(Jpn. J. Hosp. Pharm.
技 術 報 告
22(2) 206 — 215 (1996))

逐次試験法による再封可能容器の安全蓋の小児安全性評価

日高正人*, 渡辺 敦, 杉原正泰

東京女子医科大学病院薬剤部†

Estimation of the Child Resistant Characteristics of Reclosable Packagings of Safty Closure by Sequential Test Method

MASATO HIDAKA*, ATSUSHI WATANABE and MASAYASU SUGIHARA

Pharmaceutical Department, Tokyo Women's Medical College†

(Received October 3, 1995)
(Accepted February 21, 1996)

The required forces for opening the safety closures of three reclosable packagings were measured at initial and after 60 opening and closing, and child resistant characteristics of those packagings were estimated by sequential test method, which reduces test subjects without changing the statistical parameters while permitting the same prediction accuracy with the PPPA (Poison Prevention Packaging Act) test method. As the results of the sequential tests, these packagings were statistically confirmed as child resistant materials under given conditions.

Trials had shown that people in the age group over 61 had not great difficulty in opening child resistant packagings. Then it seemed that there was no need for the age group (61–65 years) to be tested specially.

Key words — child resistant characteristic, reclosable packaging, safety closure, sequential test, the elderly people

緒 言

小児の誤飲による中毒事故は多く、日本中毒情報センターへの中毒に関する問い合わせの約80%が5歳未満の幼小児に関する問い合わせであると報告されている¹⁾。医薬品がその原因物質となることも多く、医薬品の幼小児に対する中毒の防止対策の必要性が叫ばれている。アメリカにおいては、1970年にいち早く毒性容器防止法 (PPPA :

Poison Prevention Packaging Act) を制定し^{2,3)}、危険物質に対しCRP (Child Resistant Package : 小児用安全容器) が義務づけられている。CRPは、5歳以下の小児が、ある一定時間内に容器を開け、中毒量までの分量を取り出すのが困難であるが、一方大人には開けやすい包装であると定義されている^{4,5)}。

ところで、CRPの基準設定の背景や内容などについては最初に導入されたアメリカのPPPAの影響が大きい⁶⁾。PPPAの基準内容には、CRPの試験方法と判定基準、適用除外基準などが定めら

† 東京都新宿区河田町8-1 ; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

れており、またCRPに関連する基本的な性能、品質の標準設定、標準分類および包装された製品の価値（機能）を保証するための基準は、ASTM (American Society Testing and Materials) 規格 (ASTM-D3469~3481) に設定されている。

さらに医薬品に関する内容は、USP (アメリカ薬局方) 22版に小児安全包装(Packaging Child Safety)に関する事項が収載されている。現在、CRPに関する規格、規制を有する国は、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア、ドイツ、フランスの6か国の他、オーストリア、オランダ、スウェーデンなどがあり、ISO(International Organization for Standardization: 国際標準化機構) 規格を含めるとかなりの規格基準が存在している。

各々の規格基準を比較してみると、CRPの適用範囲では、SP (Strip Package) や PTP (Press Through Package) などのNR-CRP (Non-reclosable Package: 再封不可能な包装) については、イギリス、オーストラリア、およびISO規格では除外されている。また、ドイツやフランスでは、61~65歳の高齢者はCRPを開けにくいということから成人試験パネルに高齢者試験が規定されているし、試験方法として、PPPAでは、小児試験200名、成人試験100名の一括テストであるのに対して、ドイツ、フランス、イギリスおよびISOでは逐次試験の方向へ移行しつつあるようである⁷⁾。

本研究では、CRPのタイプとして、スナップ、プッシュアンドターンおよびスクイズアンドターン型に分類される3種のCRPについて、ASTMの方法に準拠した機械を用いた開封力試験を行った。さらにISO規格案に準拠した幼児および成人による開封・閉封試験を行い、逐次試験法を用いて小児安全性を検討した。

実 験 の 部

1. 試料

試験に使用した試料 No. 1 から試料 No. 3 まで

のCRPは、1) スナップ、2) プッシュアンドターン、3) スクイズアンドターンであり、その構造を図1に示した。

図1. 試験に使用したCRPの構造

試料 No. 1 および試料 No. 3 は、アメリカおよびイギリスで実際に家庭用化学製品に使用されているCRPで、両国のCRP規格基準にいずれも合格した容器である。また試料 No. 2 は、我々が開発し、既にふたを開けるためのトルク値の経時変化や透湿性を報告した容器である⁸⁾。

2. CRPの開封力試験

各々の試料容器について10本を選択し、初期と

60回開閉後、その10本についてそれぞれ3回または5回測定し、平均値を求めた。

1) 試料 No. 1

ASTM-D3840-81の規格を準用して、パッケージを開けるのに必要な下向きの力の測定を行った。ふたの表示された箇所に加えるのに必要な荷重ジグはASTMではふたの設計コンセプトに従うものとしている。本試料については図2に示すような直径8mmで接触端がR4が適当であった。

図2. スナップ型の試験方法

2) 試料 No. 2

ASTM-D3471-82の規格を準用して、ふたのリムーバブルラグをかみ合わせて固定するのに必要な上からの力の測定と、D3472-81の規格を準用して、逆ラチェットトルク（ふたを時計と反対方向に回転させる際に生じるトルク）の測定を行った。

図3に示したような装置を用いて、ふたと共に自由に動きリニアベアリングを通したロッドに荷重を1lb（ポンド単位）ずつ加え、トルクテスターでラグエンゲージメントが起きたときの全荷重をlb単位で記録した。

図3. プッシュアンドターン型の試験方法

3) 試料 No. 3

ASTMには試験規格がないので、図4に示したような装置を制作し測定した。この方式はふたの縁の対称の位置に力を加える指定箇所があり、ここをスクイズ（つかむ）しながら回転させて開封する方式である。つかむ箇所は直径10mmくらいであり、親指と人差し指でつかむ力は2kgf～5kgfであるから、試験は1kgf～6kgfの範囲で1kgfずつ変化させて開封トルクを測定した。

3. CRPの幼児および成人による開封・閉封試験

幼児、小児被験者の人数確保の問題点から、2.の結果を踏まえ、試験に使用するCRPの試験順位を開封しやすいと思われる順（試料No. 2、試料No. 1、試料No. 3）に決定した。

図4. スクイズアンドターン型の試験方法

1) 幼児の試験方法と基準

ISOによる幼児試験の基準は、年齢が42カ月から51カ月の範囲の健全な幼児を被験者としているが、本試験では52カ月以上84カ月以下の幼児についても被験者とした。また、適否の判定方法も、少人数で判定が可能である逐次試験⁹⁾を採用した。この試験法は、合格品質水準 (AQL; Acceptable Quality Level) および限界品質 (品質不合格水準) (RQL; Rejectable Quality Level) の統計的要素がPPPAの試験方法と基本的に同じようになるように、判定基準を設定した図5に示すようなチャートを用いて判定する点の特徴である。

評価方法は、試験の被験者が所与の時間内に容器を開けられなかった場合は、その前に印をつけたマス目のすぐ右隣のマス目に印をつけ、逆に開けられた場合はその前に印をつけたマス目のすぐ上のマス目に印をつける形式で行う。一連の試験の結果が最終的に「Limit I」以下におさまればCRPとして適合、「Limit II」を越える場合は不適合となる。つまり、実地指導前の5分間では開封

できない幼児が30人以上連続していれば適合、さらに、実地指導後の5分間で27名以上が開封不可能であれば、被験CRPはCR効果が認められCRPとして適合となる。この方法では被験者が少人数で適否の判定が可能である。

2) 成人の試験方法と基準

CRPは5歳以下の小児が開栓することが難しく有害な内容物を摂取できなく、一方、一般の成人の場合は開封に困難を伴わないように設計または構成された包装を意味している。そのため図6に示すチャートを用いて、幼児における試験と同様な逐次試験を試みたが、幼児の試験とは逆に、成人試験では35人以上が連続して開封および閉封可能であれば適合となる。年齢層は、18歳から65歳までの成人で総数50名を対象に実施した。男女の割合は、14:36でISOの規格(女性が70%)より女性の割合が多い。

なお、幼児対象試験では最大200回の試験、あるいは成人では最大100回の試験後の結果が「Limit I」以下に収まらず、また「Limit II」を越えない場合、適合とも不適合とも判定できない

(実地指導前)

(実地指導後)

図5. 試料 No. 1 の開封実地指導前および指導後の幼児試験チャート

図6. 試料 No. 1 の成人試験結果チャート

ため、別に新たに PPPA の試験方法に基づいて評価を行わなければならない。

結果および考察

1. CRP の物理試験結果

1) 試料 No. 1

個々の試験結果を表 1 に示した。使用したジグは、直径 8 mm でボールペンや鉛筆等の頭に相当するくらいの大きさで、指頭の太い人、つま幅の広い人はエッジに当たって開けにくいことも考えられた。しかし、ふたを開けるのに必要な力は、平均値で初期約 3.5kgf、60 回開閉後約 3.0kgf と適当な値と考えられた。

2) 試料 No. 2

個々の試験結果を表 2 に示した。開封に必要な垂直荷重の平均値は、初期で約 4.8lb、60 回後で約 4.6lb であった。また、逆ラチェットトルクの平均値は、初期値、60 回後の値共に約 1.4kgf・cm であった。この逆ラチェットトルクは、ふたを開ける方向に加えられたトルクであり、この値が大きいと開封してしまう可能性があるため、ASTM では測定することが重要であるとしている。ただし、最適値がいくつかについての報告はなく、この試料容器 No. 2 の値が適当かどうかは判断できなかったが、他の市販のプッシュアンドターン型の容器 8 種について試験的に測定を行

ったところ、約 1.0kgf・cm から 2.5kgf・cm の範囲の値を示した。

3) 試料 No. 3

スクイズ力 2 kgf および 3 kgf のときの開封した数の割合および開封したときのトルク値の平均値について、初期と 60 回後の試験結果を表 3 に示した。

なお、スクイズ力 1 kgf のとき開封できた個数はゼロで、また、スクイズ力 3 kgf 以上のときはすべて開封できたことから、スクイズ力 1 kgf と 4 kgf 以上のときの結果は省略した。このスクイズアンドターン型では、スクイズ力 3 kgf でトルクが 4 ~ 5 kgf・cm であれば開封されることになる。逆に幼児が加えることのできるトルクが最大 4 kgf・cm であるとする、スクイズ力 3 kgf 以下であれば開封されないと考えられる。

このように 3 種の異なるタイプの CRP について、安全蓋の開封に必要な力を機械的に測定したが、本研究では開封に必要な力と開封・非開封試験の相関性を論じることはできなかった。開封には、荷重やトルクなどの力以外に、キャップの大きさ、容器のボディの持ちやすさなどの因子も大きく関わっていると思われ、機械による開封力測定試験だけでは判断が下せないことが明らかになった。

表 1. 試料 No. 1 の開封荷重

初期開封荷重 (kg f)						60 回開閉後開封荷重 (kg f)					
試料 No	1 回目	2 回目	3 回目	$\bar{x}$	$\bar{X}$	試料 No	1 回目	2 回目	3 回目	$\bar{x}$	$\bar{X}$
1	3.40	3.23	3.18	3.27	3.518	1	3.24	3.18	3.15	3.19	2.994
2	3.01	2.99	2.84	2.95		2	2.94	2.66	2.60	2.73	
3	3.12	2.87	2.84	2.94		3	2.32	2.24	2.20	2.25	
4	2.95	2.99	3.00	2.98		4	2.88	2.76	2.69	2.78	
5	2.86	2.85	2.88	2.86		5	2.20	2.14	2.09	2.14	
6	4.83	4.55	4.45	4.61		6	3.58	3.54	3.49	3.54	
7	3.47	3.37	3.30	3.38		7	3.43	3.33	3.29	3.35	
8	4.29	3.98	3.76	4.01		8	3.26	3.15	3.10	3.17	
9	4.97	5.19	5.10	5.09		9	4.33	3.85	3.77	3.98	
10	3.24	3.03	3.01	3.09		10	2.90	2.79	2.74	2.81	

表 2. 試料 No. 2 の開封荷重および逆ラチェットトルク

初期開封荷重 (lb)						初期逆ラチェットトルク (kg f・cm)							
試料No	1 回目	2 回目	3 回目	$\bar{x}$	$\bar{X}$	試料No	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	$\bar{x}$	$\bar{X}$
1	5	5	5	5.0	4.77	1	1.42	1.30	1.48	1.23	1.38	1.362	1.396
2	4	3	4	3.7		2	1.20	1.40	1.32	1.36	1.44	1.344	
3	5	4	4	4.3		3	1.39	1.52	1.39	1.32	1.31	1.386	
4	5	5	4	4.7		4	1.35	1.30	1.40	1.37	1.45	1.374	
5	5	5	5	5.0		5	1.48	1.20	1.39	1.30	1.31	1.300	
6	5	5	5	5.0		6	1.32	1.49	1.36	1.33	1.45	1.390	
7	5	5	5	5.0		7	1.50	1.60	1.40	1.56	1.30	1.472	
8	5	5	5	5.0		8	1.40	1.45	1.32	1.30	1.41	1.376	
9	5	5	5	5.0		9	1.50	1.40	1.50	1.32	1.58	1.456	
10	5	5	5	5.0		10	1.60	1.47	1.33	1.41	1.70	1.502	

60回開閉後開封荷重 (lb)						60回開閉後逆ラチェットトルク (kg f・cm)							
試料No	1 回目	2 回目	3 回目	$\bar{x}$	$\bar{X}$	試料No	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	$\bar{x}$	$\bar{X}$
1	5	4	5	4.7	4.61	1	1.30	1.49	1.58	1.48	1.40	1.450	1.383
2	4	3	4	3.7		2	1.25	1.20	1.31	1.20	1.36	1.264	
3	5	4	4	4.3		3	1.40	1.42	1.31	1.20	1.49	1.364	
4	5	5	4	4.7		4	1.25	1.30	1.44	1.50	1.41	1.380	
5	5	5	5	5.0		5	1.20	1.23	1.23	1.21	1.11	1.196	
6	5	4	5	4.7		6	1.28	1.33	1.30	1.36	1.29	1.312	
7	5	5	5	5.0		7	1.70	1.61	1.32	1.29	1.60	1.504	
8	5	5	5	5.0		8	1.35	1.34	1.40	1.50	1.31	1.380	
9	5	4	4	4.3		9	1.68	1.31	1.62	1.61	1.40	1.524	
10	5	4	5	4.7		10	1.32	1.51	1.43	1.42	1.53	1.458	

表 3. 試料 No. 3 のスクイズ力および開封トルク

試料	スクイズ力	初 期		60 回 後	
		開封した数 ／総数	開封したとき の平均トルク	開封した数 ／総数	開封したとき の平均トルク
No.3	2 kg f	20／30	5.1kg f・cm	13／30	4.4kg f・cm
	3 kg f	30／30	4.2kg f・cm	30／30	4.7kg f・cm

2. CRP の開封・閉封試験

1) 試料 No. 1

a. 幼児試験

逐次試験の結果を図 5 に示した。36名中試験順位13番目の幼児が実地指導後の開封に成功しているが、規定の人数内でリミット I 以下でプロットが終了しており、試料 No. 1 は幼児試験に適合であった。試料 No. 1 は他のタイプと比較して CR

効果が低いと予想されたが、十分な CR 効果が認められた。ほとんどの幼児は、実地指導前には通常のスクリーキャップと同様にふたを回す行動が多く、ふた天面タブを押すことに気がつかなかった。また、実地指導後は、開封動作を示したにもかかわらず、指で天面ふたを押す動作を行うものの指で押す位置が特定できず開封に至らないことがわかった。

b. 成人試験

逐次試験の結果を図6に示した。32番目に、62歳の女性が非開封・閉封者となったが、最終的にリミットI以下でプロットが終了しており、試料No.1は成人試験に適合であった。

開封方法の説明書を読み、ほとんどの被験者が開封・閉封できている。しかし、つめの長い女性の被験者は開封しにくいようであった。また、開封できなかった被験者は指の腹で押すため力が増

わらず開封に失敗していた。

2) 試料No.2

a. 幼児試験

逐次試験の結果を図7に示した。35名中試験順位23番目の幼児が実地指導後の開封に成功しているが、規定の人数内でリミットI以下でプロットが終了しており、試料No.2は幼児試験に適合であった。

試料No.2は、容器自体が小さく、キャップを

図7. 試料No.2の開封実地指導前および指導後の幼児試験チャート

押す力も加わりにくいようで、容器の大きさもプッシュアンドターン型の開封のしやすさに関係しているようであった。また、実地指導の際、説明者のキャップを押す動作は幼児には見分けがつかず理解できないため、CRPとしては優れた要素を持っていると思われた。

b. 成人試験

逐次試験の結果を図8に示した。9, 26, 31および65番目に、各々25歳女性, 63歳女性, 65歳女性および50歳の女性が非開封・閉封者となったが、最終的にリミットI以下でプロットが終了しており、試料No. 2は成人試験に適合であった。

説明文の中の「押しながら」の進行形の動作の必要性が理解できないケースが多く、説明文の表現方法の改良が必要と思われた。また、キャップを垂直に押さないとねじに引っ掛けてしまうケースも観察された。

3) 試料No. 3

a. 幼児試験

図には示していないが、試料No. 3における逐次試験の結果においては、41名中試験順位28番目の幼児が実地指導前の開封に成功したものの、規定の人数内でリミットI以下でプロットが終了しており、実地指導後は開封者が皆無であったことから試料No. 3は幼児試験に適合であった。実地指導前に開封した例があったのは、偶然に指先がふたの側面をスクイズし、力まかせにふたを回したために開封したものと思われた。

スクイズアンドターン型は、ふたがフレキシブ

ルな要素を持つため、偶然スクイズしたときや、スクイズしたふたの復元力が弱いものなど、容易に開いてしまう可能性があり問題である。さらに、開封を繰り返すとキャップのつめが容器のストッパに当たり、この部分は材質の厚みが薄いため穴があきやすかったり、キャップのつめが変形し本来の機能を果たさなくなるなどの問題も認められた。

b. 成人試験

試料No. 3における逐次試験の結果、図には示していないが、32番目に、42歳の女性が非開封・閉封者となったものの、最終的にリミットI以下でプロットが終了しており、試料No. 3は成人試験に適合であった。

説明文が理解できなくても力まかせで開けてしまう被験者が認められ、また逆にキャップのつめが容器側のストッパに食い込んでしまい開封できなくなるケースも認められた。

以上の結果から、CRPの適合試験において被験者が少人数ですむ逐次試験の有用性が確認された。

一方、高齢者に関しては、ISOの審議過程において、DP8317の段階では被試験者の中に65~70歳が含まれていたものが、実施の難しさなどの理由により削除された。しかし、ドイツでは61~65歳の年齢層の人々はCRPの蓋の扱いに手こずる者の数が明らかに増大することが観察され、実際この種のパッケージが使えないために、高齢者にとっての必要条件や要求を満たさないことも

図8. 試料No. 2の成人試験結果チャート

ありうるため、既に述べたように、61～65歳の高齢者対象の試験規定が設定されている。しかし、日本における本研究において、61歳以上の成人については試験結果への影響はみられなかった。そのため、日本人については、ドイツのように61歳以上65歳以下という年齢範囲を特に設定する必要はないと思われるが、高齢化社会を間近に控え、今後65歳以上を対象とした試験法や高齢者に適するCRPの開発を検討していく必要があると思われる。

さらに、本研究ではそれぞれの容器に対する被験者の開封行動などの様子を観察することができ、説明文などの内容の問題点も推測することができた。

日本では、まだCRPに関する規制がないが、製造物責任 (Products Liability) 制度が施行されたことなどからも、医薬品の幼児中毒事故防止への包装・容器の責任は重く、適切なCRPの設計・選択や患者への指導が薬剤師にも求められるものと考えられ、CRPに関する研究は重要課題であり、今後さらに検討を行いたいと考える。

引用文献

- 1) 新谷茂, 吉岡敏治, 後藤京子, 石沢淳子, 山田容子, 磯村千鶴, 島津恵子, 中毒研究, 2, 429-430 (1989).
- 2) Public Law 91-601 91st Congress S2162, Dec. (1970).
- 3) American Society for Testing and Materials, STP 609 (1976).
- 4) 杉原正泰, 中毒研究, 5, 11-19 (1992).
- 5) 杉原正泰, “医薬品の包装設計”, 杉原正泰編, 南山堂, 東京, 1984, pp.107-124.
- 6) 中林靖, 武田研究所報, 34, 569-585 (1975).
- 7) 日高正人, 日本薬剤師会雑誌, 43, 1087-1096 (1991).
- 8) a) 日高正人, 田中淑子, 渡辺敦, 杉原正泰, 病院薬学, 21, 115-123 (1995); b) *idem*, *ibid.*, 21, 124-130 (1995).
- 9) a) 杉原正泰, “続医薬品の開発 9巻 医薬品の包装と容器 (Ⅱ)”, 杉原正泰編, 廣川書店, 東京, 1991, pp.403-420; b) R. Gadeke and W. De Felice, *Drugs Made in Germany*, XXI, 3-17 (1978).