

有害性評価書

物質名：テトラエチルチウラムジスルフィド

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2002)

名 称：テトラエチルチウラムジスルフィド

別 名：ジスルフィラム、DISULFIRAM、Tetraethylthiuramdisulfide、1,1'-Dithiobis
(N,N-diethylthioformamide)、
bis-(N,N-Diethylthiocarbamoyl)disulfide、TETD

化学式： $C_{10}H_{20}N_2S_4 / ((C_2H_5)_2NCS)_2S_2$

分子量：296.6

CAS 番号：97-77-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 354 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2002)

外観：特徴的な臭気のある、白～灰色の粉末	引火点(C.C.)：情報なし
密度：1.3 g/cm ³	発火点：情報なし
沸点：117°C(2.3kPa)	爆発限界(空気中)：情報なし
初留点：情報なし	溶解性(水)：0.02 g/100 ml
蒸留範囲：情報なし	オクタール/水分配係数 log Pow : 3.9
蒸気圧：情報なし	換算係数：
蒸気密度(空気=1)：情報なし	1 ppm = 12.1 mg/m ³ (25°C)
	1 mg/m ³ = 0.082 ppm(25°C)
融点：71°C	

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2002)

- ア 火災危険性：可燃性。
- イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。
- ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。乾燥状態では、攪拌、空気輸送、注入などにより、静電気を帯びることがある。
- エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒で腐食性のフューム（窒素酸化物、イオウ酸化物など）を生じる。強力な酸化剤と激しく反応する。銅を侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 (経産省 2015) (化工日 2015)

製造・輸入量：929 t (平成 25 年度)

用途：有機ゴム薬品(加硫促進剤、硫黄供与型加硫剤)、医薬品

製造業者：大内新興化学工業、川口化学工業、住友化学、三新化学工業、田辺三菱製薬

32 4. 健康影響

33 【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

34 吸収

- 35 ・ テトラエチルチウラムジスルフィド(以下ジスルフィラム)は、消化管から 80%以上吸収され
36 るが、完全には吸収されず、摂取量の 5~20 %が糞中に認められる(MAK 1993)。
37 ・ ジスルフィラムは経口摂取では、一部が胃で還元あるいは分解される(MAK 1997)。

38 分布

- 39 ・ マウスへの ³⁵S-ジスルフィラムの皮下投与では、投与 24 時間後に肝臓、腎臓および血漿中濃
40 度はほぼ同等であり、精巣および肺では低く、脳ではさらに低い(MAK 1993)。

41 代謝

- 42 ・ ジスルフィラムは主に肝臓で代謝される(MAK 1993)。
43 ・ 吸収されたジスルフィラムは血清アルブミンと非共有付加物を形成する。また、ジスルフィ
44 ラムはグルタチオンあるいは遊離 SH 基を含有する物質の存在下では、ジエチルジチオカー
45 バメートに還元され、細胞内ではシトクロム C によって触媒される可逆性の反応である。ジ
46 エチルジチオカーバメートの一部は、グルクロン酸と抱合して尿中に排泄される。投与され
47 たジスルフィラムの、ヒトでは約 1%、ラットでは 50%以上がこの経路で排出される。残り
48 は主にジエチルアミンおよび二硫化炭素(CS₂)に代謝される。ジエチルジチオカーバメートは
49 血清および肝臓タンパク質と反応し、混合ジスルフィドを形成する。ジスルフィラムとジエ
50 チルジチオカーバメートは、さらに二硫化炭素と硫酸に代謝される。また、ジエチルジチオ
51 カーバメートの S-メチルエステルを形成し、さらに酸化されてジエチルチオカルバミン酸メ
52 チルエステルになる。ビス-(ジエチルジチオカーバメート)銅錯体も、ジスルフィラムの推定
53 代謝物とされている(MAK 1993)。
54 ・ ジスルフィラムはアスコルビン酸、Cu⁺イオン、システイン、グルタチオン、遊離スルフヒ
55 ドリル基を持つタンパク質などによって還元され、ジエチルジチオカーバメートになる。ま
56 た、アルブミン、ヘモグロビンなどの反応基であるスルフヒドリル基とともに混合ジスルフ
57 イドが形成され、その際、ジスルフィラム 1 分子につき 1 分子のジエチルジチオカーバメ
58 トが遊離される。pH 7.4 の条件下におけるアルブミンとジスルフィラムとの反応の反応定数
59 は 0.0052 s⁻¹、半減期は 133 秒である。混合ジスルフィドは、さらに還元されてジエチルジ
60 チオカーバメートになる。ジエチルジチオカーバメートは多くの二価の金属イオンと結合し
61 て親油性複合体を形成する。ジスルフィラムの一部は、おそらく、胃の中で還元されてジエ
62 チルジチオカーバメートになり、さらに銅との複合体になって腸で吸収される。吸収された
63 ジスルフィラムは赤血球の細胞膜および細胞質に取り込まれる。ジスルフィラムからジエチ
64 ルジチオカーバメートへは可逆的反応であるが、細胞内では還元されたグルタチオンレベル
65 が高いため、平衡がジエチルジチオカーバメート側にふれ、それによりジエチルジチオカー
66 バメートの分解ないしは抱合が優勢となる(図-1)(MAK 1997)。

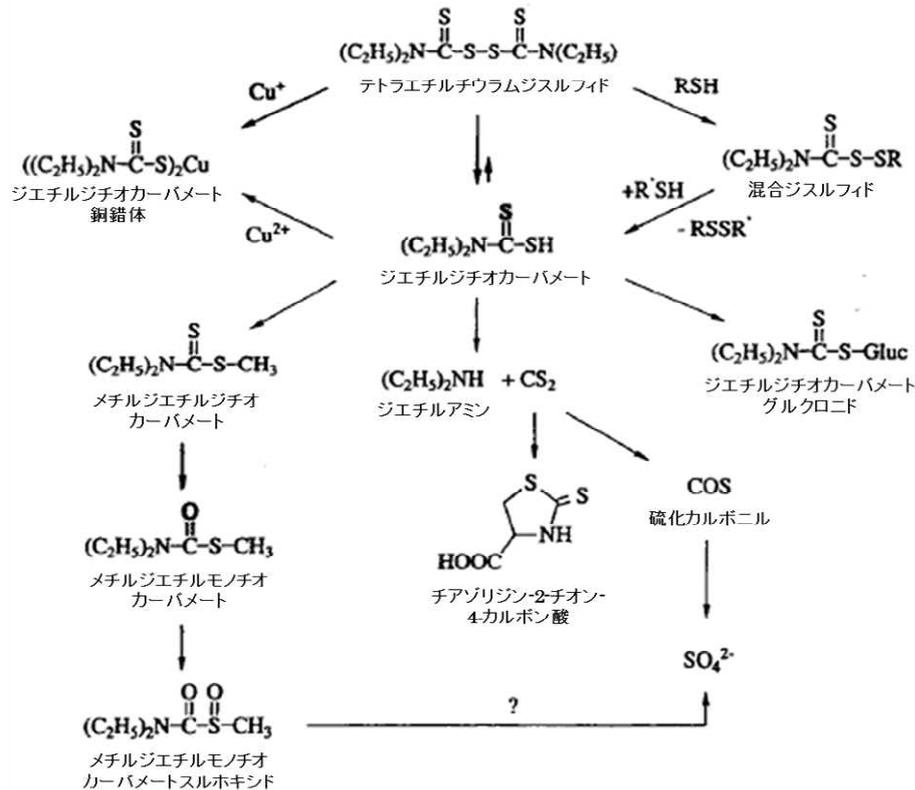


図-1 テトラエチルチウラムジスルフィドの代謝経路 (MAK 1997)

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

- ヒトでは、ジスルフィラムは消化管から速やかに吸収され、血液中でグルタチオンレダクターゼによって速やかに還元されジエチルジチオカルバミン酸となる。その後ジエチルジチオメチルカルバメートを経て、いずれも活性体のジエチルチオメチルカルバメートおよびその酸化体（スルホキシド体、スルホン体）となる。経口投与量の80%以上が吸収され、主にグルクロン酸抱合体として65%が尿中に排泄される。その他の代謝物として、ジエチルアミン、二硫化炭素、カルボニルスルフィド等がみられる(Johansson 1992)。
- ジスルフィラム治療中のアルコール依存症患者の血漿中にジエチルジチオカルバメートと銅との複合体が検出された。CS₂とジエチルアミンは主要代謝物でありジエチルジチオカルバメートの分解によって生じる。CS₂から生じる硫化カルボニルは、ジスルフィラムにより長期間治療中のアルコール依存症患者の血中で、投与4時間後に20~50 nmol/Lの濃度で検出された。ラット肝細胞では、硫化カルボニルは炭酸脱水素酵素により、CO₂や硫酸塩に代謝される。健常人へのジスルフィラム投与では、CS₂およびグルタチオンないしはシステインからできたチアゾリジン-2-チオン-4-カルボン酸が尿中に検出された(MAK 1997)。
 - ジエチルジチオカルバメートは、肝ミクロゾームのチオール-S-メチルトランスフェラーゼの酵素反応によってメチル化され、親油性のメチルジエチルジチオカルバメートが生成される。この酵素の活性は、肝臓、肺、腎臓で最も高い。メチルジエチルジチオカルバメートからジエチルジチオカルバメートへの逆反応は非常に限られており、ジエチルジチオカルバメート投与後と異なり、メチルジエチルジチオカルバメート投与後には、呼気中にCS₂は認められない(MAK 1997)。

- 88 ・メチルジエチルジチオカーバメートは、おそらく、チオカルボニル基からカルボニル基への
89 酸化脱硫によりメチルジエチルモノチオカーバメートと硫酸塩が生成され、それ自体は尿中
90 に排泄されない。ラットでは、血漿中にメチルジエチルモノチオカーバメートの酸化物である
91 メチルジエチルモノチオカーバメートスルホキシドが確認されている。他のモノチオカー
92 バメートのアナログでは、ジエチルモノチオカーバメート酸は酸触媒反応により硫化カルボ
93 ニル(COS)およびジエチルアミンに代謝される。その他、生体内では少量のグルタチオン抱
94 合体が検出される(MAK 1997)。
- 95 排泄
- 96 ・ジスルフィラムの代謝物である CS₂ は、呼気中に検出され、ヒトでは、吸収されたジスルフ
97 ィラムの 58%以下が呼気中に CS₂ として排出される。CS₂ はジスルフィラム摂取の 5 時間後
98 から呼気中に排泄され始め、130 時間後まで検出可能である。硫化カルボニル(COS)は、CS₂
99 が酸化されて形成される。ヒトでは、投与した ³⁵S-ジスルフィラムの 90%(放射能活性)が 3
100 日以内に排泄される(MAK 1993)。
- 101 ・ヒト、ラットとも摂取したジスルフィラムの 60%以上が尿中に排泄される。そのうち、約 90%
102 は無機硫酸塩、残りはラットではグルクロン酸抱合体であったが、ヒトではグルクロン酸抱
103 合体はごく微量しか検出されない。しかし、MAK 1997 では測定方法の特異性に疑問がある
104 とコメントされている。経口投与後に生成した CS₂ の量に関する記述には矛盾があり、ヒト
105 の場合、CS₂ の呼気中への排出は 13~60%とされているが、ラットでは 8~18%である。ヒ
106 トとラットにおけるジエチルアミンの排出量の量的な差異については、ほとんど調べられて
107 いないため、今のところ説明できない(MAK 1997)。
- 108 ・ヒトの場合、ジスルフィラムと代謝物であるジエチルジチオカーバメート、メチルジエチル
109 ジチオカーバメート、エチルアミン、CS₂、メチルジエチルモノチオカーバメートの血漿中
110 での半減期は数時間である。同様に CS₂ の半減期は約 10 時間で呼気中に排出される(MAK
111 1997)。
- 112 ・ラットと同様に、ヒトにおいてもジスルフィラムの独自の代謝が誘導される可能性がある。
113 また、CS₂ は、ジスルフィラム投与後 130 時間までに呼気中に排泄される(MAK 1997)。
- 114 ・健常人への放射性標識ジスルフィラム 250 mg の経口投与では、投与 3 日後までに 90%が尿、
115 糞および呼気中に排泄され、そのうち約 2/3 が 1 日目に排出される。また、ヒト、ラットと
116 も 60~70%が尿中に排泄される。放射性標識ジスルフィラムを経口投与したラットでは、144
117 時間後には体内の放射能活性は検出限界以下であった。ラットへの腹腔内投与でも、糞中お
118 よび胆汁中に放射活性が検出されることから、経口投与の場合に糞中で検出された放射能は、
119 消化管での吸収の不完全さを示唆するものではない。経口投与では、ジスルフィラムおよび
120 消化管内で生成した代謝物は、ほぼ全てが吸収されると推察されている。また、トキシコキ
121 ネティクスに関するデータにより、ジスルフィラムが腸肝循環していることが推測されてい
122 る(MAK 1997)。
- 123 ・ジスルフィラムの製剤処方がバイオアベイラビリティとキネティクスに大きく影響することに
124 に注意が必要である。これは、異なる製剤を用いた各国の試験の比較からも言えることであ
125 る。英国とデンマークの 2 種類のジスルフィラム製剤の場合、メチルジエチルジチオカーバ
126 メートの最高血中濃度と AUC に 3 倍の差がみられた。さらに、両製剤で食後に比べて空腹

127 時のバイオアベイラビリティが2～3倍低かった。ジスルフィラムのバイオアベイラビリティ
 128 は80～90%との報告があり、両製剤に明らかな差が認められないことから、ジスルフィラム
 129 が吸収前に胃酸により分解されたのであろうと推察されている。しかし、ラットの試験では、
 130 腹腔内投与でも経口投与でもジエチルジチオカーバメート-グルクロニドの腎からの排泄量
 131 に差が見られないとの報告もあり、これは胃中での分解という見解を否定するものである。
 132 健常人への12日間投与では、ジスルフィラムと主たる代謝物であるCS₂の蓄積は認められ
 133 なかった。ジメチルアミン、メチルジエチルジチオカーバメート、ジエチルジチオカーバメ
 134 ートの最高血漿中濃度およびAUCは、単回投与に比べて反復投与で約2～3倍上昇した。ジ
 135 スルフィラムとその代謝物の血漿中濃度の大きな個体差は、ジスルフィラムの脂質可溶性、
 136 異なる血漿タンパク質の生成、腸肝循環の作用に帰するものと、指摘されている(MAK
 137 1997)。

139 (1) 実験動物に対する毒性

140 ア 急性毒性

141 致死性

142 実験動物に対するジスルフィラムの急性毒性試験結果を以下にまとめる

143 (1) : RTECS(2) : MAK 1993(3) : HSDB 2006)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD ₅₀	1,013 mg/kg 体重 ¹⁾ 12,000～14,000 mg/kg 体重 ²⁾ 1,980 mg/kg 体重 ³⁾	500 mg/kg 体重 ^{1) 3)} 1,300～8,600 mg/kg 体重 ²⁾ 500 mg/kg 体重	1,800 mg/kg 体重 ¹⁾ 650～2,050 mg/kg 体重 ²⁾ 2,050 mg/kg 体重 ³⁾
腹腔内、LD ₅₀	75 mg/kg 体重 ^{1) 3)} 650 mg/kg 体重 ²⁾	248 mg/kg 体重 ¹⁾ 580 mg/kg 体重 ²⁾	情報なし
皮下、LD ₅₀	2,600 mg 体重/kg ¹⁾	>4 mg/kg 体重 ¹⁾	情報なし

144 健康影響

- 145 ・マウス(系統、性別不明)では、ジスルフィラムを10 g/kg 体重まで投与してもほとんど毒
 146 性は認められなかった。ラット、ウサギおよびイヌのLD₅₀は2～10 g/kg 体重であり、
 147 重篤な毒性の主なものは、運動失調、低体温、弛緩性麻痺であった(IARC 1978)。
 148
- 149 ・ジスルフィラムの経口投与でのLD₅₀はラット(系統、性別不明)で8.6 g/kg 体重、ウサギ
 150 (系統、性別不明)で2.05 g/kg 体重である。腹腔内投与では毒性が強く、マウス(系統、
 151 性別不明)のLD₅₀は75 mg/kg 体重である。高用量投与では、肝臓や腎臓での退行性変
 152 化が認められる。著しい高用量では、骨髄の著しい形成不全を伴った白血球減少症また
 153 は無白症が認められる。最も重篤な動物では、血中尿素窒素が上昇することがあり、チ
 154 モール濁度試験は陽性であった(ACGIH 2001) (HSDB 2006) (OSHA PEL)。
- 155 ・Long Evans ラット(性別不明)へのジスルフィラム1.65 mmol/kg(約500 mg/kg 体重)の
 156 単回腹腔内投与では、36時間後に嗅粘膜の変性がみられ、同様の結果が ジエチルジチ
 157 オカーバメート、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムでも認められた。ジスルフィ

- 158 ラム 1.25 mmol/kg では影響はなかった(MAK 1997)。
- 159 ・ Wistar ラット(雄、体重約 200 g)にジスルフィラム 12 mg/kg 体重を単回経口投与した後
160 に多量(37.6 mg/動物)の 1,2-ジブロモエタンを投与すると、シトクロム P-450 レベルの
161 減少に関連して、メルカプツール酸の代謝物の排泄が減少した(HSDB 2006)。
- 162 ・ BDF1 系の雄マウスへのジスルフィラム 10, 100 および 500 mg/kg 体重の 4 日間混餌投
163 与では、肝臓および肺のカドミウム濃度が有意に低下した。500 mg/kg 体重の腹腔内投
164 与では、カドミウム濃度は肝臓、脾臓、精巣および膵臓で低下するが、心臓および脳で
165 は上昇した。肺および腎臓のカドミウムに影響はなかった。ジスルフィラム 1.0 mM/kg
166 体重の 5 日間急速経口投与では、検査したすべての器官でカルシウム濃度に変化はみら
167 れなかった(HSDB 2006)。
- 168 ・ ラット(系統、性別不明)へのジスルフィラム 200 mg/kg 体重の 3 日間経口投与では、肝
169 臓中の総リン脂質画分、トリアシルグリセロールおよびリゾホスファチジルコリン濃度
170 の増加およびホスファチジルエタノールアミンの相対レベルの減少がみられた。これは
171 トリアシルグリセリン、総リン脂質、リゾホスファチジルコリンおよびカルジオリピン
172 中の ¹⁴C エタノール由来トレーサーの関与が減少していることと関連した変化である。
173 ジスルフィラム処置の背景にアルコール投与(20 %溶液を 1 g/kg 体重の用量で 30 分間
174 かけて腹腔内投与)があると、上記の変化に加えてホスファチジルコリン濃度の上昇およ
175 びコレステロール、ジアシルグリセロールおよびスフィンゴミエリンの放射活性の低下
176 がみられた(HSDB 2006)。
- 177
- 178 イ 刺激性および腐食性
- 179 ・ ジスルフィラムの 50 %水性懸濁液をウサギの除毛した腹部の皮膚に塗布したところ、6
180 時間後に軽度の紅斑が認められたが、化合物除去後 6 時間後には紅斑は消失した。ジス
181 ルフィラムの 50 %水性懸濁液をウサギ鼻粘膜や結膜に適用した場合は、急性の炎症
182 がみられ、ジスルフィラム除去後も 4 時間まで炎症が継続した(MAK 1993)。
- 183 ・ ジスルフィラムの飽和水溶液(pH 5.1)を用いたウサギ眼刺激性試験では、点眼 1 時間後
184 にわずかな角膜混濁がみられたが、その変化は 2 日以内に消失した(HSDB 2006)。
- 185
- 186 ウ 感作性
- 187 ・ 調査した範囲では、報告は得られていない。
- 188
- 189 エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
- 190 吸入ばく露
- 191 ・ 調査した範囲では、報告は得られていない。
- 192
- 193 経口投与
- 194 ・ SD ラット(10 匹、性別不明)へのジスルフィラム 12 mg /kg 体重/日の 60 日間強制経口投
195 与では、対照群に比べて脳と肝臓のグルタチオン(GSH)含有量が低下し、酸化型グルタ
196 チオン含有量が上昇したが、GSH と酸化型グルタチオンの総計に変化はなかった。脳内

197 のグルタチオンレダクターゼの活性は低下したが、グルタチオンペルオキシダーゼの活
198 性に変化はなかった。シナプスの Na⁺ATPase、K⁺ATPase、Mg⁺ATPase の活性は有意
199 に抑制された(MAK 1997)。

200 ・ラット(系統、性別不明)にジスルフィラム 25 mg/kg 体重/日を 30 日間投与した。甲状腺
201 の過形成と重量増加が認められたが、これは甲状腺ホルモンの合成阻害と関連した変化
202 と推察されている(MAK 1997)。

203 ・Wistar ラット(雄 10 匹)に、ジスルフィラムの 100 mg/kg 体重/日を 1、2、4、6、8 週
204 間経口投与し、それぞれ各 2 匹の脳を電子顕微鏡で検査した。最初の 1 週間で、視床下
205 部のシナプスおよびポストシナプスに空胞が見られた。6 週間後では、大脳皮質のニュー
206 ーロンに核の軽度の萎縮と細胞質の高電子密度物質、ゴルジ装置と小胞体の拡張、ミト
207 コンドリアの膨潤と空胞化がみられ、視床下部の細胞に高電子密度物質を伴う著しい萎
208 縮が観察された(MAK 1997)。

209 ・Wistar ラット(10~22 匹/群)の雌雄に、ジスルフィラム濃度 125、250、500、1,000 mg/kg
210 の飼料を生涯投与した。30 日目以降に 500 mg /kg 以上(35~70 mg/kg 体重)で体重の増
211 加抑制および生存期間の短縮がみられた。摂餌量および腫瘍発生率については対照群と
212 差はみられなかった。高用量の 2 群とも、脳内のカルシウム沈着は見られず、神経症状
213 も観察されなかった(MAK 1997)。

214 ・ラット(系統、性別不明)へのジスルフィラム 1,250 mg/kg 体重を週 2 回 4 週間経口投与
215 では、海馬におけるミトコンドリアのチトクロム-C 酸化酵素およびモノアミンオキシダ
216 ーゼ-B の活性が低下した(Simonian et al. 1992) (MAK 1997)。

217

218 皮下投与

219 ・500 mg のジスルフィラム(1,700 mg/kg 体重)を 1 回/週の頻度でラットの皮下に埋め込む
220 と、3 から 4 週間後に四肢の麻痺がみられた。坐骨神経には神経フィラメントの蓄積は
221 みられず、筋線維および心筋の変性がみられた(MAK 1997)。

222

223 オ 生殖毒性

224 吸入ばく露

225 ・調査した範囲で情報は得られなかった。

226

227 経口投与/経皮投与/その他の経路等

228 ・Wistar ラットを用いた 2 世代試験では、30 日齢から 500 mg または 1,000 mg/kg のジ
229 スルフィラムを含む飼料を与え、130 日齢から交配した。生まれた F1 世代には、ジス
230 ルフィラムを 30 日齢から与え、90 日齢から交配した(それぞれ 6~16 組)。対照群と比
231 べて、体重増加の抑制、1 組当たりの同腹児数および産児数の減少が認められた。胎児
232 に奇形は観察されなかった(MAK 1997)。

233 ・SD ラット(11 匹)にジスルフィラムの 100 mg(400~500mg/kg 体重)/日を、妊娠 3 日か
234 ら経口投与し、妊娠 11 または 12 日に剖検したところ、胎児の平均 83 %が吸収されて
235 いた。母動物には、不活発、肝臓の変色、肺の出血、昏睡、死亡が見られた。同様に 4

236 匹の母動物に、50 mg/日(200~250 mg/kg 体重)を投与した場合、毒性影響は少なく(詳
237 細不明)、妊娠 21 日まで投与しても、胚の吸収や奇形はみられなかった。妊娠 8 日から
238 100 mg/匹を投与しても胎児毒性および奇形はみられなかった(MAK 1997)。

- 239 • Wistar ラット(11-18 匹/群)に、妊娠 5 日から 10 日までジスルフィラム 100、200、400 mg/
240 kg 体重を経口投与し、妊娠 22 日に 448 胎児について検査した。200 mg/kg 体重以上
241 で胎児体重が対照群と比べて低値であった。1 例の異常を除き、奇形は認められなかつ
242 た。50 %エタノール 1 mL と同時に 200 mg のジスルフィラムを投与した場合、12 匹中
243 3 匹が流産したが、奇形はみられなかった。母動物への毒性が明示されていないため、
244 Wistar ラットで認められた流産の原因は不明である(MAK 1997)。
- 245 • Wistar ラットにジスルフィラム 150 mg/kg 体重を妊娠 7 日から 16 日に投与した。胎児
246 の 4 %が吸収され、生存児の 11.3 %に骨化遅延がみられた。ジスルフィラムに加えて
247 40 %アルコールを 10 mL/kg 体重で与えた場合、吸収胚および骨化遅延はそれぞれ
248 64.7 %および 61.1 %、アルコールのみを与えた場合は 12.2 %および 14.7 %、対照群で
249 は 10.8 %および 12.7 %であり、ジスルフィラム単独投与では影響はないが、エタノール
250 とともに投与すると吸収胚および骨化遅延が増加した(MAK 1997)。
- 251 • CD ラットに、ジスルフィラム 450、670、1,000、1,500、2,250 mg/kg 体重 を妊娠 13
252 日に経皮投与した。母動物への毒性はみられず、胚毒性および催奇形性はみられなかつ
253 た(MAK 1997)。
- 254 • マウス(系統不明)の雌 50 匹に、ジスルフィラムの 4.9 mg/kg 体重を妊娠 6 日から 15 日
255 まで投与した試験では、4 匹が死亡した(致死率は投与群 8 %に対して対照群は 0 %)が、
256 母動物および出生児に関するその他のパラメータには対照群との間に差は認められなかつ
257 った(MAK 1993)。
- 258 • CD1 マウス 50 匹にジスルフィラム 4,900 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 13 日に投与し
259 た。この投与量は予備試験で報告された LD₁₀ に匹敵する。この処置により 4 匹が死亡
260 した。同腹児数、生存出生児数、出生時体重、生後の生存率、体重増加は対照群と比べ
261 て差は見られなかった。なお、奇形については検査されていない(MAK 1997、HSDB)。
262 C3H マウスにジスルフィラム 1 mg(約 30 mg/kg 体重/日)を妊娠前 3 週間および妊娠期間
263 中に 5 日/週で混餌投与した。検査した 83 胎児に胎児毒性も奇形も認められなかった。
264 従って、この用量がマウスの発生毒性に関する NOEL である。また、C3H マウス 13 匹
265 にジスルフィラム 10 mg(約 300 mg/kg 体重/日)を妊娠 1 日から 18 日に経口投与した結
266 果、早期吸収胚の発生率が増加した(16/13 腹 ; 対照群 : 3/12 腹)。内臓異常は 41 胎児、
267 骨格異常は 25 胎児について検査しただけであるが、異常はみられなかった。30 胎児に
268 ついては心臓も検査したが、異常はみられなかった。母動物の毒性についての情報がな
269 いため、胎児毒性の原因については不明である(MAK 1997)。
- 270 • ハムスター 8 群(3 - 9 匹/群)の妊娠 7 日または 8 日に、ジスルフィラム 63, 125, 250, 500,
271 1,000 mg/kg 体重を 10 mL/kg 体重のジメチルスルホキシド溶液を媒体として経口投与
272 した。母動物の死亡が、妊娠 7 日処置では 250 mg/kg 体重以上、妊娠 8 日処置では 500
273 mg/kg 体重以上でみられた。胎児死亡は両グループともに 125 mg/kg 体重で増加した。
274 胎児奇形は妊娠 7 日処置の 63 mg/kg 体重でも認められ、その発生率に用量依存性は見

275 られなかった。カルボキシメチルセルロースや無処置動物と比べて、溶剤自体に胎児毒
276 性や催奇形性があることが証明された。同様に、ジスルフィラム 63, 125, 250, 500, 1,000
277 mg/kg mg/kg 体重を 10 mL/kg 体重のカルボキシメチルセルロース溶液を媒体として投
278 与した場合、母動物の死亡が 500 mg/kg 体重以上でみられた。胎児死亡は 500 mg/kg
279 体重以上で増加したが、奇形はみられなかった。母動物の体重変動の情報がないこと、
280 用量依存性がないこと、動物数が少ないことを考慮すると、ジメチルスルホキシドを媒
281 体とした実験結果の評価は困難である。MAK 1997 では、カルボキシメチルセルロース
282 を用いた類似の実験では、母動物に毒性を与えない量では、全く影響がなかったことか
283 ら、おそらくジスルフィラム自身が発生毒性を有するというよりジメチルスルホキシド
284 の作用を増強するのであろうとコメントされている(MAK 1997)。

- 285 ・モルモットにジスルフィラム 125 mg/kg 体重を妊娠 19～21 日に経口投与し、出生児を
286 生後 24 時間以内に剖検した。雌の出生児の脳重量が約 4%減少し、小頭症(脳重量が対
287 照群の脳重量よりマイナス 2 標準偏差以下)の胎児の割合が 0%から 10%(2/20)に上昇し
288 た。体重減少は約 5%であり有意差はなかった。雄の出生児では 14 匹中 1 匹に小頭症が
289 見られた。妊娠 17～19 日の投与では、雌の胎児にのみ体重減少(11%)および脳重量の減
290 少(3%)がいずれも有意にみられ、17 匹中 1 匹に小頭症がみられた。雌雄合わせて 37 匹
291 の出生児を検査したが、奇形はみられなかった。MAK 1997 では、非公表の結果ではあ
292 るが、モルモットの皮膚に妊娠 19 日にダニ退治薬のモノスルフィラムを処置すると小頭
293 症がみられており、また、用量依存性についての精査は行われず、母動物に対する毒性
294 についても不明であることから、結果の解釈は困難であるとコメントされている
295 (Harding and Edwards 1993) (MAK 1997) (HSDB 2006)。
- 296 ・胎齢 8～9 日のマウス胚をジスルフィラム 0.1、10、100 µg/mL を含んだ培養液で培養し
297 た(処理時間不明)。0.1 µg/mL から中枢神経系の発生が阻害され、10 µg/mL 以上で心臓
298 と神経管の形態的異常、100 µg/mL では DNA 合成の減少がみられた。胎齢 9 日の胚で
299 は、これらの異常は 10 µg/mL 以上でみられた(MAK 1997)。

300

301 カ 遺伝毒性

- 302 ・ *In vitro* において、ジスルフィラムはネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、
303 S9mix 添加の有無にかかわらず陰性であった。健常人由来の培養末梢血リンパ球を用い
304 た染色体異常試験で染色体異常の増加はみられなかった。チャイニーズハムスター卵巣
305 (CHO)細胞を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験では、S9mix 添加で SCE 頻度の増加が
306 みられ、S9mix 非添加では毒性により試験は実施不能であった。ヒト白血球を用いた
307 DNA 鎖切断試験で DNA 鎖切断が誘発された。マウスリンパ腫細胞(L5178Y *Tk⁺*)を用
308 いた遺伝子突然変異試験では、S9mix 非添加で陽性であった。変異コロニーの大きさの
309 分析は行われていない(MAK 1997)。
- 310 ・ *In vivo* において、ジスルフィラムは Wistar ラット雌のリンパ球を用いた染色体異常試
311 験は陰性であった(MAK 1997)。マウスの骨髄および精原細胞を用いた SCE 試験では、
312 骨髄は最高用量のみ、精原細胞は 3 用量全てで SCE レベルが陰性対照と比較し有意に上
313 昇した(HSDB 2006)。マウス雌雄の骨髄細胞を用いた小核試験で小核を生じなかった。

314
315
316
317
318
319

また、ハムスターの赤血球を用いた小核試験でも陰性であったが、多染性赤血球の正染性赤血球に対する比率は、最高用量でも対照群と差がみられず、MAK (1997)では、用量が低い等から小核誘発性を否定する試験として妥当ではないとコメントされている(MAK 1997)。キイロショウジョウバエの伴性劣性致死突然変異体の比率の上昇はみられなかった(Donner et al. 1983)。

	試験方法	使用細胞種・動物種・条件	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1538、TA1537、 (10、50、100 µg/プレート (±S9mix))	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 1,000 µg/プレート (±S9mix)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1530、TA1537 用量不明 (±S9mix)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 +S9 : 10~1,000 µg/プレート -S9 : 1~100 µg/プレート	— —
	染色体異常試験	健常人由来の培養末梢血リンパ球 0.01~2,000 µM (S9mixの有無不明)	—
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 +S9 : 10 ⁻⁶ 、5x10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M -S9 : 10 ⁻⁶ 、5x10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M 5x10 ⁻⁶ M以上で細胞毒性	+
			—
	DNA鎖切断試験	ヒト白血球 (~150 µM)	+
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y Tk ^{+/+}) -S9 : 0.016 µg/mL(約0.09 µM)	+	
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	Wistarラット雌、リンパ球 約350、750 mg/kg 体重、5日間経口投与 3,300 mg/kg、単回強制経口投与	— —
		姉妹染色分体交換試験	マウス (系統、性別不明)、骨髄および精原細胞 200、400、800 mg/kg体重 投与経路不明

	小核試験	マウス (系統不明) 雌雄、骨髄 625、1,250、2,500 mg/kg体重 投与経路不明	—
		ハムスター、1群雄1~2匹、雌2~3匹、 赤血球、0.1、0.25、0.5 mg/kg 体重 単回腹腔内投与	—
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ 3.7~12.3 mg/mL、24時間混餌	—

— : 陰性 + : 陽性

320

321

322

キ 発がん性

323

吸入ばく露

324

- ・ 調査した範囲で情報は得られなかった。

325

326

経口投与/経皮投与/その他の経路等

327

- ・ 28 日齢の B6C3F1 マウスの雌雄各 18 匹および BAKF1 マウスの雌雄各 18 匹に市販品のジスルフィラム(ゴム生産グレード)の 1,000 mg/kg 体重を 0.5 %ゼラチンと混合して単回皮下投与し、78 週齢まで観察した。試験終了時点の各群の生存匹数は、それぞれ 15、17、18 および 18 匹であった。腫瘍の発生数をそれぞれ 141、154、161 および 157 匹の無処置あるいは媒体投与対照群と比較した。BAKF1 マウスの雌で細網肉腫が 3/18 匹にみられた(17% ; 対照群 : 5/157 匹、3%)。B6C3F1 マウス雄 1 匹の皮下に線維肉腫がみられた。その他の腫瘍の発生頻度は対照の範囲内であった(IARC 1978) (MAK 1997) (HSDB 2006)。

328

329

330

331

332

333

334

335

- ・ B6C3F1 マウスの雌雄各 18 匹および BAKF1 マウスの雌雄各 18 匹に市販品のジスルフィラム(ゴム生産グレード)を投与した。生後 7 日に胃ゾンデを用いてジスルフィラム 100 mg/kg 体重をゼラチンと混合して投与し、さらに同量(体重補正せず)を 4 週齢まで投与した。その後、ジスルフィラム 323 mg/kg を含む飼料(約 35 mg/kg 体重)を約 78 週齢まで混餌投与した。試験終了時の生存数は、それぞれ 15、18、7 および 15 匹であった。腫瘍発生率は、各系統、各性について、無処置あるいはゼラチンを投与した各 79~90 匹と比較した。その結果、両系統の雄で腫瘍発生動物数の増加が認められた(B6C3F1 では 10/17 匹に対して対照群 22/79 匹、BAKF1 では 13/16 匹に対して対照群 16/90 匹)。B6C3F1 の雄では肺腺腫が 5/17 匹(28% ; 対照群 : 5/79 匹 6%、対照群 : 経口および皮下 15/220 匹 7%)、肝癌が 8/17 匹(47% ; 対照群 8/79 匹 10%)でみられた。BAKF1 の雄では、皮下線維肉腫が 10/16 匹(63% ; 対照群 : 0/90 匹)で認められた(IARC 1978、MAK 1997、HSDB)。IARC 1976 では、化学物質のマウスを用いたがん原性試験では、皮下線維肉腫の発生頻度の著しい上昇は極めて異例であり、前述の知見には疑問があるとコメントされている(IARC 1976)。皮下線維肉腫の原因は解明されていない。試験を行った 130 の殺虫剤および陽性対照物質のいずれにおいても、これらの腫瘍の発生頻度が 1/18 以上になるものはなかった。腫瘍発生の系統および性との関連性等、今日の視点

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351 からすると試験条件が十分に管理されていたとは言えないことから、物質の影響は不明
352 である。肺腺腫および肝癌については、使用したマウスの系統でかなりの頻度で認めら
353 れている。同様の試験を行ったジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムでは、皮下線維
354 肉腫は認められなかったが、肺腺腫と肝癌の頻度上昇がみられた (MAK 1997)。
355 ・ 14 週齢の SD ラットの雄 40 匹に、市販品のジスルフィラムの水溶液を週 2 回、1 週当
356 たり投与量が 500 mg/kg 体重となるように胃ゾンデを用いて投与した。平均の生存期
357 間は 65 週間であった。精巣の良性間質細胞腫瘍が 2 匹に認められたが、それ以外に腫
358 瘍は認められなかった。無処置の対照ラット 600 匹では、平均生存期間が 98 週間であ
359 り、うち 38 匹に 42 の腫瘍がそれぞれ異なる部位に認められた。なお、IARC のワーキ
360 ンググループでは、試験期間が不十分であると指摘している(IARC 1976) (HSDB 2006)。
361 ・ F344 ラットに 107 週間、B6C3F1 マウス(いずれも雌雄各 50 匹)に 108 週間、工業品グ
362 レードのジスルフィラム(純度:94.6%)を混餌投与した。飼料中のジスルフィラム濃度は、
363 ラットでは雌雄とも 300 および 600 mg/kg、マウスでは、雄は 500 および 2,000 mg/kg、
364 雌は 100 および 500 mg/kg である。これはおよそ 30~200 mg/kg 体重に相当する。ラ
365 ット、マウスとも無処置の雌雄各 20 匹を対照群とした。ラット、マウスとも、体重は試
366 験のほぼ全期間を通じて対照群と比べて低く、用量依存的であった。死亡率は、ラット
367 の雌で対照群の方が低かったが、ラットの雄およびマウスの雌雄では対照動物との間に
368 差はみられなかった。ラット、マウスの雌雄ともに投与終了時の生存率は 65 %あるいは
369 それ以上であり、腫瘍発生のリスクを評価するのに十分な例数であった。ラット、マウ
370 スの雌雄とも、対照群と比べて有意な腫瘍発生率の上昇は認められなかった
371 (NCI-CG-TR-166) (MAK 1997) (HSDB 2006)。
372 ・ 雌雄の SD ラットにジスルフィラム 0.05 %を含む飼料(10 mg/kg 体重/日)を 2 年間与えた
373 試験では、体重の増加抑制はみられたが、腫瘍発生率の上昇は認められなかった。飼料
374 に 50 ppm の塩化エチレンを加えると、胆管がん、皮下線維肉腫、乳腺腺腫、精巣腫瘍
375 が認められた(MAK 1997)。

376

377 ク 神経毒性

378 吸入ばく露

379 ・ 調査した範囲で情報は得られなかった。

380

381 経口投与/経皮投与/その他の経路等

382 ・ ラットにジスルフィラム 100、300、1,000、2,500 mg/kg を含む飼料 (約 10、30、100、
383 250 mg/kg 体重)を 2 年間与えた結果、250 mg/kg 体重で、運動失調と部分麻痺がみられ、
384 死亡例がみられた。この群の脳では、小脳顆粒層、大脳基底核およびその他の領域に多
385 量の石灰化が見られた(IARC 1976) (MAK 1997)。

386 ・ ラット(系統、性別不明) に 10 週間、ジスルフィラム 10,000 mg/kg を含む飼料 (約 1,000
387 mg/kg 体重)を与えた場合、末梢神経障害による後肢の完全な麻痺が観察された(MAK
388 1997)。

389

- 390 ケ その他の試験
- 391 ・ 2つの独立した試験で、ジスルフィラム 0.02~0.2 μM は、BALB/c-3T3 細胞を形質転換
- 392 することが確認されている (MAK 1997)。
- 393
- 394 (2) ヒトへの影響(疫学調査および事例)
- 395 ア 急性毒性
- 396 ・ 臨床報告から推定されるジスルフィラム過剰投与時の一次毒性反応は、悪心、嘔吐、下
- 397 痢、食欲不振、体重減少である。悪心、嘔吐は持続的であり、下痢は大量である(HSDB
- 398 2006)。
- 399 ・ 死亡例も認められている。5.5 g のジスルフィラムを経口摂取後の 30 mL のハイプレー
- 400 フラム摂取は致死量である。また、ジスルフィラムとエタノールによる自殺未遂の例で
- 401 は、急性心筋梗塞および脳虚血が認められた(MAK 1993)。
- 402 ・ ジスルフィラム 3 g を摂取し、急性ジスルフィラム中毒を発症した 10 歳の少女の報告で
- 403 は、約 20 時間後に眠気、強迫運動、瞳孔散大が認められた。2 日目には嘔吐、不安、抑
- 404 うつ、4 日目に運動失調、アルブミン尿を伴う腎盂腎炎が認められた。6 日後までに症状
- 405 は徐々に回復したが、3~6 日目に記憶喪失がみられた(MAK 1993)。
- 406 ・ 市販製剤の 20 錠剤(10 g)のジスルフィラムを服用した 3 歳 7 ヶ月の少年が、約 10 時間
- 407 後に意識を失い、チアノーゼおよび呼吸困難を示し、反射および痛覚刺激に対する反応
- 408 の消失がみられたが、その後、回復した(MAK 1993)。
- 409 ・ 18 g のジスルフィラムを摂取した 24 歳の女性の報告では、中毒症状として悪心、嘔吐、
- 410 胃腸炎、頭痛、運動失調およびアルブミン尿の増加が認められたが、これらの症状は 5
- 411 日以内に回復した(MAK 1993)。
- 412 ・ ジスルフィラム 5 mg/kg の単回経口投与で酸化的薬物代謝を阻害することが報告されて
- 413 おり、薬物相互作用が発生する可能性がある(MAK 1993)。
- 414 ・ ジスルフィラムを過剰(約 30 g)に摂取した 15 歳の少年の報告では、眼振、昏睡、痙攣と
- 415 いった神経障害がみられ、さらに記憶障害や認知障害もみられた。MRI 検査では、脳梁
- 416 に、脱髄を示す異なる信号領域が検出された。神経心理学的な検査では、中枢神経系の
- 417 機能不全が示唆された(HSDB 2006)。
- 418 ・ 健康人の男性 9 人および女性 6 人にジスルフィラム 1,000 mg を単回投与した。対照は
- 419 男女各 6 人である。ジスルフィラム投与の 1、2、4、24 時間後に TSH、LH、FSH、プ
- 420 ロラクチンを測定した。1 時間後の TSH レベルは男女とも対照グループに比して有意に
- 421 低下し、24 時間後に最低レベルに達した。プロラクチンレベルは TSH と同様に 4 時間
- 422 後までは減少したが 24 時間後には初期値に戻った。その他、男性では FSH、女性では
- 423 LH の僅かな低下がみられた(MAK 1997) (HSDB 2006)。
- 424
- 425 イ 刺激性および腐食性
- 426 ・ 調査した範囲で情報は得られなかった。
- 427
- 428 ウ 感作性

- 429 • 1996年、チウラム類は感作性を有し、加えて、チウラム同士およびジチオカーバメート
430 と交差反応するとして注意喚起されている(MAK 1997)。
- 431 • 接触性皮膚炎が疑われた労働者 408人では、ゴム化学薬品によるパッチテストで 185人
432 に反応が見られ、そのうち 92人にジスルフィラムに対する反応が見られた(MAK 1997)。
- 433 • 経皮試験を実施した 2,260人の結果では、108人(4.8%)でジスルフィラムに対して反応
434 が見られ、そのうち 78人にはチウラム製剤の成分に対する反応も見られた(MAK 1997)。
- 435 • 経皮試験を実施した接触性皮膚炎患者 3,851人の結果では、145人(3.8%)でチウラム製
436 剤に対する反応が見られた。チウラム製剤の各成分についての試験を行った 35人では、
437 9人(29%)でジスルフィラムに対する反応が見られ、そのうち 7人にチウラム製剤の他
438 の成分に対する反応も見られた(MAK 1997)。
- 439 • 10ヵ月間、前腕と顔面に断続的に皮膚炎がみられた 40歳の女性看護師の報告では、こ
440 の症状はジスルフィラム錠を取り扱った後に現れ、休日や週末に回復し、ゴム手袋を着
441 用後に悪化した。パッチテストで、ジスルフィラム、チウラム混合物、テトラメチルジ
442 スルフィドおよびテトラエチルジスルフィドに陽性反応を示した(HSDB 2006)。

443

444 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- 445 • ジスルフィラムはアルコール依存症患者の治療薬として使用されている。ヒトへの毒性
446 は一般的に低いと考えられており、ジスルフィラムの 6g までの単回経口投与、あるい
447 は日用量 0.75g までの数ヵ月間投与では症状は発現せず、成人では一般的に許容量であ
448 る。しかしながら、望ましくない作用も摂取後に観察されている。通常の治療用量であ
449 る 0.125~1.5g/日では、疲労感、眠気、頭痛、作業能力の低下、警戒の低下、精神医学
450 的合併症などの作用が最も頻繁に観察されている。また、性的障害、精神障害、双極性
451 感情障害、緊張病症候群がまれに観察されている(MAK 1993)。
- 452 • ジスルフィラムの摂取は、嘔吐、悪心、腹部痙攣、下痢、便秘などの消化管障害を引き
453 起こす。また、ジスルフィラムは、血清コレステロールおよび血中アセトンレベルを上
454 昇させ、それに伴い血清甲状腺刺激ホルモンのレベル、基礎甲状腺刺激ホルモン(TSH)、
455 テストステロンが低下し、微量元素の状態が変化する。ジスルフィラムは、生体アミン
456 の代謝にも影響する(MAK 1993)。
- 457 • ジスルフィラム服用中におけるアルコール摂取や作業中のジスルフィラムばく露では、
458 悪心、嘔吐、蒼白、低血圧に続いて顔面や頸部の血管拡張、頻脈、呼吸促迫がみられ、
459 まれに痙攣、不整脈、心筋梗塞を発症することもある。また、味覚障害(金属味、ガーリ
460 ック味)、多発性神経障害、末梢神経炎および皮膚発疹も報告されており、ジスルフィラ
461 ム薬物療法中の患者では視神経炎も報告されている(ACGIH)。

462

463 <肝障害>

- 464 • 非常にまれではあるが、ジスルフィラム治療中に用量に依存しない肝毒性が認められる
465 ことがある。ジスルフィラム服用中に肝毒性の認められた 25例について症例が報告がさ
466 れているが、その中 1症例では A型および B型肝炎に対する抗体が検出されたため検討
467 から除外した。また、5症例では血清検査の結果、ウィルス性 A型および B型肝炎が原

468 因であるとして除外することができたが、そのほかの症例については報告がない。8 症
469 例については、薬物再投与後 1 日から 14 日の間に新たな反応が認められたことから、
470 肝炎の疑いはない。ジスルフィラム治療を受けたアルコール依存症患者 22 人全員肝機能
471 は、治療開始時点では正常であった。その他の 2 症例はアルコール依存症ではなく、肝
472 障害も認められない患者であり、ニッケル感受性皮膚炎の対照試験でジスルフィラムを
473 投与された。ジスルフィラムの総投与量は 3,750mg から 48,000 mg で、平均 11,500 mg、
474 ジスルフィラム治療開始から最初の臨床症状が発現するまでの潜伏期間は 10 日から
475 183 日で、平均 41 日であった。症状は、悪心、食欲不振、黄疸ならびに血清ビリルビン、
476 ALP、AST、ALT の増加であった。これらの副作用はジスルフィラムの投与中止後、2
477 から 3 週間で回復するが、回復しない場合は広範壊死に至ることもある。24 症例中 9 症
478 例が死亡し、その死因は胃腸出血を伴った肝性昏睡であった。ジスルフィラムの投与量
479 は、1 症例が 250 mg を週 3 回、3 症例が 200 mg/日、1 症例が 400 mg/日であり、その
480 他のは不明であった(MAK 1997)。

- 481 ・アルコール依存症者の試験(ジスルフィラム毎日 250 mg または 500 mg、3 週間投与)で
482 は、AST、ALP、LDH、ビリルビンに対照群との間に差は認められなかった。250 mg/
483 日、6 週間の治療を受けたアルコール依存症患者で血清中 ALT ゼが基準値を超えた
484 (MAK 1997)。
- 485 ・アルコール依存症の被験者(n=453)をジスルフィラム投与およびプラセボ投与に無作為
486 に割り振り、飲酒の状況を最大 12 ヶ月間追跡した。飲酒状態は、2 ヶ月毎の本人および
487 家族からの聞き取り、ならびに血液 8 サンプルおよび提出された尿 39 サンプルの分析
488 により判定した。肝臓の状態を確認するため、2 ヶ月に 1 回、血清中の ALP、ビリルビ
489 ン、および AST をモニターした。患者の約 1/5 でみられる肝臓検査値の一過性の上昇を
490 判定基準とした。ジスルフィラム投与と肝臓検査値との関連性はみられなかった。飲酒
491 状態に関連して AST およびビリルビンの上昇がみられたが、ALP の上昇はみられなか
492 った。201 人の患者で肝臓検査値の上昇が 1 回以上みられ、4 人を除き投薬を継続した。
493 これらの患者のうち、179 人が飲酒、22 人が禁酒、4 人は不明であったことから、軽度
494 な肝臓検査値の異常を示したジスルフィラム服用患者は日常的に飲酒していたと結論さ
495 れた(HSDB 2006)。
- 496 ・ジスルフィラムにより発症したユニークな臨床症状を示す肝炎のケースが報告されてい
497 る。ジスルフィラム治療開始の 3 週間後に頭痛、微熱、悪心、嘔吐、発疹、好酸球増多
498 がみられ、肝生検では低グレードの小葉性肝炎であった。治療中止後は、症状が治まり、
499 肝機能検査の結果も正常に戻った(HSDB 2006)。
- 500 ・禁酒のためにジスルフィラム 250 mg/日を服用していた 38 歳のアルコール依存症患者の
501 場合、食欲不振、嘔吐、疲労、右側上腹部痛、掻痒、暗色尿および黄疸で入院した。ジ
502 スルフィラム 500 mg/日を約 2 週間投薬後に 14 日間休薬し、その後、通常の 2 倍量のジ
503 スルフィラムの投薬を再開した。ジスルフィラムの休薬後、肝炎の臨床および生化学的
504 症状が回復し始め、かなり良い状態で退院した(HSDB 2006)。
- 505 ・ジスルフィラムによる治療開始後に肝炎と診断された 3 人(30 歳および 42 歳の男性、53
506 歳の女性)のアルコール依存症患者では、症状の発症とジスルフィラム摂取との間に明ら

507 かな時間的關係が認められた(HSDB 2006)。

508

509 <内分泌系>

510 ・ジスルフィラムは男性の勃起不全との関連が疑われている。そのため視床下部や脳下垂
511 体での作用が調べた。健常人では、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)を投与する
512 と、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、チロキシン(T4)、トリヨードチロニン(T3)、
513 成長ホルモン(GH)の分泌を刺激する。同様にゴナドトロピン放出ホルモン(LRF)やクロ
514 ミフェンは黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、テストステロンの血中濃
515 度を上昇させる。平均 27 才の 9 人の健常男性(アルコール依存症ではない)に対して、血
516 漿中テストステロン、LH、FSH 濃度の基礎レベルを測定後に LRF を投与し、4 時間後
517 まで LH および FSH 濃度を追跡した。また、4 時間の観察期間終了時に TSH、GH、プ
518 ロラクチン、T4、T3 の濃度を測定した。次いで刺激物質として 400 µg の TRH を投与
519 し、3 時間後まで各ホルモンの濃度を測定した。被験者にジスルフィラム 500 mg/日を 1
520 週間経口投与した後、再び前述の検査を行った。2 週間目にジスルフィラム 500 mg/日
521 に加えてクロミフェン 200 mg を 5 日間投与した。テストステロン、LH、FSH レベル
522 はクロミフェンの投与前、投与直後および投与後 1 から 2 日目に測定した。主に、2 種
523 類の正常の内分泌反応とは異なる反応が観察された：TSH の濃度がジスルフィラム投与
524 1 週間後に 1/3 まで低下し、TRH で刺激後の濃度は対照の半分であった。ジスルフィラ
525 ムを投与した被験者(n=7)では、何れもクロミフェン投与後に LH の上昇は認められな
526 かった。テストステロンと FSH の濃度の上昇がみられたが、量的観点から見て、正常反
527 応の範囲内と判断された。2 週目に 9 人中 4 人で妄想症状が現れ、いくつかの正常な日
528 常行動が不能になったため、4 人中 2 人は試験を中止した。すべての被験者で眠気が認
529 められ、2 週目には金属味覚を訴えたが、ジスルフィラム投与の中止により、すべての
530 症状は消失した(MAK 1997)。

531

532 <アルコール不耐性反応>

533 ・アルコール依存症ではないボランティア 52 人にジスルフィラム(デンマークの製剤)を連
534 日 2 週間投与し、2 週間目の最後にエタノール 150 mg/kg を投与した。ジスルフィラム
535 の用量は、最初の 2 週間は 1 mg、次の 2 週間はアルコール不耐性を示さなかったボラン
536 ティアに 100 mg、同様にして 200 および 300 mg と増量した。エタノール投与後、1 mg
537 のジスルフィラムでは、何の反応も示さなかったが、100 mg では 21 人がアルコール不
538 耐性を示し、その中の 4 人は、アルコールをそれ以上摂取できないほど、反応を強く感
539 じた。200 mg では 27 人が不耐性を示し、300 mg では残りの 4 人も不耐性を示した。
540 症状としては、不快な自覚症状および拡張期血圧の 20 mmHg 以上の低下、心拍数の 20
541 回/分以上の増加、呼吸数の 5 回/分以上の増加がみられた。年齢、性別、体重などによる
542 差は見られなかった。100 mg のジスルフィラム摂取で 6 人中 1 人の被験者で強い反応
543 が見られたため、投与を中止した。試験中、眠気、頭痛、下痢のような軽い副作用が観
544 察された(Christensen et al. 1991) (MAK 1997)。この試験で、ジスルフィラムの 100 mg
545 以上の投与では、エタノール投与後に赤血球中アルデヒド脱水素酵素の活性に 96 %以上

546 の抑制が見られ、血中のアセトアルデヒドレベルが著しく上昇した。ジスルフィラム投
547 与終了の 2 週間後には赤血球中のアルデヒド脱水素酵素の活性は 84 %まで低下した。著
548 者はジスルフィラム投与終了後における赤血球中アルデヒド脱水素酵素の活性は、かな
549 らずしも肝臓中のアルデヒド脱水素酵素の活性を反映しているわけではないとしている
550 が、メチルジエチルジチオカーバメートの血漿中濃度はジスルフィラム投与で 108
551 nmol/L まで上昇した。1 mg のジスルフィラムでは、アルデヒド脱水素酵素が僅かに抑
552 制されたが、血中アセトアルデヒド濃度の上昇は確認されなかった。血漿中のドーパミ
553 ン-β-ヒドロキシラーゼの活性には試験中、試験終了後とも変化は見られなかった
554 (Johansson et al. 1991) (MAK 1997)。MAK はこの試験結果は、アルコール不耐性反応
555 は、僅かとはいえ、既にジスルフィラム 100 mg(約 1.5 mg/kg 体重)で現れるとしている
556 (MAK 1997)。

557 ・ジスルフィラム治療中の 56 才の男性で、ビールを含んだシャンプーの使用および濡らし
558 た皮膚でのエタノールのテストで紅斑が認められた。治療中断により、その反応は消失
559 した。一方、別の報告では、濡らした皮膚でのパッチテストでは、ジスルフィラム治療
560 と関係なく、エタノール、プロパノール、イソプロパノールにより紅斑が認められた。
561 皮膚を濡らさなかった場合には、ジスルフィラム治療中であるにもかかわらず、12 人の
562 患者で紅斑はみられなかった。これらのことから、局所性のアルコール不耐性はないと
563 思われる(MAK 1997)。

564 ・多くの酵素を阻害することにより、外来および内在性の各基質の代謝に対する影響が現
565 れる。健常人または禁酒中のアルコール依存症患者に 250 mg(約 3 mg/kg 体重)を 4 日
566 から 8 日間投与すると、アミノピリン代謝のクリアランスが 48 %低下し、テオフィリン
567 の半減期が 18 %延長した(MAK 1997)。

568 ・ジスルフィラム治療中における少量のアルコール摂取によって警告反応が生じる可能性
569 がある。また、呼吸抑制、心血管虚脱、心不整脈、心筋梗塞、急性うっ血性心不全、意
570 識喪失、痙攣、原因不明の突然死が発生することもある(HSDB 2006)。

571 ・ジスルフィラムを処方されていた女性では、ミネラルスピリットを含む化合物を取り扱
572 うセラミックプロジェクトに従事している間、ジスルフィラム/アルコール反応と同様の
573 症状がみられた(MAK 1993)。

574

575 オ 生殖毒性

576 ・ジスルフィラムのみを服用していたアルコール依存症患者のうち、妊娠中に禁酒してい
577 た女性 10 人中 7 人の出生児に奇形は見られなかった。2 人は中絶し、1 人は死産であっ
578 た。ジスルフィラムとアルコールの両方を摂取した女性では、11 人中 6 人の出生児の
579 50 %が胎児アルコール症候群の症状を示した(MAK 1997)。

580 ・妊娠中に 250~500 mg のジスルフィラムを摂取した女性が奇形児を出産した例が報告
581 されているが、同時にアルコールを摂取していたかどうかの報告はない(MAK 1997)。

582 ・ジスルフィラムを服用した女性 2 人が出産した子供に内反足が認められた。そのうち 1
583 人は、過去に 2 人の虚弱児を出産していた。両妊婦はその他に精神安定剤、アリメマジ
584 ン、クロルプロマジンの治療を受けていた。他の 1 人の妊婦は流産した。妊娠中に 125 mg

585 のジスルフィラムを摂取していた母親が出産した子供ではロビン症(顔面奇形)が見られ
586 たが、これは胎児アルコール症候群に関連するものと思われた。もう 1 人が出産した子
587 供には重大な奇形が見られ、胎児アルコール症候群であった。2 人の子供に共通して下
588 肢のあざらし肢症または椎骨融合、橈骨形成不全、気管食道瘻孔が認められた。一方、
589 その他の 5 人の出生児については、奇形は認められなかった。以上のように、アルコー
590 ル未摂取でジスルフィラム治療と関連していると思われる奇形が計 6 件報告された。
591 MAK(1997)ではジスルフィラムと精神安定剤の同時摂取、過去の妊娠の経緯、母親のア
592 ルコール摂取の影響を除外することが困難であることなどを考慮すると、ヒトではジス
593 ルフィラムと催奇形性を結びつけることはできないとコメントされている(MAK 1997)。
594 ・妊娠初期にジスルフィラムにばく露された 2 人の妊婦の報告では、分娩時に出生児に異
595 常はみられず、その後の発育にも異常はみられなかった(HSDB 2006)。
596 ・不適切な労働環境下では、ジスルフィラムのばく露により皮膚炎や女性生殖器官の機能
597 障害などの急性中毒を起こす (MAK 1993)。

598

599 カ 遺伝毒性

- 600 ・ジスルフィラムを長期間に渡り、計 93 g を摂取したヒトにおいて、染色体異常は認めら
601 れなかった。(MAK 1993)。
- 602 ・ゴム工場の職場でのジスルフィラムとの接触では、ばく露期間とは無関係に末梢血リン
603 パ球の染色体のギャップと切断の頻度の上昇が認められた(MAK 1993)。
- 604 ・末梢血リンパ球について、ジスルフィラム治療中のアルコール依存症患者 12 人(1,450
605 メタフェーズ)とジスルフィラム未治療のアルコール依存症患者 7 人、または対照 4 人と
606 の比較では、染色体異常の増加は認められなかった(MAK 1997)。

607

608 キ 発がん性

- 609 ・調査した範囲で情報は得られなかった。

610

611 発がんの定量的リスク評価

- 612 ・(IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)に、ユニットリスクに
613 関する情報なし。(2016/02/04 検索)

614

615 発がん性分類

- 616 IARC : グループ 3 (IARC 1987)
- 617 産衛学会 : 情報なし (産衛 2015)
- 618 EU CLP : 情報なし (EU CLP)
- 619 NTP 13th : 情報なし (NTP 2014)
- 620 ACGIH : A4 (ACGIH1996)

621

622 ク 神経毒性

623 <脳(精神)障害>

- 624 ・ ジスルフィラムはアルコール依存症患者の治療薬として使用されている。ヒトへの毒性
625 は一般的に低いと考えられており、ジスルフィラムの 6 g までの単回経口投与、あるいは
626 は日用量 0.75 g までの数カ月間投与では症状は発現せず、成人では一般的に許容量であ
627 る。しかしながら、望ましくない作用も摂取後に観察されている。通常の治療用量であ
628 る 0.125～1.5 g/日では、疲労感、眠気、頭痛、作業能力の低下、警戒の低下、精神医学
629 的合併症などの作用が最も頻繁に観察されている。また、性的障害、精神障害、双極性
630 感情障害、緊張病候群がまれに観察されている。長期間の治療では、ジスルフィラム
631 治療開始の数週間後に精神障害が発症し、その発症率には 0.2 から 6.5%まで幅がある。
632 精神障害の特徴は、混乱、見当識障害、無関心、健忘、不安、妄想、意志力の欠如、抑
633 うつ、戸惑い、攻撃傾向、落ち着きのなさ、奔放さや多動である。「ジスルフィラム精神
634 障害」の 2/3 は、意識障害を主症状とする「外因反応型ボンヘッファー」に分類され、
635 残りは統合失調症、気分循環性障害であるが、用量依存性は明確ではない。個々の寛容
636 性は、おそらく前脳の損傷の程度によって変化すると言われている。脳の損傷が精神障
637 害の原因と推定されており、しばしば、めまい、運動失調、眼振、不明瞭な発話といっ
638 た神経症状と関連している。ジスルフィラムの過剰投与により精神障害が起こるが、治
639 療用量では、特に精神神経疾患の患者において、増加リズム障害を伴う脳波基礎律動を
640 遅延させることができる。ジスルフィラム治療中に見られた脳波変化を伴うカプグラ症
641 候群のケースが報告されている。脳痙攣はまれにしか報告されておらず、すべての症状
642 は治療の中止により回復する(MAK 1993)。
- 643 ・ 治療のためにジスルフィラム 2.5 g/日、合計 17.1 g を摂取した成人男性で亜急性中毒が
644 認められた。13 日目に彼は倦怠感とめまいを訴え、歩行は不安定であった。14 日目には
645 緊張病、見当識障害、無言症、集中力低下、不安および妄想が認められた。これらの
646 症状は、ジスルフィラム治療中止後、数日以内に消失した。別のケースでは、重篤な昏
647 睡状態が認められた(MAK 1993)。
- 648 ・ 500 mg/日を服用していた患者で、血中のドーパミン-β-水酸化酵素、血小板モノアミン
649 オキシダーゼ、血漿中アミンオキシダーゼの低下、赤血球カテコール-O-メチルトランス
650 フェラーゼの増加が認められた。500 mg/日以上摂取により、心理的反応が起こり、
651 既往の精神疾患を悪化することもあった。症状は治療終了後、数日または数週間で消失
652 した(MAK 1997)。
- 653 ・ 次のようなジスルフィラム濃度で脳障害が発生した症例が 5 件報告されている。： 250
654 mg/日(摂取 30 年後)、500 mg/日(摂取 4 週間から数ヶ月後)、1,000 mg/日(摂取 1 ヶ月か
655 ら 3 ヶ月後)(MAK 1997)。
- 656 ・ ジスルフィラムを 500 mg/日を投与した健常男性では、9 人中 4 人に 2 週目に妄想的思
657 考が現れた(MAK 1997)。
- 658 ・ 1960 年以前に公表された研究では、脳障害は 500 mg/日以上用量で治療した場合にみ
659 られた。対照臨床試験では、500 mg/日以下を投与した患者において、心理的反応を示
660 す症例の発生率に有意な増加はみられなかった(MAK 1997)。

661

662 <多発性末梢神経障害>

- 663
- 664
- 665
- 666
- 667
- 668
- 669
- 670
- 671
- 672
- 673
- 674
- 675
- 676
- 677
- 678
- 679
- 680
- 681
- 682
- 683
- 684
- 685
- 686
- 687
- 688
- 689
- 690
- 691
- 692
- 693
- 694
- 695
- 696
- 697
- 698
- 699
- 700
- 701
- ・精神障害と比べて低頻度であるが、多発神経炎型の末梢神経系損傷も報告されている。障害は、ジスルフィラム治療を開始してから少なくとも4ヵ月後、多くは2年以上経過後に見られ、投与量は一人当たり0.250~1.5 gで多くは0.5 gであった。最も頻度の高い症状は下肢の神経炎(前腕にはみられない)であり、顔面麻痺も報告されている。症状は感覚系と運動系に見られる。深部腱反射の長期消失、亜急性の四肢麻痺、パーキンソニズムは、脳梗塞を伴う多発性神経根炎および脳症を伴う神経障害であるが、その発生は非常にまれである。ジスルフィラム投与のその他の影響は、重篤な肝障害とそれに伴う肝機能不全、皮膚炎および眼に対する副作用である(MAK 1993)。
 - ・多発性末梢神経障害の症状は、歩行障害、知覚および運動障害、脳神経障害、四肢の運動および知覚障害、アキレス腱反射の低下、足先の麻痺である。症状が出るまでの潜伏期は2週間から30年であり、症状が現れるまでの期間は服用量が多ければ多いほど短く、また症状も重篤になる。神経障害の発生には性差は確認されていない。また、回復の速さは治療の長さとは関係していない。37症例について調査した結果では、32症例について潜伏期間と症状の重篤度を確認した。このうち12症例では、症状が完全に回復するまでの期間が1週間から4ヶ月であった。運動機能は2症例で完全に回復したが、15症例ではあまり芳しくなく、8症例ではほとんど回復せず、6症例では全く回復しなかった(MAK 1997)。
 - ・アルコール依存症を1年間発症し、1ヵ月前から400 mg/日のジスルフィラムの治療を受けている29才の男性が、1週間に29,000 mgのジスルフィラムを服用し、加えて多量のジアゼパムを服用した。アルコールは飲まなかった。この男性は無気力、無関心、足のふらつきの症状が認められ、その後数週間で不完全な麻痺(弛緩)、幻覚、尿閉、頻脈、筋肉の痙攣、クレアチニンキナーゼおよび脳脊髄液における蛋白濃度の増大が認められた。3週間後に状態は改善し、穏やかになり、方向感覚および腕の反射作用は回復したが、足の反射作用は回復しなかった。筋肉痙攣は治癒したが、4ヵ月後まで、四肢末端の筋無力症が継続し、反射作用も悪く、1年後でも四肢の無力症、手足の知覚障害が認められた(MAK 1997)。
 - ・10年来のアルコール依存症患者である38才の男性の場合、400 mg/日の治療を受けていたが、5ヵ月後に自発的に2,400 mg/日を10日間、服用した。症状としては、精神運動遅延、腕の屈曲、足の伸展、多汗、運動障害が観察された。血液および肝機能の値は正常であった。1ヵ月後に回復したが、血液脳関門に障害が残った(MAK 1997)。
 - ・ジスルフィラム500 mgあるいはそれ以上を毎日服用すると視神経の可逆的神経障害(球後視神経炎)が起こることが報告されているが、この球後視神経炎およびその他の眼に対する影響はCS₂でも報告されている(MAK 1997)。
 - ・慢性アルコール依存症患者の末梢神経機能について臨床学的および電気生理学的に評価した。ジスルフィラム250 mg(n=33)あるいは125 mg(n=9)を1、3および6ヵ月間投与し、未治療の慢性アルコール依存症患者(n=24)と比較した。試験期間中に明らかな末梢神経障害の症状はみられなかった。250 mgを投与した患者では、末梢神経機能のいくつかの項目で有意な低下がみられたが、125 mgを投与した患者では電気生理学的な異常はみられなかった。対照群では、観察期間中に電気生理学的な改善がみられた(HSDB 2006)。

- 702 • 入院の8週間前から禁酒およびジスルフィラム治療を開始した48歳のアルコール依存症
703 患者の報告では、ジスルフィラム 500 mg/日を服用している期間中に無気力症状のため
704 就労不能となった。家族の話では、入院の3週間前からは、錯乱状態、よるめき歩行、
705 記憶障害が徐々に進行した。また、本人は前頭痛を訴え、しゃっくりが1週間続いた。
706 入院時には、無気力で指示に従うことが困難であり、集中力欠如やうつ状態も見られた。
707 脳神経機能、運動能力、感覚には異常はみられなかった。指鼻試験、踵膝試験では協調
708 運動障害であり、つぎ足歩行で歩くことが出来なかったが、固定姿勢保持困難はみられ
709 なかった。48時間で明らかな改善がみられたが、これらの症状はいずれも緩慢さと集中
710 力低下を反映するものであった。退院時にジスルフィラム 250 mg/日の投薬を再開した。
711 1ヵ月程度は改善が見られたが、その後は定常状態となり、神経障害が元の状態に戻る
712 ことはなかった。その後もジスルフィラムの投薬を継続していたが、退院5ヵ月後に緩
713 慢動作と無気力症状の進行のため、再入院した。症状が最も悪化した際には、不動、無
714 言、無反応、動かすことへの抵抗、尿失禁、痛覚刺激に対する無反応、記憶喪失がみら
715 れ、カタトニアが病状進行の最終段階であった。ジスルフィラムの投薬中止後も2日間
716 は症状が進行したが、最終的には著しい回復がみられた(HSDB)。
- 717 • ジスルフィラム誘発性末梢神経障害を発症した42歳の女性からの腓腹神経生検では、有
718 髓線維の著しい消失がみられ、残っている有髓線維の一部にはワーラー型軸索変性がみ
719 られ、主に大径有髓線維が変性していた(HSDB)。
- 720 • 6ヵ月間のジスルフィラム治療後に重度の知覚運動性神経障害を発症した22歳の女性の
721 報告では、腓腹神経の組織検査においてニューロフィラメントが膨張した軸索肥大を伴
722 うニューロフィラメント軸索変性症がみられた。ジスルフィラムは酵素の働きによって
723 CS₂に変換され、そのCS₂がニューロフィラメントの遠位軸索障害を引き起こすことが
724 動物で確認されている。ジスルフィラム投与後におけるヒトの神経での同様の変化は
725 CS₂が毒性物質であることを示唆している(HSDB 2006)。
- 726 • 知覚運動性神経障害のみられた4人の患者では、投薬中止により改善がみられた。臨床
727 学的、電気生理学のおよび病理学的検査は、可逆的で、おそらくは用量依存性のある軸
728 索性多発性神経障害であること示している(HSDB)。
- 729 • ジスルフィラム投与中にみられた知覚運動性神経障害の場合、この症状は投薬停止後に
730 部分的に回復した。病理検査では軸索の変化が観察され、有髓および無髓軸索に神経フ
731 イラメントの蓄積がみられた(HSDB)。

732

733

734 (3) 許容濃度の設定

735 ACGIH TLV-TWA : 2 mg/m³(1976年設定)(ACGIH 2001)

736 根拠 : アルコール依存症治療の維持療法として推奨されている投与量(経口)に基づき、
737 労働者が作業環境濃度によく露されることによって発現するアンタビユース(ジ
738 スルフィラム)様症状を最小限に抑えるため、TLV-TWA 2 mg/m³を勧告する。

739

740 日本産業衛生学会 : 設定なし

741

742 DFG MAK : 2 mg/m³(1978 年設定)(MAK 2015)

743 根拠 : ジスルフィラムの MAK 値は、職業ばく露の影響に基づいて決定することはでき
744 ない。また、長期の動物試験からも無毒性量に関する信頼できる情報は得られな
745 い。しかし、ジスルフィラムはアルコール依存症患者の治療目的で使用されてお
746 り、そのデータから副作用は 1 mg/kg/日以上で発現すると予想される。また、こ
747 の投与量では明らかに薬物代謝酵素が阻害されると推定される。

748 20 mg/ヒトをヒトにおける許容量として暫定的に選択した。この投与量は、疲
749 労感、警戒の低下、頭痛、作業能力の低下が発現する 1 回あたりの治療投与量(125
750 mg/ヒト)の約 1/6 である。また、臨床試験で明らかな酸化的薬物代謝抑制がみら
751 れた 5 mg/kg 体重(350 mg/ヒト)の約 1/17 に相当する。1 回あたりの総呼気量が
752 10 m³ で、ジスルフィラムの全量が含まれていると仮定すると、ジスルフィラム
753 20 mg/ヒト/日は MAK 値 2 mg/m³ に相当する(MAK 1993)。

754

755 NIOSH REL : TWA 2 mg/m³ NIOSH 2011)

756

757 引用文献

- (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLV(R) Chemical Substances 7th Edition Documentation
- (ACGIH 2014) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2014)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- (Christensen et al.1991) Christensen JK, Møller IW, Rønsted P, Angelo HR, Johansson B. Dose-effect relationship of disulfiram in human volunteers. I: Clinical studies. Pharmacol Toxicol. 68:163-5 (1991).
- (Donner et al. 1983) Donner M, Husgafvel-Pursiainen K, Jenssen D, Rannug A. Mutagenicity of rubber additives and curing fumes. Results from five short-term bioassays. Scand J Work Environ Health 9; suppl 2:27-37 (1983).
- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- (Harding and Edwards 1993) Harding AJ, Edwards MJ. Retardation of prenatal brain growth of guinea pigs by disulfiram. Congenital Anomalies 33:197-202 (1993)
- (HSDB 2006) NIH U.S. National Library of Medicine, TOXNET®: Toxicology Data Network, Hazardous Substances Data Bank (HSDB) No.3317.Last

revision : 2006

- (IARC 1976) International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 12. Some Carbamates, Thio Carbomates, and Carbazides, pp. 85-95. IARC, Lyon, France (1976)
- (IARC 1987) Agents Classified by the IARC Monographs. Suppl 7 1987(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- (ICSC 2002) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : 国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語版 ICSC 番号 1438(2002)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances (http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type=alpha&view=all)
- (Johansson et al.1991) Johansson B, Angelo HR, Christensen JK, Møller IW, Rønsted P. Dose-effect relationship of disulfiram in human volunteers. II: A study of the relation between the disulfiram-alcohol reaction and plasma concentrations of acetaldehyde, diethyldithiocarbamic acid methyl ester, and erythrocyte aldehyde dehydrogenase activity. *Pharmacol Toxicol.* 68:166-70 (1991).
- (Johansson 1992) Johansson B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*:369:15-26 (1992).
- (MAK 1993) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Disulfiram, 1993
- (MAK 1997) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Disulfiram, 1997
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft : MAK- und BAT Werte-Liste. (2015) (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health(NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Disulfiram, last reviewed: April 4, 2011
- (NCI-CG-TR-166) National Cancer Institute, Carcinogenesis Technical Report Series No.166: Bioassay of Tetraethyl Thiuram Disulfide for Possible Carcinogenicity, 1979

- (NTP 2014) Report on Carcinogens Thirteenth Edition, National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, 2014
- (OSHA PEL) National Institute for Occupational Safety & Health(NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : 1988 OSHA PEL Project Documentation, last reviewed: September 28, 2011
- (RTECS) National Institute for Occupational Safety & Health(NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版 : 最新版) RTECS® Search
- (Simonian et al. 1992) Simonian J, Haldar D, Delmaestro E, Trombetta L.D. Effect of disulfiram (DS) on mitochondria from rat hippocampus: metabolic compartmentation of DS neurotoxicity. Neurochem Res 17:1029-1035(1992)
- (WHO/AQG-E) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000) (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005” (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- (産衛 2015) 日本産業衛生学会(JSOH) : 許容濃度等の勧告(2015年度) 産業衛生学雑誌 57巻 146-172 (2015)
- (経産省 2015) 経済産業省 : 優先評価化学物質の製造・輸入数量(H25年度実績)
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品 (2015)

759
760
761

有害性総合評価表

物質名：テトラエチルチウラムジスルフィド(ジスルフィラム)

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：調査した範囲内で情報は得られていない 経口毒性：LD₅₀ = 500～3,100 mg/kg 体重 腹腔内毒性：LD₅₀ = 248～580 mg/kg 体重 皮下毒性：LD₅₀ = >4 g/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：調査した範囲内で情報は得られていない 経口毒性：LD₅₀ = 1,013～14,000 mg/kg 体重 腹腔内毒性：LD₅₀ = 75～650 体重 皮下毒性：LD₅₀ = 2,600 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 650～2,050 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u> ・ヒトでは、大量の経口摂取により、眼振、昏睡、痙攣、反射や痛覚刺激への反応消失、運動失調、記憶障害、認知障害、記憶喪失、瞳孔散大、意識喪失、チアノーゼ、呼吸困難などの末梢および中枢神経障害が生じる。また、悪心・嘔吐、胃腸炎といった消化管障害およびアルブミン尿を伴う腎障害が生じる。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：判断できない 根拠：ウサギ皮膚刺激性試験において軽度な紅斑がみられているが、ヒトでの報告はない。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：判断できない 根拠：ウサギ眼刺激性試験においてわずかな角膜混濁がみられているが、ヒトでの報告はない。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり 根拠：接触性皮膚炎が疑われる患者のパッチテストで、ジスルフィラムに対する反応がみられている。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性)	<p>LOAEL=100 mg/人/日 根拠：アルコール依存症ではないボランティア 52 人にジスルフィラム(デンマークの製剤)を連日 2 週間投与し、2 週間目の最後にエタノール 150 mg/kg を投与した。ジスルフィラムの用量は、最初の 2 週間は 1 mg、次の 2 週間はアルコール不耐</p>

<p>は別途記載)</p>	<p>性を示さなかったボランティアに 100 mg、同様に 200 および 300 mg と増量した。エタノール投与後、1 mg のジスルフィラムでは、何の反応も示さなかったが、100 mg では 21 人がアルコール不耐性を示し、その中の 4 人は、アルコールをそれ以上摂取できないほど、反応を強く感じた。200 mg では 27 人が不耐性を示し、300 mg では残りの 4 人も不耐性を示した。症状としては、不快な自覚症状および拡張期血圧の 20 mmHg 以上の低下、心拍数の 20 回/分以上の増加、呼吸数の 5 回/分以上の増加がみられた。年齢、性別、体重などによる差は見られなかった。100 mg のジスルフィラム摂取で 6 人中 1 人の被験者で強い反応が見られたため、投与を中止した。試験中、眠気、頭痛、下痢のような軽い副作用が観察された。この試験で、ジスルフィラムの 100 mg 以上の投与では、エタノール投与後に赤血球中アルデヒド脱水素酵素の活性に 96 %以上の抑制が見られ、血中のアセトアルデヒドレベルが著しく上昇した。ジスルフィラム投与終了の 2 週間後には赤血球中のアルデヒド脱水素酵素の活性は 84 %まで低下した。著者はジスルフィラム投与終了後における赤血球中アルデヒド脱水素酵素の活性は、かならずしも肝臓中のアルデヒド脱水素酵素の活性を反映しているわけではないとしているが、メチルジエチルジチオカーバメートの血漿中濃度はジスルフィラム投与で 108 nmol/L まで上昇した。1 mg のジスルフィラムでは、アルデヒド脱水素酵素が僅かに抑制されたが、血中アセトアルデヒド濃度の上昇は確認されなかった。血漿中のドーパミン-β-ヒドロキシラーゼの活性には試験中、試験終了後とも変化は見られなかった(Johansson et al. 1991) (MAK 1997)。MAK はこの試験結果から、アルコール不耐性反応は、僅かとはいえ、既にジスルフィラム 100 mg(約 1.5 mg/kg 体重)で現れるとしている。</p> <p>LOAEL=100 mg/人/日</p> <p>不確実係数：10</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)</p> <p>評価レベル：1.0 mg/m³</p> <p>計算式：100 mg/60kg×1/10×60 kg/10 m³=1.0 mg/m³</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：妊娠中にジスルフィラムを摂取したアルコール依存症患者において、出生児の奇形が複数報告されているが、MAK (1997)では、ジスルフィラムと精神安定剤の同時摂取、過去の妊娠での経緯、母親のアルコール摂取の影響を除外することが困難であることなどを考慮すると、ヒトではジスルフィラムと催奇形性を結びつけることはできないとコメントされている。また、動物試験では、胎児死亡の増加、出生児体重の低下等が報告されているが、いずれも母動物に毒性が発現する投与量、あるいは母動物に対する毒性が不明でありことから、生殖毒性は判断できない。</p>

	<p>(参考)</p> <p>NOAEL=30mg/kg 体重</p> <p>根拠：C3H マウスにジスルフィラム 1 mg(約 30 mg/kg 体重/日)を妊娠前 3 週間および妊娠期間中に 5 日/週で混餌投与した。検査した 83 胎児に胎児毒性も奇形も認められなかった。従って、この用量がマウスの発生毒性に関する NOEL である。</p> <p>不確実係数 UF=10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル=18 mg/kg 体重</p> <p>計算式：$30 \times 1/10 = 3\text{mg/kg 体重}$ 経口→吸入への換算 $3 \times 60/10 = 18\text{mg/kg 体重}$</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>in vitro</i> の姉妹染色分体交換試験、DNA 鎖切断試験、マウスリンフォーマ試験で陽性を示した。しかし、復帰突然変異試験、および、<i>in vivo</i> の染色体異常試験、小核試験では陰性を示した。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない</p> <p>根拠：B6C3F1 マウスおよび BAKF1 マウスを用いた試験で、肺腺腫、肝がん、皮下線維肉腫の発生頻度の上昇が報告されているが、試験の信頼性について疑問が呈されている(IARC、MAK 1997)。SD ラット、F344 ラットを用いた試験では、明らかな腫瘍発生頻度の上昇はみられていない。また、ヒトについてのデータもない。IARC はグループ 3 に、ACGIH は A4 に分類している。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：アルコール依存症患者へのジスルフィラム投与で精神障害(0.125～1.5 g/日)および末梢神経障害(0.250～1.5 g/日)などの副作用が報告されている。</p> <p>LOAEL=125 mg/人/日</p> <p>不確実係数：10</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)</p> <p>評価レベル：1.25 mg/m³</p> <p>計算式：$125 \text{ mg}/60\text{kg} \times 1/10 \times 60 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 = 1.25 \text{ mg}/\text{m}^3$</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA：2 mg/m³(1976 年設定)</p> <p>根拠：アルコール依存症治療の維持療法として推奨されている投与量(経口)に基づき、労働者が作業環境濃度にばく露されることによって発現するアンタビユース(ジスルフィラム)様症状を最小限に抑えるため、TLV-TWA 2 mg/m³を勧告する。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：2 mg/m³(1978 年設定)</p>

根拠：ジスルフィラムの MAK 値は、職業ばく露の影響に基づいて決定することはできない。また、長期の動物試験からも無毒性量に関する信頼できる情報は得られない。しかし、ジスルフィラムはアルコール依存症患者の治療目的で使用されており、そのデータから副作用は 1 mg/kg/日以上で発現すると予想される。また、この投与量では明らかに薬物代謝酵素が阻害されると推定される。

20 mg/ヒトをヒトにおける許容量として暫定的に選択した。この投与量は、疲労感、警戒の低下、頭痛、作業能力の低下が発現する 1 回あたりの治療投与量(125 mg/ヒト)の約 1/6 である。また、臨床試験で明らかな酸化的薬物代謝抑制がみられた 5 mg/kg 体重(350 mg/ヒト)の約 1/17 に相当する。1 回あたりの総呼気量が 10 m³ で、ジスルフィラムの全量が含まれていると仮定すると、ジスルフィラム 20 mg/ヒト/日は MAK 値 2 mg/m³ に相当する。

NIOSH REL : TWA 2 mg/m³