

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

エストラジオール

性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：エストラジオール	
	販売名：エストラーナテープ 0.72 mg	
	会社名：久光製薬株式会社	
要望者名	日本小児内分泌学会	
要望内容	効能・効果	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療
	用法・用量	低用量貼付剤として、0.09 mg/1 枚、0.18 mg/1 枚、0.36 mg/1 枚の3種類。小児では低用量0.09 mg から開始し、0.18 mg、0.36 mg、成人量（0.72 mg）へと段階的に増量する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	低用量製剤として、0.09 mg/1枚、0.18 mg/1枚、0.36 mg/1枚の3種類を要望。
備考	特になし	

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

性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症においては、エストロゲンを適量補充しない場合、二次性徴、骨の成長、骨塩量の増加が不十分となることがある。以上を踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾患の重篤性は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

エストラジオール貼付剤は、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症を効能・効果として米国において承認されている。国内では同効能・効果での既承認薬はないことから、検討会議は、医療上の有用性は「ア：既存の療法が国内にない」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

( 下線：要望内容に合致する箇所 )

1 ) 米国	
<p>1 ) 米国</p> <p>効能・効果</p>	<p>Climara ( Bayer 社 )<sup>[1]</sup></p> <p>Vivelle ( Novartis 社 )<sup>[2]</sup></p> <p>Vivelle-Dot ( Novartis 社 )<sup>[3]</sup></p> <p>Alora ( Watson Pharma 社 )<sup>[4]</sup></p> <p>Estraderm ( Novartis 社 )<sup>[5]</sup></p> <p>1. 閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害の治療</p> <p>2. 閉経に伴う中等度から高度の外陰萎縮症及び萎縮性膣炎の治療</p> <p>3. <u>性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療</u></p> <p>4. 閉経後骨粗鬆症の予防</p> <p>ESCLIM ( Serono Laboratories 社 )<sup>[6]</sup></p> <p>1. 閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害の治療</p> <p>2. 外陰萎縮症及び萎縮性膣炎の治療</p> <p>3. <u>性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療</u></p>
<p>用法・用量</p>	<p>Climara ( Bayer 社 )</p> <p><u>下腹部及び臀部の清潔な乾燥した皮膚の部位に貼付する。胸部には貼付しないこと。低用量から開始すべきである。本剤は週 1 回貼り替える。</u></p> <p><u>症状に応じて用量を調節する。症状を抑えられる最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は 3 ヶ月から 6 ヶ月の間隔で行う。</u></p> <p>血管運動障害の治療では、0.025 mg/日<sup>(注1)</sup>の週 1 回の貼付から開始する。</p> <p>閉経後骨粗鬆症の予防療法の最小有効量は、0.025 mg/日の用量である。</p> <p>用量 ( 6 種 )</p> <p>0.025 mg/日、0.0375 mg/日、0.05 mg/日、0.0675 mg/日、0.075 mg/日、0.1 mg/日<sup>(注1)</sup></p> <p>(注1) いずれも 1 日あたりの放出量で表示されている。 ~ の品目も同様。</p> <p>Vivelle ( Novartis 社 )</p>

	<p>Vivelle-Dot (Novartis 社)</p> <p><u>臀部と腹部を含む体幹の清潔な乾燥した皮膚の部位に貼付する。胸部には貼付しないこと。低用量から開始すべきである。本剤は週2回貼り替える。</u></p> <p><u>症状を抑えられる最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は3ヵ月から6ヵ月の間隔で行う。</u></p> <p>閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害、外陰萎縮症、萎縮性膣炎の治療では、0.0375 mg/日の週2回の貼付から開始する。</p> <p>閉経後骨粗鬆症の予防療は、0.025 mg/日の用量で開始する。必要があれば用量を調節する。</p> <p>用量(5種)</p> <p>0.025 mg/日、0.0375 mg/日、0.05 mg/日、0.075 mg/日、0.1 mg/日</p> <p>Alora (Watson Pharma 社)</p> <p><u>下腹部又は臀部の清潔な乾燥した皮膚の部位に貼付する。胸部には貼付しないこと。本剤は週2回貼り替える。</u></p> <p>閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害、外陰萎縮症、萎縮性膣炎、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療では、0.05 mg/日の週2回の貼付から開始する。最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は3ヵ月から6ヵ月の間隔で行う。</p> <p>閉経後骨粗鬆症の予防療は、0.025mg/日の用量で開始する。症状に応じ増量する。</p> <p>用量(4種)</p> <p>0.025 mg/日、0.05 mg/日、0.075 mg/日、0.1 mg/日</p> <p>Estraderm (Novartis 社)</p> <p><u>臀部と腹部を含む体幹の清潔な乾燥した皮膚の部位に貼付する。胸部には貼付しないこと。低用量から開始すべきである。本剤は週2回貼り替える。</u></p> <p>閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害、外陰萎縮症、萎縮性膣炎の治療では、0.05 mg の週2回の貼付から開始する。症状を抑えられる最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は3ヵ月から6ヵ月の間隔で行う。</p> <p>閉経後の骨喪失を防止するための予防療は、閉経後のできるだけ早い時期に0.05 mg/日の用量で開始する。必要があれば用量を調節する。</p> <p>用量(2種)</p>
--	--

	<p>0.05 mg/日、0.1 mg/日</p> <p>ESCLIM ( Serono Laboratories 社 )</p> <p><u>臀部、下腹部又は上腕部の清潔な乾燥した皮膚の部位に貼付する。胸部及び他の体幹部位には貼付しないこと。本剤は週 2 回貼り替える。</u></p> <p><u>閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害、外陰萎縮症、萎縮性膣炎、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療では、0.025mg/日の週 2 回の貼付から開始する。症状に応じ増減する。</u></p> <p><u>症状を抑えられる最小量で使用するため、治療開始の 2、3 週間は増量しないこと。中止又は漸減の判断は 3 ヶ月から 6 ヶ月の間隔で行う。</u></p> <p>用量 ( 5 種 )</p> <p>0.025 mg/日、0.0375 mg/日、0.05 mg/日、0.075 mg/日、0.1 mg/日</p>
承認年月 ( または米国における開発の有無 )	<p>Climara ( Bayer 社 ): 1994 年 12 月 22 日</p> <p>Vivelle ( Novartis 社 ): 1994 年 10 月 28 日</p> <p>Vivelle-Dot ( Novartis 社 ): 1996 年 7 月 31 日</p> <p>Alora ( Watson Pharma 社 ): 1996 年 12 月 20 日</p> <p>Estraderm ( Novartis 社 ): 1986 年 9 月 10 日</p> <p>ESCLIM ( Serono Laboratories 社 ): 1998 年 8 月 4 日</p>
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 )	
備考	承認なし。
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 )	
備考	承認なし。
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）	
備考	承認なし。
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）	
備考	承認なし。
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）	
備考	承認なし。

#### 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

要望内容について開発企業は海外臨床試験を実施していない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (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・成書等の選定理由の概略等 >

要望内容に係る国内外の臨床試験（検索1）本剤及び米国既承認の類薬を投与した際のE2血中濃度の相同性の確認（検索2）並びに安全性情報の観点（検索3）から検索を行った。

（検索1）

文献データベース：下表のとおり。

検索式：下表に示すとおり[ Key word: 1) エストラジオール( estradiol ) 2) 貼付剤( transdermal ) 3) ターナー症候群 ( Turner syndrome ) 4) 性腺機能低下症 ( hypogonadism ) 5) 原発性卵巣不全 ( primary ovarian failure ) 6) 無作為化[ ランダム化 ]臨床試験 ( randomized clinical trial : RCT ) 7) メタアナリシス ( meta-analysis ) 8) コホート研究 ( cohort study ) ]

検索式と検索結果：

文献データベース 検索式	医中誌	JDream	JDream (タイトル・抄録 に限定)	STN (MEDLINE, EMBASE, DDFU, CAPLUS)	STN (MEDLINE, EMBASE) タイトル・抄 録に限定
1) and {3} or 4) or 5)} and 6)	0	0		100	15
1) and {3} or 4) or 5)} and {7} or 8)}	0	0		185	90
1) and 2) and {3} or 4) or 5)}	1	3	2	323	81
1) and 2) and {3} or 4) or 5)} and 6)	0	0		30	

調査日：2011年11月22日～25日

対象：15件（上記の検索結果より、主要な提出論文を選定した。）

（検索2）

[成人]

検索データベース：メディカルオンライン（<http://www.medicalonline.jp/>）

検索式：CH-003（エストラナーナテープ 0.72mg）

調査日：2012年3月5日～30日

検索結果：6件

対象：2件（上記検索結果より、薬物動態に関する主要な提出論文を選定した。）

検索データベース：PubMed

検索式：Estradiol and pharmacokinetics and transdermal and Climara

調査日：2012年3月5日～30日

検索結果：8件

対象：3件（上記検索結果より、類薬（Climara）を用いた主要な提出論文を選定した。）

[小児]

検索データベース：Medline

検索式：Estradiol and transdermal and Turner

調査日：2012年3月5日～30日

検索結果：18件

対象：1件（上記検索結果より、薬物動態に関する主要な提出論文を選定した。）

[成長曲線]

検索データベース：PubMed

検索式：Turner and growth and chart and weight

調査日：2012年3月5日～30日

検索結果：16件

対象：2件（上記検索結果より、主要な提出論文を選定した。）

（検索3）

文献データベース：MEDLINE（検索対象期間：1990年～2011年11月25日）

検索式：ESTRADIOL and (adverse effects) and (child or pediatric) and (turner syndrome)

調査日：2011年12月2日

検索結果：10件

対象：1件（上記の検索結果より、経皮製剤を用いた主要な提出論文を選定した。）

< 海外における臨床試験等 >

1) *N Engl J Med* 364: 1230-42, 2011 [8]

表題名	Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome
試験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、比較試験
目的	ターナー症候群の女兒を対象に、成長ホルモンと早期の超低用量エストロゲン（エチニルエストラジオール）を、単独で投与した場合と併用した場合の、成人身長に対する効果を検討する。
対象	ターナー症候群と診断された5.0～12.5歳の女兒
治療群	・プラセボ群 ・エストロゲン単独群 ・成長ホルモン単独群 ・成長ホルモン＋エストロゲン群
用法・用量	・成長ホルモン：0.1 mg/kg 週3回（皮下投与） ・エチニルエストラジオール：5～8歳;25 ng/kg/day 8～12歳;50 ng/kg/day 12～14歳;100 ng/kg/day 14～15歳;200 ng/kg/day 15～16歳;400 ng/kg/day 16歳～ ;800 ng/kg/day （いずれも経口投与）
症例数	・プラセボ群：39例 ・エストロゲン単独群：40例 ・成長ホルモン単独群：35例 ・成長ホルモン＋エストロゲン群：35例
有効性評価	身長、体重、Tannerステージ、骨年齢
安全性評価	理学的検査、臨床検査、有害事象

結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均試験期間は <math>7.2 \pm 2.5</math> 年であり、平均 <math>17 \pm 1.0</math> 歳での成人身長平均標準偏差スコアは、プラセボ群 <math>-2.81 \pm 0.85</math>、エストロゲン単独群 <math>-3.39 \pm 0.74</math>、成長ホルモン単独群 <math>-2.29 \pm 1.10</math>、成長ホルモン + エストロゲン群 <math>-2.10 \pm 1.02</math> であった (<math>p &lt; 0.001</math>)。プラセボに対する、成長ホルモン投与の成人身長に対する効果は、身長の標準偏差スコアで <math>0.78 \pm 0.13</math> の上昇 (<math>5.0</math> cm) であり (<math>p &lt; 0.001</math>)。成人身長は、成長ホルモン + エストロゲン群の方が、成長ホルモン単独群より標準偏差スコアで <math>0.32 \pm 0.17</math> (<math>2.1</math> cm) 高かったことから (<math>p = 0.059</math>)、エチニルエストラジオールと成長ホルモンとの間に若干の相乗効果があることが示唆された。</li> <li>・試験期間中、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 149 例中 27 例で認められた。また全ての患者で有害事象が認められたが、未知あるいは想定外の安全性に関する所見は認められなかった。</li> </ul>
----	--

2) *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3241-7, 2004 [9]

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験												
目的	性腺機能低下症の少女における思春期誘導のための経皮エストラジオールゲルの使用について検討する。												
対象	ターナー症候群と診断された 10.7 ~ 17.7 歳 (中央値 13.6 歳) の白人患者												
治療群	ターナー症候群患者												
用法・用量	経皮エストラジオールゲルを 1 年目は $0.1$ mg/日、2 年目は $0.2$ mg/日、3 年目は $0.5$ mg/日、4 年目は $1.0$ mg/日、5 年目は $1.5$ mg/日投与する。3 年目からは、月経を誘発するため、6 カ月ごとに $10$ mg メドロキシプロゲステロン酢酸を 10 日間投与し、プロゲステンテスト陽性となった場合、プロゲステンの周期的な投与を開始することとされた。												
症例数	23 例												
有効性評価	血清ホルモンレベル、身長、体重、骨年齢、思春期発育												
安全性評価	血圧、血液学データ、肝酵素、空腹時コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、副作用												
結果	<p>ホルモンレベル：測定したホルモンレベルは以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン時</th> <th>5 年後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清エストラジオール (pmol/L)</td> <td>22.2</td> <td>162.2</td> </tr> <tr> <td>FSH (IU/L)</td> <td>77.4</td> <td>19.2</td> </tr> <tr> <td>LH (IU/L)</td> <td>20.6</td> <td>6.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>5 年間を通じて、デヒドロエピアンドロステロンは <math>4.67 \sim 6.53</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> 上昇し、血清テストステロンは <math>0.59 \sim 0.86</math> nmol/L で変動はなかった。</p> <p>身長、体重、骨年齢：成人時 (5 年時、平均年齢 18.5 歳) における身長</p>		ベースライン時	5 年後	血清エストラジオール (pmol/L)	22.2	162.2	FSH (IU/L)	77.4	19.2	LH (IU/L)	20.6	6.6
	ベースライン時	5 年後											
血清エストラジオール (pmol/L)	22.2	162.2											
FSH (IU/L)	77.4	19.2											
LH (IU/L)	20.6	6.6											



	<p>は平均 153.1 cm、体重は 55.4 kg、骨年齢は 17.3 歳であった。</p> <p>性徴：5 年間の治療を行った患者のうち、79%が Tanner ステージの B5 ステージ、58%が P5 ステージに達し、すべての患者が少なくとも B4P4 ステージに達した。</p> <p>子宮発達：18 例の患者で腹部超音波検査を実施し、5 年間の治療で子宮の長さは 67 mm（範囲：48～91 mm）から平均 33 mm（範囲：15～66 mm）増加した。子宮体積は 1 年目の 5.5 mL（範囲：1.7～12.6 mL）から 5 年目には 31.5 mL（範囲：8.2～82.8 mL）まで増加した。子宮内膜厚は 4～5 年で 3.9～2.8 mm になった。</p> <p>安全性について、周期的プロゲスチン使用前の自然月経出血 11 例、周期的エストロゲン/プロゲステロン投与中の不規則出血 5 例、一時的な無月経 2 例、月経過多 2 例が認められた。</p>
--	--

3) *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2009-14, 2009 [10]

試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、比較試験
目的	ターナー症候群の患者を対象とし、結合型エストロゲン経口製剤及びエストロゲン経皮製剤投与時の骨量増加、子宮増殖、思春期発育、IGF-1、脂質プロフィールを比較する。
対象	エストロゲン治療を受けていない 10 歳以上の女性でかつ 6 ヶ月以上成長ホルモン治療（0.375 mg/kg・週）を受けているターナー症候群の患者
治療群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エストロゲン経口投与群（Oral 群）</li> <li>・エストロゲン経皮投与群（TD 群）</li> </ul>
用法・用量	<p>Oral 群：結合型エストロゲン 0.3 mg/日を 6 ヶ月間経口投与した後、0.625 mg/日を 6 ヶ月間投与する。</p> <p>TD 群：エストラジオール 0.025 mg/回を週 2 回、6 ヶ月間経皮投与した後、0.0375 mg/回を週 2 回、6 ヶ月間経皮投与する。</p>
症例数	12 例（Oral 群：6 例、TD 群：6 例）
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨量増加</li> <li>・子宮増殖</li> <li>・思春期発育</li> <li>・Tanner ステージ 等</li> </ul>
安全性評価	記載なし
結果	Oral 群 6 例及び TD 群 6 例のベースライン時の年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ 13.9±1.4 歳及び 14.1±2.1 歳であった。TD 群及び Oral 群の脊椎

における骨塩量、骨密度、Z-スコア、子宮径及び子宮容積の 12 ヶ月後の変化量（平均値±標準誤差）を以下の表に示す。

また、最終評価時で、TD 群 6 例中 4 例は子宮が成熟したのに対し、Oral 群においては子宮の成熟は認められなかった。

評価項目	TD 群 <sup>a)</sup>	Oral 群 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
骨塩量変化量 (g)	9.0±0.9	5.8±0.9	0.04
骨塩密度変化量 (g/cm <sup>2</sup> )	0.12±0.01	0.06±0.01	0.004
脊椎 Z-スコア	0.7±0.1	0.3±0.1	0.03
子宮径変化量 (cm)	4.13±0.39	1.98±0.39	0.003
子宮容積変化量 (mL)	22.2±4.4	4.0±4.4	0.02

a) 平均値±標準誤差

b) 線形混合効果モデルにおける治療群と評価時点の交互作用項の検定

Tanner ステージは TD 群においては試験期間を通して徐々に発達していることが認められ (p=0.09、累積ロジットモデルにおける治療群と評価時点の交互作用の検定)、試験終了時点でコンプライアンスが良好であったにも関わらず Tanner ステージ であった 2 例 (各群 1 例ずつ) を除いた 10 例が Tanner ステージ 又は であった。また、TD 群 4 例及び Oral 群 1 例において、性器出血が認められ、試験後にプロゲステロンによる治療を開始することができた。

#### 4) Adolescent and Pediatric Gynecology 3: 25-30, 1990 [11]

試験デザイン	観察研究
目的	エストラジオール経皮投与による性腺機能低下の治療の有効性と代謝を評価する。
対象	β サラセミアメジャーによる性腺機能低下の 17~22.1 歳の女性
用法・用量	エストラジオール 25 µg を週 2 回、3 週間経皮投与し、その後の 1 週間は休薬することとされた。2 例においては、エストラジオールが 50 µg に増量され、治療 3 週目の 1 週間はメドロキシプロゲステロン 10 mg を 1 週間経口投与した。投与期間は 6~12 ヶ月 (エストラジオールが増量された症例については、エストラジオール 50 µg が投与された増量は 4 ヶ月) であった。
症例数	5 例
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・思春期発育の所見 (Tanner ステージ)</li> <li>・血圧</li> <li>・子宮のサイズ及び卵巣の体積 (骨盤内超音波により測定)</li> <li>・膣スミアの細胞成熟度指数</li> <li>・血清中ホルモン濃度 等</li> </ul>

安全性評価	有害事象
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 思春期発育の所見、子宮のサイズと卵巣の体積  試験前にホルモン補充療法を受けていない3例において、乳房の発達が見られた。他2例についても従来の治療前より乳房のサイズが大きくなった。陰毛は2例にのみ増量が見られたが、腋毛に変化はなかった。腔スミアの細胞成熟度について、治療前は基底細胞や傍基底細胞の比率が90%であったが、治療後はこれらの細胞は消失し、中間細胞及び表面細胞の比率がそれぞれ55及び45%と変化し、腔の成熟が見られた。  子宮のサイズはどの症例も増大したが、卵巣の体積には大きな変化はみられず、消退出血も確認されなかった。エストラジオール 50 µg を投与した2例では、乳房組織及び子宮サイズのより大きな変化が見られ、消退出血も確認された。</li> <li>・ 血清中エストラジオール濃度  経皮投与中の血清中エストラジオール濃度は、すべての症例において上昇し、思春期前の正常値を越えたが、成人の卵胞期の正常値よりは低値であった。</li> <li>・ 有害事象  全身性の副作用は発現しなかったが、1例において、適用部位に発赤が見られた。2症例において凝集因子への感受性（ADP とコラーゲンの血小板への応答）が増大した。</li> </ul>

5) *Fertility and Sterility* 50: 931-4, 1998 [12]

試験デザイン	比較試験、単施設
目的	卵巣不全患者におけるエストラジオール治療について、経皮エストラジオール治療及び経口エストラジオール治療の有効性を比較する。
対象	血清中卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロンが 50 mIU/mL 以上かつ血清中エストラジオール濃度が 25 pg/mL 未満の特発性早発卵巣不全又は性腺形成不全患者
治療群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エストラジオール経皮投与群（TD 群）</li> <li>・ エストラジオール経口投与群（Oral 群）</li> </ul>
用法・用量	<p>TD 群：3 日ごとに経皮エストラジオール製剤を以下の用量で下腹部に貼付した。</p> <p>1～6 日目 50 µg、7～9 日目 100 µg、10～11 日目 200 µg、12～14 日目 400 µg、15～17 日目 100 µg、18～28 日目 200 µg</p> <p>また、プロゲステロンを以下の用量で筋肉内投与した。</p> <p>15、16 日目 25 mg、17～28 日目 50 mg</p> <p>Oral 群：微粉化した経口エストロゲン製剤及びプロゲステロンの周期的に</p>

	投与経口した。
症例数	6 例（特発性早発卵巢不全：5 例、性腺形成不全：1 例）
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中性ホルモン濃度（エストラジオール、エストロゲン）</li> <li>・子宮内膜の形態（Noyes の基準により評価）</li> <li>・臨床転帰</li> </ul>
安全性評価	有害事象
結果	<p>TD 群及び Oral 群の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ 32.5±3.70 歳及び 33.75±5.6 歳であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中エストラジオール濃度 TD 群及び Oral 群では、ベースライン時はともに、25 pg/mL 未満であったが、投与 12～14 日目では、TD 群では約 260 pg/mL、Oral 群では約 200 pg/mL であり、Oral 群で TD 群よりも有意に値が低かった。</li> <li>・子宮内膜日付診 21 日目（前着床期）の子宮内膜日付診において、TD 群では腺構成成分が 18.2±1.7 日目、間質構成成分は 21.8±0.8 日目であり日数差がみられた。Oral 群では、腺構成成分が 18.0±1.0 日目、間質構成成分は 21.3±1.3 日目であり日数差がみられたが、Oral 群及び TD 群の間で子宮内膜の組織学的な月経周期の日付に日数差はみられなかった。 26 日目（黄体後期）の子宮内膜日付診において、間質構成成分は TD 群で 25.0±0.8 日目、Oral 群では 24.5±1.5 日目であった。前着床期、黄体後期においても Oral 群及び TD 群間で日数差はみられなかった。</li> <li>・臨床転帰 胚移植は TD 群患者の 6 サイクル目に行われた。17～19 日の間にすべての胚移植が行われ、子宮内妊娠は 6 例中 3 例に確認された。</li> <li>・TD 群において適用部位に発疹が発生した（1 例）。</li> </ul>

6) *Human Reproduction* 19: 1668-76, 2004 [13]

試験デザイン	単施設、観察研究
目的	性ホルモン治療による卵巢刺激ホルモン（FSH）調節蛋白の変化が FSH 分泌や思春期の性差に与える意義を調査する。
対象	ターナー症候群の女児及び、低身長又は成長遅延のどちらかがみられ、成長ホルモン欠損又はゴナドトロピン分泌異常をもたない（ターナー症候群でない）女児
用法・用量	ターナー症候群でない女児では、経皮エストラジオール製剤 0.05 mg を 4 日ごとに貼り替え、1 週間投与された。ターナー症候群の女児では、経皮エストラジオール製剤 0.05 mg を 4 日ごとに貼り替え、4 週間投与された。
症例数	15 例（ターナー症候群でない女児：10 例、ターナー症候群の女児：5 例）

有効性評価	FSH 調節蛋白 (アクチビン A、インヒピン A、インヒピン B)、LH、FSH 及び性ホルモンの血清中濃度
安全性評価	記載なし
結果	ターナー症候群の女児において、エストラジオール投与後のエストラジオール濃度は 18 pmol/L から 99±29 pmol/L (p=0.004) に増加し、FSH 濃度は 103±11 IU/L から 12.3±6 IU/L (p<0.01) に減少し、アクチビン A 濃度に変化は認められなかった。インヒピン A 及びインヒピン B はエストラジオール投与前後ともに定量限界未満であった。

7) *Growth Hormone & IGF Research* 16: 332-9, 2006 [14]

試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ターナー症候群患者におけるホルモン補充療法 (HRT) 前後の GH-IGF-IGFBP 系を評価し、IGFBP-3 の蛋白質分解活性を比較する。
対象	HRT 前又は HRT 中のターナー症候群の患者
治療群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エストロゲン経口投与群 (Oral 群)</li> <li>・エストロゲン経皮投与群 (TD 群)</li> <li>・Control 群: 無治療</li> </ul>
用法・用量	<p>Oral 群: 月経周期 1~12 日目はエストラジオール 2 mg/日、月経周期 13~22 日目は酢酸ノルエチステロン 1 mg/日、月経周期 23~28 日目はエストラジオール 1 mg/日を経口投与した。</p> <p>TD 群: 月経周期 28 日間通じてエストラジオール 50 µg/55kg/日を経皮投与し、月経周期 13~22 日目にはノルエチステロン 1 mg/日を経口投与した。</p> <p>投与期間は 6 カ月とされた。</p>
症例数	ターナー症候群の患者 23 例 (Oral 群: 13 例、TD 群: 10 例) Control 群: 24 例
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中 IGFBP-3 蛋白質分解活性の抑制因子</li> <li>・生物活性 IGF-1</li> <li>・免疫反応性 IGFBP-1、-2、-4</li> </ul>
安全性評価	記載なし
結果	<p>ターナー症候群の患者及び Control 群の年齢 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 34.9±8.2 歳及び 32.7±7.6 歳であった。</p> <p>ターナー症候群の患者では、免疫反応性 IGF-1 濃度は正常値であったが、IGF-1 生物活性レベルは Control 群と比べて有意に小さく (HRT 前: 2.08±0.74、Control: 2.68±0.67、p=0.007) HRT 後も変化はなかった (HRT 前: 2.08±0.74、HRT 後: 1.88±0.80、p=0.1)。</p> <p>IGF-1 は IGFBP 群と高い親和性を持ち、acid-labile subunit (以下、ALS) とそれらが相互作用することにより IGF-1 の分解を防ぎ、IGF-1 の半減期</p>

	を延長させる。IGFBP-3 の 3 元複合体 (IGFBP-3、IGF-1、ALS) はターナー症候群において有意に減少しており (ターナー症候群 : 1292±164 μg/L、Control : 2564±351、p=0.008)、HRT 後は有意に増加した (ターナー症候群患者、HRT 前 : 1292±164、HRT 後 : 2607±268、p=0.008)。一方、非 3 元複合体 IGFBP-3 は治療後も変化がなかった (ターナー症候群患者、HRT 前 : 507±156、HRT 後 : 456±117、p=0.4)。
--	--

8) *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4154-60, 2007 [15]

試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー比較試験																
目的	成長ホルモン治療中のターナー症候群の患者において経口エストロゲンと経皮エストロゲンの代謝効果を比較する。																
対象	少なくとも 6 ヶ月以上成長ホルモン治療を受けている 11~15 歳のターナー症候群の患者																
治療群	エストロゲン経口投与期 (Oral 期) エストロゲン経皮投与期 (TD 期)																
用法・用量	Oral 期 : エストラジオールを 0.5 mg/日の経口投与から開始し、2 週間毎に、1 mg/日、2 mg/日へ増量した。 TD 期 : エストラジオールを 0.025 mg/回の週 2 回経皮投与から開始し、2 週間毎に、0.0375 mg/回、0.05 mg/回へ増量した。 休薬期間は 4 週間とされ、試験期間中は 0.4 mg/kg/週の成長ホルモン治療を併用した。クロスオーバー法にて試験が実施され、休薬期間は 4 週間とされた。																
症例数	11 例																
有効性評価	全身蛋白質代謝回転率、脂肪分解、脂質と炭水化物の酸化、安静時エネルギー消費量、脂質プロファイル、インスリン濃度、グルコース濃度、フィブリノーゲン濃度、IGF-1 及び IGFBP-3																
安全性評価	記載なし																
結果	<p>組み入れられた 11 例の年齢及び BMI (平均値±標準誤差) はそれぞれ 13.4±0.5 歳及び 22.6±1.0 kg/m<sup>2</sup>であった。</p> <p>運動中の全身脂肪分解速度は運動前と比べて有意に高かったが、群間差は認められなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>脂肪分解速度 (μmol/kg·FM·min)</th> <th>運動前<sup>a)</sup></th> <th>運動中<sup>a)</sup></th> <th>p 値<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>12.7±1.8</td> <td>23.5±2.4</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td>Oral 群</td> <td>17.2±2.1</td> <td>26.8±4.3</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>TD 群</td> <td>16.4±3.0</td> <td>22.2±3.4</td> <td>0.006</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値±標準誤差 b) 対応のある t 検定</p>	脂肪分解速度 (μmol/kg·FM·min)	運動前 <sup>a)</sup>	運動中 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>	Baseline	12.7±1.8	23.5±2.4	0.0003	Oral 群	17.2±2.1	26.8±4.3	0.01	TD 群	16.4±3.0	22.2±3.4	0.006
脂肪分解速度 (μmol/kg·FM·min)	運動前 <sup>a)</sup>	運動中 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>														
Baseline	12.7±1.8	23.5±2.4	0.0003														
Oral 群	17.2±2.1	26.8±4.3	0.01														
TD 群	16.4±3.0	22.2±3.4	0.006														

全身蛋白分解速度、酸化、結合速度にも群間差は認められなかった。

評価項目	Baseline <sup>a)</sup>	Oral 群 <sup>a)</sup>	TD 群 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
KIC <sup>c)</sup> (μmol/L)	39.4±4.7	42.1±4.4	36.7±5.1	NS
ロイシンの発現率	3.24±0.52	3.22±0.30	3.37±0.31	NS
酸化	0.38±0.04	0.44±0.03	0.38±0.03	NS
非酸化的ロイシンの除去	2.86±0.49	2.78±0.28	2.99±0.27	NS

a) 平均値 ± 標準誤差  
b) ANCOVA  
c) α-ケトイソカプロン酸

また、脂質プロファイル、フィブリノーゲン、IGF-1、IGFBP-3 濃度についても群間差は認められなかった。

9) *European Journal of Endocrinology*; 150: 355-62, 2004 [16]

試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study 2 無作為化、三重盲検、クロスオーバー比較試験</li> <li>• Study 3 非無作為化、非盲検、比較試験、観察研究</li> <li>• Study 4 無作為化、非盲検、比較試験</li> </ul>
目的	ターナー症候群患者に対するホルモン補充療法 (HRT) が血清中マンナン結合レクチン (MBL) 濃度及び自然免疫防御に関わる 2 種の蛋白である肺サーファクタントプロテイン D (SP-D) 及びビタミン D 結合蛋白 (DBP) の血清中濃度に及ぼす影響を調べる。
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study 2 成長ホルモンとエストロゲンの併用療法を受けている小児ターナー症候群患者</li> <li>• Study 3 HRT による治療を受けている成人ターナー症候群患者</li> <li>• Study 4 HRT による治療を受けている成人ターナー症候群患者及び健康成人女性</li> </ul>
治療群	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study 2 プラセボ、成長ホルモン又は成長ホルモン+エストラジオールを 3 期のクロスオーバー法により投与</li> <li>• Study 3 ターナー症候群患者群 Control 群 (健康成人)</li> <li>• Study 4 エストロゲン経口投与群</li> </ul>

	エストロゲン経皮投与群 Control 群 (健康成人)																
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study 2 成長ホルモン+エストラジオール、成長ホルモン又はプラセボを、実薬については試験開始前と同じ用法・用量で、それぞれ2ヵ月間、クロスオーバー法により投与した。</li> <li>• Study 3 エストラジオール 2mg/日+ノルエチステロン 1 mg/日を投与した。また、メドロキシプロゲステロン 10 mg/日又はレボノルゲステール 0.25 mg/日を各周期に10日間経口投与した。Control 群には薬剤は投与されなかった。</li> <li>• Study 4 エストロゲン経口投与群：1~12日目はエストラジオール 2 mg/日、13~22日目はエストラジオール 2 mg/日+酢酸ノルエチステロン 1 mg/日、23~28日目はエストラジオール 1 mg/日を経口投与した。 エストロゲン経皮投与群：1~12日目はエストラジオール 50 µg/55kg/日を経皮投与し、13~22日目はエストラジオール 50 µg/55kg/日の経皮投与及びノルエチステロン 1 mg/日の経口投与をし、23~28日目はエストラジオール 50 µg/55kg/日を経皮投与した。 Control 群にはいずれの薬剤も投与されなかった。</li> </ul>																
症例数	<p>Study 2：9例 (ターナー症候群：9例)</p> <p>Study 3：119例 (ターナー症候群：60例、Control 群：59例)</p> <p>Study 4：51例 (ターナー症候群：27例、Control 群：24例)</p>																
有効性評価	• MBL、SP-D、DBP の血清中濃度																
安全性評価	記載なし																
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study 2 ターナー症候群の年齢13~18歳の女兒において、2ヵ月間の成長ホルモン治療により MBL (p=0.045、Friedman 検定)及び SP-D (p=0.05、Friedman 検定)は増加した。DBP では、増加傾向はみられなかった (p=0.6、1元配置分散分析)。成長ホルモン+エストラジオール投与による変化は成長ホルモン群と比較して差はなかった。</li> </ul> <table border="1" data-bbox="422 1787 1369 1951"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>プラセボ</th> <th>成長ホルモン</th> <th>成長ホルモン+エストラジオール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MBL (µg/L) *</td> <td>1348 (299 ~ 4180)</td> <td>2112 (155 ~ 5156)</td> <td>2195 (491 ~ 3518)</td> </tr> <tr> <td>SP-D (µg/L) *</td> <td>650 (277 ~ 1070)</td> <td>763 (337 ~ 1447)</td> <td>752 (397 ~ 1497)</td> </tr> <tr> <td>DBP (mg/L) **</td> <td>207±27</td> <td>217±24</td> <td>220±28</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 値は中央値 (範囲) ** 値は平均値 ± 標準偏差</p>	評価項目	プラセボ	成長ホルモン	成長ホルモン+エストラジオール	MBL (µg/L) *	1348 (299 ~ 4180)	2112 (155 ~ 5156)	2195 (491 ~ 3518)	SP-D (µg/L) *	650 (277 ~ 1070)	763 (337 ~ 1447)	752 (397 ~ 1497)	DBP (mg/L) **	207±27	217±24	220±28
評価項目	プラセボ	成長ホルモン	成長ホルモン+エストラジオール														
MBL (µg/L) *	1348 (299 ~ 4180)	2112 (155 ~ 5156)	2195 (491 ~ 3518)														
SP-D (µg/L) *	650 (277 ~ 1070)	763 (337 ~ 1447)	752 (397 ~ 1497)														
DBP (mg/L) **	207±27	217±24	220±28														



・ Study 3

ターナー症候群の年齢 22 ~ 67 歳の患者において MBL、SP-D 及び DBP はターナー症候群と Control 群の間で差はなかった (p=0.3、p=0.6、2 標本 t 検定、及び p = 0.2、Mann-Whitney の U 検定)。

評価項目	ターナー症候群	Control 群
MBL (µg/L) *	1010 (13 ~ 3314)	1118 (23 ~ 3311)
SP-D (µg/L) *	860 (250 ~ 1816)	887 (308 ~ 2092)
DBP (mg/L) **	249±40	260±46

\* 値は中央値 (範囲)

\*\* 値は平均値±標準偏差

・ Study 4

ターナー症候群患者 (年齢 21 ~ 49 歳) における DBP は HRT によりわずかに減少した (p=0.04、対応のある t 検定)。一方、MBL 及び SP-D は変化がなかった (p=0.5 及び p=0.7、Wilcoxon の符号付順位和検定)。MBL、SP-D 及び DBP はプラセボ投与時のターナー症候群患者と Control 群の間に有意差はなかった (p=0.7、p=0.7、Mann-Whitney の U 検定及び p = 0.08、2 標本 t 検定)。

評価項目	ターナー症候群 (ベースライン時)	ターナー症候群 (HRT 実施後)	Control 群
MBL (µg/L)	695 (12 ~ 3677)	849 (6 ~ 3894)	992 (36 ~ 3546)
SP-D (µg/L)	608 (139 ~ 1589)	579 (153 ~ 1078)	647 (188 ~ 1665)
DBP (mg/L)	219±25	210±23	207±23

\* 値は中央値 (範囲)

\*\* 値は平均値±標準偏差

10) Menopause 7: 364-9, 2000 [17]

試験デザイン	単施設、オープン、ランダム化、2 期クロスオーバー試験
目的	閉経後女性に Climara を 1 週間貼付した際の、エストラジオールのバイオアベイラビリティに対する投与部位の影響を検討する。
対象	血清中エストラジオール濃度が 20 pg/mL 以下の 45 ~ 70 歳の閉経後女性
治療群	-
用法・用量	Climara 25cm <sup>2</sup> (0.1mg/day) を下腹部または臀部上外へクロスオーバー法にて単回経皮投与することとされた。
症例数	38 例
有効性評価	記載なし
安全性評価	有害事象
結果	・被験者背景 (平均値±標準偏差) は以下のとおりであった。

	<p>年齢：59.4±7.0 歳</p> <p>体重：147.5±17.1 lb ( 66.90±7.76 kg )</p> <p>・C<sub>av</sub>( AUC<sub>0-168</sub>/168、平均値±標準偏差 )は、臀部上外投与で 102.3±33.2 pg/mL、下腹部で 90.2±44.7 pg/mL であった。</p>
--	--

11 ) *Menopause* 5: 107-12, 1998 [18]

試験デザイン	反復投与、ランダム化、2 期クロスオーバー試験
目的	Alora( 3 ~ 4 日間投与で 0.05 mg/day )又は Climara( 7 日間投与で 0.05 mg/day )投与時のエストラジオールの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
対象	血清中エストラジオール濃度が 20 pg/mL 未満の 48 ~ 70 歳の閉経後女性
用法・用量	Alora ( 0.05 mg/day ) : 84 時間/1 回で 4 回経皮投与 Climara ( 0.05 mg/day ) : 168 時間/1 回で 2 回経皮投与
症例数	27 例
有効性評価	記載なし
安全性評価	有害事象 ( 生理学的検査、臨床検査、投与部位皮膚症状 )
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均年齢は 59.7 歳であった。</li> <li>・Alora 及び Climara を投与した時、AUC<sub>t</sub> は 5654.0±1851 及び 7053.1±2295 pg・h/mL、C<sub>max</sub> は 49.8±19 及び 67.7±23 pg/mL であった。</li> </ul>

12 ) *Maturitas* 34: 57-64, 2000 [19]

試験デザイン	単施設、オープン、ランダム化、クロスオーバー、比較試験
目的	Menorest 及び Climara のバイオアベイラビリティ、血中動態及び忍容性について比較する。
対象	閉経後 1 年以上経過した、血漿中エストラジオール濃度が 30pg/mL 未満の女性
治療群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Menorest 投与群</li> <li>・ Climara 投与群</li> </ul>
用法・用量	Menorest : 14.5 cm <sup>2</sup> ( 3 ~ 4 日間/回 ( 1 週間で 2 回 ) で 14 日間経皮投与、0.05 mg/day ) Climara : 15.3 cm <sup>2</sup> ( 7 日間/回で 14 日間経皮投与、0.05 mg/day )
症例数	20 例
有効性評価	記載なし
安全性評価	有害事象
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 ( 平均値 ± 標準偏差 ) は 55 ± 5 歳であった。</li> <li>・Climara 及び Menorest を投与したときの C<sub>av</sub> ( AUC<sub>0-168</sub>/168、平均値±標準偏差 ) は 50±25 及び 49±18 pg/mL であった。</li> </ul>

13) *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3502-10, 2011 [20]

試験デザイン	ランダム化、2群2期クロスオーバー試験
目的	エストラジオールを経口又は経皮投与した際のPK/PDを評価する。
対象	13～20歳のターナー患児及び健康（月経が正常な）女児
治療群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低用量群（ターナー患児）</li> <li>・高用量群（ターナー患児）</li> <li>・コントロール群（健康女児）</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低用量群：クロスオーバー法により Estrace 0.5 mg を1日1回、14日間経口投与し、及び Vivelle 0.0375 mg/day を7日間/2回、14日間経皮投与した。</li> <li>・高用量群：クロスオーバー法により Estrace 2.0 mg を1日1回、14日間経口投与し、Vivelle 0.075 mg/day を7日間/2回、14日間経皮投与した。（コントロール群にはエストラジオールは投与しないこととされた。）</li> </ul>
症例数	ターナー：10例（各群5例） 健康女児：20例
有効性評価	記載なし
安全性評価	記載なし
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢（平均値±標準偏差）は、ターナー女児で 17.7±0.4 歳、健康女児で 16.8±0.4 歳であった。</li> <li>・C<sub>av</sub>（平均値±標準偏差）は、Vivelle 0.0375 mg/day 投与で 38±13 pg/mL、0.075 mg/day 投与で 114±31pg/mL、Estrace 0.5 mg 投与で 18±2.1 pg/mL、2.0 mg 投与で 46±15 pg/mL であった。Vivelle 0.075mg/day 投与時のエストラジオール及びエストロンの血漿中濃度は健康女児と同程度であった。</li> </ul>

< 日本における臨床研究等 >

1) *Endocrine Journal*; 47: 115-9, 2000 [21]

試験デザイン	観察研究、単施設
目的	ターナー症候群の治療法である成長ホルモン療法・エストロゲン補充療法と左手第二中手骨の骨塩密度（BMD）との関連性を調査する。
対象	3～42歳のターナー症候群患者
用法・用量	治療なし、成長ホルモン治療のみ、成長ホルモン治療+性ホルモン治療、性ホルモン治療のみ、成長ホルモン治療+LH-RHアナログ療法
症例数	57例（治療なし：9例、成長ホルモン治療のみ：19例、成長ホルモン治療

	+性ホルモン治療：10 例、性ホルモン治療のみ：5 例、成長ホルモン治療+LH-RH アナログ療法：14 例)
有効性評価	左手第二中手骨の骨塩密度 (BMD) の SD スコア
安全性評価	記載なし
結果	<p>9 例の無治療患者のうち、自発的な思春期のない患者における BMD の平均 SD スコアは、14 歳までは<math>\pm 2SD</math> 以内であったが、14 歳以降は<math>-2SD</math> を下回った。自発的な思春期のある患者の BMD の平均 SD スコアはすべての年代で<math>\pm 2SD</math> 以内であった。</p> <p>成長ホルモン治療のみを受けた 19 例のうち、10 歳以前に成長ホルモン治療を受けた患者の BMD の平均 SD スコアは、14 歳までは<math>\pm 2SD</math> 以内であったが、14 歳以降は<math>-2SD</math> を下回った。10 歳以降に成長ホルモン治療を受けた患者の平均 SD スコアは、<math>-2SD</math> よりも低かったが、その値には増加傾向がみられた。成長ホルモン治療及びエストロゲン治療を受けた 10 例のうち、15 歳以降にエストロゲン治療を開始した患者は、成長ホルモン治療のみでは BMD のスコアは上昇しなかったが、エストロゲン治療後には徐々に増加しており、15 歳以前にエストロゲン治療を開始した患者はそのスコアが<math>\pm 2SD</math> 内で維持されていることが確認された。</p> <p>エストロゲン治療のみの 5 例での BMD の SD スコアは<math>-1SD</math> から<math>-3SD</math> の範囲内であった。</p> <p>成長ホルモン治療と LH-RH アナログ療法が併用された 14 例では、LH-RH アナログ療法を受けている間は BMD スコアの増加はみられなかったが、LH-RH アナログ療法をエストロゲン治療に切り替えた患者は<math>-3SD</math> 以下と値は低いながらも徐々に増加傾向がみられた。</p>

2) 臨床医薬 12: 3477-95, 1996 [22]

試験デザイン	二重盲検、クロスオーバー法試験
目的	CH-003 (国内におけるエストラジオール経皮吸収製剤) を閉経後健康女性に 48 時間単回貼付したときの安全性、薬物動態、皮膚刺激性について検討する。
対象	閉経後 3 年以上経ち、65 歳未満の健康女性
治療群	-
用法・用量	CH-003 9 cm <sup>2</sup> (エストラジオール 0.72 mg 含有) 及び CH-003 18cm <sup>2</sup> プラセボ製剤、又は CH-003 9 cm <sup>2</sup> プラセボ製剤及び CH-003 18 cm <sup>2</sup> (エストラジオール 1.44mg 含有) をそれぞれ 2 枚同時に 48 時間貼付した。
症例数	6 例
有効性評価	記載なし

安全性評価	自他覚症状、生理学的検査、臨床検査、皮膚刺激性
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者の年齢は 58.8±5.6 歳、体重は 58.7±6.6kg であった。</li> <li>・CH-003 9 cm<sup>2</sup> 及び CH-003 18 cm<sup>2</sup> 投与時の AUC<sub>0-48</sub> はそれぞれ 2264.5±1495.8 及び 5243.2±3531.3 pg ·hr/mL、AUC<sub>0-72</sub> は 2554.5±1581.6 及び 5882.2±3772.4pg ·hr/mL であった。</li> <li>・治験薬からの薬物放出率( 平均値±標準偏差 )は、9 cm<sup>2</sup> で 18.3±8.0%、18 cm<sup>2</sup> で 19.7±9.5% であった。</li> <li>・経皮製剤除去後 24 時間での皮膚刺激性は、全ての患者で反応なしであった。</li> </ul>

3) 臨床医薬; 12: 3497-534, 1996 [23]

試験デザイン	オープン試験
目的	CH-003 9 cm <sup>2</sup> を閉経後健康女性に 10 日及び 14 日間反復貼付したときの安全性及び薬物動態について検討する。
対象	閉経後 3 年以上経ち、65 歳未満の健康女性
治療群	10 日間反復投与群 14 日間反復投与群
用法・用量	CH-003 9 cm <sup>2</sup> ( エストラジオール 0.72 mg 含有 ) を 2 日間/回で 10 日間又は 14 日間経皮投与した。
症例数	10 日間反復投与群 : 6 例 14 日間反復投与群 : 10 例
有効性評価	記載なし
安全性評価	自他覚症状、生理学的検査、臨床検査、投与部位皮膚刺激性
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者の年齢は 60.2±4.1 歳 ( 10 日間反復投与群 )、57.7±3.4 歳 ( 14 日間反復投与群 )、体重は 57.0±7.8kg ( 10 日間反復投与群 )、53.5±10.3kg ( 14 日間反復投与群 ) であった。</li> <li>・10 日間反復投与群において、血清中エストラジオールの AUC<sub>0-48</sub> は 1 回目貼付時で 3397.1±877.3 pg ·hr/mL、4 回目貼付時で 2673.2±814.2 pg ·hr/mL、5 回目貼付時で 1970.3±519.8 pg ·hr/mL であった。また、14 日間反復投与群において、AUC<sub>0-48</sub> は 1 回目貼付時で 2907.3±1351.7 pg ·hr/mL、5 回目貼付時で 3043.6±1674.9 pg ·hr/mL、7 回目貼付時で 3067.7±1649.5 pg ·hr/mL であった。</li> <li>・治験薬からの薬物放出率 ( 平均値±標準偏差 ) は、10 日間反復投与群において、1 回目貼付時で 20.8±5.2%、4 回目貼付時で 15.2±4.6% 及び 5 回目貼付時で 11.5±4.4% であった。また、14 日間反復投与群において、1 回目</li> </ul>

	~ 7 回目貼付時で $9.63 \pm 3.07\%$ ~ $13.25 \pm 4.85\%$ であった。
4) <i>Basic and clinical approach to Turner syndrome</i> : 197-201, 1993 [24]	
試験デザイン	記載なし
目的	ターナー症候群の女兒及び性腺發育障害の女兒における Estraderm TTS25 の効果を検討する。
対象	15 歳前後のターナー症候群の女兒及び性腺發育障害の女兒
治療群	-
用法・用量	Estraderm TTS25 (0.025mg/day) を 3 日間/回で腹部又は胸部に貼付することとされた。
症例数	ターナー症候群の女兒：6 例、性腺發育障害の女兒：3 例
有効性評価	記載なし
安全性評価	記載なし
結果	・ E1 (エストロン) E2 (エストラジオール) の血清中濃度は、初回投与 4 ~ 72 時間にかけて上昇した。

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

1) <i>Adolescent Pediatric Gynecology</i> 7: 3-8, 1994 [25]
<p>エストロゲン製剤やプロゲステロン製剤の経口投与、又はエストロゲン筋肉内注射は長年、有用なホルモン補充療法とされているが、持続性低用量エストラジオール経皮吸収製剤の、ターナー症候群の女兒における思春期の誘導に対する有効性も明らかにされた。経皮吸収製剤による連続投与 (5、10、25 <math>\mu\text{g}/\text{日}</math>) は乳房の発達と子宮の成長を誘発し、治療開始 12 ~ 24 ヶ月後の間成長を加速させ、成人時身長には悪影響を及ぼさない。皮膚での副作用は最小限で一時的であり、コンプライアンスは良い。エストロゲン治療開始 18 ~ 24 ヶ月経過後、又は初めて性器出血を認めた後には周期的なプロゲステロン治療が加えられる。</p> <p>持続性経皮吸収エストロゲン治療は肝臓でのエストラジオールからエストロンへの代謝を最小限にし、下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌を抑制する。そのため、下垂体ゴナドトロピン産生細胞の過形成を防ぐことができる。周期的なホルモン補充療法はターナー症候群患者に共通の問題である骨石灰化や、通常の性的機能を可能とする膣の潤滑を改善する。</p> <p>通常量のエストロゲン治療 (エチニルエストラジオールとして 50 <math>\mu\text{g}/\text{日}</math>以下) では、高用量と比較すると、重度の血栓塞栓症 (脳卒中、心筋梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症) の頻度は低い。高血圧の既往歴があり、喫煙、血管結合組織異常が存在する 35 歳以上のターナー症候群患者において、高用量のエストロゲン治療 (エチニルエストラジオールとして 50 <math>\mu\text{g}/\text{日}</math>以上) は心血管イベントのリスクをもたらす。</p>
2) <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 4: 1177-83, 2008 [26]
<p>成長ホルモンやホルモン補充療法はターナー症候群患者の成長、思春期の発達を促進し、</p>

骨量を増加させ、生活の質を改善させる。成長ホルモンにはターナー症候群患者の低身長を改善するなど様々な効果があるが、その効果は成長ホルモンの投与量や思春期の導入年齢に依存する。成人時の最終的な最高身長や骨量ピークの到達は成長ホルモン治療の早期開始によって達成される。また、生理的な思春期を擬態する治療法によって、思春期が通常思春期が起こるべき年齢で引き起こされる。成長ホルモンとエストラジオールの併用療法はターナー症候群患者の低身長に対する治療に有効であり、適応年齢期におけるエストロゲン治療の開始はターナー症候群患者の成人期での骨粗鬆症予防に有効である可能性がある。

多種のエストロゲンがターナー症候群患者の治療に利用されている中で、経口エストロゲン製剤の使用が主流であるが、エストロゲン経皮製剤や注射剤が経口剤の代替療法として生理的にもより適していることが報告されている。エストロゲン治療は通常、成人投与量の 1/10 量から始める。初期投与量(経口エストラジオール製剤: 2 µg/日)から 2~3 年かけて漸増し、思春期の間に乳房や子宮の発達が通常とおり起こるように、生理的に十分なエストラジオール量まで擬態的に増加させる。成人女性のエストラジオール正常値に達するための成人投与量は、エチニルエストラジオール経口製剤 20 µg/日、エストラジオール経皮製剤 0.1 mg/日又はシピオン酸エストラジオール注射剤 2.5 mg/月である。エストラジオール治療の開始から少なくとも 2 年後又は性器出血時にはプロゲステンの追加投与が推奨される。女性化を維持し骨粗鬆症を予防するためにはエストロゲン治療を一般的な閉経年齢である 52~54 歳まで続けなければならないことをターナー症候群患者に伝えることが必須である。

骨密度や身体組成に対する成長ホルモン治療の効果はターナー症候群の患児で研究されており、成長ホルモン単独の治療では体重増加と脂肪の減少を認めるが、皮質骨や骨梁の骨密度に対してほとんど効果がないことが明らかになっている。また、17 歳までに成長ホルモン単独の治療を受けた成人ターナー症候群患者は全身骨密度と腰椎骨密度が減少した。ホルモン補充療法の遅延により骨量の正常ピーク値が達成されないため、骨密度は成人時にホルモン補充療法を受けても改善されない。適切な年齢で骨量のピークを高めて成人時の骨粗鬆症発症を防ぐために、一般的な思春期年齢時にエストラジオール治療を開始することが重要である。

### 3) *Pediatrics in Review* 31: 189-95, 2010 [27]

思春期遅延が現れている女兒に対する、経口又は経皮エストロゲン治療の有効性と安全性は確認されている。思春期遅延の女兒に対しては、経口エストロゲン製剤の最も低い投与量(エストロゲン抱合体 0.3 mg/日又は微粉末化されたエストロゲン 0.5 mg/日)から治療を開始する。先天性の思春期遅延やゴナドトロピンの機能異常に対しては、4~6 ヶ月の治療後に思春期発達の進行が認められたら治療を止めることが適切である。ターナー症候群や恒常的な性腺機能低下症に対しては、6~12 ヶ月ごとにエストロゲンの投与量を倍増することが一般的で、結合型エストロゲンの場合は 1.25 mg、エストラジオールの場合は 2 mg に達するまで倍増する。性器出血を認めた場合や、性器出血がなくともエストロゲン治療後 12~24 ヶ月には、毎月メドロキシプロゲステロン 5 mg/日を 10 日間投与し、規則的な月経が数ヶ月続くこ

とを確認することを推奨する。経皮投与は経口投与と比較して生理的であり、肝臓の初回通過効果を受けずに吸収されることから、エストロゲン経皮製剤による治療が増加している。思春期遅延に対する経皮製剤の初期投与量は、0.025～0.05 mg の週 2 回投与が適している。また、成長ホルモン治療を受けているターナー症候群の患児を対象に 3 用量の経口及び経皮のエストラジオールを投与し比較した試験では、投与後の血清中 IGF-1 濃度に違いはなかった。

#### 4) *Maturitas*; 67: 91-3, 2010 [28]

早期閉経は 40 歳以前に閉経が起こることと定義され、治療しなければ骨粗鬆症、循環器疾患、認知症、認知低下、パーキンソン病のリスクが増加する。早期閉経女性に対するの治療は自然閉経の平均年齢まで続ける必要があり、ホルモン補充療法 (HRT) 又は結合型エストロゲン・プロゲステロンの経口避妊薬が用いられ、後者は若い女性によく受け入れられる。

17 人のターナー症候群患者を対象にエチニルエストラジオールと結合型エストロゲンを比較した研究では、子宮内膜、高インスリン血症及び脂質プロファイルへの影響に関して差はみられなかった。

エチニルエストラジオールは強力な骨代謝改善効果及びゴナドトロピン抑制効果がある。また、HRT を受けている早期閉経女性は血管運動症状をコントロールするために 50 歳代女性より多くのエストロゲンを補充する必要がある。

エストロゲンの補充によって正常月経女性より乳がんのリスクが上がるというエビデンスはないため、早期卵巣不全女性が早い時期からマンモグラフィーを受ける必要はないとされる。

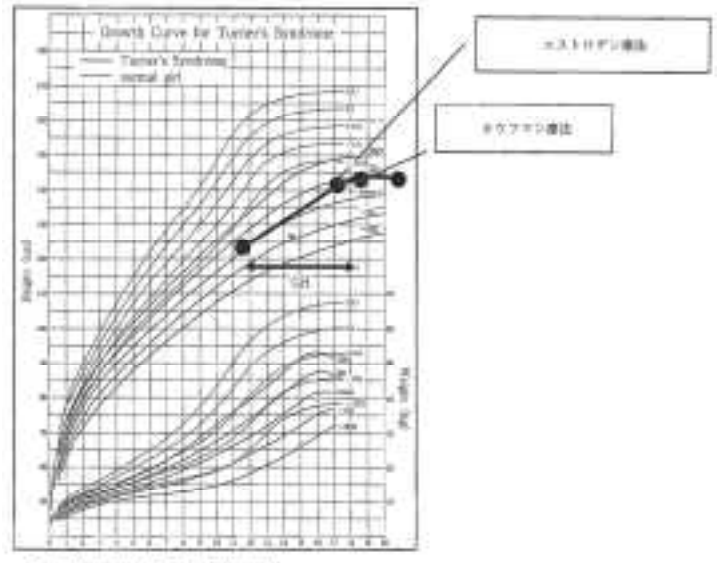
適切な HRT を受けているにも関わらず性欲や性機能が低下することが認められることがあるが、卵巣摘出後の女性に一般的でありテストステロンを追加することが考えられる。

#### 5) *ホルモンと臨床* 58: 223-8, 2010 [29]

二次性徴の欠如については 12～14 歳頃、成長ホルモンと併用して性ホルモン治療を少量から開始する。日本小児内分泌学会のターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドラインによれば、12～15 歳の間に 140 cm に達した時点で、エストロゲン少量投与を開始すれば、現実的な目標を大きくは裏切らない成人身長に達することが可能であるとしている。12～15 歳の間に 140 cm に達しない場合は、二次性徴か身長のどちらを優先するかを考慮し、伸びを優先する場合は性ホルモン開始時期を遅くする。投与方法としては結合型エストロゲン (プレマリン) を 1/10 錠から開始、半年ごとに 1/5、1/3、1/2 及び 1 錠と増量する。貼付剤を 1/8 枚から開始する方法もある。月経を認めれば、エストロゲン及びプロゲステロンの併用療法に切り替える。21 日間エストロゲン剤を服用し、その 12 日目からプロゲステロンを 10 日間併用する。その後 1 週間休薬する。休薬中に月経を認めるが、性ホルモンには骨密度を高める作用及び動脈硬化を予防する作用も知られている。

成長曲線は以下のとおり。





TS女性の成長と治療開始時の平均値  
 (1969年における値が、現在はこれより治療開始が早まっている。)

6) ホルモンと臨床; 58: 229-34, 2010 [30]

ターナー症候群は低身長や卵巣機能低下症以外にも加齢に伴って様々な合併症を発症するリスクが高い。このためターナー症候群では小児期に小児科医のもとでケアを受けた後、引き続き成人期以降も医療チームのもとで総合的な健康管理を受けることが望ましい。

・骨代謝

適切な女性ホルモン補充療法を受けたターナー症候群患者においては腰椎の骨密度は一般的に正常であることが報告されている。また、小児期から思春期にかけて成長ホルモン治療とエストロゲン治療の両者を受けた症例では、良好な骨密度が保持され骨折のリスクが減少することが報告されている。一方、過去に十分な女性ホルモン補充療法を受けていない高齢患者では骨折の頻度は高く、骨粗鬆症を予防する面からも適切なエストロゲン治療を行うことが重要である。もし、若年成人期から骨密度低下がみられるようであれば、エストロゲン治療とともに十分なビタミン D、カルシウムの補給、適度な運動の継続を推奨する。

・消化器系疾患

ターナー症候群では血液検査上、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP などの酵素の上昇がみられる。肝酵素が上昇した例において性ホルモンの投与を行うと肝酵素の減少がみられることも多いため、肝酵素上昇例に性ホルモン製剤を投与することは通常問題ないと考えられている。

・成人期のターナー症候群の外来管理

現在、女兒が思春期を迎える年齢は平均 12 歳である。このため、ターナー症候群で女性ホルモン補充療法を要する場合は 15 歳までには女性ホルモン補充療法の導入を行うことが神経精神面の発達上からも望ましい。エストロゲンは成長促進目的の成長ホルモン治療と重ねて低用量から開始し、2~3 年のうちに成人量へと漸増する。エストロゲン投与開始後 18~36 カ月間は身長の伸びもみられる。また、エストロゲン投与開始 12~24 カ月(又はエストロゲンにより性器出血がみられたとき)の時点で通常の Kaufmann 療法に切り替え、エストロゲン

を毎月約 21 日間（例：1～21 日目）メドロキシプロゲステロン製剤を毎月約 12 日間（例：10～21 日目）追加併用し、消退出血を起こさせる。

#### 7) ホルモンと臨床 58: 235-9, 2010 [31]

ターナー症候群の大多数は減数分裂障害のために胚細胞が思春期までに消失して第二次性徴が発現しなくなる。約 20%に月経が発来するものの、やがて胚細胞が消失して早発閉経となる。したがって、症例に応じて適切な時期にホルモン補充療法（HRT）を開始することが必要になる。

ターナー症候群では症例により卵巣機能低下の度合いが異なるので個別に治療目標を設定することが重要である。例えば、思春期が発来しない症例では第二次性徴の誘導が必要であり、月経開始後は周期的に月経が起きるようにエストロゲンとプロゲステロンを交互に投与しなければならない。

思春期における HRT としては、エストロゲンの漸増投与である。月経が発来せず、ゴナドトロピンが上昇するような症例では 12～14 歳で結合型エストロゲンであるプレマリン錠 0.625 mg の 1/10 錠（粉砕調剤）又はエストラジオールの経皮剤であるエストラーナ 0.72 mg の 1/8 枚を 2 日に 1 枚の貼り替えで開始する。6 ヶ月ごとに漸増して、2 年後にプレマリン 1 錠、エストラーナ 1 枚まで到達させる。性成熟期においては周期的に月経を起こす Kaufmann 療法を行う。具体的には 21 日間の結合型エストロゲン投与（プレマリン錠 0.625 mg を 1～2 錠）とともに後半 11 日間にプロゲステロン製剤であるヒスロン又はプロベラを 5 mg 投与する。この間は定期的な血液検査、子宮がん・乳がん検診を行う。Kaufmann 療法は閉経平均年齢である 50 歳を目処に終了する。

#### 8) *Med Pediatr Oncol* 33: 46-52, 1999 [32]

多剤併用化学療法、放射線治療と骨髄移植などの癌の治療の進歩により、生残率は著明に改善されたものの、小児又は若年成人患者においては、化学療法や手術、放射線治療により、性腺機能の損失を患う。このような治療により誘発された早期卵巣不全においては、顔面潮紅、性交疼痛と排尿困難といったエストロゲン欠乏の症状が発現し、長期間未処置であると、骨粗鬆症、心臓病、脂質異常と精神性機能障害のリスクが増加する。ホルモン補充療法の利点は、心血管疾患のリスク減少と骨粗鬆症、血管運動神経及び泌尿生殖器症状の改善である。一方で、若年癌生存者における長期のエストロゲン使用の潜在的リスクは、胸部及び子宮内膜の癌である。

#### 9) *International Congress Series* 1298: 71-9, 2006 [33]

多くのホルモン製剤が思春期の誘発に利用されている一方、15 歳までの身長発達を最適にするためのエストロゲン療法の遅れは認識されていないように思われる。成長ホルモンによる成長能の促進を阻害することなく、低用量のエストラジオール（成人用量の 1/10～1/8 を開始用量として）を用いることで、思春期誘発は 12 歳より開始することができることは明白

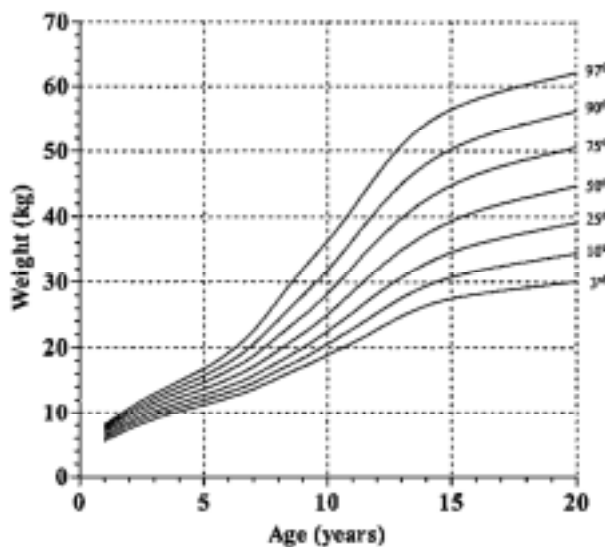
である。我々はプロスペクティブな臨床試験の結果をもとに、ターナー症候群における思春期の誘発のための提案及び推奨を提供する。しかしながら、それらのデータはまばらであり、エストラジオール経皮吸収型製剤は思春期開始のために十分に低い用量の処方によって最近利用可能となったばかりであるため、身長、女性化、子宮、骨の発達のための最適な投与計画については回答できない疑問も残されている。

マトリクスタイプのエストラジオールパッチ剤 (Vivelle) を 12 時間貼付したときの血清中エストラジオール濃度を測定した。エストラジオールは理論放出速度でパッチから皮膚へ放出された。37.5  $\mu\text{g}$  を投与したとき、投与後 9 時間で定常状態に到達し、血清中エストラジオール濃度は  $52.9 \pm 17.8 \text{ pg/mL}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。

10) *Pediatr Int* 51: 709-14, 2009 [34]

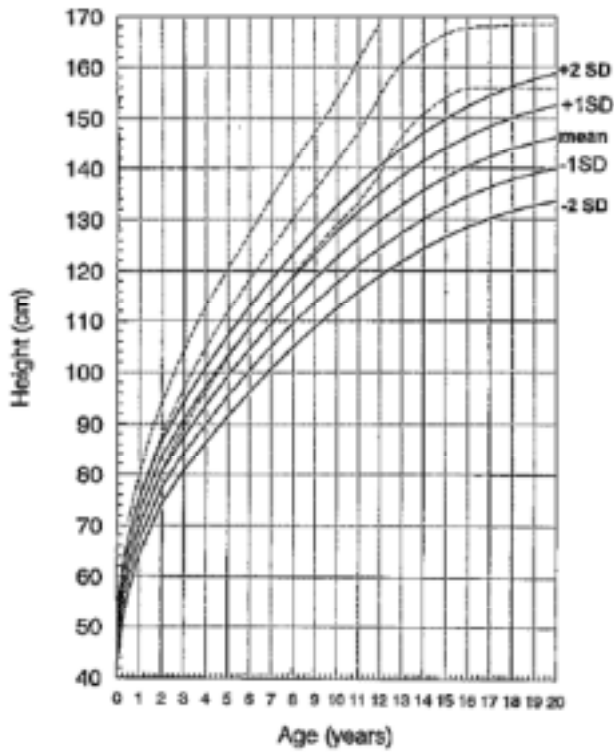
近年使用されている日本人ターナー患児の成長曲線は 1992 年に作成されたものであり、ターナー患児の成長を正しく評価できないため、新しいターナー患児の成長曲線を作成した。

1447 人の日本人ターナー患児の情報を基に成長曲線を作成した。なお、思春期の見られた女兒や、以前に成長を促進させる治療を行っていた女兒、ターナーの細胞遺伝学的証拠のない女兒は対象外とした。



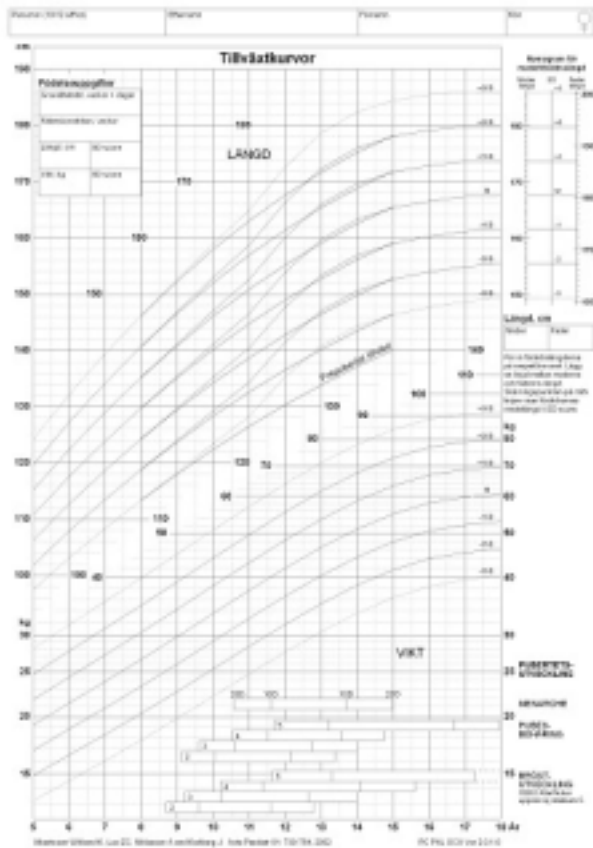
11) *Acta Paediatr* 86: 937-42, 1997 [35]

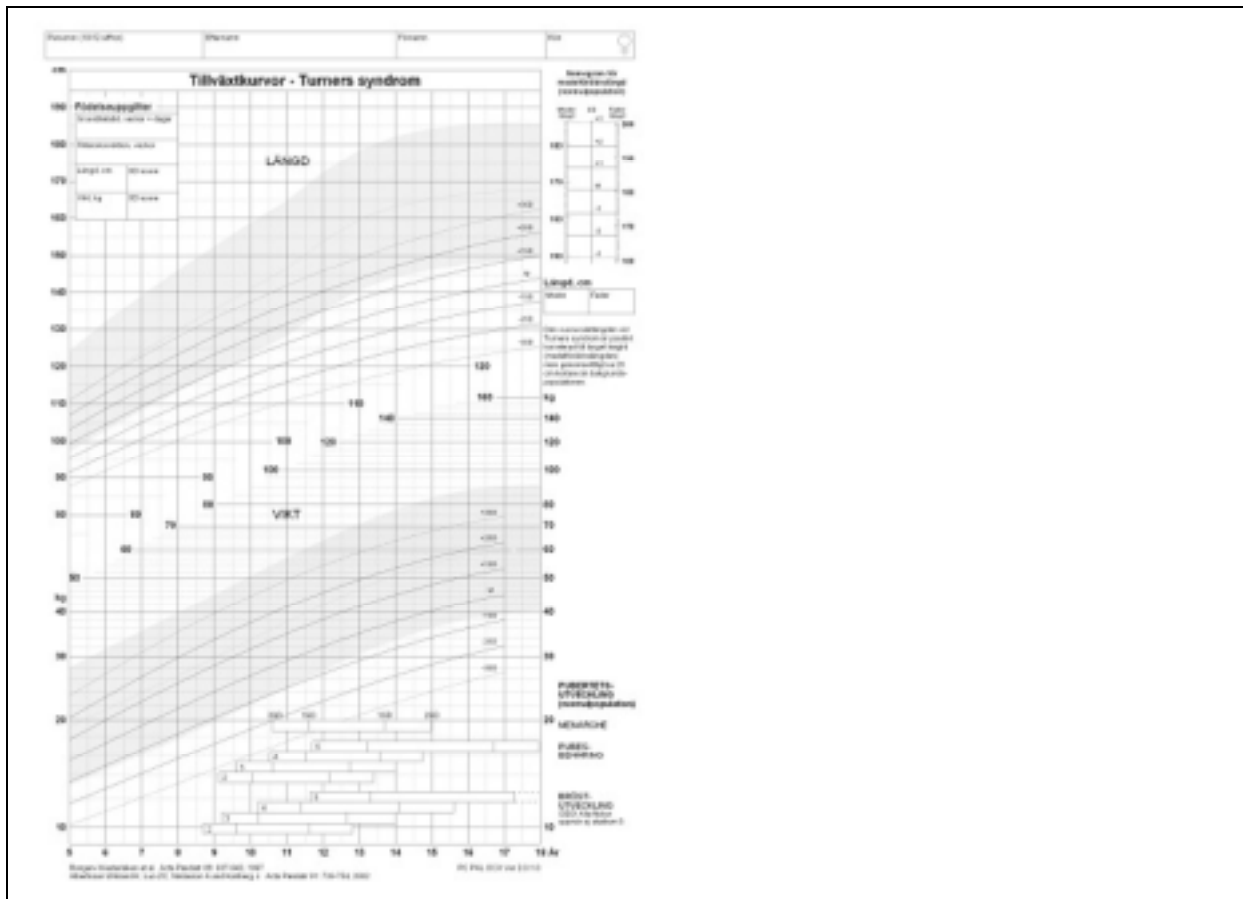
北欧人は世界の中で最も身長が高いため、北欧用のターナー女兒の成長曲線を作成する必要がある。成長促進治療を施しておらず、思春期の自然発症のみられないターナー患児 598 人 (オランダ人 372 人、デンマーク人 108 人、スウェーデン人 118 人) の身長体重を測定し成長曲線を作成した。



12) [http://growthcharts.info/growth-charts/growthcharts\\_swe\\_charts.html](http://growthcharts.info/growth-charts/growthcharts_swe_charts.html) [36]

スウェーデンにおける成長曲線を以下に示す(上:健康女児、下:ターナー患児、2002年)。





( 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) Nelson Textbook of Pediatrics. 18<sup>th</sup>ed, Saunders, Philadelphia, 2386-9, 2007 [37]

女性の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症（原発性性腺機能低下症）の治療：エストロゲン治療は必須である。適切な治療開始年齢については、議論が分かれるところであるが、14～15歳までは必要であるかもしれない。

結合型エストロゲン（プレマリン錠）の場合は、0.3～0.625 mg まで投与する。

ターナー症候群におけるエストロゲンの経皮及びデポ製剤の使用に関しては十分なデータがない。

2) Clinical Pediatric Endocrinology. 4<sup>th</sup>ed Blackwell, Oxford, 186-92, 2001 [38]

ターナー症候群を含む原発性卵巣不全、性腺機能低下症に対して、二次性徴を誘発する性ホルモンの補充療法は必要である。

< 日本における教科書等 >

1) 総編集. 小児科学. 第3版. 東京: 医学書院 377-9, 2008 [39]

・高ゴナドトロピン性性腺機能低下症、ターナー症候群の治療

思春期年齢で、エストロゲン製剤の投与により二次性徴を誘発する。開始時期は、患児の

成熟度、患児の身長、所属集団の成熟度により決定する。様々な方法があり、我々はエチニルエストラジオールを 5 µg/日より開始し、6 ヶ月後から漸増し、10~30 µg/日を継続使用している。エストロゲン製剤開始 6~12 ヶ月後で、超音波で子宮の発達を確認した後、Kaufmann 療法(第 1~3 週にエストロゲン投与、第 3 週にノアルテン® 1 錠/日などの黄体ホルモン投与、第 4 週休薬)による月経誘導を行う。

2) 小児内分泌学. 診断と治療社 309-13, 2009 [40]

貼付型エストロゲン製剤(エストラーナ®)が有益である。1 回 1/8 枚(2 日ごとに貼り替え)から開始し、3~9 ヶ月ごとに 1 回 1/4 枚→1/2 枚→1 枚(0.72mg)と漸増し、2~3 年で女性化が完了することを目指す。

3) 小児科診療ガイドライン-最新の診療指針-. 第 2 版. 総合医学社 368-72, 2011 [41]

エストラジオール経皮剤: 卵巣由来の E2 と同一成分を含む貼付剤である。皮膚より大循環系に直接吸収されるため、肝臓での不活性化を受けにくく、かつ肝エネルギー代謝にも影響しにくい。また、持続的に吸収されるため安定した血中レベルを維持しやすい。

4) 今日の診療 2011 年版(web 版). 東京: 医学書院; 2011. [42]

ターナー症候群 1. ホルモン補充療法

処方例 以下のいずれかを用いる(適宜休薬は可)。

1) プレマリン錠(0.625mg) 1 錠、分 1、21 日間

2) プロベラ錠(2.5mg) 1 錠、分 1、後半の 10 日間

プレマリン錠に代えて 3) を用いてもよい。

3) エストラーナテープ(0.72mg) 1 枚、貼付、2 日に 1 回交換

小児期の投与に関しては「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」(日本小児科学会雑誌 2008; 112:1048-50)を参照のこと。

5) 生殖卵巣学 臨床への進展. 第 1 版. 東京: 医歯薬出版株式会社 130-47, 2011 [43]

POF (premature ovarian failure) では長期にわたりエストロゲン欠乏状態が続くため、エストロゲン補充が必須である。

HT (ホルモン療法) の期間に関しては、基本的に 50 歳まで行うことが適当であると考えられるが、POF における HT を何歳まで続けることが必要なのかも含め、今後検討されなければならない。

POF に対する HT では、閉経後の HT と比較して副作用としての乳癌や冠疾患に関しては警戒の必要が少ないものと思われるが、今後、裏づけとなる確実なデータが必要である。

エストロゲン、プロゲステロン製剤の選択と投与量に関しても、データの蓄積はないが、血中濃度を生理的範囲に保つことを 1 つの目安とすることが適当と思われる、長期投与となることよりエストロゲン製剤に関しては、肝 first pass effect のない経皮投与が好ましいと思われる。

る。

6) EBM 小児疾患の治療 246-9, 2007 – 2008 [44]

Turner 症候群においては、成人身長が低くなる可能性が問題にならない場合には、12 歳で（これでも標準より 2 年遅れになるが）二次性徴を誘発すべきであると言われている。ただし、国内における有力な研究はない。日本人小児では二次性徴が欧米よりやや早いこと、しかし、性発達への期待が欧米とは異なる点があることも考慮しつつ、12 歳を確定的な年齢と考えず、個々に対応すべきである。

また、エビデンスはないが、二次性徴の開始から完成に至る期間も正常に似せることが好ましいと考えられている。そのためには 2 年余をかける必要があり、したがって少量のエストロゲン製剤で開始して漸増すべきであると考えられている。

若年女性（概ね 20 ~ 40 歳）の卵巣機能不全では、骨粗鬆症の危険が高く、血管内皮機能障害も見られることから冠動脈疾患の危険の高さも推測される。また、多くの場合血管運動性フラッシュや膣乾燥などのエストロゲン欠乏症状を呈する。これらに対してエストロゲン補充は有効であるので、HRT が薦められる。

HRT を継続すべき期間についても、通常の閉経年齢を考慮して 50 歳頃まで継続することが推奨されている。おそらくそれより高い年齢では、閉経後女性の HRT に準じて検討されるべきである。

（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) LABELING GUIDANCE FOR ESTROGEN DRUG PRODUCTS Revised August 1992 [45]

エストロゲン製剤は、以下の適応を示す。

1. 閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害の治療
2. 外陰萎縮症及び萎縮性膣炎の治療
3. 性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療
4. 形成不全又は萎縮性子宮内膜を伴う器質病理学的でないホルモンの不均衡による不正子宮出血の治療
5. 転移性乳癌の治療
6. 進行性前立腺癌
7. 閉経後骨粗鬆症の予防

2) Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome( *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3061-9, 2001 [46] )

エストロゲンによる治療は、成人用量の1/6 ~ 1/4から始めて、3 ~ 6カ月ごとに増量し、2 ~ 3年で成熟が完成するようにTannerステージ、骨年齢、子宮容量などを観察しながら調整する。

3) A guideline of the Turner Syndrome Study Group( Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 92: 10-25, 2007 [7])

性腺機能低下症、原発性卵巣不全による低エストロゲンの治療に関して、以下のとおり記載されている。

12～13 歳：エストラジオール・デポ製剤 0.2～0.4 mg を月 1 回筋注、経皮的にエストラジオール 6.25 µg/日を経皮投与、又は微粉化したエストラジオール 0.25 mg を経口投与。

12.5～15 歳：エストラジオール 100～200 µg/日を経皮投与し、漸増適用する（漸増例 14、25、37、50、75、100、200 µg）。

14～16 歳：月経が認められた後、あるいはエストロゲン製剤を 2 年間投与後は、プロゲステロン製剤との交互投与に切り替える。

14～30 歳：健常時、体内のエストロゲンレベルは 15～30 歳が最大なので、少なくとも 30 歳までは最高用量を持続する。

30～50 歳：結合型エストロゲン 0.625 mg あるいは相当量のエストロゲン製剤を投与する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本小児内分泌学会薬事委員会. ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン (日本小児科学会雑誌 112: 1048-50, 2008 [48])

わが国でのエストロゲン少量療法による多数のデータはまだないが、現実的と考えられるのは、以下の方法である。段階的に増量して、約 2 年後に成人量にまで増量する。

1. エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ 0.72 mg/枚)

1/8 枚 2 日ごとに貼り替え 6 カ月間～12 カ月

1/4 枚 2 日ごとに貼り替え 6 カ月間～12 カ月

1/2 枚 2 日ごとに貼り替え 6 カ月間～12 カ月

1 枚 2 日ごとに貼り替え 6 カ月間

2. 結合型エストロゲン (プレマリン 0.625 mg/錠)

1/10 錠 1 日 1 回経口 6 カ月間～12 カ月

1/4 錠 1 日 1 回経口 6 カ月間～12 カ月

1/2 錠 1 日 1 回経口 6 カ月間～12 カ月

1 錠 1 日 1 回経口 6 カ月間

Kauffmann 療法への移行は、上記の最大量、すなわち成人量で 6 カ月を経過するか、あるいは途中で消退出血が起こるか、いずれかの早い時点で行うのが良いと考えられる。

2) 日本産婦人科学会・日本更年期医学会. ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度版. 日本産婦人科学会 2009 [50]

エストロゲンは女性の生殖機能を維持する以外に多くの生理機能を有しており、閉経後などの卵巣機能の低下した女性では、エストロゲン欠落症状やエストロゲンの欠乏に起因する



機能障害はその程度の差こそあれ必発である。したがって、ホルモン補充療法を閉経後女性のヘルスケアに対し用いることは、合目的かつ有効な手段になりうることは疑う余地のない事実である。

## 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係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

#### 1) 日本成長学会雑誌 18: 21-8, 2012 [51]

試験デザイン	観察研究
目的	「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」に従ったエストロゲン（E2）貼付剤を用いたエストロゲン少量療法から性腺補充療法の評価。
対象	低身長を主訴に受診し、ターナー症候群と診断された患者及び、GH 治療中のターナー症候群患者
方法	E2 貼付剤により、エストロゲン少量療法から性腺補充療法を行った。全例が GH 治療を受けた。
用法・用量	初期投与量は 1/8 枚（0.09 mg）を腹部に貼り、2 日ごとに貼り替えで開始し、「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」に従い増量した。
症例数	5 例
有効性評価	成長率、身長、骨年齢、Tanner ステージ
安全性評価	有害事象
結果	<p>治療開始時のデータによる予測した成人身長の平均 <math>151.3 \pm 2.6</math> cm（148.7 ~ 154.7 cm）に対し実際の成人身長の平均は <math>149.3 \pm 2.5</math> cm（146.2 ~ 152.5 cm）であった。E2 貼付剤の投与により、成長率の維持や成長率の改善、思春期のスパートなどが認められた。骨年齢の成熟は、貼付剤 1/8 枚から 1/2 枚まで増量した 4 例においては 0.5 ~ 0.9 歳/年と急激な進行は認められず、150 cm 前後の成人身長に達することが可能であった。</p> <p>乳房の発育は、1/8 枚の半年程度の貼付でも変化がみられ、Tanner 3 度まで発育した症例も 2 例認められた。1/4 枚では全例 Tanner 3 度以上の発育が認められた。初経年齢は 14 歳 7 ヶ月 ~ 18 歳 4 ヶ月で、2 例は E2 貼付剤による治療を開始してから 2 年 1 ヶ月であったが、他の 2 例は 9 ヶ月、1 年 2 ヶ月と短く、それぞれ 1/4 枚、1/2 枚の治療中に開始していた。しかし 1 例は E2 貼付剤 1 枚でも初経がなく、周期性エストロゲン・プロゲステロン療法になって初めて初経を認められた。</p>

E2 貼付剤によると考えられる有害事象は、認められなかった。

2) *Clinical Pediatric Endocrinology* 9: 143, 2000 [52]

0.4% エストラジオール軟膏 0.3 g を適用 (8 例、Turner 症候群女児) した。胸部の発達は平均 8.8 ヶ月の適用で認められ、12.5 ヶ月後子宮の長径は、思春期でのサイズまで増加した。月経は 8 例中 4 例のみに認められた。最終的に 8 例の平均身長は 145.4 cm であった。

## 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

要望効能・効果である「性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全」ではいずれも卵巣機能の不全又は欠落によるエストロゲン欠乏症状を呈し、加えて若年女性では長期にわたりエストロゲン欠乏状態が続くため、骨粗鬆症の危険が高まり、血管内皮機能障害もみられることから冠動脈疾患の危険性の高まることも推測され、エストロゲンの補充が必須とされている<sup>[44]</sup>。米国では、FDA より 1992 年に発行されている LABELING GUIDANCE FOR ESTROGEN DRUG PRODUCTS において、今回の要望効能・効果である「性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全における低エストロゲン症」が INDICATIONS AND USAGE に記載されており<sup>[45]</sup>、米国で承認を得ているエストロゲン製剤については、既に上記の適応を有している。また、米国産婦人科学会が 1998 年に発表した勧告<sup>[47]</sup>によると「低エストロゲン状態の女性は原則的に HRT の適応となる」としており、欧州においても「早期閉経女性へのホルモン補充治療は自然閉経の平均年齢まで続ける必要がある」とされている<sup>[28]</sup>。さらに、ターナー症候群に代表される原発性卵巣不全では、視床下部・脳下垂体の異常にはよらない卵巣機能そのものの不全によりエストロゲン生成・分泌が不足し、これにより二次性徴の招来～性的成熟がもたらされず、また骨の成長や骨塩量の増加が不十分となることが、臨床的に重要な問題とされている<sup>[25, 26]</sup>。ターナー症候群に対する HRT は、女性としての gender identity の確立、思春期の発来と維持、骨粗鬆症の予防、脂質代謝の改善の観点から極めて重要であり<sup>[40]</sup>、海外において、その臨床的有用性については、当該効能・効果に関する臨床研究の公表文献<sup>[8-16]</sup>、ターナー症候群を含む性腺機能低下症に関する総説<sup>[25-32]</sup>、小児科内分泌学の教科書<sup>[37, 38]</sup>、ターナー症候群に関する診療ガイドライン<sup>[46]</sup>で既に言及され、推奨されており、卵巣機能の不全による低エストロゲン状態に対する HRT の治療の位置付けが確立されているものとする。

国内においては、主にターナー症候群に関して、臨床研究の公表文献<sup>[21,44,51]</sup>、教科書<sup>[39-43]</sup>及びガイドライン<sup>[48]</sup>において、本剤を用いた HRT の臨床的有用性が言及されており、今回の要望効能・効果の対象となる性腺機能低下症、性腺摘出及び原発性卵巣不全では、いずれも低エストロゲン状態に対する HRT が有効と考えられることを踏まえると、日本においても、要望効能・効果に対する本剤を用いた HRT は有用と判断できる。エストラナーテープ 0.72 mg

については、エストロゲン欠乏状態が続く卵巢欠落症状の患者を対象とした国内臨床試験成績において有効性を示している<sup>[53]</sup>ことも踏まえると、要望された効能・効果について、日本人においても有効性は期待できるものとする。

## (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

閉経後女性あるいは卵巢摘出後女性に対する HRT のリスク評価については、WHI( Women's Health Initiative )試験をはじめとする複数の大規模な無作為化臨床試験の結果から明らかとなっており、本剤の添付文書においても注意喚起が行われている。

一方、要望効能・効果の対象に含まれる小児～若年女性に対するエストロゲン製剤の投与については、患者数が限られることから、大規模研究が困難であり、発がんや冠動脈疾患のリスクに関するエビデンスは確立していない。小児～若年女性のターナー症候群等の原発性卵巢不全にエストロゲン製剤を投与した報告はいずれも小規模ではあるものの、エストロゲン製剤の投与による新たな安全性上の課題は報告されていない<sup>[8, 9, 11, 12]</sup>。要望効能・効果に対する本剤による治療は、エストロゲンの欠乏に対して、同年代の健康女性と同程度の生理的なレベルのエストロゲンを補充するものである。したがって、通常のエストロゲン産生・分泌が認められる年齢層での本剤使用については、安全性について特段の問題が生じるとは想定し難い。ただし、エストロゲンは骨端閉鎖を促すことが知られていることから、思春期前の小児に対しエストロゲンを大量に投与した場合には低身長となる恐れがあることは注意喚起する必要がある<sup>[1]</sup>。

一方、内分泌されるエストロゲン(E2)レベルが低下する閉経年齢以降にエストロゲン(E2)を投与する場合、上述の WHI 試験などの結果を踏まえると、ターナー症候群をはじめとする原発性卵巢機能不全の患者においても、閉経年齢以降においては、本剤の既承認の患者集団と同様の注意喚起が必要と考える。

以上を踏まえた注意喚起を適切に行うことで、要望効能・効果に関する安全性は忍容可能であると判断した。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤の有効成分は、生体内で分泌される女性ホルモンと同一であり、その薬理作用は既に明らかである。米国においては、既に要望効能・効果は承認されており、日、米、欧においてはエストロゲン製剤を用いた HRT が第一選択とされ、さらに原発性卵巢機能不全であるターナー症候群においては、日、米、英の診療ガイドラインで言及され、エストラジオール経皮吸収製剤の投与が推奨されている。また、少数例ではあるが、国内においても、要望効能・効果の小児患者に対してエストラジオール経皮吸収製剤が使用された症例の報告があり、安全性及び有効性について特段の問題は認められていない。

以上のことから、検討会議は、要望効能・効果に対する本剤の有効性・安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

## 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

検討会議は、要望効能・効果は、海外で承認されているエストラジオール経皮吸収剤の有する効能・効果と同様に以下のようなものとするのが妥当と考える。

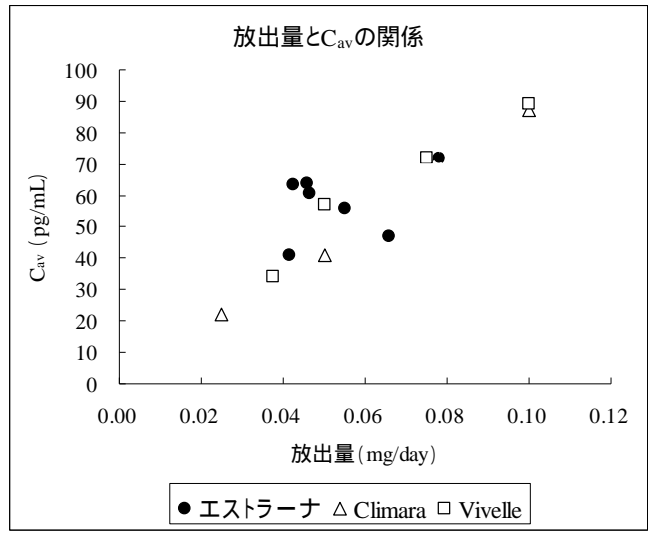
「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」

### (2) 用法・用量について

成人の用法・用量については、エストラナーテープ 0.72 mg と米国既承認のエストラジオール経皮吸収型剤との比較を行い検討した。ただし、要望薬剤と米国既承認剤では用法が異なること、エストラジオールの AUC と放出量の相関が示されていることを踏まえ<sup>[23]</sup>、平均血中（血清又は血漿中）エストラジオール濃度（ $C_{av}$ ）と 1 日あたりの放出量の比較に基づき用法・用量を検討した。

エストラナーテープ 0.72 mg の閉経後健康女性を対象とした臨床薬物動態試験<sup>[22, 23]</sup>での個々のデータを用い、AUC から  $C_{av}$ （ $AUC_{0-t}/t$  として算出）、剥離後の薬物残存量から 1 日あたりの放出量をそれぞれ算出したところ、 $C_{av}$  は概ね 40～70 pg/mL、1 日放出量は約 0.05 mg/day であった。これらのパラメーターと米国既承認剤（Climara、Vivelle）の添付文書に記載<sup>[1, 2]</sup>されている  $C_{av}$  及び 1 日放出量の値を比較した（図 1）。

その結果、1 日放出量と  $C_{av}$  の関係はエストラナーテープ 0.72 mg と米国既承認剤（Climara、Vivelle）とで近似していた。また、他の製剤である Alona の添付文書においては、0.05、0.075 及び 0.1 mg/day 投与時の  $C_{av}$  は、64、86 及び 98 pg/mL であった旨<sup>[4]</sup>、Estraderm の添付文書においては、0.05 及び 0.1 mg/day 単回投与時に、血清中エストラジオール濃度はベースラインに比較し、それぞれ 32 及び 67 pg/mL 上昇した旨<sup>[5]</sup>、ESCLIM の添付文書においては、0.05 mg/day 投与時の  $C_{av}$  は 37.3～49.0 pg/mL であった旨<sup>[6]</sup>記載されており、これらの製剤についても 1 日放出量と  $C_{av}$  の関係はエストラナーテープ 0.72 mg と近似していた。したがって、1 日あたりの放出量が同程度であれば、日本人、欧米人ともに同程度の血中エストラジオール濃度が得られると考えられた。



(図1) 1日あたりの放出量と平均血中エストラジオール濃度 (C<sub>av</sub>) [1, 2, 22, 23]

米国既承認製剤における要望効能・効果である「性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療」については、1日放出量として0.025又は0.05 mg/day から投与を開始するとされている。本邦においては、要望されている効能・効果の成人での患者集団と一部が重複する、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状について、0.72 mg/day (0.05 mg/day) の用法・用量で承認されている(表1)。米国既承認製剤のうち、低エストロゲン症及び血管運動神経症状共に用量が記載されている Alora 及び ESCLIM では、それぞれの効能・効果に対する用法・用量はそれぞれの剤で同一である(Alora では0.05 mg/day、ESCLIM では0.025 mg/day) こと、及び米国承認製剤のうち Alora とエストラーナテープの血管運動神経症状に対する用法・用量は同一であることを踏まえると、エストラーナテープ0.72 mgにおける要望効能・効果に対する成人の用法・用量を米国既承認製剤のうち Alona の要望効能・効果に対する用法・用量及びエストラーナテープ0.72 mgの血管運動神経症状に対する用法・用量と同様に、1日放出量として0.05 mg/day から投与を開始し、症状に応じて適宜増減とすることで、同様の血中エストラジオール濃度が得られ、同様の治療効果が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、要望効能・効果に対する成人の用法・用量については、「通常、成人に対しエストラーナテープ0.72 mg 1枚(エストラジオール0.72 mg含有)から開始し、下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。」といったような設定とすることが適当と考える。

(表1) 米国既承認製剤及び要望薬剤の効能効果に対する治療開始用量 [1-6, 53]

承認効能	Climara (Bayer)	Vivelle Vivelle-Dot (Novartis)	Alora (Watson)	Estraderm (Novartis)	ESCLIM (Selono)	エストラーナテープ0.72mg
(原則の)開始用量	Lowest dose (0.025 mg/day) から開始	Lowest dose (0.025 mg/day) から開始	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

血管運動障害 <sup>*1</sup>	0.025 mg/day から開始	0.0375 mg/day から開始	0.05 mg/day から開始	0.05 mg/day から開始	0.025 mg/day から開始	0.72 mg (1枚) (0.05 mg/day) <sup>*5</sup>
外陰萎縮症・萎縮性膀胱炎 <sup>*2</sup>	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	0.025mg/day から開始	(0.72 mg (1枚) (0.05 mg/day)) <sup>*5</sup>
低エストロゲン症 <sup>*3</sup>	記載なし	記載なし	0.05 mg/day から開始	記載なし	0.025 mg/day から開始	(効能なし)
閉経後骨粗鬆症 <sup>*4</sup>	最小有効量は、0.025 mg/day	0.025 mg/day から開始	0.025 mg/day から開始	0.05 mg/day から開始	(効能なし)	0.72 mg (1枚) (0.05 mg/day)
その他	本剤は週 1 回貼り替える。症状に応じて用量を調節する。症状を抑えられる最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は 3 カ月から 6 カ月の間隔で行う。	本剤は週 2 回貼り替える。症状を抑えられる最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は 3 カ月から 6 カ月の間隔で行う。	本剤は週 2 回貼り替える。最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は 3 カ月から 6 カ月の間隔で行う。	本剤は週 2 回貼り替える。症状を抑えられる最小量を選択し、できるだけ速やかに中止する。中止又は漸減の判断は 3 カ月から 6 カ月の間隔で行う。	本剤は週 2 回貼り替える。症状を抑えられる最小量で使用するため、治療開始の 2、3 週間は増量しないこと。中止又は漸減の判断は 3 カ月から 6 カ月の間隔で行う。	2 日毎に貼り替える。

\*1：閉経に伴う中等度から高度の血管運動障害の治療

\*2：閉経に伴う中等度から高度の外陰萎縮症及び萎縮性膀胱炎の治療

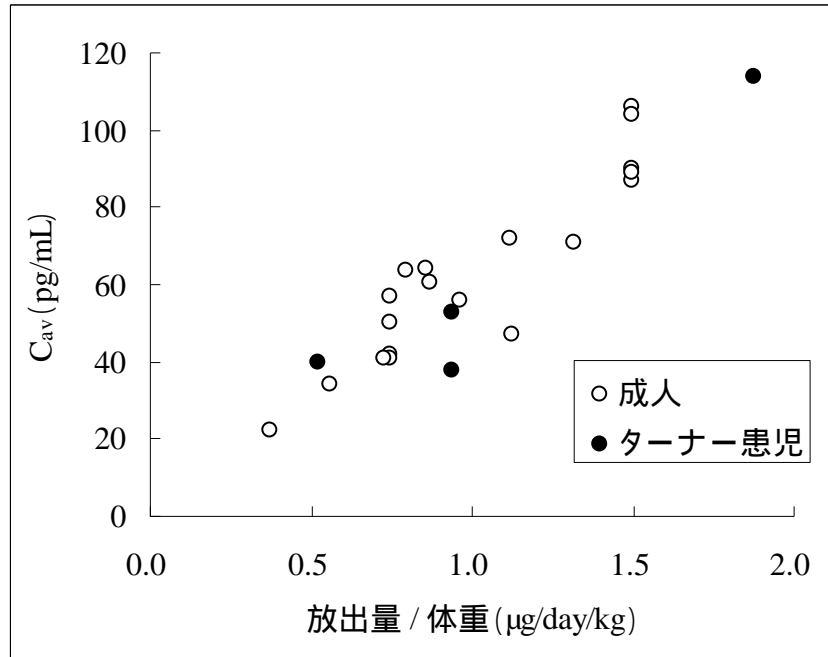
\*3：性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療

\*4：閉経後骨粗鬆症の予防

\*5：本邦での効能・効果は「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗） 泌尿生殖器の萎縮症状」

小児の用法・用量については、成人と小児の PK の比較、日本と米国のガイドラインの比較を基に検討した。

閉経後の成人女性とターナー症候群の女児の PK を比較するため、米国既承認製剤（Climara、Vivelle、Estraderm）及びエストラナテープ 0.72 mg の PK（いずれも文献値）について、体重あたり<sup>注</sup>の投与量（1日放出量）と  $C_{av}$  の関係を検討したところ、閉経後の成人女性及びターナー症候群の女児のいずれの集団においても両者の関係はほぼ相関しており、閉経後の成人女性とターナー患児の PK の違いは体重差により説明できると考えられた（図 2）。（注：体重が文献に記載されていないものについては、成人女性：約 69 kg<sup>[17]</sup>、ターナー患児：約 40 kg として算出した<sup>[29, 34, 35, 36]</sup>。）



(図2) 閉経後の成人女性とターナー症候群の女児における体重あたりの1日放出量と平均血中エストラジオール濃度 (C<sub>av</sub>) [1, 2, 19, 20-25, 35]

日本小児内分泌学会の「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」では、エストラナーテープ 0.72 mg の開始用量を 1/8 枚 (エストラジオールとして 0.09 mg 含有、放出量として約 6.25 μg/day 相当) とし、段階的に増量して約 2 年後に成人量まで増量することが記載されている<sup>[48]</sup>。米国のガイドラインにおいては、ターナー症候群に対する治療開始用量は放出量として 6.25 μg/day であり<sup>[7]</sup>、漸増方法は日本のガイドラインと大きくは異なる(表2)。

(表2) 日米ガイドラインに示されるターナー症候群に対するエストラジオール経皮吸収製剤の治療開始用量及び漸増方法

日本		米国	
トータルの期間：2～4年		トータルの期間：3年	
開始用量 (6～12か月)	エストラナー <sup>*1</sup> 1/8 量 (製剤中含量 0.09 mg、 放出量 6.25μg/day 相当)	開始用量 (12～13歳)	6.25μg/day
(6～12か月)	エストラナー 1/4 量 (製剤中含量 0.18 mg、 放出量 12.5μg/day 相当)	12.5～15歳	14μg/day
(6～12か月)	エストラナー 1/2 量 (製剤中含量 0.36 mg、 放出量 25 μg/day 相当)		25μg/day
			37μg/day
(6～12か月)	エストラナー 1/1 量 (製剤中含量 0.72 mg、		50μg/day

	放出量 50 µg/day 相当)		
			75µg/day
			100µg/day
			200µg/day

\*1：エストラーナテープ 0.72mg

ターナー症候群の女児の成長曲線における体重について、日本人と欧米人で大きな差はないと考えられることから<sup>[29, 34, 35, 36]</sup>、同じ投与量の場合、日本人と欧米人のターナー症候群の女児で同様の血中エストラジオール濃度を得ることができると考えられる。

また、海外ガイドラインにおいては、ターナー症候群を含む原発性卵巢不全と、性腺機能低下症及び性腺摘出で同一の用法・用量が推奨されていることも踏まえると、エストラーナテープ 0.72 mg における小児の用法・用量を国内のターナー症候群に関するガイドラインで定める用法・用量とすることで、治療効果が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、小児に対する用法・用量は、

「小児では、エストラーナテープ 0.72 mg 1/8 枚（エストラジオールとして 0.09 mg 含有）から開始し、下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、1/4 枚（エストラジオールとして 0.18 mg 含有）、1/2 枚（エストラジオールとして 0.36 mg 含有）、1 枚（エストラジオールとして 0.72 mg 含有）へ段階的に増量する。」といったような設定とすることが適当と考える。

## 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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(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

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10．備考

使用上の注意として、成人の性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巢不全による低エストロゲン症の治療を目的に本剤を使用する場合は、定期的に中止又は漸減の判断で行い、



最小量での治療を行う必要がある旨、小児においては、使用後 6 ヶ月～1 年を目処に増量を検討する旨及び思春期前の小児に対し卵胞ホルモン剤を長期間にわたり、反復投与した場合は、骨端閉鎖が起これり低身長となるおそれがある旨、及び定期的に症状や血中エストラジオール濃度等を確認し、増量や中止又は漸減の判断を行う旨注意喚起することが必要と考える。

また、本剤の低用量製剤が承認されていないことから、エストラジオールとして 0.09 mg/1 枚、0.18 mg/1 枚、0.36 mg/1 枚を含有する低用量製剤の開発が必要と考える。

## 11 . 参考文献一覧

文献番号	文献名
[1]	Bayer 社: Climara 添付文書 (米国) . 2008.
[2]	Novartis 社: Vivelle 添付文書 (米国) . 2004.
[3]	Novartis 社: Vivelle-Dot 添付文書 (米国) . 2004.
[4]	Watson Pharma 社: Alora 添付文書 (米国) . 2005.
[5]	Novartis 社: Estraderm 添付文書 (米国) . 2004.
[6]	Serono Laboratories 社: ESCLIM 添付文書 (米国) . 1998.
[7]	Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:10-25.
[8]	Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome. N Engl J Med 2011; 364:1230-42
[9]	Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of Percutaneous Estrogen Gel for Induction of Puberty in Girls with Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3241-7.
[10]	Zeina M, Nabhan, Linda A, DiMeglio, Rong Qi, Susan M, Perkins, Erica A, Eugster. Conjugated Oral versus Transdermal Estrogen Replacement in Girls with Turner Syndrome: A Pilot Comparative Study. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2009-14.
[11]	Cisternino M, Bozzola M, Chiara A, Biscaldi I, Squillacioti F, Grignani G. Transdermal Estradiol Substitution Therapy for Female Hypogonadism in Thalassemia Major. Adolescent and Pediatric Gynecology 1990; 3: 25-30.
[12]	Kathleen D, David K, Daniel N, Hung-Ching L, Richard S, Zev R. Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation. Fertility and Sterility 1998; 50: 931-4.
[13]	Carol M. Foster, Pamela R. Olton, Michael S. Racine, David J. Phillips, Vasantha Padmanabhan. Sex differences in FSH-regulatory peptides in pubertal age boys and girls and effects of sex steroid treatment. Human Reproduction 2004; 19: 1668-76.
[14]	Claus Højbjerg Gravholt, Jian-Wen Chen, Claus Oxvig, Michael T. Overgaard, Jens Sandahl Christiansen, Jan Frystyk, et al. The GH-IGF-IGFBP axis as changed in turner syndrome: partial normalization by HRT. Growth Hormone & IGF Research 2006; 16: 332-9.
[15]	Nelly Murras, Dorothy Shulman, Helen Y. Hsiang, Prabhakaran Balagopal, Susan Welch. Metabolic Effects of Oral Versus Transdermal Estrogen in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4154-60.
[16]	Claus Højbjerg Gravholt, Rikke Leth-Larsen, Anna Lis Lauridsen, Steffen Thiel, Troels Krarup Hansen, Uffe Holmskov, et al. The effects of GH and hormone replacement therapy on serum concentrations of mannan-binding lectin, surfactant protein D and vitamin D binding protein in Turner syndrome. European Journal of Endocrinology 2004; 150: 355-62.
[17]	Taggart W, Dandekar K, Ellman H, Notelovitz M. The effect of site of application on the transcutaneous absorption of 17-beta estradiol from a transdermal delivery system (Climara). Menopause 2000; 7: 364-9.
[18]	Buch A, Shen L, Kelly S, Sahota R, Brezovic C, Bixler C, et al. Steady-state bioavailability of estradiol from two matrix transdermal delivery systems, Alora and Climara. Menopause 1998; 5: 107-12.
[19]	Andersson TLG, Stehle B, Davidsson B, Höglund P. Bioavailability of estradiol from two matrix transdermal delivery systems: Menorest® and Climara®. Maturitas 2000; 34: 57-64.
[20]	Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17β estradiol in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3502-10.
[21]	Sato N, Nimura A, Horikawa R, Katumata N, Tanae A, Tanaka T. Bone Mineral Density in Turner Syndrome: Relation to GH Treatment and Estrogen Treatment. Endocrine Journal 2000; 47: 115-9.
[22]	中道 昇. CH-003 第 相臨床試験 –単回貼付試験–. 臨床医薬 1996; 12: 3477-95.
[23]	中道 昇. CH-003 第 相臨床試験 –反復貼付試験–. 臨床医薬 1996; 12: 3497-534.
[24]	Igarashi Y, Ogawa E, Fujieda K, Tanaka T. Treatment of Turner syndrome with transdermal estradiol (Estraderm®). Basic and clinical approach to Turner syndrome 1993: 197-201.

[25]	Heinze HJ. Ovarian function in adolescents with Turner syndrome. <i>Adolescent Pediatric Gynecology</i> 1994; 7: 3-8.
[26]	Bessie E. Spiliotis. Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2008; 4: 1177-83.
[27]	Paul B. Kaplowitz. Delayed Puberty. <i>Pediatrics in Review</i> 2010; 31: 189-95.
[28]	Svetlana Vujovic, Marc Brincat, Tamer Erel, Marco Gambacciani, Irene Lambrinoudaki, Mette H. Moen, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. <i>Maturitas</i> 2010; 67: 91-3.
[29]	藤田敬之助. Turner 症候群 小児期管理. <i>ホルモンと臨床</i> 2010; 58: 223-8.
[30]	福田いずみ. Turner 症候群 成人期. <i>ホルモンと臨床</i> 2010; 58: 229-34.
[31]	榊原秀也. Turner 症候群 ホルモン補充療法 (HRT). <i>ホルモンと臨床</i> 2010; 58: 235-9.
[32]	Mulder JE. Benefits and Risks of Hormone Replacement Therapy in Young Adult Cancer Survivors With Gonadal Failure. <i>Med Pediatr Oncol.</i> 1999; 33: 46-52.
[33]	Robert L Rosenfield, Wieland Kiess, Sabine de Muinck Keizer-Schrama. Physiologic induction of puberty in Turner syndrome with very low-dose estradiol. <i>International Congress Series</i> 2006; 1298: 71-9.
[34]	Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. <i>Pediatr Int</i> 2009; 51: 709-14.
[35]	Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, Massa G, Karlberg J, Albertsson-Wikland K, et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. <i>Acta Paediatr</i> 1997; 86: 937-42.
[36]	PC PAL Home page, Swedish Growth Charts, <a href="http://growthcharts.info/growth-charts/growthcharts_swe_charts.html">http://growthcharts.info/growth-charts/growthcharts_swe_charts.html</a>
[37]	Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. <i>Nelson Textbook of Pediatrics</i> . 18 <sup>th</sup> ed, Saunders, Philadelphia; 2007. p.2386-9.
[38]	Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. <i>Clinical Pediatric Endocrinology</i> . 4 <sup>th</sup> ed. Blackwell, Oxford; 2001. p.186-92.
[39]	大関武彦, 近藤直実, 総編集. <i>小児科学</i> . 第 3 版. 東京: 医学書院; 2008. p.377-9.
[40]	室谷浩二. 第 6 章 性分化・性発達異常に伴う疾患. B.性染色体異常による疾患, 1 Turner 症候群. 日本小児内分泌学会編. <i>小児内分泌学. 診断と治療社</i> ; 2009. p.309-13.
[41]	佐々木悟郎, 長谷川奉延. 9.内分泌・代謝疾患. 卵巣機能不全. <i>小児科診療ガイドライン-最新の診療指針-</i> . 第 2 版. 五十嵐 隆, 編. 総合医学社; 2011. p.368-72.
[42]	寺田幸弘. 第 21 章 産婦人科疾患 性分化異常. In: 山口 徹ほか, 編集. <i>今日の診療 2011 年版 (web 版)</i> . 東京: 医学書院; 2011.
[43]	石塚文平. 第 2 章 臨床の進展. 2-5 早発閉経 (早発閉経). In: 石塚文平, 鈴木秋悦, 編集. <i>生殖卵巣学 臨床への進展</i> . 第 1 版. 東京: 医歯薬出版株式会社; 2011. P. 130-147.
[44]	横谷 進. 3. 卵巣機能不全の思春期. In: 五十嵐 隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口 雅, 横田俊平ほか, 編集. <i>EBM 小児疾患の治療 2007-2008</i> . p. 246-9.
[45]	LABELING GUIDANCE FOR ESTROGEN DRUG PRODUCTS Revised August 1992
[46]	Saenger P, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2001; 86:3061-9.
[47]	American College of Obstetricians and Gynecologists. Osteoporosis. Technical Bulletin No. 118 1988 Washington, D.C.
[48]	田中敏章, 横谷 進, 長谷川奉延, 他. ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン. <i>日本小児科学会雑誌</i> 2008; 112:1048-50
[49]	日本小児内分泌学会薬事委員会. 経口エストラジオール製剤 (ジュリナ錠 0.5mg) の適切な使用のために; <a href="http://jspe.umin.jp/pdf/jyurina081024.pdf">http://jspe.umin.jp/pdf/jyurina081024.pdf</a> .
[50]	日本産婦人科学会・日本更年期医学会. <i>ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度版</i> . 日本産婦人科学会 2009.
[51]	田中敏章, 内木康博, 堀川玲子. ターナー症候群におけるエストラジオール貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始した二次性徴の成熟と成人身長への効果 <i>日本成長学会雑誌</i> 2012; 18: 21-8.
[52]	Goji K. Transdermal estradiol administration in girls with Turner syndrome. <i>Clinical Pediatric Endocrinology</i> 2000; 9: 143.
[53]	久光製薬株式会社: <i>エストラーナテープ 0.72mg 添付文書</i> . 改訂第 11 版, 2010.