

## 第十八改正日本薬局方 一般試験法 残留溶媒 受託試験のご案内

第十八改正日本薬局方（JP18）では、医薬品の残留溶媒に関する管理方法が一般試験法「残留溶媒<2.46>」に示されています。当財団では、この規定に基づき、残留溶媒の試験を受託しております。残留溶媒は、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じてクラス1～3に分類されます。

### ■ 試験項目：残留溶媒の分類

#### 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

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す。

| 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     |

#### 2. 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す。

#### <受託可能な溶媒>

| 溶媒             | 濃度限度値(ppm) | 溶媒               | 濃度限度値(ppm) |
|----------------|------------|------------------|------------|
| アセトニトリル        | 410        | メチルブチルケトン        | 50         |
| クロロベンゼン        | 360        | メチルシクロヘキサン       | 1180       |
| クロロホルム         | 60         | メチルイソブチルケトン      | 4500       |
| クメン            | 70         | ニトロメタン           | 50         |
| シクロヘキサン        | 3880       | ピリジン             | 200        |
| シクロペンチルメチルエーテル | 1500       | t-ブチルアルコール       | 3500       |
| 1, 2-ジクロロエテン   | 1870       | テトラヒドロフラン        | 720        |
| ジクロロメタン        | 600        | テトラリン            | 100        |
| 1, 2-ジメトキシエタン  | 100        | トルエン             | 890        |
| 1, 4-ジオキサン     | 380        | 1, 1, 2-トリクロロエテン | 80         |
| ヘキサン           | 290        | キシレン*            | 2170       |
| メタノール          | 3000       | -                | -          |

\*キシレンの組成：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とされます。

### <受託不可の溶媒>

ヘッドスペース法での分析が困難なため、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、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、受託できません。

### 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

ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒です。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みません。

#### 【定量が必要なケース】

残留量が 50 mg/day(1日に服用される製剤の量を 10 g と仮定した場合、5000 ppm に相当)を超えている場合には、同定し、定量する必要があります。

#### <受託可能な溶媒>

|              |               |                |
|--------------|---------------|----------------|
| アセトン         | ジエチルエーテル      | 2-メチル-1-プロパノール |
| アニソール        | ギ酸エチル         | 2-メチルテトラヒドロフラン |
| 1-ブタノール      | ヘプタン          | ペンタン           |
| 2-ブタノール      | 酢酸イソブチル       | 1-ペンタノール       |
| 酢酸 n-ブチル     | 酢酸イソプロピル      | 1-プロパノール       |
| t-ブチルメチルエーテル | 酢酸メチル         | 2-プロパノール       |
| エタノール        | 3-メチル-1-ブタノール | 酢酸プロピル         |
| 酢酸エチル        | メチルエチルケトン     | —              |

#### <受託不可の溶媒>

- ヘッドスペース法での分析が困難な溶媒：酢酸、ジメチルスルホキシド、ギ酸
- 安定的な測定が困難な溶媒：トリエチルアミン

## ■ 残留溶媒の試験内容

#### 【対象検体】

- 対象：原薬、添加剤及び製剤

#### 【対象外検体】

- 生薬及び生薬を配合した製剤
- 非医薬品
  - 生薬を含む製剤や非医薬品の試験をご希望の場合は、お問い合わせください。
  - これらは残留溶媒<2.46>の対象外のため、取決め書への収載をご希望の場合は、バリデーション試験の実施が必要となります。

#### 【対象溶媒】

- 製造工程で使用される溶媒、または生成される溶媒をご指定下さい。
- クラス1溶媒のスクリーニング：クラス1の溶媒のみ、スクリーニング試験(1~5溶媒で一律料金)を実施しております。

## 【試験方法】

- ・ **限度試験**：操作法A及びB
- ・ **定量試験**：操作法C

## 【クラス3溶媒への対応】

- ・ 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>を用いることも可能です。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と規定されています。
- ・ 当財団では、クラス3の溶媒についても、クラス1及びクラス2の残留溶媒の試験方法で実施いたします。

## ■ 試験項目：操作法別の詳細

### 【残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の流れ】

- ・ **操作法A（限度試験）**： 残留溶媒に相当するピークが標準溶液の面積よりも小さければ「試験に適合」となります。
- ・ **操作法B（限度試験）**： 操作法Aで不適合の場合に操作法Bに進み、再度限度試験を行います。適合すれば「試験に適合」となります。
- ・ **操作法C（定量試験）**： 操作法Bで不適合の場合に操作法Cに進み、検出された残留溶媒量を計算します。定量法のみの実施も可能です。

### 1. 限度試験（操作法A）をご希望の場合

|      |  |
|------|--|
| 溶媒   | ご指定ください  |
| 試験方法 | 日局一般試験法、操作法A   |
| 提出書類 | 成績書（濃度限度値相当の限度試験結果）  |
| 特記事項 | <ol style="list-style-type: none"><li>1. 検体が水に可溶か否かご確認ください。</li><li>2. 水に不溶の場合、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドへの溶解性の情報があればご提供ください。</li><li>3. 結果によっては操作法B又は操作法Cに進む場合があります（別途、追加料金、日数がそれぞれ発生します）。</li><li>4. 結果表記は、「○○ppm以下」、「○○ppmを超える」となります。<br/>(○○：濃度限度値、操作法Bも同様です。)</li></ol> |

### 2. 定量試験（操作法C）をご希望の場合

|      |  |
|------|--|
| 溶媒   | ご指定ください  |
| 試験方法 | 日局一般試験法、操作法C   |
| 提出書類 | 成績書  |
| 特記事項 | <ol style="list-style-type: none"><li>1. 検体が水に可溶か否かご確認ください。</li><li>2. 水に不溶の場合、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドへの溶解性の情報があればご提供ください。</li><li>3. クラス1の溶媒及びヘキサンは受託できません。</li><li>4. 濃度限度値相当以下の定量値が必要な場合は直線性（5点）から定量下限の推定を実施します。</li></ol> |

- ・ [お問合せ / \(一財\)日本食品分析センター](#)