

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|---------------------------------|--|--|
| <p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児内分泌学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p> | |
| <p>優先順位</p> | <p>2 位 (全 3 要望中)</p> | |
| <p>要望する医薬品</p> | <p>成分名 (一般名)</p> | <p>エストラジオール</p> |
| | <p>販売名</p> | <p>エストラーナテープ</p> |
| | <p>会社名</p> | <p>久光製薬株式会社</p> |
| | <p>国内関連学会</p> | <p>日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本小児科学会、日本思春期学会 (選定理由) 小児のターナー症候群の性腺機能低下症の治療に関わる医師は、上記学会に所属していることが多い。</p> |
| <p>要望内容</p> | <p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> |
| | <p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> | <p>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</p> |
| | <p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p> | <p>低用量貼付剤として，0.09 mg/1 枚，0.18mg/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，0.36mg，成人量(0.72mg)へと段階的に増量する</p> |
| <p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p> | <p><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，また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</p> | |

| | | |
|---|--|-------------|
| | | ゲン製剤が必要である。 |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。) | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>性腺機能低下症, 性腺摘出, また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、二次性徴が成熟しなかつたり、また急激な成熟により低身長的女性になつたりして、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><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>女兒の性腺機能低下症, 性腺摘出, また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> | |
| 備考 | | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | |
|--|--|---|
| 欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。) | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | |
| | [欧米等6か国での承認内容] | |
| | | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) |
| | 米国 | <p>販売名 (企業名) CLIMARA PATH (Bayer) (PDF)</p> <p>効能・効果 1.閉経に伴う中等度から高度の血管運動性症状の治療 2.閉経に伴う前庭及び膣の萎縮による中等度から高度の症状の改善 3. <u>性腺機能低下症, 性腺摘出, または原発</u></p> |

| | | | | |
|---|---|-------------------------------|---|--|
| | | | 性卵巢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 | |
| | | 用法・用量 | 1. 閉経後の治療として、初期は 0.025mg を下腹部に貼り、週に 1 回交換する。 2. 症状により、増量していく。 | |
| | | 備考 | 0.025、0.0375、0.05、0.06、0.075、1.0mg 貼付剤 | |
| | 英国 | 販売名（企業名） | | |
| | | 効能・効果 | | |
| | | 用法・用量 | | |
| | | 備考 | | |
| | 独国 | 販売名（企業名） | | |
| | | 効能・効果 | | |
| | | 用法・用量 | | |
| | | 備考 | | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | | |
| | | 効能・効果 | | |
| | | 用法・用量 | | |
| | | 備考 | | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | | |
| | | 効能・効果 | | |
| | | 用法・用量 | | |
| | | 備考 | | |
| | 豪国 | 販売名（企業名） | | |
| 効能・効果 | | | | |
| 用法・用量 | | | | |
| 備考 | | | | |
| 欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。) | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] | | | |
| | | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線） | | |
| | 米国 | ガイドライン名 | 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、原発性卵巢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) | 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 <u>6.25 μg</u> 、または 0.25mg のエストラジオールの | |

| | | | |
|--|----|-------------------------------|--|
| | | | 経口投与。 |
| | | 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 92:10-25, 2007(文献 1 PDF) |
| | | 備考 | |
| | 英国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |

| | | | |
|--|----|---|--|
| | 加国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所) | |
| | | 用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所) | |
| | | ガイドライ ンの根拠論 文 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所) | |
| | | 用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所) | |
| | | ガイドライ ンの根拠論 文 | |
| | | 備考 | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 女兒における性腺機能低下症、原発性卵巣不全のほとんどは、ターナー症候群であるため、ターナー症候群における性腺補充療法について検索したが、

小児における無作為化比較試験、薬物動態試験の論文はなかった。しかし、殆どの成書に、性腺機能低下症、原発性卵巣不全におけるエストロゲン補充については記載してある。

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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 (17thEd), Behrman RE, et al. edited, Saunders, Philadelphia, 2004

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。

2) Clinical Pediatric Endocrinology (4thEd), Brook & Hindmarch, Blackwell, Oxford, 2001

性腺機能低下症に、性ホルモンの補充が必要。

<日本における教科書等>

1) 小児科学 (第3版) 総編集 大関武彦 近藤直実、医学書院、東京、2008
・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、われわれ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。

2) 小児内分泌学 日本小児内分泌学会編, pp.302, 診断と治療社、2008

・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

男女ともに、適切な年齢から性ホルモン補充療法を少量から開始するのが望ましい。標準的な思春期進行に合わせ、2年程度かけて成人の維持量または女性の Kaufmann 療法に移行させる。

(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) Saenger P, et al.: Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 86:3061-3069,2001 (文献2 PDF)

成人用量の 1/6～1/4 から始めて、3～6 ヶ月ごとに増量し、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。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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

日本小児内分泌学会薬事委員会, 日本小児科学会雑誌 112:1048-1050,2008 (文献3 PDF)

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 (エストラダーム 0.72mg/枚)

- 1/8 枚 2 日ごとに貼り替え 6 か月間～12 か月
- 1/4 枚 2 日ごとに貼り替え 6 か月間～12 か月
- 1/2 枚 2 日ごとに貼り替え 6 か月間～12 か月
- 1 枚 2 日ごとに貼り替え 6 か月間

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 か月間～12 か月
- 1/4 錠 1 日 1 回経口 6 か月間～12 か月
- 1/2 錠 1 日 1 回経口 6 か月間～12 か月
- 1 錠 1 日 1 回経口 6 か月間

2) 経口エストラジオール製剤 (ジュリアナ錠 0.5mg) の適切な使用のために
日本小児内分泌学会薬事委員会 (ホームページ)

ジュリアナ錠を二次性徴の誘発を主な目的とするエストロゲン補充療法に使用する場合には、当学会のガイドライン¹⁾への追加情報として、いかの方法を基本とすることを推奨します。

エストラジオール経口 (ジュリアナ錠 0.5mg)

- 1/4 錠* 6～12 か月
- 1/2 錠* 6～12 か月
- 1 錠 6～12 か月
- 2 錠 6 ヶ月間

*粉末後の安定性は明らかでない。

(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)

(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>

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。二次性徴の誘発。

<要望用法・用量について>

1. 成人では 1 枚 (0.72mg) を 2 日毎に臀部あるいは下腹部に貼る。
2. 低用量貼付剤として，0.09 mg/1 枚，0.18mg/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，0.36mg，成人量(0.72mg) へと段階的に増量する。

<臨床的位置づけについて>

女兒の性腺機能低下症、卵巣機能不全（高ゴナドトロピン性性腺機能低下症）においては、身長や二次性徴の成熟を考えた治療が必要で、そのためには低用量のエストロゲンから開始して徐々に増減していくという治療法が確立している。しかしながら、そのための適切な使用量の薬剤が無く、成人用の貼付剤を切って使ったり、成人用の錠剤を粉砕して使ったりしていた。しかし、貼付剤を切って使うと小さくはがれやすく、また粉砕後の錠剤の安定性は明らかでなかった。

低用量の貼付剤を使うことにより、より確実に女兒の二次性徴の誘発が可能になる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 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. (PDF)
- 2) Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3061-3069. (PDF)
- 3) 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. 日本小児科学会雑誌 2008;112-150,2008 (PDF)
- 4) Tanaka T, Horikawa R, Naiki Y, Yokoya S, Satoh M. Prediction of pubertal growth at start of estrogen replacement therapy in Turner syndrome. Clin Pediatr Endocrinol 2008;17:9-15.(PDF)

- 5) 横谷進、伊藤純子. 12~14歳で段階的エストロゲン補充療法を開始したターナー症候群における性成熟と成人身長. 第41回日本小児内分泌学会学術集会. 横浜. 2007年11月7~9日 (PDF)
- 6) Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, Mauras Nelly, Moshang T, Root AW, Sy JP. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. Pediatrics 1988;102:486-488. (PDF)