

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-178
	成分名 (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 100 mg ソル・コーテフ® 静注用 250 mg ソル・コーテフ® 静注用 500 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	気管支喘息 (100 mg は既に気管支喘息の適応あり。250 mg, 500 mg について新たに要望)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常, 成人には, 200~500 mg, 以後 100~200 mg を必要に応じて点滴静注する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 250 mg, 500 mg : 同時に製剤から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を除いた製剤を要望
現在の国内の開発状況	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等) 250 mg および 500 mg 製剤については, 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を除いた製剤を現在開発中である。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合, その特段の理由)	
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性	

に係る基準」への
該当性
(該当する
ものにチェ
ックし、分
類した根拠
について記
載する。)

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

「喘息予防・管理ガイドライン 2009」¹⁾によると、過去 20 年間の喘息患者の死亡総数は年間約 6,000～5,800 人であり、これが経時的に減少傾向を示していたが、近年は、2006 年は 2,778 人、2007 年には 2,540 人、2008 年には 2,348 人と急激な減少を見せているものの、喘息死の割合では急死が多くなっている。1998～2003 年の間の喘息死について、日本アレルギー学会喘息死特別委員会による調査では、成人喘息死は発作開始後、1 時間以内の急死が 13.6%、3 時間以内の急死が 29.8%、不安定な発作が持続したのち急死する不安定急変型 16.2%、不連続急変型も 17.2%であり、臨床的には急死が多いのが目立つ。これに対して従来の喘息死の典型とされた重積発作型は 21.2%前後である。¹⁾ また、死亡前 1 年間の喘息の重症度では、重症が多く 39.2%であるが、近年は中等度の割合が高くなる傾向にあり、33.0%である。^{2) 3)}

小児の死亡前の喘息の重症度でも、近年軽症、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・喘息死委員会報告⁴⁾の 2004 年の報告によれば、1997 年以前の 107 例では軽症 26%、中等症 30%、重症 44%、1998 年以降の 18 例では軽症 22%、中等症 28%、重症 50%であった。(重症度不明を除く)

(以下の文書は 250 mg、500 mg のみに該当。100mg は該当せず。)

添加物の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(パラベン)はアスピリン喘息発作を誘発することが知られている。⁵⁾ 喘息の急性増悪時の使用では緊急性を要することから、パラベンを含有しない 250 mg、500 mg バイアルを本邦に早期に導入することを要望する。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

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、入院を必要とする高度重症喘息などの喘息患者にはステロイド薬の全身投与の適応となる。

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ソル・コーテフ)は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注射剤である。「喘息予防・管理ガイドライン 2009」の喘息の急性増悪において、発作からの速やかな離脱を

	<p>はかるため、即効性の高いヒドロコルチゾン[®]を初回 200～500 mg 投与は標準的な治療薬として位置づけられている。</p> <p>しかしながら、本邦ではヒドロコルチゾン 100 mg バイアルに気管支喘息の適応があるものの、緊急時に 200 mg 以上の用量を注射する際にバイアル数が増えて対応上の不便さがあり、ヒドロコルチゾン 250 mg, 500 mg バイアルは適応外となっていた。また、米国、加国、豪国において、ヒドロコルチゾンバイアルの 250 mg, 500 mg は添付文書上 100 mg と同じ適応を有しており、従って気管支喘息の適応でも承認されている。</p>
備考	<p>パラベンを含有しない 250 mg, 500 mg バイアルの開発は、海外にて製剤規格・安定性試験を検討中であり、本邦にて製剤の承認事項一部変更承認申請も気管支の適応追加と同時に実施していく予定である。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州				
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td> <p>販売名 (企業名) SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) ⁶⁾</p> <p>効能・効果</p> <p>適応症と使用法</p> <p>経口療法が可能でなく、薬剤の強さ、剤型および投与経路によって、製剤が疾患の治療に十分に適する場合には、ソル・コーテフ滅菌粉末の静脈内または筋肉内投与は、以下のように適応される：</p> <p>アレルギー状態：喘息，アトピー性皮膚炎，接触性皮膚炎，薬物過敏反応，通年性また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の，また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> <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 (ステーブンス・ジョンソン症候群)</p> <p>内分泌障害：原発性または続発性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；適用できる場合には，</p> </td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	米国	<p>販売名 (企業名) SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) ⁶⁾</p> <p>効能・効果</p> <p>適応症と使用法</p> <p>経口療法が可能でなく、薬剤の強さ、剤型および投与経路によって、製剤が疾患の治療に十分に適する場合には、ソル・コーテフ滅菌粉末の静脈内または筋肉内投与は、以下のように適応される：</p> <p>アレルギー状態：喘息，アトピー性皮膚炎，接触性皮膚炎，薬物過敏反応，通年性また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の，また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> <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 (ステーブンス・ジョンソン症候群)</p> <p>内分泌障害：原発性または続発性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；適用できる場合には，</p>
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)				
米国	<p>販売名 (企業名) SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) ⁶⁾</p> <p>効能・効果</p> <p>適応症と使用法</p> <p>経口療法が可能でなく、薬剤の強さ、剤型および投与経路によって、製剤が疾患の治療に十分に適する場合には、ソル・コーテフ滅菌粉末の静脈内または筋肉内投与は、以下のように適応される：</p> <p>アレルギー状態：喘息，アトピー性皮膚炎，接触性皮膚炎，薬物過敏反応，通年性また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の，また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> <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 (ステーブンス・ジョンソン症候群)</p> <p>内分泌障害：原発性または続発性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；適用できる場合には，</p>				

			<p>合成類似化合物をミネラルコルチコイドと併用することができる；乳幼児期には、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><i>胃腸疾患</i>：患者に、限局性腸炎（全身療法）および潰瘍性大腸炎における疾患の臨界期を乗り切らせるため。</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；筋肉内投与は禁忌である）、赤芽球癆、続発性血小板減少症の選択された症例。</p> <p><i>その他</i>：神経学的障害または心筋障害を伴う旋毛虫症、適切な抗結核化学療法と併用される場合のくも膜下ブロックまたは切迫したブロックを伴う結核性髄膜炎。</p> <p><i>腫瘍性疾患</i>：白血病およびリンパ腫の緩和ケアに対して。</p> <p><i>神経系</i>：多発性硬化症の急性増悪；原発性もしくは転移性脳腫瘍また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および眼の炎症性疾患。</p> <p><i>腎疾患</i>：特発性ネフローゼ症候群における蛋白尿またはエリテマトーデスによる蛋白尿の利尿または寛解を誘発するため。</p> <p><i>呼吸疾患</i>：ベリリウム症、適切な抗結核化学療法と併用した場合の劇症または播種性肺結核、特発性好酸球性肺炎、症候性サルコイドーシス。</p> <p><i>リウマチ障害</i>：急性痛風性関節炎；急性リウ</p>
--	--	--	--

		<p>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（選択された症例には低用量維持療法が必要となることもある）における（患者に急性エピソードや増悪を乗り越らせるための）短期投与の補助療法として。皮膚筋炎，側頭動脈炎，多発性筋炎および全身性エリテマトーデスの治療に対して。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>物理的配合変化の可能性があるため，ソル・コーテフ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>非経口製剤は，溶液と容器について必ず，投与前に粒子状物質や変色を目視にて確認すること。本製剤は静脈内注射，静脈内注入また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または経口剤の使用を考慮する。</p> <p>治療は，30 秒間（例：100 mg）～10 分間（例：500 mg 以上）かけて，ソル・コーテフ滅菌粉末を静脈内投与することで開始する。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（通常は 48～72 時間の範囲内で）継続する。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。こうした状況では，ソル・コーテフを，ナトリウム貯留をほとんどまたは全く引き起こさないコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムなどのコルチコイドに置き換えることが望ましい。</p> <p>治療されている特定の疾患単位によって，ソル・コーテフ滅菌粉末の初回用量は 100～500 mg である。しかし，ある重篤な，急性の，生命にかかわる状況では，通常用量を超える用量での投与が正当化されることがあり，経口用量の倍数単位で行われることがある。</p> <p>この用量は，患者の反応と病態に応じて，2，4 または 6 時間の間隔で繰り返すことができ</p>

る。

必要用量は変更可能であり、治療中の疾患や患者の反応に基づいて個別に行わなければならないことが強調されるべきである。好ましい反応が認められたら、十分な臨床反応を維持する最小用量に達するまで、初期の薬剤用量を適当な時間間隔で少しずつ減量することによって、適切な維持用量を決定すること。用量の調節を必要とする状況とは、疾患経過における寛解または増悪に伴う臨床状態の変化、患者の個々の薬剤反応性および治療中の疾患単位と直接関係のないストレスの多い状況にさらされたときの患者への影響などである。後者の状況では、患者の状況と一致する期間、コルチコステロイドの用量を増量することが必要であると思われる。長期治療後に薬剤を中止する場合には、急ではなく徐々に中止することが推奨される。

多発性硬化症の急性増悪の治療には、ヒドロコルチゾン[®]を 800 mg/日の用量で 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が推奨される（「**使用上の注意**」の神経精神病を参照）。

小児患者において、ヒドロコルチゾンの初回用量は、治療されている特定の疾患単位によって異なることがある。初回用量の範囲は、3、4 回の分割投与で 1 日 0.56~8 mg/kg（1 日 20~240 mg/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, 5	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、これらの化合物の経口または静脈内投与にのみ当てはまる。これらの物質またはその派生物が筋肉内または関節腔に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。
	備考	
英国	販売名（企業名）	Solu-Cortef 100 mg ⁷⁾ (Pharmacia Limited)
	効能・効果	<p>4.1 適応症 抗炎症薬。 ソル・コーテフは、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に適応となる：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 内分泌障害 原発性また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. 皮膚病疾 重度の多形紅斑（ステイブンス・ジョンソン症候群） 4. アレルギー状態 気管支喘息，アナフィラキシー反応 5. 胃腸疾患 潰瘍性大腸炎，クローン病 6. 呼吸疾患 胃内容物の誤嚥 7. 内科的緊急疾患 ソル・コーテフは、副腎皮質機能不全に伴うショックまた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の治療に適応となる。
	用法・用量	<p>4.2 薬量学および投与方法 ソル・コーテフは、静脈内注射，静脈内注入また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</p>

			<p>の注射製剤または経口剤の使用を考慮する。</p> <p>用量は通常，疾患の重症度によって100～500 mg の範囲で，1～10 分かけて静脈内注射によって投与する。この用量は，患者の反応と病態に応じて，2，4 または 6 時間の間隔で繰り返すことができる。</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(通常は48～72時間の範囲内で)継続する。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，ソル・コーテフを，ナトリウム貯留をほとんどまたは全く引き起こさないコハク酸メチルプレドニゾンナトリウムなどのコルチコ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イド治療に関連する副作用はまれであるが，消化性潰瘍が発現することがある。予防的制酸薬治療が適応となることがある。</p> <p>コルチコ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およ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>高齢患者：ソル・コーテフは主に，急性の短期疾患に使用する。高齢者における用量変更の正当化を示唆する情報は無い。しかし，高齢患者の治療は，高齢者におけるコルチコステロイドのよくある副作用のより深刻な結果に留意して計画するべきで</p>
--	--	--	--

			<p>あり，注意深い臨床的観察が必要である（「使用上の特別な警告および特別な注意」を参照）。</p> <p>小児：乳幼児および小児では用量を減量することがあるが，それは年齢や体重よりも疾患の重症度と患者の反応によって調整する。しかし，1日当り 25 mg 未満であってはならない（「使用上の特別な警告および特別な注意」を参照）。</p> <p>溶液の調製：静脈内または筋肉内注射には，1 バイアルのソル・コーテフ 100 mg の容量に最高 2 mL までの注射用蒸留水を加えて無菌状態で溶液を調製し，振とう後，注射器で吸引する。</p> <p>静脈内注入には，最初にバイアルに最高 2 mL までの注射用蒸留水を加えて溶液を調製する；その後，この溶液を 100～1000 mL（ただし≥ 100 mL）の 5%ブドウ糖液（または患者がナトリウムを制限されていない場合は，等張食塩水もしくは等張食塩水に溶かした 5%ブドウ糖液）に加える。</p> <p>指示通りに溶解されると，溶液の pH は 7.0～8.0 の範囲にある。</p>
		備考	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は含まれていない。
独国	販売名（企業名）	HYDROCORTISON ⁸⁾ (PFIZER PHARMA GmbH)	
	効能・効果	承認なし	
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）	SOLU-CORTEF ⁹⁾ (Pfizer Canada Inc)	

		<p>効能・効果</p>	<p style="text-align: center;">適応症と臨床使用</p> <p>1. 内分泌障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性または続発性副腎皮質機能不全（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；適用できる場合には，合成類似化合物をミネラルコルチコイドと併用することができる；乳幼児期には，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（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；合成類似化合物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）。 ・ 手術前および重度の外傷もしくは重度の疾患の場合に，既知の副腎皮質機能不全患者において，または副腎皮質予備能が疑われる場合。腎皮質機能不全があるまたは疑われる場合の従来治療に反応を示さないショック。 ・ 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. リウマチ障害</p> <p>以下における，（患者に急性エピソードや増悪を切り抜けさせるための）短期投与の補助療法として：</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（選択された症例には低用量維持療法が必要となることもある） ・ 急性または亜急性滑液包炎
--	--	--------------	--

			<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>以下の選択された症例における，増悪期または維持療法として：</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. アレルギー状態</p> <p>以下における，従来適切な各種治療に対して難治性を示す重度のまた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 ・ 季節性また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（エピネフリンが第一選択薬である） <p>6. 眼疾患</p> <p>以下を含む眼に関連する重度の急性または慢性のアレルギー性および炎症性疾患：</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および脈絡膜炎 ・ 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 <p>7. 胃腸疾患 患者に, 以下における疾患の臨界期を乗り切らせるため:</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. 呼吸疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性サルコイドーシス ・ ベリリウム症 ・ 適切な抗結核化学療法と併用される場合の劇症または播種性肺結核 ・ 他の手段で治療できないレフレル症候群 ・ 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 ・ 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; 筋肉内投与は禁忌である) ・ 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 <p>10. 腫瘍性疾患 以下の緩和ケアに対して:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人における白血病およびリン
--	--	--	--

		<p>パ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児の急性白血病 <p>11. 浮腫性疾患</p> <p>尿毒症のない特発性のネフローゼ症候群における蛋白尿またはエリテマトーデスによる蛋白尿の利尿または寛解を誘発するため。</p> <p>12. 内科的緊急疾患</p> <p>ソル・コーテフは、1) 副腎皮質機能不全に伴うショックまたは副腎皮質機能不全を認める場合の従来の治療に反応しないショック；および2) エピネフリン投与に続く、急性アレルギー性疾患（喘息発作重積状態、アナフィラキシー反応、虫さされなど）の治療に適応となる。</p> <p>対照比較（二重盲検，プラセボ）臨床試験は実施されていないが，動物実験モデルからのデータでは，コルチコステロイドが，標準的治療（補液など）で効果がなかった出血性，外傷性およ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>適切な抗結核化学療法と併用される場合のくも膜下ブロックまたは切迫したブロックを伴う結核性髄膜炎。神経学的障害または心筋障害を伴う旋毛虫症。</p>	
	用法・用量		<p style="text-align: center;">用法と用量</p> <p>本製剤は静脈内注射，静脈内注入また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または経口剤の使用を考慮する。</p> <p>治療は，30 秒間（例：100 mg）～10 分間（例：500 mg 以上）かけて，ソル・コーテフ（コ</p>

			<p>ハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム)を静脈内投与することで開始する。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、通常は 48～72 時間の範囲内で継続する。高用量の短期コルチコイド治療に関連する副作用はまれであるが、消化性潰瘍が発現することがある。予防的制酸薬治療が適応となることがある。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。こうした状況では、ソル・コーテフを、ナトリウム貯留をほとんどまたは全く引き起こさないコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムなどのコルチコイド製品に置き換えることが望ましい。</p> <p>疾患の重症度によって、ソル・コーテフの初回用量は 100～500 mg 以上である。この用量は、患者の反応と病態に応じて、2, 4 または 6 時間の間隔で繰り返すことができる。乳幼児および小児では用量を減量することがあるが、それは年齢や体重よりも疾患の重症度と患者の反応によって調整する。しかし、1 日当り 25 mg 未満であってはならない。</p> <p>コルチコ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およ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>溶液の調製</p> <p>非経口製剤は、溶液と容器について必ず、投与前に粒子状物質や変色を目視にて確認すること。</p> <p>静脈内／筋肉内注射</p> <p>ソル・コーテフ Act-O-vial を使用するには、ACT-O-VIAL システム使用法に従って、Act-O-vial を溶解する。静脈内または筋肉内注射には、さらに希釈する必要はない。</p>
--	--	--	---

		<p>静脈内注入</p> <p>静脈内注入には、最初に指示に従って Act-O-vial を溶解する。その後、100 mg 溶液を 100～1000 mL の 5%ブドウ糖液(または患者がナトリウムを制限されていない場合は、等張食塩水もしくは等張食塩水に溶かした 5%ブドウ糖液)に加える。250 mg 溶液を 250～1000 mL、500 mg 溶液を 500～1000 mL、1000 mg 溶液を 1000 mL の同じ希釈剤に加えることができる。少量の溶液の投与が望ましい場合には、100～3000 mg のソル・コーテフを 50 mL の上記の希釈剤に加える。得られたこの溶液は、少なくとも 4 時間安定しており、直接または IV ピギーバックで投与することができる。</p> <p>下表に、室温での 5%ブドウ糖液 USP (アメリカ薬局方) (D5W) または 0.9%塩化ナトリウム注射液 USP (NS) 中のヒドロコルチゾンの安定性データを示す。</p> <table border="1" data-bbox="778 1128 1369 1402"> <thead> <tr> <th colspan="2">ソル・コーテフの安定性</th> </tr> <tr> <th>濃度</th> <th>安定性 (時間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mg/mL</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>1 mg/mL < x < 25 mg/mL</td> <td>予測不可能, 4～6 時間</td> </tr> <tr> <td>25 mg/mL</td> <td>3 日間</td> </tr> </tbody> </table> <p>凍結</p> <p>社内試験では、溶解されたソル・コーテフ 50 mg/mL および 125 mg/mL が、1 ヶ月の凍結後に物理学的および化学的に安定していることが示された。解凍後は、ソル・コーテフに関する上記のガイドラインに従うこと。</p>	ソル・コーテフの安定性		濃度	安定性 (時間)	1 mg/mL	24 時間	1 mg/mL < x < 25 mg/mL	予測不可能, 4～6 時間	25 mg/mL	3 日間
ソル・コーテフの安定性												
濃度	安定性 (時間)											
1 mg/mL	24 時間											
1 mg/mL < x < 25 mg/mL	予測不可能, 4～6 時間											
25 mg/mL	3 日間											
	備考	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は含まれていない。										
豪国	販売名 (企業名)	SOLU-CORTEF ¹⁰⁾ (Pfizer Australia Pty Ltd)										
	効能・効果	適応症 経口療法が可能でなく、薬剤の強さ、剤型および投与経路によって、製剤が疾患の治療に十分に適する場合には、ソル・コーテフ注射用粉末は、以下の疾患における静脈内または										

			<p>筋肉内投与に適応される：</p> <p>1. 内分泌障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性または続発性副腎皮質機能不全（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；適用できる場合には、合成類似化合物をミネラルコルチコイドと併用することができる；乳幼児期には、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（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンが第一選択薬である；合成類似化合物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）。 ・ 手術前および重度の外傷もしくは重度の疾患の場合に、既知の副腎皮質機能不全患者、または副腎皮質予備能が疑われる場合 ・ 腎皮質機能不全がある、または疑われる場合で従来の治療に反応を示さないショック ・ 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. リウマチ障害</p> <p>以下における、（患者に急性エピソードや増悪を乗り切らせるための）短期投与の補助療法として：</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（選択された症例には低用量維持療法が必要となることもある） ・ 急性または亜急性滑液包炎 ・ 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>以下の選択された症例における，増悪期または維持療法として：</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. アレルギー状態</p> <p>以下における従来適切な各種治療に対して難治性を示す重度のまた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> ・ 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 ・ 季節性または通年性アレルギー性鼻炎 ・ 急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンが第一選択薬である） <p>6. 眼疾患</p> <p>以下を含む眼に関連する重度の急性または慢性のアレルギー性および炎症性疾患：</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および脈絡膜炎 ・ 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
--	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> ・ 角膜炎 <p>7. 胃腸疾患</p> <p>患者に、以下における疾患の臨界期を乗り切らせるため：</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. 呼吸疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性サルコイドーシス ・ 他の手段で治療できないレフレル症候群 ・ ベリリウム症 ・ 適切な抗結核化学療法と併用される場合の劇症または播種性肺結核 ・ 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；筋肉内投与は禁忌である） ・ 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>以下の緩和ケアに対して：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人における白血病およびリンパ腫 ・ 小児の急性白血病 <p>11. 浮腫性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尿毒症のない特発性のネフローゼ症候群における蛋白尿またはエリテマトーデスによる蛋白尿の利尿または寛解を誘発するため。 <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"> ・ 適切な抗結核化学療法と併用される場合のくも膜下ブロックまたは切迫した
--	--	--	--

			<p>ブロックを伴う結核性髄膜炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経学的障害また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 「禁忌」を参照。</p> <p>成人 本製剤は静脈内注射また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または経口剤の使用を考慮する。</p> <p>治療は、30 秒間（例：100 mg）～10 分間（例：500 mg 以上）かけて、ソル・コーテフ注射用粉末を静脈内投与することで開始する。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（通常は 48～72 時間の範囲内で）継続する。高用量の短期コルチコイド治療に関連する副作用はまれであるが、消化性潰瘍が発現することがある。予防的制酸薬治療が適応となることがある。</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。こうした状況では、ソル・コーテフを、ナトリウム貯留をほとんどまたは全く引き起こさないコハク酸メチルプレドニゾンナトリウムなどのコルチコイドに置き換えることが望ましい。</p> <p>疾患の重症度によって、ソル・コーテフの初回用量は 100～500 mg である。この用量は、患者の反応と病態に応じて、2、4 または 6 時間の間隔で繰り返すことができる。乳幼児および小児では用量を減量することがあるが、それは年齢や体重よりも疾患の重症度と患者の反応によって調整する。しかし、1 日</p>

			<p>当り 25 mg 未満であってはならない。</p> <p>コルチコ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およ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>溶液の調製</p> <p>100 mg の通常バイアル 静脈内または筋肉内注射用：1 バイアルの容量に最高 2 mL までの静菌注射用水または静菌塩化ナトリウム注射液を加えて無菌状態で溶液を調製する。</p> <p>静脈内注入用：最初に、バイアルに最高 2 mL までの静菌注射用水を加えて溶液を調製する；その後、この溶液を、100 mL または 1000 mL の以下の溶液に加える：5%ブドウ糖液（または患者がナトリウムを制限されていない場合は、等張食塩水もしくは等張食塩水に溶かした5%ブドウ糖液）。</p> <p>保存：溶解されていない粉末は 25°C 以下で保存する；遮光する。</p> <p>患者 1 例に 1 回のみ使用する。100 mg の通常バイアルおよび Act-O-Vial は、抗菌剤を含有していない。直ちに溶液を使用して、残りはすべて廃棄すること。</p> <p>ACT-O-VIAL システムの使用法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 軽くたたいて、粉末がバイアルの底にあり、中央の栓から離れていることを確認する。 2. Act-O-Vial を平らで安定した面に置いて、片手で持つ。 3. もう片方の手のひらでプラスチックのアクチベータをしっかりと押し、希釈剤を下の区画に落とす。 4. バイアルを何度かひっくり返して溶液を
--	--	--	---

			<p>穏やかに浸盪混和する。バイアルを振ってはいらない。</p> <p>5. 栓の中央を覆っているプラスチックのタブを取り外す。</p> <p>6. 適切なアルコール消毒綿で栓の上を殺菌する。</p> <p>7. バイアルが平面上に置いたまま、先端が少し見えるようになるまで、栓の中央から注射器の針を真っすぐに挿入する。溶液が上の区画に流れ込むようにバイアルを反転させて、用量を吸引する。</p> <p>静脈内または筋肉内注射には、さらに希釈する必要はない。</p> <p>静脈内注入用: 最初に上述のように、溶液を調製する。その後、100 mg 溶液を 100 mL または 1000 mL の 5%ブドウ糖液（または患者がナトリウムを制限されていない場合は、等張食塩水もしくは等張食塩水に溶かした 5%ブドウ糖液）に加える。250 mg 溶液を 250 ~1000 mL、500 mg 溶液を 500~1000 mL の同じ希釈剤に加えることができる。少量の溶液の投与が望ましい場合には、100~3000 mg のソル・コーテフを 50 mL の上記の希釈剤に加える。得られた溶液は、少なくとも 4 時間安定しており、直接または IV ピギーバックで投与することができる。</p> <p>微生物汚染の危険を避けるために、さらに希釈された溶液はできるだけ速やかに使用すること。保存する必要がある場合には、溶解液／希釈液を最高 24 時間まで 2℃~8℃に保つ。24 時間以内に使用しない溶液はすべて廃棄すること。</p> <p>指示通りに溶解されると、溶液の pH は 7.0 ~ 8.0 の範囲にあり、張性は：100 mg ACT-O-VIAL、浸透圧 0.36、250 mg ACT-O-VIAL、500 mg ACT-O-VIAL、浸透圧 0.57（等張食塩水＝浸透圧 0.28）である。</p> <p>保存: 遮光する。希釈されていない／溶解さ</p>
--	--	--	---

		<p>れていない製品は 25℃以下で保存する。</p> <p>溶解液／希釈液は、できるだけ早く、さらに澄明な場合にのみ使用する。殺菌手順に従った場合、未使用の溶液は最高 24 時間まで 2℃～8℃で保存することができる。24 時間以内に使用しなかった溶液はすべて廃棄すること。</p>	
	備考	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は含まれていない。	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	

		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)			

	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 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, 薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 海外: 喘息×ヒドロコルチゾン×無作為化試験

データベース名: MEDLINE (1950年以降) 2011年9月7日時点

2) 国内: 喘息×ヒドロコルチゾン×無作為試験

データベース名: JMEDPuls (1981年以降) 2011年9月7日時点

<海外における臨床試験等>

(1) High-dose corticosteroids in severe acute asthma. Br Med J 1976;2:73-4¹¹⁾
重症喘息発作における高用量コルチコステロイド療法

対象: 気管支拡張薬に対して反応の悪い重症喘息患者 26人

方法: 低用量 (36.2 mg/kg), 中用量 (61.2 mg/kg), または高用量 (175.5 mg/kg) のヒドロコルチゾンの静注を行い, 8日間比較する。

結果: 治療開始 72 時間では, 高用量群において他 2 群よりも早い反応が見られたが, 試験全体では 3 群を比較して高用量群に有意差は見られなかった。

(2) Comparison between high and moderate doses of hydrocortisone in the treatment of status asthmaticus. Chest 1986;89:832-5¹²⁾
喘息重積状態の治療におけるヒドロコルチゾンの高用量と中用量の比較

対象: 気管支喘息患者 40 例

方法: 発作時にヒドロコルチゾン静注を高用量群 (80mg/kg) または中用量群 (6mg/kg) とし 5 日間投与し比較した。

結果: 両群で呼吸機能上有意な差はなかった。

(3) Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. Thorax 1992; 47 (8): 584-7¹³⁾
重症喘息発作における低用量コルチコステロイドの効果

対象: 喘息の既往歴がある, または FEV₁ 15%以上の患者 66 症例

方法: 発作時にアミノフィリン, サルブタモールと併用して最初 2 日間はヒドロコルチゾン 50 mg (低用量), 200 mg (中用量), 500 mg (高用量) の静注を行う。その後,

ヒドロコルチゾン中止し、各群に経口プレドニゾン 20 mg (5 mg まで漸減), 40 mg (10 mg まで漸減), 60 mg (20 mg まで漸減) /日を 12 日間投与した。

結果: 12 日後に PEF, VAS は改善したが, ステロイド投与量との関係は認められなかった。ヒドロコルチゾン 50 mg 静注×4 回/日×2 日の後に, 低用量経口プレドニゾンを投与する群と, 中・高用量ステロイド群との間に有意な差は認めなかった。

(4) Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. J All Clin Immunol 1985;76(4):530-6¹⁴⁾

アスピリン喘息におけるヒドロコルチゾンと気流制限

対象: アスピリン喘息患者 31 例

方法: ヒドロコルチゾン 300 mg を急速静注し呼吸機能の変化を評価

結果: 静注直後に FEV₁ の低下を認めた後, 3~5 時間後に FEV₁ は増加した。

<日本における臨床試験等>

(1) 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¹⁵⁾

対象: 入院中急性発作特に中発作期にある内因型喘息患者 23 名

方法: ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム 300 mg 点滴投与開始時に 100 mg 急速静注, 300 mg 急速静注, 900 mg 点滴投与開始時に 300mg 急速静注の 3 群 (全投与量 400 mg, 300 mg, 1200 mg) に分け, 急性効果発現を検討

結果: ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム投与開始後 1 時間以内に効果発現を認めた。

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

Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients (Review). The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2008. London: John Wiley & Sons, Ltd.¹⁶⁾

喘息急性発作において, 低用量 (メチルプレドニゾン 80 mg/日, またはヒドロコルチゾン 400 mg/日) は, 成人患者の初期治療に高用量と同様の効果を示す。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) ハリソン内科学 Part10 Section2 呼吸器系の疾患 248 喘息¹⁷⁾

喘息の急性増悪に対してはステロイド薬 (ヒドロコルチゾン, メチルプレドニゾン) を経静脈投与するが, 経口でも効果は同等で, 投与がより簡便であることが最近いくつかの研究で示されている。

<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¹⁸⁾

第 2 章 呼吸器救急の実際 喘息発作

6) 全身性ステロイド薬

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

イド薬（経口，点滴静注）を使用する。

ステロイド薬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薬で発作が増悪することがあるため注意。

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薬処方および服薬指導が有用である。

①全身性ステロイド薬の適応

- 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薬の全身投与中，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 40～125 mg，またはソル・コーテフ 200～500 mg を点滴静注
- 2) その後，ソル・メドロール 40～80mg，またはソル・コーテフ 100～200 mg を 4～8 時間ごとに症状および 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 0.5 mg/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 0.5 mg/kg/日，数日分（次回定期受診まで）

2) 標準呼吸器病学¹⁹⁾ 第1版 IV. 主な呼吸器疾患の診断・管理・治療 C 閉塞性疾患 1 喘息 [病態生理] 7) アスピリン喘息 アスピリン喘息は，アスピリンや酸性非ステロイド系消炎薬以外にもタートラジン，パラベンなどの食品添加物，医薬品添加物，香水中の化学物質，自然界のサリチル酸化合物，コハク酸エステル型副腎皮質ステロイド薬でも誘発される場合がある。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) British Guideline on the Management of Asthma²⁰⁾

6.2 ACUTE ASTHMA IN ADULTS Annexes 2-4 contain algorithms summarizing the recommended treatment for patients presenting with acute or uncontrolled asthma in primary care (Annex 2), ED (Annex 3), and hospital (Annex 4).

※ Annex 2: Management of acute severe asthma in adults in general practice

※ Annex 3: Management of severe acute asthma in adults in Emergency Department

※ Annex 4: Management of acute severe asthma in adults in hospital

Annex 2, 3, 4 の表に Prednisolone 40-50 mg or IV Hydrocortisone 100 mg の記載あり。

6.3 TREATMENT OF ACUTE ASTHMA IN ADULTS

6.3.3 Steroid therapy Steroids reduce mortality, relapses, subsequent hospital admission and requirement for β_2 agonist therapy. The earlier they are given in the acute attack the better the outcome.

A Give steroids in adequate doses in all cases of acute asthma.

Steroid tablets are as effective as injected steroids, provided they can be swallowed and retained. Prednisolone 40-50 mg daily or parenteral hydrocortisone 400 mg daily (100 mg six-hourly) are as effective as higher doses. For convenience, steroid tablets may be given as 2×25 mg tablets daily rather than 8-10×5 mg tablets. Where necessary soluble prednisolone (sodium phosphate) 5 mg tablets are available. In cases where oral treatment may be a problem consider intramuscular methylprednisolone 160 mg as an alternative to a course of oral prednisolone.

<日本におけるガイドライン等>

1) 喘息予防・管理ガイドライン 2009

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）²¹⁾

I 一般的な発作の治療薬

急性増悪時の発作治療薬として用いられる薬剤は、主として短時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン薬、ステロイド薬がある。

（4）副腎皮質ステロイド（ステロイド薬）

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，すでにステロイド薬を投与している例に使用する（エビデンス A）。初回量はヒドロコルチゾン 200～500 mg，またはメチルプレドニゾロン 40～125 mg とし，以後，ヒドロコルチゾン 100～200 mg，またはメチルプレドニゾロン 40～80 mg を必要に応じて 4～6 時間ごとに静注する。ただし，ステロイド薬の明らかな効果発現までの時間（4 時間程度）と安全性を考慮して，初回の投与には 30 分～1 時間を目安にした点滴投与が推奨される。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静注で症状が増悪する場合は，そのステロイド薬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薬（デキサメタゾン，ベタメタゾンなど）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ので，使用ステロイド薬はリン酸エステル型製剤（第 8 章「アスピリン喘息」参照）を用いたほうがよい（エビデンス B）。

ステロイド薬の全身投与の適応は，

- ・ 中等度以上の発作
- ・ ステロイド薬の全身投与を必要とする重症喘息発作の既往
- ・ 入院を必要とする高度重症喘息発作の既往
- ・ その他，ハイリスクグループに属する症例などである。

表7-9 喘息発作（急性増悪）の強度に対応した管理法

治療目標：呼吸困難の消失、体動、睡眠正常、日常生活正常
PEFが予測値または自己最良値の80%以上、酸素飽和度>95%¹⁾
平常服薬、吸入で喘息症状の悪化なし

発作強度 ²⁾	呼吸困難	動作	検査値 ³⁾				治療	自宅治療可、救急外来入院、ICU管理 ⁴⁾
			PEF	SpO ₂	PaO ₂	PaCO ₂		
喘鳴/ 胸苦しい	急ぐと苦しい 動くとき苦しい	ほぼ普通	80% 以上	96% 以上	正常	45mmHg 未満	β ₂ 刺激薬吸入、頓用 ⁵⁾ テオフィリン薬頓用 ⁶⁾	自宅治療可
軽度 (小発作)	苦しいが 横になれる	やや困難						
中等度 (中発作)	苦しくて 横になれない	かなり困難 かるうじて歩ける	60~ 80%	91~ 95%	60mmHg 超	45mmHg 未満	β ₂ 刺激薬ネブライザー吸入反復 ⁵⁾ ボスミン® (0.1%アドレナリン)皮下注 ⁶⁾ アミノフィリン点滴静注 ⁷⁾ ステロイド薬点滴静注 ⁸⁾ 酸素 ⁹⁾ 抗コリン薬吸入考慮	救急外来 ・1時間で症状が改善すれば帰宅 ・2~4時間で反応不十分 ・1~2時間で反応なし 入院治療→高度喘息症状治療へ
高度 (大発作)	苦しくて 動けない	歩行不能 会話困難	60% 未満	90% 以下	60mmHg 以下	45mmHg 以上	ボスミン® (0.1%アドレナリン)皮下注 ⁶⁾ アミノフィリン持続点滴 ¹⁰⁾ ステロイド薬点滴静注反復 ⁸⁾ 酸素 ¹¹⁾ β ₂ 刺激薬ネブライザー吸入反復 ⁵⁾	救急外来 1時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重症喘息の治療へ
重症	呼吸減弱 チアノーゼ 呼吸停止	会話不能 体動不能 錯乱 意識障害 失禁	測定 不能	90% 以下	60mmHg 以下	45mmHg 以上	上記治療継続 症状、呼吸機能悪化で挿管 ¹²⁾ 酸素吸入にもかかわらずPaO ₂ 50mmHg以下および/または意識障害を 伴う急激なPaCO ₂ の上昇 人工呼吸 ¹³⁾ 気管支洗浄 全身麻酔(イソフルラン・セボフルラン・エンフルランなどによる)を考慮	直ちに入院、ICU管理 ¹⁴⁾

1) 気管支拡張薬投与後の値を参考とする。
2) 発作強度は主に呼吸困難の程度で判定し、他の項目は参考事項とする。異なった発作強度の症状が混在するときは発作強度の重い方をとる。
3) ICUまたは、気管内挿管、補助呼吸、気管支洗浄などの処置ができ、血圧、心電図、パルスオキシメーターによる継続的モニターが可能な病室、重症呼吸不全時の挿管、人工呼吸装置の装着は、ときに危険なので、緊急処置としてやむを得ない場合以外は複数の経験ある専門医により行われることが望ましい。
4) β₂刺激薬pMDI 1~2バス、20分おき2回反復可。無効あるいは増悪傾向時β₂刺激薬1錠、コリンテオフィリンまたはアミノフィリン200mg頓用。
5) β₂刺激薬ネブライザー吸入：20~30分おきに反復する。脈拍を130/分以下に保つようにモニターする。
6) ボスミン® (0.1%アドレナリン)：0.1~0.3mL皮下注射20~30分間隔で反復可。脈拍は130/分以下にとどめる。虚血性心疾患、線内障(開放隅角(単性)線内障は可)、甲状腺機能亢進症では禁忌、高血圧の存在下では血圧、心電図モニターが必要。
7) アミノフィリン6mg/kgと等張補液200~250mLを点滴静注、1/2量を15分間程度、残量を45分間程度で投与し、中等症状(頭痛、吐き気、動悸、期外収縮など)の出現で中止。発作前にテオフィリン薬が十分に投与されている場合は、アミノフィリンを半量もしくはそれ以下に減量する。通常テオフィリン服用患者では可能な限り血中濃度を測定。
8) ステロイド静注：ヒドロコルチゾン200~500mg、メチルプレドニゾロン40~125mg、デキサメタゾン、あるいはベタメタゾン4~8mgを点滴静注。以後ヒドロコルチゾン100~200mgまたはメチルプレドニゾロン40~80mgを必要に応じて4~6時間ごとに、あるいはデキサメタゾンあるいはベタメタゾン4~8mgを必要に応じて6時間ごとに点滴静注。またはプレドニゾロン0.5mg/kg/日、経口。
9) 酸素吸入：鼻カニューレなどで1~2L/分。
10) アミノフィリン持続点滴：第1回の点滴(上記7)参照)に続く持続点滴はアミノフィリン250mg(1筒)を5~7時間でおよそ0.6~0.8mg/kg/時で点滴し、血中テオフィリン濃度が10~20μg/mL(ただし最大限の薬効を得るには15~20μg/mL)になるよう血中濃度をモニターし中毒症状の出現で中止。
11) 酸素吸入：PaO₂ 80mmHg前後を目標とする。

(2) 中等度症状および軽度症状の持続 (中発作)

b) 治療

③ ヒドロコルチゾン 200~500 mg、またはメチルプレドニゾロン 40~125 mg、またはデキサメタゾンあるいはベタメタゾン 4~8mg 点滴静注

中等度以上の発作、吸入β₂刺激薬による初期治療の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薬の投与を開始する。ただし、吸入ステロイド薬を高用量(FP 800μg/日相当以上)吸入中あるいは経口ステロイド薬を常用している症例、ハイリスクグループに属する症例では、直ちにステロイド薬の投与を上記の要領で開始する。アスピリン喘息の場合には、コハク酸エステル型ステロイド薬の使用を回避する。また、その有無が不明の場合や初回投与では約1時間を目安にした点滴投与が推奨される。

(3) 高度症状 (大発作) あるいは中等度症状の持続

b) 治療

① 初期治療

身動きできず会話も困難な高度症状には、直ちに静脈路を確保し、中発作に準じたβ₂刺激薬ネブライザー吸入、アドレナリンとアミノフィリンの投与にステロイド薬を加えて治療を開始する。

ヒドロコルチゾン 200~500 mg、またはメチルプレドニゾロン 40~125 mg、またはデキサメタゾンあるいはベタメタゾン 4~8 mg 点滴静注

アスピリン喘息の場合には、コハク酸エステル型ステロイドの使用を回避する。また、その有無が不明の場合や初回投与では約1時間を目安にした点滴投与が推奨される。

② 継続治療

ヒドロコルチゾン 100~200 mg、またはメチルプレドニゾロン 40~80 mg を必要に応じて4~6時間ごとに点滴静注、またはデキサメタゾンあるいはベタメタゾン 4~8 mg を必要に応じて6時間ごとに点滴静注、またはプレドニゾロン 0.5 mg/kg/日、経口。

表 7-12 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン(2～5歳および6～15歳)

2～5歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入反復** 酸素吸入 (SpO ₂ <95%で考慮)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復** 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注** アミノフィリン持続点滴**	入院 イソプロテネロール持続吸入** 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注反復** アミノフィリン持続点滴**
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復**	ステロイド薬投与(静注・経口)** and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴** (小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい) 外来で上記治療に対する反応を観察し、反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテネロール持続吸入** ステロイド薬静注反復**	イソプロテネロール持続吸入(イソプロテネロール増量考慮)** アシドシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬(考慮)
6～15歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入反復** 酸素吸入 (SpO ₂ <95%で考慮)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復** 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注** アミノフィリン持続点滴**	入院 イソプロテネロール持続吸入** 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注反復** アミノフィリン持続点滴**
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復**	ステロイド薬投与(静注・経口)** and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴** 反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテネロール持続吸入** ステロイド薬静注反復**	イソプロテネロール持続吸入(イソプロテネロール増量考慮)** アシドシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬(考慮)

* 発作を反復している症例では、発作の原因を検討し適切な生活指導を行い、長期管理薬の再検討を行う。
 * ステロイド薬の頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で中止すべきであり、遅延とは使用しないことが大切である。必要ならば、小児アレルギーの専門医に紹介する。
 ** β₂刺激薬吸入は15～30分後に効果判定し、20～30分間隔で3回まで反復可能である。
 *** 全身性ステロイド薬投与：
 静注：ヒドロコルチゾン5～7mg/kg、6時間ごと。またはプレドニゾン初回1～1.5mg/kg、以後、0.5mg/kg、6時間ごと。またはメチルプレドニロン1～1.5mg/kgを4～6時間ごと。
 10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注する。
 内服：プレドニゾン0.5～1mg/kg/日(分3)。プレドニゾンの内服が困難な場合はベタメタゾンロップあるいはデキサメタゾンエリキシル0.05mg(0.5mL)/kg/日(分2)
 ** アミノフィリン点滴静注：30分以上かける(表7-14、7-15を参考にして行う)
 ** アミノフィリン持続点滴：テオフィリン血中濃度：8～15μg/mL
 ** イソプロテネロール持続吸入療法：アスプール® 0.5% 2～5mL、またはプロタノール-L® 10～25mL+生理食塩水500mL。無効の場合や呼吸不全では増量も可(例えばアスプール® 0.5% 10mL+生理食塩水500mLから開始)

表 7-13 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン(2歳未満)

2歳未満				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入(反復可**) 酸素投与(SpO ₂ <95%)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復** 酸素投与 ステロイド薬静注**	入院 イソプロテネロール持続吸入** 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注反復**
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復**	(基本的に入院) ステロイド薬投与** (静注・経口) 輸液 アミノフィリン持続点滴(考慮)** (考慮)** (考慮)**	イソプロテネロール持続吸入** ステロイド薬静注反復** アミノフィリン持続点滴(考慮)** (考慮)** (考慮)**	気管内挿管 人工呼吸管理 アミノフィリン持続点滴(考慮)** 麻酔薬(考慮)**

長期管理で治療ステップ3以上の治療を受けている患者の発作に対しては、1ランク上の治療を考慮する。
 [注意事項]
 * β₂刺激薬吸入は15～30分後に効果判定し、20～30分間隔で3回まで反復可能である。大発作以上では必要に応じ随時吸入する。
 ** ステロイド薬は注射薬を10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注するか、内服薬を経口投与する。乳児では基本的に入院して行う治療である。全身性ステロイド薬の安易な投与は推奨されない。その使用は、1か月に3日間程度、1年間に数回程度とする。これを超える場合は小児アレルギー専門医を紹介する。
 ** イソプロテネロールを持続的に吸入する。この治療が不可能な施設では、β₂刺激薬吸入を反復する。
 ** 症状に応じ、ヒドロコルチゾンは5mg/kgを6～8時間ごと、またはプレドニゾンやメチルプレドニロンは0.5～1mg/kgを6～12時間ごとに使用。
 ** 過剰投与にならないように注意。産生性疾患のある乳児への投与は原則として推奨されない。発熱時の使用は適用の有無を慎重に考慮する。
 ** 本治療は小児喘息の治療に精通した医師の下で行われることが望ましい。

(5) 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(上記(1)以外)について

1) 今日の治療指針 2010 第5章 呼吸器疾患 気管支喘息 B 急性発作時の治療(受診時)²²⁾

処方例 3) ソル・メドロール注 1回 40-125 mg, またはサクシゾン注 1回 200-500 mg 点滴静注, 以降, ソル・メドロール注 1回 40-80 mg, またはサクシゾン注 1回 100-200 mg を必要に応じ 6時間ごとに点滴静注

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

以下の理由から、要望効能・効果は「気管支喘息」と記載した。

- 米国, 英国, 加国, 豪国にて効能・効果で気管支喘息が承認されていること。
- 当該疾患の診断基準は国内外で差がなく, 本邦の医療現場で「気管支喘息」と診断されていること。
- 本邦の喘息予防・管理ガイドライン 2009にも, 喘息発作(急性増悪)への対応管理として, ヒドロコルチゾンの点滴静注が示されている。

<要望用法・用量について>

以下の理由により「200～500 mg, 以後 100～200 mg を必要に応じて点滴静注する。」と記載した。

喘息予防・管理ガイドライン 2009 では、喘息発作時に 200～500mg の点滴静注。以後 100 mg～200 mg を必要に応じて 4～6 時間ごとに静注と記載されている。

<臨床的位置づけについて>

以下の通り、既に診療ガイドラインに記載されており、喘息発作の管理に一般的に使用されている。

急性増悪（発作）への対応として、喘息予防・管理ガイドライン 2009 に、「中等以上の発作、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薬の投与を開始する。」とあり、本邦の臨床でも既に喘息発作の管理に使用されている。

上記のことより、日本における使用実績の報告もあり、また、信頼に足る学術雑誌や教科書でもその使用が推奨されている。これらのことから、収集されたエビデンスは、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号および医薬審第 104 号『適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて』に記載されている「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」に該当し、「適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合」に相当するものとする。

したがって、公知申請により、要望された効能又は効果を申請することは妥当と判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

5. 備考

<その他>

1) パラベンを含有しない 250 mg, 500 mg バイアルの開発は、海外にて製剤規格・安定性試験を検討中であり、その後に海外生産される予定である。そこで、本邦にて製剤の承認事項一部変更承認申請も気管支の適応追加と同時に実施していく予定である。

6. 参考文献一覧

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 8. 種々の側面 8-10 喘息 p.184-193
- 2) 中澤次夫. わが国の喘息死の動向. アレルギー 2004;53(11):1112～1118
- 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 2006 9. 種々の側面 II 小児喘息死 p.185-8
- 5) 榊原 博樹, 末次 勸. アスピリン喘息. 呼吸 1993;12 (8) :990-1001

- 6) 米国 添付文書
- 7) 英国 添付文書
- 8) 独国 添付文書
- 9) 加国 添付文書
- 10) 豪国 添付文書
- 11) Britton MG, Collins JV, Borown D et al. High-dose corticosteroids in severe acute asthma. *Br Med J.* 1976;2(6027):73-4
- 12) 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
- 13) Bowler S D, Mitchell C A;Armstrong J G Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992;47 (8):584-7
- 14) Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawsk-Mysik G et al. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(4):530-6
- 15) 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;20:839-43
- 16) Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). *The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002. London: John Wiley & Sons Ltd.*
- 17) 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.1657-1668*
- 18) 宮城征四郎 ;呼吸器病レジデントマニュアル 第4版 2009 p.112-120
- 19) 泉孝英. *標準呼吸器病学 第1版 2004 p.232-247*
- 20) *British Guideline on the Management of Asthma 2008 (revised 2011)*
- 21) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 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.113-127
- 22) 相良博典. *今日の治療指針 2010;52:244-6*