

包装ラインにおける最新のX線検査装置

HIROSHI HIRASAWA Engineering Division, ease Limited

株式会社イーズ エンジニアリング本部 平澤 寛

KEIZOU TAISHAKU Osaka Office Sales Manager ,GETINGE JAPAN K.K.

ゲティング・ジャパン株式会社 大阪営業部 帝釈 圭三

包装ラインにおける最新のX線検査装置

1 包装ラインの適格性評価の現状

日本における包装ラインの適格性評価は、適格性評価の対象、内容とも各社各様であり、一本化された形での適格性評価を導くガイドライン等は存在しないのが現状である。そのため、使用する検査機器、計測機器などのクリティカルパラメータに対し検査、管理、モニタリング、記録する機器の採用や選定方法にも統一性がなく、業界内でのスタンダード化さえも難しい状態にある。一方米国では、ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) が、PACKLAW (包装、ラベリング、倉庫関連施設の設計、建築、コミッショニング及びクオリフィケーション) ガイドラインドラフトにおいて、「クリティカルパラメータとは製品品質、効能、安全性、安定性に影響を及ぼすプロセスパラメータを指す(例えば、吸湿性原料の湿度など)。製造会社はプロセスに対する知識に基づいたクリティカルパラメータと後の査察に使用する物理的根拠となる図書を確認するべきである。クリティカルパラメータを計測、管理する重要機器については詳細図書(クオリフィケーション)が必要となる」と包装ラインについてのガイドライン化を模索しており、包装ラインにおいても上記に該当するプロセスを、検査、管理、モニタリング、記録する設備は必ず適格性評価が必要であり、またその装置は適格性評価を行うことが可能な設計、製作がなされていることの必要性を示している。

2 包装セキュリティの必要性

医薬品包装工程では、生産性に基づくライン速度の向上、ラインの兼用化(多品種少量生産)、製剤の特性による包装形態(気密性、遮光性など)、サイズチェンジを無くす為の装置、包材の統一化など、効率的な生産を実現させるための要因が検査など包装セキュリティの必要性を加速させているのが現状である。

包装に求められる機能が、情報伝達及び容器として内容物を保護することから、本稿で言う「包装ラインのセキュリティ」とは、“間違った製品が顧客にわたらない”ことを保証し、“リコールゼロ”を目的とした包装ラインを構築することである。

セキュリティとは？

★間違った包装の製品が顧客にわたらない保証

★リコールゼロを目的としたライン構築

つまり

『工場を出荷する製品全ての品質保証』

である

3 X線検査装置について

このような現状を踏まえ今回は、保証することが困難な包装後の製品状態の検査を行う一つの手法であるX線検査を紹介する。

X線検査とは、広くは非破壊検査と呼ばれる検査手法の一つであり主に可視光による検査ができない場合に用いる検査手法である。この検査手法では包装された被検査物を、X線が包材を透過した際に得られる画像として取り込み、画像処理をし検査を行う。従来からX線の負の特徴である映像のゆがみ、砂嵐のような量子ノイズが画像に現れるなどの問題点を解決し、新しい画像処理システムの開発により、検査対象としてアプリケーション化が難しかった両面アルミSP包装における錠剤の5%（面積）程度の割れ、欠け、混入などの精細性を必要とする検査の実用化に成功した例を紹介する。

4 放射線と放射能

単にX線といっても今までX線を使用していないユーザーには、放射能を発生させる放射性物質と同等の危険性を想像してしまうことが考える。そのため、本稿で紹介するX線検査装置の安全性を確認していただくため、まず初めに危険性の高い放射能と放射線の相違点、また特徴について説明する。

まずX線を使用する際に使用される放射線の測定単位から下記に説明する。

1) 放射線の測定単位

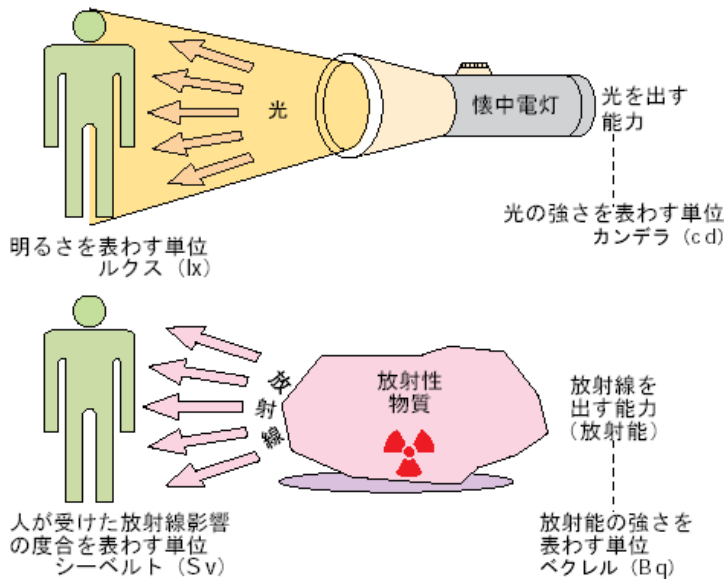
- シーベルト(Sv)・・・人体に対する影響量の単位
※ 被爆量をすべての放射線に対して
共通のものさしで表したもの
- その他の単位
 1. クーロン・・・照射線量の単位
 2. グレイ・・・物質に吸収された線量
 3. ベクレル・・・放射能(放射性崩壊の単位)

上記は放射線の測定単位を示すが、X線検査装置にて通常用いられる単位はシーベルトである。

次に放射線と放射能の基本的相違点について説明する。

2) 放射線と放射能

放射能と放射線



上記図に放射能と放射線を示したが、まず放射能とは放射線を出す能力のことを示し、恒常的に放射線を発生させるウランやプルトニウムなどが持つ能力のことをさす。これら放射能を発生させることができる物質のことを放射性物質と呼び、放射性物質が放射線を発生させる。これを上記図の光にたとえると、懐中電灯が放射性物質と同じようにエネルギー(光)を発生させるための物体となり、その懐中電灯が持った光を出す能力が、放射性物質の持つ放射能と対比することができる。さらに懐中電灯が実際に出した光を明るさであらわすことが、放射性物質がだす放射線の度合いを表すことと同一であるといえる。

この放射線と放射能は以下の表のように分類されている。

	発生源	放射線有無	放射能有無
X線	機械的に発生 (高速の電子を金属にぶつける)	有	無
γ線	放射性物質の自然崩壊過程	有	有
α線	放射性物質の自然崩壊過程	有	有
β線	放射性物質の自然崩壊過程	有	有
中性子線	放射性物質の核分裂	有	有

上記表からもわかるとおり、電氣的に放射線の発生・停止が可能なX線は放射性物質には該当せず、また装置に応用した場合でも検査実行時のみ放射線を発生させることが可能となる。さらに、X線検査装置にて作業エリアへ漏洩する放射線量は、人体に直接的な影響がないとされる放射線量0~0.25SVに対し、連続照射時で0.001SV以下/3ヶ月(実測値)、パルス照射時には上記値の0.004倍(時間換算)となる。このことから本稿で紹介するX線検査装置が包装工程内で使用される他の機器と同様に使用することが可能な安全機器であり、人体に与える影響はないといえる。

装置としての基本的な安全性については上記の通りであるが、X線を正在している以上、準拠すべき法規が存在することは周知の事実であるがその関係法令について説明する。

3) 関係法令

- 電離放射線障害防止規則
- 労働安全衛生規則
- 労働安全衛生法
- 労働安全衛生法施行例

などがあるが、この電離放射線障害防止規則の中で、放射線を使用する作業エリアでの管理区域の指定及び線量限度、外部放射線の防護などを規定している。はじめに各法令に共通する大前提である放射線を防護するための三原則を説明する。

- ① X線発生器と可能な限りの距離をとる
X線のエネルギーは距離の二乗に反比例して減衰するため
 - ② 被爆時間を可能な限り短くする
 - ③ X線発生器と作業者の間に遮蔽物を設置する
- X線検査装置はこの三原則に従った設計を必要とされる。

また規則内に示されている、管理区域、線量限度、防護については、装置での対応を例に取り以下に説明する。

管理区域

上記規則にて言及されるX線管理区域とは3ヶ月間に1.3mSVを超える放射線を発生させる区域のことをさし、この区域内では有資格者による管理が必要であり、また当該法規に基づく管理、報告が必要であることをさす。本X線検査装置は上記の通り全面がカバーされているため、その装置周辺作業エリアについては、漏洩線量が前述の通り連続照射時で0.001SV以下/3ヶ月(実測値)、パルス照射時には左記値の0.004倍(時間換算)となり、管理区域には該当しない。

測定

装置にはサーベイメーターが付属しているため、必要な線量の測定が可能である。

遮蔽物

X線防護として、鉛シートを使用したステンレスによって、X線発生装置部分は全面カバーされている。(ガラスは鉛入り)

システムの安全性

X線を発生させている遮蔽筐体内については、通常稼働時インターロック状態となっているため管理区域への通常作業者のアクセスは不可能なシステムとなっている。また扉開状態でのX線の発生はできない構造となっている。

つまり本装置は上記の通り関係法令に準拠して設計、製作された装置である。

5 可視光による検査とその限界

本稿では新装置開発の背景として、SP 包装における錠剤の有無、割れ、欠け、混入を検査する装置の開発を例に取り説明する。両面アルミの SP 包装の内容物である錠剤を検査するために可視光を使用した場合、検査原理としては、包材の膨らみ具合による光の反射の違いを検出することで検査を行うこととなる。しかしながらこの方法ではまず錠剤の有無以外の不良、つまり割れ、欠け、混入を検査することができず、また有無においても包装機のフィルムブレーキの掛り方により包材の膨らみ方が変動し、またシートのカールによっても光の反射が変動してしまうため安定した検出結果が得られない。そのため、両面アルミの SP 包装内の錠剤の検査を行うためには、アルミを透過して内容物を検査するシステムつまり X 線検査装置による検査が必要となる。

6 X 線検査装置の開発における問題点と解決

従来の X 線検査装置を調査したが、以下に示す数々の問題点を持っているため、従来の装置をそのまま上記アプリケーションに使用することは困難であった。

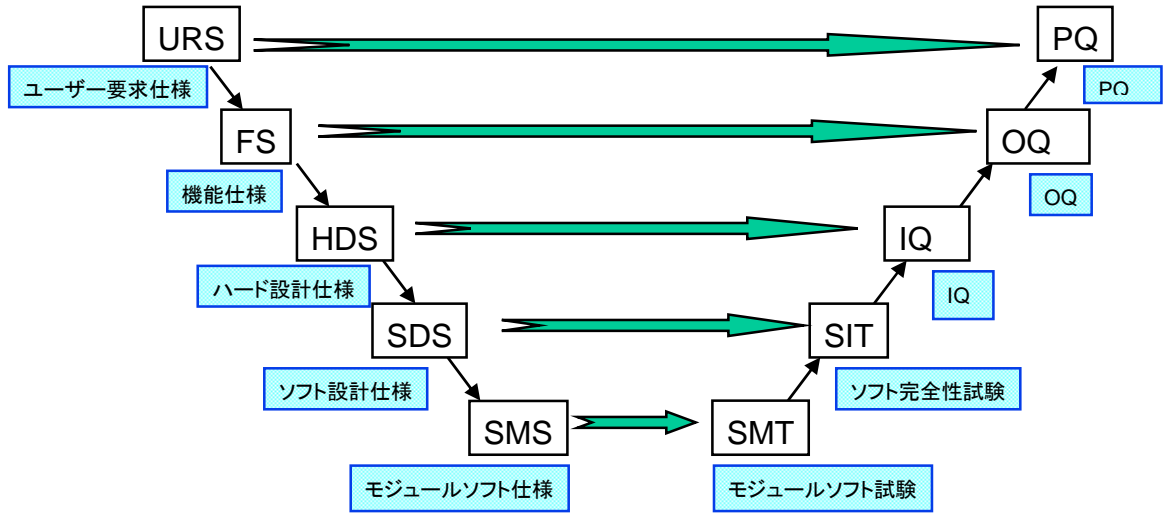
- 映像がゆがむ
- シェーディングが発生する
- 映像入力の輝度がばらつく
- 検査対象物のエッジがぼける
- 検査対象物の姿勢により濃淡が変わる
- 量子ノイズが映像を荒くする(砂嵐のようになる)

これら問題点は、X 線装置ハードにおける負の特徴であり、従来の検査装置ではこの負の特徴を理解した上で、対応可能な検査アプリケーションを設定する必要があった。しかしながら、包装ラインにおけるセキュリティをより確実にするための検査手法として、(錠剤検査のアプリケーションとして)X 線検査装置を採用する場合には、このような負の特徴を解決しない限り、実包装ラインへの採用は不可能であった。

まずハードにおける問題を解決するため、より高精細な画像取り込みハードを採用すると同時に、ソフト側では専用アルゴリズムの確立を前提に装置開発に望み、X 線装置ハードの負の特徴に左右されない安定した画像取り込み、処理を行うソフトの開発を行った。負の特徴と並行して実包装ラインに採用するための稼動条件の安定性確認も進めた。

- 搬送状態
- 良品のばらつき
- 包材の影響
- 錠剤の厚みの影響
- 欠けや混入の画素推移
- X 線の強度、非検査物との距離及び検出限界

冒頭で述べた ISPE の PACKLAW などのガイドラインドラフトを視野に入れ、クリティカルパラメータの検査装置として適格性評価に対応した専用アルゴリズムの開発により、現在のコンピューターバリデーションが要求する下記 V モデルへの適合を実現した。

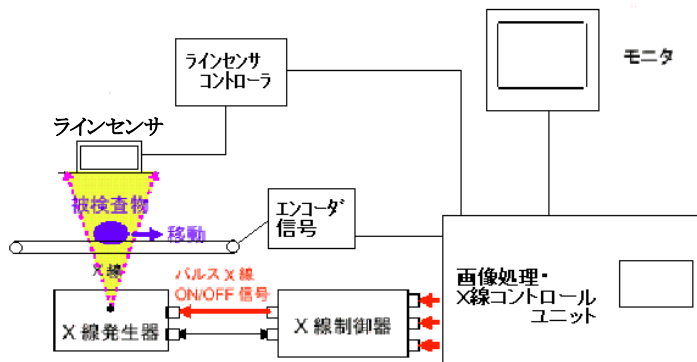


7 画像取り込み方式(ハードの選定)と検査

X 線発生装置にて発生した X 線の映像取り込み方式としては、ラインセンサ方式及び II(イメージンテンシファイア方式)とがある(下図参照)。

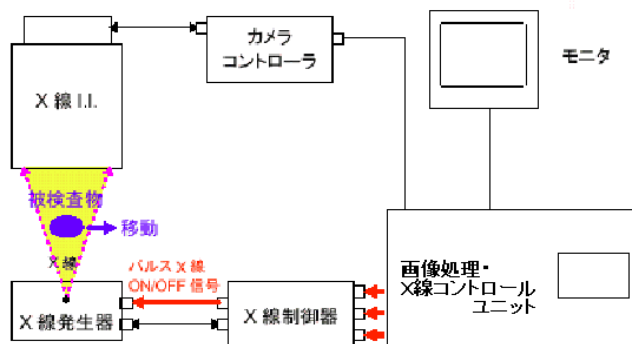
ラインセンサ方式

ライン型X線検査システムの構成



II 方式

X線パルス照射検査システムの構成



上記 2 通りの方法には下記特徴がある。

種類	ラインセンサ方式	II 方式
照射方式	一次元スリット 連続照射	二次元面 パルス照射
X 線照射量	多 (40~50KV 2~3mA)	少 (20KV 0.8mA/1ms)
	5 回/秒の検査を行うとすると、1:1200 の相違となる	
撮像面	シンチレータ(蛍光板)	II(イメージインテンシファイア)
検出方法	一次元ラインセンサ	二次元エリアセンサ
利点	検査視野が広い	拡大画像が得られる
欠点	感度がよくない 定速安定搬送が必要	視野範囲が狭い ラインセンサと比較し高価

上記の特徴から、検査対象によってハードの選択をし、X 線検査装置の適格なアプリケーションが決定する。つまりラインセンサ方式を採用する場合には、検査視野が広く、有無検査のような大きな欠陥の検査に向いている。一方で II 方式は、錠剤の割れ・欠け・混入のような細かい欠陥の検出に向いている。具体的な適用アプリケーションについては、次項にて解説する。

8 適用アプリケーションと実用化されているアプリケーション例

まず X 線装置のアプリケーションを説明する前に、設備の検討を行うに値するかどうかを判断する方法を説明する。X 線検査装置は可視光では透過しない様々な包材などを透過して検査を行うことが可能であるが、一方で透過してしまったものは当然画像として取り込むことができないという特徴も持っている。そのため、凍結乾燥製剤内における金属異物等ではなく生体由来異物や害虫などの混入を前提とした欠陥を検出することは出来ない。包装ラインにおいても最終工程後の製品の検査方式として万能ではないことを理解することが重要であり、同時に X 線自体の基本的性質を理解することが、適切なアプリケーションを確立する上で最も重要となる。

実際に製薬業界にて実用化されているアプリケーションには以下のようなものがある。

- SP シート内の錠剤割れ、欠け、混入検査
- 座薬包装内製品割れ・有無検査
- アルミパウチ内製品有無検査
- カートン内添付文書・製品有無検査
- アルミピロー包装内製品噛み込み・有無検査

検査を行いたい欠陥が製品における致命欠陥であり、X 線を使用した検査が適切であった場合に、より高度な包装セキュリティの確立方法として X 線検査装置が採用される

9 まとめ

高度化する GMP の中でも現在まであまり厳密な管理を要求されていなかったと言えるわが国の包装工程管理。この包装工程管理が近年急速に厳密な管理体制を要求し始めてきた。その中で最も重要なことは GMP の基本原理である高度な製品を製造し、確実に良品をユーザーに提供することにある。本理念実現に必要なことは、包装工程内で製品の致命欠陥を生み出す可能性のあるクリティカルパラメータを、検査、管理、モニタリング、記録する機器の採用及び各アプリケーションに合わせた専用装置の開発であるが、これらの装置は適格性評価に対応し製薬会社の実包装工程にて将来的にも問題なく使用できることが大前提となる。

すべての要素を考慮し構築された本システムは該当するアプリケーションにおけるより高度な包装セキュリティ構築用ツールといえるのではないだろうか。

以上