

(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、小児には、5~7mg/kg をゆっくり静注する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" 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」¹⁾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>²⁾ 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。³⁾</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²⁾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。⁴⁾ 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>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」、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008」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、ヒドロコルチゾン を 5～7mg/kg をゆっくり静注投与することは標準的な治療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。</p>
備考	

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>	
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>
米国	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>SOLU-CORTEF (Pharmacia&Upjohn Company) 5)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE</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 intravenous or intramuscular use 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</p>

			<p>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), 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</p>
--	--	--	--

		<p>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>DOSAGE AND ADMINISTRATION NOTE: CONTAINS BENZYL ALCOHOL (see WARNINGS and PRECAUTIONS: Pediatric Use)</p> <p>Because of possible physical incompatibilities, SOLU-CORTEF should not be diluted or mixed with other solutions.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.</p> <p><u>This preparation may be administered by intravenous injection, by intravenous infusion,</u></p>

			<p>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 SOLU-CORTEF Sterile Powder intravenously over a period of 30 seconds (e.g., 100 mg) to 10 minutes (e.g., 500 mg or more). 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, hypernatremia 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>The initial dose of SOLU-CORTEF Sterile Powder is 100 mg to 500 mg, 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>This dose may be repeated 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</p>
--	--	--	---

		<p>determined by decreasing the initial drug dosage 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 PRECAUTIONS, Neuro-psychiatric).</p> <p><u>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/m²bsa/day).</u></p> <p>For the purpose of comparison, the following is the equivalent milligram dosage of the various glucocorticoids:</p> <table border="1" data-bbox="778 1727 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> </table>	Cortisone, 25	Triamcinolone, 4	Hydrocortisone, 20	Paramethasone, 2	Prednisolone, 5	Betamethasone, 0.75	Prednisone, 5	Dexamethasone, 0.75
Cortisone, 25	Triamcinolone, 4									
Hydrocortisone, 20	Paramethasone, 2									
Prednisolone, 5	Betamethasone, 0.75									
Prednisone, 5	Dexamethasone, 0.75									

			Methylprednisolone, 4
			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.
		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。
英国	販売名（企業名）	Solu-Cortef 100 mg ⁶ （Pharmacia Limited）	
	効能・効果	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</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"> 1. Endocrine disorders Primary or secondary adrenocortical insufficiency 2. Collagen diseases Systemic lupus erythematosus 3. Dermatological diseases Severe erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome) 4. Allergic states <u>Bronchial asthma</u>, anaphylactic reactions 5. Gastro-intestinal diseases Ulcerative colitis, Crohn's disease 6. Respiratory diseases Aspiration of gastric contents 7. Medical emergencies <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>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Solu-Cortef may be administered by intravenous</u></p>	

		<p><u>injection</u>, by intravenous infusion, 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><u>Dosage usually ranges from 100 mg to 500 mg depending on the severity of the condition, administered by intravenous injection over a period of one to ten minutes.</u></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</p>
--	--	--

		<p>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><u>Children: 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</u> (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）	なし
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	SOLU-CORTEF [®] （Pfizer Canada Inc）
		効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p>1. Endocrine Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> <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). <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). <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. <input type="checkbox"/> Congenital adrenal hyperplasia <input type="checkbox"/> Nonsuppurative thyroiditis <input type="checkbox"/> Hypercalcemia associated with cancer <p>2. Rheumatic Disorders</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"> <input type="checkbox"/> Post-traumatic osteoarthritis <input type="checkbox"/> Synovitis or osteoarthritis <input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis, including juvenile rheumatoid arthritis (selected cases may require low dose maintenance therapy) <input type="checkbox"/> Acute and subacute bursitis

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

			<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Chorioretinitis <input type="checkbox"/> Diffuse posterior uveitis and choroiditis <input type="checkbox"/> Optic neuritis <input type="checkbox"/> Sympathetic ophthalmia <input type="checkbox"/> Anterior segment inflammation <input type="checkbox"/> Allergic conjunctivitis <input type="checkbox"/> Allergic corneal marginal ulcers <input type="checkbox"/> Keratitis <p>7. Gastrointestinal Diseases</p> <p>To tide the patient over a critical period of the disease in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ulcerative colitis (systemic therapy) <input type="checkbox"/> Regional enteritis (systemic therapy) <p>8. Respiratory Diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Symptomatic sarcoidosis <input type="checkbox"/> Berylliosis <input type="checkbox"/> Fulminating or disseminated pulmonary tuberculosis when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy <input type="checkbox"/> Loeffler's syndrome not manageable by other means <input type="checkbox"/> Aspiration pneumonitis <p>9. Hematologic Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Acquire (autoimmune) hemolytic anemia <input type="checkbox"/> Idiopathic thrombocytopenia purpura in adults (I.V. only; I.M. administration is contraindicated) <input type="checkbox"/> Erythroblastopenia (RBC anemia) <input type="checkbox"/> Congenital (erythroid) hypoplastic anemia <input type="checkbox"/> Secondary thrombocytopenia in adults <p>10. Neoplastic Diseases</p> <p>For palliative management of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Leukemias and lymphomas in adults <input type="checkbox"/> Acute leukemia of childhood <p>11. Edematous States</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>12. Medical Emergencies</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 WARNINGS)</p> <p>13. Miscellaneous</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>ADMINISTRATION AND DOSAGE</p> <p><u>This preparation may be administered by intravenous injection, by intravenous infusion, 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.</u></p> <p><u>Therapy is initiated by administering SOLU-CORTEF (hydrocortisone sodium succinate) 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</p>

			<p>should be continued only until the patient's 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.</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>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.</u></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>Intravenous Infusion</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</p>
--	--	--	--

		<p>of 5% Dextrose in Water (or isotonic saline solution or 5% dextrose 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 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>SOLU-CORTEF Stability</p> <p>CONCENTRATION STABILITY (Time)</p> <p>1 mg/mL 24 hours 1 mg/mL < x <25 mg/mL unpredictable, 4 to 6 hours 25 mg/mL 3 days</p> <p>Freezing</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-CORTEF⁹) (Pfizer Australia Pty Ltd)</p>
	効能・効果	<p>INDICATIONS</p> <p>When oral therapy is not feasible, and the strength, form and route of administration of the</p>

			<p>drug reasonably lend the preparation to the treatment of the condition, SOLU-CORTEF powder for injection is indicated for intravenous or intramuscular use in the following conditions:</p> <p>1. Endocrine Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> <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). <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 <input type="checkbox"/> Shock unresponsive to conventional therapy if adrenocortical insufficiency exists or is Suspected <input type="checkbox"/> Congenital adrenal hyperplasia <input type="checkbox"/> Nonsuppurative thyroiditis <input type="checkbox"/> Hypercalcaemia associated with cancer <p>2. Rheumatic Disorders</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"> <input type="checkbox"/> Post-traumatic osteoarthritis <input type="checkbox"/> Synovitis of osteoarthritis <input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis, including juvenile rheumatoid arthritis (selected cases may require low-dose maintenance therapy)
--	--	--	--

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

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

			<p>lupus erythematosus.</p> <p>12. Nervous System</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Acute exacerbations of multiple sclerosis <p>13. Miscellaneous</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tuberculous meningitis with subarachnoid block or impending block when used concurrently with appropriate antituberculous chemotherapy <input type="checkbox"/> Trichinosis with neurological or myocardial involvement
		<p>用法・用量</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Infants</p> <p>See CONTRAINDICATIONS.</p> <p>Adults</p> <p><u>This preparation may be administered by intravenous injection, or by intramuscular injection,</u></p> <p>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>Therapy is initiated by administering SOLU-CORTEF powder for injection intravenously</u></p> <p><u>over a period of 30 seconds (e.g. 100 mg) to 10 minutes (e.g. 500 mg or more). In general, high dose corticosteroid therapy should be continued only until the patient's condition has stabilised - usually not beyond 48 to 72 hours.</u></p> <p>Although adverse effects associated with high dose, short-term corticoid therapy are uncommon, peptic ulceration may occur.</p> <p>Prophylactic</p> <p>antacid therapy may be indicated.</p> <p>When high dose hydrocortisone therapy must be continued beyond 48-72 hours, hypernatraemia may occur. Under such circumstances it may be desirable to replace</p>

			<p>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 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. 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.</u></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>Preparation of solutions</p> <p>100 mg plain vial</p> <p><i>For intravenous or intramuscular injection:</i> Prepare solution by aseptically adding not more than 2 mL of Bacteriostatic Water for Injections or Bacteriostatic Sodium Chloride Injection to the contents of one vial.</p> <p><i>For intravenous infusion:</i> First prepare solution by adding not more than 2 mL 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><i>Storage:</i> Store unconstituted powder below 25° C; protect from light.</p> <p>Use in one patient on one occasion only. The</p>
--	--	--	--

			<p>100 mg plain vial and the Act-O-Vials do not contain an antimicrobial agent. Use solution immediately and discard any residue.</p> <p>Directions for using the ACT-O-VIAL system</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tap to ensure that powder is at base of vial and away from the central stopper. 2. Place the Act-O-Vial on a flat, stable surface and hold with one hand. 3. Press down firmly on the plastic activator with the palm of the other hand to force diluent into the lower compartment. 4. Gently mix the solution by turning the vial upside down a number of times. DO NOT SHAKE THE VIAL. 5. Remove plastic tab covering centre of stopper. 6. Sterilise top of stopper with a suitable alcohol swab. 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. <p>Further dilution is not necessary for intravenous or intramuscular injection.</p> <p><i>For intravenous infusion:</i> 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</p>
--	--	--	---

			<p>diluents. The resulting solutions are stable for at least 4 hours and may be administered either 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>Storage: Protect from light. Store undiluted/unreconstituted product below 25° C.</p> <p>Use diluted/reconstituted solution as soon as possible 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		<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>												
<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>	<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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1496 1380 2018"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 1496 507 1547"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1496 1380 1547">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1547 507 2018" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1547 715 1641">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1547 1380 1641"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1641 715 1785">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1641 1380 1785"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1785 715 1924">用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1785 1380 1924"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1924 715 2018">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1924 1380 2018"></td> </tr> </tbody> </table>				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	
	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>

Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. 10)

小児気管支喘息患者 26 人 (7-16 歳、平均 12.9 ±1.7 歳) にヒドロコルチゾン (30 μg/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量制約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) 小児気管支喘息患者における Hydrocortison の Pharmacokinetics と Pharmacodynamics¹¹⁾

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 5mg/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

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 12)

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>

2) 今日の治療指針 201113) 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

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でも、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 5-7mg/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

生理食塩液または飲タール吸入液 2mL 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 7mg/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 Asthma 14)

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。

6.8 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.

A 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.

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

f. 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 **15)**

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 5~7mg/kg (エビデンス B)、メチルプレドニゾン 1~1.5mg/kg (エビデンス B)、またはプレドニゾン 1~1.5mg/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β2 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。10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注。

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0.5~1mg/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、漫然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0.5~1mg/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シ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：アスプールの0.5% 2~5mL、またはプロタノール-L* 10~25mL+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 輸液 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)**	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)**	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て随時吸入する。
- ** 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。これを越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ゾンは0.5~1mg/kgを6~12時間ごとを使用。
- ** 過剰投与にならないように注意。産褥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。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 16)

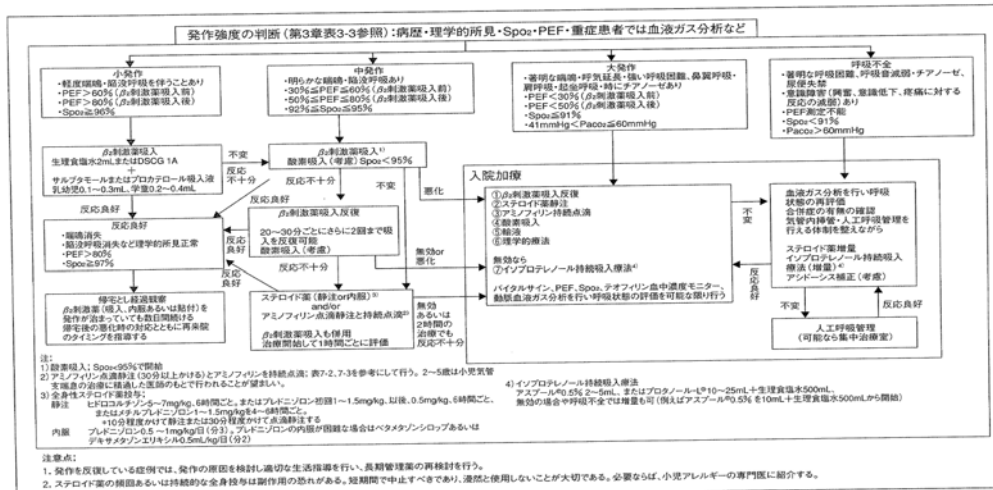


図7-2 小児気管支喘息の急性発作に対する医療機関での対応(2~15歳)

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)

2~5歳				
発作	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	点刺薬吸入	点刺薬吸入反応** 吸入量 (SpO ₂ <95%)で考慮	入院 点刺薬吸入反応** 吸入量 (SpO ₂ <95%)で考慮	入院 インプロテロール持続吸入**
追加治療	点刺薬吸入反応**	ステロイド薬投与 (経口)** and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴** (小児科病棟や救急科に搬送した児童のほとんど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、反応が十分な場合は入院治療考慮	インプロテロール持続吸入** ステロイド薬療法反応**	インプロテロール持続吸入** インプロテロール持続吸入** アシドシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 換気器 (考慮)
6~15歳				
発作	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	点刺薬吸入	点刺薬吸入反応** 吸入量 (SpO ₂ <95%)で考慮	入院 点刺薬吸入反応** 吸入量 (SpO ₂ <95%)で考慮	入院 インプロテロール持続吸入**
追加治療	点刺薬吸入反応**	ステロイド薬投与 (経口)** and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴** (小児科病棟や救急科に搬送した児童のほとんど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、反応が十分な場合は入院治療考慮	インプロテロール持続吸入** ステロイド薬療法反応**	インプロテロール持続吸入** インプロテロール持続吸入** アシドシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 換気器 (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、長期管理の再検討を行う。
 * ステロイド薬の服用あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で済ませることができ、速やかに中断し、十分な休息を確保する。必要ならば、小児アレルギーの専門医に紹介する。
 ** 点刺薬吸入量は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:
 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、12時間ごと。
 経口: 10mg/kg、6時間ごと。またはメチルプレドニゾロン1~1.5mg/kg、6~8時間ごと。
 10分程度かけて経注または30分程度かけて点滴静注する
 内服: プレドニゾロン5~10mg/kg (1回)、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100mg (5.5mg/kg) 日3回
 *** アミノフィリン点滴静注: 30分以上かける (第7巻、7.3を参照して行う)
 アミノフィリン持続点滴: テオフィリン血中濃度: 8~15μg/ml
 *** インプロテロール持続吸入療法: アスブール® 2.5% 2~4ml、またはプロタール® 4% 10~25ml + 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 5~7mg/kg、メチルプレドニゾロン 1~1.5mg/kg (エビデンス B)、またはプレドニゾロン 1~1.5mg/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β2 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。

追加投与

ステロイド薬の反復静注

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β2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 5~7mg/kg を 6 時間ごと、またはプレドニゾン 1~1.5mg/kg、以降、0.5mg/kg を 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、万膳とは行わない。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言う報告もある。

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 0.5~4mg/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 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 13)

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でも、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 $5-7\text{mg/kg}$ (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ル吸入液 2mL とメプチン吸入液 ($100\mu\text{g/mL}$) 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 7mg/kg 30 分かけて点滴静注 6 時間おき

(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「5~7mg/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。

1) 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β2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。

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) Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. *Eur Respir J* 2003; 21: 627-632
- 1 1) 小児気管支喘息患者における Hydrocortison の Pharmacokinetics と Phaarmacodynamics
- 1 2) 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 3) 山口徹、北原光夫、福井次矢；今日の治療指針 20011年度版；2011、1197-1198
- 1 4) **British Guideline on the Management of Asthma**
- 1 5) 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
- 1 6) 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 70 ～ 91 2008