



第 1 部

包装形態別の1次包装材料と  
容器施栓系の選択・要求特性

## 第1章 包装材料(包装材料の重要な特性を評価)と要求特性

### 1次包装/容器施栓系の選択

(株) マイクロ・テクニカ (元 東洋アルミニウム (株)) 清水 太一  
東洋アルミニウム (株) 久保 博司

#### 1. PTP 容器材編

##### はじめに

昭和30年代中頃より国内で普及したPTP (Press through package) は錠剤、カプセルの包装形態として、その保護性、利便性、識別性、改ざん防止性、安全性及びコストなどの点において優れており、未だこれを超える包装形態は出現していない。PTPの特長としては個別包装、密封性、衛生性、携帯性、バージン性があり、包装資材は成形容器材とその蓋材の2点で構成される。

容器材(成形容器材)は、衛生性、成形性、防湿性、ガスバリアー性、遮光性、耐内容物性、機械適性などによって多種多様な要求に対応し、基材単体及び多くの積層構成材がある。

容器材にはPVCとPPの2種類の主要基材がある。PVC、PPとも要求性能に応じて各種の積層構成材が多数あり、木目細かな対応がなされている。

積層構成材の中間材としては、ポリ塩化ビニリデン (PVDC = Polyvinylidene Chloride), COC (Cyclic Olefin Co-polymer), フッ素樹脂 (PCTFE = Poly Chloro Tri Fluoro Ethylene), アルミ箔があり、それぞれの要求性能に合わせて使われている。

##### 1.1 基材

基材の種類としてはPVCとPPがあり、PVCが全体の約70%弱、PPが30%強を占める。塩化水素ガスによる酸性雨問題、低温燃焼時のダイオキシン発生問題等で平成の初頭よりPVCからPPへ急激な切り換えが進んだが、PVC再評価の動きもあり既にPP化の動きは止まっている。また、COC、アルミ箔/フィルム積層基材、フッ素樹脂基材は合わせても5%以下の市場比率である。ここでは基材別に、PVC、PP、COC、アルミ箔/フィルム積層基材、フッ素樹脂の5点について順に説明をする。

###### 1.1.1 PVC 基材品

要求される成形性やバリアー性に合わせて、厚さ250 $\mu$ mを中心に200 $\mu$ m～330 $\mu$ mの硬質

## 第1部

PVCシートが供給されている。

着色による遮光機能や添加剤による紫外線吸収、高防湿機能を付与するPVDCコーティングを伴う多層化など、色々な工夫をして多様なニーズに対応している。国内メーカーとしては住友ベークライト(株)、三菱樹脂(株)の2社がある。

### 1.1.1.1 主要構成

単層品：PVC単体，着色PVC，紫外線防止剤入りPVC

積層品：PVDC/PVC，PVDC/PE/PVC，

PVC/PE/PVDC/PVC

PVC/PVDC/PE/PVDC/PVC

### 1.1.1.2 性能・実績

PTP包装の容器材として、PVCは世界で圧倒的に多く使われている基材である。

日本では一時塩素忌避の流れに乗って減少傾向にあったが、成形性、シール性、透明性、押し出し性に優れており、焼却設備の改善に伴って再評価されつつある。単体では、ガスバリアー性はあるが防湿性能が低いので、PVDC層を設けて防湿機能を向上させたグレードが用意されている。

住友ベークライト(株)及び三菱樹脂(株)の各番手と構成及び性能は、表1、表2の通りである。

## 第2章 プレフィルドシリンジ製剤

(株) タケトモ (元 第一三共プロファーマ (株)) 前原 隆

### はじめに

プレフィルドシリンジ製剤は、プラスチック製あるいはガラス製のシリンジ (注射器) にあらかじめ薬剤が充填された製剤であり、1種類の薬液が充填されたシングルチャンバータイプと粉末と溶解液あるいは2種類の薬液を充填したダブルチャンバータイプのシリンジが知られている。

プレフィルドシリンジ製剤の利点としては、以下のような項目が挙げられる。

1. 容器の移し替え作業がなく調剤時の菌の混入リスクが低い
2. 投与量をあらかじめ充填することにより調整時の投与量過誤の危険を減じる
3. シリンジに製品名表示があるため識別性が向上し誤投与の危険性が低減される
4. 救急時の迅速な投与を可能にする
5. 薬剤の準備作業を簡略化でき、医療従事者の労働生産性を向上させる

プレフィルドシリンジは、薬液との安定性の面から、バレルはガラスが一般的に使用されてきた。しかしながらガラスバレルは、破損しやすいことや加工しにくいなどの欠点を有しており、これらの欠点を補う素材としてプラスチック製バレルの検討がおこなわれ、バレルに使用可能な樹脂が見出された。近年国内ではプラスチックバレルのプレフィルドシリンジが普及してきた。

本項では、プレフィルドシリンジのバレル材質として使用されるプラスチック材料の特性ならびにプレフィルドシリンジ設計時の留意点について紹介する。

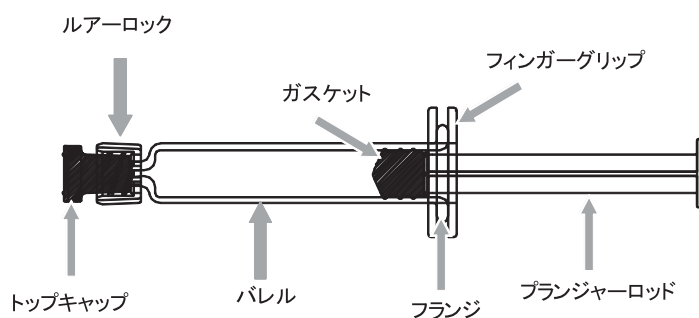


図1 プレフィルドシリンジの構成と名称

## 第 2 部

### 3極局方をふまえた包装材料試験・品質基準と バリデーションの留意点

## 第1章 3極（日米欧）の包装材料規制・規格要件・登録

### 第1節 医薬品包装における規制の概要

ヒトミライフサイエンス研究所（元 医薬品医療機器総合機構） 人見 英明

医薬品は、その特殊性からGLP・GMPの厳しい基準のもとに研究・製造され、患者に使用されるまでの長期間に亘って品質を保証し、正確かつ適正に用いる事が求められる。そのため医薬品包装においては、直接容器の材質、形態、表示などが薬事法や薬局方等の公定書によって多くの規制を受けている。

医薬品の容器は大別すると、不透過性容器 (Impermeable containers) 及び半透過性容器 (Semi-permeable containers) に分類される。

#### 1) 不透過性容器 (Impermeable containers)

永久的に気体や溶媒を透過しない容器。例えば、半固形製剤における密封アルミチューブ、液剤における密封ガラスアンプル。

#### 2) 半透過性容器 (Semi-permeable containers)

溶質の損失を防ぐが、溶媒（通常は水）が透過する容器。溶媒の移行は、容器表面への吸着、容器材料内における拡散、反対側の表面からの脱着の機構によって起こる。移行は分圧の勾配によって起こる。半透過性容器の例としては、大容量輸液 (LVPs) 用のプラスチックバッグやセミリジッド低密度ポリエチレン (LDPE) ポーチ、さらにLDPEのアンプル、瓶及びバイアルなどがある。

一般的に包装には内容物保護性・取り扱い利便性・販売促進性の機能が要求されているが、医薬品の場合には特に内容物保護性と安全性・使用性が重要である。このため、医薬品包装材料及び容器は次の特性を具備する必要がある。

- ・物理的強度
- ・ガス・水蒸気遮断性
- ・遮光性
- ・耐熱性
- ・耐薬品性
- ・非汚染性
- ・非反応性
- ・耐劣化性
- ・透明性
- ・情報伝達性
- ・安全性
- ・携帯利便性
- ・廃棄処理性
- ・開封性
- ・誤飲・誤用防止等

このように医薬品包装の役割はきわめて大きいので、日米欧とも医薬品承認審査において包装材料に関する添付資料の提出が要求されるなど、容器・栓系に関して各種の規制が行われている。

## 1. 薬事法

薬事法第57条において、「医薬品はその全部若しくは一部が有毒若しくは有害な物質からなっているためにその医薬品を保険衛生上危険なものにするおそれがある物とともに、又はこれと同様のおそれがある容器若しくは被包(内袋を含む。)に収められていてはならず、また、医薬品の容器又は被包は、その医薬品の使用方法を誤らせやすいものであってはならない。」と規定されている。この規定に基づき、次のような容器包装の使用は避けなければならない。

- ・ 製造承認を受けた成分以外の成分が内容物中に溶出する容器包装
- ・ 製造承認を受けた成分が吸着や透過によって減少する容器包装
- ・ 内容物の変質もしくは変敗が起こりやすい容器包装
- ・ 病原微生物その他疾病の原因となるものにより汚染されている容器包装
- ・ 異物が付着している容器包装
- ・ 医薬品を保険衛生上危険なものにする容器、例えばタール色素によって着色された容器など
- ・ 適正な使用を誤らせやすい容器、例えば外用薬のアンプルや点眼器状の容器など

### 1.1 包装の種類(第37条 販売方法の制限)

#### ①直接の容器

医薬品がじかに納められている容器で、そのままの形で流通できる。必要な事項を記載する。

#### ②容器

缶、瓶、箱のような固形の入れ物

#### ③被包

紙、布、ポリエチレン袋のような柔軟な材料による入れ物

#### ④外部の容器

「直接の容器」をさらに包装する場合の外側の容器

「直接容器」は一般的にPTP、SP、ガラス瓶のように「医薬品がじかに納められた容器」を表わし、医薬品製造承認申請時に必要な容器の記載も同じ解釈である。しかし、薬事法では「そのままの形で流通できる」と、さらに第50条で規定している「必要な事項を記載する」ことが追加されている。従って、一般的な包装形態である「PTP+ピロー包装+紙箱」の場合、流通と表示を満たす紙箱までを含めたものが薬事法では直接の容器である。

### 1.2 特定医薬品の容器

薬事法第42条第1項において、保険衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品

## 第2章 3極における包装・容器材料の品質基準と留意点

### 第1節 日本薬局方 (JP) における包装・容器資材の品質基準と留意点

ニプロ (株) 西田 誠司

#### はじめに

包装及び容器資材の品質は一定以上の水準を有するものでなければならず、日本薬局方一般試験法においては容器・包装材料試験法として、注射剤用ガラス容器試験法、プラスチック製医薬品容器試験法及び輸液用ゴム栓試験法が定められ、その水準が示されている。一方では、包装及び容器材料と医薬品との適合性を検証することも、医薬品の品質を確保する上で非常に重要であると言える。

医薬品を収容する容器の基本的な要件は、内容医薬品に規定される品質要求に対して物理的又は化学的な作用を及ぼさず、また医薬品によっては細菌汚染から保護される容器を使用する必要がある。日本薬局方通則においては医薬品の取り扱い、運搬又は保存状態における内容医薬品特性に応じて、密閉、気密及び密封容器に分類され規定されている。

本節においては日本薬局方に示されている容器・包装材料の品質基準について、以下に述べる。

#### 1. プラスチック製医薬品容器

プラスチックは包装及び容器の材料として幅広く使用されているが、それらは内容医薬品の有効性、安全性、品質を損なうものであってはならない。また、プラスチック材料の製造工程で添加される添加剤の情報を得ることは医薬品との適合性を評価し、判断する上でも極めて重要となる。プラスチック製医薬品容器はボトルタイプ、バッグタイプ、アンプルタイプ、シリンジタイプ等があり、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤、点眼剤及び注射剤等の容器として広く用いられる。また容器・包装に使用される材料はポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン酢酸ビニル共重合体、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート、ポリ酢酸ビニル、環状ポリオレフィン等多様である。医薬品容器の設計にあたってはその使用目的に応じて、以下の基本要件に留意する必要がある。使用予定の容器においては毒性評価を実施しておく必要がある。



## 第2節 米国薬局方 (USP) における包装資材の品質基準と留意点

日本包装専士会 (元 三菱化学 (株)) 西 秀樹

USPにおいて、包装資材としてはガラス、プラスチック、及び綿の品質基準が規定されている (最新版はUSP <36>, 2013.5.1 ~)。以下に各資材の品質基準の概要と留意点について述べる。

### 1. 容器—ガラス : USP <660>

ガラス容器は、薬剤と直接接触して使用されるが、材質からの微量の溶出物は避けられないので、加水分解に対する抵抗性により以下の3種類に分類して基準が規定されている。

- ・タイプ I : ホウケイ酸ガラス

酸化ホウ素、酸化アルミニウム、アルカリ土類酸化物等が主成分。耐加水分解性は高い。

- ・タイプ II : タイプ III の表面処理品

タイプ III の内部表面を化学処理して、耐加水分解性を中～高レベルに改良したもの。

- ・タイプ III : ソーダライムガラス

アルカリ金属酸化物を含む酸化ケイ素が主成分。耐加水分解性は中程度。

ガラスの外側表面は、耐摩擦性、耐摩耗性、耐破壊性を改良するために表面処理されることがある。又、耐光性を増すために着色したり、外側表面にコーティングを施すこともある。この場合は、USP <671> の容器の光透過性の規定を遵守する必要がある。

ガラス容器は、化学的安定性がまず要求され、更に水性注射剤用タイプ I の容器はヒ素の試験が、又着色容器は光透過性試験が要求される。

#### 1.1 化学的抵抗性

水によるアルカリ溶出性を試験するものであるが、溶出するアルカリの量は微量であるので、試験環境、装置、操作に関しては十分な注意が必要である。

### 第3節 欧州薬局方 (EP) における包装資材の品質基準と留意点

日本包装専士会 (元 三菱化学 (株)) 西 秀樹

EP (EUROPEAN PHARMACOPOEIA) は、本体は数年に一度改正され、更に毎年部分的更新版が発行されているが、現在の最新版は7.8である。包装資材としては、3.容器に使用される材料、及び容器の項にて、ガラス、プラスチック、シリコンオイル、シリコンエラストマー、ゴムの品質基準が規定されている。以下に各資材の品質基準の概要と留意点について述べる。

#### 1. 容器に使用される材料 (EP3.1項)

##### 1.1 血液及び血液成分容器用可塑化ポリ塩化ビニル (PVC) (EP3.1.1.1項)

このPVC系材料は、塩化ビニルの重合により製造されるPVCを55%以上含み、PVCは添加剤を含む。添加剤としては、ジ-(2-エチルヘキシル)フタル酸、オクタン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸亜鉛、エポキシ化アマニ油等が各々の使用制限以下で使用可能である。

PVCの規格としては、 $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 、20分間水で溶出した時の溶出液は透明で着色がないこと、水可溶分の量が基準値 (0.3%) 以下であること、この水溶出液のヘキサン可溶分の吸収がないこと、過マンガン酸カリウムを使った試験で還元性物質量が基準以下であること、バリウム・カドミウム・カルシウム・すず・亜鉛が含まれないこと、重金属が基準値 (50ppm) 以下であること等が規定されている。又 $110^\circ\text{C}$ 、30分間水で溶出した液を用いた時、酸度とアルカリ度、塩化物量、アンモニウムが基準値以下であることも規定されている。

##### 1.2 輸血用機器向けチューブ用可塑化ポリ塩化ビニル (PVC) (EP3.1.1.2項)

このPVC材料は、塩化ビニルの重合により製造されるPVCを55%以上含み、添加剤としては、ジ-(2-エチルヘキシル)フタル酸が使用可能である。 $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 、20分間水で溶出した時に透明で着色がないこと、バリウム・カドミウム・すずが含まれないこと、重金属が基準値 (50ppm) 以下であること等が規定されている。

##### 1.3 ポリオレフィン (EP3.1.3項)

エチレン、プロピレンの単独重合又は共重合により製造されるポリマーであり、炭素数4～10のオレフィン、又はカルボン酸あるいはそのエステル類の含有量は25%以下と規定されて