

医薬品残留溶媒の分析（その1） 規制溶媒の分離状態の検討

Analysis of Residual Solvents in Pharmaceutical Articles (Part1)

厚生省より、平成10年3月30日付けで、“医薬品の残留溶媒ガイドラインについて”と題した通達が、各都道府県衛生主管部宛てに出されました。これは日米欧三種医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)にて、各国の薬局方を統一する議題の一つとして決定した方針に従うものです。(97年7月17日最終合意)

ICH作成された本ガイドラインが、平成12年4月1日以降に承認申請される医薬品について適用されることになっています。

(その後、平成14年12月25日に一部改訂されています)

[ガイドラインの内容概略]

- (1) 残留溶媒は、製品規格、GLP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。
- (2) 許容できないような毒性を引き起こす事が知られているクラス1の溶媒は、妥当性がない限り使用すべきではない。
- (3) クラス1ほどではないが、一定レベル以上の毒性を示すクラス2の溶媒については、残留量を規制すべきである。
- (4) 理想的には、毒性の少ないレベル3の溶媒を使用すべきである。

(5) クラス1, 2の溶媒については、溶媒を特異的に検出できるガスクロマトグラフ法などを用いて試験すべきである。

(6) クラス3の溶媒のみ使用される場合には、溶媒の種類を特定しない乾燥減量試験法の方法を用いることができる。

クラス1, 2に指定された溶媒およびその規制値について Table 1 に示します。

(5)のガスクロマトグラフ法について、平成10年3月30日付け通達では具体的な分析方法は明示されておられません。ここでは、まずクラス1, 2の溶媒の分離状態の検討を行いました。USP(米国薬局方)およびEP(欧州薬局方)で採用されているDB-624およびDB-WAXについて検討しました。

Fig. 1, Fig. 2はDB-WAXおよびDB-624を用いて、クラス1, 2の溶媒混合液にリテンションインデックス計算のn-パラフィン類を混ぜたものを分析したクロマトグラムです。いずれも初期温度40で昇温分析しています。

Table 1 残留溶媒の限度値およびリテンションインデックス
Limit and Retention Index of Solvents

	Limit (ppm)	IX (DB-624)	IX (DB-WAX)		Limit (ppm)	IX (DB-624)	IX (DB-WAX)
Solvents of Class 1				2-Ethoxyethanol (Etcel)	160	756	1239
Benzene (Bz)	2	686	957	Ethylene glycol (EG)	620	797	1660
Tetrachloroethane (CCl4)	4	675	900	Formamide (FAM)	220	823	
1,2-Dichloroethane (12DCEa)	5	686	1088	Hexane (C6)	290	600	600
1,1-Dichloroethylene (11DCEy)	8	530	736	Methanol (MeOH)	3000	417	911
1,1,1-Trichloroethane (111TCEa)	1500	665	900	2-Methoxyethanol (Mecel)	50	682	1199
Solvents of Class 2				Methylbutylketone (MBK)	50	831	1100
Acetonitrile (AcNt)	410	545	1026	Methylcyclohexane (MecycC6)	1180	732	776
Chlorobenzene (ClBz)	360	884	1238	N-methylpyrrolidone (M-Meprldn)	* 530	1144	1723
Chloroform (CRF)	60	652	1037	Nitromethane (NtMe)	50	629	1177
Cyclohexane (cycC6)	3880	670	729	Pyridine (Pry)	200	786	1204
1,2-Dichloroethene (12DCEy)	1870	588	880	Sulfolane (Sulfln)	160	1381	
Dichloromethane (DCM)	600	560	944	Tetralin (Tetrln)	100	1220	1565
1,2-Dimethoxyethane (12DMOEa)	100	679	935	Toluene (Tol)	890	794	1059
N,N-Dimethylacetamide (DMAc)	1090	950	1437	1,1,2-Trichloroethylene (TCEy)	80	720	1010
N,N-Dimethylformamide (DMF)	880	861	1361	Xylene (EB,p-X,m-X,o-X)	2170	890,898 898,927	1146,1154 1160,1204
1,4-Dioxane (14-D)	380	738	1083	* Tetrahydrofuran (THF)	* 720	-	-

* 2002.12.25 医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正により
N-methylpyrrolidone Limit (ppm) 4840 530
Tetrahydrofuran Class3 Class2 Limit (ppm) 720

