5．医薬品の残留溶媒ガイドライン及び残留溶媒試験法記載例

1. 医薬品の残留溶媒ガイドライン

「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号）を参照する．

「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に，患者の安全のために勧告された残留溶媒の許容量が示されている．医薬品中の残留溶媒は，特別な場合を除き，この値を超えてはならない．

医薬品の製造業者は,「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定されている許容量と自社製品中の残留量の実測値に基づいて対象となる残留溶媒に適切な規格限度値あるいは管理基準値を設定して，残留溶媒試験法に準じて自社製品の試験を行い，製造する医薬品の品質を確保することが肝要である．

2. 残留溶媒試験

通例，残留溶媒試験法〈*2.46*〉により試験を行う．ヒトに対して低毒性と考えられるクラス 3 の溶媒のみが存在する場合には，乾燥減量試験法〈*2.41*〉により得られる乾燥減量値が 0.5%以下であることを示すことで許容される．

ガスクロマトグラフィー〈*2.02*〉では，欧州薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）に収載されている残留溶媒試験法（EP：2.4.24.Identification and control of residual solvents, USP：<467> Residual Solvents）を用いて試験を行うことができる．ただし，記載方法，システム適合性試験等は日本薬局方の定めにより行う．

3. 残留溶媒試験のためのガスクロマトグラフィーの試験条件及びシステム適合性の例

残留溶媒試験のためのガスクロマトグラフィー試験条件として，EP 及び USP に収載されている代表的な例を示す．ただし，これらはあくまで例示であり，その他の適切な条件を用いることを妨げるものではない．

試験条件には，通例，検出器，カラム，カラム温度，注入口温度，検出器温度，キャリヤーガス，流量及び面積測定範囲等を，システム適合性には，通例，検出の確認，システムの性能及びシステムの再現性など試験に必要な事項を規定する．試験条件及びシステム適合性は，必要に応じて次のように記載する．

3-1）ヘッドスペース試料導入装置の操作条件の記載（EP，USP 収載の試験法に準じた例）

ヘッドスペース装置の操作条件（1）

バイアル内平衡温度	80℃付近の一定温度
バイアル内平衡時間	60 分間
注入ライン温度	85℃付近の一定温度
キャリヤーガス	窒素
加圧時間	30 秒間
試料注入量	1.0 mL

ヘッドスペース装置の操作条件（2）

バイアル内平衡温度	105℃付近の一定温度
バイアル内平衡時間	45 分間
注入ライン温度	110℃付近の一定温度
キャリヤーガス	窒素
加圧時間	30 秒間
試料注入量	1.0 mL

ヘッドスペース装置の操作条件（3）

バイアル内平衡温度	80℃付近の一定温度
バイアル内平衡時間	45 分間
注入ライン温度	105℃付近の一定温度
キャリヤーガス	窒素

加圧時間　　30 秒間
試料注入量　　1.0 mL

3-2）ガスクロマトグラフィーの試験条件及びシステム適合性の記載

操作条件（1）（EP，USP に収載されている試験法の操作 A に準じた例）

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32 mm（又は 0.53 mm），長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 6%シアノプロピルフェニルメチルシリコーンポリマーを厚さ 1.8 μm（又は 3 μm）に被覆する．なお，必要ならば，ガードカラムを使用する．

カラム温度：40℃を 20 分間, その後, 必要ならば毎分 10℃で 240℃まで昇温し, 240℃を 20 分間保持する．

注入口温度：140℃付近の一定温度

検出器温度：250℃付近の一定温度

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比： 1：5

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき，上記の条件で試験するとき，それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である．（注：被検物質が複数の場合）

システムの再現性：標準溶液につき，上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき，被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15%以下である．

操作条件（2）（EP，USP に収載されている試験法の操作 B に準じた例）

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32 mm（又は 0.53 mm），長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 20M を厚さ 0.25 μm で被覆する．なお，必要ならば，ガードカラムを使用する．

カラム温度：50℃を 20 分間，必要ならば，その後，毎分 6℃で 165℃まで昇温し，165℃を 20 分間保持する．

注入口温度：140℃付近の一定温度

検出器温度：250℃付近の一定温度

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比： 1：5

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき，上記の条件で試験するとき，それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である．（注：被検物質が複数の場合）

システムの再現性：標準溶液につき，上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき，被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15%以下である．

操作条件（3）（USP Other Analytical Procedures　Method I に順じた例）

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.53 mm，長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 5%フェニルメチルシリコーンポリマーを厚さ約 5 μm に被覆する．なお，必要ならば，内径 0.53 mm，長さ 5 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 5%フェニルメチルシリコーンポリマーを被覆したガードカラムを使用する．

カラム温度：35℃を 5 分間，その後，毎分 8℃で 175℃まで昇温し，必要ならば，次に毎分 35℃で 260℃まで昇温する．その後，260℃を 16 分間保持する．

注入口温度：70℃付近の一定温度

検出器温度：260℃付近の一定温度

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：スプリットレス

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき，上記の条件で試験するとき，それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である．（注：被検物質が複数の場合）

システムの再現性：標準溶液につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15%以下である．