

平成 30 年度
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業
戦略的基盤技術高度化支援事業

「光計測による錠剤徐放膜管理システム開発」

研究開発成果等報告書

平成 3 1 年 4 月

担当局 東北経済産業局
補助事業者 株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

目次

第1章	研究開発の概要	
【1】	研究開発の背景・研究目的及び目標	1
【2】	研究体制	7
【3】	成果概要	8
【4】	当該研究開発の連絡窓口	8
第2章	本論	
【1】	錠剤検査用 OCT システム開発	
【1－1】	錠剤計測へ最適化した OCT 開発	9
【1－2】	個体バラツキ調査	21
【1－3】	N 数計測システム開発	23
【1－4】	比較検査システム開発	27
【2】	徐放製剤性能評価装置の開発	
【2－1】	徐放精細の OCT データ分析と溶出率推定アルゴリズム開発	28
【2－2】	溶出率管理システム開発	31
【2－3】	性能評価	34
最終章	全体総括	35

第1章 研究開発の概要

【1】研究開発の背景・研究目的及び目標

【背景と目的】

○新技術を実現するために解決すべき研究課題

(十二)測定計測に係る技術に関する事項

1 測定計測に係る技術において達成すべき高度化目標

(3)川下分野横断的な共通の事項

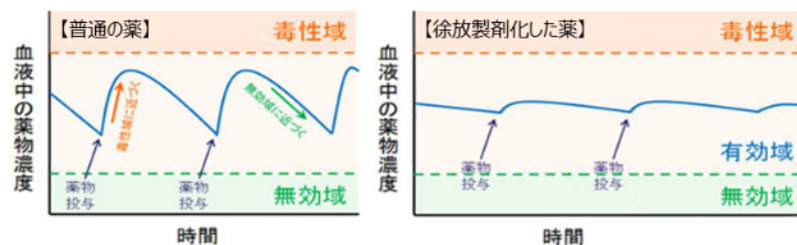
①川下製造業者等の共通の課題及びニーズ
カ. 低コスト化

徐放製剤

徐放製剤とは、錠剤表面に膜を形成することで薬剤の放出を制御する機能を持つ製剤である

○溶出時間のコントロールにより、血中の薬物濃度の安定化、服用回数の削減などの効果が得られる

○今後、徐放製剤には大きな需要が見込まれる



徐放膜のコーティングには非常に時間がかかり、そのコーティング状態の評価にも時間がかかる

徐放膜の評価は数時間かけて【溶出試験】を実施する必要がある、行程管理に非常に大きなコストがかかる

徐放膜の成膜状態の評価

<従来技術>

溶出試験による計測・・・3～6時間



【川下ユーザーの抱える課題】

錠剤徐放膜の成膜状態の検査について

◇6時間かけて溶出試験を行い成膜状態を評価

◇過コートだとロット廃棄で数千万円の仕損

◇コート不足だと追加コートして再溶出試験

⇒ 約10時間の工程遅延

検査に時間がかかり、リスクも非常に大きい

<新技術>

OCTによる徐放膜の溶出率を推定

数十錠を短時間で評価することを目標とする



【特徴】

OCTによる溶出率推定

○極短時間で溶出率を推定

○出荷検査でのロットアウトを回避

○コート不足による追加工程を削減

迅速な徐放膜評価でコスト低減

<現在の業界の背景>

近年、製薬業界では、薬の高機能化として **DDS(Drug Delivery System)** と呼ばれる、体内の薬物分布を量的・空間的・時間的に制御する薬物輸送システムが、盛んに研究されている。薬の人体に対する影響について考えてみると、薬成分の血中濃度があるレベルより高くなると人体に対して毒性となり、低くなれば薬としては機能しなくなる。このため、所定の時間、薬成分が溶け出しながら血中濃度をある範囲にとどめる機能を持たせることが可能となれば、それは非常に特異な性能を持つ薬と言える。更に、このゆっくり薬成分が溶け出す機能を制御することができれば、薬の効能を持続させたり、薬の摂取回数を削減したりすることができるように、服用する人にとって非常に大きなメリットのある薬となる。**徐放製剤**は、DDS の中でも錠剤に放出制御を行う機能を付与した製剤のことであり、従来の錠剤を高機能化した DDS 製剤として大きく需要が伸びている。

徐放製剤では、薬成分をゆっくり溶け出す様にする目的で、錠剤の表面にエチルセルロースや PEG (ポリエチレングリコール) などによる徐放膜と呼ばれるコーティングを施す。これにより、薬剤の放出時間や放出濃度を制御することができる。更に、この効果により副次的に、薬の副作用を軽減したり、服薬コンプライアンス(薬をきちんと服用する習慣)を上げたりといったことにも繋がり、服用者にとって非常に大きな利点がある。

一方、徐放膜のコーティングは、数時間かけて錠剤にコーティング液を噴霧しながら乾燥させて成膜し、溶出性能を検査して出荷するという非常に煩雑な工程を経る。この徐放製剤における徐放膜は薬の機能として非常に重要な役割であることから、出荷時の検査では、厚生労働省が**日本薬局方**に定める**溶出試験法**により、徐放膜が錠剤の容量を規定の時間保持する機能を満たすことを確認し、その上で出荷される。

<川下企業の課題とニーズ>

現在、製薬メーカーで製造している徐放製剤の生産工程の中の、徐放膜の成膜工程では約数十万錠を1ロットとして、素錠をドラム式噴霧型のパン(回転式)コーティング装置を使って錠剤を攪拌しながらコーティ

徐放剤コーティング処理の流れ

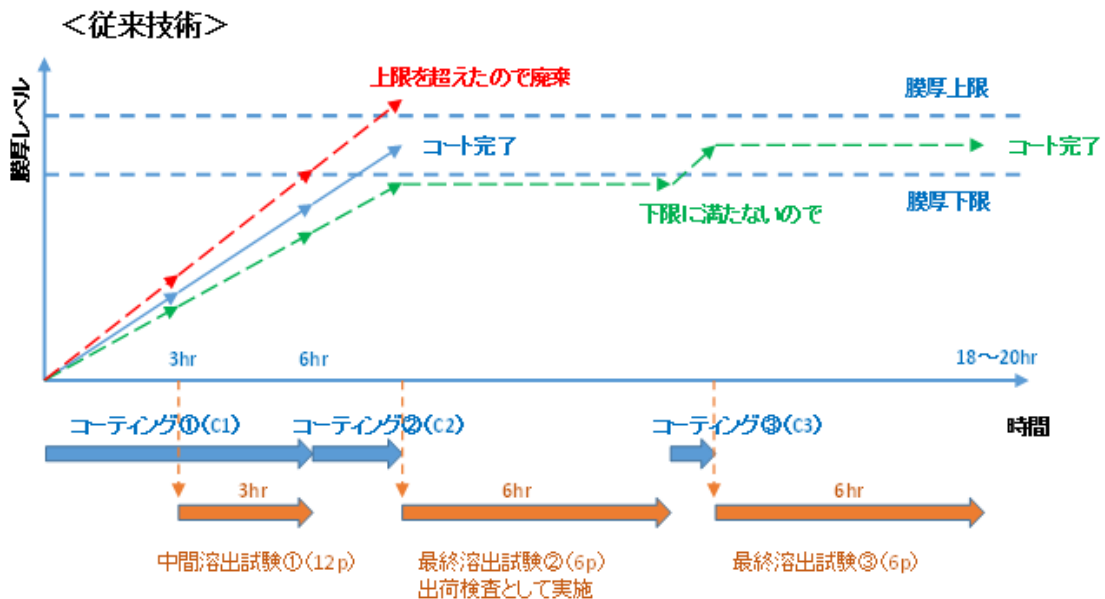


図1 徐放膜成膜工程

ング液を噴霧し、温風で乾燥させる。これを規定で約 6 時間実施している。しかし、コーティングの状態は、環境温度や湿度、素錠の状態の影響を非常に大きく受けることから、工程の途中で数錠抜き取り、**中間溶出試験**を実施してコーティング状態を検査し、コーティングの終了時間を調整する。同様に、工程終了時にも機能を満たすことを確認するための必須の検査として、規定の方法により**最終溶出試験**を実施する。工程フローを図1に示す。

しかし、前述の通り、環境の影響を受け易い工程であるため、中間試験の結果を踏まえて最終的にコーティングを実施する条件を推定しながら工程を進めるというフィードバックの仕組みが必要となる。この際、コーティングが過剰になると**ロットアウト**となり、**全量廃棄処分**となる。工程管理としては過剰コートにならないようにやや少なめにコーティングを施す傾向となる。しかし、仮に最終検査でコーティング不足となった場合

には、再度、追加コーティングを実施し、再度最終試験を実施することになり、この結果、大きな工程遅延を生じる。

この様に、現在の検査技術では、徐放膜の成膜状態の評価には非常に時間がかかる溶出試験以外に手段はなく、計測数も 10 錠前後に限られる。このため、工程へフィードバックする際にも大きなタイムラグや誤差要因を含む。従って、工程管理面では、常にロットアウトの危険と工程の非効率性が伴うことになる。こうした背景から、製薬メーカーからは溶出試験に代替できる迅速で正確な計測手法が求められている。

<課題解決に関する取組み>

画像検査システム開発などを随所で PR していた株式会社ティーワイテクノ側へ、平成 26 年頃に前述のニーズを抱えた医薬品メーカーから「錠剤表面のコーティング膜の評価ができないか」という問い合わせがあった。当初の認識は、錠剤表面にはコーティング膜が形成されているので、錠剤断面を拡大撮影して膜厚を計測することを想定して対応を行っていた。コーティング後の徐放製剤の断面観察画像を図2に示す。これまでの徐放製剤表面や断面を顕微鏡で観察した結果などから、徐放膜は、粉体圧縮成形した錠剤表面に噴霧した液体が浸透して含浸層を形成し、その上に薄いコーティング層が形成されているように見えることから、画像観察から明確に層境界を定義することは難しいと考えている。

株式会社ティーワイテクノと山形県工業技術センターでは、これまで共同で光断層画像化法（OCT：Optical Coherence Tomography）を用いた装置開

発を行っており、自動車の塗装膜などの断層画像計測などを実現して来た実績がある。本件についても徐放製剤の OCT 計測を行い、断層観察を行った。徐放製剤表面付近の OCT 計測画像例を図3示す。この結果、断層画像の観察ではコート層の界面は明瞭ではなく膜厚測定は困難であると思われる。また、OCT の断層画像から明確に層を定義することが困難であることに加えて、含浸部も含めた層全体が徐放性として機能しているものと考えると、単に膜厚を計測することでは機能性の評価にはつながらないとも考えられる。同様のアプローチで欧州の研究機関でも OCT による錠剤コート膜の膜厚測定に関する研究が進められ、糖衣などの明確な層の可視化は実現されているが、含浸性の被膜では界面が不安定で測定が困難であることが示されている。¹⁾ これらの状況から、コーティング膜は素錠へ含浸した状態で表層を形成し、そこへコーティング剤がコート層を成していると推察され、コート層のみが徐放機能をはたしているとは言い難く、単に断面画像からコーティング層の膜厚を計測することでは溶出性の評価は困難であると考えられる。

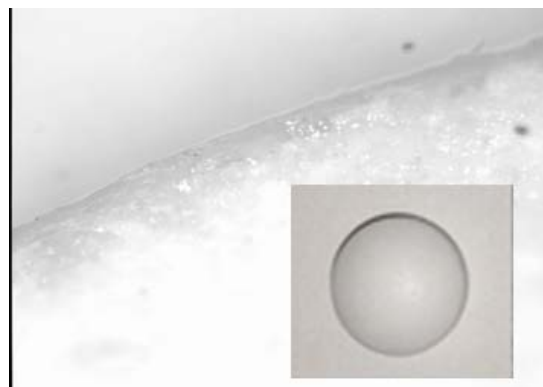


図2 徐放製剤拡大観察結果

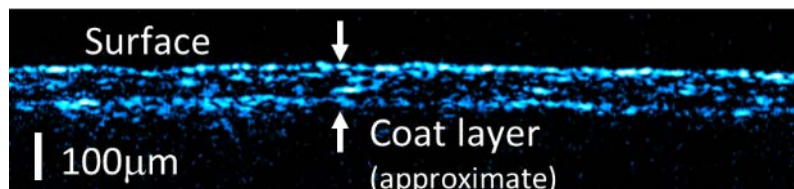


図3 徐放膜部分の OCT 画像例



図4 徐放製剤スライスモデル

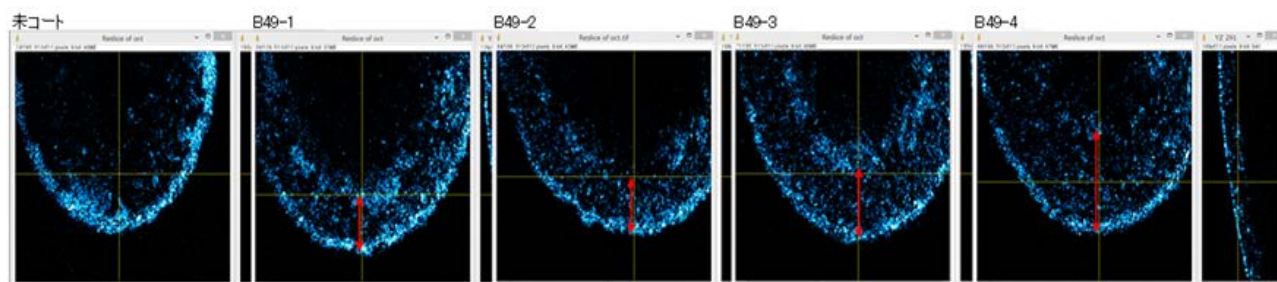


図5 コーティング工程進行に伴う断層画像例

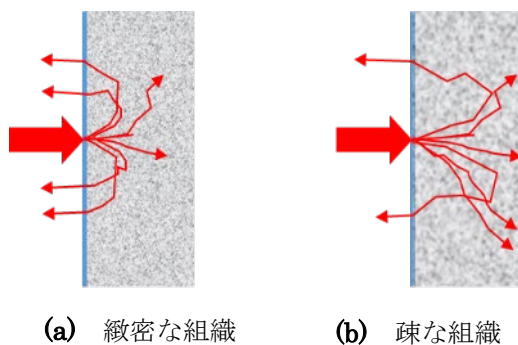


図6 組織内の散乱モデル

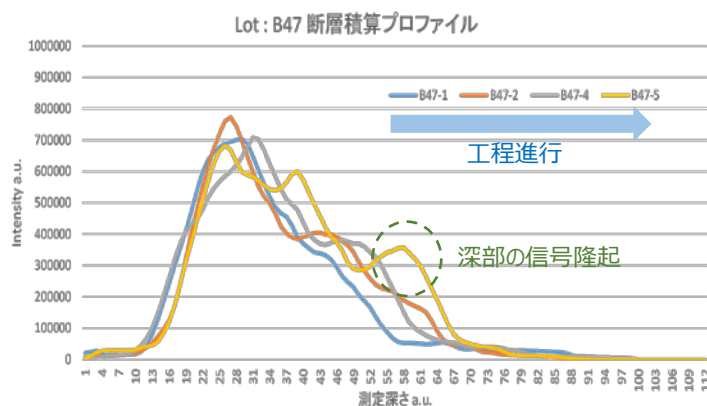


図7 徐放剤の断層プロファイル

ところが、徐放膜の成膜工程の進行状況毎のサンプルで、それぞれの錠剤の OCT 断層画像を図4に示すモデルの様に頭頂部を横スライスした画像を生成して観察したところ図5に示す結果となった。図の左端が未コート品で、右に行くほど工程が進んだ際の画像で、工程が進むと青色で示される反射信号強度域が内部へ浸潤して行くことが確認された。これは、素錠とコーティング膜では組織の緻密さに差があり、試料内部の散乱光反射強度分布の違いが現れているものと考えられる。散乱体反射モデルを図6に示す。この結果から、鮮明な OCT 断層画像から多元的な情報を抽出してパラメータを生成して工程進行状態を推定することが可能であると考えられる。

OCT の断層データは試料の深さ方向の光反射強度分布を示すが、更なる調査として、錠剤天面の数百点分の深さ方向の強度プロファイルを取得し、これを 1 本の『断層プロファイル』として積算する。このプロファイルのコーティング工程の進行度合いによる変化を解析した。断層プロファイルの解析例を図7に示す。この結果、工程進行に応じて試料深部でプロファイルの盛り上がりがあることを確認している。これが徐放性に関連があると考え、この断層プロファイルの積分値をパラメータとして算出し、溶出試験の結果との相関関係を調査した。この結果から、OCT 画像や断層プロファイルを解析することにより徐放剤の溶出率の推定が可能であると考え、こうした OCT の計測データを用いた溶出率の推定法について、平成 27 年度に、医薬品メーカーと、株式会社ティーワイテクノ、山形県工業技術センターの三者により共同で特許を出願済みである。

現時点の OCT データからの溶出率推定処理の流れを図8に示す。

こうしたバラツキの要因として、錠剤の個体差、ロット間のバラツキ、OCT の信号強度変化など計測データには様々な変動要因が含まれていると考えられる。本計測を実現するためには、こうした誤差要因の調査と

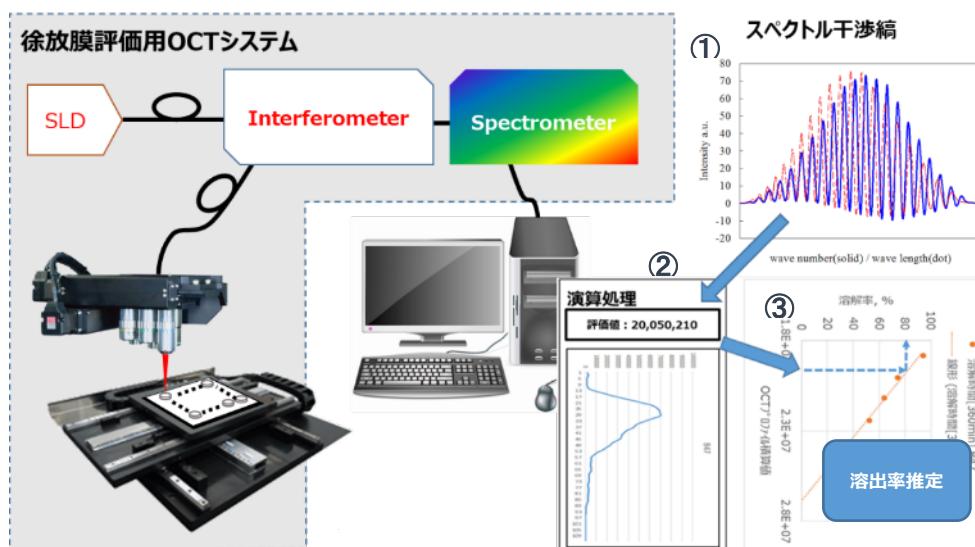


図8 OCT 計測による溶出率推定フロー

その対策を実施し、溶出試験結果との比較を行う実証試験確認が必要であると考えている。こうした点を踏まえて、次項の研究開発を行う。

<技術シーズ>

OCT は、低コヒーレンス光源を利用した干渉計に於いて、光分岐後の光路長がバランスした時に特異的に干渉を示す現象を利用し、試料の断層情報を高感度で取得する計測手法である。サンプル側とリファレンス側に分岐後の各光路の光強度と、光検出器で検出される干渉信号強度の関係は次式で表され、 P_s と P_r がサンプル側とリファレンス側の光強度、 ϕ は光路長差によって生じる位相差であり、光検出器で得られる信号にはサンプルとリファレンスによる反射光による固定出力成分と相互の積の平方根を振幅とする位相差干渉信号成分が得られることが分かる。

$$P(t) = P_s + P_r + 2\sqrt{P_s P_r} \cos(2\pi\omega t + \phi)$$

山形県工業技術センターでは、山形大学大学院佐藤研究室から平成 17 年度に OCT²⁾の技術移転を受け **SD-OCT(Spectral-domain OCT)** システムを開発し³⁾、山形県工業技術センターの MEMS グループで開発された二軸走査型 MEMS ミラーと組み合わせ、工業計測応用技術の開発^{4,5)}を積極的に行っており、微小ミラーを OCT 計測と同期走査して断層画像を取得する基本技術を確認した。この SD-OCT システムは、低コヒーレンス光源である SLD を光源に利用しており、光を分岐した後の光路長がバランスした点で生じる全波長による干渉現象を分光器で観測することで試料の深さ方向の光反射強度プロファイルを得ることができる計測システムで、既に眼底検査などの医療分野では世界中に普及しており、断層計測を行える他の計測法である超音波エコー、光 CT、X 線 CT などに対して次の様な特徴を持つ。

- i) 非接触、非侵襲での計測が可能
- ii) リアルタイム断層計測が可能
- iii) 光ファイバーによる試料へのアプローチが可能
- iv) 空間分解能は数 μm 程度と高分解能

また独自の OCT 画像の高解像度化技術も確立している。⁶⁾ これまでに、シリコンウェハや水晶ウェハのラップ研削加工時の厚さモニタ技術の確立やダメージ観察技術の開発、石英ブロック内に構成されたマイクロ流路の形状計測などを実現してきた。また、OCT では大量の離散フーリエ変換を実施する必要があるが、こうした演算の高速化手法としてグラフィックプロセッサによる並列演算処理技術である **GPGPU 演算**の開発を行い、OCT への応用研究⁷⁾も進めてきた。株式会社ティーワイテクノは、組み込み技術開発や画像処理の技術シーズがあり、製薬メーカー向けにソフトカプセル外観検査システムなどを開発、納入している実績があり、この検査技術に係る特許(特許第 5356179 号)について平成 26 年度文部科学大臣発明奨励賞を受賞している。平成 25-27 年度には、株式会社ティーワイテクノと山形県工業技術センターと共同で戦略的基盤技術高度化支援事業で、主に自動車などの積層塗装膜の各層の膜厚計測や塗装欠陥解析するシステムの開発を行った。塗装欠陥部の断層スライス画像を開発した **OCT データビューア**で観察した結果を図9に示す。こうした計測が非破壊・非接触で極短時間で行える。開発した装置について、現在、自動車メーカーと導入に向けた調整を進めている。現在までに本提案と関連のある下記の特許を出願し、登録・公開されている。

- ①. 特許第 5356179 号 微小物体の外観検査装置
- ②. 特開 2015-178980 塗装膜画像解析装置及び塗装膜解析方法

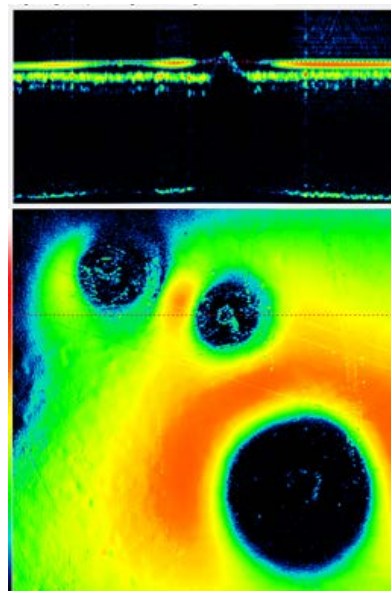


図9 塗装の OCT 観察画像例

Reference.

- 1) Hungyen Lin et al.; Quantifying Pharmaceutical Film Carting with Optical Coherence Tomography and Terahertz Pulsed Imaging: An Evaluation, Journal of Pharmaceutical Science **104**(2015)
- 2) 丹野直弘; 光コヒーレンス断層画像化法と生体映像への応用, 光学, **28**(1995)
- 3) 高橋義行 他; スペクトルドメイン型光干渉計の開発, 山形県工業技術センター報告, **38**(2006)
- 4) Yoshiyuki Watanabe et al.; Electromagnetically Driven 2-axis Optical Beam Steering MEMS Mirror of an Its Development of Actuation on Magnetic Field; Electronics and Communications in Japan, **94**(2011)
- 5) 渡部善幸, 高橋義行; MEMS 光学素子を用いた 3 次元形状計測技術, O plus E, **34**(2012)
- 6) Yoshiyuki Takahashi et al.; Application of the Maximum Entropy Method to Spectral-domain Optical Coherence Tomography for Enhancing Axial Resolution, Applied Optics, **46**(2007)
- 7) 今野俊介 他; GPU を使った非接触リアルタイム板厚計測システムの開発, 日本シミュレーション学会予稿, **29**(2010)

【研究目標】

○高度化目標

(十二)測定計測に係る技術に関する事項

1 測定計測に係る技術において達成すべき高度化目標

(3)川下分野横断的な共通の事項

②高度化目標

ウ. 評価(分析・解析)の効率性向上

キ. 低コスト化

医薬品メーカーの徐放製剤の成膜工程膜を例にとると、徐放膜のコーティング工程は数時間に及ぶが、室温や湿度を適正に管理しても環境要因や材料要因により成膜状態にバラツキが生じるという課題を抱えている。このため、従来は、成膜工程の途中で数錠の試料を抜き取り、中間溶出試験を実施して、その結果を踏まえて終了時間を調整していた。

本研究では、徐放膜評価用 OCT システムを開発して、数十錠の徐放製剤の計測を行って、錠剤の個体差などを吸収するための正規化処理を行って、溶出率との関連を示すパラメータを抽出し、開発する独自のアルゴリズムにより溶出率を推定する。この結果、OCT 計測で徐放膜コーティングの工程進行状況が確認できるようになる。この方法で徐放膜のコーティング状態を評価することができるようになれば、従来の中間溶出試験より多い数十錠の試料を 1 分程度の極短時間で評価することが可能となり、中間試験の負荷が大幅に軽減される。加えて、このように短時間での評価が可能となれば、従来、工程中間で取り出した試料で中間溶出試験を行い、数時間先を見越して工程終了時間の推定をしなくてはならなかったものが、コーティング完了直前の試料で評価を行うことも可能となり、終了時間の推定誤差も大きく低減されるものと考えられる。成膜工程終了時間に対する最適なフィードバックにより、過剰コートのためのロットアウトによる廃棄仕損

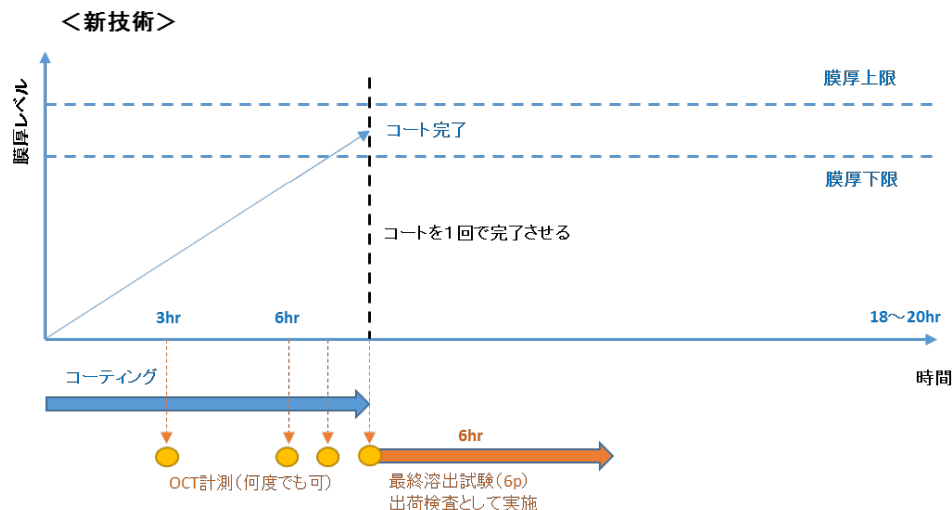


図 10 新技術による工程フロー

の危険性やコート不足による追加コートと再検査による約 10 時間に及ぶ工程遅延をこの工程から排除することが可能となる。こうした工程の最適化により、製薬メーカーでは、最短時間で安定的に工程を完了できる様になる。この新技術の導入によって想定される簡素化された徐放膜の成膜工程のフローを図10に示す。研究項目毎の目標は下記の通りである。

1 錠剤検査用 OCT システム開発

1-1 錠剤計測へ最適化した OCT 開発(㈱ティーワイテクノ、山形県工業技術センター)

【平成28年度実施】

徐放製剤の徐放膜の OCT 計測に対して、波長、開口数、偏光条件などの最適化を行い、徐放膜と錠剤の界面付近の感度を改善する。また、この改善を行った計測システムを複数台構築する。

1-2 個体バラツキ調査(㈱ティーワイテクノ、山形県工業技術センター)

【平成28年度～平成29年度実施】

検査精度を確保するため、徐放製剤の個体バラツキを評価として 1 ロットについて工程進行 7 段階ごと

に数十錠の抜き取りを行い、それぞれ OCT 計測を実施し、溶出率についてもバラツキを把握する。

1-3 N 数計測システム開発(㈱ティーワイテクノ)

【平成29年度実施】

検査の効率化のため、検査の自動化・簡素化を進め OCT での所定の検査数を設定し、計測時間の最適化を実施する。

1-4 比較検査システム開発(㈱ティーワイテクノ、山形県工業技術センター)

【平成29年度～平成30年度実施】

計測精度確保のため、計測リファレンスなどを用いた正規化処理などによる安定化を施して計測安定性を確保する。

2 徐放製剤性能評価装置の開発

2-1 徐放製剤の OCT データ分析と溶出率推定アルゴリズム開発(山形県工業技術センター)

【平成28年度～平成29年度実施】

計測精度確保のため、複数の錠剤の計測結果から得られる特徴量をもとに溶出率を正確に推定するアルゴリズムを確立する。

2-2 溶出率管理システム開発(㈱ティーワイテクノ)

【平成30年度実施】

装置の小型化のため、工程内での使用や可搬性などを考慮して、専用の干渉計ユニットや分光装置を開発して、装置の小型化を図る。

2-3 性能評価(㈱ティーワイテクノ、山形県工業技術センター)

【平成30年度実施】

計測精度確保のため、OCT 計測データを独自の溶出率推定アルゴリズムを用いて溶出率を推定する。

3 研究全体の統括、プロジェクトの管理運営(㈱インテリジェント・コスモス研究機構、以下「ICR」と記載)

3-1 全体計画の企画(ICR)

【平成28年度～平成30年度実施】

事業化を見据え、できる限りの前倒しで研究が進む様スケジュールの企画を行う。プロジェクトで、実際に変更箇所が生じた場合には、関係者を招集し、全体計画の調整を行う。

3-2 進捗管理(ICR)

【平成28年度～平成30年度実施】

各研究について、計画遅延および当初計画内容の変更を確認し、各部門の調整を図る。

3-3 研究推進会議の開催(ICR)

【平成28年度～平成30年度実施】

研究推進会議を開催する。尚、事前に各担当者から文書で進捗報告を取りまとめ、研究メンバーに配布する。

3-3 報告書のとりまとめ(ICR)

【平成28年度～平成30年度実施】

年度毎に研究内容を報告書にまとめる。

【2】研究体制

【研究機関】	【所属】	【氏名】
㈱ティーワイテクノ	代表取締役社長	工藤 水起子 他
山形県工業技術センター	電子情報システム部	高橋 義行 他

【3】成果概要

以下、事業期間内の主な研究実施内容である。

【1】錠剤検査用 OCT システム開発

【1-1】錠剤計測へ最適化した OCT 開発

【1-2】個体バラツキ調査

【1-3】N 数計測システム開発

【1-4】比較検査システム開発

【2】徐放製剤性能評価装置の開発

【2-1】徐放製剤の OCT データ分析と溶出率推定アルゴリズム開発

【2-2】溶出率管理システム開発

【2-3】性能評価

これらの取り組みの結果、目標に対する成果の概要は下記の通りである。

【テーマ番号】研究項目	本年度の研究開発目標値	成果	達成度
[1-1] 錠剤計測へ最適化したOCT開発	H28 感度改善：3dB 装置構築：2台	・錠剤に応じた干渉計・光学系の最適化で感度改善3dB以上	100%
[1-2] 個体バラツキ調査	H28 - 29 相関評価：5ロット	・H28に5Lot分の溶出試験を実施	100%
[1-3] N数計測システム開発	H29 20錠の測定時間：1分	・装置構築完了 ・20錠の計測時間は52秒	100%
[1-4] 比較検査システム開発	H29 - 30	・比較校正ユニットの構築完了 ・状態のパラメータ化完了	100%
[2-1] 徐放製剤のOCTデータ分析と溶出推定アルゴリズム開発	H28 - 29 特微量との相関係数：0.9以上	・溶出試験とOCT計測データの相関評価 ・5Lot分の相関係数は全Lotで0.95以上で、平均では相関係数0.987が得られた	100%
[2-2] 溶出率管理システム開発	H30 装置サイズ：10L以下	・小型スペクトルメーターを用いた容積10Lで構築	100%
[2-3] 性能評価	H30 推定能力評価：10Lot	・製剤工程より10ロット分サンプル入手 ・外部機関で溶出試験 ・10ロット中9ロットで閾値による判定	90%

【4】当該研究開発の連絡窓口

事業管理機関

住所：〒989-3204 宮城県仙台市青葉区南吉成6丁目6-3

名称：株式会社インテリジェント・コスメ研究機構(法人番号：5370001007102)

連絡担当者：株式会社インテリジェント・コスメ研究機構

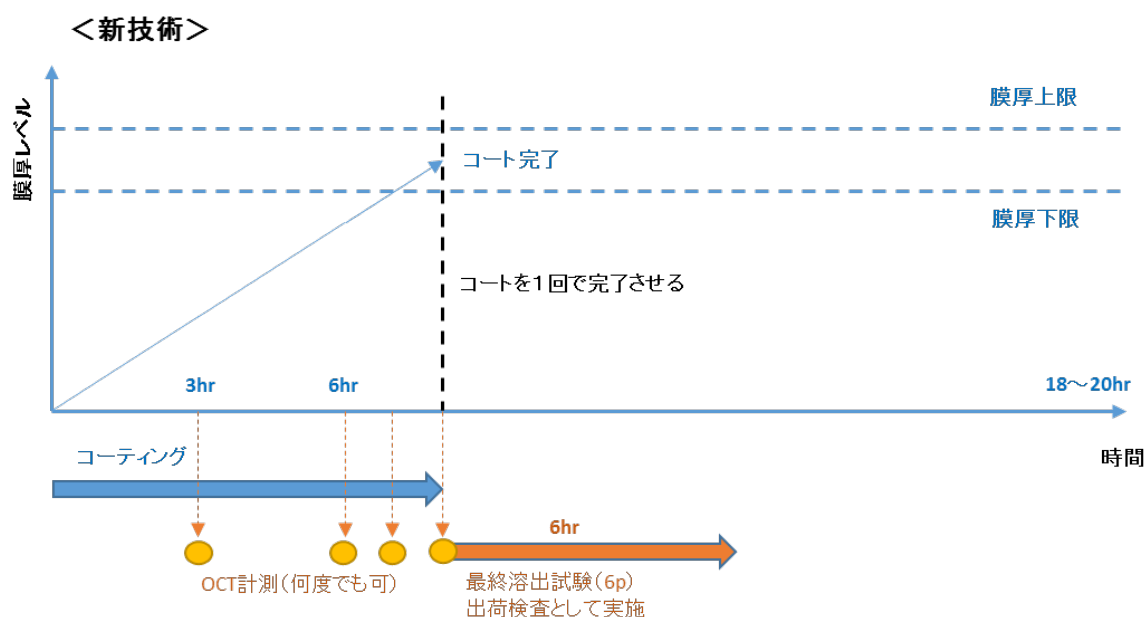
産学官連携・インキュベーション事業部 田村光男

Tel: 022-279-0467 Fax: 022-279-8880 E-mail: m-tamura@icr-eq.co.jp

第2章 本論

医薬品メーカーの徐放製剤の成膜工程膜を例にとると、徐放膜のコーティング工程は数時間に及ぶが、室温や湿度を適正に管理しても環境要因や材料要因により成膜状態にバラツキが生じるという課題を抱えている。このため、従来は、成膜工程の途中で数錠の試料を抜き取り、中間溶出試験を実施して、その結果を踏まえて終了時間を調整していた。

本研究では、徐放膜評価用 OCT システムを開発して、数十錠の徐放製剤の計測を行い、錠剤の個体差などを吸収するための正規化処理を行うことで溶出率との関連を示すパラメータを抽出する。これにより、本研究で開発する独自のアルゴリズムにより溶出率を推定する。この結果、OCT 計測で徐放膜コーティングの工程進行状況が確認できるようになる。この方法で徐放膜のコーティング状態を評価することができるようになれば、従来の中間溶出試験より多い数十錠の試料を 1 分程度の極短時間で評価することが可能となり、中間試験の負荷が大幅に軽減される。加えて、このように短時間での評価が可能となれば、従来、工程途中で取り出した試料で中間溶出試験を行い、数時間先を見越して工程終了時間の推定をしなくてはならなかったものが、コーティング完了直前の試料で評価を行うことも可能となり、終了時間の推定誤差も大きく低減されるものと考えられる。成膜工程終了時間に対する最適なフィードバックにより、過剰コートのためのロットアウトの危険性やコート不足による追加コートと再検査による工程遅延をこの工程から排除することが可能となる。こうした工程の最適化により、製薬メーカーでは、最短時間で安定的に工程を完了できるようになる。この新技術の導入によって想定される簡素化された徐放膜の成膜工程のフローを図11に示す。研究項目毎の目標及び本年度の実績は下記の通りである。



【1】錠剤検査用OCTシステム開発

【1-1】錠剤計測へ最適化したOCT開発

徐放製剤の徐放膜の OCT 計測に対して、波長、開口数、偏光条件などの影響を調べた上で、最適な対物光学系の設計及び非対称型干渉計による干渉計測感度の改善を行い、徐放膜と錠剤の界面付近の感度を 3dB 以上改善した。そうした改善を施した錠剤用 OCT 計測システムを 2 台構築した。研究実施期間中、それぞれ東和薬品とティーワイテクノに設置して、東和薬品では製品のデータ計測、ティーワイテクノでは検査性能の評価・改善を進める。相互に錠剤の計測を実施して断層情報データを蓄積する。東和薬品では、製剤工程での計測評価を実施し、ティーワイテクノでは計測アルゴリズム開発のための計測を行う。

①SLD の出力安定性評価

一般に OCT 計測は数秒から数分程度の極短時間で計測される。計測の主な目的はイメージングであったり、深さ情報を取得したり、信号強度の影響を比較的受けにくい計測である。しかし、本事業では、OCT の計測データから溶出率という数値パラメータを予測する処理を実施する。この際、断層プロファイルの強度情報が溶出率の推定に影響を及ぼすことが想定される。このため、OCT による計測信号の強度を安定化させる方法についての検討を行い、計測システム開発に反映させることを考える必要がある。主な対策方法としては、光源出力の安定化、試料設置方法の安定化、計測データの正規化処理演算などによる安定化などである。この内、本年度は、光源出力の安定化対策についての評価を実施した。

本事業で開発する OCT 計測システムの光源の候補として、計測に適する中心波長や出力強度、コストなどの面から、Superlum 製の SLD-351 と Exalos 製の EXS210068 の二品種を選定した。最大出力はそれぞれ、SLD-351 が 7.5mW、EXS210068 が 4.3mW である。これらの光源の内部回路は図12の仕様となっており、パッケージ内部には、発光素子、光フィードバック用のフォトダイオード (PD)、デバイス温度モニター用のサーミスタ、パッケージ温度制御用の TEC (Thermal Electrical Cooler) を内蔵している。

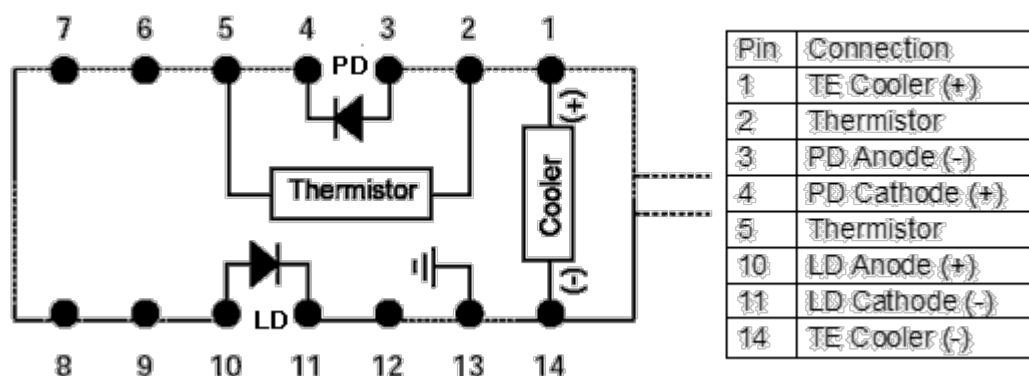


図 1 2 SLDの内部回路

最初に二種類のデバイスの投入電流と光出力の関係を評価した。電流源により、一定間隔で投入電流値を増加させながら光出力を光パワーメーターで測定した値の関係を取得する電流制御型の測定の後、光出力を一定間隔で増加させながら、その際の投入電流をモニターする測定を行う、光出力制御型の測定を行った。この二種類の方法で投入電流－光出力特性を計測した。結果を図13に示す。この結果から、電流制御型でも光出力制御型でもほぼ同様の特性結果が得られた。

次に、光出力のフィードバック特性の評価を行った。これは、光出力と光出力モニター用 PD の関係の評価である。こちらも光出力評価と同様に、電流制御型と光出力制御型の二種類の方法で特性測定を行った。結果を図3に示す。この結果、電流制御型と光出力制御型での特性の差異はなかった。デバイス毎には、SLD-351 は光出力に対する PD の出力電流値がリニアに変化することが確認できたが、EXS210068 の方は、中央部はリニアだが立ち上がり特性に非線形特性が認められた。こうした点から、光フィードバック制御の素直さを踏まえて、当面、光源としては SLD-351 を選定して装置開発を進めることとした。

また、SLD 素子内部に入っているサーミスタによる温度推定について調査し、センシング温度によるサーミスタの抵抗値変化から、(1)式に示す Steinhart-Hart 式によって温度推定することを確認した。

$$\frac{1}{T} = a + b \ln(R) + c \ln^3(R) \quad (1)$$

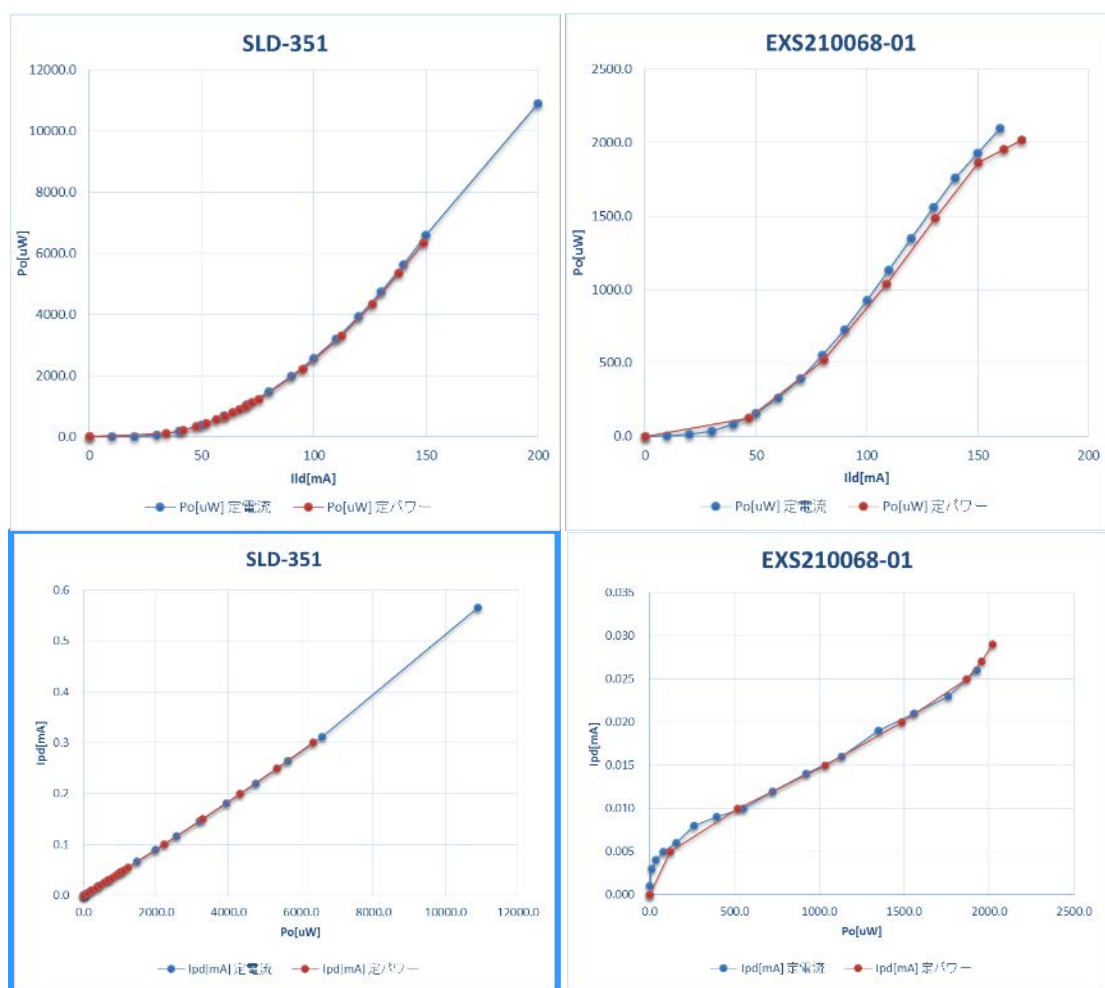


図 1 3 SLD の各種特性

更に、選定した SLD-351 で光出力の安定性評価を実施した。SLD の光出力を約 1 時間程度ロギングするため、光出力をモニターできるフォトダイオード(PD)として THORLABS 製の FDS02 を選定し、これを図14に示す様に逆バイアスで駆動して、PD の光電流を負荷抵抗で電圧変換し、DAC によりデジタル値に変換して PC でロギングを行う実験系を構築した。実験系の概観を図15に示す。

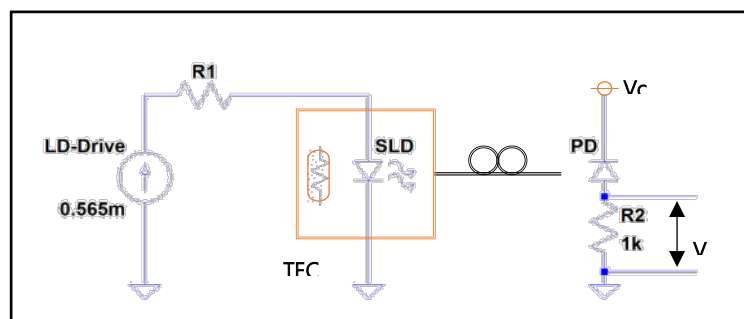


図 1 4 SLDの特性評価回路

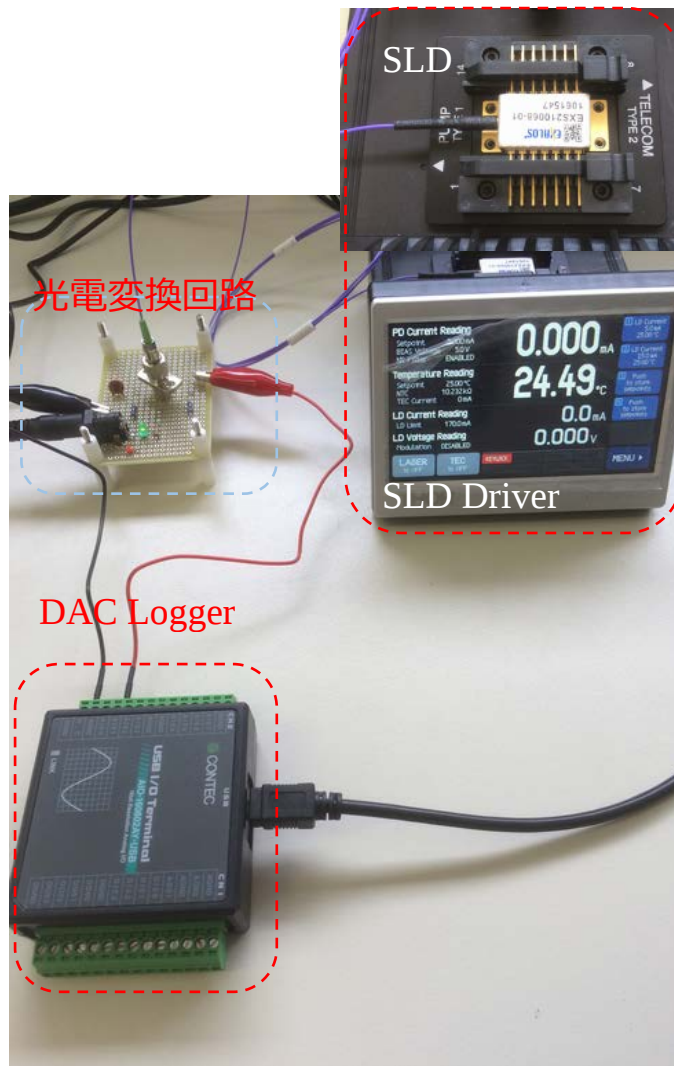


図 1 5 SLDの出力安定性評価

この計測システムを用いて、SLD 出力を約 1 時間モニターする。この際、SLD の駆動方法としては、①定電流駆動、②定パワー駆動、③TEC コントロールによる定パワー駆動の3条件とした。制御電流値としては約 150mA を目標値とし、光出力としては約 3.75mW を目標に制御を行った。FDS02 の分光感度特性は図16の通りで、仮に SLD の光出力が 3.75mW であった場合、光源の中心波長である 850nm 帯では約 0.4A/W の感度となり、 $3.75 \times 0.4 = 1.5\text{mA}$ 程度の光電流が得られ、負荷抵抗 1k Ω によって約 1.5V の出力が期待できることになる。

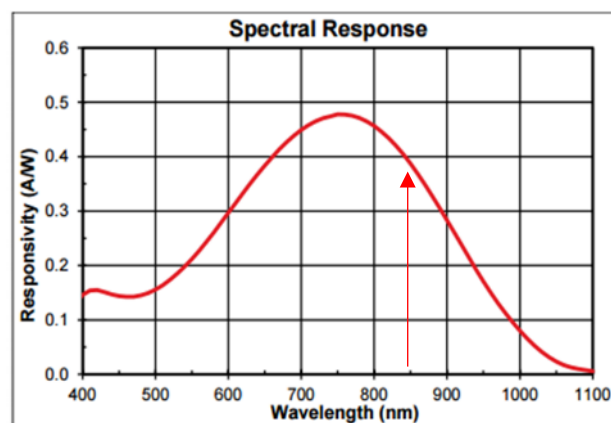


図 1 6 PD の分光感度特性

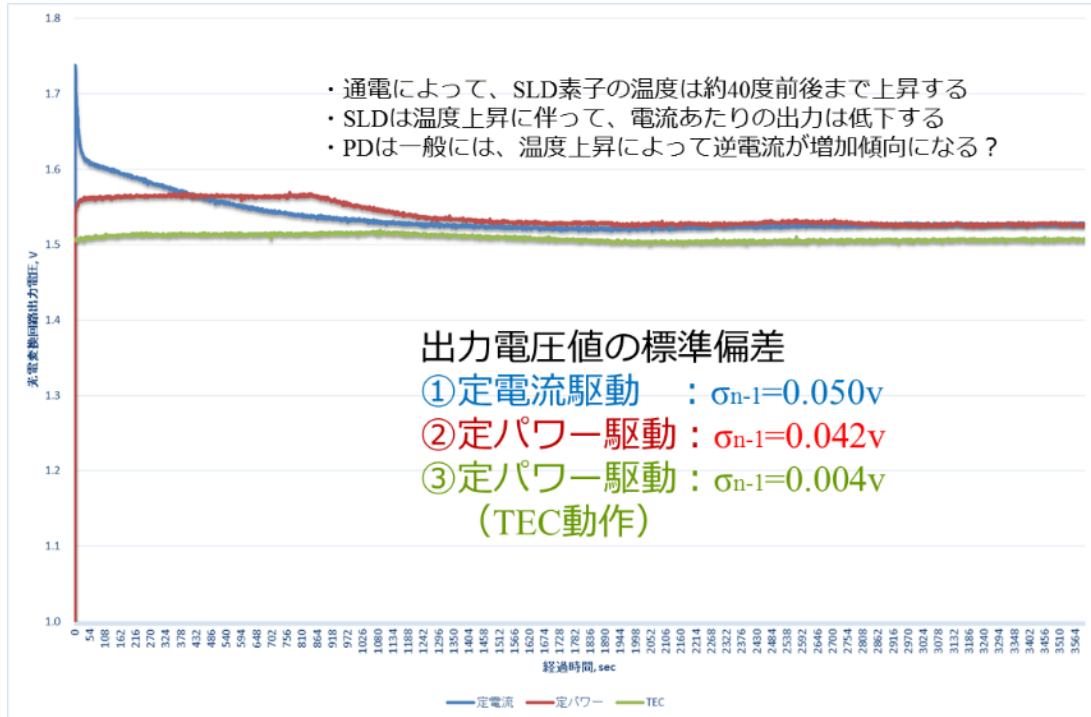


図 1 7 SLD の出力安定性評価

実験の結果を図17に示す。検出電圧値は試算通り、約 1.5v 前後であった。各条件による安定度評価の結果は、①の定電流駆動の場合には、電源投入直後に大きく光出力が立ち上がり、その後、デバイスの温度上昇に伴って出力が徐々に低下する様子が確認できた。また、②の定パワー駆動では、電源投入時には①の様な大きな立ち上がり変化はないが、やはり温度上昇に伴うなだらかな出力低下が認められた。この原因としては、デバイス温度上昇に伴う、PD の特性への影響ではないかと考えている。一方、③では、終始安定した出力が得られることを確認でき、それぞれの条件での光出力から換算した電圧値の標準偏差を計算したところ、③の TEC コントロールによる定パワー駆動の場合、それ以外の制御に比べて約1桁小さい値となっており、非常に安定度が高いことが確認できた。一般に TEC コントロールによる温度制御を行うことはコスト増や制御の煩雑さに繋がるが、今回の用途では出力安定性を重要であり、本方式で光源の出力制御を行うこととした。

②非対称光カブラの感度評価

次に、干渉計の感度改善に関する評価を行った。OCT では、コヒーレントな光同士の干渉により得られる干渉信号成分が信号強度として得られる。干渉計における分岐後の光の強度 A_1 、 A_2 で位相差 φ の場合の合成光の強度は(2)式で表される。

$$I = |A_1 e^{j\varphi} + A_2|^2 = A_1^2 + A_2^2 + 2A_1 A_2 \cos \varphi$$

$$= (A_1^2 + A_2^2) \left(1 + \frac{2A_1 A_2}{A_1^2 + A_2^2} \cos \varphi \right) \quad (2)$$

これより、最終項の $\cos \varphi$ の係数項が干渉の効率を表しており、信号の強度になる。これはそもそもの試料の反射強度が同じものであれば、光源の出力を分岐した出力 A_1 と A_2 の比率に応じる関数であり、 A_1 と A_2 の分岐比による強度比の変化をシミュレーションした結果を図18に示す。これより、分岐比 1:1 が最大でこの値で 1 に正規化すると、例えば分岐比 0.2:0.8 では 0.1 程度(-10dB)となることが分かる。しかし、光分岐後に、一方はリファレンスミラーで全反射となり、他方は低反射の試料となる場合には、その反射率の違いを考慮して光を分岐することが全体の効率を上げることに繋がることも示している。このため、今回対象とする試料である錠剤の場合、ミラーに比

べて反射率の低い粗面試料であることを踏まえると、試料側へ光をより多く分配するようなアンバラ

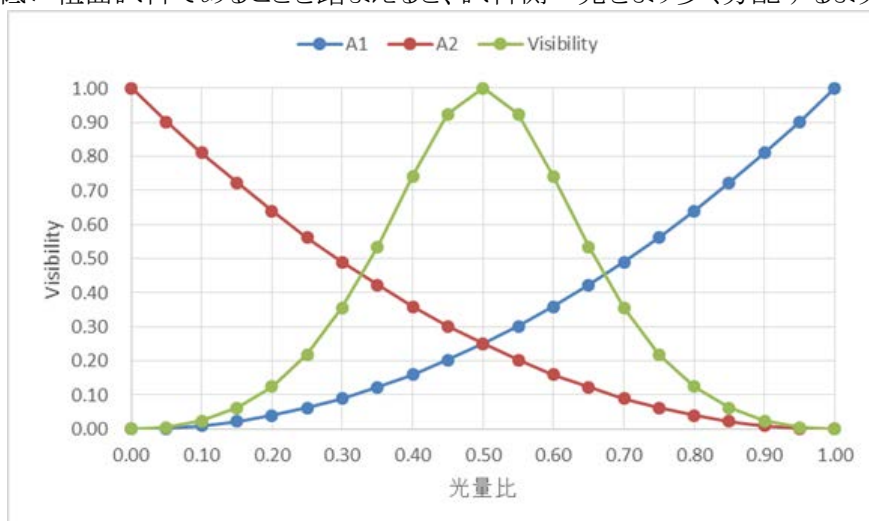


図 1 8 カプラ分岐比と干渉効率

ンス型の光カプラを使用することが有効と考えられる。このシミュレーション結果も踏まえて、従来の 3dB カプラに替えて、分岐比 0.2:0.8 の 6dB のカプラを用いて評価を行った。干渉計モデルを図19に示す。

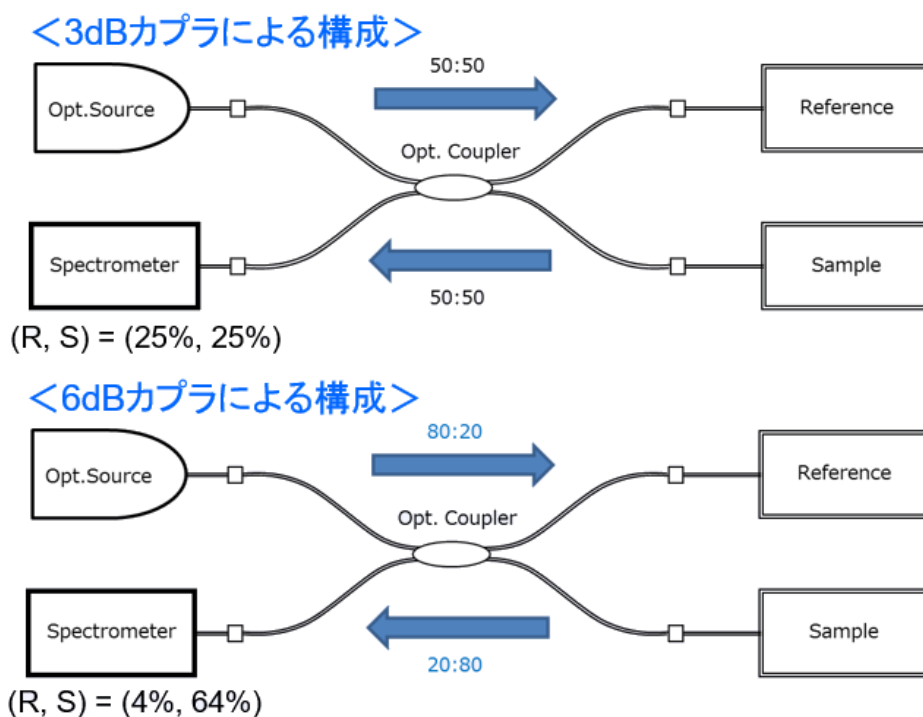
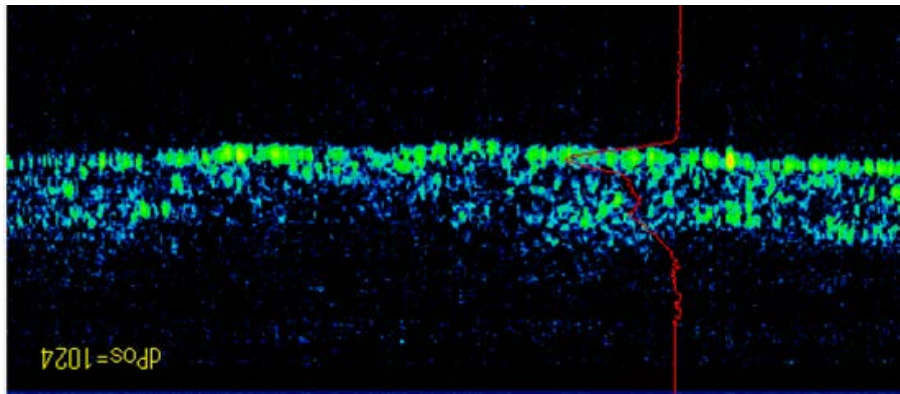


図 1 9 干渉計モデル

始めに、リファレンス、サンプル共にミラーを配置して干渉計の感度確認を行った。通常の 3dB カプラによる特性では約 100dB の感度が確認できる。一方、6dB のカプラではノイズフロアの上昇があり約 90dB 程度とみられる。この結果、6dB カプラへの変更により約 10dB 程度の感度低下が認められ、これは前述の通り、光分岐比のアンバランスによる効率低下予測の 10dB と一致する。

3dB カプラの干渉計で観察



6dB カプラの干渉計で観

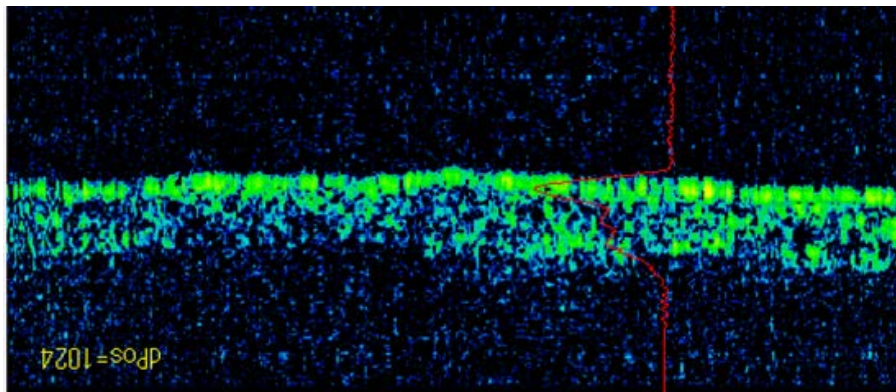


図 20 錠剤の断層画像

続いて、サンプルを錠剤に変更して、同様に感度特性を評価した。最初に錠剤の断層画像を図20に示す。上が 3dB カプラを使った干渉計による断層画像、下が 6dB カプラを使った断層画像である。この画像から、6dB カプラの画像の方が錠剤内部の信号強度の向上が認められる。

この結果から、3dB カプラを使用した際の断層プロファイルでは約 43dB の感度であるのに対して、6dB カプラを使用した際の断層プロファイルでは約 48dB と 5dB 程度の感度改善効果が認められる。これは、6dB カプラの場合には、リファレンス側へ約 20%、サンプル側へ約 80%という非対称の分岐比で光を分配するが、サンプルの錠剤の反射率がミラーに比べてかなり低いので、双方の反射光量としては、リファレンス側は低下し、サンプル側は向上するという形となり、双方の光量差がバランスされる方向に改善されることになり、結果的に干渉信号強度は改善されるものと考えられる。

③試料の表面観察

これまで、徐放製剤の溶出率は、錠剤への徐放膜の含浸やコーティングによる成膜の効果によるものという思想で、深さ方向の情報取り出しに集中して取り組んで来たが、第一回目の研究推進会議でアドバイザーであり川下企業である東和薬品株式会社の担当者から、徐放膜には水分が侵入していく経路があるものと思われるという示唆を頂いたことから、錠剤の面的な情報が評価パラメータとして考えられることが分かった。このことから、本事業期間内で新たに面情報の評価も進めることとした。そこで、まず実体の観察を目的に、徐放製剤の徐放膜のコーティングの段階に応じて、未コート、コーティング工程初期(B48-1)、コーティング工程後半(B48-4)の 3 段階の試料を

用意し、それぞれ SEM 観察を行った。300 倍と 100 倍の SEM 画像を図21に示す。

SEM 画像観察の結果、未コート品は素錠が粉体圧縮成形されていることから、金型押し当て面の平坦部が所々認められる状態である。一方、コーティング工程に入ると表面にコーティング膜の堆積状態が確認できるが、一見して画像上からコーティング初期と後半での大きな差異は認められていない。今後、OCT 画像との比較分析などを行い、詳細な解析を進める。

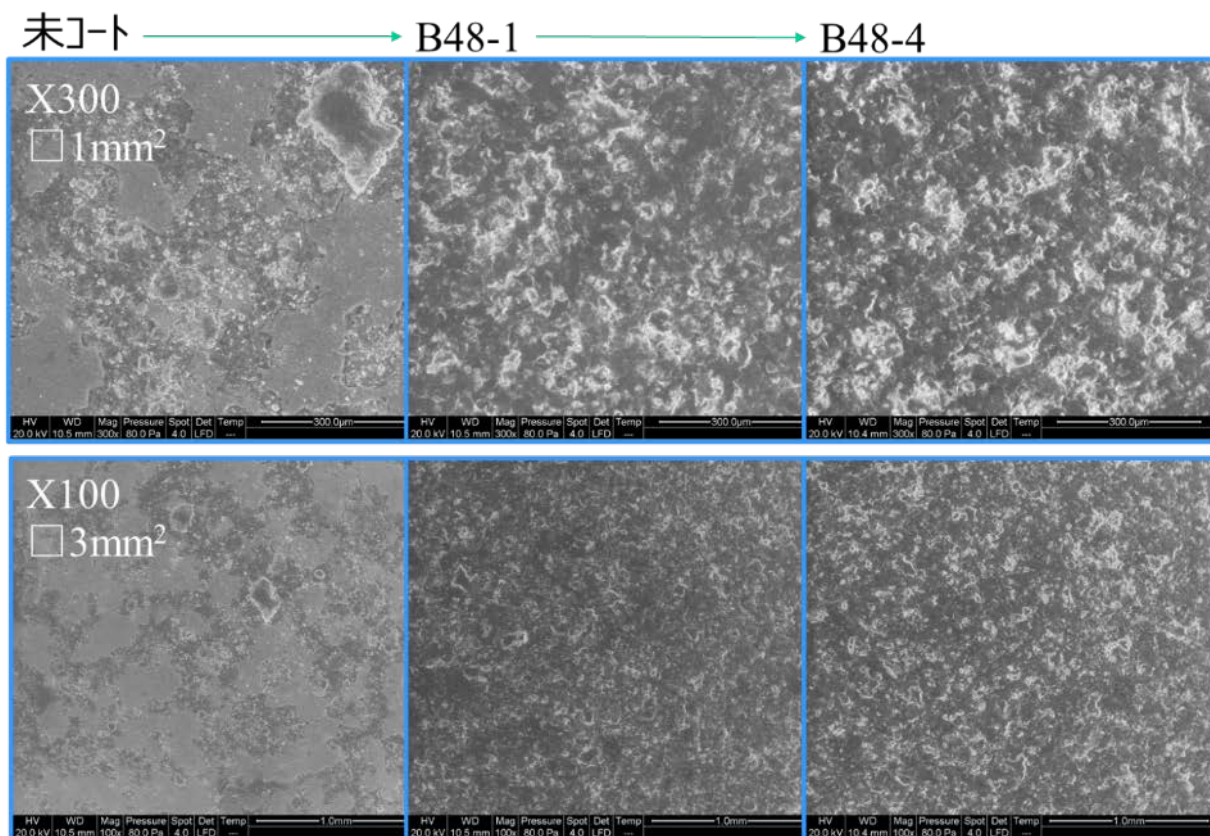


図 2 1 徐放膜の SEM 画像観察

④装置構築

これまでの OCT 装置開発に関する知見と、本研究により得られた実験結果などを踏まえて、徐放膜評価用の OCT 装置開発を行っている。実験の結果は研究の進捗に応じて随時得られることから、装置への反映は随時柔軟に実施する計画である。

また、製薬メーカーは GMP (Good Manufacturing Practice) と呼ばれるルールに従って工程管理を行っており、これは「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)と呼ばれる法令に基づいた管理を行うことが求められるというものである。このため、製薬メーカーの製造エリアは GMP エリアと呼ばれ、清廉で安定的な環境に維持管理されていることが求められる。そのため、GMP エリアへの立ち入りや導入する装置には厳しい基準が設けられている。今回、川下企業である製薬メーカー側と装置への要求仕様に関する打合せを実施して、製薬メーカー側が GMP 管理下での要求仕様をまとめた内部資料である「生産設備設計共通仕様書」を入手することができた。今後、その仕様を踏まえて装置開発を行うこととした。

関係法令や入手した仕様書から、GMP エリアへ導入できる装置仕様のポイントは IP64 相当の耐環境性能であると考え、装置仕様を検討した。IP は International Protection の略で IEC 規格 529 にて規定された固形異物や水に対する電気機器やキャビネットの異物侵入保護等級で、具体的には図 2 2 に示される通りである。これより、第一記号【6】の防塵性と第二記号【4】の飛沫耐性を持つ、IP64 相当が適当と判断し、装置仕様へ反映させた。シャーシの主要構造材には SUS/アルミを使用することとした。

光源には、先の実験結果を踏まえて、Superlum 製の SLD-351 を採用し、駆動方法は光フィードバックと TEC による温度制御を導入した。また、光カップラについては、継続して評価を実施して最適な分岐比を検討することとし、現在は 3dB カプラを採用している。

尚、サンプルプローブ部には、二軸の光走査が可能なガルバノミラーを採用し、安定化のために 66□光学レールを採用して高い強度を確保している。対物レンズには $\phi 25\text{mm}$ 、焦点距離 30mm、FOV 最大 10mm^2 のアクロマティックレンズを採用した。外観を図23に示す。

■IP表示説明

IP-□□

第2示性数字…水の浸入に対する保護

第1示性数字…人体および固形異物に対する保護

第一記号説明		
人体及び固形異物に対する保護。		
第一記号	内容	保護の程度
0	無保護	特には保護はされていない。
1	50mmより大きい固形物に対する保護	人体の表面積の大きな部分、例えば足などが謝って内部の充電部や可動部に接触する恐れがない。直径50mmを超える固形物体が内部に侵入しない。
2	12mmより大きい固形物に対する保護	指先、または長さが80mmを超えない指先類似物が内部の充電部や可動部に接触する恐れがない。直径12mmを超える固形物体が内部に侵入しない。
3	2.5mmより大きい固形物に対する保護	直径または厚さが2.5mmを超える工具やワイヤなどの固形物体の先端が内部に侵入しない。
4	1.0mmより大きい固形物に対する保護	直径または厚さが1.0mmを超えるワイヤや銅体などの固形物体の先端が内部に侵入しない。
5	防塵型	粉塵が内部に侵入することを防止する。若干の粉塵の侵入があっても正常な運転を阻害しない。
6	防塵型	粉塵が内部に侵入しない。

第二記号説明		
水の浸入に対する保護		
第二記号	内容	保護の程度
0	無保護	特に保護はされていない。
1	滴下する水に対する保護	鉛直に落下する水滴によって有害な影響を受けない。
2	15°傾斜したとき落下する水に対する保護	正常な取付位置より15°以内の範囲で傾斜したとき、鉛直に落下する水滴によって有害な影響を受けない。
3	噴霧水に対する保護	鉛直から60°以内の噴霧水に落下する水によって有害な影響を受けない。
4	飛沫に対する保護	いかなる方向からの水の飛沫によっても有害な影響を受けない。
5	噴流水に対する保護	いかなる方向からの水の直接噴流によっても有害な影響を受けない。
6	波浪に対する保護	波浪またはいかなる方向からの水の強い直接噴流によっても有害な影響を受けない。
7	水中への浸漬に対応する保護	規定の圧力、時間で水中に浸漬しても有害な影響を受けない。
8	水没に対する保護	製造者によって規定される条件に従い、連続的に水中に置かれる場合にて記す。原則として完全密閉構造である。

図 2 2 IP 規格

光走査型プローブ

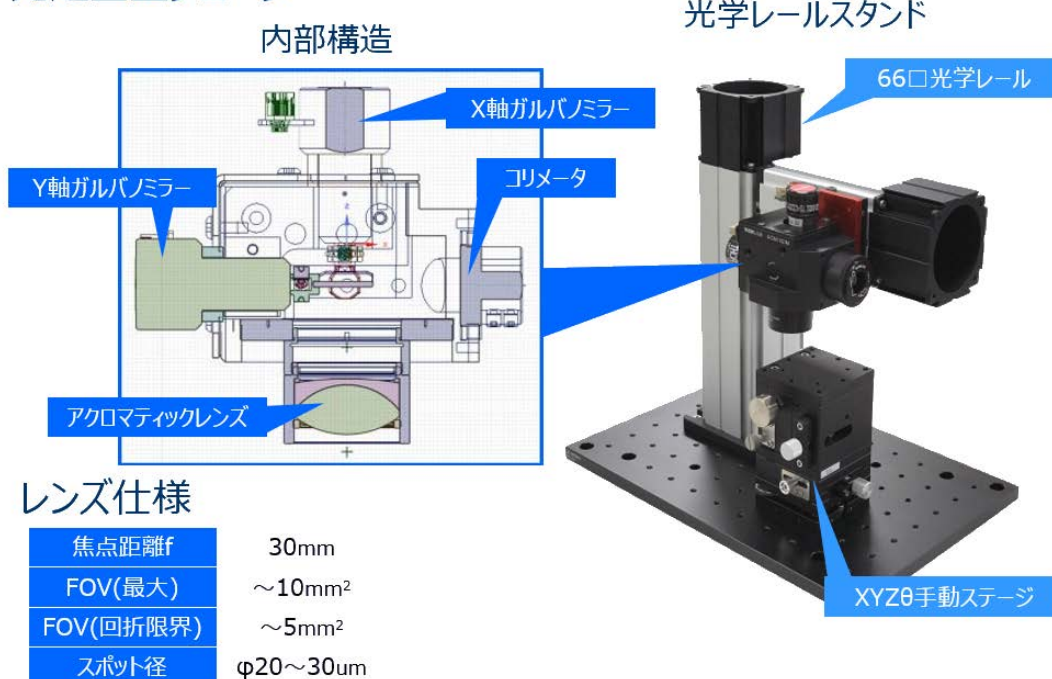


図 2 3 サンプルプローブ部

シャーシ構造は、シリコンシーリングによる密閉により IP64 規格を満たすようにしている。また、耐環境性として、高耐食性のアルミフレームを採用、ノブなどの主要構造物には防錆性の高い SUS304 を採用、ゴム足や樹脂部には移行性のないエラストマー系樹脂を採用している。概要は図24の通りである。

保護構造 | IP64

シリコンシーリング材で隙間を埋めたとき

耐環境性

アルミフレーム	A6N01SS-T5 (高耐食性)
取手、パチン錠、棚板	SUS304 (防錆)
ゴム足、樹脂部品	エラストマー系 (非移行性)
カバープレート	制電塩ビプレート (帯電・耐薬)

サイズ | W:320×D:480×H:460

重量 | ~15kg

干渉計本体	9.9kg (アルミ製の場合5.6kg)
直流電源装置	9.1kg
SLDコントローラ	0.85kg
電源ボックス	3kg

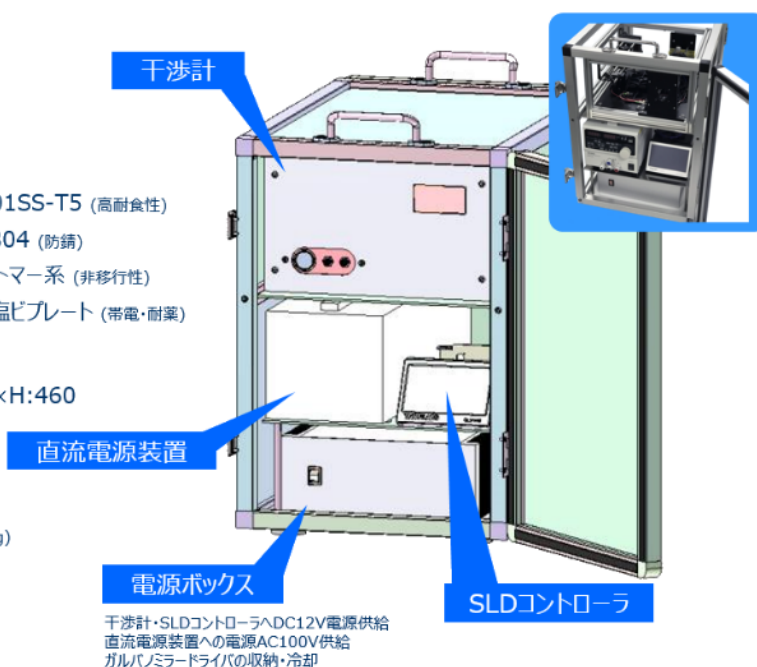


図 2 4 装置概要

⑤横方向分解能評価

この様に構築した OCT 装置について、横方向分解能に関する特性確認を実施した。本システ

ムにおける平面走査はガルバノミラーによる X、Y 軸方向のビーム光路制御により実現されている。この際、ガルバノミラーは制御電圧に比例した角度でミラー振れ角を制御し、それに応じてサンプル光のビーム進行方向を制御する。印加電圧を 0.2～6[V]の範囲で変化させた際の計測用試料の OCT 画像を図25に示す。ターゲットは□0.5mm²のチェッカー状の蒸着パターンである。

サンプル: □0.5mm²の蒸着パターン

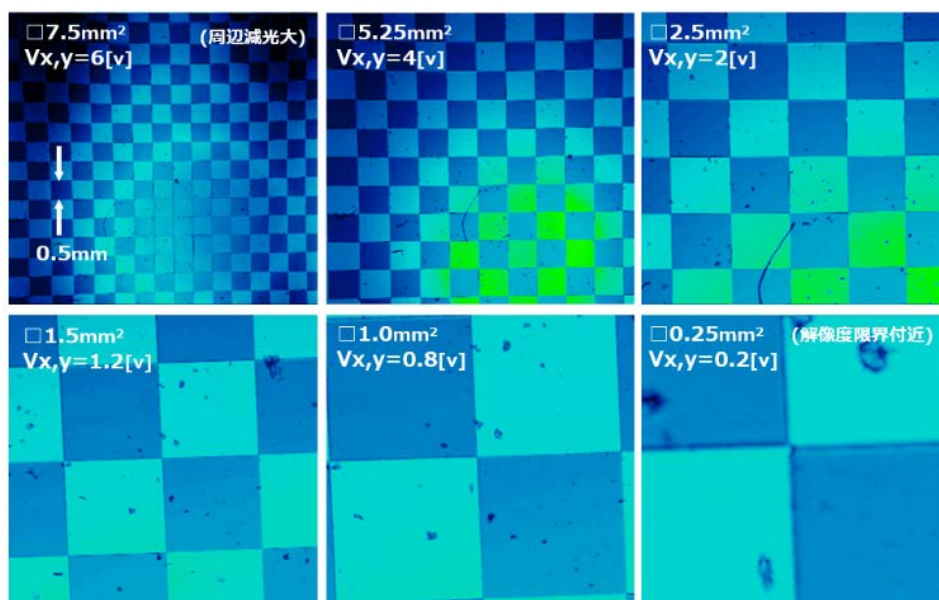


図 2 5 チェッカーパターン計測例

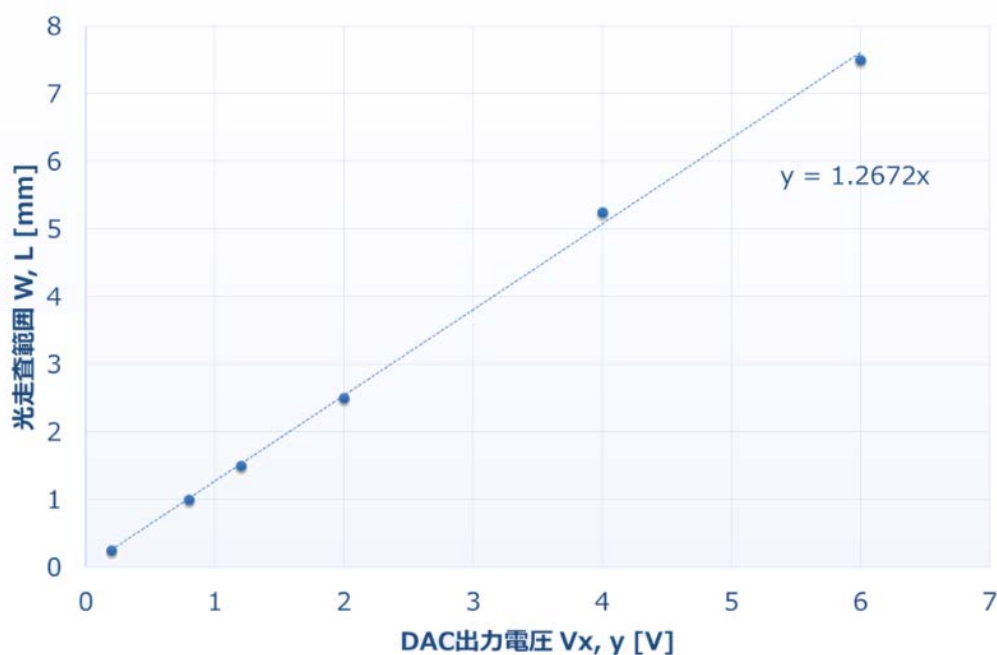


図 2 6 DAC 出力と光走査範囲

この結果から、ガルバノミラーへの印加電圧と光走査範囲の関係を散布図にプロットしたものが図26である。これより、ガルバノミラー制御用の DAC 出力電圧と光走査範囲に明確な直線性が確認できた。この結果から、必要な光走査範囲に応じて、印加電圧を設定することで対応可能であることが確認できた。

また、最小分解能を評価するために、1951 USAF テストターゲットを試料に OCT 画像を取得し、その平面画像を評価した。取得画像と縦・横それぞれの強度プロファイルを図27に示す。

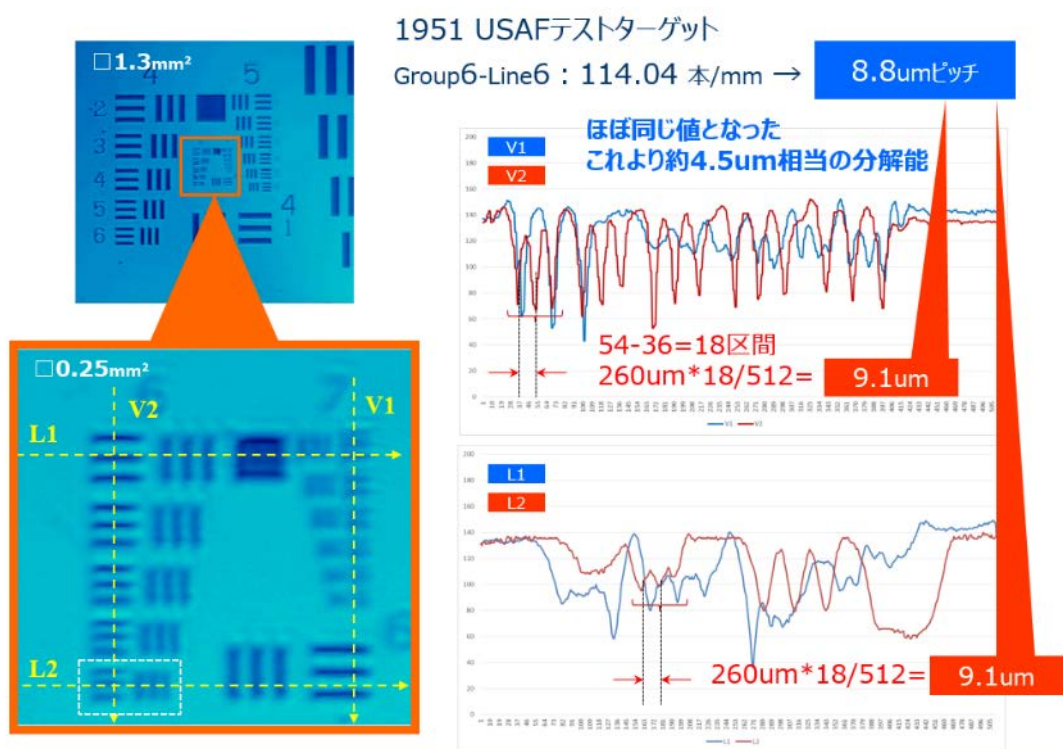


図 27 横方向分解能評価

この結果から、テストターゲットの Group6-Element6 の部分までテストパターンによる反射強度変化が認識できることから、パターンの空間周波数である 114.04 本/mm の認識ができていないことになり、これは約 8.8µm ピッチ相当で、分解能はこの半分の 4.4µm 相当と言える。これは画像の L1、L2、V1、V2 部のプロファイルから得られるピッチ間隔 9.1µm、分解能 4.55µm と非常に良く一致していることから、取得画像の情報からも同様の分解能を確認することができた。

【1－2】個体バラツキ調査

対象とする試料である徐放製剤の個体バラツキを評価するため、1 ロットについて工程進行 6～7 段階ごとに 100 錠程度の抜き取りを行い、それぞれ OCT 計測を実施し、評価用のパラメータの分析を行う。同様に、日本薬局方に定められる溶出試験法に則って、その中の 6～12 錠について溶出試験を行い、溶出率についてもバラツキを評価する。こうした解析を 5 ロット以上実施し、徐放製剤の溶出率のバラツキを明確に把握することを目標とする。試験は、平成 28 年度中に 1 ロット以上実施し、平成 29 年度に 4 ロット、及び本年度に 5 ロット実施した。

①工程進行毎の溶出率バラツキ調査

本年度、川下企業より、徐放膜の成膜工程からコーティング前とコーティング進行状況に応じて 5 工程の計 6 段階で、工程毎に約 120 錠の試料の抜き取りを実施した。そこから 6 錠の OCT による断層画像を取得して、その後、溶出試験を行った。残りの錠剤から約 30 錠を抜き取り OCT 計測のみを実施した。現在、これらのデータの分析を進めており、来年度に実施する試験のデータと合わせて個体バラツキの評価を実施する予定で、これらの結果から、工程進行に応じて溶出率に比較的大きなバラツキが生じていることが確認できた。

②重量測定による溶出率推定

従来から川下企業で行われている徐放膜成膜工程進捗の評価手法である錠剤の重量評価について、実際の試料を測定して実態を把握する。試料は特定ロットの錠剤の素錠と工程

進行毎に5水準で抜き取られたものの計6水準とし、水準毎にn=20の錠剤の個々の重量を精密天秤で計測する。群としての相関係数は約0.973となる。しかし、図に示す通り、エラーバーが大きく個体のバラツキが比較的大きい。

これは、即ち群としての追跡可能性はあるが、そもそも素錠の状態の測定値がないと追跡は困難であること、個体についてはその個体を追跡しないと増量の把握は不可能だが、そもそも徐放膜のコーティング工程で重量測定した個体を追跡することは不可能であることから個体相関を得ることは不可能と言える。

③OCTデータからの各種パラメータ分析

そもそも、本研究の予備実験の段階では深さ方向の断層プロファイルの積分値を評価用の特徴量として利用することで検討を行っていた。しかし、錠剤の断層情報から得られるパラメータで溶出率との相関が更に高いものがあれば、そちらへの切り替えを検討すべきとの判断から、約16種類の特徴量を算出して溶出率との相関評価を実施した。この結果を図28に示す。

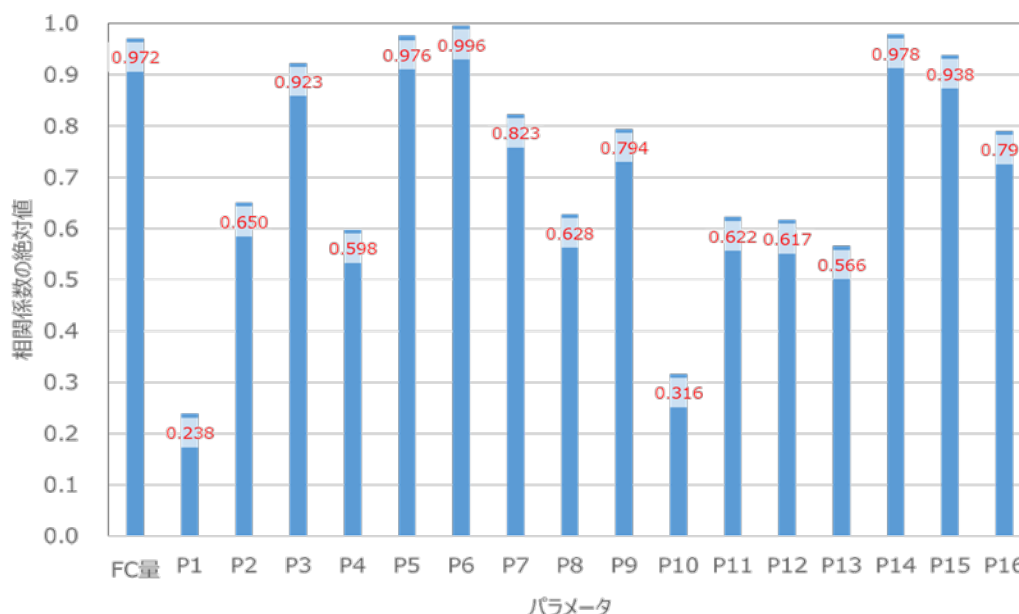


図28 各種特徴量の相関係数

この結果、P6で示される特徴量が相関係数0.996と最も高い値が得られることが確認されたことから、今後、このパラメータを中心に溶出率との相関評価を進めることとした。具体的には、これは断層プロファイルに現れる二つのピーク間の距離であり、徐放膜のコーティング膜厚に類似の値と考えられる。

④テクスチャ解析を用いた多変量解析における個体相関評価

これまで、5ロット分の試料の評価を行い、溶出試験結果とOCT計測データから得られる特徴量との間の相関を評価したところ、ロット平均値同士の相関は、相関係数が0.95～0.99とかなり高い値が得られているが、錠剤個々のそれぞれのパラメータ同士の相関係数は、相関係数が0.83～0.95とやや低い結果となっている。この原因を検討したところ、OCTのデータは主に試料の深さ方向の情報に基づいて算出される値であることが起因しているのではないかと推定し、改善策については試料の面方向の情報を利用することができないか検討を行った。この結果、試料の面状態を数値化する画像処理手法であるテクスチャ解析によりパラメータ化を行い、これを溶出率推定の材料として利用することで溶出率の推定精度の改善ができないか検討を行った。

テクスチャ解析で利用する画像はOCTで取得した三次元断層画像から特定深さの断層像を切出し、この画像の面情報をパラメータ化した。利用したパラメータ演算は、試料の状態を踏まえて、次の二種類である。一つ目は、高次モーメントと呼ばれるパラメータで、試料の面情報から周期的に生じるデータの発生頻度を数値化する同時生起行列を求め、そ

の二次統計量を利用するもの、二つ目は、エントロピーと呼ばれる画像上の濃度発生頻度バラツキ度合いを示す統計量を利用するものである。

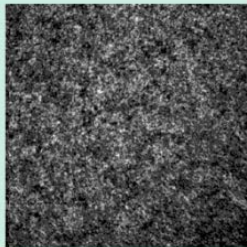
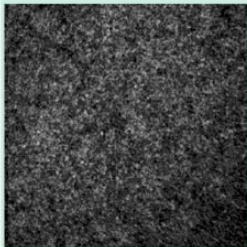
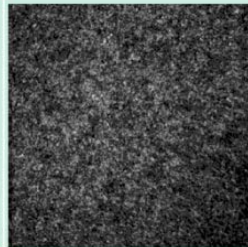
溶出率[%]	69.7	52.9	49.5
表面画像			
エントロピー	1.50	1.51	1.52
高次モーメント	0.263	0.260	0.254

図 2 9 テクスチャ解析結果

結果を図 2 9 に示す。画像からは明確な差は認められないが、テクスチャ解析の結果、図に示した 3 つの試料では、溶出率が高いほど高次モーメントは大きく、エントロピーは小さくなる傾向が確認できる。

このテクスチャ解析で得られた 2 種類のパラメータを利用して、溶出率との個体相関が最も低かったロットのデータに、これらのデータを追加して重回帰分析を行い、相関係数が改善されないか評価した。この結果、OCT 計測データ（ピーク間距離）との個体相関で、相関係数 0.87 程度であったものが、多変量解析により 0.90 程度に改善されることを確認した。

⑤機械学習による個体相関評価

新しい取り組みとして、近年、機械学習による解析技術が盛んに研究されている。これより、本解析にも機械学習が応用できないか検討を行った。機械学習は、AI（人工知能）とも呼ばれ、従来から利用されているニューラルネットワークを進化させた技術であり、図 3 0 の様な階層構造を持つ。

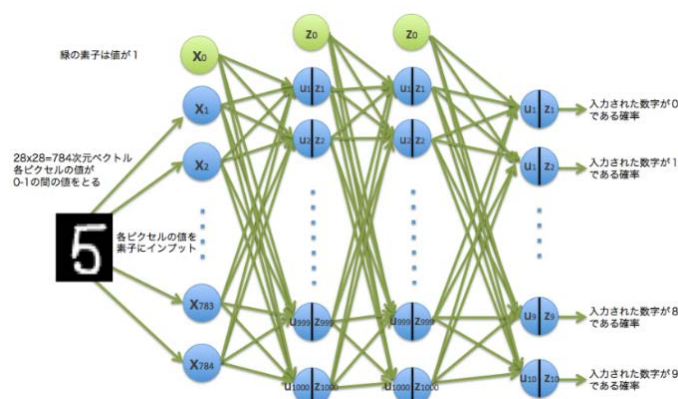


図 3 0 機械学習のネットワーク

表 1 評価方法別の相関評価結果

評価方法	相関係数	平均誤差[%]	最大誤差[%]
①OCTデータのみ	0.8576	4.757	14.388
②多変量解析	0.9065	3.960	11.276
③ニューラルネット	0.8971	4.127	12.547

図30の左端が入力層、右端が出力層で、その間にある層が中間層となる。従来のニューラルネットワークでは、この中間層は1層のみであったが、多層化を実現できるディープラーニングと呼ばれる技術が開発され、より複雑な判断が実現可能となった。

当初、画像そのものを入力に想定したネットワークを構築したが、画像のコントラストなどの擾乱要因が結果に大きく影響することが分かったことから、各種の解析で得られた特徴量（OCT解析：ピーク間距離、OCT解析：プロファイル長さ、エントロピー、高次モーメント、ピーク値など）を入力とするニューラルネットワークの利用に変更し、相関係数の評価を行った。この結果を表1に示す。この結果から、ニューラルネットワークでの相関係数はOCTの計測データのみを利用した場合に比べて改善することが確認されたが、多変量解析よりは僅かに劣る結果であった。

⑥時系列溶出率とOCTデータの相関評価

特定のロットについて、外部機関へ溶出試験を依頼し、従来の試験同様にOCTデータとの相関評価を実施した。試料は、特定ロットの錠剤を使用、試料は工程進行度合いに応じた4水準で、溶出率測定は試験時間に応じて13段階である。これより、工程水準の低いサンプルでは溶出試験時間早期に溶出率が立ち上がり飽和レベルに達する一方、工程水準が高いサンプルでは溶出試験時間の進行に合わせてゆっくりと溶出率が立ち上がる様子が確認できる。

また、試験時間に応じた相関係数の変化を見ると、群相関、固体相関ともに2時間時から8時間時へと溶出試験時間が長くなるに従って相関係数が低下する傾向であることが確認できる。これは、試料や徐放膜成膜の工程水準によらず、溶出試験時間に起因して生じている相関係数の低下であると言え、何等かの処理を施しても全体の相関係数を改善することは困難であることを示唆している。

【1－3】N数計測システム開発

検査の自動化・簡素化を進める上で、装置開発に於いては多数の試料を効率良くOCT計測することは必須であることから、計測用に専用の錠剤トレイを作成し、これをX-Yステージなどで自動的に移動させながらOCT計測できるシステムを構築する。

①錠剤トレイの選定

N数計測システムの構築に際しては、試料である錠剤をステージ上に複数個設置する方法について検討する必要がある。このため、錠剤のサイズを把握して、専用のウェルプレート（ウェルプレート）の製作について検討した。検討結果を図31に示す。材質はPTFE（フッ素樹脂）であり、錠剤サイズに合わせたセルサイズでがたつきは最小限に抑えることができるものとする。

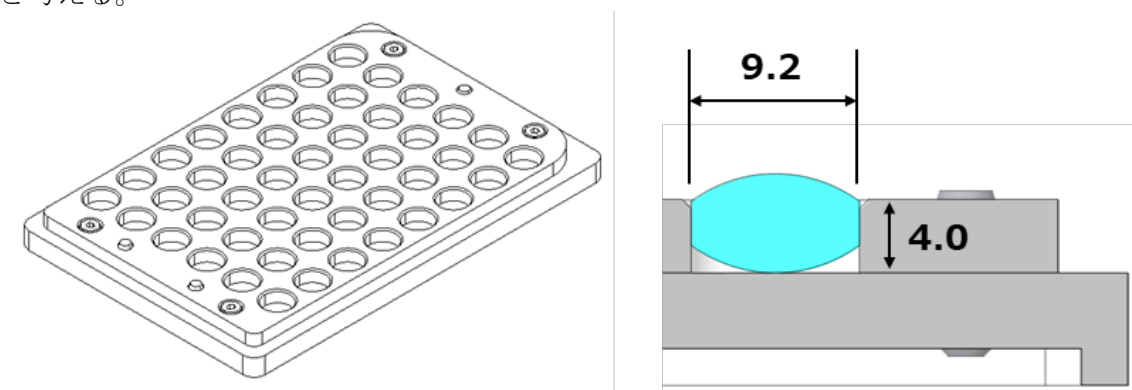


図31 マイクロセルウェルプレート案

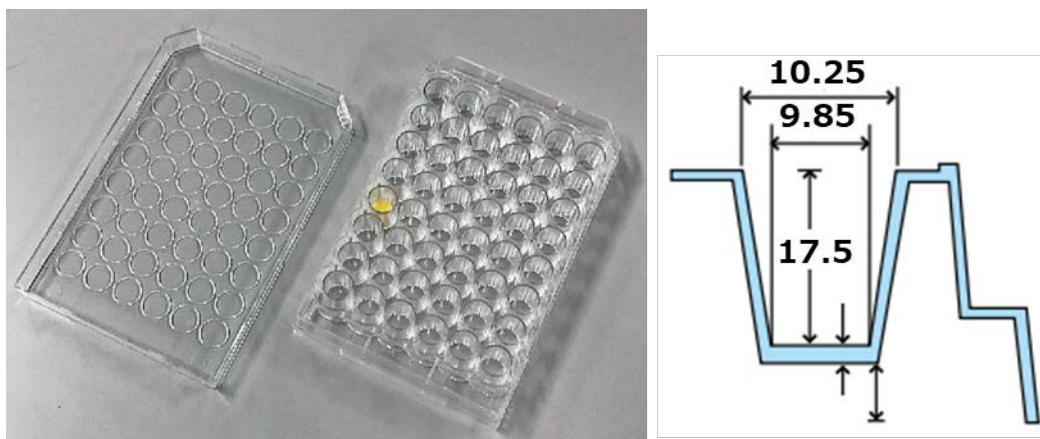


図 3 2 市販ウェルプレート

しかし、製作数などから試算すると比較的高価になることから、市販品での対応についても検討を行ったところ、ANSI/SBS準拠の市販（IWAKI社製）の48セルマイクロウェルプレートがほぼ同サイズのセルサイズ品があることが確認できた。こちらは、1プレート約200円と非常に安価であり、使い捨て用途でも無理なく利用できる可能性があることから、当面、こちらのウェルプレートを使用して評価を実施することとした。概要を図 3 2 に示す。

②X-Yステージ選定

また、N数計測システムで計測位置の制御のためにX-Yステージによる試料ステージの稼働制御を検討しており、ステージの可動範囲や装置サイズ、装置コストなどの面から機種選定を行った。同時に、製薬工程への導入の際には防塵性や気密性などについても配慮が必要であることから、そうした際の移行課題についても配慮を行った。

その結果、JANOME製の卓上型ロボットJR3203を選定した。同機外観及び動作仕様を図 3 3 に示す。同機にはクリーンドライルーフ仕様もラインナップされている

③N数計測システム構築

上記のマイクロセルウェルプレートを卓上型ロボットによるX-Yステージ制御システム上に設置できるようにし、ステージ制御動作とOCT計測の同期処理を計測ソフトウェアに実装することで錠剤のN数計測システムを構築した。

これと並行して、OCT計測用の光学ヘッドについても改良を加えている。従来、光学ヘッド部には対物光学系とガルバノミラーによるビームステアリング機構だけを実装して、外部に電源やガルバノミラー用ドライバ基板を配置してヘッドの小型化を進めていたが、本件では、卓上型ロボットと光学ヘッド一体化させることになることから、ヘッド自体の小型化よりも配線の取り回しが簡素化されることのメリットが大きいと判断して、光学ヘッド内でガルバノミラーの電源とドライバ基板を収納する形に仕様変更した。こうして構築した光学ヘッド部の外観を図 3 4 に示す。また、この際、選択できる対物レンズの種類とそれぞれのレンズにおける視野角を図 3 5 に示す。この光学ヘッドを卓上型ロボットへ搭載して構築したN数計測システム全体の外観を図 3 6 に示す

卓上型ロボット

蛇の目製 JR3203



仕様

動作範囲 [mm]	XY軸 : 200 Z軸 : 50
最高速度 [mm/sec]	XY軸 : 700 Z軸 : 250
繰返し精度 [mm]	XY軸 : ± 0.006 Z軸 : ± 0.006
外形寸法 [mm]	W : 323 D : 387 H : 554
重量 [kg]	20

採用理由

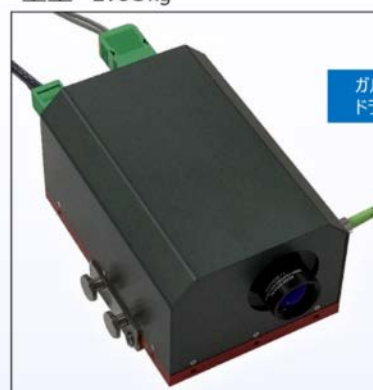
机においても邪魔にならない
A3サイズ相当

PCとシリアル通信ケーブル
1本で制御可能

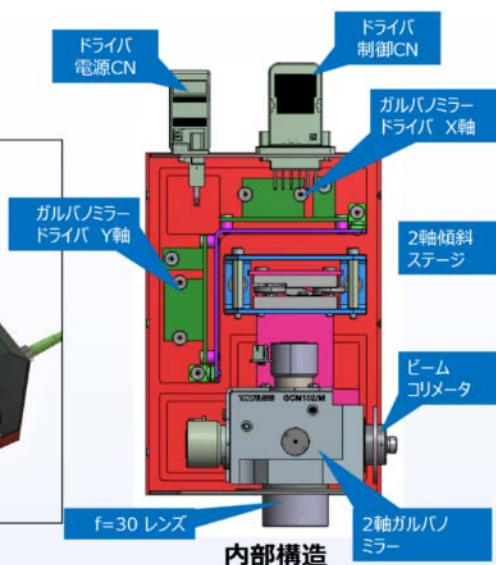
図 3 3 ステージ制御用ロボット

ロボット搭載用に改修

サイズ 110×160×90mm
重量 1.65kg



計測ヘッド外観



内部構造

図 3 4 光プローブヘッド

	標準仕様 アクロマティック 複レンズ	OP1 走査レンズ ×5	OP2 走査レンズ ×10
焦点距離 [mm]	25~30	25	7.5
視野最大 [mm ²]	10	9.4	4.7
視野回折限界 [mm ²]	3~5	7.9	3.2
スポットサイズ [μm]	20~30	15.0~17.5	9.0~12.5
解像度 [LP/mm]	36~50.8	57~64	102~114

スポット径に使い解像度が得られる



標準仕様のアクロマティック複レンズで必要な断層情報が得られている
OPレンズは散乱光が戻りやすくFC膜と素錠界面の信号強度がやや高い

図 3 5 対物レンズ仕様



図 3 6 N数計測システム概観

④処理時間計測

同システムによる計測時間の評価を実施した。当初目標としては20錠の計測時間設定を1分以内としており、この仕様に合わせてシステムのチューニングを実施した。計測シーケンスは、ステージ移動時間が約1.5s、静止待機時間0.5s、1断面のOCTスキャン時間が約0.1sであることから錠剤1錠あたり約2.1sで、20錠について約42sとなることを確認した。

⑤錠剤安定化の検討

この様に、N数計測システムでは非常に短時間に複数の試料の計測を行う仕組みを実装してきたが、測定値への影響について懸念されることから、このN数計測システムにおける繰り返し計測精度の評価を行った。

⑥測定幅の評価

試料上の断層情報を計測する際にはガルバノミラーにより光走査を実施しながらOCT計測を行うが、この際の横方向の振り幅が測定値に与える影響について評価を行った。20錠の試料について横方向の測定幅を0.5mm、1.0mm、2.0mmの三水準で計測した際の特徴量の値を図 3 7 に示す。この分布を見ると個々の試料毎にほぼ同水準で分布していることから2mmまでの光走査であれば測定値への影響がないものと判断できる。

⑦Z軸補正処理

ステージ制御によるN数計測では、Z方向の変移も想定される。卓上型ロボットのZ軸方向の繰り返し精度は公称値で約 $\pm 6\mu\text{m}$ であるが、光プローブヘッドの重量も加わることによる精度低下やウェルの底面位置精度、試料そのものの厚みの変化などにより試料と光プローブの位置関係が変動する可能性がある。このため、Z軸位置補正機能の検討を行った。

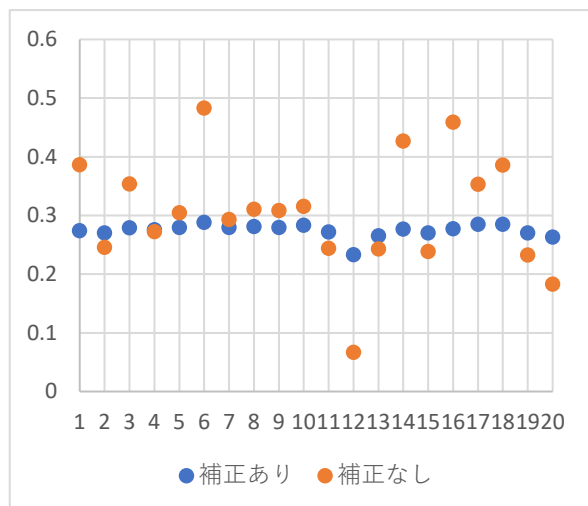


図 3 7 Z位置安定性評価

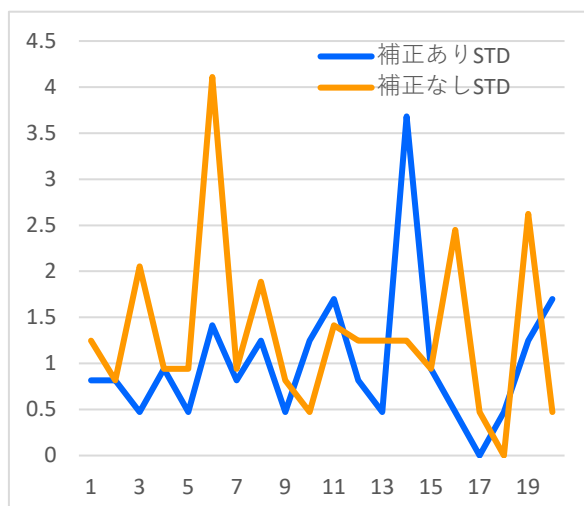


図 3 8 Z位置補正による測定値

20錠の試料について、Z方向のずれに対する配慮をせずに繰り返し測定した際の試料表面位置の測定値と位置補正処理を行った場合の表面位置の測定値の比較結果を図 3 8 に示す。補正なしの場合の標準偏差は約 $100\mu\text{m}$ 、補正した場合の標準偏差は約 $12\mu\text{m}$ となることが確認された。

【1-4】比較検査システム開発

OCT 計測では、光源の光強度や試料と光プローブの距離、試料の角度などの影響で観測信号が変化することから、山形県工業技術センターで安定化に必要な条件出しを行い、㈱ディーワイテクノでそれを装置に反映させて実機評価を実施する。一方で、本計測には繰り返し安定性が求められることから、計測リファレンスなどを用いた正規化処理などによる安定化を施す。日本薬局方で規定される徐放性製剤の溶出試験法判定法 1 の水準 L2 における規格の範囲が $\pm 10\%$ であることから、安定化処理による繰り返し計測での目標値としてパラメータ変動を $\pm 5\%$ 以内とする。

①比較検査システム構築

開発当初から、OCT測定値の繰り返し精度の確認と並行して、測定値の安定化のための対応について検討を進めている。昨年度、光源駆動方式毎の安定性評価を実施して、定電流駆動とTECクーラーによる温度安定化により光源からの光出力の長時間の安定した特性を得られることを確認している。

こうした取り組みも含め、今年度は繰り返し精度についての評価を実施した。錠剤15試料について、同じ試料を置き換えしながら各10回計測して、得られる特徴量のパラメータの平均値に対する標準偏差の割合である変動係数が概ね1%以下であることを確認しており、非常に繰り返し精度が高いことを確認している。

一方で、N数計測システムにおける繰り返し計測精度は前述の通り変動係数5%程度と見られ、今後、この改善を行う必要もある。こうした点での安定化や、試料そのもののロット間での安定性についても不明確な部分もあることから、計測時に安定した試料を測定してリファレンスとしてキャリブレーションする取り組みについても検討しており、計測システムには構成用ユニットの搭載を進めている。

この様に、現在の溶出率相関を得るためのパラメータは信号強度への依存も少なく、試料の絶対計測で得られること、繰り返し計測で数値が非常に安定していることからリファレンス試料との対比検査の意義は薄いと考えられる。

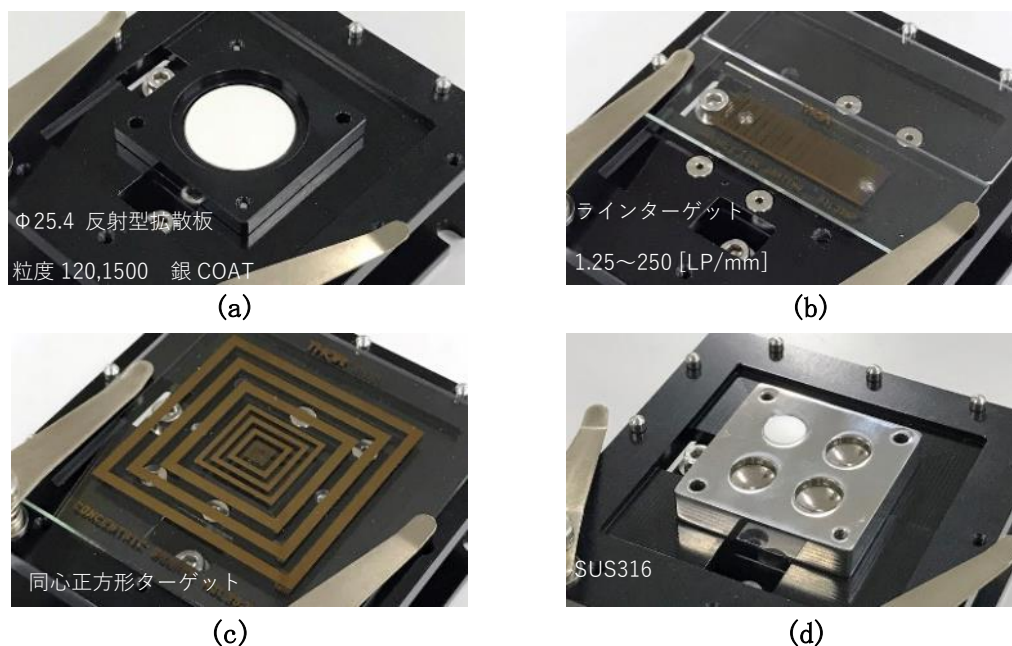


図 3 9 校正治具

②校正治具作製

上記の通り、試料の計測は絶対計測で良好なパラメータが得られることが確認できているが、一方で、キャリブレーション処理は確実に必要となることから、計測の校正方法については検討が必要となる。

これを踏まえて、各種の校正治具を検討して、製作を進めた。図 3 9 (a)から(d)に製作した校正治具を示す。それぞれ、(a)は反射型拡散版で信号強度と深さ方向分解能の校正用、(b)はラインターゲットであり水平方向分解能の校正用、(c)は道新正方形ターゲットでXY平面校正用、(d)はφ9.2~9.8mmの4穴の錠剤搭載用ホルダ治具であり、試料ステージのマイクロプレートホルダと互換性を確保している。

【2】徐放製剤性能評価装置の開発

複数の錠剤の計測結果から得られる特徴量をもとに溶出率を正確に推定するアルゴリズムを確立する。実験結果から現実的に溶出率推定できる精度として、特徴量と溶出率の相関係数について0.9以上を目標とする。研究テーマ1-2で取得した錠剤のOCTデータと溶出試験の結果を踏まえて、溶出率の推定アルゴリズムの開発を実施している。

この様にして得られた積算プロファイルから、特徴量の抽出を行う。現在、抽出する特徴量について検討を進めており、データ分析を行う準備を進めている。それと並行して、特徴量のロットの群平均値に基づいて溶出率との関係を確認しており、結果を図47に示す。現在、まだ信号安定化や正規化手順が確立していないが、比較的良好な相関が認められている。

【2-1】徐放製剤のOCTデータ分析と溶出率推定アルゴリズム開発

複数の錠剤の計測結果から得られる特徴量をもとに溶出率を正確に推定するアルゴリズムを確立する。実験結果から現実的に溶出率推定できる精度として、特徴量と溶出率の相関係数について0.9以上を目標とする。

研究テーマ1-2で取得した錠剤のOCTデータと溶出試験の結果を踏まえて、溶出率の推定アルゴリズムの開発を実施している。現在、テストとして断層画像データから次の手順でデータ抽出を行っている。

①相関評価の分析

昨年度から今年度にかけて錠剤の生産ロット別に5ロット分の試料を準備して、OCTに

よる計測値と溶出試験での溶出率の値の間の相関評価を各ロットn=6で実施した。

当初の4ロット分についてのロット間の群平均値同士の相関評価を実施した。これより、全ロットで相関係数0.95以上であることが確認された。

また、各ロットの回帰直線もほぼ同一線上に乗ることが確認できた。次にこれらのデータの錠剤個々の相関を評価した。この結果、相関係数は0.946が得られている。尚、このバラツキについて、川下企業から改善の要望もあり、研究推進会議で原因に関する検討を行っており、来年度に評価試験を検討している。また、評価予定であった5ロットの最終評価ロットの相関評価を実施した。この結果、相関係数は0.999と非常に高い値が得られているが、他のロットと比較してややOCTによる特徴量の値が高めに出自していることが確認された。

②安定性の課題

前項の通り、採取評価ロットでやや回帰直線のズレがみとめられたことから原因についての考察を行った。この結果、原因のひとつとして、錠剤を覆う徐放膜に弱いまたは薄い部分が存在する可能性があり、この部分の状態が溶出率を大きく変動させる要因になるのではないかと推察され、この解析を行うために、図40に示す様な姿勢で錠剤を固定して、従来の計測位置である錠剤天面だけではなく、錠剤の4方の角部や側面部など計4点での計測を行い、固体相関のより高いパラメータで得られる位置がないか評価を実施した。これより、やはり従来の天面部の計測データは最も相関が高いという結果となった。これは、溶出特性に寄与する特定部位を測定できていない可能性があることや、不安定な姿勢での測定でOCTデータそのものが安定していなかったことなどが考えられることから、こうした点の対応も含めて相関改善に関する検討を継続して実施する。

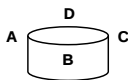
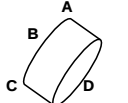
フォルダ名	写真	備考
平置_Center		70%、80%、90%、95% 各1回
平置_Angle	 	70%、80%、90%、95% 各4箇所
縦置_Center 縦置_Side		70%、80%、90%、95% Sideのみ各4箇所
縦置_Angle	 	70%、80%、90%、95% 各4箇所

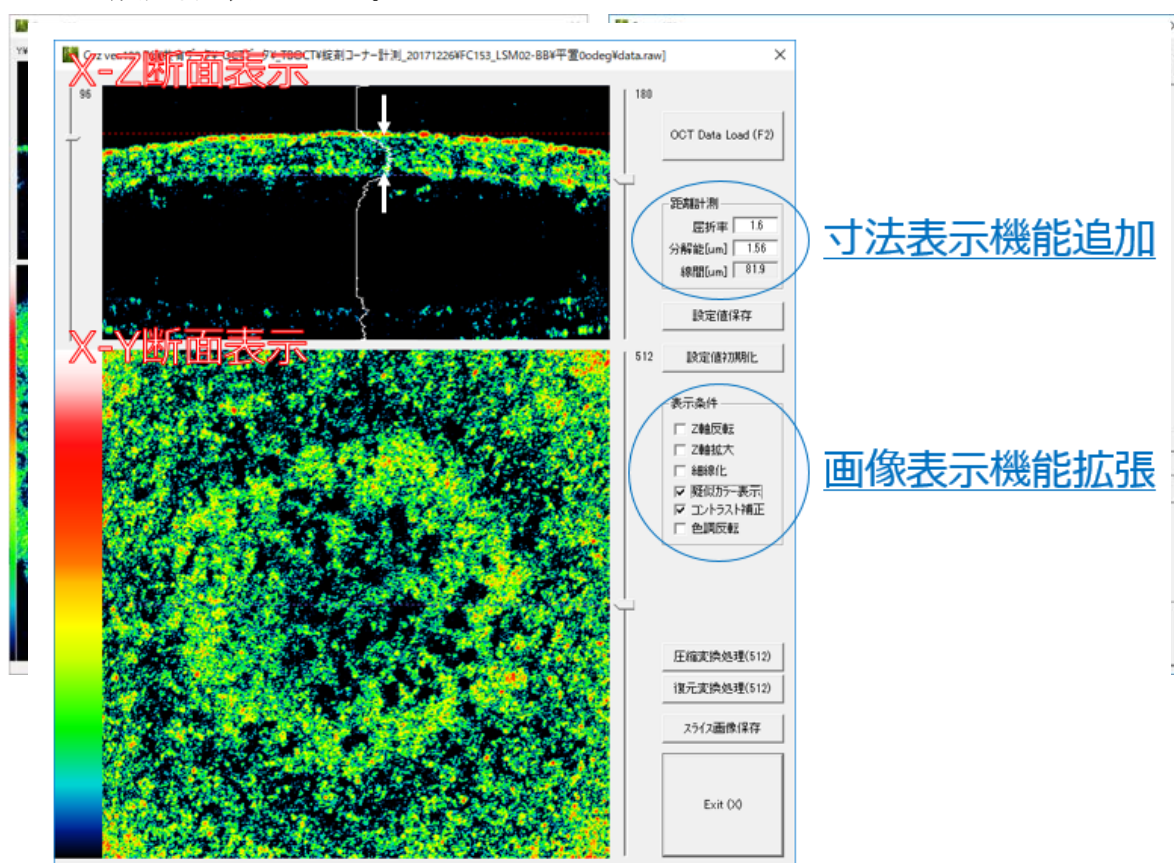
図40 測定部位

また、当該ロットについては、こうした姿勢を変えた測定を追加する都合上、1度再測定を実施しており、再測定前のロット相関では、再測定後の分布より他の4ロットに近い値が得られていることが確認できる。この原因を調査したところ、それぞれのOCTデータの深さプロファイルから、再測定時に信号レベルが低下していることが確認できる。この信号レベルの低下に伴い、強度分布の広がり幅は逆に広がる傾向を示しており、これが当該ロットで特徴量が比較的高い位置に生じた原因と推定される。このため、信号強度の安定化についての対策を検討する必要があることから、比較検査システムへの改良と評価の段階で数値安定性については評価を実施する。

③OCTビューアー開発

OCT計測で得られる三次元データは非常に膨大で、形状データを保持していながらその観察はなかなか難しいのが実情である。このため、計測で得られたOCTデータを簡単に可視化するためのツールとして、OCTビューアーを開発しており、今年度はその高機能化にも取り組んでいる。

従来、測定値をそのまま表示していたが、測定画像をより詳細に観察するために、コントラスト補正機能、Z軸拡大表示機能、細線化処理機能などの画像処理機能を追加している。更に、図4-1に示す様に、計測断面の寸法をそのまま計測できるような簡易的なスケール機能も実装している。



寸法表示機能追加

画像表示機能拡張

図4-1 寸法測定機能拡張

【2-2】溶出率管理システム開発

工程内での使用や可搬性などを考慮して、本研究での溶出率管理システム開発では、できる限りの小型化を図る。このため、専用の干渉計ユニットや分光装置を開発して、装置サイズとしては市販のデジタルマルチメーターと同程度の容積として10L以内を目標とする。

干渉計の最適化などを実施して、装置の小型化を進め、実運用に活用できる徐放膜管理システムを構築し、東和薬品へ設置して性能評価を実施する。

①小型 OCT モデルシステムの試作

将来的な溶出率評価工程への導入を見据えて、OCT システムの改善方法を検討した。この結果、主に次の様なポイントで装置の改善を検討することとした。

○小型化:省スペースで可搬性の高い装置への改良の検討

○コスト圧縮:最適性能のデバイス選定によるコスト圧縮の検討

これらを進める上で、見直しを行ったデバイスは主に 3 つで、1 つ目はパソコン、2 つ目はラインスキャンカメラ(LSC:Line Scan Camera)、3 つ目は DA コンバーター (DAC) である。それぞれについての選定のポイントをまとめる。まず、パソコンはノート型であり、高速な FFT を実現するために GPU を内蔵していることや、カメラの接続用に有線 LAN ポートを有することなどを要件として、機種選定を行った。次に、LSC は通信規格を従来の CameraLink から有線LANポートを利用する GigE に変更して、フレームグラバボードを削減してコスト圧縮を図る。一方で通信速度はある程度確保できるように機種選定を行った。DAC は、高速サンプリングが可能で、比較的大きなサンプリングバッファを有するもの、外部クロックで同期動作可能な機種を選定し、最大 10Msps のサンプリングレートで、8000 サンプル分のリングバッファを有する機種を選定した。

これらのデバイスを採用して、山形県工業技術センターで小型 OCT モデルシステムを構築した。左上が OCT 本体の筐体外観、左下がその内部構成、右上が計測用 PC、右下が測定用アンプロブ部分である。これで OCT 本体の体積が約 10.5L となっており、従来の OCT 本体の体積 27.7L に対して約 39%と半分以下にすることができ、本研究の目標である 10L 相当が実現できている

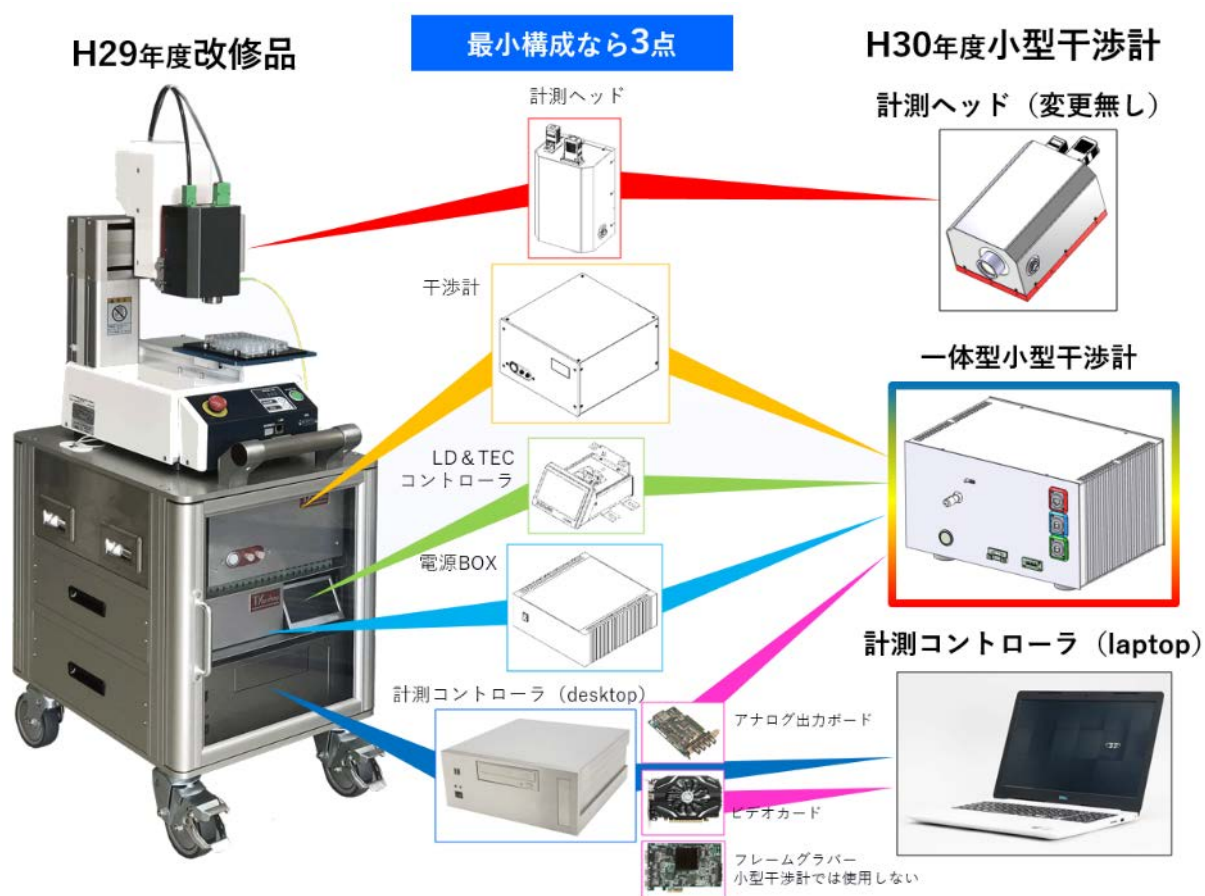


図 4 2 従来モデルとの対比

この構成の OCT システムで計測動作を確認するため、テストプログラムを作成して動作安定性の評価を行った。テストプログラムでは LSC で 2000 ライン取得毎に割り込みを発生させて、そのデータをユーザーメモリ側に取得して、即座に撮影動作を継続させる。その背後で、取得したデータの FFT を実行して OCT 画像を構築する処理を並行して実行する。この動作を約 1000 回繰り返してパフォーマンスを計測した。

②小型 OCT システム製作

こうして構築したモデルシステムの構成をベースにして、ティーワイテクノでは商用ベースの OCT システムの設計を行い、システム製作を進めた。従来モデルとの装置構成の対比を図42に、小型 OCT システムの設計外観を図43に示す。

図に示す通り、山形県工業技術センターでの試作モデルを反映しており、計測ヘッドには変更はないが、計測用のカメラインタフェースを従来の CameraLink から GigE に変更したことで、フレームグラバボードが不要となり、AD コンバーターも PCI カード型から USB 接続タイプに変更したことで、パソコンはデスクトップタイプからラップトップ型へ変更して、干渉計部分とパソコン部分を小型で安価なものへ変更して全体的な構成の最適化を進めた。

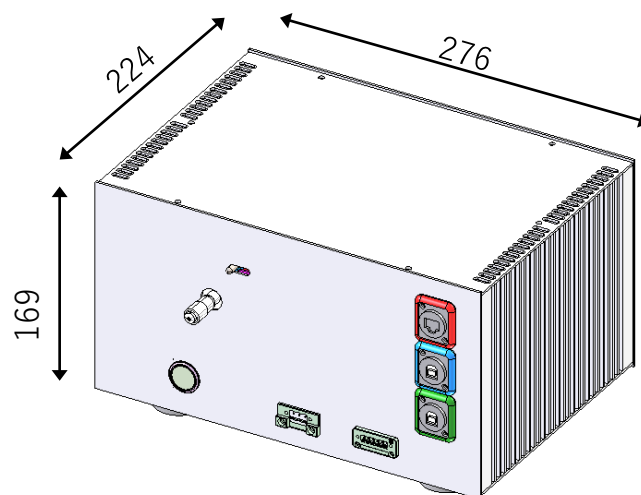


図 4 3 小型OCTシステム設計外観



図 4 4 小型OCT計測システム

本機で、中心波長 850nm の SD-OCT を構成しており、筐体内に、安定化電源、SLD、LD & TEC ドライバユニット、リファレンスユニット、分光ユニットを内蔵している。更に、アナログ出力ユニットも内蔵しており、サンプルアームとなる計測ヘッドと解析用のパソコン以外がここに集約されており、外形寸法は 169(H) × 276(W) × 224(D) mm³、内径寸法で約 10L となる。このコントローラーでは、更に LD コントロールや LD 出力のフェールセーフ(安全動作確保)のために Arduino を搭載して、各種の状態モニターや制御を行っている。また、カメラへの光軸調整用ステップアジャスト機構を構築し、段階的な調整作業でカメラへの集光光学系が設定可能な仕組みを開発して搭載している、これにより、分光光学系の調整作業が非常効率良く行えるようになっている。こうして構築した小型 OCT 計測システム実機の外観を図44に示す。

③小型 OCT システムの性能評価

こうして構築した小型 OCT システムについて、連続動作確認を実施した結果を図45に示す。約 68000 フレームの連続撮影を行った結果で、約 1 時間半の連続動作試験となる。この結果、原

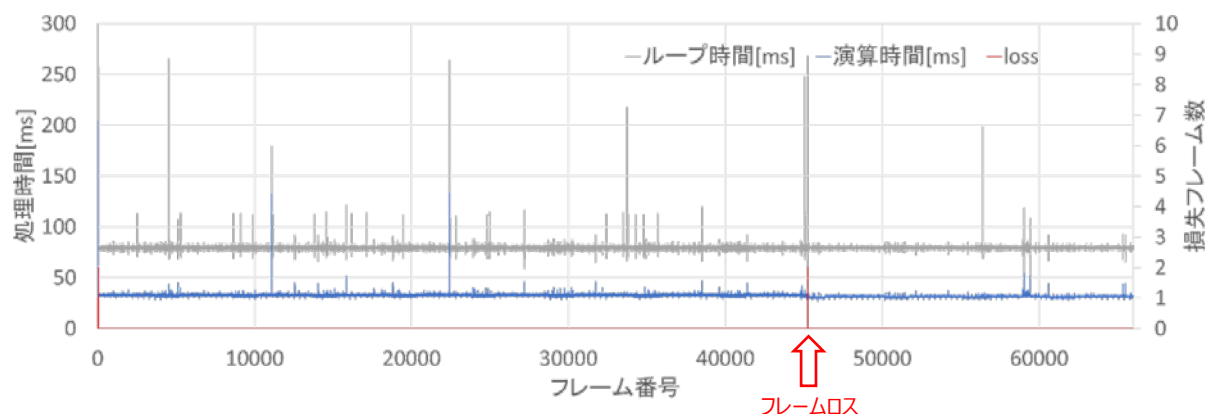


図 4 5 連続撮影評価

因は解析中だが、約 4500 フレーム目付近で損失フレームが生じていることが確認された。

こうした連続動作確認を行う中で、発生時の状況としては PC (CPU) そのものの負荷よりも Ether ネットでの処理負荷との関連性が高いことが推定される。このため、OCT 駆動時の高負荷時にはなるべく他の処理負荷を抑えることは重要だが、特に Ether ネットの負荷抑制が重要であると考えられる。現状、こうしたフレーム損失が生じた場合の適切な対処を行うために、フレーム取得時にロスフレーム数も取得して、損失したフレームにはダミーフレームを挿入するなどの対応を行い、フレーム抜けなどによる画像構築エラーを防止している。

【2-3】性能評価

開発した装置及び計測アルゴリズムの評価として、溶出率が未知の試料に対する判定性能の評価を行う。このため、川下企業から通常生産品の中から 10 ロットについて、工程進行度合いに応じて 3 水準または工程完了時の水準で数錠の抜き取りをして、この試料を計測して工程完了の水準を閾値により判定可能か評価を行う。

本試験用に川下企業から提供された評価用に準備された試料 10 ロットについて、これらの試料について、 $n=6$ の抜き取りで OCT 計測を実施して、これまでの研究から有効と判断したパラメータの一つを算出し、その分布を評価した。これまでの研究結果から、測定値の個体バラツキが大きいことが明白なので、 $n=6$ のデータの代表値を測定データ群の中央値をロット代表値として評価することとした。そもそも本ロット群は工程進行管理として利用している重量増加法で 100% 時点（完了予測時点）では溶出率を満足しておらず、追加コートを実施しているものである。このロットに対して、OCT 計測を実施して 10 ロット中 9 ロットにおいて、溶出試験で規格を満足しなかった工程水準 100% 品と工程完了品において算出パラメータ値に異なるレベルを示すことが確認された。このパラメータに閾値を設定することで工程完了を判定できる可能性が確認された。更に安定的な値を得るためには計測数を増やすことが有効と考えられることから、今後継続して評価を行うこととしている。

最終章 全体総括

本事業で実施した内容とその成果及び効果は下記の通りである。

1 錠剤検査用 OCT システム開発

1-1 錠剤計測へ最適化した OCT 開発

①SLD 特性の安定性評価

OCT の光源として用いるための複数の SLD 候補について、特性確認を実施し、良好な特性を持つデバイスの選定を行った。更に、SLD の出力安定性の評価を実施するための試験システムを製作し、選定した SLD を用いて、定電流駆動、光フィードバックによる定パワー駆動、同様に TEC による温度調整を実施した上での定パワー駆動の 3 条件で安定性評価を実施した。この結果、TEC を用いた温度調整付きでの定パワー駆動の安定性が他の方式よりも一桁安定性が高いことを確認して、この方式を装置に採用する。

②非対称光カプラの感度評価

本研究における試料が低反射率の素材であることから、光干渉計における光分岐比を非対称にする光カプラの使用を検討することとし、理論的な感度の変化を推察した。その結果を踏まえて、通常の対象型の 3dB カプラと非対称の 6dB カプラを使用して、それぞれ、ミラーを試料にした場合の測定感度計測と、錠剤を試料にした場合の断層画像の比較と感度比較を実施した。この結果、ミラーを対象にした際に、3dB カプラでは約 100dB の感度を確認し、これを 6dB カプラに変更することで約 10dB ノイズフロアが上昇して感度が低下することを確認した。この 10dB の感度低下は、理論値計算から推定された感度低下と一致する。更に、錠剤を試料にした際には、6dB カプラを使用した際に断層画像が鮮明になることが確認され、断層プロファイルから計測される試料表面の感度確認した結果から、3dB カプラ使用時に約 43dB であったものが、6dB カプラ使用時には約 48dB と 5dB の感度改善が認められた。この結果を踏まえて、装置構成へ反映させる計画である。

③試料の表面観察

従来、OCT により得られる試料の断層情報から、深さ方向の信号変化を用いて溶出率との相関を得る取り組みを行う計画であったが、平成 28 年度の第一回研究推進会議で、川下企業側から徐放膜の面的な分布情報も溶出の特性に影響があるのではないか、という指摘があり、確認の意味で SEM 観察を行った。試料は未コート品とコーティング前半、後半の三段階で、300 倍と 100 倍での観察を実施した。今後、OCT 画像との比較確認を実施して、面的な情報の有効性が確認できれば、それを溶出率の推定処理に利用していく。

④装置構築

製薬メーカーの生産工程は GMP エリアと呼ばれる法令に基づいた管理が行われ、安定的で清廉な環境に保たれている。そのため、川下企業との事業推進の打合せを実施しながら、開発した装置導入に際して、装置に求められる要求仕様を入手することができた。内容は細かく定義されているが、装置に求められる環境性能としては、IP64 相当の防塵・防水性能と読み取れる。これを踏まえて、OCT 計測装置の設計を行った。また、メンテナンス性や堅牢性を確保するために、内部構造を従来の装置から見直しを実施し、特にガルバノミラーによる光走査を行う対物レンズホルダには 66□の光学レールなど、自由度が高く、堅牢な構造物で構成し、安定性を確保した。

⑤横方向分解能評価

二軸ガルバノミラーを採用した対物光学系について、 $\square 0.5\text{mm}^2$ のチェッカーパターンを試料にして、制御電圧を変えながら OCT 画像を取得した。この結果、制御電圧と光走査範囲の相関を確認し、リニアリティのあることが確認できた。また、最小走査エリアで $\square 0.25\text{mm}^2$ の画像取得を行い、1951USAF ターゲットパターンのグループ 6 のエレメント 6 部分のパターンを確認した。同部分のパターンの空間周波数は 114.04 本/mm なので、約 8.8 μm ピッチのパターンとなる。これに対し、取得した OCT 画像から得られるパターン周期が約 9.1 μm となり、ほぼ一致することが確認できた。

1-2 個体バラツキ調査

①工程進行毎の溶出率バラツキ調査

川下企業より徐放膜の成膜工程の進行度合いに応じた6段階の水準の試料5ロット分を入手し、OCT計測を行った後に溶出試験を行い相関及びバラツキを確認した。この結果、工程進行が進むことで溶出率に比較的大きなバラツキが生じることが確認された。

②重量測定による溶出率推定

川下企業で従来から行われている錠剤の重量評価による工程進行把握についての実力を把握するために、錠剤の重量評価試験を行った。この結果、群としての相関は0.973と非常に高い値が得られたが、固体バラツキが大きく素錠の状態を測定していないと増量を把握することが困難であることや個体相関の把握は困難であることが確認できた。

③OCTデータからの各種パラメータ分析

事前評価の段階では、徐放製剤の溶出率との相関を追跡する値として、錠剤内部への断層プロファイルの積分値を特徴量として評価していたが、本研究では約16項目の錠剤の状態変化に関連すると思われるパラメータを抽出して溶出率との相関を評価した。この結果、断層プロファイルに現れる二つのピークの間の距離によるパラメータが最も相関が高かったことから、今後、このパラメータを中心に溶出率の推定精度を評価することとした。

④テクスチャ解析を用いた多変量解析における個体相関評価

個体相関バラツキの補正を目的に、試料表面のテクスチャ解析を行い、特徴量としてOCTデータに加えてエントロピーと高次モーメントを利用して多変量解析を行った。この結果、相関係数が0.87から0.90程度に改善されることが確認された。

⑤機械学習による個体相関評価

同様にOCTの断層画像をニューラルネットワークへパラメータとして与えて、固体相関が改善されないか確認を行った。この結果、従来の解析結果より多少の改善は認められたが、多変量解析には劣る結果となった。

⑥時系列溶出率とOCTデータの相関評価

特定のロットを選定して、星薬科大学へ委託して溶出試験を実施した。試験データは時系列に13水準で採取し、溶出しけにおける時系列の計測値変化も得られるようにした。この結果、溶出試験初期には事前に測定したOCTの断層情報から得られる特徴量と比較的高い個体相関が得られることが確認されたが、試験時間を追うごとに相関係数が低下することが確認され、溶出試験自体の不安定性を示すデータが得られた。

1-3 N数計測システム開発

①錠剤トレイの選定

徐放膜の成膜工程の進捗についてロット評価を行うために、約20錠の一括測定による安定化を検討している。そのため、複数の錠剤を並べて一括計測するN数計測システムの構築を目指しているが、この際の錠剤を並べるトレイとして、市販のマイクロウェルを選定して計測評価を実施した。

②X-Yステージ選定

同様に計測処理側ではマイクロウェル上の試料を順次計測するためのステージ制御システムの検討を行い、3軸駆動機構を持つ卓上型ロボットを採用し、N数計測システムを構築している。同ロボットでは、クリーンドライルूम仕様もラインナップされていることから、製剤工程への導入時にも同様のシステムでの導入が可能となる。

③N数計測システム構築

選定したマイクロウェルプレートを卓上型ロボットのステージ上に固定できるようにし、ステージ制御動作とOCT計測が同期して処理が行える様に制御ソフトウェアの開発を行った。これによりN数計測システムを構築した。

また、従来、光プローブヘッドは小型化を目的に対物光学系とビーム走査用のガルバノミラーのみ

の構成としていたが、N数計測システムでは、そもそも卓上型ロボットのアームに光学ヘッドが搭載されることから小型化のメリットはあまりなく、むしろ配線やメンテナンス性から光プローブヘッド内にガルバノミラー用の電源やドライバを組み込むメリットがあることから、その様な構成で光プローブヘッドを製作した。この際、測定エリアや分解能などにより3種類の対物レンズを選定できるようにしている。

④処理時間計測

複数の錠剤を一括で計測システムとして、当初の計測時間の目標値は20錠で1min以内と設定した。これに対して、ステージ移動時間が約1.5s、静止安定化時間が約0.5s、1断層の計測時間は約42sとなることが確認され、目標の1minをクリアした。

⑤錠剤安定化の検討

N数計測システムでの計測安定性を評価するために、繰り返し計測試験を実施したところ、20錠を約12回繰り返し計測した際の平均値で標準偏差を除いた値である変動係数が約5%であることが確認できた。これは従来の1個単位での計測を行った際の繰り返し計測精度の約1%に対して悪化が認められた。

⑥測定幅の評価

錠剤のOCT計測時には微小範囲の光走査を行っているが、この走査幅の測定に対する影響を評価した。この結果、2mmまでの範囲で測定値の著しい変化は認められず問題ないことが確認された。

⑦Z軸補正処理

N数計測システムでの測定時には、卓上型ロボットの位置決め精度やウェルプレートの底面の位置精度、錠剤の高さバラツキなどの影響で測定表面位置がバラつくことが予想されることから、その実力把握のためにZ軸位置評価を実施した。この結果、Z軸を補正しないで定位置で停止させて場合のZ位置のバラツキの標準偏差は約100 μ mであることが確認された。一方、試料による信号検出位置に基づいてZ軸を位置補正した際の固定位置バラツキは約12 μ mと大幅に改善されることが確認された。

1-4 比較検査システム開発

①比較検査システム構築

これまで光源の駆動方式による光出力の安定化を行い、安定した断層プロファイルを得る取り組みを行って来た。その上で、測定の繰り返し精度を評価するために、錠剤 15 錠を置き換えしながら 10 回繰り返し測定して測定安定性を評価した。この結果、変動係数が概ね 1%以下と非常に安定した値が得られていることが確認された。一方、今後、試料そのものの変化や干渉強度の安定化のためにキャリブレーション機能の実装について検討を行い、現在はステージ上に校正用を設置して補正処理の対応を進める。

②校正治具製作

測定システムのキャリブレーションを目的に測定用途に応じた校正治具を製作し、補正処理を実装した。これにより、安定した計測を実現することができるようになった。

2 徐放製剤性能評価装置の開発

2-1 徐放製剤の OCT データ分析と溶出率推定アルゴリズム開発

①相関評価の分析

生産ロット別に 5 ロットの試料について、OCT 計測と溶出試験を実施し相関評価を実施した。この結果、 $n=6$ の計測値の平均値同士では全てのロットで相関係数 0.9 を超える高い関連性が認められた。一方で、ロット間での測定値に多少バラツキがあり補正方法の検討が必要と思われた。

②安定性の課題

溶出試験と OCT の個体相関評価の結果、若干のズレがあり、この原因についての解明を進めている。研究推進会議でのアドバイザーからの指摘で、錠剤形状が異形なので徐放膜については錠剤全周で均一であることは疑わしく、角部や側面などで膜が薄い部分が生じ、その部分からの溶出

が錠剤全体の溶出性能を変化させている可能性が示唆された。このため、錠剤の 4 方の角や側面などを含む全 13 点での OCT 計測を行い、溶出との相関を評価した。この結果、従来から利用している錠剤天面のデータが最も相関が高くなることが確認された。今後もデータを見ながら詳細な分析が必要である。

③OCTビューアー開発

OCT データは三次元の形状データであるがデータ量が膨大で、形状観察が簡単ではない。このため、OCT で計測したデータを簡単に観察するための軽量な OCT ビューアーを開発した。更に明瞭に観察するために細線化やコントラスト補正などの画像処理機能を実装し、解析に活用した。

2-2 溶出率管理システム開発

①小型 OCT モデルシステムの試作

実用化の際のコスト圧縮や可搬性を考慮して、小型システムの試作を行った。主なところで、分光計測用のカメラに GigE 接続のカメラを、解析用に GPU を搭載したノート PC を採用することで大幅に小型化できることが確認された。

②小型 OCT システム製作

試作結果に基づいて、調整などのメンテナンス性や堅牢性なども考慮して、実機システムを構築した。特にステップ型のカメラ調整機構を開発して実装したことで、段階的な調整作業を行うことで、それまで非常に煩雑だったカメラへの集光調整作業が単純化され、小型・低コスト化とともに作業性の改善も実現された。

③小型 OCT システムの性能評価

構築した小型 OCT システムについて、約 1 時間半の連続撮影～OCT 解析処理動作を行い、フレームロスの解析を行った。この結果、約 7 万フレーム中に一度だけ損失フレームが生じていることが確認され、対策としてダミーフレームを挿入してフレーム崩れを防止することとした。

2-3 性能評価

川下企業より生産 10 ロット分について、工程進行 4 水準で各 100 錠抜き取り提供頂いた。これらのロットは重量評価での工程完了水準 100%での溶出試験で溶出率の規格を満足せず、追加コートを実施しており、完了水準は 103～108wt%となっている。この各水準の試料を n=6 の抜き取りで OCT 計測を行い、パラメータ分析を行った結果、10 ロット中 9 ロットについて工程水準 100wt%の試料(未完了品)と完了水準の試料の間に固定の閾値設定が可能であることが確認された。計測数を増やしたり、工程追跡をしたりすることで更に精度向上や実用化が見込まれるものと考えられる。

[補助事業の成果に係る事業化展開について]

本研究で得られた知見については、積極的に特許出願を行い、知的財産としての保護を進めながら、成果の応用展開を進める。本研究による成果として、次の様に想定して事業化計画推進を検討している。

[製薬メーカーにおける研究開発成果の効果]

徐放製剤の徐放膜を OCT 計測により 1 分以内程度の極短時間で評価して溶出率を推定できるようになることで、数時間に及ぶ非常に長い成膜工程の進行状況を即座に把握できるようになる。この結果として次の効果が期待できる。

- 従来の中間検査における、約 3 時間に及ぶ溶出試験の廃止による省力化
- 徐放製剤の溶出率を工程進行と同時に推定・把握することで適切なタイミングで成膜工程を完了させることができるようになり、最適なコート量での製剤管理を実現することによる工程遅延の回避
- 最終試験の溶出試験で過剰コートでのロットアウトによる数千万円に及ぶ高額な仕損の回避
- 将来的に、全数検査による溶出率推定のランク分けなどによる高度制御型徐放製剤開発などへの応用による製剤の高機能化、高付加価値化への寄与

第 5 回インターフェックスジャパン大阪へ出展（2019 年 2 月 20 日～22 日）

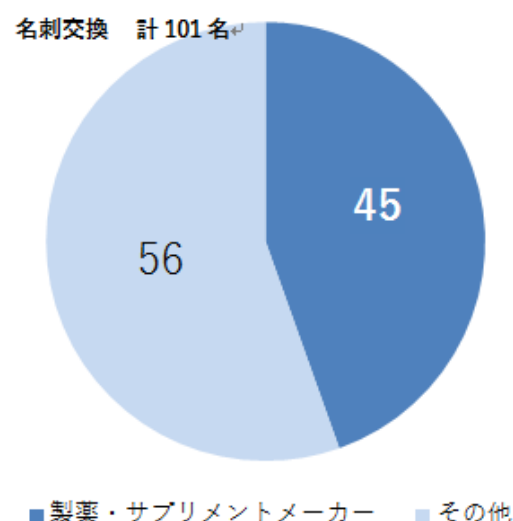
名刺交換 101 名のうち約 45%が製薬・サプリメントメーカーであった。

2018 年医療用医薬品売上(国内)上位 30 社に入るメーカーのうち 11 社の来場があった。

製薬メーカーの期待が高いことが伺える。



展示ブース



[新たな事業展開の可能性]

錠剤の徐放膜以外に、類似の含浸性被膜処理を施す製品や処理の管理、電極材料なども含む堆積・積層膜の計測や管理などへの展開を促進する。

- 金属鋳物やダイカスト品の封孔や耐溶剤目的で含浸処理された製品の含浸状態の評価
- バッテリー電極材料などの堆積型被膜の膜厚管理
- コンクリート製品への防水・防湿処理状態の管理のための含浸性被膜計測
- 機能化木質材料では耐光、耐水、防虫などの目的で含浸剤を入れる際の含浸状態の評価などの幅広い用途が考えられる。

新価値創造展 2018 へ出展（2018 年 11 月 14 日～16 日）

X 線 CT 検査にかわる非侵襲的な非破壊検査に高いニーズがある。

◆建設関連

非破壊で欠陥、手抜き、作業漏れを検査するニーズはある模様。

建材の塗装膜	ガードレールなど塗装膜下の状態を非破壊で計測するニーズがある。
建設機械の塗装膜	レンタル、リユース機械の修理痕、欠陥を塗装で隠す事が多い。 塗装膜下の状態をみるニーズがある。

◆樹脂成形

単純な樹脂内の異物混入、巣を見るのではなく、成形材料の中に正しい比率で高輝材、カーボンが混ざっているかなど内部構造を観察したいニーズがある

混入比率	材料の混入具合、カーボンの混入率 フッ素樹脂内のガラスフィラーの分布分析
------	---



展示ブース

[補助事業の成果に係る知的財産権等について]

本事業の提案に先立って、研究当事者である、株式会社ティーワイテクノ、製薬メーカー、山形県の三者間で、徐放剤の OCT 計測により得られる断層プロファイルから溶出率を推定する基本的な考え方について特許を共同出願済みである。