(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0018383
(43) 공개일자 2020년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/565 (2006.01) *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01) *A61P 15/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/565 (2013.01)
A61K 31/57 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7019625
(22) 출원일자(국제) 2018년02월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/064788
(87) 국제공개번호 WO 2018/136161
국제공개일자 2018년07월26일
(30) 우선권주장
62/430,339 2016년12월05일 미국(US)
62/481,060 2017년04월03일 미국(US)

(71) 출원인
쎄러퓨틱스엠디, 인코퍼레이티드
미국 플로리다 보카 래턴 3 플로어 브로큰 사운드 파크웨이 엔더블유 6800 (우: 33487)
(72) 발명자
아마디오, 줄리아 엠.
미국 33486 플로리다 보카 라톤 월넛 테라스 1110
버닉, 브라이언 에이.
미국 33496 플로리다 보카 라톤 미들브룩 웨이 17601
미어킨, 세바스찬
미국 33432 플로리다 사우스 오션 불러바드 550
(74) 대리인
특허법인 남앤남

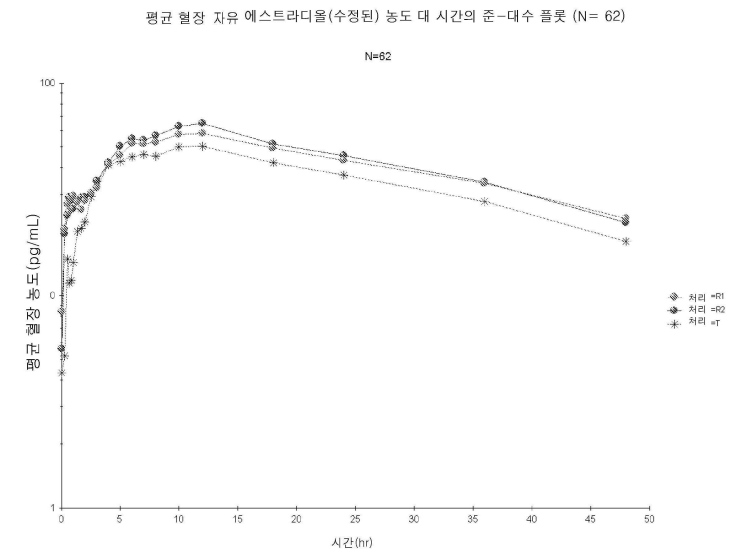
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **천연 복합 호르몬 대체 제형 및 요법**

(57) 요 약

에스트라디올 및 프로게스테론을 이를 필요로 하는 인간 대상체에 공동-투여하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론 및 중쇄(C6-C12) 오일을 포함하는 가용화제를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/44 (2013.01)
A61P 15/12 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

에스트로겐 결핍과 관련된 혈관운동 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이

가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론 및 가용화제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 가용화제는 중쇄 (C6-C12) 오일을 포함하며;

폐경과 관련된 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도 및/또는 중증도가 감소되는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 폐경과 관련된 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도 및/또는 중증도가 플라세보 또는 비처리 대비 감소되는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 폐경과 관련된 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도 둘 모두가 감소되는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 대상체가 암컷인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 대상체가 자궁이 있는 여성인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 치료 전 여성의 혈청 에스트라디올 수준이 ≤50 pg/mL인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 치료 전 여성이 하루에 ≥ 7회의 중등증 내지 중증의 안면 홍조를 겪는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 치료 전 여성이 하루에 ≥50회의 중등증 내지 중증의 안면 홍조를 겪는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 폐경과 관련된 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도가 4주째에서 플라세보 처리 대비 감소되는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 폐경과 관련된 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도가 12주째에서 플라세보 처리 대리 감소되는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 방법이 참고 목록 약물 대비 적은 기면 발생을 유도하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 참고 목록 약물이 프로메트리움(Prometrium)인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 혈관운동 증상이 일과성 열감 또는 안면 홍조, 야간 발한, 발한, 수면 장애 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 18

에스트로겐 결핍과 관련된 혈관운동 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이

가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론 및 가용화제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 가용화제는 중쇄 (C6-C12) 오일을 포함하며;

폐경과 관련된 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도가 플라세보 처리 대비 감소되며;

상기 약학적 조성물이 12개월 치료 후 자궁내막 과다형성의 ≤1%의 발병률을 달성하는데 효과적인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 12월 5일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/430,339호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 출원은 호르몬 대체 요법을 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 폐경기의 에스트로겐 감소는 혈관 운동 불안정(안면 홍조와 발한), 동요, 수면 장애, 긴장감, 기분 변화 및 비뇨 생식기 위축과 관련이 있다.[1] 난소에서 생성되는 주된 에스트로겐은 17β-에스트라디올이며, 자연적으로 발생하는 인간 에스트로겐 중에서 가장 활동적이다. 이는 주요 세포내 인간 에스트로겐이며, 수용체 수준에서 이의 대사물, 에스트론 및 에스트리올보다 실질적으로 더욱 강력하다. 17β-에스트라디올은 폐경기 호르몬 치료에 사용된다.

[0006] 17β-에스트라디올의 폐경후 여성에의 투여는 갱년기 증상을 현저하게 개선한다. 또한, 에스트라디올은 에스트로겐 결핍의 단기적 신체적 및 정신적 결과의 많은 부분을 완화시키거나 예방할 수 있다. 에스트로겐은 폐경후 증상이 있는 대부분의 여성에게 선택 치료로 간주될 수 있다. 연구는 에스트로겐이 골다공증에 대한 보호를 제공함을 보여주었다.[2,3]

[0007] 심장 및 에스트로겐-프로게스틴 대체 연구(HERS)와 여성 건강 이니셔티브 (WHI)와 같은 대규모 전향적 연구는 호르몬 요법의 사용과 관련된 위험을 평가하였다.[4] HT의 장기적인 영향은 특히 유방암, 심장동맥병 및 정맥 혈전색전증의 위험성에 관한 이러한 대규모 무작위 대조 연구 결과 이후 면밀한 조사가 이루어졌다. WHI의 결과 공개 후, 자궁 절제술을 받지 않은 폐경 후 여성을 위한 폐경기 호르몬 요법을 위한 17β- 에스트라디올과 프로게스테론의 역할은 계속되었다.

[0008] 폐경기 에스트로겐 요법은 지속적인 1일 투여 요법으로, 또는 대안적으로, 주기적 요법으로 투여된다. 에스트로겐을 주기적으로 투여할 경우, 약물은 일반적으로 3주 동일 매일 1회, 이어서, 호르몬이 없는 1주일의 세척 기간으로, 또는 25일 동안 매일 1회, 이어서, 호르몬이 없는 5일로 필요한 만큼 반복 제공된다.

[0009] 무자극 에스트로겐의 장기간 사용은 자궁이 있는 폐경 후 여성에서 자궁내막 과다형성 및 자궁내막 암의 발병률 증가와 관련이 있는 것으로 30년 넘게 알려져 왔다. 에스트로겐 요법에 프로게스틴의 첨가는 그 위험을 감소시킨다.

[0010] 따라서, 당업계에 필요한 것은 자궁내막 과다형성의 증가된 발병률 없이 폐경기 증상을 효과적으로 치료하는 폐경기 호르몬 요법을 위한 17β-에스트라디올 및 프로게스테론의 복합 생성물이다. 본 발명은 이러한 요구뿐만 아니라 다른 요구들을 충족시킨다.

발명의 내용

[0011] 발명의 간단한 개요

[0012] 본 발명은 폐경과 관련된 중증도 내지 중증 혈관운동 증상의 치료에 사용될 수 있는 미분화된 프로게스테론과 가용화된 에스트라디올을 함유하는 소프트겔 제형으로 구성된 복합 생성물을 제공한다. 복합 생성물은 소프트겔 캡슐 형태의 내인성 에스트라디올 및 프로게스테론과 화학적 및 생물학적으로 동일한 활성 성분으로 구성된다. 복합 생성물은 에스트로겐 결핍과 관련된 혈관운동 증상으로 고통받으며, 무자극 에스트라디올 요법과 관련된 자궁내막 변화를 피하기를 희망하는 온전한 자궁을 갖는 폐경기 여성에 대한 지속적인 복합 호르몬 요법을 제공한다.

[0013] 일 양태에서, 천연 호르몬 대체 요법을 필요로 하는 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론, 및 중쇄(C6-C12) 오일인 가용화제를 포함하고, 약학적 조성물은 대상체에게 투여될 때, 대상체로부터의 혈장 샘플에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 약동학적 파라미터(예를 들어, 본 명세서에, 예를 들어 표 18 내지 표 21에 기재된 바와 같은 에스트라디올, 프로게스테론, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 또는 C_{max})를 생성한다.

[0014] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 적어도 하나의 C6-C12 지방산의 글리세리드를 포함하는 가용화제를 포함한다. 일부 구체예에서, 글리세리드 에스테르는 모노- 및 디글리세리드의 혼합물(예를 들어, 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트)이다. 일부 구체예에서, 지방산은 주로 C8 내지 C10 지방산이다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 계면활성제(예를 들어, 라우로일 폴리옥시글리세리드)를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.05, 0.1, 0.125, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.375, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.625, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75, 또는 2.00 mg의 투여량으로 포함하고, 프로게스테론을 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 또는 400 mg의 투여량으로 포함한다.

[0015] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0016] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml;

[0017] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml;

[0018] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0019] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0020] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml; 및 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml.

[0021] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또

는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml.

[0022] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0023] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0024] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0025] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0026] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0027] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0028] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0029] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0030] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0031] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0032] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml, 및 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml.

[0033] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0034] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0035] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0036] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0037] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0038] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0039] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0040] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0041] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0042] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0043] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0044] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml, 및 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml.

[0045] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml, 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0046] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0047] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0048] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0049] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0050] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0051] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0052] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml;

[0053] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml;

[0054] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0055] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0056] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml, 및 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml.

[0057] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·

hr/ml, 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml.

[0058] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0059] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0060] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0061] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0062] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0063] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 1의 혈장 에스트라디올 농도 프로파일을 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 2의 혈장 프로게스테론 농도 프로파일을 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 3의 혈장 에스트론 농도 프로파일을 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 4의 혈장 총 에스트론 농도 프로파일을 갖는다.

[0064] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 파라미터(예를 들어, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 또는 C_{max})는 규칙적인 간격으로(예를 들어, 약 매 30분마다, 약 매 60분마다, 또는 약 매 90분마다) 또는 24시간 또는 48시간과 같은 기간에 걸쳐 불규칙적인 간격으로 측정된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 파라미터(예를 들어, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 또는 C_{max})는 약학적 조성물을 대상체에게 투여한 후 약 0.25 hr, 0.5 hr, 0.67 hr, 0.83 hr, 1 hr, 1.33 hr, 1.67 hr, 2 hr, 2.5 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr, 7 hr, 8 hr, 10 hr, 12 hr, 18 hr, 24 hr, 36 hr, 또는 48 hr에 측정된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 파라미터는 대상체에 대한 약학적 조성물의 단일 용량 또는 초회 용량의 투여 후 규칙적 또는 불규칙적인 간격으로 측정된다.

[0065] 또 다른 양태에서, 대상체의 치료 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 대상체는 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질환(예를 들어, 하나 이상의 폐경기 증상, 예컨대 혈관운동 증상)을 갖는다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론, 및 중쇄(C6-C12) 오일을 포함하는 가용화제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 약동학적 파라미터를 생성한다. 일부 구체예에서, 본 방법은 에스트라디올을 약 0.05, 0.1, 0.125, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.375, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.625, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75, 또는 2.00 mg의 투여량으로 포함하고, 프로게스테론을 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 또는 400 mg의 투여량으로 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 방법은 에스트라디올을 약 0.25 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함하거나; 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함하거나; 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함하거나; 에스트라디올을 약 1 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함하거나; 또는 에스트라디올을 약 2 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 200 mg의 투여량으로 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0066] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0067] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml;

[0068] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml;

[0069] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0070] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0071] 일부 구체예에서, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml.

[0072] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0073] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0074] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0075] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0076] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0077] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0078] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0079] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0080] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0081] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0082] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0083] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0084] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0085] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0086] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0087] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0088] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0089] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0090] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0091] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0092] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0093] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml, 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0094] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0095] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0096] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0097] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0098] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0099] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0100] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml;

[0101] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml;

[0102] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0103] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0104] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내

지 126.0953 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml.

[0105] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0106] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0107] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0108] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0109] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0110] 추가의 또 다른 양태에서, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론, 및 중쇄(C6-C12) 오일을 포함하는 가용화제를 포함하고, 치료는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 약동학적 파라미터(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 예를 들어 표 18 내지 표 21 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 에스트라디올, 프로게스테론, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 또는 C_{max})를 생성한다. 일부 구체예에서, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.05, 0.1, 0.125, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.375, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.625, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75, 또는 2.00 mg의 투여량으로 포함하고, 프로게스테론을 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 또는 400 mg의 투여량으로 포함한다.

[0111] 일부 구체예에서, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질병 또는 질환(예를 들어, 하나 이상의 폐경기 증상)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.25 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함하고, 대상체에 대한 약학적 조성물의 단일 용량의 투여 후(예를 들어, 투여 후 약 24시간 또는 약 48시간에) 표 18에 개시된 하나 이상의 약동학적 값을 생성한다.

[0112] 일부 구체예에서, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질병 또는 질환(예를 들어, 하나 이상의 폐경기 증상)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함하고, 대상체에 대한 약학적 조성물의 단일 용량의 투여 후(예를 들어, 투여 후 약 24시간 또는 약 48시간에) 표 19에 개시된 하나 이상의 약동학적 값을 생성한다.

[0113] 일부 구체예에서, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질병 또는 질환(예를 들어, 하나 이상의 폐경기 증상)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함하고, 대상체에 대한 약학적 조성물의 단일 용량의 투여 후(예를 들어, 투여 후 약 24시간 또는 약 48시간에) 표 20에 개시된 하나 이상의 약동학적 값을 생성한다.

[0114] 일부 구체예에서, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질병 또는 질환(예를 들어, 하나 이상의 폐경기 증상)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 1 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함하고, 대상체에 대한 약학적 조성물의 단일 용량의 투여 후(예를 들어, 투여 후 약 24시간 또는 약 48시간에) 표 21에 개시된 하나 이상의 약동학적 값을 생성한다.

도면의 간단한 설명

[0115] 도 1은 에스트라디올에 대한 시간(hr) 경과에 따른 평균 혈장 농도(pg/ml)의 준대수(semilogarithmic) 도표를 예시한다.

도 2는 프로게스테론에 대한 시간(hr) 경과에 따른 평균 혈장 농도(ng/ml)의 준대수 도표를 예시한다.

도 3은 에스트론에 대한 시간(hr) 경과에 따른 평균 혈장 농도(pg/ml)의 준대수 도표를 예시한다.

도 4는 총 에스트론에 대한 시간(hr) 경과에 따른 평균 혈장 농도(ng/ml)의 준대수 도표를 예시한다.

도 5는 1 내지 12주 동안 중등증 내지 중증 일과성 열감의 주간 빈도에서 기준선으로부터의 평균 변화를 예시한다.

도 6은 1 내지 12주 동안 중등증 내지 중증 일과성 열감의 주간 경중도에서 기준선으로부터의 평균 변화를 예시한다.

도 7은 1주부터 12주까지의 주간 중등증 및 중증 VMS 횟수의 평균 감소를 예시한다(MITT-VMS 집단).

도 8은 1주부터 12주까지의 주간 중등증 및 중증 VMS의 평균 중증도 감소를 예시한다(MITT-VMS 집단).

도 9는 1주부터 12주까지의 주간 경증, 중등증 및 중증 VMS의 평균 감소를 예시한다(MITT-VMS 집단).

도 10은 1주부터 12주까지의 주간 경증, 중등증 및 중증 VMS의 평균 중증도 감소를 예시한다(MITT-VMS 집단).

도 11은 중등증 및 중증 혈관운동 증상의 평균 횟수에서 ≥75% 감소된 대상체의 백분율을 예시한다(MITT-VMS 집단).

도 12는 연구 설계를 예시한다.

도 13은 평균(±SD) 기준선 - 조절된 혈장 에스트라디올 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간(균등 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 14는 평균 기준선 - 조절된 혈장 에스트라디올 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (준-log 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 15는 평균(±SD) 비조절된 혈장 에스트라디올 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (균등 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 16은 평균 비조절된 혈장 에스트라디올 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (준-log 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 17은 평균(±SD) 기준선 - 조절된 혈장 에스트론 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (균등 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 18은 평균 기준선 - 조절된 혈장 에스트론 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (준-log 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 19는 평균(±SD) 비조절된 혈장 에스트론 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (균등 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 20은 평균 비조절된 혈장 에스트론 농도 (pg/mL) 대 공칭 시간 (준-log 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 21은 평균(±SD) 기준선 - 조절된 혈장 프로게스테론 농도 (ng/mL) 대 공칭 시간 (균등 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 22는 평균 기준선 - 조절된 혈장 프로게스테론 농도 (ng/mL) 대 공칭 시간 (준-log 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 23은 평균(±SD) 비조절된 혈장 프로게스테론 농도 (ng/mL) 대 공칭 시간 (균등 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

도 24는 평균 비조절된 혈장 프로게스테론 농도 (ng/mL) 대 공칭 시간 (준-log 스케일) - 감응도 분석을 예시한다(PK 집단).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0116] 발명의 상세한 설명

[0117] 본 발명의 구체예들에 대한 하기의 상세한 설명에서는 첨부 도면들을 참조하는데, 이들 도면에서 유사 도면부호는 유사한 요소를 나타내고, 이들 도면에는 본 발명이 실시될 수 있는 구체적인 구체예가 예로서 나타나 있다. 이들 구체예는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 충분히 상세히 설명되어 있으며, 다른 구체예들이 이용될 수 있고 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않고서 다른 변화가 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 하기의 상세한 설명은 제한적인 의미로 받아들여서는 안 되고, 본 발명의 범주는 단지 첨부된 청구범위에 의해서만 한정된다. 본 개시 내용에 사용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 논리합(logical disjunction)(즉, 및/또는)으로 정의되는 것으로 이해되어야만 하며, 용어 "어느 하나", "~하지 않는 한", "대안적으로" 및 유사한 효과의 단어를 사용하여 배타적 선언(exclusive disjunction)인 것으로 명백히 나타내지 않는 한 배타적 선언을 나타내어서는 안 된다.

[0118] **I. 정의**

[0119] 단수 형태는 문맥상 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다.

[0120] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "또는"은 논리합(즉, 및/또는)이며, "어느 하나", "~하지 않는 한", "대안적으로" 및 유사한 효과의 단어와 함께 명시적으로 나타내지 않는 한 배타적인 선언을 나타내지 않는다.

[0121] 용어 "곡선하 면적"("AUC")은, 소정 용량의 약학적 활성 성분의 투여 후 시간 경과에 따라, 약학적 활성 성분(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론), 또는 약학적 활성 성분의 대사물의 혈중 농도에 있어서의 변화에 의해 한정된 곡선하 면적을 지칭한다. "$AUC_{0-\infty}$"는 소정 용량의 투여 후에 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선하 면적이다. "AUC_{0-t}"는 소정 용량의 투여 후에 시간 0으로부터 시간 t까지의 농도-시간 곡선하 면적이며, 여기서 t는 측정가능한 농도를 갖는 마지막 시점이다.

[0122] 용어 "C_{max}"는, 시간 경과에 따라, 약학적 활성 성분(예를 들어, 프로게스테론 또는 에스트라디올), 또는 약학적 활성 성분의 대사물의 혈중 농도에 있어서의 변화를 나타내는 곡선 상에 나타낸 혈중 농도의 최대 값을 지칭한다.

[0123] 용어 "T_{max}"는 약학적 활성 성분(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론), 또는 약학적 활성 성분의 대사물의 혈중 농도가 최대 값에 이르는 가장 이른 시간을 지칭한다.

[0124] 통칭하여, AUC, C_{max}, 및, 선택적으로, T_{max}는 동물 대상체, 특히 인간을 포함하는 포유동물 대상체에서 프로게스테론 또는 에스트라디올과 같은 특정 약물 생성물의 약동학적 반응을 특성화할 수 있는 주요 약동학적 파라미터이다.

[0125] 21 C.F.R. § 320.1(a)에 규정된 의미를 갖는 용어 "생체이용률"은 활성 성분 또는 활성 모이어티(moiety)가 약물 생성물으로부터 흡수되어 작용 부위에서 이용가능하게 되는 속도 및 정도를 나타낸다. 혈류 내로 흡수되도록 의도되지 않은 약물 생성물의 경우, 생체이용률은 활성 성분 또는 활성 모이어티가 작용 부위에서 이용가능하게 되는 속도 및 정도를 반영하도록 의도된 측정치에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 생체이용률은 시간 함수로서의 혈액(혈청, 또는 혈장) 중의 활성 성분의 양으로서 측정될 수 있다. 약동학적(PK) 파라미터, 예컨대 AUC, C_{max}, 또는 t_{max}가 생체이용률을 측정하고 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0126] 용어 "생물학적으로 동등한(bioequivalent)"은 21 C.F.R. § 320.1(e)에 규정된 의미를 가지며, 약학적 동등물 또는 약학적 대체물 내의 활성 성분 또는 활성 모이어티가, 적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에서 동일한 몰 용량으로 투여될 때, 약물 작용 부위에서 이용가능하게 되는 속도 및 정도에 있어서의 상당한 차이가 없음을 나타낸다. (예를 들어, 특정 연장 방출 투여형에서) 속도에 있어서 의도적인 차이가 있는 경우에, 특정 약학적 동등물 또는 대체물은, 각각의 생성물으로부터의 활성 성분 또는 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용가능하게 되는 정도에 있어서 상당한 차이가 없다면, 생물학적으로 동등한 것으로 여겨질 수 있다. 이는, 단지, 활성 성분 또는 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용가능하게 되는 속도에 있어서의 차이가 의도적이고 제안된 라벨링(proposed labeling)에 반영되어 있고, 만성 사용 시에 효과적인 신체 약물 농도의 획득에 필수적이지 않고, 약물에 대해 의학적으로 무의미한 것으로 여겨지는 경우에만 적용된다. 실제로, AUC 또는 C_{max}의 90% 신뢰구간이 80.00% 내지 125.00% 이내에 있다면, 2가지 생성물은 생물학적으로 동등한 것으로 여겨진다.

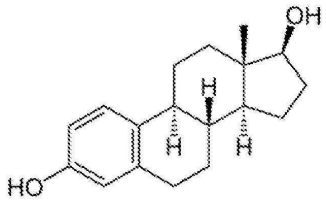
[0127] 용어 "생물학적으로 동일한(bio-identical) 호르몬" 및 "생체-동일(body-identical) 호르몬"은 인체에서 천연적으로 또는 내생적으로 발견되는 호르몬(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론)과 구조적으로 동일한 약학

적 활성 성분을 지칭한다.

[0128] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "약"은 달리 명시되지 않는 한 그리고, 범위의 상한이 약학적 조성물의 100%를 초과하지 않는 한, 기재된 값의 ±10%를 의미며, 이 경우, 범위의 상한은 99.9%로 제한된다. 따라서, 단지 예로서, 약 10 중량%의 주어진 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 9 내지 11 중량%의 화합물을 가질 수 있다. 유사하게, 약 95 중량%의 주어진 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 약학적 조성물 중 85.5 내지 99.9 중량%의 화합물을 가질 수 있다.

[0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "약학적 활성 성분"(API)은 약물 생성물을 제형화하는데 사용되는 활성 화합물 또는 화합물들, 예컨대, 17β-에스트라디올 및 프로게스테론을 의미한다. API는, 미국 식품의약국(United States Food and Drug Administration)에 의해 공포된 것들을 포함하여, 확립된 정부 표준에 따라 동물, 특히 인간을 포함하는 포유동물에게 투여하기에 일반적으로 안전하다.

[0130] 용어 "에스트라디올"은 (17β)-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올을 지칭한다. 에스트라디올은 또한, 상호교환 가능하게 17β-에스트라디올, 에스트라디올(o에스트라디올), 또는 E2로도 불리며, 인체 내에서 내생적으로 발견된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 에스트라디올은 하기 구조를 갖는 인체 내에서 발견되는 에스트라디올의 생물학적으로 동일한 또는 생체-동일 형태를 지칭한다:

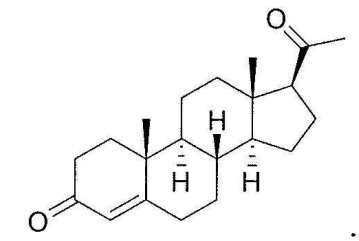
[0131] 

[0132] 에스트라디올은 무수 형태 또는 반수화물 형태로 공급된다. 본 발명의 목적을 위하여, 무수 형태 또는 반수화물 형태는, 잘 알려져 있고 이해되어 있는 기법에 따라 물 또는 물의 결여를 고려함으로써 다른 하나 대신 사용될 수 있다.

[0133] 용어 "가용화된 에스트라디올"은 에스트라디올 또는 그의 일부분이 본 명세서에 개시된 가용화제(들) 또는 제형 중에 가용화 또는 용해됨을 의미한다. 가용화된 에스트라디올은 약 80% 가용화된, 약 85% 가용화된, 약 90% 가용화된, 약 95% 가용화된, 약 96% 가용화된, 약 97% 가용화된, 약 98% 가용화된, 약 99% 가용화된, 또는 약 100% 가용화된 에스트라디올을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 에스트라디올은 "완전 가용화"되며, 이때에는 모든 또는 실질적으로 모든 에스트라디올이 가용화제 중에 가용화 또는 용해된다. 완전 가용화된 에스트라디올은 약 97% 가용화된, 약 98% 가용화된, 약 99% 가용화된, 또는 약 100% 가용화된 에스트라디올을 포함할 수 있다. 용해도는 질량 분율(% w/w, 이는 중량% (wt%)로도 나타냄)로 표현될 수 있다.

[0134] 용어 "에스트로겐"은 난소에 의해 주로 생성되는 일 군의 몇몇 여성 성 호르몬을 지칭하며, 이에는 에스트라디올, 에스트론, 및 에스트리올이 포함된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 에스트로겐은 에스트라디올을 지칭한다.

[0135] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "프로게스테론"은 프레근-4-엔-3,20-디온을 지칭한다. 프로게스테론은 또한 P4와 상호교환 가능하게 불리며, 인체 내에서 내생적으로 발견된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 프로게스테론은 하기 구조를 갖는 인체 내에서 발견되는 프로게스테론의 생물학적으로 동일한 또는 생체-동일 형태를 지칭한다:

[0136] 

[0137] 용어 "가용화된 프로게스테론"은 프로게스테론 또는 그의 일부분이 본 명세서에 개시된 가용화제 또는 제형 중에 가용화 또는 용해됨을 의미한다. 일부 구체예에서, 프로게스테론은 "부분 가용화"되며, 이때 프로게스테론의 일부분은 가용화제 중에 가용화 또는 용해되고, 프로게스테론의 일부분은 가용화제 중에 현탁된다. 부분 가

용화된 프로게스테론은 약 1% 가용화된, 약 5% 가용화된, 약 10% 가용화된, 약 15% 가용화된, 약 20% 가용화된, 약 30% 가용화된, 약 40% 가용화된, 약 50% 가용화된, 약 60% 가용화된, 약 70% 가용화된, 약 80% 가용화된, 약 85% 가용화된, 약 90% 가용화된, 또는 약 95% 가용화된 프로게스테론을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 프로게스테론은 "완전 가용화"되며, 이때에는 모든 또는 실질적으로 모든 프로게스테론이 가용화제 중에 가용화 또는 용해된다. 완전 가용화된 프로게스테론은 약 97% 가용화된, 약 98% 가용화된, 약 99% 가용화된, 또는 약 100% 가용화된 프로게스테론을 포함할 수 있다. 용해도는 질량 분율(% w/w, 이는 중량%로도 나타냄)로 표현될 수 있다.

[0138] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "미분화된 프로게스테론" 및 "미분화된 에스트라디올"은 X50 입자 크기 값이 약 15 미크론 미만이거나 X90 입자 크기 값이 약 25 미크론 미만인 미분화된 프로게스테론 및 미분화된 에스트라디올을 포함한다. 용어 "X50"은 샘플 내의 입자들의 절반의 직경이 주어진 수보다 더 작다는 것을 의미한다. 예를 들어, X50이 5 미크론인 미분화된 프로게스테론은, 미분화된 프로게스테론의 주어진 샘플에 대하여, 입자들의 절반의 직경이 5 미크론 미만임을 의미한다. 유사하게, 용어 "X90"은 샘플 내의 입자들의 90%의 직경이 주어진 수보다 더 작다는 것을 의미한다.

[0139] 주어진 스테로이드 호르몬의 용해도는 여과지 조각을 칭량하고, 무게 측정된 여과지를 부흐너 깔때기(글라스 플릿을 갖는 유리 또는 자기)에 넣고, (예컨대, 네오프렌 칼라(neoprene collar)가 장착된 측면-암 플라스크를 이용하여) 알려진 양의 약학적 조성물을 진공을 이용하여 여과지를 통과하여 걸러냄으로써 표준 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 적절한 기간 동안 (실온 또는 증가된 온도에서) 건조시킨 후, 여과지의 무게를 다시 측정한다. 여과지 상의 스테로이드 호르몬의 양을 계산하고, 가용화된 및 불용화된 스테로이드의 양을 계산한다.

[0140] 용어 "글리세리드"는 지방산의 아실 라디칼을 갖는 글리세롤(1,2,3-프로판트리올)의 에스테르를 지칭하며, 또한 아실글리세롤로서 공지되어 있다. 글리세롤 분자의 단지 하나의 위치만 지방산으로 에스테르화되는 경우, "모노글리세리드" 또는 "모노아실글리세롤"이 생성된다; 두 위치가 에스테르화되는 경우, "디글리세리드" 또는 "디아실글리세롤"이 생성된다; 글리세롤의 모든 세 위치가 지방산으로 에스테르화되는 경우, "트리글리세리드" 또는 "트리아실글리세롤"이 생성된다. 모든 에스테르화된 위치가 동일한 지방산을 함유하는 경우, 글리세리드는 "단순"하며; 반면 에스테르화된 위치가 상이한 지방산으로 치환되는 경우, 글리세리드는 "혼합"된다. 단순 및 혼합 글리세리드의 조합물을 함유하는 경우, 글리세리드는 "복합물"이다. 글리세롤 백본의 탄소는 sn-1, sn-2 및 sn-3으로 표시되며, sn-2는 중간 탄소이며, sn-1 및 sn-3은 글리세롤 백본의 말단 탄소이다.

[0141] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "호르몬 결핍증"은 대상체에서 하나 이상의 스테로이드 호르몬의 낮은 수준을 나타낸다. 정상적인 호르몬 수치는 대상체 마다 다양할 것이며, 공지된 방법을 통해 결정될 수 있다. 낮은 호르몬 수준은 비제한적으로, 피로, 불규칙 출혈, 리비도 저하 및 우울증을 포함하는 증상과 관련될 수 있거나 없다. 에스트로겐 및 프로게스테론 결핍에 대처하기 위해 에스트로겐 및 프로게스테론 요법으로 치료될 수 있는 병태는 혈관운동 증상(예를 들어, 일과성 열감 홍조 및 야간 발한)을 포함하는 폐경-관련 증상을 포함한다. 또한 예를 들어, 비제한적으로, 혈관운동 증상, 수면 장애, 기분 변화 및 외음부 위축; 및 골다공증 및 보충 에스트라디올 및 프로게스테론으로 치료될 수 있는 기타 비-폐경기 질환 상태 또는 병태를 포함하는 다른 저에스트로겐 관련 병태 및 증상은 에스트로겐 및 프로게스테론 요법으로 치료될 수 있다.

[0142] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "숙주", "대상체" 및 "환자"는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭하며, 특히, 여성을 포함하는 암컷을 포함한다.

[0143] 용어 "가용화제"는 약학적 활성 성분(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론)을 가용화하는 작용제 또는 작용제들의 배합물을 지칭한다. 예를 들어, 비제한적으로, 적합한 가용화제는 약학적 활성 성분을 바람직한 정도로 가용화 또는 용해시키는 중쇄 오일 및 다른 용매 및 공용매를 포함한다. 본 명세서에 개시된 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 가용화제는 약학적 등급 가용화제(예를 들어, 약학적 등급 중쇄 오일)이다. 가용화제 또는 생성된 약학적 조성물의 특성 또는 성능을 향상시키기 위하여, 다른 부형제 또는 성분이 가용화제에 첨가되거나 그와 혼합될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 그러한 부형제의 예에는 계면활성제, 유화제, 증점제, 착색제, 향미제, 테르펜, 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 가용화제는 중쇄 오일이며, 일부 다른 구체예에서, 중쇄 오일은 공용매(들) 또는 다른 부형제(들)와 조합된다.

[0144] 용어 "중쇄"는 지방산 함유 분자의 지방족 사슬 길이를 기술하기 위해 사용된다. 구체적으로, "중쇄"는 예를 들어, 6 내지 14개 탄소 원자, 8 내지 12개 탄소 원자, 또는 8 내지 10개 탄소 원자를 함유하는 지방산 지방족 꼬리 또는 탄소 사슬을 함유하는 지방산, 지방산 에스테르 또는 지방산 유도체를 지칭한다.

[0145] 용어 "중쇄 지방산" 및 "중쇄 지방산 유도체"는 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 지방족 꼬리(즉, 탄소 사슬)를 갖는 지방산 또는 지방산 유도체를 기술하기 위해 사용된다. 지방산은 카르복실산 작용기에 부착된 비분지형 또는 분지형 지방족 꼬리로 이루어진다. 지방산 유도체는, 예를 들어 지방산 에스테르 및 지방산 함유 분자를 포함하며, 이에는, 비제한적으로, 지방산으로부터 유래되는 성분들을 포함하는 모노-, 디- 및 트리글리세리드를 포함한다. 지방산 유도체는 또한, 에틸렌 또는 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함된다. 지방족 꼬리는 포화 또는 불포화될 수 있다(후자는 탄소 원자들 사이의 하나 이상의 이중 결합을 가짐). 일부 구체예에서, 지방족 꼬리는 포화된다(즉, 탄소 원자들 사이에 이중 결합이 없음). 중쇄 지방산 또는 중쇄 지방산 유도체는 6 내지 14개의 탄소를 갖는 지방족 꼬리를 갖는 것들을 포함하며, 이에는 C6-C14, C6-C12, C8-C14, C8-C12, C6-C10, C8-C10, 또는 기타인 것들이 포함된다. 중쇄 지방산의 예는 비제한적으로, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 및 이들의 유도체가 포함된다. 특정 구체예에서, 본 명세서에 기술된 다양한 중쇄 오일을 제조하는데 사용된 중쇄 지방산은 C8, C10, 또는 이의 조합물이다.

[0146] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "오일"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 미분화된 프로게스테론 및/또는 미분화된 에스트라디올을 포함한, 출발 물질 또는 이의 전구체를 포함하는 생물학적으로 동일한 프로게스테론 또는 에스트라디올을 현탁 또는 가용화할 수 있는 임의의 약학적으로 허용되는 오일, 특히, 중쇄 오일을 지칭하며, 특히 땅콩유는 제외한다.

[0147] 용어 "중쇄 오일"은, 오일의 지방산 분획의 조성이 실질적으로 중쇄(즉, C6 내지 C14) 지방산인, 즉 오일 내의 지방산의 조성 프로파일이 실질적으로 중쇄인 오일을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "실질적으로"는 오일의 지방산 분획의 20% 내지 100%(상한 및 하한을 포함함)가 중쇄 지방산, 즉 6 내지 14개의 탄소를 갖는 지방족 꼬리(즉, 탄소 사슬)를 갖는 지방산으로 구성됨을 의미한다. 일부 구체예에서, 오일의 지방산 분획의 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95%가 중쇄 지방산으로 구성된다. 당업자는 오일의 "알킬 함량" 또는 "알킬 분포"라는 용어가 주어진 오일 또는 가용화제를 특성화하는 데 있어서 오일의 "지방산 분획"이라는 용어 대신 사용될 수 있고, 이들 용어는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용되고 있음을 용이하게 이해할 것이다. 그렇기 때문에, 본 명세서에 개시된 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 중쇄 오일은 오일의 지방산 분획이 실질적으로 중쇄 지방산인 중쇄 오일, 또는 오일의 알킬 함량 또는 알킬 분포가 실질적으로 중쇄 알킬, 예를 들어, C6-C14 알킬(또한, 예를 들어, C6-C12 알킬, C8-C12 알킬 및 C8-C10 알킬을 포함함)인 중쇄 오일을 포함한다. 본 명세서에 개시된 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 중쇄 오일은 약학적 등급(예를 들어, 약학적 등급 중쇄 오일)임이 당업자에 의해 이해될 것이다. 중쇄 오일의 예에는, 예를 들어, 비제한적으로, 중쇄 지방산, 글리세롤의 중쇄 지방산 에스테르(예를 들어, 모노-, 디-, 및 트리글리세리드), 프로필렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜의 중쇄 지방산 유도체, 및 이들의 조합이 포함된다.

[0148] 용어 "ECN" 또는 "등가 탄소수"는 오일의 지방산 사슬 내의 탄소 원자의 개수의 합을 의미하고, 오일을, 예를 들어, 중쇄 오일 또는 장쇄 오일로서 특성화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 트리팔미틴(트리팔미트산 글리세롤) - 이는 16개의 탄소 원자로 된 3개의 지방산 사슬을 함유하는 단순 트리글리세리드임 - 은 ECN이 3×16=48이다. 반대로, ECN=40인 트리글리세리드는 8, 16 및 16; 10, 14 및 16; 8, 14 및 18 등의 "혼합" 지방산 사슬 길이를 가질 수 있다. 천연 발생 오일은 빈번하게 특정 지방산들에 대하여 "혼합"되지만, 동일한 글리세롤 골격 내에 장쇄 지방산 및 중쇄 지방산 둘 모두를 함유하지 않는 경향이 있다. 따라서, ECN이 21 내지 42인 트리글리세리드는 전형적으로 주로 중쇄 지방산을 함유하며; 한편, ECN이 43 초과인 트리글리세리드는 전형적으로 주로 장쇄 지방산을 함유한다. 예를 들어, USP에서의 옥수수유 트리글리세리드의 ECN은 51 내지 54의 범위일 것이다. ECN이 12 내지 28인 중쇄 디글리세리드는 종종 주로 중쇄 지방 사슬을 함유할 것이며; 한편, ECN이 32 이상인 디글리세리드는 전형적으로 주로 장쇄 지방산 꼬리를 함유할 것이다. 모노글리세리드는 단 하나의 지방산 사슬의 사슬 길이와 매칭되는 ECN을 가질 것이다. 따라서, 6 내지 14 범위의 모노글리세리드 ECN은 주로 중쇄 지방산을 함유하고, ECN이 16 이상인 모노글리세리드는 주로 장쇄 지방산을 함유할 것이다.

[0149] 중쇄 트리글리세리드 오일의 평균 ECN은 전형적으로 21 내지 42이다. 예를 들어, US 약전(USP)에 열거된 바와 같이, 중쇄 트리글리세리드는 예시적인 오일로서 하기 표에 기재된 하기 조성을 갖고:

지방산 꼬리 길이	오일 %	예시적 오일
6	≤2.0	2.0
8	50.0-80.0	70.0
10	20.0-50.0	25.0
12	≤3.0	2.0
14	≤1.0	1.0

[0150]

[0151] 평균 ECN이 3*[(6*0.02) + (8*0.70) + (10*0.25) + (12*0.02) + (14*0.01)] = 25.8일 것이다. 예시적인 중쇄 트리글리세리드 오일의 ECN은 또한 (USP에 기재된 범위에 따라) 24.9 내지 27.0의 범위로 표현될 수 있다. 혼합 모노-, 디-, 및 트리글리세리드, 또는 단일 및 이중 지방산 글리콜을 갖는 오일의 경우, 전체 오일의 ECN은 각각의 개별 성분(예를 들어, C8 모노글리세리드, C8 디글리세리드, C10 모노글리세리드, 및 C10 디글리세리드)의 ECN을 계산하고, 성분의 상대 백분율에 각각의 성분에 대한 모노글리세리드에 대해 표준화된 ECN을 곱하여 합을 구함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 하기 표에 나타낸 C8 및 C10 모노- 및 디글리세리드를 갖는 오일은 ECN이 8.3이며, 이에 따라 중쇄 오일이다:

지방산 사슬 길이	오일 %	오일 %로서의 ECN (사슬 길이) x (오일 중 %)	오일 %로서의 ECN 모노글리세리드로 표준화됨
C8 모노글리세리드	47	8 x 0.47 = 3.76	3.76
C10 모노글리세리드	8	10 x 0.08 = 0.8	0.8
C8 디글리세리드	38	2 x (8 x 0.38) = 6.08	6.08/2 = 3.04
C10 디글리세리드	7	2 x (10 x 0.07) = 1.4	1.4/2 = 0.7
OIL ECN (모노글리세리드로 표준화됨)			8.3

[0152]

[0153] 달리 표현하면, ECN은 조성에서의 각각의 사슬 길이에 오일 중의 이의 상대 백분율을 곱하여 계산될 수 있다: (8*.85) + (10*.15) = 8.3.

[0154] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "부형제"는 비-API 성분, 예컨대, 가용화제, 항산화제, 오일, 윤활제, 용해 보조제, 테르펜, 및 약학적 생성물을 제형화하는데 사용되는 기타의 것을 지칭한다.

[0155] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 및 유사 용어는 손상, 질병, 또는 질환의 치료 또는 개선에서의 성공의 임의의 표시를 지칭하며, 이에는 증상의 감퇴; 관해; 증상의 감소, 또는 손상, 질병, 또는 질환을 환자가 더 참을성 있게 함; 변성 또는 쇠퇴 속도의 감속; 또는 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선과 같은 임의의 객관적 또는 주관적인 파라미터가 포함된다. 증상의 치료 또는 개선은 객관적 또는 주관적인 파라미터에 기초할 수 있으며, 이에는 신체 검사, 신경정신 검사, 또는 정신 감정의 결과가 포함된다.

[0156] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "예방"은 질병(예를 들어, 스테로이드 호르몬 결핍) 발병 위험이 있는 대상체의 예방적 치료로서, 대상체가 질병을 발생시킬 가능성을 감소시키는 예방적 치료를 나타낸다.

[0157] 문구 "치료학적 유효량"은 특정 증상, 장애 또는 질병의 치료에 적합한 주어진 스테로이드 호르몬 또는 약학적 조성물의 양을 지칭한다.

[0158] 본 명세서에 사용된 바와 같은 문구 "실질적으로 순수한"은 확인된 성분이 특정 구체예에서, 적어도 약 90 중량% 순수, 적어도 약 95 중량% 순수, 및 여전히 추가의 구체예에서, 적어도 약 98 중량% 순수함을 의미한다.

[0159] 본 명세서에 사용된 바와 같은 문구 "스테로이드 호르몬"은 프로게스테론, 17-하이드록시프로게스테론, 5α-디하이드로프로게스테론, 및 에스트라디올을 나타낸다.

[0160] 본 명세서에 사용된 바와 같은 문구 "참조 생성물"은 달리 명시되지 않는 한, 프로게스테론에 있어서 PROMETRIUM 및 에스트라디올에 있어서 ESTRACE 정제를 나타낸다.

[0161] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "부형제"는 약학적 생성물을 제형화하는 데 사용되는 가용화제, 산화방지제, 오일, 윤활제 및 기타와 같은 약학적 불활성 성분을 지칭한다.

[0162] 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료"는 손상, 질병, 또는 질환의 치료 또는 개선에서의 성공의 임의의 표시를 지칭하며, 이에는 증상의 감퇴; 관해; 증상의 감소, 또는 손상, 질병, 또는 질환을 환자가 더 참을성 있게 함; 변성 또는 쇠퇴 속도의 감속; 또는 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선과 같은 임의의 객관적 또는 주

관적인 파라미터가 포함된다. 증상의 치료 또는 개선은 객관적 또는 주관적인 파라미터에 기초할 수 있으며, 이에는 신체 검사, 신경정신 검사, 또는 정신 감정의 결과가 포함된다.

[0163] **II. 약학적 조성물**

[0164] 일 양태에서, 본 발명은 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 조성물은 에스트라디올, 프로게스테론, 및 가용화제(예를 들어, 중쇄 오일, 예를 들어 C6-C12 오일)를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올, 프로게스테론, 및 가용화제를 포함하는 약학적 조성물은 대상체 또는 대상체들의 집단에 투여될 때, 하기에 기재된 바와 같이 에스트라디올, 프로게스테론, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 하나 이상의 AUC, C_{max}, 또는 T_{max} 파라미터를 생성한다.

[0165] **에스트라디올 및 프로게스테론 조성물의 제형**

[0166] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 약학적 조성물은 가용화된 에스트라디올 및 현탁된 프로게스테론을 포함하거나; 가용화된 에스트라디올 및 부분 용해된 프로게스테론과 부분 현탁된 프로게스테론 둘 모두를 포함하거나; 가용화된 에스트라디올 및 완전 가용화된 프로게스테론을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 조성물은 가용화된 에스트라디올 및 현탁된 프로게스테론을 포함한다. 본 명세서에 제공되는 근본적인 제형 개념은 에스트라디올 및 프로게스테론의 다른 천연 또는 합성 형태에 대해 사용될 수 있지만, 에스트라디올 및 프로게스테론의 천연 형태 또는 생물학적으로 동일한 형태가 바람직하다.

[0167] 일부 구체예에서, 본 조성물은 에스트라디올을 약 0.05, 0.1, 0.125, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.375, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.625, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75, 또는 2.00 mg의 투여량으로 포함한다. 일부 구체예에서, 본 조성물은 프로게스테론을 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 또는 400 mg의 투여량으로 포함한다.

[0168] 일부 구체예에서, 에스트라디올은 가용화된다. 가용화된 에스트라디올은 가용화제 중에 대략 80% 내지 100% 가용성인 에스트라디올을 포함할 수 있으며, 구체적으로는 가용화제 중에 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 가용성인 구체예를 포함한다. 용해도는 질량 분율(% w/w, 또한 중량%로도 나타냄)로 표현될 수 있다. 일부 구체예에서, 에스트라디올은 미분화되거나 부분적으로 미분화된다. 일부 구체예에서, 미분화된 에스트라디올은 X50 입자 크기 값이 약 15 미크론 미만, 약 10 미크론 미만, 약 5 미크론 미만 또는 약 3 미크론 미만이다. 일부 구체예에서, 미분화된 에스트라디올은 X90 입자 크기 값이 약 25 미크론 미만, 약 20 미크론 미만, 또는 약 15 미크론 미만이다. 일부 구체예에서, 본 조성물은 미분화되고, 부분 가용화된 에스트라디올을 포함한다.

[0169] 일부 구체예에서, 본 조성물은 미분화된 프로게스테론을 포함한다. 프로게스테론 (또는 기타 약학적 활성 성분, 예컨대, 에스트라디올)은 당업자에 의해 전형적으로 이용되는 다수의 방법들 중 어느 하나를 통해 미분화될 수 있다. 다양한 구체예에서, 미분화된 프로게스테론은 X50 입자 크기 값이 약 15 미크론 미만, 약 10 미크론 미만, 약 5 미크론 미만 또는 약 3 미크론 미만이다. 다양한 구체예에서, 미분화된 프로게스테론은 X90 입자 크기 값이 약 25 미크론 미만, 약 20 미크론 미만, 또는 약 15 미크론 미만이다. 입자 크기는 임의의 적합한 방식으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 베크만 컬터(Beckman Coulter) LS 13 320 레이저 회절 입자 크기 분석기("베크만 장치")가 입자 크기를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0170] 에스트라디올 및 프로게스테론 조성물 및 그러한 조성물의 제조 방법은 미국 특허 제8,633,178호; 미국 특허 출원 공개 제2013/0129818호; 미국 특허 출원 공개 제2013/0338123호; 국제 특허 출원 공개 WO 2013/078422호; 및 국제 특허 출원 공개 WO 2013/192251호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0171] 가용화제

[0172] 본 발명의 에스트라디올 및 프로게스테론 조성물은 가용화제와의 블렌딩을 통해 제조된다. 일부 구체예에서, 가용화제는 중쇄 오일을 포함하는 약학적으로 허용되는 오일이다. 일부 구체예에서, 가용화제는 C6-C12 중쇄로 실질적으로 구성된 중쇄 오일이며, 예를 들어, 오일에 존재하는 사슬의 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%가 C6-C12이다. 일부 구체예에서, 오일은 적어도 하나의 중쇄 지방산, 예컨대 적어도 하나의 모노-, 디-, 또는 트리글리세리드를 갖는 중쇄 지방산, 또는 이들의 유도체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 중쇄 오일은 적어도 하나의 중쇄 지방산, 또는 중쇄 지방산의 에스테르를 갖는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 글리세리드를 포함한다. 일부

구체예에서, 가용화제는 땅콩유가 아니다.

[0173] 일부 구체예에서, 에스트라디올을 가용화하고 프로게스테론을 현탁, 부분 현탁 및 부분 가용화, 또는 완전 가용화하기 위해 사용되는 오일은 중쇄 지방산 에스테르(예를 들어, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 중쇄 지방산은 C6, C8, C10, C12, C6-C12, C8-C12, C6-C10, C8-C10, 또는 C10-C12 지방산이다. 일부 구체예에서, 중쇄 지방산은 포화되거나, 주로 포화되며, 예를 들어 약 50% 초과로 포화되거나, 약 60% 초과로 포화되거나, 또는 약 75% 초과로 포화된다. 일부 구체예에서, 가용화제는 주로 중쇄 길이 포화 지방산 또는 그의 유도체, 특히 주로 C8 내지 C12 포화 지방산 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0174] 일부 구체예에서, 중쇄 가용화제는, 예를 들어, 비제한적으로, 하기의 포화 중쇄 지방산 또는 포화 중쇄 지방산의 유도체를 포함한다: 카프로산(C6), 에난트산(C7), 카프릴산(C8), 펠라르곤산(C9), 카프르산(C10), 운데실산(C11), 라우르산(C12), 트리데실산(C13), 또는 미리스트산(C14). 일부 구체예에서, 가용화제는 이들 자유 중쇄 지방산으로 제조된 오일, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 또는 에틸렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르의 오일, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이들 예는 주로 포화 중쇄 지방산(즉, 지방산의 50% 초과가 중쇄 포화 지방산임)을 포함한다. 일부 구체예에서, 가용화제는 주로 C6 내지 C12 포화 지방산 또는 지방산의 유도체를 포함한다.

[0175] 일부 구체예에서, 가용화제는 하나 이상의 모노-, 디-, 또는 트리글리세리드 또는 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 글리세린계 가용화제는 MIGLYOL®을 포함하며, 이는 카프릴산/카프르산 트리글리세리드(독일 함부르크 소재의 SASOL Germany GMBH)이다. MIGLYOL®은 Miglyol® 810(카프릴산/카프르산 트리글리세리드), Miglyol® 812(카프릴산/카프르산 트리글리세리드), Miglyol® 816(카프릴산/카프르산 트리글리세리드), 및 Miglyol® 829(카프릴산/카프르산/석신산 트리글리세리드)를 포함한다. 마찬가지로, 다른 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 가용화제가 고려되며, 예를 들어 카프로산/카프릴산/카프르산/라우르산 트리글리세리드; 카프릴산/카프르산/리놀레산 트리글리세리드; 또는 카프릴산/카프르산/석신산 트리글리세리드가 포함된다. 다른 예시적인 카프릴산/카프르산 모노-, 디-, 또는 트리글리세리드 가용화제는 CAPMUL®(미국 오하이오주 콜럼버스 소재의 ABITEC)을 포함하며, 이에는 CAPMUL® MCM, CAPMUL® MCM C10, CAPMUL® MCM C8, CAPMUL® MCM C8 EP, 및 CAPMUL® 708 G가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 구체예에 따르면, 분획화된 식물성 지방산의 다른 모노-, 디-, 및 트리글리세리드, 및 이들의 조합 또는 유도체가 가용화제일 수 있다. 예를 들어, 가용화제는 포화 코코넛 및 팜핵유의 1,2,3-프로판트리올(글리세롤, 글리세린, 글리세린(glycerine)) 에스테르 및 이들의 유도체일 수 있다.

[0176] 일부 구체예에서, 가용화제는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이들의 조합의 하나 이상의 에스테르를 포함한다. 예시적인 프로필렌 및 폴리에틸렌 글리콜계 가용화제는 글리세릴 모노- 및 디-카프릴레이트; 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(예를 들어, CAPMUL® PG-8 또는 CAPMUL® PG-8 NF); 프로필렌 글리콜 모노카프레이트(예를 들어, CAPMUL® PG-10); 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(예를 들어, CAPMUL® PG-12 EP/NF); 프로필렌 글리콜 모노- 및 다이카프릴레이트; 프로필렌 글리콜 모노- 및 다이카프레이트; 프로필렌 글리콜 다이카프릴레이트/다이카프레이트(예를 들어, MIGLYOL® 840); 프로필렌 글리콜 다이라우레이트(예를 들어, CAPMUL® PG-2L EP/NF); 다이에틸렌 글리콜 모노 에스테르(예를 들어, TRANSCUTOL®, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 프랑스 생프리스트 소재의 GATTEFOSSÉ SAS); 및 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함한다.

[0177] 일부 구체예에서, 시중에서 입수가능한 지방산 글리세롤 및 글리콜 에스테르 가용화제는 천연 오일로부터 제조되며, 따라서, 지방산 에스테르에 더하여, 가용화제를 주로 포함하고 특성화하는 성분들을 포함할 수 있다. 그러한 다른 성분들은, 예를 들어 다른 지방산 모노-, 디-, 및 트리글리세리드, 지방산 모노- 및 다이에스테르 에틸렌 또는 프로필렌 글리콜, 자유 글리세롤 또는 글리콜, 또는 자유 지방산일 수 있다. 예를 들어, CAPMUL® MCM C8에 대한 ABITEC에 의한 기술 데이터 시트는, 중쇄 지방산(주로 카프릴산)의 모노 및 디글리세리드로 구성되는 것으로서 CAPMUL® MCM C8을 기재하고, ≤1%의 C6, ≥95%의 C8, ≤5%의 C10, 및 ≤1.5%의 C12 및 그 이상으로서 알킬 함량을 기재한다. 추가의 예로서, MIGLYOL® 812는 일반적으로 C8-C10 트리글리세리드로 기재되는데, 지방산 조성이 적어도 약 80%가 카프릴(C8)산 및 카프르(C10)산이기 때문이다. 그러나, 이는 또한 소량의 다른 지방산, 예를 들어 약 5% 미만의 카프로(C6)산, 라우르(C12)산, 및 미리스트(C14)산을 포함할 수 있다.

[0178] 임의의 적합한 양의 중쇄 오일이 본 명세서에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 일반적으로, 경피 약학적 조성물은 약 10% (w/w) 내지 약30% (w/w)를 함유한다. 조성물은 예를 들어, 약 14% (w/w) 내지 약 26% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 18% (w/w) 내지 약 22% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 10% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 10% (w/w) 내지 약 20% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 10% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 15%

(w/w) 내지 약 20% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 20% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 25% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 중쇄 오일을 함유할 수 있다. 조성물은 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30% (w/w) 중쇄 오일을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 범위 양의 중쇄 오일을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 15% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 범위 양의 중쇄 오일을 포함한다.

[0179] 계면활성제

[0180] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 비이온성 또는 이온성 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는 중쇄 지방산 또는 장쇄 지방산의 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 중 하나 이상, 예를 들어 GELUCIRE® - 예를 들어, GELUCIRE® 39/01(포화 C12-C18 지방산의 글리세롤 에스테르); GELUCIRE® 43/01(경질 지방 NF/JPE); GELUCIRE® 44/14(라우로일 마크로골-32 글리세리드 EP, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 NF, 라우로일 폴리옥실글리세리드(USA FDA IIG)); 및 GELUCIRE® 50/13(스테아로일 마크로골-32 글리세리드 EP, 스테아로일 폴리옥실-32 글리세리드 NF, 스테아로일 폴리옥실글리세리드(USA FDA IIG))을 포함함 - 로서 시중에서 입수가능한 라우로일 마크로골-32 글리세리드 또는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드로부터 선택된다.

[0181] 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는 모노- 및 디-프로필렌 및 에틸렌 글리콜의 조합 및 모노-, 디-, 및 트리글리세리드 조합을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드(Gelucire®, 프랑스 생프리스트 소재의 GATTEFOSSÉ SAS)는 본 명세서에서 계면활성제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르인 GELUCIRE® 44/14(PEG-32 글리세릴 라우레이트 EP)는 모노-, 디- 및 트리글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜의 모노- 및 디에스테르로 구성된 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드이다.

[0182] 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는, 예를 들어, 비제한적으로, 올레산, 리놀레산, 팔미트산, 및 스테아르산 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 소르비톨 에스테르를 포함하는데, 이에는 폴리소르베이트 80이 포함되며, 이는 상표 TWEEN 80®(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma Aldrich)으로 시중에서 입수가능하다. 폴리소르베이트 80은 대략 60% 내지 70%의 올레산을 포함하며, 나머지는 주로 리놀레산, 팔미트산, 및 스테아르산을 포함한다.

[0183] 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는 PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글리콜 팔미토스테아레이트를 포함하며, 이는 TEFOSE® 63(프랑스 생프리스트 소재의 GATTEFOSSÉ SAS)으로 시중에서 입수가능하고, 이는, 예를 들어 CAPMUL® MCM과 함께, 예를 들어 8:2 또는 9:1의 MCM 대 TEFOSE® 63의 비로 사용될 수 있다. 다른 예시적인 가용화제/비이온성 계면활성제 조합은, 비제한적으로, Miglyol® 812:GELUCIRE 50/13 또는 Miglyol® 812:TEFOSE® 63을 포함한다.

[0184] 비이온성 또는 이온성 계면활성제는 약 0.01% 초과의 농도, 예를 들어, 약 0.01% 내지 30.0%, 약 0.1% 내지 10.0%, 또는 약 1% 내지 10.0%, 10% 내지 30%의 농도로 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 10.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 15.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 5.0 중량%, 예를 들어 약 1.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 5.0 중량% 내지 약 15.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 10.0 중량% 내지 약 20.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 30.0 중량% 미만, 29.0 중량% 미만, 28.0 중량% 미만, 27.0 중량% 미만, 26.0 중량% 미만, 25.0 중량% 미만, 24.0 중량% 미만, 23.0 중량% 미만, 22.0 중량% 미만, 21.0 중량% 미만, 20.0 중량% 미만, 19.0 중량% 미만, 18.0 중량% 미만, 17.0 중량% 미만, 16.0 중량% 미만, 15.0 중량% 미만, 14.0 중량% 미만, 13.0 중량% 미만, 12.0 중량% 미만, 11.0 중량% 미만, 10.0 중량% 미만, 9.0 중량% 미만, 8.0 중량% 미만, 7.0 중량% 미만, 6.0 중량% 미만, 5.0 중량% 미만, 4.0 중량% 미만, 3.0 중량% 미만, 2.0 중량% 미만, 또는 1.0 중량% 미만의 계면활성제를 포함한다.

[0185] 다른 부형제

[0186] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 비제한적으로, 착색제, 향미제, 보존제, 및 맛차폐제와 같은 하나 이상의 다른 부형제를 추가로 포함한다. 부형제의 선택은 특정 투여 방식, 용해도 및 안정성에 미치는 부형제의 영향, 및 투여형의 성질과 같은 인자들에 크게 좌우될 것이다. 예를 들어, 착색제는 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%를 차지할 수 있다. 보존제는 메틸 파라벤과 프로필 파라벤을, 예를 들어 약 10:1의 비로, 그리고 약 0.005 중량%

및 0.05 중량%의 비율로 포함할 수 있다.

[0187] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 약학적 조성물에 사용되는 가용화제, 계면활성제, 및 부형제는 비독성이고, 약학적으로 허용되고, 서로 상용성이고, 약학적 조성물 및 서로에 대한 다양한 성분들의 안정성을 유지한다. 추가로, 약학적 조성물을 포함하는 다양한 성분들의 조합이 유지될 것이며, 이는 대상체에게 투여될 때 원하는 치료적 효과를 가져올 것이다.

[0188] 제형

[0189] 일부 구체예에서, 가용화제들(예를 들어, 둘 이상의 오일)의 조합 또는 하나 이상의 가용화제 및 하나 이상의 계면활성제의 조합이 에스트라디올 및 프로게스테론 조성물을 형성하는데 사용된다. 이들 가용화제 또는 가용화제 및 계면활성제의 다양한 비가 사용될 수 있다. 예를 들어, CAPMUL® MCM과 비이온성 계면활성제, 예를 들어 GELUCIRE® 44/14(라우로일 마크로골-32 글리세리드 EP; 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 NF; 라우로일 폴리옥실글리세리드(USA FDA IIG))는 약 99:1 내지 약 2:1의 비로 사용될 수 있으며, 이에는, 예를 들어, 비제한적으로, 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 80:10, 80:15, 85:20, 90:10, 및 98:1이 포함된다. 다른 예로서, CAPMUL® MCM과 비이온성 계면활성제, 예를 들어 TEFOSE® 63은 약 8:2 또는 9:1의 비로 사용될 수 있다. 다른 예시적인 가용화제/계면활성제 조합은, 비제한적으로, Miglyol® 812:GELUCIRE® 50/13 또는 Miglyol® 812:TEFOSE® 63이 포함된다. 오일(예를 들어, 모노글리세리드 및 디글리세리드의 중쇄 지방산 에스테르) 대 비이온성 계면활성제의 비는 상당히 더 높을 수 있다. 예를 들어, CAPMUL® MCM과 GELUCIRE®는 최대 약 65:1, 예를 들어 8:1, 22:1, 49:1, 65:1 및 66:1의 비로 사용될 수 있다. 따라서, 유용한 비는 8:1 이상, 예를 들어 60 내지 70:1일 수 있다.

[0190] 일부 구체예에서, 에스트라디올 또는 프로게스테론은 실온에서 가용화제 중에 가용성이기는 하지만, 특정 가용화제를 가온하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 제형이 계면활성제로서 중쇄 지방산 모노- 및 디글리세리드(예를 들어, CAPMUL® MCM) 및 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드(예를 들어, GELUCIRE®)를 포함하는 경우, 오일 또는 계면활성제는, 오일과 계면활성제의 혼합을 촉진시키기 위해, 예를 들어, 계면활성제의 경우에는 약 65℃로 그리고 오일의 경우에는 더 낮은 온도로 가온될 수 있다. 에스트라디올이 이 온도에서 첨가되거나, 또는 혼합물이, 예를 들어 약 40℃ 또는 약 30℃로 냉각됨에 따라 더 낮은 온도에서 첨가되거나, 또는 심지어는 혼합물이 실온으로 냉각된 후에 첨가될 수 있다. 프로게스테론 또한, 혼합물이, 예를 들어 약 40℃ 미만으로 또는 약 30℃ 미만으로 냉각됨에 따라 첨가되거나, 혼합물이 실온으로 냉각된 후 첨가될 수 있다.

[0191] 비제한적인 예로서, 본 발명의 조성물은 가용화된 에스트라디올; 프로게스테론 - 프로게스테론의 적어도 30%(예를 들어, 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 그 이상)는 가용화됨(나머지는 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이 미분화됨); 및 계면활성제의 존재 또는 부재하에 가용화제 - 이는 중쇄 지방산 모노-, 디-, 또는 트리글리세리드를 포함하는 오일임 - 를 포함한다. 특정 구체예에서, 프로게스테론에 대한 명세는 >80%의 가용화, <20%의 미분화 또는 >85%의 가용화, <15%의 미분화로 설정된다. 가용화제로서 CAPMUL® MCM NF(글리세릴 카프릴레이트/카프레이트)를 그리고 계면활성제로서 GELUCIRE® 44/14(라우로일 폴리옥시글리세리드)를 사용하고, 프로게스테론의 적어도 약 85%가 가용화될 수 있는 그러한 예시적인 구체예의 구체적인 예에는, 예를 들어, 하기의 5개의 제형 A 내지 E가 포함된다:

[0192] **표 1. 약학적 조성물 A - 프로게스테론 50 mg/에스트라디올 0.25 mg**

성분	양(% w/w)	Qty/캡슐 (mg)
프로게스테론, USP, 미분화됨	33.33	50.00
에스트라디올 반수화물	0.17	0.26
CAPMUL® MCM, NF	65.49	98.24
GELUCIRE® 44/14, NF	1.00	1.50
총	100.00	150.00

[0193]

[0194] **표 2. 약학적 조성물 B - 프로게스테론 50 mg/에스트라디올 0.5 mg**

성분	양(% w/w)	Oty/캡슐 (mg)
프로게스테론, USP, 미분화됨	33.33	50.00
에스트라디올 반수화물	0.35	0.52
CAPMUL® MCM, NF	65.32	97.98
GELUCIRE® 44/14, NF	1.00	1.50
총	100.00	150.00

[0195]

[0196] **표 3. 약학적 조성물 C - 프로게스테론 100 mg/에스트라디올 0.5 mg**

성분	양(% w/w)	Oty/캡슐 (mg)
프로게스테론, USP, 미분화됨	33.33	100.00
에스트라디올 반수화물	0.17	0.52
CAPMUL® MCM, NF	65.49	196.48
GELUCIRE® 44/14, NF	1.00	3.00
총	100.00	300.00

[0197]

[0198] **표 4. 약학적 조성물 D - 프로게스테론 100 mg/에스트라디올 1 mg**

성분	양(% w/w)	Oty/캡슐 (mg)
프로게스테론, USP, 미분화됨	33.33	100.00
에스트라디올 반수화물	0.34	1.03
CAPMUL® MCM, NF	65.32	195.97
GELUCIRE® 44/14, NF	1.00	3.00
총	100.00	300.00

[0199]

[0200] **표 5. 약학적 조성물 E - 프로게스테론 200 mg/에스트라디올 2 mg**

성분	양(% w/w)	Oty/캡슐 (mg)
프로게스테론, USP, 미분화됨	33.33	200.00
에스트라디올 반수화물	0.34	2.06
CAPMUL® MCM, NF	65.32	391.94
GELUCIRE® 44/14, NF	1.00	6.00
총	100.00	600.00

[0201]

[0202] *각주: 본 명세서에 기재된 제형 모두에 있어서, 1.00 mg 에스트라디올은 1.03 mg 에스트라디올 반수화물과 등가이다.

[0203] 일반적으로 표현하면, 상기 제형은 30 내지 35 중량%의 프로게스테론, 0.1 내지 0.4 중량%의 에스트라디올(또는 에스트라디올 반수화물), 55 내지 75 중량%의 오일 - 이는 주로 중쇄 지방산 모노-, 디-, 또는 트리글리세리드, 예컨대 CAPMUL® MCM임 -, 및 0.5 내지 10 중량%의 비이온성 계면활성제, 예컨대 GELUCIRE® 44/14를 포함한다. 상기 제형은 부형제, 예를 들어 젤라틴, 예컨대 젤라틴 200 블룸(Gelatin 200 Bloom), 글리세린, 착색제, 예컨대 오파틴트(Opatint) 레드 및 화이트, 및, 선택적으로, MIGLYOL® 812를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0204] 에스트라디올 가용화는 고 함량 균일성 및 향상된 안정성을 보장하도록 돕는다. 완전 가용화된 프로게스테론 제형 또는 프로게스테론의 적어도 약 50%, 예를 들어 적어도 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상이 가용화된, 부분 가용화된 프로게스테론 제형은 개선된 PK-관련 특성을 제공하는 것으로 보인다.

[0205] **에스트라디올 및 프로게스테론 조성물의 약동학적 파라미터**

[0206] 본 발명의 약학적 조성물은 조성물이 투여되는 대상체(예를 들어, 여성 대상체)에서 바람직한 약동학적 파라미터를 제공하도록 제형화된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 대상체에서 프로게스테론에 대한 바람직한 약동학적 파라미터를 생성한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 대상체에서 에스트라디올에 대한 바람직한 약동학적 파라미터를 생성한다. 일부 구체예에서,

본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 대상체에서 프로게스테론 또는 에스트라디올의 하나 이상의 대사물, 예를 들어 에스트론 또는 총 에스트론에 대한 바람직한 약동학적 파라미터를 생성한다.

[0207] 대상체에 대한 프로게스테론 및 에스트라디올을 포함하는 조성물의 투여 후에, 프로게스테론 또는 에스트라디올의 농도 및 대사가 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액, 혈청, 또는 혈장 샘플)에서 측정될 수 있다. 프로게스테론은 프레그난디올 및 프레그나놀론으로 대사되며, 이어서 이는 글루쿠로니드 및 설페이트 대사물에 컨쥬게이션되며, 이들은 배설되거나 또는 추가로 재순환된다. 에스트라디올은 에스트론으로 가역적으로 전환되고, 에스트라디올 및 에스트론 둘 모두는 대사물 에스트리올로 전환될 수 있다. 폐경후 여성에서, 순환 에스트로겐의 상당한 비율은 설페이트 컨쥬게이터, 특히 에스트론 설페이트로서 존재한다. 따라서, 에스트론은 (에스트론 설페이트와 같은 컨쥬게이터를 제외한) "에스트론" 양 및 (자유리 또는 컨쥬게이션되지 않은 에스트론, 및 컨쥬게이션된 에스트론, 예컨대 에스트론 설페이트를 포함한) "총 에스트론" 양에 관하여 측정될 수 있다.

[0208] 본 발명의 약학적 조성물은 대상체에 대한 또는 대상체들의 집단에 대한 조성물의 투여 후에 프로게스테론, 에스트라디올, 또는 이들의 대사물의 하나 이상의 약동학적 파라미터에 대해 특성화될 수 있다. 이들 약동학적 파라미터는 AUC, C_{max}, 및 T_{max}를 포함한다. AUC는 횡좌표(X-축)를 따라 시간에 대해 종좌표(Y-축)를 따라 약물의 혈액, 혈청, 또는 혈장 농도를 도표로 나타낸 곡선하 면적(AUC)의 계산이다. AUC는 제약 기술분야에서 잘 이해되어 있는 자주 사용되는 툴이며 광범위하게 기재되어 왔다. C_{max}는 대상체의 혈액, 혈청, 또는 혈장에서의 최대 약물 농도에 대한 약어로서 당업계에 잘 이해되어 있다. T_{max}는 대상체의 혈액, 혈청, 또는 혈장에서의 최대 약물 농도에 이르기까지의 시간에 대한 약어로서 당업계에 잘 이해되어 있다.

[0209] 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터, 예를 들어 AUC, C_{max}, 또는 T_{max}가 에스트라디올에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터, 예를 들어 AUC, C_{max}, 또는 T_{max}가 프로게스테론에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터, 예를 들어 AUC, C_{max}, 또는 T_{max}가 에스트론에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터, 예를 들어 AUC, C_{max}, 또는 T_{max}가 총 에스트론에 대해 측정된다.

[0210] 다양한 방법들 중 임의의 방법이 샘플에서 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준을 측정하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 방법에는 면역검정, 질량 분광분석(MS), 자외선 형광 검출을 갖는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 질량 분광분석(LC-MS)과 연결된 액체 크로마토그래피, 탠덤 질량 분광분석(MS/MS), 및 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광분석(LC-MS/MS)이 포함된다. 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준은 검증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 측정된다. 호르몬 수준을 측정하는 방법은 문헌에 잘 기재되어 있다.

[0211] 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준은 임의의 생물학적 샘플, 예를 들어 조직 또는 유체, 예컨대 혈액, 혈청, 혈장, 또는 소변에서 측정될 수 있다. 일부 구체예에서, 샘플은 혈액 또는 혈장이다. 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준은 투여 후 약 0.0, 0.10, 0.20, 0.05, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 또는 48시간에, 또는 호르몬 각각의 수준을 결정하는 데 일반적이거나 유용한 임의의 다른 적절한 기간에 측정된다. 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준은 단일 용량 또는 초회 용량의 투여 후 약 18시간, 약 24시간, 약 18 내지 36시간, 약 20 내지 30시간, 약 22 내지 26시간, 약 24 내지 36시간, 약 36시간, 약 36 내지 48시간, 약 40 내지 48시간, 또는 약 48시간에 측정된다. 일반적으로, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준을 결정하기 위한 검정은 투여 후 매 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 360, 480, 720, 또는 1440분마다 1회 이상 측정되거나, 이들의 조합으로 측정된다(예를 들어, 최초의 측정이 처음 1시간 동안은 매 15분마다 실시된 후, 이후에 매 120분마다 실시됨). 구체예에서, 그러한 측정의 시기는 C_{max}, T_{max}, 또는 AUC를 정확하게 측정하도록 설계된다. 시기는 주어진 상황에 기초하여 조정될 수 있다(즉, 하나의 제형이 더 신속한 C_{max}를 야기할 수 있으며, 이 경우에 이들 초기 횟수는, C_{max}, T_{max}, 및 AUC의 정확한 측정을 보장하기 위하여, 함께 더 조밀하게 모이거나, 시간 제로에 더 가깝거나, 둘 모두가 이루어질 것이다). 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 C_{max}, T_{max}, 또는 AUC 값은 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 단일 용량의 투여 후에 측정된다.

[0212] 일부 구체예에서, C_{max}, T_{max}, 또는 AUC에 대한 값은 환자 집단의 모든 대상체로부터 취해진 다수의 값을 나타내며, 이에 따라 전체 집단에 걸쳐 평균을 낸 평균 값(예를 들어, 산술 또는 기하 평균)이다.

[0213] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올, 프로게스테론, 및 중쇄 가용화제를 포함하는 약학적 조성물의 대상체에 대한, 또는 대상체들의 집단에 대한 경구 투여는, 하기에 기재된 바와 같이 에스트라디올, 프로게스테론, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 하나 이상의 AUC, C_{max}, 또는 T_{max} 파라미터, 또는 각각 하나 이상의 평균 AUC, 평균 C_{max}, 또는 평균 T_{max} 파라미터를 생성한다.

[0214] 제형 A에 있어서 AUC, C_{max}, 및 T_{max} 파라미터

[0215] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.25 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 상기 표 1에서의 제형 A의 제형을 포함한다.

[0216] 일부 구체예에서, 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 조성물의 대상체에 대한 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 생성한다:

[0217] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml; 또는

[0218] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml.

[0219] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml, 및 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml 둘 모두를 생성한다.

[0220] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0221] (i) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 또는

[0222] (ii) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0223] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml, 및 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 둘 모두를 생성한다.

[0224] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기를 생성한다:

[0225] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml;

[0226] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml;

[0227] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 또는

[0228] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0229] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr을 추가로 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr을 추가로 생성한다.

[0230] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 파라미터를 생성한다:

[0231] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml;

[0232] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml;

[0233] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 또는

[0234] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0235] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (ii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (iii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), 및 (iii) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다.

[0236] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0237] (i) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml;

[0238] (ii) 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml; 또는

[0239] (iii) 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr.

[0240] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0241] (i) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml;

[0242] (ii) 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml; 또는

[0243] (iii) 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0244] 일부 구체예에서, 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체들의 집단에 투여되고, 조성물이 투여된 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)에 대해 평균 파라미터가 결정된다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml, 에스트라디올에 대한 평균 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml, 및 에스트라디올에 대한 평균 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml, 프로게스테론에 대한 평균 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml, 및 프로게스테론에 대한 평균 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml, 에스트론에 대한 평균 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml, 및 에스트론에 대한 평균 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 총 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml, 총 에스트론에 대한 평균 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml, 및 총 에스트론에 대한 평균 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr 중 하나 이상을 생성한다.

[0245] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물로 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 1에서의 제형 A의 제형을 갖는 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml; 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max}

17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml; 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml; 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml; 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml; 및 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr임.

[0246] 일부 구체예에서, 본 방법은 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 1에서의 제형 A의 제형을 갖는 약학적 조성물)의 단일 용량의 투여 후 대상체로부터 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)을 얻는 단계, 및 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트라디올에 대한 C_{max}, 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 프로게스테론에 대한 C_{max}, 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트론에 대한 C_{max}, 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 및 총 에스트론에 대한 C_{max}로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 파라미터를 측정하는 단계를 추가로 포함하며; 여기서, 하기 값들 중 하나 이상의 존재는 치료적 유효 용량임을 나타낸다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml; 또는 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터는 단일 용량의 투여 후 약 18시간, 약 24시간, 약 18 내지 36시간, 약 20 내지 30시간, 약 22 내지 26시간, 약 24 내지 36시간, 약 36시간, 약 36 내지 48시간, 약 40 내지 48시간, 또는 약 48시간에 측정된다.

[0247] AUC, C_{max}, 및 T_{max} 파라미터(B)

[0248] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 상기 표 2에서의 제형 B의 제형을 포함한다.

[0249] 일부 구체예에서, 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 조성물의 대상체에 대한 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 생성한다:

[0250] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml; 또는

[0251] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml.

[0252] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml, 및 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 둘 모두를 생성한다.

[0253] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0254] (i) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 또는

[0255] (ii) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0256] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 프로게스테론에 대한 $(AUC)_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml, 및 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 둘 모두를 생성한다.

[0257] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기를 생성한다:

[0258] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0259] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0260] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 또는

[0261] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0262] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr을 추가로 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr을 추가로 생성한다.

[0263] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 파라미터를 생성한다:

[0264] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0265] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0266] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 또는

[0267] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0268] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (ii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (iii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), 및 (iii) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다.

[0269] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0270] (i) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml;

[0271] (ii) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 또는

[0272] (iii) 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr.

[0273] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0274] (i) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml;

[0275] (ii) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml; 또는

[0276] (iii) 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0277] 일부 구체예에서, 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체들의 집단에 투여되고, 조성물이 투여된 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)에 대해 평균 파라미터가 결정된다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml, 에스트라디올에 대한 평균 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml, 및 에스트라디올에 대한 평균 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml, 프로게스테론에 대한 평균 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml, 및 프로게스테론에 대한 평균 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml, 에스트론에 대한

평균 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml, 및 에스트론에 대한 평균 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 총 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml, 총 에스트론에 대한 평균 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml, 및 총 에스트론에 대한 평균 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr 중 하나 이상을 생성한다.

[0278] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물로 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 2에서의 제형 B의 제형을 갖는 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml; 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml; 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml; 및 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0279] 일부 구체예에서, 본 방법은 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 2에서의 제형 B의 제형을 갖는 약학적 조성물)의 단일 용량의 투여 후 대상체로부터 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)을 얻는 단계, 및 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트라디올에 대한 C_{max}, 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 프로게스테론에 대한 C_{max}, 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트론에 대한 C_{max}, 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 및 총 에스트론에 대한 C_{max}로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 파라미터를 측정하는 단계를 추가로 포함하며; 여기서, 하기 값들 중 하나 이상의 존재는 치료적 유효 용량임을 나타낸다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터는 단일 용량의 투여 후 약 18시간, 약 24시간, 약 18 내지 36시간, 약 20 내지 30시간, 약 22 내지 26시간, 약 24 내지 36시간, 약 36시간, 약 36 내지 48시간, 약 40 내지 48시간, 또는 약 48시간에 측정된다.

[0280] AUC, C_{max}, 및 T_{max} 파라미터(C)

[0281] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 상기 표 3에서의 제형 C의 제형을 포함한다.

[0282] 일부 구체예에서, 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 조성물의 대상체에 대한 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 생성한다:

[0283] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml; 또는

[0284] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml.

[0285] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml, 및 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 둘 모두를 생성한다.

[0286] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0287] (i) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 또는

[0288] (ii) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0289] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml, 및 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 둘 모두를 생성한다.

[0290] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기를 생성한다:

[0291] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0292] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0293] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 또는

[0294] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0295] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr을 추가로 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr을 추가로 생성한다.

[0296] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0297] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0298] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0299] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 또는

[0300] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0301] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (ii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (iii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), 및 (iii) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다.

[0302] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0303] (i) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml;

[0304] (ii) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 또는

[0305] (iii) 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr.

[0306] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0307] (i) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml;

[0308] (ii) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml; 또는

[0309] (iii) 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0310] 일부 구체예에서, 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체들의 집단에 투여되고, 조성물이 투여된 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액 및 혈장 샘플)에 대해 평균 파라미터가 결정된다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml, 에스트라디올에 대한 평균 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml, 및 에스트라디올에 대한 평균 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml, 프로게스테론에 대한 평균 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml, 및 프로게스테론에 대한 평균 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml, 에스트론에 대한 평균 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml, 및 에스트론에 대한 평균 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 총 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml, 총 에스트론에 대한 평균 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml, 및 총 에스트론에 대한 평균 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr 중 하나 이상을 생성한다.

[0311] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물로 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 3에서의 제형 C의 제형을 갖는 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml; 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml; 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml; 및 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr임.

[0312] 일부 구체예에서, 본 방법은 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 3에서의 제형 C의 제형을 갖는 약학적 조성물)의 단일 용량의 투여 후 대상체로부터 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)을 얻는 단계, 및 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트라디올에 대한 C_{max}, 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 프로게스테론에 대한 C_{max}, 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트론에 대한 C_{max}, 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 및 총 에스트론에 대한 C_{max}로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 파라미터를 측정하는 단계를 추가로 포함하며; 여기서, 하기 값들 중 하나 이상의 존재는 치료적 유효 용량임을 나타낸다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터는 단일 용량의 투여 후 약 18시간, 약 24시간, 약 18 내지 36시간, 약 20 내지 30시간, 약 22 내지 26시간, 약 24 내지 36시간, 약 36시간, 약 36 내지 48시간, 약 40 내지 48시간, 또는 약 48시간에 측정된다.

[0313] <u>AUC, C_{max}, 및 T_{max} 파라미터(D)</u>

[0314] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 1 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약

100 mg의 투여량으로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 상기 표 4에서의 제형 D의 제형을 포함한다.

[0315] 일부 구체예에서, 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 조성물의 대상체에 대한 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 생성한다:

[0316] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml; 또는

[0317] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml.

[0318] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml, 및 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml 둘 모두를 생성한다.

[0319] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0320] (i) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 또는

[0321] (ii) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0322] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml, 및 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 둘 모두를 생성한다.

[0323] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기를 생성한다:

[0324] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml;

[0325] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml;

[0326] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 또는

[0327] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0328] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr을 추가로 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr을 추가로 생성한다.

[0329] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 파라미터를 생성한다:

[0330] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml;

[0331] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml;

[0332] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 또는

[0333] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0334] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (ii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (iii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), 및 (iii) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다.

[0335] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0336] (i) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml;

[0337] (ii) 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml; 또는

[0338] (iii) 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr.

[0339] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0340] (i) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml;

[0341] (ii) 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml; 또는

[0342] (iii) 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0343] 일부 구체예에서, 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체들의 집단에 투여되고, 조성물이 투여된 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)에 대해 평균 파라미터가 결정된다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml, 에스트라디올에 대한 평균 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml, 및 에스트라디올에 대한 평균 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml, 프로게스테론에 대한 평균 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml, 및 프로게스테론에 대한 평균 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml, 에스트론에 대한 평균 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml, 및 에스트론에 대한 평균 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 총 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml, 총 에스트론에 대한 평균 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml, 및 총 에스트론에 대한 평균 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr 중 하나 이상을 생성한다.

[0344] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물로 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 4에서의 제형 D의 제형을 갖는 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml; 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml; 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml; 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml; 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml; 및 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0345] 일부 구체예에서, 본 방법은 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 4에서의 제형 D의 제형을 갖는 약학적 조성물)의 단일 용량의 투여 후 대상체로부터 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)을 얻는 단계, 및 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트라디올에 대한 C_{max}, 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 프로게스테론에 대한 C_{max}, 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트론에 대한 C_{max}, 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 및 총 에스트론에 대한 C_{max}로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 파라미터를 측정하는 단계를 추가로 포함하며; 여기서, 하기 값들 중 하나 이상의 존재는 치료

적 유효 용량임을 나타낸다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터는 단일 용량의 투여 후 약 18시간, 약 24시간, 약 18 내지 36시간, 약 20 내지 30시간, 약 22 내지 26시간, 약 24 내지 36시간, 약 36시간, 약 36 내지 48시간, 약 40 내지 48시간, 또는 약 48시간에 측정된다.

[0346] AUC, C_{max}, 및 T_{max} 파라미터(E)

[0347] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 에스트라디올을 약 2 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 200 mg의 투여량으로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 상기 표 5에서의 제형 E의 제형을 포함한다.

[0348] 일부 구체예에서, 약 2 mg의 에스트라디올 및 약 200 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물의 대상체에 대한 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 생성한다:

[0349] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml; 또는

[0350] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml.

[0351] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml, 및 에스트라디올에 대한 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml 둘 모두를 생성한다.

[0352] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0353] (i) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml; 또는

[0354] (ii) 프로게스테론에 대한 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml.

[0355] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml, 및 프로게스테론에 대한 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml 둘 모두를 생성한다.

[0356] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기를 생성한다:

[0357] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml;

[0358] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml;

[0359] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml; 또는

[0360] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml.

[0361] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr을 추가로 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr을 추가로 생성한다.

[0362] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 파라미터를 생성한다:

[0363] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml;

[0364] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml;

[0365] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml; 또는

[0366] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml.

[0367] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (ii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iii) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (iii) 및 (iv) 둘 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), 및 (iii) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 파라미터 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 모두를 생성한다.

[0368] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0369] (i) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 7277 pg·hr/ml 내지 11370 pg·hr/ml;

[0370] (ii) 에스트론에 대한 C_{max} 341 pg/ml 내지 533 pg/ml; 또는

[0371] (iii) 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr.

[0372] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다:

[0373] (i) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 161 ng·h/ml 내지 252 ng·h/ml;

[0374] (ii) 총 에스트론에 대한 C_{max} 28 ng/ml 내지 44 ng/ml; 또는

[0375] (iii) 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0376] 일부 구체예에서, 약 2 mg의 에스트라디올 및 약 200 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체들의 집단에 투여되고, 조성물이 투여된 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)에 대해 평균 파라미터가 결정된다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트라디올에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml, 에스트라디올에 대한 평균 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml, 및 에스트라디올에 대한 평균 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 프로게스테론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml, 프로게스테론에 대한 평균 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml, 및 프로게스테론에 대한 평균 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 7277 pg·hr/ml 내지 11370 pg·hr/ml, 에스트론에 대한 평균 C_{max} 341 pg/ml 내지 533 pg/ml, 및 에스트론에 대한 평균 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr 중 하나 이상을 생성한다. 일부 구체예에서, 대상체의 집단에 대한 조성물의 투여는 대상체들로부터의 혈장 샘플에서 총 에스트론에 대한 평균 $AUC_{(0-t)}$ 161 ng·h/ml 내지 252 ng·h/ml, 총 에스트론에 대한 평균 C_{max} 28 ng/ml 내지 44 ng/ml, 및 총 에스트론에 대한 평균 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr 중 하나 이상을 생성한다.

[0377] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물로 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 약 2 mg의 에스트라디올 및 약 200 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 5에서의 제형 E의 제형을 갖는 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml; 에스트라

디올에 대한 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml; 에스트라디올에 대한 T_{max} 7.2 hr 내지 11.3 hr; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml; 프로게스테론에 대한 T_{max} 2.4 hr 내지 3.8 hr; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 7277 pg·hr/ml 내지 11370 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 341 pg/ml 내지 533 pg/ml; 에스트론에 대한 T_{max} 4.4 hr 내지 6.9 hr; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 161 ng·h/ml 내지 252 ng·h/ml; 총 에스트론에 대한 C_{max} 28 ng/ml 내지 44 ng/ml; 및 총 에스트론에 대한 T_{max} 2 hr 내지 3.1 hr.

[0378] 일부 구체예에서, 본 방법은 약학적 조성물(예를 들어, 상기 표 5에서의 제형 E의 제형을 갖는 약학적 조성물)의 단일 용량의 투여 후 대상체로부터 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)을 얻는 단계, 및 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트라디올에 대한 C_{max}, 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 프로게스테론에 대한 C_{max}, 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 에스트론에 대한 C_{max}, 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$, 및 총 에스트론에 대한 C_{max}로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 파라미터를 측정하는 단계를 추가로 포함하며; 여기서, 하기 값들 중 하나 이상의 존재는 치료적 유효 용량임을 나타낸다: 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1123 pg·h/ml 내지 1755 pg·h/ml; 에스트라디올에 대한 C_{max} 52 pg/ml 내지 81 pg/ml; 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 96 ng·hr/ml 내지 150 ng·hr/ml; 프로게스테론에 대한 C_{max} 71 ng/ml 내지 112 ng/ml; 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 7277 pg·hr/ml 내지 11370 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 341 pg/ml 내지 533 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 161 ng·h/ml 내지 252 ng·h/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 28 ng/ml 내지 44 ng/ml. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약동학적 파라미터는 단일 용량의 투여 후 약 18시간, 약 24시간, 약 18 내지 36시간, 약 20 내지 30시간, 약 22 내지 26시간, 약 24 내지 36시간, 약 36시간, 약 36 내지 48시간, 약 40 내지 48시간, 또는 약 48시간에 측정된다.

[0379] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 도 1의 혈장 에스트라디올 농도 프로파일을 가져온다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물의 투여는 도 2의 혈장 프로게스테론 농도 프로파일을 가져온다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물의 투여는 도 3의 혈장 에스트론 농도 프로파일을 가져온다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물의 투여는 도 4의 혈장 총 에스트론 농도 프로파일을 가져온다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 도 5에 도시된 바와 같이 1 내지 12주 동안 중등증 내지 중증의 일과성 열감/안면 홍조의 주간 빈도에서 기준선으로부터의 평균 변화를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 도 6에 도시된 바와 같은 1 내지 12주 동안 중등증 내지 중증의 일과성 열감/안면 홍조의 주간 중증도에서 기준선으로부터 평균 변화를 제공한다.

[0380] **투여 및 치료**

[0381] 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론, 및 중쇄 가용화제를 포함하는 조성물)은 매우 다양한 경구, 비경구 및 국소 투여형으로 제조 및 투여될 수 있다. 경구 제제는 환자의 복용에 적합한 정제, 환제, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 카세제(cachet), 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 약학적 조성물은, 예를 들어 국소, 경구, 비강, 경막내, 직장, 질내, 설하, 또는 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 음경해면체내(intracavernous), 관내(intrameatal), 또는 요도내 주사 또는 주입을 포함한 비경구 투여를 포함한 임의의 적절한 투여 방식용으로 제형화될 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 주사에 의해 행해지며, 즉 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복막내 투여이다.

[0382] 본 발명의 화합물로부터 약학적 조성물을 제조하는데 있어서, 약학적으로 허용되는 조성물은 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 제제는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 재료로서 또한 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 제형 및 투여에 대한 기법에 관한 세부 내용은 과학 및 특허 문헌에 잘 기재되어 있으며, 예를 들어 문헌[the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton PA ("Remington's")]을 참조한다.

[0383] 일반적으로, 조성물의 유형은 투여 방식에 기초하여 선택된다. (예를 들어, 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한) 약학적 조성물은 액체의 형태(예를 들어, 엘릭서, 시럽, 용액, 에멀젼 또는 현탁액)일 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 액체 오일을 함유하는 환제, 정제, 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있으며, 이에 따라, 본 조성물은 하기 중 어느 하나를 함유할 수 있다: 희석제, 예컨대 락토스, 수크로

스, 인산이칼슘 등; 붕해제, 예컨대 전분 또는 그의 유도체; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 등; 및 결합제, 예컨대 전분, 아카시아 검, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 셀룰로스 및 이의 유도체. 본 조성물은 또한, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 가용화제 중에 처리된 좌제로 제형화될 수 있다.

[0384] 본 발명의 조성물의 투여는 허용된 투여 방식들 중 임의의 것을 통해 수행될 수 있다. 이에 따라, 투여는, 예를 들어 정맥내, 국소, 피하, 경피, 경진피, 근육내, 경구, 관절내, 비경구, 세동맥내, 진피내, 뇌실내, 두개내, 복막내, 병변내, 비강내, 직장, 질내 투여, 또는 흡입에 의한 투여일 수 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 경구 투여된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 연질 캡슐과 같은 캡슐을 통해 투여될 수 있다.

[0385] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100일 또는 그 이상의 기간 동안 매일 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 또는 그 이상 동안 매일 투여된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 연속-병용된 치료계획(continuous-combined therapy regimen)으로서 투여된다.

[0386] 일부 구체예에서, 28일 또는 1개월 계획의 일일 용량들이, 특히 순응도를 개선하고 관련 증상을 감소시키는 것으로 확인된 투여 일수를 갖는 단일 키트(예를 들어, 블리스터 팩) 내에 포장된다. 일부 구체예에서, 각각의 일일 용량은 에스트라디올 및 프로게스테론 둘 모두를 함유한다. 일부 구체예에서, 일일 용량들 중 하나 이상은 에스트라디올을 함유하지 않거나 프로게스테론을 함유하지 않는다. 에스트라디올 또는 프로게스테론 API 어느 것도 포함하지 않는 일일 용량은 플라세보로서 지칭될 수 있다. 블리스터 팩은 블리스터 팩을 28일로 나누는 복수의 스코어(score) 또는 천공부를 가질 수 있다. 각각의 날은 단일 블리스터 또는 복수의 블리스터들을 추가로 포함할 수 있다. 다양한 구체예에서, 각각의 단위 용량은 본 명세서에 기재된 바와 같은 양으로 미분화된 또는 부분 가용화된, 또는 완전 가용화된 프로게스테론 또는 가용화된 에스트라디올을 함유할 수 있긴 하지만, 다른 용량 범위들이 고려될 수 있다. 게다가, 다른 구성을 갖는 키트가 또한 본 명세서에서 고려된다. 예를 들어, 제한 없이, 그러한 블리스터 팩을 갖는 키트는 임의의 개수의 일일 용량들을 함유할 수 있다.

[0387] 일부 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은, 특히 자궁을 갖는 여성에 대한, 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 대상체에서의 질환을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 하기 질환들 중 하나 이상의 치료에 유용하다: 자궁내막 과형성; 속발성 무월경; 대상체가 짧아진 자궁경부를 가질 경우에의 조산의 예방; 예를 들어 혈관운동 증상을 포함한 폐경-관련 증상; 예를 들어, 비제한적으로, 일과성 열감 및 야간 발한(혈관운동 증상), 수면 장애, 기분 변화 및 외음부-질 위축증을 포함한 저에스트로겐증 관련 증상의 치료와 관련하여; 그리고 보충 프로게스테론 또는 에스트로겐으로 치료되는 골다공증 및 다른 비-폐경기 질병 상태 또는 질환. 일부 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 일과성 열감 및 야간 발한을 포함하지만 이로 한정되지 않는 혈관운동 증상을 치료하는 데 유용하다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 일과성 열감 및 야간 발한을 치료하는 데 유용하다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 일과성 열감을 치료하는 데 유용하다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 및 프로게스테론을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 그러한 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0388] **III. 실시예**

[0389] 하기 실시예는 청구된 발명의 요지를 예시하도록 그러나 제한하지 않도록 제공된다.

[0390] 실시예 1

[0391] 예시적인 구체예에서, 연질 젤라틴 캡슐은 현탁된 프로게스테론 및 가용화된 에스트라디올을 포함하는 약학적 조성물을 함유한다:

[0392] **표 6.**

성분	질량 (mg)	% w/w	Qty/캡슐 (mg)
프로게스테론, USP, 미분화됨	50.00	7.14	50.00
에스트라디올 반수화물, USP	2.03	0.29	2.03
CAPMUL® MCM, NF		82.57	577.97
GELUCIRE® 44/14, NF		10.0	70.00
총		100.00	700.00

[0393]

[0394] 표 6의 캡슐화된 약학적 조성물은 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 이 실시예의 목적을 위하여, 혼합은 임펠러, 교반기, 또는 다른 적합한 수단에 의해 용이해질 수 있다. 또한, 이 실시예의 목적을 위하여, 가열 또는 혼합은 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기, 예컨대 질소 가스(N_2) 하에서 수행될 수 있다. 이 실시예의 목적을 위한 혼합 또는 가열은 임의의 적합한 용기, 예컨대 스테인리스 강 용기 내에서 수행될 수 있다.

[0395] 예를 들어, CAPMUL® MCM은 30℃ 내지 50℃, 더 바람직하게는 35℃ 내지 45℃, 더욱 바람직하게는 40℃ ± 2℃로 가열될 수 있다. GELUCIRE® 44/14는 CAPMUL® MCM에 첨가되고, 용해될 때까지 혼합될 수 있다(최종 용액 중의 프로게스테론의 용해도를 증가시키기 위해, GELUCIRE® 44/14를 약 10% w/w로 첨가하였다). 이러한 첨가는 모두 한꺼번에 일어날 수 있거나 일정 기간에 걸쳐 점진적으로 일어날 수 있다. 가열은 GELUCIRE® 44/14와 CAPMUL® MCM의 혼합 동안 계속 가해질 수 있다.

[0396] 가열은 GELUCIRE® 44/14 및 CAPMUL® MCM 혼합물로부터 제거될 수 있다. 에스트라디올 반수화물이 혼합물에 첨가될 수 있다. 이러한 첨가는 모두 한꺼번에 일어날 수 있거나 일정 기간에 걸쳐 점진적으로 일어날 수 있다. 이어서, 미분화된 프로게스테론이 GELUCIRE® 44/14, CAPMUL® MCM 및 에스트라디올 반수화물 혼합물에 용해될 때까지 첨가될 수 있다. 이러한 첨가는 모두 한꺼번에 일어날 수 있거나 일정 기간에 걸쳐 점진적으로 일어날 수 있다.

[0397] 실시예 2

[0398] 최종의 스케일-업 제형의 예가 표 7에 제공되어 있다. 제조를 위하여, CAPMUL® MCM을 40℃로 가열하였다. GELUCIRE® 44/14를 65℃로 가열하여 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 열을 제거하였다. 에스트라디올을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 첨가하고, 완전 현탁될 때까지 혼합하였다.

[0399] **표 7. 정량적 제형: 배치 크기 10,000 캡슐**

항목 번호.	성분	라벨 클레임 (mg)	% w/w	Qty/ 캡슐 (mg)	양/배치 (kg)
1.	프로게스테론, USP, 미분화됨	50.00	7.14	50.00	0.50
2.	에스트라디올 반수화물, USP	2.03	0.29	2.03	0.02
3.	CAPMUL® MCM, NF		82.57	577.97	5.78
4.	GELUCIRE® 44/14, NF		10.0	70.00	0.70
		총:	100.00	700.00	7.00

[0400]

[0401] 실시예 3

[0402] 예시적인 구체예에서, 연질 젤라틴 캡슐은 하기를 포함하는 완전 가용화된 에스트라디올 및 부분 가용화된 프로게스테론을 갖는 약학적 조성물을 함유한다:

[0403] **표 8.**

항목 번호.	성분	라벨 클레임 (mg)	% w/w	Qty/캡슐 (mg)	양/배치 (g)
1.	프로게스테론, USP, 미분화됨	50.00	25.000	50.00	500.00
2.	에스트라디올 반수화물	0.25	0.129	0.26	2.58
3.	CAPMUL® MCM, NF		73.371	146.74	1467.42
4.	GELUCIRE® 44/14, NF		1.500	3.00	30.00
		총:	100.000	200.00 mg	2000.00

[0404]

[0405] 제조를 위하여, CAPMUL® MCM을 65℃로 가열하였다. GELUCIRE® 44/14를 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 열을 제거하였다. 에스트라디올을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 첨가하고 분산시켰다. 이어서, 혼합물을 콜로이드 밀(colloid mill)에 통과시켰다. 생성된 충전 덩어리는 캡슐화를 위해 사용될 수 있다.

[0406] 실시예 4

[0407] 예시적인 구체예에서, 연질 젤라틴 캡슐은 하기를 포함하는 완전 가용화된 에스트라디올 및 부분 가용화된 프로게스테론을 갖는 약학적 조성물을 함유한다:

[0408] **표 9.**

항목 번호.	성분	라벨 클레임 (mg)	% w/w	Qty/캡슐 (mg)	양/배치 (g)
1.	프로게스테론, USP, 미분화됨	200.00	33.33	200.0	2000.0
2.	에스트라디올 반수화물	2.00	0.35	2.07	20.7
3.	CAPMUL® MCM, NF		65.32	391.93	3919.3
4.	GELUCIRE® 44/14, NF		1.00	6.0	60.0
		총:	100.00	600.0 mg	6000.0

[0409]

[0410] 제조를 위하여, CAPMUL® MCM을 65℃로 가열하였다. GELUCIRE® 44/14를 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 열을 제거하였다. 에스트라디올을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 첨가하고 분산시켰다. 이어서, 혼합물을 콜로이드 밀에 통과시켰다. 생성된 약학적 조성물을 연질 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화하였다. 대안적으로는, GELUCIRE® 44/14를 65℃로 가열하고 CAPMUL® MCM을 40℃ ± 5℃로 가열하여 오일과 계면활성제의 혼합을 달성한 후 가열을 제거하고; 혼합물이 냉각되고 있는 동안에 에스트라디올을 첨가하고; 혼합물이 약 40℃ 미만으로 떨어졌을 때 프로게스테론을 첨가하고; 이어서, 혼합물을 1회 이상, 예를 들어 3회 콜로이드 밀에 통과시켰다.

[0411] 실시예 5

[0412] 호르몬 요법을 위한 임상 개발에서 17β-에스트라디올/프로게스테론의 제1 복합 캡슐의 약동학

[0413] 본 연구의 목적은 개별 생성물 ESTRACE® 및 PROMETRIUM®의 공동-투여와 비교하여 17β-에스트라디올/프로게스테론의 복합 캡슐의 약동학 및 경구 생체이용률을 평가하는 것이었다.

[0414] **대상체 및 연구 설계**: 비맹검, 균형, 무작위 배정, 단회-용량, 2-처리, 3-기간, 3-순서, 교차, 부분-복제, 참조-스케일링된, 경구, 상대 생체이용률 연구에 의해, 40 내지 65세 연령의 건강한 폐경후 여성(N=66)에서 (표 9에 기재된 것과 유사한 방식으로 제형화된) 땅콩유를 함유하지 않는 시험용 약물인(investigational) 2-mg 17β-에스트라디올/200-mg 프로게스테론 복합 캡슐의 생체이용률을 공동-투여된 200-mg PROMETRIUM®(프로게스테론) 및 2-mg ESTRACE®(17β-에스트라디올) 정제의 생체이용률과 비교하였다. 대상체에 대한 핵심 선정 기준은 BMI 18.50 내지 29.99 kg/m^2의 비흡연자 또는 흡연 유경험자(지난 3개월 이내에 흡연 활동이 없었음)를 포함하였다.

대상체에 대한 핵심 제외 기준은 이 연구 전 48시간 이내에 그리고 이 연구 전체에 걸쳐 자몽 주스 또는 양귀비-함유 식품의 소비, 이 연구 전 14일 이내에 임의의 호르몬제의 사용, 및 투여 전 6개월 이내에 폐경기 호르몬 요법의 사용을 포함하였다.

[0415] 환자들을 동일한 용량의 복합 캡슐(시험, T) 및 참조 생성물(참조, R)의 하기의 3개의 투여 순서 중 하나로 순차적으로 무작위 배정하였다: TRR, RTR, 또는 RRT. 66명의 대상체를 무작위 배정하였으며, 62명(94.0%)이 이 연구를 완료하였다. 대상체는 평균 연령이 49.5 ± 5.6세(범위 40 내지 64세)이고 평균 BMI가 24.8 ± 3.1 kg/m^2(범위 18.7 내지 29.9)였다.

[0416] 고지방 고칼로리 아침식사를 한 후에, 각각의 여성은, 이 연구의 1개의 기간 내에는 복합(시험) 캡슐의 단일 용량을 그리고 2개의 남아 있는 기간 각각에서는 공동-투여된 생성물들(참조)의 단일 용량을 투여받았다. 투여 전 75분 이내에 그리고 투여 후 0.25, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 및 48시간에 혈액 샘플을 수집하여 프로게스테론, 자유(컨쥬게이션 되지 않은) 에스트라디올, 및 자유 및 총(컨쥬게이션된+ 자유 상태; 에스트론 설페이트를 포함함) 에스트론 농도를 결정하였다. 각각의 시점에서의 혈액 샘플들의 수집 후에, 혈액 샘플을 4℃에서 10분 동안 4000 RPM으로 원심분리하여 혈장을 분리시켰다. 샘플들로부터의 혈장을 2개의 분취물로 분리하였다. 혈장 샘플로부터 1.5 mL를 분취물 I 내로 전달하고, 나머지 혈장 샘플은 분취물 II 내로 전달하였다. 이들 분취물을 중간 저장 동안에는 -30℃에서 저장하였으며, 이어서 분석이 완료될 때까지 -70℃에서 저장하였다.

[0417] 인간 혈장 중의 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 및 총 에스트론을 LC-MS/MS 방법을 사용하여 결정하였다. 각각의 분석물에 대한 1차(C_{max}, AUC_{0-t}, 및 $AUC_{0-\infty}$) 및 2차(T_{max}, $t_{½}$, 및 K_e) PK 파라미터를 기준선-조절된 농도를 사용하여 비-구획 분석에 의해 각각의 기간 동안 각각의 대상체에 대해 결정하였다. SAS® 통계 소프트웨어를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.

[0418] **결과**: 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 및 총 에스트론에 대한 C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, K_{el}, K_{el_lower}, K_{el_Upper}, 및 $AUC_{\%Extrap_obs}$에 대하여 평균, 표준 편차(SD), 기하 평균, 변동 계수(CV %), 최소값, 중앙값(median), 및 최대값을 계산하였다. 결과가 하기 표 10, 표 11, 표 12, 및 표 13에 제시되어 있다. 표 10 내지 표 13 각각에 대하여, "시험 생성물(T)"은 프로게스테론 + 에스트라디올 약학적 조성물을 지칭하고, 한편 "참조 생성물(R1)" 및 "참조 생성물(R2)"은 공동-투여된 PROMETRIUM®(프로게스테론) 및 ESTRACE®(에스트라디올)를 지칭한다. 시간 경과에 따른 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 및 총 에스트론의 혈장 농도가 또한 도 1 내지 도 4에 나타나 있다.

[0419] **표 10. 프로게스테론에 대한 시험 생성물(T) 대 참조 생성물(R1, R2)의 약동학적 파라미터의 요약**

PK 파라미터	미변환 데이터 (Mean ± SD)					
	N	시험 생성물 (T)	N	참조 생성물 (R1)	N	참조 생성물 (R2)
C_{max} (ng/mL)	62	89.2222 ± 149.7309	62	72.7228 ± 101.8885	62	69.7590 ± 87.0777
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	62	120.0869 ±164.1385	62	125.9406 ± 152.3483	62	111.5867 ± 113.3200
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	57	131.3817 ±172.4806	57	142.1332 ± 160.4853	56	126.6006 ± 117.2665
T_{max} (hr)	62	3.00(0.83-10.00)	62	3.00(1.00-12.00)	62	4.00(0.67-18.00)
K_{el} (hr^{-1})	57	0.3064 ± 0.2427	57	0.2684 ± 0.1912	56	0.2795 ± 0.2475
$t_{1/2}$ (hr)	57	4.6445 ± 4.5366	57	5.1555 ± 4.9794	56	5.0389 ± 4.5887
K_{el_Lower} (hr^{-1})	57	7.6667 ± 4.6047	57	7.4123 ± 4.2164	56	7.9018 ± 3.9120
K_{el_Upper} (hr^{-1})	57	16.2218 ± 11.0051	57	19.1728 ± 12.3801	56	18.1975 ± 10.0858
AUC_엑스트라 (%)	57	4.3374 ± 2.5528	57	4.8416 ± 3.7526	56	5.1868 ± 4.1434

[0420]

[0421] * 중앙값(범위)으로 표현됨

[0422] **표 11. 에스트라디올에 대한 시험 생성물(T) 대 참조 생성물(R1, R2)의 약동학적 파라미터의 요약**

PK 파라미터	미변환 데이터 (Mean ± SD)		
	시험 생성물 (T)	참조 생성물 (R1)	참조 생성물 (R2)
C_{max} (pg/mL)	64.7902±50.9833	69.1286± 33.0484	73.4236 ± 43.4077
AUC_{0-t} (pg.hr/mL)	1403.7333±763.8136	1508.2206 ± 876.7390	1658.2502 ± 976.5556
$AUC_{0-\infty}$(pg.hr/mL)	2459.4394±4498.2737	2842.8805 ± 4582.6502	2110.9591 ± 1175.3995
T_{max} (hr)	9.00(0.50-36.00)	10.0(0.50-35.12)	10.00(0.25-36.60)
K_{el} (hr^{-1})	0.0438±0.0197	0.0457± 0.0358	0.0464± 0.0338
$t_{1/2}$ (hr)	31.9104± 95.9769	25.0908 ± 28.8346	20.8774 ± 12.0825
$K_{el_하위}$ (hr^{-1})	14.9472± 7.2715	14.9667 ± 7.0150	14.7953 ± 5.8774
$K_{el_상위}$ (hr^{-1})	45.3602± 6.3668	44.3277± 7.4003	43.8330± 7.6449
AUC_엑스트라 (%)	22.8106± 16.6498	25.4773 ± 20.2911	24.9566± 16.4713

[0423]

[0424] * 중앙값(범위)으로 표현됨

[0425] **표 12. 자유 에스트론에 대한 시험 생성물(T) 대 참조 생성물(R1, R2)의 약동학적 파라미터의 요약**

PK 파라미터	미변환 데이터 (Mean ± SD)		
	시험 생성물 (T)	참조 생성물 (R1)	참조 생성물 (R2)
C_{max} (pg/mL)	426.5492 ± 179.3303	455.5107 ± 189.448	467.2302 ± 207.4373
AUC_{0-t} (pg.hr/mL)	9096.0907 ± 4377.2730	10156.0282 ±5140.5831	10507.3557 ± 5183.1289
$AUC_{0-\infty}$(pg.hr/mL)	11994.9695 ±6678.5468	13445.9048 ±8699.4068	14066.2362 ± 7563.2370
T_{max} (hr)	5.50(0.83-36.00)	8.00(1.67- 18.00)	10.00(1.67- 18.00)
K_{el} (hr^{-1})	0.0399 ± 0.0146	0.0424 ± 0.0172	0.0406 ± 0.0209
$t_{1/2}$ (hr)	20.3172 ± 9.4052	19.4595 ± 9.8711	20.7515 ± 9.3985
K_{el_Lower}(hr^{-1})	13.8443 ± 7.0649	14.8871 ± 6.6459	14.9194 ± 6.4485
K_{el_Upper} (hr^{-1})	46.0238 ± 5.5080	46.2547 ± 5.3060	46.2244 ± 5.3126
AUC_엑스트라 (%)	21.2980 ± 11.2283	20.3648 ± 11.1060	21.8900 ± 11.8537

[0426]

[0427] * 중앙값(범위)으로 표현됨

[0428] **표 13. 총 에스트론에 대한 시험 생성물(T) 대 참조 생성물(R1, R2)의 약동학적 파라미터의 요약**

PK 파라미터	미변환 데이터 (Mean ± SD)					
	N	시험 생성물 (T)	N	참조 생성물 (R1)	N	참조 생성물 (R2)
C_{max} (ng/mL)	61	35.4289 ± 17.0856	61	19.8716 ± 7.4485	61	19.9048 ± 8.0288
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	61	201.7524 ± 94.2081	61	182.7729 ± 88.8386	61	199.8295 ± 94.9392
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	61	213.2402 ±104.6011	60	193.6387 ± 100.5831	56	203.0289 ± 81.4884
T_{max} (hr)	61	2.50(0.67-7.00)	61	4.00(1.33-18.00)	61	4.00(1.33-10.00)
K_{el} (hr^{-1})	61	0.0799 ± 0.0398	60	0.0803 ± 0.0399	56	0.0718± 0.0243
$t_{1/2}$ (hr)	61	10.3619 ± 4.0023	60	9.8448 ± 3.0702	56	10.7830 ± 3.6624
$K_{el_하위}$ (hr^{-1})	61	13.0492 ± 6.8585	60	13.5945 ± 8.0129	56	11.8870 ± 6.8696
$K_{el_상위}$ (hr^{-1})	61	45.3979 ± 6.6589	60	46.3775 ± 5.2525	56	46.7054 ± 4.3888
AUC_엑스트라 (%)	61	4.5030 ± 3.7366	60	4.5913 ± 3.4953	56	5.3450 ± 3.9831

[0429]

[0430] * 중앙값(범위)으로 표현됨

[0431] 실시예 6

[0432] 프로게스테론, 에스트라디올, 자유 에스트론, 및 총 에스트론에 대한 약동학적 데이터(C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$,

및 T_{max})가 표 14 내지 표 17에 제시되어 있다. 약학적 조성물 A 내지 E가 표 1 내지 표 5에 개시되어 있다. 약학적 조성물 E에 대한 pK 값을 실시예 5에 개시된 바와 같이 계산하였다. 약학적 조성물 A 내지 D에 대하여, 예측된 약동학적 데이터가 약학적 조성물 E에 대해 개시된 데이터로부터 계산된다.

[0433] **표 14. 프로게스테론에 대한 표 1 내지 5의 약학적 조성물의 약동학적 파라미터의 요약**

약학적 조성물	프로게스테론 함량	에스트라디올 함량	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng.hr/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng.hr/mL)	T_{max} (hr)
A	50 mg	0.25 mg	22.30555	30.0217	32.8454	3.00
B	50 mg	0.50 mg	22.3055	30.0217	32.8454	3.00
C	100 mg	0.50 mg	44.6111	60.0435	65.6909	3.00
D	100 mg	1 mg	44.6111	60.0435	65.6909	3.00
E	200 mg	2 mg	89.2222	120.0869	131.3817	3.00

[0434]

[0435] **표 15. 에스트라디올에 대한 표 1 내지 5의 약학적 조성물의 약동학적 파라미터의 요약**

약학적 조성물	프로게스테론 함량	에스트라디올 함량	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (pg.hr/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (pg.hr/mL)	T_{max} (hr)
A	50 mg	0.25 mg	8.0988	175.4667	307.4299	9.00
B	50 mg	0.50 mg	16.1976	350.9333	614.8599	9.00
C	100 mg	0.50 mg	16.1976	350.9333	614.8599	9.00
D	100 mg	1 mg	32.3951	701.8667	1229.7197	9.00
E	200 mg	2 mg	64.7902	1403.7333	2459.4394	9.00

[0436]

[0437] **표 16. 자유 에스트론에 대한 표 1 내지 5의 약학적 조성물의 약동학적 파라미터의 요약**

약학적 조성물	프로게스테론 함량	에스트라디올 함량	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (pg.hr/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (pg.hr/mL)	T_{max} (hr)
A	50 mg	0.25 mg	53.3187	1137.0113	1499.3712	5.50
B	50 mg	0.50 mg	106.6373	2274.0227	2998.7424	5.50
C	100 mg	0.50 mg	106.6373	2274.0227	2998.7424	5.50
D	100 mg	1 mg	213.2746	4548.0454	5997.4848	5.50
E	200 mg	2 mg	426.5492	9096.0907	11994.9695	5.50

[0438]

[0439] **표 17. 총 에스트론에 대한 표 1 내지 5의 약학적 조성물의 약동학적 파라미터의 요약**

약학적 조성물	프로게스테론 함량	에스트라디올 함량	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng.hr/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng.hr/mL)	T_{max} (hr)
A	50 mg	0.25 mg	4.4286	25.2191	26.6550	2.50
B	50 mg	0.50 mg	8.8572	50.4381	53.3101	2.50
C	100 mg	0.50 mg	8.8572	50.4381	53.3101	2.50
D	100 mg	1 mg	17.7145	100.8762	106.6201	2.50
E	200 mg	2 mg	35.4289	201.7524	213.2402	2.50

[0440]

[0441] 표 1 내지 표 4의 약학적 조성물들 각각에 대해 예측된 pK 값의 범위가 각각 표 18 내지 표 21에 개시되어 있다.

[0442] **표 18. 표 1의 약학적 조성물(약학적 조성물 A)에 대한 pK 범위**

	C_{max}	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$
프로게스테론	17.8444 ng/mL 내지 27.8819 ng/mL	24.0174 ng.hr/mL 내지 37.5272 ng.hr/mL	26.2763 ng.hr/mL 내지 41.0568 ng.hr/mL
에스트라디올	6.4790 pg/mL 내지 10.1235 pg/mL	140.3733 pg.hr/mL 내지 219.3333 pg.hr/mL	245.9439 pg.hr/mL 내지384.2874 pg.hr/mL
자유 에스트론	42.6549 pg/mL 내지 66.6483 pg/mL	909.6091 pg.hr/mL 내지 1421.2642 pg.hr/mL	1199.4970 pg.hr/mL 내지 1874.2140 pg.hr/mL
총 에스트론	3.5429 ng/mL 내지 5.5358 ng/mL	20.1752 ng.hr/mL 내지 31.5238 ng.hr/mL	21.3240 ng.hr/mL 내지 33.3188 ng.hr/mL

[0443]

[0444] **표 19. 표 2의 약학적 조성물(약학적 조성물 B)에 대한 pK 범위**

	C_{max}	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$
프로게스테론	17.8444 ng/mL 내지 27.8819 ng/mL	24.0174 ng.hr/mL 내지 37.5272 ng.hr/mL	26.2763 ng.hr/mL 내지 41.0568 ng.hr/mL
에스트라디올	12.9580 pg/mL 내지 20.2469 pg/mL	280.7467 pg.hr/mL 내지 438.6667 pg.hr/mL	491.8879 pg.hr/mL 내지 768.5748 pg.hr/mL
자유 에스트론	85.3098 pg/mL 내지 133.2966 pg/mL	1819.2181 pg.hr/mL 내지 2842.5283 pg.hr/mL	2398.9939 pg.hr/mL 내지 3748.4280 pg.hr/mL
총 에스트론	7.0858 ng/mL 내지 11.0715 ng/mL	40.3505 ng.hr/mL 내지 63.0476 ng.hr/mL	42.6480 ng.hr/mL 내지 66.6376 ng.hr/mL

[0445]

[0446] **표 20. 표 3의 약학적 조성물(약학적 조성물 C)에 대한 pK 범위**

	C_{max}	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$
프로게스테론	35.6889 ng/mL 내지 55.7639 ng/mL	48.0348 ng.hr/mL 내지 75.0543 ng.hr/mL	52.5527 ng.hr/mL 내지 82.1136 ng.hr/mL
에스트라디올	12.9580 pg/mL 내지 20.2469 pg/mL	280.7467 pg.hr/mL 내지 438.6667 pg.hr/mL	491.8879 pg.hr/mL 내지 768.5748 pg.hr/mL
자유 에스트론	85.3098 pg/mL 내지 133.2966 pg/mL	1819.2181 pg.hr/mL 내지 2842.5283 pg.hr/mL	2398.9939 pg.hr/mL 내지 3748.4280 pg.hr/mL
총 에스트론	7.0858 ng/mL 내지 11.0715 ng/mL	40.3505 ng.hr/mL 내지 63.0476 ng.hr/mL	42.6480 ng.hr/mL 내지 66.6376 ng.hr/mL

[0447]

[0448] **표 21. 표 4의 약학적 조성물(약학적 조성물 D)에 대한 pK 범위**

	C_{max}	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$
프로게스테론	35.6889 ng/mL 내지 55.7639 ng/mL	48.0348 ng.hr/mL 내지 75.0543 ng.hr/mL	52.5527 ng.hr/mL 내지 82.1136 ng.hr/mL
에스트라디올	25.9161 pg/mL 내지 40.4939 pg/mL	561.4933 pg.hr/mL 내지 877.3333 pg.hr/mL	983.7758 pg.hr/mL 내지 1537.1496 pg.hr/mL
자유 에스트론	170.6197 pg/mL 내지 266.5933 pg/mL	3638.4363 pg.hr/mL 내지 5685.0567 pg.hr/mL	4797.9878 pg.hr/mL 내지7496.8559 pg.hr/mL
총 에스트론	14.1716 ng/mL 내지 22.1431 ng/mL	80.7010 ng.hr/mL 내지 126.0953 ng.hr/mL	85.2961 ng.hr/mL 내지 133.2751 ng.hr/mL

[0449]

[0450] 이와 같이, 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미

터를 생성한다:

[0451] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적(AUC)$_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml;

[0452] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml;

[0453] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0454] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0455] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml; 및 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml.

[0456] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml.

[0457] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0458] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0459] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0460] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0461] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0462] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0463] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0464] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0465] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0466] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0467] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml, 및 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml.

[0468] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0469] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체

에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0470] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0471] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0472] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0473] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0474] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0475] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0476] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0477] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0478] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0479] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml, 및 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml.

[0480] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml, 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0481] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0482] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0483] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0484] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0485] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0486] 일부 구체예에서, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공동-투여를 필요로 하는 인간 대상체에게 에스트라디올 및 프로게스테론을 공동-투여하기 위한 약학적 조성물은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0487] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml;

[0488] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml;

[0489] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0490] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0491] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml, 및 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml.

[0492] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 또는 둘 모두의 파라미터를 추가로 생성한다: 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml, 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml.

[0493] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하고, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0494] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0495] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0496] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0497] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0498] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 1의 혈장 에스트라디올 농도 프로파일을 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 2의 혈장 프로게스테론 농도 프로파일을 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 3의 혈장 에스트론 농도 프로파일을 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 도 4의 혈장 총 에스트론 농도 프로파일을 갖는다.

[0499] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 파라미터(예를 들어, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 또는 C_{max})는 규칙적인 간격으로(예를 들어, 약 매 30분마다, 약 매 60분마다, 또는 약 매 90분마다) 또는 24시간 또는 48시간과 같은 기간에 걸쳐 불규칙적인 간격으로 측정된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 파라미터(예를 들어, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 또는 C_{max})는 약학적 조성물을 대상체에게 투여한 후 약 0.25 hr, 0.5 hr, 0.67 hr, 0.83 hr, 1 hr, 1.33 hr, 1.67 hr, 2 hr, 2.5 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr, 7 hr, 8 hr, 10 hr, 12 hr, 18 hr, 24 hr, 36 hr, 또는 48 hr에 측정된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 파라미터는 대상체에 대한 약학적 조성물의 단일 용량 또는 초회 용량의 투여 후 규칙적 또는 불규칙적인 간격으로 측정된다.

[0500] 또 다른 양태에서, 대상체의 치료 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 대상체는 에스트로겐 결핍에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질환(예를 들어, 하나 이상의 폐경기 증상, 예컨대 혈관운동 증상)을 갖는다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 가용화된 에스트라디올, 현탁된 프로게스테론, 및 중쇄(C6-C12) 오일을 포함하는 가용화제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 약동학적 파라미터를 생성한다. 일부 구체예에서, 본 방법은 에스트라디올을 약 0.05, 0.1, 0.125, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.375, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.625, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.00, 1.125,

1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75, 또는 2.00 mg의 투여량으로 포함하고, 프로게스테론을 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 또는 400 mg의 투여량으로 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 방법은 에스트라디올을 약 0.25 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함하거나; 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 50 mg의 투여량으로 포함하거나; 에스트라디올을 약 0.50 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함하거나; 에스트라디올을 약 1 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 100 mg의 투여량으로 포함하거나; 또는 에스트라디올을 약 2 mg의 투여량으로 그리고 프로게스테론을 약 200 mg의 투여량으로 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0501] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0502] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml;

[0503] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml;

[0504] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0505] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0506] 일부 구체예에서, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml.

[0507] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.25 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0508] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 140.3733 pg·hr/ml 내지 219.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 6.4790 pg/ml 내지 10.1235 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0509] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0510] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 909.6091 pg·hr/ml 내지 1421.2642 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 42.6549 pg/ml 내지 66.6483 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0511] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 20.1752 ng·hr/ml 내지 31.5238 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 3.5429 ng/ml 내지 5.5358 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0512] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0513] (i) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0514] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0515] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml; 및

[0516] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml.

[0517] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이

상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0518] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 50 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0519] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0520] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 24.0174 ng·hr/ml 내지 37.5272 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 17.8444 ng/ml 내지 27.8819 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0521] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0522] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0523] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0524] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml;

[0525] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml;

[0526] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0527] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0528] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml, 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml.

[0529] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 0.50 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0530] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 280.7467 pg·hr/ml 내지 438.6667 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 12.9580 pg/ml 내지 20.2469 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0531] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0532] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 1819.2181 pg·hr/ml 내지 2842.5283 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 85.3098 pg/ml 내지 133.2966 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0533] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 40.3505 ng·hr/ml 내지 63.0476 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 7.0858 ng/ml 내지 11.0715 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0534] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을

대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 생성한다:

[0535] (i) 에스트라디올에 대한 곡선하 면적$(AUC)_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml;

[0536] (ii) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml;

[0537] (iii) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml; 및

[0538] (iv) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml.

[0539] 일부 구체예에서, 대상체에 대한 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 추가로 생성한다: 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml; 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml; 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml; 및 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml.

[0540] 일부 구체예에서, 본 방법은 약 1 mg의 에스트라디올 및 약 100 mg의 프로게스테론을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 약학적 조성물의 투여는 대상체로부터의 혈장 샘플에서 하기 파라미터를 생성한다:

[0541] (i) (a) 에스트라디올에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 561.4933 pg·hr/ml 내지 877.3333 pg·hr/ml 및 (b) 에스트라디올에 대한 C_{max} 25.9161 pg/ml 내지 40.4939 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및

[0542] (ii) (a) 프로게스테론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 48.0348 ng·hr/ml 내지 75.0543 ng·hr/ml 및 (b) 프로게스테론에 대한 C_{max} 35.6889 ng/ml 내지 55.7639 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0543] (iii) (a) 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 3638.4363 pg·hr/ml 내지 5685.0567 pg·hr/ml 및 (b) 에스트론에 대한 C_{max} 170.6197 pg/ml 내지 266.5933 pg/ml 중 하나 또는 둘 모두; 및 선택적으로

[0544] (iv) (a) 총 에스트론에 대한 $AUC_{(0-t)}$ 80.7010 ng·hr/ml 내지 126.0953 ng·hr/ml 및 (b) 총 에스트론에 대한 C_{max} 14.1716 ng/ml 내지 22.1431 ng/ml 중 하나 또는 둘 모두.

[0545] 실시예 7

[0546] 온전한 자궁을 갖는 폐경 후 여성의 프로게스테론과 조합된 에스트라디올의 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 단계 3의 이중 맹검의 플라세보 제어되고 무작위 배정된 다중-센터 연구

[0547] 이 연구는 하기 2개의 주요 목적을 가졌다:

[0548] ***혈관운동 증상(VMS)***: 플라세보 처리와 비교할 경우, 연속적인 방식으로 주어지는 TX-001HR이 4주 및 12주째에 폐경과 관련된 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도를 감소시키는데 효과적인지의 여부를 결정하기 위해.

[0549] ***자궁내막 과다형성***: 연속적인 방식으로 주어지는 TX-001HR이 치료 12개월 후 자궁내막 과다형성의 ≤1%의 발생률을 달성하는데 효과적인지의 여부를 결정하기 위해.

[0550] **A. 연구 설계/설명**

[0551] **A.1연구 설계 개요**

[0552] 이 연구는 연속적인 방식으로 주어진 에스트라디올/프로게스테론 조합물(TX-001HR)이 자궁내막 과다형성의 허용 가능하게 낮은 발생율을 입증함으로써 적절한 프로게스테론 투여량을 확립할뿐만 아니라 폐경과 관련된 혈관운동 증상의 빈도와 중증도를 감소시키는데 효과적인지의 여부를 결정하기 위한 전향적인 무작위 배정되는 이중-맹검 플라세보-제어된 병렬 그룹의 다중센터 시험이었다.

[0553] 연구 진입 기준을 충족시키는 온전한 자궁을 갖는 폐경후의 대상체를 5개의 처리 암(treatment arm)(4개의 활성 및 1개의 플라세보) 중 하나로 무작위 배정하고, 12개월 동안 맹검 연구 약물을 투여하였다. 스크리닝 기간 동안, 모든 대상체에 이들의 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도를 자가 평가하기 위해 일지를 제공하였다. 중등증

내지 중증의 안면 홍조의 최소 일일 빈도가 ≥7회 (또는 주당 ≥50회)인 대상체는 처음 12주의 처리 동안 VMS 하위연구에 참여시켰다. 하위연구 대상체는 현장에서 처리 암에 의해 분류하였으며, 하위연구 대상체만이 플라세보로 무작위 배정될 가능성을 가졌다. 중등증 내지 중증의 안면 홍조의 최소 일일 빈도가 ≥7회 (또는 주당 ≥50회)인 경우를 제외한 연구에 적격인 대상체를 4개의 활성 처리 암 중 하나로 현장에서의 처리 암에 의해 분류하였으며, 12개월 동안 맹검 연구 약물을 투여하였으며, VMS 하위연구에는 참여시키지 않았다. (그러나, VMS 정보는 처음 12주의 처리 동안 모든 대상체로부터 수집하였다).

[0554] 안면 홍조에서 벗어나고, 모든 다른 포함/제외 기준을 충족시킨 온전한 자궁을 지닌 폐경후 여성은 12개월 연구 처리의 대상이 되었다. 하루 당 ≥7회 또는 주당 ≥50회의 중등증 내지 중증의 안면 홍조(스크리닝 동안 결정된 바와 같음)를 갖는 모든 연구 대상체의 서브셋은 12주 VMS 하위연구 및 총 12개월의 연구 처리의 대상이 되었다.

[0555] 임상 평가는 하기 시점에서 수행하였다:

[0556] · 스크리닝 기간/기준선(- 대략 60일)

[0557] · 방문 1 무작위 배정 (0주) (1일)

[0558] · 방문 2 중간 (4주, 28일 [±3d])

[0559] · 방문 3 중간 (8주, 56일 [±3d])

[0560] · 방문 4 중간 (12주, 84일 [±3d])

[0561] · 방문 5 중간 (6개월, 180일 [±4d])

[0562] · 방문 6 중간 (9개월, 270일 [±4d])

[0563] · 방문 7 처리 말기 (12개월, 360일 [±4d])

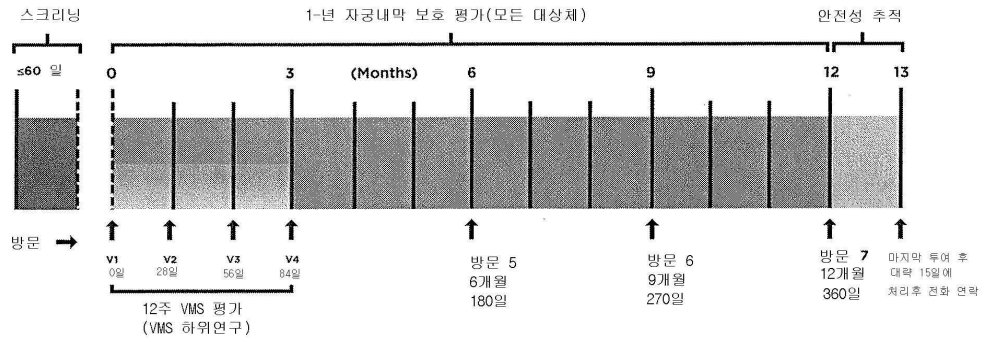
[0564] · 처리 후 전화 연락 안전 추적 방문 (연구 약물의 마지막 투여 후 대략 15일)

[0565] 안전상의 이유, 관리상의 이유(예를 들어, 연구 약물 또는 일지 재공급) 또는 연구에 대한 주제의 우려사항 또는 질문을 해결하기 위해 조사자의 재량에 따라 예정되지 않은 방문이 허용되었다.

[0566] **A.2연구 순서 및 대상체 참여 기간**

[0567] 연구는 약 14.5개월 이하의 총 참여 기간 동안 무작위 배정 전 약 60일의 스크리닝 기간, 약 12개월(13 주기)의 처리 기간, 및 15일의 추적 기간을 포함하였다 (하기 표 22 참조).

[0568] **표 22: 연구 순서**



-VMS 하위연구 대상체는 4개의 활성 처리군 또는 플라세보(5개 암)으로 무작위 배정될 것이다
-비-하위연구 대상체는 4개의 활성 처리군(4개 암)으로만 무작위 배정될 것이다

[0569]

[0570] **B. 연구 집단**

[0571] 미국의 약 120개의 조사 지점에서 이 연구에 참여하기 위한 대상체를 모집하였다. 약 1750명의 대상체를 무작위 배정하기 위해 충분한 수의 대상체를 스크리닝하였다(400/활성 처리군; 150 플라세보 군). VMS 하위연구에 있어서, 대략 750명의 대상체를 무작위 배정하였다(처리군 당 150명). 치료 센터들 간의 등록은 경쟁적이었으며, 중단한 대상체들은 대체하지 않았다.

[0572] B.1포함 기준

[0573] 연구에 참여하려면 대상체는 (1) 사전동의서에 서명함으로써 문서화된 바와 같이 연구에 참여하고자 하는 40세 내지 65세 연령(무작위 배정 당시)의 여성이어야 하며; (2) 온전한 자궁을 가지며, 스크리닝 혈청 에스트라디올 수준이 ≤50 pg/mL인 폐경후 여성이어야 한다. 폐경후는 본 명세서에서 하기와 같이 규정됨: (a) ≥ 12개월의 자연 무월경, 또는 (b) 적어도 6개월의 자연 무월경과 >40 mIU/ml의 스크리닝 혈청 FSH 수준, 또는 (c) 양쪽 난소절제 수술 후 ≥ 6주; (3) 폐경과 관련된 혈관운동 증상에 대한 완화 또는 치료를 모색하고자 하며; (4) VMS 하위연구에 참여하고자 하는 대상체이며, 대상체는 또한 스크리닝 동안 기준선 평가에서 하루 당 ≥7회 또는 주당 ≥50회의 중등증 내지 중증의 안면 홍조를 보고해야 하며, 덜 빈번한 안면 홍조를 갖는 대상체는 비-하위연구 대상체로서 여전히 참여할 수 있다. [각주: 스크리닝에서 기준선 평가 동안 최소 14일 연속의 완전 안면 홍조 일지 데이터가 필요하며, 이러한 연속 일은 (무작위 배정 방문 당일은 계수하지 않고) 무작위 배정 방문 이전 지난 14일 이내에 발생해야 한다. 무작위 배정 전의 가장 최근의 연속 7일(-7일 내지 -1일)의 데이터는 각 대상체의 경증, 중등증 및 중증 안면 홍조의 기준선 번호를 결정하는데 사용될 것이다.]; (5) 체질량 지수(BMI)는 34 kg/m^2 이하여야 하며(BMI 값은 가장 근접한 정수로 반올림되어야 한다 [예를 들어, 34.4는 34로 반내림되며, 26.5는 27로 반올림됨]); (6) 연구 참여에 걸쳐 에스트로겐, 프로게스틴 또는 프로게스테론을 함유하는 제품(연구 약물 이외의)을 삼가해야 하며; (7) 연구 약물의 초기 투여 전에 스크리닝 기간 동안 수행된 의학적 평가를 토대로 수석 또는 보조-연구원에 의해 다른 일반적으로 우수한 건강 상태를 갖는 것으로 판단되어야 한다. 의학적 평가 결과는 하기를 포함해야 한다: (a) 생체 신호(좌위 혈압, 심박수, 호흡수 및 체온)을 포함하는 정상적 또는 임상적으로 유의하지 않은 신체 검사. 스크리닝시 좌위 수축기압은 ≤140 mmHg이어야 하며, 이완기압은 ≤90 mmHg이어야 한다. 대상체는 2개 이하의 항고혈압 약물을 복용할 수 있다; (b) 정상적 또는 임상적으로 유의하지 않은 골반 검사; (c) 유의한 질병의 징후를 보이지 않는 유방촬영사진(연구 약물의 초기 투여 전 지난 6개월 내에 수행될 수 있음). 대상체는 연구에 등록하려면 BI-RADS 1 또는 2가 있어야 한다. 불완전한 유방촬영사진 결과, 즉, BI-RADS 0은 허용되지 않는다. 현장에서는 대상체의 연구 파일을 위한 공식 보고서의 사본을 입수해야 하며, 추가 평가에 필요한 경우 유방촬영사진 자체가 입수 가능한지를 확인해야 하며; (d) 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 임상 유방 검사. 허용가능한 유방 검사는 악성종양이 의심되는 덩어리 또는 다른 발견이 확인되지 않는 것으로 규정되며; (e) 정상적인 스크리닝 파파니콜로("Pap") 도말검사. (비정형 선세포 [AGC], AGUS, 반사 시험시 고위험 HPV 유형을 갖는 ASCUS, LSIL, ASC-H, HSIL, 형성이상 세포 또는 악성 세포가 발견된 대상체는 무작위 배정으로부터 제외되어야 한다.); (f) 평가 가능한 스크리닝 자궁내막 생검으로부터의 허용가능한 결과. 스크리닝시 2명의 중앙 병리학자에 의한 자궁내막 생검 보고서는 하기 중 하나를 각각 명시해야 한다: 증식성 자궁내막; 약하게 증식하는 자궁내막; 무질서한 증식 패턴; 분비성 자궁내막; 다른 자궁내막 조직(자궁내막 상피, 샘, 간질 등의 양성, 불활성 또는 위축성 단편 포함); 진단에 불충분한 자궁내막 조직; 확인된 자궁 내막 없음; 또는 확인된 조직 없음. 그러나, 적어도 한 명의 병리학자는 충분한 조직을 확인하여 생검을 평가해야 한다. 또한, 스크리닝에서 다른 발견에 대해 2명의 중앙 병리학자에 의한 자궁내막 생검 보고서는 하기 중 하나를 각각 명시해야 한다: 자궁내막 폴립은 존재하지 않음; 양성 자궁내막 폴립; 또는 다른 폴립. 제외 기준 #27 및 #28 참조; (g) 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 12-리드 ECG.

[0574] B.2제외 기준

[0575] 본 연구에 참여하려면 대상체는 (1) 현재 입원중이어서는 안되며; (2) 심정맥 또는 심동맥의 혈전증 또는 혈전색전증 장애의 병력이 없어야 하며; (3) 관상 동맥 또는 뇌혈관 질환(예를 들어, 심근경색, 협심증, 뇌졸중, TIA)의 병력이 없어야 하며; (4) 만성 간 또는 신장 기능이상/장애(예를 들어, C형 간염 또는 만성 신부전)가 없어야 하며; (5) 흡수장애(예를 들어, 위장 접합술, 크론병) 병력이 없어야 하며; (6) 담낭이 제거되지 않는 한 담낭 기능이상/장애(예를 들어, 담관염, 담낭염)의 병력이 없어야 하며; (7) 당뇨병, 갑상선 질환 또는 기타 내분비 질환 병력이 없어야 한다. (스크리닝시 식이요법-조절 당뇨 또는 제어된 갑상선 기능 저하증을 갖는 대상체는 제외되지 않는다.); (8) 에스트로겐-의존성 신생물 병력이 없어야 하며; (9) 유방의 비정형 도관 과형성 병력이 없어야 하며; (10) 스크리닝시 임상적으로 유의한 자궁 근섬유종이 발견되지 않아야 하며; (11) 자궁 절제술을 받은 적이 없어야 하며; (12) 진단되지 않은 질 출혈 병력이 없어야 하며; (13) 자궁내막 과다형성, 흑색종 또는 자궁/자궁내막, 유방암 또는 난소암 중 어떠한 병력도 없어야 하며; (14) 피부의 기저 세포(1년 이내의 경우는 제외됨) 또는 비-침습성 편평 세포(1년 이내의 경우는 제외됨) 암종을 제외하고 지난 5년 이내의 다른 악성 종양의 어떠한 병력도 없어야 하며; (15) 수석 연구원 또는 의학 보조-연구원의 의견에 임상적으로 유의한, 임의의 기타 심혈관, 간질, 신장, 폐, 혈뇨, 위장, 내분비, 면역학, 피부과, 신경학, 정신과적(예를 들어, 조울증, 정신분열증, 주요 우울증) 또는 근골격계 질환 또는 장애의 병력이 없어야 하며; (16) 스크리닝

시 하기 임상 실험값 중 임의의 값을 갖지 않아야 하며: (a) ≥300 mg/dL의 트리글리세리드 및/또는 ≥300mg/dL의 총 콜레스테롤 금식; (b) Factor V Leiden 돌연변이에 대해 양성 실험 결과; (c) 정상 상한치(ULN)의 ≥1.5배의 AST 또는 ALT; (d) >125 mg/dL 글루코스 금식; **(17)** 임신이거나 소변 임신 검사가 양성인 것으로 알려지지 않아야 한다. (*각주: 양쪽 난관결찰, 양쪽 난소절제술을 받았거나 55세 이상이며, 적어도 1년 동안 월경 중단 경험이 있는 대상체에는 임신 테스트가 필요하지 않다.*); **(18)** 에스트로겐 및/또는 프로게스틴 요법에 대한 금기사항 또는 에스트라디올 및/또는 프로게스테론 또는 조사 약물의 임의의 성분의 사용에 대한 알레르기를 갖지 않아야 하며; **(19)** 하루에 15개 이상의 담배를 사용하지 않아야 하거나 현재 어떠한 전자 담배도 사용하지 않아야 하며; **(20)** 연구 처음 1년 이내에 약물 남용 및/또는 알콜 중독의 이력이 없어야 하며; **(21)** 방문 1에서 연구 약물의 초기 투여 전 28일 이내에 에스트로겐 및/또는 프로게스틴 약물 대사에 영향을 미칠 수 있는 CYP3A4 효소 활성을 유도하거나 억제하는 것으로 공지된 어떠한 약물도 사용하지 않아야 하며; (22) 프로게스테론 또는 에스트로겐 활성을 변경시킬 것으로 예상되거나 혈관운동 증상을 치료하는데 사용될 계획인 임의의 처방약 또는 처방전 없이 구할 수 있는(OTC) 약물을 스크리닝 전 28일 이내에 사용하거나 연구 동안 사용할 계획이 없어야 하며; **(23)** 에스트로겐 단독 또는 에스트로겐/프로게스틴, SERM(선택적 에스트로겐 수용체 조절인자), 테스토스테론, 또는 에스트로겐/테스토스테론을 하기 기간 중 임의의 기간 동안 사용하지 않아야 하며: (a) 스크리닝 전 7일 이내의 질 비전신 호르몬 제품(고리, 크림, 겔) 또는 스크리닝 전 28일 이내의 질 전신 제품(예를 들어, FemRing); (b) 스크리닝 전 8주 이내의 경피 에스트로겐 단독 또는 에스트로겐/프로게스틴 제품; (c) 스크리닝 전 8주 이내의 경구 에스트로겐 및/또는 프로게스틴 요법 및/또는 SERM; (d) 스크리닝 전 3개월 이내의 프로게스테론성 임플란트, 에스트로겐 또는 에스트로겐/프로게스테론성 주사가능 약물 요법; (e) 스크리닝 전 6개월 이내의 에스트로겐 펠렛 요법 또는 프로게스테론성 주사가능 약물; (f) 스크리닝 전 8주 이내의 경피 에스트로겐 로션/겔; (g) 스크리닝 전 8주 이내의 경구, 국부, 질, 패치, 이식가능 또는 주가가능 안드로겐 요법; **(24)** 스크리닝 전 12주 이내에 자궁내 장치(IUD)를 사용하지 않아야 하며; **(25)** VMS 하위연구에만 해당하는 대상체에 있어서: 스크리닝 전 28일 이내에 혈관운동 증상 평가변수의 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물(예를 들어, SSRI[선택적인 세로토닌 재흡수 억제제], SNRI[세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제], 알도메트, 도파민 또는 항도파민 약물, 가바펜틴, 클로니딘 또는 벨레르갈)의 사용; **(26)** 수석 연구원 또는 의학 보조-연구원의 견해로 대상체가 연구에 안전하게 참여하거나 프로토콜 요구사항을 준수하지 못하게 하는 어떠한 이유도 갖지 않아야 하며; **(27)** 두 주요 병리학자 모두에 의해 진단에 불충분한 자궁내막 조직을 갖거나, 자궁내막이 확인되지 않거나 조직이 확인되지 않은 것으로 밝혀지는 스크리닝 자궁내막 생검 샘플을 갖지 않아야 한다. (메디칼 모니터의 승인을 받아, 스크리닝 자궁내막 생검을 1회 반복할 수 있다); **(28)** 적어도 1명의 중앙 병리학자에 의해 보고된 비정형 핵을 갖는 자궁내막 폴립을 갖지 않아야 하며; **(29)** 임의의 계획된 연구 평가(예를 들어, 자궁내막 생검)에 대한 금기 사항을 갖지 않아야 하며; **(30)** 스크리닝 전 30일 이내에 또 다른 임상 시험에 참여하지 않아야 하며, 연구 약물의 초기 투여 전 3개월 이내에 조사 약물을 투여받지 않아야 하거나, 연구 동안 또 다른 조사 약물을 투여받지 않거나 아마도, 임상 시험에 참여하지 않아야 하며; **(31)** 최근 마리화나를 이용하지 않아야 한다.

[0576] **B.3병용 및 금지 약물**

[0577] 연구 참가자에게 섹션 B.2(제외 기준)에서 개략된 스크리닝 전 또는 연구 동안 지정된 기간에 연구 약물 이외의 에스트로겐, SERM, 프로게스틴 또는 프로게스테론을 복용하지 말 것을 지시하였다.

[0578] 에스트로겐/프로게스틴 약물 대사에 영향을 미칠 수 있는 CYP3A4 효소 활성을 유도하거나 억제하는 것으로 알려진 임의의 약물의 사용은 방문 1 이전의 28일 이내에 및 연구 전반에 걸쳐 금지되었다.

[0579] 호르몬 요법과 상호작용하는 것으로 알려졌거나 의심되는 임의의 약물, 약초 제품 또는 영양 보충제의 사용은 스크리닝 전 28일 이내 및 연구 전반에 걸쳐 금지되었다. 테스토스테론은 스크리닝 전 8주 이내 및 연구 동안 금지될 것이다.

[0580] VMS 하위연구의 대상체에게만 있어서: 스크리닝 전 28일 이내에 및 VMS 하위연구의 참여 동안 (처음 12주 처리 전반에 걸쳐) 혈관운동 증상 평가변수의 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물(예를 들어, SSRI, SNRI, 알도메트, 도파민 또는 항도파민 약물, 가바펜틴, 클로니딘 또는 벨레르갈)의 사용이 금지되었다.

[0581] 대상체는 처방전 불필요(OTC) 제품 및 약초 또는 영양 보충제/약물을 포함하는 모든 병용 약물을 보고하도록 지시받았다. 대상체는 또한, 병용 약물에서의 어떠한 변화라도 보고하도록 지시받았다; 이들은 각 현장 방문시 및 적절한 경우, 방문 사이의 연락 중에 병용 약물에 대해서 현장 요원에 의해 질문을 받을 것이다.

[0582] **C. 연구 절차 및 평가**

[0583] C.1연구 절차

[0584] 활동 스케줄이 있는 연구 흐름도는 하기 표 23에서 확인할 수 있다.

[0585] **표 23: 연구 흐름도**

활성	스크리닝 기간	방문 1: 무작위 배정	방문 2: 중간	방문 3: 중간	방문 4: 중간	방문 5: 중간
	-60 - 0일*	0주 1일	4주 28일 (±3d)	8주 56일 (±3d)	12주 84일 (±3d)	6개월 180일 (±4d)
동의	X					
인구 통계	X					
병력 및 이전 약물	X	X				
신체 검사	X					
체중 [A]	X				X	X
신장	X					
생체 신호	X	X	X	X	X	X
소변 임신 테스트 P [B]	X					
골반 및 유방 검사	X					X
파파니콜로 도말검사	X					
유방촬영술	XP [C]					
ECG, 12-리드	X					
혈액학, 화학, 소변 검사 및 응고	X				X	X
혈청 FSH(적용되는 경우), 갑상선 패널	X					
자궁내막 생검P [E]	X					
에스트라디올, 에스트론	X		X		X	X
프로게스테론	X				X	
안면 홍조 일지 분배P [F]	X	X	X	X		
출혈/스포팅 및 투약 일지 분배P [F]		X	X	X	X	X
일지 수집/검토		X	X	X	X	X
자격 검토/무작위 배정		XP [G]				
연구 약물 분배		X	X	X	X	X
치료 지침 및 준수		X	X	X	X	X
비사용된 약물/사용된 용기 수집			X	X	X	X
병용 약물	X	X	X	X	X	X
부작용 평가		X	X	X	X	X
MENQOL 설문지		X			X	
MOS-수면 설문지		X			X	
CGI (VMS 하위연구 단독)			X	X	X	

[0586]

표 23: 연구 흐름 차트(계속)

활성	방문 6: 중간 9개월 270일 (±4d)	방문 7: 처리 말기 12개월 360일 (±4d)	조기 중단 요건	처리 후 추적 전화 연락 마지막 연구 약물 투여후 대략 15일
동의				
인구 통계				
병력 및 이전 약물				
신체 검사		X	X	
체중 [A]		X	X	
신장				
생체 신호	X	X	X	
소변 임신 테스트 P[B]				
골반 및 유방 검사		X	X	
파파니콜로 도말검사		X	XP [H]	
유방촬영술		X	XP [J]	
ECG, 12-리드		X	X	
혈액학, 화학, 소변 검사 및 응고 [D]	X	X	X	
혈청 FSH(적용되는 경우), 갑상선 패널				
자궁내막 생검P [E]		X	X P[I]	
에스트라디올, 에스트론	X	X	X	
프로게스테론		X	X	
분배된 안면 홍조 일지P [F]				
출혈/스포팅 및 투약 일지 분배P [F]	X			
일지 수집/검토	X	X	X	
자격 검토/무작위 배정				
연구 약물 분배	X			
치료 지침 및 준수	X	X	X	
비사용된 약물/사용된 용기 수집	X	X	X	
병용 약물	X	X	X	X
부작용 평가	X	X	X	X
MENQOL 설문지		X	X	
MOS-수면 설문지		X	X	
CGI (VMS 하위연구 단독)				

*- 스크리닝 기간은 방문 1에서 연구 약물 투여 전 60일 이내에 발생할 것이다. 메디컬 모니터에 의해 승인되는 경우, 스크리닝 기간 은 연장될 수 있다.

A- 체중은 대상체의 신발, 자켓 또는 코트를 벗은 상태로 얻을 것이다.

B- 양쪽 난관결찰, 양쪽 난소절제술을 받았거나 55세 이상이며, 적어도 1년 동안 월경 중단 경험이 있는 대상체에는 임신 테스트가 필요하지 않다. 임신이 의심되는 경우 연구 동안 임의의 시간에서 수행될 수 있다.

C- 유방촬영술은 이전 6개월 이내에 수행될 수 있다: 유방촬영사진은 검토를 위해 입수되어야 한다.

D- 스크리닝에서만 인자 V 라이덴.

E- 스크리닝 자궁내막 생검은 스크리닝 기간 중 임의의 시간에서 수행될 수 있다. 다른 이유로 인해 실패로 선별되는 대상체에 대

[0587]

한 불필요한 침습성 절차를 수행하는 것을 회피하기 위해 마지막으로 수행하는 것이 제안된다.

F- 안면 홍조, 투여, 및 출혈/스포팅 일지는 적절한 경우 각 연구 수집 기간 동안 취합될 것이다.

G- 하루 당 ≥7 (또는 주 당 ≥50)의 중등증 내지 중증의 안면 홍조를 갖는 대상체가 VMS 하위연구로 무작위 배정될 것이다. 모든 다른 자격이 되는 대상체는 비-하위연구로 무작위될 것이다.

H- Pap 도말검사는 조기 중단 전 <5 개월에 수행된 경우에는 필요하지 않다.

I- 연구 약물이 ≥12주 중단된 대상체는 자궁내막 생검이 필요할 것이다. 프로토콜 당 반복되어야 하는 처리 말기 또는 조기 중단 자궁내막 생검은 연구 약물의 최종 투여 30일 이내에 수행되어야 한다.

J- 연구 약물이 ≥6개월 중단된 대상체는 유방촬영이 필요할 것이다.

[0588]

[0589] C.1.1 동의서

[0590] 40 내지 65세의 폐경후 여성은 기관 검토 위원회(Institutional Review Board: IRB)의 승인을 받은 서면 동의서에 서명하였다. 각 대상체가 연구에 대해 충분한 정보를 얻고 동의서가 적절하게 서명되고 날짜가 기입될 때까지 연구 관련 절차 또는 활동은 수행되지 않았다. 연구원 또는 연구원이 지정한 유자격자가 연구의 목적 및 절차뿐만 아니라 잠재적인 이익 및 위험을 설명하였다. 모든 대상체에게 서명 및 날짜가 기입된 동의서의 사본을 제공하였다.

[0591] C.1.2 인구 통계, 의학/부인과 병력 및 병용 약물

[0592] 스크리닝시, 인구 통계학적 데이터(연령, 성별, 인종 및 민족), 수술 및 부인과 내역(마지막 생리 날짜, 해당되

는 경우, 양쪽 난소절제 일)을 포함하는 완전한 병력, 및 담배 및 알콜 사용 이력을 기록하였다. 의학 병력은 모든 과거 및 현재 질병의 검토를 포함하였다. 또한, 이는 안면 홍조의 병력을 포함하였다. 이러한 방문 전 6개월 이내에 복용한 임의의 호르몬 요법제는 해당 징후와 함께 기록되었다(알려진 경우, 일반명 사용). 나머지 기록될 다른 약물에는 처방 및 OTC 약물, 식이 보조제 및 스크리닝 방문 전 30일 이내에 복용된 모든 제품이 포함되었다.

[0593] C.1.3 **신장, 체중 및 BMI를 포함하는 신체 검사**

[0594] 완전 신체 검사를 스크리닝 및 방문 7/처리 말기에 수행하였다. 신체 검사는 최소한으로 대상체의 일반적인 외형, HEENT(머리, 눈, 귀, 코 및 목), 심장, 폐, 근골격계, 위장관(GI)계, 신경계, 림프절, 복부 및 사지를 포함하였다. 대상체의 신장은 스크리닝시에만 측정하였으며, 체중(대상체가 옷을 가볍게 입고 있을 때)은 스크리닝시, 12주, 6개월 및 처리 말기에 측정하였다. BMI를 계산하였다.

[0595] C.1.4 **임신 테스트**

[0596] 소변 임신 테스트는 스크리닝의 시작과 동시에 수행하였다. 임신 테스트가 양성인 경우, 대상체는 연구 참여로부터 제외시켰다. 양쪽 난관결찰, 양쪽 난소절제술을 받았거나 55세 이상이며, 적어도 1년 동안 월경 중단 경험이 있는 대상체에는 임신 테스트가 필요하지 않았다.

[0597] C.1.5 **생체 신호**

[0598] 대상체가 >10분 동안 앉아 있은 후 생체 신호(체중, 심박수[HR], 호흡수[RR] 및 좌위 혈압[BP])를 측정하였다.

[0599] C.1.6 **골반 및 유방 검사**

[0600] 각 대상체에는 연구 약물의 초기 투여 전에 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 골반 및 유방 검사가 수행될 필요가 있었다. 골반 및 유방 검사는 방문 5 및 7/처리 말기에 반복하였다.

[0601] C.1.7 **실험실 측정**

[0602] *C.1.7.1 임상 실험실 테스트*

[0603] 혈액 화학, 혈액학, 응고 테스트 및 호르몬 수준을 위한 혈액 샘플을 수집하였다. 실험실 측정과 관련된 스케쥴은 하기 표 24, 실험실 테스트 스케쥴에서 찾아볼 수 있다.

[0604] **표 24: 실험실 테스트 스케쥴**

실험실 테스트[1,2]	스크리닝	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7
혈액학								
헤모글로빈	X	-	-	-	X	X	X	X
헤마토크리트	X	-	-	-	X	X	X	X
적혈구 수	X	-	-	-	X	X	X	X
차이가 나는 백혈구 수	X	-	-	-	X	X	X	X
혈소판 수	X	-	-	-	X	X	X	X
혈청 화학								
소듐	X	-	-	-	X	X	X	X
포타슘	X	-	-	-	X	X	X	X
클로라이드	X	-	-	-	X	X	X	X
바이카보네이트	X	-	-	-	X	X	X	X
혈액 우레아 질소	X	-	-	-	X	X	X	X
철	X	-	-	-	X	X	X	X
알부민	X	-	-	-	X	X	X	X
총 단백질	X	-	-	-	X	X	X	X
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제	X	-	-	-	X	X	X	X
알라닌 아미노트랜스퍼라제	X	-	-	-	X	X	X	X
알칼리성 포스파타제	X	-	-	-	X	X	X	X
아밀라제	X	-	-	-	X	X	X	X
크레아티닌	X	-	-	-	X	X	X	X
칼슘	X	-	-	-	X	X	X	X
포스페이트	X	-	-	-	X	X	X	X
요산	X	-	-	-	X	X	X	X
총 빌리루빈	X	-	-	-	X	X	X	X
글루코스[3]	X	-	-	-	X	X	X	X
코아굴로그램								
프로트롬빈 시간, 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간, 피브리노겐, 항트롬빈 III, 단백질 C 및 단백질 S	X	-	-	-	X	X	X	X
인자 V 라이덴	X	-	-	-	-	-	-	-
호르몬 수준								
소낭-자극 호르몬(FSH)[4]	X	-	-	-	-	-	-	-
갑상선 자극 호르몬	X	-	-	-	-	-	-	-
에스트라디올, 에스트론	X	-	X	-	X	X	X	X
프로게스테론	X				X			X
지질 패널								
LDL, HDL, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤 단식	X	-	-	-	X	X	X	X
소변 검사								

[0605]

실험실 테스트[1,2]	스크리닝	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7
외형, pH, 비중, 단백질	X	-	-	-	X	X	X	X
기타 테스트								
임신 소변 검사[5]	X	-	-	-	-	-	-	-

[1] 추가적인 테스트는 필요에 따라 하기를 토대로 수행될 수 있다:
- 임상 현장에서 사용되는 표준 lab 패널;
- 국가 규정 요구 사항
- 임상적 판단 및 필요성에 기초

[2] 정상 실험실 값은 연구-특이적 실험실 매뉴얼에 제공될 것이다

[3] 단식해야 함

[4] FSH 테스트로부터 배제된 양쪽 난소절제술 또는 ≥12개월의 자연적 무월경을 갖는 대상체

[5] 자궁 적출술, 양쪽 난소 절제술 또는 양쪽 난관 결찰술을 받았었거나 55세 이상이며, 적어도 1년 동안 월경 중단 경험이 있는 대상체에는 임신 테스트가 필요하지 않다.

[0606]

[0607] 하기 파라미터를 모니터하였다:

[0608] · **혈액 화학**: 소듐, 포타슘, 클로라이드, 바이카보네이트, 혈액 우레아 질소(BUN), 철, 알부민, 총 단백질, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아밀라제, 알칼리성 포스파타제, 혈청 크레아티닌, 칼슘, 포스페이트, 요산, 총 빌리루빈, 글루코스, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, HDL, LDL (최소 8시간 동안 금식해야 함).

[0609] · **혈액학**: 백혈구 수(WBC) 및 차등 적혈구(RBC) 수, 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 혈소판 수를 포함하는 완전

한 혈구 수(CBC).

[0610] · **응집 테스트**: 프로트롬빈 시간(PT/INR), 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(APTT), 피브리노겐, 단백질 C 및 단백질 S, 항트롬빈 III, 인자 V 라이덴(스크리닝에서만).

[0611] · **호르몬 수준**: 난포-자극 호르몬(FSH)(양쪽 난소절제술 또는 ≥12개월의 자연 무월경을 겪은 대상체에서는 필요하지 않음), 에스트라디올, 에스트론, 프로게스테론, 갑상선-자극 호르몬(TSH). TSH가 lab 범위에 따라 비정상인 경우, 자유 트리아이오도티로닌(T3) 및 자유 티록신(T4)의 반사 검사가 수행될 것이다.

[0612] · **소변 분석**: 겉보기, 비중, 단백질, pH.

[0613] · **소변 임신 테스트**: 양쪽 난관 결찰, 양쪽 난소절제술을 겪었거나 55세 이상이며, 적어도 1년 동안 월경 중단 경험이 있는 대상체에는 임신 테스트가 필요하지 않다. 임신이 의심되는 경우 연구 동안 임의의 시간에서 테스트를 수행하였다.

[0614] 임상 실험 테스트는 단지 후원자 또는 피지명자의 이전의 승인으로 반복될 수 있다. 수석 연구원 또는 유자격의 위임된 의학 보조-연구원은 실험 결과(즉, 표시된 임의의 비정상적인 값의 임상적 유의성 결정)를 해석하고, 실험 보고서에 서명하고 날짜를 기입할 책임이 있다. 시험 중에 발생하는 연구 약물의 처리, 중단 또는 중지를 필요로 하는 임의의 임상적으로 관련된 변화는 부작용으로서 보고되었다.

[0615] 임의의 승인된 유자격자는 대상체로부터 생물학적 샘플을 수집하도록 허용되었다. 샘플 수집 날짜 및 시간을 기록하였다. 본 연구에서는 혈액 및 소변 샘플의 분석을 수행하고, 샘플의 수집 및 취급을 위한 해당 키트, 소모품 및 지침을 제공하기 위한 중앙 연구소가 지정되었다. 스크리닝 포함 기준을 위한 에스트라디올 평가는 검증된 신속한 크로마토그래피 검정에 의해 수행되었다. 모든 기준선 및 처리후 에스트라디올, 에스트론 및 프로게스테론은 검증된 생체분석 검정법에 의해 수행되었다. 실험실 평가를 위한 샘플 수집 및 취급 절차는 중앙 연구소에서 지정한 절차에 따라 수행되었다. 중앙 연구소에 대한 연락 정보 및 관련 문서는 별도로 제공되었다.

[0616] C.1.8 12-리드 심전도법(ECG)

[0617] 표준 12-리드 ECG를 스크리닝 및 방문 7/처리 말기에서 얻고, 현지에서 판독하였다. 연구원은 ECG의 해석 검토 및 하드카피 유지에 대한 책임이 있다.

[0618] C.1.9 Pap 도말 검사 및 유방촬영술

[0619] 각 대상체는 스크리닝시 하기 검사를 받아야 한다:

[0620] · 온전한 자궁경부를 갖는 대상체에 대한 Pap 도말검사 스크리닝. (모든 대상체는 임의의 최근 이전 평가와 상관없이 스크리닝 동안 Pap 도말검사를 받아야 한다.)

[0621] · 유방사진촬영 (연구 약물의 처음 투여 6개월 이전 이내에 수행될 수 있다; 현장에서는 대상체의 연구 파일에 대한 공식 보고서의 사본을 입수해야 하며, 추가 평가에 필요한 경우 유방촬영사진 자체가 입수 가능한지가 확인되어야 한다. 대상체가 연구 약물의 처음 투여 전에 이전 6개월 이내의 유방촬영사진이 없거나 관련 문서를 얻을 수 없는 경우, 대상체가 무작위 배정되기 전에 수행하였다).

[0622] Pap 도말 검사 및 유방사진촬영을 방문 7/처리 말기에서 반복하였다.

[0623] C.1.10 자궁내막 생검

[0624] 자궁내막 생검은 공인된 산부인과 전문의에 의해 수행되었으며, 사용된 도구를 포함하는 절차는 대상체의 소스 파일에 문서화될 것이다.

[0625] 자궁내막 생검은 스크리닝시 및 방문 7/처리 말기에 수행하였다. 연구 약물을 ≥12주 투여한 후 연구 참여를 중단한 대상체 또한 자궁내막 생검을 받아야 했다. 의학적 이유로 지시가 있을 경우, 연구 중에 계획되지 않은 자궁내막 생검이 수행될 수 있다.

[0626] 스크리닝 자궁내막 생검은 스크리닝 기간 중 다양한 시간에서 수행하였다. 그러나, 대상체가 연구에 대한 적격의 후보임을 다른 스크리닝 평가가 나타낸 후에는 마지막으로 수행하여 다른 이유로 스크린 실패된 대상체에 대한 필요한 침습성 절차 수행을 회피하는 것이 제안되었다. (바람직하게는, 이는 대략 스크리닝 기간 중간에 수행되었으며, 이는 스크리닝 범위 동안 병리학자 보고서를 받기에 충분한 시간을 허용한다).

[0627] 생검 표본은 중앙 실험실에서 처리하였다. 해석에서의 통일성을 보장하기 위해, 자궁내막 병리 분야에서 전문가

인 4명의 독립적인 병리학자로 구성된 공인된 병리학 병리위원회가 맹검 방식으로 자궁내막 생검 샘플을 평가하였다. 자궁내막 생검, 샘플 제출 및 보고를 수행하는 것에 관한 지침 및 기타 추가 정보는 연구 병리학 병리위원회에서 별도로 제공되었다.

[0628] 모든 스크리닝 자궁내막 생검은 두 명의 병리학자에 의해 중앙에서 판독되었다. 스크리닝 시, 적어도 한 명의 병리학자가 연구 적격성에 대한 생검을 평가하는데 충분한 조직을 확인해야 한다. 초기 자궁내막 생검을 수행하고, 주요 병리학자 두 명 모두가 자궁내막 조직이 진단에 불충분하거나, 자궁내막이 확인되지 않거나, 조직이 확인되는 않음을 보고하는 경우, 그리고, 대상체가 지금까지 모든 다른 프로토콜-지정된 적격 기준을 충족시킨 경우, 메디칼 모니터의 승인 하에, 스크리닝 자궁내막 생검을 한 번 반복할 수 있다.

[0629] 스크리닝 중, 어느 한 명의 병리학자가 자궁내막 생검을 과다형성 또는 암으로서 평가한 경우, 또는 어느 한 명의 병리학자가 임의의 정도의 과다형성 선상 비정형(예를 들어, 비정형 핵)을 갖는 자궁내막 폴립 또는 암을 확인한 경우, 대상체는 연구에서 제외시켰다.

[0630] 방문 7/처리 말기, 조기 종료 및 처리 중 예기치 않은 생검은 3명의 병리학자에 의해 중앙에서 판독되었다.

[0631] 처리 말기 또는 조기 종료 생검은 병리학자 세 명 모두가 자궁내막 조직이 진단에 불충분하거나, 자궁내막이 확인되지 않거나 조직이 확인되지 않음을 보고하는 경우 한번 반복하였다. 프로토콜 당 반복되어야 하는 처리 말기 또는 조기 중단 자궁내막 생검은 연구 약물의 최종 투여 30일 이내에 수행되었다.

[0632] 계획되지 않은 생검에 있어서, 과다형성 또는 비정형 핵이 존재하지 않는 한 자궁내막 폴립의 조직학적 진단은 철회할 필요가 없다.

[0633] **C.1.11혈관운동 증상 및 출혈/스포팅 에피소드의 평가**

[0634] ***C.1.11.1스크리닝 기간***

[0635] 초기 스크리닝 절차가 완료되면, 스크리닝을 계속할 자격이 있는 것으로 결정된 모든 대상체에 안면 홍조 일지를 제공하였으며, 이는 나머지 스크리닝 기간 동안 완료되었다. 대상체는 이들의 일지에 혈관운동 증상(안면 홍조)의 횟수 및 중증도를 기록함으로써 매일 일지를 완료하도록 지시받았다.

[0636] 혈관운동 증상의 중증도는 하기 표 C.1.11.1에 임상적으로 규정되어 있다.

[0637] **표 C.1.11.1:안면 홍조의 중증도**

[0638]

중증도	설명
경증	땀을 흘리지 않고 열 감지
중등증	땀 흘리며 열 감지, 계속 활동할 수 있음
중증	땀 흘리며 열 감지, 활동 중단 초래함

[0639] 스크리닝시 기준선 평가 동안 최소 14일 연속의 완전 안면 홍조 일지 데이터가 필요하였으며, 이러한 연속 일은 (그러나, 무작위 배정 방문일 당일은 계수하지 않고) 무작위 배정 방문 이전 지난 14일 이내에 발생해야 한다. 무작위 배정 이전에 가장 최근 연속 7일의 데이터를 사용하여 각 대상체에 대한 경증, 중등증 및 중증 안면 홍조의 기준선 번호를 결정하였다.

[0640] 방문 1에서, 방문 1 전에 7일에서 중등증 내지 중증의 안면 홍조의 ≥7회의 최소 일일 빈도 (또는 주 당 ≥50회)를 갖는 자격 기준을 계속해서 충족시키는 대상체를 VMS 하위연구로 무작위 배정하였다. VMS 하위연구 안면 홍조를 충족시키지 못하는 다른 모든 유자격 대상체를 등록이 완료될 때 까지 실험의 비-하위연구 부분으로 무작위 배정하였다.

[0641] ***C.1.11.2처리 기간 - 1-84일***

[0642] 모든 대상체(VMS 하위연구 및 비-하위연구 둘 모두)는 12주에 걸쳐 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 완료할 것이다. 안면 홍조 빈도 및 중증도를 수집하는 것 이외에, 대상체 일지는 또한, 연구 약물 투여 날짜 및 시간, 투여에 가장 근접한 음식 섭취 시간, 및 출혈/스포팅 에피소드 세기를 수집할 것이다. 출혈/스포팅 규정은 하기 표 C.1.11.2에 제시되어 있다.

[0643] **표 C.1.11.2:출혈/스포팅 정의**

용어	정의
없음	출혈 또는 스포팅이 없음
스포팅	위생 보호가 필요하지 않음
출혈	위생 보호 필요함

[0644]

[0645] 대상체는 각 연구 방문시 이들의 일지를 반납하도록 지시받았다. 연구 스태프는 반납된 대상체 일지를 검토하여 적절한 완성을 보장하였다; 대상체는 필요에 따라 수정하여 일지를 올바르게 완료하도록 다시 지시를 받았다.

[0646] 대상체의 일지 항목에 대해 이루어진 임의의 변경은 임상시험 실시 기준에 따라 문서화하였다. 원본 문서에 대한 임의의 변경 또는 수정은 날짜를 기입하고, 서명하고, 설명하고 (필요한 경우), 원래의 입력을 확인하기 어렵지 않게 않았다. 적절한 경우, 대상체가 현장 클리닉에 있으면서 일지를 검토하는 동안 수정이 바람직하게는, 문서화되었다. 연구원 또는 그의 지명인은 적절한 입력 사항이 모호하지 않은 것으로 결정될 수 있는 경우, 대상체 이니셜, 대상체 번호, 및 날짜에 대해 자명한 수정을 할 수 있었다. 수정은 적절한 경우 일지에 대해 이루어져 대상체의 의도된 의미를 문서화할 수 있으나, 일지 데이터 누락은 사건 발생일로부터 일주일 넘게 지난 후에는 회수에 의해 완료하지 않았다. 연구 약물 투여에 대한 수정은 적절한 경우, 연구 약물 조정에 기반하여 이루어질 수 있다.

[0647] 연구 스태프는 스폰서가 대상체 일지의 완료에 대한 대상체 순응을 평가하기 위해 대상체 일지 데이터를 CRF에 신속하에 입력하였다. 반복된 지시에도 불구하고 일지를 정확하게 완료하지 않거나 일지를 제출하지 않은 대상체는 메디칼 모니터와 상의 후 비-순응으로 인해 중단될 수 있다. 대상체가 현장에 일지를 반납하는 것을 잊은 경우, 연구 스태프는 일지 또는 임의의 일지의 누락 페이지를 수정하도록 모든 합리적인 시도를 하였다.

[0648] ***C.1.11.3처리 기간 - 85-360일***

[0649] 처리 기간 중 초기 12주의 완료시, 대상체에 참여를 계속하고 12개월 요법을 완료하도록 요청하였다. 12주 방문시, 매일 완료해야 하는 출혈 및 스포팅 일지의 3개월 공급분을 대상체에 나누어 주었다. 대상체에게 다음 계획된 방문에 일지를 반납하도록 지시하였다. 대상체는 출혈 및 스포팅 일지를 계속해서 완료하였으며, 12개월의 처리 말기까지 각 클리닉 방문시 일지를 반납하였다. 연구 스태프는 일지 완료에 대한 순응을 계속해서 모니터하였다.

[0650] **C.1.12폐경-특정 삶의 질 질문지(MENQOL)**

[0651] 힐디치(Hilditch) 등 (Maturitas, 1996;24(3):161-175)에 의해 개발된 폐경-특정 삶의 질 질문지(MENQOL)의 1996년 버젼을 이용하여 연구 참가자의 삶의 질에 대한 변화를 평가하였다. MENQOL은 방문 1, 4, 5 및 7에 수행하였다.

[0652] **C.1.13의료 결과 연구-수면 질문지(MOS-수면)**

[0653] 문헌 [Hays, RD and Stewart, AL, Sleep Measures, in A.L. Stewart and J.E. Ware (eds.), Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach (pp.235-259), Durham, NC: Duke University Press, 1992)]에 기술된 의료 결과 연구-수면 질문지(MOS-수면)의 1992년 버젼을 이용하여 수면 변화를 평가하였다. MOS-수면 질문지는 방문 1, 4, 5 및 7에 수행하였다.

[0654] **C.1.14전반적인 임상 인상(CGI)**

[0655] 4, 8 및 12주에서, VMS 하위연구의 대상체는 문헌 [Gerlinger et al., Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 2012:19(7):799-803]에 기술된 바와 같이 전반적인 임상 인상(CGI)을 제공하도록 요청 받았다. 대상체에 하기 질문에 대답하도록 지시하였다: *"귀하의 판단하에 전체적으로 약물 처리만으로 인한 것이든 아니든 전체 개선을 평가하시오. 연구 참가 당시의 귀하의 상태와 비교할 경우, 얼마나 많이 변하였는가?* 대상체에 하기와 같은 대칭적인 7점 등급을 이용하여 본 질문에 대답하도록 요청하였다:

[0656] 매우 많이 개선됨

[0657] 많이 개선됨

[0658] 최소로 개선됨

[0659] 변화 없음

[0660] 최소로 악화됨

[0661] 많이 악화됨

[0662] 매우 많이 악화됨

[0663] C.2스크리닝 절차(약 60일)

[0664] 스크리닝 기간은 대상체가 동의서에 서명한 날부터 시작되었다. 예비 대상체는 연구 센터에 방문하고, 적절하게 위임된 유자격의 연구 스태프에 의해 평가받아 적격성을 확인받고 임의의 동반 질환자는 제외시켰다.

[0665] 스크리닝 평가 기간은 60일 이내에 완료되었다; 그러나, 기간은 메디칼 모니터의 승인하에 더 길어질 수 있다. 모든 스크리닝 평가는 무작위 배정 전에 완료하였다. 스크리닝 절차의 완료는 전형적으로, 방문 1에서의 무작위 배당 전에 적어도 2회의 클리닉 방문을 필요로 하였다.

[0666] 필요한 스크리닝 평가 완료를 위해 스크리닝 기간 내에 적절한 경우 추가 방문을 위해 연구 현장에 방문할 것을 대상체에게 지시하였다. 연구원은 모든 스크리닝 절차로부터의 결과를 검토하고, 대상체가 연구에 등록할 자격이 있었는지의 여부를 결정하였다. 하기 절차 및 평가를 스크리닝시 수행하였다: 사전 동의, 의학적 및 부인과 병력을 취하고; 이전/동반 의료 정보를 수집하고; 생체 신호(체온, 심박수(이후 "HR:), 호흡수(이후, "RR"), 및 혈압(이후, "BP")을 수집하고; 신장 및 체중 측정치를 취하고, BMI를 계산하고; 신체 검사를 수행하고; 12-리드 ECG를 수행하고; 골반 및 유방 검사를 수행하고; pap 도말 검사를 수행하고; 혈액 및 소변 샘플을 혈액 화학, 혈액학 및 응고 테스트를 위해 수집하고; 혈액 샘플을 FSH(≥12개월의 자연적 무월경 또는 양쪽 난소절제술을 겪은 대상체는 제외됨), 에스트라디올, 에스트론, 프로게스테론 및 TSH 수준 측정을 위해 수집하고(각주: TSH가 lab 범위에 따라 비정상인 경우, T3 및 T4의 반사 시험을 수행하였다); 소변 임신 테스트(난관 결찰, 양쪽 난소절제술의 병력을 갖거나, 적어도 1년 동안 무월경이며, ≥55세의 대상체는 제외되었다); 유방사진촬영을 수행하고(방문 1의 6개월 이내에 완료되지 않거나 보고서가 입수 가능하지 않은 경우); 자궁내막 생검을 수행하고; 이슈 치료 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어 주고(방문 1 이전의 최소 14일); 연구에 대한 일지의 중요성, 완료 방법 및 연구 현장에 일지를 반납하는 방법에 관한 지침을 제공하였다.

[0667] C.3이중-맹검 처리 단계

[0668] 모든 온-치료법(on-therapy) 방문은 대상체 스케쥴 및 주말에서 약간의 변화를 허용하는 방문 범위를 가졌다; 그러나, 설계된 연구 일에 대상체가 방문하게 하기 위한 모든 노력을 기울였다. 방문 범위는 더 길 수 있으나, 단 메디칼 모니터의 승인을 받아야 한다. 방문이 계획된 경우, 전반적인 치료 기간은 유지하였으며; 무작위 배정일을 기반으로 하는 후속 방문을 갖는다.

[0669] 연구 방문은 상기 표 23에 개략되고 하기 제시된 바와 같은 활성을 포함하도록 전형적으로 수행되었다.

[0670] C.1.1 방문 1 (0주/1일)

[0671] 자격 기준을 충족시킨 대상체를 VMS 하위연구 또는 비-하위연구에서의 처리 암 중 하나로 무작위 배정하였다. 일단 모든 스크리닝 절차가 완료되고, 자격이 입증되면, 연구 약물을 나누어 주었다. 하기 절차 및 평가를 이러한 방문시 수행하였다: 연구 진입 기준의 검토; 의료 및 산부인과 기록 업데이트(스크리닝 동안 발생하는 임의의 새로운 병태 또는 정보를 기록하기 위해); 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 대상체 완료 폐경-특정 삶의 질 질문지(이하에서는 "MENQOL 형태")[5]의 배포 및 수집; 대상체가 완료한 의료 결과 연구-수면 질문지(이하에서는 "MOS-수면 형태")[6]의 배포 및 수집; 지난 방문 이후 부작용(AE)의 기록 및 문서화; 지난 방문 이후 이전/병용 약물 정보의 수집; 스크리닝 일지 수집 및 VMS 하위연구[7] 및 비-하위연구[8]로 할당; 대상체를 연구 약물로 무작위 배당하고; 대상체에 연구 약물을 자가-투여하고 대상체 일지를 완료할 것을 지시하고;[9] 연구 약물을 후속의 처리 4주 동안 나누어 주고(방문 창구 허용됨), 대상체에 취침 시간에 음식을 섭취할 것을 지시하고; 대상체에 대략 4주(28일 ± 3d)에 연구 현장으로 다시 방문할 것을 추가로 지시하였다.

[0672] C.1.2 방문 2(4주/28일 ± 3, 중간)

[0673] 대상체는 처리 시작 4주(28일± 3일)째에 연구 현장으로 돌아왔다. 하기 절차 및 평가는 이러한 방문시에 수행하였다: 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 에스트라디올 및 에스트론의 혈청 수준을 모니터하기 위한 혈액

수집; 현장 담당자에 의한 이전 4주의 처리 동안 완료된 대상체 일지의 수집 및 검토; 후속 4주의 처리를 위한 이슈 치료 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어 주고(방문 창구 허용), 필요에 따라 현장 담당자에 의해 완료 지침이 검토되었으며; 후속 4주의 처리를 위한 연구 약물을 나누어 주고(방문 창구 허용), 연구 담당자에 의해 음식과 자가-투여에 대한 지침이 검토되었으며; 연구 담당자는 이전 처리 기간으로부터의 모든 연구 약물 용기 및 미사용 연구 약물을 수집하고; 처리 지침 및 순응을 대상체와 검토하고; 지난 방문 이후 모든 AE를 기록하고 문서화하였으며; 지난 방문 후 병용 약물 정보를 수집하고; VMS 하위연구 대상체에만 있어서, 전반적 임상 인상 평가(이후에서는 "CGI 평가")[10]를 완료하였으며; 대상체에 약 4주(56일 ± 3일)에 연구 현장에 재방문할 것을 지시하였다.

[0674] C.1.3 **방문 3(8주/56일 ± 3, 중간)**

[0675] 대상체는 처리 시작 8주(56일± 3일)에 연구 현장으로 돌아왔다. 하기 절차 및 평가를 이러한 방문시 수행하였다: 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 현장 담당자에 의한 이전의 처리 4주 동안 완료된 대상체 일지의 수집 및 검토; 후속 4주의 처리를 위한 이슈 치료 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어 주고(방문 창구 허용), 필요에 따라 현장 담당자에 의해 완료 지침이 검토되었으며; 후속 4주의 처리 동안 연구 약물을 나누어 주고(방문 창구 허용), 연구 담당자에 의해 음식과 자가-투여에 대한 지침이 검토되었으며; 연구 담당자는 이전 처리 기간으로부터의 모든 연구 약물 용기 및 미사용 연구 약물을 수집하고; 처리 지침 및 순응을 대상체와 검토하고; 지난 방문 후 모든 AE를 기록하고 문서화하였으며; 지난 방문 후 병용 약물 정보를 수집하고; VMS 하위연구 대상체에만 있어서, CGI 평가를 완료하고; 대상체에 약 4주(12주, 84일 ± 3일)에 연구 현장에 재방문할 것을 지시하였다.

[0676] C.1.4 **방문 4(12주/84일 ± 3, 중간)**

[0677] 대상체는 처리 시작 12주(84일± 3일)에 연구 현장으로 돌아왔다. 하기 절차 및 평가를 이러한 방문시 수행하였다: 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 체중 측정치를 취하고; 혈액 샘플을 에스트라디올, 에스트론 및 프로게스테론 수준의 측정치에 대해 수집하고; 소변 분석을 수행하고; 현장 담당자에 의한 이전의 4주 처리 동안 완료된 대상체 일지의 수집 및 검토; 후속 3개월의 처리를 위한 이슈 치료 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어 주고(방문 창구 허용), 필요에 따라 현장 담당자에 의해 완료 지침이 검토되었으며; 후속 3개월의 처리를 위한 연구 약물을 나누어 주고(방문 창구 허용), 연구 담당자에 의한 음식과 자가-투여에 대한 지침이 검토되었으며; 연구 담당자는 이전 처리 기간으로부터의 모든 연구 약물 용기 및 미사용 연구 약물을 수집하고; 처리 지침 및 순응을 대상체와 검토하고; 지난 방문 후 모든 AE를 기록하고 문서화하였으며; 지난 방문 후 병용 약물 정보를 수집하고; 대상체 완료한 MENQOL의 배부 및 수집; 대상체 완료한 MOS-수면 형식의 배부 및 수집; VMS 하위연구 대상체에게만 CGI 평가를 완료하였다.

[0678] 대상체에 약 3개월(6개월, 180일 ± 4일)에 연구 현장에 재방문할 것을 지시하였다. 또한, 연구 대상체에 방문 사이에 전화 (또는 적절한 다른 수단)를 통해 접촉할 수 있음을 통보하였다. 접촉한 경우, 대상체에 치료 순응, 부작용 및 병용 약물에 대해 질문할 것이다. 필요에 따라, 현장 담당자는 대상체에게 연구 약물 자가-투여 및 기타 연구 요구 사항(예를 들어, 일지 완료) 순응에 대해 재지시할 것이다. 대상체와의 모든 연락은 이들의 소스 파일에 문서화해야 한다. 각주: VMS 하위연구에 등록된 대상체는 평가 12주 후에도 비-하위연구 대상체와 함께 계속해서 참여할 것이다.

[0679] C.1.5 **방문 5 (6개월/180일 ± 3, 중간)**

[0680] 대상체는 처리 시작 6개월(180일± 3일)에 연구 현장에 재방문하였다. 하기 절차 및 평가를 이러한 방문시 수행하였다: 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 체중 측정치를 취하고; 골반 및 유방 검사를 수행하고; 혈액 샘플을 혈액 화학, 혈액학 및 응고 테스트를 위해 수집하고; 혈액 샘플을 에스트라디올 및 에스트론 수준의 측정을 위해 수집하고; 소변 분석을 수행하고; 현장 담당자에 의한 이전의 처리 6개월 동안 완료된 대상체 일지의 수집 및 검토; 후속 3개월 처리를 위한 이슈 처리 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어지고(방문 창구 허용), 필요에 따라 현장 담당자에 의해 완료 지침이 검토되었으며; 후속 3개월 처리를 위한 연구 약물을 나누어 주고(방문 창구 허용), 연구 담당자에 의한 음식과 자가-투여에 대한 지침이 검토되었으며; 연구 담당자는 이전 치료 기간으로부터의 모든 연구 약물 용기 및 미사용 연구 약물을 수집하고; 치료 지침 및 순응을 대상체와 검토하고; 지난 방문 후 모든 AE를 기록하고 문서화하였으며; 지난 방문 후 병용 약물 정보를 수집하고; 대상체 완료한 MENQOL 형식의 배부 및 수집; 및 대상체 완료한 MOS-수면 형식의 배부 및 수집.

[0681] 대상체에 약 3개월(9개월, 270일 ± 4일)에 연구 현장에 재방문할 것을 지시하였다. 또한, 연구 대상체에 방문

사이에 전화 (또는 적절한 다른 수단)를 통해 접촉할 수 있음을 통보하였다. 접촉한 경우, 대상체에 치료 순응, 부작용 및 병용 약물에 대해 질문할 것이다. 필요에 따라, 현장 담당자는 대상체에게 연구 약물 자가-투여 및 기타 연구 요구 사항(예를 들어, 일지 완료) 순응에 대해 재지시할 것이다. 대상체와의 모든 접촉은 이들의 소스 파일에서 문서화해야 한다.

[0682] C.1.6 방문 6 (9개월/270일 ± 3, 중간)

[0683] 대상체는 처리 시작 9개월(270일± 3일)에 연구 현장에 재방문하였다. 하기 절차 및 평가를 이러한 방문시 수행하였다: 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 혈액 샘플을 혈액 화학, 혈액학 및 응고 테스트를 위해 수집하고; 혈액 샘플을 에스트라디올 및 에스트론 수준의 측정을 위해 수집하고; 소변 분석을 수행하고; 현장 담당자에 의한 이전의 3개월 처리 동안 완료된 대상체 일지의 수집 및 검토; 후속 3개월 처리를 위한 이슈 처리 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어 주고(방문 창구 허용), 필요에 따라 현장 담당자에 의해 완료 지침이 검토되었으며; 후속 3개월 처리를 위한 연구 약물을 나누어 주고(방문 창구 허용), 연구 담당자에 의해 음식과 자가-투여에 대한 지침이 검토되었으며; 연구 담당자에 의해 이전 처리 기간으로부터의 모든 연구 약물 용기 및 미사용 연구 약물을 수집하고; 치료 지침 및 순응을 대상체와 검토하고; 지난 방문 후 모든 AE를 기록하고 문서화하였으며; 지난 방문 후 병용 약물 정보를 수집하였다;

[0684] 대상체에 약 3개월(12개월, 360일 ± 4일)에 연구 현장에 재방문할 것을 지시하였다. 또한, 연구 대상체에 방문 사이에 전화 (또는 적절한 다른 수단)를 통해 접촉할 수 있음을 통지하였다. 접촉한 경우, 대상체에 처리 순응, 부작용 및 병용 약물에 대해 질문할 것이다. 필요에 따라, 현장 담당자는 대상체에게 연구 약물 자가-투여 및 기타 연구 요구 사항(예를 들어, 일지 완료) 순응에 대해 재지시할 것이다. 대상체와의 모든 접촉은 이들의 소스 파일에 문서화해야 한다.

[0685] C.1.7 방문 7 (12개월/360일 ±4, 처리 말기)

[0686] 대상체는 치료 시작 12개월(360일± 4일)에 연구 현장으로 돌아왔다. 하기 절차 및 평가를 이러한 방문시 수행하였다: 신체 검사를 수행하고; 생체 신호(체온, HR, RR 및 BP) 수집; 체중 측정치를 취하고; 골반 및 유방 검사를 수행하고; pap 도말 검사를 수행하고; 유방사진촬영을 수행하고; 12-리드 ECG를 수행하고; 자궁내막 생검을 수행하고;[11] 혈액 샘플을 혈액 화학, 혈액학 및 응고 테스트를 위해 수집하고; 혈액 샘플을 에스트라디올, 에스트론 및 프로게스테론 수준의 측정을 위해 수집하고; 소변 분석을 수행하고; 현장 담당자에 의한 이전의 3개월 처리 동안 완료된 이슈 처리 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지의 수집 및 검토; 연구 담당자에 의해 이전 처리 기간으로부터의 모든 연구 약물 용기 및 미사용 연구 약물을 수집하고; 처리 순응을 대상체와 검토하고; 지난 방문 후 모든 AE를 기록하고 문서화하였으며; 지난 방문 후 병용 약물 정보를 수집하고; 대상체 완료한 MENQOL 형식의 배부 및 수집; 대상체 완료한 MOS-수면 형식의 배부 및 수집; 연구 약물의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생하는 심각한 부작용을 보고하라는 지시를 내렸다.

[0687] C.1.8 처리 후 전화 연락 안전 추적 (연구 약물의 마지막 투여 후 대략 15일)

[0688] 연구 약물이 투여된 각 대상체에 치료 기간과 상관없이 연구 약물의 마지막 투여 후 약 15일에 추적 전화를 하였다. 추적은 일반적으로 모든 안전성 평가를 받은 후 이루어졌다(예를 들어, 자궁내막 생검 및 유방사진촬영 결과). 추적 전화는 하기를 포함하였다: 연구 약물의 마지막 투여 후 15일 동안 발생하는 진행중인 부작용 및 임의의 새로운 부작용의 검토; 연구 약물의 마지막 투여 후 15일 동안 발생한 진행중인 병용 약물 및 임의의 새로운 병용 약물의 검토; 추가의 추적 또는 임상 방문이 필요한 경우, 연구 안전성 평가 및 결정의 모든 종료 논의; 및 연구 약물의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생하는 심각한 부작용을 보고하라는 지시를 다시 내렸다.

[0689] **D. 대상체 확인 및 무작위 배정 절차**

[0690] 각 대상체에는 스크리닝 시작시 이들의 클리닉 현장과 일련 번호를 식별하는데 사용된 고유한 대상체 번호를 부여하였다. 할당된 대상체 번호 외에도, 대상체 이니셜이 또한 식별에 사용되었다.

[0691] 유자격 대상체를 방문 1(0주/1일)에서 무작위 배정하였다. 연구 시작 전에 통계에 의해 준비된 컴퓨터 생성 무작위 배정 스케쥴을 이용하여 무작위 배정 코드를 생성시켰다.

[0692] **E. 생성물, 투여량 및 투여 방식 테스트**

[0693] E.1연구 약물 설명 및 포장

[0694] TX-001HR은 17β-에스트라디올 반수화물 및 미분된 프로게스테론을 포함하는 조합 생성물의 타원형의 불투명하

고 분홍색인 부드러운 젤라틴 제형이다.

[0695] 2개의 상이한 크기의 캡슐이 상이한 용량을 수용하는데 필요하기 때문에, 이중-더미(dummy) 기술을 이용하였다. 2가지 크기의 플라세보 캡슐은 활성 연구 약물과 동일하게 일치시켰으나, 에스트로겐/프로게스테론은 함유하지 않았다.

[0696] 연구 약물을 블리스터 팩에 포장하고, 라벨링하고 각 현장에 보냈다. 카톤 및 포장 라벨은 약물의 정체를 밝힌 정보는 보유하지 않았다.

[0697] **E.2연구 처리**

[0698] 활성 처리에 대해 무작위 배정된 대상체는 12개월 동안 매일 취침시 음식과 하기 활성 TX-001HR 치료제 4개 암 중 하나를 경구로 자가-투여하였다.

[0699] • **처리 1**: 조합된 에스트라디올 1 mg/프로게스테론 100 mg 제형

[0700] [큰 활성; 작은 플라세보]

[0701] • **처리 2**: 조합된 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 100 mg 제형

[0702] [큰 활성; 작은 플라세보]

[0703] • **처리 3**: 조합된 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 50 mg 제형

[0704] [큰 플라세보; 작은 활성]

[0705] • **처리 4**: 조합된 에스트라디올 0.25 mg/프로게스테론 50 mg 제형

[0706] [큰 플라세보; 작은 활성]

[0707] 테스트 생성물과 매칭되는 2개의 플라세보 겔 캡슐은 플라세보로 무작위 배정된 VMS 하위연구에 참여한 대상체에 의해 경구 복용되었다. 연구 맹검을 유지하기 위해, 연구는 이중 맹검의 이중 더미 처리를 이용하였다. 활성 처리로 무작위 배정된 대상체는 이들의 활성 처리로부터 대안적 캡슐 크기를 매칭하는 플라세보 겔 캡슐을 취하였다. 모든 대상체는 1개의 큰 캡슐 및 1개의 작은 캡슐을 취하였다.

[0708] • **처리 5**: 플라세보

[0709] [큰 활성; 작은 플라세보]

[0710] **E.3연구 약물 투여**

[0711] 모든 대상체는 12개월 동안 취침시 매일 2개의 캡슐을 음식과 함께 경구 자가-투여하였다. 각 대상체는 다음 스케쥴 방문 때까지 마지막까지 충분한 연구 약물을 나누어 주었으며, 방문 창구를 허용하였다. 대상체에 원래 포장된 연구 약물의 사용 및 미사용 용기를 방문 2, 3, 4, 5, 6 및 7에서 연구 현장에 반납하도록 지시하였다. 현장은 분배된/반납된 연구 약물의 수 및 대상체가 보고한 임의의 추가적인 정보(예를 들어, 분실 캡슐에 관한)에 기초하여 순응을 확인하고 문서화하였다.

[0712] **E.4연구 약물의 분배 및 반납**

[0713] 연구 약물을 방문 1 내지 6에서 모든 유자격 대상체에 나누어 주었다. 방문 2 내지 7에서, 대상체에게 모든 사용된 연구 약물 용기 및 임의의 미사용 연구 약물을 원래 포장대로 연구 담당자에 반납하라고 지시하고, 후속 기간을 위한 새로운 약물을 나누어 주었다.

[0714] 대상체가 연구 참여를 중단하였거나, 연구가 종결된 경우, 대상체에게 중단/종료 시점에서 모든 연구 약물 용기 및 임의의 미사용 연구 약물을 반납하라고 지시하였다.

[0715] **E.4연구 약물 책임/순응**

[0716] 연구 약물이 대상체에 의해 투여된 첫 날을 1일로 간주하고, 모든 후속 방문은 이 날을 기준으로 하였다. 대상체 일지로부터 순응을 결정하고, 환제를 12주에 걸쳐 계수하고; 대상체에게 이 시간 동안 취한 모든 투여와 누락을 기록하라고 지시하였다. 12주 후, 연구 약물 순응을 나눠주고 반납된 캡슐의 계수뿐만 아니랑 대상체가 보고한 정보 설명을 통해 모니터하였다. 각 연구 대상체는 순응한 것으로 간주되는 각 연구 방문 간격에 걸쳐 캡슐 계수를 기준을 하여 연구 약물에 대한 적어도 80%의 순응도를 필요로 한다. 대상체의 순응도가 80% 미만인

경우, 연구원에게 메디칼 모니터와 대상체를 제외시킬지에 대해 논의하도록 지시하였다.

[0717] 대상체에게 이들의 방문시 완성한 연구 일지를 연구 담당자에게 반납하도록 지시하였다. 연구 담당자는 대상체와 대상체 일지를 검토하여 일지에 기록된 연구 약물 투여 및 기타 정보의 적절한 문서화를 확실히 하였다. 연구 약물 용기가 반납되면, 연구 당당자는 반납된 연구 약물의 양, 대상체가 사용한 연구 약물의 양, 및 대상체가 사용하지 않은 연구 약물의 양을 약물 수불관리 기록에 기록할 책임이 있다.

[0718] **F. 평가변수**

[0719] **F.1일차 평가변수**

[0720] ***F.1.1일차 유효성 평가변수: 혈관운동 증상(VMS 하위연구)***

[0721] 스크리닝에서 기준선 평가 동안 최소 14일 연속의 완전 안면 홍조 일지 데이터가 필요하였으며, 이러한 연속 일은 (무작위 배정 방문일 당일은 계수하지 않고) 무작위 배정 방문 이전 지난 14일 이내에 발생해야 한다. 무작위 배정 이전에 가장 최근 연속 7일(-7일 내지 -1일)의 데이터를 사용하여 각 대상체에 대한 경증, 중등증 및 중증 안면 홍조의 기준선 번호를 결정하였다. 이러한 7일로부터 중등증 내지 중증의 안면 홍조의 횟수를 또한 사용하여 VMS 하위연구에 대한 적격성을 결정하였다.

[0722] · 플라세보와 비교하여 활성 처리군에서 4주까지 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도에서의 평균 변화.

[0723] · 플라세보와 비교하여 활성 처리군에서 12주까지 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도에서의 평균 변화.

[0724] · 플라세보와 비교하여, 활성 처리군에서 기준선에서의 중등증 내지 중증 혈관운동 증상 내지 4주의 경증, 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 중증도에서의 평균 변화.

[0725] · 플라세보와 비교하여, 활성 처리군에서 기준선에서의 중등증 내지 중증 혈관운동 증상 내지 12주의 경증, 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 중증도에서의 평균 변화.

[0726] ***F.1.2 일차 안전성 평가변수: 자궁내막 과다형성***

[0727] ·일차 안전성 평가변수는 3명의 병리학자 중 2명의 합의가 최종 자궁내막 병리 진단인 선험적 계획을 기반으로 하는, 12개월째에서의 자궁내막 과다형성의 발병률이다(과다형성률로서, 4%를 초과하지 않는 그 비율에 대한 95% CI의 단측 상한을 갖는 ≤1 퍼센트인 과다형성률을 입증하기 위해). 2명의 주요 병리학자가 과다형성증의 존재에 동의하지 않는 경우, 세 번째 병리학자의 판독이 활용될 것이다.

[0728] ·일차 평가변수에 있어서, 모든 자궁내막 생검은 3명의 병리학자에 의해 중앙에서 판독되었다. 스폰서가 지정한 두 명의 병리학자가 주요 병리학자인 것으로 간주되었다(병리학자는 이러한 지정에 대해 블라인딩되었다).

[0729] 각 병리학자는 생검을 하기 3개의 카테고리 중 하나로 분류하였다:

[0730] ·카테고리 1: 비-자궁내막 악성종양/비-과다형성-은 증식성 자궁내막, 약하게 증식하는 자궁내막, 무질서한 증식 패턴, 분비성 자궁내막, (다른) 자궁내막 조직[즉, 자궁내막 상피, 샘, 간질 등의 양성, 불활성 또는 위축성 단편], 진단에 불충분한 자궁내막 조직, 확인된 자궁 내막 없음, 또는 확인된 조직 없음.

[0731] ·카테고리 2: 자궁내막 과다형성-은 비정형 존재 또는 부재의 단순한 과다형성 및 비정형 존재 또는 부재의 복잡한 과다형성을 포함한다.

[0732] ·카테고리 3: 자궁내막 악성종양.

[0733] 두 주요 병리학자의 판독을 활용하였다. 두 주요 병리학자 판독자가 상기 카테고리 중 임의의 카테고리에 동의할 때 합의에 도달하였다. 예를 들어, 주요 병리학자들이 과다형성의 존재에 대해 동의하지 않으며, 세 번째 병리학자의 결과는 활용되며, 과다형성의 존재에 대한 최종 결정이 대다수의 진단에 기반을 두는 경우, "비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"의 임의의 2개의 하위카테고리는 "카테고리 1: 비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"으로서 분류될 것이다.

[0734] 모든 세 개의 판독이 다른 경우(즉, 각각 상이한 카테고리-카테고리 1, 2 또는 3에 속함), 최종 진단은 세 개의 판독 중 가장 중증인 것에 기반을 두었다.

[0735] 과다형성 발병률이 허용가능한지를 결정하기 위해 신뢰 구간 접근법이 사용되었다. 각 활성 처리군에 있어서, 1

년째의 과다형성의 발병률 및 관련된 95% 단측 신뢰 한계치를 계산하였다. 4% 이하의 95% 단측 신뢰 상한을 갖는 1% 이하의 관찰된 발병률은 허용가능하게 낮은 것으로 간주되었다.

[0736] **F.2이차 VMS 하위연구 평가변수**

[0737] 이차 VMS 하위연구 평가변수는 하기를 포함한다:

[0738] 12주까지 각 주에 대한 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도에서의 평균 변화.

[0739] 12주까지 각 주의 경증, 중등증 내지 중증 혈관운동 증상에 대한 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상에서의 평균 변화.

[0740] 12주까지 각 주에 대한 기준선으로부터 경증, 중등증 및 중증 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도에서의 평균 변화.

[0741] 12주까지 각 주에서 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상에서 50% 및 별도로 75% 감소를 갖는 대상체의 퍼센트.

[0742] 기준선으로부터 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 빈도에서의 변화와 비교하여, 치료가 만족스러운 대상체(전반적 임상 인상[CGI])를 기준으로 4, 8 및 12주째에 치료 반응자 퍼센트.

[0743] **F.3이차 자궁내막 과다형성 평가변수**

[0744] 보충적인 이차 분석을 수행하였다. 이차 평가변수는 3명의 병리학자 판독 중 두 명의 동의에 근거한 12개월째에의 자궁내막 과다형성의 발병률이다. 모든 생검은 세 명의 맹검 병리학자에 의해 판독되었으며, 세 병리학자로부터의 결과를 사용하였다. 이러한 보충 분석에서, 최종 진단은 3명의 병리학자 판독 중 두 명의 동의에 근거를 두고 있다. 3명의 병리학자 판독자 중 2명이 상기 카테고리 중 임의의 카테고리에 동의할 때 합의에 도달하였다. 예를 들어, "비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"의 임의의 2개 하위카테고리는 "카테고리 1: 비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"으로서 분류되었다. 모든 세 개의 판독이 다른 경우(즉, 각각 상이한 카테고리-카테고리 1, 2 또는 3에 속함), 최종 진단은 세 개의 판독 중 가장 중증인 것에 기반을 두었다.

[0745] **F.4기타 이차 평가변수**

[0746] 기타 이차 평가변수는 하기를 포함하였다:

[0747] • 1일부터 364일까지 누적된 무월경을 갖는 대상체의 비율

[0748] • 비출혈: 주기 % 및 연속 주기에 대한 누적.

[0749] • 출혈/스포팅이 있는 날의 수.

[0750] • 전체 연구 대상체에서 12주에 걸친 안면 홍조의 빈도 및 중증도 평가.

[0751] • MENQOL 평가 파라미터.

[0752] • MOS-수면 평가 파라미터.

[0753] • 혈청 에스트라디올 및 에스트론에 대한 최저 호르몬 평가.

[0754] 혈관운동 증상의 중증도는 하기와 같이 임상적으로 규정된다:

[0755]

중증도	설명
경증	땀을 흘리지 않고 열 감지
중등증	땀 흘리며 열 감지, 계속 활동할 수 있음
중증	땀 흘리며 열 감지, 활동 중단 초래함

[0756] **F.5안전성 평가변수**

[0757] 생체 신호, 체중, 임상 실험 측정(혈액학, 임상 화학, 소변 분석 및 Pap 도말 검사 포함)에서의 변화 및 부작용을 안전성 평가변수의 일부로서 평가하였다. 신체 검사에서의 변화, ECG, 골반 검사 및 유방사진촬영을 평가하였다. 과다형성 폴립 및 폴리 관련 비정형의 발생이 안전성 검토에 고려되었다. 어느 한 처리군에서 대상체의 적어도 5%에 의해 보고된 부작용의 빈도 및 중증도 분포에 대한 활성 처리군의 비교가능성은 5개 처리군의 빈도

분포를 비교함으로써 평가될 것이다.

[0758] **G. 통계적 고려 사항**

[0759] **G.1무작위 배정 및 분류**

[0760] VMS 하위연구의 대상체를 각 연구 현장 내에서 1:1:1:1:1 할당 비율로 하기 처리군 중 하나에 무작위 배정하였다. VMS 하위연구에 해당하지 않는 대상체를 1:1:1:1 할당 비율로 활성 처리군 중 하나에 무작위 배정하였다. 대상체를 재현가능한 컴퓨터-산출된 블록 무작위 배정 스케쥴을 이용하여 각 현장 내에서 연구 약물에 대해 무작위 배정하였다. 무작위 배정 코드를 생성시키고, 제한된 액세스로 고정하여 공개(unblinding) 가능성을 감소시키고 편향을 최소화시켰다.

[0761] · 처리 1: 조합된 에스트라디올 1 mg/프로게스테론 100 mg 제형

[0762] · 처리 2: 조합된 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 100 mg 제형

[0763] · 처리 3: 조합된 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 50 mg 제형

[0764] · 처리 4: 조합된 에스트라디올 0.25 mg/프로게스테론 50 mg 제형

[0765] · 처리 5: 플라세보

[0766] **G.2샘플 크기 이론적 근거**

[0767] 전체 연구 샘플 크기는, 병합 요법이 치료 12개월 후 자궁내막 과다형성의 ≤ 1% 발병률 달성에 효과적이며, 추정 발병률의 95% 신뢰 구간의 상한이 ≤ 4%라는 목표를 기반으로 하였다. VMS 하위연구 샘플 크기는 4주 및 12주에 대한 기준선으로부터 혈관운동 증상의 평균 주간 빈도 및 중증도의 예상 변화를 기반으로 하였다.

[0768] **전체 연구**: 12개월의 치료를 완료하고, 기준선 및 12개월에서의 자궁내막 과다형성에 대해 성공적으로 평가된 각 활성 처리군의 250명 대상체를 대상으로 하여, 자궁내막 과다증식에 대한 2개 이하의 보고는 ≤ 1%의 연간 발생률 및 ≤ 2.5%의 95% 단측 신뢰 구간에 대한 상계(정확한 이항)을 초래할 것이다.

[0769] **VMS 하위연구**: 빈도 계수 및 중증도 지수 둘 모두에 대한 일차 분석 방법은 무작위 효과로서 대상체를 처리하고, 기준선, 4주 및 12주에서 반복된 빈도 및 중증도 측정을 고려한 선형의 혼합된 효과 공분산 패턴 모델 및 이월된 마지막 관찰에 의한 대체를 이용하여 누락 정보를 설명하고자 하는 것이다. 4개 활성 처리군 및 4가지 이중 평가(co-primary outcome) 각각을 플라세보 군과 계층적으로 비교하여 각 비교에 대한 유의 평가 수준을 5%로 보존하였다(양측). 샘플 크기 요구 사항을 추정하기 위해 두 군의 t-테스트를 사용하였다.

[0770] **빈도 변화**: 중등증 내지 중증 안면 홍조의 주간 빈도에서 기준선으로부터의 평균 변화는 4주 및 12주 둘 모두에서 임의의 주어진 활성 처리군에 있어서 적어도 -56회 및 플라세보군에서 -35회로 추정되었다. 처리군 및 주에 걸쳐 35의 대상체 표준 편차 간의 공통점이 추가로 추정되었다.

[0771] **중증도 지수에서의 변화**: 경증, 중등증 및 중증 안면 홍조에 있어서 기준선으로부터 중증도 스코어의 평균 변화는 4주 및 12주 둘 모두에서 임의의 주어진 활성 처리군에 있어서 적어도 -0.7 및 플라세보군에 있어서 -0.4인 것으로 추정되었다. 처리군 및 주에 걸쳐 0.6의 대상체 표준 편차 간의 공통점이 추가로 추정되었다.

[0772] 각 처리군에 150명 대상체를 등록하고, 각 군의 대상체 중 20% 이하가 주요 분석에 부적격이 되게 함으로써 주요 VMS 가설을 시험하는데 적어도 90% 능력을 제공한다.

[0773] **G.3분석될 데이터세트**

[0774] 분석을 위한 집단 데이터세트는 활성 처리군에서 자궁내막 과다형성의 평가, VMS 하위연구에서 중등증 내지 중증 안면 홍조의 주간 빈도 및 중증도의 기준선으로부터의 변화에 대한 활성 처리군과 플라세보군 사이의 비교, 및 전반적 안전성 평가에 대해 하기 규정된다.

[0775] · **모든 무작위 배정**: 연구에 무작위 배정된 모든 대상체.

[0776] · **모든 처리/안전성**: 적어도 하나의 연구 처리 적용을 받은 모든 무작위 배정된 대상체.

[0777] · **자궁내막 과다형성(EH)**: 12개월 동안 연구 처리를 유지하며, 주요 프로토콜 위반이 없으며, 자궁내막 과다형성의 존재에 대해 평가될 수 있는 기준선 및 12개월에서의 생검 검사를 받은 활성 처리군으로 무작위 배정된 모든 처리 대상체. 또한, 자궁내막 과다형성이 기준선에서 최종 생검을 받은 대상체의 중간-연구 방문시 진단되는

경우, 자궁내막 과다형성이 있는 대상체가 연간 발생률 계산에 포함될 것이다.

[0778] **·VMS 하위연구의 수정된 치료 의도군(MITT)**: VMS 하위연구에 적격인 모든 처리된 대상체는 중등증 내지 중증 안면 홍조의 빈도 및 중증도의 기준선을 측정하였으며, 연구 처리 개시 후 안면 홍조의 빈도 및 중증도를 적어도 1주 보고하였다.

[0779] **·VMS 하위연구 유효성 평가가능(EE)**: 유효성의 이유로 무작위 배정시 올바르게 포함되고, 모든 4주 및 12주 효율 평가 데이터를 갖는 MITT 대상체.

[0780] 자궁내막 과다형성에 대한 유효성 분석은 EH 집단을 이용하여 수행될 것이며, VMS에 대한 유효성 분석은 MITT 및 EE 집단을 이용하여 수행될 것이며, 안전성 분석은 모든 처리된/안전성 집단을 이용하여 수행될 것이다.

[0781] 스포팅 및 출혈, 비-하위연구 대상체에서 홍조 경험, MENQOL 및 MOS-수면 반응의 다른 분석은 사용가능한 데이터에 의존적일 것이다.

[0782] 통계 분석 계획에 명시된 바와 같은 프로토콜과 큰 차이가 있는 대상체는 분석에서 제외될 것이다.

[0783] **G.4분석**

[0784] ***G.4.1 대상체의 처분***

[0785] 무작위 배정되고, 처리되고, 다양한 평가에 참여하고, 임상 시험을 완료한 대상체의 수를 집계하였다.

[0786] ***G.4.2 인구 통계 및 기타 대상체 특성***

[0787] 대상체 인구통계 및 처리전 특성을 묘사적으로 요약하였다. 처리 배정 사이의 인구 통계를 비교하기 위해 통계학적 테스트는 수행하지 않았다.

[0788] ***G.4.3 시험전 및 병용 약물***

[0789] 병용 약물은 활성 연구 처리 기간 동한 복용한 임의의 약물 또는 건강 제품을 포함하였다. 시험전 약물은 무작위 배정 30일 이내에 복용한 임의의 약물을 포함하였다. 대상체 수 및 약물 사용 퍼센트는 약물의 세계 보건 기구(World Health Organization: WHO) 쎄라퓨틱 드럭 클래스 및 제너릭 텀(Therapeutic Drug Class and Generic Term (2010 March dictionary or later))에 따라 모든 처리된 집단에 대한 처리 배정에 의해 표로 작성되었다. 시험전 및 병용 약물에 대한 별도의 표가 있다. 약물을 1회 넘게 복용한 대상체는 그 약물에 대해서만 한번 계수되었다.

[0790] **G.5중간 분석**

[0791] 중간 분석은 계획되지 않았다.

[0792] **G.6최종 통계 분석 계획**

[0793] 최종 통계 분석 계획은 데이터베이스 잠금 전에 스폰서에 의해 서명되었다. 통계 분석 계획은 모든 의도된 분석의 상세한 설명을 제공하였다.

[0794] ***G.6.1.1 안면 홍조 데이터의 데이터 처리***

[0795] 안면 홍조의 빈도 및 중증도는 스크리닝 방문부터 12주 방문까지 일일 안면 홍조 일지를 이용하여 기록하였다. 4번째주 및 12번째 주 동안 경증, 중등증 또는 중증 안면 홍조의 횟수를 4번째 주 및 12번째 주로부터 각각 7일의 중등증 및 중증 안면 홍조의 횟수를 합하여 계산하였다.

[0796] 스크리닝에서 기준선 평가 동안 최소 14일 연속의 완성된 안면 홍조 일지 데이터가 필요하였으며, 이러한 연속일은 (무작위 배정 방문일 당일은 계수하지 않고) 무작위 배정 방문 이전 지난 14일 이내에 발생해야 한다. 무작위 배정 이전의 가장 최근의 연속 7일(-7일 내지 -1일)의 데이터를 사용하여 각 대상체에 대한 경증, 중등증 및 중증 안면 홍조의 기준선 번호를 결정하였다. 또한, 이러한 7일로부터 중등증 내지 중증의 안면 홍조의 번호를 사용하여 VMS 하위연구에 대한 적격성을 결정하였다. (VMS 하위연구에 참여하기 위해서, 대상체는 또한 스크리닝 동안 기준선 평가에서 하루 당 ≥7회 또는 주 당 ≥50회의 중등증 내지 중증 안면 홍조를 보고해야 하며; 안면 홍조가 덜 빈번한 대상체는 비-VMS 하위연구의 등록에 도달할 때까지 비-하위연구 대상체로서 여전히 참여할 수 있다.)

[0797] 일차 평가변수는 기준선 방문, 기준선으로부터 4주까지의 변화 및 기준선으로부터 12주까지의 변화에 대해 요약

되었다. 각 방문에 있어서, 폴링된 SD의 샘플 크기, 평균, 중앙값, 최소값, 최대값 및 추정치가 제시될 것이다.

[0798] 마지막 투여 일 후에 수행되는 일지 데이터는 모든 분석에서 제외될 것이다.

[0799] **누락 데이터**: 일지 데이터의 주간 내에 데이터가 누락된 경우, 하기 방법을 이용하여 누락 데이터를 추정하였다.

[0800] ·적어도 4일의 평가 가능한 데이터를 갖는 주에 있어서, 이러한 주간 내의 누락 일의 데이터를 그 주간 내의 비-누락일의 평균으로 추정하였다. 일단 주간 내의 누락 값이 평균으로 대체되면, 7일의 값을 이용하여 그 주간에 대한 스코어를 계산하였다.

[0801] ·3일 이하의 데이터를 갖는 주에 있어서, 이러한 주의 데이터는 대상체의 데이터가 단지 4일 미만의 데이터를 갖는 주간으로만 구성되지 않는 한, 분석에서 제외시켰다. 이러한 생성 데이터세트는 관찰된 사례의 데이터로 간주되었다.

[0802] ·(3일 이하의 데이터를 갖기 때문에) 전체적으로 누락 값으로 구성되는 임의의 주는 LOCF를 사용하여 대체되었다. LOCF 분석에서, 누락 데이터의 주는 이전 주의 데이터가 기준선이 아닌 한 이전 주의 데이터로 대체시켰다.

[0803] ***G.6.1.2 안면 홍조 데이터의 데이터 취급***

[0804] 주요 유효성 분석-VMS

[0805] 중등증 내지 중증 안면 홍조의 주간 횟수 및 주간 중증도 스코어를 각 대상체에 있어서 기준선으로부터 4주 및 12주까지의 평균 변화로서 평가하였다.

[0806] 각 평가 주(기준선, 및 4주와 12주)에 있어서 중등증 내지 중증 안면 홍조의 주간 횟수는 하기와 같이 유래되었다:

[0807] ·주간 빈도 = (대상 주의 7일 동안 중등증 및 중증 안면 홍조의 총 횟수)

[0808] ·각 평가 주(기준선, 및 4주와 12주)에 있어서 안면 홍조의 주간 중증도는 하기와 같이 유래될 것이다:

[0809] 주간 중증도 스코어 = [(7일 동안의 경증 안면 홍조의 횟수) x 1 +

[0810] (7일 동안의 중등증 안면 홍조의 횟수) x 2 +

[0811] (7일 동안 중증 안면 홍조의 횟수) x 3] /

[0812] (7일에 걸친 안면 홍조의 총 횟수).

[0813] 주간 중증도 스코어 영(0)은 해당 평가 주 동안 안면 홍조를 보고하지 않은 대상체에 대해 부여할 것이다.

[0814] 절대치, 기준선으로부터의 변화 및 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도에서 플라세보로부터 각각의 차이를 기록하고 요약하였다. 평균, 표준 편차(S.D.), 최소값(MIN) 및 최대값(MAX)이 모두 4개의 공동-일차 평가변수에 제공되었다.

[0815] 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도에서 기준선으로부터의 평균 변화를 공변량으로서 기준선, 처리(활성 대 플라세보), 주(4 및 12) 및 주간 상호작용에 의한 처리를 이용한 선형의 혼합된 효과 공분산 패턴 모델을 사용하여 평가하였다. 대상체를 무작위 효과로서 모델에 포함시키고, 화합 대칭 모델을 가정하였다. 전반적인 치료 효과에 대한 테스트뿐만 아니라 활성 대 플라세보의 주간 비교를 평가하였다. 별도의 혼합된 모델을 각 활성 용량에 대해 진행시켜, 플라세보와 다시 비교하였다. 통계적 유의성은 4개의 공동 일차 평가변수 각각의 각 용량 비교에서 $p<0.05$인 경우 단언되었다. 가장 높은 에스트라디올 용량(1 mg)을 먼저 4개의 공동-일차 평가변수 각각에 대해 테스트하였으며, 모든 평가변수는 다음 테스트로 넘어가기 전에 플라세보와 비교하여 통계학적 유의성에 도달해야 한다. 두 번째 테스트는 두 개의 0.5 mg 용량 및 플라세보의 3-방식 비교였다; 4개의 공동-일차 평가변수 각각이 통계적 유의성을 입증한 경우, 각 0.5 mg 용량과 플라세보 사이에 개별적인 쌍 비교가 이루어질 것이다. 최종적으로, 0.5 mg 용량의 플라세보와 모든 쌍 비교가 통계적으로 유의한 경우, 0.5 mg 용량을 플라세보와 비교하였다. 구십오퍼센트(95%) 양측 신뢰 구간은 기준선으로부터의 변화 및 플라세보로부터의 각 차이로부터 유래되며, 각 용량 주에 대해 그래프로 표시되었다.

[0816] **주요 안전성 분석-자궁내막 과다형성**

[0817] 일차 안전성 평가변수는 3명의 병리학자 중 2명 사이의 합의가 최종 자궁내막 병리 진단인 선험적 계획을 기초

로 하여, 12개월째에서의 자궁내막 과다형성의 발병률이었다(과다형성률로서, 4%를 초과하지 않는 그 비율에 대한 95% CI의 일측 상한을 갖는 ≤1 퍼센트인 과다형성율을 입증하기 위해). 2명의 주요 병리학자가 과다형성의 존재에 동의하지 않는 경우, 세 번째 병리학자의 판독이 활용되었다.

[0818] 일차 평가변수에 있어서, 모든 자궁내막 생검은 3명의 병리학자에 의해 중앙에서 판독되었다. 스폰서가 지정한 두 명의 병리학자가 주요 병리학자인 것으로 간주되었다(병리학자는 이러한 지정에 대해 블라인딩되었다).

[0819] 각 병리학자는 생검을 하기 3개의 카테고리 중 하나로 분류하였다:

[0820] · 카테고리 1: 비-자궁내막 악성종양/비-과다형성-은 증식성 자궁내막, 약하게 증식하는 자궁내막, 무질서한 증식 패턴, 분비성 자궁내막, (다른) 자궁내막 조직[즉, 자궁내막 상피, 샘, 간질 등의 양성, 불활성 또는 위축성 단편], 진단에 불충분한 자궁내막 조직, 확인된 자궁 내막 없음, 또는 확인된 조직 없음.

[0821] · 카테고리 2: 자궁내막 과다형성-은 비정형 존재 또는 부재의 단순한 과다형성 및 비정형 존재 또는 부재의 복잡한 과다형성을 포함한다.

[0822] · 카테고리 3: 자궁내막 악성종양.

[0823] 일차 분석에 있어서:

[0824] 두 주요 병리학자의 판독을 활용하였다. 두 주요 병리학자 판독자 둘 모두가 상기 카테고리 중 임의의 카테고리에 동의할 때 합의에 도달하였다. 예를 들어, 주요 병리학자들이 과다형성의 존재에 대해 동의하지 않으며, 세 번째 병리학자의 결과가 활용되며, 과다형성의 존재에 대한 최종 결정이 대다수의 진단에 기반을 두는 경우, "비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"의 임의의 2개의 하위카테고리는 "카테고리 1: 비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"으로서 분류되었다.

[0825] 모든 세 개의 판독이 다른 경우(즉, 각각 상이한 카테고리-카테고리 1, 2 또는 3에 속함), 최종 진단은 세 개의 판독 중 가장 중증인 것에 기반을 두었다.

[0826] 과다형성 발병률이 허용가능한지를 결정하기 위해 신뢰 구간 접근법이 사용되었다. 각 활성 처리군에 있어서, 1년째의 과다형성의 발병률 및 관련된 95% 단측 신뢰 상한을 계산하였다. 자궁내막 과다형성에 있어서 일차 분석 집단은 자궁내막 과다형성(EH) 집단이었다. 1년째의 EH 대상체는 무작위로 배정되고, (통계 분석 설계(Statistical Analysis Plan)에 기술된 바와 같이) 배제 프로토콜 위반 없이 적어도 1회 용량의 연구 약물을 복용하고, 처리전 자궁내막 생검 및 1년째의 생검을 받거나, 연구 동안 임의의 시간에 자궁내막 과다형성을 일으킨 대상체이다. (연구 약물의 첫째 날과 비교하여) 11개월 내지 13개월 이내에 수행된 임의의 생검은 1년 생검으로 간주될 것이며, 연구 약물의 마지막 투여의 30일 이내에 수행되는 한 분석에 포함될 것이다.

[0827] 1년째에서 자궁내막 과다형성의 발생률은 하기와 같이 계산하였다:

[0828] $$I = A/B$$

[0829] 여기에서, I = 1년째 평가에서의 발생률 평가,

[0830] A = 연구 동안 자궁내막 과다형성에 있어서 양성 생검을 보인 모든 대상체,

[0831] B = 상기 명시된 기준을 충족시키는 11개월 내지 13개월 동안의 생검을 보인 모든 대상체와 11개월 전 임의의 병리학자에 의해 자궁내막 과다형성에 대해 양성 생검을 보인 모든 대상체.

[0832] 4% 이하의 95% 단측 신뢰 상한을 갖는 1% 이하의 관찰된 발병률은 허용가능하게 낮은 것으로 간주될 것이다.

[0833] 또한, 95% 양측 신뢰 구간을 과다형성 발생률 군 간의 쌍간 차이에 대해 계산하였다.

[0834] ***G.6.1.3 이차 VMS 분석***

[0835] 4주 및 12주에 대한 공동-일차 평가변수과 유사하게, 12주까지 각 평가 주 동안 경증, 중등증 및 중증 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도에서 변화에 대한 평가가 이루어졌다. 단지 중등증 및 중증 혈관운동 증상을 포함하는 평가 및 경증, 중등증 및 중증 혈관운동 증상을 포함하는 평가인 두 평가가 이루어졌다. 중증도 스코어는 중등증 및 중증 평가에 있어서 중등증 또는 중증 홍조를 보고하지 않은 대상체를 영(0)으로 설정하고, 경증 중등증 및 중증 평가에 있어서 안면 홍조를 보고하지 않은 대상체를 영(0)으로 설정하였다. 추가로, 기준선으로부터의 감소 퍼센트 및 플라세보로부터의 각 차이를 보고하였다.

[0836] 치료 반응자의 퍼센트는 각 처리 암 내에서 확인하였으며, (CGI를 이용하는) 처리에 대한 대상체 자가-평가 만

족과 보고된 중등증 내지 중증 홍조에서의 변화를 조합시킨 문헌 [Gerlinger et al., supra]에 기술된 방법론을 사용함으로써 4, 8 및 12주에서 (활성 처리군 대 플라세보) 비교하였다. 특히, 게링거(Gerlinger) 접근법은 이들의 CGI 반응에 의해 중등증 내지 중증 안면 홍조의 횟수에서 기준선으로부터의 대상체 변화를 먼저 분류하고 ("매우 많이 악화" 내지 "매우 많이 우수" 범위의 7개 수준); 이어서, 판별식 분석은 연구 대상체가 유익하다고 인식하고, 그 후, 반응자를 규정하는데 사용되는 안면 홍조의 횟수에서 임상적으로 중요한 감소를 최소로 확인하는데 적용된다.

[0837] 처리 반응자를 확인하는 두 번째 접근법은 12주까지 각 주에서 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상에서 기준선으로부터 50% 및 별도의 75% 감소를 갖는 대상체의 퍼센트를 계산하고, 활성 처리군과 플라세보 처리를 비교하고자 하였다.

[0838] *G.6.1.4 이차 자궁내막 과다형성 분석*

[0839] 보충적인 이차 분석을 수행하였다. 3명의 병리학자로부터의 결과를 활용하였다. 이러한 보충 분석에서, 최종 진단은 3명의 병리학자 판독 중 두 명의 동의에 근거를 두고 있다. 3명의 병리학자 판독자 중 2명이 상기 카테고리 중 임의의 카테고리에 동의할 때 합의에 도달하였다. 예를 들어, "비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"의 임의의 2개의 하위카테고리는 "카테고리 1: 비-자궁내막 악성종양/비-과다형성"으로서 분류되었다. 모든 세 개의 판독이 다른 경우(즉, 각각 상이한 카테고리-카테고리 1, 2 또는 3에 속함), 최종 진단은 세 개의 판독 중 가장 중증인 것에 기반을 두었다.

[0840] *G.6.2 기타 분석*

[0841] 기타 분석은 하기를 포함하였다:

[0842] ·1일부터 364일까지 누적된 무월경을 갖는 대상체의 비율

[0843] ·비출혈: 주기 % 및 연속 주기에 대한 누적.

[0844] ·출혈/스포팅이 있는 날의 수.

[0845] **무월경 퍼센트**: 무월경은 출혈 또는 스포팅의 부재로서 규정된다. 각 처리 암 내에서, 1일 내지 364일의 누적된 무월경을 갖는 대상체의 일부를 계산하고, 활성 처리군과 플라세보 간에 비교하였다.

[0846] **비출혈 퍼센트**: 비출혈은 출혈의 부재로서 규정된다. 각 처리 암 내에서, 출혈이 없는 대상체의 퍼센트는 연속 주기 동안 주기 별로 계산하고, 활성 처리군과 플라세보 간에 비교하였다.

[0847] **출혈/스포팅을 갖는 날 수**: 대상체 일지에 보고된 바와 같이 출혈/스포팅이 있는 날 수는 주기 및 처리군 별로 요약하였다.

[0848] **비-하위연구 대상체에서 12주에 걸쳐 안면 홍조의 빈도 및 중증도 변화**: 비-하위연구 군에서의 안면 홍조 경험 (모든 활성 처리된 대상체)은 VMS 하위연구 데이터의 이차 분석에 있어서 앞서 설명된 방식으로 평가하였다.

[0849] **MENQOL**: 폐경-특정 삶의 질 설문지는 1개월 기간에 걸쳐 연구 대상체의 삶의 질 변화를 평가한다. 연구 동안 자가-투여하고, 기준선 및 12주, 6개월 및 12개월에서 측정하였다. 이는 4가지 영역에 걸쳐 분포된 29개 질문으로 구성된다: 혈관운동, 사회심리, 신체 및 성. 총 스코어는 없으며, 따라서 영역 스코어를 따로 분석하였다. 월별 스코어 변화를 요약하고, 각 처리군 내에 기술하였다.

[0850] **MOS-수면**: 의료 결과 연구 수면 자체-보고 설문지는 지난 4주에 걸쳐 수면의 6차원을 측정하는 12가지 항목을 갖는다. 연구 동안 자가-투여하고, 기준선에서 측정하고, 기준선 및 12주, 6개월 및 12개월에서 측정하였다. 지난 4주에 걸쳐 스코어 변화(총 및 하위등급)는 각 처리 내에서 분석되었다.

[0851] *G.6.3 에스트라디올, 에스트론 및 프로게스테론의 혈청 농도*

[0852] 스크리닝 방문 1에서 수득된 에스트라디올의 혈청 농도를 요약하였다.

[0853] 스크리닝 및 방문 2, 4, 5, 6 및 7에서 수득된 에스트라디올 및 에스트론의 혈청 농도 및 스크리닝 및 방문 4 및 7에서 수득된 프로게스테론의 혈청 농도는 처리 별로 요약하였다.

[0854] *G.6.4 안전성 및 내약성 분석*

[0855] 안전성 및 내약성은 부작용의 발생, 관련성, 중증도 및 유형, 및 안전성 평가 기준에서 치료-유발 변화를 요약함으로써 평가되었다. 안전성 평가 결과는 모든 대상체에 대해 나열되고, 요약은 처리별로 표로 작성될 것이다.

모든 안전성 및 내약성 분석은 설명적이며, 모든 처리/안전성 집단을 이용하였다.

[0856] ·**부작용**: 적어도 하나의 치료-유발 AE를 갖는 대상체의 수(백분율)는 MedDRA 시스템-기관 클래스에 의해 MedDRA "선호된" 용어별로 빈도 표에 제시될 것이다. 처리 중단을 발생시키거나 연구 약물의 중단으로 이어지는 SAE 및 AE에 대해서 유사한 요약본을 작성할 것이다. 요약은 또한 연구 약물에 대한 중증도 및 관계에 의해 제시될 것이다.

[0857] ·**생체 신호, 체중, ECG, 유방촬영사진 및 임상 실험 값**: 기준선으로부터의 변화는 시간에 걸쳐 요약될 것이며, 임의적으로 유의한 것으로 간주된 임의의 비정상 값은 표로 작성될 것이다. 이동 표를 작성할 것이다.

[0858] ·**신체 검사**: 최종 값에 대한 기준선으로부터의 변화는 각 신체 시스템에 있어서 개선되거나, 변화가 없거나 악화된 것으로 분류될 것이다. 각 변화 카테고리에서 대상체의 수 및 백분율은 각 처리군 및 신체 시스템에 대한 최종 평가로 주어질 것이다.

[0859] ***G.6.5 처리 노출 및 순응***

[0860] 연구 약물에 대한 노출 기간 및 연구 약물의 투여에 대한 순응성을 처리군 별로 요약하였다. 순응도는 연구 약물에 대한 각 대상체의 노출 동안 사용될 수 있었던 약물의 이론적 양과 비교하여 실질적으로 사용된 연구 약물의 퍼센트로서 추정되었다. 누락된 용량 또는 연구 약물의 중단에 대한 조절은 없었다.

[0861] **H. 초기 유효성 결과 및 분석**

[0862] Replenish Trial는 온전한 자궁을 지닌 폐경후 여성에서 폐경으로 인한 중등증 내지 중증 혈관운동 증상(VMS)의 치료를 위한 단일의 경구용 연질겔 중의 17β-에스트라디올과 천연 프로게스테론의 임상의 생물학적으로 동일한 호르몬 조합 요법제인 TX-001HR을 연구하였다.

[0863] 상기 설명된 바와 같이, Replenish Trial은 40세 내지 65세의 1,835명의 폐경후 여성에서 4가지 용량의 TX-001HR 및 플라세보를 평가하였다. 연구된 용량은 하기와 같다:

[0864] - 17β-에스트라디올 1 mg/프로게스테론 100 mg (n = 416)

[0865] - 17β-에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 100 mg (n = 423)

[0866] - 17β-에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 50 mg (n = 421)

[0867] - 17β-에스트라디올 0.25 mg/프로게스테론 50 mg (n = 424)

[0868] - 플라세보 (n = 151)

[0869] Replenish Trial의 결과를 입증하였다:

[0870] ·TX-001HR 에스트라디올 1 mg/프로게스테론 100 mg 및 TX-001HR 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 100 mg 둘 모두는 모두 4개의 공동-일차 유효성 평가변수 및 일차 안전성 평가변수를 달성하였다(하기 표 26-29 및 표 30 참조).

[0871] ·에스트라디올 1 mg/프로게스테론 100 mg의 TX-001HR 및 TX-001HR 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 100 mg 둘 모두는 플라세보 대비 일과성 열감의 빈도 및 중증도 둘 모두에서 기준선으로부터 통계적으로부터 유의하고 임상적으로 의미있는 감소를 입증하였다(하기 표 26-29 참조).

[0872] ·TX-001HR 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 50 mg 및 TX-001HR 에스트라디올 0.25 mg/프로게스테론 50 mg은 공동-일차 유효성 평가변수 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다(하기 표 26-29 참조). 에스트라디올 0.25 mg/프로게스테론 50 mg 용량은 가장 낮은 유효량을 확인하기 위해 FDA 지침의 요건을 충족시키는데 비효과적인 용량으로서 임상 시험에 포함되었다.

[0873] ·의견일치된 자궁내막 과다형성 또는 악성종양의 발생률은 모두 4개의 TX-001HR 용량에 걸쳐 0%였으며, 이는 미국 식품의약국(FDA)[12]의 초안 지침서에 의해 확립된 바와 같은 권고안을 충족시킨다(하기 표 30 참조).

[0874] FDA 지침에 설명된 바와 같이, Replenish Trial의 공동-일차 유효성 평가변수는 플라세보 대비 4주 및 12주에서 일과성 홍조의 횟수 및 중증도에서 기준선으로부터의 변화였다[13]. 일차 안전성 평가변수는 12개월 이하의 처리에 의한 자궁내막 과다형성의 발생이다. 일반적인 안전성 또한 평가하였다.

[0875] Replenish Trial(< 0.05의 p-값은 FDA 지침을 충족시키고, 유효성의 증거를 지지함)의 결과는 하기 표 25(뿐만

아니라 표 31)에 요약되고, 멀티미디어를 포함시켰다.

[0876] **표 25: Replenish 결과의 개요/요약**

Replenish 시험 공동-일차 유효성 평가변수: 4주 및 12주에서 플라세보 대비 주당 일과성 열감의 빈도 및 중증도의 평균 변화, VMS-MITT 집단

에스트라디올/프로게스테론	1 mg/100 mg (n = 141)	0.5 mg/100 mg (n = 149)	0.5 mg/50 mg (n = 147)	0.25 mg/50 mg (n = 154)	플라세보 (n = 135)
			빈도		
4주 P-값 대 플라세보	<0.001	0.013	0.141	0.001	-
12주 P-값 대 플라세보	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	-
			중증도		
4주 P-값 대 플라세보	0.031	0.005	0.401	0.100	-
12주 P-값 대 플라세보	<0.001	<0.001	0.018	0.096	-

Replenish 시험 일차 안전성 평가변수: 12개월까지 일치하는 자궁내막 과다형성 또는 악성종양의 발생, 자궁내막 안전성 집단(₸)

자궁내막 과다형성	0% (0/280)	0% (0/303)	0% (0/306)	0% (0/274)	0% (0/92)

MITT = 수정된 치료 의도

₸ FDA에 따르면, 일치하는 과다형성은 세명의 병리학자 중 2명의 의견일치이며, 최종 진단으로 받아들여짐[1]

P-값 <0.05는 FDA 가이드를 충족하며 유효성 입증을 지지한다

[0877]

[0878] Replenish 연구는 또한, 프로게스테론과 조합된 더 높은 용량의 에스트라디올을 선호하는 용량 반응을 입증하였다. 중요하게는, 다중 용량의 TX-001HR은 다양한 여성 집단의 요구를 충족시키기 위해 치료를 개별화시킬 수 있게 한다.

[0879] 활성 처리군에서 보고된 가장 일반적인 부작용(>5%)은 유방 압박감, 두통, 비후두염, 복통, 상호흡기 감염, 메스꺼움 및 요통이었다. 놀랍게도, TX-001HR에 의한 기면 부작용의 발생률이 매우 낮은 것으로 보고되었으며, 이는 기면이 주요 부작용으로서 보고된 시중에서 입수가능한 경구 프로게스테론(예를 들어, 참조 목록에 있는 약물 Prometrium)과는 대조적이다. 예상치 못한 안전성 신호는 없었다.

[0880] TX-001HR 에스트라디올 1 mg/프로게스테론 100 mg 및 에스트라디올 0.5 mg/프로게스테론 100 mg 또한, 하기를 포함하는 이차 평가변수에서 임상적으로 의미있고 통계학적으로 개선과 관련이 있다:

[0881] · 폐경기-특정 삶의 질(MENQOL)로서, 총 스코어 및 혈관운동 증상 영역에서 통계적으로 유의하게 개선된, 자가 보고된 삶의 질 측정(표 32-35 참조);

[0882] · 전반적 임상 인상(CGI) 등급으로서, 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 보인 잘 확립된 환자 보고 결과 툴(표 36 참조); 및

[0883] · 50% 및 75% 초과의 일과성 열감 감소에 대한 응답자 분석은 플라세보와 비교하여 활성 처리군에서 통계적으로 유의하였다(표 37참조).

[0884] 결과에 기초하여, Replenish Trial에서 연구된 TX-001HR 용량의 다중 용량은 양성 결과를 제공하였음이 분명하며, 이는 이러한 약물 생성물 후보가 생물학적으로 동일한 호르몬 요법에 대한 중요한 수요를 해소할 수 있음을 입증한다. 지난 14년에 걸쳐, 미국의 여성들은 합성 FDA 승인 호르몬 요법에서 독립적인 또는 지역 기반 약국에서 함께 혼합되거나 화합된 비승인된 생물학적으로 동일한 호르몬 요법으로 이동하였다. Replenish Trial의 목표는 의약 산업에서 거의 무시되었던 여성, 의사 및 약국의 필요를 충족시키기 위한 입증된 안전하고 효과적인 생물학적으로 동일한 복합 호르몬 요법을 제공하고자 하는 것이었으며, 다중의 다양한 용량의 TX-001HR가 바로 그렇게 하였음을 밝혀냈다. 매우 중요하게는, TX-001HR은 여성이 입증된 안전성과 유효성을 갖는 여성이 요구하는 호르몬 솔루션을 제공한다.

[0885] TX-001HR은 대규모의 잘 통제된 무작위 임상 시험에서 평가할 천연 프로게스테론과 조합되는 에스트라디올의 최초의 생물학적으로 동일한 호르몬 요법제이다. Replenish Trial은 일차 및 이차 유효성 평가변수에서 관찰된 일관된 효과를 나타내는 천연 프로게스테론과 조합되는 다중 용량의 에스트라디올의 일과성 열감의 치료를 위한 최초의 안전하고 강력한 유효성을 입증하였다. 중요하게는, TX-001HR은 지속적인 복합 요법에서 천연 프로게스테론과 조합되는 다중 용량의 에스트라디올에 대해 FDA 요구된 자궁내막 안전성을 확립한다.

표 26

기준선으로부터 4주 및 12주까지 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도에서의 변화 - MMRM

MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)		TRT2(N=149)		TRT3 (N=147)		TRT4 (N=154)		플라세보 (N=135)	
연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
기준선										
N	141		149		147		154		135	
평균 (SD)	74.4 (35.26)		72.1 (27.76)		75.9 (28.04)		77.0 (30.42)		72.4 (23.26)	
Min, Max	0, 331		38, 215		29, 190		32, 208		10, 155	
중앙값	66		62		66		65		66	
4주										
N	134	134	144	144	142	142	152	152	126	126
평균 (SD)	31.5 (29.45)	-40.6 (30.59)	37.2 (26.68)	-35.1 (29.14)	41.5 (33.85)	-33.6 (30.64)	38.4 (32.79)	-38.9 (31.04)	45.9 (27.52)	-26.4 (27.05)
Min, Max	0, 161	-140, 51	0, 115	-177, 23	0, 233	-140, 105	0, 207	-125, 41	0, 164	-122, 80
중앙값	23	-41	35	-32	34	-35	30	-36	41	-24
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-12.81		-8.07		-4.81		-10.40		
표준 오차		3.30		3.25		3.26		3.22		
95% CI		(-19.29, -6.32)		(-14.46, -1.68)		(-11.21, 1.59)		(-16.73, -4.08)		
p-값		<.001		0.013		0.141		0.001		
12주										
N	124	124	129	129	124	124	135	135	115	115
평균 (SD)	17.1 (20.65)	-55.1 (31.36)	19.1 (21.87)	-53.7 (31.93)	25.2 (27.45)	-50.2 (31.35)	24.1 (28.42)	-52.4 (33.90)	32.0 (26.24)	-40.2 (29.79)
Min, Max	0, 84	-207, 19	0, 92	-177, 26	0, 129	-148, 20	0, 178	-159, 68	0, 131	-155, 38
중앙값	9	-53	14	-51	16	-51	16	-51	30	-40
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-16.58		-15.07		-10.79		-11.71		
표준 오차		3.44		3.39		3.41		3.36		
95% CI		(-23.33, -9.82)		(-21.72, -8.42)		(-17.48, -4.10)		(-18.31, -5.11)		
p-값		<.001		<.001		0.002		<.001		

[1] 처리, 주(1-12), 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

[0887]

표 27

기준선으로부터 4주 및 12주까지 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 변화 - LOCF ANCOVA

MITT-VMS 집단

연구 주	TRT1 (N=141) 실제 값	TRT1 (N=141) 기준선으로부터의 변화	TRT2 (N=149) 실제 값	TRT2 (N=149) 기준선으로부터의 변화	TRT3 (N=147) 실제 값	TRT3 (N=147) 기준선으로부터의 변화	TRT4 (N=154) 실제 값	TRT4 (N=154) 기준선으로부터의 변화	플라세보 (N=135) 실제 값	플라세보 (N=135) 기준선으로부터의 변화
기준선										
N	141		149		147		154		135	
평균 (SD)	74.4 (35.26)		72.1 (27.76)		75.9 (28.04)		77.0 (30.42)		72.4 (23.26)	
Min, Max	0, 331		38, 215		29, 190		32, 208		10, 155	
중앙값	66		62		66		65		66	
4주										
N	141	141	149	149	147	147	154	154	135	135
평균 (SD)	35.4 (37.79)	-39.0 (30.97)	37.7 (26.45)	-34.4 (28.93)	43.4 (35.76)	-32.5 (30.72)	38.3 (32.59)	-38.7 (30.89)	45.8 (27.23)	-26.6 7.31)
Min, Max	0, 294	-140, 51	0, 115	-177, 23	0, 233	-140, 105	0, 207	-125, 41	0, 164	-122, 80
중앙값	25	-40	36	-31	34	-34	30	-36	41	-22
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-11.60		-7.97		-4.50		-10.19		
표준 오차		3.28		3.23		3.25		3.21		
95% CI		(-18.04, -5.17)		(-14.32, -1.62)		(-10.88, 1.87)		(-16.50, -3.89)		
p-값		<.001		0.014		0.166		0.002		
12주										
N	141	141	149	149	147	147	154	154	135	135
평균 (SD)	21.0 (34.96)	-53.4 (32.93)	20.0 (22.61)	-52.0 (30.85)	27.3 (31.01)	-48.6 (33.25)	26.3 (30.67)	-50.7 (34.06)	36.0 (30.41)	-36.4 (31.95)
Min, Max	0, 294	-207.22	0, 92	-177, 26	0, 171	-148, 49	0, 178	-159, 68	0, 164	-155, 80
중앙값	9	-53	14	-51	18	-50	18	-51	33	-33
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-15.83		-15.84		-10.12		-11.60		
표준 오차		3.32		3.28		3.29		3.26		
95% CI		(-22.35, -9.31)		(-22.27, -9.41)		(-16.58, -3.66)		(-17.99, -5.21)		
p-값		<.001		<.001		0.002		<.001		

[1] 인자로서의 처리 및 공변량으로서 기준선을 이용하여 ANCOVA 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

표 28

기준선으로부터 4주 및 12주까지 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 중증도에서의 변화 - MMRM

MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)		TRT2 (N=149)		TRT3 (N=147)		TRT4 (N=154)		플라세보 (N=135)	
연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
기준선										
N	141		149		147		154		135	
평균 (SD)	2.54 (0.320)		2.51 (0.249)		2.50 (0.231)		2.51 (0.262)		2.52 (0.246)	
Min, Max	0.00, 3.00		2.00, 3.00		2.00, 3.00		2.00, 3.00		2.00, 3.00	
중앙값	2.55		2.54		2.50		2.53		2.55	
4주										
N	134	134	144	144	142	142	152	152	126	126
평균 (SD)	2.05 (0.567)	-0.48 (0.547)	2.00 (0.597)	-0.51 (0.563)	2.10 (0.522)	-0.40 (0.469)	2.08 (0.580)	-0.44 (0.514)	2.17 (0.446)	-0.34 (0.386)
Min, Max	0.00, 3.00	-2.39, 2.00	0.00, 3.00	-3.00, 0.58	0.00, 3.00	-2.54, 0.52	0.00, 3.00	-2.55, 0.38	1.00, 3.00	-1.42, 0.80
중앙값	2.09	-0. 40	2.03	-0.46	2.08	-0.36	2.12	-0.32	2.17	-0.32
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-0.13		-0.17		-0.05		-0.10		
표준 오차		0.061		0.060		0.060		0.059		
95% CI		(-0.25, -0.01)		(-0.28, -0.05)		(-0.17, 0.07)		(-0.21, 0.02)		
p-값		0.031		0.005		0.401		0.100		
12주										
N	124	124	129	129	124	124	135	135	115	115
평균 (SD)	1.43 (0.977)	-1.12 (0.963)	1.61 (0.817)	-0.90 (0.783)	1.74 (0.756)	-0.76 (0.744)	1.79 (0.814)	-0.71 (0.806)	1.96 (0.618)	-0.56 (0.603)
Min, Max	0.00, 3.00	-3.00, 0.47	0.00, 3.00	-3.00, 0.44	0.00, 3.00	-2.78, 0.71	0.00, 3.00	-2.69, 1.00	0.00, 3.00	-2.60, 0.83
중앙값	1.63	-0.86	1.82	-0.72	1.93	-0.58	1.96	-0.58	2.00	-0.48
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-0.57		-0.39		-0.24		-0.16		
표준 오차		0.100		0.099		0.100		0.098		
95% CI		(-0.77, -0.38)		(-0.59, -0.20)		(-0.43, -0.04)		(-0.36, 0.03)		
p-값		<.001		<.001		0.018		0.096		

[1] 처리, 주(1-12), 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

표 29

기준선으로부터 4주 및 12주까지 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 중증도에서의 변화 - LOCF ANCOVA MITT-VMS 집단

연구 주	TRT1 (N=141) 실제 값	TRT1 (N=141) 기준선으로부터의 변화	TRT2 (N=149) 실제 값	TRT2 (N=149) 기준선으로부터의 변화	TRT3 (N=147) 실제 값	TRT3 (N=147) 기준선으로부터의 변화	TRT4 (N=154) 실제 값	TRT4 (N=154) 기준선으로부터의 변화	플라세보 (N=135) 실제 값	플라세보 (N=135) 기준선으로부터의 변화
기준선										
N	141		149		147		154		135	
평균 (SD)	2.54 .320)		2.51(0.249)		2.500.231)		2.51(0.262)		2.520.246)	
Min, Max	0.00,3.00		2.00, 3.00		2.00,3.00		2.00,3.00		2.00,3.00	
중앙값	2.55		2.54		2.50		2.53		2.55	
4주										
N	141	141	149	149	147	147	154	154	135	135
평균 (SD)	2.07 (0.563)	-0.47 (0.538)	2.01 (0.596)	-0.51 (0.556)	2.11 (0.518)	-0.39 (0.465)	2.07 (0.578)	-0.44 (0.512)	2.18 (0.442)	-0.34 (0.377)
Min, Max	0.00, 3.00	-2.39, 2.00	0.00, 3.00	-3.00, 0.58	0.00, 3.00	-2.54, 0.52	0.00, 3.00	-2.55, 0.38	1.00, 3.00	-1.42, 0.80
중앙값	2.11	-0.39	2.03	-0.45	2.09	-0.35	2.10	-0.32	2.16	-0.32
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-0.12		-0.16		-0.05		-0.10		
표준 오차		0.059		0.059		0.059		0.058		
95% CI		(-0.24, -0.00)		(-0.28, -0.05)		(-0.16, 0.07)		(-0.21, 0.02)		
p-값		0.042		0.006		0.401		0.093		
12주										
N	141	141	149	149	147	147	154	154	135	135
평균 (SD)	1.47 (0.984)	-1.07 (0.967)	1.60 (0.836)	-0.91 (0.792)	1.75 (0.758)	-0.75 (0.749)	1.81 (0.794)	-0.70 (0.775)	1.99 (0.609)	-0.53 (0.581)
Min, Max	0.00, 3.00	-3.00, 0.47	0.00, 3.00	-3.00, 0.44	0.00, 3.00	-2.78, 0.71	0.00, 3.00	-2.69, 1.00	0.00, 3.00	-2.60, 0.83
중앙값	1.67	-0.81	1.81	-0.74	1.92	-0.56	1.95	-0.57	2.07	-0.44
플라세보로부터의 차이[1]		-0.54		-0.39		-0.23		-0.17		
LS 평균		0.094		0.093		0.093		0.092		
표준 오차		(-0.73, -0.36)		(-0.57, -0.20)		(-0.41, -0.04)		(-0.35, 0.01)		
95% CI		<.001		<.001		0.016		0.061		
p-값										

[1] 인자로서의 처리 및 공변량으로서의 기준선을 이용하여 ANCOVA 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

[0680]

표 30

일차 과다형성 평가변수를 기반으로 하는, 과다형성의 1년 발생률의 요약

ES 집단

	TRT1 (N=280)	TRT2 (N=303)	TRT3 (N=306)	TRT4 (N=274)	플라세보 (N=92)
12개월					
과다형성 발생률	0 / 280 (0.00%)	0 / 303 (0.00%)	0 / 306 (0.00%)	0 / 274 (0.00%)	0 / 92 (0.00%)
단측 95% 신뢰 상한	1.06%	0.98%	0.97%	1.09%	3.20%

각주: 모든 처리군이 0 대상체 **발병률**을 갖기 때문에 군 간의 비교는 수행하지 않는다.

공개특허 10-2020-0018383

[0691]

표 32

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 전체 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)		TRT2 (N=149)		TRT3 (N=147)		TRT4 (N=154)		플라세보 (N=135)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
전체 MENQOL 스코어										
기준선										
N	140		149		147		154		135	
평균 (SD)	4.5 (1.17)		4.3 (1.25)		4.7 (1.44)		4.5 (1.27)		4.6 (1.34)	
Min, Max	2, 7		2, 8		2, 8		2, 8		2, 8	
중앙값	4		4		4		4		5	
12주										
N	125	124	135	135	132	132	142	142	116	116
평균 (SD)	26(1.13)	-1.9 (1.20)	2.7 (1.26)	2.8 (1.33)	2.8 (1.33)	-1.9 (1.41)	2.9 (1.36)	-1.7 (1.31)	3.2 (1.29)	-1.4 (1.36)
Min, Max	1, 7	-5, 1	1, 7	1, 7	-5, 2	-6, 1	1, 7	-6, 1	1, 7	-5, 2
중앙값	2	-2	2	2	-1	-2	3	-1	3	-1
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-0.56		-0.34		-0.47		-0.32		
표준 오차		0.143		0.141		0.141		0.139		
95% CI		(-0.84, -0.28)		(-0.62, -0.06)		(0.74, -0.19)		(-0.59, -0.05)		
p-값		<.001		0.016		<001		0.021		

[1] 처리, 주, 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

[0892]

표 32 연속

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 전체 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)		TRT2 (N=149)		TRT3 (N=147)		TRT4 (N=154)		플라세보 (N=135)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
전체 MENQOL 스코어										
6개월										
N	117	116	130	130	118	118	126	126	104	104
평균 (SD)	2.4 (1.09)	-2.0 (1.22)	2.4 (1.20)	-1.8 (1.22)	2.6 (1.36)	-2.1 (1.50)	2.7 (1.30)	-1.7 (1.24)	3.0 (1.29)	-1.6 (1.31)
Min, Max	1, 6	-5, 1	1, 6	-5, 1	1, 7	-6, 1	1, 7	-6, 1	1, 7	-5, 1
중앙값	2	-2	2	-2	2	-2	2	-2	3	-1
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-0.56		-0.43		-0.43		-0.22		
표준 오차		0.144		0.142		0.143		0.141		
95% CI		(-0.84, -0.27)		(-0.71, -0.16)		(-0.71, -0.15)		(-0.49, 0.06)		
p-값		<.001		0.002		0.003		0.124		
12개월										
N	126	125	134	134	134	134	130	130	124	124
평균 (SD)	2.7 (1.39)	-1.8 (1.41)	2.3 (1.11)	1.9 (1.35)	2.9 (1.28)	-1.8 (1.51)	2.9 (1.30	-1.6 (1.33)	3.2 (1.47)	-1.3 (1.50)
Min, Max	1, 7	-5, 2	1, 7	-5, 3	1, 7	-6, 1	1, 7	-6, 2	1, 7	-5.2
중앙값	2	-2	2	-2	3	-2	3	-2	3	-1
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-0.48		-0.72		-0.38		-0.29		
표준 오차		0.152		0.149		0.149		0.149		
95% CI		(-0.78, -0.19)		(-1.01, -0.42)		(-0.67, -0.08)		(-0.58, 0.01)		
p-값		0.001		<.001		0.012		0.055		

[1] 처리, 주, 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

표 33

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 혈관운동 영역 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT 집단-VMS 집단

	TRT1 (N=416)		TRT2 (N=422)		TRT3 (N=421)		TRT4 (N=423)		플라세보 (N=151)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
혈관운동 영역										
기준선										
N	140		149		147		154		135	
평균 (SD)	7.1 (0.88)		6.9 (1.06)		7.1 (1.00)		7.1 (0.96)		7.2 (1.00)	
Min, Max	4, 8		3, 8		3, 8		3, 8		3, 8	
중앙값	7		7		7		7		7	
12주										
N	125	124	135	135	132	132	142	142	116	116
평균 (SD)	3.3 (1.93)	-3.8 (1.98)	3.6 (1.91)	-3.3 (2.04)	3.8 (1.89)	-3.3 (1.97)	3.9 (2.07)	-3.2 (2.13)	5.0 (1.79)	-2.2 (1.83)
Min, Max	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 3	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 1	1, 8	-7, 3
중앙값	3	-4	3	-4	4	-4	4	-3	5	-2
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-1.68		-1.37		-1.19		-1.09		
표준 오차		0.243		0.239		0.239		0.236		
95% CI		(-2.16, -1.20)		(-1.84, -0.90)		(-1.66, -0.72)		(-1.55, -0.62)		
p-값		<.001		<.001		<.001		<.001		

공개특허 10-2020-0018383

[0894]

표 33 연속

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 혈관운동 영역 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT 집단-VMS 집단

	TRT1 (N=416)		TRT2 (N=422)		TRT3 (N=421)		TRT4 (N=423)		플라세보 (N=151)	
MENQOL 영역 연구 주	실제	기준선으로부터의 변화	실제	기준선으로부터의 변화	실제	기준선으로부터의 변화	실제	기준선으로부터의 변화	실제	기준선으로부터의 변화
혈관운동 영역										
6개월										
N	117	116	130	130	118	118	126	126	104	104
평균 (SD)	2.8 (1.83)	-4.3 (1.94)	2.9 (1.75)	-4.1 (1.99)	3.1 (1.99)	-4.0 (2.12)	3.5 (1.93)	-3.5 (1.95)	4.2 (2.12)	-3.0 (2.26)
Min, Max	1, 7	-7, 1	1, 8	-7, 1	1, 8	-7, 1	1, 8	-7, 1	1, 8	-7, 2
중앙값	2	-5	2	-5	3	-4	3	-4	4	-3
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-1.48		-1.41		-1.16		-0.80		
표준 오차		0.251		0.246		0.249		0.245		
95% CI		(-1.97, -0.98)		(-1.89, -0.92)		(-1.64, -0.67)		(-1.28, -0.32)		
p-값		<.001		<.001		<.001		0.001		

[1] 처리, 주, 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

표 33 연속

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 혈관운동 영역 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)		TRT2 (N=149)		TRT3 (N=147)		TRT4 (N=154)		플라세보 (N=135)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
12개월										
N	126	125	134	134	134	134	130	130	123	123
평균 (SD)	3.2 (2.13)	-3.9 (2.18)	2.9 (1.67)	-4.0 (1.90)	3.5 (2.14)	-3.6 (2.26)	3.8 (1.99)	-3.2 (1.87)	4.7 (2.21)	-2.4 (2.31)
Min, Max	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 1	1, 8	-7, 3
중앙값	3	-4	3	-4	3	-3	4	-3	5	-2
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균			-1.53		-1.69		-1.19		-0.87	
표준 오차			0.252		0.248		0.248		0.248	
95% CI			(-2.02, -1.03)		(-2.18, -1.20)		(-1.68, -0.70)		(-1.36, -0.38)	
p-값			<.001		<.001		<.001		<.001	

[1] 처리, 주, 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

표 34

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 전체 스코어의 MENQOL 변화

MITT 집단

	TRT1 (N=416)		TRT2 (N=422)		TRT3 (N=421)		TRT4 (N=423)		플라세보 (N=151)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
전체 MENQOL 스코어										
기준선										
N	414		422		421		422		151	
평균 (SD)	4.3 (1.28)		4.3 (1.30)		4.4 (1.40)		4.3 (1.33)		4.7 (1.37)	
Min, Max	2, 8		2, 8		2, 8		2, 8		2, 8	
중앙값	4		4		4		4		5	
12주										
N	355	354	364	364	375	375	377	376	117	117
평균 (SD)	2.5 (1.13)	-1.8 (1.31)	2.6 (1.14)	-1.6 (1.38)	2.6 (1.22)	-1.7 (1.35)	2.7 (1.22)	-1.6 (1.35)	3.2 (1.30)	-1.4 (1.36)
Min, Max	1, 7	-6, 1	1, 7	-6, 2	1, 8	-6, 1	1, 7	-6, 2	1, 7	-5, 2
중앙값	2	-2	2	-1	2	-2	3	-1	3	-1
기준선으로부터의 변화[1]										
95% CI		(-1.93, -1.65)		(-1.77, -1.48)		(-1.87, -1.60)		(-1.76, -1.48)		(-1.60, -1.10)
p-값		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

[1] 기준선으로부터의 평균 변화에 대한 쌍별 t-테스트.

공개특허 10-2020-0018383

표 34 연속

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 전체 스코어의 MENQOL 변화

MITT 집단

	TRT1 (N=416)		TRT2 (N=422)		TRT3 (N=421)		TRT4 (N=423)		플라세보 (N=151)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
전체 MENQOL 스코어										
6개월										
N	317	316	333	333	343	343	325	324	104	104
평균 (SD)	2.3 (1.01)	-2.0 (1.32)	2.4 (1.10)	-1.8 (1.38)	2.5 (1.25)	-1.8 (1.39)	2.6 (1.24)	-1.7 (1.29)	3.0 (1.29)	-1.6 (1.31)
Min, Max	1, 6	-6, 1	1, 6	-6, 3	1, 7	-6, 2	1, 7	-6, 2	1, 7	-5, 1
중앙값	2	-2	2	-2	2	-2	2	-2	3	-1
기준선으로부터의 변화[1]										
95% CI		(-2.13, -1.84)		(-1.96, -1.67)		(-1.92, -1.62)		(-1.79, -1.51)		(-1.85, -1.34)
p-값		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
12개월										
N	367	365	365	3	381	38	36	36	125	125
평균 (SD)	2.5 (1.25)	-1.8 (1.44)	2.5 (1.15)	-1.7 (1.45)	2.7 (1.25)	-1.6 (1.40)	2.9 (1.38)	-1.5 (1.41)	3.2 (1.47)	-1.3 (1.50)
Min, Max	1, 7	-6, 3	1, 7	-6,	1, 8	-6,	1, 8	-6, 2	1, 7	-5, 2
중앙값	2	-2	2	-	2	-	3	-	3	-1
기준선으로부터의 변화[1]										
95% CI		(-1.95, -1.66)		(-1.89, -1.59)		(-1.78, -1.50)		(-1.65, -1.36)		(-1.59, -1.06)
p-값		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

[1] 기준선으로부터의 평균 변화에 대한 쌍별 t-테스트.

공개특허 10-2020-0018383

표 35

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 혈관운동 영역 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT 집단

	TRT1 (N=416)		TRT2 (N=422)		TRT3 (N=421)		TRT4 (N=423)		플라세보 (N=151)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
혈관운동 영역										
기준선										
N	414		422		421		422		151	
평균 (SD)	6.3 (1.45)		6.4 (1.30)		6.4 (1.40)		6.4 (1.33)		7.1 (0.99)	
Min, Max	1, 8		2, 8		2, 8		2, 8		3, 8	
중앙값	7		7		7		7		7	
12주										
N	355	354	364	364	375	375	377	376	117	117
평균 (SD)	2.8 (1.75	-3.5 (2.02)	3.3 (1.79)	-3.1 (2.00)	3.3 (1.85)	-3.1 (2.01)	3.5 (1.86)	-2.9 (1.94)	5.0 (1.80)	-2.2 (1.84)
Min, Max	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 5	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 3	1, 8	-7, 3
중앙값	2	-4	3	-3	3	-3	3	-3	5	-2
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-1.96		-1.50		-1.49		-1.31		
표준 오차		0.188		0.187		0.187		0.187		
95% CI		(-2.33, -1.59)		(-1.87, -1.13)		(-1.86, -1.13)		(-1.67, -0.94)		
p-값		<.001		<.001		<.001		<.001		

[1] 처리, 주, 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

표 35 연속

기준선으로부터 각 방문(12주, 6개월 및 12개월)까지 혈관운동 영역 스코어에서의 MENQOL 변화

MITT 집단

	TRT1 (N=416)		TRT2 (N=422)		TRT3 (N=421)		TRT4 (N=423)		플라세보 (N=151)	
MENQOL 영역 연구 주	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화	실제 값	기준선으로부터의 변화
혈관운동 영역										
6개월										
N	317	316	333	333	342	342	325	324	104	104
평균 (SD)	2.3 (1.53)	-4.0 (1.95)	2.8 (1.69)	-3.7 (2.02)	2.9 (1.85)	-3.5 (2.15)	3.1 (1.80)	-3.3 (1.94)	4.2 (2.12)	-3.0 (2.26)
Min, Max	1, 7	-7, 3	1, 8	-7, 3	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 2
중앙값	2	-4	2	-4	2	-4	3	-4	4	-3
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-1.70		-1.33		-1.20		-0.94		
표준 오차		0.193		0.192		0.192		0.192		
95% CI		(-2.08, -1.32)		(-1.70, -0.95)		(-1.58, -0.82)		(-1.31, -0.56)		
p-값		<.001		<.001		<.001		<.001		
12개월										
N	367	365	365	365	381	381	360	359	124	124
평균 (SD)	2.7 (1.86)	-3.6 (2.15)	2.9 (1.74)	-3.5 (2.00)	3.1 (1.96)	-3.2 (2.14)	3.5 (1.98)	-2.9 (1.98)	4.7 (2.22)	-2.4 (2.31)
Min, Max	1, 8	-7, 3	1, 8	-7, 2	1, 8	-7, 3	1, 8	-7, 3	1, 8	-7, 3
중앙값	2	-4	3	-4	3	-3	3	-3	5	-2
플라세보로부터의 차이[1]										
LS 평균		-1.80		-1.62		-1.42		-1.10		
표준 오차		0.194		0.193		0.193		0.193		
95% CI		(-2.18, -1.42)		(-2.00, -1.24)		(-1.80, -1.04)		(-1.48, -0.72)		
p-값		<.001		<.001		<.001		<.001		

[1] 처리, 주, 인자로서 주간별 처리 상호작용, 공변량으로서의 기준선, 및 반복 측정 단위로서의 대상체를 이용하여 MMRM 모델로부터 유래됨. 차이는 최소 제곱 평균 간의 단순 대비로부터 추정된다.

공개특허 10-2020-0018383

[0060]

표 36

기준선으로부터 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 빈도 변화와 비교하여, 처리가 만족스러운 대상체(전반적 임상 인상[CGI])를 기준으로 4, 8 및 12주째에서 치료 반응자 퍼센트의 요약

MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)		TRT2 (N=149)		TRT3 (N=147)		TRT4 (N=154)		플라세보 (N=135)	
전반적인 임상 인상	N (%) [1]	평균 변화 [2]	N (%) [1]	평균 변화 [2]	N (%) [1]	평균 변화 [2]	N (%) [1]	평균 변화 [2]	N (%) [1]	평균 변화 [2]
4주										
매우 많이 개선됨	42/136 (30.9)	-56.5	29/141 (20.6)	-53.5	23/144 (16.0)	-47.8	28/148 (18.9)	-63.2	8/125 (6.4)	-53.5
많이 개선됨	44/136 (32.4)	-46.9	42/141 (29.8)	-44.4	49/144 (34.0)	-44.5	47/148 (31.8)	-50.5	33/125 (26.4)	-46.8
최소로 개선됨	37/136 (27.2)	-24.1	49/141 (34.8)	-25.9	49/144 (34.0)	-28.8	51/148 (34.5)	-28.9	49/125 (39.2)	-27.2
변화 없음	11/136 (8.1)	-14.9	21/141 (14.9)	-6.6	15/144 (10.4)	-6.3	18/148 (12.2)	-3.4	33/125 (26.4)	-5.6
최소로 악화됨	2/136 (1.5)	24.5	0		4/144 (2.8)	1.2	3/148 (2.0)	-7.7	2/125 (1.6)	1.0
많이 악화됨	0		0		2/144 (1.4)	-3.5	0		0	
매우 많이 악화됨	0		0		2/144 (1.4)	14.5	1/148 (0.7)	-31.0	0	
*** P-값[3] ***	<0.001		0.004		0.005		0.003			
8주										
매우 많이 개선됨	64/130 (49.2)	-65.5	55/139 (39.6)	-61.6	50/134 (37.3)	-62.3	38/141 (27.0)	-64.1	26/117 (22.2)	-62.1
많이 개선됨	37/130 (28.5)	-49.9	48/139 (34.5)	-46.7	48/134 (35.8)	-50.2	55/141 (39.0)	-53.5	36/117 (30.8)	-44.2
최소로 개선됨	23/130 (17.7)	-28.7	24/139 (17.3)	-27.3	23/134 (17.2)	-27.2	35/141 (24.8)	-36.8	25/117 (21.4)	-28.5
변화 없음	6/130 (4.6)	-0.2	8/139 (5.8)	-12.0	8/134 (6.0)	0.0	11/141 (7.8)	-11.9	24/117 (20.5)	-4.5
최소로 악화됨	0		4/139 (2.9)	-21.5	3/134 (2.2)	-1.7	1/141 (0.7)	0.0	5/117 (4.3)	-21.9
많이 악화됨	0		0		1/134 (0.7)	-29.0	0		0	
매우 많이 악화됨	0		0		1/134 (0.7)	13.0	1/141 (0.7)	35.0	1/117 (0.9)	5.0
*** P-값[3] ***	<0.001		<0.001		0.001		0.041			
12주										
매우 많이 개선됨	54/123 (43.9)	-66.3	54/133 (40.6)	-66.3	47/131 (35.9)	-68.5	52/139 (37.4)	-67.0	29/116 (25.0)	-68.4
많이 개선됨	47/123 (38.2)	-51.8	43/133 (32.3)	-51.7	55/131 (42.0)	-48.6	49/139 (35.3)	-52.4	33/116 (28.4)	-43.1
최소로 개선됨	17/123 (13.8)	-35.5	29/133 (21.8)	-34.7	22/131 (16.8)	-28.8	24/139 (17.3)	-39.1	26/116 (22.4)	-35.7
변화 없음	4/123 (3.3)	-26.6	6/133 (4.5)	-40.8	4/131 (3.1)	-7.3	10/139 (7.2)	-11.6	22/116 (19.0)	-9.9
최소로 악화됨	1/123 (0.8)	-47.0	1/133 (0.8)	-27.0	2/131 (1.5)	-9.5	2/139 (1.4)	-25.0	5/116 (4.3)	-9.8
많이 악화됨	0		0		1/131 (0.8)	-12.0	2/139 (1.4)	36.0	1/116 (0.9)	-13.0
*** P-값[3] ***	<0.001		0.002		<0.001		0.002			

[1] 각 카테고리에서 CGI를 갖는 대상체의 N (%)

[2] 각 CGI 카테고리에서 대상체에 있어서 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 주당 빈도 변화.

[3] 매우 많이 개선됨+많이 개선됨 %와 플라세보를 비교한 Fisher의 정확한 시험으로부터의 P-값.

소스: V:\replenish\production\programs\tlf\t_14_2_2_10_freqms_cgi.sas

공개특허 10-2020-0018383

표 37

12주까지 각 주에서 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도에 있어서 >=50% 및 >=75% 감소를 갖는 대상체 퍼센트의 요약
MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)	TRT2 (N=149)	TRT3 (N=147)	TRT4 (N=154)	플라세보 (N=135)
1주					
>=50% 감소	15/141 (10.6)	17/149 (11.4)	15/147 (10.2)	25/154 (16.2)	16/135 (11.9)
>=75% 감소	3/141 (2.1)	4/149 (2.7)	4/147 (2.7)	5/154 (3.2)	1/135 (0.7)
2주					
>=50% 감소	44/141 (31.2)	35/149 (23.5)	34/147 (23.1)	49/154 (31.8)	35/135 (25.9)
>=75% 감소	21/141 (14.9)	12/149 (8.1)	15/147 (10.2)	20/154 (13.0)	6/135 (4.4)
3주					
>=50% 감소	68/141 (48.2)	59/149 (39.6)	54/147 (36.7)	71/154 (46.1)	43/135 (31.9)
>=75% 감소	38/141 (27.0)	24/149 (16.1)	21/147 (14.3)	29/154 (18.8)	15/135 (11.1)
4주					
>=50% 감소	82/141 (58.2)	70/149 (47.0)	74/147 (50.3)	81/154 (52.6)	44/135 (32.6)
>=75% 감소	55/141 (39.0)	34/149 (22.8)	32/147 (21.8)	45/154 (29.2)	17/135 (12.6)
5주					
>=50% 감소	96/141 (68.1)	81/149 (54.4)	77/147 (52.4)	93/154 (60.4)	56/135 (41.5)
>=75% 감소	58/141 (41.1)	47/149 (31.5)	38/147 (25.9)	56/154 (36.4)	27/135 (20.0)
6주					
>=50% 감소	100/141 (70.9)	87/149 (58.4)	85/147 (57.8)	97/154 (63.0)	56/135 (41.5)
>=75% 감소	70/141 (49.6)	52/149 (34.9)	47/147 (32.0)	57/154 (37.0)	30/135 (22.2)
7주					
>=50% 감소	99/141 (70.2)	96/149 (64.4)	91/147 (61.9)	103/154 (66.9)	61/135 (45.2)
>=75% 감소	74/141 (52.5)	65/149 (43.6)	56/147 (38.1)	59/154 (38.3)	34/135 (25.2)
8주					
>=50% 감소	106/141 (75.2)	103/149 (69.1)	94/147 (63.9)	102/154 (66.2)	64/135 (47.4)
>=75% 감소	82/141 (58.2)	68/149 (45.6)	60/147 (40.8)	63/154 (40.9)	38/135 (28.1)
9주					
>=50% 감소	106/141 (75.2)	115/149 (77.2)	100/147 (68.0)	106/154 (68.8)	67/135 (49.6)

Source: V:\replenish\production\programs\tlf\t_14_2_2_9_freqms_percent_reduction.sas

CONFIDENTIAL

공개특허 10-2020-0018383

[0902]

표 37 연속

12주까지 각 주에서 기준선으로부터 중등증 내지 중증 혈관운동 증상의 빈도에 있어서 >=50% 및 >=75% 감소를 갖는 대상체 퍼센트의 요약
MITT-VMS 집단

	TRT1 (N=141)	TRT2 (N=149)	TRT3 (N=147)	TRT4 (N=154)	플라세보 (N=135)
>=75% 감소	79/141 (56.0)	79/149 (53.0)	65/147 (44.2)	67/154 (43.5)	37/135 (27.4)
10주					
>=50% 감소	102/141 (72.3)	113/149 (75.8)	110/147 (74.8)	106/154 (68.8)	73/135 (54.1)
>=75% 감소	85/141 (60.3)	78/149 (52.3)	65/147 (44.2)	68/154 (44.2)	40/135 (29.6)
11주					
>=50% 감소	103/141 (73.0)	115/149 (77.2)	107/147 (72.8)	112/154 (72.7)	64/135 (47.4)
>=75% 감소	87/141 (61.7)	82/149 (55.0)	69/147 (46.9)	74/154 (48.1)	37/135 (27.4)
12주					
>=50% 감소	107/141 (75.9)	117/149 (78.5)	109/147 (74.1)	107/154 (69.5)	72/135 (53.3)
>=75% 감소	93/141 (66.0)	85/149 (57.0)	74/147 (50.3)	74/154 (48.1)	39/135 (28.9)

PRESENT

공개특허 10-2020-0018383

[0903]

표 38

스크리닝 및 방문 2, 4, 5, 6 및 7에서 에스트론의 혈청 농도(Ventive 실험)의 요약

안전성 집단

파라미터 = 에스트론 (pg/mL)

방문		TRT1 (N=415)	TRT2 (N=424)	TRT3 (N=421)	TRT4 (N=424)	플라세보 (N=151)
스크리닝		412	419	418	415	150
	평균 (SD)	23.46 (12.538)	23.45 (11.995)	22.87 (12.917)	23.87 (10.866)	23.38 (11.148)
	Min, Max	5.2, 139.0	5.9, 98.9	5.7, 128.0	5.6, 60.7	6.6, 71.7
	중앙값	21.2	20.6	20.4	21.4	20.8
방문 2 4주	N	382	393	405	401	127
	평균 (SD)	213.79 (158.984)	113.86 (72.219)	119.50 (83.787)	69.18 (39.744)	24.22 (18.463)
	Min, Max	7.8, 1430.0	8.8, 485.0	5.4, 951.0	7.4, 274.0	5.8, 159.0
	중앙값	188.5	103.0	111.0	62.8	19.4
방문 4 12주	N	352	364	373	372	115
	평균 (SD)	227.31 (168.122)	128.27 (81.039)	125.56 (94.267)	69.93 (38.102)	29.95 (17.104)
	Min, Max	8.9, 1820.0	6.6, 582.0	5.6, 981.0	8.0, 213.0	6.2, 115.0
	중앙값	211.0	114.5	108.0	63.9	21.4
방문 5 6개월	N	315	332	338	321	102
	평균 (SD)	235.03 (176.290)	129.30 (92.857)	128.26 (77.033)	73.86 (43.701)	24.34 (14.065)
	Min, Max	10.4, 1440.0	7.8, 876.0	9.3, 439.0	6.6, 360.0	6.9, 124.0
	중앙값	209.0	117.0	120.0	67.3	22.8
방문 6 9개월	N	293	318	319	296	92
	평균 (SD)	241.57 (185.724)	126.05 (88.286)	132.47 (83.365)	72.92 (41.457)	30.66 (45.175)
	Min, Max	9.3, 1850.0	6.0, 800.0	8.1, 490.0	6.5, 354.0	5.1, 424.0
	중앙값	212.0	115.5	123.0	68.7	22.4
방문 7 12개월	N	280	301	311	280	90
	평균 (SD)	230.19 (187.668)	119.97 (77.990)	127.60 (93.805)	72.48 (46.474)	28.32 (34.808)
	Min, Max	10.1, 1360.0	5.4, 450.0	6.1, 586.0	8.4, 352.0	6.8, 322.0
	중앙값	197.0	115.0	112.0	66.2	22.0

표 31

Replenish 시험 공동-일차 유효성 평가변수: 4주 및 12주에서 플라세보 대비 주당 일과성 열감의 빈도 및 중증도의 평균변화, VMS-MITT 집단

에스트라디올/프로게스테론	1 mg/100 mg	0.5 mg/100 mg	0.5 mg/50 mg	0.25 mg/50 mg	플라세보
기준선					
	n=141	n=149	n=147	n=154	n=135
빈도(평균)	74.4	72.1	75.9	77.0	72.4
중증도(평균)	2.54	2.51	2.50	2.51	2.52
4주					
빈도(평균)	31.5	37.2	41.5	38.4	45.9
플라세보로부터의 차이(LS 평균)*	-12.81	-8.07	-4.81	-10.40	-
P-값 대 플라세보	**<0.001**	**0.013**	**0.141**	**0.001**	-
중증도(평균)	2.05	2.00	2.10	2.08	2.17
P-값 대 플라세보	**0.031**	**0.005**	**0.401**	**0.1**	-
12주					
빈도(평균)	17.1	19.1	25.2	24.1	32.0
플라세보로부터의 차이(LS 평균)*	-16.58	-15.07	-10.79	-11.71	-
P-값 대 플라세보	**<0.001**	**<0.001**	**0.002**	**<0.001**	-
중증도(평균)	1.43	1.61	1.74	1.79	1.96
P-값 대 플라세보	**<0.001**	**<0.001**	**0.018**	**0.096**	-
Replenish 시험 일차 안전성 평가변수: 12개월까지 일치되는 자궁내막 과다형성 또는 악성 종양 발생, 자궁내막 안전성 집단₸					
자궁내막 과다형성	0% (0/280)	0/303 (0%)	0/306 (0%)	0/274 (0%)	0/92 (0%)

MITT = 수정된 치료 의도

₸FDA에 따르면, 일치하는 과다형성은 세 명의 병리학자 중 2명의 의견일치이며, 최종 진단으로 받아들여짐[1]

* MMRM 모델로부터 유래된 최소제곱법

[0904]

[0905] **I.세부 유효성 결과 및 개별 대상체 데이터의 도표화**

[0906] **공동-일차 유효성 평가변수의 분석(MITT-VMS 집단)**

[0907] **기준선으로부터의 변화 및 중등증 내지 중증 VMS의 빈도에서 플라세보로부터의 LS 평균 변화**

[0908] MMRM 방법에 의해 분석된, MITT-VMS 집단에 있어서 4주 및 12주에서 중등증 및 중증 VMS의 주당 횟수에서 기준선 값, 기준선으로부터의 평균 변화, 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 표 38에 제시되며, 더욱 상세한 사항은 표 26 및 27에서 찾아볼 수 있다. 기준선으로부터의 백분율 변화 및 플라세보로부터 LS 평균 변화 퍼센트는 표 28에 제시되어 있다. 12주에서 높은 플라세보 반응율이 존재하였다(중등증 내지 중증 VMS에서 기준선으로부터의 55% 감소).

[0909] 4주째에 모든 처리 암은 0.5 mg E2/50 mg P(p = 0.141)를 제외하고, 플라세보와 비교하여 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서 통계학적으로 유의한 감소를 입증하였다. 활성 처리군에 있어서 기준선으로부터의 평균 변화는 플라세보에 대한 -26.4와 비교하여 -40.6 (1 mg E2/100 mg P) 내지 -33.6 (0.5 mg E2/50 mg P)의 범위였다(표 38). 각 처리 암에 있어서 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 다음과 같다: 1 mg E2/100 mg P에 있어서 -12.81; 0.5 mg E2/100 mg P에 있어서 -8.07; 0.5 mg E2/50 mg P에 있어서 -4.81; 및 0.25 mg E2/50 mg P에 있어서 -10.40.

[0910] 12주까지, 모든 용량은 중등증 내지 중증 VMS의 횟수 감소에서 플라세보와 통계적으로 유의하게 상이하였다($p \leq 0.002$). 활성 처리군에 있어서 기준선으로부터의 평균 변화는 플라세보에 대한 -40.2와 비교하여 -55.1 (1 mg E2/100 mg P) 내지 -50.2 (0.5 mg E2/50 mg P)의 범위였다(표 38). 각 처리 암에 있어서 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 다음과 같다: 1 mg E2/100 mg P에 있어서 -16.58; 0.5 mg E2/100 mg P에 있어서 -15.07; 0.5 mg E2/50 mg P에 있어서 -10.79; 및 0.25 mg E2/50 mg P에 있어서 -11.71.

[0911] **표 38: 4주 및 12주에서 주당 중등증 및 중증 VMS의 평균 횟수에서 기준선 및 플라세보로부터의 변화(MITT-VMS 집단)**

	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
4주 (n)	**134**	**144**	**142**	**152**	**126**
기준선	72.1 (27.80)	72.3 (28.06)	75.2 (27.10)	77.3 (30.51)	72.3 (23.44)
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-40.6 (30.59)	-35.1 (29.14)	-33.6 (30.64)	-38.9 (31.04)	-26.4 (27.05)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-12.81 (3.30)	-8.07 (3.25)	-4.81 (3.26)	-10.40 (3.22)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	0.013	0.141	0.001	---
12주 (n)	**124**	**129**	**124**	**135**	**115**
기준선	72.2 (25.04)	72.8 (28.96)	75.4 (27.08)	76.5 (29.29)	72.2 (22.66)
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-55.1 (31.36)	-53.7 (31.93)	-50.2 (31.35)	-52.4 (33.90)	-40.2 (29.79)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-16.58 (3.44)	-15.07 (3.39)	-10.79 (3.41)	-11.71 (3.36)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	---

[0912]

[0913] 약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론; SD - 표준 편차; LS - 최소 제곱; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[0914] 이차 평가변수인 1주 내지 12주에서 각각의 주에 있어서 중등증 및 중증 VMS의 주당 평균 횟수의 분석 결과가 표 28에 제시되며, 도 7에 그래프로 제시된다.

[0915] 플라세보와 비교하여 통계적 유의성은 1 mg E2/100 mg P 및 0.25 mg E2/50 mg P 용량에 있어서 3주, 0.5 mg E2/100 mg P 용량에 있어서 4주 및 0.5 mg E2/50 mg P에 있어서 6주까지 달성되었다. 전체 12주에 있어서, 모든 용량은 플라세보와 통계적으로 유의하게 상이하였다($p < 0.05$).

[0916] EE-VMS 집단에 있어서 중등증 내지 중증 VMS의 빈도에서 4주 및 12주에 대한 기준선으로부터의 변화의 MMRM 분석을 이용한 결과를 수득하였다. 0.5 mg E2/100 mg P 용량이 4주째에 통계적으로 상이하지 않은 것($p = 0.053$)을 제외하고는 MITT-VMS 집단과 비교하여 4주 및 12주에서 유사한 결과가 나타났다.

[0917] LOCF 분석은 또한, MITT-VMS 집단 및 EE-VMS 집단에 대해 수행되었다. LOCF 결과는 두 집단 모두에 있어서 MMRM 분석에서 나타낸 것과 유사하였다.

[0918] **중등증 내지 중증 VMS의 중증도에서 기준선으로부터의 변화 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화**

[0919] MITT-VMS 집단에 있어서 4주 및 12주에서 중등증 및 중증 VMS의 주당 중증도에서 기준선 값, 기준선으로부터의 평균 변화, 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 표 39에 제시되며, 더욱 상세한 사항은 표 28에서 찾아볼 수 있다. 기준선으로부터의 백분율 변화 및 플라세보로부터 LS 평균 변화 퍼센트를 또한 계산하였다.

[0920] 4주에서, 2개의 가장 높은 용량 (1 mg E2/100 mg P 및 0.5 mg E2/100 mg P)은 플라세보와 비교하여 VMS의 중증도에서 통계적으로 유의한 감소를 입증하였다 (각각 $p = 0.031$ 및 $p = 0.005$). 활성 처리 암에 있어서 기준선으로부터의 평균 변화는 플라세보에 대한 -0.34와 비교하여 -0.51 (0.5 mg E2/100 mg P) 내지 -0.40 (0.5 mg E2/50 mg P)의 범위였다. 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 다음과 같다: 1 mg E2/100 mg P에 있어서 -0.13, 0.5 mg E2/100 mg P에 있어서 -0.17, 0.5 mg E2/50 mg P에 있어서 -0.05 및 0.25 mg E2/50 mg에 있어서 -0.10 (표 39).

[0921] 12주까지, 가장 낮은 활성 용량 (0.25 mg E2/50 mg P)을 제외한 모든 용량은 중등증 내지 중증 VMS의 중증도 감소에서 플라세보와 통계적으로 유의하게 상이하였다. 기준선으로부터의 평균 변화는 플라세보에 대한 -0.56과 비교하여 -1.12 (1 mg E2/100 mg P) 내지 -0.71 (0.25 mg E2/50 mg P)의 범위였다. 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 다음과 같다: 1 mg E2/100 mg P에 있어서 -0.57, 0.5 mg E2/100 mg P에 있어서 -0.39, 0.5 mg E2/50 mg P에 있어서 -0.24, 및 0.25 mg E2/50 mg에 있어서 -0.16(표 39).

[0922] **표 39. 4주 및 12주에서 VMS의 평균 주당 중증도 스코어에서 기준선 및 플라세보로부터의 변화(MITT-VMS 집단)**

[0923]

	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
4주 (n)	**134**	**144**	**142**	**152**	**126**
기준선	2.54 (0.325)	2.51 (0.248)	2.50 (0.230)	2.51 (0.259)	2.52 (0.249)
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-0.48 (0.547)	-0.51 (0.563)	-0.40 (0.469)	-0.44 (0.514)	-0.34 (0.386)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-0.13 (0.061)	-0.17 (0.060)	-0.05 (0.060)	-0.10 (0.059)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.031	0.005	0.401	0.100	---
12주 (n)	**124**	**129**	**124**	**135**	**115**
기준선	2.55 (0.235)	2.51 (0.248)	2.50 (0.235)	2.50 (0.254)	2.52 (0.245)
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-1.12 (0.963)	-0.90 (0.783)	-0.76 (0.744)	-0.71 (0.806)	-0.56 (0.603)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-0.57 (0.100)	-0.39 (0.099)	-0.24 (0.100)	-0.16 (0.098)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	0.018	0.096	---

[0924] 소스: 표 28

[0925] 약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론; LS - 최소 제곱; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[0926] 이차 평가변수인 1주 내지 12주에서 각각의 주에 있어서 중등증 및 중증 VMS의 주당 평균 중증도의 분석 결과가도 8에 그래프로 제시된다.

[0927] 중등증 내지 중증 VMS의 중증도에서의 평균 감소는 두 개의 가장 높은 용량 1 mg E2/100 mg P 및 0.5 mg E2/100 mg P에 있어서 3주까지 플라세보와 통계적으로 유의하게 상이하였다. 0.5 mg E2/50 mg P 군에 있어서, 통계적으로 유의한 차이는 7주 및 9주 내지 12주에서 나타났으며, 0.25 mg E2/50 mg P 용량에 있어서는 6, 7 및 9주에서 나타났다.

[0928] 전체 12주 동안, 중증도의 평균 변화는 1 mg E2/100 mg P, 0.5 mg E2/100 mg P, 및 0.25 mg E2/50 mg P 처리군에 있어서 플라세보와 통계적으로 유의하게 상이하였다.

[0929] 1주 내지 12주 동안의 EE-VMS 집단에 있어서 중등증 내지 중증 VMS의 중증도에서 4주 및 12주에 대한 기준선으로부터의 변화의 MMRM 분석 결과가 또한 결정되었다. 4주째에, 0.5 mg E2/100 mg P 용량은 플라세보와 통계적으로 상이하였다($p = 0.037$). 12주에서, 결과는 MITT-VMS 집단과 유사하였으며, 1 mg E2/100 mg P, 0.5 mg E2/100 mg P, 및 0.5 mg E2/50 mg P 활성 처리군은 플라세보와 통계적으로 상이하다.

[0930] VMS 중증도에서 변화의 LOCF 분석은 또한, MITT-VMS 및 EE-VMS 집단 둘 모두에서 수행하였다. MITT-VMS 집단에 대한 결과는 표 29에 제시되어 있으며, EE-VMS 집단에 대한 결과 또한 수득하였다. LOCF 결과는 MITT-VMS 및 EE-VMS 집단에 있어서 MMRM 분석에서 나타낸 것과 유사하였다.

[0931] VMS 하위연구로부터 이차 유효성 평가변수

[0932] VMS 하위연구 참가자로부터 평가된 이차 유효성 평가변수는 하기를 포함하였다:

[0933] 1) 12주까지 각 주에서 기준선으로부터 경증, 중등증 및 중증 VMS의 횟수 및 중증도 감소에서의 평균 변화

[0934] 2) 12주까지 각 주에서 기준선으로부터 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 50% 및 별도로 75% 감소를 갖는 대상체의 백분율

[0935] 3) 12주까지 각 주에서 기준선으로부터 경증, 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 50% 및 별도로 75% 감소를 갖는 대상체의 백분율

[0936] 4) 4주, 8주 및 12주에서 CGI 분포 (대상체의 수 및 백분율)로서, 기준선으로부터의 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서의 평균 변화는 4, 8 및 12주에서 각 CGI 카테고리 내에서 요약됨

[0937] 5) MENQOL 파라미터에서 기준선으로부터의 변화, 및

[0938] 6) MOS-수면 스코어에서 기준선으로부터의 변화

[0939] 1주 내지 12주에 대한 기준선으로부터 경증, 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 플라세보로부터의 LS 평균 변화

(MITT-VMS)

[0940] 4주 및 12주에서 경증, 중등증 및 중증 VMS의 주당 빈도에서 기준선 값, 기준선으로부터의 평균 변화 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 표 40에 제시되어 있다. 1-12주에 대한 데이터 또한 수집하였다. 모든 군에 있어서 기준선으로부터의 평균 변화는 도 9에 그래프로 제시된다.

[0941] 경증, 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서 플라세보로부터의 통계적으로 유의한 감소는 1 mg E2/100 mg P and 0.25 mg E2/50 mg P 군에 있어서 3주까지, 0.5 mg E2/100 mg P 군에 있어서 4주까지 및 0.5 mg E2/50 mg P 군에 있어서 6주까지 관찰되었다. 모든 용량은 12주에서 경증, 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서 통계적으로 유의한 감소를 입증하였다.

[0942] **표 40: 1주 및 12주에서 경증, 중등증 및 중증 VMS의 주당 평균 횟수에서 기준선 및 플라세보로부터의 변화 (MITT-VMS 집단)**

[0943]

	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
기준선					
평균 (SD)	86.2 (40.61)	85.1 (33.92)	89.2 (30.19)	88.6 (37.11)	83.0 (26.47)
4주 (n)	**134**	**144**	**142**	**152**	**126**
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-44.4 (34.53)	-37.7 (35.38)	-35.4 (34.58)	-41.5 (37.40)	-26.8 (30.52)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-15.32 (3.78)	-8.92 (3.73)	-4.56 (3.74)	-11.32 (3.69)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	0.017	0.223	0.002	---
12주 (n)	**124**	**129**	**124**	**135**	**115**
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-60.3 (36.42)	-58.8 (39.59)	-54.8 (34.94)	-57.0 (41.71)	-41.7 (36.35)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-20.61 (3.93)	-18.24 (3.87)	-12.62 (3.89)	-13.97 (3.84)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	---

[0944] 약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론; LS - 최소 제곱; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[0945] EE-VMS 집단에 대한 결과는 MITT-VMS 집단에 대한 것과 상이하지 않았다.

[0946] **1주 내지 12주에 대한 기준선으로부터 경증, 중등증 및 중증 VMS의 중증도에서 플라세보로부터의 LS 평균 변화 (MITT-VMS)**

[0947] 4주 및 12주에서 경증, 중등증 및 중증 VMS의 주당 빈도에서 기준선 값, 기준선으로부터의 평균 변화 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 표 41에 제시되어 있으며, 1-12주에 대한 데이터 또한 수집하였다. 모든 군에 있어서 기준선으로부터의 평균 변화는 도 10에 그래프로 제시된다.

[0948] 경증, 중등증 및 중증 VMS의 중증도에서 플라세보로부터의 통계적으로 유의한 감소는 1 mg E2/100 mg P 군에 있어서 3주까지 관찰되었다. 나머지 군에 있어서, 중증도에서의 통계적으로 유의한 감소는 다양한 시점에서 관찰되었으나, 12주에 걸쳐 일관되지는 않았다. 이러한 분석이 경증, 중등증 및 중증 VMS를 포함한다는 것을 고려해 볼 때, 4-지점 중증도 등급이 주어질 때 작은 편차가 예상될 것이다. 12주에서, 0.25 mg E2/50 mg P를 제외한 모든 용량은 경증, 중등증 및 중증 VMS의 중증도에서 통계적으로 유의한 감소를 입증하였다.

[0949] EE-VMS 집단에 대한 결과는 MITT-VMS 집단에 대한 것과 상이하지 않았다.

[0950] **표 41:1주 내지 12주 동안 경증, 중등증 및 중증 VMS의 주당 평균 중증도에서 기준선 및 플라세보로부터의 변화 (MITT-VMS 집단)**

	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
기준선					
평균 (SD)	2.36 (0.337)	2.31 (0.333)	2.29 (0.321)	2.34 (0.325)	2.34 (0.325)
4주 (n)	**134**	**144**	**142**	**152**	**126**
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-0.31 (0.527)	-0.31 (0.540)	-0.19 (0.434)	-0.27 (0.507)	-0.17 (0.368)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-0.13 (0.058)	-0.15 (0.057)	-0.02 (0.057)	-0.10 (0.057)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.027	0.011	0.710	0.072	---
12주 (n)	**124**	**129**	**124**	**135**	**115**
기준선으로부터의 평균 (SD) 변화	-0.94 (0.986)	-0.71 (0.784)	-0.54 (0.761)	-0.54 (0.824)	-0.39 (0.585)
플라세보로부터의 LS 평균(SE) 변화	-0.57 (0.101)	-0.37 (0.100)	-0.21 (0.100)	-0.17 (0.099)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	0.039	0.088	---

[0951]

[0952] 약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론; LS - 최소 제곱; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[0953] **반응자 분석**

[0954] 반응자는 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서 기준선으로부터의 ≥ 50% 감소를 갖는 대상체로서 규정하였다. 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서 기준선으로부터의 ≥ 75% 감소를 갖는 대상체의 분석을 또한 수행하였다. 동일한 분석을 경증, 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서의 감소에 대해 수행하였다. 반응자 비율의 평가는 4주 및 12주째에 수행하였다.

[0955] **1주 내지 12주에 대한 기준선으로부터 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 ≥ 50% 및 ≥ 75% 감소를 갖는 대상체 (MITT-VMS 집단)**

[0956] 4주 및 12주에서 중등증 및 중증 VMS의 평균 주당 횟수에서 ≥ 50% 및 별도로 ≥ 75%의 기준선으로부터의 감소를 갖는 대상체의 수 및 백분율이 표 42에 제시되어 있으며, 모든 12주에 대한 데이터를 또한 수집하였다. 4주 및 12주 동안 ≥ 75% 감소를 갖는 대상체 또한 도 11에 그래프로 도시되어 있다.

[0957] 플라세보와 비교하여 모든 처리군 간의 통계학적으로 유의한 차이가 4주 및 12주에서 관찰되었다.

[0958] **표 42: 4주 및 12주에 대한 기준선으로부터 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 ≥ 50% 및 ≥ 75% 감소를 갖는 대상체의 수(%)(MITT VMS 집단)**

	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
4주 (n)	133	144	142	152	126
≥ 50% 감소	82 (61.7)	70 (48.6)	74 (52.1)	81 (53.3)	41 (32.5)
p-값	<0.001	0.009	0.001	<0.001	---
≥ 75% 감소	55 (41.4)	34 (23.6)	32 (22.5)	45 (29.6)	15 (11.9)
p-값	< 0.001	0.017	0.025	< 0.001	---
12주 (n)	124	129	124	135	115
≥ 50% 감소	98 (79.0)	104 (80.6)	94 (75.8)	99 (73.3)	67 (58.3)
p-값	<0.001	<0.001	0.006	0.015	---
≥ 75% 감소	84 (67.7)	75 (58.1)	66 (53.2)	68 (50.4)	37 (32.2)
p-값	< 0.001	< 0.001	0.001	0.005	---

[0959]

[0960] 약어: VMS - 혈관운동 증상; MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

[0961] **1주 내지 12주에 대한 기준선으로부터 경증, 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 ≥ 50% 및 ≥ 75% 감소를 갖는 대상체(MITT-VMS 집단)**

[0962] 반응자 분석은 또한 경증, 중등증 및 중증 VMS에 대해 계산하였다. 1주 내지 12주 동안 경증, 중등증 및 중증 VMS의 평균 주당 횟수에서 ≥ 50% 및 별도로 ≥ 75%의 기준선으로부터의 감소를 갖는 대상체의 수 및 백분율을 수집하였다.

[0963] 4주째에, 경증, 중등증 및 중증 VMS의 횟수에서 ≥ 50% 및 ≥ 75% 감소를 갖는 대상체의 수에서 플라세보 대비 통계적으로 유의한 차이가 모든 처리군에 있어서 관찰되었다. 유사한 결과가 0.5 mg E2/50 mg P 군을 제외한 12주에서 보고되었다(p = 0.056).

[0964] **MITT-VMS 집단에 대한 전반적 임상 인상**

[0965] **CGI 질문에 대한 반응**

[0966] 대상체는 하기 질문에 대답하였다: "귀하의 판단하에 전체적으로 약물 치료로 인한 것인지의 여부와 상관없이 전체 개선을 평가하시오. 연구 등록 당시의 귀하의 상태와 비교할 때, 얼마나 많이 변화되었나? 잠정적인 반응에는 하기를 포함하였다: 매우 많이 개선됨, 많이 개선됨, 최소한으로 개선됨, 변화 없음, 최소한으로 악화됨, 많이 악화됨 또는 매우 많이 악화됨.

[0967] 기준선으로부터의 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서의 평균 변화와 함께 4주, 8주 및 12주에서 반응의 횟수 및 백분율의 요약을 보고하였다.

[0968] 표 43은 4, 8 및 12주에서 CGI에 대한 각 가능한 반응에 대한 대상체의 수 및 백분율을 나타낸다. 각 군에 대한 개선(매우 많은 개선됨 및 많이 개선됨) 및 무변화 또는 악화(최소한으로 악화됨, 매우 악화됨 또는 매우 많이 악화됨)에 대한 상위 2개 반응에 대한 결과를 조합하고, 활성 처리군을 플라세보와 비교하였다. 4주째에, 활성 처리군에 대해 '매우 많이 개선됨' 또는 '많이 개선됨'을 보고하는 대상체의 백분율은 플라세보의 32.8% 대비 50.0 내지 63.2% 범위였다. 8주째에, '매우 많이 개선됨' 또는 '많이 개선됨'을 보고한 대상체의 백분율은 활성 처리군에 있어서 66.0 내지 77.7%로 증가하였으며, 플라세보군은 53.0%였다. 마지막 평가 12주에서, 활성 처리군의 범위는 53.4%의 플라세보군 대비 72.7 내지 82.1%였다. 모든 시점에서, 활성 처리군에서 플라세보 대비 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다. '매우 많이 개선됨' 또는 '많이 개선됨'을 보고한 대상체의 가장 높은 백분율은 10 mg E2/100 mg P 처리군이었다. 모든 군은 4주에서 8주로 증가되었다.

[0969] **표 43: 4, 8 및 12주 동안 전반적 임상 인상(MITT-VMS 집단)**

반응, n (%)	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
4주 (n)	136	141	144	148	125
매우 많이 개선됨/많이 개선됨	86 (63.2)	71 (50.4)	72 (50.0)	75 (50.7)	41 (32.8)
최소로 개선됨	37 (27.2)	49 (34.8)	49 (34.0)	51 (34.5)	49 (39.2)
변화 없음 및 악화	13 (9.6)	21 (14.9)	23 (16.0)	22 (14.9)	35 (28.0)
p-값	< 0.001	0.005	0.007	0.004	---
8주 (n)	130	139	134	141	117
매우 많이 개선됨/많이 개선됨	101 (77.7)	103 (74.1)	98 (73.1)	93 (66.0)	62 (53.0)
최소로 개선됨	23 (17.7)	24 (17.3)	23 (17.2)	35 (24.8)	25 (21.4)
변화 없음 및 악화	6 (4.6)	12 (8.6)	13 (9.7)	13 (9.2)	30 (25.6)
p-값	< 0.001	< 0.001	0.001	0.002	---
12주 (n)	123	133	131	139	116
매우 많이 개선됨/많이 개선됨	101 (82.1)	97 (72.9)	102 (77.9)	101 (72.7)	62 (53.4)
최소로 개선됨	17 (13.8)	29 (21.8)	22 (16.8)	24 (17.3)	26 (22.4)
변화 없음 및 악화	5 (4.1)	7 (5.3)	7 (5.3)	14 (10.1)	28 (24.1)
p-값	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	---

[0970]

[0971] 약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

[0972] **임상적 유의미 분석**

[0973] 비변수적 판별 분석에 기초하여, '최소한으로 개선됨'을 보고한 여성 및 '많이 또는 매우 많이 개선됨'을 보고한 여성 간의 최적의 식별에 근거한 주당 중등증 내지 중증 VMS의 유의한 감소를 보고하는 기준점은 4주째에서 36 VMS의 감소이고, 12주째에서 39 VMS의 감소였다. CGI 분석에 기초한 반응자 규정은 36 내지 39의 중등증 내

지 중증 VMS의 감소의 기준을 기반으로 해야 한다.

[0974] 상기 정의에 근거하여 반응자인 대상체의 수 및 백분율은 표 44에 제시되어 있다. 플라세보 대비 통계학적으로 유의한 차이는 4주 및 12주에서 모든 활성 처리군에 대해 관찰되었다.

[0975] **표 44: 4주 및 12주에 대한 기준선으로부터 중등증 및 중증 VMS의 빈도에서 ≥ 36 및 ≥ 39 감소를 갖는 대상체의 수(%)(MITT VMS 집단)**

[0976]

	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
4주 (n)	134	144	142	152	126
≥ 36 VMS 감소	79 (59.0)	66 (45.8)	70 (49.3)	79 (52.0)	41 (32.5)
p-값	< 0.001	0.034	0.006	0.002	---
12주 (n)	124	129	124	135	115
≥ 39 VMS 감소	91 (73.4)	94 (72.9)	84 (67.7)	93 (68.9)	60 (52.2)
p-값	< 0.001	< 0.001	0.017	0.009	---

[0977] 약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

[0978] **MITT-VMS 집단에 대한 폐경-특정 삶의 질 질문지**

[0979] MENQOL 총 스코어 및 혈관운동 영역 스코어에서 12주, 6개월 및 12개월에 대한 기준선 스코어, 기준선으로부터의 평균 변화, 및 플라세보 결과로부터의 LS 평균 변화는 표 45에 제시되어 있다.

[0980] 12주째에, MENQOL 총 스코어에서 플라세보 대비 통계적으로 유의한 개선은 모든 활성 처리군에서 관찰되었다. 6개월 및 12개월에서, 3개의 가장 높은 용량 (1 mg E2/100 mg P, 0.5 mg E2/100 mg P, 및 0.5 mg E2/50 mg P)에 대한 총 스코어는 플라세보 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다.

[0981] 또한, 혈관운동 영역에서 통계적으로 유의한 개선은 플라세보 대비 모든 처리군에서 12주에서 관찰되었으며, 12개월까지 계속되었으며($p \leq 0.008$), 이는 1년 처리에 걸쳐 지속된 유효성을 나타낸다.

[0982] 일반적으로, 심리사회, 신체 또는 성 영역에 대한 군 사이에 관찰된 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

[0983] **표 45: 12주, 6개월 및 12개월째에 MENQOL 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화(MITT-VMS 집단)**

파라미터	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
총 스코어					
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	4.5 (1.17)	4.3 (1.25)	4.7 (1.44)	4.5 (1.27)	4.6 (1.34)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-1.9 (1.20)	-1.6 (1.23)	-1.9 (1.41)	-1.7 (1.31)	-1.4 (1.36)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-0.58 (0.145)	-0.34 (0.143)	-0.48 (0.143)	-0.32 (0.141)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	0.016	< 0.001	0.023	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-2.0 (1.22)	-1.8 (1.22)	-2.1 (1.50)	-1.7 (1.24)	-1.6 (1.31)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-0.55 (0.150)	-0.42 (0.146)	-0.44 (0.149)	-0.20 (0.147)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	0.004	0.003	0.179	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-1.8 (1.45)	-2.0 (1.27)	-2.0 (1.50)	-1.7 (1.29)	-1.5 (1.50)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-0.43 (0.169)	-0.73 (0.162)	-0.49 (0.166)	-0.30 (0.166)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.012	< 0.001	0.004	0.070	---
혈관운동 영역					
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	7.1 (0.88)	6.9 (1.06)	7.1 (1.00)	7.1 (0.96)	7.2 (1.00)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-3.8 (1.98)	-3.3 (2.04)	-3.3 (1.97)	-3.2 (2.13)	-2.2 (1.83)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-1.65 (0.246)	-1.31 (0.242)	-1.17 (0.242)	-1.04 (0.238)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-4.3 (1.94)	-4.1 (1.99)	-4.0 (2.12)	-3.5 (1.95)	-3.0 (2.26)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-1.40 (0.258)	-1.32 (0.253)	-1.12 (0.257)	-0.69 (0.254)	---

[0984]

파라미터	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.007	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-4.0 (2.15)	-4.1 (1.77)	-4.0 (2.11)	-3.4 (1.75)	-2.8 (2.26)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-1.20 (0.276)	-1.46 (0.265)	-1.23 (0.272)	-0.72 (0.272)	---
MMRM P-값 대 플라세보	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.008	---

[0985]

[0986] 약어: LS - 최소 제곱; MENQOL - 폐경-특정 삶의 질; MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17 β-에스트라디올; P - 프로게스테론; SD - 표준 편차; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[0987] **MITT-VMS 집단에 대한 의학적 결과 연구 수면 등급**

[0988] MOS 총 수면 스코어에서 12주, 6개월 및 12개월 동안 기준선, 기준선으로부터의 평균 변화, 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화는 XVIII에 제시되어 있다. 총 스코어는 12개 질문 중 9개의 평균이다.

[0989] 6개월 및 12개월에서, 플라세보 대비 통계학적으로 유의한 개선은 12개월째에서의 1 mg E2/100 mg P 군($p = 0.058$)을 제외한 모든 활성 처리군에서 관찰되었다($p < 0.05$).

[0990] **표 46: MOS 총 수면 스코어에서 12주, 6개월 및 12개월에 대한 기준선으로부터의 평균 변화 및 플라세보로부터**

의 LS 평균 변화(MITT-VMS 집단)

파라미터	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
기준선 (n)	**140**	**148**	**146**	**152**	**134**
평균 (SD)	48.0 (19.08)	44.9 (17.43)	49.8 (20.41)	47.5 (19.25)	47.3 (18.87)
12주 (n)	**122**	**134**	**131**	**136**	**111**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-16.7 (16.99)	-13.1 (16.22)	-18.5 (19.41)	-14.6 (18.80)	-11.5 (19.67)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-4.39 (2.059)	-2.54 (2.015)	-4.60 (2.030)	-2.53 (2.007)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.033	0.207	0.024	0.207	---
6개월 (n)	**113**	**124**	**118**	**123**	**101**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-17.8 (17.28)	-16.0 (16.60)	-19.8 (21.18)	-16.6 (19.01)	-11.7 (19.40)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-5.48 (2.138)	-5.25 (2.093)	-5.58 (2.122)	-4.99 (2.096)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.011	0.012	0.009	0.018	---
12개월 (n)	**96**	**117**	**102**	**100**	**92**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-14.9 (21.09)	-15.8 (17.72)	-20.6 (21.58)	-17.6 (18.81)	-10.3 (21.78)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-4.61 (2.427)	-7.48 (2.322)	-7.96 (2.397)	-6.78 (2.404)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.058	0.001	< 0.001	0.005	---

[0991]

[0992] 약어: LS - 최소 제곱; MOS - 의학적 결과 연구; MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론; SD - 표준 편차; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[0993] 개별 등급 스코어(수면 장애, 코골이, 수면 중 숨이 차거나 두통, 수면 적절성, 기면, 수면 장애 지수 I, 및 수면 장애 지수 II)는 물론 지난 4주 동안 각 밤의 평균 수면 시간을 기반으로 하는 수면 질 및 최적 수면 평가를 평가하였다. 결과는 표 47에 제시된다. 수면 장애는 폐경후 여성의 주요 불만으로 확인되었다.

[0994] 수면 장애는 6개월 및 12개월에서 플라세보 대비 모든 활성 처리군($p < 0.05$)에 있어서 및 12주에서 1 mg E2/100 mg P 및 0.5 mg E2/50 mg P 군에 있어서 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한, 6개월에서 플라세보 대비 모든 군에 있어서 및 12개월에서 대부분의 군에 있어서 수면 장애 지수 I 및 지수 II에서 통계학적으로 유의하게 개선되었다.

[0995] 0.5 mg E2/100 mg P 및 0.25 mg E2/50 mg P 군에 있어서 12개월을 제외하고 활성 처리군과 천연 프로게스테론 및 플라세보 간의 기면에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

[0996] **표 47: 12주, 6개월 및 12개월에 대한 MOS-수면 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화 및 플라세보로부터의 LS 평균 변화(MITT-VMS 집단)**

[0997]

파라미터	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
수면 장애					
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	53.4 (26.63)	49.8 (24.12)	55.6 (26.62)	54.1 (25.12)	52.3 (27.61)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-22.3 (23.72)	-17.7 (24.75)	-23.6 (25.07)	-19.3 (26.31)	-15.1 (26.65)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-6.48 (2.770)	-3.36 (2.715)	-5.85 (2.734)	-2.99 (2.685)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.020	0.216	0.033	0.265	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-23.5 (25.99)	-21.3 (24.42)	-26.9 (26.91)	-22.4 (26.76)	-15.4 (27.57)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-7.54 (2.854)	-6.72 (2.781)	-8.69 (2.847)	-6.18 (2.800)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.008	0.016	0.002	0.028	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-20.0 (28.25)	-22.3 (24.84)	-26.1 (27.21)	-21.6 (25.32)	-14.1 (28.67)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-6.56 (3.180)	-10.02 (3.040)	-9.96 (3.129)	-6.85 (3.127)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.040	0.001	0.002	0.029	---
수면 적합성					
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	37.9 (24.43)	42.3 (24.89)	38.4 (24.74)	41.0 (24.86)	36.6 (23.38)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	12.8 (28.30)	11.0 (26.57)	17.3 (30.06)	10.7 (28.33)	11.3 (26.09)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	1.81 (3.081)	3.61 (3.031)	6.16 (3.036)	2.07 (2.990)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.558	0.233	0.043	0.488	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	13.2 (28.61)	15.2 (26.89)	14.7 (30.12)	15.2 (28.75)	9.5 (27.36)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	4.07 (3.206)	9.58 (3.133)	5.04 (3.193)	8.94 (3.152)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.205	0.002	0.115	0.005	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	10.4 (28.43)	10.5 (31.07)	17.6 (31.61)	13.7 (27.70)	10.0 (31.76)

파라미터	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	0.96 (3.719)	5.14 (3.568)	8.58 (3.657)	7.51 (3.667)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.796	0.150	0.019	0.041	---
기면					
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	32.0 (20.66)	32.3 (22.39)	35.7 (22.30)	33.6 (22.29)	33.7 (20.99)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-11.3 (20.70)	-9.2 (17.82)	-10.4 (22.61)	-10.8 (21.78)	-8.7 (20.62)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-2.69 (2.197)	-1.42 (2.154)	0.66 (2.168)	-2.07 (2.128)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.221	0.511	0.761	0.332	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-10.1 (21.60)	-10.8 (21.46)	-12.4 (22.98)	-10.5 (23.69)	-9.6 (21.64)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-1.00 (2.474)	-2.15 (2.411)	-0.91 (2.466)	-0.90 (2.427)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.687	0.373	0.714	0.711	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-8.0 (22.93)	-11.1 (21.51)	-13.1 (20.03)	-13.4 (23.82)	-6.7 (25.95)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-2.19 (2.682)	-6.01 (2.564)	-4.72 (2.639)	-5.75 (2.637)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.415	0.019	0.074	0.030	---
수면 장애 지수 I					
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	47.0 (18.85)	42.8 (17.51)	48.3 (19.98)	45.6 (18.93)	45.2 (18.36)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-15.2 (17.45)	-11.3 (17.04)	-17.7 (19.47)	-13.5 (19.65)	-9.9 (20.50)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-3.99 (2.109)	-2.57 (2.067)	-5.10 (2.084)	-3.16 (2.042)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.059	0.215	0.015	0.122	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-16.1 (16.64)	-14.3 (16.56)	-18.0 (20.71)	-15.7 (19.34)	-9.8 (20.37)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-5.32 (2.135)	-5.76 (2.080)	-5.59 (2.132)	-5.68 (2.093)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.013	0.006	0.009	0.007	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-13.3 (20.52)	-13.5 (18.04)	-18.9 (21.49)	-16.1 (20.01)	-9.1 (22.62)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-3.39 (2.470)	-6.49 (2.364)	-7.39 (2.434)	-6.69 (2.429)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.171	0.006	0.003	0.006	---
수면 장애 지수 II					

[0998]

파라미터	1 mg E2/ 100 mg P (N=141)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=149)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=147)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=154)	플라세보 (N=135)
기준선 (n)	**140**	**149**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	48.0 (19.08)	44.8 (17.39)	49.9 (20.39)	47.5 (19.13)	47.3 (18.80)
12주 (n)	**124**	**135**	**132**	**142**	**116**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-16.8 (17.14)	-13.1 (16.16)	-18.5 (19.34)	-14.4 (19.19)	-11.8 (19.56)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-4.21 (2.037)	-2.39 (1.997)	-4.37 (2.012)	-2.22 (1.973)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.039	0.232	0.030	0.262	---
6개월 (n)	**116**	**130**	**118**	**126**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-17.5 (17.40)	-16.0 (16.69)	-19.8 (21.18)	-17.0 (19.02)	-11.6 (19.31)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-5.41 (2.119)	-5.54 (2.065)	-5.74 (2.115)	-5.32 (2.078)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.011	0.008	0.007	0.011	---
12개월 (n)	**97**	**118**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	-14.7 (21.13)	-15.7 (17.65)	-20.5 (21.49)	-17.4 (19.48)	-10.5 (21.71)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-4.21 (2.421)	-7.36 (2.317)	-7.92 (2.384)	-6.78 (2.381)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.083	0.002	<0.001	0.005	---
최적 수면					
기준선 (n)	**139**	**148**	**147**	**154**	**135**
평균 (SD)	0.3 (0.45)	0.3 (0.47)	0.3 (0.46)	0.3 (0.46)	0.2 (0.43)
12주 (n)	**123**	**134**	**132**	**142**	**115**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	0.2 (0.55)	0.2 (0.54)	0.2 (0.45)	0.2 (0.53)	0.2 (0.58)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-0.00 (0.060)	0.02 (0.059)	-0.03 (0.059)	0.05 (0.058)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.938	0.779	0.646	0.421	---
6개월 (n)	**115**	**129**	**118**	**125**	**104**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	0.3 (0.52)	0.2 (0.52)	0.2 (0.57)	0.1 (0.57)	0.2 (0.52)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	0.11 (0.063)	0.11 (0.062)	0.06 (0.063)	0.01 (0.062)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.075	0.074	0.370	0.851	---
12개월 (n)	**96**	**117**	**104**	**104**	**93**
기준선으로부터의 평균 변화(SD)	0.2 (0.47)	0.3 (0.58)	0.1 (0.57)	0.1 (0.51)	0.2 (0.47)
플라세보로부터의 LS 평균 변화(SE)	-0.05 (0.067)	0.07 (0.064)	-0.06 (0.065)	-0.04 (0.065)	---
MMRM P-값 대 플라세보	0.452	0.244	0.354	0.527	---

[0999]

[1000] 약어: LS - 최소 제곱; MOS - 의학적 결과 연구; MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론; SD - 표준 편차; SE - 표준 오차; MMRM - 혼합 모델 반복 측정

[1001] **유효성 결론**

[1002] TX-001HR은 플라세보와 비교한 경우 혈관운동 증상의 빈도 및 중증도에서 통계적으로나 임상적으로 유의한 개선을 입증하였다. 처리군은 연령, 인종 및 BMI와 관련하여 균형을 이루었다. 유효성 집단의 전체 평균 연령은 54.6세였고 평균 BMI는 26.6 kg/m^2였다. 평균 순응도(mean compliance)는 12주에서 92.5%였고, 대상체의 89.1%는 12주 VMS 하위연구(Substudy)를 완료하였다.

[1003] 7) 4주에, 0.5mg E2/50mg P를 제외하고 모든 활성 처리군에서 플라세보에 비해 중등증 및 중증 VMS의 수의 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음($p = 0.141$). 6주까지는 모든 활성 처리군이 플라세보와 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음. 이것은 12주까지 지속되었음.

[1004] 8) 12주까지, 모든 투여량은 중등증 내지 중증 VMS의 수를 줄이는데 플라세보와 통계적으로 유의한 차이가 있었음($p \leq 0.002$). 활성 처리군의 기준선에서의 평균 변화는 플라세보에 대한 -40.2에 비해 -55.1(1mg E2/100mg P) 내지 50.2(0.5mg E2/50mg P) 범위였음.

[1005] 9) 중등증 내지 중증 VMS의 중중도의 평균 감소는 두 개의 가장 높은 투여량, 즉, 1 mg E2/100 mg P 및 0.5 mg E2/100 mg P에 대해 3주까지 플라세보와 통계적으로 유의한 차이가 있었음.

[1006] 0.5 mg E2/50 mg P군의 경우, 통계적으로 유의한 차이가 7주, 9주 내지 12주에 나타났고, 0.25 mg E2/50 mg P의 경우, 6, 7, 및 9주에 나타났음.

[1007] 10) CGI 기반 앵커(anchor)를 사용하여 임상 응답자 역치(clinical responder threshold)를 결정하고, 모든 투여량의 TX-001HR로 치료된 사람들에게서 중등증 내지 중증 VMS를 임상적으로 유의하게 감소시켰다는 증거를 제공하였음.

[1008] 이차 유효성 평가변수는 TX-001HR 효과의 일관성을 뒷받침함.

[1009] 11) 경증, 중등증, 및 중증 VMS의 수에서 플라세보로부터의 통계적으로 유의한 감소는 1 mg E2/100 mg P군 및 0.25 mg E2/50 mg P군에 대해 3주까지, 그리고 0.5 mg E2/100 mg P군에 대해 4주까지, 그리고 0.5 mg E2/50 mg P군에 대해 6주까지 관찰되었음. 모든 투여량이 12주에 경증, 중등증, 및 중증 VMS의 수의 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음.

[1010] 12) 경증, 중등증, 및 중증 VMS의 중증도에서 플라세보로부터의 통계적으로 유의한 감소는 1 mg E2/100 mg P군에 대해 3주까지 관찰되었음. 나머지 군의 경우, 여러 시점에서 통계적으로 유의한 감소가 나타났으며, 모든 군은 0.25mg E2/50mg P군을 제외하고는 12주까지 플라세보보다 통계적으로 유의하게 우수하였음.

[1011] 13) 활성 처리군에서 4주 및 12주 둘 모두에서 중등증 내지 중증 VMS의 수가 50% 및 75% 넘게 감소한 대상체(응답자)가 유의하게 많았음.

[1012] 14) 12주에, 플라세보와 비교하여 모든 활성 처리군에 대해 MENQOL 총 점수에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음. 혈관운동 도메인은 측정된 모든 시점에서 플라세보에 비해 모든 처리군에 대해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며($p \leq 0.008$), 이 효과는 지속되는 유효성을 나타내는 시험 기간 전반에 관찰되었음.

[1013] 15) 수면의 MOS 측정은 전형적으로 폐경후 수면 장애(즉, 수면 장애 및 수면 적정성(sleep adequacy))와 관련된 수면 지수에서 플라세보와 비교하여 활성 처리군의 개선을 나타냈음.

[1014] 16) 서브군 분석은 TX-001HR 효과의 전반적인 일관성을 나타냈음.

[1015] - 데이터가 인종별로 분석된 경우 한 가지 예외가 나타났음. 이 연구에서 플라세보 반응률이 전체 집단(55%)에서 높았음. MITT 집단에서 12주에 백인(51%) 및 흑인/아프리카계 미국인(65%)의 플라세보 반응률은 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음($p = 0.049$).

[1016] 전반적으로, 매우 높은 플라세보 반응률에도 불구하고, TX-001HR의 두 개의 가장 높은 투여량(1mg E2/100mg P 및 0.5mg E2/100mg P)은 기준선 및 플라세보와 비교하여 4주 및 12주 둘 모두에서 VMS 빈도에서의 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선 및 중등증 내지 중증의 VMS의 중증도에서의 통계적으로 유의한 감소로 명확하고 일관된 유효성을 나타냈다.

[1017] TX-001HR 0.5mg E2/50mg P는 12주에 VMS의 빈도 및 중증도에서 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다(빈도에서 통계적으로 유의한 감소가 6주까지 나타나고, 12주까지 계속되었고, 중증도에서 통계적으로 유의한 감소가 7주 및 9주 내지 12주에서 관찰되었다).

[1018] TX-001HR 0.25mg E2/50mg P는 4주 및 12주(3주와 같이 일찍)에 VMS의 빈도에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈지만, 4주 및 12주에서에서는 VMS의 중증도가 유의하게 감소하지 않았고, 단지 6주, 7주, 및 9주에서 유의하게 감소하였으며, 이는 에스트라디올의 최소 투여량이 공동-일차 평가변수(co-primary endpoint)에 대한 효과적인 투여량이 아님을 시사한다.

[1019] **J. PK 정상 상태**

[1020] **1. 에스트라디올 농도**

[1021] 안전성 집단에 대해 각 시점에 대한, 및 처리군에 의한 에스트라디올의 평균 혈청 농도의 요약이 표 48에 기재된다. 스크리닝시 전체 평균 에스트라디올 농도는 6.1 pg/mL였고, 중간 에스트라디올 농도는 폐경후 상태와 일치하는 4.4 pg/mL였다. 에스트라디올에 대한 정량화의 하한은 2.00 pg/mL였다. 투여량 반응이 에스트라디올의 혈청 농도에 대해 관찰되었고, 에스트라디올 수준은 각각의 처리군에 대해 시간 경과에 따라 일정하게 유지되었다.

[1022] **표 48: 에스트라디올의 혈청 농도**

에스트라디올 (pg/mL)	1 mg E2/ 100 mg P (N=415)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=424)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=421)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=424)	플라세보 (N=151)
스크리닝	**415**	**423**	**421**	**421**	**150**
평균 (SD)	6.28 (6.623)	6.45 (7.235)	5.75 (6.060)	6.29 (6.247)	5.63 (4.320)
Min, Max	2.0, 67.2	2.0, 55.3	2.0, 67.3	2.0, 56.3	2.0, 25.2
중앙값	4.6	4.5	4.2	4.5	4.0
4 주	**382**	**394**	**405**	**402**	**130**
평균(SD)	42.49 (36.506)	23.03 (23.906)	24.88 (25.429)	18.50 (33.337)	8.27 (22.495)
Min, Max	2.0, 245.0	2.0, 268.0	2.0, 241.0	2.0, 403.0	2.0, 200.0
중앙값	34.5	18.6	18.7	12.2	3.8
12 주	**352**	**365**	**374**	**371**	**117**
평균(SD)	44.46 (39.110)	26.52 (27.316)	26.75 (31.046)	16.59 (19.258)	8.54 (23.224)
Min, Max	2.0, 376.0	2.0, 269.0	2.0, 292.0	2.0, 213.0	2.0, 238.0
중앙값	36.0	20.4	20.1	12.3	3.9
6 개월	**315**	**333**	**338**	**323**	**102**
평균(SD)	45.58 (49.032)	24.23 (22.052)	24.16 (16.533)	16.61 (16.962)	5.35 (4.677)
Min, Max	2.0, 478.0	2.0, 230.0	2.0, 110.0	2.0, 164.0	2.0, 25.8
중간	35.9	20.2	20.9	13.2	4.2
9 개월	**292**	**318**	**320**	**296**	**95**
평균(SD)	44.46 (35.665)	27.37 (35.265)	24.56 (20.397)	15.06 (13.547)	7.99 (15.176)
Min, Max	2.3, 248.0	2.0, 406.0	2.0, 182.0	2.0, 167.0	2.0, 97.5

[1023]

에스트라디올 (pg/mL)	1 mg E2/ 100 mg P (N=415)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=424)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=421)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=424)	플라세보 (N=151)
중앙값	36.0	20.5	20.3	12.6	4.1
12 개월	**282**	**301**	**311**	**280**	**91**
평균(SD)	42.29 (41.206)	24.60 (26.442)	23.66 (18.646)	15.23 (20.076)	5.73 (7.278)
Min, Max	2.0, 483.0	2.0, 295.0	2.0, 146.0	2.0, 243.0	2.0, 63.2
중앙값	35.2	20.4	20.1	12.2	4.1

[1024]

[1025] 약어: E2-17β-에스트라디올; P-프로게스테론; SD-표준 편차

[1026] **2. 에스트론 농도**

[1027] 안전성 집단에 대해 각 시점에 대한, 및 처리군에 의한 에스트론의 평균 혈청 농도의 요약이 표 49에 기재된다.

[1028] 스크리닝시 전체 평균 에스트론 농도는 23.3 pg/mL였고, 중간 농도는 폐경후 범위와 일치하는 20.8 pg/mL였다. 에스트라디올에 대한 정량화의 하한은 5.00 pg/mL였다. 일반적으로, 에스트론 수준은 투여량 의존 방식으로 제시된 에스트라디올 투여량과 관련이 있다; 수준은 각 처리군에 대해 시간 경과에 따라 일정하게 유지되었다.

[1029] **표 49: 에스트론의 혈청 농도**

에스트론 (pg/mL)	1 mg E2/ 100 mg P (N=415)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=424)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=421)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=424)	플라세보 (N=151)
스크리닝	**415**	**422**	**421**	**421**	**150**
평균(SD)	23.32 (12.590)	23.31 (12.052)	22.75 (12.958)	23.60 (11.018)	23.38 (11.148)
Min, Max	5.0, 139.0	5.0, 98.9	5.0, 128.0	5.0, 60.7	6.6, 71.7
중앙값	21.2	20.6	20.3	21.3	20.8
4 주	**382**	**394**	**405**	**402**	**130**
평균(SD)	213.79 (158.984)	113.59 (72.335)	119.50 (83.787)	69.02 (39.823)	23.78 (18.475)
Min, Max	7.8, 1430.0	5.0, 485.0	5.4, 951.0	5.0, 274.0	5.0, 159.0
중앙값	188.5	103.0	111.0	62.8	19.1
12 주	**352**	**365**	**373**	**373**	**117**
평균(SD)	227.31 (168.122)	127.93 (81.185)	125.56 (94.267)	69.75 (38.198)	25.59 (17.174)
Min, Max	8.9, 1820.0	5.0, 582.0	5.6, 981.0	5.0, 213.0	5.0, 115.0
중앙값	211.0	114.0	108.0	63.9	21.3
6 개월	**315**	**334**	**338**	**323**	**103**
평균(SD)	235.03 (176.290)	128.56 (93.074)	128.26 (77.033)	73.43 (43.900)	24.15 (14.125)
Min, Max	10.4, 1440.0	5.0, 876.0	9.3, 439.0	5.0, 360.0	5.0, 124.0
중앙값	209.0	116.5	120.0	67.2	22.3
9 개월	**293**	**318**	**320**	**296**	**95**
평균(SD)	241.57 (185.724)	126.05 (88.286)	132.08 (83.538)	72.92 (41.457)	29.84 (44.676)
Min, Max	9.3, 1850.0	6.0, 800.0	5.0, 490.0	6.5, 354.0	5.0, 424.0
중앙값	212.0	115.5	122.5	68.7	22.0
12 개월	**283**	**302**	**311**	**280**	**90**
평균(SD)	227.80 (188.091)	119.59 (78.141)	127.60 (93.805)	72.48 (46.474)	28.32 (34.808)
Min, Max	5.0, 1360.0	5.0, 450.0	6.1, 586.0	8.4, 352.0	6.8, 322.0
중앙값	195.0	114.5	112.0	66.2	22.0

[1030]

[1031] 약어: E2 - 17β-에스트라디올; P-프로게스테론; SD-표준 편차

[1032] **3. 프로게스테론 농도**

[1033] 안전성 집단에 대해 각 시점에 대한, 및 처리군에 의한 프로게스트론의 평균 혈청 농도의 요약이 XXII에 기재된다. 스크리닝시 전체 평균 프로게스테론 농도는 57.6 pg/mL이었고, 중간 농도는 50 pg/mL였다. 프로게스테론에 대한 정량화의 하한은 50.0 pg/mL였다. 프로게스테론의 혈청 농도에 대한 투여량 반응이 관찰되었고, 프로게스테론 수준은 각 처리군에 대해 시간 경과에 따라 일정하게 유지되었다.

[1034] **표 50: 프로게스테론의 혈청 농도**

프로게스테론 (pg/mL)	1 mg E2/ 100 mg P (N=415)	0.5 mg E2/ 100 mg P (N=424)	0.5 mg E2/ 50 mg P (N=421)	0.25 mg E2/ 50 mg P (N=424)	플라세보 (N=151)
스크리닝	**415**	**422**	**420**	**419**	**150**
평균(SD)	55.86 (24.393)	65.35 (150.258)	57.43 (52.544)	55.99 (22.564)	53.38 (11.325)
Min, Max	50.0, 287.0	50.0, 3050.0	50.0, 1050.0	50.0, 264.0	50.0, 142.0
중앙값	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
12 주	**351**	**366**	**374**	**373**	**117**
평균(SD)	451.68 (621.921)	547.83 (1884.845)	228.52 (618.660)	247.17 (441.289)	57.32 (30.769)
Min, Max	50.0, 6770.0	50.0, 29000.0	50.0, 10200.0	50.0, 4730.0	50.0, 292.0
중앙값	284.0	250.0	123.5	132.0	50.0
12 개월	**283**	**301**	**311**	**280**	**91**
평균(SD)	534.41 (1375.196)	386.53 (781.045)	181.41 (242.823)	219.11 (678.268)	56.26 (20.231)
Min, Max	50.0, 18800.0	50.0, 10500.0	50.0, 2240.0	50.0, 10300.0	50.0, 183.0
중앙값	263.0	232.0	119.0	115.0	50.0

[1035]

[1036] 약어: E2 - 17β-에스트라디올; P-프로게스테론; SD-표준 편차

[1037] **4. 안전성 결론**

[1038] 안전성 집단에 포함될 자격이 있는 1835명의 등록된 대상체가 있었고 1255명의 대상체가 ES 집단에 대한 적격성을 충족시켰다.

[1039] 일차 안전성 평가변수는 ES 집단에서 평가된 자궁내막 과다형성의 발병률이었다:

[1040] 17) Pathology Charter에 의해 선험적으로 정의된 자궁내막 과다형성의 사례는 시험 기간 동안 관찰되지 않았으며, 일방적인 95% 신뢰 상한은 모든 군에 대해 4% 미만이었음.

[1041] 18) 모든 대상체는 Pathology Charter of Category 1(비자궁 내막 악성종양/비-과다형성)에 따라 최종 진단을 받았음.

[1042] 이차 안전성 평가변수는 누적된 무월경 및 출혈/점상 출혈을 포함하였음.

[1043] 19) 사이클 1에서 13까지 누적된 무월경(즉, 연구 동안 출혈 또는 점상 출혈 없음)은 플라세보에 대해 79%였고; 활성 처리군의 경우, 0.25 mg E2/50 mg P군에서 대상체가 73.1%의 가장 높은 비율을 가졌고, 그 다음에 0.5 mg E2/100 mg P 및 0.5 mg E2/50 mg P에 대해 유사한 비율(~68%)을 가졌고, 1 mg E2/100 mg P군에 대해 보다 낮았음(56.1%).

[1044] 20) 연구 말기에, 플라세보에 비교하여 1 mg E2/100 mg 군을 제외하고 누적 무월경 비율은 활성 처리군 및 플라세보에 대해 유사하였음(각각 90.2% 대 97.8%; p = 0.023)

[1045] 21) 첫 번째 삼 개월 동안 점상 출혈을 보고한 대상체의 비율은 네번째 삼개월 동안 플라세보에서 9.7%과 비교하여 활성군에서 18.9% 내지 28.8%의 범위였으며, 점상 출혈을 보고하는 대상체의 비율은 모든 군에서 감소하였고; 활성군의 경우 범위는 6.5% 내지 16.7%였고, 플라세보의 경우 4.3%였음.

[1046] 22) 첫 번째 삼 개월 동안 출혈은 네번째 삼개월 동안 플라세보의 3.9%와 비교하여 활성 처리군에서 7.5% 내지 15.4% 범위였고, 출혈이 있는 대상체의 비율은 모든 군에 걸쳐 감소하였으며, 플라세보와 TX-001HR의 두 개의 가장 낮은 투여량 간에는 유사하였고, 두 개의 보다 높은 투여량은 보고된 출혈이 있는 대상체의 비율이 더 컸음.

[1047] 23) 출혈/점상 출혈이 연구 동안 보고되었지만, 대상체가 출혈/점상 출혈을 경험한 평균 일수는 하루 미만이었고,

[1048] TX-001HR의 세 개의 보다 높은 투여량의 경우, 그 일수는 28일 이하의 범위인 반면, 가장 낮은 투여량의 TX-

001HR 및 플라세보는 7일(0.25mg E2/50mg P의 경우 5일 및 플라세보의 경우 7일)이하의 범위였음.

[1049] 안전성 집단의 1835명의 대상체에 대한 추가의 안전성 데이터가 하기에 요약된다:

[1050] 24) 1270명(69.2%)의 대상체가 적어도 하나의 AE를 경험하였고, 1258명(68.6%)이 연구 중에 적어도 하나의 TEAE를 보고하였음.

[1051] 25) 활성 처리군에 걸쳐 TEAE는 플라세보군에 대한 51.7%와 비교하여 유사하였음(67.9% 내지 71.6%).

[1052] 26) 매우 흔하게 발생하는 TEAE(임의의 처리군에서 ≥ 3% 발생) 및 플라세보보다 더욱 일반적으로는 다음과 같았음:

[1053] 두통, 비인두염, 유방 압통, 상부 호흡기 감염, 메스꺼움, 허리 통증, 복통, 부비동염, 현기증, 골반통, 설사, 외음부 질균성 감염, 복부 팽만, 질 분비물, 고혈압, 인플루엔자 및 질 출혈

[1054] 27) 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증으로 간주되었고 대다수는 연구 약물과 관련이 없는 것으로 분류되었음

[1055] 28) 매우 흔하게 발생하는 약물 관련 TEAE(임의의 처리군에서 ≥ 3% 발생) 및 플라세보보다 더욱 일반적으로는 다음과 같았음:

[1056] 유방 압통, 두통, 메스꺼움, 골반 통증, 질 출혈 및 질 분비물

[1057] 29) 40명의 대상체가 연구 중에 47회의 TESAE를 보고하였음. 활성 처리군에서 TESAE가 있는 환자의 비율은 플라세보의 1.3%와 비교하여 1.9% 내지 3.1%의 범위였음.

[1058] 7회의 TESAE는 연구 약물과 관련이 있거나 아마도 관련성이 있다고 평가되었으며, 처리군: 급성 췌장염, 유방암의 3가지 사례, 침윤성 관상 유선암, DVT 및 감염성 담낭염에 대해 차이가 없었음.

[1059] 30) 2명의 추가 대상체가 관련 SAE를 보였고(마지막 IP 투여 후 15일 초과 발생함), 두 대상체 모두 0.25 mg E2/50 mg P군에 있었음(침윤성 관상 유방암 및 만성 폐색성 폐질환)

[1060] 31) 활성 처리군의 경우 TEAE로 인한 중단은 플라세보의 6.6%와 비교하여 7.3% 내지 10.8%의 범위였음

[1061] 32) 연구 기간 동안 1명의 사망자가 있었음(연구 60일에 흉막 삼출이 있는비소세포 폐암 IV기로 진단된 대상체)

[1062] 33) VTE의 한 사례는 과거 대퇴 슬개골 우회로 수술의 병력 및 DVT의 가족력이 있는 대상체(아들)로 보고되었음

[1063] 34) 악성종양이 드물게 발생함

[1064] 2명의 대상체는 시험 기간 동안 폐암으로 진단되었으며; 단기간의 연구 약물 노출 및 과거 병력을 고려할 때 연구 약제와 관련하여 PI는 평가하지 않았음(진단은 연구 약물 개시 후 60일 및 102일에 이루어졌음)

[1065] PI 및 Medical Monitor에 의해 IP에 관련 가능성이 있거나 아마도 관련 있는 것으로 평가된 6명의 대상체는 연구 말기에 침윤성 유방암으로 진단되었음

[1066] 35) 실험실 평가는 주로 정상 범위 이내였음

[1067] 트리글리세라이드가 시험 기간 동안 증가하였고, 활성 처리군의 경우 플라세보와 비교하여 더 높았음

[1068] 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 또는 LDL 콜레스테롤의 군간 차이는 없었음

[1069] 36) 스크리닝시 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론에 대한 평균 호르몬 농도는 모두 폐경후 상태와 일치함

[1070] 37) 연구 전반에 걸쳐, 투여량 반응이 제시된 에스트라디올 투여량의 투여량 의존적 방식과 관련하여 에스트라디올의 혈장 농도 및 에스트론에 대해 관찰되었음

[1071] 에스트라디올 및 에스트론 수준이 각각의 처리군에서 시간에 따라 일정하게 유지되었으며, 0.5mg E/100mg P군 및 0.5mg E2/50mg P군에서 유사하였음

[1072] 38) 투여량 반응이 프로게스테론의 혈청 농도에 대해 관찰되었고, 프로게스테론 수준은 각각의 군에 대해 시간에 따라 일정하게 유지되었음

[1073] 요약하면, 1년간의 시험 기간 동안 자궁내막 과다형성 또는 악성 종양의 사례는 없었다. 전반적으로, AE 및 TEAE의 발병률은 플라세보보다 활성 처리군에서 더욱 일반적이었고, 중증도가 일반적으로 경증 내지 중등증이었

다. 일반적으로, 특별 관심 대상의 AE의 비율은 낮았으며 플라세보보다 활성군에서 더 빈번하게 발생하지 않았다. 심혈관 질환, VTE 및 뇌혈관 AE와 같은 특별 관심 대상 사건은 폐경후 여성의 배경 집단의 비율 내에 있었다. 신체 검사, ECG 및 실험실 평가는 주로 정상 범위 내에 있었다. 전반적으로, 이 연구에서 보고된 부작용의 발병률 및 특성은 이 집단에 대해, 그리고 에스트라디올 및 프로게스테론 치료로 기대되는 것과 부합한다.

[1074] **K. 토론 및 전체 결론**

[1075] 이것은 자궁이 손상되지 않은 여성의 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 치료를 위한 플라세보와의 17β-에스트라디올 및 프로게스테론의 4 가지 조합물(1 mg E2/100 mg P, 0.5 mg E2/100 mg P, 0.5 mg E2/50 mg P, 및 0.25 mg E2/50 mg P)을 비교하는 대형 3상 무작위 이중 맹검, 플라세보 대조, 다기관 시험이었다. 일차 유효성 및 안전성 평가변수는 다음과 같았다:

[1076] 39) 일차 유효성: 중등증 내지 중증 VMS의 빈도 및 중증도에서의 기준선에서 4주 및 12주로 변경

[1077] 40) 일차 안전성: 자궁내막 과다형성이 12개월에 발생함(4%를 초과하지 않는 비율에 대한 일방적인 95% CI의 상한으로 ≤ 1%인 과다형성 비율을 입증함)

[1078] **유효성**

[1079] 사전-명시된 일차 유효성 평가변수를 VMS 하위연구로부터 집단을 치료하기 위한 수정된 의도로 평가하였으며, 1mg E2/100mg P군에 141명, 0.5mg E2/100mg P군에 149명, 0.5 mg E2/50 mg P군에 147명, 0.25 mg E2/50 mg P군에 154명의 대상체 및 플라세보군에 135명의 대상체가 포함되었다. 처리군은 연령, 인종 및 BMI와 관련하여 균형을 이루었다. 유효성 집단에 대한 전체 평균 연령은 54.6세였고, 평균 BMI는 26.6 kg/m^2였다. 평균 순응도는 12주에 92.5%였고 대상체의 89.1%는 12주 VMS 하위연구를 완료하였다.

[1080] 기준선에서, 이 시험의 대상체는 평균적으로 주당 대략 74회의 중등증 내지 중등 VMS를 보고하였다. 4주에, 중등증 내지 중증 VMS의 빈도의 통계적으로 유의한 감소가 0.5mg E/50mg P 투여량을 제외하고, 플라세보와 비교하여 모든 TX-001HR 투여량으로 달성되었다($p \leq 0.013$)(기준선으로부터의 평균 변화는 플라세보에 대해 -26.4와 비교하여 활성 처리군에 대해 -33.6 내지 -40.6의 범위였다). 6주, 및 12주까지 지속되는 동안, 모든 TX-001HR 투여량에 대해 중등증 내지 중증의 VMS 빈도가 플라세보와 비교하여 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 관찰되었으며($p \leq 0.002$), 기준선으로부터의 평균 변화는 플라세보에 대한 -40.2에 비교하여 활성군에 대해 -50.2 내지 -55.1의 범위로, 매우 높은 플라세보 반응률(기준선에서 55% 감소)에도 불구하고 유효성을 달성하였다.

[1081] 중등증 내지 중증 VMS의 빈도에서 관찰된 감소의 임상적 의미를 평가하기 위해, 중등증 내지 중증 VMS의 빈도에서 임상적으로 의미있고 중요한 변화의 정의를 제공하기 위해 응답자 역치를 결정하였다. 앵커 기반 방법을 매주 중등증 내지 중증 VMS의 빈도 변화에 대한 임상적으로 의미있는 응답자 정의를 결정하는 데 사용하였다(Revicki DA, *et al. J Clin Epidemiol*, 2008. 61(2):102-109); Gerlinger C, *et al.*, Menopause, 2012. 19(7):799-803). 대상체의 전반적인 상태 변화에 대한 CGI를 기반으로 한, 단일 글로벌 앵커 척도(single global anchor scale)(Gerlinger *et al.*, 2012)를 중등증 내지 중증 VMS 빈도에 대한 응답자 정의를 개발하는 데 사용하였다. 응답자의 정의로서 4주에서 ≥ 36 VMS 및 12주에서 ≥ 39 VMS의 감소를 확인한, 이 분석에 기초하여, TX-001HR의 모든 투여량이 4주 및 12주에 플라세보와 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p < 0.05$), 임상적으로 의미있는 효율성을 나타냈다. 효과의 일관성은 또한 유효성 부족으로 인한 중단률에 의해서 뒷받침되었다. 연구 중단은 유효성 결핍으로 인해 조합된 활성 처리군에서 1.2%의 대상체만 발생하였으며, 반면에 플라세보군에서는 8.9%의 대상체가 이러한 이유로 중단되었다.

[1082] 기준선에서 평균 중증도는 중등증 내지 중등 VMS 집단을 인구를 포함하는 것과 일치하는 약 2.5였다. 3주에 시작하여 12주까지, 플라세보와 비교하여 중증도에서 통계적으로 유의한 개선이 TX-001HR의 두 개의 보다 높은 투여량(1 mg E2/100 mg P 및 0.5 mg E2/100 mg P), 및 12주에서 0.5 mg E2/50 mg P로 관찰되었다.

[1083] 중등증 내지 중증 VMS의 치료를 위한 TX-001HR 유효성의 추가의 일관성은 플라세보와 비교하여 모든 TX-001HR 군에 대해 측정된 시점 12주, 6개월 및 12개월에서 관찰된, MENQOL로부터 혈관운동 영역에서 통계적으로 유의한 개선에 의해 나타난다($p \leq 0.008$). 이들 데이터는 VMS의 빈도를 감소시키는데 12주에 관찰된 유효성 뿐만 아니라 12개월까지 지속된 개선을 뒷받침한다.

[1084] 유효성에 대한 추가의 뒷받침 증거는 다음을 포함한다:

[1085] 41) 모든 투여량이 6주까지 경증, 중등증 및 중증 VMS의 빈도가 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 나타났으며

12주까지 계속되었음

[1086] 42) 경증, 중등증, 및 중증 VMS의 중증도에서 플라세보로부터 통계적으로 유의한 감소가 1 mg E2/100 mg P군에 대해 3주까지 관찰되었고, 0.25 mg E2/50 mg P군을 제외하고 모든 투여량에 대해 12주까지 관찰되었음

[1087] 43) 4주 및 12주 둘 모두에 중등증 내지 중증 VMS의 수가 50% 및 75% 초과로 감소한 활성 처리군의 대상체(응답자)가 유의하게 많았음

[1088] 44) 12주에 플라세보에 비교하여 MENQOL 총 점수에서 통계적으로 유의한 개선이 모든 활성 처리군에 대해 관찰되었음

[1089] 45) 수면의 MOS 측정은 전형적으로 폐경후 수면 장애(즉, 수면 장애 및 수면 적정성)와 관련된 수면 지수에서 플라세보와 비교하여 활성 처리군의 개선을 나타냈음

[1090] 하위군 분석은 또한 TX-001HR의 효과의 전반적인 일관성을 입증하였다. 데이터가 인종으로 분석된 경우에는 한 가지 예외가 나타났다. 이 연구에서 플라세보 반응률이 전체 집단에서 높았다(55%). MITT 집단에서 12주에 백인(51%) 및 흑인/아프리카계 미국인(65%)의 플라세보 반응률에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(p = 0.049).

[1091] **안전성**

[1092] 일차 안전성 평가변수인 자궁내막 과다형성의 발병률을 ES 집단(n = 1255)에서 평가하였다. 시험 기간 동안 병리 차터(Pathology Charter)에 의해 선험적으로 정의된 자궁내막 과다형성의 사례는 관찰되지 않았으며, 일방적인 95% 신뢰 상한은 모든 군에 대해 4% 미만이었다(1mg E2/100mg P의 경우 1.06%; 0.5mg E2/100mg P에 대해 0.98%, 0.5mg E2/50mg P에 대해 0.97%, 0.25mg E2/50mg P에 대해 1.09% 및 플라세보군에 대해 3.20%). 모든 대상체는 병리 챠터의 카테고리 1(비자궁 내막 악성종양/비-과다형성)에 따라 최종 진단을 받았으며, 이는 TX 001HR의 모든 병용 투여량에서 프로게스테론에 의한 자궁내막 보호를 뒷받침한다.

[1093] 이차 안전성 평가변수는 누적된 무월경과 출혈/스포팅을 포함하였다. 사이클 1 내지 13의 누적 무월경 비율은 1mg E2 군(56.1%)에 비해 0.5mg E2 처리군(~68%)에서 더 높았으며, 에스트라디올의 최고 투여량(1 mg E2/100mg P)을 포함한 모든 군이 시간이 지남에 따라 계속 증가하였다. 치료 첫 3개월 동안 대상체의 ≥ 70%은 출혈이 없었다. 사이클 13까지, 모든 TX-001HR 투여량의 무월경 비율은 플라세보와 비교하였을 때 1mg E2/100mg 군을 제외하고는 플라세보와 비슷하였지만, 여전히 > 90%였다(각각, 90.2% 대 97.8%, p = 0.023). 주기 13에서, 모든 군에 걸쳐 <3%의 대상체는 활성 처리군과 플라세보 간에 차이가 없었다. 대상체가 출혈/스포팅을 겪은 평균 일수는 연구 기간에 걸친 임의의 주기에서 ≤1.5일이었다. 주기 13까지, 최대 일수가 TX-001HR의 최고 투여량에 대해 28일이고, TX-001HR 및 플라세보의 최저 투여량에 대해 5-7일인 모든 군에 대해 평균이 < 1일이었다. 이해를 돕자면, 다른 조합 에스트로겐/프로게스틴 제품(Prempro®)은 보고된 누적 무월경 비율이 22.1%(CEE 0.625/MPA 2.5) 내지 45.2%(CEE 0.3/MPA 1.5) 범위였고, 위생 보호가 필요한 것으로 보고된 출혈은 더 많다(Archer DF, *et al.*, Fertil Steril, 2001. 75:1080-1087).

[1094] 추가의 안전성 평가는 안전성 집단에 포함될 자격이 있는 1835명의 등록된 대상체에 대해 수행하였다: 1mg E2/100mg P군의 415명, 0.5mg E2/100mg P군의 424명, 0.5mg의 E2/50mg P군의 421명, 0.25mg E2/50mg 군의 424명, 및 플라세보의 151명.

[1095] TEAE는 활성 처리군에서 플라세보군 더 자주 발생하였다(각각 67.9% 내지 71.6% 대 51.7%). 대부분의 AE는 중증도가 경증 또는 중등증으로 간주되었고 연구 약물과 관련이 없는 것으로 분류되었다. 관련 TEAE는 플라세보(17.9%)에 비해 활성 처리군(합하여 34.4%)에서 더 자주 발생하였으며; 가장 흔하게 발생하는 약물 관련 TEAE(임의의 처리군에서 ≥ 3% 발생) 및 플라세보보다 더욱 일반적으로는 다음과 같았다: 유방 압통, 두통, 메스꺼움, 골반 통증, 질 출혈 및 질 분비물. TEAE로 인한 중단은 모든 군에 대해 < 11%이었다. SAE를 보고한 대상체의 수는 군 간에 유사하였다(활성 처리군의 경우 1.9% 내지 3.1% 대 플라세보군에서는 1.3%). 7회의 TESAE가 연구 약물과 관련하여 평가되었으며(활성 처리군에 대해 6명, 및 플라세보군에 대해 1명), 1회 초과로 보고된 유일한 TESAE는 유방암이었다. 2명의 추가 대상체가 관련 SAE(마지막 IP 투여 후15일 초과 발생); 침윤성 담관 유방암 및 만성 폐색성 폐질환이 있었다.

[1096] 연구 기간 동안 1명의 사망자가 있었다(연구 60일에 흉막 삼출이 있는 비소세포 폐암 IV기로 진단된 대상체, 되돌아보면 무작위 배정시 존재하였음).

[1097] 특별 관심 대상인 AE는 VTE; 표면 혈전증/정맥염; 관심의 심장 관련 AE; ECG 보고된 AE; 관심의 뇌혈관내 AE; 흉통 AE; 졸도; 유방암 AE; 관심있는 다른 유방 AE; 자궁 경부상 AE; 자궁 내막과 관련된 AE; 악성 종양을 포함하였다. 전반적으로, 연구 중에 진단된 악성 종양은 드물었고, 2명의 대상체가 폐암으로 진단되었고(연구 60일과 두번째는 102일에 보고됨), 6명의 대상체(0.36% 활성 처리군)가 침윤성 유방암으로 진단되었다.

[1098] 이번 시험에서 1년간의 침윤성 유방암 발병률은 PEPI 시험(0.73%, PEPI 1995) 및 SEER 데이터베이스에서 관찰된 배경 비율과 일치한다(Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017). 심혈관 질환, VTE 및 뇌혈관 AE와 같은 특별 관심 사건은 폐경후 여성들의 배경 집단의 비율 내에 속하였다.

[1099] 트리글리세라이드는 시험 동안 증가하였고, 12개월에는 에스트로겐 및 프로게스틴 조합의 이전 시험(PEPI, 1995)에서 보고된 것보다는 낮았지만, 플라세보와 비교하여 모든 처리군에 대해 더 높았다. 총 콜레스테롤, HDL 및 LDL에 대한 영향은 활성 처리군이 플라세보와 유사하였기 때문에 중립적이었다.

[1100] **전체 결론**

[1101] TX-001HR의 두 개의 최고 투여량(1mg E2/100mg P 및 0.5mg E2/100mg P)은 기준선 및 플라세보와 비교하여 4주 및 12주 둘 모두에서 중등증 내지 중증 VMS의 빈도 및 중증도의 감소에서 분명하고, 일관된 유효성을 나타냈다. TX-001HR 0.5 mg E2/50 mg P 및 0.25 mg E2/50 mg P 투여량은 12주까지 VMS 빈도에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈으며; 0.25mg E2/50mg P군은 3주까지 플라세보와 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 12주까지 계속해서 개선되었고, 6주부터 12주까지 0.5mg E2/50mg P군으로 계속 개선되었다. TX-001HR 0.5mg E2/50mg P는 12주까지 VMS의 중증도가 개선되었음을 나타냈다. 주목할 것은, 이 연구에서 플라세보 반응률은 매우 높았지만(55%), 플라세보군에 비해 처리군에서 통계적으로나 임상적으로 의미있는 이점이 관찰되었다. 추가의 분석에서는 모든 투여량이 임상적으로 의미있는 효율성이 있음을 나타냈다. 효과의 일관성은 응답자 비율, CGI, MENQOL 및 MOS-수면을 포함하여 환자 보고 결과에 초점을 맞춘 공동-일차 및 다수의 이차 평가변수에서 관찰되었다.

[1102] 12개월에 자궁내막 과다형성의 발병률은 일차 안전성 평가변수였다. 자궁 내막 과당형성 또는 악성 종양의 사례는 없었다. TEAE 및 관련 TEAE는 플라세보와 비교하여 활성 처리군에서 더 자주 발생하였지만, 특별한 SAE 및 AE는 플라세보보다 활성군에서 더 빈번하게 발생하지 않았다. 신체 검사, ECG 및 실험실 평가는 주로 정상 범위 내에 있었고, 활성 및 플라세보 대상체 간에 차이가 없었다. 전반적으로, 이 연구에서 보고된 이상 반응의 발병률 및 특성은 이 집단에 대해, 그리고, 에스트라디올 및 프로게스테론 치료에 대해 기대된 것과 부합한다.

[1103] 결론적으로, 이 이중 맹검, 무작위, 플라세보-대조 시험에서 얻은 데이터 전체는, TX-001HR이 자궁이 손상되지 않은 여성에서 중등증 내지 중증 VMS의 치료에 일관된 유효성을 나타냈고, 고정된 에스트라디올 및 프로게스테론 조합이 자궁내막을 과다형성 및 악성 종양으로부터 보호하였음을 나타냈다. TX-001HR는 플라세보와 비교하여 AE에서 임상적으로 유의한 차이 없이 내약성이 우수하였다.

[1104] 실시예 8

[1105] **1.도입**

[1106] 폐경기의 에스트로겐 생산의 감소는 혈관운동 불안정(안면 홍조 및 발한), 초조, 수면 장애, 신경질, 기분 변화, 및 비뇨생식기 위축과 관련이 있다. 우세하고 가장 생물활성인 에스트로겐은 난소에 의해 생산되는 17β-에스트라디올이다. 에스트로겐 요법은 혈관운동 및 외음부 및 질 위축 증상을 포함하는 폐경기 증상의 관리를 위해 수십 년 동안 사용되어 왔다.

[1107] 무경쟁 에스트로겐의 장기간 사용은 폐경 후 여성에서 자궁내막 선암종의 가능한 전구체인 자궁내막 과다증식의 위험을 증가시킨다(Thom MH, *et al., Br. J. Hosp. Med.* 1980 May; 23 (5): 506, 508-9, 511-3). 프로게스테론은 자궁을 과다증식 및 암으로부터 보호하기 위해 온전한 자궁을 지닌 여성에서 에스트로겐 대체 요법에 대한 부가물로서 사용하도록 의도된다(Graham JD, *et al., Endocr. Rev.* 1997 Aug;18 (4): 502-19).

[1108] 경구 정제 및 경피 제품을 포함하는 다수의 고정-용량 복합 에스트로겐 및 프로게스틴 제품이 다양한 투여량 및 제형으로 시판되고 있다. 복합 폐경기 호르몬 요법은 식품 의약청이 1994년에 Prempro®를 승인하면서 시작되어 20년 넘게 이용되어 왔다. 제형 내에서 에스트로겐과 프로게스틴을 조합시키는 것은 환자의 순응과 편의를 도울 뿐만 아니라 조합 요법으로 지속적으로 전달시 쇠퇴성 출혈의 발생을 감소시킨다(Ellerington MC, *et al. Br.*

Med. Bull. 1992 Apr; 48 (2): 401-25).

[1109] 현재 판매되고 있는 폐경기 호르몬 요법 조합물은 컨쥬게이션된 에스트로겐, 반합성 에스트로겐, 예를 들어, 에티닐 에스트라디올 또는 17β-에스트라디올, 및 합성 프로게스틴, 예를 들어, 노르에틴드론 아세테이트, 드로스피레논, 노르게스티메이트, 및 메드록시프로게스테론 아세테이트를 포함한다.

[1110] 조사용 약물 TX-001HR(가용화된 에스트라디올 및 미분화된 프로게스테론 캡슐)은 자궁이 있는 여성의 폐경과 관련된 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 치료를 위해 의도된 복합 액체-충전된 연질겔 캡슐이다. TX-001HR은 17β-에스트라디올 및 프로게스테론을 함유하며, 이들은 내인성 기원의 것과 화학적으로 동일한 자연 발생 스테로이드 호르몬이다. TX-001HR은 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 치료를 위해 온전한 자궁을 지닌 폐경기 여성에서 자궁내막 보호능과 함께 지속적인 복합 호르몬 치료 요법을 제공하기 위한 것이다.

[1111] 폐경기 이전에, 정상 순환성 성인 여성에서 에스트로겐의 주요 공급원은 생리 주기의 시기에 따라 70 내지 500 μg의 에스트라디올을 매일 분비하는 난소 난포이다. 폐경 후, 대부분의 내인성 에스트로겐은 부신 피질에서 분비된 안드로스텐디온을 말초 조직에서 에스트론으로 전환시켜 생성된다.

[1112] 프로게스테론은 사춘기가 시작되면서 난소에서 높은 양으로 생산되며(황체에 의해) 폐경기에 중단된다. 이것은 남성 및 여성 둘 모두에서 성증발생의 시작 후 부신에 의해 보다 적은 양으로 생성된다.

[1113] 이 1상 연구는 에스트로겐 또는 프로게스테론 요법에 투약금기가 없는 건강한 폐경후 여성에서 허용되는 안전성 프로파일을 지닌 효능을 제공하기 위해 대형 3상 임상 시험에서 입증된 가장 높은 고정-용량 조합의 TX-001HR의 단일 투여 후에 에스트라디올 및 프로게스테론의 생체이용률에 대한 식품의 영향을 평가하기 위해 설계되었다. 에스트론이 에스트라디올의 대사물이므로 에스트론의 혈장 수준도 이 연구의 일부로서 측정되었다.

[1114] 에스트라디올 및 프로게스테론의 생체이용률에 대한 식품의 영향은 동일한 기간 동안 동일한 임상 장소에서 수행된 연구 EPROG-1K-351-12 및 EPROG-1K-352-12로부터의 결과의 교차-연구 비교를 통해 이전에 평가되었다. 이들 연구는 각각 금식 및 고-지방 급식 조건 하에 정상적인 건강한 성인 폐경후 여성 대상체에서 200 mg Prometrium®(프로게스테론 USP) 연질겔 캡슐과 함께 공동투여되는 2 mg Estrace®(에스트라디올 정제 USP)로 구성된 참조 제품에 비해 TX-001HR(2 mg 에스트라디올/200 mg 프로게스테론)의 오픈-라벨, 균형잡힌(balanced), 무작위, 2회-치료, 2-기간, 2회-순서(two-sequence), 단일-용량, 크로스오버 경구 비교 생체이용률 연구였다. 프로게스테론의 혈장 농도는 식품과의 복용에 크게 영향을 받았고, 최대 혈장 농도(C_{max})는 약 21배 더 높았다. 추가로, 0으로부터 마지막으로 측정 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-t})은 13배 증가하였고 0으로부터 무한대까지의 농도-시간 곡선하 면적($AUC_{0-\infty}$)은 9배 증가하였다. 대조적으로, 식품은 에스트라디올의 혈장 농도에 거의 영향을 미치지 않았다. 조정되지 않은 에스트라디올의 C_{max}는 식품과 함께 TX-001HR의 경우에 약 33% 감소한 반면, AUC_{0-t}는 1.2배 증가하였고 $AUC_{0-\infty}$는 2.0배 증가하였다. 대사물, 컨쥬게이션되지 않은 에스트론 및 총 에스트론의 노출에 대한 식품의 영향은 모 에스트라디올에 대한 효과와 유사하였다.

[1115] **2.연구 목표 및 종말점**

[1116] **2.1.목표**

[1117] 이 연구의 주요 목표는 다음과 같았다:

[1118] · 금식 및 급식(고-지방 급식) 조건 하에 TX-001HR 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론의 단일 용량 후에 에스트라디올 및 프로게스테론의 생체이용률에 대한 식품의 영향을 특성화함.

[1119] · 에스트라디올 대사물, 에스트론의 혈장 수준을 특성화함

[1120] 이 연구의 부차적인 목표는 다음과 같았다:

[1121] · 금식 및 급식(고-지방 급식) 조건 하에 단일 용량 후 TX-001HR의 안전성 및 내약성을 평가함

[1122] **3.조사 계획**

[1123] **3.1.전체 연구 설계의 설명 및 수행된 연구 절차의 개요**

[1124] 이것은 자격 기준을 충족하는 건강한 폐경후 여성 대상체에서 TX-001HR(에스트라디올 및 미분화된 프로게스테론 캡슐)의 생체이용률에 대한 식품의 효과를 평가하기 위한 1상, 오픈-라벨, 무작위, 균형잡힌, 단일-용량, 2회-

치료(급식 및 금식), 크로스오버, 단일-센터 연구였다. 스크리닝 방문(방문 1) 이외에, 적격 대상체는 각 기간 동안 1회씩 두 번의 입원 연구 시설 방문에 참석하였다. 첫 번째는 기간 1, -1일 내지 4일에 발생하는 유숙 방문이었다(방문 2). 유사하게, 기간 2 동안, -1일 내지 4일에 발생하는 연구 시설에서 유숙하는 방문이 있었다(방문 3).

[1125] 총 24명의 적격 대상체를 무작위 배정하여 기간 1, 1일차 아침에, 금식 또는 급식 조건 하에, 1:1 비로, TX-001HR 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론의 단일 경구 용량을 투여하였다. 할당된 급식 조건은 무작위 배정 표에 명시되었다. -1일차 저녁 8시 전에, 대상체는 연구 시설에 입원하여 보통-지방 급식을 제공받았다. 치료와 관계없이, 대상체는 밤새도록 적어도 10시간 동안 금식하였다. 금식 조건 하에서의 치료를 위해, 0시간 약동학(PK) 채혈 후 5분 이내에 240 mL의 주변-온도의 물과 함께 단일 용량의 연구 약물이 조사자(또는 조사자가 위임한 직원)에 의해 투여되었다. 대상체는 4시간 채혈 후 대상체에게 보통-지방 급식이 제공될 때까지 계속 금식하였다. 급식 조건 하에서의 치료를 위해, 예를 들어, 당업자에게 공지되어 있듯이, 표준화된 고-지방 급식을 시작한지 약 30분 후에, 그리고 1일차에 0시간 PK 채혈 후 5분 이내에, 240 mL의 주변-온도의 물과 함께 단일 용량의 연구 약물이 조사자(또는 조사자가 위임한 직원)에 의해 투여되었다. 대상체는 4시간 채혈 후 대상체에게 보통-지방 급식이 제공될 때까지 계속 금식하였다. 에스트라디올, 프로게스테론, 및 에스트론 농도를 평가하기 위해 각각 약 10 mL의 정맥혈 샘플을 1일차 용량에 대해 다음 시간에 수득하였다: -60, -30, 및 0분(이의 평균은 기준선을 나타냄) 및 이후 연구 약물을 투여한지 20, 40, 60, 및 90분(±5분), 및 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48(±10분), 및 72시간(±2시간) 후. 72시간 PK 샘플의 수집 후, 대상체는 연구 시설에서 퇴원하였다.

[1126] 치료 사이에 14일의 약효세척 기간을 둔 후에, 대상체는 무작위 일정에 따라 교대 급식 조건을 위해 기간 2, -1일차에 연구 시설에 입원하였다. 치료와 관계없이, 대상체는 밤새도록 적어도 10시간 동안 금식하였다. 금식 조건 하에서의 치료를 위해, 1일차에 0시간 PK 채혈 후 5분 이내에 240 mL의 주변-온도의 물과 함께 단일 용량의 연구 약물이 조사자(또는 조사자가 위임한 직원)에 의해 투여되었다. 대상체는 4시간 채혈 후 대상체에게 보통 지방 급식이 제공될 때까지 계속 금식하였다. 급식 조건 하에서의 치료를 위해, 표준화된 고-지방 급식을 시작한지 30분 후 그리고 1일차에 0시간 PK 채혈 후 5분 이내에, 240 mL의 주변-온도의 물과 함께 단일 용량의 연구 약물이 조사자(또는 조사자가 위임한 직원)에 의해 투여되었다. 대상체는 4시간 채혈 후 대상체에게 보통-지방 급식이 제공될 때까지 계속 금식하였다. 에스트라디올, 프로게스테론, 및 에스트론 농도를 평가하기 위해 각각 약 10 mL의 정맥혈 샘플을 1일차 용량에 대해 다음 시간에 수득하였다: -60, -30, 및 0분(이의 평균은 기준선을 나타냄) 및 이후 연구 약물을 투여한지 20, 40, 60, 및 90분(±5분), 및 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48(±10분), 및 72시간(±2시간) 후.

[1127] 72시간 PK 샘플의 수집 후, 대상체는 연구를 마쳤다.

[1128] 안전상 이유, 행정상 이유, 또는 연구에 대한 해당 관심사 또는 질문을 해결하기 위해 조사자의 재량으로 예정되지 않은 방문이 허용되었다. 예정되지 않은 방문은 또한 프로토콜 요건을 충족시키기 위해 발생할 수 있었다(예를 들어, 실험실 변경).

[1129] 연구의 도식 설계는 도 12에 제시되어 있다.

[1130] **3.2.연구 설계의 논의**

[1131] 이것은 건강한 폐경후 여성 대상체에서 TX-001HR의 생체이용률에 대한 식품의 영향을 평가하기 위한 1상, 오픈-라벨, 무작위, 균형잡힌, 단일-용량, 2회-치료, 크로스오버 연구였다. 적격 대상체를 1:1 비로 무작위 배정하여 금식 또는 급식 조건 하에 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론의 단일 경구 용량을 투여하였다. TX-001HR은 온전한 자궁을 지닌 여성에서 폐경과 관련된 중등증 내지 중증의 혈관운동 증상의 치료를 위해 의도된 에스트라디올 프로게스테론 복합 경구 제품이고 이 연구는 폐경후 여성에서 수행되었다. 고-지방 급식은 지방, 단백질, 및 탄수화물로부터 칼로리 분석으로 제안된 급식을 포함하는, 프로토콜에서 정의되고 설명된 표준화된 급식이었다. 보통-지방 급식은 지방, 단백질, 및 탄수화물로부터의 칼로리 분석으로 칼로리 함량에 관해 설명되었다.

[1132] **3.3.연구 집단의 선택**

[1133] **3.3.1.포함 기준**

[1134] 다음 기준을 모두 충족하는 지원자가 연구 등록을 위해 고려되었다:

[1135] 1. 적어도 다음을 포괄하는(무작위시), 40세부터 65세까지의 폐경후 여성 대상체:

[1136] a. 대체할만한 의학적 원인이 없는 연속 12개월의 자연적 무월경; 또는

[1137] b. 양쪽 난소절제술 수술 후 6주 이상되지 않았고 난포 자극 호르몬(FSH) 수준 > 40 mIU/mL이어야 하는 < 55세의 여성; 또는

[1138] c. FSH 수준 > 40 mIU/mL인 6개월의 자연적 무월경; 또는

[1139] d. 양쪽 난소절제술 수술 후 6주

[1140] 2. 수석 연구원 조사자 또는 의학적 보조-연구원의 의견으로, 대상체가 연구에 안전하게 참여하거나 프로토콜 요건을 준수하지 못하게 하는 근본적인 질환 없음

[1141] 3. 18 내지 30 kg/m^2의 체질량 지수(BMI). BMI 값은 가장 가까운 정수로 반올림되었다(예를 들어, 30.4는 30으로 반내린 반면, 26.5는 27로 반올림됨).

[1142] 4. 정상 한계 내에 있거나 주치의 또는 수석/임상 연구원이 임상적 유의성이 없다고 판단한 스크리닝 실험실 값

[1143] 5. 연구원의 의견으로, 대상체가 프로토콜을 준수하고 연구를 마칠 확률이 높음

[1144] 6. 비-채식주의 식이 및 고-지방 급식을 쾌히 섭취함

[1145] **3.3.2.제외 기준**

[1146] 하기 기준 중 임의의 이력 또는 유의한 존재를 갖는 지원자는 연구 등록으로부터 제외되었다:

[1147] 1. 에스트로겐 및/또는 프로게스틴 요법에 대한 임의의 투약금기 또는 에스트라디올 및/또는 프로게스테론 또는 조사 약물의 임의의 성분 사용에 대한 알레르기

[1148] 2. 하기 중 임의의 것의 사용:

[1149] a. 스크리닝 방문 전 8주 이내에 경구 에스트로겐-, 프로게스틴-, 안드로겐(프라스테론 포함)-, 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제-(SERM-) 함유 약물 제품

[1150] b. 스크리닝 방문 전 4주 이내에 경피 호르몬 제품

[1151] c. 스크리닝 방문 전 4주 이내에 질 호르몬 제품(링, 크림, 젤)

[1152] d. 스크리닝 방문 전 8주 이내에 자궁내 프로게스틴

[1153] e. 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 프로게스틴 임플란트/주사제 또는 에스트로겐 펠렛/주사제

[1154] f. 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4)의 중등-내지-강력한 억제제 또는 유도제인 약물. 적격이 되려면 무작위 배정(1일) 이전에 적어도 2주의 약효세척이 요구되었다

[1155] g. 에스트로겐/프로게스틴 약물 대사에 영향을 미치는 것으로 알려져 있거나 의심되는 비처방(OTC) 제품, 허브 제품, 또는 영양 보충제(예를 들어, 콩 제품, 주사용 코르티코스테로이드, 테스토스테론, 또는 데하이드로에피안드로스테론)을 포함하는 모든 약물치료. 적격이 되려면 무작위 배정(1일) 이전에 적어도 4주의 약효세척이 요구되었다

[1156] 3. 하기를 비제한적으로 포함하는, 연구를 혼동시키거나 대상체에게 해가 될 수 있는 임상적으로 중요한 의학적 질환의 병력 또는 활성 존재:

[1157] a. 에스트로겐이나 프로게스테론 또는 다른 관련 약물에 대한 과민증

[1158] b. 자궁내막 과다형성

[1159] c. 진단되지 않은 질 출혈

[1160] d. 만성 간 또는 신장 기능장애/질병(예를 들어, C형 간염 또는 만성 신부전)의 병력이 있음

[1161] e. 혈전정맥염, 혈전증, 또는 혈전 색전성 질환

[1162] f. 뇌혈관 사고, 뇌졸중, 또는 일시적인 허혈 발작

[1163] g. 심근경색 또는 허혈성 심장 질환

[1164] h. 앞서 5년 이내에, 피부의 기저 세포 암종 또는 피부의 편평 세포 암종을 제외한 악성종양 또는 악성종양의 치료

[1165] i. 어느 때라도 에스트로겐 의존성 신생물, 유방암, 흑색종, 또는 임의의 부인암의 병력

[1166] j. 내분비 질환(제어되는 갑상선기능 저하증 또는 제어되는 비인슐린 의존성 당뇨병 제외)

[1167] 4. 스크리닝 방문 1년 이내에 알려진 알콜 또는 약물 남용의 이력

[1168] 5. 스크리닝 방문 또는 기간 1, -1일차 체크인시 양성 소변 약물 또는 알콜 스크린. 수석 연구원 또는 의학적 보조-연구원의 의견에 따라, 약물 남용에 대한 문서화된 증거가 없고 양성 약물 스크린의 이유가 의학적으로 처방된 약물치료 때문인 경우 양성 소변 약물 스크린을 갖는 대상체는 자격이 있었다.

[1169] 6. 현재 담배 흡연자 또는 현재 전자 담배를 포함하는 임의의 담배-함유 제품의 사용

[1170] 7. 현재 마리화나 사용

[1171] 8. 스크리닝 방문 전 60일 이내에 조사 약물 또는 생물학제의 사용

[1172] 9. 하기를 비제한적으로 포함하는, 스크리닝 신체검사, 평가, 심전도(ECG), 또는 실험실 검사에서 임의의 임상적으로 중요한 이상:

[1173] a. 의미 미결정 비정형 샘세포(AGUS) 또는 의미 미결정 비정형 편평 세포(ASCUS)의 미해결 자궁경부 세포진 검사 소견. 저-등급 또는 더 높은 편평 상피내 병변(SIL), 자궁경부 상피내 신생물, 등급 1 이상, 또는 임의의 보고된 이형성증의 자궁경부 세포진 검사 소견; ASCUS를 가진 대상체는 고위험 인유두종 바이러스(HPV) 결과가 음성인 경우에만 자격이 있었다.

[1174] b. 유방 검사에서 악성종양으로 의심되는 미해결 소견; 불완전 유방촬영상 결과(유방 영상-보고 및 데이터 시스템 [BI-RADS] 0) 또는 연구-전 유방촬영상에서 악성 변화를 암시하는 미해결 소견 또는 단기 추적 관찰을 필요로 하는 소견(대상체는 등록을 위해 BI-RADS 1 또는 2의 유방촬영술 결과가 있어야 함). 이용 가능한 문서와 함께 스크리닝 방문 전 9개월 이내에 수행된 유방촬영상. 대상체가 스크리닝 방문 9개월 이내에 시행된 유방촬영상이 없는 경우, 스크리닝 기간 동안 유방촬영술을 시행하여야 했다. (해당 사이트는 대상체의 연구 파일에 대한 공식 보고서의 사본을 입수해야 하고, 추가 평가를 위해 필요한 경우, 유방촬영상 자체를 이용할 수 있었음을 입증하여야 한다.)

[1175] c. 35% 미만 또는 45% 초과의 적혈구용적률

[1176] d. 사용된 실험실용 정상 상한의 15% 초과의 혈청 크레아티닌

[1177] e. 사용된 실험실용 정상 상한의 1.5배 초과의 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 또는 혈청 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)

[1178] f. 300 mg/dL(7.77 mmol/L) 초과의 금식 총 콜레스테롤 또는 300 mg/dL(3.39 mmol/L) 초과의 트리글리세라이드

[1179] g. 인자 V Leiden 돌연변이에 대한 양성 실험실 소견

[1180] h. 금식 혈당 > 125 mg/dL

[1181] i. 스크리닝 또는 기간 1, -1일차에 제어되지 않은 고혈압; 수축기 140 mmHg 초과 또는 이완기 90 mmHg 초과의 상승된 좌위 혈압을 갖고 고혈압 치료를 위한 항고혈압 약물을 2회 넘게 복용하지 않은 대상체

[1182] j. 스크리닝 또는 -1일차에 제어되지 않은 저혈압; 수축기 95 mmHg 미만 또는 이완기 65 mmHg 미만의 좌위 혈압을 갖는 대상체

[1183] k. 임상적으로 유의한 비정상 12-리드 ECG(예를 들어, 심근경색 또는 허혈을 암시하는 다른 소견)

[1184] 10. 임신 또는 양성 소변 임신 검사. (참고: 양쪽 난관 결찰술, 양쪽 난소절제술, 자궁절제술을 받았거나, 55세 이상이었고 적어도 1년 동안 월경 중단이 있었던 대상체의 경우는 임신 검사가 필요하지 않았다.)

[1185] 11. 무작위 배정 전 56일 이내에 전혈 헌혈 또는 연구 약물 투여 전 1개월 이내에 혈소판 헌혈

[1186] 12. 무작위 배정 전 48시간 이내 그리고 전체 연구를 통틀어 자몽 및/또는 그 주스, 스타프루트, Seville 오렌지 주스 또는 Seville 오렌지, 또는 양귀비 종자-함유 식품의 섭취

[1187] 13. 정맥 접근의 곤란증의 이력

[1188] **3.3.3.요법 또는 평가로부터 환자의 해제**

[1189] 연구 참여는 엄격히 자발적이었다. 모든 대상체는 어떤 이유로든 언제든지 연구 참여를 중단할 권리가 있었다. 대상체는 다음 중 임의의 이유로 연구를 중단하거나 연구로부터 철회될 수 있다:

[1190] · 대상체의 철회를 타당하게 하는 부작용(AE)

[1191] · 스크리닝시 연구 참여로부터 대상체를 배제시킬 대상체에 의한 정보의 고의적 보류

[1192] · 대상체가 임신하였다. 연구 참여 중에 대상체 임신이 보고되었다면, 임신은 의학적으로 적절한 결과였을 것이다.

[1193] · 혈액 샘플 채취에 있어 과도한 어려움(즉, 유치 캐뉼라를 만드는데 실패함)

[1194] · 절차 미준수

[1195] · 연구의 조기 종료

[1196] · 그녀가 철회하는 것이 연구 참여자의 최대 관심사였다.

[1197] · 대상체에 의한 연구 참여에 대한 동의 철회

[1198] · 유의한 프로토콜 편차/위반 또는 편차/위반의 경향(대상체의 권리, 안전, 또는 연구 데이터의 완전성에 영향을 미친 편차/위반으로 정의됨)

[1199] · 금지된 동시 요법이 보고되거나 요구되었다.

[1200] 무작위 배정된 대상체가 기간 2, 4일차 이전에 연구를 중단된 경우, 조사자는 조기 종료 방문 평가를 완료하려고 시도하였다. 추가로, 조사자는 임의의 진행 중인 AE가 해결되거나 대상체가 임상적으로 안정될 때까지 이를 추적해야 했다. 이 연구에서, 중단한 대상체는 없었다. 모든 무작위 배정된 대상체는 연구를 완료하였다.

[1201] **3.4.처리**

[1202] **3.4.1.투여된 처리**

[1203] 치료는 급식 조건 하에 투여된 일 용량의 TX-001HR 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론 및 금식 조건 하에 투여된 일 용량의 TX-001HR 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론으로 구성되었다. 각 치료는 연구 시설의 연구원에 의해 투여되었다. 치료 사이에 약효세척 기간은 14일이었다.

[1204] **3.4.2.조사 제품의 실체**

[1205] **표 51:조사 제품**

[1206]

제품명:	TX-001HR
투여 형태:	연질 젤라틴 캡슐
단위 용량:	1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론
투여 경로	경구
물리적 설명:	타원형, 불투명, 2-색 분홍색, 연질 젤라틴 캡슐
제조업체	Catalent Pharma Solutions St. Petersburg, FL
배치 번호	3012843

[1207] **3.4.3.환자를 처리군에 할당하는 방법**

[1208] 대상체를 1:1 비로 무작위 배정하여 기간 1의 금식 및 기간 2의 급식(순서 A) 또는 기간 1의 급식 및 기간 2의 금식(순서 B)의 순서로 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론의 TX-001HR을 투여하였다. 무작위 배정은 기간 1, 1일차에 발생하였다. 치료 순서는 무작위 배정 표에 명시되었다. 무작위 배정 일정은 SAS® 소프트웨어, 버전 9.2이상, SAS Institute Inc, USA으로 생성되었다.

[1209] **3.4.4.연구에서 용량 선택**

[1210] 이 연구에 사용된 연구 약물 TX-001HR(1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론)의 용량은 마케팅 승인을 요청할 가장 높은 용량이므로 평가를 위해 선택되었다.

[1211] **3.4.5.각 환자에 대한 용량 선택 및 타이밍**

[1212] 각 기간의 1일차에, 단일 용량의 연구 약물은, 무작위 배정 일정에 기반하여, 금식 조건 하에 또는 표준화된 고-지방 급식을 시작한지 약 30분 후에, 연구 시설에서 조사자(또는 조사자가 위임한 직원)에 의해 아침에 투여되었다. 각 용량에는 240 mL의 주변-온도의 물을 넣었다.

[1213] **3.4.6.맹검**

[1214] 이 연구는 오픈-라벨이었고 블라인딩 절차는 필요하지 않았다.

[1215] **3.4.7.사전 및 동시 요법**

[1216] 연구 약물의 첫 번째 용량 전 30일 이내에 대상체가 취한 모든 치료(처방전 또는 OTC 치료제 및 식이 보충제 포함)는 사전 처치로 간주되어 전자 사례 보고서 양식(eCRF)에 기록되었다. 연구 약물의 시작으로부터 취해진 임의의 치료는 동시 치료로 간주되어 그처럼 eCRF에 기록되었다. 알려진 경우, 시작 날짜 및 종료 날짜, 용량, 빈도, 및 적응증이 기록되었다.

[1217] 하기의 동시 약물처리, 요법, 및 제품은 금지되었다:

[1218] · 경구 에스트로겐-, 프로게스틴-, 안드로겐(프라스테론 포함)-, 또는 SERM-함유 약물 제품은 스크리닝 방문 8주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1219] · 경피 호르몬 제품은 스크리닝 방문 4주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1220] · 질 호르몬 제품(링, 크림, 젤)은 스크리닝 방문 4주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다.

[1221] · 자궁내 프로게스틴은 스크리닝 방문 8주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1222] · 프로게스틴 임플란트/주사제 또는 에스트로겐 펠렛/주사제는 스크리닝 방문 6개월 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1223] · 에스트라디올 또는 프로게스테론 요법과 상호 작용하는 것으로 알려져 있거나 의심되는 임의의 약물치료, 허브 제품, 또는 영양 보충제는 스크리닝 방문 4주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1224] · 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4)의 중등 내지 강력한 억제제 또는 유도제는 무작위 배정(기간 1, 1일차) 최소 2주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1225] · 에스트로겐/프로게스틴 약물 대사에 영향을 미치는 것으로 알려져 있거나 의심되는 OTC 제품, 허브 제품 또는 영양 보충제(예를 들어, 콩 제품, 주사용 코르티코스테로이드, 테스토스테론, 또는 데하이드로에피안드로스테론)을 포함하는 임의의 약물치료는 무작위 배정(기간 1, 1일차) 최소 4주 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1226] · 임의의 다른 연구 약물 또는 생물학제는 스크리닝 방문 60일 전부터 연구가 끝날 때까지 금지되었다

[1227] · 대상체는 스크리닝 방문부터 연구가 끝날 때까지 알콜 섭취를 삼가도록 권고받았다. 스크리닝 또는 기간 1, -1일차에 양성 알콜 소변 스크린인 대상체는 연구에서 배제되었다

[1228] · 흡연했거나, 다른 담배-함유 제품을 사용했거나, 마리화나를 사용한 대상체는 연구 대상이 아니었다

[1229] **3.4.8.치료 순응도**

[1230] 기간 1, 1일차 및 기간 2, 1일차의 순응은 연구 약물이 조사자 또는 조사자가 위임한 직원의 감독 하에 투여되었으므로 직원에 의해 보장되었다.

[1231] **3.5.약동학 및 안전성 변수**

[1232] **3.5.1.평가된 약동학 및 안전성 파라미터 및 흐름도**

[1233] 평가 일정은 표 52에 제시되어 있다.

[1234] 표 52: 평가 스케쥴

평가	스크리닝 방문* 방문 1	시기 1 &2					조기 종결 방문
		클리닉내 유숙 방문 2 & 3					
연구일자	-45 내지 -2	-1	1	2	3	4	
정보에 근거한 동의서	X						
포함/제외 기준의 검토	X						
자격 확인		X[i]					
인구통계학적/의학적 및 부인과적 병력	X						
중간 의학적 병력		X[i]					
신체 검사(유방 검사, 신장, 체중 및 BMI 계산)	X						
양손진찰 및 Pap 도말표본을 포함하는 골반 검사	X						
유방조영술	X[a]						
이전 및 수반하는 약제 및 비-약리학적 치료	X	X				X	X
생체 신호(BP, HR, RR, 및 온도)	X[b]	X[b]	X	X	X	X	X
12-리드 ECG	X[c]						
혈액학 실험실 검사	X						
화학 실험실 검사	X[d]						
인자 V 라이덴	X						
갑상선 기능(적용 가능한 경우)	X[e]						
FSH (적용 가능한 경우)	X[f]						
소변 검사	X[g]						
소변 임신 검사(적용 가능한 경우)	X[h]	X[hi]					
소변 약물 및 알코올 스크린	X	X[i]					
무작위 배정			X[j]				
연구 약물의 투여			X[k]				
고지방 식사			X[l]				
중간 지방 식사		X[m]	X[n]	X[n]	X[n]	X[n]	
약동학 혈액 샘플			X[o]	X[o]	X[o]	X[o]	
부작용	X	X	X	X	X	X	X
연구 설비 체크인		X[p]					
연구 설비 퇴원						X	
연구로부터의 퇴원						X[q]	

[1235]

[1236] 약어: BP = 혈압; ECG = 심전도; FSH = 난포-자극 호르몬; HR = 심박동수; RR = 호흡률

[1237] *스크리닝은 연구 설비에서 체크-인 전 45일 내에 발생하여야 한다.

[1238] a 문서화가 가능한 스크리닝 방문전 9개월 내에 수행되었거나, 유방촬영상이 필요한 경우, 투약 전에 -45일의 스크리닝 시간 프레임 내에서 완료되었다.

[1239] b 대상체가 적어도 5분 동안 앉은 후에 측정되었다. 프로토콜에 따른 적격 범위를 벗어난 스크리닝 및 -1일 혈압 결과는 대상체가 스크린 오류를 선언하기 전에 최대 2회 반복될 수 있다. 두 시기 모두의 1일째에, 생체 신호는 -60분 채혈 이전에 측정되고, 투약 후 1 내지 3시간에 다시 측정되었다. 2일 내지 4일째에, 생체 신호는 그러한 날에 제1 PK 샘플 채혈 전에 수집되었다.

[1240] c 대상체가 적어도 10분 동안 누워있는 또는 반-누워있는 위치 상태 후에 얻어졌다.

[1241] d 글루코스 및 트리글리세라이드 평가는 대상체가 최소 8시간 동안 금식하는 것을 필요로 하였다.

[1242] e 갑상선 자극 호르몬(TSH)이 실험실 범위에 따라 비정상적인 경우에, 자유 트리아이오도티로닌(T3) 및 자유 티록신(T4)의 반사 검사를 수행하였다.

[1243] f 혈청 FSH는 적어도 6주 수술후 양쪽 난소 절제술을 받지 않은 55세 미만의 대상체 또는 6 내지 12개월의 자연적 무월경을 갖는 대상체에 대해 요구된다.

[1244] g 혈액, 백혈구, 니트레이트, 및 단백질에 대한 임의의 양성 발견을 위한 반사 현미경 검사를 갖는 딥스틱(단지

≥ +1).

[1245] h 양쪽 난관 결찰술, 양쪽 난소 절제술, 자궁 절제술을 받은 대상체에 대해, 또는 55세 이상이고 적어도 1년 동안 월경 중지를 경험한 대상체에 대해 요구되지 않았다.

[1246] i 단지 기간 1의 -1일째

[1247] j 단지 기간 1의 1일째

[1248] k 기간 1 및 2의 1일째에, 연구 약물은 적어도 10시간의 하룻밤 금식 후에 및 금식 조건 하 또는 무작위 배정표에 따라 고지방 급식을 개시하기 전 30분에 조사자(또는 조사자에 의해 위임된 스태프 구성원)에 의해 240 mL의 주변 온도 물과 함께 투여되었다.

[1249] l 급식 조건 하에서 처리된 대상체에 대해서만, 표준화된 고지방 급식은 1일에 투약하기 대략 30분 전에 제공될 것이다.

[1250] m -1일 저녁 8PM 전에, 대상체는 연구 설비에 입원시키고, 중간 지방 급식을 제공하였다.

[1251] n 모든 대상체에는 1일째에 4시간 채혈 후 중간 지방 급식이 제공되었고, 4일 동안 규칙적으로 스케쥴화되고, 표준화된, 중간 지방 급식이 계속되었다.

[1252] o 샘플은 투약 전 -60, -30(± 5분), 및 0분(-5분), 및 이후, 20, 40, 60, 및 90분(±5분), 및 연구 약물의 1일 투약 후 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48시간(±10분), 및 72시간 (±2시간)에 획득하였다.

[1253] p 연구 설비 체크-인은 기간 1 및 2의 -1일 8:00 PM 이전에 발생하였다.

[1254] q 단지 기간 2의 4일째에

[1255] **3.5.2. 약물 농도 측정**

[1256] 각각 10 mL의 정맥혈 샘플을 표 53에서 하기에 명시된 시간에 혈장 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론의 평가를 위해 K_3EDTA 항응고제와 함께 수집하였다. 각 혈액 샘플의 수집의 실제 시간(가장 가까운 분까지)을 적절한 소스 문서 상에 그리고 eCRF에 기록하였다. 예약된 시간에 채취된 혈액에 대한 허용되는 윈도우는 표 53에 기록된다. 기준선(0시간) 시점은 투약 전 5분 이내에 수집되었다. 이러한 범위를 벗어난 차이는 프로토콜 편차로 여겨지지 않았다. 그러나, 단지 실제 시간은 PK 분석을 위해 이용되었다.

[1257] 에스트라디올/에스트론 생분석을 두 분석물 모두에 대해 5.00 pg/mL의 정량 하한치(LLOQ)를 갖는 검증된 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광법(LC-MS/MS)을 이용하여 수행하였다. 프로게스테론 생분석을 0.1 ng/mL의 LLOQ를 갖는 검증된 LC MS/MS 검정을 이용하여 수행하였다.

[1258] 표 Z1: 약동학적 샘플 시간

시기 1, 1일	시기 2, 1일	채혈 윈도우(분)
시점 (hr:min)	시점 (hr:min)	
-00:60	-00:60	±5
-00:30	-00:30	±5
00:00	00:00	-5
00:20	00:20	±5
00:40	00:40	±5
1:00	1:00	±5
1:30	1:30	±5
2:00	2:00	±10
3:00	3:00	±10
4:00	4:00	±10
6:00	6:00	±10
8:00	8:00	±10
12:00	12:00	±10
18:00	18:00	±10
24:00	24:00	±10
36:00	36:00	±10
48:00	48:00	±10
72:00	72:00	±120

[1259] 약어: hr = 시간; min = 분

[1260] **3.5.3. 평가된 약동학적 파라미터**

[1261] 하기 PK 파라미터를 기간 1 및 2의 1일째에, 기준선 조절된 및 기준선-비조절된 결과에 대해, 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론에 대해 평가하였다:

[1262] · 0에서 마지막 측정 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-t})

[1263] · 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선하 면적($AUC_{0-\infty}$)

[1264] · 약물의 피크(최대) 혈장 농도, (C_{max})

[1265] · 피크(최대) 혈장 농도까지의 시간, (t_{max})

[1266] · 말단 소실 속도 상수, (λ_z)

[1267] · 소실 반감기, ($t_{1/2}$)

[1268] **3.5.4. 평가된 안전성 파라미터**

[1269] 하기 안전성 파라미터를 안전성 집단에서 평가하였다.

[1270] **3.5.4.1. 생체 신호**

[1271] 혈압, 심박수, 호흡수, 및 체온을 포함한 생체 신호를 기간 1 및 2 둘 모두의 스크리닝 방문 및 -1일(체크-인 시간에), -60분 PK 채혈 전 1일에, 투약후 1 내지 3시간 이내, 및 기간 1 및 2 둘 모두의 제1 PK 채혈 전 2일 내지 4일에 기록하였다. 생체 신호를 필요한 경우에, 조기 종결 방문(Early Termination Visit)에 기록하였다. 대상체가 적어도 5분 동안 앉도록 한 후에 측정을 수행하였다.

[1272] 스크리닝 및 -1일에, 140 mm Hg 초과 또는 95 mm Hg 미만의 수축기 혈압을 갖는 대상체 및 90 mm Hg 초과 또는 65 mm Hg 미만의 확장기 혈압을 갖는 대상체는 본 연구로부터 배제되었다. 이러한 범위를 벗어난 결과는 대상자에게 배타적인 혈압 측정을 기초로 한 스크린 실패를 선언하기 전에 최대 2회 반복되었다.

[1273] **3.5.4.2. 유방 검사, 신장, 체중 및 체질량 지수를 포함한 스크리닝 신체 검사**

[1274] 완전한 신체 검사를 스크리닝 방문에서 수행하였다. 신체 검사는 최소한으로, 대상체의 일반적인 외관, 머리, 눈, 귀, 코, 목, 심장, 폐, 근골격계, 위장계, 신경계, 림프구, 복부, 및 팔다리의 검사를 포함하였다.

[1275] 대상체는 스크리닝 방문 동안 수행된 유방 검사를 받았다.

[1276] 대상체의 체중(가볍게 옷을 입은 채임) 및 신장(신발을 신지 않음)을 기록하고, BMI를 스크리닝 방문에 계산하였다.

[1277] **3.5.4.3. 스크리닝 심전도**

[1278] 대상체가 스크리닝 방문에서 적어도 10분 동안 누워 있는 자세 또는 반정도 누워 있는 자세에 있게 한 후에 표준 12-리드 ECG를 획득하였다. 결과는 조사자 및 의료 모니터에 의해 정상적이거나 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 여겨져야 한다. 이러한 사이트는 대상자의 연구 파일에 대한 공식적인 보고서의 사본을 얻었으며, 필요한 경우에, 추가적인 평가를 위해 ECG 자체가 이용 가능하다는 것이 검증되었다.

[1279] **3.5.4.4. 스크리닝 골반 검사 및 파파니콜로 도말검사**

[1280] 대상체는 스크리닝 방문 동안 두손 골반 검사 및 파파니콜로(Pap) 도말검사를 수행하도록 요구받았다. Pap 도말검사는 온전한 자궁 및 자궁경부를 갖거나 갖지 않는 모든 대상체에 대해 요구되었다. 온전한 자궁경부를 가지지 않은 대상체에 대하여, 질 커프(vaginal cuff)의 정점을 샘플링함으로써 Pap 도말표본을 얻었다. 모든 대상체는 임의의 최신의 이전 평가와는 무관하게, 스크리닝 동안 Pap 도말검사가 수행되어야 한다. ASCUS로서 보고된 Pap 도말표본 결과는 자격을 결정하기 위해 반사 HPV 분석을 갖는다.

[1281] **3.5.4.5. 스크리닝 유방사진촬영**

[1282] 대상체는 스크리닝 방문 전 9개월 내에 유방사진촬영을 완료하여야 하거나, 스크리닝 시기 동안 유방사진촬영을 해야 하였다. 이러한 사이트는 대상체의 연구 파일에 대한 공식 보고서의 사본을 얻었으며, 이는 필요한 경우에, 추가적인 평가를 위해 유방촬영사진이 입수가능하였다는 것을 검증하였다.

[1283] **3.5.4.6. 실험실 파라미터의 평가**

[1284] 혈액 화학, 혈액학 및 호르몬 수준을 위한 혈액 샘플, 및 소변검사를 위한 소변 샘플을 단지 스크리닝 방문에 수집하였다.

[1285] 혈액학 및 응고

[1286] 하기 혈액학 실험실 파라미터를 스크리닝 방문에서 평가하였다: 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균 혈구 헤모글로빈, 평균 혈구 헤모글로빈 농도, 평균 혈구 용적, 혈소판수, 적혈구수, 백혈구(WBC) 수, 및 WBC 차이. 인자 V 라이덴을 단지 스크리닝 방문에서 평가하였다(자격을 결정하기 위함).

[1287] 혈액 화학

[1288] 하기 화학 실험실 파라미터를 스크리닝 방문에서 평가하였다: 글루코스, 나트륨, 클로라이드, 칼륨, 바이카보네이트, 칼슘, 알부민, 전체 단백질, AST, ALT, 알칼리 포스파타아제, 전체 빌리루빈, 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 크레아티닌, 혈액 우레아 질소, 및 우르산. 글루코스 및 트리글리세라이드 평가는 대상체가 최소 8시간 동안 금식해야 함을 요구하였다.

[1289] 갑상선 기능

[1290] 갑상선 자극 호르몬(TSH)을 단지 스크리닝 방문에서 평가하였다(자격을 결정하기 위함). TSH가 실험실 범위에 따라 비정상적인 경우에, 자유 트리아이오도티로닌 및 자유 티록신의 반사 검사를 수행하였다.

[1291] 소변검사

[1292] 스크리닝 방문에서, 소변을 혈액, WBC 에스테라아제(백혈구 에스테라아제), 니트레이트, 및 단백질(단지 ≥ +1)에 대한 딥스틱(dipstick)에 대한 임의의 긍정적인 발견을 위해 반사 현미경 검사로 소변검사를 위해 수집하였다. 하기 소변검사 실험실 파라미터를 평가하였다: pH, 단백질, 비중, 글루코스, 케톤, 혈액, WBC 에스테라아제, 니트레이트, 우로빌리노겐, 및 미오글로빈.

[1293] 소변 약물 및 알코올 스크린

[1294] 소변을 하기 약물에 대해 스크리닝 방문에서 및 기간 1, 1일에 병원 입원 시에 수집하였다: 코카인, 테트라하이드로칸나비놀, 펜시클리딘, 암페타민(메타페타민을 포함함), 오피에이트(헤로인 및 코데인을 포함함), 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 메타돈, 트리시클릭 항우울제, 옥시코돈, 부프레노르핀, 및 알코올.

[1295] 임신 스크린

[1296] 스크리닝 방문에서 그리고 기간 1, 1일에 소변 임신 검사를 수행하였다. 주석: 임신 검사는 자궁 적출술, 양쪽 난관 결찰술, 또는 양쪽 난소 절제술을 받은 대상체에 대해 또는 55세 이상이고 적어도 1년 동안 월경 중단을 경험한 대상체에 대해서는 요구되지 않았다.

[1297] 난포-자극 호르몬

[1298] 본 연구에서, 폐경후는 대체 의학적 원인 없이 ≥12개월의 자연적 무월경으로 규정되며; 양쪽 난소 절제술 후 적어도 6주가 아닌 <55세 여성은 FSH 수준 > 40 mIU/mL); ≥6개월의 무월경 및 혈청 FSH >40 mIU/mL; 또는 양쪽 난소 절제술 후 ≥6주여야 한다. 폐경후 상태를 확인하기 위해 필요한 경우에, FSH를 평가하기 위해 혈액 샘플을 스크리닝 방문 시에 얻었다.

[1299] **3.5.4.7. 부작용의 평가**

[1300] 본 연구에서 AE는 연구 치료가 투여되지 않았더라도, 스크리닝 시기를 포함하는, 임의의 시간에 일어나는 요망되지 않는 의학적 상태를 포함하였다. 연구와 관련이 있는지의 여부와는 관계없이, 임의의 대상체가 등록된 후에, 치료 전에, 치료 동안, 또는 기간 2의 4일에 72시간 채혈을 통해 발생한 모든 AE를 무작위 배정된 대상체에 대한 eCRF에 대해 소스 문헌에 기록하였다.

[1301] 치료 유발 부작용(treatment-emergent adverse event; TEAE)은 약품 아무렇게나 관련이 있는 지의 여부에 따라, 약품에 대한 노출 후 또는 동안 요망되지 않는 의학적 질환의 발병 또는 기존에 존재하는 의학적 질환의 악화이었다. TEAE는 과용량의 연구 약물으로부터 발생할 수 있다. 스크리닝 시기(예를 들어, 병발 감염) 동안 일어난 임의의 의학적 질병은 TEAE인 것으로 여겨지지 않았다(이는 AE로 여겨졌다).

[1302] 임의의 연구 시기(스크리닝, 처리, 또는 후속) 동안 및 하기 기준들 중 하나 이상을 충족시키는 임의의 용량의 연구 약물에서 일어난 AE는 심각한 부작용(SAE)으로 간주되었다.

[1303] · 죽음에 이르렀다.

[1304] · 생명을 위협하였다. 대상체는 AE가 일어났을 때 AE로 인한 사망 위험에 즉각적으로 노출되었다.

[1305] · 대상체의 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함. 입운 자체는 SAE로서 여기지지 않았다.

[1306] · 영구적인 또는 유의미한 장애 또는 무력화를 야기시킴. 장애는 일상 기능을 수행하기 위한 사람의 능력에 실질적인 혼란으로서 규정됨.

[1307] · 선천성 이상 또는 출생 결함을 발생시켰다.

[1308] · 상기에서 나열된 결과들 중 하나를 예방하기 위해 대상체를 위태롭게 하거나 의학적 개입을 필요로 할 수 있는 중요한 의료 이벤트임. 사망에 이르게 하지 않는 중요한 의학적 이벤트는 생명을 위협하지 않거나, 입원을 필요로 하지 않고, 적절한 의학적 판단을 기초로 하여, 이벤트가 이러한 정의에 나열된 결과들 중 하나를 예방하기 위해 대상체를 위태롭게 하거나, 의학적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있을 때 SAE로 여겨질 수 있다. 이러한 이벤트의 예는 응급실 또는 집에서 알레르기성 기관지 경련, 혈액 이혼화증, 또는 입원을 초래하지 않는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 발달을 위한 집중 치료가 있다. 입원으로 인한 부작용은 심각한 것으로 여겨진다.

[1309] 기간 2의 4일째에 퇴원 후 ICF에 서명한 후에 발생한 모든 SAE는 연구 약물과 관련이 있는 지의 여부와는 관계없이 부고된 것이어야 한다. 적어도 가능하게 연구 약물과 관련된 것으로 여겨진 임의의 SAE는 연구 후에 임의의 시간에 보고되었다.

[1310] 조사관은 각 AE(경증, 중등증 또는 중증)의 중증도, 및 연구 약물에 대한 관련성(관련되지 않거나, 가능하게 관련되지 않거나, 관련성이 높음)을 평가하기 위해 요구되었다.

[1311] **3.5.5. 측정의 적절성**

[1312] 이러한 연구에서 사용되는 PK 및 안전성 평가는 표준 측정이었고, 연구의 목적을 충족하는 데 적절한 것으로 여

겨졌다.

[1313] **3.6. 데이터 품질 보정**

[1314] 이러한 임상 연구는 스폰서 또는 피지명자의 표준 운영 절차뿐만 아니라 ICH GCP 지침 및 다른 관련된 규제 당국에 의해 기술된 규제를 준수하여 수행되었다.

[1315] 조사자 또는 피지명자는 프로토콜에 의해 요구되는 연구 데이터를 전자 데이터 캡쳐(Electronic Data Capture; EDC) 시스템에 입력하였다. 임상 조사는 완전성 및 정확성을 위해 eCRFfmf 검토하기 위해 임상 현장을 방문하였다. 소스 문헌과 완료된 eCRF 사이에서 발견된 임의의 불일치는 임상 연구 동료에 의해 EDC 시스템에서 불일치로서 입력되었다. 임의의 임상 현장 요원은 이후에, EDC 시스템에서 그러한 불일치를 처리하였다. eCRF 정정(질문)을 위한 균일한 절차는 eCRF 완료 트레이닝에서 논의되었고, 보충 연구-특이적 지침서 및 지시 매뉴얼에서 문서화되었다. 품질 관리, 모니터링 및 데이터 검정 절차는 임상적 데이터베이스의 유효성 및 정확성을 보장하기 위해 적용되었다.

[1316] 전산화된 절차 및 수동 절차는 eCRF로부터의 데이터 및 누락, 명백한 오류, 및 추가 설명이 요구되는 값에 대한 외부 소스로부터의 데이터를 검토하고 체크하기 위해 이용되었다. 설명을 필요로 하는 데이터 질문은 문서화되고, 검토 및 해결을 위한 임상 현장에서 요구되었다. 단지 공인된 직원은 임상 데이터베이스를 수정할 수 있으며, 모든 수정은 감사 내역에 기록되었다.

[1317] **3.7. 프로토콜에서 계획된 통계학적 방법 및 샘플 크기의 결정**

[1318] **3.7.1. 집단**

[1319] 통계학적 분석은 하기 계획된 대상체 집단에서 수행되었다:

[1320] 1. 안전성 집단: 이러한 집단은 본 연구에 대해 무작위 배정된 모든 대상체로 이루어졌고, 적어도 하나의 용량의 연구 약물을 수용하였다. 인구통계학 및 안전성 요약은 안전성 집단을 기초로 하였고, ITT 집단에 대해 균등하였다.

[1321] 2. PK 집단: 이러한 집단은 두 시기 모두를 완료하였고 C_{max}, AUC_{0-t}, 및 $AUC_{0-\infty}$를 계산하기 위하여 충분한 데이터를 갖는 대상체로 이루어졌다. PK 요약은 PK 집단으로 기초로 한 것이다.

[1322] 3. 완료자: 이러한 집단은 기간 2에서 72시간 채혈 후에 병원에서 퇴원한 PK 집단의 모든 대상체로 이루어졌다.

[1323] **3.7.2. 대상체 배치**

[1324] 무작위 배정된 모든 대상체가 고려되었다. 본 연구에서 무작위 배정된 대상체의 수는 치료 순서에 의해 요약되었다. 모든 무작위 배정된 대상체는 연구를 완료하였다. 본 연구로부터 어떠한 대상체도 중단되지 않았다.

[1325] **3.7.3. 인구 통계학적 및 기준선 특징**

[1326] 카테고리 데이터는 숫자 및 백분율을 이용하여 요약되었다. 백분율은 상응하는 평가를 갖는 대상체의 총 수를 기초로 한 것이다. 연속 데이터는 대상체의 수(N), 평균, 표준 편차(SD), 중간값, 최소값, 및 최대값을 이용하여 제시되었다. 요약은 치료 순서에 의해 안전성 집단에 대해 수행되었다. 모든 기준선 특징이 또한 나열되었다, 인구 통계학적 및 기준선 특징에 대한 누락 값은 귀속되지 않았다.

[1327] 의학적 병력 결과는 규제 활성을 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA) version 18.0을 이용하여 코딩되었고, 시스템 장기 클래스(system organ class; SOC) 및 선호 용어(and preferred term; PT)에 의해 요약되었다.

[1328] **3.7.4. 종래 및 병용 처리**

[1329] 세계보건기구(WHO) 약물 사전 버젼 01MAR2014를 이용하여 코딩되고 요약된, 종래 및 수반되는 약제는 대상체에 따라 나열되었다.

[1330] 종래 약제는 연구 약무의 제1 투약일 이전에 개시된 임의의 약제로서 규정되었다. 종래 약제는 치료 순서에 의해 요약되었다.

[1331] 수반되는 약제는 연구 약물의 제1 투약일 또는 제1 투약일 후에 투여된 임의의 약제로서 규정되었다. 수반되는 약제는 모든 대상체에 대해 요약되고 제시되었다.

[1332] 약제는 리스팅에서 1차 4th 레벨 해부학적 치료 화학 코드 및 WHO 약물 PT에 따라 분류되었다. 대상체는 약물 클래스 및 PT에 따라 하나 초과의 수반되는 치료를 가질 수 있다. 요약 표는 종래 및 수반되는 치료 둘 모두에 대해 형성되었으며, 표 요약에서, 대상체는 제공된 종래 또는 수반되는 치료에 대해 단 한번만 카운팅되었다. 종래 및 수반되는 비-약제 치료법(비-약물 치료)은 MedDRA를 이용하여 코딩되었고, 이후에, 종래 및 수반되는 약제와 유사한 방식으로 요약되었다. 수반되는 약제의 투약 타이밍이 연구 약물의 투여와 관련하여 확립될 수 없는 경우에, 이는 수반되는 약제로서 여겨졌다.

[1333] **3.7.5. 프로토콜 편차**

[1334] 프로토콜 편차는 편차 카테고리에 의해 요약된다.

[1335] **3.7.6. 규정 준수**

[1336] 섭취 및 금식 조건 하에서 연구 약물을 수용한 대상체의 수는 안전성 집단에 대해 치료 순서에 의해 요약된다.

[1337] **3.7.7. 약동학 분석**

[1338] 다수의 상이한 PK 파라미터는 PK 집단에 대해 평가되었다.

[1339] PK 파라미터는 WinNonlin® Professional(Version 7.0, Pharsight Corporation, A Certara Company, St. Louis, MO)에서 실행되는 것과 동일한 알고리즘을 따르는 SAS® 프로그램을 이용하여 계산되었다. 또한, SAS 결과는 WinNonlin 7.0에서 생성된 파라미터를 이용하여 검증되었다. 기준선-조절된 및 기준선-비조절된 PK 파라미터는 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론 각각에 대해 각 대상체에 대하여 계산되었다. 임의의 농도가 누락된 경우에, 누락 이유(예를 들어, 샘플 손실; 샘플 수집하지 못함)가 확인되었다.

[1340] 혈장 농도는 표본화되고 공칭 샘플 시간 및 치료(급식 및 금식)에 의해 나열되었다. PK 집단으로부터 배제된 대상체는 농도 데이터 리스팅에 제시되었지만, 요약 통계학으로부터 배제되었고 표에서 이와 같이 기록되었다. 정량 한계(BLQ) 미만의 모든 값은 개별 농도 데이터 리스팅에서 "BLQ"로서 제시되었고, 이에 따라, 각주 표시되고, 농도 데이터의 설명적 요약 통계에서 "0"으로서 처리되었다. 리딩 BLQ 값은 PK 파라미터를 계산할 때 0으로서 처리되었고, 임베딩되고 트레일링 BLQ 값은 PK 파라미터(예를 들어, AUC_{0-t}, λ_z)를 계산할 때 "누락"으로서 처리되었다.

[1341] 기준선 농도은 각 시기 동안 1일째에 -60, -30, 및 0분(투약 직전) 샘플의 평균으로서 규정되었다. 기준선 농도는 기준선-조절된 농도에 대한 투약 후 각 농도로부터 차감되었으며, 후속 PK 파라미터는 각 시기 동안 이러한 조정된 값을 기초로 하여 추정되었다. 기준선-조절이 음의 혈장 농도 값을 야기시킨 경우에, 값은 기준선-조절된 PK 파라미터를 계산하기 전에 0으로 설정되었다. 기준선 농도 및 후-기준선 농도가 둘 모두 BLQ인 경우에, 기준선-조절된 농도 값은 또한, 기준선-조절된 PK 파라미터를 계산하기 전에 0으로 설정되었다.

[1342] 기준선-조절된 및 비조절된 농도 데이터에 대하여 미가공 및 log-변형 데이터 둘 모두를 이용하여 평균 및 개개 농도-시간 곡선을 나타내는 도면이 작성되었다. 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론 농도 데이터의 평균 및 개별 농도-시간 프로파일은 선형 및 세미-log 스케일로 제시된다. 도면은 선형 평균 플롯에 대해 이의 SD로, 및 세미-log 플롯에 대해 이의 SD 없이 제시되었다.

[1343] 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론의 혈장 농도는 치료(섭취 또는 금식)에 의해 설명적으로 요약되었다: 관찰 횟수, 산술 평균, SD, 변동 계수(CV), 기하 평균, 기하 CV, 중간값, 최소값 및 최대값.

[1344] 각 분석물에 대하여, C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, λ_z 및 $t_{½}$를 포함하는 기준선-조절된 및 기준선-비조절된 PK 파라미터는 설명적으로 요약되었다. t_{max} 및 $t_{½}$에 대하여, 기하 평균 및 기하 CV%는 생략되었다.

[1345] 균등한 방법은 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론의 기준선-조절된 및 기준선-비조절된 농도에 대해 log-변형 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max}에 대한 식품-효과를 평가하기 위해 수행되었다. 금식 조건은 기준으로서 역할을 하였다. 기준선-조절된 및 기준선-비조절된 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 종결점은 PK 집단을 이용한 선형 혼합-효과 모델을 이용하여 분석되었다. 모델은 값의 자연 로그를 취한 후에 피팅되었다. 각 파라미터에 대한 적합 모델(log-스케일)은 고정된 효과 시기, 순서 및 치료 조건(섭취 및 금식), 및 랜덤 효과로서의 대상체를 포함하였다. 각 적합 모델은 2개의 치료 사이의 조정된 평균 차이(log 스케일)에 대한 포인트 추정치 및 관련된 90% 신뢰 구간(CI)을 유도하기 위해 사용되었다. 이러한 CI는 최종적으로, 조정된 기하 평균 비율(GMR) 포인트

추정치 및 관련된 90% CI를 얻기 위해 지수화되었다. 금식에 대한 섭취의 조정된 GMR의 90% CI가 80 내지 125% 사이 내에 있는 경우에, 식품 효과가 존재하지 않는다고 결론내어질 수 있다.

[1346] 조정된 GM 및 GMR에 대한 90% CI에 추가하여, 대상체내 차이가 제시되었다. 대상체내 차이는 기하 CV에 의해 측정되었고, 100*sqrt(exp(S^2)-1)로서 유도되었으며, 상기 식에서, S^2는 log 변형된 선형 혼합-효과 모델로부터의 나머지 차이(residual variation)이다.

[1347] **3.7.8. 안전성 분석**

[1348] 안전성 파라미터를 안전성 집단을 이용하여 평가되었다. 누락 값은 AE의 인과 관계, 강도, 심각성, 및 결과를 제외하고 누락된 것으로 처리되었다. 이러한 경우에, 즉, 인관 관계가 연구 약물과 관련이 있다고 가정된 경우에, 최대 심각도가 추정되는 강도의 경우에, 심각한 것으로 추정되는 심각도의 경우에, 및 진행 중인 것으로 추정되는 결과의 경우에, "최악의 경우" 접근법이 사용되었다. 데이터는 요약 표 및 리스팅에 제시된다. 카테고리별 데이터는 각 카테고리에서 대상체의 수 및 백분율을 이용한 처리에 의해 요약되었다. 백분율의 계산을 위하여, 분모는 안전성 집단에서 그러한 개개 치료에 대한 대상체의 총 수이었다. 연속 데이터는 숫자, 평균, SD, 중간값, 최소값 및 최대값을 이용한 처리에 의해 요약되었다.

[1349] 부작용은 MedDRA version 18.0을 이용하여 코딩되었다. 치료 효과가 없는 것을 포함하여 모든 AE가 나열되었다. TEAE는 연구 약물의 최초 투약 후 신규하거나 중증도가 악화된 AE로서 규정되었다. 모든 TEAE는 SOC, PT 및 치료에 따라 요약되었다. 요약은 모든 AE, TEAE 및 SAE에 대해 준비되었다. 중증도에 따른 TEAE의 요약이 또한 제시된다.

[1350] 요약 표에 대하여, 동일한 PT에 코딩된 AE는 제공된 대상체 내에서 단지 1회 카운팅되었다. AE가 동일한 치료 시기에 여러 차례 기록된 경우에, 단지 가장 높은 중증도 및 연구 약물에 대한 가장 높은 관계도가 제시되었다. 둘 이상의 임상적 이벤트가 단일 AE 엔트리 내에서 보고된 경우에, 상응하는 개별 PT는 별도로 코딩되었다.

[1351] 중단으로 초래하는 사망, SAE, 및 AE는 대상체에 따라 나열되어야 한다.

[1352] 모든 생체 신호 분석에 대한 시기 기준선은 시기 투약 이전 마지막 평가이었다. 각 치료 시기에 대하여, -1일 내지 4일까지의 생체 신호 평가는 치료 조건(섭취 및 금식)에 따른 각 평가 시간에 대해 치료 조건에 따라 요약되었다. 또한, 각 시기에 대하여, 시기 기준선으로부터의 변화는 1일 내지 4일 생체 신호 평가를 위해 유도되었다. 기준선 값으로부터의 이러한 변화는 또한, 치료 조건에 따라 각 평가 시간에 대해 요약되었다. 통계학적 요약은 데이터를 갖는 대상체의 수, 평균(SD), 중간값, 최소값, 및 최대값을 포함하였다. 결과는 또한, 대상체에 따라 나열될 것이다.

[1353] 스크리닝 ECG, 신체 검사, 혈액학, 화학, 및 소변검사 결과는 설명적으로 요약되었고, 대상체에 따라 나열되었다. 다른 스크리닝 안전성 평가(골반 검사, Pap 도말표본, 유방조영상, 소변 약물 및 알코올 스크린 결과, 소변 임신 테스트)는 대상체에 따라 나열되었다.

[1354] **3.7.9. 샘플 크기의 결정**

[1355] 연구 EPROG-1K-351-12, EPROG-1K-352-12, 및 EPROG-1K-459-12에서 경구 프로게스테론 생체이용률 및 TherapeuticsMD의 이전 경험에 대한 식품의 효과에 대해 문헌에서 알려진 것을 기초로 하여, 24명의 대상체는 TX-001HR에 대한 식품 효과를 정확하게 특징분석하기 위해서 20명의 대상체가 완료할 것으로 등록될 계획이었다.

[1356] **3.7.10. 중간 분석**

[1357] 중간 분석은 계획되거나 수행되지 않았다.

[1358] **3.8. 연구의 수행 또는 계획된 분석의 변화**

[1359] **3.8.1. 프로토콜에 대한 변화**

[1360] 본래 프로토콜에 대해 하나의 수정이 이루어졌다: 스크리닝 이전에 완료되었고, 정보의 명확성 및 일관성을 위해 문서의 변경이 포함되었다. 가장 실질적으로 개정은 하기를 포함하였다:

[1361] · 대안적인 의학적 원인 없이 12개월의 연속적인 자연적 무월경으로서 폐경후를 추가로 규정하기 위한 포함 기준 1a의 명료함.

[1362] · 적어도 6주 수술후 양쪽 난소 절제술을 받지 않은 55세 미만의 모든 여성이 40 mIU/mL 초과의 난포 자극 호르몬을 가져야 한다는 것을 필요로 하는 포함 기준 1b의 변형.

[1363] · 55세 미만이고 적어도 6주 수술후 양쪽 난소 절제술을 받지 않은 모든 여성에 FSH를 수행해야 함을 지시하기 위한 프로토콜의 명료함.

[1364] · 대상체 인터뷰를 기초로 하여 의학적 병력을 가지고 자격을 평가할 수 있는 의료 기록을 제공해야 하는 요건의 추가.

[1365] · 소변 임신 검사가 기간 1의 -1일에 수행되어야 하고, 기간 2의 -1일에 요구되지 않는 평가의 스케쥴 및 평가 리스트에서의 명료함.

[1366] **3.8.2. 계획된 분석에 대한 변화**

[1367] 대상체 01-109는 기간 2에서 폐경후 여성에 대해 일반적으로 허용되는 범위의 상한치보다 더 높은 에스트라디올의 기준선 수준을 갖는 것으로 확인되었다(108 내지 115 pg/mL). 대상체는 이전에 1997년에 36세이고, 난소 절제술 없이 부분적인 자궁절제술을 받았고, 1999년 이후에 폐경후로 보고되었다. 대상체가 스크리닝 시에 56세이었기 때문에, 그려는 그러한 시간에 FSH 시험을 받지 못하였다. 비조절된 농도에 대한 에스트라디올의 이러한 예상치 못하게 높은 기준선 수준의 영향을 고려하여, PK 분석은 이러한 대상체에 대해 및 이의 없이 수행될 것이라고 결정지었다. 이러한 임상 연구 보고서 내에 제시된 PK 분석 결과는 이러한 대상체를 배제한 감응도 분석을 기초로 한 것이다. 그러나, 다른 PK 분석은 포함된 이러한 대상체에 대해 수행되었고, 텍스트후 도면 및 표로 제시되었다.

[1368] **4. 연구 대상체**

[1369] **4.1. 대상체의 배치**

[1370] 대상체 등록 및 배치가 표 54에 제시된다. 24명의 대상체를 각 그룹마다 12명의 대상체와 함께 금식-급식 또는 급식-금식 상태의 순서로 무작위 배정하였다. 무작위 배정된 대상체 모두는 안전성 집단 및 PK 집단에 포함되었다. 조기에 중단된 대상체는 없었으며; 모든 대상체는 연구를 완료하였다.

[1371] **표 54: 대상체 배치(모든 대상체)**

배치	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	전체 N=24 n (%)
무작위 배정 대상체	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
안전성 집단 [a]	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
PK 집단 [b]	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
완료됨	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)

약어: PK = 약동학

[a] 연구 약물의 적어도 1 회 용량을 투여받은 모든 대상체가 포함되었다.

[b] 둘 모두의 기간을 완료하고, C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 계산하기에 충분한 데이터를 갖는 대상체가 포함되었다.

[1372]

[1373] **4.2. 프로토콜 편차**

[1374] 프로토콜 편차가 표 55에 범주별로 요약되어 있다. 모든 대상체는 적어도 1회의 작은 프로토콜 위반이 있었다. 기간 1의 투여 1일 후, 활력 징후 평가를 모든 대상체에 대해 투여 후 1 내지 3시간의 시간대를 벗어나 수행하였다. 10명의 대상체(41.7%)는 "기타"로 분류된 프로토콜 편차를 가졌다. 이들은 임신 검사 또는 실수로 수행된 FSH, 범위를 벗어나는 스크리닝 확장기 혈압, 범위를 벗어나는 4분 동안 투여되는 1일 용량, 및 시간대를 벗어나는 투여전 PK 채혈을 포함하였다. 누락된 평가/절차가 3명의 대상체(12.5%)에서 보고되었다. 이들 결과는 경미한 것으로 간주되었으며, 연구 결과에 거의 영향을 미치지 않거나, 영향을 미치지 않았다.

[1375] **표 55: 프로토콜 편차**

편차	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	전체 N=24 n (%)
임의의 경미한 편차	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
연구 약물 투여	0	0	0
연구 약물 준수	0	0	0
누락된 평가/절차	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)
누락된 방문	0	0	0
기타	5 (41.7)	5 (41.7)	10 (41.7)
범위를 벗어나는 활력 징후 평가[a]	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)

[a] 프로토콜에 따라, 1 일에서 투여 후 1 내지 3 시간 이내에 활력 징후가 확인되어야 한다. 투여 후 활력 징후는 기간 1 의 1 일에서 범위 외로 완료되었다.

주: 일부 대상체는 하나 초과의 프로토콜 편차를 가질 수 있다.

[1376]

[1377] **5.약동학 평가**

[1378] **5.1. 분석되는 데이터세트**

[1379] 통계 분석을 하기 대상체 집단에 대해 수행하였다:

[1380] PK 집단: 이러한 집단은 둘 모두의 기간을 완료하고, C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 계산하기에 충분한 데이터를 갖는 대상체로 구성되었다. PK 요약은 PK 집단을 기초로 하였다.

[1381] 이러한 연구에서, PK 집단 및 안전성 집단은 동일 대상체로 구성되었다.

[1382] **5.2. 인구통계 및 기타 기준선 특징**

[1383] **5.2.1. 대상체 인구통계**

[1384] 인구통계 특징은 표 56에서 안전성 집단에 대해 요약되어 있다.

[1385] 연구의 모든 참여자는 여성이었다(24/24 [100.0%]). 평균 연령은 57.5세였다. 대상체 대부분은 백인이었고(17/24 [70.8%]), 히스패닉 또는 라틴계가 아니었다(20/24 [83.3%]). 평균 체중, 신장 및 BMI는 각각 71.05 kg, 163.11 cm 및 26.9 kg/m^2였다.

[1386] 표 56: 인구통계(안전성 집단)

특징	범주/ 통계	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	전체 N=24 n (%)
연령(세)				
	n	12	12	24
	평균(SD)	55.9 (5.09)	59.0 (3.88)	57.5 (4.70)
	중앙값	56.0	60.0	57.0
	Min, Max	44, 65	52, 65	44, 65
성별 - n (%)				
	여성	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
인종 – n (%)				
	아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0	0
	아시아인	1 (8.3)	0	1 (4.2)
	흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (16.7)	4 (33.3)	6 (25.0)
	하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬주민	0	0	0
	백인	9 (75.0)	8 (66.7)	17 (70.8)
민족 – n (%)				
	히스패닉 또는 라틴계	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)
	히스패닉 또는 라틴계가 아님	10 (83.3)	10 (83.3)	20 (83.3)
체중 (kg)				
	n	12	12	24
	평균(SD)	73.10 (4.641)	68.99 (8.479)	71.05 (7.007)
	중앙값	71.00	67.90	70.40
	Min, Max	68, 83.5	52, 84	52, 84
신장 (cm)				
	n	12	12	24
	평균(SD)	163.48 (5.862)	162.75 (6.757)	163.11 (6.198)
	중앙값	163.40	162.50	163.40
	Min, Max	154.5, 171	153, 176	153, 176
BMI (kg/m^2) [a]				
	n	12	12	24
	평균(SD)	27.4 (2.27)	26.3 (3.08)	26.9 (2.71)
	중앙값	27.5	28.0	28.0
	Min, Max	24, 30	21, 30	21, 30

[1387]

주: BMI = 체질량 지수; SD = 표준 편차

[a] BMI = 체중(kg)/(신장(m))^2, 소수점 첫째 자리로 반올림됨

[1388]

[1389] 5.2.2. 의료 기록

[1390] 안전성 집단에 대한 의료 기록 결과가 요약되었다. 모든 대상체는 폐경후의 의료 기록을 가졌다. 다른 일반적인 결과는 안구 질환(87.5%), 수술 및 의료 절차(87.5%), 전염 및 감염(83.3%), 면역계 장애(41.7%), 및 근골격 및 결합 조직 장애(37.5%)였다.

[1391] 폐경의 유형 및 자궁절제술 또는 양쪽 난소절제술의 병력을 포함하는 부인과 병력 결과가 또한 기록되었다.

[1392] 5.2.3. 이전 치료

[1393] 이전 약물 치료가 포스트-텍스트에 요약되어 있다. 10명의 대상체(41.7%)는 적어도 1회의 이전 약물 치료를 받았다.

[1394] 이전 비-약물 치료 및 절차는 포스트-텍스트에 기록되었다. 1명의 대상체(4.2%)는 이전의 비-약물 요법 이용을 보고하였다.

[1395] 5.2.4. 스크리닝 신체검사

[1396] 스크리닝 신체검사 결과가 하기 표 58에 요약되어 있다. 스크리닝 당시, 안전성 집단의 대상체 대부분은 신체 평가 동안 정상 평가를 받았다. 평가 중 대상체에서 비정상적인 임상적으로 유의한 결과가 확인되지 않았다.

[1397] 표 58: 신체 검사(안전성 집단)

[1398]

범주	평가	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	전체 N=24 n (%)
전반적 외관	정상	10 (83.3)	12 (100.0)	22 (91.7)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	2 (16.7)	0	2 (8.3)
유방	정상	11 (91.7)	12 (100.0)	23 (95.8)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	1 (8.3)	0	1 (4.2)
HEENT	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0
심장	정상	11 (91.7)	12 (100.0)	23 (95.8)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	1 (8.3)	0	1 (4.2)
폐	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0
근골격계	정상	12 (100.0)	11 (91.7)	23 (95.8)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	1 (8.3)	1 (4.2)
위장	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0
신경계	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0
림프절	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)

범주	평가	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	전체 N=24 n (%)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0
복부	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0
사지	정상	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
	임상적으로 유의하지 않은 비정상	0	0	0

약어: HEENT = 머리, 눈, 귀, 코 및 인후와 관련된 신체 검사

출처: 표 14.1.8

[1399]

[1400] 5.2.5. 스크리닝 골반 검사

[1401] 골반 검사 및 파파니콜로 도말검사(Pap smear) 결과가 목록 16.2.4.6에 대상체별로 나열되어 있다. 대상체의 대다수는 정상 골반 검사 결과를 가졌다(23/24 [95.8%]). 1명의 대상체는 임상적으로 유의하지 않은 비정상 결과를 가졌다. 모든 대상체는 정상 파파니콜로 도말검사 결과를 가졌다.

[1402] 5.2.6. 스크리닝 심전도

[1403] 스크리닝 12-리드 ECG로부터의 결과의 전반적인 해석은 하기 표 59에 나열되어 있다. 대상체의 대다수는 정상 결과를 가졌다(13/24 [54.2%]). 비정상의 임상적으로 유의한 결과가 보고되지 않았다.

[1404] 표 59: 스크리닝시의 12-리드 심전도의 전반적인 해석(안전성 집단)

전반적 해석	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	전체 N=24 n (%)
정상	6 (50.0)	7 (58.3)	13 (54.2)
임상적으로 유의하지 않은 비정상	6 (50.0)	5 (41.7)	11 (45.8)
임상적으로 유의한 비정상	0	0	0

[1405]

[1406] 5.2.7. 스크리닝 유방조영상

[1407] 스크리닝 유방촬영상 결과가 기록되었다. 모든 결과는 양성이었고; 22명의 대상체(91.7%)가 BI-RADS 2의 결과를 가졌고, 2명의 대상체(8.3%)가 BI-RADS 1의 결과를 가졌다.

[1408] 5.3. 치료 순응의 측정

[1409] 약물 노출 및 치료 순응이 하기 표 60에 요약되어 있다. 모든 대상체는 둘 모두의 용량을 투여받았다.

[1410] 표 60: 약물 노출 및 치료 순응(안전성 집단)

1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론	처리 순서		전체 N=24 n (%)
	금식-급식 N=12 n (%)	급식-금식 N=12 n (%)	
급식 조건하에서 투여된 용량	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
금식 조건하에서 투여된 용량	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)

[1411]

[1412] **5.4. 개별 환자 데이터의 약동학 결과 및 표 작성**

[1413] **5.4.1. 약동학 분석**

[1414] 약동학 파라미터를 기준선-조절 및 비조절 혈장 에스트라디올, 에스트로겐, 및 프로게스테론 농도를 이용하여 결정하였다.

[1415] 대상체 01-109는 기간 2의 폐경후 상태와 일치하는 범위의 상한보다 높은 에스트라디올의 기준선 수준을 갖는 것으로 밝혀졌다(108 내지 115 pg/mL). 이러한 대상체는 스크리닝시에 56세였고, 1997년에 난소절제술 없이 부분적 자궁절제술을 받았고, 1999년 이래로 폐경후였다. 임상 연구 보고서의 이러한 섹션 내에 제시된 PK 분석 결과는 상기 대상체를 제외하는 감응도 분석을 기초로 한다. 그러나, 다른 PK 분석을 또한 상기 대상체를 포함시켜 수행하였다.

[1416] **5.4.1.1. 혈장 농도**

[1417] **5.4.1.1.1. 에스트라디올**

[1418] 혈장 에스트라디올 농도(기준선-조절 및 비조절)가 포스트-텍스트에 시점별로 요약되었다.

[1419] 도 13 및 도 14는 선형 스케일 및 준-log 스케일에서 공칭 시간에 비한 급식 및 금식 평균 기준선-조절 에스트라디올 농도를 각각 제시한다. 도 15 및 도 16은 선형 스케일 및 준-log 스케일에서 공칭 시간에 비한 평균 기준선-비조절 에스트라디올 농도를 각각 제시한다. 에스트라디올에 대한 LC-MS/MS 검정의 LLOQ는 5.00 pg/mL이다.

[1420] 실제 시간에 비한 기준선-조절된 에스트라디올 농도의 스파게티 플롯이 다른 곳에 선형 스케일로 및 포스트-텍스트의 다른 곳에 준-log 스케일로 급식 조건에 대해 제시된다. 실제 시간에 비한 기준선-조절된 에스트라디올 농도의 스파게티 플롯이 포스트-텍스트 다른 곳에 선형 스케일로 및 포스트-텍스트의 다른 곳에 준-log 스케일로 금식 조건에 대해 제시된다.

[1421] **5.4.1.1.2. 에스트론**

[1422] 혈장 에스트론(에스트라디올의 대사물) 농도(기준선-조절 및 비조절)가 포스트-텍스트의 다른 곳에 시점별로 요약되어 있다.

[1423] 도 17 및 도 18은 선형 및 준-log 스케일에서 공칭 시간에 비한 급식 및 금식 평균 기준선-조절 에스트론 농도를 각각 제시한다. 도 19 및 도 20은 선형 및 준-log 스케일에서 공칭 시간에 비한 평균 기준선-비조절 에스트론 농도를 각각 제시한다. 에스트론에 대한 LC-MS/MS 검정의 LLOQ는 5.00 pg/mL이다.

[1424] 실제 시간에 비한 기준선-조절된 에스트론 농도의 스파게티 플롯이 다른 곳에 선형 스케일로 및 포스트-텍스트의 다른 곳에 준-log 스케일로 급식 조건에 대해 제시된다. 실제 시간에 비한 기준선-조절된 에스트론 농도의 스파게티 플롯이 포스트-텍스트 다른 곳에 선형 스케일로 및 포스트-텍스트의 다른 곳에 준-log 스케일로 금식 조건에 대해 제시된다.

[1425] **5.4.1.1.3. 프로게스테론**

[1426] 혈장 프로게스테론 농도(기준선-조절 및 비조절)가 시점별로 요약되어 있다.

[1427] 도 21 및 도 22는 선형 및 준-log 스케일에서 공칭 시간에 비한 급식 및 금식 평균 기준선-조절 프로게스테론 농도를 각각 제시한다. 도 23 및 도 24는 선형 스케일 및 준-log 스케일에서 공칭 시간에 비한 평균 기준선-비조절 프로게스테론 농도를 각각 제시한다. 프로게스테론에 대한 LC-MS/MS 검정의 LLOQ는 0.10 ng/mL이다.

[1428] 실제 시간에 비한 기준선-조절된 프로게스테론 농도의 스파게티 플롯이 포스트-텍스트 다른 곳에 선형 스케일로 및 포스트-텍스트의 다른 곳에 준-log 스케일로 급식 조건에 대해 제시된다. 실제 시간에 비한 기준선-조절된 프로게스테론 농도의 스파게티 플롯이 포스트-텍스트 다른 곳에 선형 스케일로 및 포스트-텍스트의 다른 곳에 준-log 스케일로 금식 조건에 대해 제시된다.

[1429] **5.4.1.2. 약동학 파라미터**

[1430] **5.4.1.2.1. 에스트라디올**

[1431] 혈장 에스트라디올(기준선-조절 및 비조절), 급식 및 금식에 대한 PK 파라미터는 하기 표 61에 요약되어 있다.

[1432] 평균 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ 및 λ_z는 기준선 조절 및 비조절 분석 둘 모두에서 급식 및 금식 조건하에서 상이하지 않았다. 급식 조건(29.55 pg/mL)보다 금식 조건(74.68 pg/mL)하에서 평균 기준선-조절 C_{max}가 더 컸다. 비조절 에스트라디올에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. 기준선-조절 및 비조절 분석에서, 평균 t_{max}는 금식 조건(2.58시간)보다 급식 조건(11.57시간) 하에서 더 컸다. 관찰된 평균 t½값은 급식 및 금식 조건(각각 21.77시간 및 25.49시간)하에서 기준선-조절 에스트라디올에 대해 상이하지 않았다.

[1433] **표 61: 기준선-조절 및 비조절 혈장 에스트라디올 농도에 대한 PK 파라미터의 개요 - 감응도 분석(PK 집단)**

		조절된 농도		비조절된 농도	
파라미터	**통계**	**급식 N=23**	**금식 N=23**	**급식 N=23**	**금식 N=23**
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	n	23	23	23	23
	평균(SD)	1063 (441.3)	1002 (386.2)	1263 (510.0)	1276 (519.9)
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	n	20	22	19	23
	평균(SD)	1286 (571.1)	1249 (454.5)	1723 (818.9)	1874 (1004)
C_{max} (pg/mL)	n	23	23	23	23
	평균(SD)	29.55 (11.30)	74.68 (60.46)	32.36 (11.40)	78.48 (59.76)
t_{max} (h)	n	23	23	23	23
	평균(SD)	11.57 (5.846)	2.58 (5.006)	11.57 (5.846)	2.58 (5.006)
λ_z (/h)	n	20	22	19	23
	평균(SD)	0.04 (0.042)	0.04 (0.026)	0.03 (0.006)	0.02 (0.009)
$t_{½}$ (h)	n	20	22	19	23
	평균(SD)	21.77 (6.910)	25.49 (15.07)	28.66 (7.202)	47.01 (71.41)

약어; SD = 표준 편차

주: PK 파라미터는 용량 후 0 내지 72 시간으로부터 수집된 농도를 기초로 하여 유도되었다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

가능한 경우 데이터는 4 개의 유효 숫자를 사용하여 반올림된 것을 유의한다.

[1434]

[1435] **5.4.1.2.2. 에스트론**

[1436] 혈장 에스트론(기준선-조절 및 비조절), 급식 및 금식에 대한 PK 파라미터는 하기 표 62에 요약되어 있다.

[1437] 평균 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max} 및 λ_z는 일반적으로 기준선 조절 및 비조절 분석 둘 모두에서 급식 및 금식 조건하에서 상이하지 않았다. 평균 t½은 또한 급식 및 금식 조건하에서 상이하지 않았으나, 기준선 조절 에스트론에 비해 비조절 에스트론 분석에서 일반적으로 더 컸다.

[1438] **표 62: 기준선-조절 및 비조절 혈장 에스트론 농도에 대한 PK 파라미터의 개요 - 감응도 분석(PK 집단)**

		조절된 농도		비조절된 농도	
파라미터	**통계**	**급식 N=23**	**금식 N=23**	**급식 N=23**	**금식 N=23**
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	N	23	23	23	23
	평균(SD)	3640 (1541)	3289 (1385)	4707 (1768)	4435 (1602)
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	N	19	22	19	21
	평균(SD)	4173 (1734)	3729 (1734)	6155 (2369)	6065 (2715)
C_{max} (pg/mL)	N	23	23	23	23
	평균(SD)	145.6 (62.03)	154.9 (62.36)	160.5 (62.85)	170.8 (64.24)
t_{max} (h)	N	23	23	23	23
	평균(SD)	7.79 (4.675)	7.26 (4.244)	7.79 (4.675)	7.26 (4.244)
λ_z (/h)	N	19	22	19	21
	평균(SD)	0.05 (0.016)	0.05 (0.023)	0.03 (0.008)	0.02 (0.009)
$t_{½}$ (h)	N	19	22	19	21
	평균(SD)	16.72 (5.286)	17.55 (12.37)	30.18 (12.87)	34.35 (18.54)

약어: SD = 표준 편차

주: PK 파라미터는 용량 후 0 내지 72 시간으로부터 수집된 농도를 기초로 하여 유도되었다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

가능한 경우 데이터는 4 개의 유효 숫자를 사용하여 반올림된 것을 유의한다.

[1439]

[1440] **5.4.1.2.3. 프로게스테론**

[1441] 혈장 프로게스테론(기준선-조절 및 비조절), 급식 및 금식에 대한 PK 파라미터는 하기 표 63에 요약되어 있다.

[1442] 평균 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}는 일반적으로 기준선 조절 및 비조절 분석 둘 모두에서 금식 조건에 비해 급식 조건 하에서 더 컸다. 프로게스테론에 대한 평균 t_{max}, λ_z 및 t½은 기준선-조절 및 비조절 분석 둘 모두에서 금식과 급식 조건 사이에서 상이하지 않았다.

[1443] **표 63: 기준선-조절 및 비조절 혈장 프로게스테론 농도에 대한 PK 파라미터의 개요 - 감응도 분석(PK 집단)**

		조절된 농도		비조절된 농도	
파라미터	**통계**	**급식 N=23**	**금식 N=23**	**급식 N=23**	**금식 N=23**
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N	23	23	23	23
	평균(SD)	8.48 (9.390)	7.14 (10.78)	8.72 (9.655)	7.14 (10.78)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N	13	8	13	8
	평균(SD)	9.80 (12.44)	9.71 (15.15)	10.10 (13.24)	9.71 (15.15)
C_{max} (ng/mL)	N	23	23	23	23
	평균(SD)	3.60 (5.312)	1.82 (3.532)	3.63 (5.315)	1.82 (3.532)
t_{max} (h)	N	23	23	23	23
	평균(SD)	2.48 (1.071)	2.64 (1.768)	2.48 (1.071)	2.64 (1.768)
λ_z (/h)	N	13	8	13	8
	평균(SD)	0.26 (0.126)	0.21 (0.128)	0.25 (0.129)	0.21 (0.128)
$t_{½}$ (h)	N	13	8	13	8
	평균(SD)	3.73 (2.881)	7.48 (9.537)	3.99 (3.429)	7.48 (9.537)

약어: SD = 표준 편차

주: PK 파라미터는 용량 후 0 내지 72 시간으로부터 수집된 농도를 기초로 하여 유도되었다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

가능한 경우 데이터는 4 개의 유효 숫자를 사용하여 반올림된 것을 유의한다.

[1444]

[1445] **5.4.1.3. 음식 효과에 대한 약동학 파라미터의 통계 분석**

[1446] **5.4.1.3.1. 에스트라디올**

[1447] 금식에 비한 급식의 혈장 에스트라디올에 대한 기준선-조절 및 비조절 PK 파라미터의 통계 분석이 하기 표 64 및 65에 각각 제시된다.

[1448] 금식에 비한 급식 PK 파라미터의 GMR에 대해 90% CI가 80% 내지 125% 간격 내에 있는 경우 음식 효과가 단언되지 않았다. 흡수의 정도를 나타내는 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$의 GMR에 대한 90% CI는 각각 기준선-조절 및 비조절 분석에서 상기 간격 내에 있었다. 그러나, 기준선-조절 및 비조절 C_{max}의 분석에서, 조정된 GMR에 대한 90% CI는 80% 미만인 것으로 밝혀졌다. 이는 훨씬 더 이른 t_{max}에 의해 표시된 바와 같이 금식 상태에서 더 신속한 흡수가 제공된다면 예상 외의 것은 아니다. 또한, C_{max}에 대한 대상체 내 변동성은 30%보다 컸다(46.7, 기준선-조절 및 41.7, 비조절).

[1449] **표 64: 혈장 에스트라디올에 대한 기준선-조절된 PK 파라미터의 통계 분석 - 감응도 분석(PK 집단)**

파라미터	조절된 기하 평균 [a]		조절된 GMR 급식/금식 (%)	조절된 GMR에 대한 90% CI (%)	대상체내 변동성 [b]
	급식	금식			
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	959.32	916.99	104.6	(95.5, 114.6)	18.1
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	1144.57	1123.41	101.9	(90.8, 114.3)	20.7
C_{max} (pg/mL)	27.71	60.37	45.9	(36.6, 57.5)	46.7

약어: CI 신뢰 구간; GMR = 기하 평균 비

주: 각각의 파라미터에 대한 적합화 모델(로그-스케일)은 고정 효과 기간, 순서, 및 처리 조건(급식 및 금식), 및 무작위 효과로서의 대상체를 포함하였다.

[a] 로그-변환된 데이터의 혼합-효과 모델로부터의 최조 제곱 평균의 지수 값.

[b] 대상체내 변동성은 기하학적 변동 계수에 의해 측정되고, 100*sqrt (exp(S2)-1)로 유도되며, 여기서 S2 는 로그-변환된 선형 혼합 모델로부터의 잔여 변동이다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

[1450]

[1451] **표 65: 혈장 에스트라디올에 대한 비조절 PK 파라미터의 통계 분석 - 감응도 분석(PK 집단)**

파라미터	조절된 기하 평균 [a]		조절된 GMR 급식/금식 (%)	조절된 GMR에 대한 90% CI (%)	대상체내 변동성 [b]
	급식	금식			
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	1166.12	1172.30	99.5	(92.4, 107.0)	14.5
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	1670.21	1660.47	100.6	(92.6, 109.2)	14.7
C_{max} (pg/mL)	30.82	64.65	47.7	(38.9, 58.4)	41.7

약어: CI = 신뢰 구간; GMR = 기하 평균 비

주: 각각의 파라미터에 대한 적합화 모델(로그-스케일)은 고정 효과 기간, 순서, 및 처리 조건(급식 및 금식), 및 무작위 효과로서의 대상체를 포함하였다.

[a] 로그-변환된 데이터의 혼합-효과 모델로부터의 최소 제곱 평균의 지수값.

[b] 대상체내 변동성은 기하학적 변동 계수에 의해 측정되고, 100*sqrt(exp(S2)-1)로 유도되며, 여기서 S2 는 로그-변환된 선형 혼합 모델로부터의 잔여 변동이다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

[1452]

[1453] **5.4.1.3.2.에스트론**

[1454] 금식에 비한 급식의 혈장 에스트론에 대한 기준선-조절 및 비조절 PK 파라미터의 통계 분석이 하기 표 66 및 표 67에 각각 제시된다. 금식에 비한 급식 PK 파라미터의 GMR에 대한 90% CI가 80% 내지 125% 간격 내에 있는 경우 식품 영향이 단언되지 않았다. 기준선 조절 및 비조절 기하 평균 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max}의 분석에서 에스트론의 혈장 수준에 대한 식품 영향이 관찰되지 않았다. 모든 CI는 30% 미만의 대상체 내 변동성과 함께 80 내지 125% 간격 내에 있었다.

[1455] **표 66: 혈장 에스트론에 대한 기준선-조절 PK 파라미터의 통계 분석 - 감응도 분석(PK 집단)**

파라미터	조절된 기하 평균 [a]		조절된 GMR 급식/금식 (%)	조절된 GMR에 대한 90% CI (%)	대상체내 변동성 [b]
	급식	금식			
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	3320.51	2983.92	111.3	(102.6, 120.7)	16.0
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	3691.06	3227.13	114.4	(106.2, 123.2)	12.8
C_{max} (pg/mL)	135.25	143.06	94.5	(86.8, 103.0)	17.0

약어: CI = 신뢰 구간; GMR = 기하 평균 비

주: 각각의 파라미터에 대한 적합화 모델(로그-스케일)은 고정 효과 기간, 순서, 및 처리 조건(급식 및 금식), 및 무작위 효과로서의 대상체를 포함하였다.

[a] 로그-변환된 데이터의 혼합-효과 모델로부터의 최소 제곱 평균의 지수값.

[b] 대상체내 변동성은 기하학적 변동 계수에 의해 측정되고, 100*sqrt(exp(S2)-1)로 유도되며, 여기서 S2 는 로그-변환된 선형 혼합 모델로부터의 잔여 변동이다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

[1456]

[1457] **표 67: 혈장 에스트론에 대한 비조절 PK 파라미터의 통계 분석 - 감응도 분석(PK 집단)**

파라미터	조절된 기하 평균 [a]		조절된 GMR 급식/금식 (%)	조절된 GMR에 대한 90% CI (%)	대상체내 변동성 [b]
	급식	금식			
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	4410.60	4164.68	105.9	(100.0, 112.2)	11.4
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	5911.95	5463.30	108.2	(101.2, 115.7)	11.5
C_{max} (pg/mL)	150.94	159.45	94.7	(87.7, 102.2)	15.1

약어: CI = 신뢰 구간; GMR = 기하 평균 비

주: 각각의 파라미터에 대한 적합화 모델(로그-스케일)은 고정 효과 기간, 순서, 및 처리 조건(급식 및 금식), 및 무작위 효과로서의 대상체를 포함하였다.

[a] 로그-변환된 데이터의 혼합-효과 모델로부터의 최소 제곱 평균의 지수값.

[b] 대상체내 변동성은 기하학적 변동 계수에 의해 측정되고, 100*sqrt(exp(S2)-1)로 유도되며, 여기서 S2 는 로그-변환된 선형 혼합 모델로부터의 잔여 변동이다.

[1458] 대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

[1459] **5.4.1.3.3.프로게스테론**

[1460] 금식에 비한 급식의 혈장 프로게스테론에 대한 기준선-조절 및 비조절 PK 파라미터의 통계 분석이 하기 표 68 및 표 69에 각각 제시된다.

[1461] 금식에 비한 급식 PK 파라미터의 GMR에 대한 90% CI가 80% 내지 125% 간격 내에 있는 경우 식품 영향이 단언되지 않았다. 식품 영향은 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max}의 조정 GMR에 대한 CI가 금식 조건에서 더 큰 노출로 80 내지 125% 간격 밖에 있는 것으로 관찰되었다. 또한, 대상체 내 변동성은 모든 PK 파라미터에 대해 30% 초과로 넓은 CI를 야기하였다.

[1462] **표 68: 혈장 프로게스테론에 대한 기준선-조절 PK 파라미터의 통계 분석 - 감응도 분석(PK 집단)**

파라미터	조절된 기하 평균 [a]		조절된 GMR 급식/금식 (%)	조절된 GMR 에 대한 90% CI (%)	대상체내 변동성 [b]
	급식	금식			
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	6.45	3.54	182.2	(131.7, 251.9)	70.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	6.72	5.26	127.8	(49.6, 329.6)	57.7
C_{max} (ng/mL)	2.50	0.92	270.9	(188.2, 389.9)	82.0

약어: CI = 신뢰 구간; GMR = 기하 평균 비

주: 각각의 파라미터에 대한 적합화 모델(로그-스케일)은 고정 효과 기간, 순서, 및 처리 조건(급식 및 금식), 및 무작위 효과로서의 대상체를 포함하였다.

[a] 로그-변환된 데이터의 혼합-효과 모델로부터의 최소 제곱 평균의 지수값.

[b] 대상체내 변동성은 기하학적 변동 계수에 의해 측정되고, 100*sqrt(exp(S2)-1)로 유도되며, 여기서 S2 는 로그-변환된 선형 혼합 모델로부터의 잔여 변동이다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

[1463]

[1464] **표 69: 혈장 프로게스테론에 대한 비조절 PK 파라미터의 통계 분석 - 감응도 분석(PK 집단)**

파라미터	조절된 기하 평균 [a]		조절된 GMR 급식/금식 (%)	조절된 GMR 에 대한 90% CI (%)	대상체내 변동성 [b]
	급식	금식			
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	6.79	3.54	191.6	(136.9, 268.1)	74.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	6.79	5.30	128.2	(49.8, 330.1)	57.3
C_{max} (ng/mL)	2.53	0.92	274.0	(189.7, 395.8)	83.0

약어: CI = 신뢰 구간; GMR = 기하 평균 비

주: 각각의 파라미터에 대한 적합화 모델(로그-스케일)은 고정 효과 기간, 순서, 및 처리 조건(급식 및 금식), 및 무작위 효과로서의 대상체를 포함하였다.

[a] 로그-변환된 데이터의 혼합-효과 모델로부터의 최소 제곱 평균의 지수값.

[b] 대상체내 변동성은 기하학적 변동 계수에 의해 측정되고, 100*sqrt(exp(S2)-1)로 유도되며, 여기서 S2 는 로그-변환된 선형 혼합 모델로부터의 잔여 변동이다.

대상체 109 는 상기 민감도 분석에서 제외되었다.

[1465]

[1466] **5.4.2. 통계적/분석적 이슈**

[1467] **5.4.2.1.공변량에 대한 조절**

[1468] 해당 사항 없음.

[1469] **5.4.2.2.손실 또는 누락 데이터의 처리**

[1470] PK 분석에서 누락 데이터의 전가는 없었음.

[1471] **5.4.3.개별 반응 데이터의 도표 작성**

[1472] 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론의 개별 혈장 농도는 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다. 혈장 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론을 기초로 한 개별 PK 파라미터는 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다.

[1473] 실시간에 대한 기준선-조절 에스트라디올 농도의 개별 스파게티 플롯은 다른 곳에 선형 규모로 및 다른 곳에 준-로그 스케일로 제시되어 있다.

[1474] 실시간에 대한 기준선-조절 에스트론 농도의 개별 스파게티 플롯은 다른 곳에 선형 규모로 및 다른 곳의 후속-텍스트에서 준-로그 스케일로 제시되어 있다.

[1475] 실시간에 대한 기준선-조절 프로게스테론 농도의 개별 스파게티 플롯은 다른곳의 후속-텍스트에서 선형 스케일로 및 다른 곳의 후속-텍스트에서 준-로그 스케일로 제시되어 있다.

[1476] **5.4.4.약동학적 결과의 고찰**

[1477] 기준선-조절 및 비조절 혈장 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론 농도를 이용하여 약동학적 파라미터를 평가하였다. 전반적인 결론이 제시된다. 로그-변환된 PK 파라미터에 대하여 식품 영향이 있었는지를 평가하기 위해 동등한 접근법을 이용하였다. 금식에 비한 급식 PK 파라미터의 GMR에 대한 90% CI가 80% 내지 125% 간격 내에 있는 경우 식품 영향이 단언되지 않았다.

[1478] 56세 여성 대상체 01-109는 기간 2에서 기준선에 샘플 분석이 완료될 때까지 알 수 없는 예상외로 높은 수준(108 내지 115 pg/mL)의 에스트라디올이 나타났다. 따라서, 이 연구를 위하여 수행된 PK 분석 모두를 이러한 대상체 없이 반복하였고, 감응도 분석으로 표시하였다.

[1479] 급식 및 금식 조건에 대한 기준선-조절 에스트라디올 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 포함되거나 배제된 대상체 01-109와 상이하지 않았다. 급식과 금식 조건 둘 모두 하에서, 기준선-비조절 C_{max}는 또한 포함되거나 배제된 대상체 01-109와 상이하지 않았다. 급식 조건하에서 기준선-비조절 에스트라디올 AUC_{0-t}는 상이하지 않았지만; 금식 조건하에서, AUC_{0-t}는 대상체 01-109를 포함한 경우가 대상체를 배제한 경우보다 높았다(각각 1525 대 1275 pg·h/mL).

[1480] 급식과 금식 조건 둘 모두에 대한 기준선-조절 및 비조절 에스트론 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 포함되거나 배제된 대상체 01-109와 상이하지 않았다.

[1481] 급식과 금식 조건 둘 모두에 대한 기준선-조절 및 비조절 프로게스테론 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 대상체 01-109를 배제한 경우가 이러한 대상체를 포함한 경우에 비해 약간 더 낮았다.

[1482] 전반적인 PK 결론은 이러한 대상체를 분석에 포함한 경우에 변경되지 않았다. 이러한 임상 연구 보고서의 본문에 제시된 표 및 도면에는 대상체 01-109가 배제된다. 완전성과 비교를 위해, 대상체 01-109의 존재 및 부재의 PK 분석이 본원에 포함된다.

[1483] **5.4.5. 약동학적 결론**

[1484] · 평균 에스트라디올 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$는 기준선-조절과 비조절 둘 모두의 에스트라디올 농도를 기초로 하여 금식 및 급식 조건하에 상이하지 않았다. 기준선-조절과 비조절 농도 둘 모두를 기초로 할 때 평균 C_{max}는 금식 조건하에 더 크고 평균 t_{max}는 더 빨랐다. 에스트라디올 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$의 조정 GMR의 통계 분석은 식품이 이러한 에스트라디올 파라미터에 대하여 영향을 미치지 않았지만; C_{max}가 급식 조건보다 금식 조건하에서 유의하게 더 컸다는 것을 지시한다.

[1485] · 에스트론에 대한 평균 PK 파라미터는 기준선-조절과 비조절 농도 둘 모두를 기초로 할 때 급식 및 금식 조건하에서 상이하지 않았다. 에스트론 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 Cmax의 조정 GMR의 통계 분석은 식품이 이러한 에스트론 PK 파라미터에 대하여 영향을 미치지 않았다는 것을 지시한다.

[1486] · 평균 프로게스테론 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max}는 기준선-조절과 비조절 농도 둘 모두를 기초로 할 때 금식 조건에 비해 급식 조건하에 더 컸다. 프로게스테론 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max}의 조정 GMR의 통계 분석은 식품이 TX-001HR 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론의 투여 후 프로게스테론에 대한 노출을 증가시킨다는 것을 지시한다.

[1487] · 전반적인 PK 결론은 분석에 대상체 01-109가 포함되거나 배제되었는지에 상관 없이 변경되지 않았다.

[1488] **6. 안전성 평가**

[1489] **6.1. 연구 약물 노출의 정도**

[1490] 연구 약물 투여 및 노출 세부 사항은 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다. 24명의 대상체 모두가 연구 약물 둘 모두를 투약받았다.

[1491] **6.2. 부작용**

[1492] **6.2.1. 부작용의 간략한 요약**

[1493] AE의 개괄은 이하에서 표 70에 제시되어 있다. 9명의 대상체(37.5%)가 연구 중에 TEAE를 경험하였고, 4명의 대상체(16.7%)가 연구 약물-관련 TEAE를 경험하였다. 연구 약물 중단을 초래한 사망, SAE, 또는 AE는 보고되지 않

았다.

[1494] **표 70: 부작용의 개괄(안전성 집단)**

카테고리	전체 N=24 n (%)
임의의 AE	10 (41.7)
임의의 심각한 AE	0
임의의 TEAE	9 (37.5)
임의의 심각한 TEAE	0
임의의 연구 약물 관련 TEAE	4 (16.7)
약물 중단을 초래한 임의의 AE	0
사망을 초래한 임의의 AE	0

AE = 부작용, TEAE = 치료-유발 부작용
TEAE는 연구 약물의 최초 투여 후 새로운 또는 중증으로 악화된 AE로 규정된다.
카테고리 내 1회 초과의 사례를 보고한 대상체는 한 번만 계수하였다.
"연구 약물 관련 TEAE"는 가능하거나, 개연성 있거나, 누락된 것으로 연구 약물에 상관관계를 보고한 TEAE 로 규정되었다.

[1495]

[1496] **6.2.2. 부작용의 표시**

[1497] TEAE는 이하에서 안전성 집단에 대한 SOC 및 PT에 의해 표 71에 요약되어 있다. 6명의 대상체(25.0%)가 두통을 경험하였지만, 1명 초과의 대상체에서 기타 TEAE가 보고되지 않았다.

[1498] SOC 및 PT에 의한 부작용은 다른 곳에 요약되어 있다.

[1499] **표 71: 신체 기관 분류 및 선호 용어에 의한 치료-유발 부작용**

신체 기관 분류 선호 용어	전체 N=24 n (%)
임의의 TEAE	9 (37.5)
위장 장애	1 (4.2)
상복부 통증	1 (4.2)
변비	1 (4.2)
일반 장애 및 투여 부위 병태	1 (4.2)
에너지 증가	1 (4.2)
손상, 중독 및 절차상 합병증	1 (4.2)
타박상	1 (4.2)
근골격 및 결합 조직 장애	1 (4.2)
관절 종창	1 (4.2)
신경계 장애	6 (25.0)
두통	6 (25.0)
외상후 두통	1 (4.2)
정신 장애	1 (4.2)
성욕 증가	1 (4.2)
피부 및 피하 조직 장애	1 (4.2)
야간 발한	1 (4.2)
혈관 장애	1 (4.2)
안면 홍조	1 (4.2)

TEAE = 치료-유발 부작용
부작용(AE)은 규제 행위에 대한 의학 사전((MedDRA 버전 18.0)을 이용하여 코딩되었다.
TEAE 는 연구 약물의 최초 투여 후 새로운 또는 중증으로 악화된 AE 로 규정되었다.
대상체는 동일한 신체 기관 분류(SOC) 또는 선호 용어(PT) 내에서 1 회 초과를 보고한 경우에 한 번만 계수하였다.
SOC는 알파벳순으로 분류되었고, PT는 대상체의 빈도에 따라 높은 것에서 낮은 것으로 분류되었다.

[1500]

[1501] TEAE는 이하에서 표 72에 중증도, SOC, 및 PT로 요약되어 있다. 대부분의 TEAE는 경증이었다. 1명의 대상체가 중등증 외상후 두통이 있었고, 4명의 대상체가 중등증 두통이 있었다. 급식 또는 금식 조건 간에는 두통의 발병률의 차이가 없었다. 중증 TEAE는 보고되지 않았다.

[1502] **표 72: 신체 기관 분류 및 선호 용어에 의한 및 중증도에 의한 치료-유발 부작용(안전성 집단)**

신체 기관 분류 선호 용어	중증도	전체 N=24 n (%)
임의의 TEAE	경증	5 (20.8)
	중등증	4 (16.7)
위장 장애	경증	1 (4.2)
상복부 통증	경증	1 (4.2)
변비	경증	1 (4.2)
일반 장애 및 투여 부위 병태	경증	1 (4.2)
에너지 증가	경증	1 (4.2)
손상, 중독 및 절차상 합병증	경증	1 (4.2)
타박상	경증	1 (4.2)
근골격 및 결합 조직 장애	경증	1 (4.2)
관절 종창	경증	1 (4.2)
신경계 장애	경증	2 (8.3)
	중등증	4 (16.7)
두통	경증	2 (8.3)
	중등증	4 (16.7)
외상후 두통	중등증	1 (4.2)
정신 장애	경증	1 (4.2)
성욕 증가	경증	1 (4.2)
피부 및 피하 조직 장애	경증	1 (4.2)
야간 발한	경증	1 (4.2)
혈관 장애	경증	1 (4.2)
안면 홍조	경증	1 (4.2)

[1503]

TEAE = 치료-유발 부작용
부작용(AE)은 규제 행위에 대한 의학 사전((MedDRA 버전 18.0)을 이용하여 코딩되었다.
TEAE 는 연구 약물의 최초 투여 후 새로운 또는 중증으로 악화된 AE 로 규정되었다.
대상체는 동일한 신체 기관 분류(SOC) 또는 선호 용어(PT) 내에서 1 회 초과를 보고한 경우에 한 번만 계수하였다.

[1504] SOC 는 알파벳순으로 분류되었고, PT 는 대상체의 빈도에 따라 높은 것에서 낮은 것으로 분류되었다.

[1505] **6.2.3. 부작용 분석**

[1506] 9명의 대상체(37.5%)가 연구 중에 TEAE를 경험하였다. 연구 약물 중단을 초래한 사망, 기타 SAE, 또는 AE는 보고되지 않았다. 가장 잦은 TEAE는 6명의 대상체(25.0%)가 보고한 두통이었다. 1명 초과의 대상체가 기타 TEAE를 보고하지 않았다. 4명 대상체(16.7%)에 연구 약물과 관련이 있는 것으로 여겨지는 TEAE가 있었는데, 여기서 1명의 대상체에 두통, 1명의 대상체에 성욕 증가 및 에너지 증가, 1명의 대상체에 야간 발한, 및 1명의 대상체에 안면 홍조가 포함되었다. 대부분의 TEAE는 경증이었다. 4명의 대상체가 중등증 두통이 있었고, 1명의 대상체에 중등증 외상후 두통이 있었다. 중증 TEAE는 없었다.

[1507] **6.2.4. 대상체별 부작용 목록**

[1508] 다른 곳에 대상체별로 부작용이 열거되어 있다.

[1509] **6.3. 사망, 기타 심각한 부작용, 및 기타 유의한 부작용**

[1510] 심각한 부작용은 다른 곳에 요약되어 있으며, SAE, 사망을 초래한 AE, 및 중단을 초래한 AE의 목록은 다른 곳에 각각 제시되어 있다. 그러나, SAE, 사망을 초래한 AE, 및 연구 약물의 중단을 초래한 AE는 보고되지 않았다.

[1511] **6.4. 임상 실험 평가**

[1512] 모든 실험실 검사를 스크리닝에서 수행하고, 그에 따라서 치료후 평가는 수행하지 않았다.

[1513] FSH, 팩터 V 라이덴 돌연변이, 및 갑상선 기능에 대한 스크리닝 검사의 결과는 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다. 소변 약물 및 알코올 검사는 대상체별로 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있고, 소변 임신 검사 결과는 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다.

[1514] 스크리닝 혈액 검사, 화학 검사, 및 소변 분석의 결과는 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다. 스크리닝에서 평가된 혈액 및 화학 실험실 파라미터는 다른 곳에 요약되어 있다. 스크리닝에서 소변 분석 파라미터는 다른 곳에 제시되어 있다.

[1515] **6.5. 안전성과 관련된 생체 신호, 신체검사, 및 기타 관찰**

[1516] **6.5.1. 생체 신호**

[1517] 생체 신호에서 기간 기준선의 변화는 다른 곳에 요약되어 있고, 생체 신호은 다른 곳에 안전성 집단에서 대상체로 열거되어 있다. 급식과 금식 조건 둘 모두 하에서 평균 수축기 및 이완기 혈압에 매우 적은 감소가 관찰되었다.

[1518] 생체 신호의 전반적인 해석은 다른 곳에 요약되어 있다. 연구 중 관찰된 수축기 혈압, 이완기 혈압, 심박수, 호흡수, 또는 체온에 비정상적인 임상적으로 유의한 결과는 없었다.

[1519] **6.5.2. 병용 치료**

[1520] 병용약은 다른 곳에 요약되어 있고, 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다. 11명의 대상체(45.8%)가 연구 중 적어도 하나의 병용약을 복용하였다. 가장 흔한 병용약은 5명의 대상체(20.8%)가 복용한 이부프로펜이었다.

[1521] 병용 비-약물 치료 및 절차는 다른 곳에 요약되어 있고, 다른 곳에 대상체별로 열거되어 있다. 1명의 대상체(4.2%)가 병용 비-약물 치료인 경피용 전기 신경 자극을 이용하였다. 대상체 01-106은 2009년 이후부터 만성 하부 요통에 대하여 이 치료를 이용하고 있으며, 이를 연구 중 계속 이용하였다.

[1522] **6.6. 안전성 결론**

[1523] 전반적으로, TX-001HR 1 mg 에스트라디올/100 mg 프로게스테론은 안전하고, 내성이 좋았다.

[1524] • 9명의 대상체(37.5%)가 연구 중 TEAE를 경험하였다.

[1525] • 가장 잦은 TEAE는 6명의 대상체(25.0%)가 보고한 두통이었다. 1명 초과의 대상체에게서 기타 TEAE가 보고되지 않았다.

[1526] • 4명의 대상체(16.7%)가 연구 약물과 관련이 있는 것으로 여겨지는 TEAE가 있었고, 여기서 1명의 대상체에 두통, 1명의 대상체에 성욕 증가 및 에너지 증가, 1명의 대상체에 야간 발한, 및 1명의 대상체에 안면 홍조가 포함되었다.

[1527] • 대부분의 TEAE는 경증이었다. 중증 TEAE는 없었다. 1명의 대상체가 중등증 외상후 두통이 있었고, 4명의 대상체가 중등증 두통이 있었다.

[1528] • 사망, 기타 SAE, 또는 연구 약물 중단을 초래한 TEAE가 보고되지 않았다.

[1529] • 급식과 금식 조건 둘 모두 하에서 평균 수축기 및 이완기 혈압에 매우 적은 감소가 관찰되었지만, 연구 중 어떠한 대상체에게서도 비정상적인 임상적으로 유의한 생체 신호 결과가 관찰되지 않았다.

[1530] **7. 고찰 및 전반적인 결론**

[1531] 이는 건강한 폐경후 여성 대상체에서 TX-001HR(에스트라디올 및 미분화된 프로게스테론 캡슐)의 생체이용률에 대한 식품의 효과를 평가하기 위한 1상, 오픈-라벨, 무작위, 균형잡힌, 단일-용량, 2회-치료(급식 및 금식), 크로스오버, 단일-센터 연구였다. 24명의 대상체가 참여했고, 금식 또는 급식 조건의 순서로 1:1 비율로 무작위화

되었다. 각각의 대상체는 14일의 약효세척 기간을 둔 채 각각의 조건하에 단일 경구 투약을 받았다.

[1532] PK 파라미터는 기준선-조절 및 비조절 혈청 에스트라디올, 에스트론, 및 프로게스테론 농도를 이용하여 추정되었다. PK 분석은 기간 2에서 폐경후 여성에 대하여 예상되는 것보다 높은 기준선 농도의 에스트라디올로 인해 대상체 01-109의 부재 및 존재로 수행되었다. 전반적인 PK 결론은 이 대상체가 분석에 포함되었는지 또는 배제되었는지에 상관 없이 변경되지 않았다.

[1533] 에스트라디올에 대한 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$의 GMR은 기준선-조절과 비조절 농도 둘 모두를 기초로 할 때 급식 및 금식 조건하에 차이가 없었는데, 이는 식품이 이러한 PK 파라미터에 대한 영향이 없으며, TX-001HR의 에스트라디올 성분이 금식 및 급식 조건하에서 생물학적 등가성이었다는 것을 나타내는 것이다. 그러나, 평균 에스트라디올 C_{max}(기준선-조절 및 비조절)은 일반적으로 급식 조건과 비교해 볼 때 금식 조건하에서 2배 더 크고, t_{max}는 더 빨랐다.

[1534] 에스트론에 대한 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}의 GMR은 기준선-조절과 비조절 에스트론 농도 둘 모두를 기초로 할 때 급식 및 금식 조건하에 유사했는데, 이는 식품이 이러한 PK 파라미터에 대한 영향이 없으며, TX-001HR의 에스트론 성분으로부터 유도된 에스트론 수준이 금식 및 급식 조건하에서 생물학적 등가성이었음을 나타내는 것이다.

[1535] 평균 프로게스테론 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max}는 일반적으로 기준선-조절과 비조절 프로게스테론 농도 둘 모두를 기초로 할 때 금식 조건과 비교해 볼 때 급식 조건하에서 더 컸는데, 이는 식품이 투여후 TX-001HR의 프로게스테론 성분의 생체이용률을 증가시킨다는 것을 나타내는 것이다.

[1536] 전반적으로, TX-001HR은 안전하고, 내성이 좋았다. 가장 잦은 AE는 두통이었고, 대부분의 사례는 경증이었다. 중증 또는 심각한 TEAE는 보고되지 않았으며, TEAE로 인해 대상체는 치료를 중단하지 않았다. 식품은 흡수 정도(AUC)의 특정 통계 분석을 기초로 할 때 에스트라디올 생체이용률에 대하여 영향을 미치지 않았다. 식품은 TX-001HR의 단일 투여 후에 프로게스테론 흡수를 증가시켰다.

[1537] 본 개시의 사상 또는 범위로부터 벗어남 없이, 다양한 변경 및 변형이 본 개시에서 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 개시는 본 개시의 변경 및 변형이 첨부된 청구항 및 이의 등가물의 범위 내에 있는 한 이들을 포함하는 것으로 의도된다.

[1538] 마찬가지로, 장치 또는 방법의 구조 및 기능의 세부사항과 함께 다양한 대안을 포함하여, 다수의 특징 및 이점이 상기 설명에 기재되어 있다. 본 개시는 단지 예시하는 것으로 의도되며, 그렇기 때문에 총망라한 것으로 의도되지 않는다. 첨부된 청구항을 표현하는 용어들의 폭넓은 일반적인 의미에 의해 지시되는 전 범위까지, 본 개시의 원리 이내에서, 특히 구조, 재료, 요소, 성분, 형상, 크기 및 부품들의 배열 - 조합을 포함함 - 에 관하여 다양한 변경이 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 다양한 변경이 첨부된 청구항의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않는 한, 이들은 그 안에 포함되는 것으로 의도된다.

[1] *See,* Balfour JA and Heel RC. Transdermal estradiol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. Drugs. 1990, 40(4):561-582.

[2] *See, e.g.,* Rossouw JE, *et al.*, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
[3] *See, e.g.,* Anderson GL, *et al.* Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr 14;291 (14):1701-12.
[4] *See, e.g.,* Haas JS, *et al.*, Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. Ann Intern Med. 2004 Feb 3; 140(3):184-8.

[5] 힐디치 등 (Maturitas, 1996; 24(3):161-175)에 의해 개발된 폐경-특정 삶의 질 질문지(MENQOL)의 1996년 버젼을 이용하여 연구 참여자의 삶의 질에서 변화를 평가하였다. MENQOL은 방문 1, 4, 5 및 7에 수행하였다.

[6] 문헌 [Hays, RD and Stewart, AL, Sleep Measures, in A.L. Stewart and J.E. Ware(eds.), Measuring functioning and well-being:The Medical Outcomes Study approach(pp.235-259), Durham, NC: Duke University Press, 1992)에 기술된 의료 결과 연구-수면 질문지(MOS-수면)의 1992 버젼을 사용하여 수면 변화를 평가하였다. MOS-수면 질문지는 방문, 1, 4, 5 및 7에서 수행하였다.

[7] 스크리닝에서 기준선 평가 동안 최소 14일 연속의 완전 안면 홍조 일지 데이터가 필요하며, 이러한 연속 일은 (무작위 배정 방문 당일은 계수하지 않고) 무작위 배정 방문 이전 지난 14일 이내에 발생해야 한다. 무작위 배정 전의 가장 최근의 연속 7일(-7일 내지 -1일)의 데이터는 각 대상체의 경증, 중등증 및 중증 안면 홍조의 기준선 번호를 결정하는데 사용될 것이다.

[8] VMS 하위연구에 참여하기 위해서, 대상체는 스크리닝 동안 기준선 평가에서 하루 당 ≥7회 또는 주 당 ≥50회의 중등증 내지 중증 안면 홍조를 보고해야 하며; 안면 홍조가 덜 빈번한 대상체는 비-VMS 하위연구의 등록에 도달할 때까지 비-하위연구 대상체로서 여전히 참여할 수 있다.

[9] 첫 4주 처리를 위한 이슈 치료 안면 홍조/출혈 및 스포팅 일지를 나누어 주었다(방문 창구 허용).

[10] 4, 8 및 12주에 VMS 하위연구 대상체에게 문헌 [Gerlinger et al., Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 2012:19(8):799-803]에 기술된 바와 같은 전반적 임상 인상(CGI)를 제공할 것을 요청하였다.

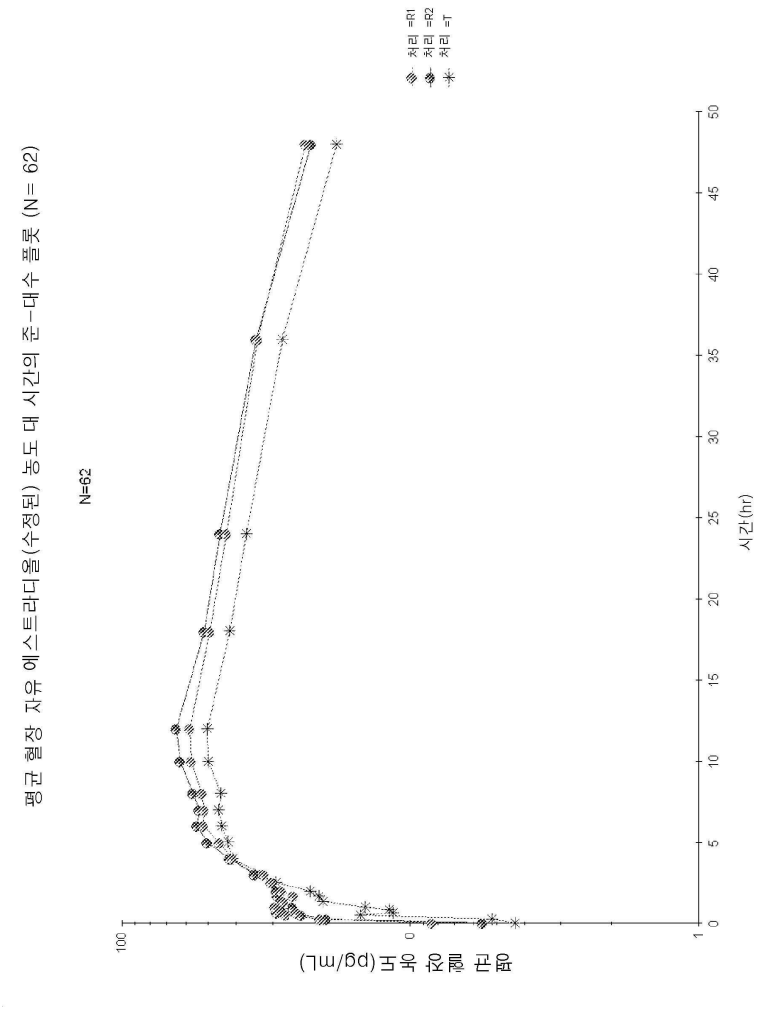
[11] 처리 말기 자궁내막 생검을 프로토콜에 따라 반복하였으며, 연구 약물의 최종 투여 30일 이내에 수행하였다.

[12] 2003 FDA Draft Guidance for Industry Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071643.pdf.
[13] *Id.*

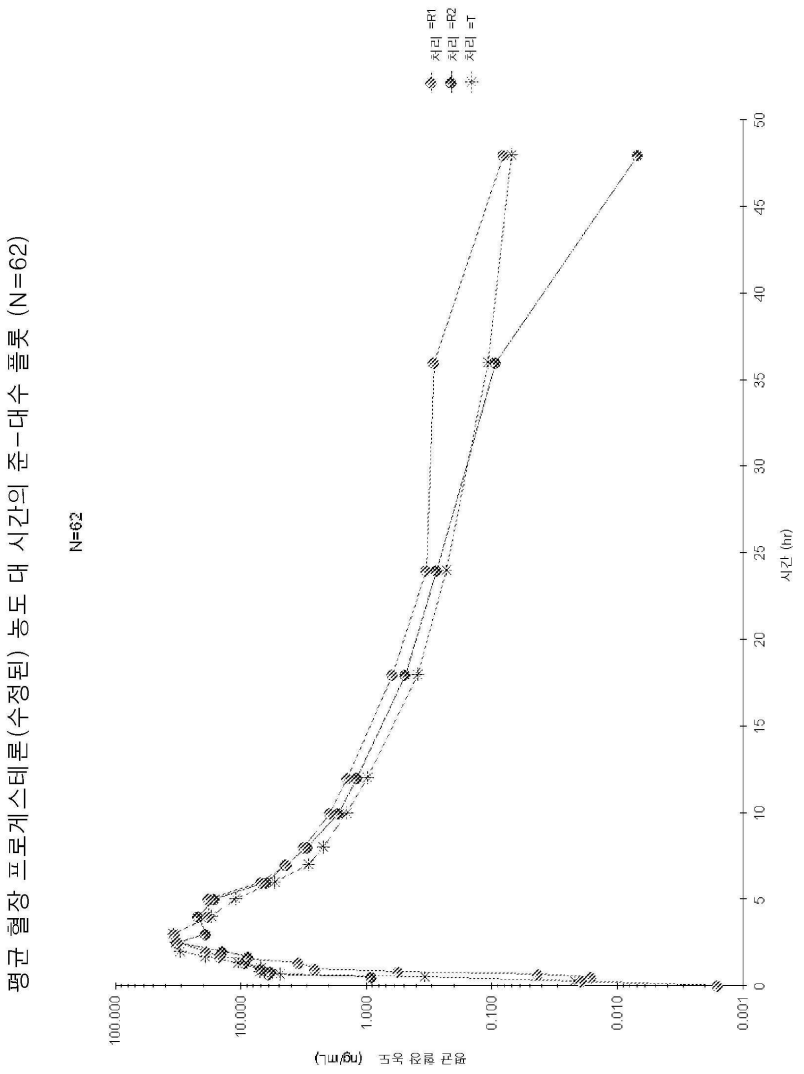
[1539]

도면

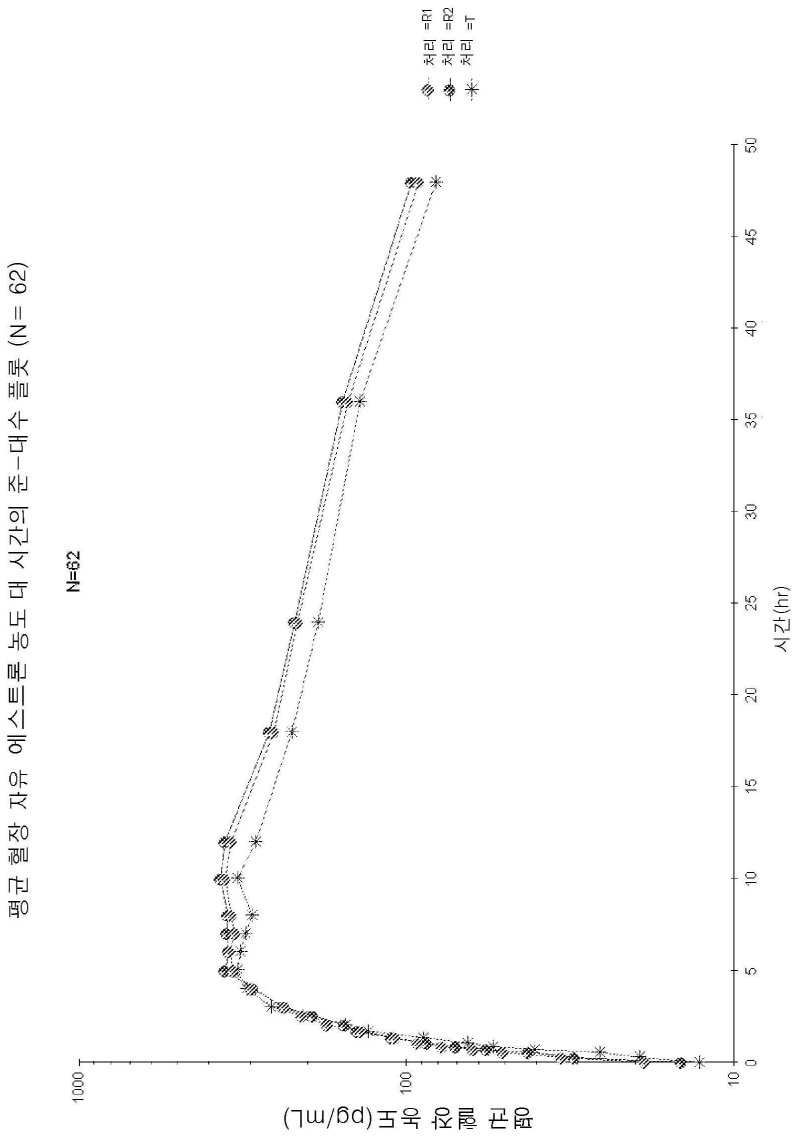
도면1


평균 혈장 자유 에스트라디올(수정된) 농도 대 시간의 준-대수 플롯 (N= 62)
N=62
처리 =R1
처리 =R2
처리 =T
평균 혈장 농도(pg/mL)
시간(hr)
100
0
1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

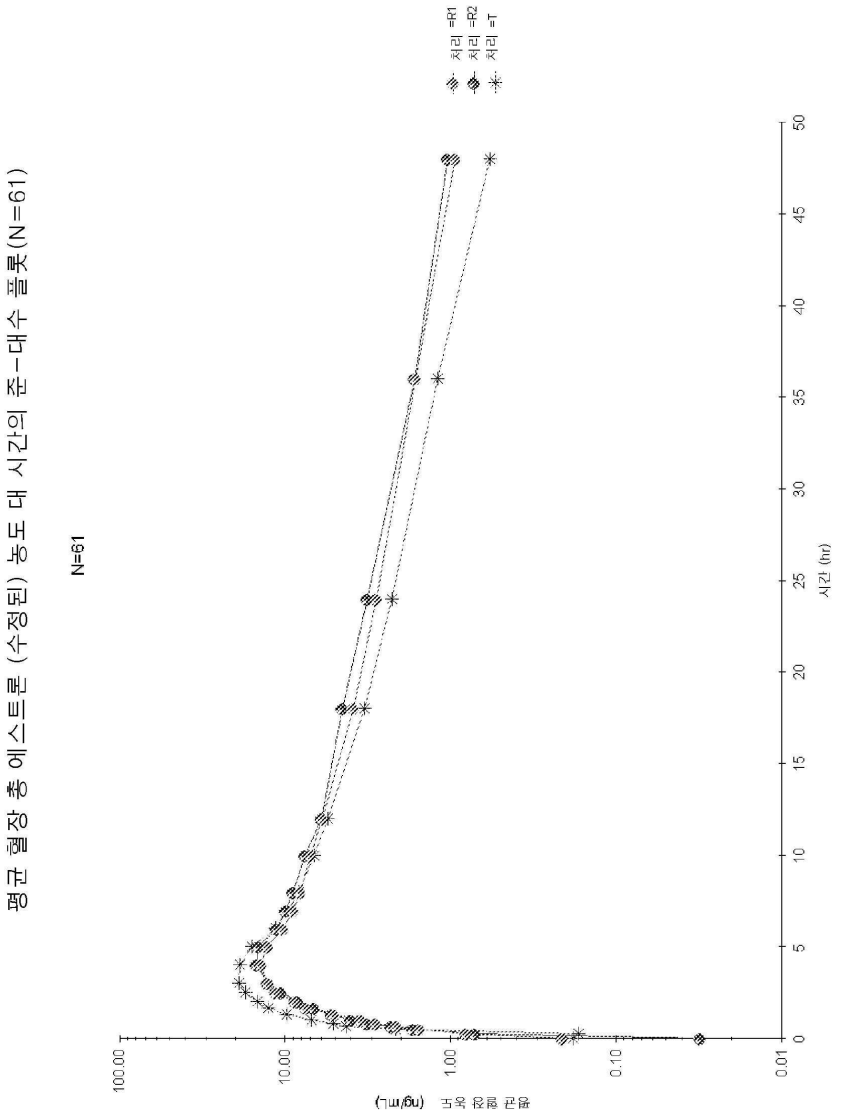
도면2


평균 혈장 프로게스테론(수정된) 농도 대 시간의 준-대수 플롯 (N=62)
N=62
처리 =R1
처리 =R2
처리 =T
평균 혈장 농도 (ng/mL)
100.000
10.000
1.000
0.100
0.010
0.001
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
시간 (hr)

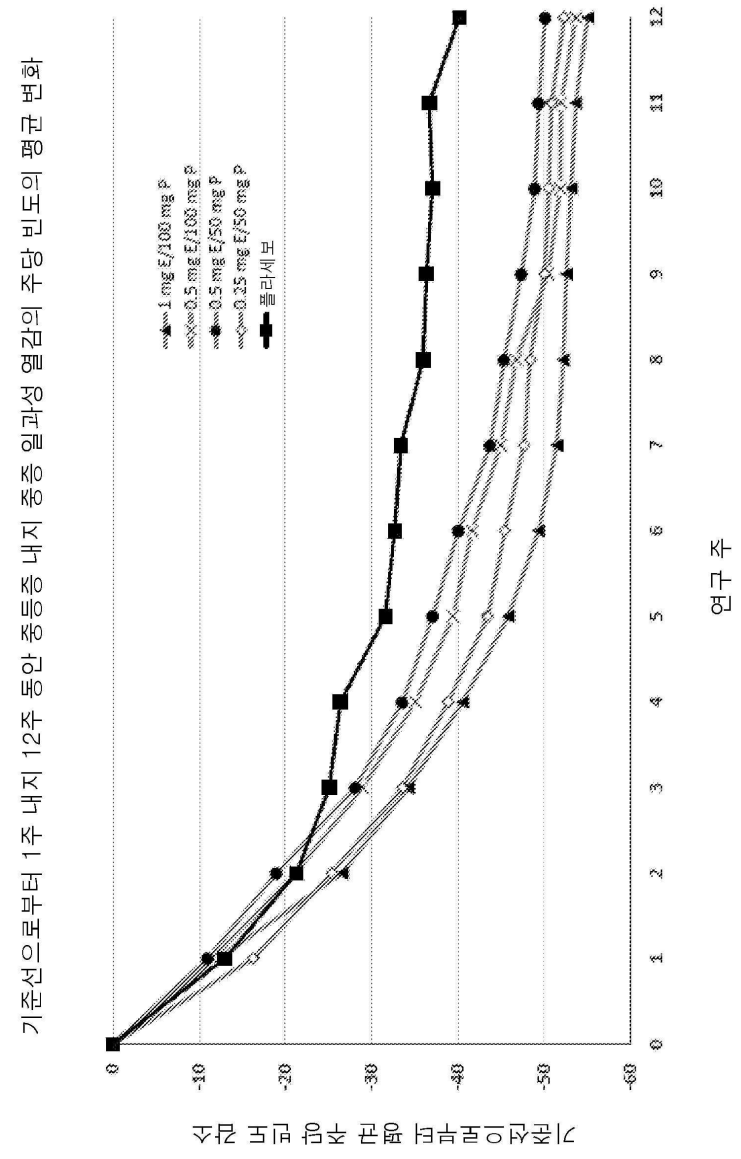
도면3


평균 혈장 자유 에스트론 농도 대 시간의 준-대수 플롯 (N= 62)
N=62
처리 =R1
처리 =R2
처리 =T
평균 혈장 농도(pg/mL)
시간(hr)
1000
100
10
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

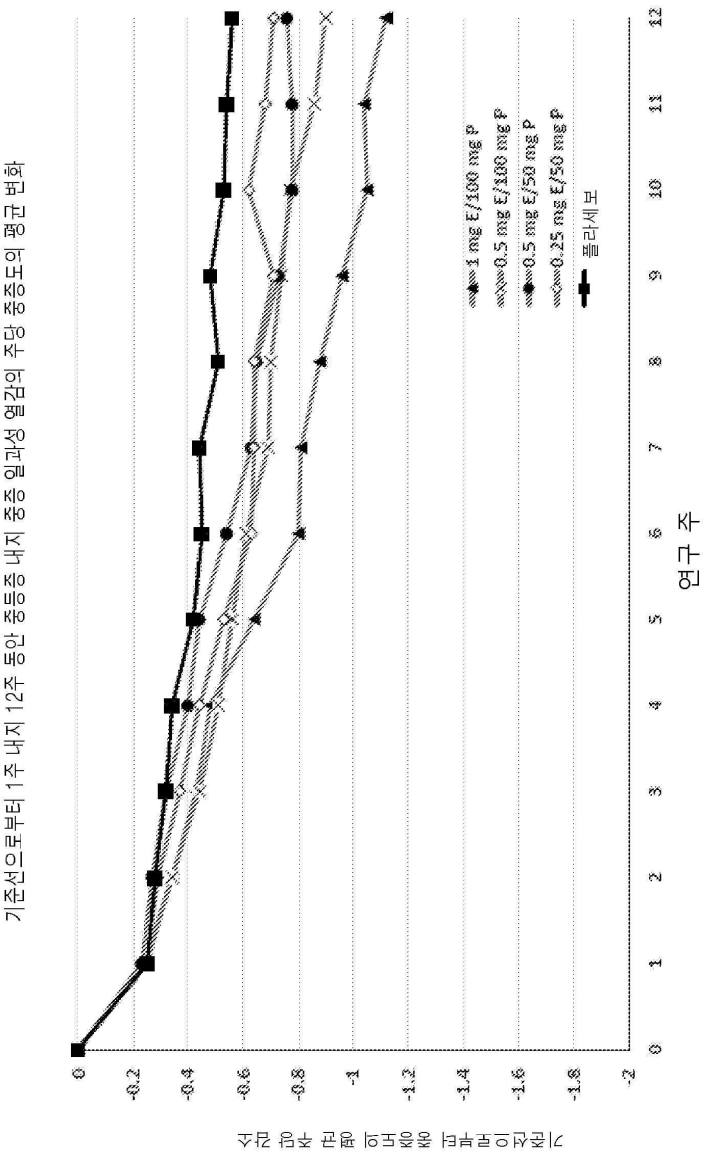
도면4


평균 혈장 총 에스트론 (수정된) 농도 대 시간의 준-대수 플롯(N=61)
N=61
처리 =R1
처리 =R2
처리 =T
평균 혈장 농도 (ng/mL)
100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
시간 (hr)

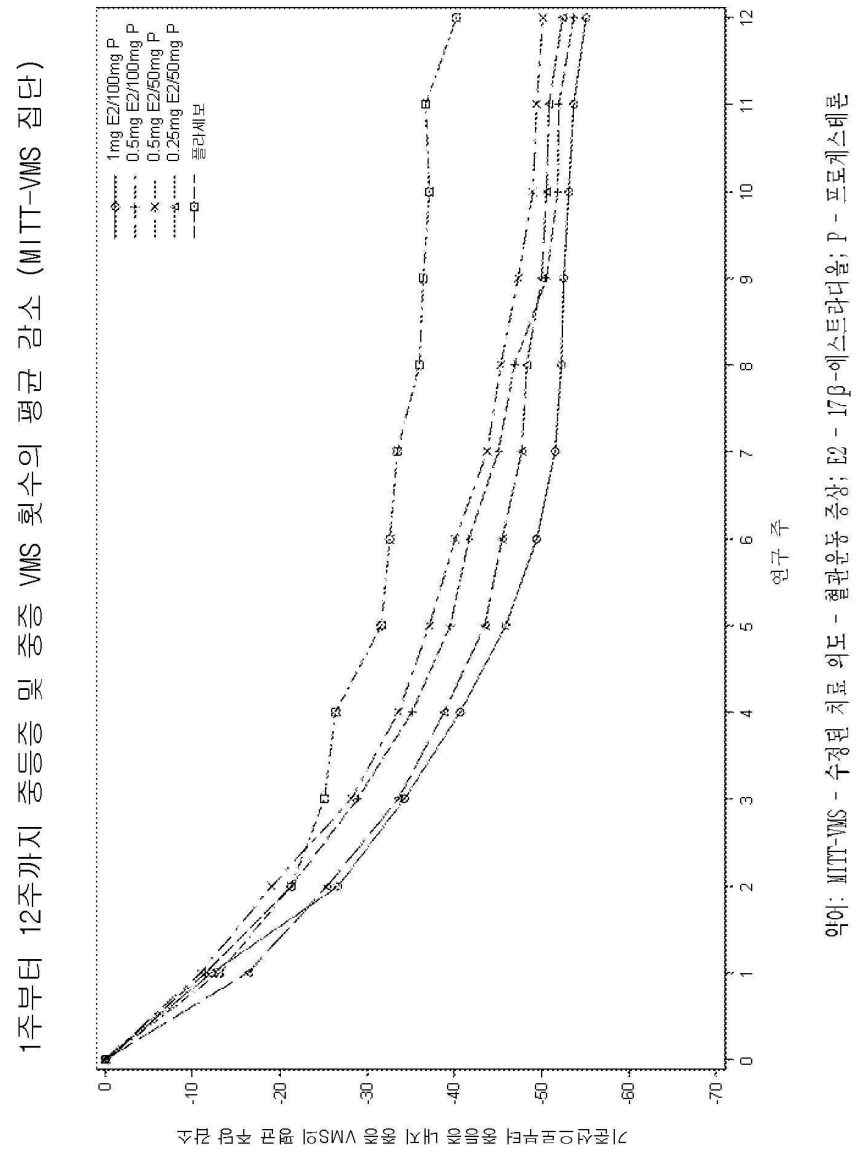
도면5


기준선으로부터 1주 내지 12주 동안 중등증 내지 중증 일과성 열감의 주당 빈도의 평균 변화
1 mg E/100 mg P
0.5 mg E/100 mg P
0.5 mg E/50 mg P
0.25 mg E/50 mg P
플라세보
기준선으로부터 평균 주당 빈도 감소
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
연구 주

도면6

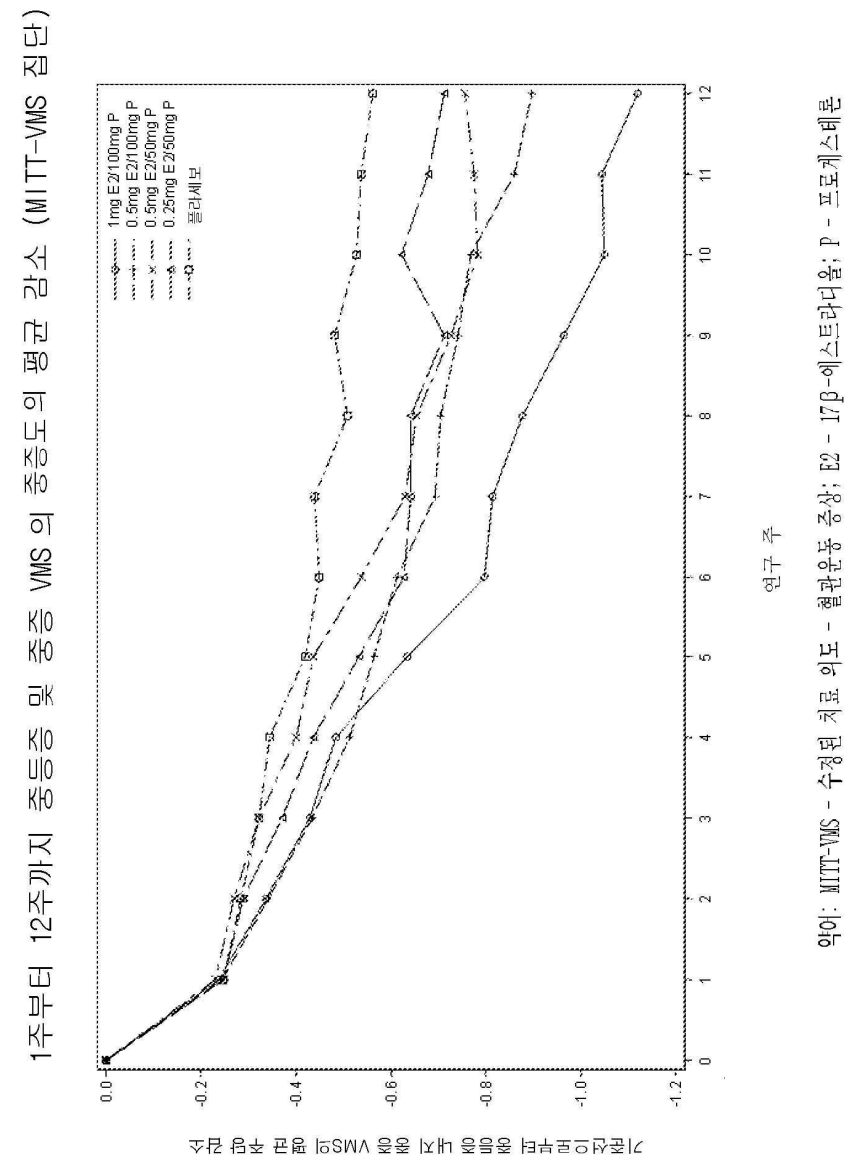

기준선으로부터 1주 내지 12주 동안 중등증 내지 중증 일과성 열감의 주당 중증도의 평균 변화
기준선으로부터 중증도의 평균 주당 감소
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
-1.2
-1.4
-1.6
-1.8
-2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
연구 주
1 mg E/100 mg P
0.5 mg E/100 mg P
0.5 mg E/50 mg P
0.25 mg E/50 mg P
플라세보

도면7



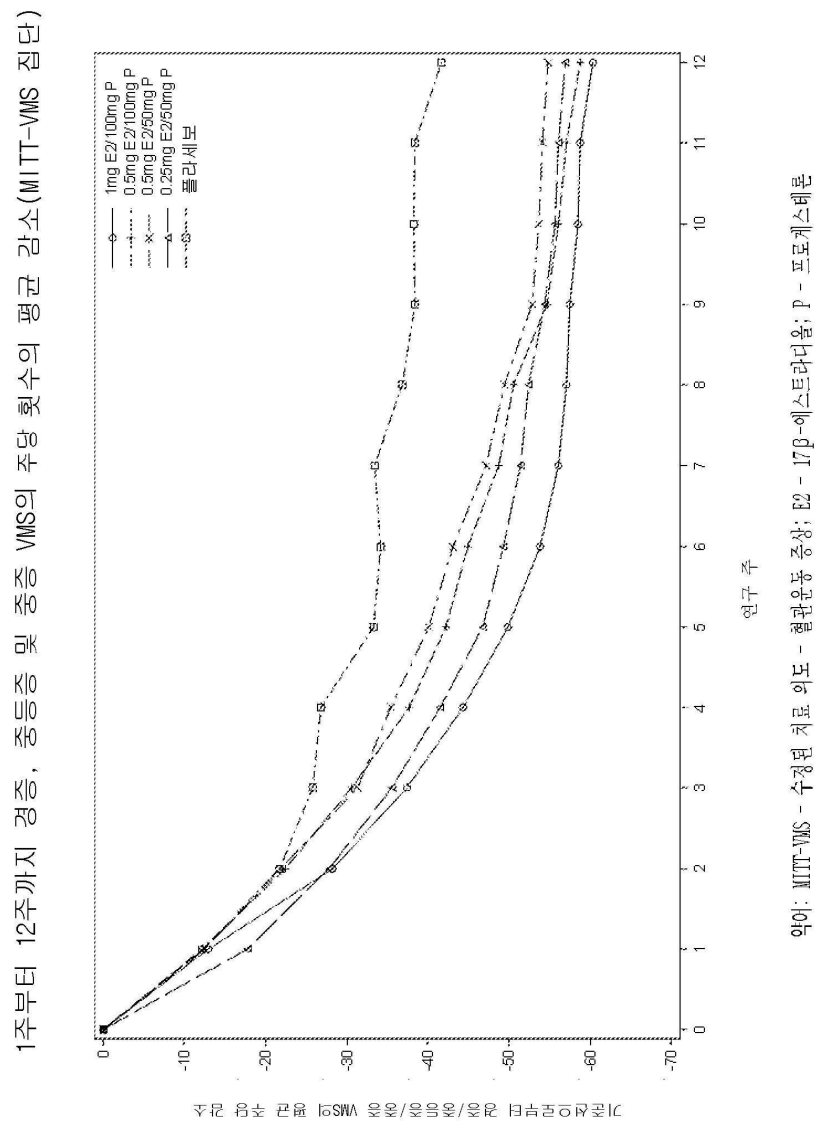
약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

도면8

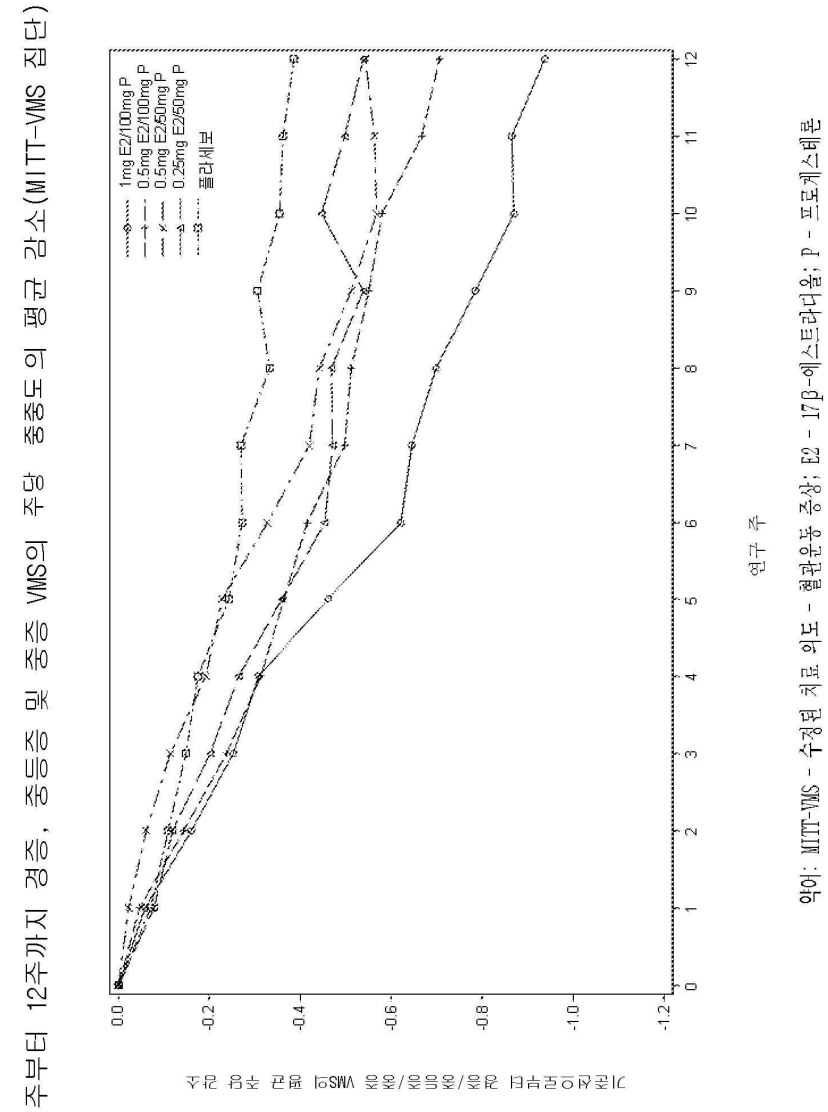


약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

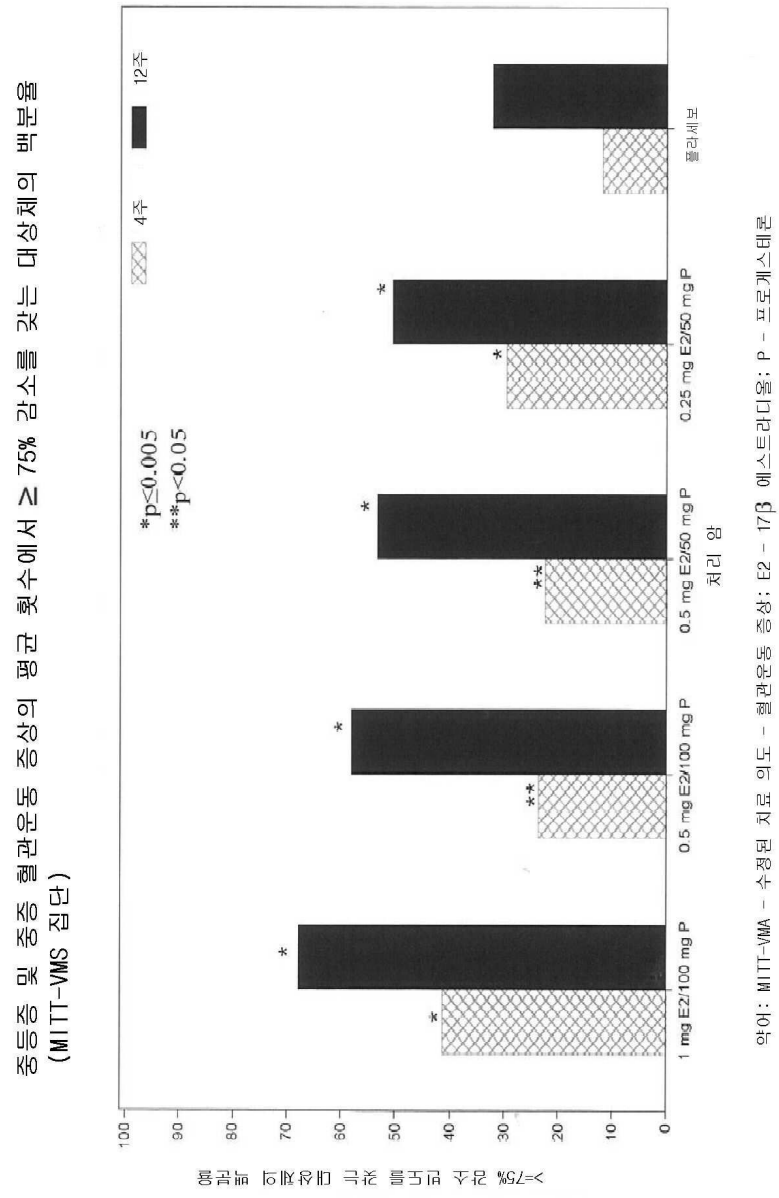
도면9


1주부터 12주까지 경증, 중등증 및 중증 VMS의 주당 횟수의 평균 감소(MITT-VMS 집단)
1mg E2/100mg P
0.5mg E2/100mg P
0.5mg E2/50mg P
0.25mg E2/50mg P
플라세보
기준선으로부터 경증/중등증/중증 VMS의 평균 주당 감소
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
연구 주
약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

도면10

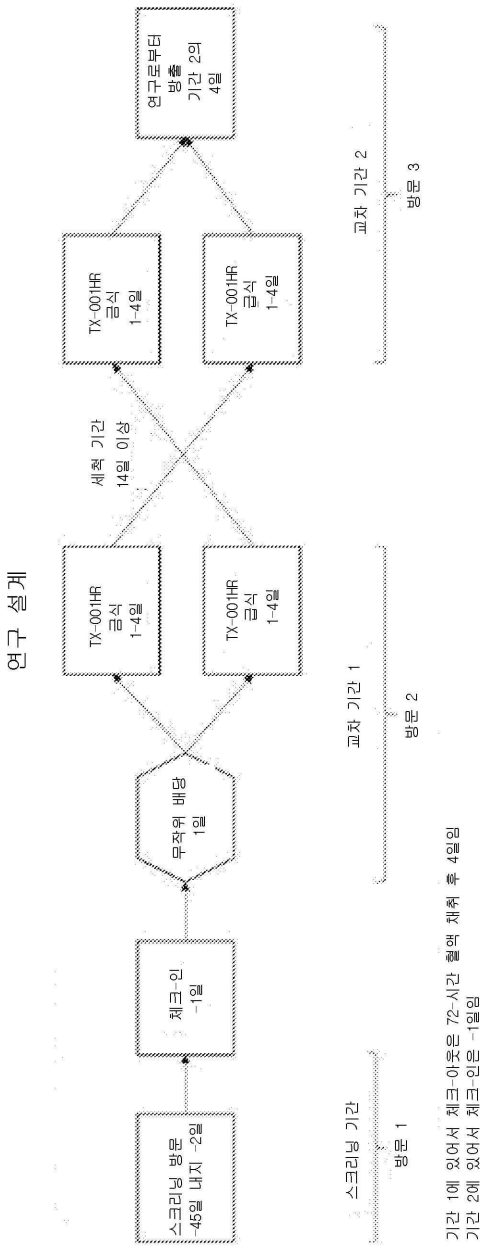

1주부터 12주까지 경증, 중등증 및 중증 VMS의 주당 중증도의 평균 감소(MITT-VMS 집단)
1mg E2/100mg P
0.5mg E2/100mg P
0.5mg E2/50mg P
0.25mg E2/50mg P
플라세보
기준선으로부터 경증/중등증/중증 VMS의 평균 주당 감소
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
연구 주
약어: MITT-VMS - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β-에스트라디올; P - 프로게스테론

도면11

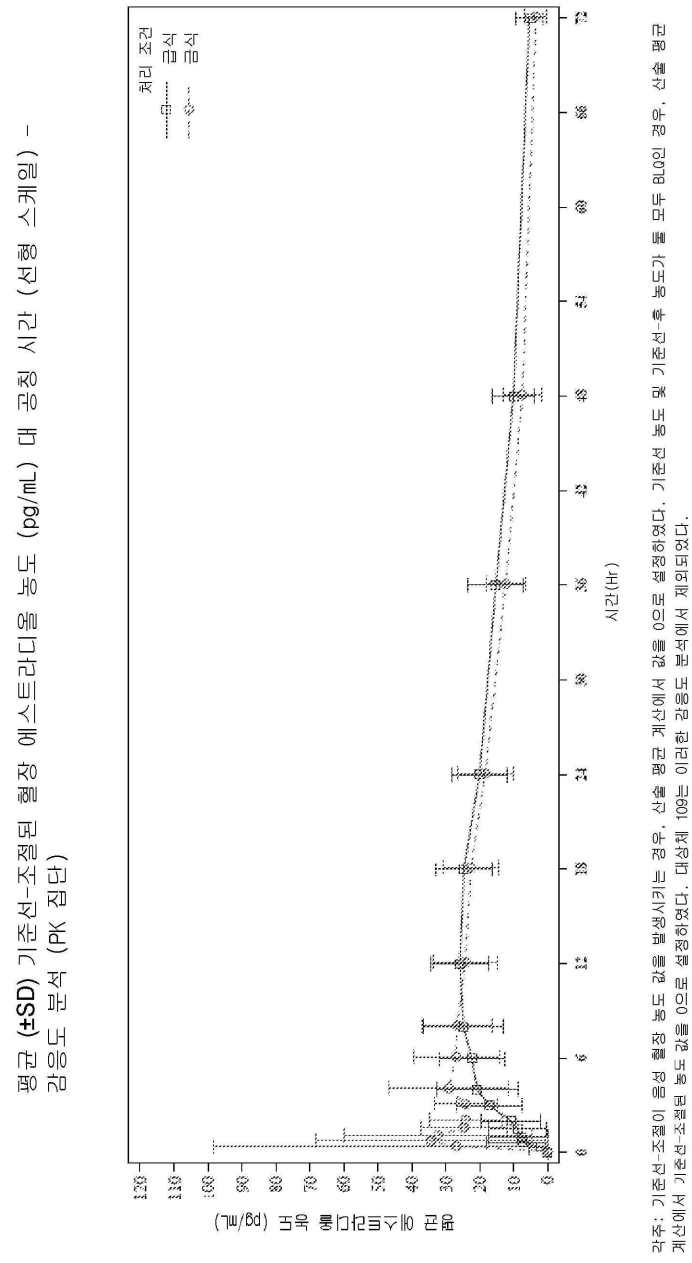


약어: MITT-VMA - 수정된 치료 의도 - 혈관운동 증상; E2 - 17β 에스트라디올; P - 프로게스테론

도면12

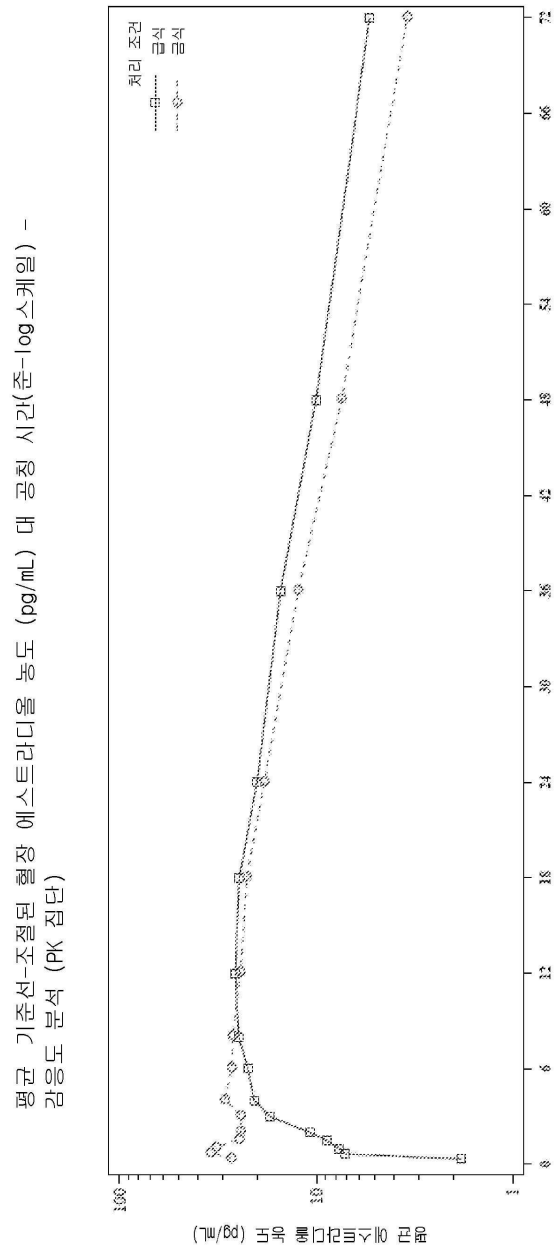

연구 설계
스크리닝 방문
-45일 내지 -2일
체크-인
-1일
무작위 배당
1일
TX-001HR
금식
1-4일
TX-001HR
금식
1-4일
세척 기간
14일 이상
TX-001HR
금식
1-4일
TX-001HR
금식
1-4일
연구로부터
방출
기간 2의
4일
스크리닝 기간
방문 1
교차 기간 1
방문 2
교차 기간 2
방문 3
기간 1에 있어서 체크-아웃은 72-시간 혈액 채취 후 4일임
기간 2에 있어서 체크-인은 -1일임

도면13



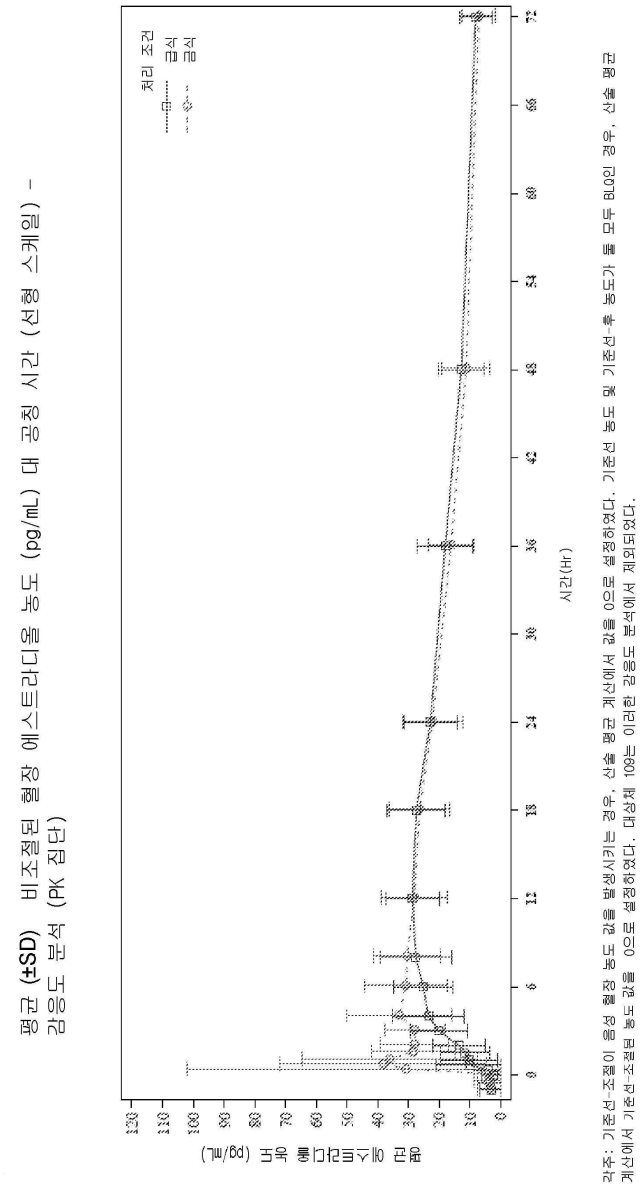
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산술 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산술 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. 대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면14



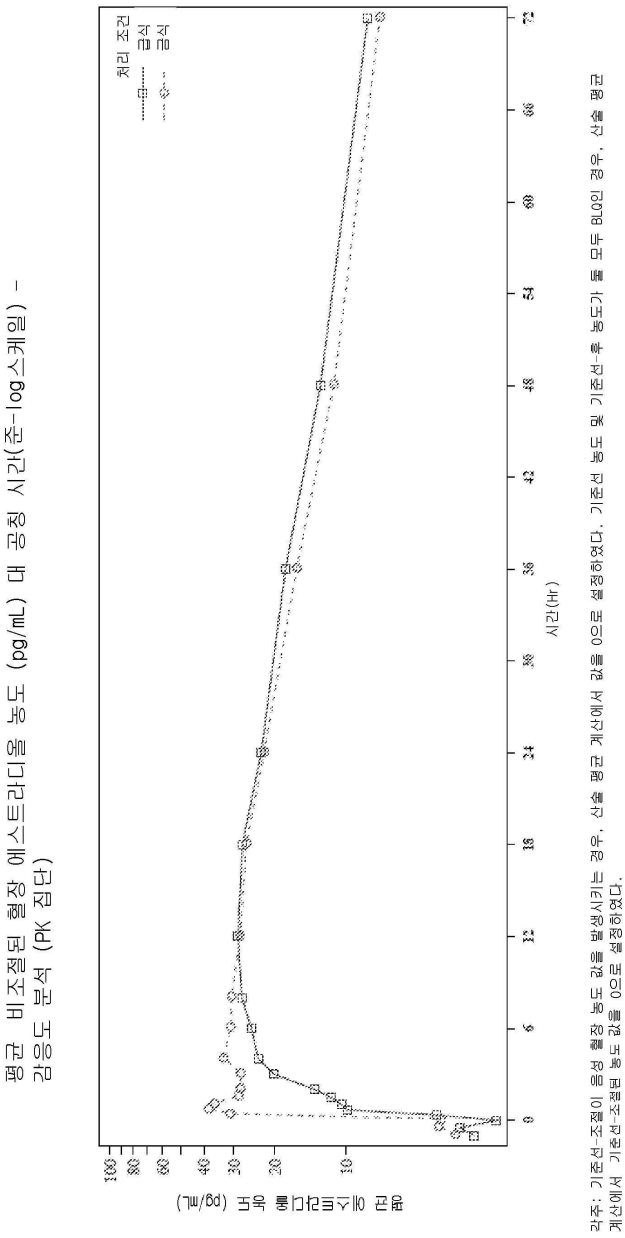
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. t=0 시점은 0으로 설정하였다.
이 그래프에 제시된 첫 번째 데이터 지점은 20분 시점이다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면15



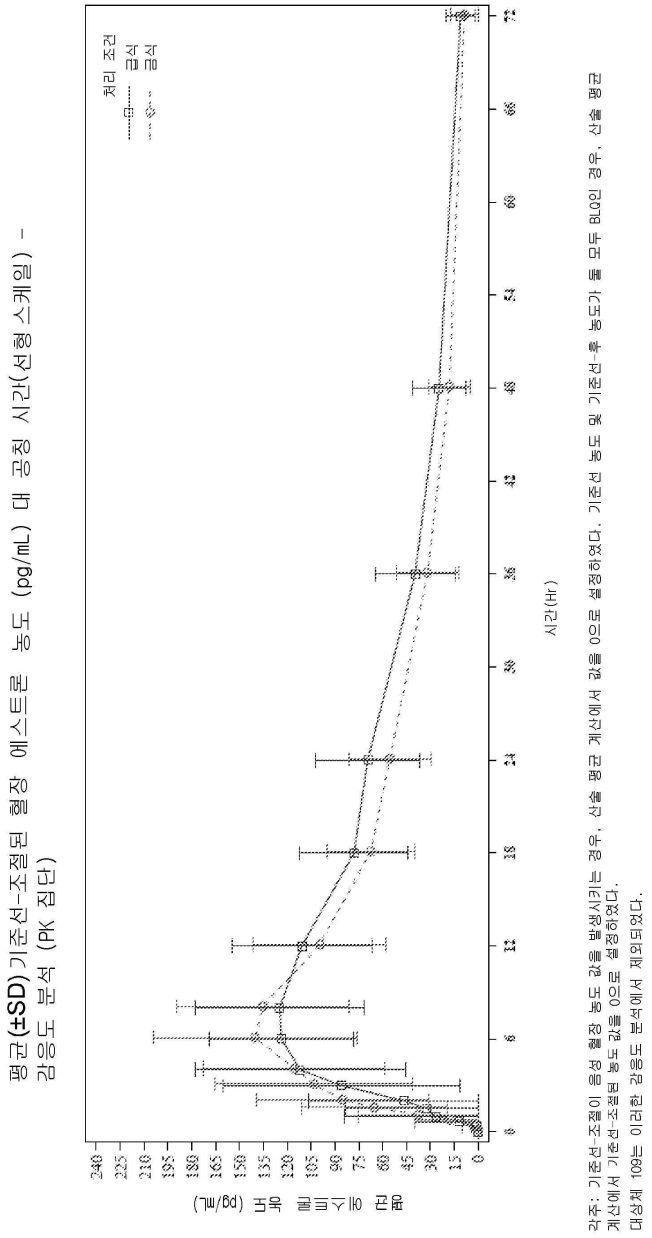
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선 후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. 대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면16



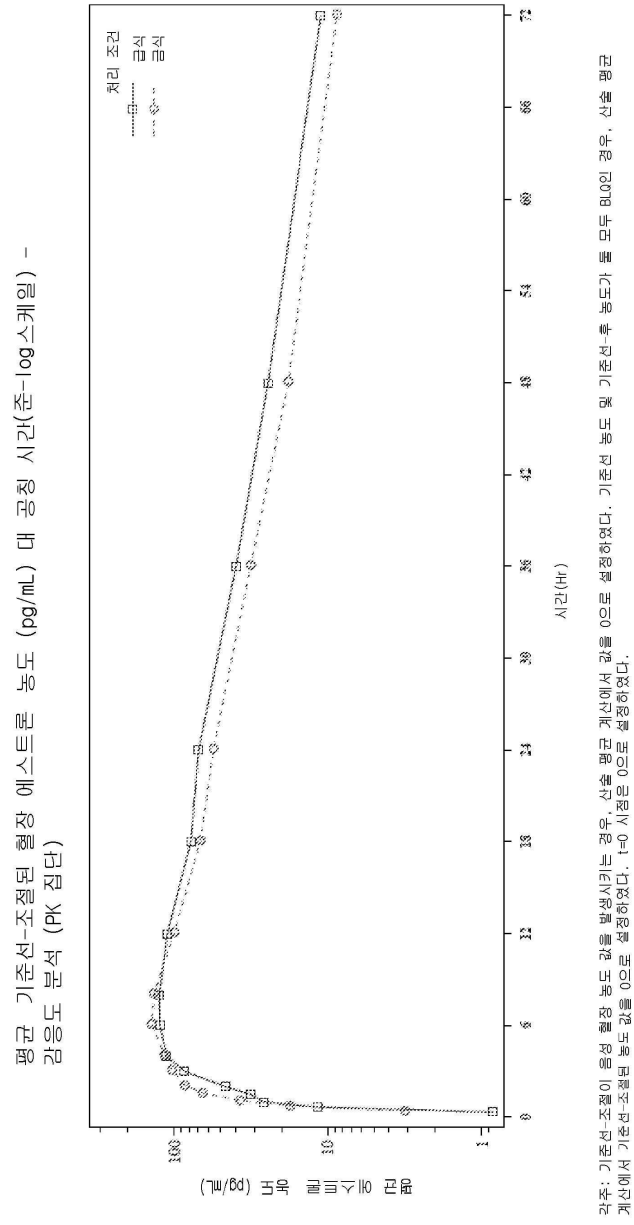
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면17



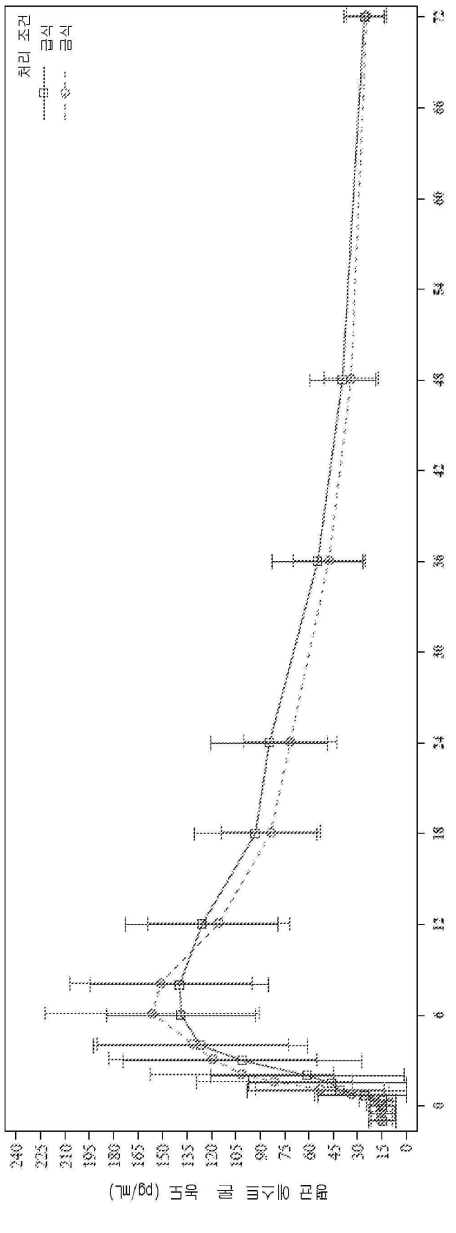
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산술 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산술 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면18



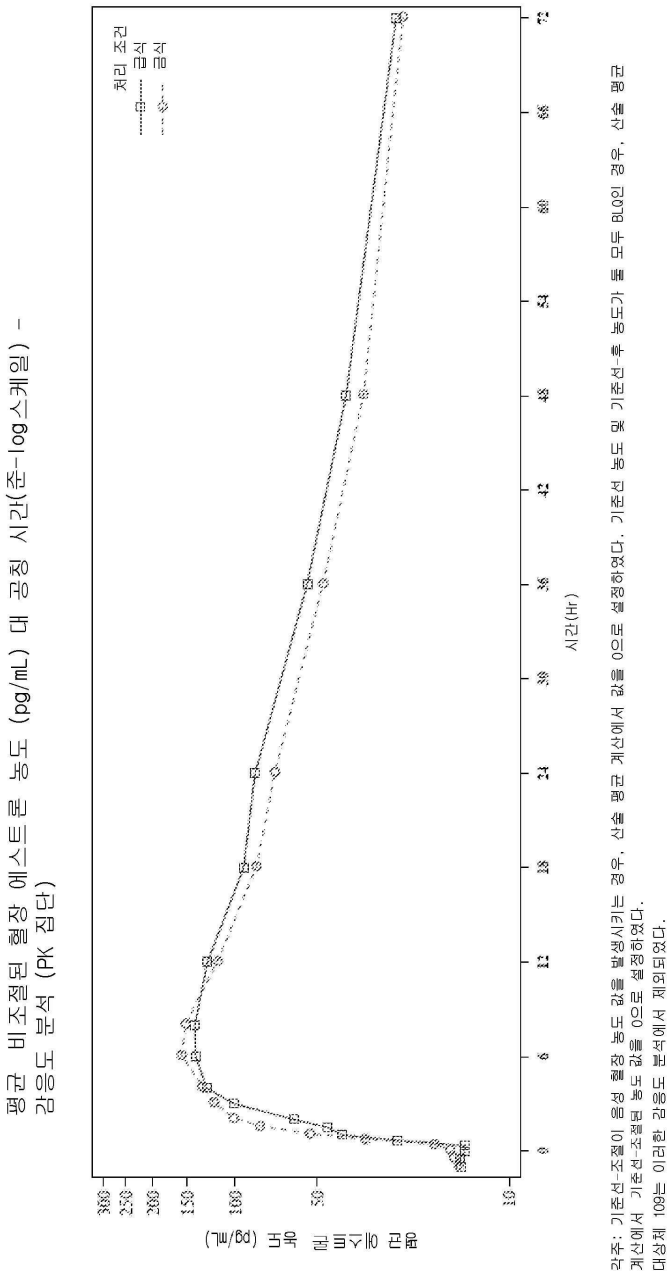
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산술 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산술 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다; t=0 시점은 0으로 설정하였다.
이 그래프에 제시된 첫 번째 데이터 지점은 20분 시점이다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면19



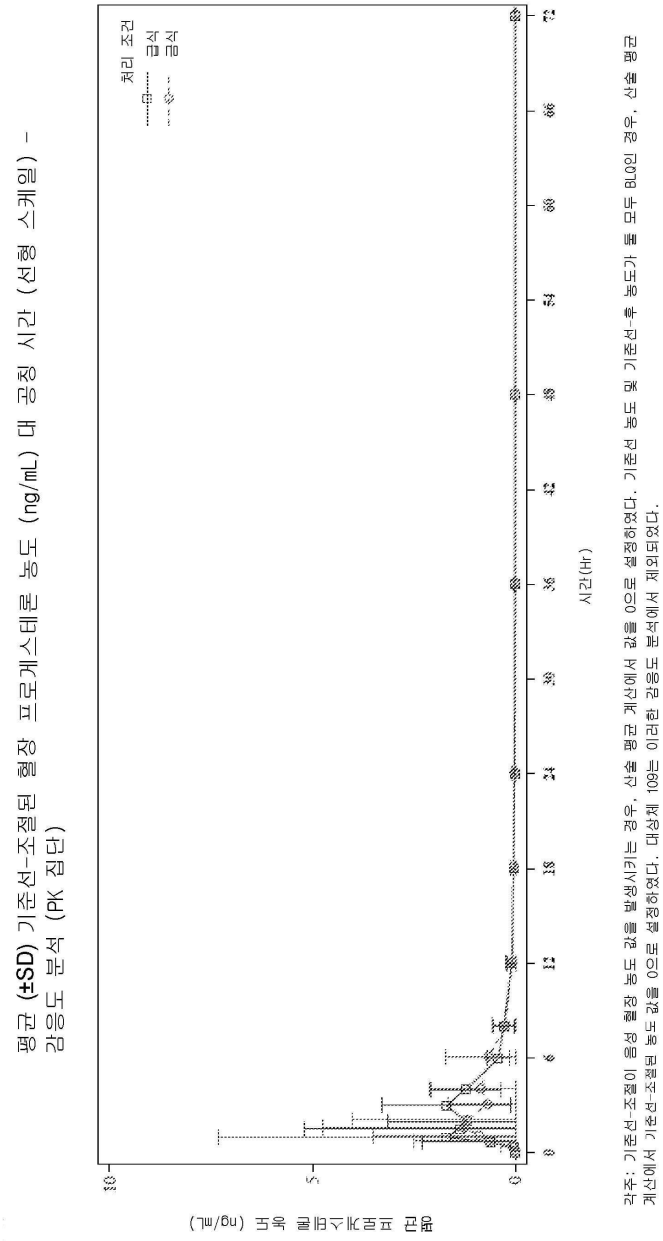
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. 대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면20



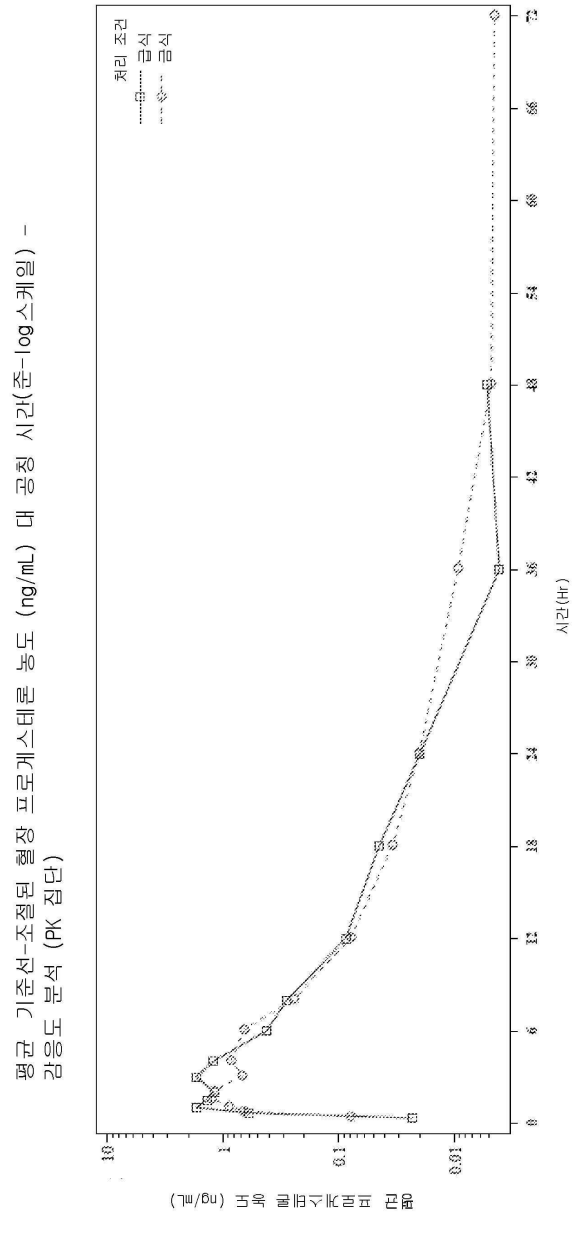
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산술 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산술 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면21



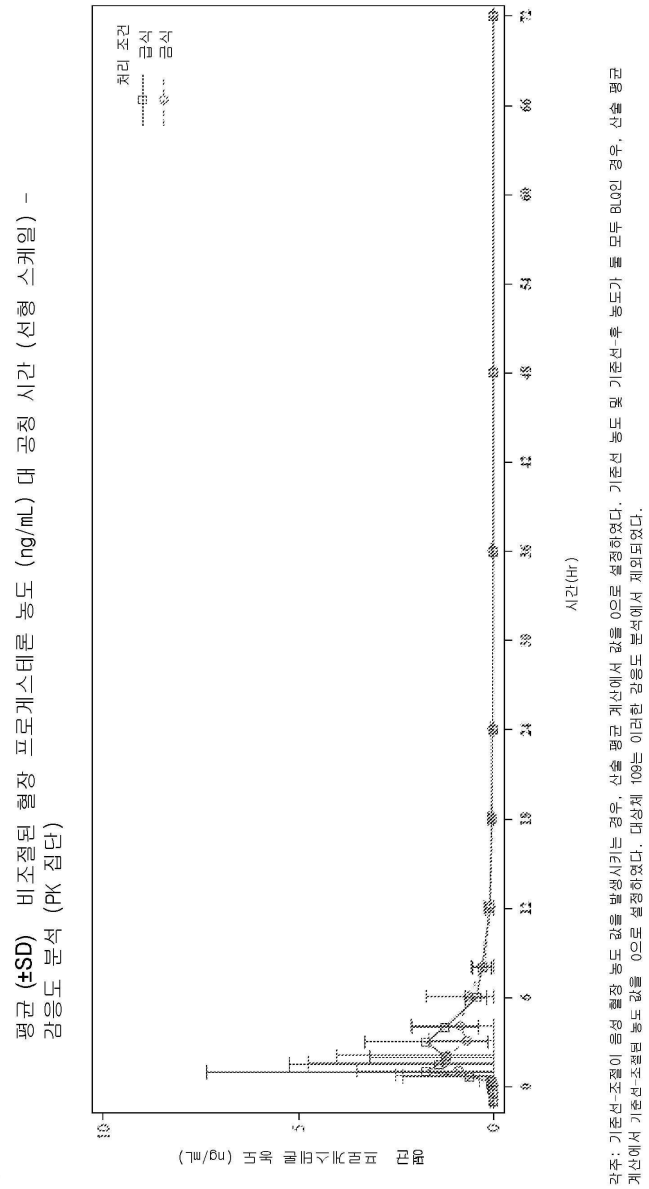
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. 대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면22



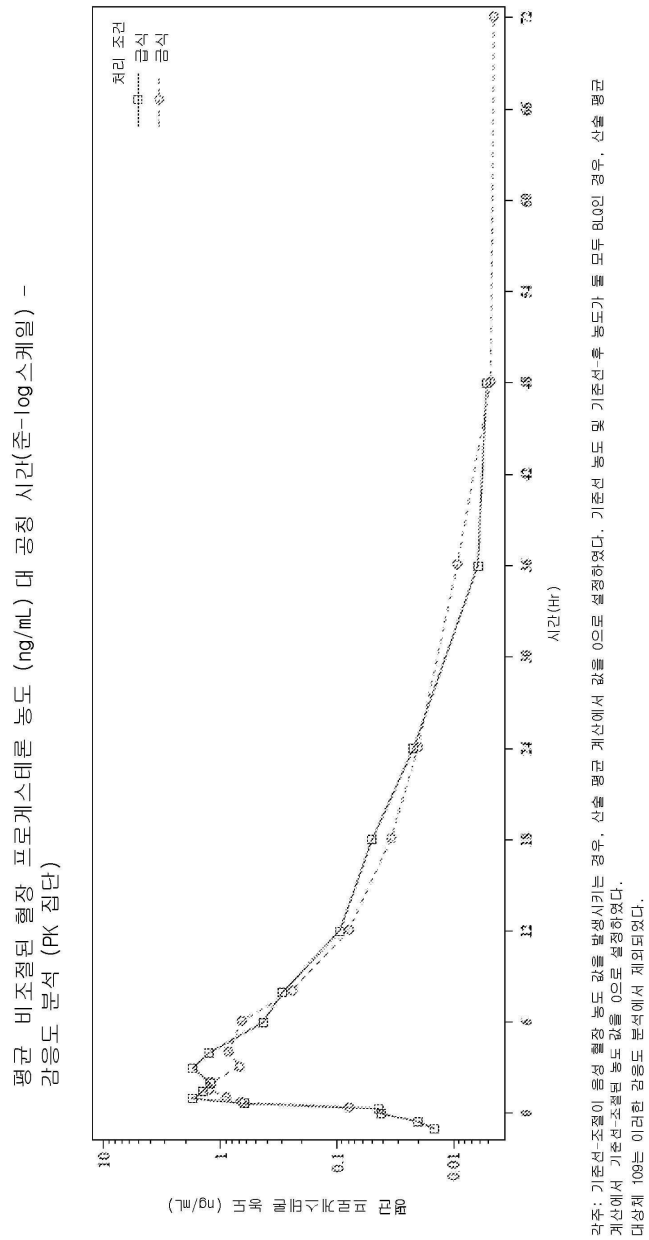
각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. t=0 시점을 0으로 설정하였다.
이 그래프에 제시된 첫 번째 데이터 지점은 20분 시점이다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면23



각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산술 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산술 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다. 대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.

도면24



각주: 기준선-조절이 음성 혈장 농도 값을 발생시키는 경우, 산출 평균 계산에서 값을 0으로 설정하였다. 기준선 농도 및 기준선-후 농도가 둘 모두 BLQ인 경우, 산출 평균 계산에서 기준선-조절된 농도 값을 0으로 설정하였다.
대상체 109는 이러한 감응도 분석에서 제외되었다.