

Infor-view

医薬品情報学

医薬品の包装設計における基本的理念

創包工学研究会 副会長 三浦 秀雄

§1. はじめに

医薬品包装には、“包装内製剤の品質保持”“情報伝達性”“使用性”が求められるが、近年、包装・材料・容器（以下、包装と略記）の役割はさらに増大しつつあり、治験用検体から廃棄処理にわたる長いプロセスに配慮せざるを得ない状況になっている。本稿では PTP と情報伝達を例にとって全体的理念を略述する。

§2. 包装設計における基本的理念

2-1. 品質モデル

医薬品は、原料・添加剤・製剤・包装・物流などのような要素から成り立っている。これらの個々の要素を“小さなリング”とすれば、医薬品は小さなリングを繋ぎ合せた鎖に喩えることができる。つまり、医薬品（鎖）は最弱リングの破損によって機能を失うに至る。包装を“弱いリング”にしないことが重要であり、そのためには包装設計・検討の理念が確固たるものでなくてはならない。

2-2. 包装検討の全体的状況

資料 1 に示すように包装開発・検討は製剤研究開始と

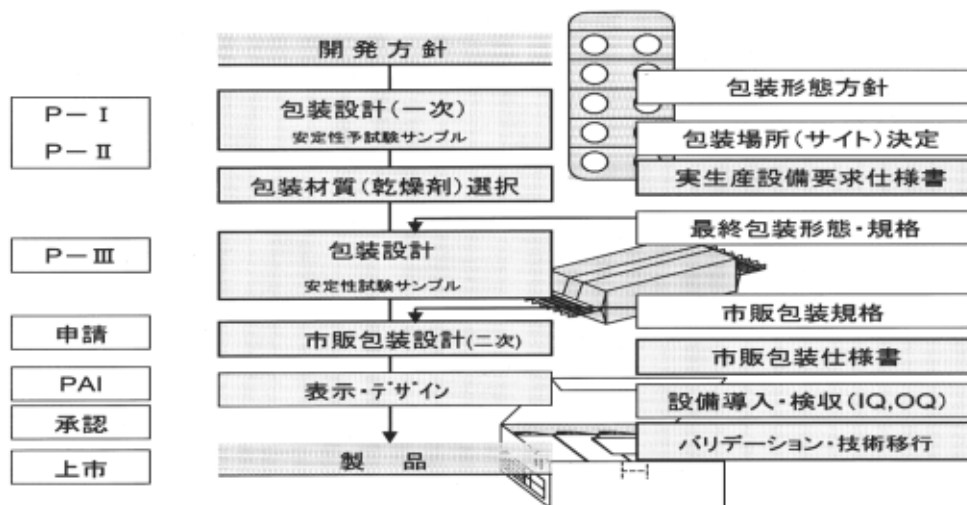
同時に開始されている。治験用検体の包装検討においても、確実な安定性と適切な使用性が担保されてはじめて検体として使用できる。販売承認申請時には最終包装形態での安定性保証や材料規格設定・バリデーションなどを含む生産体制が確立されている必要があるため、包装検討は製剤研究と平行して進められている。

2-3. PTP を通して見た包装設計の理念

★品質維持

包装医薬品に外部から加わる環境ストレスには“温度”“相対湿度”“光”“酸素”“微生物”“物理的衝撃”などがあるが、生産量が最も多い固形剤の場合、温度と湿度が最も普遍的な影響を及ぼす。酸素の影響は固形剤が乾燥している状態では予想よりも小さく、湿度（水分）との相互作用によって顕在化することが多い。一方、水分は含量のみならず色調・硬度・崩壊性などの物理的特性に対しても悪影響を及ぼすことと、酸素よりも水分含量の方が制御容易である、ことなどから防湿包装が重要視される。防湿包装の概念は、①環境条件の把握（温度・湿度分布）、②包装材料の水蒸気透過性、③製剤の水分含量と安定性、からなっている。

資料 1. 包装開発・検討のプロセス（概要）



周知のように PTP (Press-Through-Pack) 用成形材としては、ポリ塩化ビニル、蓋材として硬質アルミ箔が多用されている。資料 2 のようにポリ塩化ビニルに高防湿性が備わっているとはいいいくいため長年月の品質保持が困難なことが多く、アルミ箔含有柔軟包装材などによる二次包装を施すことが多い。製剤安定性改善のため、成形材をポリプロピレン・ポリ三フッ化塩化エチレンなどへ変更することも検討される。これらの高防湿性材料の長所として、①防湿性が高くシェルライフ延長の可能性がある、②外装省略の可能性がある、③有害ガス発生の恐れがない、④コスト低減の可能性がある、などの諸点を挙げることができる。材質変更などの包装改良に関しては製造方法欄記載要領²⁾記載の、いわばポジティブリスト (材質名) が大きな役割を果たしている。もちろん包装には、上述以外にも“異物混入防止”“異種混入防止”などの問題を防止する機能が期待されていることは明確で、薬事法で定義されている不良医薬品の発生防止に重要な役割を果たしてきたし、今後さらに強化されるであろう。

★使用性

高齢化の進行に伴うユニバーサルデザイン思想 (以下 UD と略記) の普及に伴って包装の使用性がクローズアップされている。人間工学・UD・使用性などと密接な関係のある PTP 特性として、“情報読解性”“開封性”“取出性”“分割性”などがある。PTP 内製剤の服用にあたっては成形ポケット部を指で加圧し、蓋材のアルミ箔を破裂・開封させて製剤を取出して服用するが、消費者の手指の状態によっては開封が困難になることがある。指先で製剤を取りだすににくい場合には、口中で PTP ポケットから製剤を取りだそうとする行動が想定できる。このような事態は、PTP 全体を飲み込んでしまういわゆる“PTP 誤飲”を助長する可能性増大を示唆する。開封性改良のためには、ポケット厚さ増大・硬質 Al 箔の採用が考えられるが、別の問題が発生する可能性がある。詳細な包装の開封性検討においては J I Sなどを参考にして慎重な検討が必要となる³⁾。PTP の不用意な分割は、“PTP 誤飲事故”を誘発する可能性がある

が、PTP が有する本来の長所であるため今後も分轄使用がなくなるとは考えにくい。適切な方法の模索が今後さらに加速されよう。高齢者では指先の機能低下とともに製剤をおとしたり、ポケット加圧時に成形材によって爪の部分に怪我を負う、といったような事態も少数ではあるが散見されている。このような事態はポケット自体をより柔軟な材料に変更することによって改善可能であるが、水蒸気透過性・成形性・価格・使用性などの多くの条件を満たす材料はないうえ、時として経時試験・変更申請などのプロセスを経る必要があり、これが障害になることもある。種々の障害を克服して検討を進めることが重要である。

★情報伝達と誤用防止性

誤用防止性は使用性の一部であるが、その重大性を考慮しやや詳細に述べることにする。周知のように、医療過誤の中に占める与薬過誤の比率はかなり高い⁴⁾。材料・容器の外観及び表示の類似性が内容製剤の類似性を意味すると感じてしまうことが、与薬過誤の一原因になっていることは否定しえない。“不適正表示医薬品は毒物である”と表現するとやや大げさであるとの誹りを受ける可能性があるが、実際に服用する消費者または投与される患者にとっては、現実的に感じられるフレーズである。当然のことながら、UD 的配慮がなされた包装表示が医療従事者・消費者の読解性向上に有益で与薬過誤防止低下に有効であることは想像に難くない。与薬過誤防止については、関係者による広範かつ懸命な努力が続けられているが、種々の障壁があるため全てが解決している状況ではない。特に印刷情報・表示の改善は緊急を要する事柄である。従来、医薬品製造業者内での印刷表示の設計にあたって人間工学的配慮が十分とはいいいくい面があったが、今後は人間工学・心理学的側面への配慮が重要視されるであろう。正確で遺漏のない情報を限られたスペース中に印刷せざるを得ない状況が問題を大きくしている面もあり、一瞥するだけで“読もうとする気が萎える”といった結果を招来していることを否定し得ない。表示デザイン検討には、JIS 記載済の、“高齢者を対象にして日本語文字の最小可読文字サイズ推定方

資料 2 . PTP 用材料の水蒸気透過性

材質名及び材質構成	水蒸気透過性 (g / m ² · day) [40°C × 90%RH]
アルミ箔 (厚さ 20 μ)	0.00
ポリ三フッ化塩化エチレン	0.09~0.15
ポリプロピレン (3 層)	0.65~0.70
ポリプロピレン (単層)	0.70~0.75
ポリ塩化ビニリデン	0.85~0.95
ポリ塩化ビニル	2.50~3.50

法⁵⁾”、“年代別相対輝度の求め方・光の評価方法⁶⁾”、“色覚の個人差と適切な表示色に関する研究⁷⁾”などを参考にして検討を進めることが求められている。また、視覚障害者用として既に提案されている“触覚記号、切欠き、点字表示、凸記号、ぎざぎざ、絵文字、テクスチャ、エンボス⁸⁾”を表示に応用するなど、UD思想を体現した要素を取り入れることが重要である。最近になって、医療用医薬品に対してバーコード付与に関する文書が示され⁹⁾、近々のうちに正式な通知が出されるものと推定される。最大限の努力を傾注する必要があるが、技術・運用面などで問題が山積しており、実用化は決して容易ではないといえる。

以上のように種々の改良がなされているが、医薬品製造業者・医療従事者などの関係者が一丸となって与薬過誤を根絶すべく努力することが重要である。やや唐突であるが、“一瞬一瞥式観察”による識別では“文字による文章が模様のように見える”ことに留意すべきである。適切な表示情報の提供が前提となることは明白であるが一方では、“官能的特性による認識・識別には不確実な面がある”こと¹⁰⁾を肝に銘じつつ正確な情報入手・伝達に努めることが求められている。

2-4. GMP・バリデーションと機械適性

医薬品の生産がGMPに依拠していることは明確であり、いまさら述べる必要はない。また、GMPと密接な関係を有しているバリデーションは品質向上・維持において重要な位置を占めているが、各社各様の方法で実施されてきたというのが実状である。医薬品包装標準化委員会では、包装のバリデーションの標準化を検討中であり、PTPのポケット形状・サイズやバリデーションの標準化案が発表されている¹¹⁾¹²⁾から大いに参考にすべきである。また、ISPEのPACLAWの正式発表も間近と伝えられているから、その内容も大きな影響を与えることになろう。販売承認申請書のいわゆる製造方法欄内に、製造方法をかなり詳細に記載することが求められていることも製造工程検討のさらなる強化につながることは明確である。また、最終的段階に達しているICHQ9の“リスクマネジメント”は、包装のみではなくあらゆる局面に大きな影響を与えることが予想される。これらの状況がPTPの成形・シール・スリット加工即ち材質・規格・包装工程などに対して格段の注意が必要になることを示唆している。

以上、医薬品の包装設計の概念を述べた。医薬品包装の検討は、GMP・バリデーションなどを前提として製剤研究開始時点から廃棄にいたるまでの医薬品のあらゆる局面において各種材料と製剤に配慮を加えつつ、製品の品質保持・情報伝達・使用性などの多くの特性に思いを致しつつ実施されている。包装は、製剤安定性予測・品質管理・材料物性・輸送現象・機械・デザイン・印刷・人間工学・統

計などと密接な関係を有する境界領域・総合技術であり、その設計には広い視野と深い知識を要することを付記したい。

引用文献

- 1) 多々良一郎, 製剤機械技術研究会第4期教育研修会要旨集, 2005
- 2) 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について, 薬食審査発第0210001号, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 平成17年2月10日
- 3) JIS S 0022:2001, 高齢者・障害者配慮設計指針—包装・容器—開封性試験方法
- 4) 川村治子: 看護のヒヤリ・ハット事例の分析, 与薬(注射)エラー発生要因の分析を中心として, 平成11年度厚生科学研究, 医療のリスクマネジメント構築に関する研究, 厚生労働省発行, 2000
- 5) JIS S 0032:2003, 高齢者・障害者配慮設計指針—視覚表示物—日本語文字の最小可読文字サイズ推定方法
- 6) JIS S 0031:2003, 高齢者・障害者配慮設計指針—視覚表示物—年代別相対輝度の求め方及び光の評価方法
- 7) JIS S 0021:2000, 高齢者・障害者配慮設計指針—包装・容器
- 8) 北原健二ほか: 厚生省厚生科学研究費補助金厚生科学特別研究事業「色覚の個人差と適切な表示色に関する研究」, 平成11年度総括研究報告書, 2000
- 9) 日薬連第発171号, 医療用医薬品流通コード標準化における現況について, 平成18年3月23日
- 10) 熊田孝恒, 医薬品包装技術研究会第16回講演会要旨集, P11, 2003
- 11) 山東義明, Pharm.Tech.Japan, 17(3), 47(2001)
- 12) 中手利臣, 創包工学研究会第26回講演会要旨集, P45, 2006