



(21)申請案號：100142274

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5685 (2006.01)

A61K9/02 (2006.01)

(30)優先權：2007/08/10 美國

60/964,270

2007/08/13 美國

60/964,673

2008/08/07 美國

12/221,847

(71)申請人：安多瑞翠奇股份有限公司 (加拿大) ENDORECHERCHE, INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：拉布瑞 佛納德 LABRIE, FERNAND (CA)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：31 共 153 頁

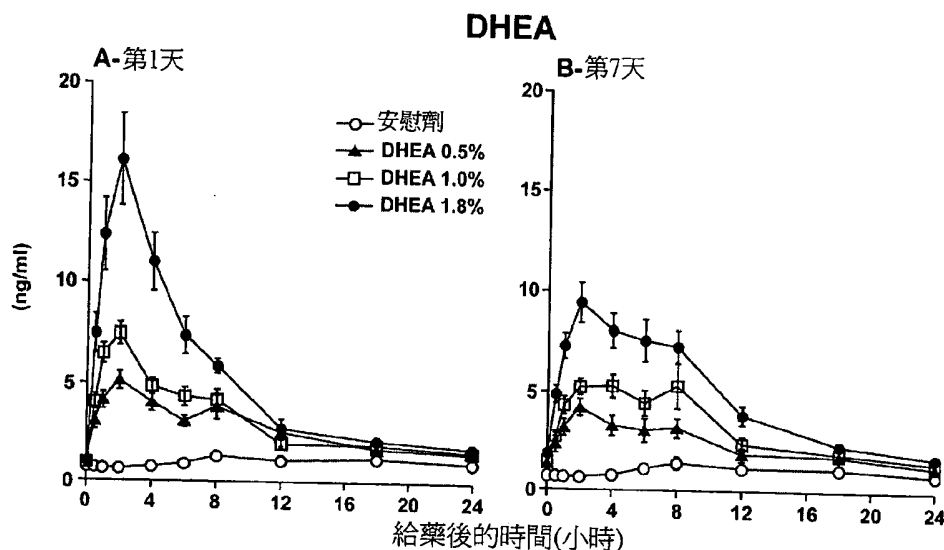
(54)名稱

用於治療停經之 DHEA 組成物 (二)

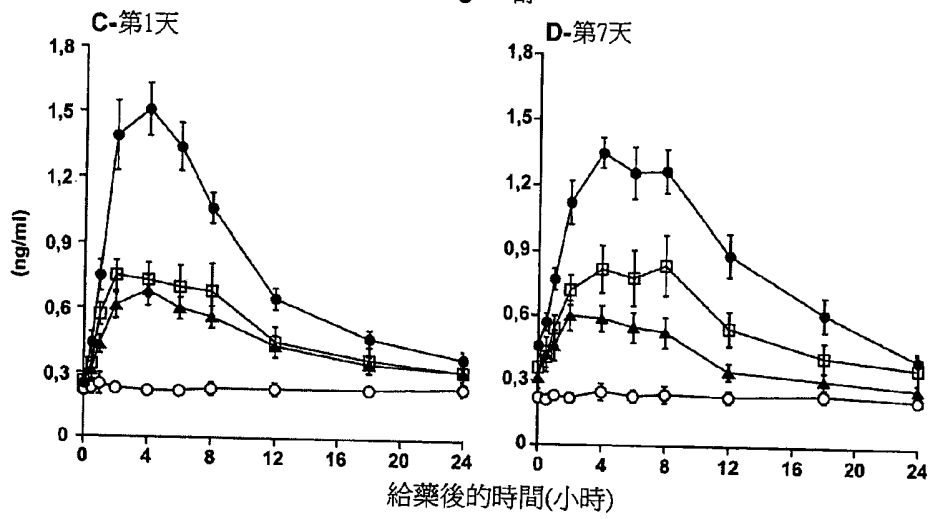
DHEA COMPOSITIONS FOR TREATING MENOPAUSE

(57)摘要

本發明揭示用以在停經後女性中治療或減少因為停經期而得到症狀或疾病[特別地，在易感性溫血動物(包括人類)中是骨質疏鬆症、陰道萎縮與乾燥、性腺低能症、性慾減低、皮膚萎縮、結締組織疾病、尿失禁、乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌與子宮癌、熱潮紅、肌肉質量的流失、胰島素抗性、疲勞、能量的流失、老化，以及停經期的身體症狀]的可能性的新穎方法，其涉及一性類固醇前驅物的投藥。該方法包含有投藥以及給藥以去氫表雄固酮(DHEA)的新穎方式，俾以在陰道的固有層和/或肌肉層中利用正向的雄激素效用，而不會非所欲地引起全身性雌激素效用，俾以避免乳癌以及子宮癌的風險。本發明亦揭示可應用於本發明之用以投遞活性成分(等)的藥學組成物。



5-二醇





(21)申請案號：100142274

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5685 (2006.01)

A61K9/02 (2006.01)

(30)優先權：2007/08/10 美國

60/964,270

2007/08/13 美國

60/964,673

2008/08/07 美國

12/221,847

(71)申請人：安多瑞翠奇股份有限公司 (加拿大) ENDORECHERCHE, INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：拉布瑞 佛納德 LABRIE, FERNAND (CA)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：31 共 153 頁

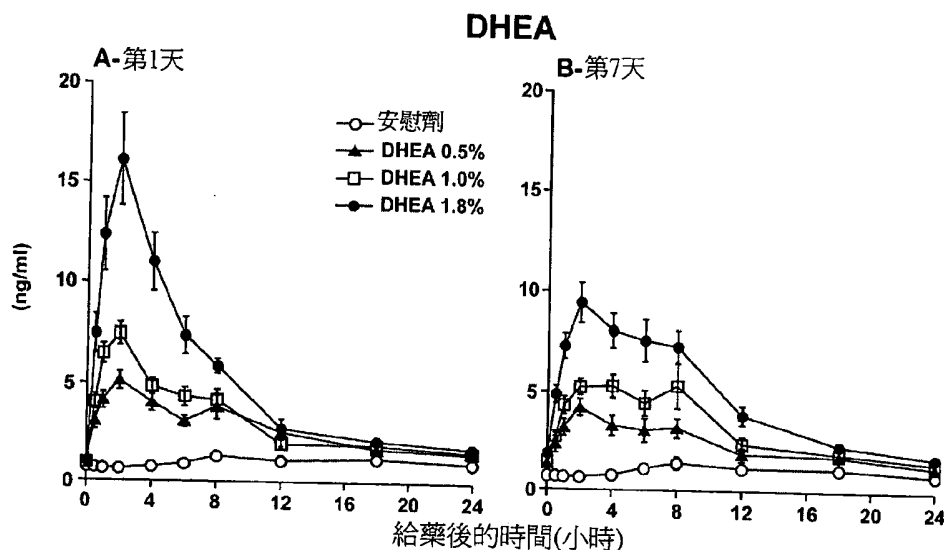
(54)名稱

用於治療停經之 DHEA 組成物 (二)

DHEA COMPOSITIONS FOR TREATING MENOPAUSE

(57)摘要

本發明揭示用以在停經後女性中治療或減少因為停經期而得到症狀或疾病[特別地，在易感性溫血動物(包括人類)中是骨質疏鬆症、陰道萎縮與乾燥、性腺低能症、性慾減低、皮膚萎縮、結締組織疾病、尿失禁、乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌與子宮癌、熱潮紅、肌肉質量的流失、胰島素抗性、疲勞、能量的流失、老化，以及停經期的身體症狀]的可能性的新穎方法，其涉及一性類固醇前驅物的投藥。該方法包含有投藥以及給藥以去氫表雄固酮(DHEA)的新穎方式，俾以在陰道的固有層和/或肌肉層中利用正向的雄激素效用，而不會非所欲地引起全身性雌激素效用，俾以避免乳癌以及子宮癌的風險。本發明亦揭示可應用於本發明之用以投遞活性成分(等)的藥學組成物。



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明提供投藥(administering)以及給藥(dosing)以去氫表雄固酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)的新穎方法，俾以利用正向的雄激素效用(positive androgenic effects)[例如在陰道的固有層和/或肌肉層中(vaginal layers lamina propia and/or layer muscularis)]，而不會非所欲地引起全身性雌激素效用(systemic estrogenic effects)。除了DHEA之外，其他的性類固醇前驅物(sex steroid precursors)可以被使用[例如，硫酸-去氫表雄固酮(dehydroepiandrosterone-sulfate)、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇(androst-5-ene-3 β ,17 β -diol)以及4-雄甾烯-3,17-二酮(4-androstene-3,17-dione)]。

【先前技術】

發明背景

多數與激素有關的治療(hormone-related therapies)是已知的。例如，多數會全身性地和/或達至標的組織(target tissue)地來提供性類固醇(sex steroids)[雌激素(estrogen)或雄激素(androgen)]。除了雄激素和/或雌激素的直接投藥之外，在一既定組織中可被轉換為雌激素和/或雄激素的性類固醇前驅物亦已被用於許多的病況(conditions)。雄激素以及雌激素這兩者可以在某些情況下是有益的而在其他方面是有害的。那會特別地視要被標靶的組織、由一病患所呈

現出的特定需求，以及非-被標靶的組織可能被影響的程度而定。某些治療(雖然經標靶的)仍可能在身體內的別處具有非所欲的活性(例如，當藥學試劑的局部投藥時，仍然會導致該藥物或它的代謝物之一者的被增加的全身性存在)。此外，作用的機制一直無法被完整地瞭解，特別是雄激素以及雌激素的相對貢獻。

【發明內容】

發明概要

因此本發明的一個目的是要利用特定的投藥的劑量、配方以及方式來更佳地達到性類固醇的有益效用以及來更佳地避免它們的非所欲的副作用(side effect)。

在一個方面，本發明提供一種在停經後女性(postmenopausal women)中治療和/或減少得到與激素不平衡(hormonal imbalance)有關之陰道疾病或病況的可能性的方法，該方法包含有對一需要該治療的病患投藥以一選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及4-雄甾烯-3,17-二酮，其中該性類固醇前驅物以一會增加循環雄激素代謝物的位準而不會使雌二醇(estradiol)的位準增加高於在正常停經後女性中所發現的數值的治療數量(therapeutic amount)而被投藥。

在另一個方面，本發明提供一種在停經後女性中治療和/或減少因為停經期(menopause)而得到症狀或疾病的可能性的方法，該方法包含有對一需要該治療的病患投藥以

一選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及 4-雄甾烯-3,17-二酮，其中該性類固醇前驅物以一會增加循環雄激素代謝物的位準而不會使雌二醇的循環位準增加高於在正常停經後女性中所發現的數值的治療數量而被投藥，俾以避免乳癌與子宮癌(breast and uterine cancer)的風險。

在另一個方面，本發明提供一種在停經後女性中治療和/或減少因為停經期而得到症狀或疾病的可能性的方法，該方法包含有對一需要該治療的病患投藥以一選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及 4-雄甾烯-3,17-二酮，其中該性類固醇前驅物以一會增加循環雄激素代謝物的位準的治療數量而被投藥，並且進一步包含有投藥以一治療有效量的一選擇性雌激素受體調節劑(Selective Estrogen Receptor Modulator)來作為一組合治療的一部分，俾以避免通常存在於停經後女性中的乳癌與子宮癌的風險並且預防骨質流失(bone loss)、脂肪累積(fat accumulation)以及第 2 型糖尿病(diabetes type 2)。

在另一個方面，本發明提供治療固有層(layer lamina propia)或肌肉層(layer muscularis)的陰道病況的方法，其包含有呈一為 3 至 13 mg 的每日劑量的 DHEA 的陰道投藥。

在另一個方面，本發明提供一種藥學組成物，其包含有一選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去

氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及 4-雄甾烯-3,17-二酮，並且進一步包含有一選自於由下列所構成之群組中的藥學上可接受的賦形劑(excipient)、稀釋劑(diluent)或載劑(carrier)：具有飽和脂肪酸 C12-C18 (saturated fatty acids C12-C18)[具有對應的部分甘油酯(glycerides)的不同部分]的三酸甘油酯(triglycerides)[硬化脂(hard fat)，Witepsol]、脂(butter)、具有油酸、棕櫚酸以及硬脂酸(oleic, palmitic, and stearic acids)之經混合的三酸甘油酯[可可脂(cocoa butter)]、部分氫化的棉籽油(partially hydrogenated cottonseed oil)(Cotomar)、氫化的脂肪醇與酯(hydrogenated fatty alcohols and esters)(Dehydag Base I、Base II 或 Base III，亦可能含有具有飽和脂肪酸 C12-C16 的甘油酯)、從具有自我-乳化的甘油單硬脂酸酯(self-emulsifying glyceryl monostearate)與聚氧硬脂酸酯(polyoxyl stearate)之棕櫚油、棕櫚仁油以及椰子油(palm, palm kernel, and coconut oils)而來的三酸甘油酯(Fattibase)、Hexaride Base 95、椰子油與棕櫚仁油之較高熔點的分離部分(fractions)(Hydrokote)、重新排列的氫化植物油(rearranged hydrogenated vegetable oils)(S-70-XX95 以及 S-070-XXA)、衍生自天然植物油的單-、二-、三酸甘油酯的共熔混合物(eutectic mixture)(Suppocire)、Tegester 三酸甘油酯、Tween 61、衍生自椰子油的三酸甘油酯(Wecobee)、可可油(theobroma oil)、半-合成的甘油酯(Japocire, Ovucire)、具有飽和脂肪酸的三-、二-以及單酸甘

油酯的混合物(Massa Estarinum)，以及前述的一組合(參見 Allen et al. 2008)。任何載劑(vehicle)(包括 DHEA 以及其他前驅物是可溶於其中的液體)由本發明所涵括。

在另一個方面，本發明提供一種陰道栓劑(vaginal suppository)，其包含有 0.25 至 2.00 百分比的 DHEA，更特別地是 0.5 百分比 DHEA (以重量計，相對於該栓劑的總重量)，並且進一步包含有一親脂性賦形劑(lipophilic excipient)。特別地適合的賦形劑是 witpsol H-15。

藉由提供所欲的雄激素效用而沒有雌激素全身性效用，雌激素的全身性副作用(systemic side effects)，諸如由於現今以雌激素為主的局部以及全身性雌激素替代治療而發現到的被增高風險的乳癌與子宮內膜癌(breast and endometrial cancers)(Labrie, Cusan et al. Menopause, 付梓中)可以被避免。

除了其他形式的投藥前驅物之外，本發明提供被配方以較佳的賦形劑以及較佳濃度的前驅物的陰道栓劑(vaginal suppositories)以及陰道乳膏(vaginal creams)。

陰道投藥是較佳的，因為局部作用可以呈相較於當以其他方式投藥時更為低的劑量而在所欲的陰道層(vaginal layers)提供所欲的雄激素效用。經由其他投藥的方式的給藥亦可就在投藥方法之間的已知變化藉由改變前述的劑量以及濃度而被利用。主治臨床醫師(attending clinician)應該依據個別的病患反應來適當地改變劑量。

在較佳的具體例中，該性類固醇前驅物是 DHEA。

圖式簡單說明

第 1 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 DHEA 以及 5-二醇的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (means $\pm$ SEM)(n=9 或 10)；

第 2 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的睪固酮(testo)以及 DHT 的血清位準(n=8)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=8 至 9)。來自在安慰劑群組(placebo group)中的一個病患的睪固酮位準因為無法被解釋之高位準的睪固酮(在任何其他的類固醇中沒有被反映出來)而被排除；

第 3 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 E₁ 以及 E₂ 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 4 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 E₁-S 以及 DHEA-S 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 5 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 4-二酮(4-dione)以及 ADT-G 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 6 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0% 或 1.8% 的 DHEA 的陰道栓劑的每日 1 次投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 3α -二醇-3G 以及 3α -二醇-17G 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM ($n=9$ 或 10)；

第 7 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0% 或 1.8% 的 DHEA 的陰道栓劑的每日 1 次投藥之後，在第 1 天或第 7 天所測量到的 DHEA、5-二醇、DHEA-S、4-二酮、睪固酮以及 DHT 的平均 24-小時血清濃度 ($AUC_{0-24h}/24$)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM ($n=8$ 至 10)。來自在安慰劑群組中的一個病患的睪固酮位準被排除(在該群組中 $n=8$)。在 30 至 35 歲的停經前女性(premenopausal women)體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考。數據被表示為平均值($n=47$)，而第 5 以及第 95 百分位數(centiles)被表示出(虛線)。*: $p<0.05$ ，**: $p<0.01$ ，實驗性的(第 7 天)相對於安慰劑(第 7 天)；

第 8 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0% 或 1.8% 的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在第 1 天或第 7 天所測量到的 ADT-G、 3α -二醇-3G、 3α -二醇-17G、 E_1 、 E_2 以及 E_1 -S 的平均 24-小時血清濃度 ($AUC_{0-24h}/24$)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM ($n=9$ 或 10)。在 30 至 35 歲的停經前女性體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考。數據被表示為平均值($n=47$)，而第 5 以及第 95 百分位數被表示出(虛線)。*: $p<0.05$ ，**: $p<0.01$ ，實驗性的(第 7 天)相對於安慰劑(第 7 天)；

第 9 圖顯示在增加劑量的 DHEA 的陰道內投藥之後，具有陰道萎縮(Vaginal Atrophy)的停經後女性體內的雄激素

代謝物(ADT-G、 3α -二醇-17G)之總和的血清位準的改變。數據被表示為在年輕成年(30至35歲)的週期停經前女性(cycling premenopausal women)體內所觀察到的相同類固醇代謝物的血清位準的百分比。轉換(transformation)的位準是藉由將在接受0.5%、1.0%以及1.8% DHEA劑量的女性體內的ADT-G、 3α -二醇-3G以及 3α -二醇-17G的血清位準的總和除以在停經前女性體內所發現到的數值(數據來自於Labrie et al., 2006)而被獲得。相較於正常的停經前女性的血清DHEA改變亦被表示作為比較以表示出轉換的效力(0 ---- 0)。.....;以及_____分別是雄激素代謝物以及DHEA的基礎位準;

第 10 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在第 1 天以及第 7 天於 40 至 75 歲的停經後女性體內所測量到的成熟指數(Maturation Index)(A)以及陰道 pH 值(B)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)。*: $p < 0.05$ ，**: $p < 0.01$ ，在第 7 天的數據相對於在第 1 天的數據;

第 11 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊(capsules)或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠(gel)之後，血清去氫表雄固酮(DHEA)(A)以及雄甾-5-烯- 3β , 17β -二醇(5-二醇)(B)的一個時程(time-course);

第 12 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄甾烯二酮(androstenedione)(4-二酮)(A)以及睾固

酮(testosterone)(B)的一個時程；

第 13 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雌酮(estrone)(E₁)(A)以及 17β-雌二醇(E₂)(B)的一個時程；

第 14 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清硫酸去氫表雄固酮(DHEA-S)(A)以及硫酸雌酮(E₁-S)(B)的一個時程；

第 15 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄固酮葡糖醛酸(androsterone glucuronide)(ADT-G)(A)以及雄甾酮 3α,17β-二醇-葡糖醛酸(3α-二醇-G)(B)的一個時程；

第 16 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清去氫表雄固酮(DHEA)(A)以及雄甾-5-烯-3β,17β-二醇(5-二醇)(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 17 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄甾烯二酮(4-二酮)(A)以及甾固酮(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 18 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之

後，血清雌酮(E_1)(A)以及雌二醇(E_2)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 19 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清硫酸去氫表雄固酮(DHEA-S)(A)以及硫酸雌酮(E_1 -S)(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 20 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄固酮葡萄糖醛酸(ADT-G)(A)以及雄甾烯- $3\alpha,17\beta$ -二醇-G (3α -二醇-G)(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 21 圖顯示 DHEA 以及它的代謝物在給藥的第 14 天的 AUC_{0-24h} 數值相較於治療前基礎值的比例。對應的數值可在表 5 中被發現；

第 22 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA [普拉雄酮(Prasterone)]歷時 2、4、8 以及 12 週對於在停經後女性體內的陰道副基底細胞(vaginal parabasal cells)的百分比的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 23 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在停經後女性體內的陰道表面細胞(vaginal superficial cells)的百分比的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 24 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及

1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在停經後女性體內的陰道 pH 值的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 25 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5% 以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道萎縮的症狀(由女性自己判斷為是最討厭的)之嚴重性(severity)上的改變的效用。數值被與第 1 天相比較並且被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 26 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5% 以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查(vaginal examination)時所評估的陰道分泌物(vaginal secretions)的改變的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 27 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5% 以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查時所評估的陰道顏色(vaginal color)的改變的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 28 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5% 以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查時所評估的陰道上皮完整性(vaginal epithelial integrity)的改變的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 29 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5% 以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查時所評估的陰道上皮厚度(vaginal epithelial thickness)的改變的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 30 圖顯示在含有 0.5% DHEA 的陰道塞劑(vaginal ovule)的每日 1 次投藥之後，在第 1 天與第 7 天所測量到的 DHEA、5-二醇、DHEA-S、E1、E2 以及 E1-S 的平均 24-小時血清濃度($AUC_{0-24h}/24$)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM ($n=10$)。在 30 至 35 歲的停經前($n=47$)以及 55 至 65 歲的停經後($n=369$)女性體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考數據[其被表示為平均值以及第 5 與第 95 百分位數(虛線)]。*： $p<0.05$ ，**： $p<0.01$ ，實驗性的相對於基準(baseline)。(數據來自於 Labrie, Cusan et al. 2008)；以及

第31圖顯示在含有0.5% DHEA的陰道塞劑的每日1次投藥之後，在第1天與第7天所測量到的4-二酮、睾固酮、DHT、ADT-G、3 α -二醇-3G以及3 α -二醇-17G的平均24-小時血清濃度($AUC_{0-24h}/24$)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM ($n=10$)。在30至35歲的停經前($n=47$)以及55至65歲的停經後($n=369$)女性體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考數據[其被表示為平均值以及第5與第95百分位數(虛線)]。*： $p<0.05$ ，實驗性的相對於基準。(數據來自於Labrie, Cusan et al. 2008)。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

下面所敘述的是一呈簡式引用的在此所討論的文章的列表：

Allen, Loyd V Jr, Worthen Dennis B, and Mink Bill, in Suppositories , Chaper 3 pages 27-49, Published by the

Pharmaceutical Press, London, UK, 2008

Archer, D. F. (2007). "Drospirenone-containing hormone therapy for postmenopausal women. Perspective on current data." J Reprod Med **52**(2 Suppl): 159-64.

Ayton, R. A., G. M. Darling, et al. (1996). "A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy." Br J Obstet Gynaecol **103**(4): 351-8.

Bachmann, G., R. A. Lobo, et al. (2008). "Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial." Obstet Gynecol **111**(1): 67-76.

Bachmann, G. A., M. Notelovitz, et al. (1992). "Long-term non-hormonal treatment of vagina dryness." J Clin Pract Sex **8**.

Baker, V. L. and R. B. Jaffe (1996). "Clinical uses of antiestrogens." Obstet Gynecol Surv **51**: 45-59.

E.E. Baulieu, G. Thomas, S. Legrain, N. Lahlou, M. Roger, B. Debuire, V. Faucounau, L. Girard, M.P. Hervy, F. Latour, M.C. Leaud, A. Mokrane, H. Pitti-Ferrandi, C. Trivalle, O. de Lacharriere, S. Nouveau, B. Rakoto-Arison, J.C. Souberbielle, J. Raison, Y. Le Bouc, A. Raynaud, X. Girerd and F. Forette,

Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97** (2000), pp. 4279–4284.

Baxendale, P. M., M. J. Reed, et al. (1981). “Inability of human endometrium or myometrium to aromatize androstenedione.” *J Steroid Biochem* **14**(3): 305-6.

Bélanger, B. Candas, A. Dupont, L. Cusan, P. Diamond, J.L. Gomez and F. Labrie, Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **79** (1994), pp. 1086–1090.

Bélanger, G. Pelletier, F. Labrie, O. Barbier and S. Chouinard, Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferase enzymes in humans, *Trends Endocrinol. Metab.* **14** (2003), pp. 473–479.

Beral, V. (2003). “Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.” *Lancet* **362**(9382): 419-27.

Beral, V., D. Bull, et al. (2005). “Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.” *Lancet* **365**(9470): 1543-51.

Berger, L., M. El-Alfy, et al. (2005). “Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina.” *J Steroid Biochem Mol Biol* **96**(2): 201-15.

Bulun, S. E., Z. Lin, et al. (2005). "Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment." Pharmacol Rev **57**(3): 359-83.

J.E. Buster, P.R. Casson, A.B. Straughn, D. Dale, E.S. Umstot, N. Chiamori and G.E. Abraham, Postmenopausal steroid replacement with micronized dehydroepiandrosterone: preliminary oral bioavailability and dose proportionality studies, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **166** (1992), pp. 1163–1168 discussion 1168-1170.

Chlebowski, R. T., S. L. Hendrix, et al. (2003). "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial." Jama **289**(24): 3243-53.

D.L. Coleman, E.H. Leiter and R.W. Schwizer, Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice, *Diabetes* **31** (1982), pp. 830–833.

Colditz, G. A., K. M. Egn, et al. (1993). "Hormone replacement thrapy and riks of breast cancer: results from epidemiologic studies." Am. J. Obstet. Gynecol. **168**: 1473-1480.

Colditz, G. A., S. E. Hankinson, et al. (1995). "The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women." N. Engl. J. Med. **332**: 1589-1593.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

(1997). "Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer." Lancet **350**(9084): 1047-59.

Corrao, G., A. Zambon, et al. (2008). "Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation." Ann Oncol **19**(1): 150-5.

Coughlin, S. S., A. Giustozzi, et al. (2000). "A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer." J Clin Epidemiol **53**(4): 367-75.

Deutsch, S., R. Ossowski, et al. (1981). "Comparison between degree of systemic absorption of vaginally and orally administered estrogens at different dose levels in postmenopausal women." Am J Obstet Gynecol **139**(8): 967-8.

Dew, J. E., B. G. Wren, et al. (2003). "A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer." Climacteric **6**(1): 45-52.

P. Diamond, L. Cusan, J.L. Gomez, A. Bélanger and F. Labrie, Metabolic effects of 12-month percutaneous DHEA replacement therapy in postmenopausal women, *J. Endocrinol.* **150** (1996), pp. S43–S50.

Dugal, R., K. Hesla, et al. (2000). "Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for

treatment of vaginal atrophy.” Acta Obstet Gynecol Scand **79**(4): 293-7.

Englund, D. E. and E. D. Johansson (1978). “Plasma levels of oestrone, oestradiol and gonadotrophins in postmenopausal women after oral and vaginal administration of conjugated equine oestrogens (Premarin).” Br J Obstet Gynaecol **85**(12): 957-64.

Fallowfield, L., D. Cella, et al. (2004). “Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial.” J Clin Oncol **22**(21): 4261-71.

Feeley, K. M. and M. Wells (2001). “Hormone replacement therapy and the endometrium.” J Clin Pathol **54**(6): 435-40.

Furuhjelm, M., E. Karlgren, et al. (1980). “Intravaginal administration of conjugated estrogens in premenopausal and postmenopausal women.” Int J Gynaecol Obstet **17**(4): 335-9.

Galhardo, C. L., J. M. Soares, Jr., et al. (2006). “Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy.” Clin Exp Obstet Gynecol **33**(2): 85-9.

Gambrell, R. D., Jr., F. M. Massey, et al. (1980). “Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer.” Obstet Gynecol **55**(6): 732-8.

Garg, P. P., K. Kerlikowske, et al. (1998). “Hormone

replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis." Obstet Gynecol **92**(3): 472-9.

Grady, D., T. Gebretsadik, et al. (1995). "Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis." Obstet Gynecol **85**(2): 304-13.

Gupta, P., B. Ozel, et al. (2008). "The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status." Menopause **15**(1): 94-7.

Holmberg, L. and H. Anderson (2004). "HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped." Lancet **363**(9407): 453-5.

Holmberg, L., O. E. Iversen, et al. (2008). "Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors." J Natl Cancer Inst **100**(7): 475-82.

Holmgren, P. A., M. Lindskog, et al. (1989). "Vaginal rings for continuous low-dose release of oestradiol in the treatment of urogenital atrophy." Maturitas **11**(1): 55-63.

Hulley, S. B. (2002). "Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II)." JAMA **288**: 58-66.

Jick, S. S., A. M. Walker, et al. (1993). "Estrogens, progesterone, and endometrial cancer." Epidemiology **4**(1):

20-4.

C.C. Johnston Jr., S.L. Hui, R.M. Witt, R. Appledorn, R.S. Baker and C. Longcope, Early menopausal changes in bone mass and sex steroids, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **61** (1985), pp. 905–911.

D.W. Hum, A. Belanger, E. Levesque, O. Barbier, M. Beaulieu, C. Albert, M. Vallee, C. Guillemette, A. Tchernof, D. Turgeon and S. Dubois, Characterization of UDP-glucuronosyltransferases active on steroid hormones, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **69** (1999), pp. 413–423.

H. Kawano, H. Yasue, A. Kitagawa, N. Hirai, T. Yoshida, H. Soejima, S. Miyamoto, M. Nakano and H. Ogawa, Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88** (2003), pp. 3190–3195.

Kendall, A., M. Dowsett, et al. (2006). “Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors.” *Ann Oncol* **17**(4): 584-7.

Kvorning, J. D. N. and H. K. Jensen (1986). Pharmaceutical development of lose-dose estradiol vagitories. International Workshop, Copenhagen.

Labrie, C., A. Bélanger, et al. (1988). “Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat

ventral prostate.” Endocrinology **123**: 1412-1417.

Labrie, F. (1991). “Intracrinology.” Mol. Cell. Endocrinol. **78**: C113-C118.

F. Labrie, Future perspectives of SERMs used alone and in combination with DHEA, *Endocr. Relat. Cancer* **13** (2006), pp. 335–355.

Labrie, F. (2007). “Drug Insight: breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement therapy.” Nature Clinical Practice, Endocrinology & Metabolism **3**(8): 584-593.

F. Labrie, A. Bélanger, J. Simard, V. Luu-The and C. Labrie, DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **774** (1995), pp. 16–28.

Labrie, F., A. Belanger, et al. (2007). “Metabolism of DHEA in postmenopausal women following percutaneous administration.” J Steroid Biochem Mol Biol **103**(2): 178-88.

Labrie, F., A. Belanger, et al. (2007) “Bioavailability and metabolism of oral and percutaneous dehydroepiandrosterone in postmenopausal women” *J Steroid Biochem Mol Biol.* Oct;107(1-2):57-69.

Labrie, F., A. Bélanger, et al. (2006). “Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women.” Journal Ster Biochem & Mol Biol **99**: 182-188.

Labrie, F., A. Bélanger, et al. (2005). "GnRH agonists in the treatment of prostate cancer." Endocrine Reviews **26**(3): 361-379.

Labrie, F., A. Belanger, et al. (1997). "Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging." J Clin Endocrinol Metab **82**: 2396-2402.

Labrie, F., A. Belanger, et al. (2007a). "Bioavailability and metabolism of oral and percutaneous dehydroepiandrosterone in postmenopausal women." J Steroid Biochem Mol Biol **107**(1-2): 57-69.

F. Labrie, A. Bélanger, P. Bélanger, R. Bérubé, C. Martel, L. Cusan, J. Gomez, B. Candas, V. Chaussade, I. Castiel, C. Deloche and J. Leclaire, Metabolism of DHEA in postmenopausal women following percutaneous administration, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **103** (2) (2007b), pp. 178–188.

Labrie, F., L. Cusan, et al. (2008). "Effect of Intravaginal DHEA on Serum DHEA and Eleven of its Metabolites in Postmenopausal Women." Journal Ster Biochem & Mol Biol: 付梓中.

Labrie, F., L. Cusan, et al. (2008). "Effect of One-Week Treatment with Vaginal Estrogen Preparations on Serum Estrogen Levels in Postmenopausal Women." Menopause 付

梓中.

Labrie, F., L. Cusan, et al. (2008). "Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA." J Steroid Biochem Mol Biol **110**(1-2): 1-9.

Labrie, F., P. Diamond, et al. (1997). "Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women." J Clin Endocrinol Metab **82**(10): 3498-505.

Labrie, F., A. Dupont, et al. (1985). Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. Important Advances in Oncology. V. T. de Vita, S. Hellman and S. A. Rosenberg. Philadelphia, J.B. Lippincott: 193-217.

F. Labrie, V. Luu-The, S.X. Lin, C. Labrie, J. Simard, R. Breton and A. Bélanger, The key role of 17 β -HSDs in sex steroid biology, *Steroids* **62** (1997), pp. 148–158.

Labrie, V. Luu-The, S.-X. Lin, J. Simard, C. Labrie, M. El-Alfy, G. Pelletier and A. Bélanger, Intracrinology: role of the family of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease, *J. Mol. Endocrinol.* **25** (2000), pp. 1–16.

Labrie, F., V. Luu-The, et al. (2005). "Is DHEA a hormone? Starling Review." J Endocrinol **187**: 169-196.

Labrie, F., V. Luu-The, et al. (2003). "Endocrine and

intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone.” Endocrine Reviews **24**(2): 152-182.

Labrie, F., V. Luu-The, et al. (2006). “Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an anabolic steroid like dihydrotestosterone (DHT), the most potent natural androgen, and tetrahydrogestrinone (THG).” J Steroid Biochem Mol Biol **100**(1-3): 52-8.

F. Labrie, J. Simard, V. Luu-The, A. Bélanger, G. Pelletier, Y. Morel, F. Mebarki, R. Sanchez, F. Durocher, C. Turgeon, Y. Labrie, E. Rhéaume, C. Labrie and Y. Lachance, The 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase gene family: lessons from type II 3 β -HSD congenital deficiency. In: V. Hansson, F.O. Levy and K. Taskén, Editors, *Signal Transduction in Testicular Cells. Ernst Schering Research Foundation Workshop, vol Suppl. 2*, Springer-Verlag, Berlin (1996), pp. 185–218.

Labrie, J. Simard, V. Luu-The, A. Bélanger and G. Pelletier, Structure, function and tissue-specific gene expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/5-ene-4-ene isomerase enzymes in classical and peripheral intracrine steroidogenic tissues, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **43** (1992), pp. 805–826.

F. Labrie, R. Poulin, J. Simard, V. Luu-The, C. Labrie and A. Bélanger, Androgens, DHEA and breast cancer. In: T. Gelfand, Editor, *Androgens and Reproductive Aging*, Taylor and Francis, Oxfordshire, UK (2006), pp. 113–135.

Labrie, Y. Sugimoto, V. Luu-The, J. Simard, Y. Lachance, D. Bachvarov, G. Leblanc, F. Durocher and N. Paquet, Structure of human type II 5-reductase, *Endocrinology* **131** (1992), pp. 1571–1573.

Y. Labrie, F. Durocher, Y. Lachance, C. Turgeon, J. Simard, C. Labrie and F. Labrie, The human type II 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene encodes two alternatively-spliced messenger RNA species, *DNA Cell Biol.* **14** (1995), pp. 849–861.

Lacey, J. V., P. J. Mink, et al. (2002). “Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer.” *JAMA* **288**: 334-341.

Li, L., S. J. Plummer, et al. (2008). “A common 8q24 variant and the risk of colon cancer: a population-based case-control study.” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**(2): 339-42.

C.H. Liu, G.A. Laughlin, U.G. Fischer and S.S. Yen, Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17,20-desmolase enzymatic activity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **71** (1990), pp. 900–906.

- Long, C. Y., C. M. Liu, et al. (2006). "A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women." Menopause **13**(5): 737-43.
- V. Luu-The, I. Dufort, N. Paquet, G. Reimnitz and F. Labrie, Structural characterization and expression of the human dehydroepiandrosterone sulfotransferase gene, *DNA Cell Biol.* **14** (1995), pp. 511–518.
- V. Luu-The, Y. Zhang, D. Poirier and F. Labrie, Characteristics of human types 1, 2 and 3 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities: oxidation–reduction and inhibition, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **55** (1995), pp. 581–58.
- Lyytinen, H., E. Pukkala, et al. (2006). "Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy." Obstet Gynecol **108**(6): 1354-60.
- E.G. MacEwen and I.D. Kurzman, Obesity in the dog: role of the adrenal steroid dehydroepiandrosterone (DHEA), *J. Nutr.* **121** (1991), pp. S51–S55.
- Mandel, F. P., F. L. Geola, et al. (1983). "Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women." J Clin Endocrinol Metab **57**(1): 133-9.
- Manonai, J., U. Theppisai, et al. (2001). "The effect of

estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study.” J Obstet Gynaecol Res **27**(5): 255-60.

Martin, P. L., S. S. Yen, et al. (1979). “Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams.” Jama **242**(24): 2699-700.

Marx, P., G. Schade, et al. (2004). “Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis.” Maturitas **47**(1): 47-54.

Mattson, L. A., G. Culberg, et al. (1989). “Vaginal administration of low dose estradiol-effects on endometrium and vaginal cytology.” Maturitas **11**: 217-222.

R.B. Mazess, On aging bone loss, *Clin. Orthop.* **165** (1982), pp. 239–252.

Meisels, A. (1967). “The maturation value.” Acta Cytol **11**: 249.

Mertens, H. J., M. J. Heineman, et al. (1996). “Androgen receptor content in human endometrium.” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **70**(1): 11-3.

Mettler, L. and P. G. Olsen (1991). “Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets.” Maturitas **14**(1): 23-31.

C.J. Migeon, A.R. Keller, B. Lawrence and T.H. Shepart II., Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human

plasma. Effect of age and sex: day-to-day and diurnal variations, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **17** (1957), pp. 1051–1062.

A.J. Morales, J.J. Nolan, J.C. Nelson and S.S. Yen, Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78** (1994), pp. 1360–1367.

Morales, L., P. Neven, et al. (2004). “Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients.” *Anticancer Drugs* **15**(8): 753-60.

N.A.M.S. (2007). “Position Statement of the North American Menopause Society.” *Menopause* **14**: 357-69.

Nachtigall, L. E. (1995). “Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S.” *Maturitas* **22 Suppl**: S43-7.

Naessen, T., K. Rodriguez-Macias, et al. (2001). “Serum lipid profile improved by ultra-low doses of 17 beta-estradiol in elderly women.” *J Clin Endocrinol Metab* **86**(6): 2757-62.

Nelson, H. D., K. K. Vesco, et al. (2006). “Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis.” *Jama* **295**(17): 2057-71.

J.E. Nestler, C.O. Barlascini, J.N. Clore and W.G. Blackard, Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin

sensitivity in normal men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **66** (1988), pp. 57–61.

Nilsson, K. and G. Heimer (1992). “Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency--a pharmacokinetic and pharmacodynamic study.” *Maturitas* **15**(2): 121-7.

Notelovitz, M., S. Funk, et al. (2002). “Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women.” *Obstet Gynecol* **99**(4): 556-62.

Orentreich, N., J. L. Brind, et al. (1984). “Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood.” *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **59**: 551-555.

Pandit, L. and J. G. Ouslander (1997). “Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis.” *Am J Med Sci* **314**(4): 228-31.

Persson, I., H. O. Adami, et al. (1989). “Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study.” *Bmj* **298**(6667): 147-51.

Ponzone, R., N. Biglia, et al. (2005). “Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe?” *Eur J Cancer* **41**(17): 2673-81.

Rigg, L. A., H. Hermann, et al. (1978). “Absorption of

estrogens from vaginal creams.” N Engl J Med **298**(4): 195-7.
 B.L. Riggs, H.W. Wahner, W.L. Dunn, R.B. Mazess, K.P. Offord and L.J. Melton, Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis, *J. Clin. Invest.* **67** (1981), pp. 328–335.

Riman, T., P. W. Dickman, et al. (2002). “Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women.” J Natl Cancer Inst **94**: 497-504.

Rinaldi, S., H. Dechaud, et al. (2001). “Reliability and validity of commercially available, direct radioimmunoassays for measurement of blood androgens and estrogens in postmenopausal women.” Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **10**(7): 757-65.

Rioux, J. E., C. Devlin, et al. (2000). “17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis.” Menopause **7**(3): 156-61.

Rodriguez, C., A. V. Patel, et al. (2002). “Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women.” JAMA **285**: 1460-1465.

Rosenberg, L. U., C. Magnusson, et al. (2006). “Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in

relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study.” Breast Cancer Res **8**(1): R11.

Rossouw, J. E., G. L. Anderson, et al. (2002). “Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.” Jama **288**(3): 321-33.

Salminen, H. S., M. E. Saaf, et al. (2007). “The effect of transvaginal estradiol on bone in aged women: a randomised controlled trial.” Maturitas **57**(4): 370-81.

Schiff, I., D. Tulchinsky, et al. (1977). “Vaginal absorption of estrone and 17beta-estradiol.” Fertil Steril **28**(10): 1063-6.

Schmidt, G., S. B. Andersson, et al. (1994). “Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation.” Gynecol Obstet Invest **38**(4): 253-60.

E.D. Schriock, C.K. Buffington, G.D. Hubert, B.R. Kurtz, A.E. Kitabchi, J.E. Buster and J.R. Givens, Divergent correlations of circulating dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with insulin levels and insulin receptor binding, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **66** (1988), pp. 1329–1331.

Sillero-Arenas, M., M. Delgado-Rodriguez, et al. (1992). “Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis.” Obstet. Gynecol. **79**: 286-294.

Simon, J. A., K. Z. Reape, et al. (2007). "Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women." Fertil Steril 付梓中.

E.R. Simpson, Role of aromatase in sex steroid action, *J. Mol. Endocrinol.* **25** (2000), pp. 149–156.

Simunic, V., I. Banovic, et al. (2003). "Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms." Int J Gynaecol Obstet **82**(2): 187-97.

Smith, D. C., R. Prentice, et al. (1975). "Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma." N. Engl. J. Med. **293**: 1164-1167.

Smith, P., G. Heimer, et al. (1993). "Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy." Maturitas **16**(2): 145-54.

Sourla, A., M. Flamand, et al. (1998). "Effect of dehydroepiandrosterone on vaginal and uterine histomorphology in the rat." J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **66**(3): 137-149.

Steinberg, K. K., S. B. Thacker, et al. (1991). "A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer." JAMA **265**: 1985-1990.

K.K. Steinberg, L.W. Freni-Titulaer, E.G. DePuey, D.T.

Miller, D.S. Sgoutas, C.H. Coralli, D.L. Phillips, T.N. Rogers and R.V. Clark, Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **69** (1989), pp. 533–539.

Suckling, J., A. Lethaby, et al. (2006). “Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women.” Cochrane Database System Rev **18**(4): CD001500.

Swanson, M. Lorentzon, L. Vandenput, D. Mellström, F. Labrie, A. Rane, J. Jakobsson, C. Ohlsson, UGT2B7 H268Y polymorphism is associated with serum sex steroid levels and cortical bone size in young adult men, *JCEM* (2007), 付梓中.

Tchernof, J.P. Després, A. Bélanger, A. Dupont, D. Prud’homme, S. Moorjani, P.J. Lupien and F. Labrie, Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men, *Metabolism* **44** (1995), pp. 513–519.

Turgeon, J.S. Carrier, E. Levesque, D.W. Hum and A. Belanger, Relative enzymatic activity, protein stability, and tissue distribution of human steroid-metabolizing UGT2B subfamily members, *Endocrinology* **142** (2001), pp. 778–787.

Utian, W. H., D. Shoupe, et al. (2001). “Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate.” Fertil Steril **75**(6): 1065-79.

Vermeulen and L. Verdonck, Radioimmunoassays of

17 β -hydroxy-5-androstan-3-one, 4-androstene-3,17-dione, dehydroepiandrosterone, 17 β -hydroxyprogesterone and progesterone and its application to human male plasma, *J. Steroid Biochem.* **7** (1976), pp. 1–10.

D.T. Villareal and J.O. Holloszy, Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial, *JAMA* **292** (2004), pp. 2243–2248.

Voigt, L. F., N. S. Weiss, et al. (1991). “Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer.” *Lancet* **338**(8762): 274-7.

Weisberg, E., R. Ayton, et al. (2005). “Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet.” *Climacteric* **8**(1): 83-92.

Wied, G. L. (1993). “Industrial developments in automated cytology as submitted by their developers.” *Anal Quant Cytol Histol* **15**(5): 358-70.

Wines, N. and E. Willsteed (2001). “Menopause and the skin.” *Australas J Dermatol* **42**(3): 149-8; quiz 159.

Zang, H., L. Sahlin, et al. (2007). “Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women.” *J Clin Endocrinol Metab* **92**(6): 2169-75.

B. Zumoff, G.W. Strain, L.K. Miller and W. Rosner, Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration

declines with age in normal premenopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80** (1995), pp. 1429–1430.

陰道乾燥(Vaginal dryness)被發現於75%的停經後女性中(Wines and Willstead 2001; N.A.M.S. 2007)。因為各種不同的理由，特別地恐懼雌激素的併發症(complications)，僅20至25%的具有陰道萎縮的症狀的女性尋求醫學治療(Pandit and Ouslander 1997; N.A.M.S. 2007)。因此針對改善一大族群的女性(她們的一生的一大比例處於蒙受陰道萎縮的狀態)的生活的品質有一清楚的醫療需求以及一重要的機會。可被提到的是：然而隨著時間自發性地減輕的熱潮紅(hot flashes abate spontaneously)、陰道萎縮症狀(亦即陰道乾燥)、陰門陰道的刺激/搔癢(vulvovaginal irritation/itching)以及性交困難(dyspareunia)通常因為缺乏治療而隨著時間增加嚴重性。

根據所熟知的事實：卵巢(ovaries)的雌激素分泌終止於停經期，全身性以及局部雌激素到目前為止已經是關於陰道萎縮的治療的唯一方法。然而，全身性雌激素+黃體激素(progestin)(HRT)以及單獨雌激素(ERT)已經被顯示會增加乳癌(Steinberg, Thacker et al. 1991; Sillero-Arenas, Delgado-Rodriguez et al. 1992; Colditz, Egn et al. 1993; Colditz, Hankinson et al. 1995; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997; Hulley 2002; Beral 2003; Chlebowski, Hendrix et al. 2003; Holmberg and Anderson 2004; Lyytinen, Pukkala et al. 2006; Corrao,

Zambon et al. 2008; Holmberg, Iversen et al. 2008; Li, Plummer et al. 2008)、卵巢癌(ovarian cancer)(Garg, Kerlikowske et al. 1998; Coughlin, Giustozzi et al. 2000; Lacey, Mink et al. 2002; Riman, Dickman et al. 2002; Rodriguez, Patel et al. 2002; Rossouw, Anderson et al. 2002; Lyytinen, Pukkala et al. 2006)以及子宮內膜癌(endometrial cancer)(單獨雌激素)(Gambrell, Massey et al. 1980; Persson, Adami et al. 1989; Voigt, Weiss et al. 1991; Jick, Walker et al. 1993; Grady, Gebretsadik et al. 1995; Beral, Bull et al. 2005)的風險。在女性健康倡議研究(Women's Health Initiative Study)之後的發表(Rossouw, Anderson et al. 2002)具有巨大的影響，因此提出對於可獲得的停經期症狀的治療的安全性(safety)的懷疑(Archer 2007)。

雖然陰道內配方被發展以避免全身性暴露於雌激素，一長期系列的研究無異議地證實：全部的陰道內的雌激素配方致使直接地或經過它們的全身性效用所測量到的相對高的血清雌激素位準(Englund and Johansson 1978; Rigg, Hermann et al. 1978; Martin, Yen et al. 1979; Furuhielm, Karlgren et al. 1980; Deutsch, Ossowski et al. 1981; Mandel, Geola et al. 1983; Nilsson and Heimer 1992; Nachtigall 1995; Ayton, Darling et al. 1996; Dugal, Hesla et al. 2000; Rioux, Devlin et al. 2000; Manonai, Theppisai et al. 2001; Notelovitz, Funk et al. 2002; Ponzzone, Biglia et al. 2005; Weisberg, Ayton et al. 2005; Galhardo, Soares et al. 2006;

Kendall, Dowsett et al. 2006; Long, Liu et al. 2006; Bachmann, Lobo et al. 2008)。在血清雌激素位準上顯示出一顯著增加的這些數據清楚地表示：陰道內雌激素配方的使用亦潛在地與乳癌以及子宮癌的一被增高的風險有關聯 (Kvorning and Jensen 1986; Mattson, Culberg et al. 1989; Rosenberg, Magnusson et al. 2006; N.A.M.S. 2007)。事實上，關於陰道雌激素配方對於子宮內膜(endometrium)的刺激效用 (stimulatory effects) 的顧慮已經被正式地升高 (N.A.M.S. 2007)。

多數先前的在雌激素的陰道內投藥之後的血清雌二醇 (E_2) 位準的測量使用放射免疫分析法 (radioimmunoassays)[一種缺乏專一性 (specificity)、精確度 (accuracy)、可靠性 (reliability) 以及靈敏度 (sensitivity) 的技術] (Rinaldi, Dechaud et al. 2001)。我們已經使用經 GLP (優良實驗室操作) 驗證的質譜分析法 [GLP (Good Laboratory Practice)-validated mass spectrometry assays] 在 2 個最常被使用的雌激素配方的陰道內投藥之後來測量血清雌激素 (Labrie, Cusan et al. 2008)。這個研究可以明確地顯示出：在每日治療的 1 週之後， E_2 丸劑 (pill) ($25 \mu\text{g } E_2/\text{天}$) 以及經綴合的雌激素乳膏 (1 g 的 0.625 mg 經綴合的雌激素/天) 這兩者在停經後女性體內引起一在血清 E_2 上大約 5-倍的增加。該數據表示：被局部地施用於陰道的雌激素的效用似乎不被限制於陰道，並且那個全身性作用 (systemic action) 被預期有如先前所暗示的 (Englund and Johansson 1978; Rigg,

Hermann et al. 1978; Martin, Yen et al. 1979; Furuhielm, Karlgren et al. 1980; Deutsch, Ossowski et al. 1981; Mandel, Geola et al. 1983; Nilsson and Heimer 1992; Nachtigall 1995; Ayton, Darling et al. 1996; Dugal, Hesla et al. 2000; Rioux, Devlin et al. 2000; Manonai, Theppisai et al. 2001; Notelovitz, Funk et al. 2002; Ponzzone, Biglia et al. 2005; Weisberg, Ayton et al. 2005; Galhardo, Soares et al. 2006; Kendall, Dowsett et al. 2006; Long, Liu et al. 2006; Bachmann, Lobo et al. 2008)。

除了上面所表示的被全身性地以及局部地這兩者投藥的雌激素的安全性顧慮之外，近期的數據已清楚地證實：女性處於停經期的時候不僅是在雌激素上的缺乏，還有那個她們從在特定的周邊標的組織(peripheral target tissues) [藉由去氫表雄固酮(DHEA)的胞內調素轉換(intracrine transformation)而成為雄激素和/或雌激素]所作成的雄激素亦已經逐漸地被剝奪(開始於 30 歲)(Labrie, Bélanger et al. 1988; Labrie 1991; Labrie, Luu-The et al. 2003; Labrie, Luu-The et al. 2005)。事實上，血清 DHEA 以及 DHEA-硫酸(DHEA-sulfate)從在 30 歲的年齡所見到的波峰逐漸地減低(Orentreich, Brind et al. 1984; Labrie, Belanger et al. 1997; Labrie, Luu-The et al. 2003)至一處於停經期的時候的低於 60%的數值(Labrie, Bélanger et al. 2006)。

關於雄激素在女性體內的角色，這是重要的一提：女性分泌 50%的有如在男性體內所觀察到的那樣多的雄激素

(Labrie, Belanger et al. 1997; Labrie, Luu-The et al. 2005)。

因為血清 DHEA 是雄激素(它在女性體內扮演一系列的生理角色)的主要來源(Labrie, Luu-The et al. 2003; Labrie 2007)，已經處於停經期的時候所發現到的在循環 DHEA 上的 60%減低致使在總雄激素庫(total androgen pool)上的一類似的 60%減低(Labrie, Bélanger et al. 2006)，因而導致在骨骼、肌肉、皮膚、乳腺、陰道、腦以及對於葡萄糖、胰島素以及脂質代謝上的生雄性徵性能不足(hypoandrogenicity)的潛在的徵兆(signs)以及症狀(Labrie, Luu-The et al. 2003; Labrie 2007)。在雄激素標的組織之中，近期的數據已經顯示出：在具有有益效用的 DHEA 投藥於大鼠體內之後，陰道對於雄激素是敏感的，不僅在陰道的表面上皮層(superficial epithelial layer)，還有在固有層中的膠原蛋白纖維(collagen fibers)以及在肌肉層(Berger, El-Alfy et al. 2005)。

根據我們臨床前的(preclinical)(Sourla, Flamand et al. 1998; Berger, El-Alfy et al. 2005)以及臨床的(Labrie, Diamond et al. 1997; Labrie, Cusan et al. 2008)研究的數據顯示出被經皮地(percutaneously)或局部地投藥的 DHEA 對於陰道的有益效用，本臨床試驗(clinical trial)是一種被每日地投藥歷時 12 週的三種劑量的陰道內 DHEA 對於在表面與副基底細胞、陰道 pH 值以及陰道萎縮的最討厭的症狀的改變的效用作為主要目的的前瞻性、隨機的以及安慰劑-對照(placebo-controlled)的研究。數據清楚地顯示：被局部地投

藥的 DHEA 是非常有效率的以及迅速的在矯正陰道萎縮的全部徵兆以及症狀，一將近最大效用以一引起在血清雌激素或雄激素上的不顯著的改變的 DHEA 劑量在 2 週中已經被達到，然而全部其他的類固醇仍然未被改變或完全不超過在正常的停經後女性體內所發現的範圍。

當 DHEA 被局部地投藥於陰道，在陰道中被局部地作成的雌激素以及雄激素的有益效用是沒有任何雌二醇或睾酮顯著地釋放於血液之中而被達到(Labrie, Cusan et al. J. Ster. Biochem. Mol. Biol. 付梓中)。在藉由胞內分泌學(intracrinology)的程序從 DHEA 形成的雄激素和/或雌激素中，任何組織是不可預測的因為反應將視特定地存在於各個組織的各個細胞中的酵素機構(enzymatic machinery)的活性而定。因此，從在一個組織中來自 DHEA 而被生成的雄激素以及雌激素難以預測類似的雄激素以及雌激素可以在另一個組織中被生成的程度。

臨床試驗 ERC-210 (實施例 3)的結果首次清楚地證實：作為激素前驅物替代治療(hormone precursor replacement therapy, HPRT)的 DHEA 的局部投藥是有高度有效率的以及迅速的在矯正在停經後女性體內的陰道萎縮的全部症狀以及徵兆。更重要地，這以一劑量(0.5%)的 DHEA 而被達到，該劑量(0.5%)的 DHEA 不會增加活性雌激素或雄激素的血清位準，並且在血清 DHEA 以及它的代謝物(它們全部仍然完全地在正常停經後女性體內所發現到的數值的範圍之內)之任一者中不具有或最小的改變

(Labrie, Cusan et al. 2008)。

然而 75%的停經後女性蒙受陰道萎縮(Wines and Willsteed 2001; N.A.M.S. 2007)，因此在她們的一生的一重要部分的期間影響她們的生活的品質，僅 20%尋求治療(Pandit and Ouslander 1997)。與雌激素的被增加的血液位準有關的乳癌的恐懼是所涉及的主要理由。因為雌激素分泌於全身性循環之中完全地是卵巢來源(ovarian origin)並且終止於停經期，對停經後女性投藥雌激素似乎不是生理的。在 WHI 之後，科學的挑戰是要探究將提供全部雌激素的停經期的優點的另擇的激素治療類型以及配方，而改善女性的生活的品質、將風險最小化並且將益處最大化(Archer 2007)。因為以非-雌激素為主的治療並未曾顯示出令人信服的效力(Nelson, Vesco et al. 2006; Suckling, Lethaby et al. 2006)，女性以及她們的醫師(physicians)被付託於不安全的關於陰道萎縮的治療。

就陰門陰道萎縮(vulvovaginal atrophy)而言各種不同形式的雌激素是一種有效率的治療(Pandit and Ouslander 1997; Utian, Shoupe et al. 2001)。事實上，陰道 E₂ 錠劑(tablet)已經顯示出一類似於 E₂ 環(ring)(Weisberg, Ayton et al. 2005)以及經綴合的雌激素乳膏(Rioux, Devlin et al. 2000; Manonai, Theppisai et al. 2001)的效力。

這個新穎的 HPRT 是與在治療以陰道內的 E₂ 或經綴合的雌激素之後藉由質譜法(mass spectrometry)所測量到的在血清 E₂ 的 5-倍的增加形成顯著的對比(Labrie, Cusan et al.

2008)。這些近期對於在血清雌激素的改變的數據證實一長期系列的研究，這顯示出：全部的陰道內雌激素配方致使藉由放射免疫分析法或經過它們的全身性效用所直接地測量到的被升高的血清雌激素濃度(Englund and Johansson 1978; Rigg, Hermann et al. 1978; Martin, Yen et al. 1979; Furuhielm, Karlgren et al. 1980; Deutsch, Ossowski et al. 1981; Mandel, Geola et al. 1983; Nilsson and Heimer 1992; Nachtigall 1995; Ayton, Darling et al. 1996; Dugal, Hesla et al. 2000; Rioux, Devlin et al. 2000; Manonai, Theppisai et al. 2001; Notelovitz, Funk et al. 2002; Ponzzone, Biglia et al. 2005; Weisberg, Ayton et al. 2005; Galhardo, Soares et al. 2006; Kendall, Dowsett et al. 2006; Long, Liu et al. 2006; Bachmann, Lobo et al. 2008)。

因為陰道雌激素而被報導的最常見的不良事件是陰道出血(vaginal bleeding)以及乳房疼痛(breast pain)，這兩者僅次於被增加的血清雌激素(Suckling, Lethaby et al. 2006)。這些關於 E₂ 環、經綴合的雌激素乳膏以及 E₂ 錠劑的副作用已經被報導(Ayton, Darling et al. 1996; Weisberg, Ayton et al. 2005)。如上面所提到的，關於陰道雌激素對於子宮內膜(endometrium)的刺激效用的顧慮亦存在(N.A.M.S. 2007)。子宮出血(Uterine bleeding)、乳房疼痛以及會陰疼痛(perineal pain)在 9%的曾服用陰道錠劑歷時 24 週的女性中被報導，在陰道的經綴合的雌激素乳膏群組中的 34%曾病訴有相同的症狀(Rioux, Devlin et al. 2000)。(Suckling,

Lethaby et al. 2006)報導在不同的陰道雌激素製劑(Vaginal estrogen preparations)之間沒有差異。

所熟知的是：在停經後女性中的萎縮性陰道炎(atrophic vaginitis)可以藉由關於乳癌的治療的芳香化酶抑制劑(aromatase inhibitors)的使用而被惡化或被誘發。事實上，這些藥物藉由在全部的組織中減低 E_2 生物合成(biosynthesis)而發揮它們對於乳癌的益處，因此增加停經期的症狀的頻率以及嚴重性(Fallowfield, Cella et al. 2004; Morales, Neven et al. 2004)。在一個近期的研究中，其中 7 位乳癌病患被治療以芳香化酶抑制劑(所接受的是呈一為 25 μg 的每日劑量的 Vagifem)歷時 2 週，並且接而，之後，每週 2 次，在 2 週時血清 E_2 從一為 3 pmol/l 的中間值(median)被升高至 72 pmol/l (範圍 3 至 232)(Kendall, Dowsett et al. 2006)。之後，血清 E_2 位準一般而言被減低至 40 pmol/l 或更少的數值，雖然 137 以及 219 pmol/l 的數值在第 7 至 10 週被發現到。一被接受普力馬林乳膏(Premarin cream)的病患在 2 週時具有 83 pmol/l 的血清 E_2 位準。應被提到的是：關於 E_2 測量的血液採樣(blood sampling)在病患就診(visit)[一個時間安排(timing)可能不會對應於在 Vagifem 投藥之後的最高血清 E_2 位準]的時候被執行。因此很有可能的是：在(Kendall, Dowsett et al. 2006)中所報導的數值低估(向上達至一未知的程度)在陰道內 Vagifem 丸劑或普力馬林乳膏投藥之後血清 E_2 的真實的升高。作者推論：具有芳香化酶抑制劑的 Vagifem 的使用是忌用的。這些在被治療以芳

香化酶抑制劑的乳癌女性中所獲得的發現引起一系列關於在停經後女性體內任何陰道的以及任何口服的或穿皮的雌激素製劑的使用的議題。

在治療以會致使被增加的乳癌的風險的各種不同的陰道雌激素製劑之後的血清 E_2 的相對高的升高是一個被公認的議題(Rosenberg, Magnusson et al. 2006)。雖然一個具有一小數目的事件以及一短期追蹤(short follow-up)的研究(在 1472 位女性之中的一為 4.7%的次群組)在曾使用陰道雌激素的女性的次群組中的無疾病存活者中並未發現一統計顯著差異(Dew, Wren et al. 2003)，當治療以芳香化酶抑制劑的目的是要準確地達到 E_2 生物合成的最大抑制，這似乎不是合理的或可接受的是在乳癌治療的期間會增加血清 E_2 位準。

在一個對於 Vagifem 的早期研究中，一 E_2 錠劑(當以 25 μg 劑量而被投藥)致使 80 pmol/l 的血清 E_2 位準在 14 小時以及之後具有低於 50 pmol/l 的數值(Kvorning and Jensen 1986)。在一個對於 Vagifem 的更近期的研究中，就 25 μg 劑量而言的最大以及平均 24 小時血清 E_2 濃度被測量到呈 180 ± 99 pmol/l 以及 84 pmol/l，而就 10 μg 劑量而言 81 ± 62 pmol/l 以及 40 pmol/l 的數值被分別地發現(Notelovitz, Funk et al. 2002)。其他的陰道雌激素錠劑以及乳膏曾致使更高的血清雌激素位準(Schiff, Tulchinsky et al. 1977; Rioux, Devlin et al. 2000)。

就 10 μg 以及 25 μg E_2 陰道錠劑而言，血清 E_2 被發現

從大約 35 pmol/l 的基礎值分別地增加至大約 90 以及 160 pmol/l 的最大值(Nilsson and Heimer 1992)。就 Vagifem 而言血清 E₂ 已經被報導在第 1 天呈一為 51 ± 34 pg/ml 的 Cmax，這個數值在第 14 (47 ± 21 pg/ml)以及 84 (49 ± 27 pg/ml)天實質上未被改變(Vagifem, Physician Package Insert 1999)。

在另一個研究中，在治療以 25 µg Vagifem 的 52 週之後，E₂ 的血清位準(從 10.3 ± 21.5 pg/ml 至 9.9 pg/ml)被報導仍然未曾被改變(Bachmann, Lobo et al. 2008)。該數據可以藉由血液採樣是最有可能在 Vagifem 施用之後的 3 或 4 天被執行的事實而被解釋。這亦是重要的一提：在那個研究中被升高的治療前血清 E₂ 位準最有可能與所使用的以免疫為主的分析法(immuno-based assays)的專一性的缺乏有關，因為在停經後女性體內藉由質譜法(mass spectrometry)所測得的正常 E₂ 血清位準是低於 2 至 3 倍(Labrie, Bélanger et al. 2006)。

在一個早期研究中，在投藥之後的 24 小時的期間，1.25 mg 普力馬林的口服以及陰道投藥致使 E₂ 以及雌激素的血清位準分別地向上達至至少 100 pg/ml 以及 1000 pg/ml，該等位準在陰道的施用之後是稍微較高的。血清促性腺激素位準(Serum gonadotropin levels)在多數個體體內被減低(Englund and Johansson 1978)。類似的數據由(Rigg, Hermann et al. 1978)所報導。在一個近期的研究中，在 0.625 mg 普力馬林的每日口服或陰道內投藥的 3 個月之後，血清

E_2 位準分別地被增加至 83.1 以及 58.6 pg/ml (Long, Liu et al. 2006)，因此這例示說明：在陰道內或口服雌激素投藥這兩者之後的非常重要的全身性暴露，因為在經綴合的雌激素的陰道內的與口服的投藥相比較之後血清 E_2 僅是低於 36%。在一個呈每日 2 g 劑量(一週 3 次)的普力馬林陰道乳膏的 12-週的研究中，在一個助孕素試驗(progestogen test)之後 21% 的女性經歷出血(Nachtigall 1995)。更甚者，在這些女性之中，12% 以超音波攝影(echography)被顯示出在子宮內膜厚度上的一增加。

就陰道環的使用而言不會增加血清 E_1 、 E_2 或 E_1S 位準已經被報導(Nachtigall 1995; Gupta, Ozel et al. 2008)，雖然在超過 60 歲的年長女性體內的 E_1S 以及 E_2 的顯著增加已經被觀察到(Naessen, Rodriguez-Macias et al. 2001)。在一個近期研究的 EString 群組中，血清 E_2 在第 24 週時從 16 ± 22 pmol/l 被增加至 49 ± 64 pmol/l (Weisberg, Ayton et al. 2005)。在另一方面，在 Vagifem 群組中，血清 E_2 從 15 ± 33 pmol/l 被增加至 36 ± 51 pmol/l。儘管如此，這些作者報導：血清 E_2 仍然不超過或接近在正常停經後女性體內所發現的數值。在治療以 EString 或 Vagifem 的 48 週，30 至 32% 的女性具有尿頻(urinary frequency)的病訴(complaints)、36 至 39% 有尿急(urinary urgency)以及 18 至 33% 病訴有性交困難(dyspareunia)(Weisberg, Ayton et al. 2005)。

三個研究已被援以為證：在為期 90-天的期間除了在血清雌激素的猝發(burst)之外， E_2 陰道環容許低血清 E_2 [它達

到那些在正常週期女性(normal cycling women)中所見到的較低區域或在該環的介入之後的前 0.5 至 8 小時的期間的 100 至 200 pmoles/L](Holmgren, Lindskog et al. 1989; Schmidt, Andersson et al. 1994)(Baker and Jaffe 1996)。那個藉由陰道內途徑的每日投遞(delivery)的 7.5 μ g 的 E₂ 具有由在治療以該一陰道內劑量的 E₂ 的 2 年之後在全髖(total hip)以及腰椎(lumbar spine)的骨骼礦物質密度(bone mineral density)中的一顯著增加的觀察所顯示出的全身性效用(Salminen, Saaf et al. 2007)。

如上面所提到的，關於陰道雌激素對於子宮內膜的刺激效用的顧慮存在著(N.A.M.S. 2007)。在 32 位女性以 25 μ g 的陰道內 E₂ (Vagifem)的治療的 12 週之後，1 位病患具有沒有異形型(atypia)的單純性增生(simple hyperplasia)(Bachmann, Lobo et al. 2008)。在一個涉及 80 位女性的 24-週研究中，1 個增殖性子宮內膜(proliferative endometrium)的病例被發現(Rioux, Devlin et al. 2000)，以及在另一個 31 位女性的 52-週研究中，2 個具有一增殖性子宮內膜(Mettler and Olsen 1991)。

在一個以 2 g 的劑量(一週 3 次)的普力馬林陰道乳膏的 12-週研究中，在一助孕素試驗之後 21%的女性經歷出血(Nachtigall 1995)。在這些之中，12%以超音波攝影(echography)被顯示出在子宮內膜厚度上的一增加。被陰道內地投藥的一為 0.3 mg 劑量的經綴合的雌激素的使用(一週 3 次)可能誘發子宮內膜增殖(endometrial proliferation)，

雖然很少，因為子宮內膜增殖僅在 20 個病例之一者被見到 (Nachtigall 1995)。

持續-釋放雌二醇環(sustained-release estradiol ring, ESString)誘發類似於 0.625 mg 普力馬林乳膏(Ayton, Darling et al. 1996)但是低於 1.25 mg 普力馬林乳膏(Nachtigall 1995)的子宮內膜增殖。事實上，陰道環(ESString)以及經綴合的雌激素乳膏(普力馬林乳膏)這兩者已經被顯示出會誘發子宮內膜增殖(Nachtigall 1995; Ayton, Darling et al. 1996)。就 E₂ 環而言在一子宮內膜息肉(endometrial polyp)中的中度子宮內膜增殖(moderate endometrial proliferation)或增生(hyperplasia)的 2 個病例被發現(Nachtigall 1995)，而在一個經綴合的雌激素乳膏相對於 E₂ 錠劑的試驗中就經綴合的雌激素乳膏而言增生(一個單純性以及一個複雜性，沒有異形型)的 2 個病例被發現(Rioux, Devlin et al. 2000)。E₂ 陰道錠劑已經與類似於雌醇陰道錠劑(Dugal, Hesla et al. 2000; Manonai, Theppisai et al. 2001)但是低於經綴合的雌激素乳膏(Manonai, Theppisai et al. 2001)的子宮內膜增生(endometrial hyperplasia)有關聯。

與口服的或經皮的HRT或ERT相比較，雖然在局部陰道內施用之後的血清雌激素位準被增加至一較低的程度，乳癌的風險仍然是一個議題，並且陰道內雌激素的安全性是存疑的(Suckling, Lethaby et al. 2006; N.A.M.S. 2007)。事實上，與口服的或經皮的途徑的投藥相比較雖然在陰道內的之後血清雌激素的增加是較低的，就全部的陰道內雌激素

配方而言被顯著地提高高於正常停經後位準(Ponzone, Biglia et al. 2005)。

除了與雌激素的投藥有關聯的被增加的乳癌風險之外，重要的是要記住：介於並未蒙受陰道萎縮的停經後女性(經估計為停經後族群的 25%)與仍然蒙受陰道萎縮的 75%的停經後女性(Wines and Willsted 2001; N.A.M.S. 2007)之間的真實激素差異是與在全身性循環(systemic circulation)中的雌激素的分泌無關，因為處於停經期的時候的全部女性體內的卵巢雌激素分泌已經終止。因此，就在大多數的停經後女性中陰道萎縮的症狀的發生而言，一個在雌激素分泌的缺乏不是一個有根據的解釋。

然而，性類固醇形成不會因為在停經期的卵巢功能的終止而停止。近期我們對於女性的內分泌生理學(endocrine physiology)的瞭解的進展顯示：在停經期之後，由腎上腺(adrenals)所分泌的 DHEA 是完全地在標的組織中被作成的性類固醇的唯一來源(Labrie 1991)。與卵巢來源的雌激素[它們被分泌於全身的循環(general circulation)中，在全身的循環中它們可以被測量到]相反，DHEA 是一非活性(inactive)的前驅物，DHEA 依據在各個組織中的類固醇生成酵素(steroidogenic enzymes)的表現的位準而在周邊組織中以各種不同的速率被轉換。胞內分泌學的程序容許活性性類固醇的局部組織內形成(local intratissular formation)與在循環中沒有活性性類固醇的顯著釋放(Labrie, Dupont et al. 1985; Labrie, Bélanger et al. 1988; Labrie 1991; Labrie,

Luu-The et al. 2005)。

然而，DHEA的分泌隨著年齡而減低，在停經期的時候一為60%的減低已被觀察到(Labrie, Luu-The et al. 2003; Labrie, Bélanger et al. 2005; Labrie, Luu-The et al. 2005; Labrie, Bélanger et al. 2006; Labrie, Luu-The et al. 2006; Labrie 2007)。介於症狀性(symptomatic)以及無症狀性(asymptomatic)的停經後女性之間的唯一差異是由腎上腺所分泌的DHEA的數量或陰道組織對於DHEA的敏感性(sensitivity)。不同女性的敏感性的差異可能是與對於各個組織中的各種細胞類型有專一性的酵素機構(enzymatic machinery)的活性的位準(向上達至一未知的程度)(Labrie 1991; Labrie, Bélanger et al. 2005)有關。鑑於此知識，DHEA(並不是雌激素)就停經後女性而言是一種生理激素替代治療。

如在我們先前的研究中已完整地證實(Labrie 1991; Labrie, Luu-The et al. 2003; Labrie, Luu-The et al. 2005; Labrie, Belanger et al. 2007)，補充以生理數量的外源性DHEA容許雄激素和/或雌激素的生物合成僅在適當的標的組織(它們含有胞內分泌學所需要的類固醇生成的酵素)中(Labrie, Luu-The et al. 2005)。在周邊標的組織中由DHEA而局部地被合成的活性雄激素以及雌激素在它們的形成所發生之處的相同的細胞中發揮它們的作用。更重要地，非常少量的進入循環的活性性類固醇的滲漏發生，因此解釋了在陰道中所觀察到的顯著有益效用與在循環雌激素以及

雄激素上沒有顯著改變(Labrie, Cusan et al. 2008)。這個在標的組織中的雌激素以及雄激素的局部的生物合成、作用(action)以及不活化(inactivation)消除其他組織對於過量性類固醇的暴露，並且因此消除來自被升高的雌激素暴露的非所欲的副作用的被增加的風險，包括乳癌、卵巢癌以及子宮癌(Gambrell, Massey et al. 1980; Persson, Adami et al. 1989; Steinberg, Thacker et al. 1991; Voigt, Weiss et al. 1991; Sillero-Arenas, Delgado-Rodriguez et al. 1992; Colditz, Egn et al. 1993; Jick, Walker et al. 1993; Colditz, Hankinson et al. 1995; Grady, Gebretsadik et al. 1995; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997; Garg, Kerlikowske et al. 1998; Coughlin, Giustozzi et al. 2000; Hulley 2002; Lacey, Mink et al. 2002; Riman, Dickman et al. 2002; Rodriguez, Patel et al. 2002; Rossouw, Anderson et al. 2002; Beral 2003; Chlebowski, Hendrix et al. 2003; Holmberg and Anderson 2004; Beral, Bull et al. 2005; Lyytinen, Pukkala et al. 2006; Corrao, Zambon et al. 2008; Holmberg, Iversen et al. 2008; Li, Plummer et al. 2008)。

在 pH 值的改變現在被認為是一個會反映出陰道萎縮治療的有益效用的有根據的參數(parameter)。在以 25 μg E_2 的陰道內治療的 12 週之後，與在安慰劑群組中的 21%相比較，具有一 pH 值低於 5.0 的病患的百分比是 51% (Bachmann, Lobo et al. 2008)。然而，在基準下，2 個對應的群組中 11.2%以及 13%的女性具有一低於 5.0 的 pH 值。

在臨床試驗 ERC-210 (實施例 3) 中，沒有病患在治療的開始具有一低於 5.0 的 pH 值，在 0%、0.25%、0.5% 以及 1.0% DHEA 群組中的 12%、36%、46% 以及 48% 在 12 週時分別地具有低於 5.0 的 pH 值。

在臨床試驗 ERC-210 (實施例 3) 中，DHEA 對於陰道上皮細胞(vaginal epithelial cells)的成熟的效用是特別地快速的：就 0.5% DHEA 塞劑(ovule)而言，79% 的對於副基底細胞(parabasal cells)的最大效用已經在 2 週時被觀察到，而 48% 的對於表面細胞(superficial cells)所發揮的最大刺激效用在相同的時間間隔中被發現。在另一方面，85% 的 0.5% DHEA 對於表面細胞的百分比的最大效用在 4 週時被達到。類似地，63% 的 0.5% DHEA 對於最討厭的症狀的最大效用在 2 週時被觀察到，並且在 4 週時達到 87%。更甚者，與在安慰劑群組中的 48.8% 相比較，在 0.5% DHEA 群組中在 12 週時僅 17.8% 的女性對於她們最討厭的症狀報導沒有改變。

DHEA 對於副基底細胞的效用是快速的，因為就所使用的 3 種 DHEA 劑量而言副基底細胞的 % 在 1 個月時被減低至低於 20%。對於表面細胞的 % 的效用亦是非常快速的，因為就高(1%) DHEA 劑量而言 100% 的效用在 2 週時被見到。在一個針對陰道雌激素乳膏或錠劑的研究中，大約 50% 的在 12 週時所測量到的效用在 2 週時被觀察到(Rioux, Devlin et al. 2000)。該數據表示：DHEA 的效用的快速性(rapidity)是不差於並且可能優於陰道 E_2 以及經綴合的雌激

素配方的效用。

在一個對於 71 位停經後女性的口服雌激素的效用的研究中，0.3 mg 口服之合成的經綴合的雌激素的每日投藥減低副基底細胞從 23%至 2.3%，而表面細胞被增加從 2.1%至 15.9% (Marx, Schade et al. 2004)。在一個比較 0.3 mg 以及 0.625 mg 劑量的經綴合的馬雌激素(conjugated equine estrogens)的研究中(Utian, Shoupe et al. 2001)，0.625 mg 劑量已經顯示出一個對於的表面細胞的%的較佳效用。

在一個近期的研究中，在經雌激素-治療的群組中的陰道成熟值(vaginal maturation value, VMV)從在基準的27.45被增加至56.85 ($p<0.0001$)(Simon, Reape et al. 2007)。在經雌激素-治療的群組中的表面細胞的百分比從基準被增加17.15，而副基底細胞的百分比被減低41.66%。在相同的研究中，在雌激素群組中的陰道pH值從在基準的6.74被減低至5.05 (1.69或24%的減低)。與在安慰劑群組中的一個從2.59至1.84 (-0.75)的減低相比較，在雌激素群組中的最討厭的症狀的嚴重性從2.58被減低至1.04 (-1.54)。該數據因為雌激素是與在臨床試驗ERC-210 (實施例3)中所觀察到的在0.5% DHEA群組中在12週時的最討厭的症狀的嚴重性上的1.56的減低以及在安慰劑群組中的0.67的減低可相比較而被觀察到。

在第 12 週，11%的 EString 個體以及 24%的 Vagifem 個體具有持續萎縮性上皮(persistent atrophic epithelium)。在第 48 週，個別的數值是 8%以及 14% (Weisberg, Ayton et

al. 2005)。在治療以 Vagifem 或 EString 的 48 週，陰道乾燥仍是存在於 33% 的女性中 (Weisberg, Ayton et al. 2005)。在另一方面，陰門搔癢 (Pruritus vulvae) 仍然存在於在分別地治療以 Vagifem 以及 EString 之後的 15% 以及 20% 的女性中，而在分別地治療以 Vagifem 以及 EString 之後 33% 以及 28% 的女性仍具有性交困難。在助孕素試驗之後的出血在 Vagifem 群組中是 7% 以及在 EString 群組中是 0%。

在 0.625 mg 普力馬林的口服地或陰道內地(乳膏)每日投藥 3 個月之後，分別 70.6% 以及 75% 性交困難的改善被觀察到 (Long, Liu et al. 2006)。在那個研究中所推論：1 g 的 0.625 mg 普力馬林對於性功能障礙 (sexual dysfunction) 的治療是最小劑量。

在被陰道內地接受 25 μ g E_2 的女性中，在治療的 12 個月之後性交困難持續存在於 12.4% 的病例中 (Simunic, Banovic et al. 2003)。局部 E_2 錠劑的治療的成功率 (success rate) 如由病患所判斷的是 84.5% 以及如由醫師所判斷的是 86.1% (Simunic, Banovic et al. 2003)。Bachman et al, 1992 (Bachmann, Notelovitz et al. 1992) 已經報導：40 至 50% 的女性對於口服雌激素替代治療具有陰道乾燥的持續病訴。

有如先前所報導的在治療以 DHEA 的 12 個月之後 (Labrie, Diamond et al. 1997)，臨床試驗 ERC-210 (實施例 3) 顯示在激素前驅物 DHEA 的陰道內投藥的 3 個月之後對於子宮內膜組織學的無效用，如在治療的 12 週之前以及之後所獲得的子宮內膜的活組織檢驗 (endometrial biopsies) 的組織

病理學檢查(histopathological examination)。這些發現與在人類子宮內膜中的芳香化酶活性的缺乏一致(Baxendale, Reed et al. 1981; Bulun, Lin et al. 2005)。這些發現亦由被完全地認可的臨床觀察所強烈地支持：儘管畢生持續分泌DHEA，子宮內膜萎縮(endometrial atrophy)是停經後(postmenopause)的特徵(Labrie, Luu-The et al. 2005; Labrie, Bélanger et al. 2006)。在人類子宮內膜中的對於DHEA轉換為雌激素而言必要的類固醇生成的酵素的缺乏是與子宮內膜[當它的功能實質上由卵巢以及胎盤來源(ovarian and placental origins)的激素所控制時，它在生殖年齡的期間是完全地活化的]的生理角色一致。在停經期之後沒有子宮內膜的生理角色，這將證明在由卵巢分泌的雌激素的終止之後雌激素的任何持續的作用。因此，對於從DHEA合成雌激素而言是需要的酵素並不被表現在子宮內膜(它是一種完全地依賴於卵巢來源的雌激素的組織)中。

長久以來已知的是雌激素被單獨地投藥會刺激子宮內膜增殖(Smith, Prentice et al. 1975)，而黃體激素(progestins)組合以雌激素而被投藥會抑制雌激素的刺激效用(Feeley and Wells 2001)。因為雄激素受體被表現在人類子宮內膜以及間質(stroma)中(Mertens, Heineman et al. 1996)，令人感到興趣地一提：一個曾調查雄激素的效用的臨床研究顯示出在停經後女性體內一相對高劑量的睪固酮(testosterone)[十一酸睪固酮(testosterone undecanoate)，40 mg 每隔一天]對於子宮內膜的無效用 (Zang, Sahlin et al. 2007)。在被接受

戊酸雌二醇(estradiol valerate)(2 mg/天)的女性中，在治療的 3 個月時 Ki 標記(labeling)被增加達 50%，而同時投藥的睪固酮將增殖(proliferation)減低至 28%。Ki67 標記僅在接受雌激素的 2 個群組中被增加，但是它藉由在間質中添加睪固酮而被減低。然而對於女性體內的子宮內膜增殖不具有刺激效用，睪固酮似乎在子宮內膜中發揮某種抗雌激素效用(antiestrogenic effect)。

儘管 FDA 指導(guidance)鼓勵贊助者來發展對於雌激素以及黃體激素這兩者而言最低的劑量以及暴露，我們必須認知到：雖然雌激素對於矯正陰道萎縮的症狀以及血管舒縮症狀(vasomotor symptoms)是有效率的，全身性雌激素不是容許 25%的停經後女性來避免陰道萎縮的中度至重度症狀的生理激素(physiological hormones)。這些女性在完全全部的她們的停經後的年歲仍然是相對無症狀性的。因為在停經後女性(症狀性以及無症狀性這兩者)體內性類固醇的唯一來源是藉由胞內分泌學的機制而來自腎上腺 DHEA 的局部雌激素以及雄激素生物合成。以 DHEA 的替代僅是生理的方法，以 DHEA 的替代容許提供蒙受停經後症狀的女性失去的負責她們的症狀的 DHEA 的數量。鑑於被稱為激素前驅物替代治療(HPRT)的方法，因為一較高的暴露於藉由胞內分泌學的程序而在細胞內被地作成的 DHEA 以及性類固醇，陰道萎縮以及血管舒縮症狀應該被矯正而沒有超過那些沒有陰道萎縮的症狀的同樣的停經後女性所具者的風險。

依據本發明而被投藥的性類固醇前驅物(1)當被陰道內地投藥時呈一落於每天 0.5 至 100 mg 之間(較佳地每天 3 至 50 mg，以及最佳地落於每天 3 以及 13 mg 之間)的劑量範圍；(2)當被投藥在皮膚上時呈一落於每天 15 至 200 mg 之間(較佳地每天 30 mg 至 100 mg)的劑量範圍；(3)當被口服地投藥時呈一落於每天 10 至 200 mg 之間(較佳地每天 25 mg 至 100 mg)(例如，每天 75 mg)的劑量範圍；或(4)當被非經腸道地投藥[亦即，肌內的(intramuscular)或皮下的(subcutaneous)]時呈一落於每天 1.0 至 25 mg 之間(較佳地每天 3.25 至 20 mg)的劑量範圍而被較佳地投藥。

在一個用於陰道投藥的藥學組成物中，DHEA 或其他前驅物較佳地是呈一落於 0.1 以及 10%之間，更佳地是落於 0.2 以及 3.0 百分比之間，特別地是落於 0.25 以及 2.0 百分比之間的濃度(以重量計，相對於該組成物的總重量)而存在。例如，一具有一為 0.5% DHEA [以總組成物(total composition)的重量計]的 1.3 毫升(mL)陰道栓劑(vaginal suppository)(被每日 1 次地投藥)所欲地提供 6.5 mg/天的 DHEA。可能呈不同濃度而將劑量維持在所欲的範圍之內的大型或小型的栓劑可以被使用。

在一個用於投藥於皮膚上的藥學組成物中，DHEA 或其他前驅物較佳地是呈一落於 0.1 以及 10%之間，更佳地是落於 0.2 以及 2.0 百分比之間，特別地是落於 0.3 以及 1.5 百分比之間的濃度(以重量計，相對於該組成物的總重量)而存在。

在一個用於口服投藥的藥學組成物中，DHEA 或其他前驅物較佳地是呈一落於 5 以及 98%之間，更佳地是落於 10 以及 50 百分比之間，特別地是落於 15 以及 40 百分比之間的濃度(以重量計，相對於該組成物的總重量)而存在。

在一個用於非經腸道投藥(亦即，肌內的或皮下的)的藥學組成物中，DHEA或其他前驅物較佳地是呈一落於0.2 mg/mL以及 25 mg/mL之間，更佳地是落於0.65 以及 15 mg/mL之間，特別地是落於2 mg/mL以及10 mg/mL之間的濃度而存在。

本發明的效力(efficacy)的實施例

實施例 1

臨床試驗 ERC-213：在陰道栓劑的投藥之後，在隨機的、安慰劑-對照的具有第 I 期陰道萎縮的停經後女性體內的 DHEA 生物利用性(Bioavailability)

每日投藥 DHEA 陰道栓劑歷時 1 週的藥物動力學 (pharmacokinetics)以及局部作用(local action)

本研究的主要目的是在以4種不同的DHEA濃度的栓劑的每日陰道內施用之後的DHEA以及它的代謝物 (metabolites)的全身性生物利用性的評估。本研究是一個每組10個個體(10-subjects per arm)的隨機的、安慰劑-對照的以及雙盲的試驗 (randomized, placebo-controlled and double-blind trial)。40位停經後女性因此被隨機地來接受下列DHEA濃度的一個栓劑的一每日劑量：0.0%、0.5% (6.5 mg的DHEA/栓劑)、1.0% (13 mg的DHEA/栓劑)或1.8% (23.4

mg的DHEA/栓劑)。

成熟指數(maturation index)以及陰道 pH 值在治療前以及在治療的 7 天之後被測量，俾以獲得在那個為期短時間的期間的 DHEA 的局部效用的一指徵(indication)。

如在第 1B 圖、表 1 以及表 2 中所例示說明的，一含有 0.5%、1.0% 以及 1.8% DHEA 的 1.3 ml 栓劑的每日陰道內施用分別地致使具有 24.8 ± 4.8 ng.h/ml、 56.2 ± 8.9 ng.h/ml ($p < 0.05$)、 76.2 ± 10.3 ng.h/ml ($p < 0.01$)以及 114.3 ± 9.97 ng.h/ml ($p < 0.01$)的 AUC_{0-24h} 數值的血清 DHEA 的一進行性增加(progressive increase)。如就全部的其他類固醇而言所觀察到的， AUC_{0-24h} 的類似數值在第 1 以及 7 天時被觀察到。

事實上，在治療以最高劑量(表 2)之後的 DHEA 的 4.76 ± 0.42 ng/ml 的平均血清值是類似於在 47 (47)位 30 至 35 歲的停經前正常女性中所發現的 4.47 ± 2.19 ng/ml 的數值(Labrie, Bélanger et al. 2006)。在第 7A 圖中所完整地例示說明的是在所使用的 DHEA 的劑量的任一者之後的那個血清 DHEA 仍然在正常停經前女性的限值(limits)之內。

如先前所觀察到的在 DHEA 的口服的或經皮的投藥之後的(Labrie, Bélanger et al. 2007)，血清 5-二醇(雖然所見到的是更低的濃度)遵循著一個幾乎可重疊於那個 DHEA 所具者的態樣(pattern)。事實上，在 0.5%、1.0%以及 1.8% DHEA 劑量下 AUC_{0-24h} 數值從在第 7 天的安慰劑群組中的 5.60 ± 0.60 ng.h/ml 分別地變成為 9.83 ± 1.14 ($p < 0.05$)、13.8

± 1.87 ($p < 0.01$)以及 21.0 ± 1.66 ($p < 0.01$)(1D、表 1)。該等改變對應於超過對照組 75%、147%以及 276%的增加。僅 1.8% DHEA 劑量在第 7 天造成在血清 5-二醇上的增加超過正常停經前女性(第 7B 圖)體內所發現的在每日陰道內投藥 DHEA 之後 24 小時的期間中的數值。

在 0.5%劑量(2.79 ± 0.30 ng.h/ml 相對於在安慰劑群組中的 2.58 ± 0.33 ng.h/ml)下的血清睪固酮(testo)的 AUC 0-24h 數值沒有顯示出顯著的改變(第 2B 圖)。在 1.0%以及 1.8%劑量下, 4.54 ± 0.91 ng.h/ml ($p < 0.05$)以及 5.97 ± 0.69 ng.h/ml ($p < 0.01$)的 AUC 0-24h 數值被發現(表 1)。這些數值分別地轉換(translate)為 0.11 ± 0.01 (N.S.)、 0.12 ± 0.01 (N.S.)、 0.19 ± 0.04 ($p < 0.05$)以及 0.25 ± 0.03 ($p < 0.01$) ng/ml 的平均血清睪固酮位準。即使在所使用的最高 1.8% DHEA 劑量下,血清睪固酮位準仍然在停經前女性所測量呈 0.18 ± 0.07 ng/ml (0.06 至 0.31, 第 5 至第 95 百分位數)(Labrie, Bélanger et al. 2006)的正常範圍之內(第 7E 圖)。在另一方面, 1.0%劑量(0.18 ± 0.07 ng/ml)正好對應於在正常停經前女性體內所發現的數值(亦即 0.19 ± 0.4)(第 7E 圖)。

第 2C 以及 D 圖, 在 0.5%、1.0%以及 1.8% DHEA 群組中的血清 DHT 從一在第 7 天安慰劑群組中的 0.58 ± 0.07 ng.h/ml 的 AUC_{0-24h} 數值被分別地增加至 0.93 ± 0.11 (N.S.)、 1.31 ± 0.26 ($p < 0.05$)以及 1.93 ± 0.23 ($p < 0.01$) ng.h/ml (表 2)。這些數值對應於 0.02 ± 0.01 、 0.04 ± 0.01 、 0.05 ± 0.01 以及 0.08 ± 0.01 ng/ml 的平均血清 DHT 位準(表 2), 在最高的

DHEA劑量下，因此達到在停經前女性體內所觀察到的 0.07 ± 0.03 ng/ml的正常血清DHT位準(Labrie, Bélanger et al. 2006)(第7F圖)。

在第7天的安慰劑群組中的平均血清 E_1 位準被測量呈 12.6 ± 1.41 ng/ml (表2)，而在0.5% DHEA劑量(15.4 ± 2.04 ng/ml)下沒有顯著的改變。在1.0% 以及1.5% DHEA劑量下，至 24.1 ± 3.54 ng/ml ($p < 0.01$)以及 25.0 ± 2.85 ng/ml ($p < 0.01$)的一增加被分別地觀察到。對應的 AUC_{0-24h} 數值被例示說明於第3B圖中以及被表示於表1中。

在安慰劑以及 0.5% DHEA 群組中的平均血清 E_2 位準被分別地測量呈 2.77 ± 0.29 pg/ml 以及 4.04 ± 0.69 pg/ml (N.S.)(表 2)。在第 7 天的接受 1.0%以及 1.8% DHEA 劑量的女性體內(因為超過安慰劑 3.18 以及 2.85 pg/ml 的絕對增加)的 6.01 ± 1.31 pg/ml ($p < 0.05$)以及 5.68 ± 0.84 pg/ml ($p < 0.05$)的平均血清 E_2 濃度被分別地發現。因為血清 E_1 -S 具有分別在安慰劑以及 0.5%群組中的 0.12 ± 0.02 ng/ml 以及 0.13 ng/ml (N.S.)的平均血清位準的類似的結果被觀察到(表 2)。在 1.0%以及 1.8% DHEA 群組中的 0.18 ± 0.03 ng/ml 以及 0.25 ± 0.25 ng/ml 的數值被分別地測量到。僅 1.8% DHEA 群組顯示出一個與安慰劑群組的統計差異 (statistical difference)($p < 0.01$)。

如在 4B 以及 D 中所見，就 E_1 -S 以及 DHEA-S 這兩者而言一個類似的態樣被見到。在安慰劑群組中的血清 DHEA-S 的 AUC_{0-24} 數值被測量呈 8.35 ± 2.22 ng.h/ml，

以及在 0.5% DHEA 群組中呈 13.3 ± 3.16 ng.h/ml (N.S.)。就 2 個較高的 DHEA 劑量而言， AUC_{0-24h} 數值被分別地測量呈 16.5 ± 2.71 ng.h/ml (N.S.) 以及 19.3 ± 3.59 ng.h/ml ($p < 0.05$) (第 4D 圖、表 1)。在 DHEA 的全部劑量下的 DHEA-S 的這些數值仍然低於在停經前女性體內所觀察到的血清 DHEA-S 位準(它們顯示一為 1.27 ± 0.62 ng/ml 的平均值)(7C)。

如在第 5B 圖中所例示說明的，在 DHEA 投藥之後的第 7 天，在安慰劑以及 0.5% DHEA 群組中的血清 4-二酮的 AUC_{0-24h} 數值被分別地測量呈 6.34 ± 0.80 以及 8.71 ± 0.84 ng.h/ml (N.S.)。在 2 個較高的 DHEA 劑量下，4-二酮的 AUC_{0-24h} 數值被分別地略微增加至 11.1 ± 1.51 ($p < 0.01$) 以及 11.9 ± 0.81 ($p < 0.01$) ng.h/ml。如在 7D 以及表 2 中所見，血清 4-二酮的全部這些數值仍然遠低於在正常停經前女性體內所觀察到的平均血清 4-二酮濃度。事實上，最高的 DHEA 劑量致使 0.50 ± 0.03 ng/ml 的平均血清 4-二酮濃度，而在 30 至 35 歲的週期女性(cycling women)體內的平均值是 0.96 ± 0.35 ng/ml (Labrie, Bélanger et al. 2006)(附件 2)，因此僅達到在停經前女性體內所觀察到的血清 4-二酮位準的 50%。

就 ADT-G、 3α -二醇-3G 以及 3α -二醇-17G 的血清位準的測量的重要角色而論(Labrie, Bélanger et al. 2006)，令人感到興趣的是在 5D 以及表 2 中所見：ADT-G 的血清位準從在安慰劑群組中的 6.97 ± 1.20 ng/ml 的一平均值被增加至在

0.5% DHEA群組中的 19.2 ± 3.99 ng.h/ml ($p < 0.01$)。在1.0%以及1.8% DHEA群組中 19.7 ± 2.48 以及 25.7 ± 2.88 ng.h/ml的數值($p < 0.01$ ，就經DHEA-治療的群組這兩者相對於安慰劑而言)被分別地測量到的。對於較少的雄激素代謝物 3α -二醇-3G以及 3α -二醇-17G而言類似的改變可以被見到(6B、6D、8B與8C、表1與表2)。如在第8圖中所例示說明的，重要地表示：即使在所使用的最高劑量的DHEA下，ADT-G、 3α -二醇-3G以及 3α -二醇-17G的平均血清位準仍然低於36%、11% 以及6%的在停經前女性中所發現的平均血清位準。

如在表2中所顯示，在一含有1.8% DHEA (23.4 mg DHEA)的1.3 ml栓劑的投藥的第7天歷時一為24小時的期間所測量到的雄激素代謝物葡糖醛酸(androgen metabolite glucuronides)的總和僅是28.2 ng/ml，而在30至35歲的停經前女性體內的相同代謝物的平均血清濃度(mean serum concentration)是42.8 ng/ml (Labrie, Bélanger et al. 2006) (附件2)。因此，所使用的最高DHEA劑量致使對應於在正常週期年輕女性中所發現的總雄激素代謝物的數值的僅65.7%。在另一方面，0.5%以及1.0% DHEA劑量分別地致使21.02 ng以及21.53 ng/ml的雄激素代謝物的總和，因此對應於在停經前女性中所觀察到的數值的僅49.0%以及50.2% (第9圖)。我們先前已經發現：100 mg的DHEA的每日口服投藥致使在停經前女性中所發現的位準的74% (Labrie, Bélanger et al. 2007)。

我們先前已經觀察到：在DHEA的口服或經皮投藥之後，在血清DHEA的改變是藉由在血清ADT-G、 3α -二醇-3G以及 3α -二醇-17G的改變所反映出在類固醇形成的改變的一大約100%高估(Labrie, Bélanger et al. 2007)。如在第9圖中所見，平均血清DHEA位準從在安慰劑群組的停經前女性中所觀察到的23%的數值被分別地變成為在接受0.5%、1.0%以及1.8% DHEA劑量的女性中的52%、71%以及106%。第9圖的數據表示：在陰道內DHEA投藥之後的血清DHEA上的改變亦是在雄激素形成以及可能甚至更在雌激素形成上的改變的一高估，有如由在血清 E_1 -S上的更小的改變所例示說明的(表1)。事實上，在1.0%劑量下，血清雄激素代謝物增加達在停經前女性中所發現的數值的31.6%，而血清DHEA增加達49.1% (55%高估)。在最高的DHEA劑量下，血清雄激素代謝物增加達47.1%，而血清DHEA增加達83.5% (77%高估)。

表 1：在對具有陰道萎縮的 40 至 75 歲的停經後女性每日投藥陰道內 DHEA 栓劑的第 1 以及 7 天的 DHEA 以及 11 種它的代謝物的曲線下區域(AUC_{0-24h})數值。

群組	數值	DHEA		5-二醇		睾固酮(TESTO)		DHT		E1		E2	
		第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 pg.h/mL	第 7 天 pg.h/mL	第 1 天 pg.h/mL	第 7 天 pg.h/mL
安慰劑	平均值	24.47	24.82	5.55	5.60	2.71 ^a	2.58 ^a	0.61	0.58	305.58	301.92	69.51	66.49
	SEM	4.80	4.77	0.59	0.60	0.34	0.33	0.08	0.07	34.56	33.77	7.63	6.90
DHEA 0.5%	平均值	65.49	56.17	10.91	9.83	2.79	2.79	0.91	0.93	336.52	369.69	87.79	96.93
	SEM	7.80	8.94	1.03	1.14	0.29	0.30	0.10	0.11	37.96	48.86	11.34	16.46
DHEA 1.0%	平均值	74.82	76.22	12.09	13.84	3.79	4.54	1.11	1.31	418.08	578.59	101.57	144.34
	SEM	6.71	10.28	1.66	1.87	0.70	0.91	0.23	0.26	70.91	84.90	22.97	31.47
DHEA 1.8%	平均值	123.52	114.30	18.98	21.04	5.13	5.97	1.62	1.93	433.74	600.93	89.76	136.28
	SEM	9.43	9.96	1.05	1.66	0.72	0.69	0.19	0.23	37.68	68.35	11.65	20.27

群組	E1-S	DHEA-S		4-二醇		ADT-G		3α-二醇-3G		3α-二醇-17G	
		第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL	第 1 天 ng.h/mL	第 7 天 ng.h/mL
安慰劑	3.15	2.93	8.71	6.23	6.34	176.53	167.39	12.00	12.00	12.53	12.20
	0.62	0.47	2.41	0.71	0.80	30.86	28.87	0.00	0.00	0.53	0.20
DHEA 0.5%	3.19	3.24	13.59	9.03	8.71	474.10	461.15	16.01	16.73	24.68	26.74
	0.60	0.63	3.42	0.98	0.84	126.99	95.77	2.02	1.97	4.70	5.02
DHEA 1.0%	3.14	4.37	14.42	10.28	11.06	417.73	471.54	17.12	20.14	20.88	24.94
	0.44	0.60	3.07	1.35	1.51	66.09	59.54	2.28	3.26	4.42	4.75
DHEA 1.8%	4.23	5.93	14.99	10.61	11.94	510.77	617.73	20.36	26.02	22.00	32.23
	0.76	1.11	2.62	0.63	0.81	52.78	69.01	2.31	3.38	2.68	4.35

a：來自一位病患的數據被排除



表 2：在對具有陰道萎縮的 40 至 75 歲的停經後女性每日投藥陰道內 DHEA 控制的第 1 以及 7 天的 DHEA 以及 11 種它的代謝物的平均血清類固醇位準。

數值是藉由將在第 1 以及 7 天所測量的 AUC 0-24h 數值除以 24 而被獲得，因此而產生各個類固醇在歷時一為 24-小時的期間的平均血清濃度。在 30 至 35 歲的停經前女性中所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考。

群組	數值	DHEA		5-二醇		辜固酮(TESTO)		DHT		E1		E2	
		第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 pg/mL	第 7 天 pg/mL	第 1 天 pg/mL	第 7 天 pg/mL
安慰劑	平均值 SEM	1.02 0.20	1.03 0.20	0.23 0.02	0.23 0.02	0.11* 0.01	0.11 0.01	0.026 0.003	0.024 0.003	12.73 1.44	12.58 1.41	2.90 0.32	2.77 0.29
DHEA 0.5%	平均值 SEM	2.73 0.33	2.34 0.37	0.45 0.04	0.41 0.05	0.12 0.01	0.12 0.01	0.038 0.004	0.039 0.004	14.02 1.58	15.40 2.04	3.66 0.47	4.04 0.69
DHEA 1.0%	平均值 SEM	3.12 0.28	3.18 0.43	0.50 0.07	0.58 0.08	0.16 0.03	0.19 0.04	0.046 0.010	0.055 0.011	17.42 2.95	24.11 3.54	4.23 0.96	6.01 1.31
DHEA 1.8%	平均值 SEM	5.15 0.39	4.76 0.42	0.79 0.04	0.88 0.07	0.21 0.03	0.25 0.03	0.068 0.008	0.081 0.010	18.07 1.57	25.04 2.85	3.74 0.49	5.68 0.84
30 至 35 歲的停 經前女 性 (n=47)	平均值 SD 中間值 第 5 至第 95 百分位數 (最小值-最大值)	4.47 2.19 4.14 1.53-9.14 (1.41-10.37)		0.49 0.20 0.44 0.25-0.84 (0.25-0.96)		0.18 0.07 0.17 0.08-0.31 (0.05-0.32)		0.07 0.03 0.07 0.03-0.14 (0.03-0.17)		53.96 23.28 49.47 23.74-87.46 (18.27-123.50)		82.05 42.19 71.38 22.00-159.97 (17.71-181.14)	

群組	數值	E1-S		DHEA-S		4-二酮		ADT-G		3α-二醇-3G		3α-二醇-17G	
		第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 pg/mL	第 7 天 pg/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL	第 1 天 ng/mL	第 7 天 ng/mL
安慰劑	平均值 SEM	0.13 0.03	0.12 0.02	0.36 0.10	0.35 0.09	0.26 0.03	0.26 0.03	7.36 1.29	6.97 1.20	0.50 0.00	0.50 0.00	0.52 0.02	0.51 0.01
DHEA 0.5%	平均值 SEM	0.13 0.02	0.13 0.03	0.57 0.14	0.55 0.13	0.38 0.04	0.36 0.03	19.75 5.29	19.21 3.99	0.67 0.08	0.70 0.08	1.03 0.20	1.11 0.21
DHEA 1.0%	平均值 SEM	0.13 0.02	0.18 0.03	0.60 0.13	0.69 0.11	0.43 0.06	0.46 0.06	17.41 2.75	19.65 2.48	0.71 0.10	0.84 0.14	0.87 0.18	1.04 0.20
DHEA 1.8%	平均值 SEM	0.18 0.03	0.25 0.05	0.62 0.11	0.81 0.15	0.44 0.03	0.50 0.03	21.28 2.20	25.74 2.88	0.85 0.10	1.08 0.14	0.92 0.11	1.34 0.18
30 至 35 歲的停 經前女 性 (n=47)	平均值 SD 中間值 第 5 至第 95 百分位數 (最小值-最大值)	1.19 0.93 0.87 0.31-3.50 (0.21-4.40)		1.27 0.62 1.04 0.56-2.65 (0.45-2.71)		0.96 0.35 0.92 0.45-1.64 (0.31-1.77)		40.21 29.31 31.62 12.17-118.2 (6.86-132.6)		1.21 0.83 1.06 0.25-2.78 (0.25-4.33)		1.43 0.93 1.35 0.25-2.56 (0.25-5.71)	

a：一位病態從群組中被排除
(Labrie, Bélanger et al. 2006)

然而，如在表 3 中所顯示，應被提到的是：有一關於在安慰劑群組中的許多類固醇的較低的治療前數值 (pre-treatment value) 的強烈趨勢。特別是與對於在安慰劑群組中就 DHEA、DHEA-S、4-二酮、睪固酮(testo)、DHT、E₂、ADT-G 以及 3 α -二醇-17G 而言的低數值有關。因為在投藥 0.5%以及 1.0%劑量的 DHEA 的投藥之後所觀察到的全部的平均血清類固醇數值仍然不超過或遠低於在正常停經前女性中所發現的數值，沒有用來校正這個明顯傾向的嘗試被完成。令人感到興趣地一提：在一為 0.5% DHEA 栓劑的每日投藥的第 7 天所測量到的全部的類固醇的平均 24 小時血清位準幾乎正好對應於在正常 55-至 65-歲的女性中所測量到的數值，而 1.0% DHEA 栓劑致使數值落在 55-至 65-歲正常女性中所觀察到的範圍之內(Labrie, Bélanger et al. 2006)。

因為雄激素代謝物是外源性DHEA轉換為活性雄激素的最可靠的測量(measure)，本數據表示：在本研究中所使用的最高劑量的DHEA甚至滿足FDA要求的血清類固醇位準，血清類固醇位準仍然落在正常停經前女性中發現的正常範圍之內的。

表3：在陰道內增加劑量的DHEA的每日投藥的第1以及7天的基礎血清類固醇位準，除了E₁與E₂ (pg/ml)以及DHEA-S (μg/ml)之外，數據被表示為ng/ml。

類固醇	安慰劑	DHEA 0.5%	DHEA 1.0%	DHEA 1.8%
DHEA	第 1 天	0.72 ± 0.14	1.09 ± 0.24	0.94 ± 0.19
	第 7 天	0.69 ± 0.14	1.29 ± 0.26	1.43 ± 0.19
5-二醇	第 1 天	0.22 ± 0.02	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.05
	第 7 天	0.22 ± 0.02	0.31 ± 0.05	0.36 ± 0.05
DHEA-S	第 1 天	0.372 ± 0.102	0.543 ± 0.157	0.572 ± 0.144
	第 7 天	0.368 ± 0.100	0.592 ± 0.160	0.717 ± 0.125
4-二酮	第 1 天	0.18 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.23 ± 0.04
	第 7 天	0.16 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.34 ± 0.06
睾固酮	第 1 天	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.12 ± 0.03
	第 7 天	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.18 ± 0.03
DHT	第 1 天	0.024 ± 0.003	0.026 ± 0.003	0.037 ± 0.010
	第 7 天	0.023 ± 0.002	0.035 ± 0.004	0.047 ± 0.010
E ₁	第 1 天	11.98 ± 1.65	11.83 ± 1.28	14.72 ± 2.79
	第 7 天	11.71 ± 1.19	13.53 ± 1.66	22.15 ± 3.21
E ₂	第 1 天	3.00 ± 0.44	3.13 ± 0.37	4.30 ± 1.38
	第 7 天	2.75 ± 0.28	3.94 ± 0.65	5.98 ± 1.26
E ₁ -S	第 1 天	0.137 ± 0.024	0.133 ± 0.029	0.117 ± 0.016
	第 7 天	0.143 ± 0.025	0.151 ± 0.034	0.203 ± 0.016
ADT-G	第 1 天	7.42 ± 1.48	13.65 ± 3.71	11.49 ± 2.10
	第 7 天	6.72 ± 1.17	17.02 ± 4.39	16.34 ± 2.30
3α-二醇-3G	第 1 天	0.50 ^a	0.61 ± 0.07	0.71 ± 0.14
	第 7 天	0.50 ^a	0.75 ± 0.11	0.96 ± 0.25
3α-二醇-17G	第 1 天	0.50 ^a	0.84 ± 0.16	0.85 ± 0.22
	第 7 天	0.50 ^a	0.95 ± 0.16	1.18 ± 0.30

a：類固醇位準是低於針對全部個體的定量限值(limit of quantification)(定量限值= 0.50 ng/mL)。

僅在DHEA栓劑的每日投藥的一週之後，在0.5%、1.0%以及1.8% DHEA群組中的成熟指數(maturation index)被分別地增加達 107% ($p < 0.01$)、75% ($p < 0.05$)以及 150% ($p < 0.01$)(第10A圖)。在安慰劑群組中介於第1天以及第7天之間沒有改變被觀察到。在另一方面，在0.5%、1.0%以及1.8% DHEA群組中的陰道pH值分別地從 6.29 ± 0.21 被減低至 5.75 ± 0.27 ($p < 0.05$)、從 6.47 ± 0.23 被減低至 5.76 ± 0.22 ($p < 0.01$)以及從 6.53 ± 0.25 被減低至 5.86 ± 0.28 ($p < 0.05$)(第10B圖)。在安慰劑群組中沒有陰道pH值的改變被觀察到。

實施例 2

在停經後女性中口服的以及經皮的去氫表雄固酮的生物利用性以及代謝

1. 引言

人類[連同其他的靈長目(primates)]在動物物種之間的特別之處是在於具有分泌大數量的非活性前驅物 DHEA 以及特別地 DHEA-S (它們在周邊組織中會被轉換為活性雄激素和/或雌激素)的腎上腺(adrenals)(Labrie, 1991; Labrie, Bélanger et al., 1995; Labrie, Luu-The et al., 1997; Labrie, Simard et al., 1996; Labrie, Luu-The et al., 2005; Labrie, Poulin et al., 2006 and Simpson 2000)。事實上，在成年男性以及女性體內的血漿 DHEA-S 位準要比那些睪固酮所具者高出 100 至 500 倍以及要比那些雌二醇所具者高出 1000 至 10,000 倍，因此提供用以在周邊組織(其具有就將 DHEA 轉換為活性性類固醇而言是必要的酵素機構)中轉換為雄激素和 / 或雌激素的受質 (substrate) 的一大型貯藏所 (reservoir)(Labrie 1991, and Labrie, Luu-The et al., 2005)。事實上，術語胞內分泌學(intracrinology)在西元 1988 年被首次創造(Labrie, Bélanger et al., 1988)用以描述在相同的細胞中被作成的活性類固醇的合成，其中它們發揮它們的作用在被不活化之前沒有或最小的釋放於細胞外間隙(extracellular space)以及全身的循環(general circulation)中。

在老化(aging)的期間在由腎上腺形成的DHEA-S的顯著的減少(Bélanger et al., 1994; Vermeulen and Verdonck,

1976; and Migeon et al., 1957)導致在周邊標的組織中的雄激素以及雌激素的形成的一戲劇性的下降，一個潛在地與年齡-有關的疾病(age-related diseases)[諸如胰島素抗性(insulin resistance)(Schriock et al. 1988 and Coleman et al. 1982)以及肥胖症(obesity)(Nestler et al. 1988 ; MacEwen and Kurman, 1991, and Tchernof et al. 1995)]有關聯的情況。更甚者，許多的注意力已經被放在對停經後女性投藥DHEA的益處，特別地是在於骨骼、皮膚、陰道、葡萄糖與胰島素代謝、脂肪質量(fat mass)以及在口服的(Villareal and Holloszy, 2004; Baulieu et al., 2000; Morales, et al. 1994; and Kawano et al. 2003)與經皮的(Diamond et al., 1996 and Labrie Diamond et al. 1997)投藥之後的好處(well-being)。為了獲得關於在這2個投藥的途徑之後的DHEA的生物利用性、藥物動力學以及代謝的更準確的知識因此變得特別的重要。

因為我們已經使用一藥理劑量的DHEA而被經皮地地投藥歷時2週而顯示出：我們已經比較DHEA以及被知曉為與活性雄激素與雌激素以及它們的代謝物有著最接近地關聯的9種類固醇的血清位準，血清睪固酮(testosterone)[睪固酮(testo)]以及雌二醇(E₂)位準的測量無法提供一個雄激素以及雌激素的真實的細胞內庫(intracellular pool)的可靠的評估(Labrie, Bélanger et al., 1997; Labrie, Bélanger et al., 2006 and Labrie, Bélanger, et al, 2007b)。一個血清類固醇位準的24小時改變的詳細分析在使用一DHEA乳膏或凝膠藉

由口服的途徑以及經皮地每日投藥DHEA的第一天以及2週之後而被執行。

2. 主旨以及方法

36位健康的60至70歲的停經後女性在IRB批准以及已經讓她們填寫告知後的同意書(informed consent)之後而參與研究。依據都會生命表(Metropolitan Life Tables)，身體重量是在 $\pm 20\%$ 的正常身體重量之內。

沒有個體蒙受一顯著的代謝或內分泌疾病(metabolic or endocrine disorder)、冠狀動脈的疾病(coronarian disease)或高血壓(hypertension)。沒有女性在門診篩檢(screening visit)之前的6個月之內具有以雄激素或同化類固醇(anabolic steroids)的治療。全部的參與者在操作程序的篩檢期(screening phase)的期間具有一醫療病史、完整的身體檢查與血清生化圖譜(包括脂質)、完整的血球計數(blood count)、尿液分析以及詳細的血清激素測定。

3. 研究設計、治療以及測量

本研究是一個每組12個個體的隨機開放性-標記試驗(randomized open-label trial)。在獲得已填寫的告知後的同意書以及女性被發現是合格的之後，各個個體被隨機地藉由乳膏、凝膠或口服地來接受DHEA。在臨床研究中，每日在早餐之前，歷時14天，個體接受被施用於大腿的一總30 cm × 30 cm區域上的4 g的10% DHEA凝膠或4 g的10% DHEA乳膏，或者在早餐之前口服地接受2個DHEA的50 mg膠囊。

血液採樣是在篩檢時以及在DHEA的施用之前，在給藥(dosing)的第一天以及在第2、4、7、10與14天，在08:00–09:00小時被執行。在第1以及第14天，血液樣品是在DHEA投藥之後的0.5小時、1小時、1.5小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、12小時以及24小時而被獲得。

4. 血清類固醇分析

DHEA、DHEA-S、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇(5-二醇)、孕固酮、雄甾烯二酮(4-二酮)、17 β -雌二醇(E₂)、雌酮(E₁)、硫酸雌酮(E₁-S)、雄固酮葡糖醛酸(ADT-G)以及雄甾烷-3,17 β -二醇葡糖醛酸(3 α -二醇-G)[androstane-3,17 β -diol glucuronide (3 α -diol-G)]如所描述的是藉由使用電子衝擊或化學離子化(electron impact or chemical ionization)的氣相層析 / 質譜法 (gas chromatography/mass spectrometry)(DHEA、5-二醇、4-二酮、孕固酮、E₁以及E₂)以及藉由使用turboionspray的液相層析 / 串聯式質譜法 (liquid chromatography/tandem mass spectrometry)(DHEA-S、E₁-S、ADT-G以及3 α -二醇-G)而被測量(Labrie, Bélanger et al., 2006; Labrie, Bélanger, et al, 2007b and Swanson et al. 2007)。

5. 計算以及統計分析

在第1以及14天，在各個類固醇的血清濃度的曲線之下的區域是介於0小時以及24小時(AUC_{0-24h})之間而被測量。在曲線之下的區域是藉由一線性梯形法(linear trapezoidal

method)[模型-獨立的(model-independent)]而被計算。DHEA凝膠、DHEA乳膏以及DHEA膠囊的相對生物利用性(relative bioavailability)是根據呈經對數-轉換的AUC數值(log-transformed AUC values)的平均差(mean difference)。全部的計算是以SAS軟體而被執行(SAS Institute, Cary, NC, USA)。

6. 結果

2個50 mg的DHEA的膠囊的口服投藥致使血清DHEA從 2.3 ± 0.3 ng/ml至一在1小時的 15.6 ± 2.5 ng/ml的最大值的一增加，因為一進行性減低，之後在6小時至 5.7 ± 0.5 ng/ml，繼而直到24小時的一平線區(plateau)(第11A圖)。當4 g的一為10% DHEA凝膠或乳膏被施用於大腿的皮膚的一為30 cm × 30 cm區域時，血清DHEA位準僅在12小時開始增加而在24小時分別地達到 8.2 ± 2.0 以及 8.0 ± 1.2 nmol/l的數值(第11A圖)。在乳膏或凝膠之間的所研究的時間間隔(在前驅物類固醇的首次施用於皮膚上之後直到24小時)的任一者的DHEA的血清位準沒有顯著差異。

當在DHEA的口服的首次投藥之後所測量到的血清5-二醇，5-二醇的濃度從一為 0.31 ± 0.03 ng/ml的治療前濃度被增加至一在1小時的 1.19 ± 0.13 ng/ml的最大值，因為一緩慢以及進行性減低，之後在24小時達到 0.79 ± 0.05 ng/ml(第11B圖)。從相同的圖中可見：5-二醇的血清位準在DHEA藉由乳膏或凝膠而經皮地投藥之後更加緩慢地被增加而在24小時就乳膏而言達到 1.00 ± 0.14 ng/ml以及就凝膠而言

達到 0.72 ± 0.14 ng/ml 的首次統計顯著差異值 (first statistically significant different values)。在口服 DHEA 之後，血清 4-二酮從 0.6 ± 0.1 ng/ml 被增加至一在 1 小時的 9.5 ± 2.2 ng/ml 的最大值，繼而一快速的減低，之後至仍然在一介於 8 小時以及 24 小時之間的大約 1.2 ng/ml 的平線區上的數值(第12A圖)。在另一方面，在 DHEA 藉由乳膏或凝膠的投藥之後，就乳膏以及凝膠而言血清 4-二酮首次顯著增加僅在 24 小時呈 0.9 ± 0.1 以及 0.8 ± 0.1 ng/ml 的數值而被分別地觀察到。

就血清睪固酮而言一個類似的態樣被觀察到。事實上，在 DHEA 的 2 個 50 mg 膠囊的口服投藥之後，血清睪固酮從 0.38 ± 0.03 ng/ml 被增加至一在 1 小時的 0.79 ± 0.14 ng/ml 的最大值。這個上升繼而一在 6 小時快速減低至 0.30 ± 0.08 ng/ml，繼而之後直到 24 小時的一平線區(第12B圖)。當 DHEA 是呈乳膏或凝膠而被施用時，首次增加是在 24 小時呈一大約 0.45 ng/ml 的數值而被觀察到。如在第13A以及B圖中所見，DHEA 藉由口服的或經皮的途徑的首次投藥的對於在最初 24 小時的期間的 E1 或 E2 的血清位準沒有統計上顯著的效用。

在另一方面血清 DHEA-S 遵循一個與在 50 mg DHEA 的 2 個膠囊的口服投藥之後的 DHEA 以及 5-二醇相比較下類似(雖然稍微地延遲)的態樣(第14A圖)。因此，血清 DHEA-S 從 0.4 ± 0.1 μ g/ml 被增加至一在 1 小時的 7.7 ± 1.0 μ g/ml，一在 2 小時的 8.4 ± 0.6 μ g/ml 的最大值，與一在 24 小時的進行

性減低至 $2.7 \pm 0.3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ 。血清DHEA-S在呈一乳膏或凝膠的DHEA的投藥之後的最初24小時的期間沒有顯著的改變被觀察到。在另一方面，血清E1-S在首次投藥後的最初24小時的期間並無顯著地改變。

血清ADT-G (雄激素的主要代謝物)從 $14 \pm 3 \text{ ng/ml}$ 被增加至在1小時的 $760 \pm 150 \text{ ng/ml}$ 以及至在2小時的 $790 \pm 140 \text{ ng/ml}$ ，接而進行性地減低至在12小時的 $92 \pm 5 \text{ ng/ml}$ 以及在24小時的 $70 \pm 5 \text{ ng/ml}$ (第15A圖)。在另一方面，血清3 α -二醇-G從 $2.2 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ 被增加至在2小時的 $14.5 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$ (第15B圖)。然而，就3 α -二醇-G而言之後所觀察到的減低(一個在DHEA的口服投藥之後的2小時以及24小時之間被觀察到的僅大約40%的減低)是更慢於那個ADT-G所具者。在4 g的10% DHEA施用於皮膚上之後，血清ADT-G或3 α -二醇-G直到24小時沒有顯著的改變(第15B圖)。

當相同的動力參數(kinetic parameters)的測量在每日給藥的第14天被重複，可以被見到的是：50 mg的DHEA的2個膠囊的投藥[從一為 $4.2 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ 的給藥前(predosing)的數值]致使一在1小時的 $14.8 \pm 4.4 \text{ ng DHEA/ml}$ 的最大濃度，繼而一進行性減低，之後至在24小時的 $4.5 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ (第16 A圖)。在另一方面，當DHEA藉由乳膏或凝膠而被投藥，在為期24-小時的期間沒有顯著的改變被觀察到，並且血清DHEA在乳膏的施用之後仍然介於 10 ng/ml 與 15 ng/ml 之間以及在凝膠的施用之後介於 7 ng/ml 與 11 ng/ml 之間。

類似地，當血清5-二醇在治療的第14天被測量，這個

類固醇的血清濃度從 0.46 ± 0.04 ng/ml 被增加至在1小時的 1.37 ± 0.21 ng/ml，因為一緩慢的減低，之後在24小時會達到 0.64 ± 0.06 ng/ml (第16B圖)。如就DHEA而言所觀察到的，血清5-二醇在為期24-小時的期間仍然大致上恆定，在乳膏的施用之後呈大約1.5至1.9 ng/ml以及在凝膠的施用之後呈1.0至1.3 ng/ml。

當血清4-二酮在給藥的第14天被測量，這個類固醇的血清濃度從 1.3 ± 0.2 ng/ml 被增加至一在1小時的 9.8 ± 1.7 ng/ml 的最大值，繼而一在6小時的快速的減低至 1.5 ± 0.1 ng/ml 與一在24小時所測量到的 1.2 ± 0.1 ng/ml 的數值(第17A圖)。在DHEA以一乳膏或凝膠施用於皮膚上之後，血清4-二酮有一在2小時的大約2.5 ng/ml 的數值的非-顯著的增加，與之後直到24小時數值仍然在一呈1.0至1.6 ng/ml 的平線區(第17A圖)。

在100 mg的DHEA的口服投藥之後的給藥的第14天，血清睪固酮從 0.31 ± 0.04 ng/ml 被增加至一在1小時的 0.83 ± 0.11 ng/ml 的最大值，繼而一進行性減低至一在第24小時的 0.37 ± 0.04 ng/ml 的數值(第17B圖)。在呈一乳膏或一凝膠的DHEA施用之後，呈大約0.3 ng/ml 的睪固酮的血清位準在為期24-小時的期間仍然未被改變，這個數值並未顯著地不同於治療前。如在第1天所觀察到的，在DHEA藉由口服的或經皮的途徑的第14次每日投藥之後的24小時的期間的E1 (第18A圖)或E2 (第18B圖)的血清位準沒有顯著的改變。

從一為 1.95 ± 0.15 µg/ml 的給藥前位準(predosing

level)，血清DHEA-S被增加至在1小時的 $8.3 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ ，進行性地減低至在24小時的 $2.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ (第19A圖)。在DHEA施用於皮膚上之後在血清DHEA-S中沒有顯著的改變被觀察到。在另一方面，血清 E_1 -S在DHEA藉由口服的或經皮的途徑的第14次每日投藥之後的24小時的期間沒有改變(第19B圖)。

然而在第14天要比在第1天開始於一個較高的位準，血清ADT-G從 $66 \pm 1 \text{ ng/ml}$ 被快速地增加至在1小時的 $996 \pm 105 \text{ ng/ml}$ ，之後進行性地減低至在12小時的 116 ng/ml 以及在24小時的 $91 \pm 15 \text{ ng/ml}$ (第20A圖)。在DHEA施用於皮膚上之後，在血清ADT-G位準沒有顯著的改變發生。在另一方面，在100 mg DHEA的第14次每日口服投藥之後血清 3α -二醇-G從 $12 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$ 被增加至在2小時的 $29.4 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$ ，之後緩慢地減低以達到在24小時的 $13 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ 。在DHEA的經皮投藥之後，在血清 3α -二醇-G沒有顯著的改變被觀察到(第20B圖)。

我們接著比較在給藥的第1以及第14天所測量到的血清類固醇濃度($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 數值)的曲線之下的區域，俾以獲得DHEA以及它的代謝物的累積的一個更準確的測量。如從第11圖、第12圖、第13圖、第14圖、第15圖、第16圖、第17圖、第18圖、第19圖以及第20圖中所預測的，全部類固醇的 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 數值[除了雌激素(E_1 -S)以及雄激素(ADT-G與 3α -二醇-G)的代謝物之外，因為這些類固醇的某種累積]是類似於DHEA藉由口服途徑投藥的第1以及第14天(表4)。在

另一方面，在DHEA的經皮投藥之後，因為在呈一乳膏或凝膠投藥之後DHEA的較緩慢的吸收，與給藥的第1天相比較，在第14天所分別地觀察到的DHEA AUC_{0-24h} 數值的155%以及86%的較高的數值。就全部的其他類固醇而言較高的數值亦可被觀察到，除了沒有被顯示出的 E_1 、 E_2 以及睪固酮之外。

表4: 在給藥的第1以及第14天所測量到的 AUC_{0-24h} 數值以及它們的比例

類固醇	DHEA (ng h/ml)	5-二醇 (ng h/ml)	4-二酮 (ng h/ml)	睪固酮 (ng h/ml)	E_1 (pg h/ml)	E_2 (pg h/ml)	DHEA-S (μ g h/ml)	E_1 -S (pg h/ml)	ADT-G (ng h/ml)	3 α -二醇 -G (ng h/ml)
2 × 50 mg膠囊										
第1次給藥	153 (19)	19.0 (20)	40.2 (39)	9.47 (31)	745 (30)	136 (20)	108 (20)	4.81 (39)	4112 (24)	259(44)
第14次給藥	144 (26)	20.4 (25)	43.6 (27)	9.72 (23)	910 (23)	165 (25)	95.0 (16)	7.44 (36)	5607 (28)	453(41)
第14次/第1次	0.94	1.07	1.08	1.03	1.22	1.21	0.88	1.55	1.36	1.75
4 g 10%乳膏										
第1次給藥	107 (33)	13.7 (31)	12.3 (43)	8.35 (16)	680 (48)	147 (50)	10.7 (45)	4.83 (58)	404 (62)	50.6(93)
第14次給藥	273 (36)	39.7 (31)	22.8 (33)	8.77 (16)	847 (22)	175 (27)	19.9 (34)	7.96 (39)	977 (66)	114(104)
第14次/第1次	2.55	2.90	1.85	1.00	1.24	1.19	1.86	1.65	2.42	2.25
4 g 10%凝膠										
第1次給藥	101 (49)	10.3 (55)	13.3 (45)	8.76 (11)	620 (31)	214 (137)	11.2 (35)	5.53 (84)	254 (30)	38.3(86)
第14次給藥	188 (30)	27.2 (32)	21.3 (51)	8.04 (22)	785 (40)	152 (24)	18.6 (34)	9.11 (106)	455 (23)	60.3(85)
第14次/第1次	1.86	2.64	1.60	0.96	1.27	0.71	1.66	1.65	1.79	1.57

在括號之內的數值表示%變異係數(% coefficient of variation)。

DHEA是藉由口服的途徑(2× 50 mg膠囊)或在皮膚上施用4 g的10% DHEA乳膏或4 g的10%凝膠之後而被投藥。

如在表5以及第21圖中清楚地可見，在給藥的第14天所測量到的血清 E_1 、 E_2 或睪固酮 AUC_{0-24h} 數值與給藥前位準相比較沒有顯著的改變。然而，就全部2類其他的類固醇而言顯著的增加被觀察到。因此，在每日口服給藥以100 mg DHEA歷時2週之後，在類固醇的投藥之後的24小時的期間

所測量到的DHEA的濃度曲線之下的區域超過治療前數值增加167%，而就5-二醇、4-二酮、DHEA-S、E₁-S、ADT-G以及3 α -二醇-G而言分別有138%、238%、873%、60%、1820%以及874%的增加被觀察到。

表5：DHEA以及它的代謝物的治療前以及第14天的AUC_{0-24h}數值

類固醇	DHEA (ng h/ml)	5-二醇 (ng h/ml)	4-二酮 (ng h/ml)	睪固酮 (ng h/ml)	E1 (pg h/ml)	E2 (pg h/ml)	DHEA-S (μ g h/ml)	E1-S (pg h/ml)	ADT-G (ng h/ml)	3-二醇-G (ng h/ml)
基礎 (治療前)	53.9	8.56	12.9	8.72	717	135	9.76	4.64	292	46.6
(A) 2 × 50 mg膠囊										
第14天	144	20.4	43.6	9.72	910	165	95.0	7.44	5607	453
第14天/基礎	2.67	2.38	3.38	1.11	1.27	1.22	9.73	1.60	19.2	9.74
(B) 4 g 10%乳膏										
第14天	273	39.7	22.8	8.77	847	175	19.9	7.96	977	114
第14天/基礎	5.06	4.63	1.77	1.01	1.18	1.30	2.04	1.72	3.34	2.45
(C) 4 g 10%凝膠										
第14天	188	27.2	21.3	8.04	785	152	18.6	9.11	455	60.3
第14天/基礎	3.49	3.18	1.65	0.92	1.09	1.13	1.91	1.96	1.56	1.30

DHEA 是藉由口服的途徑或藉由乳膏或凝膠經皮地而被投藥。基礎AUC_{0-24h}數值是藉由將治療前基礎血清類固醇位準(包括篩檢)乘上24小時而被計算。

除了DHEA以及5-二醇之外，在DHEA乳膏或凝膠的投藥之後較低的增加被觀察到。事實上，在DHEA乳膏的施用之後，DHEA-S AUC_{0-24h}數值增加達僅104%，而4-二酮、E₁-S、ADT-G以及3 α -二醇-G AUC_{0-24h}數值被分別地增加達超過對照組的77%、72%、234%以及145%。在另一方面，關於DHEA以及5-二醇的AUC數值被分別地增加達406%以及363% (表5、第21圖)。就DHEA凝膠而言類似的但是略微較低的增加被觀察到，其中血清4-二酮、DHEA-S、E₁-S、ADT-G以及3 α -二醇-G AUC_{0-24h}數值被分別地增加達超過對照組的65%、91%、96%、56%以及30%，而對於DHEA

以及5-二醇而言 AUC_{0-24h} 數值被分別地增加達249%以及238%。

我們近期的發現(Labrie, Bélanger et al., 2007b)已經顯示：在外源性DHEA投藥之後所觀察到的血清DHEA改變是在性類固醇形成的真實的改變的至少一100%高估。在這些數據的支持之下，第21圖顯示：在藉由乳膏或凝膠的DHEA投藥之後，在血清DHEA的改變是一種對於所測量到的全部類固醇{除了5-二醇[DHEA的直接代謝物(immediate metabolite)]之外}的血清位準的改變的顯著高估。就DHEA乳膏而言，在血清4-二酮、DHEA-S、E1-S、ADT-G以及3 α -二醇-G的 AUC_{0-24h} 數值的改變與關於血清DHEA所觀察到的超過治療前位準的406%增加相比較僅是77%、104%、72%、234%以及145%。

就雄激素而言，現在已完全地確立的是：尿苷葡萄糖醛酸轉移酶2B7 (uridine glucuronosyl transferase 2B7, UGT 2B7)、UGT 2B15以及UGT 2B17是3種負責人類體內全部雄激素以及它們的代謝物的葡萄糖醛酸化(glucuronidation)的酵素(Bélanger et al. 2003)。這個近期完成的全部人類UDT-葡萄糖醛酸轉移酶(UDT-glucuronosyl transferases)的鑑別(identification)以及特性化(characterization)使得雄激素的葡萄糖醛酸衍生物(glucuronide derivatives)作為在女性以及男性這兩者體內總雄激素活性(total androgenic activity)的標記(markers)的使用成為可能(Labrie, Bélanger et al., 2006; Labrie, Bélanger, et al, 2007b and Swanson et al. 2007)。因

此，因為全部雄激素被代謝為ADT-G以及3 α -二醇-G，就活性雄激素的轉換而言經皮的DHEA的效力的百分比的估計當加上在ADT-G以及3 α -二醇-G的改變(與406%的DHEA改變相比較的一經重量計的211%數值)而由此所估計是呈52%。類似地，在DHEA凝膠投藥之後，在血清DHEA上249%的增加分別地轉化為在血清4-二酮、DHEA-S、E1-S1、ADT-G以及3 α -二醇-G的AUC_{0-24h}數值上僅65%、91%、96%、56%以及30%的增加。

因為在腸(intestine)以及肝(liver)中的高位準的葡糖醛酸化解釋了在DHEA的口服投藥之後ADT-G以及3 α -二醇-G的高血清位準(Bélanger et al. 2003)，在血清E1-S (60%)與在口服DHEA之後的血清DHEA上的167%增加相比較下相對小的增加表示一為36%的轉換為雌激素的相對效力。如早期所顯示的(Labrie, Bélanger et al., 1997; Labrie, Bélanger et al., 2006; Labrie, Bélanger, et al, 2007b)，本數據表示：被投藥於停經後女性的DHEA主要地被轉換為雄激素而不是成為雌激素。

討論

本數據清楚地顯示：在以藉由乳膏或凝膠的DHEA的慢性治療(chronic treatment)的期間，全部類固醇的濃度快速地達到一平線區，因為在DHEA每日施用於皮膚上的期間所測量到的類固醇的任一者的血清濃度中沒有可測得的改變。因此，從經皮地首次投藥DHEA之後的24小時看來，全部類固醇的濃度仍然在相同的位準，因此顯示：DHEA每日

施用於皮膚上維持DHEA以及全部它的代謝物的血清位準的恆定。在停經後女性中，已經知曉的是：血清DHEA的晝夜變化(circadian variation)與在正常週期的停經前女性中的情況相比較是相對小的(Lui and Laughlin, 1990)。

本數據亦顯示：在DHEA的每日口服投藥之後，DHEA或它的代謝物沒有顯著的累積。更甚者，DHEA的代謝在它藉由口服的或經皮的途徑投藥之後在定量上是類似的，定量差異(quantitative differences)是藉由在口服投藥之後的腸肝代謝(entero-hepatic metabolism)而被解釋。

在口服的相對於經皮的投藥之後血清DHEA-S、ADT-G以及3 α -二醇-G的較高的AUC_{0-24h}數值被組合以DHEA以及5-二醇的較低的AUC_{0-24h}數值表示：經由胃腸道(gastrointestinal tract)和/或首次通過肝的代謝不僅致使一個DHEA轉換為DHEA-S [經由DHEA-磺酸基轉移酶(DHEA-sulfotransferase)的活性]的較高的位準(Luu-The et al., 1995)，還有一個被增加的DHEA代謝成為雄激素以及它們的不活化 [經由肝葡萄糖醛酸轉移酶(liver glucuronosyltransferases)的活性](Bélanger et al. 2003; Turgeon et al., 2001 and Hum et al., 1999)。事實上，如表1所顯示，在100 mg的DHEA的口服投藥的第14天時暴露於144 ng h/ml (AUC_{0-24h})的DHEA分別地致使就ADT-G以及3 α -二醇-G而言的5607 ng h/ml以及453 ng h/ml的AUC_{0-24h}數值。在另一方面，在經皮的投藥10% DHEA乳膏之後，關於DHEA、ADT-G以及3 α -二醇-G的AUC數值分別地是273

ng h/ml、977 ng h/ml以及114 ng h/ml。因此，在口服投藥之後，1 ng h/ml的DHEA對應於一個就雄激素的2個代謝物(ADT-G + 3 α -二醇-G)的組合而言的42.1 ng h/ml的AUC數值，而在DHEA乳膏的施用之後，1 ng h/ml的DHEA暴露對應於就2個雄激素代謝物的總和而言的4.0 ng h/ml。該數據表示：至少在所使用的該等劑量下，DHEA經由口服途徑的投藥要比在經皮投藥之後致使一個大約高於10-倍的DHEA轉換為ADT-G以及3 α -二醇-G的位準。當關於在藉由凝膠的DHEA的投藥之後所獲得的數據的相同的計算被完成時，一個針對1 ng h/ml的DHEA的暴露被伴隨以一個對於ADT-G + 3 α -二醇-G而言的2.7 ng h/ml的AUC_{0-24h}數值，因此表示一個介口服的以及經皮的DHEA投藥之間的更加高的比例。

如在表4中所顯示，然而在DHEA的口服投藥之後一為1 ng h/ml的DHEA AUC_{0-24h}數值致使對於DHEA-S而言的一為660 ng h/ml的AUC_{0-24h}數值，在前驅物類固醇藉由乳膏或凝膠的施用之後而被觀察到的73 ng h/l以及99 ng h/l的對應數值。因此，在經測試的條件之下DHEA的口服投藥與經皮投藥相比較之後，在同樣暴露於循環的DHEA（血清AUC_{0-24h}數值）之後的循環中有一高於6.7至9.0-倍數量的DHEA-S。本數據顯示：經由胃-腸道(gastro-intestinal tract)以及肝(liver)的DHEA的通過對於血清DHEA-S、ADT-G以及3 α -二醇-G位準的一個類似的影響。

雖然一個較低的差異被見到，血清4-二酮的相對較高的位準在DHEA的口服投藥與前驅物類固醇的經皮投藥相

比較之後而被觀察到。因此，在DHEA的口服投藥之後，一為1 ng h/ml的DHEA AUC_{0-24h} 數值致使一為0.3 ng h/ml 4-二酮 AUC_{0-24h} 數值，而0.08 ng h/ml以及0.11 ng h/ml的數值在DHEA藉由乳膏以及凝膠的投藥之後而被分別地觀察到。如在循環中所測量到的，因此在DHEA的口服投藥與經皮投藥相比較之後，DHEA轉換為4-二酮是高於2.70至3.76倍。

表5的數據顯示：在100 mg DHEA的每日口服投藥與治療前基礎位準相比較之後，DHEA AUC_{0-24h} 數值被增加達超過對照組的167%，而4 g的10% DHEA乳膏以及凝膠的每日經皮投藥分別地增加血清DHEA位準達406%以及249%。因為400 mg的DHEA被施用於皮膚上與藉由口服途徑的100 mg相比較，並且假定為線性(linearity)，本數據表示：口服途徑分別地與供用於DHEA乳膏以及凝膠的配方相比較是更有效2.9-以及4.8-倍。

在一個同樣在停經後女性中所執行的研究中，150 mg以及300 mg的被微粉化的DHEA (micronized DHEA)的口服投藥分別地導致在300 mg劑量之後的大約1.5 mg/ml、15 ng/ml與2.75 ng/ml以及在150 mg DHEA劑量之後的大約10 µg/ml、12 µg/ml與1.6 ng/ml的最大血清DHEA-S、DHEA與睪固酮(Buster et al. 1992)。這些早期的檢查的結果顯示：在血清DHEA-S上的一為20-倍的增加僅致使在血清睪固酮上的一為6.9-倍的增加，而血清DHEA被增加至11.6-倍。更甚者，為了考慮到在放射免疫分析法(radioimmunoassay)中

的三分之二的非-專一性結合而所測量的血清睪固酮數值被調整為三分之一，在150 mg DHEA劑量的投藥之後的12小時的期間的血清睪固酮位準仍然在生理位準之內(Buster et al. 1992)。

對於5-二醇[它是藉由17 β -羥基類固醇去氫酶(17 β -hydroxysteroid dehydrogenase)而被直接地從DHEA轉換的]而言在口服的以及經皮的途徑之間所觀察到的關於血清DHEA的類似差異被見到(Labrie, Luu-The, et al. 2000)。事實上，當在100 mg的DHEA的口服投藥之後5-二醇AUC_{0-24h}數值被增加達超過對照組的大約138%，在400 mg的DHEA乳膏或凝膠的施用之後363%以及218%的增加被分別地測量到。

如上面所提到的，人與某些其他的靈長目的特別之處是在於具有分泌大數量的前驅物類固醇DHEA以及DHEA-S [它們在周邊胞內調素組織(peripheral intracrine tissues)中被轉換為4-二酮並且接而成為強力的雄激素和/或雌激素]的腎上腺(Labrie, 1991; Labrie, Bélanger, et al, 1995; Labrie et al. 1996; Labrie, Luu-The, et al, 1997; Simpson, 2000; Labrie, Luu-the, et al. 2005; Labrie, Poulin, et al., 2006 and Labrie, Bélanger, et al., 1998)。因此值得注意的是：人除了具有非常複雜的內分泌以及旁分泌系統(endocrine and paracrine systems)之外且大部分被授予在周邊組織中形成性類固醇Labrie, 1991)以及(Bélanger, et al., 1998)。事實上，雖然在低等哺乳動物中的卵巢以及睪丸是

雄激素以及雌激素的唯一來源，情況對於人以及高等靈長目而言則是非常不同，其中活性性類固醇是大部分或完全被局部地合成於周邊組織中，因此受到控制(針對局部的需要來調整性類固醇的形成以及代謝)地提供給標的組織。

腎上腺分泌的DHEA以及DHEA-S在年齡為6至8歲的孩童中的腎上腺初徵(adrenarche)的期間增加，並且循環的DHEA-S的最大數值在年齡為20以及30歲之間被達到。之後，血清DHEA以及DHEA-S位準顯著地減低(Bélanger et al. 1994)。事實上，在70歲的年齡，血清DHEA-S位準被減低至它們的波峰值的大約20%，而到85至90歲的年齡時它們可減低達95% (Bélanger et al. 1994)以及(Migeon et al., 1957)。在老化的期間中由腎上腺形成的DHEA以及DHEA-S的70至95%減少導致在周邊標的組織中雄激素以及雌激素的形成的一戲劇性的減少(Labrie, Bélanger et al., 2006)。該一在周邊組織中的性類固醇的形成的顯著的減低很有可能被涉及於一系列與老化有關的疾病的致病機制(pathogenesis)。

如早期所提到的，在周邊標的組織中DHEA以及DHEA-S轉換為活性雄激素和/或雌激素端視在各個細胞類型中的各種不同的類固醇生成以及代謝酵素(steroidogenic and metabolizing enzymes)的表現的位準而定(Labrie, 1991)。多數編碼負責將DHEA以及DHEA-S轉換為雄激素和/或雌激素的類固醇生成酵素(steroidogenic enzymes)的組織-專一性基因的結構說明在這個領域中已容許有快速的

進展(Labrie, Bélanger et al., 1995; Labrie, Luu-The et al., 1997; Labrie, Simard et al., 1996; Labrie, Luu-The et al., 2005; Labrie, Poulin et al., Labrie, Luu-The, et al. 2000, Labrie, Sugimoto, et al. 1992, Labrie, Simard et al, 1992; Luu-The, et al. 1995; and Labrie, Durocher et al. 1995)。

顯示在正常女性體內相對高位準的雄激素代謝物的存在的數據(Labrie, Bélanger, et al. 1997; Labrie, Bélanger et al., 2006; Labrie, and Bélanger, et al, 2007b)強烈地暗示：雄激素在女性體內扮演一個主要生理的但是仍然被低估的角色。發生在從20至30歲的年齡到40至50歲的年齡的女性體內的血清DHEA的44.5%下降(Bélanger et al., 2006)可以充分地解釋在停經期(menopause)之前的骨質流失(bone loss)。事實上，與年齡-有關的骨質流失(age-related bone loss)已經被報導開始於第4個10年並且在骨轉換(bone turnover)上的改變已經被發現完全在停經期之前(Mazess 1982; Riggs, et al. 1981, and Johnston et al. 1985)。與這些發現一致，在被分類為圍停經期(perimenopausal)的女性中所檢查的全部位置的骨密度(bone density)與停經前(premenopausal)的相比較是較低的(Steinberg, et al., 1989)。與這些發現一致，在由腎上腺分泌的前驅物雄激素上的改變之前的10至20年卵巢雌激素分泌減低，卵巢雌激素分泌突然地停止於停經期(menopause)(Labrie, Bélanger, et al. 2006)。

要瞭解重要的是：不僅是介於21歲以及50歲的年齡之

間血清DHEA以及DHEA-S減低達50%，還有是就血清睪固酮而言一個類似的減低被觀察到(Zumoff et al. 1995)。該數據充分地暗示：為了補償這個在由腎上腺分泌的雄激素前驅物上的早期下降以及在血清睪固酮上的對應的減低，使用雄激素或它們的前驅物(等)的激素替代治療(hormone replacement therapy)在停經期時應及早開始(Labrie, 2006)。

在周邊標的組織中被合成的活性雄激素以及雌激素發揮它們的活性在細胞的來源上並且非常少量活性性類固醇的擴散(diffusion)發生，因此導致在循環中非常低的位準。事實上，如在本研究中先前所觀察的(Labrie, Bélanger et al., 1997)以及所證實的，DHEA投藥對於DHT的代謝物的葡糖醛酸衍生物(glucuronide derivatives)(亦即ADT-G以及3 α -二醇-G)的循環位準(circulating levels)的最顯著的效用被見到，而在睪固酮、E1或E2的血清位準上沒有顯著的或僅較少量的改變被見到。這些活性類固醇在具有從腎上腺前驅物DHEA以及DHEA-S來合成DHT的適當的類固醇生成酵素以及將DHT轉換為非活性代謝物ADT以及3 α -二醇(它們經由葡糖醛酸化被進一步地改質)的酵素的周邊胞內調素組織(peripheral intracrine tissues)中被局部地生成(Bélanger et al. 2003)。

在一個近期的研究中，50 mg的DHEA的每日口服投藥對於血清睪固酮或DHT不具有顯著的效用，而DHEA以及ADT-G被增加至一類似的程度(80至90%)(Arlt et al. 2001)。在另一個研究中，在25 mg的DHEA的每日口服投藥

歷時6個月之後，停經後女性體內的DHEA-S的給藥前血清位準從0.55 $\mu\text{g/ml}$ 被增加至大約1.4 $\mu\text{g/ml}$ (Casson et al. 1998)。然而，在DHEA的最後的投藥之後的23小時所測量到的血清DHEA以及睪固酮位準沒有被顯著地改變。另一個研究已表示：50 mg每日口服劑量的DHEA致使血清雄激素位準落於停經前的範圍(Buster et al. 1992)。

本數據清楚地證實：DHEA以及DHEA-S在特定的周邊胞內調素組織中被轉換為活性雄激素和/或雌激素，活性雄激素和/或雌激素可以在它們合成的位置發揮它們的生物效用而沒有或僅有小量活性類固醇釋放於循環中。因此，在睪固酮、E1或E2的血清位準上的改變不可被用作為將DHEA轉換為雄激素或雌激素的參數(Labrie, Bélanger et al., 2006)。事實上，活性類固醇在相同的細胞中被代謝，其中它們已經被合成並且被發揮出它們的作用成為非活性的被葡萄糖醛酸化以及被硫酸化的代謝物(它們最終擴散在細胞外間隔中並且在循環中可被測量到)(Labrie, Bélanger et al., 2006; Labrie, Bélanger et al., 1997 and Labrie, Bélanger et al. 2007)。雄激素的經綴合的代謝物的測量是容許一種在女性體內的總雄激素庫的精確估計的唯一方法。最有可能的是：對於雌激素而言一個類似情況存在，雖然雌激素代謝物的藥物動力學的一個準確的評估以及它們的代謝物的鑑別仍須被建立。

實施例 3

臨床試驗 ERC-210：陰道內的 DHEA，陰道萎縮的生理治

療

主旨以及方法

本研究是一每組 50 個個體(達一總計為 200 個個體)的第 III 期、前瞻性、多中心、隨機的、安慰劑-對照的以及雙盲的試驗。200 位停經後女性因此被隨機地來接受下列 DHEA 濃度的一個每日塞劑[以一施加器(applicator)而被陰道內地施用]: 0.0%、0.25% (3.25 mg DHEA)、0.5% (6.5 mg DHEA)或 1.0% (13 mg DHEA)。研究被區分為兩期(亦即篩檢繼而一為 12 週期間的治療期間)。

下列為納入標準(inclusion criteria):

停經後女性她滿足a或b或c:

- a. 無月經(menses)歷時至少一年; 或
- b. 在沒有月經 ≥ 6 個月但是 < 12 個月的女性體內的FES位準 ≥ 40 mIU/mL (在第1天之前, 在60天之內)、或被子宮切除的女性, 在子宮切除術(hysterectomy)的時候她是停經前的; 或
- c. 在兩側卵巢切除術(bilateral oophorectomy)之後的六週或更多(門診篩檢的)。

女性她已自我-鑑別出至少一種中度至重度的下列症狀:

- 陰道乾燥(無、輕度、中度或重度)。
- 陰道的和/或陰門的刺激/搔癢(Vaginal and/or vulvar irritation/itching)(無、輕度、中度或重度)。
- 與性活動(sexual activity)有關聯的陰道疼痛(無、輕度、

中度或重度)。

在治療的開始女性應鑑定那個症狀對她而言是最討厭的。這個症狀的改變將被追蹤並且將供用於評估治療的效用。

介於40以及75歲的年齡的女性。

有意願要參與本研究並且簽署一份告知後的同意書(informed consent)。

具有一低成熟指數的女性[在陰道抹片(vaginal smear)上與指導的部分相比不大於5%的表面細胞]。

具有一高於5的陰道pH值的女性。

在研究開始的9個月之內具有正常的乳房攝影(mammography)。

正常的乳房檢查。

在最近的12個月之內(第1天的)具有一正常的PAP抹片(它包括發炎性的改變)。就被子宮切除的女性而言，該PAP抹片將至少有一片載玻片所構成。

以前或現在沒有麻醉藥成癮(narcotic addiction)或酒精中毒(alcoholism)。

依據身體質量指數(body mass index, BMI)(WHO)身體重量落在18.5至35的理想身體重量的範圍之內。

沒有已知會影響藥物或類固醇代謝的肝或腎的損害或病況。

正常基準血液學(hematology)、臨床化學以及尿分析(urinalysis)。

就HIV1/HIV2以及B型與C型肝炎(hepatitis B and C)而言是陰性的血清學(Negative serology)。

排除標準(exclusion criteria)是：

未被診斷出不正常的生殖器的出血(genital bleeding)。

癌症的先前診斷(Previous diagnosis)，除了皮膚癌之外[非黑色素瘤(non melanoma)]。

在篩檢或子宮內膜癌(endometrial cancer)中所執行以活組織檢驗(biopsy)的子宮內膜增生(Endometrial hyperplasia)。

血栓性栓塞疾病(thromboembolic disease)的活性或病史。

顯著的代謝或內分泌疾病(metabolic or endocrine disease)。

臨床上顯著的胃腸、肝或膽囊疾病(gastrointestinal, liver or gallbladder disease)。

無法藉由傳統治療而被控制的復發性偏頭痛頭痛(Recurrent migraine headache)。

無法藉由傳統治療而被控制的糖尿病(Diabetes mellitus)。

在先前的激素治療上顯著的併發症(complication)。

在研究記錄(門診篩檢)之前的3個月之內單獨雌激素的可注射藥物治療(estrogen alone injectable drug therapy)或黃體激素植入物(progestin implant)的使用。

在研究記錄之前的六個月之內雌激素丸劑或黃體激素

可注射藥物的使用。

在基準評估之前的八週中的口服的雌激素、黃體激素或DHEA暴露，或者子宮內的黃體激素治療。

在基準評估之前的4週中的陰道激素產品(環、乳膏或凝膠)，或者穿皮的單獨雌激素或雌激素/黃體激素產品。

如下病患可以廓清(washout)，但是在所需要的廓清期間(washout period)之後，針對陰道萎縮的問卷必須要回答：

- 就先前口服雌激素、DHEA和/或黃體激素治療而言至少一為8-週廓清期間。
- 就先前穿皮的激素治療而言至少一為4-週廓清期間。
- 就關於陰道乾燥的被局部地投遞的激素替代治療而言至少一為4-週廓清期間。
- 就先前雌激素丸劑治療或黃體激素可注射藥物治療而言至少6個月。
- 就先前子宮內的黃體激素治療而言8週或更長。
- 就先前黃體激素植入物或單獨雌激素可注射藥物治療而言6個月或更長。

在門診篩檢之前的3個月之內先前治療以雄激素或同化類固醇。

在研究開始的6週之內的口服的皮質類固醇治療(Oral corticosteroid treatment)。

沒有皮質類固醇的長期使用(chronic use)被允許(間歇性鼻噴霧或局部在皮膚、眼或耳上被容許的)。

心衰竭(Cardiac failure)或顯性冠狀動脈心臟病

(manifest coronary heart disease)。

相當於或高於160/95 mm Hg或藉由標準治療而未被控制的高血壓(Hypertension)。

經證實的臨床上顯著的憂鬱症(depression)或重度精神性障礙(severe psychiatric disturbance)的經證實的病史。

在門診篩檢的30天之內的任何調查的藥物的投藥。

臨床上有關的不正常血清生物化學或血液學。

顯示出低程度鱗狀上皮內病變(low-grade squamous intraepithelial lesion, LGISIL)或更惡化的基準子宮頸細胞學(Baseline cervical cytology)。

吸煙超過一天10支香煙。

干擾雌激素的代謝的藥物[例如，克多可那挫(ketoconazole)，類固醇形成或作用抑制劑]。

SERMs或與類固醇受體交互作用的藥物。

已知存在的子宮纖維瘤或在婦科檢查(gynecological exam)時可觸知的。

凝固障礙(Coagulation disorders)或在抗凝固藥物治療上。

實驗室試驗

通常實驗室試驗[亦即血液學(包括完整的血球計數以及凝固)、血液化學以及尿分析]被執行在全部的門診時。血清FSH僅在沒有月經歷時 ≥ 6 個月但 < 12 個月的或者在子宮切除術的時候是停經前的女性中必須被測量。DHEA、DHEA-S、雄甾-5-烯-3 β 、17 β -二醇(5-二醇)、二氫睪固酮

(DHT)、睪固酮(testosterone)[睪固酮(testo)]、雄甾烯二酮(4-二酮)、雌酮(E_1)、雌二醇(E_2)、 E_1 -S、雄固酮葡萄糖醛酸(ADT-G)、雄甾烷- $3\alpha,17\beta$ -二醇-3G (3α -二醇-3G)以及 3α -二醇-17G的血清類固醇位準如所描述的在Laboratory of Molecular Endocrinology, CHUL Research Center中藉由質譜分析法被測量(Labrie, Bélanger et al. 2006; Labrie, Belanger et al. 2007; Labrie, Cusan et al. 2008)。

陰道pH值以及細胞學

關於成熟指數以及巴氏(PAP)抹片[Papanicolaou (PAP) smear]，全部的樣品是由對於治療攝生法(treatment regimens)無所知的相同的細胞病理學家(Dr. Robert Dubé, Department of cytology-pathology, Enfant-Jésus Hospital, Quebec City, Canada)所檢查。一為100-細胞計數被執行以將細胞分類為表面的(S)、中間的(I)以及副基底的(P)鱗狀細胞類型(Meisels 1967; Wied 1993)。

陰道抹片是藉由以一Ayre spatula的球面端刮取陰道的中間三分之一的側壁(side wall)而被獲得。材料接而被施用於一玻璃載玻片上並且即刻被固定以Spray-Cyte。這些樣品被送至中心實驗室供成熟指數的測定。

陰道pH值是藉由以一鑷子直接地施用一pH指示劑條於陰道的側壁(lateral wall)上而被測量。對於巴氏抹片而言，若未在最近的12個月完成，被獲得自子宮頸內膜(endocervix)、子宮頸外膜(exocervix)以及陰道穹窿(vaginal vault)的檢體(specimens)而即刻被固定以cytospray。檢體是

以一Ayre spatula而被收集。

子宮內膜的活組織檢驗(Endometrial Biospy)

子宮內膜的活組織檢驗是在篩檢以及在研究的末尾的第3個月時被執行。全部的活組織檢驗是藉由在中心實驗室的相同的病理學家所檢查(Dr. Robert Dubé, Department of cytology-pathology, Enfant-Jésus Hospital, Quebec City, Canada)。

陰道檢查

在2、4、8以及12週的相同時間間隔下，在各個位址的負責研究的婦產科學家(gynaecologist)或醫師(physician)針對陰道萎縮(亦即陰道分泌物)、陰道顏色、陰道上皮完整性以及陰道上皮表面厚度的主要病徵執行一陰道檢查來評估嚴重性的程度(無、輕度、中度或重度)。如在第26至29圖中可見，陰道萎縮的全部4個病徵的一時間依賴的、與劑量-有關的以及統計上顯著的改善被見到。事實上，由婦產科學家和/或醫師所觀察到的有益效用幾乎是可重疊於那些由女性對於她們最討厭的症狀所自我-報導的。

陰道檢查在篩檢並且接而在第1天以及在2、4、8與12週時被執行。陰道分泌物、陰道顏色、陰道上皮完整性以及陰道上皮表面厚度是依據下列嚴重性的程度而被評估：無、輕度、中度或重度。嚴重性的定義是如下：

a) 陰道分泌物

無萎縮：在陰道壁上所注意到的是正常透明的分泌物。

輕度：表面包覆有分泌物、對於窺鏡介入(speculum insertion)

有困難。

中度：非不足以覆蓋整個陰道穹窿、對於窺鏡介入可能需要潤滑(lubrication)。

重度：無、發炎的、被注意到的潰瘍(ulceration)、對於窺鏡介入需要潤滑以防止疼痛。

b) 陰道上皮完整性

無萎縮：正常的。

輕度：因為刮取(scraping)而陰道表面出血。

中度：因為輕微接觸(light contact)而陰道表面出血。

重度：在接觸之前陰道表面即有皮下血斑症(petechiae)並且因為輕微接觸而出血。

c) 陰道上皮表面厚度

無萎縮：皺摺(Rugation)以及穹窿(vault)的彈性(elasticity)。

輕度：被注意到的缺少皺摺與若干陰道穹窿的彈性。

中度：平滑、若干陰道的穹窿彈性。

重度：平滑、沒有彈性、陰道的上端1/3處的狹縮(constricts)或失去陰道緊張度(vaginal tone)[膀胱膨出(cystocele)以及脫肛(rectocele)]。

d) 陰道顏色

無萎縮：粉紅色。

輕度：顏色上呈較淺的(lighter)。

中度：顏色上呈蒼白的(Pale)。

重度：透明的，沒有顏色或發炎的。

統計

彙總製表(Summary tabulations)將被製備，該彙總製表將展示出觀察值的數目、是適當的平均值或幾何平均值(geometric mean)、平均值的標準偏差(standard deviation)、標準誤差(standard error)、95%雙邊信賴區間(CI)[95% two-sided confidence interval (CI)]、關於連續變數的中間值(median)、最小值(minimum)與最大值(maximum)，以及就類別數據(categorical data)而言每一類別的數目與百分比。除非另有描述，統計分析將在0.05的雙邊顯著位準下被執行。為了彙總(summarization)，類別通常將由DHEA治療的位準[0% (安慰劑)、0.25%、0.5%以及1.0% DHEA]所構成。

關於分析的主要終點(primary endpoints)將由下列所構成：

在個體依照對於她而言最討厭的而所鑑別出的中度至重度症狀中的統計上顯著的改善。症狀嚴重性是根據症狀的增加的嚴重性：無、輕度、中度或重度。這些等級將分別地使用數值0、1、2以及3而被分析；全部的個體必須至少具有一個被分級為2或3的基準症狀(baseline symptoms)。感到興趣的症狀是陰道乾燥、陰道和/或陰門的刺激/搔癢以及與性活動有關的陰道疼痛。

在副基底細胞中的統計上顯著的減低以及在表面細胞中的統計上顯著的增加。數據被測量為百分比。成熟值亦將被計算。

陰道pH值的統計上顯著的降低。

分析族群

意欲要治療 (ITT) 的族群 [Intent-to-Treat (ITT) Population]將由具有一基準或至少一基準後(post-baseline)效力評估的被治療的個體所構成。可能已經接受錯誤治療的個體將被隨機分析。這個分析族群將會被認為是主要的分析族群。在這個族群中是基準後的遺漏觀察值(missing observations post-baseline)的個體將具有經推進的最近數值(last value carried forward)供效力分析。

依據操作程序(PP)的族群[Per Protocol (PP) Population]由完成經過12週的時間點的研究而沒有被認為會危害效力數據的主要操作程序違規之被治療的族群的亞群(subset)所構成。主要操作程序違規將在研究被盲目地破壞之前根據數據列表的回顧以及操作程序偏差的監測報告而被決定。根據個體每日數據，在PP族群中的個體必須已經接受就那個個體而言在操作程序-專一性期間中的研究治療的施用的所要求的數目的至少90%。在PP族群中的個體必須要順應於複診時間表(visit window schedule)：就第14天而言 ± 3 天以及就第4、8與12週而言 ± 7 天。接受錯誤治療的個體(但是對於他們而言所接受的治療可以被明確地證實)在PP族群中將有如被治療的而被分析，這提供：他們沒有其他危害他們的數據的違規。PP族群對於效力數據分析而言將是一支援性族群(supportive population)。

安全族群(Safety Population)將被定義為接受任一試驗物(test article)(呈任何劑量的DHEA或安慰劑)的一投藥以

及具有任何可獲得的安全資訊的全部個體。全部的安全數據分析將是根據這個族群。分析將是根據實際上所接受的治療。

效力評估

效力分析主要地將在ITT族群中被執行，並其依據-操作程序的族群(Per-Protocol population)將提供支援性效力分析。主要的研究目的是要評估陰道黏膜參數(vaginal mucosal parameters)對於在蒙受陰道萎縮的停經後女性中的DHEA的局部作用的劑量-反應(dose-response)，特別是藉由對於陰道黏膜產生最大效用的DHEA的最小劑量的測定。滿足這個目的的共同-主要效力終點(co-primary efficacy endpoints)是在副基底細胞上的減低、在陰道pH值上的減低、在表面細胞上的增加(共同地，這些終點將被表示為生理參數)，以及個體所自我-報導的最討厭的症狀(包括陰道乾燥、陰道和/或陰門的刺激/搔癢以及與性活動有關的陰道疼痛)[共同地，這些終點將被表示為症狀分數參數(symptom score parameters)]。除了這些主要終點之外，成熟值亦將被計算。所自我-報導的症狀分數採取下列的數值：無、輕度、中度或重度是分別地使用0、1、2或3的數值來被分析。全部的終點必須證實相對於安慰劑的統計上顯著的效用，因此就多重終點而言沒有統計的調整是需要的。

用以分析的主要時間點將是具有關於2、4以及8週的數據的額外描述的12-週評估。從基準至基準後評估的改變將

被用於分析以及與安慰劑的差異。

結果

因為在蒙受陰道萎縮的至少一種中度至重度症狀的停經後女性的陰道抹片中副基底細胞通常是顯著的類別，在第22圖以及表6中可見：早已在治療的2週時，最低劑量的DHEA (0.25%)的副基底細胞的%被減低 $29.5 \pm 0.51\%$ (從56.0至26.5%)，而在相同的時間間隔下的0.5% 以及1.0% DHEA劑量中所觀察到被分別地減低 $37.8 \pm 0.46\%$ 以及36.6%。在治療的12週的標準期間，在0.25%、0.5%以及1.0% DHEA劑量所觀察到被分別地減低 $39.5 \pm 0.57\%$ ($p < 0.000001$)、 $45.6 \pm 0.55\%$ ($p < 0.000001$)以及 $45.2 \pm 0.53\%$ ($p < 0.000001$)，而在任何時間間隔的安慰劑群組中沒有顯著的效用被觀察到。

然而在12週的安慰劑群組中對於表面細胞的%改變(% change)沒有顯著的效用被見到(表6)，在0.25%、0.5%以及1.0% DHEA群組中所測量到被分別地增加 $3.96 \pm 0.10\%$ ($p = 0.0002$)、 $6.71 \pm 0.14\%$ ($p = 0.00001$)以及 $5.92 \pm 0.12\%$ ($p = 0.00001$)。亦可見到的是：在0.5% DHEA劑量下，48.0%的最大效用在2週時被達到，在4以及8週時，84.8%以及99.0%的最大效用被達到。在1.0% DHEA劑量下，最大效用早已在2週時被達到。第23圖例示說明：在不同的DHEA劑量以及時間間隔下表面細胞的%的絕對值。

在安慰劑群組中的陰道pH值在12週時從 6.52 ± 0.13 單位被減低 0.47 ± 0.11 (表6、第24圖)，而在經0.25%、0.50%

以及1.0% DHEA-治療的群組中所分別地觀察到從 6.49 ± 0.12 單位被減低 1.12 ± 0.11 ($p=0.0005$)、從 6.56 ± 0.13 pH值單位被減低 1.35 ± 0.3 、從 6.56 ± 0.13 pH值單位被減低 1.35 ± 0.13 ，以及從 6.34 ± 0.3 pH值單位被減低 1.39 ± 0.14 (表7)。在相同的表中可見到的是：在0.5% DHEA劑量下，在治療的2以及4週所分別地達到對於pH值(有1.36 pH值單位的減少)的70.6%以及94.1%的最大效用。在另一方面，低0.25% DHEA劑量在12週時僅達到83.0%的0.5% DHEA的最大效用。在4、8以及12週時介於0.50%以及1.0% DHEA劑量之間所觀察到的pH值的改變上沒有顯著差異(表7)。第24圖例示說明：在不同DHEA劑量以及時間間隔下的絕對pH值。

全部的女性需要具有在記載中的一或多個的下列由她自己所評估為中度至重度的陰道萎縮的症狀：乾燥、陰道或陰門的刺激/搔癢或者在性活動中的陰道疼痛。被描述為無、輕度、中度或重度的自我-鑑別的症狀是分別地使用0、1、2以及3的數值而被分析。如在表8中所例示說明的，在12-週的間隔，最討厭的症狀的嚴重性在安慰劑群組中被減少 0.67 ± 0.15 、在0.25% DHEA中被減少 1.27 ± 0.16 (相對於安慰劑 $p=0.004$)、在接受0.5% DHEA的群組中被減少 1.56 ± 0.15 (相對於安慰劑 $p<0.0001$)，以及在接受較高的1.0 DHEA劑量的群組中被減少 1.37 ± 0.14 (相對於安慰劑 $p=0.0008$)。第25圖例示說明在不同的DHEA劑量以及時間間隔下最討厭的症狀的改善的程度。陰道乾燥、與性活動有關聯的疼痛以及陰道和/或陰門的刺激/搔癢以基準被鑑

別為最討厭的症狀。在安慰劑群組中，陰道乾燥被解釋為由參與者所注意到的改善的%。

如在第25圖中所例示說明的，在0.25% DHEA劑量下最討厭的症狀的改善早已是高度顯著地不同的($p=0.004$)。在12週時具有無改變或一分數為1的一個惡化的女性的百分比從在安慰劑群組中的53.5%被分別地變成為在0.25%、0.5%以及1.0%群組中的27.5%、17.8%以及19.6% (表9)。嚴重性的改善達2或3個類別被觀察到在21.8%的被治療以安慰劑的女性中，而50.0%、53.3%以及47.9%的被接受0.25%、0.5%以及1.0% DHEA配方的女性中被報導該一重要的改善。與在相同經DHEA-治療的群組中的7.5%、20%以及10.9%相比較，在安慰劑群組中僅有4.6%的女性表示一從重度至無的減低。

在2、4、8以及12週的相同時間間隔下，在各個研究位址的負責臨床試驗的婦科學家(gynecologist)或醫師執行一陰道檢查來評估關於陰道萎縮的主要病徵(亦即陰道分泌物、陰道顏色、陰道上皮完整性以及陰道上皮表面厚度)的嚴重性的程度(無、輕度、中度或重度分別地使用0、1、2以及3來分析)。如在第26至29圖中可見，陰道萎縮的全部4個病徵的一時間依賴的、與劑量-有關的以及統計上高度顯著的改善被見到。事實上，由婦科學家和/或醫師所觀察到的有益效用幾乎是可重疊於那些由女性對於她們最討厭的症狀所自我-報導的以及對於陰道副基底與表面細胞和pH值的效用[它們是DHEA作用的目的參數(objective

parameters)]。

第30以及31圖例示說明被取自於一個近期的研究的DHEA以及11個它的代謝物的平均24小時(從在治療的第1以及7天所測量到的AUC_{0-24h}數值中計算)血清類固醇位準(Labrie, Cusan et al. 2008)。可見到的是：僅血清DHEA以及5-二醇(以及在第1天的4-二酮)被顯著地增加，但是完全在停經後女性體內所發縣的數值的限值之內(Labrie, Bélanger et al. 2006)。血清雌激素(E₁、E₂以及E₁S)以及血清雄激素(睪固酮以及DHT)沒有被顯著地影響。

表6：在局部治療以增加劑量的DHEA的期間在%副基底細胞以及表面細胞上之從第1天而來的改變*

	2 週	4 週	8 週	12 週
副基底細胞				
0.0% DHEA	+3.6 ± 0.32	+0.02 ± 0.32	-1.17 ± 0.37	+1.04 ± 0.35
0.25% DHEA	-29.5 ± 0.51	-38.4 ± 0.51	-40.3 ± 0.55	-39.5 ± 0.57
0.50% DHEA	-37.8 ± 0.46	-43.4 ± 0.50	-47.8 ± 0.49	-45.6 ± 0.55
1.0% DHEA	-36.6 ± 0.50	-42.5 ± 0.51	-43.7 ± 0.50	-45.2 ± 0.53
表面細胞				
0.0% DHEA	0.10 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.53 ± 0.05
0.25% DHEA	2.32 ± 0.07	3.38 ± 0.08	3.42 ± 0.09	3.96 ± 0.10
0.50% DHEA	3.22 ± 0.05	5.69 ± 0.09	6.64 ± 0.11	6.71 ± 0.14
1.0% DHEA	6.26 ± 0.16	6.64 ± 0.14	6.88 ± 0.16	5.92 ± 0.12

*平均值± SEM

表7：在局部治療以增加劑量的DHEA的期間在陰道pH值上之從第1天而來的改變*

DHEA 劑量	2 週	4 週	8 週	12 週
0.0% DHEA	-0.23 ± 0.08	-0.37 ± 0.09	-0.51 ± 0.10	-0.47 ± 0.11
0.25% DHEA	-0.76 ± 0.12	-0.93 ± 0.12	-1.09 ± 0.10	-1.12 ± 0.11
0.50% DHEA	-0.96 ± 0.14	-1.28 ± 0.12	-1.36 ± 0.12	-1.35 ± 0.13
1.0% DHEA	-1.13 ± 0.12	-1.30 ± 0.12	-1.41 ± 0.12	-1.39 ± 0.14

*平均值± SEM

表8：在局部治療以增加劑量的DHEA的期間在陰道萎縮的最討厭的症狀上之從第1天而來的改變*

DHEA 劑量	2 週	4 週	8 週	12 週
0.0% DHEA	-0.49 ± 0.16	-0.79 ± 0.16	-0.61 ± 0.16	-0.67 ± 0.15
0.25% DHEA	-0.70 ± 0.17	-1.11 ± 0.16	-1.19 ± 0.16	-1.27 ± 0.16
0.50% DHEA	-0.98 ± 0.15	-1.36 ± 0.15	-1.37 ± 0.17	-1.56 ± 0.15
1.0% DHEA	-1.00 ± 0.15	-1.29 ± 0.14	-1.38 ± 0.17	-1.37 ± 0.14

*平均值± SEM

表9：在治療以0% (安慰劑)、0.25%、0.50%以及1.0% DHEA的12週時就最討厭的症狀上之從第1天而來的改變。來自1個類別(重度→中度→輕度→無)的改變被記錄為-1，而一為2個類別的改變則是-2等等。

類別改變	-3	-2	-1	0	+1
劑量	%女性				
0.0% DHEA	4.65	16.3	25.6	48.8	4.65
0.25% DHEA	7.50	42.5	22.5	25.0	2.50
0.50% DHEA	20.0	33.3	28.9	17.8	0.0
1.0% DHEA	10.9	37.0	32.6	17.4	2.17

藥學組成物實施例

下面所敘述的(藉由實施例的方式並且不為限制)是數種利用較佳的活性性類固醇前驅物 DHEA 的藥學組成物。活性成分的濃度可以超過如在此所討論的一寬廣的範圍。可被包括的其他成分的數量或類型是在此技藝中所熟知的。

實施例 A

陰道或口服的錠劑

成分	重量% (以總組成物的重量計)
DHEA	5.0
明膠(Gelatin)	6.5
乳糖(Lactose)	70.5
澱粉(Starch)	18.0

實施例 B

1.3 ml 陰道栓劑

成分	重量% (以總組成物的重量計)
DHEA	0.50
Whitepsol H-15 鹼(base)	99.50

DHEA 栓劑是使用 Whitepsol H-15 鹼(得自於 Medisca, Montreal, Canada)而被製備。任何其他親脂性鹼(lipophilic base)[諸如但不限於：脂(butter)、可可脂(cocoa butter)、Cotomar、Dehydag Base、Fattibase、Hexaride Base 95、Hydrokote、Suppocire、Wecobee、可可油(theobroma oil)、Japocire、Ovucire、Massa Estarinum 或前述的其他組合]可被使用。

實施例 C

陰道或局部的乳膏

成分	重量% (以總組成物的重量計)
DHEA	1.0
乳化蠟(Emulsifying Wax), NF	18.0
輕礦物油(light mineral oil), NF	12.0
苯甲醇(Benzyl alcohol)	1.0
乙醇 95% USP	34.0
經純化的水, USP	34.0

陰道或口服的明膠膠囊

其他的性類固醇前驅物可以取代在上面配方中的 DHEA。超過一個的前驅物可被包括在組合的重量百分比比較佳地是那個關於在上面實施例中所既定的單一前驅物的重量百分比所具者的例子中。

本發明已經被描述於較佳的具體例以及實施例中，但不因此而為限制。在此那些具有本技藝之技術者將容易地確認僅被限於專利申請專利範圍的本發明的廣義的適用性

以及範疇。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 DHEA 以及 5-二醇的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (means $\pm$ SEM)(n=9 或 10)；

第 2 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的睪固酮(testo)以及 DHT 的血清位準(n=8)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=8 至 9)。來自在安慰劑群組(placebo group)中的一個病患的睪固酮位準因為無法被解釋之高位準的睪固酮(在任何其他的類固醇中沒有被反映出來)而被排除；

第 3 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 E₁ 以及 E₂ 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 4 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 E₁-S 以及 DHEA-S 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 5 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 4-二酮(4-dione)以及 ADT-G 的血

清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 6 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日 1 次投藥之後，在 40 至 75 歲的停經後女性體內的第 1 天或第 7 天的 3 α -二醇-3G 以及 3 α -二醇-17G 的血清位準。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)；

第 7 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日 1 次投藥之後，在第 1 天或第 7 天所測量到的 DHEA、5-二醇、DHEA-S、4-二酮、睪固酮以及 DHT 的平均 24-小時血清濃度(AUC_{0-24h}/24)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=8 至 10)。來自在安慰劑群組中的一個病患的睪固酮位準被排除(在該群組中 n=8)。在 30 至 35 歲的停經前女性(premenopausal women)體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考。數據被表示為平均值(n = 47)，而第 5 以及第 95 百分位數(centiles)被表示出(虛線)。*：p<0.05，**：p<0.01，實驗性的(第 7 天)相對於安慰劑(第 7 天)；

第 8 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在第 1 天或第 7 天所測量到的 ADT-G、3 α -二醇-3G、3 α -二醇-17G、E₁、E₂以及 E₁-S 的平均 24-小時血清濃度(AUC_{0-24h}/24)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)。在 30 至 35 歲的停經前女性體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考。數據被表示為平均值(n = 47)，而第 5 以及第 95 百分位數被表示出(虛線)。*：p<0.05，**：p<0.01，實驗性的(第 7 天)相對於安慰劑(第 7 天)；

第 9 圖顯示在增加劑量的 DHEA 的陰道內投藥之後，具

有陰道萎縮(Vaginal Atrophy)的停經後女性體內的雄激素代謝物(ADT-G、 3α -二醇-17G)之總和的血清位準的改變。數據被表示為在年輕成年(30至35歲)的週期停經前女性(cycling premenopausal women)體內所觀察到的相同類固醇代謝物的血清位準的百分比。轉換(transformation)的位準是藉由將在接受0.5%、1.0%以及1.8% DHEA劑量的女性體內的ADT-G、 3α -二醇-3G以及 3α -二醇-17G的血清位準的總和除以在停經前女性體內所發現到的數值(數據來自於Labrie et al., 2006)而被獲得。相較於正常的停經前女性的血清DHEA改變亦被表示作為比較以表示出轉換的效力(0 ---- 0)。.....;以及_____分別是雄激素代謝物以及DHEA的基礎位準；

第 10 圖顯示在含有 0%、0.5%、1.0%或 1.8%的 DHEA 的陰道栓劑的每日投藥之後，在第 1 天以及第 7 天於 40 至 75 歲的停經後女性體內所測量到的成熟指數(Maturation Index)(A)以及陰道 pH 值(B)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=9 或 10)。*：p<0.05，**：p<0.01，在第 7 天的數據相對於在第 1 天的數據；

第 11 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊(capsules)或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠(gel)之後，血清去氫表雄固酮(DHEA)(A)以及雄甾-5-烯- 3β , 17β -二醇(5-二醇)(B)的一個時程(time-course)；

第 12 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之

後，血清雄甾烯二酮(androstenedione)(4-二酮)(A)以及睾固酮(testosterone)(B)的一個時程；

第 13 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雌酮(estrone)(E₁)(A)以及 17 β -雌二醇(E₂)(B)的一個時程；

第 14 圖顯示在對停經後女性單一口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清硫酸去氫表雄固酮(DHEA-S)(A)以及硫酸雌酮(E₁-S)(B)的一個時程；

第 15 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄固酮葡糖醛酸(androsterone glucuronide)(ADT-G)(A)以及雄甾酮 3 α ,17 β -二醇-葡糖醛酸(3 α -二醇-G)(B)的一個時程；

第 16 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清去氫表雄固酮(DHEA)(A)以及雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇(5-二醇)(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 17 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄甾烯二酮(4-二酮)(A)以及睾固酮(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 18 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg

的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雌酮(E_1)(A)以及雌二醇(E_2)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 19 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清硫酸去氫表雄固酮(DHEA-S)(A)以及硫酸雌酮(E_1 -S)(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 20 圖顯示在對停經後女性每日口服投藥 2 個 50-mg 的 DHEA 膠囊或者施用 4 g 的 10% DHEA 乳膏或凝膠之後，血清雄固酮葡萄糖醛酸(ADT-G)(A)以及雄甾烯-3 α ,17 β -二醇-G (3 α -二醇-G)(B)的一個時程。測量在給藥的第 14 天被完成；

第 21 圖顯示 DHEA 以及它的代謝物在給藥的第 14 天的 AUC_{0-24h} 數值相較於治療前基礎值的比例。對應的數值可在表 5 中被發現；

第 22 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA [普拉雄酮(Prasterone)]歷時 2、4、8 以及 12 週對於在停經後女性體內的陰道副基底細胞(vaginal parabasal cells)的百分比的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 23 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在停經後女性體內的陰道表面細胞(vaginal superficial cells)的百分比的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 24 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在停經後女性體內的陰道 pH 值的效用。數據被表示為平均值± SEM；

第25圖顯示每日陰道內施用0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時2、4、8以及12週對於在陰道萎縮的症狀(由女性自己判斷為是最討厭的)之嚴重性(severity)上的改變的效用。數值被與第1天相比較並且被表示為平均值± SEM；

第 26 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查(vaginal examination)時所評估的陰道分泌物(vaginal secretions)的改變的效用。數據被表示為平均值± SEM；

第 27 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查時所評估的陰道顏色(vaginal color)的改變的效用。數據被表示為平均值± SEM；

第 28 圖顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查時所評估的陰道上皮完整性(vaginal epithelial integrity)的改變的效用。數據被表示為平均值± SEM；

第 29 圖顯示顯示每日陰道內施用 0.0%、0.25%、0.5%以及 1.0% DHEA (普拉雄酮)歷時 2、4、8 以及 12 週對於在陰道檢查時所評估的陰道上皮厚度(vaginal epithelial

thickness)的改變的效用。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM；

第 30 圖顯示在含有 0.5% DHEA 的陰道塞劑(vaginal ovule)的每日 1 次投藥之後，在第 1 天與第 7 天所測量到的 DHEA、5-二醇、DHEA-S、E1、E2 以及 E1-S 的平均 24-小時血清濃度(AUC_{0-24h}/24)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=10)。在 30 至 35 歲的停經前(n=47)以及 55 至 65 歲的停經後(n=369)女性體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考數據[其被表示為平均值以及第 5 與第 95 百分位數(虛線)]。*：p<0.05，**：p<0.01，實驗性的相對於基準(baseline)。(數據來自於 Labrie, Cusan et al. 2008)；以及

第31圖顯示在含有0.5% DHEA的陰道塞劑的每日1次投藥之後，在第1天與第7天所測量到的4-二酮、睾固酮、DHT、ADT-G、3 α -二醇-3G以及3 α -二醇-17G的平均24-小時血清濃度(AUC_{0-24h}/24)。數據被表示為平均值 $\pm$ SEM (n=10)。在30至35歲的停經前(n=47)以及55至65歲的停經後(n=369)女性體內所測量到的血清類固醇濃度被加入作為參考數據[其被表示為平均值以及第5與第95百分位數(虛線)]。*：p<0.05，實驗性的相對於基準。(數據來自於Labrie, Cusan et al. 2008)。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：100142274

※申請日：97.8.8 ※IPC 分類：

原申請案號：由第 097130238 號申請案分割。

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療停經之DHEA組成物(二)

DHEA COMPOSITIONS FOR TREATING MENOPAUSE

A61k 31/5685

(2006.01)

A61k 9/62

(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明揭示用以在停經後女性中治療或減少因為停經期而得到症狀或疾病[特別地，在易感性溫血動物(包括人類)中是骨質疏鬆症、陰道萎縮與乾燥、性腺低能症、性慾減低、皮膚萎縮、結締組織疾病、尿失禁、乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌與子宮癌、熱潮紅、肌肉質量的流失、胰島素抗性、疲勞、能量的流失、老化，以及停經期的身體症狀]的可能性的新穎方法，其涉及一性類固醇前驅物的投藥。該方法包含有投藥以及給藥以去氫表雄固酮(DHEA)的新穎方式，俾以在陰道的固有層和/或肌肉層中利用正向的雄激素效用，而不會非所欲地引起全身性雌激素效用，俾以避免乳癌以及子宮癌的風險。本發明亦揭示可應用於本發明之用以投遞活性成分(等)的藥學組成物。

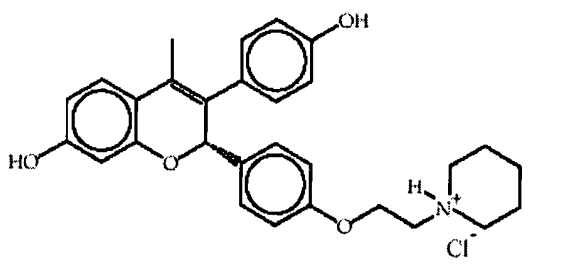
三、英文發明摘要：

Novel methods for treating or reducing the likelihood of acquiring symptoms or diseases due to the menopause, in postmenopausal women, particularly osteoporosis, vaginal atrophy and dryness, hypogonadism, diminished libido, skin atrophy, connective tissue disease, urinary incontinence, breast, endometrial, ovarian and uterine cancers, hot flashes, loss of muscle mass, insulin resistance, fatigue, loss of energy, aging, physical symptoms of menopause, in susceptible warm-blooded animals including humans involving administration of a sex steroid precursor are disclosed. Said method comprising novel ways of administering and dosing dehydroepiandrosterone (DHEA) in order to take advantage of positive androgenic effects in the vaginal layers lamina propria and/or the layer muscularis, without undesirably causing systemic estrogenic effects in order to avoid the risk of breast and uterine cancer. Pharmaceutical compositions for delivery of active ingredient(s) useful to the invention are also disclosed.

十、申請專利範圍：

1. 一種選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及4-雄甾烯-3,17-二酮於製造一藥物之用途，該藥物係用於治療和/或減少停經後女性中因為停經期而得到症狀或疾病的可能性，其中該性類固醇前驅物係以一會增加循環雄激素代謝物的位準之治療量而被投藥，並且進一步包含有投藥以一治療有效量的一選擇性雌激素受體調節劑來作為組合治療的一部分，俾以降低通常存在於停經後女性中的乳癌與子宮癌的風險並且預防骨質流失、脂肪累積以及第2型糖尿病。
2. 如申請專利範圍第1項的用途，其中該選擇性雌激素受體調節劑具有下列化學結構：

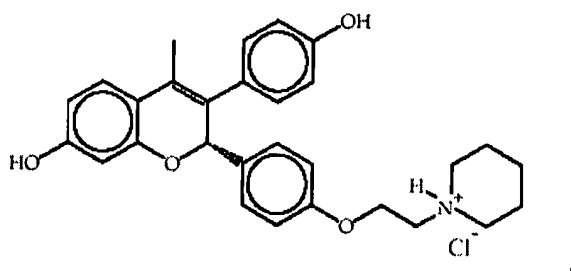
阿考比芬 (Acolbifene)
(EM-652.HCl; EM-1538)



3. 如申請專利範圍第1項的用途，其中因為停經期而來的症狀或疾病是選自於由下列所構成的疾病群組：骨質疏鬆症、陰道萎縮、陰門-陰道乾燥、性腺低能症、性慾減低、皮膚萎縮、結締組織疾病、尿失禁、乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌與子宮癌、熱潮紅、肌肉質量的流失、胰島素抗性、疲勞、能量的流失、老化，以及停經期的身體症狀與徵兆。

4. 如申請專利範圍第1項的用途，其中因為停經期而來的症狀或疾病是選自於由下列所構成的疾病群組：骨質疏鬆症、陰道萎縮、陰門-陰道乾燥、性慾減低、尿失禁、乳癌、子宮內膜癌及子宮癌，以及熱潮紅。
5. 一種選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及4-雄甾烯-3,17-二酮於製造一藥物之用途，該藥物係用於治療和/或減少停經後女性中得到陰道疾病或問題的可能性，其中該性類固醇前驅物係以一會增加循環雄激素代謝物的位準之治療量而被投藥，並且進一步包含有投藥以一治療有效量的一選擇性雌激素受體調節劑來作為組合治療的一部分，俾以降低通常存在於停經後女性中的乳癌與子宮癌的風險並且預防骨質流失、脂肪累積以及第2型糖尿病。
6. 如申請專利範圍第5項的用途，其中該選擇性雌激素受體調節劑具有下列化學結構：

阿考比芬 (Acolbifene)
(EM-652.HCl; EM-1538)



7. 如申請專利範圍第5項的用途，其中該陰道疾病是選自於由下列所構成的疾病群組：陰道乾燥、陰門-陰道乾燥、陰道搔癢、陰道萎縮、萎縮性陰道炎、性交困難、在性活動時的陰道出血、性功能障礙、性慾的流失、陰

道壁的膠原蛋白纖維的緊密度的流失，以及陰道壁的低肌肉厚度。

8. 如申請專利範圍第5項的用途，其中該陰道疾病是選自於由下列所構成的疾病群組：陰道乾燥、陰道萎縮、萎縮性陰道炎、性交困難及性功能障礙。
9. 如申請專利範圍第1或5項的用途，其中該性類固醇前驅物係投藥於皮膚上。
10. 如申請專利範圍第1或5項的用途，其中該性類固醇前驅物係陰道內投藥。
11. 如申請專利範圍第1或5項的用途，其中該性類固醇前驅物係口服投藥。
12. 如申請專利範圍第9或11項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是每天200 mg或更少。
13. 如申請專利範圍第9或11項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是每天100 mg或更少。
14. 如申請專利範圍第9或11項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是每天50 mg或更少。
15. 如申請專利範圍第9或11項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是每天25 mg或更少。
16. 如申請專利範圍第10項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是每天100 mg或更少且每天多於13 mg。
17. 如申請專利範圍第9項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是藉由一選自於由下列所構成之群組中的局部配方的方式而被投藥：乳膏、乳液、凝膠、軟膏、持

續釋放貼片以及類似之物，並且其中該配方含有10%或更少的性類固醇前驅物。

18. 如申請專利範圍第9項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是藉由一選自於由下列所構成之群組中的局部配方的方式而被投藥：乳膏、乳液、凝膠、軟膏、持續釋放貼片以及類似之物，並且其中該配方含有2.0%或更少的性類固醇前驅物。
19. 如申請專利範圍第10項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是藉由一選自於由下列所構成之群組中的陰道內配方的方式而被投藥：乳膏、乳液、凝膠、軟膏、塞劑、栓劑、環以及類似之物，並且其中該配方含有10%或更少的性類固醇前驅物。
20. 如申請專利範圍第10項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是藉由一選自於由下列所構成之群組中的陰道內配方的方式而被投藥：乳膏、乳液、凝膠、軟膏、塞劑、栓劑、環以及類似之物，並且其中該配方含有2.0%或更少的性類固醇前驅物。
21. 如申請專利範圍第11項的用途，其中該性類固醇前驅物的治療量是藉由一選自於由下列所構成之群組中的口服配方的方式而被投藥：膠囊、栓膠囊、丸劑、錠劑、糖漿。
22. 如申請專利範圍第1至21項任一項的用途，其中該性類固醇前驅物是去氫表雄固酮。
23. 一種藥學組成物，供用於如申請專利範圍第1或5項的用

途，其包含：

- a) 一藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑；
- b) 一治療上有效量之至少一選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇以及4-雄甾烯-3,17-二酮；以及
- c) 一治療上有效量之至少一選擇性雌激素受體調節劑。

24. 如申請專利範圍第23項的藥學組成物，其中該性類固醇前驅物是去氫表雄固酮且該選擇性雌激素受體調節劑是阿考比芬。

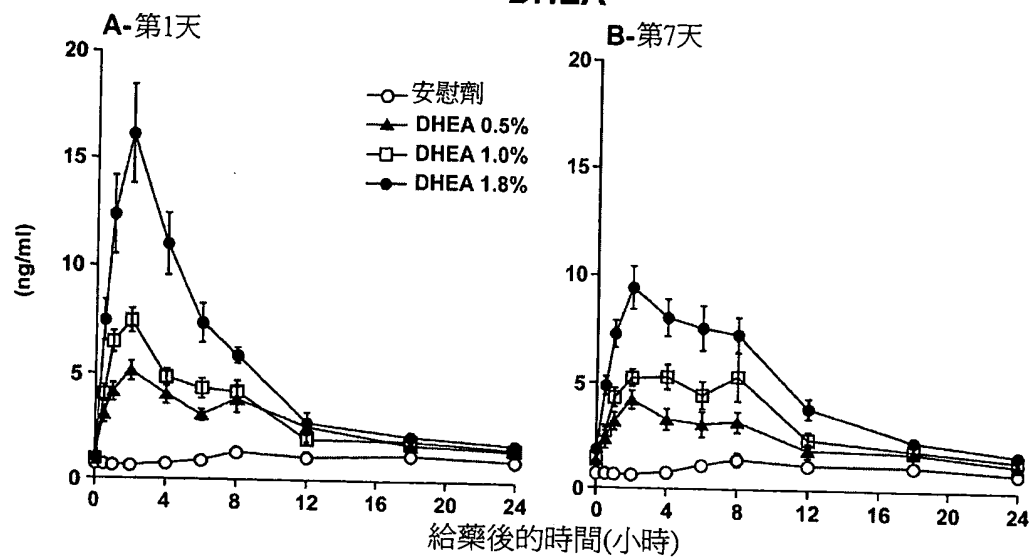
25. 一種套組，供用於如申請專利範圍第1或5項的用途，其包含：

- a) 一第一容器，其含有一治療上有效量之至少一選自於由下列所構成之群組中的性類固醇前驅物：去氫表雄固酮、硫酸-去氫表雄固酮、雄甾-5-烯-3 β ,17 β -二醇及4-雄甾烯-3,17-二酮；以及
- b) 一第二容器，其含有一治療上有效量之至少一選擇性雌激素受體調節劑。

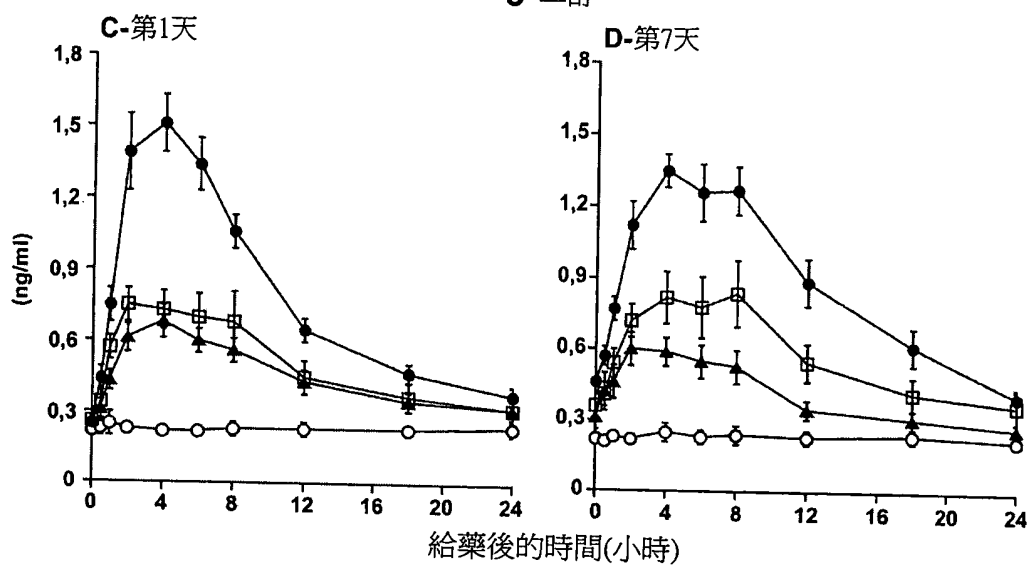
26. 如申請專利範圍第25項的套組，其中該性類固醇前驅物是去氫表雄固酮且該選擇性雌激素受體調節劑是阿考比芬。

第 1 圖

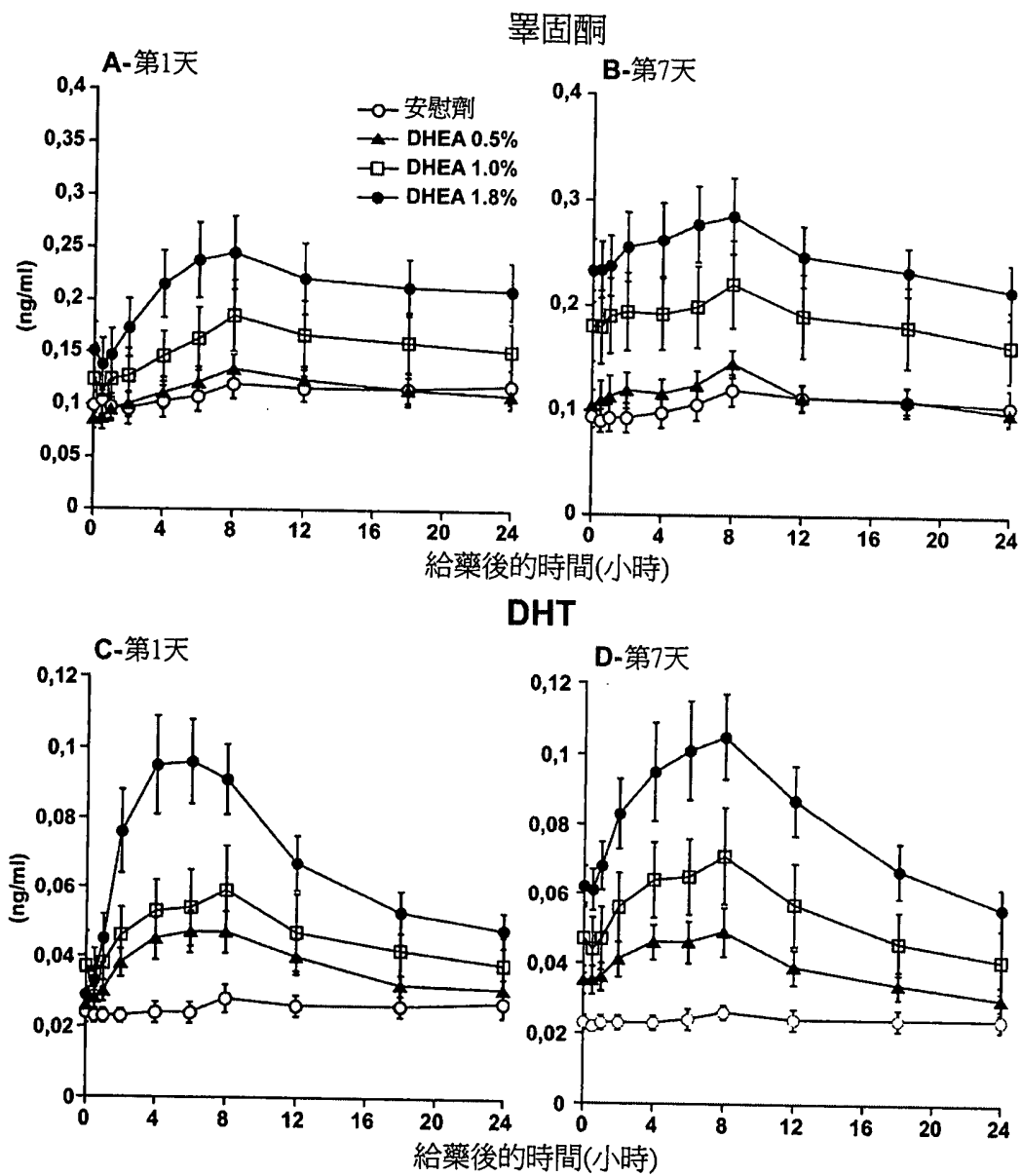
DHEA



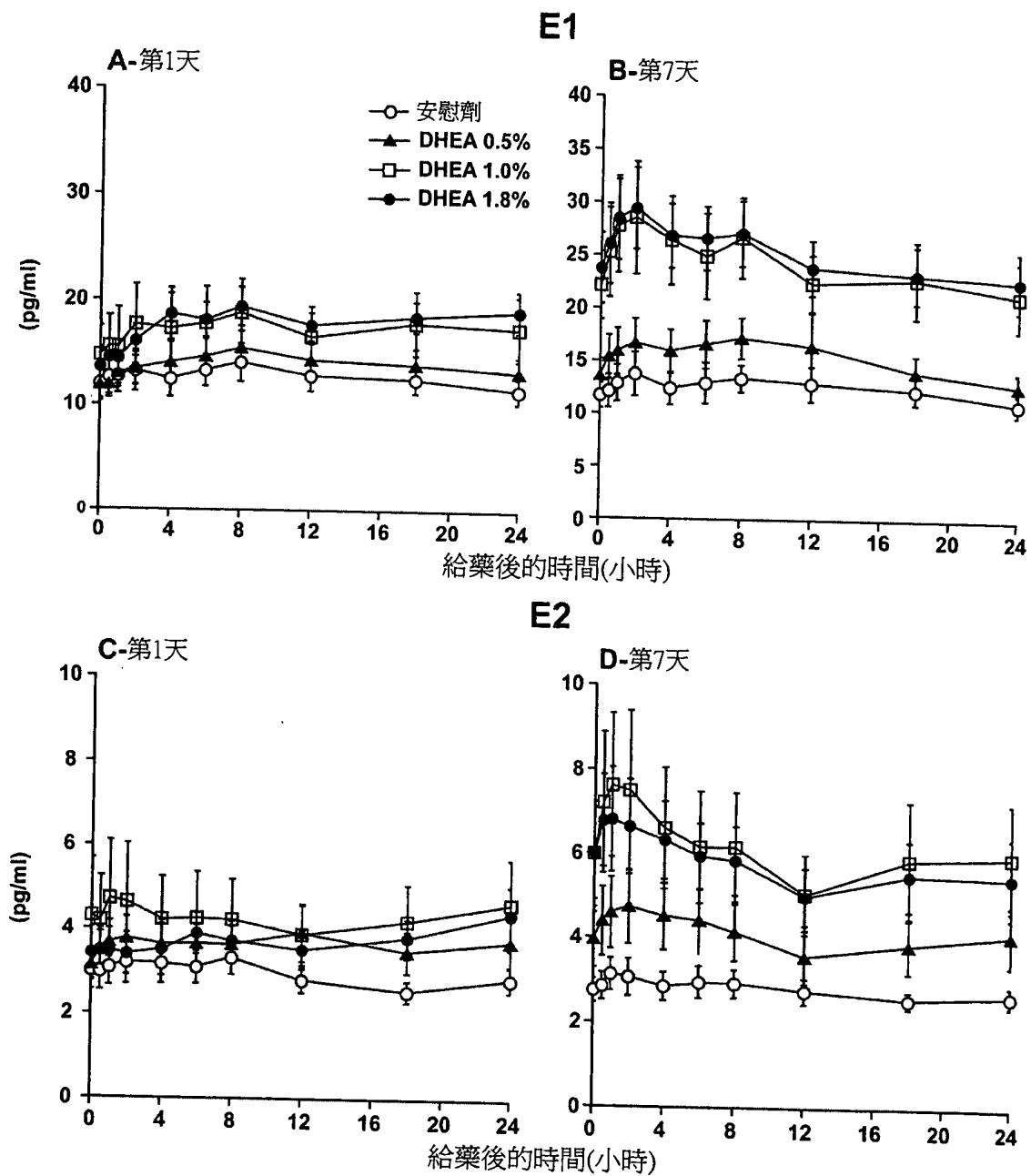
5-二醇



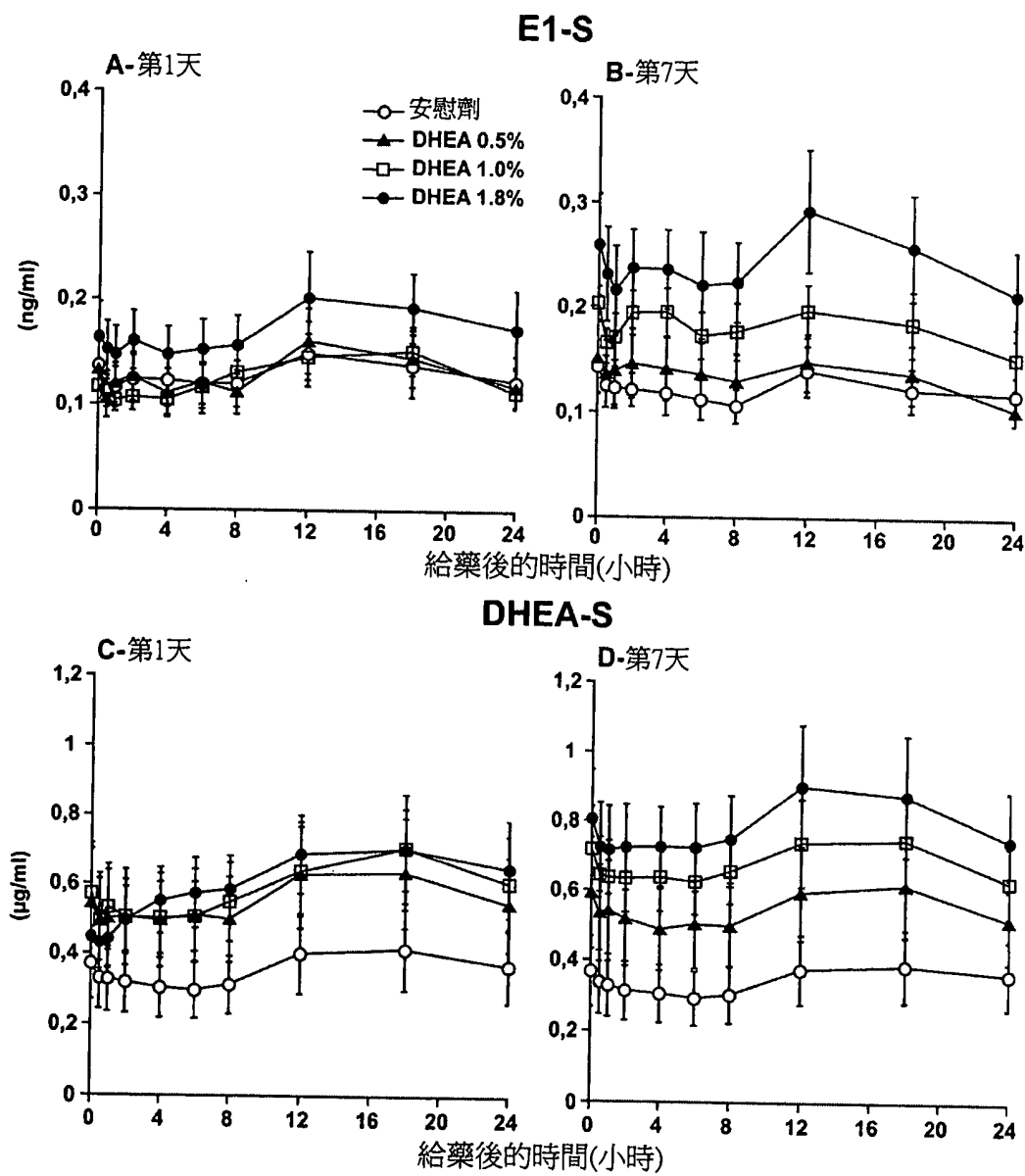
第 2 圖



第3圖

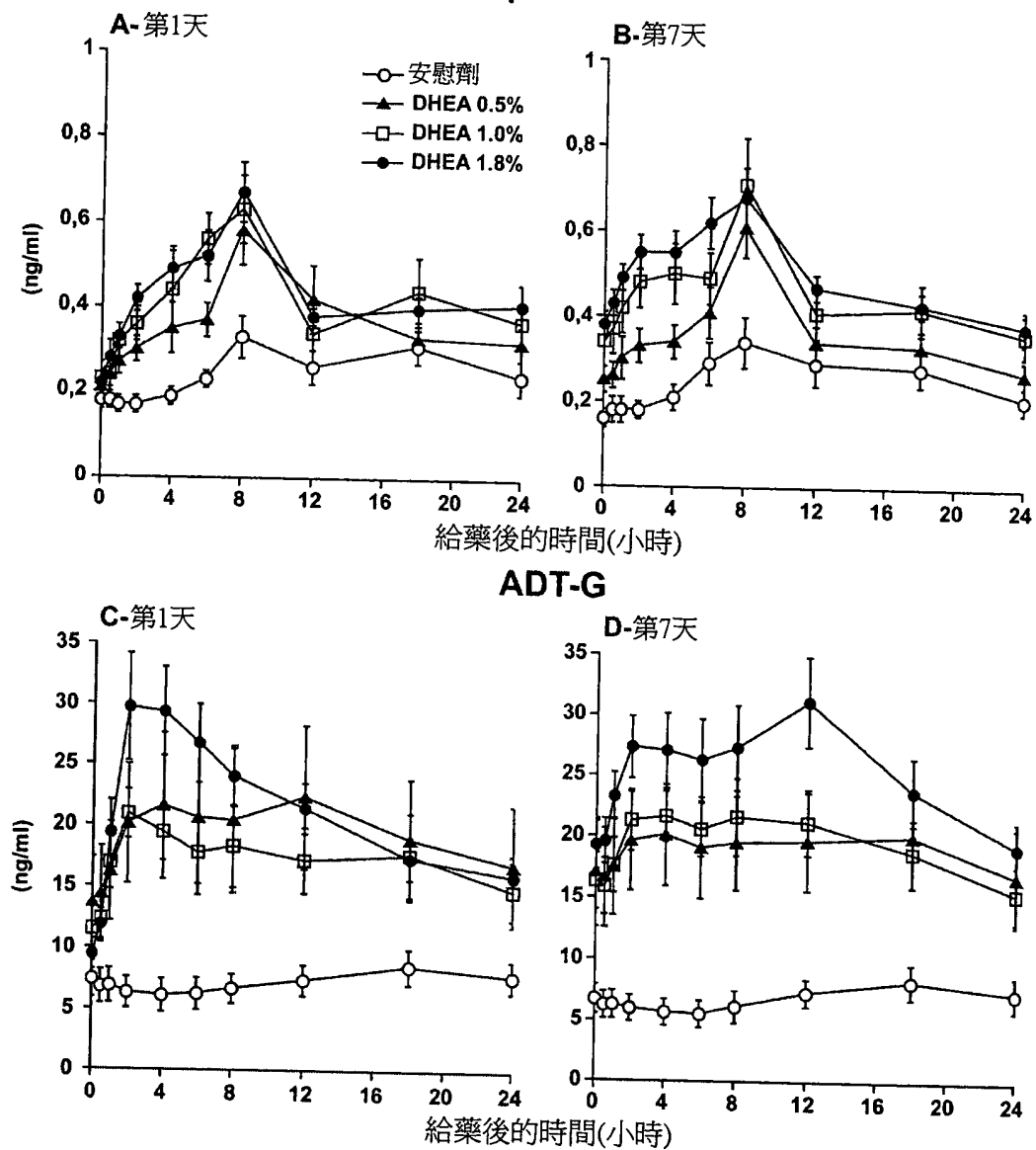


第4圖

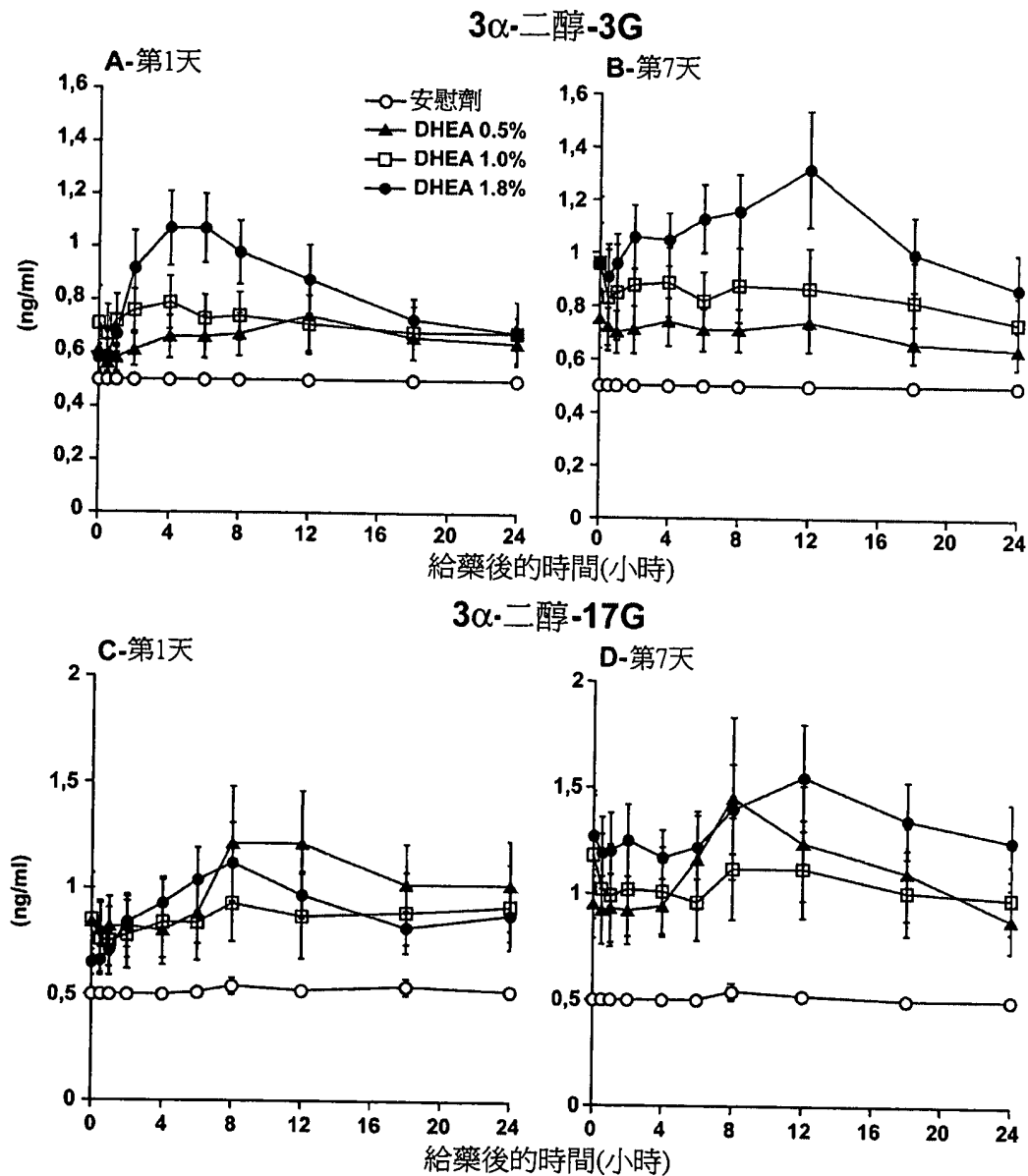


第5圖

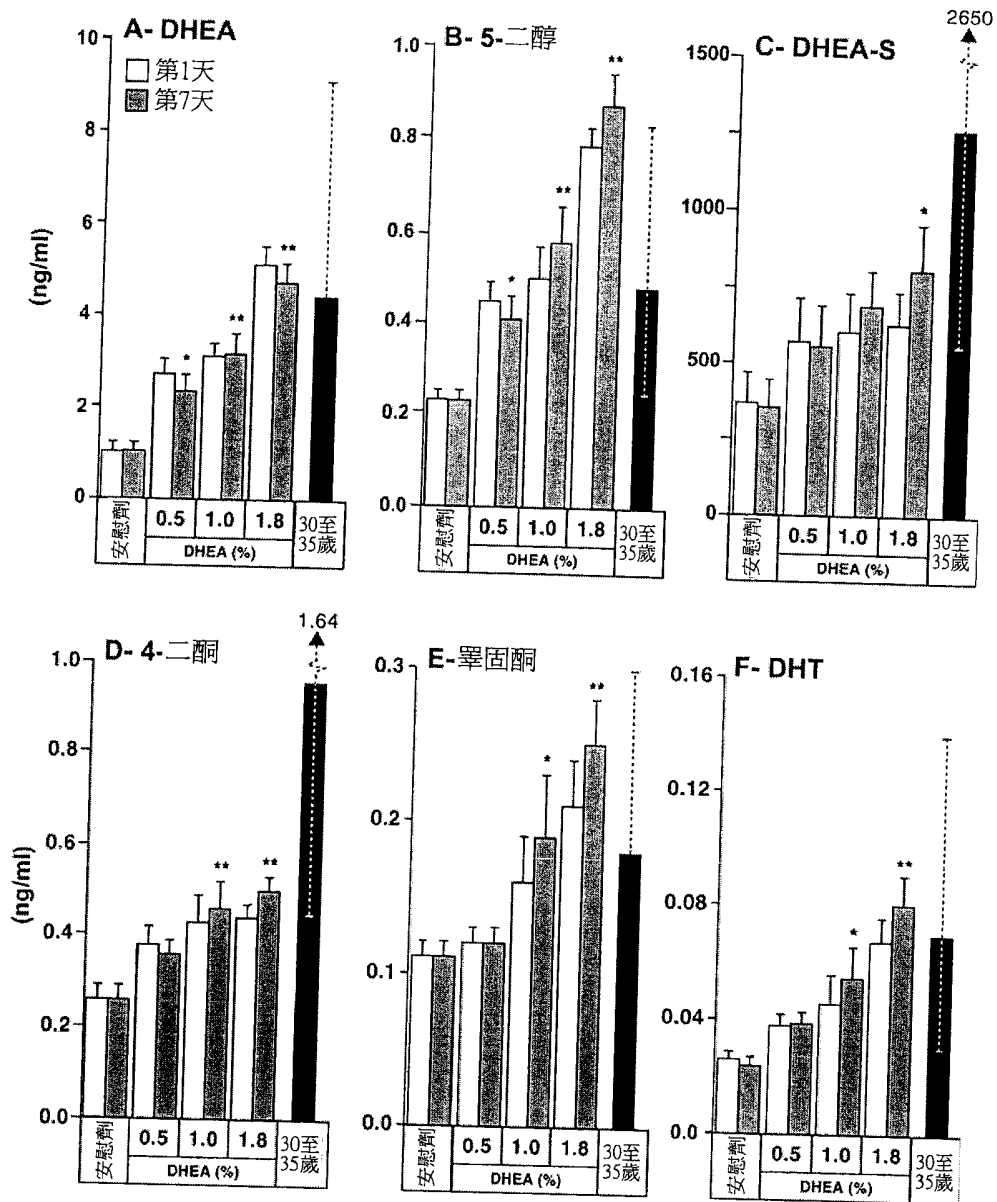
4.



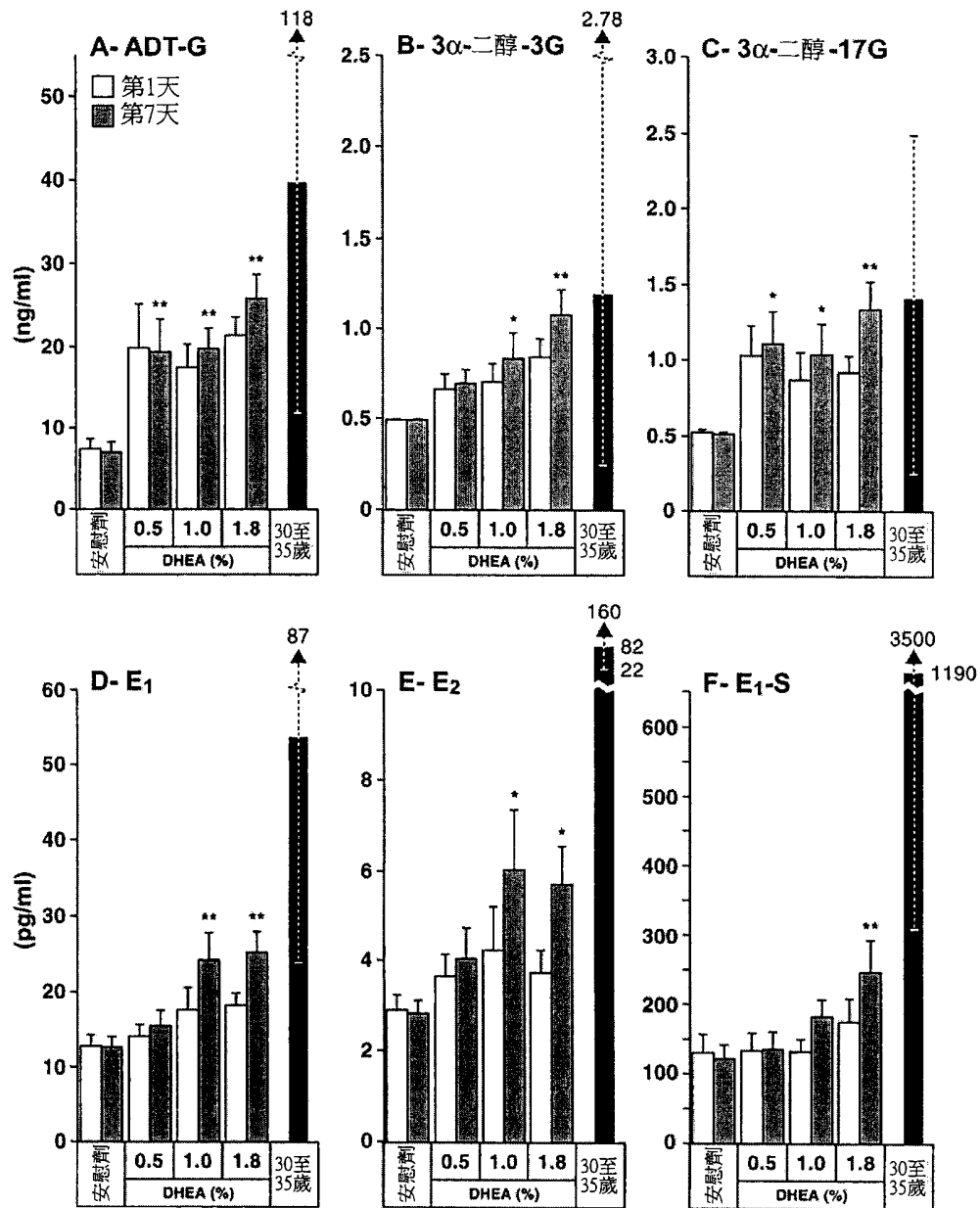
第 6 圖



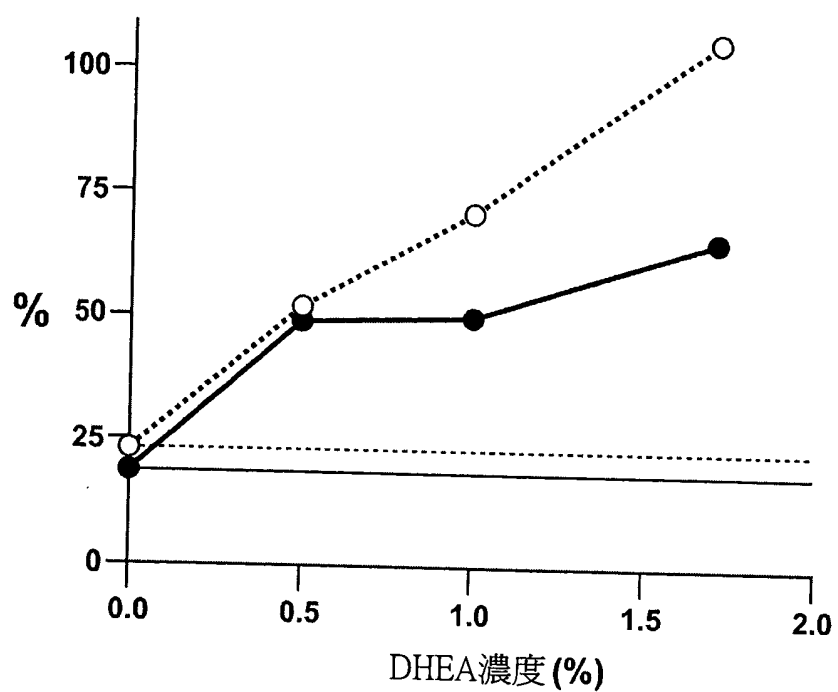
第7圖



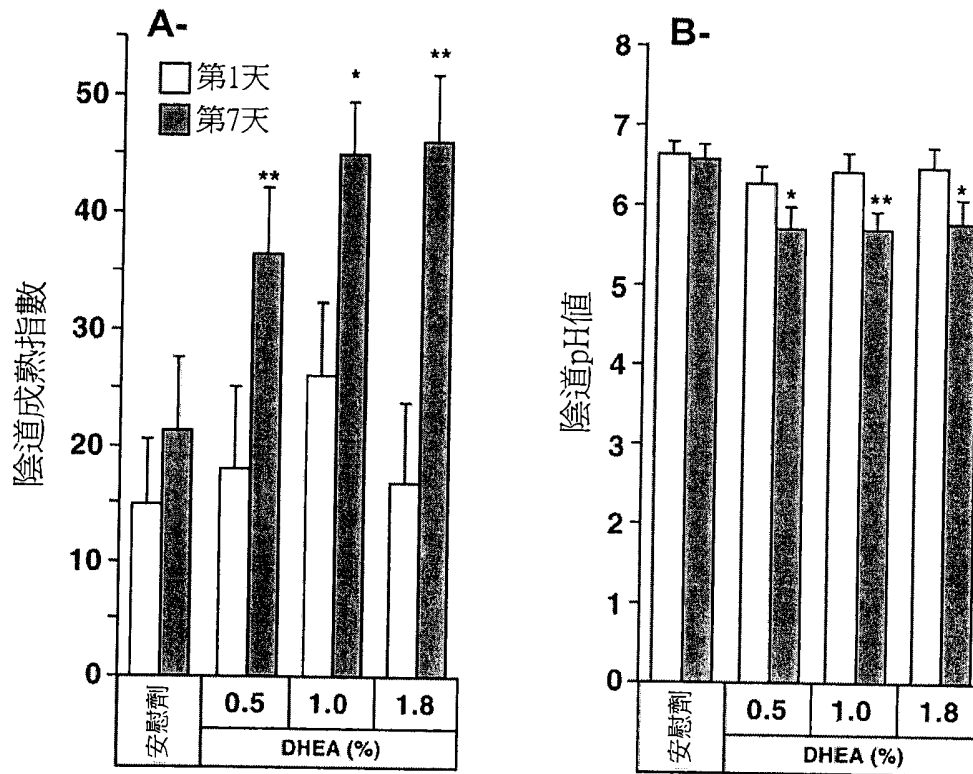
第 8 圖



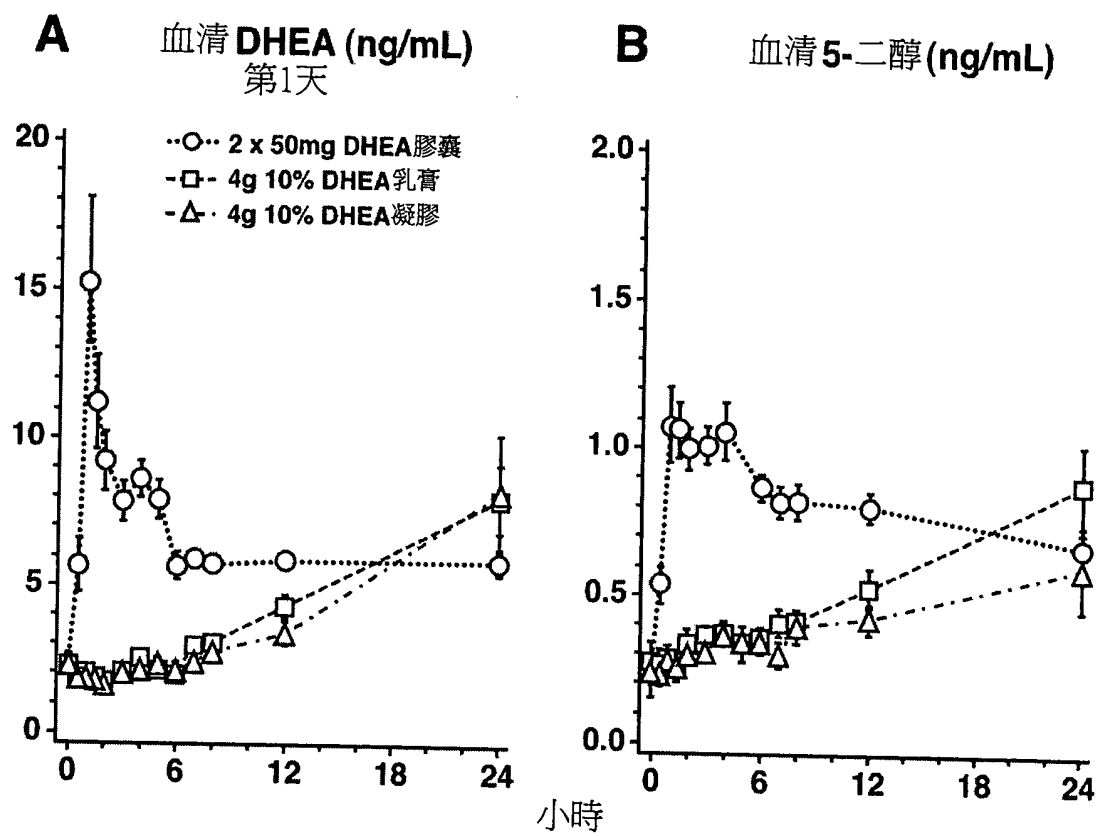
第9圖



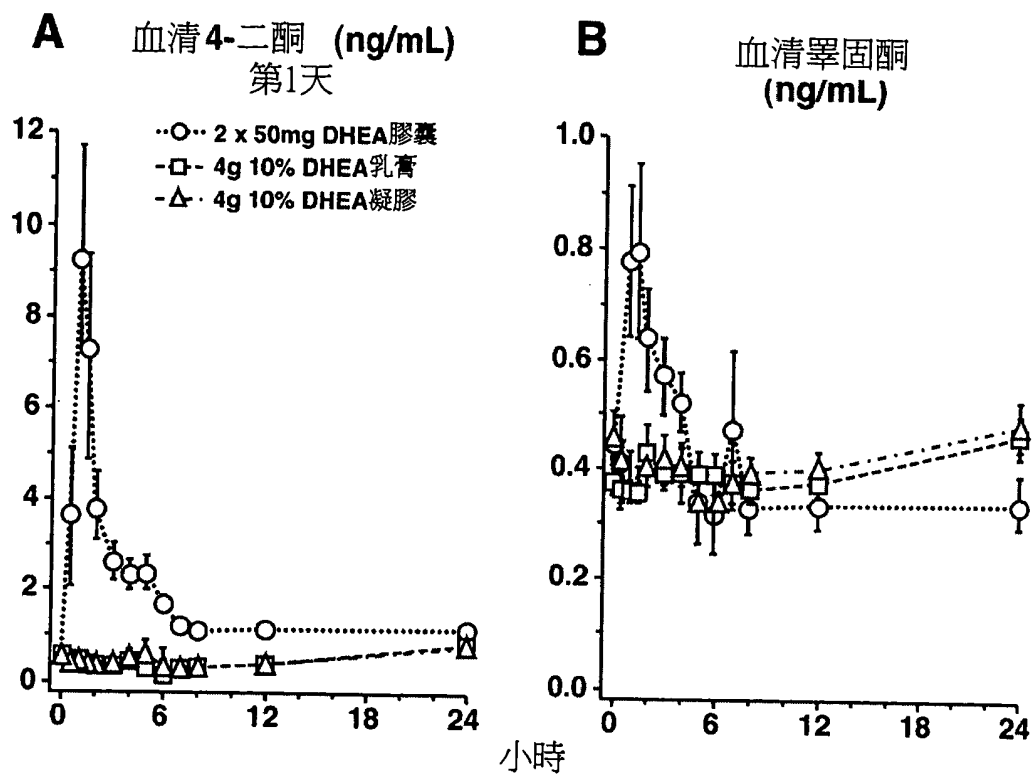
第 10 圖



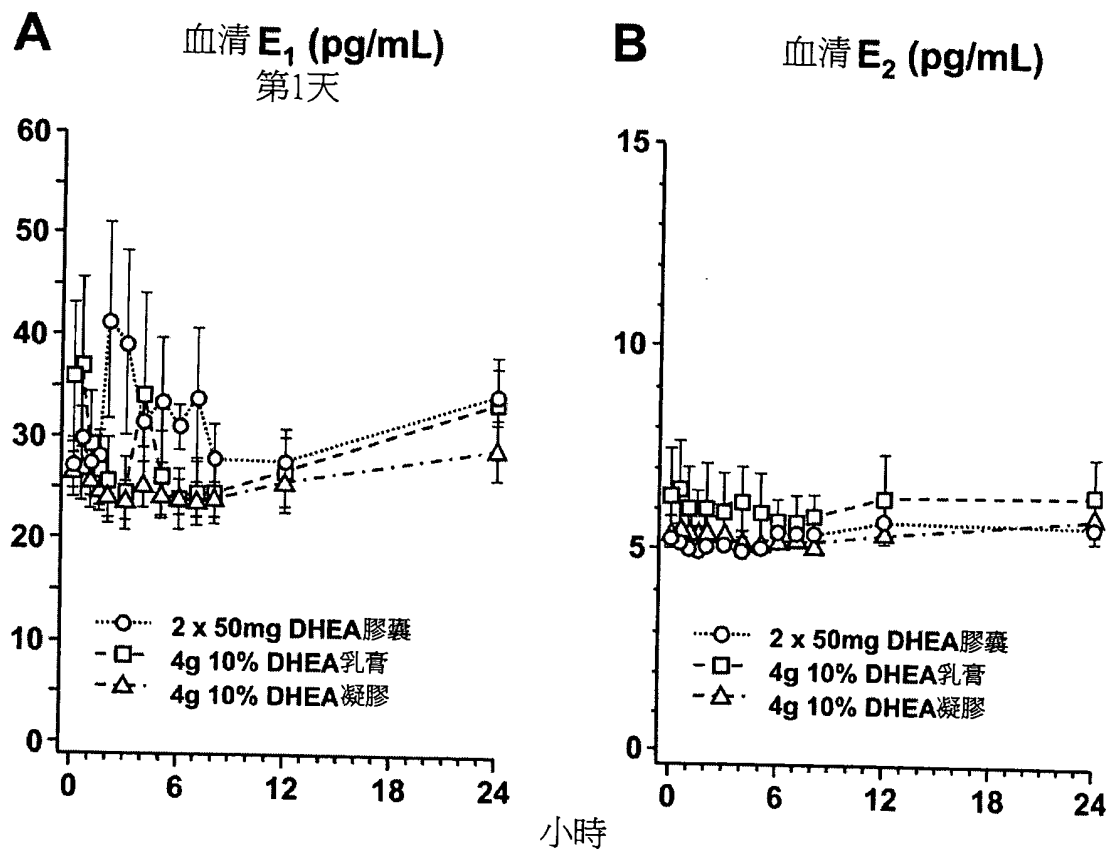
第 11 圖



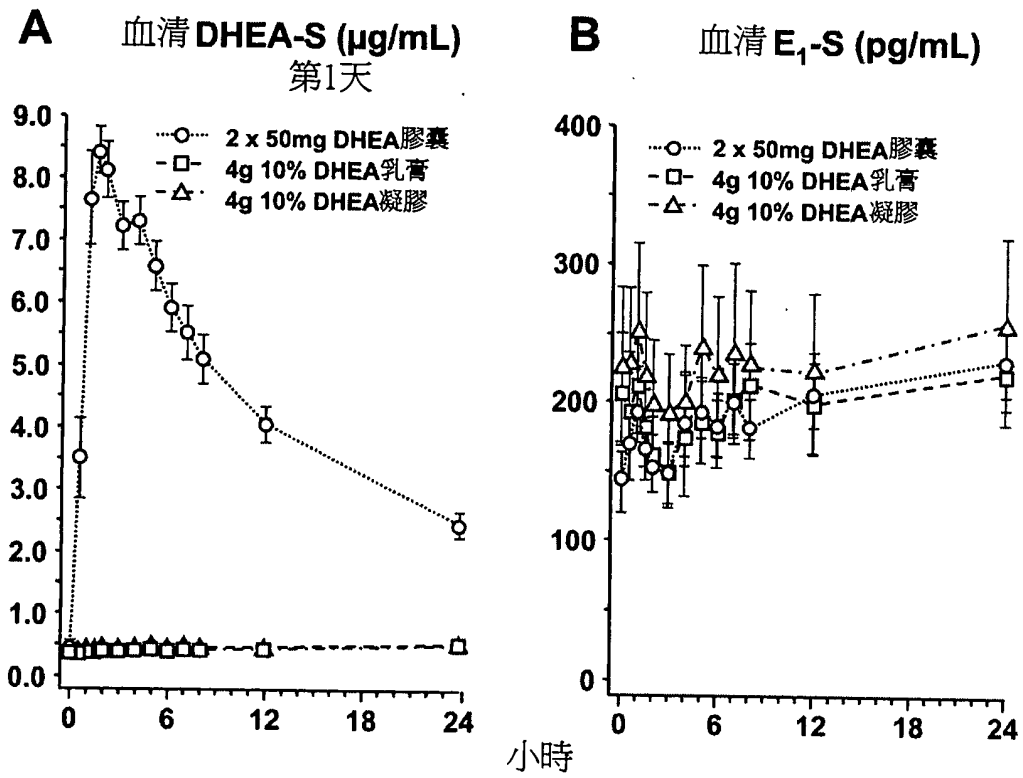
第 12 圖



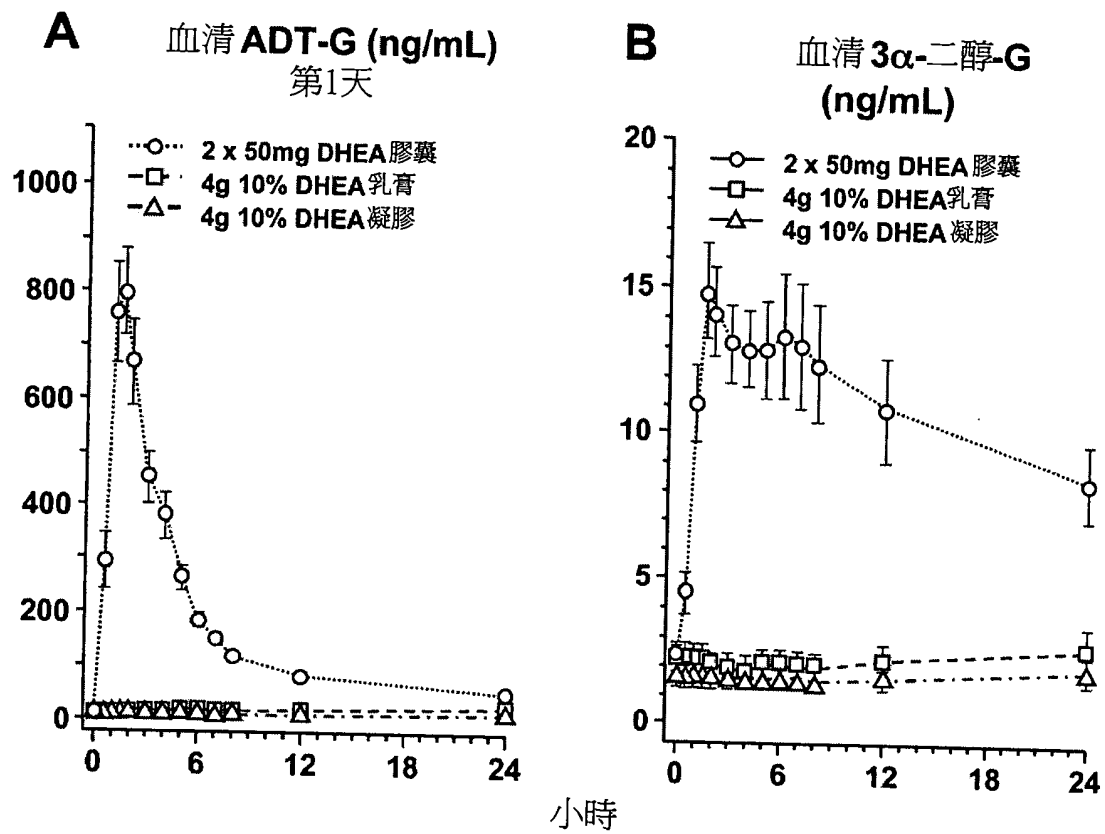
第 13 圖



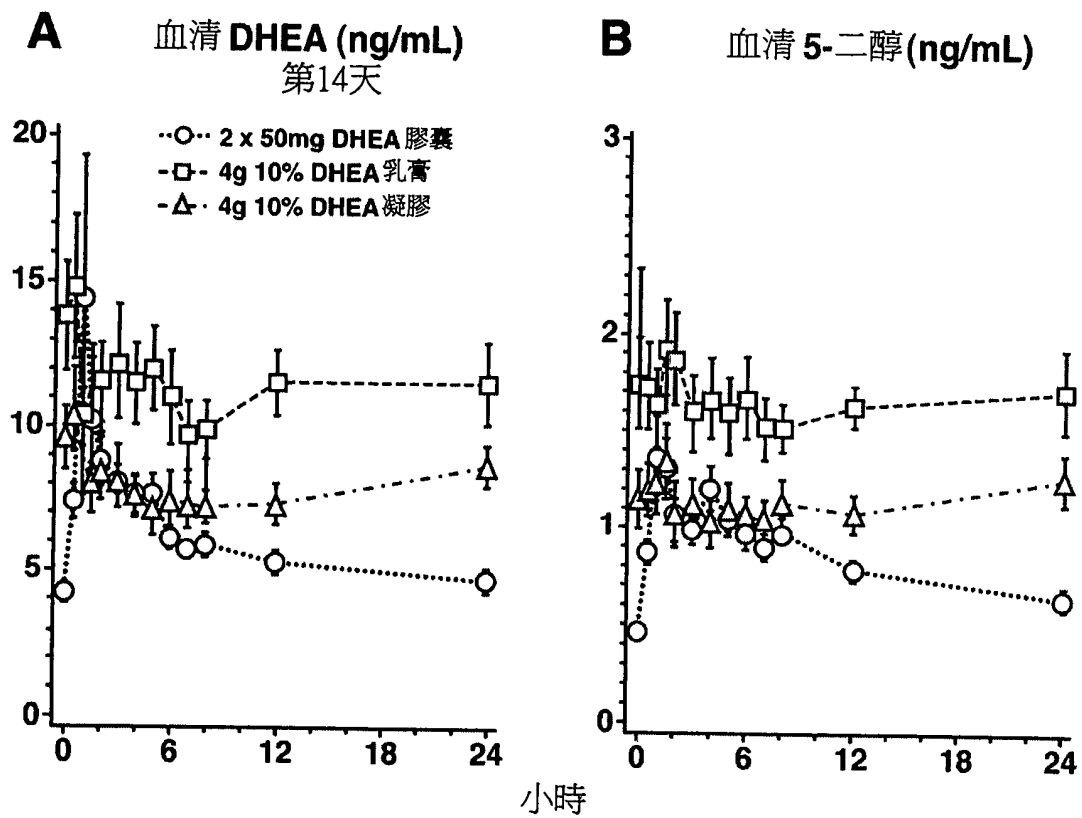
第 14 圖



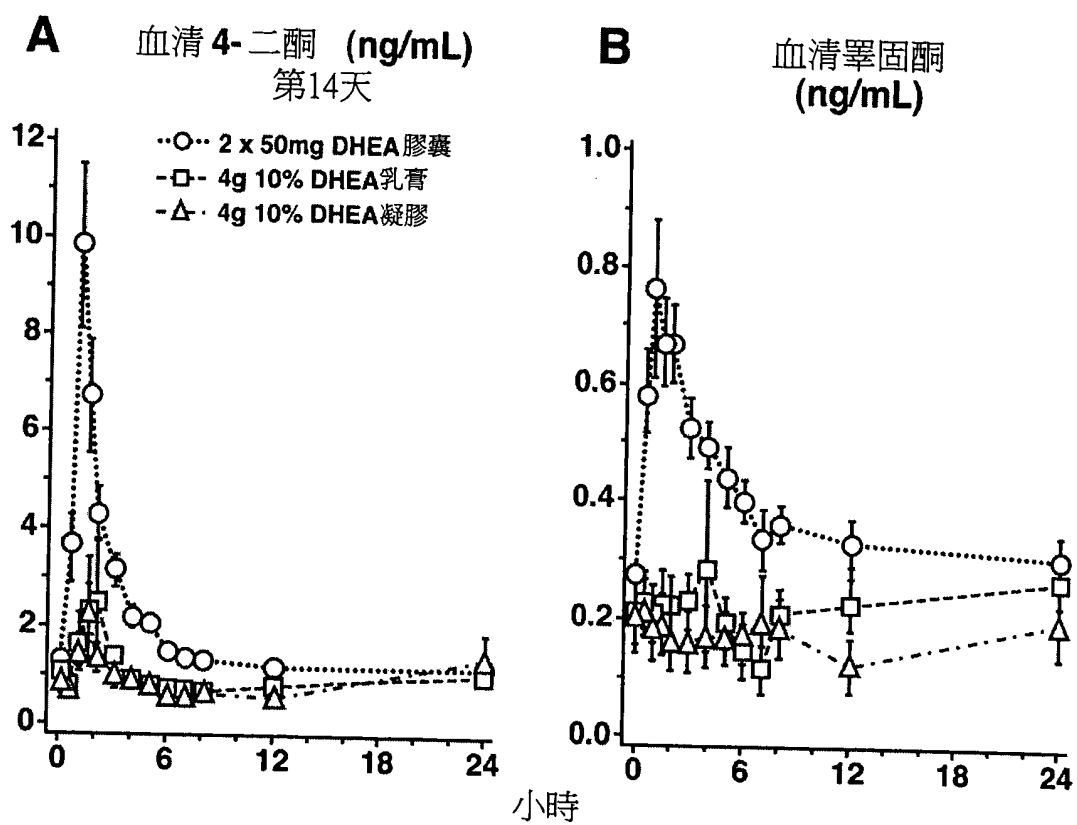
第 15 圖



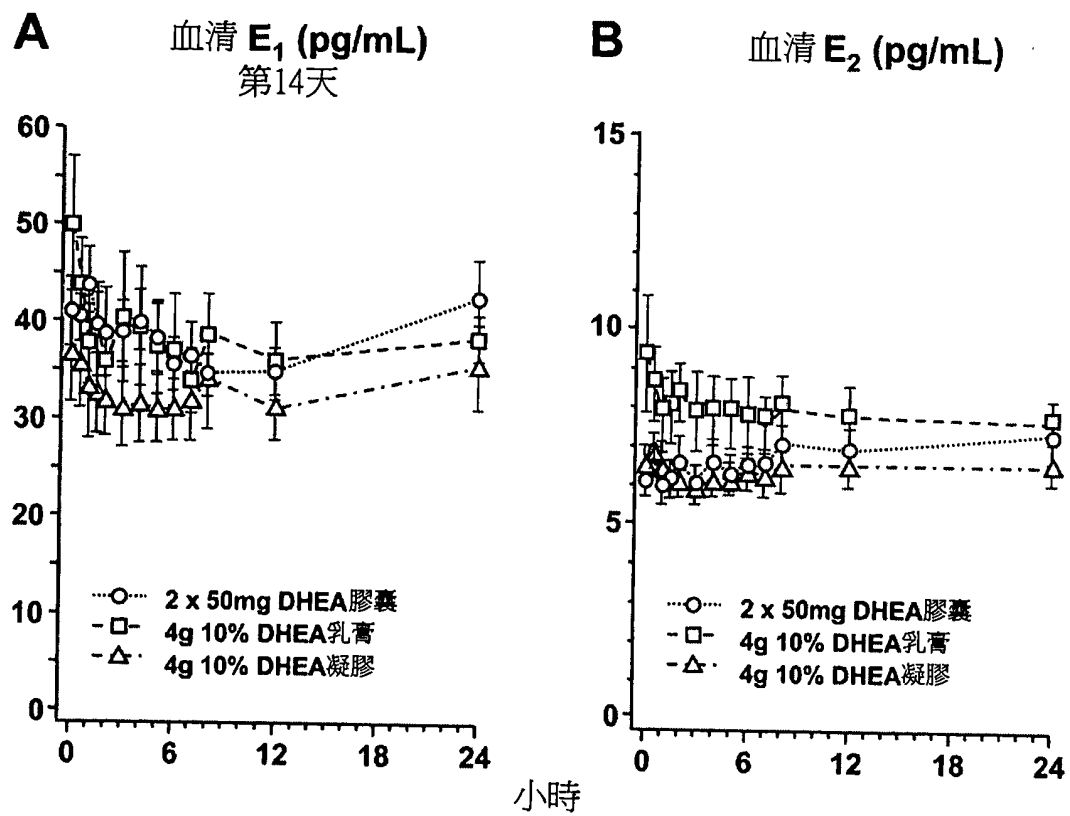
第 16 圖



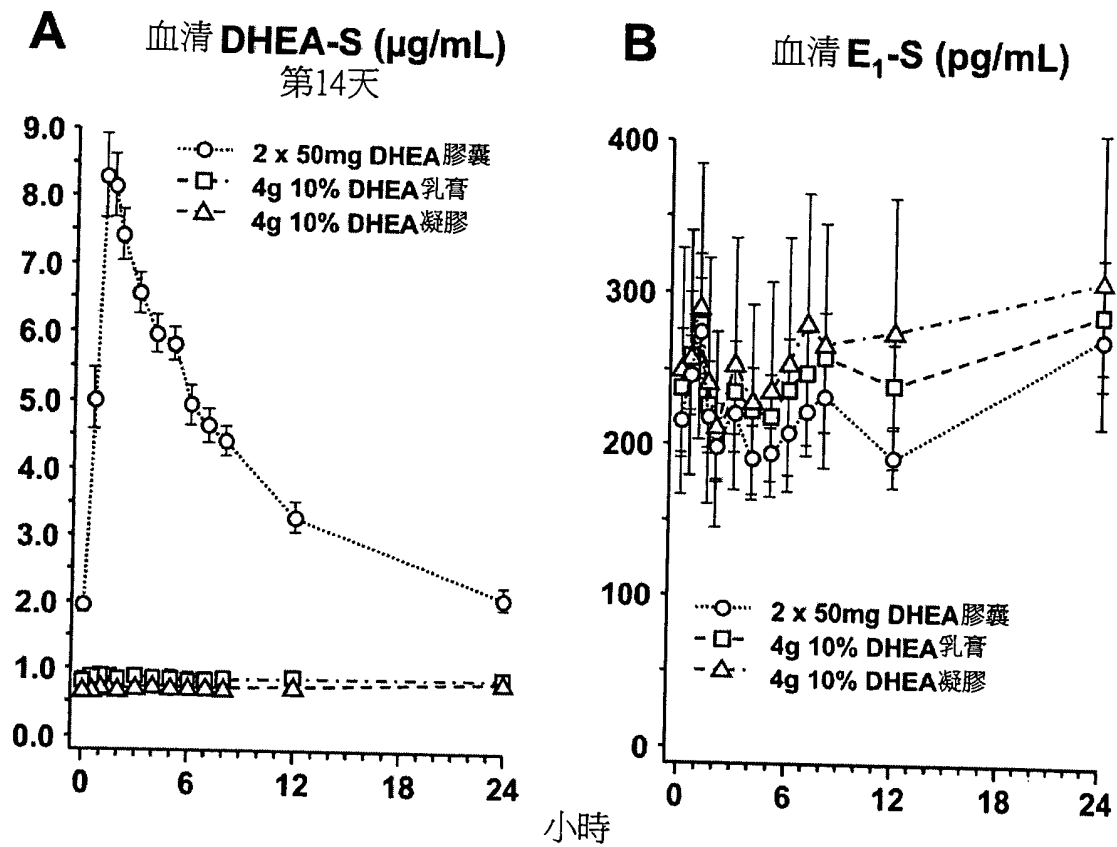
第 17 圖



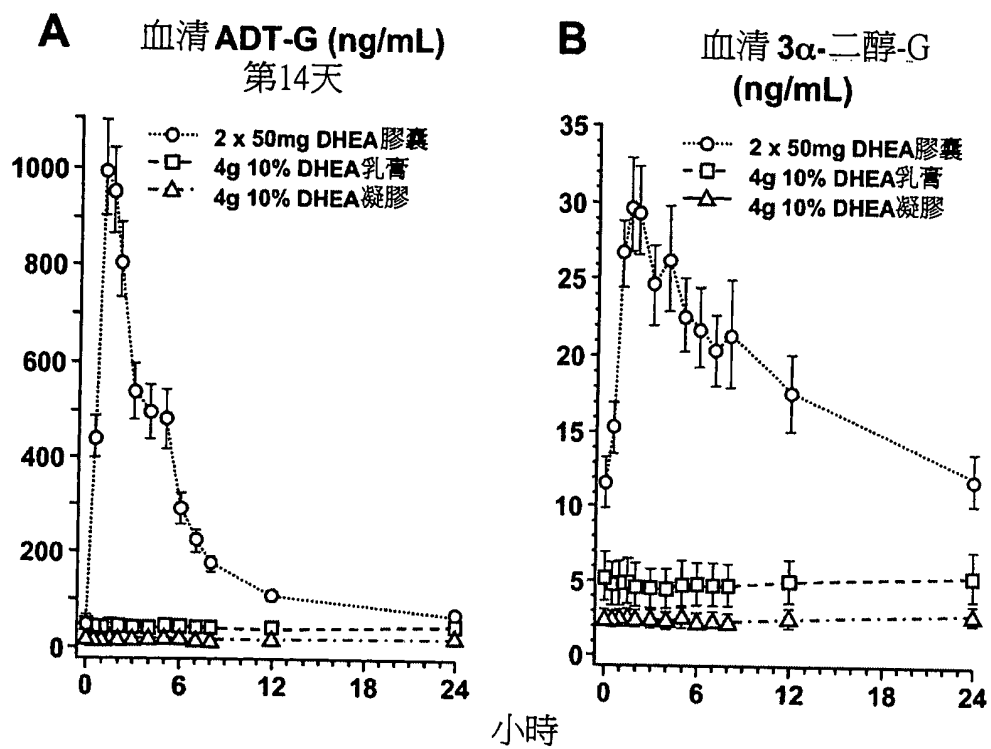
第 18 圖



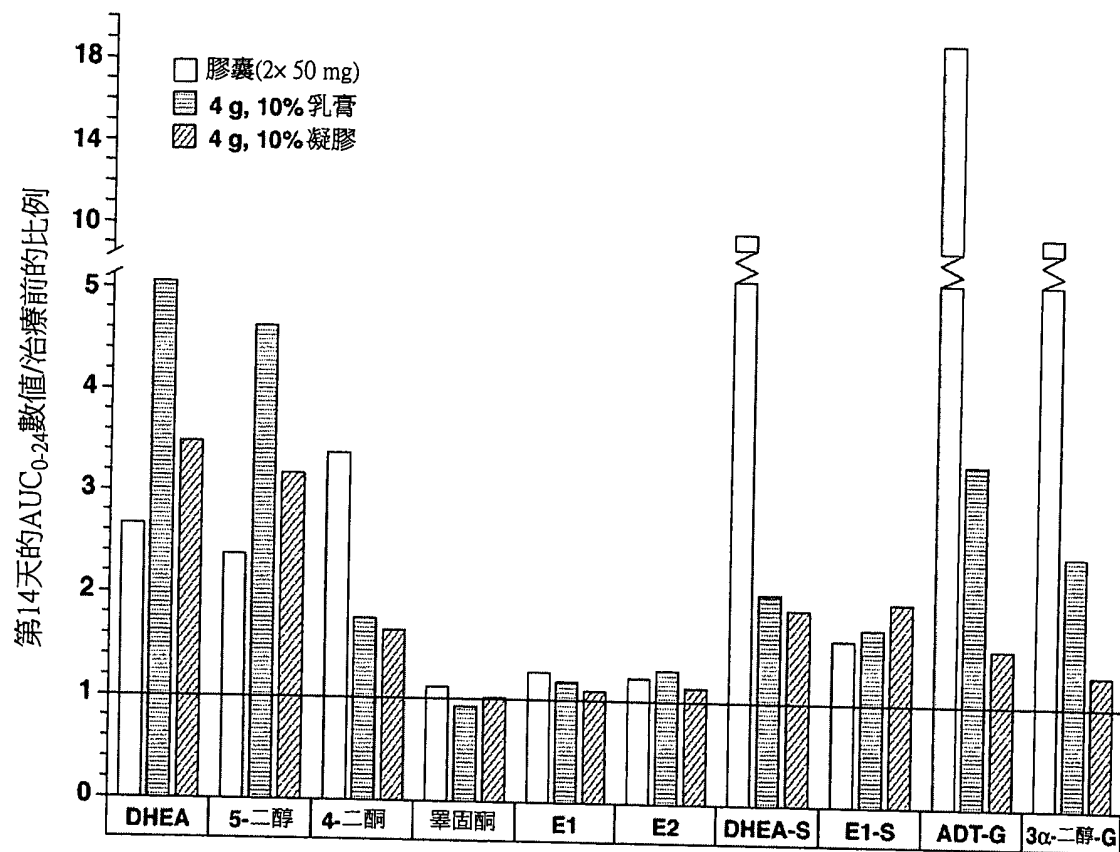
第 19 圖



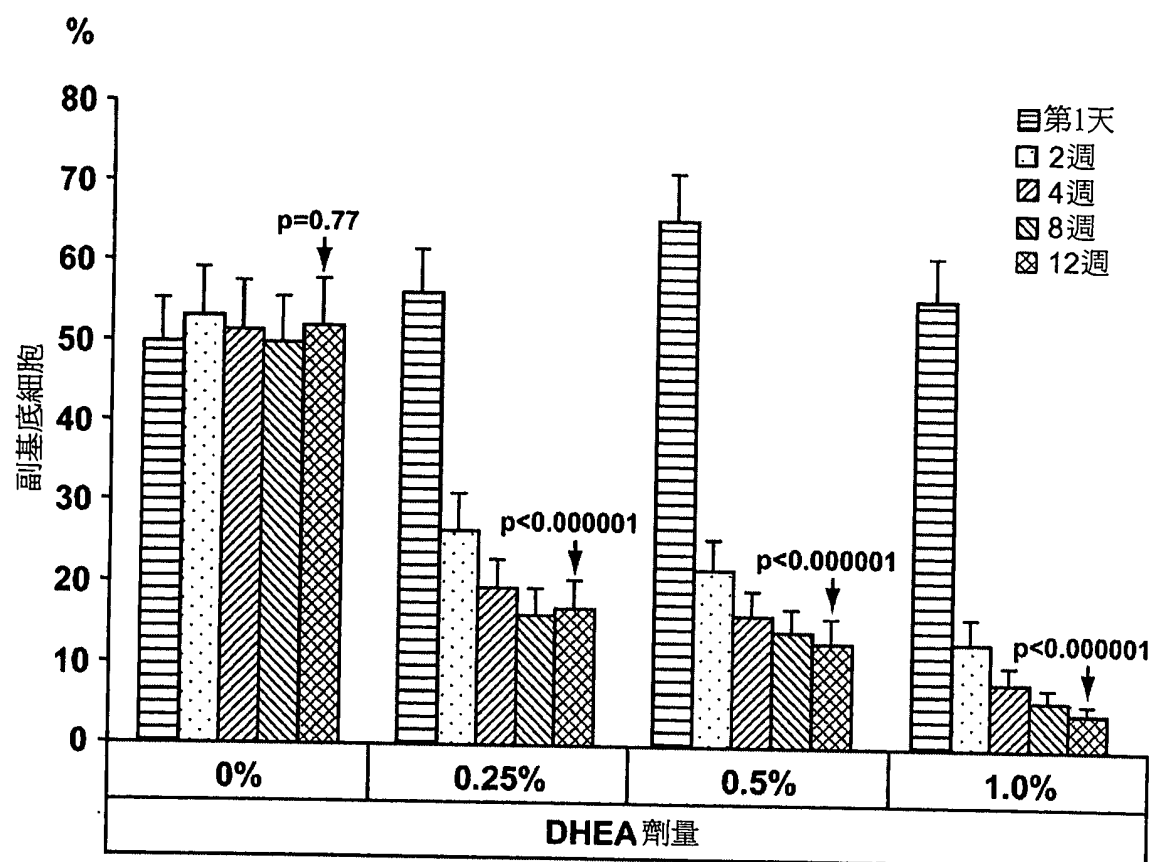
第 20 圖



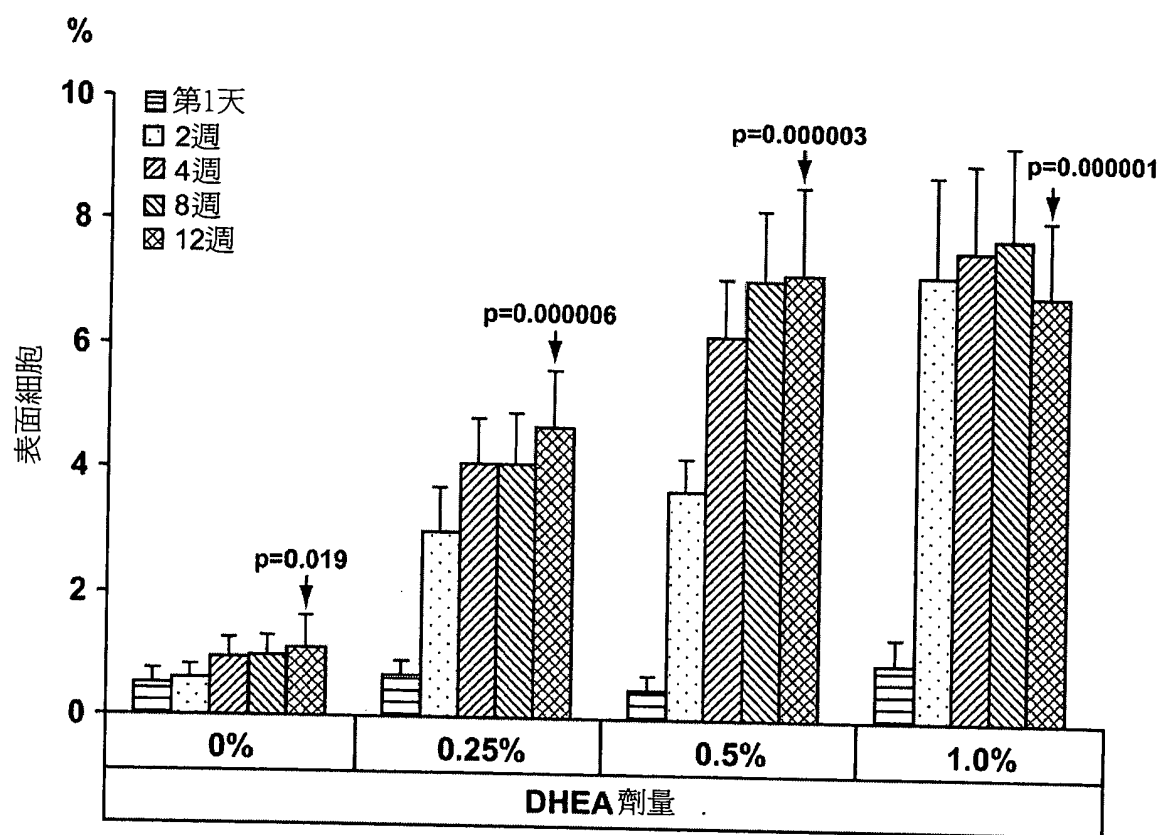
第 21 圖



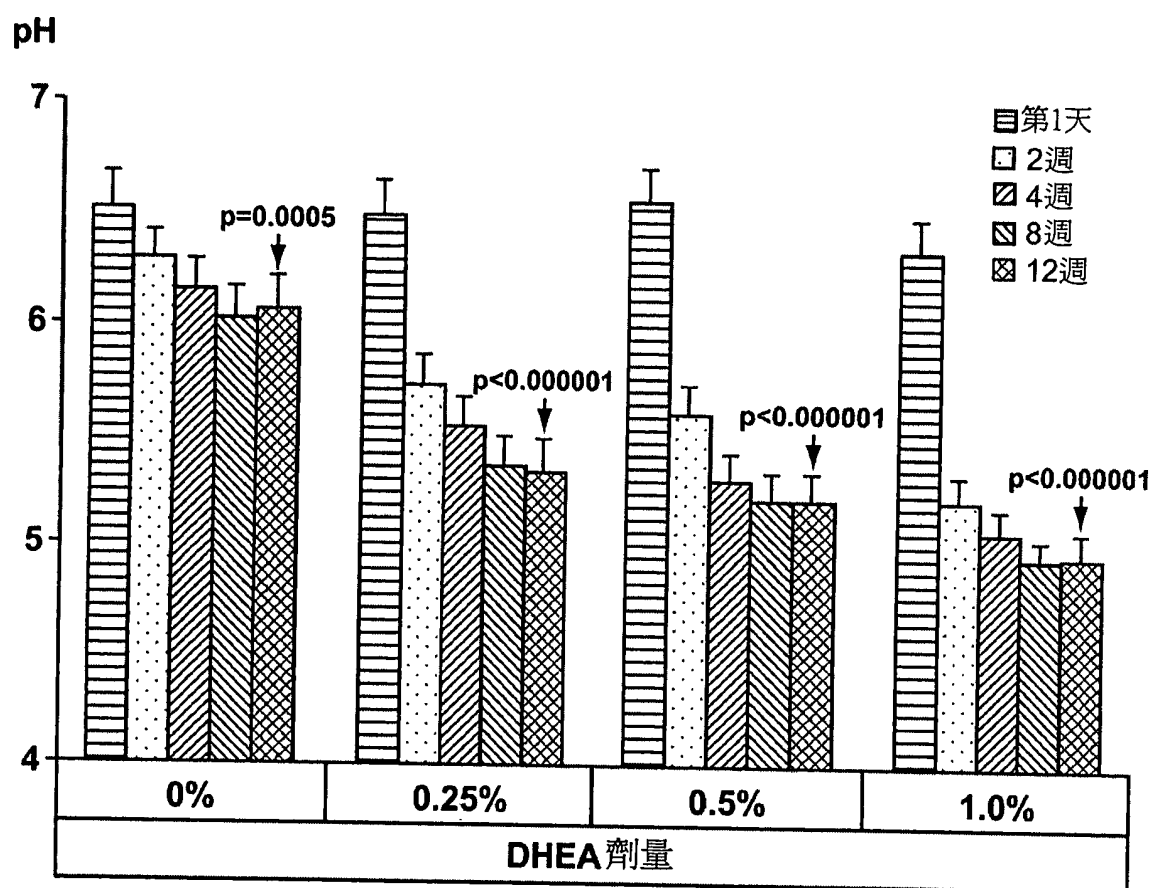
第 22 圖



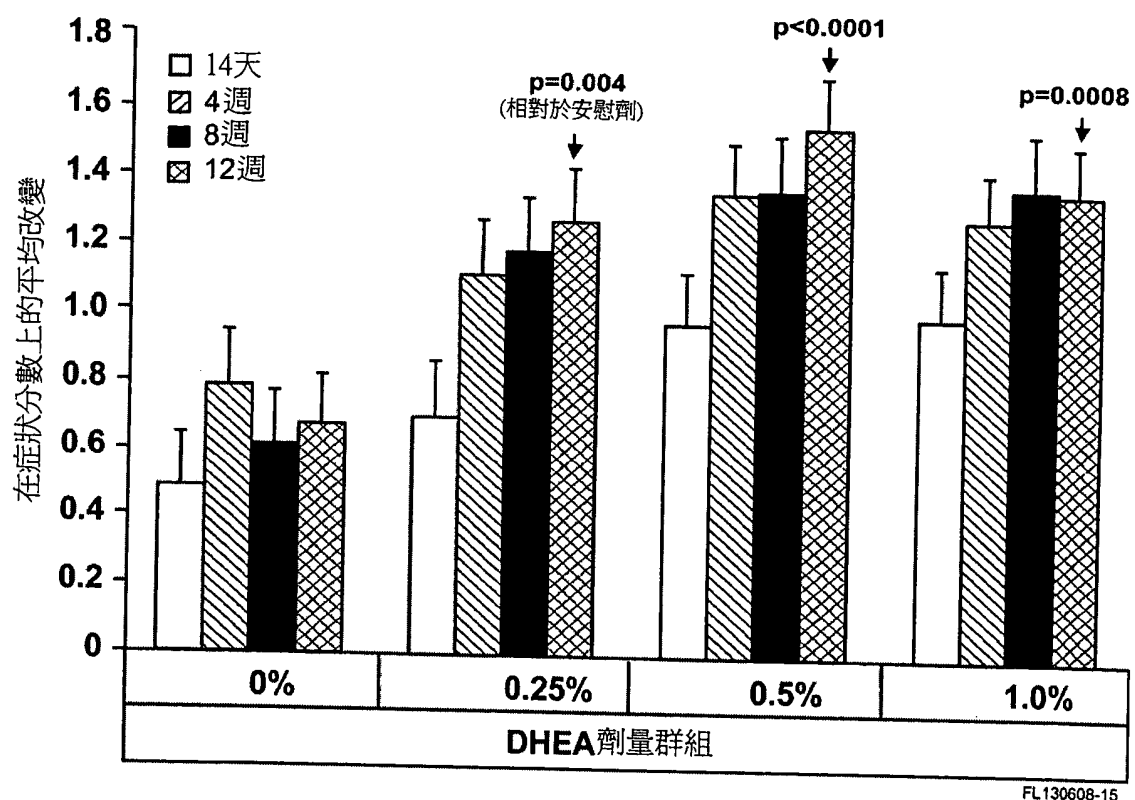
第 23 圖



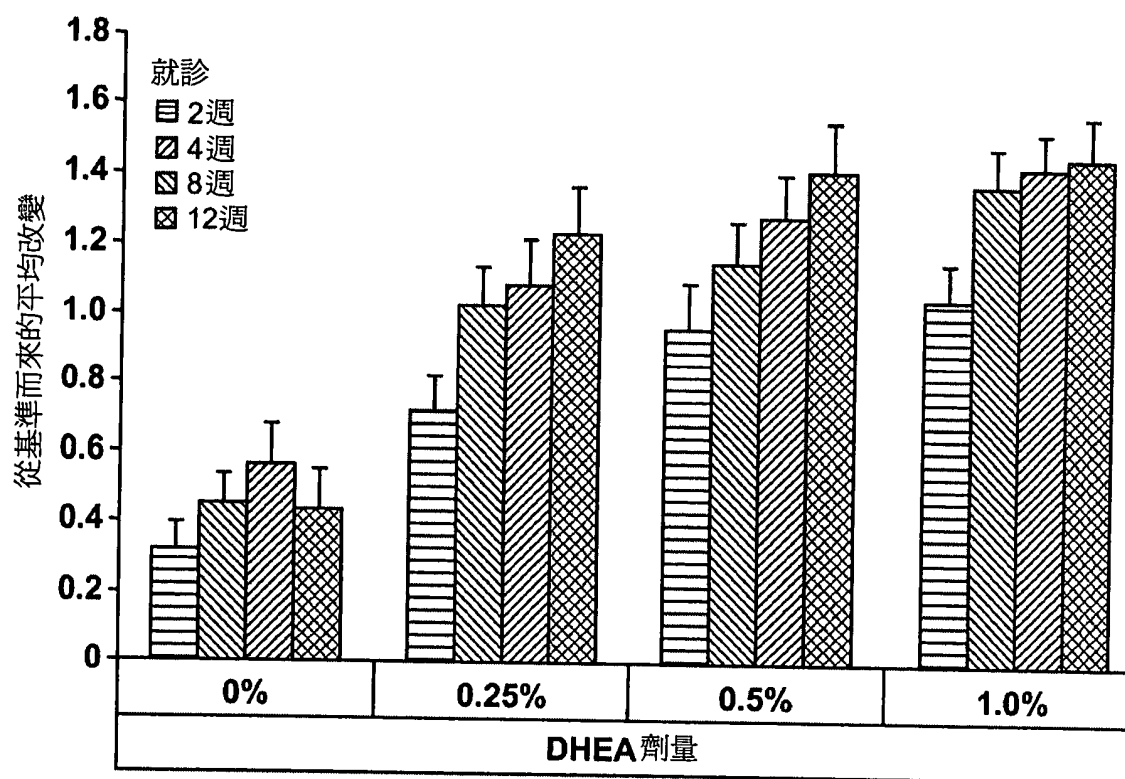
第 24 圖



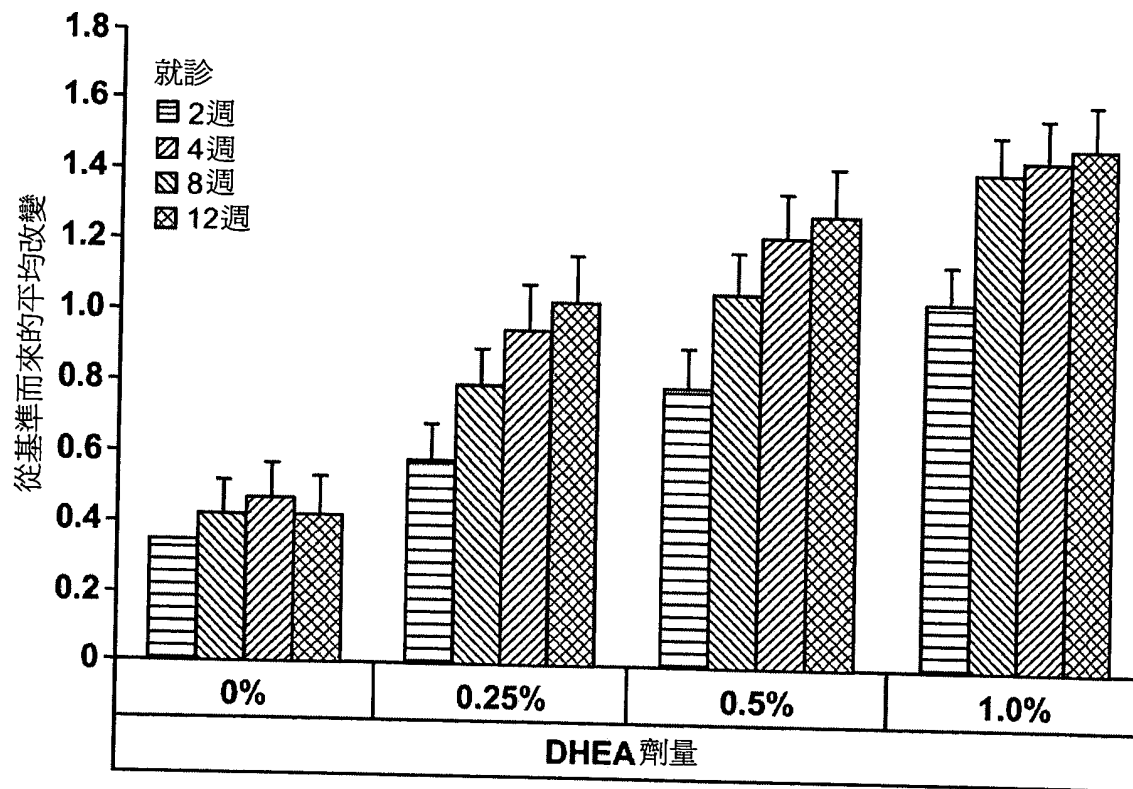
第 25 圖



第 26 圖

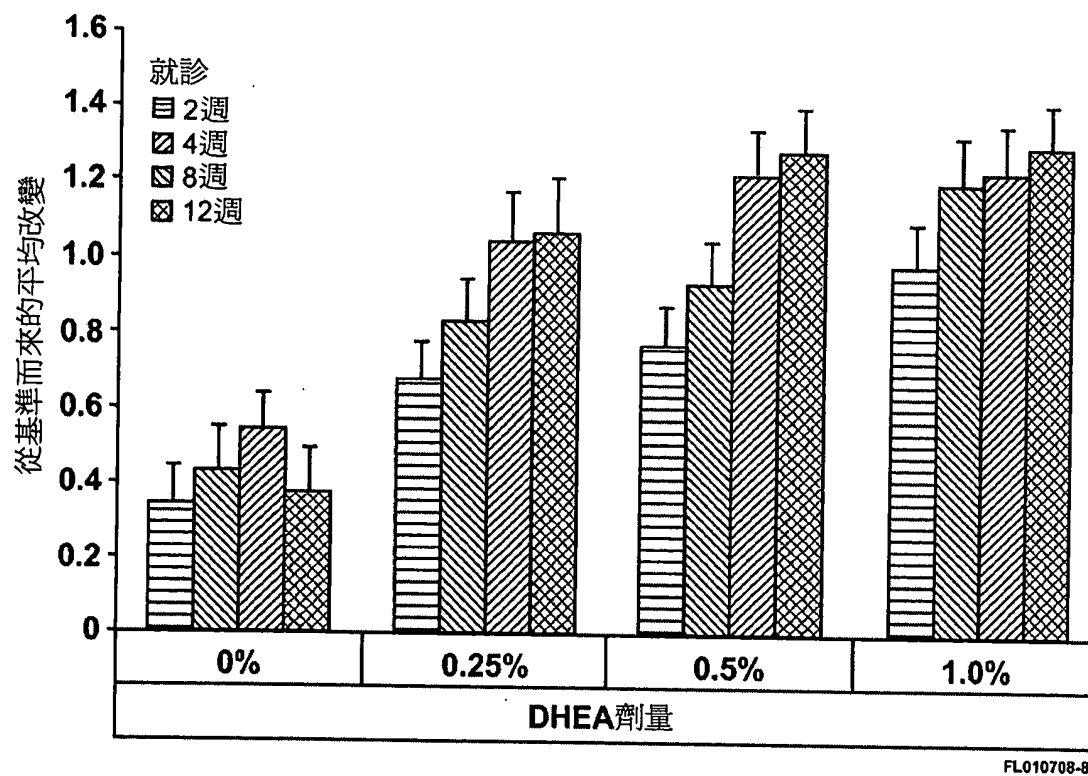


第 27 圖

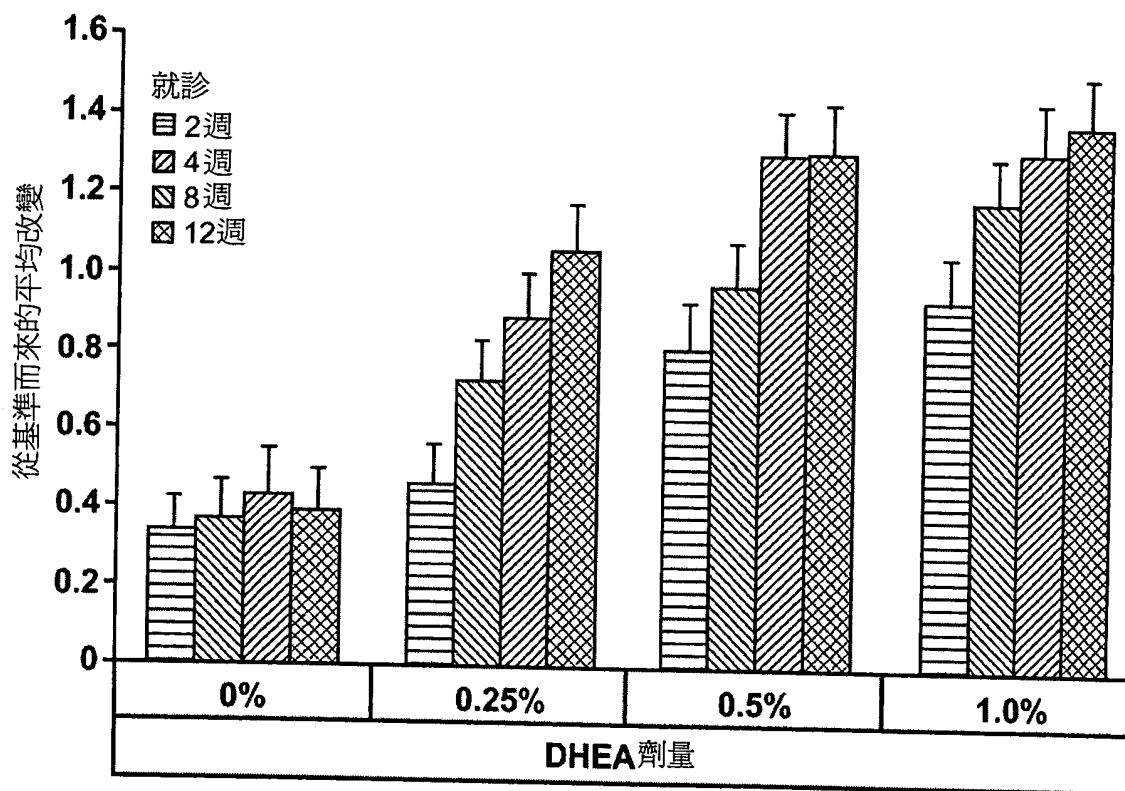


FL010708-7

第 28 圖

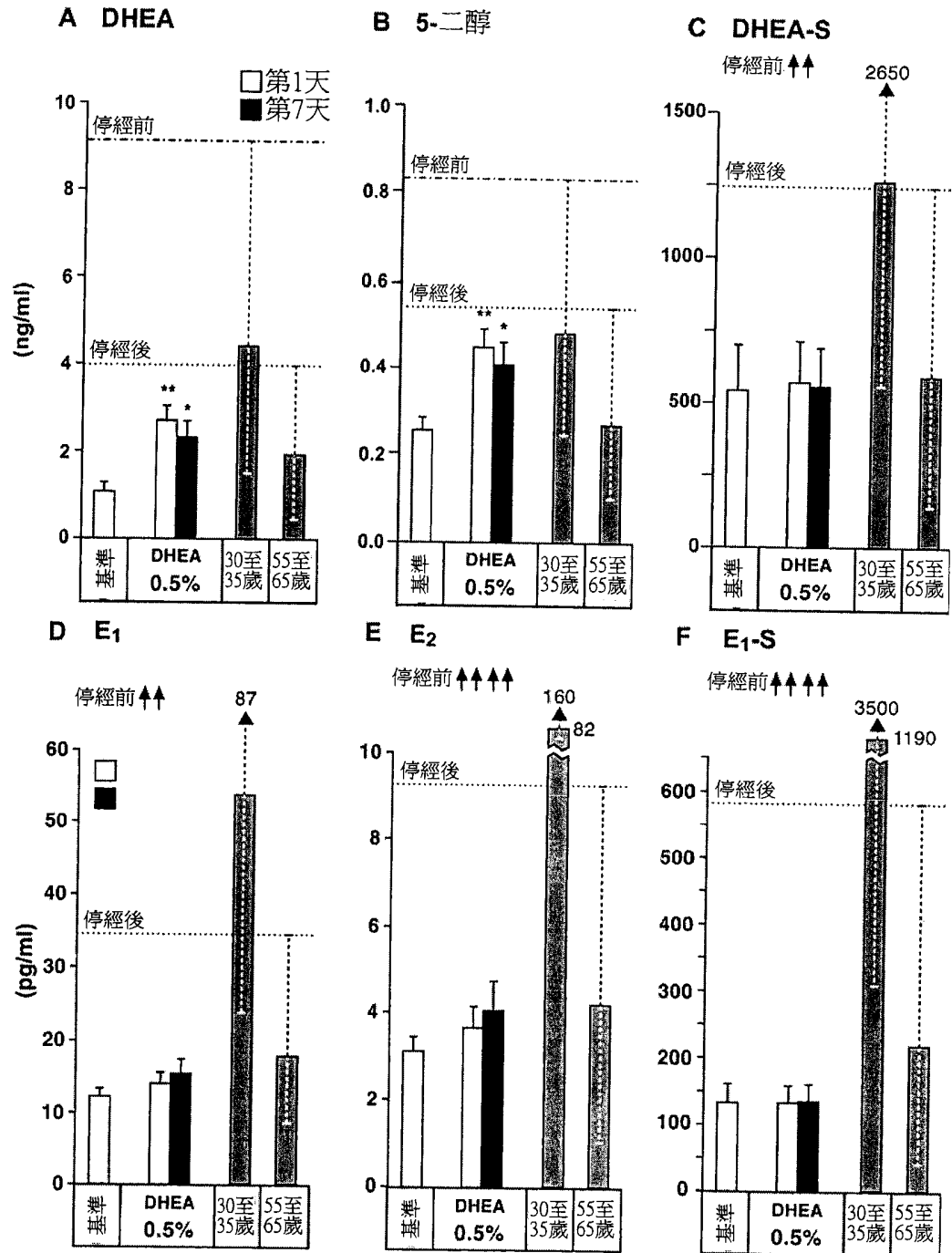


第 29 圖

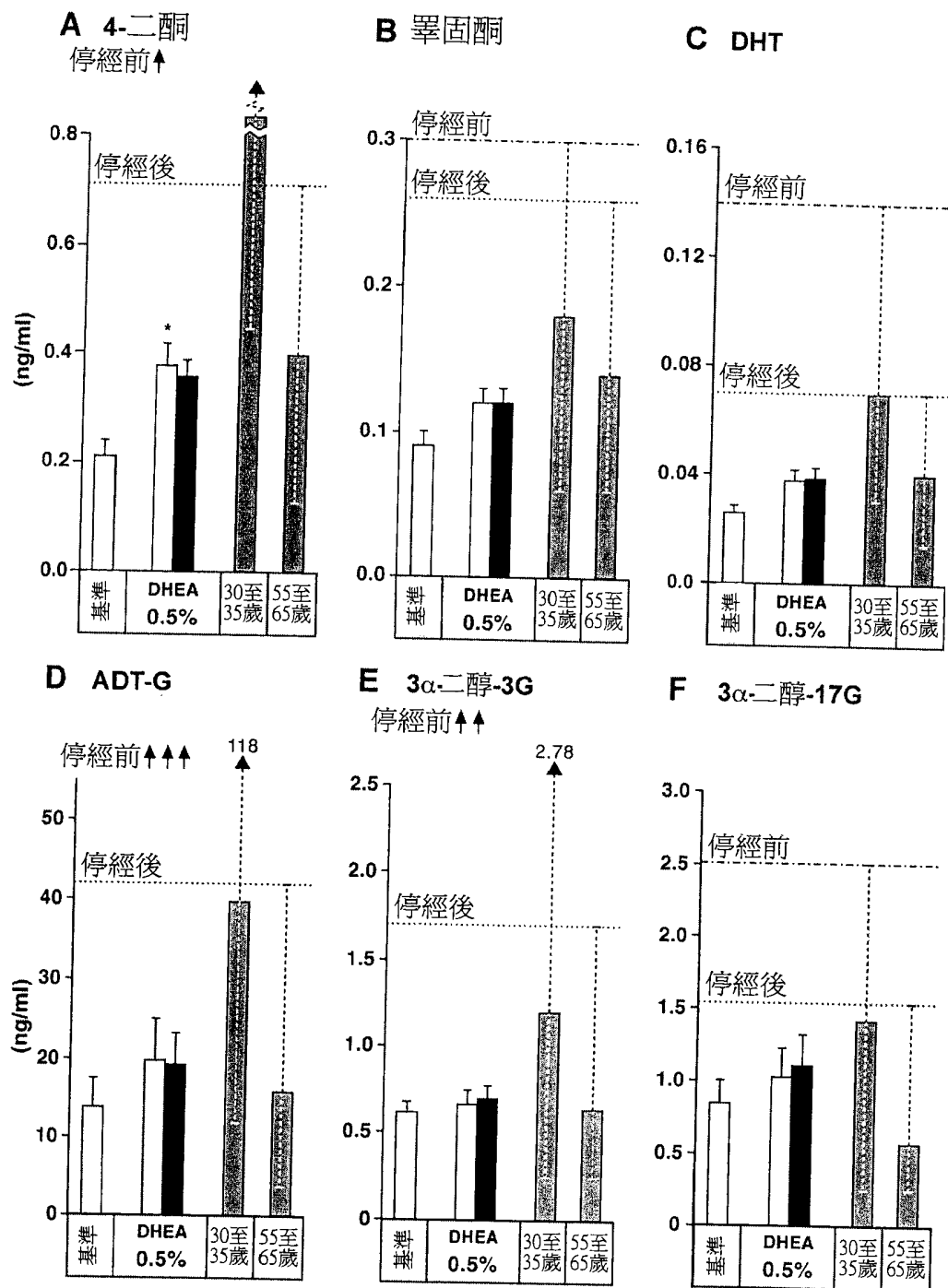


FL010708-9

第 30 圖



第 31 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)