

アダパレンクリーム0.1%「ニプロ」
配合変化試験

ニプロ株式会社

I. 目的

アダパレンクリーム 0.1%「ニプロ」と市販外用剤とを混合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. 試験製剤及び配合対象薬剤

試験製剤: アダパレンクリーム 0.1%「ニプロ」(ロット番号: 17C01)

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	アクアチムクリーム 1%	ナジフロキサシン	大塚製薬
2	アクアチム軟膏 1%	ナジフロキサシン	大塚製薬
3	アクアチムローション 1%	ナジフロキサシン	大塚製薬
4	ダラシン T ゲル 1%	クリンダマイシンリン酸エステル	佐藤製薬
5	ダラシン T ローション 1%	クリンダマイシンリン酸エステル	佐藤製薬
6	クリンダマイシゲル 1%「DK」	クリンダマイシンリン酸エステル	大興製薬
7	クリンダマイシゲル 1%「タイヨー」	クリンダマイシンリン酸エステル	武田テバファーマ
8	クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」	クリンダマイシンリン酸エステル	岩城製薬
9	クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「サワイ」	クリンダマイシンリン酸エステル	沢井製薬
10	ヒルドイドクリーム 0.3%	ヘパリン類似物質	マルホ
11	ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	マルホ
12	ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「日医工」	ヘパリン類似物質	日医工
13	ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」	ヘパリン類似物質	ニプロ
14	ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」	ヘパリン類似物質	ニプロ
15	パスタロンソフト軟膏 10%	尿素	佐藤製薬
16	ウレパールクリーム 10%	尿素	大塚製薬工場
17	ケラチナミンコーワクリーム 20%	尿素	興和
18	ベシカムクリーム 5%	イブプロフェンピコノール	久光製薬
19	スタデルムクリーム 5%	イブプロフェンピコノール	鳥居薬品
20	バンデルクリーム 0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	大正製薬
21	バンデル軟膏 0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	大正製薬
22	ロコイドクリーム 0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	鳥居薬品
23	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
24	リドメックスコーワ軟膏 0.3%	プレドニゾン吉草酸エステル 酢酸エステル	興和
25	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
26	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
27	プロトピック軟膏 0.1%	タクロリムス水和物	マルホ
28	タクロリムス軟膏 0.1%「NP」	タクロリムス水和物	ニプロ
29	オキサロール軟膏 25 μ g/g	マキサカルシトール	中外製薬
30	ボンアルファハイ軟膏 20 μ g/g	タカルシトール水和物	帝人ファーマ
31	ベピオゲル 2.5%	過酸化ベンゾイル	マルホ

社内資料

2. 混合物の調製(調製数:1)

アダパレンクリーム0.1%「ニプロ」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。混合後の試料は、各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30g/個)。

3. 保存条件及び評価

保存条件:軟膏容器、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$

試験項目:性状(外観、におい)、pH、硬度、アダパレン含量及び抗菌薬(ナジフロキサシン、克林ダマイシン)含量

試験回数:硬度 n=3、その他 n=1。なお、混合物の分離が著しい場合には各含量の測定は省略した。

試験時期:混合前、混合直後、混合後2週、混合後4週及び混合後8週(各時点1試料)

III. 結果及び考察

配合変化試験結果を表1に、市販外用剤との配合の可否を表2に示した。

社内資料

[表 1-1] 配合変化試験結果

No.	配合対象製剤	試験項目	混合前	混合後(25℃、60%RH 保存)			
				直後	2 週	4 週	8 週
単独	アダパレンクリーム 0.1%「ニプロ」	性状	白色 においなし	/	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.48		5.56	5.54	5.55
		硬度(g/mm ²)	0.221		0.234	0.229	0.254
1	アクアチム クリーム 1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	9.65	7.31	8.33	8.21	8.29
		硬度(g/mm ²)	0.182	0.199	0.177	0.184	0.215
		アダパレン含量(%)	101.6	104.0	97.3	98.4	104.6
		抗菌薬含量(%)	101.3	99.3	104.8	101.0	109.4
2	アクアチム 軟膏 1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	ブリーディ ング	ブリーディ ング	ブリーディ ング
		pH	9.85	7.21	8.28	8.20	8.23
		硬度(g/mm ²)	1.176	0.166	0.244	0.175	0.218
		アダパレン含量(%)	101.6	112.0	89.7	※	※
		抗菌薬含量(%)	110.7	78.3	83.2	※	※
3	アクアチム ローション 1%	性状	淡黄色澄明 僅かに特異な におい	淡黄白色 (分離) 僅かに特異な におい	分離	ゲル化	ゲル化
		pH	8.28	6.09	7.30	7.42	7.35
		硬度(g/mm ²)	液状のため 測定不可	液状のため 測定不可	液状のため 測定不可	0.053	0.057
		アダパレン含量(%)	101.6	96.7	※	※	※
		抗菌薬含量(%)	108.4	94.5	※	※	※
4	ダラシン T ゲル 1%	性状	無色澄明 においなし	白色 僅かに特異な におい	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.74	5.73	5.81	5.47	5.81
		硬度(g/mm ²)	0.065	0.174	0.144	0.143	0.151
		アダパレン含量(%)	101.6	95.1	97.4	98.3	100.6
		抗菌薬含量(%)	101.7	100.9	102.7	102.2	103.4
5	ダラシン T ローション 1%	性状	無色澄明 特異なにおい	白色 特異なにおい	僅かに分離	僅かに分離	僅かに分離
		pH	4.74	5.58	5.15	4.94	4.90
		硬度(g/mm ²)	液状のため 測定不可	0.051	0.068	0.077	0.086
		アダパレン含量(%)	101.6	101.7	105.9	104.8	105.1
		抗菌薬含量(%)	113.4	100.9	104.8	104.1	107.1
6	クリンダマイシン ゲル1%「DK」	性状	無色澄明 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.78	5.73	5.84	5.87	5.81
		硬度(g/mm ²)	0.070	0.170	0.138	0.123	0.158
		アダパレン含量(%)	101.6	97.2	97.2	97.8	101.8
		抗菌薬含量(%)	105.2	99.2	101.5	100.9	102.8

※:分離が著しいため、評価を省略した。

ブリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

分離: 基剤が二つ以上に分かれる。

[表 1-2] 配合変化試験結果

No.	配合対象製剤	試験項目	混合前	混合後(25℃、60%RH 保存)			
				直後	2 週	4 週	8 週
7	クリンダマイシン ゲル1%「タイヨー」	性状	無色澄明 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.63	5.61	5.71	5.52	5.69
		硬度(g/mm ²)	0.068	0.174	0.129	0.142	0.151
		アダバレン含量(%)	101.6	96.9	96.9	99.0	98.7
		抗菌薬含量(%)	104.5	100.3	101.6	103.2	102.8
8	クリンダマイシン リン酸エステル ゲル1%「イワキ」	性状	無色澄明 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.75	5.71	5.58	5.84	5.78
		硬度(g/mm ²)	0.067	0.170	0.125	0.106	0.123
		アダバレン含量(%)	101.6	97.3	98.6	97.6	99.9
		抗菌薬含量(%)	96.0	100.4	102.1	101.8	101.8
9	クリンダマイシン リン酸エステル ゲル1%「サワイ」	性状	無色澄明 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.78	5.68	5.62	5.75	5.80
		硬度(g/mm ²)	0.075	0.178	0.132	0.125	0.131
		アダバレン含量(%)	101.6	99.8	97.6	97.7	101.5
		抗菌薬含量(%)	97.4	100.3	101.8	100.7	101.7
10	ヒルドイド クリーム0.3%	性状	白色 僅かにチモール のにおい	白色 僅かにチモール のにおい	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.49	6.93	7.47	7.20	7.41
		硬度(g/mm ²)	0.267	0.174	0.141	0.127	0.136
		アダバレン含量(%)	101.6	100.3	98.0	98.9	100.3
11	ヒルドイド ソフト軟膏0.3%	性状	白色 僅かに特異な におい	白色 僅かに特異な におい	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.51	5.78	5.72	5.74	5.73
		硬度(g/mm ²)	0.161	0.187	0.192	0.175	0.192
		アダバレン含量(%)	101.6	99.7	102.0	101.8	103.7
12	ヘパリン類似物質 油性クリーム0.3% 「日医工」	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.49	5.75	5.76	5.82	5.79
		硬度(g/mm ²)	0.144	0.166	0.092	0.084	0.099
		アダバレン含量(%)	101.6	101.6	100.8	102.8	101.6
13	ヘパリン類似物質 油性クリーム0.3% 「ニプロ」	性状	白色 僅かに特異な におい	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.30	5.79	5.73	5.78	5.77
		硬度(g/mm ²)	0.157	0.178	0.187	0.153	0.193
		アダバレン含量(%)	101.6	102.0	98.9	100.4	102.2
14	ヘパリン類似物質 ローション0.3% 「ニプロ」	性状	無色澄明 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.85	5.85	6.12	6.15	5.66
		硬度(g/mm ²)	液状のため 測定不可	0.085	0.068	0.072	0.074
		アダバレン含量(%)	101.6	101.1	101.4	103.6	100.1

[表 1-3] 配合変化試験結果

No.	配合対象製剤	試験項目	混合前	混合後(25℃、60%RH 保存)			
				直後	2 週	4 週	8 週
15	パスタロン ソフト軟膏 10%	性状	白色 僅かに特異な におい	白色 僅かに特異な におい	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.69	5.94	6.60	6.70	6.81
		硬度(g/mm ²)	0.212	0.263	0.334	0.323	0.314
		アダパレン含量(%)	101.6	103.4	96.5	96.3	99.1
16	ウレパール クリーム 10%	性状	白色 僅かに特異な におい	白色 僅かに特異な におい	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.07	5.06	5.04	5.09	5.12
		硬度(g/mm ²)	0.195	0.182	0.246	0.247	0.262
		アダパレン含量(%)	101.6	100.5	102.0	101.3	103.1
17	ケラチナミンコーワ クリーム 20%	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.74	5.76	5.94	6.30	6.68
		硬度(g/mm ²)	0.149	0.182	0.166	0.155	0.176
		アダパレン含量(%)	101.6	102.5	95.8	98.9	100.5
18	ベシカム クリーム 5%	性状	微黄色 においなし	微黄色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.32	5.93	5.58	5.63	5.63
		硬度(g/mm ²)	0.161	0.267	0.297	0.263	0.305
		アダパレン含量(%)	101.6	101.6	102.8	104.8	104.9
19	スタデルム クリーム 5%	性状	微黄色 僅かに特異な におい	微黄色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.10	6.04	5.78	5.86	5.82
		硬度(g/mm ²)	0.157	0.255	0.245	0.253	0.239
		アダパレン含量(%)	101.6	96.2	96.6	102.6	101.1
20	バンデル クリーム 0.1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.99	5.87	5.41	5.45	5.41
		硬度(g/mm ²)	0.276	0.174	0.222	0.228	0.290
		アダパレン含量(%)	101.6	100.0	102.5	104.0	104.9
21	バンデル 軟膏 0.1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.51	5.86	5.50	5.35	5.44
		硬度(g/mm ²)	0.624	0.229	0.286	0.292	0.350
		アダパレン含量(%)	101.6	97.2	99.0	100.5	100.3
22	ロコイド クリーム 0.1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.04	4.94	4.29	4.30	4.30
		硬度(g/mm ²)	0.144	0.161	0.173	0.184	0.233
		アダパレン含量(%)	101.6	101.3	100.1	105.0	100.6
23	ロコイド軟膏 0.1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	僅かにプリー ディング	僅かにプリー ディング	僅かにプリー ディング
		pH	6.18	5.73	5.75	5.16	5.33
		硬度(g/mm ²)	1.103	0.390	0.387	0.329	0.369
		アダパレン含量(%)	101.6	102.4	100.7	99.8	102.6

プリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

社内資料

[表 1-4] 配合変化試験結果

No.	配合対象製剤	試験項目	混合前	混合後(25℃、60%RH 保存)			
				直後	2 週	4 週	8 週
24	リドメックスコーワ 軟膏 0.3%	性状	白色 においなし	白色 においなし	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.19	5.63	5.50	5.54	5.82
		硬度(g/mm ²)	0.420	0.208	0.251	0.251	0.288
		アダバレン含量(%)	101.6	106.9	98.2	98.9	102.9
25	アルメタ軟膏	性状	淡黄白色 半透明 僅かに特異な におい	白色 僅かに特異な におい	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.33	5.80	5.53	5.56	5.37
		硬度(g/mm ²)	0.361	0.242	0.388	0.283	0.300
		アダバレン含量(%)	101.6	101.6	99.3	99.8	101.2
26	キンダベート 軟膏 0.05%	性状	白色半透明 においなし	白色 においなし	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.43	5.87	5.48	5.41	5.38
		硬度(g/mm ²)	0.692	0.272	0.331	0.307	0.303
		アダバレン含量(%)	101.6	103.0	100.3	102.1	101.4
27	プロトピック 軟膏 0.1%	性状	白色 においなし	白色 においなし	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.47	5.77	5.46	5.41	5.23
		硬度(g/mm ²)	0.675	0.225	0.274	0.258	0.328
		アダバレン含量(%)	101.6	101.3	101.0	100.7	103.0
28	タクロリムス 軟膏 0.1%「NP」	性状	白色 においなし	白色 においなし	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.27	5.63	5.50	5.46	5.48
		硬度(g/mm ²)	0.547	0.225	0.293	0.315	0.310
		アダバレン含量(%)	101.6	101.5	97.2	101.3	103.5
29	オキサロール 軟膏 25 μg/g	性状	白色半透明 においなし	白色 においなし	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.47	5.80	5.50	5.82	5.42
		硬度(g/mm ²)	0.488	0.212	0.247	0.264	0.311
		アダバレン含量(%)	101.6	104.9	102.3	103.0	100.2
30	ボンアルファ ハイ軟膏 20 μg/g	性状	白色 においなし	白色 においなし	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング	僅かにブリー ーディング
		pH	6.41	5.83	5.52	5.43	5.37
		硬度(g/mm ²)	0.446	0.229	0.251	0.242	0.281
		アダバレン含量(%)	101.6	104.1	98.1	99.0	104.8
31	ベピオゲル 2.5%	性状	白色 においなし	白色 においなし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.48	5.49	5.56	5.58	5.45
		硬度(g/mm ²)	0.065	0.187	0.151	0.147	0.15
		アダバレン含量(%)	101.6	101.1	97.9	99.2	103.5

ブリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

社内資料

[表 2] アダバレンクリーム 0.1%「ニプロ」と市販外用剤の配合可否

薬剤	混合した市販外用剤	混合比	混合後 (25°C、60%RH 保存)				変化	詳細	混合方法
			直後	2W	4W	8W			
アダバレン クリーム 0.1% 「ニプロ」	アクアチムクリーム 1%	1:1	○	○	○	○			自 転 公 転 遠 心 機
	アクアチム軟膏 1%		×	×	×	×	分離	直後:含量高値* 2W:ブリーディング 含量低値*	
	アクアチムローション 1%		×	×	×	×	分離	直後:分離	
	ダラシン T ゲル 1%		○	○	○	○			
	ダラシン T ローション 1%		○	×	×	×	分離	2W:僅かに分離	
	クリンダマイシンゲル 1%「DK」		○	○	○	○			
	クリンダマイシンゲル 1%「タイヨー」		○	○	○	○			
	クリンダマイシンリン酸エステル ゲル 1%「イワキ」		○	○	○	○			
	クリンダマイシンリン酸エステル ゲル 1%「サワイ」		○	○	○	○			
	ヒルドイドクリーム 0.3%		○	○	○	○			
	ヒルドイドソフト軟膏 0.3%		○	○	○	○			
	ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「日医工」		○	○	○	○			
	ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」		○	○	○	○			
	ヘパリン類似物質ローション 0.3% 「ニプロ」		○	○	○	○			
	パスタロンソフト軟膏 10%		○	○	○	○			
	ウレパールクリーム 10%		○	○	○	○			
	ケラチナミンコーワクリーム 20%		○	○	○	○			
	ベシカムクリーム 5%		○	○	○	○			
	スタデルムクリーム 5%		○	○	○	○			
	パンドルクリーム 0.1%		○	○	○	○			
	パンドル軟膏 0.1%		○	○	○	○			
	ロコイドクリーム 0.1%		○	○	○	○			
	ロコイド軟膏 0.1%		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
	リドメックスコーワ軟膏 0.3%		×	×	×	×	分離	直後:含量高値* 2W:僅かにブリーディング	
	アルメタ軟膏		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
	キンダバート軟膏 0.05%		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
	プロトピック軟膏 0.1%		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
	タクロリムス軟膏 0.1%「NP」		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
	オキサロール軟膏 25 μg/g		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
	ボンアルファハイ軟膏 20 μg/g		○	×	×	×	分離	2W:僅かにブリーディング	
ベピオゲル 2.5%	○	○	○	○					

○:配合可。

×:配合不可(「僅かにブリーディング」の場合も混合方法により分離性の変動を考慮し「×」と判定)。

ブリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

分離: 基剤が二つ以上に分かれる。

*: 混合不良あるいは不均質化(分離等)により、薬物の分布に影響したものと推測。