

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/57

A61P 17/10 A61P 17/16
//(A61K31/57,31:565)



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02101867.7

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174751C

[22] 申请日 2002.1.16 [21] 申请号 02101867.7

[30] 优先权

[32] 2001. 1. 16 [33] US [31] 60/261,765

[32] 2001. 8. 16 [33] US [31] 60/312,961

[71] 专利权人 沃纳-兰伯特公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 简·布兰德曼 罗切尔·汉利

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 1 页 说明书 32 页 附图 2 页

[54] 发明名称 预防和治疗皮肤老化的方法

[57] 摘要

用含有雌激素和孕激素的组合物预防和治疗皮肤老化。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 雌激素和孕激素在制备用于预防和治疗痤疮的药物中的用途，其中雌激素为醋酸炔诺酮，孕激素为乙炔雌二醇。

5 2. 权利要求 1 的用途，其中该药物包含 1 mg 醋酸炔诺酮和逐渐增加剂量的乙炔雌二醇 20 μ g \times 5 天、30 μ g \times 7 天和 35 μ g \times 9 天。

3. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中所治疗的痤疮是寻常痤疮或囊肿性痤疮。

预防和治疗皮肤老化的方法

5

发明领域

本发明涉及通过给药含有孕激素和雌激素的组合物来预防和治疗哺乳动物皮肤老化的方法。本发明还涉及通过给药含有孕激素和雌激素的组合物来预防和治疗痤疮的方法。

10

发明背景

目前世界上人口正面临着会导致皮肤病态和成问题的整体老化过程的老化的高发病率。老化带来的一些问题是肤色、皮肤质量和纹理的变化。这都被泛指为皮肤老化，其特征是弹性的丧失、起皱纹和干燥的出现，并且有不规则色素沉着的形成。因为皮肤老化会带来医学和心理上的问题，所以正在增长的老化人口大部分处于这些疾病的并发症的风险中。全球变暖导致皮肤水合作用的缩减而臭氧层的侵蚀把人们暴露给引起皮肤光照老化的自然环境，这些都使上述状况更加恶化。

15 妇女的生活期望值已经提高，对 2050 年的预测中估计平均年龄在 81 岁。这样，妇女将处于体验与老化尤其是光照老化带来的皮肤苦恼的巨大风险中(Bergfeld, Int. J. Fertil., 1999; 44(2):83-95)。随着正常老化过程的发展，人们对需要有效诊断、控制、延迟皮肤老化的开始和治疗皮肤老化以保持身体健康和提高整个生活的质量。

25 皮肤老化的特征在于与伤口愈合的迟缓和皮肤血斑的形成有关的皮肤胶原的衰退和皮肤的变薄。皮肤老化的其他临床表现包括代谢过程的变慢、皮肤干燥、皮肤皱纹增多、皮肤血管形成的减少、皮肤弹性减弱和皮肤外观质量下降如斑点色素沉着和色斑。皮肤老化也伴有玫瑰色的加深、皮肤毛孔直径的扩大、干燥和皮肤粗糙。

30 皮肤状况随着年龄的恶化是由多种因素综合造成的。这些因素包括遗传性的、按年月顺序的老化、光照老化、行为老化、分解代谢老化和重力

老化和环境因素。其他类型的皮肤老化是内分泌老化，这是由激素系统如妇女的卵巢的机能障碍或衰退决定的。对到更年期的妇女来说，皮肤老化更加衰弱。

5 皮肤老化的临床后果会造成整个外表的老化。接着它会对各方面的生活问题包括社交、职业活动和个人心理状态有消极影响。

由于人们的生活期望值提高，所以提供保持健康皮肤和治疗和延迟皮肤老化的方法在临床上是十分重要的。

10 目前可用的控制皮肤老化的有效疗法很少。维甲酸润肤霜可用于治疗光照老化。 α -羟基酸、抗氧化剂、抗雄激素、湿润剂和脱皮剂(exfoliant)也用来控制皮肤的老化症状。也可以使用外科手术法如擦皮法、化学去皮法、软组织增加法、激光复平术、肉毒杆菌毒素(bergfeld, Supra.,1999)。

伴随着皮肤老化会经常见到皮肤病，皮肤病一般表现为痤疮。痤疮经常是妇女尤其是体验着的妇女的皮肤烦恼之一。在美国痤疮的发病影响到了1千7百万人以上。

15 寻常痤疮和更严重的囊肿性痤疮是痤疮的常见形式。寻常痤疮的特征是皮肤出疹，最常见于背部或胸部。这种疹由称之为白头和黑头的粉刺组成。丘疹是有炎性基底的隆起区和脓疱。囊肿性痤疮被定义为“有包裹不同比例的角蛋白和皮脂混合物的囊肿形成的痤疮”，Dorland 的 Illustrated Medical Dictionary, 第27版, Philadelphia: W.B.Saunders Co., 本文以下成为“Dorland”。

20 患者会患有诸如粉刺和炎性损害(丘疹或脓疱)、小结、潮红并隆起的损害(丘疹、脓疱和小结)之类症状的痤疮。

25 痤疮对身体外表和皮肤状况都有消极的影响。痤疮所引起的容貌损坏会随着老化的过程而加重。当痤疮痊愈时，挛缩会引起皮肤永久性变化如疤痕、色素沉着过多和角化病，它们都是老化的特征。这种作用随时间会累积成诸如出现凹痕和变色之类的身体影响。

30 痤疮对患者的幸福也有消极的影响，它会影响到社交、心理健康、生活质量、自尊和自信。痤疮会使已有的心理疾病如抑郁症加重。而且，由痤疮所引起的对身体和思想健康的消极影响会对患者的经济机会产生不利的结果。

本发明的一个目的是提供为治疗皮肤老化症状和延迟皮肤老化的有害作用的方法。

本发明的一个目的是为治疗皮肤老化提供了给药包含有效量的含孕激素与雌激素组合的组合物的新方法。

5 本发明又一个目的是为治疗皮肤老化提供了给药有效量的含固定量的合成孕激素与合成雌激素组合的组合物的新方法。

本发明还有一个目的是为治疗痤疮症状并延迟痤疮有害作用提供了给药有效量的含孕激素与雌激素组合的组合物的方法。

10 本发明的又一目的是为治疗痤疮提供了给药有效量的含合成孕激素与合成雌激素组合的组合物的方法。

发明概述

15 本发明为需要治疗的患者提供延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化的方法，包括给药有效量的含孕激素和雌激素的组合物。

在优选的实施方案中，本发明为需要治疗的患者提供延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化的方法，包括给药有效量的含固定量的孕激素与雌激素组合的组合物。

20 在更优选的实施方案中，本发明为需要治疗的患者提供延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化的方法，包括给药有效量的含固定量的醋酸炔诺酮(NA)和乙炔雌二醇(EE)的组合物。

在另外优选的实施方案中，本发明为需要治疗的患者提供延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化方法，包括给药有效量的在药学上可接受的载体中含1mg的NA和5 μ g的EE的组合物；和

25 为需要治疗的患者提供延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化的优选方法，包括给药有效量的在药学上可接受的载体中含1mg的NA和10 μ g的EE的组合物。

本发明的其他优选实施方案为需要治疗的患者提供延缓皮肤老化开始和治疗皮肤老化的方法，包括给药有效量的含孕激素和雌激素的组合物。

30 本发明为需要延缓皮肤老化开始和治疗皮肤老化的患者提供了治疗方法，

包括使用含孕激素和雌激素的组合物，给药孕激素同时循环给药雌激素，正如美国专利号 Re.36,247 所述的，本文将其作为参考文献。本发明也考虑给药各种剂量的孕激素和雌激素，正如美国专利号 Re.36,247 所述的，本文将其作为参考文献。

5 本发明另外优选方面也为患者提供了需要固定量的合成孕激素结合合成雌激素的治疗方法。本发明也考虑给药孕激素/雌激素组合物，正如美国专利 5,010,070, 5,552,394 或 5,898,032 中所述的，本文将其作为参考文献。本发明包括了按照美国专利 5,208,225 和美国专利 Re.36,247 所述剂量给药孕酮同时按照美国专利 5,208,225 中所用的剂量给药雌激素，更具体地说雌
10 激素剂是固定量的 NA。本发明公开了最好给药 0.1 到 1.0mg 的 NA，其中 NA 与孕酮或 EE 的比大约为 50:1 到大约 200:1。更具体地，本发明为需要治疗的患者提供了给药有效量的含固定量的 NA 和 EE 的组合物来预防和治疗皮肤老化的方法。在优选的实施方案中，本发明为需要治疗的患者提供了给药有效量的含 1mg 的 NA 和 5 μ g 的 EE 的组合物预防和治疗皮肤老化的方法。本发明优选的实施方案为需要治疗的患者提供了给药有效量的药
15 学上可接受的载体中含 1mg 的 NA 和 10 μ g 的 EE 的组合物预防和治疗皮肤老化的方法。

本发明的优选方面是为需要预防和治疗痤疮的患者提供了给药有效量的含孕激素和雌激素的组合物的治疗方法。

20 在优选的实施方案中，本发明为预防和治疗痤疮提供了给药有效量的美国专利 5,010,070 所述的含孕激素和雌激素的组合物的方法。

在优选的实施方案中，本发明为预防和治疗痤疮的患者提供了给药有效量的含 NA 和 EE 组合物的方法。

25 预防和治疗患者痤疮特别优选的方法包括给药有效量的 Estrostep® (Warner-Lambert 公司)，该药物在药学上可接受的载体中含有 1mg 的 NA 和逐渐增加的剂量的 EE；20mcg \times 5 天，30mcg \times 7 天，和 35mcg \times 9 天。

Estrostep Fe®提供了一种由 21 片口服避孕药片和 7 片富马酸铁片组成的持续给药的方案。富马酸铁片是现有的 28 天治疗方法中给药容易的药物，是非激素药，并且没有用于任何治疗目的。

30 给药激素替代疗法的妇女体验了诸如渗漏出血和/或斑点之类的不利结

果。渗漏出血和/或斑点出现使许多患者终止了激素替代疗法。

Femhrt™(Warner-Lambert 公司)是一种很好控制出血和/或斑点的制剂和
治疗方案。Femhrt 制剂降低了不想要的阴道出血和/或斑点的发病率。外观
的改良可能是因为 femhrt 制剂中所用的剂量和孕激素类型。给药 femhrt 的
5 妇女能够达到闭经并且更有可能继续处方所开剂量的给药治疗方案、体验
到了看病的减少和费用的节省。

本发明优选的方面是描述了用美国专利 5,552,394 中所述的雌激素和孕
激素治疗痤疮的方法。

10

本发明的详细描述

实施本发明方法的所需的化合物是雌激素并结合孕激素。所给药的含
孕激素和雌激素的组合物在美国专利 5,208,225 和美国专利 Re.36,247 中已
经进行了描述。这些化合物可用于延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化。

15

为了实施本发明,把雌激素和孕激素制备成适合于口服或胃肠外给药
以及经皮和颊内给药的药物组合物。在优选的实施方案中,按照美国专利
5,208225 和美国专利 Re.36,247 所述的方法制备孕激素和雌激素的组合物。
孕激素和雌激素组合物的优选制剂与以片剂、胶囊、糖浆、溶液、扁形胶
囊剂、颊密封剂形式口服给药的常用赋型剂和载体以及其他赋型剂组合。

20

用于口服的孕激素-雌激素组合片剂组合物的优选赋型剂是硬脂酸钙、乳糖
单水合物、微晶纤维素和玉米淀粉。该组合物也可以被制成用于例如肌肉
内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内等胃肠外注射的混合物。该化合物
可以溶于适当的稀释剂中。通过例如鼻内吸入将其给药。

下列定义适用于说明书和权利要求书中所用的术语。

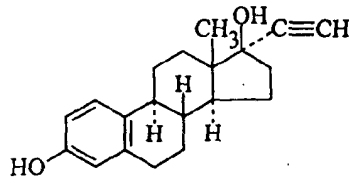
25

“femhrt™”是含有 1mg 的 DA[(17- α)-17-(乙酰基)-19-去甲孕-4-烯-20-
炔-3-酮]和 5mcg 的 EE[(17- α)-19-去甲孕-1,3,5(10)-三烯-20-炔-2,17-二醇]的
常为白色 D-形片的药用组合物。每片也含有硬脂酸钙、乳糖单水合物、微
晶纤维素和玉米淀粉。

它的结构式如下:

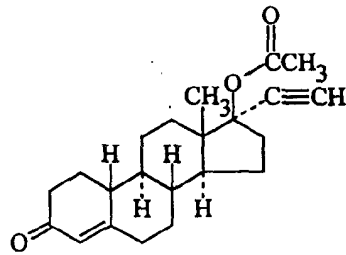
30

5



乙炔雌二醇
分子量: 296.41
分子式 $C_{20}H_{24}O_2$

10



醋酸炔诺酮
分子量: 340.47
分子式: $C_{22}H_{28}O_3$

15

具有上述特性的这类制剂常被称之为 femhrt, 它含有 1mg 的 NA/5mcg 的 EE 或者是含有 1mg 的 NA/10mcg 的 EE, 并且是一个口服孕激素-雌激素组合物的持续给药方案。

20 为了延缓与绝经有关的轻度到重度皮肤老化症状的开始和治疗轻度到重度皮肤老化, 建议把含 1mg 的 NA/5mcg 的 EE 和 1mg 的 NA/10mcg 的 EE 的 femhrt 每天给药一次。

25 通常医生给患者开含 1mg NA/5mcg EE 的 femhrt 丸在每天大约相同时间一天给药一次。如果忘记了剂量, 一旦患者记起就应当马上给药忘记的剂量。如果接近于下一个剂量的时间, 告诉患者跳过忘记的剂量而只给下一个正常计划的剂量。建议患者不要同时给药两个剂量。

本发明所考虑的优选疗法是含有 NA 和 EE 的组合片。每片含有或者 1mg NA 和 10 μ g EE 或者 1mg NA 和 5 μ g EE。

30 实施本发明方法所需的化合物是雌激素和孕激素的组合。给药的含孕激素和雌激素的组合物在美国专利 5,208,225 和美国专利 Re.36,247 和美国专利 5,010,070 中进行了描述。这些化合物用于预防和治疗痤疮。

术语“患者”指的是患有皮肤老化或显示出皮肤老化相关症状的哺乳动物，尤其是人。患者也可以是动物如狗、猫、马或牛。

术语“延缓皮肤老化的开始”指的是降低或避免与皮肤老化相关症状的出现。

5 术语“预防痤疮”指的是降低或避免与痤疮相关症状的出现。

术语“治疗皮肤老化”指的是对患者进行治疗从而控制与皮肤老化相关的症状。

术语“治疗痤疮”指的是对患者进行治疗从而控制与痤疮相关的症状。

10 术语“痤疮”指的是“毛囊皮脂腺单位的炎症性疾病…寻常痤疮是毛囊皮脂腺器官的慢性炎症性疾病，这种损害最常出现在脸部、胸部和背部。发炎的腺体会形成粉红色小丘疹，有时围在粉刺周围，所以它们有黑芯，形成脓疱或囊肿…” (Dorland)。寻常痤疮和更严重的囊肿性痤疮只是痤疮的两种形式。寻常痤疮的特征是皮肤出疹，最常见于背部或胸部。这类疹由称之为白头和黑头的粉刺组成。丘疹是有炎症基底的隆起区和脓疱。囊肿性痤疮被定义为“有包裹不同比例的角蛋白和皮脂混合物囊肿形成的痤疮” (Dorland)。患者会得有粉刺和炎症损害(丘疹或脓疱)、结节、红色和隆起损害(丘疹、脓疱和结节)的痤疮。当痤疮愈合时，出现的挛缩经常会引起皮肤上的永久性变化如伤疤和色素沉着过多和角化病。这种作用随着时间会积累成诸如出现凹痕和褪色之类的身体影响。小结可能是化脓的或出血的。小结可以被评定为很少、许多、中度或一些小结。

25 术语“皮肤老化”指的是诸如代谢过程变缓的皮肤变化。这些症状包括由年月顺序引起的变化，它取决于时间的流逝，有遗传成分如真皮和皮下组织的程序化萎缩。重力对皮肤的作用也会引起皮肤老化，如皮肤下垂。内分泌的老化与激素系统的功能失调或老化有关的激素变化有一定联系。皮肤的老化也与使皮肤变黄的皮肤血管形成的减少有关。老化还与真皮的变薄有关，它会引起皮肤萎缩，真皮细胞构成的减少会形成不规则的纹理，纤维弹性的丧失会产生细线，并且机械性能的恶化造成皮肤松弛。老化与皮肤的变化如代谢过程减慢、真皮变薄、毛囊、汗管和皮脂腺密度的下降都有关系。老化也与血管、皮肤胶原、脂肪和弹性纤维的丧失有关。这种

30 皮肤老化的症状造成了真实年龄的憔悴外表。

行为老化决定于诸如饮食、烟草、酒精滥用和药物使用之类的因素。

光照老化取决于诸如紫外线和红外线照射之类的因素。光照老化会造成皮肤干燥、痣、细线、毛细血管扩张和日光角质化。暴露于风和化学物质也会引起皮肤老化。在皮肤老化中，改变了细胞成熟，造成了干燥的纹理和日光角质化。黑素细胞变化的出现会引起日光痣和脱皮色素的淀积。胶原数量和强度的减少和日光弹性细胞变性会造成皮肤的细皱纹。老化也会引起脉管的胶原支持物的消失，招致老年衰弱性紫癜。皮肤老化也会引起血管网的变化，这种变化是以皮肤的黄色调和失去粉红色为特征的。代谢过程的增加、皮肤慢性炎症的状态、不规则色素淀积、弹性细胞变性(干燥和黄色污点)、皮肤干燥和干燥、以及毛细血管扩张也都是外部老化的特征。

5 分解代谢的老化是由慢性间发性衰弱疾病如感染和癌症所决定的另一种类型的老化。

遗传性老化是由患者的遗传成分所决定的并能够造成未成熟的老化和光照老化。

本文所包括的皮肤老化的治疗指的不仅是控制由老化过程所带来的医学损坏，而且还包括全面提高与老化过程有关的生活质量。本文所考虑的皮肤老化治疗也包括提高与老化过程表现有关的心理和社会的幸福。

本发明也考虑改善患者皮肤的健康。

术语“有效量”指的是孕激素和雌激素延缓特定患者皮肤老化或痤疮所表现出的症状的开始或治疗这些症状所需的用量。例如，醋酸炔诺酮口服后被完全并快速脱乙酰化成为炔诺酮，而 NA 是不能从口服过的炔诺酮中分辨出来的。fenhrt1/5 片中的醋酸炔诺酮和 EE 会被快速吸收，给药 1 到 2 小时后一般就出现炔诺酮和 EE 的最大血浆浓度。二者在口服给药后都经过第一次(first pass)代谢，导致炔诺酮的绝对生物利用度大约为 64% 而 EE 为 55%。例如，给需要治疗的患者给药有效量的 Estrostep 来预防和治疗痤疮的方法，其中的 Estrostep 在药学上可接受的载体中含有 1mg NA 和逐渐增大剂量的乙炔雌二醇；20mcg×5 天、30mcg×7 天和 35mcg×9 天。也可以给药其他剂型。

“雌激素”是大家熟知的甾族化合物。现在已知许多雌激素，并且许多已经用作妇女的激素替代。雌激素主要对发育和保持女性生殖系统和第二性征起作用。尽管循环中的雌激素存在代谢互换的动态平衡，但雌二醇是人细胞内主要的雌激素并且实际上在受体水平上比雌酮和雌三醇更有

效。正常循环的成年妇女的雌激素的主要来源是卵巢滤泡，它根据月经循环期能够每天分泌 70 到 500mcg 的雌二醇。绝经后，大多数内部雌激素的产生是外周组织把肾上腺皮质分泌的雄甾烯二酮转化为雌酮。这样，雌酮和硫酸盐共轭化形式硫酸雌酮是绝经后妇女最丰富的循环性雌激素。EE 的

5 药理作用类似于内源性雌激素的药理作用。

“孕激素”也是大家熟知的甾族化合物，其特征在于它们会引起动物类似于天然激素孕酮的生理反应。许多合成的孕激素都是已知的并且已经用于激素替代和避孕。孕激素提高了细胞的分化并且常常通过降低雌激素受体水平、增加对较低活性的代谢产物的局部雌激素的代谢或者诱导对雌

10 激素的细胞反应迟钝的基因产物来对抗雌激素的作用。孕激素通过结合特殊孕酮受体在靶基因中与孕酮反应元件相互作用来对靶细胞起作用。现已在女性生殖道、乳房、脑下垂体、下丘脑、骨、骨骼组织和中枢神经系统中鉴别出了孕酮受体。孕激素会产生与天然存在的激素孕酮类似的子宫内膜的变化。

15 术语“雌激素和孕激素药剂的固定组合”指的是能够提供缓解绝经症状而副作用最小的组合。例如，这类固定组合是女性个体为激素缺乏有关状况给药含有固定比例的雌激素/孕激素的制剂的组合物和方法。当以连续顺序给药时，含有固定剂量的 EE 例如 0.1 到 1.0mg 的组合物会给患者带来可接受的激素水平。NA 和 EE 的固定组合，尤其是用于低剂量片剂的剂量，

20 其中 NA 的比例可以从大约 1: 100 到大约 1: 1000 而 EE 的比例可以从 1: 2000 到大约 1: 100,000，以片总重计。该工艺使用了加入压片赋型剂的两种组份的药物稀释液。

药物动力学

吸收度和生物利用度

25 醋酸炔诺酮在口服后会完全快速地脱乙酰作用形成炔诺酮，NA 是从口服后的炔诺酮中无法分辨出来的。femhrt 1/5 片中的醋酸炔诺酮和 EE 可以被快速吸收，通常在给药后 1 到 2 个小时出现炔诺酮和 EE 的最大血浆浓度。二者口服后都经过第一次代谢，所以炔诺酮的绝对生物利用度大约是 64% 而 EE 是 55%。Femhrt 1/5 片的生物利用度与炔诺酮的溶液相似，但对 EE 来说

30 稍微差一些。NA/EE 片与高脂肪食物一起给药会降低 EE 的吸收速率但不降低其吸收量。NA/EE 片与食物一起给药后，炔诺酮的吸收量会增加 27%。

由于测定敏感度的限制，所以全部 femhrt 1/5(1mg NA/5mcg EE)的整个药物动力学曲线是没有特点的。尽管如此，在 18 名绝经后的妇女中以 1mg NA/10mcg EE 的剂量研究了多次给药的药物动力学。图 1 显示了平均血浆浓度，表 1 中可以找到药物动力学参数。根据人群药物动力学的分析，与 0.5mg NA/2.5mcg EE 片相比较，1mg NA/5mcg EE 和 1/10 的炔诺酮的稳定状态的平均浓度与剂量呈稍微高一些的比例关系。这可以解释为性激素结合球蛋白 (SHBG)浓度较高。对 0.5mg NA/2.5mcg EE 片和 femhrt 1/5 片来说，EE 稳定状态的平均血浆浓度与剂量呈比例，但是 NA/EE 1/10 片稳定状态浓度低于按比例增加。

10 图 1.在连续口服 1mg NA/10mcg EE 片后炔诺酮和乙炔雌二醇的稳定状态(第 87 天)的平均血浆浓度。

15

表 1.给药 1mg NA/10mcg EE 片后单次量(第 1 天)和稳定状态(第 87 天)的药物动力学参数平均值(SD)^a

	C _{最大}	T _{最大}	AUC(0-24)	CL/F	T1/2
炔诺酮	ng/mL	小时	ng·小时/mL	ML/分钟	小时
第 1 天	6.0(3.3)	1.8(0.8)	29.7(16.5)	588(416)	10.3(3.7)
第 87 天	10.7(3.6)	1.8(0.8)	81.8(36.7)	226(139)	13.3(4.5)
乙炔雌二醇	pg/mL	小时	pg·小时/mL	ML/分钟	小时
第 1 天	33.5(13.7)	2.2(1.0)	339(113)	ND ^b	ND ^b
第 87 天	38.3(11.9)	1.8(0.7)	471(132)	383(119)	23.9(7.1)

20

^aC_{最大}=最大血浆浓度；T_{最大}=C_{最大}的时间；AUC(0-24)=给药间隔血浆浓度-时间曲线下的区域；CL/F=表观上的口服清除率；t_{1/2}=消除的半衰期。

^bND=无法测定。

- 5 根据人群药物动力学分析，估计 femhrt 1/5(1mg NA/5mcg EE)的稳定状态的炔诺酮和 EE 的平均浓度(C_{ss})分别是 2.6ng/mL 和 11.4pg/mL。

在所研究的绝经后的人群(年龄 40 - 62 岁)中发现 EE 和 NA 的药物动力学不受年龄的影响。

分布

- 10 炔诺酮和 EE 的分布体积在 2 到 4L/kg 的范围内。两种甾族化合物的血浆结合蛋白是大量的(>95%)；炔诺酮与白蛋白和 SHBG 结合，而 EE 只与白蛋白结合。尽管 EE 不与 SHBG 结合，但它诱导 SHBG 的合成。

代谢

- 15 炔诺酮要经过大量的生物转化，开始通过还原，接着与硫酸盐和葡萄糖苷酸结合。循环中的大多数代谢物是硫酸盐，伴有解释为大多数尿液代谢物的葡萄糖苷酸。少量的 NA 以代谢方式转化成 EE，这样给药 1mg 的 NA 后暴露给 EE 相当于口服了 2.8mcg 的 EE。乙炔雌二醇也通过氧化和通过与硫酸盐和葡萄糖苷酸结合被大量代谢。硫酸盐是 EE 的主要循环结合物并且葡萄糖苷酸是尿液中的主要成分。最初氧化代谢物是 2-羟基的 EE，是由细胞色素 P450 的 CYP3A4 异构重整所形成的。人们认为部分 EE 的第一次代谢出现在胃肠道粘膜。乙炔雌二醇可以经过肠肝循环。
- 20

下面详细的临床研究证实了雌激素-孕激素的药用组合物对需要延缓皮肤老化的开始和治疗皮肤老化的患者是有效的。

25

实施例 1

该实施例是随机抽样、双盲、双对照剂、安慰剂对照的、多中心研究来测定 NA 和 EE 在控制绝经妇女的轻度到中度老化相关的皮肤变化的作用。

- 30 该试验调查了 NA 和 EE 对绝经后的妇女延缓皮肤老化开始和治疗皮肤老化的能力。

该试验的目的是测定 femhrtTM(1mg NA/5μg EE)或 1mg NA/10μg EE 相

对于安慰剂在控制绝经后妇女与老化有关的皮肤皱纹、干燥和松弛的作用。

试验人群是由患有被评价为轻度到中度老化相关的皮肤变化的年龄在45到60岁的健康绝经后妇女组成。

该试验是48周、随机、双盲、双对照剂、安慰剂对照的多中心研究。

- 5 以1:1:1的比例随意挑选这些妇女,使其接受1mg NA/5 μ g EE、1mg NA/10 μ g EE或安慰剂48周的治疗。

把第48周进行的下列测定看作初级疗效参数:皱纹、松弛/下垂、纹理/干燥和在眶周(星形)区的皱纹深度,这些都是用东-西(EW)向检查的曲线(Ra)下的区域通过皮肤复制物的图像分析来测定的。

- 10 次级疗效参数包括上述四个在第24周的初级疗效测定。它们还包括在第24和48周的下列参数:在下颌区的皱纹深度,这可使用NS向检查的阴影和最大阴影宽度对皮肤复制物的图像分析测定;在眼眶周围(星形)区皱纹的深度,这可用北-南(NS)向的Ra和NS和EW向所检查的阴影测定;下颌和上颊区的皮肤弹性可由下列特殊区域的时控变形和弹回来测定:

- 15
- 眶周(星形)区的皱纹;
 - 口周区的皱纹;
 - 眼眶下区的皱纹;
 - 眼眶下区的松弛/下垂;
 - 下颌区的松弛/下垂;
- 20
- 前额的纹理/干燥;
 - 面颊的纹理/干燥;

在选定的研究中心,使用受试者的照片对受试者皮肤的整个外观进行临床小组评估;并且还有绝经-特殊时期的生活质量的问卷调查(MENQOL),该问卷包括覆盖皮肤和头发具体问题、治疗满意度和其他不包括在原始

- 25 MENQOL项目的补充栏。

在统计的基础原理和分析中,第1类型的总误差率规定为0.05。由于有四个初级观察目标,用Hochberg所制定的方法进行多重比较判断。假设 $P_1 \leq P_2 \leq P_3 \leq P_4$ 是按照顺序观察到的p-值:

- 30 第1步:把 P_4 与0.05比较。如果 $P_4 \leq 0.05$,我们可以断言全部4个初级比较在统计学上都是显著的。

第2步:如果 $P_4 > 0.05$,我们接着把 P_3 与 $0.05/2=0.025$ 比较。如果

$P_3 \leq 0.025$ ，我们可以断言有关 P_1 到 P_3 的比较在统计学上都是显著的。

第 3 步：如果 $P_3 > 0.025$ ，我们接着把 P_2 与 $0.05/3=0.0167$ 比较。如果 $P_2 \leq 0.0167$ ，我们可以断言有关 P_1 和 P_2 的比较在统计学上是显著的。

第 4 步：如果 $P_2 > 0.0167$ ，我们接着把 P_1 与 $0.05/4=0.0125$ 比较。如果 $P_1 \leq 0.0125$ ，我们可以断言与 P_1 有关的比较在统计学上是显著的。

假设高剂量组具有较高疗效时，就进行下步趋势试验，即首先进行 1/10 剂量组和安慰剂组之间的四个初级比较。只为了那些显著性目的然后进行 1/5 组和安慰剂组之间进行比较。这些比较将在相同水平按照 Hochberg 步骤在较高剂量进行。这种封闭步骤将确保第 I 类型总误差控制在 0.05。

10 如果至少一个初级比较是显著的，该试验将被看作是相应表现的阳性试验。

样品大小的计算取决于 90 % 基数和第 I 类型的误差率 $\alpha=0.05/4=0.0125$ 。

按照 FDA 文件‘ Summary Basis for Approval : Renova ’(1993)，在 Renova 15 试验(Ra)的初级端点是与 R_z 高度相关的，其中 R_z 是在好几个公开的 HRT 试验中所用的正和负光偏移的测定值。假定对 HRT 没有可信的 Ra 治疗效果的估计，按照 Schmidt(1996)的 R_z 测定值计算样品的大小。如果我们假设 1/10 和安慰剂组之间 R_z -D 测定值差异是 $9\mu\text{m}$ 而相应的标准偏差是 $18\mu\text{m}$ ，每组样品的大小将会是 121。假定有 30 % 的失控率，则每组所估计的 20 样品大小就是 170。

研究者测定的最初端点被定义为没有恶化受试者的百分数。以试验中的安慰剂参考为基础来事先定义恶化。

恶化将通过打最高分来决定，这样至少 50 % 的安慰剂受试者有那种变化或有更大变化。

25 假设在安慰剂组中有 50 % 的受试者“没有恶化”，同时在 1/10 组中，就有 75 %。按照 $\alpha=0.05/4=0.0125$ 和电力 = 0.90，样品大小为 113。假定有 30 % 的失控率，每组所测定的样品大小就是 170。

总之，对试验中的 510 个受试者总数来说，每组 170 的样品大小是足够的。

30 预计试验中登记的受试者的总数将在 400 到 600 名之间。

在 1000 名以上的绝经后妇女中检查连续口服低剂量的 NA 和 EE 的作

用的试验证实了在经绝期阵发性发热感的频率和严重程度方面有与剂量有关的显著下降作用，以及在骨矿物密度方面有与剂量有关的显著增加作用，对子宫内膜没有不利结果。相对而言，用这种组合产所报道的相关不利后果是少见的，这正如 HRT 临床试验所预料的。该试验将评价 NA 和 EE 的 2 种
5 剂量组合物(1mg NA/5 μ g EE 和 1mg NA/10 μ g EE)相对与安慰剂对绝经妇女皮肤老化的作用。

该试验的目的就是为了评价 NA 和 EE-的 1mg NA/5 μ g EE 和 1mg NA/10 μ g EE 2 种剂量组合物相对与安慰剂对绝经妇女控制与皮肤老化有关的皮肤皱纹、干燥和松弛方面的作用。

10 这是随机、双盲、双对照剂、安慰剂控制的多中心试验。在筛选期/基线期将对好象适合于该试验的妇女进行评估。符合条件的妇女将进入该试验的 48-周双盲期并随机分发给她们 1mg NA/5 μ g EE、1mg NA/10 μ g EE 或安慰剂。在 1/5 治疗组中的那些受试者将接受活性 1/5 片和相当于 1/10 的安慰剂片。在 1/10 组的那些受试者将接受活性 1/10 片和相当于 1/5 的安慰剂片。
15 在安慰剂组的那些受试者将接受相当于 1/10 和相当于 1/5 的安慰剂片。

试验设计见图 2

20

25

符合试验要求的受试者在基线期(随意挑选前)将进行下列步骤：眼眶

周围(星形)和下颌区的皮肤复制和 MENQOL 问卷调查, 包括覆盖皮肤和头发具体问题、治疗满意度和其他不包括在原始 MENQOL 项目中的补充栏。

另外, 在选定的研究中心, 使用 DermaLab®吸杯和面部照相进行下颌和上面颊的皮肤弹性测定。

- 5 根据医疗历史、皮肤评价、身体和骨盆检查、Pap 涂片、乳腺造影和常规实验室检查包括阴性妊娠(hCG)试验, 符合包括的所有标准并不与任何排除的标准向违背的受试者可以进入治疗期。不符合这些要求的受试者在以后将不再予以筛选。

- 10 在治疗期, 按照下列所述随意挑选受试者。按照准备好的随意挑选计划, 符合要求的受试者在筛选/基线期结束时来到诊所并被随机分配到 3 个治疗组中的其中之一。治疗组是 1mg NA/10 μ g EE; 1mg NA/5 μ g EE 和安慰剂。

- 15 给每组中的每个受试者分发带有在整个试验治疗期的每天晚上给药每瓶中的 1 片说明的两个瓶子。在 1/10 治疗组中的受试者接受 1/10 活性片和相当于 1/5 的安慰剂片的治疗。在 1/5 组中的受试者接受 1/5 活性片和相当于 1/10 的安慰剂片的治疗。在安慰剂组中的受试者接受相当于 1/10 和相当于 1/5 的安慰剂片。同时也提供补充钙。

每天给受试者日记并对它们的使用加以指导。早期绝经妇女可能有妊娠的危险, 应当建议她们使用避孕的不同方法如避孕套或女性障碍法。

- 20 受试者在第 4、12、24、36 和 48 周回到诊所。在每次访诊时, 受试者将进行下列步骤:

- 包括血压的临床评价;
- 收集和审阅受试者的日记和药物顺应性;
- 发放试验药物并收集使用的药物容器; 和
- 25 · 对药物使用的评价同时对不良后果的查询。

另外, 在第 12、24 和 48 周:

- 受试者皮肤状况的研究者评估;
- 眼眶周围(星形)和下颌区的皮肤复制; 和
- 在选定的研究中心, 使用 DermaLab 吸杯进行下颌和上面颊的皮肤
- 30 弹性评估。

在第 24 和 48 周的其他步骤:

· MENQOL, 包括覆盖皮肤和头发具体问题、治疗满意度和在原始 MENQOL 中没有包括的其他项目的补充栏。

在选定的研究中心, 在第 24 和 48 周得到受试者的照相。

5 在第 48 周最后一次访诊中, 所有受试者应当完成身体和骨盆检查、Pap 涂片、TVU、乳腺造影和称量体重。收集禁食血液和尿液样品用于常规安全检查。如果有临床要求, 可以得到子宫内膜的活组织检查。

将随意挑选总共 510 位受试者。该试验将使用竞争性注册。当这个数量的受试者被随意挑选到试验的双盲期, 就结束注册期。

通过测定初级和次级疗效参数来评估疗效。

10 HRT(CI-376,femhrt)是含有 NA 和 EE 的组合片。对每个活性治疗组, 每活性片含有 1mg NA 和 10 μ g EE 或者 1mg NA/5 μ g EE。

如下描述剂量治疗方案。在随机访诊时(第 2 次访诊, 第 1 天试验)给符合条件的受试者 2 瓶试验药物, A 瓶和 B 瓶以及钙片, 在第 3 次访诊时, 给 4 瓶试验药物, 第 4、5 和 6 次访诊时, 给 6 瓶。由试验协调者或研究者 15 指导受试者在晚上每天一次从 A 瓶给药 1 片从 B 瓶给药 1 片并且每天给药 2 片钙(1000mg)。指导受试者在试验的双盲期的 48 周给药所述药物。

因为 QOL 的补充栏是现在制定的, 所以要在该试验之外的有效性试验中进行全部的心理测验的确认。这种分析将包括在治疗人群、同一性、区别有效性、项目内部一致性、任何最高或最低影响的评估、标准-标准的相互关系和临床有效性之内的方法有效性的评估。在有效性试验中也将制定 20 附加栏的分数运算法则。为了反映有效性试验的结果将更新推理分析计划。这些都将在不盲目的数据分析前完成。在推理分析计划中将详细制定整个 QOL 的疗效比较。下面描述了统计学基数和样品大小的研究。

样品大小的计算是基于 90%的基数。

25 按照 FDA 文件 ‘Summary Basis for Approval: Renova’ (1993), 初级疗效参数 Ra 是与 Rz 高度相关的。假定 Ra 治疗效果评估是不可信的, 按照 Schmidt 的 Rz 测定值来计算样品大小。如果我们假设 1/10 和安慰剂组之间 Rz-D 测定值差异是 9 μ m 而相应的标准偏差是 18 μ m, 每组的样品大小将是 121。假定有 30%的失控率, 对每组估计的样品大小就是 170。

30 假设在安慰剂组中有 50%的受试者“没有恶化”, 同时在 1/10 组中, 就有 75%。按照 $\alpha=0.05/4=0.0125$ 和基数 = 0.90, 该样品大小就为 113。假

定有 30% 的失控率，每组所测定的样品大小就是 170。

总之，对试验中的总共 510 个受试者来说，每组 170 的样品大小是足够的。

术语：

5 细皱纹：该指标表示对表面皱纹(即阴影穴纹或线)的数目和深度的肉眼评估。细皱纹一般出现在眼眶和口周区并且从眼睛和口还常发现粗皱纹。

粗皱纹：该指标表示粗皱纹(即深线、皱纹或折痕)的数目和深度的肉眼评估。粗皱纹出现在前额、眉间、下颏和鼻额以及眶周区，它们位于比细皱纹更近的眼和口之处。

10 Ra:：确定中线上下的偏差面积(AUC)的复制物的分析。

Rz:确定最大和最小高度之间的平均差异的复制物的分析。

阴影：确定标准区域内暗影所占总面积的复制物的分析。

研究者按照下列方案评估面部皮肤。

15

调查和操作时间表

调查	1 ^a 筛选 ^a	2 基线	3	4	5	6	7
周	4-周	0	4	12	24	36	48
普遍赞同	X						
医疗历史	X						
体检	X						X
骨盆检查和Pap涂片	X						X
经阴道的超声	X						X
乳腺造影 ^b	X						X
血清FSH和雌二醇	X						
血液、化学和脂质 ^c	X						X
尿分析(测验片)	X						X
调查者皮肤评估	X			X	X		X
生命体征		X	X	X	X	X	X
不利结果		X	X	X	X	X	X
同用药物		X	X	X	X	X	X
发放试验药物/日记		X	X	X	X	X	
收集药物/日记			X	X	X	X	X
面部照像 ^c	X				X		X
皮肤弹性 ^d		X		X	X		X
皮肤表面复制		X		X	X		X
生活质量问卷调查		X			X		X

a 尽管筛选步骤需要1次以上调查，但全部列为“第1次调查”。

b 如果在试验开始6个月内进行乳腺造影，上述结果也可使用。

c 如果必要的话重复

d 只在选定部位

5 目前没有光照数值或描述性标准来评估真正的皮肤老化。但已制定了好几个标准来评估外表光照老化。Griffiths C, Wang TS, Hamilton TA, Voorhees JJ, Ellis CN. 用于评估皮肤光照损害的光照数值标准, Arch Dermatol., 1992; 128:347-351 使用了 10 分标准来评估皮肤的光照损害。以此为例, 制定用于评估皮肤皱纹、松弛和纹理的标准。

把光照数值和描述性标准作为研究者评估与老化有关的皮肤变化程度的指导。皮肤老化的程度将被分为 10 个级别(0-9)。这些标准在下列范围内:

(0: 无; 1-3: 轻度; 4-6: 中度; 7-9: 严重)

10 为了符合该试验的条件, 变化的程度必须是轻度到中度。在任何区域评价为 7 或更高的任何受试者都将被排除。

面部皮肤皱纹和松弛度的评价

15 评估绝经后妇女的面部照片并选择作为皮肤老化的典型例。对表示下列每个面部区皮肤老化的增长严重程度(皱纹或松弛/下垂)照片组打分: 0 没有、1 到 3 轻度、4 到 6 中度、或 7 到 9 严重。给照片打分是为了评估眶周区(星形)、口周区和眶下区的皱纹; 并且按照下列方案测定眶下区和下颌区的松弛度/下垂度。

20 使用光照数值参考手册作指导, 研究者应当在肉眼检查受试者后给上述每个区域选择 0 到 9 的分数。把分数输入适当的 CRF 中。研究者对受试者的评估应当在整个试验中由同一研究者完成。

面部皮肤皱纹的整体评价

研究者应当把眶周、口周和眶下区的皱纹分数相加得到整体面部皱纹分数。把该分数除以 3 并输入带有个体区域分数的 CRF 上。然后没有整体皱纹的分数是 0, 轻度为 1 到 3, 中度为 4 到 6 并且严重为 7 到 9。

25 对面部皮肤松弛度/下垂度的整体评价打分

研究者应当把眶下和下颌区的松弛度/下垂度的分数相加得到整体面部松弛度/下垂度的分数。把该分数除以 2 并输入带有个人区域分数的 CFR 中。然后没有整体松弛/下垂的分数为 0, 轻度为 1 到 3, 中度为 4 到 6 并且严重为 7 到 9。

30 对面部皮肤纹理/干燥的整体评价的分级

研究者应当在肉眼和触觉检查受试者的前额和面颊后选择分数。把这

些分数输入适当的 CGR 中。

分数	描述
0 无	没有隆起的鳞屑可见迹象； 触摸皮肤光滑
1-3 轻度	没有隆起的鳞屑可见迹象； 触摸皮肤微微粗糙
4-6 中度	一些区域可见鳞屑； 触摸皮肤中度粗糙
7-9 严重	许多区域可见鳞屑； 触摸非常粗糙

皮肤复制的方法

使用 Silflo 物质的皮肤表面压迹技术

5 1. 注射器的填装：打开 silflo 的新瓶时，向其中倒入一瓶溶剂并充分混合，用压舌片搅拌。由于稠度缘故不易摇晃。然后把 Silflo 倒入 10cc 注射器。注意在工作日结束时把注射器的内容物倒回瓶中，因为该混合物容易在注射器和瓶中分层。

10 2. 受试者的准备：确信受试者在复制前大约 30 分钟已经洗脸。油类和化妆会阻碍得到好的结果。在研究区放置有标记的定位环(从达拉斯的 CuDerm 公司可以买到)。确信皮肤不紧张。再保证每次环上的标号指在相同方向。作星形的痕迹时，你不要让受试者平躺，因为这样会产生整容的作用。确保拍摄放在基线处环的近照，这样你在下列访诊时就有一个参考。放置环后，让受试者躺下，使医生容易涂 Silflo。

15 3. 物质的准备：为了作一个复制，在一片蜡纸上放 0.4cc(注射器上 2 格)的 Silflo。在 Silflo 上放一滴催化剂并迅速将其混合。你需要保证一滴催化剂与全部 Silflo 都混合。大约 20 秒后，开始把物质收集到压舌片上并用力挥动将其分布于孔上。在催化剂上换盖，因为催化剂有储藏寿命并将会干燥而密封孔。如果孔确实干燥，使用大头针或修纸剪打开它。当你打开新瓶时这些也是必需的。

20 4. 压迹：几分钟后，触摸复制物背面检查干燥程度。如果它不发粘，拉下，除去带子并放置在有标记的薄玻璃纸信封上。应当给该环作标记。开始时，你想在每个部位作两个复制物，这样皮肤中心可以选择技术上最

好的一个。如果在除去环后在孔下皮肤上还有白色物质，说明该物质没有完全混合。在复制物上也将出现发光点。请作另外一个。

- 在皮肤研究中心，进行图像分析。每个复制物被放在连接计算机的照相机下。将光以大约 25 度照射在复制物上。这会使皮肤的反向复制物上产生阴影。抓取数码像，然后用图像 Pro Plus 软件包中所编写的程序分析。计算被阴影覆盖区的百分数。数值越低，皮肤越光滑。

皮肤弹性

Cortex Technology DermaLab®吸杯

- 随着老化，皮肤不再表现为理想物，并且随着持续紧张，逐渐增加变形。这种变化过程术语称之为“蠕变”，它是皮肤粘性增加的结果。当紧张消除时，皮肤不能迅速恢复到初始状态，而保持轻微的变形，这种现象称作滞后作用，它也是粘性的结果。

- 使用具有弹性模型的 DermaLab®评估皮肤弹性。在试验部位放置的吸针能够产生高达 65kPa 的真空，它由较高和较低的高度为 1.5mm 的传感器组成。探测孔的直径是 10mm，并且为了最小的皮肤斜纹，吸针本身只能有大约 7g 的超轻重量。该针用粘性环固定在专门小组成员的部位。一旦启动，就使用真空，并且一旦皮肤接触到较低的传感器，就开始测定并持续到皮肤到达较高传感器。然后在真空重新开始前 10 秒钟，让皮肤放松，总共 4 个循环。E 是在较低和较高传感器上观察到的压力差基础上的比率并且相当于弹性模量。

使用 DermaLab 吸杯：

1. 确保你的 DermaLab 在上面并在正确的线路上。
2. 让被测区处于舒适位置。
3. 从卷筒上取下粘性环。
4. 剥去衬背纸。
5. 把该吸针放在拇指和食指之间，使粘性环对准吸针以确保它没有重叠在探测孔上。
6. 把该吸针稳固地放在被测表面。如果它是垂直表面，采取步骤确保该吸针不会掉下来，如固定绳。
7. 按启动键并等到测定结束。
8. 把输出指示的记录看作源文件，应当将其与受试者的图表一起归档。

完成适当的 CRF。

面部摄影的方法

摄影方法

- 5 在试验期的临床摄影中，唯一允许变化的就是皮肤状况本身。所以，任何与该状况无关的东西(珠宝、化妆品、衣服、家具、墙壁等)要从摄影视野中除去，从最后拍摄过程中进行筛选。要对受试者强调试验最后的好照片必要性，从而保证她们的合作。胶片乳剂、灯光、结构、曝光和再现率必需保持不变。最后，画面应当象慢转速拍摄后用普通速度放映的电影那样读取。

10

实施例 2

在治疗中等程度的寻常痤疮中 Estrostep 的疗效和安全性

—6 个月的随机、双盲、安慰剂对照的平行组多中心试验

- 15 该试验是为评价 Estrostep 相对于安慰剂来说在 6 个月中等程度的寻常痤疮治疗中的功效和安全性而设计的。

方法：6 个循环、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心试验评价雌激素在治疗正常循环的妇女中等程度寻常痤疮的功效和安全性。

- 20 受试者的诊断和标准：健康女性受试者，年龄在 14-49 岁之间，月经初潮后 ≥ 1 年，月经循环的基线是 ≤ 42 天，有 20 到 100 个黑头粉刺和 20 到 65 个炎性损害(丘疹或脓疱)和不超过 5 个小结的中等程度的面部痤疮，对局部抗痤疮治疗没有相当的反应。把怀孕或授乳的受试者，或有其他明显的脸部疾病或伴有全身疾病，或者有迹象表明有明显的内分泌病如明显的妇女多毛症的受试者从试验中排除。

初级疗效终点：

- 25 · 损害计数：从基线到试验结束痤疮损害、炎性损害和黑头粉刺的总数的变化

· 在试验结束时面部痤疮的整体评估

统计方法：

· 损害计数：

- 30 就从基线到试验结束的变化而言，使用协方差分析(ANCOVA)模型来分析治疗组之间的差异，包括治疗组的作用、基线的损害计数和研究者。

计算所评估的治疗功效模型(Estrostep-安慰剂)的 95 % 置信区间。

- 面部痤疮的整体评价

5 研究者使用分层抽样的 Cochran-Mantel-Haenzel(CMH)方法在试验结束时比较治疗组的面部痤疮整体评价。对初次分析来说,把“没有”、“最小”和“轻微”的等级看作“改善”;把其他等级看作“没有改善”。对支持性分析来说,把“没有”或“最小”等级看作是“改善”;其他等级看作“没有改善”。

最初的推论是以意向到治疗(ITT)人群为主,伴有对“可评价”的人群进行的相似分析,在盲目化基础上将其定义的。

10 再次和安全性分析:

- 在每次访诊的损害计数
- 睾酮, SHBG, 没有睾酮, DHEAS
- 痤疮严重的患者评估
- 痤疮特殊时期的生活质量

15 · 不良结果(全部,相关和强烈),严重不良结果,由于不良结果退出,死亡

- 在试验室参数上的临床显著变化

使用两个试验组:

人群:

20 在一个试验组(第 1 组)中,在美国的 17 个中心随机分配 298 名妇女。把用于分析的初始人群指定为 ITT 人群。

- ITT 人群:在 ITT 人群中包括 298 名妇女,大约三分之二是平均年龄在 23 岁的白种人并且 22% 是 18 岁以下。痤疮开始的平均时间大约 8 年。

- 损害计数:在损害计数的 ITT 分析中包括全部 298 名妇女。

25 · 面部痤疮的整体测定:对这个端点用 5 分标准开始试验。在 FDA 要求中,把标准改为 7 分标准。因为没有使用 7 分标准,从面部痤疮整体测定的 ITT 分析中排除了总共 20 名患者(每组 10 名)。

30 · 可评估的人群:298 名患者中的 221 名至少完成了治疗的前 3 次循环,使用了试验药物并没有其他显著原始记录的违例(随意挑选 104 名接受安慰剂治疗,117 名接受 Estrostep 治疗)。在 ITT 和可评估人群之间的差异主要是因为第 3 循环前退出的患者(随意挑选 23 名接受安慰剂治疗,16

名接受 Estrostep 治疗)。此外，19 名患者计划较早结束试验，起因是管理因素决定较早结束试验。这些患者一般接受大约 4-5 个循环的治疗并包括在可评估人群中。

在第 2 试验组(第 2 组)中，在 18 个美国中心，随机分配 293 名妇女。

5 把用于分析的初始人群指定为 ITT 人群。

- ITT 人群：在 ITT 人群中包括 293 名妇女，大约三分之二是平均年龄在 23 的白种人，并且 24% 在 18 岁以下。痤疮开始的平均时间大约 8 年。

- 损害计数：在损害计数的 ITT 分析中包括全部 293 名妇女。

10 面部痤疮的整体测定：因为没有使用 7 分标准，从面部痤疮整体测定的 ITT 分析中排除了总共 16 名患者(随意挑选 10 名患者接受安慰剂治疗，6 名患者接受 Estrostep 治疗)。

- 可评估的人群：293 名患者中的 222 名至少完成了治疗的前 3 次循环，使用了试验药物并没有其他显著原始记录的违例(随意挑选 112 名接受安慰剂治疗，110 名接受 Estrostep 治疗)。

15 人口统计

在人口统计方面，2 次研究是没有差异的。平均年龄为 24(范围在 13-48)，22% 的人群在 18 岁以下。三分之二的患者是白种人并且三分之一是来自少数民族；主要是黑人、西班牙人和亚洲人。四分之一的患者是过去或现在的吸烟者。

20 损害计数—结果

表 2

从基线到试验结束损害计数的变化——第 1 组

	安慰剂 N=148	Estrostep N=150	治疗效 果 ^a	95%C.I.	p 值 ^b
损害总分					
基线平均值(SD)	75.3(30.4)	77.0(26.5)			
从基线起的变化					
LS 平均值	-24.2	-30.9	-6.6	(-12.5,-0.8)	0.0279
炎性损害计数					
基线平均值(SD)	29.7(10.5)	29.3(10.5)			
从基线起的变化					

LS 平均值	-12.5	-14.7	-2.2	(-4.6,0.2)	0.0747
粉刺总计数					
基线平均值(SD)	45.6(25.3)	47.7(22.9)			
从基线起的变化					
LS 平均值	-11.9	-16.3	-4.5	(-8.9,-0.1)	0.0466

a 基于模型的治疗效果：治疗效果=Estrostep-安慰剂

b ANCOVA F 试验：治疗、基线损害计数和研究者

注：

1) 用 ITT 分析的 Met FDA 标准(3 名中有 2 名是显著的)。

5 2) 可评估人群的分析没有一个是具有显著性的(p=0.1731、0.3393 和 0.230)。这是因为治疗效果的评估下降(尽管都在适当方向进行)并且样品大小下降。

表 3

从基线到试验结束损害计数的变化——第 2 组

	安慰剂 N=147	Estrostep N=146	治疗效果 ^a	95%C.I.	p 值 ^b
损害总计数					
基线平均值(SD)	69.2(24.4)	70.2(25.0)			
从基线起的变化					
LS 平均值	-24.0(24.0)	-33.7(24.5)	-8.2	(-12.9,-3.4)	0.0008
炎性损害计数					
基线平均值(SD)	29.2(10.1)	29.7(8.7)			
从基线起的变化					
LS 平均值	12.5(12.3)	15.4(12.1)	-2.9	(-5.3,-0.5)	0.0177
粉刺总计数					
基线平均值(SD)	40.0(19.7)	40.6(21.9)			
从基线起的变化					
LS 平均值	9.7(18.6)	-14.9(-5.2)	-5.2	(-8.6,-1.8)	0.0031

10 a 基于模型的治疗效果：治疗效果=Estrostep-安慰剂

b ANCOVA F 试验：治疗、基线损害计数和研究者

注：

1) 结果是有效的和一致的。额外分析已经被定义为 ISE, 是为了测试两组试验的结果在统计学上是否有差异。如果有, 全面查找试验间的差异 (最可能的差异主要是由于机会; 注意较宽的置信区间)。

2) 可评价人群的分析是有较高显著性的(强于 ITT 分析)。

5 3) 结果是与在 Ortho TriCyclen®(Ortho-McNeil)试验所见到的损害计数下降(表 4)一致。

表 4

10 Estrostep 和 Ortho-TriCyclen®(Ortho-McNeil) 损害计数数据的比较;
在治疗和安慰剂之间的损害数据是下降(黑体表示统计学上的显著下降)

损害类型	Ortho® (Ortho-McNeil)-034 (n=227)	Ortho® (Ortho-McNeil)-035 (n=228)	第 1 组 (n=298)	第 2 组 (n=293)
总数	4.5	11.4	6.6	8.2
炎症	2.7	3.9	2.2	2.9
粉刺	1.7	7.5	4.5	5.2

结果 - 面部痤疮的整体评价

表 5

15 在试验结束时面部痤疮整体评价[患者数(%)]

初次分析

参加治疗的人群---第 1 组试验

评价 ^a	安慰剂 N=138	Estrostep N=140	p-值 ^a
初次的分析			
没有 + 最小 + 轻微	42(30%)	56(40%)	0.1435
轻微到中等程度或恶化	96(70%)	84(60%)	
再次分析 (FDA 的建议)			
没有 + 最小	10(7%)	23(16%)	0.0023
轻微或恶化	128(93%)	117(84%)	

a 通过对比研究者所分层抽样的治疗组进行的改善了的对没有改善的 Cochran-Mantel-Haenzel chi-square 的试验。

5 表 6
在试验结束时面部痤疮整体评价
[患者数(%)]
类别总结

评价 ^a	第一组参加治疗的人群	
	安慰剂 N=138	Estrostep N=140
没有	0(0%)	2(1%)
最小	10(7%)	21(15%)
轻微	32(23%)	33(24%)
轻微到中等程度	49(36%)	51(36%)
中等程度	40(29%)	27(19%)
明显	7(5%)	5(4%)
严重	0(0%)	1(1%)

10 a 通过对比研究者所分层抽样的治疗组进行的改善了的对没有改善的 Cochran-Mantel-Haenzel chi-square 试验。

注：

1) 使用 FDA 所建议的标准进行再次分析，改善 = 最小 + 没有 在统计学上是显著的(7%对 16%，p 值 = 0.0223)。

15 2) 初次分析在统计学上是不显著的并且类似地可评估人群的分析是不显著的(p 值 = 0.3199)。

3) 试验调查的损害计数表明对 Estrostep 治疗的患者在第 3 循环开始和继续试验过程在所有损害计数上都有较大降低(图 C.1, C.2, C.3)。

20 表 7
在试验结束时面部痤疮整体评价
[患者数(%)]
初次分析

参加治疗的人群---第2组试验			
评价 ^a	安慰剂 N=137	Estrostep N=140	p-值 ^a
初次的分析			
没有 + 最小 + 轻微	40(29%)	68(49%)	0.0006
轻微到中等程度或恶化	97(71%)	72(51%)	
再次分析 (FDA 的建议)			
没有 + 最小	11(8%)	24(17%)	0.0174
轻微或恶化	126(92%)	116(83%)	

a 把“没有”或“最小”或“轻微”的反应看作是“改善”；把其他反应看作是“没有改善”。

b 通过对比研究者所分层抽样的治疗组进行改善的对没有改善的 Cochran-Mantel-Haenzel chi-square 的试验。

表 8
在试验结束时面部痤疮整体评价
[患者数(%)]
类别总结

10

第一组参加治疗的人群		
评价 ^a	安慰剂 N=137	Estrostep N=140
没有	0(0%)	0(0%)
最小	11(8%)	24(17%)
轻微	29(21%)	44(31%)
轻微到中等程度	49(36%)	40(29%)
中等程度	31(23%)	27(19%)
明显	13(9%)	5(4%)
严重	4(3%)	0(0%)

a 把“没有”或“最小”或“轻微”的反应看作是“改善”；把其他反应看作是“没有改善”。

注：

1)所有的分析在统计学上都是显著的(包括FDA所建议的再次分析在第1组和可评估人群的分析是显著的)。

2)试验访诊的损害计数表明对 Estrostep 治疗的患者在第3循环开始和继续试验过程在所有损害计数上都有较大降低(图 C.1, C.2, C.3)。

5

表 9

面部痤疮整体评价：比较通过访诊(参加治疗的人群)

支持 Estrostep 的等级分布的 p 值

	第 1 组	第 2 组
循环(访诊)	P 值	P 值
第 1 循环(V-3)	0.7199	0.4988
第 2 循环(V-4)	0.8556	0.7688
第 3 循环(V-5)	0.4602	0.1254
第 4 循环(V-6)	0.0040	0.0100
第 5 循环(V-7)	0.0387	0.0038
第 6 循环(V-8)	0.0089	0.0003
第 6 循环(V-9)	0.0333	0.0017
第 6 循环(V-10)	0.1065	0.0020

10 结果—雄激素水平

总睾酮下降了 20%，SHBG 增长了 2-3 倍，造成游离睾酮下降 60% 到 70%。在肾上腺雄激素 DHEA-S 也下降。

结果—痤疮严重性和痤疮特殊时期的生活质量的患者评价

15 效仿 Ortho TriCyclen®(Ortho-McNeil)所用附件，痤疮严重度的患者评价在支持 Estrostep 上是肯定的。

对痤疮特殊时期的生活质量调查问卷(痤疮-QoL)加以改进并在男性和女性患者(13-35 岁)中得到验证。问卷被编成四个栏目(自体感受、感情作用、社会作用和痤疮症状)，它强调了面部痤疮对有关健康的生活质量的影响。

20 在痤疮-QoL 的四个栏目中每个进行 ANCOVA 来评价从基线到第 3 循环(第 5 次访诊)和从基线到第 6 循环(最后访诊)的变化。Estrostep 证实了在

所有四个栏目的两个时间点在统计学上都比安慰剂有显著优点。

表 10
痤疮特殊时期的生活质量评价
第 1 组/第 2 组治疗人群汇集的分析

5

	安慰剂 N=295	Estrostep N=296	治 疗 作用 ^a	95%CI	P 值 ^b
自体感受					
基线平均值(SD)	19.97(7.48)	20.12(7.93)			
基线到第 3 次循环的变化 ^c	2.29(7.41)	3.46(7.22)	1.17	0.07, 2.27	0.0384
基线到第 6 次循环的变化 ^c	2.84(8.12)	6.24(8.62)	3.40	2.24, 4.57	<0.0001
感情的作用					
基线平均值(SD)	19.19(7.48)	18.77(7.85)			
基线到第 3 次循环的变化 ^c	1.97(7.03)	3.47(7.45)	1.50	0.39, 2.60	0.0080
基线到第 6 次循环的变化 ^c	2.94(7.88)	6.45(9.02)	3.50	2.30, 4.70	<0.0001
社会的作用					
基线平均值(SD)	19.72(6.67)	19.48(6.85)			
基线到第 3 次循环的变化 ^c	0.86(5.16)	2.08(5.58)	1.23	0.42, 2.03	0.0029
基线到第 6 次循环的变化 ^c	1.40(5.55)	3.63(6.48)	2.23	1.40, 3.06	<0.0001
痤疮症状					
基线平均值(SD)	19.08(5.30)	18.75(5.34)			
基线到第 3 次循环的变化 ^c	2.11(5.52)	3.48(5.46)	1.37	0.56, 2.19	0.0011
基线到第 6 次循环的变化 ^c	3.12(5.90)	5.63(5.89)	2.50	1.64, 3.36	<0.0001

a 治疗结果=Estrostep-安慰剂

bANCOVA 包括治疗、基线测定和研究者

c 用 LS 平均值上进行分析

注：

10

四个栏目的每一个都由一系列问题组成；栏目总分是总结之和。高分表示有更好的生活质量。

安全性

没有安全性问题。没有死亡。有一例与治疗无关的 SAE。其他不良结果主要是轻微或中等程度并且是使用口服避孕药所预计的。有 13 例怀孕，除 1 例外全部出现在安慰剂组。

不良结果

	第 1 组	第 2 组	第 1 组	第 2 组
	安慰剂	Estrostep	安慰剂	Estrostep
全部 Aes	51(34%)	74(49%)	92(62%)	102(69%)
相关的 Aes	19(13%)	39(26%)	28(19%)	59(40%)
轻微 Aes	18(35%)	31(42%)	37(40%)	45(44%)
中等程度 Aes	31(61%)	35(47%)	41(45%)	46(45%)
严重 Aes	0(0%)	8(11%)	11(12%)	10(10%)
危急 Aes	0(0%)	1(1%)*	0(0%)	0(0%)
退出	8(5%)	13(9%)	7(5%)	8(5%)

5 *与药物治疗没有关系

相关的不良结果

	第 1 组	第 2 组	第 1 组	第 2 组
	安慰剂	Estrostep	安慰剂	Estrostep
偏头痛	0(0%)	6(4%)	11(7%)	7(5%)
恶心	2(1%)	11(7%)	4(3%)	5(3%)
子宫不规则出血	2(1%)	14(9%)	5(3%)	37(25%)

结论

10 · 在第 2 组试验中，患者明显符合所有终点，并且用再次分析确认分析结果。

· 在第 1 组试验中，患者已经符合该标准，在 ITT 人群中 3 个计数终点中的 2 个在统计学上具有显著意义。在可评估人群中这种结果在统计学上是不能被确认，尽管该数据在数量上与 ITT 人群相似。

15 · 治疗效果的大小与 Ortho-Tri-Cyclin®(Ortho-McNeil)所观察的结果相似(见表 8，来自 FOI 的数据)。因为在 Ortho-Tri-Cyclin®(Ortho-McNeil)试验中使用不同评估文件，在整体评估上没有可比的数据。

· 在第 1 组中使用最初所定义的捷径(cutoff)在统计学上是没有显著性差异的；但是，用 FDA 所建议的捷径进行再次分析显示出在统计学上有显著性差异。此外，在各时间点的等级分布比较表明在第 4 循环开始受益于 Estrostep 有清楚的区分。在两种试验的人群或结果之间没有真正的差别并且两种试验结果的组合在全部损害计数和整体评估上表现为阳性结果。

· 在痤疮严重性和痤疮特殊时期的生活质量的患者评估在支持 Estrostep 上是非常肯定的。

· 没有安全性问题。相关的不良结果是用口服避孕药所预计到的。

· 有 13 名怀孕，除 1 例外全部是在安慰剂组。

连续口服1mg NA/10 mcg EE片后炔诺酮和
乙炔雌二醇在稳定期(第87天)的平均血浆浓度

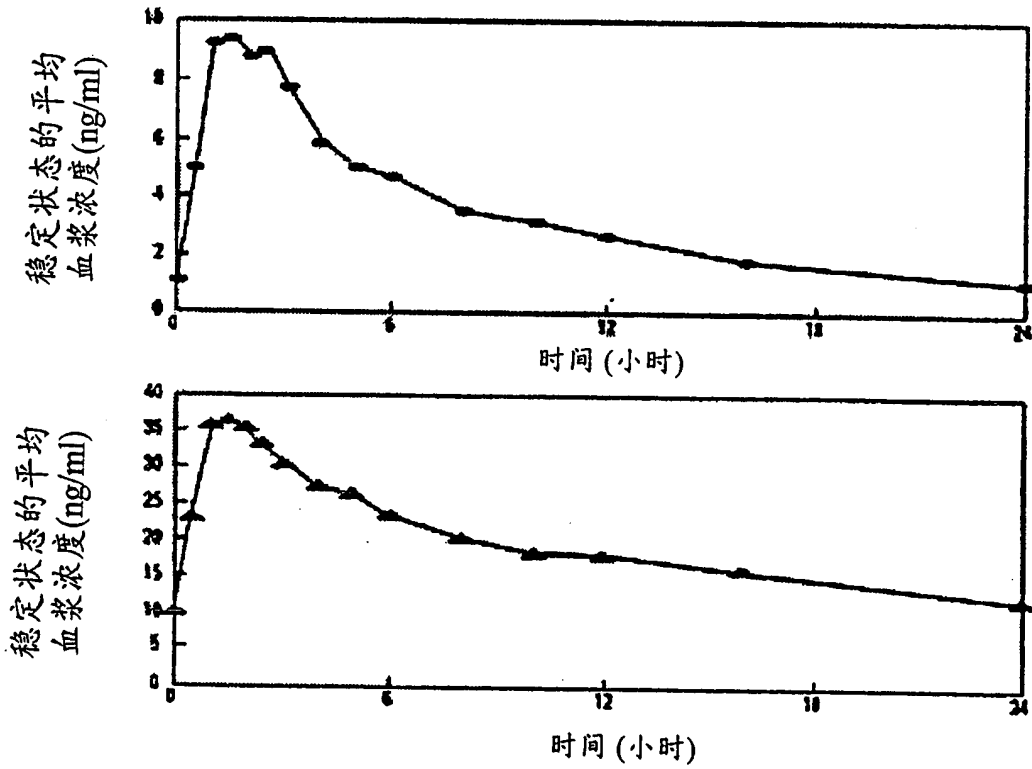
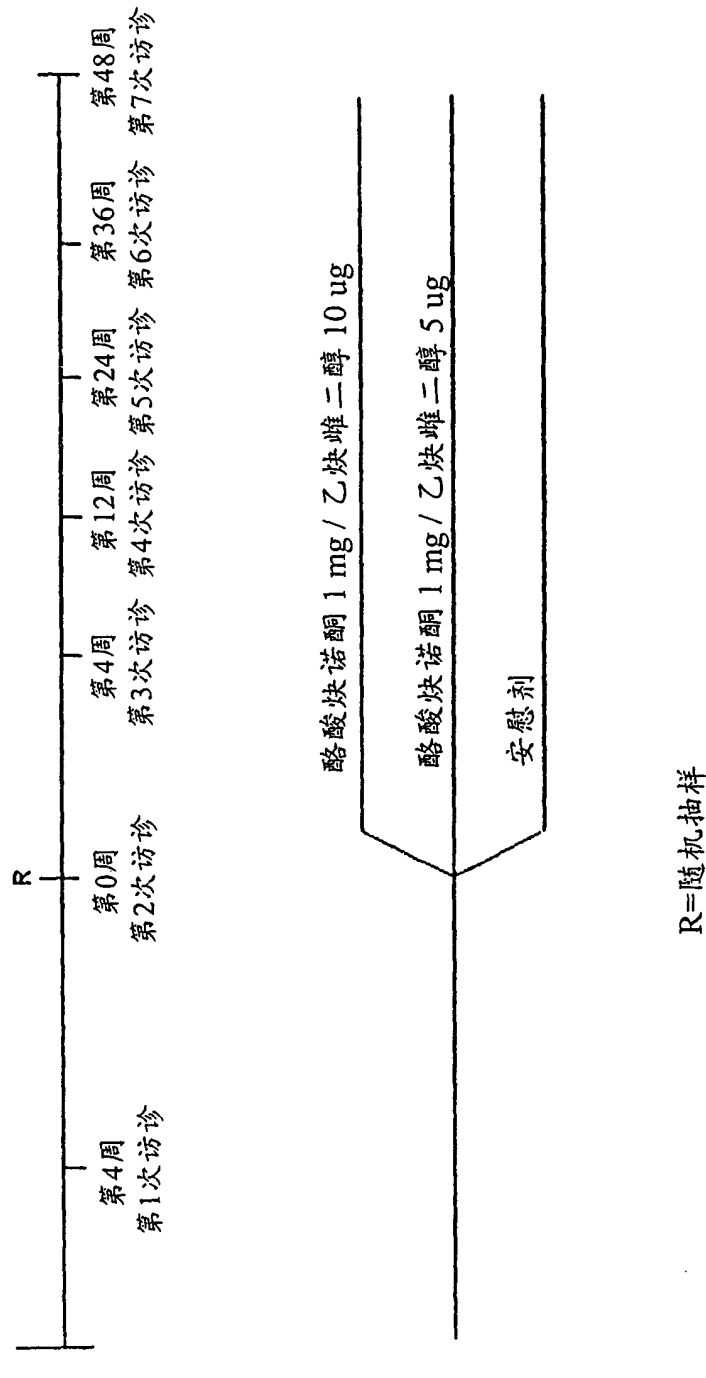


图 1



试验设计

图 2