

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580038949. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 17 日

[11] 公开号 CN 101056641A

[22] 申请日 2005.11.14

[21] 申请号 200580038949. X

[30] 优先权

[32] 2004.11.15 [33] EP [31] 04105778.7

[86] 国际申请 PCT/EP2005/055947 2005.11.14

[87] 国际公布 WO2006/051111 英 2006.5.18

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.15

[71] 申请人 欧加农股份有限公司

地址 荷兰奥斯

[72] 发明人 B·W·M·M·B·彼得斯

A·E·P·阿丹

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

治疗潮红的 S - 米氮平

[57] 摘要

本发明提供一种用 S - 米氮平治疗潮红的方法, 和 S - 米氮平在制备治疗潮红的药物中的应用。

-
1. 用与米氮平有关的药物治疗潮红的方法，其特征在于该药物包含纯 S-米氮平作为活性成分。
 2. S-米氮平在制备治疗潮红的药物中的应用。

治疗潮红的 S-米氮平

发明领域

本发明涉及治疗潮红的涉及米氮平的药物。

发明背景

妇女绝经期间和之后众所周知的不适是潮热、潮红或盗汗症状。这些术语涉及从头和颈区开始，然后通常以波状传遍整个身体的突发热和炙烧的感觉。随后通常立即观测到表现为出汗和周围血管扩张的身体热散逸体征(Freedman; Physiology of hot flashes; Am. J. Human Biology, Vol 13 pp 453-464, 2001)。

这些症状发生在绝大多数的绝经后妇女中，据估计在西方社会中发病率在 60%到 80%之间。发病的平均年龄是约 51 岁。这些不适也在切除卵巢的妇女中发生，其中发病率是约 90%。

使用雌激素的激素替代是一种适当的疗法，但这些疗法不能持续到较高的年龄(Johnson 1998, Menopause and hormone replacement therapy. Med Clin. North Am 82: 297-320)。

非激素药物治疗法希望提供一种更安全的治疗方法。已经报道了几种药物的使用经验，此处提及的例子是氟西汀、帕罗西汀和米氮平(Heath and Plouffe, 1999, EP0943329; Stearns 等人; Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes 2003; JAMA Vol 289; pp 2827-2834; Loprinzi 等人, Phase III Evaluation of Fluoxetine for treatment of Hot Flashes, J Clin Oncology Vol 20 pp 1578-1583, 2002; Waldinger MD, Berendsen HHG, Schweitzer DH. Treatment of hot flashes with mirtazapine: 4 case studies. Maturitas 2000; 36: 165-168; Berendsen, Maturitas Vol 36, pp 155-164, 2000; Plouffe 等人, Delaware Medical Journal 69:

pp 481-482, 1997, Roth and Scher, *Psycho-Oncology* 7, pp 129-132, 1998, and Stearns 等人, *Annals of Oncology* 11, pp 17-22, 2000; Berendsen, Kloosterboer Oestradiol and mirtazapine restore the disturbed tail-temperature of oestrogen-deficient rats. *European Journal of Pharmacology* 2003; 482: 329-333).

本发明对该领域所贡献的优点是通过选择米氮平的 S-对映体治疗潮红而获得的。其药理性质例如 α_2 受体阻断, 选择性 5-羟色胺受体阻断(特别是- HT_{2C} 和 5- HT_{2A} 受体), 药代动力学和代谢性质的作用持续时间, 其医药效果例如改善睡眠质量、其抗头痛效果和抗抑郁性质的组合, 为治疗潮红提供了独特的性质组合。人们从没有期望这两种米氮平对映体中最强的 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂是该应用的有效化合物, 主要是因为 α_2 拮抗剂育亨宾会引起温度升高, 并且据报道 α_2 激动剂可乐宁减少了妇女的潮红(见 Freedman op cit.). 同时, 人们也没有期望在这两种米氮平对映体中最强的 5- HT_2 -血清素受体拮抗剂是该应用的有效化合物, 因为据报道, 在卵巢切除术诱导的温度调节功能障碍的大鼠模型中对中枢 5- HT_{2A} 受体的激活—而非拮抗—作用会恢复温度的上升(参见 Sipe 等人, *Brain Research Vol 1028*, pp 191-202, 2004)。

因此, 本发明提供了一种用涉及米氮平的药物治疗潮红的方法, 其特征在于该药物包含纯 S-米氮平作为活性成分。在另一个实施方案中, 本发明提供 S-米氮平在制备治疗潮红的药物中的应用。

通过本发明的药物治疗潮红的作用应当理解为可以经患者个体来证明的效应和/或作为集体效应。总的集体效应不应当排除不是在一组的所有人中得到的有益效果。可以观测潮红的频率降低或潮红的强度降低作为该治疗的结果。所选择使用的 S-米氮平具有改善治疗窗或治疗的生活质量的优点。当较低剂量的 S-米氮平是有效的但伴随现有技术剂量水平下外消旋米氮平的副作用时, 那么结果就是得到了较大的治疗窗。当与要治疗的症状的效果对比副作用的降低时, 那么可以看到结果是改善了对生活质量的主观评定或改善了患者的顺应性。

由于本发明的治疗不是基于激素替代疗法，因此这些治疗剂优选用于用激素或激素受体激动剂治疗具有较高风险的那些情况。因此，本发明的一个方面是，它产生了一种在具有激素依赖性肿瘤生长风险的患者中可用于治疗潮红的方法。其中这些患者是由于雌激素依赖性生长而进行卵巢切除术的那些患者。

本发明的另一个方面是，它产生了一种在对雌激素具有不利的女性化应答的患者中可用于治疗潮红的方法。特别是，可以用 S-米氮平治疗为去除内源性雄激素而功能性或药理性去势的男性患者的潮红。

潮红不仅在绝经期作为症状发生，而且也在某些妇女中每月周期的特定时间点期间发生，例如在月经前和月经期间。本发明的一个方面是，在这些情况中，用 S-米氮平可以非常好地、非激素性地治疗潮红。

在本发明书中使用的术语与这些术语的一般性理解具有相同的含义。

可以根据本发明的目的使用的 S-米氮平是游离碱或一种或多种通常可接受的酸加成盐。这些化合物可以以纯净的形式使用或在与药学赋形剂的混合物中使用。

作为纯 S-米氮平特征的纯净的含义是指，在根据本发明的药物中总的米氮平活性成分是对映体纯的。纯净是指在药物中米氮平对于潮红症状的治疗作用是基于药物中 S-米氮平组分的作用，而不是来自 R-对映体的作用。这种情况应当是药物中总米氮平含量的 80% 以上是 S-米氮平，尽管优选更高的纯度，例如占总米氮平含量的至少 90%，95%，或 99%，或 99.5%。

当然，需要达到治疗效果的 S-米氮平(本文也称作活性成分)的量可以根据具体的化合物、给药途径和患者的年龄和其他情况而各异。除非另有说明，在本说明书中定义的米氮平的量是指米氮平游离碱的量。

根据碱的重量计算，每个受者每天的适当每日剂量范围是 0.5 到 140 mg，优选范围是 1 到 30 mg，或更优选每个受者每天的范围是 1

到 10 mg。一般地，胃肠外给药比其他更依赖于吸收的给药方法需要的剂量更低。但是，每日剂量在 0.01 到 3 mg/kg 受者体重之间。受者是接受 S-米氮平的剂量来治疗潮红的女性或男性。

在出现耐药性的情况下，可以通过在人的慢性治疗过程中将剂量增加至高达 5 倍来进一步优化该治疗。期望的剂量可以作为在全天中以适当的间期给药的一、二、三或更多亚剂量存在。治疗可以是一天，以“如果需要”为基础而由患者判断，或是许多天、周或月范围内的有限的确定的治疗时间。

不排除根据本发明的药物也包含其他的活性成分用于联合治疗，但排除了具有任意联合作用的与 R-米氮平的组合。

尽管可能将活性成分单独给药，但优选其作为药物制剂存在。因此，本发明进一步提供一种用于治疗潮红的药物制剂，包含纯 S-米氮平，和药学可接受的载体和任选的其他治疗剂。从与制剂的其他成分相容的意义上说，该载体必须是“可接受的”并且对于其受者是无毒性的。适当的赋形剂可以来自于，例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P.J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994。本发明进一步包括上述的药物制剂和适合该药物制剂的包装材料的组合，所述包装材料包括说明该药物制剂在治疗潮红中应用的说明书。

制剂包括适合口服或阴道给药的那些。该制剂可以通过药学领域公知的任意方法来制备，例如使用诸如在 Gennaro 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000; 特别是参见第 5 部分: pharmaceutical manufacturing 中所述的那些方法。这些方法包括将活性成分和构成一种或多种配合成分的载体相混合的步骤。这些配合成分包括本领域常规的那些，例如填充剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、芳香剂和湿润剂。

适合口服的制剂可以是离散单元，例如分别包含预定量的活性成

分的片剂或胶囊；粉末或颗粒；溶液或混悬液。该活性成分也可以是大丸剂或糊剂，或可以包含在脂质体或微粒中。

胃肠外(例如皮下)的制剂也可以是适当的持续释放形式，例如在装置诸如 Minipump™ 中。

可以以多种方法来制备 S-米氮平，例如从米氮平的外消旋混合物中纯化。可以用 US 4, 062, 848 所述的方法来制备米氮平。也可以通过立体选择合成得到 S-米氮平。

下列的实施例是用于解释说明，而不应当认为是以任何方式进行限定。

实施例 1

在潮红的动物模型中测定 S-米氮平马来酸盐的作用。该模型是基于下列观测：卵巢切除术后，大鼠中在休眠到激活相转换时尾部皮肤温度的下降。同时也测定大鼠的活动能力。

在大鼠中已经发现，在卵巢切除术中雌激素撤退后，从被动(淡色)向激活期(黑色)转换期间尾部皮肤温度的下降。在激活期切除卵巢的大鼠和假手术操作的大鼠之间的差异可以通过雌激素治疗来恢复，表明对尾部皮肤温度的作用是由卵巢切除术后雌激素撤退而导致的。

材料和方法

根据荷兰政府对动物研究的指导方针来进行此项研究。

使用来自 Data Sciences International (DSI), Transoma Medical, Inc., USA 的一个部门的遥测系统测定大鼠的尾部皮肤温度。

该系统包含可植入的无线传感器(TA10TA-F40 W/TP)、接收器(RPC-1 和 RLA1020)、数据交换器(DEM)、以及数据采集和分析系统(DQ ART 2.2 silver 版)。

该传感器包含用生物学相容的硅橡胶包衣覆盖的密封塑料外壳，其体积小于 3.5 cc，重量约 7 g。

每个传感器包含放大器、电池、射频电子设备(用于温度和活动数据的遥感传递)、和将装置打开和关闭的磁力激活开关。该传感器包含具有修饰的温度尖端的热敏电阻探头。

取 S-米氮平马来酸盐溶解于含有 5% mulgofen 的 0.9% 盐水中。将化合物和载体从腹膜内给药。假手术安慰组和切除卵巢(OVX)/安慰组接受 2 ml/kg/天的盐水, 化合物治疗组以 2 ml/kg/天的体积接受 10、30 或 100 mg/kg/天的剂量。这里, 指定的量是指 S-米氮平马来酸盐的重量。

抵达时重量为 225-250 g、来自 Crl: WU 品系的雌性大鼠是由 CPB Harlan, The Netherlands 提供的。将大鼠分别放置于具有锯屑铺垫和“Enviro Dry™”作为笼富集物的 Macrolon™ 笼 (38 x 22 x 15 cm) 中。抵达后的当天, 将大鼠切除卵巢或进行假手术, 在异氟烷麻醉下在腹膜内植入传感器。手术后, 将大鼠置于具有适当的光亮/黑暗循环(上午 9:30 关灯, 晚上 7:30 开灯)的温度控制室($21.5 \pm 1^{\circ}\text{C}$)中。使它们从手术中复原, 并适应光亮/黑暗循环至少两周。无限制地给予食物和水。

再次使用大鼠进行连续实验, 在治疗期间有至少两周的间期。

通过将传感器 TA10TA-F40 W\TP 放置于 2% 戊二醛中约 16 小时进行灭菌。冲洗它们, 并保存在 70% 乙醇中直到植入。在植入前, 用无菌盐水冲洗它们。

剃刮大鼠尾部植入部位以上的背部的左、右侧腹和臀部。用异氟烷(FORENE®/1-氯-2, 2, 2, -三氟乙基-二氟甲基-乙醚, Abbott)麻醉大鼠。用 Hibicet® (1.5% m/v chloorhexidinedigluconaat 和 1.5% m/v 溴化十六烷基三甲胺)给手术区消毒。将大鼠切除两侧卵巢(OVX)或进行假手术。右侧面的切口也可以用于在腹膜腔内植入传感器。当闭合腹部时, 用缝线将传感器固定在腹肌上。

在与臀部高度相当的大鼠背部上, 在皮肤上制作一个小切口, 将热敏电阻-头的探针引入到大鼠的背部。探针从此处进入到尾部皮肤下, 距离尾根约 2 cm。将导线用缝线固定在股二头肌上。为完成手术,

用缝合夹闭合皮肤。在手术后，立即用止痛剂丁丙诺非 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc (Temgesic[®], Schering-Plough) 治疗大鼠。

治疗组是从 OVX 组中随机挑选的。用载体或 S-米氮平马来酸盐给大鼠在上午 11 点每天 1 次腹膜内注射，共 5 天。连续地每 5 分钟测定大鼠的尾部皮肤温度和活动能力，但是，在中午 12 点到 2pm 之间（在该时间段内观测到的 S-米氮平的效力最大）的测定用于计算治疗效果。在此期间，将大鼠完全保持无干扰状态。在上午 9:30 以前（关灯的时间），可以照料大鼠。

在治疗期之前和之后确定大鼠的体重。除非另有说明，数据用平均值 $\pm$ S.E.M. 来表示。对于实验的统计学显著性，使用方差分析 (ANOVA)。将数字对数转换成标准化变量。 $P < 0.05$ 的值被认为是显著的。

在给药（上午 11 点）后 1 小时开始的两个小时里，每 5 分钟收集每只大鼠 7 秒钟的数据。计算每只大鼠这两小时内的平均尾部皮肤温度。此外，一起计算该组平均值和该平均值的标准误差 (SEM)。尾部皮肤温度用摄氏度 ($^{\circ}\text{C}$) 来表示，活动能力用每分钟计数 (cpm) 来表示。

不同试验组的动物数量在 5-8 之间不等。

结果

结果显示了治疗对于切除卵巢的大鼠的尾部皮肤温度 (TST) 和活动能力的效果。

结果表明，30 mg/kg —而非 10 mg/kg —S-米氮平马来酸盐恢复了 OVX-诱导的尾部温度下降的减弱。在给药 30 mg/kg 后降低了活动能力，但是该效果没有统计学意义。

在实验 1 中，将 S-米氮平马来酸盐以 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的剂量腹膜内给药 5 天来进行试验。

在开始时（开始治疗前 3 天的平均值）、在以 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ i. p. 给药 S-米氮平马来酸盐期间和在停止治疗后 2 天的时间里得到 OVX 大鼠的尾部皮肤温度的平均值 $\pm$ S.E.M. 的数据。与假手术/安慰剂组以及

与第4天的OVX/安慰剂相比,S-米氮平马来酸盐在第一治疗日后将TST提高了约 2°C , 并保持在显著较高的水平。在第5天, S-米氮平马来酸盐对于尾部皮肤温度没有作用。在治疗末期, 所有组的TST恢复到OVX大鼠的正常值, 即约 29°C 。

实验期间用载体治疗的假手术和切除卵巢的大鼠的活动能力在1.0次/分钟(cpm)附近波动。当与第3天的假手术安慰剂组对比时, S-米氮平马来酸盐显著地降低了活动能力。

在实验期间, 当与OVX安慰剂组对比时, 10 mg/kg i.p.的S-米氮平马来酸盐对活动能力没有显示显著的作用, 且对所治疗大鼠的体重(BW)没有显著影响。

在实验2中, 将S-米氮平马来酸盐以10, 30和100 mg/kg/天的剂量范围腹腔内给药试验5天。

当与OVX大鼠相比时, 在第一次治疗后, 10 mg/kg的剂量导致TST提高了 $1 - 3^{\circ}\text{C}$, 在治疗期间的第2和第3天保持了显著更高的水平。在治疗末期, TST恢复到OVX大鼠正常的TST值, 即约 $28-29^{\circ}\text{C}$ 。

30和100 mg/kg i.p.显著地恢复了TST的下降。从第2天开始, 30和100 mg/kg i.p.的S-米氮平马来酸盐比假手术组显示了较低的TST($2-4^{\circ}\text{C}$)。以30 mg/kg i.p.的剂量, 在第5天TST统计学显著地不同于假手术安慰剂组。

在治疗末期, 30 mg/kg i.p.治疗组的TST恢复到了OVX大鼠的正常值, 而在治疗末期后长达2天时间里100 mg/kg i.p.使TST保持了较低的水平。

在连续治疗5天后, 与OVX大鼠相比, 最低的剂量(10 mg/kg)没有显示作用。与OVX组相比, 30和100 mg/kg i.p.的剂量显著地降低了尾部皮肤温度。30 mg/kg i.p.组的TST也统计学显著地低于假手术组。

实验期间用载体治疗的假手术和OVX大鼠的活动能力在1.2次/分钟(cpm)附近波动。用10 mg/kg/天S-米氮平马来酸盐治疗的OVX大鼠仅在第一次治疗后对活动能力有影响。在实验的其余时间, 大鼠

的活动能力保持在用安慰剂治疗的 OVX 大鼠的水平。

以 30 和 100 mg/kg i. p. 的剂量给药的 S-米氮平马来酸盐导致活动降低约 0.5 cpm。从第一次治疗开始可以看出活动能力的降低。在治疗的末期, 用 30 mg/kg i. p. S-米氮平马来酸盐治疗的大鼠的活动能力保持在约 0.5 cpm 的水平, 而用 100 mg/kg i. p. 治疗的大鼠的活动能力提高到用载体治疗的大鼠的水平。当与 OVX 安慰剂组比较时, 在任意剂量组没有看到 5 天治疗后 S-米氮平马来酸盐统计学显著的效果, 尽管观测到在 30 mg/kg i. p. 时活动能力降低了 50%。

结论: 在大鼠中, 该方法表明了 30 和 100 mg/kg 的剂量水平对潮红具有作用。该模型可以外推到人类受者, 尽管对于人适当的剂量水平而确定的剂量水平并不是预测性的。一般地, 大鼠中显示相关作用时的剂量水平比人所需要的剂量水平高得多。

实施例 2

人受者

可以用下列方法来证明用 S-米氮平马来酸盐治疗的有益效果。

患者是绝经后的妇女, 限定为: 自然绝经 12 个月或自然绝经 6 个月, 血清 FSH 水平 > 40 mIU/mL 或子宫切除或未切除的双侧卵巢切除手术后 6 周。在由于子宫切除而使患者的绝经情况不明确的情况下, 血清 FSH 水平必须 > 40 mIU/mL。如果由于围绝经期使用激素而使最后一次月经的日期无法确定, 那么在清除期完成后患者的血清 FSH 水平必须 > 40 mIU/mL。在本试验中仅包括 40-65 岁年龄组并且体重指数在 18 到 32 之间的患者。患者有每天至少 7 次或每周 50 次的中度到重度的潮红, 在用随机挑选的实验药物治疗前至少 7 天的时间里, 用每日的日记记录来定量。

各组患者接受 S-米氮平马来酸盐形式的包含 2.25、4.5、9 或 18 mg S-米氮平 (碱的重量) 的剂量单元, 其是包衣片剂, 包含玉米淀粉和乳糖一水合物作为口服吸收的主要赋形剂。指导患者晚上在睡觉前服用一粒胶囊。

定义:

基线: 第一次给药前最后一次评估

治疗期间: 从第一给药到包括最后一次给药加 1 天的时间。

通过治疗前和治疗期间患者每日完成的电子日记来评价潮红的频率和严重度。由患者对潮红严重度分为轻度、中度和重度, 使用下列的参考定义:

轻度: 有热感, 但不出汗

中度: 有热感并出汗, 能继续活动

重度: 有热感并出汗, 导致活动停止

如果没有经历潮红, 就记录为“无热感”。

可以通过患者用电子日记卡(盒)记录的血管舒缩症状来确定效力。在筛选期间和在 12 周的整个治疗期间, 需要患者基于每日来记录血管舒缩症状的数目和严重度(轻度、中度或重度)。

在基线就诊时, 中度到重度潮红的频率可以在基线就诊前的连续 7 整天来检查, 以证明该患者适合包括在本试验中。基线评分是基于随机化前记录的非漏失的血管舒缩症状的连续 7 天。

在每一周, 中度到重度血管舒缩症状的总次数, 严重度评分 A 和混合评分 A 可以用下列算式来计算:

频率评分 A = (中度血管舒缩症状的次数) + (重度血管舒缩症状的次数)

严重度评分 A = (中度血管舒缩症状的次数) x 1 + (重度血管舒缩症状的次数) x 2 除以中度/重度血管舒缩症状的总次数

混合评分 A = (中度血管舒缩症状的次数) x 1 + (重度血管舒缩症状的次数) x 2

需要注意的是, 混合评分 A 等于严重度评分 A 乘以频率评分 A, 因此混合评分 A 对于多次经历重度血管舒缩症状的患者是特别大的。

也可以推导并分析基于轻度到重度血管舒缩症状的下列的效力变量:

频率评分 B = (轻度血管舒缩症状的次数) + (中度血管舒缩症状的次数) + (重度血管舒缩症状的次数)

严重度评分 B = (轻度血管舒缩症状的次数) + (中度血管舒缩症状的次数) x 2 + (重度血管舒缩症状的次数) x 3 除以血管舒缩症状的总次数

混合评分 B = (轻度血管舒缩症状的次数) + (中度血管舒缩症状的次数) x 2 + (重度血管舒缩症状的次数) x 3

对于与该评分有关的所有严重度水平来说, 血管舒缩症状数据漏失的天数不用来计算血管舒缩症状的频率, 严重度评分 A 和 B, 以及混合评分 A 和 B (否则假定为 0)。当相关血管舒缩症状的总次数等于 0 时, 将相关的混合严重度评分设定为漏失。

请注意, 混合评分 B 等于严重度评分 B 乘以频率评分 B。

频率评分 A 和 B, 以及混合评分 A 和 B 用每日平均数 (用无漏失信息的天数相除) 来表示。另一方面, 严重度评分 A 和 B 是没有单位的, 不需要如此相除。此外, 并不是特意以每日为基础 (然后平均) 来计算的, 因为这些每日严重度评分对较低的每日频率是高度敏感的, 因此将极大地影响平均数。

主要效力变量

为了分级, 4 个联合的主要效力参数可以是以下参数从基线开始的变化:

1. 在第 4 周中度和/或重度潮红的平均每日频率,
2. 在第 12 周中度和/或重度潮红的平均每日频率 (维持),
3. 在第 4 周的严重度评分 B 和
4. 在第 12 周的严重度评分 B ;

使用结转 (LOCF) 法在各周都记录血管舒缩症状的有效治疗天数期间。

分别确定所需的基线值为在记录血管舒缩症状的最多 7 个非漏失治疗前的天里 (即, 在第 1 天前) 记录的中度到重度血管舒缩症状的平

均每日次数和严重度评分 B。

漏失数据

对每周都使用没有漏失数据的最近 7 天作为一周，获取数据一直到并包括该周开始前 21 天(或直至第 1 天，以先到的期限为准)。只有在各个治疗周没有记录到血管舒缩症状的时候，才将先前治疗周的效力变量转入下期。因此，基线值不会转入下期，但对没有进行基线-后测定的患者的基线值敏感性分析将会转入下期。

次级效力变量

次级效力变量根据下列情况从基线变化：

- 1) 每连续治疗周(第 4 和 12 周除外)中度/重度血管舒缩症状的平均总每日频率；
- 2) 每连续治疗周血管舒缩症状的严重度评分 A；
- 3) 每连续治疗周血管舒缩症状的平均混合评分 A ；
- 4) 每连续治疗周轻度/中度/重度血管舒缩症状的平均总每日频率；
- 5) 每连续治疗周(第 4 和 12 周除外)血管舒缩症状的严重度评分 B；
- 6) 每连续治疗周血管舒缩症状的平均混合评分 B ；
- 7) 应答者的数目，其中应答者定义为每连续治疗周与基线相比，中度/重度血管舒缩症状的平均每日频率降低至少 50%的患者。
- 8) 减轻者的数目，其中减轻者定义为每连续治疗周平均每天发生最多一次中度或重度潮红的患者；

可以在效力分析中使用的评估窗

评估周	天
基线	第 1 天前连续未漏失的 7 天
第 1 周	2 ^a -8
第 2 周	9-15

第 3 周	16-22
第 4 周(主要时间点)	23-29
第 5 周	30-36
第 6 周	37-43
第 7 周	44-50
第 8 周	51-57
第 9 周	58-64
第 10 周	65-71
第 11 周	72-78
第 12 周	79-85

^a 首次摄取胶囊发生在第 1 天的晚上, 然后由此记录血管舒缩症状作为治疗前

其他变量

妇女健康调查表

可以通过自我管理调查表(WHQ)在基线、第 2 周、第 4 周、第 8 周和第 12 周的就诊中评估与健康有关的生活质量。

该 WHQ 包括在 4 个分数量表并分成 9 个亚评分测定的 36 个项目。每个项目可以如下评分: ‘明确是, 定义为=1’, ‘有时是=2’, ‘多数情况下不=3’ 和 ‘完全不=4’。把每个 ‘1’ 和 ‘2’ 的评分转换为值 ‘1’ 并将 ‘3’ 和 ‘4’ 的评分转换为 ‘0’。项目 7、10、21、25、31 和 32 是阳性的表达, 而其他项目是阴性表达。因此, 将这六项以相反的顺序转化。

如下以转换后的评分计算 9 个亚评分:

- a) 身体症状: (项目 14, 15, 16, 18, 23, 30, 35 的总和) / 7
- b) 情感低落: (项目 3, 5, 7*, 8, 10*, 12, 25*的总和) / 7
- c) 记忆/集中力: (项目 20, 33, 36 的总和) / 3
- d) 焦虑/恐惧: (项目 2, 4, 6, 9 的总和) / 4

- e) 性行为: (项目 24, 31* , 34 的总和) / 3
- f) 血管舒缩症状: (项目 19, 27 的总和) / 2
- g) 睡眠问题: (项目 1, 11, 29 的总和) / 3
- h) 月经问题: (项目 17, 22, 26, 28 的总和) / 4
- i) 吸引力: (项目 21*, 32*的总和) / 2

*) 项目是以相反顺序评分的。

†) 当变量 31 和 34 都未记录(例如, 患者没有性活动)时, 就不计算性行为的亚评分。

因此, 每个亚评分在 0 到 1 的范围内, 评分越低越好。

这 9 个亚评分 (身体症状、情感低落、记忆/集中力、焦虑/恐惧、性行为、血管舒缩症状、睡眠问题、月经问题和吸引力) 可以证明治疗组之间的不同效果。