

(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2017-516768

(P2017-516768A)

(43) 公表日 平成29年6月22日 (2017. 6. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/565 (2006. 01)	A 6 1 K 31/565	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/57 (2006. 01)	A 6 1 K 31/57	4 C 0 8 6
A 6 1 P 5/34 (2006. 01)	A 6 1 P 5/34	
A 6 1 P 5/30 (2006. 01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-565647 (P2016-565647)
 (86) (22) 出願日 平成27年5月22日 (2015. 5. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年12月26日 (2016. 12. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/032213
 (87) 国際公開番号 W02015/179782
 (87) 国際公開日 平成27年11月26日 (2015. 11. 26)
 (31) 優先権主張番号 62/002, 090
 (32) 優先日 平成26年5月22日 (2014. 5. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514127596
 セラピューティックスエムディー インコーポレーテッド
 THERAPEUTICSMD, INC
 .
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33487
 ボカ ラトン ブローケン サウンド
 パークウェイ ノースウェスト 6800
 サード フロアー
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 100181272
 弁理士 神 絃一郎
 (74) 代理人 100193437
 弁理士 高木 義和

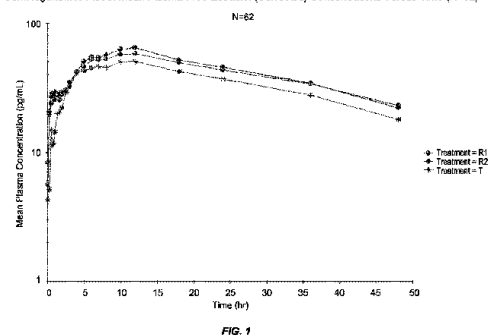
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 天然の併用ホルモン補充療法剤及び療法

(57) 【要約】

エストラジオール及びプロゲステロンを必要とするヒト被験者にこれらを同時投与するための薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、中鎖 (C 6 ~ C 1 2) 油を含む可溶化剤と、を含む。

Semi-Logarithmic Plot of Mean Plasma Free Estradiol (Corrected) Concentrations Versus Time (N=62)



【特許請求の範囲】

【請求項1】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖（C6～C12）油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積（AUC） $(0-t)$ 、

（ii） $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

（iii） $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンのAUC $(0-t)$ 、及び

（iv） $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

10

【請求項2】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールのAUC $(0-t)$ 、及び、 $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす、請求項1に記載の薬学的組成物。

20

【請求項3】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンのAUC $(0-t)$ 、及び、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項1又は2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンのAUC $(0-t)$ 、及び

（ii） $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項5】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンのAUC $(0-t)$ 、及び、 $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンのAUC $(0-t)$ 、及び

（ii） $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項1～5のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項7】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンのAUC $(0-t)$ 、及び、 $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項6に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 8】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖（C 6～C 12）油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積（AUC）（ $0 - t$ ）、

（ii） $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

（iii） $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC（ $0 - t$ ）、及び

（iv） $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

10

【請求項 9】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC（ $0 - t$ ）、及び、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 10】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC（ $0 - t$ ）、及び、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 8 又は 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC（ $0 - t$ ）、及び

（ii） $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項 8～10 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 12】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC（ $0 - t$ ）、及び、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC（ $0 - t$ ）、及び

（ii） $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項 8～12 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 14】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC（ $0 - t$ ）、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

50

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖（C 6～C 12）油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積（AUC） $(0-t)$ 、

（ii） $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

（iii） $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0-t)$ 、及び

（iv） $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

10

【請求項16】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC $(0-t)$ 、及び、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0-t)$ 、及び、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項15又は16に記載の薬学的組成物。

20

【請求項18】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC $(0-t)$ 、及び

（ii） $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらし、請求項15～17のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項19】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC $(0-t)$ 、及び、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項18に記載の薬学的組成物。

【請求項20】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC $(0-t)$ 、及び

（ii） $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらし、請求項15～19のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項21】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC $(0-t)$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項20に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及

50

びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖（C 6～C 12）油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積（AUC） $(0 - t)$ 、

（ii） $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

（iii） $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0 - t)$ 、及び

（iv） $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

10

【請求項 23】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC $(0 - t)$ 、及び、 $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 22 又は 23 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 25】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び

（ii） $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項 22～24 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 26】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、 $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

（i） $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び

（ii） $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項 22～26 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 28】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、 $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有する被験者を治療する方法であって、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の有効量の薬学的組成物を、前記被験者に投与するこ

50

とを含む、方法。

【請求項 30】

前記被験者が女性である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記被験者が子宮を有する女性である、請求項 29 又は 30 に記載の方法。

【請求項 32】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有する被験者を、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物で治療する方法であって、

可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤が中鎖（C 6 ～ C 12）油を含む、薬学的組成物を前記被験者に投与することと、

前記薬学的組成物の単回投与又は初回投与約 24 時間～36 時間後に、前記被験者から血漿サンプルを採取することと、

エストラジオールの曲線下面積（AUC）（0 - t）、エストラジオールの C_{max}、プロゲステロンの AUC（0 - t）、プロゲステロンの C_{max}、エストロンの AUC（0 - t）、エストロンの C_{max}、総エストロンの AUC（0 - t）、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1 つ又は 2 つ以上の薬物動態パラメータを測定し、前記 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態パラメータについて薬物動態値を決定することと、を含み、

表 18 ～ 21 のいずれか 1 つに開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、方法。

【請求項 33】

前記薬学的組成物が、約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含み、表 18 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記薬学的組成物が、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含み、表 19 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記薬学的組成物が、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含み、表 20 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

前記薬学的組成物が、約 1 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含み、表 21 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2014 年 5 月 22 日出願の、米国特許仮出願第 62 / 002, 090 号の優先権を主張するものであり、この内容は、その全体が参照することによって本明細書に組み込まれる。

【0002】

（発明の分野）

本出願は、ホルモン補充療法のための薬学的組成物及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ホルモン補充療法（HRT）は、ホルモンを十分に産生しない女性においてホルモン濃度を増加させるよう設計されている一群の薬剤のうちの 1 種以上の使用を包含する薬物療法である。HRT は、循環するエストロゲン及びプロゲステロンホルモンが減少すること

10

20

30

40

50

により引き起こされる症状を、被験者の閉経前期、閉経周辺期、閉経期、又は閉経後期において、緩和したり防いだりすることができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

一態様では、天然ホルモン補充療法が必要な被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、可溶化剤は中鎖（C6～C12）油であり、薬学的組成物は、被験者に投与されるとき、被験者の血漿サンプルにおいて、本明細書に記載されるような1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータ（例えば、エストラジオール、プロゲステロン、エストロン、又は総エストロンについて、本明細書の例えば表18～21に記載されるような、曲線下面積（AUC）（ $0-t$ ）又は C_{max} ）をもたらす。

【0005】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも1種のC6～C12脂肪酸のグリセリドを含む、可溶化剤を含む。いくつかの実施形態では、グリセリドエステルは、モノ及びジグリセリド（例えば、グリセリルカプリレート／カプレート）の混合物である。いくつかの実施形態では、脂肪酸は主にC8～C10脂肪酸である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、界面活性剤（例えば、ラウロイルポリオキシグリセリド）を更に含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.05、0.1、0.125、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.375、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.625、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、1.00、1.125、1.25、1.375、1.50、1.625、1.75、又は2.00mgの用量でエストラジオールを含み、約25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、又は400mgの用量でプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.25mgの用量でエストラジオールを含み、約50mgの用量でプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.50mgの用量でエストラジオールを含み、約50mgの用量でプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.50mgの用量でエストラジオールを含み、約100mgの用量でプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約1mgの用量でエストラジオールを含み、約100mgの用量でプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約2mgの用量でエストラジオールを含み、約200mgの用量でプロゲステロンを含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.25mgのエストラジオールと、約50mgのプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積（AUC）（ $0-t$ ）、

(ii) $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンのAUC（ $0-t$ ）、及び

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0007】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンのAUC（ $0-t$ ）、及び、 $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

g/mLである、エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0008】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0009】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオール C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0010】

いくつかの実施形態では、エストラジオール及びプロゲステロンを必要とするヒト被験者に、これらを同時投与するための薬学的組成物は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0011】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0012】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{m}$

10

20

30

40

50

Lである、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0013】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.50mgのエストラジオールと、約50mgのプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC (UC)_{(0-t)}$ 、及び、(b) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0014】

いくつかの実施形態では、エストラジオール及びプロゲステロンを必要とするヒト被験者に、これらを同時投与するための薬学的組成物は、約0.50mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積 (AUC) $_{(0-t)}$ 、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0015】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0016】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0017】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.50mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

10

20

30

40

50

(i) (a) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0018】

いくつかの実施形態では、エストラジオール及びプロゲステロンを必要とするヒト被験者に、これらを同時投与するための薬学的組成物は、約 1 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積 ($\text{AUC}_{(0-t)}$)、

(ii) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0019】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0020】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0021】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含み、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5$

10

20

30

40

50

5. 7639 ng/mLである、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) 3638.4363 pg·hr/mL ~ 5685.0567 pg·hr/mLである、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) 170.6197 pg/mL ~ 266.5933 pg/mLである、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) 80.7010 ng·hr/mL ~ 126.0953 ng·hr/mLである、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) 14.1716 ng/mL ~ 22.1431 ng/mLである、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0022】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、図1の血漿エストラジオール濃度プロファイル有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、図2の血漿プロゲステロン濃度プロファイル有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、図3の血漿エストロン濃度プロファイル有する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、図4の血漿総エストロン濃度プロファイル有する。

【0023】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような1つ又は2つ以上のパラメータ（例えば、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 又は C_{max} ）を、一定間隔で（例えば、約30分毎、約60分毎、又は約90分毎）、又は、24時間若しくは48時間などの時間にわたる不規則な間隔で測定する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような1つ又は2つ以上のパラメータ（例えば、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 又は C_{max} ）を、被験者に薬学的組成物を投与した後、約0.25時間、0.5時間、0.67時間、0.83時間、1時間、1.33時間、1.67時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、10時間、12時間、18時間、24時間、36時間、又は48時間で測定する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような1つ又は2つ以上のパラメータを、被験者に薬学的組成物を単回投与した後、又は、最初に投与した後に、一定又は不規則感覚で測定する。

【0024】

別の態様では、被験者を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、被験者は、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する状態（例えば、血管運動症状などの、1つ又は2つ以上の更年期症状）を有する。いくつかの実施形態では、この方法は、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、本明細書に記載されるような中鎖（C6~C12）油を含む可溶化剤と、を含む薬学的組成物を、被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、本明細書に記載されるような1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータをもたらす。いくつかの実施形態では、この方法は、約0.05、0.1、0.125、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.375、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.625、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、1.00、1.125、1.25、1.375、1.50、1.625、1.75、又は2.00 mgの用量でエストラジオールを含み、約25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、又は400 mgの用量でプロゲステロンを含む、薬学的組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、約0.25 mgの用量のエストラジオールと、約50 mg用量のプロゲステロン；約0.50 mgの用量のエストラジオールと、約50 mg用量のプロゲステロン；約0.50 mgの用量のエストラジオールと、約100 mg用量のプロゲステロン；約1 mgの用量のエストラジオールと、約100 mg用量のプロゲステロン；又は、約2 mgの用量のエストラジオールと、約200 mg用量のプロゲステロンを含む、薬学的組成物を投与することを含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、方法は、約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積 (AUC) $(0 - t)$ 、

(ii) $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0 - t)$ 、及び

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0026】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC $(0 - t)$ 、 $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、 $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0027】

いくつかの実施形態では、方法は、約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC $(0 - t)$ 、及び、(b) $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオール C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、(b) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、(b) $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの AUC $(0 - t)$ 、及び、(b) $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0028】

いくつかの実施形態では、方法は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC $(0 - t)$ 、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC $(0 - t)$ 、及び

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0029】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0030】

いくつかの実施形態では、方法は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、(b) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0031】

いくつかの実施形態では、方法は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積 ($AUC_{(0-t)}$)、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0032】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0033】

いくつかの実施形態では、方法は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成

10

20

30

40

50

物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0034】

いくつかの実施形態では、方法は、約 1 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積 ($\text{AUC}_{(0-t)}$)、

(ii) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0035】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、 $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0036】

いくつかの実施形態では、方法は、約 1 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、以下のパラメータをもたらす。

(i) (a) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに、

(ii) (a) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iii) (a) $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、(b) $170.6197 \text{ pg} /$

mL～266.5933 pg/mLである、エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方、並びに所望により、

(iv) (a) 80.7010 ng·hr/mL～126.0953 ng·hr/mLである、総エストロンのAUC_(0-t)、及び、(b) 14.1716 ng/mL～22.1431 ng/mLである、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は両方。

【0037】

更に別の態様では、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する疾病又は状態を治療する方法において使用するための薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、中鎖(C6～C12)油を含む可溶化剤と、を含み、治療により、被験者の血漿サンプルにおいて、本明細書に記載されるような1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータ(例えば、エストラジオール、プロゲステロン、エストロン、又は総エストロンについて、本明細書の例えば表18～21のうち任意のものに記載されるような、AUC_(0-t)又は C_{max})をもたらす。いくつかの実施形態では、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する疾病又は状態を治療する方法において使用するための薬学的組成物は、約0.05、0.1、0.125、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.375、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.625、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、1.00、1.125、1.25、1.375、1.50、1.625、1.75、又は2.00 mgの用量でエストラジオールを含み、約25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、又は400 mgの用量でプロゲステロンを含む。

【0038】

いくつかの実施形態では、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する疾病又は状態(例えば、1つ又は2つ以上の更年期症状)を治療する方法において使用するための薬学的組成物は、約0.25 mgの用量でエストラジオールと、約50 mgの用量でプロゲステロンと、を含み、薬学的組成物を被験者に単回投与した後(例えば、投与約24時間又は約48時間後)、表18に開示される1つ又は2つ以上の薬物動態値をもたらす。

【0039】

いくつかの実施形態では、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する疾病又は状態(例えば、1つ又は2つ以上の更年期症状)を治療する方法において使用するための薬学的組成物は、約0.50 mgの用量でエストラジオールと、約50 mgの用量でプロゲステロンと、を含み、薬学的組成物を被験者に単回投与した後(例えば、投与約24時間又は約48時間後)、表19に開示される1つ又は2つ以上の薬物動態値をもたらす。

【0040】

いくつかの実施形態では、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する疾病又は状態(例えば、1つ又は2つ以上の更年期症状)を治療する方法において使用するための薬学的組成物は、約0.50 mgの用量でエストラジオールと、約100 mgの用量でプロゲステロンと、を含み、薬学的組成物を被験者に単回投与した後(例えば、投与約24時間又は約48時間後)、表20に開示される1つ又は2つ以上の薬物動態値をもたらす。

【0041】

いくつかの実施形態では、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する疾病又は状態(例えば、1つ又は2つ以上の更年期症状)を治療する方法において使用するための薬学的組成物は、約1 mgの用量でエストラジオールと、約100 mgの用量でプロゲステロンと、を含み、薬学的組成物を被験者に単回投与した後(例えば、投与約24時間又は約48時間後)、表21に開示される1つ又は2つ以上の薬物動態値をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】エストラジオールの、経時的(時間)平均血漿濃度(pg/mL)の片対数プロットを示す。

【図2】プロゲステロンの、経時的(時間)平均血漿濃度(ng/mL)の片対数プロットを示す。

トを示す。

【図3】エストロンの、経時的（時間）平均血漿濃度（ pg/mL ）の片対数プロットを示す。

【図4】総エストロンの、経時的（時間）平均血漿濃度（ ng/mL ）の片対数プロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本開示の実施形態に関する以下の詳細な説明において、同様の参照記号が類似要素を示し、本開示が実施され得る特定の実施形態の図によって示される、添付の図面を参照する。これらの実施形態は、当業者が本開示を実施するのを可能にするように十分詳細に説明されており、他の実施形態が用いられてもよいこと、及び本開示の範囲から逸脱することなく他の変更を行ってもよいことを理解すべきである。したがって以下の詳細な説明は、限定的な意味で解釈すべきではなく、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ定義される。本開示で使用される場合、用語「又は」は、論理和（すなわち、及び／又は）として定義されることが理解されるものであり、また用語「いずれか（either）」、「でない限り（unless）」、「代替として（alternatively）」、及び類似効果の語とともにそのように明示的に示されない限り、排他的論理和を示すものではない。

【0044】

I. 定義

用語「曲線下面積」（「AUC」）は、一用量の医薬品有効成分の投与後の、医薬品有効成分（例えば、エストラジオール若しくはプロゲステロン）又は医薬品有効成分の1つ若しくは2つ以上の代謝物の、血中、血漿中、又は血清中濃度の経時変化によって画定された曲線下面積を指す。「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」は、ある用量の投与後の無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積である。「 AUC_{0-t} 」は、ある用量の投与後の時間0～時間tの濃度－時間曲線下面積であり、tは、測定可能な濃度を持つ最後の時点である。

【0045】

用語「 C_{max} 」は、医薬品有効成分（例えば、プロゲステロン若しくはエストラジオール）又は医薬品有効成分の1つ若しくは2つ以上の代謝物の、血中、血漿中、又は血清中濃度の経時変化を表す曲線上に示される、血中、血漿中、又は血清中濃度の最大値を指す。

【0046】

用語「 T_{max} 」は、医薬品有効成分（例えば、エストラジオール若しくはプロゲステロン）又は医薬品有効成分の1つ若しくは2つ以上の代謝物の、血中、血漿中、又は血清中濃度が最大値に到達するのにかかる時間を指す。

【0047】

総じて、AUC、 C_{max} 、及び所望により T_{max} は、動物、特にヒトを含む哺乳動物の被験者において、プロゲステロン又はエストラジオールなどの特定の製剤の薬物動態学的応答などを特性評価し得る、基本的な薬物動態パラメータである。

【0048】

「医薬品有効成分」（API）は、本明細書で使用される場合、製剤の処方に使用される活性化合物（複数可）を意味する。APIは、米国食品医薬品局が公表しているものを含む、政府などが定めた基準に従って、動物、特にヒトを含む哺乳動物の投与に対し、一般に安全なものである。

【0049】

用語「バイオアベイラビリティ」は、連邦規則第21条第320.1(a)章に定められる、API、つまり有効成分又は有効部分が製剤から吸収され、作用部位で利用可能になる速度及び程度という意味を有する。血流の中へ吸収されることを意図されない製剤の場合、バイオアベイラビリティは、API又は有効成分若しくは有効部分が作用部位で使用可能になる速度及び程度を反映することを意図される測定値によって評価されてもよい。例えば、バイオアベイラビリティは、時間の関数としての血液（全血、血清又は血漿）

中のAPIの量として測定され得る。実施形態では、API量は血漿中で測定される。AUC、 C_{max} 、又は T_{max} などの薬物動態（PK）パラメータを使用して、バイオアベイラビリティを測定及び評価することができる。

【0050】

用語「生物学的同等性」は、連邦規則第21条第320.1(e)章に定められる、薬学的同等物又は薬学的代替物中のAPI、つまり有効成分又は有効部分が、適切に設計された試験において類似条件下、同じモル用量で投与されたときに、薬物作用部位で使用可能になる速度及び程度に著しい差がないという意味を有する。速度に意図的な差がある場合（例えば、ある特定の徐放投与剤形、又は放出制御剤形において）、ある特定の薬学的同等物又は代替物は、各製剤からの有効成分又は部分が薬物作用部位で使用可能になる程度に著しい差がない場合、生物学的同等と見なされ得る。これは、有効成分又は部分が薬物作用部位で使用可能になる速度の差が意図的であって、提示されるラベルに反映されており、連用に対する効果的な体内薬物濃度の達成に必須ではなく、またその薬物に対して医学的に重要でないと見なされる場合のみに適用する。実際には、2つの製剤は、AUC、 C_{max} 、又は任意選択で T_{max} の90%信頼区間が80.00%～125.00%以内である場合に生物学的同等と見なされる。

10

【0051】

用語「バイオアイデンティカルホルモン」又は「ボディアイデンティカルホルモン」は、ヒトの体内で天然に又は内因的に見出されるホルモン（例えば、エストラジオール及びプロゲステロン）と構造的に同一である、医薬品有効成分を指す。

20

【0052】

用語「エストロゲン」は、エストラジオール、エストロン、及びエストリオールなどの、主に卵巣によって産生されるいくつかの女性ホルモン群を指す。本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、エストロゲンはエストラジオールを指す。

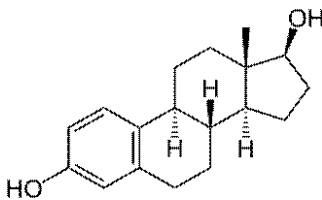
【0053】

用語「エストラジオール」は、(17 β)-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオールを指す。エストラジオールは、交換可能に17 β -エストラジオール、又はオエストラジオール、又はE2とも呼ばれ、ヒトの体内で内因的に見出される。本明細書で使用される場合、エストラジオールは、以下の構造を有する、ヒトの体内で見出されるエストラジオールのバイオアイデンティカル又はボディアイデンティカル形態を指す。

30

【0054】

【化1】



【0055】

本明細書で使用される場合、特に指定のない限り、エストラジオールは無水及び半水和物形態のエストラジオールを含む。本開示の目的で、無水形態又は半水和形態は、周知の理解される技法に従って水分又は水の不足分を占めることにより、その他に置き換えることができる。

40

【0056】

用語「可溶化エストラジオール」は、エストラジオール又はその一部が、可溶化剤若しくは本明細書に開示される製剤中で可溶化又は溶解されることを意味する。可溶化エストラジオールは、約80%可溶化、約85%可溶化、約90%可溶化、約95%可溶化、約96%可溶化、約97%可溶化、約98%可溶化、約99%可溶化、又は約100%可溶化されたエストラジオールを含んでよい。いくつかの実施形態では、エストラジオールは、可溶化剤中で可溶化又は溶解されるエストラジオールの全て又は実質的に全てが「完全

50

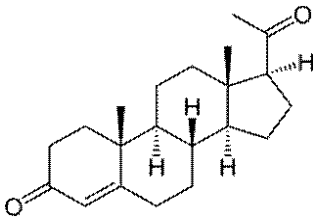
可溶化」される。完全可溶化エストラジオールは、約 97% 可溶化、約 98% 可溶化、約 99% 可溶化、又は約 100% 可溶化されたエストラジオールを含んでよい。可溶性は、質量分率（重量／重量%、これは重量%とも称される）として表すことができる。

【0057】

用語「プロゲステロン」は、プレグナー 4-エン-3, 20-ジオンを指す。プロゲステロンは、交換可能に P 4 とも呼ばれ、ヒトの体内で内因的に見出される。本明細書で使用される場合、プロゲステロンは、以下の構造を有する、ヒトの体内で見出されるプロゲステロンのバイオアイデンティカル又はボディアイデンティカル形態を指す。

【0058】

【化 2】



【0059】

用語「可溶化プロゲステロン」は、プロゲステロン又はその一部が、可溶化剤又は本明細書に開示される製剤中で可溶化又は溶解されることを意味する。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、可溶化剤中で可溶化又は溶解されるプロゲステロンの一部、及び可溶化剤中に懸濁されるプロゲステロンの一部と「部分可溶化」される。部分可溶化されたプロゲステロンは、約 1% 可溶化、約 5% 可溶化、約 10% 可溶化、約 15% 可溶化、約 20% 可溶化、約 30% 可溶化、約 40% 可溶化、約 50% 可溶化、約 60% 可溶化、約 70% 可溶化、約 80% 可溶化、約 85% 可溶化、約 90% 可溶化、又は約 95% 可溶化されたプロゲステロンを含んでよい。他の実施形態では、プロゲステロンは「完全可溶化」されており、プロゲステロンの全て又は実質的に全てが、可溶化剤中で可溶化又は溶解されている。完全可溶化プロゲステロンは、約 97% 可溶化、約 98% 可溶化、約 99% 可溶化、又は約 100% 可溶化されたプロゲステロンを含んでもよい。可溶性は、質量分率（重量／重量%、これは重量%とも称される）として表すことができる。

【0060】

用語「微粉化プロゲステロン」及び「微粉化エストラジオール」はそれぞれ、本明細書で使用される場合、約 15 マイクロメートル未満の X 50 粒度値を有する、又は、約 25 マイクロメートル未満の X 90 粒度値を有する、微粉化プロゲステロン及び微粉化エストラジオールを含む。用語「X 50」は、試料中の粒子のうち半分の直径が所与の数値よりも小さいことを意味する。例えば、微粉化プロゲステロンの所与のサンプルに関し、5 マイクロメートルの X 50 を有する微粉化プロゲステロンとは、半分の粒子の直径が 5 マイクロメートル未満であることを意味する。同様に、用語「X 90」は、サンプル中の粒子のうちの 90% のものの直径が所与の数値よりも小さいことを意味する。

【0061】

用語「可溶化剤」は、医薬品有効成分（例えば、エストラジオール又はプロゲステロン）を可溶化する薬剤又は薬剤の組み合わせを指す。例えば非限定的に、好適な可溶化剤として、医薬品有効成分を所望の程度に可溶化又は溶解する中鎖油並びに他の溶媒及び共溶媒が挙げられる。本明細書に開示される製剤での使用に好適な可溶化剤は、医薬品等級の可溶化剤（例えば、医薬品等級の中鎖油）である。当業者であれば、他の賦形剤又は成分を可溶化剤に添加するか又は混合して、可溶化剤又は結果として得られる製剤の特性又は性能を強化できることを理解するであろう。そのような賦形剤の例として、界面活性剤、乳化剤、増粘剤、着色剤、香味剤などが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、可溶化剤は中鎖油であり、いくつかの他の実施形態では、中鎖油は、共溶媒（複数可）又は他の賦形剤（複数可）と組み合わせられる。

【0062】

10

20

30

40

50

用語「中鎖」は、脂肪酸含有分子の脂肪鎖長を説明するために使用される。「中鎖」は、具体的には、6 (C 6) ~ 14 (C 14) 炭素原子を含有する脂肪酸脂肪族尾、つまり炭素鎖を含有する、脂肪酸、脂肪酸エステル、又は脂肪酸誘導体を指す。

【0063】

用語「中鎖脂肪酸」及び「中鎖脂肪酸誘導体」は、6 ~ 14 個の炭素原子を有する脂肪族尾（すなわち、炭素鎖）を持つ脂肪酸又は脂肪酸誘導体を説明するために使用される。脂肪酸は、カルボン酸官能基に付着した非分枝状脂肪族尾で構成される。脂肪酸誘導体として、例えば、脂肪酸、並びにエチレン又はプロピレングリコールの脂肪酸エステル由来の成分を含む、モノ、ジ、及びトリグリセリドを非限定的に含む、脂肪酸エステル及び脂肪酸含有分子が挙げられる。当業者は、脂肪族尾が、飽和又は不飽和であり得る（炭素原子間に1つ以上の二重結合を有する）ことを理解するであろう。いくつかの実施形態では、脂肪族尾は飽和されている（すなわち、炭素原子間に二重結合がない）。中鎖脂肪酸又は中鎖脂肪酸誘導体として、6 ~ 14 炭素を有する脂肪族尾を持つものが挙げられ、C 6 ~ 14、C 6 ~ C 12、C 8 ~ C 14、C 8 ~ C 12、C 6 ~ C 10、C 8 ~ C 10、又はその他であるものを含む。実施形態では、中鎖脂肪酸又は中鎖脂肪酸誘導体は、飽和されているものである。例としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、及びそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

用語「油」は、本明細書で使用される場合、任意の薬学的に許容される油を指し、具体的にはピーナッツ油は除かれ、本明細書に記載されるような微粉化プロゲステロン若しくはエストラジオールを含む、任意の好適なプロゲステロン若しくはエストラジオール、出発物質、又は前駆体を懸濁化又は可溶化することができる。

【0065】

用語「中鎖油」は、油の脂肪酸画分の組成が、実質的に中鎖（すなわち、C 6 ~ C 14）脂肪酸である、すなわち、油中の脂肪酸の組成プロファイルが実質的に中鎖である、油を指す。本明細書で使用される場合、「実質的に」は、油の脂肪酸画分の20% ~ 100%（上限及び下限を含む）が、中鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、すなわち、6 ~ 14 個の炭素を有する脂肪族尾（すなわち、炭素鎖）を持つ脂肪酸からなることを意味する。いくつかの実施形態では、油の脂肪酸分率の約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約85%、約90%又は約95%が、中鎖脂肪酸からなる。当業者であれば、油の「アルキル含有量」又は「アルキル分布」という用語は、所与の油又は可溶化剤を特徴付ける際に油の「脂肪酸画分」という用語の代わりに使用することができ、これらの用語は、本明細書において交換可能に使用できることを容易に理解するであろう。そのようなものとして、本明細書に開示される製剤に使用するのに好適な中鎖油は、油の脂肪酸分率が、実質的に中鎖脂肪酸又は中鎖油であり、油のアルキル含有量又はアルキル分布が、実質的に中鎖アルキル（C 6 ~ C 12 アルキル）である、中鎖油を含む。本明細書に開示される製剤に使用するのに好適な中鎖油が、医薬品等級（例えば、医薬品等級の中鎖油）であることは、当業者によって理解されるであろう。中鎖油の例として、例えば非限定的に、中鎖脂肪酸、グリセロールの中鎖脂肪酸エステル（例えば、モノ、ジ、及びトリグリセリド）、プロピレングリコールの中鎖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールの中鎖脂肪酸誘導体、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0066】

用語「ECN」又は「等価炭素数」は、油の脂肪酸鎖中の炭素原子の数の合計を意味し、それを使用して、例えば中鎖油又は長鎖油として油を特徴付けることができる。例えば、16 炭素原子の3つの脂肪酸鎖を含む単純トリグリセリドである、トリパルミチン（トリパルミチングリセロール）は、 $3 \times 16 = 48$ の ECN を有する。逆に、ECN = 40 を持つトリグリセリドは、8、16、及び16、10、14、及び16、8、14、及び18などの「混合」脂肪酸鎖長を有してもよい。天然に存在する油は、多くの場合、特定の脂肪酸に関して「混合」されるが、同じグリセロール骨格中に長鎖脂肪酸及び中鎖脂肪

酸の両方を含有しない傾向がある。したがって、21～42のECNを持つトリグリセリドは、典型的には主に中鎖脂肪酸を含有するが、43を超えるECNを持つトリグリセリドは、典型的には主に長鎖脂肪酸を含有する。例えば、米国薬局方（USP）中のコーン油トリグリセリドのECNは、51～54の範囲内である。12～28のECNを持つ中鎖ジグリセリドは、多くの場合、主に中鎖脂肪酸を含有するが、32以上のECNを持つジグリセリドは、典型的には、主に長鎖脂肪酸を含有する。モノグリセリドは、単一脂肪酸鎖の鎖長に一致するECNを有する。したがって、6～14の範囲内のECNを持つモノグリセリドは、主に中鎖脂肪酸を含有し、16以上のECNを持つモノグリセリドは、主に長鎖脂肪酸を含有する。

【0067】

中鎖トリグリセリド油の平均ECNは、典型的には21～42である。例えば、USPに列挙されるように、中鎖トリグリセリドは、下の表に記載される例示的な油として以下の組成を有し、

【0068】

【表1】

脂肪酸尾長	油分%	例示的な油
6	≤2.0	2.0
8	50.0～80.0	70.0
10	20.0～50.0	25.0
12	≤3.0	2.0
14	≤1.0	1.0

【0069】

$3 \times [(6 \times 0.02) + (8 \times 0.70) + (10 \times 0.25) + (12 \times 0.02) + (14 \times 0.01)] = 25.8$ の平均ECNを有する。例示的な中鎖トリグリセリド油のECNは、24.9～27.0の範囲（USPに記載される範囲につき）として表すこともできる。混合モノ、ジ、及びトリグリセリド又は単一及び二重脂肪酸グリコールの場合、全油のECNは、各個別の成分（例えば、C8モノグリセリド、C8ジグリセリド、C10モノグリセリド、及びC10ジグリセリド）のECNを計算し、各成分につきモノグリセリドに対して正規化されたECNを掛けた成分の相対パーセンテージの合計を取るによって決定することができる。例えば、下の表に示されるC8及びC10モノ及びジグリセリドを有する油は、8.3のECNを有し、故に中鎖油である。

【0070】

【表2】

脂肪酸鎖長	油分%	油の%のときのECN [(鎖長)×(油の%)]	モノグリセリドに対して 正規化された油の %としてのECN
C8モノグリセリド	47	$8 \times 0.47 = 3.76$	3.76
C10モノグリセリド	8	$10 \times 0.08 = 0.8$	0.8
C8ジグリセリド	38	$2 \times (8 \times 0.38) = 6.08$	$6.08 / 2 = 3.04$
C10ジグリセリド	7	$2 \times (10 \times 0.07) = 1.4$	$1.4 / 2 = 0.7$
油のECN(モノグリセリドに対して正規化)			8.3

【0071】

別の表現をすると、ECNは、組成物中の各鎖長×油中のその相対パーセンテージ、すなわち、 $(8 \times 0.85) + (10 \times 0.15) = 8.3$ として計算することができる。

【0072】

用語「賦形剤」は、本明細書で使用される場合、可溶化剤、酸化防止剤、油、潤滑剤、及び医薬品を製剤化する際に使用される他のものなどの非医薬品有効成分を指す。

【0073】

用語「治療する」、「治療している」、及び「治療」は、症状の寛解、緩和、低下などの任意の客観的若しくは主観的パラメータを含む、傷害、疾患、若しくは状態の治療若し

10

20

30

40

50

くは回復の成功の任意の兆候、又は、傷害、疾患、若しくは状態に患者をより耐えられるようにすること、悪化若しくは減退を遅らせること、又は、患者の身体的若しくは精神的健康を改善することを指す。症状の治療又は軽減は、身体検査、神経精神学的検査、又は精神医学的評価の結果を含む、客観的又は主観的パラメータに基づき得る。

【0074】

I I. 薬学的組成物

一態様では、本開示は、エストラジオール及びプロゲステロンを必要とするヒト被験者に、これらを動じ投与するための薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態では、組成物は、エストラジオールと、プロゲステロンと、可溶化剤（例えば、中鎖油、例えば、C 6～C 12 油）と、を含む。いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、本明細書に記載されるような可溶化剤と、を含む、薬学的組成物は、被験者又は被験者集団に投与されるとき、エストラジオール、プロゲステロン、エストロン、又は総エストロンについて、以下に記載されるような1つ又は2つ以上のAUC、C_{max}、又はT_{max}パラメータをもたらす。

【0075】

エストラジオール及びプロゲステロン組成物の処方

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるように使用するための薬学的組成物は、可溶化エストラジオールを懸濁化プロゲステロンと共に、可溶化エストラジオールを部分可溶化プロゲステロン及び部分懸濁化プロゲステロンの両方と共に、又は、可溶化エストラジオールを完全可溶化プロゲステロンと共に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、を含む。本明細書に提供される処方の基本概念では、天然又はバイオアイデンティカル型のエストラジオール及びプロゲステロンが好ましいが、他の天然又は合成型のエストラジオール及びプロゲステロンと共に使用してもよい。

【0076】

いくつかの実施形態では、組成物は、約0.05、0.1、0.125、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.375、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.625、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、1.00、1.125、1.25、1.375、1.50、1.625、1.75、又は2.00mgの用量でエストラジオールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、又は400mgの用量でプロゲステロンを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、エストラジオールは可溶化される。可溶化エストラジオールは、可溶化剤中におよそ80%～100%溶解するエストラジオールを含んでよく、具体的な実施形態として、可溶化剤中に80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%溶解するものを含む。溶解度は、質量分率（重量／重量%、重量%とも呼ばれる）として表すこともできる。いくつかの実施形態では、エストラジオールは微粉化される。いくつかの実施形態では、微粉化エストラジオールは、約15マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満、約5マイクロメートル未満、又は約3マイクロメートル未満のX50粒度値を有する。いくつかの実施形態では、微粉化エストラジオールは、約25マイクロメートル未満、約20マイクロメートル未満、又は約15マイクロメートル未満のX90粒度値を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、微粉化かつ部分可溶化エストラジオールを含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、組成物は、微粉化プロゲステロンを含む。プロゲステロンの医薬品有効成分は、当業者により典型的に利用される、多数の手法のうちの任意の1つにより微粉化することもできる。様々な実施形態では、微粉化プロゲステロンは、約15マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満、約5マイクロメートル未満、又は約

3 マイクロメートル未満の X 5 0 粒度値を有する。様々な実施形態では、微粉化プロゲステロンは、約 2 5 マイクロメートル未満、約 2 0 マイクロメートル未満、又は約 1 5 マイクロメートル未満の X 9 0 粒度値を有する。粒度は、任意の好適な手法で測定され得る。例えば、Beckman Coulter LS 13 3 2 0 レーザー回折法粒度分布測定装置（「Beckman 装置」）を使用して粒径を決定することもできる。

【0079】

エストラジオール及びプロゲステロン組成物並びにかかる組成物の調製方法は、米国特許第 8, 6 3 3, 1 7 8 号、米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 2 9 8 1 8 号、同第 2 0 1 3 / 0 3 3 8 1 2 3 号、国際公開第 2 0 1 3 / 0 7 8 4 2 2 号、及び同第 2 0 1 3 / 1 9 2 2 5 1 号に記載されており、これらはそれぞれその全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

10

【0080】

可溶化剤

本開示のエストラジオール及びプロゲステロン組成物は、可溶化剤と混合することによって調製される。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、中鎖油を含む薬学的に許容される油である。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、実質的に C 6 ~ C 1 2 中鎖からなる、例えば、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、又は少なくとも 9 0 % の油中に存在する鎖が C 6 ~ C 1 2 である、中鎖油である。いくつかの実施形態では、油は、少なくとも 1 つのモノ、ジ、若しくはトリグリセリド、又はこれらの誘導体、又はこれらの組み合わせを有する中鎖脂肪酸などの、少なくとも 1 つの中鎖脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、中鎖油は、少なくとも 1 つの中鎖脂肪酸、又は、中鎖脂肪酸のエステルを有する、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、若しくはグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、可溶化剤はピーナッツ油ではない。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、エストラジオールの可溶化、並びに、プロゲステロンの懸濁化、部分懸濁化、及び部分可溶化又は完全可溶化のために使用される油として、中鎖脂肪酸エステル（例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、又はプロピレングリコールのエステル）及びこれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、中鎖脂肪酸は、C 6、C 8、C 1 0、C 1 2、C 6 ~ C 1 2、C 8 ~ C 1 2、C 6 ~ C 1 0、C 8 ~ C 1 0、又は C 1 0 ~ C 1 2 脂肪酸である。いくつかの実施形態では、中鎖脂肪酸は、飽和、又は主に飽和されており、例えば、約 5 0 % 超飽和、約 6 0 % 超飽和、又は約 7 5 % 超飽和されている。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、主に中鎖長の飽和脂肪酸又はこれらの誘導体、具体的には主に C 8 ~ C 1 2 飽和脂肪酸又はこれらの誘導体を含む。

30

【0082】

いくつかの実施形態では、中鎖可溶化剤として、例えば非限定的に、飽和中鎖脂肪酸又は飽和中鎖脂肪酸の誘導体、すなわちカプロン酸（C 6）、エナンチン酸（C 7）、カプリル酸（C 8）、ペラルゴン酸（C 9）、カプリン酸（C 1 0）、ウンデシル酸（C 1 1）、ラウリン酸（C 1 2）、トリデシル酸（C 1 3）、又はミリスチン酸（C 1 4）が挙げられる。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、これらの遊離中鎖脂肪酸から作製された油、グリセリン、プロピレングリコール、若しくはエチレングリコールの中鎖脂肪酸エステルの油、又はそれらの組み合わせを含む。これらの例は、主に飽和中鎖脂肪酸を含む（すなわち、脂肪酸の 5 0 % 超が中鎖飽和脂肪酸である）。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、主に C 6 ~ C 1 2 飽和脂肪酸又は脂肪酸の誘導体を含む。

40

【0083】

いくつかの実施形態では、可溶化剤は、1 つ又は 2 つ以上のモノ、ジ、若しくはトリグリセリド、又はこれらの組み合わせを含む。例示的なグリセリン系可溶化剤としては、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリドである M I G L Y O L（登録商標）（S A S O L Germany GmbH, Hamburg）が挙げられる。M I G L Y O L（登録商標）としては、M i g l y o l（登録商標）8 1 0（カプリル酸／カプリン酸トリグリセリ

50

ド)、M i g l y o l (登録商標) 8 1 2 (カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド)、M i g l y o l (登録商標) 8 1 6 (カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド)、及びM i g l y o l (登録商標) 8 2 9 (カプリル酸／カプリン酸／コハク酸トリグリセリド)が挙げられる。他のカプリル酸／カプリン酸トリグリセリド可溶化剤が同様に企図され、例えば、カプロン酸／カプリル酸／カプリン酸／ラウリン酸トリグリセリド、カプリル酸／カプリン酸／リノール酸トリグリセリド、又はカプリル酸／カプリン酸／コハク酸トリグリセリドを含む。その他の代表的なカプリル酸／カプリン酸モノ、ジ、又はトリグリセリド可溶化剤として、C A P M U L (登録商標) M C M、C A P M U L (登録商標) M C M C 1 0、C A P M U L (登録商標) M C M C 8、C A P M U L (登録商標) M C M C 8 E P、及びC A P M U L (登録商標) 7 0 8 Gを非限定的に含む、C A P M U L (登録商標) (A B I T E C, C o l u m b u s, O h i o)が挙げられる。実施形態によると、分画植物性脂肪酸のその他のモノ、ジ、及びトリグリセリド、並びにそれらの組み合わせ又は誘導体が可溶化剤であり得る。例えば、可溶化剤は、飽和ココナッツ及びパーム核油の1, 2, 3-プロパントリオール(グリセロール、グリセリン、グリセリン)エステル、並びにそれらの誘導体であり得る。

【0084】

いくつかの実施形態では、可溶化剤は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールの1つ若しくは2つ以上のエステル、又はこれらの組み合わせを含む。代表的なプロピレン及びポリエチレングリコール系可溶化剤として、グリセリルモノ及びジカプリレート；プロピレングリコールモノカプリレート(例えば、C A P M U L (登録商標) P G - 8又はC A P M U L (登録商標) P G - 8 N F)；プロピレングリコールモノカプレート(例えば、C A P M U L (登録商標) P G - 1 0)；プロピレングリコールモノラウレート(例えば、C A P M U L (登録商標) P G - 1 2 E P / N F)；プロピレングリコールモノ及びジカプリレート；プロピレングリコールモノ及びジカプレート；プロピレングリコールジカプリレート／ジカプレート(例えば、M I G L Y O L (登録商標) 8 4 0)；プロピレングリコールジラウレート(例えば、C A P M U L (登録商標) P G - 2 L E P / N F)；ジエチレングリコールモノエステル(例えば、T R A N S C U T O L (登録商標)、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、G A T T E F O S S E S A S, S a i n t - P r i e s t, F r a n c e)；及びジエチレングリコールモノエチルエーテルが挙げられる。

【0085】

いくつかの実施形態では、市販の脂肪酸グリセロール及びグリコールエステル可溶化剤は、天然油から調製され、したがって、可溶化剤を主に構成し、特徴付ける脂肪酸エステルに加えて、成分を構成してもよい。このようなその他の成分は、例えば、その他の脂肪酸モノ、ジ、及びトリグリセリド、脂肪酸モノ及びジエステルエチレン若しくはプロピレングリコール、遊離グリセロール若しくはグリコール、又は遊離脂肪酸であってよい。例えば、A B I T E Cによる、C A P M U L (登録商標) M C M C 8の技術的データシートは、C A P M U L (登録商標) M C M C 8は中鎖脂肪酸(主にカプリル酸)のモノ及びジグリセリドから構成されており、アルキル含量は、C 6は1%以下、C 8は95%以上、C 1 0は5%以下、及びC 1 2は1.5%以下又はそれ以上であると記載されている。更なる例として、M I G L Y O L (登録商標) 8 1 2は、脂肪酸組成が、少なくとも約80%のカプリル(C 8)酸及びカプリン(C 1 0)酸であることから、一般にC 8～C 1 0トリグリセリドと記載される。しかしながら、少量のその他の脂肪酸、例えば、約5%未満のカプロン酸(C 6)、ラウリン酸(C 1 2)、及びミリスチン酸(C 1 4)も含み得る。

【0086】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約20重量%～約85重量%の可溶化剤、例えば、約60重量%～約85重量%の可溶化剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、溶解化かつ微粉化され、約20～約50重量%、例えば、約30～約35重量%のプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.1～約0.

8重量%、例えば、約0.15～約0.40重量%のエストラジオールを含む。

【0087】

界面活性剤

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、1つ又は2つ以上の非イオン性又はイオン性界面活性剤を更に含む。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、中鎖脂肪酸又は長鎖脂肪酸のグリセロール及びポリエチレングリコールエステルのうち1つ又は2つ以上、例えば、GELUCIRE（登録商標）39/01（飽和C12～C18脂肪酸のグリセロールエステル）；GELUCIRE（登録商標）43/01（ハードファットNF/JPE）；GELUCIRE（登録商標）44/14（ラウロイルマクロゴールー32グリセリドEP、ラウロイルポリオキシルー32グリセリドNF、ラウロイルポリオキシルグリセリド（USA FDA IIG））；及びGELUCIRE（登録商標）50/13（ステアロイルマクロゴールー32グリセリドEP、ステアロイルポリオキシルー32グリセリドNF、ステアロイルポリオキシルグリセリド（USA FDA IIG））などのGELUCIRE（登録商標）として市販される、例えば、ラウロイルマクロゴールー32グリセリド又はラウロイルポリオキシルー32グリセリドから選択される。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、モノ及びジプロピレン及びエチレングリコールの組み合わせ、並びに、モノ、ジ、及びトリグリセリドの組み合わせを含む。例えば、いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールグリセリド（Gelucire（登録商標）、GATTEFOSSE SAS, Saint-Priest, France）が、本明細書で界面活性剤として使用できる。例えば、GELUCIRE（登録商標）44/14（PEG-32グリセリルラウレートEP）、ポリエチレングリコールの中鎖脂肪酸エステルは、モノ、ジ、及びトリグリセリド並びにポリエチレングリコールのモノ及びジエステルからなる。

20

【0089】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤として、例えば非限定的に、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、及びステアリン酸のうちの1つ又は2つ以上が挙げられる。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、商標TWEEN 80（登録商標）（Sigma Aldrich, St. Louis, MO）下で市販のポリソルベート80を含むポリエチレンソルビトールエステルを含む。ポリソルベート80は、約60%～70%のオレイン酸と、主にリノール酸、パルミチン酸、及びステアリン酸を含む残部とから構成される。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤として、PEG-6パルミトステアレート及びエチレングリコールパルミトステアレートが挙げられ、これはTEFOSE（登録商標）63（GATTEFOSSE SAS, Saint-Priest, France）として市販されており、例えば、CAPMUL（登録商標）MCMと、例えば8:2、及び9:1のMCM対TEFOSE（登録商標）63比で使用できる。その他の代表的な可溶化剤／非イオン性界面活性剤の組み合わせとして、Miglyol（登録商標）812:GELUCIRE 50/13又はMiglyol（登録商標）812:TEFOSE（登録商標）63が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0091】

非イオン性又はイオン性界面活性剤は、約0.01%超の濃度、例えば、約0.01%～10.0%、約0.1%～10.0%、又は約1%～10.0%の濃度で使用できる。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約10.0重量%の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.1重量%～約5.0重量%、例えば、約1.0重量%の界面活性剤を含む。

【0092】

他の賦形剤

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、着色剤、着香剤、防腐剤、及び味マスキ

50

グ剤などであるがこれらに限定されない、もう1つの他の賦形剤を更に含む。賦形剤の選択の大部分は、特定の投与方法、溶解性及び安定性に対する賦形剤の影響、並びに剤形の性質などの因子によって決定される。例えば、着色剤は、約0.1%～約2重量%で含んでよい。防腐剤は、メチル及びプロピルパラベンを、例えば、約10:1の比率で、約0.005重量%及び0.05重量%の割合で含んでよい。

【0093】

一般に、本明細書に記載される薬学的組成物に使用される可溶化剤、界面活性剤、及び賦形剤は、非毒性で薬学的に許容され、互いに適合性であり、薬学的組成物及び様々な成分の互いに対する安定性を維持する。追加的に、薬学的組成物を含む様々な成分の組み合わせは、被験者に投与されるときに所望の治療効果を維持し、もたらすであろう。

10

【0094】

処方

いくつかの実施形態では、可溶化剤の組み合わせ（例えば、2つ又はそれ以上の油）又は1つ若しくは2つ以上の可溶化剤及び1つ若しくは2つ以上の界面活性剤の組み合わせを用いて、エストラジオール及びプロゲステロン組成物を形成する。様々な比率のこれら可溶化剤又は可溶化剤及び界面活性剤を使用できる。例えば、CAPMUL（登録商標）MCM及び非イオン性界面活性剤、例えば、GELUCIRE（登録商標）44/14（ラウロイルマクロゴール-32グリセリドEP；ラウロイルポリオキシル-32グリセリドNF；ラウロイルポリオキシルグリセリド（USA FDA IIG））を、約99:1～約2:1（例えば非限定的に、60:40、65:35、70:30、75:25、80:10、80:15、85:20、90:10、及び98:1など）の比率で使用できる。別の例として、CAPMUL（登録商標）MCM及び非イオン性界面活性剤、例えば、TEFPOSE（登録商標）63を約8:2又は9:1の比率で使用できる。その他代表的な可溶化剤／界面活性剤の組み合わせとして、Miglyol（登録商標）812:GELUCIRE（登録商標）50/13又はMiglyol（登録商標）812:TEFPOSE（登録商標）63が挙げられるが、これらに限定されない。非イオン性界面活性剤に対する油（例えば、モノグリセリド及びジグリセリドの中鎖脂肪酸エステル）の比率は著しく高くなり得る。例えば、CAPMUL（登録商標）MCM及びGELUCIRE（登録商標）は、最大約65:1、例えば、8:1、22:1、49:1、65:1、及び66:1の比率で使用できる。したがって、有用な比率は、8:1以上、例えば、60

20

30

【0095】

いくつかの実施形態では、エストラジオール又はプロゲステロンは、室温で可溶化剤に可溶性であるが、ある特定の可溶化剤を加温することが望ましい場合もある。例えば、製剤が、中鎖脂肪酸モノ及びジグリセリド（例えば、CAPMUL（登録商標）MCM）並びに界面活性剤としてポリエチレングリコールグリセリド（例えば、GELUCIRE（登録商標））を含むとき、油又は界面活性剤を、油及び界面活性剤の混合を促進するために、例えば、界面活性剤の場合には約65℃、油の場合にはそれ未満に加温してよい。エストラジオールは、この温度又は、混合物を冷却したときのより低い温度、例えば、約40℃若しくは約30℃、又は更には混合物を室温まで冷却した後に加えてもよい。プロゲステロンも、混合物の例えば、約40℃未満若しくは約30℃未満に冷却したとき、又は混合物を室温まで冷却した後に加えてもよい。

40

【0096】

非限定例として、本開示の組成物は、可溶化エストラジオールと、少なくとも30%（例えば、少なくとも約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、又はそれ以上）のプロゲステロンが可溶化されている（残部は、本明細書の他の場所に記載されるように微粉化される）プロゲステロンと、界面活性剤を伴い又は伴わずに中鎖脂肪酸モノ、ジ、又はトリグリセリドを含む、油である可溶化剤と、を含む。特定の実施形態では、プロゲステロンの規格は、80%超可溶化、20%未満微粉化、又は85%超可溶化、15%未満微粉化に設定される。CAPMUL（登録商標）M

50

CM NF（グリセリルカプリレート／カプレート）を可溶化剤として、GELUCIRE（登録商標）44／14（ラウロイルポリオキシグリセリド）を界面活性剤として含み、少なくとも約85%のプロゲステロンが可溶化できる、このような例示的实施形態の特定例として、例えば、以下の製剤A～Eが挙げられる。

【0097】

【表3】

表1．薬学的組成物A－プロゲステロン50mg／エストラジオール0.25mg

成分	量(% w/w)	量／カプセル(mg)
プロゲステロン、USP、微粉化	33.33	50.00
エストラジオール半水和物	0.17	0.26
CAPMUL(登録商標)MCM、NF	65.49	98.24
GELUCIRE(登録商標)44／14、NF	1.00	1.50
計	100.00	150.00

10

【0098】

【表4】

表2．薬学的組成物B－プロゲステロン50mg／エストラジオール0.5mg

成分	量(% w/w)	量／カプセル(mg)
プロゲステロン、USP、微粉化	33.33	50.00
エストラジオール半水和物	0.35	0.52
CAPMUL(登録商標)MCM、NF	65.32	97.98
GELUCIRE(登録商標)44／14、NF	1.00	1.50
計	100.00	150.00

20

【0099】

【表5】

表3．薬学的組成物C－プロゲステロン100mg／エストラジオール0.5mg

成分	量(% w/w)	量／カプセル(mg)
プロゲステロン、USP、微粉化	33.33	100.00
エストラジオール半水和物	0.17	0.52
CAPMUL(登録商標)MCM、NF	65.49	196.48
GELUCIRE(登録商標)44／14、NF	1.00	3.00
計	100.00	300.00

30

【0100】

【表6】

表4．薬学的組成物D－プロゲステロン100mg／エストラジオール1mg

成分	量(% w/w)	量／カプセル(mg)
プロゲステロン、USP、微粉化	33.33	100.00
エストラジオール半水和物	0.34	1.03
CAPMUL(登録商標)MCM、NF	65.32	195.97
GELUCIRE(登録商標)44／14、NF	1.00	3.00
計	100.00	300.00

40

【0101】

【表7】

表5．薬学的組成物E－プロゲステロン200mg／エストラジオール2mg

成分	量(% w/w)	量／カプセル(mg)
プロゲステロン、USP、微粉化	33.33	200.00
エストラジオール半水和物	0.34	2.06
CAPMUL(登録商標)MCM、NF	65.32	391.94
GELUCIRE(登録商標)44／14、NF	1.00	6.00
計	100.00	600.00

* 注：1.00mgエストラジオールは、1.03mgエストラジオール半水和物に相

50

当する。

【0102】

一般論として、上記の製剤は、30～35重量%のプロゲステロンと、0.1～0.4重量%のエストラジオール（又はエストラジオール半水和物）と、CAPMUL（登録商標）MCMなどの主に中鎖脂肪酸モノ、ジ、又はトリグリセリドである55～75重量%の油と、GELUCIRE（登録商標）44/14などの0.5～10重量%の非イオン性界面活性剤と、を含む。上記製剤を改変して、例えば、Gelatin 200 Bloomなどのゼラチン、グリセリン、Opatint red及びwhiteなどの着色剤、並びに所望によりMIGLYOL（登録商標）812などの賦形剤を含有させてもよい。

10

【0103】

エストラジオールの可溶化は、良好な含量均一性を確実にし、安定性を増強させる助けとなる。完全可溶化プロゲステロン製剤、又は、プロゲステロンの少なくとも約50%、例えば、少なくとも約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれ以上が可溶化されている部分可溶化プロゲステロン製剤は、改良されたPK関連特性を提供することは明らかである。

【0104】

エストラジオール及びプロゲステロン組成物の薬物動態パラメータ

本開示の薬学的組成物を処方し、組成物が投与される被験者（例えば、女性被験者）において、望ましい薬物動態パラメータをもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、被験者においてプロゲステロンの望ましい薬物動態パラメータをもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、被験者においてエストラジオールの望ましい薬物動態パラメータをもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、被験者においてプロゲステロン又はエストラジオールの1つ又は2つ以上の代謝物、例えば、エストロン又は総エストロンの望ましい薬物動態パラメータをもたらす。

20

【0105】

プロゲステロン及びエストラジオールを含む組成物を被験者に投与した後、プロゲステロン又はエストラジオールの濃度及び代謝を、被験者のサンプル（例えば、血液、血清、又は血漿サンプル）において測定できる。プロゲステロンは、プレグナジオール及びプレグナノロンに代謝され、次にグルクロニド及び硫酸代謝物に抱合されて、排泄又は更に再利用される。エストラジオールは、可逆的にエストロンに変換され、エストラジオール及びエストロンの両方が代謝物であるエストリオールに変換され得る。閉経後の女性では、かなりの割合の循環エストロゲンが、硫酸抱合体、特に硫酸エストロンとして存在する。したがって、エストロンは、「エストロン」量（硫酸エストロンなどの抱合体を除く）及び「総エストロン」量（遊離、つまり未抱合のエストロン及び硫酸エストロンなどの抱合化エストロンの両方を含む）として測定できる。

30

【0106】

本開示の薬学的組成物を、被験者又は被験者集団への組成物の投与後の、プロゲステロン、エストラジオール、又はこれらの代謝物の1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータについて特徴付けることができる。これらの薬物動態パラメータとして、AUC、 C_{max} 、及び T_{max} が挙げられる。AUCは、横軸（X軸）に沿った時間に対して、縦軸（Y軸）に沿って薬物の血液、血清、又は血漿濃度をプロットしている曲線下面積（AUC）の測定である。AUCは、製薬技術分野において周知の汎用ツールであり、詳しく説明されている。 C_{max} は、被験者の血液、血清、又は血漿中の最大薬物濃度の略語として当該技術分野において周知である。 T_{max} は、被験者の血液、血清、又は血漿中の最大薬物濃度に達する時間の略語として当該技術分野において周知である。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、エストラジオールについて、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータ、例えば、AUC、 C_{max} 、又は T_{max} が測定される。いくつかの実施形態

50

では、プロゲステロンについて、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータ、例えば、AUC、 C_{max} 、又は T_{max} が測定される。いくつかの実施形態では、エストロンについて、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータ、例えば、AUC、 C_{max} 、又は T_{max} が測定される。いくつかの実施形態では、総エストロンについて、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータ、例えば、AUC、 C_{max} 、又は T_{max} が測定される。

【0108】

免疫学的測定、質量分析(MS)、紫外蛍光検出による高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、質量分析を伴う液体クロマトグラフィー(LC-MS)、タンデム質量分析(MS/MS)、及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)などの任意の様々な方法が、サンプル中のプロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロン濃度を測定するのに使用できる。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの濃度は、バリデーションされたLC-MS/MS法を用いて測定される。ホルモン濃度の測定法は、文献によく記載されている。

【0109】

プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの濃度は、生体サンプル、例えば組織又は、血液、血清、血漿、若しくは尿などの液体中で測定できる。いくつかの実施形態では、サンプルは血液又は血漿である。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの濃度は、投与の約0.0、0.10、0.20、0.05、0.30、0.35、0.40、0.45、0.50、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、若しくは48時間後、又は、それぞれのホルモン濃度の判定に一般的又は有用な任意のその他適切な時間に測定される。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの濃度は、単回投与又は初回投与の約18時間、約24時間、約18～36時間、約20～30時間、約22～26時間、約24～36時間、約36時間、約36～48時間、約40～48時間、又は約48時間後に測定される。一般的に、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロン濃度の測定アッセイは、投与後5、10、15、20、30、60、120、360、480、720、又は1440分毎、又はこれらの組み合わせ(例えば、最初の測定は、最初の1時間についてh15分毎、その後120分毎に採用)の、1回又は2回以上測定される。実施形態では、かかる測定タイミングは、 C_{max} 、 T_{max} 、又はAUCを正確に測定するように設計される。タイミングは、状況に応じて調節してよい(すなわち、ある製剤がより急速に C_{max} をもたらし得る場合、初期の時間間隔を互いにより近く、よりゼロ時に近く、又はその両方を行って、 C_{max} 、 T_{max} 、及びAUCの正確な測定を確実にする)。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、又は総エストロンの C_{max} 、 T_{max} 、又はAUC値は、本明細書に記載される薬学的組成物の単回投与後に測定される。

【0110】

いくつかの実施形態では、 C_{max} 、 T_{max} 、又はAUCの値は、患者集団中の全ての被験者から取得された多くの値を表しており、したがって、集団全体を平均した平均値(例えば、算術平均又は幾何平均)である。

【0111】

いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、本明細書に記載される中鎖可溶化剤と、を含む薬学的組成物を、被験者又は被験者集団に経口投与すると、エストラジオール、プロゲステロン、エストロン、又は総エストロンの1つ若しくは2つ以上のAUC、 C_{max} 、又は T_{max} パラメータ、又は、1つ若しくは2つ以上の平均AUC、平均 C_{max} 、又は平均 T_{max} パラメータはそれぞれ、以下に記載されるようにもたらされる。

【0112】

AUC、 C_{max} 、及び T_{max} パラメータ(A)

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、約 0.25 mg の用量のエストラジオールと、約 50 mg の用量のプロゲステロンと、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、上記表 1 の製剤 A の処方を含む。

【0113】

いくつかの実施形態では、約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む組成物を被験者に投与すると、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 140.3733 pg·hr/mL ~ 219.3333 pg·hr/mL である、エストラジオールの AUC_(0-t)、又は

(ii) 6.4790 pg/mL ~ 10.1235 pg/mL である、エストラジオールの C_{max}、から選択される 1 つ又は両方のパラメータをもたらす。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、140.3733 pg·hr/mL ~ 219.3333 pg·hr/mL である、エストラジオールの AUC_(0-t)、及び、6.4790 pg/mL ~ 10.1235 pg/mL である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす。

【0115】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 24.0174 ng·hr/mL ~ 37.5272 ng·hr/mL である、プロゲステロンの AUC_(0-t)、又は

20

(ii) 17.8444 ng/mL ~ 27.8819 ng/mL である、プロゲステロンの C_{max}、から選択される 1 つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0116】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、24.0174 ng·hr/mL ~ 37.5272 ng·hr/mL である、プロゲステロンの AUC_(0-t)、及び、17.8444 ng/mL ~ 27.8819 ng/mL である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす。

【0117】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

30

(i) 140.3733 pg·hr/mL ~ 219.3333 pg·hr/mL である、エストラジオールの AUC_(0-t)、

(ii) 6.4790 pg/mL ~ 10.1235 pg/mL である、エストラジオールの C_{max}、

(iii) 24.0174 ng·hr/mL ~ 37.5272 ng·hr/mL である、プロゲステロンの AUC_(0-t)、又は

(iv) 17.8444 ng/mL ~ 27.8819 ng/mL である、プロゲステロンの C_{max}、をもたらす。

【0118】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、7.2 時間 ~ 11.3 時間である、エストラジオールの T_{max} を更にもたらす。

40

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、2.4 時間 ~ 3.8 時間である、プロゲステロンの T_{max} を更にもたらす。

【0119】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 140.3733 pg·hr/mL ~ 219.3333 pg·hr/mL である、エストラジオールの AUC_(0-t)、

(ii) 6.4790 pg/mL ~ 10.1235 pg/mL である、エストラジオールの C_{max}、

50

(i i i) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、又は

(i v) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上のパラメータをもたらす。

【0120】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、パラメータ (i) 及び (i i) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i) 及び (i i i) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i) 及び (i v) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i i) 及び (i i i) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i i) 及び (i v) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i i i) 及び (i v) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i)、(i i)、及び (i i i) の全てをもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i i)、(i i i)、及び (i v) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i)、(i i)、(i i i)、及び (i v) の全てをもたらす。

10

20

【0121】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $909.6091 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 1421.2642 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、

(i i) $42.6549 \text{ pg} / \text{mL} \sim 66.6483 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、又は

(i i i) 4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0122】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $20.1752 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 31.5238 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、

(i i) $3.5429 \text{ ng} / \text{mL} \sim 5.5358 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、又は

(i i i) 2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0123】

いくつかの実施形態では、約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を、それらを必要とする被験者集団に投与し、組成物を投与された被験者のサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）について、平均パラメータを決定する。したがって、いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、 $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 C_{max} 、及び、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL}$

40

50

～27.8819 ng/mLである、プロゲステロンの平均 C_{max} 、及び、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、909.6091 pg·hr/mL～1421.2642 pg·hr/mLである、エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、42.6549 pg/mL～66.6483 pg/mLである、エストロンの平均 C_{max} 、及び、4.4時間～6.9時間である、エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、20.1752 ng·hr/mL～31.5238 ng·hr/mLである、総エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、3.5429 ng/mL～5.5358 ng/mLである、総エストロンの平均 C_{max} 、及び、2時間～3.1時間である、総エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。

10

【0124】

いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、薬学的組成物で、被験者を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、約0.25 mgのエストラジオールと、約50 mgのプロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される薬学的組成物（例えば、上記表1の製剤Aの処方を有する薬学的組成物）を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、140.3733 pg·hr/mL～219.3333 pg·hr/mLである、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、6.4790 pg/mL～10.1235 pg/mLである、エストラジオールの C_{max} 、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの T_{max} 、24.0174 ng·hr/mL～37.5272 ng·hr/mLである、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、17.8444 ng/mL～27.8819 ng/mLである、プロゲステロンの C_{max} 、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの T_{max} 、909.6091 pg·hr/mL～1421.2642 pg·hr/mLである、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、42.6549 pg/mL～66.6483 pg/mLである、エストロンの C_{max} 、4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、20.1752 ng·hr/mL～31.5238 ng·hr/mLである、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、3.5429 ng/mL～5.5358 ng/mLである、総エストロンの C_{max} 、2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

20

30

【0125】

いくつかの実施形態では、この方法は、薬学的組成物（例えば、上記表1の製剤Aの処方を有する薬学的組成物）の単回投与後に、被験者からサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）を得ることと、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、エストラジオールの C_{max} 、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、プロゲステロンの C_{max} 、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、エストロンの C_{max} 、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータを測定することと、を更に含み、140.3733 pg·hr/mL～219.3333 pg·hr/mLである、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、6.4790 pg/mL～10.1235 pg/mLである、エストラジオールの C_{max} 、24.0174 ng·hr/mL～37.5272 ng·hr/mLである、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、17.8444 ng/mL～27.8819 ng/mLである、プロゲステロンの C_{max} 、909.6091 pg·hr/mL～1421.2642 pg·hr/mLである、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、42.6549 pg/mL～66.6483 pg/mLである、エストロンの C_{max} 、20.1752 ng·hr/mL～31.5238 ng·hr/mLである、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は、3.5429 ng/mL～5.5358 ng/mLである、総エストロンの C_{max} のうち、1つ又は2つ以上の値が存在していることが、治療有効量であることを示す。いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータは、単回投与約18時間、約24時間、約18～36時

40

50

間、約 20～30 時間、約 22～26 時間、約 24～36 時間、約 36 時間、約 36～48 時間、約 40～48 時間、又は約 48 時間後に測定される。

【0126】

AUC、 C_{max} 、及び T_{max} パラメータ (B)

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、約 0.50 mg の用量のエストラジオールと、約 50 mg の用量のプロゲステロンと、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、上記表 2 の製剤 B の処方を含む。

【0127】

いくつかの実施形態では、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む組成物を被験者に投与すると、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC ($0-t$)、又は

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、から選択される 1 つ又は両方のパラメータをもたらす。

【0128】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC ($0-t$)、及び、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす。

【0129】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC ($0-t$)、又は

(ii) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される 1 つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0130】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC ($0-t$)、及び、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす。

【0131】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの AUC ($0-t$)、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの AUC ($0-t$)、又は

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} をもたらす。

【0132】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、7.2 時間～11.3 時間である、エストラジオールの T_{max} を更にもたらす。

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、2.4 時間～3.8 時間である、プロゲステロンの T_{max} を更にもたらす。

【0133】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

10

20

30

40

50

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上のパラメータをもたらす。

【0134】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、パラメータ(i)及び(ii)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)及び(iii)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)及び(iv)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)及び(iii)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)及び(iv)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(ii)、及び(iii)の全てをもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(iii)、及び(iv)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)、(iii)、及び(iv)の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)の全てをもたらす。

【0135】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0136】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0137】

いくつかの実施形態では、約0.50mgのエストラジオールと、約50mgのプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を、それらを必要とする被験者集団に投与し、組成物を投与された被験者のサンプル(例えば、血液又は血漿サンプル)について、平均パラメータを決定する。したがって、いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 C_{max} 、及

10

20

30

40

50

び、7. 2時間～11. 3時間である、エストラジオールの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 C_{max} 、及び、2. 4時間～3. 8時間である、プロゲステロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 C_{max} 、及び、4. 4時間～6. 9時間である、エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 C_{max} 、及び、2時間～3. 1時間である、総エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。

【0138】

いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、薬学的組成物で、被験者を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される薬学的組成物（例えば、上記表2の製剤Bの処方を含む薬学的組成物）を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、7. 2時間～11. 3時間である、エストラジオールの T_{max} 、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、2. 4時間～3. 8時間である、プロゲステロンの T_{max} 、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、4. 4時間～6. 9時間である、エストロンの T_{max} 、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、2時間～3. 1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0139】

いくつかの実施形態では、この方法は、薬学的組成物（例えば、上記表2の製剤Bの処方を有する薬学的組成物）の単回投与後に、被験者からサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）を得ることと、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、エストラジオールの C_{max} 、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、プロゲステロンの C_{max} 、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、エストロンの C_{max} 、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータを測定することと、を更に含み、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、 $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476$

10

20

30

40

50

ng・hr/mLである、総エストロンのAUC_(0-t)、及び、7.0858 ng/mL～11.0715 ng/mLである、総エストロンのC_{max}、のうち、1つ又は2つ以上の値が存在していることが、治療有効量であることを示す。いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータは、単回投与約18時間、約24時間、約18～36時間、約20～30時間、約22～26時間、約24～36時間、約36時間、約36～48時間、約40～48時間、又は約48時間後に測定される。

【0140】

AUC、C_{max}、及びT_{max}パラメータ(C)

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、約0.50 mgの用量のエストラジオールと、約100 mgの用量のプロゲステロンと、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、上記表3の製剤Cの処方をする。

【0141】

いくつかの実施形態では、約0.50 mgのエストラジオールと、約100 mgのプロゲステロンと、を含む組成物を被験者に投与すると、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 280.7467 pg・hr/mL～438.6667 pg・hr/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、又は

(ii) 12.9580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}、から選択される1つ又は両方のパラメータをもたらす。

【0142】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、280.7467 pg・hr/mL～438.6667 pg・hr/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、及び、12.9580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}の両方をもたらす。

【0143】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 48.0348 ng・hr/mL～75.0543 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、又は

(ii) 35.6889 ng/mL～55.7639 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}、から選択される1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0144】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、48.0348 ng・hr/mL～75.0543 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、及び、35.6889 ng/mL～55.7639 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}の両方をもたらす。

【0145】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 280.7467 pg・hr/mL～438.6667 pg・hr/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、

(ii) 12.9580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}、

(iii) 48.0348 ng・hr/mL～75.0543 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、又は

(iv) 35.6889 ng/mL～55.7639 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}をもたらす。

【0146】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールのT_{max}を更にもたらす。

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおい

10

20

30

40

50

て、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの T_{max} を更にもたらず。

【0147】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらず。

【0148】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、パラメータ(i)及び(ii)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)及び(iii)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)及び(iv)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)及び(iii)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)及び(iv)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(ii)、及び(iii)の全てをもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(iii)、及び(iv)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)、(iii)、及び(iv)の両方をもたらず。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(ii)、及び(iv)の全てをもたらず。

【0149】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上のパラメータを更にもたらず。

【0150】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらず。

【0151】

いくつかの実施形態では、約0.50mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を、それらを必要とする被験者集団に投与し、組成物を投与された被験者のサンプル(例えば、血液及び血漿サンプル)について、平均パラメータを決定する。したがって、いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与に

より、被験者の血漿サンプルにおいて、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 C_{max} 、及び、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 C_{max} 、及び、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 C_{max} 、及び、4.4時間～6.9時間である、エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 C_{max} 、及び、2時間～3.1時間である、総エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。

10

【0152】

20

いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、薬学的組成物で、被験者を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、約0.50mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される薬学的組成物（例えば、上記表3の製剤Cの処方を含む薬学的組成物）を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの T_{max} 、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの T_{max} 、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、この方法は、薬学的組成物（例えば、上記表3の製剤Cの処方を有する薬学的組成物）の単回投与後に、被験者からサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）を得ることと、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、エストラジオールの C_{max} 、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、プロゲステロンの C_{max} 、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、エストロンの C_{max} 、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータを測定することと、を更に含み、 $280.7467 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 438.6667 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $12.9580 \text{ pg} / \text{mL} \sim 20.2469 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max}

40

50

x 、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、のうち、1つ又は2つ以上の値が存在していることが、治療有効量であることを示す。いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータは、単回投与約18時間、約24時間、約18～36時間、約20～30時間、約22～26時間、約24～36時間、約36時間、約36～48時間、約40～48時間、又は約48時間後に測定される。

【0154】

10

AUC 、 C_{max} 、及び T_{max} パラメータ (D)

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、約1mgの用量のエストラジオールと、約100mgの用量のプロゲステロンと、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、上記表4の製剤Dの処方をする。

【0155】

いくつかの実施形態では、約1mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含む組成物を被験者に投与すると、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(ii) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、から選択される1つ又は両方のパラメータをもたらす。

20

【0156】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、 $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす。

【0157】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(ii) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

30

【0158】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす。

【0159】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} をもたらす。

40

【0160】

50

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、7. 2時間～11. 3時間である、エストラジオールの T_{max} を更にもたらす。
 いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、2. 4時間～3. 8時間である、プロゲステロンの T_{max} を更にもたらす。

【0161】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上のパラメータをもたらす。

【0162】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、パラメータ (i) 及び (ii) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i) 及び (iii) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i) 及び (iv) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (ii) 及び (iii) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (ii) 及び (iv) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (iii) 及び (iv) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i)、(ii)、及び (iii) の全てをもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i)、(iii)、及び (iv) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (ii)、(iii)、及び (iv) の両方をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ (i)、(ii)、(iii)、及び (iv) の全てをもたらす。

【0163】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 4. 4時間～6. 9時間である、エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0164】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 2時間～3. 1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらす。

【0165】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、約1mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を、それらを必要とする被験者集団に投与し、組成物を投与された被験者のサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）について、平均パラメータを決定する。したがって、いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 C_{max} 、及び、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 C_{max} 、及び、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 C_{max} 、及び、4.4時間～6.9時間である、エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 C_{max} 、及び、2時間～3.1時間である、総エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。

【0166】

いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、薬学的組成物で、被験者を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、約1mgのエストラジオールと、約100mgのプロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される薬学的組成物（例えば、上記表4の製剤Dの処方を含む薬学的組成物）を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの T_{max} 、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの T_{max} 、 $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、 $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

【0167】

いくつかの実施形態では、この方法は、薬学的組成物（例えば、上記表4の製剤Dの処方を有する薬学的組成物）の単回投与後に、被験者からサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）を得ることと、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、エストラジオールの C_{max} 、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、プロゲステロンの C_{max} 、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、エストロンの C_{max} 、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータを測定することと、を更に含み、 $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr}$

／mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、25.9161 pg/mL～40.4939 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}、48.0348 ng・hr/mL～75.0543 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、35.6889 ng/mL～55.7639 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}、3638.4363 pg・hr/mL～5685.0567 pg・hr/mLである、エストロンのAUC_(0-t)、170.6197 pg/mL～266.5933 pg/mLである、エストロンのC_{max}、80.7010 ng・hr/mL～126.0953 ng・hr/mLである、総エストロンのAUC_(0-t)、及び、14.1716 ng/mL～22.1431 ng/mLである、総エストロンのC_{max}、のうち、1つ又は2つ以上の値が存在していることが、治療有効量であることを示す。いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータは、単回投与約18時間、約24時間、約18～36時間、約20～30時間、約22～26時間、約24～36時間、約36時間、約36～48時間、約40～48時間、又は約48時間後に測定される。

10

【0168】

AUC、C_{max}、及びT_{max}パラメータ(E)

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、約2mgの用量のエストラジオールと、約200mgの用量のプロゲステロンと、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、上記表5の製剤Eの処方をする。

【0169】

いくつかの実施形態では、約2mgのエストラジオールと、約200mgのプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を被験者に投与すると、被験者の血漿サンプルにおいて、

20

(i) 1123 pg・h/mL～1755 pg・h/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、又は

(ii) 52 pg/mL～81 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}、から選択される1つ又は両方のパラメータをもたらす。

【0170】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、1123 pg・h/mL～1755 pg・h/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、及び、52 pg/mL～81 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}の両方をもたらす。

【0171】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

30

(i) 96 ng・hr/mL～150 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、又は

(ii) 71 ng/mL～112 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}、から選択される1つ又は両方のパラメータを更にもたらす。

【0172】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、96 ng・hr/mL～150 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、及び、71 ng/mL～112 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}の両方をもたらす。

40

【0173】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 1123 pg・h/mL～1755 pg・h/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、

(ii) 52 pg/mL～81 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}、

(iii) 96 ng・hr/mL～150 ng・hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、又は

(iv) 71 ng/mL～112 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}をもたらす。

50

【0174】

いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、7. 2時間～11. 3時間である、エストラジオールの T_{max} を更にもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、2. 4時間～3. 8時間である、プロゲステロンの T_{max} を更にもたらし。

【0175】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $1123 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 1755 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $52 \text{ pg} / \text{mL} \sim 81 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $96 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、又は

(iv) $71 \text{ ng} / \text{mL} \sim 112 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上のパラメータをもたらし。

【0176】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、パラメータ(i)及び(ii)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)及び(iii)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)及び(iv)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)及び(iii)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)及び(iv)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(iii)及び(iv)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(ii)、及び(iii)の全てをもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(iii)、及び(iv)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(ii)、(iii)、及び(iv)の両方をもたらし。いくつかの実施形態では、被験者への組成物の投与により、パラメータ(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)の全てをもたらし。

【0177】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $7277 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 11370 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $341 \text{ pg} / \text{mL} \sim 533 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 4. 4時間～6. 9時間である、エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらし。

【0178】

いくつかの実施形態では、被験者への薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $161 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 252 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、

(ii) $28 \text{ ng} / \text{mL} \sim 44 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、又は

(iii) 2時間～3. 1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータを更にもたらし。

【0179】

いくつかの実施形態では、約2mgのエストラジオールと、約200mgのプロゲステロンと、を含む薬学的組成物を、それらを必要とする被験者集団に投与し、組成物を投与された被験者のサンプル(例えば、血液又は血漿サンプル)について、平均パラメータを

決定する。したがって、いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1123 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 1755 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $52 \text{ pg} / \text{mL} \sim 81 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの平均 C_{max} 、及び、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $96 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $71 \text{ ng} / \text{mL} \sim 112 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの平均 C_{max} 、及び、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $7277 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 11370 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $341 \text{ pg} / \text{mL} \sim 533 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの平均 C_{max} 、及び、4.4時間～6.9時間である、エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、被験者集団への組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $161 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 252 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 $AUC_{(0-t)}$ 、 $28 \text{ ng} / \text{mL} \sim 44 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの平均 C_{max} 、及び、2時間～3.1時間である、総エストロンの平均 T_{max} のうち、1つ又は2つ以上をもたらす。

10

【0180】

いくつかの実施形態では、エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、薬学的組成物で、被験者を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、約2mgのエストラジオールと、約200mgのプロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される薬学的組成物（例えば、上記表5の製剤Eの処方を含む薬学的組成物）を被験者に投与することを含み、薬学的組成物の投与により、被験者の血漿サンプルにおいて、 $1123 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 1755 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $52 \text{ pg} / \text{mL} \sim 81 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、7.2時間～11.3時間である、エストラジオールの T_{max} 、 $96 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $71 \text{ ng} / \text{mL} \sim 112 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、2.4時間～3.8時間である、プロゲステロンの T_{max} 、 $7277 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 11370 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $341 \text{ pg} / \text{mL} \sim 533 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、4.4時間～6.9時間である、エストロンの T_{max} 、 $161 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 252 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $28 \text{ ng} / \text{mL} \sim 44 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、2時間～3.1時間である、総エストロンの T_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす。

20

30

【0181】

いくつかの実施形態では、この方法は、薬学的組成物（例えば、上記表5の製剤Eの処方を含む薬学的組成物）の単回投与後に、被験者からサンプル（例えば、血液又は血漿サンプル）を得ることと、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、エストラジオールの C_{max} 、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、プロゲステロンの C_{max} 、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、エストロンの C_{max} 、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータを測定することと、を更に含み、 $1123 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 1755 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、 $52 \text{ pg} / \text{mL} \sim 81 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、 $96 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $71 \text{ ng} / \text{mL} \sim 112 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、 $7277 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 11370 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、 $341 \text{ pg} / \text{mL} \sim 533 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、 $161 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} \sim 252 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $28 \text{ ng} / \text{mL} \sim 44 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、のうち、

40

50

1つ又は2つ以上の値が存在していることが、治療有効量であることを示す。いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータは、単回投与約18時間、約24時間、約18～36時間、約20～30時間、約22～26時間、約24～36時間、約36時間、約36～48時間、約40～48時間、又は約48時間後に測定される。

【0182】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物の投与により、図1の血漿エストラジオール濃度プロファイルが得られる。いくつかの実施形態では、薬学的組成物の投与により、図2の血漿プロゲステロン濃度プロファイルが得られる。いくつかの実施形態では、薬学的組成物の投与により、図3の血漿エストロン濃度プロファイルが得られる。いくつかの実施形態では、薬学的組成物の投与により、図4の血漿総エストロン濃度プロファイルが得られる。

10

【0183】

投与及び治療

エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される薬学的組成物（例えば、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、中鎖可溶化剤と、を含む、組成物）は、様々な経口用、非経口用、及び局所用剤形に調製され、投与されることができる。経口製剤として、患者による摂取に好適な、錠剤、丸剤、粉末剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、トローチ剤、カシェ剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤、などが挙げられる。薬学的組成物は、例えば、局所、経口、経鼻、くも膜下腔、直腸、経膣、舌下、又は皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、海綿体内、外尿道内、若しくは尿道内注射若しくは注入などの非経口投与を含む、任意の適切な投与法用に、処方できる。いくつかの実施形態では、投与は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、又は腹腔内への注射によるものである。

20

【0184】

本開示の化合物から薬学的組成物を調製するための、薬学的に許容される組成物は、固体又は液体のいずれかであってよい。固形製剤として、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤が挙げられる。固形製剤は、希釈剤、着香剤、バインダー、防腐剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル材料の機能を果たし得る、1つ又は2つ以上の物質を含んでよい。処方及び投与に関する技術に詳細は、科学文献及び特許文献によく記載されており、例えば、最新版のRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton PA（「Remington's」）を参照されたい。

30

【0185】

一般的には、投与方法に基づいて、組成物の種類が選択される。薬学的組成物（例えば、経口投与用又は注射による送達用）は、液体（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、又は懸濁剤）の形態であってよい。あるいは、本明細書に記載される薬学的組成物は、液体油を含む丸剤、錠剤、又はカプセル剤の形態を取ってもよく、そのため、組成物は、例えばラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムなどの希釈剤；デンプン又はこれらの誘導体などの崩壊剤；例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；並びに、デンプン、アカシアガム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロース及びこれらの誘導体などのバインダーのうち、任意のものを含有してよい。また組成物は、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）可溶化剤中に含まれる、坐剤に処方されてもよい。

40

【0186】

本開示の組成物の投与は、一般的に認められる任意の投与方法によって実施できる。したがって、投与は、例えば、静脈内、局所、皮下、経皮（transcutaneous）、経皮（transdermal）、筋肉内、経口、関節内、非経口、細動脈内、皮内、心室内、頭蓋内、腹腔内、経鼻、直腸、経膣、又は吸入であってよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、経口的に投与される。例えば、本明細書に記載される薬学的組成物は、軟カプセルなどのカプセルによって投与されてよい。

【0187】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100日間以上にわたって、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、又はそれ以上にわたって、毎日投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、継続併用療法レジメンとして投与される。

10

【0188】

いくつかの実施形態では、1日用量の28日間又は月間レジメンは、数ある中でも、服薬遵守を向上し、関連する症状を減少することが明らかとなっている投与日数分を有する単一キット（例えば、ブリスターパック）内にパッケージ化される。いくつかの実施形態では、それぞれの1日用量分は、エストラジオール及びプロゲステロンの両方を含む。いくつかの実施形態では、1日用量分のうち1つ又は2つ以上は、エストラジオール又はプロゲステロンを含まない。エストラジオール又はプロゲステロンのAPIを含まない1日用量分は、プラセボと称される場合がある。ブリスターパックに複数の刻み目又は切り取り線を有して、ブリスターパックを28日分に分割してよい。それぞれの1日分は、単一のブリスター又は複数のブリスターを更に含み得る。様々な実施形態では、各単位用量は、本明細書に説明されるような量で、微粉化若しくは部分可溶化、又は、完全可溶化プロゲステロン若しくは可溶化エストラジオールを含有してよいが、その他の投与範囲も想到され得る。更には、他の構成を有するキットも本明細書において想定される。例えば、限定するものではないが、このようなブリスターパックを有するキットは、任意の数の1日用量を含有し得る。

20

【0189】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、被験者、特に子宮を有する女性において、エストロゲン欠乏に、少なくとも一部は起因する状態の治療に有用である。例えば、実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、以下の症状、すなわち、子宮内膜増殖症；続発性無月経；被験者が頸管長短縮を有する際の早産の予防；例えば、血管運動症状などの更年期関連症状；例えば非限定的に、ホットフラッシュ及び寝汗（血管運動症状）、睡眠障害、気分変動、及び外陰萎縮症などの、低エストロゲン関連症状の治療に関連；並びに、骨粗鬆症、並びに、プロゲステロン又はエストロゲンを補充して治療される、その他の非閉経期病状又は症状のうち、1つ又は2つ以上の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、ホットフラッシュ及び寝汗が挙げられるが、これらに限定されない、血管運動症状の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、ホットフラッシュ及び寝汗の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、ホットフラッシュの治療に有用である。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、エストラジオールと、プロゲステロンと、を含む、本明細書に記載される組成物を、被験者に投与することによる、かかる症状の治療方法を提供する。

30

40

【実施例】

【0190】

以下の実施例を提供して、特許請求される主題を限定することなく例示する。

【0191】

（実施例1）

代表的な実施形態では、軟ゼラチンカプセルは、懸濁化プロゲステロンと、可溶化エストラジオールと、を含む、薬学的組成物を含有する。

【0192】

【表 8】

表 6

成分	質量 (mg)	% w/w	量/カプセル (mg)
プロゲステロン、USP、微粉化	50.00	7.14	50.00
エストラジオール半水和物、USP	2.03	0.29	2.03
CAPMUL(登録商標)MCM、NF		82.57	577.97
GELUCIRE(登録商標)44/14、NF		10.0	70.00
計		100.00	700.00

【0193】

表 6 のカプセル化薬学的組成物は、任意の好適な方法で製造できる。この実施例の目的
 10
 に関し、混合は、インペラ、攪拌機、又はその他の好適な手段により促進することもできる。
 またこの実施例の目的に関し、加熱又は混合は、窒素ガス (N_2) などの不活性又は
 比較的の不活性な気体雰囲気下で実施することができる。この実施例の目的に関し、混合又
 は加熱は、ステンレス鋼容器などの任意の好適な容器内で実施することができる。

【0194】

例えば、CAPMUL (登録商標) MCM を、 $30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは 35°C
 $\sim 45^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ に加熱してよい。GELUCIRE (登録商標)
 44/14 を CAPMUL (登録商標) MCM に加え、溶解するまで混合してよい (最終
 溶液中のプロゲステロンの溶解度を上げるため、GELUCIRE (登録商標) 44/1
 4 を約 10% w/w で加えた)。添加は一度に、又は時間をかけて徐々に行ってよい。
 20
 GELUCIRE (登録商標) 44/14 及び CAPMUL (登録商標) MCM の混合中
 、熱を継続的に加えてよい。

【0195】

GELUCIRE (登録商標) 44/14 及び CAPMUL (登録商標) MCM 混合物
 から熱を除去してよい。エストラジオール半水和物を混合物に加えることもできる。添加
 は一度に、又は時間をかけて徐々に行ってよい。次に、GELUCIRE (登録商標) 4
 /14、CAPMUL (登録商標) MCM 及びエストラジオール半水和物混合物に、微粉
 化プロゲステロンを溶解するまで加えてもよい。添加は一度に、又は時間をかけて徐々
 に行ってよい。

【0196】

(実施例 2)

最終スケールアップ処方例を表 7 に示す。製造には、CAPMUL (登録商標) MCM
 を 40°C に加熱する。GELUCIRE (登録商標) 44/14 を 65°C まで加熱して加
 え、溶解するまで混合する。熱を取り除く。エストラジオールを加え、溶解するまで混
 合する。次に微粉化プロゲステロンを加え、完全に懸濁するまで混合する。

【0197】

【表 9】

表 7. 成分含有量: バッチサイズ 10, 000 カプセル

製品番号	成分	ラベル クレーム (mg)	% w/w	量/カプセル (mg)	量/バッチ (kg)
1.	プロゲステロン、USP、微粉化	50.00	7.14	50.00	0.50
2.	エストラジオール半水和物、USP	2.03	0.29	2.03	0.02
3.	CAPMUL(登録商標)MCM、NF		82.57	577.97	5.78
4.	GELUCIRE(登録商標)44/14、NF		10.0	70.00	0.70
		計:	100.00	700.00	7.00

【0198】

(実施例 3)

代表的な実施形態では、軟ゼラチンカプセルは、次のものを含む、完全可溶化エストラ
 ジオールと、部分可溶化プロゲステロンと、を有する薬学的組成物を含有する。

10

20

30

40

50

【0199】

【表10】

表8

製品番号	成分	ラベル クレーム (mg)	% w/w	量／カプセル (mg)	量／バッチ (g)
1.	プロゲステロン、USP、微粉化	50.00	25.000	50.00	500.00
2.	エストラジオール半水和物	0.25	0.129	0.26	2.58
3.	CAPMUL(登録商標)MCM、NF		73.371	146.74	1467.42
4.	GELUCIRE(登録商標)44/14、NF		1.500	3.00	30.00
		計:	100.000	200.00mg	2000.00

10

【0200】

製造には、CAPMUL(登録商標)MCMを65℃に加熱する。GELUCIRE(登録商標)44/14を加え、溶解するまで混合する。熱を取り除く。エストラジオールを加え、溶解するまで混合する。次に微粉化プロゲステロンを加え、分散させる。次に混合物をコロイドミルに通過させる。得られる充填体をカプセル化に使用してよい。

【0201】

(実施例4)

代表的な実施形態では、軟ゼラチンカプセルは、次のものを含む、完全可溶化エストラジオールと、部分可溶化プロゲステロンと、を有する薬学的組成物を含有する。

20

【0202】

【表11】

表9

製品番号	成分	ラベル クレーム (mg)	% w/w	量／カプセル (mg)	量／バッチ (g)
1.	プロゲステロン、USP、微粉化	200.00	33.33	200.0	2000.0
2.	エストラジオール半水和物	2.00	0.35	2.07	20.7
3.	CAPMUL(登録商標)MCM、NF		65.32	391.93	3919.3
4.	GELUCIRE(登録商標)44/14、NF		1.00	6.0	60.0
		計:	100.00	600.0mg	6000.0

30

【0203】

製造には、CAPMUL(登録商標)MCMを65℃に加熱する。GELUCIRE(登録商標)44/14を加え、溶解するまで混合する。熱を取り除く。エストラジオールを加え、溶解するまで混合する。次に微粉化プロゲステロンを加え、分散させる。次に混合物をコロイドミルに通過させる。得られた薬学的組成物を軟ゼラチンカプセル内にカプセル化する。あるいは、GELUCIRE(登録商標)44/14を65℃に加熱し、CAPMUL(登録商標)MCMを40℃±5℃に加熱して、油及び界面活性剤の混合を達成した後、熱を取り除き；混合物を冷却しながらエストラジオールを加え；混合物が約40℃未満に低下したときにプロゲステロンを加え；次に、混合物を、1回又は2回以上、例えば、3回、コロイドミルに通過させる。

40

【0204】

(実施例5)

ホルモン療法に関する臨床開発における、第1の組み合わせの17β-エストラジオール／プロゲステロンカプセルの薬物動態

この試験の目的は、個々の製品であるESTRACE(登録商標)及びPROMETRIUM(登録商標)の同時投与と比較する、17β-エストラジオール／プロゲステロン併用カプセルの薬物動態及び経口バイオアベイラビリティを評価することとした。

【0205】

被験者及び試験デザイン：40～65才の健康な閉経後女性(N=66)において、ピ

50

ーナッツ油を含まない治験薬である 2 mg 17 β -エストラジオール／200 mg プロゲステロン併用カプセル（表 9 に定められるものと同様の方法で製剤化）のバイオアベイラビリティを、200 mg PROMETRIUM（登録商標）（プロゲステロン）及び 2 mg ESTRACE（登録商標）（17 β -エストラジオール）の錠剤の同時投与と比較する、非盲検バランス化無作為化単回二治療群三期三順序クロスオーバー部分的反復参照スケール経口相対バイオアベイラビリティ試験。被験者の主な組み入れ規準は、非喫煙者又は元喫煙者（この 3 ヶ月間喫煙していない）である、BMI 18.50～29.99 kg/m² のものとした。被験者の主な除外規準は、試験前 48 時間以内又は試験期間にわたり、グレープフルーツジュース又はケシ含有食品を摂取したもの、試験前 14 日以内に任意のホルモン剤を使用したもの、及び、投与前 6 ヶ月以内に更年期ホルモン療法を受けたものとした。

10

【0206】

患者を、同用量の併用カプセル（試験群、T）及び対照製品（対照群、R）について、TRR、RTR、又は RRT の 3 種類の投与順群のうち 1 群に、無作為に連続的に割り付けた。66 例の被験者を無作為化し、62 例（94.0%）が試験を終了した。被験者の平均年齢は 49.5 $\pm$ 5.6 才（範囲 40～64 才）であり、平均 BMI は 24.8 $\pm$ 3.1 kg/m²（範囲 18.7～29.9）であった。

【0207】

高脂肪高カロリーの朝食を摂取後、各被験者は、試験の 1 期間に併用（試験群）カプセルの単回投与を受け、残りの 2 期間それぞれに、同時投与製品（対照群）の単回投与を受けた。血液サンプルを、投与前 75 分以内、並びに、投与後 0.25、0.5、0.67、0.83、1、1.33、1.67、2、2.5、3、4、5、6、7、8、10、12、18、24、36、及び 48 時間に採取し、プロゲステロン、遊離（未抱合）エストラジオール、並びに、遊離及び総（抱合体＋遊離体、硫酸エストロンを含む）エストロン濃度を測定した。各タイムポイントにおいて血液サンプルを採取後、この血液サンプルを、4℃において、4000 RPM で 10 分間遠心分離し、血漿を分離した。サンプルから、血漿を 2 つのアリコートに分けた。1.5 mL の血漿サンプルをアリコート I に移し、残りの血漿サンプルをアリコート II に移した。これらのアリコートを -30℃で一時的保管し、その後分析が完了するまで -70℃で保管した。

20

【0208】

ヒト血漿中のプロゲステロン、エストラジオール、エストロン、及び総エストロンを、LC-MS/MS 法を用いて測定した。各分析物につき、一次（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-∞}）並びに二次（T_{max}、t_{1/2}、及び K_e）PK パラメータを、基準値で補正した濃度を用いて、ノンコンパートメント解析により各期間中の各被験者に対して決定した。SAS（登録商標）統計ソフトウェアを用いて、統計解析を実施した。

30

【0209】

結果：平均、標準偏差（SD）、幾何平均、変動係数（CV%）、最小値、中央値、及び最大値を、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、及び総エストロンの C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、T_{max}、t_{1/2}、K_{e1}、K_{e1_lower}、K_{e1_upper}、及び AUC_{%ExtRap_obs} について計算した。この結果を以下の表 10、11、12、及び 13 に示す。表 10～13 のそれぞれについて、「試験製品（T）」は、プロゲステロン＋エストラジオール薬学的組成物を指し、一方「対照製品（R1）」及び「対照製品（R2）」は、PROMETRIUM（登録商標）（プロゲステロン）及び ESTRACE（登録商標）（エストラジオール）の同時投与を指す。プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、及び総エストロンの経時的血漿中濃度は、図 1～4 にも示す。

40

【0210】

【表 1 2】

表 1 0. 試験製品 (T) 対対照製品 (R₁、R₂) のプロゲステロンに対する薬物動態パラメータのまとめ

PKパラメータ	未変換データ(平均±SD)					
	N	試験製品(T)	N	対照製品(R1)	N	対照製品(R2)
C _{max} (ng/mL)	62	89.2222±149.7309	62	72.7228±101.8885	62	69.7590±87.0777
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	62	120.0869±164.1385	62	125.9406±152.3483	62	111.5867±113.3200
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	57	131.3817±172.4806	57	142.1332±160.4853	56	126.6006±117.2665
T _{max} (時間)	62	3.00(0.83-10.00)	62	3.00(1.00-12.00)	62	4.00(0.67-18.00)
K _{el} (時間 ⁻¹)	57	0.3064±0.2427	57	0.2684±0.1912	56	0.2795±0.2475
t _{1/2} (時間)	57	4.6445±4.5366	57	5.1555±4.9794	56	5.0389±4.5887
K _{el_Lower} (時間 ⁻¹)	57	7.6667±4.6047	57	7.4123±4.2164	56	7.9018±3.9120
K _{el_Upper} (時間 ⁻¹)	57	16.2218±11.0051	57	19.1728±12.3801	56	18.1975±10.0858
AUC__Extra(%)	57	4.3374±2.5528	57	4.8416±3.7526	56	5.1868±4.1434

* 中央値 (範囲) について示した

【0 2 1 1】

【表 1 3】

表 1 1. 試験製品 (T) 対対照製品 (R₁、R₂) のエストラジオールに対する薬物動態パラメータのまとめ

PKパラメータ	未変換データ(平均±SD)		
	試験製品(T)	対照製品(R1)	対照製品(R2)
C _{max} (pg/mL)	64.7902±50.9833	69.1286±33.0484	73.4236±43.4077
AUC _{0-t} (pg·hr/mL)	1403.7333±763.8136	1508.2206±876.7390	1658.2502±976.5556
AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	2459.4394±4498.2737	2842.8805±4582.6502	2110.9591±1175.3995
T _{max} (時間)	9.00(0.50-36.00)	10.0(0.50-35.12)	10.00(0.25-36.60)
K _{el} (時間 ⁻¹)	0.0438±0.0197	0.0457±0.0358	0.0464±0.0338
t _{1/2} (時間)	31.9104±95.9769	25.0908±28.8346	20.8774±12.0825
K _{el_Lower} (時間 ⁻¹)	14.9472±7.2715	14.9667±7.0150	14.7953±5.8774
K _{el_Upper} (時間 ⁻¹)	45.3602±6.3668	44.3277±7.4003	43.8330±7.6449
AUC__Extra(%)	22.8106±16.6498	25.4773±20.2911	24.9566±16.4713

* 中央値 (範囲) について示した

【0 2 1 2】

【表 1 4】

表 1 2. 試験製品 (T) 対対照製品 (R₁、R₂) の遊離エストロンに対する薬物動態パラメータのまとめ

PKパラメータ	未変換データ(平均±SD)		
	試験製品(T)	対照製品(R1)	対照製品(R2)
C _{max} (pg/mL)	426.5492±179.3303	455.5107±189.448	467.2302±207.4373
AUC _{0-t} (pg·hr/mL)	9096.0907±4377.2730	10156.0282±5140.5831	10507.3557±5183.1289
AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	11994.9695±6678.5468	13445.9048±8699.4068	14066.2362±7563.2370
T _{max} (時間)	5.50(0.83-36.00)	8.00(1.67-18.00)	10.00(1.67-18.00)
K _{el} (時間 ⁻¹)	0.0399±0.0146	0.0424±0.0172	0.0406±0.0209
t _{1/2} (時間)	20.3172±9.4052	19.4595±9.8711	20.7515±9.3985
K _{el_Lower} (時間 ⁻¹)	13.8443±7.0649	14.8871±6.6459	14.9194±6.4485
K _{el_Upper} (時間 ⁻¹)	46.0238±5.5080	46.2547±5.3060	46.2244±5.3126
AUC__Extra(%)	21.2980±11.2283	20.3648±11.1060	21.8900±11.8537

* 中央値 (範囲) について示した

【0 2 1 3】

10

20

30

40

【表 1 5】

表 1 3. 試験製品 (T) 対対照製品 (R₁、R₂) の総エストロンに対する薬物動態パラメータのまとめ

PKパラメータ	未変換データ(平均±SD)					
	N	試験製品(T)	N	対照製品(R1)	N	対照製品(R2)
C _{max} (ng/mL)	61	35.4289±17.0856	61	19.8716±7.4485	61	19.9048±8.0288
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	61	201.7524±94.2081	61	182.7729±88.8386	61	199.8295±94.9392
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	61	213.2402±104.6011	60	193.6387±100.5831	56	203.0289±81.4884
T _{max} (時間)	61	2.50(0.67-7.00)	61	4.00(1.33-18.00)	61	4.00(1.33-10.00)
K _{el} (時間 ⁻¹)	61	0.0799±0.0398	60	0.0803±0.0399	56	0.0718±0.0243
t _{1/2} (時間)	61	10.3619±4.0023	60	9.8448±3.0702	56	10.7830±3.6624
K _{el Lower} (時間 ⁻¹)	61	13.0492±6.8585	60	13.5945±8.0129	56	11.8870±6.8696
K _{el Upper} (時間 ⁻¹)	61	45.3979±6.6589	60	46.3775±5.2525	56	46.7054±4.3888
AUC _{Extra} (%)	61	4.5030±3.7366	60	4.5913±3.4953	56	5.3450±3.9831

* 中央値 (範囲) について示した

【0 2 1 4】

(実施例 6)

プロゲステロン、エストラジオール、遊離エストロン、及び総エストロンについての薬物動態データ (C_{max}、AUC_(0-t)、AUC_(0-∞)、及びT_{max}) を表 1 4～1 7 に示す。薬学的組成物 A～E は表 1～5 に開示される。薬学的組成物 E の pK 値を、実施例 5 に開示されるように算出した。薬学的組成物 A～D について、予測される薬物動態データを、薬学的組成物 E について開示されるデータより算出する。

【0 2 1 5】

【表 1 6】

表 1 4. 表 1～5 の薬学的組成物のプロゲステロンについての薬物動態パラメータのまとめ

薬学的組成物	プロゲステロン含量	エストラジオール含量	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (ng・hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng・hr/mL)	T _{max} (時間)
A	50mg	0.25mg	22.30555	30.0217	32.8454	3.00
B	50mg	0.50mg	22.3055	30.0217	32.8454	3.00
C	100mg	0.50mg	44.6111	60.0435	65.6909	3.00
D	100mg	1mg	44.6111	60.0435	65.6909	3.00
E	200mg	2mg	89.2222	120.0869	131.3817	3.00

【0 2 1 6】

【表 1 7】

表 1 5. 表 1～5 の薬学的組成物のエストラジオールについての薬物動態パラメータのまとめ

薬学的組成物	プロゲステロン含量	エストラジオール含量	C _{max} (pg/mL)	AUC _(0-t) (pg・hr/mL)	AUC _(0-∞) (pg・hr/mL)	T _{max} (時間)
A	50mg	0.25mg	8.0988	175.4667	307.4299	9.00
B	50mg	0.50mg	16.1976	350.9333	614.8599	9.00
C	100mg	0.50mg	16.1976	350.9333	614.8599	9.00
D	100mg	1mg	32.3951	701.8667	1229.7197	9.00
E	200mg	2mg	64.7902	1403.7333	2459.4394	9.00

【0 2 1 7】

【表 18】

表 16. 表 1～5 の薬学的組成物の遊離エストロンについての薬物動態

パラメータのまとめ

薬学的組成物	プロゲステロン含量	エストラジオール含量	C _{max} (pg/mL)	AUC _(0-t) (pg・hr/mL)	AUC _(0-∞) (pg・hr/mL)	T _{max} (時間)
A	50mg	0.25mg	53.3187	1137.0113	1499.3712	5.50
B	50mg	0.50mg	106.6373	2274.0227	2998.7424	5.50
C	100mg	0.50mg	106.6373	2274.0227	2998.7424	5.50
D	100mg	1mg	213.2746	4548.0454	5997.4848	5.50
E	200mg	2mg	426.5492	9096.0907	11994.9695	5.50

10

【0218】

【表 19】

表 17. 表 1～5 の薬学的組成物の総エストロンについての薬物動態

パラメータのまとめ

薬学的組成物	プロゲステロン含量	エストラジオール含量	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (ng・hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng・hr/mL)	T _{max} (時間)
A	50mg	0.25mg	4.4286	25.2191	26.6550	2.50
B	50mg	0.50mg	8.8572	50.4381	53.3101	2.50
C	100mg	0.50mg	8.8572	50.4381	53.3101	2.50
D	100mg	1mg	17.7145	100.8762	106.6201	2.50
E	200mg	2mg	35.4289	201.7524	213.2402	2.50

20

【0219】

表 1～4 の薬学的組成物それぞれの予測される pK 値の範囲を、それぞれ表 18～21 に開示する。

【0220】

【表 20】

表 18. 表 1 の薬学的組成物（薬学的組成物 A）の pK 範囲

	C _{max}	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)
プロゲステロン	17.8444ng/mL～ 27.8819ng/mL	24.0174ng・hr/mL～ 37.5272ng・hr/mL	26.2763ng・hr/mL～ 41.0568ng・hr/mL
エストラジオール	6.4790pg/mL～ 10.1235pg/mL	140.3733pg・hr/mL～ 219.3333pg・hr/mL	245.9439pg・hr/mL～ 384.2874pg・hr/mL
遊離エストロン	42.6549pg/mL～ 66.6483pg/mL	909.6091pg・hr/mL～ 1421.2642pg・hr/mL	1199.4970pg・hr/mL～ 1874.2140pg・hr/mL
総エストロン	3.5429ng/mL～ 5.5358ng/mL	20.1752ng・hr/mL～ 31.5238ng・hr/mL	21.3240ng・hr/mL～ 33.3188ng・hr/mL

30

【0221】

【表 21】

表 19. 表 2 の薬学的組成物（薬学的組成物 B）の pK 範囲

	C _{max}	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)
プロゲステロン	17.8444ng/mL～ 27.8819ng/mL	24.0174ng・hr/mL～ 37.5272ng・hr/mL	26.2763ng・hr/mL～ 41.0568ng・hr/mL
エストラジオール	12.9580pg/mL～ 20.2469pg/mL	280.7467pg・hr/mL～ 438.6667pg・hr/mL	491.8879pg・hr/mL～ 768.5748pg・hr/mL
遊離エストロン	85.3098pg/mL～ 133.2966pg/mL	1819.2181pg・hr/mL～ 2842.5283pg・hr/mL	2398.9939pg・hr/mL～ 3748.4280pg・hr/mL
総エストロン	7.0858ng/mL～ 11.0715ng/mL	40.3505ng・hr/mL～ 63.0476ng・hr/mL	42.6480ng・hr/mL～ 66.6376ng・hr/mL

40

【0222】

【表 2 2】

表 2 0 . 表 3 の薬学的組成物（薬学的組成物 C）の p K 範囲

	C _{max}	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)
プロゲステロン	35. 6889ng/mL～ 55. 7639ng/mL	48. 0348ng・hr/mL～ 75. 0543ng・hr/mL	52. 5527ng・hr/mL～ 82. 1136ng・hr/mL
エストラジオール	12. 9580pg/mL～ 20. 2469pg/mL	280. 7467pg・hr/mL～ 438. 6667pg・hr/mL	491. 8879pg・hr/mL～ 768. 5748pg・hr/mL
遊離エストロン	85. 3098pg/mL～ 133. 2966pg/mL	1819. 2181pg・hr/mL～ 2842. 5283pg・hr/mL	2398. 9939pg・hr/mL～ 3748. 4280pg・hr/mL
総エストロン	7. 0858ng/mL～ 11. 0715ng/mL	40. 3505ng・hr/mL～ 63. 0476ng・hr/mL	42. 6480ng・hr/mL～ 66. 6376ng・hr/mL

10

【0 2 2 3】

【表 2 3】

表 2 1 . 表 4 の薬学的組成物（薬学的組成物 D）の p K 範囲

	C _{max}	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)
プロゲステロン	35. 6889ng/mL～ 55. 7639ng/mL	48. 0348ng・hr/mL～ 75. 0543ng・hr/mL	52. 5527ng・hr/mL～ 82. 1136ng・hr/mL
エストラジオール	25. 9161pg/mL～ 40. 4939pg/mL	561. 4933pg・hr/mL～ 877. 3333pg・hr/mL	983. 7758pg・hr/mL～ 1537. 1496pg・hr/mL
遊離エストロン	170. 6197pg/mL～ 266. 5933pg/mL	3638. 4363pg・hr/mL～ 5685. 0567pg・hr/mL	4797. 9878pg・hr/mL～ 7496. 8559pg・hr/mL
総エストロン	14. 1716ng/mL～ 22. 1431ng/mL	80. 7010ng・hr/mL～ 126. 0953ng・hr/mL	85. 2961ng・hr/mL～ 133. 2751ng・hr/mL

20

【0 2 2 4】

当業者には、本開示の趣旨又は範囲から逸脱せずに、本開示に各種修正及び変更をなすことができることは明白である。したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲及びその等価物の範囲内に該当する限りは本開示の修正及び変更を含めることが意図される。

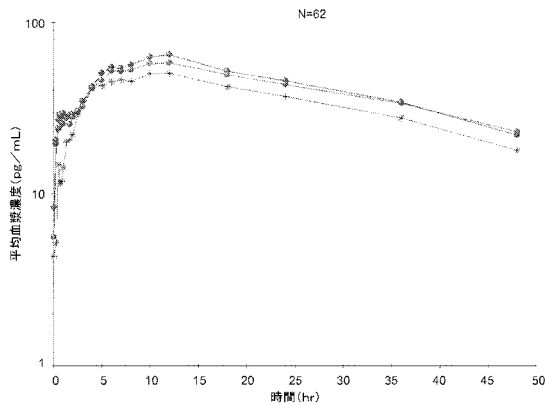
【0 2 2 5】

同様にして、装置／又は方法の構造及び機能の詳細とともに各種代替例を包括させて数多くの特徴及び利点が前述の説明において示されている。本開示は、例示のみを意図するものであり、網羅的であるものとして意図されるものではない。当業者には、添付の特許請求の範囲の説明において広範に一般的な意味合いを有する用語により完全に指し示される範囲内で、各種修正、特に、本開示の原理の範囲内での組み合わせを含む、部分の構造、材料、構成要素、成分、形状、寸法、及び構成における修正をなすことができることは明白である。これらの各種修正は、添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲から逸脱しない限り、本開示に包含されるものと意図される。

30

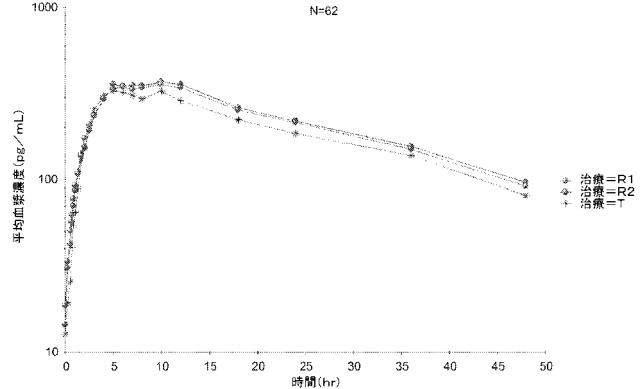
【図 1】

平均血漿遊離エストラジオール(補正済み)濃度対時間の片対数プロット(N=62)



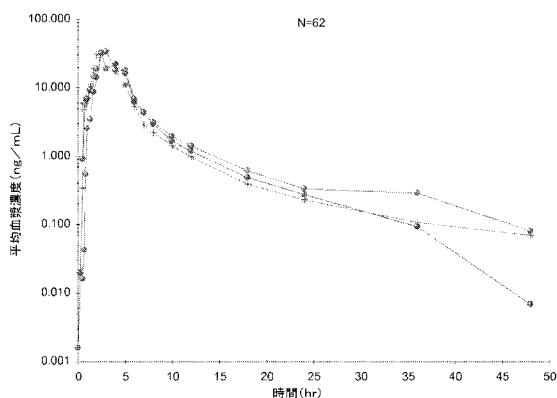
【図 3】

平均血漿遊離エストロン濃度対時間の片対数プロット(N=62)



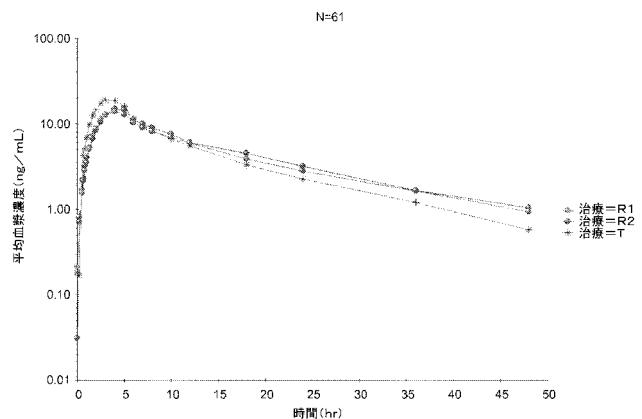
【図 2】

平均血漿プロゲステロン(補正済み)濃度対時間の片対数プロット(N=62)



【図 4】

平均血漿総エストロン(補正済み)濃度対時間の片対数プロット(N=61)



【手続補正書】

【提出日】平成29年1月6日(2017.1.6)

【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】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖(C6～C12)油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積(AUC)_(0-t)、

(ii) $6.4790 \text{ pg} / \text{mL} \sim 10.1235 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $24.0174 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 37.5272 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンのAUC_(0-t)、及び

(iv) $17.8444 \text{ ng} / \text{mL} \sim 27.8819 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $140.3733 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 219.3$

333 pg·hr/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、及び、6.4790 pg/mL～10.1235 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}の両方をもたらす、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記被験者への前記組成物の投与が、24.0174 ng·hr/mL～37.5272 ng·hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、及び、17.8444 ng/mL～27.8819 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}の両方をもたらす、請求項1又は2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 909.6091 pg·hr/mL～1421.2642 pg·hr/mLである、エストロンのAUC_(0-t)、及び

(ii) 42.6549 pg/mL～66.6483 pg/mLである、エストロンのC_{max}、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記被験者への前記組成物の投与が、909.6091 pg·hr/mL～1421.2642 pg·hr/mLである、エストロンのAUC_(0-t)、及び、42.6549 pg/mL～66.6483 pg/mLである、エストロンのC_{max}の両方をもたらす、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 20.1752 ng·hr/mL～31.5238 ng·hr/mLである、総エストロンのAUC_(0-t)、及び

(ii) 3.5429 ng/mL～5.5358 ng/mLである、総エストロンのC_{max}、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項1～5のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記被験者への前記組成物の投与が、20.1752 ng·hr/mL～31.5238 ng·hr/mLである、総エストロンのAUC_(0-t)、及び、3.5429 ng/mL～5.5358 ng/mLである、総エストロンのC_{max}の両方をもたらす、請求項6に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖(C6～C12)油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 280.7467 pg·hr/mL～438.6667 pg·hr/mLである、エストラジオールの曲線下面積(AUC)_(0-t)、

(ii) 12.9580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールのC_{max}、

(iii) 24.0174 ng·hr/mL～37.5272 ng·hr/mLである、プロゲステロンのAUC_(0-t)、及び

(iv) 17.8444 ng/mL～27.8819 ng/mLである、プロゲステロンのC_{max}、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

【請求項9】

前記被験者への前記組成物の投与が、280.7467 pg·hr/mL～438.6667 pg·hr/mLである、エストラジオールのAUC_(0-t)、及び、12.9

580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記被験者への前記組成物の投与が、24.0174 ng·hr/mL～37.5272 ng·hr/mLである、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、17.8444 ng/mL～27.8819 ng/mLである、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項8又は9に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 1819.2181 pg·hr/mL～2842.5283 pg·hr/mLである、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(ii) 85.3098 pg/mL～133.2966 pg/mLである、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらし、請求項8～10のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記被験者への前記組成物の投与が、1819.2181 pg·hr/mL～2842.5283 pg·hr/mLである、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、85.3098 pg/mL～133.2966 pg/mLである、エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項11に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 40.3505 ng·hr/mL～63.0476 ng·hr/mLである、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(ii) 7.0858 ng/mL～11.0715 ng/mLである、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらし、請求項8～12のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記被験者への前記組成物の投与が、40.3505 ng·hr/mL～63.0476 ng·hr/mLである、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、7.0858 ng/mL～11.0715 ng/mLである、総エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項13に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖(C6～C12)油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) 280.7467 pg·hr/mL～438.6667 pg·hr/mLである、エストラジオールの曲線下面積($AUC_{(0-t)}$)、

(ii) 12.9580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) 48.0348 ng·hr/mL～75.0543 ng·hr/mLである、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(iv) 35.6889 ng/mL～55.7639 ng/mLである、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は2つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

【請求項16】

前記被験者への前記組成物の投与が、280.7467 pg·hr/mL～438.6667 pg·hr/mLである、エストラジオールの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、12.9580 pg/mL～20.2469 pg/mLである、エストラジオールの C_{max} の両

方をもたらす、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 15 又は 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び

(ii) $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1 つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $1819.2181 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 2842.5283 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $85.3098 \text{ pg} / \text{mL} \sim 133.2966 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び

(ii) $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1 つ又は両方のパラメータを更にもたらす、請求項 15 ～ 19 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $40.3505 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 63.0476 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $7.0858 \text{ ng} / \text{mL} \sim 11.0715 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} の両方をもたらす、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有するヒト被験者に、エストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤は、中鎖 (C6 ～ C12) 油を含み、

前記被験者への前記組成物の投与が、被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの曲線下面積 ($\text{AUC}_{(0-t)}$)、

(ii) $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} 、

(iii) $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び

(iv) $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} 、から選択される、1 つ又は 2 つ以上のパラメータをもたらす、薬学的組成物。

【請求項 23】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $561.4933 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 877.3333 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストラジオールの $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、及び、 $25.9161 \text{ pg} / \text{mL} \sim 40.4939 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストラジオールの C_{max} の両方をもたらす、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $48.0348 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 75.0543 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $35.6889 \text{ ng} / \text{mL} \sim 55.7639 \text{ ng} / \text{mL}$ である、プロゲステロンの C_{max} の両方をもち、請求項 22 又は 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(ii) $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらし、請求項 22 ～ 24 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $3638.4363 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 5685.0567 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $170.6197 \text{ pg} / \text{mL} \sim 266.5933 \text{ pg} / \text{mL}$ である、エストロンの C_{max} の両方をもち、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記被験者への前記組成物の投与が、前記被験者の血漿サンプルにおいて、

(i) $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び

(ii) $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} 、から選択される、1つ又は両方のパラメータを更にもたらし、請求項 22 ～ 26 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

前記被験者への前記組成物の投与が、 $80.7010 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} \sim 126.0953 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ である、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び、 $14.1716 \text{ ng} / \text{mL} \sim 22.1431 \text{ ng} / \text{mL}$ である、総エストロンの C_{max} の両方をもち、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

有効量の薬学的組成物が前記被験者に投与される、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

前記被験者が女性である、請求項 29 に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記被験者が子宮を有する女性である、請求項 29 又は 30 に記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

エストロゲン欠乏に関連する血管運動症状を有する被験者の治療に用いられるエストラジオール及びプロゲステロンを同時投与するための薬学的組成物であって、

前記治療が、

可溶化エストラジオールと、懸濁化プロゲステロンと、可溶化剤と、を含み、前記可溶化剤が中鎖 (C6 ～ C12) 油を含む、薬学的組成物を前記被験者に投与することと、

前記薬学的組成物の単回投与又は初回投与約 24 時間～36 時間後に、前記被験者から血漿サンプルを採取することと、

エストラジオールの曲線下面積 ($AUC_{(0-t)}$)、エストラジオールの C_{max} 、プロゲステロンの $AUC_{(0-t)}$ 、プロゲステロンの C_{max} 、エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、エストロンの C_{max} 、総エストロンの $AUC_{(0-t)}$ 、及び総エストロンの C_{max} から選択される、1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータを測定し、前記1つ又は2つ以上の薬物動態パラメータについて薬物動態値を決定することと、を含み、

表 18 ～ 21 のいずれか 1 つに開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在してい

ることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、薬学的組成物。

【請求項 33】

約 0.25 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含み、
表 18 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

約 0.50 mg のエストラジオールと、約 50 mg のプロゲステロンと、を含み、
表 19 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

約 0.50 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含み、
表 20 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

約 1 mg のエストラジオールと、約 100 mg のプロゲステロンと、を含み、
表 21 に開示される 1 つ又は 2 つ以上の薬物動態値が存在していることが、前記薬学的組成物の治療有効量であることを示す、請求項 32 に記載の薬学的組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/032213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/565 A61K31/57 A61P5/30 A61P5/34
ADD.

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)

A61K A61P

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)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/129818 A1 (BERNICK BRIAN A [US] ET AL) 23 May 2013 (2013-05-23) cited in the application paragraphs [0040], [0067] paragraphs [0003], [0041]; examples 12-14; tables 15-17 paragraph [0041] -----	1-36
X	US 2013/338123 A1 (BERNICK BRIAN A [US] ET AL) 19 December 2013 (2013-12-19) cited in the application examples 12-15; tables 16,17 paragraph [0128] paragraphs [0046], [0085] paragraph [0047] -----	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" 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

"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

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2015

Date of mailing of the international search report

05/08/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/032213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013129818 A1	23-05-2013	AU 2012340589 A1	12-06-2014
		CA 2856520 A1	30-05-2013
		EP 2782584 A2	01-10-2014
		JP 2015507607 A	12-03-2015
		US 2013129818 A1	23-05-2013
		US 2014088051 A1	27-03-2014
		US 2014094440 A1	03-04-2014
		US 2014099362 A1	10-04-2014
		US 2014329783 A1	06-11-2014
		US 2014371182 A1	18-12-2014
		US 2014371183 A1	18-12-2014
		US 2014371184 A1	18-12-2014
		US 2014371185 A1	18-12-2014
		WO 2013078422 A2	30-05-2013

US 2013338123 A1	19-12-2013	AU 2013277236 A1	22-01-2015
		CA 2876977 A1	27-12-2013
		EP 2861072 A1	22-04-2015
		IL 236358 A	26-02-2015
		KR 20150028302 A	13-03-2015
		US 2013338123 A1	19-12-2013
		US 2014094441 A1	03-04-2014
		US 2014100204 A1	10-04-2014
		US 2014100205 A1	10-04-2014
		US 2014100206 A1	10-04-2014
		WO 2013192251 A1	27-12-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/14 (2006.01) A 6 1 K 47/14

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

(72)発明者 ブライアン エイ バーニック
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7 ボカ ラトン ブロークン サウンド パークウェイ
ノースウェスト 6 8 0 0 サード フロアー

(72)発明者 ピーター エイチ アール ペルシカナー
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7 ボカ ラトン ブロークン サウンド パークウェイ
ノースウェスト 6 8 0 0 サード フロアー

(72)発明者 ジュリア エム アマディオ
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7 ボカ ラトン ブロークン サウンド パークウェイ
ノースウェスト 6 8 0 0 サード フロアー

F ターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC30 DD46E EE23E FF15 FF43
4C086 AA01 AA02 AA10 DA09 DA10 MA03 MA05 NA05 NA10 ZC11
ZC75