

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

ビタミンE剤
トコフェロール酢酸エステル錠剤
ユベラ[®]錠 50mg
Juvela[®] Tablets

剤形	錠剤(糖衣錠)	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	1錠中トコフェロール酢酸エステル 50mg 含有	
一般名	和名: トコフェロール酢酸エステル (JAN) 洋名: Tocopherol Acetate (JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2005年11月30日(販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	2006年6月9日(販売名変更による)
	販売開始年月日	1951年9月1日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: アルフレッサ ファーマ株式会社 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 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp	

本IFは2023年9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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

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……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)又は本質……………3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………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, 定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 添付溶解液の組成及び容量……………6
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……………6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………6
9. 溶出性……………6
10. 容器・包装……………7
11. 別途提供される資材類……………7
12. その他……………7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 効能又は効果に関連する注意……………8
3. 用法及び用量……………8
4. 用法及び用量に関連する注意……………8
5. 臨床成績……………8

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……………10
2. 薬理作用……………10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………11
2. 薬物速度論的パラメータ……………11
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………12
4. 吸収……………12
5. 分布……………12
6. 代謝……………13
7. 排泄……………13
8. トランスポーターに関する情報……………14
9. 透析等による除去率……………14
10. 特定の背景を有する患者……………14
11. その他……………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……………15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………15
5. 重要な基本的注意とその理由……………15
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………15
7. 相互作用……………15
8. 副作用……………16
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………17
10. 過量投与……………17
11. 適用上の注意……………17
12. その他の注意……………17

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験18
2. 毒性試験18

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分20
2. 有効期間20
3. 包装状態での貯法20
4. 取扱い上の注意20
5. 患者向け資材20
6. 同一成分・同効薬20
7. 国際誕生年月日20
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21
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21
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容21
11. 再審査期間21
12. 投薬期間制限に関する情報21
13. 各種コード21
14. 保険給付上の注意21

XI. 文献

1. 引用文献22
2. その他の参考文献22

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況23
2. 海外における臨床支援情報23

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24
2. その他の関連資料24

略 語 表

なし（個別に各項目において解説する.）

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、エーザイ株式会社は、小麦胚芽油を加工し、「妊娠ビタミン」としてユベラ球 (1mg含有) の販売を開始した。1951年、エーザイ株式会社は、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^{注)} が製造承認された。その後、1977年5月と1995年9月に再評価結果が公示され、それぞれにおいて効能又は効果の一部が削除された。さらに、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、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、現在に至っている。

注) 現在は製造販売を中止している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。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物生成の抑制作用が立証された。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
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。
- (2) 主な副作用は、便秘、胃部不快感、下痢、発疹であった。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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（RMP 策定対象外の事例）

1. 販売名

(1) 和名

ユベラ[®]錠 50mg

(2) 洋名

Juvela[®] Tablets 50mg

(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)

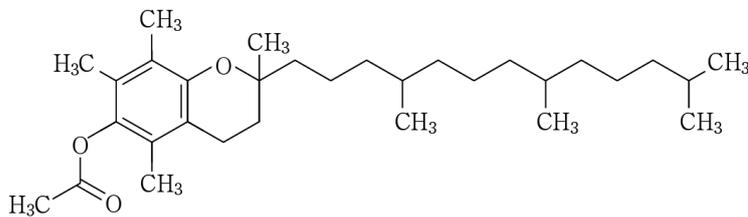
(2) 洋名(命名法)

Tocopherol Acetate (JAN)

(3) ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{31}H_{52}O_3$

分子量 : 472.74

5. 化学名(命名法)又は本質

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

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

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

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

1. 吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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, 定量法

確認試験法

日本薬局方「トコフェロール酢酸エステル」の確認試験法による。

- ・赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

定量法

日本薬局方「トコフェロール酢酸エステル」の定量法による。

- ・液体クロマトグラフィー（測定波長：284nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（糖衣錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
ユベラ錠 50mg	糖衣錠	橙色			
			直径 (mm)・質量 (mg)・厚さ (mm) 10.2 430 5.6		

(3) 識別コード

販売名	ユベラ錠 50mg	
識別コード		
表示部位	錠剤	PTPシート

(4) 製剤の物性

硬 度：29.4N 以上

崩壊性：日本薬局方一般試験法 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補助盤を使用して試験を行うとき、適合する。

(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	有効成分	添加剤
ユベラ錠 50mg	1 錠中トコフェロール酢酸エステル 50mg	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

試験方法		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25°C/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 崩壊性 含量	いずれの試験項目においても規格内。
			ポリエチレン容器 +紙箱	36 カ月		いずれの試験項目においても規格内。
開封後	光	1,000lx	PTP	50 日 ^{※1}	性状 崩壊性 含量	いずれの試験項目においても規格内。
			ポリエチレン容器	50 日 ^{※1}		いずれの試験項目においても規格内。
苛酷 試験	温度	40°C	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規格内。
	湿度	25°C/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規格内。
	光	1,000lx	シャーレ（蓋）	約50日+2日 ^{※2}		いずれの試験項目においても規格内。

※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

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(物理化学的变化)

本剤は、錠剤のため配合変化試験を実施していない。

9. 溶出性

該当資料なし

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

PTP 包装 : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10] ・ 210 錠 [21 錠 (PTP) × 10] ・ 1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

ボトル包装 : 500 錠 [ボトル、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレン、アルミニウム箔

ボトル包装 :

- ・ ボトル : ポリエチレン
- ・ キャップ : ポリエチレン

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

- (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. 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

通常、成人にはトコフェロール酢酸エステルとして1回 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。

(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

該当資料なし

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

- 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^{1,2)}。

- 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^{3~5)}。

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) 微小循環系の賦活作用

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^{6,7)}。

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^{8,9)}。

3) 抗酸化作用

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

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

健康成人男子 12 名にトコフェロール酢酸エステル 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 \pm 7.1hr で最高血漿中濃度 (Cmax=1412.0 \pm 98.7 μ g/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 \pm 67.6 μ g/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⁾。

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

通常、成人にはトコフェロール酢酸エステルとして 1 回 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) 中毒域

該当資料なし

(4) 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。

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

該当資料なし

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

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〉

トコフェロール酢酸エステルは経口投与後、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。

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

妊娠母体に α -トコフェロール 300mg/day 14~20 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：ラット〉

妊娠 18 日目に *d*- 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⁾。

(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 μg 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〉

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。

^{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⁾。

(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

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 又はそのラクトンの 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(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

〈参考：ラット〉

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。

〈参考：ウサギ〉

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⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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⁾。

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

設定されていない

(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。

(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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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
消化器	便秘、胃部不快感	下痢
過敏症		発疹

◆副作用頻度一覧表等

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

	合 計
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)
出血性黄体濾胞	1 (0.03)
頭重	1 (0.03)
胸やけ	1 (0.03)

(1972年7月集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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ある。

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」参照)

(2) 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。

(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

LD₅₀ (g/kg)

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

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

Wistar 系ラットに妊娠後 7 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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。

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

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

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）。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トコフェロール酢酸エステル錠 50mg 「トーワ」

トコフェロール酢酸エステル錠 100mg・顆粒 20% 「ツルハラ」

トコフェロール酢酸エステルカプセル 100mg 「VTRS」

同 効 薬：

一 般 名	商 品 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 ユベラ N ソフトカプセル 200mg

等

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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

	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 ユベラ錠	1961年12月9日	13600AZZ04779000	1963年1月1日	1951年9月1日
販売名変更 ユベラ錠 50mg	2005年11月30日 (販売名変更による)	21700AMX00136000	2006年6月9日 (販売名変更による)	2006年6月9日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年4月1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：1977年5月11日

再評価結果の内容：効能・効果の一部変更

「月経困難症」「習慣性流早産」を削除した。

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。

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
ユベラ錠 50mg	3150 002F 1239	3150002F1239	1071399 01	620003638

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

文書請求番号

- 1) 美濃 真 : 日本医薬会雑誌. 1982 ; 88 (10) : 961-972 E-0959
- 2) Muller D. P. R. et al. : Lancet. 1983 ; 29 : 225-228 (PMID : 6130255) E-1323
- 3) Williams H. T. G. et al. : Surg. Gynecol. Obstet.. 1971 ; 132 : 662-666 (PMID : 5574287) E-0263
- 4) 神村瑞夫 : 新薬と臨牀. 1954 ; 3 (12) : 789-797 E-0273
- 5) 石井次男 : 臨床婦人科産科. 1958 ; 12 (4) : 297-300 E-0428
- 6) Kamimura M. : Am. J. Clin. Nutr.. 1974 ; 27 : 1110-1116 (PMID : 4417850) EN-0158
- 7) Steiner M. et al. : J. Clin. Invest.. 1976 ; 57 : 732-737 (PMID : 1249206) E-0649
- 8) Tappel A. L. : Fed. Proc.. 1973 ; 32 (8) : 1870-1874 (PMID : 4352451) E-1008
- 9) 杉山 尚ら : 新薬と臨牀. 1967 ; 16 (12) : 1497-1499 E-0076
- 10) 武内 望ら : 脂質生化学研究. 1976 ; 18 : 259-264 E-0548
- 11) Kitabchi A. E. et al. : J. Biol. Chem.. 1973 ; 248 (3) : 835-840 (PMID : 4346353) E-1009
- 12) 美濃 真ら : 現代医療. 1988 ; 20 : 3353-3359 E-1363
- 13) Blomstrand R. et al. : Int. Z. Vitaminforsch.. 1968 ; 38 : 328-344 (PMID : 4303536) E-0192
- 14) 館野政也ら : 産婦人科の世界. 1980 ; 32 (3) : 289-292 E-0489
- 15) 松尾正城 : ビタミン. 1969 ; 38 (6) : 1-10 E-0256
- 16) Kanno C. et al. : J. Nutr. Sci. Vitaminol.. 1989 ; 35 (6) : 649-653 (PMID : 2634740) E-1379
- 17) Krishnamurthy S. et al. : J. Lipid Res.. 1963 ; 4 (3) : 330-336 (PMID : 14168171) E-0248
- 18) Simon E. J. et al. : J. Biol. Chem.. 1956 ; 221 : 797-805 (PMID : 13357474) E-0239
- 19) Mac Mahon M. T. et al. : Clin. Sci.. 1970 ; 38 : 197-210 (PMID : 5416150) E-0193

2. その他の参考文献

該当資料なし

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。(2020年時点)

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)

	分類
FDA : Pregnancy Category	A

(2008年現在)

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

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) 粉碎

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

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

CODE DI-I-EA113
2024 年 4 月作成