

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

### 高コレステロール血症用剤・ビタミンB<sub>2</sub>製剤 **リボフラビン酪酸エステル錠 20mg「ツルハラ」** **リボフラビン酪酸エステル細粒 10%「ツルハラ」**

Riboflavin Butyrate Tablets 「TSURUHARA」

Riboflavin Butyrate Fine granules 「TSURUHARA」

剤形	錠：橙黄色の割線入り錠剤 細粒：橙黄色の細粒
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠：1錠中リボフラビン酪酸エステル20mgを含有する。 細粒：1g中リボフラビン酪酸エステル100mgを含有する。
一般名	和名：リボフラビン酪酸エステル 洋名：Riboflavin Butyrate
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：2013年2月15日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2013年6月21日（販売名変更による） 販売年月日：1978年4月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/">http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/</a>

本 I F は 2020 年 1 月 改訂（第 9 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

## I F 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、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。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「IF 記載要領 2008」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「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）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

「医薬品インタビューフォーム記載要領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。

(2008年9月)

## 目 次

[ I ] 概要に関する項目	1
[ II ] 名称に関する項目	2
[ III ] 有効成分に関する項目	3
[ IV ] 製剤に関する項目	4
[ V ] 治療に関する項目	12
[ VI ] 薬効薬理に関する項目	13
[ VII ] 薬物動態に関する項目	14
[ VIII ] 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
[ IX ] 非臨床試験に関する項目	20
[ X ] 管理的事項に関する項目	21
[ X I ] 文 献	24
[ X II ] 参考資料	24
[ X III ] 備 考	24

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」:

リボビス錠は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、実施し、1977年9月22日に承認を取得、1978年4月に上市した。その後、医療過誤防止のため、2008年7月に製品名を「リボビス錠」から「リボビス錠 20mg」に変更の承認を得て、2008年12月より販売の運びとなった。その後、2013年2月に「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)に基づき、『リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」』に販売名変更の承認を得て、2013年6月より販売となった。

リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」:

リボビス細粒は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、実施し、1978年1月28日に承認を取得、1978年4月に上市した。その後、医療過誤防止のため、2008年8月に製品名を「リボビス細粒」から「リボビス細粒 10%」に変更の承認を得て、2008年12月より販売の運びとなった。その後、2013年2月に「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)に基づき、『リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」』に販売名変更の承認を得て、2013年6月より販売となった。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 体内に長時間貯留し、持続的なビタミンB<sub>2</sub>作用を表す。
- 血清総コレステロールを低下させる。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### 1) 和名

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」  
リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」

#### 2) 洋名

Riboflavin Butyrate Tablets 20mg 「TSURUHARA」  
Riboflavin Butyrate Fine granules 10% 「TSURUHARA」

#### 3) 名称の由来：

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「ツルハラ」

〔「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〕

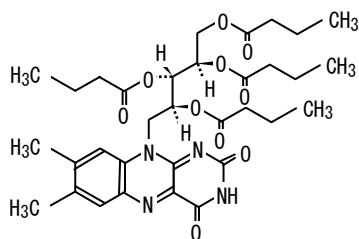
### 2. 一般名

1) 和名(命名法)：リボフラビン酪酸エステル

2) 洋名(命名法)：Riboflavin Butyrate

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： $C_{33}H_{44}N_4O_{10}$

分子量：656.72

### 5. 化学名(命名法)

(2*R*,3*S*,4*S*)-5-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-  
benzo[*g*]pteridin-10(2*H*)-yl)pentan-1,2,3,4-tetraol tetrabutanoate

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

### 7. CAS登録番号

752-56-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- 1) 外観・性状 : リボフラビン酪酸エステルはだいたい黄色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。
- 2) 溶解性 : メタノール、エタノール(95)又はクロロホルムに溶解やすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性 : 該当資料なし
- 4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点 : 融点146~150℃
- 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 : 該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって分解する。

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品 1 mg をエタノール(95) 100mL に溶かした液は淡黄緑色で強い帯黄緑色の蛍光を発生し、この蛍光は希塩酸または水酸化ナトリウム試液を加えると消える。
- (2) 本品 10mg をエタノール(95) 5mL に溶かした後、塩酸ヒドロキシルアミン溶液(3→20)および水酸化ナトリウム溶液(3→20)の等容量の混液 2 mL を加え、よく振り混ぜた後、塩酸 0.8mL および塩化第二鉄試液 0.5mL および等容量のエタノール(95)を加えると濃赤褐色を呈する。
- (3) 吸光度測定法

#### 4. 有効成分の定量法

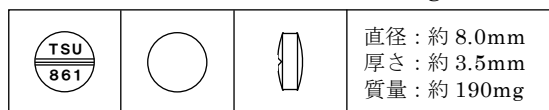
吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### 1) 剤形の区別及び性状：

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」：橙黄色の割線入り錠剤



リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」：橙黄色の細粒剤

#### 2) 製剤の物性：

該当資料なし

#### 3) 識別コード：

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」：TSU861

#### 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：

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」：1 錠中リボフラビン酪酸エステル 20mg

リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」：1g 中リボフラビン酪酸エステル 100mg

#### 2) 添加物：

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、バレイショデンブン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」：乳糖水和物、トウモロコシデンブン造粒物、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ポリソルベート 80

#### 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

該当資料なし



#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」:

試験条件及び保管

試験条件 及び保管	試験 期間	保 存 包 装	試 験 項 目	試 験 ロット
室温	6 年	① P T P 包装 ② バラ包装	① 性状 ② 確認試験	8011
40° 75%RH	6 ヶ月	① P T P 包装	③ 重量偏差試験	8012
2000 ルクス	1 ヶ月		④ 崩壊試験 ⑤ 定量試験	8013

安定性に関する考察

性 状

すべての条件において変化は認められなかった。

確 認 試 験

すべての条件において規格に適合した。

重量偏差試験

すべての条件において規格に適合した。

崩 壊 試 験

すべての条件において規格に適合した。

定 量 試 験

すべての条件において変化は認められなかった。

結 論

以上の結果よりリボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」はその包装形態で5年間は安定であった。

包装	保存条件	経過年月	性状			確認試験			重量偏差試験			崩壊試験(分)			定量 90.0~110.0%			
			8011	8012	8013	8011	8012	8013	8011	8012	8013	8011	8012	8013	8011	8012	8013	
PTP包装	室温	製造時	橙黄色の割線入り素錠	橙黄色の割線入り素錠	橙黄色の割線入り素錠	(1)適 (2)適	(1)適 (2)適	(1)適 (2)適	平均重量 (mg) 偏差 (%) 190.3 -2.0~1.7	平均重量 (mg) 偏差 (%) 190.6 -1.8~2.1	平均重量 (mg) 偏差 (%) 191.2 -2.0~1.6	1.5~2.5	1.3~2.0	1.4~2.1	99.1	99.6	100.7	
		1ヵ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.7~2.6	1.9~2.1	1.5~1.9	100.4	100.2	101.4	
		3ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.9~2.9	1.5~2.4	1.7~2.3	101.1	98.9	100.2	
		6ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.2~2.6	1.2~1.9	1.6~2.0	99.6	100.9	99.5	
		1年	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.8~2.2	1.4~2.3	1.8~2.1	100.2	100.2	99.1	
		1.5年	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.4~2.4	2.0~2.5	1.7~1.9	98.8	99.3	100.0	
		2年	同上	同上	同上	同上	同上	同上				2.0~2.8	1.8~2.3	1.4~2.0	100.8	99.0	100.4	
		3年	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.6~2.2	1.6~2.4	1.3~2.2	100.5	99.4	99.8	
		4年	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.8~2.5	1.3~2.6	1.6~2.1	99.2	100.1	99.5	
		5年	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.2~2.7	1.5~2.3	1.4~1.9	101.5	98.8	101.0	
	6年	同上	同上	同上	同上	同上	同上		190.7 -1.8~1.5	190.1 -2.1~2.8	191.3 -3.0~2.8	1.6~2.9	1.2~2.5	1.3~2.0	100.6	100.7	99.3	
	40℃75%RH	1ヵ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.3~2.0	1.3~1.9	1.2~1.9	101.1	99.2	100.2	
		3ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.7~2.6	1.0~2.1	1.5~2.5	100.7	99.9	100.4	
		6ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	191.0 -1.9~2.2	190.5 -1.7~1.9	191.2 -1.6~2.1	1.8~2.3	1.4~2.6	1.4~2.1	99.9	100.5	99.5	
	2000 N/ks	2週間	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.6~2.2	1.1~1.9	1.2~2.0	101.1	99.4	99.3	
		1ヵ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	190.8 -1.3~1.9	189.4 -1.8~2.0	190.7 -1.3~1.8	1.7~2.8	1.3~2.0	1.3~2.2	99.3	100.7	101.0	
	バラ包装	室温	1ヵ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.8~2.4	1.4~2.4	1.2~2.5	101.0	99.1	100.9
			3ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.4~2.9	1.2~2.2	1.6~2.3	99.1	101.1	100.7
6ヶ月			同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.6~2.0	1.3~2.0	1.2~2.1	100.8	98.9	100.2	
1年			同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.8~2.5	1.1~2.3	1.5~2.3	100.3	99.4	101.4	
1.5年			同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.9~2.2	1.4~2.0	1.1~2.6	101.2	99.0	99.2	
2年			同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.4~3.0	1.2~2.1	1.3~2.2	100.4	98.8	99.1	
3年			同上	同上	同上	同上	同上	同上				2.0~2.1	1.0~2.5	1.2~2.5	99.7	98.9	100.8	
4年			同上	同上	同上	同上	同上	同上				2.1~2.3	1.1~1.9	1.0~2.0	100.4	99.5	101.4	
5年			同上	同上	同上	同上	同上	同上				1.9~2.8	1.3~2.7	1.5~2.2	99.3	100.2	98.9	
6年			同上	同上	同上	同上	同上	同上	189.6 -1.6~2.3	190.5 -1.8~1.9	191.1 -1.7~2.0	2.4~2.2	1.2~2.4	1.3~2.9	100.8	99.2	100.2	

リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」:

試験条件及び保管

試験条件 及び保管	試験 期間	保 存 包 装	試 験 項 目
室温、遮光 温度 (4~30℃) 湿度 (50~75%) 試験保存室の棚に置く	3 年	ポリ袋に入れカン入り包装 (バラ包装)	⑥ 性状 ⑦ 確認試験 ⑧ 粒度試験 ⑨ 重量偏差試験 ⑩ 定量
40° 75%RH	6 ヶ月		
散光下 直射日光のささない窓際	1 ヶ月	細粒をシャーレに入れる	

安定性に関する考察

- (ア) 性状：いずれの条件においても変化はなかった
- (イ) 確認試験：いずれの条件においても規格に適合した
- (ウ) 粒度試験：いずれの条件においても規格に適合した
- (エ) 重量偏差試験：いずれの条件においても規格に適合した
- (オ) 定量：室温で3年間の低下率は5%以内であった。散光下では1ヶ月で約10%の低下がみられた。

結 論

以上の結果よりリボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」はその包装形態で3年間は安定な製剤であることが確認された。

光には影響をうけるものと考えられる、従って保存条件として遮光を用いれば光の影響はなくなると考えられる。

包装	保存条件	経過年月	ロット	性状			確認試験			粒度試験			重量偏差試験			定量 90.0~110.0%					
				1回	2回	3回	1回	2回	3回	1回	2回	3回	1回	2回	3回	平均					
パウ包装	室温	製造時	7401	橙黄色の細粒剤	橙黄色の細粒剤	橙黄色の細粒剤	(1)適 (2)適	(1)適 (2)適	(1)適 (2)適	適	適	適	適	適	適	101.3	101.5	100.9	101.2		
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.3	101.6	101.4	101.4	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.7	100.4	100.8	100.6	
		1ヵ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.7	100.6	101.4	101.2	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.5	101.7	101.3	101.5	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.9	100.5	100.5	100.6	
		3ヶ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.9	101.3	100.9	101.0	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.2	101.0	100.8	101.0	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.4	100.3	100.6	100.4	
		6ヶ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.2	100.5	101.0	100.9	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.5	100.9	100.6	100.7	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.2	99.7	100.2	100.0	
		1年	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.8	100.8	100.5	100.7	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.0	100.2	100.0	100.1	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.6	98.3	98.5	98.8	
		1.5年	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.7	99.6	100.1	99.8	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.4	100.1	99.5	99.7	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	97.2	97.4	98.0	97.5	
		2年	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	98.1	98.5	97.9	98.2	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	98.7	99.0	98.5	98.7	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	96.5	97.1	96.9	96.8	
		3年	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	97.3	96.8	97.5	97.2	
			7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	98.1	97.5	97.9	97.8	
			7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	96.2	95.9	96.3	96.1	
		40℃75%RH	1ヵ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.1	100.3	100.0	100.1
				7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.7	100.8	101.0	100.8
				7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.9	101.3	101.5	101.2
			3ヶ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.4	98.9	98.9	99.1
				7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.3	100.2	99.8	100.1
			6ヶ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.4	100.7	100.1	100.4
		7402		同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	98.2	97.8	99.0	98.3	
		7403		同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.2	99.0	98.6	98.9	
		2000 μ/s	1週間	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	96.0	96.3	95.8	96.0
				7402	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	96.6	96.7	97.3	96.9
				7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	97.3	96.7	96.0	96.7
			1ヵ月	7401	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	91.2	90.5	90.4	90.7
7402	同上			同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	91.8	92.5	90.6	91.6		
7403	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	92.5	91.3	92.8	92.2			

## 5. 調整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）

該当資料なし

## 7. 溶出性

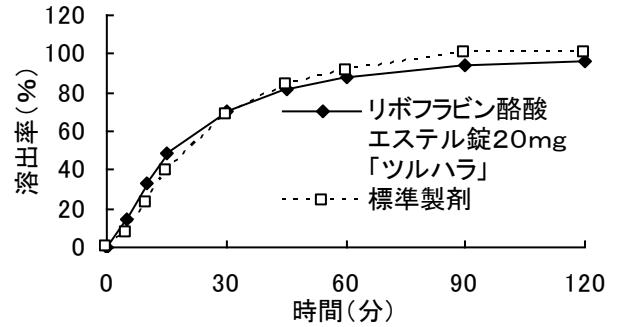
リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「リボフラビン酪酸エステル 20mg 錠」の判定基準に適合した。（オレンジブック No. 17 掲載）

試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

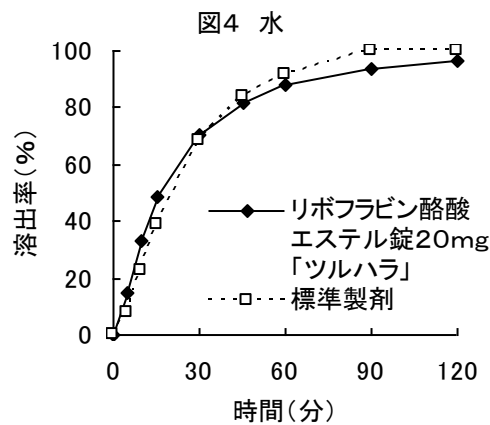
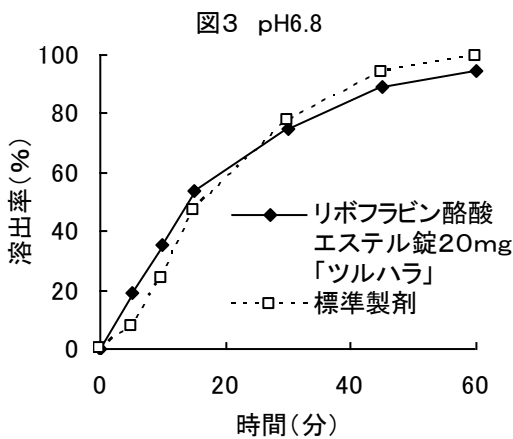
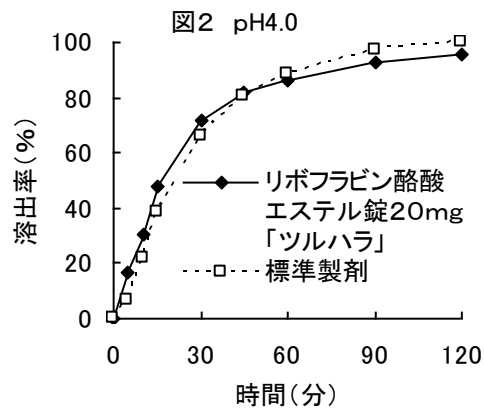
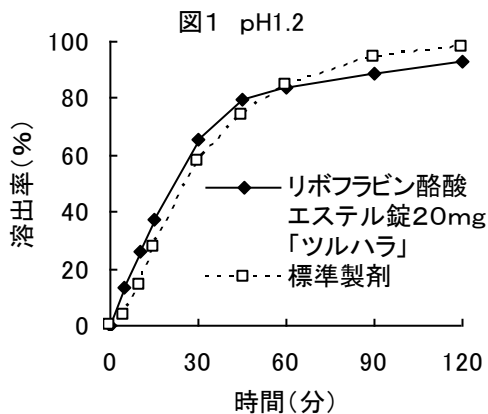
試験液：水（0.75w/v%ポリソルベート80を含む）

溶出規格：90分 75%以上



標準剤を対照としたリボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」の溶出パターンは、標準剤と同等であった。



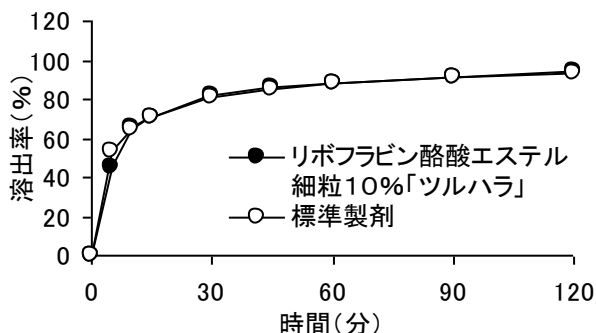
リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「リボフラビン酪酸エステル細粒」の判定基準に適合した。(オレンジブック No. 17 掲載)

試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

試験液：水（0.7w/v%ポリソルベート80を含む）

溶出規格：90分 70%以上

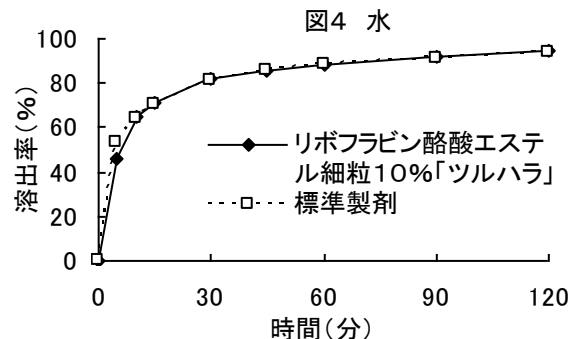
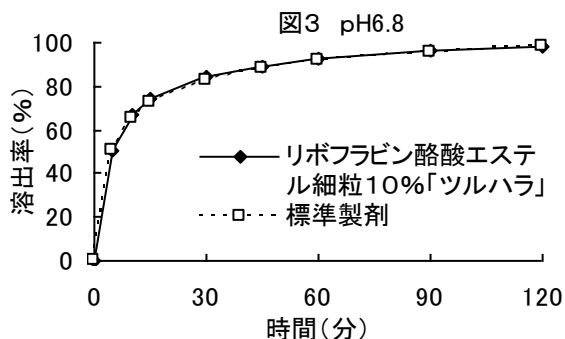
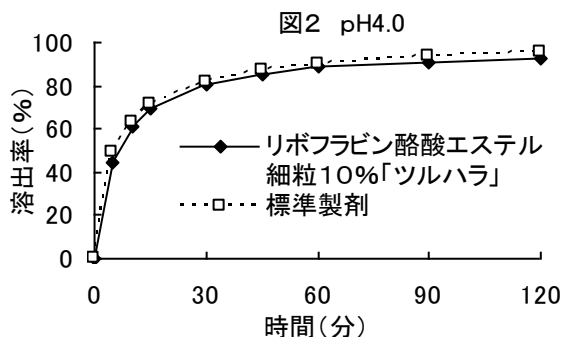
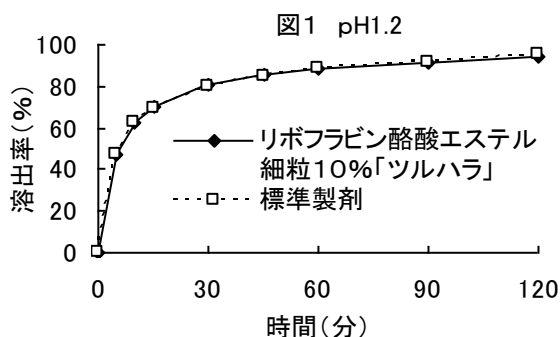


リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

#### 試験結果

標準製剤を対照としたリボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 蛍光法

(2) 吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法 (波長 445nm)

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

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

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- ・高コレステロール血症
- ・ビタミン B<sub>2</sub> 欠乏症の予防及び治療
- ・下記疾患のうち、ビタミン B<sub>2</sub> の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合  
口角炎、口唇炎、舌炎、脂漏性湿疹、結膜炎、びまん性表層角膜炎
- ・ビタミン B<sub>2</sub> の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給（消耗性疾患、妊産婦、授乳婦、はげしい肉体労働時等）

高コレステロール血症及びビタミン B<sub>2</sub> の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合の適応に対して、効果がないのに月余にわたって漫然と使用しないこと。

### 2. 用法及び用量

リボフラビン酪酸エステルとして、通常、成人 1 日 5～20mg を 2～3 回に分割経口投与する。  
高コレステロール血症には、通常、成人 1 日 60～120mg を 2～3 回に分割経口投与する。  
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：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

#### （5）検証的試験

##### 1）無作為化平行用量反応試験

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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### ○ビタミンとしての作用

リボフラビンは生体内でFMNやFADとなり、Cytocrome C reductase, Xanthine oxidase あるいは各種アミノ酸脱水素酵素の作用基として生体内代謝に関与する。

##### ○血中脂質代謝改善作用

老化ラットでの高脂肪、低蛋白食においてリボフラビン酪酸エステル同時投与は中性脂肪の増加抑制とコレステロール・リン脂質の減少を示した<sup>1)</sup>。

##### ○抗酸化作用

in vitro においてリノール酸への紫外線照射による過酸化生成を抑制する<sup>2)</sup>。また、リボフラビン酪酸エステル添加飼料で飼育したラット肝ミトコンドリアにおいて脂質過酸化生成や呼吸鎖の脱共役が抑制される<sup>3)</sup>。

#### (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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

<参考>

リボフラビン酪酸エステル錠 20 mg 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、家兎を用いたクロスオーバー法による両製剤それぞれ 5 錠 (リボフラビン酪酸エステル 100mg) 経口投与後の血清中リボフラビン酪酸エステル濃度の時間的推移について検討した。

実験方法

#### (1) 使用薬剤

リボフラビン酪酸エステル錠 20 mg 「ツルハラ」

標準製剤

#### (2) 対象

雄性家兎 10 羽

#### (3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤を 5 錠 (リボフラビン酪酸エステル 100mg) ずつ

#### (4) 投与方法

家兎 10 羽を 2 群に分け、1 群にはリボフラビン酪酸エステル錠 20 mg 「ツルハラ」、他群には標準製剤を水とともにクロスオーバー法により絶食時強制経口投与した。

#### (5) 採血時間

投与前、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、14 時間、24 時間目

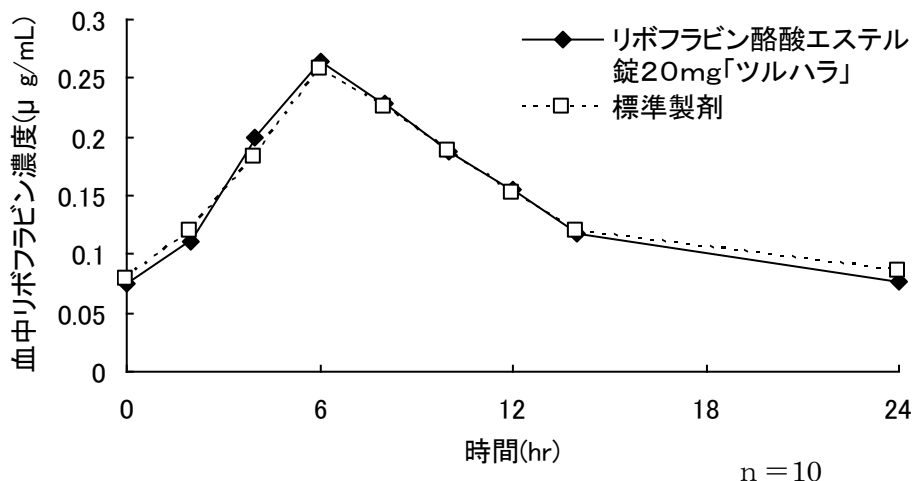
結果

血清中濃度は投与後 6 時間で両製剤とも最高値に達し、リボフラビン酪酸エステル錠 20 mg 「ツルハラ」では平均  $0.27 \mu\text{g/mL}$ 、標準製剤では  $0.26 \mu\text{g/mL}$  検出された。その後減少し投与後 24 時間目で両製剤投与群とも投与前の濃度に減少した。

この結果について、くり返しのある 2 元配置で分散分析したところ、投与順序 (A 因子) および投与製剤 (B 因子) の寄与はともに小さく問題はなかった。

また各時間におけるリボフラビンの平均値について t 検定、F 検定を行った結果、どの時間でも有意差は認められなかった。

以上の実験及び統計学的検討の結果から、リボフラビン酪酸エステル錠 20 mg 「ツルハラ」及び標準製剤は同等の製剤と認められた。



## <参考>

リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、家兎を用いたクロスオーバー法による両製剤それぞれ1g（リボフラビン酪酸エステル100mg）経口投与後の血清中リボフラビン酪酸エステル濃度の時間的推移について検討した。

## 実験方法

### (1) 使用薬剤

リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」  
標準製剤

### (2) 対象

雄性家兎10羽

### (3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤を1g（リボフラビン酪酸エステル100mg）ずつ

### (4) 投与方法

家兎10羽を2群に分け、1群にはリボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」、他群には標準製剤を水とともにクロスオーバー法により絶食時強制経口投与した。

### (5) 採血時間

投与前、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、24時間目

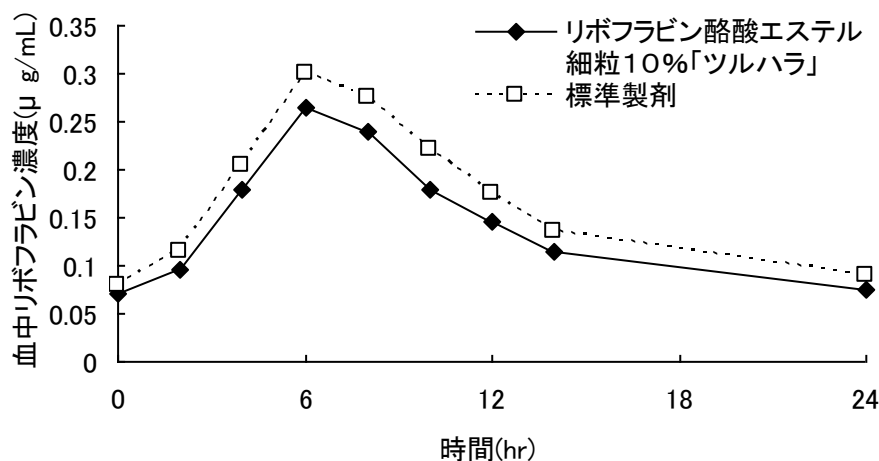
## 結果

血清中濃度は投与後6時間で両製剤とも最高値に達し、リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」では平均 $0.27 \mu\text{g/mL}$ 、標準製剤では $0.30 \mu\text{g/mL}$  検出された。その後減少し投与後24時間目で両製剤投与群とも投与前の濃度に減少した。

この結果について、くり返しのある2元配置で分散分析したところ、投与順序（A因子）および投与製剤（B因子）の寄与はともに小さく問題はなかった。

また各時間におけるリボフラビンの平均値についてt検定、F検定を行った結果、どの時間でも有意差は認められなかった。

以上の実験及び統計学的検討の結果から、リボフラビン酪酸エステル細粒10%「ツルハラ」及び標準製剤は同等の製剤と認められた。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(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ー

(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

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) 乳汁中への移行性

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. 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

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

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	下痢、悪心・嘔吐、胃膨満、腹部膨満、胃不快感、 食欲不振

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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

該当資料なし

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

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

- 1) 製剤：該当しない
- 2) 有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限（安定性試験に基づく）

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」：5年

リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」：3年

### 3. 貯法・保存条件

遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱いについて

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

#### （2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」：(PTP) 100錠、1000錠、6000錠  
(バラ) 1200錠

リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」：100g、500g

### 7. 容器の材質

錠 PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

細粒 バラ包装：ポリエチレン製容器

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ハイボン錠 20mg、ハイボン細粒 10%

### 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」	2013年2月15日	22500AMX00735000
リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」	2013年2月15日	22500AMX00734000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
リボビス錠 20mg	2008年7月29日	22000AMX01797000
リボビス細粒 10%	2008年8月1日	22000AMX01824000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
リボフラビン酪酸エステル錠 20mg 「ツルハラ」	2013年6月21日
リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツルハラ」	2013年6月21日

旧販売名	薬価基準収載年月日
リボビス錠 20mg	2008年12月19日
リボビス細粒 10%	2008年12月19日

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・効果追加：1995年9月

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

#### 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 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
リボフラビン酪酸エステル 錠 20mg 「ツルハラ」	106911202	3131002F1314	620691102
リボフラビン酪酸エステル 細粒 10% 「ツルハラ」	106898602	3131002C1083	620689802

#### 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **X I . 文 献**

### 1. 引用文献

- 1) 中沢 敏：日本老年医学会雑誌、5、337（1968）
- 2) 大浜宏文他：ビタミン、40、142（1969）
- 3) 佐柳秀明他：ビタミン、51、513（1977）

### 2. その他の参考文献

第16改正 日本薬局方

## **X II . 参 考 資 料**

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## **X III . 備 考**

### 1. その他の関連資料

なし



製造販売元

**鶴原製薬株式会社**

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部