

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

抗酒癖剤

日本薬局方ジスルフィラム

ノックビン[®] 原末

NOCBIN[®]

剤形	粉末剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g中 日局ジスルフィラム 1g含有
一般名	和名：ジスルフィラム 洋名：Disulfiram
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：2008年9月25日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（変更銘柄名での収載日） 販売開始年月日：1983年3月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本IFは2023年5月改訂の電子化された添付文書（以下、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。



(01)14987128236395
ノックビン原末

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

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（<https://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、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

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。

目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	16
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	1. 血中濃度の推移	17
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	17
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	18
1. 販売名	9	5. 分布	18
2. 一般名	9	6. 代謝	18
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	19
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	19
5. 化学名（命名法）又は本質	9	9. 透析等による除去率	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	10. 特定の背景を有する患者	20
		11. その他	20
III. 有効成分に関する項目	10		
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	2. 禁忌内容とその理由	21
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
1. 剤形	11	5. 重要な基本的注意とその理由	21
2. 製剤の組成	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	7. 相互作用	24
4. 力価	12	8. 副作用	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	10. 過量投与	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	11. 適用上の注意	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	12. その他の注意	28
9. 溶出性	12		
10. 容器・包装	12	IX. 非臨床試験に関する項目	29
11. 別途提供される資材類	12	1. 薬理試験	29
12. その他	12	2. 毒性試験	29
V. 治療に関する項目	13	X. 管理的事項に関する項目	32
1. 効能又は効果	13	1. 規制区分	32
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. 有効期間	32
3. 用法及び用量	13		
4. 用法及び用量に関連する注意	13		
5. 臨床成績	13		

3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
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	32
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	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33
X I . 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34
X II . 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III . 備考	38
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	38
2. その他の関連資料	38

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

ジスルフィラム (Disulfiram, Tetraethylthiuram disulfide) は、1881年に Grodzhi が初めて合成し、その後ゴムの硫化促進剤として使用されていた。

当時、タイヤ工場の従業員がアルコールを飲み、しばしば激しい急性症状を呈することが知られていたが、ジスルフィラムが医薬品として使用されるに至ったのは、1948年デンマークの Jacobsen らによって、ゴムの硫化促進剤として使用されていた Tetraethylthiuram disulfide が微量体内に摂取され、肝臓のアルコール代謝の過程でアルデヒドの酸化を抑制する結果、体内にアセトアルデヒドが蓄積し、顔面潮紅、動悸、呼吸困難などの急性症状を起こすことが明らかにされてからである。

Jacobsen らによって、アルコール依存症患者に対する抗酒剤ジスルフィラムによるアンタビュース療法が提唱され、わが国では 1950 年代に導入され、当初本剤は、大内新興化学工業 (株) が 1953 年に承認を受けて製造していたが、1981 年 12 月に東京田辺製薬 (株) (現：田辺三菱製薬 (株)) が承認を取得し、1983 年 3 月に発売するに至った。その後 2008 年 9 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008 年 12 月に変更銘柄名で薬価収載された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 肝臓中のアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害することにより、飲酒時の血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) アルコール摂取後 5～10 分で顔面潮紅、熱感、頭痛、悪心・嘔吐などの急性症状を発現させる。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) アルコールに対する感受性は少なくともジスルフィラム服用後 6～14 日間持続する。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、重篤な脳障害があらわれたとの報告がある。また、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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	タイトル・参照先
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

I. 概要に関する項目

(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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：
ノックビン原末

(2) 洋名：
NOCBIN

(3) 名称の由来：
特になし

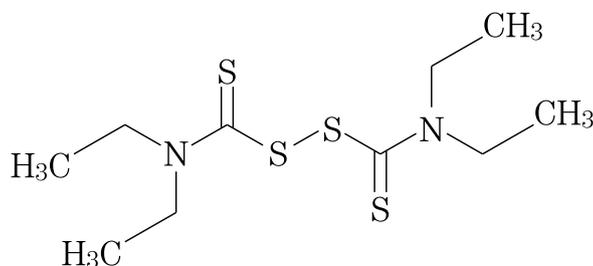
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：
ジスルフィラム

(2) 洋名（命名法）：
Disulfiram (JAN, INN)

(3) ステム (s t e m)：
不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{10}H_{20}N_2S_4$

分子量：296.54

5. 化学名（命名法）又は本質

Tetraethylthiuram disulfide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

アセトン又はトルエンに溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、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：

融点：70～73℃

(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：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	25℃、 60%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ペール缶	3年	経時的に類縁物質の増加が認められたが、規格内であった。
加速試験	40℃、 75%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ペール缶	6ヵ月	経時的に類縁物質の増加が認められたが、規格内であった。

試験項目：乾燥減量、類縁物質、融点、残留溶剤、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ジスルフィラム」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法（エタノール(95)溶液(1→100000)）

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局「ジスルフィラム」の定量法による。

電位差滴定法（滴定液：0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

粉末剤

(2) 製剤の外観及び性状：

性状・剤形	白色～帯黄白色・結晶性の粉末
-------	----------------

(3) 識別コード：

なし

(4) 製剤の物性：

		平均値
安息角（度）		39.5
み か け 比 重	ゆるめ（g/cc）	0.81
	固め（g/cc）	0.86
	圧縮率（%）	5.9
融点（℃）		71.8
乾燥減量（%）		0.00
強熱残分（%）		0.00
含量（%）		99.9

(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：

有効成分（1g 中）	日局 ジスルフィラム 1g
------------	---------------

(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. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

モノスルフィラム

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ポリエチレン瓶	2年6ヵ月	規格内

試験項目：外観、融点、純度試験（液体クロマトグラフィー）、乾燥減量、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

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：

25g

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ＋紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

慢性アルコール中毒に対する抗酒療法

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：

ジスルフィラムとして、通常、1日0.1～0.5gを1～3回に分割経口投与する。

本剤を1週間投与した後に通常実施する飲酒試験の場合には、患者の平常の飲酒量の1/10以下の酒量を飲ませる。

飲酒試験の結果発現する症状の程度により本剤の用量を調整し、維持量を定める。

維持量としては、通常0.1～0.2gで、毎日続けるか、あるいは1週ごとに1週間の休薬期間を設ける。

(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：

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

比較試験

Levyら⁵⁾はアルコール反応時の心電図、血圧、副作用についてカルシウムシアナミドと比較して観察した結果、血圧の低下はジスルフィラム11例中6例に、心電図の異常は7例中3例にみられた。また、カルシウムシアナミドでは血圧の低下は19例中4

V. 治療に関する項目

例に、心電図の異常は 19 例中 4 例にみられ、副作用として 1 例に性欲の低下がみられた。

Reinert⁶⁾ は 48 症例を 2 分して、ジスルフィラム、レセルピンを投与して節酒状態について比較検討したところ、レセルピンはジスルフィラムに比して節酒に対しては治療効果に乏しいと報告している。

Wallace⁷⁾ はジスルフィラムと精神療法との比較で、精神療法では 6 ヶ月で全例とももとにもどっているが、ジスルフィラム投与例では 6 ヶ月で半数は飲酒していないと報告している。

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：

該当しない

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：

<参考>

[社会復帰に対する影響]

Jacobsen¹⁾ は、デンマークにおけるアルコール中毒患者では治療の基盤を社会復帰においていることもあり、ジスルフィラム、精神療法などの併用により、患者の 50～60%は完全あるいは相当の程度にまで再び社会性を取り戻していることを報告し、常習的飲酒者と機会的飲酒者による結果がみられたとしている。

向井²⁾ もジスルフィラム使用后 1 年以上の予後を追求し得た 39 症例について報告している。その社会的寛解率は約 60%になり、治療成績の分析から服用するという事自体に対する心構え、ジスルフィラム-アルコール反応に対する情緒反応が強烈で神経症様反応を起こしやすい性格、心因性に基づく中毒患者による結果が得られ、意志薄弱な本質的中毒患者、性格異常を基盤とした中毒患者には全く無効である場合が多かった。

アルコール中毒治療に対して、地域社会と結びついた総合的治療体制を持たない国々では、ジスルフィラムの治療効果は断酒及びその期間、節酒量等にとどまり、社会復帰まで含めて考える場合は精神療法などを併用して忍耐強く行うことが重要としている。

[飲酒状態に対する影響]

高橋³⁾、Stevenson ら⁴⁾ はジスルフィラムをアルコール中毒患者に使用し、治療後もとの飲酒状態にもどるまでの期間あるいは禁酒期間を追跡調査している。

その結果、6 ヶ月までに禁酒あるいは節酒生活が挫折するものが半数を越えたと報告している。

また高橋は治療後 1 年以上も禁酒を継続しているものが 6%いることを調査している。またそのほかの報告者でもジスルフィラム投与により多くの症例に飲酒量の激減あるいは減少を観察している。飲酒そのものは異常行為でなく、むしろ社交上の必須行為ともいえるので、生活指導、環境の調整等の努力の必要性を痛感していると報告者は述べている。

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

シアナミド

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：

1) 作用部位：肝臓

2) 作用機序⁸⁾

- ① 肝臓中のアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害することにより、飲酒時の血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
- ② アルコール摂取後 5～10 分で顔面潮紅、熱感、頭痛、悪心・嘔吐などの急性症状を発現させる。
- ③ アルコールに対する感受性は少なくともジスルフィラム服用後 6～14 日間は持続する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

森村⁹⁾、八木ら¹⁰⁾、松岡¹¹⁾、馬場¹²⁾は、ジスルフィラムがアルコール代謝に関与する酵素に及ぼす影響を生化学的な面から検索した。森村は、牛肝エマルジョンを用いた場合、また部分精製酵素を用いた再構成酵素系においても、エチルアルコール、アセトアルデヒドの酸化を著明に抑制し、メチレンブルーを添加した再構成酵素系においてもエチルアルコール、アセトアルデヒド基質の酸素消費を抑制し、しかもヒドロキノン、アスコルビン酸を基質にした場合には、酸素消費抑制がみられないことから、チトクローム系に対する阻害ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ、あるいはそれらの補酵素の DPN (diphosphopyridine nucleotide)、diaphorase I の阻害作用であろうと報告している。

また八木らも実験結果から、DPN の阻害作用であろうとしている。

(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

(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：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹³⁾

t_{max} : 9.2±0.31h

t_{1/2} : 7.3±1.5h

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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

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

消化管

<参考>外国人でのデータ¹⁵⁾

経口投与後、投与量の80%は消化管より速やかに吸収されるが、主として赤血球内のグルタチオンレダクターゼにより速やかに還元され diethyldithio-carbamate (DDC) となるので、血漿中未変化体濃度は低い。DDC は更に肝臓において主としてグルクロン酸抱合などを受けた後、尿中に排泄されるが、一部は、S-メチルトランスフェラーゼにより diethyldithiomethylcarbamate にも代謝される。これは更に代謝されて、活性代謝物の diethylthiomethylcarbamate、そのスルホキシド体及びスルホン体を生成する。

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：

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>動物でのデータ¹⁶⁾

2匹のマウスに³⁵S-ジスルフィラム 60mg を皮下注射して臓器内分布を調べたところ、10分間後には血漿、肝、腎、心、肺、脳、辜丸、脾、骨髄、腸管に認められた。なお、4時間後及び20時間後にも骨髄以外の上記臓器に認められた。

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹⁵⁾

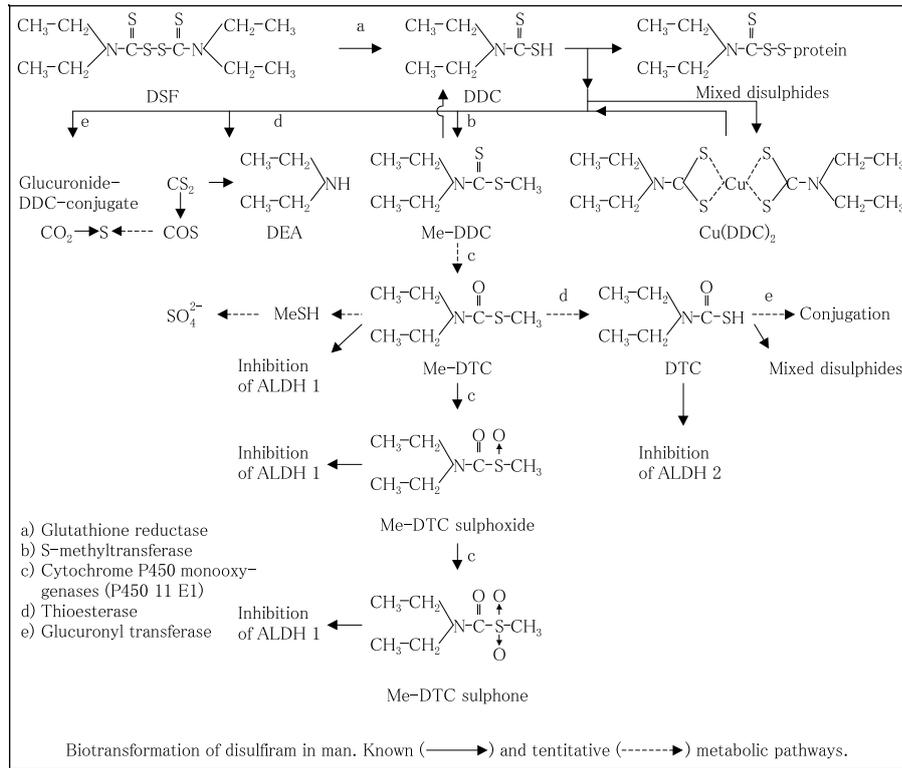
約96%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

肝臓

<推定代謝経路¹⁵⁾>



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率¹⁷⁾ :

CYP2E1 を阻害するとの報告がある。

(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

排泄部位及び経路

尿、糞便

排泄率

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹⁸⁾

アルコール中毒患者 1 名の 6 日間の尿中排泄量は、1 日目 50.7%、2 日目 12.9%、3 日目 8.2%、6 日間の総尿中排泄量は 73.7%であった。健常成人 2 名の糞便中の排泄量は、各々投与量の 10%、9.6%であった。

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

バイオアベイラビリティ

<参考>外国人でのデータ¹⁴⁾

80～90%

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な心障害のある患者 [原疾患が悪化するおそれがある。]

2.2 重篤な肝・腎機能障害のある患者 [9.2.1、9.3.1 参照]

2.3 重篤な呼吸器疾患のある患者 [原疾患が悪化するおそれがある。]

2.4 アルコールを含む医薬品（エリキシル剤、薬用酒等）・食品（奈良漬等）・化粧品（アフターシェーブローション等）を使用又は摂取中の患者 [8.3、8.4、10.1 参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

2.1～2.3 ジスルフィラム-アルコール反応により、心臓、血圧、肝臓、腎臓、呼吸等に影響を及ぼすことが報告されている。

2.4 ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。（相互作用の項参照）

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による治療に先立ち、本剤服用中に飲酒した場合の反応を説明して、患者及びその家族等の了解を得ること。また、飲酒試験が終了するまでは、入院させることが望ましい。

8.2 投与前に、アルコールの体内残留の有無を確認すること。

8.3 本剤服用中は、医師の指示によらないアルコール摂取を禁ずること。[2.4、10.1 参照]

8.4 本剤服用中は、アルコールを含む食品（奈良漬等）の摂取や、アルコールを含む化粧品（アフターシェーブローション等）の使用を避けさせるよう十分に指導すること。[2.4、10.1 参照]

8.5 飲酒試験時に、急激なジスルフィラム-アルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、胸部圧迫感、心悸亢進、呼吸困難、失神、頭痛、悪心・嘔吐、めまい、幻覚、錯乱、痙攣等）があらわれることがあるので、本剤の投与量、飲酒量等の個人差及び飲酒速度を考慮し、慎重に飲酒試験を行うこと。

なお、症状が激しい場合には、酸素吸入、昇圧剤、輸液の投与等適切な処置を行うこと。

8.6 本剤の投与開始後 1 週間は飲酒試験を行わないこと。

8.7 本剤投与中は、肝機能検査を定期的に行うこと。[11.1.2 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.8 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

<解説>

- 8.1 本剤服用中に飲酒した場合は、急激なジスルフィラムーアルコール反応があらわれ、致命的な転帰をたどるおそれがある。また、このような事故をなくすためにも入院治療とすることの了解を得ること。
- 8.2 飲酒状態にあるものは服薬によってジスルフィラムーアルコール反応が起こるので、それを避けるため摂取したアルコールが体外に排泄されるのを待って服薬させること。
- 8.3 本剤服用中は、飲酒試験（医師の指示、医師の立合いのもと）時以外は急激なジスルフィラムーアルコール反応により致命的な転帰に至ることを避けるため、アルコールの摂取を禁止すること。
- 8.4 本剤服用中にアルコールを含む食品の摂取や、アルコールを含む化粧品を使用すると、ジスルフィラムーアルコール反応を起こすおそれがある。
- 8.5 飲酒試験の意義、目的
治療の経過中に服薬後最初の飲酒時の経験を特に飲酒試験として、治療者の目で行わせてその症状を飲酒者に強く印象づけさせる。
その目的は、
① 飲酒時の反応症状の強さを観察して、それ以後の適当な維持量を決定すること。
② ジスルフィラムーアルコール反応中に起こり得る身体的事故を防ぎ、それらへの処置を講ずること。
③ 飲酒試験によるその効果に対する飲酒者の心理的反応（嫌酒）の指導である。
ジスルフィラムーアルコール反応症状は飲酒後 5～10 分頃から反応症状が徐々にあらわれる。
その反応症状には強度の差があり、最も著明な症状は血圧の変動（血圧低下）である。服薬総量の多い程、そして摂取アルコール量の多い程、飲酒試験時のジスルフィラムーアルコール反応は強く出る。
この関係は後者の方がより著明である。また、アルコールの飲用速度によってあらわれるジスルフィラムーアルコール反応の強さと血圧とはおおそ相関しており、飲酒速度の早い程、反応症状の出現が急激で血圧の低下は著しい。なお、血圧の降下は最高血圧よりも最低血圧の方が著しいことが報告されている³⁾。
- 8.6 本剤は腸管からの吸収速度は早く、また体外への排泄は比較的遅く、内服後 7～8 日にわたって血中に検出することができる。したがって血中濃度が一定するのを待って約 1 週間後に効果確認の飲酒試験を行うこと。
- 8.7 本剤服用中に肝機能の異常がみられることがある。
- 8.8 本剤による副作用として、眠気、めまいがみられることがある。

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：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣を誘発することがある。

9.1.2 脳器質障害のある患者

脳障害が悪化するおそれがある。

9.1.3 糖尿病の患者

動物実験でジスルフィラム-アルコール反応により血糖降下作用がみられる。

9.1.4 甲状腺機能低下症の患者

動物実験で甲状腺機能低下作用が報告されている。

9.1.5 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者では痙攣を誘発することがある^{a)}。

9.1.2 脳障害を悪化させるおそれがある。（重大な副作用の項参照）

9.1.3 動物実験でジスルフィラム-アルコール反応により血糖降下作用が認められた^{b)}。

9.1.4 動物実験で甲状腺機能低下作用が認められた^{c)}。

9.1.5 本剤に対して過敏症の既往歴がある場合は、再投与により重篤なアレルギーを起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。原疾患が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎排泄の抑制により副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

9.2.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項の解説 2.2 を参照。

9.2.2 本剤は腎排泄型の製剤であるため、腎機能障害があると排泄が抑制され、体内に残留し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。原疾患が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害が悪化するおそれがある。

<解説>

9.3.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項の解説 2.2 を参照。

9.3.2 本剤による副作用として肝機能障害があり、肝機能障害を悪化させるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者：

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

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中のジスルフィラム投与については、海外で7例の報告がある。胎児8例（うち1例双子）中4例に先天性奇形、5例に自然流産が報告されている^{o)}。[2.5 参照]

<解説>

本剤投与による妊婦等に対する安全性は確立していないことから設定している。妊娠中のジスルフィラム投与については、海外で7例の報告がある。胎児8例（うち1例双子）中4例に先天性奇形、5例に自然流産が報告されている^{o)}。

(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：

設定されていない

(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。

<解説>

高齢者では、代謝、排泄能等の生理機能が低下していることから、一般的な注意事項として設定している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコールを含む医薬品 エリキシル剤 薬用酒等 [2.4、8.3、8.4 参照]	急性アルコール中毒症状（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下）があらわれる。	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。
アルコールを含む食品 奈良漬等 [2.4、8.3、8.4 参照]	急性アルコール中毒症状（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下）があらわれる。	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。
アルコールを含む化粧品 アフターシェーブローション等 [2.4、8.3、8.4 参照]	急性アルコール中毒症状（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下）があらわれる。	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。

<解説>

ジスルフィラムはアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害し、肝でのエタノール代謝を抑制し、アセトアルデヒドを蓄積する。ジスルフィラムを服用し、アルコールを含む医薬品、食品、

化粧品との併用により中毒症状（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下）があらわれることがある^{8), f~j)}。

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	これらの医薬品の作用を増強することがある。	本剤はテオフィリンの肝における代謝を抑制し、血中テオフィリン濃度を上昇させる。
フェニトイン エトトイン		本剤はフェニトインの肝における代謝を抑制し、血中フェニトイン濃度を上昇させる。
バルビツール酸系化合物		本剤は肝におけるバルビツール酸系化合物の代謝を抑制する可能性がある。
抗凝血剤 ワルファリン等		ワルファリンの肝における代謝を阻害することが考えられている。
ジギタリス製剤（散・錠） ジゴキシン等		ジスルフィラム-アルコール反応時に過呼吸により血中カリウム値が低下することによる。
イソニアジド メトロニダゾール	精神症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、酵素抑制の結果と思われる。
リトナビル	急性アルコール中毒症状（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下）があらわれる。	リトナビルはエタノールを含有するので、ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。

<解説>

1) テオフィリン^{k~m)}

ジスルフィラムはテオフィリンの肝での代謝を抑制し、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。また、両薬剤の併用により、テオフィリンの消失半減期が延長し、血中クリアランスが減少したとの報告がある。

2) フェニトイン、エトトイン^{f, n~p)}

ジスルフィラムがフェニトインの肝での代謝を抑制し、フェニトインの血中濃度が上昇するためフェニトインの中毒症状（嘔気、嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがある。また、ジスルフィラムがフェニトインの肝薬物代謝酵素を非競合的に抑制する可能性もあるとの報告がある。

エトトイン等の他のヒダントイン系薬剤については、相互作用の報告はないが、化学構造上の類似性から同様の相互作用発現の可能性がある。

3) バルビツール酸系化合物^{8), q~s)}

ジスルフィラムは肝ミクロソームの薬物代謝酵素系を抑制するため、バルビツール酸系化合物の代謝が阻害される。また、動物実験で、ラットにジスルフィラムを腹腔内投与した1時間後にバルビタールナトリウムを腹腔内投与した場合、血中及び脳のバルビタール濃度が増加し、尿中排泄率が低下したとの報告がある。

4) 抗凝血剤（ワルファリン等）^{f, t~v)}

機序は明らかではないが、ジスルフィラムが肝でのワルファリン等の抗凝血剤の代謝を阻害する、あるいは、ジスルフィラムが肝でのワルファリン等の抗凝血剤の活性を増強することが考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5) ジギタリス製剤（散・錠）（ジゴキシン等）^{d)}

ジギタリス製剤は心筋細胞膜の Na^+ 、 K^+ ATPase と結合して強心作用を発現する。細胞外カリウムはこの結合部位でジギタリスと競合するため、細胞外カリウムが減少すると、より多量のジギタリスが結合し、心筋の収縮増加と不整脈が起こることが考えられる。動物実験でジスルフィラム-アルコール反応時に過呼吸により血中カリウム値が低下したとの報告があり、ジギタリス製剤を併用するとジギタリス中毒が起こりやすくなると考えられる。

6) イソニアジド、メトロニダゾール^{f, w~z)}

機序は不明である。ジスルフィラムとイソニアジドがドパミンの代謝経路の一部を阻害するため、第三の代謝経路により生じたメチル化代謝物が有害精神症状を引き起こすと考えられている。すなわち、ジスルフィラムはドパミン β -ヒドロキシラーゼによるノルアドレナリンへの代謝を阻害し、イソニアジドはモノアミン酸化酵素による 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸への代謝を阻害する結果、残ったドパミンはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）による代謝が促進され、この時生じたメチル化代謝物が精神変化や協調困難の原因となると考えられている。

また、アルデヒド脱水素酵素はノルアドレナリンの代謝に関与し、ジスルフィラムによるその酵素の阻害とイソニアジドによるモノアミン酸化酵素阻害により、ノルアドレナリン濃度が上昇することによって考えられている。

メトロニダゾールについても機序は不明である。酵素抑制が関与していると推測されている。

7) リトナビル^{8), h)}

ジスルフィラムはアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害し、肝でのエタノール代謝を抑制し、アセトアルデヒドを蓄積する。リトナビルの経口剤にはエタノールを含有するものがあるため、本剤との併用により中毒症状（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下）があらわれるおそれがある。

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：

11.1 重大な副作用

11.1.1 精神神経系（0.1%未満）

重篤な脳障害（見当識障害、記憶障害、錯乱等）があらわれたとの報告がある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.7 参照]

<解説>

11.1.1 ジスルフィラム投与後、初期症状として集中力障害、記憶障害、不安、抑うつ、傾眠等の症状を伴った急性器質性脳障害の報告がある^{aa)}。また、ジスルフィラム

投与により重篤な脳障害（見当識障害、記憶障害、錯乱等）があらわれたとの報告がある。

11.1.2 ジスルフィラム投与との関連性が否定できない、重篤な肝機能障害、黄疸があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
精神神経系	抑うつ、情動不安定、幻覚、錯乱、せん妄 (アルコールの禁断による場合もある) 頭痛、めまい、耳鳴、眠気、睡眠障害
過敏症	発疹
末梢神経系	手根管症候群 多発性神経炎、末梢神経炎 (長期投与の場合)
眼	視神経炎（長期投与の場合）
消化器	食欲不振、下痢、腹痛、腹部緊張感、便秘
その他	倦怠感、陰萎、熱感、関節痛

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

<参考> ab)

以下の症状があらわれるおそれがある。

(単味摂取時)：不快味、胃腸管不調、体臭、悪臭のある呼気、嗜眠状態、頭痛、陰萎、ときにアレルギー性皮膚炎、末梢神経炎、視神経炎、精神学的反応、肝炎。

(アルコール併用時)：微量のアルコール飲用でも重篤な反応が生じる。重篤な呼吸抑制、心血管性虚脱、心性不整脈、急性うっ血性心不全、意識不明、痙攣、突然死。

治療としては、摂取後時間が経過していない場合には、吸引と胃洗による胃内容物の排除が考えられる。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

<解説>

ジスルフィラムの投与中あるいは投与後にみられた死亡例については、石橋らにより報告されている。

石橋らは、ジスルフィラム投与量が4～5gで突然死がみられ、アルコール中毒患者にジスルフィラムを使用する場合、患者の身体的状態に十分な注意を払う必要があると報告している^{ac)}。

(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¹⁹⁾：

カエル、家兎を用いて、カエルにはジスルフィラムのリンゲル飽和液 1：10000 で、0.5～1.0cc/20g、家兎には 0.5g/kg を投与して、一般薬理作用を検討した。

その結果、カエルの末梢血管を著しく拡張させる傾向を示し、カエルの摘出心臓に対しては心拍数には影響を及ぼさなかった。

家兎の体温に対しては、経口投与例では徐々に低下を示した。しかし一般行動には影響が認められなかった。

(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：

1) マウス、ラットを用い、経口投与及び皮下・腹腔内注射による本剤の急性毒性を検討した。

動物種	LD ₅₀ (mg/kg)		
	経口	皮下	腹腔内
マウス	—	2,600	470
ラット	3,420	—	—

経口投与例においては、対照群に比較して、一般に自発運動の減少、外界の刺激に対する反応も鈍く、下肢の麻痺がみられた。それに続いて体重減少、嗜眠傾向があらわれ、糞便は多数の粘液がまじり、特有の臭気があった。呼吸も一般に緩徐となり、大多数の死亡例では、死亡前に緩徐な腹式呼吸を営み呼吸停止が生じた。

皮下注射では、注射後 1～3 日目に毛並みの悪さが目立ち、大多数のマウスに下肢の麻痺がみられた他は、経口投与の場合と同様の傾向がみられた。(社内資料 1)

2) マウス、ラットを用い、本剤を経口及び皮下・腹腔内注射し、24 時間後に 50%エタノール 10mL を本剤と同様の方法で投与し、本剤とアルコール併用時の急性毒性を検討した。

動物種	LD ₅₀ (mg/kg)		
	経口	皮下	腹腔内
マウス	—	800	350
ラット	790	—	—

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

ラットでは、ジスルフィラム単独投与例と類似の症状が比較的早く強度に出現し、ジスルフィラム 0.5g/kg 以上の投与例に頬部、頸部に浮腫状腫脹がみられ、虹彩出血、角膜乾燥、角膜潰瘍が多数例にみられ、腫脹は 10～20 日後に漸次消退し、眼球は多く乾固～癩痕様となり失明した。

皮下注射におけるマウスの症状はジスルフィラム単独投与例と比較して、激しい症状は認められていない。

腹腔内注射におけるマウスの症状は、著しい顔面の浮腫がみられ、体重の減少が著明で、浮腫出現後 1～2 日で死亡した。(社内資料 1)

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性^{20～23)}

ラットにジスルフィラム 0.1g/kg を 60 日間連続経口投与し、その後 0.3g/kg に増量して 30 日間連続経口投与し、一般症状、病理組織学的所見を検討した。

ジスルフィラム 0.1g/kg の投与では、運動性、発育、体重などに異常がみられなかったが、0.3g/kg に増量してから、まれに食欲不振、下痢がみられた。

病理組織学的変化は、肝臓に肝細胞の変性、再生がみられ、副腎では、特に束状層の壊死がみられた。

また、犬にジスルフィラム 50mg/kg を 5 日間、10mg/kg を 40 日間連続経口投与して、脳髓の病理組織学的所見を検討した。

50mg/kg 5 日間の投与では、軽度の脳、小脳の髄膜の肥厚、小円形細胞の浸潤、大脳皮質ではグリア細胞小結節及びびまん性増多があり、神経細胞では急性腫脹、虚血性変化及び脱落が散在性にみられ、白質の変化は本質的に皮質の変化と変わらなかった。

10mg/kg 40 日間の投与では、5 日間の投与例と同様に大脳皮質、白質、皮質下諸核、小脳にわたり、その血管に病変がみられ、一部において血管周辺の脳髓実質に病変がみられた。

また、家兎にジスルフィラム 0.04～0.5g/kg を 7～30 日間連続経口投与し、血液、骨髓像について検討した。

血液に及ぼす影響は、0.5g/kg、0.2g/kg の投与例に赤血球、血色素量の著明な減少、網状赤血球の増加、白血球の減少がみられた。

骨髓像に及ぼす影響は、0.2g/kg の投与例に造血機能の抑制、赤芽球系の障害、軽度の成熟障害がみられ、白血球系では、エオジン好細胞が強く障害され、減少率も高く、ついで骨髓母細胞、偽エオジン好細胞、塩基細胞に減少がみられた。

2) 慢性毒性²⁴⁾

ラットにジスルフィラム 1～2.5mg/日を 2 年間連続経口投与し、体重、外観、血液像、繁殖性を検討したが、対照群との間に死亡率の差はみられなかった。

(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^{25, 26)}：

Wistar 系妊娠ラットにジスルフィラム 200mg/kg、400mg/kg を経口投与し、22 日目に開腹し、胎児の吸収率、外見上の変化、骨格異常の有無及び分娩後の発育等を検討した。

その結果、対照群に比較してジスルフィラム 200mg/kg、400mg/kg の両投与群とも異常はみられなかった。また分娩後のラットの発育も異常はみられなかった。ジスルフィラムとアルコールの併用の影響については、妊娠 2～3 日目に 50%エタノール 1mL にジスルフィラム 200mg/kg を混合した液を投与した結果、異常はみられなかったが、12 匹中 3 匹が妊娠 11 日目に流産した。

また、golden syrian ハムスターにジスルフィラムを種々の溶媒に溶かして投与を行い、投与 14～15 日目に開腹し、胎児の吸収率、外見、骨格について検討した。

カルボキシメチルセルロースにジスルフィラムを溶かして 250mg/kg を投与した場合、対照群に比較して、ジスルフィラム投与による異常はみられなかった。

しかしながら、ジメチルスルホキシドにジスルフィラムを溶かして投与した場合、250、500mg/kg で対照群より半肢症、無肢症等の手足の異常がみられた。

(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

(1) 製剤：劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

シアナミド

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

販売名	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 ノックピン	1981年12月4日	15600AMZ00997000	1982年12月28日	1983年3月18日
販売名変更 ノックピン原末	2008年9月2日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02130000	2008年12月19日 (変更銘柄名での収載日)	2008年12月19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

該当しない

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
ノックピン原末	3939001B1034	3939001B1034	108556303	620008676

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Jacobsen, E. et al. :JAMA 1949 ; 139 (14) : 918-922 (PMID: 18112568)
- 2) 向井 彬 :九州神経精神医学 1953 ; 3 (3-4) : 108-111
- 3) 高橋 宏 :精神神経学雑誌 1960 ; 62 : 592-627
- 4) Stevenson, W. C. et al. :South.Med.J. 1953 ; 46 (5) : 422-423 (PMID: 13056786)
- 5) Levy, S. M. et al. :Am.J.Psychiatry 1967 ; 123 (8) : 1018-1022 (PMID: 5334883)
- 6) Reinert, E. R. :Quart.J.Stud.Alcohol 1958 ; 19 : 617-622 (PMID: 13614638)
- 7) Wallace, A. J. :Quart.J.Stud.Alcohol 1952 ; 13 : 397-400 (PMID: 13004265)
- 8) Gilman, A. G. :The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed., Mcgraw-Hill 1996 ; 391-396
- 9) 森村茂樹 :精神神経学雑誌 1955 ; 57 : 131-143
- 10) 八木国夫 他 :ビタミン 1961 ; 23 : 299-299
- 11) 松岡義忠 他 :日本薬理学雑誌 1959 ; 55 : 123-123
- 12) 馬場清治 :日本消化器病学会雑誌 1956 ; 53 : 577-578
- 13) Faiman, M. D. et al. :Clin. Pharmacol. Ther. 1984 ; 36 (4) : 520-526 (PMID: 6090051)
- 14) Sellers, E. M. et al. :N.Engl.J.Med. 1981 ; 305 (21) : 1255-1262 (PMID: 7027044)
- 15) Johansson, B. :Acta. Psychiatr.Scand. 1992 ; 86 : 15-26 (PMID: 1471547)
- 16) Strömme, J. H. et al. :Biochem.Pharmacol. 1966 ; 15 : 287-297 (PMID: 5911543)
- 17) Emery, M. G. et al. :J.Pharmacol.Exp.Ther. 1999 ; 291 (1) : 213-219 (PMID: 10490907)
- 18) Eldjarn, L. :Sand.J.Clin.Lab.Invest. 1950 ; 2 : 202-208 (PMID: 14787346)
- 19) Ikomi, F. :Med.J.Shinshu Univ. 1956 ; 1 (4) : 257-263
- 20) Ikomi, F. :Med.J.Shinshu Univ. 1956 ; 1 (3) : 233-242
- 21) 難波英弘 :岡山医学雑誌 1959 ; 71 : 7511-7518
- 22) 難波英弘 :岡山医学雑誌 1959 ; 71 : 7519-7526
- 23) 馬場清治 :北海道医学雑誌 1953 ; 28 : 27-27
- 24) Jacobsen, E. et al. :Br.J.Addict. 1950 ; 47 : 26-41
- 25) Favre-Tissiot, M. et al. :Ann.Med.Psychol(Paris) 1965 ; 123 : 735-740 (PMID: 5834682)
- 26) Robens, J. F. :Toxicol.Appl.Pharmacol. 1969 ; 15 : 152-163 (PMID: 5798722)

2. その他の参考文献

- a) 関 守 他 :信州医学雑誌 1956 ; 5 : 213-215
- b) 馬場清治 他 :北海道医学雑誌 1954 ; 29 : 6-6
- c) 角尾 滋 他 :日本薬理誌 1968 ; 56 : 168-168
- d) Brundin, T. et al. :Acta.Pharmacol.Toxicol. 1962 ; 19 : 389-391 (PMID: 14016269)
- e) 小澤 光 監訳 :妊娠期授乳期 医薬品の安全度判読事典,西村書店 1992 ; 312-313
- f) 仲川義人 編 :医薬品相互作用第2版,医薬ジャーナル社 1998 ; 748-753
- g) 堀美智子 監修 :改訂2版医薬品相互作用,じほう 2002 ; 56-56
- h) Stockley, I.H.:Drug Interactions 5th ed., Pharmaceutical Press 1999 ; 27-28
- i) Drug Interaction Facts, Facts and comparisons 1995 ; 330-330
- j) 挾間秀文 他 :臨床と研究 1964 ; 41 (12) : 2415-2421
- k) Loi, C. M. et al. :Clin.Pharmacol. Ther. 1989 ; 45 (5) : 476-486 (PMID: 2721103)
- l) Stockley, I.H.:Drug Interactions 5th ed., Pharmaceutical Press 1999 ; 712-712

- m) Drug Interaction Facts, Facts and comparisons 1994 ; 704b-704b
- n) 堀美智子 監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用,じほう 2002 ; 306-306
- o) Stockley, I.H.:Drug Interactions 5th ed., Pharmaceutical Press 1999 ; 279-279
- p) Drug Interaction Facts, Facts and comparisons 1990 ; 382-382
- q) 吉利和 他 監訳 : マーチン薬の副作用と臨床, 繁用医薬品の相互作用一覧表, 廣川書店 1984 ; 115-121
- r) 仲川義人 編 : 医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 28-35
- s) Sharkawi, M. et al. :Science 1978 ; 201 : 543-544 (PMID: 663674)
- t) 堀美智子 監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用,じほう 2002 ; 418-418
- u) Stockley, I.H.:Drug Interactions 5th ed., Pharmaceutical Press 1999 ; 231-231
- v) Drug Interaction Facts, Facts and comparisons 1998 ; 63-63
- w) Stockley, I.H.:Drug Interactions 5th ed., Pharmaceutical Press 1999 ; 150-150
- x) Stockley, I.H.:Drug Interactions 5th ed., Pharmaceutical Press 1999 ; 162-162
- y) Drug Interaction Facts, Facts and comparisons 1990 ; 303-303
- z) Drug Interaction Facts, Facts and comparisons 1990 ; 304-304
- aa) Kump, J. G. et al. :South. Med. J. 1979 ; 72 (8) : 1023-1024 (PMID: 472804)
- ab) 清藤英一 編 : 過量投与時の症状と治療第 2 版, 東洋書店 1990 ; 134-135
- ac) 石橋俊實 他 : 総合臨床 1952 ; 1 : 676-683

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ジスルフィラムは、2023年5月現在、米国にて発売している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦での効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

慢性アルコール中毒に対する抗酒療法

6. 用法及び用量

ジスルフィラムとして、通常、1日0.1～0.5gを1～3回に分割経口投与する。

本剤を1週間投与した後に通常実施する飲酒試験の場合には、患者の平常の飲酒量の1/10以下の酒量を飲ませる。

飲酒試験の結果発現する症状の程度により本剤の用量を調整し、維持量を定める。

維持量としては、通常0.1～0.2gで、毎日続けるか、あるいは1週ごとに1週間の休薬期間を設ける。

米国における承認情報

国名	米国
会社名	Physicians Total Care, Inc.
販売名	ANTABUSE
剤形	錠剤、250mg
発売年	2004年3月
効能又は効果	慢性アルコール中毒者における抗酒療法
用法及び用量	少なくとも12時間アルコールを節制してから服用すること。 最初の1～2週間は1日1回最大500mgを投与する。状況に応じて用量を減らすこと。 その後の平均的な維持量は1日250mg（125～500mg）とし、1日500mgを超えないこと。 本剤の投与は、十分日常生活ができ、自己節制が確立するまで続けること。

DailyMed [ANTABUSE (Physicians Total Care, Inc.), 2012年4月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=12850de3-c97c-42c1-b8d3-55dc6fd05750) 2023年5月17日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「妊婦、授乳婦」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中のジスルフィラム投与については、海外で7例の報告がある。胎児8例（うち1例双子）中4例に先天性奇形、5例に自然流産が報告されている⁹⁾。[2.5 参照]

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。

米国における承認情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書	Usage in Pregnancy: The safe use of this drug in pregnancy has not been established. Therefore, disulfiram should be used during pregnancy only when, in the judgement of the physician, the probable benefits outweigh the possible risks.

DailyMed [ANTABUSE (Physicians Total Care, Inc.), 2012年4月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=12850de3-c97c-42c1-b8d3-55dc6fd05750) 2023年5月17日アクセス] より

	分類
オーストラリアの分類 Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B2 (2023年5月)

Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm) 2022年4月18日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：B2

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「小児等への投与」の項は設定されていない。米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書	Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

DailyMed [ANTABUSE (Physicians Total Care, Inc.), 2012年4月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=12850de3-c97c-42c1-b8d3-55dc6fd05750) 2023年5月17日アクセス] より

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(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：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、製剤1回分をシリンジ内に入れてピストンを戻し、シリンジに55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、懸濁状況を観察した。5分後に溶解または懸濁しない場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

		簡易懸濁法				備考
適否*	通過 サイズ	水(約55℃)		亀裂→水(約55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
不適		悪	悪			使用量：0.1g シリンジ内に製剤が付着し、 分散及び溶解・懸濁しない状 況であった。

不適：経管投与に適さない

*：藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第4版」（2020年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし