

博士論文

小児における医薬品の誤使用防止を目的とした包装に関する調査と提言

城西国際大学大学院薬学研究科
医療薬学専攻

学籍番号：DP2015-001 氏名：溝口 優

目次

略語	1
序論	2
第1節 緒言	2
第2節 小児における誤飲事故とその対策	4
第3節 小児における医薬品誤飲事故防止策	7
第1章 CR技術の定義と試験方法	12
第1節 CR技術の定義	12
第2節 米国におけるCR技術関連法規および適合試験法の概説	15
第1項 米国におけるCR技術関連法規	15
第2項 米国におけるCR技術適合試験法の概説	15
第3節 CR技術の有用性	17
第2章 日本の小児を対象としたCR技術対象年齢の設定	20
第1節 背景・目的	20
第2節 方法	22
第1項 研究対象と期間	22
第2項 CR技術対象年齢の設定基準	22
第3項 実施手順	22
第4項 倫理的配慮とインフォームドコンセント	23
第3節 結果	24
第4節 考察	29
第3章 CR技術における高齢者や障害者に対する配慮	32
第1節 高齢者や障害者におけるCR包装の開封性に関する問題	32
第2節 CR技術における高齢者易開封性基準	33
第1項 CR技術における高齢者易開封性試験	33
第2項 米国CR技術関連法規における高齢者易開封性基準の概説	33
第3節 米国CR技術関連法規における高齢者易開封性基準の有用性と問題点	34
第4章 医薬品に使用されるCR技術の分類および比較	39
第1節 CR技術の分類	39
第2節 タイプAのCR技術概要	40
第3節 タイプBのCR技術概要	41
第4節 タイプCのCR技術概要	42
第5節 タイプDのCR技術概要	43
第6節 タイプEのCR技術概要	44

第7節 CR技術における問題点	45
第5章 日本の小児に適したCR技術の検討	46
第1節 背景・目的	46
第2節 方法	46
第1項 研究対象と期間	46
第2項 実施手順	46
第3項 倫理委員会とインフォームドコンセント	48
第3節 結果	49
第4節 考察	55
第1項 タイプAのCR技術に利用されている小児特性の検討	55
第2項 タイプBのCR技術に利用されている小児特性の検討	55
第3項 タイプCのCR技術に利用されている小児特性の検討	56
第4項 タイプDのCR技術に利用されている小児特性の検討	57
第5項 タイプEのCR技術に利用されている小児特性の検討	57
第6項 各CR技術の有用性の比較	58
第6章 日本の医薬品へのCR技術導入に関する方策の検討	61
第1節 日本の医薬品における調剤形態の違い	61
第2節 錠剤におけるCR技術導入方策	61
第3節 散剤におけるCR技術導入方策	65
第4節 水剤におけるCR技術導入方策	66
総括および結論	67
謝辞	69
利益相反	70
引用文献	71

略語

本論文中に使用した略語について以下に記載する。

AARP :American Association of Retired Persons

CR :Child resistance

EU :European Union

FDA :Food and Drug Administration

ISO :International Organization for Standardization

PTP :Press through package

SP :Sprit package

WHO :World Health Organization

序論

第1節 緒言

本研究は、小児における医薬品誤飲事故の防止策の提案を目的とした研究である。小児の医薬品誤飲は重篤な障害を生じる事も多く、日本だけでなく世界各国で問題となっている。日本ではこれまで、小児がいる家庭に対しては医薬品の管理に関する注意喚起が行われてきた。しかし、現在も年間8千件近くの医薬品誤飲事故が報告されており、一般的な安全上の注意に留まらない対策の検討が望まれている¹⁾。そこで本研究では、小児誤使用防止技術（Child resistance technology: CR技術）と呼ばれる技術に注目し、対応策の検討を行った。CR技術とは、小児と成人の特性の違いを利用し小児が製品を簡単に使用できないようにする技術である。医薬品へのCR技術導入は米国等では既に法制化されているが、日本においては未だに導入されていない。その原因として、日本人と欧米人の小児特性の違い等が挙げられるが、これまでにCR技術に関する日本の小児特性を調査した報告は無い。そこで本研究では、日本人の小児に合わせたCR技術の導入や、導入による有用性を明らかにする事を目的として各国の文献の調査を行い、さらに日本の小児を対象としてCR技術に関する特性調査を行った。序論では、小児における医薬品誤飲事故の現状やその原因、過去の文献や報告を調査した結果、CR技術を含めた医薬品誤飲防止対策の歴史について調査した結果を述べる。第1章では、CR技術の定義や試験法、CR技術の有用性について検討した結果を述べる。第2章では、日本の小児を対象に行った特性調査の結果を報告する。また、この章では日本と米国の小児特性の違いにより生じる誤飲リスクの差を明らかにし、日本におけるCR技術の対象とすべき年齢を検討していく。第3章では、CR技術における高齢者や障害者に対する配慮に関して調査した結果を報告する。この章では、CR技術における米国の関連法規や文献等を調査する事で、高齢者や障害者における問題点を明らかにし、日本独自の基準を検討する必要性について述べる。第4章では、海外で医薬品に導入されているCR技術を調査した結果を述べる。この章ではCR技術を5つに分類し、それぞれの技術の利点および欠点について比較していく。第5章では、第4章で示した5つのCR技術を日本の小児に適用する事を目的として行った、特性

調査の結果を報告する。この章では、小児に対する特性調査を行う事で指の力や手の大きさ、言語判読能力等について明らかにしていく。最後に第 6 章では、第 5 章までの調査結果を統合し、各種の CR 技術を日本の小児に適用するための条件や有用性を検討していく。

第2節 小児における誤飲事故とその対策

小児における医薬品誤飲事故を検討する上では、まず家庭における医薬品管理の現状を知る必要がある。現在日本は超高齢社会を迎え、病院における病床数不足の問題を解決するために、在宅医療が推進されている。在宅医療は病床数不足を解消するだけでなく、患者が住み慣れた環境で治療を行えることによって、入院に伴う精神的ストレスで生じる不眠や食欲低下等の問題を防ぐ事ができる。そのため、今後はさらに在宅医療を行う患者が増えてくることが予想されている。しかしながら、在宅医療の増加により家庭で医薬品を管理する状況が増える事で、家庭における薬の不適切な管理や余った薬の未廃棄、子供による薬の誤飲といった問題が生じている¹⁾。特に高齢者は5種類以上の医薬品を服用する患者が5割を超える等、「ポリファーマシー」と呼ばれる多剤併用が問題となっており、在宅での医薬品管理をより困難にしている²⁾。つまり在宅医療の推進により、「家庭における医薬品管理」という新たな問題が発生しており、その問題の解決は現在の日本において重要な課題であると言える。

一方で、日本再興戦略における「予防、健康管理の推進に関する新たな仕組みづくり」では、病院受診率減少を目的とした「セルフメディケーション」と呼ばれる一般用医薬品を用いた自己治療が推進されている。セルフメディケーションは病院受診率低下をはじめ、医療費の抑制、在宅医療の推進等様々なメリットがあり、2013年の医薬品医療機器等法の改正では、第1類医薬品を含めたほとんどの一般用医薬品のインターネット販売が解禁された。さらに2017年、セルフメディケーション税制と呼ばれる医療費控除制度が導入され、一般用医薬品購入に対する医療費の控除が開始された。しかしながら、セルフメディケーションの推進も在宅医療の推進と同様に、在宅での治療推進を目的としているため、高齢者に限らず家庭に保管される医薬品の増加に繋がると考えられる。そのため在宅医療の問題と同様に、家庭における薬の品質管理や子供による薬の誤飲といった問題が生じる事が予想される。したがって、家庭における医薬品管理の問題は、在宅医療とセルフメディケーションを同時に推進する現在の日本において、解決しなければならない喫緊の課題であると言える。

家庭における医薬品管理問題のうち、「子供による薬の誤飲」は重要な問題である。小児が医薬品を誤って服用した場合、副作用により腎機能障害や肝機能障害を引き起こすだけでなく、医薬品によっては少量であっても重篤な症状を引き起こすため、死亡した例も報告されている¹⁾。そのような重大な問題であるにもかかわらず、子供による薬の誤飲事故は年間 8 千件近くも報告されている¹⁾。日本中毒情報センターの報告によると、5 歳以下の小児誤飲・誤食事故問い合わせ件数は年間 3 万件近くあり、そのうち医療用医薬品と一般用医薬品を合わせた件数が 8 千件と、最も大きな割合を占めている。医薬品以外の問い合わせ件数では、化粧品 3 千件、タバコ 2 千件、洗剤が 2 千件となっており、医薬品の占める割合の高さが伺える。医薬品の内訳としては解熱鎮痛薬の割合が最も高く、次に催眠鎮静薬や抗うつ薬等の精神疾患の医薬品が上位を占めている¹⁾。小児が解熱鎮痛薬を誤飲した場合、過量投与により腎障害や肝障害を引き起こす可能性がある。催眠鎮静薬を誤飲した場合、血圧低下や呼吸困難等の重篤な障害を引き起こす可能性があり、実際に入院に至った例も報告されている。さらには麻薬性鎮痛薬や抗がん剤等を誤飲した例も存在する。少子化が進む日本において、子供を安全に育てる事ができる環境の整備は重要な課題であるが、前述したように高齢化に伴い家庭に置かれる医薬品は増加し、子供の近くに薬が置かれる機会は益々増加している。そのため小児の医薬品誤飲事故を防ぐ事は、少子高齢化社会の進む日本において解決しなければならない課題であり、解決策を模索する事は、医薬品を扱う全ての医療従事者と製薬企業の使命であると言える。

次に小児が誤飲を起こす原因と、誤飲に関連する小児特性について述べる。消費者庁が作成した資料によると、小児は生後 5 カ月頃から自発的に口の中に物を入れるようになり、食べ物やおもちゃ、医薬品等の誤飲事故が発生するとしている³⁾。また、文科省作成の保育指針においては、2 歳頃になると、自分の事は自分でしようとする意欲が高まると共に指先の機能が発達し、食事等身の回りの事を自発的にしようとするとしている。つまり、タバコや医薬品等、小児の口よりも小さな物に関して生後 5 カ月頃から自発的に口に入れてしまうリスクが発生し、さらに 2 歳以上では、指先の発達により簡易的な包装を開封する事ができてしまうリスクが発生する事を示している。これらの誤飲のリスクは、保育所や幼稚園、家庭内教育において「身の回りの危険な物」に関する教育が行われる事により低減していくと考えられるものの、

言語能力が未発達である 3 歳未満の年齢では、教育の効果は限定的であると
考えられる。さらに、「医薬品の誤飲」においては特徴的な原因が存在する。
それは「小児が錠剤の医薬品を知らない事」、そして「錠剤に似た形をしたお
菓子等が存在する事」である。小児の医薬品誤飲事故の多くは、医薬品をお菓
子等の食べ物と勘違いして服用するケースである。実際に、日本にはアメヤ
ラムネ菓子等、錠剤に似た形を持つお菓子が多数販売されており、小児が「錠
剤医薬品」と「お菓子」を見た目だけで判断する事は難しい。さらに、この
「錠剤医薬品」は成人に対して広く使用される一方で、6 歳未満の小児に対し
て用いられる事はほとんどない。これは、小児は嚥下能力が未熟で錠剤を上
手く飲み込めないためであり、小児が錠剤を飲むようになるのは一般的に
6 歳以上であるといわれている⁴⁾。そのため、6 歳未満の小児に対して使用す
る医薬品として、「散剤」、「水剤」、「坐剤」、「注射剤」といった剤形が主に用
いられ、成人に対して広く使用される「錠剤」が用いられる事は少ない。実際
の例として、小児の喘息治療薬であるキプレス®は、細粒の適応が 6 歳未満、
チュアブル錠の適応が 6 歳以上となっている。このような背景から、6 歳未
満の小児は医薬品を使用した経験がある場合でも、「錠剤」を使用した経験が
無い場合、錠剤を見ても「医薬品」であるとは認識できない可能性が考えられ
る。しかしながら、保育所や幼稚園、家庭内教育において「身の回りの危険な
物」として錠剤医薬品に関する教育が行われる事で、小児が錠剤医薬品を知
る機会が得られ、タバコ等と同様に危険性を理解させる事ができると考えら
れる。また医薬品の包装上に「薬（くすり）」の文字が表記されている場合で
あれば、どのような剤形の医薬品であっても小児が危険性を理解する事がで
きるため、年齢による識字能力の向上に伴い誤飲のリスクは減少していくと
考えられる。以上の事から小児の医薬品誤飲事故は、生後 5 カ月頃の「口の
中に物を入れる」という好奇心に始まり、「錠剤とお菓子の外見が類似してい
る事」、そして「小児が錠剤医薬品を知らない事」といった原因により 5 歳頃
まで発生すると考えられる。実際に中毒情報センターへの医薬品誤飲事故の報
告状況より、1 歳児、2 歳児の誤飲報告が最も高く、その後年齢とともに報告
件数が減少し 6 歳以上では比較的報告件数が少ない事が明らかとなっている¹⁾。

第3節 小児における医薬品誤飲事故防止策

次に、小児の医薬品誤飲に関する対策について述べる。小児の医薬品誤飲対策については、1989年に米国等24カ国によって制定されたISO8317において、次の2つの方法が挙げられている。1つ目は、保護者が医薬品を正しい保管場所に保管する事であり、2つ目は、乳幼児と医薬品との間に物理的な障壁を設ける小児難開封性容器を採用する事である。まず1つ目の方策の有用性について検討する。厚生労働省が10施設の病院を対象に行っている、「家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告」では、小児の誤飲事故の多くは医薬品がテーブルや棚の上に放置されていた等、保管を適切に行っていなかった時や、保護者が目を離した隙に発生していると報告されている⁵⁾。そのため保護者が医薬品を小児の手が届かない場所や鍵のかかる場所に保管する事や、医薬品を服用する場合は医薬品から目を離さない事が小児の誤飲事故を防ぐ上で重要である事は明らかである。この、「医薬品を小児の手の届かない場所や鍵のかかる場所に保管する事」という対策は、医療従事者が子供を持つ患者に薬を投薬する際に一般的に行う指導であり、2011年からほぼ毎年発出されている厚生労働省等からの通知においても、このような指導の徹底を求めている(表1)⁶⁻¹²⁾。

表 1. 日本における小児の医薬品誤飲事故への注意喚起

発出年月日	発出機関	内容
2011年4月	東京都商品等安全対策協議会	子供用水薬を中心とした医薬品容器の安全対策報告書
2011年5月	厚生労働省医政局総務課事務連絡	小児による誤飲防止のための医薬品の安全対策について
2013年1月	厚生労働省医政局総務課長・医薬食品局総務課長・安全対策課長連名通知（医政総発 0104 第 1 号・薬食総発 0104 第 2 号・薬食安発 0104 第 1 号）	医薬品等の誤飲防止対策の徹底について （医療機関および薬局への注意喚起および周知徹底依頼）
2014年12月	厚生労働省医政局総務課長・医薬食品局総務課長・安全対策課長連名通知（医政総発 1224 第 3 号・薬食総発 1224 第 1 号・薬食安発 1224 第 2 号）	子どもによる医薬品等の誤飲防止対策の徹底について （医療機関および薬局への注意喚起および周知徹底依頼）
2015年12月	消費者安全調査委員会	事故等原因調査報告書「子どもによる医薬品誤飲事故」
2016年2月	厚生労働省医薬・生活衛生局	医薬品・医療機器等安全性情報 No. 330 「子供による医薬品誤飲事故の防止対策について」
2016年7月	厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・安全対策課長連名通知（薬生総発 0715 第 1 号・薬生安発 0715 第 1 号）	子どもによる医薬品誤飲事故の防止対策について （包装容器における対策を含めた取組について）

しかしながら、「家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告」に報告された症例の中には、「キッチンの引き出しから女兒（1歳6か月）が睡眠薬を取り出して食べた」、「居間のソファの上にあった母親のハンドバッグの小ポーチを男児が開け、中枢神経系用薬を取り出して食べた」、「子供の手や目の届かない高さの棚に置いていたにもかかわらず、座椅子を2台と子供用の椅子を足場にして、子供が医薬品を手にした」等、保管場所に注意をしていた中で発生した事故が報告されている。そのため「子供の手の届かに場所への保管」等の、一般的な安全上の注意だけでは誤飲事故は防げないと考えられ、同

報告書においても、「両親や監督者が鍵のかかる場所に薬をしまうといった単純な予防策以上の努力が求められる。」と報告している。そして実際に、厚生労働省の注意喚起が出た後も医薬品誤飲事故報告件数は減少しておらず、2012年に8388件であった中毒情報センターへの小児の医薬品誤飲事故問い合わせ件数は、2015年に8837件となる等、むしろ増加の一途をたどっている¹³⁾。そこで前述した2つ目の誤飲事故対策である、「乳幼児と医薬品との間に物理的な障壁を設ける小児難開封性容器を採用する」という方策が必要とされている。そこで考えられたのが、小児誤使用防止技術; Child resistance technology、通称CR技術である。本論文では、このCR技術の日本における有用性を検討していく。

CR技術は一般的に、「医薬品やライターのような小児が誤って使用すると事故に繋がる製品に対し、小児が簡単に使用できないようにする技術」と定義される。日本においては既に、ライターに対してCR技術が導入されているため、まずはライターにおけるCR技術について述べる。2000年代、子供が火遊びをして火災となる事故が発生し問題となった。その原因について経済産業省が消防白書等から調査した結果、マッチの使用による火災が1割程度であるのに対し、ライターの使用による火災が6割を超えている事が分かった¹⁴⁾。それを受け経済産業省は、2010年12月27日にライターを消費生活用製品安全法の特定製品に指定し、子どもが簡単に操作できないようにCR技術の搭載を義務付け、2011年9月27日以降はこれらの基準を満たさないライターの販売を禁止した。その際ライターに用いられたCR技術は、主に次の2つの技術である。1つ目は「着火レバーを小児が押せない程度の抵抗を持った設計にする技術」であり、これは小児が成人と比較して指の力が弱い事を利用したCR技術である。2つ目は、「着火レバーの押し込みに2段階以上の操作が必要な設計にする技術」であり、これは小児が2つ以上の動作を同時に行う事が難しい事を利用したCR技術である。これらの技術により着火を物理的に困難にする事で、小児の誤使用を防止している。ライターにおけるCR技術の搭載については、米国では1994年から、欧州では2006年から義務化されており、米国と比較すると日本は10年以上対応が遅れている事となる。また日本で導入したCR技術や試験方法が、米国の技術や基準を基にほぼそのままの形で流用されていることから、日本のCR技術研究の遅れを推察することができる。

次に医薬品における CR 技術の歴史について述べる。日本において小児の医薬品誤飲事故が問題となったのは、前述したように 2011 年頃からであるが、米国においては 1962 年、National poison prevention week council という、医薬品中毒防止を目的としたシンポジウムにおいて、「年間 450 人の小児が医薬品の中毒により死亡している」と報告された事が大きな契機となっている。その結果を受け、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、小児の医薬品誤飲事故を防止する方策として CR 技術を開発し、医薬品への導入を検討した。そして 1970 年、一部の医薬品へ CR 包装使用を義務付ける Poison preventive packaging act を法制化し、1972 年より施行された。その結果、米国は世界に先立って CR 技術が導入される事となった。さらにこの法律により、米国消費者製品安全委員会に「特定の家庭用製品に対して CR 包装を義務付ける権限」が付与され、医薬品以外の家庭用製品に対しても CR 技術が導入される事となった。小児の医薬品誤飲は、米国以外の国々でも問題となっている。世界保健機関 (以下、WHO) は、小児の事故予防に関して報告した Poisoning - World Report on Child Injury Prevention の中で、イギリスの 10 歳以下の誤飲中毒死は、12.8 パーセントが医薬品に関係していると報告した。同様に WHO が報告した Children and poisoning の中では、20 歳以下の死亡例のうち、家庭内の化学物質および医薬品が関係した急性中毒によるものは毎年 45000 件に及ぶと報告している^{15,16)}。米国での CR 法制化から 20 年以上が経過した 1999 年、欧州連合 (以下、EU) は米国で導入された CR 技術と法律を基に CR に関するガイドラインを作成し、EU の各国において法制化された。2008 年には、WHO が報告した Poisoning - World Report on Child Injury Prevention の中で、「小児の医薬品誤飲事故を防止する上で CR 技術の導入は有用であり、各国は医薬品に CR 包装を義務付ける法律を導入する必要がある。」と述べる等、世界的に CR 技術の有用性の認知が広まっていき、現在までに、米国、カナダ、英国、フランス、イタリア、ドイツ、オランダ、スウェーデン、オーストラリア、ニュージーランド、韓国等で、一部の医薬品への CR 包装使用の義務付けが法制化されている¹⁵⁾。また法制化はされていないものの、インドでは慢性疾患抑制を目的とした国家プログラムの中で、小児の医薬品中毒に関して言及されている。また中国でも、医薬包装協会が CR 法制化に関する報告書を発行する等、積極的な導入の動きを見せている。一方、日本においては、医薬品誤飲事故の問題が提起された

のが 2011 年と米国から 40 年以上遅れているにもかかわらず、日本と諸外国の医薬品供給形態や小児特性の違い等により、2018 年現在、未だに CR 技術の法制化されていない。日本において CR 技術が法制化されていない原因については、次章以降で検討を行っていく。

第1章 CR技術の定義と試験方法

第1節 CR技術の定義

CR技術の定義については、前述したように「医薬品やライターのような小児が誤って使用すると事故に繋がる製品に対し、小児が簡単に使用できないようにする技術」という定義が一般的である。この定義において、「小児が絶対に使用できない」ではなく、「小児が簡単に使用できない」という広い基準が採用されている背景には理由がある。CR技術は小児と成人の特性の違いを利用したものであり、手指の力や手指機能の違いにより、小児は使用できず成人だけが使用できるように設計される。しかしながら、高齢の女性や手指機能障害者の力は成人男性より弱いため、「成人」という区分において力の特性は個人差が大きい。そのため小児と成人を手指の力の差のみで明確に区分する事はできない。例として、前述したライターのCR技術において、「着火レバーを小児が押せない程度の抵抗を持たせる」という指の力の違いを利用したCR技術が採用されたが、結果として女性や高齢者、手指機能障害者の使用までも困難になるという結果を招き、問題となった¹⁷⁾。このように、小児と成人を力や手指機能等の特性のみで明確に区分する事は容易ではなく、「小児が絶対に使用できない」という厳しい定義においてCR技術を開発する事が困難であると言える。このような背景から、CR技術の定義においては、「小児が絶対に使用できない」ではなく、「小児が簡単に使用できない」という広い基準が採用されている。この基準について米国消費者製品安全委員会は、「CR技術は、子供を危険から完全に守るものではなく、子供を守るための最低限の助けに過ぎないと考える必要がある。」と述べている¹⁸⁾。つまり、CR技術は小児の誤飲を完全に防止するものではなく、開封にかける時間を引き延ばし、小児が危険な内容物に触れる前に、保護者が介入する機会を作る事を目的としていると認識されている。

それでは、「小児が簡単に使用できない」とは、どのような基準のもとに判断されるのかについて述べる。まずCR技術の対象となる「小児」の定義については、1970年に米国にて設定された基準が多くの国で用いられている。米国は、CR技術に関して定めた毒物予防包装法（Poison preventive packaging act）の中で、CR技術の対象となる「小児」の定義を「5歳未満」としている

19)。これは、当時の米国において「5歳未満の小児に医薬品中毒事故が多かった」という背景を反映したものである。この点については日本も同様に、5歳未満の小児に中毒事故が多い事は中毒情報センターの情報からも明らかである。しかし米国の定義には1つ疑問点が残る。米国は毒物予防包装法の中で、CR技術の対象となる「小児」の定義を「5歳未満」としている一方で、同規定において、CR技術の試験対象年齢を「生後42～51カ月」と設定している。これを年齢にすると「3歳6カ月～4歳3カ月」であり、CR技術の対象とした「5歳未満」と比較して9カ月の開きがある基準となっている。このようにCR技術の対象年齢とCR技術の試験対象年齢が異なる理由について、今回の調査では根拠となる記録を見つける事はできなかったが、筆者らは次のように考えている。米国の学校は9月に始まり6月に終わるため、プリスクールの年少クラスの対象年齢が3歳～4歳8カ月である事が一般的である。そのため試験実施の効率性等を考え5歳未満とせず、年少クラスの主な年齢層である3歳6カ月～4歳3カ月と設定したのではないかと推察される。

次に、「小児が簡単に使用できない」とする基準について検討する。この基準も米国の基準が多く、多くの国で用いられている。米国の基準では、「生後42～51カ月の小児が5分以内に85%以上が開けられず、さらに開封方法の説明後、5分以内に80%以上が開けられない」事を「小児が簡単に使用できない」としている。開封できないと判断されるまでの時間が5分と設定されている事については、対象年齢が3歳～4歳8カ月と低年齢であり開封作業に時間がかかる事、また一方で小児に対して長時間の試験は困難である事等から適当であると考えられる。しかしながら、「85%が開けられない」や「80%が開けられない」といった対象集団に対する割合の基準については、明確な根拠がなく疑問点が残る。日本や米国では、小児の身長や握力のデータを取り扱う際、平均値と合わせ5～95パーセントイル値が計算され、下位または上位5%の小児のデータについては外して評価する事が一般的である。これは、成長ホルモン分泌障害や分泌過剰等による低身長や高身長の小児がそれぞれ全体の2%程度存在する事や、その他の先天性障害や事故等による障害を持つ小児が数%存在するためであり、これらの小児データを外れ値として評価するために、5～95パーセントイル値が計算されている。この背景から考えると、「小児の90%が開封できない」という基準であれば統計学的に正しい評価が行えると考えられるが、米国のCR基準に採用されている「85%」や「80%」

という基準はやや緩い基準となっている。この「80 %が開封できない」という基準は、裏を返せば「20 %の小児が開封できる」という事であり、統計学的な面だけでなく、有用性の判断基準の面からも疑問が残る。本研究においては、これらの基準が日本の小児を対象とした場合に適当であるかといった点についても検討していく。

第2節 米国におけるCR技術関連法規および適合試験法の概説

第1項 米国におけるCR技術関連法規

第2節では、CR技術基準への適合を調べるための試験方法について、米国の試験法を例として示す。米国の法律において、医薬品へのCR技術適用に関しては、米国消費者製品安全法：毒物予防包装法 Part 1700 に規定されている。この法律はCR技術の適用となる医薬品の定義や適用すべき包装、そしてCR技術への適合試験について規定されており、1972年より施行されている。第2項では、このCR技術への適合試験を日本語で要約したものを示す。なお米国の試験法では、小児に対するCR技術適合試験と同時に、高齢者における易開封性試験が行われるが、この試験については第3章にて述べる。

第2項 米国におけるCR技術適合試験法の概説

【被験児】

200名の小児を被験児とする。被験児の年齢に関して、全体の30%は生後42-44ヵ月、40%は生後45-48ヵ月、30%は生後49-51ヵ月となるように調整し、かつ各年齢グループの男女の数の差は、そのグループの10%を超えないようにする。また、試験日の日から誕生日の日数を差し引いた日数が16日以上の場合、上記の月数に1ヵ月を加算する。日数が16日以下の場合、1ヵ月を減算する。一時的な病気および怪我を含む、身体的または精神的障害を持っている小児は除外される。

【試験手順】

試験は、幼稚園等小児に親しみやすい場所で行う。試験実施前、各小児の保護者に対し同意書を用いて同意をとる。次に試験実施者は対象小児に試験用包装を渡す。そして「この包装を私のために開けてください」と伝え試験対象児に包装の開封を促し、同時にストップウォッチ等の計測器具を用いて5分間の試験時間を計測する。試験実施中、試験実施者は小児との会話を最小限に抑えなければならないが、まだ時間があるにも関わらず小児が開封作業をやめた場合、「包装を開けようとしてください」等静かに促す事とする。また

小児同士での会話は許可される。5分間の試験終了後、包装を開封できない小児がいた場合は2段階目の試験を全員に実施する。2段階目の試験では、試験実施者が小児から約2フィート（約61cm）の距離をとり、試験包装の開封のデモンストレーションを行って開封方法を小児に見せる。さらに「歯を使って開けてもいいです」と言う。その後再び「この包装を私のために開けてください」と言い、同時にストップウォッチ等の計測器具を用いて、5分間の試験時間を計測する。試験は5分間継続するか、または全ての小児が試験包装を開封するまで行う。試験終了時、試験実施者は小児に対し「手伝ってくれてありがとう」と言い、試験を終了する。

【開封成功の判定方法】

「小児が試験包装の開封に成功した」と判断する基準として、Fレーティングを用いる。Fレーティングとは、特定の物質が25ポンド（約11.3kg）以下の小児に対し重大な傷害や疾病を引き起こし得る量を測定したものであり、1回分の投与量で重大な障害を引き起こす危険がある医薬品をF1、2回分の投与量で重大な障害を引き起こす危険がある医薬品をF2といったように評価する。また毒性が確定されていない医薬品は全てF1とし、F8以上のレーティングの医薬品については全てF8として評価を行う事とする。本試験においては、試験包装の対象となる医薬品のFレーティングの数値に該当する量の医薬品が取り出せた場合に、開封に成功したと判定する。

【評価方法】

試験包装が基準に適合しているかどうかの評価は、各段階において開封できなかった小児のパーセンテージによって決められる。1段階目では85パーセント以上の小児が5分以内に開封できない事、2段階目では80パーセント以上の小児が5分以内に開封できない事が適合の条件であり、この両方の条件を満たす事でCR技術に適合したと判定される。

第3節 CR技術の有用性

第2節では米国のCR技術試験法を示した。CR技術試験法に関して、米国以外では国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO)が作成したISO規格がある。国際標準化機構は、日本や米国をはじめ各国161機関の標準化団体で構成される非政府組織である。ISO規格に法的拘束力は無いものの、各国での基準作成の際に参考とするための規格であり、この規格を基に多くの国で独自のガイドラインが制定されている。CR技術に関しては、2003年にISO8317:2003として規格が制定され、2015年にISO8317:2015として改訂が行われている。しかしこのISO規格も、基本的には米国のCR技術試験法を基に作成されている。そのため内容は米国の毒物予防包装法 Part 1700と概ね同様であるが、一部次のような違いがある。

米国の試験基準とISO規格の違い

1. 試験の適用範囲がSP(Strip package)包装やPTP(Press through package)包装等の再封不可能な包装について除外されている事
2. 小児200名の一括試験ではなく逐次試験である事
3. 「歯を使ってもよい」という指示が無い事
4. 医薬品の毒性評価にFレーティングが用いられない事

これらの違いは各国の医薬品包装形態等に配慮したと考えられ、それにより多くの国で適用する事が可能となっている。また欧州においては欧州連合 (European Union: EU)が独自のガイドラインであるCEN EN 14375を制定しており、この基準もISO8317の規格を基に作られている。しかしながらこのガイドラインは、EU加盟各国に対するCR技術の導入を強制するものではないため、EU加盟各国は独自で製品要件を定め、法律を導入するか否かを検討している。そのためEU加盟国であっても、英国、イタリア、ドイツが独自の規格と法律を設けているのに対し、フランスやその他のEU加盟国等、CR技術に関する法規制が行われていない国も多い(表2)。

表 2. 各国における医薬品への CR 技術使用に関する基準

制定年	国	規格コード
1970	米国	US16 CFR1700
1993	英国	BS EN28317
1999	EU	CEN EN14375
2001	英国	BS 84014
2003	国際規格	ISO8317
2004	独国	DIN EN 14375

次に、CR 技術の医薬品における有用性について検討する。2016 年に行われた米国消費者製品安全委員会の調査では、1972 年の医薬品への CR 技術の導入後、米国の小児中毒死亡者数が 8 分の 1 に減少したと報告している²⁰⁾。そして 1962 年に年間 450 人と報告された米国の小児中毒死亡者数は、現在年間 50 人以下となっている。死亡事故の抑制効果は、米国の出生率の変化や高齢化等、人口の増減や年齢構成の変化によっても影響を受けると考えられるが、Gregory B らの 1996 年の報告では、人口増減や年齢構成の変化の影響を調整した後も、死亡事故の抑制効果は同様であったと述べられている²¹⁻²²⁾。さらに Gregory B らは、CR 技術は小児の死亡率の減少に有用なだけでなく、非致命的な誤飲事故の防止にも有用であると述べている。前述したように、現在米国の小児中毒死亡者数は年間平均 50 人以下であるが、一方で、米国消費者製品安全委員会が行っている National Electronic Injury Surveillance System の 2017 年の報告では、「5 歳以下の処方薬による非致命的な誤飲事故」は年間 55,600 件と推定している²⁰⁾。この非致命的な誤飲事故は、医薬品の誤飲によって救急外来を受診した件数であり、場合によっては臓器障害や感覚器障害等の不可逆的な障害を生じる。そのため、非致命的な誤飲事故防止策の構築は、死亡事故の防止と同様に重要な課題であると考えられる。米国における「非致命的な誤飲事故件数」については、CR 技術導入前のデータが存在していないため直接比較する事はできないものの、1962 年の小児中毒死亡者数が年間 450 人であった事から、同様の比率で発生した場合、CR 技術導入前は約 500,000 件の非致命的な誤飲事故が存在していたと推察される。このように、中毒死亡件数の背景にある非致命的な誤飲事故件数は非常に多く、CR 技術により約 440,000 件の非致命的な誤飲事故が防がれている可能性が

示唆される。CR 技術の有用性について、WHO は報告書の中で「小児の医薬品誤飲事故を防止する上で CR 技術の導入は有用であり、各国は医薬品に CR 包装を義務付ける法律を導入する必要がある。」と述べられている²³⁾。これらの報告から、CR 技術は小児中毒死亡者数の減少や、非致死的な誤飲事故の減少に有用であるという事が明らかとなった。

しかしながら、日本において CR 技術の導入を検討する上では、いくつかの注意が必要である。まず医薬品の包装形態について、欧米諸国で用いられているボトル型包装と異なり、日本では PTP シートが主流となっている点である。この包装形態の違いは、米国で有用性が示されているボトル型 CR 包装をそのままの形態で日本に適用する事が困難である事を示している。次に、日本の小児は欧米の小児と体格や教育環境が異なる点である。体格や教育環境の違いにより、欧米の小児が開封できる包装が日本の小児に開封できるとは限らず、また逆も考えられる。これらの事情により、日本の小児に対しての CR 技術の有用性についてはまだ不明な点が多い。そのため次章では、日本の小児に適した CR 技術の基準について検討する。

第2章 日本の小児を対象としたCR技術対象年齢の設定

第1節 背景・目的

第1章では、医薬品におけるCR技術とその有用性について、主に海外の情報を基に検討した。第2章では、日本の小児に適したCR技術の基準について検討し、日本独自のCR技術試験法を検討していく。まずCR技術の試験法を検討する上では、対象となる「医薬品を誤飲するおそれのある小児」について、どの年齢に含まれるのかを検討する必要がある。そこでまずは、日本における「医薬品を誤飲するおそれのある小児」の定義について検討していく。医薬品誤飲の原因は序論で記したように、生後5カ月頃の「口の中に物を入れる」という好奇心に始まり、「錠剤とお菓子の外見が類似している事」、そして「小児が錠剤医薬品を知らない事」が主な原因である。まず「口の中に物を入れる」という好奇心による誤飲については、3歳頃の言語能力の発達に伴い「食べられる物」と「食べられない物」の判断がつく事によって減少していく。したがって「口の中に物を入れる」という好奇心により生じる誤飲は、生後5カ月頃～3歳頃までの期間に頻度が高いと考えられる。次に「錠剤とお菓子の外見が類似している事」、そして「小児が錠剤の医薬品を知らない事」を原因とする誤飲である。この原因による誤飲は、小児が錠剤をお菓子だと勘違いした事による誤飲であるため、「食べられる物」と「食べられない物」の判断がつく小児であっても生じる誤飲である。したがって、先ほどの「口の中に物を入れる」という好奇心により生じる誤飲のリスクが低い、3歳頃から発生する誤飲であると言える。また前述したように、この原因による誤飲は医薬品包装上の「薬（くすり）」の文字が読めるようになるまで発生する可能性がある。そのため「薬（くすり）」の文字を読む事ができ、かつ「薬」が「病気の治療に対して使う物」である事を理解できる年齢まで誤飲のリスクが存在すると考えられる。以上の事から、「医薬品を誤飲するおそれのある小児」とは、生後5カ月頃から対象となり、「薬（くすり）」の文字を読む事が可能で、かつ「薬」が「病気の治療に対して使う物」である事を理解できる年齢まで対象となると考えられる。しかしながら、これまで小児が「薬」や「クスリ」、「くすり」といった文字を読む事ができる年齢について調査した報告は無く、同様に、「薬」が「病気の治療に対して使う物」である事を理解できる年

齢について調査した報告も無い。そこで筆者らは、日本における CR 技術試験法の対象年齢を設定する事を目的として、薬という単語の可読率と、薬の使用目的の理解度等の小児特性について調査を行った。また同時に、実際の小児誤飲事故の実態を調査するため、子供を持つ保護者に対して誤飲事故に関連する質問紙調査を行った。

第2節 方法

第1項 研究対象と期間

神奈川県横浜市の幼稚園および保育所合計4施設において、同意が得られた3歳～6歳の小児104名およびその保護者104名を対象に、小児特性に関する調査を行った。調査は、2015年4月～2016年3月の期間で行った。

第2項 CR技術対象年齢の設定基準

CR技術が対象となる年齢の設定には、平仮名、片仮名および漢字の「薬」という単語の可読率と、薬の使用目的の理解度を指標とした。CR技術の対象年齢の設定基準は、「薬」という単語を読む事ができない、もしくは薬の使用目的を理解していない小児を「CR技術の対象となる小児」と判定し、対象となる小児の割合が10%以上存在する年齢をCR技術の対象年齢と判定する事とした。

第3項 実施手順

「薬」という単語の可読率に関する調査では、書面に書かれた「薬」という単語について、被験児に声に出して読んでもらい、読めるかどうかを調査した。使用する単語は、日本で使用される3種類の文字、平仮名の「くすり」、片仮名の「クスリ」、漢字の「薬」とした。フォントサイズは16pointで印刷したものを使用した。制限時間はそれぞれの単語について3分間とし、読めたかどうかの判定は著者らが行った。薬の使用目的の理解度に関する調査では、「薬はどのような時に使うものですか」と書面と口頭で被験児に質問した。理解度の判断基準として、質問に対する回答が、熱や風邪等、「病気」、もしくは「病気の症状」に対して使用するという内容の回答が得られた場合を、理解していると判定した。制限時間は3分間とし、回答の判定は著者らが行った。保護者に対する質問紙調査では、「これまでに子供が誤飲事故を起こした事があるか、または起こしそうな事はあるか」、「家に医薬品が保管されているか、またどのように保管しているか」、「小児誤使用防止技術（CR技術）は医薬品に必要だと思うか」の3項目について質問した。

第4項 倫理的配慮とインフォームドコンセント

本研究は城西国際大学倫理委員会の承認（承認番号 40）を得て実施され、調査においては被験児および保護者に対して本研究の趣旨を書面にて十分に説明し、文書による同意を得た。

第3節 結果

小児に対する調査の実施人数は104名であった。性別は男児50名(48.1%)、女児54名(51.9%)、年齢は生後37-48カ月(3歳児)22名、生後49-60カ月(4歳児)30名、生後61-72カ月(5歳児)32名、生後73-84カ月(6歳児)20名であった。いずれの被験児も健康であり、手指の麻痺や極端な視力低下等はなかった。被験児の背景を表3に示す。

表3. 被験児の背景

月齢	男児(n)	女児(n)	合計(n)
37 - 48	11	11	22
49 - 60	14	16	30
61 - 72	15	17	32
73 - 84	10	10	20
合計	50	54	104

薬という単語の可読率に関する調査結果を図1に示す。平仮名で書かれた「くすり」の文字を読むことができた被験児の割合は、生後37-48カ月(3歳児)は13.6%、生後49-60カ月(4歳児)では66.7%のみであったが、生後61-72カ月(5歳児)、生後73-84カ月(6歳児)では100%の被験児が読む事ができた。片仮名で書かれた「クスリ」の文字を読むことができた被験児の割合は、生後37-48カ月(3歳児)は0%、生後49-60カ月(4歳児)は13.3%、生後61-72カ月(5歳児)は31.3%、生後73-84カ月(6歳児)は55.0%であった。漢字で書かれた「薬」の文字を読むことができた被験児の割合は、生後37-48カ月(3歳児)は0%、生後49-60カ月(4歳児)は10.0%、生後61-72カ月(5歳児)は12.5%、生後73-84カ月(6歳児)でも25.0%の被験児しか読む事ができなかった。読む事ができない小児の割合が10%以上存在する年齢は、平仮名で書かれた「くすり」の文字では生後61カ月(5歳児)未満、片仮名で書かれた「クスリ」、および漢字で書かれた「薬」の文字では生後73カ月(6歳児)以下であり、CR技術の対象年齢となるのは生後73カ月(6歳児)以下、平仮名で「くすり」と併記されている場合は生後61カ月(5歳児)未満となった。

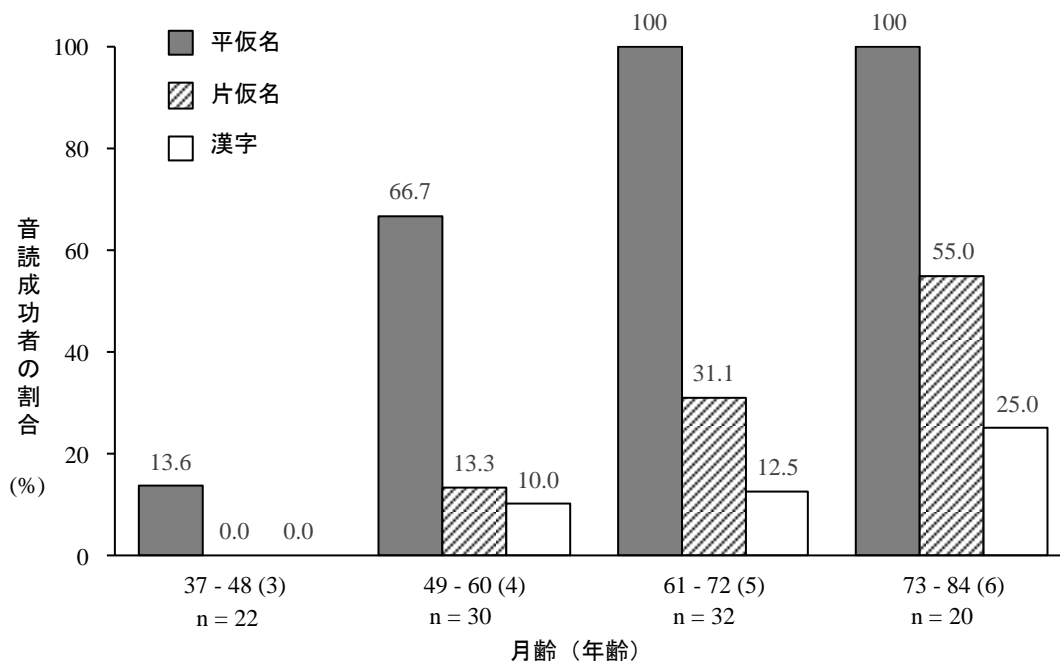


図 1. 薬を表す文字の可読率

次に、薬の使用目的の理解度に関する調査結果を図 2 に示す。「薬はどのような時に使うものですか」という質問に対し、熱や風邪等、「病気、もしくは病気の症状に対して使用する」という内容の回答ができた被験児の割合は、生後 37-48 カ月 (3 歳児) で 36.4%、生後 49-60 カ月 (4 歳児) では 76.7%、生後 61-72 カ月 (5 歳児) では 93.8%、生後 73 カ月 (6 歳児) では 100%であった。薬の使用目的を理解していない小児の割合が 10%以上存在する年齢は生後 61 カ月 (5 歳児) 未満であり、CR 技術の対象年齢となるのは生後 61 カ月 (5 歳児) 未満となった。

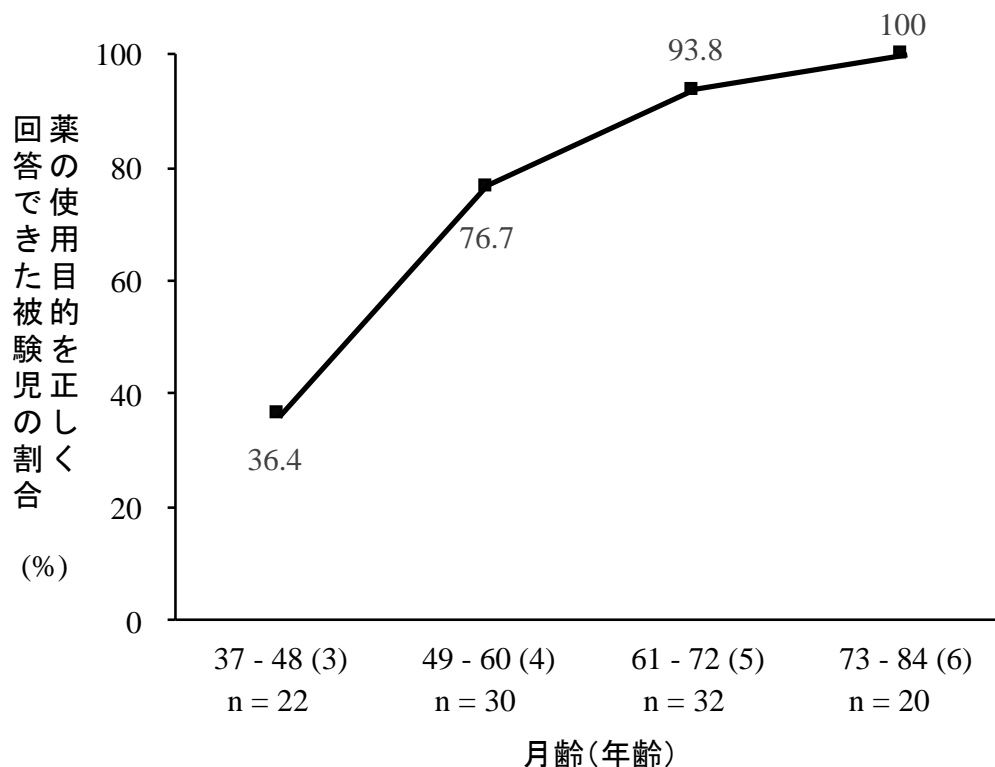


図 2. 薬の使用目的に関する理解度

これらの調査の結果、CR 技術対象となる小児の割合が設定基準である 10%以上存在する年齢は生後 61 カ月 (5 歳児) 未満となり、本研究における定義においては、日本における CR 技術の対象年齢は 5 歳未満であるという結果となった。

保護者に対する調査の実施人数は 104 名で、性別は男性 12 名 (11.5%)、女性 92 名 (88.5%) であり、平均年齢は 34.6 歳であった。

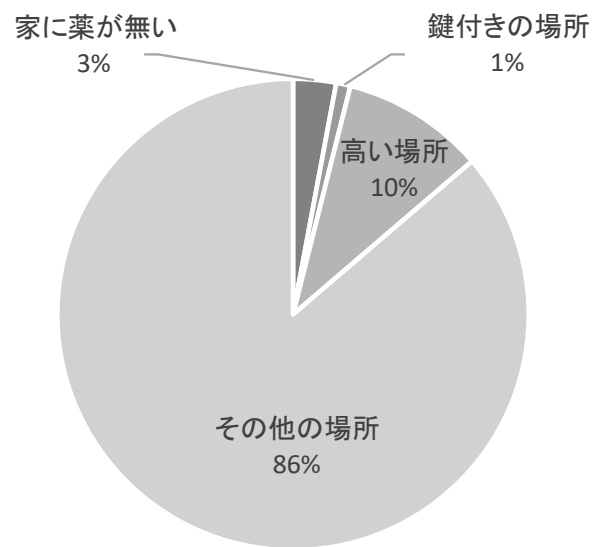
「これまでに子供が誤飲事故を起こした事があるか、または起こしそうになった事はあるか」の質問の調査結果を表 4 に示す。生後 37-48 カ月 (3 歳児) において、「誤飲した」あるいは「誤飲しそうだった」と回答した保護者は 18.1%であり、生後 49-60 カ月 (4 歳児) は 6.6%、生後 61-72 カ月 (5 歳児)、生後 73-84 カ月 (6 歳児) は 0%であった。

表 4. 小児の誤飲に関する調査結果

		月 齢			
		37 - 48 (n = 22)	49 - 60 (n = 30)	61 - 72 (n = 32)	73 - 84 (n = 20)
子供が誤飲した経験がある	n (%)	1 (4.5)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)
誤飲しそうだった経験がある	n (%)	3 (13.6)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)
誤飲の経験はない	n (%)	18 (81.8)	28 (93.3)	32 (100)	20 (100)

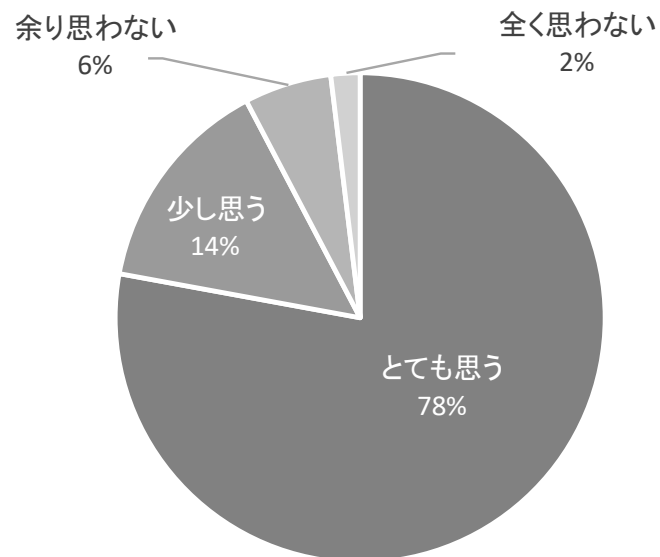
次に、「家に医薬品が保管されているか、またどのように保管しているか」の調査結果を図 3 に示す。調査の結果、「家に医薬品がある」と回答した保護者は全体の 97 % であり、「鍵付きの場所」もしくは「高い場所」といった誤飲対策を目的とした場所に保管していると回答した保護者は 11 % のみであった。その他の場所に保管している理由として、フリーコメントからは「鍵付きの保管場所が無い」や、「高い場所に引き出しが無い」といった意見が得られた。

次に、「小児誤使用防止技術（CR 技術）は医薬品に必要だと思うか」の調査結果を図 4 に示す。調査の結果、「とても思う」もしくは「少し思う」と回答した保護者は全体の 92 % であり、「全く思わない」と回答した保護者は 2 % のみであった。



n=104

図 3. 「家に医薬品が保管されているか、またどのように保管しているか」の調査結果



n=104

図 4. 「小児誤使用防止技術は医薬品に必要だと思うか」の調査結果

第4節 考察

本調査では、CR技術対象年齢の設定を目的として、日本の小児を対象に平仮名、片仮名および漢字の「薬」という単語の可読率と、薬の使用目的の理解度に関する調査を行った。前述のように、薬の剤形は錠剤だけでなく、散剤、水剤、坐剤、貼付剤、点眼剤、吸入剤、注射製剤等様々な剤形が存在するため、見た目のみで薬であるかどうかを判断する事は難しい。これは、近年日本国内で発生したジェルボール型洗剤の小児誤飲事故等からも明らかである。そのため、包装上に「薬」の文字が記載され、それを小児が判読できる事が薬の誤飲を防ぐために重要である。今回の調査より、平仮名で書かれた「くすり」の場合、単語を読む事ができない小児の割合が10%以上存在する年齢は「5歳未満」である事が明らかとなった。これは、5歳未満の小児は薬を見た時に薬であると認識できず、誤飲する可能性がある事を示している。このように5歳未満の小児の多くが平仮名を読む事ができない理由として、次のような理由が考えられる。日本の就学前教育においては、文部科学省が定めた幼稚園教育要領と厚生労働省が定めた保育所保育指針が存在する。読み書きに関する指導については、幼稚園教育要領と保育所保育指針のどちらにも記載があり、通常は5歳以上の小児に対して読み書きを指導する事となっている。そのため、家庭内教育の影響を除くと、5歳未満の小児では平仮名で記載された「薬」という文字が認識できない割合が高いと考えられる。また、片仮名や漢字の読み書きは、小学校において6歳以上で教育が行われるため、平仮名に対して低い可読率となっていると考えられる。一方、米国の就学前教育では、Kindergartenや、Department for Health and Human Servicesが行っているHead Start Programにおいて、5歳児を対象に読み書きの教育が行われているため、「薬」に関する単語が読めるようになるのも、日本と同様に5歳児以上であると推測される。

次に、「薬」という単語が読める場合であっても、「薬は病気の時にだけ服用する物」という事を理解していなければ、間違えて飲んでしまう可能性がある事から、薬の使用目的の理解度を調査した。その結果、5歳未満の小児では、薬の使用目的を理解していない小児が20%以上存在する事が分かった。これは、5歳未満の小児は、薬の使用目的が分からず、食品等と区別がつかない可能性がある事を示している。日本では、小学生を対象に薬の教育を行う事が

学習指導要領により義務付けられているが、小学校入学前である 6 歳未満の小児へは義務付けられていない。しかしながら、10 歳未満の小児は年間平均 3~7 回急性気道感染症に罹患する事が知られているため、薬についての教育を受けていない小児であっても、感冒の際に使用した薬について使用目的を学習する機会があると考えられる²⁴⁾。そのため 5 歳児であっても、薬の使用目的を理解している割合が高かったと考えられる。

以上の事から、本研究では 5 歳未満の小児を「薬」の文字の可読率が低い年齢であると判定し、同様に、薬の使用目的の理解度が低い年齢であると判定した。その結果、これら 2 つの小児特性を同時に満たす「5 歳未満」の小児が、日本における CR 技術の対象年齢として適切であるという結論となった。一方、CR 技術の試験においても同様に、5 歳未満の小児を対象とする事が適切であると考えられるが、対象の年齢を下げるほど、開けられないと判定される割合が増加し、適切な評価が行えない可能性が考えられる。そのため試験においては 4 歳児（生後 48~60 カ月）のみを対象とする事が適切であると考えられる。今回の調査によって得られた日本の CR 技術の試験対象年齢は生後 48~60 カ月であり、米国の CR 技術の試験対象年齢である生後 42~51 カ月よりも高く設定している。そのため、CR 技術の試験としては米国よりも厳しい基準となった。この対象年齢の設定は、日本における医薬品誤飲事故の報告が生後 60 カ月までに多いと報告されている事からも、適切であると考えられる。

次に、保護者に対して行った、「これまでに子供が誤飲事故を起こした事があるか、または起こしそうになった事はあるか」の質問調査結果について考察する。「誤飲した」あるいは「誤飲しそうだった」という経験は 3 歳児で 18.1%、4 歳児では 6.6%であったが、5 歳児、6 歳児では 0%であった。この結果は、小児を対象とした本調査の結果から得られた、「5 歳未満の小児が CR 技術の対象年齢として適切である」という結論を支持するものであり、これまでに日本中毒情報センターに報告された誤飲事故報告件数と比較しても大きな解離のない結果となっている。

次に、「家に医薬品が保管されているか、またどのように保管しているか」の質問調査結果について考察する。「家に医薬品がある」と回答したのは 97%であり、ほぼ全ての家庭に医薬品が保管されている事が分かった。しかしながら、「鍵付きの場所」もしくは「高い場所」といった誤飲対策を目的とした

場所に保管していると回答したのは 11%のみであった。このように保管場所による対策が行われていない理由について、フリーコメントでは「鍵付きの保管場所が無い」や、「高い場所に引き出しが無い」といった意見が得られた。これは、家庭環境において保管場所による誤飲対策を行うには準備が必要であり、全ての家庭における対応が難しいという事を示唆している。

次に、「小児誤使用防止技術（CR 技術）は医薬品に必要だと思うか」の調査結果について検討する。「とても思う」もしくは「少し思う」と回答したのは 92%であり、ほとんどの保護者が小児誤使用防止技術について必要であると考えていた。これは、保護者の視点から考えても、CR 技術が有用である事を示しており、医療従事者の視点から考える誤飲事故対策の必要性と同様の認識を保護者が持っている事が明らかとなった。本調査により、日本において CR 技術の必要性は高く、5 歳未満小児を対象に CR 技術を導入する必要がある事が示唆される結果となった。

第3章 CR技術における高齢者や障害者に対する配慮

第1節 高齢者や障害者におけるCR包装の開封性に関する問題

これまでの章では、CR技術の小児誤飲防止における有用性について検討してきた。これまで述べてきたように、CR技術は小児の誤飲事故を防ぐ上で有用である事は明らかである。しかしながらCR技術は、通常の包装の一部に、物理的な障壁を設ける事により誤飲を防止する形態が多いため、通常の包装と比較して開封に時間がかかったり、開封に対して強い力が必要になる事がある。前述したライターのCR技術の例では、着火レバーを小児が押せない程度の抵抗を持たせた結果、女性や高齢者、手指機能障害者の使用までも困難になるという結果を招いた。これは医薬品のCR技術においても同様であり、米国において医薬品へのCR技術が導入された際、高齢者が医薬品の容器を適切に開封・再封できないという事例が多く発生した。これらの事例の問題点は、高齢者が医薬品を開封できないだけではない。Laneらをはじめた多くの研究者は、「高齢者がCR包装を再封できないことで、医薬品が開封された状態のまま放置されてしまい、その結果小児が誤飲の危険にさらされている」と指摘した²⁵⁻³¹⁾。この報告を受け、高齢者や手指機能障害者における使用性改善が米国で議論され、高齢者を対象としたパネルテストが導入された。

第2節 CR技術における高齢者易開封性基準

第1項 CR技術における高齢者易開封性試験

高齢者を対象とした易開封性基準は、米国では米国消費者製品安全法：毒物予防包装法 Part 1700 に規定され、欧州では EN14375 に規定されている。第2節では、この CR 技術の高齢者易開封性基準の試験について、米国の試験法を日本語で要約したものを示す。

第2項 米国 CR 技術関連法規における高齢者易開封性基準の概説

【被験者】

50歳～70歳の100名を被験者とする。被験者の年齢に関して、全体の25%は50～54歳、25%は55～59歳、50%は60～70歳となるように調整し、かつ各年齢グループの男女の数の差は、そのグループの10%を超えないようにする。一時的な病気および怪我を含む、身体的または精神的障害を持っている被験者は除外される。

【試験手順】

試験実施前、各被験者に対し同意書を用いて同意をとる。次に試験実施者は被験者に試験用包装を渡す。そして「この包装を、説明書に従って開封してください」と言って包装の開封を促し、同時にストップウォッチ等の計測器具を用いて5分間の試験時間を計測する。5分間の試験終了後、時間内に試験包装を開封する事ができなかった被験者に対して、CR包装では無い通常の包装を開封してもらおう。この試験時間は1分間で、通常の包装も開封できなかった被験者は、試験のデータから除外される。

【評価方法】

試験包装が基準に適合しているかどうかの評価は、時間内に開封する事ができた被験者のパーセンテージによって決められる。5分以内に90パーセント以上の被験者が開封できる事が適合の条件であり、この条件を満たす事で高齢者の開封性が保たれた CR 技術であると判定される。

第3節 米国 CR 技術関連法規における高齢者易開封性基準の有用性と問題点

第2節では、CR 技術の高齢者易開封性基準の試験について米国の試験基準を示した。第3節では、米国の試験基準の有用性と問題点について検討していく。米国の高齢者易開封性試験では、「50 歳から 70 歳の成人が 5 分以内に 90 %以上開けられるもの」という基準が設定されている。この基準は実際に米国においては有用な試験であり、高齢者の易開封性の担保に一定の効果を示すものであった。この試験の有用性については、現在も米国においてこの基準が用いられていることから明らかである。しかしながら、この基準を現在の日本に導入する上では2つの問題点がある。1点目は、「試験対象とする年齢が日本の高齢者の実態よりも若く設定されている点」である。米国の基準では、高齢者としての年齢の定義を 50 歳から 70 歳としていた。これは、1975 年当時の米国の平均寿命が 72.6 歳であった事や、全米退職者協会 (AARP) の加入条件が 50 歳以上であった事等がこの基準となった理由として考えられる。しかしながら現在、厚生労働省によると米国の平均寿命は 78.7 歳と 5 歳も上昇しており、日本に至っては 83.8 歳である等、平均寿命は大きく延伸している (図 5) ³²⁾。

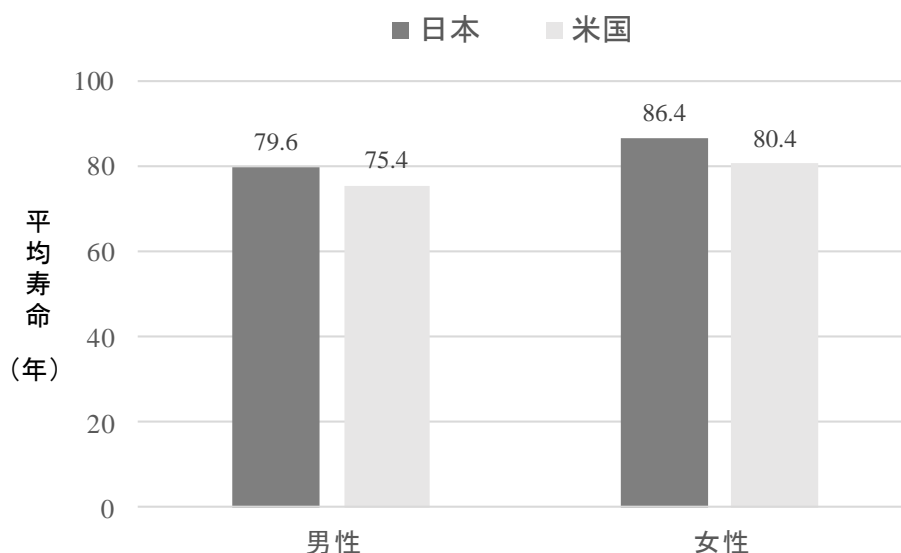


図 5. 日本と米国の平均寿命の比較 (2017 年)

高齢者の定義に関しては、1956年、当時の欧米諸国の平均寿命が65歳前後であった背景をもとに、WHOの報告書が65歳以上を「高齢」と表現した事に始まり、日本もそれを受け65歳以上を「高齢者」とした経緯がある。しかしながら現在、医療の進歩に伴い平均寿命が延伸し、日本の平均寿命は83.8歳となった。そのため、日本における「高齢者」の定義は見直しが必要な段階にきていると言える。実際に2017年1月には、日本老年学会・日本老年医学会が共同で、高齢者の定義を65歳以上から75歳以上へと変更すべきであると提言している。また日本の高齢化については、平均寿命だけではなく高齢者人口比率も重要な指標である。米国の高齢者人口比率が15%であるのに対し、日本は27%と大きく差がある(図6)³³⁾。75歳以上の人口は、2017年の日本において1747万人と総人口の13.8%を占め、8人に1人が75歳以上となる³³⁾。そのため高齢者への配慮に関する重要性は、米国よりも大きな問題として捉える必要がある。これらの背景から、日本において高齢者への配慮を目的とした試験を行うのであれば、「50歳から70歳の成人」ではなく、「75歳以上の高齢者」を対象とするべきであると考えられる。

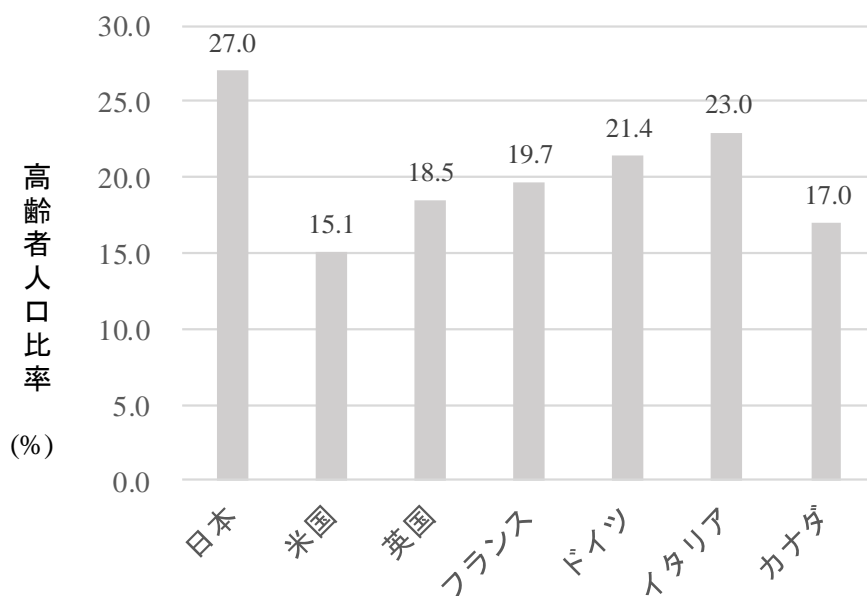


図6. 各国の高齢者人口比率の比較 (2017年)

さらに、日本と米国の高齢者の違いは平均年齢や人口に対する高齢者比率だけでなく、体格も大きく異なってくる。一般的に欧米人種はアジア人種よりも体格が大きいため、70歳の平均身長は日本が164.6 cmであるのに対し、米国は173.2 cmと10cm近くも差がある(図7)³⁴⁾。また体重に関しても日本の70歳の平均が62.1kgであるのに対し、米国は86.5 kgと大きく差がある(図8)³⁴⁾。体格の違いは筋肉量や手の大きさ等に違いがある事を示しているため、米国の高齢者において「使いやすい」と判断された製品が、日本の高齢者においても「使いやすい」とは限らないという可能性が考えられる。このように、米国 CR 技術関連法規における高齢者易開封性基準は、そのまま日本に導入できるものではない事が示唆される。

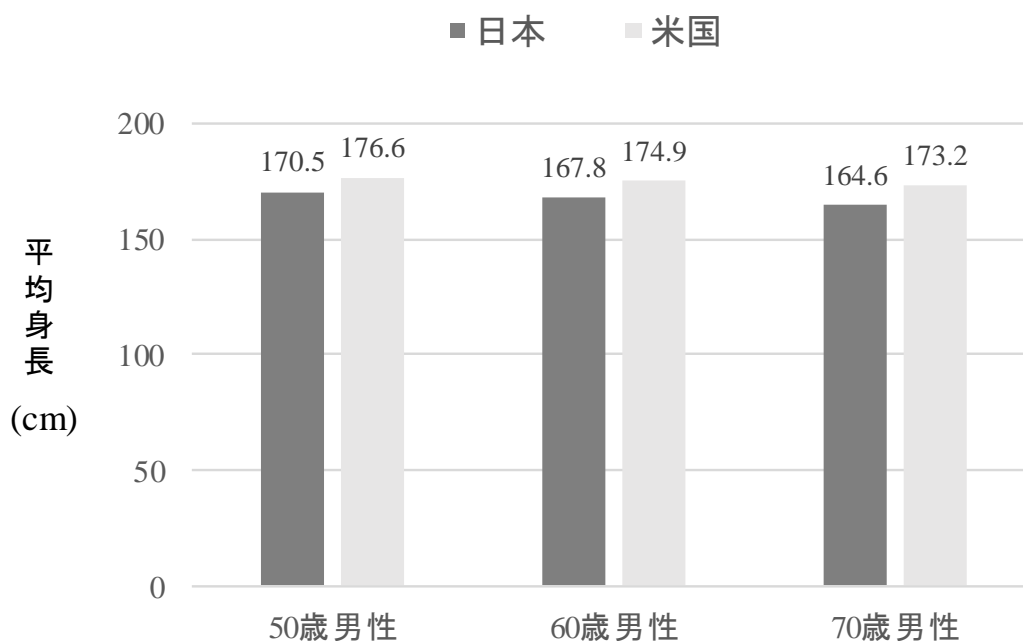


図7. 日本と米国における平均身長と比較 (2017年)

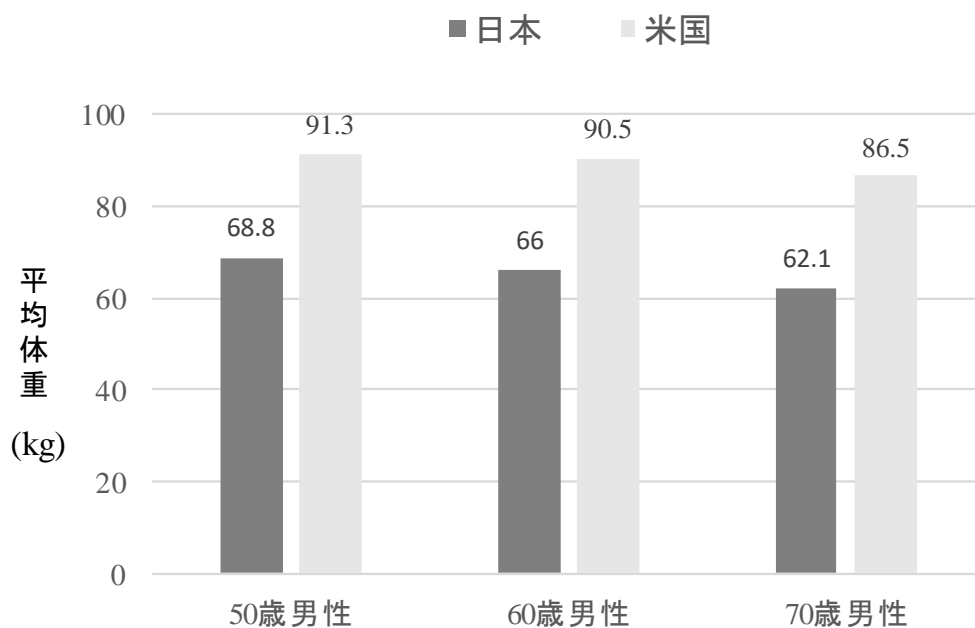


図 8. 日本と米国における平均体重の比較 (2017 年)

続いて 2 点目の問題は、「手指機能障害者への配慮が不足している点」である。前述した米国 CR 技術の高齢者への配慮を目的とした試験において、試験方法の項目には、「身体的または精神的障害を持っている被験者は除外される」や、「通常の包装も開封できなかつた被験者は、試験のデータから除外される」と記載されている。このように、手指機能障害を持つ高齢者は試験対象から除外されている事から、高齢者に多いリウマチや変形関節症等の手指機能障害者への配慮が不足している。日本におけるリウマチ患者の現状として、厚生労働省のリウマチ調査研究班の報告では、現在日本における患者数は 70 万人であると報告されている³⁵⁾。さらに手指機能障害者について、1992 年に行われた国民生活基礎調査の報告では、変形関節症等の「手足の関節が痛む」と訴える患者は、560 万人であると報告されている³⁶⁾。リウマチ患者等の手指機能障害者は、医薬品包装の開封の際に、様々な問題を生じることが分かっている。この問題について筆者らが過去に行った研究では、リウマチ患者は手指の変形や握力の低下により、PTP シートやボトル包装等の医薬品包装が開封できなくなる事を報告している³⁷⁾。その研究において、医薬品包装はリウマチ患者のような手指機能障害者であっても開封可能な設計とするか、

代替的な開封方法をあらかじめ用意しておく必要があると結論付けている。現在、このように障害を持つ方々でも問題なく使えるように設計されたデザインは、ユニバーサルデザインと呼ばれている。筆者らは、CR包装においても、手指機能障害者が開けやすい、もしくは代替的な開封方法が存在するようなユニバーサルデザインである事が望ましいと考えている。そのため、CR技術の高齢者への配慮を目的とした試験においては、握力の低下や手指の変形等の障害への対応策がある事を要件として規定する必要があると考えられる。

以上のように、米国 CR 技術関連法規における高齢者易開封性基準についてはそのまま日本に導入する事は適切ではなく、日本に導入する場合の試験基準としては、「75歳以上の高齢者が5分以内に90%以上開けられるもの」、「握力の低下や手指の変形等の障害への対応策がある事」といった独自の基準が必要であると考えられる。

第4章 医薬品に使用される CR 技術の分類および比較

第1節 CR 技術の分類

本章では、実際に海外で医薬品に使用されている CR 技術について、それぞれの特徴を基に分類および比較していく。CR 技術は医薬品の包装形態に合わせて適用を検討する必要がある。そのためまず、医薬品包装の目的と種類について述べる。

医薬品の包装は、医薬品の保護や安定性の保持を目的として設計される。包装による保護や安定性の保持については、光、温度、湿度、ガス等の物理化学的因子により受ける変質や劣化の防止だけでなく、輸送時に受ける振動、落下、衝撃等による破損防止や、微生物、昆虫等の侵入、異物混入の防止等、様々な目的がある。医薬品包装の設計時には、さらに調剤や患者使用時の便利性についても考慮される。

次に医薬品の包装形態について述べる。医薬品の包装形態として代表的な PTP シートは、日本のほとんどの錠剤直接包装として用いられている。日本においては PTP シート以外にも、医薬品の性質や剤形により様々な包装形態が存在する。SP 包装は袋状にフィルムを張り合わせた包装形態であり、錠剤だけでなく、散剤や貼付剤等に用いられる。ボトル型包装はプラスチックやガラス製のボトル包装であり、錠剤や散剤、水剤に用いられ、米国においては錠剤の一般的な包装形態である。この他、PTP シートや SP 包装においては、最終包装として外側に紙製の箱が用いられる事が一般的である。

このように、医薬品の包装には様々な形態が存在するため、CR 技術もそれに合わせた形態が必要であると考えられる。現在世界では様々な CR 技術が実用化されているが、今回筆者らは、米国等で医薬品に使用されている主な CR 技術について、5 つのタイプに分類した (表5)。これらの CR 技術は、「手指の力」、「手指の長さ」、「識字能力」、「道具の使用技能」、「複雑動作能力」の 5 つの小児特性を利用しており、成人は開ける事ができるが小児は容易に開けられない包装を可能としている。次に、それぞれの CR 技術と分類について、CR 技術を利用した包装の例を示しながら特徴を述べる。

表 5. CR 技術の分類

分類	小児特性	技術の概要
タイプA	手指の力	強く押し出さなければ取り出せないPTP包装
タイプB	手指の長さ	距離のある2カ所のフックを同時に押さなければ開封できない包装
タイプC	識字能力	開封方法が読めなければ開封場所が分からないPTP包装
タイプD	道具の使用技能	ハサミを使用しなければ開封できないヒートシール包装
タイプE	複雑動作能力	押しながら回さなければ開封できないボトル包装

第 2 節 タイプ A の CR 技術概要

小児の第一指で押し力が成人よりも弱い特性を利用した CR 技術である(図 9)。通常、PTP シートから錠剤を押し出す動作は、主に両手の第一指を使って行われる。そのため、錠剤の取り出しに必要な押し出し圧が、対象小児の第一指の 2 倍以上に設計されている PTP シートであれば、錠剤を取り出す事が難しいと考えられる。この技術の利点は、PTP シートの見た目や性能を変える事なく CR 機能を付与する事ができる点である。一方欠点として、指の力の低下した高齢者には開けづらい事や、アルミホイル使用量の増加によるコスト増加があげられる。さらには、指の力が弱い小児であっても爪等を使えばアルミホイルを破る事ができてしまうため、いまだに課題が多い CR 技術であるといえる。

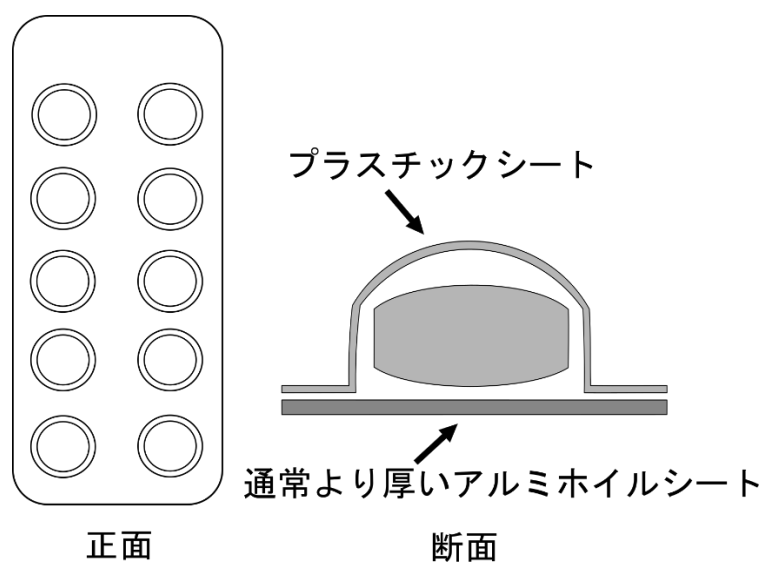


図 9. タイプ A の CR 包装例

第3節 タイプBのCR技術概要

小児の第一指と第二指を開いた際の距離が成人よりも短いという特性を利用したCR技術である(図10)。タイプBの外箱用CR技術は、PTPシートが入ったトレイを箱から引き出して使用する包装で、箱の上部にある2カ所の突起部分を第一指と第二指で同時に押さなければ、トレイを引き出す事ができない。そのため、2カ所の突起部分の直線距離が、対象小児の第一指先端から第二指先端までの距離よりも長く設計された箱であれば、開ける事が難しいと考えられる。この技術はBurgopak[®]やPharma small hands resistant[®]といった製品名で海外において用いられている。この技術の利点は、高齢者が開けやすい点にある。タイプAのような小児と成人の指の力の違いを利用したCR技術の場合、指の力が低下してくる高齢者は開けにくいという欠点があった。しかしタイプBは、小児と成人の手の大きさの違いを利用したCR技術であり、指の力と異なり年齢とともに低下するものではない。そのため、高齢者であっても開封しやすい包装にする事ができる。一方欠点として、製造工程の複雑さや、コストの問題が挙げられているものの、タイプAのように1錠ずつに加工する必要が無い為、比較的成本の増加を抑えられる包装であると言える。

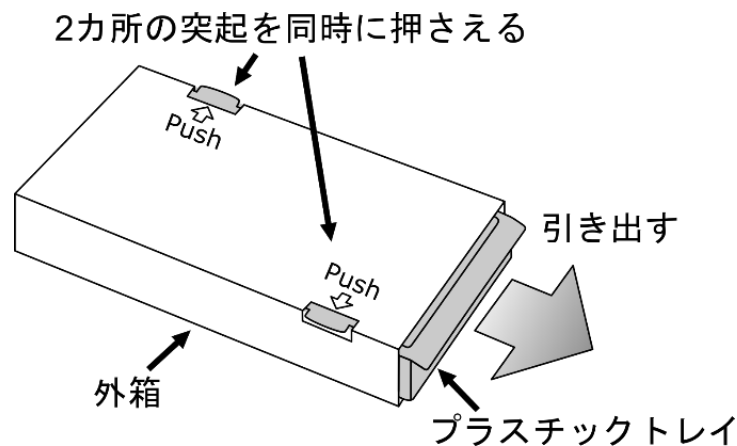


図10. タイプBのCR包装例

第4節 タイプCのCR技術概要

小児の識字能力が低いという特性を利用したCR技術である(図11)。タイプCのPTPシートは、アルミホイルの上に紙やプラスチックでできたフィルムが貼られており、表面に記載された「PEEL HERE (ここから剥がす)」の文字が読めなければ、フィルムを剥がす場所がわからず、開封する事ができないように設計されている。この技術は、Guardlid®やFlexibles®といった製品名で海外において用いられている。この技術の利点は、タイプAの問題点であった、「指の力が低下した高齢者が開けられない」という問題を解決している点である。一方欠点として、手指機能が低下している高齢者や障害者はフィルムを剥がすことが難しい点が挙げられ、コストに関してもタイプAと同様の問題がある。

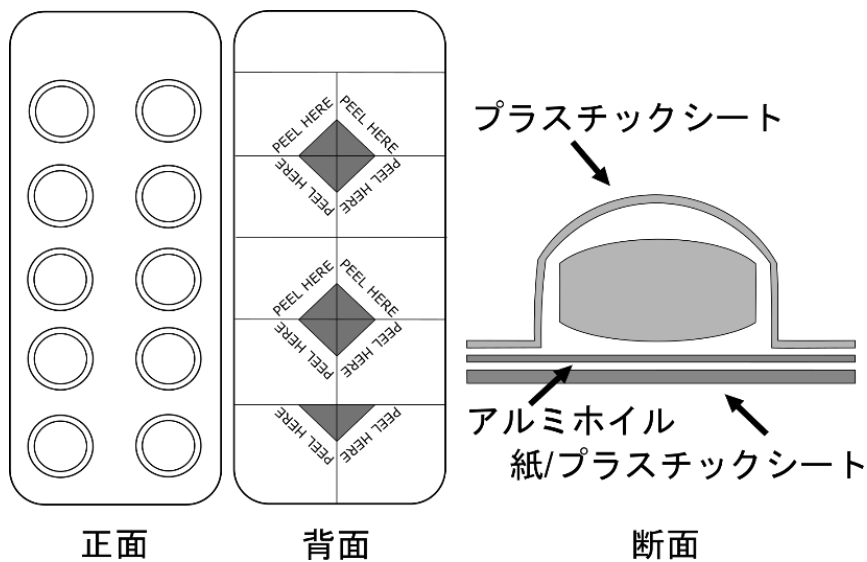


図11. タイプCのCR包装例

第5節 タイプDのCR技術概要

小児が、はさみ等の道具を上手く使えないという特性を利用した CR 技術である (図 12)。通常、ヒートシールパッケージはプラスチックやアルミホイルで作られており、手で開封できるように開封起始部に切り口が作られているが、この包装には切り口がなく、ハサミを使用しないと開封する事ができないように設計されている。この技術の利点は、現時点において SP 包装に直接用いる事ができる唯一の CR 技術である点と、製造が容易かつ非常に安価である点である。一方欠点として、開封にはハサミの使用が必須であるため、外出時等のハサミが無い状況では開封できない点があげられる。さらに、ハサミが使えない場合は開封できないため、ハサミの使用が困難なりウマチ患者等の手指機能障害者にとっては、特に開封が困難な包装となっている。

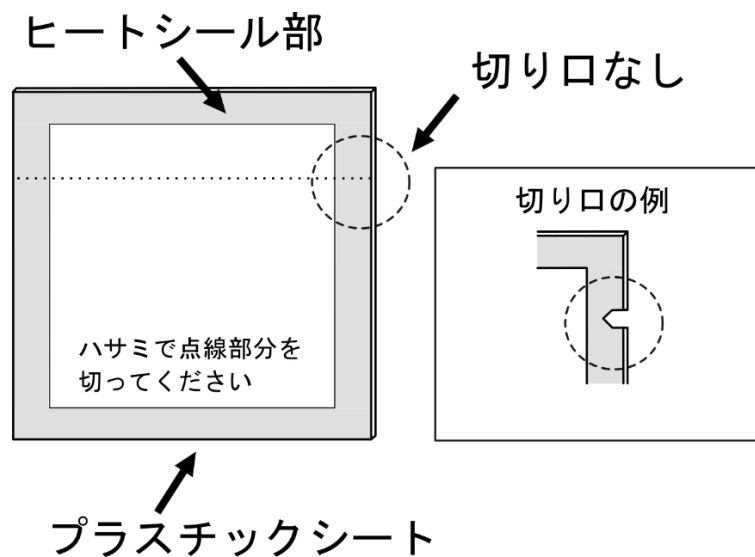


図 12. タイプ D の CR 包装例

第6節 タイプEのCR技術概要

押しながら回す等、小児が2つの動作を同時に行う事が難しいという特性を利用したCR技術である(図13)。タイプEはボトル形状で、キャップを回す際、下に押しながら回さなければ開封できないように設計されており、「キャップを押す」と「キャップを回す」という2つの動作を同時に行う事ができない小児は開ける事が出来ない。この技術はボトル包装が主流の米国医薬品市場において、最も汎用されているCR技術である。この技術の利点は、現時点においてボトル包装に直接用いる事ができる唯一のCR技術である点である。そのため錠剤だけでなく、水剤にも用いることが可能である。一方欠点として、一旦開封されると全ての中身に触れる事が可能になってしまう点や、特殊な開封方法により高齢者や手指機能障害者が開封しづらい点があげられる。高齢者や手指機能障害者における問題点について日高らは、「小児用安全容器の透湿性(1995)」および「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(1996)」において、「ボトル型CR包装のトルク値が高い場合に、高齢者や女性には開封しにくい要因につながる可能性がある」と指摘しており、日本に導入する場合はこれらの問題の解決が必須であると考えられる^{38,39)}。

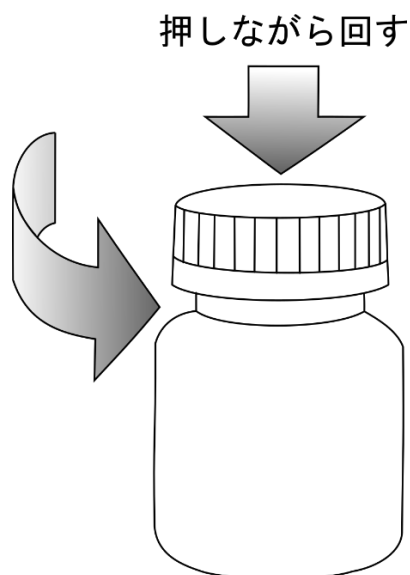


図13. タイプEのCR包装例

第7節 CR技術における問題点

以上のように、米国等ではこれら5つのタイプのCR技術が主に用いられている。しかしながら、これらのCR技術で使用されている「手指の力」や「手指の長さ」、「識字能力」等は人種や国の違いにより影響を受ける小児特性である。米国と日本の小児の体格の違いを見ると、4歳男児の平均身長は日本人が102.9cmに対し米国人は106.2cmと差があり、平均体重では日本人が15.7kgに対し米国人18.5kgと大きく差がある事が分かる。体格の違いは筋肉量や手の大きさ等に違いがある事を示しているため、成人と小児の「手指の力」や「手指の長さ」の違いを利用したCR技術を、日本の小児にそのまま適用できない事が予想される。また、日本と米国の小児の違いは体格だけでなく、言語や教育環境も大きく異なる。そのため成人と小児の「識字能力」の違いを利用したCR技術に関して、米国の小児が開封できない包装が日本の小児に開封できないとは限らない。このような人種や国の違いにより、日本の小児におけるCR技術の有用性については未だ不明な点が多く、それが日本でCR技術の導入が進まない原因と考えられる。次章では、日本の小児に対してCR技術に関連する特性の調査を行い、日本の小児に適したCR技術について検討する。

第5章 日本の小児に適した CR 技術の検討

第1節 背景・目的

第4章では、医薬品用 CR 技術について、海外で用いられている技術を5つのタイプに分類して概説した。第5章では、これらの5つのタイプの CR 技術を日本の小児に適用する上で必要となる小児特性を調査し、表5の中から日本の小児に適した CR 技術を検討することを目的とする。まずタイプ A では、小児の第一指で押す力が成人よりも弱い特性を利用した CR 技術であるため、小児の第一指の力を測定する。次にタイプ B では、小児の第一指と第二指を開いた際の距離が成人よりも短いという特性を利用した CR 技術であるため、第一指先端から第二指先端までの最大直線距離を計測した。タイプ C では、小児の識字能力が低いという特性を利用した CR 技術であるため、開封に関する単語の可読率を調査した。タイプ D では、小児がハサミ等の道具が使えないという特性を利用した CR 技術であるため、ハサミの使用技能を調査した。最後にタイプ E では、小児が「押しながら回す」等、2つの動作を同時に行えないという特性を利用した CR 技術であるため、手のひらで押す動作と両手で回す動作が同時にできるか、また、第一指で指定された場所を押さえる動作と両手で引っ張る動作を同時に行う事ができるかを調査した。

第2節 方法

第1項 研究対象と期間

神奈川県横浜市内の保育所および幼稚園合計4施設において、調査について被験児および保護者の同意が得られた3歳～6歳の小児95名を対象に、小児特性に関する調査を行った。調査は、2015年4月～2016年3月の期間で行った。

第2項 実施手順

試験は各 CR 技術の分類毎に行った。タイプ A の調査では、小児が PTP シートを開けるのに必要な第一指で押す力を測定するため、被験児が椅子に座った状態で、机に置かれた加重測定器を第一指で押してもらい、第一指の力を測定した。加重測定器は M875Z29-1 (ShiroIndustry Co.Tokyo)を使用した。

タイプ B の調査では、小児が第一指と第二指で同時に押す事のできる 2 点の距離を測定するため、被験児に手を広げてもらい、第一指先端から第二指先端までの直線距離を計測した。タイプ C の調査では、小児が読む事の出来る、開封に関する単語を調査するため、書面に書かれた開封に関するいくつかの単語に関して、被験児に声に出して読んでもらい、読めるかどうかを調査した。使用した単語は「押す」、「引く」、「回す」、「剥がす」とし、平仮名および漢字でそれぞれ調査を行った。フォントサイズは 16 point で印刷したものを使用した。制限時間はそれぞれの単語について 3 分間とし、読めたかどうかの判定は著者らが行った。タイプ D の調査では、スリットの無いヒートシール包装の開封に必要なハサミの使用能力を調査するため、被験児が椅子に座った状態で、机に置かれたハサミを用いて、同様に机に置かれた 10 cm² の紙を、予め印刷された直線に合わせて切ってもらい、ハサミが使用できるかを調査した。使用したハサミは、誤ってけがをする事を避けるため、刃がプラスチック製の安全ハサミ (Sun-Star Stationery Co., Ltd Tokyo) を使用し、制限時間は 5 分間とした。ハサミが使用できたかの判断は著者らが行った。タイプ E の調査では、複雑な開封動作を必要とするキャップを押しながら回す事で開封するボトル型 CR 包装、指で決められた場所を押さえながら内箱を引き出して開封する箱型 CR 包装、合計 2 種類の CR 包装を、小児が開封できるかどうか調査した。調査には、市販の CR 包装と同様の構造で作られた専用の試験包装を用いて行った。制限時間はそれぞれ 5 分間とし、試験実施前に正しい開封手順を実際に見せながら説明した。開封できたかの判定は著者らが行った。なお本調査では、ハサミの使用技能に関する試験時間を 5 分、複雑な開封動作を必要とする CR 包装の開封試験の試験時間を 5 分と設定しているが、その根拠は次の通りである。ハサミの使用技能については、ハサミの使用技能を検査する発達検査である Peabody 発達尺度、乳幼児分析的発達検査法、乳幼児精神発達診断法、S-M 社会生活能力検査において、ハサミの使用技能検査の時間設定はされておらず、また他の文献においても制限時間を設定している研究が無いため、野中らの報告「アメリカの幼児の手指の操作の発達」に記載されている、3 歳児がハサミを使用して切り抜く作業を行った場合の所要時間、1 分 49 秒 ± 41 秒から、試験方法の違いや体格差等を考慮して 5 分間と設定している。また、複雑な開封動作を必要とする CR 包装の開封試験の試験時間については、米国の CR 技術試験の、「生後 42~51 カ月の

幼児が5分以内に85%以上が開けられない」という試験基準と同等の試験と
するために、5分間と設定している。

第3項 倫理委員会とインフォームドコンセント

本研究は城西国際大学倫理委員会の承認（承認番号 40）を得て実施され、
調査においては被験児および保護者に対して本研究の趣旨を書面にて十分に
説明し、文書で同意を得た。

第3節 結果

調査実施人数は104名で、性別は男児50名(48.1%)、女児54名(51.9%)であり、年齢は生後37-48カ月(3歳児)22名、生後49-60カ月(4歳児)30名、生後61-72カ月(5歳児)32名、生後73-84カ月(6歳児)20名であった。いずれの被験児も健康であり、手指の麻痺や極端な視力低下等はなかった。被験児の背景を表6に示す。

表6. 被験児の背景

月齢	男児(n)	女児(n)	合計(n)
37 - 48	11	11	22
49 - 60	14	16	30
61 - 72	15	17	32
73 - 84	10	10	20
合計	50	54	104

手指機能に関する測定結果を表7に示す。タイプAの調査である、第一指で押す力の測定結果(Mean±SD)は、男児は生後37-48カ月(3歳児)8.0±1.1N、生後49-60カ月(4歳児)10.2±1.5N、生後61-72カ月(5歳児)14.0±1.8N、生後73-84カ月(6歳児)17.7±2.1Nであり、女児は生後37-48カ月(3歳児)6.4±0.9N、生後49-60カ月(4歳児)8.0±1.0N、生後61-72カ月(5歳児)10.8±1.4N、生後73-84カ月(6歳児)14.1±1.7Nであった。手のひらで押す力の測定結果(Mean±SD)は、男児が生後37-48カ月(3歳児)31.9±4.5N、生後49-60カ月(4歳児)39.5±4.8N、生後61-72カ月(5歳児)48.5±5.3N、生後73-84カ月(6歳児)55.9±5.7Nであり、女児は生後37-48カ月(3歳児)23.0±3.8N、生後49-60カ月(4歳児)29.4±3.9N、生後61-72カ月(5歳児)37.1±4.6N、生後73-84カ月(6歳児)46.3±5.1Nであった。

表 7. 手指機能に関する測定結果

	男児				女児			
	月齢				月齢			
	37 - 48	49 - 60	61 - 72	73 - 84	37 - 48	49 - 60	61 - 72	73 - 84
	(n = 11)	(n = 14)	(n = 15)	(n = 10)	(n = 11)	(n = 16)	(n = 17)	(n = 10)
第一指で押す力 (N)	8.0 ± 1.1	10.2 ± 1.5	14.0 ± 1.8	17.7 ± 2.1	6.4 ± 0.9	8.0 ± 1.0	10.8 ± 1.4	14.1 ± 1.7
手掌で押す力 (N)	31.9 ± 4.5	39.5 ± 4.8	48.5 ± 5.3	55.9 ± 5.7	23.0 ± 3.8	29.4 ± 3.9	37.1 ± 4.6	46.3 ± 5.1
第一指先端から 第二指先端 までの直線距離 (mm)	89.2 ± 6.1	93.8 ± 6.9	97.3 ± 7.5	102.7 ± 9.6	86.5 ± 5.6	89.4 ± 5.8	94.4 ± 7.2	99.6 ± 8.8

Data are presented as mean ± standard deviation (SD).

タイプ B の調査である、第一指の先端から第二指の先端までの距離をプロットした結果を、男児は図 14、女児を図 15 に示す。手を広げた状態での第一指先端から第二指先端までの直線距離(Mean ± SD)は、男児が生後 37-48 カ月 (3 歳児) 89.2 ± 6.1 mm、生後 49-60 カ月 (4 歳児) 93.8 ± 6.9 mm、生後 61-72 カ月 (5 歳児) 97.3 ± 7.5 mm、生後 73-84 カ月 (6 歳児) 102.7 ± 9.6 mm であり、女児は生後 37-48 カ月 (3 歳児) 86.5 ± 5.6 mm、生後 49-60 カ月 (4 歳児) 89.4 ± 5.8 mm、生後 61-72 カ月 (5 歳児) 94.4 ± 7.2 mm、生後 73-84 カ月 (6 歳児) 99.6 ± 8.8 mm であった。

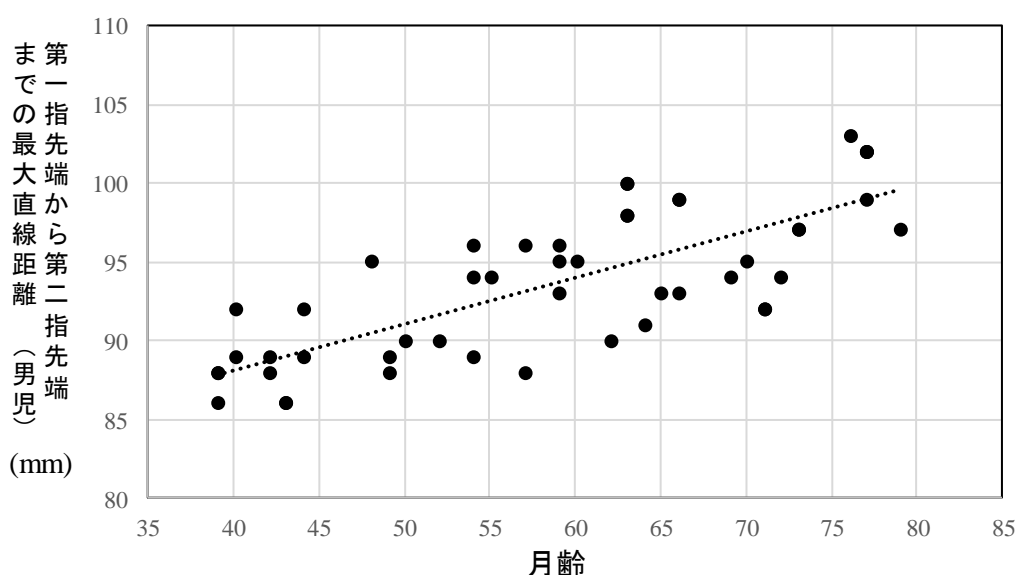


図 14. 第一指先端から第二指先端の直線距離と月齢の関係 (男児)

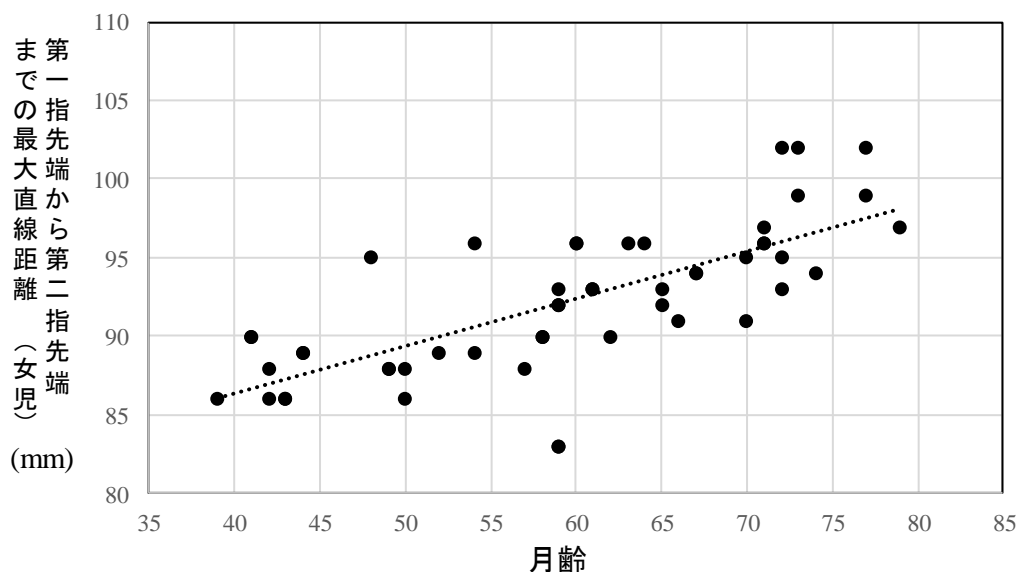


図 15. 第一指先端から第二指先端の直線距離と月齢の関係（女児）

タイプCの調査である、開封に関する単語の可読率調査結果を表8に示す。平仮名で書かれた「おす」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）は読む事ができず、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 66.7 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 93.8 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 100 %の被験児が読む事ができた。漢字で書かれた「押す」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）、生後 49-60 カ月（4 歳児）は読む事ができず、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 6.3 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 15.0 %の被験児が読む事ができた。平仮名で書かれた「ひく」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）は読む事ができず、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 66.7 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 100 %の被験児が読む事ができた。漢字で書かれた「引く」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）、生後 49-60 カ月（4 歳児）は読む事ができず、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 3.1 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 10.0 %の被験児が読む事ができた。平仮名で書かれた「まわす」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）は読む事ができず、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 66.7 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 93.8 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 100 %の被験児が読む事ができた。漢字で書かれた「回す」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）、生後 49-60 カ月（4 歳児）は読む事ができず、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 6.3 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 10.0 %の被験児が読む事ができ

た。平仮名で書かれた「はがす」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）は読む事ができず、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 53.3 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 87.5 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 76.5 %の被験児が読む事ができた。漢字で書かれた「剥がす」の文字では、生後 37-48 カ月（3 歳児）、生後 49-60 カ月（4 歳児）、生後 61-72 カ月（5 歳児）は読む事ができず、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 5.0 %の被験児が読む事ができた。

表 8. 開封に関する単語の可読率

	月齢			
	37 - 48 (n = 22)	49 - 60 (n = 30)	61 - 72 (n = 32)	73 - 84 (n = 20)
「押す」を表す単語				
平仮名の可読成功者数 n (%)	0 (0)	20 (66.7)	30 (93.8)	20 (100)
漢字の可読成功者数 n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6.3)	3 (15.0)
「引く」を表す単語				
平仮名の可読成功者数 n (%)	0 (0)	20 (66.7)	32 (100)	20 (100)
漢字の可読成功者数 n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	2 (10.0)
「回す」を表す単語				
平仮名の可読成功者数 n (%)	0 (0)	20 (66.7)	30 (93.8)	20 (100)
漢字の可読成功者数 n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6.3)	2 (10.0)
「剥がす」を表す単語				
平仮名の可読成功者数 n (%)	0 (0)	16 (53.3)	28 (87.5)	20 (100)
漢字の可読成功者数 n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)

タイプ D の調査である、ハサミの使用能力の調査結果を図 16 に示す。ハサミを使う事ができた割合は、生後 37-48 カ月（3 歳児）は 59.1 %、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 86.7 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 100 %であった。

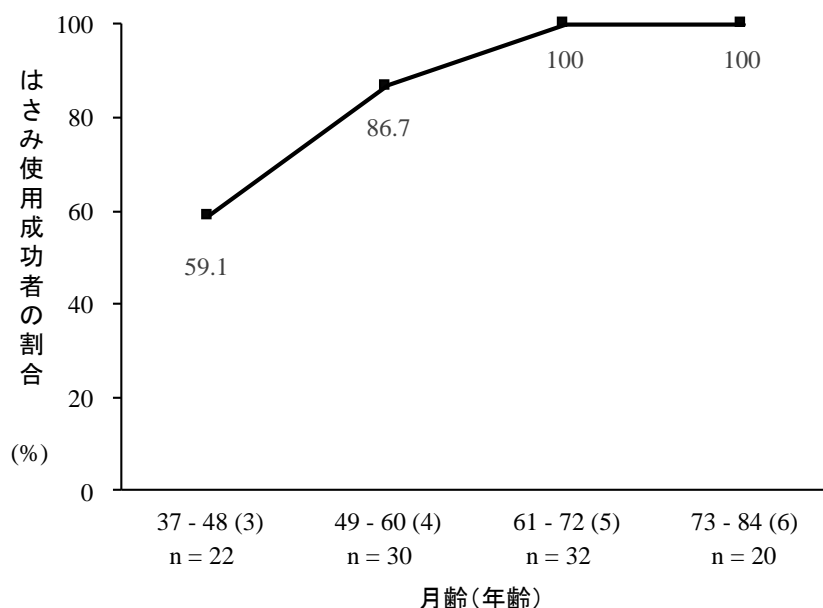


図 16. ハサミの使用成功率

タイプ E の調査である、複雑動作能力に関する調査結果を図 17 に示す。手のひらで押す動作と両手で回す動作が同時にできるかの調査において、時間内に開封する事ができた割合は、生後 37-48 カ月（3 歳児）は 9.1 %、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 66.7 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 87.5 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 100 %であった。第一指で指定された場所を押さえる動作と両手で引っ張る動作を同時に行う事ができるかの調査において、時間内に開封する事ができた割合は、生後 37-48 カ月（3 歳児）は 50.0 %、生後 49-60 カ月（4 歳児）は 86.7 %、生後 61-72 カ月（5 歳児）は 93.8 %、生後 73-84 カ月（6 歳児）は 100 %であった。

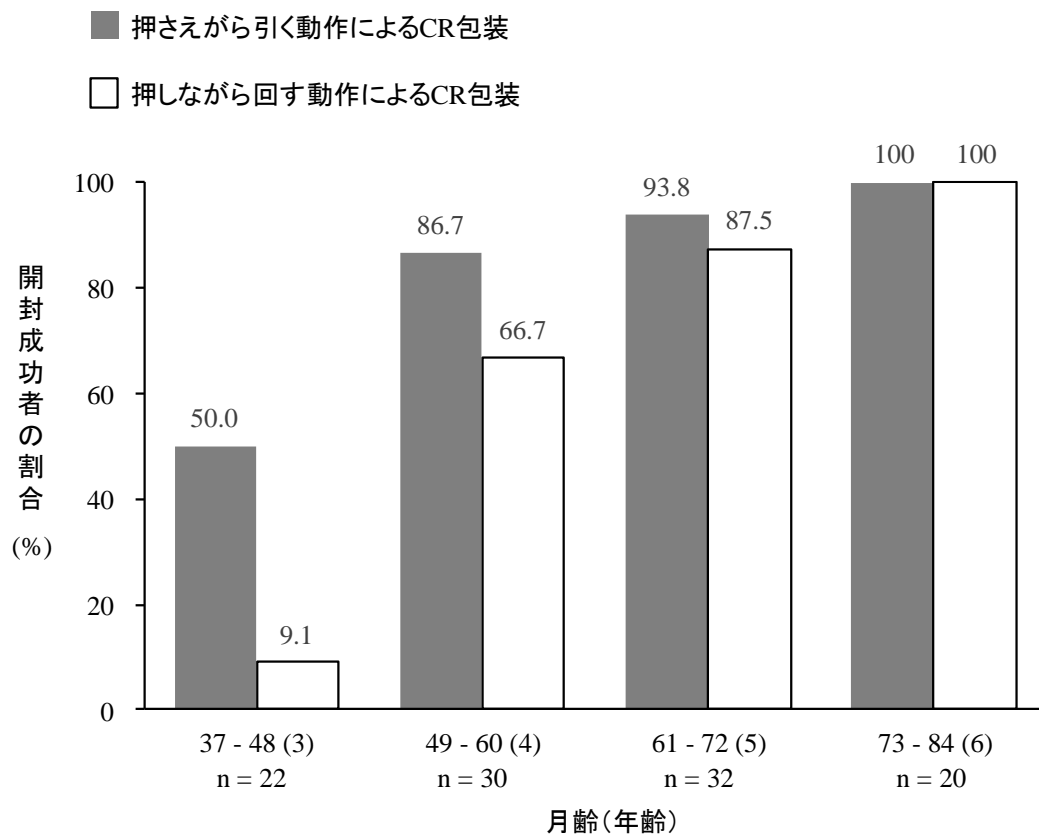


図 17. 複雑動作能力が必要な CR 包装の開封成功率

第4節 考察

第1項 タイプAのCR技術に利用されている小児特性の検討

本研究では、日本人に適したCR包装の検討を目的として、日本人を対象に5項目の小児特性についての調査を行った。まず、タイプAのCR技術に利用されている、小児の第一指で押す力が成人よりも弱い特性について検討した。通常、PTPシートから錠剤を押し出す動作は、主に両手の第一指を使って行われる。そのため、錠剤の取り出しに必要な押し出し圧が、対象小児の第一指の力の2倍以上に設計されているPTPシートであれば、その小児は錠剤を取り出す事が難しいと考えられる。今回の調査では、全ての年齢において男児の方が女児よりも第一指で押す力が大きかったため、男児の第一指で押す力の最大値(SDを含む)を2倍にした値を最大押し出し圧であると設定すると、生後37-48カ月(3歳)の場合は19N程度、生後49-60カ月(4歳)の場合は24N程度、生後61-72カ月(5歳)の場合は32N程度、生後73-84カ月(6歳)の場合は40N程度が最大押し出し圧となる。これらのデータを元に、タイプAのCR包装の設計においては、錠剤の押し出しに必要な力が対象となる年齢の最大押し出し圧以上になるように、アルミホイルの厚さを調節する必要があると考えられる。しかしながら、押し出す際のPTPシートの変形や、錠剤の形状によって必要な押し出し圧は変化するため、CR包装の開発においては、PTPシートの製品ごとに、適切な押し出し圧の設定が必要であると考えられる。

第2項 タイプBのCR技術に利用されている小児特性の検討

次に、タイプBのCR技術に利用されている、小児の第一指と第二指を開いた際の距離が成人よりも短いという特性について検討した。タイプBのカートンは、PTPシートが入ったトレイをカートンから引き出して使用する包装で、カートンの上部にある2カ所の突起部分を第一指と第二指で同時に押さなければ、トレイを引き出す事ができない。そのため、2カ所の突起部分の直線距離が、対象小児の第一指先端から第二指先端までの距離よりも長く設計されたカートンであれば、小児は開ける事が難しいと考えられる。今回の調査では、全ての年齢において男児の方が女児よりも第一指第二指最大直線

距離が長かったため、男児の結果をその年齢の第一指第二指最大直線距離（SDを含む）であると設定すると、生後 37-48 カ月（3 歳）の場合は 96 mm 程度、生後 49-60 カ月（4 歳）の場合は 101 mm 程度、生後 61-72 カ月（5 歳）の場合は 105 mm 程度、生後 73-84 カ月（6 歳）の場合は 113 mm 程度が最大直線距離となる。成人と小児の手指の長さの違に関して、日本において成人で同様の調査を行った報告が無いため直接比較する事は困難であるが、参考として、経済産業省が行った手長（橈骨と尺骨の茎状突起遠位端を結んだ線から第三指先端までの距離）の調査結果において、生後 49-60 カ月（4 歳）の手長が 116 mm 程度であるのに対し、20～64 歳の手長は 170-200 mm と、最低でも 50 mm 以上の差がある事が分かっている⁴⁰⁾。これらのデータを元に、タイプ B の CR 包装の設計においては、2 か所の突起部分の直線距離が対象となる年齢の第一指第二指最大直線距離以上になるように設計する必要があると考えられる。

第 3 項 タイプ C の CR 技術に利用されている小児特性の検討

次に、タイプ C の CR 技術に利用されている、小児の識字能力が低いという特性について検討した。タイプ C の PTP シートは、アルミホイルの上に紙やプラスチックでできたフィルムが貼られており、表面に記載された「はがす」の文字が読めなければ、フィルムを剥がす場所がわからず、開封する事ができないように設計されている。本研究において、平仮名で記載された「はがす」の文字を小児の 90%以上が読む事ができない年齢を、タイプ C の CR 包装を開封する事ができない年齢であると設定すると、今回の調査結果では生後 37-48 カ月（3 歳）のみが開封できない年齢である。したがって、日本においてタイプ C の CR 包装は、生後 48 カ月以下の年齢に対して適用できると考えられる。平仮名の識字能力の習得について、読字能力と発音能力の発達の関連性を調べた尾川らの報告では、平仮名の文字と発音の対応を理解し始める年齢は生後 49-60 カ月（4 歳）であり、4 歳から 5 歳にかけて phonological awareness が発達する事で仮名読字能力を獲得するとしている⁴¹⁾。今回の調査においても、それらの時期にかけて著しく識字能力が向上しており、日本の小児において、平仮名で書かれた「はがす」の単語を読む事ができる年齢として 5 歳とするのは妥当であると考えられる。一方、米国の就学前教育では、

Kindergarten や、Department for Health and Human Services が行っている Head Start Program において、5 歳児を対象に読み書きの教育が行われているため、開封に関する単語を読む事ができる年齢も日本と同様に 5 歳児以上である可能性が高いと推測される。

第 4 項 タイプ D の CR 技術に利用されている小児特性の検討

次に、タイプ D の CR 技術に利用されている、小児がハサミ等の道具が使えないという特性について検討した。通常、SP 包装はプラスチックやアルミホイルで作られており、手で開封できるように開封起始部に切り口が作られているが、この包装には切り口がなく、ハサミを使用しないと開封する事ができないように設計されている。本研究において、ハサミを使用して紙を切る事ができない小児が 90 %以上となる年齢を、タイプ D を開封できない年齢であると設定すると、今回調査した生後 37-84 カ月（3 歳から 6 歳）においては全ての年齢でタイプ D の CR 包装が開封可能であるという結果となった。したがって、日本の小児の医薬品誤飲を防止する場合、タイプ D の CR 包装は適していないと考えられる。小児のハサミ使用能力については、文部科学省の保育所保育指針解説書の中で、「小児は 4 歳前後から手先の器用さが発達し、ハサミが扱える」との記載があり、今回の結果とも一致している。また日本の保育所や幼稚園においては、小児のハサミの誤使用による事故を防ぐため、3 歳からハサミの使い方の指導を行う事が一般的である。そのため、3 歳児であってもハサミを使う事ができる小児の割合が高かったと考えられる。

第 5 項 タイプ E の CR 技術に利用されている小児特性の検討

次に、タイプ E の CR 技術に利用されている、小児が「押しながら回す」、「押さえながら引く」等、2 つの動作を同時に行えないという特性について検討した。まず「押しながら回す」という動作が必要な CR 包装について検討した。タイプ E の CR 包装は、ボトル型包装のキャップを回す際、下に押しながら回さなければ開封できないように設計されており、「キャップを押す」と「キャップを回す」という 2 つの動作を同時に行う事ができない小児は開ける事が出来ない。今回の調査結果では、生後 37-48 カ月（3 歳）の 90 %以上

がタイプ E の試験用包装を開封できなかつたが、生後 49 カ月以上の年齢では半数以上が開封する事ができた。したがって、本研究において、開封できない小児が 90 %以上となる年齢を、タイプ E を開封できない年齢であると設定すると、日本においてタイプ E の CR 包装は、3 歳以下の年齢に対して適用できると考えられる。一般的に 4 歳児は、各手指の協調動作能力を習得する年齢であるといわれている。文部科学省が作成した日本における幼児期運動能力指針において、道具を使用するための複雑動作は 4 歳児からの習得を目安としており、日本の幼稚園や保育所では 3 歳から 4 歳にかけて道具の使用に関する教育を行っている⁴²⁾。そのため、生後 49-60 カ月 (4 歳) の半数以上が「キャップを押す」と「キャップを回す」という 2 つの動作を同時に行う事ができたと考えられる。また同時に行った、「押さえながら引く」という動作が必要な箱型の CR 包装は、3 歳児であっても 50 %が開封する事ができたため、日本においては適用できない技術であると考えられた。

第 6 項 各 CR 技術の有用性の比較

次に、今回の調査で得られた各 CR 技術の日本人小児に対する適用可能年齢と、日本の一般的な調剤方法において適用可能な剤形を表 9 に示す。タイプ A やタイプ B は小児と成人の手指の大きさの違いや筋肉量の違いを利用した CR 技術であるため、生後 37-84 カ月 (3 歳から 6 歳) のどの年齢にも適用可能であった。しかしながら、欧米人とアジア人の体格や筋肉量の違いにより、海外の CR 包装をそのまま使用する事はできないため、今回の調査をもとに、日本の小児に合わせた CR 包装を設計し、その製品を用いて日本の小児を対象とした CR 包装試験を行う必要があると考えられる。タイプ C、タイプ D そしてタイプ E は小児と成人の識字能力や複雑動作能力の違いを利用した CR 技術であるが、適用できる小児の年齢は限定的であった。これは、日本と米国の言語や文化、就学前教育の違いによって、小児の識字能力や複雑動作能力に大きく差が出る事を示唆している。さらに、これらの CR 技術が適用できる剤形について、錠剤は全ての CR 技術で適用可能であるが、散剤や水剤が適用できる CR 技術は限られる。そのため、CR 包装を設計する場合は、年齢だけでなく剤形に合わせて CR 技術を選択する必要がある。また日本においては、医薬品の調剤時に箱やボトル等の最終包装から取り出す事が

多く、さらに日本独自の一包化包装に関しては PTP シートからも取り出して調剤するため、CR 包装の有用性を検討する上では、日本の調剤事情に合わせた研究が必要である。本研究で検討した CR 技術については、PTP シートをはじめ、箱やボトル包装のまま調剤する一部の錠剤、テープ剤、水剤、一般用医薬品への適用は可能であるが、一包化包装や散剤の分包調剤等には適用できないという問題点がある。この点に関しては、袋型等の新規 CR 包装の開発が必要であると考えられる。

表 9. 各 CR 技術が適用可能な年齢と直接適用可能な剤形

分類	適用可能な月齢(年齢)				適用可能な剤形		
	37 - 48 (3)	49 - 60 (4)	61 - 72 (5)	73 - 84 (6)	錠剤	散剤	水剤
タイプA	○	○	○	○	○	×	×
タイプB	○	○	○	○	○	○	×
タイプC	○	×	×	×	○	×	×
タイプD	×	×	×	×	○	○	○
タイプE	○	×	×	×	○	×	○

○: 適用可能 ×: 不適

CR 包装の設計においては、小児が開けられないようにする一方で、高齢者や手指機能障害者には開封し易く設計する必要がある。開封性の問題に関して、フィルムを剥がした後に押し出して使用するタイプ C や、キャップを押しながら回して開封するタイプ E の包装は、高齢者や手指機能障害者には開けづらいという報告がある^{38,39)}。そのため、手指機能障害者でも開けやすい、もしくは代替的な開封方法が存在するようなユニバーサルデザインである事が望ましい。高齢者に対する配慮に関して米国の CR 包装の試験には、「50 歳以上の成人が 5 分以内に 90 % 以上開けられるもの」という基準が存在する。しかし日本では、高齢者の定義が 65 歳以上であり、高齢者に開けやすい包装であるかを判断する基準として、50 歳以上を対象とする事は適切ではないと考えられる。そのため、日本における CR 包装の導入においては、65 歳以上の高齢者や手指機能障害者を対象とした独自の開封性試験が必要であると考えられる。

また医薬品への CR 包装導入に関しては、コストが問題となる。本調査の 5 つのタイプの CR 技術の中で、アルミホイルの使用量が増えるタイプ A や、製造工程が複雑化するタイプ C 等の PTP シートに関連する CR 技術はコストが問題となると言われている。一方、タイプ B、タイプ D、タイプ E についてはコストの増加は比較的少ないと考えられる。また、タイプ A、タイプ C であっても、CR 包装の普及に伴い今後コストが減少していく可能性が考えられる。また長期的な対応として、CR 包装導入によるコスト増加と、小児誤飲防止による医療費抑制効果を合わせて費用対効果分析を行い、薬価に反映させていく必要があると考えられる。

第6章 日本の医薬品へのCR技術導入に関する方策の検討

第1節 日本の医薬品における調剤形態の違い

本章では、これまでの調査結果をもとに日本の医薬品へのCR技術導入方策を検討していく。CR技術の対象年齢については、第2章の調査結果に基づき5歳未満を対象として検討した。また日本の医薬品は、医薬品ごとに剤形や包装形態が異なり、また調剤の方法によっても、患者に交付される最終的な包装が異なってくる(表9)。そこで今回は、代表的な医薬品の剤形である「錠剤」、「散剤」、「水剤」についてそれぞれに適切なCR技術を検討した。

第2節 錠剤におけるCR技術導入方策

まず錠剤におけるCR技術導入方策を検討した。前述したように、日本において錠剤医薬品は、PTPシートが直接包装として採用され、さらに最終包装として外側に紙製の箱が用いられる事が一般的である。しかしながら患者に錠剤の医薬品を交付する際は、紙製の個装箱からPTPシートを取り出し、薬袋と呼ばれる紙またはプラスチック製の袋に入れて患者に交付するため、通常の最終包装はPTPシートやその外側にある薬袋となる。また状況に応じて、PTPシートから錠剤を取り出して1回量ずつSP包装で包装する「一包化」と呼ばれる調剤方法や、PTPシートを個装箱から取り出さず、個装箱のまま直接患者に交付する「箱出し調剤」と呼ばれる調剤方法も行われる。このように、薬局における患者への錠剤医薬品の交付には、PTPシート、SP包装、個装箱、紙またはプラスチック製の薬袋が最終包装として用いられるため、CR技術の導入においてはそれぞれの包装形態に対応する必要がある。

最初に、PTPシートに対して適用できるCR技術を検討した。PTPシートに対して適用できるCR技術は、タイプAとタイプCである。タイプAは、小児の第一指で押す力が成人よりも弱い特性を利用したCR技術である。一般的に、PTPシートに用いられるアルミホイルの厚さは $20\mu\text{m}$ 程度であり、これにプラスチックフィルムや接着剤がコーティングされている⁴³⁾。消費者庁が行ったPTPシートの開封強度に関する調査の報告において、通常のアルミホイル厚で作成されたPTPシートの場合、押し出し圧は $25.8\pm 1.1\text{N}$ であると報告している⁴⁴⁾。第5章で行った調査の結果、4~5歳児の第一指による

押し出し圧の 2 倍値は 24 N~32 N であった。そのため、この値よりも大きな押し出し圧になるようにアルミホイルの厚さを調節すれば、4 歳児が開封する事は困難になると考えられる。しかしながら、PTP シートの押し出し圧を増加させた場合、患者の年齢や手指機能によっては錠剤を PTP から取り出す事が困難になる場合がある事が知られている。山谷らが報告した PTP シートの押し出し強度と開封性の相関に関する研究では、PTP シートからの錠剤押し出し強度が増加すると、それに反比例して開封性が低下する事が示されている⁴⁵⁾。報告では、10 錠入りの PTP シートから両手で錠剤を取り出す場合、押し出し強度 60 N 以上で錠剤を取り出す事が困難になると報告しており、さらに 1 錠毎に分けられた PTP シートに至っては、押し出し強度 25 N 程度であっても錠剤を取り出す事ができない割合が高いと報告している。この結果、通常アルミホイル厚であっても、1 錠毎に分けられた PTP シートから錠剤を取り出す事は困難である事を示している。実際に PTP シートを 1 錠毎に分ける事が多い日本の現状において、さらに開封強度を上げる事は、錠剤の取り出しをより困難にする事に繋がると考えられる。また山谷らの研究は、平均年齢 57.3±9.8 歳の健常成人を対象にしており高齢者や手指機能障害者は含まれていない。筆者らが過去に行ったリウマチ患者を対象とした医薬品包装の開封性に関する研究では、リウマチ患者の第一指で押す力は 10~30 N 程度と低く、第一指で押す力が 20 N 以下である患者は、リウマチの進行状態に関わらず PTP シートの開封が著しく困難になる事を報告した³⁷⁾。つまりこの結果は、手指が変形し第一指と第二指の協調動作に障害が生じた場合、ある程度の指の力がある患者であっても PTP シートの開封が困難になる事を示している。以上の事から、小児の誤飲防止を目的として PTP シートの開封強度を上げる事は、高齢者に限らず多くの患者の医薬品使用性を著しく低下させる可能性があり、アドヒアランスやユニバーサルデザインの観点からも、日本において推奨できるものではないと考えられる。さらにコストの面でも、アルミホイル使用量の増加等により 1 錠に対してコストが上乘せされるため、コストに対する効率が低い方法である事も問題である。以上の事から、PTP シートに対するタイプ A の CR 技術の導入は有用性が低いという結果となった。

次にタイプ C の有用性について検討した。タイプ C は、小児の識字能力が低いという特性を利用した CR 技術である。第 5 章で行った調査の結果、「は

がす」等の平仮名で書かれた開封に関する文字が読めない小児の年齢は、4歳未満である事が明らかとなった。しかしながら、第2章の調査結果に基づきCR技術の対象年齢を5歳未満としているため、4歳児において有用性が低いタイプCの技術は、日本においては適用できないと考えられる。一方で漢字で記載された文字については、「押す」や「引く」といった簡単な単語であっても、4歳児は誰も読む事ができず、5歳児でも10%未満しか読む事ができなかった。この事から、タイプCの様に説明文章が読めなければ開封場所が分からないように設計されたCR技術においては、漢字を使用した文章による説明であれば有効である可能性が高いと考えられる。ただしコストの面においては、タイプAと同様に、1錠に対するコストの増加率が高くなる等、効率が低い方法である事が問題となる。以上の事から、PTPシートに対するタイプCのCR技術の導入は、漢字を使用した場合にのみ有用性があり、コストの問題の解決が必要であるという結果となった。したがって、日本におけるPTPシートに対するCR技術の有用性については、タイプCが有用であるが、PTPシートに用いられるCR技術はいずれも1錠ずつに加工する必要があるため、コストに関しては効率が悪い方法であるという結果となった。

次に、「一包化」の際に使用されるSP包装に対して適用できるCR技術を検討した。SP包装に対して適用できるCR技術は、タイプDである。タイプDは、小児がハサミ等の道具が使えないという特性を利用したものである。第5章で行った調査の結果、3歳児であっても59.1%がハサミを使用でき、タイプDのCR包装が開封可能であるという結果となった。したがって、日本の小児の医薬品誤飲を防止する場合、タイプDのCR包装は適していないと考えられる。しかしながら、「切り口を付けない」という技術であるため、ほとんどコストがかからない事は大きな利点であり、さらにSP包装にはタイプD以外に適用できるCR技術が存在しない事から、ハサミ自体にCR機能を施す等、タイプDを応用したCR技術については検討する価値があると考えられる。したがって、日本におけるSP包装に関して、現在有用なCR技術は存在せず、タイプDを応用したCR技術について検討していく必要があるという結果となった。

次に、錠剤の「箱出し調剤」の際に使用される個装箱に対して適用できるCR技術を検討した。個装箱に対して適用できるCR技術は、タイプBである。タイプBは、小児の第一指と第二指を開いた際の距離が成人よりも短い

という特性を利用した CR 技術である。第 5 章で行った調査の結果、4～5 歳児の第一指と第二指の最大直線距離は 101～105 mm であった。そのため、この値よりも長い距離になるように突起部分の距離を調節すれば、4 歳児が開封する事は困難になると考えられる。「成人との手指の力の差」を利用したタイプ A の CR 技術では、高齢者の筋肉量の低下に伴う開封性の低下が問題となったが、タイプ B の技術は「成人との手指の長さの差」を利用しているため、高齢者であっても開封性が低下しないと考えられる。コストの面については、特殊な形状の個装箱を用いるため新たな製造ラインが必要となる事が大きな問題となる。しかし PTP シートに適用されるタイプ A やタイプ C の CR 技術が 1 錠ずつに対する加工が必要であったのに対し、タイプ B の場合は 100 錠程度を 1 箱に収めるため、1 錠当たりのコストは効率の良いものとなっており、さらに材料費は通常の個装箱とほとんど変わらない。したがって、個装箱に対する CR 技術に関してはタイプ B が有用であると考えられ、初期コストは大きくかかるものの、コストの面では比較的効率の良い CR 技術であるという結果となった。

次に、錠剤の薬袋に対して適用できる CR 技術を検討した。薬袋は紙またはプラスチック製の袋であるため、SP 包装と同様にタイプ D の適用が考えられる。しかしながら、薬袋は SP 包装と異なり再封の必要がある包装である。そのため、ハサミを使って開封するタイプ D の CR 技術では再封する事ができず、薬袋に適用する事はできない。一方で、5 つの CR 技術のうち再封可能包装に適用できる技術はタイプ B とタイプ E のみである。タイプ B は箱型の包装、タイプ E はボトル型の包装への適用となるため、袋状の包装である薬袋には適用できないと考えられる。しかしタイプ B においては大型化する事が可能であり、薬袋に代わる容器として設計する事は難しくない。さらに前述したように、タイプ B はコストの面では比較的効率の良い CR 技術である。そのため、タイプ B の CR 技術を利用した「CR 薬箱」を、薬袋の代わりとして検討する価値は大いにあると考えられる。薬箱型の CR 包装であれば、錠剤や SP 包装等の包装形態に関わらず使用でき、さらに 1 錠にかかるコストの効率も良いため、それぞれの医薬品の直接包装に CR 技術を搭載するよりも効率的な方策であるといえる。

第3節 散剤におけるCR技術導入方策

次に、散剤におけるCR技術導入方策を検討した。日本において散剤医薬品は、ボトル包装に充填された状態で販売され、それを1回量ずつSP包装で分包して調剤し、最終的に薬袋に入れて患者に交付する事が一般的である。また製品によっては、既に1回量ずつSP包装で分包された状態で販売されているものもあり、その場合は最終包装として紙製の個装箱が使用されている。このように既に分包されているSP包装の散剤を調剤する場合は、PTPシートと同様に、個装箱から取り出し薬袋に入れて患者に交付するか、「箱出し調剤」により個装箱のまま患者に交付する。したがって、薬局における患者への散剤医薬品の交付には、SP包装、個装箱、紙またはプラスチック製の薬袋が最終包装として用いられているため、それぞれの包装形態についてCR技術の適用を検討していく。

まず散剤の分包に使用されるSP包装に対して適用できるCR技術を検討した。散剤に用いられるSP包装は、錠剤の一包化と同様にプラスチックフィルムが用いられる事が一般的であるため、適用できるCR技術も一包化の場合と同様にタイプDとなる。しかしながら、前述したように一包化のSP包装へのタイプDの適用は難しく、これは散剤のSP包装においても同様である。したがって、散剤のSP包装に関して、現在有用なCR技術は存在しないという結果となった。

次に、既に分包されている散剤医薬品の「箱出し調剤」の際に使用される個装箱に対して適用できるCR技術を検討した。個装箱に対して適用できるCR技術は、タイプBである。錠剤医薬品の「箱出し調剤」については、タイプBが有用であると述べたが、散剤医薬品の個装箱は錠剤医薬品の個装箱と大きな差は無く、散剤医薬品の「箱出し調剤」においても同様に、有用なCR技術である。したがって、散剤のSP包装に対するCR技術に関してはタイプBが有用であるという結果となった。

次に、散剤の薬袋に対して適用できるCR技術を検討した。散剤に用いられる薬袋は錠剤に用いられる薬袋と同様であり、CR技術の有用性については、錠剤に用いられる薬袋の場合と同様の結果となる。したがって、錠剤の薬袋において検討した結果と同様に、現在散剤の薬袋に適用できるCR技術は無いという結果となった。

第4節 水剤におけるCR技術導入方策

次に、水剤におけるCR技術導入を検討した。日本において水剤医薬品は、ボトル包装に充填された状態で販売され、それを患者ごとにボトル包装に分注して調剤し、最終的に薬袋に入れて患者に交付する事が一般的である。また製品によっては、既に1回量ずつSP包装で分包された状態で販売されているものもある。したがって、薬局における患者への水剤医薬品の交付には、ボトル包装、SP包装、紙またはプラスチック製の薬袋が最終包装として用いられているため、それぞれの包装形態についてCR技術の適用を検討していく。

まずボトル包装に対して適用できるCR技術を検討した。ボトル包装に対して適用できるCR技術は、タイプEである。タイプEは、小児が「押しながら回す」等、2つの動作を同時に行えないという特性を利用したCR技術である。第5章で行った調査の結果、4歳児の66.7%がタイプEのCR包装を開封可能であるという結果となった。したがって、日本の小児の医薬品誤飲を防止する場合、タイプEのCR包装は適していないと考えられる。ボトル包装に用いる事が出来るCR技術はタイプEのみであるため、本調査の結果としては、水剤のボトル包装に用いる事ができるCR技術に関して、現在有用なCR技術は存在しないという結果となった。

次に、水剤の分包に使用されるSP包装に対して適用できるCR技術を検討した。水剤に用いられるSP包装は、一般的にアルミホイル製のヒートシールが用いられ、服用しやすいように細長い長方形の形状をしている。錠剤の一包化や散剤の分包に用いられているSP包装と形状や材質は異なるものの、適用できるCR技術はそれらと同様にタイプDとなる。しかしながら、前述したようにSP包装へのタイプDの適用は難しく、これは水剤のSP包装においても同様である。したがって、水剤のSP包装に対するCR技術に関して、現在有用なCR技術は無いという結果となった。

次に、水剤の薬袋に対して適用できるCR技術を検討した。水剤に用いられる薬袋も錠剤や散剤と同様であり、CR技術の有用性については錠剤や散剤に用いられる薬袋の場合と同様の結果となる。したがって、錠剤の薬袋において検討した結果と同様に、現在水剤の薬袋に適用できるCR技術は無いという結果となった。

総括および結論

本研究では、小児における医薬品誤飲事故の防止を目的として、日本における CR 技術の有用性や、CR 技術の導入および基準に必要な小児特性を調査した。

まず日本における CR 技術の有用性については、小児への特性調査や保護者への質問紙調査、文献調査等により 5 歳未満の小児において有用である事が分かった。3~6 歳を対象にした小児特性の調査結果より、4 歳児の 33.3 % は平仮名で書かれた「くすり」の文字が読めず、23.3 % は薬の使用目的が分からなかった。これは、様々な包装形態が存在する医薬品において、見た目や「くすり」の表記だけでは 3 割以上の 4 歳児が食品との区別がつかない事を意味しており、たとえ薬であると認識した場合であっても、「病気の時だけに飲むもの」である事を理解していない 4 歳児が全体の 2 割以上存在する事を意味している。保護者に対する質問紙調査においても、実際に誤飲を経験した 4 歳児がいた事や、82.2 % の保護者自身が CR 技術の導入を望んでいた事等から、CR 技術導入の必要性が示されたといえる。

次に CR 技術の基準に関しては、米国で用いられている基準を日本に導入する場合の問題点が明らかになった。まず CR 技術の試験対象年齢に関して、欧米諸国では生後 42~51 カ月という基準を用いているが、日本においては生後 48~60 カ月とより高い年齢を対象とすべきである事が示唆された。これは小児への特性調査の結果より、日本で誤飲リスクがある小児が生後 60 カ月以下であった事が理由である。同様に高齢者における易開封性試験基準に関しては、欧米諸国で対象年齢としている 50 歳~70 歳ではなく、日本においては 75 歳以上を対象とするべきであると示唆された。これは日本における「高齢者」の定義や、米国との高齢者人口比率の違いを考慮したものであり、75 歳以上の高齢者が 1700 万人以上いる現在の日本においては適切な対象年齢であると考えられる。開封性の配慮については、高齢者と同様に手指機能障害者への対応が必須であるが、米国の基準では手指機能障害者は対象から除外されている。そのため新たな基準を設定する上では、リウマチや変形性関節症をはじめとする手指機能障害者に対し、代替的な開封方法の基準等を設ける必要があると考えられた。

最後に日本の医薬品への CR 技術導入方法に関しては、検討の結果、個装箱におけるタイプ B の CR 技術の有用性が明らかとなった。一方で、PTP シートにおける CR 技術はコストの面で実効性が低い事、SP 包装やボトル包装には有効な CR 技術が無い事等の問題点も明らかとなった。これらの問題の解決には、それぞれの CR 技術を応用した新しい包装の開発や、タイプ B を利用した「CR 薬箱」の開発が必要である。したがって、本調査の結果をもとに、日本独自の CR 包装の開発とその基準を整える事が、今後の課題であると考えられる。

謝辞

本研究に際し、元城西国際大学薬学部薬物治療学研究室、現東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学実習センター 教授 小嶋 文良先生、ならびに城西国際大学薬学部薬物治療学研究室 准教授 三浦 剛先生には、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜り深甚なる謝意を表します。

また、横浜薬科大学薬理学研究室 教授 定本 清美先生には、研究テーマの設定から結論に至るまで、終始御指導ならびに御助言を賜り、深謝の意を表します。

最後に、本論文を作成するにあたり、多くのご指導とご助言を頂きました城西国際大学薬学部の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 起因物質別受信件数, 公益財団法人日本中毒情報センター, 2017.
- 2) 高齢者医薬品適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ資料, 厚生労働省. 2018.
- 3) 子どもの事故防止ハンドブック, 消費者庁, 2018.
- 4) 小嶋純, 小児用の経口製剤: Acceptability and palatability, YAKUGAKU ZASSHI, 135(2), 245-247 (2015)
- 5) 家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告, 厚生労働省, 2017.
- 6) 子供用水薬を中心とした医薬品容器の安全対策報告書, 東京都商品等安全対策協議会, 2011.
- 7) 事務連絡「小児による誤飲防止のための医薬品の安全対策について」, 厚生労働省医政局総務課, 2011.
- 8) 医政総発 0104 第 1 号・薬食総発 0104 第 2 号・薬食安発 0104 第 1 号 厚生労働省医政局総務課長・医薬食品局総務課長・安全対策課長連名通知「医薬品等の誤飲防止対策の徹底について(医療機関および薬局への注意喚起および周知徹底依頼)」, 2013.
- 9) 医政総発 1224 第 3 号・薬食総発 1224 第 1 号・薬食安発 1224 第 2 号 厚生労働省医政局総務課長・医薬食品局総務課長・安全対策課長連名通知「小児による医薬品等の誤飲防止対策の徹底について(医療機関および薬局への注意喚起および周知徹底依頼)」, 2014.
- 10) 消費者安全法第 23 条第 1 項の規定に基づく事故等原因調査報告書「小児による医薬品誤飲事故」, 消費者安全調査委員会, 2015.
- 11) 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 330、子供による医薬品誤飲事故の防止対策について, 厚生労働省医薬・生活衛生局, 2016.
- 12) 薬生総発 0715 第 1 号・薬生安発 0715 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・安全対策課長連名通知「小児による医薬品誤飲事故の防止対策について(包装容器における対策を含めた取組について)」, 2016.
- 13) 起因物質別受信件数, 公益財団法人日本中毒情報センター, 2015.
- 14) 消費経済審議会製品安全部会配布資料, 経済産業省, 2009.
- 15) World Report on Child Injury Prevention, WHO, 2008.

- 16) Children and poisoning, WHO, 2008.
- 17) たばこライターおよび多目的ライターの幼児対策(チャイルドレジスタンス機能)に関する JIS 改正, 経済産業省, 2018.
- 18) Poison Prevention Packaging Act Business Guidance, United States Consumer Product Safety Commission, 2013.
- 19) Poison Prevention Packaging Act, United States Consumer Product Safety Commission, 1970.
- 20) Pediatric Poisoning Fatalities from 1972 through 2013., United States Consumer Product Safety Commission, 2013.
- 21) Rodgers GB, JAMA., 275, 1661-5 (1996).
- 22) Rodgers GB., Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 156, 929-33 (2002).
- 23) Lembersky RB., Nichols MH., King WD., Vet Hum Toxicol., 38, 380-3 (1996).
- 24) Nichols MH., King WD., Vet. Hum. Toxicol., 38, 380-3 (1996).
- 25) 抗微生物薬適正使用の手引き, 厚生労働省, 2017.
- 26) Lane MF., Barbarite RV., Bergner L., Am. J. Public. Health., 61, 1861-1868 (1971).
- 27) Khanderia M., Clausing M., Robertson WO., Vet. Hum. Toxicol., 4, 239-240 (1980).
- 28) Lisberg R., Higham C., Jayson M., Br. J. Rheumatol., 22, 188-189 (1983).
- 29) Keram S., Williams ME., J. Am. Geriatr. Soc., 36, 198-201 (1988).
- 30) Hidaka M., Tanaka Y., Watanabe A., Sugihara M., Jpn. J. Hosp. Pharm., 21, 115-123 (1995) .
- 31) Philbert D., Notenboom K., Bouvy ML., van Geffen EC., Int. J. Pharm. Pract., 22, 200-4 (2014).
- 32) 平成 29 年簡易生命表の概況, 厚生労働省, 2018.
- 33) 高齢社会白書平成 30 年度版, 内閣府, 2018.
- 34) ISSP 2011-Health and Health Care Variable Report, Leibniz Institute for Social Sciences, 2015.
- 35) 厚生科学審議会リウマチ対策の現状について, 厚生労働省, 2018.
- 36) 国民生活基礎調査平成 7 年第 4 巻都道府県編健康, 厚生統計協会, 1997.

- 37) 定本清美, 山之内崇紘, 大家康彦, 溝口優, 関節リウマチ患者におけるピンチ力の PTP シート開封に与える影響, 人間工学, 48(4), 204-206, 2012.
- 38) 小児用安全容器の透湿性, 日高正人, 田中 淑子, 渡辺 敦, 杉原 正泰, 病院薬学, 21(2), 115-123(1995) .
- 39) 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, 病院薬学, 22(2), 206-215(1996) .
- 40) 人間特性基盤整備事業成果報告書, 社団法人人間生活工学研究センター, 2007.
- 41) 尾川亜希子, 種村純, かな読みの獲得過程に対する音韻操作能力の関与, 音声言語医学, 42, 220-226 (2001) .
- 42) 幼児期運動能力指針, 文部科学省, 2012.
- 43) 福井康司, 清水遵, 牧本昭一, アルミニウム箔, 軽金属, 2, 712-724 (1990) .
- 44) 消費者安全法第 23 条第 1 項の規定に基づく事故等原因調査報告書, 消費者安全調査委員会, 2015.
- 45) 山谷明正, 福島信一郎, 林誠, 森行雄, 鈴木達男, PTP 包装の押し出し強度測定と開封性に関する検討, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 27(6), 576-582 (2001) .