

3. 医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例

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 医薬品第307号)を参照する。

「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定されている限度値は、患者の安全のために勧告された残留溶媒の許容量である。医薬品中の残留溶媒は、特別な場合を除き、この勧告値を超えることは望ましくない。したがって、医薬品の製造業者は、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定されている限度値に留意して、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. 残留溶媒試験法

試験法

一般試験法に規定する残留溶媒試験法を用いる。

国際調和

ヨーロッパ薬局方(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:Residual solvents, USP:Organic volatile impurities)を用いて試験を行うことができる。ただし、医薬品各条の記載形式は、日本薬局方の定めにより行う。

3. 医薬品各条の記載例

残留溶媒を試験するときの医薬品各条における記載形式の代表例を示す。ただし、ここに示す例は、あくまで記載例であり、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。日本薬局方原案作成要領に従って医薬品各条(案)を作成することが肝要である。

1) 試験項目名、試料及び標準品(基準物質)採取量、試料溶液及び標準溶液の調製方法、ガスクロマトグラフへの注入量、計算式及び内標準溶液の調製方法の記載例

残留溶媒(又は残留溶媒名) 本品約0.200gを精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加えて溶かし、更に水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。必要ならば、ろ過、又は遠心分離する。別にあらかじめ水50mLを入れた容器に、○○○基準物質(残留溶媒名)0.10gを精密に量り込み、水を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、更に水を加えて20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液1μLにつき、次の条件でガスクロマトグラフ法(のヘッドスペース法)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する○○○(被検物質)のピーク面積の比Q_r及びQ_sを求める。○○○の量は○○○ppm以下である。

$$\text{被検残留溶媒の量} (\mu\text{g}) = \text{○○○基準物質の量} (\mu\text{g}) \times \frac{Q_r}{Q_s}$$

内標準溶液 △△△の▲▲▲溶液 (1→1000)

2) ヘッドスペース試料導入装置の操作条件の記載例

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°C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°C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 1.0mL

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°C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°C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 1.0mL

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°C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°C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 1.0mL

3) ガスクロマトグラフの試験条件及びシステム適合性の記載例

試験条件には、通例、検出器、カラム、カラム温度、キャリヤーガス、流量及び面積測定範囲を、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。

表記の方法 試験条件及びシステム適合性の表記方法を次に示す。

試験条件

検出器:「水素炎イオン化検出器」のように規定する。

カラム:「内径0.3mm、長さ30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール20Mを厚さ0.25μmで被覆する。」のように、カラム内径×mm及び長さ×m、カラム材質、固定相液体の名称、固定相の厚さ(×μm)などを規定する。ただし、カラムの内径及び長さ、並びに固定相の厚さ又は粒径は、試験法設定根拠となるデータを得たときの数値を記載する。

カラム温度:「×°C付近の一定温度」又は「40°Cを20分間、その後、毎分10°Cで240°Cまで昇温し、240°Cを20分間保持する。」のように規定する。

キャリヤーガス:「ヘリウム」のように規定する。

流量:「□□□の保持時間が約○分になるように調整する。」又は、「35cm/秒」のように規定する。なお、流量は、試験方法の設定根拠となるデータを得たときの設定流量を記載する。

面積測定範囲:「空気ピークの後から□□□の保持時間の約×倍の範囲」のように規定する。

システム適合性

検出の確認:「標準溶液×mLを正確に量り、□□□を加えて正確に××mLとする。この液×μLから得た□□□のピーク面積が、標準溶液の□□□のピーク面積の×～×%になることを確認する。」のように規定する。検出の確認は、純度試験において規格値を試料溶液の特定ピークのピーク面積が標準溶液の○○のピ

ーク面積の \times/\times 以下 (< 1) で判定する場合など、「システムの再現性」のみでは、試験システムの適合性の確認が不十分な場合に規定する。

システムの性能：「□□□ $\times g$ 及び△△△ $\times g$ を○○○ $\times mL$ に溶かす。この液 $\times \mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、□□□、△△△の順に流出し、その分離係数は \times 以上であり、□□□のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ \times 段以上、 \times 以下である。」のように規定する。システムの性能は、全ての試験方法に規定する。通常、溶出順及び分離度、更に必要な場合（ピークが非対称である等の場合）には、シンメトリー係数を規定する。なお、溶出順及び分離度に代えて分離係数及び理論段数を規定してもよい。また、適当な分離対象物質がない場合には、被検成分の理論段数及びシンメトリー係数等で規定しても差し支えない。

システムの再現性：「システム適合性試験用溶液 $\times \mu L$ につき、上記の条件で試験を \times 回繰り返すとき、□□□のピーク面積の相対標準偏差は $\times\%$ 以下である。」のように規定する。システムの再現性は、定性的な試験以外の全ての場合に規定する。

試験条件及びシステム適合性の記載具体例

操作条件（1）

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 のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用 6% シアノプロビルフェニル-メチルシリコーンポリマーを厚さ 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 °C を 20 分間、その後、必要ならば毎分 10 °C で 240 °C まで昇温し、240 °C を 20 分間保持する。

注入温度：140 °C 付近の一定温度

検出器温度：250 °C 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）

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 のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用 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 のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用 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 °C を 5 分間、その後、毎分 8 °C で 175 °C まで昇温し、必要ならば、次に毎分 35 °C で 260 °C まで昇温する。その後、260 °C を 16 分間保持する。

注入温度：70 °C 付近の一定温度

検出器温度：260 °C 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 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）

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, 長さ 30 m のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 20 M 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 °C を 20 分間、必要ならば、その後、毎分 6 °C で 165 °C まで昇温し、165 °C を 20 分間保持する。

注入温度：140 °C 付近の一定温度

検出器温度：250 °C 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。

4. エンドトキシン規格値の設定

注射剤のエンドトキシン規格値は、下記の方法に従って設定される。

$$\text{エンドトキシン規格値} = \frac{K}{M}$$

ただし、

K は、発熱を誘起するといわれる体重 1 kg 当たりのエンドトキシンの量 (EU/kg) であり、投与経路による区分に基づき、次の表のように設定される。