

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児アレルギー学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (JAN)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ソル・コーテフ注射用 100mg ソル・コーテフ静注用 250mg ソル・コーテフ静注用 500mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本アレルギー学会 (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>:気管支喘息  (100mg は既に気管支喘息の適応あり。250mg、500mg は新たに要望)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人には、200～500mg、以後 100～200mg を必要に応じて点滴静注する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 250mg,500mg: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</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>「喘息予防・管理ガイドライン 2009」<sup>1)</sup>によると、過去 20 年間の喘息患者の死亡総数は年間約 6000～5800 人であり、これが経時的に減少傾向を示していた。2006～2008 年では 2500 人前後であった。死亡総数は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。</p> <p>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 of 喘息死の典型とされた重積発作型は 21.2%前後である。</p> <p><sup>2)</sup> 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。<sup>3)</sup></p> <p>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<sup>2)</sup>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)</p> <p>(以下の文書は 250mg、500mg 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。<sup>4)</sup> 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 250mg、500mg バイアルを本邦に早期に導入することを要望する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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はかるため、即効性の高いヒドロコルチゾン を初回 200～500mg 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 100mg バイアルに気管支喘息の適</p>
---	---

	応があるものの、緊急時には不便であり、ヒドロコルチゾン 250mg、500mg 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 250mg、500mg は添付文書上 100mg 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。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
米国	販売名 (企業名)	SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) 5)
	効能・効果	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>When oral therapy is not feasible, and the strength, dosage form, and route of administration of the drug reasonably lend the preparation to the treatment of the condition, the <b>intravenous or intramuscular use</b> of SOLU-CORTEF Sterile Powder is indicated as follows:</p> <p><i>Allergic states:</i> Control of severe or incapacitating allergic conditions intractable to adequate trials of conventional treatment in <u>asthma</u>, atopic dermatitis, contact dermatitis, drug hypersensitivity reactions, perennial or seasonal allergic rhinitis, serum sickness, transfusion reactions.</p> <p><i>Dermatologic diseases:</i> Bullous dermatitis herpetiformis, exfoliative erythroderma, mycosis fungoides, pemphigus, severe erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome).</p> <p><i>Endocrine disorders:</i> Primary or secondary adrenocortical insufficiency (hydrocortisone or</p>

			<p>cortisone is the drug of choice; synthetic analogs may be used in conjunction with mineralocorticoids where applicable; in infancy, mineralocorticoid supplementation is of particular importance), congenital adrenal hyperplasia, hypercalcemia associated with cancer, nonsuppurative thyroiditis.</p> <p><i>Gastrointestinal diseases:</i> To tide the patient over a critical period of the disease in regional enteritis (systemic therapy) and ulcerative colitis.</p> <p><i>Hematologic disorders:</i> Acquired (autoimmune) hemolytic anemia, congenital (erythroid) hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan anemia), idiopathic thrombocytopenic purpura in adults (intravenous administration only; intramuscular administration is contraindicated), pure red cell aplasia, selected cases of secondary thrombocytopenia.</p> <p><i>Miscellaneous:</i> Trichinosis with neurologic or myocardial involvement, tuberculous meningitis with subarachnoid block or impending block when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy.</p> <p><i>Neoplastic diseases:</i> For the palliative management of leukemias and lymphomas.</p> <p><i>Nervous System:</i> Acute exacerbations of multiple sclerosis; cerebral edema associated with primary or metastatic brain tumor, or craniotomy.</p> <p><i>Ophthalmic diseases:</i> Sympathetic ophthalmia, uveitis and ocular inflammatory conditions unresponsive to topical corticosteroids.</p>
--	--	--	---

			<p><i>Renal diseases:</i> To induce diuresis or remission of proteinuria in idiopathic nephrotic syndrome or that due to lupus erythematosus.</p> <p><i>Respiratory diseases:</i> Berylliosis, fulminating or disseminated pulmonary tuberculosis when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy, idiopathic eosinophilic pneumonias, symptomatic sarcoidosis.</p> <p><i>Rheumatic disorders:</i> As adjunctive therapy for short-term administration (to tide the patient over an acute episode or exacerbation) in acute gouty arthritis; acute rheumatic carditis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; rheumatoid arthritis, including juvenile rheumatoid arthritis (selected cases may require low-dose maintenance therapy). For the treatment of dermatomyositis, temporal arteritis, polymyositis, and systemic lupus erythematosus.</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>NOTE: CONTAINS BENZYL ALCOHOL</b> <b>(see WARNINGS and PRECAUTIONS: Pediatric Use)</b></p> <p><b>Because of possible physical incompatibilities, SOLU-CORTEF should not be diluted or mixed with other solutions.</b></p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.</p> <p>This preparation may be administered by intravenous injection, by intravenous infusion, or by intramuscular injection, the preferred</p>

			<p>method for initial emergency use being intravenous injection. Following the initial emergency period, consideration should be given to employing a longer acting injectable preparation or an oral preparation.</p> <p>Therapy is initiated by administering <u>SOLU-CORTEF Sterile Powder intravenously over a period of 30 seconds (e.g., 100 mg) to 10 minutes (e.g., 500 mg or more)</u>. In general, high dose corticosteroid therapy should be continued only until the patient's condition has stabilized-usually not beyond 48 to 72 hours. When high dose hydrocortisone therapy must be continued beyond 48–72 hours, hyponatremia may occur. Under such circumstances it may be desirable to replace SOLU-CORTEF with a corticoid such as methylprednisolone sodium succinate which causes little or no sodium retention.</p> <p><u>The initial dose of SOLU-CORTEF Sterile Powder is 100 mg to 500 mg</u>, depending on the specific disease entity being treated. However, in certain overwhelming, acute, life-threatening situations, administration in dosages exceeding the usual dosages may be justified and may be in multiples of the oral dosages.</p> <p><u>This dose may be repeated</u> at intervals of 2, 4 or 6 hours as indicated by the patient's response and clinical condition.</p> <p>It Should Be Emphasized that Dosage Requirements are Variable and Must Be Individualized on the Basis of the Disease Under Treatment and the Response of the Patient. After a favorable response is noted, the proper maintenance dosage should be determined by decreasing the initial drug dosage</p>
--	--	--	---

			<p>in small decrements at appropriate time intervals until the lowest dosage that maintains an adequate clinical response is reached. Situations which may make dosage adjustments necessary are changes in clinical status secondary to remissions or exacerbations in the disease process, the patient's individual drug responsiveness, and the effect of patient exposure to stressful situations not directly related to the disease entity under treatment. In this latter situation it may be necessary to increase the dosage of the corticosteroid for a period of time consistent with the patient's condition. If after long-term therapy the drug is to be stopped, it is recommended that it be withdrawn gradually rather than abruptly.</p> <p>In the treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis, daily doses of 800 mg of hydrocortisone for a week followed by 320 mg every other day for one month are recommended (see <b>PRECAUTIONS</b>, Neuro-psychiatric).</p> <p>In pediatric patients, the initial dose of hydrocortisone may vary depending on the specific disease entity being treated. The range of initial doses is 0.56 to 8 mg/kg/day in three or four divided doses (20 to 240 mg/m<sup>2</sup>bsa/day). For the purpose of comparison, the following is the equivalent milligram dosage of the various glucocorticoids:</p> <table border="1" data-bbox="778 1680 1369 2007"> <tr> <td>Cortisone, 25</td> <td>Triamcinolone, 4</td> </tr> <tr> <td>Hydrocortisone, 20</td> <td>Paramethasone, 2</td> </tr> <tr> <td>Prednisolone, 5</td> <td>Betamethasone, 0.75</td> </tr> <tr> <td>Prednisone, 5</td> <td>Dexamethasone, 0.75</td> </tr> <tr> <td>Methylprednisolone, 4</td> <td></td> </tr> </table>	Cortisone, 25	Triamcinolone, 4	Hydrocortisone, 20	Paramethasone, 2	Prednisolone, 5	Betamethasone, 0.75	Prednisone, 5	Dexamethasone, 0.75	Methylprednisolone, 4	
Cortisone, 25	Triamcinolone, 4												
Hydrocortisone, 20	Paramethasone, 2												
Prednisolone, 5	Betamethasone, 0.75												
Prednisone, 5	Dexamethasone, 0.75												
Methylprednisolone, 4													

			<p>These dose relationships apply only to oral or intravenous administration of these compounds. When these substances or their derivatives intramuscularly or into joint spaces, their relative properties may be greatly altered.</p>
		備考	<p>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>
	英国	販売名（企業名）	<p>Solu-Cortef 100 mg<sup>6)</sup> (Pharmacia Limited)</p>
		効能・効果	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Anti-inflammatory agent.</p> <p>Solu-Cortef is indicated for any condition in which rapid and intense corticosteroid effect is required such as:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Endocrine disorders</li> </ol> <p>Primary or secondary adrenocortical insufficiency</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Collagen diseases</li> </ol> <p>Systemic lupus erythematosus</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Dermatological diseases</li> </ol> <p>Severe erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Allergic states</li> </ol> <p><u>Bronchial asthma</u>, anaphylactic reactions</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Gastro-intestinal diseases</li> </ol> <p>Ulcerative colitis, Crohn's disease</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Respiratory diseases</li> </ol> <p>Aspiration of gastric contents</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Medical emergencies</li> </ol> <p>Solu-Cortef is indicated in the treatment of shock secondary to adrenocortical insufficiency or shock unresponsive to conventional therapy when adrenocortical insufficiency may be present.</p>
		用法・用量	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Solu-Cortef may be administered</u> by intravenous injection, <u>by intravenous infusion</u>, or</p>



			<p>by intramuscular injection, the preferred method for initial emergency use being intravenous injection. Following the initial emergency period, consideration should be given to employing a longer-acting injectable preparation or an oral preparation.</p> <p><u>Dosage usually ranges from 100 mg to 500 mg depending on the severity of the condition</u>, administered by intravenous injection over a period of one to ten minutes.</p> <p><u>This dose may be repeated at intervals of 2, 4 or 6 hours as indicated by the patient's response and clinical condition.</u></p> <p>In general high-dose corticosteroid therapy should be continued only until the patient's condition has stabilised - usually not beyond 48 to 72 hours. If hydrocortisone therapy must be continued beyond 48 to 72 hours hypernatraemia may occur, therefore it may be preferable to replace Solu-Cortef with a corticosteroid such as methylprednisolone sodium succinate as little or no sodium retention occurs.</p> <p>Although adverse effects associated with high dose, short-term corticoid therapy are uncommon, peptic ulceration may occur. Prophylactic antacid therapy may be indicated.</p> <p>Patients subjected to severe stress following corticoid therapy should be observed closely for signs and symptoms of adrenocortical insufficiency.</p> <p>Corticosteroid therapy is an adjunct to, and not a replacement for, conventional therapy.</p> <p><i>Elderly patients:</i> Solu-Cortef is primarily used in acute short-term conditions. There is no information to suggest that a change in dosage is warranted in the elderly.</p>
--	--	--	--

			<p>However, treatment of elderly patients should be planned bearing in mind the more serious consequences of the common side-effects of corticosteroids in old age and close clinical supervision is required (see Special warnings and special precautions for use).</p> <p><i>Children:</i> While the dose may be reduced for infants and children, it is governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or body weight but should not be less than 25 mg daily (see Special warnings and special precautions for use).</p> <p><i>Preparation of solutions:</i> For intravenous or intramuscular injection prepare the solution aseptically by adding not more than 2 ml of Sterile Water for Injections to the contents of one vial of Solu-Cortef 100 mg, shake and withdraw for use.</p> <p>For intravenous infusion, first prepare the solution by adding not more than 2 ml of Sterile Water for Injections to the vial; this solution may then be added to 100 ml - 1000 ml (but not less than 100 ml) of 5% dextrose in water (or isotonic saline solution or 5% dextrose in isotonic saline solution if patient is not on sodium restriction).</p> <p>When reconstituted as directed the pH of the solution will range from 7.0 to 8.0.</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 7) (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		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。
	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®（Pfizer Canada Inc）
		効能・効果	<p><b>INDICATIONS AND CLINICAL USE</b></p> <p><b>1. Endocrine Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Primary or secondary adrenocortical insufficiency (hydrocortisone or cortisone is the drug of choice; synthetic analogs may be used in conjunction with mineralocorticoids where applicable; in infancy, mineralocorticoid supplementation is of particular importance).</li> <li><input type="checkbox"/> Acute adrenocortical insufficiency (hydrocortisone or cortisone is the drug of choice; mineralocorticoid supplementation may be necessary, particularly when synthetic analogs are used).</li> <li><input type="checkbox"/> Preoperatively and in the event of serious trauma or illness, in patients with known adrenal insufficiency or when adrenocortical reserve is doubtful. Shock, unresponsive to conventional therapy, if adrenocortical insufficiency exists or is suspected.</li> <li><input type="checkbox"/> Congenital adrenal hyperplasia</li> <li><input type="checkbox"/> Nonsuppurative thyroiditis</li> <li><input type="checkbox"/> Hypercalcemia associated with cancer</li> </ul> <p><b>2. Rheumatic Disorders</b></p> <p>As adjunctive therapy for short-term administration (to tide the patient over an acute episode or exacerbation) in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Post-traumatic osteoarthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Synovitis or osteoarthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis, including juvenile rheumatoid arthritis (selected cases may require low dose maintenance therapy)</li> <li><input type="checkbox"/> Acute and subacute bursitis</li> <li><input type="checkbox"/> Epicondylitis</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Acute nonspecific tenosynovitis</li> <li><input type="checkbox"/> Acute gouty arthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Psoriatic arthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Ankylosing spondylitis</li> </ul> <p><b>3. Collagen Diseases</b></p> <p>During an exacerbation or as maintenance therapy in selected cases of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Systemic lupus erythematosus</li> <li><input type="checkbox"/> Acute rheumatic carditis</li> <li><input type="checkbox"/> Systemic dermatomyositis (polymyositis)</li> </ul> <p><b>4. Dermatologic Diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pemphigus</li> <li><input type="checkbox"/> Severe erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)</li> <li><input type="checkbox"/> Exfoliative dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Bullous dermatitis herpetiformis</li> <li><input type="checkbox"/> Severe seborrheic dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Severe psoriasis</li> <li><input type="checkbox"/> Mycosis fungoides</li> </ul> <p><b>5. Allergic States</b></p> <p>Control of severe or incapacitating allergic conditions intractable to adequate trials of conventional treatment in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <u>Bronchial asthma</u></li> <li><input type="checkbox"/> Contact dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Atopic dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Serum sickness</li> <li><input type="checkbox"/> Seasonal or perennial allergic rhinitis</li> <li><input type="checkbox"/> Drug hypersensitivity reactions</li> <li><input type="checkbox"/> Urticarial transfusion reactions</li> <li><input type="checkbox"/> Acute noninfectious laryngeal edema (epinephrine is the drug of first choice)</li> </ul> <p><b>6. Ophthalmic Diseases</b></p> <p>Severe acute and chronic allergic and inflammatory processes involving the eye, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Herpes zoster ophthalmicus</li> <li><input type="checkbox"/> Iritis, iridocyclitis</li> <li><input type="checkbox"/> Chorioretinitis</li> </ul>
--	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Diffuse posterior uveitis and choroiditis</li> <li><input type="checkbox"/> Optic neuritis</li> <li><input type="checkbox"/> Sympathetic ophthalmia</li> <li><input type="checkbox"/> Anterior segment inflammation</li> <li><input type="checkbox"/> Allergic conjunctivitis</li> <li><input type="checkbox"/> Allergic corneal marginal ulcers</li> <li><input type="checkbox"/> Keratitis</li> </ul> <p><b>7. Gastrointestinal Diseases</b></p> <p>To tide the patient over a critical period of the disease in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ulcerative colitis (systemic therapy)</li> <li><input type="checkbox"/> Regional enteritis (systemic therapy)</li> </ul> <p><b>8. Respiratory Diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Symptomatic sarcoidosis</li> <li><input type="checkbox"/> Berylliosis</li> <li><input type="checkbox"/> Fulminating or disseminated pulmonary tuberculosis when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy</li> <li><input type="checkbox"/> Loeffler's syndrome not manageable by other means</li> <li><input type="checkbox"/> Aspiration pneumonitis</li> </ul> <p><b>9. Hematologic Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Acquire (autoimmune) hemolytic anemia</li> <li><input type="checkbox"/> Idiopathic thrombocytopenia purpura in adults (I.V. only; I.M. administration is contraindicated)</li> <li><input type="checkbox"/> Erythroblastopenia (RBC anemia)</li> <li><input type="checkbox"/> Congenital (erythroid) hypoplastic anemia</li> <li><input type="checkbox"/> Secondary thrombocytopenia in adults</li> </ul> <p><b>10. Neoplastic Diseases</b></p> <p>For palliative management of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Leukemias and lymphomas in adults</li> <li><input type="checkbox"/> Acute leukemia of childhood</li> </ul> <p><b>11. Edematous States</b></p> <p>To induce diuresis or remission of proteinuria in the nephrotic syndrome, without uremia, or the idiopathic type or that due to lupus erythematosus.</p> <p><b>12. Medical Emergencies</b></p>
--	--	--	--

			<p>SOLU-CORTEF is indicated in the treatment of</p> <p>1) shock secondary to adrenocortical insufficiency or shock unresponsive to conventional therapy when adrenal cortical insufficiency may be present; and 2) acute allergic disorders (status asthmaticus, anaphylactic reactions, insect stings, etc.) following epinephrine.</p> <p>Although there are no well controlled (double-blind, placebo) clinical trials, data from experimental animal models indicate that corticosteroids may be useful in hemorrhagic, traumatic and surgical shock in which standard therapy (e.g., fluid replacement, etc.) has not been effective. (see <b>WARNINGS</b>)</p> <p><b>13. Miscellaneous</b></p> <p>Tuberculous meningitis with subarachnoid block or impending block when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy. Trichinosis with neurologic or myocardial involvement.</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><b>ADMINISTRATION AND DOSAGE</b></p> <p><u>This preparation may be administered by intravenous injection, by intravenous infusion,</u> or by intramuscular injection, the preferred method for initial emergency use being intravenous injection. Following the initial emergency period, consideration should be given to employing a longer-acting injectable preparation or an oral preparation.</p> <p>Therapy is initiated by administering <u>SOLU-CORTEF (hydrocortisone sodium succinate)</u> <u>intravenously over a period of 30 seconds (e.g., 100 mg) to 10 minutes (e.g., 500 mg or more).</u></p> <p>In general, high-dose corticosteroid therapy should be continued only until the patient's</p>

			<p>condition  has stabilized, usually not beyond 48 to 72 hours. Although adverse effects associated with high  dose, short-term corticoid therapy are uncommon, peptic ulceration may occur.  Prophylactic  antacid therapy may be indicated. When high-dose hydrocortisone therapy must be continued  beyond 48 - 72 hours, hypernatremia may occur. Under such circumstances it may be desirable to replace SOLU-CORTEF with a corticosteroid product such as methylprednisolone sodium succinate that causes little or no sodium retention.</p> <p><u>The initial dose of SOLU-CORTEF is 100 mg to 500 mg or more depending on the severity of the condition. This dose may be repeated at intervals of 2, 4, or 6 hours as indicated by the patient's response and clinical condition.</u> While the dose may be reduced for infants and children, it is governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or body weight but should not be less than 25 mg daily.</p> <p>Patients subjected to severe stress following corticosteroid therapy should be observed closely for signs and symptoms of adrenocortical insufficiency.</p> <p>Corticosteroid therapy is an adjunct to, and not a replacement for, conventional therapy.</p> <p><b>Intravenous Infusion</b></p> <p>For intravenous infusion, first reconstitute Act-O-Vials according to instructions. The 100 mg solution may then be added to 100 to 1000 mL of 5% Dextrose in Water (or isotonic saline solution or 5% dextrose in isotonic saline</p>
--	--	--	---

		<p>solution if patient is not on sodium restriction). The 250 mg solution may be added to 250 to 1000 mL, the 500 mg solution may be added to 500 to 1000 mL and the 1000 mg solution to 1000 mL of the same diluents. In cases where administration of a small volume of fluid is desirable, 100 mg to 3000 mg of SOLU-CORTEF may be added to 50 mL of the above diluents. The resulting solutions are stable for at least 4 hours and may be administered either directly or by I.V. piggyback. The following table provides the stability data of hydrocortisone in 5% Dextrose in Water USP (D5W) or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (NS), at room temperature.</p> <p><b>SOLU-CORTEF Stability</b></p> <p><b>CONCENTRATION STABILITY (Time)</b></p> <p>1 mg/mL 24 hours 1 mg/mL &lt; x &lt;25 mg/mL unpredictable, 4 to 6 hours 25 mg/mL 3 days</p> <p><b>Freezing</b></p> <p>In-house studies have shown reconstituted SOLU-CORTEF 50 mg/mL and 125 mg/mL to be physically and chemically stable after one month of freezing. Once thawed, the above guidelines should be followed for SOLU-CORTEF.</p>
	備考	<p>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>
豪国	販売名（企業名）	<p>SOLU-CORTEF<sup>9</sup> (Pfizer Australia Pty Ltd)</p>
	効能・効果	<p><b>INDICATIONS</b></p> <p>When oral therapy is not feasible, and the strength, form and route of administration of the drug reasonably lend the preparation to the treatment of the condition, SOLU-CORTEF</p>



			<p>powder for injection is indicated for intravenous or intramuscular use in the following conditions:</p> <p><b>1. Endocrine Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Primary or secondary adrenocortical insufficiency (hydrocortisone or cortisone is the drug of choice; synthetic analogues may be used in conjunction with mineralocorticoids where applicable; in infancy, mineralocorticoid supplementation is of particular importance). Acute adrenocortical insufficiency (hydrocortisone or cortisone is the drug of choice; mineralocorticoid supplements may be necessary, particularly when synthetic analogues are used).</li> <li><input type="checkbox"/> Preoperatively and in the event of serious trauma or illness, in patients with known adrenal insufficiency or when adrenocortical reserve is doubtful</li> <li><input type="checkbox"/> Shock unresponsive to conventional therapy if adrenocortical insufficiency exists or is Suspected</li> <li><input type="checkbox"/> Congenital adrenal hyperplasia</li> <li><input type="checkbox"/> Nonsuppurative thyroiditis</li> <li><input type="checkbox"/> Hypercalcaemia associated with cancer</li> </ul> <p><b>2. Rheumatic Disorders</b></p> <p>As adjunctive therapy for short-term administration (to tide the patient over an acute episode or exacerbation) in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Post-traumatic osteoarthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Synovitis of osteoarthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis, including juvenile rheumatoid arthritis (selected cases may require low-dose maintenance therapy)</li> <li><input type="checkbox"/> Acute and subacute bursitis</li> <li><input type="checkbox"/> Epicondylitis</li> </ul>
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Acute nonspecific tenosynovitis</li> <li><input type="checkbox"/> Acute gouty arthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Psoriatic arthritis</li> <li><input type="checkbox"/> Ankylosing spondylitis</li> </ul> <p><b>3. Collagen Diseases</b></p> <p>During an exacerbation or as maintenance therapy in selected cases of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Systemic lupus erythematosus</li> <li><input type="checkbox"/> Systemic dermatomyositis (polymyositis)</li> <li><input type="checkbox"/> Acute rheumatic carditis</li> </ul> <p><b>4. Dermatological Diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pemphigus</li> <li><input type="checkbox"/> Severe erythema multiforme (Stevens-Johnson Syndrome)</li> <li><input type="checkbox"/> Exfoliative dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Bullous dermatitis herpetiformis</li> <li><input type="checkbox"/> Severe seborrhoeic dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Severe psoriasis</li> <li><input type="checkbox"/> Mycosis fungoides</li> </ul> <p><b>5. Allergic States</b></p> <p>Control of severe or incapacitating allergic conditions intractable to adequate trials of conventional treatment in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <u>Bronchial asthma</u></li> <li><input type="checkbox"/> Drug hypersensitivity reactions</li> <li><input type="checkbox"/> Contact dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Urticarial transfusion reactions</li> <li><input type="checkbox"/> Atopic dermatitis</li> <li><input type="checkbox"/> Serum sickness</li> <li><input type="checkbox"/> Seasonal or perennial allergic rhinitis</li> <li><input type="checkbox"/> Acute noninfectious laryngeal oedema (adrenaline is the drug of first choice)</li> </ul> <p><b>6. Ophthalmic Diseases</b></p> <p>Severe acute and chronic allergic and inflammatory processes involving the eye, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Herpes zoster ophthalmicus</li> <li><input type="checkbox"/> Iritis, iridocyclitis</li> <li><input type="checkbox"/> Chorioretinitis</li> </ul>
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Diffuse posterior uveitis and choroiditis</li> <li><input type="checkbox"/> Optic neuritis</li> <li><input type="checkbox"/> Sympathetic ophthalmia</li> <li><input type="checkbox"/> Anterior segment inflammation</li> <li><input type="checkbox"/> Allergic conjunctivitis</li> <li><input type="checkbox"/> Allergic corneal marginal ulcers</li> <li><input type="checkbox"/> Keratitis</li> </ul> <p><b>7. Gastrointestinal Diseases</b></p> <p>To tide the patient over a critical period of the disease in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ulcerative colitis (systemic therapy)</li> <li><input type="checkbox"/> Regional enteritis (systemic therapy)</li> </ul> <p><b>8. Respiratory Diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Symptomatic sarcoidosis</li> <li><input type="checkbox"/> Loeffler's Syndrome not manageable by other means</li> <li><input type="checkbox"/> Berylliosis</li> <li><input type="checkbox"/> Fulminating or disseminated pulmonary tuberculosis when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy</li> <li><input type="checkbox"/> Aspiration pneumonitis</li> </ul> <p><b>9. Haematological Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Acquired (autoimmune) haemolytic anaemia</li> <li><input type="checkbox"/> Erythroblastopenia (RBC anaemia)</li> <li><input type="checkbox"/> Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults (IV only; IM administration is contraindicated)</li> <li><input type="checkbox"/> Secondary thrombocytopenia in adults</li> <li><input type="checkbox"/> Congenital (erythroid) hypoplastic anaemia</li> </ul> <p><b>10. Neoplastic Diseases</b></p> <p>For palliative management of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Leukaemias and lymphomas in adults</li> <li><input type="checkbox"/> Acute leukaemia in childhood</li> </ul> <p><b>11. Oedematous States</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> To induce diuresis or remission of proteinuria in the nephrotic syndrome, without uraemia, of the idiopathic type or that due to lupus erythematosus.</li> </ul> <p><b>12. Nervous System</b></p>
--	--	--	---

			<p><input type="checkbox"/> Acute exacerbations of multiple sclerosis</p> <p>13. Miscellaneous</p> <p><input type="checkbox"/> Tuberculous meningitis with subarachnoid block or impending block when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy</p> <p><input type="checkbox"/> Trichinosis with neurological or myocardial involvement</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>Infants</b> See CONTRAINDICATIONS.</p> <p><b>Adults</b> This preparation may be administered by intravenous injection, or by intramuscular injection, the preferred method for initial emergency use being intravenous injection. Following the initial emergency period, consideration should be given to employing a longer acting injectable preparation or an oral preparation. Therapy is initiated by administering <u>SOLU-CORTEF powder for injection intravenously over a period of 30 seconds (e.g. 100 mg) to 10 minutes (e.g. 500 mg or more).</u> In general, high dose corticosteroid therapy should be continued only until the patient's condition has stabilised - usually not beyond 48 to 72 hours. Although adverse effects associated with high dose, short-term corticoid therapy are uncommon, peptic ulceration may occur. Prophylactic antacid therapy may be indicated. When high dose hydrocortisone therapy must be continued beyond 48-72 hours, hypernatraemia may occur. Under such circumstances it may be desirable to replace SOLU-CORTEF with a corticoid such as methylprednisolone sodium succinate which</p>

			<p>causes          little or no sodium retention.  <u>The initial dose of SOLU-CORTEF powder for injection is 100 mg to 500 mg, depending on the severity of the condition. This dose may be repeated at intervals of 2, 4 or 6 hours as indicated by the patient's response and clinical condition.</u> While the dose may be reduced for infants and children, it is governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or body weight but should not be less than 25 mg daily.</p> <p>Patients subjected to severe stress following corticosteroid therapy should be closely observed          for signs and symptoms of adrenocortical insufficiency.</p> <p>Corticoid therapy is an adjunct to, and not a replacement for, conventional therapy.</p> <p><b>Preparation of solutions</b></p> <p><b>100 mg plain vial</b></p> <p><b><i>For intravenous or intramuscular injection:</i></b>          Prepare solution by aseptically adding <b>not more than 2 mL</b> of Bacteriostatic Water for Injections or Bacteriostatic Sodium Chloride Injection to the contents of one vial.</p> <p><b><i>For intravenous infusion:</i></b> First prepare solution by adding <b>not more than 2 mL</b> of Bacteriostatic Water for Injections to the vial; this solution may then be added to 100 or 1000 mL of the following: 5% glucose in water (or isotonic saline solution or 5% glucose in isotonic saline solution if patient is not on sodium restriction).</p> <p><b><i>Storage:</i></b> Store unconstituted powder below 25° C; protect from light.</p> <p>Use in one patient on one occasion only. The 100 mg plain vial and the Act-O-Vials do not contain an antimicrobial agent. Use solution</p>
--	--	--	--

			<p>immediately and discard any residue.</p> <p><b>Directions for using the ACT-O-VIAL system</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tap to ensure that powder is at base of vial and away from the central stopper.</li> <li>2. Place the Act-O-Vial on a flat, stable surface and hold with one hand.</li> <li>3. Press down firmly on the plastic activator with the palm of the other hand to force diluent into the lower compartment.</li> <li>4. Gently mix the solution by turning the vial upside down a number of times. <b>DO NOT SHAKE THE VIAL.</b></li> <li>5. Remove plastic tab covering centre of stopper.</li> <li>6. Sterilise top of stopper with a suitable alcohol swab.</li> <li>7. Whilst vial is on a flat surface, insert needle squarely through centre of stopper until tip is just visible. Invert vial to allow the solution to flow into the top compartment and withdraw the dose.</li> </ol> <p>Further dilution is not necessary for intravenous or intramuscular injection.</p> <p><b><i>For intravenous infusion:</i></b> First prepare solution as just described. The 100 mg solution may then be added to 100 or 1000 mL of 5% glucose in water (or isotonic saline solution or 5% glucose in isotonic saline solution if patient is not on sodium restriction). The 250 mg solution may be added to 250 to 1000 mL, the 500 mg solution may be added to 500 to 1000 mL of the same diluents. In cases where administration of a small volume of fluid is desirable, 100 mg to 3000 mg of SOLU-CORTEF may be added to 50 mL of the above diluents. The resulting solutions are stable for at least 4 hours and may be administered either</p>
--	--	--	--

			<p>directly or by IV piggyback.</p> <p>To avoid microbial contamination hazards, the further diluted solutions should be used as soon as practicable. If storage is necessary, hold reconstituted/diluted solutions at 2o- 8oC for not more than 24 hours. Any solution not used within 24 hours should be discarded.</p> <p>When reconstituted as directed, pH's of the solutions range from 7 to 8 and the tonicities are:</p> <p>100 mg ACT-O-VIAL, 0.36 osmolar, 250 mg ACT-O-VIAL, 500 mg ACT-O-VIAL, 0.57 osmolar (isotonic saline = 0.28 osmolar).</p> <p><b>Storage:</b> Protect from light. Store undiluted/unreconstituted product below 25° C.</p> <p><b>Use diluted/reconstituted solution as soon as possible</b> and only if it is clear. Unused solution may be stored at 2o- 8oC for not more than 24 hours provided aseptic procedures are followed. Any solution not used within 24 hours should be discarded.</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		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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)</p>		
米国	ガイドライ ン名		
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>		
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>		
	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(検索式や検索時期など)、検索結果、文献・成書などの選定理由の概略など>

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) M G Britton ; High-dose corticosteroids in severe acute asthma. BRITISH MEDICAL JOURNAL,1976,2,73-74 10)

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（36.2mg）、中用量（61.2mg）、または高用量（175.5mg）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) Raimondi AC, Figueroa-Casas JC, Roncoroni AJ. Comparison between high and moderate doses of hydrocortisone in the treatment of status asthmaticus. Chest 1986;89:832-835 11)

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) Bowler S D;Mitchell C A;Armstrong J G Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. Thorax 1992 47 (8) 584-7 12)

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 50mg（低用量）、200mg（中用量）、500mg（高用量）の静注を行う。その後、ヒドロコルチゾンを中止し、各群に経口プレドニゾン 20mg（5mg まで漸減）、40mg（10mg まで漸減）、60mg（20mg 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 50mg 静注×4 回/日×2 日の後に、低用量経口プレドニゾンを行う群と、他の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) Szczeklik Andrew;Original articles Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 1985 76(4)530~536 13)

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 300mg を急速静注し呼吸機能の変化を評価

結果：静注直後に一秒量の低下を認めた後、3～5 時間後に 1 秒量は増加した。

<日本における臨床試験等> 成人の文献を確認

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  
14)

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 300mg 点滴投与後 100mg 急速静注、300mg 急速静注、900mg 点滴投与しさらに開始時より 300mg 急速静注の 3 群（全投与量 400mg、300mg、1200mg）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

1) Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients (Review). The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002. London: John Wiley & Sons Ltd. 15)

喘息急性発作において、高用量と定量量では違いがなく同等。低用量（メチルプレドニゾン 80mg/日か、ヒドロコルチゾン 400mg/日）は、成人患者の初期治療に高用量の効果と同等。

(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 16)

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 17)

第2章 呼吸器救急の実際 ②喘息発作

6) 全身性ステロイド薬

吸入β2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β2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 40～125mg、またはソル・コーテフ 200～500mg を点滴静注
- 2) その後、ソル・メドロール 40～80mg、またはソル・コーテフ 100～200mg 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ン 0.5mg/kg/日、数日分（次回定期受診まで）

2) 標準呼吸器病学 18) 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、項水中の化学物質、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 Asthma 19)

**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).**

※ Annex2:Management of acute severe asthma in adults in general practice

※ Annex3: Management of severe acute asthma in adults in Emergency Department

※ Annex4: Management of acute severe asthma in adults in hospital

Annex2,3,4 の表に Prednisolone 40-50mg or IV Hydrocortisone 100mg 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  $\beta_2$  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 x 25 mg tablets daily rather than 8-10 x 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）20

##### 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  $\beta_2$  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 200～500mg、またはメチルプレドニゾロン 40～125mg とし、以降、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悪化する場合には、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、休動、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%  
平常服薬、吸入で喘息症状の悪化なし

発作強度 <sup>1)</sup>	呼吸困難	動作	検査値 <sup>2)</sup>				治療	自宅治療可、救急外来入院、ICU管理 <sup>3)</sup>
			PEF	SpO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>		
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刺激薬吸入、頓用 <sup>4)</sup> テオフィリン薬頓用 <sup>5)</sup>	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 横になれる	かなり困難 かるうじて歩ける	60~ 80%	91~ 95%	60mmHg 超	45mmHg 未満	β刺激薬ネブライザー吸入反復 <sup>6)</sup> ボスミン <sup>7)</sup> (0.1%アドレナリン)皮下注 <sup>8)</sup> アミノフィリン点滴静注 <sup>9)</sup> ステロイド薬点滴静注 <sup>10)</sup> 酸素 <sup>11)</sup> 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→高度重症喘息治療へ
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 <sup>7)</sup> (0.1%アドレナリン)皮下注 <sup>8)</sup> アミノフィリン持続点滴 <sup>9)</sup> ステロイド薬点滴静注反復 <sup>10)</sup> 酸素 <sup>11)</sup> β刺激薬ネブライザー吸入反復 <sup>6)</sup>	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 <sup>12)</sup> 酸素吸入にもかかわらずPaO <sub>2</sub> 50mmHg以下および/または意識障害を 伴う急激なPaCO <sub>2</sub> の上昇 人工呼吸 <sup>13)</sup> 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 <sup>3)</sup>

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とする。  
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、緊密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) β刺激薬pMDI 1~2バフ、20分おき2回反復可。無効あるいは増悪傾向時β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) β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<sup>7)</sup>(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、緑内障(開放隅角(単性)緑内障は可)、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、中毒症状(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瓶)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：PaO<sub>2</sub>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 200~500mg、またはメチルプレドニゾロン 40~125mg、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（FP800μg/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諸回答よでは約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、直ちに静経路を確保し、中発作に準

じたβ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 200～500mg、またはメチルプレドニゾロン 40～125mg、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

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 100～200mg、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 4～8mg 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/日を経口。

(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 A 喘息発作時の治療 **21)**

処方例 3) ソル・メドロール注 1回 40-125mg、またはサクシゾン注 1回 200-500mg 点滴静注、以降、ソル・メドロール注 1回 40-80mg、またはサクシゾン 1回 100-200mg 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>

1) 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>

1) 以下の理由により「200～500mg、以後 100～200mg 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100mg～200mg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。

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 に、「中等以上の発作、吸入 $\beta$ 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。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) なし

#### 5. 備考

<その他>

- 1)

#### 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 184 ~ 193 2009
- 2) 中澤次夫 わが国の喘息死の動向 アレルギー2004 1112~1118 2004
- 3) Nakazawa T,Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. Allergol Intern 53 : 205~9 2004
- 4) 榊原 博樹 末次 勸 アスピリン喘息 呼吸 12 (8) : 990 ~ 1001 1981
- 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) 豪国 添付文書
- 1 0) M G Britton ; High-dose corticosteroids in severe acute asthma. BRITISH MEDICAL JOURNAL,1976,2,73-74
- 1 1) Raimondi AC, Figueroa-Casas JC, Roncoroni AJ. Comparison between high and moderate doses of hydrocortisone in the treatment of status asthmaticus.Chest 1986;89:832-5
- 1 2) Bowler S D;Mitchell C A;Armstrong J G Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. Thorax 1992 47 (8) 584-7
- 1 3) Szczeklik Andrew;Original articles Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 1985 76(4)530~536



- 1 4) 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 宮本祐一 信太隆夫：日肺疾会誌：20：839-843：1982
- 1 5) 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.
- 1 6) 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年 1657-1668
- 1 7) 宮城征四郎；呼吸器病レジデントマニュアル 第4版；2009、112-120
- 1 8) 泉孝英；標準呼吸器病学 第1版；2004、232-247
- 1 9) **British Guideline on the Management of Asthma**
- 2 0) 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）113～127 2009
- 2 1) 今日の治療指針 2010 244-246 相良博典 2010