

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

結核化学療法剤

ネオイスコチン[®]原末
ネオイスコチン[®]錠100mg
 （イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物製剤）
NEOISCOTIN[®] Powder, Tablets 100mg

剤形	粉末、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：イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物 錠：1錠中イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物 100mg 含有		
一般名	和名：イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物（JAN） 洋名：Isoniazid Sodium Methanesulfonate Hydrate （Sodium Methaniazide）（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	2009年6月26日 （販売名変更による）	2009年6月26日 （販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日 （販売名変更による）	2009年9月25日 （販売名変更による）
発売年月日	2009年9月 （販売名変更による）	2009年9月 （販売名変更による）	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/		

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

3. 吸 収	12	13. 過量投与	29
4. 分 布	12	14. 適用上の注意	30
(1) 血液－脳関門通過性	12	15. その他の注意	30
(2) 血液－胎盤関門通過性	12	16. その他	30
(3) 乳汁への移行性	13		
(4) 髄液への移行性	13		
(5) その他の組織への移行性	13		
5. 代 謝	13	IX. 非臨床試験に関する項目	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	13	1. 薬理試験	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	13	(1) 薬効薬理試験	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13	(2) 副次的薬理試験	31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13	(3) 安全性薬理試験	31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14	(4) その他の薬理試験	31
6. 排 泄	14	2. 毒性試験	31
(1) 排泄部位及び経路	14	(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 排泄率	14	(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 排泄速度	14	(3) 生殖発生毒性試験	31
7. トランスポーターに関する情報	14	(4) その他の特殊毒性	31
8. 透析等による除去率	14	X. 管理的事項に関する項目	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	1. 規制区分	32
1. 警告内容とその理由	15	2. 有効期間又は使用期限	32
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	3. 貯法・保存条件	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	15	5. 承認条件等	32
5. 慎重投与内容とその理由	15	6. 包 装	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	7. 容器の材質	32
7. 相互作用	16	8. 同一成分・同効薬	32
(1) 併用禁忌とその理由	16	9. 国際誕生年月日	33
(2) 併用注意とその理由	17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
8. 副作用	26	11. 薬価基準収載年月日	33
(1) 副作用の概要	26	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	33
(2) 重大な副作用と初期症状	26	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	33
(3) その他の副作用	27	14. 再審査期間	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
(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	27	16. 各種コード	33
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	27	17. 保険給付上の注意	33
9. 高齢者への投与	28	XI. 文 献	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28	1. 引用文献	34
11. 小児等への投与	29	2. その他の参考文献	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29	XII. 参考資料	36
		1. 主な外国での発売状況	36
		2. 海外における臨床支援情報	36
		XIII. 備 考	37
		その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物 (IHMS) は、イソニアジド (INH) にメタンスルホン酸を結合させ、その毒性を軽減させたものである。本剤は INH 群として分類されており、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、INH 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、「ネオイスコチン」から「ネオイスコチン原末」に、「ネオイスコチン錠」から「ネオイスコチン錠 100mg」にそれぞれ販売名の変更を申請し、2009 年 6 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

本剤はイソニアジドのメタンスルホン酸誘導体で、イソニアジドより毒性の低い抗結核薬である。

(2)安全性

イソニアジドより毒性が低く、副作用は弱い。しかし、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、痙攣、視神経炎、視神経萎縮、末梢神経炎が報告されている。

なお、イソニアジドでの重大な副作用として、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、血小板減少が報告されている。

(3)製 剤

ネオイスコチン原末

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物を成分とする白色の結晶、粒又は結晶性の粉末である。

ネオイスコチン錠 100mg

1 錠中にイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物を 100mg を含有する白色の割線入の錠剤である。

(4)治 療

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物は少量で結核菌の増殖を抑制し、病巣内によく浸透し、副作用はイソニアジドより少ない。

(5)薬理学

- 1) ヒト型結核菌 H₃₇Rv 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、イソニアジドと同等の抗菌力を示す¹⁾。
- 2) マウス実験的結核症 (H₃₇Rv 株) に対して、同量投与の場合、本剤はイソニアジドとほぼ同等の治療効果を示す²⁾。
- 3) イソニアジドとの間に交差耐性を示す³⁾。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ネオイスコチン[®] 原末

ネオイスコチン[®] 錠 100mg

(2)洋 名

NEOISCOTIN[®] Powder

NEOISCOTIN[®] Tablets100mg

(3)名称の由来

neiscotin の「neo-」は「新しい」、「最近の」を意味し、iscotin の新しい製剤として命名された。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物（JAN）

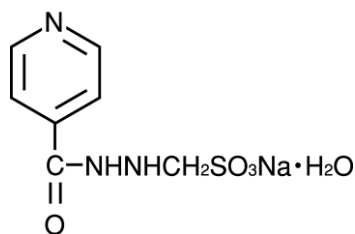
(2)洋 名（命名法）

Isoniazid Sodium Methanesulfonate Hydrate(Sodium Methaniazide)（JAN）

(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：C₇H₈N₃NaO₄S・H₂O

分子量：271.22

5. 化学名（命名法）

Sodium (2-isonicotinoylhydrazino) methanesulfonate hydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：IHMS

7. CAS 登録番号

3804-89-5 [isoniazid sodium methanesulfonate、 anhydrous]

13447-95-5 [methaniazide]

3804-89-5 [sodium methaniazide]

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶、粒又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 165～168℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液（1→20）の pH は、6.0～7.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 加熱による安定性⁴⁾

本品の水溶液（pH5.6、濃度：イソニアジド 10 μ g/mL 相当量）を 95℃で 1 時間加熱したとき、濃度に殆ど影響がみられなかった。

(2) 水溶液中での安定性（経日変化）⁴⁾

本品の水溶液（pH5.6、濃度：イソニアジド 10 μ g/mL 相当量）を 37℃で放置したとき、3 日目までは安定であるが、8 日目には約 20%減少し、その後、15 日目まで変化はみられなかった。

(3) 血清中での安定性（経日変化）⁴⁾

本品を血清に溶解（濃度：イソニアジド 10 μ g/mL 相当量）し、37℃で放置したとき、5 日目までは安定であるが、その後減少し、8 日目から 15 日目には約 40%減少した。

(4) 0.3mol/L-HCl 水溶液中での安定性⁴⁾

本品を 0.3mol/L-HCl 水溶液に溶解（濃度：イソニアジド 10 μ g/mL 相当量）した後、60 分まで変化はみられなかった。

(5) 各種 pH のリン酸緩衝液中での加熱による安定性⁴⁾

本品を各種 pH のリン酸緩衝液に溶解（濃度：イソニアジド 10 μ g/mL 相当量）した後、95℃で 1 時間加熱したとき、次表に示すように pH4.8 では比較的安定であるが、pH6.6 から減少し、pH8 では著しく減少した。

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物の各種 pH における熱安定性（95℃、1 時間加熱）

リン酸緩衝液の pH	加熱後の濃度比 (%)
pH 4.8	97
pH 6.6	73
pH 8.0	18
対照（水溶液、室温）	100

[芦荻宏彰、結核研究の進歩 1959;24:114-122 のデータを一部改変]

(6)各種 pH のリン酸緩衝液中での安定性（経日変化）⁴⁾

本品を各種 pH のリン酸緩衝液に溶解（濃度：イソニアジド 10 μ g/mL 相当量）した後、37°Cで放置したとき下表に示すように、pH4.8～4.2 では経日的に安定であり、pH6.6～6.4 では比較的安定、pH8.4～8.0 では著しく不安定であった。

1 日目 含量%（緩衝液 pH）	3 日目 含量%（緩衝液 pH）	5 日目 含量%（緩衝液 pH）
100（pH4.8）	98（pH4.2）	106（pH4.2）
100（pH6.6）	96（pH6.4）	90（pH6.4）
100（pH8.0）	45（pH8.2）	2（pH8.2）

3. 有効成分の確認試験法

(1)銀鏡反応

(2)酸分解

二酸化イオウ臭

(3)日局一般試験法「定性反応（ナトリウム塩）」による

1) 炎色反応（黄色）

2) ヘキサヒドロキソアンチモン酸（V）カリウム試液との反応（白色の沈殿）

4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			刻印
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
ネオイスコチン 原末	イソニアジドメタンスルホン酸 ナトリウム水和物	粉末	白色	—			—
ネオイスコチン 錠 100mg	イソニアジドメタンスルホン酸 ナトリウム水和物 1錠中 100mg	素錠 (割線入)	白色				-NEO- ISCOTIN
				9.0	3.1	266	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ネオイスコチン錠 100mg：「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

ネオイスコチン原末：なし

ネオイスコチン錠 100mg：トウモロコシデンプン、アラビアゴム、タルク、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

ネオイスコチン原末

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	4年	最終包装（ポリエチレン袋一箱）	変化なし

(試験項目：外観、溶出試験、含量)

ネオイスコチン錠 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	4 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*
苛酷試験	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、溶出試験、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)

ネオイスコチン原末をブドウ糖、乳糖とそれぞれ混合し、室温にて 5 日間放置 (湿度 60~75%) した結果、外観に変化はなかった。
[社内データ (1954 年)]

7. 溶出性

ネオイスコチン原末

局外規「イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム散」溶出試験による

(試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行うとき 15 分間の溶出率は 85%以上)

ネオイスコチン錠 100mg

局外規「イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム錠」溶出試験による

(試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行うとき 30 分間の溶出率は 85%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

ネオイスコチン原末

(1) 銀鏡反応

(2) 酸分解

二酸化イオウ臭

(3) 目局一般試験法「定性反応 (ナトリウム塩)」による

1) 炎色反応 (黄色)

2) ヘキサヒドロキソアンチモン酸 (V) カリウム試液との反応 (白色の沈殿)

ネオイスコチン錠 100mg

(1) 融点

165~168°C (分解)

(2) 銀鏡反応

(3) 酸分解

二酸化イオウ臭

10.製剤中の有効成分の定量法

ネオイスコチン原末

滴定終点検出法

ネオイスコチン錠 100mg

滴定終点検出法

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、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物として1日量0.4~1.0g(8~20mg/kg)<4~10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1.5g<15錠>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

(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、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塩カルシウム水和物、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

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物は合成の殺菌性抗結核薬で、主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⁵⁾。他に核酸の合成阻害、糖及びアミノ酸代謝の阻害などが考えられている^{6,7)}。

(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、イソニアジドと同等の抗菌力を示す¹⁾。また、マウス実験的結核症 (H₃₇R_v 株) に対して、同量投与の場合、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物は、イソニアジドとほぼ同等の治療効果を示す²⁾。

交差耐性

イソニアジドとの間に交差耐性を認めた (10%血清加 Kirchner 培地で検討)³⁾。

(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

健康成人：1～2時間⁸⁾

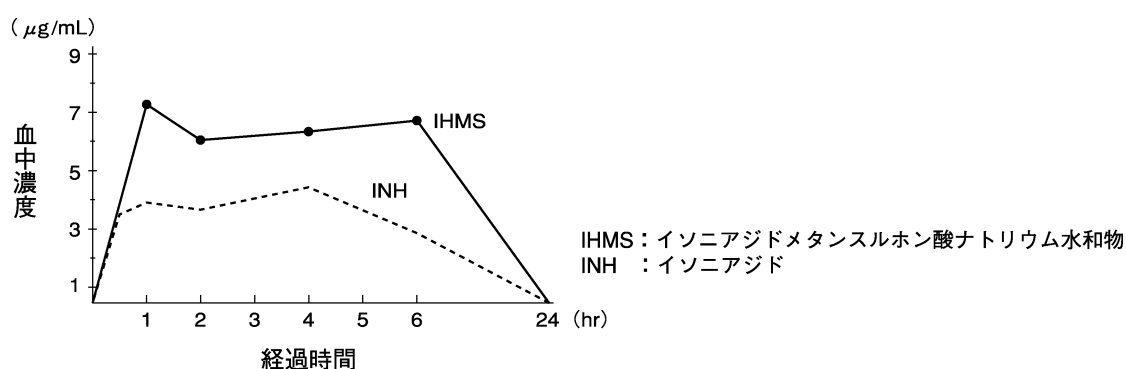
<参考：小児>：3時間⁹⁾

(3)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人

健康成人にイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物 (IHMS) 500mg を単回経口投与した場合、1～2時間後に最高血中濃度 (4.3～8.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、4時間後まで比較的高濃度を維持するが、以後漸減して24時間後には認められなかった⁸⁾。

また、同一人にイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物 250mg 及びイソニアジド 250mg をそれぞれ単回投与した場合、イソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物は1時間後に7.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高血中濃度となり24時間後には認められなくなった。イソニアジドは4時間後に4.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高血中濃度となり24時間後には認められなくなった⁸⁾。



IHMS 及び INH 経口投与後の血中濃度／成人 (同一人、各々250mg)

<参考：小児>

小児にイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物 10～50mg/kg を単回経口投与した場合、投与量に関係なく、最高血中濃度に達した時間は投与 3 時間後が多く、個人差はあるものの最高血中濃度はほぼ投与量に比例した。また、同量 (10mg/kg) 投与によるイソニアジドとの比較では最高血中濃度は等しかったが、イソニアジドでは早期 (1 時間後) に最高濃度に達し、比較的早く血中から消失した⁹⁾。

IHMS 経口投与後の血中濃度／小児 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
IHMS	0.9 (0.7～1.4)	2.6 (1.4～5.4)	2.8 (1.6～5.2)	0.2 (0.0～0.5)
INH	3.4 (2.5～5.0)	1.1 (1.0～1.2)	0.5 (0.0～1.0)	0.0 (0.0～0.1)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

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。

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

0.67L/kg

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

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⁶⁾。

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：ラット>

イソニアジドとイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物をラットに経口投与したところ、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物の方が吸収が遅く、6 時間後に投与量の 1/4 が大腸内に残存した¹⁰⁾。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットで脳への移行が認められた¹¹⁾（「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照）。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

イソニアジドは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

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

イソニアジドでは移行性が認められている（「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

小児にイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物 10mg/kg を単回経口投与した場合、6 時間後に最高髄液中濃度（1.1 μ g/mL）に達し、24 時間後にはほとんど認められなかった⁹⁾。

(5)その他の組織への移行性

肋膜滲出液

滲出性肋膜炎患者にイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物 20mg/kg を単回経口投与した場合、3 時間後に 2.8 μ g/mL を示し、24 時間後にはほとんど認められなかった⁹⁾。

その他の組織

<参考：ラット>

ラットにイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物（IHMS）100mg/kg を静注し、30 分後の臓器、血漿、尿における代謝物をペーパークロマトグラフ法で抽出、UV 吸光度で算出した。代謝物はイソニアジドのみで、脳、心、肺、脾には未変化体のみが移行した¹¹⁾。

IHMS 静注後の各臓器における未変化体と代謝物の割合（%）

組 織	IHMS	イソニアジド
脳	100.0	0
心臓	100.0	0
肺臓	100.0	0
肝臓	59.5	40.5
脾臓	100.0	0
腎臓	75.7	24.3
血漿	64.4	35.6
尿	57.8	42.2

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

生体内でイソニアジドに代謝される。健康成人にイソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム水和物をイソニアジドに換算して 300mg を単回経口投与した場合、ほとんどがアセチル化された¹²⁾。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

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

イソニアジド：活性有

アセチル化体：活性極めて低い¹²⁾

(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

主として尿中¹²⁾

(2) 排泄率

健康成人に 300mg (イソニアジド換算量) を単回経口投与した場合、ほとんどがアセチル化され、8 時間後までに投与量の 75% が尿中に排泄された¹²⁾。

(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

該当資料なし

<参考：イソニアジド>

5 時間の透析で約 73% のイソニアジドが除去された。

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：イソニアジドの投与により肝機能障害を生じることがあり、重篤な肝障害のある患者には起こりうる危険を考慮し投与してはならない。本剤についても体内でイソニアジドに代謝されることから、同様の注意が必要である。

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引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。本剤についても体内でイソニアジドに代謝されることから、同様の注意が必要である。

(2) イソニアジドを腎障害患者に投与すると血中濃度が上がり、副作用を生じる率が高くなると思われるため、本剤についても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 以下の患者にはイソニアジドの 1 日投与量 300mg を勧める報告がある¹³⁾。

(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起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、慎重に投与しなければならない。

- (5) イソニアジドの投与により痙攣を起こすことがあり、本剤についても、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え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

リファンピシン、イソニアジドを含む抗結核剤（エタンブトール塩酸塩、エチオナミド等）との併用により劇症肝炎等の重篤な肝障害の発現が増加していることに伴い、より一層の注意を喚起すべく記載している。

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

イソニアジドで次のような報告がある。

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、眠気等の中枢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。
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。
ヒスチ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ロ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、より重症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

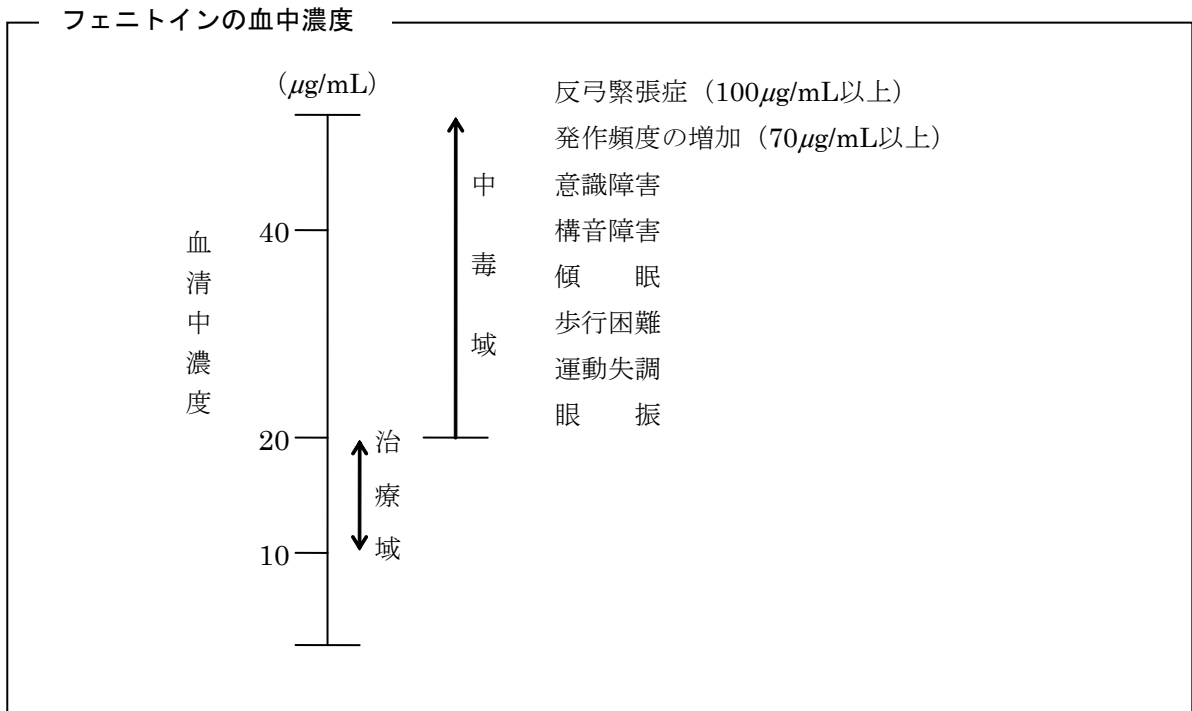
クマリン系抗凝固薬（ワルファリン）

<症例報告>¹⁴⁾

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>



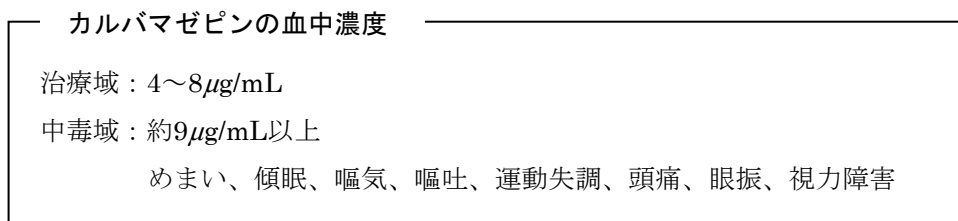
<症例報告 1>¹⁵⁾

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 46µg/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>¹⁶⁾

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 53.5µg/mL の高値であったがフェノバルビタールの最高濃度は 21.0µg/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。

<参考>



<症例報告>¹⁷⁾

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 μ g/mLであったが、併用2~3日目では18~22 μ g/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327U/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586U/L、3日目で761U/Lであった。8日目に51U/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¹⁸⁾

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 \pm 8	255 \pm 21.5
3日間	117 \pm 11	357 \pm 98
6日間	100 \pm 8.5	307 \pm 95

②血糖値が低下するという報告¹⁹⁾

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。

患者 (年齢、性)	FBS (mg/dL)								
	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

解説：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>²⁰⁾

- 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>²¹⁾

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>²²⁾

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

解説：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¹⁹⁾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>²³⁾

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

解説：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みられるが、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

解説：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>²⁴⁾

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ヵ月後、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

解説：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並びに減少が起こり、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^{25,26)}、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。

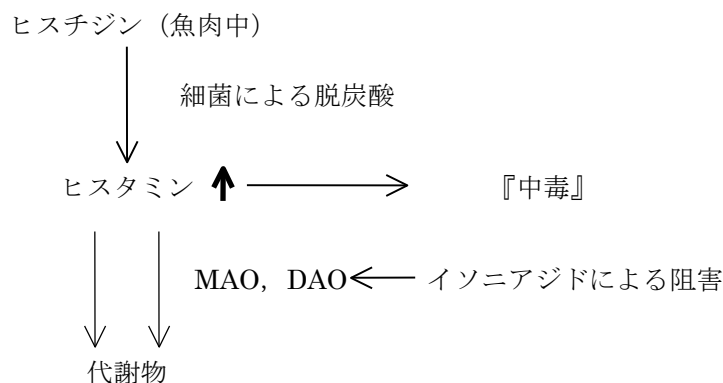
ペチジン塩酸塩

解説：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²⁷⁾。

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。

ヒスチジンを多く含有する魚（マグロ等）

解説：魚に含まれるヒスチジンが *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り、中毒がひき起こされると考えられている。



<症例報告>²⁸⁾

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>²⁹⁾

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	鯉 油 漬	1.4~2.8
鯉 缶 詰 (特上)	1.4~2.1	鯉 味 付	3.6
鯉 缶 詰 (並)	3.6	鯖 缶 詰	2.0~4.0
鯉 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）

解説：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、蓄積されたノルエピ

ネフ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>³⁰⁾

- ①26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。
- ②10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²⁹⁾

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
	ボー・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
	ニンジン塩漬	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) 痙攣

3) 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）

4) 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）

(2) 重大な副作用（イソニアジド）

下記の重大な副作用がイソニアジドで報告されているので、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) 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）

2) 薬剤性過敏症候群³¹⁾

（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。

3) 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）

4) 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）

5) 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）

6) 無顆粒球症、血小板減少

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）			
(3) 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、赤芽球瘍、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）
(2) 重大な副作用（イソニアジド）
下記の重大な副作用がイソニアジドで報告されているので、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。
2) 薬剤性過敏症症候群 ³¹⁾
（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. 副作用（再審査対象外）

(3) 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。[イソニアジドの動物実験（マウス）で胎児の発育障害作用が報告されている。また、イソニアジドと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。[イソニアジドでヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

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>³²⁾

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>³³⁾

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) イソニアジド (INH) の乳汁移行については報告があるが、ネオイスコチンについても体内でイソニアジドに代謝されることから、同様の注意が必要と考えられている。

イソニアジドによる乳汁移行は次のとおりである³⁴⁾。

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		37.6mg/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、イソニアジド投与後 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>

添付文書に記載はないが、小児用量は新生児を含め、成人と同様 8～20mg/kg を目安とすることが推奨されている³⁵⁾。

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

イソニアジドの経口投与で次のような報告がある。

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>

1) 急性イソニアジド中毒の症例報告³⁶⁾

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³⁷⁾ (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ためのジアゼパム静脈内投与を行った。更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……INH 投与量に相当する量のピリドキシン投与。

○全般的支持ケア……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。

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 ^{38~42)}

9. その他の注意

イソニアジドのマウスによる実験 [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

(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

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物のラットにおける経口投与時の LD₅₀ 値はイソニアジドの 3.3g/kg に対して 14.4 g/kg であり、毒性はイソニアジドの約 1/4 である⁴²⁾。

マウスにおける経口投与時の LD₅₀ 値はイソニアジドの 167mg/kg に対して 1333mg/kg であり、毒性はイソニアジドの約 1/8 である。急性毒性症状はイソニアジドに似ており、疾走、跳躍、痙攣、次いで全身強直、呼吸麻痺をおこし、短時間で死亡する³⁾。

(2)反復投与毒性試験

1) 7日間投与（マウス）

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物を 7日間連続経口投与して体重変化を対照群と比較したところ、1mg/kg で緩やかな体重増加、2.5mg/kg で差はなく、5mg/kg では全例低下、10mg/kg で著明に低下し、5日目より死亡がみられた⁴³⁾。

2) 52週間投与（ラット）

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物を 0.25、0.1、0.5、1%の割合で餌に混ぜ、離乳後のラットに 52週間投与したところ、1%では全例体重が減少し、立毛、食欲不振、下痢がみられ、1ヵ月以内で死亡した。病理学的検査では、精巣、卵巣の発育不全、肝壊死がみられた。0.5%では体重の増加抑制をみたが中毒症状はみられなかった。精巣、卵巣の萎縮は 0.5%以下の全ての投与群で組織学的に認められた⁴²⁾。

(3)生殖発生毒性試験

1) 繁殖試験（ラット）

FDAの方法に従い、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物の中毒量を混餌経口投与により試験を実施した。60日間の投与後、交配試験を行ったところ、新生児を含め異常は認められなかった⁴²⁾。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）

New Zealand系の妊娠ウサギに、妊娠 6～16日間、35mg/kg/day を経口投与した結果、対照群に比し、胎児の吸収が多く認められたが、胎児奇形はみられなかった⁴²⁾。

(4)その他の特殊毒性

肝機能への影響

New Zealand系ウサギにアラビアゴム懸濁液としたイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物 70mg/kg を 7日間連続経口投与し、BSP (25mg/kg 静注) 試験を行ったところ、肝機能への影響はイソニアジド換算でイソニアジドの 1/2 であった⁴²⁾。

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：

ネオイスコチン原末 : 4年（安定性試験結果に基づく）

ネオイスコチン錠 100mg : 4年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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

ネオイスコチン原末 100 g

ネオイスコチン錠 100mg（プラスチックボトル） 500錠

（PTP） 1000錠

7. 容器の材質

ネオイスコチン原末

100g：ポリエチレン（袋）

ネオイスコチン錠 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：塩化ビニル、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：イソニアジド、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：ネオイスコチン原末 : 2009年6月26日（販売名変更による）

ネオイスコチン錠 100mg : 2009年6月26日（販売名変更による）

注：旧販売名：ネオイスコチン 承認年月日：1976年10月28日

ネオイスコチン錠 承認年月日：1954年7月1日

承認番号：ネオイスコチン原末 : 22100AMX01192

ネオイスコチン錠 100mg : 22100AMX01193

11. 薬価基準収載年月日

ネオイスコチン原末 : 2009年9月25日

ネオイスコチン錠 100mg : 2009年9月25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
ネオイスコチン原末	111342603	6222005A1035	621134201
ネオイスコチン錠 100mg	111343303	6222005F1032	621134301

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) 坂本立身：結核 1955;30(1):24-29
- 3) 大藤 眞ほか：診断と治療 1955;43(7):742-747
- 4) 芦荊宏彰：結核研究の進歩 1959;24:114-122
- 5) Takayama K, et al. : J Lipid Res 1975;16(4):308-317
- 6) Youatt J : Am Rev Respir Dis 1969;99(5):729-749
- 7) Davis WB and Weber MM : Antimicrob Agents Chemother 1977;12(2):213-218
- 8) 芦荊宏彰：結核診療 1954;7(5):277-281
- 9) 柳川康造：日本臨床結核 1956;15(6):436-438
- 10) Ceriotti G, et al. : Br J Pharmacol Chemother 1953;8(3):356-365
- 11) 阿部政次：Medical Digest 1955;22:8-10
- 12) 五味二郎：最新医学 1957;12(5):1149-1169
- 13) Bowersox DW, et al. : N Engl J Med 1973;289(2):84-87
- 14) Rosenthal AR : JAMA 1977;238(20):2177
- 15) Kutt H, et al. : Am Rev Respir Dis 1970;101(3):377-384
- 16) 滝本昌俊ほか：東邦医学会雑誌 1981;28(3):465-467
- 17) Wright JM, et al. : N Engl J Med 1982;307(21):1325-1327
- 18) Luntz GR and Smith SG : Br Med J 1953;1(4805):296-299
- 19) Segarra FO, et al. : Ann N Y Acad Sci 1959;74(3):656-661
- 20) Whittington HG and Grey L : Am J Psychiatry 1969;125(12):1725-1729
- 21) Mattila MJ, et al. : Scand J Respir Dis 1969;50(4):291-300
- 22) Leimenstoll G, et al. : Dtsch Med Wochenschr 1988;113(13):514-515
- 23) Pilheu JA, et al. : Medicina (B Aires) 1989;49(1):43-47
- 24) Wenning GK, et al. : Mov Disord 1995;10(5):664-667
- 25) Hurwitz A and Schlozman DL : Am Rev Resp Dis 1974;109(1):41-47
- 26) 米国薬剤師会編：医薬品相互作用とその評価新訂第2版 1978:152-154 薬事日報社
- 27) 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
- 28) 三上理一郎ほか：日本医事新報 1986;(3235):28-32
- 29) 古泉秀夫、山岸美奈子：日本薬剤師会雑誌 1990;42(4):351-360
- 30) Hauser MJ and Baier H : Drug Intell Clin Pharm 1982;16(7-8):617-618
- 31) 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
- 32) Varpela E : Acta Tuberc Pneumol Scand. 1964;35:53-69
- 33) Heinoren OP, et al. : BIRTH DEFECTS AND DRUGS IN PREGNANCY 1977:296-313, PSG Publishing Company Inc.
- 34) Snider DE Jr and Powell KE : Arch Intern Med 1984;144(3):589-590
- 35) 五十嵐 隆ほか編集：新小児薬用量 改訂第5版 2009:60-61 診断と治療社
- 36) 瀬尾憲正ほか：ICU と CCU 1983;7(9):923-927
- 37) Alvarez FG and Guntupalli KK : Intensive Care Med 1995;21(8):641-644

- 38) Mori K, et al. : Gann 1960;51:83-89
- 39) Jones LD, et al. : Am Rev Respir Dis 1971;103(5):612-617
- 40) Peacock A and Peacock PR : Br J Cancer 1966;20(2):307-325
- 41) Stott H, et al. : Tubercle 1976;57(1):1-15
- 42) Harper HK and Worden AN : Toxicol Appl Pharmacol 1966;8(2):325-333
- 43) 岩下一郎 : 結核 1957;32(9):489-494

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料