【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第６部門第１区分
【発行日】平成17年4月14日(2005.4.14)

【公表番号】特表2005-503530(P2005-503530A)
【公表日】平成17年2月3日(2005.2.3)
【年通号数】公開・登録公報2005-005
【出願番号】特願2001-523874(P2001-523874)
【国際特許分類第７版】
　Ｇ０１Ｎ　33/74
　Ｃ１２Ｑ　 1/06
　Ｇ０１Ｎ　33/50
// Ｇ０１Ｎ　33/53
【ＦＩ】
　Ｇ０１Ｎ　33/74
　Ｃ１２Ｑ　 1/06
　Ｇ０１Ｎ　33/50　　Ｇ
　Ｇ０１Ｎ　33/53　　Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成14年3月25日(2002.3.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【書類名】明細書
【発明の名称】ホルモン補充療法のモニタリング
【特許請求の範囲】
【請求項１】閉経前後の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングする方法であって、
ａ．閉経前後の女性から体液試料を入手し、
ｂ．約７日～約９０日の間隔で閉経前後の女性の体液のホルモンレベルを試験し、ここで、ホルモンレベルの試験は、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、及びエストリオールの少なくとも１つのレベルについて試験することを含んで成る；そして
ｃ．当該試験結果に基づいて女性に投与される補充ホルモンのレベルを調節すること、
を含んで成る方法。
【請求項２】閉経初期又は閉経後期の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングする方法であって：
ａ．閉経初期又は閉経後期の女性から体液試料を入手し、
ｂ．約３０日～約１８０日の間隔で閉経初期又は閉経後期の女性の体液のホルモンレベルを試験し、ここで、ホルモンレベルの試験は、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、及びエストリオールの少なくとも１つのレベルについて試験することを含んで成る；そして
ｃ．当該試験結果に基づいて女性に投与される補充ホルモンのレベルを調節すること、
を含んで成る方法。
【請求項３】前記体液が唾液である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】前記体液が唾液である、請求項２に記載の方法。
【請求項５】閉経前後の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするキッ

トであって：
ａ．体液回収用具；
ｂ．請求項１に記載の方法に従い、閉経前後の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするための前記体液回収用具を用いるための説明書を含んで成るキット。
【請求項６】閉経初期又は閉経後期の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするためのキットであって：
ａ．体液回収用具；
ｂ．請求項２に記載の方法に従い、閉経の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするための前記体液回収用具を使用するための説明書、
を含んで成るキット。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明の分野
本発明は、閉経の種々の段階におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするための方法に関する。
【０００２】
本発明の背景
閉経は、受胎能の終わりを表す、女性の一生における自然の事象であり、そしてエストロゲン及びプロゲステロンの卵巣での産生の低下から生じる。厳格な意味において、閉経は最後の月経期間から１年後に起こる、ある日の事象を意味する。多くの女性が、「自然な」閉経を経験するが、複数の女性が、多くの医学的な干渉のいずれか１つ、例えば卵巣の外科的摘出、又は放射線又は化学療法による卵巣の損傷により、「誘導された」閉経を経験する。
【０００３】
閉経前後は最大７年間を意味し、ここで、女性は月毎のエストロゲンレヘルの幅広い変動を有する。閉経前後は、女性が４０代のときに通常開始し、そして月経停止から１年後に終了する。閉経前後の間、女性は１ヶ月エストロゲン欠乏にあることもあるが、次の月は欠乏状態にはない。彼女達は、月毎に変動し得る閉経の症状、例えば一過性熱感及び不眠を経験することがある。閉経前後の間、エストロゲン欠乏の診断は、厳密に１ヶ月で、かつ適切なホルモン補充療法（「ＨＲＴ」）を処方され得るが、次の月は、ＨＲＴ量は多過ぎるか、又は十分でないことがある。
【０００４】
閉経／閉経後の初期（以後「閉経初期」と称する）は、閉経終了から１年後を始まりとする１０年間を意味し、このとき、女性は典型的に５０代から６０代前半である。閉経初期の間、エストロゲンレベルは一慣して低い傾向にあるが、生活様式の変化、疾患、体重の増大又は減少、運動の増大又は減少、並びに／あるいはストレスが最適なＨＲＴ量を変化させることがある。
【０００５】
閉経／閉経後の後期（以降「閉経後期」と称する）は、６５才以上で開始する。高齢の女性におけるエストロゲン代謝についてはほとんど知られておらず、そして７０才～９０才の女性の間で有意に異なることがある。生様様式の変化、疾患、体重の増大又は減少、運動の増大又は減少、並びに／あるいはストレスは最適なＨＲＴ量を変化させることがあり、このことは非常に高齢な女性において減少し得る。
【０００６】
閉経前の女性における主要な循環エストロゲンは、エストラジオール－１７βである。エストラジオールは直接的な卵巣からの分泌によって、又はテストステロン及びエストロンの末梢性の変換によって産生される。
【０００７】
閉経後の女性の有力なエストロゲンはエストロンである（Hammond, Climacteric (Chapter 42, pp.771-790; Danforth's Obstetrics and Gynecology, 7th edition, ed. Scott e

t al., JB Lippincott Co., Philadelphia, PA (1994))）。エストロンの生物学的能力はエストラジオールの１／３にすぎない。閉経後の卵巣及び副腎は事実上エストロンを全く産生しない。閉経後の産生率は、エストロンの場合４０μｇ／日であり、そしてエストラジオールの場合６μｇ／日であり、これを生殖年齢の女性において比較すると、エストラジオールの場合は８０～５００μｇ／日であり、そしてエストロンの場合は８０～３００μｇ／日である（Hammond, 1994 ）。

【０００８】

閉経後の女性において、事実上全てのエストラジオールがエストロンの変換によるものと思われる（Hammond, 1994 ）。閉経の女性におけるテストステロンの産生は一定のままであるが、わずかに約０．１％のテストステロンがエストラジオールに変換される。閉経後の女性におけるテストステロンレベルは、エストロゲンレベルと同程度ではないが低下する。

【０００９】

処方されるエストロゲン補充療法は、長年閉経に関連する障害を処置するために広く使用されてきた。しかしながら、エストロゲン療法はなおも非常に「一か八か」の処置である（米国特許第５，５５０，０２９号を参照のこと。これは引用によってその全体が本明細書に組み入れられる）。ＨＲＴのアプローチは慣習的で経験的なものである。処置は常用の用量で開始され、そして女性が応答しなければ、ＨＲＴの非有効性についての原因を評価することなしに用量が増やされる。（Notelovitz, Comtemporary Ob/Gyn, February 1999 pp.54-64 ）

【００１０】

投与される用量は、女性がどの閉経の時期にあるかに関係無く、そしてエストロゲンレベルが、しばしば閉経前後の女性において月毎に広く変化するという事実に関わらず、年１回の試験結果に基づいて典型的に決定される。（例えば、Notelovitz, February 1999; Santoro et al., J.Clin.Endocrinol.Metab. 81: 1495-150-1 (1996) を参照のこと）。更に、複数の専門家が、症状及び出血以外の任意な手段によって用量をモニタリングする必要がないことを発見している。（From Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility, 4th ed., p.155, Speroff, Glass, and Kase, eds., Williams and Wilkins (MD) 1989 ）。更に、ＨＲＴのプロトコールは、短期間（例えば吐き気又は腹部膨満）又は長期間（例えばガンになりやすさの増大）であり得る、一過性の副作用によって悪影響を及ぼされ得る。

【００１１】

従って、年１回の試験による常用のＨＲＴ療法はしばしば有効でない。この成功を欠いた直接の結果として、わずかに１５％の閉経後の女性が現在もエストロゲン療法を受け、そして８０％程度の女性が処置の開始後にＨＲＴを中止していると推定される。長期間のＨＲＴの結果と関連している不確実さ、及び処置においてありがちな非有効性が、不必要な医療費、代替処置、例えば栄養補助食品の潜在的利益の延期、並びに若干の副作用の危険性、例えば乳ガン及び子宮内膜ガン、高血圧及び胆のうの疾患にかかりやすくなることを、患者についての危険性を相殺する正味の利益無しに引き起こす。更に、エストロゲンに対して良好に応答する女性は、用量の減少による利益を受けることができる。市場には多くのタイプのエストロゲンが存在しており、そして更に多くのものが研究及び開発において存在している。あるタイプのエストロゲンが、別のものよりも個々の必要性により適していることがある。

【００１２】

閉経後の女性の人口は増大している。米国の女性は、現在、閉経後が彼女達の人生の約１／３を占めると推定されている。従って、閉経前後、閉経初期及び後期の問題は、主要な公衆衛生の現状を関心あるものにしてきた。（From Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility, 4th ed., p.134, Speroff, Glass, and Kase, eds., Williams and Wilkins (MD) 1989 ）。エストロゲン欠乏は、多くの問題、例えば骨粗鬆症及び心疾患の危険性の増大と関連している。

【００１３】
従って、閉経の段階及び相当するホルモンレベルの変動を考慮する、ＨＲＴの有効性を評価するための新規アプローチは、長期のＨＲＴの結果と現時点で関連している不確かさを減少させることによって、治療計画における有用性を有するだろう。
【００１４】
本発明の要約
本発明は、閉経前後、閉経初期、又は閉経後期の女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするための方法であって、閉経の段階に依存する間隔で女性の体液中のホルモンレベルを試験し、そして当該試験結果に基づいて女性に投与される補充ホルモンレベルを調節することを含んで成る方法に関する。好ましい態様において、当該試験は唾液で行われる。
【００１５】
好ましい態様の詳細な説明
本発明の方法は、ホルモン補充療法の有効性の、更に積極的なモニタリングを提供し、そしてその結果、閉経の症状、例えばうつ病、一過性熱感、不眠、及び精力の低下に有用なだけでなく、骨粗鬆症及び心疾患に対するホルモン補充療法の保護効果を向上させ得る。
【００１６】
本明細書で使用する場合、用語「閉経」は、閉経後期から１年後に起こる、ある日の事象を意味する。
【００１７】
本明細書で使用する場合、「閉経の女性」は、本明細書で議論されている閉経の段階、例えば閉経前後、閉経、閉経初期、及び閉経後期、のいずれかの女性を意味する。
【００１８】
本明細書で使用する場合、「ホルモン補充療法」は、エストロゲン又はエストロゲン類似体単独での、又はプロゲステロン若しくは他のホルモンと組み合わせた処置を包含する。
【００１９】
本明細書で使用する場合、「閉経前後」は、女性が４０代のときに通常開始する、最長７年間を意味し、ここで、当該女性は月毎に幅広いエストロゲンレベルの変動を有する。閉経前後は、閉経停止から１年後に終了する。
【００２０】
本明細書で使用する場合、「閉経／閉経後の初期」（以後「閉経初期」と称する）は、女性が典型的に５０代から６０代前半にあるときの、月経終了から１年後を始めとする１０年間を意味する。
【００２１】
本明細書で使用する場合、用語「閉経／閉経後後期」（以後「閉経後期」と称する）は６５才以上で起こる。
【００２２】
１つの観点において、前記方法は、患者の閉経の段階に基づいてＨＲＴの有効性をモニタリングし、そして当該試験の結果に基づいたＨＲＴ量の調節の頻度を変えることを含んで成る。
【００２３】
好ましい態様において、閉経前後の女性のホルモンレベルは、約１週間毎から約３ヶ月毎の間でモニタリングされ得る。最も好ましい態様において、閉経前後の女性のホルモンレベルは月１回を基準としてモニタリングされ、そしてＨＲＴ量はこれらのホルモン測定に基づいて調整され得る。このことは、年１回の産科／婦人科検診で試験し、そして１年間一定の量を処方する、標準的な臨床的習慣と対照的である。
【００２４】
別の好ましい態様において、閉経初期又は閉経後期の女性のホルモンレベルは約１ヶ月毎から約６ヶ月毎にモニタリングされ、そしてＨＲＴ量はホルモン測定に基づいて１ヶ月毎に調整され得る。このことは、年１回の産科／婦人科検診で試験し、そして１年間一定の

量を処方する、標準的な臨床的慣習と対照的である。
【００２５】
それぞれの場合において、本発明の方法は、年１回の産科／婦人科検診で試験し、そして閉経前後の女性のホルモンレベルの変動、又は高齢の女性のホルモンレベルの変化を考慮せずに１年間一定の量を処方する、標準的な臨床的慣習と異なる。本発明の更に頻繁なホルモン試験及びＨＲＴ量の調節は、従来技術の方法で可能なものよりも優れたＨＲＴの滴定を可能にする。
【００２６】
好ましい態様において、閉経女性の体液中のエストラジオールレベルは、ＨＲＴの有効性の指標として測定される。更に好ましい態様において、体液中のプロゲステロン、テストステロン、及び／又はエストリオールのレベルも測定される。
【００２７】
本発明において、閉経女性の体液中のエストラジオール、プロゲステロン、テストステロン、卵胞刺激ホルモン、及び／又はエストリオールのレベルを測定するために使用するアッセイのタイプに制限は無い。ホルモン解析のための現在のアッセイのいずれか、同様に将来発展すると思われるアッセイが使用され得る。その様なアッセイの例を後文で詳述する。
【００２８】
前記アッセイは体液、例えば血液（又は血液画分、特に血清若しくは血漿）、尿、子宮頸部又は膣の分泌物、汗、又は唾液のうちのいずれかの試料で実施され得る。唾液が試料採取の単純さについて好ましい。
【００２９】
「試料」は解析される材料であり、そして通常直接的な生物起源のものであるが、前処理が、解析物と通常会合している標準的な生物学的化合物（例えば、全血液試料において血漿から分離された赤血球）のいくつかを除去することもある。
【００３０】
本発明の更に広い観点において、一慣性が維持される限り、体液試料の回収及び取り扱いについて制限は無い。いくつかの体液、例えば唾液及び血漿によっては、ホルモンレベルの多少の日内変動がある。他の体液、特に尿については変動が生じ、そして可能な範囲で、例えば１日のうちの同じ時間で試料を採取することによって、変動を推定することが好ましい。しかしながら、臨床的な体液中の解析物の測定の一貫性を保証するために、他の技術が利用され得る。例えば、クレアチニンは尿中のホルモンアッセイを標準化するために同時に測定され得る。クレアチニンは腎臓において一定の割合で産生され、そしてクレアチニン濃度の測定は、当業界で周知の様に、尿試料中の量の誤差の補正を可能にする。
【００３１】
好ましい態様において、ホルモンレベルは上述の様に測定され、そして用量の変更は、ホルモンレベルが以下の至適範囲から逸脱すると思われる場合に指示される（In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 4th edition, ed. Speroff et al., Williams and Wilkins (Baltimore, MD), p.629 (1989); In Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed., W.B.Saunders and Co. (Philadelphis, PA), pp.1811-1814; 1831-1835; 1999）：
【表１】

ホルモン	起源	至適範囲
エストラジオール	血液	５pg／ml－600pg／ml
エストラジオール非複合型	尿	４－20pg／ml
エストロゲン（合計）	血液	100－400pg／ml
エストロゲン（合計）	尿	15－18pg／ml
エストロン（非複合型）	血液	0.4－25ng／ml
エストロン（非複合型）	尿	10－35ng／ml
プロゲステロン	血液	15ng／dL－2500ng／dL
テストステロン（合計）	血液	15ng／dL－80ng／dL
卵胞刺激ホルモン(FSH)	血液	１－19mIU／ml
FSH	尿	２－15IU／d

【００３２】
本発明の方法に従い、唾液のホルモンレベル（結果として至適な唾液のホルモンレベル）は血液レベルの約１０％であることが想定される。
【００３３】
多くの異なる可能な臨床上の目的により、有効な閉経処置の指標となる実際のホルモンレベル、及び治療するための変更は、担当医によって最良のものが選択される。
【００３４】
臨床解析における当業者には、所定のホルモンについての簡易なアッセイが、追加情報無しに担当医によって得られ、又は解釈されることを期待していないが、ＨＲＴの有効性をモニタリングするための他の情報を組み合わせて熟練の医師によって使用され得ることを認識するだろう。
【００３５】
好ましい態様において、標準的な酵素のイムノアッセイが、ホルモンレベルを測定するために使用される。この技術を用いる典型的なアッセイにおいて、酵素標識した、競合的な結合成分は、当該アッセイの抗体を産生するために使用される免疫原と結合した、エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、及び／又はエストリオール（又は当該アッセイにおいて使用される抗体を産生するために使用されるそれらの一部）を含んで成る。酵素標識はこの部分と、好ましくはかさ高いリンカー、例えばアビジン－ビオチン複合体を介して結合する。その様な競合的結合化合物の使用は、競合物に対する抗体の結合の親和性を操作することを試みることなく、同時に、その様な解析に必要な、急な競合結合曲線を提供することなく抗体を使用可能にする。
【００３６】
典型的なその様なアッセイにおいて、抗体は固体表面、例えばマイクロタイタープレートのウェル、試験管、又は多孔性の試薬片（例えばセルロース又はグラスファイバー）に付着する。続いて、抗体でコーティングした固体表面は同時に試料及び競合的結合化合物と接触させられる。一緒にした、解析物と競合的結合化合物の合計に存在するものより少ない抗体結合部位を提供することによって、溶液中の前記分子の画分のみが固体表面と結合するだろう。存在している解析物の分子が無ければ、結合部位の全てが競合的結合化合物によって塞がれ、その結果最大量の酵素が固体表面に付着する。前記酵素の基質が、試料を洗い流した後に固体表面と接触させられると、当該酵素と基質との反応は、使用者に、試料中に解析物が存在していないこと（ネガティブな結果）を示唆する検出可能なシグナル（通常色の形成）を提供する。解析物が試料中に存在しない場合、解析物は結合部位に関して競合しており、その結果、酵素標識した競合物がほとんど結合し得ない。解析物が結合するのに比べて、あまり素速く抗体と結合しない、かさ高い結合組成物を用いることによって、そして加えた試料の量と比較して、結合部位の数を適切に選択することによって（これは当業者にとって標準的な技術である）、あらかじめ選択した最小レベル以上で存在する解析物は、競合的結合組成物の結合及び、それによる固体表面に対する酵素の結

合を考慮しないだろう。従って、十分な解析物が試料中に存在するならば、色の変化を生む反応後に酵素は存在せず、そしてこの結果、反応混合物は同一の色のままである（すなわち、この反応スキームを用いるポジティブな反応）。

【００３７】

色の形成が解析物の存在の指標となる他の反応スキームも使用され得る。これまでの例は、エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、及び／又はエストリオールが測定され得る競合的結合アッセイの多くのタイプのうちの１つに過ぎない。

【００３８】

エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、及び／又はエストリオールについてのアッセイにおける使用のための抗体の産生は常用のものであり、そして本明細書では詳細に説明しない。抗体を産生する技術は文献において周知であり、そしてAntibodies: A Laboratory Manual (1988) Eds. Harlow and Lane, Cold Spring Harbor Laboratories Press, 並びに米国特許第４，３８１，２９２号、第４，４５１，５７０号及び第４，６１８，５７７号の適用によって例示される。エストラジオールに特異的な抗体の産生の例については、Lasley et al., Fertility and Sterility (1985) 43: 861-867 、及びMunro et al., Abstract, Society for Gynecologic Investigation, San Diego, March 1989 を参照のこと。同一の技術が、テストステロン、プロゲステロン、及び／又はエストリオールに対する抗体を産生するのに使用され得る。ステロイド類に特異的な抗体の産生のための一般的な技術の簡単な説明は、この方法に不慣れなもののために、含める。

【００３９】

動物は、上述の様に調製した、免疫原、通常タンパク質と共有結合した注目のホルモンを含む組成物を注射される。複数回の注射又はアジュバントの使用は、最大の免疫系の刺激及び抗体の産生を保証するでろう。ポリクローナル抗体が所望ならば、それらは単純に免疫化した動物から血液を採取し、そして標準的な技術によって他の血液成分から抗体を分離することによって調製され得る。モノクローナル抗体を得るために、免疫化した動物由来の脾臓又はリンパ球を摘出し、そして不死化させ、又は当業者に知られている細胞融合法によってハイブリドーマを調製するために使用される。不死化細胞によって分泌される抗体は、所望の特異性の抗体を分泌するクローンを決定するためにスクリーニングされる。モノクローナル抗エストリオール抗体の場合、当該抗体はエストリオールと結合しなければならない。所望の特異性の抗体を産生する細胞は、所望のモノクローナル抗体を産生するために選択され、クローン化され、そして増殖させられる。

【００４０】

抗体は、固体支持材料に対するタンパク質材料の付着について知られている技術を用いて、本発明のアッセイにおける使用のために固体表面に付着され得る。固体の支持体は試験管又はマイクロタイタープレートのプラスチック表面、ポリマービーズ、ディップスティック、あるいはフィルター材料を含む。当該付着方法は、前記支持体に対するタンパク質の非特異的吸着及び、典型的には遊離アミノ基を介する、固体支持体上の化学反応基、例えば活性化カルボキシル、ヒドロキシル、又はアルデヒド基に対するタンパク質の共有結合を含む。

【００４１】

本発明の好ましい観点において、試験され得る体液は体液回収キット、例えば、限定しないが、引用によってその全体が本明細書に組み入れられる、米国特許第５，７８６，２２７号及び第５，７８６，２２８号に記載のものに回収される。前記体液回収キットは、試料がフィルター中に存在している防腐剤又は他の物質、例えば色素又はプロテアーゼ阻害剤と混合された後に、特に粘性のある生物学的試料、例えば唾液を管の内側に回収し、そして保存するために適合させられる。

【００４２】

任意な数の材料がフィルター上に存在することもあり、その結果、それらは特に回収される試料に依存して試料と混合される。生物学的試料の場合、これは通常防腐剤を含む。防腐剤の例はアジ化ナトリウム（NaN_3）及びＰｒｏｃｌｉｎ（商標）を含む。唾液にと

って特に好ましい防腐剤はチメロサールである。前記防腐剤の一般的な操作特性は、それらが、それらと一緒に混合される体液中で可溶性であり、そして前記回収キットを使用する条件下で保存するのに十分なほど安定であることにある。これらの条件が試料及び試料が回収される方法によって変わるので、幅広い因子が使用され得る。例えば、家庭での使用のために設計される回収キットは、比較的おだやかな保存条件を提供し、そしてかなり繊細な防腐剤を使用可能にする様に冷蔵され得る。現場作業のために設計される試験キットは、幅広い異なる温度及び湿度にかけられることがあり、そしてその結果、当該キットにおいて使用される防腐剤を制限することがある。

【００４３】

前記フィルター上に存在し得る他の材料として色素があり、これは、均一な混合が行われたか否かを直ちに決定ことを可能にする。色素の例には、回収される材料中で可溶性である様に選択される、標準的な色素のカタログに記載されている多くの標準的な色素のいずれかが含まれる。唾液の回収に特に有用な色素は、ＦＤＮＣ　Ｂｌｕｅ　＃１である。前記色素の必須の特徴は、それが回収される液体中で可溶性であることである。

【００４４】

本発明の個々の回収用具は、上述した２つのタイプの複数の管及び複数のキャップを含んで成る体液回収キット中に保管される。前記キットは通常、直ちに利用しやすい方法で管及びキャップを保持する様に適合された容器を含んで成るだろう（個々の管が市販の回収キット内の原紙から得られたラック様用具の穴に挿入される、試験管ラックにおいて使用される典型的なタイプのもの）。個々の管は使用を容易にするための、内蔵のラベル（例えば、患者の名前並びに回収の日付け及び時間のためのスペースを含んでいる）を有することがあり、そして特定の試料のタイプに適合した注意書きが個々の管を有する箱に含まれることがある。

【００４５】

本発明は更に、閉経初期又は閉経後期の女性においてホルモン補充療法の有効性をモニタリングするためのキットであって、体液回収用具、例えば上述のもの、及び上述した本発明の方法を用いることによって閉経女性におけるホルモン補充療法の有効性をモニタリングするための体液回収用具を用いるための説明書を含んで成るキットを提供する。

【００４６】

本発明が実施の詳細そのもの、あるいは、示し、そして記載した化合物、組成物、方法、手段又は態様そのものに限定されないことを理解すべきであり、明白な様に変更及び等価なものは当業者にとって明らかであり、そしてその結果、本発明は特許請求の範囲にのみ限定される。