

(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-179
	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。)	小児： 通常，小児には，5～7 mg/kg をゆっくり静注する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" 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（致死的な疾患）
- 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⁶⁾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 colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) ⁶⁾</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td> <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) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) ⁶⁾		効能・効果	<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) <u>に下線</u>									
米国	販売名 (企業名)	SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) ⁶⁾								
	効能・効果	<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切らせるための）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>

			<p>る。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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：</p> <table border="1" data-bbox="778 1637 1369 2027"> <tr> <td>コルチゾン， 25</td> <td>トリアムシノロン， 4</td> </tr> <tr> <td>ヒドロコルチゾン， 5</td> <td>パラメタゾン， 2</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン， 5</td> <td>ベタメタゾン， 0.75</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン， 5</td> <td>デキサメタゾン， 0.75</td> </tr> <tr> <td>メチルプレドニゾン， 4</td> <td></td> </tr> </table>	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	
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（スティーブンス・ジョンソン症候群） 4. アレルギー状態 <u>気管支喘息</u>，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 分間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\geq100 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（ステイブンス・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 of 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
--	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> ・ 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</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 ・ 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</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
--	--	--	--

		<p>・ 小児の急性白血病</p> <p>11. 浮腫性疾患 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 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 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（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）を静脈</p>

			<p>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 1086 1369 1361"> <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筋肉内投与に適応される：										

			<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</p>
--	--	--	---

			<p>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 of 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 ・ 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 ・ 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 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ブロックを伴う結核性髄膜炎
--	--	--	---

			<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>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 日当たり 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て、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穏やかに浸盪混和する。バイアルを振ってはならない。
--	--	--	---

			<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. バイアルを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／溶解されていない製品は 25℃以下で保存する。</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。
		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 <u>(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。)</u></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) Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. ¹¹⁾

小児気管支喘息患者 26 人（7-16 歳，夜間性喘息あり 10 例 13.1 ±1.4 歳，夜間性喘息なし 16 例 13.0 ±2.2 歳）にヒドロコルチゾン

（30µg/m² 体表面積/24 時間）とプラセボとして生食を用いたクロスオーバー二重盲検無作為化試験で，小児患者における夜間気流制限に対する静注ヒドロコルチゾンの効果を検討。

<日本における臨床試験等>

(1) 小児気管支喘息における Hydrocortisone の Pharmacokinetics と Pharmacodynamics ¹²⁾

小児気管支喘息 10 例を対象とし，コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを静脈投与し，ヒドロコルチゾンへの変換と血中濃度の推移，及び肺機能に対する効果について検討した。コハク酸ヒドロコルチゾンは半減期約 5 分で急速にヒドロコルチゾンへ変換され，ヒドロコルチゾン 5 mg/kg の 6 時間毎投与で血中濃度が維持できると推定した。ヒドロコルチゾン投与後の肺機能は僅かに改善傾向を認め，少なくとも 4 時間以上肺機能を維持することができ，ヒドロコルチゾンの急性発作に対する抗喘息効果を確認した。

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

小児：
なし

(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 ¹³⁾

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，メチルプレドニゾロン）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) 今日の治療指針 2011 第 23 章 小児科疾患 小児の気管支喘息 A 喘息発作時の治療¹⁴⁾

喘息の急性発作に対しては，いずれに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 号などの点滴を開始してヒドロコルチゾン 5-7 mg/kg（30 分以上かけて点滴静注）を 6 時間ごとに投与する。ここから入院が必要になる。

処方例 4 歳，中発作

生理食塩液またはインターナル吸入液 2 mL とメプチン吸入液（100 μ g/mL）0.2 mL を混和しネブライザーにて吸入，20-30 分間隔で 3 回まで可

これで改善が不十分なら輸液とソル・コーテフ 7 mg/kg 30 分かけて点滴静注 6 時間おき

（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 Asthma¹⁵⁾

6.8 INITIAL treatment of acute asthma in children aged OVER 2 years

6.8.4 STEROID THERAPY

Steroid tablets

The early use of steroids in emergency departments and assessment units can reduce the need for hospital admission and prevent a relapse in symptoms after initial presentation. Benefits can be apparent within three to four hours.

Give prednisolone early in the treatment of acute asthma attacks.

A soluble preparation dissolved in a spoonful of water is preferable in those unable to swallow tablets. Use a dose of 20 mg for children 2-5 years old and 30-40 mg for children >5 years.

Oral and intravenous steroids are of similar efficacy. Intravenous hydrocortisone (4 mg/kg repeated four-hourly) should be reserved for severely affected children who are unable to retain oral medication.

Larger doses do not appear to offer a therapeutic advantage for the majority of children.

There is no need to taper the dose of steroid tablets at the end of treatment.

■ Use a dose of 20 mg prednisolone for children aged 2-5 years and a dose of 30-40 mg for children >5 years. Those already receiving maintenance steroid tablets should receive 2 mg/kg prednisolone up to a maximum dose of 60 mg.

■ Repeat the dose of prednisolone in children who vomit and consider intravenous steroids in those who are unable to retain orally ingested medication.

■ Treatment for up to three days is usually sufficient, but the length of course should

be tailored to the number of days necessary to bring about recovery. Weaning is unnecessary unless the course of steroids exceeds 14 days.

※ Annex 6: Management of acute asthma in children in Emergency Department

※ Annex 7: Management of acute asthma in children in hospital

Annex 6,7 の表に Oral prednisolone 20mg

or IV hydrocortisone 4mg/kg の記載あり。

<日本におけるガイドライン等>

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 7-3 小児気管支喘息の管理と治療¹⁶⁾

b)中発作に対する治療

・追加治療

初期治療を続けながら、ステロイド薬とアミノフィリンのいずれかあるいは両者を投与する（エビデンス C）。

ステロイド薬は、静注あるいは内服で投与する。ヒドロコルチゾン 5～7 mg/kg（エビデンス B），メチルプレドニゾロン 1～1.5 mg/kg（エビデンス B），またはプレドニゾロン 1～1.5 mg/kgをゆっくり静注する。

c)大発作に対する治療

初期治療：まず酸素投与下で β_2 刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保した上で、ステロイド薬の静注を行う。

追加治療：ステロイド薬の反復静注

d)呼吸不全に対する治療

ステロイド薬の増量

(3) 治療の実行に関する留意点

2) ステロイド薬投与

ステロイド薬の全身投与は副作用の出現に十分注意して行い、漫然とした投与は避ける。次のような患者は中発作でもアミノフィリン点滴静注だけではなく、静注ステロイド薬の併用を考慮する。

- ① ステップ 3 以上の長期管理治療がなされている。
- ② 過去 1 年間に喘息発作による入院の既往がある。
- ③ 意識障害を伴う喘息発作や発作治療のために気管内挿管をされたことがある。

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）より

2～5 歳	中発作	追加治療	ステロイド薬投与（静注・経口）*2
	大発作	初期治療	入院 ステロイド薬静注*2
	大発作	追加治療	ステロイド薬静注反復*2
	呼吸不全	初期治療	入院 ステロイド薬静注反復*2
6～15 歳	中発作	追加治療	ステロイド薬投与（静注・経口）*2
	大発作	初期治療	入院 ステロイド薬静注*2
	大発作	追加治療	ステロイド薬静注反復*2

呼吸不全 初期治療 入院 ステロイド薬静注反復*2

*2 全身性ステロイド薬投与；

静注；ヒドロコルチゾン 5~7 mg/kg, 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。

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）より

中発作 追加治療（基本的に入院）ステロイド薬投与（静注・経口）*2
 大発作 初期治療 入院 ステロイド薬静注*2
 大発作 追加治療 ステロイド薬静注反復*4
 呼吸不全 初期治療 入院 ステロイド薬静注反復*4

*2 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、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ヶ月に3日間程度、1年に数回程度とする。これを超える場合は小児アレルギー専門医を紹介する。

*4 症状に応じ、ヒドロコルチゾンは5 mg/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ゾンは0.5~1 mg/kgを6~12時間ごとに使用。

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、適量とは使用しないことが大切である。必要ならば、小児アレルギー専門医を紹介する。
 ** 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5~7 mg/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ゾン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0.5~1 mg/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を参考にしている)
 *** アミノフィリン持続点滴；テオフィリン血中濃度；8~15 μg/mL
 *** イソプロテネロール持続吸入療法；アスプールの0.5% 2~5 mL, 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 (例えばアスプールの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）

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)**	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)**	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ゾンは0.5~1 mg/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。

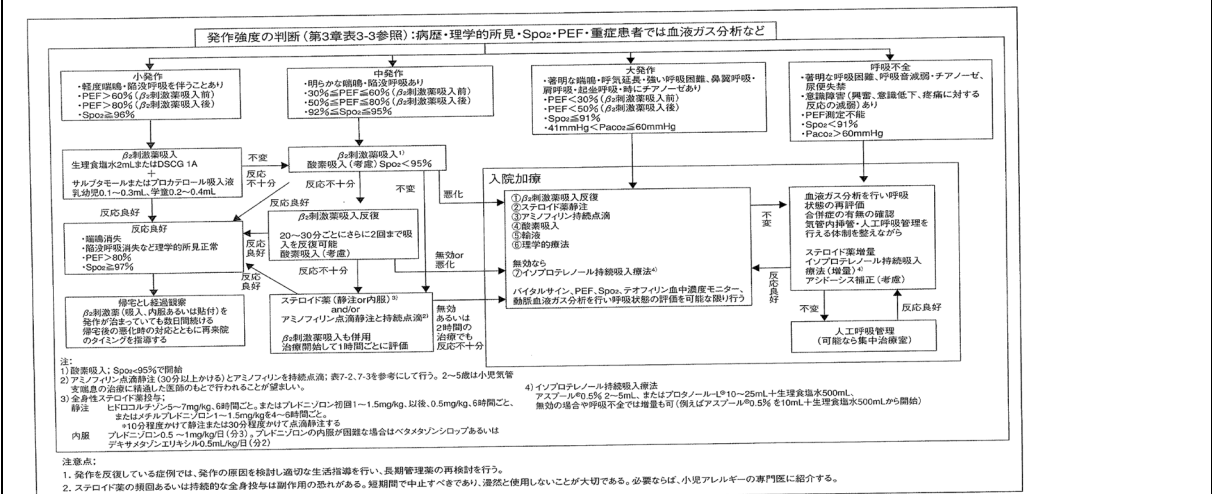


図7-2 小児気管支喘息の急性発作に対する医療機関での対応(2~15歳)

表7-1 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン(2~15歳)

年齢	軽微発作	中発作	大発作	呼吸不全
2~5歳	高制薬吸入	高制薬吸入反応** 吸入吸入(Spo ₂ <95%で考慮)	入院 高制薬吸入反応** 吸入吸入、輸液 ステロイド薬療法** アミノフィリン持続点滴**	入院 インプロテネール持続吸入** 吸入** 輸液 ステロイド薬療法** アミノフィリン持続点滴**
6~15歳	高制薬吸入反応**	ステロイド薬投与(経注・経口) アミノフィリン点滴静注・持続点滴** 外来で上記治療に対する反応が良好、反応十分の場合は入院治療考慮	インプロテネール持続吸入(インプロテネール吸入**) ステロイド薬療法** アミノフィリン点滴静注・持続点滴** アミノフィリン点滴静注・持続点滴**	入院 インプロテネール持続吸入(インプロテネール吸入**) 吸入** 輸液 ステロイド薬療法** アミノフィリン持続点滴**
6~15歳	高制薬吸入	高制薬吸入反応** 吸入吸入(Spo ₂ <95%で考慮)	入院 高制薬吸入反応** 吸入吸入、輸液 ステロイド薬療法** アミノフィリン持続点滴**	入院 インプロテネール持続吸入** 吸入** 輸液 ステロイド薬療法** アミノフィリン持続点滴**
6~15歳	高制薬吸入反応**	ステロイド薬投与(経注・経口) 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	インプロテネール持続吸入** 吸入** ステロイド薬療法** アミノフィリン点滴静注・持続点滴**	入院 インプロテネール持続吸入(インプロテネール吸入**) 吸入** 輸液 ステロイド薬療法** アミノフィリン持続点滴**

*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、長期管理療法の再検討を行う。
 **ステロイド薬の副作用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、適然と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。
 **高制薬吸入は15~30分間に効果判定し、20~30分間隔で3回まで投与可能である。
 **全身性ステロイド薬投与:
 経注: ヒドロコルチゾン5~7mg/kg、6時間ごと。またはプレドニゾロン1~1.5mg/kg、以後、0.5mg/kg、6時間ごと。またはメチルプレドニゾロン1~1.5mg/kg、6時間ごと。
 10分間隔で投与または30分間隔で投与する。
 内服: プレドニゾロン0.5~1mg/kg/日(分3)、プレドニゾロンの内服が困難な場合はベタメタゾンシロップあるいはデキサメタゾンシロップ0.5mg/kg/日(分2)
 **アミノフィリン点滴静注: 30分以上かける(表7-2, 7-3を参考として行う)
 アミノフィリン持続点滴: テオフィリン血中濃度: 8~15 μg/ml
 **インプロテネール持続吸入療法: アスブール® 0.5% 2~5ml、またはプロテネール® 10~25ml+生理食塩水500mlから開始。
 経注療法500ml、無効の場合や呼吸不全では増量も可(例えばアスブール® 0.5% 10ml+生理食塩水500mlから開始)

第7章 小児気管支喘息の急性発作への対応

2. 医療機関での対応

2)中発作に対する治療

追加治療

初期治療を続けながら、ステロイド薬かアミノフィリンいずれかあるいは両者を投与する。

ステロイド薬は、静注あるいは内服で投与する。ヒドロコルチゾン 5~7 mg/kg, メチルプレドニゾロン 1~1.5 mg/kg (エビデンス B), またはプレドニゾロン 1~1.5 mg/kg をゆっくり静注する。

*ステロイド薬投与に関する留意点

ステロイド薬の全身投与は副作用の出現に十分注意して行い、漫然とした投与は避ける。次のような患者は中発作でもアミノフィリン点滴静注だけではなく、ステロイド

薬の併用を考慮する。

- ① ステップ 3 以上の長期管理治療がなされている。
- ② 過去 1 年間に喘息発作による入院の既往がある。
- ③ 意識障害を伴う喘息発作や発作治療のために気管内挿管をされたことがある。

3)大発作に対する治療

初期治療

まず酸素投与下で β_2 刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保した上で、ステロイド薬の静注、および表 7-2 と表 7-3 の用量を目安として、アミノフィリンの点滴を開始する。

追加治療

ステロイド薬の反復静注

4)呼吸不全に対する治療

ステロイド薬の増量

4.一般的な発作治療薬

6) 全身性ステロイド薬

喘息発作に対するステロイド薬の全身投与は有効であり、中発作以上の発作で β_2 刺激薬の吸入療法に対して反応が悪い場合にアミノフィリンの点滴静注、全身性ステロイド薬のいずれかあるいは両方の投与が必要になる。全身性ステロイド薬には通常即効性がなく、投与後に臨床効果が発現するまでに少なくとも 4 時間かかるので、そのことを考慮して臨床効果を判断する必要がある。

投与量は、経静脈的投与の場合、ヒドロコルチゾン 5~7 mg/kg を 6 時間ごと、またはプレドニゾン 1~1.5 mg/kg、以降、0.5 mg/kg を 6 時間ごと、またはメチルプレドニゾン 1~1.5 mg/kg を 4~6 時間ごとに行う。

ヒドロコルチゾンはミネラルコルチコイド作用を有するためにナトリウム蓄積作用により浮腫を生じることがあるので、3 日以上用いる場合には他剤への変更が望ましい。ステロイド過敏症のことを考慮すると、経静脈的に投与する場合には、one shot で投与するよりも、点滴静注するほうが安全である。

全身性ステロイド薬の投与は患者の発作状態の適切な評価に基づいて行い、漫然とは行わない。投与開始後もできるだけ早期に中止する必要がある。数日間の投与ならば、副腎皮質機能に対して大きな抑制は見られないので、漸減せずに中止してよいという報告もある。

経静脈的に投与すべきか経口的に投与すべきかに関しては、わが国と欧米では状況が異なる。

わが国での急性発作時のステロイド薬の投与は経静脈的に行われていることが多く、欧米では経口的に行われることが多い。欧米では、急性発作時の経口ステロイド薬の投与が在宅でも行われている。通常はプレドニゾンが用いられることが多く、投与量はプレドニゾン換算 0.5~1 mg/kg/日（分 3）である。経静脈投与と経口投与の間では有効性は同等であるという報告がある。急性発作時に欧米で経口的にステロイド

薬が投与されるのは、医療費の抑制と安全性確保のために経静脈的管理をできるだけ避けるためである。さらに、アスピリン喘息に対して安全であるということも理由であると推測される。アスピリン喘息患者に合併することがあるステロイド過敏症はステロイド製剤に含まれる防腐剤のパラベンだけではなく、コハク酸エステルステロイドそのものも関与しているとされている。比較的安全とされるリン酸エステルのステロイドでも頻度は少ないが気管支収縮を惹起し得る。また、ソル・メドロール 40 に添加されている乳糖には微量の乳タンパク質が含まれており、牛乳アレルギー患者にとって過敏症の原因となる恐れがある。

わが国では、中発作以上で入院する場合には経静脈的輸液療法が行われることが多く、また 15 歳以下の小児にはアスピリン喘息がほとんどいないので、経静脈的にステロイド薬を投与しても問題になることは少ない。また、乳児においては、経口摂取困難、嘔吐、脱水などのために経静脈的に投与せざるを得ないことも多い。

注射や内服によるステロイド薬の投与は、その全身作用出現の観点から、漫然と長期に投与してはならない。全身性ステロイド薬の使用が 1 ヶ月に 3 日以上繰り返される場合は、小児アレルギー専門医へ紹介する。

(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¹⁸⁾
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「5~7 mg/kg をゆっくり静注する。」と記載した。

喘息予防・管理ガイドライン 2009, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 において、ヒドロコルチゾン 5~7mg/kg をゆっくり静注すると記載されている。

<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, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 の中発作に対する治療の項目に、「初期治療を続け

ながら、ステロイド薬かアミノフィリンのいずれかあるいは両者を投与する。」と記載されている。また、大発作に対する治療の項目にも、「まず酸素投与下で β_2 刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保した上で、ステロイド薬の静注を行う。」と記載されており、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 喘息死 p.184-193
- 2) 中澤次夫 わが国の喘息死の動向 アレルギー 2004 p.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 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 1981;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) Landstra AM, Beezen HM, Postma et al. Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. Eur Respir J. 2003;21:627-632
- 12) 岩崎栄作, 馬場 実. 小児気管支喘息患者における Hydrocortison の Pharmacokinetics と Pharmacodynamics. アレルギー 1993;42:1555-1562

- 1 3) 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
- 1 4) 山口徹, 北原光夫, 福井次矢; 今日の治療指針 2011年度版 p.1197-1198
- 1 5) **British Guideline on the Management of Asthma**
- 1 6) 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
- 1 7) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 第7章 小児気管支喘息の急性発作への対応 p.70-91
- 1 8) 相良博典. 今日の治療指針 2010;52:244-6