

東洋カプセル株式会社 QA & QC テクニカルセンター (QAC)

Introduction of QA & QC Technical Center (QAC), Toyo Capsule Co., Ltd.

高橋 雅人
Masato TAKAHASHI

東洋カプセル株式会社
Toyo Capsule Co., Ltd.

■ 要旨

東洋カプセル株式会社の「QA & QC テクニカルセンター (QA & QC Technical Center (以下、QAC))」は、2014年12月に富士山南陵工業団地敷地内に富士山工場とともに竣工。東洋カプセル株式会社グループで日々生産される製品の品質保証ならびに品質管理はもとより、近年当社がすすめている「小児から高齢者をターゲットとした独自のユニバーサル製剤」の研究開発もおこなっている QAC について紹介する。



Fig. 1 富士山南陵工業団地

■ はじめに

1930年に資源利用事業として創業以来、パルプ工業などの事業拡大を経て現在の医薬品健康産業をに

なう東洋カプセル株式会社（以下、東洋カプセル）と発展してきた。東洋カプセルは創業当初より軟カプセル剤ならびに硬カプセル剤の受託製造はもとより、自社の医療用医薬品ならびに一般用医薬品の研究開発

■ **Keywords** ■ facility, paediatric formulation, soft gel capsule, dissolution test, jelly formulation, spherical formulation

を行ってきた。これまで 165 品目の一般用医薬品と 58 品目の医療用医薬品の承認実績をもつ。

東洋カプセルは現在 3 か所のプラントをもちグループで生産をおこなっている。すなわち、静岡県富士宮市の中里東町エリアでは、軟カプセル製剤、Camsle[®]製剤（後述）、特殊包装製剤を生産する本社工場、研究所、そして本社をもつ。同市下柚野エリアでは軟カプセル製剤、硬カプセル製剤、錠剤などの粉体制剤を生産する芝川工場をもつ。芝川工場はもともと医薬品の GMP 工場として認可され、以後はダイエタリーサプリメントの食品 GMP ならびに JAS 認証工場として運用している。そして、同市南陵エリア（Fig. 1）に QA & QC テクニカルセンター（Fig. 2）ならびに SF 製剤技術（後述）にもとづく医療用医薬品を生産する富士山工場（Fig. 3）をもつ。

QA & QC テクニカルセンターの設備

QAC は GMP を踏まえた構造と運用をおこなっている。理化学試験に関する設備は、高速液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーをはじめ、最新の

高速液体クロマトグラフィーと三連四重極型質量分析計を組み合わせた LC-MS/MS を備える（Fig. 4 - 8）また、緊急時に威力を発揮するアメリカの Bradly 社製の顔（眼）と全身に有効な ANSI 適合コンベクションシャワー（Fig. 9）を備える。そして QAC 内には独立した微生物試験専用のエリアを備えている。

その他、会議室はアメリカ合衆国コロラド州で 100 年ほど経過した山小屋の素材を用い居心地の良い会議室（Fig.10）を構築した。室内には歴代のノーベル受賞科学者影をあしらいあたかも山林の小屋で希代の科

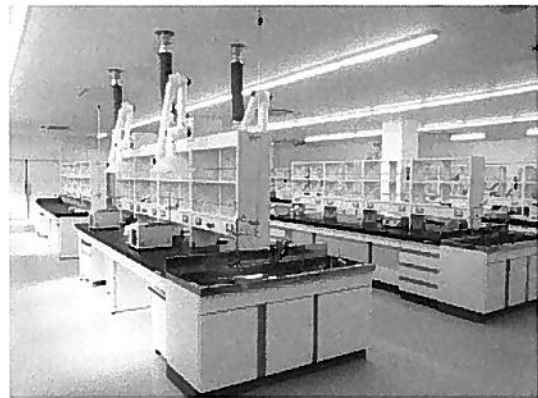


Fig. 4 中央実験台



Fig. 2 QA & QC テクニカルセンター

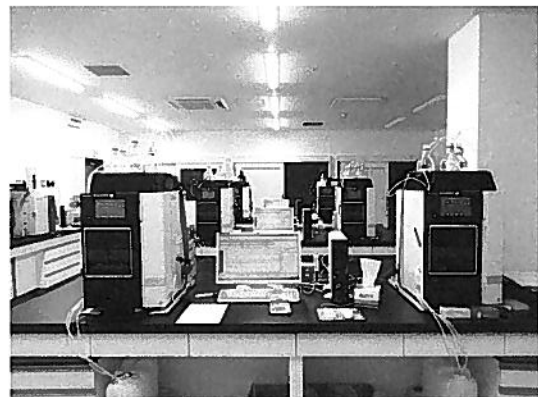


Fig. 5 クロマトグラフィー室



Fig. 3 富士山工場



Fig. 6 全有機炭素計

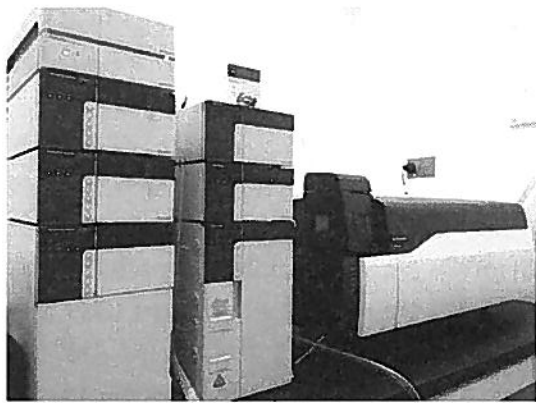


Fig. 7 LC-MS/MS

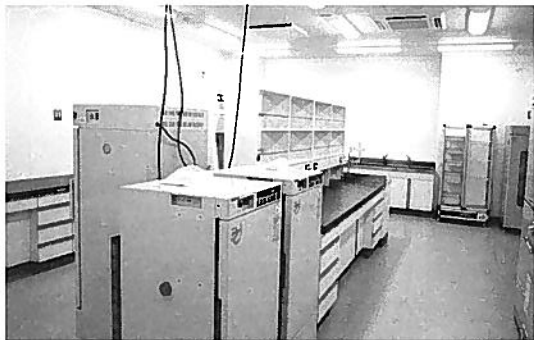


Fig. 8 微生物試験室



Fig. 9 緊急コンビネーションシャワー



Fig.10 会議室

学者達とともに検討する環境が醸し出されている。

■ QAC の生産支援

日常の生産に対応する品質管理業務はもとより製造設備の設計段階から関与し、その後の生産の改良と効率化の支援も行っている。隣接の富士山工場の建設においても QAC は設計段階から関与し GMP ならびに PIC/S を念頭においた設備設計と運用に大きく貢献した。中でもサンプリング室 (Fig.11) は独自の機構を構築した。すなわち、サンプリング操作域を囲い込み、空気の流れで飛散粉塵を効果的に集塵し、中性能 HEPA フィルタで粉塵を除去したクリーンエアーを室内に再供給するシステムである。従来は局所集塵設備を用いて粉体の発塵と飛散を防いでいたが、発生した粉塵の完全な吸引が困難なため、一部の飛散した粉塵による室内汚染や作業員への影響が懸念されていた。また、局所集塵による空気吸引がクリーンルーム室内圧のバランスを崩して外気の取り入れ量の増加を招き、空調負荷が増加していた。これらの問題を解決するため、水平気流を人工的に作り出し、発生した粉塵を作業員の反対側に確実に吸引するシステムをつくった。さらに、吸引した粉塵を含む空気はフィルタを通過して過されて室内に戻るため、室内圧のバランスに影響を与えず、空調負荷も少ないことも考慮されている。

■ 試験分析法の検討

当社の主要生産品である軟カプセル剤は基剤が油性のものが多く溶出試験など水溶液を用いる試験に適さない場合が多い。また、マイクロオーダーの微量の高生理活性薬物を基剤に溶解し軟カプセル剤とする製品もあるため、通常のクロマトグラフィーでの試

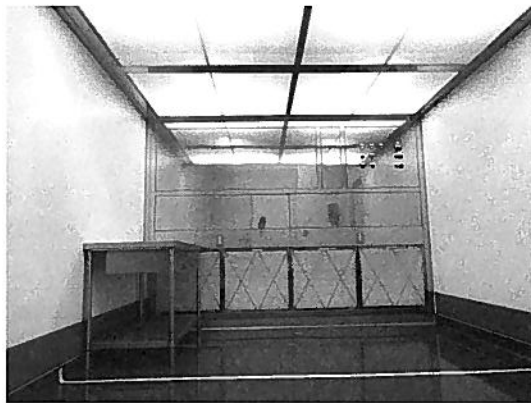


Fig.11 サンプリング室

験が困難な場合がある。QACでは一般試験法に適応する試験方法の研究開発をおこなっている。溶出試験では、軟カプセル剤に適した溶出試験方法を国立衛生試験所（現医薬品食品衛生研究所）ならびにアメリカ合衆国FDAとの国際共同研究により確立した。¹⁾また、微量の高生理活性薬物を含有する軟カプセル剤の溶出試験方法についてもLC-MS/MSを用いた試験方法を確立した。²⁾

より良い剤形の検討

QACでは今後ますます進む高齢化と少子化に対応すべく剤形の検討をおこなっている。その解決策として当社はSF製剤とCamsle[®]製剤を提案している。

SF製剤(Fig.12-13)とはspherical formulationの略称で、内容が液体または固体の粒子状になっており、径を1mm～数mmのサイズに製することができる。これにより患者に合わせた分割服用が可能になる。すなわち小児には体重に合わせた服用ができ、高齢者には嚥下しやすい服用が可能となる。これまで、国立成育医療研究センターとの共同研究によりSF製剤による降圧剤の小児用製剤化をおこなっている。^{3,4)}医療用医薬品は小児用の製剤が少なく今後の汎用が期待されているところである。また、Camsle[®]製剤(Fig.14)とは小児・高齢者に適した剤形を念頭に考案した剤形である。すなわち、小児・高齢者の服薬のQOLを向

上すべく、半固体～ゾル状の服薬担体をベースに研究開発をおこなっている。一方、近年の固形剤は小型化する一方で高齢者にとって握みにくくなってきている。これに対しQACではいろいろな形状の軟カプセル剤を検討した結果、「内容量300mg以下で、短径6-4mm、長径12-10mmの範囲の非対称形の軟カプセル剤」がもっともふさわしい軟カプセル剤と考えられた。この形状であれば摘まみ易く視認性も高く飲みやすく高齢者に適した製剤を提供できるものと考えられる。当社では高齢者用の剤形としてFig.15の写真右から4つ目のTeardrop形の軟カプセル剤を推奨している。

学術活動

当社では専門的に得た知見を大学の工学部や薬学部で講義・実習指導をおこない、独自の研究活動(シンポジウム)を通して世の中に貢献する活動を繰り返している。シンポジウム(Fig.16-17)では、QACの立地が世界文化遺産である富士山に位置し自然に恵まれていることから、自然と医療の調和を目指した研究の場をつくっている。前回のシンポジウムでは市内の医療機関をはじめ市民など多くの方に参加いただき幕をとじた。なお、シンポジウムの実行委員長をつとめ開催に尽力された、先代社長の故・望月弘之氏にこの場をかりて哀悼の意を表したい。

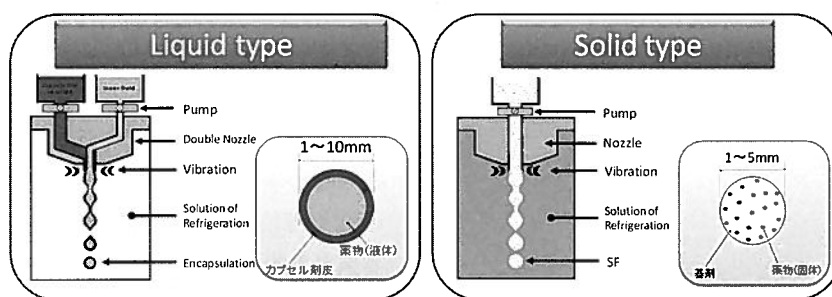


Fig.12 SF製剤



Fig.13 SF製剤の特徴

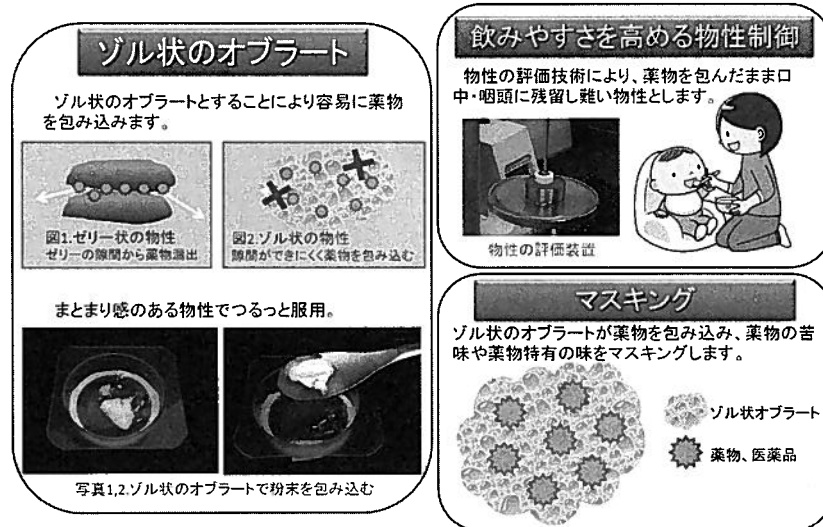


Fig.14 Camsle® 製剤の特徴

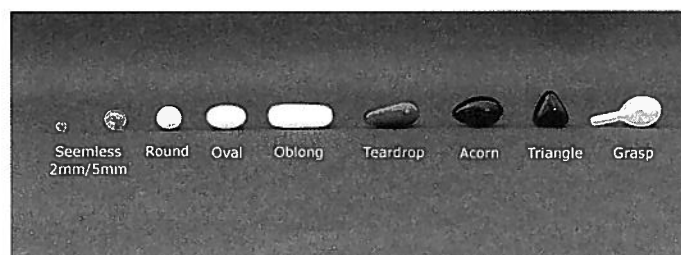


Fig.15 高齢者が掴みやすい Teardrop 型軟カプセル剤 (右から 4 番目)

「医療と医療の調和シンポジウム 2015」

1. 富士宮の現状と今後の展望
富士宮市 須藤秀忠 市長
2. はじめてみよう！地域薬局での臨床研究
昭和大学薬学部 社会健康薬学講座地域医療薬学部門
倉田なおみ 教授
3. 最近の製剤化研究～患者さんの負担や副作用を減らす医薬品の創製を目指して～
東京薬科大学薬学部 製剤設計学教室
高島由季准教授
4. 医薬品の品質に関する国内外の動向
株式会社じほう 出版局 部長 / PHARM TECH JAPAN 編集長
橋都なほみ 部長
5. 富士山地域の地下水の特徴と持続可能な地下水利用
静岡県環境衛生科学研究所 環境科学部
神谷貴文 主査
6. 静岡県の薬事行政の取組
静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課
岡野幸次 技監兼課長代理

Fig.16 医療と医療の調和シンポジウム 2015

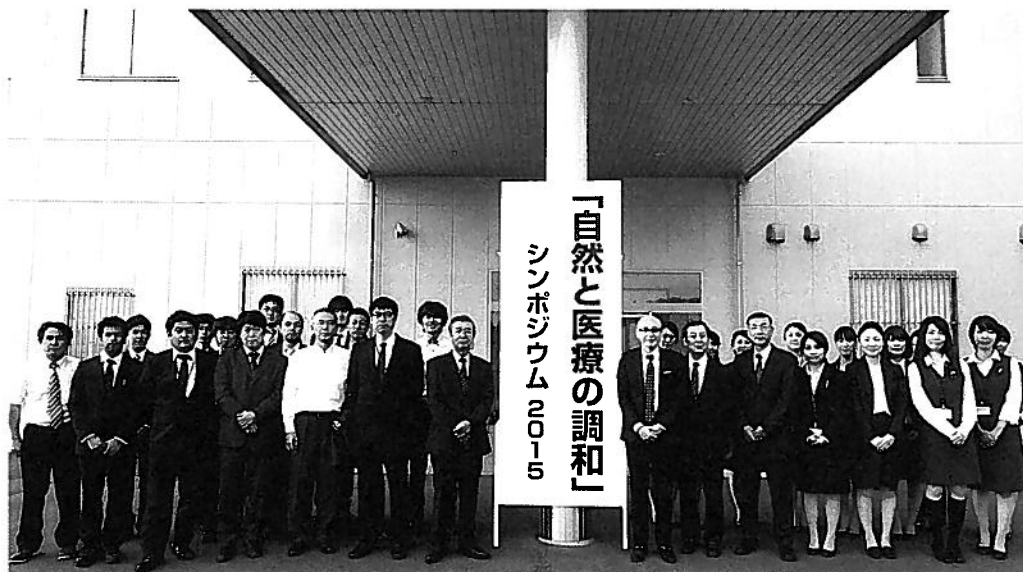


Fig.17 実行委員長（前列中央左）とQAC職員ら

一方、医療現場より軟カプセル剤の簡易懸濁法に関する問い合わせが近年よく聞かれるようになってきた。これに鑑み軟カプセル剤の簡易懸濁法を研究開発し広く啓発をおこなっている。^{5,6)}

■ おわりに

今後ますます製薬企業と医療機関そして患者は密接な関係となってくる。半世紀ほど前の我が国は、「生産第一」をかかげ世界でも類をみない高度な経済成長を成し遂げた。これからは少子化と高齢化に進んでいる我が国は、全ての分野にわたり子供も高齢者にも優しい社会づくりが重要である。すなわち、生産だけでなく人にやさしい「安全第一」がキーワードとなってくる。当社も生産だけでなく安全で環境にも人にもやさしい物造りに徹して行きたいと考えており、QACを中核に小児、高齢者にかかわらず全ての人々に安全で扱い易く飲みやすい製剤をとどけていく所存である。

参考文献

1) 高橋雅人, 軟カプセル剤の溶出試験法に関する研

究, 医薬品研究, 28 (3), 222-231 (1997)

- 2) 遠藤隆浩, 後藤正浩, 高橋雅人, 望月直樹, ナルフラフィン塩酸塩含有軟カプセル剤の溶出試験に関する検討, 日本薬学会第137年会(仙台), 2017
- 3) 遠藤隆浩, 後藤正浩, 中島英規, 石川洋一, 中村秀文, 藤本純一郎, 高橋雅人, 小児患者に適したカンデサルタンシレキセチル粒子状製剤の開発, 第39回日本小児臨床薬理学会学術集会, 2012
- 4) Takahiro Endo, Masahiro Goto, Hideki Nakajima, Yoichi Ishikawa, Hidefumi Nakamura, Junichiro Fujimoto, Masato Takahashi, Development of Spherical Formulation of Candesartan Cilexetil for Children, 4th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Prague, Czech Republic, 2012
- 5) 吉野愛, 高橋雅人, 倉田なおみ, 中村明弘, 軟カプセル剤の簡易懸濁法における有効成分の残留の改善, 第22回日本医療薬学会年会(新潟), 2012
- 6) 遠藤隆浩, 高橋雅人, ニフェジピン軟カプセル剤の小児患者への分割投与に簡易懸濁法が適用可能か, 日本薬学会第134年会(熊本), 2014