

医薬品用 X 線検査機の開発

Development of X-ray Inspection System for Pharmaceutical products

込山 仁 Hitoshi Komiyama, 大森 浩二 Koji Omori, 酒田 克志 Katsushi Sakata, 斎藤 直也 Naoya Saito,
大津 顕裕 Akihiro Ohtsu, 井上 学 Manabu Inoue, 井上 隆治 Takaharu Inoue

[要 旨]

医薬品の包装形態や投与方法の変化に伴い、CCD カメラ等の外観検査装置や従来の X 線検査機を用いた包装検査に新たに課題が見えてきた。この新たな課題を解決するため、我々は医薬品検査専用の X 線検査機 KD7490LYN を開発した。本機は、低エネルギー X 線を効率的に利用することを特長とした X 線制御技術に、食品製造工程の X 線透過検査で培ってきたアンリツ独自の信号処理技術を組み合わせることで、高精度・高安定な検査を実現している。

1 まえがき

X 線透過検査は、製造工程における最も有効的な複合検査手段として、食品業界においては 2000 年頃から急速に認知・普及されてきているが、近年では、製薬業界においても導入が検討され始めている。これは、医薬品流通のグローバル化に伴って、バリア性に優れるアルミ包材を用いた包装形態が増加し、これまで CCD カメラ等で行われてきた外観検査では、医薬品の包装品質を確認することが困難なケースが発生しているためである。また、国内薬事法の改正により外部委託製造が可能となったことから、包装状態で内部を検査するニーズが増えていることも背景にある。一方で、新たな投与方法の開発も進んでおり、医薬品の形態は多様化している。表 1 に医薬品形態の動向とそれに伴う包装検査の課題をまとめたが、薬物を皮膚から投与する経皮吸収型製剤や、口腔内崩壊錠を代表とする速崩性錠剤については、主に食品製造工程に向けて開発してきた従来の X 線検査機では、包装検査に課題が残る。

我々は、これまで食品製造工程に向けて X 線透過画像を利用したさまざまな品質検査を提案してきたが、この経験を包装検査に課題が残る経皮吸収型製剤の包装不良検査や、速崩性錠剤の欠錠・欠品検査に適用した。本稿では、新規に開発した医薬品用の X 線検査機 KD7490LYN を紹介する。

表 1 医薬品形態の動向と包装検査の課題

The trend of the pharmaceutical products form, and package inspection issues

医薬品またはその包装形態の動向	包装検査の課題
保管時の劣化を抑えるバリア性の高いアルミ包材を用いた包装形態が増加	包材が不透明なため CCD カメラでは内容物の確認が困難
経皮吸収型製剤(薬物を皮膚から投与するためのパッチ)の普及	パッチがシール部に噛み込まれる包装不良を検出したいが、パッチの厚みが薄く、従来の X 線検査機では包材との濃度差が不明確で検査が困難
口腔内崩壊錠などの速崩性錠剤の普及	錠剤の有無を検出したいが、錠剤の密度が低く、従来の X 線検査機では包材との濃度差が不明確で包装検査が困難



図 1 医薬品用 X 線検査機 KD7490LYN の外観
External view of KD7490LYN

2 X線検査機

X線検査機は、被検査品にX線を照射し、得られる透過画像を利用することで、食品などの生産ラインにおいて生産製品の全数を自動的に検査する目的で使用されている。可視光を利用した従来の外観検査装置では対応できない製品内部を非破壊で検査できるため、多くの生産ラインで用いられてきた。

製品が消費者の購入単位や使用単位に適した包装形態で大量に生産される生産ラインにおいては、統計的手法を用いるサンプリング検査ではなく、生産ライン内に検査機を設置して、製品を全数検査する品質管理手法が一般的になっている。これは、不良製品が市場に流通してしまう確率を低くすると同時に、検査機に記録される不良製品の発生タイミングや発生頻度の情報をもとに、生産ラインで起こっているトラブルの原因を早期に発見することが期待されているためである。

2.1 動作原理

X線検査機は、X線発生源、ラインセンサ型のX線検出器、ベルトコンベアなどの搬送機構から構成されている。図2に一般的なインライン式X線検査機の構成を示す。X線管から常時出力されるX線はベルトコンベア上に照射され、ベルトコンベア下に配置されるX線検出器で連続的に撮像している。被検査品はベルトコンベアで搬送されながらX線検出器上を通過することで、検査に使用する被検査品のX線透過画像を取得する。X線検査機で食品に混入した異物を検出する場合、この被検査品のX線透過量の情報をもつ画像に、画像処理アルゴリズムを適用することで食品の影響を低減し、高感度な異物検出を実現している⁽¹⁾。

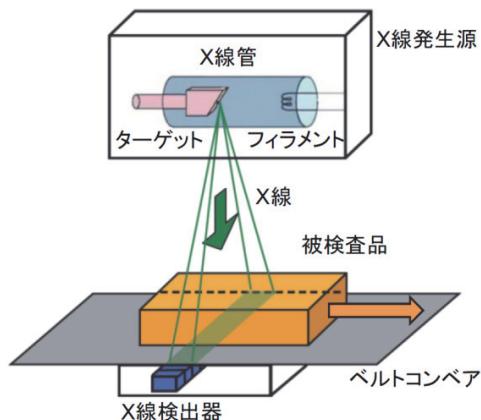


図2 X線検査機の構成

Principle of X-ray inspection system

図3に被検査品にX線を照射したときのX線透過量を模式的に示す。図に示すように、X線管から照射されたX線は、被検査品や異物等を透過することによって減衰する。この減衰する割合は透過するものの「成分(原子番号と密度)」と「厚さ」に依存している。「原子番号×密度」の数値が大きいほど、あるいは、厚さが厚いほどX線が減衰する割合は高くなる。表2に示すとおり、一般的には金属や石などの混入異物は被検査物である食品等に比べて「原子番号×密度」の数値が大きいため、食品等を透過したX線量に比べて、異物が混入している部分を透過したX線量は少なくなる。

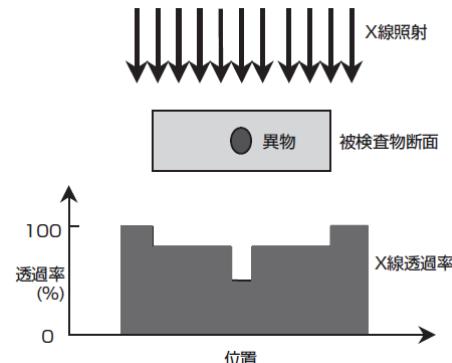


図3 被検査品と異物のX線透過量
The X-ray penetration amount.

表2 元素と透過率の関係
Elements and the transmittance

種別	食品に多く含まれる元素		混入異物に多く含まれる元素	
元素名	水素	炭素	ケイ素	鉄
原子番号	1	6	14	26
密度[g/cm ³]	0.1	2.3	2.3	7.9
原子番号×密度	0.1	14	33	204
減衰する割合 (透過量)	低い (多い)	↔		高い (少ない)

これらの現象を理論的に示すと次のようになる。ある物体に強度 I_0 の単一エネルギーのX線を照射したとき、透過後のX線強度 I は以下の式で表される。 μ は物質の減弱係数、 d は物質の厚さを表す。

$$I/I_0 = e^{-\mu d} \quad (\text{減衰法則の式})$$

さらに、減弱係数 μ は、X線の波長を λ 、物質の密度を ρ 、物質の原子番号を Z 、定数を C とすると、以下の式で表され、被検査物や異物の原子番号や厚み、密度によりX線透過量が変化することがわかる。

$$\mu = \lambda^3 \rho C Z \quad (\text{単位 cm}^{-1})$$

また、X線の波長が短いほど(X線管に印加する管電圧を高くするほど)吸収係数が小さくなり、X線透過量は多くなる^{(2), (3), (4)}。

3 開発のポイントと実現手段

今回の開発は、表1で示した包装検査の課題を解決することに加えて、厳格な品質管理体制である医薬品生産ラインに導入しやすい装置にすることが主なポイントである。

3.1 医薬品の包装検査における課題

多様化する医薬品の形態として、経皮吸収型製剤が普及している。経皮吸収型製剤とは、布やフィルムで構成されるパッチ状の基材に薬剤を塗布し、ライナーと呼ばれる薬剤を保護するフィルムを薬剤塗布面に貼り付けた構造をしており、アルミラミネートフィルムなどの包材で四辺をシールした状態で完成品となる。シール段階において、パッチ部分がシールした包材部分に噛み込むことで包装不良が発生することがあり、薬効を維持するにはこの不良を排除することが求められる。また、新たな医薬品の形態として口腔内崩壊錠が普及している。この錠剤は少量の水分で溶けるように設計されており、包材としては防湿性が高いアルミ包材が用いられる。包装後の検査段階においては、欠錠・欠品の包装不良を高精度かつ高安定に行うことが求められている。

これら2つの例を含め、現状の薬剤は、ポリプロピレン(PP)、ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミニウムなどの材質から構成される厚み30~400 μmの包材が実際に用いられているが、X線透過検査を行うには、錠剤、包材を含め材質ごとに異なる濃度の透過画像を得ることが技術的には求められる。

3.2 実現手段

3.2.1 医薬品の包装検査に適したX線制御

図4は、包装された錠剤の一例である。実際の包装を理解してもらうために具体的な断面図を掲載した。

図5は、アルミニウムとポリ塩化ビニルのX線透過率の違いを示す図である。図から分かるように、X線のエネルギーが40 keV以上では、X線が完全に透過てしまい材質の判定が困難になる。このため、包材に用いられる20 μmのアルミニウムや60 μmのポリ塩化ビニルと薬剤を区別するには40 keV以下のエネルギーレベルのX線を用いる必要があることがわかる。

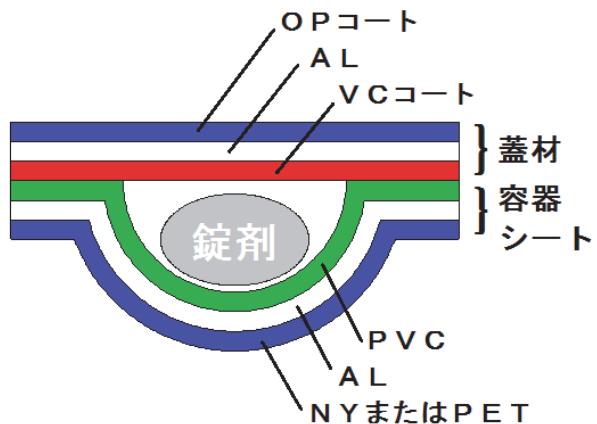


図4 医薬品とその包装状態の例
Packaging of the pharmaceutical products

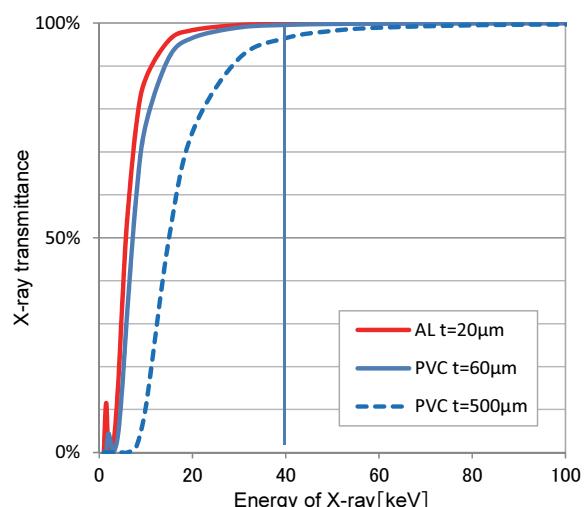


図5 アルミニウムとポリ塩化ビニル樹脂のX線透過率の例
X-ray transmittance

そこで本機では、40 keV未満の低エネルギーX線を用いることで包材と内容物の濃度差を改善し、高精度・高安定な検査を実現している。図6に今回開発した装置と従来の装置で採取した経皮吸収型製剤の透過画像を並べて示す。左側が本機の透過画像であり、右側が従来のX線検査機の透過画像である。図から分かるように、今回開発したX線検査機では、パッチ部分と包材部分の区別が明確に確認できている。

これらの結果から、本機は経皮吸収型製剤の検査に非常に有効であることが納得できる。ここでは具体的な画像を示していないが、口腔内崩壊錠の検査にも有効なことが確認できている。

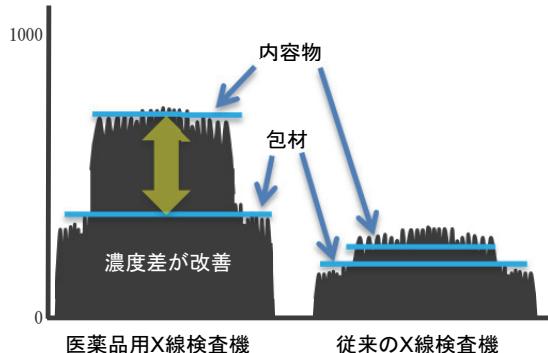
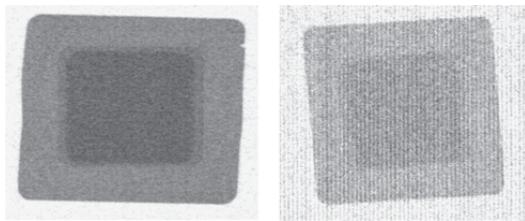


図 6 包装後の経皮吸収型製剤の X 線透過画像と濃度イメージ
X-ray penetration picture and the density

3.2.2 確実な検査を可能にする搬送機構

本機は、被検査品を搬送するベルトコンベアを 2 分割して、搬送面上における X 線照射部分には搬送ベルトがない構造とした。これにより、搬送ベルトによるノイズがなくなるため、厚みの薄い経皮吸収型製剤や包材の透過画像上の濃淡差が鮮明に得られることから、判定の余裕度が上がり確実な検査を行うことができる。

また、従来の X 線検査機では X 線防護カーテンを用いて X 線の漏洩を防止することが一般的であるが、本機は X 線最大出力 15W という低出力を実現したことで(当社現行機は最低でも出力 60W)，X 線防護カーテンが不要となっている。X 線の低出力化により、医薬品のような軽量被検査品においても、搬送中にカーテンの負荷影響による検査部内への滞留や、搬送乱れによる誤判定、選別タイミングずれによる誤排出などを発生させることなく、高精度で確実な検査を実現している(図 7)。

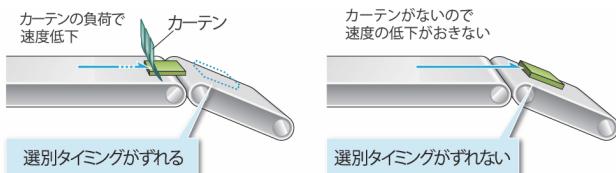


図 7 X 線防護カーテンによる選別タイミングずれ
Influence of a protection curtain

3.2.3 医薬品生産ラインに適したデザイン

既設の生産ラインに容易に導入できるよう、新たに機長 550 mm のコンパクトな装置とした。これは、従来の当社製 X 線防護カーテンレスタイプの X 線検査機と比べ機長を 60% 削減している(図 8)。

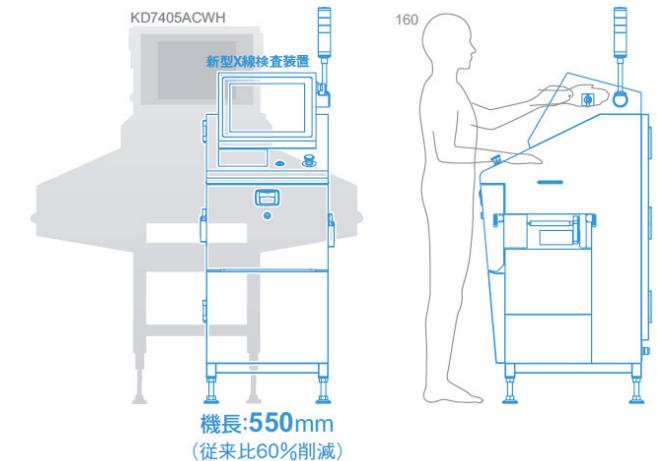


図 8 生産ラインに適したデザイン
The miniaturized design

3.2.4 バリデーション対応

医薬品は人命に関わるため、その安全性、有効性などに対する徹底した品質管理が求められる。そのため、医薬品の製造を何回行っても目的とする品質が常に安定して製造できることを科学的に保証することが必要であり、この活動をバリデーションといいう⁽⁶⁾。

このバリデーションは、例えば日本では医薬品工場が遵守する法的要件「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(GMP 省令)の第 13 条において実施基準が定義されている。本機器はその対象と解釈され、主に機器導入時の適格性評価の実施が求められる。その内容は、品質保証体系や機器に関する各種ドキュメントの提出からユーザ立会いによる機器の動作確認、性能確認など多岐にわたり、またその合格基準はユーザごとに異なる。

このような要求に応えるためにはバリデーションに対する十分な知識と経験が重要となるが、我々はカプセル用オートチェックを代表とする医薬品向けの重量選別機を開発、納入した実績があるのでそのノウハウを活かして、機器には必要な機能は盛り込み、また動作テストや設置時に必要とされる対応、サポートを行える体制を整えている。

3.2.5 安全設計

本機は設置される生産ラインで働くオペレータにとって安心して運用することができるよう、安全性に配慮した設計がされている。

(1) 人に対する安全性 1 ~X線漏洩量の規制

X線の一定以上の被ばくは人体の健康に悪影響をおよぼすことから、X線を発生する装置は、漏洩するX線量に応じた規制が国の基準により決められている。電離放射線防止規則(昭和57年9月30日労働省令第51号)では、X線漏洩量が3ヶ月で1.3 mSvを超過する場合は放射線管理区域の設定を必要とするが、当機は放射線管理区域の設定が不要なレベルのX線漏洩量となるように設計・製造されている。

(2) 人に対する安全性 2 ~安全装置の搭載

生産ラインに何らかの問題が生じた場合など、不測の事態に対しても現場の作業者の安全を第一に考慮して、本機はX線漏洩防止のための6つの安全装置を設けている(図9)。

① X線照射ON/OFFキー

キーをOFFすることにより、X線の照射は完全に止まる。

② X線遮蔽カバー開閉装置

カバーを開くとX線の照射が完全に止まるインターロック機構。

③ X線遮蔽カバー

カバーはX線照射ON/OFFキーで開く構造のため、X線の照射が完全に止まった状態でカバーを開くことができる。

④ 非常停止スイッチ

スイッチを押すとベルトコンベアの動力源と、X線発生への供給電源が切れ、ベルトコンベアとX線の照射は完全に止まる。

⑤ X線照射表示

X線照射中、ランプが点灯し周囲にX線の照射を知らせる。

⑥ 手挿入監視センサ

手挿入などにより一定時間センサが遮断された場合、X線照射が止まる。



図9 X線検査機の安全装置
Safety devices

3.2.6 被検査品への安全性

X線は高いエネルギーを有する電磁波であり、被検査品に対して何らかの影響を与える可能性がある。そのため食品では、厚生労働省が食品・添加物等の規格基準(昭和35年12月28日厚生省告示第370号)において、食品の製造工程と加工工程の管理を目的とする場合は0.10 Gy以下の照射を許可している。一方、医薬品に対してはそのような基準また参考になる文献などがない、厳格な品質管理を実施したい医薬品メーカーにとってX線検査機の導入を躊躇する要因にもなっている。

そこで、我々は名古屋市立大学尾閑研究室と共同で、X線の照射が医薬品に及ぼす影響について調査を行った。そのサンプルには市販されている一般的なNSAID(非ステロイド性抗炎症薬)の錠剤3種、アセトアミノフェン(商品名:カルナール錠300)、ロキソプロフェン(商品名:ロキソニン錠60 mg)、メフェナム酸(商品名:ポンタール錠250 mg)を選び、それぞれに通常の検査時の3回分に相当する0.34 mGy(基準とする)と、食品衛生法の安全限界値である0.10 Gy(基準の300倍)、人体の血液に影響が表れる強さに相当する0.50 Gy(基準の1,500倍)、過大値として300 Gy(基準の900,000倍)の4条件でX線を照射した。これらに対して日本薬局方や当局のガイドラインで定められた、製剤試験(薬物含量試験、溶出試験、崩壊試験、硬度試験、量変化、外観・官能試験)および加速試験(40°C、相対湿度75% 1, 3, 6ヶ月)を実施して、品質への影響を検証した。

その結果、すべての条件において薬物含量および製剤物性が保持されていることを確認した。図10に薬物含量(いわゆる主成分)の試験結果を示す。照射なしの薬物含量を100%として各照射量の変化を測定したがいずれも許容範囲であり照射の影響がないことがわかる⁽⁷⁾。

以上の結果は、特定の医薬品の結果であり機器導入時には運用対象の医薬品についてその安全性を確認する必要はあるが、検査時の照射量は極めて少ないことを考慮すると本検査機による医薬品への影響はないものと考えられる。

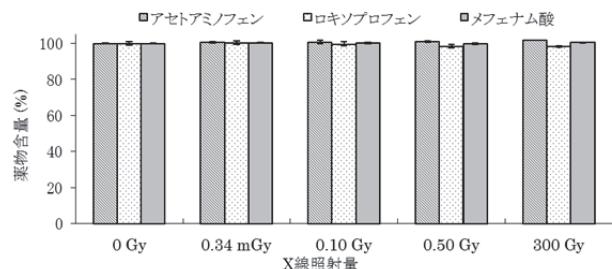


図10 薬物含量の試験結果

4 主要規格

医薬品用 X 線検査機 KD7490LYN の主要規格を表 3 に、外観寸法を図 11 に示す。

表 3 医薬品用 X 線検査機 主要規格
Specifications

形名	KD7490LYN
検査項目	PTP 包装内錠剤の欠品、2 個入り 包装材への噛み込み検査
X 線出力	最大 15W
安全性	漏洩 X 線量 $1 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 以下、安全装置による X 線漏洩防止
表示方式	15 インチカラー TFT 液晶
操作方式	タッチパネル
被検査品寸法	最大幅 100 mm、最大高さ 30 mm、最大長さ 230 mm
品種数	最大 100 品種
ベルト速度・搬送能力	10~40 m/min、最大 0.5 kg
電源	AC100~120 V または AC200~240 V、単相、50/60 Hz
消費電力	300 VA
質量	160 kg
使用環境	10~30°C、相対湿度 30~85%， 気圧 700~1060 hPa、ただし結露しないこと
保護等級	IP30 準拠
外装	ステンレススチール(SUS304)

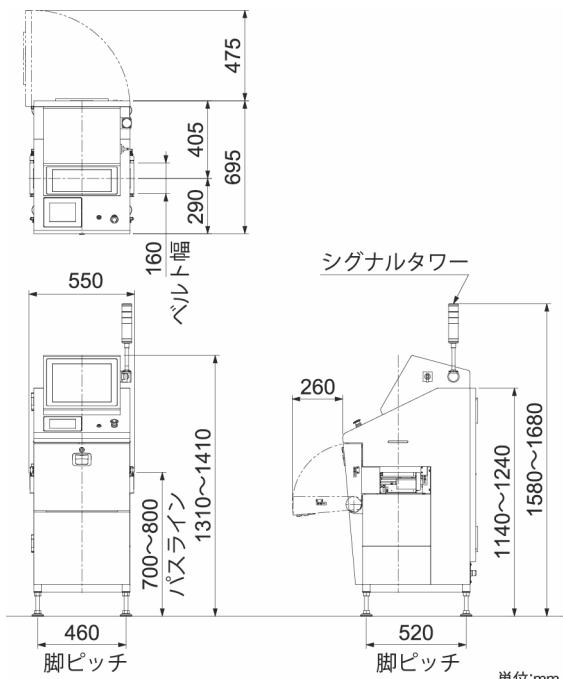


図 11 医薬品用 X 線検査機 外観寸法

Dimensional drawing

5 むすび

本開発において、医薬品の検査に適した X 線制御技術と搬送機構による高精度・高安定な X 線透過検査を実現したことで、CCD カメラ等の外観検査装置や従来の X 線検査機では困難とされてきた包装検査の課題を解決することができた。また、医薬品への X 線照射の影響についても明らかにしたこと、厳格な品質管理体制を求める医薬品メーカに対して、多様化する医薬品の新たな包装形態の可能性を示すことができた。

「品質保証ソリューションの No.1 パートナー」を目指す我々は、お客様からのご要求に対して真摯に取り組む姿勢を貫くことで、新たな品質管理を提案できる商品を生み出し、さらなる「食品・薬品の安全と安心」に貢献していきたいと考えている。

参考文献

- 1) 阿部:
“X 線異物検出機 KD7203AW の開発”，アンリツテクニカル 80 号，pp.81~89(2002.1)
- 2) 織引、武田、三谷、山崎、井上、木場、斎藤、宮崎、和田、金井：
“デュアルエナジー方式 X 線異物検出機の開発”，アンリツテクニカル 87 号, pp.53~59(2012.3)
- 3) 金井:
“異物検出機の原理と適切な運用方法”，アンリツテクニカル 89 号，pp.44~52(2014.5)
- 4) 前越久 監修：
光子減弱係数データブック、社団法人 日本放射線技術学会計測部会(1995.3)
- 5) 清水、久保、前原、水野、南野、人見、西田、西、園田、藤井、中川、高池、村内：
【改訂版】医薬品包装・容器の材料要求特性と 3 極局方の品質基準・試験法(2013.9)
- 6) 中尾、田原、藤岡、安本、那須川：
ハードからみた GMP 第 3 版、じほう(2013.9)
- 7) 村田、宮崎、高橋、大久保、上原、田上、尾閑：
“X 線を利用した医薬品の品質検査”，製剤機械技術学会誌 Vol.23 No.4, pp.34~41(2014)

執筆者



込山 仁
アンリツ産機システム(株)
開発本部
第2開発部
プロジェクトチーム



大森 浩二
アンリツ産機システム(株)
開発本部
第2開発部
プロジェクトチーム



酒田 克志
アンリツ産機システム(株)
開発本部
第2開発部
プロジェクトチーム



斎藤 直也
アンリツ産機システム(株)
開発本部
第2開発部
プロジェクトチーム



大津顕裕
アンリツ産機システム(株)
開発本部
第2開発部
プロジェクトチーム



井上 学
アンリツ産機システム(株)
開発本部
第2開発部
プロジェクトチーム



井上 隆治
Product Design Manager for
Americas Region
Anritsu Industrial Solutions USA

公知