

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

<p>結核化学療法剤</p> <p>日本薬局方 イソニアジド</p> <p>イスコチン[®]原末</p> <p>日本薬局方 イソニアジド錠</p> <p>イスコチン[®]錠100mg</p> <p>ISCOTIN[®] Powder, Tablets 100mg</p>
--

剤形	原末、素錠		
製剤の規制区分	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	原末：イソニアジド（日局） 錠：1錠中 イソニアジド（日局）100mg を含有		
一般名	和名：イソニアジド（JAN） 洋名：Isoniazid（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		原末	錠100mg
	製造販売承認年月日	2008年4月4日 （販売名変更による）	1986年2月25日
	薬価基準収載年月日	1960年6月1日	1972年2月1日
	発売年月日	2008年6月 （販売名変更による）	1952年7月1日
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 2019 年 3 月作成（第 1 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「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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	7
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	7
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	7
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	7
1. 販売名	2	14. その他	7
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	8
2. 一般名	2	3. 臨床成績	8
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	8
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	8
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	8
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	8
4) 患者・病態別試験	9	(6) 治療的使用	9
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)	9	1) 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	9
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
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	10
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	10
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(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	12
5) 食事・併用薬の影響	12	(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	12
7) 解析方法	12	(1) 解析方法	12
8) 吸収速度定数	12	(2) 吸収速度定数	12
9) バイオアベイラビリティ	12	(3) バイオアベイラビリティ	12
10) 消失速度定数	12	(4) 消失速度定数	12
11) クリアランス	12	(5) クリアランス	12
12) 分布容積	12	(6) 分布容積	12
13) 血漿蛋白結合率	12	(7) 血漿蛋白結合率	12
14) 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4		
15) 製剤の各種条件下における安定性	5		
16) 調製法及び溶解後の安定性	5		
17) 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
18) 溶出性	7		
19) 生物学的試験法	7		
20) 製剤中の有効成分の確認試験法	7		

3. 吸 収	12	13. 過量投与	27
4. 分 布	12	14. 適用上の注意	28
(1) 血液－脳関門通過性	12	15. その他の注意	28
(2) 血液－胎盤関門通過性	13	16. その他	28
(3) 乳汁への移行性	13		
(4) 髄液への移行性	13	IX. 非臨床試験に関する項目	29
(5) その他の組織への移行性	13	1. 薬理試験	29
5. 代 謝	13	(1) 薬効薬理試験	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	13	(2) 副次的薬理試験	29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	13	(3) 安全性薬理試験	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14	(4) その他の薬理試験	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14	2. 毒性試験	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14	(1) 単回投与毒性試験	29
6. 排 泄	14	(2) 反復投与毒性試験	29
(1) 排泄部位及び経路	14	(3) 生殖発生毒性試験	29
(2) 排泄率	14	(4) その他の特殊毒性	29
(3) 排泄速度	14	X. 管理的事項に関する項目	30
7. トランスポーターに関する情報	14	1. 規制区分	30
8. 透析等による除去率	14	2. 有効期間又は使用期限	30
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	3. 貯法・保存条件	30
1. 警告内容とその理由	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	5. 承認条件等	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	15	6. 包 装	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	15	7. 容器の材質	30
5. 慎重投与内容とその理由	15	8. 同一成分・同効薬	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	9. 国際誕生年月日	31
7. 相互作用	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
(1) 併用禁忌とその理由	16	11. 薬価基準収載年月日	31
(2) 併用注意とその理由	16	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	31
8. 副作用	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
(1) 副作用の概要	24	14. 再審査期間	31
(2) 重大な副作用と初期症状	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
(3) その他の副作用	25	16. 各種コード	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	25	17. 保険給付上の注意	31
(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	25	XI. 文 献	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	25	1. 引用文献	32
9. 高齢者への投与	26	2. その他の参考文献	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26	XII. 参考資料	34
11. 小児等への投与	27	1. 主な外国での発売状況	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27	2. 海外における臨床支援情報	39
		XIII. 備 考	41
		その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イソニアジドは 1898 年 Curtius、Mohr によって初めて合成された化合物であるが、1952 年 Fox により結核菌に対しすぐれた作用があることが発表された。同年、わが国においても販売を開始し、パス（パラアミノサリチル酸カルシウム水和物）、ストレプトマイシン硫酸塩と共に結核の重要な化学療法薬となった。1975 年、「肺結核、その他の結核症」に対して有効であることが再評価され、今日の結核医療の基準（平成 21 年 1 月 23 日厚生労働省告示第 16 号）においては、肺結核初回治療の **first-line drug** となっている。

なお、医療事故防止対策として、「イスコチン」から「イスコチン末 100%」に販売名の変更を申請し、2004 年 1 月に承認された。さらに同じく医療事故防止対策として、「イスコチン末 100%」から「イスコチン原末」に販売名の変更を申請し、2008 年 4 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)有効性

結核菌の発育阻止作用が強い。

(2)安全性

重大な副作用として、頻度不明であるが、劇症肝炎等の重篤な肝障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、薬剤性過敏症症候群、SLE 様症状、間質性肺炎、腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、無顆粒球症、血小板減少、痙攣、視神経炎、視神経萎縮、末梢神経炎が報告されている。

(3)製 剤

「イスコチン原末」（日局「イソニアジド」）と「イスコチン錠 100mg」の二剤型があり、錠 100mg は日局「イソニアジド錠」として 1 錠中にイソニアジド 100mg を含有した割線入りの錠剤（素錠）である。

(4)治 療

イソニアジドは極めて少量で結核菌の増殖を抑制し、病巣内によく浸透し、副作用は比較的少ない。

(5)薬理学

ヒト型結核菌 H₃₇R_v 株に対する最小発育阻止濃度（MIC）は、0.1 μ g/mL（10%血清加 Kirchner 培地で測定）である。また、マウス実験的結核症（H₃₇R_v 株）に対し、著明な治療効果が認められている¹⁾。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

イスコチン®原末

イスコチン®錠 100mg

(2)洋名

ISCOTIN® Powder

ISCOTIN® Tablets 100mg

(3)名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1)和名（命名法）

イソニアジド（JAN）

(2)洋名（命名法）

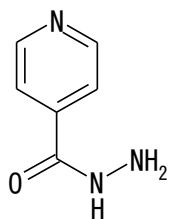
Isoniazid（JAN）

Isoniazid（INN）

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆H₇N₃O

分子量：137.14

5. 化学名（命名法）

Pyridine-4-carbohydrazide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

INH

7. CAS 登録番号

54-85-3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：170～173℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=1.8$ （ヒドラジド基）

$pK_{a2}=3.5$ （ピリジン基）

$pK_{a3}=10.8$ （アミド基）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度

$E_{1\%}^{1cm}$ 267nm (λ_{max}) : 375 (10mg、0.1mol/L 塩酸、1000mL)

420 (10mg、0.01mol/L 塩酸、1000mL)

pH 6.5～7.5 (1→10)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は遮光した気密容器に保存すれば長期間安定である。水溶液も比較的安定で、120℃、30分間の加熱滅菌に耐える。しかし、直射日光によって容易に褐色に着色する。また暗所に保存しても容器からのアルカリ、鉄などの溶出量に比例した着色を呈する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「イソニアジド」による

4. 有効成分の定量法

日局「イソニアジド」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	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
イスコチン原末	イソニアジド（日局）	粉末	白色	—			—
イスコチン錠 100mg	イソニアジド（日局） 1錠中 100mg	素錠 （割線入）	白色				
				8.8	3.4	200	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(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

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

イスコチン原末：なし

イスコチン錠 100mg：トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム

(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

イスコチン原末

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25°C/60%RH	3.5 年	最終包装 (ポリ袋・箱)	変化なし*
加 速 試 験	40°C/75%RH	6 ヶ月	最終包装 (ポリ袋+カートン)	変化なし
苛 酷 試 験	25°C/75%RH	6 ヶ月	ポリ袋	変化なし
	25°C/75%RH	30 日	シャーレ開放	変化なし
	室内散光	6 ヶ月	ポリ袋	変化なし

* : (試験項目:外観、含量)

イスコチン錠 100mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25°C/60%RH	5 年	最終包装 (プラボトル・シュリンク) 最終包装 (PTP・アルミピロー・箱)	変化なし*
加 速 試 験	40°C/75%RH	6 ヶ月	最終包装	変化なし
苛 酷 試 験	25°C/75%RH	6 ヶ月	一次包装 (ポリ袋) 一次包装 (HS)	変化なし
	25°C/75%RH	3 ヶ月	シャーレ開放	変化なし
	40°C	3 ヶ月	瓶密栓	変化なし
	白色灯 1,000lx	50 日	非包装	変化なし

* : (試験項目:外観、溶出性、含量)

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）

(1)乳糖水和物、ブドウ糖、ピリドキサルリン酸エステル水和物、リファンピシンとの検討

方 法：イスコチン原末と各試料をターブラーミキサーで 10 分間混和し、得られた混合試料及びイスコチン原末について安定性を検討した。

配合比率：乳糖水和物、ブドウ糖はイスコチンの 5 倍量、他は等倍量。

結 果：

試 料	保存条件	期間	外 観 －：変化なし	含 量 (%)	
イスコチン単独	Initial	－	白 色	100.0	
	25°C、75%RH	1W	－	100.1	
		2W	－	99.5	
		4W	－	101.0	
	30°C、92%RH	1W	－	100.5	
		2W	－	100.7	
		4W	－	99.3	
	イスコチン/乳糖水和物 (1:5)	Initial	－	白 色	101.7
		25°C、75%RH	1W	＋ (淡黄白色)	99.7
2W			＋ (淡黄白色)	97.2	
4W			＋ (淡黄白色、僅かにブロッキング)	95.8	
30°C、92%RH		1W	＋ (淡黄白色)	100.0	
		2W	＋ (淡黄白色)	97.8	
		4W	＋ (淡黄白色、僅かにブロッキング)	87.7	
イスコチン/ブドウ糖 (1:5)		Initial	－	白 色	100.4
		25°C、75%RH	1W	＋ (僅かにブロッキング)	71.1
	2W		＋ (僅かにブロッキング)	63.8	
	4W		＋ (ブロッキング)	51.1	
	30°C、92%RH	1W	＋ (僅かにブロッキング)	42.8	
		2W	＋ (ブロッキング)	38.2	
		4W	＋ (一部液状)	測定不可	
	イスコチン/ピリドキサルリン酸 エステル水和物 散 (1:1)	Initial	－	淡黄白色	98.9
		25°C、75%RH	1W	－	98.1
2W			＋ (淡橙色)	92.7	
4W			＋ (淡橙色)	88.7	
30°C、92%RH		1W	－	92.2	
		2W	＋ (淡橙色)	90.2	
		4W	＋ (淡橙色)	88.9	
イスコチン/リファンピシン (1:1)		Initial	－	赤褐色	100.9
		25°C、75%RH	1W	－	100.5
	2W		－	98.3	
	4W		－	97.4	
	30°C、92%RH	1W	－	98.3	
		2W	－	95.9	
		4W	－	95.1	

結 論：乳糖水和物、ブドウ糖、ピリドキサルリン酸エステル水和物、リファンピシンとの混合試料についていずれも含量低下が認められた。この結果より、乳糖水和物、ピリドキサルリン酸エステル水和物、リファンピシンとイスコチン原末を配合して長時間放置することは避ける必要があると考えられ、ブドウ糖は含量変化が早期に発生するため配合不適である。

(2)配合に注意する薬剤

1) ラクトミン製剤、ビオフィェルミン R、ビオスミン、ビオスリー

これらの薬剤との配合により着色することがあるので、配合を避けることが望ましい。

2) スルピリン

イスコチン原末と混和すると 1 週間経過後に浸潤する。

7. 溶出性

イスコチン原末

該当しない

イスコチン錠 100mg

日局「イソニアジド錠」による

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、20 分間の溶出率は 75% 以上)

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

イスコチン原末

日局「イソニアジド」による

イスコチン錠 100mg

日局「イソニアジド錠」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

イスコチン原末

日局「イソニアジド」による

イスコチン錠 100mg

日局「イソニアジド錠」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

<適応菌種>

本剤に感性の結核菌

<適応症>

肺結核及びその他の結核症

2. 用法及び用量

通常成人は、イソニアジドとして1日量200～500mg（4～10mg/kg）<2～5錠>を1～3回に分けて、毎日又は週2日経口投与する。必要な場合には、1日量成人は1g<10錠>まで、13歳未満は20mg/kgまで増量してもよい。年齢、症状により適宜増減する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

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

該当資料なし

<参 考>

肺結核について例数記載のある論文のまとめ（1974年）

投与方法	例数	臨床総合効果			X線所見 改善	菌陰転
		改善	不変	悪化		
単独投与	3,506	540/1,336 (40.4)	495/1,116 (44.4)	118/1,088 (10.8)	1,076/2,378 (45.2)	1,292/2,547 (50.7)
他剤併用	8,526	1,087/2,467 (44.1)	800/2,467 (32.4)	246/2,418 (10.2)	2,930/5,258 (55.7)	5,519/6,675 (82.6)
計	12,032	1,627/3,803 (42.8)	1,295/3,583 (36.1)	364/3,506 (10.4)	4,006/7,636 (52.5)	6,811/9,222 (73.7)

注：改善の中には著効・有効を、不変にはやや有効を含めた。（ ）は%

(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

該当資料なし

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

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物、リファンピシン、ストレプトマイシン硫酸塩、パラアミノサリチル酸カルシウム水和物、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミド等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

イソニアジドは合成の殺菌性抗結核薬で、おもに活発に分裂しているマイコバクテリアに対して作用する。正確な作用機序は明らかではないが、第一の作用点は結核菌に特異な細胞壁成分であるミコール酸の合成を阻害して、細胞壁合成を阻害することにあるとされている²⁾。他に核酸の生合成阻害、糖及びアミノ酸代謝の阻害などが考えられている^{3,4)}。

(2)薬効を裏付ける試験成績

抗菌力

ヒト型結核菌 H₃₇R_v 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、0.1 μ g/mL (10%血清加 Kirchner 培地で測定) である。また、マウス実験的結核症 (H₃₇R_v 株) に対し、著明な治療効果が認められている¹⁾。

(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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

感染部位、起炎原因となった結核菌の感受性に依存する。

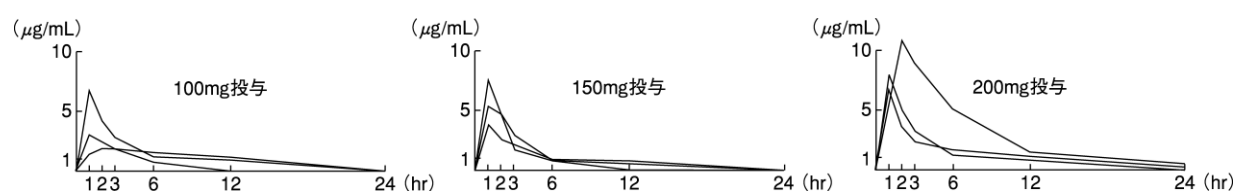
(2)最高血中濃度到達時間

1～2 時間

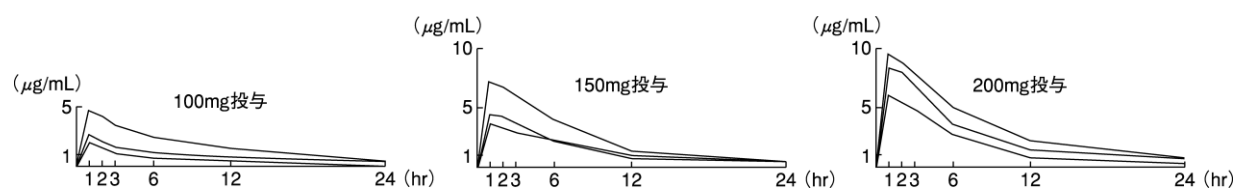
(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 3 例にイソニアジドの結晶粉末及び錠剤各々 100mg、150mg、200mg を単回経口投与した場合、以下のような推移を示した⁵⁾。



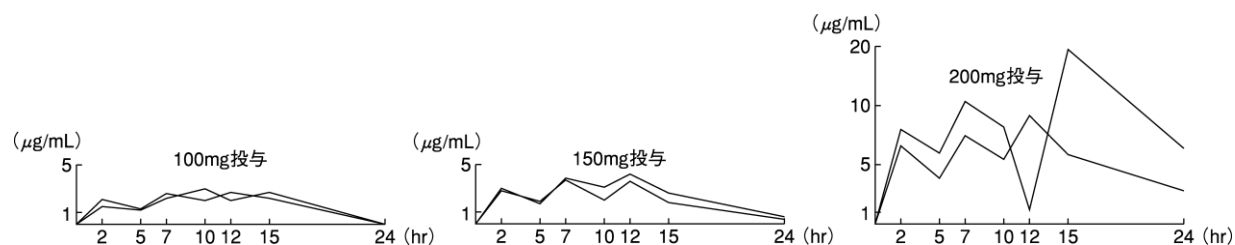
イソニアジド結晶粉末単回経口投与時の血中イソニアジド濃度の時間的推移



イソニアジド錠剤単回投与時の血中イソニアジド濃度の時間的推移

2) 連続投与

健康成人 2 例にイソニアジドの結晶粉末 100mg、150mg、200mg を 1 日 3 回経口投与した場合、以下のような推移を示した⁵⁾。



イソニアジド結晶粉末連続経口投与時の血中イソニアジド濃度の時間的推移

(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

主要排泄経路が腎臓であるため、腎機能低下患者では代謝物が血中に蓄積して高濃度になるとの報告がある⁶⁾。

(参考)

腎機能障害患者に対するイソニアジドの投与方法の目安（血液透析患者を含む）

腎機能（Ccr mL/min）	1 回投与量	投与間隔
50 < Ccr	300mg	1日
30 < Ccr ≤ 50	300mg	1～2日
10 < Ccr ≤ 30	300mg	2日
Ccr ≤ 10	200～300mg	2～3日

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

全身クリアランスはアセチル化の速い人では 7.4mL/ min/kg、おそい人では 3.7 mL/ min/kg である*。

（* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-546-551 廣川書店）

(6)分布容積

0.67L/kg*

（* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-546-551, 廣川書店）

(7)血漿蛋白結合率

イソニアジドは血清蛋白（主にアルブミン）と結合し、ヒト血清アルブミン 1mol あたりに結合するイソニアジドの mol 比は 0.08 であった⁷⁾。

3. 吸 収

小腸から速やかに吸収される*。

（* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-546-551, 廣川書店）

<参考>

イソニアジドを経口投与した場合、小腸より速やかに、かつほぼ完全に吸収された⁸⁾。

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

脳への浸透は迅速であり、排泄も速やかである。

(2)血液-胎盤関門通過性

胎盤を通過しやすい。「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」参照

(3)乳汁への移行性

移行性が認められている⁵⁾。「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」参照

(4)髄液への移行性

健康成人2例と結核性髄膜炎患者8例にイソニアジド150mgを経口投与した場合、髄液内濃度は血中濃度とほぼ同様であった⁵⁾。

<参考：外国人データ>

髄液内イソニアジド濃度は、血清中イソニアジド濃度の0.47~2.12倍であった⁹⁾。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

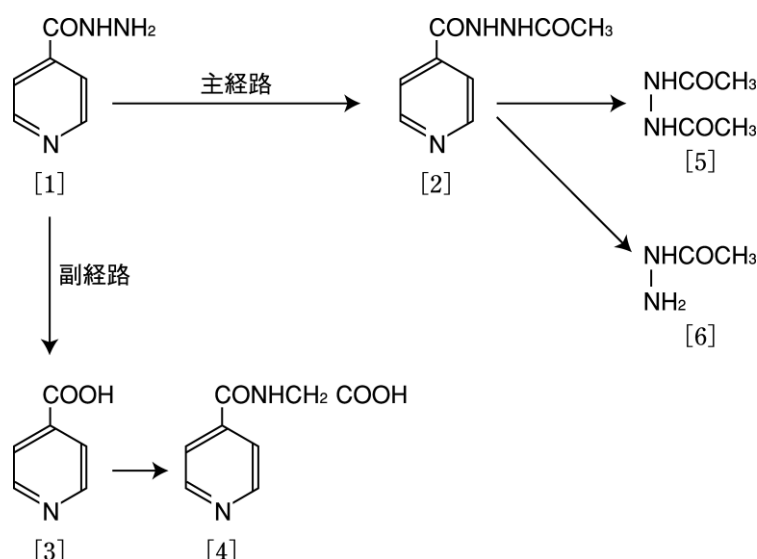
<参考：マウス>

マウスに¹⁴C-イソニアジド10 μ Ciを腹腔内投与したとき、30分後に全ての臓器においてピークが見られ、その後急速に減少し、6時間後には極めて低値を示した¹⁰⁾。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

肝臓。ヒトがイソニアジド[1]を服用したとき、大部分はアセチル化を受けて、1-acetyl-2-isonicotinylhydrazine[2]になって尿中に排泄され、その量は50~90%に達した¹¹⁾。このアセチル体の*in vivo*の結核菌に対する作用は、イソニアジド[1]の1/100であった。さらにヒトの場合、未変化のイソニアジド[1]が少量と20~40%のisonicotinic acid[3]及びそのグリシン抱合体[4]が尿中に検出できた¹²⁾。1-acetyl-2-isonicotinylhydrazine[2]はさらに代謝されて、その主代謝産物である1,2-diacetylhydrazine[5]及びacetylhydrazine[6]として尿中に排泄された¹³⁾。



イソニアジドの*N*-アセチル化の代謝速度には遺伝的多様性 (rapid 又は slow acetylator) があり、人種差が見られる (日本人で slow acetylator は10%以下)¹⁴⁾。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

イソニアジドは NAT2 (*N*-アセチルトランスフェラーゼ-2) により代謝される。

(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比率

1-acetyl-2-isonicotinylhydrazine : イソニアジドの 1/100 の活性

(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

主として腎臓から尿中に排泄される。

(2)排泄率

24 時間以内に投与量の 75～95%が尿中排泄された。

<参考：マウス>

マウスに ¹⁴C-イソニアジド 10mg/kg を皮下注射した場合、24 時間以内で 2～8%が糞中に排泄された¹⁵⁾。

(3)排泄速度

前記「Ⅶ.6.(2)排泄率」参照

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

血液透析

5 時間の透析で約 73%のイソニアジドが除去された¹⁶⁾。

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）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕

解説：本剤の投与により肝機能障害を生じることがあり、本剤の主な代謝部位は肝臓であることから、重篤な肝障害のある患者には投与してはならない。

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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害又はその既往歴、あるいはその疑いのある患者〔肝障害が悪化又は再発するおそれがある。〕
- (2) 腎障害又はその疑いのある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、末梢神経炎等の副作用が生じやすくなる。〕
- (3) 精神障害の既往歴のある患者〔精神障害が再発するおそれがある。〕
- (4) アルコール中毒の患者〔肝障害、精神障害があらわれるおそれがある。〕
- (5) 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〔痙攣を起こすことがあるので、やむを得ず投与する必要がある場合には観察を十分に行うこと。〕
- (6) 薬物過敏症の患者
- (7) 血液障害、出血傾向のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕

解説：(1) アルコール又は肝炎による肝障害の既往がある患者にイソニアジドを投与した場合、健康成人に比較してトランスアミナーゼ値の上昇をひき起こす率が高いことが知られている。また肝毒性の徴候があらわれてからもイソニアジドの使用を続けると、肝障害の重篤度が高まると思われるため、慎重に投与しなければならない。

(2) 本剤を腎障害患者に投与すると体内の血中濃度が上がり、副作用を生じる率が高くなると思われるため、慎重に投与しなければならない。慢性腎障害のある患者を対象とした研究において、血清クレアチニン濃度が 12mg/dL 以下の患者には 1 日投与量 300mg を勧める報告がある¹⁷⁾。

(3) イソニアジドを投与した場合、患者の素因によりまれに精神障害（記憶力低下、幻覚、感情異常、興奮など）があらわれることが報告されている。

(4) アルコール中毒の患者では精神障害をおこす可能性が大きいこと、あるいはイソニアジドによる肝炎の危険性は毎日のアルコール摂取により増大するため、このような患者には慎重に投与しなければならない。

(5) 本剤投与により痙攣を起こすことがあり、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に

やむを得ず投与する必要がある場合には、観察を十分に行い投与しなければならない。

(6) 薬物過敏症を起こしたことがある患者に投与すると、重篤な症状を起こすおそれがあるので、慎重に投与しなければならない。

(7) 本剤投与により血液障害、出血傾向があらわれることがあるので、このような傾向のある患者には慎重に投与しなければならない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

他の抗結核薬との併用により、**重篤な肝障害**があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

解説：「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」の解説「他の抗結核薬（リファンピシン等）」参照

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

3. 相互作用

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
他の抗結核薬 リファンピシン等	重篤な肝障害があらわれることがある。定期的に肝機能検査を行う。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、肝毒性を有する代謝物の産生が増加すると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められることがある。	本剤がワルファリンの肝薬物代謝を阻害し、血中濃度が上昇すると考えられている。
抗てんかん薬 フェニトイン、 カルバマゼピン等	これらの作用を増強し、中毒症状が発現することがある。また、カルバマゼピンでは本剤の肝毒性が増強されることがある。	本剤が抗てんかん薬の肝薬物代謝を阻害し、血中濃度が上昇する。また、カルバマゼピンが肝毒性を有する本剤の代謝物の産生を促進すると考えられている。
経口糖尿病用薬 トルブタミド等 インスリン	これらの血糖降下作用を減弱又は増強することがある。血糖値の観察を十分に行う。	血糖降下作用の減弱については、本剤が炭水化物代謝を阻害し、血中ブドウ糖濃度上昇及び糖耐性障害を引き起こすと考えられている。
ジスルフィラム	協調困難、情緒障害等があらわれることがある。	本剤とジスルフィラムがそれぞれカテコールアミン代謝酵素を阻害すると考えられている。
サイクロセリン	めまい、眠気等の中樞神経系の副作用を増強するとの報告がある。	機序は不明である。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、シクロスポリンの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、イトラコナゾールの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
血圧降下薬、交感神経興奮薬、 副交感神経抑制薬、 三環系抗うつ薬	これらの作用を増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、MAO 阻害に関連していると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レボドパ	レボドパの作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤によりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。
水酸化アルミニウム含有の制酸薬	本剤の効果が減弱されるおそれがある。この作用は薬剤の服用時間をずらすことにより、弱まるとの報告がある。	これらの薬剤とキレートを形成又は、吸着し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
ペチジン塩酸塩	呼吸抑制、低血圧、昏睡、痙攣等があらわれるおそれがある。併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。	神経系のセロトニンの取り込みを阻害するペチジン塩酸塩と MAO 阻害作用をもつ本剤との併用により、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられている。
ヒスタジンを多く含有する魚マグロ等	頭痛、紅斑、嘔吐、そう痒等のヒスタミン中毒を起こすことがある。	本剤のヒスタミン代謝酵素阻害作用により、体内にヒスタミンが蓄積すると考えられている。
チラミンを多く含有する食物チーズ等	血圧上昇、動悸があらわれることがある。	本剤の MAO 阻害作用により、チラミンは不活性化されず、アドレナリン作動性神経終末部において蓄積されているカテコールアミンの遊離を促進すると考えられている。

解説：他の抗結核薬（リファンピシン等）

イソニアジド誘起肝障害の発現機序は、イソニアジドそのものよりもその代謝産物であるアセチルヒドラジンによると考えられている。リファンピシンは酵素誘導作用を有しているため、これによってチトクローム P-450 が増加してイソニアジドの代謝が促進され、肝毒性が増強されると考えられている。また結核治療は、ストレプトマイシン硫酸塩、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミド等の抗結核薬も併用する多剤併用が原則のため、重篤な肝障害が発現することも少なくない。

<症例報告>

男性、60歳

使用理由：結核性胸膜炎

9月 咳、右季肋部痛を自覚、胸部 X 線異常陰影を指摘され入院。

10月22日 胸腔穿刺で漏出性胸水を認め、また胸膜生検で結核性胸膜炎と診断。

11月1日 イソニアジド（400mg/日）、リファンピシン（450mg/日）、エタンブトール塩酸塩（750mg/日）投与開始。
数日後より、食欲低下、嘔気出現。

11月8日 症状増悪。肝機能値異常を認める。エタンブトール塩酸塩投与中止。

11月10日 更に肝機能値悪化。抗結核薬（イソニアジド、リファンピシン）投与を中止し、グルカゴン・インスリン療法、プロスタグランジン投与施行。

12月1日 症状、肝機能値ともに回復。

（検査値の変動）

	10/22	11/8	11/10	12/1
AST (GOT) (U/L)	22	368	1778	—
ALT (GPT) (U/L)	28	274	1997	23
t-Bil (mg/dL)	0.3	—	1.8	0.8
HEPA test	—	—	19.7	84.9

クマリン系抗凝固薬（ワルファリン）

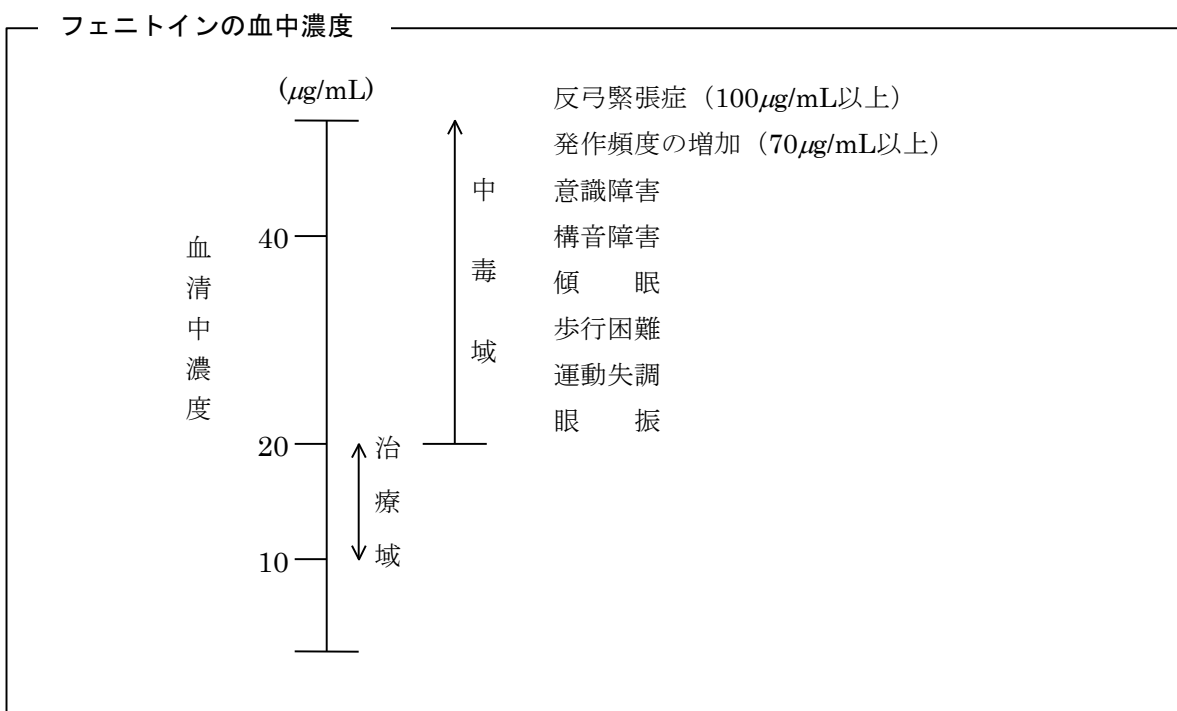
<症例報告> ¹⁸⁾

患者（男、35歳）は脳動脈塞栓のためワルファリンナトリウム 10mg/日で維持治療中にツベルクリン反応陽性であることが判明、イソニアジド 300mg/日による予防治療を開始した。当時のプロトロンビン時間（PT）は 28.7（通常 12.8）であった。自宅療養中に誤ってイソニアジドの 2 倍量を服用し始め、その 10 日後に出血症状が現われた。歯肉出血、血尿、両脇腹痛及び圧痛があり、PT は 53.3 と上昇していた。ビタミン K5mg で急速に改善され 2 日後よりワルファリンナトリウム 7.5mg/日とイソニアジド 300mg/日を開始、1 週間後の PT は 20.1 と好転した。

抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン等）

<参 考>

①フェニトイン



<症例報告 1> ¹⁹⁾

56 歳男性は、てんかんに対し、フェニトイン 300mg/日、フェノバルビタール 90mg/日により 7 年間副作用なしでコントロールされていたが、イソニアジド 300mg/日とパラアミノサリチル酸 1500mg/日を投与したところ、5 週間後嗜眠状態となり、介助なしに立ち上がれなくなった。血中フェニトイン濃度は $46\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。フェニトインを投与中止すると、しだいに血中濃度は下降し、イソニアジドを中止するとすみやかに減少した。3 週間後、イソニアジドによる治療を開始し、フェニトインを 200mg に減量して投与すると、血中フェニトイン濃度は治療域で安定した。

<症例報告 2> ²⁰⁾

てんかんのため、フェニトインとフェノバルビタールを長期服用した 7 歳の男児が結核発病予防のためイソニアジドの投与を受け、間もなく運動失調とトランスアミナーゼ上昇を呈した。フェニトインの最高血中濃度は $53.5\mu\text{g}/\text{mL}$ の高値であったがフェノバルビタールの最高濃度は $21.0\mu\text{g}/\text{mL}$ と中毒域に至っていなかった。フェニトインのみの中止で、運動失調、肝障害のいずれもすみやかに消退した。

②カルバマゼピン

カルバマゼピンの血中濃度

治療域：4～8 $\mu\text{g}/\text{mL}$

中毒域：約9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

めまい、傾眠、嘔気、嘔吐、運動失調、頭痛、眼振、視力障害

<症例報告> ²¹⁾

35歳のカルバマゼピン（1600mg/日）服用中のでんかん患者にイソニアジド 300mg を1日2回投与したところ、頭痛、嘔気、眠気が発現した。2日目には昏睡状態となり、起きられなくなった。併用前の血清中カルバマゼピン濃度は5～8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、併用2～3日目では18～22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇した。両剤の投与を中止したところ、血清中濃度は低下した。その後カルバマゼピン 500mg の1日3回投与を開始し、イソニアジド 150mg/日を併用したが、カルバマゼピン濃度の上昇はわずかであった。しかし、イソニアジドを 300mg/日に増量すると、カルバマゼピンの濃度は著しく上昇した。また、イソニアジドを投与する前のAST（GOT）は正常であったが、増量して5日後にはAST（GOT）は327IU/Lにまで上昇しており、イソニアジドを中止して1日目で586IU/L、3日目で761IU/Lであった。8日目に51IU/Lと正常化し、カルバマゼピン濃度も治療域で安定した。

経口糖尿病用薬（トルブタミド等）、インスリン

<症例報告>

① 血糖値が上昇するという報告 ²²⁾

糖尿病患者と非糖尿病患者各6例ずつ、イソニアジド 5mg/kg/日を3日間及び6日間投与し、空腹時血糖（FBS）を測定したところ、糖尿病患者において、イソニアジドを投与することにより血糖値が上昇した。しかし、理由までは言及していない。

	FBS (mg/100mL)	
	非糖尿病患者	糖尿病患者
投与前	92±8	255±21.5
3日間	117±11	357±98
6日間	100±8.5	307±95

② 血糖値が低下するという報告 ²³⁾

8例の結核糖尿病患者にトルブタミド 3g を単回投与、イソニアジド 500mg を単回投与及びトルブタミドとイソニアジドの同時投与4時間後の空腹時血糖（FBS [mg/100mL]）を測定した。結果、イソニアジド自体も血糖値低下作用を示し、また、イソニアジドはトルブタミドとの併用によりトルブタミドの作用も増強した。

FBS (mg/dL)

患者 (年齢、性)	イソニアジド			トルブタミド			INH+トルブタミド		
	投与前	投与 4時間後	増減 (%)	投与前	投与 4時間後	増減 (%)	投与前	投与 4時間後	増減 (%)
83 男	327	265	-13	384	293	-24	259	171	-34
47 男	191	182	-5	217	130	-40	222	126	-43
76 男	327	285	-13	318	259	-19	370	309	-17
52 女	450	443	0	490	490	0	467	467	0
60 女	201	146	-26	176	130	-26	163	101	-38
55 女	234	154	-34	271	154	-43	278	118	-57
61 女	420	359	-15	443	348	-21	348	285	-18
66 男	182	201	+10	212	126	-41	150	104	-30
平均	18%低下			28%低下			35%低下		

ジスルフィラム

機序は明らかにされていないが、おそらく脳内ドパミン生合成—代謝系に関連しているといわれている。一説では、ジスルフィラムによりドパミン-β-ヒドロキシラーゼ (DBH) が、イソニアジドによりモノアミンオキシダーゼ (MAO) がそれぞれ抑制されることにより、メチル化されたドパミン代謝物が増加し、ふらつき、興奮、混乱、見当識障害、協調困難等の症状があらわれると考えられている。

<症例報告>²⁴⁾

- ① イソニアジド 600mg/日及びクロルジアゼポキシド 20mg/日を服用していた 46 歳男性に、ジスルフィラムを併用したところ、2 日後よりいらいら感、嘔気、めまい、協調不能、嗜眠状態があらわれた。ジスルフィラムを 0.25g/日に減量後一時的に改善したが、再び嗜眠状態があらわれたため、ジスルフィラムを中止した。
- ② イソニアジド 900mg を週 2 回服用中の 49 歳男性は、ジスルフィラム 0.5g/日、クロルジアゼポキシド 75mg/日併用によりめまい、不眠、興奮状態となった。
- ③ イソニアジド 600mg を 1 日 4 回服用中の 46 歳男性に、ジスルフィラムを投与したところ、4 日後からめまい、よろめき、不眠がみられた。
- ④ イソニアジド 600mg を週 2 回とクロルジアゼポキシドを服用中の 32 歳男性は、ジスルフィラム投与 6 日後、嗜眠、めまいを示した。
- ⑤ イソニアジド 600mg/日、クロルジアゼポキシド 40mg/日服用中の 23 歳男性は、ジスルフィラム投与約 25 日後、錯乱、激昂、パラノイド様になった。
- ⑥ イソニアジド 1000mg を週 2 回服用中の 61 歳男性はジスルフィラムとクロルジアゼポキシドが追加投与されたが、ふらつきと見当識障害がみられた。クロルジアゼポキシド減量により症状は消失した。
- ⑦ イソニアジド 600mg/日を服用中の 38 歳男性は、ジスルフィラム、クロルジアゼポキシド投与 26 日後、軽躁病がみられ、ジスルフィラム減量、クロルジアゼポキシド中止、クロルプロマジン投与により改善した。

サイクロセリン

<症例報告>²⁵⁾

6 名の結核患者及び 5 名の健常ボランティアを対象にしたサイクロセリン単独投与とサイクロセリン、イソニアジド併用投与のクロスオーバー試験の結果、血中サイクロセリン濃度、8 時間後の尿中排泄量には有意差はなかったが、単独投与で強度のめまい及び疲労 1 例、併用投与で 9 例にめまい、歩行困難が出現した。

シクロスポリン

<症例報告>²⁶⁾

34 歳の男性患者に生体腎移植及びメチルプレドニゾロンとシクロスポリン (2.5mg/kg・日) による免疫抑制後、エタンブトール塩酸塩とイソニアジド (3.1mg/kg・日) 併用による予防的抗結核療法を施行した。移植後 165 日でこの治療を打ち切ったところ、血中シクロスポリン濃度は 250ng/mL から 400ng/mL へと上昇した。

イトラコナゾール

イソニアジドとトリアゾール系抗真菌薬ケトコナゾール (内服、国内では外用剤のみ発売) との併用でケトコナゾールの血中濃度が減少したとの報告²²⁾がある。本剤とイトラコナゾールでの相互作用の報告があったわけではないが、類薬であるケトコナゾールとイソニアジドの併用で報告があることから、本剤とイトラコナゾールを併用した場合、イトラコナゾールの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあると考えられ、イスコチン、ネオイスコチンに記載した。

<症例報告>²⁷⁾

20～60歳の8例の男性結核患者にイソニアジド 5mg/kg/日とケトコナゾール 200mg/日を併用投与し、投与後 2 時間、5 時間にケトコナゾール血漿中濃度を測定したところ、2 時間後に 75% (2.27mg/L→0.56mg/L)、5 時間後に 85% (1.32mg/L→0.20mg/L) 低下した。一方、イソニアジドの血漿中濃度には変化が認められなかった。

血圧降下薬、交感神経興奮薬、副交感神経抑制薬、三環系抗うつ薬

これらの薬剤と MAO 阻害薬との相互作用に関する記述は多く見られるが、これらの薬剤とイソニアジドの相互作用が実際にあるかという点は、現在においても臨床報告はなく、未だ不明である。

レボドパ

機序は明らかにされていないが、レボドパ製剤をドパミンに転換する酵素（ドパ脱炭酸酵素）がイソニアジドにより阻害され、抗パーキン作用を持つドパミンへの転換が妨げられるためと考えられている。

<症例報告>²⁸⁾

レボドパ製剤、マレイン酸リスリド、セレギリン塩酸塩にて治療していた 35 歳の男性パーキンソン病患者が結核を発症したため、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、ピリドキシンを投与した。1 週間後パーキンソン病の症状が悪化し、介助なしではベッドから出たり、椅子から立ち上がることができなくなった。約 1 ヶ月後、抗結核薬投与を中止したところ、パーキンソン病の症状は改善した。イソニアジド、リファンピシンの投与を再開したところ、1～2 週間以内にパーキンソン病の症状が悪化したため、3 種類のパーキンソン病治療薬の投与量を 2 倍にしたところ、症状の改善がみられた。

水酸化アルミニウム含有の制酸薬

水酸化アルミニウムを同時併用するとイソニアジドの吸収の遅延ならびに減少が起これ、イソニアジドの血中濃度が低下するという研究報告があり^{29,30)}、この機序として、

- (1) 水酸化アルミニウムとイソニアジドとの間に不溶性のキレートが形成されること
- (2) 水酸化アルミニウムが胃内容を空にするのを遅らせる結果として、イソニアジドの腸からの吸収が遅くなること

等が考えられている。

水酸化アルミニウム含有の制酸薬を投与する場合には、少なくとも当該薬剤の投与 1 時間前にイソニアジドを投与すべきと考えられている。

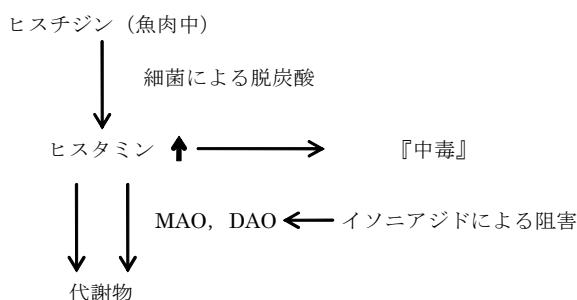
ペチジン塩酸塩

ペチジン塩酸塩は中枢神経系におけるセロトニンの取り込みを阻害する。MAO 阻害作用を有する本剤との併用により、中枢神経系におけるセロトニンが蓄積し、呼吸抑制、低血圧、昏睡、痙攣等の症状があらわれるおそれがある³¹⁾。

ペチジン塩酸塩とイソニアジドを併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し用量に注意する必要がある。

ヒスタジンを多く含有する魚（マグロ等）

魚に含まれるヒスタジンが *Morganella morganii* などの細菌が有する酵素によって脱炭酸化され、ヒスタミンが産生される。その魚を摂取するとイソニアジドのヒスタミン代謝に関与する MAO（モノアミンオキシダーゼ）、DAO（ジアミンオキシダーゼ）への阻害作用により体内でヒスタミン蓄積が起これ、中毒が引き起こされると考えられている。



<症例報告>³²⁾

ある結核病棟入院中の29歳の女性患者が、昼食後頭痛を訴えた。頭痛は昼食後15分くらいから出現し、顔面紅潮、発汗が著明であった。食後30分くらいには悪心・嘔吐が出現した。その後、顔面紅潮はほぼ消失し、嘔吐もなく、食後4時間で頭痛も完全に消失した。同病棟内で数人の患者が昼食後より頭痛や蕁麻疹を訴えており、非結核の一般病棟では、そのような例はみられなかった。

中毒症状を発現した10例について、症状を集計すると下表のようになった。

中毒発現患者	10例
顔面紅潮	8例(80%)
頭痛	5例(50%)
全身脱力感	5例(50%)
発疹・蕁麻疹	4例(40%)
悪心・嘔吐	2例(20%)
発汗	2例(20%)
動悸	1例(10%)

原因調査により、中毒症状発現患者共通の摂取食物内容と投与されている抗結核薬は、カジキマグロの刺身とイソニアジドであることがわかった。

<参 考>³³⁾

鮮魚及び干物中の遊離ヒスチジン・ヒスタミン含量 (mg/100g 魚肉)

鮮 魚			干 物		
種 類	ヒスチジン	ヒスタミン	種 類	ヒスチジン	ヒスタミン
マ グ ロ	111	ND(not detected)	サ ン マ	81.4	ND
ブ リ	101.4	ND	イ ワ シ	53.6	4.5
ハ マ チ	109.5	ND	イ ワ シ	47.0	ND
サ バ	71.9	ND	キ ス	5.5	ND
サ ン マ	63.9	ND	ニ シ ン	4.6	ND
イ ワ シ	55.7	ND			
ア ジ	42.6	ND			
サ ヨ リ	32.3	ND			
サ ワ ラ	19.4	ND			
ハ モ	3.9	ND			
サ ケ	1.3	ND			
タ イ	1.2	ND			
カ レ イ	0.4	ND			
マ ナ ガ ツ オ	0.3	ND			
赤 エ イ	0.2	ND			
タ ラ	0.2	ND			
コ チ	0.2	ND			
タ チ ウ オ	ND	ND			
ア ン コ ウ	ND	ND			
タ コ	0.4	ND			
赤 エ ビ	1.0	ND			

赤身魚類缶詰中のヒスタミン含量 (mg/100g 単位)

種 類	ヒスタミン	種 類	ヒスタミン
ビンナガ鮪 (特上)	0.9~1.5	ビンナガ鮪油漬・味付	1.5~3.6
ビンナガ鮪 (並)	1.7~2.2	ビンナガ鮪味付	3.2~5.2
ビンナガ鮪 (不合格品)	3.1	鰹 油 漬	1.4~2.8
鰹 缶 詰 (特上)	1.4~2.1	鰹 味 付	3.6
鰹 缶 詰 (並)	3.6	鯖 缶 詰	2.0~4.0
鰹 缶 詰 (不合格品)	6.0	鰯 缶 詰	2.5~4.8
ビンナガ鮪油漬	0.7~1.3	秋刀魚缶詰	2.4~5.5

鮮魚、干物（イワシ以外）中にヒスタミンそのものは含まれていない。しかし、ヒスチジンを高濃度に含有するマグロ、サバ、イワシなどの赤身では、腐敗する過程でヒスタミンが多量に産生・蓄積される可能性がある。ヒスタミンの中毒量は 100mg/100g としているが、薬剤との相互作用を考えると、微量のヒスタミンが問題となる可能性がある。

チラミンを多く含有する食物（チーズ等）

チラミンは腸壁中に大量に含まれるチラミンオキシダーゼ（モノアミンオキシダーゼの一種）によって不活性化されるが、イソニアジドのモノアミンオキシダーゼ阻害作用により、チラミンはそのまま腸から吸収されて、アドレナリン作動性神経終末部に取り込まれ、蓄積されたノルアドレナリンの遊離を促進し、上記のような症状が発現すると考えられている。

<症例報告>³⁴⁾

- ① 26歳の女性で、結核のため1年程前からイソニアジド1回300mg/日、エタンブトール塩酸塩800mg/日の治療を受けていた。当日、いつものように午前8時にイソニアジド300mgを服用し、昼食にチーズを摂取したところ、数分後に頭痛、顔面・腕・背部紅潮と動悸を訴えた。脈拍数128/分、血圧148/85mmHg（通常は110/70mmHg）であったが、2時間後には症状は改善した。
- ② 10ヵ月にわたりイソニアジド300mg/日の投与を受けていた38歳の女性が、チーズサンドを食べたところ、まもなく動悸が出現し、脈拍数110/分、血圧100/60mmHg（通常は90/60mmHg）となり、2時間後に回復した。しかし、同日の夕方、少量の赤ワインを飲んだところ、再び軽度の症状があらわれた。

<参 考>

食品中のチラミン含有量³³⁾

食 品 名	チラミン含有量 (μg/g)	
チ ー ズ	チェダー（長期間発酵品）	1530
	チェダー（中期間発酵品）	192
	チェダー（短期間発酵品）	120
	プロセスチーズ	26
	ゴーダ	20
	ブルー	93~256
	ロマノ	238
	ポー・デュ・サリュール	1116
	スチルトン・ブルー	2170
	パルメザン	4~290
そ の 他	ビール（4銘柄品）	6.5~11.2
	ワイン（赤・白各2品）	ND~0.6
	ジュース（パイン）	0.4
	ニシン塩漬	470
	肉エキス（3銘柄）	95~304

8. 副作用

(1)副作用の概要

該当しない

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用（再審査対象外）

(1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)}

下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。

1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害

定期的に肝機能検査を行うこと。

2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）

3) 薬剤性過敏症症候群³⁵⁾

（初期症状：発疹、発熱）

（続発する所見：肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球の出現等）

ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) SLE 様症状

（症状：発熱、紅斑、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等）

（処置方法：副腎皮質ホルモン剤投与等）

5) 間質性肺炎

（症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等）

（処置方法：副腎皮質ホルモン剤投与等）

6) 腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群

（症状：発熱、皮疹、乏尿、浮腫、蛋白尿、腎機能検査値異常等）

7) 無顆粒球症、血小板減少

8) 痙攣

9) 視神経炎、視神経萎縮

（症状：視力低下、中心暗点等）

（処置方法：ビタミン B₆ 投与等）

10)末梢神経炎

（症状：四肢の異常感覚、しびれ感、知覚障害、腱反射低下、筋力低下、筋萎縮等）

（処置方法：ビタミン B₆ 投与等）

注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(3)その他の副作用

4. 副作用（再審査対象外）

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
肝 臓	AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇等	黄疸	
過敏症 ^{注2)}			発熱、発疹等
血 液	出血傾向（喀血、血痰、鼻 出血、眼底出血等）	貧血、赤芽球癆、白血球減少、 好酸球増多等	
精神神経系	頭痛、めまい、けん怠感等	精神障害（せん妄、抑うつ、記 憶力低下、幻覚、感情異常、興 奮等）	
中枢神経系		小脳障害（平衡障害、運動失調、 企図振戦、言語障害、眼球運動 障害、嚥下障害等）	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、 胃部膨満感、腹痛、便秘等		
内分泌			女性化乳房、乳汁分泌、 月経障害、インポテンス
その他			関節痛

注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 再投与が必要な場合には減感作を行うこと。

(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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(6) 薬物過敏症の患者

4. 副作用（再審査対象外）

(1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)}

下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。

3) 薬剤性過敏症症候群³⁵⁾

（初期症状：発疹、発熱）

（続発する所見：肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球の出現等）

ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

4. 副作用（再審査対象外）

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}			発熱、発疹等

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 再投与が必要な場合には減感作を行うこと。

9. 高齢者への投与

5. 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。

解説：本剤は主に尿中へ排泄されるため、腎機能の低下等で血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（マウス）で胎児の発育障害作用が報告されている。また、アミノサリチル酸製剤を併用投与されている患者で、奇形を有する児の出現率が高いとする疫学的調査結果がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

解説：(1) 国外において、抗結核薬を服用していた患者で奇形を有する児の出現率が高いとする疫学的調査の報告がある。

<症例報告 1>³⁶⁾

ある産婦人科クリニックにおいて、母親が抗結核薬を服用していなかった群の奇形を有する児の出現率が 3.6% (8/223) であるのに対し、抗結核薬を服用していた群の出現率は 9.8% (12/123) であったとの報告がある。この 12 例のうち、11 例にアミノサリチル酸、全例にイソニアジドが服用されていた。詳細な作用機序については記載されていない。

<症例報告 2>³⁷⁾

分娩時共同研究班が実施した調査において、50,282 組の母子から 3,248 例の奇形を有する児が認められ、その催奇形性を服用した薬剤別に解析したところ、妊娠 1～4 ヶ月の間にイソニアジドを服用していた患者 85 例のうち 10 例及びアミノサリチル酸を服用した患者 43 例のうち 5 例に先天性奇形が認められ、病院内の標準的な出現率に比べ約 2 倍高いという報告がある。

(2) 本剤の乳汁移行について次の報告がある³⁸⁾。

① イソニアジド 300mg 単回投与時の乳汁中濃度

	3 時間	5 時間	半減期
イソニアジド	16.6mg/L		6hr
アセチル化体		3.76mg/L	13.5hr

② イソニアジド投与量と乳汁中濃度

投与量	ピーク時濃度
5mg/kg	6mg/L
10mg/kg	9～11mg/L

なお、薬剤投与後 11 時間以内に乳汁中濃度は 1mg/L 以下となった。24 時間前にイソニアジドを 600mg 服用した母親の母乳を飲んだ 2 人の幼児において、血中からイソニアジドは検出されなかったが、尿中からは検出された。0.75～2.3% 母乳中に移行すると予想される。

11. 小児等への投与

該当資料なし

<参考：小児用量>

「V.2.用法及び用量」参照

なお、成書において小児用量は新生児を含め、10～15mg/kg 分 1～3 を目安とすることが記載されている³⁹⁾。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

7. 過量投与

症状：痙攣、昏睡、代謝性アシドーシス、高血糖があらわれることがある。

処置：痙攣の抑制にはジアゼパムを、代謝性アシドーシスには炭酸水素ナトリウムを静脈内注射する。

気道を確保し、十分な呼吸を確保する。

イソニアジドの服用量と同量のピリドキシンを静脈内注射する。

重症の場合、血液灌流あるいは血液透析を行うことが望ましい。

<参 考：ヒト>

(1) 急性イソニアジド中毒の症例報告⁴⁰⁾

女性、16 歳 イソニアジド 0.4g/日とビタミン B₆ 0.4g/日を 20 日分一度に服用した疑い

症状：強直性間代性痙攣、半昏睡、代謝性アシドーシス、高血糖

処置：呼吸管理、抗痙攣薬の投与、強制利尿、人工透析等

(2) イソニアジド中毒患者 4 例の経過・処置並びに文献検索結果を用いた総説⁴¹⁾ (海外)

4 例の患者は全て活動性結核の徴候はなかったが、ツベルクリン反応陽性であったためイソニアジドの投与を受けていた。尿及び血清の毒物学的スクリーニング検査は陰性、他のルーチン検査（血液学、尿、血液化学）は全て正常であった。

4 例の患者全てに多発性の全身性強直性間代性痙攣がみられ、うち 3 例にはうつ状態もみられた。また、全ての患者で重篤な代謝性アシドーシスが起り、アニオンギャップが上昇したため人工呼吸が必要であった。気道確保、標準投与量のナロキソン塩酸塩、チアミン及び 50%デキストロースの投与、胃洗浄及び活性炭投与並びに痙攣発作の為にジアゼパム静脈内投与を行った。さらにイソニアジド服用量と、等量のピリドキシンを静脈内投与した。イソニアジドの服用量が不明であった患者（1 例）に対しては、ピリドキシン 5g を投与した。全症例ともピリドキシンの投与により痙攣発作及び代謝性アシドーシスが寛解したため、24 時間以内に人工呼吸を中止した。何れの患者にも肝毒性の徴候は認めなかった。

患者の処置：イソニアジド過量投与の患者の処置は薬剤の服用量及び来院までの経過時間による。

20mg/kg（体重 60kg で 1.2g）以上の服用量の患者で重大な毒性作用の徴候を示して来院した患者に対しては、下記の処置が必要である。

○生命を脅かす症状の改善

・痙攣発作の抑制……ジアゼパムの投与。

- ・代謝性アシドーシスの改善……痙攣発作を抑制すると通常代謝性アシドーシスも改善されるが、重篤な場合は重炭酸ナトリウムを投与。

○ピリドキシンの投与……イソニアジド投与量に相当する量のピリドキシンの投与。

○全般的な支持ケア……胃洗浄、活性炭の投与、補液、フロセミド又はマンニトールによる強制利尿。

(3)中毒症状と処置法^{注)}

中毒症状	処置法
悪心、嘔吐、下痢、便秘、食欲不振、口渇 頭痛、めまい、言語障害、感情易変、視力低下 幻覚、四肢の知覚異常、振戦、痙攣、運動失調症 頻脈、徐脈、血圧低下、高熱、末梢神経炎、 呼吸不全、Kussmaul呼吸、呼吸困難 アセトン尿、代謝性アシドーシス、高血糖 (これらはイソニアジドによる急性中毒の3主徴) 出血傾向、白血球減少症、顆粒球増多 眼底出血、霧視、構音障害 チアノーゼ、無尿 昏睡 肝障害 (AST、ALT の軽度上昇) 痙攣重積状態が 10 時間以上持続すると、神経学的 後遺症が発生する。	①呼吸管理 (気道確保、酸素吸入、人工呼吸など) ②胃洗浄 (3 時間以内であれば有効) ③吸着剤 活性炭 (40～60g→水 200mL) ④下剤 硫酸マグネシウム (30g→水 200mL) または、マグコロール®P (1 包→水 200mL) ⑤輸液 (肝保護剤を加える) ⑥強制利尿 フロセミド注 (ラシックス®) を加える ⑦拮抗剤 ビタミン B ₆ を、内服したイソニアジドと同量静注 する。摂取量が不明の場合は 5g を 30～60 分かけ て痙攣が止まるまで点滴する。 ⑧対症療法 ○痙攣……ジアゼパム注 (セルシン®) 無効の場合フェニトイン、短時間型バルビツレート点滴 静注する。 [バルビツレート、フェニトインはイソニアジドで作用 が増強されることに留意する。] ○代謝性アシドーシス……炭酸水素ナトリウム注 (メイロン®) など ⑨重症の場合 血液吸着 (DHP)、血液透析 (HD) を行う。

注) 森 博美、山崎 太 著：急性中毒情報ファイル 改訂 4 版 2008:501, 廣川書店

14. 適用上の注意

8. 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^{42～45)}

9. その他の注意

マウスによる実験 [例：飼料中 0.01～0.25% 混入 (約 15～375mg/kg 体重) 7 か月間経口投与] で肺腫瘍の発生が報告されている。しかし、ラット及びハムスターによる実験では腫瘍誘発作用は報告されていない。また、ヒトにおいては腫瘍発生との関連性は認められなかったとする疫学的調査結果が報告されている。

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

該当資料なし

＜参 考：マウス、ラット、モルモット、ウサギ等＞

マウス、ラット、モルモット、ウサギ等を用い、呼吸器系、循環器系、消化器系、自律神経系及びその他に及ぼす影響を検討した結果、臨床上特に問題となるような薬理作用は認められなかった。

(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

LD₅₀ 値（経口投与）⁴⁶⁾

マウス：133mg/kg

ウサギ：200mg/kg

(2)反復投与毒性試験

7ヵ月間投与

サルに7ヵ月間連続経口投与し、一般状態、血液、臓器等を調べると、20mg/kg までの用量では異常は認められなかった⁴⁷⁾。

(3)生殖発生毒性試験

妊娠マウスへの150mg/kg 経口投与で、胎児死亡が認められた⁴⁸⁾。

(4)その他の特殊毒性

発癌性試験

マウスでは肺腫瘍が発生する^{42, 43)}が、ラット及びハムスターでは発生しない⁴⁴⁾という報告がある。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

イスコチン原末 : 3.5 年 (安定性試験結果に基づく)

イスコチン錠 100mg : 5 年 (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温、遮光保存

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

該当しない

(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

イスコチン原末 100g

(日本薬局方イソニアジド)

イスコチン錠 100mg (プラスチックボトル) 500 錠

(日本薬局方イソニアジド錠) (PTP) 100 錠

7. 容器の材質

イスコチン原末 ポリエチレン (袋)

イスコチン錠 100mg プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔 (PTP シート)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：イスコチン注 100mg

同 効 薬：イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物、リファンピシン、ストレプトマイシン硫酸塩、パラアミノサリチル酸カルシウム水和物、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミド等

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：イスコチン原末 : 2008年4月4日 (販売名変更による)

注：旧販売名：イスコチン末100% 承認年月日：2004年1月8日

イスコチン 承認年月日：1986年2月25日

イスコチン錠100mg : 1986年2月25日

承認番号：イスコチン原末 : 22000AMX01573

イスコチン錠100mg : 16100AMZ01066

11. 薬価基準収載年月日

イスコチン原末 : 1960年6月1日

イスコチン錠100mg : 1972年2月1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

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 1975年10月17日

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
イスコチン原末	111341910	6222001X1013	620008287
イスコチン錠100mg	111340208	6222001F3010	616220037

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 佐藤祐一ほか：呼吸器診療 1957;12(1):51-56
- 2) Takayama K, et al. : J Lipid Res 1975;16(4):308-317
- 3) Youatt J : Am Rev Respir Dis 1969;99(5):729-749
- 4) Davis WB and Weber MM : Antimicrob Agents Chemother 1977;12(2):213-218
- 5) 福井 巖：京都府立医科大学雑誌 1956;60(3):477-506
- 6) 薄田芳丸：結核 1987;62(12):664-667
- 7) 中川英雄ほか：臨床薬理 1973;4(3・4):187-190
- 8) Rubin B, et al. : Am Rev Tuberc 1952;65(4):392-401
- 9) Ellard GA, et al. : Am Rev Respir Dis 1993;148(3):650-655
- 10) 谷合 哲：結核 1967;42(4):111-119
- 11) Hughes HB : J Pharmacol Exp Ther 1953;109(4):444-452
- 12) Cuthbertson WFJ, et al. : Biochem J 1953;55(4):669-671
- 13) Yard AS and Mckennis H Jr : J Med Pharm Chem 1962;5:196-203
- 14) Evans DAP, et al. : Br Med J 1960;2(5197):485-491
- 15) Roth LJ and Manthei RW : Proc Soc Exp Biol Med 1952;81(2):566-569
- 16) Gold CH, et al. : Clin Nephrol 1976;6(2):365-369
- 17) Bowersox DW, et al. : N Engl J Med 1973;289(2):84-87
- 18) Rosenthal AR : JAMA 1977;238(20):2177
- 19) Kutt H, et al. : Am Rev Respir Dis 1970;101(3):377-384
- 20) 滝本昌俊ほか：東邦医学会雑誌 1981;28(3):465-467
- 21) Wright JM, et al. : N Engl J Med 1982;307(21):1325-1327
- 22) Luntz GR and Smith SG : Br Med J 1953;1(4805):296-299
- 23) Segarra FO, et al. : Ann N Y Acad Sci 1959;74(3):656-661
- 24) Whittington HG and Grey L : Am J Psychiatry 1969;125(12):1725-1729
- 25) Mattila MJ, et al. : Scand J Respir Dis 1969;50(4):291-300
- 26) Leimenstoll G, et al. : Dtsch Med Wochenschr 1988;113(13):514-515
- 27) Pilheu JA, et al. : Medicina (B Aires) 1989;49(1):43-47
- 28) Wenning GK, et al. : Mov Disord 1995;10(5):664-667
- 29) Hurwitz A and Schlozman DL : Am Rev Respir Dis 1974;109(1):41-47
- 30) 米国薬剤師会編：医薬品相互作用とその評価 新訂第2版 1978:152-155 薬事日報社
- 31) 米国薬剤師会編：医薬品相互作用とその評価 新訂第2版 1978:185-187 薬事日報社
- 32) 三上理一郎ほか：日本医事新報 1986;(3235):28-32
- 33) 古泉秀夫、山岸美奈子：日本薬剤師会雑誌 1990;42(4):351-360
- 34) Hauser MJ and Baier H : Drug Intell Clin Pharm 1982;16(7-8):617-618
- 35) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 36) Varpela E : Acta Tuberc Pneumol Scand 1964;35:53-69
- 37) Heinoren OP, et al. : BIRTH DEFECTS AND DRUGS IN PREGNANCY 1977;296-313, PSG Publishing Company Inc.

- 38) Snider DE Jr and Powell KE : Arch Intern Med 1984;144(3):589-590
- 39) 五十嵐 隆ほか編集 : 新小児用量 改訂第 5 版 2009:60-61 診断と治療社
- 40) 瀬尾憲正ほか : ICU と CCU 1983;7(9):923-927
- 41) Alvarez FG and Guntupalli KK : Intensive Care Med 1995;21(8):641-644
- 42) Mori K, et al. : Gann 1960;51:83-89
- 43) Jones LD, et al. : Am Rev Respir Dis 1971;103(5):612-617
- 44) Peacock A and Peacock PR : Br J Cancer 1966;20(2):307-325
- 45) Stott H, et al. : Tubercle 1976;57(1):1-15
- 46) Benson WM, et al. : Am Rev Tuberc 1952;65(4)376-391
- 47) Schmid LH, et al. : Am Rev Tuberc 1953;67(6)798-807
- 48) 丹羽秀夫ほか : 結核 1969;44(12):465

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名
アルゼンチン	Isoniac
ベルギー	Nicotibine
カナダ	Isotamine
チェコ	Nidrazid
フィンランド	Tubilysin
フランス	Rimifon
ドイツ	Isozid
ギリシャ	Cemidon
香港	Trisofort
ハンガリー	Isonicid
インド	Isokin
インドネシア	INH-Ciba
イタリア	Nicozid
メキシコ	Hidrasix
フィリピン	Comprilex
ポルトガル	Hidrazida
ロシア	Isozid
シンガポール	Rimifon
スペイン	Cemidon
スウェーデン	Tibinide
スイス	Rimifon
タイ	Antimic
トルコ	INH
米国	Laniazid

(Martindale 37th ed. 2011)

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (ISONIAZID-isoniazid tablet: Lannett Company, Inc., 2012年8月)</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Isoniazid is recommended for all forms of tuberculosis in which organisms are susceptible. However, active tuberculosis must be treated with multiple concomitant anti-tuberculosis medications to prevent the emergence of drug resistance. Single-drug treatment of active tuberculosis with isoniazid, or any other medication, is inadequate therapy.</p> <p>Isoniazid is recommended as preventive therapy for the following groups, regardless of age. (Note: the criterion for a positive reaction to a skin test (in millimeters of induration) for each group is given in parenthesis):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection (≥ 5 mm) and persons with risk factors for HIV infection whose HIV infection status is unknown but who are suspected of having HIV infection. Preventive therapy may be considered for HIV infected persons who are tuberculin-negative but belong to groups in which the prevalence of tuberculosis infection is high. Candidates for preventive therapy who have HIV infection should have a minimum of 12 months of therapy. 2. Close contacts of persons with newly diagnosed infectious tuberculosis (≥ 5 mm). In addition, tuberculin-negative (<5 mm) children and adolescents who have been close contacts of infectious persons within the past 3 months are candidates for preventive therapy until a repeat tuberculin skin test is done 12 weeks after contact with the infectious source. If the repeat skin test is positive (> 5 mm), therapy should be continued. 3. Recent converters, as indicated by a tuberculin skin test (≥ 10 mm increase within a 2-year period for those <35 years old; ≥ 15 mm increase for those ≥ 35 years of age). All infants and children younger than 4 years of age with a > 10 mm skin test are included in this category. 4. Persons with abnormal chest radiographs that show fibrotic lesions likely to represent old healed tuberculosis (≥ 5 mm). Candidates for preventive therapy who have fibrotic pulmonary lesions consistent with healed tuberculosis or who have pulmonary silicosis should have 12 months of isoniazid or 4 months of isoniazid and rifampin, concomitantly. 5. Intravenous drug users known to be HIV-seronegative (>10 mm). 6. Persons with the following medical conditions that have been reported to increase the risk of tuberculosis (≥ 10 mm): silicosis; diabetes mellitus; prolonged therapy with adrenocorticosteroids; immunosuppressive therapy; some hematologic and reticuloendothelial diseases, such as leukemia or Hodgkin's disease; end-stage renal disease; clinical situations associated with substantial rapid weight loss or chronic undernutrition (including: intestinal bypass surgery for obesity, the postgastrectomy state (with or without weight loss), chronic peptic ulcer disease, chronic malabsorption syndromes, and carcinomas of the oropharynx and upper gastrointestinal tract that prevent adequate nutritional intake). Candidates for preventive therapy who have fibrotic pulmonary lesions consistent with healed tuberculosis or who have pulmonary silicosis should have 12 months of isoniazid or 4 months of isoniazid and rifampin, concomitantly. <p>Additionally, in the absence of any of the above risk factors, persons under the age of 35 with a tuberculin skin test reaction of 10 mm or more are also appropriate candidates</p>

for preventive therapy if they are a member of any of the following high-incidence groups:

1. Foreign-born persons from high-prevalence countries who never received BCG vaccine.
2. Medically underserved low-income populations, including high-risk racial or ethnic minority populations, especially blacks, Hispanics, and Native Americans.
3. Residents of facilities for long-term care (e.g., correctional institutions, nursing homes, and mental institutions).

Children who are less than 4 years old are candidates for isoniazid preventive therapy if they have > 10 mm induration from a PPD Mantoux tuberculin skin test.

Finally, persons under the age of 35 who a) have none of the above risk factors (1-6); b) belong to none of the high-incidence groups; and c) have a tuberculin skin test reaction of 15 mm or more, are appropriate candidates for preventive therapy.

The risk of hepatitis must be weighed against the risk of tuberculosis in positive tuberculin reactors over the age of 35. However, the use of isoniazid is recommended for those with the additional risk factors listed above (1-6) and on an individual basis in situations where there is likelihood of serious consequences to contacts who may become infected.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

(See also **INDICATIONS AND USAGE**):

NOTE--For preventive therapy of tuberculous infection and treatment of tuberculosis, it is recommended that physicians be familiar with the following publications: (1) the recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, published in the MMWR: vol 42; RR-4, 1993 and (2) Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: vol 149; 1359-1374, 1994.

For Treatment of Tuberculosis

Isoniazid is used in conjunction with other effective anti-tuberculous agents. Drug susceptibility testing should be performed on the organisms initially isolated from all patients with newly diagnosed tuberculosis. If the bacilli becomes resistant, therapy must be changed to agents to which the bacilli are susceptible.

Usual Oral Dosage (depending on the regimen used):

Adults:

5 mg/kg up to 300 mg daily in a single dose; or
15 mg/kg up to 900 mg/day, two or three times/week

Children:

10 mg/kg to 15 mg/kg up to 300 mg daily in a single dose; or
20 mg/kg to 40 mg/kg up to 900 mg/day, two or three times/week

Patients with Pulmonary Tuberculosis Without HIV Infection

There are 3 regimen options for the initial treatment of tuberculosis in children and adults:

Option 1: Daily isoniazid, rifampin and pyrazinamide for 8 weeks followed by 16 weeks of isoniazid and rifampin daily or 2 to 3 times weekly. Ethambutol or streptomycin should be added to the initial regimen until sensitivity to isoniazid and rifampin is demonstrated. The addition of a fourth drug is optional if the relative prevalence of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the community is less than or equal to four percent.

Option 2: Daily isoniazid, rifampin, pyrazinamide and streptomycin or ethambutol for 2 weeks followed by twice weekly administration of the same drugs for 6 weeks, subsequently twice weekly isoniazid and rifampin for 16 weeks.

Option 3: Three times weekly with isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol or streptomycin for 6 months.

*All regimens given twice weekly or 3 times weekly should be administered by directly observed therapy (see also **Directly Observed Therapy (DOT)**).

The above treatment guidelines apply only when the disease is caused by organisms that are susceptible to the standard antituberculous agents. Because of the impact of resistance to isoniazid and rifampin on the response to therapy, it is essential that physicians initiating therapy for tuberculosis be familiar with the prevalence of drug resistance in their communities. It is suggested that ethambutol not be used in children whose visual acuity cannot be monitored.

Patients with Pulmonary Tuberculosis and HIV Infection

The response of the immunologically impaired host to treatment may not be as satisfactory as that of a person with normal host responsiveness. For this reason, therapeutic decisions for the impaired host must be individualized. Since patients co-infected with HIV may have problems with malabsorption, screening of antimycobacterial drug levels, especially in patients with advanced HIV disease, may be necessary to prevent the emergence of MDRTB.

Patients with Extra Pulmonary Tuberculosis

The basic principles that underlie the treatment of pulmonary tuberculosis also apply to Extra pulmonary forms of the disease. Although there have not been the same kinds of carefully conducted controlled trials of treatment of Extra pulmonary tuberculosis as for pulmonary disease, increasing clinical experience indicates that a 6 to 9 month short-course regimen is effective. Because of the insufficient data, miliary tuberculosis, bone/joint tuberculosis and tuberculous meningitis in infants and children should receive 12 month therapy.

Bacteriologic evaluation of Extra pulmonary tuberculosis may be limited by the relative inaccessibility of the sites of disease. Thus, response to treatment often must be judged on the basis of clinical and radiographic findings.

The use of adjunctive therapies such as surgery and corticosteroids is more commonly required in Extra pulmonary tuberculosis than in pulmonary disease. Surgery may be necessary to obtain specimens for diagnosis and to treat such processes as constrictive pericarditis and spinal cord compression from Pott's Disease. Corticosteroids have been shown to be of benefit in preventing cardiac constriction from tuberculous pericarditis and in decreasing the neurologic sequelae of all stages of tuberculous meningitis, especially when administered early in the course of the disease.

Pregnant Women with Tuberculosis

The options listed above must be adjusted for the pregnant patient. Streptomycin interferes with in utero development of the ear and may cause congenital deafness. Routine use of pyrazinamide is also not recommended in pregnancy because of inadequate teratogenicity data. The initial treatment regimen should consist of isoniazid and rifampin. Ethambutol should be included unless primary isoniazid resistance is unlikely (isoniazid resistance rate documented to be less than 4%).

Treatment of Patients with Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR TB)

Multiple-drug resistant tuberculosis (i.e., resistance to at least isoniazid and rifampin) presents difficult treatment problems. Treatment must be individualized and based on susceptibility studies. In such cases, consultation with an expert in tuberculosis is recommended.

Directly Observed Therapy (DOT)

A major cause of drug-resistant tuberculosis is patient noncompliance with treatment. The use of DOT can help assure patient compliance with drug therapy. DOT is the observation of the patient by a health care provider or other responsible person as the patient ingests anti-tuberculosis medications. DOT can be achieved with daily, twice weekly or thrice weekly regimens and is recommended for all patients.

For Preventative Therapy of Tuberculosis

Before isoniazid preventive therapy is initiated, bacteriologically positive or radiographically progressive tuberculosis must be excluded. Appropriate evaluations should be performed if Extra pulmonary tuberculosis is suspected.

Adults over 30 kg: 300 mg per day in a single dose.

Infants and Children: 10 mg/kg (up to 300 mg daily) in a single dose. In situations where adherence with daily preventative therapy cannot be assured, 20 mg/kg to 30 mg/kg (not to exceed 900 mg) twice weekly under the direct observation of a health care worker at the time of administration.

Continuous administration of isoniazid for a sufficient period is an essential part of the regimen because relapse rates are higher if chemotherapy is stopped prematurely. In the treatment of tuberculosis, resistant organisms may multiply and the emergence of resistant organisms during the treatment may necessitate a change in the regimen.

For following patient compliance: the Potts-Cozart test, a simple colorimetric method of checking for isoniazid in the urine, is a useful tool for assuring patient compliance, which is essential for effective tuberculosis control. Additionally, isoniazid test strips are also available to check patient compliance.

Concomitant administration of pyridoxine (B₆) is recommended in the malnourished and in those predisposed to neuropathy (e.g., alcoholics and diabetics).

本邦における効能・効果、用法、用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性的結核菌

<適応症>

肺結核及びその他の結核症

【用法・用量】

通常成人は、イソニアジドとして1日量200～500mg（4～10mg/kg）<2～5錠>を1～3回に分けて、毎日又は週2日経口投与する。必要な場合には、1日量成人は1g<10錠>まで、13歳未満は20mg/kgまで増量してもよい。年齢、症状により適宜増減する。なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

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、オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	C (ISONIAZID-isoniazid tablet: Lannett Company, Inc., 2012年8月)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.
オーストラリア分類基準 (第4次)	A (Isoniazid tablets: Aspen Pharma Pty Ltd 2005年10月)	Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of child bearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (ISONIAZID-isoniazid tablet: Lannett Company, Inc., 2012年8月)	<p>PRECAUTIONS</p> <p>General</p> <p>Use of isoniazid should be carefully monitored in the following: 7. Pregnancy.</p> <p>Pregnancy</p> <p><i>Teratogenic Effects</i></p> <p><i>Pregnancy Category C:</i> Isoniazid has been shown to have an embryocidal effect in rats and rabbits when given orally during pregnancy. Isoniazid was not teratogenic in reproduction studies in mice, rats and rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Isoniazid should be used as a treatment for active tuberculosis during pregnancy because the benefit justifies the potential risk to the fetus. The benefit of preventive therapy also should be weighed against a possible risk to the fetus.</p> <p>Preventive therapy generally should be started after delivery to prevent putting the fetus at risk of exposure; the low levels of isoniazid in breast milk do not threaten the neonate. Since isoniazid is known to cross the placental barrier, neonates of isoniazid treated mothers should be carefully observed for any evidence of adverse effects.</p> <p><i>Nonteratogenic Effects</i></p>

	<p>Since isoniazid is known to cross the placental barrier, neonates of isoniazid-treated mothers should be carefully observed for any evidence of adverse effects.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>The small concentrations of isoniazid in breast milk do not produce toxicity in the nursing newborn; therefore, breast feeding should not be discouraged. However, because levels of isoniazid are so low in breast milk, they can not be relied upon for prophylaxis or therapy of nursing infants.</p>
--	---

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（マウス）で胎児の発育障害作用が報告されている。また、アミノサリチル酸製剤を併用投与されている患者で、奇形を有する児の出現率が高いとする疫学的調査結果がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (ISONIAZID-isoniazid tablet: Lannett Company, Inc., 2012年8月)	「INDICATIONS AND USAGE」参照

XIII. 備 考

その他の関連資料