

2.46 残留溶媒

令和3年8月13日付薬生薬審発0813第1号「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」の発出を踏まえた修正を行うとともに、II.残留溶媒の確認、定量法の1.1.3.及び1.2.3操作法C、並びに1.3.ヘッドスペース装置の試験条件及びその他の留意事項の記載を修正しました。

2 次のように改める。

3 残留溶媒では、原薬、添加剤及び製剤中に残留する有機溶媒
4 の管理及び確認、定量法を規定する。

5 I. 残留溶媒の管理

6 1. はじめに

7 医薬品(生薬及び生薬を配合した製剤を除く。以下同様。)中
8 の残留溶媒は、原薬若しくは添加剤の製造工程又は製剤の製造
9 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。
10 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
11 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
12 により、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった
13 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
14 に、溶媒は時として製造工程における重要なパラメーターとな
15 り得るものである。本試験法は、添加剤として意図的に用いら
16 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
17 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
18 当性を示す必要がある。

19 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、
20 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
21 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
22 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。
23 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幾つ
24 かのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は、リスクベネフィット
25 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
26 い限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避ける
27 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
28 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
29 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
30 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
31 2.46-3参照)を用いるべきである。

32 原薬、添加剤及び製剤は、その製造又は精製の工程の後にも
33 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
34 ある。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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
41 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
42 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
43 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
44 の試験を行う必要がある。

45 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、

46 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
47 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
48 ケースバイケースで判断されるべきである。

49 2. 一般原則

50 2.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

51 残留溶媒の規制値の用語として、PDE (Permitted Daily
52 Exposure)を、医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が
53 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
54 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
55 のクラスに分類される。

56 (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
57 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
58 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
59 ぼす溶媒である。クラス1の溶媒を表2.46-1に示す。

60 (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
61 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
62 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
63 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
64 る。クラス2の溶媒を表2.46-2に示す。

65 (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
66 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
67 ない。クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day
68 以上のPDE値を持つ。

69 2.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

70 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
71 つのオプションのいずれかを利用する。

72 2.2.1. オプション1

73 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
74 いて濃度限度値(ppm)が計算される。

$$75 \text{ 濃度限度値(ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{服用量}} \quad (1)$$

76 式中、PDEはmg/dayで、また、服用量はg/dayで表される。

77 これらの濃度限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤におい
78 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
79 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。
80 処方中の全ての原薬及び添加剤がオプション1に示された限度
81 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も
82 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
83 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
84 プション2を適用すべきである。

85 2.2.2. オプション2

86 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
87 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
88 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
89 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
90 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
91 される。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程
92 において起こり得るばらつきのみならず、現実的なもので
93 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
94 反映したものでなければならない。

95 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
96 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
97 合計は、PDE値以下でなければならない。

98 3. 分析方法

99 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
100 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
101 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
102 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。
103 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
104 ない。

105 4. 情報として必要な残留溶媒のレベル

106 医薬品の製造に当たっては、原薬又は添加剤の溶媒の含量に
107 関する情報が必要となる。下記の項目は、原薬又は添加剤の溶
108 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
109 る。

110 (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
111 減量が0.5%以下であること。

112 (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
113 する溶媒の名称と、それらの全てがオプション1の限度値以下
114 であること。

115 (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
116 る場合：クラス2の溶媒がオプション1の限度値以下であり、
117 かつクラス3の溶媒が0.5%以下であること。

118 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
119 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」
120 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
121 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
122 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。

123 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
124 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
125 同定し、定量する必要がある。

126 5. 残留溶媒の限度値

127 5.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

128 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
129 して有害な影響を及ぼすなどの理由から、原薬、添加剤及び製
130 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
131 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
132 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
133 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、
134 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
135 た。表2.46-1に示された限度値1500 ppmは、安全性データの
136 評価に基づくものである。

137 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
138 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-ジクロロエタン	8	毒性
1,1,1-トリクロロエタン	1500	毒性 環境への有害性

139 5.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

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

142 PDE値は0.1 mg/dayの単位まで、濃度限度値は10 ppmの単
143 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
144 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

145 ョンの際に決定されるべきである。

146 5.3. 低毒性の溶媒

147 表2.46-3に示したクラス3の溶媒は、毒性が低く、ヒトの
148 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
149 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
150 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
151 媒の残留量が、50 mg/day (オプション1では5000 ppm, すな
152 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
153 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、
154 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
155 えられる場合には、許容されるであろう。

156 5.4. 適当な毒性データが見当たらない溶媒

157 下記の溶媒(表2.46-4)も原薬、添加剤又は製剤の製造と関

158 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
159 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
シクロペンチルメチルエーテル	15.0	1500
1,2-ジクロロエタン	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
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	10.9	1090
<i>N,N</i> -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
メチルイソブチルケトン	45	4500
<i>N</i> -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
<i>t</i> -ブチルアルコール	35	3500
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-トリクロロエタン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

160 * 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%
161 のエチルベンゼンの混合物

162 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
163 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 <i>n</i> -ブチル	メチルエチルケトン
<i>t</i> -ブチルメチルエーテル	2-メチル-1-プロパノール
ジメチルスルホキシド	2-メチルテトラヒドロフラン
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
	トリエチルアミン

164 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

165 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
166 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
167 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
168 理由を提示する必要がある。

169 II. 残留溶媒の確認、定量法

170 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。
171 有効成分と添加剤のみではなく、製剤も取り扱うため、場合によ
172 っては製剤の構成成分の幾つかは完全には溶解しないことも
173 許容される。このような場合には、存在する残留溶媒が溶出さ
174 れるように、初めに製剤などを粉末状に粉碎する前処理が必要
175 である。操作は、揮発性残留溶媒の損失を防ぐために、できる
176 だけ速やかに行う。

177 以下に記載するガスクロマトグラフィーの試験条件やヘッド
178 スペースの操作条件は、設定するパラメーターやその記載方法
179 が装置により異なっている場合がある。これらを設定する場合
180 には、システム適合性に適合することが確認できれば、使用す
181 る装置に応じて変更することが必要である。

182 なお、試験に用いる試薬は、規定するもののほか、当該試験
183 の目的にかなうものを用いることができる。

184 1. クラス1とクラス2の残留溶媒

185 以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在し得るか
186 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
187 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
188 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
189 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
190 施する。

191 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフロ
192 ーチャートを図2.46-1に示す。

193 1.1. 水溶性試料

194 1.1.1. 操作法A

195 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
196 う。

197 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

198 クラス1標準品1 mLを正確に加え、水を加えて正確に100
199 mLとする。この液1 mLを正確に量り、あらかじめ水約50
200 mLを入れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする。
201 この液10 mLを正確に量り、あらかじめ水約50 mLを入れた
202 メスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする。

203 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
204 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
205 ップをして振り混ぜる。

206 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
207 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

208 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
209 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

210 クラス2用標準原液C：残留溶媒クラス2C標準品1 mLを正確に
211 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

212 クラス2用標準原液D：残留溶媒クラス2D標準品1 mLを正確に
213 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

214 クラス2用標準原液E：残留溶媒クラス2E標準品1 mLを正確に
215 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

216 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、
217 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
218 栓及びキャップをして振り混ぜる。

219 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、
220 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、
221 栓及びキャップをして振り混ぜる。

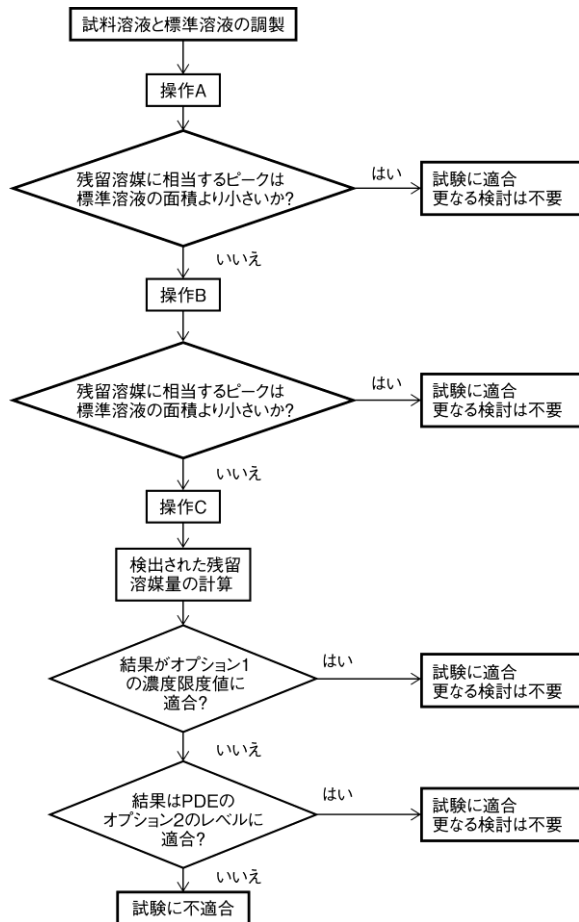
222 クラス2用標準液C：クラス2用標準原液C 1 mLを正確に量り、
223 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
224 栓及びキャップをして振り混ぜる。

225 クラス2用標準液D：クラス2用標準原液D 1 mLを正確に量り、
226 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
227 栓及びキャップをして振り混ぜる。

228 クラス2用標準液E：クラス2用標準原液E 1 mLを正確に量り、
229 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
230 栓及びキャップをして振り混ぜる。

231 試料原液：試料0.25 gをとり、水に溶かし、正確に25 mLとす
232 る。

233 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
234 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振



235

236 図2.46-1 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用
237 のためのフローチャート

238 り混ぜる。

239 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
240 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、試料
241 原液5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。
242 試験条件

243 検出器：水素炎イオン化検出器
244 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフューズ
245 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
246 フィー用6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチルシリ
247 コーンポリマーを厚さ1.8 μm (又は3.0 μm)に被覆する。
248 カラム温度：40℃を20分間保持した後、毎分10℃で240℃
249 まで昇温し、240℃を20分間保持する。

250 注入口温度：140℃

251 検出器温度：250℃

252 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム

253 流量：約35 cm/秒

254 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
255 ト比は適宜変更する。)

256 システム適合性

257 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
258 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
259 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
260 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
261 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

262 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
263 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
264 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。
265 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1
266 →100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに
267 入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、
268 システム適合性試験用溶液とする。

269 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
270 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
271 差は15%以下である。

272 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
273 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
274 液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準
275 液E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、
276 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
277 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
278 レスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2
279 用標準液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D又はクラ
280 ス2用標準液Eのそれぞれのピークのピークレスポンス以上で
281 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
282 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
283 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
284 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。

285 1.1.2. 操作法B

286 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
287 う。

288 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
289 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
290 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準原液D、クラス2用標
291 準原液E、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用
292 標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準液E、試料原液
293 及び検液は操作法Aを準用する。

294 試験条件

295 検出器：水素炎イオン化検出器

296 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフューズ
297 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
298 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
299 る。

300 カラム温度：50℃を20分間保持した後、毎分6℃で165℃ま
301 で昇温し、165℃を20分間保持する。

302 注入口温度：140℃

303 検出器温度：250℃

304 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム

305 流量：約35 cm/秒

306 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
307 ト比は適宜変更する。)

308 システム適合性

309 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
310 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
311 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、
312 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
313 のSN比はそれぞれ3以上である。

314 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
315 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト

316 リルと *cis*-1,2-ジクロロエテンのピークの分離度は1.0
317 以上である。ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準
318 品の水溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース
319 用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャッ
320 プをして混ぜ、システム適合性試験用溶液とする。
321 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
322 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
323 差は15%以下である。

324 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
325 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
326 液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準
327 液E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、
328 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
329 める。検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、
330 クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用標準液C、
331 クラス2用標準液D又はクラス2用標準液Eのそれぞれのピーク
332 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
333 ために操作法Cを行う。それ以外の場合は適合とする。

334 1.1.3. 操作法C

335 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
336 う。

337 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
338 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。
339 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
340 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
341 う。)：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞ
342 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
343 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、
344 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
345 濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。

346 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
347 アルに入れる。これに水5 mLを正確に加え、栓及びキャッ
348 プをして振り混ぜる。

349 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
350 mLとする。

351 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
352 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振
353 り混ぜる。

354 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
355 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
356 を調製する。)：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペー
357 ス用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、栓及び
358 キャップをして振り混ぜる。

359 試験条件及びシステム適合性は基本的に操作法Aに準じる。
360 ただし、検出の確認は不要であり、システム再現性にはクラス
361 1標準液に代えて標準液を用いる。操作法Aから得られたクロ
362 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
363 ィーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる。

364 標準液、検液、添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLの同量に
365 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
366 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
367 溶媒量を計算する。

$$368 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 5 (C/M) \{A_T / (A_S - A_T)\}$$

369 *C*：標準原液中の標準品の濃度(μg/mL)

370 *M*：試料原液の調製に用いた試料称取量(g)

371 *A_T*：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

372 *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
373 ク面積

374 1.2. 非水溶性試料

375 1.2.1. 操作法A

376 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
377 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
378 ドの代替溶媒として置き換え可能である。

379 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
380 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
381 ホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを
382 正確に量り、あらかじめ*N,N*-ジメチルホルムアミド約80
383 mLを入れたメスフラスコに入れ、*N,N*-ジメチルホルムア
384 ミドを加えて100 mLとする(この液を残留溶媒クラス1標準
385 品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
386 試験用溶液の調製に用いる)。この液1 mLを正確に量り、

387 *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。
388 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
389 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
390 ップをして振り混ぜる。

391 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
392 に残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に加え、*N,N*-ジメ
393 チルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

394 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
395 に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mL
396 とする。

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

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

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

406 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
407 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
408 キャップをして振り混ぜる。

409 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
410 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
411 キャップをして振り混ぜる。

412 クラス2用標準液C：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
413 バイアルにクラス2用標準原液C 1 mLを正確に加え、栓及び
414 キャップをして振り混ぜる。

415 クラス2用標準液D：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
416 バイアルにクラス2用標準原液D 1 mLを正確に加え、栓及び
417 キャップをして振り混ぜる。

418 クラス2用標準液E：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
419 バイアルにクラス2用標準原液E 1 mLを正確に加え、栓及び
420 キャップをして振り混ぜる。

421 試料原液：試料0.5 gをとり、*N,N*-ジメチルホルムアミドを

422 加えて正確に10 mLとする。

423 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
424 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜ
425 る。

426 クラス1用システム適合性試験用溶液：試料原液5 mL及び残留
427 溶媒クラス1標準品から調製した中間希釈液0.5 mLを正確に
428 量り、混合する。この液1 mLを正確に、水5 mLを正確に入
429 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
430 て振り混ぜる。

431 試験条件

432 検出器：水素炎イオン化検出器

433 カラム：内径0.53 mm、長さ30 mのワイドボア管の内面に
434 ガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニルー
435 94%ジメチルシリコンポリマーを厚さ3.0 μmに被覆す
436 る。

437 カラム温度：40℃を20分間保持した後、毎分10℃で240℃
438 まで昇温し、240℃を20分間保持する。

439 注入口温度：140℃

440 検出器温度：250℃

441 キャリヤーガス：ヘリウム

442 流量：約35 cm³/秒

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

445 システム適合性

446 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
447 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
448 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
449 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
450 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

451 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
452 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
453 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。
454 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の*N,N*-ジ
455 メチルホルムアミド溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘ
456 ッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
457 栓及びキャップをして混ぜ、システム適合性試験用溶液と
458 する。

459 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
460 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
461 差は15%以下である。

462 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
463 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
464 準液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標
465 準液E及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入
466 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
467 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
468 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、クラ
469 ス2用標準液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D又はク
470 ラス2用標準液Eのそれぞれのピークのピークレスポンス以上
471 であるとき、又は1,1,1-トリクロロエタンのピークのピーク
472 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
473 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
474 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。

475 1.2.2. 操作法B

476 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
477 う。

478 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
479 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
480 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準原液D、クラス2用標
481 準原液E、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用
482 標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準液E、試料原液
483 及び検液は操作法Aを準用する。

484 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
485 に従う。ただし、スプリット比は1：3とし(感度を最適化する
486 ためにスプリット比は適宜変更する)、システム適合性試験用
487 溶液は操作法Aを準用する。

488 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
489 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
490 液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準
491 液E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、
492 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
493 める。検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、
494 クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用標準液C、
495 クラス2用標準液D又はクラス2用標準液Eのそれぞれのピーク
496 の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
497 に操作法Cを行う。それ以外の場合は適合とする。

498 1.2.3. 操作法C

499 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
500 う。

501 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
502 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。

503 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
504 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
505 う。)：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞ
506 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
507 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、
508 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
509 濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。

510 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
511 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。

512 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
513 アミドを加えて正確に10 mLとする。

514 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
515 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜ
516 る。

517 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
518 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
519 を調製する。)：試料原液1 mLを正確に量り、ヘッドスペー
520 ス用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、更に水4
521 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

522 試験条件及びシステム適合性は、基本的に操作法Aに準じる。
523 ただし、検出の確認は不要であり、システム再現性にはクラス
524 1標準液に代えて標準液を用いる。操作法Aから得られたクロ
525 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
526 ィーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる。

527 標準液、検液及び添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLにつき、
528 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

529 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
530 を計算する。

$$531 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 10 (C/M) \{A_r / (A_s - A_n)\}$$

532 C : 標準原液中の標準品の濃度($\mu\text{g/mL}$)

533 M : 試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

534 A_r : 検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

535 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

537 1.3. ヘッドスペース装置の試験条件及びその他の留意事項

538 表2.46-5にヘッドスペース条件の例を示す。

539 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
540 の方法を示すが、クラス2の溶媒のうち、 N,N -ジメチルアセ
541 トアミド、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホル
542 ルムアミド、2-メトキシエタノール、 N -メチルピロリドン
543 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
544 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
545 ある。また、本試験法で溶媒として使用する N,N -ジメチルホル
546 ルムアミドは上記の7種の溶媒と共に、残留溶媒クラス2A標準
547 品、残留溶媒クラス2B標準品、残留溶媒クラス2C標準品、残
548 留溶媒クラス2D標準品、残留溶媒クラス2E標準品のいずれに
549 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
550 方法で分析する必要がある。

551 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($^{\circ}\text{C}$)	80	105	80
バイアル内平衡時間(分)	60	45	45
注入ライン温度($^{\circ}\text{C}$)	85	110	105
シリンジ温度($^{\circ}\text{C}$)	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)	60以上	60以上	60以上
試料注入量(mL)*	1	1	1

552 * 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
553 が得られる場合、1 mL未満の注入量は許容される。

554 2. クラス3の溶媒

555 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
556 方法で試験を行う。標準液などは対象となる溶媒に合わせて適
557 切に調製する。

558 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
559 (2.41)を用いることができる。ただし、乾燥減量値が0.5%を
560 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
561 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。

562 3. 標準品

563 (i) 残留溶媒クラス1標準品(ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジ
564 クロロエタン、1,1-ジクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタ
565 ンの混合溶液)

566 (ii) 残留溶媒クラス2A標準品(アセトニトリル、クロロベン
567 ゼン、クメン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエテン(*cis*-
568 1,2-ジクロロエテン、*trans*-1,2-ジクロロエテン)、ジクロ
569 ロメタン、1,4-ジオキサン、メタノール、メチルシクロヘキ
570 サン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン(エチルベン
571 ゼン、*m*-キシレン、*o*-キシレン、*p*-キシレン)の混合溶液)

572 (iii) 残留溶媒クラス2B標準品(クロロホルム、1,2-ジメトキ

573 シエタン、ヘキサン、メチルブチルケトン、ニトロメタン、ピ
574 リジン、テトラリン、1,1,2-トリクロロエテンの混合溶液)

575 (iv) 残留溶媒クラス2C標準品(メチルイソブチルケトン)

576 (v) 残留溶媒クラス2D標準品(*t*-ブチルアルコール)

577 (vi) 残留溶媒クラス2E標準品(シクロペンチルメチルエーテ
578 ル)

579 (vii) システム適合性試験用残留溶媒標準品(アセトニトリル、
580 *cis*-1,2-ジクロロエテン、ジクロロメタンの混合溶液)

581

582