

# 資料 4 - 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）  
プレドニゾン  
デュシェンヌ型筋ジストロフィー

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：プレドニゾン	
	販売名：プレドニン錠 5 mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	・精神・神経疾患研究開発費 「筋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 ・日本小児神経学会 ・日本神経学会	
要望内容	効能・効果	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
	用法・用量	通常、成人にはプレドニゾンとして1日 5～60 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

## 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

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、デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、遺伝性の筋疾患であるため、病気の進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「イ」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

検討会議は、本要望は欧米等 6 カ国では承認されていないものの、米国神経学会 (American Academy of Neurology) ガイドラインに記載されていること等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内における有用性が期待できると考えられるため、「ウ」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	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	プレドニゾロンの錠剤は承認されていない。また、他の剤形についても、デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。

備考	
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	デュシェンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	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 <sup>1)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>デュシェンヌ型筋ジストロフィー</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	推奨開始用量はプレドニゾン、0.75 mg/kg/日。 副作用により減量する必要がある場合、0.3 mg/kg/日に投与量を減らしても、効果は小さくなるが有意な効果は認められる。 過剰な体重増加（12カ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る場合、プレドニゾンを0.5 mg/kg/日まで減量し、この用量で投与3~4カ月後にまだ体重増加が続くなら、0.3 mg/kg/日まで減量することが推奨される。
ガイドラインの根拠論文	1. Mendell JR, Moxley RT III, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med 1989;320:1592-7. <sup>2)</sup> 2. Fenichel <sup>GM</sup> , Mendell JR, Moxley RT III, et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne dystrophy. Arch Neurol 1991;48:575-9. <sup>3)</sup> 3. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and doseresponse. Arch Neurol 1991; 48: 383-8. <sup>4)</sup> 4. Rahman MM, Hannan MA, Mondol BA, Bhoumick NB, Haque A. Prednisolone in Duchenne dystrophy. Bangladesh Med Res Counc Bull 2001;27:38-42. <sup>5)</sup> 5. Backman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in

	Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromusc Disord 1995;5: 233-41. <sup>6)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management <sup>7)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>デュシェンヌ型筋ジストロフィー</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	推奨開始用量はプレドニゾン 0.75 mg/kg/日、連日投与。 体重 40 kg まで体重増加に応じて増量する (最大投与量 : 30 mg/日)。 最小有効用量は 0.3 mg/kg/日。
ガイドラインの根拠論文	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD003725. <sup>8)</sup></li> <li>2. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. 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. <sup>1)</sup></li> <li>3. Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. Muscle Nerve 2007; 36: 424-35. <sup>9)</sup></li> <li>4. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. 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. Neuromuscul Disord 2004; 14: 526-34. <sup>10)</sup></li> <li>5. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and doseresponse. Arch Neurol 1991; 48: 383-88. <sup>4)</sup></li> <li>6. Mendell JR, Moxley, RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med 1989; 320: 1592-97. <sup>2)</sup></li> <li>6. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the</li> </ol>

	treatment of Duchenne muscular dystrophy. Archives of Neurology 1991; 48: 575-9. <sup>3)</sup>
備考	本論文は、米国疾病管理センター予防センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）の後援を受け、CDCによって選ばれたDMDの診断や治療における多くの分野を代表する84人の専門家らによって、欧州を中心とした研究グループであるTREAT-NMD等の協力のもと作成された、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療等において推奨される事項を包括的に取りまとめたものである。
3) 独国	
ガイドライン名	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management <sup>7)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management <sup>7)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

#### 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

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

本項目においては、プレドニゾロン及びプレドニゾンの公表文献等について、以下に記載した。プレドニゾンは本邦では承認されていないが欧米等では承認され広く使用されていること、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こと、プレドニゾロンとプレドニゾンの力価は同じであること等から、プレドニゾンの臨床試験等についてプレドニゾロンの有効性及び安全性を検討する際に利用することは妥当であると判断した。

##### (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>  
 文献データベース（MEDLINE、EMBASE、JAPICDOC、JMEDPlus、PubMed）を用いて、プレドニゾロン又はプレドニゾン投与によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、「DMD」と言う。）の機能改善等を検討している文献を抽出した。そのうち、無作為化比較試験、欧米のガイドライン及びコクラン・レビューで引用されている文献を選択し、以下にその概要を記載した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Siegel IM *et al.* Failure of corticosteroid in the treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year doubleblind study. *Illinois Medical Journal* 1974; 145: 32-3. <sup>1)</sup>

DMD の男児 14 例 (6~9 歳) を対象に、プレドニゾロンの有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾロン 5 mg/kg 又はプラセボを隔日投与し、投与期間は 3 年間とした。

有効性は、著しい改善から著しい低下までの 7 段階の評価基準を用いて 3 カ月毎に評価したところ、プラセボ群と比較して症状の進行速度が遅くなる傾向は認められたものの、その差は効果が認められたと言えるほど有意に大きいものではなかった。

安全性は、ほとんどの症例で軽度のクッシング徴候が認められた。また、満月様顔貌、体重増加及び血圧の中等度の上昇が認められたが、いずれも容易にコントロールが可能であった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

- 2) Mendell JR *et al.* Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenn's muscular dystrophy. *N. Eng. J. Med* 1989; 320: 1592-7. <sup>2)</sup>

DMD の男児 103 例 (5~15 歳) を対象に、プレドニゾンの有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾン 0.75、1.5 mg/kg/日又はプラセボが投与され、投与期間は 6 カ月とした。

有効性は、いずれのプレドニゾン群もほぼ同一の反応を示した。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 ( $P < 0.0001$ )。時間機能検査でも同様の反応を示し、4 段階昇降、起立及び 9 m 移動時間はプレドニゾン群でプラセボ群に比べて有意に短縮した (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.001$ )。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 (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.001$ )。ダンベル持ち上げテスト及び下肢機能テストも有意な改善効果を示した (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.007$ )。関節拘縮については有意な改善を示さなかった。

安全性は、いずれのプレドニゾン群でも副作用として肥満が最も多く認められ、プラセボ群に比べて発現率が有意に高かった ( $P < 0.0001$ )。クッシング徴候及び多毛症も有意に多かった (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.005$ )。行動変化、消化管症状、ざ瘡はプレドニゾン群に多い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。尿糖と白内障は 1 例も認められなかった。なお、高用量群と低用量群とで副作用の頻度に差はなかった。

以上のプレドニゾン 6 カ月連続投与の試験から、プレドニゾンの DMD 患者の筋力、運動機能及び呼吸機能に対する有効性が示された。

- 3) Griggs RC *et al.* Prednisone in Duchenne Dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 383-8. <sup>4)</sup>

DMD の男児 99 例 (5~15 歳) を対象に、プレドニゾンの有効性と安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾン 0.3、0.75 mg/kg 又はプラセボが 1 日 1 回朝に投与され、投与期間は 6 カ月とした。

有効性は、平均筋力は低用量群及び高用量を併合したプレドニゾン群で治療 1 カ月まで上昇し、その後プラトーに達して 6 カ月まで維持された。プラセボ群では上昇を示さずに段階的に低下していた。平均筋力は高用量群の方が低用量群よりタイムコースの各ポイント (投与開始から 10 日、1 カ月、2 カ月、3 カ月及び 6 カ月) において高かったが、統計学的有意差は 3 カ月までは認められなかった。また治療 6 カ月時点において、併合群ではプラセボ群に比べて有意に下肢機能度、時間機能検査 (起立時間、9 m 移動時間、4 段階昇降時間)、ダンベル持ち上げ、努力肺活量が上昇した。

安全性は、副作用として、高用量群ではクッシング徴候 (71 %)、多毛 (41 %)、食欲亢進 (68 %) が認められた。低用量群では、プラセボ群と差がなかったが、食欲亢進の傾向を示した ( $P = 0.10$ )。体重増加は両群ともに認められたが、治療開始 2 カ月までは有意差は認められなかった。

以上のことから、プレドニゾンは DMD 患者に速やかに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 mg/kg/日の投与量で最大であった。

4) Rahman MM *et al.* Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. Bangladesh Med Res Council Bull. 2001; 27: 38-42. <sup>5)</sup>

DMD の男性患者 19 例を対象にプレドニゾロンの有効性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾロン 0.75 mg/kg/日又はビタミン D を投与し、投与期間は 6 カ月とした。

有効性は、平均筋力、時間機能検査 (30 フィート移動時間、仰臥位からの立ち上がり時間) 及び機能グレードについて、ビタミン D を投与したコントロール群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ( $P < 0.05$ ) が、4 段階昇降時間、血清中酵素 (クレアチンキナーゼ及びアルドラーゼ) 濃度に有意差は認められなかった。

5) Bäckman E and Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromusc. Disord. 1995; 5(3): 233-41. <sup>6)</sup>

DMD の男児 37 例及びベッカー型筋ジストロフィーの男児 4 例 (4~19.4 歳) を対象に、プレドニゾロン 0.35 mg/kg の有効性と安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾロン 0.35 mg/kg/日又はプラセボが投与され、投与期間は各期 6 カ月とした。DMD の男児 37 例中 22 例は歩行可能であった。

DMD の男児歩行可能例において、徒手筋力に改善は認められなかったが、等長筋力は投与後 3 カ月及び 6 カ月のいずれでも改善又は無変化の症例数がプラセボ群と比較して有意に多かった ( $P < 0.001$ )。握力は投与後 3 カ月で改善又は無変化の症例数がプラセボ群と比較

して有意に多かったが、その後 3 カ月で更なる改善は認められなかった。歩行機能はプレドニゾン投与の最初の 3 カ月で時間機能検査（4 段階昇降時間、10 m 移動時間）がプラセボ群より改善又は無変化の症例数が有意に多かった（ $P < 0.01$ ）が、次の 3 カ月では更なる改善は認められなかった。

DMD の男児歩行不能例において、徒手筋力について改善は認められなかったが、等長筋力は投与後 3 カ月及び 6 カ月のいずれにおいてもプラセボ群より有意に筋力の改善又は無変化が見られた。握力及び機能検査では有意な改善は認められなかった。

安全性は、12 カ月の試験の間に車椅子であった 1 例が体重増加（6 kg）を理由に 3 カ月以内に中止し、2 例が死亡した（1 例は肺炎、もう 1 例は虫垂炎の手術中に不整脈）。6 カ月のステロイド治療で体重増加が歩行不能例ではプラセボ群に比べて有意に高かった（ $P = 0.02$ ）が、歩行可能例では有意差は認められなかった。

6) Fenichel GM et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Archives of Neurology 1991; 48: 575-9. <sup>3)</sup>

Mendell らの試験 <sup>2)</sup>に引き続き、DMD の男児 102 例（5～15 歳）を対象に、プレドニゾンの連日投与と隔日投与の有効性及び安全性を比較するために、無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は先行する試験でプラセボ又はプレドニゾン 1.5 mg/kg/日を投与された群は 2.5 mg/kg、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日を投与された群は 1.25 mg/kg を隔日で 6 カ月投与した。

有効性は、筋力について先行する連日投与の試験結果と比較したところ、投与開始 3 カ月時点では同等の改善が認められたが、6 カ月時点では筋力は有意に低下した。

安全性は、クッシング徴候及び白内障が隔日投与で連日投与より多く認められたが、プレドニゾンの投与期間の長さの違いによると考えられた。また、消化管症状、行動変化及び体重増加は隔日投与で減少したが、副作用の発現頻度に有意差は認められなかった。

7) Griggs RC et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months) Neurology 1993;43:520-527. <sup>12)</sup>

Griggs らの試験 <sup>4)</sup>に引き続き、DMD の男児 99 例（5～15 歳）を対象に、プレドニゾン、アザチオプリン及び両薬剤併用の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、先行する試験のプレドニゾン 0.75 mg/kg/日投与群はプラセボ、プレドニゾン 0.3 mg/kg/日投与群及びプラセボ投与群はアザチオプリン 2.5 mg/kg/日を追加し、12 カ月投与した。

有効性については、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日＋プラセボ投与群において、少なくとも 18 カ月は筋力等についてプレドニゾンの効果が認められ、筋肉量の 36% の増加が認められた。アザチオプリン投与群において筋力の改善は認められず、プレドニゾン 0.3 mg/kg/日＋アザチオプリン投与群においてもアザチオプリンによる上乗せ効果は認められなかった。

安全性については、体重増加、クッシング徴候、収縮期及び拡張期血圧上昇、行動変化、発育障害、足関節浮腫、食欲増加、行動の改善、白内障、多毛、運動亢進、不眠症、易刺激性の副作用が認められた。アザチオプリンの投与に関連した副作用は認められなかった。

8) Beenakker EA. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. Arch. Neurol. 2005; 62(1): 128-32. <sup>13)</sup>

歩行可能な DMD の男児 17 例 (5~8 歳) を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日又はプラセボを毎月初めの 10 日間だけ連続で投与し、投与期間は各期 6 カ月、次期移行までの休薬期間は 2 カ月とした。

有効性については、9 m 移動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投与期の方がプラセボ投与期より有意に遅かった (P = 0.005)。4 段階昇降時間の延長速度もプレドニゾン投与期の方が有意に遅かった (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投与期間中、全筋力、近位筋力、上腕筋力がプラセボ投与期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ゾン投与期とプラセボ投与期で差がなかった。血圧はいずれの期間も一定であった。上肢機能度 (Brooke) に変化はなかった。下肢機能度は 13 例で変化はなく、1 例はプレドニゾン投与期に grade 1 から 2 に低下、2 例はプラセボ投与期に grade 2 から grade 3 に低下した。QOL は有意な改善はなかった。

安全性については、副作用報告はプレドニゾン投与期に 16 例中 10 例 (63%) 25 件、プラセボ投与期に 16 例中 5 例 (31%) 6 件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。認められた副作用は、いずれもクッシング徴候、多動性、易刺激性、多幸福感、食欲亢進であった。

<日本における臨床試験等>

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、無作為化比較試験の成績はなかったが、DMD に対してプレドニゾロンを投与した公表文献が複数確認された。平成 8~10 年度の厚生省精神・神経研究委託費研究において、DMD、ベッカー型筋ジストロフィー等にプレドニゾロンを投与した結果について報告されている。DMD 患者 (5~13 歳) に対して、プレドニゾロン 0.15~1.04 mg/kg の隔日投与の用法・用量で用いられており、運動機能所要時間 (背臥位から腹臥位への寝返り、腹臥位から背臥位への寝返り、起座、起立、階段 9 段昇降)、握力等について改善が認められたこと、最長で 6.9 年にわたってプレドニゾロンが投与されていること、有害事象として体重増加、一過性コレステロール値上昇、ぎ瘡、多毛が認められたことが報告されている <sup>14~19)</sup>。また、1988 年から 2009 年までの間に単一施設で DMD と診断された患者を対象とした、プレドニゾロンの効果についての後方視的研究において、DMD 患者 29 例 (プレドニゾロン投与例 : 14 例、非投与例 : 15 例) の用法・用量は 0.5 又は 0.75 mg/kg の月初め 10 日間投与し、20 日間休薬、0.5 又は 0.75 mg/kg

隔日投与あるいは 5 mg/kg 週 2 日間投与であったことが報告されている。また、プレドニゾン投与例で日常生活動作 (ADL) は 13 例 (93 %) で投与開始 2 カ月以内に改善が見られたが、歩行機能喪失年齢は平均 10 歳 6 カ月で非投与例と差がなかったこと、最長で 72 カ月にわたってプレドニゾンが投与されていたこと、副作用は、14 例中 11 例で認められ、体重増加・肥満 7 例、食欲亢進 3 例、骨折 3 例、緑内障が 1 例であったが、副作用で投与を中止した症例はなかったことが報告されている<sup>20)</sup>。その他に用法・用量が確認できた報告において、0.75 mg/kg/日の連日投与の用法・用量で用いられていることが報告されている<sup>21,22)</sup>。

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

- 1) Manzur AY et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. (Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 23(1): CD003725.<sup>8)</sup>  
 DMD 患者を対象とした無作為化比較試験 6 試験 (うち 5 試験はプレドニゾン又はプレドニゾロンを投与したもの) について、DMD に対する治療効果を評価した。無作為化比較試験 4 試験 (249 例) のメタ・アナリシスにおいて、グルココルチコイドは 6 カ月以上、筋力及び運動機能を改善することが示された。プレドニゾロンの最も効果的な用法・用量は、0.75 mg/kg/日の連日投与である。プラセボ群と比較してグルココルチコイド群で多く認められた副作用は過剰な体重増加、行動異常、クッシング徴候、多毛である。短期間投与における副作用は有意にプラセボ群より多いが、臨床的に重篤なものではなかった。
- 2) McMillan HJ et al. Duchenne muscular dystrophy: Canadian paediatric neuromuscular physicians survey. Can J Neurol Sci. 2010 Mar;37(2):195-205.<sup>23)</sup>  
 8 つの無作為化比較試験 (そのうち、7 試験がプレドニゾン又はプレドニンの試験) において、コルチコステロイドの DMD 患者における筋力及び時間機能検査の改善効果が示されている。プレドニゾンは様々な用量 (0.3、0.75、1.5 mg/kg) 及び投与スケジュール (連日、隔日、毎月初め 10 日) が検討されているが、0.75 mg/kg/日の連日投与がリスク・ベネフィットのバランスが最もとれた至適用量として現在、受け入れられている。
- 3) Manzur AY et al. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. Arch. Dis. Child. 2008; 93(11): 986-90.<sup>24)</sup>  
 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る。無作為化比較試験成績から、プレドニゾンによる治療が 6 カ月～2 年間にわたり、筋力及び機能を安定化させることが示されている。  
 プレドニゾンの最も汎用される用量及び開始用量は、0.75 mg/kg/日である。プレドニゾン又はデフラザコートの非無作為化試験では、コルチコステロイドの長期連日投与に忍容性のあった DMD の男児において、歩行機能の延長、呼吸機能の保全さらに心筋症

及び脊柱側弯症の発現頻度の減少が報告されている。グルココルチコイドの連日投与による治療では、重篤な副作用、特に短期的には体重増加がみられる。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に発現する重篤な副作用である。

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症例（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、有効性及び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/日は、長期間の投与でしばしば忍容できなく、慎重な用量調整が求められる。専門の施設と連携した定期的な評価によって、適切なモニタリング、用量調整及び副作用の管理が可能である。

4) 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. <sup>10)</sup>

12カ国32人の専門家（臨床医、行政担当者）によりDMD治療について検討された、欧州神経筋センター（European NeuroMuscular Conference、ENMC）の第124回国際ナショナルワークショップの報告書。DMD治療に対するステロイド（プレドニゾン、プレドニゾロン及びデフラザコート）の使用についてまとめられている。

プレドニゾロン 0.75 mg/kg/日（連日投与）が、最も効果的な用法であることが無作為化比較試験によって示されている一方、プレドニゾロン 0.35 mg/kg/日は0.75 mg/kg/日ほどの効果を示さず、また、1.2 mg/kg/日では相加的効果は認められなかった。ステロイドの連日投与のエビデンスが確立されていることについて賛同され、他の治療法を試すことは、標準的療法に反することであると結論している。

副作用については、体重増加及び行動変化が最も多く報告されているとされ、ステロイド治療中における有害事象について、最小限にする又は予測できる有害事象に対応するためのモニタリング項目として以下が記載されている。

<モニタリング項目>

行動変化、体重、身長、骨量、耐糖性、血圧、免疫抑制、消化管症状、白内障、皮膚変化

5) 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): 1240-4. <sup>25)</sup>

DMD及びベッカー型筋ジストロフィーの薬物治療について、以下の記載がある。

- ・厳格な無作為化試験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プレドニゾロンである。
- ・プレドニゾロンの投与を受けた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年間持続するようである。
- ・体重増加、満月様顔貌、行動異常、成長障害、多毛、ざ瘡、不眠、消化器症状、尿糖などの副作用がある。
- ・DMD患者にプレドニゾロンの治療をいつから開始すべきかについて、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。

6) 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. <sup>26)</sup>

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以下の記載がある。

① 0.75 mg/kg を毎月 10 日間連続投与（又は 10 日連続投与 10 日間休薬）

② 0.75～1.0 mg/kg を隔日投与

③ 毎週土曜と日曜に 5 mg/kg を投与

また、開始時期は4～5歳からが多く、一般的には歩行不能になるまで使用することが多いとされ、副作用としては肥満、多毛、行動異常など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

<海外における教科書等>

1) Harrison's Internal Medicine 第18版 (2011年) <sup>27)</sup>

CHAPTER 387 Muscular Dystrophies and Other Muscule Diseasesの項において下記のように記載されている。

【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ゾン 0.75 mg/kg/日を投与すると、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。グルココルチコイド療法は、体重増加及び骨折のリスクがあるため、忍容できない場合もある。

2) Goldman's Cecil Medicine 第24版 (2011年) <sup>28)</sup>

DMDの治療法が下記のように記載されている。

【治療】

プレドニゾン (0.75 mg/kg/日) はデュシェンヌ型筋ジストロフィーの歩行可能期間及びその他の機能を延長させる。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011年版 <sup>29)</sup>

筋ジストロフィー

【薬物療法】

1.筋力低下に対する治療

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。プレドニゾン 0.5～0.75 mg/kg/日または 1.0 mg/kg/隔日が効果があり、0.75 mg/kg/日を1か月の初めの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、投与法を調整する。

(処方例) プレドニン錠 (5 mg) 1.0 mg/kg 分1 朝食後、隔日投与

2) 総合臨牀 2008 増刊 新版処方計画法<sup>30)</sup>

「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、副作用などについて記述されている。

**【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)**

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)		<b>0.75 mg/kg</b>	
2) プレドニゾロン prednisolone (商品名：プレドニゾロン Prednisolone)		<b>1.0 mg/kg</b> 隔日	

**【使用法】**

朝1回、食後

**【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。

**(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) Bushby K et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010; 9: 77-93<sup>7)</sup>

米国疾病管理センター予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の後援を受け、CDC によって選ばれた DMD の診断や治療における多くの分野を代表する 84 人の専門家らによって、欧州を中心とした研究グループである TREAT-NMD 等の協力のもと作成された、DMD の治療等において推奨される事項を包括的に取りまとめたものである。

グルココルチコイドは、DMD 患者の筋力及び運動機能の低下を遅らせ、さらに側弯のリスクを減らし、肺機能を安定させることに使用可能である唯一の薬剤であり、「DMD 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」と記載されている。

用法・用量については以下の記載がされている。

投与開始時期は 2 歳以上で、運動機能の発達が止まった時期 (プラトーとなった時期)

が推奨され、推奨される開始用量はプレドニゾン 0.75 mg/kg/日の連日投与である。体重 40 kg まで体重増加に応じて増量するが、プレドニゾンの量として 30 mg を最大量 (上限用量) とする。最大の効力は認められないものの、何らかのベネフィットが認められる最小有効用量は 0.3 mg/kg/日である。(Fig. 1)

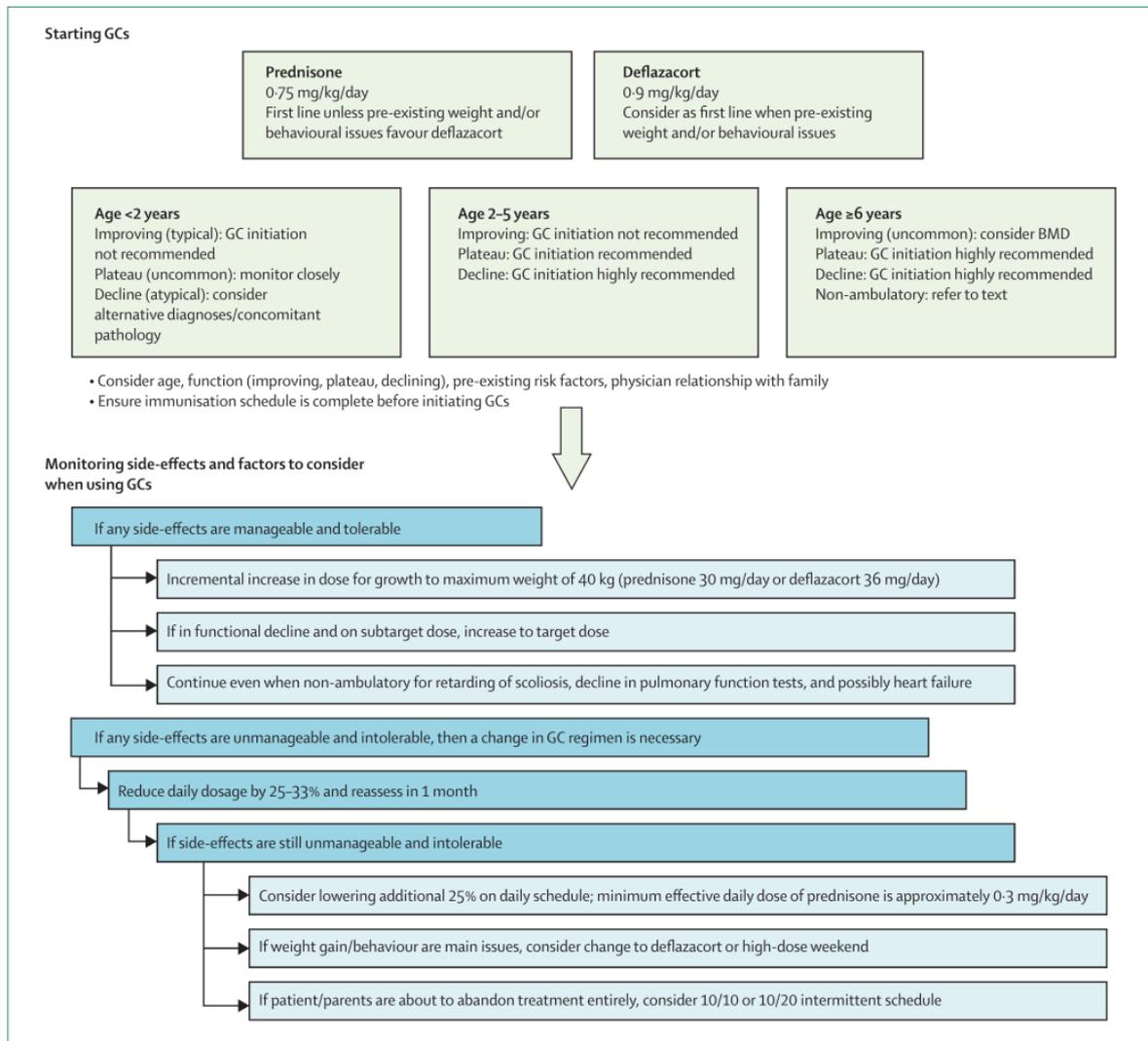


Figure 4: Schema for initiation and management of GC medication in Duchenne muscular dystrophy<sup>59,68,80</sup>  
See table 2 for more on monitoring side-effects. BMD=Becker muscular dystrophy. GC=glucocorticoid.

Fig.1 治療スキーム

また、副作用等で連日投与に対して忍容性等がない場合には、以下の用法・用量を用いることが提案されている。

Table 1 Alternative GC dosing strategies

	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

なお、主にみられる副作用として、クッシング徴候、肥満、多毛、ざ瘡・白癬・疣、発育抑制、思春期の遅れ、行動変化、免疫抑制、高血圧、耐糖能異常、胃食道逆流症、消化性潰瘍、白内障、骨量減少及び骨折リスクの増加、ミオグロビン尿があげられている。

2) Moxley RT 3rd et al. 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<sup>1)</sup>

DMD の男児に対して、プレドニゾン筋力、時間機能検査及び呼吸機能に対して有益な効果があることがこれまでに示されており、0.75 mg/kg/日の連日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な場合、0.3 mg/kg/日まで減量すると効果は少ないが、有意な改善効果が認められた。グルココルチコイドの治療を行なうにあたっては、有効性及び副作用についてモニタリングする必要がある。副作用（体重増加、クッシング様顔貌、低身長、ざ瘡、多毛、消化管症状、行動変化等）の可能性について評価する必要があり、過度の体重増加が生じた場合は、投与量を 0.5 mg/kg/日に減量し、さらに体重増加が続くのであれば、3~4 カ月後に 0.3 mg/kg/日まで減量することが推奨される。グルココルチコイド療法は、リスクの可能性について検討した上で提案されるべきである。

3) Finder JD et al. Respiratory care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(4): 456-65.<sup>31)</sup>

コルチコステロイドを経口投与すると、DMD 患者の筋肉量を増加させたり、筋力低下を遅らせることがわかっている。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議論があり、一様に推奨されていないのが現状である。ほとんどの試験においてコルチコステロイドの服薬開始時期は 5~15 歳であり、平均 8 歳である。プレドニゾンは DMD の治療で最も研究されている薬物である。

**【推奨】**

- ・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の協力体制で決められるべきである。

- 4) de Groot IJ. Guidelines for the use of corticosteroids in Duchenne Muscular Dystrophy from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians. Ned Tijdschr Geneesk. 2006; 150: 684-5.<sup>32)</sup>

オランダ筋疾患協会により作成され、オランダ神経学会、オランダリハビリテーション学会及びオランダ小児科学会の承認を受けたガイドラインである。DMD 患者において、本疾患に伴う症状が認められた場合には、一般的な禁忌に該当しない限り、直ちにコルチコステロイドで治療することを推奨すること、プレドニゾンの用法・用量として、0.75 mg/kg/日の連日投与又は間欠投与（10日間投与、10日間休薬）が推奨されることが記載されている。

- 5) UK North Star clinical network for paediatric neuromuscular disease management. Consensus statement on the role of glucocorticoid corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy.<sup>33)</sup>

使用が推奨されるグルココルチコイドとしてプレドニゾロンが記載されている。用法・用量については、開始用量は 0.75 mg/kg/日、最大投与量は 40 mg/日、投与スケジュールは連日投与及び間欠投与（10日間投与と 10日間休薬の繰り返し）が推奨されており、副作用が起こる場合、減量調整するとされている。また、高血圧、糖尿病、胃潰瘍又は消化性潰瘍を有する患者には禁忌であるとされ、対処すべき副作用として行動変化、体重増加、身長抑制、骨量低下、耐糖能の低下、高血圧、免疫抑制、消化管症状、白内障、皮膚変化が挙げられている。

<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 DMD を取り上げている。

なお、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）が、日本神経学会及び日本小児神経学会と合同で DMD 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（2011年）<sup>34)</sup>

DMD の治療の実際を紹介しており、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。

- 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。その中で 6～18カ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。

## 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

本邦において、要望内容に関連する開発は行われていない。

### （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

「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、臨床研究グループによる調査結果において、本邦での臨床使用実態が報告されている。

## 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

要望内容のうち、DMD に対するプレドニゾロンの有効性については、5. (1) に示した海外臨床試験等の結果が報告されている。Mendell ら<sup>2)</sup>は、プレドニゾン 0.75、1.5 mg/kg/日又はプラセボを、また、Griggs ら<sup>4)</sup>は、0.3、0.75 mg/kg/日又はプラセボを DMD 患者を対象に 6 カ月間、連日投与するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、それぞれ筋力及び運動機能の有意な改善が認められたことを報告している。また、Rahman<sup>5)</sup>らは、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日又はビタミン D を DMD 患者に 6 カ月間、連日投与する無作為化二重盲検試験において、プレドニゾン投与で平均筋力及び運動機能の有意な改善が認められたことを報告している。さらに、Backman<sup>6)</sup>らは、DMD 患者を対象にしたプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験において、プレドニゾン 0.35 mg/kg/日を 6 カ月間投与したときに筋力及び運動機能の有意な改善が認められたことを報告している。

また、要望されたプレドニゾロンの効能は、欧米等 6 カ国においていずれも承認されていないものの、国内外の複数のガイドライン及び教科書においては、DMD に対する標準的な治療法として、プレドニゾロンの 0.75 mg/kg/日連日投与がおおむね共通して記載されている。また、海外ガイドラインにおいて、0.3 mg/kg/日が有効最低用量としておおむね共通して記載されている。

これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、臨床試験によるエビデンスはないものの、国内の教科書に標準的な治療法として、プレドニゾロンの 0.75 mg/kg/日連日投与が記載されており、小児診療ガイドラインでもエビデンスレベル I の用法・用量として紹介されている。

また、限られた結果ではあるが、国内症例報告から、本邦においても DMD の治療にプレドニゾンが使用され、運動機能改善等が認められたこと、0.75 mg/kg/日の連日投与の用法・用量で使用されていることが確認されている。

さらに、プレドニゾロンの薬物動態及び有効性について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと等を踏まえて総合的に判断すると、プレドニゾロンは、日本人での DMD に

対して一定の有効性が期待できる薬剤であると考える。

## （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

要望内容のうち、DMD に対するプレドニゾロンの安全性については、5. (1) に示した海外での臨床試験の結果が報告されている。Mendell<sup>2)</sup>らは、プレドニゾン投与群では副作用として肥満及び多毛がプラセボ群に対して有意に多く認められたこと、行動変化、消化管症状及びざ瘡が多く認められる傾向を示したことを報告している。Griggs<sup>4)</sup>らは、プレドニゾンを投与した群で副作用として、高用量群ではクッシング徴候、多毛及び食欲亢進がプラセボ群に対して有意に多く認められたこと、低用量群で食欲亢進が多く認められる傾向を示したことを報告している。また、Backman<sup>6)</sup>らは、プレドニゾン投与群で体重増加がプラセボ群に対して有意に多く認められたことを報告している。

また、総説やガイドライン等において、DMD に対するプレドニゾロンの投与時に注意すべき副作用として、行動変化、成長抑制、体重増加、骨粗鬆症、耐糖能異常、免疫抑制、消化不良、消化管潰瘍、白内障、皮膚変化等があげられているが、多くはプレドニゾロンの既に知られている副作用と同様であり、DMD 患者にプレドニゾロンを使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること、要望されたプレドニゾロンの効能について、国内外のガイドラインや教科書に標準的な治療法として記載されていることを踏まえると、副作用の発現に留意しながらプレドニゾロンを適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人の安全性に係るエビデンスは既に確立していると考えられた。

本邦においては、DMD に対するプレドニゾロンの臨床使用実態において、体重増加、肥満、食欲亢進、一過性コレステロール値上昇、ざ瘡、多毛、骨折、緑内障が認められたことが報告されている。また、開発予定企業の保有する安全性情報において、DMD 患者に対してプレドニゾロンを 0.75 mg/kg/日の連日投与の用法・用量で使用した際の副作用報告はなく、0.75 mg/kg/日の隔日投与による 1 件（副作用報告として、頭痛、眼痛又は目の違和感）のみであった。当該報告内容に基づく安全性の評価には限界があるが、プレドニゾロンを DMD に使用したときに報告された有害事象及び副作用には特に注意すべき事象は認められていないと考えられた。また、国内ガイドライン、教科書等において、副作用として食欲亢進、体重増加、肥満、クッシング様顔貌、ざ瘡、不眠、消化器症状、尿糖などが記載されているが、いずれも既にプレドニゾロンの添付文書にて注意喚起されている事象であった。さらに、プレドニゾロンの既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないこと、海外におけるプレドニゾロンの安全性において、DMD において特有の副作用が生じるおそれが見られないことから、プレドニゾロンを DMD に対して使用した時に特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

以上を踏まえて、本邦においてプレドニゾロンを DMD に対して投与した時に安全性は許容可能と考えた。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- (1) 海外で実施された 4 つの無作為化比較試験で、DMD に対して 0.3～0.75 mg/kg/日の用量範囲で有効性・安全性が報告されている。
- (2) 国内外のガイドライン及び教科書において、DMD に対する用量範囲は 0.3～0.75 mg/kg/日がおおむね共通して記載されている。
- (3) 本邦においても、公表文献等で 0.3～0.75 mg/kg/日を含む用量での臨床使用実態が確認されている。
- (4) プレドニゾロンの作用について、民族差・人種差を示す報告は見あたらない。
- (5) プレドニゾロンにおいて既に知られている副作用を除き、日本人におけるプレドニゾロンを DMD に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考えられる。

以上から、検討会議は、DMD に対してプレドニゾロンを投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

## 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

7. (1) 及び (2) において検討したとおり、DMD に関して、プレドニゾロンの有効性・安全性は示されていると考えるため、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」を追加効能・効果とすることが妥当であるとする。

#### 【効能・効果】(下線部追加)

(14)神経疾患： 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

### (2) 用法・用量について

5. (1) に記載したとおり、海外で実施された 4 つの無作為化比較試験では、プレドニゾロン 0.3～0.75 mg/kg/日の連日投与の DMD に対する有効性が示されている。また、欧米

等 6 カ国のいずれにおいても承認されていないものの、国内外のガイドライン及び教科書において、プレドニゾロンの DMD に対する使用が推奨されており、用量範囲は成人・小児の区別なく 0.3~0.75 mg/kg/日の連日投与がおおむね共通して記載されている。

さらに、国内の症例報告において、0.75 mg/kg/日連日投与で用いられていることが確認されている。

日本人成人の平均体重を 60 kg と仮定した場合、0.3~0.75 mg/kg/日は 18~45 mg/日となり、現在承認されているプレドニゾロンの用法・用量「通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60 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。」の範囲内であり、プレドニゾロンの用法・用量は多岐にわたる疾患を含めて設定されていることも考慮すると、DMD について、用法・用量を新たに設定する必要はないと考える。

なお、プレドニゾロンの適用対象は主に小児であると考えられることから、学会のガイドラインや教科書等で十分に情報提供がなされるべきと考えられたので、用法・用量に関連する使用上の注意において学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与する旨を規定することが適当であると考えられた。

以上を踏まえて、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

**【用法・用量】（新たに設定する必要はない。）**

通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60 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。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】（新たに設定する必要はない。）**

本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

**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または臨床使用実態が不足している点の有無について**

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人 DMD 患者に対するプレドニゾロンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、安全性について、海外臨床試験等で報告されている副作用については、おおむね国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人におけるプレドニゾロンを DMD に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考える。

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

なお、開発要請先企業が製造販売する製剤はプレドニゾン 5 mg 錠のみであるが、プレドニゾンの適用対象は主に小児であると考えられることから、プレドニゾンを適切に投与するために、本邦で販売されているプレドニゾン 1 mg 錠及び散剤についても、プレドニゾン 5 mg 錠に準じて、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」の効能・効果の追加がなされることが望ましいと考える。

## 11. 参考文献一覧

1. 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.
2. 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.
3. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP.  
A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Archives of Neurology 1991; 48: 575–9.
4. Robert C. Griggs, Richard T. Moxley III, Jerry R. Mendell, Gerald M. Fenichel, Michael H. Brooke, Alan Pestronk, et al.  
Prednisone in Duchenne Dystrophy.  
A randomized, controlled trial defining the time course and dose response.  
Arch Neurol. 1991; 48: 383-388.
5. Rahman MM, Hannan MA, Mondol BA, Bhoumick NB, Haque A.  
Prednisolone in Duchenne dystrophy. Bangladesh Med Res Counc Bull 2001;27:38–42.
6. E. Bäckman and K. G. Henriksson  
Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy.

- Neuromusc. Disord. 1995; 5(3): 233-241.
7. 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.
  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.
  9. Angelini C.  
The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal.  
Muscle Nerve 2007; 36: 424-35
  10. 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.
  11. Siegel IM et al.  
Failure of corticosteroid in the treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year doubleblind study. Illinois Medical Journal 1974; 145: 32-3.
  12. Griggs RC, Moxley RT III, Mendell JR, et al.  
Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months) Neurology 1993;43:520-7.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 藤井達哉  
当院の DMD へのステロイド治療 (2)  
脳と発達 2011; 43: S134.
22. 小牧宏文  
当院の DMD へのステロイド治療 (3)  
脳と発達 2011; 43: S134.
23. 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.
24. Adnan Y Manzur, Maria Kinali, Francesco Muntoni  
Update on the management of Duchenne muscular dystrophy  
Arch. Dis. Child. 2008; 93(11): 986-90.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Lee Goldman, Andrew I. Schaffer  
GOLDMAN'S CECIL MEDICINE  
24TH EDITION (2011), p.2409～13.
29. 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.
30. 吉村 まどか, 武田 伸一  
198. 筋ジストロフィー・ミオパチー  
総合臨牀 2008 増刊 新版処方計画法 2008;57:606(1408)-608(1410).
31. 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.
32. 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.
33. 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).
34. 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.