

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

<p>結核化学療法剤</p> <p>日本薬局方 <b>イソニアジド錠</b></p> <p>処方せん医薬品 <b>ヒドラ錠「オツカ」50mg</b></p> <p>HYDRA TABLET「OTSUKA」50mg</p>
--

剤 形	素錠
規 制 区 分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規 格 ・ 含 量	ヒドラ錠「オツカ」50mg : 1錠中イソニアジド50mgを含有 500錠瓶入り ヒドラ錠「オツカ」50mg : 1錠中イソニアジド50mgを含有 1000錠ヒートシール缶入り
一 般 名	和名：イソニアジド 洋名：Isoniazid
製造販売承認年月日	ヒドラ錠「オツカ」50mg : 1985年3月18日 500錠瓶入り
薬価基準収載・ 発売年月日	ヒドラ錠「オツカ」50mg : 1985年3月18日 1000錠ヒートシール缶入り 薬価基準収載年月日：本剤は日本薬局方収載品につき、薬価基準収載時期は不明
発売年月日	ヒドラ錠「オツカ」50mg : 1985年7月 500錠瓶入り ヒドラ錠「オツカ」50mg : 1952年7月 1000錠ヒートシール缶入り
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社大塚製薬工場 学術部 TEL：03-5217-3675 FAX：03-5217-3676 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.otsukakj.jp/popup.html">http://www.otsukakj.jp/popup.html</a>

本 IF は 2009 年 7 月 改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

## 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 A 4 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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 の利用にあたっては、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料であり、今後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て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。

(2008 年 9 月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
3. 有効成分の確認試験法 ..... 3
4. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 4
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 4
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 4
7. 溶出性 ..... 5
8. 生物学的試験法 ..... 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 5
11. 力価 ..... 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 5
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 5
14. その他 ..... 5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 6
2. 用法及び用量 ..... 6
3. 臨床成績 ..... 6

## 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 ..... 7
2. 薬理作用 ..... 7

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 8
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 8
3. 吸収 ..... 9
4. 分布 ..... 9
5. 代謝 ..... 9
6. 排泄 ..... 10
7. 透析等による除去率 ..... 10

## 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	11
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	11
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	11
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	11
5. 慎重投与内容とその理由	11
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	13
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	22
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	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23

## XI. 文献

1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	25

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26

## XIII. 備考

その他の関連資料	27
----------	----

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

イソニアジド（イソニコチン酸ヒドラジド）は、1898年 Curtius、Mohr によって合成された化合物で、1952年、Fox により抗結核菌作用が見出され、世界の注目を集めた。

その後、アメリカ、ドイツ及び日本など世界中で広く使用されており、パラアミノサリチル酸カルシウム（パスカルシウム）、ストレプトマイシンとともに結核に対する代表的な化学療法剤となっている。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

① 日本薬局方収載品であるとともに、世界中で使用されている抗結核薬である。

② 強力な殺菌作用を有しており、第一次薬として結核の初回治療の標準的薬療法剤となっている。

③ 他の抗結核薬（リファンピシンなど）との併用を原則とする。

④ 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

重大な副作用として劇症肝炎等の重篤な肝障害、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、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、末梢神経炎が知られている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ヒドラ錠「オーツカ」50mg

(2) 洋名

HYDRA TABLET「OTSUKA」50mg

(3) 名称の由来

Isonicotinic acid hydrazide (イソニコチン酸ヒドラジド) に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イソニアジド

(2) 洋名 (命名法)

Isoniazid

(3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

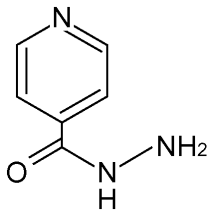


図1 イソニアジドの構造式

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O

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

イソニコチン酸ヒドラジド

Isonicotinic acid hydrazide

INH

INAH

### 7. CAS 登録番号

イソニアジド：CAS-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

pKa：1.8、3.5、10.8 (20℃)

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

pH：6.5～7.5 (1.0→10)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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という。

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<sup>1)</sup>。

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方の医薬品各条「イソニアジド」の確認試験法による。

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方の医薬品各条「イソニアジド」の定量法による。




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

本剤は白色又は微黄色の割線入り円板状の製剤である。

表 1 ヒドラ錠「オーツカ」50mg の外形等

外 形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
			7.0	3.0	153
表面	裏面	側面			

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

OG26

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 錠中イソニアジド 50mg を含有する。

#### (2) 添加物

添加物として、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クエン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

#### (3) その他

変化なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

変化なし

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

表 2 製剤の安定性

保存条件	保存期間	試験結果
室温 遮光	3 年	変化なし

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

変化なし

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化<sup>1)</sup>

糖類、アルデヒド基かケトン基を含む薬物、ヨウ素、第二鉄塩と配合変化する。本剤は炭酸水素ナトリウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ビタミン B<sub>1</sub>、アスコルビン酸、酸化マグネシウム、グルコン酸鉄により着色する。グリセリン酸カルシウム、ジアスターゼにより湿潤する。また、乳糖と混合すると黄色を呈する。

7. 溶出性  
該当資料なし
8. 生物学的試験法  
該当資料なし
9. 製剤中の有効成分の確認試験法  
イソニアジド：日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。  
吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の定量法  
イソニアジド：日本薬局方の医薬品各条の定量法による。  
液体クロマトグラフィー
11. 力価  
該当資料なし
12. 混入する可能性のある夾雑物  
該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報  
ヒドラ錠「オーツカ」50mg：500錠入り  
ガラス瓶（キャップ：金属）  
ヒドラ錠「オーツカ」50mg：1000錠入り（ヒートシール）  
金属缶（キャップ：金属）
14. その他  
該当資料なし

## 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) 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 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 (2009 年 4 月以降承認品目)

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験: 用量反応探索試験

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)

該当資料なし

##### 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

該当資料なし

## 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

イソニアジド系製剤

### 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剤で、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、結核菌に特異な細胞壁成分であるミコール酸及び核酸の生合成阻害、糖及びアミノ酸代謝の阻害などが考えられている<sup>2)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

イソニアジドのヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株に対する最小発育阻止濃度は、0.1 μg/mL (10%血清加 Kirchner 培地) である。試験管内ではストレプトマイシン、パラアミノサリチル酸よりも抗菌作用が強い。耐性はストレプトマイシンよりおそく、ストレプトマイシン、パラアミノサリチル酸との交差耐性はない<sup>1)</sup>。

#### (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

0.2  $\mu$ g/mL<sup>2)</sup>

#### (2) 最高血中濃度到達時間

1～2 時間<sup>2)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常者 3 名にイソニアジド 100mg を単回経口投与したところ、第 1 例では 1 時間後に 6.2  $\mu$ g/mL、第 2 例では 1 時間後に 3.0  $\mu$ g/mL、第 3 例では 2 時間後に 1.6  $\mu$ g/mL を示し、いずれも投与後 1～2 時間後で最高値を示し、以後次第に低下して 24 時間後では測定不能となる。錠剤投与時は、結晶粉末時と比較すると最高血中濃度においては変わりがないが、血中残存時間が少し長くなる傾向がある。イソニアジド 200mg を経口又は静脈内投与して経時的に血清イソニアジド濃度を測定したところ、経口でも吸収が良く静注の場合とほぼ同等であった<sup>2)</sup>。

<参考>外国における試験

空腹時にイソニアジドを 300mg 経口摂取した場合、1～2 時間後に最高値に達し、その時の血中濃度は 3～8  $\mu$ g/mL を示した<sup>3)</sup>。

24 時間以内に投与量の 75～95% が、ほとんど代謝物として尿中に排泄された<sup>4)</sup>。

#### (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) コンパートメントモデル

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

表 3 イソニアジドの全身クリアランス

	rapid acetylator*	slow acetylator*
全身クリアランス (mL/min/kg)	7.4 <sup>1)</sup>	3.7 <sup>1)</sup>
	約 20 <sup>2)</sup>	約 10 <sup>2)</sup>

\*アセチル化については人種差があり、日本人等はアセチル化が速く、白人は遅いとされている。

#### (6) 分布容積

0.67L/kg<sup>2)</sup>

## (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 当たりに結合するイソニアジドの mol 比は 0.08 であった<sup>2)</sup>。

## 3. 吸収

イソニアジドの経口投与では、小腸より速やかに、かつほぼ完全に吸収され、体内各部のほか、髄液や胸腔内へも容易に浸透する<sup>2)</sup>。

<参考：ウサギ、ラット>

- ① 家兎の保生腸管を用いた検討では、小腸各部より良く吸収されるが、中間部が比較的すぐれ、上・下部間に差異はない<sup>2)</sup>。
- ② ラットの反転小腸サックを用いた検討で、イソニアジドは受動的拡散により移行する<sup>2)</sup>。
- ③ ラットに経口投与し、小腸内残存率から 30 分後で 2/3 以上が吸収され、4 時間後ではほとんど吸収される<sup>2)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

胎盤を通過しやすい<sup>2)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

母乳及び乳児への移行性は高い<sup>2)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

- ① イソニアジド 150mg を経口又は皮下注の場合、髄液内濃度は血中濃度と並行する<sup>2)</sup>との報告がある。
- ② 髄液中濃度は血中濃度の 20～30%、炎症時は 55～100%が移行する<sup>2)</sup>。

## (5) その他の組織への移行性

すべての組織、体液中に速やかに分布する<sup>2)</sup>。

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：ヒトがイソニアジドを服用したとき、大部分はアセチル化をうけて、1-acetyl-2-isonicotinylhydrazine になって尿中に排泄され、その量は 50～90%に達する。このアセチル体は、*in vivo* の結核菌に対する作用はイソニアジドの 1/100 の活性しか示さない。さらにヒトの場合、未変化のイソニアジドが少量と 20～40%の isonicotinic acid 及びそのグリシン抱合体を尿中に検出できる。

1-acetyl-2-isonicotinylhydrazine はさらに代謝されて、その主代謝産物である 1,2-diacetylhydrazine 及び acetylhydrazine として尿中に排泄される。イソニアジドのアセチル化については、人種的に差があり、日本人などはアセチル化が速く（rapid acetylator）、白人は遅い（slow acetylator）といわれる。

遺伝と関係があると思われ、代謝の速い症例ではアセチル化に必要な N-アセチルトランスフェラーゼの活性が高い<sup>2)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

アセチル化体の活性はイソニアジドの 1/100、毒性は 1/10<sup>2)</sup>である。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

表 4 ヒトでの血中半減期<sup>5)</sup>

rapid acetylator	0.5～1.5 時間
slow acetylator	2～4 時間
腎不全末期	17 時間

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

## (2) 排泄率

24 時間以内に投与量の 75～95%が尿中排泄される<sup>2)</sup>。

<参考：マウス>

マウスに <sup>14</sup>C-イソニアジドを 10mg/kg 皮下投与した時、24 時間で 2～8%が糞中に排泄される<sup>2)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

## (1) 腹膜透析

投与量の変更は必要ない<sup>2)</sup>。

## (2) 血液透析

血液透析により除去をうけるため、透析後の投与が望ましい<sup>2)</sup>。

## (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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報告されている<sup>6)</sup>ので、重篤な肝障害のある患者には投与しないこと。

## 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) 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。]

(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報告されている<sup>6)</sup>。このような患者へ投与すると肝障害が悪化したり又は肝障害が再発するおそれがあるため、慎重に投与しなければならない。

<参考>

肝障害時の投与量<sup>5)</sup>：

治療開始時肝機能が正常である患者にイソニアジド、リファンピシンを併用投与すると、約 10%に血清 AST(GOT)、ALT(GPT)値の上昇がみられるが、投与を継続していても正常値に復することが多い。

イソニアジド、リファンピシンは、結核の治療期間短縮に必須の薬剤であるため、血清 AST(GOT)、ALT(GPT)値の上昇があっても、その値が 100 以下の場合、頻回（毎週又は隔週）に肝機能の検査を行いながら投与を継続する。

また、基盤に肝機能障害を有する患者にイソニアジド、リファンピシン、パラアミノサリチル酸を投与しても、肝機能の悪化をみない場合がしばしば認められるが、この際も頻回に肝機能検査を行い、慎重に投与する。

「肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」

(日本結核病学会治療委員会、1985 年 11 月) より抜粋

(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。]

(解説)

イソニアジドは腎が主排泄経路であるため、通常の投与量、投与期間で腎障害のある患者へ投与を行うと、イソニアジドが血中に滞留して高濃度となり、末梢神経炎等の副作用が生じやすくなる<sup>6)</sup>。したがって、腎機能の程度に応じて、投与量、投与期間を調節する必要がある。

<参考>

腎障害時の投与量<sup>5)</sup>：

人工透析が行われている際は、イソニアジド、リファンピシン等の抗結核薬はかなり透析液へ移行するので、透析後に抗結核薬を投与するのが合理的である。

表 5 腎不全時並びに人工透析時の投与量、投与間隔<sup>6)</sup>

血中半減期（時間）		投与間隔（時間）と1日投与量（g）					
正常時	腎不全末期		正常時	腎不全時 Ccr (mL/min)			透析時
				>50	10-50	<10	
slow <sup>*1)</sup> 2~4	17	投与間隔 (時間)	24	24	24	24	正常時と同じ <sup>*3)</sup>
rapid <sup>*1)</sup> 0.5~1.5		1日投与量 (g)	0.3	0.3	0.3	0.3 <sup>*2)</sup>	正常時と同じ <sup>*3)</sup>

\*1) : slow : slow acetylalator, rapid : rapid acetylalator

\*2) : slow acetylalatorでは4mg/kg pyridoxin併用

\*3) : 1日0.3gを2-3日に1回との説もある。

## (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。]

(解説)

神経伝達物質には興奮性シナプス伝達を行う興奮性伝達物質と、抑制性シナプス伝達を行う抑制性伝達物質がある。前者の代表例としてはグルタミン酸が、後者の例としてはγ-アミノ酪酸（GABA）があげられる。

GABAはグルタミン酸にグルタミン酸脱炭酸酵素及びその補酵素（活性型ビタミン B<sub>6</sub>）が反応して生成される。

イソニアジドを投与するとビタミン B<sub>6</sub>の尿中排泄が増加し、ビタミン B<sub>6</sub>は減少する。

ビタミン B<sub>6</sub>値の低下、すなわち、活性型ビタミン B<sub>6</sub>値の低下は、GABAの生成量を減少させて中枢神経に影響を及ぼす<sup>7)</sup>。

したがって、精神障害の既往歴のある患者へのイソニアジドの投与は、精神障害を再発させるおそれがあることから、慎重に行わなければならない。

## (4) アルコール中毒の患者 [肝障害、精神障害が起こるおそれがある。]

(解説)

アルコールは神経伝達物質である GABA を生成する酵素の補酵素（活性型ビタミン B<sub>6</sub>）を分解することから、GABA 生成量が減少し、精神障害を起こしやすいとされている<sup>8)</sup>。また、アルコール中毒の患者では、アルコール性肝障害が知られている<sup>9)</sup>。

すなわち、このような患者へのイソニアジドの投与は、肝障害や脳内 GABA 濃度の低下による精神障害を起こすおそれがあることから、慎重に行わなければならない。

## (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、観察を十分行うこと。]

(解説)

脳内 GABA 濃度が低下すると、動物は異常な興奮状態となり、痙攣が発現する<sup>10)</sup>。

イソニアジドは GABA の生成酵素の補酵素（活性型ビタミン B<sub>6</sub>）を減少させ、GABA の生成量を減少させて痙攣を発症させることがあるので、このような患者にやむを得ず投与する必要がある場合には、観察を十分に行うこと。

## (6) 薬物過敏症の患者

(解説)

イソニアジドによる薬疹の発症の報告があるので<sup>11)</sup>、薬物過敏症の既往歴のある患者に投与する場合には、臨床症状の観察のもとで、慎重に行われなければならない。

(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)

イソニアジドの投与により、血液障害、出血傾向があらわれることがある<sup>12,13)</sup>ので、このような患者へのイソニアジドの投与は、慎重に行われなければならない。

イソニアジドは、ビタミン K エポキシド還元酵素を阻害し、ビタミン K の再利用を障害することが推定されている。活性型ビタミン K は血液凝固因子 II、VII、IX、X 等のビタミン K 依存性蛋白の生成において補酵素として働くことが知られており<sup>14)</sup>、活性型ビタミン K の減少は、血液凝固因子の生成を減少させることから出血傾向を示すことになる。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(解説)

肺結核（初回治療）の化学療法<sup>15)</sup>では、「①まず、イソニアジド、リファンピシン及びピラジナミドにストレプトマイシン又はエタンブトールを加えた 4 剤併用療法を 2 カ月間行い、その後イソニアジド及びリファンピシンの 2 剤併用療法又はイソニアジド、リファンピシン及びエタンブトールの 3 剤併用療法を 4 カ月間行う。②まず、イソニアジド及びリファンピシンの 2 剤にストレプトマイシン又はエタンブトールを加えた 3 剤併用療法を 6 カ月間行い、その後イソニアジド及びリファンピシンの 2 剤併用療法又はイソニアジド、リファンピシン及びエタンブトールの 3 剤併用療法を 3 カ月間行う。」となっており、ピラジナミド投与不可の場合を除き、原則として、全症例に①を適用する。ピラジナミド投与不可の症例には②を適用する。

しかしながら、イソニアジドと他の抗結核薬（リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール等）との併用により、重篤な肝障害があらわれたとの報告がある<sup>16~19)</sup>ので、併用する場合は定期的に肝機能検査（毎週）を行うこと。

一般的にイソニアジド単独投与による肝障害は自然軽快する例がほとんどであるが、肝障害出現後、数週間継続投与していても肝機能の改善傾向がない場合はイソニアジドの投与を中止すること<sup>20)</sup>。

肝障害についての相互作用機序がほぼ解明されているものとしては、イソニアジドとリファンピシンとの併用によるものがあり、動物実験（ウサギ）によると、リファンピシンは肝ミクロゾーム代謝酵素（P450）を誘導することにより、イソニアジドが肝毒性代謝物に変換するのを促進するとされている<sup>3)</sup>。

## 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

表 6 併用注意		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗結核薬	重篤な肝障害があらわれることがある <sup>19)</sup> ので、定期的に肝機能検査を行うこと。	肝障害で相互作用機序がほぼ解明されているものとしては、イソニアジドとリファンピシンの併用によるものがあり、動物実験（ウサギ）によると、リファンピシンは肝ミクロゾーム代謝酵素（P450）を誘導することにより、イソニアジドが肝毒性代謝物に変換するのを促進すると考えられている <sup>23)</sup> 。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長が認められることがある。	イソニアジドはワルファリンの代謝を阻害することから、併用投与するとワルファリンの作用が増強されることがある。
抗てんかん薬 フェニトイン、 カルバマゼピン等	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 <sup>22)</sup> 。	イソニアジドは抗てんかん薬の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させることがある。また、カルバマゼピンは肝ミクロゾーム代謝酵素（P450）を誘導することにより、イソニアジドが肝毒性代謝物に変換するの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	血糖値の観察を十分に行うこと。	イソニアジドを大量投与すると肝グリコーゲンからのブドウ糖新生を惹起させて血糖降下作用を減弱し、一方、少量投与では、交感神経の反応性を妨害（血糖値が低下）することにより血糖降下作用が増強すると考えられている。
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。	ドパミンには3つの代謝経路が知られているが、このうち2つの代謝経路はイソニアジドとジスルフィラムの両薬剤により阻害される。残りの代謝経路で代謝されたドパミンのメチル化代謝産物（3-メトキシチラミン）濃度が上昇し、精神変化や協調困難性等の作用を発現すると考えられている。
サイクロセリン	めまい、ねむけ等の中枢神経系の副作用を増強するとの報告がある <sup>25)</sup> 。	薬力学的相互作用によるものと考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が下降するとの報告がある <sup>26)</sup> 。	イソニアジドは、シクロスポリン分解酵素を誘導すると推測されている。
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。	機序は明らかでないが、イトラコナゾールの代謝が促進し血中濃度が下降すると考えられている。
血圧降下薬 交感神経興奮・副交感神経抑制薬 三環系抗うつ薬	これら併用薬の作用が増強するおそれがある。	イソニアジドは、モノアミンオキシダーゼ阻害作用を有するとされている。
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または、吸着し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
塩酸ペチジン	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塩酸ペチジンと 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。
ヒスタミンを多く含有する魚	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 <sup>28)</sup> 。	イソニアジドは、ジアミンオキシダーゼ阻害作用（ヒスタミンが蓄積）を有するとされている。
チラミンを多く含有する食物	血圧上昇、動悸を起こすことがある <sup>29)</sup> 。	イソニアジドは、モノアミンオキシダーゼ阻害作用（チラミンが蓄積）を有するとされている。

（解説）

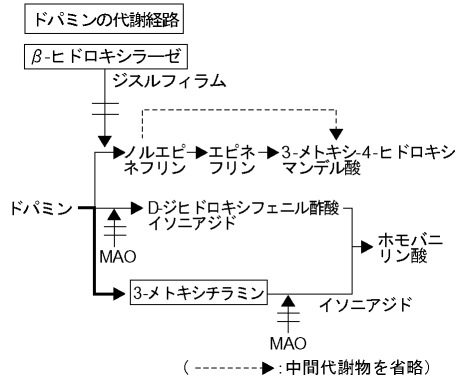
〔他の抗結核薬〕

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

〔クマリン系抗凝固薬〕<sup>21)</sup>

ワルファリンはビタミンK作用に拮抗して肝臓のビタミンK依存性血液凝固因子生成を抑制し、抗凝血作用及び抗血栓形成作用を持つことが知られている。

〔ジスルフィラム〕<sup>24)</sup>



〔イトラコナゾール〕<sup>27)</sup>

イソニアジドとイトラコナゾールとの相互作用の有無については明らかにされた報告はないが、イソニアジドはイトラコナゾールの類薬であるケトコナゾールの代謝を促進し、血中濃度を低下させるとの報告がある。

〔血圧降下薬〕

イソニアジドとこれらの薬剤との相互作用についての報告はないが、イソニアジドはモノアミンオキシダーゼ阻害作用を有するとされていることから、これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。

〔レボドパ〕<sup>30,31)</sup>

海外において、レボドパ製剤を服用しているパーキンソン病患者が、イソニアジドによる抗結核治療を開始すると、パーキンソン病症状の悪化を認めるとの、レボドパ製剤とイソニアジドとの相互作用を示唆する臨床報告がある。これは、イソニアジドがドパ脱炭酸酵素を阻害し、活性体であるドパミンへの変換を阻害したためと考えられている。

〔水酸化アルミニウム含有の制酸薬〕<sup>83,84)</sup>

イソニアジド製剤との併用注意が、水酸化アルミニウム含有の制酸薬の添付文書の「相互作用」に記載されており、また、イソニアジド製剤と水酸化アルミニウムを併用した場合、イソニアジドの血中濃度が低下したとの報告がある。

〔塩酸ペチジン〕<sup>85)</sup>

イソニアジド製剤との併用注意が、塩酸ペチジンの添付文書の「相互作用」に記載されており、文献においても塩酸ペチジンとMAO阻害薬との併用により、深い昏睡や中枢神経系の興奮・抑制作用が発現したとの報告がある。

〔ヒスチジンを多く含有する魚〕

イソニアジド投与中にヒスチジンを多く含有する赤身の魚（例えばカツオ、カジキ、サンマ、マグロ等）を食べると頭痛、紅斑、嘔吐、そう痒等のヒスタミン中毒症状が生じることがある。これはイソニアジドのジアミンオキシダーゼ抑制作用（ヒスタミンが蓄積する）によるものとされている。

〔チラミンを多く含有する食物〕

イソニアジド投与中にチラミンの多い食物（例えばチーズ、牛乳、ビール、ワイン、レバー）を食べると血圧上昇、動悸を起こすことがある。これはイソニアジドのモノアミンオキシダーゼ抑制作用（チラミンが蓄積する）によるものとされている。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。  
イソニアジドには、以下の副作用が知られている。

## (2) 重大な副作用と初期症状

副作用名	頻度	臨床症状・措置方法
劇症肝炎等の重篤な肝障害 (事務連絡、1999年)	不明	定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) <sup>33)</sup> 、 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) <sup>34)</sup> (薬安第124号、1985年)、 紅皮症* (剥脱性皮膚炎) (事務連絡、2006年)	0.1%未満  * 不明	観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、また、必要に応じてテトラサイクリン、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
SLE 様症状 (薬安第112号、1980年)	0.1%未満	症状（発熱、紅斑、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等）があらわれた場合には投与を中止し、また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
間質性肺炎 <sup>38~40)</sup> (薬安第63号、1991年)	0.1%未満	症状（発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等）があらわれた場合には投与を中止し、また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群 <sup>41~45)</sup> (薬食安発第0709001号、2003年)	不明	観察を十分に行い、発熱、皮疹、乏尿、浮腫、蛋白尿、腎機能検査値異常等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。
無顆粒球症 <sup>46, 47)</sup> (薬食安発第0709001号、2003年)、 血小板減少 <sup>48, 49)</sup> (医薬安第61号、1999年)	不明	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。
痙攣	不明	「13. 過量投与」の項参照
視神経炎、視神経萎縮 <sup>50, 51)</sup>	0.1%未満	副作用発現時期は特定できないことから、投与中は症状がみられなくても、定期的な眼科検査が重要である。症状（視力低下、中心暗点等）があらわれた場合には投与を中止し、ビタミンB <sub>6</sub> 投与等を行うこと。
末梢神経炎	0.1~5%未満	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）があらわれた場合には、ビタミンB <sub>6</sub> 投与等を行うこと。

(解説)

[劇症肝炎等の重篤な肝障害]<sup>32)</sup>

イソニアジドと他の抗結核薬（リファンピシン等）との併用により、劇症肝炎等の重篤な肝障害が発生したとする報告がある。予防は肝障害発生頻度の高い薬物の慎重投与、早期発見による薬物投与の早期中止である。（治療は安静、食事を主体としたもの、劇症肝炎には血液透析が有効）

[紅皮症]

イソニアジド製剤（他社製品）による「紅皮症」の国内症例が集積された。治療については、全身管理が必要な場合が多いため、入院治療が原則である。皮表からの水分や蛋白の漏出に対して輸液による補正を行い、皮疹にはステロイド外用薬、痒みには抗ヒスタミン薬を用いるのが一般的である。必要に応じて原疾患に対する特異的な治療を行う。剥脱性皮膚炎が重度の場合、入院して感染予防のための抗生物質の投与を行う。

[SLE 様症状] <sup>35~37)</sup>

イソニアジドの大量投与により抗核抗体が陽性となり、全身性エリテマトーデス（SLE）に類似したループス様症候群（関節痛、皮疹、胸水など）をまれに起こすことが報告されている。治療については、まず第一に投与を中止すること。症状の改善がみられない場合、もしくは投与中止が不可能な場合には副腎皮質ホルモン剤等の投与が必要となる。

## [無顆粒球症、血小板減少]

作用機序不明。薬物過敏症（自己免疫的機序）が推測される（イソニアジド又はその代謝物が血小板と結合して抗原となり、抗原に対する自己抗体の出現により血小板崩壊が亢進する）。

## [視神経炎、視神経萎縮]

予防や治療には、ビタミン B<sub>6</sub> 50mg/日の投与が行われている。

## [末梢神経炎]

イソニアジドの副作用として末梢神経炎が知られている。痛覚、触覚、温度覚などの知覚異常が四肢末端、特に下肢に強く発現し、ストッキング・手袋状の分布を示す。筋の脱力や平衡異常、筋肉痛を伴うこともある。障害が進むと、筋力の低下や筋の攣縮が出現する。予防や治療には、ビタミン B<sub>6</sub> 50mg/日の投与が行われている。

## (3) その他の副作用

下記の副作用が認められる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		AST(GOT)、ALT (GPT) 値の上昇等	黄疸
過敏症	発熱、発疹等		
血液 (*事務連絡、1997年)		出血傾向 (咯血、血痰、鼻出血等)	貧血、赤芽球癆* <sup>13)</sup> 、白血球減少、好酸球増多、眼底出血等
精神神経系		頭痛、めまい、倦怠感等	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 (事務連絡、1996年)			小脳障害 <sup>57~60)</sup> (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 (薬安第112号、1979年)	女性化乳房、乳汁分泌、月経障害、インポテンス等 <sup>61, 62)</sup>		
その他 (自主改訂、1995年)	関節痛 <sup>63)</sup>		

## (解説)

[肝臓] <sup>5)</sup>

イソニアジドとリファンピシンの併用投与で約 10%の患者に血清 AST(GOT)、ALT(GPT) 値の上昇がみられるが、投与を継続していても正常値に復することが多い。したがって、血清 AST(GOT)、ALT(GPT) 値が 100 以下の場合には、頻回（毎週又は隔週）に肝機能の検査を行いながら投与を継続する<sup>3)</sup>。しかし、まれに重篤な肝障害があらわれるので<sup>11)</sup>、治療開始時から終了まで継続的に必ず血液生化学的検査を行い、常に注意を怠らないこと。肝障害出現後、数週間継続投与していても肝機能の改善傾向がない場合は、イソニアジドの投与は中止すること<sup>9)</sup>。

[過敏症] <sup>11, 52, 53)</sup>

## 「5. 慎重投与内容とその理由 (6) 薬物過敏症の患者」の項参照

過敏症状に対する注意には、確立した方法はないので十分な問診と、臨床症状の観察が必要である。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、再投与が必要な場合には減感作<sup>64~67)</sup>を行うこと。

[血液] <sup>12, 13, 54~56)</sup>

## 「5. 慎重投与内容とその理由 (7) 血液障害、出血傾向のある患者」の項参照

[精神神経系]<sup>36)</sup>

「5. 慎重投与内容とその理由 (3) 精神障害の既往歴のある患者」の項参照

[中枢神経系]<sup>57~60)</sup>

「5. 慎重投与内容とその理由 (3) 精神障害の既往歴のある患者」の項参照

[消化器]<sup>36)</sup>

作用機序は不明であるが、このような副作用があらわれることがあるので注意すること。

[内分泌]<sup>61, 62)</sup>

一般的に、化学療法中に肥満、満月様の顔、皮膚暗赤色線条、浮腫、多毛、筋無力、抑うつ症、月経閉止、インポテンス等を示す Cushing 様症候 (Para-Cushing) が起こることが知られている。イソニアジドと Para-Cushing については、身体精神的因子のほかに、副腎過形成症候等が関係しているとの説がある。また、女性化乳房もイソニアジド服用中に観察されるが、これも副腎過形成症候の一つと考えられている。異常がみとめられた場合には減量又は投与を中止すること。

[その他]<sup>63)</sup>

一過性に多発関節痛、手指の朝のこわばり等のリウマチ様症状が出現することがある。多くはイソニアジド投与を継続して、鎮痛消炎薬で軽快する。

<参考>

ペラグラ、高血糖、代謝性アシドーシス、リウマチ性症候群  
(出典：PDR Generics 4th ed., P1606, 1998 年)

#### (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

「5. 慎重投与内容とその理由 (6) 薬物過敏症の患者」及び「8. 副作用 (3) その他の副作用 (過敏症)」の項を参照

### 9. 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)

イソニアジド及びリファンピシン処方による肝毒性発現のリスクについて高齢者と若年者を比較したところ、高齢者の方がトランスアミナーゼ上昇の発生頻度が有意に高いとの報告がある<sup>68)</sup>。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験 (マウス) で胎仔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、奇形児の出現率が高いとする疫学的調査結果がある<sup>69, 70)</sup>ので、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。

(2) ヒト母乳中へ移行するので、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい<sup>71)</sup>。

### 11. 小児等への投与

該当しない

<参考>

小児用量は 1 日 4~10mg/kg<sup>72)</sup>

必要な場合には 13 歳未満は 1 日量 20mg/kg まで増量してもよい。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

<参考>

尿糖検査で硫酸銅試液による検査では偽陽性を呈することがあるが、糖酵素法試験では影響されないとの記載がある。

（出典：USP-DI, 19th ed., I, P1789, 1999年）

## 13. 過量投与

症状：中毒時の症状としては痙攣、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<sup>7)</sup>。  
 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。  
 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。  
 気道を確保し、十分な呼吸を確保する。  
 重症の場合、血液灌流（DHP）を行うことが望ましい。

（解説）

《摂取量》

1～5g：軽度の中毒を生じることがある。

6～10g：重篤な中毒を伴い死亡率は高い。

15g以上：適切に治療しない限り致命的である。

《症状》

症状発現までに30分から2時間の潜伏期間がある。

① 初期：悪心・嘔気、嘔吐、運動失調、言語蹉跎、めまい、アトロピン様症状（散瞳、光に対する視覚過敏、頻脈、排尿障害）

② その後の経過：昏迷、昏睡、反射亢進、無反射（3～4時間後に出現）

↓

大発作、局在性発作

↓

低血圧、チアノーゼ

↓

死 亡

《臨床検査所見》

代謝性アシドーシス、白血球減少、低カリウム血症、糖尿、ケトン尿、高血糖等

《解毒剤》

ビタミンB<sub>6</sub>、炭酸水素ナトリウム等

《治療法》

① イソニアジドの服用量が20mg/kg以下で、服用後4時間までに毒性がみられなかった場合には経過観察を行い、十分な注意が必要である。

② 明らかに重篤な毒性がみられた場合には次の3段階の基本的カテゴリーに基づいて処置する必要がある。

(a) 生命危機症状の改善

a) 気道の確保、呼吸の確立

b) バイタルサインの評価

c) 血管確保

d) 発作に対してはジアゼパムを投与する（5～10mg 静注、必要に応じて10～20分後に再投与）。

e) 重篤な代謝性アシドーシスの場合には、炭酸水素ナトリウム注射液を静注する。

(b) ビタミンB<sub>6</sub>の投与

ビタミンB<sub>6</sub>の反復投与あるいは高用量の投与は、イソニアジド過量摂取後の昏睡状態の患者を覚醒させる。

a) 十分量のビタミンB<sub>6</sub>を投与する（少なくともイソニアジドの推定最大摂取量と同量のビタミンB<sub>6</sub>）。

- b) イソニアジドの摂取量に関する情報が無い場合には5gのビタミンB<sub>6</sub>を3～5分間で投与する（この用量は痙攣発作が消失して意識が回復するまで5～20分間隔で再投与可能）。
- (c) 一般的支持療法  
生命を脅かす症状を軽減させた後に、胃内容物を取り除き吸収を防ぎ、排泄を促進させる。
- a) 胃洗浄  
b) 推定摂取量の5～10倍あるいは25～50gの活性炭を水に懸濁して経鼻チューブで投与する。  
c) 輸液、フロセミドあるいはマンニトールで強制利尿させる。  
d) 血液透析、腹膜透析等

#### 14. 適用上の注意

該当しない

<参考>

- ① イソニアジドの吸収感作による職業性喘息の報告がある<sup>73)</sup>。  
② 制酸剤や食物の摂取はイソニアジドの吸収を減少させるおそれがあるとの報告がある<sup>74, 75)</sup>。  
したがって、制酸剤又は食物の摂取の少なくとも1時間前の空腹時にイソニアジドを服用することが望ましい。

#### 15. 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15mg～375mg/kg体重）7カ月間経口投与〕で肺腫瘍の発生が報告されている<sup>76, 77)</sup>。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<sup>78)</sup>。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<sup>79)</sup>。

#### 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

ウサギ、イヌ、ブタ及びモルモット等にイソニアジドを単回・少量投与した結果、一般薬理作用は軽微であった<sup>80)</sup>。

(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

イソニアジドの LD<sub>50</sub> 値<sup>2)</sup>  
133mg/kg（マウス、経口）  
200mg/kg（ウサギ、経口）

#### (2) 反復投与毒性試験

- ① イヌにイソニアジドを 50mg/kg 経口投与した結果、4 頭中 1 頭が死亡した。残り 3 頭に 25mg/kg を 5 日間投与した結果、総ヘモグロビン値及び酸化ヘモグロビン値が著明に低下し、2 週間以内に全頭死亡した<sup>80)</sup>。
- ② サルにイソニアジド 5mg/kg を 2 カ月間、更に 20mg/kg を 7 カ月間経口投与（飼料中に混合）した。その結果、一般状態、血液及び組織学的に異常は認められず、肝臓及び腎臓は全く正常であった<sup>81)</sup>。
- ③ 離乳期ラットにイソニアジドを経口投与（飼料中に混合：0.02%あるいは0.05%）した。その結果、0.05%混合群で飼育 12 週間後に白血球数が減少したが、他の血球成分に差はなかった。成長面及び病理組織学的に特異的な変化は認められなかった<sup>80)</sup>。
- ④ イヌにイソニアジドを 13 週間静脈内投与（1 週間に 5 日間の割合で 1, 5 あるいは 20mg/kg）した。1mg/kg では毒性はみられなかったが、5mg/kg では食思不振、20mg/kg では、嘔吐、嗜眠がみられ、体重は増加しなかった。赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値には著明な変化は認められなかった。5 及び 20mg/kg では、肉眼所見で軽度な肝病変が認められたが、肝機能や尿性状には異常は認められなかった<sup>80)</sup>。

#### (3) 生殖発生毒性試験

妊娠マウス（ICR）（各群 3 例）にイソニアジドを経口投与（飼料中に混合）した結果、200mg/kg 以上投与群では妊娠率は極めて低く、150mg/kg 投与群では胎仔死亡がみられ、100mg/kg 以下では非投与群と変わらなかったとの報告<sup>82)</sup>がある。

#### (4) その他の特殊毒性

《肺腫瘍誘発作用》

- ① マウスにイソニアジドを経口投与した結果、肺腫瘍が発生したとの報告<sup>76~78)</sup>がある。例えば、イソニアジドを 0.01~0.25%混合した飼料を 7 カ月間経口摂取したマウスでは、全群に肺腫瘍が発生し、投与量と発生率との間に相関関係が認められている<sup>76)</sup>。
- ② 飲水及び飼料に混合したイソニアジドを経口摂取した Wistar ラットの一部分に、限局的な胸膜下の肺胞（上皮）の過形成と初期腺腫といった極めて軽微な肺への影響が一部でみられたが、Desert ラット及びハムスターではイソニアジドによる腫瘍性変化は認められなかったとの報告<sup>78)</sup>がある。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品

注意－医師の処方せんにより使用すること

有効成分：イソニコチン酸ヒドラジド

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ヒドラ錠「オーツカ」50mg 3年

### 3. 貯法・保存条件

貯法：本剤は光を遮り保存すること。室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ヒドラ錠「オーツカ」50mg 500錠、1000錠

### 7. 容器の材質

該当資料なし

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イスコチン末 100%（第一三共）、イスコチン錠 100mg（第一三共）、  
イソニアジド（三恵）、イソニアジド錠（三恵）ほか

同 効 薬：イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、  
パラアミノサリチル酸カルシウム、塩酸エタンブトール、エチオナミド、ピラジナミド、  
硫酸カナマイシンほか

### 9. 国際誕生年月日

不明（日本薬局方収載品）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ヒドラ錠「オーツカ」50mg	1985年3月18日	16000AMZ00531

### 11. 薬価基準収載年月日

本剤は日本薬局方収載品につき、薬価基準収載日は不明。

**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**

「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知薬食審査発第 0930006 号、通知年月日：2004 年 9 月 30 日)」により、効能・効果が読み替えられた。

効能・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

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再評価結果通知年月日：1975 年 10 月 17 日

厚生省薬務局長通知薬発第 938 号

結果通知：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

**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、厚生労働省令第 23 号（平成 14 年 3 月 8 日付）及び厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

**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
ヒドラ錠「オーツカ」50mg	111339601	6222001F2014	616220036

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 編集/日本薬局方解説書編集委員会：第十五改正日本薬局方解説書，廣川書店 2006：C-428-C-433
- 2) 編集/財団法人日本薬剤師研修センター：日本薬局方医薬品情報 2001 JPDI 2001, じほう 2001：p124-128
- 3) Ed/Reynolds J E F, et al：Martindale The Extra Pharmacopoeia 31thed, Royal Pharmaceutical Society 1996：p241-243
- 4) 監訳/藤原元始，他：グッドマン・ギルマン薬理書第7版「下」，廣川書店 1988：p1477-1480
- 5) 日本結核病学会治療委員会：結核 1986；**61**(2)：53-55
- 6) 山本正彦：日本薬剤師会雑誌 1986；**38**(9)：861-866
- 7) Alvarez F G, et al：Intensive Care Med 1995；**21**：641-644
- 8) Lumeng L, et al：J Clin Invest 1974；**53**：693-704
- 9) 蓮村 靖：今日の診断指針第3版 医学書院 1992；p700-702
- 10) 松田 誠：神経精神薬理 1988；**10**(4)：201-210
- 11) 宮本秀明，他：皮膚科の臨床 1995；**37**(10)：1545-1547
- 12) 南雲俊之，他：臨床血液 1990；**31**(8)：1387
- 13) Thompson D F, et al：Pharmacother 1996；**16**(6)：1002-1008
- 14) 石井 史，他：消化と吸収 1993；**16**(2)：132-135
- 15) 結核医療の基準（平成16年6月厚生労働省告示第238号）
- 16) Bartelink A K M, et al：Tubercle 1983；**64**：125-128
- 17) Mitchell I, et al：Lancet 1995；**345**：555-556
- 18) 富澤貞夫，他：結核 1991；**66**(3)：267
- 19) Whittington R M：Lancet 1991；**338**：1083-1084
- 20) 山本哲夫，他：肝胆膵 1989；**19**(4)：813-818
- 21) 関口慶二，他：薬物相互作用第V版，医歯薬出版 1987；p93
- 22) Bhatt A D：Indian J Tuberc 1989；**36**：46-47
- 23) 野田敦子：薬物動態 1989；**4**(5)：595-605
- 24) 泉 孝英：臨床医 1987；**13**(10)：2034-2035
- 25) Mattila M J, et al：Scand J Resp Dis 1969；**50**：291-300
- 26) Leimenstoll G, et al：Dtsch Med Wschr 1988；**113**：514-515
- 27) Pilheu J A, et al：Medicina (Buenos Aires) 1989；**49**：43-47
- 28) 三上理一郎，他：日本医事新報 1986；(3235)：28-32
- 29) Hauser M J, et al：Drug Intell Clin Pharm 1982；**16**：617-618
- 30) Gershanik O S, et al：Mov Disord 1988；**3**(2)：133-139
- 31) Wenning G K, et al：Mov Disord 1995；**10**(5)：664-667
- 32) 飯島章博，他：肝臓 1998；**39**(2)：97-101
- 33) Bomb B S, et al：Tubercle 1976；**57**：229-230
- 34) Faye I, et al：Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr 1974；**19**(2)：185-187
- 35) 島田久夫，他：内科 1979；**44**(3)：495-499
- 36) 森下宗彦：医薬ジャーナル 1996；**32**(5)：1282-1286
- 37) 正しい治療と薬の情報 1996；**11**(7-8)：72-74
- 38) Salomaa E R, et al：Postgrad Med J 1990；**66**：647-649
- 39) 横山仁美，他：岐阜市民病院年報 1995；**15**：58-62
- 40) 宮井正博，他：日本胸部疾患会誌 1987；**25**(9)：1010-1014
- 41) 呉屋真人，他：日本透析医学会雑誌 1997；**30**(S1)：838
- 42) 濱ひとみ，他：日本腎臓学会誌 2002；**44**(6)：652
- 43) 松岡 潔，他：日本腎臓学会誌 2000；**42**(6)：455
- 44) 吉永泰彦，他：日本腎臓学会誌 2002；**44**(6)：546
- 45) 木下 浩，他：腎と透析 2001；**50**(6)：955-958

- 46) 中西徳彦, 他: 第 8 回日本気管支学会中国四国地方会, 第 50 回日本結核病学会中国四国支部会 2000 : p41
- 47) 宍戸雄一郎, 他: 結核 2003 ; **78**(3) : 234
- 48) 細田昌良, 他: 結核 1995 ; **70**(4) : 322
- 49) 木下太郎: 第 47 回日本結核病学会九州地方会総会 1995 : 140
- 50) 伊藤 健, 他: 眼科臨床医報 1995 ; **89**(11) : 1593
- 51) Merino P, et al : Infect Dis Clin Pract 1996 ; **5**(4) : 279-281
- 52) 角田孝彦, 他: 皮膚科の臨床 1991 ; **33**(12) : 1735-1738
- 53) 田村悦子, 他: 皮膚 1985 ; **27**(4) : 817-822
- 54) 吉本静雄, 他: 臨床血液 1992 ; **33**(7) : 986-990
- 55) 小橋秀広, 他: 臨床と研究 1988 ; **65**(2) : 648-650
- 56) 川村光信, 他: 最新医学 1989 ; **44**(5) : 1110-1115
- 57) 水野正浩: JOHNS 1987 ; **3**(9) : 1392-1394
- 58) Blumberg E A, et al : DICP Ann Pharmac 1990 ; **24**(9) : 829-831
- 59) Lewin P K, et al : Can Med Assoc J 1993 ; **148**(1) : 49-50
- 60) Jain P, et al : Nat Med J India 1993 ; **6**(3) : 149
- 61) 本間日臣, 他: 抗結核剤の副作用, 文光堂 1969 ; p80-83
- 62) Kleinberg D L, et al : N Engl J Med 1977 ; **296**(11) : 589-600
- 63) 小澤志朗, 他: 日本胸部臨床 1987 ; **46**(5) : 368-371
- 64) HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班: 研究報告書 1996 : p331-336
- 65) 松田光司, 他: 西日本皮膚科 1996 ; **58**(6) : 1069
- 66) 木野智慧光: 医薬ジャーナル 1989 ; **25**(5) : 983-987
- 67) 尾仲章男: 結核 1987 ; **62**(12) : 672-675
- 68) Brande P V D, et al : Am J Respir Crit Care Med 1995 ; **152** : 1705-1708
- 69) Heinonen O P, et al : Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Publishing Sciences Group Inc 1977 ; p296-313
- 70) Varpela E : Acta Tuberc Scand 1964 ; **35** : 53-69
- 71) Snider D E, et al : Arch Intern Med 1984 ; **144**(3) : 589-590
- 72) 小林 登, 他: 小児薬用量改訂第 6 版, 診断と治療社 1986 : p25
- 73) 下田照文: アレルギー 1990 ; **39**(7) : 567-576
- 74) Ed/Noueihed L A : PDR Generics 4th ed Medical Economics 1998 : p1606-1613
- 75) 監修/田中良子: 薬効別服装指導マニュアル第 3 版, 薬業時報社 1997 : p571-576
- 76) Mori K, et al : GANN 1960 ; **51** : 83-89
- 77) Jones L D, et al : Am Rev Resp Dis 1971 ; **103** : 612-617
- 78) Peacock A, et al : Br J Cancer 1966 ; **20** : 307-325
- 79) Stott H, et al : Tubercle 1976 ; **57**(1) : 1-15
- 80) Benson W M, et al : Am Rev Tbc 1952 ; **65**(4) : 376-391
- 81) Schmidt L H, et al : Am Rev Tbc 1953 ; **67**(6) : 798-807
- 82) 丹羽季夫, 他: 結核 1969 ; **44**(12) : 465
- 83) Hurwitz A, et al : Am Rev Respir Dis 1974 ; **109** : 41-47
- 84) 米国薬剤師会編/医薬品相互作用とその評価新訂第 2 版, 薬事日報 1978 : p152-154
- 85) 米国薬剤師会編/医薬品相互作用とその評価新訂第 2 版, 薬事日報 1978 : p185-187

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

## 版数表示

イソニアジド インタビューフォーム

---

1999年8月	1-0	(新様式第1版)
2003年5月	2-0	(改訂第2版)
2003年7月	3-0	(改訂第3版)
2004年10月	4-0	(改訂第4版)
2006年7月	5-0	(改訂第5版)
2008年1月	6-0	(改訂第6版)
2009年7月	7-0	(改訂第7版 記載要領 2008)