

テトラサイクリン塩酸塩軟膏リント布塗布における
安定性の評価及び管理方法の検討

湧井宣行^{1*}，吉澤有紀子²，塚本達樹¹，山村美保¹，町田昌明¹

Stability and management of tetracycline hydrochloride lint cloth ointment

Nobuyuki Wakui^{1*}，Yukiko Yoshizawa²，Tatuki Tukamoto¹，
Miho Yamamura¹，Yoshiaki Machida¹

The stability of the main component in tetracycline hydrochloride lint cloth ointment was measured by HPLC-UV. Tetracycline hydrochloride lint cloth ointment was stored for 1, 3, 7, and 14 days at temperatures of 4°C, 15°C, 25°C, and 35°C. Samples stored at each temperature and time period all had main component contents of approximately 100%, and no differences based on storage method were observed. However, in high-temperature environments, ointment seepage from the lint cloth was observed as the retention period increased. This result suggests that tetracycline hydrochloride lint cloth ointment should be stored in a refrigerator or other low-temperature environment. In the future, when pharmacists provide sanitary materials through a pharmacy, they must adequately understand the benefits of those sanitary materials and give appropriate guidance on storage methods to patients and their families.

Key words; Tetracycline hydrochloride, Lint cloth, HPLC-UV

Received November 1, 2017; Accepted December 8, 2017

¹ Nobuyuki Wakui, Tatuki Tukamoto,
Miho Yamamura, Yoshiaki Machida 星薬科大学 実務教育研究部門

² Yukiko Yoshizawa 有限会社ファイアル さつき調剤薬局

*連絡先：星薬科大学 実務教育研究部門 湧井宣行
〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 電話 03-5498-5760 Fax 03-5498-5760
Email : n-wakui @hoshi.ac.jp

1 緒言

近年、高齢化社会の進展により、薬剤師が在宅医療に関わることが求められている¹⁾。厚生労働省は平成 26 年度調剤報酬改定において、調剤薬局を介した衛生材料の提供を在宅医療における薬剤師の役割として新たに制定した²⁾。そのため今後、在宅医療に関わる薬剤師は衛生材料の把握に努め、適切な衛生材料の支援をする必要性が求められる³⁾。

千葉県にあるさつき調剤薬局では、薬局を介した衛生材料の提供に対する取り組みとして、近医の処方箋の指示のもと、リント布に軟膏を塗布(以下、リント布軟膏)して患者に提供している。リント布軟膏は、従来、看護師がリント布に軟膏を塗布して処置薬として患者に使用されているが、近隣の皮膚科医の強い要望により、薬局調剤においても医師の処方指示に基づいて調剤を行っている。

しかし、リント布軟膏は診察時の処置薬として従来から頻用されているものの、処方調剤に基づいて患者に提供した後の長期保管方法については明確にされていない。患者からは、リント布軟膏を投薬する際に、「リント布の軟膏が溶けているがこのまま使用しても良いか」との疑問の声も上げられており、適切な衛生材料の提供と支援を実施する上でリント布を用いた軟膏の管理方法の把握が求められている。

そこで今回、さつき調剤薬局で提供している「リント貼付」と記載のある処方箋の中から、軟膏の色が黄色でリント布軟膏が溶けた際に衣類に付着しやすく、患者から管理方法について問い合わせが多いテトラサイクリン塩酸塩軟膏(商品名:アクロマイシン[®]軟膏; 適応疾患:伝染性膿痂疹(とびひ))に着目し、保

存状態によるテトラサイクリン塩酸塩/リント布軟膏の外観変化および主薬の安定性について検討した。

2 方法

(1) 材料および試薬

薬剤として、軟膏はアクロマイシン[®]軟膏 3% (日局テトラサイクリン塩酸塩軟膏, 株式会社ポーラファルマ社製, 東京), テトラサイクリン塩酸塩標準品 (和光純薬工業社製, 大阪) を用いた。移動相にアセトニトリル, 精製水 (シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社製, 東京), リン酸 (和光純薬工業株式会社製, 大阪) を使用した。リント布はスズラン株式会社 (名古屋) を用いた。ナイロンメンブランフィルター (0.2 μm , 13 mm) は日本ポール株式会社 (東京) を用いた。

(2) 検量線の作成

標準溶液の調製には精製水を用い、テトラサイクリン塩酸塩標準品 1.0 mg/mL となるよう調製し、希釈用保存溶液とした。さらに、60 ~ 600 $\mu\text{g/mL}$ の範囲となるように水:メタノール = 50:50 (V/V) で標準溶液を適宜希釈し、測定用試料とした。

(3) 使用機器

調剤時の計量には電子上皿天秤 (株式会社島津製作所, TW323N, 感量 0.001 g) を用いた。軟膏の溶解及びリント布軟膏の保管には電気水浴 (西精機株式会社製, ウォーターバス E-4) を用いた。

(4) テトラサイクリン塩酸塩/リント布軟膏の調製および保管方法

リント布 3.0 cm \times 3.0 cm に 1.0 g のアクロマ

イシン軟膏 3%を均等に塗布する。さらに軟膏が塗布されている面を内側にして半分に折りたたみリント布軟膏とした。調製した薬剤をジップロック内に入れ密閉した後、4℃（冷蔵庫）、15℃（保冷庫）及び25℃、35℃（電気水浴）で1日、3日、7日、14日間保管したものを試料とした、時間経過に伴うテトラサイクリン塩酸塩軟膏のリント布外側へ染み出し具合を視覚的に評価した。

(5) テトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏中主薬含有率

テトラサイクリン塩酸塩軟膏の主薬の安定性の評価は、高速液体クロマトグラフィー／紫外可視吸光光度法（HPLC-UV）による主薬の分析により行なった。各温度下（4℃、15℃、25℃、35℃）のもと、各期間別で調製したテトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏を HPLC 分析に供し、その安定性を評価した。テトラサイクリン塩酸塩の主薬含有率（%）＝軟膏中の主薬量／理論上の主薬量）×100 として、それぞれの主薬含有率を求めた。

(6) テトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏の定量法

(6-1) 装置及び測定条件

実験に使用した高速液体クロマトグラフィー／紫外可視吸光光度検出器は株式会社島津製作所製 LC-2010CHT システムを用いた。HPLC カラムには L-column 2 ODS (4.6×150mm, 3 μm) を用い、カラムオーブンは 35℃とした。移動相は Liu Y および Sunarić SM らの報告^{4,5)}を参考に、1.5%リン酸水溶液：アセトニトリル＝80：20 (V/V) により分離を行った。流速は 0.7 mL/min で流し、サンプル注入量はオートサンプラーにより 20 μL をインジェクションした。紫外可視吸光光度検出器は 365 nm で測定

を行った。また、上記記載の条件下での、テトラサイクリン塩酸塩の検出限界は 0.1 μg/mL (S/N=3)、定量限界は 0.5 μg/mL (S/N > 10) であった。

(6-2) 測定試料の調製

テトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏からの主薬の抽出は各条件下で保管した後、精製水 50 mL を加え温浴上で 65℃条件下、5 分間スパーテルで攪拌し溶液を温めた。軟膏が十分に溶解し、溶液の上層部に分離したのを確認した後、溶液の下層（水層部）を分液漏斗で採取し、ナイロンメンブランフィルター（0.2 μm）でろ過したものを測定試料とした。

3 結果

(1) 測定条件の検討

1.5% リン酸水溶液：アセトニトリル＝80：20 (V/V) により分離を行った結果、テトラサイクリン塩酸塩標準品と他の夾雑物質との良好な分離が可能となった。

(2) 分析精度の確認

検量線は 60 から 600 μg/mL の濃度範囲において良好な直線性 ($r=0.999$) を示した。またアクロマイシン® 軟膏 3%を 0.5 g および 1.0 g をリント布 3.0 cm×3.0 cm に塗布し、抽出処理後の最終測定濃度 300 μg/mL および 600 μg/mL で測定したところ、回収率（各 n = 5）はそれぞれ $97.4 \pm 4.7\%$ および $99.5 \pm 9.9\%$ であった。この結果から本分析法はリント布の影響を受けることなく、主薬であるテトラサイクリン塩酸塩の高精度な定量分析が可能であった（図 1）。

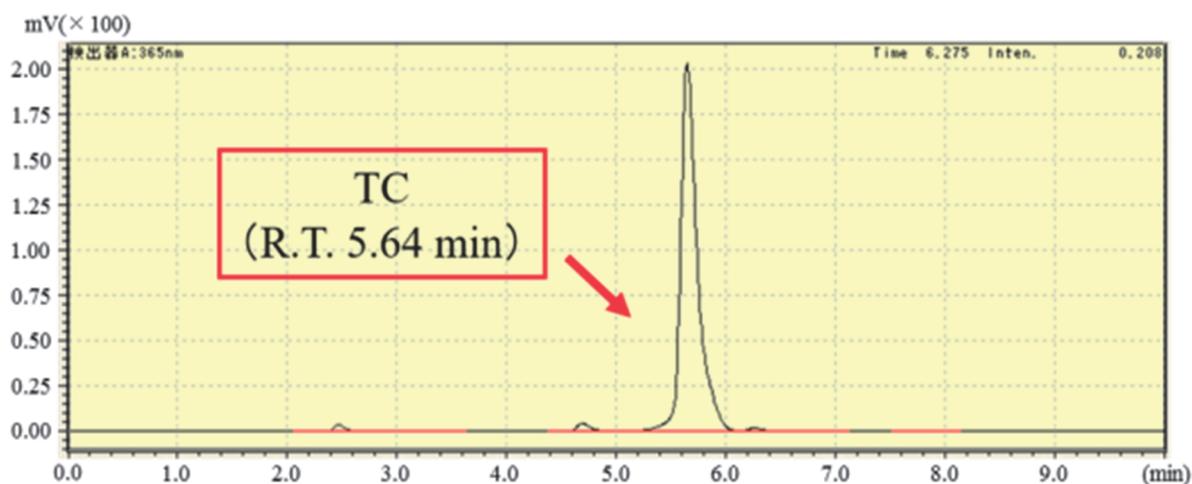


図1 リント布軟膏中のテトラサイクリン塩酸塩のクロマトグラム
 テトラサイクリン塩酸塩 (TC) ; 理論濃度 : 10 $\mu\text{g/mL}$, 保持時間 (R.T.) : 5.64 min

	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14
4°C				
15°C				
25°C				
35°C				

図2 テトラサイクリン塩酸塩/リント布軟膏外観の経時的変化

(3) テトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏の外観変化

4°C以下での保管では 14 日後においても明らかな外観変化は認められなかったが、15°C以上では時間経過に伴い軟膏が溶け出し、リント布外側への色の変化が確認された。特に、25°C以上では、1 日後からリント布外側の外観変化が認められた。また、リント布外側の染み出しを指で触れて確認したところ、リント布外側部において軟膏のベタツキが確認された。テトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏外観の経時変化を図 2 に示した。

(4) テトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏中の主薬定量

構築した定量法をテトラサイクリン塩酸塩／リント布軟膏の分析に応用し、主薬含有率を算出した。その結果、各条件別で保管した薬剤（各 n=4）の主薬含有率は、ほぼいずれの条件下においても 100%でほぼ変化は認められなかった（表 1）。

4 考察

本研究の結果より、アクロマイシン® 軟膏の主成分であるテトラサイクリン塩酸塩の含有率は、各保管条件においていずれもほぼ 100%であり、臨床上問題となる主成分の分解は確認されなかった。しかし、15°C以上で保存した場合においては、時間経過に伴い軟膏がリント布の外側に溶け出し、リント布軟膏外側の色調変化とともに、リント布軟膏の外側のベタツキが確認された。4°Cで保管したリント布軟膏は 14 日間経過後において、外観の変化は見られなかったのに対し、15°C以上では日数の経過に伴い外観の変化が見られたことから保管方法は冷蔵庫などの低温下での保管が必須であることが考えられた。

外用薬における保管に関しては、添付文書に冷所保管の記載がある軟膏以外は「直射日光、高温多湿を避けて保管」との記載が一般的であるが、保管に関して適正な環境温度や期間についての明確な記載はない。本研究において得られた結果より、室温（1~30°C）の環境下に

表 1 各保管状況別の主薬含有率

Storage temperature	Contents of tetracycline hydrochloride (%)			
	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14
4°C	101.2±2.7	100.9±1.7	102.8±2.1	100.2±1.1
15°C	100.6±0.9	102.7±2.0	100.8±0.8	101.5±0.9
25°C	97.0±2.2	96.7±7.6	96.3±6.9	97.6±3.5
35°C	98.0±3.2	97.4±1.9	97.1±1.6	97.1±1.3

Mean± S.D. (n = 4)

においても、環境温度及び期間により外観に変化がみられる外用薬があることから、リント布軟膏などの場合においても、患者に明確な保管条件を伝える必要がある。主薬の含有率と効能効果との関係性は本研究では明らかにされていないが、高温下で保存されたことによるリント布軟膏の外側への染み出しは、患者の衣服などへの軟膏の付着などが懸念され、使用の際に躊躇するなど、患者のコンプライアンスに影響すると推測される。

3人に1人が65歳以上⁹⁾となる超高齢社会を迎える本邦においては、在宅医療における薬剤師の職能として高齢者への介護・医療、ケアに積極的にかかわることが求められ、在宅医療における薬剤師業務の必要性も高まってきた。このような背景の中、患者及び患者家族を含む介護者にも医薬品の保管条件についての指導が必要とされる。患者宅における医薬品の保管についての指導は内服薬ばかりに着目されることが多いが、外用薬についても同様に指導を行う必要がある。加えて、医薬品に関する情報提供だけではなく、衛生材料においてもそれぞれの特徴を十分に理解し、患者やその家族に対し医薬品の適切な取り扱いについても指導を行うことが求められていくと考えられる。

5 結論

リント布軟膏は保管状況により、外観が変化することが認められた。今後、薬剤師は、衛生材料を用いた薬剤の提供にあたって、保管方法などを十分に理解し、患者やその家族に対して適切な指導を行っていく必要がある。

6 利益相反

利益相反開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Nanaumi Y, Onda H, Sakurai H, Tanaka R, Tubota K, Matoba S, Mukai Y, Arakawa I, Hayase S, YAKUGAKU ZASSHI, 2011: 131: 843-851.
- 2) 平成26年度診療報酬改定について-厚生労働省,
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000032996.html>, 2017年11月1日アクセス
- 3) Japan Pharmaceutical Association, Journal of the Japan Pharmaceutical Association, 2011: 63: 235-237.
- 4) Liu Y, Yang H, Yang S, Hu Q, Cheng H, Liu H, Qiu Y, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2013: 15: 917-918.
- 5) Sunaric SM, Denic MS, Bojanić ZZ, Bojanic VV, Journal of Chromatography B, 2013: 939: 17-22.
- 6) 日本の将来推計人口-国立社会保障・人口問題研究,
<http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/newest04/con2h.html>, 2017年11月1日アクセス