

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2023-123761
(P2023-123761A)

(43)公開日 令和5年9月5日(2023.9.5)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/585 (2006.01)	A 6 1 K	31/585
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	15/12 (2006.01)	A 6 1 P	15/12
		審査請求 有	請求項の数 13
		O L (全45頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2023-108013(P2023-108013)	(71)出願人	520404207
(22)出願日	令和5年6月30日(2023.6.30)		エステトラ エスアールエル
(62)分割の表示	特願2021-506061(P2021-506061)の分割		ベルギー, 4 0 0 0 リエージュ, 5 , リュ サン - ジョルジュ
原出願日	平成31年4月19日(2019.4.19)	(74)代理人	100088904
(31)優先権主張番号	18168336.8		弁理士 庄司 隆
(32)優先日	平成30年4月19日(2018.4.19)	(72)発明者	タジーオー, メラニー
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ベルギー, 4 0 0 0 リエージュ, 5 , リュ サン - ジョルジュ
(31)優先権主張番号	18174982.1	(72)発明者	ラウシン, グルワディ
(32)優先日	平成30年5月30日(2018.5.30)		ベルギー, 4 0 0 0 リエージュ, 5 , リュ サン - ジョルジュ
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ヨスト, モード
(31)優先権主張番号	19150423.2		ベルギー, 4 0 0 0 リエージュ, 5 , リュ サン - ジョルジュ
(32)優先日	平成31年1月4日(2019.1.4)		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 閉経期に関連する症状を緩和するための化合物およびその使用

(57)【要約】 (修正有)

【課題】閉経期に関連する症状を緩和するための、ホルモン補充療法、関連する化合物および関連する包装ユニットを提供する。

【解決手段】閉経期に関連する症状の緩和に使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約15mg～約25 mgのエストロールに相当する1日量で投与される、組成物である。任意でプロゲステロゲン成分を含む第2の組成物がさらに使用される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

閉経期に関連する症状の緩和に使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約15mg～約25 mgのエストロールに相当する1日量で投与される、組成物。

【請求項 2】

プロゲステロン成分を含む第2の組成物がさらに使用される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択される、請求項2に記載の組成物。 10

【請求項 4】

プロゲステロンが50mg～200mgの1日量で投与される、請求項2に記載の組成物。

【請求項 5】

バゼドキシフェンを含む第2の組成物がさらに使用される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

プロゲステロン成分またはバゼドキシフェンを含む第2の組成物がエストロール成分を含む組成物と同じである、請求項2～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

エストロール成分がエストロール、好ましくはエストロール水和物である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。 20

【請求項 8】

組成物が、経口投与単位として製剤化される、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

経口投与単位は、1日量の投与単位に対応するように製剤化されている、請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

少なくとも21、好ましくは少なくとも28の、個別に包装されおよび個別に取り外し可能な1日量の固形経口剤形を保持するための容器を含む包装ユニットであって、それぞれの容器は約15mg～約25 mgのエストロールを含む少なくとも1つの1日量の固形経口剤形を含む、包装ユニット。 30

【請求項 11】

包装ユニットが、少なくとも10、好ましくは12、さらにより好ましくは14の、個別に包装されおよび個別に取り外し可能な1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を保持するための追加の容器をさらに含み、それぞれの追加の容器はプロゲステロン成分を含む少なくとも1つの1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を含む、請求項10に記載の包装ユニット。

【請求項 12】

プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択される、請求項11に記載の包装ユニット。 40

【請求項 13】

前記プロゲステロン成分がプロゲステロンであり、およびそれぞれの追加の容器が約200mgのプロゲステロンを含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、請求項12に記載の包装ユニット。

【請求項 14】

包装ユニットはさらに、別々に包装され、個別に取り外し可能な1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を保持するための同数の追加の容器を含み、それぞれの追加の容器は、プロゲステロン成分を含む少なくとも1つの1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を含み、好ましくは、プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジド 50

ロゲステロンから選択され、さらにより好ましくはプロゲストーゲン成分がプロゲステロンであり、および、前記追加の容器は、約100mgのプロゲステロンを含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、請求項10に記載の包装ユニット。

【請求項15】

前記1日量の固形経口剤形は、プロゲストーゲン成分をさらに含む、請求項10に記載の包装ユニット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定の1日量でのエストロール成分の雌哺乳動物への投与、任意でプロゲ

10

ストーゲンの成分と組み合わせての投与に基づく、閉経期に関連する症状を緩和するための、ホルモン補充療法、関連する化合物および関連する包装ユニットに関連する。

本明細書でさらに詳細に説明するように、この療法は、閉経期に関連する症状を緩和するための現在利用可能な方法と比較して、副作用の好ましいプロファイルと組み合わせて統計的に有意な有効性を有する。

【背景技術】

【0002】

ホルモン補充療法（HRT）は、対立しないエストロゲンの使用（子宮摘出術を受けた女性の場合）またはエストロゲンとプロゲステンの組み合わせ療法（まだ子宮を持っている女性の場合）のいずれかを述べるために使用される。HRTの目標は、閉経期症状、最も重要なのは例えばほてりなどの血管運動症状（VMS）を緩和することである。エスト

20

ロゲン療法に反応する閉経周辺期および閉経期に関連する他の疾患および症状には、骨粗鬆症、膣萎縮、および睡眠障害（ほてりに関連する場合）が含まれる。

VMSは、閉経移行期の後期（latemenopausal transition）および閉経後の早期（early post-menopause）に最も頻繁に発生する。VMSは最も重大な閉経期の愁訴（complaints）である。推定では、50歳以上の女性の約75%がほてりに苦しんでいる（非特許文献1）。ほとんどの人は約2年間ほてりを経験するが、約10%が10年以上苦しんでいる（非特許文献2）。VMSは、身体的および心理社会的障害に寄与し得るものであり、その結果、生活の質が低下し、女性が閉経期に治療を求める主な理由の1つである（非特許文献3）。

30

膣と尿道の上皮内層はエストロゲンに非常に敏感であり、エストロゲンの欠乏は両者の上皮を薄くする。これは、外陰膣萎縮（VVA）と尿路の愁訴を引き起こし、膣の乾燥、かゆみ、性交疼痛症、排尿障害、頻尿の症状を引き起こし、再発性尿路感染症のリスクを高める。2014年初頭に、女性の性の健康の研究のための国際協会（ISSWSH）および北米閉経期協会（NAMS）は、VVAの用語に代わる新しい用語「閉経期の泌尿生殖器症候群（GSM）」を承認した。この新しい用語を使用する理由は、VVAの用語が制限的すぎるのに対し、GSMは、症候性のVVAと、低エストロゲンレベルに関連する下部尿路症状を含むより包括的な用語であったことだった（非特許文献4）。GSMの用語は、FDAおよびEMAによって発行された業界向けのガイダンスではまだ採用されていないため、本明細書ではVVAの用語を使用することに留意されたい。

40

エストロゲン療法は、閉経期症状、特にVMSの緩和のための究極の判断基準のままである。すべての投与経路は症状の緩和に等しく効果的であるように見えるが、それらの代謝効果は異なる。エストロゲンは継続的に投与する必要がある。エストロゲンが暦月の1日目から25日目に投与された過去の投与計画は廃止されたと見なされる。女性は休日にVMSになることが多く、毎月数日間停止する利点はない。

現在のHRTでは、子宮が無傷のすべての女性は、子宮内膜増殖症（およびその後の癌腫）を予防するために、エストロゲンに加えてプロゲステンを必要とし、これは、わずか6か月のエストロゲン療法後に発生する。プロゲステンは、連続的または経時的に投与されてよい（例えば、毎月10から14日間または3ヶ月ごとに14日間）。

【0003】

50

エストロゲン療法は、米国とヨーロッパで閉経期のVMSに使用される最も一貫して効果的な治療法である。女性の健康イニシアチブの主要な刊行物（非特許文献5）で報告された安全性の問題に続いて、治療に対する継続的な対象の要求により、臨床医にとっての課題は、更年期症状を緩和するためのエストロゲンの最低有効量を特定することだった（非特許文献6）。加えて、現在使用されているものよりも安全なエストロゲンを開発することは困難である。

【0004】

2016年の刊行物（非特許文献7）では1日あたり2mgのエステトロールまたは2mgのエストラジオール - 吉草酸を28日間投与され（研究のランダム化された部分）、その後、1日あたり10、20、および40 mgのエステトロールで用量を段階的に増やした（研究のランダム化されていない部分）49人の閉経後の女性を対象とした部分的にランダム化された非盲検の複数回投与試験を報告する。著者らは、検査時に週に35回を超えるほてりがある対象のほてりの軽減に対するエストラジオール - 吉草酸（2mg）とエステトロールの2回のみ投与（2および10mg）の有効性を比較した（表1の注a）。著者らは、1日あたり2mgのエステトロールですでにほてりと発汗の平均数が減少し、同時に、子宮内膜の厚さは2 mgのエステトロールグループでは安定しているが、10mgのエステトロールグループでは増加していることがわかったことを報告している（要約）。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

20

【非特許文献1】Utian et al., 2005, "Comparative controlled trial of a novel oral estrogen therapy, estradiol acetate, for relief of menopause symptoms" Menopause 12(6): 708-715

【非特許文献2】Rodstrom et al., 2002, "A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century" Menopause 9(3): 156-161

【非特許文献3】Santoro, 2008, "Symptoms of menopause: hot flashes" Clin Obstet Gynecol 51(3): 539-548

【非特許文献4】Portman et al., 2014, "Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society" Menopause 21(10): 1063-1068

30

【非特許文献5】Anderson et al., 2004, "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial" JAMA 291(14): 1701-1712

【非特許文献6】Simon et al., 2007, "Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen" Expert Opin Investig Drugs 16(12): 2005-2020

【非特許文献7】Coelingh Bennink et al; "Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women", Maturitas, 2016 Sep; 91:93-100

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

この研究から、著者らは、20mgおよび40mgのエステトロールグループでVMSを測定しなかったため、著者らがVMSの管理に適しているのは低用量（2mgおよび10mg）のみと考えていることは当業者に明らかである。また、当業者は、1日量2mgのエステトロールが1日あたりのほてりの数を減らすのに1日量10mgのエステトロールと同じくらい効果的であることを学ぶ（例えば、非特許文献7の図3参照）。さらに、この刊行物は、1日2mgの用量は子宮内膜の厚さを変えないが、1日10mgの用量は子宮内膜の厚さに

50

重要な影響を与えることを当業者に教示する（例えば、非特許文献 7 の図 2 参照）。したがって、当業者は、VMS の治療のためのエストロールの最小有効量は 1 日あたり 2 mg であると結論付けるであろう。

【 0 0 0 7 】

このような背景技術に対して、本発明者らは、驚くべきことに、閉経周辺期および閉経後の女性における VMS の緩和のためのエストロールの最小有効量が 1 日あたり約 15 mg であることを発見した。

最小有効量の決定は、実際、1 日あたりの VMS の平均数だけでなく（非特許文献 7 で行われたとおり）、VMS の重症度、および本明細書でさらに定義されているように、週ごとの加重スコアも考慮に入れ、多くのパラメータを中心に展開される。

10

このように、有効性の観点から、驚くべきことに、VMS に明確な効果を得るには 1 日量 15 mg が必要であることがわかった。

【 0 0 0 8 】

さらに、本発明者らは、例えば、治療緊急有害事象 (TEAE) の数、または、各グループで研究を離れる患者の数、または各グループで実施しなかった生検の数に反映されるように、治療のいくつかの副作用は、1 日あたり約 10 mg でプラトーに達する傾向があり、用量がさらに増加されても悪化しないことが観察された。これらのパラメータのいくつかは、実際には 1 日あたり 10 mg から 15 mg に退行する。したがって、用量が 1 日あたり 10 mg を超えると、有害事象がより耐えられる可能性があることを示す。

この驚くべき発見および 1 日量 20 mg および 30 mg の投与がされたときに実行された測定に基づき、本発明者らは、閉経後の女性における VMS の緩和のためのエストロールの最適な 1 日量が 15 mg から 25 mg の範囲にあるという予想外の結論に達した。この範囲の用量は、実施例に示されているように、許容可能な期間内で治療の副作用を維持しながら、VMS に対する統計的に有意な効果を観察することを実際に可能にする。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

以下の 1 ~ 14 項目で、本発明の態様が記載される。

1 . 閉経期に関連する症状を緩和するために使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約 15 mg ~ 約 25 mg のエストロールに相当する 1 日量で投与される、組成物。

30

2 . ほてり、発汗発作、寝汗、悪寒、発汗の増加、動悸およびそれらの組み合わせから選択される血管運動症状を緩和するために使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約 15 mg ~ 約 25 mg のエストロールに相当する 1 日量で投与される、組成物。

3 . うつ病、神経過敏、気分の変化、不眠症、睡眠障害、不安、神経緊張およびそれらの組み合わせから選択される閉経移行期の感情的な側面を緩和するために使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約 15 mg ~ 約 25 mg のエストロールに相当する 1 日量で投与される、組成物。

4 . 関節痛、骨密度の低下、尿路感染症、尿失禁、膣の乾燥、子宮脱、肌の質感の変化、体重増加、性交疼痛症、心血管疾患、糖尿病およびそれらの組み合わせから選択される閉経移行期の生理学的な側面を緩和するために使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約 15 mg ~ 約 25 mg のエストロールに相当する 1 日量で投与される、組成物。

40

5 . VMS 頻度、VMS 重症度、ほてりの週ごとの加重スコア、膣の乾燥、性交疼痛症およびそれらの組み合わせの軽減に使用するための組成物、または MRS および / または MEN QOL アンケートによる生活の質の改善に使用するための組成物であって、前記組成物はエストロール成分を含み、および、前記組成物は、約 15 mg ~ 約 25 mg のエストロールに相当する 1 日量で投与される、組成物。

6 . 組成物は少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 6 週間、少なくとも 12 週間毎日投与される、前項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のため

50

の組成物。

7．プロゲステロン成分を含む第2の組成物がさらに使用される、前項1～6のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

8．プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択される、前項7に記載の使用のための組成物。

9．プロゲステロンが50mg～200mgの1日量で投与される、前項7に記載の使用のための組成物。

10．バゼドキシフェンを含む第2の組成物がさらに使用される、前項1～6のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

11．プロゲステロン成分またはバゼドキシフェンを含む第2の組成物がエストロール成分を含む組成物と同じである、前項7～10のいずれか1項に記載の使用のための組成物。 10

12．エストロール成分がエストロール、好ましくはエストロール水和物である、前項1～11のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

13．組成物が、経口投与単位として製剤化される、前項1～12のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

14．経口投与単位は、1日量の投与単位に対応するように製剤化されている、前項13に記載の使用のための組成物。

以下の15～28項目で、本発明のさらなる態様が記載される。

15．閉経期に関連する症状を緩和する方法であって、約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量のエストロール成分を含む組成物の投与を含む、方法。 20

16．ほてり、発汗発作、寝汗、悪寒、発汗の増加、動悸およびそれらの組み合わせから選択される血管運動症状を緩和する方法であって、約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量のエストロール成分を含む組成物の投与を含む、方法。

17．うつ病、神経過敏、気分の変化、不眠症、睡眠障害、不安、神経緊張およびそれらの組み合わせから選択される閉経移行期の感情的な側面を緩和する方法であって、約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量のエストロール成分を含む組成物の投与を含む、方法。

18．関節痛、骨密度の低下、尿路感染症、尿失禁、膣の乾燥、子宮脱、肌の質感の変化、体重増加、性交疼痛症、心血管疾患、糖尿病およびそれらの組み合わせから選択される閉経移行期の生理学的な側面を緩和する方法であって、約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量のエストロール成分を含む組成物の投与を含む、方法。 30

19．VMS頻度、VMS重症度、ほてりの週ごとの加重スコア、膣の乾燥、性交疼痛症およびそれらの組み合わせを軽減する方法、またはMRSおよび/またはMENQOLアンケートによる生活の質の改善をする方法であって、約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量のエストロール成分を含む組成物の投与を含む、方法。

20．組成物は少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも12週間毎日投与される、前項15～19のいずれか1項に記載の方法。

21．プロゲステロン成分を含む第2の組成物がさらに投与される、前項15～20のいずれか1項に記載の方法。 40

22．プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択される、前項21に記載の方法。

23．プロゲステロンが50mg～200mgの1日量で投与される、前項22に記載の方法。

24．バゼドキシフェンを含む第2の組成物がさらに投与される、前項15～20のいずれか1項に記載の方法。

25．プロゲステロン成分またはバゼドキシフェンを含む第2の組成物がエストロール成分を含む組成物と同じである、前項21～24のいずれか1項に記載の方法。

26．エストロール成分がエストロール、好ましくはエストロール水和物である、前項15～25のいずれか1項に記載の方法。 50

27．組成物が、経口投与単位として製剤化される、前項15～26のいずれか1項に記載の方法。

28．経口投与単位は、1日量の投与単位に対応するように製剤化されている、前項27に記載の方法。

以下の29～42項目で、本発明のさらなる態様が記載される。

29．閉経期に関連する症状を緩和するための組成物の製造における有効量のエストロール成分の使用であって、エストロール成分は約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量で使用される、使用。

30．ほてり、発汗発作、寝汗、悪寒、発汗の増加、動悸およびそれらの組み合わせから選択される血管運動症状を緩和するための組成物の製造における有効量のエストロール成分の使用であって、エストロール成分は約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量で使用される、使用。 10

31．うつ病、神経過敏、気分の変化、不眠症、睡眠障害、不安、神経緊張およびそれらの組み合わせから選択される閉経移行期の感情的な側面を緩和するための組成物の製造における有効量のエストロール成分の使用であって、エストロール成分は約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量で使用される、使用。

32．関節痛、骨密度の低下、尿路感染症、尿失禁、膣の乾燥、子宮脱、肌の質感の変化、体重増加、性交疼痛症、心血管疾患、糖尿病およびそれらの組み合わせから選択される閉経移行期の生理学的な側面を緩和するための組成物の製造における有効量のエストロール成分の使用であって、エストロール成分は約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量で使用される、使用。 20

33．VMS頻度、VMS重症度、ほてりの週ごとの加重スコア、膣の乾燥、性交疼痛症およびそれらの組み合わせを軽減するための組成物、またはMRSおよび/またはMENQOLアンケートによる生活の質の改善のための組成物の製造における有効量のエストロール成分の使用であって、エストロール成分は約15mg～約25mgのエストロールに相当する1日量で使用される、使用。

34．組成物は少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも12週間毎日投与される、前項29～33のいずれか1項に記載の使用。

35．プロゲステロン成分を含む第2の組成物がさらに投与される、前項29～34のいずれか1項に記載の使用。 30

36．プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択される、前項35に記載の使用。

37．プロゲステロンが50mg～200mgの1日量で投与される、前項35に記載の使用。

38．バゼドキシフェンを含む第2の組成物がさらに投与される、前項29～34のいずれか1項に記載の使用。

39．プロゲステロン成分またはバゼドキシフェンを含む第2の組成物がエストロール成分を含む組成物と同じである、前項35～38のいずれか1項に記載の使用。

40．エストロール成分がエストロール、好ましくはエストロール水和物である、前項29～39のいずれか1項に記載の使用。 40

41．組成物が、経口投与単位として製剤化される、前項29～40のいずれか1項に記載の使用。

42．経口投与単位は、1日量の投与単位に対応するように製剤化されている、前項41に記載の使用。

以下の43～50項目で、本発明のさらなる態様が記載される。

43．少なくとも14、好ましくは少なくとも21、さらにより好ましくは少なくとも28の、個別に包装されおよび個別に取り外し可能な1日量の固形経口剤形を保持するための容器を含む包装ユニットであって、それぞれの容器は約15mg～約25mgのエストロールを含む少なくとも1つの1日量の固形経口剤形を含む、包装ユニット。

44．包装ユニットが、少なくとも10、好ましくは12、さらにより好ましくは14の、 50

個別に包装されおよび個別に取り外し可能な1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を保持するための追加の容器をさらに含み、それぞれの追加の容器はプロゲステロン成分を含む少なくとも1つの1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を含む、前項43に記載の包装ユニット。

45. 2つの固形剤形が同じ日に投与する必要がある場合に、プロゲステロン成分を含む容器であって、剤形を保持するためのそれぞれの追加の容器は、エストロールを含む容器であって、固形剤形を保持する容器の隣に個別に視覚的に配置される、前項44に記載の包装ユニット。

46. プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択される、前項44または45に記載の包装ユニット。

47. 前記プロゲステロン成分がプロゲステロンであり、およびそれぞれの追加の容器が約200mgのプロゲステロンを含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、前項46に記載の包装ユニット。

48. 包装ユニットはさらに、別々に包装され、個別に取り外し可能な1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を保持するための同数の追加の容器を含み、それぞれの追加の容器は、プロゲステロン成分を含む少なくとも1つの1日量の、好ましくは固形の、経口剤形を含み、好ましくは、プロゲステロン成分がドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択され、さらにより好ましくはプロゲステロン成分がプロゲステロンであり、および、前記追加の容器は、約100mgのプロゲステロンを含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、前項43に記載の包装ユニット。

49. 前記1日量の固形経口剤形のうちの少なくとも10、好ましくは12、より好ましくは14は、プロゲステロン成分をさらに含む、前項43に記載の包装ユニット。

50. 前記それぞれの1日量の固形経口剤形は、さらにプロゲステロン成分を含む、前項43に記載の包装ユニット。

【発明を実施するための形態】

【0010】

当業者は、番号付けされた項目44～50に記載された態様が、1つ目の包装ユニット、例えば、エストロール成分を含む1日量の経口投与単位を含むブリスター包装、ならびに、2つ目の別個の包装ユニット、例えば、プロゲステロン成分を含む1日量の経口投与単位を含む、2つ目の別個のブリスター包装を含む、部品のキットとして同等に提示され得ることを理解するであろう。当業者はさらに、本発明の範囲内で、それぞれの包装ユニット、例えば、ブリスター包装は、番号づけされていてよく、そうでなければマークされていてよいことをさらに知っている。

本発明の範囲内で、それぞれの包装ユニットは、ボール紙、板紙、ホイルプラスチック裏打ちを備え、かつ、適切なカバーで囲まれた、密封されたブリスター包装であってよい。

本発明の特定の態様において、包装ユニットは、28個の容器または28個の容器の倍数（例えば、28個の容器の2～12倍など）を含む。

【0011】

定義

本明細書全体で使用される、用語「エストロール成分」は、エストロール、ヒドロキシ基の少なくとも1つの水素原子が、1～25個の炭素原子の炭化水素カルボン酸、スルホン酸またはスルファミン酸のアシルラジカルで置換されているエストロールのエステルおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される物質を含む。さらにより好ましくは、エストロール成分はエストロール（エストロール水和物を含む）である。最も好ましくは、投与単位に含まれるエストロール成分はエストロール水和物である。

本明細書で使用される用語「エストロール」は、1,3,5(10)-エストラトリエン-3,15 α 、16 α 、17 β -テトロール（1,3,5(10)-estratrien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol）または15 α -ヒドロキシエストリオール（hydroxyestriol）、およびエ

10

20

30

40

50

エストロールの水和物、例えば、エステロール水和物を指す。

【0012】

用語「プロゲステロン成分」は、インビボでプロゲステロン応答を誘発することができる、またはインビボでそのような物質を遊離することができる前駆体である、物質として定義される。通常、プロゲステロン成分はプロゲステロン受容体に結合することができる。

本発明に関して、他の化合物は、子宮を有する女性に投与するためにエストロール成分と組み合わせて使用されてよい。選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) は、本発明の方法におけるエストロール成分の有用な補完物として考えられるそのような化合物のカテゴリーを定義する。本発明に関して使用するための好ましいSERMは、バゼドキシフェンである。

10

本明細書でさらに記載される方法および組成物において、「プロゲステロン成分」に言及する場合、そのような言及は、SERM、特にバゼドキシフェンを含むことを理解されなければならない。

【0013】

例えば、パラメータ、量、持続時間のような測定可能な値を指す、本明細書で使用される「約」は、指定された値の $\pm 10\%$ 以下、より好ましくは $\pm 5\%$ 以下、さらにより好ましくは $\pm 1\%$ 以下の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示された発明で実行するのに適しているものである。しかしながら、修飾語句「約」が指す値自体も具体的に開示されていることを理解されたい。

20

【0014】

用語「有効量」は、生理学的な効果を得るために必要な量を指す。生理学的な効果は、1回の投与または反復投与によって達成されてよい。

【0015】

本明細書で使用される用語「閉経周辺期」(「閉経周辺期の女性」および「閉経周辺期の対象」などにも関する)は、閉経の約3~4年前に始まり、最後の月経の1年後に終わる人生の期間を指す。閉経周辺期は、持続的な不規則な月経周期、ホルモンレベルの極端な変動、頻繁な無排卵およびVMSの出現を特徴とする(Harlow et al., Menopause, Vol.19, No. 4, 2012, "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging"を参照、特に図2を参照)。この移行期間中に、臨床ケアの重点が変わる。女性は閉経周辺期に効果的な避妊が必要とされるが、骨塩密度の低下、月経周期の変化、および血管運動の不安定性などを含む問題にも対処する必要がある。かなりの数の女性が、例えば、気分のむら、神経過敏、および集中力の低下などのうつ症状も経験する(Bosworth et al., Psychosom Med., 2001, Jul-Aug;63(4):603-8, "Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife")。

30

【0016】

本明細書で使用される用語「閉経後」(「閉経後の女性」および「閉経後の対象」などにも関する)は、第一に、自然発生の閉経後の女性、すなわち、女性が他の明らかな病理学的または生理学的な原因なしに12ヶ月の無月経を経験した後に遡及的に決定された、月経期間の永久的な停止として定義される自然な閉経に遭遇した女性を対象に含む。これは、正常な女性の年齢中央値51.4歳で発生し、完全またはほぼ完全な卵胞枯渇を反映しており、結果として低エストロゲン血症(エストラジオールレベルが 20 pg/mL 未満になることが多い)と高卵胞刺激ホルモン(FSHレベル 40 IU/L)濃度を生じる。用語「閉経後」は、早発卵巣不全、手術(卵巣摘出術など)、癌の化学療法または放射線療法、および特定の疾患(例えば、感染症や甲状腺機能低下症)の結果としての閉経をも含む。

40

【0017】

本明細書で使用される用語「VMS」(あるいは、その省略されていない形である「血管運動症状」)は、閉経期に特徴的な温度調節障害に相当する。VMSには、ほてり(「

50

のぼせ」と呼ばれることもある)、寝汗、悪寒、および発汗の増加などの発汗発作、および動悸が含まれる。VMSは、発汗と紅潮を伴う大量の熱のエピソードであり、主に頭、首、胸、背中の上で発生する。以下でさらに定義するように、VMSは軽度、中程度、および重度のカテゴリーに分類される。

【0018】

本明細書で使用される用語「閉経期に関連する症状」は、上記で定義されるVMSを説明するために使用されるだけでなく、閉経移行期の感情的な側面(うつ病、神経過敏、気分の変化、不眠症、睡眠障害、不安および神経緊張を含むがこれらに限定されない)および閉経移行期の生理学的な側面(関節痛、骨密度の低下、尿路感染症、尿失禁、膣の乾燥、子宮脱、肌の質感の変化、体重増加、性交疼痛症、心血管疾患、および糖尿病を含むがこれらに限定されない)も含む。

【0019】

本明細書で使用される用語「生活の質」(および略して「QoL」)は、例えば、限定するものではなく例として、「閉経期評価尺度」アンケート(Heinemann et al., 2003, "International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)" Health Qual Life Outcomes 1: 28; Heinemann et al., 2004, "The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review". Health Qual Life Outcomes 2: 45; Heinemann et al., 2004, "The Menopause Rating Scale (MRS) as an outcome measure for hormone treatment? A validation study". Health Qual Life Outcomes 2: 67; as further detailed below in Example 1 Section C.)またはMENQOLアンケート(The Menopause-specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire, Hilditch et al.; Maturitas 1996; A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties; 24(3); p.161-175)などのアンケートを使用することによって評価することができるパラメータを指す。

【0020】

本明細書で使用される「BMI」(または非省略形の「ボディ・マス・インデックス」)は、対象の体重と身長に関連する指標であって、キログラム単位の対象の体重を平方メートル単位の対象の身長で割ることによって計算される指標を指す。BMIが27.3以上の場合、女性の場合は「太りすぎ」に分類され、BMIが30以上の場合、対象は「肥満」に分類される。

【0021】

最小有効量の決定

最小有効量(MED)を決定するため、第1に、選択基準は、患者が無作為化の前の週に少なくとも7の中程度から重度のVMS/日、または少なくとも50の中程度から重度のVMS/週を提示することを要件とした。第2に、プラセボグループは二重盲検法で含まれた。第3に、総患者数は、研究の別々の部門間で統計的有意性が得られるようなものだった。第4に、中程度から重度のVMSの週頻度のベースラインからの絶対変化が考慮された。共分散の分析(ANCOVA)は、ベースラインからの中程度から重度のVMSの週ごとの頻度の変換されていない変化に基づいて実行された。最後に、ベースラインからの重症度の変化を評価した。これに関し、VMSの重症度スコアリングシステムは、次のように対象によって文書化された:

- ・ 発汗のない熱感に対する軽度(1)のスコア。
- ・ 発汗を伴う熱感/対象は活動を継続可能に対して中程度(2)のスコア、および
- ・ 発汗を伴う熱感/活動の停止を引き起こす重度(3)のスコア。

また、重症度スコア0は、所与の週に100%のVMS緩和を経験した患者に起因していた。

これらのスコアレコードから、ベースラインでの重症度は、ベースライン週の7日間の中程度のVMSの総数に2を掛け、ベースライン週の7日間の重度のVMSの総数に3を掛け、中程度および重度のVMSのみを考慮して計算された。次に、この合計を、ベースライ

ン週中の中程度および重度のVMSの総数で割った。

4週目と12週目の重症度は、これらの週ごとに次の式を使用して計算された：

- ・ 7日間の軽度のVMSの数に1を掛けた
- ・ 7日間の中程度のVMSの数に2を掛けた
- ・ 7日間の重度のVMSの数に3を掛けた。

そして、結果として得られた3つの数値を合計してから、この合計を7日間の軽度、中程度、および重度のVMSの総数で割る。

この方法を使用して、以下の実施例1のセクションAのb)「VMSの重症度」に含まれるデータを生成した。

【0022】

10

別の態様において、VMSの重症度を以下のとおり評価した：ベースラインでの重症度も、ベースライン週の7日間の中程度のVMSの総数に2を掛け、ベースライン週の7日間の重度のVMSの総数に3を掛け、中程度および重度のVMSのみを考慮して計算される。次に、この合計を、ベースライン週中の中程度および重度のVMSの総数で割る。しかしながら、4週目と12週目の重症度は、これらの週ごとに次の式を使用して計算される：

- ・ 7日間の中程度のVMSの数に2を掛けた
- ・ 7日間の重度のVMSの数に3を掛けた

そして、結果として得られた2つの数値を合計してから、この合計を7日間の中程度および重度のVMSの総数で割る。

20

【0023】

別の態様において、重症度スコアは、Archerらの方法に従って計算できる (Archer et al, 2014 A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17A-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women; Menopause, 2014; 21(3); p. 227-235)。この方法によれば、毎日の重症度スコアは、7日間の毎日について次の式を使用して計算される

- ・ 1日の軽度のVMSの数に2を掛ける
- ・ 1日の重度のVMSの数に3を掛ける
- ・ 結果として得られる2つの数値を合計する
- ・ 加算結果を、同じ日のVMSの総数 (中程度および重度) で除算する。

30

同じ式が7日間連続して適用され、結果として得られた7つの数値を合計し、7で割って、中程度から重度のVMSの「週平均1日重症度」スコアを計算する。

【0024】

さらに、本明細書で使用される用語「ほてりの毎週の加重スコア (Hot Flush Weekly Weighted Score)」は、(上記で計算された)重症度スコアを使用して計算された頻度と重症度を考慮したスコアに対応する：7日間の [(軽度のVMSの1x数) + (中程度のVMSの2 x数) + (重度のVMSの3 x数)]。

このような加重スコアは、例えば、Notelovitzらによって使用された ("Initial 17β-Estradiol Dose for Treating Vasomotor Symptoms"; Obstetrics and Gynaecology, Vol. 95(5), May 2000, p. 726-731)。

40

このスコアは、以下の実施例1のセクションAのc)「ほてりの毎週の加重スコア」に含まれるデータを生成するために使用された。

【0025】

別の態様において、上記の方法の任意の組み合わせを使用して、VMSの毎週の重症度および/または頻度を評価してもよい。

【0026】

ホルモン補充療法

本療法は通常、少なくとも10日間、好ましくは少なくとも20日間のエストロール成分の連続投与を使用する。

50

【 0 0 2 7 】

エストロール成分は、約15mgから約25mgの1日量で投与される。

特定の態様において、エストロール成分は、約15mgから20mg未満の1日量で投与される。

別の特定の態様において、エストロール成分は、20mg以上から約25mgの1日量で投与される。

一態様において、本治療法は、子宮摘出されていない患者に投与される。一つの特定の態様において、本治療法は、約20mgのエストロール成分の、好ましくは子宮摘出されていない患者に対する、毎日の投与を含む。

本療法が子宮摘出術を受けた患者に投与される場合、エストロール成分は、好ましくは、唯一の有効成分として投与される。 10

本療法が子宮摘出術を受けた子宮摘出されていない患者に投与される場合、エストロール成分は、好ましくは、唯一の有効成分として投与される。

本療法がまだ子宮を有する患者に投与される場合、エストロール成分は、唯一の有効成分として投与されてよく、または任意のプロゲステロン成分と一緒に投与されてもよい。前記任意のプロゲステロン成分は、継続的に（すなわち、エストロール成分に加えて毎日）または連続して投与することができる（ここで、連続とは、例えば、毎月10から14日間の、または3ヶ月ごとに14日間の、プロゲステロン成分の投与を意味する）投与することができる。

本明細書で使用される用語「継続」/「継続的」は、成分が比較的定期的に投与され、（治療的に）重大な中断はないことを意味する。当然、本方法の全体的な有効性に影響を及ぼさない軽微な中断が発生する可能性があり、実際、そのような異常は本発明に含まれる。一つの好ましい態様において、より算術的には、後続の2回の投与間の最長間隔が平均間隔の3.5倍以下である場合、投与計画は継続的であると見なされます。さらに好ましくは、前記最長間隔は、平均間隔の2.5倍以下、最も好ましくは1.5倍以下である。一態様において、任意のプロゲステロン成分は、例えば、子宮内避妊器具（IUD）を使用して、非経口経路を介して投与される。一態様において、前記IUDは、プロゲステロン成分であるレボノルゲストレルを提供する。そのような一態様において、IUDはMirena（登録商標）IUDまたはLevosert（登録商標）IUDである。 20

【 0 0 2 8 】

一態様において、本療法は、エストロール成分の経口投与、舌下投与、頬側投与、または唇下投与を使用する。これらの後者3つの投与方法は、エストロール成分が消化器系を通過する必要がなく、肝初回通過曝露を回避するという利点を提供する。さらに、これらの投与方法は、迅速な作用発現を提供する。

本明細書で使用される用語「舌下」は、エストロール成分が舌の下の組織を通して血液中に拡散する薬理的投与経路を指す。

本明細書で使用される用語「頬側」は、エストロール成分が頬の前庭の組織、頬の裏打ち（頬粘膜）と歯/歯茎の間の口の内側の領域を通して血液中に拡散する薬理的投与経路を指す。

本明細書で使用される用語「唇下」は、エストロール成分が唇と歯肉の間に配置される薬理的投与経路を指す。 40

【 0 0 2 9 】

本方法において、エストロール成分およびプロゲステロン成分は、別々の投与単位で投与してよい。しかしながら、これらの2つの成分を単一の投与単位に組み合わせることが可能であり、実際に非常に簡便である。

本発明の方法において、プロゲステロン成分とエストロール成分の組み合わせは、少なくとも10日間継続して適切に投与される。

本発明は、当業者に知られている様々な投与方法の形で実施するように適切に縮小することができる。これらの方法の中には、一定量のエストロール成分および任意のプロゲステロン成分を含む投与単位を含む単相製剤を利用する方法がある。 50

【 0 0 3 0 】

本発明の態様において、プロゲステロン成分の連続投与が選択され、2つの成分が投与される日の間、成分を単一の投与単位に組み合わせることも可能であり、簡便である。

【 0 0 3 1 】

本発明の一態様において、ホルモン補充療法は閉経周辺期の対象に投与される。この態様において、対象は、本発明の組成物の投与によるVMSの軽減から利益を得ると同時に、避妊効果の利益を得るであろう。特定の閉経周辺期の集団では、避妊が実際に必要とされることが多く、VMSはこの時期に現れるので、本発明の治療は、単一の簡単な治療でこれら2つのニーズに独自に対処する。

10

【 0 0 3 2 】

本発明の別の態様において、ホルモン補充療法は閉経後の対象に投与される。

【 0 0 3 3 】

本発明の特定の態様において、ホルモン補充療法は、本発明の療法に対する対象の喫煙状態の影響がないことを利用するために有益に投与される。エストロゲングループでは、喫煙はランダム化後のすべての時点で血清エストロンと血清エストラジオールの両方のレベルを大幅に低下させるが、プラセボでは喫煙者と非喫煙者の間に差は見られなかったことを発見したBjarnasonらの臨床研究分析で報告されているように(Bjarnason et al.; Climacteric 2012; Acute and long-term estradiol kinetics in smoking postmenopausal women; 15:5; p.449-454)、喫煙は血清エストロゲン濃度を大幅に低下させることが実際に長い間知られています。Bjarnasonらは、エストロゲン治療を受けている閉経後の女性では、喫煙がトラフと2時間後の両方で血清エストロゲンを減少させ、エストロゲン濃度に対する喫煙の影響は、毎日10本以下のタバコを吸う女性で完全に表れ、エストロゲン療法の代謝に対する喫煙の影響は一定であり、標準的な喫煙強度に対する用量反応はないと結論づけている。

20

この特定の態様において、本発明の治療が対象の喫煙状態によって影響されないという驚くべき発見に基づき、ホルモン補充療法は、好ましくは、毎日5本以上のタバコを吸う患者集団、毎日10本以上のタバコを吸う患者集団、または毎日15本以上のタバコを吸う患者集団に投与される。

【 0 0 3 4 】

30

また別の特定の態様において、ホルモン補充療法は、本発明の療法に対する対象のBMIの効果がないことを利用するために有益に投与される。実際、驚くべきことに、従来技術のホルモン補充療法とは反対に、本発明の療法の有効性は、対象のBMI値によって影響されないことが見出された。この特定の態様において、本発明のホルモン療法は、好ましくは、BMIが25以上、28以上、30以上、33以上、35以上、37以上、または40以上である対象に投与される。この特定の態様において、本発明のホルモン療法は、好ましくは、太りすぎの対象または肥満の対象に投与される。

【 0 0 3 5 】

本発明のホルモン補充療法は、多数の肝臓、止血、内分泌および代謝パラメータに非常に限定的な影響を与える一方で、閉経期に関連する症状を緩和するために特に有益であることが見出された。先行技術のHRT治療がこれらのパラメータに悪影響を与えるのは確かに事実である。驚くべきことであり有益なことに、対照的に、本発明の治療は、ほとんどのパラメータを変更しないか、または最小限にしか変更しないことが見出された。

40

【 0 0 3 6 】

組成物

エステロール成分は、エステロール、ヒドロキシル基の少なくとも1つの水素原子が、1~25個の炭素原子の炭化水素カルボン酸、スルホン酸またはスルファミン酸のアシルラジカルで置換されているエステロールのエステルおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される物質を含む。より好ましくはエステロール成分はエステロール(エステロール水和物を含む)である。より好ましくは、投与単位に含まれるエステ

50

ロール成分はエストロール水和物である。

本発明のエストロール成分は、約15 mgから約25mgのエストロール水和物に相当する1日量で使用される。換言すると、エストロール成分がエストロール水和物自体ではない場合、エストロール成分の1日量は、15 mgから約25mgのエストロール水和物の1日量と同等の治療効果をもたらすように調整される。

【0037】

本発明の特に好ましい態様において、本発明の医薬組成物は、1日量の投与のために設計されており、すなわちそれは1日量の投与単位を表す。

経口投与の場合、本発明による経口剤形は、好ましくは、錠剤、カプセル、カシェ、ペレット、ビル、粉末および顆粒などの固体または半固体の剤形である。用語「固体または半固体の剤形」は、本発明のエストロール成分および/または任意のプロゲステロン成分が溶解または分散されている液体、例えば油を含むカプセルをも包含する。錠剤および同等の固体および半固体の剤形は、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、他のセルロース系材料およびデンプン）、希釈剤（例えば、乳糖およびその他の糖、デンプン、リン酸ニカルシウムおよびセルロース系材料）、崩壊剤（例えば、デンプンポリマーおよびセルロース材料）および潤滑剤（例えば、ステアリン酸塩およびタルク）などの物質を適切に含むことができる。これらの錠剤および同等の固体の剤形は、例えば水溶液または有機溶液を使用する湿式造粒によって、ならびに直接圧縮によって調製することができる。

舌下、頬側または唇下投与の場合、本発明の医薬組成物は好ましくは、口腔内分散性の投与単位である。

本明細書で使用される用語「口腔内分散性の投与単位」は、唾液と接触すると口腔内で急速に崩壊し、エストロール成分を唾液中に分散させて口腔の粘膜内層から吸収されてもよいように設計された投与単位を指す。

投与単位が口腔内分散性の投与単位の場合、投与単位からのエストロール成分の放出速度は、例えば、崩壊媒体として水を使用し、Ph. Eur. 2.9.1 ("Disintegration of tablets and capsules") および USP 701 ("Disintegration")による崩壊試験を使用して適切に決定することができる。本発明の口腔内分散性の投与単位は、前述の崩壊試験を受けた場合、通常5分以内、より好ましくは2分以内、さらにより好ましくは1.5分以内、さらにより好ましくは1分以内、さらにより好ましくは45秒以内、および最も好ましくは30秒以内に崩壊する。

【0038】

患者がまだ子宮を持っている場合、エストロール成分に加えて、任意のプロゲステロン成分を投与することができる。

本発明に従って適切に使用することが可能なプロゲステロン成分の例は以下を含む：レボノルゲストレル、ノルゲステメート、ノルエチステロン、ジドロゲステロン、ドロスピレノン、3-ペータ-ヒドロキシデソゲストレル、3-ケトデソゲストレル、17-デアセチルノルゲステメート、19-ノルプロゲステロン、アセトキシプレグネノロン、アリルエストレノール、アムGESTON (amgestone)、クロルマジノン、シプロテロン、デメGESTON、デソゲストレル、ジエノGESTON、ジヒドロゲステロン、ジメチステロン、エチステロン、エチノジオール酢酸エステル、フルGESTON酢酸エステル、ガストリノン、GESTON、GESTON、ヒドロキシメチルプロGESTON、ヒドロキシプロGESTON、リネストレノール、メシGESTON、メドロキシプロGESTON、メGESTOROL、メレンGESTOROL、ノメGESTOROL、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルGESTOROL (d-ノルGESTOROL、およびdl-ノルGESTOROLを含む)、ノルGESTORON、ノルメチステロン、プロGESTON、キングスタノール、(17アルファ)-17-ヒドロキシ-11-メチレン-19-ノルプレグナ-4、15-ジエン-20-イン-3-オン、チボロン、トリメGESTON、アルGESTON-アセトフェニド、ネストロン、プロメGESTON、17-ヒドロキシプロGESTONエステル、19-ノル-17ヒドロキシプロGESTON、17アルファ-エチニルテストステロン、17アルファ-エチニル-19-ノルテストステロン、d-17ペータ-

アセトキシ-13ベータ-エチル-17アルファ-エチニルゴン-4-エン-3-オンオキシム、6ベータ、7ベータ；15ベータ、16ベータ-ジメチレン-3-オキソ-17-プレグナ-4,9(11)-ジエン-21、17ベータ-カルボラクトンまたはタナプロゲット、および本発明の方法で使用される場合、インビボでこれらのプロゲステロゲンを遊離することができるこれらの化合物の前駆体。

【0039】

好ましくは、本方法で使用されるプロゲステロゲン成分は、プロゲステロン、ドロスピレノン、ジドロゲステロン、これらのプロゲステロゲンの前駆体およびこれらの混合物からなる群から選択される。

【0040】

一態様において、本発明はエストロール成分とプロゲステロンを含む組み合わせ組成物を提供する。

一態様において、本発明はエストロール成分とドロスピレノンを含む組み合わせ組成物を提供する。

一態様において、本発明はエストロール成分とジドロゲステロンを含む組み合わせ組成物を提供する。

【0041】

本発明のプロゲステロゲン成分がドロスピレノンの場合、好ましくは0.5 mgから10 mgの1日量で、さらにより好ましくは1 mgから4 mgの1日量で使用される。

本発明のプロゲステロゲン成分がジドロゲステロンの場合、好ましくは約5 mgから約10 mgの1日量で、より好ましくは約5 mgの1日量で使用される。

本発明のプロゲステロゲン成分がプロゲステロンの場合、好ましくは50 mgから200 mgの1日量で使用される。一態様において、プロゲステロンを継続的に使用する場合、プロゲステロンは50 mgから100 mgの1日量で使用される。別の態様において、プロゲステロゲンを連続して使用する、例えば、毎月約14日間投与する場合、プロゲステロンは100 mgから200 mgの1日量で使用される。

【0042】

異なるプロゲステロゲン成分を使用する場合、1日量の投与量は、プロゲステロンの50 mgから200 mgの投与量と同じ薬理学的効果を与えるように調整される。

本発明の好ましい態様において、組成物は、エストロール成分と任意のプロゲステロゲン成分を単一の投与単位、好ましくは1日量の投与単位に組み合わせる。本発明のより好ましい態様において、前記組み合わせられた1日量の投与単位は、経口の組み合わせられた1日量の投与単位である。

一態様において、本発明はエストロール成分とプロゲステロンを含む経口の組み合わせ1日量投与単位を提供する。

一態様において、本発明はエストロール成分とドロスピレノンを含む経口の組み合わせ1日量投与単位を提供する。

一態様において、本発明はエストロール成分とジドロゲステロンを含む経口の組み合わせ1日量投与単位を提供する。

【0043】

本発明の好ましい態様において、約20 mgの1日量投与単位のエストロールと約100 mgの1日量投与単位のプロゲステロンを組み合わせた経口の組み合わせ1日量投与単位が提供される。

【0044】

本発明の別の態様において、エストロール成分は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) と組み合わせ、特にバゼドキシフェンと組み合わせ、まだ子宮を持っている患者に投与される。好ましくは、バゼドキシフェンは約10 mgから50 mgの1日量投与単位で投与される。より好ましくは、バゼドキシフェンは約20 mgの1日量投与単位で投与される。

【0045】

一態様において、本発明はエストロール成分とバゼドキシフェンを組み合わせた組み合わせ療法を提供する。

一態様において、エストロール成分とバゼドキシフェンを含む経口の組み合わせ1日量投与単位を提供する。

【0046】

本発明は、いくつかの例示的な態様を参照して上述のとおり説明された。一部の部品または要素の変更および代替は実施可能であり、および添付の特許請求の範囲で定義されるように保護の範囲に含まれる。

【実施例】

【0047】

実施例1：閉経後の女性の血管運動症状の治療のためのエストロール(E4)の1日経口投与量を選択するための用量設定試験

【0048】

研究記録と期間：

記録(Enrolment)は約18ヶ月だった。個々の対象の参加は最大27週間だった：最大6週間の予備検査と休薬、最大4週間の検査と慣らし期間、最大91日(13週間)のE4/プラセボ治療とそれに続く2週間(14日)のプロゲスチン療法および子宮摘出されていない対象のみで、プロゲスチン療法の完了から1週間後のフォローアップ来院。

【0049】

主な有効性の目的：

中程度から重度の血管運動症状(VMS)の頻度と重症度の変化を評価することにより、E4の経口投与量の最小有効量(MED)を定義すること。

【0050】

方法論：

これは、前向き試験、多施設試験、無作為化試験、プラセボ対照試験、二重盲検試験、用量設定試験だった。

【0051】

対象集団：

適格な対象は、40から65歳の子宮摘出および非子宮摘出の閉経後の女性であり、少なくとも7回の中程度から重度のほてり/日または少なくとも50回の中程度から重度のほてり/週を示した。

【0052】

診断と選択基準：

対象は、無作為化訪問時に以下の選択基準をすべて満たしている。これらの基準は、検査期間中に評価された。

1. 無作為化の前の週に少なくとも7回の中程度から重度のほてり/日または少なくとも50回の中程度から重度のほてり/週を示す40から65歳の女性。

2. $18.0 \sim 35.0 \text{ kg/m}^2$ のボディマスインデックス(BMI)。

3. 卵胞刺激ホルモン(FSH) 40 IU/Lのレベルとして定義される閉経後の状態、および：

- 少なくとも12ヶ月連続の無月経、または
- エストラジオール(E2) 20 pg/mL で少なくとも6か月間の無月経、または
- 子宮摘出術を伴うまたは伴わない術後少なくとも6週間の両側卵巢摘出術と、病理報告書のコピー、または両方の卵巢が摘出されたことを文書化した対象の医師からのレターヘッドに関する陳述が必要とされた。

4. 子宮摘出されていない女性の場合：TVUSで2層の子宮内膜の厚さが5mm以下の無傷の子宮。

5. 妊娠検査陰性。

6. 医学的、外科的および婦人科の病歴、身体検査、婦人科検査、臨床検査、およびバイタルサインに基づく、主任研究者(PI)の判断における、良好な身体的および精神的健

10

20

30

40

50

康。

7. 対象は、研究への承認前に、署名および日付のある書面によるインフォームドコンセントを提供した。

8. 対象は、プロトコル要件、指示、およびプロトコルに記載された制限を理解し、遵守することができる。

【0053】

除外基準：

以下の除外基準のいずれかが無作為化訪問時に存在した場合、潜在的な研究対象は除外された。これらの基準は、検査期間中に評価された。

1. 子宮摘出されていない女性の場合：子宮疾患または以下を含む病状：

10

- a. TVUSで測定した2層子宮内膜の厚さ > 5mm、
- b. TVUSによる子宮内膜の評価を不明瞭にする子宮筋腫の存在、
- c. 子宮がんの病歴または存在、
- d. 子宮内膜増殖症の存在、
- e. 過形成または悪性上皮を伴う子宮内膜ポリープの存在。

2. 過去12か月の診断されていない膣からの出血。

3. 皮膚の基底細胞（過去2年以内の場合は除外）または扁平上皮細胞（過去1年以内の場合は除外）の細胞腫を除く悪性腫瘍の病歴。乳がんを除外するために追加の臨床試験を必要とする乳房検査および/または乳房悪性腫瘍が疑われるマンモグラフィでの臨床的に重要な所見（ただし、超音波で確認された単純な嚢胞は許可された）。注：対象が過去9

20

か月以内に実施されたマンモグラムの文書化された文書を持っていない限り、マンモグラム検査が必要だった。

4. 低悪性度扁平上皮内病変（LSIL）よりも大きい子宮頸部異形成の証拠を伴う、子宮摘出されていない対象における異常な子宮頸部Papスミア（18か月以内の以前の検査またはスクリーニング検査での検査の書面による文書）。意義不明な異型扁平上皮細胞（ASCUS）と診断された女性を登録した。

5. 90から140 mmHgの範囲外の収縮期血圧（BP）、60から90 mmHgの範囲外の拡張期血圧、および/または40から100bpmの範囲外の心拍数。安定した抗高血圧療法で管理された軽度から中程度の高血圧症の対象は、選択/除外基準を満たした場合に登録された。

30

6. 12誘導ECG検査で特定された臨床的に重大な異常。

7. 静脈または動脈血栓塞栓症の病歴（例えば、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳卒中、心筋梗塞、狭心症など）、既知の凝固障害または異常な凝固因子の病歴。

8. 正常範囲外のブドウ糖と7%を超える糖化ヘモグロビンの検査値によって評価された過去6か月の血糖コントロール不良の糖尿病。

9. 異常リポ蛋白血症は、対象をアテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）にかかりやすくする。ASCVDリスク推定量（ACC/AHA心血管リスク評価ガイドライン、2013）を使用して計算した対象の10年ASCVDスコアが5%以上の場合、その対象は試験に含まれなかった。すべての場合において、LDLコレステロールレベル 190mg/dLまたはトリグリセリド血漿レベル 400mg/dLは除外された。対象が脂質低下療法を受けていた場合、彼女の治療は検査の前に少なくとも1か月間安定した用量で行われなければならない、同じ適格基準が使用されなければならない。

40

10. 1日あたり10本を超えるタバコを吸うか、または電子タバコの場合に1日あたり1mIを超えるニコチン含有液体を使用する。

11. 胆嚢摘出術が行われていない限り、胆嚢疾患の存在または病歴。

12. 全身性エリテマトーデス。

13. 多発性硬化症。

14. 急性または慢性肝疾患。

15. 重度の腎機能障害を含む、急性または慢性の腎機能障害。

16. 制御されない甲状腺障害。

50

17. 対象は、2年以内に大うつ病または心的外傷後ストレス障害（PTSD）の病歴があるか、またはいつでも他の主要な精神障害（例えば、統合失調症、双極性障害など）の病歴があった。

18. エストロゲンまたはプロゲステロンを含む薬物の使用。以下を使用する場合、慣らし期間の前に休薬期間が必要である：

- a. 膣ホルモン製品（リング、クリーム、ジェル）：少なくとも4週間の休薬期間、
- b. 経皮エストロゲンまたはエストロゲン/プロゲステロン：少なくとも4週間の休薬期間、
- c. 経口エストロゲンおよび/またはプロゲステロン：少なくとも4週間の休薬期間、
- d. 子宮内プロゲステロン療法：少なくとも4週間の休薬期間、

プロゲステロンインプラントまたはエストロゲン単独の注射可能な薬物療法の現在の使用者は、治療が3か月以上前に中止されない限り、参加許可されなかった。 10

19. ほてりを減らすための非ホルモン治療の使用。ほてりに非ホルモン処方および店頭（OTC）治療を使用する場合（例えば、抗うつ薬のパロキセチン、エスシタロプラム、ベンラファキシン、デスベンラファキシン、およびクロニジン、またはフィトエストロゲン、ブラックコホシュなど）、慣らし期間の前に1週間の休薬期間が必要だった。これらの治療法の1つが、エストロゲンまたはプロゲステロンを含む薬と併用された場合、休薬期間は組み合わせることができ、連続している必要はなかった。

20. 慣らし期間前の28日以内にVMSエンドポイントの結果に影響を与える可能性のある薬剤の使用。これは以下を含むがこれらに限定されるものではない：SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害薬）、ドーパミン作動薬または抗ドーパミン作動薬、またはガバペンチン。 20

21. このクラスの臨床試験用医薬品または薬物に対するアレルギーの病歴または存在、または調査者の意見で対象の参加を禁忌とした薬物または他のアレルギーの病歴。

22. 臨床試験用医薬品の成分に対するアレルギーまたは不耐性の病歴または存在。

23. 調査者が決定した12か月間のアルコールまたは薬物乱用または依存の病歴、すなわち、対象が、過度のアルコールを消費したり、薬物を乱用したり、調査員の意見による研究要件を遵守する対象の能力を損なう可能性のある状態にあった。

24. スポンサーまたは医薬品開発受託機関（CRO）の従業員、または調査部門の職員およびこの研究に関連する親族。

25. ポルフィリン症の対象、および臨床的に重大な全身性疾患、不安定な医学的障害、生命を脅かす疾患、または現在の悪性腫瘍の既往歴または疑いのある対象で、調査者の意見では対象にリスクをもたらす。 30

26. 1か月（30日）以内に別の治験薬の臨床試験に参加したか、過去3か月（90日）以内に治験薬を受け取っていた。

27. 調査者により、何らかの理由で不適切であると判断された。

【0054】

対象者数：

治療意図（Intention-To-Treat）の原理

この原理は、実際に与えられる治療ではなく、対象を治療する意図（すなわち、計画された治療計画）に基づいて評価することによって、治療方針の効果を最もよく評価できると主張する。治療グループに割り当てられた対象は、計画された治療コースへのコンプライアンスに関係なく、そのグループのメンバーとして経過観察、評価、および分析されるべきであるという結果をもたらす。 40

さらに、治療意図の原理は、一次分析にすべての無作為化された対象を含める必要があることを意味する。

【0055】

分析における最初の無作為化の保存は、バイアスを防ぎ、統計的検定の安全な基盤を提供する上で重要である。多くの臨床試験では、完全な分析セットを使用することで保守的な戦略が提供される。それはまた、多くの状況下で、その後の診療で観察されたものを反映する可能性が高い治療効果の推定値を提供する可能性がある。 50

【 0 0 5 6 】

本研究において、治療意図グループは全部で257人の患者を含む。

対象は、5つの治療群の1つに1：1：1：1：1の比率でランダムに割り当てられた。無作為化はセンターによって層別化された。

【 0 0 5 7 】

来院日 (Study visits) :

【 表 1 】

週	来院	すべての表、リスト、図で使用されている表記	研究部門
-7 から -4 週	来院 1 (予備検査)	V1	検査
-4 から -3 週	来院 1a (検査)	V1a	検査
-1 週	来院 2 (ベースライン)	V2	無作為化
5 週	来院 3	V3	治療期間
13 週	来院 4 (EOT)	V4	治療終了
16 週	来院 5 (EOS)	V5	研究終了

10

【 0 0 5 8 】

試験製品および参照療法、用量、および投与方法

すべての治療（エストロロール、以下、E4、[2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg]カプセル）は、最後の生物学的評価（最大91日目）が行われるまで、少なくとも連続12週間、1日1回（QD）経口投与された。

20

プラセボ、最後の生物学的評価（最大90日目）が行われるまで、1カプセルを少なくとも12週間連続してQD経口投与した。

試験の過程で、15mm以上の2層子宮内膜の厚さがTVUSで検出され、および/または異常な子宮出血（エストロゲン療法に照らした婦人科医の判断で）が子宮摘出されていない女性で報告された場合、彼女は子宮内膜生検を受け、E4/プラセボ治療に加えて、11週目の終わりまで連続的にプロゲスチン（10mgジドロゲステロン）QDで治療された（すなわち、14日間のプロゲスチン治療期間とそれに続く14日間のプロゲスチン治療休止）。子宮内膜生検で子宮内膜増殖症が示された場合、対象の参加は直ちに中止され、地域のガイドラインに従って増殖症の治療が行われた。最初の正常な子宮内膜生検後に異常な子宮出血が再び発生した場合は、徹底的な婦人科検査とTVUSが実施された。婦人科医の判断で必要な場合は、2回目の子宮内膜生検を実施した。

30

E4/プラセボ治療期間後、子宮摘出されていないすべての対象（以前にプロゲスチンを投与された対象を含む）は、10mgのジドロゲステロンQDによるプロゲスチン療法を14日間受けた。

【 0 0 5 9 】

結果

A. 5つの治療グループのそれぞれの血管運動パラメータ

a. VMS頻度

i. VMS中程度から重度のVMSの週ごとの頻度の絶対変化（ベースラインからの平均変化）

40

a) 各グループ週ごと

【表 2】

週	2.5mg		5mg		10mg		15mg		プラセボ	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-17,28	19,71	-15,04	17,36	-13,37	19,59	-14,86	16,45	-16,65	16,24
2	-25,10	23,91	-21,68	19,26	-23,47	24,74	-29,19	20,25	-27,38	23,16
3	-32,46	26,15	-24,38	21,36	-31,34	25,21	-36,30	23,23	-30,16	23,09
4	-35,89	31,57	-27,57	22,47	-36,38	22,62	-41,43	21,60	-32,94	23,14
5	-37,16	33,27	-30,70	23,05	-39,07	21,55	-44,34	20,95	-34,70	23,01
6	-39,98	35,44	-38,02	22,13	-42,56	21,18	-46,58	19,83	-37,18	21,25
7	-42,44	36,96	-38,23	21,73	-43,30	22,18	-48,51	19,34	-38,55	21,85
8	-43,62	38,43	-38,55	23,54	-44,46	23,30	-48,35	19,75	-38,13	21,69
9	-45,19	36,91	-39,34	23,51	-45,19	24,22	-49,62	18,97	-39,25	22,74
10	-45,54	37,93	-39,83	23,79	-45,93	23,58	-48,88	20,04	-41,12	21,82
11	-44,74	39,30	-41,46	23,59	-45,90	23,57	-49,92	19,42	-42,50	22,68
12	-45,04	38,91	-40,60	24,37	-47,21	22,87	-50,94	18,38	-42,97	22,31

10

【0060】

20

この研究で記録されたデータを分析するために、治療グループは、ベースラインから4週目および12週目までの中程度から重度のVMSの週頻度の変化に関して、ANCOVA（共分散分析）を使用して比較された。ANCOVAモデルには、固定効果として治療（"trt1"）と研究センター（"SITEPOOL"）が含まれ、共変量（covariate）としてベースライン（"base"）が含まれる。

【0061】

b) 共変量意義

以下の表は、すべての治療グループの比較を示す。

【表 3】

30

分析時点(N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0164
4	base	<.0001
4	SITEPOOL	0.2214
12	trt1	0.0384
12	base	<.0001
12	SITEPOOL	0.2706

【0062】

40

検討の結果、研究センターによる影響はそれほど重要ではないと考えられ、研究センターを考慮せずに2回目のANCOVAが実行された。

【0063】

サイト影響なし (Without Site Effect)

50

【表 4】

分析時点(N)	共変量	P 値
4	trt1	0.0130
4	base	<.0001
12	trt1	0.0254
12	base	<.0001

10

【0064】

c) 以下の表は、週および治療ごとのベースラインからの平均変化を示す：

【表 5】

分析時点(N)	計画された治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界の 下限	95%の信頼限界 の上限
4	0	-33.7959277	-40.006133	-27.585722
4	2.5	-32.2601479	-38.742792	-25.777504
4	5	-27.4372730	-34.135693	-20.738853
4	10	-35.3672857	-41.716169	-29.018402
4	15	-43.5996056	-50.256441	-36.942770
12	0	-43.7344395	-50.150527	-37.318352
12	2.5	-40.1310220	-46.828579	-33.433465
12	5	-40.6802008	-47.600688	-33.759714
12	10	-45.8376026	-52.396965	-39.278240
12	15	-53.8273074	-60.704831	-46.949784

20

【0065】

サイト影響なし (Without Site Effect)

30

【表 6】

分析時点(N)	計画された治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界の 下限	95%の信頼限界 の上限
4	0	-33.6519764	-39.821576	-27.482377
4	2.5	-32.6798943	-39.056255	-26.303533
4	5	-27.8705668	-34.540176	-21.200958
4	10	-35.8741722	-42.156516	-29.591828
4	15	-44.3569892	-50.965323	-37.748656
12	0	-43.9304437	-50.292513	-37.568374
12	2.5	-40.6840423	-47.259323	-34.108761
12	5	-41.0122585	-47.889936	-34.134581
12	10	-46.5333871	-53.011718	-40.055056
12	15	-54.9073270	-61.721817	-48.092837

40

【0066】

すべての統計的検定は、それぞれの治療効果の最小二乗調整平均 (LS (最小二乗) 調整平均：共変量を調整した後のグループ平均。周辺平均または推定周辺平均とも呼ばれる) と95%信頼区間を提示することによってサポートされる。これらのLS調整平均と信頼

50

区間は、分析に使用された統計モデルに基づく。

信頼区間は、同じ母集団が何度もサンプリングされ、そのたびに区間推定が行われる場合、結果の区間は、ケースの約95%で真の母集団パラメータでひとくくりにされることを意味する。

【0067】

d) 以下の表は、週および治療によるプラセボとの違いを示す

【表7】

分析時点 (N)	高投与量 (mg)	低投与量 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界 の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	1.535780	-9.602669	12.674228	0.99183
4	5.0	0	6.358655	-4.958071	17.675380	0.44910
4	10.0	0	-1.571358	-12.573355	9.430639	0.99067
4	15.0	0	-9.803678	-21.033229	1.425873	0.10653
12	2.5	0	3.603418	-7.904295	15.111130	0.86103
12	5.0	0	3.054239	-8.637660	14.746138	0.92091
12	10.0	0	-2.103163	-13.469900	9.263574	0.97581
12	15.0	0	-10.092868	-21.694703	1.508967	0.10838

10

20

【0068】

サイト影響なし (Without Site Effect)

【表8】

分析時点 (N)	高投与量 (mg)	低投与量 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	0.972082	-10.164048	12.108212	0.99860
4	5.0	0	5.781410	-5.579628	17.142447	0.53888
4	10.0	0	-2.222196	-13.242056	8.797664	0.96728
4	15.0	0	-10.705013	-21.979289	0.569264	0.06834
12	2.5	0	3.246401	-8.237137	14.729940	0.89864
12	5.0	0	2.918185	-8.797276	14.633647	0.93259
12	10.0	0	-2.602943	-13.966584	8.760697	0.94911
12	15.0	0	-10.976883	-22.602878	0.649111	0.07057

30

【0069】

これらの表から、15mgの1日量が4週間（最初の統計分析では0.10653のp値、プールされたサイトなしの分析では0.06834のp値）と12週間（最初の統計分析では0.10838のp値、プールされたサイトなしの分析では0.07057のp値）でプラセボとほぼ統計的に有意な差を生じることがわかる。

40

【0070】

ii. 中程度から重度のVMSの週ごとの頻度の相対変化（ベースラインからの%）

a) 各グループ週ごと

50

【表 9】

週	2.5mg		5mg		10mg		15mg		プラセボ	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-23%	23%	-23%	28%	-21%	29%	-22%	33%	-26%	25%
2	-34%	27%	-33%	29%	-37%	37%	-46%	34%	-41%	35%
3	-44%	29%	-38%	33%	-48%	39%	-57%	34%	-45%	33%
4	-49%	33%	-43%	34%	-55%	35%	-67%	30%	-49%	32%
5	-50%	33%	-47%	34%	-60%	33%	-72%	28%	-52%	32%
6	-54%	36%	-57%	31%	-65%	33%	-76%	26%	-56%	30%
7	-57%	36%	-57%	30%	-66%	34%	-79%	25%	-58%	30%
8	-58%	38%	-57%	32%	-68%	35%	-79%	26%	-58%	31%
9	-61%	36%	-59%	32%	-69%	36%	-81%	24%	-60%	31%
10	-61%	37%	-60%	32%	-70%	35%	-80%	27%	-63%	30%
11	-60%	39%	-63%	31%	-70%	34%	-82%	25%	-65%	31%
12	-61%	38%	-62%	32%	-72%	33%	-84%	23%	-65%	30%

10

20

【0071】

この表から、ベースラインと比較した場合、15mgの1日量が中程度から重度のVMSの頻度を80%以上減少させたことがわかる。

【0072】

b) 共変量意義

以下の表は、すべての治療グループの比較を示す

【表 10】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0147
4	base	0.3684
4	SITEPOOL	0.3236
12	trt1	0.0100
12	base	0.1490
12	SITEPOOL	0.0958

30

【0073】

サイト影響なし (Without Site Effect)

【表 11】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0107
4	base	0.2264
12	trt1	0.0065
12	base	0.0774

40

【0074】

c) 以下の表は、週および治療ごとのベースラインからの平均相対変化 (%) を示す

50

【表 1 2】

分析時点 (N)	計画され た治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼 限界の 下限	95%の信頼 限界の 上限
4	0	-0.49080693	-0.578953	-0.402661
4	2.5	-0.48482309	-0.576836	-0.392811
4	5	-0.42247695	-0.517552	-0.327402
4	10	-0.54456428	-0.634678	-0.454450
4	15	-0.64721795	-0.741703	-0.552733
12	0	-0.64237949	-0.726371	-0.558388
12	2.5	-0.60565210	-0.693328	-0.517976
12	5	-0.60259514	-0.693189	-0.512001
12	10	-0.70041629	-0.786283	-0.614549
12	15	-0.80089486	-0.890927	-0.710863

10

【0 0 7 5】

サイト影響なし (Without Site Effect)

【表 1 3】

20

分析時点 (N)	計画され た治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼 限界の 下限	95%の信頼 限界の 上限
4	0	-0.48986685	-0.577115	-0.402619
4	2.5	-0.49532213	-0.585494	-0.405151
4	5	-0.43132298	-0.525642	-0.337004
4	10	-0.55503454	-0.643877	-0.466192
4	15	-0.66014529	-0.753597	-0.566693
12	0	-0.65107969	-0.735113	-0.567046
12	2.5	-0.62210640	-0.708956	-0.535256
12	5	-0.61436957	-0.705214	-0.523525
12	10	-0.71732171	-0.802891	-0.631752
12	15	-0.82338275	-0.913392	-0.733373

30

【0 0 7 6】

d) 以下の表は、週および治療によるプラセボとの違いを示す

40

50

【表 1 4】

分析時点 (N)	高投与 量 (mg)	低投与 量 (mg)	LS 調整平 均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	0.005984	-0.152112	0.164079	0.99995
4	5.0	0	0.068330	-0.092296	0.228956	0.68478
4	10.0	0	-0.053757	-0.209916	0.102401	0.81738
4	15.0	0	-0.156411	-0.315800	0.002977	0.05622
12	2.5	0	0.036727	-0.113917	0.187372	0.93696
12	5.0	0	0.039784	-0.113271	0.192840	0.92218
12	10.0	0	-0.058037	-0.206836	0.090762	0.74506
12	15.0	0	-0.158515	-0.310392	-0.006639	0.03771

10

【0 0 7 7】

この表から、15 mgの1日量が12週間でプラセボと統計的に有意な差（0.03771のp値）を生じ、4週間でプラセボとほぼ統計的に有意な差（0.05622のp値）を生じることがわかる。

10 mgの用量で得られた高いp値と比較して、15 mgの用量で得られた低いp値を観察することは特に印象的である。

20

【0 0 7 8】

サイト影響なし (Without Site Effect)

【表 1 5】

分析時点 (N)	高投与 量 (mg)	低投与 量 (mg)	LS 調整平 均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	-0.005455	-0.162937	0.152027	0.99996
4	5.0	0	0.058544	-0.102119	0.219206	0.78717
4	10.0	0	-0.065168	-0.221006	0.090670	0.69797
4	15.0	0	-0.170278	-0.329714	-0.010843	0.03206
12	2.5	0	0.028973	-0.122708	0.180654	0.97301
12	5.0	0	0.036710	-0.118034	0.191454	0.94271
12	10.0	0	-0.066242	-0.216339	0.083855	0.65761
12	15.0	0	-0.172303	-0.325866	-0.018741	0.02210

30

【0 0 7 9】

この表から、サイト影響を考慮しない統計分析では、15 mgの1日量が4週間（p = 0.03206）および12週間（p = 0.02210）でプラセボと統計的に有意な差を生じることがわかる。

40

10 mgの用量で得られた高いp値と比較して、15 mgの用量で得られた低いp値を観察することは特に印象的である。

【0 0 8 0】

iii. 中程度から重度のVMSの毎週の頻度におけるレスポンドのグループの頻度の変化
VMSの頻度は、反応の程度に従って患者をグループ化することによっても研究された。

50%以上の反応（ベースラインからの相対的变化）を示す患者の第1のグループが準備された。この分析によると、12週目に、15 mgの1日量グループには91.8%のレスポンドが含まれ、プラセボグループには65.5%のレスポンドが含まれる。これら2つ

50

のグループの差は0.01未満のp値を有するが、10 mgの1日量グループとプラセボグループの差は統計的に有意ではない（p値 0.1）。

75%以上の反応を示す患者の第2のグループが準備された。この分析によると、12週目に、15 mgの1日量グループには77.6%のレスポnderが含まれ、プラセボグループには43.6%のレスポnderが含まれる。これら2つのグループの差は0.001未満のp値を有するが、10 mgの1日量グループとプラセボグループの差は統計的に有意ではない（p値 0.05）。

【0081】

b. VMS重症度

【0082】

i. 中程度から重度のVMSの毎週の重症度の絶対変化（ベースラインからの平均変化）

a) 各グループごと

【表16】

週	2.5mg	5mg	10mg	15mg	プラセボ
	平均	平均	平均	平均	平均
0	0	0	0	0	0
1	-0,1542	-0,098	-0,2028	-0,072	-0,1638
2	-0,2112	-0,1199	-0,3007	-0,2853	-0,2746
3	-0,3246	-0,1574	-0,3983	-0,4842	-0,2676
4	-0,3373	-0,2341	-0,4842	-0,5897	-0,3327
5	-0,3984	-0,1683	-0,5107	-0,7432	-0,4146
6	-0,5014	-0,3212	-0,6086	-0,7035	-0,45
7	-0,4562	-0,2787	-0,643	-0,8112	-0,4645
8	-0,5359	-0,3239	-0,6644	-0,8854	-0,52
9	-0,5465	-0,3249	-0,6864	-0,9092	-0,5522
10	-0,6052	-0,3667	-0,709	-0,9628	-0,5514
11	-0,5564	-0,4161	-0,666	-1,0123	-0,6551
12	-0,6279	-0,4007	-0,6941	-1,0425	-0,6604

【0083】

この研究で記録されたデータをよりよく分析するために、治療グループは、ANCOVA（共分散分析）を使用して、ベースラインから軽度、中程度、重度のVMSへの中程度から重度のVMSの重症度の変化に関して、プラセボと比較した各積極的治療について4週目と12週目で比較された。4週目および/または12週目に100%のVMS緩和を経験した女性の場合、値はゼロであるとされた。ANCOVAモデルには、固定効果としての治療（"trt1"）と、共変量としてのベースライン（"base"）が含まれる。

【0084】

b) 共変量意義

以下の表は、すべての治療グループの比較を示す。

【表17】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0119
4	base	0.3781
12	trt1	0.0032
12	base	0.7990

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

c) 以下の表は、週および治療ごとのベースラインからの平均変化を示す：

【表 1 8】

分析時点 (N)	計画された治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界の下限	95%の信頼限界の上限
4	0	-0.327801	-0.470747	-0.184854
4	2.5	-0.341092	-0.486518	-0.195666
4	5	-0.238552	-0.393041	-0.084063
4	10	-0.482536	-0.627769	-0.337303
4	15	-0.588755	-0.739764	-0.437746
12	0	-0.658280	-0.868694	-0.447865
12	2.5	-0.629592	-0.843656	-0.415528
12	5	-0.402567	-0.629971	-0.175163
12	10	-0.693404	-0.907183	-0.479624
12	15	-1.042087	-1.264369	-0.819805

10

【 0 0 8 6 】

d) 以下の表は、週および治療によるプラセボとの違いを示す

【表 1 9】

分析時点 (N)	高投与量 (mg)	低投与量 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界の下限	95%の信頼限界の上限	p 値
4	2.5	0	-0.013291	-0.268767	0.242185	0.9998
4	5.0	0	0.089249	-0.174507	0.353004	0.8253
4	10.0	0	-0.154735	-0.409222	0.099751	0.3767
4	15.0	0	-0.260954	-0.520749	-0.001159	0.0486
12	2.5	0	0.028687	-0.347368	0.404743	0.9992
12	5.0	0	0.255713	-0.132530	0.643955	0.3062
12	10.0	0	-0.035124	-0.409723	0.339475	0.9981
12	15.0	0	-0.383807	-0.766221	-0.001394	0.0489

30

【 0 0 8 7 】

この表から、15 mgの1日量が、4週間（p値0.0486）および12週間（p値0.0489）でプラセボと統計的に有意な差を生じることがわかる。したがって、15 mgの用量は、プラセボと比較して4週目と12週目のVMSの重症度を大幅に改善する。

重症度パラメータについても、10 mgと15 mgの用量の違いは印象的である：これはまず、上記のセクションc)の表に示されるベースラインからの平均変化に反映されており、例えば、12週間で、10 mgのLS調整平均は-0.69であるが（プラセボグループで見つかった-0.66と比較される）、一方で15 mgの1日量グループでは-1.04である。この明らかな違いは、1日あたり10 mgから15 mgに切り替えると、4週間でp値が8倍近く改善することによって、および1日あたり10 mgから15 mgに切り替えると、12週間でp値が20倍以上改善することによって反映される。

40

【 0 0 8 8 】

ii. 中程度から重度のVMSの毎週の重症度の相対的变化（ベースラインからの%）

a) 各グループ週ごと

50

【表 2 0】

週	2.5mg	5mg	10mg	15mg	プラセボ
	平均	平均	平均	平均	平均
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-7%	-4%	-8%	-3%	-7%
2	-9%	-5%	-13%	-12%	-12%
3	-14%	-7%	-17%	-20%	-11%
4	-15%	-10%	-20%	-24%	-14%
5	-17%	-7%	-21%	-31%	-18%
6	-22%	-14%	-26%	-30%	-19%
7	-20%	-12%	-27%	-34%	-20%
8	-24%	-14%	-28%	-37%	-22%
9	-24%	-14%	-28%	-38%	-23%
10	-26%	-15%	-29%	-40%	-23%
11	-25%	-18%	-25%	-42%	-28%
12	-28%	-17%	-28%	-44%	-27%

10

【0 0 8 9】

20

この表から、ベースラインと比較した場合、15 mgの1日量が中程度から重度のVMSの重症度を40%以上減少させたことがわかる。

【0 0 9 0】

b) 共変量意義

以下の表は、すべての治療グループの比較を示す。

【表 2 1】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0126
4	base	0.6594
12	trt1	0.0031
12	base	0.1651

30

【0 0 9 1】

c) 以下の表は、週および治療ごとのベースラインからの平均相対変化を示す

40

50

【表 2 2】

分析時点 (N)	計画され た治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界 の下限	95%の信頼 限界の上限
4	0	-0.140987	-0.200215	-0.081759
4	2.5	-0.145345	-0.205600	-0.085090
4	5	-0.095556	-0.159566	-0.031546
4	10	-0.201564	-0.261739	-0.141388
4	15	-0.242707	-0.305276	-0.180139
12	0	-0.279744	-0.368327	-0.191161
12	2.5	-0.275038	-0.365158	-0.184919
12	5	-0.164881	-0.260616	-0.069145
12	10	-0.286159	-0.376158	-0.196159
12	15	-0.437476	-0.531055	-0.343897

10

【0 0 9 2】

d) 以下の表は、週および治療によるプラセボとの違いを示す

【表 2 3】

20

分析時点 (N)	高投与 量 (mg)	低投与 量 (mg)	LS 調整平 均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	-0.004358	-0.110211	0.101495	0.9999
4	5.0	0	0.045431	-0.063853	0.154714	0.7006
4	10.0	0	-0.060577	-0.166020	0.044866	0.4281
4	15.0	0	-0.101720	-0.209363	0.005922	0.0702
12	2.5	0	0.004705	-0.153612	0.163022	1.0000
12	5.0	0	0.114863	-0.048585	0.278310	0.2522
12	10.0	0	-0.006415	-0.164119	0.151289	0.9999
12	15.0	0	-0.157732	-0.318726	0.003261	0.0568

30

【0 0 9 3】

この表から、15 mgの1日量が12週間で（p値0.0568）プラセボとほぼ統計的に有意な差を生じることがわかる。15mgの1日量はプラセボと比較して4週目と12週目でVMSの重症度を改善するが、ここでも10mgの1日量はプラセボとほとんど区別できず、特に12週目ではそうである。

40

【0 0 9 4】

c. ほとりの週ごとの加重スコア

i. 週ごとの加重スコアの絶対変化（ベースラインからの平均変化）

a) 各グループ週ごと

50

【表 2 4】

週	2.5mg	5mg	10mg	15mg	プラセボ
	平均	平均	平均	平均	平均
0	2,4151	1,8297	2,3773	2,219	2,0545
1	-40,805	-33,7092	-31,4591	-33,1745	-38,203
2	-58,6163	-49,1319	-54,0849	-67,6983	-64,1272
3	-74,8798	-56,9697	-73,5189	-85,1915	-70,45
4	-82,75	-64,8344	-87,2673	-98,8329	-77,936
5	-84,6062	-71,6181	-93,4648	-105,223	-83,073
6	-89,9842	-88,2337	-101,646	-110,268	-89,6742
7	-94,2468	-88,2989	-103,024	-115,263	-92,9248
8	-97,1084	-89,2039	-104,835	-115,656	-91,6603
9	-101,429	-90,923	-107,578	-118,578	-94,9918
10	-100,18	-91,4798	-109,514	-116,853	-99,4484
11	-97,6016	-95,8365	-109,532	-119,365	-102,771
12	-98,5424	-93,5117	-111,764	-121,777	-104,292

10

20

【0095】

b) 共変量意義

以下の表は、すべての治療グループの比較を示す。

【表 2 5】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0128
4	base	<.0001
12	trt1	0.0107
12	base	<.0001

30

【0096】

c) 以下の表は、週および治療ごとのベースラインからの平均変化を示す：

【表 2 6】

分析時点 (N)	計画された治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界の下限	95%の信頼限界の上限
4	0	-78.267781	-93.531339	-63.004223
4	2.5	-75.370737	-91.064629	-59.676845
4	5	-66.878234	-83.400001	-50.356467
4	10	-85.563378	-101.119727	-70.007030
4	15	-106.330686	-122.645517	-90.015855
12	0	-104.682568	-120.535991	-88.829145
12	2.5	-89.857250	-106.157637	-73.556864
12	5	-95.915504	-113.075759	-78.755249
12	10	-109.760136	-125.917663	-93.602609
12	15	-130.594733	-147.540056	-113.649411

40

50

【 0 0 9 7 】

d) 以下の表は、週および治療によるプラセボとの違いを示す

【表 2 7】

分析時点 (N)	高投与量 (mg)	低投与量 (mg)	LS 調整平 均	95 %信頼限界 の下限	95 %の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	2.897044	-24.495634	30.289722	0.9970
4	5.0	0	11.389547	-16.739876	39.518971	0.7205
4	10.0	0	-7.295597	-34.556270	19.965075	0.9147
4	15.0	0	-28.062905	-55.994318	-0.131492	0.0485
12	2.5	0	14.825318	-13.625957	43.276593	0.5176
12	5.0	0	8.767064	-20.449428	37.983557	0.8780
12	10.0	0	-5.077568	-33.391737	23.236601	0.9785
12	15.0	0	-25.912165	-54.922995	3.098664	0.0951

10

【 0 0 9 8 】

ii. 週ごとの加重スコアの相対変化（ベースラインからの %）

a) 各グループ週ごと

【表 2 8】

20

週	2.5mg	5mg	10mg	15mg	プラセボ
	平均	平均	平均	平均	平均
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-22%	-22%	-20%	-19%	-24%
2	-32%	-32%	-35%	-43%	-40%
3	-43%	-37%	-47%	-56%	-43%
4	-47%	-43%	-54%	-66%	-47%
5	-48%	-46%	-58%	-70%	-51%
6	-51%	-56%	-64%	-74%	-55%
7	-53%	-56%	-64%	-78%	-57%
8	-55%	-56%	-66%	-78%	-57%
9	-57%	-58%	-67%	-80%	-58%
10	-57%	-59%	-68%	-79%	-62%
11	-56%	-61%	-69%	-80%	-64%
12	-57%	-60%	-70%	-82%	-65%

30

【 0 0 9 9 】

40

b) 共変量意義

以下の表は、すべての治療グループの比較を示す。

50

【表 2 9】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0108
4	base	0.4181
12	trt1	0.0024
12	base	0.0593

10

【0 1 0 0】

c) 以下の表は、週および治療ごとのベースラインからの平均相対変化を示す

【表 3 0】

分析時点 (N)	計画され た治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限界 の下限	95%の信頼 限界の上限
4	0	-0.474107	-0.562044	-0.386170
4	2.5	-0.473966	-0.564382	-0.383549
4	5	-0.426177	-0.521362	-0.330991
4	10	-0.541886	-0.631510	-0.452262
4	15	-0.650317	-0.744310	-0.556323
12	0	-0.644566	-0.728624	-0.560509
12	2.5	-0.579457	-0.665884	-0.493029
12	5	-0.599251	-0.690237	-0.508264
12	10	-0.699351	-0.785021	-0.613681
12	15	-0.812214	-0.902061	-0.722368

20

【0 1 0 1】

d) 以下の表は、週および治療によるプラセボとの違いを示す

【表 3 1】

分析時点 (N)	高投与 量 (mg)	低投与 量 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	2.5	0	-0.473966	-0.564382	-0.383549	1.0000
4	5.0	0	-0.426177	-0.521362	-0.330991	0.8833
4	10.0	0	-0.541886	-0.631510	-0.452262	0.6745
4	15.0	0	-0.650317	-0.744310	-0.556323	0.0267
12	2.5	0	-0.579457	-0.665884	-0.493029	0.6744
12	5.0	0	-0.599251	-0.690237	-0.508264	0.8871
12	10.0	0	-0.699351	-0.785021	-0.613681	0.7861
12	15.0	0	-0.812214	-0.902061	-0.722368	0.0276

40

【0 1 0 2】

この表から、15 mgの1日量で4週間（p値0.0267）および12週間（p値0.0276）がプラセボと統計的に有意な差を生じることがわかる。

10 mgの用量で得られた高いp値と比較して、15mgの用量で得られた低いp値を観察

50

することは特に印象的である。

【 0 1 0 3 】

B. プラセボおよび非効率的な用量（2.5 mgおよび5 mg）と比較した10 mgおよび15 mgグループの血管運動パラメータ

上記セクションAで観察された結果に基づいて、テストされた2つの最低用量（1日あたり2.5 mgと1日あたり5 mg）が有効性を示さなかったことが明らかになった。したがって、結果のさらなる分析が準備され、これらの2つの用量からのデータがプラセボ用量とグループ化され、10 mgおよび15 mgの用量と比較された。

【 0 1 0 4 】

1. 中程度から重度のVMSの週ごとの頻度の相対変化（ベースラインからの％）

10

a) 各グループ週ごと

【表 3 2 】

週	10mg		15mg		プラセボと 2.5 および 5 mg	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-21%	29%	-22%	33%	-24%	25%
2	-37%	37%	-46%	34%	-35%	31%
3	-48%	39%	-57%	34%	-42%	32%
4	-55%	35%	-67%	30%	-47%	33%
5	-60%	33%	-72%	28%	-50%	33%
6	-65%	33%	-76%	26%	-56%	32%
7	-66%	34%	-79%	25%	-58%	32%
8	-68%	35%	-79%	26%	-58%	34%
9	-69%	36%	-81%	24%	-60%	33%
10	-70%	35%	-80%	27%	-61%	33%
11	-70%	34%	-82%	25%	-63%	34%
12	-72%	33%	-84%	23%	-63%	33%

20

30

【 0 1 0 5 】

b) 共変量意義

【表 3 3 】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0039
4	base	0.3935
4	SITEPOOL	0.3308
12	trt1	0.0017
12	base	0.1244
12	SITEPOOL	0.0957

40

【 0 1 0 6 】

c) プラセボ（無効用量2.5 mgおよび5 mgを含む）とのペアワイズ比較

50

【表 3 4】

分析時点 (N)	計画され た治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼限 界の上限
4	0	-0.46779276	-0.521579	-0.414007
4	10	-0.54424142	-0.634204	-0.454279
4	15	-0.64752092	-0.741851	-0.553191
12	0	-0.61799510	-0.669162	-0.566828
12	10	-0.70075417	-0.786337	-0.615172
12	15	-0.80058459	-0.890322	-0.710847

10

【0107】

d) プラセボ（無効用量2.5mgおよび5mgを含む）との違い

【表 3 5】

分析時点 (N)	高投与 量 (mg)	低投 与量 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	10.0	0	-0.076449	-0.193421	0.040523	0.26148
4	15.0	0	-0.179728	-0.301777	-0.057679	0.00218
12	10.0	0	-0.082759	-0.194036	0.028518	0.17979
12	15.0	0	-0.182589	-0.298696	-0.066483	0.00099

20

【0108】

上記のセクションA)ですすでに述べたように15mgの1日量で得られた低いp値を10mgの1日量で得られた高いp値と比較して観察することは特に印象的であり、15mgの1日量で得られた独特の軽減を示す。

30

【0109】

2. ほてりの週ごとの加重スコアの相対的变化（ベースラインからの%）：

a) 各グループ週ごと

40

50

【表 3 6】

週	10mg		15mg		プラセボと 2.5 および 5 mg	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-20%	28%	-22%	32%	-24%	25%
2	-34%	36%	-45%	32%	-36%	30%
3	-46%	39%	-56%	32%	-42%	31%
4	-53%	34%	-66%	29%	-46%	32%
5	-57%	32%	-70%	27%	-49%	33%
6	-62%	32%	-72%	26%	-54%	32%
7	-64%	32%	-75%	25%	-55%	31%
8	-66%	34%	-76%	26%	-56%	32%
9	-66%	34%	-78%	25%	-57%	31%
10	-68%	34%	-77%	27%	-59%	32%
11	-68%	33%	-79%	26%	-60%	33%
12	-69%	32%	-81%	24%	-60%	32%

10

20

【0 1 1 0】

b) 共変量意義

【表 3 7】

分析時点 (N)	共変量	p 値
4	trt1	0.0037
4	base	0.5294
4	SITEPOOL	0.3783
12	trt1	0.0015
12	base	0.0770
12	SITEPOOL	0.0487

30

【0 1 1 1】

c) プラセボ（無効用量 2.5 mg および 5 mg を含む）とのペアワイズ比較

【表 3 8】

分析時点 (N)	計画され た治療 (mg)	LS 調整平均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼限 界の上限
4	0	-0.45362100	-0.506219	-0.401023
4	10	-0.51368261	-0.601866	-0.425499
4	15	-0.63242707	-0.724866	-0.539989
12	0	-0.59132448	-0.640861	-0.541788
12	10	-0.67757463	-0.760625	-0.594524
12	15	-0.76832743	-0.855386	-0.681269

40

50

【 0 1 1 2 】

d) プラセボ（無効用量2.5 mgおよび5 mgを含む）との違い

【 表 3 9 】

分析時点 (N)	高投与 量 (mg)	低投 与量 (mg)	LS 調整平 均	95%信頼限 界の下限	95%の信頼 限界の上限	p 値
4	10.0	0	-0.060062	-0.174760	0.054636	0.41666
4	15.0	0	-0.178806	-0.298114	-0.059498	0.00178
12	10.0	0	-0.086250	-0.194272	0.021772	0.14044
12	15.0	0	-0.177003	-0.289367	-0.064639	0.00097

10

【 0 1 1 3 】

上記のセクションA)ですすでに述べたとおり、15 mgの1日量は、4週間（p値0.00178）と12週間（p値0.00097）でプラセボと統計的に有意な差を生じることがわかる。

この場合も、10 mgの用量で得られた高いp値と比較して、15 mgの用量で得られた低いp値を観察することは特に印象的である。

20

【 0 1 1 4 】

C. 閉経期評価尺度

閉経期評価尺度(MRS)は症状のプロファイルを評価することにより、年齢/閉経期関連の苦情の重症度を測定できる健康関連の生活の質の尺度である(Heinemann et al., 2003, "International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)" Health Qual Life Outcomes 1: 28; Heinemann et al., 2004, "The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review". Health Qual Life Outcomes 2: 45; Heinemann et al., 2004, "The Menopause Rating Scale (MRS) as an outcome measure for hormone treatment? A validation study". Health Qual Life Outcomes 2: 67).

30

スコアは、11項目のそれぞれで主観的に知覚される苦情の重症度が増すにつれてポイントごとに増加する（重症度は各項目で0～4ポイントで表される）。アンケートの各項目について、これらの5つの「重症度」の可能性のあるボックスをチェックすることにより、回答者は自分の個人的な知覚を提供する。全MRSスコアは、0（無症候性）から44（最高度の苦情）の範囲である。最小/最大スコアは、症状のそれぞれの観点到に割り当てられた苦情の数に応じて、3つの観点的間で異なる(Heinemann et al., 2003, Health Qual Life Outcomes 1: 28)：

1. 心理的症状：0から16のスコアポイント（4つの症状：落ち込む、イライラする、不安である、疲れ果てている）、

2. 体性植物症状：0から16ポイント（4つの症状：発汗/紅潮、心臓の愁訴、睡眠障害、関節および筋肉の愁訴）、

40

3. 泌尿生殖器の症状：0から12ポイント（3つの症状：性的問題、尿の愁訴、膣の乾燥）。

【 0 1 1 5 】

全MRSスコア

【表 4 0】

週	2.5mg		5mg		10mg		15mg		プラセボ	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
ベースライン	16.5	7.2	16.5	7.3	17.6	7.6	16.4	8.1	18.2	8.9
4 週	10.3	5.6	10.5	6.7	11.7	6.8	8.7	6.2	12.8	8.0
12 週	9.5	6.7	11.0	7.7	9.7	6.9	8.1	5.8	11.4	7.8

【0 1 1 6】

10

閉経期評価尺度(MRS)は生活の質の全体的な改善を示し、15mgの用量で最も強い効果がある。この用量では、p値が0.0113である4週目ではプラセボと比較して統計的に有意な効果が観察され、p値が0.0694である12週目ではほぼ統計的に有意な効果が観察された。

【0 1 1 7】

D. 泌尿生殖器の症状(GSM)

以下のGSM症状(VVA対象の自己評価)におけるベースラインから12週目までの変化が記録された：

a) 膣の乾燥(膣の乾燥または灼熱感;なし=0軽度=1、中程度=2または重度=3)：

【表 4 1】

20

E4 用量 (mg)	ベースライン (平均 ± SD)	12 週目 (平均 ± SD)	p 値対プラセ ボ
2.5	1 ± 0.90	0.5 ± 0.77	0.3345
5	1.3 ± 0.94	0.7 ± 0.86	0.1202
10	1 ± 0.93	0.5 ± 0.75	0.0798
15	1.1 ± 1.04	0.5 ± 0.68	0.0291*
プラセボ	1.3 ± 1.10	0.9 ± 1.02	

* 12 週目のプラセボに対して $p < 0.05$

30

【0 1 1 8】

b) 膣および/または外陰部の刺激/かゆみ(膣の異常な刺激の感覚または敏感な状態;なし=0、軽度=1、中程度=2または重度=3)：

【表 4 2】

E4 用量 (mg)	ベースライン (平均 ± SD)	12 週目 (平均 ± SD)	p 値対プラセ ボ
2.5	0.7 ± 0.96	0.3 ± 0.60	0.1717
5	0.6 ± 0.90	0.4 ± 0.65	0.9618
10	0.7 ± 0.87	0.3 ± 0.64	0.2487
15	0.5 ± 0.85	0.4 ± 0.70	0.931
プラセボ	0.8 ± 0.92	0.5 ± 0.77	

40

【0 1 1 9】

c) 排尿障害(痛みの感覚または排尿困難;なし=0、軽度=1、中程度=2または重度=3)：

50

【表 4 3】

E4 用量 (mg)	ベースライン (平均 ± SD)	12 週目 (平均 ± SD)	p 値対プラセボ
2.5	0.2 ± 0.56	0 ± 0.19	0.2942
5	0.2 ± 0.56	0 ± 0.20	0.3488
10	0.2 ± 0.58	0.1 ± 0.23	0.3386
15	0.3 ± 0.58	0.3 ± 0.61	0.643
プラセボ	0.2 ± 0.60	0.3 ± 0.55	

10

【0 1 2 0】

d) 性的活動に関連する膣の痛み（性交による痛みの感覚 なし = 0、軽度 = 1、中程度 = 2、または重度 = 3）：

【表 4 4】

E4 用量 (mg)	ベースライン (平均 ± SD)	12 週目 (平均 ± SD)	p 値対プラセボ
2.5	0.6 ± 0.77	0.3 ± 0.73	0.0763
5	1 ± 1.07	0.5 ± 0.78	0.0246*
10	0.6 ± 0.77	0.2 ± 0.36	0.0004**
15	0.7 ± 0.90	0.3 ± 0.54	0.0006**
プラセボ	1 ± 1.14	0.7 ± 1.01	

20

*12 週目のプラセボに対して $p < 0.05$ 、** 12 週目のプラセボに対して $p < 0.001$

【0 1 2 1】

e) 性的活動に関連する膣からの出血（性交による失血、あり = 1 対 なし = 0）：

【表 4 5】

E4 用量 (mg)	ベースライン		12 週目		p 値対プラセボ
	あり (%)	なし (%)	あり (%)	なし (%)	
2.5	0	100	0	100	0.9958
5	6.4	91.5 [#]	0	100	0.903
10	0	100	0	100	0.9955
15	0	97.9 [#]	4.2	95.8	0.9308
プラセボ	3.6	92.7 [#]	3.6	96.4	

#一部の患者は性的活動がなかった

30

40

【0 1 2 2】

VVA症状の進展は、全体的な改善を示しており、15 mgの1日量で最も強い効果がある。性的活動に関連する膣の痛みについては、プラセボとの有意差が、5、10、および15 mgの1日量で観察され、p値はそれぞれ0.0246、0.0004、および0.0006である。しかし、一般的に最も厄介な症状と考えられている膣の乾燥は、15 mgの1日量によってのみ有意に改善され、p値は0.0291である。

【0 1 2 3】

E. 治療の副作用に関連する測定

1. 生検患者の数

50

【表 4 6】

治療グループ	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
生検患者の数	4	4	5	11	9

【0 1 2 4】

2. 有害事象(AE)

【表 4 7】

治療グループ	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
治療緊急有害事象(TEAE) の数	71	61	63	95	82
重度 TEAE 患者の割合	9.1	7.7	10.6	7.4	6.1
研究中止につながる TEAE 患者の割合	3.6	1.9	6.4	5.6	4.1

10

【0 1 2 5】

上記表から、15 mg グループの患者は10 mg グループの患者よりも少ないTEAEを示すことがわかる。AEを有する患者の10 mg グループでは、平均は患者あたり3.2 AEだった。比較すると、15 mg のグループでは、AEを有する患者は平均2.6 AEだった。世界的に、これらのデータは、15 mg の1日量が患者に追加のAEを生じさせることなくVMSの有意な軽減を提供することを示す。さらに、1日あたり10 mg のグループよりも1日あたり15 mg のグループの方が生検の要件が少なかった。

20

【0 1 2 6】

これは、以下の統計分析によって確認される。患者と治療グループの変量効果を伴うポアソン回帰モデルを共変量として使用して、さまざまな治療グループのTEAEの数をモデル化すると、治療グループ間に統計的差異がないことを示すことができる(p値0.099)。次に、カイ二乗検定を使用して、各治療グループでTEAEを報告している患者の有病率が類似しているかどうかを評価した。その治療グループ間で統計的差異は見られなかった(p値0.575)。

30

【0 1 2 7】

3. 研究を離れる患者

【表 4 8】

治療グループ	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
研究を離れる患者の数	14	9	11	15	8

【0 1 2 8】

F. 15 mg および20 mg の1日量で実施された測定

40

1日15 mg の最小有効量を超えて1日量を増やす可能性をよりよく評価するために、エストロールを1日あたり20 mg の用量で増加投与した研究において、いくつかのパラメータが追跡された。

1. トリグリセリドレベル (mmol/L)

50

【表 4 9】

治療	パラメータ	ベースライン	治療の終了*	
			実際の値	ベースラインからの実際の値の変化
E4 15 mg	平均値	1.32	1.61	0.20
	SD	0.64	0.94	0.82
	中央値	1.21	1.40	0.15
E4 20 mg	平均値	1.43	1.53	0.10
	SD	0.47	0.63	0.44
	中央値	1.40	1.40	0.10

* 治療の終了は、20mg の用量では 28 日後、15mg の用量では 12 週間後だった。

10

【0 1 2 9】

2. グルコースレベル (mmol/L)

【表 5 0】

治療	パラメータ	ベースライン	治療の終了*	
			実際の値	ベースラインからの実際の値の変化
E4 15 mg	平均値	4.77	4.79	0.02
	SD	0.37	0.58	0.56
	中央値	4.72	4.77	0.05
E4 20 mg	平均値	5.53	5.44	-0.10
	SD	0.54	0.50	0.22
	中央値	5.60	5.60	-0.15

* 治療の終了は、20mg の用量では 28 日後、15mg の用量では 12 週間後だった。

20

【0 1 3 0】

3. コレステロールレベル (mmol/L)

【表 5 1】

治療	パラメータ	ベースライン	治療の終了*	
			実際の値	ベースラインからの実際の値の変化
E4 15 mg	平均値	5.51	5.63	0.12
	SD	0.83	0.97	0.73
	中央値	5.62	5.71	0.08
E4 20 mg	平均値	6.27	6.09	-0.18
	SD	0.90	0.96	0.65
	中央値	6.25	6.10	-0.20

* 治療の終了は、20mg の用量では 28 日後、15mg の用量では 12 週間後だった。

30

40

【0 1 3 1】

4. HDL-コレステロールレベル (mmol/L)

50

【表 5 2】

治療	パラメータ	ベースライン	治療の終了*	
			実際の値	ベースラインからの実際の値の変化
E4 15 mg	平均値	1.73	1.89	0.16
	SD	0.46	0.41	0.24
	中央値	1.66	1.81	0.17
E4 20 mg	平均値	1.68	1.97	0.29
	SD	0.37	0.36	0.14
	中央値	1.60	1.90	0.35

* 治療の終了は、20mg の用量では 28 日後、15mg の用量では 12 週間後だった。

10

【0 1 3 2】

5. LDL-コレステロールレベル (mmol/L)

【表 5 3】

治療	パラメータ	ベースライン	治療の終了*	
			実際の値	ベースラインからの実際の値の変化
E4 15 mg	平均値	3.05	3.14	0.09
	SD	0.85	0.95	0.45
	中央値	3.22	3.25	0.10
E4 20 mg	平均値	3.94	3.43	-0.51
	SD	0.98	1.05	0.56
	中央値	4.00	3.45	-0.65

* 治療の終了は、20mg の用量では 28 日後、15mg の用量では 12 週間後だった。

20

【0 1 3 3】

15mg の1日量の代わりに20mg の1日量が使用される場合、上記5つの表から、これらの脂質パラメータとグルコースレベルの挙動に大きな違いはないことがわかる。

【0 1 3 4】

6. C-末端 テロペプチド (CTX-1) (ng/L)

【表 5 4】

治療	パラメータ	ベースライン	治療の終了*	
			実際の値	ベースラインからの実際の値の変化
E4 15 mg	平均値	416.0	320.9	-95.0
	SD	286.16	359.65	442.18
	中央値	339.0	197.5	-142.5
E4 20 mg	平均値	422.50	274.9	-147.60
	SD	134.8	95.3	70.6
	中央値	416.5	267.50	-138.0

* 治療の終了は、20mg の用量では 28 日後、15mg の用量では 12 週間後だった。

40

【0 1 3 5】

CTX-1は骨吸収の特定のマーカーである。上記の表では、15mg の1日量が骨吸収のわずかな減少につながる事がわかる、そして、この効果は、28日間の治療後の20mg の1日量でより顕著である。

【0 1 3 6】

G. 15mg および30mg の1日量で実施された測定

以下の治療は、ランダム化コードに従って健康な女性（15～50歳を含む）に投与され

50

た。

- ・ プラセボ (n=16)、
- ・ グループ15 mg：15 mg エステトロール/3 mg ドロスピレノン (n=10) の単回経口投与後、14 日間のウォッシュアウトした後、15 mg エステトロール/3 mg ドロスピレノン (n=10) を1日1回14日間複数回経口投与。
- ・ グループ30 mg：30 mg エステトロール/6 mg ドロスピレノン (n=10) の単回経口投与後、14 日間のウォッシュアウトした後、30 mg エステトロール/6 mg ドロスピレノン (n=10) を1日1回14日間複数回経口投与。

有害事象は、最初の入院からフォローアップ訪問の完了まで記録された(治療初日から37日から42日後)。

【表 5 5】

治療薬との関係による治療緊急有害事象 (TEAE)	プラセボ	15 mg	30 mg
合計	75%	80%	70%
関係	31%	50%	50%
無関係	75%	50%	50%

%=対応する治療グループの総対象数のパーセンテージとして1以上のAEを報告している対象の数

【0 1 3 7】

15 mg エステトロール/3 mg ドロスピレノンから30 mg エステトロール/6 mg ドロスピレノンの範囲の経口エステトロール/ドロスピレノン用量の単回投与および14日間の1日1回投与は、全体として、この研究では、安全であり、健康な女性対象によって十分に許容された。エステトロール/ドロスピレノンの単回および複数回投与量を増やすと(投与量は2倍)、TEAEを報告している対象の割合またはTEAEの数のいずれの増加も観察されなかった。

【0 1 3 8】

したがって、より良いリスクに対する利益のプロファイルを取得できる、最小有効量15 mgから20 mgまたは25 mgまでの間のエステトロールの1日量を使用する閉経期に関連する症状を緩和するためのホルモン補充療法を構想することは合理的である。1日あたり15 mgの最小有効量を超えてエステトロール用量を増やすことは、確かにVMSの軽減や骨吸収などのパラメータでさらに優れた効果を提供する、一方で上記の優れた安全性プロファイルを維持する(セクションE)2)およびG)に示されている有害事象、および特に上記のセクションF)1)から5)に示されている脂質パラメータとグルコースレベルを含むがこれらに限定されない)。エステトロールの投与量を1日あたりの最小有効量である15 mgを超えて増やして、患者がホルモン補充療法をはじめた場合、より早く緩和をはじめめることも可能である。

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月27日(2023.7.27)

【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】

閉経期に関連する症状の緩和に使用するための組成物であって、前記組成物は、エストロロール、エステトロールのエステル、およびエステトロール水和物から選択されるエステトロール成分20 mgの±10%以内を含み、および、前記組成物は、1日1回経口投与される、組成物。

【請求項2】

ドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択されるプロゲステロン成分を含む第2の組成物がさらに使用される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

プロゲステロンが50mg～200mgの1日量で投与される、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

バゼドキシフェンを含む第2の組成物がさらに使用される、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記プロゲステロン成分を含む第2の組成物または前記バゼドキシフェンを含む第2の組成物がエステトロール成分を含む組成物と同じである、請求項2～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

エステトロール成分がエステトロールである、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

エステトロール成分がエステトロール水和物である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物であって、前記組成物は、個別に包装されおよび個別に取り外し可能な1日量の固形経口剤形を保持するための少なくとも21の容器を含む包装ユニット中に存在するものであって、それぞれの容器はエステトロール成分20 mgの±10%以内を含む少なくとも1つの1日量の固形経口剤形を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

包装ユニットが、少なくとも10の、個別に包装されおよび個別に取り外し可能な1日量の経口剤形を保持するための追加の容器をさらに含み、それぞれの追加の容器はドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択されるプロゲステロン成分を含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記プロゲステロン成分がプロゲステロンであり、および前記それぞれの追加の容器が200mgのプロゲステロンを含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

包装ユニットはさらに、別々に包装され、個別に取り外し可能な1日量の経口剤形を保持するための同数の追加の容器を含み、それぞれの追加の容器は、ドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択されるプロゲステロン成分を含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、請求項8に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

前記プロゲステロン成分がプロゲステロンであり、および、前記追加の容器は、100mgのプロゲステロンを含む少なくとも1つの1日量の経口剤形を含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記1日量の固形経口剤形は、ドロスピレノン、プロゲステロンおよびジドロゲステロンから選択されるプロゲステロン成分をさらに含む、請求項8に記載の組成物。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 P 5/30 (2006.01) A 6 1 P 5/30

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(72)発明者 マヴェト , マリー
ベルギー , 4 0 0 0 リエージュ , 5 , リュ サン - ジョルジュ