

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	粉末、錠剤	
製剤の規制区分	なし	
規格・含量	リバオール散 10% : 散 1g 中にジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン 100mg を含有 リバオール錠 20mg : 1 錠中にジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン 20mg を含有	
一般名	和名：ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン（JAN） 洋名：Diisopropylamine Dichloroacetate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	リバオール散 10%	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年6月（販売名変更による）
	リバオール錠 20mg	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年6月（販売名変更による）
開発・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	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/	

本 IF は 2020 年 3 月改訂（第 2 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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://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。

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	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6
1. 販売名	2	14. その他	6
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	7
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	7
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	7
2. 一般名	2	3. 臨床成績	7
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	7
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	7
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	7
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	8
8. 患者・病態別試験	8	4) 治療的使用	8
9. 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)	8	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)	8
10. 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	8	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	8
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	9
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	9
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	11
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
4. 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	11
5. 食事・併用薬の影響	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	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	11
7. 薬物速度論的パラメータ	11	2. 薬物速度論的パラメータ	11
(1) 解析方法	11	(1) 解析方法	11
(2) 吸収速度定数	11	(2) 吸収速度定数	11
(3) バイオアベイラビリティ	11	(3) バイオアベイラビリティ	11
(4) 消失速度定数	11	(4) 消失速度定数	11
(5) クリアランス	11	(5) クリアランス	11
(6) 分布容積	11	(6) 分布容積	11
(7) 血漿蛋白結合率	11	(7) 血漿蛋白結合率	11
8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4		
9. 製剤の各種条件下における安定性	5		
10. 調製法及び溶解後の安定性	5		
11. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
12. 溶出性	5		
13. 生物学的試験法	6		
14. 製剤中の有効成分の確認試験法	6		

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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Krebs ら¹⁾はあんずの核の水溶性成分中からパンガミン酸 (Pangamic acid) と命名する物質を見出したが、その後コメの胚芽、ビールの酵母、馬の肝臓、牛の血液などから結晶として抽出されるようになり、その物理的、化学的性状がビタミン B 群化合物と類似していることから、ビタミン B₁₅とも命名された。*In vitro*での青酸中毒及び酸素欠乏に対する保護作用、アルコール中毒に対する解毒作用が認められ、臨床的には心疾患、リウマチ性疾患、肝疾患などに効果のあることが報告された²⁾。

1958年、Casu らによりこのパンガミン酸はグルコン酸ナトリウム、グリシン及びジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン (diisopropylamine dichloroacetate; DADA) の混合物であることが明らかにされ³⁾、DADA がパンガミン酸の活性部分であるとみなされるに至り、本邦においても DADA の薬理学的研究と臨床応用に興味をもたれるようになった。

DADA 単独、又は DADA とグルコン酸塩の混合物について薬理学的ならびに臨床的研究が行われた結果、この混合物が肝機能に対して好影響を与え、各種の肝疾患に使用され優れた効果が得られることがわかった。本剤はこのような事実に従って製剤化された肝機能改善剤である。

1984年9月の再評価の結果、効能・効果が現在の「慢性肝疾患における肝機能の改善」の表記に改められた。なお、医療事故防止対策として、「リバオール散」「リバオール錠」からそれぞれ「リバオール散 10%」「リバオール錠 20mg」に販売名の変更を申請し、2008年3月承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は慢性肝疾患症例において、肝機能の改善 (γ -GTP の低下、アルブミン、コリンエステラーゼの上昇) に有用性が認められている⁴⁾。（「V.治療に関する項目」参照）
- (2) 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は実施していないが、副作用としては、消化器症状等が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

水、メタノール又は酢酸（100）に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：120～124℃（局外規）

(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

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.5～7.0 である。（局外規）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

局外規「ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン」による

4. 有効成分の定量法

局外規「ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン」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	色	におい	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
リバオール散 10%	粉末	白色又は ほとんど白色	特異臭	—			—
リバオール錠 20mg	錠剤	白色	—				NF 328
				7.1	3.0	130	

(2) 製剤の物性

リバオール散 10%

比容積 (mL/g) 静的 : 1.5

動的 : 1.0

安息角 (落下角) (°) : 47

リバオール錠 20mg

硬度 (タテ) (kg) : 4.4 (3.7~5.4)

崩壊時間 D+ (分) : 8.6 (8~9)

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

(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

リバオール散 10% : 散 1g 中にジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン 100mg を含有

リバオール錠 20mg : 1 錠中にジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン 20mg を含有

(2) 添加物

リバオール散 10% : グルコン酸カルシウム水和物、乳糖水和物

リバオール錠 20mg : タルク、ステアリン酸マグネシウム、バレイシヨデンプン、グルコン酸カルシウム水和物、乳糖水和物

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

リバオール散 10%

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25°C/60%RH	60 ヶ月	ポリ袋・缶	変化なし

試験項目：外観、含量

リバオール錠 20mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25°C/60%RH	60 ヶ月	PTP・ アルミビロー・函	変化なし

試験項目：外観、崩壊試験、含量

<参考情報> リバオール錠 20mg

無包装状態における安定性

	性 状	含 量 (%)	硬 度 (kg)	崩壊試験(分)
スタート	白色の錠剤	100	4	9(8~10)

(1)温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性 状	含 量	硬 度	崩壊試験
40°C (遮光気密 容器)	3 ヶ月	白色の錠剤	変化なし	5	8(7~8)

(2)湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性 状	含 量	硬 度	崩壊試験
25°C/75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	白色の錠剤	変化なし	4	8(7~9)

(3)光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	総照射量	性 状	含 量	硬 度	崩壊試験
1,000lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・ hr	白色の錠剤	1%低下	4	8(7~8)

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

リバオール散 10%

局外規「ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン散」による

リバオール錠 20mg

局外規「ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン錠」による

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

(1) 呈色反応

(2) 蛍光反応

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」による

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

慢性肝疾患における肝機能の改善

2. 用法及び用量

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミンとして、通常成人 1 日 20～60mg 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

該当しない

(2)臨床効果

本剤は慢性肝疾患症例において、肝機能の改善に有用性が認められている。

慢性肝炎患者を対象として、本剤と inactive placebo（以下 P と略す）との二重盲検比較試験が行われた。その成績の概略は次の如くである。

○ 肝生検法によって診断された慢性肝炎患者 360 例のうち、解析の対象となった 348 例（本剤投与群 173 例、P 投与群 175 例）について、12 週間にわたり肝機能の変動を中心に検討された。その結果、本剤投与群では P 投与群に比べ γ -GTP の有意の低下、アルブミン (g/dL) 並びにコリンエステラーゼの有意の上昇が認められた。

また群内比較では本剤投与群で γ -GTP、血清蛋白、アルブミンに有意の改善がみられた⁴⁾。

(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

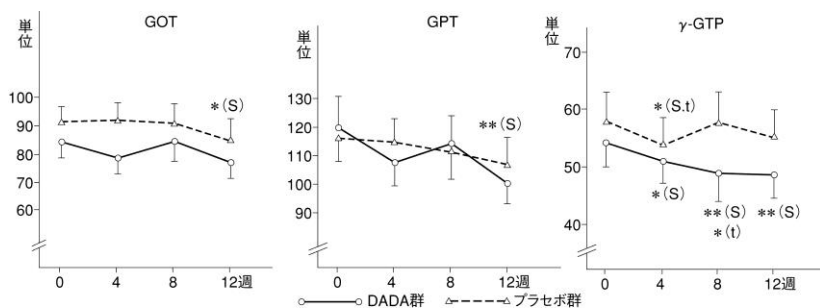
(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

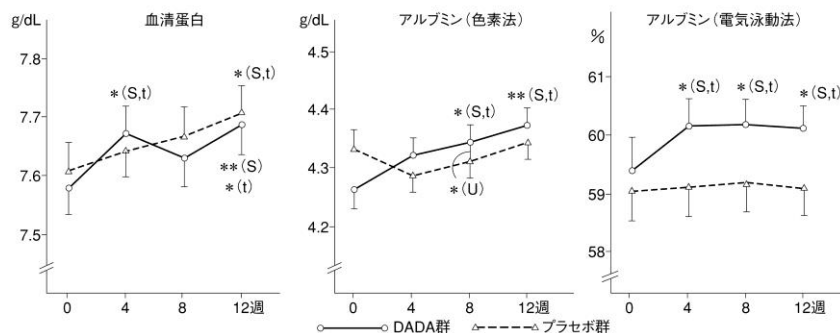
該当資料なし

2) 比較試験⁴⁾

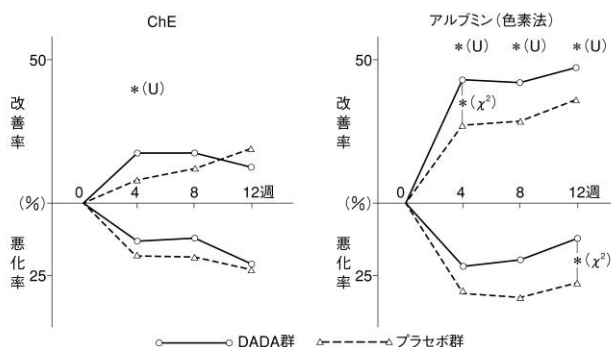
肝生検法によって診断された慢性肝炎患者 348 例に対し、二重盲検法によりジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン (DADA) を 1 日 120mg もしくはプラセボを投与し、12 週間にわたり肝機能の変動を中心に検討した。肝機能諸検査〔血清ビリルビン (mg/dL)、GOT (IU/L)、GPT (IU/L)、ALP (KA 単位)、 γ -GTP (IU/L)、コリンエステラーゼ; ChE (Δ pH)、コレステロール (mg/dL)、血清蛋白 (g/dL)、アルブミン (g/dL、%)、 γ -グロブリン (%)、TTT (U)、ZST (U)、ICG (%、15 分)〕のうち、DADA 群ではプラセボ群に比べ有意の γ -GTP の低下、アルブミン、コリンエステラーゼの上昇が認められた。



血清トランスアミナーゼ、 γ -GTP 平均値の変動 (平均 \pm SE)
 (群内比較: Sign 検定 (S)、t 検定 (t) による。* p <0.05、** p <0.01)



血清蛋白及びアルブミン平均値の変動 (平均 \pm SE)
 (群内比較: Sign 検定 (S)、t 検定 (t) による。群間比較: U 検定 (U) による。* p <0.05、** p <0.01)



ChE、アルブミンの改善率、悪化率の変動
 (群間比較: U 検定 (U)、改善悪化比較: χ^2 検定 (χ^2) による。* p <0.05)

4) 平山千里ほか: 肝胆膵 1983;6(4):637-645

注) 本剤の承認用法・用量は「ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミンとして、通常成人 1 日 20~60mg 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。」である。

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)

該当しない

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

肝機能改善剤

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン（DADA、以下本剤と略す）は肝の核酸合成を促進して肝再生の DNA、蛋白の増加を促進し、またその結果間接的に抗脂肪肝作用を発現するものと考えられている。

1) 肝再生促進作用

ラット再生肝の肝重量及び蛋白量の増加²⁾、formate-¹⁴C、glycine-¹⁴C の核酸塩基中へのとり込みの増加⁵⁾が認められている。

2) 抗脂肪肝作用

黄変米カビ毒素処理マウスにおいて肝の DNA、RNA の減少を抑えるとともに脂肪の増加を抑制する⁶⁾。またコリン欠乏ラットにおいて脂肪肝の生成を抑制する⁷⁾ことが認められている。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 肝再生促進作用

- ① 雄ラット肝の 65%を切除し、その後本剤、本剤+グルコン酸ナトリウムを 5 日間連日皮下投与し、5 日後に動物を屠殺して全肝重量を測定した²⁾。本剤では 100mg/kg/日投与で肝重量は顕著な増加を示し、本剤+グルコン酸ナトリウム（DADA として 100mg/kg/日）投与群でも同様であった。蛋白量も本剤単独投与群で明らかに増加がみられ、本剤の肝再生促進作用が確認された。
- ② 雄ラット肝部分切除後 48 時間の再生肝の核酸代謝に及ぼす本剤の影響について、核酸前駆物質の核酸塩基へのとり込みを指標として検討した⁵⁾。本剤 100mg/kg/日の腹腔内投与は、屠殺前 3 時間に腹腔内投与した formate-¹⁴C、glycine-¹⁴C の DNA、RNA 塩基へのとり込みを顕著に増加させ、DNA guanine では control 群の約 3 倍の比放射能を示した。

2) 抗脂肪肝作用

- ① DD 系マウスに 10 日間、10%黄変米病（*Penicillium islandicum* の培養米）を含む飼料を与えて肝傷害を発生させ、同時に本剤、あるいは本剤+グルコン酸塩（GL）（いずれも DADA として 10mg/kg）を投与して毒素含有飼料のみを与えた動物の肝障害の程度と比較し、以下の結果を得た⁶⁾。
 - a) 毒素による DNA（細胞の浮腫及び壊死の指標）の減少が本剤あるいは本剤+GL の投与でほぼ完全に抑制された。
 - b) 肝障害にみられる RNA の減少が本剤+GL でほぼ完全に抑制されたが、本剤単独ではこの効果はみられなかった。
 - c) 肝障害にみられる脂肪沈着は本剤あるいは本剤+GL の投与で完全に抑制された。
- ② Wistar 系幼若雄性ラットにコリン欠乏食を投与して脂肪肝を発生させ、これに本剤を投与し肝の中性脂肪量の測定と組織学的検討を行い、以下の結果を得た⁷⁾。
 - a) 本剤は腹腔内投与では 100mg/kg、3 週間でコリン欠乏による肝中性脂肪の増加を抑制しコリン添加群との間に差を認めず、また組織学的にコリン欠乏による脂肪沈着はほとんどみられなかった。
 - b) 本剤は経口投与では 100mg/kg あるいは 200mg/kg、3 週間でコリン欠乏による肝中性脂肪の増加を抑制し、脂肪肝の程度は明らかに軽度であった。

3) 肝機能改善作用

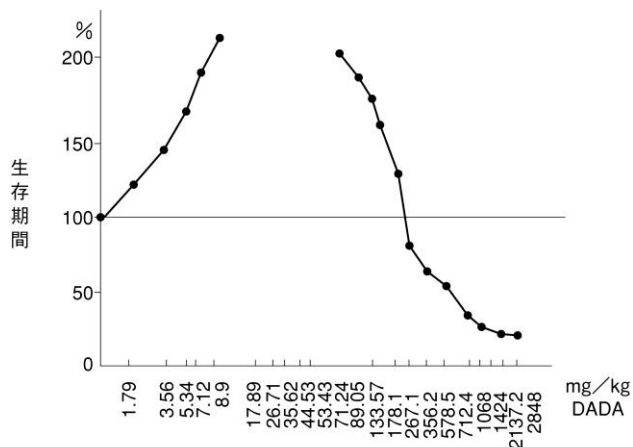
① 雄ウサギに四塩化炭素 0.1mL/kg を 2 日間連続皮下注射して、肝障害を誘発させた後、本剤+グルコン酸塩 (GL) を 10、30、50mg/kg、5~6 日間経口投与して異物排泄機能試験、蛋白代謝機能試験、血清酵素活性試験を実施し、以下の結果を得た⁸⁾。

- a) 異物排泄機能試験：5% Bromsulphalen を耳静脈に注入し、5 分及び 10 分後の血清中 Bromsulphalen 量を測定したところ、本剤+GL 投与により対照に比べ好転が認められた。
- b) 蛋白代謝機能試験：濾紙電気泳動法によりアルブミンとグロブリンの比 (A/G 比) を算出したところ、肝障害により低下した A/G 比が本剤+GL 投与により対照群に比し好転を示した。
- c) 酵素活性検査：血清アルカリフォスファターゼ、血清コリンエステラーゼを測定したところ、本剤+GL 投与群ではいずれも速やかに四塩化炭素障害前の正常値に回復した。

② 雄ラットに四塩化炭素 (2mL/kg) を筋注、その後 5 日間にわたり、本剤あるいは本剤+GL (DADA として 100mg/kg) を 1 日 1 回腹腔内投与した⁹⁾。肝細胞の RNA 分画にとり込まれる ³²P 量を測定して障害回復の程度を判定したところ、四塩化炭素のみを投与したラット肝では ³²P 摂取率の亢進が認められたが、本剤+GL を投与したラット肝の摂取率は正常対照群の値と差がなく、障害回復を促進すると判定された。しかし本剤のみを投与した群では効果が認められなかった。

4) 解毒作用¹⁰⁾

雄ラットに平均 55~60 分で死に至らしめる量の KCN 12.8mg/kg を皮下投与直後、本剤を腹腔内投与した結果、8~9mg/kg を投与したものでは動物の 50%が対照群の生存時間よりさらに 115%延長され、より多量、本剤を投与すると全てのネズミが生存し続けたが、さらに増量して 89.05mg/kg を投与すると再び 50%の動物が対照群より 110%の生存時間延長を示した。



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

該当資料なし

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考：ウマ>

ウマ（雌）にジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン（DADA、以下本剤と略す）0.8mg/kg を静注し、5分～4時間まで採血してGC分析（検出限界：0.5 μ g/mL）したが、DADA及びその解離物であるジイソプロピルアモンモニウム（DIPA）は検出されなかった¹¹⁾。

(4)中毒域

該当資料なし

(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

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

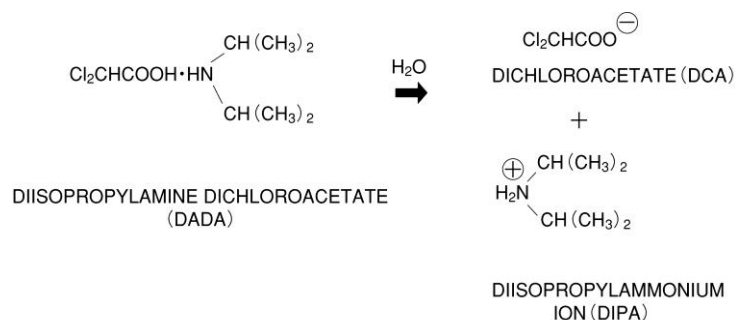
5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ウマ>

ウマ（雌）に本剤 0.8mg/kg を静注し、尿中代謝物を GC 分析したところ、DIPA のみが検出された¹¹⁾。



DADA の解離

(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

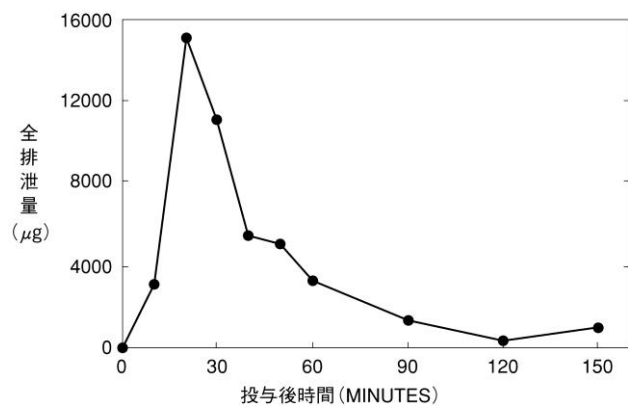
該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考：ウマ>

ウマ（雌）に本剤 0.8mg/kg を静注したとき（利尿作用が認められた）の DIPA 尿中排泄量の推移は以下のとおりであり、本剤の投与量の 11%が尿中に DIPA として排出された¹¹⁾。



ウマにおいて DADA 静注時の DIPA 尿中排泄

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

1. 副作用

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

1. 副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛
消化器	腹痛、口渇、食欲不振
その他	皮膚乾燥、歯肉の腫脹

(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

2. 高齢者への投与

減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

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

該当しない

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

3. 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。）

15.その他の注意

該当しない

16.その他

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

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 心臓及び循環に対する影響

ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン（DADA、以下、本剤と略す）を投与すると心拍数、心拍出量は増大するが末梢血管抵抗は低下し、血圧は低下する^{12~15)}。筋肉血流は増大するが腎血流には大きな変化はない¹⁵⁾。

2) 脳に対する影響

大脳皮質切片に本剤を添加すると酸素消費量及び好氣的解糖の増加が認められ脳代謝賦活作用がある¹⁶⁾。

脳波上の観察では鎮静作用も認められる¹⁷⁾。神経に対しては節遮断作用が認められる^{12,13)}。

3) 副腎に対する影響

サリチル酸、本剤を単独に投与しても副腎のアスコルビン酸含量に変化はないが、両者を併用すると低下する¹⁸⁾。

4) 糖質代謝に対する影響

アロキササン投与により血糖値の上昇した動物に本剤を投与すると、血糖値の低下、尿中糖排泄量の持続的減少が認められるが、正常動物の血糖値には影響しない^{19,20,21)}。

5) 血中、尿中クレアチニン、クレアチニン量に対する影響

本剤投与により血清中、尿中クレアチニン、クレアチニン値が上昇し、尿量も増加し、軽度の利尿作用を示す^{8,9)}。

6) その他

本剤はペントタール²²⁾、チオペンタール²³⁾の毒性を軽減し、麻酔時間が延長した。呼吸に著変は認められなかった。

(社内資料)

(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

本剤は低毒性の化合物であり、特に有意性のある毒性は報告が見当たらない。

急性毒性〔LD₅₀ 値(mg/kg)〕

動物 \ 投与経路	経口	静注	腹腔内
ラット ¹⁷⁾			845
マウス ⁸⁾	4,000	300	
ラット ¹⁰⁾			2,226*
マウス ²⁴⁾		450	

* なお、2,137mg/kg では死亡例なし

(2)反復投与毒性試験

幼若ラット（生後 20 日）50mg/kg/日 3 週間皮下投与して特記すべき副作用を認めない¹⁷⁾。

(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

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

リバオール散 10% ： 5 年（安定性試験結果に基づく）

リバオール錠 20mg ： 5 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

該当資料なし

(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）

「Ⅷ.14.適用上の注意」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

リバオール散 10% （缶） 100g

リバオール錠 20mg （PTP） 100 錠

7. 容器の材質

リバオール散 10%

ポリエチレン袋、金属缶

リバオール錠 20mg

PTP：ポリプロピレン・アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：マロチラート、プロトポルフィリンニナトリウム 等

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

製造販売承認年月日

リバオール散 10% : 2008年3月13日 (販売名変更による)

注: 旧販売名: リバオール散 承認年月日: 1960年8月29日

リバオール錠 20mg : 2008年3月13日 (販売名変更による)

注: 旧販売名: リバオール錠 承認年月日: 1961年4月15日

承認番号

リバオール散 10% : 22000AMX00741

リバオール錠 20mg : 22000AMX00740

11. 薬価基準収載年月日

リバオール散 10% : 2008年6月20日 (販売名変更による)

リバオール錠 20mg : 2008年6月20日 (販売名変更による)

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

再評価結果公表年月日: 1984年9月27日

内容: 効能・効果が「慢性肝疾患における肝機能の改善」の表記に改められた。

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 (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

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
リバオール散 10%	108444302	3919002B1036	620007138
リバオール錠 20mg	108445002	3919002F1038	620007139

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Krebs ET, et al. : Int Rec Med Gen Pract Clin 1951;164(1):18-23
- 2) 小田正幸ほか : 日本臨床 1960;18(9):2449-2455
- 3) Casu B, et al. : Boll Chim Farm 1958;97(1):3-8
- 4) 平山千里ほか : 肝胆膵 1983;6(4):637-645
- 5) 岡 博ほか : 肝臓 1963;4(3):180-182
- 6) 高橋忠雄ほか : 臨床内科小児科 1960;15(4):355-361
- 7) 金山隆一ほか : 金沢医科大学雑誌 1976;1(3):188-194
- 8) リバオール (DATA+グルコン酸塩) の薬理作用並びに毒性に関する研究 (社内資料)
- 9) 林 康之ほか : 内科の領域 1960;8(9):45-57
- 10) Santarato R, et al. : Arch Ital Sci Farmacol 1958;8:271-277
- 11) Yang JM, et al. : Gen Pharmacol 1988;19(5):683-688
- 12) Kraushaar AE, et al. : Arzneimittelforschung 1963;13:109-117
- 13) Maccari M and Maggi GC : Farmaco 1963;18:662-687
- 14) Stacpoole PW : J Clin Pharmacol J New Drugs 1969;9(5):282-291
- 15) Granata L and Braga EC : Farmaco 1970;25(4):314-329
- 16) 相沢豊三ほか : 臨床内科小児科 1961;16(5):531
- 17) Santi R, et al. : Minerva Med 1960;51:2909-2919
- 18) Bertelli A and Casentini S : Boll Soc Ital Biol Sper 1958;34(22):1532-1534
- 19) Lorini M and Ciman M : Biochem Pharmacol 1962;11:823-827
- 20) Stacpoole PW and Felts JM : Proc West Pharmacol Soc 1969;12:111-113
- 21) Stacpoole PW and Felts JM : Metabolism 1970;19(1):71-78
- 22) Santarato R : Arch Ital Sci Farmacol 1958;8:289-292
- 23) 高橋長雄、小川秀道 : 診断と治療 1964;52(8):1447-1451
- 24) Quevauviller PA and Dupont MC : Therapie 1961;16:136-142

2. その他の参考文献

医療用医薬品品質情報集 No.21 2004, 日本公定書協会
日本薬局方外医薬品規格 2002

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

中国（Bo Lang）、メキシコ（Ditrei）等で販売されている。

(Martindale 38th ed. 2014)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料