

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

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

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

表 7-13 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン(2歳未満)

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

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

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

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

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

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

以下の理由から、要望効能・効果は「気管支喘息」と記載した。

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

<要望用法・用量について>

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

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

<臨床的位置づけについて>

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

急性増悪（発作）への対応として、喘息予防・管理ガイドライン 2009 に、「中等以上の発作、吸入 β_2 刺激薬による初期治療に反応が乏しい場合は、できるだけ早期に全身性ステロイド薬の投与を開始する。」とあり、本邦の臨床でも既に喘息発作の管理に使用されている。

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

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

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

5. 備考

<その他>

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

6. 参考文献一覧

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2009 8. 種々の側面 8-10 喘息 p.184-193
- 2) 中澤次夫. わが国の喘息死の動向. アレルギー 2004;53(11):1112～1118
- 3) Nakazawa T, Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. Allergol Intern. 2004;53:205-9
- 4) 喘息予防・管理ガイドライン 2006 9. 種々の側面 II 小児喘息死 p.185-8
- 5) 榊原 博樹, 末次 勸. アスピリン喘息. 呼吸 1993;12 (8) :990-1001

- 6) 米国 添付文書
- 7) 英国 添付文書
- 8) 独国 添付文書
- 9) 加国 添付文書
- 1 0) 豪国 添付文書
- 1 1) Britton MG, Collins JV, Borown D et al. High-dose corticosteroids in severe acute asthma. Br Med J. 1976;2(6027):73-4
- 1 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(6):832-5
- 1 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
- 1 4) Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawsk-Mysik G et al. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1985;76(4):530-6
- 1 5) 宮本祐一, 信太隆夫. 成人気管支喘息の急性発作期に対するヒドロコルチゾンの速効性について. 日胸疾会誌 1982;20:839-43
- 1 6) 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 7) アンソニー S.ファウチ, 福井次矢, 黒川清. ハリソン内科学 第3版 2009 p.1657-1668
- 1 8) 宮城征四郎 ;呼吸器病レジデントマニュアル 第4版 2009 p.112-120
- 1 9) 泉孝英. 標準呼吸器病学 第1版 2004 p.232-247
- 2 0) British Guideline on the Management of Asthma 2008 (revised 2011)
- 2 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） p.113-127
- 2 2) 相良博典. 今日の治療指針 2010;52:244-6