

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	久光製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-44
	成分名 (一般名)	エストラジオール
	販売名	エストラーナテープ 0.72mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	低用量貼付剤として、0.09mg/1枚、0.18mg/1枚、0.36mg/1枚の3種類。小児では低用量0.09mgから開始し、0.18mg、0.36mg、成人量(0.72mg)へと段階的に増量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 女兒の性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巣不全において、二次性徴を正常女兒と同様に緩やかに成熟させるためには、低用量のエストロゲン製剤が必要である。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>■ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巣不全の女兒は、エストロゲンの適量の補充がないと、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り、日常社会生活への適応が困難になる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>女兒の性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巣不全において、二次性徴を正常女兒と同様に緩やかに成熟させるためには、低用量からの補充を行うことは、欧米においても標準的療法であり、わが国においても当然その効果が期待できる。</p>
<p>備考</p>	<p>●行政的措置の要望について (用法・用量において要望された低用量製剤 (0.09mg/1 枚、0.18mg/1 枚、0.36mg/1 枚の3種類) の承認申請時期について)</p> <ul style="list-style-type: none"> 低用量製剤：製品仕様及び製造設備の検討、並びに規格及び試験方法の検討、安定性試験の実施等が必要なため、低用量製剤の承認申請可能な時期については、これら期間を考慮していただきたい。 現行製剤「エストラーナテープ 0.72mg」：低用量製剤の開発期間中に要望内容の妥当性が確認され、承認申請が可能と判断された場合には、低用量製剤承認までの措置として、現行製剤に対して要望内容を反映させる一部変更承認申請として対応したい。

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内</p>	<p>■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <p>注) 要望書記載内容に対して<u>波下線部分</u>の情報を追加又は補足した。</p> <table border="1" data-bbox="405 1989 1385 2031"> <tr> <td data-bbox="405 1989 507 2031"></td> <td data-bbox="507 1989 1385 2031">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		

容を記載する。）	米国	販売名（企業名）	<p>① <u>Climara（Bayer社）</u> 企業-1</p> <p>② <u>Vivelle（Novartis社）</u> 企業-2</p> <p>③ <u>Vivelle-Dot（Novartis社）</u> 企業-3</p> <p>④ <u>Alora（Watson Pharma社）</u> 企業-4</p> <p>⑤ <u>Estraderm（Novartis社）</u> 企業-5</p> <p>⑥ <u>ESCLIM（Serono Laboratories社）</u> 企業-6</p>
		効能・効果	<p>① <u>Climara（Bayer社）</u></p> <p>② <u>Vivelle（Novartis社）</u></p> <p>③ <u>Vivelle-Dot（Novartis社）</u></p> <p>④ <u>Alora（Watson Pharma社）</u></p> <p>⑤ <u>Estraderm（Novartis社）</u></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>⑥ <u>ESCLIM（Serono Laboratories社）</u></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. <u>外陰萎縮症及び萎縮性膣炎の治療</u></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>
		用法・用量	<p>① <u>Climara（Bayer社）</u></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。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ヵ月から6ヵ月の間隔で行う。</u></p> <p><u>血管運動障害の治療では、0.025mg/日の週1回の貼付から開始する。</u></p> <p>閉経後骨粗鬆症の予防療法の最小有効量は、0.025mg/日の用量である。</p> <p>用量（6種）</p> <p>0.025mg/日、0.0375mg/日、0.05mg/日、</p>

			<p>0.0675mg/日 0.075mg/日、0.1mg/日</p> <p>② <u>Vivelle (Novartis 社)</u></p> <p>③ <u>Vivelle-Dot (Novartis 社)</u></p> <p>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。本剤は週 2 回貼り替える。</p> <p>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。</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、0.0375mg/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法は、0.025mg/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>0.025mg/日、0.0375mg/日、0.05mg/日、0.075mg/日、0.1mg/日</p> <p>④ <u>Alora (Watson Pharma 社)</u></p> <p>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。</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、0.05mg/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 ヶ月から 6 ヶ月の間隔で行う。</p> <p>閉経後骨粗鬆症の予防療法は、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>0.025mg/日、0.05mg/日、0.075mg/日、0.1mg/日</p> <p>⑤ <u>Estraderm (Novartis 社)</u></p> <p>臀部と腹部を含む体幹の清潔な乾燥した皮</p>
--	--	--	---

		<p>膚の部位に貼付する。本剤は週 2 回貼り替える。</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、0.05mg 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 ヶ月から 6 ヶ月の間隔で行う。</p> <p>閉経後の骨喪失を防止するための予防療法は、閉経後のできるだけ早い時期に 0.05mg/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>0.05mg/日、0.1mg/日</p> <p>⑥ ESCLIM (Serono Laboratories 社)</p> <p>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。</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、0.025mg/日の週 2 回の貼付から開始する。症状に応じ増減する。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 ヶ月から 6 ヶ月の間隔で行う。</p> <p>用量 (5 種)</p> <p>0.025mg/日、0.0375mg/日、0.05mg/日、0.075mg/日、0.1mg/日</p>
	備考	特になし
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	FemSeven (MERCH SERONO 社) は要望医薬品と同成分・同剤形であるが、要望された効

			能・効果が承認されていない。
独 国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	Fem7（Abbott Arzneimittel 社）は要望医薬品と同成分・同剤形であるが、要望された効能・効果が承認されていない。	
仏 国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	Climara（Bayer Sante 社）は要望医薬品と同成分・同剤形であるが、要望された効能・効果が承認されていない。	
加 国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	CLIMARA（Bayer 社）は要望医薬品と同成分・同剤形であるが、要望された効能・効果が承認されていない。	
豪 国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	CLIMARA（Bayer Australia 社）は要望医薬品と同成分・同剤形であるが、要望された効能・効果が承認されていない。	

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。）

■米国 □英国 □独 国 □仏 国 □加 国 □豪 州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

注）要望書記載内容に対して波下線部分の情報を追加又は補足した。

	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	A guideline of the Turner Syndrome Study Group
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	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
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	（12～13才）：エストラジオール・デポ製剤0.2～0.4mg 月1回の筋注。経皮的にエストラジオール貼付1日6.25μg、又は0.25mgの微粉化されたエストラジオールの経口投与。

		<p>(12.5～15才):経皮的にはエストラジオール貼付 1日 100～200μg まで漸増適用する (漸増例 14、25、37、50、75、100、200μg)。</p> <p>(14～16才):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。</p> <p>(14～30才):健常時、体内のエストロゲンレベルは15～30才が最大なので、少なくとも30才までは最高用量を持続する。</p> <p>(30～50才):結合型エストロゲン 0.625mg あるいは相当量のエストロゲン製剤を投与する。</p>
	ガイドラインの根拠論文	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. (要望書添付: 要望-1)
	備考	米国にて、要望効能である性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療の効能を有するエストラジオール製剤、Estraderm、Estradiol (Climara のジェネリック)、Vivelle-Dot、Alora について、米国の高齢者等の医療を保障するメディケアに記載があり、要望効能での保険適用がなされていると考えられる。
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)	不明
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	不明
	ガイドラインの根拠論文	不明
	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)	不明

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

要望内容に係る国内外の臨床試験（検索 1）、並びに安全性情報の観点（検索 2）から検索を行った。

（検索 1）

文献データベース：下表に示すとおり、及び久光製薬（株）蔵書

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 II	JDream II （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 1) and {3) or 4) or 5)} and 6)	0	0		100	15
② 1) and {3) or 4) or 5)} and {7) or 8)}	0	0		185	90
③ 1) and 2) and {3) or 4) or 5)}	1	3	2	323	81
④ 1) and 2) and {3) or 4) or 5)} and 6)	0	0		30	

調査日：2011.11.22～11.25

対象：15 件（3.（1）項<海外>7 件、<国内>1 件、3.（2）項 7 件）（上記の検索結果より、経皮製剤を用いた知見、臨床試験のエビデンスのグレード等を精査して提出論文を選定した。）

（検索 2）

文献データベース：MEDLINE（検索対象期間：1990～2011.11.25）

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

調査日：2011.12.2

検索結果：10 件

対象：1 件（3.（1）項<海外>1 件）（上記の検索結果より、経皮製剤を用いた知見等を精査して提出論文を選定した。）

<海外における臨床試験等>

(検索1)

1)

文献番号	企業-7
公表文献	J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2009-14.
表題名	Conjugated Oral <i>versus</i> Transdermal Estrogen Replacement in Girls with Turner Syndrome: A Pilot Comparative Study
著者名	Zeina M. Nabhan, Linda A. DiMeglio, Rong Qi, Susan M. Perkins, Erica A. Eugster
試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、比較試験
目的	ターナー症候群を対象に骨量増加、子宮増殖、思春期発育、IGF-1、脂質プロファイルを評価指標として結合型エストロゲン経口製剤とエストロゲン経皮製剤を比較する。
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ヵ月以上成長ホルモン治療(0.375mg/kg・週)を受けているターナー症候群の患者
方法	成長ホルモン治療を6ヵ月以上受けている10歳以上のターナー症候群患者を、エストロゲン経口投与群とエストロゲン経皮投与群のいずれかに無作為に割り付け、1年間の治療後、骨量増加、身体組成、子宮増殖、Tannerステージ、成長速度、IGF-1、脂質プロファイルを評価した。
治療群	<ul style="list-style-type: none"> ・エストロゲン経口投与群 (Oral 群) ・エストロゲン経皮投与群 (TD 群)
用法・用量	<p>Oral 群：結合型エストロゲン 0.3mg/日、6ヵ月間 →0.625mg/日、6ヵ月間 (経口)</p> <p>TD 群：エストラジオール 0.025mg/回、週2回、6ヵ月間 →0.0375mg/回、週2回、6ヵ月間 (経皮)</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"> ・骨量増加 ・子宮増殖 ・思春期発育 ・IGF-1 ・脂質プロファイル ・成長速度 ・身体組成 <p>ベースラインから12ヵ月後まで反復測定した変化量について、説明変数に治療群、評価時点、治療群と評価時点の交互作用、年齢、成長ホルモン治療の期間を含む線形混合効果モデルを用いて群間差を検討した。</p>

	<p>・ Tanner ステージ</p> <p>ベースラインから 12 ヶ月後までの反復測定データについて、説明変数に治療群、評価時点、治療群と評価時点の交互作用、年齢、成長ホルモン治療の期間を含む累積ロジットモデルを用いてパラメータを推定した。</p> <p>検定は両側有意水準 0.05 とした。なお、治療群と評価時点の交互作用が有意でなかった場合、交互作用を含まないモデルでパラメータを推定した。</p>																								
安全性評価	記載なし																								
結果	<p>Oral 群 6 例及び TD 群 6 例の年齢（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。</p> <p>Oral 群に対して TD 群の脊椎における骨塩量、骨密度、Z-スコアの 12 ヶ月後の変化量に有意な差がみられた（それぞれ $p = 0.04$、$p = 0.004$ 及び $p = 0.03$）。</p> <p>子宮径及び子宮容積についても Oral 群に対して TD 群において顕著な増加が認められた（$p = 0.003$ 及び $p = 0.02$）。また、研究の最終時点で、TD 群 6 例中 4 例は子宮が成熟したのに対し、Oral 群においては認められなかった。</p> <table border="1" data-bbox="432 1171 1353 1458"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>TD 群^{a)}</th> <th>Oral 群^{a)}</th> <th>p 値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨塩量変化量 (g)</td> <td>9.0 ± 0.9</td> <td>5.8 ± 0.9</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>骨塩密度変化量 (g/cm²)</td> <td>0.12 ± 0.01</td> <td>0.06 ± 0.01</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>Z-スコア</td> <td>0.7 ± 0.1</td> <td>0.3 ± 0.1</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>子宮径変化量 (cm)</td> <td>4.13 ± 0.39</td> <td>1.98 ± 0.39</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>子宮容積変化量 (mL)</td> <td>22.2 ± 4.4</td> <td>4.0 ± 4.4</td> <td>0.02</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値 ± 標準誤差</p> <p>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</p> <p>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 I であった 2 例（各群 1 例ずつ）を除いた 10 例が Tanner ステージ III 又は IV 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。</p> <p>その他の評価項目の結果を以下の表に示す。ただし、表中の平均値 ± 標準誤差は、説明変数に治療群、評価時点、治療群と評価時点の交互</p>	評価項目	TD 群 ^{a)}	Oral 群 ^{a)}	p 値 ^{b)}	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 ²)	0.12 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.004	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
評価項目	TD 群 ^{a)}	Oral 群 ^{a)}	p 値 ^{b)}																						
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 ²)	0.12 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.004																						
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																						

作用、年齢、成長ホルモン治療の期間を含む線形混合効果モデルを用いて推定した。

評価項目	TD 群 ^{a)}	Oral 群 ^{a)}	p 値 ^{b)}
IGF-1 (ng/mL)			
ベースライン	396 ± 75	344 ± 71	0.86
6 カ月	544 ± 71	524 ± 71	
12 カ月	524 ± 71	459 ± 71	
Cholesterol (mg/dL)			
ベースライン	176 ± 8	152 ± 8	0.16
6 カ月	147 ± 8	146 ± 9	
12 カ月	161 ± 8	156 ± 8	
HDL (mg/dL)			
ベースライン	46 ± 3	57 ± 3	0.49
6 カ月	41 ± 3	57 ± 3	
12 カ月	44 ± 3	60 ± 3	
LDL (mg/dL)			
ベースライン	105 ± 9	82 ± 9	0.53
6 カ月	82 ± 9	74 ± 9	
12 カ月	98 ± 9	81 ± 9	
TG (mg/dL)			
ベースライン	126 ± 13	64 ± 13	0.47
6 カ月	121 ± 13	78 ± 14	
12 カ月	97 ± 13	69 ± 13	
成長速度 (cm/year)			
ベースライン	6.1 ± 0.8	6.2 ± 0.8	0.44
6 カ月	5.9 ± 0.8	6.9 ± 0.8	
12 カ月	5.8 ± 0.8	4.7 ± 0.8	

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

2)

文献番号	企業-8
公表文献	Adolescent and Pediatric Gynecology 1990; 3: 25-30.
表題名	Transdermal Estradiol Substitution Therapy for Female Hypogonadism in Thalassemia Major
著者名	Cisternino M, Bozzola M, Chiara A, Biscaldi I, Squillacioti F, Grignani G
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女性（17～22.1歳）
方法	治療前、治療後3ヵ月ごとに評価を行う。 1ヵ月単位で治療を行う。最初の3週間はエストラジオール（25μg、5cm ² ）を週2回経皮投与（下腹部又は臀部に貼付）を行い、残り1週間は休薬した。この治療はすべての患者を対象に6～12ヵ月間行った。その後、2例を抽出し、50μg、10cm ² エストラジオール経皮投与及び10mgメドロキシプロゲステロン経口投与を4ヵ月間、週1回投与した。この際も1ヵ月単位で3週間は投与を行い、1週間は休薬した。
用法・用量	エストラジオール（経皮）：25μg、週2回投与、1ヵ月中1週間休薬 エストラジオール（経皮）：50μg + メドロキシプロゲステロン（経口）：10mg、週1回投与、1ヵ月中1週間休薬
症例数	5例
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> ・思春期発育の所見（Tannerステージ） ・血圧 ・子宮のサイズ及び卵巣の体積（骨盤内超音波により測定） ・膣スメアの細胞成熟度指数 ・血清中卵胞刺激ホルモン濃度 ・血清中黄体刺激ホルモン濃度 ・血清中プロラクチン濃度 ・血清中テストステロン濃度 ・血清中プロゲステロン濃度 ・血清中エストラジオール濃度 ・血漿中と上清中のコレステロール（HDLコレステロール、LDLコレステロール）量 ・血漿中トリグリセリド量 ・アポプロテインA-1とB量 ・血小板数 ・血小板凝集能 ・プロトロンビン時間 ・アンチトロンビンⅢ量
安全性評価	有害事象
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・思春期発育の所見、子宮のサイズと卵巣の体積 <p>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みられた。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例にのみ増量のみみられたが、腋毛に変化はなかった。膣スメアの細胞成熟度について、治療前は幼児のように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%</p>

	<p>と変化し膣の成熟がみられた。</p> <p>子宮のサイズはどの症例も徐々に増大したが、卵巣の体積に関しては大きな変化はみられず、消退出血もみられなかった。エストラジオール 50μg を投与した 2 例は、より大きな変化（乳房組織、子宮サイズ）がみられ、消退出血も確認された。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血清中エストラジオール濃度 血清中エストラジオール濃度は経皮投与中、すべての症例において上昇がみられ、この値は思春期前の正常値を越えていたが、成人の卵胞期の正常値よりは低値であった。 • プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血漿フィブリノーゲン濃度、血漿アンチトロンビンⅢ濃度 投与中に変化はなかった。 • 血漿中と上清中のコレステロール (HDL コレステロール、LDL コレステロール)、血漿中トリグリセリド量 血漿中脂質及び血漿中リポ蛋白濃度に関しては大きな変化はなかったが、HDL 値については上昇がみられた。 • 血圧 投与中に変化はなかった。 • 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、適用部位に発赤がみられた。2 症例において凝集因子への感受性が増大 (ADP とコラーゲンの血小板への応答) したが、治療によりその刺激を抑えることができた。
--	---

3)

文献番号	企業-9
公表文献	Fertility and Sterility 1998; 50: 931-4.
表題名	Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation
著者名	Kathleen D, David K, Daniel N, Hung-Ching L, Richard S, Zev R
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 ($\geq 50\text{mIU/mL}$)、血清中エストラジオール濃度 ($< 25\text{pg/mL}$) の特発性早発卵巣不全又は性腺形成不全患者
方法	通常の月経サイクルに擬するためエストラジオール経皮投与及びプロゲステロン筋注投与を開始し、子宮内膜の成長を誘導した。血清中性ホルモン濃度、子宮内膜日付診を行い、エストラジオール経口投与及

	<p>びプロゲステロン筋注投与併用療法との比較を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中エストロゲン、エストラジオール濃度測定：2～5日間隔 ・子宮内膜日付診：21日目、26日目
治療群	<ul style="list-style-type: none"> ・エストラジオール経皮投与群（TD群） ・エストラジオール経口投与群（Oral群）
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 50μg、7～9日目 100μg、10～11日目 200μg、12～14日目 400μg、15～17日目 100μg、18～28日目 200μg</p> <p>また、プロゲステロンを以下の用量で筋注投与した。</p> <p>15、16日目 25mg、17～28日目 50mg</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な投与を行った。</p>
症例数	6例（特発性早発卵巣不全：5例、性腺形成不全：1例）
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中性ホルモン濃度（エストラジオール、エストロゲン） 経皮と経口の血清中エストラジオールとエストロゲンを測定することにより、TD群及びOral群の肝臓での代謝の程度を比較した。 ・子宮内膜の形態（Noyesの基準により評価） 腺構成成分、間質構成成分をTD群及びOral群間で比較した。 ・臨床転帰
安全性評価	有害事象
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 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。 ・血清中エストラジオール濃度 TD群及びOral群間で12～14日目に差がみられた。Oral群がTD群よりも有意に値が低かった（$p < 0.01$）。 ・血清中エストロゲン及びエストラジオール濃度の差 TD群では血清中エストロゲンとエストラジオール濃度の差がみられなかったのに対し、Oral群では血清中エストロゲン及びエストラジオールの濃度に正の強い相関があり（$r = 0.92$、$p < 0.003$）、エストロゲンはエストラジオールと比較し有意に値が高かった（$p < 0.01$）。また、エストラジオール / エストロゲン比はTD群では 1.59 ± 1.6であったが、Oral群では 0.13 ± 0.04であった（$p < 0.05$）。 ・子宮内膜日付診 21日目（前着床期）の子宮内膜日付診はTD群では 20.7 ± 0.5日目、Oral群では 20.5 ± 1.0日目に行われた。組織学的な月経周期の日付について、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（$p < 0.01$）。Oral群では、腺

	<p>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 ($p < 0.05$)、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。</p> <p>26 日目 (黄体後期) の子宮内膜日付診は、TD 群では 25.8 ± 0.5 日目、Oral 群では 25.5 ± 1.1 日目に行われた。間質構成成分は TD 群で組織学的な月経周期の日付が 25.0 ± 0.8 日目、Oral 群では 24.5 ± 1.5 日目のものであった。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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床転帰 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TD 群において適用部位に発疹が発生した (1 例)。
--	--

4)

文献番号	企業-10
公表文献	Human Reproduction 2004; 19: 1668-76.
表題名	Sex differences in FSH-regulatory peptides in pubertal age boys and girls and effects of sex steroid treatment
著者名	Carol M. Foster, Pamela R. Olton, Michael S. Racine, David J. Phillips, Vasantha Padmanabhan
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巣刺激ホルモン (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兒及び、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) 小児
方法	ターナー症候群でない小児、ターナー症候群の女兒において血清中の FSH 調節蛋白、黄体形成ホルモン (LH)、FSH、性ホルモン濃度を測定した。血液は性ホルモンの治療開始前と治療期間中の 20 時~8 時までの 12 時間の間、15 分ごとにカテーテルで採取した。
用法・用量	経皮エストラジオール製剤 0.05mg を 4 日ごとに貼り替え、1 週間投与 (ターナー症候群でない女兒)、経皮エストラジオール製剤 0.05mg を 4 日ごとに貼り替え、4 週間投与 (ターナー症候群の女兒)
症例数	15 例 (ターナー症候群でない女兒 : 10 例、ターナー症候群の女兒 : 5 例)
有効性評価	FSH 調節蛋白 (アクチビン A、インヒビン A、インヒビン B)、LH、FSH 及び性ホルモンの血清中濃度 すべてのホルモン濃度は解析に先立って対数に変換した。性ホルモン

	治療前後の比較は対応のある t 検定を用い、検定に用いる有意水準は 0.05 とした。
安全性評価	記載なし
結果	ターナー症候群の女兒において、エストラジオール投与後のエストラジオール濃度は 18pmol/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。インヒビン A 及びインヒビン 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。

5)

文献番号	企業-11
公表文献	Growth Hormone & IGF Research 2006; 16: 332-9.
表題名	The GH-IGF-IGFBP axis as changed in turner syndrome: partial normalization by HRT
著者名	Claus Hojbjerg Gravholt, Jian-Wen Chen, Claus Oxvig, Michael T. Overgaard, Jens Sandahl Christiansen, Jan Frystyk, et al.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ホルモン補充療法 (HRT) 前後におけるターナー症候群の GH-IGF-IGFBP 系を調査し、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患者
方法	HRT を受けている患者は試験開始前 4 ヶ月間のウォッシュアウトを行い、その後 6 ヶ月間 HRT を経口投与群と経皮投与群に無作為に割り付け、HRT 前後での acid-labile subunit (ALS)、IGFBP-1、-2、-3、-4 及び IGF-1 の生物活性を評価した。また、年齢でマッチングさせた健康成人女性を Control 群とした。
治療群	<ul style="list-style-type: none"> ・エストロゲン経口投与群 (Oral 群) ・エストロゲン経皮投与群 (TD 群) ・Control 群: 無治療
用法・用量	Oral 群: 月経周期 1~12 日目、エストラジオール 2mg/日 (経口) →月経周期 13~22 日目、酢酸ノルエチステロン 1mg/日 (経口) →月経周期 23~28 日目、エストラジオール 1mg/日 (経口) TD 群: 月経周期 28 日間通じてエストラジオール 50µg/55kg/日 (経皮) + 月経周期 13~22 日目、ノルエチステロン 1mg/日 (経口)
症例数	ターナー症候群患者 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"> ・血清中 IGFBP-3 蛋白質分解活性の抑制因子 ・生物活性 IGF-1 ・ウェスタンリガンドブロッティング (WLB)

	<p>・免疫反応性 IGFBP-1、-2、-4</p> <p>検定は両側有意水準 0.05 とし、HRT 前後の比較は対応のある t 検定を、HRT 前及び Control 群の比較は 2 標本 t 検定を用いて評価した。</p>
安全性評価	記載なし
結果	<p>ターナー症候群患者及び 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>ターナー症候群において免疫反応性 IGF-1 濃度は正常値であったが、IGF-1 生物活性レベルは Control 群と比べてターナー症候群において有意に小さく（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>免疫反応性 IGFBP-1、-2、-3 濃度は正常値であったが、WLB による IGFBP の蛋白質発現量はすべて減少したが、HRT 後は増加した。</p> <p>IGF-1 は IGFBP 群と高い親和性を持ち、IGF-1 の 75% は IGFBP-3 と結合している。さらに、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 のバイオアベイラビリティを調節し、IGF-1 の半減期を伸ばす。このように IGF-1 の生物活性を調節する 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（TS_B：1292 ± 164、Control：2564 ± 351、$p = 0.008$）、HRT 後は有意に増加した（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（HRT 前：507 ± 156、HRT 後：456 ± 117、$p = 0.4$）。</p> <p>ターナー症候群未治療患者において血清中アプロチニンは IGFBP-3 の蛋白質分解活性を抑制したが、EDTA、塩化亜鉛、エストラジオールでは IGFBP-3 蛋白質分解活性の抑制を認めず、セリンプロテアーゼの存在が示唆された。</p> <p>以上より、GH-IGF-IGFBP 系はターナー症候群においてバランスが崩れるが、HRT によって部分的に正常化される傾向がみられた。ターナー症候群において、性ホルモンに依存する IGFBP-3 の蛋白質分解活性異常（セリンプロテアーゼ）は 3 元複合体の不安定化につながるが、HRT により IGFBP-3 の蛋白質分解活性及び 3 元複合体形成が正常化される傾向がみられた。</p>

6)

文献番号	企業-12
公表文献	J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4154-60.
表題名	Metabolic Effects of Oral Versus Transdermal Estrogen in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome
著者名	Nelly Mauras, Dorothy Shulman, Helen Y. Hsiang, Prabhakaran Balagopal,

	Susan Welch			
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ヵ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			
方法	6ヵ月以上成長ホルモン治療を受けているターナー症候群11例を2つの群に無作為に割り付け、エストロゲン経口投与及びエストロゲン経皮投与を2期のクロスオーバー法により比較した。各投与期間を6週間漸増投与とし、休薬期間を4週間とした。			
治療群	エストロゲン経口投与群 (Oral 群) エストロゲン経皮投与群 (TD 群)			
用法・用量	Oral 群 : エストラジオール 0.5mg/日、2週間→1mg/日、2週間→2mg/日、2週間 (経口) TD 群 : エストラジオール 0.025mg/回、週2回、2週間→0.0375mg/回、週2回、2週間→0.05mg/回、週2回、2週間 (経皮) 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。			
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 を評価した。 ベースライン、Oral 群及び TD 群の差を検討するために、反復測定共分散分析を用いた。ベースライン時のエストラジオール濃度、ホルモン、成長因子、動態データを説明変数とし、身体組成の解析においては成長の影響を除くために年齢を説明変数とした。 また、投与前後の差に関しては対応のある t 検定を用いて検討した。			
安全性評価	記載なし			
結果	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、22.6 ± 1.0kg/m ² であった。 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。			
	脂肪分解速度 ($\mu\text{mol/kg}\cdot\text{FM}\cdot\text{min}$)	運動前 ^{a)}	運動中 ^{a)}	p 値 ^{b)}
	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
	a) 平均値 ± 標準誤差			
	b) 対応のある t 検定			

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 ^{a)}	Oral 群 ^{a)}	TD 群 ^{a)}	p 値 ^{b)}
KIC ^{c)} (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

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

評価項目	Baseline ^{a)}	Oral 群 ^{a)}	TD 群 ^{a)}	p 値 ^{b)}
コレステロール (mg/100mL)	143 ± 10	145 ± 10	138 ± 8	NS
トリグリセリド (mg/100mL)	107 ± 16	91 ± 13	97 ± 16	NS
LDL (mg/100mL)	79 ± 11	81 ± 9	81 ± 10	NS
HDL (mg/100mL)	43 ± 3	46 ± 2	38 ± 3	NS
FFA (mmol/L)	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	NS
インスリン (μU/mL)	36.1 ± 8.2	20.0 ± 6.1	28 ± 10.2	NS
グルコース (mg/dL)	107 ± 4	96 ± 2	95 ± 5	0.07
フィブリノーゲン (mg/dL)	277 ± 29	247 ± 28	284 ± 31	NS
IGF-1 (ng/mL)	916 ± 43	790 ± 57	808 ± 70	NS
IGFBP-3 (mg/L)	49 ± 2	43 ± 2	44 ± 1	NS

a) 平均値 ± 標準誤差

b) ANCOVA (グルコース及び IGF-1 以外)、ANOVA (グルコース及び IGF-1)

以上より、全身蛋白質の代謝回転率、酸化及び結合、脂肪分解、脂質と炭水化物の酸化やエネルギー消費の抑制においては、投与経路に関わらずエストロゲン投与による影響を与えなかった。また脂質、インスリン、フィブリノーゲン濃度にも影響を与えなかった。エストロゲン経口投与後にエストロゲン濃度が高くなるが、IGF-1 濃度は投与経路間に有意な差はなかった。

7)	
文献番号	企業-13
公表文献	European Journal of Endocrinology 2004; 150: 355-62.
表題名	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
著者名	Claus Højbjerg Gravholt, Rikke Leth-Larsen, Anna Lis Lauridsen, Steffen Thiel, Troels Krarup Hansen, Uffe Holmskov, et al.
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • Study 2 無作為化、盲検、クロスオーバー比較試験 • Study 3 非無作為化、非盲検、比較試験、観察研究 • Study 4 無作為化、非盲検、比較試験
目的	<p>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）の血清中濃度に与える影響を調べる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study 2 成長ホルモン及びエストロゲンの併用療法がターナー症候群女児の自然免疫系に与える影響を調査する。 • Study 3 成人ターナー症候群患者における自然免疫系の変化を調査する。 • Study 4 HRT が成人ターナー症候群患者の自然免疫系に与える影響を調査する。
対象	<ul style="list-style-type: none"> • 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ターナー症候群の女児 • Study 3 HRT による治療を受けているターナー症候群の女性 • Study 4 HRT による治療を受けているターナー症候群の女性
方法	<ul style="list-style-type: none"> • Study 2 試験開始前、少なくとも5ヵ月間、成長ホルモン及びエストラジオールを投与し、試験開始後、ダブルダミー法により成長ホルモン及びエストラジオール併用、成長ホルモン単独投与、又はプラセボをそれぞれ2ヵ月間、試験開始時と同じ用量で3期のクロスオーバー法により投与した。

	<ul style="list-style-type: none"> • Study 3 成人ターナー症候群患者及び年齢でマッチングさせた健康成人女性 (Control 群) の血液を採取した。 • Study 4 試験開始前の 4 ヶ月間のウォッシュアウト期間を導入し血液を採取した (プラセボ群とする) 後、経口ホルモン補充療法又は経皮ホルモン補充療法に無作為に割り付け、6 ヶ月間実施した。また、年齢でマッチングさせた健康成人女性 (Control 群) に対しては無治療で血液を採取した。
治療群	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Study 3 ターナー症候群患者：HRT、無治療、又は自然な月経 Control 群：無治療 • Study 4 エストロゲン経口投与群 エストロゲン経皮投与群 Control 群
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> • Study 2 試験開始前 5 ヶ月間、成長ホルモン 3.7 ± 0.9 IU/日 (皮下注射) + エストラジオール 0.33 ± 0.16mg/日 (経口) →試験開始後 2 ヶ月間：成長ホルモン + エストラジオール、成長ホルモン、又はプラセボを開始前と同じ用法用量で投与 • Study 3 エストラジオール 2mg/日 + ノルエチステロン 1mg/日、メドロキシプロゲステロン 10mg/日又はレボノルゲステール 0.25mg/日をサイクルごとに 10 日間経口投与 • Study 4 ホルモン補充療法 (経口)：1~12 日目エストラジオール 2mg/日 →13~22 日目エストラジオール 2mg/日 + 酢酸ノルエチステロン 1mg/日 →23~28 日目エストラジオール 1mg/日 ホルモン補充療法 (経皮)：1~28 日目エストラジオール 50μg/55kg/日 (経皮) →13~22 日目ノルエチステロン 1mg/日 (経口)
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	<ul style="list-style-type: none"> • MBL、SP-D、DBP の血清中濃度 <p>MBL、SP-D の血清中濃度について、Wilcoxon の符号付順位和検定又は Friedman 検定を用いて群内比較、Mann-Whitney の U 検定を用いて群間比較を行った。DBP の血清中濃度についてはパラメトリック検定（対応のある t 検定、2 標本 t 検定、又は 1 元配置分散分析）を用いた。検定に用いる有意水準は両側 0.05 とした。</p>																																								
安全性評価	記載なし																																								
結果	<ul style="list-style-type: none"> • Study 2 <p>ターナー症候群の女兒（年齢 13～18 歳）において、2 ヶ月間の成長ホルモン治療により MBL ($p = 0.045$、Friedman 検定) と 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。</p> <table border="1" data-bbox="432 797 1353 1037"> <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 ($\mu\text{g/L}$)</td> <td>1348 (299～4180)</td> <td>2112 (155～5156)</td> <td>2195 (491～3518)</td> </tr> <tr> <td>SP-D ($\mu\text{g/L}$)</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 \pm 27</td> <td>217 \pm 24</td> <td>220 \pm 28</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Study 3 <p>ターナー症候群女性（年齢 22～67 歳）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)。</p> <table border="1" data-bbox="555 1272 1225 1462"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>ターナー症候群</th> <th>Control 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MBL ($\mu\text{g/L}$)</td> <td>1010 (13～3314)</td> <td>1118 (23～3311)</td> </tr> <tr> <td>SP-D ($\mu\text{g/L}$)</td> <td>860 (250～1816)</td> <td>887 (308～2092)</td> </tr> <tr> <td>DBP (mg/L)</td> <td>249 \pm 40</td> <td>260 \pm 46</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Study 4 <p>ターナー症候群女性（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)。</p> <table border="1" data-bbox="432 1839 1353 2020"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th>ターナー症候群 プラセボ</th> <th>ターナー症候群 HRT</th> <th rowspan="2">Control 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MBL ($\mu\text{g/L}$)</td> <td>695 (12～3677)</td> <td>849 (6～3894)</td> <td>992 (36～3546)</td> </tr> <tr> <td>SP-D ($\mu\text{g/L}$)</td> <td>608 (139～1589)</td> <td>579 (153～1078)</td> <td>647 (188～1665)</td> </tr> </tbody> </table>	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 ($\mu\text{g/L}$)	1348 (299～4180)	2112 (155～5156)	2195 (491～3518)	SP-D ($\mu\text{g/L}$)	650 (277～1070)	763 (337～1447)	752 (397～1497)	DBP (mg/L)	207 \pm 27	217 \pm 24	220 \pm 28	評価項目	ターナー症候群	Control 群	MBL ($\mu\text{g/L}$)	1010 (13～3314)	1118 (23～3311)	SP-D ($\mu\text{g/L}$)	860 (250～1816)	887 (308～2092)	DBP (mg/L)	249 \pm 40	260 \pm 46	評価項目	ターナー症候群 プラセボ	ターナー症候群 HRT	Control 群	MBL ($\mu\text{g/L}$)	695 (12～3677)	849 (6～3894)	992 (36～3546)	SP-D ($\mu\text{g/L}$)	608 (139～1589)	579 (153～1078)	647 (188～1665)
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 ($\mu\text{g/L}$)	1348 (299～4180)	2112 (155～5156)	2195 (491～3518)																																						
SP-D ($\mu\text{g/L}$)	650 (277～1070)	763 (337～1447)	752 (397～1497)																																						
DBP (mg/L)	207 \pm 27	217 \pm 24	220 \pm 28																																						
評価項目	ターナー症候群	Control 群																																							
MBL ($\mu\text{g/L}$)	1010 (13～3314)	1118 (23～3311)																																							
SP-D ($\mu\text{g/L}$)	860 (250～1816)	887 (308～2092)																																							
DBP (mg/L)	249 \pm 40	260 \pm 46																																							
評価項目	ターナー症候群 プラセボ	ターナー症候群 HRT	Control 群																																						
	MBL ($\mu\text{g/L}$)	695 (12～3677)		849 (6～3894)	992 (36～3546)																																				
SP-D ($\mu\text{g/L}$)	608 (139～1589)	579 (153～1078)	647 (188～1665)																																						

	DBP (mg/L)	219 ± 25	210 ± 23	207 ± 23
--	------------	----------	----------	----------

(検索 2)

8)

文献番号	企業-14														
公表文献	J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3241-7.														
表題名	Use of Percutaneous Estrogen Gel for Induction of Puberty in Girls with Turner Syndrome														
著者名	Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I														
試験デザイン	非対照、非盲検、多施設試験														
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 (TS) と診断された白人患者、中央値 13.6 歳 (10.7～17.7 歳)														
方法	TS 患者に経皮エストラジオールゲルを投与し、身長、体重、骨年齢、思春期ステータスを 6 ヶ月ごとに評価する。														
治療群	TS 患者														
用法・用量	経皮エストラジオールゲルを 1 年目は 0.1mg/日、2 年目は 0.2mg/日、3 年目は 0.5mg/日、4 年目は 1.0mg/日、5 年目は 1.5mg/日投与する。3 年目からは 6 ヶ月ごとに月経を誘発するため、10mg メドロキシプロゲステロン酢酸を 10 日間投与。プロゲステンテスト陽性の場合、周期的投与開始。														
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、断食時コレステロール、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。</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 4.67～6.53µmol/L 上昇、血清テストステロンは 0.59～0.86nmol/L と変動なし。</p> <p>身長、体重、骨年齢：試験中に GH 服用患者がいるが、GH 有無で有意差はなかった。成人時の身長は平均 153.1 ± 4.8cm であった。</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													

Visit	Mean age (yr)	Mean height (cm)	SDS ^a		Mean weight (kg)	SDS ^a		Bone age (yr)	
			Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD
Baseline	13.7	142.0	1.53	1.03	42.6	0.80	1.26	11.3	0.9
1 yr	14.7	147.0	1.85	1.02	46.6	0.78	1.28	12.9	1.1
2 yr	15.8	150.3	1.91	0.98	51.1	0.99	1.28	13.9	1.1
3 yr	16.7	151.4	1.70	1.01	53.3	0.89	1.17	15.2	1.1
4 yr	17.6	152.8	1.61	0.83	56.4	0.92	0.90	16.6	0.9
5 yr	18.5	153.1	1.51	0.86	55.4	0.58	0.78	17.3	0.6

性徴：5年間の治療を行った患者のうち、79%が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。

子宮発達：18例の患者で腹部超音波データを取得し、5年間の治療で子宮の長さが67mm（範囲：48～91mm）から平均33mm（範囲：15～66mm）増加していた。子宮体積は1年目の5.5mL（範囲：1.7～12.6mL）から5年目には31.5mL（範囲：8.2～82.8mL）まで増加した。子宮内膜厚は4～5年で3.9～2.8mmになった。

検査値：測定した検査結果は以下のとおり。

	ベースライン時	5年後
総コレステロール (mmol/L)	4.60	4.27
トリグリセリド (mmol/L)	1.11	0.91
HDL コレステロール (mmol/L)	1.29	1.45
ALT (U/L)	17～32 ※1例 231	

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9件、一時的な無月経 2例、月経過多 2例

<結論>

エストラジオールゲルは安全で、使いやすく、十分忍容性があり、思春期誘導のための優れた手段である。

<日本における臨床試験等>

(検索1)

1)

文献番号	企業-15
公表文献	Endocrine Journal 2000; 47: 115-9.
表題名	Bone Mineral Density in Turner Syndrome: Relation to GH Treatment and Estrogen Treatment
著者名	Sato N, Nimura A, Horikawa R, Katumata N, Tanae A, Tanaka T
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) との関連性を調べる。
対象	3～42歳のターナー症候群患者
方法	ターナー症候群の治療法と左手第二中手骨の骨塩密度 (BMD) との関

	連性を調べるため、57例の骨塩密度をデジタル画像処理法（DIP法）により測定した。
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、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：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のBMDのSDスコアは、14歳までは平均SDスコアの$\pm 2SD$以内であったが、14歳以降は$-2SD$を下回った。自発的な思春期のある患者のSDスコアはすべての年代で$\pm 2SD$以内であった。</p> <p>19例の成長ホルモン治療のみを受けていた患者のうち、10歳以前に成長ホルモン治療を受けていた患者のBMDのSDスコアは、14歳までは平均SDスコアの$\pm 2SD$以内であったが、14歳以降は$-2SD$を下回った。10歳以降に成長ホルモン治療を受けていた患者のSDスコアは、明らかに$-2SD$よりも低かったが、その値には増加傾向がみられた。</p> <p>10例の成長ホルモン治療及びエストロゲン治療を受けていた患者うち、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$\pm 2SD$内で維持されていることが確認された。</p> <p>5例のエストロゲン治療のみの患者のBMDのSDスコアは$-1SD$から$-3SD$の範囲内にあった。</p> <p>14例の成長ホルモン治療とLH-RHアナログ療法を併用している患者では、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$-3SD$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）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

（検索1）

1）

文献番号	企業-16
公表文献	Adolescent Pediatric Gynecology 1994; 7: 3-8.
表題名	Ovarian function in adolescents with Turner syndrome
著者名	Heinze HJ

経口エストロゲン製剤や経口プロゲステロン製剤、又はエストロゲン筋肉内注射は数十年の間、有用な性ホルモン補充療法とされている。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が明らかにされた。経皮吸収製剤による連続投与（5、10、25 μ g/日）は乳房の発達と子宮の成長を誘発し、治療開始12～24ヵ月後の間成長を加速し、最終的な成人時身長への予測に悪影響を与えない。皮膚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ヵ月経過後、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。

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。周期的な性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、そして通常の性的機能を可能とする膣の潤滑を改善する。

ターナー症候群患者へのエストロゲン治療は、骨のターンオーバーを減らすことによって骨塩濃度を高める。エストロゲン治療の持続は脊椎、前腕部、骨膜の幅の骨塩量に直接関係があるが、骨塩濃度は身体的な健康の程度に関係がある。

エストロゲン治療中に大動脈解離又は大動脈破裂を発症したターナー症候群の女性において、血管結合組織異常（嚢胞性中膜壊死）が認められている。高血圧、大動脈収縮、大動脈血管異常もリスクファクターとして含まれる。また、線維筋性形成異常を伴うターナー症候群の43歳女性において、周期的なエストロゲン治療中に虚血性の脳卒中が発現したとの報告がある。

通常量のエストロゲン治療（エチニルエストラジオール、 $\leq 50\mu$ g/日）は、高用量と比較して、重度の血栓塞栓症（脳卒中、心筋梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症）がほとんど起こらない。理論的には、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、 $\geq 50\mu$ g/日）は様々な心血管イベントのリスクをもたらす。

2)

文献番号	企業-17
公表文献	Therapeutics and Clinical Risk Management 2008; 4: 1177-83.
表題名	Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome
著者名	Bessie E. Spiliotis

成長ホルモンや性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、骨量を増加させ、生活の質を改善させる。成長ホルモン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。そして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。

ターナー症候群患者に対するエストロゲンと成長ホルモンの併用療法によって成人時身長が引き伸ばされることが多くの研究で報告されている。エストロゲン治療開始時期は一般的な思春期年齢である 12 歳前後が最適である。一方、成長ホルモンを投与しているターナー症候群患者はエストロゲン治療が遅れても最終的な到達身長は改善されるという報告はあるが、その治療法は推奨されない。また、12 歳前後のエストラジオール治療の開始によって、正常な骨量に達する。エストラジオール治療を一般的な思春期年齢に開始し、思春期や成人期を通して治療を続けた場合にのみ、ターナー症候群女性が正常な骨量に達することができる。長期の成長ホルモンとエストロゲン治療による治療を受けているターナー症候群患者の QOL 向上が、平均的な身長に達し、年齢相応の思春期発達を示した女性で認められている。

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。しかし、経皮製剤や注射剤のエストロゲン製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と報告されている。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 μ g/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、経口エチニルエストラジオール製剤 20 μ g/日、経皮エストラジオール製剤 0.1mg/日又はシピオン酸エストラジオール注射剤 2.5mg/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。そして、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となる。

骨塩濃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女兒で研究されており、エストラジオールとの併用療法でなく、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、皮質骨や骨梁の骨塩濃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、エストラジオールのホルモン補充療法でなく、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塩濃度と腰椎骨塩濃度が減少した。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、骨塩濃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)

文献番号	企業-18
公表文献	Pediatrics in Review 2010; 31: 189-95.
表題名	Delayed Puberty
著者名	Paul B. Kaplowitz

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は、有効性と安全性が確認されている。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可

能投与量（エストロゲン抱合体 0.3mg/日又は微粉末化されたエストロゲン 0.5mg/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ヵ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ヵ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 1.25mg、エストラジオールの場合は 2mg に達するまで倍増する。性器出血を認めたときや、性器出血がなくともエストロゲン治療後 12～24ヵ月は、メドロキシプロゲステロンを毎月 5mg/10日を投与し、規則的な月経が数ヵ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、経皮エストロゲン製剤による治療が増加している。思春期遅延に対する初期投与量は 0.025～0.05mg を週 2回が適している。また、成長ホルモン治療を受けているターナー症候群の女兒を対象に 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)

文献番号	企業-19
公表文献	Maturitas 2010; 67: 91-3.
表題名	EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure
著者名	Svetlana Vujovic, Marc Brincat, Tamer Erel, Marco Gambacciani, Irene Lambrinoudaki, Mette H. Moen, et al.

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。早期閉経女性へ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ィー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)

文献番号	企業-20
公表文献	ホルモンと臨床 2010; 58: 223-8.
表題名	Turner 症候群 小児期管理
著者名	藤田敬之助

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 140cm 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 140cm 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。

6)

文献番号	企業-21
公表文献	ホルモンと臨床 2010; 58: 229-34.
表題名	Turner 症候群 成人期
著者名	福田いずみ

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、引き続いて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、 γ -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、ターナー症候群で性ホルモン補充療法 (HRT) を要する場合は 15 歳までには HRT 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 ヶ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 ヶ月 (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)

文献番号	企業-22
公表文献	ホルモンと臨床 2010; 58: 235-9.
表題名	Turner 症候群 ホルモン補充療法 (HRT)
著者名	榊原秀也

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 0.625mg 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 0.72mg 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 0.625mg 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 5mg 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。

(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 >

注) 要望書記載内容に対して波下線部分の情報を追加又は補足した。

1) Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics.

18thed, Saunders, Philadelphia; 2007. p.2386-9. 要望-7

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が、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才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、0.3～0.625mg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) Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 4thed. Blackwell, Oxford; 2001. p.186-92. 要望-8

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) 大関武彦, 近藤直実, 総編集. 小児科学. 第3版. 東京: 医学書院; 2008. p.377-9. 要望-9

・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 μ g/日より開始し、6ヵ月後から漸増し、10～30 μ g/日を継続使用している。エストロゲン製剤開始6～12ヵ月後で、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) 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. 小児内分泌学. 診断と治療社; 2009. p.309-13. 要望-10
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ヵ月ごとに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) 佐々木悟郎, 長谷川奉延. 9.内分泌・代謝疾患. 卵巣機能不全. 小児科診療ガイドライン-最新の診療指針-. 第2版. 五十嵐 隆, 編. 総合医学社; 2011. p.368-72. 企業-23

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) 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. 今日の診療 2011年版（web版）. 東京: 医学書院; 2011. 企業-24

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) エストラナーテープ (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。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

注) 要望書記載内容に対して波下線部分の情報を追加又は補足した。

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Saenger P, et al.: Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3061-9. (要望書添付:要望-2)

※補足等なし。

- 2) Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. Arch Dis Child 2006; 91: 513-20. 企業-25

13才から投与を開始する。エチニルエストラジオール1日量:1年目2 μ g、2年目4 μ g、3年目6 μ g、その後4ヵ月ごとに8~10 μ g増量、4年目以降は成人用量を投与する。

<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 2008; 112: 1048-50. (要望書添付:要望-3)

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 (エストラナーテープ 0.72mg/枚)

1/8枚 2日ごとに貼り替え 6ヵ月間~12ヵ月

1/4枚 2日ごとに貼り替え 6ヵ月間~12ヵ月

1/2枚 2日ごとに貼り替え 6ヵ月間~12ヵ月

1枚 2日ごとに貼り替え 6ヵ月間

2. 結合型エストロゲン (プレマリン 0.625mg/錠)

1/10錠 1日1回経口 6ヵ月間~12ヵ月

1/4錠 1日1回経口 6ヵ月間~12ヵ月

1/2錠 1日1回経口 6ヵ月間~12ヵ月

1錠 1日1回経口 6ヵ月間

Kauffmann療法への移行は、上記の最大量、すなわち成人量で6ヵ月を経過するか、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; <http://jspe.umin.jp/pdf/jyurina081024.pdf>. 要望-11
※補足等なし。

(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) Goji K. Transdermal estradiol administration in girls with Turner syndrome. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2000; 9: 143. 企業-26

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

(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) 要望効能・効果「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」は妥当であると考ええる。

① 性腺機能低下症、又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療

卵巣から分泌される性ホルモンには、卵胞ホルモン (エストロゲン)、黄体ホルモン (プロゲステロン)、男性ホルモン (アンドロゲン) の 3 種類がある。女児の卵巣機能不全においては、この中でも特に、エストロゲン生成・分泌の不足によって二次性徴の招来～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^{企業-16, 17}。

小児がん経験者において骨盤部への放射線照射や化学療法により卵巣機能の低下をもたらすことがあるとされ、また、卵巣機能不全の病因として小児期に最も頻度が高いのは、ターナー症候群による卵巣異形成とされている。

いずれの場合においても、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欠落 (乳房の未発達、無月経など) や、骨成長や骨塩量増大～骨成熟の阻害をもたらしている。

このような卵巣機能不全によるエストロゲンの生成・分泌が不足している症例に対して、不足しているエストロゲンそのものを投与することは、合理的な治療法であり、その臨床的有用性については、上記 (1) 当該効能・効果に関する臨床研究の公表文献、(2) ターナー症候群を含む性腺機能低下症に関する総説、(3) 日・米・欧の小児科内分泌学の教科書、(4) 日・米・英のターナー症候群に関する診療ガイドラインですでに言及され、推奨されている。

② 性腺摘出による低エストロゲン症の治療

性的成熟及び成長終了より前に、卵巣又はその周辺組織のがんなどの事由により卵巣を

摘出した場合には、本来卵巢で生成・分泌されるエストロゲンが分泌されなくなり、エストロゲンによってもたらされる性的成熟や性的機能の維持、並びに骨成長が阻害される。当該症例に対しても上記①と同様に、エストロゲンを補充することは、合理的な治療法と考えられる。

③海外で承認されている同種同効薬の「効能・効果」

上記「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」に示すとおり、米国において、本剤と同じエストラジオールを含有する経皮吸収型製剤は、要望効能・効果である「性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症の治療」の効能を有している^{企業-1, 2, 3, 4, 5, 6}。

以上のことから、日本小児内分泌学会より要望のあったとおり、性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症に本剤を使用することは、妥当と考えられる。

< 要望用法・用量について >

1) 要望用法・用量「低用量貼付剤として、0.09mg/1枚、0.18mg/1枚、0.36mg/1枚の3種類。小児では低用量0.09mgから開始し、0.18mg、0.36mg、成人量(0.72mg)へと段階的に増量する。」に関する企業見解を以下に記載する。

要望効能・効果「性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症の治療」における本剤の用法・用量としては、「1. 思春期女児における性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症の治療に本剤を使用する場合、0.09mgから開始し、0.18mg、0.36mg、0.72mgへと段階的に増量する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。2. 思春期以降の女性における性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症の治療に本剤を用いる場合には、0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。症状を抑えられる最小量で使用し、適宜減量する。」としたうえで、<用法及び用量に関連する使用上の注意>として、「思春期女児における性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症の治療に本剤を使用する場合、各用量を6ヵ月間～12ヵ月の間隔で増量した後、0.72mgを6ヵ月間投与する。」と追記することが、より好ましいと考える。

以下に理由を記載する。

①要望効能・効果「性腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症」に対する思春期女児における用法・用量について

正常な女児において、思春期を迎える年齢は12歳前後とされ、内因性のエストロゲンの生成・分泌は徐々に高まり、2～3年で成人の分泌量となるとされている^{企業-20, 21, 22}。

したがって、腺機能低下症、性腺摘出、又は原発性卵巢不全による低エストロゲン症の女児に対して、生理的なエストラジオール分泌を本剤投与によって擬態するとともに、本

剤に対する忍容性を確認しながら投与継続を可能とするために、すでに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記載があるとおり、まずは少量投与となる成人の 1/8 量から始め、本剤の投与開始から 2~3 年で成人投与量に到達するように、段階的に 1/4 量、1/2 量と漸増し、最終的に成人投与量にする（要望書添付：要望-3）ことは妥当と考えられる。ただし、性徴の現れ方や成長の度合いには個人差があるため、各用量の投与期間については、ガイドラインにあるように「6 ヶ月~12 ヶ月」とし、性徴の発現状況などを観測しながら、個々の症例によって適切な間隔で漸増する（要望書添付：要望-3）ことが妥当であると考えられる。したがって、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞に漸増期間に関する注意事項としてこれを付記することがより好ましいと考えた。

②要望効能・効果「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」に対する思春期以降の女性に対する用法・用量について

本剤を投与することにより、性的成熟と成長の完了を確認した後は、平均的な閉経年齢とされる 50 歳に至るまで、周期的に月経を起こす通常の HRT（Kaufmann 療法）を維持することが、ガイドラインや教科書で推奨されている（要望書添付：要望-3）、要望-9、企業-16、17。

これら症例に対する本剤使用の薬理的な意義は、成人女性における卵巣摘出後の低エストロゲン症の治療と同様と考えられるため、本剤の既承認の効能・効果である卵巣欠落症状に対する使用と同様に、「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」に対する思春期以降の女性に対しても本剤 0.72mg の使用を継続することは妥当と考えられる。

なお、今般の要望用量・用法への対応を可能とする低用量製剤が開発された場合には、これら低用量製剤を用いた減量も可能となること、及び米国で「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」の効能を有しているいずれの製剤も、成人の使用においては症状を抑えられる最小量を選択することが推奨されていることから企業-1、2、3、4、5、6、本剤においても、「症状を抑えられる最小量を選択し、適宜減量する。」との用法を付加することがより好ましいと考えた。

< 臨床的位置づけについて >

本剤は、エストラジオールを 0.72mg 含有する経皮吸収型製剤である。要望効能・効果における臨床的位置づけについて、以下に示す。

①治療上の位置づけ

ターナー症候群による卵巣の異形成や卵巣そのものの後天的障害による原発性卵巣機能不全に伴うエストロゲン生成・分泌の低下に対しては、分泌が不足するエストロゲンそのものを投与する補充療法が日・米・英のガイドラインで推奨され（要望書添付：要望-1、3）、企業-25、本邦でもすでに実践されている企業-20、21、22。

ターナー症候群において、女兒の二次性徴の招来~成熟や最大骨塩量の獲得は、成長ホルモンの投与だけでは得ることができない重要な臨床的利益であり企業-17、この点におい

てエストロゲン補充療法の必要性は極めて高いと考えられる。

また、他の事由により性腺を摘出し、エストロゲンの生成・分泌が不能となった女兒においても、外部よりエストロゲンを補充することにより、同様の利益を得ることができる。

②ベネフィット

原発性の卵巣機能の低下又は欠落によってエストロゲンの生成・分泌が損なわれた場合には、二次性徴が認められず、骨の成長が不十分となるなど深刻な事態をもたらすので、本剤の投与により、思春期から成人にかけて性的成熟と骨の成長をもたらすことは、大きなベネフィットであると考えられる。

また、性的成熟と成長の完了をみた後には、これを維持するために成熟した女性の性周期を模した本剤投与による HRT を実施することにより、健康女性と同程度の QOL を確保することが可能となることもベネフィットとして挙げられる。

③リスク

要望効能・効果において、思春期を過ぎた後、成人女性に対する HRT 施行と同様な方法で、性的な成熟を維持する目的で本剤を長期にわたり使用する場合には、既承認の効能・効果に対して本剤を使用する場合と同様に、乳がん、静脈血栓塞栓症/血栓性静脈炎、冠動脈心疾患、脳卒中の発現率の上昇のリスクについて考慮する必要がある^{企業-27}。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望効能・効果、要望用法・用量について本邦での薬事承認を取得するにあたっては、以下の理由により、新たな試験の実施は不要と考える。

①本剤の有効成分は、生体で分泌される女性ホルモンと同一の成分であるエストラジオールであり、その薬理作用は既に明らかにされていること。

②日本におけるターナー症候群の診療ガイドラインにおいて本剤の使用が推奨され、既に臨床現場で卵巣機能不全又は欠落による低エストロゲン症の治療に用いられていること。

③米国において、本剤と同様にエストラジオールを含有する経皮吸収型製剤が、既に要望効能・効果を有しており、米国におけるターナー症候群の診療ガイドラインにおける用法・用量は、要望用法・用量に類似すると考えられること。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

文献番号	文献名
企業-1	Bayer 社: Climara 添付文書 (米国) . 2008.
企業-2	Novartis 社: Vivelle 添付文書 (米国) . 2004.
企業-3	Novartis 社: Vivelle-Dot 添付文書 (米国) . 2004.
企業-4	Watson Pharma 社: Alora 添付文書 (米国) . 2005.
企業-5	Novartis 社: Estraderm 添付文書 (米国) . 2004.
企業-6	Serono Laboratories 社: ESCLIM 添付文書 (米国) . 1998.
企業-7	Zeina M. Nabhan, Linda A. DiMeglio, Rong Qi, Susan M. Perkins, Erica A. Eugster. Conjugated Oral <i>versus</i> Transdermal Estrogen Replacement in Girls with Turner Syndrome: A Pilot Comparative Study. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2009-14.
企業-8	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.
企業-9	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.
企業-10	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.
企業-11	Claus Hojbjerg 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.
企業-12	Nelly Mauras, Dorothy Shulman, Helen Y. Hsiang, Prabhakaran Balagopal, Susan Welch. Metabolic Effects of Oral <i>Versus</i> Transdermal Estrogen in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4154-60.
企業-13	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.
企業-14	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.
企業-15	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. <i>Endocrine Journal</i> 2000; 47: 115-9.
企業-16	Heinze HJ. Ovarian function in adolescents with Turner syndrome. <i>Adolescent Pediatric Gynecology</i> 1994; 7: 3-8.
企業-17	Bessie E. Spiliotis. Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2008; 4: 1177-83.
企業-18	Paul B. Kaplowitz. Delayed Puberty. <i>Pediatrics in Review</i> 2010; 31: 189-95.
企業-19	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.
企業-20	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.
企業-21	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.
企業-22	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.
企業-23	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.
企業-24	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</i> 2011 年版 (web 版) . 東京: 医学書院; 2011.
企業-25	Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. <i>Arch Dis Child</i> 2006; 91: 513-20.
企業-26	Goji K. Transdermal estradiol administration in girls with Turner syndrome. <i>Clinical Pediatric Endocrinology</i> 2000; 9: 143.
企業-27	久光製薬株式会社: エストラナーナテープ 0.72mg 添付文書. 改訂第 11 版, 2010.
※以下は要望書に引用されているものの要望者より提出されていない文献である。	
要望-7	Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. <i>Nelson Textbook of Pediatrics</i> . 18 th ed, Saunders, Philadelphia; 2007. p.2386-9. (※ただし、要望書に引用されたのは 17 th ed)
要望-8	Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. <i>Clinical Pediatric Endocrinology</i> . 4 th ed. Blackwell, Oxford; 2001. p.186-92.
要望-9	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.
要望-10	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</i> . 診断と治療

社; 2009. p.309-13.

(※ただし、要望書に引用されたのは 2008 年版)

要望-11 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; <http://jspe.umin.jp/pdf/jyurina081024.pdf>.