

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

微小循環系賦活剤

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トowa」

TOCOPHEROL NICOTINATE CAPSULES 100 mg “TOWA”

《トコフェロールニコチン酸エステルカプセル》

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中 日局 トコフェロールニコチン酸エステル 100mg 含有
一般名	和名：トコフェロールニコチン酸エステル (JAN) 洋名：Tocopherol Nicotinate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月1日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 販売開始年月日：1981年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本IFは2020年9月改訂(第16版、文献請求先・製品情報お問い合わせ先の項)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	21
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	21
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	23
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	23
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	11	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	25
11. 力価	13	7. 容器の材質	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能・効果	14	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	26
2. 用法・用量	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
3. 臨床成績	14	14. 再審査期間	27
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	16	17. 保険給付上の注意	28
VII. 薬物動態に関する項目	17	XI. 文 献	29
1. 血中濃度の推移・測定法	17	1. 引用文献	29
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の参考文献	29
3. 吸収	19	XII. 参考資料	29
4. 分布	19	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	19	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	20	XIII. 備 考	29
7. トランスポーターに関する情報	20	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トコフェロールニコチン酸エステルカプセルは微小循環系賦活剤であり、本邦では 1967 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、バナール N100 の開発を企画し、経時変化試験、生物学的同等性試験を実施し、1972 年 8 月に承認を取得、1981 年 9 月に発売した。その後、医療事故防止のため、2008 年 12 月にバナール N カプセル 100mg と販売名の変更を行った。

その後、医療事故防止のため、2017 年 6 月にトコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg 「トーワ」と販売名の変更を行い、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg 「トーワ」は、高血圧症に伴う随伴症状、高脂質血症、閉塞性動脈硬化症に伴う末梢循環障害に対して、トコフェロールニコチン酸エステルとして、通常成人 1 日 300～600mg を 3 回に分けて経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、食欲不振、胃部不快感、胃痛、悪心、下痢、便秘等が報告されている。〔Ⅷ. 8.

(3) その他の副作用の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg 「トーワ」

(2) 洋名

TOCOPHEROL NICOTINATE CAPSULES 100 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トコフェロールニコチン酸エステル(JAN)

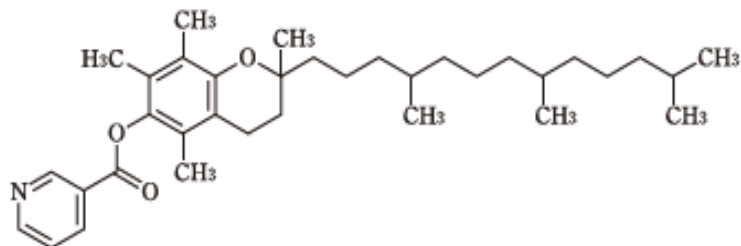
(2) 洋名(命名法)

Tocopherol Nicotinate (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₅H₅₃NO₃

分子量：535.80

5. 化学名(命名法)

2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl nicotinate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ニコチン酸トコフェロール

7. CAS登録番号

51898-34-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～橙黄色の液体又は固体である。光によって変化する。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
エタノール(99.5)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点：約 38℃ 保存の温度によって液体若しくは固体の状態をとる。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：エタノール(99.5)溶液(1→10)は旋光性を示さない。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}(264\text{nm})$ ：約 83 [本品のエタノール(99.5)溶液(1→20000)]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「トコフェロールニコチン酸エステル」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

日局「トコフェロールニコチン酸エステル」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別	硬カプセル剤	
性状	頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル剤であり、内容物は白色～淡黄白色、無味、無臭の粉末状である。	
識別コード	本体	Tw.NE
	包装	
外形 全長 号数		
質量(mg)	約 240	

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 カプセル中 日局 トコフェロールニコチン酸エステル 100mg を含有する。

(2) 添加物

使用目的	添加物
賦形剤	メタケイ酸アルミン酸 Mg、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	タルク、ステアリン酸 Mg

カプセル本体：赤色 3 号、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ラウリル硫酸 Na、ゼラチン

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 経時変化試験¹⁾

1) 机上放置試験

包装形態：PTP包装した製品

試験条件：室温保存、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	
性状	カプセル	適合 ^{*1}	同左	同左	同左	同左
	内容物	適合 ^{*2}	同左	同左	同左	同左
重量試験(mg)	198.6~201.6	198.9~200.9	198.4~201.4	201.5~202.5	199.7~201.9	
崩壊試験 ^{*3}	4分42秒~ 5分19秒	4分51秒~ 5分34秒	5分06秒~ 5分24秒	5分09秒~ 5分32秒	5分19秒~ 5分39秒	
含量(%)	97.2~101.4	96.1~101.6	99.4~102.3	98.5~101.5	95.0~101.3	

*1：「適合」は「頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル」を意味する。

*2：「適合」は「白色、無味、無臭の粉末」を意味する。

*3：n=1で実施した試験

包装形態：無包装のもの

試験条件：室温保存、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	
性状	カプセル	適合 ^{*1}	同左	同左	同左	同左
	内容物	適合 ^{*2}	同左	同左	同左	同左
重量試験(mg)	200.9~201.5	198.4~200.9	198.6~202.1	199.3~201.4	199.4~200.7	
崩壊試験 ^{*3}	5分03秒~ 5分29秒	4分56秒~ 5分17秒	5分06秒~ 5分36秒	4分52秒~ 5分47秒	5分19秒~ 5分29秒	
含量(%)	97.9~102.4	97.2~102.3	95.8~104.2	98.2~101.6	95.4~102.1	

*1：「適合」は「頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル」を意味する。

*2：「適合」は「白色、無味、無臭の粉末」を意味する。

*3：n=1で実施した試験

2) 加温加湿試験

包装形態：PTP包装した製品

試験条件：40℃、80%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	カプセル	適合 ^{*1}	同左	同左	同左	同左
	内容物	適合 ^{*2}	同左	同左	同左	同左
重量試験(mg)		199.6~201.7	200.4~201.7	200.1~201.3	199.0~200.9	198.6~200.4
崩壊試験 ^{*3}		5分19秒~ 5分24秒	5分12秒~ 5分26秒	5分06秒~ 5分36秒	5分04秒~ 5分19秒	5分27秒~ 5分37秒
含量(%)		96.4~103.5	96.0~104.7	96.6~102.9	95.1~101.3	95.7~102.0

*1：「適合」は「頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル」を意味する。

*2：「適合」は「白色、無味、無臭の粉末」を意味する。

*3：n=1で実施した試験

包装形態：無包装のもの

試験条件：40℃、80%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	カプセル	適合 ^{*1}	同左	同左	同左	同左
	内容物	適合 ^{*2}	同左	同左	同左	同左
重量試験(mg)		200.4~201.1	199.9~202.9	201.5~202.2	200.5~201.9	201.8~202.4
崩壊試験 ^{*3}		5分13秒~ 5分19秒	5分02秒~ 5分41秒	4分26秒~ 5分27秒	5分07秒~ 5分44秒	5分19秒~ 5分29秒
含量(%)		97.2~104.6	97.9~101.2	96.0~101.2	96.8~100.6	95.7~100.3

*1：「適合」は「頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル」を意味する。

*2：「適合」は「白色、無味、無臭の粉末」を意味する。

*3：n=1で実施した試験

3) 散光下試験

包装形態：PTP包装した製品

試験条件：1000lux、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	カプセル	適合 ^{*1}	同左	同左	同左	同左
	内容物	適合 ^{*2}	同左	同左	同左	同左
重量試験(mg)		200.4~200.6	201.0~201.4	201.8~202.6	202.1~202.5	201.8~202.9
崩壊試験 ^{*3}		5分14秒~ 5分17秒	4分57秒~ 5分29秒	5分26秒~ 5分41秒	5分17秒~ 5分28秒	5分11秒~ 5分43秒
含量(%)		97.5~102.2	96.2~102.5	97.8~102.1	97.3~100.3	96.7~101.2

*1：「適合」は「頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル」を意味する。

*2：「適合」は「白色、無味、無臭の粉末」を意味する。

*3：n=1で実施した試験

包装形態：無包装のもの

試験条件：1000lux、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	
性状	カプセル	適合*1	同左	同左	同左	同左
	内容物	適合*2	同左	同左	同左	同左
重量試験(mg)	199.6~200.1	199.8~200.5	200.1~201.2	200.0~201.8	200.9~201.2	
崩壊試験*3	4分55秒~ 5分29秒	5分13秒~ 5分26秒	5分11秒~ 5分36秒	5分04秒~ 5分39秒	4分58秒~ 5分54秒	
含量(%)	97.3~102.2	97.4~102.1	97.3~100.3	95.4~101.0	95.7~100.9	

*1：「適合」は「頭部赤色、胴部黄色の不透明な硬カプセル」を意味する。

*2：「適合」は「白色、無味、無臭の粉末」を意味する。

*3：n=1で実施した試験

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トーワ」を机上放置試験、加温加湿試験及び散光下試験の各条件で外観試験、重量試験、崩壊試験及び主薬定量を行ったところ、安定な薬剤であると考察された。

(2) 長期保存試験²⁾

包装形態：PTP包装した製品

試験条件：室温保存、2ロット(n=1)

試験項目	開始時	3年
性状	白色~淡黄白色の 無味、無臭の粉末	同左
崩壊時間(分)	8.4~11.2	19.7~19.9
含量(%)	100.2~102.1	95.3~96.5

包装形態：バラ包装した製品

試験条件：室温保存、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	3年
性状	白色~淡黄白色の 無味、無臭の粉末	同左
崩壊時間(分)	8.9	19.5
含量(%)	100.2	95.4

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温保存、3年)の結果、トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性³⁾

試験項目	開始時	温度 (40°C、3 箇月)	湿度 (25°C、75%RH、3 箇月)	光	
				30 万 lx・hr	60 万 lx・hr
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	溶出性が 低下した	溶出性が 低下した

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁴⁾

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トーワ」は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたトコフェロールニコチン酸エステルカプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法、ただし、シンカーを用いる)

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液
(1→500) 900mL

回転数：100rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

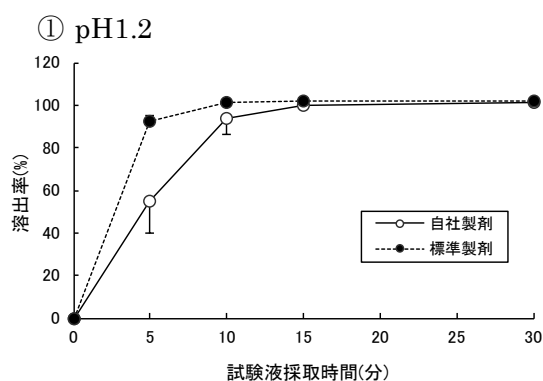
〔出典：日本薬局方外医薬品規格第 3 部〕

(2) 品質再評価⁵⁾

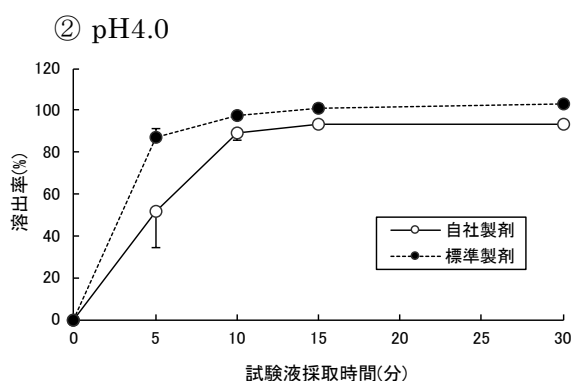
トコフェロールニコチン酸エステルカプセル100mg「トーフ」の溶出試験

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル100mg「トーフ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価（第33次）で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

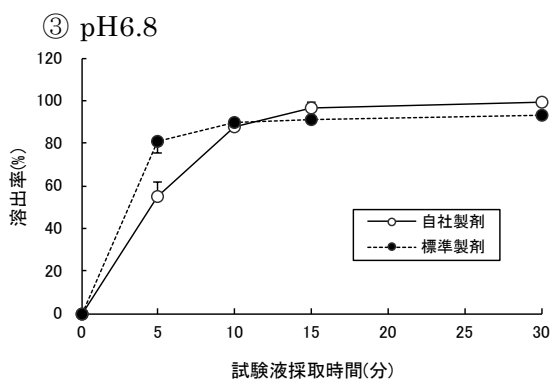
名称	販売名	トコフェロールニコチン酸エステルカプセル100mg「トーフ」		
	有効成分名	トコフェロールニコチン酸エステル		
溶出試験条件	剤形	硬カプセル剤	含量	100mg
	回転数	100rpm		
	界面活性剤	0.2%SDS添加		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液 ② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) ③ pH6.8 : 薄めたMcIlvaineの緩衝液(0.05mol/Lリン酸一水素ナトリウムと0.025mol/Lクエン酸を用いてpHを調整) ④ 水 : 日本薬局方精製水		



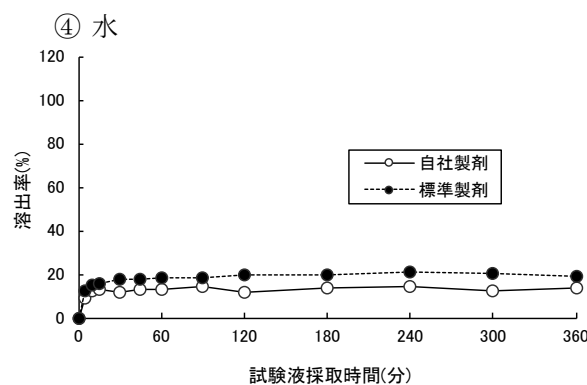
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	54.8	94.1	100.1	101.4
標準製剤	0	92.7	101.1	102.2	102.2



pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	51.7	89.2	93.6	93.2
標準製剤	0	87.2	97.4	101.0	103.2



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	55.0	87.7	96.2	98.9
標準製剤	0	81.0	89.8	91.2	93.0



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	8.9	12.3	12.9	11.8	12.8	13.2	14.4	12.0	13.4	14.2	12.4	13.9
標準製剤	0	12.3	15.0	15.9	17.5	17.9	18.3	18.5	19.9	19.5	20.8	20.3	18.7

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

- ・ 下記に伴う随伴症状
高血圧症
- ・ 高脂質血症
- ・ 下記に伴う末梢循環障害
閉塞性動脈硬化症

2. 用法・用量

トコフェロールニコチン酸エステルとして、通常成人1日 300～600 mgを3回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トコフェロール酢酸エステル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

- 1) 脂質代謝改善作用：ヒトの血中総コレステロール、中性脂肪を低下させると共に、血中HDL-コレステロールを上昇させる。
- 2) 微小循環系賦活作用：ヒトにおける末梢循環不全改善作用は、トコフェロールとニコチン酸との併用よりも明らかにすぐれる。
- 3) 血管強化作用：ヒトの毛細血管の透過性亢進を改善して紫斑数を減少させる。
- 4) 血小板凝集抑制作用：ヒトの凝集能が亢進した血小板におけるアドレナリン凝集、アラキドン酸凝集、コラーゲン凝集、ADP凝集を抑制する。
- 5) 血中酸素分圧上昇作用：低下したヒトの血中酸素分圧を上昇させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

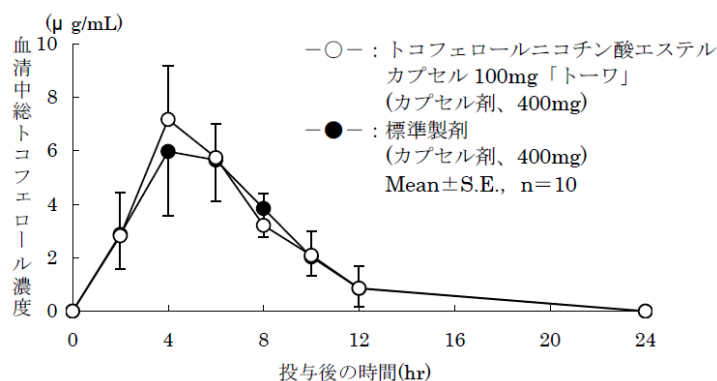
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トーワ」は旧販売名のバナール N100 として昭和 45 年 11 月 16 日付けで申請し、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）及び昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号（旧ガイドライン）の施行以前の品目となる為、ヒトでの生物学的同等性試験を実施していません。なお、バナール N100 は平成 20 年 12 月 19 日にバナール N カプセル 100mg と販売名を変更し、その後、バナール N カプセル 100mg は平成 29 年 6 月 16 日にトコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トーワ」と販売名を変更致しました。

<参考資料>7)

トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 100mg「トーワ」と標準製剤をそれぞれ 4 カプセル（トコフェロールニコチン酸エステルとして 400mg）雄性ビーグル犬(n=10)に絶食単回経口投与し、血清中総トコフェロール濃度を測定し、クロスオーバー法に基づく推計学的手法によりに比較検討を行った結果、両製剤のバイオアベイラビリティには有意差($\alpha=0.05$)のないことが推定された。



薬物動態パラメータ

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	対応のある t 検定
トコフェロールニコチン酸エステル カプセル 100mg 「トーワ」 (カプセル剤、400mg)	42.917 \pm 3.09	N.S. ($\alpha=0.05$)
標準製剤 (カプセル剤、400mg)	41.366 \pm 1.62	

(Mean \pm S.E., n=10)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	頻度不明
消化器	食欲不振、胃部不快感、胃痛、悪心、下痢、便秘
過敏症 ^{注)}	発疹
肝臓	肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)
その他	温感、潮紅、顔面浮腫、浮腫

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当しない

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

添付文書より抜粋

その他の副作用	
	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	発疹

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
PTP包装	100 カプセル、1000 カプセル
バラ包装	1000 カプセル

7. 容器の材質

包装形態	材質
PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
バラ包装	瓶 : ポリエチレン
	蓋 : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ユベラ N カプセル 100mg、ユベラ N ソフトカプセル 200mg、ユベラ N 細粒 40%等
同効薬：カリジノゲナーゼ、アルプロスタジルアルファデクス、エラスターゼ、パンテチン、
デキストラン硫酸エステルナトリウム、ニコモール、ニセリトロール、プラバスタチ
ンナトリウム等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号	備考
1972年8月8日	(47AM)1358	
2008年10月14日	22000AMX02355000	販売名変更による
2017年2月1日	22900AMX00108	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	備考
1981年9月1日	
2008年12月19日	販売名変更による
2017年6月16日	販売名変更による

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果変更年月日：1980年8月14日

内容：「次の疾患にもとづく脂質代謝異常ならびに血行障害にもとづく諸症状の改善 高血圧症、動脈硬化症、脳卒中、冠不全」を「①下記に伴う随伴症状 脳卒中後遺症、脳動脈硬化症、高血圧症、②高脂質血症、③下記に伴う末梢循環障害 閉塞性動脈硬化症」

効能・効果変更年月日：1996年3月7日

内容：「下記に伴う随伴症状 脳卒中後遺症、脳動脈硬化症、高血圧症」を「下記に伴う慢性脳循環障害による随伴症状 脳卒中後遺症及び下記に伴う随伴症状 高血圧症」

効能・効果削除年月日：1999年9月14日

内容：下記に伴う慢性脳循環障害による随伴症状
脳卒中後遺症

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：該当しない

薬効再評価結果公表年月日：1980年8月14日

薬効再評価結果：製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得て、「12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容」に示す変更を行った。

薬効再評価結果公表年月日：1992年6月3日

薬効再評価結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

薬効再評価結果公表年月日：1996年3月7日

薬効再評価結果：製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得て、「12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容」に示す変更を行った。

薬効再評価結果公表年月日：1999年9月14日

薬効再評価結果：製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得て、「12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容」に示す変更を行った。

品質再評価結果公表年月日：2007年11月8日

品質再評価結果：6頁「IV. 2. 製剤の組成」に示す処方に変更を行なうことにより、公的溶出試験に適合することが確認され、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
103531501	2190006M1210	620353101

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：経時変化試験
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験
- 6) 第十五改正日本薬局方解説書，C-2709，2006
- 7) 東和薬品株式会社社内資料：生物学的同等性試験
(ビーグル犬；血清中総トコフェロール濃度)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号