

## 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 2008 に準拠して作成

微小循環系賦活剤

**ユベラN<sup>®</sup>カプセル100mg**

**ユベラN<sup>®</sup>ソフトカプセル200mg**

〈トコフェロールニコチン酸エステル製剤〉

**Juvela N<sup>®</sup>**

剤形	硬カプセル剤・軟カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ユベラNカプセル 100mg： 1カプセル中にトコフェロールニコチン酸エステル 100mg 含有 ユベラNソフトカプセル 200mg： 1カプセル中にトコフェロールニコチン酸エステル 200mg 含有
一般名	和名：トコフェロールニコチン酸エステル 洋名：Tocopherol Nicotinate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	ユベラNカプセル 100mg 製造販売承認年月日：2006年7月24日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1967年1月10日 ユベラNソフトカプセル 200mg 製造販売承認年月日：2006年7月24日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1984年7月2日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元： <b>エーザイ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2021年6月改訂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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

### 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 2008」(以下、「IF記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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に留意すべきである。

### 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。

(2008 年 9 月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
  - (1) 外観・性状…………… 4
  - (2) 溶解性…………… 4
  - (3) 吸湿性…………… 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
  - (6) 分配係数…………… 4
  - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 6
  - (2) 製剤の物性…………… 6
  - (3) 識別コード…………… 6
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
  - (2) 添加物…………… 6
  - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 8

7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
11. 力価…………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 11
  - (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)…………… 11
  - (2) 臨床効果…………… 11
  - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 11
  - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 11
  - (5) 検証的試験…………… 12
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 12
    - 2) 比較試験…………… 12
    - 3) 安全性試験…………… 12
    - 4) 患者・病態別試験…………… 12
  - (6) 治療的使用…………… 12
    - 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)…………… 12
    - 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…………… 12

## 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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 13
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 13
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
  - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 14
  - (4) 中毒域…………… 14
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 15
  - (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…………… 15



2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) コンパートメントモデル	15
(2) 吸収速度定数	15
(3) バイオアベイラビリティ	15
(4) 消失速度定数	15
(5) クリアランス	16
(6) 分布容積	16
(7) 血漿蛋白結合率	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
(1) 血液－脳関門通過性	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	16
(3) 乳汁への移行性	16
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	18
(3) 排泄速度	18
7. 透析等による除去率	18

## 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	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	19
(1) 副作用の概要	19
(2) 重大な副作用と初期症状	19
(3) その他の副作用	20

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(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	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	21
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	22
(2) 副次的薬理試験	22
(3) 安全性薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	22
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 生殖発生毒性試験	23
(4) その他の特殊毒性	23

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
(1) 薬局での取扱いについて	24
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26

- 
- 14. 再審査期間……………26
  - 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………26
  - 16. 各種コード……………27
  - 17. 保険給付上の注意……………27

## **XI. 文献**

- 1. 引用文献……………28
- 2. その他の参考文献……………28

## **XII. 参考資料**

- 1. 主な外国での発売状況……………29
- 2. 海外における臨床支援情報……………29

## **XIII. 備考**

- その他の関連資料……………30

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ビタミンEが治療に応用されて以来、世界の多くの研究機関でビタミンEの作用を高めた新誘導体や中間代謝物の研究がなされてきた。

しかし、これらの作用は単にビタミンE単独とほぼ同等か、又はそれ以下であることが報告されている。この中にあってトコフェロールニコチン酸エステルは、ビタミンEとニコチン酸とを結合させた誘導体であり、両者のそれぞれの生理作用を示しながら、各々を併用した場合よりも安定で持続的な薬理作用を有するものとして、エーザイ株式会社にて1960年に合成された。

本剤は、1966年11月にわが国で製造承認され1967年1月に発売された。その後、台湾、タイ、香港、インドネシア等で許可・販売されている。

なお、本剤は1999年9月14日に再評価結果が通知され、効能・効果の一部である「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」が削除された。

その後、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、ユベラニコチネートはユベラNカプセル100mgとして2006年7月に製造販売承認され、ユベラNソフトカプセルはユベラNソフトカプセル200mgとして2006年7月に製造販売承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

トコフェロールニコチン酸エステルは、ビタミンEとニコチン酸を結合させた誘導体であり、両者のそれぞれの生理作用を示しながら、各々を併用した場合よりも安定で持続的な薬理作用を有する。本剤の薬理作用は、脂質代謝改善、微小循環系賦活、血管強化、血小板凝集抑制、血中酸素分圧上昇など、本剤独自の広範な作用が証明されている。

ユベラNソフトカプセル200mgは、ユベラNカプセル100mgに比べて賦形剤の量が少なく、1回200mg服用の際の服用性に優れている。





## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：ビタミンEニコチン酸エステル  
ニコチン酸 *dl*- $\alpha$ -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

本品は黄色～だいたい黄色の液体又は固体である。本品は光によって変化する。

##### (2) 溶解性

本品はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶解するのに必要な溶媒量 (mL)
エタノール (99.5)	1.5
水	10000 以上

##### (3) 吸湿性

ほとんど吸湿しない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 38℃

##### (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

本品のエタノール (99.5) 溶液 (1 → 10) は旋光性を示さない。本品は光によって変化する。

吸光度

###### 1) 吸収スペクトル

ニコチン酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールのエタノール (99.5) 溶液 (1 → 20000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 263～265nm に吸収の極大を示し、257～259nm、268～270nm 及び 282～284nm に吸収の肩を示す。

###### 2) 比吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  264nm (エタノール(99.5))：約 83

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) 安定性

トコフェロールニコチン酸エステルの安定性

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結 果
苛酷試験 光	室内散光	はかり瓶開放	90 万 lx·hr	外 観	いずれの項目も変化なし
	白色蛍光			に お い	いずれの項目も変化なし
	近紫外線		120 時間	類 縁 物 質 含 量	5 時間後僅かに黄色増加
長期保存 試験	25℃・ 60%RH	ブリキ缶包装	4 年	外 観 類 縁 物 質 含 量	いずれの項目も変化なし

##### (2) 苛酷試験による主な反応生成物

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の確認試験法

1. 本品のエタノール(99.5)溶液(1 → 20000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はトコフェロールニコチン酸エステル標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
2. 本品につき、必要ならば加温して溶かし、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はトコフェロールニコチン酸エステル標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

本品及びトコフェロールニコチン酸エステル標準品約 50mg ずつを精密に量り、それぞれをエタノール(99.5)に溶かし、正確に 50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のトコフェロールニコチン酸エステルのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{トコフェロールニコチン酸エステル (C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{トコフェロールニコチン酸エステル標準品の量 (mg)} \times A_T / A_S \end{aligned}$$

$$\text{含量 (\%)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{W_T} \times P$$

$W_T$  : 試料の秤取量 (mg)

$W_S$  : 標準品の秤取量 (mg)

$P$  : 二次標準品の純度 (%)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 264nm)

カラム : 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : メタノール

流量 : トコフェロールニコチン酸エステルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

#### システム適合性

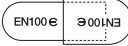

システムの性能 : 本品 0.05g 及びトコフェロール 0.25g をエタノール (99.5) 100mL に溶かす。この液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、トコフェロール、本品の順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トコフェロールニコチン酸エステルのピーク面積の相対標準偏差は 0.8% 以下である。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形 識別コード	外 形	性 状
ユベラN カプセル 100mg	硬カプセル		カプセル 上半分：不透明な 紅色 下半分：白色
	EN100 e	全長(mm)・質量(mg)・号数 16.2      257      3号	内容物 白色～淡黄白色の 粒及び粉末
ユベラN ソフト カプセル 200mg	軟カプセル		カプセル 橙色
	-*	長径(mm)・短径(mm)・質量(mg) 14.7      7.2      471	内容物 帯黄白色の粘稠な 懸濁液又は半固体

※「ユベラN200」の印字あり

#### (2) 製剤の物性

ユベラNソフトカプセル 200mg

崩壊性：日局一般試験法の崩壊試験法カプセル剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

#### (3) 識別コード

ユベラNカプセル 100mg：EN100 e

ユベラNソフトカプセル 200mg：なし（「ユベラN200」の印字あり）

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ユベラNカプセル 100mg：1カプセル中にトコフェロールニコチン酸エステル 100mgを含有する。

ユベラNソフトカプセル 200mg：1カプセル中にトコフェロールニコチン酸エステル 200mgを含有する。

#### (2) 添加物

ユベラNカプセル 100mg：黄色5号、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、青色1号、赤色3号、ゼラチン、タルク、マクロゴール6000、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

ユベラNソフトカプセル 200mg：L-アスパラギン酸、黄色5号、カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、ゼラチン、D-ソルビトール液、中鎖脂肪酸トリグリセリド、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルを含有する。

#### (3) その他

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 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

ユベラNカプセル 100mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状崩壊試験含量	いずれの測定項目においても規格値内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状崩壊試験含量	いずれの測定項目においても規格値内であった。	
		ポリエチレン容器+紙箱	6 カ月		いずれの測定項目においても規格値内であった。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	性状崩壊試験含量	いずれの測定項目においても規格値内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	3 カ月		いずれの測定項目においても規格値内であった。
	光	1,000 lx+6W/m <sup>2</sup>	シャーレ (蓋)	約 50 日+2 日*		いずれの測定項目においても規格値内であった。

\*白色蛍光ランプを約 50 日間(総照度 120 万 lx・hr)、近紫外蛍光ランプを 2 日間(近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上)照射

ユベラNソフトカプセル 200mg

#### 【保存上の注意】

ソフトカプセルは、特に梅雨時や夏場などの高温で湿気の高い時期に軟化し易い。

処方後の保存は、高温を避けると共に、湿気を防ぐことのできる容器に入れて保管することが望ましい。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+アルミ袋+紙箱	36 カ月	性状崩壊試験含量	いずれの測定項目においても規格値内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP+アルミ袋+紙箱	6 カ月	性状崩壊試験含量	内容物液体化、カプセルわずかに退色、その他の測定項目は規格値内であった。	
		ポリエチレン容器+乾燥剤+紙箱	6 カ月		内容物液体化、その他の測定項目は規格値内であった。	
開封後	湿度	25℃/75%RH	PTP	6 カ月	性状崩壊試験含量	いずれの測定項目においても規格値内であった。
苛酷	温度	60℃ 80℃	PTP	6 時間	性状含量	60℃及び80℃3時間で、カプセル軟化変形、含量は規格値内であった。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	性状崩壊試験含量	カプセル軟化、その他の測定項目は規格値内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	3 カ月		カプセル軟化、その他の測定項目は規格値内であった。
	光	1,000 lx+6W/m <sup>2</sup>	シャーレ (蓋)	約 50 日+2 日*		いずれの測定項目においても規格値内であった。

\*白色蛍光ランプを約 50 日間(総照度 120 万 lx・hr)、近紫外蛍光ランプを 2 日間(近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上)照射

## IV. 製剤に関する項目

---

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

〈ユベラNソフトカプセル 200mg 配合時の注意〉

本剤のソフトカプセル皮膜に含有する色素（黄色5号）が、エホチール錠などに含有されるピロ亜硫酸ナトリウム（還元物質）により退色（変色）をおこすことが確認されているので配合には注意すること。

### 7. 溶出性

ユベラNカプセル 100mg

方 法：日局一般試験法 溶出試験法（パドル法）

条 件：回転数 100rpm

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

測定法：HPLC法（波長 264nm）

結 果：カプセル 100mg 本品の15分間の溶出率が70%以上のとき適合する。

### 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

ユベラNカプセル 100mg

- (1) 本品の内容物 0.2g をとりエタノール（99.5）20mL を加えて5分間超音波抽出を行う。その後、毎分3000回転で5分間遠心分離する。その上澄液 5mL に硝酸 2mL を振り混ぜながら加えて、75℃で15分間加熱するとき、液は赤色～だいたい色を呈する。
- (2) 本品の内容物を粉末とし、その0.2g をとりエタノール（99.5）を加えて100mL とし5分間振り混ぜろ過する。初めのろ液 20mL を捨て、次のろ液 2mL をとりエタノール（99.5）を加えて50mL とした液につき、吸収スペクトルを測定するとき波長 263～265nm に吸収の極大を、波長 257～259nm、268～270nm 及び 282～284nm に吸収の肩を示す。

ユベラNソフトカプセル 200mg

- (1) 本品の内容物 0.28g にエタノール（95）5mL を加えて加温して溶かし、更に硝酸 2mL を加え 75℃の水浴中で15分間加温するとき、液は赤色～だいたい色を呈する。
- (2) 本品の内容物 0.14g にエタノール（95）を加えて溶かし100mL とする。この液 2mL をとり、エタノール（95）を加えて50mL とし試料溶液とする。試料溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 263～265nm に吸収の極大を示す。



## IV. 製剤に関する項目

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

#### ユベラNカプセル 100mg

本品 20 個以上をとり、内容物を完全にとり出し、その質量を精密に量り、1 個あたりの平均内容質量を求める。つぎに内容物を粉末とし、その約 0.2g を精密に量り、エタノール (99.5) 70mL を加え 5 分間振り混ぜた後、エタノール (99.5) を加えて正確に 100mL とする。その液をろ過し、初めのろ液 20mL は捨て、次のろ液 2mL を正確にとりエタノール (99.5) を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。

別にトコフェロールニコチン酸エステル標準品約 0.1g を精密に量り、エタノール (99.5) を加えて溶かし正確に 100mL とする。その 2mL を正確にとりエタノール (99.5) を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき、波長 264nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{秤取試料中のトコフェロールニコチン酸エステル (C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{トコフェロールニコチン酸エステル標準品の量 (mg)} \times A_T / A_S \end{aligned}$$

#### ユベラNソフトカプセル 200mg

本品 20 カプセル以上をとり、その質量を精密に量り、カプセルを切り開き、内容物を取り出す。内容物を除いたカプセルを少量のヘキサンで洗い、室温に放置してヘキサンを除いた後、質量を精密に量り、前後の質量差から内容物平均質量を求める。本品の内容物 3 カプセル以上をとり、よく混ぜ、その約 0.14g を精密に量り、エタノール (99.5) 30mL を加えて溶かす。更にエタノール (99.5) を加え、正確に 50mL とする。この液をろ過し (No.2 ろ紙)、初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。

別に、トコフェロールニコチン酸エステル標準品約 0.1g を精密に量り、エタノール (99.5) 30mL を加えて溶かす。この液にエタノール (99.5) を加え正確に 50mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液それぞれ 5  $\mu$ L (正確) につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液のトコフェロールニコチン酸エステルのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を求める。

$$\begin{aligned} & \text{秤取試料中のトコフェロールニコチン酸エステル (C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{) の量} \\ & = \text{トコフェロールニコチン酸エステル標準品の量} \times A_T / A_S \end{aligned}$$

$$\text{含量 (\%)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{\text{標準品の秤取量 (mg)}}{\text{試料の秤取量 (mg)}} \times \frac{\text{平均質量 (mg)}}{2}$$

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：264nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5  $\mu$ m オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。(例：Nucleosil 5 C<sub>18</sub>)

カラム温度：30~40℃ の一定温度

移動相：メタノール

流量：トコフェロールニコチン酸エステルの保持時間が約 7 分になるように調整する。(約 1.3mL/min)

カラムの選定：標準溶液 5  $\mu$ L につき上記の条件で操作するとき、次式によって求めた理論段数 (n) は 2000 段以上である。

$$n = 16 \left( \frac{\text{トコフェロールニコチン酸エステルの保持時間}}{\text{トコフェロールニコチン酸エステルのピークの基線におけるピーク幅}} \right)^2$$

試験の再現性：上記の条件で標準溶液につき、試験を 5 回繰り返すとき、トコフェロールニコチン酸エステルのピークの面積の相対標準偏差は 0.8% 以下である。

#### IV. 製剤に関する項目

---

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. 治療上注意が必要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. 効能又は効果

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. 用法及び用量

ユベラNカプセル 100mg：

通常、成人にはトコフェロールニコチン酸エステルとして1日300～600mg（1日3～6カプセル）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。

ユベラNソフトカプセル 200mg：

通常、成人には1日3カプセルを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。

なお、トコフェロールニコチン酸エステルとしての用法及び用量は、通常、成人には1日300～600mgを3回に分けて経口投与する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

#### (2) 臨床効果

##### 1. 高血圧症

プラセボとの二重盲検試験及び一般臨床試験において高血圧症の随伴症状の改善が認められた。特に手足のしびれ感、めまい感、首すじや肩のこり、頭痛、不眠、耳鳴、息ぎれ、抑うつ、四肢冷感などの随伴症状を改善した。 (①②)

高血圧症等を基礎疾患とした四肢末端の冷感、しびれ感を訴える高齢者40例を対象としたカリジノゲナーゼとの比較試験において、サーモグラフ写真・サーモグラフ温度分布ヒストグラムでは、60%（12/20）に中等度以上の改善が認められ、全例に軽度以上の改善が認められた。 (③)

##### 2. 高脂質血症

高脂血症を対象にした一般臨床試験において、本剤投与2カ月後の臨床成績は、投与前の各検査値に比し、総コレステロール高値例では有意な減少が、HDL-コレステロール低値例では有意な上昇が認められ、過酸化脂質は有意な減少が認められた。 (④)

##### 3. 末梢循環障害

閉塞性動脈硬化症等の末梢循環障害に対してプラセボとの二重盲検試験及び一般臨床試験において有用性が認められている。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (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

「V.-3.-(2) 臨床効果」の項参照

#### 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

生体膜及びリポ蛋白

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 脂質代謝改善作用

(1) 加齢ラットやコレステロール負荷ラットの実験でコレステロールの代謝回転を高めることにより、血中総コレステロール値を低下させる。これは本薬がコレステロールの異化・排泄を高めるためと考えられる。さらに過酸化脂質、中性脂肪も低下させる。 (5)(6)

(2) ヒトの血中総コレステロールを低下させ、リポ蛋白代謝において血中HDL-コレステロールを上昇させる。 (4)

##### 2. 微小循環系賦活作用

(1) 本薬の微小循環系賦活作用は、神経系を介さず、血管平滑筋に直接作用し、血管運動性を維持しながら耳殻血流を増加させることが無麻酔ウサギの実験で認められている。 (7)

(2) ヒトの末梢循環不全に対する改善作用は、ビタミンEとニコチン酸との併用よりも明らかに優れている。 (8)

##### 3. 血管強化作用

ヒトの毛細血管の透過性亢進を改善し、紫斑数を減少させることが認められている。 (9)

##### 4. 血小板凝集抑制作用

(1) ヒトの凝集能が亢進している血小板に対するエピネフリン凝集、アラキドン酸凝集、コラーゲン凝集、ADP凝集のいずれにおいても血小板凝集抑制が認められている。 (10)

(2) ヒトの多血小板血漿に対するアラキドン酸凝集、コラーゲン凝集において血小板凝集抑制作用をトコフェロールニコチン酸エステル、トコフェロール酢酸エステル、トコフェロールで比較した結果、トコフェロールニコチン酸エステルが強力な抑制効果を示した。 (11)

##### 5. 血中酸素分圧上昇作用

ヒトにおいても低下した血中酸素分圧を上昇させることが認められている。 (12)

#### (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

約 6 時間 (600mg<sup>注)</sup> 経口投与)

注) 600mg 単回投与は承認外用量である。

(13)

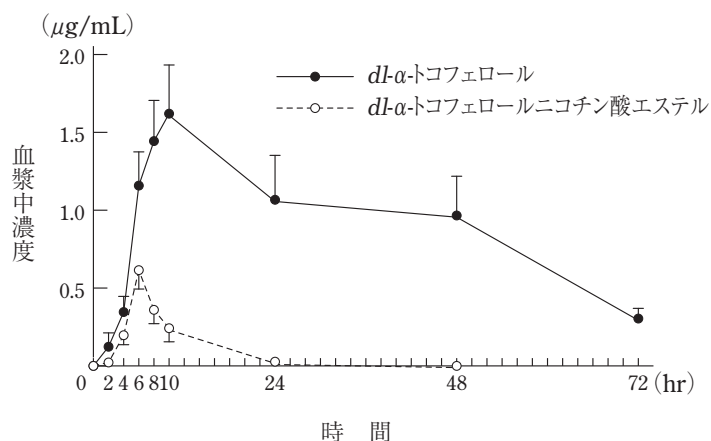
#### (3) 臨床成績で確認された血中濃度

単回経口投与時

健康成人男子 12 名にトコフェロールニコチン酸エステルとして 600mg<sup>注)</sup> を食後単回経口投与後、未変化体及びトコフェロール濃度を測定した。

未変化体は投与後 6 時間で最高血漿中濃度 ( $C_{max}=0.615 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示し、以後、消失半減期 4.3 時間で速やかに減少した。また、トコフェロール濃度 (内因性トコフェロール濃度を除したもの) は投与後 10 時間で最高血漿中濃度 ( $C_{max}=1.62 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示し、以後、消失半減期 38.5 時間で緩徐に減少した。

(13)



トコフェロールニコチン酸エステル単回経口投与時の血漿中未変化体及び $\alpha$ -トコフェロール濃度  
(Mean  $\pm$  S.E., n = 12)

注) 600mg 単回投与は承認外用量である。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

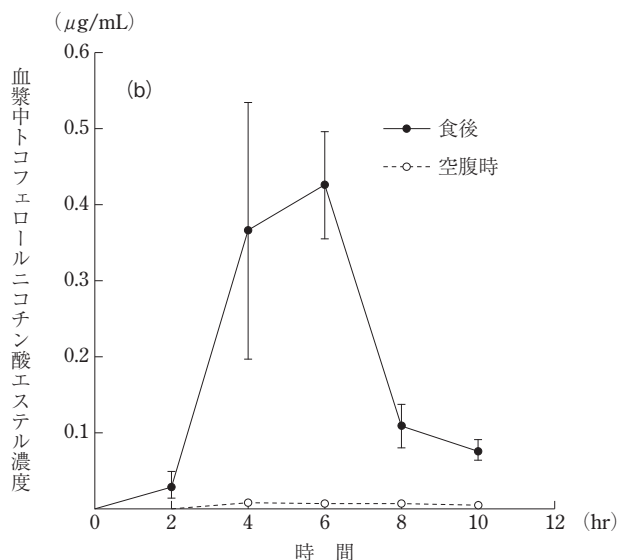


## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) 食事・併用薬の影響

血漿中濃度に及ぼす食事の影響

健康成人男子4名にトコフェロールニコチン酸エステルとして600mg<sup>注)</sup>を経口投与した結果、食後服用は空腹時服用に比べ、最高血漿中濃度で32倍、AUCで29倍高い値を示した。本剤の吸収には食事が強く影響する。 (14)



トコフェロールニコチン酸エステルの吸収に対する食事の効果

空腹時あるいは食後にトコフェロールニコチン酸エステル600mg<sup>注)</sup>経口投与後の薬物動態パラメータの比較

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-10}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
空腹時投与	$0.016 \pm 0.005$	$6.0 \pm 1.2$	$0.068 \pm 0.030$
食後投与	$0.506 \pm 0.137$	$5.5 \pm 0.5$	$1.935 \pm 0.460$

(Mean  $\pm$  S.E., n = 4)

注) 600mg単回投与は承認外用量である。

### (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) コンパートメントモデル

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

トコフェロールニコチン酸エステル600mg<sup>注)</sup>を単回経口投与時

$k_{01}$ :  $0.302\text{hr}^{-1}$

$k_{02}$ :  $0.086\text{hr}^{-1}$

$k_{12}$ :  $0.160\text{hr}^{-1}$

注) 600mg単回投与は承認外用量である。

(13)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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

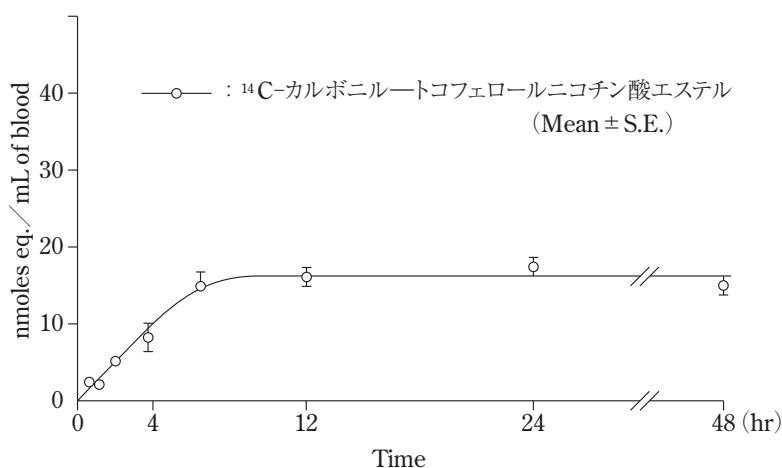
小腸で吸収され、リンパ系を介して肝に移送される。

〈参考〉

胸管リンパにカニューレションしたラットに<sup>3</sup>H-トコフェロールニコチン酸エステルを経口投与し、12時間後の放射能の移行は、投与量に対し、リンパ液に20%、血中には痕跡、肝臓には0.2%を認めた。このことは本薬の腸管吸収における主経路がリンパ系であることを示している。 (15)

ラットに<sup>14</sup>C-カルボニル-トコフェロールニコチン酸エステルを経口投与した時の血中濃度変化を下図に示した。

本薬中のニコチン酸由来の<sup>14</sup>Cは緩徐に血中に移行し、投与8時間で平衡に達し、48時間までほとんど減少しなかった。 (16)



<sup>14</sup>C-カルボニル-トコフェロールニコチン酸エステル経口投与後の血中放射能活性

## 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

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-カルボニルニコフェロールニコチン酸エステルと3,4-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>ニコフェロールニコチン酸エステルを同時に経口投与した実験において、本薬のニコフェロール部分及びニコチン酸部分のいずれもが、肝、心、腎、肺、脾、大動脈、脳等の主要臓器に分布し、しかも投与後4時間より24時間の方が高値を示した。(16)

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-カルボニルニコフェロールニコチン酸エステルと3,4-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>ニコフェロールニコチン酸エステルを同時に経口投与し、4時間及び24時間後の血液中に存在する代謝物を血漿、赤血球内容物、赤血球膜について比較した。

ニコフェロール由来の<sup>3</sup>Hとしては遊離のニコフェロールとニコフェロールキノンであった。

一方、ニコチン酸由来の<sup>14</sup>Cはそのほとんどはニコチンアミドであった。また、N-メチルニコチンアミド、N-メチルニコチンアミド-6-ピリドン、ニコチン酸、ニコチヌル酸も検出された。

従って、ニコフェロールニコチン酸エステルの生体内での予想される代謝経路として、投与後、ニコフェロールとニコチン酸に加水分解され、ニコフェロールはニコフェロールの代謝経路に、一方ニコチン酸はNADサイクルに組み込まれNAD、NADPに利用されながら代謝される。(16)

### (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

尿、胆汁

(16)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 排泄率

〈参考〉

トコフェロール部分は主要臓器の細胞膜、ミトコンドリア膜、ライソソーム膜、小胞体膜等に分布した後、一部は短鎖末端カルボン酸トコフェリルヒドロキノンの抱合体として尿中に排泄される。さらにトコフェロールは胆汁及び皮脂腺からの排泄経路も認められている。ニコチン酸部分は、いわゆるNADサイクルに組み込まれ、NAD等に転換されたのち、ニコチンアミド、及びその異化物として、また一部はニコチン酸、ニコチヌル酸として尿から排泄される。

ラットに<sup>14</sup>C-カルボニル-トコフェロールニコチン酸エステルを経口投与すると、24時間で投与量の約20%が尿中に排泄されるが、そのほとんどがニコチン酸であった。また、<sup>14</sup>C-カルボニル-トコフェロールニコチン酸エステルを静注した場合は、排泄量は投与量の数パーセントと少ないが、代謝物の割合は経口投与した場合とほぼ同一であった。 (16)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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

総症例 5,621 例中、105 例（1.87%）の副作用が報告されている。（臨床試験成績集計）
--

#### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	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 <sup>注)</sup>		発疹	
肝臓		肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等)	
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

〔副作用及び臨床検査値の変動〕

総症例 5,621 例中、105 例 (1.87%) に副作用が報告された。主な副作用は、胃腸障害 23 件 (0.41%)、食欲不振 13 件 (0.23%)、下痢 13 件 (0.23%)、胃部不快感 12 件 (0.21%)、腹痛 9 件 (0.16%)、悪心 8 件 (0.14%)、便秘 6 件 (0.11%) 等、消化器症状を中心としたものであった。その他、発疹 4 件 (0.07%) であった。

#### 副作用発現状況

調査症例数	5,621
発現症例数	105
発現症例率 (%)	1.87

副作用の種類	発現件数 (%)
胃腸障害	23 (0.41)
下痢	13 (0.23)
食欲不振	13 (0.23)
胃部不快感	12 (0.21)
腹痛	9 (0.16)
悪心	8 (0.14)
便秘	6 (0.11)
発疹	4 (0.07)
温感	3 (0.05)
頭痛	2 (0.04)
消化不良	2 (0.04)
掻痒	1 (0.02)
口渇	1 (0.02)
しびれ	1 (0.02)
心悸亢進	1 (0.02)
舌炎	1 (0.02)
腹部膨満感	1 (0.02)
顔面紅潮	1 (0.02)
月経異常	1 (0.02)
AST (GOT) 上昇	1 (0.02)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.02)

(1984年3月集計)

### (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

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・発疹等があらわれることがあるので、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。
- ・確立した試験法はない。

### 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

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

薬剤交付時（カプセル・ソフトカプセル）

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に刺入し、更には穿孔をお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

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系

マウスを用いた中枢興奮作用、鎮静、鎮痛作用、自発運動性及び睡眠－覚醒リズムに対する影響を検討したが、特に作用は認められなかった。

##### 2) 心臓脈管系

麻酔下のラットの血圧、モルモット摘出心の運動や冠血流に及ぼす影響を検討したが、特に本剤による作用は認められなかった。

##### 3) 消化器系

マウスの胃腸管輸送やラットの実験的潰瘍、摘出平滑筋の緊張に対する影響が検討されたが、本剤の影響は全く認められなかった。

##### 4) 代謝内分泌系

ラット、マウスを用いて、血糖降下作用、利尿作用、抗炎症作用が検討されたが、全く本剤の影響は認められなかった。

また、性ホルモン様作用、蛋白同化作用、抗アナフィラキシー作用、局麻作用についても本剤の影響はみられなかった。

##### 5) 血液凝固系

ウサギに25日間経口投与した場合の血液凝固能をQuick一段法により検討したが、プロトロンビン時間には有意な変化は認められなかった。

#### (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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	性	経口	筋肉内	皮下	静脈内
ラット	雄・雌	>15,000	>10,000	>15,000	>250
マウス	雄・雌	>20,000	>15,000	>20,000	>1,000

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性

Wistar系ラット雌雄に100、500、1,000mg/kg/日を連続3カ月間経口投与したところ、一般状態、血液検査、尿検査、組織学的検査で特記すべき変化は認められなかった。

ビーグル犬雌雄に100mg/kg/日を連続3カ月間経口投与したところ、一般状態、血液検査で特記すべき変化は認められなかった。

##### 2) 慢性毒性

Wistar系ラット雌雄に100、500mg/kg/日を連続6カ月間経口投与したところ、一般状態、臓器重量、組織学的検査で特記すべき変化は認められなかった。

## 区. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 生殖発生毒性試験

dd系妊娠マウスに妊娠7日目より、100、1,000mg/kg/日を連続7日間経口投与したところ、胎児に対する致死、発育抑制、催奇形性及び新生児の形態的、機能的分化に及ぼす影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

変異原性

*Bacillus subtilis*と*Escherichia coli*を用いた修復試験及び*Salmonella typhimurium*と*Escherichia coli*を用いた復帰変異試験を行ったが、影響はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年間

### 3. 貯法・保存条件

ユベラNカプセル 100mg：室温保存

ユベラNソフトカプセル 200mg：室温保存

ソフトカプセルPTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後、高温、湿気を避けて保存すること。

(カプセル皮膜が軟化することがある)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱いについて

ソフトカプセルは、長期間にわたる予製及び投薬に際しては、高温、高湿を避けて保存すること（カプセル皮膜が癒着することがある）。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. -14. 適用上の注意」の項参照

ソフトカプセルは、特に梅雨時や夏場などの高温で湿気の高い時期に軟化し易い。

処方後の保存は、高温を避けると共に、湿気を防ぐことのできる容器に入れて保管することが望ましい。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ユベラNカプセル 100mg……………100カプセル（PTP）、210カプセル（PTP21C×10）、  
500カプセル（バラ）、1,000カプセル（PTP）、  
1,050カプセル（PTP21C×50）

ユベラNソフトカプセル 200mg………100カプセル（PTP）、210カプセル（PTP21C×10）、  
500カプセル（バラ）、1,000カプセル（PTP）、  
1,050カプセル（PTP21C×50）

## X. 管理的事項に関する項目

### 7. 容器の材質

#### (1) ユベラNカプセル 100mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

#### (2) ユベラNソフトカプセル 200mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミ袋

バラ包装品

容器：ポリエチレン

セットキャップ（乾燥剤容器付きキャップ）：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名	会 社 名
トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 200mg「TC」	東洋カプセル 等

同 効 薬

一 般 名	商 品 名	会 社 名
エラストアーゼ	エラスチーム	エーザイ
パンテチン	パントシン	アルフレッサ ファーマ
ニコモール	コレキサミン	杏林製薬
カリジノゲナーゼ	カルナクリン錠 25／カルナクリン錠 50／ カルナクリンカプセル 25	三和化学
ニセリトロール	ペリシット	三和化学
プラバスタチンナトリウム	メバロチン	第一三共 等

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 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：ユベラNカプセル 100mg : 2006年7月24日

(旧販売名：ユベラニコチネート 承認年月日：1966年11月10日)

ユベラNソフトカプセル 200mg : 2006年7月24日

(旧販売名：ユベラNソフトカプセル 承認年月日：1983年7月13日)

承認番号：ユベラNカプセル 100mg : 21800AMX10555000

ユベラNソフトカプセル 200mg : 21800AMX10556000

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 11. 薬価基準収載年月日

ユベラNカプセル 100mg : 2006年12月8日  
(旧販売名: ユベラニコチネート 薬価基準収載年月日: 1967年7月1日)  
ユベラNソフトカプセル 200mg : 2006年12月8日  
(旧販売名: ユベラNソフトカプセル 薬価基準収載年月日: 1984年6月2日)

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日及びその内容

1980年8月14日: 効能・効果の一部変更

「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冠不全」を削除

1992年6月3日: 効能・効果、用法・用量に変更なし

1996年3月7日: 効能・効果の一部変更

「脳動脈硬化症」を「脳卒中後遺症」に改め、その効能の範囲を慢性脳循環障害による症状とした。

1999年9月14日: 効能・効果の一部変更

「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」を削除

### 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日付)による「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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 16. 各種コード

包 装	JAN コード (メーカーコード: 028)	基準番号 (HOT 番号)	RSS 販売 包装コード	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
<b>ユベラNカプセル 100mg</b>					
PTP 100C	4987 028 225508	1035339 01 0205	14987 028 225505	2190 006M 1156	620004607
PTP 1000C	4987 028 225539	1035339 01 0206	14987 028 225536		
PTP 210C	4987 028 225515	1035339 01 0305	14987 028 225512		
PTP 1050C	4987 028 225546	1035339 01 0306	14987 028 225543		
バラ 500C	4987 028 225522	1035339 01 0401	14987 028 225529		
<b>ユベラNソフトカプセル 200mg</b>					
PTP 100C	4987 028 225560	1035407 01 0204	14987 028 225567	2190 006M 2179	620004609
PTP 1000C	4987 028 225591	1035407 01 0205	14987 028 225598		
PTP 210C	4987 028 225577	1035407 01 0304	14987 028 225574		
PTP 1050C	4987 028 225607	1035407 01 0305	14987 028 225604		
バラ 500C	4987 028 225584	1035407 01 0401	14987 028 225581		

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

---

- | 1. 引用文献  |                 | 文献請求番号  |
|--|-----------------|---------|
| ① 阿部 健ら：臨牀と研究,   | 51, 3221 (1974) | EN-0063 |
| ② 稲垣義明ら：診断と治療,   | 65, 929 (1977)  | EN-0062 |
| ③ 田中正信ら：Proc. of Kawashima Conf. on Vitamin E,               | 407 (1985)      | EN-0359 |
| ④ 川本敏雄ら：臨牀と研究,   | 58, 551 (1981)  | EN-0319 |
| ⑤ Takeuchi, N. et al. : Tocopherol, Oxygen and Biomembranes, | 257 (1978)      | EN-0214 |
| ⑥ 瀬山義幸ら：動脈硬化,  | 12, 1457 (1985) | EN-0331 |
| ⑦ Asano, M. et al. : Biochem. Exp. Biol.,                    | 16, 341 (1980)  | EN-0343 |
| ⑧ Kamimura, M. : Am. J. Clin. Nutr.,                         | 27, 1110 (1974) | EN-0158 |
| ⑨ Hirata, Y. et al. : Int. Symp. vitamin E,                  | 265 (1970)      | EN-0037 |
| ⑩ 室井秀一ら：血液と脈管,   | 11, 629 (1980)  | EN-0261 |
| ⑪ Svensson, J. et al. : Int. J. Vitam. Nutr. Res.,           | 48, 250 (1978)  | EN-0213 |
| ⑫ von Bohlau, V. : Arzneimittelforschung,                    | 21, 674 (1971)  | EN-0089 |
| ⑬ 朝野芳郎ら：基礎と臨床,   | 16, 5714 (1982) | EN-0346 |
| ⑭ 藤田 孟ら：薬理と治療,   | 8, 410 (1980)   | EN-0236 |
| ⑮ Gallo-Torres, H. E. : Int. J. Vit. Res.,                   | 40, 505 (1970)  | EN-0055 |
| ⑯ 鈴木 昇ら：基礎と臨床,   | 16, 2369 (1982) | EN-0288 |

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	剤形・規格	効能・効果	用法・用量
マレーシア	Hijuven 200	ソフトカプセル：200mg	高脂質血症 閉塞性動脈硬化症に伴う 末梢循環障害	通常成人、1日3カプセル を3回に分けて経口投与
台湾	Juvela N	ソフトカプセル：200mg	末梢血管循環障害	
ヨルダン	Hijuven 200	ソフトカプセル：200mg	下記に伴う随伴症状 高血圧症 高脂質血症	
イエメン	Hijuven 200	ソフトカプセル：200mg	下記に伴う末梢循環障害 閉塞性動脈硬化症	
インドネシア	Enico	ハードカプセル：100mg	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	通常成人、1日300-600mg (3-6カプセル)を3回に 分けて経口投与
クウェート	Hijuven	ハードカプセル：100mg	高脂質血症 高血圧症、 <u>脳動脈硬化症</u> <u>および脳卒中後遺症に伴う</u> <u>症状</u> 閉塞性動脈硬化症に伴う 末梢循環障害	通常成人、1日300-600mg (3-6カプセル)を3回に 分けて、食後、経口投与
スーダン	Hijuven	ハードカプセル：100mg		
ドミニカ	Enico	ハードカプセル：100mg		
エルサルバドル	Enico	ハードカプセル：100mg		
ボリビア	Enico	ハードカプセル：100mg		

注1) 下線部は、日本で承認外の効能・効果である。

(2010年3月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし

