

◎イスコチン錠 [内], ○イスコチン注 [注]

【重要度】★ 【一般製剤名】イソニアジド (INH) (U) Isoniazid 【分類】結核化学療法剤

【単位】◎100mg/錠, ○100mg/A [2mL]

【常用量】成人 5mg/kg/日, 小児 10~20mg/kg/日, いずれも最大 300mg/日, 間歇療法の際には 10mg/kg/日 [最大 900mg/日] (結核診療ガイドライン)

【その他の報告】200~500mg/日 (1) 遺伝子型によって Rapid acetylator: 500mg×2 回/日, Intermediate acetylator: 300mg×2 回/日, Slow acetylator: 100mg×2 回/日を至適投与量とする (安永実沙: 第 23 回日本臨床薬理学会抄録集: 119, 2002) 間歇療法の際には 10mg/kg/日 [最大 900mg]

■RA に対する抗 TNF 療法時の結核予防には, 治療開始 3 週間前から 300mg/日 [低体重者には 5mg/kg/日] を 6~9 か月間行う (RA に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン 2010)

■潜在性結核感染症 (LTBI)

単独 5mg/kg (最大 300mg) 単独 6 か月または 9 か月

RFP と 2 剤併用なら 3 か月または 4 か月

(INH 不耐, 耐性の場合には RFP 単独 4 か月 [感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き, 改訂第 6 版 (令和 4 年 1 月)])

【用法】■内服: 分 1~3 ■注射: 静注, 筋注

【透析患者への投与方法】減量の必要なし [DOTS の観点から HD 後投与] (サンフォード感染症治療ガイド, 結核 89: 683-90, 2014)

【その他の報告】減量の必要なく 300mg/日 (日本結核病学会治療委員会見解昭和 60 年) 主要排泄経路が腎臓であり, 代謝物が蓄積するため, 2~3 日に 1 回 200~300mg 投与する (1) 透析患者では腎機能正常者に比し有意に半減期が延長し, 腎移植後にはクリアランスが増大し半減期が短縮する, 透析患者では腎外クリアランスが低下する (Kim YG, et al: Clin Pharmacol Ther 54: 612-20, 1993) 正常腎機能者と同じだが代謝の遅い slow acetylator には 4mg/kg の VB6 を併用する (結核 61: 53-4, 1986) 0.2g を 48hr 毎 (7) 透析症例では末梢神経障害や難治性発疹の発症率が高い (結核 62: 664-7, 1987) 透析患者で VB6 を予防投与しているにもかかわらず本剤投与により脳症を発症したという報告 (Tuber Lung Dis 74: 136-9, 1993) もあるが, 腎不全では蓄積しないので 1 日 300mg の投与量を減らすべきではないという報告もある (Br Med J 10: 1186, 1980) 2.5mg/kg に設定し, PK の個人差が大きいのので可能なら TDM を実施すべきである (El Kabbaj D, et al: Saudi J Kidney Dis Transpl 20: 666-7, 2009)

潜在性結核に対する週 1 回投与 (+RFP) 3 か月と連日 9 か月間の比較 (Lin SY, et al: Antimicrob Agents Chemother 2021 PMID: 33361292)

【PD】出口部およびトンネル感染に 200~300mg/日経口 (Li PK, et al: Perit Dial Int 30: 393-423, 2010) 無尿の PD 患者には 200~300mg/日と VB6 を 50~100mg/日を経口 (Keane WF, et al: Perit Dial Int 20: 396-411, 2000) 減量の必要なし (サンフォード感染症治療ガイド)

【CRRT】減量の必要なし (サンフォード感染症治療ガイド)

【保存期 CKD 患者への投与方法】減量の必要なし (10, 12, サンフォード感染症治療ガイド, 結核 89: 683-90, 2014)

【その他の報告】減量の必要なく 300mg/日 (日本結核病学会治療委員会見解昭和 60 年) 減量の必要なく, 最大 5mg/kg (U) 腎機能の低下と共に腎外クリアランスが低下する (Kim YG, et al: Clin Pharmacol Ther 54: 612-20, 1993)

GFR 10mL/min 以上: 減量の必要なし, GFR < 10mL/min : 75% に減量 (3)

Ccr > 50mL/min : 300mg/日, Ccr 30~50mL/min : 200~300mg を 2~3 日おき (1)

【特徴】結核菌に対する抗菌力は RFP と並んで最も強く一般細菌には効力を示さない (診断的治療にも用いられることがある). MIC は 0.02~0.5 μ g/mL. 組織移行もよい. 空洞壁や液状の壊死物質の中で急速に増殖している細菌外の菌は RFP や SM も有効であるが, 分裂増殖中の菌には本剤が最も殺菌力が強い. 細胞壁のミコール酸の合成阻害が作用機序と考えられている.

【主な副作用・毒性】副作用として重篤な肝障害があり, 肝毒性の高い中間代謝物のヒソラジンによる (東純一: 「クスリに弱いヒト」と「困ったクスリ」たち. じほう, p118-123, 2000) 肝毒性はアセチルヒドラジドによるという説もある. fast acetylator の多い東洋人・黒人はアセチルヒドラジド産生亢進による肝障害が多く, slow acetylator の多い白人は INH 自体による末梢神経障害の発症の確率が高いという東純一らと全く異なる報告もある (新・薬剤副作用軽減化の工夫, 医薬ジャーナル社, 1995) RFP による酵素誘導のため, RFP 併用時に INH の加水分解が亢進しヒドラジン産生が増加し肝障害が増強することがある. 末梢神経障害は VB6 で予防可能. その他に SJS, 視神経, 運動失調, めまい, 多幸感, 幻覚, 幻聴, 見当識障害, いらいら, 不眠, ループス様症候群 (関節痛, 発熱, 漿膜炎, 白血球減少など) 末梢神経障害の発現率は 3~5mg/kg/日投与時で 2% (結核診療ガイドライン 2009) 精神症状や間質性肺炎をきたした例に再投与を試みてはならない (結核診療ガイドライン 2009)

【モニターすべき項目】肝機能, 眼科的検査

【吸収】ほぼ完全に吸収される (12) ほぼ完全に吸収されるが, 食物や制酸剤との同時摂取により低下する (13) 食後投与では空腹時投与に比べて Cmax が 51%, AUC が 12% 低下する (Peloquin CA, et al: Int J Tuber Lung Dis 3: 703-10, 1999)

【F】経口投与後, 速やかに吸収されるが初回通過効果を受けやすい, 食物と同時服用で吸収率, F は低下する (U) acetylator phenotype によって差がある (11) 90% (14)

【tmax】1~2hr (U) 1.1hr (13) 【Cmax】400mg を単回経口投与したときの Cmax は Rapid acetylator : 5.4 μ g/mL, Slow acetylator : 7.1 μ g/mL (13)

【代謝】肝; N-acetyl transferase (NAT2) によりアセチル化され, N-アセチルヒドラジドになる. その後イソニコチン酸とモノアセチルヒドラジンになる. また別経路で加水分解され (RFP 併用でこの経路が増強する) 肝毒性の強いヒドラジンが産生されるがこれは NAT2 によって分解されイソニコチン酸になるため slow acetylator ではヒドラジンが蓄積して肝障害が発現しやすくなる (東純一: 「クスリに弱いヒト」と「困ったクスリ」たち. じほう, p118-123, 2000) 肝の NAT2 が欠

損している slow acetylator は日本人では7%、白人は50%といわれている

【排泄】尿中未変化体排泄率5~35% (4) 3~11% (7) 5~30% (10,12) Fast acetylator : 30%, Slow acetylator : 50% (14) Fast acetylator : 7%, Slow acetylator : 29% (13) 75~95%が24hr以内に腎から主に非活性代謝物として排泄。fast acetylator では93%が、slow acetylator では63%がアセチル化体、またはその抱合体として尿中に排泄される (U)

【CL】Fast acetylator : 7.4mL/min/kg, Slow acetylator : 3.7mL/min/kg, 腎障害により低下 (13) Fast acetylator : 330mL/min, Slow acetylator : 167mL/min (10) 4.26mL/min/kg (7) 【非腎CL/総CL】60% (10)

【t1/2】Fast acetylator : 1.54hr, Slow acetylator : 3.68hr (Kim YG, et al: Clin Pharmacol Ther 54: 612-20,1993) Fast acetylator : 1.2hr, Slow acetylator : 3hr (10) Fast acetylator : 1.1hr, Slow acetylator : 3.6hr (14) Fast acetylator : 0.5~1.6hr, Slow acetylator : 2~5hr, 肝疾患で延長する (U) Rapid acetylator : 1.1hr, Slow acetylator : 3.1hr, 肝硬変・腎障害により延長 (13) 0.7~4hr (12) 【透析患者のt1/2】1.3~10.13hrで健常者に比し有意に延長 (Kim YG, et al: Clin Pharmacol Ther 54: 612-20,1993) 4hr (2) 4~8hr (6) 4.3hr (7) 4hr (8) 17hr (10) 正常腎機能者のslow acetylator では3.8hrだが腎不全のslow acetylator では4.9hr (Br Med J 10: 1533, 1980) 1~17hr (12)

【蛋白結合率】10%以下 (U) 無視できる (11) 結合しない (13) 4~30% (12)

【Vd】0.57~0.76L/kg (U) 0.42~0.61L/kg (4) 0.71L/kg (7) 0.6L/kg (1,8,10,14) 0.67L/kg (1,13) 0.75L/kg (12) 【透析患者のVd】0.81L/kg (7)

【分布】脳脊髄液、胸水、腹水、皮膚、喀痰、だ液、肺、筋、乾酪性組織などの体液、組織に広く分布する。胎盤を通過し乳汁に分泌される (U)

【MW】137.14

【透析性】5hrのHDで73%のイソニアジドが血中から除去される (Gold GH, et al: Clin Nephrol 6: 365-9, 1976) (U) 50%以上 (6) 透析後の投与必要 (7) 【透析CL】90.0mL/min (7,8) 124mL/min (El Kabbaj D, et al: Saudi J Kidney Dis Transpl 20: 666-7, 2009) 透析液に一部移行する (結核 89: 683-90, 2014) 【PDクリアランス】経口投与によるPDクリアランスは0.16L/hrで全身クリアランスの1.1%, PD液への移行率は53% (Ahn C, et al: Perit Dial Int 23: 362, 2003)

【解毒】中毒時の透析療法は推奨しないが、ピリドキシンが投与できない場合やBZ系薬で抑制できない中枢刺激作用のある場合は検討してもよい (Mowry JB, et al: Pharmacotherapy 2021 PMID: 33660266)

【TDMのポイント】有効治療域0.5~1.5 μ g/mL (14) TDMの対象にならない【O/W係数】0.08 (11) 【pKa】1.8, 3.5, 10.8 (1)

【相互作用】チーズなどのチラミン含有食品との服用で頭痛、動悸、高血圧が現れることがある。ヒスタミン α 1受容体活性を阻害するため赤身の魚(鮭、鯖、鰯等)の同時摂取でヒスタミン中毒として顔面紅潮・頭痛・発疹・悪心などの症状が現れることがある。レボドパの作用を減弱：ドパ脱炭酸酵素を阻害することによると考えられている (1) アルミニウム製剤との同時投与で吸収阻害 (1)

【小児患者における情報】常用量は10~20mg/kg/日 [最大300mg/日] (結核 89: 683-90, 2014)

【備考】イスコチン100mg=ネオイスコチン200mg.

【更新日】20230703

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。