

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-195.2
	成分名 (一般名)	プレドニゾロン
	販売名	プレドニン錠 5mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする.)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する.)	筋疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する.)	通常，成人にはプレドニゾロンとして1日 5～60mg を1～4回に分割経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する． (現在，承認されている用法・用量と変更はない)
	備考 (該当する場合はチェックする.)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 治療対象疾患は小児期から成人期に至るまで持続する疾患である
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合，その特段の理由)	
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

に係る基準」への
該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する.)

- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)はジストロフィン遺伝子の異常から発症し、骨格筋でのジストロフィン欠損を特徴とする遺伝性の難病である。男児に発症し、出生男児 3500 人に 1 人が罹患する。DMD 患者は乳幼児期には正常児とほとんど変わらない運動能力を示すが、4~5 歳頃から筋力低下に気付かれ、歩行異常が出現する。最近では DMD 診断の契機は血清クレアチンキナーゼ(CK)値の異常高値が偶然の発見されることであることが多い。

年齢を経るに従い筋力低下は進行し、10~12 歳頃には歩行困難で車椅子生活。胸郭変形、心筋の障害等に伴って、呼吸機能、心機能の低下が次第に強くなり、20 歳前後で肺炎、呼吸不全、心不全等で死亡する重篤な疾患である。近年は、人工呼吸器の使用、全身管理の技術向上により延命が図られるようになり、確実に寿命は延びている。

以上の臨床経緯から適応疾病の重篤性は、判断基準「ア。生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

1) 日本人の DMD 患者数

X 染色体劣性遺伝、通常男児のみ発症。女性は保因者となり、男児をもうけたとき 1/2 の確率で発症。筋ジスの中でも頻度が高く、出生男児 3400 人に 1 人の発生率。10 万人当たりでは 2.5~3 人(全国で約 3000 人)の頻度。1/3 は突然変異による発症で、遺伝歴不明である。

2) 国内で承認されている治療薬あるいは開発状況

DMD に対する既存の承認されている治療薬はない。ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異が原因で発症している例では、ストップコドンを読み飛ばすリードスルーを誘導する薬剤(ゲンタシンなど)の投与が試みられていたが、その有効性および安全性が明確でなく、臨床応用には副作用も大きな課題となっている。

	<p>DMD の治療薬の開発を目的としたタケダ（武田薬品工業株式会社）は、DMD 治療薬としてイデベノン（一般名，開発コード：SNT-MC17）を欧米で Santhera Pharmaceuticals Ltd と共同開発中であり，2009 年 3 月から第 3 相試験を開始した（2011 年 12 月現在，状況は不明）。</p> <p>3) 要望されているプレドニゾロン</p> <p>要望されているプレドニゾロンは糖質コルチコイドのひとつである。DMD に対する効果の直接的な作用機序については充分明らかにされていないが，実験動物モデルのマウスを使用した実験データや患者の臨床データから，以下の機序が提唱されている：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 細胞構造やシグナル伝達あるいは免疫反応等に関与する種々の遺伝子の mRNA レベルの変化させる 2) 細胞障害性 T 細胞を減少させる 3) 筋細胞内へのカルシウム流入あるいは筋細胞内のカルシウム濃度を減少させる 4) ラミニンの発現を促進し，筋修復を促進する 5) 筋細胞のアポトーシスと筋への細胞浸潤を減少させる 6) ジストロフィンの発現を促進する 7) 神経・筋伝達に作用する 8) 筋繊維を機械的刺激による損傷から保護する 9) 筋繊維の壊死を軽減する 10) 骨格筋の破壊速度を抑える 11) 筋内のタウリンとクレアチンの濃度を上昇させる <p>などである。</p> <p>4) 医療上の有用性の判断基準への該当性</p> <p>以上のことから，要望されているプレドニゾロンは，既存の療法が国内にないという点にも該当するものの，医療上の有用性の判断基準「ウ。欧米において標準的医療に位置付けられており，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」に該当すると考える。</p>
備考	<p>厚生労働省保険局医療課の事務連絡として「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」が 2011 年 9 月 28 日に通知され，No.185 のプレドニゾロン【内服薬】について</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <p>・使用例：</p> <p>原則として，「<u>プレドニゾロン【内服薬】</u>」を「<u>進行性筋ジストロフィー</u>」，「<u>(デュシェンヌ型・ベッカー型) 難治性てんかん</u>」，「<u>點頭てんかん</u>」，「<u>非けいれん性てんかん重積状態</u>」，「<u>群発性頭痛</u>」に対して処方した場合，当該使用事例を審査上認める。</p> <p>・使用例において審査上認める根拠： 薬理作用が同様と推定される。</p> </div>

	と記載され, 保険診療ではプレドニゾロンの DMD への適応外使用を認めている.
--	--

以下, タイトルが網かけされた項目は, 学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載.

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
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)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量	

記載する.)		(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	Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey ¹⁰⁾
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	Summary of suggested DMD patient management: clinical practice guidelines の中で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの薬物治療として、 <u>患者 (2~7 歳の男児) に Prednisone (0.75 mg/kg/day) あるいは Deflazacort (0.9 mg/kg/day) を内服させる。</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	Prednisone の用量 (0.3 mg/kg; 0.75 mg/kg; 1.5 mg/kg) 並びに投与期間 (連日, 隔日, 月に 10 日間) が検討された結果, <u>prednisone の 0.75 mg/kg/day が至適投与量であると認められ, コルチコステロイドの有効性と副作用とのバランスが最も保たれている。</u>
		ガイドライ ンの根拠論 文	1. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, et al. A multicenter, double-blind randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2000;23(9):1344-7. 2. Reitter B. 75th European neuromuscular centre international workshop: 2nd workshop on the treatment of muscular dystrophy, 10-12 December, 1999, Naarden, the Netherlands. Neuromusc Disord. 2000;10:313-20.
	備考		
豪州	ガイドライ ン名		
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)		
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)		
	ガイドライ ンの根拠論		

		文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験，薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

【検索方針】

- A) Prednisolone の文献集合を作り，その中で Prednisolone が主題となっている文献に絞り込む。
- B) Duchenne muscular dystrophy (DMD) についての文献集合を作り，その中で DMD が主題となっている文献に絞り込む。
- C) A)および B)を AND 検索する。

A)および B)のそれぞれの段階では，MEDLINE，EMBASE とともに極めて多くの文献が得られるが，C)の AND 検索で掛け合わせると一挙に数が減ることが予測される。臨床成績なので「ヒト」での文献に絞り込むことも考えたが，最終的に得られた文献数が少ないことを考慮して今回は「ヒト」で絞り込まず，MEDLINE，EMBASE とともに全件出力した。

特に MEDLINE においては動物の文献が含まれる。

1) 海外の文献について

① FILE 'EMBASE' ENTERED AT 17:39:07 ON 02 DEC 2011

Copyright (c) 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

FILE COVERAGE: EMBASE-originated material

1947 to 1 Dec 2011 (20111201/ED) Unique MEDLINE content 1948 to present

EMBASE is now updated daily.

→ 39 文献を抽出

② FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 17:15:07 ON 02 DEC 2011

FILE LAST UPDATED: 1 Dec 2011 (20111201/UP).

FILE COVERS 1946 TO DATE.

The NLM has informed us that there will be no MEDLINE updates November 17 - 19. The next scheduled update will be on Tuesday, November 22.

→ 17 文献を抽出

2) 日本国内の文献について

① 検索対象データベース

JAPICDOC (1983～) (397,471 件 2011.11.18 現在 最新レンジ： 201108)

JMEDPlus (1981～) (6,069,478 件 2011.11.30 現在 最新レンジ： 201133)

② 検索条件

項目	検索式	文献数
L1 SEARCH	"プレドニソロン"/AL OR "Δ 1-コルチソール"/AL OR "ウルトラコルテンH"/AL OR "コデルコルトン"/AL OR "ステラン"/AL OR "デコルチンH"/AL OR "デルタコルテノール"/AL OR "デルタコルトリル"/AL OR "ドニソロン"/AL OR "パラコルトール"/AL OR "ヒドロデルタロン"/AL OR "ビスオA"/AL OR "フェルニソロン"/AL OR "プレコルタンシル"/AL OR "プレドニソロン"/AL OR "プレドニゾロン"/AL OR "プレ	62,896

		ドニン"/AL OR "プレドハン"/AL OR "プレノロン"/AL OR "プレロン"/AL OR "メチコルテロン"/AL OR "1, 2-ジデヒドロコルチソール"/AL OR "PSL"/AL	
L2	SEARCH	"Duchenne型筋ジストロフィー"/AL OR "デュシェンヌジストロフィー"/AL OR "偽性肥大型筋麻痺"/AL OR "偽肥大型筋ジストロフィー"/AL OR "偽肥大型筋異栄養"/AL OR "偽肥大型筋異栄養症"/AL OR "偽肥大型筋萎縮"/AL OR "偽肥大型筋麻痺"/AL OR "小児期筋ジストロフィー"/AL OR "小児期筋異栄養"/AL OR "小児期筋異栄養症"/AL OR "Duchenne型筋ジストロフィー症"/AL OR "Duchenne型進行性筋ジストロフィー"/AL OR "Duchenne型進行性筋異栄養"/AL OR "Duchenne型進行性筋異栄養症"/AL OR "Duchenne異栄養"/AL OR "Duchenne異栄養症"/AL OR "Duchenne病"/AL OR "Duchenne筋ジストロフィー"/AL OR "Duchenne筋異栄養"/AL OR "Duchenne筋異栄養症"/AL	3,040
L3	SEARCH	L1 AND L2	39
L4	SEARCH	L3	44

「*」 = AND 「+」 = OR 「#」 = NOT

ヒット件数： 44 文献

3) National Institute of Health(NIH)の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med による検索を行なった。

下記の一覧表に検索結果をまとめると、

項目	検索式	文献数
	プレドニゾロン "prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]	48,898
L1	プレドニゾロン & ガイドライン ("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields])	149
	デュシェンヌ型筋ジストロフィー muscular dystrophy, duchenne[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])	7,239
	デュシェンヌ型筋ジストロフィー & DMD (muscular dystrophy, duchenne[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) OR DMD[All Fields]	8,119
L2	プレドニゾロン & (デュシェンヌ型筋ジストロフィー or DMD) ("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ((muscular dystrophy, duchenne[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) OR DMD[All Fields])	86
	プレドニゾロン & (デュシェンヌ型筋ジストロフィー or DMD) & 治療 (treatment) (("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ((muscular dystrophy, duchenne[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular	79

	dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields]) OR DMD[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])	
L3	プレドニゾロン & (デュシェンヌ型筋ジストロフィー or DMD) & 治療 (treatment) & 治療 (therapy) ((("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ((muscular dystrophy, duchenne[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) OR DMD[All Fields])) AND ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])	79
	プレドニゾロン & (デュシェンヌ型筋ジストロフィー or DMD) & 安全性 ((("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ((("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) OR DMD[All Fields])) AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])	1
	プレドニゾロン & (デュシェンヌ型筋ジストロフィー or DMD) & 有効性 ((("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ((("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) OR DMD[All Fields])) AND (efficacy[All Fields])	7
L4	プレドニゾロン & (デュシェンヌ型筋ジストロフィー or DMD) & 安全性 & 有効性 ((("prednisolone"[MeSH Terms] OR "prednisolone"[All Fields]) AND ((("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) OR DMD[All Fields])) AND (efficacy[All Fields] OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields]))	8

上記の複数の検索結果から、欧米のガイドライン（米国神経学会アカデミーおよび米国小児神経学会ガイドライン）での引用並びにコクラン・レビューで引用されている文献を中心に、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬としてのプレドニゾロン（プレドニゾン）のヒトにおける有用性および安全性を評価できる関連文献を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1)

文献番号	1																																
公表文献	N. Eng. J. Med 1989; 320: 1592-7.																																
表題	Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy.																																
著者名	J.R. Mendell, R.T. Moxley, R.C. Griggs, M.H. Brooke, G.M. Fenichel, J.P. Miller, W. King, et al																																
概要	<p>【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の男児を対象とした6ヶ月間のプレドニゾン治療の臨床試験</p> <p>【治験デザイン】無作為二重盲検プラセボ対照比較試験</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMDの男児103名(5~15歳), 男児1名が高血圧と判明し、最終的に102名の患者を組み入れ、下記の表のように無作為に3群に割り付けし、6ヶ月間の連続投与を実施した。 • Prednisone: パウダーのプレドニンあるいはプラセボをゼラチンカプセルに封入した(5~80mg入り)。 <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>処置群</th> <th>症例数</th> <th>平均年齢(歳)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo, p.o.</td> <td>36</td> <td>8.99</td> </tr> <tr> <td>Prednisone 0.75 mg/kg/day, p.o.</td> <td>33</td> <td>9.16</td> </tr> <tr> <td>Prednisone 1.5 mg/kg/day, p.o.</td> <td>33</td> <td>9.02</td> </tr> </tbody> </table> <p>• <u>主要評価項目</u>： 筋力スコア，関節拘縮インデックス，タイムズ機能テスト (仰臥位から起立までの時間，階段4段を登る時間，9m移動時間)，下肢機能度，ダンベル持ち上げテスト，肺機能</p> <p>• <u>安全性評価</u>： 身長，体重，血圧，尿糖，クッシング容貌，白内障，面皰，行動変化，皮下出血傾向，消化器症状，多毛</p> <p>【結果(有効性)】 治療前の3群に差がなく，無作為割り付けの有効性が示された。いずれのプレドニゾン投与群はほぼ同一の反応を示した。最小二乗法のデータを比較に使用したところ，筋力では，プレドニゾン2群ともプラセボ群より有意に改善した(P<0.0001)。タイムズ機能テストでも同様の反応があり，それぞれのタスクにかかった時間はプレドニゾン群で対照に比べて有意に縮小し，有意差は階段登りでP<0.0001，臥位からの立ち上がりはP<0.0001，9m移動はP<0.001であった。 呼吸機能では努力肺活量と最大呼気圧が有意に改善した。ダンベル持ち上げテストでも2群とも有意に改善した。下肢機能テストもP<0.007の有意改善があった。関節拘縮については有意な改善がなかった。</p> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Prednisone</th> <th rowspan="2">P values Placebo vs. 0.75 and 1.5 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>0.75 mg/kg/day</th> <th>1.5 mg/kg/day</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>筋力スコア</td> <td>5.8 (31)</td> <td>6.23 (30)</td> <td>6.25 (30)</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>下肢機能度</td> <td>3.85 (35)</td> <td>3.25 (31)</td> <td>3.36 (33)</td> <td>0.007</td> </tr> </tbody> </table>				処置群	症例数	平均年齢(歳)	Placebo, p.o.	36	8.99	Prednisone 0.75 mg/kg/day, p.o.	33	9.16	Prednisone 1.5 mg/kg/day, p.o.	33	9.02		Placebo	Prednisone		P values Placebo vs. 0.75 and 1.5 mg/kg	0.75 mg/kg/day	1.5 mg/kg/day	筋力スコア	5.8 (31)	6.23 (30)	6.25 (30)	0.0001	下肢機能度	3.85 (35)	3.25 (31)	3.36 (33)	0.007
処置群	症例数	平均年齢(歳)																															
Placebo, p.o.	36	8.99																															
Prednisone 0.75 mg/kg/day, p.o.	33	9.16																															
Prednisone 1.5 mg/kg/day, p.o.	33	9.02																															
	Placebo	Prednisone		P values Placebo vs. 0.75 and 1.5 mg/kg																													
		0.75 mg/kg/day	1.5 mg/kg/day																														
筋力スコア	5.8 (31)	6.23 (30)	6.25 (30)	0.0001																													
下肢機能度	3.85 (35)	3.25 (31)	3.36 (33)	0.007																													

関節拘縮	-2.36 (35)	-2.37 (31)	-2.25 (33)	0.53
階段登り時間	7.05 (18)	3.87 (23)	4.00 (24)	0.0001
9m 移動時間	9.68 (27)	6.81 (25)	7.04 (30)	0.001
立ち上り時間	6.17 (16)	4.15 (18)	3.43 (16)	0.0001
ダンベル上げ(kg)	1.17 (28)	1.88 (26)	2.13 (29)	0.0001
努力肺活量	1.52 (34)	1.68 (29)	1.66 (28)	0.0001
最大呼気圧	14.74 (30)	17.32 (25)	18.19 (25)	0.0001

【結果（安全性）】

いずれのプレドニゾン投与群共に肥満が最も多い副作用で対照より有意に多かった（ $P<0.0001$ ）。多毛も有意に多かった（ $P<0.005$ ）。行動変化、消化管症状、面皰はプレドニゾン群に多い傾向が認められたが、有意差はなかった。尿糖と白内障は1例もなかった。1例に高血圧があった。1例が多動とイライラで内服を中止したが、この例はプラセボを内服していた。副作用の頻度は高用量群と低用量群で差がなかった。

【結論】

以上のプレドニン6ヶ月連続投与の試験から、DMDに対してプレドニゾンは筋力並びに筋機能に有効であることが認められた。

2)

文献番号	2												
公表文献	Arch Neurol. 1991; 48: 383-388												
表題	Prednisone in Duchenne Dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response												
著者名	Robert C. Griggs, Richard T. Moxley III, Jerry R. Mendell, Gerald M. Fenichel, Michael H. Brooke, Alan Pestronk, et al.												
概要	<p>【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の男児を対象としたプレドニゾン治療（タイムコース並びに用量反応性）の臨床試験</p> <p>【治験デザイン】無作為二重盲検プラセボ対照比較試験</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMDの男児99名（5～15歳）， 下記の表のように3群に無作為に割り付けし，各用量における経時変化（最大6ヶ月）を検討した。 • Prednisone：パウダーのプレドニンあるいはプラセボをゼラチンカプセルに封入した。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>処置群</th> <th>症例数</th> <th>平均年齢(歳)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo, p.o.</td> <td>32</td> <td>9.55</td> </tr> <tr> <td>Prednisone 0.3 mg/kg/day, p.o.</td> <td>33</td> <td>9.63</td> </tr> <tr> <td>Prednisone 0.75 mg/kg/day, p.o.</td> <td>34</td> <td>9.36</td> </tr> </tbody> </table> <p>• <u>主要評価項目</u>： 筋力（Medical Research Council methodsによる34筋群の徒手筋力テストを10ポイントのスケールで表示），下肢機能スコア，関節拘縮，立ち上がり時間，9m移動時間，階段登り時間，ダンベル持ち上げ</p>	処置群	症例数	平均年齢(歳)	Placebo, p.o.	32	9.55	Prednisone 0.3 mg/kg/day, p.o.	33	9.63	Prednisone 0.75 mg/kg/day, p.o.	34	9.36
処置群	症例数	平均年齢(歳)											
Placebo, p.o.	32	9.55											
Prednisone 0.3 mg/kg/day, p.o.	33	9.63											
Prednisone 0.75 mg/kg/day, p.o.	34	9.36											

能力, 最大努力肺活量, 最大呼気圧, 最大努力換気測定は最小二乗平均値とし, 評価は投与開始から10日, 1ヶ月, 2ヶ月, 3ヶ月および6ヶ月であった. 統計的有意差は両側検定で計算はSAS GLM type III sums of squaresを使用した.

・安全性評価:

プレドニンの投与前, 投与開始1, 2, 3並びに6ヶ月後に調査した.

【結果 (有効性)】

Fig 1.に示すように治療開始10日後に於いて, 平均筋力はプラセボ群が5.78で, 低用量群(5.87)および高用量群(5.88)との間に有意差があった(P=0.05). 筋力改善は治療1ヶ月で上昇し, その後プラトーに達して6ヶ月まで続いた. プラセボ群では上昇を示さずに段階的に低下していた. 高用量群の方が低用量群より筋力改善はタイムコースの各ポイントにおいても高かったが, 統計学的有意差は3ヶ月まではなかった. 治療6ヶ月に時点では, 高用量低用量合わせた群はプラセボ群に比べて有意に下肢機能度, タイムド検査(立ち上がり時間, 9m移動時間, 階段登り), ダンベル持ち上げ, 努力肺活量が上昇した. 一方, 高用量群の方が低用量群より大部分の評価項目で有意に改善があった. 低用量群ではいくつかの評価項目がプラセボと差がなかった.

Table 3. プレドニン6ヶ月投与後の有効性評価項目

	Placebo	Prednisone		P value (Placebo vs Prednisone)		
		0.3 mg/kg/day	0.75 mg/kg/day	0.3 & 0.75 mg/kg	0.3 mg/kg	0.75 mg/kg
筋力スコア	5.48 (30)	5.82 (31)	6.00 (34)	0.0001	0.0001	0.0001
下肢機能度	4.46 (29)	4.07 (29)	4.19 (34)	0.64	0.060	0.17
階段登り時間	8.44 (17)	5.76 (17)	4.23 (20)	0.001	0.0001	0.0001
9m 移動時間	8.51 (19)	7.33 (21)	6.37 (23)	0.01	0.12	0.003
ダンベル上げ(kg)	1.26 (18)	1.64 (21)	1.67 (34)	0.0001	0.003	0.0001
努力肺活量(L)	1.48 (30)	1.64 (29)	1.67 (34)	0.0006	0.006	0.001
最大呼気圧(mmHg)	14.64(21)	15.00(22)	18.76(27)	0.20	0.75	0.055

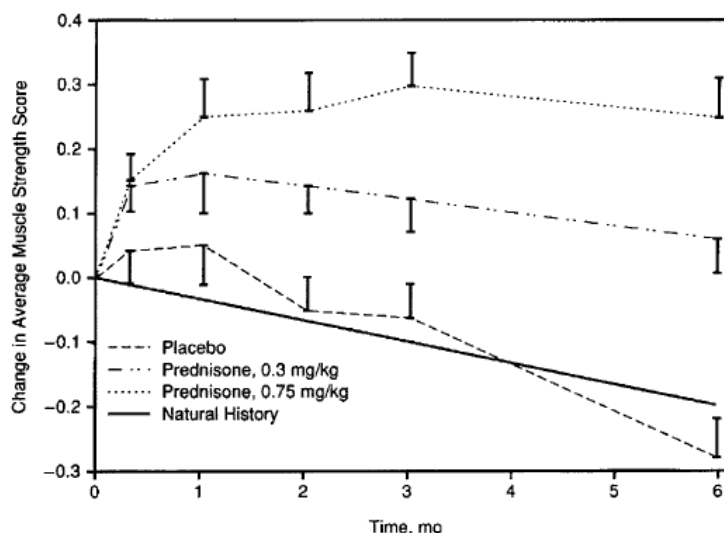


Fig 1.—Change (mean±SEM) in the score for average muscle strength in the placebo and prednisone groups after the initiation of their regimens. Solid line ("natural history") represents the values for change observed in 177 patients with Duchenne dystrophy who received no treatment.

【結果 (安全性)】

副作用に関しては, 高用量群ではクッシング様顔貌(71%), 多毛(41%),

	<p>食欲増加（68%）が見られた。低用量群では、プラセボ群と差がなかったが、食欲増加の傾向があった（P=0.10）。体重増加は両群ともに見られた。治療開始2ヶ月までは体重増加は有意ではなかった。</p> <p>【結論】 プレドニゾンは DMD 患者に急速な筋力改善をもたらし、その改善効果の程度はプレドニン 0.75 g/kg/day の投与量で最大であった。</p>
--	---

3)

文献番号	3
公表文献	Neuromusc. Disord. 1995; 5(3): 233-241
表題	Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy.
著者名	E. Bäckman and K. G. Henriksson
概要	<p>【目的】 デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）あるいはベッカー型筋ジストロフィー（BMD）における低用量のプレドニゾロン治療 プレドニゾロン 0.75 mg/kg では効果があることはすでに報告されているので、低用量（0.35 mg/kg）での有効性と安全性を検討した。</p> <p>【治験デザイン】 無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DMD の男児 37 名と BMD の男児 4 名（4.0～19.4 歳）， Prednisolone 0.35 mg/kg/day の 6 ヶ月投与群並びにプラセボの 6 ヶ月投与群に無作為に割り付けし，クロスオーバー比較した。 DMD 37 名中 22 名は試験開始時に歩行可能。BMD 患者は全員歩行可能であった。 ・ Prednisone：パウダーのプレドニンあるいはプラセボをゼラチンカプセルに封入した。 ・ <u>主要評価項目</u>： <ol style="list-style-type: none"> 1) 筋力： <ol style="list-style-type: none"> a) 26 筋群に対する Medical Research Council による 5 段階の徒手筋力テスト b) 4 筋群の等長筋力 c) 握力測定 2) 機能測定： <ol style="list-style-type: none"> a) Brooke らあるいは Scott らによる四肢機能度 b) タイムドテスト（階段登時間，10 m 移動時間） c) 登れる最大のステップの高さとつかまらずに起き上がれる最低の椅子の高さ。 これらは 3 ヶ月毎に実施した。統計は群間の有意差はカイ二乗検定。被験者毎の評価項目の変化の有意差は paired Student t-test（Bonferroni の修正）を使用した。 改善は評価項目の 2/3 以上が改善したか変化がなかった場合と定義し，悪化は評価項目の 2/3 以上が低下した場合と定義した。 ・ <u>安全性評価</u>： 試験の最期に両親に問診あるいはレポートを作成してもらった。

【結果（有効性）】

- 1) 徒手筋力テスト：歩行可能な DMD と BMD 患者で治療とプラセボで差がなかった。歩行不能の DMD 患者では、プラセボ投与中は有意に低くなったが、プレドニゾン投与で徒手筋力テストの改善は見られなかった。
- 2) 等長筋力：歩行可能 DMD 患者では、最初の 3 ヶ月の治療で改善あるいは無変化がプラセボより有意に高かった(P<0.001)。8 筋群では 6 ヶ月の治療時点で治療前に比べて有意に筋力増大が見られ、Bonferroni の修正での検定でも 3 筋群が有意に強かった。筋力増加は最大 134%であった。プラセボにすると 5 筋群が筋力低下した。歩行不能 DMD では、プレドニゾン治療の最初の 3 ヶ月でも後半の 3 ヶ月でもプラセボより有意に筋力の無変化あるいは改善が見られた。改善の程度は最初の 3 ヶ月の方が後半より高かった。プラセボ期間で利き腕の肘進展・肩外転筋群の筋力が有意に低下したが、Bonferroni の修正によると有意差はなくなった。
- 3) 握力：歩行可能 DMD 患者では、プレドニゾン投与の最初の 3 ヶ月で改善あるいは無変化がプラセボより有意の多かった(P<0.001)。次ぎの 3 ヶ月ではさらなる改善はなかった。プラセボの期間では両手を使用した握力は有意に低下した。歩行不能 DMD ではプレドニゾンによる握力の改善は見られなかったが、プラセボの期間に両手使用の握力は有意に低下した。
- 4) 機能：歩行可能な DMD ではプレドニゾン投与の最初の 3 ヶ月でタイムドテストがプラセボより有意に無変化ないし改善がみられた(P<0.01)。次の 3 ヶ月では更なる改善は認められなかった。プラセボ期間では上肢機能と段差を登れる高さが有意に低下した。歩行不能な DMD 群ではプレドニゾン投与で機能検査では有意な改善が見られなかった。プラセボ期間で上肢の機能低下が有意に低下したが、Bonferroni の修正では有意差がなくなった。

Table 2. 治験期間における改善と悪化

(改善は無変化か評価項目の 2/3 以上の改善, 悪化は 2/3 以上低下)

	改善	カイ二乗値	悪化
歩行可能な DMD			
Prednisolone	16		0
Placebo	3	P<0.001	10
歩行不能の DMD			
Prednisolone	8		0
Placebo	1	P<0.05	4

n.s. = non-significant results;

*P<0.05; ***P<0.001. Significance means significantly improved values.

Table 4. プラセボ群との比較

	徒手筋力テスト	等張筋力	握力	機能テスト
歩行可能な DMD				
0~3 ヶ月	n.s.	***	***	**
3~6 ヶ月	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
歩行不能な DMD				
0~3 ヶ月	n.s.	***	n.s.	n.s.
3~6 ヶ月	n.s.	*	n.s.	n.s.

n.s. = non-significant results, *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001.

Significancy means significantly improved strength values.

【結果（安全性）】

12 ヶ月の試験の間に車椅子であった DMD 患者に 1 名が体重増加(6kg)を理由に 3 ヶ月以内に中止した。2 名の DMD 患者が死亡した (1 名は肺炎, もう 1 名は虫垂炎の手術中に不整脈)。

6 ヶ月のステロイド治療で体重増加が歩行不能 DMD 群ではプラセボに比べて有意に高かった (P=0.02)。しかし, 歩行可能 DMD ではステロイド治療の最初群と BMD 群では有意差がなかった。

副作用	Prednisolone	Placebo
体重増加	12	3
多毛	5	1
興奮(易刺激性)	3	1
'Rounder cheeks'	4	1
軽度のうつ	2	
にきび	2*	
Alert	1	
疲労感	1	1
自信過剰	1	
体重減少	1	
不安	1	

*14 歳.

【結論】

重大な副作用のない prednisolone の低用量でも筋力の改善や維持が可能であり, 特に歩行可能な DMD 患者には有用である。

4)

文献番号	4
公表文献	Arch Neurol. 2005; 62: 128-132
表題	Intermittent Prednisone Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Controlled Trial
著者名	Ernesto A. C. Beenakker, Johanna M. Fock, Marja J. Van Tol, Natalia M. Maurits, Hendrik M. Koopman, Oebele F. Brouwer, Johannes H. Van der Hoeven
概要	<p>【目的】 デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対するプレドニゾンの 間歇投与療法</p> <p>【治験デザイン】 無作為二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歩行可能な DMD の男児 17 名 (5~8 歳), Prednisone 0.75 mg/kg/day を月始め 10 日間連続投与することを 6 ヶ月 継続した。 2 ヶ月間のウォッシュアウト期間後にクロスオーバーした。 ・ 投与する Prednisone 製剤については記載無し。 ・ <u>主要評価項目</u> : タイムドテスト (裸足で 9 m 走, 4 段の階段登り, 仰臥位からの立ち上がり時間) ・ <u>副次評価項目</u> : 定量的筋力, 体重, 血圧, 機能度 (Brooke らの方法), QOL (DUX-25 で評価) 統計: 正規分布データは paired t-test. それ以外は Wilcoxon signed-rank test ・ <u>安全性評価</u>: 特に記載無し。 <p>【結果 (有効性)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 9 m 走にかかる時間が筋ジストロフィーの進行で延長していく速度はプレドニゾンの期間の方がプラセボの期間より有意に遅かった (P=0.005)。 ・ 4 段の階段登りの時間の延長速度もプレドニゾン期間の方が遅かった (P=0.02)。 ・ 仰臥位からの立ち上がり時間では有意差がなかった。 ・ 筋力はプレドニゾン内服期間中, 全筋力, 近位筋力, 上腕筋力がプラセボ期間より有意に上昇したが (P=0.02), 遠位筋力, 下肢筋力は変化しなかった。 ・ 体重増加速度はプレドニン内服期間とプラセボ期間で差がなかった。 血圧はいずれの期間も一定であった。 上肢機能度 (Brooke) は変化なかった。 下肢機能度は 13 例で変化なく, 1 例はプレドニン内服中に grade 1 から 2 に低下, 2 例はプラセボ中に grade 2 から grade 3 に低下した。 ・ QOL は有意な改善はなかった。

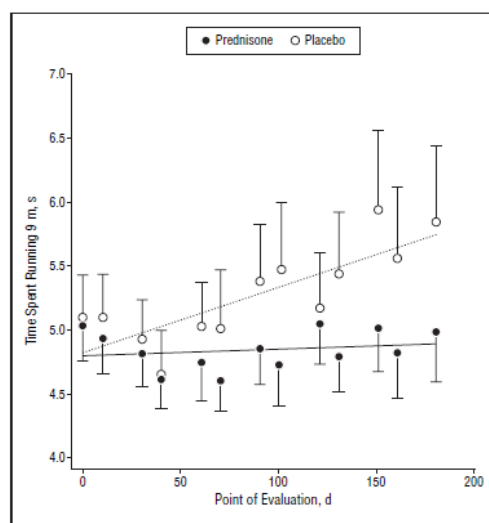


Figure 2. Time it took patients to run 9 m. Data points are based on the mean of all individual values. Error bars represent standard error of the mean.

【結果（安全性）】

副作用報告はプレドニゾン内服中に 16 例中 10 例(63%)に 25 の副作用報告があり，プラセボ中では 16 例中に 5 例(31%)に 6 の副作用報告があった．副作用が原因による脱落は無かった．

Table 2. 有害事象の報告があった患者数

Adverse Effects	Prednisone 群 (n=16)	Placebo 群 (n=16)
None	6	11
Cushing 様容貌 Cushingoid	4	1
多動性 Hyperactivity	4	1
興奮 Irritability	10	2
多幸福感 Euphoria	3	1
食欲増進 Increased appetite	4	1
多動性並びに興奮 Hyperactivity, irritability	3	0
多幸福感並びに食欲増進 Euphoria, increased appetite	2	0
多幸福感並びに Cushing 様顔貌 Euphoria, cushingoid	1	0
興奮並びに Cushing 様顔貌 Irritability, cushingoid	4	0
多動性, 興奮並びに食欲増進 Hyperactivity, irritability, increased appetite	1	0

【結論】

歩行可能な DMD 患者に対して，プレドニゾンは筋機能を安定化させることが示唆された．低用量であるにもかかわらず，副作用は出現したが，服薬中止に至るほどの程度ではなかった．QOL には影響しなかったことから，歩行可能な患者に対して運動機能維持のための短期間投与を推奨する．

5)

文献番号	5									
公表文献	Neurology 2011; 77: 444-452									
表題	Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy.									
著者名	D.M. Escolar, L.P. Hache, P.R. Clemens, A. Cnaan, C.M. McDonald, V. Viswanathan, et al.									
概要	<p>【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対するプレドニンの週末投与 vs 連日投与の比較試験</p> <p>【治験デザイン】無作為二重盲検比較試験</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMD の男児 64 名 (4~10 歳), 男児は prednisone 週末投与群と prednisone 連日投与群に無作為に組み入れて 12 ヶ月投与した. Daily dose group 連日投与群では, prednisone 0.75 mg/kg/day を連日 (土日も含む) に投与する. Weekend dose group 週末投与群では, prednisone 5 mg/kg/day を土曜日と日曜日の 2 回だけ投与する. • Prednisone : カプセル製剤として経口投与した. <table border="1" data-bbox="491 987 1214 1151"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例数</th> <th>平均年齢</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weekend dose 群 (5 mg/kg/day x 2)</td> <td>32 例</td> <td>4~6 歳: 5.8 歳 7~10 歳: 8.4 歳</td> </tr> <tr> <td>Daily dose 群 (0.75 mg/kg/day x 2)</td> <td>32 例</td> <td>4~6 歳: 5.7 歳 7~10 歳: 8.9 歳</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • <u>主要評価項目</u> : <ul style="list-style-type: none"> 上肢筋力 Upper muscle strength 下肢筋力 Lower muscle strength • <u>副次的評価項目</u> : <ul style="list-style-type: none"> Quantitative muscle testing(QMT) 握力 Grip strength 徒手筋力 Manual muscle testing(MMT) タイムズ機能テスト Times function tests など • <u>安全性評価</u> : <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 : BMI 副次的評価項目 : 体重, 身長, 血圧, 白内障, 腰椎状況, 行動など <p>【結果 (有効性)】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>主要評価項目</u> : <ul style="list-style-type: none"> 両 prednisone 投与群共に, QMT による腕の筋力並びに脚力共に改善効果を示した. • <u>副次的評価項目</u> : <ul style="list-style-type: none"> QMT による肘の屈筋力では両投与群とも同じで, 肘の伸筋でもほぼ同じような値を示した. タイムズ機能テストでは, 10m 歩行時間, 4 階段の昇段などでは両投与群共に同じ値を示した. 		症例数	平均年齢	Weekend dose 群 (5 mg/kg/day x 2)	32 例	4~6 歳: 5.8 歳 7~10 歳: 8.4 歳	Daily dose 群 (0.75 mg/kg/day x 2)	32 例	4~6 歳: 5.7 歳 7~10 歳: 8.9 歳
	症例数	平均年齢								
Weekend dose 群 (5 mg/kg/day x 2)	32 例	4~6 歳: 5.8 歳 7~10 歳: 8.4 歳								
Daily dose 群 (0.75 mg/kg/day x 2)	32 例	4~6 歳: 5.7 歳 7~10 歳: 8.9 歳								

【結果（安全性）】

Prednisone の 12 ヶ月投与後において、BMI は両群で有意な差が認められなかった。Table 3.に示すように CBCL(Child Behavior Check List) による副作用の調査でも両群で有意な差が認められなかった。

Table 3. Side effect profiles at 12 months from CBCL

	週末投与群		連日投与群		p values
	No.	Mean(SD)	No.	Mean(SD)	
Total problems	26	49(10)	28	48(10)	0.53
内面的な問題 Internalizing	26	52(9)	28	48(9)	0.11
外面的な問題 Externalizing	26	50(11)	28	51(10)	0.83
不安/うつ状態 Anxious/depressed	26	47(8)	29	48(7)	0.78
身体的愁訴 Somatic complaints	26	50(7)	29	48(9)	0.24
引きこもり/うつ状態 Withdrawn/depressed	26	50(9)	29	46(7)	0.05
注意力不足 Attention problems	26	48(10)	30	46(6)	0.48
攻撃的行動 Aggressive behavior	26	48(9)	29	47(8)	0.81

【結論】

DMD 治療において prednisone の週末投与は従来の連日投与と遜色無いことを証明した。

- Prednisone の週末投与は、標準的なプレドニン連日投与と同等の臨床効果があることが示唆された。両投与群で報告された副作用を分析した結果、いずれの投与群においても prednisone に対する忍容性が認められた（差がなかった）。
- 安全性の主要評価項目である BMI では、両投与群で有意な差は認められなかったが、週末投与群では BMI ならびに骨密度の経時的増加傾向が示唆される。
- 重要なことは、従来法と異なった処方でも同様の臨床効果並びに安全性プロファイルが得られたことから、臨床医に DMD 治療の選択枝を提供できたことである。

6)

文献番号	6																
公表文献	Muscle Nerve 2000; 23: 1344-1347																
表題	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL OF DEFLAZACORT VERSUS PREDNISONONE IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY																
著者名	Marco Domenico Bonifati, Giampietro Ruzza, Piero Bonometto, Angela Berardinelli, Kseniya Gorni, Simona Orcesi, Giovanni Lanzi, and Corrado Angelini																
概要	<p>【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者におけるデフラザコートとプレドニンとの比較試験</p> <p>【治験デザイン】無作為二重盲検プラセボ対照多施設共同比較試験</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMDの男児18名(5歳以上), 平均年齢7.3歳(5.2~14.6歳) いずれの男児も単独での歩行が可能であり, コルチコステロイド投与の経歴が無い. • Prednisone(0.75 mg/kg/day)と deflazacort(0.9 mg/kg/day)とは同等の力価を示すことが報告されている. 両薬物の投与期間は12ヶ月である. • 投与する2つの製剤について記載無し. <table border="1" data-bbox="430 1019 1273 1153"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>平均年齢</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>7</td> <td>6.9歳(6~8歳)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Prednisone</td> <td>不明</td> <td>7.5歳(5.1~10歳)</td> <td>0.75 mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td>Deflazacort</td> <td>不明</td> <td>8.6歳(5.3~14.6歳)</td> <td>0.9 mg/kg/day</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • <u>主要評価項目</u> : 筋力, 機能テスト(10m歩行時間, 昇段時間, 椅子から立ち上がる時間など)を3ヶ月毎に測定した. • <u>安全性評価</u> : 来院時に身長, 体重及び血液検査を実施し, 副作用については問診した <p>【結果(有効性及び安全性)】 2つのコルチコステロイド投与群では, 等しく運動機能および機能テストが共に向上していることが示唆された. 投与9ヶ月後では平均体重の増加が投与前値に比べてデフラザコート群の5%(2 kg)およびプレドニン群の18%で, この値はデフラザコート群と比較して有意($P < 0.005$)であり, この変動は12ヶ月後でも有意($P < 0.05$)であった. その他の副作用は軽微であった.</p> <p>【結論】 デフラザコートはプレドニンと同様に DMD 治療に有効である. 副作用のひとつ, 体重増加の点から見ると, デフラザコートのほうがプレドニンに比べて少ないようである.</p>	投与群	症例数	平均年齢	投与量	Placebo	7	6.9歳(6~8歳)	-	Prednisone	不明	7.5歳(5.1~10歳)	0.75 mg/kg/day	Deflazacort	不明	8.6歳(5.3~14.6歳)	0.9 mg/kg/day
投与群	症例数	平均年齢	投与量														
Placebo	7	6.9歳(6~8歳)	-														
Prednisone	不明	7.5歳(5.1~10歳)	0.75 mg/kg/day														
Deflazacort	不明	8.6歳(5.3~14.6歳)	0.9 mg/kg/day														

7)

文献番号	7												
公表文献	European Journal of Neurology 2004; 11: 541-544												
表題	Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis.												
著者名	Ö. Yilmaz, A. Karaduman and H. Topaloglu												
概要	<p>【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対するプレドニゾロン療法は歩行の延長と脊柱側弯症の発現を予防する</p> <p>【治験デザイン】コホート研究</p> <p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMDの小児(男児)66名, 全員コルチコステロイド療法の経験無し. 下記のように無作為に組み入れた. • Prednisolone 0.75 mg/kg と vitamine D(600~1200 units/day)とを内服し, 12ヶ月隔日投与した. さらにカルシウム強化食を両群に提供した. • Prednisoloneの剤型については記載無し. <table border="1" data-bbox="477 909 1225 1077"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>平均年齢</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control 群</td> <td>22</td> <td>7.0歳 (5.0~9.0歳)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Prednisolone 隔日投与群</td> <td>66</td> <td>6.8歳 (2.5~12.5歳)</td> <td>0.75 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>各評価は, 投与前, 投与6ヵ月後並びに12ヵ月後に実施した.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>主要評価項目</u> : 筋力, 10m歩行時間, 足首拘縮, 自立歩行不能の年齢並びに脊柱側弯症の発現 <p>【結果(有効性)】 対症(Control)群では, 筋力低下, 踵狭窄および喪失および脊椎側弯の発症などが確認された. 投与12ヶ月の後, prednisolone 隔日投与群において筋力の有意($P < 0.05$)な改善が認められた. 投与6ヵ月後の10m歩行時間では, prednisolone 隔日投与群で有意($P < 0.05$)に減少したが, 投与12ヵ月後では有意差はなかった. Prednisolone 隔日投与群では, 投与期間中に脊柱側弯症を発現しなかったが, 対照群の7人の少年では脊柱側弯症が発現した. 自立歩行年齢については, prednisolone 隔日投与群の10歳は対照群の8.6歳に比べて有意($P < 0.05$)に高かった.</p> <p>【結果(安全性)】 特に記載無し</p> <p>【結論】 プレドニゾロンの隔日投与療法は, 自立歩行期間を延長させ, 脊柱側弯症の発現は遅らせるあるいは防止できる可能性が示唆された.</p>	投与群	症例数	平均年齢	投与量	Control 群	22	7.0歳 (5.0~9.0歳)	—	Prednisolone 隔日投与群	66	6.8歳 (2.5~12.5歳)	0.75 mg/kg
投与群	症例数	平均年齢	投与量										
Control 群	22	7.0歳 (5.0~9.0歳)	—										
Prednisolone 隔日投与群	66	6.8歳 (2.5~12.5歳)	0.75 mg/kg										

<日本における臨床試験等>

- 1) 日本国内における臨床試験に関する文献を検索した結果、日本における無作為化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）の成績はなかった。非無作為化・非盲検試験に関しては、（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）についての欄に記述した。

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

1) コクランレビュー (Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008)

文献番号	8
公表文献	Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3.
表題	Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Review)
著者名	Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV
概要	<p>調査の目的：</p> <p>今回の報告は、既に 2004 年に公表されたレビューの改訂版である。グルココルチコイドがデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者の小児（男児）における筋力あるいは歩行を安定化あるいは改善させるかについて評価した。</p> <p>検索方法：</p> <p>「Duchenne muscular dystrophy」を Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS で検索し、さらに検索された論文の著者あるいはエキスパートに依頼してこれ以外の臨床試験についても検討した。</p> <p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>試験のタイプ</u>： 無作為ないし準無作為試験 2) <u>被験者のタイプ</u>： DMD と確定診断されている患者全て 3) <u>介入のタイプ</u>： プレドニゾン、プレドニゾロン、デフラザコート等のグルココルチコイドが最低 3 ヶ月投与されていること。 <p>これら 3 条件をもとに、</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) <u>主要評価項目</u>： 長下肢装具なしでの歩行可能期間の延長 5) <u>副次的評価項目</u>： 筋力結果評価、Medical Research Council strength scores による徒手筋力テスト、機能結果評価および副作用である。 <p>結果として、6 つの無作為比較試験が抽出されレビューした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>主要評価項目</u>： ある小規模の試験データでは、評価項目として歩行可能期間の延長を用いていたが、有意な有効性を示さなかった。 ・ <u>副次評価項目</u>： 4 つの無作為化比較試験（合計 249 名の患者）のメタ・アナリシスの結果、グルココルチコイドは、筋力と筋機能を 6 ヶ月以上で改善効果を示した。床から立ち上がる時間（Gowers' time）、9 m の歩行時間、4 段の階段の登段時間、錘を引き上げる能力、脚機能あるいは肺活量などで改善が認められた。 <p>28 例の無作為比較試験では、グルココルチコイドは筋力あるいは機能の安定化が 2 年後まで認められた。最も効果的な<u>プレドニゾロンの投与量は 0.75 mg/kg/day</u> の連続投与であり、プレドニゾンとデフラザコートと</p>

	<p>を有効性の面で比較するには十分なデータがなかった。</p> <p>副作用については、プラシーボと比較して体重の過剰増加、行動異常、クッシング様容貌、多毛が多数例認められた。グルココルチコイドの長期投与に見られる副作用については、短期間の無作為試験ばかりであったので評価できなかった。</p> <p>以上のレビュー結果から下記のように結論付けた。</p> <p>無作為化比較試験の結果、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するグルココルチコイド治療は、6ヶ月から2年にわたる短期間で、筋力と筋機能を改善するエビデンスが認められる。プレドニゾロンの最も効果的な処方では、0.75 mg/kg/dayの連続投与である。短期間における副作用は有意に比較群より多いが、臨床的に重篤ではない。現在報告されている無作為化試験からでは、グルココルチコイドの長期投与におけるプロ/コンは評価できない。長期投与に関する非無作為化試験はその有用性を支持しているが、臨床的に重篤な副作用も出現している。このような有用性並びに副作用は更なる研究が必要である。</p>
--	--

2) 米国神経学アカデミー, 米國小児神経学会(AAN)
プラクティス・パラメーター

文献番号	9
公表文献	Neurology 2005;64;13-20
表題	Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society
著者名	R.T. Moxley III, S. Ashwal, S. Pandya, A. Connolly, J. Florence, K. Mathews, L. Baumbach, C. McDonald, M. Sussman, and C. Wade
概要	<p>(Evidence review の方法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MEDLINE を用いて 1966～2004 年に公表されたデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に関する論文並びに Cochrane database を検索した。 ・ 検索用語 : Duchenne muscular dystrophy, corticosteroids, steroids, prednisone, deflazacort, and treatment ・ 検索した結果, 25 論文を抽出した。 <p>米国神経学会 (AAN, American Academy of Neurology) は, 論文についてグレードレベルは I ～ IV 段階に, 推奨レベルも 4 段階に区分して評価することを既定した。これらの定義について下記の表にまとめた。</p>

論文のグレード

(AAN Strength of evidence, 治療的介入に関するエビデンス)

Class I	規定の条件(割付けが盲検化されている, 主要評価項目が明確に定義されている, 選択/除外基準が明確に定義されている, 経過観察が適切に行なわれている等)を全て満たしており, かつ割付けの内容を知らされていない評価者が治験成績を評価した無作為化臨床試験.
Class II	規定の条件の一部を満たしていない無作為化臨床試験, もしくは割付け内容を知らされていない評価者が治験成績を評価したマッチドコホート研究.
Class III	独立した第三者が治療成績を評価したコホート研究.
Class IV	Class I ~ IIIの基準を満たしていない研究(専門家の意見やコンセンサスも含む).

(Neurology® ウェブサイト[www.neurology.org]の APPENDIX e-3a より抜粋)

推奨のレベル

(AAN Translation of evidence to level of recommendationA)

Level A	有効/有用, 無効または有害であることが確立されている(2 件以上の Class I 研究で結果が一致している).
Level B	有効/有用, 無効または有害である可能性が高い(1 件以上の Class I 研究または 2 件以上の Class II 研究で結果が一致している).
Level C	有効/有用, 無効または有害である可能性が高い(1 件以上の Class II 研究または 2 件以上の Class III 研究で結果が一致している).
Level U	十分なデータが得られていない. または一貫した結果が得られていないため, 治療法などについて証明することができない.

(Neurology® ウェブサイト[www.neurology.org]の APPENDIX e-4 より抜粋)

Prednisone/Prednisolone

DMD の小児 (男児) に対して prednisone あるいは prednisolone の有効性と副作用は何か?

1. プレドニンの長期投与

プレドニンの連続投与は以下の項目を有意に改善できた.

- ・腕並びに脚の機能
- ・タイムズ機能テスト
- ・治療 3 年後の強制肺活量

2. プレドニンの投与量の組み合わせ

- ・プレドニン隔日投与が歩行機能を延長させる.
- ・プレドニン間欠サイクル投与は長期投与に有効でない.
- ・プレドニンの高用量, 間欠投与, 隔日投あるいは週末投与は 6 ヶ月を越えて有意に体力を改善できるが, タイムズ機能テストは改善できない.

3. 5 歳以下の DMD 小児患者の研究

5 歳以下の小児の治療を推奨する:

- ・年 4～6 回のパルス投与
- ・間欠投与（10 日間連続投与し，10 日間休薬というサイクルで）
- ・プレドニンの選択日投与

4. Class I のエビデンス

Class	Response	Side effects observed	Reference
I	7/7 on placebo stopped walking; 6/7 treated continued walking.	not reported	Siegel, et al., 1974
I	Improvement noted in all outcome measures. Strength peaked at 3 months.	Weight gain, cushingoid appearance	Mendell, et al., 1989
I	At 3 months, boys treated daily did significantly better than those on alternate days. Strength at 6 months better in boys with daily therapy compared to boys with alternate day therapy.	Weight gain, cushingoid appearance, behavioral changes. No clear difference in side effects was noted in patients receiving daily or alternate day treatment.	Fenichel, et al., 1991
I	Prednisone improves strength by 10 days. Maximum gain at 3 months.	Weight gain, cushingoid appearance, increased appetite	Griggs, et al., 1991
I	Azathioprine not effective. Strength gains maintained up to 18 months in both prednisone treated groups.	Weight gain, cushingoid appearance, increased appetite	Griggs, et al., 1993
I	Walkers and non-walkers improved in strength on prednisone.	Weight gain	Backman & Henriksson, 1995
I	Strength and myometry scores improved. Time to arise, and time to walk 30 feet improved.	No side effect data reported	Rahman, et al., 2001

【結論】

- ・上記の Class I の 7 論文では，プレドニンが DMD に有効であることが実証された。5～15 歳の小児（男児）への初期投与量は 0.75 mg/kg/day が至適投与量である。筋力，24 時間の尿中クレアチニン，筋機能あるいは肺活量などが評価項目である。プレドニン連続投与を評価した Class I の論文では，共通した副作用として，投与 6～18 ヶ月後に体重増加，Cushing 様顔貌が挙げられる。
- ・高血圧，糖尿病，消化器系出血，精神病，圧迫骨折あるいは白内障を示す患者は全くいない。

【推奨 Recommendations】

- ①プレドニンは，DMD の男児の筋力並びに機能に有効であることが実証されたので，**治療法 (0.75 mg/kg/day)** として**推奨されるべきである(Level A)**。0.75 mg/kg/day の用量は至適投与量である。もしプレドニン投与で副作用を減らす必要がある場合，0.3 mg/kg/day に投与量を下げ，筋力は落ちていないが，改善効果は有意に認められる。
- ②コルチコステロイド療法の有効性と安全性はモニタリングが必要である。タイムズ機能テスト，肺機能テストあるいは単独歩行機能の喪失年

	<p>齢などは、有効性を評価するのに有効である。コルチコステロイド治療を求められたら、バランスの取れた可能性の高いリスクについて検討すべきである(Level A).</p> <p>③コルチコステロイド療法における副作用について評価する必要がある(Level A) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加 ・ 白内障 ・ 座瘡 (にきび) ・ 消化管症状 ・ Cush 様顔貌 ・ 小人症 ・ 多毛 ・ 行動変化 <p>④過剰な体重増加 (12 ヶ月以上の投与で通常体重の 20%以上) が副作用として認められた場合、プレドニゾンを 0.5 mg/kg/day まで減量し、この用量で投与 3 ~4 ヶ月後にまだ体重増加が続くなら、0.3 mg/kg/day まで減量することを推奨する(Level A).</p>
--	---

3) カナダ 小児神経筋専門医の調査

文献番号	10
公表文献	Can. J. Neurol. Sci. 2010; 37: 195-205
表題	Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey
著者名	Hugh J. McMillan, Craig Campbell, Jean K. Mah, on behalf of the Canadian Paediatric Neuromuscular Group
概要	<p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は典型的な小児の筋ジストロフィーのタイプである。</p> <p>(方法)</p> <p>カナダにおける小児 DMD 患者の最新の治療法を評価するために、カナダ小児神経筋グループのメンバー17人の内科医に質問表を送付した。</p> <p>質問の内容としては、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 学際的な (多くの専門分野にわたる) チーム構成 2) DMD の診断方法 3) コルチコステロイドの使用 : 調査並びに管理 4) 整形外科的合併症 orthopaedic complication 5) 呼吸器系の合併症 respiratory complication 6) 心血管系の合併症 cardiac complications 7) 健康の維持 (栄養摂取と免疫) <p>(結果)</p> <p>調査結果は 17 名の内科医のうち 14 名から回答があった (82%)。その中で 12 名の回答者が DMD 患者をフォローしていた。内科医が所属するセンターでは、すべて学際的なチームで構成されており、チーム内には respirology (11/12 施設), 小児神経学あるいはリハビリテーション医学 (11 施設), 理学療法 (9 施設), 作業療法 (9 施設) あるいは整形外科 (7 施設) など</p>

が所属していた。Deflazacort の 0.9 mg/kg/day がすべての施設で使用されており、単独で歩行が出来なくなった後も引き続き使用されていた(11施設)。なお、日常的にカルシウムとビタミン D を補助的に摂取させている(10施設)。日常的に行なわれている調査研究では、肺機能検査(11施設)、睡眠調査(10施設)、心電図/心エコー図(10施設)、骨密度の DEXA(10施設)、脊椎 X 線検査(9施設)あるいは栄養士の紹介(4施設)などである。

(結論)

DMD の小児患者は、推奨された DMD ガイドラインに従って、カナダを超えた学際的な医療施設において比較的一貫性のある治療を受けている。

[Discussion] の項で prednisone あるいは prednisolone について詳細に記述されている。

3) **Corticosteroids**

- Prednisolone あるいは deflazacort はいずれも DMD の小児(男児)患者の治療に提供されている。Deflazacort は、prednisolone から合成された誘導体であり、Health Canada は承認していない。しかしながら、カナダ国内の government Special Access Program を介して入手可能である。米国では、FDA が承認しておらず、out-of-country supply で入手できる。
- Table 1 に示すように無作為化比較試験の論文が報告され、コルチコステロイドが DMD 患者の筋力あるいはタイムズ機能テストを改善することを証明した。7本の prednisone (あるいは prednisolone) の無作為化プラセボ対照比較試験、1本の deflazacort のプラセボ比較試験があった。
- 幾つかの試験では prednisone の用量(0.3 mg/kg; 0.75 mg/kg; 1.5 mg/kg) 並びに投与期間(連日, 隔日, 月に 10 日間)が検討された結果, prednisone 0.75 mg/kg/day は, 至適投与量であると認められ, ステロイドの副作用と有効性とのバランスが最も保たれている。
- Mendell ら(1989)は, 最初に大規模の prednisone(0.75 mg/kg と 1.5 mg/kg) とプラセボとの比較試験を検討した。2つ投与群共に投与 1 ヶ月後のタイムズ機能テストを改善した。投与 6 ヶ月後, 2つの投与群はプラセボ群と比較して筋力, 機能あるいは PFT に対して同じように有効性を示した。Prednisone の高用量(1.5 mg/kg) 群では, 付加的機能に対する有効性を示さなかった。一方では副作用(cushing 様顔貌, hirsutism あるいは体重増加)の発現率が高くなった。
- Griggs ら(1991)は, 2つの prednisone 低用量投与群(0.75 mg/kg, 0.3 mg/kg) について無作為化プラセボ対照比較試験を行なった。両 Prednisone 投与群はいずれも投与開始 10 日間(初期)で筋力, 機能あるいは PFT を改善した。しかしながら, 投与開始 3 ヶ月までは prednisone 0.75 mg/kg 投与群の効果が prednisone 0.3 mg/kg 投与群に比べて有意に強かった。このことから, 米国における DMD 患者に対する推奨治療用量は 0.75 mg/kg であることに大きな影響を与えた。しかしながら, この用量では副作用の発現率も高いことは注目すべきところである。
- 4本の無作為化プラセボ対照比較試験において, prednisone の有用性が明確に実証された。Beenakker ら(2005)は毎月に 10 日間の prednisone 0.75

mg/kg 投与を, Backman ら(1995)は prednisolone 0.35 mg/kg の連続投与を, Rahman(2001)らは prednisolone 0.75 mg/kg の連続投与を, Griggs(1993)らは prednisone 0.3 mg/kg あるいは 0.75 mg/kg の連続投与を提唱した. これらすべての試験で, プラセボと比較してグルココルチコイド投与群の筋力, タイムズ機能テストの改善効果が認められた. Griggs らの試験では, 投与期間が最長であり, prednisone 連続投与による効果が 18 ヶ月持続し, 一部の患者に対して後半 12 ヶ月に azathioprine を付加しても相加効果を示さなかった.

AAN が規定した Criteria に従って公表されている DMD 治療のグルココルチコイドに関する論文を評価すると (論文の表から抜粋),

Table 1. DMD 患者の治療に関する公表論文の評価

	Studies	Evidence level
<u>Corticosteroid use (DMD boys: age 5 - 15 yrs old)</u>		
Prednisone beneficial to muscle strength, motor function tests	7 Class I	A
<u>Prednisone (0.75 mg/kg/day)</u> & deflazacort (0.9 mg/kg/day) equally effective	2 Class I	A
Corticosteroids improve pulmonary function tests relative to placebo	1 Class I 1 Class II	A
Corticosteroids delay onset of cardiomyopathy	3 Class III	B
Corticosteroids delay onset of scoliosis	1 Class II	B
<u>Corticosteroid use (DMD boys: age <5 yrs)</u>		
Prednisone prolongs proximal strength (ability to get up from floor)	1 Class II	U
Prednisone (intermittent) improves motor function testing	1 Class III	U

Table 2. Summary of suggested DMD patient management: clinical practice guidelines

Key Stages & intervention	At diagnosis or early stage (2 to 7 years old)
<u>Medical therapy</u>	
<u>Corticosteroids</u>	
Prednisone (0.75 mg/kg/day) あるいは Deflazacort (0.9 mg/kg/day)	

4) オーストラリア Duchenne muscular dystrophy レビュー

文献番号	11
公表文献	Neurology India 2008; 56(3): 236-247
表題	Duchenne muscular dystrophy
著者名	Eppie M Yiu, Andrew J Kornberg
概 要	<p>コルチコステロイド療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾロン, プレドニゾロンおよびデフラザコートのようなコルチコステロイドは, 現在のところ DMD に有効である唯一の薬物である. ・コルチコステロイドの有効性のメカニズムは不明であるが, 様々な可能性は提示された. ・米国神経学会(AAN)あるいはコクランデータベースから公表されたデータを評価してまとめた. ・プレドニゾロン/プレドニゾン投与 10 日以内に筋力を改善させた(投与 3 ヶ月で最大になり, 18 ヶ月後まで維持できた)ことが報告された. 尿中クレアチニン排泄量によって測定するように, 尿中クレアチニンを測定すると, 筋力の増加は機能テスト (仰向けから起立する時間, 9m 歩行時間など) あるいは筋肉量と相関している. ・<u>プレドニゾロン/プレドニゾンの至適投与量は, 0.75 mg/kg/day である</u>と考えられる. ・低用量の 0.3 mg/kg/day では, 筋力並びに機能テストの改善はみられるが, その程度は僅かであった. ・高用量の 1.5 mg/kg/day では, 相加的な効果が認められず, むしろ, 1.25 mg/kg あるいは 2.5 mg/kg の隔日投与は連続投与ほどの効果を示さなかった. ・その他, 間欠投与 (prednisolone の 10 日間投与, 20 日間休薬あるいは prednisolone(5 mg/kg)の毎週 2 日間投与) では効果が認められた. ・コルチコステロイド投与についてベストな小児の投与開始年齢あるいは至適な投与期間を示唆するデータは無い. ・コルチコステロイド投与による最も共通の副作用としては, 体重増加, Cushing 様顔貌であり, 75~80% の DMD 患者に有意な体重増加が認められる. ・コルチコステロイドの長期投与では, 32~40% の小児に脊椎骨折が認められるが, 殆んどが偶発的な出来事であり, コルチコステロイド投与中止要因にはならない. ・長期にわたる骨折は, コルチコステロイド未投与群に比べてコルチコステロイド投与群のほうが 2 倍多く発現している. また, 成長抑制もコルチコステロイドの長期投与群で認められる. 白内障(通常, 無症候性)は, デフラザコート治療患者に高頻度に発現するようである.

5) ヨーロッパ 神経筋センター ワークショップレポート

文献番号	12
公表文献	Neuromuscular Disorders 14 (2004) 526-534
表題	Workshop report Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands
著者名	K. Bushby, F. Muntoni, A. Urtizbera, R. Hughes, R. Griggs
概要	<p>12 か国 32 人の専門家（臨床医，行政担当者）が 2004 年 4 月 2～4 日，オランダのナルデンに集まり，デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)治療について欧州神経筋センター(European NeuroMuscular Conference, ENMC)の 124 回インターナショナルワークショップが開催された．このレポートについて以下にまとめた．</p> <p>DMD 治療に対する各種コルチコステロイド（プレドニゾン，プレドニゾロンあるいはデフラザコート）の使い方の Gold standard を決定した．このワークショップでは</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化比較試験で<u>プレドニゾロン 0.75mg/kg/day（連日投与）の用量が最も効果的である．</u> ・プレドニゾロンの低用量（0.35 mg/kg/day）では効果が出にくく，高用量（1.2 mg/kg/day）では相加的効果は認められなかった． ・プレドニゾロンの 0.75 mg/kg/day の効果は，デフラザコートの 0.9 mg/kg/day に相当する． ・副作用では体重増加が最も多く報告された． ・コルチコステロイドによる治療中における副作用も含めたモニタリングの注意点を詳細に明示した．

6) 日本 Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー薬物治療 レビュー

文献番号	13
公表文献	診断と治療 1997; 85(8): 1240-44
表題	Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー薬物治療
著者名	姜 進
概要	<p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)あるいはベッカー型筋ジストロフィーの〔薬物治療の歴史〕，〔Prednisolone 治療〕について詳細に記述されている．この中で，</p> <ul style="list-style-type: none"> ・厳格な randomized controlled trial で薬効が評価された薬物の中で，有効性が明らかになった唯一の薬物は prednisolone である¹⁾． ・Prednisolone の投与を受けた DMD 患者では，筋力増強や運動機能改善は投与 10 日目頃から出現し，約 2 年間持続うるようである．Prednisolone の薬効発現機序は不明であるが，prednisolone は筋崩壊

を抑制し，筋力増強や筋容量を増加させるという説²⁾や筋原繊維の再生や筋管細胞の成長を促すという報告³⁾もある。

- DMD 患者に prednisolone 治療をいつから開始するべきかについても現在のところ明確な基準は無い。
- DMD の診断が確定した時点で，患者や家族からインフォームド・コンセントを得て早急に行なうのが理想である。

1) Dbowitz V : Prednisone in Duchenne dystrophy.

Neuromuscular Disorder 1991;1:161-163

2) Brooke MH et al. : Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy : interesting results in a trial of prednisone.

Arch Neurol 1987;44:812-817

3) Metzinger L et al. : α -methylprednisolone promoted skeletal myogenesis in dystrophin-deficient and control mouse cultures.

Neurosci Lett 1993;155:171-174

(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>

下記は全てプレドニゾロンではなく、プレドニゾロンのプロドラッグであるプレドニゾンについても掲載されている。プレドニゾンは肝臓で活性化されてプレドニゾロンとなって効果を発揮する。

1) Harrison's Internal Medicine 第18版 (2011年)

文献番号	14
表題	HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, 18th Edition (2011), p.3491~95
著者名	Stephen L. hauser, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo
概要	CHAPTER 388 Muscular Dystrophies and Other Muscule Diseases の項において下記のような治療法が記載されている。 【デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療】 グルココルチコイドの プレドニン 0.75 mg/kg/day を投与すると、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの進行を3年間まで有意に遅らせる。一部の患者では、グルココルチコイド療法による体重増加あるいは骨折のリスクがあるため、忍容できない。欠失したエクソンにコードされた塩基がないため、遺伝子から転写されて産生される mRNA のアミノ酸読み取り枠にずれが生じる(アウトオブフレーム)。その結果、欠失したエクソンの下流に終止コドンが出現し、ジストロフィン合成が途中で停止する。このため、DMD はアウトオブフレームの変異により発症するというのである。ジストロフィン筋細胞膜の裏打ちタンパクとして存在している。その欠損により筋細胞膜の機能が破綻する。

2) Goldman's Cecil Medicine 第24版 (2011年)

文献番号	15
表題	GOLDMAN'S CECIL MEDICINE 24 TH EDITION, p.2409~13.
著者名	Lee Goldman, Andrew I. Schaffer
概要	デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療法が下記のように記載されている。 【治療】 Prednisolone (0.75 mg/kg/day) はデュシェンヌ型筋ジストロフィーの歩行可能期間並びにその他の機能を延長させる。 Prednisone 0.75 mg/kg の連日投与を行ったコントロールスタディでは、筋力の中等度の改善と車椅子ないし補装具使用に至るまでの進行を遅らせることが示されている。また呼吸器合併症の出現も遅らせるが呼吸機能の悪化や死を予防することは出来ない。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011年版

文献番号	16
表題	今日の治療指針 2011年版 TODAY'S THERAPY 2011 (Volume 53), p.1217~18)
著者名	山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢
概要	<p>筋ジストロフィー muscular dystrophy (MD) 【薬物療法】</p> <p>1. 筋力低下に対する治療</p> <p>歩行障害が出現する 5~6 歳から副腎皮質ステロイドを投与する。筋力低下の進展を 1~2 年遅らせる。プレドニゾロン 0.5~0.75 mg/kg/日または 1.0 mg/kg/隔日に効果があり, 0.75 mg/kg/日を 1 ヶ月の初めの 10 日間投与する方法もある。体重増加以外に重篤な副作用はみられないが, 副作用に十分注意して投与量, 投与方法を調整する。</p> <p>(処方例)</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center;"> <p>プレドニン錠(5mg) 1.0 mg/kg 分1 朝食後, 隔日投与</p> </div>

2) 総合臨牀 2008

文献番号	17												
公表文献	総合臨牀 2008 増刊 新版処方計画法 2008;57:606(1408)-608(1410)												
表題	198. 筋ジストロフィー・ミオパチー												
著者名	吉村 まどか, 武田 伸一												
概要	<p>「X. 神経・筋疾患」の項の「198. 筋ジストロフィー・ミオパチー」において適応症, 使用法あるいは主作用などについて記述されている。</p> <p>【適応症】Duchenne 型筋ジストロフィー(歩行可能な小児)(保険適応外使用)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #e0f7fa;">薬剤名</th> <th style="background-color: #e0f7fa;">下限 ←</th> <th style="background-color: #e0f7fa;">常用量</th> <th style="background-color: #e0f7fa;">→ 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) プレドニゾロン prednisolone (商品名:プレドニゾロン Prednisolone)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.75 mg/kg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2) プレドニゾロン prednisolone (商品名:プレドニゾロン Prednisolone)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">1.0 mg/kg 隔日</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>【使用法】 朝 1 回, 食後</p> <p>【副作用と対策】 一般的なステロイドの副作用に加え, 特にDMD 患児では, 食欲増加・肥満に注意する必要がある。対策としては程度により減量または休薬が必要である。</p> <p>【解説】 ・開始時期や減量の時期, 原病の症状や合併症について正確な評価を要するため, 原則と</p>	薬剤名	下限 ←	常用量	→ 上限	1) プレドニゾロン prednisolone (商品名:プレドニゾロン Prednisolone)		0.75 mg/kg		2) プレドニゾロン prednisolone (商品名:プレドニゾロン Prednisolone)		1.0 mg/kg 隔日	
薬剤名	下限 ←	常用量	→ 上限										
1) プレドニゾロン prednisolone (商品名:プレドニゾロン Prednisolone)		0.75 mg/kg											
2) プレドニゾロン prednisolone (商品名:プレドニゾロン Prednisolone)		1.0 mg/kg 隔日											

	<p>して筋ジストロフィーの臨床に熟達した小児科医・神経内科医により投与されるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none">・プレドニゾン投与の有効性に関して、短期間の筋力の増強あるいは維持と呼吸機能の改善が、ランダム化比較対照試験により証明されている。	
--	---	--

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国神経学アカデミー (AAN) プラクティス・ガイドライン

文献番号	18
公表文献	Lancet Neurol 2010; 9: 77-93
表題	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management
著者名	Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group
概要	<p>【背景】</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、3600～6000人に1人の出生児(男児)に認められる、重篤かつ進行性の疾患である。有用なガイドラインはあるが多数あるが、包括的な臨床治療の推奨はない。米国疾病管理センター(CDC)は84人の臨床医を選び、care recommendationを策定した。この作成には小児科、消化器、看護、神経筋、心理社会学、心血管、呼吸器などの専門家が多数参画し、評価した。</p> <p>本 Part 1 では勧告並びに治療、薬物治療あるいは心理社会的管理に関する全体的な視点から記述している。</p> <p>「デュシェンヌ型筋ジストロフィーの全ての患者に対して、糖質コルチコイド療法を考慮することを強く推進する」と記述されている。</p> <p>投与時期は2歳以上で、運動発達が止まった時期(プラトーとなった時期)が推奨され、投与量はプレドニゾン 0.75 mg/kg 連日投与である (Fig. 4)。体重増加に応じて増量するが、体重 40 kg 即ちプレドニゾンの量として 30 mg を最大量とする。なお、このガイドラインの本文中ではプレドニゾロンは、プレドニゾン(プレドニゾロン)と記載され、両者は等力価として扱われている。</p> <p>【推奨 Recommendations】</p> <p>グルココルチコイド Glucocorticoids</p> <p>グルココルチコイドは筋力の低下およびさらに側弯のリスクを減らし、肺機能を安定させる DMD の機能を低下させることに現在使用可能である唯一の薬物である。心機能は改善する可能性がある。</p> <p>最大6ヶ月間のプレドニゾンで治療される患者における最初の RCT は筋力に改善を示し、0.75 mg/kg/day は、最も良好な profile がある。1.5 mg/kg/day のより高い用量使用はこれ以上の F ではないでした、ective、0.3 mg/kg/day および低用量治療はそれほど有益ではなかった (Table 3)。プレドニゾロンは欧州で頻繁に使用されている。</p>

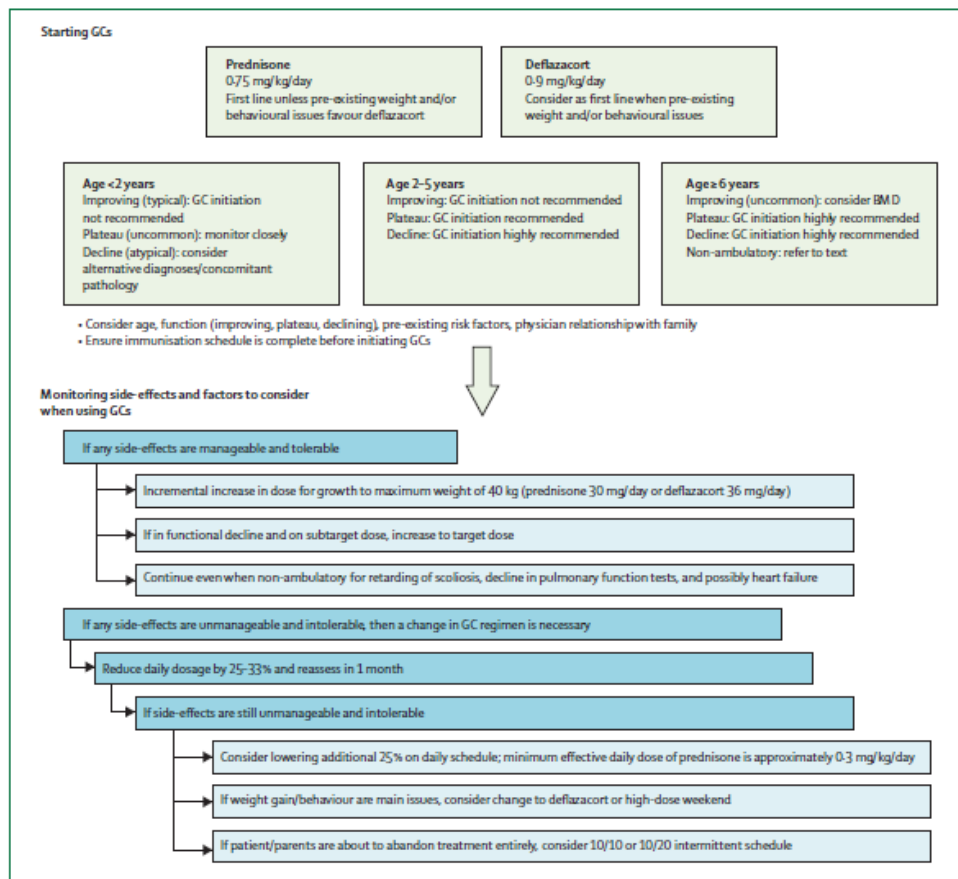


Figure 4: Schema for Initiation and management of GC medication in Duchenne muscular dystrophy^{15,16,60}
See table 2 for more on monitoring side-effects. BMD=Becker muscular dystrophy. GC=glucocorticoid.

	Prednisone dose*	Deflazacort dose*	Comments	In case of side-effects
Alternate day	0.75-1.25 mg/kg every other day	2 mg/kg every other day	Less effective but consider when a daily schedule has side-effects that are not effectively managed or tolerated	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable
High-dose weekend	5 mg/kg given each Friday and Saturday	Not yet tested	Less data on effectiveness as compared to a daily schedule. Consider as an alternative to daily treatment, especially if weight gain and behavioural issues are problematic	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable
Intermittent	0.75 mg/kg for 10 days alternating with 10-20 days off medication	0.6 mg/kg on days 1-20 and none for the remainder of the month	Less effective but has fewer side-effects. Consider as the least effective but possibly best tolerated regimen before abandoning steroid treatment altogether	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable

GC=glucocorticoid. *No set dose ranges have been clearly accepted as optimum.

Table 3: Alternative GC dosing strategies

2) 米国神経学アカデミー, 米國小児神経学会(AAN)

プラクティス・パラメーター

この論文は(2) Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況の項の2)に記載した。この項ではさらにまとめた。

文献番号	(同じ9)
公表文献	Neurology 2005;64;13-20
表題	Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society
著者名	R.T. Moxley III, MD; S. Ashwal, MD; S. Pandya, MS, PT; A. Connolly, MD; J. Florence, MHS, PT; K. Mathews, MD; L. Baumbach, MD; C. McDonald, MD; M. Sussman, MD; and C. Wade, PhD, PT, RN
概要	<p>1966~2004年においてMEDLINE, Current Contents から, Duchenne dystrophy, corticosteroids, steroids, prednisone, deflazacort, treatment で全言語の治療, 予後, 副作用に関する原著およびレビュー論文を検索。25論文の peer review 論文を選択しレビューした。</p> <p>各論文のエビデンスの程度を Quality Standards Subcommittee が承認した4段階のクラスに区分し評価した。(クラス I)のエビデンスは7つの研究報告があり, プレドニゾン 0.75あるいは1.5 mg/kg/day の6ヶ月間連日投与で筋力, 運動機能, 呼吸機能が上昇し, 筋力低下の進行を遅らせた。2つの(クラス I)の研究では, より少量の0.30あるいは0.35 mg/kg/day 連日投与でより弱いものの同様の有効性を認め, 体重増加のような副作用の発現頻度は少なかった。(クラス I)の研究論文で共通にみられた唯一の副作用は体重増加とクッシング様顔貌であった。</p> <p>(クラス III)の臨床試験の1つでは, プレドニゾン 0.3 から 0.7 mg/kg/kg の連続投与でかつ長期間使用で, 機能的な能力保持期間の延長と筋力低下の進行の低下が3年間の処置中で見られた。</p> <p>プレドニゾン 2 mg/kg/kg を2週間連続投与し, 引き続きその2/3の量を隔日投与するオープン・トライアルの(クラス IV)の臨床試験のひとつでは, 非治療群より約2年歩行可能期間が延長した。デフラザコートは有効性並びに副作用もプレドニゾンと同様であった。</p> <p>以上のレビューから, 次のように結論づけた:</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児に対して, プレドニゾンは筋力並びにタイムズ機能テストに対して有益な効果があることが示され, <u>0.75 mg/kg/kg</u> の連続投与を治療として提供されるべきである。副作用で減量が必要でも, 0.3 mg/kg/kg の連続投与まで減量しても効果は少ないが, 有意に改善効果が認められた。デフラザコートの 0.9 mg/kg/kg の連続投与もこれが承認されている国で可能である。有効性あるいは副作用についてモニタリングする必要があり, グルココルチコイドの治療を行なうにあたっては, この療法のリスクの可能性についてもバランスのある検討を患者と行った上で提供すべきである。</p>

3) イギリス North Star clinical network レビュー

文献番号	19
公表文献	Arch. Dis. Child. published online 30 Jul 2008; doi:10.1136/adc.2007.118141
表題	Update on the management of Duchenne muscular dystrophy
著者名	Adnan Y Manzur, Maria Kinali, Francesco Muntoni
概要	<p>【まとめ】</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は最も一般的な小児の筋ジストロフィーとして小児科医に知られており、もし治療しなければ、10歳代の後半で重度の障害あるいは早期死亡に至る。一般的な治療の改善療法として、グルココルチコイド投与、非侵襲的な換気補助、心筋症および脊柱側弯症の管理がDMDの治療経過を大きく変化させた。その結果、成人期の生存が現在ほとんどのDMD患者にとって現実的に可能になった。これは、医用分野および社会分野にとって成人の医療サービス、適切な職業および社会的介護に移行させるのに重大な影響を与えた。DMDに特化した多臓器合併症の至適治療に努めている集学的チームは不可欠であり、疾患特異的な臨床試験ネットワークにおける共同臨床試験は推奨されている。DMDにおける細胞および遺伝子療法を含むいくつかの治療戦略は継続されているが、これらはまだ実験段階である。</p> <p>【推奨 Recommendations】</p> <p>グルココルチコイド</p> <p>現在のところ、グルココルチコイドはDMDの治療において最も有効な薬物であり、DMDに対するグルココルチコイドについてコクランCochranレビューでも有効であることが示されている。無作為化比較試験(RCT:Randomized Controlled Trial)では、プレドニゾンによる治療が6ヶ月~2年にわたり、力および機能を安定化させることがわかった。</p> <p>プレドニゾンの最も汎用される用量ならびに開始用量は、0.75 mg/kg/dayであった。プレドニゾンまたはデフラザコート(Deflazacort)の非無作為化試験では、コルチコステロイドの長期連続投与に忍容できたDMDの小児(男児)において歩行の延長、呼吸機能の保全さらに心筋症および脊柱側弯症の発現頻度の減少が報告されている。予想されるように、グルココルチコイドの連続投与による治療は、特に短期的な体重増加がみられ、重大な副作用であり、厄介な副作用である。そして、コルチコステロイド投与開始からの栄養投入はこの副作用を防ぐことが可能である。椎体骨折は、コルチコステロイド長期投与の患者の3分の1に発現し、重大な副作用である。Dubowitzらの間欠投与法は、コルチコステロイドの連続投与による有害事象を軽減するのに有用であると推奨された。6ヶ月のRCT試験では、毎月の始めの10日間だけPrednisone 0.75mg/kgを服薬させた結果、機能低下の遅延を示し、間欠投与のprednisoneと連続投与のprednisoneあるいはdeflazacortを比較する国際的なRCT試験が計画された。</p> <p>DMDにおけるステロイドの役割についてのコンセンサスは、専門家とレビューを受けたエビデンスに基づき、コルチコステロイドの長期投与のプロ/コンを</p>

慎重に検討した結果，新たに作成された．コルチコステロイド投与は，できれば初期の通院可能な全ケース(4～6 歳児)で開始され，投与禁忌でない限り，年齢の高い通院可能な小児にも投与する．治療では，有効性並びに副作用をモニタリングする必要がある．プレドニゾロンの至適開始用量 0.75 mg/kg/day は，長期間でしばしば忍容できなく，慎重な用量調整が求められる．専門家の施設と連携して定期的なレビューでは，適切なモニタリング，用量あるいは副作用を管理する．コルチコステロイドを処置した患者における骨の健康を最適化するには，血漿ビタミン D が低い場合，カルシウムおよびビタミン D について食餌療法の指導を含んでいる．現在のところ，経口の bisphosphonate がコルチコステロイド投与の小児に予防的に用いるという証拠はない．しかしながら，これらの急性投与は，脊椎骨折の治療には極めて有効であるので推奨されている．

4) 米国胸部学会(ATS) ATS コンセンサス・ステートメント

文献番号	20
公表文献	Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 456-465, 2004
表題	Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement
著者名	Jonathan D. Finder(Chair), David Birnkrant, John Carl, Harold J. Farber, David Gozal, Susan T. Iannaccone, Thomas Kovesi, Richard M. Kravitz, Howard Panitch, Craig Schramm, Mary Schroth, Girish Sharma, Lisa Sievers, Jean M. Silverstri, Laura Sterni
概要	<p>本文 (p.461) では，コルチコステロイド治療の必要性を述べている． デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)のコルチコステロイド療法 コルチコステロイドを経口投与すると，DMD 患者の筋肉量および遅延筋の劣化が増加することがわかった．潜在的なベネフィットがあるにもかかわらず，コルチコステロイドの使用には異論があり，一様に推奨されていないのが現状である．いずれの臨床試験でもコルチコステロイドの服薬開始時期は，平均 8 歳である．<u>プレドニゾロンは DMD の治療で最も研究されている薬物である．</u>デフラザコート(プレドニゾロンのオキサゾリン誘導体)は，プレドニゾロンに比べて副作用が少なく，また有効性は同じである．デフラザコートの投与を受けた男児はより長い歩行期間を維持し，肺機能の温存に有効である．</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>【推奨 Recommendations】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・将来の研究で経口ステロイドによる潜在的な肺機能へのベネフィットを確定させ，定義する必要がある． ・ステロイド内服治療を開始し，肺機能を維持する方法は，神経筋の専門家とケアチームメンバーそして家族協力体制で決められるべきである． </div>

5) オランダ神経学会, オランダリハビリテーション学会, オランダ小児科学会承認ガイドライン: 小児神経科医, 神経内科医, リハビリテーション医によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーへの糖質コルチコイド使用ガイドライン

文献番号	21
公表文献	Ned Tijdschr Geneeskd., 2006; 150: 684-685
表題	Guideline ‘The use of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy’ from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians.
著者名	I. J. M. de Groot
概要	筋ジストロフィーの小児（男児）に対するコルチコステロイド療法のガイドラインは、オランダの親の会によって作成、利用されるようになった。このガイドラインは、オランダの神経学会、リハビリテーション学会あるいは小児学会で承認された。利用可能な文献に基づき、小児に症状が認められたら直ちにコルチコステロイド治療を実施することを忠告している。薬物としては prednisone を選択する。 推奨用量は、 0.75 mg/kg body weight/day 連続投与あるいは間欠投与（10日間投与，10日間休薬）。Prednisone 投与開始時から体重を調整するために食事療法を提供する。常に有害事象をモニタリングする。

6) ヨーロッパ 神経筋関連疾患の評価と治療の基礎から臨床に及ぶ研究

文献番号	22
公表文献	TREAT-NMD Neuromuscular Network website
表題	Standards of care for Duchenne muscular dystrophy Brief TREAT-NMD recommendations
著者名	TREAT-NMD(Translational Research in Europe - Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases) Network
概要	本レポートは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の治療に関する情報をまとめたものである。 【推奨 Recommendations】 DMD に対するコルチコステロイドの適応: タイミング: 薬物療法の小児(男児)への投与時期は、4～6歳である。ステロイド投与は歩行の減少と緊密に関連しているため、投与開始が遅れると機能的な前進(歩行)が減少する可能性がある。 処方: 最も一般的な処方法は、 0.75 mg/kg/day prednisone/prednisolone あるいは コルチコステロイドを経口投与すると、DMD 患者の筋肉量および遅延筋の劣化が増加することがわかった。潜在的なベネフィットがあるにもかかわらず、コルチコステロイドの使用には異論があり、一様に推奨されていないのが現状で

	<p>ある。いずれの臨床試験でも、コルチコステロイドの服薬開始時期は、平均 8 歳である。プレドニゾロンは DMD 研究で最も研究されている薬物である。デフラザコート(プレドニゾロンのオキサゾリン誘導体)は、プレドニゾロンに比べて副作用が少なく、また有効性は同じである。</p> <p>デフラザコートの投与を受けた男児はより長い歩行期間を維持し、肺機能の温存に有効である。</p> <p>その他の処方では、コルチコステロイドによる副作用を回避するために、投与量の減量、隔日投与(10 日間投与し 10 日間休薬、週末のみに高用量投与)などを行なう。重要なポイントは、コルチコステロイドの長期投与の効果は十分に解明されていないことである。</p>
--	--

7) スコットランド 神経筋ネットワーク ガイドライン

文献番号	23
公表文献	Scotland NHS, Scottish Muscle Network
表題	DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY SCOTTISH MULTI DISCIPLINARY CARE PATHWAY
著者名	<p>Scottish Muscle Network</p> <p>Scottish Neuromuscular Physiotherapy Group</p> <p>Scottish Muscle Network Paediatric Subgroup</p> <p>Scottish Paediatric Cardiologists</p> <p>Scottish Paediatric Respiratory Interest Group</p> <p>Scottish National Spinal Deformity Services</p> <p>Scottish Adult Home Ventilation Services</p> <p>Scottish Muscle Network Transitional Care Subgroup</p> <p>Children's Hospice Association Scotland</p> <p>Scottish Paediatric Endocrinologists</p>
概要	<p>【背景】</p> <p>Duchenne Muscular Dystrophy(DMD)においてグルココルチコイド適応事例(公表論文)を評価した。本稿ではイギリス(UK)の DMD に罹患した少年に対する、確立されたグルココルチコイド治療の標準療法を広く促進させるものである。</p> <p>【推奨 Recommendations】</p> <p>どのグルココルチコイドですか？</p> <p>Prednisolone:</p> <p>我々は UK における臨床からプレドニゾロンを推奨する。プレドニゾロンは入手し易くかつ安価である。一方、デフラザコートの報告では白内障の発現率が高い。Prednesol 5mg 水溶性錠剤が服用し易く胃腸障害が軽減される。</p> <p>Deflazacort:</p> <p>デフラザコートは、副作用として体重増加の発現が少ないようだ。プレドニゾロンと比較した無作為試験では、食事、運動あるいは用量調節とは無関係な過度の体重増加が認められた。</p>

投与量は？

以下に開始用量を示す.

Prednisolone 0.75 mg/kg/day,

(最も少ない 2.5 mg, 例えば 10, 12.5, 15, 17.5 または 20 mg と四捨五入する)

グルココルチコイドの等量関係について

1 mg prednisolone = 1.2 mg deflazacort

0.75 mg prednisolone = 0.9 mg deflazacort

投与法は？

コンセンサスが一致した推奨処方として, prednisolone 連続投与と間欠投与(10 日間投与と 10 日間休薬の繰り返し)がある.

このことから, これら2つの処方のメリットあるいはデメリットを家族に説明し, どちらの処方を選択するかに関するインフォームド・コンセントを決められるようになっている.

両方の処方では, 副作用が起こる場合, 減量調整しても良い. グルココルチコイドによる治療を受ける患者は, 有効性をモニタリングし, 副作用を最小化できる, 同意したプロトコールに含まれるべきである.

DMD における prednisolone 使用上の禁忌:

高血圧, 糖尿病, 胃潰瘍あるいは消化性潰瘍を有する患者には禁忌である.

8) スコットランド 筋ジストロフィーネットワークコンセンサス ステートメント

文献番号	24
公表文献	Muscular Dystrophy Campaign (Registered Charity No. 205395) Scottish Registered Charity (No. SC039445)
表題	Consensus statement on the role of glucocorticoid corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy
著者名	UK North Star clinical network for paediatric neuromuscular disease management (sponsored by the Muscular Dystrophy Campaign)
概要	【Recommendations】 7) の内容と同じ

<日本におけるガイドライン等>

日本国内では，下記に記載した小児科診療ガイドラインの中で筋ジストロフィーを取り上げている．一方，国立精神・神経医療研究センター2011年（平成23年）度精神・神経疾患研究開発費研究事業としてのジストロフィーの治療拠点整備，包括的診療ガイドラインの研究班（筋ジストロフィー臨床研究班）は，日本神経学会ならびに日本小児神経学会と合同でデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療ガイドラインを3年計画で作成する予定である．

1) 小児科診療ガイドライン

文献番号	25
公表文献	小児科診療ガイドライン， p.247-249, 2011年
表題	筋ジストロフィー
著者名	竹島 泰弘，松尾 雅文
概要	<p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の治療の実際を紹介している． この中でステロイド療法について以下のように記載している．</p> <ul style="list-style-type: none">・2005年に American Academy of Neurology と Child Neurology Society より， プレドニン 0.75 mg/kg/day 投与が推奨として報告された¹⁾．その中で6～18ヶ月の短期投与期間での検討では，ランダム化二重盲検試験において筋力の改善が認められている（エビデンスレベルI）．・副作用として体重増加と Cushing 様顔貌が認められている．より長期投与の効果については有効という報告はあるもののエビデンスレベルがIVである． <p>以下については十分に説明すること．</p> <ul style="list-style-type: none">・ステロイド療法による短期の治療効果は認められるが，長期の効果，副作用に関しては十分に明らかにされていない．・体重増加， Cushing 様顔貌は高頻度に認められる． <p>1) Moxley RT III et al. : Practice parameter:Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Neurology 2005;64:13-20</p>

(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) 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8～10年度

この研究の分担研究として

・筋ジストロフィーのステロイド療法²⁶⁾

デュシェンヌ型5名，ベッカー型2名，顔面肩胛下腿型1名，肩甲下腿型1名にプレドニゾロン0.24～0.75 mg/kg 隔日投与を3から16ヶ月投与したところ，デュシェンヌ型では，寝返りにかかる時間が機能障害度IVとVIの例で投与1～3ヶ月で著明に改善．臥位から起座位までの時間が，機能障害度IVの症例で90秒から20秒に改善．もう1例も10秒から3秒に改善．障害度IIの例では投与中止で悪化し，再開で改善した．また1例では立ち上がり不能だったのが，支持があれば立ち上がれるようになったと有効性を示唆した．

・筋ジストロフィーのステロイド療法²⁷⁾

デュシェンヌ型13名，顔面肩甲下腿型1名，肩甲下腿型1名に0.24 mg/kg から1.04 mg/kg 隔日投与を3ヶ月から2年2ヶ月行った．その結果，背臥位から腹臥位への寝返り時間は3/14例に改善あり，腹臥位から背臥位は5/14が改善．起座時間は7/15例，起立時間は9/13に短縮が見られた．握力も9/16例で改善した．体重増加がデュシェンヌ型で8/13例に見られた．

・筋ジストロフィーのステロイド療法²⁸⁾

デュシェンヌ型がさらに1名増えて14名となり，0.24 mg/kg～1.01 mg/kg 隔日投与を行った．0.5 mg/kg 以上群と未満群で効果を比較したが，両群に差はなかった．機能障害度IV以降に投与開始したデュシェンヌ型では歩行不能となる年齢が平均的な歩行不能年齢である10歳6ヶ月を越えることはなかったのに対し，機能障害度IIの段階で投与開始された4例は上記年齢を超えて歩行可能であった．0.35 mg/kg 以下では体重増加はなかった．

・筋ジストロフィーのプレドニン療法²⁹⁾

大澤の上記平成10年度報告をより詳細にまとめ，上記報告内容に加えて，起座時間の短縮効果は最長33ヶ月，起立時間への効果は12から18ヶ月持続したことを述べ，短期効果は明らかであるが，長期予後への影響はまだ不明であると結論付けた．

・デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone 治療の長期成績³⁰⁾

歩行可能な7歳のデュシェンヌ型10名にプレドニゾロン1 mg/kg 隔日投与を行い，歩行不能以降からはそれ以下の量に減量して4年5ヶ月から6年1ヶ月フォローした．その結果，3名（11歳8ヶ月から13歳3ヶ月）が歩行能力を維持し，歩行能喪失年齢の中間値は11歳2ヶ月であった．運動機能障害の進行抑制に対するプレドニゾロンの短期効果の存在は隔日であるが，

一部の患者ではその効果は少量でも4年以上の長期にわたり持続する可能性がある」と結論づけている。

- デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone の治療効果³¹⁾
上記3名のうち2名がまだ歩行可能であり、プレドニゾロン有効例では下肢関節可動域制限が軽度であったと報告している。

2) Duchenne 型筋ジストロフィーのステロイド治療³²⁾

デュシェンヌ型筋ジストロフィー29例のうちプレドニゾロンを投与した14例と投与しなかった15例の後方視的比較研究では、投与例の歩行能喪失年齢は平均10歳6ヶ月で、非投与例と差がなかった。しかし、日常生活動作(ADL)は13例(93%)で投与開始2ヶ月以内に改善が見られた。歩行不能になってプレドニゾロンを中止したところADLが悪化し、再開で改善した例もあり、歩行可能期間の延長効果はなくてもADLの改善効果は長期に渡り持続する可能性を示唆した。なお、この報告ではプレドニゾロンの投与量、投与方法が症例ごとに様々で、0.5または0.75 mg/kgの月初め10日間投与し、20日間休薬、0.5または0.75 mg/kg隔日投与あるいは5 mg/kg週2日間投与であった。

3) 筋ジストロフィーの研究の進歩と臨床への応用³³⁾

筋ジストロフィーの治療について、DMDの運動機能低下に対する薬物療法として副腎皮質ステロイドのプレドニゾロンを薦めている。投与量のプロトコールとして

- ①0.75 mg/kgを毎月10日間連続投与(あるいは10日連続投与10日間休薬)
- ②0.75~1.0 mg/kgを隔日投与
- ③週末に大量投与(毎週土曜と日曜に5 mg/kg)

開始時期は4~5歳からが多い。一般的には歩行不能になるまで使用する。

(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

デュシェンヌ型筋ジストロフィー

とした。

- 1) 欧米で実施された複数の臨床試験の対象患者がデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)であり，米国神経学アカデミーおよび米國小児神経学会，さらにオランダ神経学会，オランダリハビリテーション学会，オランダ小児科学会のガイドラインにおいて DMD に対するプレドニゾロン（プレドニゾン）の治療対象患者は「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」であること。
- 2) 当該疾患の診断基準には国内外で差がなく，本邦の医療現場で「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」と診断していること。

<要望用法・用量について>

- 1) 欧米のガイドライン^{19,20,21,22)}ならびにエビデンスのある複数の臨床試験¹⁻⁷⁾での用法・用量はプレドニゾロンとして 0.3 mg/kg から 0.75 mg/kg の連日経口投与（1日1回）であり，また体重が大きい患者に於いては，上限が 30 mg ないし 40 mg に設定されている。
- 2) 現在承認されているプレドニゾロンの適応疾患への用量は

「通常，成人にはプレドニゾロンとして1日5～50 mgを1～4回に分割経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する」

と記載されており，この用量は要望適応疾患の「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」の用法・用量を包含する量である。

- 3) DMD の対象患者について国内外の文献，成書あるいはガイドラインなどから，プレドニゾロンの投与時期がほとんど小児期である報告が殆んどである。また，今回，日本小児神経学会からも小児用量の設定が要望されていることから，プレドニゾロンの小児用量を下記のように設定する。

【小児用量】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの場合

通常，プレドニゾロンとして1日1回，0.3～0.75 mg/kgを
経口投与する。

なお，年齢あるいは体重に応じて適宜増減する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) プレドニゾロンは、米国神経学アカデミー¹⁹⁾、米國小児神経学会⁹⁾、米国胸部学会²¹⁾、オランダ神経学会²²⁾、オランダリハビリテーション学会²²⁾、オランダ小児科学会²²⁾などにおいてデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療ガイドラインの薬物療法として全患者に推奨すべき薬剤と推奨されており、標準的治療法の薬剤と位置付けられている。
- 2) 国内では、RCT 試験は実施されていないが、さまざまな臨床試験の結果^{26~32)}が公表されており、海外の結果と同様の有効性が示されている。現在、DMD に対する有効な治療手段が確立されていない中で、プレドニゾロンは一定の効果が証明されている唯一の薬剤である。副作用の発現も国外・国内とも重篤な副作用は報告されていない。
- 3) 国内では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関するガイドラインは無いが、国立精神・神経医療研究センター2011年（平成23年）度精神・神経疾患研究開発費研究事業としてのジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究班（筋ジストロフィー臨床研究班）は、日本神経学会ならびに日本小児神経学会と合同で「デュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療ガイドライン」を3年計画で作成する予定である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) プレドニゾロンのデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する有効性ならびに安全性は、使用実績、海外ならびに国内の治験成績を検討した結果、大きな懸念はないと考える。
 - 2) 国内では、2011年9月に医療保険においてプレドニゾロンのデュシェンヌ型筋ジストロフィーへの適応が承認されている。
- よって、国内で改めて有効性を評価する臨床試験あるいは製造販売承認後調査は不要であると考えます。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

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 海外

1. J.R. Mendell, R.T. Moxley, R.C. Griggs, M.H. Brooke, G.M. Fenichel, J.P. Miller, et al
Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy.
N. Eng. J. Med 1989; 320: 1592-7. (要望-1)
2. Robert C. Griggs, Richard T. Moxley III, Jerry R. Mendell, Gerald M. Fenichel, Michael H. Brooke, Alan Pestronk, et al.
Prednisone in Duchenne Dystrophy. (要望-2)
A randomized, controlled trial defining the time course and dose response.
Arch Neurol. 1991; 48: 383-388
3. E. Bäckman and K. G. Henriksson
Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy.
Neuromusc. Disord. 1995; 5(3): 233-241. (要望-3)
4. Ernesto A. C. Beenakker, Johanna M. Fock, Marja J. Van Tol, Natalia M. Maurits, Hendrik M. Koopman, Oebele F. Brouwer, Johannes H. Van der Hoeven
Intermittent Prednisone Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy.
A Randomized Controlled Trial.
Arch Neurol. 2005; 62: 128-132. (要望-4)
5. D.M. Escolar, L.P. Hache, P.R. Clemens, A. Cnaan, C.M. McDonald, V. Viswanathan, et al.
Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy.
Neurology 2011; 77: 444-452. (企業-1)
6. MARCO DOMENICO BONIFATI, GIAMPIETRO RUZZA, PIERO BONOMETTO,
ANGELA BERARDINELLI, KSENIYA GORNI, SIMONA ORCESI, GIOVANNI LANZI,
and CORRADO ANGELINI
A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL OF DEFLAZACORT
VERSUS PREDNISONE IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY
Muscle Nerve 2000; 23: 1344-1347. (企業-2)
7. Ö. Yilmaz, A. Karaduman and H. Topaloğlu
Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis.
European Journal of Neurology 2004; 11: 541-544. (企業-3)

国内

なし

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

8. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV
Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art.

No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3. (要望-5)

9. R.T. Moxley III, S. Ashwal, S. Pandya, A. Connolly, J. Florence, K. Mathews, L. Baumbach, C. McDonald, M. Sussman, and C. Wade
Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society.
Neurology 2005;64;13-20. (要望-6)
10. Hugh J. McMillan, Craig Campbell, Jean K. Mah, on behalf of the Canadian Paediatric Neuromuscular Group
Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey
Can. J. Neurol. Sci. 2010; 37: 195-205. (企業-4)
11. Eppie M Yiu, Andrew J Kornberg
Duchenne muscular dystrophy
Neurology India 2008; 56(3): 236-247. (企業-5)
12. K. Bushby, F. Muntoni, A. Urtizberea, R. Hughes, R. Griggs
Workshop report Report on the 124th ENMC International Workshop.
Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands
Neuromuscular Disorders 14 (2004) 526-534. (企業-6)

国内

13. 姜 進 Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー薬物治療
診断と治療 1997; 85(8): 1240-44. (企業-7)

3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

海外

14. Stephen L. hauser, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo
HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE
18th Edition (2011), p.3491~95. (企業-8)
15. Lee Goldman, Andrew I. Schaffer
GOLDMAN'S CECIL MEDICINE
24TH EDITION, p.2409~13. (要望-7)

国内

16. 山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢
今日の治療指針 2011 年版
TODAY'S THERAPY 2011 (Volume 53), p.1217~18. (企業-9)
17. 吉村 まどか, 武田 伸一
198. 筋ジストロフィー・ミオパチー

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

- 18) Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management
Lancet Neurol 2010; 9: 77-93. (要望-8)
- 19) Adnan Y Manzur, Maria Kinali, Francesco Muntoni
Update on the management of Duchenne muscular dystrophy
Arch. Dis. Child. published online 30 Jul 2008; doi:10.1136/adc.2007.118141. (企業-11)
- 20) Jonathan D. Funder(Chair), David Birnkrant, John Carl, Harold J. Farber, David Gozal, Susan T. Iannaccone, Thomas Kovesi, Richard M. Kravitz, Howard Panitch, Craig Schramm, Mary Schroth, Girish Sharma, Lisa Sievers, Jean M. Silverstri, Laura Sterni
Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy.
ATS Consensus Statement
Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 456-465, 2004. (企業-12)
- 21) I. J. M. de Groot
Guideline 'The use of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy'
from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians.
Ned Tijdschr Geneeskd., 2006; 150: 684-685. (企業-13)
- 22) TREAT-NMD Neuromuscular Network
Standards of care for Duchenne muscular dystrophy.
Brief TREAT-NMD recommendations.
TREAT-NMD Neuromuscular Network website. (企業-14)
- 23) Scottish Muscle Network
Scottish Neuromuscular Physiotherapy Group
Scottish Muscle Network Paediatric Subgroup, Scottish Paediatric Cardiologists
Scottish Paediatric Respiratory Interest Group, Scottish National Spinal Deformity Services,
Scottish Adult Home Ventilation Services, Scottish Muscle Network Transitional Care
Subgroup, Children's Hospice Association Scotland,
Scottish Paediatric Endocrinologists
DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY SCOTTISH MULTI DISCIPLINARY CARE
PATHWAY(2009)
Scotland NHS, Scottish Muscle Network. (企業-15)

- 24) UK North Star clinical network for paediatric neuromuscular disease management
(sponsored by the Muscular Dystrophy Campaign)
Consensus statement on the role of glucocorticoid corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy
Muscular Dystrophy Campaign (Registered Charity No. 205395)
Scottish Registered Charity (No. SC039445). (企業-16)

国内

- 25) 竹島 泰弘, 松尾 雅文
6. 筋ジストロフィー
小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー(第2版), 2011年, p.247-249. (企業-17)

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

26. 大澤 真木子
筋ジストロフィーのステロイド療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度研究報告 p.294. (要望-9)
27. 大澤 真木子
筋ジストロフィーのステロイド療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成9年度 p.371. (要望-10)
28. 大澤 真木子
筋ジストロフィーのステロイド療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成10年度 p.444. (要望-11)
29. 炭田 澤子, 大澤 真木子, 池谷 紀代子, 宍倉 啓子, 鈴木 陽子, 平山 義人, 齋藤 加代子
筋ジストロフィーのプレドニン療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度 p.129~135. (要望-12)
30. 姜 進
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone 治療の長期成績
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度 p.359. (要望-13)
31. 姜 進
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone の治療効果
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度 p.439. (要望-14)
32. 下村 英毅, 藤井 達哉, 宮嶋 智子, 熊田 知浩, 木村 暢佑, 小田 望, 齋藤 景子

Duchenne 型筋ジストロフィーのステロイド治療

脳と発達 2011; 43: 24-29. (要望-15)

33. 川井 充

筋ジストロフィーの研究の進歩と臨床への応用」

MB Med Reha 2005;51:1-8. (企業-18)