

KWS9001AP10/20/30 カプセル重量選別機の開発

朝井英治 Eiji Asai, 飯田 敦 Atsushi Iida, 山田健太 Kenta Yamada, 松名瀬翔多 Shota Matsunase,
田村淳一 Junichi Tamura, 千葉 亮 Chiba Ryo, 鈴木康平 Kouhei Suzuki, 小泉孝治 Koji Koizumi,
上萬直哉 Naoya Kamiman, 野口雄介 Yusuke Noguchi

〔要 旨〕 $\pm 0.5 \text{ mg}$ の高精度測定とお客さまの GMP 活動をアシストする各種バリデーション機能の特長とする新型のカプセル重量選別機を開発した。高精度を実現するために、従来機の差動トランス方式ではなく、小型フォースバランス方式秤を新たに開発し採用した。高精度測定を実現することで充填前のカプセルの質量選別に対応した。カプセルの搬送エリアと、秤を含めた機構部品の格納エリアを完全に分離することで、異物混入のリスクを低減させた。また、カプセルの号数ごとに交換が必要な部品を工具レスで着脱可能とし、清掃を容易にすることで製品交叉のリスクを低減させた重量選別機を実現できた。

1 まえがき

1970 年に世界に先駆けて開発・商品化したカプセル重量選別機は、国内のみならず、海外でも多くの製薬メーカーに使用されてきた。その後、GMP (Good Manufacturing Practice: 製造および品質管理に関する規範) の思想に伴い、製剤工程や設備の全般に対してバリデーションが基準化され始めた。1997 年に最高能力 12 万個/h、最高選別精度 $\pm 2 \text{ mg}$ の性能に加え、各種バリデーション活動に対応した、第三世代となる KW9001AP シリーズが開発・商品化され、欧米のみならず、ジェネリック医薬品の生産国として認知され始めたインド、プエルトリコ等、新興国での導入も進んだ。

一方、近年では GMP を基準とした品質システムの考え方やその有効性が全世界に認知されるようになり、PIC/S GMP として各国政府や査察機関が相互認証を行うための世界基準が整備されつつある。また、近年データインテグリティ(データの完全性)の不備が査察時指摘事項に挙がるが増え、FDA 21CFR Part11 に代表される「電子記録・電子署名」を利用したデータ管理の要求が増加傾向にある。

従来、薬剤を収容する容器であるカプセルは、牛骨、豚皮、魚等の動物由来のゼラチンを基材としたものであった。しかし、BSE 問題や、宗教上の理由等の製造者、利用者の要求に対応するために、パルプ由来の HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose)、デンプン由来のプルラン (Pullulan) 等、非動物性の物質を基材とするさまざまなカプセルが開発されてきた。動物由来のゼラチンカプセルは製造工程が確立されており、質量ばらつきの少ないカプセルを生産することが可能であるが、非動物系カプセルは製造が難しく、質量ばらつきが大きい。カプセルは薬剤を必要とときに、必要な量を、必要な部位に送り届けるドラッグデリバリーシステム(DDS)の

1 つであるコントロールドリリスによく用いられるが、質量ばらつきが大きい場合、その機能を十分に発揮することができない。そのため質量ばらつきの大きい非動物系カプセルにおいては、品質を安定させるために、充填前カプセルの質量測定、選別が求められるようになってきた。

さらに、抗体医薬品である抗がん剤や免疫抑制剤といった、少量で高い薬効を示す医薬品の開発が主流となってきた。これらの医薬品の製造工程においては、期待する薬効を発揮させるためには、より厳密な質量管理が必要であり、充填前カプセルの質量測定、選別をしたうえで、充填後のカプセルを高精度に全数検査することが必要となっている。



図1 KWS9001AP20 カプセル重量選別機の外観

このような多岐に渡る要請に応えるため、我々は第四世代となる KWS9001AP シリーズカプセル重量選別機を開発した(図 1)。本装置は、従来機では選別が困難であった充填前のカプセルおよび高い薬理活性を有する薬剤が充填されたカプセルを高精度で選別することができる。また、各種検査結果や監査証跡を、改竄防止した電子情報で記録・閲覧・出力可能なデータ管理機能、アクセス制限機能等を搭載することでデータインテグリティにも対応可能となっている。本稿では、本装置の概要を紹介する。

2 開発方針

市場要求に対し、下記 3 点を重要課題として取り組んだ。

(1) 高速・高精度

- ・ 従来機と同等以下の設置スペースで、従来機の処理能力 60000 個/h を 75000 個/h に向上
- ・ 大型カプセルへの対応および測定精度向上のため、従来機の計量範囲 1000 mg, 表示目量 0.5 mg を、計量範囲 2000 mg, 表示目量 0.1 mg に変更
- ・ 温度変化や振動などの外乱による影響を軽減し、最高選別精度 ±0.5 mg を達成

(2) 信頼性の向上と製品交叉の防止

- ・ 質量が軽く、重心位置が安定しない充填前カプセルの安定搬送
- ・ カプセルへの異物の付着や製品交叉の防止
- ・ 多品種生産時の段取り替え時間短縮のため、工具不要の部品の着脱の実現と、装着ミス防止
- ・ 統計情報の信頼度向上と、軽過量品の正量品への混入の防止
- ・ 自己診断機能・動作確認機能を有し、装置の確からしさの確認が容易

(3) 操作性の向上と FDA 21 CFR Part11 対応

- ・ 操作画面を大型化し、視認性、操作性を向上
- ・ ユーザー認証、生産データ等の保存および表示、出力データの暗号化を実現し、FDA 21 CFR Part11 に対応

3 開発のポイントと実現手段

3.1 新型フォースバランス方式秤量機構の開発

従来機まで採用していた弊社独自の差動トランス方式の秤は、シリコンオイルをダンパーとして利用し、バネを利用した構造体の変位を差動トランスで電気信号に変換し、質量をもとめる方式である。

しかし、オイルの劣化や微小外力による歪の累積などにより定期的な保守作業が必要であった。一方、本機で採用したフォースバランス方式は、機械的なバランス機構に位置検出センサと電磁力を用いて荷重とつりあわせる方式であり、釣り合わせるのに必要なフォースコイル電流の大きさから質量を求めるものである。図 2 に示すように、本秤は、秤量台の荷重位置による質量測定誤差(偏置誤差)を低減するロバーバル機構に連結された秤量台への荷重を、弾性支点により構成された変位拡大機構に伝達する構造である。拡大された変位量を位置検出センサで検知し、バランス機構が平衡状態を保つようにフォースコイルの電流を制御し、このときの電流を質量値に変換することで質量測定を行うものである。

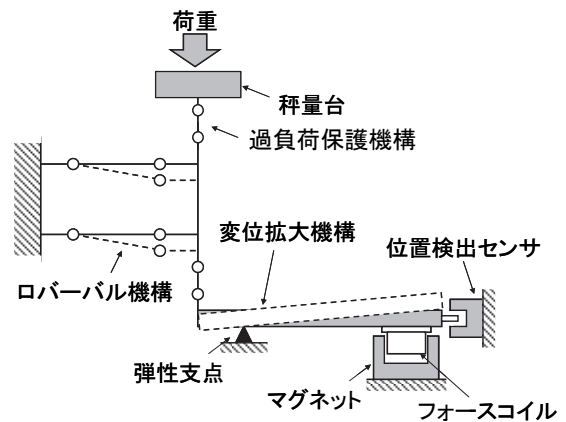


図2 フォースバランス方式秤量機構の構造

荷重: W [kg], 重力加速度: g [m/s²], コイル発生力: F [N], 変位拡大率: n [倍], マグネット磁束密度: B [T], フォースコイル電流: I [A], フォースコイル長: L [m]とすると、下記式により質量値を求めることができる。

$$F = BIL = \frac{Wg}{n}$$

$$W = \frac{nBIL}{g}$$

本方式は、バランス機構の変位を検出しフォースコイル発生力による追従制御を行うため、差動トランス方式よりも応答性が高く、高精度な質量測定が可能となる。また、無荷重時の平衡状態を微調整する機構を設けることで、外乱振動の影響の少ない秤量機構が達成できる。従来機と比較した場合、図 3 に示すように外乱振動(加速度)による精度影響が大幅に低減されており、より高精度での選別が可能になったことが分かる。

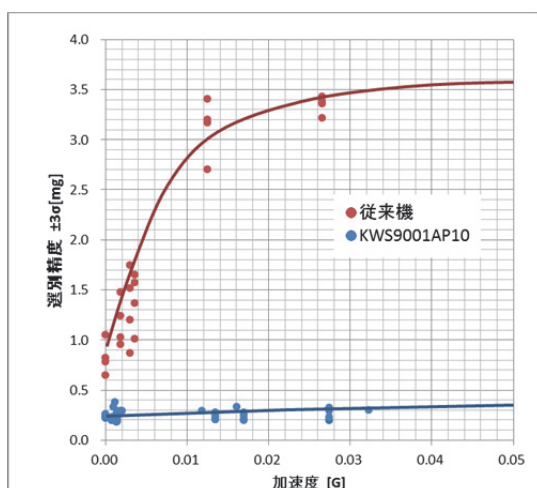


図3 外乱振動の選別精度への影響

従来機における秤破損の主要因が段取り替え時や清掃時に不用意な秤量台への接触による過負荷であったことから、秤量台の周囲を防護壁で囲う構造を採用した。さらに、秤量範囲を超える荷重が加わった際に秤量機構に荷重を伝達しない過負荷保護機構を追加した。

3.2 カプセル搬送部

従来機はカプセルを測定する秤量台の直下に秤ユニットの機構部を配置したため、秤のバネ部やストッパに侵入した紛体が堆積し、選別精度が悪化する事例があった。また、測定完了直後に選別振分が行われるために、選別動作に十分な余裕を確保することが難しかった。本シリーズでは選別振分までに十分な時間を確保するために、秤量台の直下には秤ユニットを配置しない構造を採用し、秤を千鳥配置とした。これにより選別精度の安定化、選別の確実性および 20 mm 間隔のライン構成による機器の省スペース化を実現している。省スペース化を実現することで、従来機以下の設置スペースで従来機の 8 ライン同時測定を 10 ラインとすることが可能となり、処理能力の向上を実現した。また、装置の駆動に必要なモーターや摺動部品などをカプセル搬送エリアと分離することにより、発塵や潤滑油などの異物がカプセルに付着することを防止している。なお、充填前カプセルの安定搬送を実現することで、充填後カプセルにおいても搬送の安定性、処理能力、測定精度の向上が見込まれる。

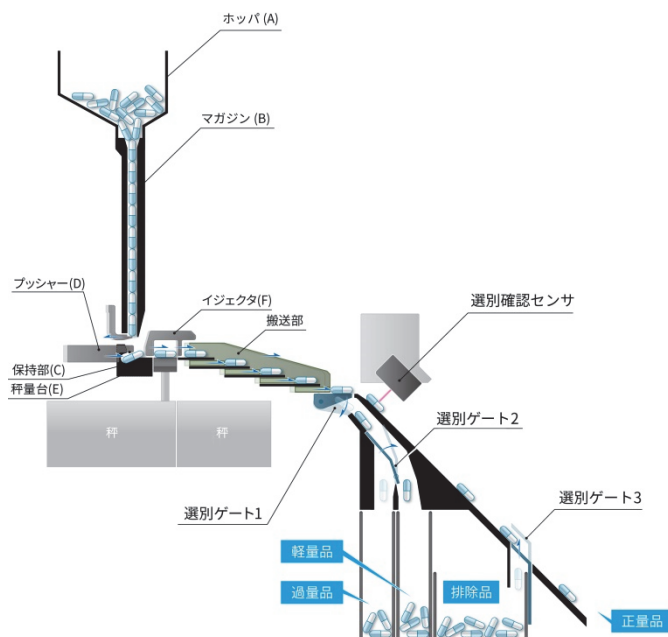


図4 カプセルの搬送経路

図4に示すように、ホッパー(A)に投入されたカプセルは、マガジン(B)の上下運動により整列、切り出しが行われる。なお、充填前カプセルを安定して切り出すために、マガジン部にシャッター機構を追加することで搬送の確実性を向上させている。切り出されたカプセルは、マガジン直下の保持部(C)で一時保持されたのち、プッシャー(D)により姿勢を水平方向に強制されながら秤量台(E)に押し出される。秤量台上で質量測定が行われ、イジェクタ(F)により次工程に搬送される。イジェクタ(F)は、カプセル搬送時の飛び出し防止としての役割もある。質量測定が行われたカプセルは、V 型形状の搬送部で間歇的に搬送され、選別ゲート1で正量品と軽過量品に選別される。正量品は選別確認センサで検知後に選別ゲート3を経由して本機より排出される。軽過量品は選別ゲート2により過量品、軽量品に振り分けられ、ボックスへの格納またはシュートを経由して本機より排出される。選別ゲート3は、正量品が通過するときのみ開方向へ移動し、選別確認センサによる通過未確認時や、監視時間外の検知時およびエラー発生時には閉方向で待機することでフェールセーフ機能として動作する。

3.3 号数別交換部品

従来機同様、カプセル号数に合わせて部品交換が必要な構造を採用することでカプセル接薬部の清掃を容易にした。これにより装置内でのカプセルやその内容物の残留を防止し、多品種生産時において製品交叉のリスクを低減した。また、号数別部品の着脱には工具を使用しない、工具レス着脱方式を採用することで段取り替え時間を短縮し、作業性を向上させた。さらに、部品の装着ミス

による動作不良の発生を防止するために部品の装着をセンサで確認する号数検知機能を搭載することで、誰でも正しく操作できる機能を実現した。図4のマガジン・プッシャー・保持部・イジェクタが号数別部品であるが、共通部品であるホッパ部・秤量台・搬送部・選別部などの清掃対象の接薬部も工具レス着脱方式を採用した。

3.4 データ管理機能と FDA 21CFR PART11 対応

カプセル重量選別機の主たる目的は、被検査品であるカプセルを質量測定し、管理基準に満たない軽量品および基準値を上回る過量品を系外に排出することである。また、測定した質量値や検査数等の統計情報を生産結果あるいは検査結果として画面表示、外部出力する機能も重要な役割となっている。

従来はプリンタに印字された統計データを品質管理データとして記録・保存することが一般的であったが、FDA 21CFR Part11 で規格化されているように、電子データとしての活用・運用もすでに開始されている。記録すべき電子データとしては、品質管理としての統計データだけではなく、生産に関わる操作および動作の履歴、生産前後の動作確認の結果を監査証跡として利用可能な状態で装置内に保存することが求められている。また、前記データには実施ユーザーの記録や改ざん防止といった機能が必要となる。そのため本機では、操作ができるユーザーを制限、管理するためのユーザー認証機能を用意し、すべての履歴・結果には日付、実施ユーザーが記録され、逸脱行為の監視や、改善・原因の分析のための監査証跡として利用が可能である。本機能では管理者が事前にユーザーごとにユーザーコード、パスワード、およびアクセスレベルを設定でき、各機能、操作の実施権限を設定することを可能としている。また、不正ログオン防止、パスワードの陳腐化防止、自動ログオフなどの機能を備えている。これらの機能により FDA 21CFR Part11 の要件を準拠した装置を実現している。

3.5 視認性、操作性の向上

機器の稼動状態、生産状況、および異常やアラームの有無等を、オペレータが瞬時に把握できるように、視認性の高い 15 インチの大型タッチパネル操作画面を採用した。代表的な操作画面を紹介する。

3.5.1 ライン別拡大表示画面

特定ラインの質量値を拡大表示し、全ラインの判定をバーグラフおよび色で表示することで、稼働状況をリアルタイムに確認することができる(図5)。



図5 ライン別拡大表示画面

3.5.2 統計表示画面

各種統計情報およびヒストグラムを一括で表示することで、生産状況を確認することができる。統計データは、全数／良品と切り替えることができる(図6)。

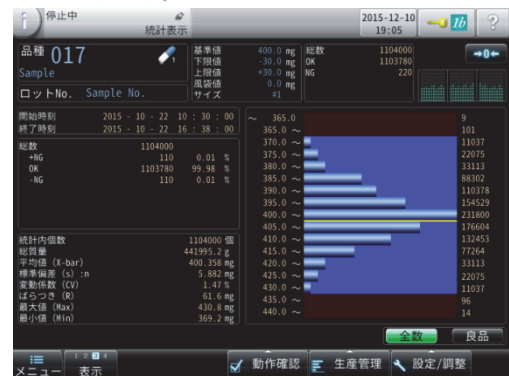


図6 統計表示画面

3.5.3 X-Bar・R/s 表示画面

バッチごとの平均値や標準偏差を時系列でグラフ表示することで、製品の測定値変化の傾向などを確認できる。グラフは、全ライン／ラインごと、全数／良品と切り替えることができる(図7)。



図7 X-Bar・R/s 表示画面

3.5.4 感度校正画面

校正が必要な秤の選択や、基準分銅の質量値入力等を対話方式にすることで、機器の管理者が容易に校正を行えるようにした。

感度校正は実施記録として自動記録されるため、監査証跡としての利用が可能である(図 8)。

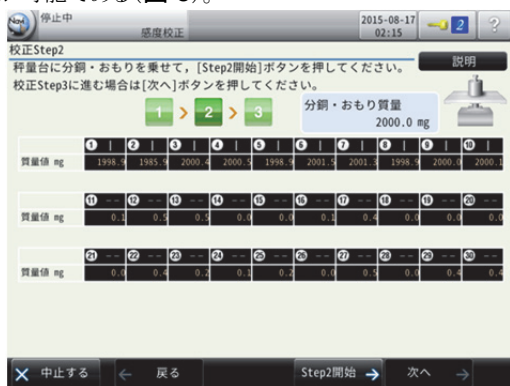


図 8 感度校正画面

3.5.5 日常点検画面

精度確認、選別動作確認、感度確認の日常点検作業を対話方式で進行させることで、作業者が容易に確認できるようにした(図 9)。

感度確認の手段として、操作画面からボタン一つで確認作業が完了する自動感度確認機能を搭載した。図 10 のように基準となる分銅を利用した感度校正後に秤内部のおもりを自動で秤に秤量し測定値を記録することで、基準となる分銅と秤内部のおもりが間接的に比較され、感度確認に使用可能となる。感度確認時は秤内部のおもりを秤量し、記録された測定値と現在の測定値の比較を行い、その差異が事前に登録された管理値以内であることを確認している。日常点検作業の実施記録も、監査証跡としての利用が可能である。



図 9 精度確認画面

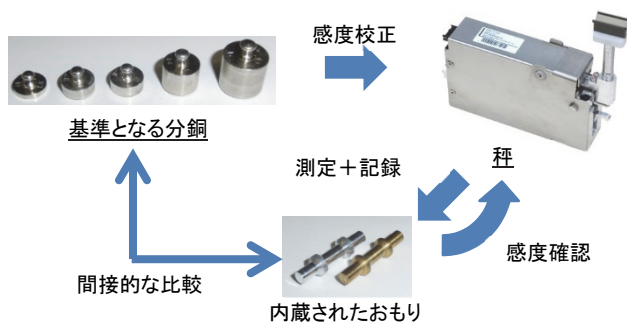


図 10 感度確認機能模式図

3.5.6 モニタ機能

ゲート動作、センサ状態、シグナルタワーなど一括で確認できるようにした。これにより各ユニットへの動作指令とセンサによる反応状態を確認することで日常点検時や保守作業時の不良部品の特定が容易になる。

4 主要規格

図 11～13 に装置の寸法を、また、表 1 に本開発のカプセル重量選別機の主要規格を示す。

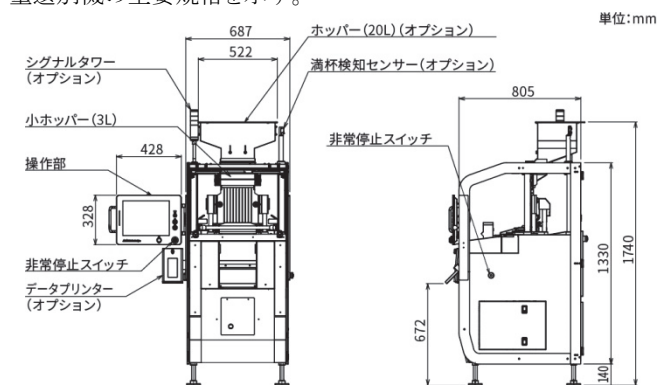


図 11 KWS9001AP10 外観図

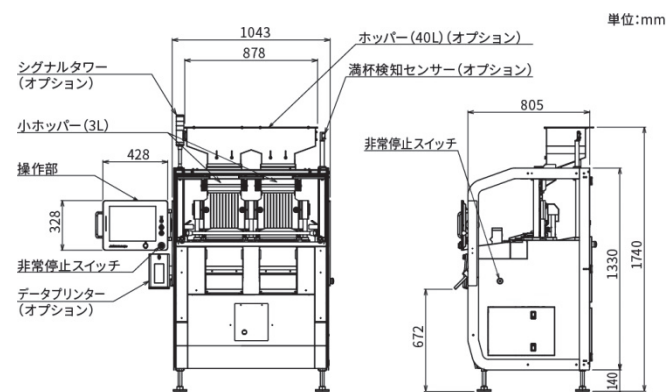


図 12 KWS9001AP20 外観図

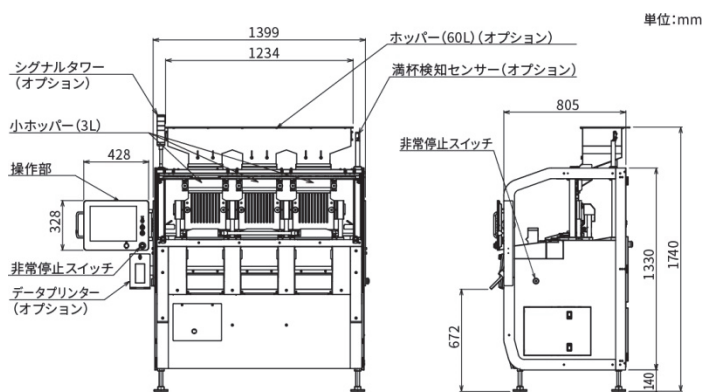


図 13 KWS9001AP30 外観図

5 むすび

FDA 21CFR Part11 に代表される電子記録・電子署名に活用できるデータ出力機能に対応することで、より厳密な品質管理が可能な重量選別機を開発した。また、専用のフォースバランス方式秤量機構を開発することで、最高選別精度 ± 0.5 mg を達成することができた。これにより、カプセル本体の材質の多様化に伴い課題となっていた充填前カプセルの質量選別、および高い薬理活性を有する医薬品に要求される、より厳密な品質管理が可能となった。さらに、清掃時の残留物の混入等により発生する製品交叉を防止するために死角のないオープンな構造体と、工具レスでの部品着脱機構を採用することで、作業者・管理者が重量選別機を安全・安心に使用できる機器を実現した。

フォースバランス方式秤量機構の採用により、外部振動の選別精度への影響は低減されているが、正確な選別を行うためには近くに外部の振動発生源がなく、十分な強度を有する床に設置することが望ましい。また、一般的なゼラチンカプセルで 12~15%、植物由来の HPMC で 5~7%の水分を含有しているため、湿度変化により含有水分量が変化することが分かっている。含有水分量の変化はカプセル自体の質量変化となるため、 ± 0.5 mg の高精度選別を実施する際には、検査エリアの温度・湿度管理が必須条件となることに留意したい。

参考文献

- 1) 大沢, 梅, 菊地: K515D/K525D 重量選別機, アンリツテクニカル 50 号, (1985.1)
- 2) 柳瀬, 藤本, 日高, 鈴木: KW9001AP/KW9002AP 重量選別機, アンリツテクニカル 77 号(1999.4)
- 3) 山田: 計量センシング, 日本包装学会誌 Vol.22 No.2 (2013)

執筆者



朝井 英治
アンリツインフィビス(株)
開発本部
第 1 開発部
プロジェクトチーム



飯田 敦
アンリツインフィビス(株)
開発本部
第 1 開発部
プロジェクトチーム



山田 健太
アンリツインフィビス(株)
開発本部
基盤技術部



松名 瀬翔多
アンリツインフィビス(株)
開発本部
第 1 開発部
プロジェクトチーム



田村 淳一
アンリツインフィビス(株)
開発本部
第 1 開発部
プロジェクトチーム



千葉 亮
アンリツインフィビス(株)
開発本部
第 1 開発部
プロジェクトチーム



鈴木 康平
アンリツインフィビス(株)
開発本部
第 1 開発部
プロジェクトチーム



小泉 孝治
アンリツインフィビス(株)
開発本部
共通技術部
プロジェクトチーム



上 萬直哉
アンリツ(株)
経営企画室



野口 雄介
アンリツインフィビス(株)
開発本部
共通技術部
プロジェクトチーム

表 1 主要規格

形名	KWS9001AP10	KWS9001AP20	KWS9001AP30
計量範囲	2 mg～2000 mg		
表示目量	0.1 mg		
最高選別能力 ^{注1}	7.5 万個／時	15 万個／時	23 万個／時
連数	10 連	20 連	30 連
最高選別精度(3 σ) ^{注1}	± 0.5 mg		
表示方式	15 インチカラーTFT 液晶		
操作方式	タッチパネル＋キー(運転／停止／ホームボタンのみキー操作)		
最大表示値	2045.0 mg		
品種数	最大 50 品種		
選別段階 ^{注2}	4 方向(正量／過量／軽量／排除)		
計量品	ハードカプセル 000 号～5 号		
電源 ^{注3}	AC100～115 V+10%–15%, 単相, 50/60 Hz, 突入電流 74 A(typ)(90 ms 以下)		
消費電力	550 VA	1200 VA	1800 VA
エアース源	0.3～0.9 MPa, 0.2ℓ/min[A.N.R], 供給口:ナイロンチューブ ϕ 8 mm		
質量	350 kg	500 kg	700 kg
使用環境	15～30℃(使用中の温度変化は 1℃/h 以内), 湿度 30～70%RH(ただし, 結露しないこと)		
保護等級	IP30(秤部は IP50)		
外装	ステンレススチール(SUS304)		
データ出力	USB ポート(USB2.0)		

注 1) 最高選別能力, 最高選別精度は, カプセルサイズや充填物, 充填量等によって変わります。

注 2) 排除用ゲートは 10 連につき 1 つとなります。

注 3) 電源電圧は, 120 V, 200～240 V はオプションで対応可能です。

注) 本機の騒音レベルは, 78 dB(A)以下です。

公知