

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-508275

(P2010-508275A)

(43) 公表日 平成22年3月18日 (2010.3.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	4 C 0 8 4
A 6 1 P 15/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁)

(21) 出願番号	特願2009-534693 (P2009-534693)	(71) 出願人	507115698
(86) (22) 出願日	平成19年10月30日 (2007.10.30)		デュラメド ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月5日 (2009.6.5)		インコーポレーティッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/022832		アメリカ合衆国 オハイオ州 シンシナテ
(87) 国際公開番号	W02008/127303		ィ デュラメド ドライブ 5040
(87) 国際公開日	平成20年10月23日 (2008.10.23)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	11/554, 571		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成18年10月30日 (2006.10.30)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 用量漸増長期サイクル治療プログラムを利用するホルモン処置の方法

(57) 【要約】

本発明は、エストロゲンおよびプロゲステンを、連続30日間または31日間を上回る期間女性に投与し、任意で、ホルモンを投与しない期間、またはエストロゲンの投与の期間がそれに続く、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する。開示された治療プログラムは、避妊的および非避妊的利点を提供するために女性に投与されうる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

以下の段階を含む、避妊の方法：

それを必要としている女性に、エストロゲンおよびプロゲステンを連続30日間を上回る期間投与する段階であって、

エストロゲンおよびプロゲステンが少なくとも3つの相で投与され、

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しいかまたはより高く、

第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しいかまたはより高く、

第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高く、かつ

第三相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高い、段階。

【請求項 2】

第一相、第二相、および第三相におけるプロゲステンの一日量が互いに等しい、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量より高く、かつ第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量より高い、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量と等しく、かつ第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量より高い、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量より高く、かつ第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量と等しい、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

プロゲステンの一日量のそれぞれが、レボノルゲストレル150 μg と等価である、請求項2記載の方法。

【請求項 9】

第一相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル100 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル125 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

第三相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル150 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 12】

第一相、第二相、および第三相におけるエストロゲンの一日量が互いに等しい、請求項1記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高く、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項1記載の方法。

【請求項 14】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しく、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高く、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しい、請求項1記載の方法。

10

【請求項 16】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1記載の方法。

【請求項 17】

第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1記載の方法。

【請求項 18】

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール15 μ g ~ 25 μ gと等価である、請求項1記載の方法。

20

【請求項 19】

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μ gと等価である、請求項18記載の方法。

【請求項 20】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μ g ~ 30 μ gと等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール25 μ gと等価である、請求項20記載の方法。

30

【請求項 22】

第三相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール25 μ g ~ 35 μ gと等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 23】

第三相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール30 μ gと等価である、請求項22記載の方法。

【請求項 24】

エストロゲンおよびプロゲステンが経口投与され、エストロゲンの一日量がエチニルエストラジオール15 μ g ~ 50 μ gと等価であり、かつプロゲステンの一日量がレボノルゲステル100 μ g ~ 150 μ gと等価である、請求項1記載の方法。

40

【請求項 25】

プロゲステンが、レボノルゲステル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、デソゲステル、ゲストデン、ジエノゲスト、ノルゲスチマート、酢酸シプロテロン、ノルエルゲストロミン、エトノゲステル、プロゲステロン、二酢酸エチノジオール、ノルゲステル、トリメゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項 26】

エストロゲンが、エチニルエストラジオール、エストラジオール、酢酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、メストラノール、ならびにそれらのエステル、コンジュゲ

50

ート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項 27】

エストロゲンおよびプロゲステンが連続31日間～190日間の期間投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 28】

各相が7日間～84日間である、請求項1記載の方法。

【請求項 29】

エストロゲンおよびプロゲステンが39日間～61日間の期間投与される、請求項27記載の方法。

【請求項 30】

エストロゲンおよびプロゲステンが42日間～60日間の期間投与される、請求項29記載の方法。

【請求項 31】

第一相が7日間～21日間である、請求項29記載の方法。

【請求項 32】

第二相が14日間～28日間である、請求項29記載の方法。

【請求項 33】

第三相が7日間～25日間である、請求項29記載の方法。

【請求項 34】

エストロゲンおよびプロゲステンが74日間～96日間の期間投与される、請求項27記載の方法。

【請求項 35】

エストロゲンおよびプロゲステンが77日間～95日間の期間投与される、請求項34記載の方法。

【請求項 36】

エストロゲンおよびプロゲステンが84日間の期間投与される、請求項34記載の方法。

【請求項 37】

第一相が14日間～42日間である、請求項34記載の方法。

【請求項 38】

第二相が14日間～42日間である、請求項34記載の方法。

【請求項 39】

第三相が14日間～53日間である、請求項34記載の方法。

【請求項 40】

第一相が21日間であり、第二相が21日間であり、かつ第三相が42日間である、請求項36記載の方法。

【請求項 41】

第一相が21日間であり、第二相が42日間であり、かつ第三相が21日間である、請求項36記載の方法。

【請求項 42】

第一相が42日間であり、第二相が21日間であり、かつ第三相が21日間である、請求項36記載の方法。

【請求項 43】

エストロゲンおよびプロゲステンが95日間～117日間の期間投与される、請求項27記載の方法。

【請求項 44】

エストロゲンおよびプロゲステンが98日間～116日間の期間投与される、請求項43記載の方法。

【請求項 45】

第一相が14日間～28日間である、請求項43記載の方法。

【請求項 46】

10

20

30

40

50

第二相が35日間～49日間である、請求項43記載の方法。

【請求項47】

第三相が35日間～53日間である、請求項43記載の方法。

【請求項48】

エストロゲンおよびプロゲステンが123日間～145日間の期間投与される、請求項27記載の方法。

【請求項49】

エストロゲンおよびプロゲステンが126日間～144日間の期間投与される、請求項48記載の方法。

【請求項50】

10

第一相が35日間～49日間である、請求項48記載の方法。

【請求項51】

第二相が42日間～56日間である、請求項48記載の方法。

【請求項52】

第三相が35日間～53日間である、請求項48記載の方法。

【請求項53】

エストロゲンおよびプロゲステンが165日間～187日間の期間投与される、請求項27記載の方法。

【請求項54】

エストロゲンおよびプロゲステンが168日間～186日間の期間投与される、請求項53記載の方法。

20

【請求項55】

第一相が35日間～49日間である、請求項53記載の方法。

【請求項56】

第二相が56日間～70日間である、請求項53記載の方法。

【請求項57】

第三相が63日間～81日間である、請求項53記載の方法。

【請求項58】

ホルモンを投与しない期間をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項59】

30

ホルモンを投与しない期間が連続2日間～10日間である、請求項58記載の方法。

【請求項60】

エストロゲンを連続2日間～10日間の期間投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項61】

エストロゲンを連続7日間の期間投与する段階を含む、請求項60記載の方法。

【請求項62】

連続2日間～10日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ gと等価である、請求項60記載の方法。

【請求項63】

40

7日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール10 μ gと等価である、請求項61記載の方法。

【請求項64】

第二の活性作用物質を投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項65】

第二の活性作用物質が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項64記載の方法。

【請求項66】

第二の活性作用物質が、カルシウム、鉄、および葉酸からなる群より選択される、請求

50

項64記載の方法。

【請求項 6 7】

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 6 8】

抗うつ剤が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項67記載の方法。

【請求項 6 9】

抗うつ剤が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である、請求項67記載の方法。

【請求項 7 0】

抗うつ剤が選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SSNRI)である、請求項67記載の方法。

【請求項 7 1】

エストロゲンおよびプロゲステンを単相投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 7 2】

エストロゲンおよびプロゲステンが連続30日間を上回る期間単相投与される、請求項71記載の方法。

【請求項 7 3】

エストロゲンおよびプロゲステンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、連続2日間～10日間のホルモンを投与しない期間が続く、請求項72記載の方法。

【請求項 7 4】

エストロゲンおよびプロゲステンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、連続2日間～10日間の期間エストロゲンが投与される、請求項72記載の方法。

【請求項 7 5】

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項71記載の方法。

【請求項 7 6】

エストロゲンおよびプロゲステンが、経口、経皮、腔内、埋め込み型ペレット、および注入可能な液体剤形からなる群より選択される剤形である、請求項1記載の方法。

【請求項 7 7】

以下の段階を含む、避妊の方法：

それを必要としている女性に、エストロゲンおよびプロゲステンを連続42日間を上回る期間投与する段階であって、

エストロゲンおよびプロゲステンが少なくとも2つの相において投与され、

第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高く、かつ

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、段階。

【請求項 7 8】

第一相および第二相におけるプロゲステンの一日量が互いに等しい、請求項77記載の方法。

【請求項 7 9】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量より高い、請求項77記載の方法。

【請求項 8 0】

プロゲステンの一日量がそれぞれ、レボノルゲストレル150 μ gと等価である、請求項78記載の方法。

【請求項 8 1】

第一相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル100 μ gと等価である、請求項77記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8 2】

第二相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル125 μg と等価である、請求項77記載の方法。

【請求項 8 3】

第一相および第二相におけるエストロゲンの一日量が互いに等しい、請求項77記載の方法。

【請求項 8 4】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項77記載の方法。

【請求項 8 5】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項77記載の方法。

【請求項 8 6】

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール15 μg ~ 25 μg と等価である、請求項77記載の方法。

【請求項 8 7】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μg ~ 30 μg と等価である、請求項77記載の方法。

【請求項 8 8】

エストロゲンおよびプロゲステンが経口投与され、エストロゲンの一日量がエチニルエストラジオール15 μg ~ 50 μg と等価であり、かつプロゲステンの一日量がレボノルゲストレル100 μg ~ 150 μg と等価である、請求項77記載の方法。

【請求項 8 9】

プロゲステンが、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、デソゲストレル、ゲストデン、ジエノゲスト、ノルゲスチマート、酢酸シプロテロン、ノルエルゲストロミン、エトノゲストレル、プロゲステロン、二酢酸エチノジオール、ノルゲストレル、トリメゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項77記載の方法。

【請求項 9 0】

エストロゲンが、エチニルエストラジオール、エストラジオール、酢酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、メストラノール、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項77記載の方法。

【請求項 9 1】

エストロゲンおよびプロゲステンが連続31 ~ 190日の期間投与される、請求項77記載の方法。

【請求項 9 2】

各相が7日間 ~ 84日間である、請求項77記載の方法。

【請求項 9 3】

エストロゲンおよびプロゲステンが39日間 ~ 61日間の期間投与される、請求項91記載の方法。

【請求項 9 4】

エストロゲンおよびプロゲステンが42日間 ~ 60日間の期間投与される、請求項93記載の方法。

【請求項 9 5】

エストロゲンおよびプロゲステンが74日間 ~ 96日間の期間投与される、請求項91記載の方法。

【請求項 9 6】

エストロゲンおよびプロゲステンが77日間 ~ 95日間の期間投与される、請求項95記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 97】

エストロゲンおよびプロゲステンが95日間～117日間の期間投与される、請求項91記載の方法。

【請求項 98】

エストロゲンおよびプロゲステンが98日間～116日間の期間投与される、請求項97記載の方法。

【請求項 99】

エストロゲンおよびプロゲステンが123日間～145日間の期間投与される、請求項91記載の方法。

【請求項 100】

エストロゲンおよびプロゲステンが126日間～144日間の期間投与される、請求項99記載の方法。

【請求項 101】

エストロゲンおよびプロゲステンが165日間～187日間の期間投与される、請求項91記載の方法。

【請求項 102】

エストロゲンおよびプロゲステンが168日間～186日間の期間投与される、請求項101記載の方法。

【請求項 103】

ホルモンを投与しない期間をさらに含む、請求項77記載の方法。

【請求項 104】

ホルモンを投与しない期間が連続2日間～10日間である、請求項103記載の方法。

【請求項 105】

エストロゲンを連続2日間～10日間の期間投与する段階をさらに含む、請求項77記載の方法。

【請求項 106】

連続2日間～10日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ gと等価である、請求項105記載の方法。

【請求項 107】

第二の活性作用物質を投与する段階をさらに含む、請求項77記載の方法。

【請求項 108】

第二の活性作用物質が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項107記載の方法。

【請求項 109】

第二の活性作用物質が、カルシウム、鉄、および葉酸からなる群より選択される、請求項107の方法。

【請求項 110】

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項77記載の方法。

【請求項 111】

抗うつ剤が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項110記載の方法。

【請求項 112】

抗うつ剤が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である、請求項110記載の方法。

【請求項 113】

抗うつ剤が選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SSNRI)である、請求項110記載の方法。

【請求項 114】

エストロゲンおよびプロゲステンを単相投与する段階をさらに含む、請求項77記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 1 1 5】

エストロゲンおよびプロゲステロンが連続30日間を上回る期間単相投与される、請求項114記載の方法。

【請求項 1 1 6】

エストロゲンおよびプロゲステロンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、連続2日間～10日間のホルモンを投与しない期間が続く、請求項115記載の方法。

【請求項 1 1 7】

エストロゲンおよびプロゲステロンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、エストロゲンが連続2日間～10日間の期間投与される、請求項115記載の方法。

10

【請求項 1 1 8】

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項114記載の方法。

【請求項 1 1 9】

エストロゲンおよびプロゲステロンが、経口、経皮、腔内、埋め込み型ペレット、および注入可能な液体剤形からなる群より選択される剤形である、請求項77記載の方法。

【請求項 1 2 0】

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一腔リング；

第一腔リングと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第一腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第二腔リング；ならびに、

20

第二腔リングと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第二腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第三腔リング

を含む薬学的キットであって、

腔リングが、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、

薬学的キット。

【請求項 1 2 1】

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一腔リング；

30

第一腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができ、かつ第一腔リングの二倍未満であるプロゲステロン一日量を供給することができる第二腔リング

を含む薬学的キットであって、

腔リングが、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

【請求項 1 2 2】

第二腔リングが、第一腔リングと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、請求項121記載の薬学的キット。

40

【請求項 1 2 3】

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一の経皮デバイス；

第一の経皮デバイスと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第一の経皮デバイスより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第二の経皮デバイス；ならびに

第二の経皮デバイスと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第二の経皮デバイスより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第三の経皮デバイス

を含む薬学的キットであって、

50

経皮デバイスが、エストロゲンおよびプロゲステンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

【請求項 1 2 4】

エストロゲンの一日量およびプロゲステンの一日量を供給することができる第一の経皮デバイス；

第一の経皮デバイスより高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができ、かつ第一の経皮デバイスの二倍未満のプロゲステン一日量を供給することができる第二の経皮デバイス

を含む薬学的キットであって、

経皮デバイスが、エストロゲンおよびプロゲステンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

10

【請求項 1 2 5】

第二の経皮デバイスが、第一の経皮デバイスと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、請求項124記載の薬学的キット。

【請求項 1 2 6】

エストロゲンの一日量およびプロゲステンの一日量を供給することができる第一の経口用量；

第一の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができる第二の経口用量；ならびに

20

第二の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第二の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができる第三の経口用量

を含む薬学的キットであって、

経口用量が、エストロゲンおよびプロゲステンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

【請求項 1 2 7】

エストロゲンの一日量およびプロゲステンの一日量を供給することができる第一の経口用量；

第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができ、かつ第一の経口用量の二倍未満のプロゲステン一日量を供給することができる第二の経口用量

30

を含む薬学的キットであって、

経口用量が、エストロゲンおよびプロゲステンを連続42日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

【請求項 1 2 8】

第二の経口用量が、第一の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、請求項127記載の薬学的キット。

【請求項 1 2 9】

第一の21経口用量、第二の21経口用量、および第三の42経口用量を含む、請求項126記載の薬学的キット。

40

【請求項 1 3 0】

第一の21経口用量、第二の42経口用量、および第三の21経口用量を含む、請求項126記載の薬学的キット。

【請求項 1 3 1】

第一の42経口用量、第二の21経口用量、および第三の21経口用量を含む、請求項126記載の薬学的キット。

【請求項 1 3 2】

第一の経口用量がエチニルエストラジオール20 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、第二の経口用量がエチニルエストラジオール25 μ gおよびレボノル

50

ゲストレル150 μg を供給することができ、かつ第三の経口用量がエチニルエストラジオール30 μg およびレボノルゲストレル150 μg を供給することができる、請求項126記載の薬学的キット。

【請求項 1 3 3】

エストロゲンを供給することができる第四の経口用量をさらに含む、請求項126記載の薬学的キット。

【請求項 1 3 4】

第四の経口用量が、1日当量10 μg のエチニルエストラジオールを含む、請求項133記載の薬学的キット。

【請求項 1 3 5】

第四の7経口用量を含む、請求項133記載の薬学的キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、エストロゲンおよびプロゲステロンの用量漸増長期投与によるホルモン処置の方法に関する。

【背景技術】

【0002】

関連技術

ヒトの月経周期は、結果として一時的な子宮の出血を生じる、反復性の一連のホルモン変化を伴う。正常には、各月経周期は、21日～35日間の平均間隔をもち、慣習的に、月経流出の初日に始まり、次の出血開始の前日に終わる。月経流出の期間は、通常、2日～6日間であり、約20 ml～約60 mlの失血を伴う。

【0003】

月経周期は、卵胞期および黄体期に分けられ、それぞれ、卵巣に生じる変化に対応している。これらの期はまた、子宮の子宮内膜に観察される変化に対応して、増殖期または分泌期としても説明されうる。黄体期の長さは12日～16日間で比較的不变のままであるため、周期の長さにおける変動は、通常、卵胞期における変化による。

【0004】

卵胞期の間、数個の原始卵胞がさらなる成長および発達のため採用される。原始卵胞における顆粒膜細胞は、卵胞刺激ホルモン(FSH)およびエストラジオール受容体を有する。FSH刺激に応じて、顆粒膜細胞はアロマターゼを産生する。この酵素は、莢膜細胞による黄体化ホルモン(LH)に应答して生成された男性ホルモンのアンドロステジオンおよびテストステロンをそれぞれ、エストロンおよびエストラジオールへ変換する。顆粒膜細胞は、有糸分裂を起こして顆粒膜細胞の数およびエストラジオール生成を増加させることにより、エストラジオールに应答する。周期の7日目までに、増大している原始卵胞1個が未知の過程により選択され、排卵時に卵母細胞を放出する卵胞になる。

【0005】

血漿エストラジオールの月経中期上昇は、大きな月経中期LHサージを刺激する。この月経中期LHサージは、卵母細胞内の減数分裂の再開および排卵前期卵胞内の顆粒膜細胞の黄体形成を引き起こす。排卵直前に、外側の卵胞壁が溶解し始め、LHサージの開始から約24時間～36時間目に卵母細胞が放出される。

【0006】

排卵後、顆粒膜細胞および周囲の莢膜細胞は、増大し、脂質を蓄積し、黄体細胞へと変換されるようになる。これにより、月経周期の黄体期が始まる。これらの細胞は、エストラジオールおよびプロゲステロンを分泌する、黄体と呼ばれる新しい血管新生した構造を形成する。LHは、黄体期の間、黄体を維持し、アデニルシクラーゼ系経路で作用して、プロゲステロン生成を刺激する。妊娠が生じない場合には、黄体細胞は退化し、ホルモン分泌の減少が月経に先行する。月経は、すぐに、新たな月経周期の開始に続く。

10

20

30

40

50

【0007】

子宮内膜の増殖は、差し迫った妊娠のために子宮を準備するための役割を果たすことから、ホルモンおよび子宮環境の操作により、避妊をもたらすことができる。例えば、エストロゲンは、フィードバック阻害によりFSH分泌を減少させることが知られている。ある特定の環境下において、エストロゲンはまた、もう一度負のフィードバックにより、LH分泌を阻害することができる。正常な環境下において、排卵の直前に見出される循環しているエストロゲンのスパイクは、排卵直前に生じる性腺刺激ホルモンのサージを誘発し、結果として、排卵を生じる。性交直後のエストロゲンの高投与量もまた、おそらく、着床への干渉によって、受胎を防ぐことができる。

【0008】

プロゲステロンもまた、避妊を提供することができる。エストロゲン後の内因性プロゲステロンは、子宮内膜の妊娠前の変化、ならびに子宮頸および膣における細胞および組織の周期的変化の原因である。プロゲステロンの投与は、子宮頸粘液を濃厚、粘着性、かつ細胞状にさせ、それが精子の輸送を妨げるものと考えられている。プロゲステロンの投与はまた、ヒトにおいて、黄体形成ホルモンの分泌を阻害し、排卵を妨げる。

【0009】

経口避妊の最も流行している形状は、エストロゲンおよびプロゲステロンの両方を組み合わせるピル、いわゆる複合経口避妊用調製物である。または、プロゲステロンのみを含む避妊用調製物がある。しかしながら、プロゲステロンのみの調製物は、複合製剤よりも、より様々な範囲の副作用、特に、より破綻的な出血を起こす。結果として、今日の使用において、複合製剤が、好ましい経口避妊薬である(Shethら、Contraception 25:243 (1982)) (非特許文献1)。

【0010】

7日のプラシーボ間隔を含む従来の21日分のピルパックは、経口避妊薬がより高用量である場合によく効いたが、エストロゲンおよびプロゲステロン成分の両方について、用量が低下するにつれて、特に経口避妊薬使用の初期の月において出血問題の頻度が増加し、一部の患者においては、それが持続することもあった。

【0011】

出血問題を低減させる、および/または女性のためのさらなる効果がある避妊薬についての必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Shethら、Contraception 25:243 (1982)

【発明の概要】

【0013】

発明の簡単な概要

本発明は、女性が、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲステロンを投与され、任意で、続いて、連続2日間～10日間のホルモンを投与しない期間がある、または連続2日間～10日間の期間のエストロゲンの投与がある、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する。

【0014】

本発明は、避妊の方法を目的とし、この方法は、連続30日間または31日間を上回る期間、それを必要としている女性にエストロゲンおよびプロゲステロンを投与する段階であって、エストロゲンおよびプロゲステロンは、少なくとも3つの相において投与され、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しいか、またはそれより高く、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しいか、またはそれより高く、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量は、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量より高く、第三相におけるエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量は、第二相におけるエスト

10

20

30

40

50

ロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高い、段階を含む。

【0015】

本発明はまた、避妊の方法を目的とし、この方法は、連続30日間、31日間、または42日間を上回る期間、それを必要としている女性にエストロゲンおよびプロゲスチンを投与する段階であって、エストロゲンおよびプロゲスチンは、少なくとも2つの相において投与され、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量は、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高く、第二相におけるプロゲスチンの一日量は、第一相におけるプロゲスチンの一日量の二倍未満である、段階を含む。

【0016】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、避妊上の利点に加えて、いくつかの非避妊性の利点ももたらす。例えば、本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことによる、それを必要としている女性において破綻出血を低減させる方法を目的とする。

【発明を実施するための形態】

【0017】

発明の詳細な説明

本発明は、妊娠可能年齢の女性に、閉経周辺期の女性に、および/または閉経期の女性に起こる様々な状態および障害の処置において有用である用量漸増長期サイクル治療プログラムを目的とする。本発明に従って、連続30日間または31日間を上回る期間、女性は、エストロゲンおよびプロゲスチン(またはプロゲストゲン)の用量漸増長期サイクル治療プログラムを施される。

【0018】

本発明の「用量漸増長期サイクル治療プログラム」は、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲスチンが投与される、本明細書に開示された治療プログラムであって、エストロゲンおよびプロゲスチンは、少なくとも3つの相において投与され、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しいか、またはそれより高く、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しいか、またはそれより高く、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量は、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高く、第三相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量は、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高い、治療プログラムを指す。

【0019】

本発明の「用量漸増長期サイクル治療プログラム」はまた、連続30日間、31日間、または42日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲスチンが投与される、本明細書に開示された治療プログラムであって、エストロゲンおよびプロゲスチンは、少なくとも2つの相において投与され、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量は、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高く、第二相におけるプロゲスチンの一日量は、第一相におけるプロゲスチンの一日量の二倍未満である、治療プログラムを指す。

【0020】

本明細書に用いられる場合、「長期サイクル治療プログラム」とは、避妊用組成物が、30日間または31日間を上回る期間、投与される治療プログラムを指す。

【0021】

本明細書に用いられる場合、「女性」は、ヒト、ならびに家畜、動物園の動物、競技用動物およびペットなどの、しかしこれらに限定されない非ヒトを含む、哺乳動物として分類される任意の動物を指す。

【0022】

「閉経周辺期の女性」とは、明確には閉経に達していないが、閉経に関連した症状を経験している女性を指す。「閉経周辺期」とは、「閉経の時点の頃または前後」を意味する。それは、卵巢機能が衰え、最終的には停止する最終月経に先立つ歳月を含み、症状の存

在および不規則な周期を含みうる。「閉経期の女性」とは、明確に閉経に達しており、閉経に関連した症状を経験している可能性がある女性を指す。閉経または閉経後は、卵巢活動の喪失後の月経の永久的停止であり、一般的に、約1年間月経が無いこととして臨床的に定義される。閉経は、女性において自然に起こりうるか、または、例えば手術的もしくは化学的手段を通して、人工的に引き起こされうる。例えば、卵巢の除去は、例えば子宮摘出術を通して起こりうるが、しばしば閉経に関連した症状へ導く。

【0023】

用語「処置する」および「処置」は、治療的処置および予防的または防止的手段の両方を指し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害もしくは疾患を防ぐもしくは衰えさせる(減らす)、または有益なもしくは望ましい臨床的結果を得ることである。本発明の目的として、有益なまたは望ましい臨床的結果は、症状の軽減；状態、障害または疾患の程度の減少；状態、障害または疾患の安定(すなわち、悪化しない)状態；発症の遅延または状態、障害もしくは疾患の進行の減速；検出可能または検出不可能にかかわらず、状態、障害または疾患状態の軽減、寛解(部分または完全にかかわらず)；または、状態、障害もしくは疾患の向上または改善を含むが、これらに限定されない。処置は、過剰なレベルの副作用なしに、臨床的有意な応答を導き出すことを含む。処置はまた、処置を受けない場合に予想される生存と比較して、生存を延ばすことを含む。

10

【0024】

「投与」に関しての用語「連続的な(continuous)」または「連続的な(consecutive)」は、投与の頻度が毎日少なくとも1回であることを意味する。しかしながら、投与の頻度が、本明細書に特定された用量レベルを上回らない限り、毎日1回より多く、例えば毎日2回または3回であっても、なお「連続的」でありうることを留意されたい。

20

【0025】

用語「一日量(daily dosage)」、「一日用量レベル」、「一日量(daily dosage amount)」または「一日量(daily dose)」は、1日あたり投与されるエストロゲン(および/またはプロゲスチン)の総量を意味する。従って、例えば、「一日用量レベル」30 μ gでの女性へのプロゲスチンの「連続的投与」とは、プロゲスチンが単一の30 μ g用量として投与されるかまたは、例えば、3回の別々の10 μ g用量として投与されるかにかかわらず、女性が、毎日プロゲスチンの合計30 μ gを受けることを意味する。エストロゲンまたはプロゲスチンを連続的に投与する通常的手段は、規定された一日用量レベルでの毎日1回の経口用量としてである。

30

【0026】

本明細書に用いられる場合、「約」とは、示された数のプラスまたはマイナス10%を指す。例えば、「約10 μ g」は、9 μ g~11 μ gの範囲を示す。

【0027】

用量および治療プログラム

本発明は、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する方法を目的とし、この方法は、連続30日間または31日間を上回る期間、それを必要としている女性にエストロゲンおよびプロゲスチンを投与する段階であって、エストロゲンおよびプロゲスチンは、少なくとも3つの相において投与され、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しいか、またはそれより高く、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しいか、またはそれより高く、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量は、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高く、第三相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量は、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量より高い、段階を含む。

40

【0028】

本発明はまた、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する方法を目的とし、この方法は、連続30日間、31日間、または42日間を上回る期間、それを必要としている女性にエストロゲンおよびプロゲスチンを投与する段階であって、エストロゲンおよびプロゲス

50

チンは、少なくとも2つの相において投与され、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量は、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高く、第二相におけるプロゲステンの一日量は、第一相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、段階を含む。

【0029】

本発明のいくつかの局面において、第一相および第二相におけるプロゲステンの一日量は互いに等しい。本発明のさらなる局面において、第一相、第二相、および第三相におけるプロゲステンの一日量は互いに等しい。プロゲステンの一日量は、限定されるわけではないが、第一相、第二相、および第三相についてレボノルゲストレル150 μg と等価でありうる。

10

【0030】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるプロゲステンの一日量は、第一相におけるプロゲステンの一日量より高い。本発明のさらなる局面において、第三相におけるプロゲステンの一日量は、第二相におけるプロゲステンの一日量より高い。

【0031】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるプロゲステンの一日量は、第一相におけるプロゲステンの一日量に等しく、第三相におけるプロゲステンの一日量は、第二相におけるプロゲステンの一日量より高い。本発明の他の局面において、第二相におけるプロゲステンの一日量は、第一相におけるプロゲステンの一日量より高く、第三相におけるプロゲステンの一日量は、第二相におけるプロゲステンの一日量と等しい。

20

【0032】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるプロゲステンの一日量は、第一相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である。本発明のさらなる局面において、第三相におけるプロゲステンの一日量は、第二相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である。

【0033】

第一相におけるプロゲステンの一日量は、限定されるわけではないが、レボノルゲストレル95 μg ~ 105 μg 、97 μg ~ 102 μg 、または99 μg ~ 101 μg と等価でありうる。例えば、第一相におけるプロゲステンの一日量は、レボノルゲストレル100 μg と等価でありうる。第二相におけるプロゲステンの一日量は、限定されるわけではないが、レボノルゲストレル120 μg ~ 130 μg 、122 μg ~ 128 μg 、または124 μg ~ 126 μg と等価でありうる。例えば、第二相におけるプロゲステンの一日量は、レボノルゲストレル125 μg と等価でありうる。第三相におけるプロゲステンの一日量は、限定されるわけではないが、レボノルゲストレル145 μg ~ 155 μg 、147 μg ~ 153 μg 、または149 μg ~ 151 μg と等価でありうる。例えば、第三相におけるプロゲステンの一日量は、レボノルゲストレル150 μg と等価でありうる。

30

【0034】

本発明のいくつかの局面において、用いられるプロゲステンは、トリメゲストンである。トリメゲストンの一日総量は、限定されるわけではないが、0.25 mg ~ 2.0 mg、0.5 mg ~ 1.5 mg、0.75 mg ~ 1.25 mg、または1.0 mgでありうる。トリメゲストンが経皮的にまたは経腔的に投与される本発明のそれらの局面において、トリメゲストンの一日総量は、限定されるわけではないが、0.175 mg ~ 2.0 mg、0.35 mg ~ 1.5 mg、0.52 mg ~ 1.25 mg、または0.7 mg ~ 1.0 mgでありうる。

40

【0035】

本発明のさらなる局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの第一相および第二相におけるトリメゲストンの一日量は、1.0 mgでありうる。なおさらなる態様において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの第一相、第二相、および第三相におけるトリメゲストンの一日量は、1.0 mgでありうる。トリメゲストンが経皮的にまたは経腔的に投与される本発明のそれらの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの第一相および第二相におけるトリメゲストンの一日量は、0.7 mg ~ 1.0 mgでありうる。さらに他の態様において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの第一相、第二相、および第三に

50

おける経皮的または経膈的に投与されるトリメゲストンの一日量は、0.7 mg ~ 1.0 mgでありうる。

【0036】

第一相におけるトリメゲストンの一日量は、限定されるわけではないが、0.25 mg ~ 1.25 mg、0.5 mg ~ 1.0 mg、または0.75 mgでありうる。第二相におけるトリメゲストンの一日量は、限定されるわけではないが、0.5 mg ~ 1.5 mg、0.75 mg ~ 1.25 mg、または1.0 mgでありうる。第三相におけるトリメゲストンの一日量は、限定されるわけではないが、0.75 mg ~ 1.75 mg、1.0 mg ~ 1.5 mg、または1.25 mgでありうる。

【0037】

トリメゲストンが経皮的にまたは経膈的に投与される本発明のそれらの局面について、第一相におけるトリメゲストンの一日量は、限定されるわけではないが、0.175 mg ~ 1.25 mg、0.35 mg ~ 1.0 mg、または0.52 mg ~ 0.75 mgでありうる。第二相において経皮的にまたは経膈的に投与されるトリメゲストンの一日量は、限定されるわけではないが、0.35 mg ~ 1.5 mg、0.52 mg ~ 1.25 mg、または0.7 mg ~ 1.0 mgであり、第三相における一日量は、限定されるわけではないが、0.52 mg ~ 1.75 mg、0.7 mg ~ 1.5 mg、または0.87 mg ~ 1.25 mgでありうる。

【0038】

トリメゲストンは、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムにおいてエストロゲンと共に投与されうる。加えて、トリメゲストンは、他の経口避妊治療プログラムにおいてエストロゲンと組み合わせて投与されうる。

【0039】

例えば、エストロゲンおよびプロゲステンを組み合わせた28日経口避妊についてのトリメゲストンの一日量は、限定されるわけではないが、0.25 mg ~ 2.0 mg、0.5 mg ~ 1.75 mg、0.75 mg ~ 1.25 mg、または1.0 mgでありうる。

【0040】

本発明のいくつかの局面において、第一相および第二相のそれぞれにおけるエストロゲンの一日量は、互いに等しい。本発明のさらなる局面において、第一相、第二相、および第三相のそれぞれにおけるエストロゲンの一日量は、互いに等しい。

【0041】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量より高い。本発明のさらなる局面において、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い。

【0042】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量に等しく、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い。本発明の他の局面において、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量より高く、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量に等しい。

【0043】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるエストロゲンの一日量は、第一相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である。本発明のさらなる局面において、第三相におけるエストロゲンの一日量は、第二相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である。

【0044】

本発明のいくつかの局面において、第一相におけるエストロゲンの一日量は、エチニルエストラジオール15 µg ~ 25 µg、17 µg ~ 23 µg、または19 µg ~ 21 µgと等価である。例えば、第一相におけるエストロゲンの一日量は、エチニルエストラジオール20 µgと等価でありうる。

【0045】

本発明のいくつかの局面において、第二相におけるエストロゲンの一日量は、エチニル

10

20

30

40

50

エストラジオール20 μg ~ 30 μg 、22 μg ~ 28 μg 、または24 μg ~ 26 μg と等価である。例えば、第二相におけるエストロゲンの一日量は、エチニルエストラジオール25 μg と等価でありうる。

【0046】

本発明のいくつかの局面において、第三相におけるエストロゲンの一日量は、エチニルエストラジオール25 μg ~ 35 μg 、27 μg ~ 33 μg 、または29 μg ~ 31 μg と等価である。例えば、第三相におけるエストロゲンの一日量は、エチニルエストラジオール30 μg と等価でありうる。

【0047】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、経口で投与され、エストロゲンの一日量は、エチニルエストラジオール15 μg ~ 50 μg と等価であり、プロゲステンの一日量は、レボノルゲストレル100 μg ~ 150 μg と等価である。

【0048】

本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムのエストロゲンおよびプロゲステンは、エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルでありうるが、他の適したエストロゲンおよびプロゲステンが用いられうる。異なるエストロゲンまたはプロゲステンが用いられる場合には、相対的効力または活性に基づいた量における調整がなされうる。様々なエストロゲン間および様々なプロゲステン間の効力における相関は公知である。例えば、参照により全体として本明細書に組み入れられている、EP 0 253 607を参照されたい。例えば、エチニルエストラジオール30 μg は、およそ、メストラノール60 μg 、または17 -エストラジオール2,000 μg と等価である。同様に、レボノルゲストレル0.050 mgは、およそ、酢酸ノルエチンドロン0.175 mg、デソゲストレル0.050 mg、3-ケトデソゲストレル0.050 mg、ゲストデン0.035 mg、ノルゲストレル0.100 mg、またはトリメゲストン0.35 ~ 0.50 mgと等価である。ノルゲストレルがレボノルゲストレルに代わりに用いられる場合、その濃度は、レボノルゲストレルのその二倍であることは理解されているはずである。ノルゲストレル(di-ノルゲストレル)は、光学活性異性体のラセミ混合物であるが、レボノルゲストレルは、ノルゲストレルに存在する光学活性異性体の1つである。

【0049】

エストロゲンの、およびプロゲステンの等価濃度は、インビトロまたはインビボのアッセイ方法のいずれかを用いて決定されうる。例えば、様々なプロゲステンの相対的効力がインビトロおよびインビボ試験アッセイの両方を用いて比較されている、Kuhl, H., *Drugs* 51(2):188-215 (1996); Philibert, D., et al., *Gynecol. Endocrinol.* 13:316-326 (1999); およびLundeen, S., et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 78:137-143 (2001)を参照されたい。例えば、Dickey, R.P., 「Contraceptive Therapy」, OBG Management Supplement (October 2000), pp. 2-6もまた参照されたい。これらの文献のそれぞれは、全体として参照により本明細書に組み入れられている。

【0050】

例えば、経口避妊に用いられているプロゲステンおよびエストロゲンの様々な組み合わせは、表1に示されている。

【0051】

(表1) プロゲステンおよびエストロゲンの組み合わせ

10

20

30

40

	ノルエチンドロン			EE	等価	
	用量	等価		用量	用量	
プロゲスチン	(mg)	用量(mg)	エストロゲン	(mg)	(mg)	P/E比
ノルエチノドレル	9.85	9.85	メストラノール	0.150	0.105	93.810
	5.00	5.00		0.075	0.053	95.238
	2.50	2.50		0.036	0.025	99.206
	2.50	2.50		0.100	0.070	35.714
ノルエチンドロン	10.00	10.00	メストラノール	0.060	0.042	238.095
	2.00	2.00		0.100	0.070	28.571
	1.00	1.00		0.050	0.035	28.571
	1.00	1.00		0.080	0.056	17.857
ノルエチンドロン	1.00	1.00	エチニル	0.050	0.050	20.000
	1.00	1.00	エストラジオール(EE)	0.035	0.035	28.571
	0.50	0.50		0.035	0.035	14.286
	0.40	0.40		0.035	0.035	11.429
酢酸	2.50	2.50	EE	0.050	0.050	50.000
ノルエチンドロン	1.00	1.00		0.050	0.050	20.000
	0.60	0.60		0.030	0.030	20.000
	1.50	1.50		0.030	0.030	50.000
	1.00	1.00		0.020	0.020	50.000
二酢酸	1.00	1.00	メストラノール	0.100	0.070	14.286
エチノジオール						
二酢酸	1.00	1.00	EE	0.050	0.050	20.000
エチノジオール	1.00	1.00		0.035	0.035	28.571
d1-ノルゲストレル	0.50	0.75	EE	0.050	0.050	10.000
	0.30	0.45		0.030	0.030	10.000
レボノルゲストレル	0.10	0.35	EE	0.020	0.020	5.000
	0.15	0.52		0.030	0.030	5.000

10

20

等価量

50 mgメストラノール = 約35 mgエチニルエストラジオール(EE)

30

0.1 mgdl-ノルゲストレル = 約0.15 mgノルエチンドロン

【0052】

表1における各ブロックは、プロゲスチンおよびエストロゲンの特定の組み合わせ、例えば、ノルエチノドレルおよびメストラノール、を記載し、各ブロック内のより古い組み合わせは、最初に挙げられ、続いて、より新しい組み合わせが後に続いている。

【0053】

本発明に用いる適切なプロゲスチンは、限定されるわけではないが、例えば、プロゲステロン、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、デソゲストレル、ゲストデン、ジエノゲスト、ノルゲスチマート、酢酸シプロテロン、ノルエルゲストロミン、エトノゲストレル、二酢酸エチノジオール、ノルゲストレル、トリメゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、ならびに他の天然および/または合成のゲスタゲンなどの、プロゲステロン活性を有する天然および合成の化合物を含む。適したプロゲスチンのエステル、結合体およびプロドラッグもまた用いられうる。

40

【0054】

語句「プロドラッグ」は、公知の直接作用性薬物の誘導体を意味し、その誘導体は、その薬物と比較して増強された送達特性および治療的価値をもち、酵素的または化学的過程により活性薬物へ変換される。インビボでノルエチンドロンへ変換される二酢酸エチノジオールは、本発明に用いられうるプロゲスチンプロドラッグの例である。プロゲスチンプロドラッグの追加の例は、限定されるわけではないが、ノルゲスチマート(インビボで、

50

ノルエルゲストロミンとしても知られている17-デアセチルノルゲスチマートへ変換される)、デソゲストレル(インビボで、エトノゲストレルとしても知られている3-ケトデソゲストレルへ変換される)、および酢酸ノルエチンドロン(インビボでノルエチンドロンへ変換される)を含む。

【0055】

本発明における適したエストロゲンは、限定されるわけではないが、例えば、エストラジオール(17-エストラジオール)、17-エストラジオール、エストリオール、エストロン、ならびに、例えば、エストラジオール17-シビオネート、エストラジオール17-プロピオネート、エストラジオール3-ベンゾエートおよびピペラジンエストロンサルフェートを含む、これらの化合物の酢酸、硫酸、吉草酸または安息香酸エステルなどのそれらのエステル；エチニルエストラジオール；結合型エストロゲン(天然および合成)；メストラノール；アゴニストの抗エストロゲン；および選択的エストロゲン受容体モジュレーターなどのエストロゲン活性を有する天然および合成化合物を含む。適したエストロゲンのエステル、結合体、およびプロドラッグもまた用いられうる。本発明に用いられうるエストロゲンプロドラッグの例は、限定されるわけではないが、酢酸エストラジオール(インビボで17-エストラジオールへ変換される)およびメストラノール(インビボでエチニルエストラジオールへ変換される)を含む。

【0056】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、連続31日間～190日間の期間、投与される。各相は、限定されるわけではないが、7日間～84日間でありうる。

【0057】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、39日間～61日間、42日間～60日間、45日間～57日間、または48日間～54日間の期間、投与される。例えば、エストロゲンおよびプロゲステンは、49日間～53日間の期間、投与されうる。いくつかの態様において、エストロゲンおよびプロゲステンは、49日間または53日間の期間、投与されうる。第一相は、限定されるわけではないが、7日間～21日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、7日間～25日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相は14日間であり、第二相は21日間であり、第三相は14日間である。本発明の他の局面において、第一相は14日間であり、第二相は21日間であり、第三相は18日間である。

【0058】

いくつかの態様において、第一相は、限定されるわけではないが、7日間～21日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、7日間～21日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、14日間～32日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相が14日間であり、第二相が14日間であり、かつ第三相が21日間である。本発明の他の局面において、第一相が14日間であり、第二相が14日間であり、かつ第三相が25日間である。

【0059】

いくつかの態様において、第一相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、7日間～21日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、7日間～25日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相が21日間であり、第二相が14日間であり、かつ第三相が14日間である。本発明の他の局面において、第一相が21日間であり、第二相が14日間であり、かつ第三相が18日間である。

【0060】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、74日間～96日間、77日間～95日間、80日間～92日間、または83日間～89日間の期間、投与される。例えば、エストロゲンおよびプロゲステンは、84日間～88日間の期間、投与されうる。いくつかの態様において、エストロゲンおよびプロゲステンは、84日間または88日間の期間、投

与されうる。第一相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、35日間～53日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相は21日間であり、第二相は21日間であり、第三相は42日間である。本発明の他の局面において、第一相は21日間であり、第二相は21日間であり、第三相は46日間である。

【0061】

いくつかの態様において、第一相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、35日間～49日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、14日間～32日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相が21日間であり、第二相が42日間であり、かつ第三相が21日間である。本発明の他の局面において、第一相が21日間であり、第二相が42日間であり、かつ第三相が25日間である。

10

【0062】

いくつかの態様において、第一相は、限定されるわけではないが、35日間～49日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、14日間～32日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相が42日間であり、第二相が21日間であり、かつ第三相が21日間である。本発明の他の局面において、第一相が42日間であり、第二相が21日間であり、かつ第三相が25日間である。

20

【0063】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、95日間～117日間、98日間～116日間、101日間～113日間、または104日間～110日間の期間、投与される。例えば、エストロゲンおよびプロゲステンは、105日間～109日間の期間、投与されうる。いくつかの態様において、エストロゲンおよびプロゲステンは、105日間または109日間の期間、投与されうる。第一相は、限定されるわけではないが、14日間～28日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、35日間～49日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、35日間～53日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相は21日間であり、第二相は42日間であり、第三相は42日間である。本発明の他の局面において、第一相は21日間であり、第二相は42日間であり、第三相は46日間である。

30

【0064】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、123日間～145日間、126日間～144日間、129日間～141日間、または132日間～138日間の期間、投与される。例えば、エストロゲンおよびプロゲステンは、133日間～137日間の期間、投与されうる。いくつかの態様において、エストロゲンおよびプロゲステンは、133日間または137日間の期間、投与されうる。第一相は、限定されるわけではないが、35日間～49日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、42日間～56日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、35日間～53日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相は42日間であり、第二相は49日間であり、第三相は42日間である。本発明の他の局面において、第一相は42日間であり、第二相は49日間であり、第三相は46日間である。

40

【0065】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、165日間～187日間、168日間～186日間、171日間～183日間、または174日間～180日間の期間、投与される。例えば、エストロゲンおよびプロゲステンは、175日間～179日間の期間、投与されうる。いくつかの態様において、エストロゲンおよびプロゲステンは、175日間または179日間の期間、投与されうる。第一相は、限定されるわけではないが、35日間～49日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、56日間～70日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、63日間～81日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相は42日間であり、第二相は63日間であり、第三相は70日間である。本発明の他の局面において、第一相は42日間であり、第二相は63日間であり、第三相は74日間である。

50

【0066】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、180日間～369日間、347日間～369日間、350日間～366日間、353日間～363日間、または356日間～362日間の期間、投与される。例えば、エストロゲンおよびプロゲステンは、357日間～361日間の期間、投与されうる。いくつかの態様において、エストロゲンおよびプロゲステンは、357日間または361日間の期間、投与されうる。第一相は、限定されるわけではないが、49日間～63日間でありうる。第二相は、限定されるわけではないが、168日間～182日間でありうる。第三相は、限定されるわけではないが、119日間～137日間でありうる。本発明のいくつかの局面において、第一相は56日間であり、第二相は175日間であり、第三相は126日間である。本発明の他の局面において、第一相は56日間であり、第二相は175日間であり、第三相は130日間である。本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステンは、4つ以上の相において投与される。

10

【0067】

本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する方法はさらに、ホルモンを投与しない期間を含む。ホルモンを投与しない期間は、限定されるわけではないが、連続2日間～10日間でありうる。ホルモンを投与しない期間は、連続2日間～8日間でありうる。例えば、ホルモンを投与しない期間は、3日間、5日間、または7日間でありうる。ホルモンを投与しない期間は、無投与またはプラシーボの投与でありうる。ホルモンを投与しない期間は、他の活性成分の投与を含みうる。

【0068】

本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する方法はさらに、連続2日間～10日間の期間(「無競争のエストロゲン区間」)、エストロゲンを投与する段階を含む。無競争のエストロゲン区間は、連続2日間～8日間の期間でありうる。例えば、用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施は、続いて、3日間、5日間または7日間の期間のエストロゲンの投与がありうる。一つの好適な態様において、投与されるエストロゲンは、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ gと等価である。他の好適な態様において、投与されるエストロゲンは10 μ gのエチニルエストラジオールである。無競争のエストロゲン区間は、他の活性成分の投与を含みうる。

20

【0069】

追加の薬学的活性成分または作用物質の例は、限定されるわけではないが、ビタミンDまたはビタミンD類似体；ビタミンB3(ナイアシン(すなわち、ニコチン酸および/またはニコチンアミド)、ビタミンB9(葉酸または葉酸塩)、ビタミンB6および/またはビタミンB12などのビタミンB複合体の1つまたは複数；例えば、カルシウムなどのミネラル；鉄(例として、例えば、硫酸第一鉄、フマル酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、または鉄グリシニアミノ酸キレートなどの第一鉄)；ビスホスホネート、テリパラチド(例えば、FORTEO(商標))、およびSERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator)、例えば、ラロキシフェン)などの骨状態を予防および処置するための作用物質を含む。

30

【0070】

これらの追加の活性作用物質は、エストロゲンおよびプロゲステンの投与の期間、ホルモンを投与しない期間、無競争のエストロゲン区間、またはこれらの期間の組み合わせの間に投与されうる。例えば、ビタミンDおよび/またはカルシウムまたはビスホスホネートは、骨密度の減少を維持するまたは防ぐ方法として、ホルモンを投与しない期間中に投与されうる。ビタミンDの、ならびにカルシウムおよびビスホスホネートの適切な型は、当業者に公知であると思われる。活性成分は、同じ、異なる、または別々の剤形で供給されうる。

40

【0071】

本発明のいくつかの局面において、例えば、連続2日間～10日間の期間、投与されるエストロゲンは、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ g、5 μ g～30 μ g、または10 μ gと等価である。

【0072】

50

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、任意で、第二の活性作用物質を用いて実施される。一つの好適な態様において、第二の活性作用物質は、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回、投与される。他の好適な態様において、第二の活性作用物質はカルシウム、鉄、葉酸からなる群より選択される。

【0073】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、任意で、抗うつ剤を用いて実施される。本発明のいくつかの局面において、抗うつ剤は、治療プログラムの無競争のエストロゲン区間中にエストロゲンと組み合わせて投与される。本発明の他の局面において、抗うつ剤は、治療プログラム中を通じて連続的に投与される、または本発明のさらに他の局面において、抗うつ剤は、間欠的に投与される。例えば、本発明のいくつかの局面において、抗うつ剤は、典型的には月経の1～2週間前である後期黄体相中に、間欠的に投与される。本発明のさらに他の局面において、抗うつ剤は、月経周期中に1回、または週に1回、投与される。例えば、本発明のいくつかの局面において、塩酸フルオキセチンが、約90 mgの1回限りまたは週1回の用量で投与される。本発明の他の局面において、抗うつ剤は、ホルモンを投与しない期間中に投与される。本発明の他の局面において、抗うつ剤は、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回、投与される。

10

【0074】

任意で用量漸増長期サイクル治療プログラムと組み合わされる抗うつ剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SSNRI)、三環系抗うつ剤もしくは抗不安薬、または当業者に公知の任意の抗うつ剤でありうる。適した抗うつ剤は、限定されるわけではないが、アルプラゾラム(XANAX(登録商標))、クロミプラミン(ANAFRANIL(登録商標))、フルオキセチン(PROZAC(登録商標))、パロキセチン(PAXIL(登録商標))、セルトラリン(ZOLOFT(登録商標))、ネファゾドン(SERZONE(登録商標))、フェンフルラミン(PONDIMIN(登録商標))、およびベンラファクシン(EFFEXOR(登録商標))を含む。

20

【0075】

投与される抗うつ剤の一日量は、用いられる抗うつ剤に依存して、約0.75 mgから約2 mgまで、約10 mgから約20 mgまで、または約50 mgから約100 mgまで、変わりうる。例えば、本発明のいくつかの局面において、塩酸フルオキセチンは、約5 mg～約120 mgの一日量で投与される。投与のための抗うつ剤の適した一日量は、当業者、例えば、医師、により決定されうる。

30

【0076】

従って、本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムを提供する方法はさらに、抗うつ剤を投与する段階を含む。抗うつ剤は、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)例えば、エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回、投与されうる。本発明のいくつかの局面において、抗うつ剤は、フルオキセチンなどのSSRIである。本発明の他の局面において、抗うつ剤はSSNRIである。

40

【0077】

本発明のいくつかの局面において、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の後に、エストロゲンおよびプロゲステンの単相投与が続く。本明細書に用いられる場合、「単相の」とは、エストロゲンおよびプロゲステンの剤形の投与の期間中のエストロゲンおよびプロゲステンの1つの特定の用量の連続的使用を指す。本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の後に、エストロゲンおよびプロゲステンの単相投与が連続的に続く。本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の後に、連続30日間または31日間を上回る期間のエストロゲンおよびプロゲステンの単相投与が続く。

【0078】

50

本発明のいくつかの局面において、用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の後に、連続350日間～370日間、連続260日間～280日間、連続175日間～190日間、または連続60日間～110日間の期間のエストロゲンおよびプロゲステンの単相投与が続く。エストロゲンおよびプロゲステンの単相投与の後に、任意で、例えば、連続2日間～10日間のホルモンを投与しない期間、または、例えば、連続2日間～10日間の期間のエストロゲンの投与が続く。

【0079】

状態および障害の処置

本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムは、女性の避妊の方法として用いられうる。従って、本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことによる、それを必要としている女性における避妊の方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢または閉経周辺期でありうる。

10

【0080】

しかしながら、用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、女性において様々な状態および障害を処置する方法として有用である。従って、用量漸増長期サイクル治療プログラムは、状態もしくは障害の処置のために女性に避妊を提供する方法として、または女性において避妊を提供し、かつ状態もしくは障害を処置する方法として、用いられうる。そのような状態および障害は、下に記載され、限定されるわけではないが、以下を含む：破綻出血；不規則な消退出血；月経出血異常；卵巢嚢胞、子宮平滑筋腫(線維腫)および多嚢胞性卵巢症候群に関連した症状；多毛症；鉄欠乏性貧血；月経異常；座瘡；子宮内膜症；子宮内膜癌；卵巢癌；良性乳房疾患；感染症；異所性妊娠；顎関節症；月経時の症状；非月経関連の頭痛、嘔気およびうつ病；閉経周辺期の症状；低エストロゲン症；閉経期障害；ならびに骨密度の減少。

20

【0081】

それゆえに、本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、状態または障害の処置のために女性に避妊を提供する方法であって、該女性が状態または障害についての処置を必要としている、方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。

【0082】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、女性において、避妊を提供し、かつ状態または障害を処置する方法であって、該女性が避妊および状態または障害の処置の両方を必要としている、方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期でありうる。

30

【0083】

本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムは、月経の第1日目から始まると定義される月経周期の1日目から開始する女性への実施を含む。または、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、月経の終了の翌日から始まると定義される月経周期の1日目から開始する女性への実施を含みうる。または、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、月経周期内の任意の日から始まると定義される月経周期の1日目から開始する女性への実施を含みうる。

40

【0084】

本発明の開示された方法のそれぞれについて、特定された状態に関しての用量漸増長期治療プログラムの実施の効果(例えば、女性において特定された状態を誘導すること、状態の発生を低減させること、状態を最小限にすること、または状態もしくは疾患を処置すること)は、従来のまたは標準的な28日避妊治療プログラムの実施後、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラム以外の長期サイクル避妊治療プログラムを実施した後および/または避妊治療プログラムを実施しない場合、女性により示された状態または疾患と互いに比較して、評価されうる。例えば、月経出血異常を処置するための用量漸増長期サイクル治療プログラムを施すことの効果は、長期サイクル治療プログラムを施されたその異常を患っている女性における出血異常の出現率および/もしくは重症度を、避妊治療プロ

50

グラムで処置されなかったその異常を患っている女性における出血異常の出現率および/もしくは重症度と、または本発明に開示されていない避妊治療プログラムを施された異常を患っている女性と、比較することにより評価されうる。本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の前ならびに後に、女性における状態の出現率および/もしくは重症度を比較することにより、または1つもしくは複数のサイクルの経過中に女性の状態を評価することにより、評価されうる。

【0085】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において破綻出血を低減させる方法を目的とする。例えば、女性は、出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

10

【0086】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において避妊を提供し、かつ破綻出血を低減させる方法を目的とする。例えば、女性は、出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

【0087】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において規則的で予想可能な消退出血を誘導する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施は、規則的で予想可能な消退出血を誘導することにより、女性において月経周期を調節することに有用である。排卵を抑制し、プログラムされた様式でエストロゲンおよびプロゲステロンを送達することにより、用量漸増長期サイクル治療プログラムは、子宮内膜への同調性を確立するかまたは回復させることができる。これは、大量または中間期出血の処置に特に有用である。その結果として生じる、予想可能な出血のタイミングおよびより短い持続期間は、しばしば不規則な月経周期を経験する閉経周辺期の女性に特に都合が良い。

20

【0088】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において避妊を提供し、かつ規則的で予想可能な消退出血を誘導する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうる。

30

【0089】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、月経の遅延または減少を必要とする女性において、月経周期の頻度を減らすまたは開始を遅らせる方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。例えば、米国軍隊に入っている女性および女性運動選手などの、女性の特定の群または分集団が、月経の減少から恩恵を受けることができる。用量漸増長期サイクル治療プログラムを用いる月経周期の調節または無月経の誘導までも、戦地勤務の女性にとって好都合でありうる。月経困難症、月経前症候群、月経過多、鉄欠乏性貧血における低減、および消退出血のタイミングを調節する能力などの、用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用の結果として生じる非避妊的恩恵は、同様に女性運動選手にとって望ましくかつ好都合でありうる。用語「無月経」とは、女性の1つまたは複数の月経周期の間で出血がないことを指す。その用語は、女性に施された場合の本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムの無競争エストロゲン区間中の出血および/または点状出血(spotting)のないこと、加えて用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施中の月経周期全体を通して出血または点状出血のないことを含む。

40

【0090】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ月経周期の頻度を減らすまたは開始を遅らせる方法を目的とする。例えば、出産適齢期の女性または閉経周辺

50

期の女性でありうる。

【0091】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において子宮出血を最小限にするための方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。子宮内膜増殖を低下させることにより、用量漸増長期サイクル治療プログラムにおけるエストロゲンおよびプロゲステロンの投与は、月経の量および持続期間を減少させることができる。用量漸増長期サイクル治療プログラムは1年あたりより少ない停止/開始の移行を含むため、開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムにおける女性は、伝統的な28日治療プログラムにおける女性よりも出血のより少ない総予定日数を経験し、かつより少ない血液の喪失を経験する。処置されるべき女性は、例えば月経過多を含む、異常子宮出血を示しうる。本明細書に記載される場合、「異常子宮出血」とは、異常な出血の持続期間(すなわち、7日間より多い出血、または月経過多症)、異常な出血量(すなわち、月経中の約80 mLより多い血液の喪失、または月経過多)、出血の頻度の増加(すなわち、月経周期の間が22日間未満、または頻発月経)、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

10

【0092】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ子宮出血を最小限にする方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうる。

20

【0093】

本発明は、さらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において月経出血異常を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

【0094】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ月経出血異常を処置する方法も目的とする。女性は、例えば出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうる。

30

【0095】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において卵巢嚢胞、子宮平滑筋腫(線維腫)または多嚢胞性卵巢症候群に関連した症状を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ卵巢嚢胞、子宮平滑筋腫(線維腫)または多嚢胞性卵巢症候群に関連した症状を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

【0096】

卵巢嚢胞、子宮平滑筋腫(線維腫)または多嚢胞性卵巢症候群は、骨盤痛、月経困難症、異常子宮出血、座瘡、および多毛症を含むがこれらに限定されない症状を引き起こしうる。本発明において、そのような症状は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施により処置されうる。

40

【0097】

卵巢嚢胞は、卵子になるように運命づけられた卵胞が成熟できない場合、一般的に周期の中間頃に生じる機能性嚢胞から発生する。排卵として知られている過程において卵巢を出る代わりに、それは内部に留まり、小さな液嚢中に浮かんでいる。それが、結局、嚢胞へと形成するその嚢である。まれにしか悪性ではないが、卵巢嚢胞は、年ごとに米国において200,000人の入院へ導く。一部の女性について、いくつかの研究は、嚢胞が周期ごとに発生することを示した。卵巢嚢胞は、時々、無症候性でありうるが、それらはまた、痛

50

み(常に感じる骨盤痛、性交中の痛み、骨盤運動中の痛み、および/または月経前もしくは後の痛み)、異常出血(長くなった、短くなった、不規則な、および/または無い、月経)、および/または腹部膨満もしくは膨張を引き起こしうる。

【0098】

子宮筋腫は、時々単一で存在するが、ほとんどの場合、複数であり、サイズが顕微鏡でしか見えないほどから腹部下部の大部分を満たすくらいまでの範囲である、子宮筋の良性腫瘍である。類線維腫をもつ多くの女性は、全く症状をもたない。そうである人々にとって、最も一般的な訴えは、圧迫症状および重く長引く月経である。拡大した子宮からの骨盤領域における圧力がある可能性があり、その結果生じる症状は、しばしば、類線維腫が圧力を及ぼしている所に関連している(例えば、尿意頻数の増加、便秘または排便困難)。圧力はまた、背中の痛み、下腹部の不快感、ならびに、性交中および後の痛みを引き起こしうる。類線維腫は、非常に重くかつ長引く月経をもたらし、鉄欠乏性貧血、加えて生理痛(続発性月経困難症)へ導きうる。類線維腫の存在はまた、不妊症、多発性流産、早産、または分娩合併症などの生殖の問題を引き起こしうる。

10

【0099】

上で用いられている用語「卵巢嚢胞」は、卵子が成熟できなかったことにより引き起こされるより特異な発生を表す。多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)は、対照的に、下垂体によるLH(黄体形成ホルモン)およびFSH(卵胞刺激ホルモン)の異常な産生による。これらのホルモンの不均衡は、産卵を停止し、アンドロゲンの産生を増加し、卵巢は、より高いレベルのテストステロンおよびエストロゲンを産生する。これは、結果として、炎症性嚢胞になる空の卵胞が「斑点状に付いた(peppered)」卵巢、不規則なまたは停止された月経(次には、不妊症を引き起こす)、過剰な体毛成長、ならびに顔および身体における座瘡を生じる。PCOSは、しばしば、肥満、糖尿病および高血圧へ導く。

20

【0100】

多嚢胞性卵巢症候群は、アンドロゲン依存性多毛症の大半の場合の原因である。Rittmaster, R.S., Lancet 349:191-195 (1997)を参照されたい。多毛症は、過剰な毛が一般的に存在しない身体の部分における、例えば、背中および胸における、女性での過剰な毛の成長として記載されうる。多毛症の大半の場合、アンドロゲン依存性である、すなわち、身体によるアンドロゲン産生の増加およびアンドロゲンに対する皮膚感受性の増加の組み合わせに起因する。通常には、少量のアンドロゲンが卵巢および副腎により産生される。しかしながら、多嚢胞性卵巢症候群を患っている女性では、アンドロゲンレベルが上昇し、例えば、顕著な型の座瘡(例えば、丘疹膿疱性座瘡)、アンドロゲン性脱毛症、および多毛症の軽症型などのアンドロゲン依存性状態の発生へ導きうる。経口避妊薬は、卵巢のアンドロゲン産生を抑制することができ、従って、これらのアンドロゲン依存性状態の処置に有用である。

30

【0101】

このように、本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において多毛症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。

【0102】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、多毛症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期の女性でありうる。

40

【0103】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において脱毛症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ脱毛症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

50

【0104】

本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において鉄欠乏性貧血のリスクを減少させる方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期の女性でありうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の結果として生じる月経の量および持続期間における減少は、例えば、血液の総喪失量の減少へ導き、それに従って、身体の鉄貯蔵を改善し、月経過多に関連した病的状態を低減させることができる。この効果は、特に凝固障害、例えばフォン・ヴィレブランド病をもつ女性において望ましい。処置されるべき女性は、閉経周辺期の女性でありうるが、これに限定されない。

【0105】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ鉄欠乏性貧血のリスクを減少させる方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうる。

【0106】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において月経異常を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。月経異常は、不規則な月経周期、月経困難症(疼痛性月経)、中間痛、および不正子宮出血、ならびに、月経前症候群(PMS)または月経前不快気分障害(PMDD)に関連したものなどの、しかしこれらに限定されない月経前症状を含む。

【0107】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ月経異常を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうる。

【0108】

月経周期の黄体期の間、規則正しい月経周期をもつ女性の75 %ほどが、月経前症候群(PMS)のいくつかの症状、行動的、感情的、社会的、および身体的症状を含む繰り返し発生する周期的疾患を経験している(Steinerら、Annu. Rev. Med. 48:447-455 (1997))。行動的、感情的、および社会的症状は、興奮性、気分変動、抑鬱、敵意、および社会的引きこもりを含むが、これらに限定されない。身体的症状は、鼓脹、乳房圧痛、筋肉痛、偏頭痛または頭痛、および疲労を含むが、これらに限定されない。真性のPMSは、月経周期の黄体期の間のみ起こり、卵胞期の間に無症状期がある。PMSの原因は、いまだわかっていない。

【0109】

PMSをもつ女性のサブグループ、約2 %~9 %は、主として重篤な気分障害に関連している症状を示す。これらの女性において、精神障害診断統計便覧第4版(DSM-IV)に定義されている月経前不快気分障害(PMDD)の診断が適用されうる。DSM-IVによると、PMDDをもつ女性は、黄体期の間、少なくとも5つの月経前症状をもち、その症状の少なくとも1つは感情的または「心(core)」の症状でなければならない。心の症状は、興奮性、怒り、気分変動、緊張または抑鬱(かつ毎日の活動を妨げる)でなければならない、かつ少なくとも2周期間の前向きの毎日の評価により確認されなければならない。PMSをもつ女性の3パーセント~5パーセントがPMDDをもつと報告している。重篤なPMSを経験する女性のサブグループもまた存在し、PMS個体群の約20 %を占める。これらの女性は、DSM-IVに定義されるようなPMDDの厳しい基準に該当しないが、医学的注意を必要とする重篤な感情的症状を経験する。米国特許出願第10/309,313号は、任意でPMS、PMDDおよび関連状態の処置のために抗うつ剤と組み合わせる、エストロゲン/プロゲスチン避妊治療プログラムの使用に関する。

【0110】

長期サイクル治療プログラムの実施の結果として生じる排卵の抑制はまた、卵胞の破

10

20

30

40

50

裂に付随した月経中期の痛み(「中間痛」)を取り除くことができる。さらに、用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用の結果生じうる、規則的で予想可能なスケジュールにおける排卵の抑制ならびにエストロゲンおよびプロゲステロンの送達は、大量出血または中間期出血などの他の月経異常の処置において有益でありうる。本発明のいくつかの局面において、女性は閉経周辺期の女性であることができる。

【0111】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において座瘡を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムは、ゴナドトロピンを抑制し、卵巣および副腎のアンドロゲン産生を減少させ、結果として、例えば、出産適齢期およびより年長の女性の座瘡における改善を生じると考えられている。

10

【0112】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ座瘡を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

【0113】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において子宮内膜症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ子宮内膜症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

20

【0114】

子宮内膜症のホルモン治療において、子宮内膜組織は、逆の内分泌環境(低エストロゲンおよび/または高プロゲステロン濃度)に応答する。プロゲステロンは、子宮内膜および異所性子宮内膜組織の著しい萎縮を引き起こし、子宮内膜症に関連した腹腔内炎症を減少させる。American College of Obstetrics and Gynecologyは、経口避妊薬としての、単独またはエストロゲンとの組み合わせでのプロゲステロンが、避妊を望む女性において子宮内膜症の管理として最適な選択であると述べた(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 11(December 1999))。本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用は、子宮内膜症を処置または予防するために有益でありうる。

30

【0115】

慢性骨盤痛は、しばしば、子宮内膜症の発生に先行して、関連している。従って、本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において慢性骨盤痛を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ慢性骨盤痛を処置する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢の女性、または閉経周辺期の女性でありうる。

40

【0116】

本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において子宮内膜癌のリスクを低減する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ子宮内膜癌のリスクを低減する方法を目的とする。女性は、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

50

【0117】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において卵巣癌のリスクを低減する方法を目的とする。女性には、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用により、排卵の頻度およびそれにより卵巣刺激の頻度が、低減、抑制または除去されうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ卵巣癌のリスクを低減する方法を目的とする。女性には、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期の女性でありうる。

【0118】

10

本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、限定されるわけではないが、乳腺線維嚢胞症を含む良性乳房疾患を処置する方法を目的とする。女性には、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。30歳と50歳の年齢の間の全女性の約3分の1が、乳腺線維嚢胞症または他の良性乳房状態と診断される。この状態についての他の用語には、慢性乳腺炎(炎症)および乳腺異形成が含まれる。

【0119】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ良性乳房疾患を処置する方法を目的とする。女性には、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

20

【0120】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において結腸直腸癌のリスクを低減する方法を目的とする。女性には、例えば、妊娠可能年齢、閉経周辺期、または閉経期でありうる。本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムは、結腸における胆汁酸の濃度の低下へ導くと考えられる、本治療プログラムにおける女性ホルモンによる、胆汁合成および分泌における変化の結果として結腸直腸癌から保護すると考えられる。エストロゲンが結腸癌の増殖をインビトロで抑制することもまた観察されており、エストロゲン受容体は、正常および腫瘍性結腸上皮細胞において同定されている。Fernandez, E., et al., British J. Cancer 84:722-727 (2001)参照。従って、用量漸増長期サイクル治療プログラムは、結腸直腸癌の発生における予防または低減において有益でありうる。

30

【0121】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ結腸直腸癌のリスクを低減する方法を目的とする。女性には、例えば、妊娠可能年齢、または閉経周辺期の女性でありうる。

【0122】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において感染症を予防または処置する方法を目的とする。女性には、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。例えば性感染症(STD)は、性的接触を通して人から人へ広がるウイルス、細菌、寄生生物、または真菌などの病原体により引き起こされる感染症である。STDは、有痛性で、刺激性であり、生命にかかわることさえありうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムは、身体を刺激して、より厚い子宮頸管粘膜を生じ、それが性感染症を引き起こす細菌を有する精液に対するバリアとして働くため、いくつかのSTDの発生に対する防御的役割をもつと考えられる。

40

【0123】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ感染症を処置する方法を目的とする。女性には、出産適齢期または閉経周辺期の女性でありうるが、これらに限

50

定されない。

【0124】

骨盤内炎症性疾患(PID)は、STD感染症に起因する合併症である。PIDは、膣および子宮頸部から子宮、ファローピウス管および卵巣までの感染症(ほとんどの場合、トラコーマクラミジア(*Chlamydia trachomatis*)および淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)などの性感染症)の広がりにより起因する女性生殖器官の重篤な症候群である。PIDは、一般的に子宮内膜炎(子宮の内壁の感染)または卵管炎(ファローピウス管の感染)として、ならびに一般的ではないが、骨盤腹膜炎および/または隣接組織の炎症として、顕在化される。(MacDonald, N.E., and Bowie, W.R., Canadian Communicable Disease Report 21S4:25-33 (1995); Westminster, L. and Mardh, P-A., Sexually Transmitted Diseases, 第2版, pages 593-613, New York: McGraw-Hill, 1990)。

【0125】

PIDは、不妊症および子宮外妊娠の主な原因である。子宮外妊娠は、ファローピウス管における、または腹腔における受精卵の着床に起因し、淋菌(*N. gonorrhoeae*)および/またはトラコーマクラミジア(*C. trachomatis*)による以前の卵管感染症に起因するファローピウス管内の毛様体機能不全により引き起こされると考えられ、その結果しばしばファローピウス管由来の絨毛上皮細胞の喪失を生じる。STD原因物質での以前の卵管感染症が、子宮外妊娠の症例の約50%を引き起こすと見積もられている。(MacDonald, N.E., and Bruham, R., Canadian Journal of Human Sexuality 6(2):161-170 (1997)。)

【0126】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、身体を刺激して、より厚い子宮頸管粘膜を生じ、それが、STD原因細菌を有する精液が子宮に接近して、最終的にPIDおよび子宮外妊娠などのPID関連合併症を引き起こすのを防ぐ助けとなるため、PIDの発生に対する防御的役割をもつと考えられる。

【0127】

このように、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムは、性感染症、骨盤内炎症性疾患、および子宮外妊娠の発生の予防または低減に有用でありうる。従って、本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、性感染症もしくは骨盤内炎症性疾患の発生を防ぐまたは低減させる方法を目的とする。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、子宮外妊娠を防ぐ方法を目的とする。女性は、出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうるが、これらに限定されない。

【0128】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ性感染症もしくは骨盤内炎症性疾患の発生を処置する方法を目的とする。本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ子宮外妊娠を防ぐ方法を目的とする。女性は、出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうるが、これらに限定されない。

【0129】

さらに、用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用は、従来の28日避妊治療プログラムの使用と比較して、尿路感染症、咽頭炎、上気道感染症および副鼻腔炎などの感染症の報告される発生率の低下を導きうる。従って、本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、尿路感染症、咽頭炎、上気道感染症および副鼻腔炎などの特定の感染症の発生における防止または低減を目的とする。女性は、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ尿路感染症、咽頭炎、上気道感染症および副鼻腔炎などの特定の感染症を処置する方法を目的と

する。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

【0130】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において顎関節症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。顎関節症(TMD)は、顎の筋肉、顎関節、および/または慢性顔面痛を伴う神経の障害である。本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムは、TMDの処置に有用でありうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ顎関節症を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

10

【0131】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において月経随伴症状を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。月経随伴症状は、月経の時点頃に悪化する状態、障害または疾患に関連したものである。そのような状態、障害または疾患は、喘息、関節リウマチ、片頭痛、発作性障害または癲癇、多発性硬化症、および糖尿病を含むが、これらに限定されない。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ月経随伴症状を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

20

【0132】

関節炎は、女性によく見られる慢性疾患である。ホルモン因子は、関節炎の頻度および重症度に影響しうる。一部の女性において、関節硬直などの関節炎症状、月経周期の排卵後の期間のむくみおよび痛みのピーク、ならびに局所的な抗体放出、白血球垂集団および疼痛知覚変化における周期的変化が、可能性のある機序として提示された(Case, A.M. and Reid, R.L., Arch. Intern. Med. 158:1405-1412 (1998))。単一薬剤として、および複合経口避妊薬の一部として投与されるエストロゲンは、一部の女性に利益をもたらすことが報告された(Kay, C.R. and Wingrave, S.J., Lancet 1:1437 (1983); Linos, A., et al., Lancet 1:1871 (1978))。従って、用量漸増長期サイクル治療プログラムは、それを必要とする女性において、例えば関節リウマチに関連した症状などの月経随伴症状を処置する方法として有益でありうる。

30

【0133】

片頭痛をもつ女性の約60%は、月経との関係を報告している(Case, A.M. and Reid, R.L., Arch. Intern. Med. 158:1405-1412 (1998))。月経周期の黄体期後期中のエストロゲンレベルの減少、または経口避妊薬を服用している女性における非投与期間中などのエストロゲンの突然の使用中止は、片頭痛発作を誘発すると考えられている(Sulak P.J., et al., Obstet. Gynecol 95:261-266 (2000); Kudrow, L., Headache 15:36-49 (1975); Whitty, C.W.M., et al., Lancet 1:856-859 (1966))。従って、用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用は、それを必要とする女性において、例えば女性における片頭痛などの月経随伴症状を処置する方法として有益でありうる。

40

【0134】

月経時癲癇は、月経頃に発生するかまたは悪化する発作性障害を指す。それは、卵巣ホルモンレベルおよび薬物代謝の両方における周期的変化に起因すると考えられている(Case, A.M. and Reid, R.L., Arch. Intern. Med. 158:1405-1412 (1998))。従って、用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用は、それを必要とする女性において、例えば癲癇関連症状などの月経随伴症状を処置する方法として有益である。

【0135】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、月経周期と関連のない頭痛または嘔気を処置する方法を目的とする。女性は、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。

50

る。用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用は、従来の28日避妊治療プログラムの使用と比較して、非月経関連頭痛および嘔気の報告される発生率の低下を導きうる。従って、開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムは、非月経関連頭痛および嘔気を予防または処置する方法として用いられうる。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ月経周期と関連のない頭痛または嘔気を処置する方法を目的とする。女性には、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

【0136】

本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、月経周期と関連のないうつ病を処置する方法にさらなる目的とする。女性には、例えば出産適齢期、閉経周辺期、または閉経期でありうる。「うつ病」とは、様々な型の抑うつ障害を指すためにしばしば用いられる用語であり、大うつ病、双極性障害(時々、躁うつ病と呼ばれる)、およびそれほど重篤ではない型のうつ病である気分変調を含む。大うつ病は、働く、勉強する、寝る、食べる、およびかつて楽しかった活動を楽しむ能力に支障を来す様々な症状の組み合わせにより現される。双極性障害は、他の型の抑うつ障害より全く一般的ではないが、情緒の変化を繰り返すことを特徴とする。それほど重篤ではない型のうつ病である気分変調は、無能にしないが、十分に機能させない、または気分良く感じさせない、長期間の慢性症状を含む。「うつ病」はまた、その時々によりしばしば感じられる、それほど深刻ではない一時的な悲しみおよび孤独感を含む。用量漸増長期サイクル治療プログラムの使用は、従来の28日避妊治療プログラムの使用と比較して、非月経関連うつ病の報告される発生率の低下を導きうる。従って、開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムは、非月経関連うつ病を予防または処置する方法として用いられうる。

【0137】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊を提供し、かつ月経周期と関連のないうつ病を処置する方法を目的とする。女性には、例えば出産適齢期または閉経周辺期でありうる。

【0138】

本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする女性において、避妊効果を増加させる方法を目的とする。女性には、出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうるが、これらに限定されない。避妊効果を必要とする女性には、体重がより重い女性でありうるが、これに限定されない。「体重がより重い女性」とは、体重が約70 kg以上ある、または体重指数(BMI)が約25を上回るヒト女性を指す。体重および経口避妊薬失敗の最近の研究において、体重が約70.5 kgまたはそれ以上ある女性には、経口避妊薬の失敗のリスクが60%高いことが報告された(Holt, V.L., et al., Obstet. Gynecol. 99:820-827 (2002))。

【0139】

このように、本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要とする体重がより重い女性において、避妊効果を増加させる方法を目的とする。本発明は、用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、体重が約70 kg以上、約80 kg以上、または約90 kg以上あるヒト女性において避妊効果を増加させる方法を目的とする。

【0140】

開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、体重指数が約25を上回る、約30を上回る、または約35を上回るヒト女性において避妊効果を増加させる方法として用いられうる。このように、本発明はまた、用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、体重指数が約25を上回る、約30を上回る、または約35を上回るヒト女性において、避妊効果を増加させる方法を目的とする。

【0141】

10

20

30

40

50

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施した後、治療プログラムを停止し、女性において排卵を誘発するための薬剤を任意で投与することにより、それを必要とする女性において、受胎能力を増加させる方法を目的とする。女性は、出産適齢期の女性または閉経周辺期の女性でありうるが、これらに限定されない。

【0142】

無排卵のための経口避妊薬を服用している女性が、ピルを服用し損ねた場合、または経口避妊薬処置を停止したすぐ後に、おそらく、少なくとも短時間で卵巢に生じる「リバウンド効果」により、しばしば妊娠することが臨床的に観察された。2~6ヶ月間、経口避妊ピルを用いる卵巢活性の抑制は、結果として、初期卵胞の卵巢アンドロゲン産生ならびにLHおよびエストラジオールレベルの減少を生じうる。アンドロゲンレベルの増加は、卵胞形成に有害効果を生じることが示された。初期卵胞期におけるこれらの内分泌変化は、無排卵性不妊症のためのクロミフェンまたは他の処置に対する卵巢応答の改善の原因でありうる。Brannigan, E.F., and Estes, M.A., Am. J. Obstet. Gynecol. 188:1424-1430 (2003)を参照。

10

【0143】

排卵を誘発する薬剤、および本発明の用量漸増長期サイクル投治療プログラムの停止後に投与されうる薬剤の例は、メノトロピン(卵胞刺激ホルモン(FSH)および黄体形成ホルモン(LH)、例えば、Pergonal(登録商標))およびクエン酸クロミフェン(Clomid(登録商標))を含むが、これらに限定されない。排卵誘発剤は、当業者、例えば医師により決定されうる適切な期間中に投与されうる。本発明のいくつかの局面において、排卵促進剤は、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムの停止後、例えば約1週間~約1ヶ月内、または約1週間~約2週間内に投与されうる。本発明のいくつかの局面において、排卵誘発剤は、用量漸増長期サイクル治療プログラムの停止後、例えば2日間~10日間、または5日間~9日間投与される。

20

【0144】

従って、本発明は、それを必要とする女性において受胎能力を増加させる方法であって、(i)本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムの女性への実施；(ii)用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の停止；および(iii)用量漸増長期サイクル治療プログラムの実施の停止中の排卵誘発剤の女性への任意の投与を含み；女性における受胎能力が増加する方法を目的とする。

30

【0145】

本発明のいくつかの局面において、開示された方法は、特に閉経周辺期の女性および/または閉経期の女性に有用である。閉経周辺期および閉経期の女性は、しばしば、卵巢の衰弱または低エストロゲン症によるエストロゲン欠乏に起因した幅広い種類の状態および疾患を経験する。これらの疾患の持続期間は、非常に変わりやすい可能性があり、女性によっては激甚であったり非常に穏やかであったりする可能性があるほてりを含む。軽度の感染症に対する感受性を伴い、かつ性交時の不快感をしばしば伴う膣の乾燥は、エストロゲン利用能の減少に直接関連しうる別の症状である。

【0146】

長期的意味において、閉経の最も健康を脅かす局面は、骨量の減少をもたらす(骨粗鬆症)、骨折の深刻なリスクをもたらす骨からのミネラルの損失である。例えば、同じ年齢の男性とは対照的に、閉経後の女性において骨折が6倍増加するという証拠が存在する(Garraway et al., Mayo Clinic Proceedings 54:701-707 (1979))。これらの骨折は、当然ながら、より高齢の人々の中での高い合併症率、身体障害および一般的な罹患率の著しい増加、ならびに確実に、死亡のリスクの増加を伴う。

40

【0147】

閉経のもう一つの深刻な健康を脅かす局面は、同じ年齢の男性と比較した場合、60歳の年齢までのより若い女性に享受される、心臓発作に対する防御の大きな喪失である。閉経期頃に(40歳代および50歳代に)生じる、平均血清コレステロール濃度の急激な増加は、よ

50

り年老いた女性における虚血性心疾患からの死亡の漸進的増加に重大に寄与しうる。80歳代および90歳代において、虚血性心疾患からの死亡率は、男性のそれにほぼ等しい(Havlik, R.J. and Manning-Feinleid, P.H., NIH Publication No. 79-1610, U.S. Department of HEW (1979))。

【0148】

従って、本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、閉経期の女性において、閉経期のエストロゲン低下に起因する上記の生理学的状態などの状態を処置するための方法を目的とする。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、女性において、低エストロゲン症に起因する上記の生理学的状態などの状態を処置するための方法を目的とする。本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、女性において、卵巣の衰弱に起因する上記の生理学的状態などの状態を処置するための方法を目的とする。

10

【0149】

本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを閉経週期の女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ閉経週期の女性における低エストロゲンニズムに起因する上記の身体的状態などの状態を処置する方法を目的とする。本発明はさらに、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを閉経週期の女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ閉経週期の女性における卵巣障害に起因する上記の身体的状態などの状態を処置する方法を目的とする。

20

【0150】

上記の主要な身体的な問題に加えて、閉経期および閉経週期の一部の女性は、うつ病、不眠症および神経衰弱から関節炎の症状などに及ぶ幅広い種類の他の症状を経験する。

【0151】

エストロゲンが、閉経期ののぼせおよび膣萎縮の調節または防止に最も効果的な作用物質であることは、一般的に認められている。それは、骨粗鬆症の臨床的証拠の出現を遅らせるまたは防止するのに効果的である。適切な用量において、プロゲステンと組み合わせられる場合、血中脂質への好ましい効果もまた見られうる。しかしながら、エストロゲン治療に関する問題は存在し、幅広く探究され、医学文献に記述されてきた。エストロゲンが投与された手段は、一般的に言えば、エストロゲン単独またはプロゲステンを加えたエストロゲンのいずれかの使用を含む。

30

【0152】

連続的形態で少用量で与えられるエストロゲン単独は、上記の症状およびそれらに関連した問題の調節のために大半の患者において有効である。しかしながら、連続的な低用量エストロゲンを服用する女性の大部分は、何ヶ月間またはさらには何年間にわたって出血しないものの、「子宮内膜の過形成」を無症状に(すなわち、顕在的な症状を示さず)発生させるこの通常の過程が招く別個のリスクがある。この用語は、当然、患者がそのような低用量の治療プログラム下でさえも子宮内壁癌をいずれ発生する可能性と合わせて、前癌状態になりうる子宮内壁の過剰刺激を指す(Gusberg et al., Obstetrics and Gynaecology 17:397-412 (1961))。

40

【0153】

エストロゲン単独はまた、通常、処置21日間～25日間および無処置5日間～7日間のサイクルで与えられる。この場合も、少用量のエストロゲンが症状の調節に必要とされ、それがこの様式に用いられる場合には、女性のたった約10%しか、実際の処置サイクルの間に消退出血を経験しない。しかしながら、ここでも子宮内膜過形成を発生するリスクおよび子宮癌を発生する相対リスクの増加を懸念せざるをえない(Research on the Menopause: Report of a W.H.O. Scientific Group, 53-68 (1981))。

【0154】

しかしながら、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムのように、

50

エストロゲンと共にプロゲステンを追加すれば、子宮内膜過形成を発生することについての懸念を事実上排除し、子宮内膜癌を発生するリスクを未処置の一般的集団未満に低下させると考えられる。

【0155】

従って、本発明は、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において更年期障害または閉経周辺期障害を処置する方法を目的とする。本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことにより、それを必要としている女性において、避妊を提供し、かつ閉経周辺期障害または閉経周辺期女性における症状を処置する方法を目的とする。

10

【0156】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、女性において、骨密度を維持するかまたは骨密度の損失を防ぐ方法として用いられうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、例えば、エストロゲンおよびプロゲステンの投与と組み合わせ、カルシウムおよび/またはビタミンDを投与することによりこのように用いられうる。

【0157】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、骨密度を維持するかまたは骨量損失を防ぐ方法としての閉経期または閉経周辺期の女性への実施に限定されない。用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、閉経周辺期または閉経期ではない出産適齢期の女性への実施による、骨密度を維持するかまたは骨量損失を防ぐ方法に用いられうる。例えば、用量漸増長期サイクル治療プログラムは、骨密度のピークにまだ達していないが、食欲不振などの様々な状態により、骨密度の損失のリスクがある、または年齢および発育上の成熟度としての正常な生理学的骨密度に達していないリスクがある年齢の12~16歳の女性について用いられうる。

20

【0158】

従って、用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、骨粗鬆症を含む閉経期または閉経周辺期のエストロゲン衰退に起因する状態を処置する方法として用いられうる。用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、必要としている閉経周辺期の女性において、避妊を提供し、かつ骨粗鬆症を含む閉経周辺期のエストロゲン衰退に起因する状態を処置する方法として用いられうる。

30

【0159】

用量漸増長期サイクル治療プログラムはまた、ホルモン補充治療を必要としている女性を処置する方法として用いられうる。

【0160】

投与および組成物の様式

エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、それらが活性である任意の経路により通常の様式で投与される。例えば、投与は、限定されるわけではないが、経口、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、頬、もしくは眼の経路により、または腔内に、吸入により、デポー注射により、もしくはホルモンインプラントによることができる。従って、エストロゲンおよび/またはプロゲステン(単独かまたは他の調合薬と組み合わせてのいずれか)についての剤形は、限定されるわけではないが、舌下用、注射用(皮下にまたは筋肉内に注射される短時間作用型、デポー型、インプラント型、およびペレット型を含む)、膣クリーム、坐剤、 pessary、リング、直腸用坐剤、子宮内器具、ならびにパッチおよびクリームなどの経皮的型でありうる。本発明の一つの局面において、エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、経口、経皮、腔内、インプラント用ペレット、および注射用液体剤形からなる群より選択される剤形を用いて投与される。

40

【0161】

従って、エストロゲンおよび/またはプロゲステンならびに適した担体を含む薬学的組成物は、限定されるわけではないが、錠剤、カプセル、カシェ剤、ペレット、丸薬、粉末および顆粒を含む固体剤形；限定されるわけではないが、溶液、粉末、流動性乳濁液、流

50

動性懸濁液、半固体、軟膏、ペースト、クリーム、ゲルおよびゼリー、ならびに泡を含む局所用剤形；ならびに、限定されるわけではないが、溶液、懸濁液、乳濁液および乾燥粉末を含む非経口用剤形でありうる。活性成分は、薬学的に許容される希釈剤、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性媒体、水溶性媒体、乳化剤、緩衝剤、湿潤剤、保湿剤、可溶化剤、防腐剤などと共にそのような製剤に含まれうる。投与のための手段および方法は、当技術分野において公知であり、当業者は、手引きとして様々な薬理学的参考文献を参照することができる。例えば、「Modern Pharmaceuticals」, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. 1979; および「Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics」, 第6版, MacMillan Publishing Co., New York 1980が参考にされうる。

10

【0162】

経口投与について、エストロゲンおよび/またはプロゲステロンは、これらの化合物を当技術分野において周知の薬学的に許容される担体と混合することにより容易に製剤化されうる。そのような担体は、本発明の化合物が、処置される患者による経口摂取のために、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化されるのを可能にする。経口使用のための薬学的調製物は、固体賦形剤を加え、任意でその結果生じた混合物を粉砕し、必要に応じて適切な助剤を加えた後に、錠剤または糖衣錠コアを得るように顆粒の混合物を加工することにより得られうる。適切な賦形剤は、糖(乳糖、ショ糖、マンニトール、およびソルビトールを含むが、これらに限定されない)などの増量剤；トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリビニルピロリドン(PVP)などの、しかしこれらに限定されないセルロース調製物を含むが、これらに限定されない。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの、しかしこれらに限定されない崩壊剤が添加されうる。

20

【0163】

エストロゲンおよび/またはプロゲステロンの薬学的組成物はまた、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、および例えばポリエチレングリコールなどのポリマーなどの、適切な固体もしくはゲル相の担体または賦形剤を含みうる。

30

【0164】

糖衣錠コアは、適切なコーティングを付けて供給されうる。この目的のために、濃縮糖溶液を用いることができ、これは任意で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含みうる。染料または色素は、識別のために、または活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングへ添加されうる。

【0165】

経口で用いられうる薬学的調製物は、ゼラチンでできた押し込み型カプセル、加えてゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤でできた軟密封カプセルを含む。押し込み型カプセルは、例えば乳糖などの増量剤、例えばデンプンなどの結合剤、および/または例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意で安定剤との混合物中に活性成分を含みうる。軟カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁されうる。さらに、安定剤が添加されうる。経口投与のためのすべての組成物は、そのような投与に適した用量であるべきである。

40

【0166】

口腔投与について、エストロゲンおよび/またはプロゲステロン組成物は、通常の様式で製剤化された錠剤またはトローチ剤の形を取りうる。

【0167】

50

吸入による投与について、本発明による使用のためのエストロゲンおよび/またはプロゲステンは、適切な高圧ガス、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスを用いて、加圧パックまたは噴霧器からのエアゾールスプレー提示の形をとって都合良く送達される。加圧エアゾールの場合、用量単位は、計量された量を送達しうるバルブを提供することにより決定されうる。吸入器における使用のための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物、および乳糖またはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤化されうる。

【0168】

エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、注入、例えば、ボーラス注入法または持続注入による、非経口投与のために製剤化されうる。化合物は、約15分間～約24時間の時間に渡って、皮下に持続注入により投与されうる。注入用組成物は、追加の防腐剤を含む、単位用量剤形、例えばアンプルまたは複数回用量容器で提供されうる。組成物は、油性もしくは水性媒体中の懸濁液、溶液または乳濁液などの形を取ることができ、懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの製剤化剤を含みうる。

10

【0169】

エストロゲンおよび/またはプロゲステンはまた、例えば、カカオバターもしくは他のグリセリドなどの通常の坐剤の基剤を含む、坐剤または保持浣腸などの直腸組成物に製剤化されうる。

20

【0170】

前に記載された組成物に加えて、エストロゲンおよび/またはプロゲステンはまた、デポー製剤として製剤化されうる。そのような長時間作用型組成物は、埋め込み(例えば、皮下または筋内)により、または筋内注射により投与されうる。デポー注射は、約1ヶ月～約6ヶ月またはそれ以上の間隔で投与されうる。従って、例えば、エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、適切な高分子もしくは疎水性材料(例えば許容される油中の乳濁液として)またはイオン交換樹脂と共に、または溶けにくい誘導体として、例えば溶けにくい塩として、製剤化されうる。

【0171】

経皮性投与について、エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、例えば、経皮パッチ、経皮クリームまたは膏薬などの、生物体へ結果的に供給される任意の経皮的治療系により施されうる。例えば、エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、経皮パッチとして製剤化されうる。経皮パッチの調製および使用は、当業者に周知であり、マトリックス型または貯留型設計を含む異なる設計で利用できる。エストロゲンおよび/またはプロゲステンに加えて、経皮パッチは、浸透促進剤などの追加の成分および/または、例えば、担体、ゲル化剤、懸濁剤、分散剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤などなどの通常用いられる追加の賦形剤を含みうる。

30

【0172】

膣投与について、エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、膣用ゲル、クリーム、タンポン、坐剤、膣リング、子宮内器具などとして製剤化されうる。これらの製剤のそれぞれの調製は、当業者に周知である。

40

【0173】

エストロゲンおよび/またはプロゲステンはまた、他の活性成分と投与されうる。ホルモンを投与しない期間または無競争のエストロゲン区間もまた、他の活性成分の投与を含みうる。例えば、上記のように、エストロゲンおよび/またはプロゲステンは、抗うつ剤と組み合わせて投与されうる。エストロゲンおよび/またはプロゲステンはまた、骨密度の減少を維持するまたは防ぐ方法として用量漸増長期サイクル治療プログラムにおいてビタミンDおよび/またはカルシウムと共に投与されうる。または、ビタミンDおよび/またはカルシウムは、用量漸増長期サイクル治療プログラムにおいて、無競争のエストロゲン区間中に投与され、続いて、エストロゲンおよび/またはプロゲステンが投与される。本発明に用いられるビタミンDおよびカルシウムの形は、当業者に周知であり、量も同様であ

50

と思われる。例えば、カルシウムは、例えば、500 mg、の用量レベルにおいて、炭酸カルシウムの形をとって投与されうる。

【0174】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよび/またはプロゲステロンは、経口、経皮、腔内、植え込み型ペレット、または注射用液体の剤形である。例えば、エストロゲンおよび/またはプロゲステロンは、経口剤形、経皮剤形、腔内剤形でありうる。

【0175】

本発明のいくつかの局面において、エストロゲンおよびプロゲステロンは、1つの剤形において組み合わせられうる。本発明の他の局面において、エストロゲンおよびプロゲステロンは、異なるまたは別々の剤形で供給されうる。同様に、他の活性成分は、同じ、異なる、または別々の剤形で供給されうる。

10

【0176】

本発明のいくつかの局面において、本発明の治療プログラムの各相は、別々の単一の剤形で投与されうる。本発明の他の局面において、本発明の治療プログラムの各相は、1つまたは複数の別々の剤形で投与されうる。例えば、各相は、別々のリングまたは経皮的装置(パッチなどの)を用いて投与されうる。もう一つの例として、各相は、1つもしくは複数のリングまたは経皮的装置を用いて投与されうる。

【0177】

本発明はまた、各治療プログラムとの2つまたはそれ以上の投与様式の組み合わせを提供する。例えば、エストロゲンは、経皮投与により供給してもよく、プロゲステロンは、腔投与により供給してもよい。もう一つの例として、エストロゲンは、経皮投与により供給してもよく、プロゲステロンは、経皮投与により供給してもよく、SSRIは経口投与により供給してもよい。

20

【0178】

キットおよび患者教育

本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムのための投薬量または組成物は、キットまたはパッケージの形をとって供給されうり、投薬量は、適切な逐次投与として設定される。例えば、組成物の経口型において、本発明は、同期化された固定順序で、複数の用量単位で組み合わせ型避妊薬を含む薬学的パッケージを提供し、用量単位の順序または配列は、日々の投与の段階に対応する。

30

【0179】

従って、例えば、本発明に有用な薬学的組成物は、連日における摂取が意図された30個または31個より多い錠剤を含むキット型で提供されうる。いくつかの態様において、キットは、30個または31個より多い錠剤の摂取後の、連日の摂取が意図された、例えば、2個~10個の錠剤をさらに含む。投与は、エストロゲンおよびプロゲステロンの両方を含む錠剤を用いる連続30日間または31日間を上回る期間の毎日であり、いくつかの態様において、続いて、プラシーボ錠剤またはエストロゲンを含む錠剤のいずれかを用いる、例えば、連続2日間~10日間の間、毎日の投与がある。例えば、投与は、エストロゲンおよびプロゲステロンの両方を含む錠剤を用いる連続40日間~190日間、続いて、エストロゲンを含む錠剤を用いるエストロゲンでの、例えば、少なくとも2日間~10日間の投与がありうる。もう一つの例として、投与は、エストロゲンおよびプロゲステロンの両方を含む錠剤を用いる75日間~95日間、続いて、エストロゲンを含む錠剤を用いるエストロゲンでの、例えば、少なくとも2日間~10日間の投与がありうる。さらにもう一つの例として、投与は、エストロゲンおよびプロゲステロンの両方を含む錠剤を用いる168日間~186日間、続いて、エストロゲンを含む錠剤を用いるエストロゲンでの、例えば、少なくとも2日間~10日間の投与がありうる。

40

【0180】

本発明のいくつかの局面は、エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一の経口用量；第一の経口用量と等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができ、かつ第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロ

50

ゲスチンの一日総量を供給することができる第二の経口用量；ならびに、第二の経口用量と等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができ、かつ第二の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量を提供することができる第三の経口用量を含む薬学的キットであって、経口用量が、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲスチンを供給することができる、薬学的キットを提供する。

【0181】

本発明の他の局面は、エストロゲンの一日量およびプロゲスチンの一日量を供給することができる第一の経口用量；第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量を供給することができ、かつ第一の経口用量の二倍未満であるプロゲスチン一日量を供給することができる第二の経口用量を含む薬学的キットであって、経口用量が、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲスチンを供給することができる、薬学的キットを提供する。本発明のいくつかの局面において、第二の経口用量は、第一の経口用量と等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができる。本発明のいくつかの局面において、薬学的キットは、経口一日量を30または31経口一日量より多く含む。

10

【0182】

いくつかの態様において、本発明の薬学的キットは、第一の14～28経口用量、第二の14～28経口用量、および第三の35～53経口用量を含む。例えば、本発明の薬学的キットは、第一の21経口用量、第二の21経口用量、および第三の42経口用量を含みうる。

20

【0183】

いくつかの態様において、本発明の薬学的キットは、第一の14～28経口用量、第二の35～49経口用量、および第三の14～32経口用量を含む。例えば、本発明の薬学的キットは、第一の21経口用量、第二の42経口用量、および第三の21経口用量を含みうる。

【0184】

いくつかの態様において、本発明の薬学的キットは、第一の35～49経口用量、第二の14～28経口用量、および第三の14～32経口用量を含む。例えば、本発明の薬学的キットは、第一の42経口用量、第二の21経口用量、および第三の21経口用量を含みうる。

【0185】

いくつかの態様において、第一の経口用量はエチニルエストラジオール20 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、第二の経口用量はエチニルエストラジオール25 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、かつ第三の経口用量はエチニルエストラジオール30 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができる。

30

【0186】

本発明の薬学的キットは、エストロゲンを供給することができる第四の経口用量をさらに含みうる。いくつかの態様において、第四の経口用量は、1日当量10 μ gのエチニルエストラジオールを含む。いくつかの態様において、本発明の薬学的キットは第四の2～10経口用量を含む。例えば、本発明の薬学的キットは第四の3または7経口用量を含みうる。

【0187】

40

本発明のいくつかの局面は、エストロゲンの一日量およびプロゲスチンの一日量を供給することができる第一腔リング；第一腔リングと等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができ、かつ第一腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量を供給することができる第二腔リング；ならびに、第二腔リングと等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができ、かつ第二腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量を提供することができる第三腔リングを含む薬学的キットであって、腔リングが、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲスチンを供給することができる、薬学的キットを提供する。

【0188】

本発明の他の局面は、エストロゲンの一日量およびプロゲスチンの一日量を供給するこ

50

とができる第一膣リング；第一膣リングより高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができ、かつ第一膣リングの二倍未満であるプロゲステン一日量を供給することができる第二膣リングを含む薬学的キットであって、膣リングが、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲステンを供給することができる、薬学的キットを提供する。本発明のいくつかの局面において、第二膣リングは、第一膣リングと等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができる。

【0189】

本発明のいくつかの局面は、エストロゲンの一日量およびプロゲステンの一日量を供給することができる第一経皮的装置；第一経皮的装置と等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができ、かつ第一経皮的装置より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができる第二経皮的装置；ならびに、第二経皮的装置と等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができ、かつ第二経皮的装置より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができる第三経皮的装置を含む薬学的キットであって、経皮的装置が、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲステンを供給することができる、薬学的キットを提供する。

10

【0190】

本発明の他の局面は、エストロゲンの一日量およびプロゲステンの一日量を供給することができる第一経皮的装置；第一経皮的装置より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができ、かつ第一経皮的装置の二倍未満であるプロゲステン一日量を供給することができる第二経皮的装置を含む薬学的キットであって、経皮的装置が、連続30日間または31日間を上回る期間、エストロゲンおよびプロゲステンを供給することができる、薬学的キットを提供する。本発明のいくつかの局面において、第二経皮的装置は、第一経皮的装置と等しいか、またはより高いエストロゲンの一日量を供給することができる。

20

【0191】

本発明の薬学的キットはさらに、本発明の治療プログラムに従う適切な逐次投与についての使用説明書を含みうる。

【0192】

本発明はまた、それを必要としている患者へ本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムについての薬学的組成物を送達する方法を目的とし、この方法は、(a) 用量漸増長期サイクル治療プログラムについての薬学的組成物を処方することを許可された医師の認証をコンピュータ可読媒体に登録する段階；(b) 薬学的組成物に付帯するリスクに関するカウンセリング情報を患者へ提供する段階；(c) 付帯リスクにも関わらず薬学的組成物を受ける患者からのインフォームド・コンセントを得る段階；(d) それらのインフォームド・コンセントを得た後、コンピュータ可読媒体に患者を登録する段階；および(e) 患者に薬学的組成物へのアクセスを許可する段階を含む。

30

【0193】

本発明の薬物送達方法は、とりわけ、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムを処方する資格がある医師をコンピュータ可読記憶媒体に登録する段階を含む。いったん、コンピュータ可読記憶媒体に登録されたならば、医師は、薬学的組成物を、それを必要としている患者に処方する資格がありうる。一般的に言えば、コンピュータ可読記憶媒体に登録されるためには、医師は、例えば、患者教育およびカウンセリングを提供するという様々な局面に応じることが要求されうる。コンピュータ可読記憶媒体における医師の登録は、好ましくは、本発明の薬学的組成物に関する教育材料と共に、登録カードまたは用紙を郵便、ファクシミリ送信、またはオンライン送信により医師に提供することにより達成されうる。医師は、登録カードまたは用紙を、そこに必要とされている情報を提供することにより完成され、登録カードまたは用紙は、本発明の薬学的組成物の製造業者もしくは配給業者、または登録試料の他の認定受領者へ、例えば、郵便、ファクシミリ送信またはオンライン送信により、返送されうる。登録カードまたは用紙における医師の情報は、そ

40

50

の後、コンピュータ可読記憶媒体へ入力される。医師(下記に考察されているように患者も)の登録に用いられうる適切なコンピュータ可読記憶媒体は、一度、本アプリケーションの指導を所有したならば、当業者にとって明らかであると思われる。

【0194】

患者の試験過程において、医師は、患者の状態が、本発明の薬学的組成物の投与により改善されうることを決定しうる。本発明の薬学的組成物を処方する前に、医師は、例えば、本発明の薬学的組成物に関連した様々なリスクおよび恩恵について、患者をカウンセリングしうる。患者は、本発明の薬学的組成物に関連したすべての既知のおよび疑わしいリスクの完全な開示を与えられうる。そのようなカウンセリングは、口頭で、および書面形式で与えられうる。いくつかの態様において、医師は、製造情報、教育資料などの、本発明の薬学的組成物に関する文献資料を患者に提供しうる。

10

【0195】

本発明の薬学的組成物に付帯するリスクについてカウンセリングを受けることに加えて、本発明の方法はさらに、患者が署名するインフォームド・コンセント用紙に記入することを患者に要求する。インフォームド・コンセント用紙の完成で、患者は、コンピュータ可読記憶媒体に登録されうる。患者が登録されるコンピュータ可読記憶媒体は、医師が登録されるコンピュータ可読記憶媒体と同じであるか、または異なりうる。

【0196】

本明細書に記載された方法による、医師および患者の1つまたは複数のコンピュータ可読記憶媒体への登録は、本発明の薬学的組成物へのアクセスをモニターし、かつ許可しうる手段を提供する。従って、コンピュータ可読記憶媒体は、本発明の方法を順守することができない患者へのアクセスを拒否する役割を果たしうる。いくつかの態様において、本発明の薬学的組成物へのアクセスは、処方箋の形をとり、処方する医師が、コンピュータ可読記憶媒体に登録され、本発明の薬学的組成物の付帯リスクに関する患者へのカウンセリングを与えており、それを必要としている患者へ本発明の薬学的組成物を処方する前に、患者からインフォームド・コンセントを得ている。

20

【0197】

本発明に開示された様々な局面、態様および選択肢は、任意のおよび全てのバリエーションの組み合わせとすることができる。以下の実施例は、本発明の方法および組成物の例示となるが、限定するものではない。他の適切な改変、ならびに、通常に遭遇されかつ当業者にとって明らかな様々な条件およびパラメーターの改変および適合は、本発明の趣旨および範囲内である。従って、本発明の幅および範囲は、上記の例示的態様のいずれによって限定されるべきではなく、特許請求の範囲およびそれらの等価物によってのみ規定されるべきである。

30

【0198】

実施例

実施例1

下記の表2~6は、それぞれ、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、および6ヶ月サイクルの用量漸増長期サイクル治療プログラムの例を示す。下記のすべての治療プログラムは、3つの相を含み、エチニルエストラジオール20 μg の等価量が、第一相において投与され、エチニルエストラジオール25 μg が第二相において投与され、エチニルエストラジオール30 μg が第三相において投与される。下記のすべての治療プログラムについて、レボノルゲストレル150 μg の等価量が、3つの相すべてにおいて投与される。下記の各治療プログラムについて、第三相について2つの可能性が提供され、一つは、エストロゲンおよびプロゲステンの投与後の7日間のプラシーボの許容に対応し、他方は、エストロゲンおよびプロゲステンの投与後の3日間のプラシーボの許容に対応する。

40

【0199】

(表2) 2ヶ月間の用量漸増長期サイクル治療プログラム

相	各相における 日数	エストロゲン 総用量(μg)	プロゲステロン 総用量(μg)
1	14	280	
2	21	525	
3 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	14	420	
	18	540	
合計 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	49 (活性)	1225	7350
	53 (活性)	1345	7950
比較用量 (28日単相 30 μgエチニル エストラジオール 経口避妊薬の 2サイクル)	42 活性 14 プラシーボ	1260	6300

10

【 0 2 0 0 】

20

(表 3) 3ヶ月間の用量漸増長期サイクル治療プログラム

相	各相における 日数	エストロゲン 総用量(μg)	プロゲステロン 総用量(μg)
1	21	420	
2	21	525	
3 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	42	1260	
	46	1380	
合計 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	84 (活性)	2205	12600
	88 (活性)	2325	13200
比較用量 (Seasonale(登録商標) ;91日間の1サイクル)	84	2520	12600

30

【 0 2 0 1 】

40

(表 4) 4ヶ月間の用量漸増長期サイクル治療プログラム

相	各相における 日数	エストロゲン 総用量(μg)	プロゲステロン 総用量(μg)
1	21	420	
2	42	1050	
3 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	42	1260	
	46	1380	
合計 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	105 (活性)	2730	15750
	109 (活性)	2850	16350
比較用量 (28日単相 30μgエチニル エストラジオール 経口避妊薬の 4サイクル)	112 (84活性日)	2520	12600

10

【 0 2 0 2 】

20

(表 5) 5ヶ月間の用量漸増長期サイクル治療プログラム

相	各相における 日数	エストロゲン 総用量(μg)	プロゲステロン 総用量(μg)
1	42	840	
2	49	1225	
3 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	42	1260	
	46	1380	
合計 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	133 (活性)	3325	19950
	137 (活性)	3445	20550
比較用量 (28日単相 30μgエチニル エストラジオール 経口避妊薬の 5サイクル)	140 (105活性日)	3150	15750

30

40

【 0 2 0 3 】

(表 6) 6ヶ月間の用量漸増長期サイクル治療プログラム

相	各相における 日数	エストロゲン 総用量(μg)	プロゲステロン 総用量(μg)
1	42	840	
2	63	1575	
3 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	70	2100	
	74	2220	
合計 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	175 (活性)	4515	26250
	179 (活性)	4635	26850
比較用量 (Seasonale(登録商標) ;91日間の2サイクル)	168 (活性)	5040	25200

10

【0204】

(表7) 1年間の用量漸増長期サイクル治療プログラム

相	各相における 日数	エストロゲン 総用量(μg)	プロゲステロン 総用量(μg)
1	56	1120	
2	175	4375	
3 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	126	3780	
	130	3900	
合計 (7日間のプラシーボ または 3日間のプラシーボ を含む)	357 (活性)	9275	53550
	361 (活性)	9395	54150

20

30

【0205】

実施例2

本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムを用いて、以下のような臨床試験が企画されている。

【0206】

本試験の主要な目的は、以下の三つの異なる用量漸増長期サイクル(91日)経口避妊治療プログラムのうちの一つを受けている女性における出血パターンおよびホルモン関連症状を評価し比較することであり、それぞれは、エチニルエストラジオール(EE)とレボノルゲストレル(LNG)とを含有する混合型活性錠剤、続いて、併用療法の各84日のサイクルとサイクルの間の7日間の間隔はEE錠剤を摂取する。

40

【0207】

治療プログラムI:

対象は、2回連続の91日サイクルの間、混合型活性錠剤(20 μg EE/150 μg LNG) 42日間、続いて混合型活性錠剤(25 μg EE/150 μg LNG) 21日間、続いて混合型活性錠剤(30 μg EE/150 μg LNG) 21日間、続いて10 μgのEE錠剤7日間の治療プログラムを利用する。

【0208】

治療プログラムII:

50

対象は、2回連続の91日サイクルの間、混合型活性錠剤（20 µg EE/150 µg LNG）21日間、続いて混合型活性錠剤（25 µg EE/150 µg LNG）42日間、続いて混合型活性錠剤（30 µg EE/150 µg LNG）21日間、続いて10 µgのEE錠剤7日間の治療プログラムを利用する。

【0209】

治療プログラムIII:

対象は、2回連続の91日サイクルの間、混合型活性錠剤（20 µg EE/150 µg LNG）21日間、続いて混合型活性錠剤（25 µg EE/150 µg LNG）21日間、続いて混合型活性錠剤（30 µg EE/150 µg LNG）42日間、続いて10 µgのEE錠剤7日間の治療プログラムを利用する。

【0210】

この試験の継続期間は、スクリーニングの時点で対象がサイクルのどの段階にあるかに応じて、およそ9ヶ月である。Portia（登録商標）（Barr Laboratories, Inc., Woodcliff Lake, NJ）などの、従来の28日サイクルの避妊治療プログラムを、本発明の用量漸増長期サイクル治療プログラムを実施する前に用いることができる。

10

【0211】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、2回連続の91日の長期サイクル（26週間）の間、実施される。スクリーニングのための来診、導入（run-in）のための来診、ランダム化のための来診、26週間の処置期間の間4～6週間ごと（第4週、第10週、第16週、第22週、および第26週）に行われる5回の調査来診、ならびに調査投薬の終了の14～21日後に行われる最終的な調査来診を含む、9回の調査来診がある。

【0212】

記載された医学的または薬学的使用のための本発明の化合物、組成物および方法の適用は、当業者に現在、または将来的に知られているような任意の臨床的、医学的、および薬学的方法ならびに技術により達成されうる。それゆえに、上記の様々な態様は、本発明を例示することが意図され、様々な変化および改変が、その趣旨または範囲から逸脱することなく、本発明の方法においてなされうることが認識され则认为される。

20

【0213】

これで本発明を完全に記載したが、本発明またはその任意の態様の範囲に影響を及ぼすことなく、条件、組成物、および他のパラメーターの広範かつ等価な範囲内で、同じことが実施されうることが、当業者に理解されるものと考えられる。本明細書に引用されたすべての特許、特許出願、および刊行物は、その全体が参照として本明細書に完全に組み入れられる。

30

【手続補正書】

【提出日】平成21年7月17日(2009.7.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の段階を含む、避妊の方法：

それを必要としている女性に、エストロゲンおよびプロゲステンを連続74日間～96日間の期間投与する段階であって、

エストロゲンおよびプロゲステンが少なくとも3つの相で投与され、

第一相が35日間～49日間であり、第二相が14日間～28日間であり、第三相が14日間～32日間であり、

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しいかまたはより高く、

第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しいかまたはより高く、

第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高く、かつ

第三相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高い、段階。

【請求項 2】

第一相、第二相、および第三相におけるプロゲステンの一日量が互いに等しい、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

プロゲステンの一日量のそれぞれが、レボノルゲストレル150 μg と等価である、請求項2記載の方法。

【請求項 4】

第三相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル150 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高く、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール15 μg ~ 25 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μg と等価である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μg ~ 30 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール25 μg と等価である、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

第三相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール25 μg ~ 35 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 13】

第三相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール30 μg と等価である、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

エストロゲンおよびプロゲステンが経口投与され、エストロゲンの一日量がエチニルエストラジオール15 μg ~ 50 μg と等価であり、かつプロゲステンの一日量がレボノルゲストレル100 μg ~ 150 μg と等価である、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

プロゲステンが、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、デソゲストレル、ゲストデン、ジエノゲスト、ノルゲステマート、酢酸シプロテロン、ノルエルゲストロミン、エトノゲストレル、プロゲステロン、二酢酸エチノジオール、ノルゲストレル、トリメゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸クロルマジノン、ドロ

スピレノン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項16】

エストロゲンが、エチニルエストラジオール、エストラジオール、酢酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、メストラノール、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項17】

エストロゲンおよびプロゲスチンが77日間～95日間の期間投与される、請求項1記載の方法。

【請求項18】

エストロゲンおよびプロゲスチンが84日間の期間投与される、請求項17記載の方法。

【請求項19】

第一相が42日間であり、第二相が21日間であり、第三相が21日間である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

ホルモンを投与しない期間をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項21】

ホルモンを投与しない期間が連続2日間～10日間である、請求項20記載の方法。

【請求項22】

エストロゲンを連続2日間～10日間の期間投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項23】

エストロゲンを連続7日間の期間投与する段階を含む、請求項22記載の方法。

【請求項24】

連続2日間～10日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ gと等価である、請求項22記載の方法。

【請求項25】

7日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール10 μ gと等価である、請求項24記載の方法。

【請求項26】

第二の活性作用物質を投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項27】

エストロゲンの一日量およびプロゲスチンの一日量を供給することができる第一の経口用量；

第一の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量を供給することができる第二の経口用量；ならびに

第二の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第二の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲスチンの一日総量を供給することができる第三の経口用量

を含む薬学的キットであって、

該キット中に第一の35～49用量、第二の14～28用量、および第三の14～32用量が含まれ

、
経口用量が、エストロゲンおよびプロゲスチンを連続74日間～96日間の期間供給することができる、
薬学的キット。

【請求項28】

第一の42経口用量、第二の21経口用量、および第三の経口21用量を含む、請求項27記載の薬学的キット。

【請求項29】

第一の経口用量がエチニルエストラジオール20 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、第二の経口用量がエチニルエストラジオール25 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、かつ第三の経口用量がエチニルエストラジオール30 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができる、請求項27記載の薬学的キット。

【請求項30】

エストロゲンを供給することができる第四の経口用量をさらに含む、請求項27記載の薬学的キット。

【請求項31】

第四の経口用量が、1日当量10 μ gのエチニルエストラジオールを含む、請求項30記載の薬学的キット。

【請求項32】

第四の7経口用量を含む、請求項30記載の薬学的キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

用量漸増長期サイクル治療プログラムは、避妊上の利点に加えて、いくつかの非避妊性の利点ももたらす。例えば、本発明はまた、本明細書に開示された用量漸増長期サイクル治療プログラムを女性に施すことによる、それを必要としている女性において破綻出血を低減させる方法を目的とする。

[請求項1001]

以下の段階を含む、避妊の方法：

それを必要としている女性に、エストロゲンおよびプロゲステンを連続30日間を上回る期間投与する段階であって、

エストロゲンおよびプロゲステンが少なくとも3つの相で投与され、

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しいかまたはより高く、

第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しいかまたはより高く、

第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高く、かつ

第三相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高い、段階。

[請求項1002]

第一相、第二相、および第三相におけるプロゲステンの一日量が互いに等しい、請求項1001記載の方法。

[請求項1003]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量より高く、かつ第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量より高い、請求項1001記載の方法。

[請求項1004]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量と等しく、かつ第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量より高い、請求項1001記載の方法。

[請求項1005]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量より高く、かつ第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量

と等しい、請求項1001記載の方法。

[請求項1006]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、請求項1001記載の方法。

[請求項1007]

第三相におけるプロゲステンの一日量が、第二相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、請求項1001記載の方法。

[請求項1008]

プロゲステンの一日量のそれぞれが、レボノルゲストレル150 μ gと等価である、請求項1002記載の方法。

[請求項1009]

第一相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル100 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1010]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル125 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1011]

第三相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル150 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1012]

第一相、第二相、および第三相におけるエストロゲンの一日量が互いに等しい、請求項1001記載の方法。

[請求項1013]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高く、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項1001記載の方法。

[請求項1014]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量と等しく、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項1001記載の方法。

[請求項1015]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高く、かつ第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量と等しい、請求項1001記載の方法。

[請求項1016]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1001記載の方法。

[請求項1017]

第三相におけるエストロゲンの一日量が、第二相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1001記載の方法。

[請求項1018]

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール15 μ g～25 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1019]

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μ gと等価である、請求項1018記載の方法。

[請求項1020]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μ g～30 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1021]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール25 μ gと等価である、請求項1020記載の方法。

[請求項1022]

第三相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール25 μ g～35 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1023]

第三相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール30 μ gと等価である、請求項1022記載の方法。

[請求項1024]

エストロゲンおよびプロゲステンが経口投与され、エストロゲンの一日量がエチニルエストラジオール15 μ g～50 μ gと等価であり、かつプロゲステンの一日量がレボノルゲステル100 μ g～150 μ gと等価である、請求項1001記載の方法。

[請求項1025]

プロゲステンが、レボノルゲステル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、デソゲステル、ゲストデン、ジエノゲスト、ノルゲステマート、酢酸シプロテロン、ノルエルゲストロミン、エトノゲストレル、プロゲステロン、二酢酸エチノジオール、ノルゲステル、トリメゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1001記載の方法。

[請求項1026]

エストロゲンが、エチニルエストラジオール、エストラジオール、酢酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、メストラノール、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1001記載の方法。

[請求項1027]

エストロゲンおよびプロゲステンが連続31日間～190日間の期間投与される、請求項1001記載の方法。

[請求項1028]

各相が7日間～84日間である、請求項1001記載の方法。

[請求項1029]

エストロゲンおよびプロゲステンが39日間～61日間の期間投与される、請求項1027記載の方法。

[請求項1030]

エストロゲンおよびプロゲステンが42日間～60日間の期間投与される、請求項1029記載の方法。

[請求項1031]

第一相が7日間～21日間である、請求項1029記載の方法。

[請求項1032]

第二相が14日間～28日間である、請求項1029記載の方法。

[請求項1033]

第三相が7日間～25日間である、請求項1029記載の方法。

[請求項1034]

エストロゲンおよびプロゲステンが74日間～96日間の期間投与される、請求項1027記載の方法。

[請求項1035]

エストロゲンおよびプロゲステンが77日間～95日間の期間投与される、請求項1034記載の方法。

[請求項1036]

エストロゲンおよびプロゲステンが84日間の期間投与される、請求項1034記載の方法。

[請求項1037]

第一相が14日間～42日間である、請求項1034記載の方法。

[請求項1038]

第二相が14日間～42日間である、請求項1034記載の方法。

[請求項1039]

第三相が14日間～53日間である、請求項1034記載の方法。

[請求項1040]

第一相が21日間であり、第二相が21日間であり、かつ第三相が42日間である、請求項1036記載の方法。

[請求項1041]

第一相が21日間であり、第二相が42日間であり、かつ第三相が21日間である、請求項1036記載の方法。

[請求項1042]

第一相が42日間であり、第二相が21日間であり、かつ第三相が21日間である、請求項1036記載の方法。

[請求項1043]

エストロゲンおよびプロゲステロンが95日間～117日間の期間投与される、請求項1027記載の方法。

[請求項1044]

エストロゲンおよびプロゲステロンが98日間～116日間の期間投与される、請求項1043記載の方法。

[請求項1045]

第一相が14日間～28日間である、請求項1043記載の方法。

[請求項1046]

第二相が35日間～49日間である、請求項1043記載の方法。

[請求項1047]

第三相が35日間～53日間である、請求項1043記載の方法。

[請求項1048]

エストロゲンおよびプロゲステロンが123日間～145日間の期間投与される、請求項1027記載の方法。

[請求項1049]

エストロゲンおよびプロゲステロンが126日間～144日間の期間投与される、請求項1048記載の方法。

[請求項1050]

第一相が35日間～49日間である、請求項1048記載の方法。

[請求項1051]

第二相が42日間～56日間である、請求項1048記載の方法。

[請求項1052]

第三相が35日間～53日間である、請求項1048記載の方法。

[請求項1053]

エストロゲンおよびプロゲステロンが165日間～187日間の期間投与される、請求項1027記載の方法。

[請求項1054]

エストロゲンおよびプロゲステロンが168日間～186日間の期間投与される、請求項1053記載の方法。

[請求項1055]

第一相が35日間～49日間である、請求項1053記載の方法。

[請求項1056]

第二相が56日間～70日間である、請求項1053記載の方法。

[請求項1057]

第三相が63日間～81日間である、請求項1053記載の方法。

[請求項1058]

ホルモンを投与しない期間をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1059]

ホルモンを投与しない期間が連続2日間～10日間である、請求項1058記載の方法。

[請求項1060]

エストロゲンを連続2日間～10日間の期間投与する段階をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1061]

エストロゲンを連続7日間の期間投与する段階を含む、請求項1060記載の方法。

[請求項1062]

連続2日間～10日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ gと等価である、請求項1060記載の方法。

[請求項1063]

7日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール10 μ gと等価である、請求項1061記載の方法。

[請求項1064]

第二の活性作用物質を投与する段階をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1065]

第二の活性作用物質が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項1064記載の方法。

[請求項1066]

第二の活性作用物質が、カルシウム、鉄、および葉酸からなる群より選択される、請求項1064記載の方法。

[請求項1067]

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1068]

抗うつ剤が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項1067記載の方法。

[請求項1069]

抗うつ剤が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である、請求項1067記載の方法。

[請求項1070]

抗うつ剤が選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SSNRI)である、請求項1067記載の方法。

[請求項1071]

エストロゲンおよびプロゲステンを単相投与する段階をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1072]

エストロゲンおよびプロゲステンが連続30日間を上回る期間単相投与される、請求項1071記載の方法。

[請求項1073]

エストロゲンおよびプロゲステンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、連続2日間～10日間のホルモンを投与しない期間が続く、請求項1072記載の方法。

[請求項1074]

エストロゲンおよびプロゲステンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、連続2日間～10日間の期間エストロゲンが投与される、請求項1072記載の方法。

[請求項1075]

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項1071記載の方法。

[請求項1076]

エストロゲンおよびプロゲステンが、経口、経皮、膈内、埋め込み型ペレット、および

注入可能な液体剤形からなる群より選択される剤形である、請求項1001記載の方法。

[請求項1077]

以下の段階を含む、避妊の方法：

それを必要としている女性に、エストロゲンおよびプロゲステンを連続42日間を上回る期間投与する段階であって、

エストロゲンおよびプロゲステンが少なくとも2つの相において投与され、

第二相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量が、第一相におけるエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量より高く、かつ

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量の二倍未満である、段階。

[請求項1078]

第一相および第二相におけるプロゲステンの一日量が互いに等しい、請求項1077記載の方法。

[請求項1079]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、第一相におけるプロゲステンの一日量より高い、請求項1077記載の方法。

[請求項1080]

プロゲステンの一日量がそれぞれ、レボノルゲストレル150 μg と等価である、請求項1078記載の方法。

[請求項1081]

第一相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル100 μg と等価である、請求項1077記載の方法。

[請求項1082]

第二相におけるプロゲステンの一日量が、レボノルゲストレル125 μg と等価である、請求項1077記載の方法。

[請求項1083]

第一相および第二相におけるエストロゲンの一日量が互いに等しい、請求項1077記載の方法。

[請求項1084]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量より高い、請求項1077記載の方法。

[請求項1085]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、第一相におけるエストロゲンの一日量の二倍未満である、請求項1077記載の方法。

[請求項1086]

第一相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール15 μg ～25 μg と等価である、請求項1077記載の方法。

[請求項1087]

第二相におけるエストロゲンの一日量が、エチニルエストラジオール20 μg ～30 μg と等価である、請求項1077記載の方法。

[請求項1088]

エストロゲンおよびプロゲステンが経口投与され、エストロゲンの一日量がエチニルエストラジオール15 μg ～50 μg と等価であり、かつプロゲステンの一日量がレボノルゲストレル100 μg ～150 μg と等価である、請求項1077記載の方法。

[請求項1089]

プロゲステンが、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、デソゲストレル、ゲストデン、ジエノゲスト、ノルゲスチマート、酢酸シプロテロン、ノルエルゲストロミン、エトノゲストレル、プロゲステロン、二酢酸エチノジオール、ノルゲストレル、トリメゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる

群より選択される、請求項1077記載の方法。

[請求項1090]

エストロゲンが、エチニルエストラジオール、エストラジオール、酢酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、メストラノール、ならびにそれらのエステル、コンジュゲート、およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項1077記載の方法。

[請求項1091]

エストロゲンおよびプロゲステンが連続31～190日の期間投与される、請求項1077記載の方法。

[請求項1092]

各相が7日間～84日間である、請求項1077記載の方法。

[請求項1093]

エストロゲンおよびプロゲステンが39日間～61日間の期間投与される、請求項1091記載の方法。

[請求項1094]

エストロゲンおよびプロゲステンが42日間～60日間の期間投与される、請求項1093記載の方法。

[請求項1095]

エストロゲンおよびプロゲステンが74日間～96日間の期間投与される、請求項1091記載の方法。

[請求項1096]

エストロゲンおよびプロゲステンが77日間～95日間の期間投与される、請求項1095記載の方法。

[請求項1097]

エストロゲンおよびプロゲステンが95日間～117日間の期間投与される、請求項1091記載の方法。

[請求項1098]

エストロゲンおよびプロゲステンが98日間～116日間の期間投与される、請求項1097記載の方法。

[請求項1099]

エストロゲンおよびプロゲステンが123日間～145日間の期間投与される、請求項1091記載の方法。

[請求項1100]

エストロゲンおよびプロゲステンが126日間～144日間の期間投与される、請求項1099記載の方法。

[請求項1101]

エストロゲンおよびプロゲステンが165日間～187日間の期間投与される、請求項1091記載の方法。

[請求項1102]

エストロゲンおよびプロゲステンが168日間～186日間の期間投与される、請求項1101記載の方法。

[請求項1103]

ホルモンを投与しない期間をさらに含む、請求項1077記載の方法。

[請求項1104]

ホルモンを投与しない期間が連続2日間～10日間である、請求項1103記載の方法。

[請求項1105]

エストロゲンを連続2日間～10日間の期間投与する段階をさらに含む、請求項1077記載の方法。

[請求項1106]

連続2日間～10日間の期間投与されるエストロゲンが、一日量においてエチニルエストラジオール5 μ g～50 μ gと等価である、請求項1105記載の方法。

[請求項1107]

第二の活性作用物質を投与する段階をさらに含む、請求項1077記載の方法。

[請求項1108]

第二の活性作用物質が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項1107記載の方法。

[請求項1109]

第二の活性作用物質が、カルシウム、鉄、および葉酸からなる群より選択される、請求項1107の方法。

[請求項1110]

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項1077記載の方法。

[請求項1111]

抗うつ剤が、(i)ホルモンを投与しない期間中、(ii)エストロゲンと組み合わせて連続2日間～10日間の期間、(iii)連続的に、(iv)間欠的に、(v)一度に、または(vi)週に1回投与される、請求項1110記載の方法。

[請求項1112]

抗うつ剤が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である、請求項1110記載の方法。

[請求項1113]

抗うつ剤が選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SSNRI)である、請求項1110記載の方法。

[請求項1114]

エストロゲンおよびプロゲステロンを単相投与する段階をさらに含む、請求項1077記載の方法。

[請求項1115]

エストロゲンおよびプロゲステロンが連続30日間を上回る期間単相投与される、請求項1114記載の方法。

[請求項1116]

エストロゲンおよびプロゲステロンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、連続2日間～10日間のホルモンを投与しない期間が続く、請求項1115記載の方法。

[請求項1117]

エストロゲンおよびプロゲステロンが連続60日間～110日間の期間単相投与され、その後、エストロゲンが連続2日間～10日間の期間投与される、請求項1115記載の方法。

[請求項1118]

抗うつ剤を投与する段階をさらに含む、請求項1114記載の方法。

[請求項1119]

エストロゲンおよびプロゲステロンが、経口、経皮、腔内、埋め込み型ペレット、および注入可能な液体剤形からなる群より選択される剤形である、請求項1077記載の方法。

[請求項1120]

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一腔リング;

第一腔リングと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第一腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第二腔リング;ならびに、

第二腔リングと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができ、かつ第二腔リングより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第三腔リング

を含む薬学的キットであって、

腔リングが、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、

薬学的キット。

[請求項1121]

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一膣リング;

第一膣リングより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる、かつ第一膣リングの二倍未満であるプロゲステロン一日量を供給することができる第二膣リング

を含む薬学的キットであって、

膣リングが、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

[請求項1122]

第二膣リングが、第一膣リングと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、請求項1121記載の薬学的キット。

[請求項1123]

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一の経皮デバイス;

第一の経皮デバイスと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、かつ第一の経皮デバイスより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第二の経皮デバイス;ならびに

第二の経皮デバイスと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、かつ第二の経皮デバイスより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第三の経皮デバイス

を含む薬学的キットであって、

経皮デバイスが、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

[請求項1124]

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一の経皮デバイス;

第一の経皮デバイスより高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる、かつ第一の経皮デバイスの二倍未満のプロゲステロン一日量を供給することができる第二の経皮デバイス

を含む薬学的キットであって、

経皮デバイスが、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

[請求項1125]

第二の経皮デバイスが、第一の経皮デバイスと等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、請求項1124記載の薬学的キット。

[請求項1126]

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一の経口用量;

第一の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、かつ第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第二の経口用量;ならびに

第二の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、かつ第二の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲステロンの一日総量を供給することができる第三の経口用量

を含む薬学的キットであって、

経口用量が、エストロゲンおよびプロゲステロンを連続30日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

[請求項1127]

エストロゲンの一日量およびプロゲステロンの一日量を供給することができる第一の経口

用量；

第一の経口用量より高いエストロゲンおよびプロゲステンの一日総量を供給することができ、かつ第一の経口用量の二倍未満のプロゲステン一日量を供給することができる第二の経口用量

を含む薬学的キットであって、

経口用量が、エストロゲンおよびプロゲステンを連続42日間を上回る期間供給することができる、薬学的キット。

[請求項1128]

第二の経口用量が、第一の経口用量と等しいかまたはより高いエストロゲン一日量を供給することができる、請求項1127記載の薬学的キット。

[請求項1129]

第一の21経口用量、第二の21経口用量、および第三の42経口用量を含む、請求項1126記載の薬学的キット。

[請求項1130]

第一の21経口用量、第二の42経口用量、および第三の21経口用量を含む、請求項1126記載の薬学的キット。

[請求項1131]

第一の42経口用量、第二の21経口用量、および第三の21経口用量を含む、請求項1126記載の薬学的キット。

[請求項1132]

第一の経口用量がエチニルエストラジオール20 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、第二の経口用量がエチニルエストラジオール25 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができ、かつ第三の経口用量がエチニルエストラジオール30 μ gおよびレボノルゲストレル150 μ gを供給することができる、請求項1126記載の薬学的キット。

[請求項1133]

エストロゲンを供給することができる第四の経口用量をさらに含む、請求項1126記載の薬学的キット。

[請求項1134]

第四の経口用量が、1日当量10 μ gのエチニルエストラジオールを含む、請求項1133記載の薬学的キット。

[請求項1135]

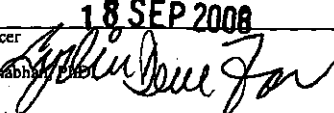
第四の7経口用量を含む、請求項1133記載の薬学的キット。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/22832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/56(2006.01),31/137(2006.01) A61K 31/56(2006.01),31/137(2006.01) USPC: 514/170,649 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/170, 649 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/0139381 (BELL, et al.) 24 July 2003, whole document	1-135
Y	US 5,010,070 (BOISSONEAULT) 23 April 1991, whole document	1-135
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 August 2008 (27.08.2008)	Date of mailing of the international search report 18 SEP 2008	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Sreeni Padmasabhan Telephone No. 	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ディリバーティ チャールズ イー .

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 モントクレア パーク ストリート 350

(72)発明者 リアベ キャスリーン ゼット .

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ブリン マウアー ポートレッジ ドライブ 604

(72)発明者 ブロンネンカント ランス ジェイ .

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 スナイダー マウント バーノン ロード 222

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA06 ZA861 ZC751

4C086 AA01 AA02 MA17 MA36 MA52 MA63 MA67 NA05 NA06 ZA86

ZC75