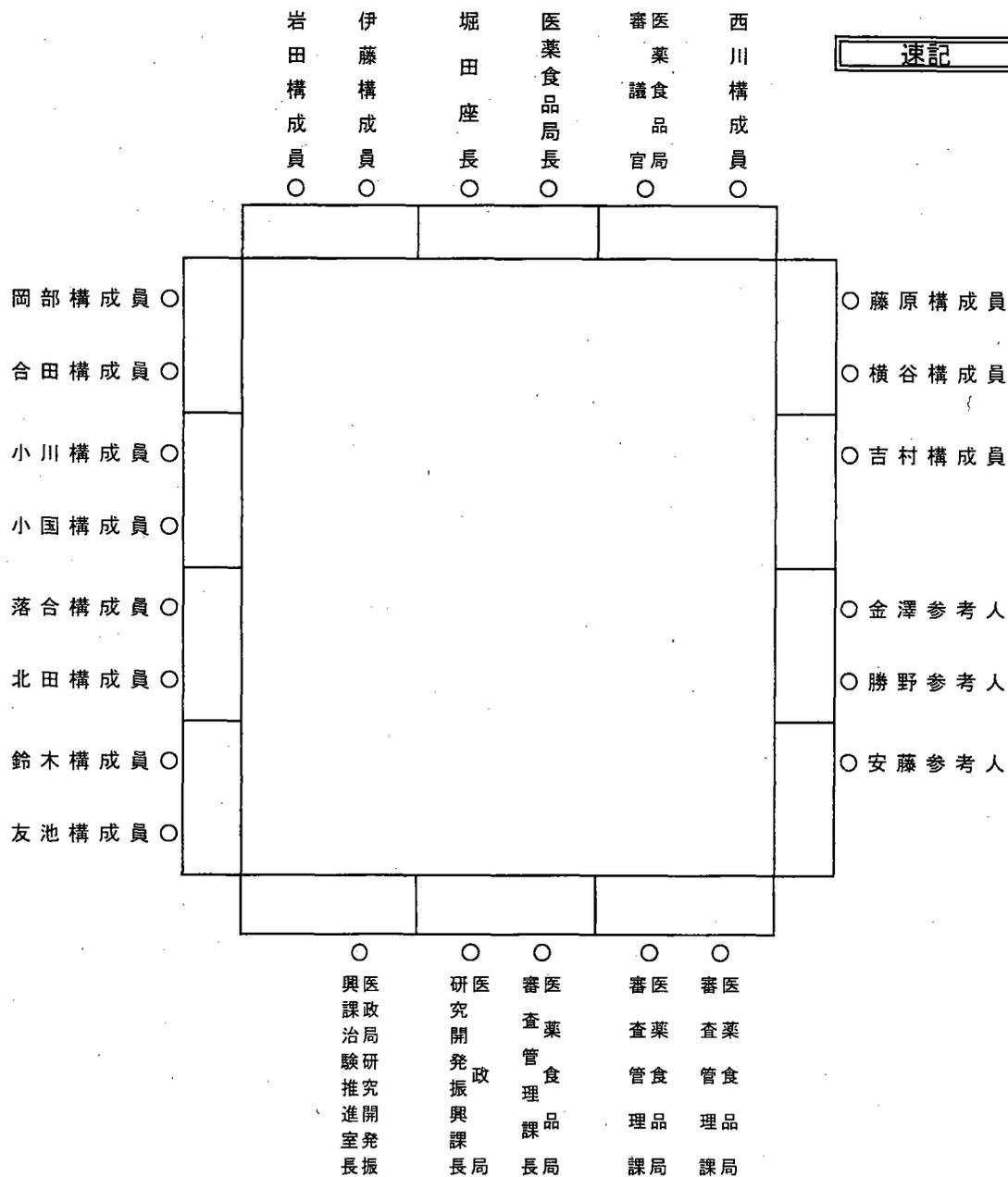


第21回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(座席表)

(場所)航空会館大ホール(7階)

平成26年10月10日(金)15:00~17:00

速記



事務局

傍聴席

第21回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

平成26年10月10日(金) 15:00~17:00
航空会館大ホール(7階)

議 事

1. 第Ⅱ回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
2. 第Ⅲ回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
3. 企業から提出された開発工程表等について
4. その他

配付資料一覧

検討会議の概要

- 資料 1-1 検討会議における検討の進め方
- 1-2 第Ⅲ回要望の考え方

専門作業班（WG）の検討状況の概要等

- 資料 2 第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について
- 資料 3 第Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

医療上の必要性の評価に係る案件

- 資料 4 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価
 - 4-1 精神・神経 WG
 - 4-2 抗菌・抗炎症 WG
 - 4-3 抗がん WG

公知申請への該当性の評価に係る案件

- 資料 5 公知申請への該当性に関する検討会議報告書（案）
 - 5-1 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
- 資料 6 第Ⅱ回要望で医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況（前回会議時に検討中であったもの）

開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

- 資料 7-1 企業から提出された開発工程表について
- 資料 7-2 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）
- 資料 7-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）
- 資料 8 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

その他

- 資料 9 レチガビンの成人における部分発作に対する開発について
- 資料 10 未承認薬迅速実用化スキーム

注) ○を付した資料は開発要請・開発企業の募集を行った品目に関する資料

- 参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱
- 参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員
- 参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について
- 参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー
- 参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について
- 参考資料 4-2 開発要請先企業の考え方について
- 参考資料 5 希少疾病用医薬品・医療機器（オーファンドラッグ・デバイス）
の指定制度について（※当日配布）

未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで。第Ⅲ回の第一期募集は2013年8月1日から12月27日で一旦締め切り、第二期募集は2014年6月末に一旦締め切った。第三期募集は2014年12月末まで募集する予定。

＜公募した要望の要件(第Ⅱ及びⅢ回)＞

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されていること。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されていること。

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)

イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる



第Ⅲ回要望の考え方

資料1-2

学会、患者団体、個人

2013年8月1日から継続的に募集を開始しており、定期的にとりまとめる予定

要望

【優先的に取り扱う対象】

- 未承認薬: 2009年4月以降に、FDA及びEMAで承認され、国内承認のない品目のうち、医療上の必要性の高いもの
- 適応外薬: 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)等が実施され、医療上の必要性が高いもの

- 要望の収集、重複整理
- 未承認薬/適応外薬の整理
- 優先的に取り扱う対象の品目の整理

要望品目リスト作成

今後、要望品目が過度に多くならない限り、優先的に取り扱う品目/それ以外の品目の分類をやめることとしたい。

優先的に取り扱う対象の品目から、医療上の必要性の評価を実施

各企業に対して開発要請等実施

治験の着手

承認申請・
一変申請

公知申請の妥当性の評価

公知申請

第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の
検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

平成26年7月11日に開催された第20回会議を踏まえた医療上の
必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

WGの検討状況		代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	8	2	3	8	1	3	25
		適応外薬	11	9	6	12	24	2	12	76
	必要性高くない	未承認薬	1	0	2	3	2	3	0	11
		適応外薬	4	2	14	24	21	1	5	71
検討対象外	未承認薬	3	0	0	1	3	0	6	13	
	適応外薬	18	7	9	15	14	1	11	75	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	6	0	0	0	6	18	
合計		37	32	39	59	72	8	43	290	

2. 第20回会議時点で検討中であったものに係る評価の進捗状況

第20回会議時点で医療上の必要性について検討中であったもの（19
件）について、平成26年9月までにWGで行われた医療上の必要性に係
る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

WGの検討状況		代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1
		適応外薬	0	0	2	0	0	0	0	2
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
		適応外薬	0	0	0	0	0	0	0	0
検討対象外	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応外薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
検討中	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応外薬	0	6	4	0	0	0	6	16	
合計		0	6	6	1	0	0	6	19	

現在検討中であるものについて本資料の別添に掲載した。

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、下記のとおり開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

- ① 平成24年3月23日に開催された第11回会議において医療上の必要性が高いとされた80件については、平成24年4月6日に企業に開発要請（67件）又は開発企業の募集（13件）を行った。
- ② 平成24年7月30日に開催された第12回会議において医療上の必要性が高いとされたイブプロフェン リジン塩（要望番号Ⅱ-33）について、開発企業の募集を行った。
- ③ 第12回から第14回会議（平成24年12月26日開催）において医療上の必要性が高いとされた17件については、平成25年1月31日に企業に開発要請（14件）又は開発企業の募集（3件）を行った。
- ④ 第15回（平成25年3月25日開催）及び第16回会議（平成25年6月19日開催）において医療上の必要性が高いとされた2件については、平成25年7月17日に企業に開発要請（2件）を行った。

これらについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料6に掲載した。平成26年9月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		7/11開催 第20回会議時点	
企業に開発要請したもの		83		83	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	32		30	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	5	15	5	15
	適応外薬	10		10	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	4	23	4	23
	適応外薬	19		19	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性 について検討中のもの	未承認薬	4	13	4	15
	適応外薬	9		11	
開発企業を公募したもの		17		17	
合計		100		100	

(別添)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-23	アモキシシリン水和物	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kg またはランソプラゾールとして1回0.75mg/kg とアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及 びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力 価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与 する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症 WG)
II-47	エノキサパリンナトリウム	抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産 の予防	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回 2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連 日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人 科学会	サノフィ・アベンティス株式 会社	B	循環器WG
II-48	エノキサパリンナトリウム	静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女 性における静脈血栓塞栓症の発症抑制	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回 2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連 日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人 科学会	サノフィ・アベンティス株式 会社	B	循環器WG
II-50	エノキサパリンナトリウム	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞 栓症	1mg/kg/dose 12時間おき ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床 腫瘍学会	サノフィ・アベンティス株式 会社	B	循環器WG
II-59	オメプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリ の除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kg またはランソプラゾールとして1回0.75mg/kg とアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及 びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力 価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与 する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	アストラゼネカ株式会社 田辺三菱製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症 WG)
II-64	カルバマゼピン	各種神経痛	経口・100mg~300mg/日。年齢、症状に応じ て適宜減量する。	日本神経学会	ノバルティスファーマ株式 会社	B	精神・神経WG
II-71	クラリスロマイシン	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリ の除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kg またはランソプラゾールとして1回0.75mg/kg とアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及 びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力 価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与 する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症 WG)
II-123	ダルテパリン	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞 栓症	始めの1ヶ月;200 intunits/kg 1日1回 2-6ヶ月;150 int units/kg以下 1日1回 ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床 腫瘍学会	ファイザー株式会社	B	循環器WG
II-128	チオベンタールナトリウム	痙攣重積症	5~7mg/kgを20秒程度で静注し、脳波上 "burst suppression" が得られるまで50 mg ずつボース投与を2~3分間隔で繰り返 す。さらに3~5mg/kg/hrの持続静注を12~ 48時間継続する。	公益社団法人 日本麻酔科学 会	田辺三菱製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-161	バソプレシン	敗血症などによる急性低血圧やショック時の 補助治療	点滴静注:生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶 解し、0.01-0.04 U/分で持続静注	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG(小児WG)
II-162	バソプレシン	心停止(心室細動、心室頻拍、PEA、心静 止)	1回40 U静注また骨髄中	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG
II-173	人免疫グロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	0.5~1.0g/kgを2時間の点滴静注、必要なら 12時間後に繰り返す	日本未熟児新生児学会	一般財団法人 化学及血 清療法研究所 日本製薬株式会社 株式会社ベネシス CSLベ어링株式会社 日本赤十字社	B	小児WG(生物WG)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
Ⅱ-246	メロニダゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合、通常、小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメロニダゾールとして1回5-10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する	日本小児栄養消化器肝臓学会	塩野義製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
Ⅱ-247	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	54mg(適宜増減)。増量する場合は注意する。小児最大投与量は次の計算式で求めた量とする。 小児最大投与量=(体重(kg)/68)×成人の最大投与量(400mg) ただし、体重45kg以上の小児は成人の推奨最大1回投与量の270mgを越えないこととする。	日本小児歯科学会	日本歯科薬品株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
Ⅱ-259	ランソプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	武田薬品工業株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
Ⅱ-271	リドカイン塩酸塩・アドレナリン	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	10歳以下の小児では1歯～数歯の場合には0.9～1.0mL(リドカイン塩酸塩として18～20mg)以上投与が必要なことは稀である。小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。	日本小児歯科学会	デンツプライ三金株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)

第Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の
検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

平成25年8月1日から12月27日までにとりまとめた第1期募集について、平成26年9月までに行われた医療上の必要性に係る評価の進捗を含めた検討状況は、下表のとおりである。

なお、現在検討中であるものについて本資料の別紙に掲載した。

未承認薬の検討状況		第1期募集
検討済み	必要性高い	3
	必要性高くない	1
検討中		18
要望取り下げ		0
検討対象外		2
合計		24

適応外薬の検討状況		第1期募集
検討済み	必要性高い	1 (1)
	必要性高くない	0
検討中		33
要望取り下げ		1
検討対象外		21
合計		56

注 表中の括弧の数字については、前回の検討会議（平成26年7月11日）から平成26年9月末までにWGで検討した数字である

2. 各WGでの医療上の必要性の評価について

各WGにおいて、平成26年9月までに行われた医療上の必要性に係る評価の進捗を含めた検討状況は、下表のとおりである。

○代謝・その他

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	1
	必要性高くない	0
検討中		0
合計		1

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		7
合計		7

○循環器

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		7
合計		7

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		8
合計		8

○精神・神経

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		4
合計		4

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		0
合計		0

○抗菌・抗炎症

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	2
	必要性高くない	0
検討中		3
合計		5

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		4
合計		4

○抗がん

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	1
検討中		3
合計		4

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	1 (1)
	必要性高くない	0
検討中		10
合計		11

○生物

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		0
合計		0

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		1
合計		1

○小児

未承認薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		1
合計		1

適応外薬		第1期募集
検討済み	必要性高い	0
	必要性高くない	0
検討中		3
合計		3

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、下記のとおり開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

- ①第19回から第20回会議（平成26年7月11日開催）において医療上の必要性が高いとされた3件については、平成26年8月29日に企業に開発要請（3件）を行った。

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
<代謝・その他WG>						
B	Ⅲ-①-22.1	オランザピン	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心嘔吐)	成人に対して他の制吐剤と併用し、オランザピン5mgもしくは10mgを投与する。	日本緩和医療学会	日本イーライリリー
	Ⅲ-①-22.2				日本消化器病学会	
B	Ⅲ-①-49	バシリキシマブ(抗CD25抗体製剤:遺伝子組換え)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記のような場合の肝臓移植後の拒絶反応の予防並びに治療(成人) ・ 肝機能低下例 ・ ステロイド非使用が好ましい例(C型肝炎陽性例、小児など) ・ その他、カルシニューリン阻害薬(CNIを一時的に中止又は減量しなければならない時 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない 	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社
B	Ⅲ-①-58	人免疫グロブリンG(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)	腎移植における抗ドナー抗体陽性レシピエントの移植前脱感作 ・ドナーに対する抗体が陽性で、血漿交換療法によっても脱感作ができず移植の適応とならない患者を移植ができるレベルまで抗体価を低下させる。	1日1回1g/kg体重を点滴投与する。最大4回までとする。	日本移植学会	一般社団法人 日本血液製剤機構
B	Ⅲ-①-62	ブデソニド	潰瘍性大腸炎	1日1回2mgを直腸内投与する	ブデソニドの早期承認を求めるIBD患者会(全国のIBD患者会27団体)	味の素製薬㈱(英国はドクターファルク・ファーマ社)
B	Ⅲ-①-72	ランレオチド酢酸塩	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	通常、成人にはランレオチドとして90 mgを4週毎に3カ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて60 mg、90 mg又は120 mgを4週毎に投与する。	日本間脳下垂体腫瘍学会	帝人ファーマ株式会社
B	Ⅲ-①-78	リツキシマブ(遺伝子組換え)	ループス腎症	1回当たり375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与、又は1回当たり1,000 mg/bodyを2週間空けて2回投与(Day 1, Day 15)	一般社団法人日本リウマチ学会	全薬工業株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-80	レボチロキシナトリウム	粘液水腫性昏睡/重症甲状腺機能低下症	通常、成人にはレボチロキシナトリウムとして初回量50~200 µgを静脈内注射する。その後、50~100 µgを1日1回点滴静注し、意識障害が改善するまで継続する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	日本甲状腺学会 日本内分泌学会 日本救急医学会 日本病院総合診療医学会	APP Pharma(米国) Henning Berlin/Sanofi(独国) Laboratoires SERB(仏国) PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA(加国)
<循環器WG>						
A	Ⅲ-①-1	aminocaproic acid	線維素溶解(fibrinolysis)に伴う著しい出血に対する止血促進作用 線維素溶解に伴う著しい出血とは、人工心肺を伴う心臓手術、血液腫瘍疾患、胎盤早期剥離、前立腺がん、肺がん、胃がんなどの悪性新生物に対する手術後、および外傷後にしばしば認められる。 (成人)	4-5 gを最初の1時間で静注、続いて1時間当たり1gを静注、止血が得られるまで約8時間継続する。	日本小児救急医学会	American Regent, Inc. またはHospira, Inc.XANODYNE PHARMACEUTICALS
A	Ⅲ-①-2	aminocaproic acid	線維素溶解(fibrinolysis)に伴う著しい出血に対する止血促進作用 線維素溶解に伴う著しい出血とは、人工心肺を伴う心臓手術、血液腫瘍疾患、胎盤早期剥離、前立腺がん、肺がん、胃がんなどの悪性新生物に対する手術後、および外傷後にしばしば認められる (小児)	1) 100-200 mg/kg IV 維持 100 mg/kg/dose 4-6 hr毎 最大量 : 30 g/24 hr または 2) 100 mg/kg または3 g/m ² の初回投与、引き続き33.3 mg/kg/hrまたは1 g/m ² /hr	日本小児救急医学会	American Regent, Inc. またはHospira, Inc.XANODYNE PHARMACEUTICALS
A	Ⅲ-①-8	levosimendan	低心拍出症候群、慢性心不全の急性増悪、 周術期心不全といった、急性心不全 (成人)	初期投与; 12 µg/kgを10分かけて静注 維持量; 0.05-0.2 µg/kg/分にて持続静注 効果次第で適宜調節	日本小児救急医学会	Abbott, Orion
A	Ⅲ-①-9	levosimendan	低心拍出症候群、慢性心不全の急性増悪、 周術期心不全といった、急性心不全 (小児)	初期投与; 12 µg/kgを10分かけて静注 維持量; 0.05-0.2 µg/kg/分にて持続静注 効果次第で適宜調節	日本小児救急医学会	Abbott, Orion
A	Ⅲ-①-56	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	体重1kgあたり0.4 µgを1分以上かけて静脈投与する。	日本膵臓学会	ChiRhoStim, Inc.社 (米国Burtonsville)

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
A	Ⅲ-①-57	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	体重1kgあたり0.2 μgを1分以上かけて静脈投与する。	日本膵臓学会	ChiRhoStim, Inc.社 (米国Burtonsville)
A	Ⅲ-①-71.1	マシテンタン	肺動脈性肺高血圧症	10mgを1日1回経口投与	日本肺高血圧症学会	アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン株式会社
	Ⅲ-①-71.2				日本心臓病学会 日本循環器学会	
	Ⅲ-①-71.3				日本呼吸器学会	
B	Ⅲ-①-18	A型ボツリヌス毒素 製剤	抗コリン薬でコントロール不十分な、特定神経疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症等)により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療	推奨用量は200単位	日本排尿機能学会	グラクソ・スミスクライ ン株式会社
B	Ⅲ-①-19	A型ボツリヌス毒素 製剤	抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療	推奨用量は100 単位	日本排尿機能学会	グラクソ・スミスクライ ン株式会社
B	Ⅲ-①-40	ドネペジル塩酸塩	レビー小体型認知症における認知機能障害及び精神症状・行動障害の改善	通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回 3mgから開始し、1~2週間後に5 mgに増量し、経口投与する。効果不十分な場合には、5 mgで4週間以上経過後、10 mgに増量する。なお、症状により適宜減量できる。	レビー小体型認知 症研究会	エーザイ株式会社
B	Ⅲ-①-41	トルバプタン	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	7.5 mg ~ 15 mg、最大 30mgまで	日本内分泌学会	大塚製薬株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-42	ニトロプルシドナトリウム	うっ血性心不全の治療(小児)	<p>通常、成人には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3μg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><u>うっ血性心不全の治療</u> 小児 0.5μg/kg/分の投与速度で投与を開始し、<u>過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0μg/kg/分以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。</u></p> <p>※下線部及び取り消し線が要望の用法・用量</p>	日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会	丸石製薬株式会社
B	Ⅲ-①-43	ニトロプルシドナトリウム	高血圧性緊急症の治療(小児)	<p>通常、成人には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3μg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><u>高血圧性緊急症の治療</u> 小児 0.5μg/kg/分の投与速度で投与を開始し、<u>過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0μg/kg/分以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。</u></p> <p>※下線部及び取り消し線が要望の用法・用量</p>	日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会	丸石製薬株式会社
B	Ⅲ-①-74	リツキシマブ(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	1回当たり375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与	日本血液学会	全薬工業株式会社
B	Ⅲ-①-75	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	1回当たり375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与	日本血液学会	全薬工業株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
<精神・神経WG>						
A	Ⅲ-①-3	cisatracurium	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、 成人を対象に 、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。	静脈内投与 気管挿管:0.10~0.15 mg/kg 維持:0.02~0.03 mg/kg(10~25分毎) 持続投与:3 mcg/kg/min(開始時) 1-2 mcg/kg/min(安定時)	日本小児救急医学会	Abbvie(米国) GlaxoSmithKline(英国、その他)
A	Ⅲ-①-4	cisatracurium	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、 小児を対象に 、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。	静脈内投与 気管挿管:0.10~0.15 mg/kg 維持:0.02~0.03 mg/kg(10~25分毎) 持続投与:3 mcg/kg/min(開始時) 1-2 mcg/kg/min(安定時)	日本小児救急医学会	Abbvie(米国) GlaxoSmithKline(英国、その他)
A	Ⅲ-①-10.1	Lorcaserin hydrochloride	肥満症(ただし、肥満による複数の合併症を有し、食事療法・運動療法を行っても十分な減量効果が得られずBMIが25 kg/m ² 以上の場合に限る)	1回10 mgを1日2回経口投与する。	日本肥満症治療学会	エーザイ株式会社
	Ⅲ-①-10.2				日本肥満学会	
A	Ⅲ-①-12	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	浸潤麻酔:0.5~2.5mL (アーティカイン塩酸塩として20~100mg) 伝達麻酔:0.5~3.4mL (アーティカイン塩酸塩として20~136mg) 口腔外科における局所麻酔:1.0~5.1mL (アーティカイン塩酸塩として40~204mg) * 欧米の製剤の多くは1カートリッジが1.7mLである。	一般社団法人 日本歯科麻酔学会	①Hospira ②PIERREL SPA ③DEPROCO ④DENTSPLY Pharmaceutical ⑤Septodont, Specialties Septodont Pty Ltd ⑥DENTSPLY CANADA Limited ⑦Novocol Pharmaceutical of Canada ⑧3M Australia Pty Ltd

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
<抗菌・抗炎症WG>						
A	Ⅲ-①-6	Ketorolac tromethamine (注射液)	中等症から強い急性疼痛 (FDA: moderately severe acute pain) に対して (成人)	静脈内投与・筋注 初回投与量: 0.5 mg/kg(最大量30 mg) 追加投与量: 0.25 - 0.5 mg/kg、6時間間隔で。 成人での一日の最大量120 mg 5日間を超えない	日本小児救急医学会	Roche(英国)、米国ではジェネリック商品として販売(Baxter Healthcare Corp、その他)
A	Ⅲ-①-7	Ketorolac tromethamine (注射液)	中等症から強い急性疼痛 (FDA: moderately severe acute pain) に対して (小児)	静脈内投与・筋注 初回投与量: 0.5 mg/kg(最大量30 mg) 追加投与量: 0.25 - 0.5 mg/kg、6時間間隔で。 成人での一日の最大量120 mg 5日間を超えない	日本小児救急医学会	Roche(英国)、米国ではジェネリック商品として販売(Baxter Healthcare Corp、その他)
A	Ⅲ-①-35	サイトメガロウイルス免疫グロブリン	サイトメガロウイルス陽性のドナーから移植を受けたサイトメガロウイルス陰性のレシピエントにおける、腎臓移植時のサイトメガロウイルス感染症	通常、1回あたりサイトメガロウイルス免疫グロブリンとして50~150mg/kg体重を静脈内投与する。年齢及び症状に応じて適宜増減する。 最大用量を用いた場合の推奨投与スケジュールは以下の通り: 腎移植 移植 72 時間以内: 150 mg/kg 移植2週後: 100 mg/kg 移植4週後: 100 mg/kg 移植6週後: 100 mg/kg 移植8週後: 100 mg/kg 移植12週後: 50 mg/kg 移植16週後: 50 mg/kg	日本移植学会	CSL ベーリング
B	Ⅲ-①-25	カナキマブ	全身型若年性特発性関節炎	カナキマブとして1回4mg/kg(最大用量300mgまで)を4週毎に皮下投与する。	日本小児リウマチ学会	ノバルティス ファーマ株式会社
B	Ⅲ-①-34	コルヒチン	家族性地中海熱	小児には、標準投与量を0.01~0.02mg/kg/dayとし、1日1回又は2回に分けて投与する。無効例では0.04mg/kg/dayまで増量可とするが、1日2.0mgを超えないこと。	日本小児リウマチ学会	高田製薬株式会社
B	Ⅲ-①-38	サリドマイド	ベーチェット病	通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。	日本小児感染症学会	藤本製薬株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-54	バルガンシクロビル	臓器移植後、サイトメガロウイルス(CMV)感染の発症に対してハイリスクと考えられる症例(術前の抗CMV抗体検査でドナー陽性(D+)/レシピエント陰性(R-)、あるいはALGやAlemuzmabなどの抗リンパ球抗体治療を受けた患者)に対する術後の予防投与。	通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg(450mg錠2錠)を1日2回、食後に経口投与する。 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、クレアチニンクリアランス(CCr:mL/min)により投与量を調整する: CCr(mL/min) 投与量 ≥60: 1回900mgを1日2回 40~59: 1回450mgを1日2回 25~39: 1回450mgを1日1回 10~24: 1回450mgを隔日(2日に1回)	日本移植学会	田辺三菱製薬
＜抗がんWG＞						
A	Ⅲ-①-23	カーフィルゾミブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫	28日間を1サイクルとして、KYPROLISを週2回、3週間(1,2,8,9,15,16日目)2~10分かけて静脈内投与した後、12日間休薬(17~28日目)する。第1サイクルでは20mg/m ² の用量で投与し、忍容性が認められれば、第2サイクル以降は27mg/m ² の用量で静脈内投与する。 ※詳しくは要望書参照	日本骨髄腫患者の会	Onyx Pharmaceuticals(米) 小野薬品工業株式会社
A	Ⅲ-①-67	ペグフィルグラスチム	抗癌剤投与による発熱性好中球減少症リスクが高い悪性腫瘍患者における感染発現頻度の減少	ペグフィルグラスチム 3.6 mg を化学療法1 サイクルあたり1 回皮下投与	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	協和発酵キリン株式会社
A	Ⅲ-①-68	ポマリドミド	再発又は難治性の多発性骨髄腫	(1サイクル)1日1回4mgを21日間連続。7日間休薬。 (デキサメタゾンと併用)	日本骨髄腫患者の会	Celgene Corporation (米) Celgene Europe Ltd. (英、独、仏) セルジーン株式会社 (日本)
B	Ⅲ-①-16	イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)塩化イットリウム(⁹⁰ Y)	CD20陽性の低悪性度濾胞性リンパ腫の初発例に対する寛解導入後の地固め療法	通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)を点滴静注後、速やかに、イットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)として14.8MBq/kg(最大1184MBq)を10分間かけて静脈内投与する。	日本血液学会	スペクトラム・ファーマシューティカルズ合同会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-26	カペシタビン	直腸癌における補助化学療法	<p>直腸癌における補助化学療法にはB法を使用する。 B法: 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>体表面積 1回用量 1.33m²未満 1,500 mg 1.33m²以上1.57m²未満 1,800 mg 1.57m²以上1.81m²未満 2,100 mg 1.81m²以上 2,400 mg</p> <p>放射線治療を併用する場合、併用する期間中は、体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、週5日または7日間連日経口投与する。</p> <p>体表面積 1回用量 1.36m²未満 1,200 mg 1.36m²以上1.66m²未満 1,500 mg 1.66m²以上1.96m²未満 1,800 mg 1.96m²以上 2,100 mg</p>	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	中外製薬株式会社
B	Ⅲ-①-27.1	カルボプラチン	乳癌(HER2陰性乳癌を含む)	<p>通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</p>	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	ブリistol・マイヤーズ株式会社
	Ⅲ-①-27.2				一般社団法人日本乳癌学会	
B	Ⅲ-①-28	カルボプラチン	食道癌	<p>術前化学放射線療法あるいは根治的放射線療法として、パクリタキセルとの併用において、カルボプラチンとして1回にAUC=2mg/ml・minを静注投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</p> <p>※詳しくは要望書参照</p>	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	ブリistol・マイヤーズ株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-59	ビノレルビン酒石酸塩	難治性小児肉腫	小児肉腫についてはビノレルビンとして、 30mg/m ² (体表面積)を1週間間隔で6週連続投与し、 7週目、8週目は休薬する。これを1コースとして、投 与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量す る。 経ロシクロホスファミドと併用する場合にはビノレル ビンとして25mg/m ² (体表面積)を週1回3週連続して 点滴静注し、4週目は休薬する。これを1コースと して、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減 量する。	日本小児血液・がん学会	協和発酵キリン株式 会社/日本化薬株式 会社
B	Ⅲ-①-61	ブスルファン	1. 同種造血幹細胞移植の前治療 2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽 細胞腫における自家造血幹細胞移植の前 治療 (既承認内容と同様)	既承認内容(ブスルファンとして1回0.8 mg/kgを2時 間かけて6時間毎に1日4回、4日間、点滴静注する) に加えて「ブスルファンとして1回3.2 mg/kgを3時間 かけて1日1回、4日間」を追加する	日本造血細胞移植 学会	大塚製薬株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-76.1	リツキシマブ(遺伝子組換え)	<ul style="list-style-type: none"> ・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎 ・インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の前投与 (既承認の効能・効果)	<p>2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4mg/mLに希釈調製し使用する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>未治療のろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHL及びびまん性大細胞型B細胞性、CD20陽性NHL(DLBCL)患者に対する投与</p> <p>リツキシマブ併用化学療法第1サイクル時でグレード3又はグレード4のinfusion reactionの発現を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法第2サイクルにおいて、90分間急速点滴静注により投与できる。</p> <p>投与開始速度として、投与量の20%を初期30分間で点滴静注し、その後60分間で残りの薬剤(投与量の80%に相当)を点滴静注する。第2サイクルで90分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第3サイクル以降の残りの治療サイクルで(第6サイクル又は第8サイクルまで)、90分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第2サイクル開始前の末梢血リンパ球数が5,000/mm³以上の患者については、90分間点滴静注を用いるべきではない</p> <p>(下線部が要望内容) ※詳しくは要望書参照</p>	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社
	Ⅲ-①-76.2			<p>(下線部が要望内容) ※詳しくは要望書参照</p>	日本血液学会	
B	Ⅲ-①-77	リツキシマブ(遺伝子組換え)	マンタル細胞リンパ腫の維持療法	マンタル細胞リンパ腫に対する寛解導入療法奏効例に対し、リツキシマブの1回当たり375 mg/m ² を8週間間隔で腫瘍増悪を認めるまで投与する。	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-60	ブスルファン	1. 同種造血幹細胞移植の前治療 2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療 (既承認内容と同様)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して3時間かけて点滴静注する。本剤は24時間毎に1日1回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。 実体重 本剤投与量(mg/kg) 9kg未満 4.0 9kg以上16kg未満 4.8 16kg以上23kg以下 4.4 23kg超34kg以下 3.8 34kg超 3.2 ※詳しくは要望書参照	日本小児血液・がん学会	大塚製薬株式会社
B	Ⅲ-①-73	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(バーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 (下線部を削除)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社
<生物WG>						
B	Ⅲ-①-29.1	乾燥人フィブリノゲン	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	日本麻酔科学会	一般社団法人 日本血液製剤機構
	Ⅲ-①-29.2				日本外傷学会	
<小児WG>						
A	Ⅲ-①-69	ポリエチレングリコール	慢性便秘症	2歳～6歳 1日1パック(6.9g) 7歳～14歳 1日2パック(13.8g) (症状に応じて適宜増減、1日最大4パック(27.6g)まで)	日本小児栄養消化器肝臓学会	Norgine社

要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名
B	Ⅲ-①-20	エポプロステノール ナトリウム	肺動脈性肺高血圧症	<p>用量設定(投与開始時) 本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人及び小児にはエポプロステノールとして1分間当り2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。 最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <p><u>継続投与</u> その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節する。</p> <p>(下線部が要望内容)</p>	日本小児循環器学会	グラクソ・スミスクライン株式会社
B	Ⅲ-①-21	オセルタミビルリン酸塩	【効果・効能】の新たな要望は、変更なし。ただし、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項目3.1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(「小児等への投与」の項参照)を削除とする。	<p>1. 治療に用いる場合 (3) 新生児、乳児 通常、オセルタミビルとして1回3mg/kg(ドライシロップ剤として100mg/kg)を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。</p>	(一社)日本感染症学会、日本小児感染症学会、日本未熟児新生児学会	中外製薬株式会社
B	Ⅲ-①-39	シルденаフィルクエン酸塩	小児の肺動脈性肺高血圧症	<p>体重20kg以下の小児の最大用量は30mg、分3の経口投与。 体重20kg超の小児の最大用量は60mg、分3の経口投与。 なお、患者の状態により開始用量は0.5~1mg/kg/日、分3の経口投与としても良い。</p>	日本小児循環器学会	ファイザー株式会社

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価
＜精神・神経 WG＞

目 次

＜精神・神経用薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

リドカイン塩酸塩（要望番号；II-270.1）	1
リドカイン塩酸塩（要望番号；II-270.2）	2
メピバカイン塩酸塩（要望番号；II-248）	3

要望番号	II-270.1	要望者名	日本手外科学会
要望された医薬品	一般名	リドカイン塩酸塩	
	会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望内容	効能・効果	局所（区域）静脈内麻酔	
	用法・用量	四肢手術等において、術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に 0.5% 3~4 mg/kg（40 ml まで）を 1 回投与	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>四肢手術の際に用いられる神経ブロックは、習熟した専門医により実施されなければ、合併症が発生する危険性があり、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす可能性があるが、リドカイン塩酸塩による局所（区域）静脈内麻酔は神経ブロックと比較し、簡便である。したがって、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>リドカイン塩酸塩の「局所（区域）静脈内麻酔」については、米国、仏国、豪州において承認され、国内外の公表文献及び教科書等においても同様の使用方法が示されており、本邦における 42 万件/年の四肢手術のうち、数%が局所静脈内麻酔下に手術されていると推定されている。一方で、四肢手術のうち下肢手術に対する本剤を使用した局所（区域）静脈内麻酔のエビデンスは、限定的なものであり、教科書等に記載されている用量についても必ずしも一貫しているものではないことを踏まえると、「四肢」のうち「上肢」に限定した場合には、国内における有用性が期待できると考えられることから「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	現時点で存在するエビデンスや使用実態を考慮して、要望内容の範囲を「四肢手術」から、「上肢手術」に変更することについて要望者より申出があった。		

要望番号	II-270.2	要望者名	日本ペインクリニック学会
要望された医薬品	一般名	リドカイン塩酸塩	
	会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望内容	効能・効果	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	
	用法・用量	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>四肢手術の際に用いられる神経ブロックは、習熟した専門医により実施されなければ、合併症が発生する危険性があり、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす可能性があるが、リドカイン塩酸塩による局所（区域）静脈内麻酔は神経ブロックと比較し、簡便である。したがって、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>リドカイン塩酸塩の「局所（区域）静脈内麻酔」については、米国、仏国、豪州において承認されており、国内外の公表文献及び教科書等においても同様の使用方法が示されており、本邦における42万件/年の四肢手術のうち、数%が局所静脈内麻酔下に手術されていると推定されている。一方で、四肢のうち下肢に対する本剤のエビデンスは、限定的なものであり、教科書等に記載されている用量についても必ずしも一貫しているものではないことを踏まえると、「四肢」のうち「上肢」に限定した場合には、国内における有用性が期待できると考えられる。</p>		
備考	<p>本要望は、要望番号II-270.1（日本手外科学会／リドカイン塩酸塩／局所（区域）静脈内麻酔）と同趣旨の要望であることを要望者に確認済である。</p> <p>また、現時点で存在するエビデンスや使用実態を考慮して、要望内容の範囲を「四肢手術」から「上肢手術」に変更することについて要望者より申出があった。</p>		

要望番号	II-248	要望者名	厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん-一般-011 研究班
要望された医薬品	一般名	メピバカイン塩酸塩	
	会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望内容	効能・効果	疼痛疾患及び四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	
	用法・用量	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項] 四肢手術の際に用いられる神経ブロックは、習熟した専門医により実施されなければ、合併症が発生する危険性があり、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす可能性があるが、リドカイン塩酸塩による局所（区域）静脈内麻酔は神経ブロックと比較し、簡便である。したがって、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項] リドカイン塩酸塩の「局所（区域）静脈内麻酔」については、米国、仏国、豪州において承認され、国内外の公表文献及び教科書等においても同様の使用方法が示されており、本邦における42万件/年の四肢手術のうち、数%が局所静脈内麻酔下に手術されていると推定されている。一方で、四肢手術のうち下肢手術に対する本剤を使用した局所（区域）静脈内麻酔のエビデンスは、限定的なものであり、教科書等に記載されている用量についても必ずしも一貫しているものではないことを踏まえると、「四肢」のうち「上肢」に限定した場合には、国内における有用性が期待できると考えられることから「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p>本要望は、要望番号II-270.1（日本手外科学会／リドカイン塩酸塩／局所（区域）静脈内麻酔）と同趣旨の要望であることを要望者に確認済である。その上で、本要望の要望内容について、開発対象を「メピバカイン」から、要望者において臨床的に効果が同等と判断している「リドカイン」に変更すること、現時点で存在するエビデンスや使用実態を考慮して「四肢手術」から「上</p>		

	肢手術」に変更することについて、要望者より申出があった。以上を踏まえ、要望番号Ⅱ-248 は要望番号Ⅱ-270 と併せて評価を行う。
--	--

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価
＜抗菌・抗炎症 WG＞

目 次

＜抗菌薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における未承認薬

スピラマイシン（要望番号；II-110）…………… 1

要望番号	II-110	要望者名	公益社団法人 日本産科婦人科学会
要望された医薬品	一般名	スピラマイシン	
	会社名	サノフィ株式会社	
要望内容	効能・効果	妊婦のトキソプラズマ感染症	
	用法・用量	妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6,000,000~9,000,000 国際単位を1日2~4回に分けて経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>母体がトキソプラズマに感染し、胎児にも垂直感染した場合、流早産・死産のほか、新生児に水頭症等中枢神経系の異常や視力障害を引き起こすことが知られている。また、顕性感染児の予後は不良で、死亡率は約12%とされ、生存してもその多くに精神運動発達障害などの重症後遺症がみられるとされている。以上より、アの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>本剤は、ドイツ、フランス及びカナダで妊婦のトキソプラズマ感染症を適応症として承認されており、胎児への垂直感染を防ぐ目的での標準的療法として治療に用いられている。</p> <p>本邦では、トキソプラズマ感染症が適応症となっている薬剤はなく、アセチルスピラマイシンが胎児への垂直感染を防ぐ目的で適応外使用されている。ただし、アセチルスピラマイシンは海外での使用成績はなく、トキソプラズマ感染症の治療に対する適切な用法・用量についての検討は行われていない。</p> <p>このような状況から、海外で用法・用量が確立しているスピラマイシンを本邦でも使用できるようにすることは有用と考え、ウの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価
＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

パクリタキセル（要望番号；III-①-44）…………… 1

要望番号	Ⅲ-①-44	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	パクリタキセル	
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望内容	効能・効果	胃癌	
	用法・用量	パクリタキセルとして、1日1回100mg/m ² （体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、胃癌に対するパクリタキセルの1週間間隔投与は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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>本品目は、現在、胃癌に対してA法（パクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。）の用法・用量で承認されている。</p> <p>今般、1週間間隔投与に係るB法（パクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。）の用法・用量が要望されているが、今後、製薬企業は、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績、並びに本邦における使用実態等を踏まえ、用量及び投与スケジュールについて検討すべきと考える。</p>		

資料 5 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書案
 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
 気管支喘息（成人、小児）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（JAN）	
	販売名：ソル・コーテフ注射用 100mg 同静注用 250mg 同静注用 500mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本小児アレルギー学会	
要望内容	効能・効果	気管支喘息 （ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、「気管支喘息」の効能・効果の追加が要望された。同注射用 100mg については既承認。）
	用法・用量	（気管支喘息に対する既承認用法・用量） ソル・コーテフ注射用 100mg （静脈内注射） ヒドロコルチゾンとして、通常成人 1 回 50～100mg を 1 日 1～4 回静脈内注射する。緊急時には 1 回 100～200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 （点滴静脈内注射） ヒドロコルチゾンとして、通常成人 1 回 50～100mg を 1 日 1～4 回点滴静脈内注射する。緊急時には 1 回 100～200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 （本要望に係る用法・用量） ソル・コーテフ注射用 100mg、同静注用 250mg、同静注用 500mg 通常、成人には、200～500mg、以降 100～200mg を必要に応じて点滴静注する。 通常、小児には、5～7mg/kg をゆっくり投与する。 （ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、「気管支喘息」に対する用法・用量の追加、同注射用 100mg について、「気管支喘息」に対する用法・用量の変更（増量及び小児用量の明記）が要望された。）

	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)</p>	<p>ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、既承認の製剤にはアスピリン喘息発作を誘発することが報告されている¹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（以下、「パラベン」）が添加剤として含まれていることから、パラベンを除いた製剤の開発が要望された。</p>
<p>備考</p>	<p>ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg については、すでに、パラベンを添加剤として使用しない製剤への処方変更に係る承認事項一部変更承認申請が 2012 年 7 月に行われ、2014 年 4 月 1 日に承認されている。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

1998～2003 年の日本アレルギー学会喘息死特別委員会による調査では、成人の喘息死について、発作開始後 1 時間以内の急死が 13.6%、3 時間以内の急死を合わせると 29.7%であり、喘息死に占める急死の割合が多いことが報告されている。また、1992～2000 年の喘息死調査研究班による調査では、死亡前 1 年間の喘息の重症度は、重症が最も多く 39.2%であるが、近年は中等症の割合が高くなる傾向にあり、33.0%を占めることが報告されている^{2,3}。

小児の死亡前の喘息の重症度についても、近年では軽症及び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・喘息死委員会の 2010 年の調査⁴では、死亡前 1 年間の喘息の重症度は 1997 年以前の 160 例では軽症 18%、中等症 20%、重症 29%、1998 年以降の 45 例では軽症 20%、中等症 16%、重症 22%であった（重症度不明を除く）ことが報告されている。

以上のように、成人、小児にかかわらず、重症例に限らず喘息死のリスクがあり、未だ喘息による死亡の防止に至っていないことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病の重篤性については、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

気管支喘息における副腎皮質ステロイド（以下、「ステロイド剤」）の全身投与は、気管支拡張薬の効果不十分による増悪、中等度以上の発作、入院を必要とする高度重症喘息に適用される。

今般要望のあったヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（以下、「HCS」）は、ステロイド剤の一つであるヒドロコルチゾンコハク酸エステル化して水溶性化したものである。

本邦において気管支喘息に係る効能・効果を有する HCS 製剤は 100mg 製剤のみであり、その 1 回投与量はヒドロコルチゾンとして 50～100mg、緊急時には 100～200mg であるが、米国、英国、加国及び豪州等においては、1 回 500mg までの用量で承認されており、100 mg

製剤のみでなく、250mg 及び 500mg 製剤も気管支喘息の効能・効果を有している。

一方、本邦でも「喘息予防・管理ガイドライン 2012」において、成人に対する HCS の用量について、初回投与量としてヒドロコルチゾン 200～500mg を静注し、以後 100～200mg を必要に応じて 4～6 時間毎に静注する旨、さらに「喘息予防・管理ガイドライン 2012」及び「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」において、小児に対する HCS の用量について、2～15 歳の小児では初回投与量としてヒドロコルチゾン 5～7mg/kg を静注後、維持投与量として 5～7mg/kg を 6 時間ごとに静注する旨が記載されており、医療現場では承認用量以上の用量が標準的に用いられている。

以上より、検討会議は、本要望の「医療上の有用性」については、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国⁵：SOLU-CORTEF[®]

<p>効能・効果</p>	<p>適応症と使用法</p> <p>経口投与が不可能で、薬剤の強さ、剤型及び投与経路が、疾患の治療法として適切な場合には、本剤滅菌粉末の静脈内又は筋肉内投与は、以下の適応症に使用される：</p> <p>アレルギー性疾患：喘息、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、薬物過敏反応、通年性又は季節性アレルギー性鼻炎、血清病、輸血反応において従来の適切な各種療法に対して難治性を示す重度又は身体機能不全に至るアレルギー状態の管理。</p> <p>皮膚疾患：水疱性疱疹状皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、重度の多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）。</p> <p>内分泌疾患：原発性又は続発性副腎皮質機能不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類縁体をミネラルコルチコイドと併用することができる。乳幼児に対しては、ミネラルコルチコイドの補充が特に重要である）、先天性副腎過形成、癌に伴う高カルシウム血症、非化膿性甲状腺炎。</p> <p>消化器疾患：限局性腸炎（全身療法）及び潰瘍性大腸炎の臨界期における症状の緩和。</p>
--------------	--

	<p>血液疾患：後天性（自己免疫性）溶血性貧血、先天性（赤血球性）低形成性貧血（ダイヤモンド・ブラックファン貧血）、成人における特発性血小板減少性紫斑病（静脈内投与のみ。筋肉内投与は禁忌）、赤芽球瘍、続発性血小板減少症。</p> <p>その他：神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症、くも膜下腔の閉塞又は閉塞のおそれを伴う結核性髄膜炎（適切な抗結核薬と併用すること）。</p> <p>腫瘍性疾患：白血病及びリンパ腫における症状の緩和。</p> <p>神経系：多発性硬化症の急性増悪；原発性若しくは転移性脳腫瘍又は開頭に伴う脳浮腫。</p> <p>眼疾患：交感性眼炎、外用コルチコステロイドに反応しないブドウ膜炎及び眼の炎症性疾患。</p> <p>腎疾患：特発性ネフローゼ症候群又はエリテマトーデスによる蛋白尿の利尿又は寛解。</p> <p>呼吸器疾患：ベリリウム症、適切な抗結核薬との併用における劇症又は播種性肺結核、特発性好酸球性肺炎、症候性サルコイドーシス。</p> <p>リウマチ性疾患：急性痛風性関節炎、急性リウマチ性心臓炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチを含む関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）における短期投与の補助療法（急性エピソード又は増悪の緩和のため）。皮膚筋炎、側頭動脈炎、多発性筋炎及び全身性エリテマトーデスに対する治療。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>物理的的配合変化の可能性があるため、本剤は他の溶液で希釈したり、他の溶液と混合したりしてはならない。</p> <p>本製剤は静脈内注射、静脈内注入又は筋肉内注射によって投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急期間後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>本剤は、30 秒間（例：100mg）～10 分間（例：500mg 以上）かけて静脈内投与する。一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は 48～72 時間の範囲内で使用する。48～72</p>

時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスクが低いメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。

初回投与量は対象とする疾患の症状に応じて、本剤滅菌粉末として 100～500mg とする。しかし、重篤、急性期、生命を脅かす状況下では、通常用量を超える用量の投与も許容され、経口用量の倍数単位で行われることがある。また、患者の反応と病態に応じて、2、4 又は 6 時間間隔で反復投与することができる。

必要投与量は、対象疾患や患者の反応に基づいて個別に調節すべきである。期待する効果が認められた後、十分な臨床効果が維持される最小用量に達するまで、初回投与量を適切な時間間隔で徐々に減量し、適切な維持用量を決定すること。用量調節が必要な状況とは、疾患経過における寛解又は増悪に伴う臨床状態の変化、患者の個々の薬剤反応性及び治療中の疾患とは直接関連のないストレスにさらされた場合等である。後者の状況においては、患者の状態にあわせて、一定期間本剤を増量する必要がある。長期間の投与後に本剤を中止する場合は、急に中止するのではなく、徐々に中止すること。

多発性硬化症の急性増悪の治療においては、本剤 800mg/日を 1 週間投与した後、320 mg/日を 1 日おきに 1 ヶ月間投与することを推奨する（「使用上の注意」の神経精神病を参照）。

小児患者におけるヒドロコルチゾンの初回投与量は、対象疾患により異なる。初回投与量の範囲は、3～4 回の分割投与で 1 日 0.56～8mg/kg (1 日 20～240mg/m² 体表面積) である。比較のために、以下に各グルココルチコイドの相当する用量 (mg) を示す：

コルチゾン, 25	トリアムシノロン, 4
ヒドロコルチゾン, 20	パラメタゾン, 2
プレドニゾン, 5	ベタメタゾン, 0.75
プレドニゾン, 5	デキサメタゾン, 0.75
メチルプレドニゾン, 4	

これらの用量関係は、各化合物の経口又は静脈内投与にのみ当てはまる。これらの物質又はその誘導体が筋肉内又は関節腔投与される場合には、その相対的な特性が大きく変わることがある。

承認年月 (又は米国における開発の有無)	1955年4月(気管支喘息の適応症の承認年月)
備考	パラベンは含まれていない。
2) 英国 ⁶ : Solu-Cortef [®]	
効能・効果	<p>4.1 適応症 抗炎症薬 本剤は、以下のような迅速かつ強力なコルチコステロイドの効果を必要とする疾患を適応とする：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 内分泌障害 原発性又は続発性副腎皮質機能不全 2. 膠原病 全身性エリテマトーデス 3. 皮膚疾患 重度の多形紅斑(スティーブンス・ジョンソン症候群) 4. アレルギー性疾患 気管支喘息、アナフィラキシー反応 5. 消化器疾患 潰瘍性大腸炎、クローン病 6. 呼吸器疾患 胃内容物の誤嚥 7. 内科的緊急疾患 副腎皮質機能不全に伴うショック又は副腎皮質機能不全が認められ、従来の治療に反応しないショック
用法・用量	<p>4.2 薬量学及び投与方法 本剤は、静脈内注射、静脈内注入又は筋肉内注射によって投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急使用後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>通常、疾患の重症度に応じて、<u>初回投与量は100～500mgとし、1～10分かけて静脈内投与する。</u>なお、患者の反応と病態に応じて、<u>2、4又は6時間の間隔で反復投与することができる。</u></p> <p>一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は48～72時間の範囲内で使用する。48～72時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスク</p>

	<p>が低いメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。高用量の短期コルチコステロイド治療に関連する副作用として、稀に消化性潰瘍が発現することがあるため、予防的に制酸薬を投与することがある。</p> <p>コルチコステロイド治療後に重度のストレス状態にある患者は、副腎皮質機能不全の徴候及び症状がないか注意深く観察する。</p> <p>コルチコステロイド治療は、従来の治療の補助療法であって、代替療法ではない。</p> <p>高齢者：本剤は主に、急性の短期間の症状に対して用いられる。高齢者における投与量変更を支持する情報はない。しかし、高齢者においては、一般的なコルチコステロイドの副作用がより重篤になり得ること及び注意深い臨床的観察が必要であることを踏まえ、投与の必要性を判断すべきである（「使用上の特別な警告及び特別な注意」を参照）。</p> <p><u>小児：乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。ただし、1日当たり25mg未満であってはならない（「使用上の特別な警告及び特別な注意」を参照）。</u></p>
承認年月 (又は英国における開発の有無)	1990年5月（気管支喘息の適応症の承認年月）
備考	パラベンは含まれていない。
3) 独国 ⁷ ：HYDROCORTISON	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重度のショック状態 急性副腎皮質機能不全によるもの 従来の治療に反応せず、副腎皮質機能不全が疑われる場合 2. 急性副腎皮質機能不全 手術又は重度の外傷若しくは感染等に伴う副腎皮質機能不全、重度のストレス状態における急性副腎皮質機能不全 3. 補充療法 原発性副腎皮質機能不全（例：アジソン病、副腎摘出後の病態） 続発性副腎皮質機能不全（例：シーハン症候群、下垂体切除後の病態） 4. 抑制療法 副腎性器症候群、ヒドロコルチゾンの効果ができる限り早く必要な場合、

	若しくはヒドロコルチゾンの経口投与が不可能な場合
用法・用量	
承認年月 (又は独国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし] (2013年4月26日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	承認なし (2013年4月26日現在)
用法・用量	
承認年月 (又は仏国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし] (2013年4月26日現在)
備考	
5) 加国 ⁸ : SOLU-CORTEF	
効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性又は続発性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類縁体をミネラルコルチコイドと併用することができる。乳幼児に対しては、ミネラルコルチコイドの補充が特に重要である)。 ・ 急性副腎皮質機能不全 (ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。合成類縁体を使用する場合には特に、ミネラルコルチコイドの補充が必要となることもある)。 ・ 手術前及び重度の外傷若しくは重度の疾患に伴う既知の副腎皮質機能不全又は副腎皮質予備能が疑われる場合。副腎皮質機能不全に伴うショック又は従来の治療に対する不応例におけるショック。 ・ 先天性副腎過形成 ・ 非化膿性甲状腺炎 ・ 癌に伴う高カルシウム血症 <p>2. リウマチ性疾患</p> <p>以下の疾患における、急性エピソード又は増悪の緩和のための短期投与の補助療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外傷後変形性関節症 ・ 変形性関節症における滑膜炎 ・ 若年性関節リウマチを含む関節リウマチ (低用量維持療法が必要な場合もある) ・ 急性又は亜急性滑液包炎

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 上顎炎 ・ 急性非特異性腱鞘炎 ・ 急性痛風性関節炎 ・ 乾癬性関節炎 ・ 強直性脊椎炎 <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における、増悪期又は維持療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性エリテマトーデス ・ 急性リウマチ性心臓炎 ・ 全身性皮膚筋炎（多発性筋炎） <p>4. 皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 天疱瘡 ・ 重度の多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群） ・ 剥脱性皮膚炎 ・ 水疱性疱疹状皮膚炎 ・ 重度の脂漏性皮膚炎 ・ 重度の乾癬 ・ 菌状息肉症 <p>5. アレルギー性疾患</p> <p>以下における、従来適切な各種治療に対して難治性を示す重度の又は身体機能不全に至るアレルギー状態のコントロール：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 気管支喘息 ・ 接触性皮膚炎 ・ アトピー性皮膚炎 ・ 血清病 ・ 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎 ・ 薬物過敏反応 ・ 蕁麻疹様輸血反応 ・ 急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする） <p>6. 眼疾患</p> <p>以下の疾患を含む、重度の急性又は慢性のアレルギー性及び炎症性疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 眼帯状疱疹 ・ 虹彩炎、虹彩毛様体炎
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脈絡網膜炎 ・ びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎 ・ 視神経炎 ・ 交感性眼炎 ・ 前眼部炎症 ・ アレルギー性結膜炎 ・ アレルギー性角膜辺縁潰瘍 ・ 角膜炎 <p>7. 消化器疾患</p> <p>患者に、以下の疾患の臨界期における症状の緩和：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍性大腸炎（全身療法） ・ 限局性腸炎（全身療法） <p>8. 呼吸器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性サルコイドーシス ・ ベリリウム症 ・ 適切な抗結核薬との併用における劇症又は播種性肺結核 ・ 他の治療法がないレフレル症候群 ・ 誤嚥性肺炎 <p>9. 血液疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 後天性（自己免疫性）溶血性貧血 ・ 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静脈内投与のみ、筋肉内投与は禁忌） ・ 赤芽球減少症（RBC 貧血） ・ 先天性（赤血球性）低形成性貧血 ・ 成人における続発性血小板減少症 <p>10. 腫瘍性疾患</p> <p>以下の疾患に対する緩和ケア：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人における白血病及びリンパ腫 ・ 小児の急性白血病 <p>11. 浮腫性疾患</p> <p>特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用及び蛋白尿の緩和</p>
--	--

	<p>12. 内科的緊急疾患</p> <p>1) 副腎皮質機能不全に伴うショック又は副腎皮質機能不全患者のうち従来の治療に対する不応例におけるショック、及び2) エピネフリンで効果不十分な急性アレルギー性疾患（喘息の重責発作、アナフィラキシー反応、虫さされ等）</p> <p>プラセボ対照二重盲検比較試験は実施されていないが、動物実験モデルでは、コルチコステロイドが、補液等の標準的治療で効果がなかった出血性、外傷性及び外科的ショックに有用であることが示されている（「警告」を参照）。</p> <p>13. その他</p> <p>くも膜下腔の閉塞又は閉塞のおそれを伴う結核性髄膜炎（適切な抗結核薬と併用すること）。神経学的障害又は心筋障害を伴う旋毛虫症。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量</p> <p>本剤は静脈内注射、静脈内注入又は筋肉内注射により投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急使用後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>本剤は、30 秒間（例：100mg）～10 分間（例：500mg 以上）かけて、静脈内投与する。一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は 48～72 時間の範囲内で使用する。高用量の短期コルチコステロイド治療に関連する副作用として、稀に消化性潰瘍が発現することがあるため、予防的に制酸薬を投与することがある。48～72 時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスクが低いメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。</p> <p>対象とする疾患の症状に応じて、<u>初回投与量は 100～500mg 又はそれ以上とし、患者の反応及び病態に応じて、2、4 又は 6 時間間隔で反復投与することができる。乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。ただし、1 日当たり 25 mg 未満であってはならない。</u></p> <p>コルチコステロイド治療後に重度のストレス状態にある患者は、副腎皮質機能不全の徴候及び症状がないか注意深く観察する。</p>

	<p>コルチコステロイド治療は、従来の治療の補助療法であって、代替療法ではない。</p>
<p>承認年月 (又は加国における開発の有無)</p>	<p>1958年1月(気管支喘息の適応症の承認年月)</p>
<p>備考</p>	<p>パラベンは含まれていない。</p>
<p>6) 豪州⁹: SOLU-CORTEF[®]</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>適応症</p> <p>経口投与が不可能で、薬剤の強さ、剤型及び投与経路が疾患の治療法として適切な場合には、本剤注射用粉末の静脈内又は筋肉内投与は、以下の適応症に使用される：</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性又は続発性副腎皮質機能不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類縁体をミネラルコルチコイドと併用することができる。乳幼児に対しては、ミネラルコルチコイドの補充が特に重要である)。急性副腎皮質機能不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。合成類縁体を使用する場合には特に、ミネラルコルチコイドの補充が必要となることもある)。 ・ 手術前及び重度の外傷若しくは重度の疾患に伴う既知の副腎皮質機能不全患者又は副腎皮質予備能が疑われる場合 ・ 腎皮質機能不全に伴うショック又は従来の治療に対する不応例におけるショック ・ 先天性副腎過形成 ・ 非化膿性甲状腺炎 ・ 癌に伴う高カルシウム血症 <p>2. リウマチ性疾患</p> <p>以下の疾患における、急性エピソード又は増悪の緩和のための短期投与の補助療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外傷後変形性関節症 ・ 変形性関節炎における滑膜炎 ・ 若年性関節リウマチを含む関節リウマチ(低用量維持療法が必要な場合もある) ・ 急性又は亜急性滑液包炎 ・ 上顎炎 ・ 急性非特異性腱鞘炎

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性痛風性関節炎 ・ 乾癬性関節炎 ・ 強直性脊椎炎 <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における、増悪の緩和又は維持療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性エリテマトーデス ・ 全身性皮膚筋炎（多発性筋炎） ・ 急性リウマチ性心臓炎 <p>4. 皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 天疱瘡 ・ 重度の多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群） ・ 剥脱性皮膚炎 ・ 水疱性疱疹状皮膚炎 ・ 重度の脂漏性皮膚炎 ・ 重度の乾癬 ・ 菌状息肉症 <p>5. アレルギー性疾患</p> <p>以下における従来適切な各種治療に対して難治性を示す重度の又は身体機能不全に至るアレルギー状態のコントロール：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>気管支喘息</u> ・ 薬物過敏反応 ・ 接触性皮膚炎 ・ 蕁麻疹様輸血反応 ・ アトピー性皮膚炎 ・ 血清病 ・ 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎 ・ 急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする） <p>6. 眼疾患</p> <p>以下の疾患を含む重度の急性又は慢性のアレルギー性及び炎症性疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 眼帯状疱疹 ・ 虹彩炎、虹彩毛様体炎 ・ 脈絡網膜炎 ・ びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 視神経炎 ・ 交感性眼炎 ・ 前眼部炎症 ・ アレルギー性結膜炎 ・ アレルギー性角膜辺縁潰瘍 ・ 角膜炎
	<p>7. 消化器疾患</p> <p>以下の疾患の臨界期における症状の緩和：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍性大腸炎（全身療法） ・ 限局性腸炎（全身療法）
	<p>8. 呼吸器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性サルコイドーシス ・ 他の治療法のないレフレル症候群 ・ ベリリウム症 ・ 適切な抗結核薬との併用における劇症又は播種性肺結核 ・ 誤嚥性肺炎
	<p>9. 血液疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 後天性（自己免疫性）溶血性貧血 ・ 赤芽球減少症（RBC 貧血） ・ 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静脈内投与のみ、筋肉内投与は禁忌） ・ 成人における続発性血小板減少症 ・ 先天性（赤血球性）低形成性貧血
	<p>10. 腫瘍性疾患</p> <p>以下の疾患における症状の緩和：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人における白血病及びリンパ腫 ・ 小児の急性白血病
	<p>11. 浮腫性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用及び蛋白尿の緩和
	<p>12. 神経系</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 多発性硬化症の急性増悪

	<p>13. その他</p> <ul style="list-style-type: none"> くも膜下腔の閉塞又は閉塞のおそれを伴う結核性髄膜炎（適切な抗結核薬と併用すること） 神経学的障害又は心筋障害を伴う旋毛虫症
<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量</p> <p>乳幼児</p> <p>ベンジルアルコールを含有する製剤を使用することは禁忌（「禁忌」を参照）</p> <p>成人</p> <p>本剤は静脈内注射又は筋肉内注射により投与できるが、初期の緊急使用に対する推奨方法は静脈内注射である。初期の緊急使用後は、長時間作用性の注射製剤又は経口剤の使用を考慮する。</p> <p>本剤は、30 秒間（例：100mg）～10 分間（例：500mg 以上）かけて、静脈内投与する。一般的に、高用量のコルチコステロイド治療は、患者の状態が安定するまで継続できるが、通常は 48～72 時間の範囲内で使用する。高用量の短期コルチコステロイド治療に関連する副作用として、稀に消化性潰瘍が発現することがあるため、予防的に制酸薬を投与することがある。</p> <p>48～72 時間を超えて高用量のヒドロコルチゾン治療を継続しなければならない場合には、高ナトリウム血症が発現することがあるため、本剤を、ナトリウム貯留のリスクが低いメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム等のコルチコステロイドに置き換えることが望ましい。</p> <p>対象とする疾患の症状に応じて、<u>初回投与量は 100～500mg とし、患者の反応及び病態に応じて、2、4 又は 6 時間間隔で反復投与することができる。</u> <u>乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。</u>ただし、1 日当たり 25 mg 未満であってはならない。</p> <p>コルチコステロイド治療後に重度のストレス状態にある患者は、副腎皮質機能不全の徴候及び症状がないか注意深く観察する。</p> <p>コルチコステロイド治療は、従来の治療の補助療法であって、代替療法ではない。</p>
<p>承認年月 （又は豪州における開発の有無）</p>	<p>1957 年 10 月（気管支喘息の適応症の承認年月）</p>
<p>備考</p>	<p>パラベンは含まれていない。</p>

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

成人：

1) 海外における報告

Ovid Medline を用いて、検索式：1 (hydrocortisone and asthma and intravenous).af. and 2 limit 1 to (english language and randomized controlled trial) で一次検索を行った結果、37報が検索され（検索実施日：2013年2月21日）、そのうち以下の事項が記載された無作為化比較試験4報が選定された（対象疾患：気管支喘息発作、入院、対象患者：性別・年齢（成人）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（以下、「HCS」）投与前・入院時所見、HCS用法（静注・点滴）・用量（初回量）、併用薬、有効性、安全性/副作用等）。

これに要望書及び国内診療ガイドラインにおいて引用された無作為化比較試験4報を加えた、計8報^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}の概略を表1に示す。

表1. 気管支喘息患者における重篤な喘息発作に対するHCSによる治療効果

文献No. 試験デザイン 実施国	対象患者 疾患	入院時所見	HCSの用法・用量 ^{a)} (初回投与量+ 維持投与量)	主な併用薬 全例に投与	治療効果	副作用
10, 二重盲検比較試験, オーストラリア	気管支喘息患者, 66例 (18~65歳)	急性重症喘息発作の既往歴がある, 又はFEV ₁ 15%以上	<u>HCS IV 初回投与量</u> ・ 50 mg 群, ・ 200 mg 群, ・ 500 mg 群, Q6h, 2日間IV	サルブタモール吸入, テオフィリン PO 又はアミフィリン IV, PRE PO	急性喘息患者における HSC 50 mg 群 (22 例), 200 mg 群 (20 例) 及び 500 mg 群 (24 例) の FEV ₁ (%), PEF (%) 及び VAS (mm) の平均値は、ベースラインと比べ改善したが、3 群間に差は認められなかった。 ・ 48 時間後の FEV ₁ (%): 50 mg; 71%, 200 mg; 69%, 500 mg; 71% ・ 12 日後の morning pre-bronchodilator の PEF (%): 50 mg; 78%, 200 mg; 78%, 500 mg; 95%, 12 日後の afternoon post-bronchodilator の PEF (%): 50 mg; 87%, 200 mg; 102%, 500 mg; 99% ・ 12 日後の午後の VAS (mm): 50 mg; 85%, 200 mg; 92%, 500 mg; 96%	記載なし
11, 二重盲検比較試験, 米国	気管支喘息患者, 20例 (18~45歳)	急性重症喘息発作, 救急救命室へ入院, 気管支拡張薬治療に反応しない	・ HCS 群: <u>HCS IV 初回投与量 2 mg/kg (bolus)</u> + 維持投与量 0.5 mg/kg/hr 24 時間点滴静注 ・ 対照群 (生食)	アミフィリン IV, テルブタリン皮下注, イブuprofen ノール及びエビネフリン吸入・皮下注, イソチン吸入	24 時間後の FEV ₁ の平均±標準誤差は, HCS 群 (11 例) 及び対照群 (9 例) でそれぞれ 118±25% 及び 35±22% であり, HSC 投与により肺機能が改善した。	両群ともに震え, 動悸, 悪心及び頭痛。

12, 二重盲検比較試験, 米国	気管支喘息患者, 38例 (16~44歳)	急性喘息発作, 呼吸困難, 喘鳴, 救命室へ入院	<u>HCS, IV 初回投与量 (単回投与)</u> ・対照群, 生食 ・0.25 g 群 ・0.50 g 群 ・1.0 g 群 IV	イソプロテノール 間歇吸入	静注 30 分後, 肺機能検査のデータはベースラインに比べて改善したが, 各群間に差は認められなかった。	記載なし
13, 二重盲検比較対照試験, 英国	気管支喘息患者, 47例 (16~50歳)	重症喘息発作, 救命入院	・A 群: <u>HCS IV (bolus) 初回投与量 3 mg/kg + 維持投与量 HCS IV 3 mg/kg Q6h + 維持投与量 PRE PO</u> ・B 群: <u>HCS IV 初回投与量 3 mg/kg + 維持投与量 Placebo Q6h + 維持投与量 PRE PO</u>	アミノイソソルビド IV, テルブタリン吸入	A 群 (23 例) の入院 24 時間の PEF (%) 変化は B 群 (24 例) に比べて高い傾向を示したが, 両群間に差は認められなかった。	記載なし
14, 二重盲検比較対照試験, ウグアンダ	気管支喘息患者, 98例 (18~50歳)	急性喘息発作, 救命室へ入院, PEF, FEV ₁ 50%未満	救命室へ入院直後に HCS 静注 ・HCS 群, IV 500 mg ・対照群, IV 生食	サルブタモール吸入, 酸素吸入	退院時の FEV ₁ の平均%は対照群 (49 例) 及び HCS 群 (49 例) でそれぞれ, 54.6%及び 54.6%であり, 救命室での治療時間は対照群及び HCS 群でそれぞれ, 2.2 時間及び 2.2 時間であった。肺機能 (PEF, FEV ₁ , FVC) はベースラインに比べて改善したが, 両群間に差は認められなかった。	記載なし
15, 無作為化比較試験, 南アフリカ	気管支喘息患者, 191 例 (平均年齢 HCS 群: 41.1, MP 群: 42.6 歳)	急性重症喘息発作, ICU 入院, PEFR 50%以下	HCS と MP の有効性 HCS 群: <u>IV HCS 200 mg Q4h</u> MP 群: <u>IV MP 125 mg Q12h</u>	サルブタモール吸入, アミノイソソルビド IV	最大 PEFR への到達時間 (中央値) は HCS 群 (91 例) 及び MP 群 (100 例) でそれぞれ, 19 時間及び 23 時間であり両群間に差は認められなかった。 Asthma unit への入院期間の中央値 (時間) は HCS 群及び MP 群でそれぞれ 30 時間及び 36 時間であり, HCS 群では短縮した。	記載なし
16, 比較試験, 英国	気管支喘息患者, 26 例	急性重症喘息発作が 24 時間以上持続し, 入院	・ <u>HCS, IV 初回投与量 280 mg, + 維持投与量; PO, PRE (低用量)</u> ・ <u>HCS, IV 初回投与量 4 mg/kg, + 維持投与量; HCS, IV 12 mg/kg/日, + 維持投与量; PO, PRE (中用量)</u> ・MP, IV 初回投与量 1 mg/kg, 高用量; 175.5 mg/kg (高用量)	サルブタモール間歇吸入, アミノイソソルビド IV, 酸素吸入	重症急性喘息患者へ corticosteroids を低用量 (10 例), 中用量 (10 例), 高用量 (6 例) を投与し, 脈拍数, PEFR, 肺活量を測定した結果, 用量に依存した回復は認められなかった。なお, PEF (%) について, 治療第 7 日及び第 8 日には低用量と比べ中用量で高く, FEV ₁ については, 治療第 1 日には中用量と比べ, 高用量で高く, 治療第 5 日には低用量と比べ中用量で高かった。	記載なし
17, 比較試験, アメリカ	喘息発作重積患者, 40 例 (18~46 歳)	喘息発作重積, Baseline の FEV ₁ 20% 以下	・ <u>HCS IV 初回投与量 6 mg/kg/日 (中用量群)</u> ・ <u>HCS, IV 初回投与量 80 mg/kg/日 (高用量群)</u> 両群ともに 6 時間毎, 5 日間 IV	アミノイソソルビド IV, イソプロテノール吸入, 酸素吸入	FEV ₁ (%) に関して治療第 5 日の高用量群 (20 例) 及び中用量群 (20 例) の値はそれぞれ 48.3%及び 55.6%, 退院時の高用量群 (20 例) 及び中用量群 (20 例) の値は, それぞれ 79.3%及び 79.4%であり, FEV ₁ は改善したが, 両群間に差は認められなかった。	異常なし

HCS: ヒドロコルチゾン酢酸エステルトリウム, PRE: プレドニゾン, IV: 静脈内投与, PO: 経口投与, Q4h: 4時間毎, FEV₁: 1秒量, PEF: 最大呼気流量, PEFR: 最大呼気流量率, VAS: visual analogue scale, MP: メチルプレドニゾン
a) ヒドロコルチゾン換算量で記載

2) 国内における報告

JAPIC (医薬品情報データベース) を用いて、検索式：Hydrocortisone*喘息*無作為化比較試験で検索した結果 (検索実施日：2012年11月20日)、気管支喘息患者における発作に対するHCS製剤の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験は確認されなかった。

小児：

1) 海外における報告

Ovid Medline を用いて、検索式：1 (hydrocortisone and asthma and intravenous).af. and2 limit 1 to (english language and randomized controlled trial)で一次検索を行った結果、37報が検索され (検索実施日：2013年1月10日)、そのうち以下の事項が記載された無作為化比較試験3報^{18,19,20}が選定された (対象疾患：気管支喘息、対象患者：小児、HCS投与前・入院時所見、HCS投与経路：静注又は点滴静注、用量、併用薬、有効性、安全性/副作用等)。さらに、今回の文献検索において抽出されなかったが、小児気管支喘息発作に対するHCSの有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験1報²¹も追加された。各報告の概略を表2に示す。

表2. 気管支喘息患児の急性発作に対するHCSによる治療効果

文献No. 試験デザイン 実施国	対象患者 疾患	入院時所見 発作程度	HCSの用法・用量 (初回投与量+ 維持投与量)	主な併用薬 全例に投与	治療効果	副作用
18 無作為化二 重盲検比較 試験, 英国	急性気管 支喘息患 児, 38例, (2-11歳)	入院, 急性重症	・対照群：生食 ・ステロイド群：入院後、 <u>HCSを初回投与 量6 mg/kg IV + 維持投与量2 mg/kg Q4h</u> + プレ ドニゾロン	サルブタモール吸 入, アミノフィリンIV, テオフィリン	ステロイド群 (19例) の心拍数は 入院2日目 (心拍数の平均差 16 beats/min) 及び退院時 (心 拍数の平均差 13 beats/min) とも対照群 (20例) に比べて 低下した。ステロイド群の入院2 日目のPEFR (PEFRの平均差 16%) は対照群に比べて改善 した。ステロイド群の患児の入院 期間は、対照群と比べて短期 で、喘息発作の再発率も低か った。	記載な し
19 無作為化比 較試験 カナダ	急性気管 支喘息患 児, 19例, (8-15歳),	緊急救命室 へ入院, 急性 喘息の悪化	・対照群 ・ステロイド群: <u>HCS 7 mg/kg IV Q6h</u>	サルブタモール吸 入+アミノフィリン IV, 酸素 (必 要に応じ)	入院時の臨床スコアは中等度で あったが、時間経過 (治療48 時間後まで) とともに対照群 (9例) 及びステロイド群 (10例) ともに改善した。治療36時 間目までにPEFRが50%以上 改善した患者は対照群及びス テロイド群でそれぞれ、6/9例お よび6/10例であり、両群間に 差異は認められなかった。	記載な し
20 二重盲検無 作為化クロス オーバー試験, フランス	気管支喘 息患児, 26 例, (7-16 歳)	・夜間喘息あ り：10例, ・夜間喘息な し：16例	・HCS群：30 µg/体 表面積 m ² /24時間, 点滴静注 ・プレドニゾロン群：生食 クロスオーバー (1週間)	ステロイド吸入 は2週間休 止, 長時間作用 型β2刺激薬 は5日間休 止	「夜間喘息あり」の患児にお いて、HCSを24時間点 滴静注した結果、HCS群 (10 例) では血中 cortisol level が 上昇し (夜間及び朝の時間 帯, 文献中 Fig. 1 参照), HCS 群のFEV ₁ はプレドニゾロン群 (10例) に比べてすべての測定時刻 で15%以上増加した。	記載な し

21 無作為化二重盲比較試験、米国	気管支喘息、小児・若年、45例、(5-18歳)	入院時の平均 PaO ₂ は対照群で 57.9 mm Hg	・対照群：生食 ・HCS 群：初回投与量 7 mg/kg IV + 維持投与量 7 mg/kg/24hr DIV, ・ベタメタゾン群 ・デキサメタゾン群	エピネフリン皮下注、アミノフィリン IV、酸素吸入、フェレリン吸入、イブuprofen 吸入	PaO ₂ (開始時平均値→入院 24 時間目)の値は、ステロイド投与群 (30 例) では (58.5→78.1 mm Hg)であり、対照群 (15 例、57.9→64.4 mm Hg) に比べて改善を示した。ステロイド群間の PaO ₂ の比較において、HCS 群は、他のステロイド群と比べてわずかに効果が弱かった。	副作用なし
----------------------	-------------------------	--	---	--	--	-------

IV：静注、DIV：点滴静注、PEFR：最大呼気流量率、PaO₂：動脈血酸素分圧、FEV₁：1秒量

2) 国内における報告

JAPIC (医薬品情報データベース) を用いて、検索式：Hydrocortisone*喘息*無作為化比較試験で検索した結果 (検索実施日：2012 年 11 月 20 日)、小児気管支喘息の発作を HCS 製剤で治療した無作為化比較試験は確認されなかった。

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

成人：

1) 総説、An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma.²²

MEDLINE、EMBASE、CINAHL 及び Cochrane CENTRAL を用いた、1966～2007 年の成人急性喘息発作におけるステロイド治療に関する文献レビューの結果、ステロイド剤の全身投与は急性喘息発作を改善し、再発リスクを低下させること、ヒドロコルチゾンの用量として 250～500mg の単回静脈内投与が推奨されることが記載されている。

2) 総説、Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2008. London: John Wiley & Sons, Ltd.²³

成人における急性重症喘息発作に対する初期治療として、メチルプレドニゾロン 60～80mg/日又はヒドロコルチゾン 300～400mg/日は、十分な効果を示すことが記載されている。

小児：

1) 総説、Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. (Review). The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2008, Issue 4.²⁴

入院下の急性喘息発作の患児 (1～18 歳) に対してステロイド剤 (経口、吸入、静脈内注射、筋肉内注射) で治療した無作為化比較試験 7 試験の総合的な評価において、全身性ステロイド剤 (ヒドロコルチゾン及びメチルプレドニゾロン) 投与は、プラセボ群と比べ入院期間を短縮し、喘息発作の再発率を低下させることが記載されている。この Cochrane 解析に用いられた文献におけるヒドロコルチゾンの初回投与量は 6～7mg/kg の静脈内注射であった。

2) 総説、Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: A systematic review (2006).²⁵

急性喘息発作の患児に対して全身性ステロイド剤 (メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチ

ゾン及びプレドニゾン) を使用した無作為化比較試験 9 試験の総合的な評価において、ステロイド剤は喘息発作に対して有用であるが、用量依存的な有効性は認められなかった旨が記載されている。なお、解析に用いられた文献におけるヒドロコルチゾンの用法・用量は以下のとおりであった。

ヒドロコルチゾンの用法・用量
7 mg/kg, 6 時間毎に静脈内投与
6 mg/kg, 以降 2 mg/kg を 4 時間毎に静脈内投与

3) カナダ小児科学会. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation.²⁶

カナダ小児科学会 (2012) は、小児における急性喘息発作の治療について、その程度を Mild、Moderate、Severe、Severe to impending respiratory failure の 4 段階に分類し、Severe の薬物治療として「Salbutamol+ipratropium bromide+IV corticosteroids」の併用投与による治療を提示している。Severe な急性喘息発作の治療におけるヒドロコルチゾンの投与量は 5~7 mg/kg の静脈内投与であり、最大投与量は 1 回当たり 400mg を 6 時間毎に静脈内投与と記載されている。

4) 総説、Glucocorticosteroid therapy in acute severe asthma--a critical review²⁷

急性喘息発作の治療において、ステロイド剤の副作用は主に長期投与時に発現するが、高用量の短期間投与によっても、精神障害、胃潰瘍、糖尿病及び水分貯留等が発現することがあると記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

成人：

<海外における教科書等>

1) ハリソン内科学²⁸

喘息の急性増悪に対しては全身性ステロイド剤（ヒドロコルチゾン又はメチルプレドニゾン）を静脈内投与するが、経口投与でも効果は同等であり、投与がより簡便であることが最近の研究で示されていると記載されている。

<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²⁹

全身性ステロイド剤の項に、以下のとおり記載されている。

- 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剤（経口、点滴静注）を使用する。
- ステロイド剤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剤で発作が増悪することがあるため注意する。

- 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剤処方及び服薬指導が有用である。

①全身性ステロイド剤の適応

- 1) 吸入 β_2 刺激薬による初期治療に反応不十分
- 2) 中等度以上の発作
- 3) 軽症発作でもすでにステロイド剤の全身投与中、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、又はソル・コーテフ 200～500mg を点滴静注
- 2) その後、ソル・メドロール 40～80mg、又はソル・コーテフ 100～200mg を 4～8 時間毎に症状及び 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) 今日の治療指針 2010³⁰

急性発作時の治療 (受診時) の項に、処方例として、ソル・メドロール注 1 回 40～125mg 又はサクシゾン^a注 1 回 200～500mg 点滴静注、以降、ソル・メドロール注 1 回 40～80mg 又はサクシゾン^a注 1 回 100～200mg を必要に応じ 6 時間毎に点滴静注と記載されている。

^a サクシゾン:ヒドロコルチゾン

小児：

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011³¹

喘息発作時の治療の項に、以下のとおり記載されている。

喘息の急性発作に対しては、いずれの年齢においても小発作、中発作、大発作のいずれの場合も、まずは β_2 刺激薬の吸入を行う。20～30 分間隔で 3 回まで可とする。効果が十分でないときは、酸素吸入や、さらにソリタ T3 号等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 時間毎に投与する。ここから入院が必要になる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

成人：

<海外における診療ガイドライン等>

1) British Guideline on the Management of Asthma³²

急性喘息の治療の項において、以下のとおり記載されている。

ステロイド療法は、死亡率、再発、その後の入院及び β_2 作動薬療法の必要性を減少させる。

急性発作においては、ステロイド療法の開始が早ければ早いほど良好な転帰をもたらす。

急性喘息の全症例に対して適量のステロイドを投与することが望ましい。経口投与が可能な場合、経口ステロイドは注射用ステロイドと同程度の効果を有する。プレドニゾン 40～50mg/日又は非経口ヒドロコルチゾン 400mg/日（6時間毎に 100mg）はそれよりも高い用量と同程度の効果であった。

<日本における診療ガイドライン等>

1) 喘息予防・管理ガイドライン 2012³³

急性増悪（発作）への対応（成人）の項において、ヒドロコルチゾンについて以下のとおり記載されている。

4) 副腎皮質ステロイド（ステロイド剤）

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、すでにステロイド剤を投与している例に使用する（エビデンス A）^{10,17,23}。初回投与量はヒドロコルチゾン 200～500mg^{10,17}、又はメチルプレドニゾン 40～125mg とし、以後、ヒドロコルチゾン 100～200mg、又はメチルプレドニゾン 40～80mg を必要に応じて 4～6 時間毎に静注する。（中略）最初のヒドロコルチゾンあるいはメチルプレドニゾンの初回投与で症状が増悪する場合は、そのステロイド剤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剤（デキサメタゾン、ベタメタゾン等）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ため、リン酸エステル型製剤を用いた方がよい（エビデンス B）。

小児：

<海外における診療ガイドライン等>

1) British Guideline on the Management of Asthma³²

小児における急性喘息の初期治療の項に、以下のとおり記載されている。

ステロイドの早期使用により、入院の必要性を減少させ、また最初の発現後の症状再発を防ぐことができる。その効果は 3～4 時間以内に得ることができる。

急性喘息発作の治療において早期にプレドニゾンを投与すること。

経口ステロイドと静注ステロイドの効果は同程度である。経口薬を服薬できない重症の小児に対しては静注ヒドロコルチゾン（4mg/kg を 4 時間毎に反復投与）を使用すること。大多数の小児において、用量が高いほど治療上の利点をもたらすかは明らかではない。治療終了時にステロイド錠の用量を漸減する必要はない。

小児が嘔吐した場合はプレドニゾン投与を繰り返し、また経口摂取した薬剤を保持でき

ない小児患者に対しては静注ステロイドを考慮すること。

<日本における診療ガイドライン等>

1) 喘息予防・管理ガイドライン 2012³⁴

急性発作への対応（小児）の項に以下のとおり記載されている。

3) 中発作に対する治療

(2) 中発作に対する追加治療

① 全身性ステロイド剤投与（表 3）

ステロイド剤の内服又は静注を追加する。治療早期からステロイド剤の併用を考慮すべき患者は以下のとおりである。

- ・治療ステップ 3（基本治療：吸入ステロイド剤<中用量>、追加治療：ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等）以上の長期管理がなされている。
- ・過去 1 年間に喘息発作による入院の既往がある。
- ・意識障害を伴う喘息発作や喘息発作治療のために気管内挿管をされたことがある。

ただし、全身性ステロイド剤投与には通常は速効性がなく、効果発現に数時間を要することを認識しておく必要がある。

表 3. 全身性ステロイド剤の投与方法

	初回投与量		維持投与量	
	2～15 歳	2 歳未満	2～15 歳	2 歳未満
ヒドロコルチゾン	5～7 mg/kg	5 mg/kg	5～7 mg/kg 6 時間毎	5 mg/kg 6～8 時間毎
プレドニゾン	1～1.5 mg/kg	0.5～1 mg/kg	0.5 mg/kg 6 時間毎	0.5～1 mg/kg 6～12 時間毎 (Max:2 mg/kg/日)
メチルプレドニゾン	1～1.5 mg/kg	0.5～1 mg/kg	1～1.5 mg/kg 4～6 時間毎	0.5～1 mg/kg 6～12 時間毎

<静脈内投与方法> 10 分程度かけて静注又は 30 分程度の点滴静注

<注意点>

- ・ ヒドロコルチゾン：ミネラルコルチコイド作用もあるため、数日以内の使用にとどめること。
- ・ 静脈内投与で稀に即時型アレルギー反応が誘発されることがある。
- ・ 使用は 1 か月に 3 日間程度、1 年間に数回程度とする。これを超える場合には、小児の喘息治療に精通した医師に紹介する。

4) 大発作・呼吸不全に対する治療（入院での対応）

(1) 大発作・呼吸不全に対する初期治療

② β₂ 刺激薬吸入・ステロイド剤全身投与

当初から十分量の全身性ステロイド剤を併用する。静注投与が選択されている場合が多いが、内服が可能であれば、安全性の面からも経口投与で構わない。ステロイド剤の標準的な投与量を表 3 に示す¹²（エビデンス B）。経静脈的に投与する場合には、one shot で投与するよりも、10～30 分かけて静注するほうが安全である。通常は 3～5 日間の使用で十分な効果が期待できる。

2) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012³⁵

急性発作への対応の項において、喘息予防・管理ガイドライン 2012³⁴と同様、中発作に対する追加治療として全身性ステロイド剤を投与し、治療ステップ 3 以上の長期管理がなされている等の一部の患者では治療早期から全身性ステロイド剤の併用を考慮すべきであること、また大発作に対する初期治療として吸入 β_2 刺激薬と全身性ステロイド剤を併用すべきであること、小児に対する HCS の用量について、初回投与量として 2～15 歳ではヒドロコルチゾン 5～7mg/kg、2 歳未満では 5mg/kg を静注後、維持投与量として 2～15 歳では 5～7mg/kg を 6 時間毎、2 歳未満では 5mg/kg を 6～8 時間毎に静注することが記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦では要望内容に係る臨床試験は未実施である。

なお、要望内容のうち、ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、アスピリン喘息発作を誘発することが知られているパラベンを添加剤として使用しない製剤を開発することについては、当該処方変更に係る承認事項一部変更承認申請が 2012 年 7 月に行われ、2014 年 4 月 1 日に承認されている。

(2) 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について

成人：

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での無作為化比較試験成績に関する報告はないが、非盲検非対照試験として、成人気管支喘息の急性発作（23 例）³⁶、重積発作（8 例³⁷、10 例³⁸）、慢性気管支喘息（10 例及び 14 例）³⁹ 及び全身麻酔下の外科手術を受けた気管支喘息患者（76 例）⁴⁰ における HCS の有効性及び安全性が報告され（表 4）、気管支喘息重積発作のため緊急入院した喘息患者を対象として HCS で治療した症例報告 6 報（10 例、表 5）^{41,42,43,44,45,46} が報告されている。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、2012 年までに報告された国内自発報告に基づき、本剤の安全性が検討された結果、本剤を喘息に対して使用した症例（成人）は 80 例（年齢不明を含む）であり、要望内容に係る用量（1 回投与量として 200 mg 以上）を投与された症例 19 例において副作用が報告されていた（副作用の概要は、「7. 公知申請の妥当性について（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

表 4. 気管支喘息患者に対する HCS による治療効果（非盲検非対照試験）³⁶⁻⁴⁰

文献 No.	対象患者疾患	入院時所見等	HCS 用法・用量	有効性/治療効果	副作用
36	成人気管支喘息患者 23 例（男性 16 例、女性 7 例）の急性発作期、中発作期	記載なし	第 I 群 100 mg (急速 IV) + 300 mg (DIV, 3h) 第 II 群 300 mg (急速 IV) 第 II 群 300 mg (急速 IV) + 900 mg (DIV, 3h)	自覚症状の改善，呼吸抵抗の減少	記載なし

37	8例(男性4例,女性4例),計10件,年齢:26~74歳,気管支喘息(重積発作)	起座呼吸,努力性呼吸,喘鳴などが,通常の喘息治療で改善しない	300~400 mg/日	感染性: 全例軽快 症状消失するまで:平均12.8日,HCSの総投与量は平均3,780 mg	低K血症: 3/5件
				アトピー性:全例軽快 症状消失するまで:平均4.2日,HCSの総投与量は平均1,300 mg	低K血症: 3/5件
38	10例(男性5例,女性5例),年齢:28~64歳,気管支喘息患者	入院時の発作点数 ^{a)} の合計が8以上の者を重症状態としてHCSの治療対象とした	初回投与量:200 mg DIV	静注開始前の平均発作点数は9.8から,終了時2.2と77.6%の著明な改善	頭痛: 2/10例 悪心: 4/10例
39	有効性: 慢性気管支喘息患者,10例(男性4例,女性6例),平均年齢53.1±2.0歳,平均罹患期間8.8±1.2年	記載なし	200 mg,1日1回, 2日間DIV	平均%PEFRは56.3%から71.1%	記載なし
			200 mg,1日1回, 3日間DIV 併用薬: テオフィリン,経口プレドニゾロン	平均%PEFRは55.6%から77.7%	
	副腎機能検査: 慢性気管支喘息患者重症発作で入院,14例(男性7例,女性7例),平均年齢52.3±2.5歳	記載なし	200 mg,4時間毎3日間DIV, 総投与量3,600 mg/3日 併用薬: Control Oral steroid (-) Oral steroid (+)	症状改善	副腎機能抑制は認められない
40	76例(男性39例,女性37例),年齢:17~85歳,気管支喘息患者,軽度24例,中等度39例,重度13例,手術の疾患:胃癌,大腸癌,変形性関節症など	記載なし	術前・術中・術後の気管支喘息発作予防処置: ・術前処置なし13例 ・術前から術中にネオフィリンの点滴8例 ・術前から術中にネオフィリンとHCS(200~300 mg)点滴52例 ・術前数日間HCS(200~300 mg)および術前から術中にネオフィリンとHCS(200~300 mg)の点滴3例	術中の気管支喘息発作は1/76例(1.3%),術後3日以内の発作は3/76例(3.9%)。術中に発作を起こした患者は,喘息に対する術前処置がなされていなかった。	なし

DIV:点滴静注, IV:静注, 11-OHCS:11-ヒドロキシコルチコステロイド

a) 喘息発作点数:発作強度+++;9回,発作強度++;6回,発作強度+;3回,喘鳴;2回,咳;1回

表5. 気管支喘息患者におけるHCSによる治療効果(症例報告) 41-46

文献No.	対象患者疾患	入院時所見	HCS, 初回投与量, 総使用量/回数	主な併用薬	治療効果	副作用
41	23歳女性, 気管支喘息	喘鳴, 呼吸困難, 乾性ラ音	サクソソ 初回: 400 mg, それ以降, 400~100 mg	イソバルP, ネオフィリン, フスゲンール, テオナ, アズノール	発作消失, 著効	なし
	55歳男性, 気管支喘息	中等度呼吸困難, 乾性ラ音	サクソソ 初回: 200 mg, それ以降, 100~200 mg	ネオフィリン, エフェドリン, イリソ, テオ	やや有効	なし
	55歳女性, 気管支喘息	喘鳴, 中等度呼吸困難, 乾性ラ音	サクソソ 初回: 200 mg DIV, それ以降, 100~200 mg DIV	イソバルP, ベクタイト, SM-散, タルソソ, テオ	発作軽快, 有効	尿糖陽性 (ステロイド中止後陰性)
	64歳男性, 気管支喘息	喘鳴, 呼吸困難, 乾性ラ音, 発作重積	サクソソ 初回: 400 mg DIV, それ以降, 100~200 mg DIV	アルダクソソ, ベルソソソソ, アロテック, テオ, インター	著効	尿糖陽性 (ステロイド中止後陰性)
	35歳女性, 気管支喘息	乾性ラ音	サクソソ 初回: 100 mg DIV, それ以降, 100~50 mg DIV	イソバルP, ネオフィリン, SM-散	発作消失, 著効	なし
42	21歳男性, 気管支喘息	発作重積状態, テアノセ	ソルコステフ 初回: 500 mg IV, 200 mg, 6時間毎	ボスミン, テオフィリン, ネオフィリン, 経口プレドニゾロン	ICU入院4日目で退出	記載なし

43	43歳女性, 気管支喘息, 好酸球肺浸潤症候群	咳嗽, 喀痰, 喘鳴, 呼吸困難, 乾性ラ音, 喀痰より <i>staphylococcus aureus</i> , 肺炎球菌を検出, 好酸球増加	200 mg/日 6日間, 100 mg/日 9日間	抗菌薬: CEX, CMZ, GM	自・他覚症状とも異常なし, 軽快退院	記載なし
44	26歳女性, 気管支喘息, 気管支漏	咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 喘鳴	400 mg/日 DIV	テオフィリン, プロパテロール, トリエラスト, 経口プレドニゾロン	軽快退院, 喘息発作消失	記載なし
45	41歳男性, 気管支喘息, 気腫性巨大肺嚢胞	呼吸困難, 高熱, 起座呼吸, 肺の外科的治療	初回: 300 mg IV, 以降 8時間毎 100 mg	プレドニゾロン, アミノフィリン	術前の喘息発作の抑制により, 気腫性巨大肺嚢胞の切除に成功	記載なし
46	24歳男性, 喘息患者, 肺好酸球増多症	呼吸困難, 咳嗽, 喀痰, 喘鳴, 乾性ラ音, 胸部単純X線写真で浸潤影	400 mg IV	テオフィリン, プロピオ酸フルカザン吸入, プレドニゾロン経口	胸部単純X線写真で異常所見なし, 再発なし	記載なし

DIV: 点滴静注, IV: 静注

小児:

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での無作為化比較試験成績に関する報告はないが、非盲検非対照試験として、小児気管支喘息発作に対するベタメタゾンとHCSとの比較試験（HCS群は51例）が報告され（表6）、小児気管支喘息発作に関する症例報告（12例、表7）が報告されている。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、2012年までに報告された国内自発報告に基づき、本剤の安全性が検討された結果、喘息に対して、本剤50～800 mgが投与された小児症例（15歳以下又は小児）43例において、副作用が報告されていた（副作用の概要は、「7. 公知申請の妥当性について（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

表6. 気管支喘息患児に対するHCSによる治療効果（非盲検非対照試験）⁴⁷

文献No.	対象疾患	群, 患者背景	用法・用量 (発作あたりの総投与量)	呼吸数最大値 (/分) ^a		副作用
				入院時	退院時	
47	小児気管支喘息発作時	BM群: 76例 (男52/女24), 平均年齢 3.3±2.4歳	BM: 0.1 mg/kg, 12~24時間ごと DIV	40.8±13.0 (67例)	26.9±5.9 (64例)	なし
		HCS群: 51例, (男37/女14), 平均年齢 4.4±2.6歳	HCS: 5~7 mg/kg, 6~8時間ごと IV	41.4±11.5 (51例)	25.1±5.1 (47例)	なし

BM: ベタメタゾン, DIV: 点滴静注, IV: 静注, a: 平均±SD

表7. 気管支喘息患児におけるHCSによる治療効果（症例報告）

文献No.	対象患者, 疾患	入院時所見	HCS, 初回投与量, 総投与量	主な併用薬	治療効果/転帰	副作用
48	1歳9ヵ月男児, 乳児喘息	喘鳴を伴う呼吸困難発作, 鼻翼呼吸, 陥没呼吸強度	初回: 200 mg IV, 12時間後 100 mg	アミノフィリン, β ₂ 刺激剤	呼吸改善	記載なし
49	11歳男児, 小児喘息	呼吸困難, 喘息, 意識障害, 全身チアノーゼ, 陥没呼吸, 乾性ラ音, 喘息発作重積状態	初回: 500 mg/日 IV, 急性副腎不全様症状: 400 mg/日 IV	イソプロテレノール, アミノフィリン, プレドニゾロン	救命, 経過良好	記載なし
50	11歳女児, 気管支喘息, 口腔内血管腫	呼吸困難, 咽喉部不快感, 口腔検査 (7mm ² 咽頭鏡, CT)	初回: 100 mg DIV	フェンタニル, リトカイン, プロパフェール, ベクメニカム, ラネチジン	術後4日目に退院	記載なし

51	8歳男児, 小児気管支喘息	胸痛, 喘鳴, 呼吸困難, 急性増悪	初回：100 mg	アミノフィリン, テオフィリン, β_2 刺激剤, プランロスタ	発作消失, 退院	記載なし
52	2歳2ヵ月男児, 気管支喘息	喘鳴, 呼吸困難, 喘息大発作	初回：5 mg/dose 1日4回 IV	サルブタモール, アミノフィリン, インステロン	軽快退院	なし
53	2歳3ヵ月女児	口腔外傷, 疼痛, 頸部腫脹	初回：100 mg	セフォチアム, クリダマイシン	改善, 退院	記載なし
54	8ヵ月女児, 喘息性気管支炎	喘鳴, 乾性音, 下痢, 肺炎像, 胸水貯留, 呼吸困難	初回：7 mg/kg 6時間ごと IV, HCS 漸減し5日間で投与中止	イブプロフェノール	解熱, 呼吸障害などの急速な改善	記載なし
55	13歳男性, 気管支喘息	呼吸困難, 意識障害, 喘息重積発作, フェノゼ	初回：500 mg, IV	イブプロフェノール, アミノフィリン	意識回復, 5日後軽快退院	記載なし
56	16歳女性, 気管支喘息	フェノゼ, 呼吸困難, 喘鳴, 喀痰, 意識障害, 蕁麻疹様発疹	初回：200 mg, 初日総量：1100 mg/日, 翌日：800 mg/日, 翌々日：400 mg/日	ベタメタゾン, デキサメタゾン, ネオフィリン, イリリン, アステルタン, モブシ	発作ほとんど消失	記載なし
	16歳男性, 気管支喘息	フェノゼ, 呼吸困難, 咳嗽, 喀痰, 笛声喘鳴	初回：200 mg, 初日総量：1200 mg/日	プレドニソロン, ベタメタゾン, デキサメタゾン, ネオフィリン, イリリン, アステルタン	発作消失, 軽快, 退院	記載なし
57	16歳女性, 気管支喘息	フェノゼ, 呼吸困難, 咳嗽, 喀痰, 笛声喘鳴	初回：800 mg, 初日総量：1100 mg/日, 翌日：800 mg/日, 翌々日：400 mg/日	ベタメタゾン, デキサメタゾン, トリアムシロロン	救命	記載なし
58	12歳男性, 気管支喘息	意識混濁, 呼吸停止状態, 重積状態	入院病日第1~3日：3 g/日, 総量：第1~8日：15.5 g	トモチモール (THAM)	回復	記載なし

HCS: hydrocortisone sodium succinate, IV: 静注

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外では、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、成人及び小児気管支喘息患者における急性喘息発作を対象とした無作為化比較試験において、1回投与量として成人ではHCS 200~500mg又は体重1kg当たり4~6mgを、小児では5~7mg/kgを静脈内又は点滴静脈内投与したときの有効性が示されており、また、要望内容に係る用量（1回投与量として200 mg以上）は、米国、英国、加国及び豪州等では既に承認されている。

本邦では、無作為化比較試験成績は得られていないが、複数の非盲検非対照試験及び症例報告等において、成人又は小児の気管支喘息患者に1回投与量としてHCS 200mg以上を静脈内又は点滴静脈内投与したときの有効性が報告されており、また、要望内容に係る用量を含むHCSの使用は本邦における教科書及び診療ガイドライン等に標準的治療法として記載されている。

以上より、検討会議は、日本人成人及び小児気管支喘息患者における要望内容に係る用量でのHCSの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、要望内容に係る用量が用いられた成人気管支喘息患者を対象とした無作為化比較試験の公表文献のうち、HCS 投与時の安全性に関する記載のあるものは、初回投与量として 6mg/kg/日（平均体重を 50kg とした場合 300mg に相当）又は 80mg/kg/日を静脈内投与した試験¹⁷において、臨床症状、臨床検査値及び肝・腎機能について問題は認められなかったとの報告、また、初回投与量として 2mg/kg を静脈内投与した試験¹¹では HCS 群及び対照群のいずれにおいても震え、動悸、悪心及び頭痛が発現したとの報告の 2 報のみであった。また、気管支喘息患児を対象とした無作為化比較試験に関する公表文献において、副作用は認められなかったとの記載がある 1 報²¹を除き、安全性に関する情報は捕捉されなかった。要望内容に係る用量について今般捕捉された無作為化臨床試験成績に基づく安全性情報は限られるが、当該用量は、米国、英国、加国及び豪州等では既に承認されており、海外では長年にわたる使用経験がある中で、要望内容に係る用量での安全性について、低用量と比較した特段の問題は知られていない。

本邦においては、気管支喘息患者を対象とした非盲検試験及び症例報告 4 報において安全性に関する記載が認められ、主な副作用は低カリウム血症 6/10 件³⁷、頭痛 2/10 例・悪心 4/10 例³⁸、尿糖陽性 2/5 例⁴¹であり、副腎機能抑制³⁹等の重篤な副作用の報告は認められなかった。また、国内副作用自発報告により、1 回投与量として 200 mg 以上が投与された喘息患者 19 例 26 件で発現した副作用として、アナフィラキシーショック及び喘息発作重積各 3 件、ショック、喘息発作誘発及び急性蕁麻疹各 2 件、アナフィラキシー様反応、喘息発作、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、糖尿病性昏睡、大腿骨頭虚血性壊死、酸素飽和度低下、呼吸困難、血圧低下、急性肝不全、眼瞼浮腫、眼痛、眼充血及び鼻汁各 1 件が認められた。一方、気管支喘息患児に要望内容に係る用量を投与したときの安全性に関する情報は、副腎皮質の抑制を示唆する症状は認められなかった旨の記載がある 1 報⁴⁷を除き、公表文献では確認できなかったが、国内副作用自発報告により、本剤が投与された小児 43 例 56 件で発現した副作用として、アナフィラキシーショック 8 件、呼吸困難 6 件、アナフィラキシー及びショック各 4 件、蕁麻疹 3 件、アレルギー反応、重症全身浮腫、全身性蕁麻疹及び浮腫各 2 件、アレルギー性蕁麻疹、肝腫大、アナフィラキシー様反応、急性蕁麻疹、眼瞼発赤、急性腭炎、穿孔性十二指腸潰瘍、全身性発疹、発疹、尿糖、皮膚そう痒、そう痒、皮膚疼痛、膨疹、薬物過敏症、喘息発作、喘鳴、喘鳴増強、嘔吐、腭炎、チアノーゼ、咳嗽及び肝機能障害各 1 件が認められた。

これらの国内副作用自発報告により複数報告された副作用は、添付文書の重要な基本的注意又は重大な副作用の項に記載されている既知の事象であったこと、また成人と比べ小児で特有の副作用の発現傾向も認められなかったこと、さらにステロイド剤の安全性プロファイルについてはこれまでに蓄積された使用経験からおおむね明らかにされていると考えることを踏まえると、日本人成人及び小児気管支喘息患者における要望内容に係る用量での HCS の

安全性は、ステロイド剤の全身性投与に関する従来の安全対策を徹底することにより、管理可能であると考ええる。

以上より、検討会議は、日本人成人及び小児気管支喘息患者における要望内容に係る用量でのHCSの安全性は許容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記の(1)及び(2)の内容、並びに国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載内容、国内外の臨床試験成績、公表文献、国内における使用実態等を踏まえ、日本人成人及び小児気管支喘息患者におけるHCSの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

ソル・コーテフ注射用 100 mg

【効能・効果】(変更案)(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

(変更前)

気管支喘息、喘息発作重積状態

(変更後)

気管支喘息

ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg

【効能・効果】(追加案)(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

気管支喘息

【設定の妥当性について】

要望内容に係る用量において、気管支喘息発作に対するHCSの有効性は示され、安全性も許容可能と考えることから、ソル・コーテフ注射用 100mgと同様に、同静注用 250mg 及び同静注用 500mgについても、気管支喘息に係る効能・効果を追加することが適当であると判断した。なお、ソル・コーテフ注射用 100mgにおける気管支喘息に係る効能・効果として「気管支喘息」及び「喘息発作重積状態」が承認されているが、「喘息発作重積状態」は「気管支喘息」に含まれる病態と考えられることから、他の気管支喘息治療薬の効能・効果と同様に「気管支喘息」との記載に整備すること、同静注用 250mg 及び同静注用 500mgにおける効能・効果についても「気管支喘息」と一括して設定することが適切ではないかと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

ソル・コーテフ注射用 100mg

【用法・用量】(変更案)(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

(静脈内注射)

気管支喘息以外の場合：

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 50～100mg を1日 1～4回静脈内注射する。緊急時には1回 100～200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

気管支喘息の場合：

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 100～500mg を緩徐に静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 50～200mg を4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳以上の小児には、1回 5～7mg/kg を緩徐に静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5～7mg/kg を6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳未満の小児には、1回 5mg/kg を緩徐に静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5mg/kg を6～8時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(点滴静脈内注射)

気管支喘息以外の場合：

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 50～100mg を1日 1～4回点滴静脈内注射する。緊急時には1回 100～200mg を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

気管支喘息の場合：

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 100～500mg を緩徐に点滴静脈内注射する。症状が改善しない場合には、50～200mg を4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳以上の小児には、1回 5～7mg/kg を緩徐に点滴静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5～7mg/kg を6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒドロコルチゾンとして、通常、2歳未満の小児には、1回 5mg/kg を緩徐に点滴静脈内注射する。症状が改善しない場合には、1回 5mg/kg を6～8時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(ネブライザー)

ヒドロコルチゾンとして、通常、成人には、1回 10～15mg を1日 1～3回ネブライザーで投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg

【用法・用量】(変更案)

急性循環不全(出血性ショック、外傷性ショック)及びショック様状態の場合：

通常、ヒドロコルチゾンとして1回 250～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

気管支喘息の場合：

通常、成人には、ヒドロコルチゾンとして1回 100～500mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1回 50～200mg を4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、2歳以上の小児には、ヒドロコルチゾンとして1回 5～7mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1回 5～7mg/kg を6時間ごとに緩徐に追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、2歳未満の小児には、ヒドロコルチゾンとして1回 5mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1回 5mg/kg を6～8時間ごとに緩徐に追加する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【設定の妥当性について】

成人における初回投与量については、以下の用量範囲を勘案し、成人における初回投与量は最小用量として100mg、最大用量として500mgまでと設定することが適当と判断した。

- ・ 海外無作為化比較試験において、1回投与量として気管支喘息患者に HCS 200～500mg 又は体重1kg当たり4～6mgを静脈内あるいは点滴静脈内投与したときの有効性が示されていること
- ・ 海外無作為化比較試験の報告を踏まえて、国内診療ガイドライン及び教科書においては、初回投与量として200～500mgが推奨されていること
- ・ 海外では初回投与量として各国とも100～500mgが承認されていること
- ・ 本邦における既承認の1回投与量は、気管支喘息のみでなく、いずれの既承認効能・効果でも、50～100mg、緊急時で100～200mgであるが、喘息発作時の初回投与量としては通常、緊急時の用量を要すると考えられ、本邦の臨床現場では100mgも使用されていると想定されること

また、追加投与量については、海外では初回投与量と同範囲の用量を患者の反応と病態に応じて2、4又は6時間間隔で反復投与できることが承認されているが、本邦における診療ガ

イドラン及び教科書ではより保守的な用量である 100～200mg を 4～6 時間毎に静脈内注射又は点滴静脈内注射することが推奨されていること、及び既承認用量には 50mg も含まれていることを勘案し、50～200mg を 4～6 時間毎に静脈内注射又は点滴静脈内注射すると設定することが適当と判断した。なお、海外（米国、加国等）では症状に応じて 500mg 以上も使用可能とされていることも踏まえて、年齢、症状により適宜増減すると設定することが適当と判断した。

気管支喘息に係る HCS の小児用量について、本邦における既承認用法・用量には具体的な規定は設定されていない。海外でも、米国では「初回投与量の範囲は、3～4 回の分割投与で 1 日 0.56～8mg/kg（1 日 20～240mg/m² 体表面積）」と設定されているが、英国、加国及び豪州等では「乳幼児及び小児における投与量の減量は、年齢又は体重よりも、症状の重症度及び患者の反応を踏まえて考慮する。」との記載があるのみで、具体的な用量は設定されていない。しかしながら、海外無作為化比較試験において、気管支喘息患児に HCS 5～7mg/kg を静脈内又は点滴静脈内投与したときの有効性が示されていること、これらの報告を踏まえて、国内診療ガイドラインにおいては、2～15 歳の気管支喘息患児にはヒドロコルチゾン 5～7mg/kg を 6 時間毎に、2 歳未満の小児には 5 mg/kg を 6～8 時間毎に静脈内投与することが推奨されていること、及びステロイド剤の安全性プロファイルを踏まえると、小児では体重当たりの用量を設定することがより望ましいと考えることから、国内診療ガイドラインに準じて、ソル・コーテフ注射用 100mg、同静注用 250mg、同静注用 500mg のいずれにも、2 歳以上の小児には 5～7mg/kg を 6 時間毎、2 歳未満の小児には 5mg/kg を 6～8 時間毎に静脈内注射又は点滴静脈内注射する旨の用法・用量を設定することが適当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、HCS の気管支喘息発作に対する有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られていると考える。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

海外の添付文書及び国内の診療ガイドライン¹における記載内容を踏まえ、「使用上の注意」2. 重要な基本的注意」の項に以下の注意喚起を追記することが適当と検討会議は考える。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

高用量を数日間以上投与する場合には、高ナトリウム血症を発現することがあるため、ナトリウム貯留をほとんど引き起こさないメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム等の他のステロイド剤に置き換えることが望ましい。

また、本剤 250 mg 及び 500 mg については、パラベンを添加物として使用しない製剤が 2014 年 4 月 1 日に承認されたものの、市場にはパラベンを含有する製剤も未だ流通していることから、気管支喘息への使用に当たっては、パラベンを含有しない製剤を使用する旨を資材等において注意喚起する必要があると考える。

11. 参考文献一覧

1. 榊原 博樹, 末次 勸. アスピリン喘息. 呼吸 1993;12(8):990-1001
2. 中澤次夫. わが国の喘息死の動向. アレルギー 2004;53(11):1112-8
3. Nakazawa T, Dobashi K. Current asthma deaths among adults in Japan. Allergol Intern. 2004;53:205-9
4. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 2.喘息の疫学 2-3 喘息死 P.25-38
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. 豪州 添付文書
10. Bowler S D, Mitchell C A, Armstrong J G. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. Thorax 1992;47(8):584-7
11. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER. Glucocorticoids in acute asthma. A critical controlled trial. American Journal of Medicine 1983;74(5):845-51
12. McFadden ER, Kiser R, deGroot WJ, et al. A controlled study of the effects of single doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. American Journal of Medicine 1976;60:52-9
13. Harrison BDW, Hart GJ, Ali NJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. Lancet 1986;1:181-4
14. Rodrigo C, Rodrigo G. Early administration of hydrocortisone in the emergency room treatment of acute asthma: a controlled clinical trial. Respiratory Medicine 1994;88(10):755-61
15. Hall CM, Louw SJ, Joubert G. Relative efficacy of hydrocortisone and methylprednisolone in acute severe asthma. South African Medical Journal 1995;85(11):1153-6

16. Britton MG, Collins JV, Brown D, et al. High-dose corticosteroids in severe acute asthma. *Br Med J* 1976;2(6027):73-4
17. 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
18. Gleeson JG, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11):1052-8.
19. Kattan M, Gurwitz D, Levison H. Corticosteroids in status asthmaticus. *J Pediatr* 1980;96(3 Pt 2):596-9.
20. Landstra AM, Boezen HM, Postma DS, et al. Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. *Eur Respir J* 2003; 21(4):627-32.
21. Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC. A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974; 54(3):282-8.
22. Krishnan JA, Davis SQ, Naureckas ET, et al. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma. *American Journal of Medicine* 2009;122(11):977-91
23. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). *The Cochrane Collaboration*, Issue 4, 2008. London: John Wiley & Sons, Ltd. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001740/figures>)
24. Smith M, Iqbal SMSI, Rowe BH, et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. (Review). *The Cochrane Collaboration* and published in *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.
25. Zhang L, Mendoza RA. Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: A systematic review. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(4):179-83.
26. Ortiz-Alvarez O, Mikrogianakis A. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. *Paediatrics and Child Health* 2012; 17 (5); 251-5.
27. Engel T, Heinig JH. Glucocorticosteroid therapy in acute severe asthma--a critical review. *Eur Respir J* 1991; 4(7):881-9.
28. 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.1657-68
29. 宮城征四郎. *呼吸器病レジデントマニュアル* 第4版. 東京 医学書院 2009 p.112-20
30. 相良博典. *今日の治療指針* 2010年版 (volume 52). 東京 医学書院 2010;52:244-6
31. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢; *今日の治療指針* 2011年度版 p.1197-8
32. *British Guideline on the Management of Asthma* 2008 (revised 2011)
33. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 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. 140-54
34. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 7 薬物によるコントロール 7-4 急性発作への対応 (小児) p.178-90
35. *小児気管支喘息治療・管理ガイドライン* 2012 第6章 急性発作への対応 p.88-109
36. 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(8):839-43
37. 木野稔也, 橋本圭司, 満安清孝, 他. 気管支喘息重積発作に対する治療 ―水溶性ヒドロコルチゾン (サクシゾン) による治療経験―. *臨床と研究* 1980;57(3):915-9
38. 江頭洋祐. 気管支喘息重症発作時における Hydrocortisone (エキセレート) の使用経験. *診療と新薬* 1978;15(12):3063-9
39. 中島明雄, 池田賢治, 月野光博. 慢性気管支喘息患者へのヒドロコルチゾン (サクシゾン) 早期点滴投与の有効性 ―増悪早期の3日間連続投与の効果―. *臨床と研究* 1990; 67(9):2927-31
40. 黨雅子, 田嶋誠, 小川忠平, 他. 全身麻酔下の外科手術を受けた気管支喘息患者の周術期の喘息管理について. *アレルギー* 2002;51(1):1-8

41. 中沢次夫, 永田頌史, 小林節雄. サクシゾン (ハイドロコーチゾン) の気管支喘息における使用法. 診療と新薬 1973;10(12):2807-10
42. 工藤宏一郎. 発作重積状態の治験例. Medical Practice 1986;3(5):860-1
43. 甲田徹三. 喘息を伴う PIE 症候群の 1 例. 現代医療 1983;15:855-8
44. 鈴木直仁, 佐野靖之. 気管支喘息に合併したブロンコレアの一例. アレルギーの臨床 1996;16(8):605-8
45. Ishikawa S, Yoshida I, Ohtaki A, et al. Successful surgical management of emphysematous giant bullae accompanied by severe bronchial asthma: report of a case. JPN J Surg 1995;25:560-2
46. 笛木真, 笛木直人, 多胡洋子, 他. 服薬コンプライアンスの低い喘息患者に発症し低用量の経口及び吸入ステロイド薬が有効で, 吸入ステロイド薬により再発を抑制し得たと示唆された肺好酸球増多症の 1 例. アレルギーの臨床 2001;21(14):1116-21
47. 南部光彦, 新宅教頭, 太田茂. 小児気管支喘息発作に対するベタメサゾン点滴静注療法の検討. 小児科臨床 2001; 54(7):1521-5.
48. 末広豊. 乳児喘息. アレルギーの臨床 1990;10(12):876-9.
49. 田村忠久, 長沢紀夫, 滝沢渡, 他. 救命後に急性副腎不全様症状を示した life-threatening asthma の 1 例. 小児科臨床 1985; 38 (11) : 2588-93.
50. Aoi Y, Kamiya Y, Shioda M, et al. Pre-anesthetic evaluation can play a crucial role in the determination of airway management in a child with oropharyngeal tumor. J Anesth 2006; 20(3):215-9.
51. 田中完, 鈴木康一, 中畑徹, 他. 急性増悪に伴い自然気胸を発症した軽症型気管支喘息の 8 歳男児例. 小児内科 2002; 34(11): 1699-703.
52. 尾関哲也, 小林茂俊. サルブタモール持続吸入法による喘息重症発作の治療例. アレルギーの臨床 2002; 22(13): 1048-52.
53. 畑中幸子, 石丸正, 渋谷和郎, 他. 小児口腔外傷の 2 例. 鼻咽喉科・頭頸部外科 2001;73(7):469-71.
54. 高橋豊, 岡村暁子, 八十嶋弘一, 他. 肺炎を伴う重症アデノウイルス 7 型感染症に対する副腎皮質ステロイド剤の効果. 日本小児科学会雑誌 1998; 102(2): 153-6.
55. 高橋由利子, 四家広子, 菊池信行. 胸郭圧迫式人工呼吸により救命し得た思春期喘息の一例. アレルギーの臨床 1995;15(5): 348- 51.
56. 松尾喜美子, 北嶋征男, 馬場実. 小児気管支喘息発作の Critical condition における積極的ステロイド大量療法の経験. 小児科診療 1973; 36(5): 635- 42.
57. 馬場実, 向山徳子, 椛沢靖弘, 他. 小児気管支喘息発作の副腎皮質ステロイド療法. 小児科 1972; 13 (10) : 815- 24.
58. 武藤正之, 小原洋, 白幡聡, 他. 喘息死を免れ得た 1 症例. 小児科臨床 1974; 27 (1) : 98-100.