

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



剤形	糖衣錠・顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠：1錠中トコフェロール酢酸エステル 50mg 含有 顆粒：1g中トコフェロール酢酸エステル 200mg 含有
一般名	和名：トコフェロール酢酸エステル 洋名：Tocopherol Acetate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ユベラ錠 50mg 製造販売承認年月日：2005年11月30日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：1951年9月1日 ユベラ顆粒 20% 製造販売承認年月日：2006年6月27日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1961年1月1日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：サンノーバ株式会社 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 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2010年10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ホームページ <http://www.pmda.go.jp>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.info.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が添付文書を補完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。

- ② IF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〕

- ① IF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。
- ② IF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、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・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…………… 2
7. CAS登録番号…………… 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…………… 3
4. 有効成分の定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

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

7. 溶出性…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
 - (2) 臨床効果…………… 8
 - (3) 臨床薬理試験…………… 8
 - (4) 探索的試験…………… 8
 - (5) 検証的試験…………… 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 8
 - 2) 比較試験…………… 8
 - 3) 安全性試験…………… 8
 - 4) 患者・病態別試験…………… 9
 - (6) 治療的使用…………… 9
 - 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)…………… 9
 - 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…………… 9

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…………… 10
2. 薬理作用…………… 10
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 11
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 11
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 11
 - (4) 中毒域…………… 11
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 11
 - (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…………… 12
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 12

(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12
(3) バイオアベイラビリティ	12
(4) 消失速度定数	12
(5) クリアランス	12
(6) 分布容積	12
(7) 血漿蛋白結合率	12
3. 吸収	12
4. 分布	12
(1) 血液-脳関門通過性	12
(2) 血液-胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代謝	13
(1) 代謝部位及び代謝経路	13
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	13
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13
6. 排泄	14
(1) 排泄部位及び経路	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

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	15
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
(1) 併用禁忌とその理由	15
(2) 併用注意とその理由	15
8. 副作用	15
(1) 副作用の概要	15
(2) 重大な副作用と初期症状	15
(3) その他の副作用	15

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	16
(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	16
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
11. 小児等への投与	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	17
16. その他	17

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	18
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	18
(2) 副次的薬理試験	18
(3) 安全性薬理試験	18
(4) その他の薬理試験	18
2. 毒性試験	18
(1) 単回投与毒性試験	18
(2) 反復投与毒性試験	18
(3) 生殖発生毒性試験	18
(4) その他の特殊毒性	19

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	20
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	20
(3) 調剤時の留意点について	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	21
9. 国際誕生年月日	21
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	21
14. 再審査期間	21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22

XI. 文献

1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24

XIII. 備考

その他の関連資料	25
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1922年、EvansとBishopらは、抗不妊作用を有する物質を発見した。1923年、Sureがこの物質をビタミンEと命名した。その後、1936年、Evansらは、抗不妊作用を有する物質が3種類あることを発見し、効果の強さの順に α 、 β 、 γ -トコフェロール (tocopherol) と名付けた。「tocos」はギリシャ語の“子供を産む”という意味であり、「pherol」は“力を与える”という意味で、最後にこの物質がアルコールであることから「ol」を付したものである。これらの化学構造は、1938年、KarrerやFernholzによって明らかにされた。さらに1947年、Sternらにより δ -体が発見され、その後他の同族体も発見された。1938年、当社は、小麦胚芽油を加工し、「妊娠ビタミン」としてユベラ錠 (1mg含有) の販売を開始した。1951年、当社は、合成したビタミンEを輸入し、本格的なビタミンE製剤としてユベラ錠 (3mg含有) の販売を店頭薬として開始した。医療用医薬品としては、1961年12月にユベラ錠、ユベラ散^{注)}及びユベラ注^{注)}が、1965年3月にユベラ顆粒が製造承認された。その後、1993年5月に「妊娠機能障害 (排卵障害)」の効能・効果について再評価が実施され、1995年9月、再評価結果により、その効能・効果を削除した。さらに、医療事故防止対策の一環として、販売名の見直しが行われ、ユベラ錠は、新たにユベラ錠 50mgとして2005年11月に製造販売承認され、ユベラ顆粒は、新たにユベラ顆粒 20%として2006年6月に製造販売承認され、現在に至っている。

注) 現在は製造販売を中止している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ビタミンE (α -トコフェロール) は、抗不妊因子として発見された脂溶性ビタミンであるが、近年に至り、細胞膜、ミトコンドリア、ライソソームなどの生体膜安定化作用及び過酸化生成の抑制作用が立証された。

これらの作用は、循環器、神経、内分泌、血液、生殖などの機能の維持に重要な役割を果たしている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユベラ[®]錠 50mg

ユベラ[®]顆粒 20%

(2) 洋名

Juvela[®] Tablets 50mg

Juvela[®] Granules 20%

(3) 名称の由来

「若々しい」という意味のラテン語 (Juvenil) より命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トコフェロール酢酸エステル (JAN)

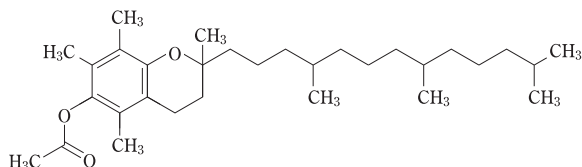
(2) 洋名 (命名法)

Tocopherol Acetate (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：C₃₁H₅₂O₃

分子量：472.74

5. 化学名 (命名法)

2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl) chroman-6-yl acetate (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：酢酸トコフェロール

酢酸 *dl*- α -トコフェロール

ビタミンE酢酸エステル

7. CAS登録番号

7695-91-2 (*dl*- α -Tocopherol Acetate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。

(2) 溶解性

本品はエタノール (99.5)、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサン又は植物油と混和する。

本品はエタノール (95) に溶けやすく、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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

解離する基をもたない。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 吸光度

$E_{1cm}^{1\%}$ (284 nm) : 41.0～45.0 (10mg、エタノール(99.5)、100mL)

2. 屈折率

n_D^{20} : 1.494～1.499

3. 比重

d_{20}^{20} : 0.952～0.966

4. 旋光度

本品は旋光性を示さない(*dl*体である)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は空気及び光によって変化する。

可視光線には比較的安定であるが、紫外線には不安定である。

3. 有効成分の確認試験法

日局「トコフェロール酢酸エステル」の確認試験法による。




4. 有効成分の定量法

日局「トコフェロール酢酸エステル」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

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
ユベラ錠 50mg	糖衣錠				橙色
	● 302	直径 (mm)・質量 (mg)・厚さ (mm) 10.2 430 5.6			
ユベラ顆粒 20%	顆粒剤				白色

(2) 製剤の物性

ユベラ錠 50mg :

硬 度 : 29.4N 以上

崩壊性 : 日局一般試験法、崩壊試験法、白糖又はそのほかの適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

ユベラ顆粒 20% :

崩壊性 : 日局一般試験法、崩壊試験法により試験を行うとき、これに適合する。

粒 度 : 日局一般試験法、粒度測定法により試験を行うとき、日局製剤総則、顆粒剤の項に適合する。

(3) 識別コード

ユベラ錠 50mg : ● 302

(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

ユベラ錠 50mg : 1 錠中にトコフェロール酢酸エステル 50mg を含有する。

ユベラ顆粒 20% : 1g 中にトコフェロール酢酸エステル 200mg を含有する。

(2) 添加物

ユベラ錠 50mg : 添加物としてアラビアゴム末、黄色 5 号、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール 6000、D-マンニトールを含有する。

ユベラ顆粒 20% : 添加物として軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ポビドンを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

ユベラ錠 50mg

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	48 カ月	性状崩壊性含量	いずれの試験項目においても変化なし。
		25℃	ポリエチレン容器 + 紙箱	48 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
開封後	光	1,000 lx	PTP	50 日 ^{*1}	性状崩壊性含量	いずれの試験項目においても変化なし。
			ポリエチレン容器	50 日 ^{*1}		いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶(密栓)	3 カ月	外観 硬度崩壊性含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶(開放)	3 カ月		一部変色及び退色、その他の項目においては変化なし。
	光	1,000 lx	シャーレ(蓋)	約 50 日 + 2 日 ^{*2}		いずれの試験項目においても変化なし。

※ 1：白色蛍光ランプを 50 日間（総照度 120 万 lx・hr）照射

※ 2：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（総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）照射

ユベラ顆粒 20%

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	ポリエチレン容器 + 紙箱	36 カ月	性状崩壊性 乾燥減量 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
加速		40℃/75%RH	ポリエチレン容器 + 紙箱	6 カ月	性状崩壊性 乾燥減量 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
開封後	光	1,000 lx	ポリエチレン容器	50 日 ^{*1}	性状崩壊性 乾燥減量 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶(密栓)	3 カ月	外観崩壊性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ(開放)	3 カ月	外観崩壊性 乾燥減量 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	光	2 万 lx	シャーレ(蓋)	60 時間 ^{*2}	外観崩壊性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。

※ 1：白色蛍光ランプを 50 日間（総照度 120 万 lx・hr）照射

※ 2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は吸湿性の高い薬剤との配合では湿潤が認められることがあるので、注意すること。本剤との併用が予想される薬剤における配合変化試験成績は以下のとおりである。

(1) 分包時の変化所見

保存条件	量(g)	分包材質	変化所見
室温/75%RH 30日間	1.5	グラシンポリラミネート紙	外観変化なし

(2) 配合変化試験成績一覧

配合量欄に記載の量（配合薬／ユベラ顆粒 20%）を配合し、外観を観察した。

配合薬	保存期間	配合量(g)		配合変化
		単味	配合	
112：セルシン散1% (ジアゼパム) 白色の細粒を含む粉末 武田	28日間	単味	1.0	室温/75%RH・グラシン分包 外観変化なし
		配合	1.0 1.5	室温/75%RH・グラシン分包 外観変化なし
121：ストロカイン顆粒5% (オキセサゼイン) 白色の顆粒 サンノーバ＝エーザイ	14日間	単味	常用量	35℃/91%RH・試験管（開放） 外観変化なし
		配合	常用量 常用量	35℃/91%RH・試験管（開放） 外観変化なし
317：ピタメジン配合散 (ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・ シアノコバラミン配合剤散) 淡紅色の散剤 第一三共	28日間	単味	1.5	室温/75%RH・グラシン分包 7日後湿潤 10日後固結傾向 28日後一部固結
		配合	1.5 1.5	室温/75%RH・グラシン分包 7日後湿潤

2016年1月作成

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ユベラ錠 50mg

1. 硝酸による呈色反応
2. 日局 一般試験法 紫外可視吸光度測定法（波長 283～285nm に吸収極大）

ユベラ顆粒 20%

日局 一般試験法 紫外可視吸光度測定法（波長 282～286nm に吸収極大）

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 一般試験法 紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) ビタミンE欠乏症の予防及び治療
- (2) 末梢循環障害（間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡、四肢冷感症）
- (3) 過酸化脂質の増加防止
 - (1) 以外の効能については、効果がないのに月余にわたって漫然と使用すべきではない。

2. 用法及び用量

- ユベラ錠 50mg：通常、成人には1回1～2錠（トコフェロール酢酸エステルとして、50～100mg）を、1日2～3回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- ユベラ顆粒 20%：通常、成人には1回0.25～0.5g（トコフェロール酢酸エステルとして、50～100mg）を、1日2～3回経口投与する。
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

(2) 臨床効果

1) ビタミンE欠乏症

ビタミンE欠乏症は低出生体重児、新生児、無 β -リポタンパク血症、肝・胆・膵疾患に伴う脂肪吸収障害患者において認められ、眼や肺の障害、赤血球溶血亢進と寿命低下、筋萎縮、神経機能の異常などが発現し、本剤の投与により改善することが認められている。(①②)

2) 末梢循環障害

間歇性跛行症（閉塞性末梢動脈硬化症）については二重盲検試験で有用性が認められている。凍瘡、四肢冷感などの末梢循環障害に対しても一般臨床試験で有用であることが認められている。

(③④⑤)

(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

V. 治療に関する項目

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、トコフェロールコハク酸エステルカルシウム、トコフェロールニコチン酸エステル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 微小循環系・賦活作用

ビタミンEは末梢循環不全に対し、末梢血行を促すとともに、血小板粘着・凝集能の抑制により微小循環系の動態を改善する。 (⑥⑦)

2) 膜安定化作用

毛細血管壁内皮細胞や中膜筋細胞の原形質膜、ミトコンドリア、小胞体、ライソソームなどの生体膜を安定化させることにより、血管壁の透過性や血管抵抗性を改善する。 (⑧⑨)

3) 抗酸化作用

ビタミンEは、異常酸化（過酸化）を抑制し、過酸化脂質の生成を抑制する。 (⑩)

4) 内分泌系の賦活作用

下垂体－副腎系に作用して、E欠乏ラットの内分泌系を賦活・調整し、内分泌の失調を是正する。

(⑪)

(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

19.2±7.1 時間 (本薬 200mg^{注)} 単回投与)

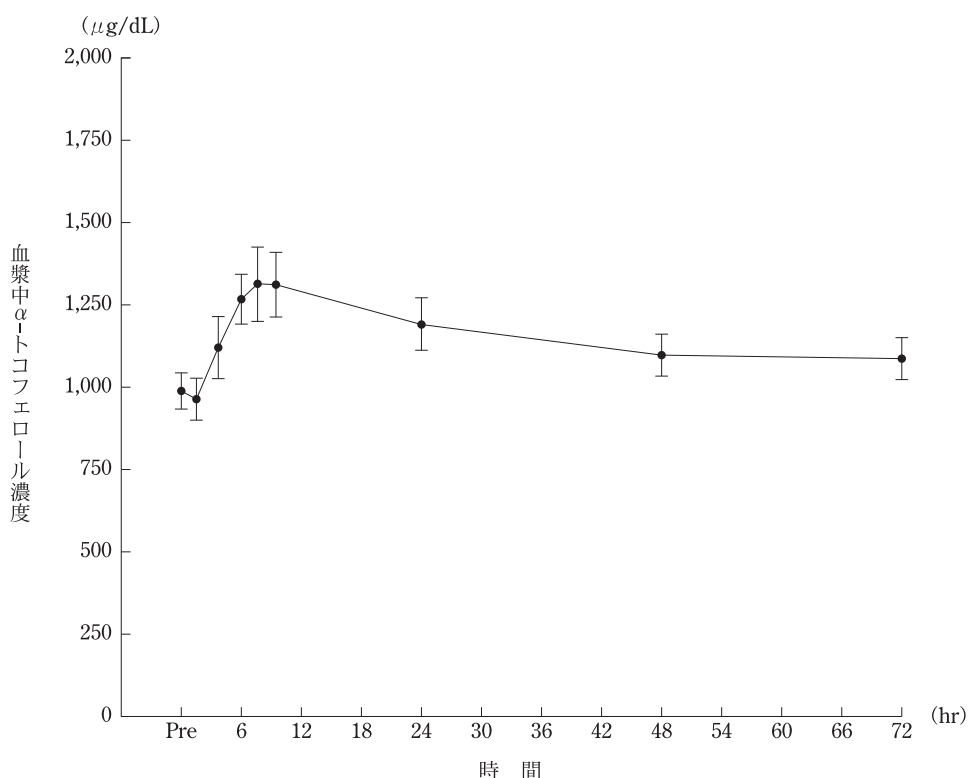
(12)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 12 名に本薬 200mg^{注)} (トコフェロール酢酸エステル 100mg 含有ソフトカプセルを 2 カプセル) を食後単回投与後、血漿中の α -トコフェロール濃度を測定した。

血漿中 α -トコフェロールは投与後 19.2 ± 7.1hr で最高血漿中濃度 (Cmax = 1412.0 ± 98.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を示した。この時の血漿中 α -トコフェロール増加量は、419.5 ± 67.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。その後血漿中 α -トコフェロール濃度は緩徐に減少した。

(12)



トコフェロール酢酸エステル投与後の血漿中 α -トコフェロール濃度の推移
(Mean ± S.E., n=12)

注) 200mg 単回投与は承認外用量である。承認された用法・用量は以下のとおり。

錠 50mg : 通常、成人には 1 回 1~2 錠 (トコフェロール酢酸エステルとして、50~100mg) を、1 日 2~3 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

顆粒 20% : 通常、成人には 1 回 0.25~0.5g (トコフェロール酢酸エステルとして、50~100mg) を、1 日 2~3 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

ビタミン E は脂溶性のため、食後の方が吸収が良い。

VII. 薬物動態に関する項目

- (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

リンパ吸収率は 28.5% (^{14}C -トコフェロール酢酸エステルを外国人患者に経口投与) (13)

〈参考〉

ラットの実験において本薬は経口投与後、十二指腸、小腸で α -トコフェロールと酢酸に加水分解され、 α -トコフェロールとして吸収される。吸収された α -トコフェロールは主としてカイロミクロンに取り込まれ、リンパを介して血中に放出される。血中での移送蛋白質は、リポ蛋白質（Pre- β 、 β 、 α リポ蛋白質）である。

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

妊娠母体に α -トコフェロール 300mg/day14～20 日間経口投与したところ、母体血ビタミンEは高値（2.84mg/dL）を示すにもかかわらず臍帯血ビタミンEの増加はみられず（0.69mg/dL）ビタミンEの胎盤通過性は極めて不良であった。 (14)

〈参考〉

妊娠 18 日目のラットに *dl*- α -Tocopheryl-3, 4- ^{14}C acetate を静注したところ、24 時間後投与量に対して、胎盤へ 0.85%、胎児へ 0.72%、羊水へ 0.035% 移行した。 (15)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

分娩後 70 日目の母親に 1.1g の *d*- α -トコフェロールを経口投与し、母乳への移行率を調べたところ、最大移行量は投与後 3 日目に認められ、その移行量は母乳 100mL 中 414 μ g で投与前の 6.6 倍を示した。

(16)

(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〉

ラットにおいて脳、心、血管、肝、肺、筋、骨、脂肪組織などの主要臓器の生体膜系に分布する。ラットに 14 C-トコフェロールを経口投与したとき、放射能活性は経口投与後 2.5 時間ですべての臓器に現われるが小腸と肝が高値を示した。小腸での活性は、2.5 時間で最高値を示し、時間の経過とともに減少した。肝では 2.5 時間後で最高値を示し、24 時間後でも比較的高い値を維持した。心・脳・脾及び肺では 24 時間で最高値を示し、腎では 4.5 時間後に最高値に達した。胃では 4.5 時間で一時活性が消失し 24 時間後再び活性の出現をみた。血漿中の活性は 4.5 時間で最高となり 24 時間にやや減少した。

(17)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

生体内のトコフェロールは高度不飽和脂肪酸が多くなればその消耗が多くなる。Scudiら (1942) はトコフェロールの代謝産物として組織中に tocopherol-p-quinone が存在することを認め、Csallanyらは肝中に α -tocopherol-p-quinone と di- α -tocopherone を認めている。

尿中に排泄されるのは、2-(3-hydroxy-3-methyl-5-carboxypentyl)-3, 5, 6-trimethyl-1, 4-benzoquinon 又はそのラクTONの glucuronide である。Greenらは前者を tocopheronic acid、後者を tocopheronolactone とよんでいる。

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉

ラットにおいて排泄は α -トコフェロノラクトンとして尿からの経路の他に、 α -トコフェロールとして胆汁や皮脂腺からの経路により行われる。

ウサギにおいて10～15mgのビタミンEを経口投与後3日間で、投与放射能の74%が糞中に排泄され、尿への放射能の排泄は極めてわずかであった。(18)

(2) 排泄率

dI [3H]- α -トコフェロールを7名のコントロール群に投与したところ、3日間の累積尿中放射能排泄率は平均8.2% (範囲3.4～16.1%)であった。(19)

(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 3,586 例中、32 例（0.89%）の副作用が報告されている。（再評価結果時）

(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

	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	便秘、胃部不快感	下痢
過敏症		発疹

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 3,586 例中 32 例 (0.89%) に副作用が報告された。主な副作用は、便秘 7 件 (0.20%)、胃部不快感 6 件 (0.17%) であり、過剰症といわれる症状は報告されていない。

また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の変動は報告されていない。

副作用発現状況

調査症例数	3,586
副作用発現症例数	32
副作用発現症例率 (%)	0.89

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
便秘	7 (0.20)
胃部不快感	6 (0.17)
嘔吐	3 (0.08)
発疹	2 (0.06)
胃腸障害	2 (0.06)
眼球熱感	2 (0.06)
月経 (閉経期の患者に出現)	2 (0.06)
悪心	1 (0.03)
腹部膨満感	1 (0.03)
心窩部不快感	1 (0.03)
胸内苦悶	1 (0.03)
下痢	1 (0.03)
出血性黄体	1 (0.03)
頭痛	1 (0.03)
胸やけ	1 (0.03)

(1972年7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

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

過敏症：(0.1%未満) 発疹

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

薬剤交付時（錠）

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）

（解説）

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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) ビタミンEを用いて犬の髄液を置換灌流しても生命に侵害を与えず、特別な現象又は姿勢の変化を生ずることがない。
- 2) カンフル・ニコチンによる痙攣は、ビタミンEをこれに混入すると痙攣はただちに止まる。
- 3) 抱水クロラル・ウレタンによる睡眠状態にビタミンEを投与すると、直ちに覚醒に戻る。又、手術操作による虚脱に対してビタミンEは直ちにその虚脱を除く作用を有する。

(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

投与経路	動物種	
	マウス	ラット
経口	>20	>10
皮下	>20	>10
腹腔内	>10	>5
静脈内	>2	>1

LD₅₀ (g/kg)

マウスに 20g/kg、ラットに 10g/kg をそれぞれ経口投与したが、いずれも死亡例はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

Wistar系ラット雌雄に飼料中に0.1%、0.5%、1%、5%のトコフェロール酢酸エステルを混入し、3カ月間投与した。一般状態には変化は見られず死亡例もなかった。また、血液学、生化学、尿検査、病理組織学的所見で異常は認められなかった。

2) 慢性毒性

Wistar系ラットに0.1、0.5、1%のトコフェロール酢酸エステルを飼料に混入し、12カ月間投与した。血液、生化学、尿検査、病理学的検査で異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

Wistar系ラットに妊娠後14日目から分娩後21日まで、0.1%のトコフェロール酢酸エステルを飼料に混入し、投与した。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、発育に及ぼす影響は認められなかった。

区. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 繁殖試験

ICR-JCL系妊娠マウスの分娩前後から3世代にわたって1%、5%、10%のトコフェロール酢酸エステルを混入した餌で飼育し、その繁殖能や新生児の発育への影響を観察したが、異常は認められなかった。

2) 変異原性試験

*Escherichia coli*及び*Salmonella typhimurium*を用いたDNA修復能及び復帰突然変異性試験において変異誘起性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

ユベラ錠 50mg : 4 年

ユベラ顆粒 20% : 3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存

錠バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること（変色することがある）。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ユベラ錠 50mg …………… 100 錠 (PTP)・210 錠 (PTP21T×10)・500 錠 (バラ)・1,000 錠 (PTP)・
5,040 錠 (PTP21T×240)

ユベラ顆粒 20% …………… 100g

7. 容器の材質

ユベラ錠 50mg

PTP 包装

P T P：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

ユベラ顆粒 20%

バラ包装品

容 器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

商品名	会社名
ユベ-E錠 100mg・顆粒 20% トコフェロール酢酸エステルカプセル 100mg「ファイザー」	鶴原 マイラン-ファイザー 等

同効薬：

一般名	商品名	会社名
トコフェロールニコチン酸エステル	ユベラNカプセル 100mg・ ソフトカプセル 200mg・細粒 40%	エーザイ 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：ユベラ錠 50mg 2005年11月30日
(旧販売名：ユベラ錠 承認年月日：1961年12月9日)
ユベラ顆粒 20% 2006年6月27日
(旧販売名：ユベラ顆粒 承認年月日：1965年3月23日)

承認番号：ユベラ錠 50mg 21700AMX00136000
ユベラ顆粒 20% 21800AMX10446000

11. 薬価基準収載年月日

ユベラ錠 50mg：2006年6月9日
(旧販売名：ユベラ錠 薬価基準収載年月日：1963年1月1日、経過措置期間満了：
2007年3月31日)

ユベラ顆粒 20%：2006年12月8日
(旧販売名：ユベラ顆粒 薬価基準収載年月日：1966年4月1日、経過措置期間満了：
2007年8月31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：1995年9月7日
再評価結果の内容：効能・効果の一部変更
「妊娠機能障害(排卵障害)」を削除した。

14. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

包装	HOT(13桁)番号	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
ユベラ錠 50mg			
PTP 100T	1071399 01 0205		
PTP 1000T	1071399 01 0206		
PTP 210T	1071399 01 0304	3150 002F 1239	620003638
PTP 5040T	1071399 01 0303		
バラ 500T	1071399 01 0102		
ユベラ顆粒 20%			
100g	1071344 01 0102	3150 002D 1041	620004610

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 美濃 真：日本医師会雑誌，	88,	961 (1982)	E - 0959
② Muller, D. P. R. et al. : Lancet,	29,	225 (1983)	E - 1323
③ Williams, H. T. G. et al. : Surg. Gynecol. Obstet.,	132,	662 (1971)	E - 0263
④ 神村瑞夫：新薬と臨牀，	3,	789 (1954)	E - 0273
⑤ 石井次男：臨床婦人科産科，	12,	297 (1958)	E - 0428
⑥ Kamimura, M. : Am. J. Clin. Nutr.,	27,	1110 (1974)	EN - 0158
⑦ Steiner, M. et al. : J. Clin. Invest.,	57,	732 (1976)	E - 0649
⑧ Tappel, A.L. : Fed. Proc.,	32,	1870 (1973)	E - 1008
⑨ 杉山 尚ら：新薬と臨牀，	16,	1497 (1967)	E - 0076
⑩ 武内 望ら：脂質生化学研究，	18,	259 (1976)	E - 0548
⑪ Kitabchi, A.E. et al. : J. Biol. Chem.,	248,	835 (1973)	E - 1009
⑫ 美濃 真ら：現代医療，	20,	3353 (1988)	E - 1363
⑬ Blomstrand, R. et al. : Int. Z. Vitaminforsch.,	38,	328 (1968)	E - 0192
⑭ 館野政也ら：産婦人科の世界，	32,	289 (1980)	E - 0489
⑮ 松尾正城：ビタミン，	38,	1 (1969)	E - 0256
⑯ Kanno, C. et al. : J. Nutr. Sci. Vitaminol.,	35,	649 (1989)	E - 1379
⑰ Krishnamurthy, S. et al. : J. Lipid Res.,	4,	330 (1963)	E - 0248
⑱ Simon, E. J. et al. : J. Biol. Chem.,	221,	797 (1956)	E - 0239
⑲ Mac Mahon, M. T. et al. : Clin. Sci.,	38,	197 (1970)	E - 0193

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

トコフェロール酢酸エステル製剤は、各国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報（FDA分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項について、記載はありません。

米FDA分類とは異なります。

	分類
FDA : Pregnancy Category	A

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

A : Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



サンノーバ株式会社

群馬県太田市世良田町3038-2



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10