

代替キャリアーガスを用いた 医療用ガス試験法の検討

生活衛生科

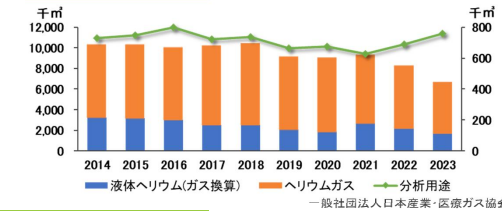
1

1 課題選定の理由 —背景—

ヘリウム需給問題

- 2019年頃から、世界的な需給構造の変化（需要増・供給減）により、ヘリウムの需給がひっ迫
- 当所でも2022年～2023年前半にかけて、入手困難な状況となった
- 現在はやや改善しているものの、需給バランスが不安定な状況への根本的な解決には至っていない
- **今後も入手困難な状況が繰返し発生し、価格も上昇していくと想定されている**

国内ヘリウム販売量推移



ヘリウム輸入価格推移



2

1 課題選定の理由 —問題点—

GCを用いた医薬品検査

- 局方では、GC-TCD(熱伝導度検出器)、GC-FID(水素炎イオン化検出器)などを使用
- 局方のキャリアーガスは、水素又はヘリウムと規定されているが、水素が使用できない装置もある(当所のGC-TCDは非対応)
- 当所では、GC-TCDによる日本薬局方収載の医療用ガス(亜酸化窒素、酸素、窒素キャリアーガス:ヘリウム)の分析体制を整備
- 分析体制を安定的に維持するため、**ヘリウムに代わるキャリアーガスを用いた試験法を検討する必要がある**が、医療用ガスに関する分析報告は少なく不明な点が多い

日本薬局方一般試験法「2.02 ガスクロマトグラフィー」(一部抜粋)

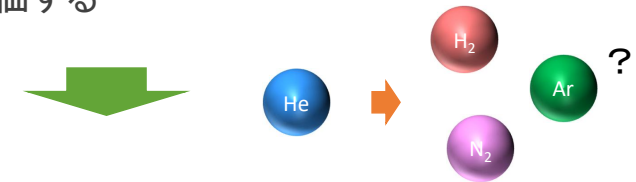
7. 試験条件の変更に関する留意事項
医薬品各条の試験条件のうち、カラムの内径及び長さ、充填剤の粒径、固定相の濃度又は厚さ、カラム温度、昇温速度、キャリアーガスの種類及び流量、スプリット比は、適切に分析性能の検証を行った上で一部変更することができる。ただし、生薬等については、システム適合性の規定に適合することをもって分析性能の検証に代えることができる。また、ヘッドスペース用試料導入装置及びその操作条件は、規定の方法以上の真度及び精度が得られる範囲内で変更できる。

医薬品各条に規定された試験条件での試験実施が基本であるが、上記規定に基づき、**適切に分析性能の検証を行い試験法の妥当性が得られた場合、試験条件の一部(キャリアーガスの種類)を変更することは可能**
(厚生労働省に確認済)

3

2 研究目的

ヘリウムに代わるキャリアーガスを用いた医療用ガスの試験法を検討し、その妥当性を評価する



3 研究概要

- ヘリウムに代わるキャリアーガスを選定し、適切な試験条件を検討
- 設定した試験条件で分析性能を検討し、妥当性を評価
- 既存の試験法(キャリアーガス:ヘリウム)との比較検討を実施

4

3 研究概要 — キャリアーガスの選定 —

検討する医療用ガスと測定対象

各ガスの熱伝導度(25°C, 1atm)

医療用ガス	試験項目	測定対象	標準ガス
亜酸化窒素 (規格:97.0%以上)	確認試験	N ₂ O	純N ₂ O
	定量法	CO	0.1%CO
酸素 (規格:99.5%以上)	確認試験	O ₂	純O ₂
	純度試験	N ₂ (不純物)	0.50%N ₂
窒素 (規格:99.5%以上)	確認試験	N ₂	純N ₂
	純度試験	O ₂ (不純物)	1.0%O ₂
	定量法	O ₂ (不純物)	1.0%O ₂

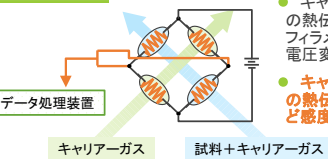
測定対象	熱伝導度 (mW/m ² ·K)	キャリアー ガス候補	熱伝導度 (mW/m ² ·K)	検出結果
亜酸化窒素	17.43	水素	184.88	使用不可
一酸化炭素	26.48	ヘリウム	155.31	—
酸素	26.50	ネオン	48.09	入手困難
窒素	25.74	窒素	25.74	検出困難
		アルゴン	17.62	選定
		クリプトン	9.35	入手困難
		キセノン	5.54	入手困難

大陽日酸株式会社 技術データブック (2022.10)

代替キャリアーガス

アルゴンを選定し、以降の検討を実施

TCDの原理



- キャリアーガスと測定対象の熱伝導度の差により生じるフィラメントの温度変化に伴う電圧変化を読み取り、検出
- キャリアーガスと測定対象の熱伝導度の差が大きいほど感度が高くなる

3 研究概要 — 試験条件の設定・妥当性評価 —

試験条件の設定

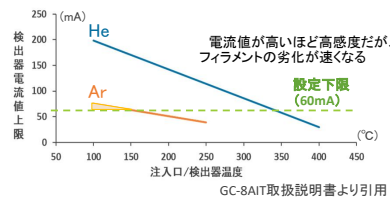
測定方法

試料: 分析用混合標準ガス

試料 1 mLを注入

GC-TCD測定

【参考】注入口/検出器温度と電流値上限



検討項目と評価方法

- 測定機器 : 島津製作所製 GC-8AIT
- キャリアーガス : 大陽日酸製 アルゴンガス(G1グレード)
- カラム : 3mm × 3m [亜酸化窒素] 粒径300~500μmのGC用シリカゲル [酸素, 窒素] 250~355μmのGC用ゼオライト(孔径0.5nm)
- カラム温度 : 50°C
- 流速 : 医薬品各条に規定の保持時間になるよう調整
- 電流値 : 60mA(アルゴンを用いる場合、60mAのみ設定可能)
- 注入口/検出器温度

各標準ガスを複数条件(100°C~150°C)で測定、理論段数及びシンメトリー係数を評価・比較

3 研究概要 — 妥当性評価 —

分析能パラメーター

(参考): 日本薬局方参考情報「分析法バリデーション」、ICH-Q2「分析法バリデーション」

要求される分析能パラメーター

分析能パラメーター	評価項目、方法	要求される分析能パラメーター		
		確認試験	純度試験 (限度試験)	定量法
(範囲)	医薬品各条で規定された標準ガスの濃度を含む3点を設定	—	○	○
特異性	保持時間及び分離度を評価(n=3)	○	○	○
精度	n=2 × 6日間測定し、併行精度及び室内再現精度を評価	—	○	○
真度	室内再現精度及び真値から、真度及び95%信頼区間を算出、評価	—	○	○
直線性	検討する範囲の測定で得られた検量線の決定係数(R2)を評価	—	○	○
検出限界	回帰分析で得られた検量線の傾き及び切片の標準偏差(推定値)から、検出限界及び定量限界を算出、評価	—	○	—
定量限界		—	—	○

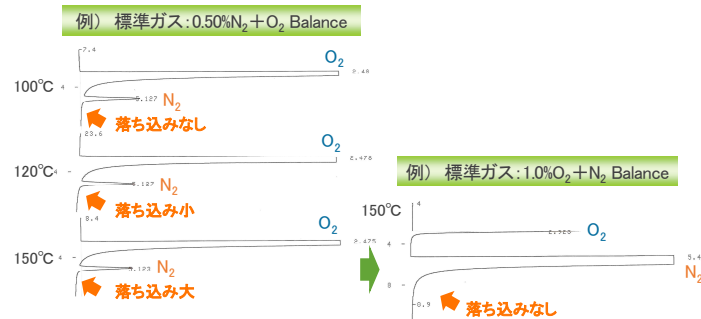
システム適合性試験

日本薬局方医薬品各条「亜酸化窒素」、「酸素」、「窒素」

医薬品各条で規定されている方法により、システム性能(分離度)及びシステム再現性(相対標準偏差)を評価

4 研究成果 — 試験条件の設定 —

注入口/検出器温度の検討結果



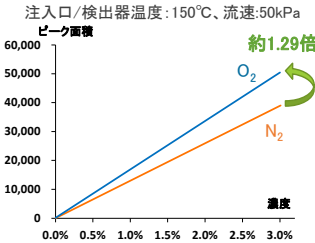
試験条件

医療用ガス	亜酸化窒素	酸素	窒素
注入口/検出器温度	150°C	120°C	150°C
流速(局方規定)	50kPa(窒素約2分)	140kPa(窒素約5分)	120kPa(酸素約3分)

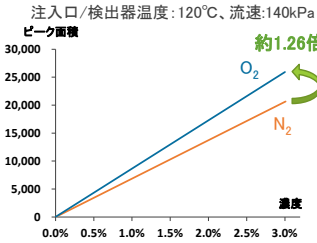
	注入口/検出器温度	ピーク高さ	理論段数	シンメトリー係数
局方 亜酸化窒素 (3.0%N ₂)	100°C	4040	762	1.08
	120°C	4079	814	1.01
	150°C	4104	867	1.01
局方 酸素 (0.50%N ₂)	100°C	207	1912	1.06
	120°C	207	2058	1.04
	150°C	206	2118	1.04
局方 窒素 (1.0%O ₂)	100°C	1217	1573	1.05
	120°C	1244	1604	1.06
	150°C	1281	1849	1.03

4 研究成果 — 検出感度 —

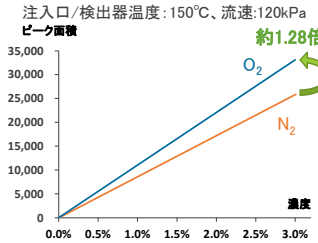
日本薬局方亜酸化窒素の試験条件



日本薬局方酸素の試験条件



日本薬局方窒素の試験条件

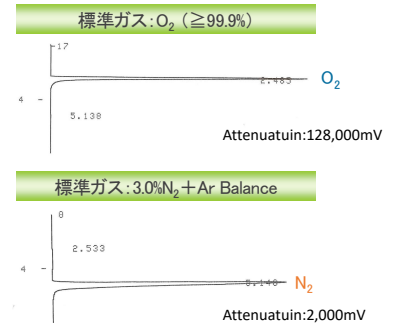
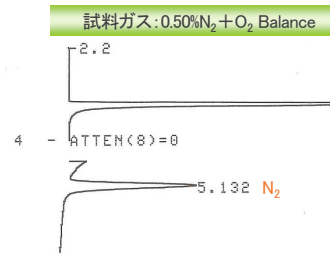


- 酸素の感度は、窒素に比べて約30%高い
 - 日本薬局方酸素、窒素（純度試験、定量法）
 - 日本薬局方亜酸化窒素（定量法）
- アルゴンの熱伝導率が酸素及び窒素と近いため、酸素及び窒素の熱伝導率の差が相対的に大きく現れる
- 測定対象のピーク面積値を濃度既知の標準ガスのピーク面積値で定量するため、試験に支障はない
- 不純物の大部分を占める酸素と窒素をあわせてひとつのピークとして検出する試験法のため、両者の感度が異なり分析できない

9

4 研究成果 — 局方酸素(O₂)の妥当性評価① —

分析能パラメーター(1)



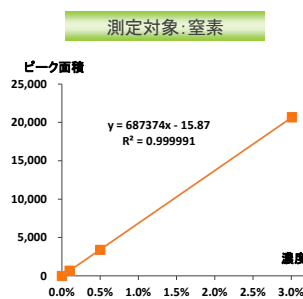
	結果	基準	評価
特異性	保持時間(標準ガス): 酸素2.484分(2.486分)、窒素5.141分(5.149分)	標準ガスに一致	適合
	分離度(酸素及び窒素): 6.73	1.5以上	適合
精度	併行精度: 0.265%、室内再現精度: 0.270%	いずれも3.0%以内	適合
真度	真度(δ)の95%信頼区間: -0.231% ≤ δ (-0.03%) ≤ 0.177%	95%信頼区間が0を含む	適合

10

4 研究成果 — 局方酸素(O₂)の妥当性評価② —

分析能パラメーター(2)

	結果	基準	評価
直線性	決定係数(R ²): 0.999991 (y=687374x-15.87, x: 窒素濃度(%), y: ピーク面積)	0.995以上	適合
検出限界	DL=3.3σ/S=0.011% (σ: 切片の標準偏差推定値, S: 検量線の傾き)	0.05%未満	適合
【参考】 定量限界	QL=10σ/S=0.033% (σ: 切片の標準偏差推定値, S: 検量線の傾き)	0.05%未満	適合



回帰直線 (y=ax+b)

傾き(a)	687374
切片(b)	-15.87
切片の標準偏差推定値(σ)	22.56

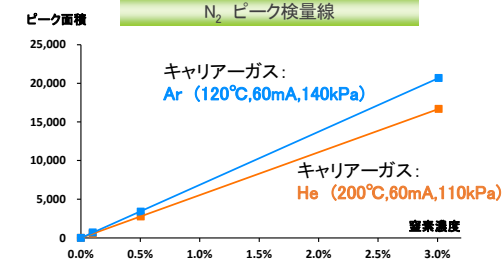
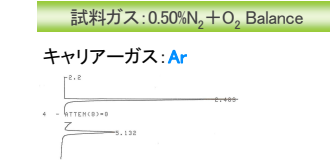
システム適合性

評価項目	結果	基準	評価
システム性能	分離度: 6.72	1.5以上	適合
システム再現性	相対標準偏差(n=5): 0.04%	2.0%以下	適合

11

4 研究成果 — 既存法との比較(局方酸素(O₂)) —

分析能パラメーター



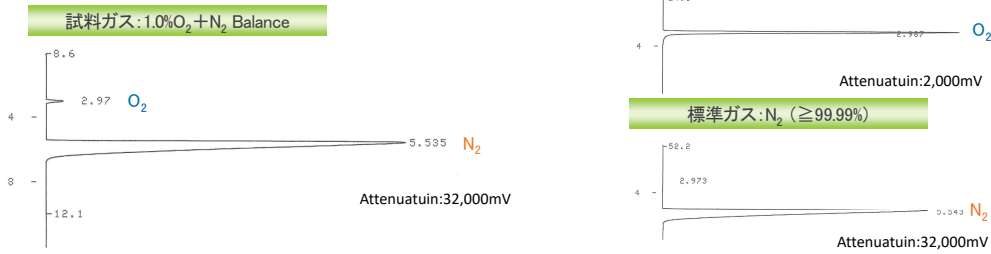
	アルゴン(120°C, 60mA, 140kPa)	ヘリウム(200°C, 60mA, 110kPa)
精度	併行精度: 0.265%、室内再現精度: 0.270%	併行精度: 0.158%、室内再現精度: 0.259%
真度	真度(δ)の95%信頼区間: -0.231% ≤ δ (-0.03%) ≤ 0.177%	真度(δ)の95%信頼区間: -0.098% ≤ δ (0.15%) ≤ 0.393%
直線性	決定係数(R ²): 0.999991 (y=687374x-15.87)	決定係数(R ²): 1.000000 (y=554330x-1.99)
検出限界	DL=3.3σ/S=0.011%	DL=3.3σ/S=0.002%
【参考】定量限界	QL=10σ/S=0.033%	QL=10σ/S=0.006%

(x: 窒素濃度(%), y: ピーク面積、σ: 切片の標準偏差推定値, S: 検量線の傾き)

12

4 研究成果 —局方窒素(N₂)の妥当性評価①—

分析能パラメーター(1)



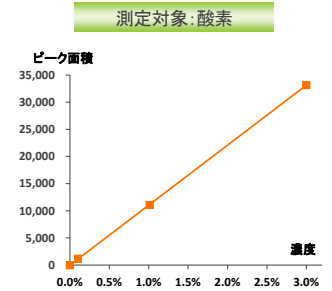
	結果	基準	評価
特異性	保持時間(標準ガス): 酸素 2.970分 (2.987分)、窒素 5.542分 (5.539分) 分離度(酸素及び窒素): 4.54	標準ガスに一致 1.5以上	適合
精度	併行精度: 0.208% 、室内再現精度: 0.335%	いずれも3.0%以内	適合
真度	真度(δ)の95%信頼区間: -0.064% ≤ δ (0.25%) ≤ 0.570%	95%信頼区間が0を含む	適合

13

4 研究成果 —局方窒素(N₂)の妥当性評価②—

分析能パラメーター(2)

	結果	基準	評価
直線性	決定係数(R2): 0.999993 ($y=1103676x+13.70$; x:酸素濃度(%), y:ピーク面積)	0.995以上	適合
検出限界	DL=3.3σ/S= 0.010% (σ:切片の標準偏差推定値, S:検量線の傾き)	0.05%未満	適合
定量限界	QL=10σ/S= 0.030% (σ:切片の標準偏差推定値, S:検量線の傾き)	0.05%未満	適合



回帰直線 (y=ax+b)	
傾き(a)	1103676
切片(b)	13.70
切片の標準偏差推定値(σ)	33.47

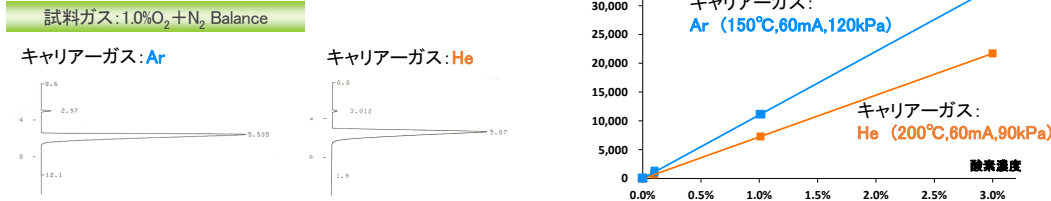
システム適合性

評価項目	結果	基準	評価
システム性能	分離度: 4.52	1.5以上	適合
システム再現性	相対標準偏差(n=5): 0.37%	2.0%以下	適合

14

4 研究成果 —既存法との比較(局方窒素(N₂))—

分析能パラメーター



アルゴン(150°C, 60mA, 120kPa)

ヘリウム(200°C, 60mA, 90kPa)

精度	併行精度: 0.208% 、室内再現精度: 0.335%	併行精度: 0.207% 、室内再現精度: 0.291%
真度	真度(δ)の95%信頼区間: -0.064% ≤ δ (0.25%) ≤ 0.570%	真度(δ)の95%信頼区間: -0.275% ≤ δ (0.15%) ≤ 0.252%
直線性	決定係数(R2): 0.999993 ($y=1103676x+13.70$)	決定係数(R2): 1.000000 ($y=723925x-11.80$)
検出限界	DL=3.3σ/S= 0.010%	DL=3.3σ/S= 0.004%
定量限界	QL=10σ/S= 0.030%	QL=10σ/S= 0.013%

(x:酸素濃度(%), y:ピーク面積, σ:切片の標準偏差推定値, S:検量線の傾き)

15

4 研究成果 —まとめ—

- 日本薬局方亜酸化窒素:
定量法については、キャリアーガスにアルゴンを用いた場合、酸素及び窒素の感度に変化が生じるため、**試験を実施できないと考えられた**
- 日本薬局方酸素及び日本薬局方窒素:
キャリアーガスにアルゴンを用いた場合でも、いずれも分析能パラメーター及びシステム適合性の要求水準を満たしており、**妥当な測定結果が得られた**



- 日本薬局方酸素及び日本薬局方窒素の試験にアルゴンを使用しても、妥当な結果が得られ、実用可能であると示唆されたことから、**ヘリウムや水素が使用できない状況下においては、日本薬局方酸素及び日本薬局方窒素について、キャリアーガスとしてアルゴンを用いることは、選択肢のひとつになり得る**

16