次のように改める.

2.46　残留溶媒

　残留溶媒試験法は，原薬，医薬品添加物及び製剤中に残留する有機溶媒を同定し，その量を測定する方法である．ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒のみが残留する場合，乾燥減量試験法〈*2.41*〉でこれに代えることができる．低毒性の溶媒のみが残留するが、その乾燥減量値が0.5 %を超える場合や，その他の溶媒が残留する場合には，本試験法のⅡ.残留溶媒の確認，定量法又は他の適切な方法に従って同定し，必要に応じて定量する．試験法はいずれの場合も適切にバリデートされている必要がある．

I. 残留溶媒の管理

1.　はじめに

　医薬品(生薬及び生薬製剤を除く．以下同様．)中の残留溶媒は，原薬又は医薬品添加物の製造工程若しくは製剤の製造工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義される．実生産工程で用いられている技術では，それらの溶媒を完全には除去できない．原薬の合成工程では，溶媒を適切に選ぶことにより，収率を向上させたり，結晶形，純度，溶解性といった原薬の物性を決めたりすることができる場合がある．このように，溶媒は時として製造工程における重要なパラメータとなり得るものである．本試験法は，医薬品添加物として意図的に用いられる溶媒及び溶媒付加物は対象としない．しかしながら，そのような場合においても，製剤中の溶媒の含量を評価し，その妥当性を示す必要がある．

　残留溶媒が治療に役立つことはないので，全ての残留溶媒は，製品規格，GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレベル以下に減らすべきである．製剤中には安全性データによって保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない．許容できないような毒性を引き起こすことが知られているいくつかのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は，リスクーベネフィットの観点からの評価によって，妥当であることが明確に示されない限り，原薬，医薬品添加物又は製剤の製造においては使用を避けるべきである．クラス1ほどではないが，一定のレベル以上の毒性を示すクラス2の溶媒(表2.46-2参照)については，起こり得る有害な作用から患者を守るために，その残留量を規制すべきである．理想的には，できるだけ低毒性のクラス3の溶媒(表2.46-3参照)を用いるべきである．

　原薬，医薬品添加物及び製剤は，その製造又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には，その溶媒の試験を行う必要がある．原薬，医薬品添加物若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒についてのみ試験を行えばよい．製剤に残留する溶媒については，製剤の試験を行ってもよいし，製剤の製造に用いた各成分中の残留溶媒の含量から製剤中の含量を計算する積算的な方法を用いてもよい．計算値が限度値以下の場合には，製剤について残留溶媒の試験を行う必要はない．しかしながら，計算値が限度値を超える場合には，その溶媒の含量が，製剤化の過程で許容し得る量以下にまで減少したかどうかを確かめるために，製剤の試験を行う必要がある．また，製剤の製造工程で何らかの溶媒が用いられている場合にも，製剤の試験を行う必要がある．

　限度値は，全ての剤形及び投与経路の医薬品に適用されるが，短期間の投与(30日以下)又は局所投与のような場合には，より高い残留量も許容され得る．そうした残留量が妥当かどうかはケースバイケースで判断されるべきである．

2.　適用

　本試験法のうち，クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒の管理に係る規定について，その適用は別に定めるものとする．

3.　一般原則

3.1.　リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

　残留溶媒の規制値の用語として，PDE (Permitted Daily Exposure)を，医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が許容される最大量と定義して用いる．本試験法で規制する残留溶媒は，ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じて，下記の三つのクラスに分類される．

(ⅰ)　クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)

　ヒトにおける発がん性が知られている溶媒や，ヒトにおける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及ぼす溶媒である．クラス1の溶媒を表2.46-1に示す．

(ⅱ)　クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)

　遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒や，神経毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒である．クラス2の溶媒を表2.46-2に示す．

(ⅲ)　クラス3の溶媒(低毒性の溶媒)

　ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒で，健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない．クラス3の溶媒は，表2.46-3に示すもので，50 mg/day以上のPDE値を持つ．

3.2.　クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

　クラス2の溶媒について限度値を設定する場合には，次の二つのオプションのいずれかを利用する．

3.2.1.　オプション1

　1日に服用される製剤の量を10 gと仮定した場合，式(1)を用いて濃度限度値(ppm)が計算される．

$$\text{濃度限度値(ppm)}=\frac{1000\times PDE}{\text{服用量}} \quad (1)$$

　式中，PDEはmg/dayで，また，服用量はg/dayで表される．

　これらの濃度限度値は，全ての原薬，医薬品添加物又は製剤において許容されるものとする．したがって，1日服用量が不明であるか一定しないような場合には，このオプションが適用し得る．処方中の全ての原薬及び医薬品添加物がオプション1に示された限度値に適合する場合には，これらの成分はどのような比率ででも使用できる．この場合，1日服用量が10 gを超えなければ，計算を行う必要はない．1日服用量が10 gを超える製剤には，オプション2を適用すべきである．

3.2.2.　オプション2

　製剤中の各成分が全てオプション1に示された限度値に適合する必要はないと考えられる．表2.46-2のPDE値と実際の1日最大服用量から，式(1)を用いて，製剤中に残留が許容される溶媒の濃度を算出してもよい．残留量を実際に可能な最小限まで減らしたことが示された場合には，そうした限度値が許容される．その限度値は，分析の精度，製造上の能力，製造工程において起こり得るばらつきの大きさからみて現実的なものでなければならず，かつ現在の医薬品の製造の標準的なレベルを反

映したものでなければならない．

オプション2を適用するには，製剤の各成分中に存在する残留溶媒の量を加算すればよい．1日当たり摂取する溶媒の量の合計は，PDE値以下でなければならない．

4. 分析方法

残留溶媒の測定法としては，ガスクロマトグラフィーのようなクロマトグラフィーの手法が一般に用いられる．本試験法又は他の適切な方法に従って測定する．クラス3の溶媒しか存在しない場合には，乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい．残留溶媒の分析法は，適切にバリデートされていなければならない．

5. 情報として必要な残留溶媒のレベル

医薬品の製造に当たっては，原薬又は医薬品添加物の溶媒の含量に関する情報が必要となる．下記の項目は，原薬又は医薬品添加物の溶媒の含量に関して必要となる情報の例として記載したものである．

(ⅰ) クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合

乾燥減量が0.5 %未満であること．

(ⅱ) クラス2の溶媒のみが存在すると考えられる場合

存在する溶媒の名称と，それらの全てがオプション1の限度値未満であること．

(ⅲ) クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒が存在すると考えられる場合

クラス2の溶媒がオプション1の限度値未満であり，かつクラス3の溶媒が0.5 %未満であること．

クラス1の溶媒が存在すると考えられる場合には，それらの溶媒を同定し，定量する必要がある．「存在すると考えられる」という表現の対象は，製造の最終工程で使用された溶媒及び最終工程よりも前の工程で使用されたが，バリデートされた工程によっても常に除くことができるとは限らない溶媒である．

クラス2又はクラス3の溶媒の残留量が，それぞれオプション1の限度値又は0.5 %を超えている場合には，それらの溶媒を同定し，定量する必要がある．

6. 残留溶媒の限度値

6.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

クラス1の溶媒は，許容できない毒性を持つ，又は環境に対して有害な影響を及ぼすなどの理由から，原薬，医薬品添加物及び製剤の製造には用いるべきではない．治療上著しい利点を持つ製剤を製造するために，その使用が避けられない場合でも，特に正当化できる理由がない限り，表2.46-1に示した濃度限度値以下とすべきである．1,1,1－トリクロロエタンについては，環境に有害な影響を及ぼす物質であるため，表2.46-1に含めた．表2.46-1に示された限度値1500 ppmは，安全性データの評価に基づくものである．

表2.46-1 クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)

溶媒	濃度限度値(ppm)	使用を避ける理由
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1,2－ジクロロエタン	5	毒性
1,1－ジクロロエテン	8	毒性
1,1,1－トリクロロエタン	1500	環境への有害性

6.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

表2.46-2に示した溶媒は，それらが有する毒性のために，医薬品中の残留を規制すべき溶媒である．

PDE値は0.1 mg/dayの単位まで，濃度限度値は10 ppmの単位まで示した．表に示された値は，測定するときに必要な分析の精度を反映するものではない．精度は，分析法のバリデーションの際に決定されるべきである．

表2.46-2 クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)

溶媒	PDE(mg/day)	濃度限度値(ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
クメン	0.7	70
シクロヘキサン	38.8	3880
1,2－ジクロロエテン	18.7	1870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2－ジメトキシエタン	1.0	100
N,*N*－ジメチルアセトアミド	10.9	1090
N,*N*－ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4－ジオキサン	3.8	380
2－エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3000
2－メトキシエタノール	0.5	50
メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1180
N－メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2－トリクロロエテン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

* 通常，60 %の*m*－キシレン，14 %の*p*－キシレン，9 %の*o*－キシレン及び17 %のエチルベンゼンの混合物

6.3. 低毒性の溶媒

表2.46-3に示したクラス3の溶媒は，毒性が低く，ヒトの健康に及ぼすリスクも低いと考えられる．クラス3には，通常医薬品中に含まれるレベルでヒトの健康に対して有害な影響を及ぼすことが知られている溶媒は含まれていない．これらの溶媒の残留量が，50 mg/day (オプション1では5000 ppm，すなわち0.5 %に相当する)以下であれば，その妥当性についての理由を示さなくても許容される．これより高い残留値についても，製造業者の製造能力やGMP遂行上の必要性から見て適当と考えられる場合には，許容されるであろう．

表2.46-3　クラス3の溶媒(GMP又はその他の品質基準により規制されるべき溶媒)

酢酸	ヘプタン
アセトン	酢酸イソブチル
アニソール	酢酸イソプロピル
1−ブタノール	酢酸メチル
2−ブタノール	3−メチル−1−ブタノール
酢酸 *n* - ブチル	メチルエチルケトン
t−ブチルメチルエーテル	メチルイソブチルケトン
ジメチルスルホキシド	2−メチル−1−プロパノール
エタノール	ペンタン
酢酸エチル	1−ペンタノール
ジエチルエーテル	1−プロパノール
ギ酸エチル	2−プロパノール
ギ酸	酢酸プロピル

6.4.　適当な毒性データが見当たらない溶媒

下記の溶媒(表2.46-4)も原薬，医薬品添加物又は製剤の製造と関連のある溶媒であるが，PDE値算出の基礎とすることのできる適当な毒性データが見当たらないものである．医薬品中にこれらの溶媒が残留する場合には，その残留の妥当性についての理由を提示する必要がある．

表2.46-4　適当な毒性データが見当たらない溶媒

1,1 - ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1 - ジメトキシメタン	メチルテトラヒドロフラン
2,2 - ジメトキシプロパン	石油エーテル
イソオクタン	トリクロロ酢酸
イソプロピルエーテル	トリフルオロ酢酸

Ⅱ．残留溶媒の確認，定量法

残留溶媒を溶出するために，試料はできるだけ溶解させる．

製剤は，有効成分と添加剤と同様に取り扱うため，場合によっては処方の組成のいくつかは完全には溶解しない．このような場合には，存在する残留溶媒が放出されるように，初めに製剤を粉末状に粉砕する等の前処理が必要がある．操作は，揮発性残留溶媒のロスを防ぐために，できるだけ速やかに行う．

1.　クラス1とクラス2の残留溶媒

以下の操作は，どのような残留溶媒が試料中に存在しうるかという情報が得られない場合に，残留溶媒を同定し，定量するのに用いられる．特定の溶媒が存在するという情報がある場合には，操作法A及び操作法Bは実施する必要はなく，操作法Cにより，あるいは他の適切な方法に従って残留溶媒の定量を実施する．

残留溶媒の同定と定量試験の適用のためのフローチャートを図2.46-1に示す．

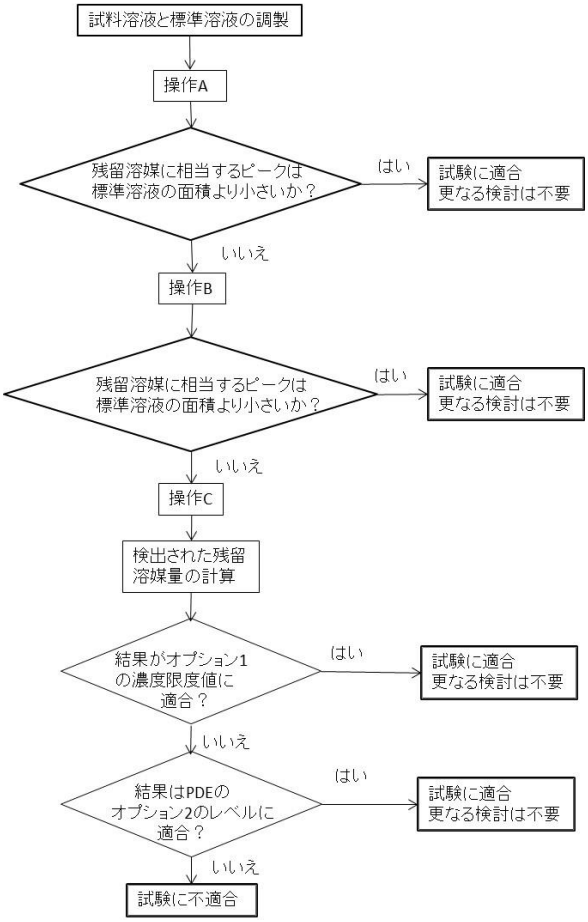

図2.46-1　残留溶媒の同定と定量試験の適用のためのフローチャート

1.1.　水溶性試料

1.1.1.　操作法A

次の条件でガスクロマトグラフィー〈*2.02*〉により試験を行う．

クラス1用標準原液：ジメチルスルホキシド約9 mLに残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え，水を加えて正確に100 mLとする．この液1 mLを正確に量り，あらかじめ水約50 mLを入れたメスフラスコに入れ，水を加えて正確に100 mLとする．この液10 mLを正確に量り，あらかじめ水約50 mLを入れたメスフラスコに入れ，水を加えて正確に100 mLとする．

クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

クラス2用標準原液A：残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に量り，水を加えて正確に100 mLとする．

クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品1 mLを正確に量り，水を加えて正確に100 mLとする．

クラス2用標準液A：クラス2用標準原液A 1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，水5 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

クラス2用標準液B：クラス2用標準原液B 5 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，水1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

試料原液：試料約0.25 gを精密に量り，水に溶かし，正確に25 mLとする．
検液：試料原液5 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，水1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．
クラス1用システム適合性試験用溶液：クラス1用標準原液1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，試料原液5 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．
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(又はワイドボア管)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ンポリマーを厚さ1.8 μm (又は3.0 μm)に被覆する．
カラム温度：40 ℃を20分間，その後，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 ℃
検出器温度：250 ℃
キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
流量：約35 cm/秒
スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する)
システム適合性
検出の確認：クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液につき，上記の条件で試験するとき，クラス1用標準液から得られる1,1,1－トリクロロエタンのピークのSN比は5以上，クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である．
システムの性能：クラス2用標準液Aにつき，上記の条件で操作するとき，アセトニトリルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である．
システムの再現性：クラス1用標準液につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，個々のピーク面積の相対標準偏差は15 %以下である．
ヘッドスペースは，表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い，クラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1 mL)注入し，クロマトグラムを求め，ピークのピークレスポンスを求める．検液の1,1,1－トリクロロエタン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液，クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき，若しくは1,1,1－トリクロロエタンのピークのピークレスポンスがクラス1用標準液の1,1,1－トリクロロエタンのピークのピークレスポンスの150倍以上であるとき，ピークの同定のために操作法Bを行う．それ以外の場合は適合とする．

1.1.2. 操作法B

次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う．

クラス1用標準原液，クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液，クラス2用標準原液A，クラス2用標準原液B，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B，試料原液及び検液は操作法Aを準用する．
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(又はワイドボア管)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を厚さ0.25 μmに被覆する．
カラム温度：50 ℃を20分間，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 ℃
検出器温度：250 ℃
キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
流量：約35 cm/秒
スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する．)
システム適合性
検出の確認：クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液につき，上記の条件で試験するとき，クラス1用標準液から得られるベンゼンのピークのSN比は5以上，クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である．
システムの性能：クラス2用標準混合溶液Aにつき，上記の条件で操作するとき，アセトニトリルと1,2－ジクロロエテンのピークの分離度は1.0以上である．
システムの再現性：クラス1用標準液につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，個々のピーク面積の相対標準偏差は15 %以下である．
ヘッドスペースは，表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い，クラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1 mL)注入し，クロマトグラムを求め，主要なピークのピークレスポンスを求める．操作法Aで見られた検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液，クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき，それらのピークの定量のために操作法Cを行う．それ以外の場合は適合とする．

1.1.3. 操作法C

次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う．

クラス1用標準原液，クラス1用標準液，クラス2用標準原液A，クラス2用標準液A，試料原液，検液，クラス1用システム適合性試験用溶液は操作法Aを準用する．
標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認されたそれぞれのピークに対し，それぞれの標準原液を調製する．1,1,1－トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合，操作法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い，最初の希釈を行う．)：操作法A及び操作法Bにより同定，確認されたそれぞれの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量り，適切な容器に入れる．これに水を加えて定量的に希釈し，表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の濃度とする．必要であれば，段階的に希釈する．
標準液：標準原液1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れる．これに水5 mLを正確に加え，栓をして振り混ぜる．
添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認されたそれぞれのピークに対し，それぞれの添加試験用溶液を調製する．)：試料原液5 mLを正確に量り，ヘッドスペー

ス用バイアルに入れ，標準原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる．

試験条件は基本的に操作法Aに準じるが，操作法Aから得られたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフィーの結果に劣る場合は，試験条件は操作法Bに準じる．

標準液，検液，添加試験用溶液それぞれ約1 mLの同量につき，表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い，主な残留溶媒のピーク面積を測定し，以下の式により残留溶媒量を計算する．

残留溶媒量(ppm)＝5 (C／M) {A_T／(A_S－A_T)}

C：標準原液中の標準品の濃度(μg/mL)
M：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)
A_T：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積
A_S：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

1.2. 非水溶性試料

1.2.1. 操作法A

次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う．なお，ジメチルスルホキシドは*N,N*－ジメチルホルムアミドの代替溶媒として置き換え可能である．

クラス1用標準原液：*N,N*－ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え，*N,N*－ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする．この液1 mLを正確に量り，あらかじめ*N,N*－ジメチルホルムアミド約80 mLを入れたメスフラスコに入れ，*N,N*－ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする(この液をクラス1用標準原液から調製した中間希釈液とし，クラス1用システム適合性試験用溶液の調製に用いる)．この液1 mL正確に量り，*N,N*－ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする．

クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

クラス2用標準原液A：*N,N*－ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に加え，*N,N*－ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする．

クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品0.5 mLを正確に量り，*N,N*－ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする．

クラス2用標準液A：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス2用標準原液A 1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

クラス2用標準液B：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス2用標準原液B 1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

試料原液：試料約0.5 gを精密に量り，*N,N*－ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする．

検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試料原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

クラス1用システム適合性試験用溶液：試料原液5 mL及びクラス1用標準原液から調製した中間希釈液0.5 mLを正確に量り，混合する．この液1 mLを正確に，水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに加え，栓及びキャップをして混ぜる．

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のワイドボア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ンポリマーを厚さ3.0 μmに被覆する．

カラム温度：40 ℃を20分間，その後，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 ℃

検出器温度：250 ℃

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：約35 cm/秒

スプリット比：1：3 (注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する)

システム適合性

検出の確認：クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液につき，上記の条件で試験するとき，クラス1用標準液から得られる1,1,1－トリクロロエタンのピークのSN比は5以上，クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である．

システムの性能：クラス2用標準液Aにつき，上記の条件で操作するとき，アセトニトリルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である．

システムの再現性：クラス1用標準液につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，個々のピーク面積の相対標準偏差は15 %以下である．

ヘッドスペースは表2.46-5に記載したカラム3の操作条件に従い，クラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し，クロマトグラムを求め，主要なピークのピークレスポンスを求める．検液の1,1,1－トリクロロエタン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液，クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークピークレスポンス以上であるとき，若しくは1,1,1－トリクロロエタンのピークのピークレスポンスがクラス1用標準液の1,1,1－トリクロロエタンのピークのピークレスポンスの150倍以上であるとき，ピークの同定のために操作法Bを行う．それ以外の場合は適合とする．

1.2.2. 操作法B

次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う．

クラス1用標準原液，クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液，クラス2用標準原液A，クラス2用標準原液B，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B，試料原液及び検液は操作法Aを準用する．

ガスクロマトグラフィーは，水溶性試料の操作法Bの操作法に従う．ただし，スプリット比は1：3とする(感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する)．

ヘッドスペースは，表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い，クラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B及び検液を同量(約1.0 mL)注入し，クロマトグラムを求め，主要なピークのピークレスポンスを求める．操作法Aで見られた検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液，クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークピー

クレスポンス以上の場合，それらのピークの定量のために操作法Cを行う．それ以外の場合は適合とする．

1.2.3.　操作法C

次の条件でガスクロマトグラフィー〈*2.02*〉により試験を行う．

クラス1用標準原液，クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液，クラス2用標準原液A，クラス2用標準液Aは操作法Aを準用する．

標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認されたそれぞれのピークに対し，それぞれの標準原液を調製する．1,1,1－トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合，操作法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い，最初の希釈を行う．)：操作法A及び操作法Bにより同定，確認されたそれぞれの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量り，適切な容器に入れる．これに水を加えて定量的に希釈し，表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の濃度とする．必要であれば，段階的に希釈する．

標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに標準原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜる．

試料原液：操作法Aを準用する．

検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試料原液1 mLを正確に加え，栓をして振り混ぜる．

添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認されたそれぞれのピークに対し，それぞれの添加試験用溶液を調製する．)：試料原液1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，標準原液1 mLを正確に加え，さらに水4 mLを正確に加え，栓をして振り混ぜる．

試験条件は，基本的に操作法Aに準じるが，操作法Aから得られたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフィーの結果に劣る場合は，操作法Bに準じる．

標準液，検液及び添加試験用溶液それぞれ約1 mLにつき，表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い，主な残留溶媒のピーク面積を測定し，以下の式により残留溶媒量を計算する．

$$残留溶媒量(ppm)=5\,(C/M)\,\{A_T/(A_S-A_T)\}$$

C：標準原液中の標準品の濃度(μg/mL)

M：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

A_T：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

A_S：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

表2.46-5　ヘッドスペース装置の操作条件

	ヘッドスペース装置の操作条件		
	1	2	3
バイアル内平衡温度(℃)	80	105	80
バイアル内平衡時間(分)	60	45	45
注入ライン温度(℃) (適切な場合)	85	110	105
シリンジ温度(℃) (適切な場合)	80～90	105～115	80～90
キャリヤーガス：適切な圧力下で窒素又はヘリウム			
加圧時間(秒間)(適切な場合)	60 以上	60 以上	60 以上
試料注入量(mL)*	1	1	1

*又は，試験方法の基準を満たす場合，機器メーカーの推奨値に従う．適切な感度が得られる場合，1 mL未満の注入量は許容される．

本試験法では，ヘッドスペース法のガスクロマトグラフィーの方法を示すが，クラス2の溶媒のうち，2－エトキシエタノール，エチレングリコール，ホルムアミド，2－メトキシエタノール，*N*－メチルピロリドン及びスルホランはヘッドスペース法では感度が低く分析が困難であるため，その他のバリデートされた方法で測定する必要がある．また，以下の分析法で溶媒として使用する*N,N*－ジメチルアセトアミド，*N,N*－ジメチルホルムアミドは上記の6種の溶媒と共に，残留溶媒クラス2A標準品，残留溶媒クラス2B標準品のいずれにも含まれていないため，必要に応じて適切なバリデートされた方法で分析する必要がある．

2.　クラス3の溶媒

1.に従って試験を行う．又は，適切にバリデートされた別の方法で試験を行う．標準液等は対象となる溶媒に合わせて適切に調製する．

クラス3の溶媒のみが残留している場合は，乾燥減量試験法〈*2.41*〉を用いることができる．ただし，乾燥減量値が0.5%を超える場合や，その他の溶媒が共存する場合には，本試験法又は他の適切な方法に従って同定し，必要な場合には定量する．

---

9. 01 標準品の(1)の項に次を追加する.

残留溶媒クラス1標準品
残留溶媒クラス2A標準品
残留溶媒クラス2B標準品