

## 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

暗順応改善剤

ヘレニエン錠

**アダプチノール<sup>®</sup>錠 5mg**

Adaptinol tablets 5mg

剤形	錠剤（糖衣錠）
製剤の規制区分	該当しない （処方箋医薬品以外の医薬品である）
規格・含量	1錠中ヘレニエン5mg含有
一般名	和名：ヘレニエン（JAN） 洋名：Helenien（JAN）
製造販売承認年月日 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：2009年5月8日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1956年8月17日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 I F は 2022 年 12 月改訂の電子添文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—

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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I F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、I F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	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム	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
(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、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	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	6
(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	6
(2) 包装	6
(3) 予備容量	6
(4) 容器の材質	6
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
(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 臨床薬理試験	8
(3) 用量反応探索試験	8
(4) 検証的試験	8
1) 有効性検証試験	8
2) 安全性試験	9
(5) 患者・病態別試験	9
(6) 治療的使用	9
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	9
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	9
(7) その他	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	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	13
(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

# 目次

(4) クリアランス	13	(1) 臨床使用に基づく情報	19
(5) 分布容積	13	(2) 非臨床試験に基づく情報	19
(6) その他	13		
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	13		
(1) 解析方法	13		
(2) パラメータ変動要因	13		
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	14		
(4) 髄液への移行性	14		
(5) その他の組織への移行性	14		
(6) 血漿蛋白結合率	14		
6. 代謝	14		
(1) 代謝部位及び代謝経路	14		
(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	15		
9. 透析等による除去率	15		
10. 特定の背景を有する患者	16		
11. その他	16		
<b>VIII. 安全性 (注意事項等情報) に関する項目</b>			
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	17		
(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	19		
12. その他の注意	19		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	20		
(1) 薬効薬理試験	20		
(2) 安全性薬理試験	20		
(3) その他の薬理試験	20		
2. 毒性試験	20		
(1) 単回投与毒性試験	20		
(2) 反復投与毒性試験	20		
(3) 遺伝毒性試験	21		
(4) がん原性試験	21		
(5) 生殖発生毒性試験	21		
(6) 局所刺激性試験	21		
(7) その他の特殊毒性	21		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	22		
2. 有効期間	22		
3. 包装状態での貯法	22		
4. 取扱い上の注意	22		
5. 患者向け資材	22		
6. 同一成分・同効薬	22		
7. 国際誕生年月日	22		
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	22		
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	22		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	23		
11. 再審査期間	23		
12. 投薬期間制限に関する情報	23		
13. 各種コード	23		
14. 保険給付上の注意	23		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献	24		
2. その他の参考文献	24		
<b>XII. 参考資料</b>			
1. 主な外国での発売状況	25		
2. 海外における臨床支援情報	25		
<b>XIII. 備考</b>			
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	26		
(1) 粉碎	26		
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	26		
2. その他の関連資料	26		

## 略号表

略語	略語内容
$^{13}\text{C}$ -*	$^{13}\text{C}$ で標識した*
AUC	濃度-時間曲線下面積
$C_{\text{max}}$	最高血中濃度
INN	国際一般名称 (International Nonproprietary Name)
IUPAC	国際純正応用化学連合
JAN	日本医薬品一般名称 (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals)
$\text{LD}_{50}$	半数致死量
lux	ルクス

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

アダプチノールの主成分はヘレニエンである。ヘレニエンは植物色素であるカロテノイドに分類されるキサントフィルの脂肪酸エステルでルテイン、ゼアキサントフィルと類似の化学構造を示すジパルミチン酸エステルである。ドイツ・バイエルン地方ではタンポポの花を眼病、特に夜盲症の治療に古くから使用していたが、1947年Studnitzらはメキシコ原産のキク科植物からヘレニエンを抽出した。その後の研究で、ヘレニエンは暗順応に対して効果があることが認められ、ドイツ・バイエル社が暗順応の障害がある網膜色素変性症などの疾患に対する治療剤として開発した。ヘレニエンの国内への導入は当時の吉富製薬が開発を行い、各種夜盲症、網膜色素変性症などの網膜・脈絡膜疾患の治療に一定の効果を示すことが認められ、1956年8月に「網膜色素変性症、そのほかの網・脈絡膜変性症、夜盲症、暗順応改善」の効能・効果で承認された。

その後、1977年10月医薬品再評価により本剤はカテゴリー1「有用性が認められるもの」と判定されたが、一部の効能・効果及び用法・用量が整理され、本剤の適応症は「網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善」とされた。

なお、1996年1月本剤の適応疾患である「網膜色素変性症」が特定疾患治療研究事業の対象疾患に認定されている。

また、本剤は2009年5月医療事故防止のため「アダプチノール錠5mg」と名称変更が行われた。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・本剤はマリーゴールドの花弁から抽出したキサントフィル脂肪酸エステル混合物（一般的名称：ヘレニエン）を有効成分とする。
- ・本剤は国内の臨床試験で1回投与量が全例1錠（5mg）、1日量が通常2～4錠（10～20mg）であった。投与期間は平均88日であったが、投薬と休薬を繰り返す例もあり一定していなかった。（P.8参照）
- ・本剤の網膜色素変性症55例に対する視機能（暗順応、視覚、視力）に及ぼす効果<sup>注</sup>は3機能改善が21例（38.2%）、2機能改善16例（29.1%）、1機能改善12例（21.8%）、不変又は悪化6例（10.9%）であった。（P.8参照）
- ・副作用として、羞明、光視症、下痢、軟便、全身倦怠感、頭部圧迫感が報告されている。（P.18参照）

注）本剤の承認効能又は効果は、「網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善」。

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は有効成分ヘレニエンが光及び酸素に不安定なため二重錠の製剤である。  
剤皮が赤色、核が橙色でヘレニエンを含有する。

## 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

# I. 概要に関する項目

---

- 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

アダプチノール<sup>®</sup>錠5mg

#### (2) 洋名

Adaptinol tablets 5mg

#### (3) 名称の由来

暗順応 (dark adaptation) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ヘレニエン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Helenien (JAN)

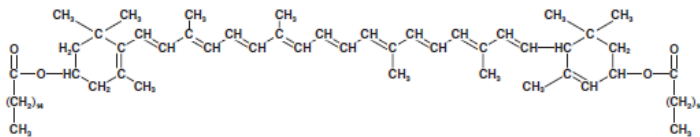
Xantofyl Palmitate (INN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

主構成成分 (キサントフィルのジパルミチン酸エステル) の化学構造式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>72</sub>H<sub>116</sub>O<sub>4</sub>

分子量 : 1045.71

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

$\beta$ -Carotene-4,4'-diol dipalmitate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号 : 該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

フェルト状の赤色針状結晶である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日局表現	(参考) ヘレニエンの溶解性 (本品1gを溶かすのに必要な溶媒量)
クロロホルム	溶けやすい	1mL~10mL
エーテル	溶けにくい	100mL~1000mL
アセトン	溶けにくい	100mL~1000mL
石油エーテル	溶けにくい	100mL~1000mL
メタノール	ほとんど溶けない	10000mL以上
水	ほとんど溶けない	10000mL以上

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：86~87℃

##### (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

吸光度：吸収極大波長422、445、475 (nm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

(参考)

ヘレニエンはフェルト状の赤色針状結晶で、光、酸素に比較的不安定であるため、保存はメタノール中で行う。ヘレニエンは安定剤ヒドロキノンを含むメタノール及びアセトンで *Tagetes* 種植物（マリーゴールド）の花弁から抽出される。製造原薬はヘレニエンと植物ロウからなる抽出物で、乾燥物質としてヘレニエンを40%以上含有し、その他に直鎖飽和炭化水素系副産物を約15%含有する。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

呈色反応

定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	アダプチノール錠5mg
剤形	糖衣錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	アダプチノール錠5mg
剤形	糖衣錠
色調	赤色
外形	
直径	11.0mm
厚さ	5.0~6.0mm
質量	500mg

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

#### (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	アダプチノール錠5mg
有効成分	1錠中ヘレニエン5mg含有
添加剤	ヒドロキノン、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、乳糖水和物、ブドウ糖水和物、精製白糖、小麦粉、ゼラチン、モンタン酸エステルワックス、タルク、赤色102号アルミニウムレーキ

#### (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

## IV. 製剤に関する項目

### 4. カ価

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

(参考)

アダプチノール製造用原薬はヘレニエンを40%以上含有し、その他に直鎖飽和炭化水素系副産物を約15%含有している。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### アダプチノール錠5mgの安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	20℃、35℃、50℃	60ヵ月 (20及び35℃) 16ヵ月 (50℃)	ガラス瓶、密閉	20℃、35℃は規格内 50℃は含量が規格外、 外観変化もみとめられた。
加湿	25℃、75%RH	6ヵ月	PTP	規格内
光	蛍光灯	10万～60万 ルクス・時間	PTP	規格内

試験項目；外観、含量等

### 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）

該当資料なし

### 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

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP包装

シート：ポリ塩化ビニリデン／ポリ塩化ビニル、アルミニウム

#### IV. 製剤に関する項目

---

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

網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

該当しない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4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

本邦における報告症例（網膜色素変性症55例）において、効果判定の基礎となった1回投与量は、全例1錠（5mg）、1日投与量は通常2～4錠（10～20mg）であった。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

該当しない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認品目なので、該当しない。

#### (2) 臨床薬理試験

##### 忍容性試験

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 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

（参考）

網膜色素変性症55例に加え小口氏病、白点状網膜炎、網・脈絡膜炎、網・脈絡膜萎縮、先天停止性夜盲、肝性夜盲、特発性夜盲などの73例を対象に本剤1回5mg、1日5mg～40mg、10日～36ヵ月間投与された。投与期間は平均88日であったが、投薬と休薬を繰り返す例もあり一定していなかった。その繁用範囲は1日量が10～20mg、投与期間が20～50日、総投与量が200～600mgであった。

そのうち、本剤の網膜色素変性症55例に対する視機能（暗順応、視覚、視力）に及ぼす効果は3機能改善が21例（38.2%）、2機能改善16例（29.1%）、1機能改善12例（21.8%）、不変又は悪化6例（10.9%）であった。（バイエル薬品再評価時評価資料、1975）

注）本剤の承認効能又は効果は、「網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善」。

承認用法及び用量は、「ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

## V. 治療に関する項目

---

### ②比較試験

該当資料なし

### 2) 安全性試験

該当資料なし

(参考) 1)

網膜色素変性症7例に本剤を漸増法で投与した試験が報告されている。試験は最初の1週目に1錠(5mg)、次いで週毎に1錠増量し、3週目から3錠として総量100錠を1クールとして約6ヵ月(2ヵ月～1年5ヵ月)間隔で、2～4回投与し、2年間経過観察された。その結果、暗順応機能は7例中6例で改善し、その効果は約4ヵ月持続する場合は最も多かった。視野は全例において、視力は7例中4例で良好となった。視野、視力における効果は暗順応機能における効果よりも、より持続的であった。

数回投与を重ねた場合、暗順応における効果の低下が3例に認められた。なお、全例で副作用は認められなかった。

注) 本剤の承認用法及び用量は、「ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

### (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<sup>1-14)</sup>

再評価時の集計では、本剤の網膜色素変性症55例に対する視機能(暗順応、視覚、視力)に及ぼす効果は3機能改善が21例(38.2%)、2機能改善16例(29.1%)、1機能改善12例(21.8%)、不変又は悪化6例(10.9%)であった。(バイエル薬品再評価時評価資料、1975)

注) 本剤の承認効能又は効果は、「網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善」。

## 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

レチノイド [ビタミンA (レチノール)、レチナール]

カロテノイド [カロテン ( $\beta$ カロテン)、キサントフィル (ルテイン、ゼアキサントフェン)]

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 作用部位

網膜の杆体細胞あるいは錐体細胞

##### 作用機序

ヘレニエンは網膜でエステル分解を受け、キサントフィルに変換されて作用をあらわす<sup>15)</sup>。すなわち、キサントフィルの共役二重結合部が網膜の色素上皮において酸素の担体として働き、網膜での好氣的代謝を促進する (カエル)<sup>16)</sup>。したがって、

1. 杆状体細胞では暗所での視紅合成 (酸化反応) 促進作用をあらわし (カエル)<sup>15)</sup>、第二次暗順応を改善又は促進する [ヒト (患者)]<sup>17)</sup>。
2. 同時に錐状体機能を促進し、第一次暗順応 (初期暗順応) をも促進する [ヒト (患者)]<sup>17)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ロドプシン再合成促進作用<sup>15,18)</sup>

ヘレニエン1.25mg/日をヒト網膜モデルのカエルに経口投与し、網膜組織のロドプシン再合成量について光電光度計で測定した。その結果、ロドプシン再合成量は、無処置投与群、ヘレニエン2日間投与3日目に比べ、4日間投与6日目で上昇した。ヘレニエンは投与数日後にロドプシン再合成を促進すると考えられている<sup>18)</sup>。

なお、ヘレニエンのロドプシン再合成促進効果はエステルが加水分解された遊離型で著明な促進が認められることから、ヘレニエンは投与後網膜等で分解し、遊離型になって活性化され効果を発揮する薬剤であることも明らかにされている<sup>15)</sup>。

##### ヘレニエン1.25mg/日 4日間投与6日目のロドプシン再合成量\*

	I	II	III	IV	V
投与群	1.516	1.680	1.677	0.556	0.351
対照群	0.881	1.305	1.093	0.288	0.258
差異	+0.635	+0.375	+0.584	+0.268	+0.093

\*) 再合成量 =  $E - E' \times \text{溶媒量 (cc)} / \text{採取材料 (g)}$ 、Eは500 $\mu$ mでの透過率の逆対数の吸光係数、E'は5分間1000luxで曝光後の吸光係数



## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 2) 網膜代謝促進作用<sup>15,16)</sup>

ヒト網膜モデルであるカエル網膜で本剤の酸素消費量及び好氣的解糖作用への影響が検討された。

その結果、ヘレニエンの加水分解物は網膜酸素消費量及び解糖作用を亢進することが明らかにされている。

また、網膜の黄斑中心窩及び色素上皮細胞にはヘレニエンと構造のきわめて類似したキサントフィルが存在し、酸素運搬に関与していることが知られている。ヘレニエンも同様に色素上皮細胞内に取り込まれ、加水分解されたあと共役二重結合をもつ物質の特性として、酸素の担体となり網膜での好氣的代謝を促進すると考えられている。

### 3) 杆体細胞に対する作用（第二次暗順応作用）<sup>17)</sup>

網膜色素変性疾患患者15例に対しヘレニエン1日20mgとビタミンAを8週間以上併用投与して、第二次暗順応改善効果が検討された。

その結果、ヘレニエンの効果は著効5例、改善6例、無効4例であった。著効例では治療により、瞳孔反応の改善、暗順応の促進、暗順応視野の拡大が認められた。

### 4) 錐体細胞に対する作用（第一次暗順応作用）<sup>17)</sup>

健康成人10例を2群に分け、ヘレニエン投与群（5例）は1日20mg、ビタミンA投与群（5例）は1日20,000単位をそれぞれ21日間経口投与し、CombergのNykto-meterを用いて錐状体暗順応に対する影響を調べた。その結果、ヘレニエン投与群は錐状体暗順応を促進することを認めた。この作用は投与開始14日目頃から認められ、特に順応時間が60秒前後から明らかになった。この作用はビタミンA投与群には認められなかった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(参考)<sup>19)</sup>

健康成人1例に本剤5mg錠を1日1回10日間投与した症例報告では、投与後4日目以降に暗順応の亢進が認められ、服用開始から65日目に投与前値に戻った。

注) 本剤の承認用法及び用量は、「ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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<sup>20)</sup>

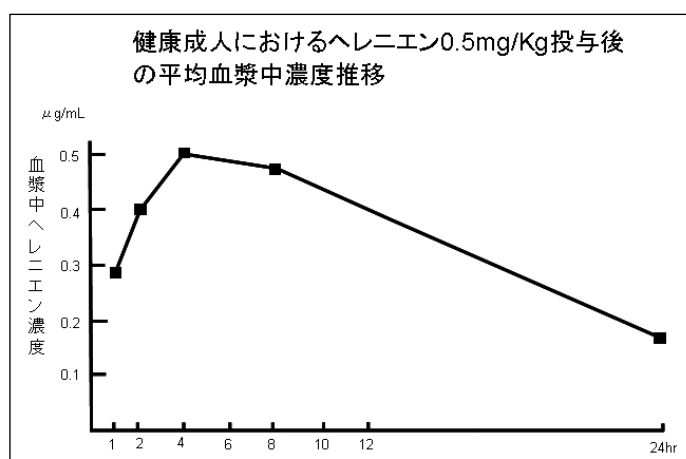
##### 単回投与（外国人データ）

健康成人10例にヘレニエン0.5mg/kg（平均用量30mg～45mg/ヒト）を経口投与後24時間にわたって血漿中濃度を測定した。T<sub>max</sub>は投与4時間後であった。

##### ヘレニエン経口投与後の血漿中濃度推移

	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.28 $\pm$ 0.08	0.40 $\pm$ 0.15	0.50 $\pm$ 0.14	0.48 $\pm$ 0.21	0.16 $\pm$ 0.10

(平均 $\pm$ SD)



注) 本剤の承認用法及び用量は、「ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

(参考：外国人データ)<sup>21)</sup>

健康成人4例に<sup>13</sup>C-ルテイン3mgを経口投与した試験では平均値でC<sub>max</sub> 7.06nmol/L、T<sub>max</sub> 14.8h、AUC<sub>0-52h</sub> 929.8nmol・h/Lとの報告がある。

### 反復投与

該当資料なし

(参考)<sup>22)</sup>

健康成人2例に本剤1日2錠（10mg）を10日間投与し、血漿中から得られたルテインの吸収曲線の平均値から血漿中動態が検討された。その結果、血液中に僅かながらルテインと同一の吸収曲線を示す物質が存在し、本剤投与によりその吸収曲線は増加し、中止後20日目でも血漿中濃度の増加があることが明らかにされている。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 中毒域

該当資料なし

(参考) 23,24)

海外で人参ジュースやルテインを長期服用した症例でキサントフィルやprovitamin Aの過剰摂取による副作用としてCarotenodermiaが発現することが報告されている。症状は主に掌蹠が黄色に変色する。対処法は薬剤の服用中止あるいは上記成分を含有する食品を摂取中止することで回復する。

なお、本剤の国内臨床試験123例中副作用は9例（7.3%）に羞明3例、下痢2例、光視症、軟便、全身倦怠感、頭部圧迫感各1例が報告されている（再評価結果）が、用量範囲（5mg～20mg）、投与期間（10日～85日）などに一定した傾向を認めなかった。

注）本剤の承認用法及び用量は、「ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

### (4) 食事・併用薬の影響

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) 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

該当しない

## 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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

該当資料なし

### 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

該当資料なし

(参考) <sup>25)</sup>

ルテイン、ゼアキサントンは網膜、毛様体、虹彩、水晶体に分布する。血漿中のルテイン、ゼアキサントンは脈絡膜毛細血管から網膜色素上皮を介して錘体細胞外節や杆体細胞外節に分布することが確認されている。

#### (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

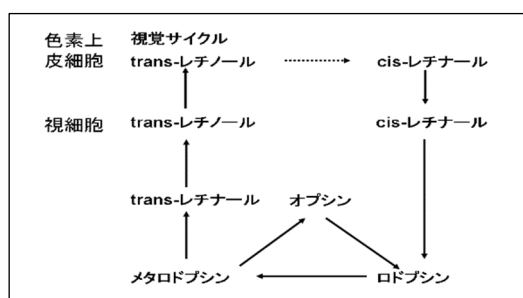
該当資料なし

(参考：カロテノイドの輸送及び代謝経路) <sup>26,27)</sup>

カロテノイドの腸管における切断触媒酵素は $\beta$ カロテンオキシゲナーゼが関与し、1分子の $\beta$ カロテンは2分子のtrans型レチナールを生じる。一般に腸管から吸収されたビタミンAやカロテノイドは肝臓でレチニルエステルやレチノールとして貯蔵された後、レチノールとして血管を通じて網膜に分布する。

網膜内では色素上皮細胞内でレチノールがtrans型レチノールに変換され、種々の過程を経てcis型レチナールに変換され視細胞に移行する。視細胞（杆体細胞）内ではcis型レチナールはオプシンと結合してロドプシンを形成し暗順応反応に関与する。ロドプシンに光が当たるとcis型レチナールはtrans型レチナールに変換してオプシンから離脱し、さらにtrans型レチノールに変換されて色素上皮細胞に送られ、視覚サイクルに入り再度cis型レチナールに変換されてロドプシン再合成に利用される。

## VII. 薬物動態に関する項目



また、網膜に分布したカロテノイド（ルテイン、ゼアキサンチン）は酸化、還元をうけて3'-epiluteinに代謝されるとの報告がある。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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

該当しない

### (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

### 排泄部位及び経路

該当資料なし

(参考：外国人データ)<sup>20)</sup>

健康成人10例にヘレニエン0.5mg/kgを経口投与した試験において、尿中には未変化体ヘレニエンの排泄が認められなかったことから、ヘレニエンは尿中に排泄されないか、代謝産物として排泄されると考えられている。

注) 本剤の承認用法及び用量は、「ヘレニエンとして、通常成人1回5mgを1日2～4回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

### 排泄率

該当資料なし

### 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

・腹膜透析

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

- ・血液透析

該当資料なし

(参考：外国人データ)<sup>28)</sup>

ルテインは透析の影響を受けないとの報告がある。

- ・直接血液灌流

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

該当しない

## VIII. 安全性（注意事項等情報）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  
設定されていない
  - (7) 小児等  
設定されていない

## VIII. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

### 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

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	
	頻度不明
眼	羞明、光視症
消化器	下痢、軟便
その他	全身倦怠感、頭部圧迫感

#### 副作用一覧表（再評価時の国内24文献からの集計\*）

調査症例数	123例
副作用発現症例数	9例
副作用発現率	7.3%

副作用種類	発現件数 (%)
下痢	2 (1.6)
軟便	1 (0.8)
羞明	3 (2.4)
光視症	1 (0.8)
頭部圧迫感	1 (0.8)
全身倦怠感	1 (0.8)

\*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。そのため再評価時に文献を参考に副作用が調査された。



## VIII. 安全性（注意事項等情報）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。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTPの誤飲対策について（平成8年3月27日付 日薬連発第240号）」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

ヘレニエンをラット、マウスに投与し循環器系、中枢神経系、末梢神経系、血清生化学値、血液凝固系などへの影響を検討した。その結果、ヘレニエンは各試験項目で明確な影響が認められなかった。

#### ヘレニエンの薬理試験結果

試験項目	対象動物	投与経路	投与量 mg/kg	結果
抗高血圧作用	雌ラット (1群6~12匹)	経口	~100	影響なし
鎮痛作用 (尾部熱照射試験)	雄ラット (1群5匹)	〃	~25	影響なし
カタレプシー作用	雄マウス (10匹)	〃	~250	影響なし
鎮静作用	〃 (10匹)	〃	~250	影響なし
抗痙攣作用	〃 (10匹)	〃	~250	影響なし
志向運動性抑制作用	マウス (1群6匹)	〃	250	やや抑制
闘争性試験	マウス	〃	~250	影響なし
散瞳作用	〃 (1群5匹)	〃	~250	影響なし
血糖値	ラット	〃	~10	影響なし
血清コレステロール	〃	皮下	~100	影響なし
血清トリグリセライド	〃	〃	~100	影響なし
トロンボエラストグラム	マウス (1群2匹)	経口	~315	影響なし

#### (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

##### ヘレニエンのLD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

使用動物 投与経路	ラット (Wistar系、雄10匹/群)	マウス (CF1系、雄10匹/群)
経口	> 4,670	> 4,670
腹腔内	> 2,335	> 2,335
皮下	> 2,335	> 2,335

単回投与毒性試験はラット及びマウスで実施され、ヘレニエン投与直後、投与後14日間の観察期間において異常な症状や死亡例が認められなかった。また、試験終了後の病理学的検査でも異常は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

ラット (Wistar系、雌雄各10匹/群) にヘレニエンとして1日10、30、100mg/kgを4週間経口投与した試験では、対照群に比し特に異常を認めなかった。(亜急性毒性試験)

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

(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

ラット（FB30系、雌19～20匹/群）及びマウス（NMRI系、雌20匹/群）の妊娠6日目から15日目までの10日間、ヘレニエンとして1日10、30、100mg/kgを経口投与した試験では、本剤による催奇形性作用を認めなかった。（器官形成期投与試験）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

製剤：アダプチノール錠5mg

該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：ヘレニエン

該当しない

### 2. 有効期間

60ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり

患者向け医薬品ガイド：なし

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

アダプチノール錠5mg

製造販売承認年月日：2009年5月8日（販売名変更に伴う承認）

製造販売承認番号：22100AMX00739000

（旧販売名）アダプチノール：1956年8月17日

薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更に伴う収載）

（旧販売名）

アダプチノール：1958年4月1日 経過措置期間終了：2010年6月30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

## X. 管理的事項に関する項目

### 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10月28日

カテゴリー1 「有用性がみとめられるもの」に該当

	再評価前の承認内容	再評価結果
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"><li>・網膜色素変性症</li><li>・そのほかの網・脈絡膜変性症</li><li>・夜盲症</li><li>・暗順応改善</li></ul>	網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善

### 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	包装単位	HOT（13桁） 番号	厚生労働省薬価 収載医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	レセプト電算 処理システム用 コード
アダプチノール錠 5mg	100錠 [10錠（PTP） ×10]	1020793010103	1319004F1035	1319004F1035	620207901

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	谷美子：日本眼科紀要 10:298-305 (1959)	-	B059170
2)	市川宏：今日の医学 44:69-73 (1970)	-	B059168
3)	水川孝：臨床眼科 12:153-159 (1958)	-	B059169
4)	岡信次郎：日本眼科紀要 6:156-162 (1955)	-	B059171
5)	衣笠治兵衛：日本眼科紀要 6:354-360 (1955)	-	B059172
6)	山田春雄：眼科臨床医報 50:1049-1055 (1956)	-	B059173
7)	谷美子：日本眼科紀要 7:377-380 (1956)	-	B059174
8)	植村操：臨床眼科 10:185-200 (1956)	-	B059175
9)	植村操：臨床眼科 11:489-496 (1957)	-	B059176
10)	小山田和夫：臨床眼科 11:208-213 (1957)	-	B059177
11)	今泉亀撤：臨床眼科 11:213-223 (1957)	-	B059178
12)	寺田保郎：臨床眼科 12:179-185 (1958)	-	B059179
13)	平沢美瑠子：関西医科大学雑誌 10:108-117 (1958)	-	B059180
14)	徳山和宏：眼科臨床医報 53:1063 (1959)	-	B059181
15)	早野三郎：臨床眼科 11:1167-1173 (1957)	-	B059182
16)	Müller-Limmroth W, et al.: Z Biol 110:457-475 (1958)	13636282	B059183
17)	Cüppers C, Wagner E : Klin Monbl Aug 118:288-308 (1951)	14825729	B059185
18)	松下和夫：臨床眼科 10:1254-1256 (1956)	-	B059184
19)	池田一三：日本眼科紀要 6:111-114 (1955)	-	B071392
20)	バイエル薬品再評価時評価資料「体内分布」(1974)	-	B066347
21)	Yao L, et al.: Lipid 35:339-348 (2000)	10783012	B071210
22)	早野三郎：臨床眼科 13:931-937 (1959)	-	B059188
23)	Olmedilla B, et al.: Clin Sci 102:447-456 (2002)	11914107	B069863
24)	Vijayalakshimi AM : Indian Pediatrics 45:61 (2008)	18250511	B069865
25)	尾花明：あたらしい眼科 27:9-15 (2010)	-	B071207
26)	尾崎浩一：蛋白質・核酸・酵素 53:132-138 (2008)	-	B071205
27)	Khachik F, et al.: Inv Ophtha Vis Sci 38:1802-1811 (1997)	9286269	B071206
28)	Ha TKK, et al.: QJM 89:765-769 (1996)	8944232	B069861

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外で販売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

- ・ An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (オーストラリア分類)

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



専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アダブチノール錠 電子添文



(01)14987341108240

「添文ナビ<sup>®</sup>」の使い方は下記URLをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



**Bayer**

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-ADAP-JP-0012-09-10

資材記号

ADP240401