

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; 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)	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	プレドニゾロン
	販売名	プレドニン錠 5mg ¹⁾ 、プレドニゾロン錠 5mg「タケダ」 ²⁾ 、プレドニゾロン散 1%「タケダ」 ²⁾ 、プレドニゾロン錠 5mg (旭化成) ³⁾ 、プレドニゾロン錠 1mg (旭化成) ³⁾ 、プレドニゾロン錠 5mg「トーワ」 ⁴⁾ 、プレドニゾロン錠 5mg「ミタ」 ⁵⁾ 、プレドニゾロン錠 5mg「三和」 ⁶⁾ 、プレドニゾロン錠 1「ホエイ」 ⁷⁾ 、プレドニゾロン錠 5「ホエイ」 ⁷⁾ 、プレドニゾロン錠 5mg「YD」 ⁸⁾ 、プレドハン錠 2.5mg ⁹⁾ 、プレドハン錠 5mg ⁹⁾ 、プレロン錠 1mg ¹⁰⁾ 、プレロン錠 2.5mg ¹⁰⁾ 、プレロン錠 5mg ¹⁰⁾
	会社名	1) 塩野義製薬、2) 武田薬品工業、3) 旭化成ファーマ、4) 東和薬品、5) キョーリンリメディオ、6) 三和化学研究所、7) マイラン製薬、8) 陽進堂、9) ニプロファーマ、10) 大洋薬品工業
	国内関連学会	日本神経学会、日本小児神経学会

		<p>(選定理由)</p> <p>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り、成人に達した患者は神経内科医が対応することが多く、日本小児神経学会、日本神経学会と合同で申請を行う必要がある。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類</p> <p>(該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
要望内容	<p>効能・効果</p> <p>(要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>筋疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー</p>
	<p>用法・用量</p> <p>(要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(現在、承認されている用法・用量と変更はない)</p>
	<p>備考</p> <p>(該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望</p> <p>(特記事項等)</p>
「医療上の必要性に係る基準」への該当性(該当)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、X連鎖劣性遺伝の不可逆性の重篤な進行性疾患で、5歳前に発症し、進行性に筋力が低下して7～12歳に歩行不能となり、さらに呼吸筋の筋力低下の進行によって、通常20歳代で呼吸不全により死亡する。また拡張型心筋症の合併症も多く、呼吸不全発症前後に心不全で死亡する例も多い。以上の臨床経過から、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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p>	

するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

1) 日本人におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者数について

デュシェンヌ型筋ジストロフィーはジストロフィン遺伝子変異が原因のX連鎖劣性遺伝の疾患であり、通常は男児が発症するが、希にヘテロ接合体の女児が発病することもある。突然変異として発症する場合と、保因者である母親からの遺伝で発症する場合がある。男児 10 万出生あたり 13~33 人がジストロフィン遺伝子変異を持って出生し、有病率は人口 10 万人あたり 1.9~3.4 人とされ、日本には 3000 人から 4000 人の患者数が推定されている。

2) 国内で現在承認されている治療薬や臨床研究としての治療薬

デュシェンヌ型筋ジストロフィー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るが（Annals of Neurology 2010;67:771-80. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22024/abstract;jsessionid=AD71B1592A2AF7ECB6CC04D53F6168E9.d03t01>）、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。一方、エクソン・スキッピングによってジストロフィン遺伝子のアウトオブフレーム欠失をインフレーム欠失に変え、その結果デュシェンヌ型筋ジストロフィーをより軽症型であるベッカー型筋ジストロフィーに変える核酸医薬が一部で試みられており、最近国際共同臨床試験 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2> が開始されている。しかし、当該臨床試験における対象患者の選択基準は要望医薬品である糖質コルチコイドの治療を受けていることが条件となっている。このことから、糖質コルチコイドがデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬として国際的にも広く受け入れられていると言える。なお、核酸医薬による治療は、特定の遺伝子変異を持った一部の患者のみが対象であることが特徴であり問題でもある。

3) 要望医薬品プレドニゾロンについて

要望医薬品プレドニゾロンは糖質コルチコイド薬剤である。デュシェンヌ型筋ジストロフィー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はされていないが、当該疾患のモデル動物であるマウスを使用した実験データや患者の臨床データから、次のような機序が提唱されている：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などである。米国ではプレドニゾロンのプロドラッグであるプレドニゾンが主に使われているが、両者はほぼ等力価であり、欧米のガイドラインでは投与量に関して両者は区別されていない。

欧米においても糖質コルチコイド（プレドニゾン、プレドニゾロンなど）は「デュシェンヌ型筋ジストロフィー症」を適応症とした効能・効果では承認されていない。しかし、米国神経学アカデミーおよび米国小児神経学会は2005年にPractice Parameterとして*Neurology*にレビューを掲載し、「プレドニゾンはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児の筋力と運動機能に対して有益な効果があり、治療薬として提供されるべきである」と記載した(*Neurology* 2005;64:13-20)。また米国神経学アカデミーはPractice Guidelineとして2009年発行の*Lancet Neurology*のレビュー (Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology* 2010;9(1):77-93) をホームページにリンクさせ、このレビューの中で、糖質コルチコイドはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの筋力と機能低下の進行を遅らせ、その結果として側弯リスクの低下と呼吸機能の安定維持をもたらすことが出来る現在使用可能な唯一の薬剤であるとし、「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主張する」と記載している。さらにオランダにおいても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療法のガイドラインがオランダ神経学会、オランダリハビリテーション学会およびオランダ小児科学会によって承認されている (Guideline on the use of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:684-685)。オランダ以外の欧州では、2004年にEuropean Neuromuscular Center (ENMC)の国際シンポジウムに於いて、ステロイドの連日投与の有効性は確立されたものであるという点が賛同され、ステロイド療法以外の療法を試みることは”Gold standard”に反すると記載している (Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. *Neuromuscular Disorders* 2004;14:526-34)。またこの報告書には副作用をモニターするためのガイドラインも記載されている。

以上のことから、要望医薬品プレドニゾロンは欧米において標準的医療に位置づけられていると考えられる。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象として海外で実施された無作為比較試験についてはコクラン・レビュー (Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3) に記載されているが、プレドニゾロンは 0.75 mg/kg の連日投与で、6ヶ月から2年にわたり、筋力や筋

	<p>機能を改善するエビデンスがあると結論づけている。より長期の有効性についても、エビデンスはより低い有効性を支持する研究結果があることを 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. (<i>Neurology</i> 2005;64:13-20)のレビューに記載がある。</p> <p>上記の結果から、要望薬品プレドニゾロンは欧米において薬剤の効果がエビデンスを持って示されていると考えられる。また副作用も重篤なものではなく、主な副作用としては体重増加、行動異常、クッシング顔貌などが報告されている。</p> <p>国内に於いては、無作為化比較試験は行われていないが、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～10年度にプレドニゾロンの有効性の報告があり、プレドニゾロンの0.24から1 mg/kg 隔日投与で筋力低下速度の遅延等の有効性の報告がされている。また歩行不能になってからでもプレドニゾロンによって日常生活動作が改善していることを示唆する国内の論文もある（下村英毅ら。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）。また、これらの臨床研究における副作用は欧米の報告と同じである。</p> <p>さらに、国立精神・神経医療研究センター平成23年度精神・神経疾患研究開発費研究事業として、筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括ガイドラインの研究が開始され、この研究の分担研究課題としてステロイド治療ガイドラインの作成が行われる。</p> <p>なお、欧米では汎用される糖質コルチコイドとしてプレドニゾロンとプレドニンが市販されているが、日本国内ではプレドニゾロンのみが市場に供給されていることから、プレドニゾロンの適応症として「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」の追加が強く望まれる。</p> <p>4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品プレドニゾロンは、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づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチ</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>
--------------------------------	--

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	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） 不明
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	豪国	販売名（企業名） 不明
		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 記載する。）	<input checked="" 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	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part1: diagnosis, pharmacological and psychosocial management.
	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患者の筋力・筋機能の低下を遅らせ、その結果側弯リスクを低下させて肺機能を安定化する。また、心機能も改善し得る</u> （心機能改善に関するデータはまだ限られているが、心エコーでの心機能測定値の低下を遅らせることが示唆されている。しかし、このことは心症状や徴候あるいは心臓関連

		<p>死の出現を遅らせることを必ずしも意味しない)。短期投与は筋力の改善目的が主体だが、長期投与は<u>歩行可能期間の延長</u>に主眼が置かれる。また<u>歩行不能になったケースでも、側弯の進行リスクを低下させ、肺機能を安定化させる</u>。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（プレドニゾン／プレドニゾン）の投与を考慮することを強く主張する。<u>歩行可能な患者に対する糖質コルチコイド治療のゴールは、歩行維持とその後の呼吸器、循環器そして整形外科的合併症の軽減である。</u></p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>筋ジストロフィーの進行によって、発達に伴う<u>運動能力の伸びが停止する頃（およそ4歳から8歳）に投与を開始する</u>。歩行可能な患者に対しては、<u>0.75 mg/kg</u>を朝1回連日投与する。朝の投与で一過性の行動異常が出る場合は、下校後の午後に投与してもよい。投与量はこれ以上増やしても効果は変わらない。効果の程度は落ちるが<u>有効な最低量は0.3 mg/kg 連日投与である</u>。体重の増加とともに投与量は増やすが、<u>1日量の上限は30 mg ないし40 mg とする</u>。<u>歩行不能期の患者に対する至適投与量に関しては、コンセンサスは得られていない。この年齢層では体重が40 kgを越えていることが多いので、0.3 mg/kg から0.6 mg/kg になることが多い。</u></p> <p>少なめの投与量で維持していて機能低下が出現した場合、機能改善を目指して増量することができるが、副作用の増強に注意し、2ないし3ヶ月後に再評価を行う。</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1. Moxley III RT, 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. <i>Neurology</i> 2005;64:13-20 2. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne

		<p>muscular dystrophy. <i>Cochrane Datab Syst Rev</i> 2008;1:CD003725.</p> <p>3. Grrigs RC, Moxley RT, Mendell JR et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized control trial defining the course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. <i>Archives of Neurology</i> 1991;48:383-8.</p> <p>4. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. <i>New England Journal of Medicine</i> 1989;320:1592-7.</p>
	備考	
英国	ガイドライ ン名	不明
	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	不明
	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	不明

		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	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		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	

	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>

1) 米国国立衛生研究所（National Institute of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)を用いて検索した（時期に制限加えず）。

1. "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]) AND "Glucocorticoids"[Mesh]
Result 39
2. "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]) AND "Prednisolone"[Mesh]
Results 33
3. "Prednisone"[Mesh]) AND "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]
Results 37
4. "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh]
Results 108
5. "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]) AND "Guideline" [Publication Type]
Results 6

上記の複数の報告のうち、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）での引用およびコクラン・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治療薬プレドニゾン（プレドニゾン）のヒトにおける有用性および安全性の評価に関連する文献を選択して引用した。

<海外における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと）

1) デュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児を対象とした6ヶ月間のプレドニゾン治療のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験

(Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *New England Journal of Medicine* 1989;320:1592-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2657428>) (米国ガイドラインの引用文献番号 65)

背景: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの改善や進行を抑える薬剤が存在しない中、33例のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対して、以前の研究ではプレドニゾン 1.5 mg/kg 連日6ヶ月投与の非盲検試験を行い、短期的な有益性が示された。しかしながら、この研究は非無作為化、非盲検化であったが故の問題点があった。そこで、過去の結果をより明確にする目的で、プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験を行った。

方法： 103名の5から15歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者が参加したが、1名が高血圧と判明し、最終的に102名の患者を、プレセボ群（36例）、プレドニゾン1日0.75 mg/kg群（33例）、およびプレドニゾン1日1.5 mg/kg群（33例）の3群に無作為に割り付けて連日6ヶ月間投与を行った。臨床効果評価としては、筋力スコア、関節拘縮インデックス、タイムド機能テスト（仰臥位から起立までの時間、階段4段を登る時間、9 m移動時間）、下肢機能度、ダンベル持ち上げテスト、肺機能の各項目を比較検討した。副作用としての評価項目は、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、多毛であった。統計解析は共分散分析を行った。

結果： 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。2つのプレドニゾン群はほぼ同一の反応を見せた。最小二乗法のデータを比較に使用したところ、筋力はプレドニゾン2群ともプラセボ群より有意に改善した（ $P<0.0001$ ）。タイムド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 $P<0.0001$ 、9 m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プレドニゾン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。副作用については、プレドニゾン2群とも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あっ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。副作用は高用量群と低用量群で差がなかった。

	プラセボ群	プレドニゾン群		P 値 プラセボ対全プレドニゾン
		0.75 mg/kg	1.5 mg/kg	
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
階段登時間	7.05 (18)	3.87 (23)	4.00 (24)	0.0001
9 m移動時間	9.68 (27)	6.81 (25)	7.04 (30)	0.001
立ち上がり時間	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

以上の6ヶ月投与の試験から、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対してプレドニゾ

ンは筋力と筋機能に有益な効果があると結論された。

2) デュシェンヌ型筋ジストロフィーへのプレドニゾン：治療のタイムコースと投与量・効果についての無作為化対照試験

(Grrigs RC, Moxley RT, Mendell JR et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized control trial defining the course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. *Archives of Neurology* 1991;48:383-388

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012511>) (米国ガイドラインの引用文献番号 64)

背景：上述の1989年でプレドニゾンの有効性が示されたが、さらに投与量と効果の関係の検討と、投与開始から効果の出現するタイムコースを明らかにすることを目的にこの研究が行われた。また副作用についてもさらなるデータを示した。

方法：5歳から15歳までのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者99名が対象。患者は無作為にプラセボ群、プレドニゾン0.3 mg/kg群、プレドニゾン0.75 mg/kg群に分けられた。6ヶ月間の二重盲検試験を行った。評価項目は、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、ダンベル持ち上げ能力、最大努力肺活量、最大呼気圧、最大努力換気である。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。

結果：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ていた。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。副作用に関しては、高用量群ではクッシング顔貌(71%)、多毛(41%)、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。

6ヶ月治療後の比較

	プレドニゾン			P値 (対プラセボ)		
	プラセボ	0.3 mg/kg	0.75 mg/kg	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
階段登時間	8.44 (17)	5.76 (17)	4.23 (20)	0.001	0.0001	0.0001

9 m移動時間	8.51 (19)	7.33 (21)	6.37 (23)	0.01	0.12	0.003
ダンベル挙げ(Kg)	1.26 (18)	1.64 (21)	2.04 (22)	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

以上の結果から、プレドニゾンはデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に急速な筋力改善をもたらし、その改善の程度は 0.75 g/kg で最大になると結論された。

3) デュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーにおける低用量プレドニゾロン療法

(Backman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 1995;5:233-241.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096089669400048E>) (コクラン・レビューの引用文献)

背景: プレドニゾロン 0.75 mg/kg で効果があることはすでに報告されている。そこで低用量 (0.35 mg/kg) での効果と副作用を調べた。

方法: 12ヶ月間の無作為化二重盲検クロスオーバー試験である。被験者にはプレドニゾロン 0.35 mg/kg を6ヶ月、プラセボを6ヶ月投与した。被験者の半数はプレドニゾロンから、残り半数はプラセボから開始した。治療対象となった被験者は、37名のデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) と4名のベッカー型筋ジストロフィー (BMD) 患者。DMD 37名中22名は試験開始時に歩行可能。BMD患者は全例歩行可能であった。12ヶ月の試験の間に車椅子であったDMD患者に1人が体重増加 (6 kg) を理由に3ヶ月以内に中止した。また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)。

主要評価項目は下記の項目である。1) 筋力: a) 26筋群に対する Medical Research Council の5段階の徒手筋力テスト、b) 24筋群の等長筋力、c) 握力測定。2) 機能測定: a) Brookeら Scottらによる四肢機能度、b) タイムドテスト (階段登時間、10m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。これらの評価は3ヶ月ごとに行った。

統計は、群間の有意差はカイ二乗検定。被験者ごとの評価項目の変化の有意差は paired Student テスト (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。

結果: 1) 徒手筋力テスト: 歩行可能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、プレドニゾロ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 修正での検定でも3筋群が有意に強かつ

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 修正すると有意差はなくなった。(ベッカーの記載省略)

3) 握力：歩行可能DMDでは、ステロイド治療の最初の 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ではステロイドで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DMDではステロイド治療の最初の 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 ($P < 0.01$)。次ぎの 3 ヶ月ではさらなる改善はなかった。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DMD群ではステロイド治療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 修正では有意差がなくなった。

副作用：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。

以上の結果から、重大な副作用のないこ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患者には有益であると結論づけられた。

表 1 プラセボ群との比較

	徒手筋力テスト	等長筋力	握力	機能テスト
歩行可能DMD				
0 - 3 ヶ月	n.s.	***	***	**
3 - 6 ヶ月	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
歩行不能DMD				
0 - 3 ヶ月	n.s.	***	n.s.	n.s.
3 - 6 ヶ月	n.s.	*	n.s.	n.s.

n.s. = nonsignificant, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

表 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DMD			
プレドニゾン	16	$P < 0.001$	0

プラセボ	3		10
歩行不能DMD			
プレドニゾン	8	P < 0.05	0
プラセボ	1		4

4) デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するプレドニゾンの間歇投与療法：無作為化比較試験
 (Beenakker EA, Fock JM, Van Tol MJ et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. A randomized control trial. *Archives of Neurology* 2005;62:128-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642859>) (コクラン・レビューの引用文献)

背景：デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するプレドニゾンの治療効果の報告はいくつかあるが、主要評価項目は主に筋力である。しかし筋力と筋機能との関連は間接的であり、筋力改善は必ずしも機能改善に繋がらない。従って、ステロイドはそれが機能改善をもたらすことが示されて初めて使用すべきである。また間歇投与や低用量でも体重増加、クッシング顔貌などの副作用がある。そこで、ステロイド療法が機能改善をもたらすのかどうか、また副作用が患者QOLに与える影響がどの程度か明らかにする必要がある。

方法：17例の歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー男児に無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。治療はプレドニゾン 0.75 mg/kg を毎月10日間連続投与することを6ヶ月間行った。2ヶ月間のウォッシュアウト期間の後にクロスオーバーを行った。

主要評価項目：タイムドテスト（裸足で9m走、4段の階段登り、仰臥位からの立ち上がり時間）

副次評価項目：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 検定。それ以外は Wilcoxon signed-rank 検定

結果：9m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は全筋力、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例はプレドニゾン内服中に grade1 から2に低下、2例はプラセボ中に grade2 から3に低下した。QOLは有意な改善はなかった。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。副作用が原因でのドロップアウトはなかった。

以上から歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対して、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、内服中止に至るほどの程度ではなかった。QOLは変化しなかったため、歩行可能な患者に運動機能維持のために短期間投与することが推奨される。

＜日本における臨床試験等＞

医学中央雑誌を用いて検索した（検索年には制限なし）

1. (Duchenne/AL) AND (ステロイド療法/AL)

結果 13 件

2. (Duchenne/AL) AND (ガイドライン/TH or ガイドライン/A L)

結果 17 件

3. (筋ジストロフィー-Duchenne 型/TH or デュシェンヌ型筋ジストロフィー/AL) AND ((Glucocorticoids/TH or ステロイド/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL))

結果 62 件

4. ((Glucocorticoids/TH or ステロイド/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL)) AND (筋ジストロフィー/TH or 筋ジストロフィー/AL)

結果 279 件

1) 上記に記載した検索式にて文献検索を行った結果、日本における無作為化比較臨床試験成績はなかった。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, Issue 1. Art. No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3.)

2004年に発表されたレビューの更新レビューである。このレビューの目的は、糖質コルチコイドがデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男性患者の筋力や歩行を安定化ないし改善させるか評価することである。検索はDuchenne muscular dystrophyというtermでCochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACSで検索し、さらに検索された論文著者や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索した。選択基準は1) 無作為ないし準無作為試験、2) デュシェンヌ型筋ジストロフィーと確定診断されている患者全て、3) プレドニゾン、プレドニゾロン、デフラザコート等の糖質コルチコイドが最低3ヶ月投与されていることの3条件で、主要評価項目は、長下肢装具なしでの歩行可能期間の延長。副次評価項目は、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。結果として、6つの無作為比較試験が同定されてレビューされた。

主要評価項目については、歩行可能期間の延長を評価項目にしていた1つの小規模の

試験では有意な有効性が認められなかった。

副次評価項目では、4つの無作為比較試験で合計249名の患者のメタ・アナリシスの結果、糖質コルチコイドは、筋力と筋機能を6ヶ月以上改善した。28例での1つの無作為比較試験では糖質コルチコイドは筋力や機能の安定化が2年までであった。最も効果的なプレドニゾロンの量は、0.75 mg/kgの連日投与であり、プレドニゾンとデフラザコートの有効性の比較については十分なデータがなかった。副作用については、プラシーボに比較して体重の過剰増加、行動異常、クッシング様容姿、多毛が多かった。長期副作用については、無作為試験が短期であったので評価できなかった。

以上のレビュー結果から下記を結論とした。

無作為比較試験の結果、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する糖質コルチコイド治療は、6ヶ月から2年に渡る短期において、筋力と筋機能を改善するエビデンスがある。プレドニゾロンの最も効果的な処方は、0.75 mg/kgの連日投与のようである。短期において、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試験からは、長期投与の益と害は評価できない。長期投与に関する非無作為試験は有益性を支持するが臨床的に重大な副作用も見出している。このような有益性と副作用はさらなる研究の必要性を意味する。

2) 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. <http://www.neurology.org/content/64/1/13.long>)

1966年から2004年のMedline, Current Contentsから、Duchenne dystrophy, corticosteroids, steroids, prednisone, deflazacort, treatmentというterm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編のピア・レビュー論文を選んでレビューした。各論文のエビデンスの程度を、Quality Standards Subcommitteeが承認した4段階のクラス分けで評価した。エビデンスがクラスIであった7つの研究において、プレドニゾン0.75あるいは1.5 mg/kg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と0.35 mg/kg連日投与でより弱いものの同様の効果を認め、体重増加のような副作用頻度はより少なかった。クラスIの研究全てで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。クラスIIIの1つの研究では、プレドニゾン0.3から0.7 mg/kg連日の長期間使用で、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年間の治療中に見られた。プレドニゾン2 mg/kgを2週間連日投与し、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1研究では、非治療群より約2年歩行可能期間が延びた。デフラザコートは効果も副作用もプレドニゾンと同様であった。

以上のレビューから、次のように結論づけた：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と機能に対して有益な効果があることが示され、

0.75 mg/kg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でも、0.3 mg/kg連日投与まで減らしても効果はより少ないが有意な改善がみられる。デフラザコートの0.9 mg/kgの連日投与もこの薬剤が使用可能な国において可能である。利益と副作用についてモニターする必要がある、糖質コルチコイドの治療提供に当たっては、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。

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

1) Myology 第3版 (2004年)

1989年から2001年間のプレドニゾンとデフラザコートのデュシェンヌ型筋ジストロフィーへの治療効果についての Wong と Christopher によるレビューを紹介し、1) 副腎皮質ホルモンはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児に対して歩行可能期間を延長し、呼吸機能を維持する目的で推奨されること (著しい肥満が出ない限り)、2) デフラザコート 0.9 mg はプレドニゾン 0.75 mg と同力価で、デフラザコートの方が好ましいが米国では入手出来ないこと、3) 長期投与においては食事のコントロールと注意深い副作用のモニターが必要であること、および4) 4歳から7歳間の投与する方が他の年齢で投与するより比較的良好であることが記載されている。

2) Harrison's Internal Medicine 第17版 (2008年)

プレドニゾン 0.75 mg/kg 連日投与で3年間まではデュシェンヌ型筋ジストロフィーの進行を遅らせる。ただし、体重増加と骨折リスクの増大が投与の妨げになることがあると記載。

3) Merritt's Neurology 第12版 (2009年)

デュシェンヌ型筋ジストロフィーへのステロイド治療に関して、プレドニゾンはプラシーボに比べて筋機能と筋力の改善があるが、慢性的使用では体重増加、成長遅滞、行動変化等の副作用があり、このことがステロイド療法を行う上での制限になる。投与は5歳以上で歩行可能な患者に行い、車椅子の段階になるまで続ける。5歳未満や車椅子期以降の投与に関するデータは不十分と記載されている。

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

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して、プレドニゾン 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と記載されている。

5) Nelson Textbook of Neurology 第19版 (2011年)

糖質コルチコイド (プレドニゾン、プレドニゾン、デフラザコートなど) による治療で、投与初期には筋力が改善する。しかし長期投与では著明な体重増加や骨粗鬆症

などの副作用が有益性を相殺し、かえって弱くすることもある。にもかかわらず、ステロイドの早期投与によって短期的な改善のみならず長期予後も改善する患者がおり、投与しない例より歩行可能期間を何年か延ばすことが可能である。治療プロトコールのひとつは、プレドニゾ 0.75 mg/kg を月始めの 10 日間投与する。

<日本における教科書等>

1) 小児神経学 初版第 1 刷 (2008 年)

米国のガイドラインとしてのプレドニゾロン 0.75 mg/kg 連日投与を紹介する一方、本邦ではこの投与方法を行っている施設は少なく、日本人の適正量は不明であると記載されている。本邦では 1 mg/kg を隔日投与するか月初めの 10 日間連日投与する方法が試みられることが多いと記載。著者は、肥満のリスクが少ない例では 0.75 mg/kg の連日投与も行っていると記載。

(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

(Lanset-Neurology online November 30, 2009 DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.

<http://www.cdc.gov/ncbddd/duchenne/documents/Lancet-Neuro-online.pdf>)

これはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの包括的な管理ガイドラインであるが、その 7 頁から 11 頁がステロイド療法に関する内容になっている。その記載内容は下記の通りである。

「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」

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。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、両者は等力価医薬品として扱われている。

2) 米国神経学アカデミー、米國小児神経学会プラクティス・パラメーター

(Neurology 2005;64:13-20)

要望医薬品プレドニゾロン (プレドニゾン) のエビデンスクラス I (前方視、無作為、比較試験) の 7 つ以上の試験に裏付けられている。

推奨レベル A として、要望医薬品プレドニゾロンのプロドラッグである プレドニゾンを 0.75 mg/kg 連日投与をデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児に治療として提供すべきである。同じく推奨レベル A として、過剰な体重増加が副作用として出た場合は、プレドニゾンを 0.5 mg/kg まで減量し、3 から 4 ヶ月後にまだ体重増加が続くなら 0.3 mg/kg 連日にまで減量することを推奨する。

3) 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 (Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 684-685. PMID 16613254)

糖質コルチコイドとして、プレドニゾンを使用する。推奨用量は **0.75 mg/kg** で、投与方法は連日投与ないし 10 日投与 10 日休薬。体重増加予防のために栄養指導を当初から行い、副作用のモニターを定期的に行う。

<日本におけるガイドライン等>

1) 国立精神・神経医療研究センター平成 23 年度精神・神経疾患研究開発費研究事業として、筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括ガイドラインの研究が開始された。この研究の分担研究課題としてステロイド治療ガイドラインの作成が 3 年計画で行われる。

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

1) 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～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と題した大澤の平成 8 年度研究報告（294 頁）では、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報告。

平成 9 年度報告（371 頁）では、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。

平成 10 年度報告（444 頁）では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と題した炭田らの分担報告（129-135 頁）では、

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づけた。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone 治療の長期予後と題した姜の報告 (359 頁) (<http://search.jamas.or.jp/index.php>) では、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。さらに翌年に デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone の治療効果と題した報告 (439 頁) では、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) 下村英毅ら。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.

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 ないし 0.75 mg/kg の月初め 10 日間投与、0.5 ないし 0.75 mg/kg 隔日投与あるいは 5 mg/kg 週 2 日投与であった。

3) 第 5 3 回日本小児神経学会モーニングセミナー: Duchenne 型筋ジストロフィーに対する副腎皮質ステロイド療法: 統一ガイドライン策定: エキスパートオピニオンによるコンセンサスステートメント 脳と発達 2011;43 suppl:S133-6.

1. 石垣景子ら. 当院の DMD へのステロイド療法 (1)

方法: 運動機能が発達がプラトーに達し、低下しはじめた時期に開始。1983 年から 2009 年までのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 32 名を対象に効判定。投与量はプレドニゾロン 0.5 mg/kg 隔日投与 (0.25 mg/kg/日相当)。結果: 歩行可能期間には投与群と非投与群に差がなかった。呼吸機能は非投与群では 11 歳以降から呼吸機能低下が出現するのに対して、投与群では長期にわたり呼吸機能が保たれた。側弯の発症率には両群に差はなかったが、Cobb 角は投与群でみた重症度

は非投与群の方が重症であった。心機能も投与群の方が機能が維持される傾向が見られた。副作用で中止した例はなかった。

結論：欧米のガイドラインよりも少量を長期使用した結果、側弯の重症化や心筋症の進行の予防と呼吸機能維持への有効性が確認された。

2. 藤井達哉ら. 当院のDMDへのステロイド治療 (2)

方法：デュシェンヌ型筋ジストロフィー29例のうち14例にプレドニゾロンを投与した。投与時期は原則として階段を手すりがないと登れなくなる時期とした。投与方法は初期の例は0.75 mg/kgを10日内服し、20日休薬する方法を採用した。体重が大きくて投与量が多くなる例では0.5 mg/kgにした。その後0.75 mg/kgあるいは0.5mg/kgの隔日投与や5mg/kg週2日投与などの方法を採用した。2009年からは原則として0.75 mg/kg連日投与にした。

結果：投与方法による差は見られなかった。歩行可能期間も両群に差はなかった。しかし日常生活動作（ADL）の改善が投与群に見られた。また短期的には投与群で明らかに筋力改善が見られた。歩行不能になってステロイドを中止した結果急速に筋力とADLが低下し、再開で再度改善した例もあった。副作用としては肥満が見られた。

結論：ステロイド療法は歩行可能期間の延長を目的にするのではなく、ADLの維持を目標にすべきである。そのためには、評価項目としてのADLの定量的評価方法の確立が重要である。

3. 小牧宏文 当院でのDMDのステロイド療法 (3)

方法：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者のうちプレドニゾロン投与群44名と非投与群29名を検討。投与方法はプレドニゾロン1 mg/kg隔日投与が33名。0.75 mg/kg連日投与が11名。

結果：投与群の70%になんらかのADL改善があり、多くの例で10 m歩行時間、起き上がり時間、階段昇降時間の改善がみられた。1 mg/kg隔日投与群と非投与群の比較では、12歳時点での歩行可能期間が投与群が有意に長かった。また%肺活量は9歳の時点で投与群が有意に保たれていた。短期的なADL改善が観察されたが、長期効果については観察期間が不十分で評価できなかった。副作用は肥満が多く、その結果2割の症例で投与量の調整を要したが中止例はなかった。2名が情緒不安定を示したが、いずれも中止するには至らなかった。

4. 石川悠加 ステロイド治療：リハビリテーションの観点から

1994年から19例のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に歩行延長を目的にプレドニゾロン0.75 mg/kgを10日投与20日休薬の方法で投与した。投与期間は1~2年であった。肥満やウイルス感染で早期に中止した例が2例あった。投与期間が短く、評価は困難であった。

5. 川井充 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するコルチコステロイド治療：神経内科の立場より

日本ではデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者のうち、ステロイド療法を受けている患者の割合の統計がない。神経内科医がどの程度この治療法を知り実施して

いるかについて調査する必要がある。日本においても公的研究班で有効性が確認されているが、進行期の患者でこの治療法が呼吸筋障害の進行を抑制するかどうか明らかにされなければならない。長期使用例における肥満、糖尿病、骨粗鬆症などの副作用も解明すべき研究テーマである。今後の臨床試験は、有効性確認だけを目的とした治験は（すでにエビデンスを持って有効性が海外で明らかにされているので）倫理的に許されない。推奨される投与用と投与方法を確定するための臨床試験は許されるであろう。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 以下の理由から要望効能・効果は「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」とした。
- ▶ 欧米で実施された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患者であり、米国神経学アカデミーおよび米国小児神経学会、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於いて、筋ジストロフィーに対するプレドニゾン(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」患者であること。
 - ▶ 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) 米国、オランダにおけるガイドライン（文献：米国神経学アカデミー（AAN）プラクティス・ガイドライン *Lanset-Neurology online November 30, 2009*；米国神経学アカデミー・米国小児神経学会プラクティス・パラメーター *Neurology 2005;64:13-20*；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：*Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 684-685.*）ならびにエビデンスのある臨床試験（文献：コクランレビュー；Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3.*）での用法・用量はプレドニゾンとして 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 30mg ないし 40mg に設定されている。現在承認されているプレドニゾンの適応疾患への用量は「通常、成人にはプレドニゾンとして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」と記載されており、この用量は要望適応疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーへの用法・用量を含む量である。現在承認されている適応疾患への個別の用法・用量の詳細は疾患ごとの治療ガイドラインあるいは文献や成書によって規定されており、プレドニゾンの適応症の用法・用量にそのような個別の用法・用量は記載されていない。従って要望適応疾患への用量である 0.3 mg/kg から 0.75 mg/kg という用量の記載は特に必要がないと考えられ、現行の用法・用量の記載でよいと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品は、上述の要望用法・用量で述べた文献に記載されている通り米国神経学アカデミー、米國小児神経学会、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に於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みなされており、標準的治療法の薬剤と位置づけられている。我が国に於いても(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の欄に記載した通り、非無作為試験ではあるが臨床試験の公表があり、国外での結果と同様の有効性が示されている。現在当該疾患に対する有効な治療手段が確立されていない中で、要望医薬品は一定の効果が証明され、なおかつ全ての患者に容易にどこでも処方することが出来る唯一の薬剤である。副作用も国外・国内とも住宅な副作用の報告はない。また、国立精神・神経医療研究センター平成23年度精神・神経疾患研究開発費研究事業として、筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括ガイドラインの研究が開始され、この研究の分担研究課題としてステロイド治療ガイドラインの作成が3年計画で行われる。このガイドラインが完成すると、要望医薬品は日本に於いてもデュシェンヌ型筋ジストロフィーの標準的治療法として公的にも位置づけられることになり、要望効能・効果が承認されることが望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望医薬品のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する効果は国外に於いて複数の無作為化二重盲検比較臨床試験が行われた結果、その有効性が証明されている。そのため、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験においても、治験に参加するには少なくとも6ヶ月以上のステロイド治療を行うことが条件となっている

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2>)。以上現行のデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける糖質コルチコイド(プレドニゾロン)の治療上の位置づけを鑑みると、日本に於いて改めて有効性評価を目的とした無作為化比較試験を行うことは困難であり、適応症の追加がなされた後に全症例を対象とした製造販売承認申請後調査に委ねるのが妥当であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1) 本要望は日本神経学会、日本小児神経学会と調整したうえで提出したもので、要望書の内容は同一です。

2) 日本におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの推定患者数について：
成書によると、デュシェンヌ型筋ジストロフィーは男児10万出生あたり13~33人出

生し、有病率は人口 10 万人あたり 1.9～3.4 人と記載されている（埜中征哉著 臨床のための筋病理 第4版 日本医事新報社 2011年（ISBN 978-4-7849-5064-5）46頁）。日本の人口を約 1 億 2 千 8 百万人（国勢調査平成 21 年のデータ参照）とすると、2400 から 4400 人、平均 3400 人と推定される。別の成書では男子出生 3000～5000 人に 1 人の割合で発症し（即ち男児 10 万出生あたり 20～33 人）、患者が 20 歳まで生存すると仮定した場合、約 3000 人の患者が推定されると記載されている（大竹進監修 筋ジストロフィーのリハビリテーション 第1版 医歯薬出版 2002年（ISBN 4-263-21264-9）3頁）。日本では全国的な疫学調査は行われておらず、正確な有病率のデータは存在しないが、1991 年に発表された世界での調査結果の論文には日本でのいくつかの報告が記載されている（Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: A world survey. Neuromuscular Disorders 1991;1:19-29）。これによると、千葉県での 1965 年の男性 100 万人当たり 49.9 人。熊本県では 1983 年で人口 100 万人当たり 17.2 人。島根県では 1975 年で人口 100 万人当たり 41.6 人である。人口 10 万人当たりで表示すると（男女人口をほぼ同数とする）1.7, 2.5, 4.2 人となり、埜中の成書の記載とほぼ一致する。当該疾患はこの調査が行われた時代では殆どが 20 歳までに死亡しており、管理技術の進歩で多くが 20 歳を越えて生存している現在では有病率はもっと高いと考えられる。デンマークでの疫学調査では 2002 年に於いて男性 10 万人中 5.5 人の有病率と報告されている（Jeppesen J et al. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. Neuromuscular Disorder 2003;13:804-12.）。このデータを使用すると、平成 21 年の日本の男性人口は約 6200 万人であるので、約 3,400 人の患者数が推定される。この数字は上記日本の成書の記載と一致する。

以上から、正確な国内での疫学調査はないが、約 3000～4000 人の患者数が推定される。

6. 参考文献一覧

1. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part1: diagnosis, pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurology. 2010;9(1):77-93.(<http://www.cdc.gov/ncbddd/duchenne/documents/Lancet-Neuro-online.pdf>)
2. Moxley III RT, 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. Neurol 2005; 64: 13-20. (<http://www.neurology.org/content/64/1/13.long>)
3. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne

- muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003725.
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003725.pub3/pdf>)
4. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *New England Journal of Medicine* 1989;320:1592-7. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2657428>)
 5. Backmn E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 1995;5:233-41.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096089669400048E>)
 6. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized control trial defining the course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Archives of Neurology* 1991;48:383-8.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012511>)
 7. Beenakker EA, Fock JM, Van Tol MJ et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. A randomized control trial. *Archives of Neurology* 2005;62:128-132.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642859>)
 8. De Groot IJ. Guideline on the use of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:684-5. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16613254>)
 9. Bushby K et al. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. *Neuromuscular Disorders* 2004;14:526-34
 10. 下村英毅ら. 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.
 11. 姜進ら. 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8～10年度 Page359.
 12. 姜進ら. 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8～10年度 Page439.
 13. 炭田澤子ら. 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8～10年度 Page129-135.
 14. 大澤真木子ら. 筋ジストロフィー症のステロイド療法 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8～10年度 Page294.
 15. 大澤真木子ら. 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8～10年度 Page371.
 16. 大澤真木子ら. 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8～10年度 Page444.

17. Jeppesen J et al. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscular Disorders* 2003;13:804-12.
18. 埜中征哉著 臨床のための筋病理 第4版 東京:日本医事新報社 2011年 (ISBN 978-4-7849-5064-5) 46頁
19. 大竹進監修 筋ジストロフィーのリハビリテーション 第1版 東京:医歯薬出版 2002年 (ISBN 4-263-21264-9) 3頁
20. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: A world survey. *Neuromuscular Disorders* 1991;1:19-29
21. Malik V. et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Neurology* 2010;67:771-80