

アダパレンゲル0.1%「ニプロ」  
配合変化試験

ニプロ株式会社

社内資料

I. 目的

アダパレンゲル 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: アダパレンゲル 0.1%「ニプロ」(ロット番号: 17B01)

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engel 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engel 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%	クロバ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 μg/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 μg/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)

アダパレンゲル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、クリンダマイシン)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	アダパレンゲル 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		5.50	5.41	5.44
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.153		0.166	0.090	0.098
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	7.28	7.30	7.34	7.34
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.182	0.263	0.314	0.258	0.234
		アダパレン含量(%)	101.5	101.6	101.4	104.9	100.8
		抗菌薬含量(%)	101.3	99.6	100.3	103.2	105.0
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	7.25	7.26	7.12	7.33
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	1.176	0.157	0.229	0.168	0.150
		アダパレン含量(%)	101.5	72.0	105.7	※	※
		抗菌薬含量(%)	110.7	87.7	76.6	※	※
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	分離	分離
		pH	8.28	6.09	5.32	6.04	6.07
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	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	液状のため 測定不可	液状のため 測定不可
		アダパレン含量(%)	101.5	209.0	※	※	※
		抗菌薬含量(%)	108.4	392.2	※	※	※
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	5.74	5.70	5.69	5.69
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.065	0.174	0.170	0.094	0.089
		アダパレン含量(%)	101.5	101.4	102.7	104.8	100.7
		抗菌薬含量(%)	101.7	99.8	102.7	102.6	103.9
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	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.74	5.58	5.62	5.59	5.55
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	液状のため 測定不可	0.087	0.066	0.058	0.089
		アダパレン含量(%)	101.5	102.5	110.2	105.5	126.8
		抗菌薬含量(%)	113.4	100.3	106.0	109.4	130.8
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	5.89	5.87	5.65	5.61
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.070	0.174	0.174	0.093	0.081
		アダパレン含量(%)	101.5	101.8	102.6	104.9	103.6
		抗菌薬含量(%)	105.2	99.4	102.2	101.9	107.2

※: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	5.66	5.66	5.54	5.54
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.068	0.161	0.149	0.089	0.085
		アダバレン含量(%)	101.5	102.0	102.7	100.0	101.0
		抗菌薬含量(%)	104.5	100.1	102.6	102.6	105.5
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	5.65	5.69	5.63	5.61
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.067	0.157	0.161	0.095	0.092
		アダバレン含量(%)	101.5	104.7	102.1	103.6	104.8
		抗菌薬含量(%)	96.0	104.4	103.0	103.9	104.2
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	5.77	5.78	5.60	5.60
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.075	0.166	0.166	0.094	0.097
		アダバレン含量(%)	101.5	102.8	103.1	100.5	100.0
		抗菌薬含量(%)	97.4	100.1	102.7	102.6	102.1
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	6.80	7.13	6.78	6.85
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.267	0.250	0.348	0.226	0.295
		アダバレン含量(%)	101.5	103.4	102.5	105.0	101.7
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	やや軟化	やや軟化	やや軟化
		pH	6.51	5.81	5.84	5.81	5.85
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.161	0.166	0.083	0.070	0.071
		アダバレン含量(%)	101.5	100.8	101.9	102.6	97.9
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(軟化) においなし	軟化 (ブリーディ ングあり)	軟化 (ブリーディ ングあり)	軟化 (ブリーディ ングあり)
		pH	6.49	5.83	5.82	5.77	5.84
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.144	0.042	0.059	0.048	0.054
		アダバレン含量(%)	101.5	100.3	100.0	101.5	101.1
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	5.83	5.83	5.78	5.84
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.157	0.157	0.149	0.082	0.090
		アダバレン含量(%)	101.5	100.7	101.5	102.1	95.0
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(軟化) においなし	軟化	軟化	軟化
		pH	6.85	5.95	5.94	5.91	5.94
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	液状のため 測定不可	0.057	0.051	0.047	0.050
		アダバレン含量(%)	101.5	101.8	102.0	104.4	104.5

ブリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

軟化: 保存容器を傾けると緩やかに動く。

[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	5.98	6.10	6.09	6.23
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.212	0.212	0.174	0.127	0.155
		アダパレン含量(%)	101.5	98.4	100.5	101.5	100.0
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(軟化) 僅かに特異な におい	軟化	軟化	軟化
		pH	5.07	5.07	5.08	5.09	5.22
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.195	0.042	0.042	0.050	0.055
		アダパレン含量(%)	101.5	102.1	102.1	104.2	101.0
17	セラチナミンコーワ 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	5.84	6.00	6.11	6.44
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.149	0.191	0.191	0.156	0.181
		アダパレン含量(%)	101.5	102.4	102.4	102.6	104.6
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	6.03	5.98	5.97	6.03
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.161	0.182	0.199	0.137	0.143
		アダパレン含量(%)	101.5	102.6	102.7	104.4	100.7
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	6.13	6.08	6.10	6.13
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.157	0.199	0.195	0.161	0.179
		アダパレン含量(%)	101.5	101.4	102.9	103.6	104.5
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	5.94	5.92	5.82	5.96
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.276	0.157	0.153	0.110	0.118
		アダパレン含量(%)	101.5	102.5	103.1	99.8	104.5
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	僅かにプリー ディング	プリー ディング	プリー ディング
		pH	6.51	5.97	5.94	5.90	5.95
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.624	0.178	0.259	0.146	0.211
		アダパレン含量(%)	101.5	94.8	104.6	103.7	102.3
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	5.03	5.01	5.04	5.06
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.144	0.153	0.136	0.123	0.125
		アダパレン含量(%)	101.5	102.2	103.7	104.3	101.6
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	プリー ディング	プリー ディング
		pH	6.18	5.92	5.78	5.85	5.82
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	1.103	0.216	0.289	0.164	0.224
		アダパレン含量(%)	101.5	105.0	107.6	104.9	91.9

プリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

軟化: 保存容器を傾けると緩やかに動く。

[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	淡黄白色 においなし	僅かにブリー ディング (微黄色)	ブリー ディング (微黄色)	ブリー ディング (微黄色)
		pH	6.19	5.77	5.99	5.77	6.00
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.420	0.187	0.301	0.155	0.182
		アダバレン含量(%)	101.5	119.0	91.7	118.4	99.5
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	淡黄白色 僅かに特異な におい	僅かにブリー ディング	ブリー ディング	ブリー ディング
		pH	6.33	5.83	5.86	5.85	5.92
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.361	0.229	0.310	0.210	0.246
		アダバレン含量(%)	101.5	100.9	104.8	101.5	100.2
26	キンダバート 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 ディング	ブリー ディング	ブリー ディング
		pH	6.43	5.94	5.94	5.91	5.59
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.692	0.246	0.463	0.198	0.162
		アダバレン含量(%)	101.5	100.1	102.8	100.5	98.9
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 ディング	ブリー ディング	ブリー ディング
		pH	6.47	5.92	5.68	5.88	5.87
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.675	0.212	0.306	0.192	0.167
		アダバレン含量(%)	101.5	103.9	101.5	103.8	104.4
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 ディング	ブリー ディング	ブリー ディング
		pH	6.27	5.91	5.91	5.89	5.82
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.547	0.174	0.255	0.244	0.210
		アダバレン含量(%)	101.5	102.6	102.9	103.8	99.2
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 ディング	ブリー ディング	ブリー ディング
		pH	6.47	5.92	5.91	5.87	5.90
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.488	0.157	0.297	0.181	0.199
		アダバレン含量(%)	101.5	100.9	100.4	101.1	104.0
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 ディング	ブリー ディング	ブリー ディング
		pH	6.41	5.87	5.92	5.88	5.92
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.446	0.153	0.272	0.172	0.206
		アダバレン含量(%)	101.5	107.2	97.8	99.8	104.5
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	5.51	5.44	5.41
		硬度(g/mm <sup>2</sup> )	0.065	0.161	0.161	0.083	0.087
		アダバレン含量(%)	101.5	101.9	102.5	100.9	104.2

ブリーディング: 油脂性低融点物質の滲出。

社内資料

[表 2] アダバレンゲル 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℃、60%RH 保存)				変化	詳細	混合方法
			直後	2W	4W	8W			
アダバレンゲル 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: 含量低値* 2W: プリーディング	
	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%		○	×	×	×		2W: 含量高値*	
	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%		○	○	○	○		2W: やや軟化	
	ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「日医工」		△	×	×	×	軟化 分離	直後: 軟化 2W: プリーディング	
	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」		△	△	△	△	軟化	直後: 軟化	
	パスタロンソフト軟膏 10%		○	○	○	○			
	ウレパールクリーム 10%		○	△	△	△	軟化	2W: 軟化	
	セ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%		○	○	○	○			
	パンデルクリーム 0.1%		○	○	○	○			
	パンデル軟膏 0.1%		×	×	×	×	分離	直後: 含量低値* 4W: プリーディング	
	ロコイドクリーム 0.1%		○	○	○	○			
	ロコイド軟膏 0.1%		○	×	×	×	分離	2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	リドメックスコーワ軟膏 0.3%		×	×	×	×	分離	直後: 含量高値* 2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	アルメタ軟膏		○	×	×	×	分離	2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	キンダベート軟膏 0.05%		○	×	×	×	分離	2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	プロトピック軟膏 0.1%		○	×	×	×	分離	2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	タクロリムス軟膏 0.1%「NP」		○	×	×	×	分離	2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	オキサロール軟膏 25 μg/g		○	×	×	×	分離	2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
	ボンアルファハイ軟膏 20 μg/g		×	×	×	×	分離	直後: 含量高値* 2W: 僅かにプリーディング 4W: プリーディング	
ベピオゲル 2.5%	○	○	○	○					

○: 配合可。

△: 軟化したがる、その他の評価項目では問題ないため、配合可。

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

プリーディング: 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。

軟化: 保存容器を傾けると緩やかに動く。

\*: 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。