

平成26年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「高度情報認識による異物混入医薬品の除外システムの開発」

研究開発等成果報告書

平成27年 3月

委託者 関東経済産業局

委託先 有限会社スペクトルデザイン

目次

第1章 研究開発の概要

- 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標
- 1-2 研究体制
- 1-3 成果概要
- 1-4 当該研究開発の連絡窓口

第2章 本論

- 2-1 ①前処理部の研究開発
 - 2-1-1 連続ウェーブレット変換による雑音除去の有効性
- 2-2 ②特徴抽出部の研究開発
 - 2-2-1 テラヘルツパルス波形の特徴と従来の波形処理の問題点
 - 2-2-2 ウェーブレット変換の特徴
 - 2-2-3 高速連続ウェーブレット変換アルゴリズム
 - 2-2-4 連続ウェーブレット変換を利用した特徴量の抽出
 - 2-2-5 連続ウェーブレット変換による特徴量画像の構築
- 2-3 ③識別演算部の研究開発
 - 2-3-1 特徴量画像から異物候補点の抽出
 - 2-3-2 類似度による異物の自動識別
- 2-4 ④実装ソフトウェアの開発と実証試験
 - 2-4-1 統合ソフトの開発
 - 2-4-2 アルゴリズムの実証試験
 - 2-4-3 樹脂異物の検出

第3章 全体総括

- 3-1 複数年の研究開発成果
- 3-2 研究開発後の課題
- 3-3 事業化の見通し

第1章 研究開発の概要

本研究開発では、高度情報認識を用いた異常認知・品質管理アルゴリズム及び実装ソフトウェアを開発する。このシステムの運用段階では、異物が混入した医薬品を認識し、生産ラインから除外する自動化装置を開発する。このシステムは、近年になって急速に発展したテラヘルツ波を利用したデータ測定部と医薬品内部の三次元物理画像の高度情報認識系から構成される。測定された三次元物理画像データから異物混入品を認識するための認識系は、前処理部、特徴抽出部、識別演算部から構成される。本年度は、下記の研究開発を実施する。

前処理部の研究開発は、前処理部のアルゴリズムの設計、ソフトウェアの作成及び検証を行い、最適な前処理部を構築する。特徴抽出部の研究開発は、特徴抽出部のアルゴリズムの設計、ソフトウェアの作成及び検証を行い、最適な特徴抽出部を構築する。識別演算部の研究開発は、識別演算部のアルゴリズムの設計、ソフトウェアの作成及び検証を行い、最適な識別演算部を構築する。

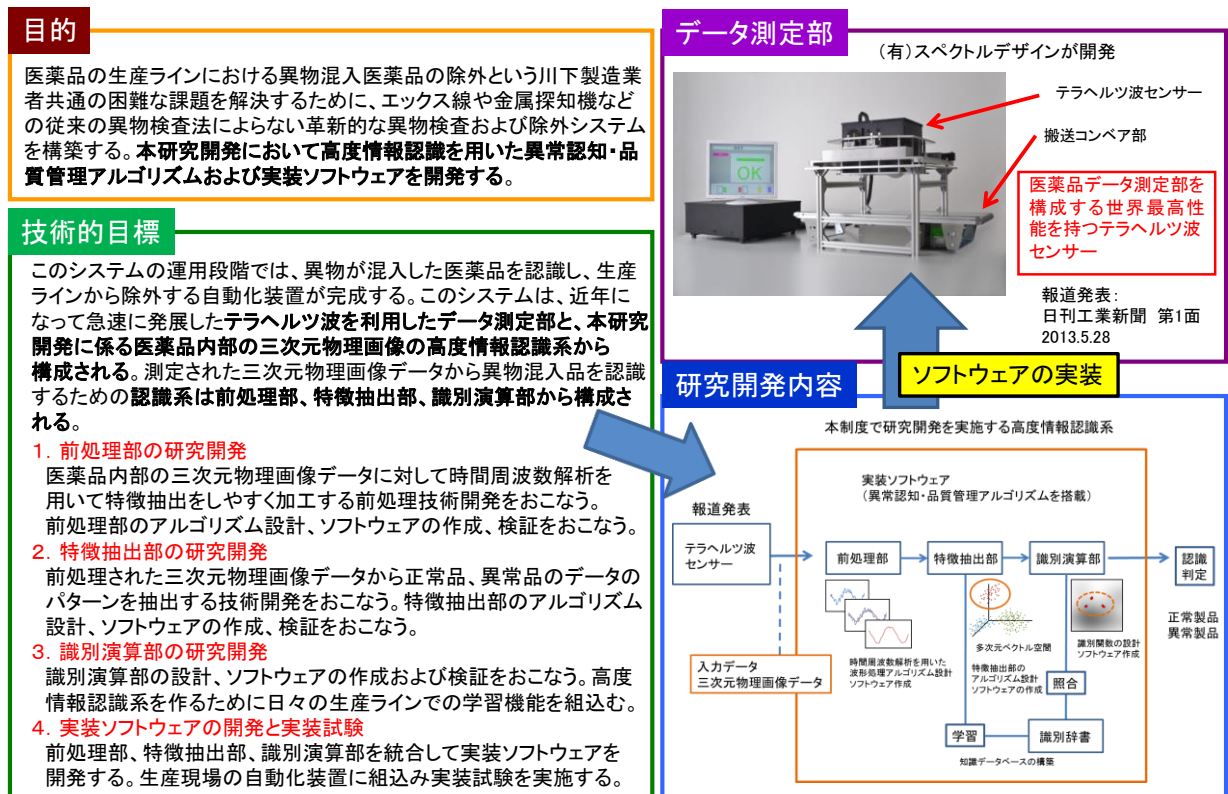


図1-1：研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

・研究開発の背景

近年、FDA（米食品医薬品局）により医薬品開発、製造および品質保証のための PAT（プロセス分析テクノロジー）が提言されている。これは、原材料から最終製品までの間の製造プロセスにおいて品質と性能に関する分析、製造条件の最適化、管理をおこない高度な品質保証を実現するというものである。一方で、異物混入や付着を原因とする医薬品の回収事例はあとを絶たない。異物検査技術の発達で医薬品製造における安全対策は日々高度化しているが、回収事例があとを絶たないのは異物対策が非常に困難な課題であることを示している。異物混入を限りなくゼロにするためには異物混入防止対策を徹底し、異物が混入した製品を市場に出さない対策が必要である。最終製品における異物検査や異物混入防止対策を徹底することで異物混入製品の出荷を未然に防ぐことができる。

従来から異物検査に用いられる手法としてエックス線異物検査や金属探知機がある。両者は医薬品に限らず食品産業においても広く利用されている。しかし、エックス線異物検査や金属探知機は万能な方法ではなく、毛髪、紙、布、木片、軟骨、樹脂、ガラス、石などの検出は困難である。また、エックス線は光子エネルギーが高く、物質をイオン化するので複雑な化学構造を持つ医薬品に照射すると薬効が変化する危険性がある。また、人の手による目視検査では発見できない異物も存在するなどの、様々な課題が存在しているのが現状である。このような状況下、これらの困難な課題を解決するために、我々は、従来の異物検査法によらない世界に先駆けた異物検査及び除外システムの構築をおこなう。このシステムの運用段階では、異物が混入した医薬品を認識し、生産ラインから除外する自動化装置が完成する見込みである。このシステムは、近年になって世界的に急速に発展したテラヘルツ波を利用した医薬品データ測定部と、本提案に係る高度情報認識系から構成される。センサーおよび医薬品データ測定部は、ほぼ完成に近づいている。本提案においては、医薬品データ測定部の機能を最大限に引き出し、得られた医薬品データから異物混入品を自動認識し生産ラインから除外するために高度情報認識（データマイニングなど）を用いた異常認知・品質管理アルゴリズム及び実装ソフトウェアを開発する。さらに、世界で初めて医薬品の生産ラインに導入することを目指す。このような医薬品不良を判定する組込みソフトウェアの開発は川下製造業者共通のニーズとなっている。この課題を実現することで、医薬品の信頼性・安全性を向上することができ、医薬品製造におけるリスクマネジメントがおこなえるとともに、グローバル市場における我が国の優位性を確保することができる。また、近年急速に進展を見させているビッグデータとリンクすることで医薬品製造におけるトレーサビリティ管理をおこなうことも可能である。

・研究目的及び目標

本研究開発の目的は、医薬品の生産ラインにおける異物混入医薬品の除外という川下製造業者共通の困難な課題を解決するために、エックス線や金属探知機などの従来の異物検査法によらない異物検査及び除外システムを構築する。このシステムは、テラヘルツ波を利用したデータ測定部と医薬品内部の三次元物理画像の高度情報認識系から構成される。本課題に係る具体的な研究の目標として、高度情報認識を用いた異常認知・品質管理アルゴリズム及び実装ソフトウェアを開発する。

・データ測定部から得られる三次元物理画像の説明

テラヘルツパルス波エコー法により、医薬品内部の異物や構造に関する情報を得ることができる。図 1-2(a)に測定原理を示す。パルス状のテラヘルツ波を試料に入射させ、反射してくるパルス波を時系列波形として計測すると、試料の深さ方向の異物や構造に関する情報が得られる。テラヘルツ波のビームを試料の面内方向に走査させると三次元物理画像データを取得することができる。テラヘルツ波センサーから得られたデータ構造は、図 1-2(b)に示したようなデータキューブをなしている。このようなデータは、通常のカメラで撮像される二次元画像データと異なり、X軸、Y軸、時間軸の三次元情報から構成されている。試料の内部構造が時系列波形となって観測されるために、パルス波の遅延時間、パルス波に含まれる周波数、振幅などが重要な情報となる。テラヘルツパルス波エコー法は、これまでにない新しい計測手法である。従って、三次元物理画像データから試料内部の異物や構造に関する情報を抽出し、異常を自動判別するためには新たな情報認識アルゴリズムと実装ソフトウェアを開発する必要がある。

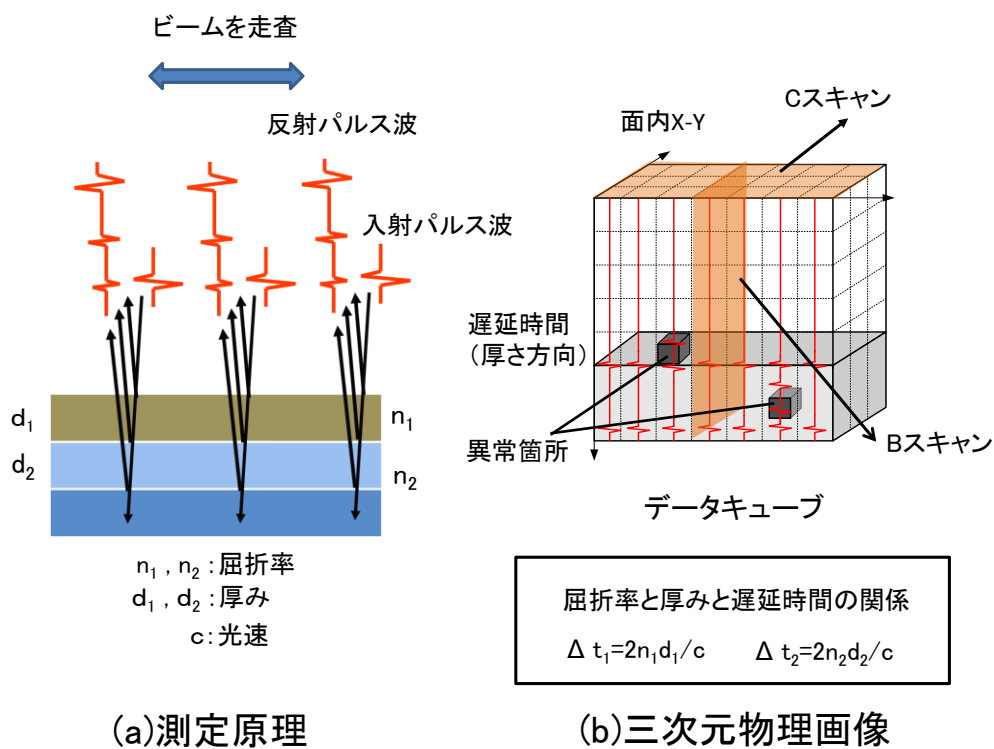


図 1-2 : 三次元物理画像の計測原理とデータの概念

1-2 研究体制

本研究開発における研究体制を図1-3に示した。本研究開発は、東京工業大学大学院理工学研究科機械物理工学専攻の水谷義弘准教授の協力を得て（有）スペクトルデザインが実施する。テラヘルツパルス波によるエコー法は概念的には超音波エコー法による画像診断と類似しているため工業材料の超音波検査に見識の深い東京工業大学大学院の協力を得てデータの前処理部の研究開発を実施する。また、特徴抽出部と識別演算部の開発は、センサーから得られる三次元物理画像データについて物理的な考察とそれに合わせた設計が必要であることから（有）スペクトルデザインが主体的に実施する。また、前処理部、特徴抽出部、識別演算部を統合して最終的な実装ソフトウェアを開発する。全体の整合性をチェックしながらデバッグを実施する。実装ソフトウェアは、弊社において完成させ、生産現場の自動化装置に組み込むことで実装試験を実施する。川下製造業者である医薬品・医療機器大手のニプロ株式会社生産技術センター及びニプロファーマ株式会社のアドバイスを得てソフトウェアの実装試験を実施することで研究課題を達成する。

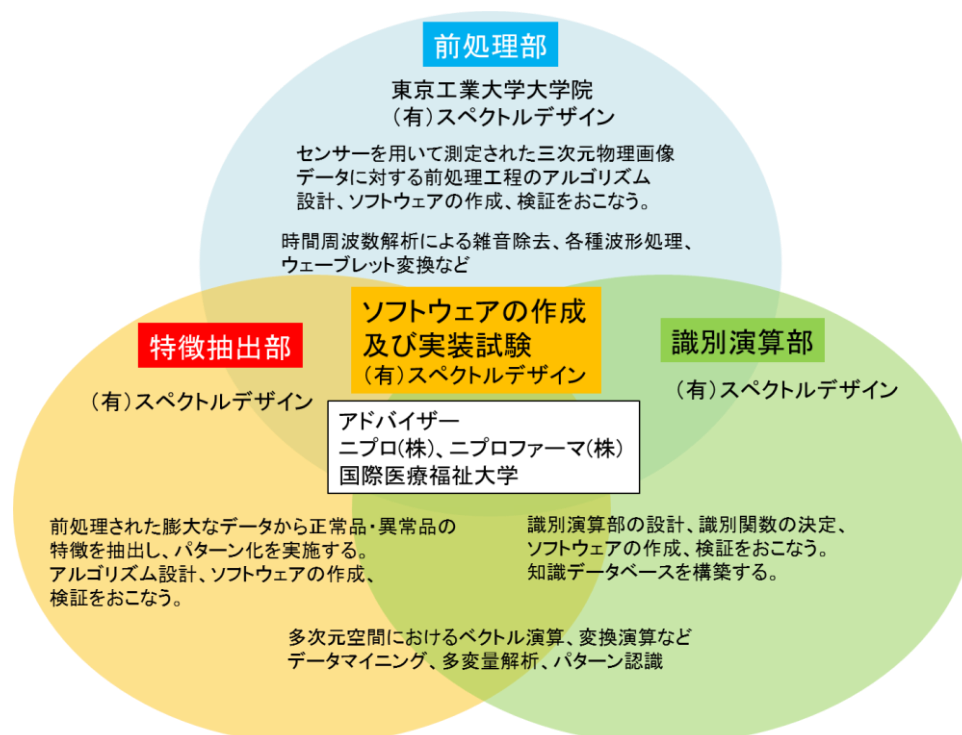
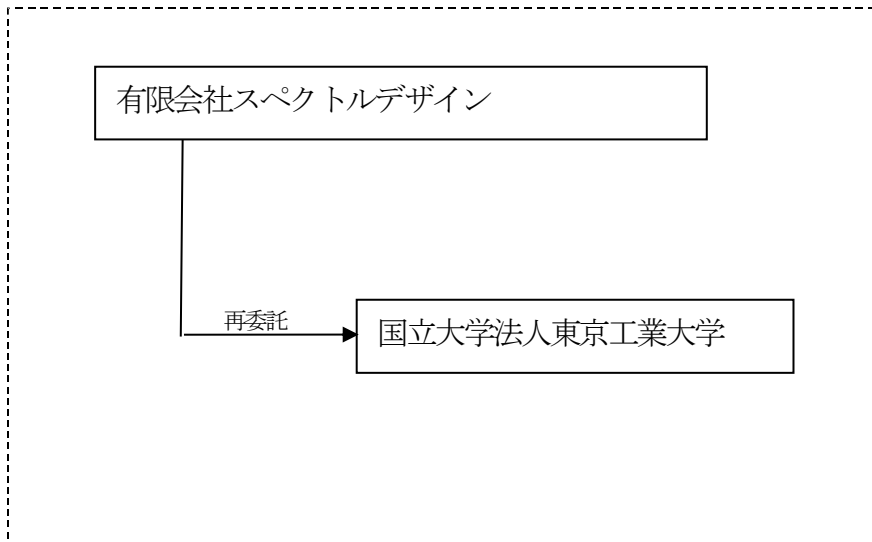


図1-3：研究開発実施体制

・研究組織及び管理体制

1) 研究組織（全体）



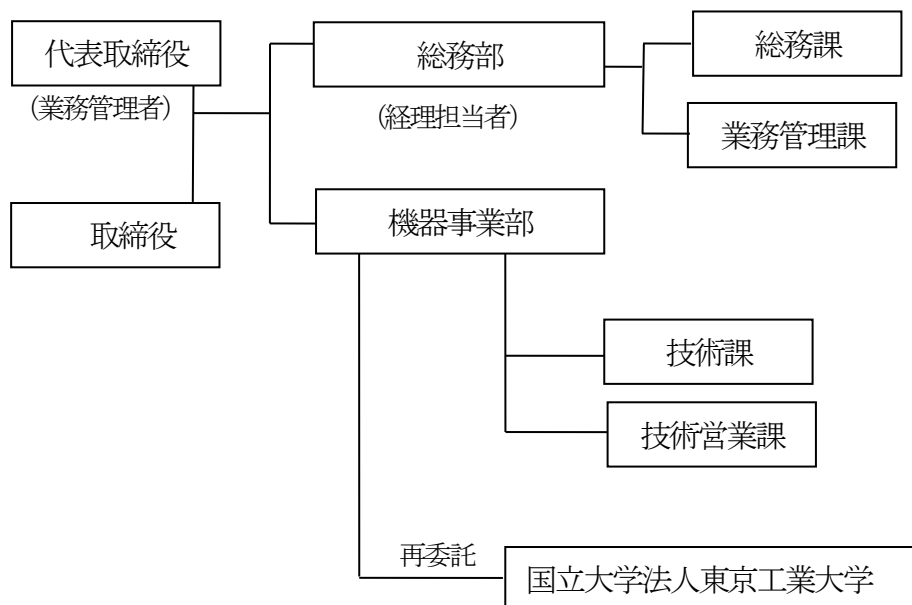
総括研究代表者（PL）
有限会社スペクトルデザイン
代表取締役 深澤 亮一

副総括研究代表者（SL）
有限会社スペクトルデザイン
機器事業部長 碓 智文

2) 管理体制

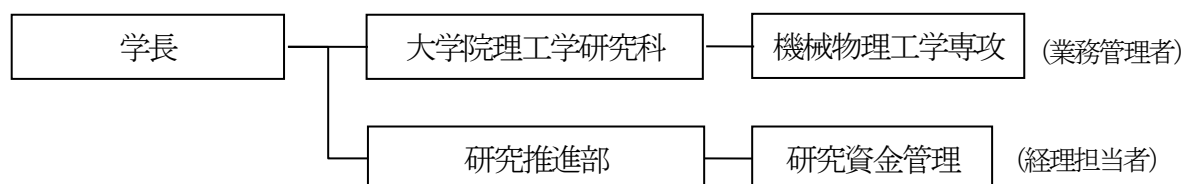
①事業管理機関

[有限会社スペクトルデザイン]



②再委託先

[国立大学法人東京工業大学]



3) 研究者氏名

有限会社スペクトルデザイン

氏名	所属・役職
深澤 亮一	代表取締役
碓 智文	機器事業部長
山田 大介	機器事業部 技術課 技師
宮下 一成	機器事業部 技術営業課
高橋 功将	機器事業部 技術営業課 主任

【再委託先】

国立大学法人東京工業大学

氏名	所属・役職
水谷 義弘	大学院理工学研究科 機械物理工学専攻 准教授

4) 他からの指導・協力者

研究開発推進委員会 委員

氏名	所属・役職	備考
深澤 亮一	有限会社スペクトルデザイン 代表取締役	PL
碓 智文	有限会社スペクトルデザイン 機器事業部長	☑ SL
水谷 義弘	国立大学法人東京工業大学 大学院理工学研究 科 機械物理工学専攻 准教授	
西木 雅行	学校法人国際医療福祉大学 保険医療学部 放射線・情報科学科 教授 研究協力センター副センター長	アドバイザー
富永 成典	ニプロ株式会社 生産技術センター 主席研究員	アドバイザー

1-3 成果概要

成果概要

本事業にて開発を行う異物混入医薬品の除外システムは、前処理部、特徴抽出部、識別演算部から構成される。今年度は前処理部、特徴抽出部、識別演算部のアルゴリズムの設計、ソフトウェアの実装とサンプルによる実証試験を並行して行った。実証試験の結果が図1-4である。図1-4に示すように、我々が開発を行ったシステムが以下の性能を有することを実証できた。

- ・金属球Φ0.2mm
- ・樹脂(プラスチック)異物

従来の検査装置と本事業にて開発されたテラヘルツ波検査装置の比較を表1-1に示す。

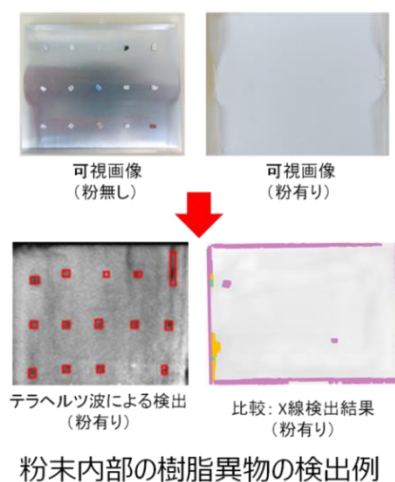
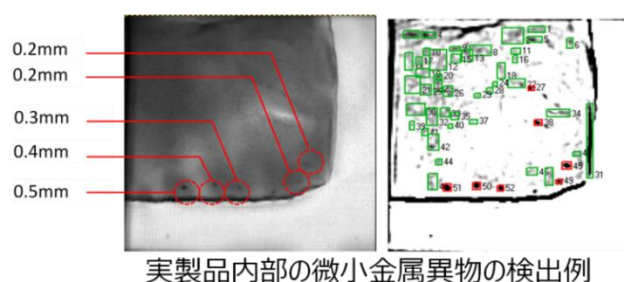


図1-4：実証試験による性能評価

表1-1：従来の異物検査装置とテラヘルツ波検査装置の比較

測定装置	原理	対象物	特徴
金属探知機	電磁誘導	金属、針、金属ネジ	対象物は金属のみ
エックス線検査装置	X線の透過性	金属、石、骨など	エネルギーが強く人体に悪影響 プラスチック等は不可視
カラー検査装置	カメラ画像処理	外観異常	色と形状で判別 対象物の内部は不可視
テラヘルツ波検査装置	電磁波の透過性と伝搬特性	金属、プラスチック、水、 光学特性差があるもの	光と電波の両特性 エネルギーが弱く人体に影響は無し

表 1-1 から、従来の検査装置では金属異物と樹脂異物の検出の両立は困難であるが、テラヘルツ波検査装置はその問題を解決できることが分かる。以上から、世界に先駆けテラヘルツ波技術による検査手法が確立され、本事業により革新的なテラヘルツ波による異物検査システムが実現した。

実施内容の目標と成果

① 前処理部の研究開発

(実施：有限会社スペクトルデザイン、国立大学法人東京工業大学) **達成率 100%**

目標

センサー部から得られた原データから、異物や構造に関する特異的な情報を抽出するための雑音除去と波形処理の検証、及びソフトウェアの開発を行い、最適な前処理部の構築を行う。

成果

我々が開発した連続ウェーブレット変換による波形処理が、原データの雑音除去に有効であることが明らかになった。また、サンプルを用いた検証を行った結果、本手法の有効性が確認できた。従って、最適な前処理部の構築することができ、目標が達成できたと言える。

② 特徴抽出部の研究開発

(実施：有限会社スペクトルデザイン、国立大学法人東京工業大学) **達成率 100%**

目標

前処理されたデータから異物や異常を識別するために、それらに起因するような特徴を強調及び抽出するための手法を決定、及びソフトウェアの開発を行い、最適な特徴抽出部の構築を行う。

成果

我々が開発した連続ウェーブレット変換による時間-周波数解析が、異物や異常に起因した変化の強調に有効であることが明らかになった。また、連続ウェーブレット変換を使用し、計測されたデータから特徴的な値を抽出する手法が確立できた。従って、最適な特徴抽出部を構築することができ、目標が達成できたと言える。

③ 識別演算部の研究開発

(実施：有限会社スペクトルデザイン、国立大学法人東京工業大学) **達成率 100 %**

目標

特徴抽出が行われたデータから、正常品、異常品を判別するための識別演算部のアルゴリズム設計、及びソフトウェアの開発を行い、最適な識別演算部を構築する。

成果

我々が開発した波形の相関関数による類似度を用いた識別アルゴリズムが、最も異物や異常の識別に有効であることが明らかになった。また、サンプルを用いた検証を行った結果、

考案した識別アルゴリズムによる異物や異常の検出に成功した。従って、最適な識別演算部を構築することができ、目標が達成できたと言える。

④実装ソフトウェアの開発と実証試験

(実施：有限会社スペクトルデザイン) 達成率 90%

目標

前処理部、特徴抽出部、識別演算部を統合して最終的な実装ソフトウェアを開発する。全体の整合性をチェックしながらデバッグを実施する。実装ソフトウェアは、当社にて完成させ、川下製造業者の生産ラインに組込むことで研究課題を達成する。

成果

前処理部、特徴抽出部、識別演算部の統合作業を行い、最終的な実装ソフトウェアの開発を行った。また、実装試験に際しては、川下製造業者からのヒアリングをもとに実製品及びそれに近いサンプルを用いた。その結果、医薬品粉体内部の微小金属球 $\Phi 0.2\text{mm}$ と樹脂異物の検出性能が確認できた。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

所属	有限会社スペクトルデザイン
役職 担当者名	取締役 深澤朗美
電話番号	0287-98-3066
メールアドレス	sae@spectra-dsn. co. jp

第2章 本論

本事業にて開発を行う異物混入医薬品の除外システムは、テラヘルツ波センサーのデータ測定部、そのデータから正常品、異常品を判別するための高度情報認識系から構成される。また、高度情報認識系は、前処理部、特徴抽出部、識別演算部から構成される。今年度は前処理部、特徴抽出部、識別演算部のアルゴリズムの設計、及び実装ソフトウェアの開発を並行して行った。

また、研究の最終フェーズでは、川下製造業者の現場担当者からのヒアリングをもとに実製品及びそれに近いサンプルを用いた実証試験を実施した。その結果、粉体内のΦ0.2mmの金属異物と樹脂異物の検出に成功した。

以上から、世界に先駆けた革新的なテラヘルツ波による異物検査システムを実現することが出来た。

2-1 ①前処理部の研究開発

(実施：有限会社スペクトルデザイン、国立大学法人東京工業大学)

概要

センサー部から得られた原データ(テラヘルツパルス波形)には、装置やサンプル形状等に起因する雑音が含まれている。雑音は、波形に含まれる異常を示す微小な変化を抽出する際の障害となるため、特徴抽出を行う前に雑音を除去する必要がある。

本課題では、前処理部のアルゴリズム設計、ソフトウェアの作成及び検証を行い、最適な前処理部を構築する。具体的にはセンサーで測定された三次元物理画像データを入力データとし雑音除去法の検討及び、ソフトウェアの開発を行う。

目標

センサー部から得られたテラヘルツパルス波形から、異物や異常に起因する特異的な情報を抽出するための雑音除去と波形処理の検証、及びソフトウェアの開発を行い、最適な前処理部の構築を行う。

結果

雑音除去の為に波形処理法を検証した結果、我々が提案する連続ウェーブレット変換が雑音除去に最も有効なことが明らかになった。また、サンプルを用いた検証でその有効性も確認できた。従って、最適な前処理部として、連続ウェーブレット変換が最も適していることが明らかになり、アルゴリズムを決定することが出来た。

2-1-1 連続ウェーブレット変換による雑音除去の有効性

連続ウェーブレット変換による雑音除去を検討した。連続ウェーブレット変換は特徴抽出と雑音除去に対して有効であるが、本節では連続ウェーブレット変換による雑音除去の有効性について報告し、特徴抽出の有効性については2-2節にて述べる。

センサー部より得られた時系列のテラヘルツパルス波形を $f(t)$ とすると、連続ウェーブレット変換の定義式は式(1)にて与えられる。

$$W(a, b)[f(t)] = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \bar{\psi}\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (1)$$

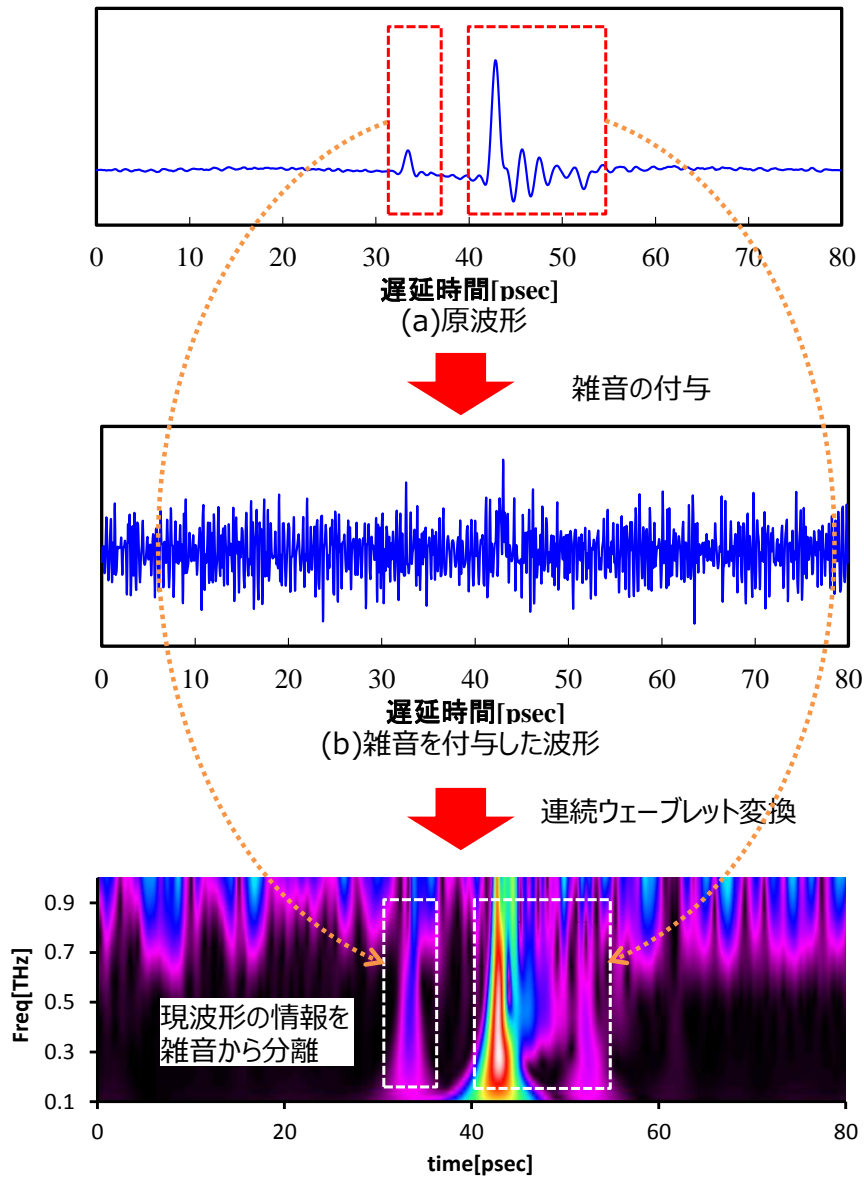
ここで $\psi(t)$ はウェーブレット関数、 $\bar{\psi}(t)$ は $\psi(t)$ の複素共役、 a はスケール変数、 b はシフト変数を表す。式(1)をフーリエ変換したものは、式(2)にて与えられる。尚、フーリエ変換の際、畳み込みと相似則の公式を利用した。

$$\frac{|a|}{\sqrt{a}} F(\omega) \bar{\Psi}(a\omega) \quad (2)$$

$F(\omega)$ は $f(t)$ のフーリエ変換、 $\Psi(\omega)$ は $\psi(t)$ フーリエ変換である。式(2)からも明らかなように、連続ウェーブレット変換の周波数領域上での表現は、時系列波形とウェーブレット関数のフーリエ変換の積で表され、 $\bar{\Psi}(a\omega)$ が $F(\omega)$ に対し周波数フィルターの役目をしている。

実際に人為的に雑音を付与したテラヘルツパルス波形を用いて、連続ウェーブレット変換

による雑音除去の有効性を検証した。結果を図 2-2 に示す。



(C) (b)の波形に連続ウェーブレット変換を施した結果
図 2-1 : 連続ウェーブレット変換による雑音除去

図 2-1 に着目すると、雑音を付与した (b) の波形では、雑音の影響で原波形の形状を推定することは困難である。(b) の波形に連続ウェーブレット変換を施した結果が (c) であり、横軸が時間、縦軸が周波数を示している。(c) の結果に着目すると、時間-周波数空間において波形と雑音の分離ができていることが分かる。

以上より、前処理部には連続ウェーブレット変換による波形処理が有効だということが明らかになった。

2-2 ②特徴抽出部の研究開発

(実施：有限会社スペクトルデザイン、国立大学法人東京工業大学)

概要

医薬品の製造ラインにおいて、問題とされる異物の大きさは0.5mm以下である。また、センサー部にて使用するテラヘルツ波は波の性質を持つため、その回折限界から波長と同程度の大きさのものを識別することが困難である。今回の使用するテラヘルツ波の波長は3mm～0.3mm程度である為、0.5mm以下の異物がテラヘルツパルス波形に及ぼす変化は小さいことが予測される。その為、適切な波形処理を施し、微小な波形の変化の強調と抽出を行う必要がある。

本課題では、前処理された三次元物理画像データから、医薬品の異物や異常に起因した特徴的な変化を抽出するための特徴抽出部のアルゴリズム設計、ソフトウェアの作成及び検証を行い、最適な特徴抽出部を構築する。

目標

前処理されたデータから異物や異常を識別するために、それらに起因するような特徴を強調及び抽出するための手法を決定、及びソフトウェアの開発を行い、最適な特徴抽出部の構築を行う。

結果

サンプルを用いて連続ウェーブレット変換を使用した特徴抽出の検証を行った結果、連続ウェーブレット変換の以下の利点が明らかになった。

1. 雑音の除去(前処理部と同様)
2. テラヘルツパルス波形から、異物に感度を持つ周波数成分の抽出が可能
3. 特定の周波数成分の時間情報の保持

また、サンプルを用いた検証により、時系列波形の中から異物や異常によって変化する特徴的な値を抽出する方法を確立できた。

2-2-1 テラヘルツパルス波形の特徴と従来の波形処理の問題点

センサー部より得られるテラヘルツパルス波形は、図2-2に示すようにテラヘルツパルスが列となった時系列波形となって計測される。その為、時系列波形を構成する各パルスの遅延時間、周波数、振幅が重要になる。

一般的な波形解析法であるフーリエ変換を用いると、パルス波形にどのような周波数の波が含まれているかを知ることができるが、時間情報を完全に失ってしまう。フーリエ変換による時間情報の喪失の例を図2-3に示す。時間とともに周波数が変化していく波に対してフーリエ変換を施しても、ある時間にどのような周波数の波が含まれているのかといった情報を得ることはできない。

その為、テラヘルツパルス波形から、異常を示す変化を的確に抽出するためには、従来の波形処理ではなく、時間情報と周波数情報を共に扱える新たな波形処理が必要となる。そこで、我々は独自に開発した連続ウェーブレット変換を適用した。実際のソフトウェアでは計算時間を短縮するために2-2-3節で述べるアルゴリズムを採用した。また、時間と周波数を同時に扱える標準的な波形解析法である短時間フーリエ変換と比較することで本手法の有効性を検証した。

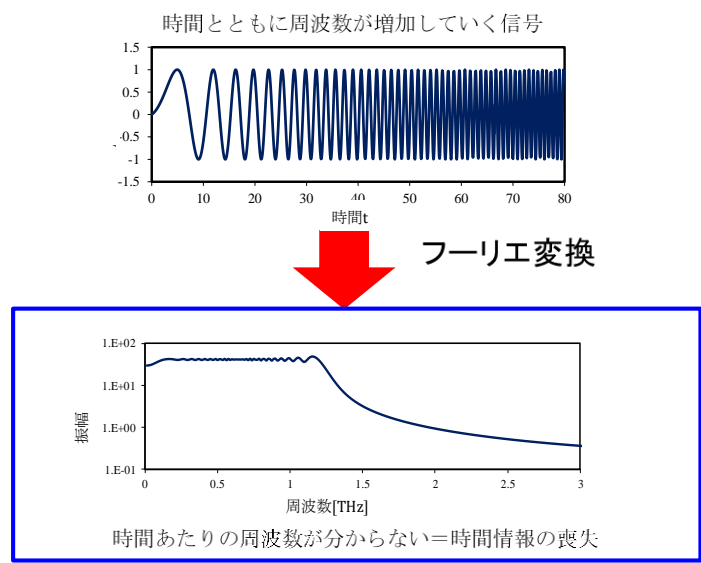
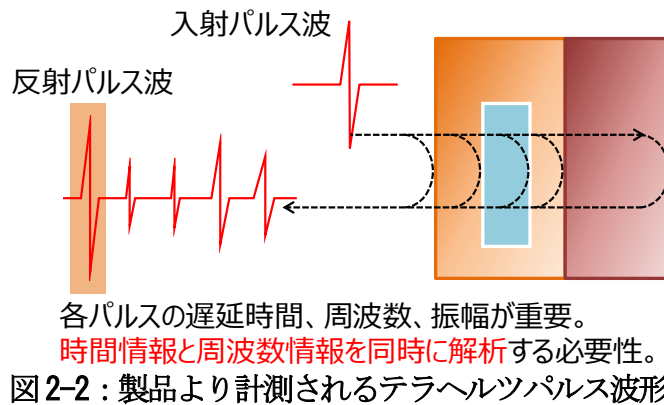


図2-3：フーリエ変換による時間情報の喪失

2-2-2 ウェーブレット変換の特徴

ウェーブレット変換の定義式は2-1-1節の式(1)で与えられる。ウェーブレット変換の概念を図2-4に示した。ウェーブレット関数を変数 a で伸縮、変数 b で移動させながら類似性をプロットしていくことで、時間-周波数空間が構築されていく。本研究では、ウェーブレット関数として複素 Morlet 関数を選定した。複素 Morlet 関数は式(3)で与えられ、ガウス関数と複素正弦波の積で表される。

$$\psi(t) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} \sqrt{\frac{\omega_0}{\gamma}} \exp\left(-\frac{\omega_0^2}{2\gamma^2} t^2 - i\omega_0 t\right) \quad (3)$$

式中の ω_0 は正弦波の中心周波数であり、 γ は時間と周波数の分解能に関する変数である。複素 Morlet 関数はガウス関数を含むため、時間と周波数の分解能が目的に応じて可変であり、その分解能は最適化されるように設計されているのが大きな特徴である（不確定性原理より $\Delta t \Delta f \geq 1/2$ ）。実際に式中の γ を変化させ、連続ウェーブレット変換を施した結果が図2-5である。 γ を変えることで時間と周波数の分解能が可変となるため、目的に応じた

解析が可能になると言える。

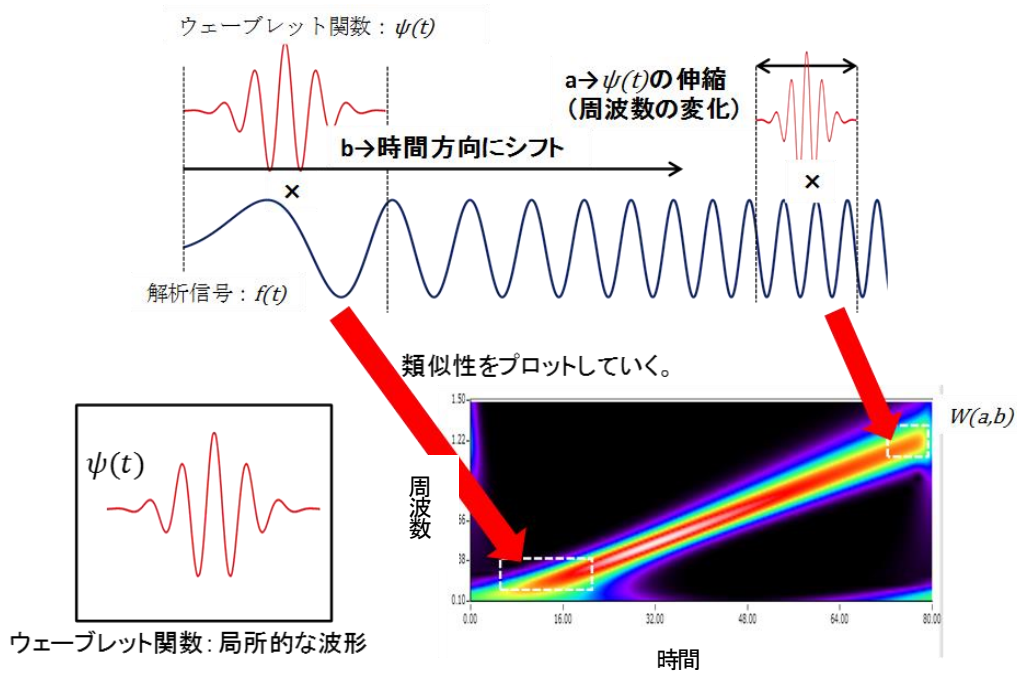


図2-4：ウェーブレット変換の概念

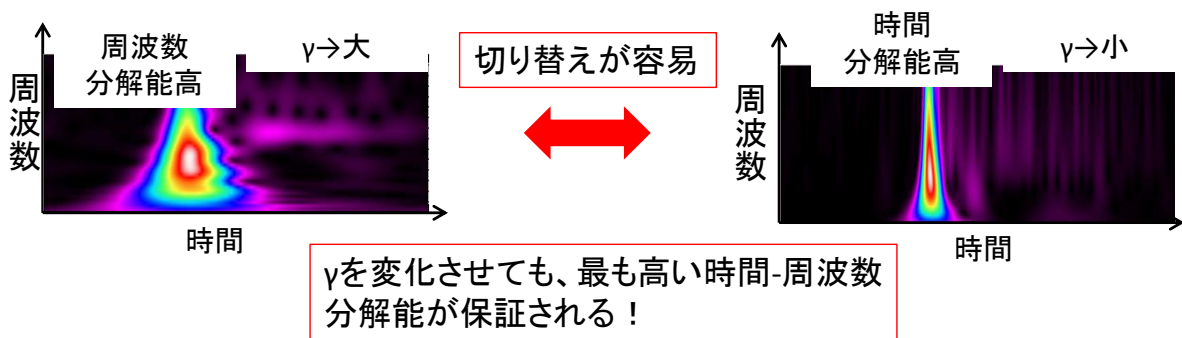


図2-5：複素 Morlet 関数の利点

2-2-3 高速連続ウェーブレット変換アルゴリズム

連続ウェーブレット変換は時間軸との畳み込みで計算されるため演算時間が膨大になることから、適用例はあまり多くない。本研究では周波数軸上で畳み込みを実現し、演算時間の短縮を図った高速連続ウェーブレット変換アルゴリズムを採用した。本節ではそのアルゴリズムについて報告をする。

式(1)をフーリエ変換したものは、フーリエ変換の畳み込みと相似則の公式を利用すると2-1-2節でも述べたように式(4)で与えられる。

$$\frac{|a|}{\sqrt{a}} F(\omega) \bar{\Psi}(a\omega) \tag{4}$$

$F(\omega)$ は $f(t)$ のフーリエ変換、 $\Psi(\omega)$ は $\psi(t)$ のフーリエ変換、 $\bar{\Psi}(\omega)$ は $\Psi(\omega)$ の複素共役である。また、ここで使用する複素 Morlet 関数は周波数領域上で式(5)のようにガウス関数型の解析的な式で求まる。

$$\bar{\Psi}(\omega) = \sqrt[4]{\pi} \sqrt{\frac{2\gamma}{\omega_0}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{\gamma}{\omega_0}\right)^2 (\omega - \omega_0)^2\right\} \quad (5)$$

以上の性質を利用すると、時間軸の畳み込み演算は図 2-6 のように高速フーリエ変換 (FFT) を利用することで短縮化される。時間軸での畳み込み演算と高速連続ウェーブレット変換の演算時間の比較を図 2-7 に示す。例としてデータ数が 2^{15} の場合、時間軸での畳み込み演算が 10[sec] 要するのに対し、高速連続ウェーブレット変換アルゴリズムは 2[sec] 以下となっている。実運用化の為の演算高速化を考慮し、この高速連続ウェーブレット変換アルゴリズムを採用した。

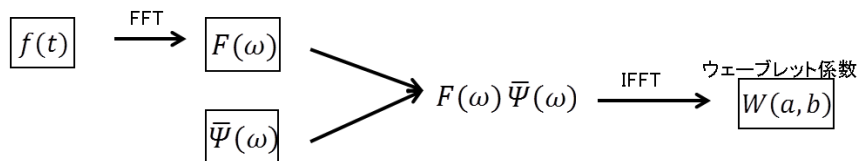
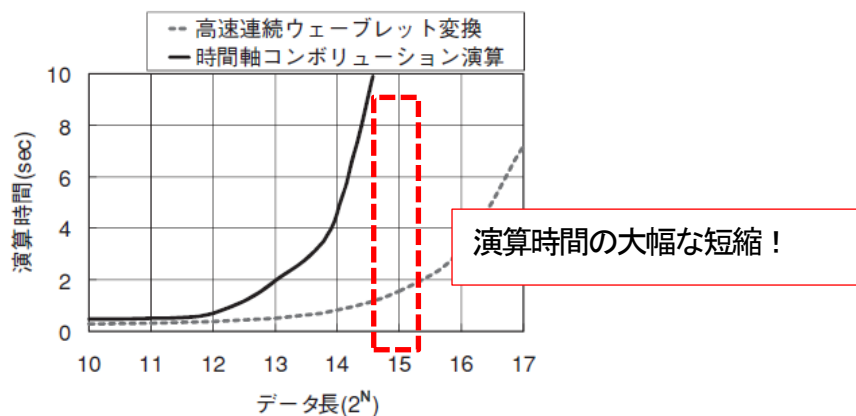


図 2-6 : 高速連続ウェーブレット変換アルゴリズム



黒川, 水谷, 井上. 時間一周波数解析を用いた TOFD 法による欠陥高さ測定
の高度化, 非破壊検査, 日本非破壊検査協会, Vol. 55, No. 12, pp. 635-642,
Dec. 2006.

図 2-7 : 演算時間の比較

2-2-4 連続ウェーブレット変換を利用した特徴量の抽出

製品を模擬したサンプルを用いて、連続ウェーブレット変換を使用した特徴抽出の検証を行った。サンプルとして、図 2-8 のような実製品を模擬したアルミニウム製ブロックに粉体を施したものを準備した。アルミニウムブロックの凸構造は粉体内部の異物を模擬している。

検証のためにサンプルの 0.5mm~0.2mm の凸構造、及び凸無の平面部から計測されたテラヘルツパルス波形に連続ウェーブレット変換を施した結果が図 2-9 である。テラヘルツパルス波形に赤い丸で示した箇所が、凸構造による変化である。テラヘルツパルス波形では微小な変化が、連続ウェーブレット変換を施したことにより、白い四角で示したように強調されていることが分かる。

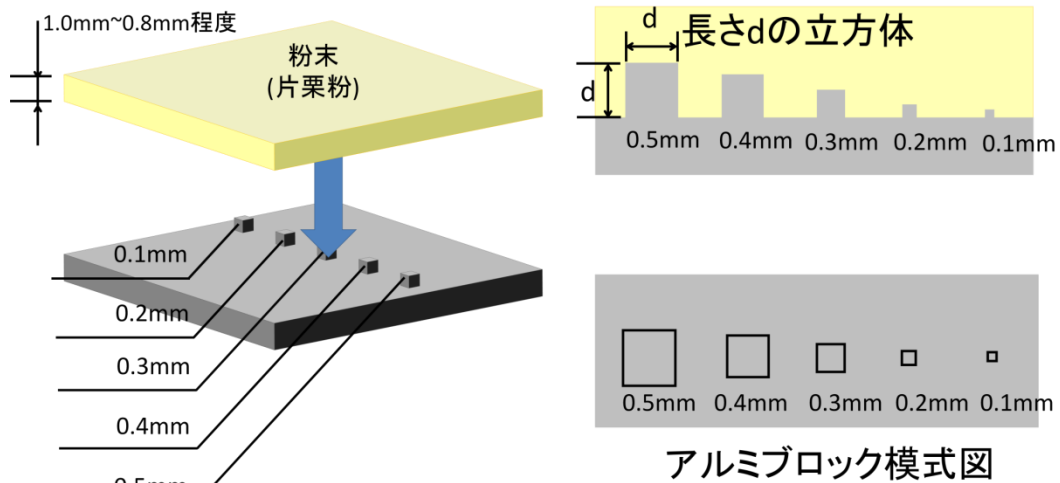


図 2-8: アルゴリズム検証に使用したテストブロック

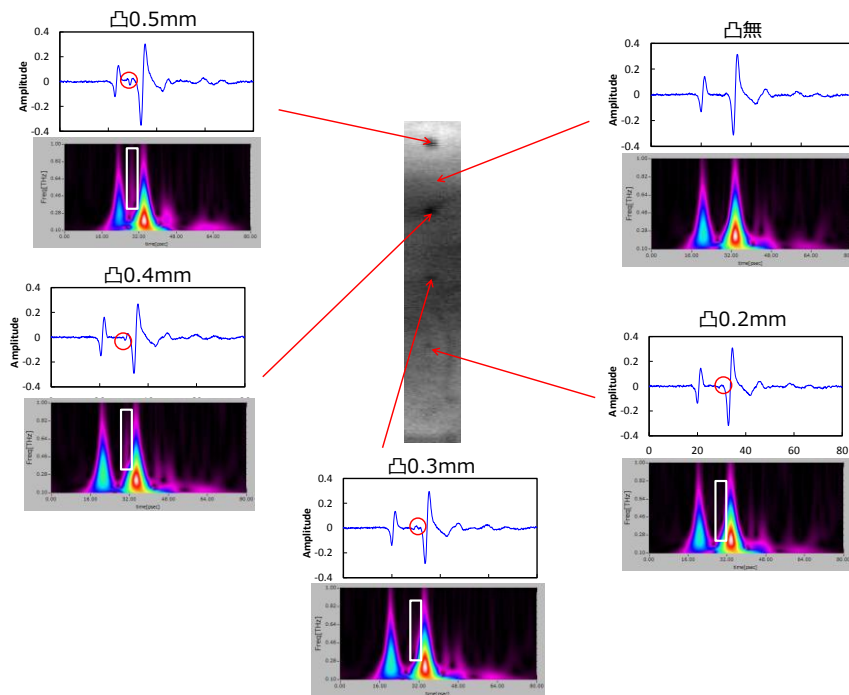


図 2-9 : 各凸構造から計測されたテラヘルツパルス波形と連続ウェーブレット変換の結果

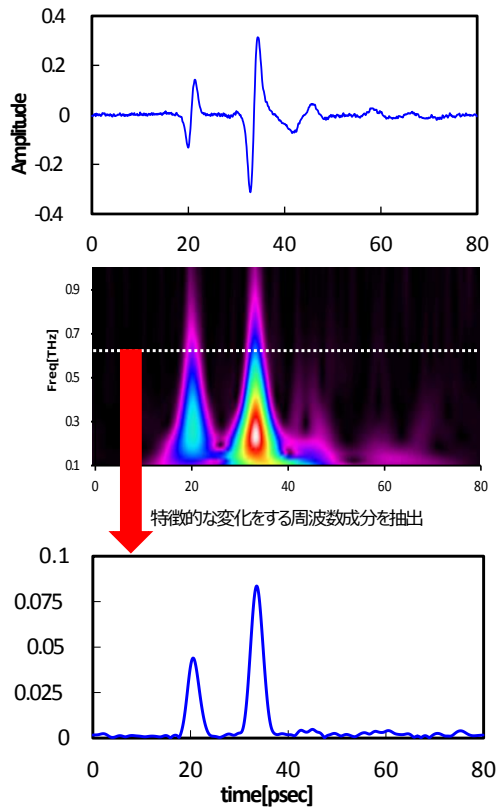
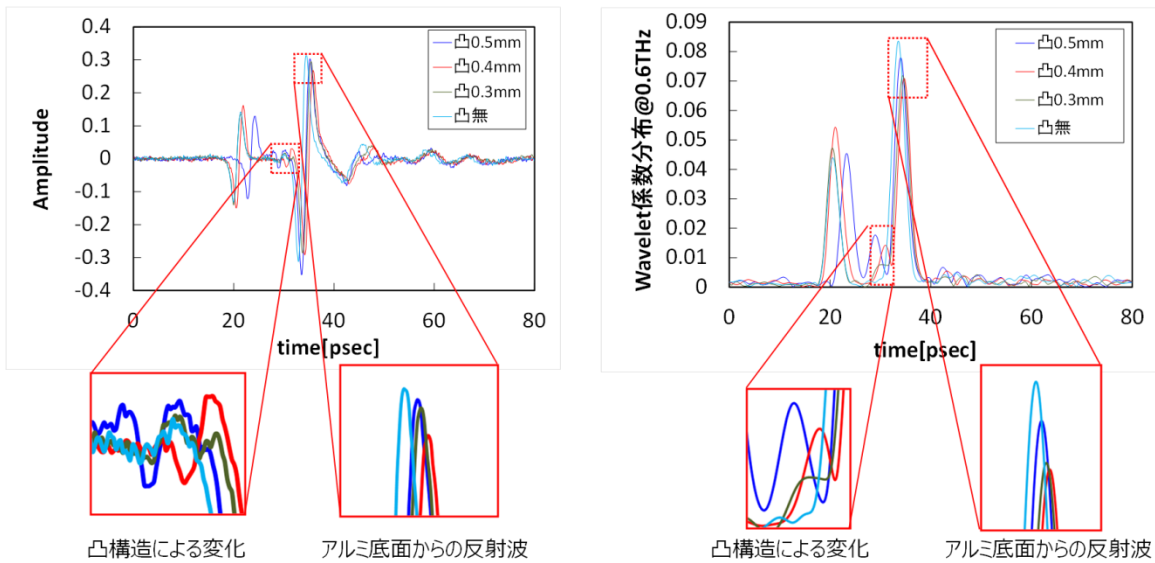


図 2-10 : 時間波形の特定周波数成分の抽出法



雑音と全周波数特性が混ざり合い
変化の識別が困難

時系列波形の各パルスの
遅延時間、振幅の変化が明快

図 2-11 : 原波形と比較した時の一連の波形処理の有効性

また我々は図 2-10 に示すように、連続ウェーブレット変換の結果である時間-周波数空間の中から、特徴的な変化が生じる周波数成分の時間変化に着目すれば最も粉体内部の異常を示す特徴を抽出できると考えた。

図 2-10 の一連の波形処理を、0.5mm~0.3mm の凸構造及び凸無の平面部から計測されたテラヘルツパルス波形に適用した結果が図 2-11 である。

図中の左側がセンサー部から計測された原波形であり、右側が図 2-10 で示した一連の波

形処理の結果である。原波形では、凸構造による変化と凸無しのアルミ底面からの反射波の変化の識別が困難である。これは計測されたテラヘルツパルス波形に、雑音と全周波数特性が全て含まれているためだと言える。しかし、一連の波形処理を施した結果に着目すると、凸構造による変化及び凸無しのアルミ底面からの反射波の変化が明確になっている。

このことから、連続ウェーブレット変換を用いた波形処理を用いることで、原波形の特徴的な変化の抽出が可能になることが明らかになった。

2-2-5 連続ウェーブレット変換による特徴量画像の構築

我々は異物や異常を表す情報は、時系列波形の中のアルミ底面部からの反射パルスに最も含まれていると考察した。何故なら、アルミ底面部からの反射パルスはサンプル内部を全て経過した反射波であるため、サンプル内部の情報を含んでいるからである。

また、高周波成分ほど空間分解能に優れている為、アルミ底面部反射パルスが含む高周波成分に最も異物や異常の情報が含まれている。このような時間情報と周波数情報を同時に扱う解析は、連続ウェーブレット変換を用いることで実現される。以上から我々は、2-2-4節にて提案した波形処理にて抽出されるアルミ底面からの反射波パルスが含む高周波成分を、特徴量として決定した。

特徴量の妥当性を検証するために、図2-8のサンプルの各点より計測されたテラヘルツパルス波形から特徴量画像を構築し、従来から用いられる手法と比較した。結果を図2-12に示す。

図中の①②が従来の手法、③が我々の提案した連続ウェーブレット変化をにて得られた特徴量画像である。具体的には、①がセンサー部から計測された時系列パルス波形の最大値から構築された特徴量画像、②が時系列パルス波形にフーリエ変換を施しその高周波成分から

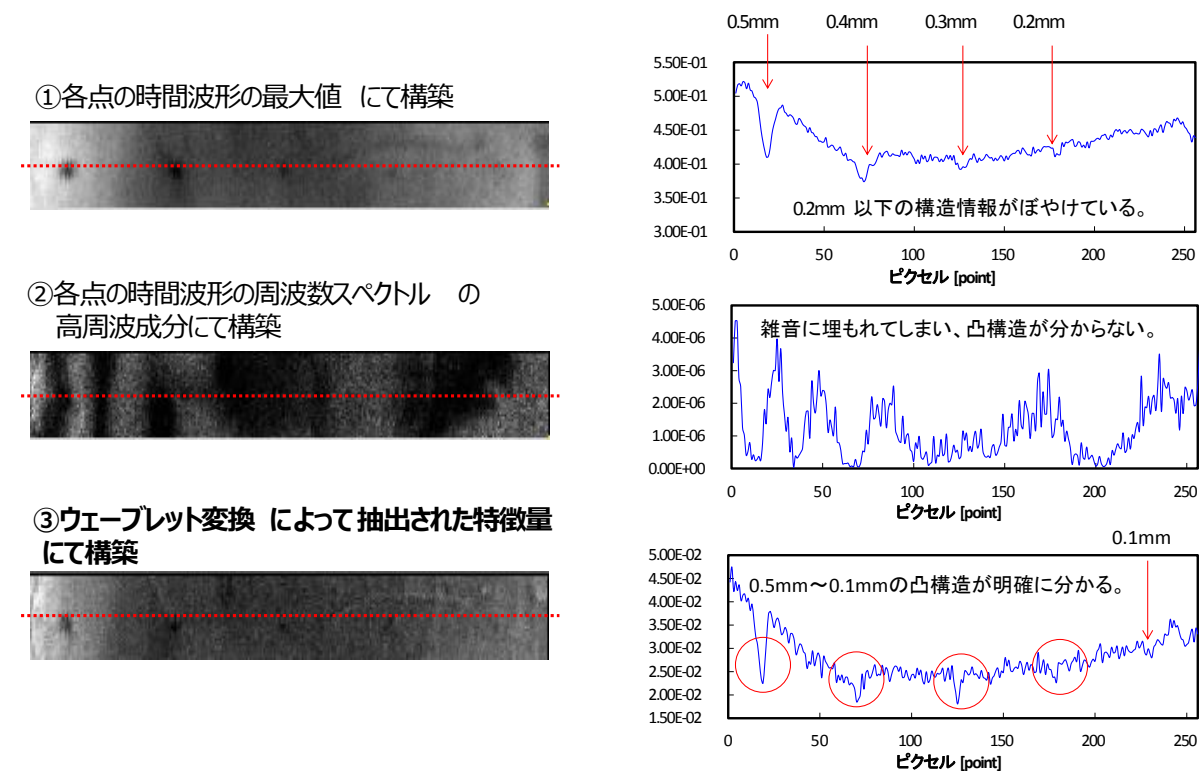


図2-12: 3次元物理画像データより構築された特徴量画像

構築された特徴量画像、③が一連の波形処理にて抽出されたアルミ底面の反射波の高周波成分から構築された特徴画像である。

①では凸0.3mm以下の情報がぼやけている。また、②では粉体の厚みや粉体表面の形状の影響を受けてしまうため凸構造の位置が明確に定まらない。この結果から、従来の手法では特徴量を適切に抽出することが困難である。

一方、③では全ての凸構造の箇所が明確になっている。従って、時系列波形に含まれる異常を示す変化の抽出が、考案した手法を用いることで可能になることが分かった。

2-3 ③識別演算部の研究開発

(実施：有限会社スペクトルデザイン、国立大学法人東京工業大学)

概要

医薬品製造ラインにおいて異物混入品を自動認識し生産ラインから除外する為には、特徴抽出部を経たデータから異常品の自動識別を行うためのアルゴリズム開発が必要になる。

本課題では、識別演算部のアルゴリズム設計、ソフトウェアの作成及び検証を行い、最適な識別演算部を構築する。前処理、特徴抽出部を経由した三次元物理画像データから異常品を識別する識別演算部の構築を行う。

目標

前処理、特徴抽出された三次元物理画像データから異常を識別するための数的手法を決定、及びソフトウェア開発を行い最適な識別演算部を構築する。

実施内容

特徴抽出部にて異常箇所が強調された特徴量画像から、異常箇所を自動認識するアルゴリズムの検討を行い、サンプルを用いた検証を行った。

成果

サンプルを用いた検証を行った結果、波形の相関関数による類似度を用いた識別アルゴリズムが、異常製品の識別に有効であることが明らかになった。従って、最適な識別演算部のアルゴリズムを決定することが出来た。

2-3-1 特徴量画像から異物候補点の抽出

2-2節の特徴抽出部にて構築された特徴量画像では、異常を示す箇所は周辺部と比較すると暗くなっている(図 2-12)。我々は特徴量画像に対し 2 値化処理を行うことで、異常箇所を抽出できると考えた。図 2-12 の特徴量画像に、2 値化処理を施したものが図 2-13 である。

特徴抽出部より得られた凸構造を強調した特徴量画像



2 値化処理



異物を模擬した凸構造を異物候補点として抽出

但し、正常箇所も検出してしまうため、2 値化された箇所の正常、異常を識別する必要がある。

図 2-13 : 2 値化による異物候補点の抽出

図2-15 から、粉体内部の0.5mm~0.2mmの凸構造が異常箇所として検出されていることが分かる。しかし、粉体表面の亀裂や粉体表面の凹凸による光の乱反射等を起因とする変化も同時に異常箇所として検出されてしまっている。このことから、2値化された異常箇所から更に正常、異常を判別する手法を検討する必要がある。

2-3-2 類似度による異物の自動識別

2値化された異常箇所から更に正常、異常を判別する為に、波形全体の類似度を使用した判別を試みた。波形の類似性を評価するには、余弦類似度、相関係数、ユークリッド距離など様々な方法があるが、今回は相関関数による類似度が波形全体の形状をもっとも効率的に比較できると考察した。類似度を使用した判別の流れを図2-14に示す。また、図2-13の2値化された画像に対し、考察した手法の検証を行った。その結果を図2-14に示す。

その結果、凸構造のみを異常箇所として識別し、粉体表面の粗さや散乱等に起因する異常箇所を除外できていることが分かる。従って、相関関数による類似度の識別が、サンプル内部の異物箇所の識別に有効であることが明らかになった。

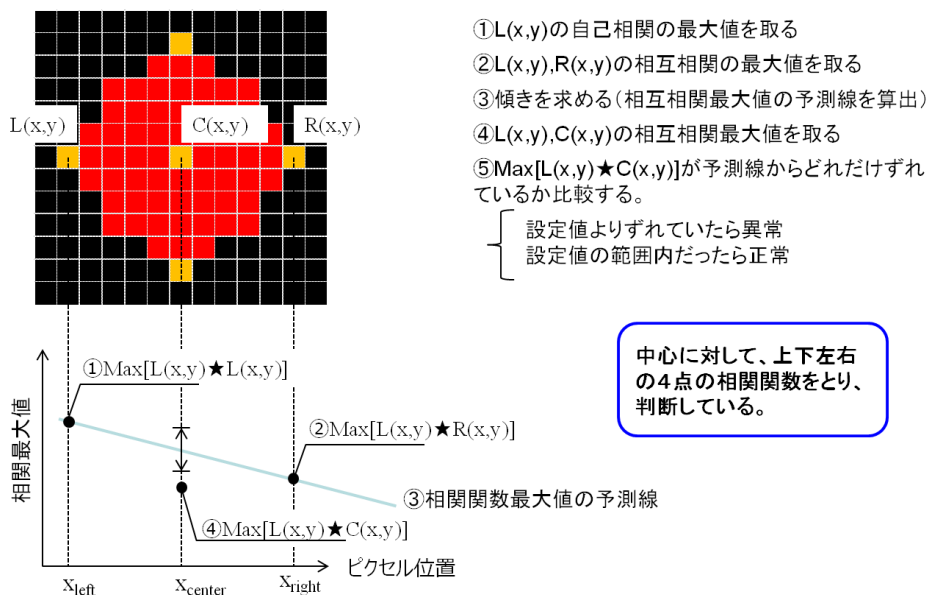
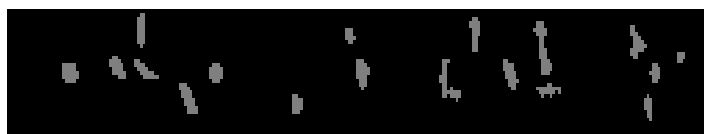


図2-14 : 類似度による判別



類似度(相関関数)を用いた異物判定



0.5mm~0.2mm凸構造の自動検出に成功

図2-15 : 類似度による自動判別の結果

2-4 ④実装ソフトウェアの開発と実証試験 (実施：有限会社スペクトルデザイン)

概要

本事業の目的は、医薬品の生産ラインにおける異物混入医薬品の除外という課題を解決するために、従来の異物検査法によらないテラヘルツ波を利用した革新的な異物検査及び除外システムの開発である。

本課題では川下製造業者の課題を解決するために、前処理部、特徴抽出部、識別演算部を統合して最終的な実装ソフトウェアを開発する。実装ソフトウェアは弊社において完成させ、川下製造業者の生産ラインに組み込み、実装試験と評価を実施する。

目標

前処理部、特徴抽出部、識別演算部を統合して最終的な実装ソフトウェアを開発する。全体の整合性をチェックしながらデバッグを実施する。実装ソフトウェアは、当社にて完成させ、川下製造業者の生産ラインに組み込むことで研究課題を達成する。

実施内容

前処理部、特徴抽出部、識別演算部を統合して最終的な実装ソフトウェアの開発を行った。また、開発したソフトウェアの性能評価を、医薬品製造ライン現場担当者のヒアリングをもとに実施した。

成果

前処理部、特徴抽出部、識別演算部の統合作業を行い、最終的なソフトウェアの開発を行った。また、実装試験に際しては、川下製造業者からのヒアリングをもとに実製品及びそれに近いサンプルを用いた。その結果、医薬品内部の微小金属球 $\Phi 0.2\text{mm}$ と樹脂異物の検出を達成した。また、生産ラインへの導入という目標に対し、誤検出率、精度向上とった課題が明らかになった。今後は生産ラインへ試験的に導入を行い、それらの課題を解決していく。

2-4-1 統合ソフトの開発

前処理部、特徴抽出部、識別演算部の研究開発より確立したアルゴリズムを図 2-16 に示す。図 2-16 のアルゴリズムに基づき、実装ソフトウェアの開発を行った。実際に開発をした実装ソフトウェアのインターフェース画面を図 2-17 に示す。図中①は、製品より計測された3次元物理画像を元に構築された特徴量画像である。③は、①の情報を基に識別演算部にて異常箇所を自動識別した結果を出力している。

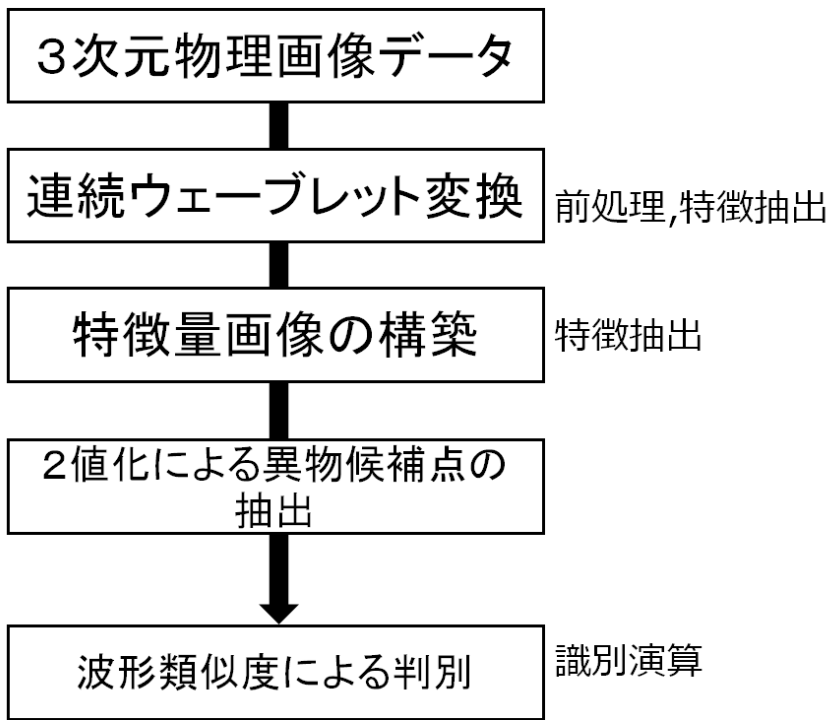


図2-16 : 決定したアルゴリズム

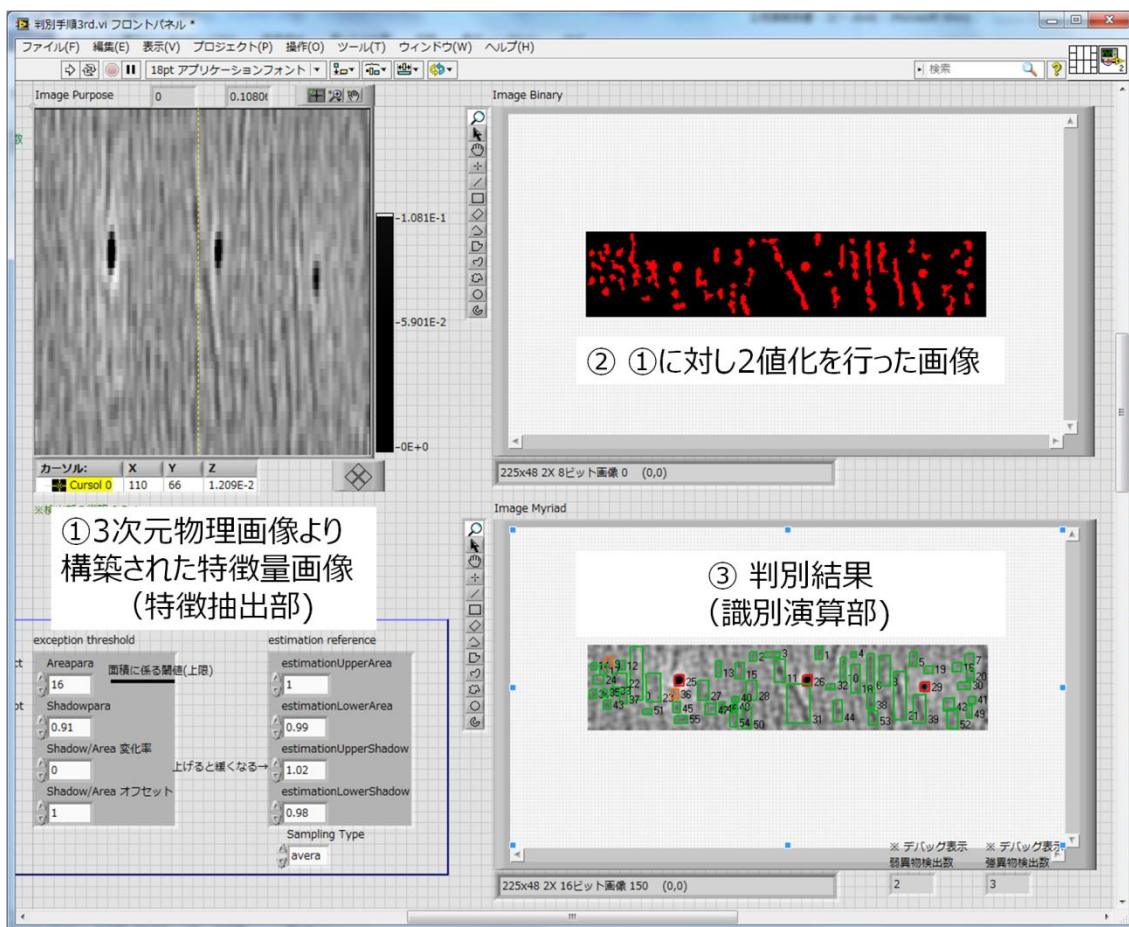


図2-17 : 実装ソフトウェアのインターフェース画面

2-4-2 アルゴリズムの実証試験

アルゴリズムの有効性を検証するために、医薬品製造現場担当者からのヒアリングを参考に、実製品に近いサンプルにて実証試験を行った。使用したサンプルを図 2-18 に示す。サンプルはアルミニウム製のプレート、ポリエチレンフィルムと粉体から構成されており、実製品の包装容器と医薬品を模擬している。そして異物混入医薬製品を、粉体内部に $\Phi 0.5\text{mm}$ ～ $\Phi 0.3\text{mm}$ を配置することで再現した。

サンプルを用いた検証の結果、 $\Phi 0.5\text{mm}$ ～ $\Phi 0.3\text{mm}$ の全ての金属球が検出されている。このことから、本事業で開発されたアルゴリズムを適用することで、 $\Phi 0.3\text{mm}$ の異物の検出が可能ということが分かった。

また、生産ラインへの導入も想定し、実製品による検証も実施した。サンプルは実際に医薬品製造ラインにて製造された製品内部に $\Phi 0.5\text{mm}$ ～ $\Phi 0.2\text{mm}$ 金属球を挿入したものである。その結果を図 2-19 に示す。

図の左側が特徴抽出部による特徴量画像であり、右側がその検出結果である。図から $\Phi 0.5\text{mm}$ ～ $\Phi 0.2\text{mm}$ の金属球を自動的に検出していることが分かる。このことから、我々が提案をした判別アルゴリズムが実製品に対しても有効なことが明らかになった。

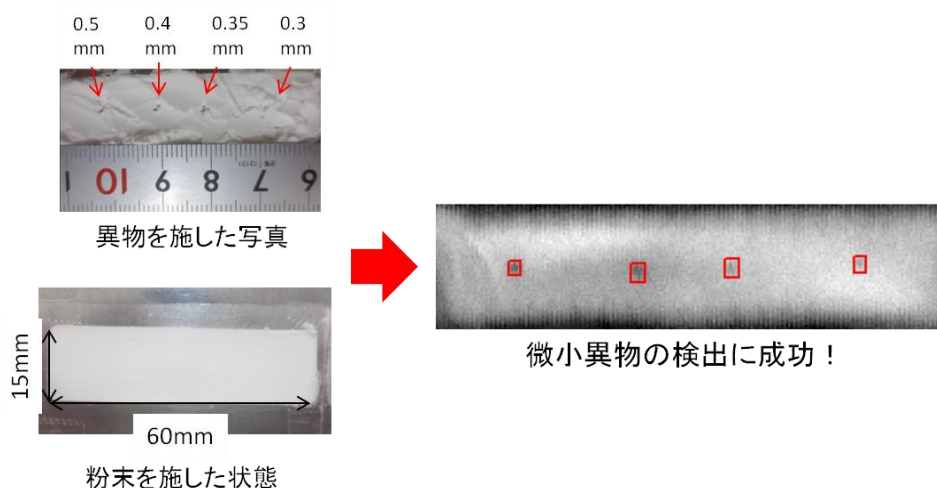


図 2-18 : 実製品に近いサンプルでの検証

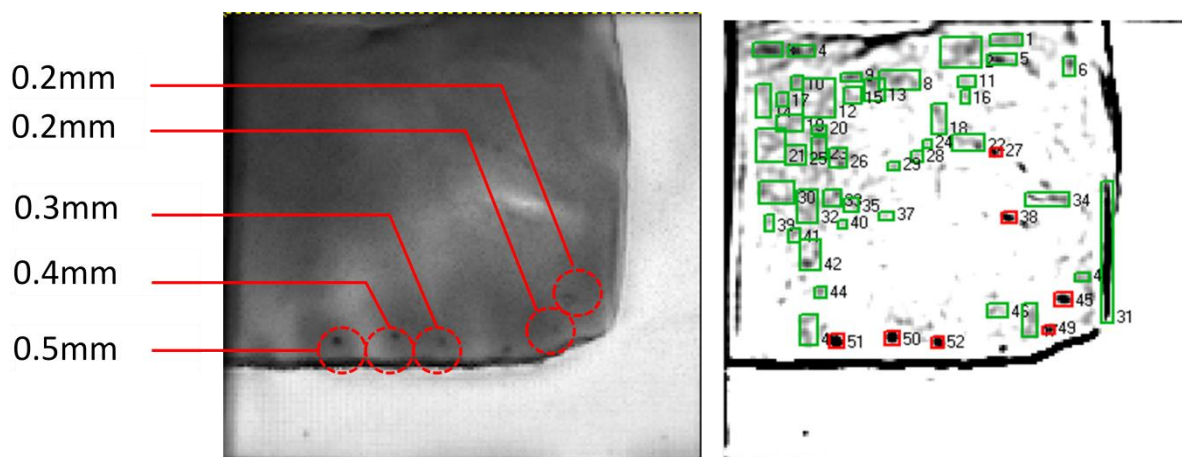


図 2-19 : 実製品中異物の検出結果

2-4-3 樹脂異物の検出

テラヘルツ波を異物検査に利用すると、金属探知機やエックス線検査機では検出が困難な樹脂異物の検出が可能になるという特徴がある。実際に粉体内に 15 種類の樹脂異物を配置したサンプルを準備し、樹脂異物の検出の確認を行った。その結果が図 2-20 である。

エックス線検査装置では、15 種類の樹脂異物のうち 2 種類の樹脂異物を検出している。一方でテラヘルツ波を使用した装置では、15 種類の樹脂異物うち 14 種類の樹脂異物を検出している。この結果から、樹脂異物の検出という課題に対し、テラヘルツ波を用いた検査装置が優れていることは明らかである。

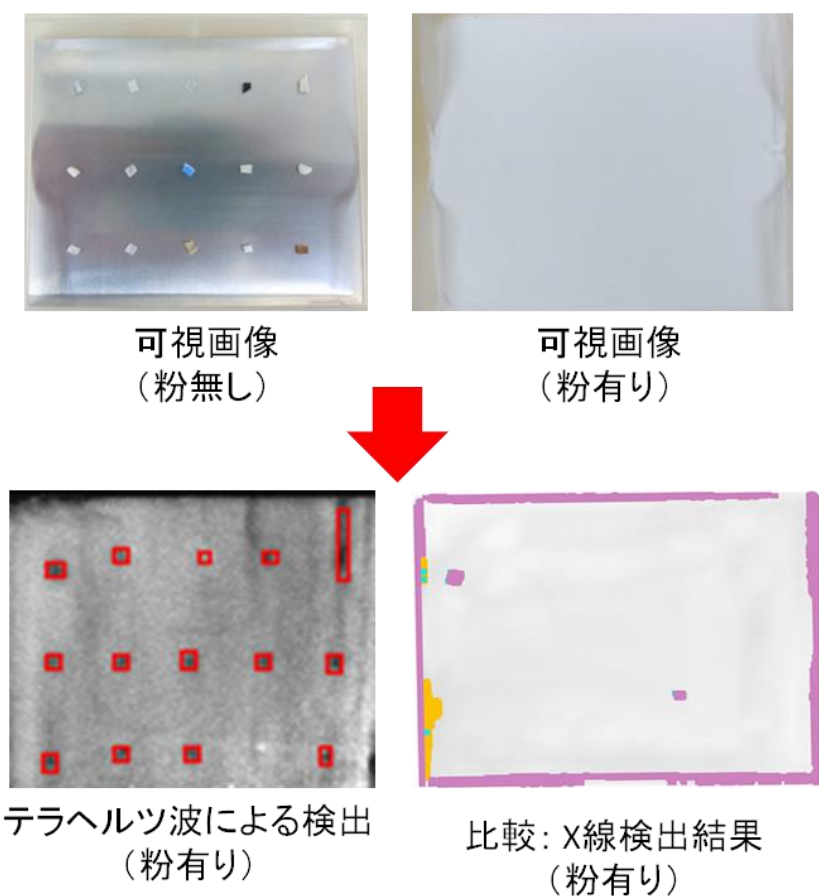


図 2-20 : 実製品中異物の検出結果

第3章 全体総括

3-1 複数年の研究開発成果

本事業にて開発を行う異物混入医薬品の除外システムは、データ測定部で測定された三次元物理画像データから異物混入を認識するための認識系は前処理部、特徴抽出部、識別演算部から構成される。今年度は前処理部、特徴抽出部、識別演算部のアルゴリズムの設計、ソフトウェアの実装とサンプルによる実証試験を並行して行った。その結果、

- ・金属球Φ0.2mm
- ・樹脂(プラスチック)異物

の検出を達成した。達成率は98%である。

また、本事業で開発したシステムと従来の異物検査機と比較した特徴を表3-1に示す。

表3-1：従来の異物検査装置との比較

	金属Φ0.2mm	樹脂異物	備考
テラヘルツ波検査機	○	○	微小な金属と樹脂異物共に検出可能
金属探知機	△	×	アルミ蒸着製品は検出感度が低下
エックス線検査機	△	△	樹脂異物の検出が困難

金属探知機は一般的に金属に高い感度を示すが、アルミ蒸着物を含む製品に対しては感度が低下する。その為、本事業にて想定している医薬品に適用すると、Φ0.2mm金属の検出は難しい。また、エックス線検査機は、樹脂異物の検出が困難である。一方で我々が開発を行ったテラヘルツ波検査機は、それらの問題点を解決出来る画期的な検査機といえる。

学会発表

我々は本事業による研究開発成果を、世界に先駆けた取り組みとして国内及び国際会議にて発表を行っている。

高橋功将, 深澤亮一, 碓智文, 大島誉寿, 水谷義弘, “時間-周波数解析によるテラヘルツパルス波からの構造情報の抽出(1),” 第61回応用物理学会春季学術講演会予稿集, 18a-E17-4, Mar. 2014.

高橋功将, 深澤亮一, 碓智文, 大島誉寿, 水谷義弘, “時間-周波数解析によるテラヘルツパルス波からの構造情報の抽出(2),” 第72回応用物理学会秋季学術講演会予稿集, 20p-C6-6, Sept. 2014.

高橋功将, 深澤亮一, 碓智文, 大島誉寿, 水谷義弘, “時間-周波数解析によるテラヘルツパルス波からの構造情報の抽出(3),” 第62回応用物理学会春季学術講演会予稿集, 12a-A14-1, Mar. 2015.

T. Ikari, N. Takahashi, R. Fukasawa, I. Duling, “Non-metallic Foreign Objects Detection System For Industrial Inspection using Pulsed Terahertz System,” IEEE IRMMW-THz Conference, M2/C-6.5, Arizona, United States, Sept. 2014.

3-2 研究開発後の課題

今後の課題としては、川下製造業者の生産ラインへ導入し、ラインに適合したシステムの完成と、新たに明らかとなった精度向上・誤検出率といった課題の改善を行う。本事業のアドバイザーは川下製造業者であるため、研究開発体制を変化させずに対応できると言える。

3-3 事業化の見通し

本事業を経て、従来の検査技術に寄らないテラヘルツ波を用いた異物検査システムの開発が達成された。このシステムにより、医薬品メーカーの抱えている

- ・医薬・医療品の信頼性、安心・安全の向上に貢献
- ・生産工場のラインにおける異物・品質対策の要望
- ・社会基盤、世界市場における優位性

の課題解決が可能になる。

本研究にて開発した技術は、金属検出機やエックス線検査機及びカラー検査装置による検査技術では不可能であり、テラヘルツ波を用いた検査装置でのみ可能な技術である。テラヘルツ波技術を進めている主な国は、日本を始めアメリカやドイツなどがあり、各国でも技術開発が進められると予測される。アメリカは製薬大国でもあるが、日本がイニシアチブを執るには早急な技術開発が必要である。

事業化の進捗度

川下ユーザー（企業）の要望に合わせて、本事業は研究開発を進めてきた。今後は生産ラインへのテスト導入の後にデータを取得し、川下ユーザー（企業）の課題解決となれば事業始動となる。また、医薬品メーカーだけでなく食品メーカーからの引き合いも数社から来ている状況であり、大手検査機器メーカーとの協業も検討しているため確実に事業化出来る見込である。計画としては、2、3年後に製品化及び事業化を予定している。

市場規模

市場としては製薬産業の市場があり、国内市場規模は生産額 6 兆 7,791 億円(2010 年)となる。本技術開発の第 1 目標は、販売先となる製薬メーカーの工場生産ラインへ導入である。また、粉体中の異物を検査する本システムは、食品及び工業材料の市場へも本技術の展開が可能である。

販路拡大に向けて

本事業で研究開発した高度情報認識を用いたアルゴリズムを搭載した実装ソフトウェアは、医薬品の異物混入品の除外の為に医薬品メーカーに販売する。また、粉体中の異物検査という課題は、医薬品だけでなく食品への展開も期待される。(財)粉体工業協会のロードマップを図 3-1 に示す。このロードマップを見ても、粉体中の金属以外の異物検知は将来のテーマとなっており、テラヘルツ波を用いた検査装置の需要は非常に高いと言える。

また、販路拡大のために、学会発表、ソフトウェアの宣伝、報道発表を行い、顧客開拓を進めていく。

