

# シンクロトロン光を活用した医薬品へのX線照射の影響評価

山川敦史  
株式会社イシダ

## 1. はじめに

近年、飲み込む力が弱まっている方でも服用しやすい医薬品として、唾液や少量の水で服用できる口腔内崩壊錠（OD錠：Orally disintegration tablet）の製品化が進んできている。また、輸入される医薬品が増加している。これらの背景から、医薬品包装に防湿性が必要とされる機会が増加しており、この場合、バリア性に優れたアルミ包材が用いられる。しかし包材が不透明であり、内容物である医薬品が見えないことから、光学的なカメラで品質を確認することができない。

それら不透明包装された医薬品の検査手段として、X線検査装置の活用がある。X線検査装置はX線透過画像による包装内部の医薬品の非破壊検査が可能で、品質管理に有効である。食品製造においては、製造または加工の管理を行う場合に0.10 Gy以下の放射線照射が食品衛生法で認められており、品質管理工程への導入は極めて一般的となっている。

一方、医薬品製造においては、該当する規格基準がなく、X線照射による医薬品の品質変化が心配されている。そこで、X線が医薬品に対して影響を及ぼす吸収線量について確認するため、シンクロトロン光を活用した高線量照射試験を実施した。

## 2. X線検査装置の紹介

当社のインラインX線検査装置である「IXシリーズ」の装置外観を写真1に示す。「IXシリーズ」は、コンベヤ上を搬送される被検査品の全数検査が可能で、遺伝的アルゴリズム<sup>1)</sup>を活用した最新の画像処理技術と、検査対象物に応じた幅広いX線出力で多彩な検査に対応できることが特徴である。新開発した「IX-GN-24M1」では、透過力が弱い低エネルギーX線であっても鮮明な撮像が可能な新型センサを搭載することで、従来は検出できなかった薄いシートの噛み込み不良の検出を可能とした。



写真1 X線検査装置 IX-GN 外観

## 3. 医薬品の品質管理への活用事例

医薬品の品質管理における「IXシリーズ」の活用事例として、不透明包材内部の錠剤欠品検査、添付文書などの付属品欠品検査、噛み込み検査、連包品のエリア毎の質量検査、異物混入検査などがある。ここでは代表的な活用事例を紹介する。

### 3-1 錠剤欠品検査

写真2に両面アルミPTP（Press Through Pack）シート包装された錠剤の欠品検査画像を示す。検査対象物の範囲を等分割し、それぞれのエリア毎の錠剤をカウントして、錠剤の過不足を判定している。

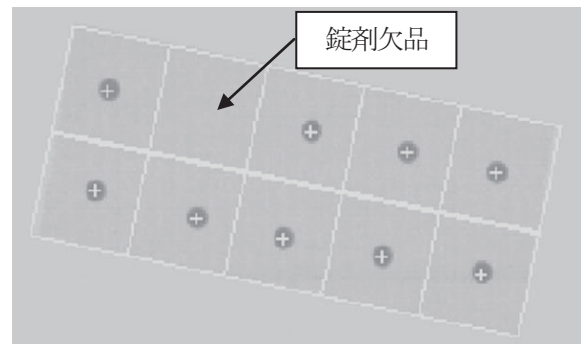


写真2 両面アルミ PTP シート欠品検査画像

### 3-2 噛み込み検査

写真3にシート剤の噛み込み検査画像を示す。シート剤部分と包材部分の境界を特定している。この境界から包材の外形までの距離を測定し、設定値を下回った場合を、シール部へのシート剤の噛み込みによる不良品と判定している。

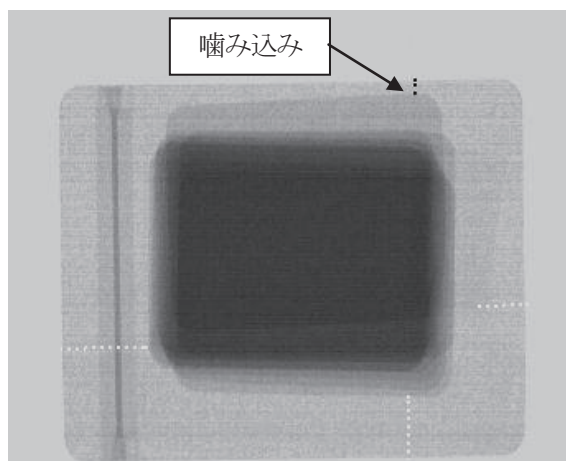


写真3 シート剤の噛み込み検査画像

### 3-3 連包品の質量検査

顆粒分包が3袋連なった連包品について、エリア毎に医薬品の質量を推定した結果を写真4に示す。X線透過画像の明るさ分布から質量を推定することで、従来の質量検査機では検査不可であった、分包品の1包分毎の質量検査を可能としている。

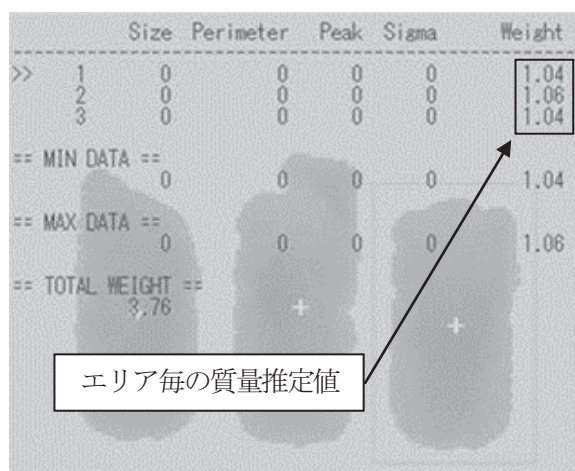


写真4 連包品の質量推定結果

## 4. 医薬品へのX線照射による影響評価

X線検査装置の活用は医薬品の品質管理に有効であるが、X線照射による医薬品品質への影響が明らかではなく、食品と同様の規格基準もない。そこで、医薬品へのX線照射の影響を調査するため、医薬品にX線を照射した試料を作製し、日本薬局方に準じた試験にて、色差、引張強さ、崩壊、定量、純度について評価した。本試験で照射対象とした医薬品は、よく使われる医薬品、光に対する感受性が高い医薬品を中心に、アセトアミノフェン錠、ロキソプロフェンナトリウム錠、ニフェジピン錠、フロセミド錠の4種類とした。

### 4-1 照射試料の作製

X線を照射した試料の作製方法を検討した。当社X線検査装置に搭載しているX線発生装置を用いて吸収線量300 Gy（食品基準の3,000倍）まで照射して評価を行ったが、結果に変化が認められなかった。そこで吸収線量3 kGy（食品基準の30,000倍）での評価を検討したが、比較的短時間で照射を完了できる試料であっても、照射に約7時間必要であることがわかった。照射が長時間となることで、X線以外の光や湿度など他の影響因子による医薬品品質への作用が懸念された。

そこで、構造分析などに用いられるシンクロトロン光を活用した短時間での高線量照射を検討した。照射試料の作製を目的とした場合、照射範囲が広く、X線の実効エネルギーである10~30 keVに近いスペクトルを有するビームラインの選定が必要である。これら条件から、今回の試料作製においては、佐賀県立九州シンクロトロン光研究センターのBL09ビームラインを使用した。また、ビームラインを活用することのメリットとして、エネルギー分布が明確であることから、試料の吸収線量を正確に見積もることができる。そのため再現性のある定量的な評価が可能で、吸収線量と医薬品品質への影響の相関を明らかにするために有効である。

図1に実験で用いたスペクトル（計算値）を示す。また、写真5にシンクロトロン光の照射設備を示す。上下に可動するステージに錠剤を鉛直方向に並べ、水平方向からシンクロトロン光を照射した。本実験では、

①対象とする医薬品の組成・密度、②ビーム条件、③照射条件から、X線が医薬品を透過する前後のスペクトルを算出し、その差を積分することで吸収線量を見積もった。

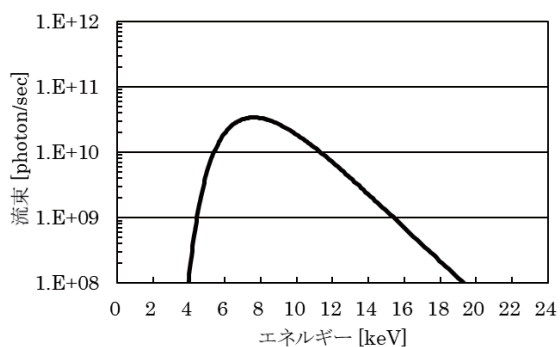


図1 BL09のスペクトル（計算値）

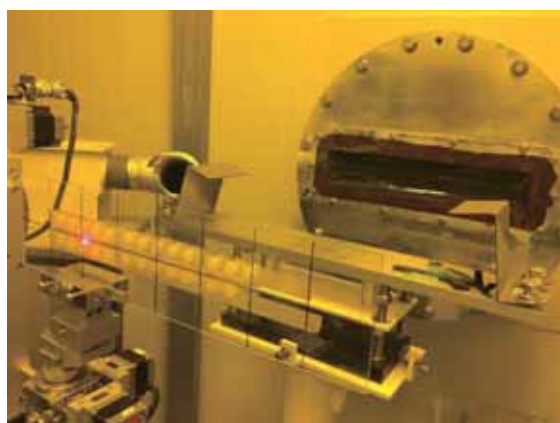


写真5 シンクロトロン光照射設備（BL09）

吸収線量3 kGyの試料作製について、当社X線発生装置では約7時間の照射が必要であったが、シンクロトロン光を活用することで、約5分間のビーム照射で完了した。アセトアミノフェン錠、ロキソプロフェンナトリウム錠、ニフェジピン錠、フロセミド錠の各照射試料について、日本薬局方に準じ、色差、引張強さ、崩壊、定量、純度を評価したが、吸収線量3 kGyにおいても、医薬品品質への影響はみられなかった。

そこで、吸収線量と医薬品品質への影響との相関を示すためには、医薬品品質に影響が発現する吸収線量を明らかとすることが必要であり、さらに高い吸収線量となるX線を照射した試料での評価を検討した。シンクロトロン光の照射時間を前述の方法で算出したところ、10 kGyの試料作製で約18分間、100 kGyの試

料作製であっても約3時間で照射を完了できることから、試料作製が可能と判断し、最大100 kGyの照射試料を作製した。現在、作製した試料にて、医薬品品質への影響評価を継続している。

#### 4. まとめ

本稿では、医薬品製造におけるX線検査装置の活用事例と、医薬品へのX線照射の影響評価方法としてシンクロトロン光の活用事例を紹介した。

作製した試料について、日本薬局方に準じ、色差、引張強さ、崩壊、定量、純度の各項目を評価したが、食品基準の30,000倍に相当する吸収線量3 kGyにおいても、医薬品品質への影響はみられなかった。

シンクロトロン光を活用することで、これまで困難であった高線量のX線を照射した試料の作製が比較的短時間で可能であり、医薬品品質への影響調査に有効であることがわかった。本稿の事例以外にも放射線照射を目的としたシンクロトロン光活用の参考となれば幸いである。

[注1] 遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithms)

生物界における遺伝と進化のメカニズムを、画像処理のアルゴリズムに応用したもので、異物と被検査品とを分別するために最適な画像処理のプログラムをコンピュータが自動生成するため、高感度な検査を簡便に実施することができる。