


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

暗順応改善剤

アダプチノール[®]錠 5mg**Adaptinol[®]**

(ヘレニエン錠)

剤形	錠剤（糖衣錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	アダプチノール錠 5mg 1錠中，ヘレニエン 5mg を含有
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・発売年月日	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） 発売年月日：1956年8月17日
開発・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  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 https://pharma-navi.bayer.jp/

本 IF は 2016 年 5 月改訂（第 10 版）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，PMDA 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.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。

- 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「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
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名
 - (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
 - (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
 - (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
 - (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 4
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) 5
7. 溶出性 5
8. 生物学的試験法 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 5

10. 製剤中の有効成分の定量法 5
11. 力 価 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 5
14. その他 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 6
2. 用法及び用量 6
3. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ 6
 - (2) 臨床効果 6
 - (3) 臨床薬理試験 6
 - (4) 探索的試験 6
 - (5) 検証的試験 6
 - (6) 治療的使用 7

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 8
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序 8
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 8
 - (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
 - (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 12
 - (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
 - (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
 - (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 12
 - (4) 髄液への移行性 12
 - (5) その他の組織への移行性 12

5. 代謝	(2) 副次的薬理試験	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	(3) 安全性薬理試験	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	(4) その他の薬理試験	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	2. 毒性試験	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	(1) 単回投与毒性試験	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	(2) 反復投与毒性試験	17
6. 排泄	(3) 生殖発生毒性試験	17
(1) 排泄部位及び経路	(4) その他の特殊毒性	18
(2) 排泄率		
(3) 排泄速度		
7. トランスポーターに関する情報		
8. 透析等による除去率		
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	X. 管理的事項に関する項目	
1. 警告内容とその理由	1. 規制区分	19
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	2. 有効期間又は使用期限	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	3. 貯法・保存条件	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	4. 薬剤取扱い上の注意点	
5. 慎重投与内容とその理由	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(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)	19
7. 相互作用	(3) 調剤時の留意点について	19
(1) 併用禁忌とその理由	5. 承認条件等	19
(2) 併用注意とその理由	6. 包装	19
8. 副作用	7. 容器の材質	19
(1) 副作用の概要	8. 同一成分・同効薬	19
(2) 重大な副作用と初期症状	9. 国際誕生年月日	19
(3) その他の副作用	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	11. 薬価基準収載年月日	20
(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	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	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	20
9. 高齢者への投与	14. 再審査期間	20
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
11. 小児等への投与	16. 各種コード	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17. 保険給付上の注意	20
13. 過量投与		
14. 適用上の注意	XI. 文献	
15. その他の注意	1. 引用文献	21
16. その他	2. その他の参考文献	21
	XII. 参考資料	
	1. 主な外国での発売状況	22
	2. 海外における臨床支援情報	22
	XIII. 備考	
	その他の関連資料	23
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)		17

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、ゼアキサントフェン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・効果および用法・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・製剤学的特性

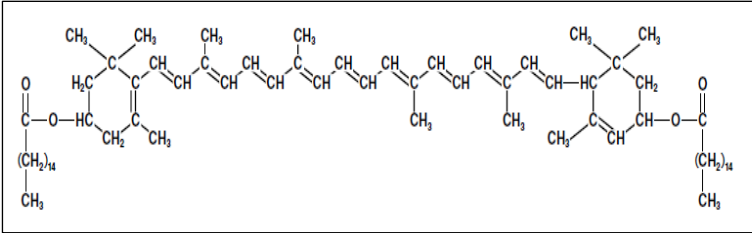
(1) 本剤は有効成分ヘレニエンが光および酸素に不安定なため二重錠の製剤である。ヘレニエンの血漿中濃度は健常成人10例に0.5mg/kg (30mg～45mg/ヒト) に経口投与後24時間にわたって測定された。その結果、最高血漿中濃度は服用4時間後で、血漿中濃度0.3～0.8 μ g/mLが24時間以上持続して認められた。また、ヘレニエン10mgを10日間服用した場合4日目に最高濃度に達し、服用中止後20日目でも血漿中濃度が投与前値に比し明らかに高値を示していた。(P.11参照)

(2) 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.6参照)

(3) 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機能改善16例(29.1%)、1機能改善12例(21.8%)、不変6例(10.9%)であった。(P.6参照)

(4) 本剤は国内で唯一網膜色素変性症の視野・暗順応の改善に適応をもつ薬剤であるが、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。そのため文献を参考に副作用が調査され、123例中9例(7.3%)に羞明、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.16参照)

II. 名称に関する項目

- | | |
|----------------------|---|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | アダプチノール [®] 錠 5mg |
| (2) 洋名 | Adaptinol [®] |
| (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 | |
| |  |
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式: $C_{72}H_{116}O_4$
分子量: 1045.71 |
| 5. 化学名 (命名法) | β -Carotene-4,4'-diol dipalmitate (IUPAC) |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 該当しない |
| 7. CAS 登録番号 | 547-17-1 |

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°C

(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有したメタノール及びアセトンで *Tagetes* 種植物 (マリーゴールド) の花卉から抽出される。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

呈色反応

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状

1) 区別: 錠 (糖衣錠)

2) 外観及び性状:

色・剤形	赤色の糖衣錠		
	上面	下面	側面
外形			
直径 (mm)	11.0		
厚さ (mm)	5.0~6.0		
重さ (mg)	500		

(2) 製剤の物性

崩壊試験

USP の崩壊試験装置を用い, 37°Cの水で試験するとき, 60分以内である.

(3) 識別コード

該当しない

(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

1 錠中, ヘレニエン 5mg 含有

(2) 添加物

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

(3) その他

本剤は二重錠の構造で剤皮が赤色, 核が橙色でヘレニエンを含有する.

3. 懸濁剤, 乳剤の

分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の

各種条件下における安定性

1) 長期保存試験

室温保存

本品は密閉したガラス瓶中で保存した場合, 35°C以下では 5 年間安定であった.

2) 苛酷試験

本品は加湿, 加温, 光散乱下の試験で安定であった.

(PTP 包装)

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℃, 82%	6 ヶ月	瓶, 密閉	20℃, 35℃は変化なし 50℃は外観および含量 に変化が認められた	
苛酷試験	加温・加湿	25℃, 75%	6 ヶ月	PTP	変化なし
	光	蛍光灯	10 万～60 万 ルクス・時間	PTP	変化なし

(試験項目 ; 外観, 崩壊試験, 硬度, 含量など)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ・呈色反応
- ・紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. カ 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
(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.

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

特になし

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. 用法及び用量	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。
3. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない
(2) 臨床効果 ^{1～14)}	本剤の投与による網膜色素変性症の暗順応に対する効果は最低刺激閾値の低下、暗順応時間の短縮、夜盲を自・他覚的に改善することが認められている。 また、視野欠損がある場合は視野の拡大及び暗点の消失あるいは縮小することが認められている。 暗順応、視野拡大に対する効果は必ずしも相関関係を示すものでないが、暗順応が改善された症例では視野改善効果も認められる傾向がある。 (参考) アダプチノールの網膜色素変性症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機能改善16例(29.1%)、1機能改善12例(21.8%)、不変6例(10.9%)であった。 (バイエル薬品再評価時評価資料, 1975)
(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機能改善16例(29.1%)、1機能改善12例(21.8%)、不変6例(10.9%)であった。 (バイエル薬品再評価時評価資料, 1975) 2) 比較試験 該当資料なし (参考: 外国人データ) ¹⁵⁾ 視覚不良を主訴とする不可逆的網膜損傷のない症例28例に本剤1日20mgを15日間投与し、投与前値を対照として順応反応が比較検討さ

れた。その結果、錘体及び杆体順応反応の改善が14例(50%)に認められた。その他、錘体順応のみの改善は2例(7%)、杆体順応の改善が5例(17%)、改善が認められない症例が7例(25%)であった。副作用は羞明と胃腸障害が各1例報告されている。

(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)使用成績調査

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

3) 安全性試験

該当資料なし

(参考)³⁾

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ヵ月持続する場合が最も多かった。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2～3例に認められた。なお、全例で副作用は認められなかった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

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 (β カロテン), キサントフィル (ルテイン, ゼアキサンチン)]

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表し、杆体細胞では暗所での視紅(ロドプシン)再合成を促進し、第二次暗順応を改善又は促進する。同時に錐体細胞機能を促進し、第一次暗順応も促進する。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{16,17)}

1) **ロドプシン再合成促進作用**

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、ヘレニエン投与 2 日目に比べ投与 4 日目あるいは投与 6 日目に有意に上昇した。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。

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。

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= $E-E'$ × 溶媒量 (cc) / 採取材料 (g), E は 500m μ 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

2) **網膜代謝促進作用**^{17,18)}

ヒト網膜モデルであるカエル網膜で本剤の酸素消費量およ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および解糖作用を亢進することが明らかにされている。

また、網膜の黄斑中心窩およ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。

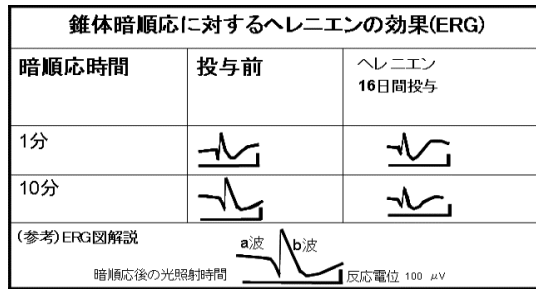
3) 杆体細胞に対する作用（第二次暗順応作用）¹⁹⁾

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網膜色素変性疾患患者15例の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）²⁰⁾

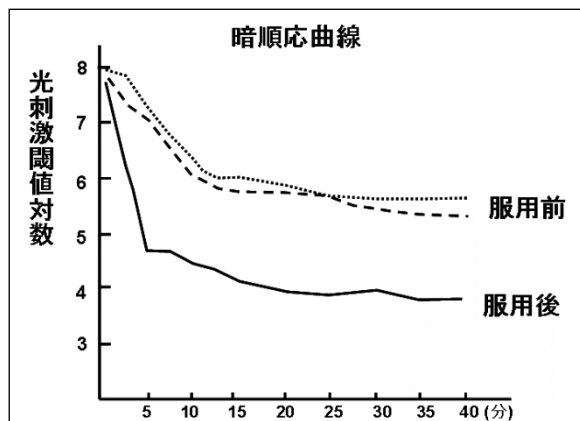
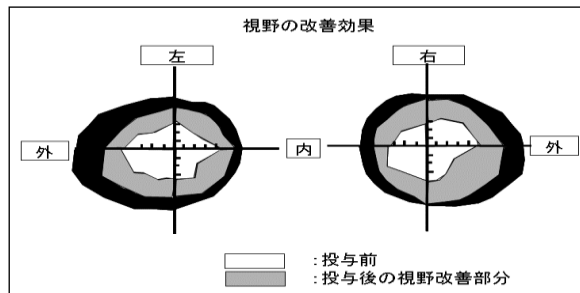
ヘレニエンを健常成人3例に1日15mg投与し、投与16日目に被験者を暗順応下に置き閃光(1760lux)で刺激して網膜電図(ERG)検査を行った。その結果、視細胞の電位変化(a波)、双極細胞、ミュラー細胞の電位変化(b波)は縮小し、活動電位はより速やかな経過を示した。



また、ヘレニエン投与開始時の暗順応曲線は最初の暗順応（第一次暗順応）と第二次暗順応の屈曲点（Kohlrauschの屈曲）が5.5分後であったが、総投与量420mg投与後（28日後）では2.5分に短縮された。このERG所見はヘレニエンが錐体暗順応にも効果を有していることを示している。

5) 視野の改善作用⁷⁾

ヘレニエン1日5mgあるいは10mgを交互に70日間にわたって軽症の網膜色素変性症患者2例に投与した症例報告では、投与2~3週間目より視野の拡大と共に暗順応の改善を認めた。



(症例2；上段視野改善：試験終了時，下段暗順応：試験開始5週目)

(参考：明暗順応のメカニズム)

ロドプシンは G 蛋白共役型受容体で cGMP 産生と関連し cGMP の増加が Na チャネルの開閉と関連し, Na イオンの流入により 電位依存性 Ca チャネルが開閉して伝達物質を神経末端から放出して光の存在を脳神経に伝達している.

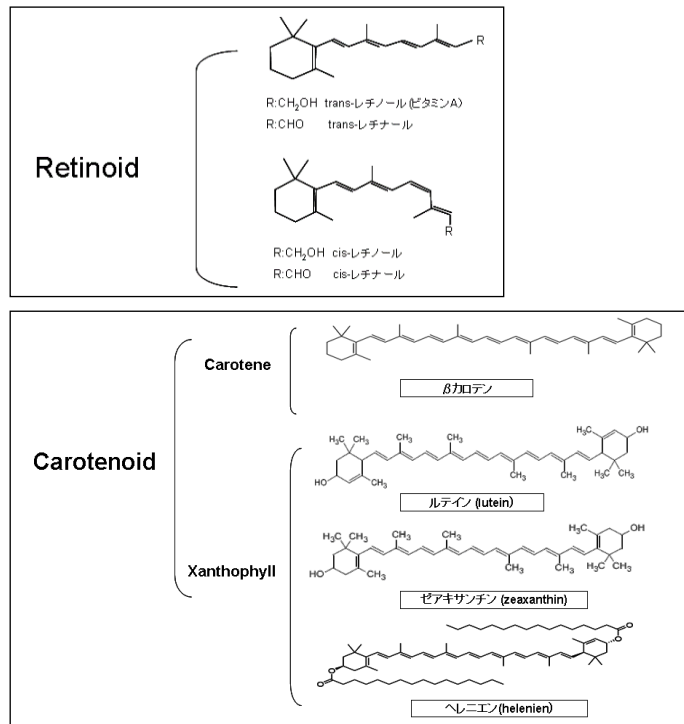
光が当たっていない状態では Na チャネルが開いた状態になっており, そのため静止電位より脱分極の状態になっている. その結果, 電位依存性 Ca チャネルが開き Ca イオンによりシナプス部に情報が伝えられ, 伝達物質は放出される. この情報は双極細胞へ伝えられ, 中枢に光が当たっていないという情報が送られる (暗順応).

光がロドプシン内に届くと cis 型レチナールの構造が変化し trans 型となり細胞質内に流出する, その結果, ロドプシンと関連する G 蛋白がトランスデュースインを介して cGMP を減少する方向に働き, Na チャネルが閉じて細胞は静止電位の方に振れ, 電位依存性 Ca チャネルが閉じ, Ca イオンの流入が止まり, そのため伝達物質の放出が停止する. こうして光が当たったという情報が中枢に送られる. これが光を感じる仕組みである.

なお, trans 型となったレチナールは細胞質内でイソメラーゼにより再び cis 型となりオプシンと共にロドプシンが再構成される.

(上村慎治, 多機能な網膜, 2008)

(参考：レチノイド, カロテノイドの化学構造)



(尾崎浩一, 蛋白核酸酵素, 2008. 53, 132-138, 一部改変)

(3) 作用発現時間・持続時間²¹⁾

健常成人に本剤 5mg 錠を 1 日 1 回 10 日間投与した場合, 投与後 4 日目以降に暗順応の亢進が認められ, 服用停止後約 2 ヶ月間投与開始前に比べその効果が持続していた.

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²²⁾

投与 4 時間後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²²⁾

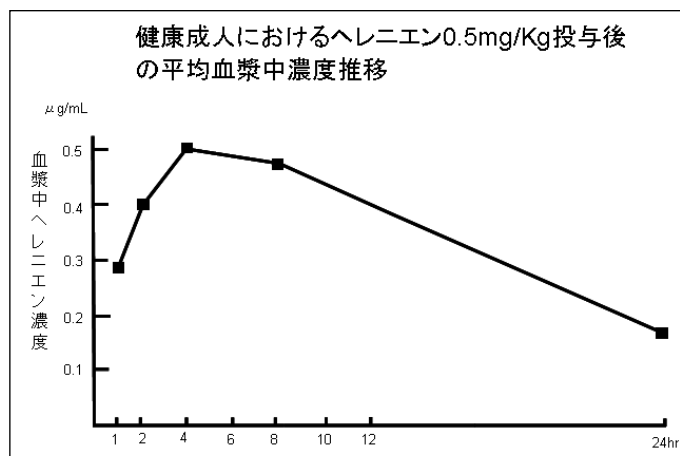
単回投与（外国人データ）

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。最高血漿中濃度は通常 4 時間後で、血漿中濃度は 24 時間にわたって 0.3～0.8 μ g/mL を維持していた。

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 (μ 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)



(参考：外国人データ)²³⁾

健康成人 4 例に ¹³C-ルテイン 3mg を経口投与した試験では平均値で C_{max} 7.06nmol/L, T_{max} 14.8h, AUC_{0-528} 929.8nmol \cdot h/L との報告がある。

反復投与

該当資料なし

(参考)²⁴⁾

健康成人 2 例にアダブチノール錠 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、アダブチノール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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(参考)^{25,26)}

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 Carotenoderma 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

	<p>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。</p> <p>なお、本剤の国内臨床試験で副作用は、軽度下痢2例、光視症、頭部圧迫感、羞明、軟便、全身疲労感各1例などが報告されている(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。</p>
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(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	吸収部位：腸管(外国人データ)
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	<p>該当資料なし</p> <p>(参考)²⁷⁾</p> <p>ルテイン、ゼアキサンチンは網膜、毛様体、虹彩、水晶体に分布する。血漿中のルテイン、ゼアキサンチンは脈絡膜毛細血管から網膜色素上皮を介して錐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。</p>

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考) ^{28,29)}

腸管で吸収されたカロテノイドは細胞内で分子状酸素により中央部が切断され二分子に分解される。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
(CYP450 等) の分子種

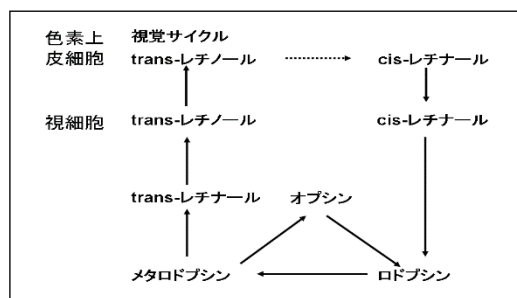
CYP450 等の分子種：該当資料なし

(参考：カロテノイドの輸送および代謝経路) ²⁸⁾

カロテノイドの腸管における切断触媒酵素はβカロテンオキシゲナーゼが関与し、1分子のβカロテンは2分子のtrans型レチナールを生じる。また、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、体内に分布する。

なお、ヒトではビタミンA活性物質が動物由来のレチノールの脂肪酸エステル(レチニルエステル)と植物由来のカロテノイドから摂取され、視物質の発色団を形成する。摂取されたレチノイドおよびカロテノイドは小腸管腔で吸収され、小腸上皮細胞内でレチノール、カロテノイドのレチナールへの切断とレチノールへの還元、レチノールの再エステル化などが行われ、血管、リンパ管を経て肝臓で貯蔵される。肝臓で貯蔵されたレチニルエステルやレチノールは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。



(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

(参考：外国人データ)²²⁾

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则认为られている。

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

・腹膜透析

該当資料なし

・血液透析

該当資料なし

(参考：外国人データ)

ルテインは透析の影響を受けないとの報告がある。

(Ha TKK, QJM, 1996, 89, 765-769)

・直接血液灌流

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

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ため、発現頻度については文献を参考に集計した。123 例中 9 例（7.3%）に以下の副作用が認められた。（再評価結果）

	0.1～5%未満
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

(2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

(3) その他の副作用

該当資料なし

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

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)

(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

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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

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：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

該当しない

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

該当しない

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
血圧低下作用	ラット	経口	～100	影響なし
鎮痛作用	〃	〃	～25	影響なし
カタレプシー作用	マウス	〃	～250	影響なし
鎮静作用	〃	〃	～250	影響なし
抗痙攣作用	〃	〃	～250	影響なし
運動抑制作用	〃	〃	250	やや抑制
闘争・防御行動	〃	〃	～250	影響なし
散瞳作用	〃	〃	～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	経口	～315	影響なし

(4) その他の薬理試験

特になし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ヘレニエンのLD₅₀値 (mg/kg)

使用動物 投与経路	ヘレニエンのLD ₅₀ 値 (mg/kg)	
	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およ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。(亜急性試験)

(3) 生殖発生毒性試験

ラット (FB30系, 雌19～20匹/群) およびマウス (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)

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性

該当しない

依存性

該当資料なし

抗原性

該当資料なし

変異原性

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：アダブチノール錠 5mg
 該当しない
 有効成分：ヘレニエン
 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 5年（外箱に表示）
 （安定性試験結果にもとづく）

3. 貯法・保存条件

室温で保存すること

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

特になし

(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）

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
 くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

錠剤 アダブチノール錠 5mg	
PTP包装	100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

PTP包装
 シート：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニル，アルミニウム
 バンドテープ：ポリプロピレン/ポリエチレンテレフタレート/ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
 同効薬：なし

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

アダブチノール錠 5mg
 承認年月日：2009年5月8日（販売名変更に伴う承認）
 承認番号：22100AMX00739000
 （旧販売名）アダブチノール：1956年8月17日

11. 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）

アダブチノール：1958年4月1日 経過措置期間終了：2010年6月30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

1977年10月28日

効能・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」に変更

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：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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に
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。

16. 各種コード

販売名 アダブチノール錠 5mg			HOT(13桁)番号	厚生労働省 薬価収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
PTP包装	100錠	(10錠×10)	1020793010103	1319004F1035	620207901

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 市川宏：今日の医学 44:69-73 (1970) B059168
- 2) 水川孝：臨床眼科 12:153-159 (1958) B059169
- 3) 谷美子：日本眼科紀要 10:298-305 (1959) B059170
- 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) バイエル薬品再評価時評価資料「順応反応」 (1975) B071211
- 16) 松下和夫：臨床眼科 10:1245-1248 (1956) B059184
- 17) 早野三郎：臨床眼科 11:1167-1173 (1957) B059182
- 18) Müller-Limmroth W : Z Biol 110:457-475 (1958) B059183
- 19) Cüppers C : Klin Monbl Aug 118:288-308 (1951) B059185
- 20) Müller-Limmroth W : Med Welt 27:1413-1421 (1961) B059186
- 21) 池田一三：日本眼科紀要 6:111-114 (1955) B071392
- 22) バイエル薬品再評価時評価資料「体内分布」 (1974) B066347
- 23) Yao L : Lipid 35:339-348 (2000) B071210
- 24) 早野三郎：臨床眼科 13:931-937 (1959) B059188
- 25) Olmedilla B : Clin Sci 102:447-456 (2002) B069863
- 26) Vijayalakshimi AM : Indian Pediatrics 45: 61 (2008) B069865
- 27) 尾花明：あたらしい眼科 27:9-15 (2010) B071207
- 28) 尾崎浩一：蛋白質・核酸・酵素 53:132-138 (2008) B071205
- 29) Khachik F : Inv Ophtha Vis Sci 38:1802-1811 (1997) B071206

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

ヘレニエンは海外で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦へのヘレニエン投与に関する海外情報

オーストラリア分類

An Australian categorisation of Helenien is unknown.

(参考) Vitamin A Category : D (2020年2月現在)

D	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
---	---

なお、本剤の国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には記載がない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし



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://byl.bayer.co.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)