2024年4月改訂（第10版）　　日本標準商品分類番号　87219

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2018（2019年更新版）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製剤

ユベラN®カプセル100mg
ユベラN®ソフトカプセル200mg

Juvela N® Capsules
Juvela N® Soft Capsules

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（JAN） 洋名：Tocopherol Nicotinate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日：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 販売開始年月日：1984年7月2日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
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 https://www.eisai.co.jp

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 1
   (1) 承認条件 …… 1
   (2) 流通・使用上の制限事項 …… 1
6. ＲＭＰの概要 …… 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）又は本質 …… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2

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

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形 …… 5
   (1) 剤形の区別 …… 5
   (2) 製剤の外観及び性状 …… 5
   (3) 識別コード …… 5
   (4) 製剤の物性 …… 5
   (5) その他 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
   (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 5
   (2) 電解質等の濃度 …… 5
   (3) 熱量 …… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 5
4. 力価 …… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 7
9. 溶出性 …… 7
10. 容器・包装 …… 7
    (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 7
    (2) 包装 …… 7
    (3) 予備容量 …… 7
    (4) 容器の材質 …… 7
11. 別途提供される資材類 …… 8
12. その他 …… 8

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 9
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 9
3. 用法及び用量 …… 9
   (1) 用法及び用量の解説 …… 9
   (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 9
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 9
5. 臨床成績 …… 9
   (1) 臨床データパッケージ …… 9
   (2) 臨床薬理試験 …… 9
   (3) 用量反応探索試験 …… 9
   (4) 検証的試験 …… 10
      1) 有効性検証試験 …… 10
      2) 安全性試験 …… 10
   (5) 患者・病態別試験 …… 10
   (6) 治療的使用 …… 10
      1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 …… 10
      2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 …… 10
   (7) その他 …… 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 11
2. 薬理作用 …… 11
   (1) 作用部位・作用機序 …… 11

(2) 薬効を裏付ける試験成績……11
(3) 作用発現時間・持続時間……11

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……12
(1) 治療上有効な血中濃度……12
(2) 臨床試験で確認された血中濃度……12
(3) 中毒域……12
(4) 食事・併用薬の影響……13
2. 薬物速度論的パラメータ……13
(1) 解析方法……13
(2) 吸収速度定数……13
(3) 消失速度定数……13
(4) クリアランス……13
(5) 分布容積……14
(6) その他……14
3. 母集団（ポピュレーション）解析……14
(1) 解析方法……14
(2) パラメータ変動要因……14
4. 吸収……14
5. 分布……14
(1) 血液－脳関門通過性……14
(2) 血液－胎盤関門通過性……14
(3) 乳汁への移行性……15
(4) 髄液への移行性……15
(5) その他の組織への移行性……15
(6) 血漿蛋白結合率……15
6. 代謝……15
(1) 代謝部位及び代謝経路……15
(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率……15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合……15
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……15
7. 排泄……15
8. トランスポーターに関する情報……16
9. 透析等による除去率……16
10. 特定の背景を有する患者……16
11. その他……16

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……17
2. 禁忌内容とその理由……17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……17
5. 重要な基本的注意とその理由……17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……17
(1) 合併症・既往歴等のある患者……17
(2) 腎機能障害患者……17
(3) 肝機能障害患者……17
(4) 生殖能を有する者……17
(5) 妊婦……17
(6) 授乳婦……17
(7) 小児等……18
(8) 高齢者……18
7. 相互作用……18
(1) 併用禁忌とその理由……18
(2) 併用注意とその理由……18
8. 副作用……18
(1) 重大な副作用と初期症状……18
(2) その他の副作用……18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……19
10. 過量投与……19
11. 適用上の注意……20
12. その他の注意……20
(1) 臨床使用に基づく情報……20
(2) 非臨床試験に基づく情報……20

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……21
(1) 薬効薬理試験……21
(2) 安全性薬理試験……21
(3) その他の薬理試験……21
2. 毒性試験……21
(1) 単回投与毒性試験……21
(2) 反復投与毒性試験……21
(3) 遺伝毒性試験……22
(4) がん原性試験……22
(5) 生殖発生毒性試験……22
(6) 局所刺激性試験……22
(7) その他の特殊毒性……22

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……23
2. 有効期間……23
3. 包装状態での貯法……23
4. 取扱い上の注意……23
5. 患者向け資材……23
6. 同一成分・同効薬……23
7. 国際誕生年月日……23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……24

9. 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……24
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……24
11. 再審査期間……24
12. 投薬期間制限に関する情報……24
13. 各種コード……24
14. 保険給付上の注意……24

Ⅺ. 文献
1. 引用文献……25
2. その他の参考文献……25

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況……26
2. 海外における臨床支援情報……26

ⅩⅢ. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……27
（1）粉砕……27
（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……27
2. その他の関連資料……27

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進められてきた。

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。この中にあってビタミンEとニコチン酸とを結合させた誘導体である、トコフェロールニコチン酸エステルは、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、1960年にエーザイ株式会社にて合成された。

本剤は、1966年11月にわが国で製造承認され1967年1月に販売を開始した。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、効能又は効果の一部である「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. 製品の治療学的特性

(1) 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。

(2) 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。

3. 製品の製剤学的特性

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。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユベラN®カプセル 100mg
ユベラN®ソフトカプセル 200mg

(2) 洋名

Juvela N® Capsules 100mg
Juvela N® Soft Capsules 200mg

(3) 名称の由来

「若々しい」という意味のラテン語（Juvenilis）からとったユベラと、そのニコチン酸エステルという意味。

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）

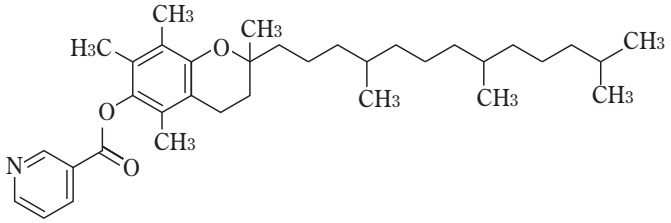
(2) 洋名（命名法）

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：$C_{35}H_{53}NO_3$
分子量：535.80

5. 化学名（命名法）又は本質

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

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*-α-トコフェロール

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～橙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*-α-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

$E^{1\%}_{1cm}$ 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 におい 類縁物質含量	いずれの項目も変化なし
		白色蛍光				いずれの項目も変化なし
		近紫外線		120 時間		5 時間後わずかに黄色増加
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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方トコフェロールニコチン酸エステルの確認試験法による。

日本薬局方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

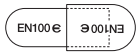
1. 剤形

(1) 剤形の区別

ユベラNカプセル 100mg：硬カプセル剤

ユベラNソフトカプセル 200mg：軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ユベラNカプセル 100mg	ユベラNソフトカプセル 200mg
外　形		
大きさ	全長（mm）：16.2 号数：3号	長径（mm）：14.7 短径（mm）：7.2
質量（mg）	257	471
色	カプセル 上半分：不透明な紅色 下半分：白色 内容物 白色～淡黄白色の粒及び粉末	カプセル 橙色 内容物 帯黄白色の粘稠な懸濁液又は半固体

(3) 識別コード

ユベラNカプセル 100mg：EN100 ∈

ユベラNソフトカプセル 200mg：なし（「ユベラN200」の印字あり）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ユベラNカプセル 100mg	ユベラNソフトカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中 トコフェロールニコチン酸エステル 100mg	1カプセル中 トコフェロールニコチン酸エステル 200mg
添加剤	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	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

（1）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内であった。
	光	1,000lx＋ 6W/m^2	シャーレ（蓋）	約 50 日＋2 日※		いずれの試験項目においても規格内であった。

※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^2 以上）照射

（2）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内であった。
	光	1,000lx＋ 6W/m^2	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^2 以上）照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

〈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）することが確認されているので配合には注意すること。

9. 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。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ユベラNカプセル 100mg〉

100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］、500 カプセル［バラ］、1,000 カプセル［10 カプセル（PTP）×100］

〈ユベラNソフトカプセル 200mg〉

100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］、210 カプセル［21 カプセル（PTP）×10］、1,000 カプセル［10 カプセル（PTP）×100］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

カプセル 100mg：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。なお、年齢、症状により適宜増減する。
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 1 日 300～600mg を 3 回に分けて経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①二重盲検試験及び一般臨床試験（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[1),2)]。

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)]。

②一般臨床試験（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)]。

③二重盲検試験及び一般臨床試験（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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

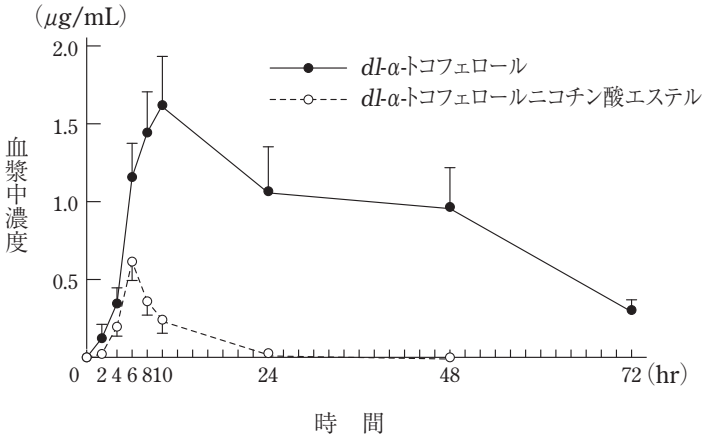
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）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[注)] 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 μg／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 μg／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α-トコフェロール濃度

（Mean ± S.E., n = 12）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常成人 1 日 300～600mg を 3 回に分けて経口投与する。」である。

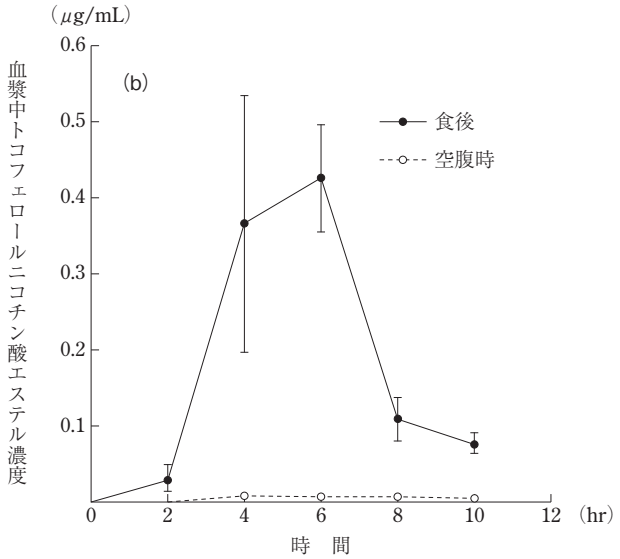
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）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[注)] 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[注)] 経口投与後の薬物動態パラメータの比較

	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-10}（μg·hr/mL）
空腹時投与	0.016 ± 0.005	6.0 ± 1.2	0.068 ± 0.030
食後投与	0.506 ± 0.137	5.5 ± 0.5	1.935 ± 0.460

（Mean ± S.E., n = 4）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常成人 1 日 300～600mg を 3 回に分けて経口投与する。」である。

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) 消失速度定数

トコフェロールニコチン酸エステル 600mg[注)] を単回経口投与時[13)]

k01：0.302hr^{-1}

k02：0.086hr^{-1}

k12：0.160hr^{-1}

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常成人 1 日 300～600mg を 3 回に分けて経口投与する。」である。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

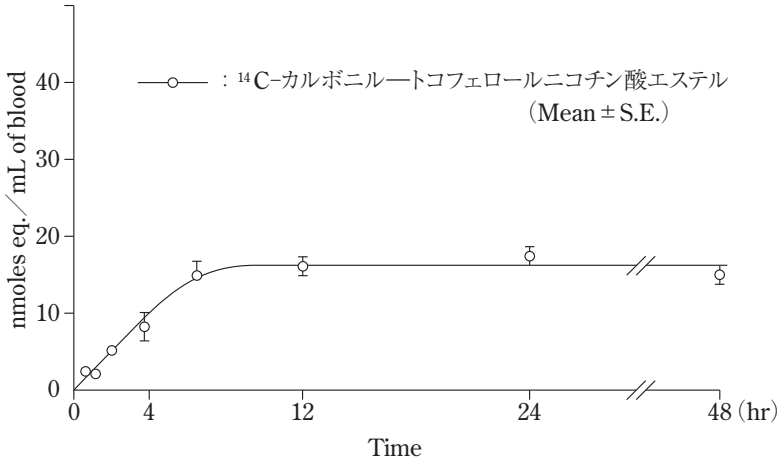
4. 吸収
小腸で吸収され、リンパ系を介して肝に移送される。

〈参考〉

胸管リンパにカニュレーションしたラットに ^{3}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 ^{14}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 ^{14}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)]。



^{14}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

5. 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
〈参考〉

ラットに ^{14}C-カルボニル－トコフェロールニコチン酸エステルと 3, 4-$^{3}H_2$ ト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、本薬のト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)]。

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
〈参考〉

ラットに ^{14}C-カルボニル－トコフェロールニコチン酸エステルと 3, 4-$^{3}H_2$ ト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。

トコフェロール由来の ^{3}H としては遊離のトコフェロールとトコフェロールキノンであった。

一方、ニコチン酸由来の ^{14}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、ト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、トコフェロールとニコチン酸に加水分解され、トコフェロールはト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（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率
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活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄
(1) 排泄部位及び経路
尿、胆汁[16)]

(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 ^{14}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、^{14}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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由
設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由
設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから本項を設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 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		発疹	
肝臓		肝機能障害（AST、ALTの上昇等）	
その他		温感、潮紅	顔面浮腫、浮腫

発現頻度は副作用発生頻度調査結果に基づく。

（解説）

製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

〈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）
瘙痒	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上昇	1（0.02）
ＡＬＴ上昇	1（0.02）

（1984 年 3 月集計）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（解説）

日薬連発第240号「PTP誤飲対応について」（平成8年3月27日付）に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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。

(3) 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_{50}（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。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1）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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈ソフトカプセル〉

20.1 PTP包装はアルミ袋開封後、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。

20.2 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

製　品　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」	等

同　効　薬

一　般　名	製　品　名	
エラスターゼ	エラスチーム錠1800	
パンテチン	パントシン錠30・錠60・錠100・錠200、パントシン散20%、パントシン細粒50%	
ニコモール	コレキサミン錠200mg	
カリジノゲナーゼ	カルナクリン錠25・錠50、カルナクリンカプセル25	
ニセリトロール	ペリシット錠125mg・錠250mg	
プラバスタチンナトリウム	メバロチン錠5・錠10、メバロチン細粒0.5%・細粒1%	等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
（旧販売名） ユベラニコチネート	1966年11月10日	41A第5808号	1967年7月1日	1967年1月10日
ユベラNカプセル100mg	2006年7月24日	21800AMX10555000	2006年12月8日	

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
（旧販売名） ユベラNソフトカプセル	1983年7月13日	21800AMX10556000	1984年6月2日	1984年7月2日
ユベラNソフトカプセル200mg	2006年7月24日	21800AMX10556000	2006年12月8日	

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ユベラNカプセル100mg	2190006M1156	2190006M1156	1035339 01	620004607
ユベラNソフトカプセル200mg	2190006M2179	2190006M2179	1035407 01	620004609

14. 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，1974；51（11）：3221-3234	EN－0063
2）稲垣義明ら：診断と治療，1977；65（5）：929-944	EN－0062
3）田中正信ら：Proceeding of Kawashima Conference on Vitamin E, 1985：407-412	EN－0359
4）川本敏雄ら：臨牀と研究，1981；58（2）：551-558	EN－0319
5）Takeuchi N. et al.：Tocopherol, Oxygen and Biomembranes, 1978：257-272	EN－0214
6）瀬山義幸ら：動脈硬化，1985；12（6）：1457-1462	EN－0331
7）Asano M. et al.：Biochem. Exp. Biol., 1980；16（4）：341-348	EN－0343
8）Kamimura M.：Am. J. Clin. Nutr., 1974；27（10）：1110-1116	EN－0158
9）Hirata Y.：International Symposium on Vitamin E, 1970：265-271	EN－0037
10）室井秀一ら：血液と脈管，1980；11（4）：629-636	EN－0261
11）Svensson J. et al.：Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1978；48（3）：250-254	EN－0213
12）von Böhlau V. et al.：Arzneimittelforschung, 1971；21（5）：674-676	EN－0089
13）朝野芳郎ら：基礎と臨床，1982；16（11）：5714-5720	EN－0346
14）藤田　孟ら：薬理と治療，1980；8（2）：410-414	EN－0236
15）Gallo-Torres H. E.：Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1970；40：505-514	EN－0055
16）鈴木　昇ら：基礎と臨床，1982；16（5）：2369-2380	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

2010 年 3 月現在、マレーシア、台湾、インドネシアなどで承認を取得している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

CODE DI-I-EN113
2024 年 4 月作成