

ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「ニプロ」
配合変化試験

ニプロ株式会社

社内資料

I. 目的

へパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」と市販外用剤とを併用した場合の配合変化を調査するため、配合変化試験を実施した。

II. 方法

1. 検体

試験製剤: へパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」

配合対象製剤: 以下の表に示す。

No.	製品名	有効成分	製造販売元
1	ジフラー軟膏 0.05%	ジフロラゾン酢酸エステル	アステラス製薬
2	ダイアコート軟膏 0.05%		ファイザー
3	デルモベート軟膏 0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル	グラクソ・スミスクライン
4	アンテベート軟膏 0.05%	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	鳥居薬品
5	アンテベートクリーム 0.05%		日本ジェネリック
6	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05%「JG」		
7	トプシム軟膏 0.05%	フルオシノニド [*]	田辺三菱製薬
8	トプシムクリーム 0.05%		
9	ネリゾナ軟膏 0.1%	ジフルコルトロン吉草酸エステル	バイエル薬品
10	ネリゾナクリーム 0.1%		
11	ネリゾナユニバーサルクリーム 0.1%		
12	マイザー軟膏 0.05%	ジフルプレト [*] ナート	田辺三菱製薬
13	マイザークリーム 0.05%		
14	スチブロン軟膏 0.05%		岩城製薬
15	パンドル軟膏 0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	大正製薬
16	フルメタ軟膏	モメタゾンフランカルボン酸エステル	塩野義製薬
17	フルメタクリーム		
18	リンデロン-DP軟膏	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	塩野義製薬
19	リンデロン-DPクリーム		
20	プロパデルム軟膏 0.025% (経過措置期間終了)	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	グラクソ・スミスクライン
21	リンデロン-V軟膏 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル	塩野義製薬
22	リンデロン-Vクリーム 0.12%		
23	リンデロン-VG軟膏 0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	
24	リンデロン-VGクリーム 0.12%		
25	エクラー軟膏 0.3%	デプロトンプロピオン酸エステル	久光製薬
26	メサデルム軟膏 0.1%	デキサメタゾンプロピオン酸エステル	岡山大鵬薬品
27	メサデルムクリーム 0.1%		
28	ボアラ軟膏 0.12%	デキサメタゾン吉草酸エステル	マルホ
29	ボアラクリーム 0.12%		
30	アルメタ軟膏	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	塩野義製薬
31	キンダベート軟膏 0.05%	クロベタゾン酪酸エステル	グラクソ・スミスクライン
32	リドメックスコーワ軟膏 0.3%	プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル	興和
33	リドメックスコーワクリーム 0.3%		
34	ロコイド軟膏 0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	鳥居薬品
35	ロコイドクリーム 0.1%		
36	レダコート軟膏 0.1%	トリアムシロンアセトニド [*]	アルフレッサファーマ
37	プロトピック軟膏 0.1%	タクロリムス水和物	アステラス製薬
38	タクロリムス軟膏 0.1%「NP」		ニプロ

社内資料

No.	製品名	有効成分	製造販売元
39	パスタロンクリーム 10%	尿素	佐藤製薬
40	パスタロンクリーム 20%		
41	パスタロンソフト軟膏 10%		
42	パスタロンソフト軟膏 20%		
43	ウレパールクリーム 10%		大塚製薬工場
44	オイラックスクリーム 10%	クロタミン	ノバルティスファーマ
45	オイラックスHクリーム	クロタミン・ヒドロコルチゾン	

ステロイド外用剤(検体 No.1~36)の強さのランク:No.1~3 strongest、No.4~19 very strong、No.20~29 strong、No.30~36 medium、No.45 weak。

2. 混合物の調製

へパリン類似物質油性クリームと市販外用剤は、等量ずつ量りとり、自転公転遠心機(攪拌1分、脱気1分)を用いて混和した。混合後の検体は、軟膏容器になるべく空気が入らないように充填した(充填量約44g)。

3. 試験項目及び試験回数

下表に従い評価した。

検体\試験項目	性状	pH	硬度(g/mm ²)
市販外用剤	配合前(N=1)	配合前(N=1)	配合前(N=3)
へパリン類似物質 油性クリーム 0.3% 「ニプロ」と市販外 用物の等量配合物	配合直後(N=1) 25℃・60%RH、2週間後 (N=1)	配合直後(N=1) 25℃・60%RH、2週間後 (N=1)	配合直後(N=3) 25℃・60%RH、2週間後 (N=3)
	25℃・60%RH、4週間後 (N=1)	25℃・60%RH、4週間後 (N=1)	25℃・60%RH、4週間後 (N=3)

Ⅲ. 結果及び考察

試験結果を表 1 に、市販外用剤との配合の可否を表 2 に示した。

[表 1-1] 配合変化試験結果

検体 No.	配合対象製剤	試験項目	配合前	配合直後	25°C・60%RH	
					2 週間後	4 週間後
-	ヘパリン類似物質 油性クリーム 0.3%「ニプロ」	性状	白色の油性クリーム ^{1,2)} においなし ^{1,2)}	/	変化なし ^{1,2)}	変化なし ^{1,2)}
		pH	6.01 ¹⁾ 、6.08 ²⁾		6.00 ¹⁾ 、6.02 ²⁾	6.27 ¹⁾ 、6.08 ²⁾
		硬度 (g/mm ²)	0.132 ¹⁾ 、0.123 ²⁾		0.140 ¹⁾ 、0.110 ²⁾	0.136 ¹⁾ 、0.127 ²⁾
1	ジフラール 軟膏 0.05%	性状	白色ワセリンを主体とした 基剤よりなり、白色 (半透 明) においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.37	6.28	6.09	6.24
		硬度 (g/mm ²)	0.463	0.395	0.407	0.471
2	ダイアコート 軟膏 0.05%	性状	白色ワセリンを主体とした 基剤よりなり、白色 (半透 明) においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.18	6.22	6.05	6.34
		硬度 (g/mm ²)	0.628	0.522	0.518	0.586
3	デルモベート 軟膏 0.05%	性状	白色、半透明の均質な軟 膏 においなし	白色 (少し黄 色味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	6.23	6.16	6.30	6.53
		硬度 (g/mm ²)	0.654	0.357	0.429	0.420
4	アンテベート 軟膏 0.05%	性状	白色 (半透明) の均一な油 性の軟膏 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.99	6.14	6.20	6.44
		硬度 (g/mm ²)	0.734	0.310	0.340	0.399

1) 検体 No. 6 及び 14 以外の全検体との配合変化試験における試験製剤の測定結果。

2) 検体 No. 6 及び 14 との配合変化試験における試験製剤の測定結果。

[表 1-2] 配合変化試験結果

検体 No.	配合対象製剤	試験項目	配合前	配合直後	25°C・60%RH	
					2週間後	4週間後
5	アンテバート クリーム 0.05%	性状	白色の均一な乳剤性の軟膏(o/w型) においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.58	5.44	5.47	5.55
		硬度(g/mm ²)	0.127	0.132	0.136	0.157
6	バタメタゾン酪酸 エステルプロピオン 酸エステル軟膏 0.05%「JG」	性状	白色の軟膏 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	6.19	6.17	6.24	6.17
		硬度(g/mm ²)	0.310	0.123	0.246	0.250
7	トプシム 軟膏 0.05%	性状	油脂性基剤を使用した白色(半透明)の軟膏 わずかに特異なにおい	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.83	6.22	6.27	6.34
		硬度(g/mm ²)	0.645	0.284	0.314	0.361
8	トプシム クリーム 0.05%	性状	FAPG 基剤を使用した白色のクリーム わずかに特異なにおい	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	4.13	5.66	5.71	5.62
		硬度(g/mm ²)	0.352	0.144	0.127	0.127
9	ネリゾナ 軟膏 0.1%	性状	白色(半透明)の軟膏 においなし	白色 においなし	変化なし	微黄白色 においなし
		pH	5.58	6.08	6.21	6.35
		硬度(g/mm ²)	0.734	0.284	0.335	0.390
10	ネリゾナ クリーム 0.1%	性状	白色のクリーム においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	6.38	6.37	6.27	6.32
		硬度(g/mm ²)	0.127	0.136	0.136	0.140
11	ネリゾナ ユニバーサル クリーム 0.1%	性状	白色のクリーム状の軟膏 においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	4.94	6.14	6.17	6.31
		硬度(g/mm ²)	0.127	0.166	0.170	0.191
12	マイザー 軟膏 0.05%	性状	白色(半透明)の軟膏 わずかに特異なにおい	白色 においなし	変化なし	微黄白色 やや 分離:透明の液 においなし
		pH	5.11	6.08	6.08	6.24
		硬度(g/mm ²)	0.335	0.166	0.170	0.182
13	マイザー クリーム 0.05%	性状	白色のクリーム わずかに特異なにおい	白色 においなし	変化なし	白色 やや分離: 透明の液 においなし
		pH	5.24	5.30	5.28	5.30
		硬度(g/mm ²)	0.212	0.119	0.132	0.144

やや分離: 容器を傾斜すると、容器壁際に透明感のある層を確認できる(=ブリーディング)。

[表 1-3] 配合変化試験結果

検体 No.	配合対象製剤	試験項目	配合前	配合直後	25℃・60%RH	
					2週間後	4週間後
14	スチブロン 軟膏 0.05%	性状	白色(半透明)の軟膏 わずかに特異なおいあり	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.48	6.05	6.03	6.06
		硬度(g/mm ²)	0.386	0.174	0.314	0.327
15	バンデル 軟膏 0.1%	性状	白色(半透明)の油脂性基 剤よりなる溶解型軟膏 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.73	6.07	6.13	6.39
		硬度(g/mm ²)	0.543	0.289	0.323	0.340
16	フルメタ軟膏	性状	微黄白色のなめらかな半 固体(白色半透明に近い) わずかに特異なおい	白色(少し黄色 味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.29	6.06	5.95	6.12
		硬度(g/mm ²)	0.569	0.246	0.361	0.416
17	フルメタクリーム	性状	白色のなめらかな半固体 わずかに特異なおい	白色(液状化) 少しにおいあり	白色(液状化) わずかに においあり	微黄白色 においあり
		pH	4.06	5.16	5.09	5.16
		硬度(g/mm ²)	0.238	液状化により 測定不可	0.115	0.127
18	リンデロン-DP 軟膏	性状	微黄白色の半透明のなめ らかな半固体(白色半透 明に近い) においなし	白色(少し黄色 味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.63	6.25	6.04	6.21
		硬度(g/mm ²)	0.526	0.246	0.348	0.382
19	リンデロン-DP クリーム	性状	白色のなめらかな半固体 わずかに敗油性でない特 異なおい	白色 においなし	変化なし	白色 やや分 離:透明の液 においなし
		pH	5.54	5.67	5.59	5.67
		硬度(g/mm ²)	0.127	0.123	0.127	0.144
20	プロパデルム 軟膏 0.025%	性状	白色の半透明の軟膏(疎 水性) においはほとんどない	白色(少し黄色 味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.67	6.15	6.20	6.42
		硬度(g/mm ²)	0.446	0.191	0.263	0.263
21	リンデロン-V 軟膏 0.12%	性状	白色の半透明のなめらか な半固体 においなし	白色(少し黄色 味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.87	6.16	6.24	6.39
		硬度(g/mm ²)	0.632	0.208	0.293	0.344

やや分離: 容器を傾斜すると、容器壁際に透明感のある層を確認できる(=ブリーディング)。

液状化: 分離はないが、軟化(低粘度化)。

[表 1-4] 配合変化試験結果

検体 No.	配合対象製剤	試験項目	配合前	配合直後	25°C・60%RH	
					2週間後	4週間後
22	リンデロン-V クリーム 0.12%	性状	白色のなめらかな半固体 においはほとんどない	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.14	5.75	5.67	5.75
		硬度 (g/mm ²)	0.127	0.166	0.157	0.170
23	リンデロン-VG 軟膏 0.12%	性状	白色の半透明のなめらかな半固体 においなし	白色(少し黄色味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	4.94	5.65	5.57	5.30
		硬度 (g/mm ²)	0.509	0.238	0.335	0.348
24	リンデロン-VG クリーム 0.12%	性状	白色のなめらかな半固体 わずかに敗油性でない特異なおい	白色 においなし	微黄白色 分離:透明な液 においなし	微黄白色 分離:透明な液 においなし
		pH	5.11	5.24	5.34	5.39
		硬度 (g/mm ²)	0.123	0.166	0.153	0.182
25	エクラー 軟膏 0.3%	性状	白色(半透明)の軟膏 においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.67	6.26	6.17	6.49
		硬度 (g/mm ²)	0.390	0.242	0.323	0.348
26	メサデルム 軟膏 0.1%	性状	白色(半透明)の全質均等の軟膏 においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.77	6.28	6.10	6.48
		硬度 (g/mm ²)	0.760	0.297	0.424	0.412
27	メサデルム クリーム 0.1%	性状	白色の全質均等のクリーム わずかに特異なおい	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	4.64	5.12	4.99	5.11
		硬度 (g/mm ²)	0.395	0.170	0.157	0.161
28	ボアラ 軟膏 0.12%	性状	微黄色半透明の軟膏剤 (白色半透明に近い) においなし	白色(少し黄色味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.74	6.05	6.04	6.39
		硬度 (g/mm ²)	0.531	0.297	0.399	0.407
29	ボアラ クリーム 0.12%	性状	白色のクリーム状軟膏剤 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	4.64	6.12	5.98	6.22
		硬度 (g/mm ²)	0.221	0.140	0.149	0.140
30	アルメタ軟膏	性状	微黄白色、半透明のなめらかな半固体 わずかに特異なおい	白色(少し黄色味あり) わずかに においあり	微黄白色 わずかに においあり	微黄白色 少しにおいあり
		pH	5.64	6.10	6.13	6.49
		硬度 (g/mm ²)	0.603	0.259	0.344	0.386

[表 1-5] 配合変化試験結果

検体 No.	配合対象製剤	試験項目	配合前	配合直後	25°C・60%RH	
					2週間後	4週間後
31	キンダバート 軟膏 0.05%	性状	白色、半透明の均質な軟膏 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.68	6.09	6.18	6.42
		硬度 (g/mm ²)	0.607	0.289	0.424	0.433
32	リドメックスコーワ 軟膏 0.3%	性状	白色の油脂性軟膏(微黄色がかっている) においなし	白色(少し黄色味あり) においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.95	6.21	6.08	6.42
		硬度 (g/mm ²)	0.526	0.259	0.386	0.361
33	リドメックスコーワ クリーム 0.3%	性状	白色の乳剤性軟膏 においなし	白色 においなし	白色 分離:透明な液 においなし	白色 分離:透明な液 においなし
		pH	4.57	4.78	4.69	4.71
		硬度 (g/mm ²)	0.123	0.136	0.132	0.144
34	ロコイド 軟膏 0.1%	性状	白色(半透明)の全質均等の(白色ワセリンを主体とする)軟膏 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	5.71	5.85	6.14	6.29
		硬度 (g/mm ²)	0.929	0.348	0.412	0.399
35	ロコイド クリーム 0.1%	性状	白色のクリーム においなし	白色 においなし	変化なし	白色 やや分離: 透明な液 においなし
		pH	4.03	4.25	4.16	4.23
		硬度 (g/mm ²)	0.136	0.170	0.153	0.166
36	レダコート 軟膏 0.1%	性状	微黄色(半透明)の軟膏剤 においなし	黄白色 においあり	変化なし	変化なし
		pH	5.53	6.09	6.10	6.36
		硬度 (g/mm ²)	0.556	0.229	0.335	0.348
37	プロトピック 軟膏 0.1%	性状	白色(半透明)の軟膏 においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.67	5.80	6.11	6.35
		硬度 (g/mm ²)	0.934	0.280	0.463	0.416
38	タクロリムス 軟膏 0.1%「NP」	性状	白色(半透明)の軟膏剤 においなし	白色 においなし	微黄白色 においなし	微黄白色 においなし
		pH	5.63	6.07	5.74	5.48
		硬度 (g/mm ²)	0.840	0.255	0.407	0.475

やや分離:容器を傾斜すると、容器壁際に透明感のある層を確認できる(=ブリーディング)。

[表 1-6] 配合変化試験結果

検体 No.	配合対象製剤	試験項目	配合前	配合直後	25°C・60%RH	
					2週間後	4週間後
39	バスタロン クリーム 10%	性状	白色 わずかに特異な においあり	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	7.47	7.60	7.59	7.57
		硬度(g/mm ²)	0.221	0.174	0.187	0.182
40	バスタロン クリーム 20%	性状	白色 わずかに特異な においあり	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	6.82	6.70	6.57	6.58
		硬度(g/mm ²)	0.123	0.106	0.115	0.115
41	バスタロン ソフト軟膏 10%	性状	白色 わずかに特異な においあり	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	7.49	7.65	7.75	7.56
		硬度(g/mm ²)	0.195	0.140	0.157	0.161
42	バスタロン ソフト軟膏 20%	性状	白色 わずかに特異な においあり	白色 においなし	変化なし	変化なし
		pH	7.26	7.12	7.15	7.17
		硬度(g/mm ²)	0.182	0.144	0.149	0.149
43	ウレパール クリーム 10%	性状	白色 わずかに特異な においあり	白色(軟化) においなし	変化なし	変化なし
		pH	4.98	5.10	5.12	5.13
		硬度(g/mm ²)	0.216	※1	※1	※1
44	オイラックス クリーム 10%	性状	白色 芳香あり	白色 (液状化) 芳香あり	変化なし	変化なし
		pH	7.93	8.05	7.96	8.06
		硬度(g/mm ²)	0.127	※1	※1	※1
45	オイラックス Hクリーム	性状	白色 芳香あり	白色(軟化) 芳香あり	変化なし	変化なし
		pH	5.95	6.24	5.92	6.02
		硬度(g/mm ²)	0.331	※1	※1	※1

※ 軟化又は液状化したため測定不可

社内資料

[表 2-1] ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」と市販外用剤の配合可否

<試験項目:性状、pH、硬度 (g/mm²) ○:配合可、×:配合不可>

薬剤	混合した市販外用剤	配合比	配合直後	25°C・60%RH		変化	詳細	混合方法
				2W	4W			
ヘパリン 類似物質 油性 クリーム 0.3% 「ニプロ」	ジフラー軟膏 0.05%	1:1	○	○	○			自 転 公 転 遠 心 機
	ダイアコート軟膏 0.05%		○	○	○			
	デルモベート軟膏 0.05%		○	○	○			
	アンテベート軟膏 0.05%		○	○	○			
	アンテベートクリーム 0.05%		○	○	○			
	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05%「JG」		○	○	○			
	トブシム軟膏 0.05%		○	○	○			
	トブシムクリーム 0.05%		○	○	○			
	ネリゾナ軟膏 0.1%		○	○	○			
	ネリゾナクリーム 0.1%		○	○	○			
	ネリゾナユニバーサルクリーム 0.1%		○	○	○			
	マイザー軟膏 0.05%		○	○	×	やや分離	4週間後:ブリーディング	
	マイザークリーム 0.05%		○	○	×	やや分離	4週間後:ブリーディング	
	ステブロン軟膏 0.05%		○	○	○			
	パンドル軟膏 0.1%		○	○	○			
	フルメタ軟膏		○	○	○			
	フルメタクリーム		×	○	○	軟化	配合直後:軟化、経時でやや硬化、分離なし、経時的な性状変化が認められるため、配合不可。	
	リンデロン-DP軟膏		○	○	○			
	リンデロン-DPクリーム		○	○	×	やや分離	4週間後:ブリーディング	
	プロパデルム軟膏 0.025%		○	○	○			
	リンデロン-V軟膏 0.12%		○	○	○			
	リンデロン-Vクリーム 0.12%		○	○	○			
	リンデロン-VG軟膏 0.12%		○	○	○			
	リンデロン-VGクリーム 0.12%		○	×	×	分離	2週間後:分離	
	エクラー軟膏 0.3%		○	○	○			
	メサデルム軟膏 0.1%		○	○	○			
	メサデルムクリーム 0.1%		○	○	○			
	ボアラ軟膏 0.12%		○	○	○			
	ボアラクリーム 0.12%		○	○	○			
	アルメタ軟膏		○	○	○			
	キンダベート軟膏 0.05%		○	○	○			
	リドメックスコーワ軟膏 0.3%		○	○	○			
リドメックスコーワクリーム 0.3%	○	×	×	分離	2週間後:分離			
ロコイド軟膏 0.1%	○	○	○					
ロコイドクリーム 0.1%	○	○	×	やや分離	4週間後:ブリーディング			
レダコート軟膏 0.1%	○	○	○					
プロトピック軟膏 0.1%	○	○	○					
タクロリムス軟膏 0.1%「NP」	○	○	○					

社内資料

[表 2-2] ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」と市販外用剤の配合可否

<試験項目:性状、pH、硬度 (g/mm²) ○:配合可、×:配合不可>

薬剤	混合した市販外用剤	配合比	配合直後	25℃・60%RH		変化	詳細	混合方法
				2W	4W			
ヘパリン 類似物質 油性 クリーム 0.3% 「ニプロ」	パスタロンクリーム 10%	1:1	○	○	○			自 転 公 転 遠 心 機
	パスタロンクリーム 20%		○	○	○			
	パスタロンソフト軟膏 10%		○	○	○			
	パスタロンソフト軟膏 20%		○	○	○			
	ウレパールクリーム 10%		×	×	×	軟化	配合直後:軟化、経時で やや硬化	
	オイラックスクリーム 10%		×	×	×	液状化	配合直後:液状化	
	オイラックスHクリーム		×	×	×	軟化	配合直後:軟化	