

資料 5 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書案
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
気管支喘息（成人、小児）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（JAN）	
	販売名：ソル・コーテフ注射用 100mg 同静注用 250mg 同静注用 500mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本小児アレルギー学会	
要望内容	効能・効果	気管支喘息 (ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、「気管支喘息」の効能・効果の追加が要望された。同注射用 100mg については既承認。)
	用法・用量	(気管支喘息に対する既承認用法・用量) ソル・コーテフ注射用 100mg (静脈内注射) ヒドロコルチゾンとして、通常成人 1 回 50~100mg を 1 日 1~4 回静脈内注射する。緊急時には 1 回 100~200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (点滴静脈内注射) ヒドロコルチゾンとして、通常成人 1 回 50~100mg を 1 日 1~4 回点滴静脈内注射する。緊急時には 1 回 100~200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (本要望に係る用法・用量) ソル・コーテフ注射用 100mg、同静注用 250mg、同静注用 500mg 通常、成人には、200~500mg、以降 100~200mg を必要に応じて点滴静注する。 通常、小児には、5~7mg/kg をゆっくり投与する。 (ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、「気管支喘息」に対する用法・用量の追加、同注射用 100mg について、「気管支喘息」に対する用法・用量の変更（増量及び小児用量の明記）が要望された。)

	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)</p>	<p>ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、既承認の製剤にはアスピリン喘息発作を誘発することが報告されている¹。パラオキシ安息香酸プロピル及びパラオキシ安息香酸メチル（以下、「パラベン」）が添加剤として含まれていることから、パラベンを除いた製剤の開発が要望された。</p>
<p>備考</p>	<p>ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg については、すでに、パラベンを添加剤として使用しない製剤への処方変更に係る承認事項一部変更承認申請が 2012 年 7 月に行われ、2014 年 4 月 1 日に承認されている。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

1998～2003 年の日本アレルギー学会喘息死特別委員会による調査では、成人の喘息死について、発作開始後 1 時間以内の急死が 13.6%、3 時間以内の急死を合わせると 29.7%であり、喘息死に占める急死の割合が多いことが報告されている。また、1992～2000 年の喘息死調査研究班による調査では、死亡前 1 年間の喘息の重症度は、重症が最も多く 39.2%であるが、近年は中等症の割合が高くなる傾向にあり、33.0%を占めることが報告されている^{2,3}。

小児の死亡前の喘息の重症度についても、近年では軽症及び中等症の占める割合が増加しており、日本小児アレルギー学会・喘息死委員会の 2010 年の調査⁴では、死亡前 1 年間の喘息の重症度は 1997 年以前の 160 例では軽症 18%、中等症 20%、重症 29%、1998 年以降の 45 例では軽症 20%、中等症 16%、重症 22%であった（重症度不明を除く）ことが報告されている。

以上のように、成人、小児にかかわらず、重症例に限らず喘息死のリスクがあり、未だ喘息による死亡の防止に至っていないことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病の重篤性については、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

気管支喘息における副腎皮質ステロイド（以下、「ステロイド剤」）の全身投与は、気管支拡張薬の効果不十分による増悪、中等度以上の発作、入院を必要とする高度重症喘息に適用される。

今般要望のあったヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（以下、「HCS」）は、ステロイド剤の一つであるヒドロコルチゾンをコハク酸エステル化して水溶性化したものである。

本邦において気管支喘息に係る効能・効果を有する HCS 製剤は 100mg 製剤のみであり、その 1 回投与量はヒドロコルチゾンとして 50～100mg、緊急時には 100～200mg であるが、米国、英国、加国及び豪州等においては、1 回 500mg までの用量で承認されており、100 mg

製剤のみでなく、250mg 及び 500mg 製剤も気管支喘息の効能・効果を有している。

一方、本邦でも「喘息予防・管理ガイドライン 2012」において、成人に対する HCS の用量について、初回投与量としてヒドロコルチゾン 200～500mg を静注し、以後 100～200mg を必要に応じて 4～6 時間毎に静注する旨、さらに「喘息予防・管理ガイドライン 2012」及び「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」において、小児に対する HCS の用量について、2～15 歳の小児では初回投与量としてヒドロコルチゾン 5～7mg/kg を静注後、維持投与量として 5～7mg/kg を 6 時間ごとに静注する旨が記載されており、医療現場では承認用量以上の用量が標準的に用いられている。

以上より、検討会議は、本要望の「医療上の有用性」については、「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国⁵：SOLU-CORTEF[®]

効能・効果	<p>適応症と使用法</p> <p>経口投与が不可能で、薬剤の強さ、剤型及び投与経路が、疾患の治療法として適切な場合には、本剤滅菌粉末の静脈内又は筋肉内投与は、以下の適応症に使用される：</p> <p>アレルギー性疾患：喘息、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、薬物過敏反応、通年性又は季節性アレルギー性鼻炎、血清病、輸血反応において従来の適切な各種療法に対して難治性を示す重度又は身体機能不全に至るアレルギー状態の管理。</p> <p>皮膚疾患：水疱性疱疹状皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、重度の多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）。</p> <p>内分泌疾患：原発性又は続発性副腎皮質機能不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類縁体をミネラルコルチコイドと併用することができる。乳幼児に対しては、ミネラルコルチコイドの補充が特に重要である）、先天性副腎過形成、癌に伴う高カルシウム血症、非化膿性甲状腺炎。</p> <p>消化器疾患：限局性腸炎（全身療法）及び潰瘍性大腸炎の臨界期における症状の緩和。</p>
-------	--

	<p><i>血液疾患</i>：後天性（自己免疫性）溶血性貧血、先天性（赤血球性）低形成性貧血（ダイヤモンド・ブラックファン貧血）、成人における特発性血小板減少性紫斑病（静脈内投与のみ。筋肉内投与は禁忌）、赤芽球瘍、続発性血小板減少症。</p> <p><i>その他</i>：神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症、くも膜下腔の閉塞又は閉塞のおそれを伴う結核性髄膜炎（適切な抗結核薬と併用すること）。</p> <p><i>腫瘍性疾患</i>：白血病及びリンパ腫における症状の緩和。</p> <p><i>神経系</i>：多発性硬化症の急性増悪；原発性若しくは転移性脳腫瘍又は開頭に伴う脳浮腫。</p> <p><i>眼疾患</i>：交感性眼炎、外用コルチコステロイドに反応しないブドウ膜炎及び眼の炎症性疾患。</p> <p><i>腎疾患</i>：特発性ネフローゼ症候群又はエリテマトーデスによる蛋白尿の利尿又は寛解。</p> <p><i>呼吸器疾患</i>：ベリリウム症、適切な抗結核薬との併用における劇症又は播種性肺結核、特発性好酸球性肺炎、症候性サルコイドーシス。</p> <p><i>リウマチ性疾患</i>：急性痛風性関節炎、急性リウマチ性心臓炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチを含む関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）における短期投与の補助療法（急性エピソード又は増悪の緩和のため）。皮膚筋炎、側頭動脈炎、多発性筋炎及び全身性エリテマトーデスに対する治療。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>物理的配合変化の可能性があるので、本剤は他の溶液で希釈したり、他の溶液と混合したりしてはならない。</p> <p>本製剤は静脈内注射、静脈内注入又は筋肉内注射によって投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急期間後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>本剤は、30 秒間（例：100mg）～10 分間（例：500mg 以上）かけて静脈内投与する。一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は 48～72 時間の範囲内で使用する。48～72</p>

時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスクが低いメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。

初回投与量は対象とする疾患の症状に応じて、本剤滅菌粉末として 100～500mg とする。しかし、重篤、急性期、生命を脅かす状況下では、通常用量を超える用量の投与も許容され、経口用量の倍数単位で行われることがある。また、患者の反応と病態に応じて、2、4 又は 6 時間間隔で反復投与することができる。

必要投与量は、対象疾患や患者の反応に基づいて個別に調節すべきである。期待する効果が認められた後、十分な臨床効果が維持される最小用量に達するまで、初回投与量を適切な時間間隔で徐々に減量し、適切な維持用量を決定すること。用量調節が必要な状況とは、疾患経過における寛解又は増悪に伴う臨床状態の変化、患者の個々の薬剤反応性及び治療中の疾患とは直接関連のないストレスにさらされた場合等である。後者の状況においては、患者の状態にあわせて、一定期間本剤を増量する必要がある。長期間の投与後に本剤を中止する場合は、急に中止するのではなく、徐々に中止すること。

多発性硬化症の急性増悪の治療においては、本剤 800mg/日を 1 週間投与した後に、320 mg/日を 1 日おきに 1 ヶ月間投与することを推奨する（「**使用上の注意**」の神経精神病を参照）。

小児患者におけるヒドロコルチゾンの初回投与量は、対象疾患により異なる。初回投与量の範囲は、3～4 回の分割投与で 1 日 0.56～8mg/kg（1 日 20～240mg/m² 体表面積）である。比較のために、以下に各グルココルチコイドの相当する用量（mg）を示す：

コルチゾン, 25	トリアムシノロン, 4
ヒドロコルチゾン, 20	パラメタゾン, 2
プレドニゾン, 5	ベタメタゾン, 0.75
プレドニゾン, 5	デキサメタゾン, 0.75
メチルプレドニゾン, 4	

これらの用量関係は、各化合物の経口又は静脈内投与にのみ当てはまる。これらの物質又はその誘導体が筋肉内又は関節腔投与される場合には、その相対的な特性が大きく変わることがある。

承認年月 (又は米国における開発の有無)	1955年4月(気管支喘息の適応症の承認年月)
備考	パラベンは含まれていない。
2) 英国 ⁶ : Solu-Cortef [®]	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>抗炎症薬</p> <p>本剤は、以下のような迅速かつ強力なコルチコステロイドの効果を必要とする疾患を適応とする：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 内分泌障害 原発性又は続発性副腎皮質機能不全 2. 膠原病 全身性エリテマトーデス 3. 皮膚疾患 重度の多形紅斑(スティーブンス・ジョンソン症候群) 4. アレルギー性疾患 気管支喘息、アナフィラキシー反応 5. 消化器疾患 潰瘍性大腸炎、クローン病 6. 呼吸器疾患 胃内容物の誤嚥 7. 内科的緊急疾患 副腎皮質機能不全に伴うショック又は副腎皮質機能不全が認められ、従来の治療に反応しないショック
用法・用量	<p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>本剤は、静脈内注射、静脈内注入又は筋肉内注射によって投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急使用後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>通常、疾患の重症度に応じて、<u>初回投与量は100～500mgとし、1～10分かけて静脈内投与する。</u>なお、患者の反応と病態に応じて、<u>2、4又は6時間の間隔で反復投与することができる。</u></p> <p>一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は48～72時間の範囲内で使用する。48～72時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスク</p>

	<p>が低いメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。高用量の短期コルチコステロイド治療に関連する副作用として、稀に消化性潰瘍が発現することがあるため、予防的に制酸薬を投与することがある。</p> <p>コルチコステロイド治療後に重度のストレス状態にある患者は、副腎皮質機能不全の徴候及び症状がないか注意深く観察する。</p> <p>コルチコステロイド治療は、従来の治療の補助療法であって、代替療法ではない。</p> <p>高齢者：本剤は主に、急性の短期間の症状に対して用いられる。高齢者における投与量変更を支持する情報はない。しかし、高齢者においては、一般的なコルチコステロイドの副作用がより重篤になり得ること及び注意深い臨床的観察が必要であることを踏まえ、投与の必要性を判断すべきである（「使用上の特別な警告及び特別な注意」を参照）。</p> <p><u>小児：乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。ただし、1日当たり25mg未満であってはならない（「使用上の特別な警告及び特別な注意」を参照）。</u></p>
承認年月 (又は英国における開発の有無)	1990年5月（気管支喘息の適応症の承認年月）
備考	パラベンは含まれていない。
3) 独国 ⁷ ：HYDROCORTISON	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重度のショック状態 急性副腎皮質機能不全によるもの 従来の治療に反応せず、副腎皮質機能不全が疑われる場合 2. 急性副腎皮質機能不全 手術又は重度の外傷若しくは感染等に伴う副腎皮質機能不全、重度のストレス状態における急性副腎皮質機能不全 3. 補充療法 原発性副腎皮質機能不全（例：アジソン病、副腎摘出後の病態） 続発性副腎皮質機能不全（例：シーハン症候群、下垂体切除後の病態） 4. 抑制療法 副腎性器症候群、ヒドロコルチゾンの効果ができる限り早く必要な場合、

	若しくはヒドロコルチゾンの経口投与が不可能な場合
用法・用量	
承認年月 (又は独国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし] (2013年4月26日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	承認なし (2013年4月26日現在)
用法・用量	
承認年月 (又は仏国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし] (2013年4月26日現在)
備考	
5) 加国 ⁸ : SOLU-CORTEF	
効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性又は続発性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類縁体をミネラルコルチコイドと併用することができる。乳幼児に対しては、ミネラルコルチコイドの補充が特に重要である)。 ・ 急性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。合成類縁体を使用する場合には特に、ミネラルコルチコイドの補充が必要となることもある)。 ・ 手術前及び重度の外傷若しくは重度の疾患に伴う既知の副腎皮質機能不全又は副腎皮質予備能が疑われる場合。副腎皮質機能不全に伴うショック又は従来の治療に対する不応例におけるショック。 ・ 先天性副腎過形成 ・ 非化膿性甲状腺炎 ・ 癌に伴う高カルシウム血症 <p>2. リウマチ性疾患</p> <p>以下の疾患における、急性エピソード又は増悪の緩和のための短期投与の補助療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外傷後変形性関節症 ・ 変形性関節症における滑膜炎 ・ 若年性関節リウマチを含む関節リウマチ (低用量維持療法が必要な場合もある) ・ 急性又は亜急性滑液包炎

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 上顎炎 ・ 急性非特異性腱鞘炎 ・ 急性痛風性関節炎 ・ 乾癬性関節炎 ・ 強直性脊椎炎 <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における、増悪期又は維持療法 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性エリテマトーデス ・ 急性リウマチ性心臓炎 ・ 全身性皮膚筋炎 (多発性筋炎) <p>4. 皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 天疱瘡 ・ 重度の多形紅斑 (ステューブンス・ジョンソン症候群) ・ 剥脱性皮膚炎 ・ 水疱性疱疹状皮膚炎 ・ 重度の脂漏性皮膚炎 ・ 重度の乾癬 ・ 菌状息肉症 <p>5. アレルギー性疾患</p> <p>以下における、従来の適切な各種治療に対して難治性を示す重度の又は身体機能不全に至るアレルギー状態のコントロール :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>気管支喘息</u> ・ 接触性皮膚炎 ・ アトピー性皮膚炎 ・ 血清病 ・ 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎 ・ 薬物過敏反応 ・ 蕁麻疹様輸血反応 ・ 急性非感染性喉頭浮腫 (エピネフリンを第一選択薬とする) <p>6. 眼疾患</p> <p>以下の疾患を含む、重度の急性又は慢性のアレルギー性及び炎症性疾患 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 眼帯状疱疹 ・ 虹彩炎、虹彩毛様体炎
--	---

- ・ 脈絡網膜炎
- ・ びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎
- ・ 視神経炎
- ・ 交感性眼炎
- ・ 前眼部炎症
- ・ アレルギー性結膜炎
- ・ アレルギー性角膜辺縁潰瘍
- ・ 角膜炎

7. 消化器疾患

患者に、以下の疾患の臨界期における症状の緩和：

- ・ 潰瘍性大腸炎（全身療法）
- ・ 限局性腸炎（全身療法）

8. 呼吸器疾患

- ・ 症候性サルコイドーシス
- ・ ベリリウム症
- ・ 適切な抗結核薬との併用における劇症又は播種性肺結核
- ・ 他の治療法がないレフレル症候群
- ・ 誤嚥性肺炎

9. 血液疾患

- ・ 後天性（自己免疫性）溶血性貧血
- ・ 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静脈内投与のみ、筋肉内投与は禁忌）
- ・ 赤芽球減少症（RBC 貧血）
- ・ 先天性（赤血球性）低形成性貧血
- ・ 成人における続発性血小板減少症

10. 腫瘍性疾患

以下の疾患に対する緩和ケア：

- ・ 成人における白血病及びリンパ腫
- ・ 小児の急性白血病

11. 浮腫性疾患

特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用及び蛋白尿の緩和

	<p>12. 内科的緊急疾患</p> <p>1) 副腎皮質機能不全に伴うショック又は副腎皮質機能不全患者のうち従来の治療に対する不応例におけるショック、及び2) エピネフリンで効果不十分な急性アレルギー性疾患（喘息の重責発作、アナフィラキシー反応、虫さされ等）</p> <p>プラセボ対照二重盲検比較試験は実施されていないが、動物実験モデルでは、コルチコステロイドが、補液等の標準的治療で効果がなかった出血性、外傷性及び外科的ショックに有用であることが示されている（「警告」を参照）。</p> <p>13. その他</p> <p>くも膜下腔の閉塞又は閉塞のおそれを伴う結核性髄膜炎（適切な抗結核薬と併用すること）。神経学的障害又は心筋障害を伴う旋毛虫症。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量</p> <p>本剤は静脈内注射、静脈内注入又は筋肉内注射により投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急使用後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>本剤は、30 秒間（例：100mg）～10 分間（例：500mg 以上）かけて、静脈内投与する。一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は 48～72 時間の範囲内で使用する。高用量の短期コルチコステロイド治療に関連する副作用として、稀に消化性潰瘍が発現することがあるため、予防的に制酸薬を投与することがある。48～72 時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスクが低いメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。</p> <p>対象とする疾患の症状に応じて、<u>初回投与量は 100～500mg 又はそれ以上とし、患者の反応及び病態に応じて、2、4 又は 6 時間間隔で反復投与することができる。乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。</u>ただし、1 日当たり 25 mg 未満であってはならない。</p> <p>コルチコステロイド治療後に重度のストレス状態にある患者は、副腎皮質機能不全の徴候及び症状がないか注意深く観察する。</p>

	<p>コルチコステロイド治療は、従来の治療の補助療法であって、代替療法ではない。</p>
承認年月 (又は加国における開発の有無)	<p>1958年1月(気管支喘息の適応症の承認年月)</p>
備考	<p>パラベンは含まれていない。</p>
<p>6) 豪州⁹: SOLU-CORTEF[®]</p>	
効能・効果	<p>適応症</p> <p>経口投与が不可能で、薬剤の強さ、剤型及び投与経路が疾患の治療法として適切な場合には、本剤注射用粉末の静脈内又は筋肉内投与は、以下の適応症に使用される：</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性又は続発性副腎皮質機能不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類縁体をミネラルコルチコイドと併用することができる。乳幼児に対しては、ミネラルコルチコイドの補充が特に重要である)。急性副腎皮質機能不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。合成類縁体を使用する場合には特に、ミネラルコルチコイドの補充が必要となることもある)。 ・ 手術前及び重度の外傷若しくは重度の疾患に伴う既知の副腎皮質機能不全患者又は副腎皮質予備能が疑われる場合 ・ 腎皮質機能不全に伴うショック又は従来の治療に対する不応例におけるショック ・ 先天性副腎過形成 ・ 非化膿性甲状腺炎 ・ 癌に伴う高カルシウム血症 <p>2. リウマチ性疾患</p> <p>以下の疾患における、急性エピソード又は増悪の緩和のための短期投与の補助療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外傷後変形性関節症 ・ 変形性関節炎における滑膜炎 ・ 若年性関節リウマチを含む関節リウマチ(低用量維持療法が必要な場合もある) ・ 急性又は亜急性滑液包炎 ・ 上顎炎 ・ 急性非特異性腱鞘炎

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性痛風性関節炎 ・ 乾癬性関節炎 ・ 強直性脊椎炎 <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における、増悪の緩和又は維持療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性エリテマトーデス ・ 全身性皮膚筋炎（多発性筋炎） ・ 急性リウマチ性心臓炎 <p>4. 皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 天疱瘡 ・ 重度の多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群） ・ 剥脱性皮膚炎 ・ 水疱性疱疹状皮膚炎 ・ 重度の脂漏性皮膚炎 ・ 重度の乾癬 ・ 菌状息肉症 <p>5. アレルギー性疾患</p> <p>以下における従来 of 適切な各種治療に対して難治性を示す重度の又は身体機能不全に至るアレルギー状態のコントロール：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 気管支喘息 ・ 薬物過敏反応 ・ 接触性皮膚炎 ・ 蕁麻疹様輸血反応 ・ アトピー性皮膚炎 ・ 血清病 ・ 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎 ・ 急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする） <p>6. 眼疾患</p> <p>以下の疾患を含む重度の急性又は慢性のアレルギー性及び炎症性疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 眼帯状疱疹 ・ 虹彩炎、虹彩毛様体炎 ・ 脈絡網膜炎 ・ びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 視神経炎 ・ 交感性眼炎 ・ 前眼部炎症 ・ アレルギー性結膜炎 ・ アレルギー性角膜辺縁潰瘍 ・ 角膜炎 <p>7. 消化器疾患</p> <p>以下の疾患の臨界期における症状の緩和 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍性大腸炎 (全身療法) ・ 限局性腸炎 (全身療法) <p>8. 呼吸器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性サルコイドーシス ・ 他の治療法のないレフレル症候群 ・ ベリリウム症 ・ 適切な抗結核薬との併用における劇症又は播種性肺結核 ・ 誤嚥性肺炎 <p>9. 血液疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 後天性 (自己免疫性) 溶血性貧血 ・ 赤芽球減少症 (RBC 貧血) ・ 成人における特発性血小板減少性紫斑病 (静脈内投与のみ、筋肉内投与は禁忌) ・ 成人における続発性血小板減少症 ・ 先天性 (赤血球性) 低形成性貧血 <p>10. 腫瘍性疾患</p> <p>以下の疾患における症状の緩和 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人における白血病及びリンパ腫 ・ 小児の急性白血病 <p>11. 浮腫性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用及び蛋白尿の緩和 <p>12. 神経系</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 多発性硬化症の急性増悪
--	--

	<p>13. その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ くも膜下腔の閉塞又は閉塞のおそれを伴う結核性髄膜炎（適切な抗結核薬と併用すること） ・ 神経学的障害又は心筋障害を伴う旋毛虫症
<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量</p> <p>乳幼児 ベンジルアルコールを含有する製剤を使用することは禁忌（「禁忌」を参照）</p> <p>成人 本剤は静脈内注射又は筋肉内注射により投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急使用後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>本剤は、30 秒間（例：100mg）～10 分間（例：500mg 以上）かけて、静脈内投与する。一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は 48～72 時間の範囲内で使用する。高用量の短期コルチコステロイド治療に関連する副作用として、稀に消化性潰瘍が発現することがあるため、予防的に制酸薬を投与することがある。</p> <p>48～72 時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスクが低いメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。</p> <p>対象とする疾患の症状に応じて、<u>初回投与量は 100～500mg とし、患者の反応及び病態に応じて、2、4 又は 6 時間間隔で反復投与することができる。</u> <u>乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。ただし、1 日当たり 25 mg 未満であってはならない。</u></p> <p>コルチコステロイド治療後に重度のストレス状態にある患者は、副腎皮質機能不全の徴候及び症状がないか注意深く観察する。</p> <p>コルチコステロイド治療は、従来の治療の補助療法であって、代替療法ではない。</p>
<p>承認年月 （又は豪州における開発の有無）</p>	<p>1957 年 10 月（気管支喘息の適応症の承認年月）</p>
<p>備考</p>	<p>パラベンは含まれていない。</p>

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

成人：

1) 海外における報告

Ovid Medline を用いて、検索式：1 (hydrocortisone and asthma and intravenous).af. and 2 limit 1 to (english language and randomized controlled trial) で一次検索を行った結果、37 報が検索され（検索実施日：2013 年 2 月 21 日）、そのうち以下の事項が記載された無作為化比較試験 4 報が選定された（対象疾患：気管支喘息発作、入院、対象患者：性別・年齢（成人）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（以下、「HCS」）投与前・入院時所見、HCS 用法（静注・点滴）・用量（初回量）、併用薬、有効性、安全性/副作用等）。

これに要望書及び国内診療ガイドラインにおいて引用された無作為化比較試験 4 報を加えた、計 8 報^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}の概略を表 1 に示す。

表 1. 気管支喘息患者における重篤な喘息発作に対する HCS による治療効果

文献 No. 試験デザイン 実施国	対象患者 疾患	入院時所見	HCS の用法・用量 ^{a)} (初回投与量+維持投与量)	主な併用薬 全例に投与	治療効果	副作用
10, 二重盲検比較試験, オーストラリア	気管支喘息患者, 66 例 (18~65 歳)	急性重症喘息発作の既往歴がある, 又は FEV ₁ 15%以上	HCS IV 初回投与量 ・ 50 mg 群, ・ 200 mg 群, ・ 500 mg 群, Q6h, 2 日間 IV	サルブタモール吸入, テオフィリン PO 又はアミノイリン IV, PRE PO	急性喘息患者における HCS 50 mg 群 (22 例), 200 mg 群 (20 例) 及び 500 mg 群 (24 例) の FEV ₁ (%), PEF (%) 及び VAS (mm) の平均値は、ベースラインと比べ改善したが、3 群間に差は認められなかった。 ・ 48 時間後の FEV ₁ (%) : 50 mg;71%, 200 mg; 69%, 500 mg;71% ・ 12 日後の morning pre-bronchodilator の PEF (%) : 50 mg;78%, 200 mg; 78%, 500 mg; 95%, 12 日後の afternoon post-bronchodilator の PEF (%) : 50 mg;87%, 200 mg; 102%, 500 mg; 99% ・ 12 日後の午後の VAS (mm) : 50 mg;85%, 200 mg; 92%, 500 mg;96%	記載なし
11, 二重盲検比較試験, 米国	気管支喘息患者, 20 例 (18~45 歳)	急性重症喘息発作, 救急救命室へ入院, 気管支拡張薬治療に反応しない	・ HCS 群:HCS IV 初回投与量 2 mg/kg (bolus) + 維持投与量 0.5 mg/kg/hr 24 時間点滴静注 ・ 対照群 (生食)	アミノイリン IV, テルブタリン皮下注, イソプロテリナル及びエビネフリン吸入・皮下注, イソエタリン吸入	24 時間後の FEV ₁ の平均±標準誤差は, HCS 群 (11 例) 及び対照群 (9 例) でそれぞれ 118±25%及び 35±22%であり, HCS 投与により肺機能が改善した。	両群ともに震え, 動悸, 悪心及び頭痛。

12, 二重盲検比較試験, 米国	気管支喘息患者, 38例 (16~44歳)	急性喘息発作, 呼吸困難, 喘鳴, 救急救命室へ入院	<u>HCS, IV 初回投与量 (単回投与)</u> ・対照群, 生食 ・0.25 g 群, ・0.50 g 群, ・1.0 g 群 IV	イソプロテノール 間歇吸入	静注 30 分後, 肺機能検査のデータはベースラインに比べて改善したが, 各群間に差は認められなかった。	記載なし
13, 二重盲検比較対照試験, 英国	気管支喘息患者, 47例 (16~50歳)	重症喘息発作, 救命入院	・A 群: <u>HCS IV (bolus) 初回投与量 3 mg/kg + 維持投与量 HCS IV 3 mg/kg Q6h + 維持投与量 PRE PO</u> ・B 群: <u>HCS IV 初回投与量 3 mg/kg + 維持投与量 Placebo Q6h + 維持投与量 PRE PO</u>	アミノフィリン IV, テルブタリン吸入	A 群 (23 例) の入院 24 時間の PEF (%) 変化は B 群 (24 例) に比べて高い傾向を示したが, 両群間に差は認められなかった。	記載なし
14, 二重盲検比較対照試験, ウルグアイ	気管支喘息患者, 98例 (18~50歳)	急性喘息発作, 救急救命室へ入院, PEF, FEV ₁ 50%未満	救命室へ入院直後に HCS 静注 ・HCS 群, IV 500 mg ・対照群, IV 生食	サルブタモール吸入, 酸素吸入	退院時の FEV ₁ の平均%は対照群 (49 例) 及び HCS 群 (49 例) でそれぞれ, 54.6%及び 54.6%であり, 救命室での治療時間は対照群及び HCS 群でそれぞれ, 2.2 時間及び 2.2 時間であった。肺機能 (PEF, FEV ₁ , FVC) はベースラインに比べて改善したが, 両群間に差は認められなかった。	記載なし
15, 無作為化比較試験, 南アフリカ	気管支喘息患者, 191 例 (平均年齢 HCS 群: 41.1, MP 群: 42.6 歳)	急性重症喘息発作, ICU 入院, PEFR 50%以下	HCS と MP の有効性 HCS 群: <u>IV HCS 200 mg Q4h</u> MP 群: IV MP 125 mg Q12h	サルブタモール吸入, アミノフィリン IV	最大 PEFR への到達時間 (中央値) は HCS 群 (91 例) 及び MP 群 (100 例) でそれぞれ, 19 時間及び 23 時間であり両群間に差は認められなかった。 Asthma unit への入院期間の中央値 (時間) は HCS 群及び MP 群でそれぞれ 30 時間及び 36 時間であり, HCS 群では短縮した。	記載なし
16, 比較試験, 英国	気管支喘息患者, 26 例	急性重症喘息発作が 24 時間以上持続し, 入院	・HCS, IV 初回投与量 <u>280 mg</u> , + 維持投与量; PO, PRE (低用量) ・HCS, IV 初回投与量 <u>4 mg/kg</u> , + 維持投与量; HCS, IV <u>12 mg/kg/日</u> , + 維持投与量; PO, PRE (中用量) ・MP, IV 初回投与量 1 mg/kg, 高用量; 175.5 mg/kg (高用量)	サルブタモール間歇吸入, アミノフィリン IV, 酸素吸入	重症急性喘息患者へ corticosteroids を低用量 (10 例), 中用量 (10 例), 高用量 (6 例) を投与し, 脈拍数, PEFR, 肺活量を測定した結果, 用量に依存した回復は認められなかった。なお, PEF (%) について, 治療第 7 日及び第 8 日には低用量と比べ中用量で高く, FEV ₁ については, 治療第 1 日には中用量と比べ, 高用量で高く, 治療第 5 日には低用量と比べ中用量で高かった。	記載なし
17, 比較試験, アルゼンチン	喘息発作重積患者, 40 例 (18~46 歳)	喘息発作重積, Baseline の FEV ₁ 20% 以下	・HCS IV 初回投与量 <u>6 mg/kg/日</u> (中用量群) ・HCS, IV 初回投与量 80 mg/kg/日 (高用量群) 両群ともに 6 時間毎, 5 日間 IV	アミノフィリン IV, メタプロテノール吸入, 酸素吸入	FEV ₁ (%) に関して治療第 5 日の高用量群 (20 例) 及び中用量群 (20 例) の値はそれぞれ 48.3%及び 55.6%, 退院時の高用量群 (20 例) 及び中用量群 (20 例) の値は, それぞれ 79.3%及び 79.4%であり, FEV ₁ は改善したが, 両群間に差は認められなかった。	異常なし

HCS: ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム, PRE: プレドニゾン, IV: 静脈内投与, PO: 経口投与, Q4h: 4 時間毎, FEV₁: 1 秒量, PEF: 最大呼気流量, PEFR: 最大呼気流量率, VAS: visual analogue scale, MP: メチルプレドニゾン
a) ヒドロコルチゾン換算量で記載

2) 国内における報告

JAPIC (医薬品情報データベース) を用いて、検索式 : Hydrocortisone*喘息*無作為化比較試験で検索した結果 (検索実施日 : 2012 年 11 月 20 日)、気管支喘息患者における発作に対する HCS 製剤の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験は確認されなかった。

小児 :

1) 海外における報告

Ovid Medline を用いて、検索式 : 1 (hydrocortisone and asthma and intravenous).af. and2 limit 1 to (english language and randomized controlled trial) で一次検索を行った結果、37 報が検索され (検索実施日 : 2013 年 1 月 10 日)、そのうち以下の事項が記載された無作為化比較試験 3 報^{18, 19, 20} が選定された (対象疾患 : 気管支喘息、対象患者 : 小児、HCS 投与前・入院時所見、HCS 投与経路 : 静注又は点滴静注、用量、併用薬、有効性、安全性/副作用等)。さらに、今回の文献検索において抽出されなかったが、小児気管支喘息発作に対する HCS の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験 1 報²¹ も追加された。各報告の概略を表 2 に示す。

表 2. 気管支喘息患児の急性発作に対する HCS による治療効果

文献 No. 試験デザイン 実施国	対象患者 疾患	入院時所見 発作程度	HCS の用法・用量 (初回投与量+ 維持投与量)	主な併用薬 全例に投与	治療効果	副作用
18 無作為化二重盲検比較試験, 英国	急性気管支喘息患児, 38 例, (2-11 歳)	入院, 急性重症	・対照群 : 生食 ・ステロイド群 : 入院後, HCS を初回投与量 6 mg/kg IV + 維持投与量 2 mg/kg Q4h. + プレドニゾロン	サルブタモール吸入, アミノフィリン IV, テオフィリン	ステロイド群 (19 例) の心拍数は入院 2 日目 (心拍数の平均差 16 beats/min) 及び退院時 (心拍数の平均差 13 beats/min) とも対照群 (20 例) に比べて低下した。ステロイド群の入院 2 日目の PEFR (PEFR の平均差 16%) は対照群に比べて改善した。ステロイド群の患児の入院期間は、対照群と比べて短期で、喘息発作の再発率も低かった。	記載なし
19 無作為化比較試験 カタ	急性気管支喘息患児, 19 例, (8-15 歳),	緊急救命室へ入院, 急性喘息の悪化	・対照群 ・ステロイド群 : HCS 7 mg/kg IV Q6h	サルブタモール吸入 + アミノフィリン IV, 酸素 (必要に応じ)	入院時の臨床スコアは中等度であったが、時間経過 (治療 48 時間後まで) とともに対照群 (9 例) 及びステロイド群 (10 例) ともに改善した。治療 36 時間目までに PEFR が 50% 以上改善した患者は対照群及びステロイド群でそれぞれ、6/9 例および 6/10 例であり、両群間に差異は認められなかった。	記載なし
20 二重盲検無作為化クロスオーバー試験, オランダ	気管支喘息患児, 26 例, (7-16 歳)	・夜間喘息あり : 10 例, ・夜間喘息なし : 16 例	・HCS 群 : 30 µg/体表面積 m ² /24 時間, 点滴静注 ・プラセボ群 : 生食クロスオーバー (1 週間)	ステロイド吸入は 2 週間休止, 長時間作用型 β2 刺激薬は 5 日間休止	「夜間喘息あり」の患児において、HCS を 24 時間点滴静注した結果、HCS 群 (10 例) では血中 cortisol level が上昇し (夜間及び朝の時間帯, 文献中 Fig. 1 参照), HCS 群の FEV ₁ はプラセボ群 (10 例) に比べてすべての測定時刻で 15% 以上増加した。	記載なし

<p>21 無作為化二重盲検比較試験、米国</p>	<p>気管支喘息、小児・若年、45例、(5-18歳)</p>	<p>入院時の平均 PaO₂ は対照群で 57.9 mm Hg</p>	<p>・対照群：生食 ・HCS群：初回投与量 7 mg/kg IV + 維持投与量 7 mg/kg/24hr DIV、 ・ベタメタゾン群 ・デキサメタゾン群</p>	<p>エビネイリン皮下注、アミノフィリンIV、酸素吸入、フェネプリン吸入、イブuprofen吸入</p>	<p>PaO₂（開始時平均値→入院24時間目）の値は、ステロイド投与群（30例）では（58.5→78.1 mm Hg）であり、対照群（15例、57.9→64.4 mm Hg）に比べて改善を示した。ステロイド群間の PaO₂ の比較において、HCS群は、他のステロイド群と比べてわずかに効果が弱かった。</p>	<p>副作用なし</p>
-------------------------------	--------------------------------	--	--	--	--	--------------

IV：静注, DIV：点滴静注, PEFR：最大呼気流量率, PaO₂：動脈血酸素分圧, FEV₁：1秒量

2) 国内における報告

JAPIC（医薬品情報データベース）を用いて、検索式：Hydrocortisone*喘息*無作為化比較試験で検索した結果（検索実施日：2012年11月20日）、小児気管支喘息の発作をHCS製剤で治療した無作為化比較試験は確認されなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

成人：

1) 総説、An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma.²²

MEDLINE、EMBASE、CINAHL 及び Cochrane CENTRAL を用いた、1966～2007年の成人急性喘息発作におけるステロイド治療に関する文献レビューの結果、ステロイド剤の全身投与は急性喘息発作を改善し、再発リスクを低下させること、ヒドロコルチゾンの用量として250～500mgの単回静脈内投与が推奨されることが記載されている。

2) 総説、Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2008. London: John Wiley & Sons, Ltd.²³

成人における急性重症喘息発作に対する初期治療として、メチルプレドニゾロン 60～80mg/日又はヒドロコルチゾン 300～400mg/日は、十分な効果を示すことが記載されている。

小児：

1) 総説、Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. (Review). The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2008, Issue 4.²⁴

入院下の急性喘息発作の患児（1～18歳）に対してステロイド剤（経口、吸入、静脈内注射、筋肉内注射）で治療した無作為化比較試験7試験の総合的な評価において、全身性ステロイド剤（ヒドロコルチゾン及びメチルプレドニゾロン）投与は、プラセボ群と比べ入院期間を短縮し、喘息発作の再発率を低下させることが記載されている。このCochrane解析に用いられた文献におけるヒドロコルチゾンの初回投与量は6～7mg/kgの静脈内注射であった。

2) 総説、Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: A systematic review (2006).²⁵

急性喘息発作の患児に対して全身性ステロイド剤（メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチ

ゾン及びプレドニゾン) を使用した無作為化比較試験 9 試験の総合的な評価において、ステロイド剤は喘息発作に対して有用であるが、用量依存的な有効性は認められなかった旨が記載されている。なお、解析に用いられた文献におけるヒドロコルチゾンの用法・用量は以下のとおりであった。

ヒドロコルチゾンの用法・用量
7 mg/kg, 6 時間毎に静脈内投与
6 mg/kg, 以降 2 mg/kg を 4 時間毎に静脈内投与

3) カナダ小児科学会. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation.²⁶

カナダ小児科学会 (2012) は、小児における急性喘息発作の治療について、その程度を Mild、Moderate、Severe、Severe to impending respiratory failure の 4 段階に分類し、Severe の薬物治療として「Salbutamol+ipratropium bromide+IV corticosteroids」の併用投与による治療を提示している。Severe な急性喘息発作の治療におけるヒドロコルチゾンの投与量は 5~7 mg/kg の静脈内投与であり、最大投与量は 1 回当たり 400mg を 6 時間毎に静脈内投与と記載されている。

4) 総説、Glucocorticosteroid therapy in acute severe asthma--a critical review²⁷

急性喘息発作の治療において、ステロイド剤の副作用は主に長期投与時に発現するが、高用量の短期間投与によっても、精神障害、胃潰瘍、糖尿病及び水分貯留等が発現することがあると記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

成人：

<海外における教科書等>

1) ハリソン内科学²⁸

喘息の急性増悪に対しては全身性ステロイド剤（ヒドロコルチゾン又はメチルプレドニゾン）を静脈内投与するが、経口投与でも効果は同等であり、投与がより簡便であることが最近の研究で示されていると記載されている。

<日本における教科書等>

1) 呼吸器病レジデントマニュアル 第4版²⁹

全身性ステロイド剤の項に、以下のとおり記載されている。

- 吸入 β_2 刺激薬による初期治療に反応が乏しい場合はできるだけ早期に全身性ステロイド剤（経口、点滴静注）を使用する。
- ステロイド剤は炎症による気道閉塞の改善スピードを速め、発作の再発を予防する。
- 入院治療を要する場合はほぼ全例適応がある。
- アスピリン喘息では、コハク酸エステル型ステロイド剤で発作が増悪することがあるため注意する。

- 発作が軽快し救急外来から帰宅する場合でも、発作の再燃防止のため経口ステロイド剤処方及び服薬指導が有用である。

①全身性ステロイド剤の適応

- 1) 吸入 β_2 刺激薬による初期治療に反応不十分
- 2) 中等度以上の発作
- 3) 軽症発作でもすでにステロイド剤の全身投与中、あるいは減量、中止しているとき
- 4) その他のハイリスクグループ

②救急外来～入院

- 1) ソル・メドロール 40～125mg、又はソル・コーテフ 200～500mg を点滴静注
- 2) その後、ソル・メドロール 40～80mg、又はソル・コーテフ 100～200mg を 4～8 時間毎に症状及び PEF が 70%になるまで数日～1 週間使用
- 3) 必要に応じて経口プレドニゾロン 0.5mg/kg/日に切り替えることも可（2 週間以内の投与であれば漸減せず中止も可能）

③救急外来から帰宅時

帰宅に際しては経口プレドニゾロン 0.5mg/kg/日、数日分（次回定期受診まで）

2) 今日の治療指針 2010³⁰

急性発作時の治療（受診時）の項に、処方例として、ソル・メドロール注 1 回 40～125mg 又はサクシゾン^a注 1 回 200～500mg 点滴静注、以降、ソル・メドロール注 1 回 40～80mg 又はサクシゾン^a注 1 回 100～200mg を必要に応じ 6 時間毎に点滴静注と記載されている。

^a サクシゾン:ヒドロコルチゾン

小児：

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011³¹

喘息発作時の治療の項に、以下のとおり記載されている。

喘息の急性発作に対しては、いずれの年齢においても小発作、中発作、大発作のいずれの場合も、まずは β_2 刺激薬の吸入を行う。20～30 分間隔で 3 回まで可とする。効果が十分でないときは、酸素吸入や、さらにソリタ T3 号等の点滴を開始してヒドロコルチゾン 5～7mg/kg（30 分以上かけて点滴静注）を 6 時間毎に投与する。ここから入院が必要になる。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

成人：

<海外における診療ガイドライン等>

1) British Guideline on the Management of Asthma ³²

急性喘息の治療の項において、以下のとおり記載されている。

ステロイド療法は、死亡率、再発、その後の入院及び β_2 作動薬療法の必要性を減少させる。

急性発作においては、ステロイド療法の開始が早ければ早いほど良好な転帰をもたらす。

急性喘息の全症例に対して適量のステロイドを投与することが望ましい。経口投与が可能な場合、経口ステロイドは注射用ステロイドと同程度の効果を有する。プレドニゾロン 40～50mg/日又は非経口ヒドロコルチゾン 400mg/日（6時間毎に 100mg）はそれよりも高い用量と同程度の効果であった。

<日本における診療ガイドライン等>

1) 喘息予防・管理ガイドライン 2012³³

急性増悪（発作）への対応（成人）の項において、ヒドロコルチゾンについて以下のとおり記載されている。

4) 副腎皮質ステロイド（ステロイド剤）

気管支拡張薬の効果が失われた増悪例、中等度以上の発作、すでにステロイド剤を投与している例に使用する（エビデンス A）^{10,17,23}。初回投与量はヒドロコルチゾン 200～500mg^{10,17}、又はメチルプレドニゾロン 40～125mg とし、以後、ヒドロコルチゾン 100～200mg、又はメチルプレドニゾロン 40～80mg を必要に応じて 4～6 時間毎に静注する。（中略）最初のヒドロコルチゾンあるいはメチルプレドニゾロンの初回投与で症状が増悪する場合は、そのステロイド剤による発作誘発の可能性を勘案し、他のヒドロコルチゾン注射薬ないし他のステロイド剤（デキサメタゾン、ベタメタゾン等）に変更する。特にアスピリン喘息患者では 40～60%の症例でコハク酸エステル型製剤による発作誘発の可能性があるため、リン酸エステル型製剤を用いた方がよい（エビデンス B）。

小児：

<海外における診療ガイドライン等>

1) British Guideline on the Management of Asthma³²

小児における急性喘息の初期治療の項に、以下のとおり記載されている。

ステロイドの早期使用により、入院の必要性を減少させ、また最初の発現後の症状再発を防ぐことができる。その効果は 3～4 時間以内に得ることができる。

急性喘息発作の治療において早期にプレドニゾロンを投与すること。

経口ステロイドと静注ステロイドの効果は同程度である。経口薬を服薬できない重症の小児に対しては静注ヒドロコルチゾン（4mg/kg を 4 時間毎に反復投与）を使用すること。大多数の小児において、用量が高いほど治療上の利点をもたらすかは明らかではない。治療終了時にステロイド錠の用量を漸減する必要はない。

小児が嘔吐した場合はプレドニゾロン投与を繰り返し、また経口摂取した薬剤を保持でき

ない小児患者に対しては静注ステロイドを考慮すること。

<日本における診療ガイドライン等>

1) 喘息予防・管理ガイドライン 2012³⁴

急性発作への対応（小児）の項に以下のとおり記載されている。

3)中発作に対する治療

(2) 中発作に対する追加治療

① 全身性ステロイド剤投与（表 3）

ステロイド剤の内服又は静注を追加する。治療早期からステロイド剤の併用を考慮すべき患者は以下のとおりである。

- ・治療ステップ 3（基本治療：吸入ステロイド剤<中用量>、追加治療：ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等）以上の長期管理がなされている。

- ・過去 1 年間に喘息発作による入院の既往がある。

- ・意識障害を伴う喘息発作や喘息発作治療のために気管内挿管をされたことがある。

ただし、全身性ステロイド剤投与には通常は速効性がなく、効果発現に数時間を要することを認識しておく必要がある。

表 3. 全身性ステロイド剤の投与方法

	初回投与量		維持投与量	
	2～15 歳	2 歳未満	2～15 歳	2 歳未満
ヒドロコルチゾン	5～7 mg/kg	5 mg/kg	5～7 mg/kg 6 時間毎	5 mg/kg 6～8 時間毎
プレドニゾン	1～1.5 mg/kg	0.5～1 mg/kg	0.5 mg/kg 6 時間毎	0.5～1 mg/kg 6～12 時間毎 (Max:2 mg/kg/日)
メチルプレドニゾン	1～1.5 mg/kg	0.5～1 mg/kg	1～1.5 mg/kg 4～6 時間毎	0.5～1 mg/kg 6～12 時間毎

<静脈内投与方法>10 分程度かけて静注又は 30 分程度の点滴静注

<注意点>

- ・ ヒドロコルチゾン：ミネラルコルチコイド作用もあるため、数日以内の使用にとどめること。
- ・ 静脈内投与で稀に即時型アレルギー反応が誘発されることがある。
- ・ 使用は 1 か月に 3 日間程度、1 年間に数回程度とする。これを超える場合には、小児の喘息治療に精通した医師に紹介する。

4) 大発作・呼吸不全に対する治療（入院での対応）

(1) 大発作・呼吸不全に対する初期治療

② β₂ 刺激薬吸入・ステロイド剤全身投与

当初から十分量の全身性ステロイド剤を併用する。静注投与が選択されている場合が多いが、内服が可能であれば、安全性の面からも経口投与で構わない。ステロイド剤の標準的な投与量を表 3 に示す¹²（エビデンス B）。経静脈的に投与する場合には、one shot で投与するよりも、10～30 分かけて静注するほうが安全である。通常は 3～5 日間の使用で十分な効果が期待できる。

2) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012³⁵

急性発作への対応の項において、喘息予防・管理ガイドライン 2012³⁴と同様、中発作に対する追加治療として全身性ステロイド剤を投与し、治療ステップ 3 以上の長期管理がなされている等の一部の患者では治療早期から全身性ステロイド剤の併用を考慮すべきであること、また大発作に対する初期治療として吸入 β_2 刺激薬と全身性ステロイド剤を併用すべきであること、小児に対する HCS の用量について、初回投与量として 2~15 歳ではヒドロコルチゾン 5~7mg/kg、2 歳未満では 5mg/kg を静注後、維持投与量として 2~15 歳では 5~7mg/kg を 6 時間毎、2 歳未満では 5mg/kg を 6~8 時間毎に静注することが記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦では要望内容に係る臨床試験は未実施である。

なお、要望内容のうち、ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、アスピリン喘息発作を誘発することが知られているパラベンを添加剤として使用しない製剤を開発することについては、当該処方変更に係る承認事項一部変更承認申請が 2012 年 7 月に行われ、2014 年 4 月 1 日に承認されている。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

成人：

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での無作為化比較試験成績に関する報告はないが、非盲検非対照試験として、成人気管支喘息の急性発作（23 例）³⁶、重積発作（8 例³⁷、10 例³⁸）、慢性気管支喘息（10 例及び 14 例）³⁹ 及び全身麻酔下の外科手術を受けた気管支喘息患者（76 例）⁴⁰ における HCS の有効性及び安全性が報告され（表 4）、気管支喘息重積発作のため緊急入院した喘息患者を対象として HCS で治療した症例報告 6 報（10 例、表 5）^{41, 42, 43, 44, 45, 46} が報告されている。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、2012 年までに報告された国内自発報告に基づき、本剤の安全性が検討された結果、本剤を喘息に対して使用した症例（成人）は 80 例（年齢不明を含む）であり、要望内容に係る用量（1 回投与量として 200 mg 以上）を投与された症例 19 例において副作用が報告されていた（副作用の概要は、「7. 公知申請の妥当性について（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

表 4. 気管支喘息患者に対する HCS による治療効果（非盲検非対照試験）³⁶⁻⁴⁰

文献 No.	対象患者疾患	入院時所見等	HCS 用法・用量	有効性/治療効果	副作用
36	成人気管支喘息患者 23 例（男性 16 例、女性 7 例）の急性発作期、中発作期	記載なし	第 I 群 100 mg（急速 IV）+ 300 mg（DIV, 3h） 第 II 群 300 mg（急速 IV） 第 II 群 300 mg（急速 IV）+ 900 mg（DIV, 3h）	自覚症状の改善，呼吸抵抗の減少	記載なし

37	8例(男性4例,女性4例),計10件,年齢:26~74歳,気管支喘息(重積発作)	起座呼吸,努力性呼吸,喘鳴などが,通常の喘息治療で改善しない	300~400 mg/日	感染性: 全例軽快 症状消失するまで:平均12.8日,HCSの総投与量は平均3,780 mg	低K血症: 3/5件
				アトピー性:全例軽快 症状消失するまで:平均4.2日,HCSの総投与量は平均1,300 mg	低K血症: 3/5件
38	10例(男性5例,女性5例),年齢:28~64歳,気管支喘息患者	入院時の発作点数 ^{a)} の合計が8以上の者を重症状態としてHCSの治療対象とした	初回投与量:200 mg DIV	静注開始前の平均発作点数は9.8から,終了時2.2と77.6%の著明な改善	頭痛: 2/10例 悪心: 4/10例
39	有効性: 慢性気管支喘息患者,10例(男性4例,女性6例),平均年齢53.1±2.0歳,平均罹患期間8.8±1.2年	記載なし	200 mg,1日1回, 2日間DIV	平均%PEFRは56.3%から71.1%	記載なし
			200 mg,1日1回, 3日間DIV 併用薬: テオフィリン,経ロプレドニゾロン	平均%PEFRは55.6%から77.7%	
	副腎機能検査: 慢性気管支喘息患者重症発作で入院,14例(男性7例,女性7例),平均年齢52.3±2.5歳	記載なし	200 mg,4時間毎3日間DIV, 総投与量3,600 mg/3日 併用薬: Control Oral steroid (-) Oral steroid (+)	症状改善	副腎機能抑制は認められない
40	76例(男性39例,女性37例),年齢:17~85歳,気管支喘息患者,軽度24例,中等度39例,重度13例,手術の疾患:胃癌,大腸癌,変形性関節症など	記載なし	術前・術中・術後の気管支喘息発作予防処置: ・術前処置なし13例 ・術前から術中にネオフィリンの点滴8例 ・術前から術中にネオフィリンとHCS(200~300 mg)点滴52例 ・術前数日間HCS(200~300 mg)および術前から術中にネオフィリンとHCS(200~300 mg)の点滴3例	術中の気管支喘息発作は1/76例(1.3%),術後3日以内の発作は3/76例(3.9%)。術中に発作を起こした患者は,喘息に対する術前処置がなされていなかった。	なし

DIV:点滴静注,IV:静注,11-OHCS:11-ヒドロキシコルチコステロイド

a)喘息発作点数:発作強度+++;9回,発作強度++;6回,発作強度+;3回,喘鳴;2回,咳;1回

表5.気管支喘息患者におけるHCSによる治療効果(症例報告) 41-46

文献No.	対象患者疾患	入院時所見	HCS,初回投与量,総使用量/回数	主な併用薬	治療効果	副作用
41	23歳女性,気管支喘息	喘鳴,呼吸困難,乾性ラ音	サクゾン 初回:400 mg,それ以降,400~100 mg	イソパルP,ネオフィリン,フスタリール,テオナ,アスノール	発作消失,著効	なし
	55歳男性,気管支喘息	中等度呼吸困難,乾性ラ音	サクゾン 初回:200 mg,それ以降,100~200 mg	ネオフィリン,エフトリン,イリン,テオナ	やや有効	なし
	55歳女性,気管支喘息	喘鳴,中等度呼吸困難,乾性ラ音	サクゾン 初回:200 mg DIV,それ以降,100~200 mg DIV	イソパルP,ヘクタイト,SM-散,タルシン,テオナ	発作軽快,有効	尿糖陽性(ステロイド中止後陰性)
	64歳男性,気管支喘息	喘鳴,呼吸困難,乾性ラ音,発作重積	サクゾン 初回:400 mg DIV,それ以降,100~200 mg DIV	アルダクトン,ヘルサンチン,アロテック,テオナ,インター	著効	尿糖陽性(ステロイド中止後陰性)
	35歳女性,気管支喘息	乾性ラ音	サクゾン 初回:100 mg DIV,それ以降,100~50 mg DIV	イソパルP,ネオフィリン,SM-散	発作消失,著効	なし
42	21歳男性,気管支喘息	発作重積状態,チアセ	ソルコーテフ 初回:500 mg IV,200 mg,6時間毎	ボクシン,テオフィリン,ネオフィリン,経ロプレドニゾロン	ICU入院4日目で退出	記載なし

43	43歳女性, 気管支喘息, 好酸球肺浸潤症候群	咳嗽, 喀痰, 喘鳴, 呼吸困難, 乾性ラ音, 喀痰より <i>staphylococcus aureus</i> , 肺炎球菌を検出, 好酸球増加	200 mg/日 6日間, 100 mg/日 9日間	抗菌薬: CEX, CMZ, GM	自・他覚症状とも異常なし, 軽快退院	記載なし
44	26歳女性, 気管支喘息, 気管支漏	咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 喘鳴	400 mg/日 DIV	テオフィリン, プロカテロール, トラネラスト, 経口ブレドニゾロン	軽快退院, 喘息発作消失	記載なし
45	41歳男性, 気管支喘息, 気腫性巨大肺嚢胞	呼吸困難, 高熱, 起座呼吸, 肺の外科的治療	初回: 300 mg IV, 以降 8時間毎 100 mg	ブレドニゾロン, アミノフィリン	術前の喘息発作の抑制により, 気腫性巨大肺嚢胞の切除に成功	記載なし
46	24歳男性, 喘息患者, 肺好酸球増多症	呼吸困難, 咳嗽, 喀痰, 喘鳴, 乾性ラ音, 胸部単純X線写真で浸潤影	400 mg IV	テオフィリン, プロピオン酸フルチカソン吸入, ブレドニゾロン経口	胸部単純X線写真で異常所見なし, 再発なし	記載なし

DIV: 点滴静注, IV: 静注

小児:

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での無作為化比較試験成績に関する報告はないが、非盲検非対照試験として、小児気管支喘息発作に対するベタメタゾンとHCSとの比較試験（HCS群は51例）が報告され（表6）、小児気管支喘息発作に関する症例報告（12例、表7）が報告されている。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、2012年までに報告された国内自発報告に基づき、本剤の安全性が検討された結果、喘息に対して、本剤50~800 mgが投与された小児症例（15歳以下又は小児）43例において、副作用が報告されていた（副作用の概要は、「7. 公知申請の妥当性について（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

表6. 気管支喘息患児に対するHCSによる治療効果（非盲検非対照試験）⁴⁷

文献No.	対象疾患	群, 患者背景	用法・用量 (発作あたりの総投与量)	呼吸数最大値 (/分) ^a		副作用
				入院時	退院時	
47	小児気管支喘息発作時	BM群: 76例 (男52/女24), 平均年齢 3.3±2.4歳	BM: 0.1 mg/kg, 12~24時間ごと DIV	40.8±13.0 (67例)	26.9±5.9 (64例)	なし
		HCS群: 51例, (男37/女14), 平均年齢 4.4±2.6歳	HCS: 5~7 mg/kg, 6~8時間ごと IV	41.4±11.5 (51例)	25.1±5.1 (47例)	なし

BM: ベタメタゾン, DIV: 点滴静注, IV: 静注, a: 平均±SD

表7. 気管支喘息患児におけるHCSによる治療効果（症例報告）

文献No.	対象患者, 疾患	入院時所見	HCS, 初回投与量, 総使用量	主な併用薬	治療効果/転帰	副作用
48	1歳9ヵ月男児, 乳児喘息	喘鳴を伴う呼吸困難発作, 鼻翼呼吸, 陥没呼吸強度	初回: 200 mg IV, 12時間後 100 mg	アミノフィリン, β ₂ 刺激剤	呼吸改善	記載なし
49	11歳男児, 小児喘息	呼吸困難, 喘息, 意識障害, 全身チアノーゼ, 陥没呼吸, 乾性ラ音, 喘息発作重積状態	初回: 500 mg/日 IV, 急性副腎不全様症状: 400 mg/日 IV	イブプロフェン, アミノフィリン, ブレドニゾロン	救命, 経過良好	記載なし
50	11歳女児, 気管支喘息, 口腔内血管腫	呼吸困難, 咽喉部不快感, 口腔検査 (ファイバースコープ, 咽喉頭鏡, CT)	初回: 100 mg DIV	フェンタニル, リドカイン, プロピオン酸フルチカソン吸入, ベクロナム, ラニチジン	術後4日目に退院	記載なし

51	8歳男児, 小児気管支喘息	胸痛, 喘鳴, 呼吸困難, 急性増悪	初回：100 mg	アミノフィリン, テオフィリン, β ₂ 刺激剤, プラシチン	発作消失, 退院	記載なし
52	2歳2ヵ月男児, 気管支喘息	喘鳴, 呼吸困難, 喘息大発作	初回：5 mg/dose 1日4回 IV	サルブタモール, アミノフィリン, インスピロン	軽快退院	なし
53	2歳3ヵ月女児	口腔外傷, 疼痛, 頸部腫脹	初回：100 mg	セフェチアム, クリンダマイシン	改善, 退院	記載なし
54	8ヵ月女児, 喘息性気管支炎	喘鳴, 乾性ラ音, 下痢, 肺炎像, 胸水貯留, 呼吸困難	初回：7 mg/kg 6時間ごと IV, HCS 漸減し5日間で投与中止	イブプロフェン	解熱, 呼吸障害などの急速な改善	記載なし
55	13歳男性, 気管支喘息	呼吸困難, 意識障害, 喘息重積発作, チアノーゼ	初回：500 mg, IV	イブプロフェン, アミノフィリン	意識回復, 5日後軽快退院	記載なし
56	16歳女性, 気管支喘息	チアノーゼ, 呼吸困難, 喘鳴, 喀痰, 意識障害, 蕁麻疹様発疹	初回：200 mg, 初日総量：1100 mg/日, 翌日：800 mg/日, 翌々日：400 mg/日	ベタメタゾン, デキサメタゾン, コルチゾン, イリソール, アステロイド	発作ほとんど消失	記載なし
	16歳男性, 気管支喘息	チアノーゼ, 呼吸困難, 咳嗽, 喀痰, 笛声喘鳴	初回：200 mg, 初日総量：1200 mg/日	プレドニソン, ベタメタゾン, デキサメタゾン, コルチゾン, イリソール, アステロイド	発作消失, 軽快, 退院	記載なし
57	16歳女性, 気管支喘息	チアノーゼ, 呼吸困難, 咳嗽, 喀痰, 笛声喘鳴	初回：800 mg, 初日総量：1100 mg/日, 翌日：800 mg/日, 翌々日：400 mg/日	ベタメタゾン, デキサメタゾン, トリアムシロン	救命	記載なし
58	12歳男性, 気管支喘息	意識混濁, 呼吸停止状態, 重積状態	入院病日第1～3日：3 g/日, 総量：第1～8日：15.5 g	トメタモール (THAM)	回復	記載なし

HCS: hydrocortisone sodium succinate, IV：静注

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外では、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、成人及び小児気管支喘息患者における急性喘息発作を対象とした無作為化比較試験において、1回投与量として成人ではHCS 200～500mg 又は体重1kg当たり4～6mgを、小児では5～7mg/kgを静脈内又は点滴静脈内投与したときの有効性が示されており、また、要望内容に係る用量（1回投与量として200 mg以上）は、米国、英国、加国及び豪州等では既に承認されている。

本邦では、無作為化比較試験成績は得られていないが、複数の非盲検非対照試験及び症例報告等において、成人又は小児の気管支喘息患者に1回投与量としてHCS 200mg以上を静脈内又は点滴静脈内投与したときの有効性が報告されており、また、要望内容に係る用量を含むHCSの使用は本邦における教科書及び診療ガイドライン等に標準的治療法として記載されている。

以上より、検討会議は、日本人成人及び小児気管支喘息患者における要望内容に係る用量でのHCSの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、要望内容に係る用量が用いられた成人気管支喘息患者を対象とした無作為化比較試験の公表文献のうち、HCS 投与時の安全性に関する記載のあるものは、初回投与量として 6mg/kg/日（平均体重を 50kg とした場合 300mg に相当）又は 80mg/kg/日を静脈内投与した試験¹⁷において、臨床症状、臨床検査値及び肝・腎機能について問題は認められなかったとの報告、また、初回投与量として 2mg/kg を静脈内投与した試験¹¹では HCS 群及び対照群のいずれにおいても震え、動悸、悪心及び頭痛が発現したとの報告の 2 報のみであった。また、気管支喘息患児を対象とした無作為化比較試験に関する公表文献において、副作用は認められなかったとの記載がある 1 報²¹を除き、安全性に関する情報は捕捉されなかった。要望内容に係る用量について今般捕捉された無作為化臨床試験成績に基づく安全性情報は限られるが、当該用量は、米国、英国、加国及び豪州等では既に承認されており、海外では長年にわたる使用経験がある中で、要望内容に係る用量での安全性について、低用量と比較した特段の問題は知られていない。

本邦においては、気管支喘息患者を対象とした非盲検試験及び症例報告 4 報において安全性に関する記載が認められ、主な副作用は低カリウム血症 6/10 件³⁷、頭痛 2/10 例・悪心 4/10 例³⁸、尿糖陽性 2/5 例⁴¹であり、副腎機能抑制³⁹等の重篤な副作用の報告は認められなかった。また、国内副作用自発報告により、1 回投与量として 200 mg 以上が投与された喘息患者 19 例 26 件で発現した副作用として、アナフィラキシーショック及び喘息発作重積各 3 件、ショック、喘息発作誘発及び急性蕁麻疹各 2 件、アナフィラキシー様反応、喘息発作、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、糖尿病性昏睡、大腿骨頭虚血性壊死、酸素飽和度低下、呼吸困難、血圧低下、急性肝不全、眼瞼浮腫、眼痛、眼充血及び鼻汁各 1 件が認められた。一方、気管支喘息患児に要望内容に係る用量を投与したときの安全性に関する情報は、副腎皮質の抑制を示唆する症状は認められなかった旨の記載がある 1 報⁴⁷を除き、公表文献では確認できなかったが、国内副作用自発報告により、本剤が投与された小児 43 例 56 件で発現した副作用として、アナフィラキシーショック 8 件、呼吸困難 6 件、アナフィラキシー及びショック各 4 件、蕁麻疹 3 件、アレルギー反応、重症全身浮腫、全身性蕁麻疹及び浮腫各 2 件、アレルギー性蕁麻疹、肝腫大、アナフィラキシー様反応、急性蕁麻疹、眼瞼発赤、急性膀胱炎、穿孔性十二指腸潰瘍、全身性発疹、発疹、尿糖、皮膚そう痒、そう痒、皮膚疼痛、膨疹、薬物過敏症、喘息発作、喘鳴、喘鳴増強、嘔吐、膀胱炎、チアノーゼ、咳嗽及び肝機能障害各 1 件が認められた。

これらの国内副作用自発報告により複数報告された副作用は、添付文書の重要な基本的注意又は重大な副作用の項に記載されている既知の事象であったこと、また成人と比べ小児で特有の副作用の発現傾向も認められなかったこと、さらにステロイド剤の安全性プロファイルについてはこれまでに蓄積された使用経験からおおむね明らかにされていると考えることを踏まえると、日本人成人及び小児気管支喘息患者における要望内容に係る用量での HCS の

安全性は、ステロイド剤の全身性投与に関する従来の安全対策を徹底することにより、管理可能であると考ええる。

以上より、検討会議は、日本人成人及び小児気管支喘息患者における要望内容に係る用量での HCS の安全性は許容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記の(1)及び(2)の内容、並びに国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載内容、国内外の臨床試験成績、公表文献、国内における使用実態等を踏まえ、日本人成人及び小児気管支喘息患者における HCS の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

ソル・コーテフ注射用 100 mg

【効能・効果】(変更案)(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

(変更前)

気管支喘息、喘息発作重積状態

(変更後)

気管支喘息

ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg

【効能・効果】(追加案)(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

気管支喘息

【設定の妥当性について】

要望内容に係る用量において、気管支喘息発作に対する HCS の有効性は示され、安全性も許容可能と考えることから、ソル・コーテフ注射用 100mg と同様に、同静注用 250mg 及び同静注用 500mg についても、気管支喘息に係る効能・効果を追加することが適当であると判断した。なお、ソル・コーテフ注射用 100mg における気管支喘息に係る効能・効果として「気管支喘息」及び「喘息発作重積状態」が承認されているが、「喘息発作重積状態」は「気管支喘息」に含まれる病態と考えられることから、他の気管支喘息治療薬の効能・効果と同様に「気管支喘息」との記載に整備すること、同静注用 250mg 及び同静注用 500mg における効能・効果についても「気管支喘息」と一括して設定することが適切ではないかと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

ソル・コーテフ注射用 100mg

【用法・用量】(変更案)(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

(静脈内注射)

気管支喘息以外の場合 :

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 50~100mg を1日 1~4回静脈内注射する。緊急時には1回 100~200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

気管支喘息の場合 :

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 100~500mg を緩徐に静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 50~200mg を4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳以上の小児には、1回 5~7mg/kg を緩徐に静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5~7mg/kg を6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳未満の小児には、1回 5mg/kg を緩徐に静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5mg/kg を6~8時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(点滴静脈内注射)

気管支喘息以外の場合 :

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 50~100mg を1日 1~4回点滴静脈内注射する。緊急時には1回 100~200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

気管支喘息の場合 :

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 100~500mg を緩徐に点滴静脈内注射する。症状が改善しない場合には、50~200mg を4~6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳以上の小児には、1回 5~7mg/kg を緩徐に点滴静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5~7mg/kg を6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳未満の小児には、1回 5mg/kg を緩徐に点滴静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5mg/kg を6~8時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(ネブライザー)

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 10～15mg を1日 1～3回ネブライザーで投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg

【用法・用量】(変更案)

急性循環不全（出血性ショック、外傷性ショック）及びショック様状態の場合：

通常、ヒドロコルチゾンとして1回 250～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

気管支喘息の場合：

通常、成人には、ヒドロコルチゾンとして1回 100～500mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1回 50～200mg を4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、2歳以上の小児には、ヒドロコルチゾンとして1回 5～7mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1回 5～7mg/kg を6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、2歳未満の小児には、ヒドロコルチゾンとして1回 5mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1回 5mg/kg を6～8時間ごとに緩徐に追加する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【設定の妥当性について】

成人における初回投与量については、以下の用量範囲を勘案し、成人における初回投与量は最小用量として100mg、最大用量として500mg までと設定することが適当と判断した。

- ・ 海外無作為化比較試験において、1回投与量として気管支喘息患者に HCS 200～500mg 又は体重 1kg 当たり 4～6mg を静脈内あるいは点滴静脈内投与したときの有効性が示されていること
- ・ 海外無作為化比較試験の報告を踏まえて、国内診療ガイドライン及び教科書においては、初回投与量として 200～500mg が推奨されていること
- ・ 海外では初回投与量として各国とも 100～500mg が承認されていること
- ・ 本邦における既承認の 1 回投与量は、気管支喘息のみでなく、いずれの既承認効能・効果でも、50～100mg、緊急時で 100～200mg であるが、喘息発作時の初回投与量としては通常、緊急時の用量を要すると考えられ、本邦の臨床現場では 100mg も使用されていると想定されること

また、追加投与量については、海外では初回投与量と同範囲の用量を患者の反応と病態に応じて 2、4 又は 6 時間間隔で反復投与できることが承認されているが、本邦における診療ガ

イドラン及び教科書ではより保守的な用量である 100～200mg を 4～6 時間毎に静脈内注射又は点滴静脈内注射することが推奨されていること、及び既承認用量には 50mg も含まれていることを勘案し、50～200mg を 4～6 時間毎に静脈内注射又は点滴静脈内注射すると設定することが適当と判断した。なお、海外（米国、加国等）では症状に応じて 500mg 以上も使用可能とされていることも踏まえて、年齢、症状により適宜増減すると設定することが適当と判断した。

気管支喘息に係る HCS の小児用量について、本邦における既承認用法・用量には具体的な規定は設定されていない。海外でも、米国では「初回投与量の範囲は、3～4 回の分割投与で 1 日 0.56～8mg/kg (1 日 20～240mg/m² 体表面積)」と設定されているが、英国、加国及び豪州等では「乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。」との記載があるのみで、具体的な用量は設定されていない。しかしながら、海外無作為化比較試験において、気管支喘息患児に HCS 5～7mg/kg を静脈内又は点滴静脈内投与したときの有効性が示されていること、これらの報告を踏まえて、国内診療ガイドラインにおいては、2～15 歳の気管支喘息患児にはヒドロコルチゾン 5～7mg/kg を 6 時間毎に、2 歳未満の小児には 5 mg/kg を 6～8 時間毎に静脈内投与することが推奨されていること、及びステロイド剤の安全性プロファイルを踏まえると、小児では体重当たりの用量を設定することがより望ましいと考えることから、国内診療ガイドラインに準じて、ソル・コーテフ注射用 100mg、同静注用 250mg、同静注用 500mg のいずれにも、2 歳以上の小児には 5～7mg/kg を 6 時間毎、2 歳未満の小児には 5mg/kg を 6～8 時間毎に静脈内注射又は点滴静脈内注射する旨の用法・用量を設定することが適当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、HCS の気管支喘息発作に対する有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られていると考える。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

海外の添付文書及び国内の診療ガイドライン¹における記載内容を踏まえ、「使用上の注意 2. 重要な基本的注意」の項に以下の注意喚起を追記することが適当と検討会議は考える。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

高用量を数日間以上投与する場合には、高ナトリウム血症を発現することがあるため、ナトリウム貯留をほとんど引き起こさないメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等の他のステロイド剤に置き換えることが望ましい。

また、本剤 250 mg 及び 500 mg については、パラベンを添加物として使用しない製剤が 2014 年 4 月 1 日に承認されたものの、市場にはパラベンを含有する製剤も未だ流通していることから、気管支喘息への使用に当たっては、パラベンを含有しない製剤を使用する旨を資材等において注意喚起する必要があると考える。

11. 参考文献一覧

1. 榊原 博樹, 末次 勸. アスピリン喘息. 呼吸 1993;12(8):990-1001
2. 中澤次夫. わが国の喘息死の動向. アレルギー 2004;53(11):1112-8
3. Nakazawa T, Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. Allergol Intern. 2004;53:205-9
4. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 2.喘息の疫学 2-3 喘息死 P.25-38
5. 米国 添付文書
6. 英国 添付文書
7. 独国 添付文書
8. 加国 添付文書
9. 豪州 添付文書
10. Bowler S D, Mitchell C A, Armstrong J G. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. Thorax 1992;47(8):584-7
11. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER. Glucocorticoids in acute asthma. A critical controlled trial. American Journal of Medicine 1983;74(5):845-51
12. McFadden ER, Kiser R, deGroot WJ, et al. A controlled study of the effects of single doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. American Journal of Medicine 1976;60:52-9
13. Harrison BDW, Hart GJ, Ali NJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. Lancet 1986;1:181-4
14. Rodrigo C, Rodrigo G. Early administration of hydrocortisone in the emergency room treatment of acute asthma: a controlled clinical trial. Respiratory Medicine 1994;88(10):755-61
15. Hall CM, Louw SJ, Joubert G. Relative efficacy of hydrocortisone and methylprednisolone in acute severe asthma. South African Medical Journal 1995;85(11):1153-6

16. Britton MG, Collins JV, Brown D, et al. High-dose corticosteroids in severe acute asthma. *Br Med J* 1976;2(6027):73-4
17. Raimondi AC, Figueroa-Casas JC, Roncoroni AJ. Comparison between high and moderate doses of hydrocortisone in the treatment of status asthmaticus. *Chest* 1986;89(6):832-5
18. Gleeson JG, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11):1052-8.
19. Kattan M, Gurwitz D, Levison H. Corticosteroids in status asthmaticus. *J Pediatr* 1980;96(3 Pt 2):596-9.
20. Landstra AM, Boezen HM, Postma DS, et al. Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. *Eur Respir J* 2003; 21(4):627-32.
21. Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC. A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974; 54(3):282-8.
22. Krishnan JA, Davis SQ, Naureckas ET, et al. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma. *American Journal of Medicine* 2009;122(11):977-91
23. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). *The Cochrane Collaboration*, Issue 4, 2008. London: John Wiley & Sons, Ltd. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001740/figures>)
24. Smith M, Iqbal SMSI, Rowe BH, et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. (Review). *The Cochrane Collaboration* and published in *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.
25. Zhang L, Mendoza RA. Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: A systematic review. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(4):179-83.
26. Ortiz-Alvarez O, Mikrogianakis A. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. *Paediatrics and Child Health* 2012; 17 (5); 251-5.
27. Engel T, Heinig JH. Glucocorticosteroid therapy in acute severe asthma--a critical review. *Eur Respir J* 1991; 4(7):881-9.
28. アンソニー S.ファウチ, 福井次矢, 黒川清. *ハリソン内科学* 第3版. 2009 p.1657-68
29. 宮城征四郎. *呼吸器病レジデントマニュアル* 第4版. 東京 医学書院 2009 p.112-20
30. 相良博典. *今日の治療指針* 2010年版 (volume 52). 東京 医学書院 2010;52:244-6
31. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢; *今日の治療指針* 2011年度版 p.1197-8
32. *British Guideline on the Management of Asthma* 2008 (revised 2011)
33. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 7. 薬物によるコントロール 7-2. 急性増悪 (発作) への対応 (成人) p. 140-54
34. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 7 薬物によるコントロール 7-4 急性発作への対応 (小児) p.178-90
35. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 第6章 急性発作への対応 p.88-109
36. 宮本祐一, 信太隆夫. 成人気管支喘息の急性発作期に対するヒドロコルチゾンの速効性について. *日胸疾会誌* 1982;20(8):839-43
37. 木野稔也, 橋本圭司, 満安清孝, 他. 気管支喘息重積発作に対する治療 ―水溶性ヒドロコルチゾン (サクシゾン) による治療経験―. *臨床と研究* 1980;57(3):915-9
38. 江頭洋祐. 気管支喘息重症発作時における Hydrocortisone (エキセレート) の使用経験. *診療と新薬* 1978;15(12):3063-9
39. 中島明雄, 池田賢治, 月野光博. 慢性気管支喘息患者へのヒドロコルチゾン (サクシゾン) 早期点滴投与の有効性 ―増悪早期の3日間連続投与の効果―. *臨床と研究* 1990; 67(9):2927-31
40. 黨雅子, 田嶋誠, 小川忠平, 他. 全身麻酔下の外科手術を受けた気管支喘息患者の周術期の喘息管理について. *アレルギー* 2002;51(1):1-8

41. 中沢次夫, 永田頌史, 小林節雄. サクシゾン (ハイドロコーチゾン) の気管支喘息における使用法. 診療と新薬 1973;10(12):2807-10
42. 工藤宏一郎. 発作重積状態の治験例. Medical Practice 1986;3(5):860-1
43. 甲田徹三. 喘息を伴う PIE 症候群の 1 例. 現代医療 1983;15:855-8
44. 鈴木直仁, 佐野靖之. 気管支喘息に合併したブロンコレアの一例. アレルギーの臨床 1996;16(8):605-8
45. Ishikawa S, Yoshida I, Ohtaki A, et al. Successful surgical management of emphysematous giant bullae accompanied by severe bronchial asthma: report of a case. JPN J Surg 1995;25:560-2
46. 笛木真, 笛木直人, 多胡洋子, 他. 服薬コンプライアンスの低い喘息患者に発症し低用量の経口及び吸入ステロイド薬が有効で, 吸入ステロイド薬により再発を抑制し得たと示唆された肺好酸球増多症の 1 例. アレルギーの臨床 2001;21(14):1116-21
47. 南部光彦, 新宅教顕, 太田茂. 小児気管支喘息発作に対するベタメサゾン点滴静注療法の検討. 小児科臨床 2001; 54(7):1521-5.
48. 末広豊. 乳児喘息. アレルギーの臨床 1990;10(12):876-9.
49. 田村忠久, 長沢紀夫, 滝沢渡, 他. 救命後に急性副腎不全様症状を示した life-threatening asthma の 1 例. 小児科臨床 1985; 38 (11) : 2588-93.
50. Aoi Y, Kamiya Y, Shioda M, et al. Pre-anesthetic evaluation can play a crucial role in the determination of airway management in a child with oropharyngeal tumor. J Anesth 2006; 20(3):215-9.
51. 田中完, 鈴木康一, 中畑徹, 他. 急性増悪に伴い自然気胸を発症した軽症型気管支喘息の 8 歳男児例. 小児内科 2002; 34(11): 1699-703.
52. 尾関哲也, 小林茂俊. サルブタモール持続吸入法による喘息重症発作の治療例. アレルギーの臨床 2002; 22(13): 1048-52.
53. 畑中幸子, 石丸正, 渋谷和郎, 他. 小児口腔外傷の 2 例. 鼻咽喉科・頭頸部外科 2001;73(7):469-71.
54. 高橋豊, 岡村暁子, 八十嶋弘一, 他. 肺炎を伴う重症アデノウイルス 7 型感染症に対する副腎皮質ステロイド剤の効果. 日本小児科学会雑誌 1998; 102(2): 153-6.
55. 高橋由利子, 四家広子, 菊池信行. 胸郭圧迫式人工呼吸により救命し得た思春期喘息の一例. アレルギーの臨床 1995;15(5): 348- 51.
56. 松尾喜美子, 北嶋征男, 馬場実. 小児気管支喘息発作の Critical condition における積極的ステロイド大量療法の経験. 小児科診療 1973; 36(5): 635- 42.
57. 馬場実, 向山徳子, 椋沢靖弘, 他. 小児気管支喘息発作の副腎皮質ステロイド療法. 小児科 1972; 13 (10) : 815- 24.
58. 武藤正之, 小原洋, 白幡聡, 他. 喘息死を免れ得た 1 症例. 小児科臨床 1974; 27 (1) : 98-100.