(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201022238 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098138139 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 11 月 10 日
(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/4184 (2006.01) *A61P9/06 (2006.01)*
(30)優先權：2008/11/11 美國 61/113,413
2009/08/27 美國 61/237,566
(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國
(72)發明人：雷利 保羅A REILLY, PAUL A. (CA)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：3 共 80 頁

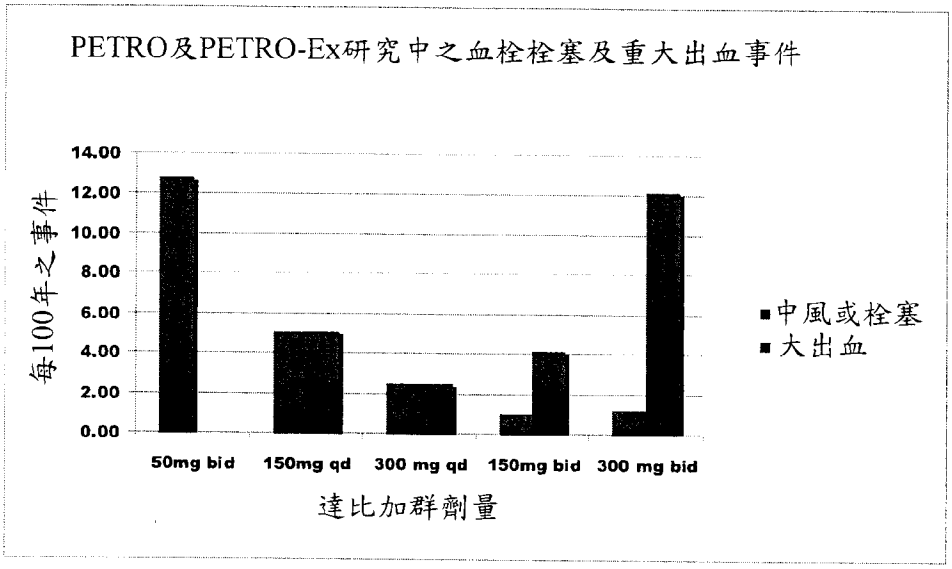
(54)名稱

以達比加群酯（ＤＡＢＩＧＡＴＲＡＮ ＥＴＥＸＩＬＡＴＥ）或其鹽類治療或預防血栓較傳統華法林（ＷＡＲＦＡＲＩＮ）療法具改良功效的方法

METHOD FOR TREATING OR PREVENTING THROMBOSIS USING DABIGATRAN ETEXILATE OR A SALT THEREOF WITH IMPROVED EFFICACY OVER CONVENTIONAL WARFARIN THERAPY

(57)摘要

本發明係關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，其中該患者不具有重大出血事件之風險因素，該方法包含向該患者投與劑量＞ 150mg b.i.d.至 300mg b.i.d.(每日兩次)之達比加群酯(dabigatran etexilate)，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。



(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201022238 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098138139 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 11 月 10 日
(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/4184 (2006.01) *A61P9/06 (2006.01)*
(30)優先權：2008/11/11 美國 61/113,413
2009/08/27 美國 61/237,566
(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國
(72)發明人：雷利 保羅A REILLY, PAUL A. (CA)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：3 共 80 頁

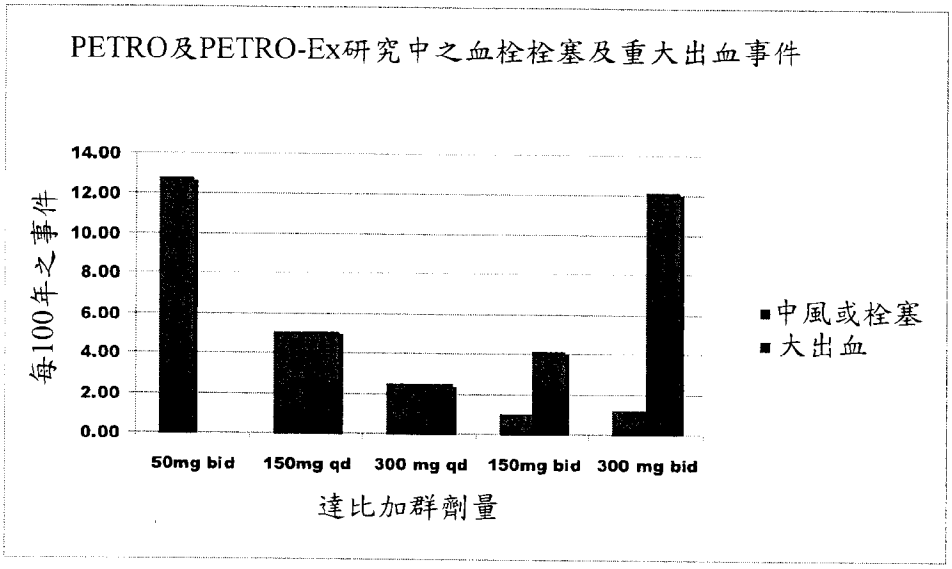
(54)名稱

以達比加群酯（ＤＡＢＩＧＡＴＲＡＮ ＥＴＥＸＩＬＡＴＥ）或其鹽類治療或預防血栓較傳統華法林（ＷＡＲＦＡＲＩＮ）療法具改良功效的方法

METHOD FOR TREATING OR PREVENTING THROMBOSIS USING DABIGATRAN ETEXILATE OR A SALT THEREOF WITH IMPROVED EFFICACY OVER CONVENTIONAL WARFARIN THERAPY

(57)摘要

本發明係關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，其中該患者不具有重大出血事件之風險因素，該方法包含向該患者投與劑量＞ 150mg b.i.d.至 300mg b.i.d.(每日兩次)之達比加群酯(dabigatran etexilate)，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的方法，其提供優於習知華法林(warfarin)療法及其他維生素K拮抗劑療法之優勢。

【先前技術】

心房纖維顫動(AF)為一種常見心律不整，其增加中風、其他栓塞事件及死亡之風險。AF影響美國220萬人及歐洲450萬人。AF為最常見心臟節律病症且為中風之主要風險因素。AF發生率隨著年齡而增加且有將近6%之年齡超過65歲之個體受影響。患有AF之患者因心臟快速不規則跳動而具有產生凝塊之風險。AF使中風機率增加五倍。因為中風後果可能具破壞性，所以療法主要目標在於降低動脈血栓形成及血栓栓塞之風險。推薦將使用諸如華法林之維生素K拮抗劑(VKA或Coumadin)之長期抗凝血療法用於被視為具有中至高中風風險之患有AF的個體。此等中風、血栓或栓塞風險因素包括年齡超過65歲、先前中風或短暫性缺血發作史、高血壓、糖尿病或心臟衰竭。中風、血栓或栓塞之其他風險因素為醫師已知且亦定義於下文中。

與對照物相比，諸如華法林之VKA使中風風險降低64%，但增加出血風險。Hart RG, Pearce LA及Aguilar MI, *Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation,* Ann of Intern Med., 2007, 146:857-867。當與安慰劑相比時，華

法林亦降低死亡率。因此，推薦華法林用於具有中風風險之患有心房纖維顫動之患者。Fuster V等人，*ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of patients Patient with Arial Fibrillation),* J Am Coll Cardiol, 2006, 48:854-906。

諸如華法林之VKA由於多種膳食及藥物相互作用因此使用麻煩且需要頻繁實驗室監測。因此其通常不被使用，且停藥率高。Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF, *Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries with Atrial Fibrillation,* Stroke, 2006, 37:1070-1074；Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S, *Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation,* Circulation, 2007, 115:2689-2696。此外，許多患者甚至在使用華法林時具有不適宜之抗凝血作用。Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, *ACTIVE W研究者。Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the*

quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range, Circulation, 2008, 118(20):2029-37。因此，儘管華法林減少心房纖維顫動中之中風，但其增加出血且難以使用。因此，儘管用華法林之抗凝血療法已顯示顯著降低中風發生率，但由於VKA投與及使用中之多種障礙，因此估計僅一半患者合格接受適當治療。因此，對新穎有效、安全且便利之抗凝血劑存在需要。

本文中引用之所有專利、專利申請案及文件各自以其全文引用的方式併入本文中。

【發明內容】

提供預防或治療有需要之患者之血栓，同時預防不利出血事件之方法。該方法包括向患者投與有效量之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯，其中該患者在10天、42天、50天或90天內未經歷手術。此等組合物在根據本發明之方法投與時有效預防或治療血栓。同時本發明之方法提供優於目前所用方法之優勢，該優勢在於預防患者之不利出血事件。

在另一項實施例中，該等方法在預防患有心房纖維顫動之患者中風中得以使用。該等方法包括向患者投與有效量(例如劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.)之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯。該患者不利出血事件之風險尤其在與華法林治療相比時降低。中風之風險因素為醫師已知且亦定義於下文中。

本發明之方法包含投與包含治療有效量之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯之醫藥組合物。另外，醫藥組合物可包含醫藥學上可接受之載劑。通常，100 mg至600 mg日劑量之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯提供血栓栓塞減輕與低出血率之間的有益平衡。詳言之，每日兩次(b.i.d.)100 mg至200 mg單位劑量之達比加群酯代表血栓栓塞減輕與低出血率之間的有益平衡。

本發明之發明者已發現在無其他重大出血事件風險因素之患者中，每日兩次(b.i.d)140 mg至160 mg，較佳150 mg單位劑量，或210 mg至230 mg，較佳220 mg單位劑量之達比加群酯代表血栓栓塞減輕與低出血率之間的有益平衡。

更特定言之，本發明係關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，其中該患者不具有重大出血事件風險因素，該方法包含向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。

本發明之另一目標係關於視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的用途，其係用於製造預防患有心房纖維顫動之患者中風的藥物，其中該患者不具有重大出血事件風險因素，其中該用途包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。

類似地，本發明係關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風之藥物，其中該患者不具有重大出血事件風險因

素，該藥物包含劑量為>150 mg至300 mg之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯，其較佳適於每日兩次投與。

在又一項實施例中，本發明係關於一種預防或治療有需要之患者血栓且與習知華法林療法相比降低重大出血事件、出血性中風、顱內中風或死亡之風險的方法，該方法包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯，其中該患者在10天、42天、50天或90天內未經歷手術。另外，此方法可用於肌酸酐清除率大於30 mL/min之患者。相反地，若患者之肌酸酐清除率為30 mL/min或30 mL/min以下，則停止投與達比加群酯或其鹽可能為重要的。

在上文所定義方法之一項實施例中，重大出血事件為威脅生命之出血事件。在其他實施例中，患者具有比一般群體高之出血風險，或具有至少一種重大出血事件風險因素，或不具有重大出血事件風險因素。剛描述之方法可進一步包含監測患者之出血不利事件，其包括：(a)向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯；(b)監測患者之出血不利事件；及(c)若監測測到出血不利事件，則向患者投與110 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。監測步驟可歷經至少3個月、至少6個月或至少1年之時段。

本發明亦關於一種預防具有至少一種中風、血栓或栓塞

風險因素之患者中風且與習知華法林療法相比降低重大出血事件或死亡之風險的方法，該方法包含向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。中風、血栓或栓塞風險因素係選自由以下組成之群：(a)年齡至少為75歲；(b)具有中風史；(c)具有短暫性缺血發作史；(d)具有血栓栓塞事件史；(e)患有左心室功能障礙；(f)年齡至少為65歲且患有高血壓；(g)年齡至少為65歲且患有糖尿病；(h)年齡至少為65歲且患有冠狀動脈疾病；及(i)年齡至少為65歲且患有周邊動脈疾病。在此方法之一項實施例中，重大出血事件為威脅生命之出血事件。在此方法之另一項實施例中，患者患有心房纖維顫動。剛描述之方法可進一步包含監測患者之出血不利事件，其包括：(a)向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.的視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯；(b)監測患者之出血不利事件；及(c)若監測測到出血不利事件，則向患者投與110 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。監測步驟可歷經至少3個月、至少6個月或至少1年之時段。

本發明亦關於一種預防或治療有需要之患者之血栓的方法，該方法包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯，其中該患者不適於習知華法林療法或其中習知華法林療法為禁忌的。

根據任一上述方法，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式

之達比加群酯可投與至少3個月、至少6個月、至少9個月、至少12個月或至少48個月。

本發明之另一項實施例係關於一種降低患有以華法林治療之病狀的患者之不利事件風險的方法，該方法包含：(a)停止向患者投與華法林；及(b)向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。在一項實施例中，病狀為SPAF。在另一項實施例中，不利事件為出血。

本發明亦關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，該方法包含向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯，且必要時改變投藥以維持患者體內達比加群(dabigatran)血漿含量在約20 ng/mL至約180 ng/mL之間，其中患者之重大出血事件風險比習知華法林療法低。達比加群之血漿含量可進一步在約43 ng/mL至約143 ng/mL之間，在約50 ng/mL至約120 ng/mL之間，在約50 ng/mL至約70 ng/mL之間或在約60 ng/mL至約100 ng/mL之間，且達比加群之血漿含量可使用標準化凍乾達比加群法來測定。在此方法之一項實施例中，重大出血事件為威脅生命之出血事件。

本發明亦關於一種在有需要之患者中預防或治療血栓且預防重大出血事件、出血性中風、顱內中風或死亡的方法，該方法包含向患者投與劑量為>150 mg b.i.d至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯，

且必要時改變投藥以維持患者體內達比加群血漿含量在約20 ng/mL至約180 ng/mL之間，其中患者之重大出血事件風險比習知華法林療法低，且其中患者在10天、42天、50天或90天內未經歷手術。達比加群之血漿含量可進一步在約43 ng/mL至約143 ng/mL之間，在約50 ng/mL至約120 ng/mL之間，在約50 ng/mL至約70 ng/mL之間或在約60 ng/mL至約100 ng/mL之間，且達比加群之血漿含量可使用標準化凍乾達比加群法來測定。在此方法之一項實施例中，重大出血事件為威脅生命之出血事件。

本發明之另一目標係關於達比加群酯或其醫藥學上可接受之鹽用於製造治療心房纖維顫動之藥物的用途，其中視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯係以>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的劑量投與。根據此方法，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯可投與至少3個月、6個月、9個月、12個月、24個月、48個月或10年。

在另一項實施例中，本發明係關於一種包含劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的劑量單位以便治療心房纖維顫動。本發明亦包括一種在b.i.d.治療方案下與此劑量單位在80%至125%內具有生物相等性之治療心房纖維顫動的藥物。

本發明亦包括一種套組，其包含：(a)治療心房纖維顫動之藥物，其包含>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯之固體劑量單位；

及(b)關於每日兩次使用一個固體劑量之說明書。

本發明之一項實施例為一種預防患有心房纖維顫動且具有中風風險之患者中風的藥物，其包含固定劑量之達比加群，等於劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d之達比加群酯，其中作為主要結果之中風或全身性栓塞事件在2.0年之中位追蹤中不劣於非盲調節性華法林治療，中風或全身性栓塞不劣於習知華法林療法。

本發明之另一項實施例為一種用於患有心房纖維顫動且具有中風風險之患者中風的藥物，其包含固定劑量之達比加群，等於劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之達比加群酯，其作為主要結果之大出血比率在2.0年之中位追蹤中與非盲調節性華法林治療相比降低。

本發明之又一項實施例為一種治療具有中風風險之心房纖維顫動的藥物，其包含固定劑量之達比加群，等於劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之達比加群酯，其作為主要結果之死亡率在2.0年之中位追蹤中與非盲調節性華法林治療相比降低。

本發明亦包括以上藥物，其包含與劑量為>150 mg至300 mg之達比加群酯在80%至125%範圍內具有生物相等性的達比加群前藥，或與用量對應於以b.i.d.治療方案施用之劑量為>150 mg至300 mg之達比加群酯的達比加群酯甲烷磺酸鹽在80%至125%範圍內具有生物相等性的達比加群前藥。

本發明亦包括以上方法，其中視情況呈醫藥學上可接受

之鹽形式之達比加群酯係與例如抗血小板劑共投與，其中抗血小板劑為阿司匹林(aspirin)且每日投與小於或等於100 mg。抗血小板劑較佳為阿司匹林、雙嘧達莫(dipyridamole)、氯吡格雷(clopidogrel)、阿昔單抗(abciximab)、依非巴特(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)、依前列醇(epoprostenol)、鏈球菌激酶(streptokinase)或血纖維蛋白溶酶原活化劑。

本發明進一步包括以上方法，其中視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯係與例如抗心律不整劑共投與，其中抗心律不整劑為鉀通道阻斷劑、鈉通道阻斷劑、β阻斷劑或鈣通道阻斷劑。抗心律不整劑較佳為奎尼丁(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)、丙吡胺(disopyramide)、利多卡因(lidocaine)、美西律(mexiletine)、妥卡胺(tocainide)、苯妥英(phenytoin)、氟卡尼(flecainide)、恩卡尼(encainide)、普羅帕酮(propafenone)、莫雷西嗪(moracizine)、普萘洛爾(propranolol)、艾司洛爾(esmolol)、美托洛爾(metoprolol)、噻嗎洛爾(timolol)、阿替洛爾(atenolol)、麥達龍(miodarone)、索他洛爾(sotalol)、多非利特(dofetilide)、伊布利特(ibutilide)、伊拉帕米(erapamil)、地爾硫卓(diltiazem)、胺碘酮(amiodarone)、溴苄胺(bretylium)、維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓、腺苷或地高辛(digoxin)。

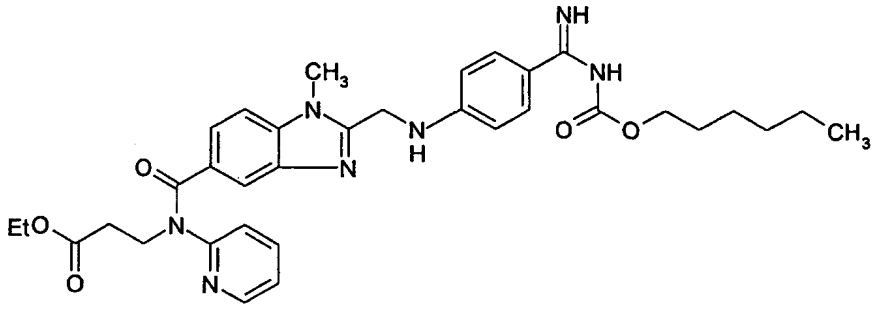
在另一項實施例中，本發明係關於一種預防或治療有需要之患者血栓且與習知華法林療法相比降低心血管死亡風

險之方法，該方法包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。類似地，本發明係關於一種預防或治療有需要之患者之血栓且與習知華法林療法相比降低血管性死亡風險之方法，該方法包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。本發明亦關於一種預防或治療有需要之患者之血栓且與習知華法林療法相比降低所有原因死亡風險之方法，該方法包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。

為清楚起見，所有本文所述之方法均亦適用於治療血栓，其又適用於治療血栓栓塞、全身性血栓栓塞或全身性栓塞及其類似疾病。

【實施方式】

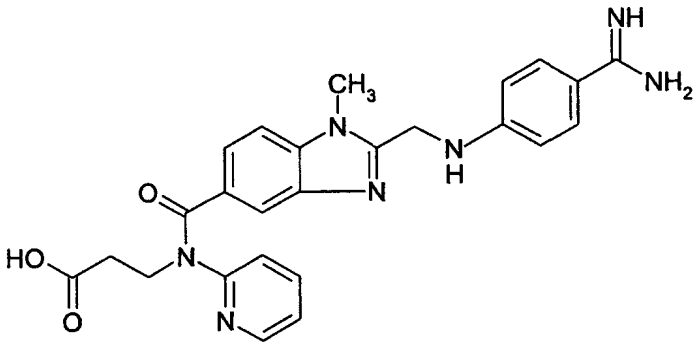
達比加群酯為式(I)化合物



(I)

且為適用於預防經歷全膝關節或全髖關節置換之患者之血栓栓塞以及適用於預防中風，尤其患有心房纖維顫動之患者之中風的口服直接凝血酶抑制劑。亦存在其他適應症，例如參看美國專利申請公開案第2008/0015176號；第

2008/0039391號；及第2008/0200514號。式(I)化合物自WO 98/37075(對應於美國專利第6,087,380號；第6,469,039號；第6,414,008號；及第6,710,055號)已知，其中以名稱1-甲基-2-[*N*-[4-(*N*-正己氧羰基甲脒基)苯基]胺基甲基]苯并咪唑-5-基甲酸-*N*-(2-吡啶基)-*N*-(2-乙氧羰基乙基)醯胺揭示具有凝血酶抑制及凝血酶時間延長活性之化合物。達比加群酯為達比加群(式(II)化合物)之雙重前藥



(II)，

亦即，達比加群酯在體內僅轉化為實際有效之化合物，亦即達比加群。儘管在本發明之上下文中亦涵蓋達比加群酯與其他醫藥學上可接受之酸的鹽，但達比加群酯較佳以甲烷磺酸鹽形式投與。例如參看美國專利申請公開案第2006/0183779號。

達比加群為新穎口服直接凝血酶抑制劑，其具有優於華法林及其他VKA之優勢。達比加群酯為藉由血清酯酶快速轉化為達比加群(凝血酶之有效直接競爭抑制劑)之口服前藥。其血清半衰期為12至17小時，且其不需要定期監測。Stangier J, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate,*

Clin Pharmacokinet, 2008, 47:285-295。已在心房纖維顫動中之預備試驗中及在預防矯形外科手術後靜脈血栓栓塞中評估達比加群，其中每日兩次(b.i.d)150 mg及每日一次220 mg之劑量為有前景的。Ezekowitz MD等人，*Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study),* Am. J. Cardiol., 2007, 100:1419-1426；Eriksson BI等人，*Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial,* Lancet 2007, 370:949-56。下文描述PETRO研究。下述RELY臨床試驗(RELY Clinical Trial)為大的隨機化試驗，其比較每日兩次110 mg及每日兩次150 mg達比加群與華法林。

如上所述，華法林療法之管理複雜，且不能充分監測患者係與風險相關。華法林具有窄治療窗，作用起始緩慢及作用抵消，且與不可預知之劑量反應相關。其亦與許多改變其治療作用之常見食物、藥物及酒相互作用，使患者處於出血或血栓事件之風險中。因此，華法林療法需要謹慎之個別化給藥及頻繁監測。VKA之顯著限制已使得對作用起始快速、藥物相互作用最小且具有可預知抗凝血作用之不需監測之口服抗凝血劑產生需要。口服直接凝血酶抑制劑達比加群酯滿足此等要求。抗凝血作用在給藥一小時內起始且每日投與一或兩次，無需監測。

達比加群酯顯示無食物相互作用。口服生物可用性低，平均為6.5%。其藉由組織酯酶代謝為活性化合物達比加群。在經口投與2-3小時內產生峰值含量。血漿半衰期為在多次劑量之後12-17小時。因為此前藥不藉由細胞色素P-450藥物代謝酶來代謝且並不誘導或抑制細胞色素P-450藥物代謝酶，所以藥物-藥物相互作用之可能性低。達比加群與血漿蛋白適度結合(25-35%)。以每日兩次療程，在2-3天內達到穩態。約80%之達比加群在未經改變之情況下經腎臟清除。其餘經歷與葡糖醛酸共軛以形成醯基葡萄糖苷酸，其主要在膽汁中排泄。

達比加群與凝血酶在其活性位點直接且可逆地結合，且防止血纖維蛋白原裂解為血纖維蛋白以阻斷凝血級聯及血栓形成之最終步驟。達比加群不同於肝素，亦抑制與血纖維蛋白或血纖維蛋白降解產物結合之凝血酶。達比加群顯示劑量依賴性延長活化之部分凝血活酶時間(aPTT)、蛇靜脈酶(ecarin)凝結時間及凝血酶凝結時間。抗凝血劑影響平行血漿濃度。如使用其他直接凝血酶抑制劑之情況，aPTT與達比加群血漿濃度之間的相關性為非線性，具有相當大變化性及在較高血漿濃度具有變平反應。蛇靜脈酶凝結時間及凝血酶凝結時間與達比加群濃度具有較陡之線性相關性，及較低變化性。

達比加群在歐洲已得到批准用於預防髖及膝手術後之血栓栓塞。在此適應症中，在患者具有血栓栓塞風險時施用達比加群酯限制時段，之後終止施用。此等治療時期經限

制且一般在10天至最多42天之範圍內。

因為達比加群之安全性及功效，所以其尤其適用於治療方法中以防止或避免不利出血事件。在本發明之一項實施例中，提供一種預防或治療有需要之患者血栓的方法，其中該患者在至少約50天、至少約60天、至少約70天或超過70天內未經歷手術，尤其髖及膝手術。該方法包括投與每日劑量100 mg至600 mg之達比加群酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一項實施例中，該等方法在患有心房纖維顫動(AF)之患者中用於預防血栓、栓塞或中風。該方法包含向患者投與每日劑量有效量之達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，其中該患者之不利出血事件風險降低，尤其與以華法林治療患者相比。

在公開PETRO之研究結果前，在此項技術中提及預防患有AF之患者中風的不同劑量學及不同可能之劑量。然而，探求對患有AF之特定患者之適當治療的醫師不能確定何種劑量將為適當的。若醫師必須確定用於患有AF且遭受至少一種如下文所定義之重大出血事件風險因素之患者的適當藥療，則此為尤其困難。

因此，本發明之重要目標在於提供一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，其中患者之進一步特徵在於具有至少一種重大出血事件風險因素。

患有AF之患者可能具有血栓、栓塞或中風之其他風險因素。此等中風、血栓或栓塞風險因素包括：具有中風

史；具有短暫性缺血發作史；具有血栓栓塞事件史；患有左心室性功能障礙；年齡至少為65歲且患有高血壓；年齡至少為65歲且患有糖尿病；年齡至少為65歲且患有冠狀動脈疾病；且年齡至少為65歲且患有周邊動脈疾病。

然而，根據本發明之方法集中於在特徵為具有重大出血事件風險因素之患者中預防血栓、栓塞或中風，較佳中風。重大出血事件之一個重要風險因素為年齡為至少75歲。重大出血事件之另一風險因素可包括先前出血事件史及其類似病史。此外，小於80 mL/min，較佳小於50 mL/min，最佳小於30 mL/min之降低之肌酸酐清除率可能成為重大出血事件之風險因素。重大出血事件之其他風險因素為醫師已知且亦定義於下文中。

方法包含向患者投與有效量之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯。

因為患者之重大出血事件風險與華法林治療相比降低，所以此等對具有重大出血事件風險之患者的治療尤其適用。

AF為慢性病狀，其目前不可治癒，而僅能減輕。患有AF之患者需要終身以達比加群酯治療。因此，需要測定適用於使用達比加群酯對患有AF之患者進行長期治療之劑量範圍。特定言之，需要測定尤其在具有經鑑別之重大出血事件風險因素之患者中使血栓栓塞預防平衡且使風險因素(尤其出血)最小化之劑量範圍及治療方案(劑量學)。在治療AF中，由熟練醫師確定具有風險因素(例如中風及出血)

之患者的適合性。在一項實施例中，醫師鑑別患有AF及其他風險因素之患者以便以達比加群酯治療。

本文所述之方法及用途(包括預防患有AF(有或無重大出血風險因素)且/或在規定時段內(一般在10天、42天、50天或90天內)未經歷手術之患者之血栓、栓塞或中風)的醫藥學上有效量或治療有效量為日劑量為100 mg至600 mg，包括150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、375 mg、390 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg及600 mg之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。在較佳實施例中，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯係以75 mg b.i.d.之日劑量至300 mg b.i.d.之日劑量投與，包括100 mg b.i.d.、110 mg b.i.d.、115 mg b.i.d.、120 mg b.i.d.、125 mg b.i.d.、130 mg b.i.d.、135 mg b.i.d.、140 mg b.i.d.、145 mg b.i.d.、150 mg b.i.d.、155 mg b.i.d.、160 mg b.i.d.、170 mg b.i.d.、180 mg b.i.d.、190 mg b.i.d.、200 mg b.i.d.、210 mg b.i.d.、220 b.i.d.、230 mg b.i.d.之日劑量，及在75 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之間的任何此種劑量。在一項較佳實施例中，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯係以150 mg b.i.d.或220 mg b.i.d.之日劑量投與。

本發明之另一目標在於提供滿足上文要求且適於3個月

及3個月以上之治療期限之達比加群酯之給藥方案。由於疾病之慢性性質，因此治療週期甚至更加延長。本發明之另一目標在於鑑別適於不同年齡、性別與體重及體格之患者的此給藥方案。

可將達比加群製為醫藥調配物，例如參看美國專利申請公開案第2005/0038077號；美國專利申請公開案第2005/0095293號；第2005/0107438號；第2006/0183779號；及第2008/0069873號。另外，達比加群可與其他活性成份一起投與，例如參看美國專利申請公開案第2006/0222640號；第2009/0048173號；及第2009/0075949號。

所用術語及慣例之定義

未在本文中特別定義之術語應具有由熟習此項技術者根據揭示內容及上下文所給予其之含義。然而，除非規定為相反，否則如在說明書及隨附申請專利範圍中所用之以下術語具有指定含義且遵循以下慣例。

術語「小出血」及「次要出血事件」意謂未達到重大出血事件之準則的出血事件。

術語「大出血(major hemorrhage)」、「重大出血事件」及「大出血(major bleed)」意謂血色素含量降低至少2.0 g/L或輸血至少2單位血液，或關鍵部位或器官中之症狀性出血。

術語「威脅生命之出血」及「威脅生命之出血事件」意謂大出血事件之子類，包括致命性出血、症狀性顱內出血、血色素降低5.0 g/L以上或需要輸血超過4單位血液或

需要心肌收縮劑或必需手術之出血。

術語「華法林」意謂藉由抑制維生素K依賴性凝血因子來起作用之抗凝血劑且以商標名Coumadin、Jantoven、Marevan及Waran出售。在化學上，其為3-(α-丙酮基苯甲基)4-羥香豆素且為*R*-對映異構體與*S*-對映異構體之外消旋混合物。華法林為香豆素之合成衍生物，天然見於許多植物中之化合物。華法林藉由抑制維生素K環氧化物還原酶(將經氧化之維生素K再循環為其經還原形式之酶)來降低凝血。

術語「習知華法林療法」係關於根據ACC/AHA/ESC實踐準則(Fuster等人，JACC, 第48卷, 第4期, 2006年8月15日, 854-906；例如參看第859頁，第1類建議，第3及第4點，其係以引用的方式併入本文中)向患者投與一定量之華法林。RELY臨床試驗使用習知華法林療法作為比較物。

術語「達比加群酯」意謂式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽。以mg計之單次劑量之任何鹽形式達比加群酯均係指游離鹼，亦即式(I)游離鹼。前藥達比加群酯之劑量係以其游離鹼之重量計。

術語「達比加群」為呈游離鹼形式之式(II)化合物。

術語「AF」意謂心房纖維顫動，即一種心律不整。

術語「SPAF」意謂心房纖維顫動中之中風預防。

術語「非瓣膜性心房纖維顫動」意謂在無風濕性二尖瓣狹窄或人工心臟瓣膜(prosthetic heart valve)存在下之AF。

術語「血栓事件」及「血栓栓塞事件」意謂出現血栓栓塞或中風。「血栓」為在血管內形成血凝塊(血栓)，阻塞血液流經循環系統。若凝塊脫離，則形成栓塊。「血栓栓塞」為在血管中形成凝塊，其脫落且由血流攜帶堵塞另一血管。凝塊可堵塞肺(肺栓塞)、腦(中風)、胃腸道、腎臟或腿中之血管。

術語「非CNS全身性栓塞」或「SE」意謂一塊血凝塊自凝塊脫落(通常在左心房腔)，流經全身循環且阻斷除腦外之一小部分循環(當其阻斷腦部循環時，其為中風)。

術語「出血性中風」意謂腦內出血。

術語「蛛膜下出血(subarachnoid hemorrhage/subarachnoid bleed)」意謂出血至蛛膜下腔(在蛛膜與包圍腦之軟膜之間的區域)中。

術語「硬膜下出血(subdural hemorrhage/subdural bleed)」意謂在硬膜(包圍腦的腦之外部保護層)之內部腦膜層內出血。

術語「顱內出血」或「ICH」意謂出血性中風，其包括硬膜下出血外加蛛膜下出血。出血性中風為腦內出血，且硬膜下出血及蛛膜下出血係在腦表面上但在腦外，且ICH為此等不同出血之組合。

術語「國際標準化比值(International Normalized Ratio)」或「INR」意謂患者之凝血酶原時間與正常(對照)樣本之比升至ISI值次冪以供分析系統使用：

$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$。凝血酶原時間(PT)為在添加組織因子(獲自動物)之後血漿凝結所用之時間。此量測外源性路徑(以及常見路徑)凝血之品質。外源性路徑之速度在極大程度上受體內因子VII含量之影響。因子VII具有短半衰期且其合成需要維生素K。凝血酶原時間可因維生素K缺乏而延長，維生素K缺乏可由華法林、吸收障礙或細菌腸拓殖缺乏(諸如在新生兒中)引起。另外，因子VII合成不良(由肝病造成)或消耗增加(在散播性血管內凝血中)可延長PT。高INR程度(諸如INR=5)表明存在高出血機率，而若INR=0.5，則存在高凝塊產生之機率。健康者之正常範圍為0.9-1.3，且用華法林療法者為2.0-3.0，但在特定情形中目標INR可更高，諸如對於具有機械心臟瓣膜或圍術期橋聯華法林與低分子量肝素(諸如依諾肝素(enoxaparin))者。

「所有原因死亡或死亡」意謂由任何原因造成之死亡，包括血管性死亡及非血管性死亡。

「非血管性死亡」意謂癌症、外傷、呼吸衰竭、感染造成之死亡，其他與血管系統死亡無關之死亡。

「血管性死亡」包括(但不限於)心血管性死亡、中風、肺栓塞、周邊栓塞、出血造成之死亡，及未明原因但仍可分類為血管性之死亡。

「心血管性死亡(Cardiovascular death/cardiovascular mortality)」係關於血管性死亡之一個子群且包括猝死/心律不整死亡(例如記錄到心收縮不全、記錄到心室撲動/纖

維性顫動、最近心肌梗塞或其他)或泵衰竭死亡(例如心臟衰竭/心臟休克、心包填塞、最近心肌梗塞或其他)。

術語「中風、血栓或栓塞風險因素」意謂已知在統計學上增加血栓、栓塞或中風之風險的風險因素。此等風險因素包括：AF，具有中風史；具有短暫性缺血發作史；具有血栓栓塞事件史；患有左心室功能障礙；年齡至少為65歲且患有高血壓；年齡至少為65歲且患有糖尿病；年齡至少為65歲且患有冠狀動脈疾病；及年齡至少為65歲且患有周邊動脈疾病。因此，中風、血栓或栓塞風險因素一般包括年齡；遺傳；性別；先前中風、短暫性缺血發作或心臟病發作；高血壓；吸煙；糖尿病；頸動脈或其他動脈疾病；心房纖維顫動或其他心臟病；鐮狀細胞病；血液高膽固醇；膳食高飽和脂肪、反式脂肪、膽固醇及鈉；及身體不活動及肥胖症。

國家中風協會(National Stroke Association)(US)指出若具有至少3個以下風險因素，則具有「高中風風險」：血壓為140/90或140/90以上；膽固醇含量為240或240以上；患有糖尿病；為吸煙者；患有心房纖維顫動；超重；不運動；或具有家族中風史。

國家中風協會(US)指出若具有4-6個以下者，則具有「中等中風風險」：血壓為120-139/80-89；膽固醇含量為200-239；臨界於糖尿病、試圖戒煙；未意識到具有不規則心跳；略微超重；有時運動；及不確定有家族中風史。

國家中風協會(US)指出若具有6-8個以下者，則具有

「低中風風險」：血壓為120/80或120/80以下；膽固醇為200或200以下；不患有糖尿病；不為吸煙者；不具有不規則心跳；具有健康體重；定期運動；及不具有家族中風史。

術語「重大出血事件之風險因素」意謂已知在統計學上增加患者具有重大出血事件之風險的各種風險因素。重大出血事件之風險因素為在該領域工作之醫師已知。出於安全原因，需要由醫師確定每一患者之重大出血事件風險因素之存在。舉例而言，重大出血事件之風險因素可歸為人口統計學(年齡、性別及照護設施進駐(nursing facility residence))。舉例而言，年齡在75歲或75歲以上之患者可視為具有大出血風險因素。此等風險因素亦可包括酒精/藥物濫用、併發疾病(貧血症、癌症、中風、短暫性缺血發作、MI、高血壓、心臟衰竭/心肌症、缺血性心臟病、糖尿病、肝功能衰竭或消化性潰瘍病)及併發損傷風險(跌倒、認知障礙或住院(index hospitalization)期間手術之風險)。重大出血事件之風險因素亦存在於具有先前出血事件史之患者或肌酸酐清除率降低(例如小於80 mL/min、小於50 mL/min或小於30 mL/min)之患者中。

術語「b.i.d.」意謂日劑量分兩次獨立投藥來投與，其在時間上間隔至少4小時，較佳至少6小時且更佳至少8小時。因此，150 mg b.i.d.之劑量意謂300 mg之日劑量，其每日兩次以150 mg單次劑量投與。

在本文中提及之劑量係以達比加群酯游離鹼(亦即式(I)

中所描繪之化合物)之量計。若達比加群酯以一種其醫藥學上可接受之鹽的形式投與，則該所用鹽之量係由指定劑量計算。舉例而言，若達比加群酯以其甲烷磺酸鹽形式投與，則110 mg之劑量等於172.95 mg達比加群酯甲烷磺酸鹽之量。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂本發明之化合物的鹽，其在正確醫學判斷之範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏性反應及其類似反應，與合理益處/風險比相稱，一般在水中或油中可溶或可分散，且有效用於其預期用途。該術語包括醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。因為本發明之化合物以游離鹼與鹽形式均適用，所以實際上使用鹽形式相當於使用鹼形式。適合之鹽的清單見於例如S.M. Birge等人，J. Pharm. Sci., 1977, **66**, 第1-19頁，其係以其全文引用的方式併入本文中。根據本發明最佳為達比加群酯之甲烷磺酸加成鹽，其在本文中亦稱為達比加群酯甲烷磺酸鹽。

術語「預防」意謂阻止發生或繼續且係關於事件發生風險之統計學降低。「預防事件發生」與「降低事件發生之風險」或「顯示較低之事件發生的發生率」同義。降低風險或顯示較低發生率意謂事件發生存在至少1%或1%以上之統計學減小或降低。此減小較佳為7%或7%以上、10%或10%以上、20%或20%以上、26%或26%以上、34%或34%以上、50%或50%以上、64%或64%以上及74%或74%

以上。此等減小包括大於50%、大於75%、大於80%、大於90%、大於95%、大於98%及大於99%之信賴區間。大於95%之信賴區間為較佳。

本發明之方法提供安全且治療有效量之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯。「安全且治療有效量」為視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的預定量，其當根據本發明投與時無醫學上不可處理之主要併發症，諸如不利出血事件，且藉由預防或治療血栓在患者中提供目標改良。應認識到治療有效量可視年齡、體重、症狀嚴重度、一般健康狀況、身體狀況及其類似因素而在患者之間不同。視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯之治療有效量通常為約100 mg至約600 mg之日劑量，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯之治療有效量更佳為75 mg至約200 mg之每日兩次口服劑量，且視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯之治療有效量最佳為110 mg或150 mg之每日兩次口服劑量。具有至少一種如上文所述及定義之重大出血事件風險因素之患者較佳以110 mg b.i.d.劑量之達比加群酯(可能呈一種其醫藥學上可接受之酸加成鹽的形式)治療。

「治療有效量」亦可基於視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群在患者體內的血漿含量來測定。血漿含量通常將在以下範圍內：約20 ng/mL至約180 ng/mL、約43 ng/mL至約143 ng/mL、約50 ng/mL至約120 ng/mL、約50 ng/mL至約70 ng/mL或60 ng/mL至約100 ng/mL。

由於其雙重前藥性質，因此，「具有生物相等性之治療有效量」之達比加群酯意謂產生與使用達比加群酯作為比較藥物所得之含量相當之達比加群血漿含量的達比加群酯(呈游離鹼或達比加群酯之醫藥學上可接受之鹽)之任何調配物或下文式(III)達比加群前藥(呈游離鹼或任何其醫藥學上可接受之鹽)之任何衍生物。視國家或地區管理標準而定，若所討論之藥物或調配物之血漿含量在規定百分比範圍內，則顯示生物相等性。U.S. FDA及EU EMEA要求80%至125%範圍以證明生物相等性且由該等機構之各別規章來確立。

測定達比加群血漿含量

儘管一般不需要臨床監測達比加群，但量測達比加群之藥效學作用之可靠實驗室方法適用於一些本發明方法。此測定達比加群血漿含量之分析法不僅可用以監測體內藥物活性之動力學，而且可用以調節藥物之給藥及劑量學，其可適用於避免過度給藥且分析達比加群酯之藥效學作用。

一個此種方法包括凍乾形式達比加群可在測定達比加群酯之藥效學作用的檢定，特定言之定量測定血液樣本中達比加群之方法中用作校正物。該方法包括測定由純化之人凝血酶引發之凝結時間。因此，為量測達比加群血漿濃度，以生理鹽水稀釋測試血漿樣本之等分試樣，接著藉由添加恆定量之高度純化之α形式人凝血酶來引發凝血，且實測凝血時間與測試樣本中之達比加群濃度成正比。為達成本申請案之目的，將此方法稱為「標準化凍乾達比加群

法」。

為了能夠測定根據此方法之所研究血液樣本中達比加群之濃度，應產生使得凝血時間與標準樣本中達比加群濃度關聯之校正曲線。產生此校正曲線將使用規定濃度之多種達比加群標準物或校正物。此等達比加群標準物將為穩定的，以使當儲存在-20℃或-20℃以上時達比加群之量將恆定，且易於用於該方法中以確保可容易地建立可靠校正曲線。

達比加群酯傾向於以不同多晶型形式結晶，為吸濕性的(藉此亦使得形成不同水合形式)且在水中微溶。因此，凍乾形式之式(II)達比加群適用作達比加群之校正物質。為製造凍乾形式之達比加群，將規定量之達比加群藥物物質溶解於含水酸中且稀釋於水中，且將所得溶液用作儲備溶液以製備不同達比加群校正樣本。將適當選擇之達比加群儲備溶液之不同等分試樣添加至已根據在此項技術中已知之方法獲自健康志願者供體(人類庫血漿(human pool plasma))之人類抗凝血漿中以產生具有不同達比加群濃度之溶液。將規定體積之此等不同溶液轉移至適合之管中且在適當冷凍乾燥裝置中凍乾至完全乾燥，且獲得適於產生校正曲線之已知濃度之穩定凍乾形式達比加群。此凍乾達比加群易於復原，且因此適用作測定未知血液樣本中達比加群濃度之校正物，該測定係基於藉由向未知樣本中添加相同量高度純化之α形式人凝血酶引發凝血後觀察到之凝血時間。此標準凍乾達比加群樣本及高度純化之α形式人

凝血酶可包裝於一個套組中。測定檢定精確度之品質對照物可藉由定期測試具有已知量達比加群之樣本來測定。

用於溶解達比加群之酸性水溶液之pH值較佳≤3，更佳≤2。儘管可使用許多酸，但酸較佳為鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸，尤其鹽酸。人類抗凝血漿可根據任何熟習此項技術者已知之方法來獲得且較佳為人類檸檬酸鹽抗凝血漿或人類EDTA抗凝血漿。

以下為程序之實例。根據操作說明書使用兩個Behnk CL4球式凝血計(Behnk Elektronik, Germany)進行記時凝血檢定。使用Hemoclot凝血酶抑制劑檢定(HYPHEN BioMed, France)。使用來自套組之以下2種試劑：(1)凍乾的正常混合檸檬酸鹽血漿(normal pooled citrated plasma)(試劑1)；及(2)以添加劑穩定化且凍乾的高度純化之人類鈣凝血酶(α形式)(試劑2)。

以Excel之分析法評估程式「Analyse-it」(2.09版，Analyse-it軟體，Ltd. PO Box 103, Leeds LS27 7WZ England, United Kingdom)評估使用達比加群血漿樣本之凝血測試之效能。

步驟A. 製備凍乾達比加群校正物

將5.55 mg式(II)達比加群溶解於200 μL 1 M HCl中且稀釋於超純水中得到50 mL之最終體積。在4℃下儲存此111 μg/ml達比加群儲備溶液。將來自健康志願者供體(人類庫血漿)之人類檸檬酸鹽血漿用於製備達比加群校正物。將

達比加群儲備溶液之等分試樣稀釋於人類檸檬酸鹽庫血漿中以產生具有不同最終達比加群濃度(100 nM、500 nM、1500 nM及2000 nM達比加群)之溶液。將500 μL體積之具有100 nM、500 nM、1500 nM或2000 nM達比加群之人類庫血漿的等分試樣轉移至聚丙烯管中且使用Christ Alpha RVC，Typ CMC-2真空離心機凍乾至完全乾燥歷時約8小時(壓力：3毫巴)。在-20℃下儲存凍乾之達比加群校正物。

步驟B. 製備標準物(校正曲線)

向根據步驟A獲得之具有0 nM(空白樣本)、100 nM、500 nM、1500 nM及2000 nM達比加群之達比加群校正物的各小瓶中添加0.5 mL超純水，輕微混合，且在正常室溫下培育15分鐘。必須1:8稀釋校正物血漿，例如100 μL標準物與700 μL生理NaCl。吸移50 μL校正樣本至凝血計光析管中(以一式兩份測定)。如在步驟E中所述量測各校正物。

步驟C. 製備試劑

計算用於每日樣本量之試劑的必需體積。將各小瓶之試劑1及試劑2溶解於1 mL超純水中；輕微混合，且在正常室溫下培育15分鐘。所製備之試劑的穩定性如下：試劑1：+18℃至+25℃(24小時)；+2℃至+8℃(48小時)；及-20℃(2個月)；及試劑2：+18℃至+25℃(24小時)；+2℃至+8℃(48小時)；及-20℃(2個月)。

步驟D. 血漿樣本收集及製備

在0.109 M檸檬酸三鈉抗凝血劑上收集血液樣本(比率9:1血液/檸檬酸鹽)。在2.5 g下離心20分鐘之後傾析血漿上清

液。血漿穩定性如下：+18℃至+25℃(8小時)；+2℃至+8℃(24小時)；≤-20℃(達6個月)。在+37℃下使樣本解凍歷時最多45分鐘。在正常室溫下保存解凍樣本。必須1:8稀釋樣本血漿，例如100 μL樣本與700 μL生理NaCl。

步驟E. 量測程序

首先以根據步驟B製備之校正樣本進行以下量測程序。在製備校正曲線之後，由此量測根據步驟D製備之血漿樣本。

藉由輕微攪拌混合樣本(校正物或血漿)。將各50 μL血漿樣本(根據步驟B或D獲得)轉移至2個光析管中(各樣本以一式兩份量測)。吸移100 μL試劑1(在37℃下預培育)至光析管中。同時，藉由啟動計時器開始1分鐘培育期。在培育時間末，向光析管中添加100 μL試劑2(在37℃下預培育)。啟動碼錶。量測直至Behnk CL4球式凝血計中球旋轉停止之時間(凝結時間[秒])。儀器之軟體計算以一式兩份量測之平均凝結時間[秒]。將測定與平均凝血時間之結果均記錄於紙質印刷物(paper print)上。

步驟F. 產生校正曲線

使用試算表程式(MS Excel或其類似物)在散布圖中相對於達比加群校正濃度繪製藉由量測0 nM(空白樣本)、100 nM、500 nM、1500 nM及2000 nM(更廣濃度範圍，及例如250 nM之其他濃度為可能的)校正樣本獲得之凝血時間。藉由簡單線性回歸分析建立校正曲線。藉由測定凝血時間，血漿樣本中之相應達比加群濃度可由校正線直接測

定。用規定濃度(例如100 nM、500 nM及1500 nM)之凍乾達比加群樣本，可獲得品質對照系統。品質對照樣本凝血時間量測及隨後使用校正曲線測定相應達比加群濃度允許測定檢定精確度。藉由比較達比加群品質對照樣本之已知目標濃度與使用凝血時間及校正曲線之此品質對照樣本之計算濃度來評估檢定精確度。

將傳遞含視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的本發明醫藥組合物歷時足以達成所需生理作用(亦即預防或治療血栓)之時間。醫藥組合物通常將以口服組合物形式一天傳遞兩次。組合物可投與歷時規定時間或無限期地投與。

當根據本發明方法投與時，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯向患者提供安全且治療有效之方法預防或治療血栓。視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯能夠預防血栓而不引起不利出血事件。

可將達比加群製為醫藥調配物，例如參看美國專利申請公開案第2005/0038077號；第2005/0095293號；第2005/0107438號；第2006/0183779號；及第2008/0069873號。另外，達比加群可與其他活性成份一起投與，例如參看美國專利申請公開案第2006/0222640號；第2009/0048173號；及第2009/0075949號。習知用於此項技術中之醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑可用以幫助治療成份之儲存、投與及/或所需作用。適合之載劑應穩定，亦即不能與調配物中之其他成份反應。此等載劑在此項技術中一般已知。醫

藥學上可接受之載劑、穩定劑及其類似物之調配及選擇的詳盡討論可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*(第18版；Mack Pub. Co.: Eaton, Pennsylvania, 1990)中，該文獻係以引用的方式併入本文中。

進一步認識到達比加群酯或其醫藥學上可接受之鹽可與抗血小板劑共投與。抗血小板劑包括環加氧酶抑制劑，諸如阿司匹林；二磷酸腺苷(ADP)受體抑制劑；磷酸二酯酶抑制劑；醣蛋白IIB/IIIA抑制劑；腺苷再吸收抑制劑；及其類似物。在一項實施例中，抗血小板劑為阿司匹林且每日投與小於或等於100 mg。

以說明之方式而非限制之方式提供以下實例。

實驗

PETRO及PETRO-Ex研究試驗結果

在患有持續性心房纖維顫動之患者中預防栓塞及血栓事件(PETRO)之2期研究中研究達比加群酯在患有心房纖維顫動之患者中的功效及安全性。此為在患有慢性心房纖維顫動之患者中，較之無阿司匹林之華法林標準抗凝血療法，達比加群酯(單獨或與阿司匹林(ASA)組合)之12週劑量探索研究。在此研究中，將502名患者隨機分組至華法林組(INR目標在2-3之間)或達比加群酯組(50 mg b.i.d.、150 mg b.i.d.及300 mg b.i.d.)及三個劑量之阿司匹林組(0 mg、81 mg及325 mg q.d.)。主要終點為出血事件及D-二聚體變化。在試驗中有2個全身性血栓栓塞事件，均在50 mg b.i.d.達比加群酯組中。在300 mg b.i.d.達比加群酯外加

ASA組中發生四個(6%)重大出血事件。小出血為劑量相關。在0.9%(432個中的4個)以達比加群酯治療之患者中發生轉胺酶升高>3倍正常值上限(ULN)。在以達比加群治療之患者中D-二聚體含量之變化與華法林相當。

為測定達比加群酯之長期安全性，已在PETRO研究中隨機分組至達比加群酯組且已完成治療而無結果事件之患者可參加擴展PETRO-Ex研究，將其資料呈現於本文中。

方法

在美國、丹麥、荷蘭及瑞典之52個中心進行PETRO-Ex研究。由督導委員會(Steering Committee)提出方案。由Boehringer Ingelheim進行資料管理及統計分析。由督導委員會提出統計分析計劃。所有作者均同意研究結果。

主要目標在於藉由測定重大出血事件、全身性血栓栓塞及肝功能測試異常之發生率來評估達比加群在患有心房纖維顫動之患者中之長期安全性及功效。

PETRO-Ex為對在PETRO試驗中隨機分組至達比加群組且根據方案完成其治療之患者的長期擴展研究。不同於對達比加群酯劑量為雙盲的PETRO研究，PETRO-Ex為開放標籤。在PETRO研究正進行之同時開始PETRO-Ex且最初保持研究者對患者治療組不知情直至PETRO完成。此後研究者對患者治療不知情為可能的。

描述性概括資料；不測試任何假設。基於起始時之治療分析事件。以各別治療中具有事件之患者數之形式以及校正至100患者年(100 patient years)之形式報導發生率。借

助於風險比及其95%信賴區間(2側)比較各治療之間之事件風險。

若患者滿足所有以下準則，則將其包括：年齡≥ 18歲，先前在PETRO研究中以達比加群治療且未提前停止療法；在參加PETRO研究之前ECG記錄到突發性、持續性或永久性(慢性)非風濕性心房纖維顫動，在招入PETRO研究中之前由ECG記錄；至少一種其他中風風險因素：高血壓、糖尿病、心臟衰竭或左心室功能障礙、先前缺血性中風或短暫性缺血發作，年齡大於75歲，及冠狀動脈疾病史(亦即先前MI、心絞痛、應力測試陽性、先前冠狀動脈介入或繞通手術，或由冠狀動脈血管攝影術診斷之動脈粥樣硬化病變)。自所有患者均獲得書面知情同意書。

若患者具有以下情形，則將其排除：賦予顯著增加之血栓栓塞事件風險的心臟瓣膜病(例如有臨床意義之二尖瓣狹窄或人工瓣膜)、在患者參加研究時計劃進行心臟電複律、對抗凝血療法之禁忌(先前顱內出血、在先前3個月內GI出血、先前使用華法林嚴重出血(以治療性國際標準化比值(INR))、定期使用非類固醇消炎藥、出血素質)以及在過去6個月內大出血(除GI出血外)及腎絲球濾過率≤30 mL/min之嚴重腎損傷。

使以50 mg b.i.d.完成PETRO之患者在進入PETRO-Ex研究(N=93名患者)後轉至150 mg q.d.。所有其他患者在其被PETRO研究接受時最初均維持在相同達比加群酯劑量。自長期試驗中排除在PETRO期間基於腎絲球濾過率≤50

mL/min而向下滴定至50 mg q.d.之患者；使以其他劑量向下滴定之患者維持以彼劑量之q.d.治療。

結果

在432名於PETRO研究中以達比加群治療之患者中，396名根據方案完成治療且其中，361名患者(91%)參加PETRO-Ex研究。PETRO研究之華法林組於PETRO-Ex中停止。在進入PETRO-Ex中時，患者平均69.7 ± 8.2歲，16.3%為女性，具有4.2年之心房纖維顫動中值持續時間及中值為2個之中風風險因素。在PETRO-Ex中基於研究者之判斷使用阿司匹林。

由於在若干月之延長治療(有或無阿司匹林)後300 mg b.i.d.組(N=162)中之高頻率重大出血事件，因此資料安全性及監測委員會(Data Safety and Monitoring Board，DSMB)推薦且督導委員會同意所有接收300 mg b.i.d.之患者均轉為300 mg q.d.或150 mg b.i.d.。類似地，在接受小於300毫克/天之劑量的治療組(N=103)中血栓栓塞事件頻率增加使得DSMB建議此等患者向上滴定(up-titrated)至300 mg q.d.或150 mg b.i.d.。督導委員會同意。大多數暴露係用150 mg b.i.d.劑量達比加群酯(683.9患者年)，接著300 mg q.d.(198.7患者年)、300 mg b.i.d.(82.0患者年)、150 mg q.d.(58.5患者年)及50 mg b.i.d.(23.5患者年)。全暴露反映兩個試驗PETRO與PETRO-Ex。

血栓栓塞事件及中風比率在150 mg b.i.d.達比加群酯(每年1%)及300 mg b.i.d.達比加群酯(每年1.2%)治療中為最

低。在以≤150毫克/天達比加群酯治療期間，按年計算之血栓栓塞事件比率為每100患者年5.0以上。

300 mg b.i.d.達比加群酯中之重大出血事件相應地高於150 mg b.i.d.及300 mg q.d.治療(每年12.2%相對於4.2%相對於2.5%)。在150 mg q.d.劑量中存在3個大出血。組合關於50 mg b.i.d.之資料，劑量≤150毫克/天時之大出血比率為每年3.7%(圖1)。當伴隨使用阿司匹林時出血事件比率顯著較高(每年8.5%相對於3.2%；風險比率2.70及CI 1.49-4.86)。五個大出血為致命的；4個用150 mg b.i.d.且1個用300 mg q.d.。此等致命出血中三者為顱內出血，一者為GI出血且一者為主動脈夾層。還存在一個非致命性顱內出血。

表1. PETRO及PETRO-Ex結果之概括

達比加群酯劑量	50 mg q.d.	50 mg b.i.d.	150 mg q.d.	300 mg q.d.	150 mg b.i.d.	300 mg b.i.d.	總計
所治療之個體	1	105	103	90	356	162	432
總暴露(患者年)	0.05	23.51	58.52	198.68	683.88	82.01	1046.66
大出血	0	0	3(5.1)	5(2.5)	29(4.2)	10(12.2)	44(4.2)
其中，無阿司匹林	0	0	3(6.5)	3(2.1)	18(3.2)	4(6.3)	26(3.2)
有阿司匹林	0	0	0	2(3.6)	11(8.7)	6(32.7)	19(8.5)
中風及全身性血栓栓塞	0	3(12.8)	3(5.1)	5(2.5)	7(1.0)	1(1.2)	20(1.9)
TIA	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
MI	0	0	0	1(0.5)	6(0.9)	0	7(0.7)
其他MACE	0	2(8.5)	0	1(0.5)	7(1.0)	1(1.2)	11(1.1)
導致過早停藥之不利事件	0	5(21.3)	8(13.7)	19(9.6)	67(9.8)	21(25.6)	120(11.5)
在30天內ALT或AST>3倍ULN且Bili>2倍ULN	0	0	0	1(0.5)	3 (0.4)	0	4(0.4)
ALT或AST>2倍ULN	0	0	2(3.4)	3(1.5)	21(3.1)	4(4.9)	30(2.9)
ALT或AST>3倍ULN	0	0	0	3(1.5)	13(1.9)	2(2.4)	18(1.7)
ALT或AST>5倍ULN	0	0	0	3(1.5)	7(1.0)	1(1.2)	11(1.1)

ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；Bili=總膽紅素；CNS=中樞神經系統；MACE=重大不利心臟事件；MI=心肌梗塞；TIA=短暫性缺血發作；ULN=正常值上限

在圖1中說明表1中呈現之資料。

在試驗過程期間，18名患者(每年1.7%)肝轉胺酶升高，

AST或ALT>3倍ULN，其中11名患者(每年1.1%)轉胺酶(AST或ALT)>5倍ULN。存在四名患者(每年0.4%)在轉胺酶升高>3倍ULN之30天內伴隨膽紅素升高>2倍ULN。所有此等情況均由替代性臨床原因造成。

18個AST或ALT>3倍ULN之病例中總計9者在研究之後具有解釋性臨床診斷。在16個治療中病例之10者中，LFT異常係以繼續達比加群來解決，且在5個病例中在停止達比加群之後解決；一名治療中LFT異常之患者死於咸信造成肝功能異常之心臟衰竭及敗血症。第二名結果未知之患者在產生肝功能異常之前三週已停止達比加群治療(因出血)(停止治療)。表2中呈現具有LFT異常及任何相關肝膽問題之個別患者之詳情。

表2. LFT異常之個別患者

年齡	性別	LFT異常		替代性診斷	對研究藥物進行之行動	最終結果/評論
		ALT/ULN	AST/ULN			
72	F	>3倍	>3倍	[孤立提高]	停止	康復
67	M	-	>5倍#	胰腺癌	[停止治療]	致命
78	F	>5倍	-	[孤立提高]	繼續	康復
76	M	>5倍#	>5倍#	膽石病	停止	康復
69	M	>5倍	>5倍	膽石病	繼續	康復
65	M	>3倍	-	腹瀉	繼續	康復
78	M	-	>5倍	敗血症	繼續	在LFT升高之後2個月，患者因心臟衰竭而死亡
62	M	-	>3倍	[孤立提高]	繼續	康復
78	M	>3倍	-	[孤立提高]	繼續	康復
64	F	>5倍	>3倍	[孤立提高]	停止	康復
81	M	>5倍	>3倍	[孤立提高]	[停止治療]	在LFT升高之前3週因出血事件而停止達比加群
74	F	>3倍#	>5倍#	膽結石	恢復	康復
51	M	-	>3倍	膽石病	繼續	康復
73	M	>3倍	-	肝炎	繼續	康復
73	F	>5倍#	>5倍#	膽囊炎	繼續	康復

68	F	>3倍	-	[孤立提高]	停止	康復
68	M	-	>5倍	[孤立提高]	停止	康復
63	M	-	>5倍	[孤立提高]	恢復	康復

#伴隨膽紅素升高至>2倍ULN
ALT =丙胺酸轉胺酶；AST =天冬胺酸轉胺酶；Bili =總膽紅素；F =女性；M =男性；ULN =正常值上限

在184名患者(51%)中記錄到嚴重不利事件，包括出血及血栓事件。所報導事件最常見之種類為心臟病(80名患者；22%)，其次為感染(34名患者；9.4%)、神經系統病症(33名患者；9.1%)及腸胃障礙(28名患者；7.8%)。除出血及血栓事件外，未出現特別型態。

重大出血事件

出血事件之發生率與劑量成比例地增加。重大出血事件在服用150 mg b.i.d.達比加群酯或150 mg b.i.d.以上達比加群酯之患者中最為頻繁，在300 mg b.i.d.達比加群酯組中報導具有最高比率。每日兩次300 mg之劑量不可耐受。150 mg b.i.d.劑量具有略高於在AF患者中最近抗凝血試驗中觀察到之比率的大出血比率(表3)。所有五個達比加群致命出血事件(每年0.5%)均發生在150 mg b.i.d.(4名患者)或300 mg q.d.(1名患者)中。每年0.4%之顱內出血比率在其他抗血栓試驗中報導之0.1%至0.6%之範圍內。伴隨使用ASA亦存在增加之出血風險。在下文較詳細討論之RELY臨床試驗中，不允許一天大於100 mg之阿司匹林劑量。

表3. 最近AF試驗與PETRO-Ex之間的比較

	SPORTIF III (2003)[12]	SPORTIF V (2005)[13]	ACTIVE W (2006)[15]	BAFTA (2007)[20]	PETRO-Ex
研究藥物或介入	華法林相對於希美加群(Ximelagatran)	華法林相對於希美加群	氯吡格雷+ASA相對於華法林	ASA 75 mg/d相對於華法林	達比加群酯150 mg b.i.d.相對於300 mg b.i.d.相對於300 mg q.d.相對於150 mg q.d.
N，參與者	3407	3922	6706	973	361
年齡(平均)	約70歲	71.6歲	70.2歲	81.4歲	69.7歲
男性	69%	69%	66%	55%	73%
平均追蹤	1.45年	1.66年	1.3年	2.7年	2.5年
心肌梗塞	1.1% (希美加群)0.6%(華法林)	1.0% (希美加群)1.4%(華法林)	0.6% (華法林)	1.1% (華法林)	0.7% (達比加群酯全劑量)
LFT異常>3倍ULN(每100患者年)	6% (希美加群)1%(華法林)	6% (希美加群)0.8%(華法林)	NR	NR	1.7% (達比加群酯全劑量)
重大出血事件(每100患者年)	1.3% (36 mg b.i.d.希美加群)1.7%(華法林)	2.4% (36 mg b.i.d.希美加群)3.1%(華法林)	2.2% (華法林)	1.9% (華法林)	3.2%* (150 mg b.i.d.達比加群酯)
中風及全身性栓塞(每100患者年)	1.6% (36 mg b.i.d.希美加群)2.3%(華法林)	1.6% (36 mg b.i.d.希美加群)1.2%(華法林)	1.5% (華法林)	1.7% (華法林)	1.0% (150 mg b.i.d.達比加群酯)

*出血率係在無伴隨使用阿司匹林下
ACTIVE W：心房纖維顫動氯吡格雷試驗加厄貝沙坦(Irbesartan)預防血管事件之試驗；BAFTA =老年人之伯明翰(Birmingham)心房纖維顫動治療試驗；LFT =肝功能測試；PETRO Ex =在患有持續性心房纖維顫動之患者中預防栓塞及血栓事件之擴展試驗；SPORTIF =在心房纖維顫動中使用口服直接凝血酶抑制劑來預防中風之試驗；ULN =正常值上限

功效或血栓栓塞事件

有限之資料表明達比加群酯在中風預防方面具有有前景之功效。在兩個最高劑量下，中風或全身性血栓栓塞事件比率為每年約1%，其為具有中至高中風風險之心房纖維顫動患者中所報導的最低比率之一。此類似於或優於目前標準口服標準療法，即華法林。目前此劑量以較大規模於3期試驗中研究。有趣的是，每日一次300 mg之中風比率高於150 mg b.i.d.，但此差異無統計學上顯著性。

風險-益處

來自達比加群酯之若干劑量之此縱向、開放標籤研究的

資料已建立功效與安全性之邊界。每日150 mg或150 mg以下之劑量似乎具有不可接受高比率之血栓栓塞事件與低出血率，而每日600 mg之劑量產生不可接受之出血比率，儘管中風風險較低。150 mg b.i.d.劑量之風險益處似乎優於300 mg q.d.，其具有較低中風比率但具有較高出血比率。分次劑量之藥物動力學得到2:1之峰谷血漿濃度比，而每日一次性給予之相同總劑量之峰谷血漿濃度比為6:1，此為所觀察到之差異的可能解釋。150 mg b.i.d.之劑量似乎在不具有其他大出血風險因素之患者中達到血栓栓塞事件與出血之間的最佳平衡。

自表1及圖1中呈現之資料，可得出每日兩次(b.i.d.)施用達比加群酯為較佳。由於一方面達比加群酯相當低之口服生物可用性及另一方面達比加群之相對較高清除率，因此b.i.d.給藥方案傳遞更恆定之達比加群血漿含量。

如藉由直接比較300 mg q.d.與150 mg b.i.d.治療方案所表明，在b.i.d.方案下相同日劑量之血栓栓塞事件總數較小。因此，對於相當之日劑量，b.i.d.劑量學優於q.d.。

表1及圖1中呈現之資料比較達比加群酯之各種劑量之血栓栓塞事件發生率及重大出血事件風險。前者(血栓栓塞事件發生率)係以每100年之血栓栓塞事件數表示，後者(重大出血事件風險)係以每100年之出血事件數表示。「年」或「個體年」為所有經治療之個體的(最後服藥日期-第一次服藥日期+1)總和/365.25。

當比較資料時，可得出結論：50 mg b.i.d.達比加群酯之

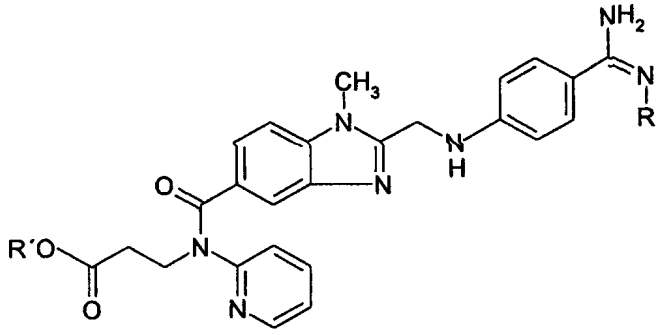
劑量具有每100年超過12個事件不足以達成令人滿意之血栓栓塞減輕。

此外，300 mg b.i.d.達比加群酯儘管產生較低血栓栓塞事件數(每100年約1個事件)，但引起相當高之出血事件數(每100年超過12個)，其將致使此劑量對於長期治療方案較不合適。

另一方面，較之150 mg b.i.d.，150 mg q.d.及300 mg q.d.之治療方案提供對血栓栓塞事件較小之防禦(對於150 mg q.d.約5個事件且對於300 mg q.d.為超過2個事件)，同時產生大約相同數量級之出血事件。

150 mg達比加群酯b.i.d.之治療方案一方面較之150 mg q.d.及300 mg q.d.提供對血栓栓塞事件更好之防禦且較之300 mg b.i.d.提供對出血事件更好之防禦，同時保持與300 mg b.i.d.相同程度之血栓栓塞防禦。因此，在不具有其他如上文所述及定義之大出血風險因素之患者中，上文較佳劑量範圍140 mg b.i.d.至160 mg b.i.d.，較佳150 mg b.i.d.被視為適於治療人類心房纖維顫動歷時3個月、較佳6個月、更佳9個月、更佳12個月、更佳24個月、更佳48個月且更佳10年或10年以上之時間段。

由於其前藥性質，因此根據本發明之治療方案可適用於其他式(III)之達比加群酯或鹽形式



(III)

其中R表示分子量達至300之任何酯部分，較佳具有式-C(O)-O-C_1-C_8烷基或-C(O)-O-C_3-C_8環烷基，其中烷基可視情況為分支鏈或非分支鏈且烷基及環烷基可視情況經取代，且R'表示-C_1-C_8烷基或-C_3-C_8環烷基，其中烷基可視情況為分支鏈或非分支鏈且烷基及環烷基可視情況經取代。

具有藉由施用根據本發明之達比加群酯可得之生物可用性的80%至125%、較佳80%至120%之經證實生物可用性的式(I)或式(III)化合物之任何調配或修飾亦可提供相同或相當之有益特性。將生物可用性理解為如FDA或EMEA所建議，參考已註冊(經批准)起源產品，以批准之通用產品程序應用於表明生物相等性的方法之結果。

本發明亦涵蓋包含140 mg至160 mg，較佳150 mg達比加群酯之劑量單位，及包含210 mg至230 mg，較佳220 mg達比加群酯之劑量單位以便治療心房纖維顫動。在一項較佳實施例中，劑量單位為固體形式，諸如錠劑、膠囊、顆粒、散劑及其類似物。舉例而言，下文調配物部分中呈現此等調配物。在一項特別較佳實施例中，固體形式為含有達比加群酯塗布於經分離酒石酸核心小球上之膠囊。在下

文調配物部分中描述特別較佳固體形式。

超過300人已完成PETRO與PETRO-Ex研究。此等人代表不同年齡及性別組且具有不同體重及體格。然而已發現上文討論之結果同樣適用於所有個體。

RELY臨床試驗結果

長期抗凝血療法之隨機化評估(RELY)研究為經設計在患有心房纖維顫動且具有高中風風險之患者中比較兩種劑量之達比加群與華法林的隨機化試驗。此研究之設計已公開於 Ezekowitz MD, Connolly SJ, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L及 Yusuf S, *Rationale and design of the RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared to dabigatran,* Am Heart J., 2009, 157:805-810，其係以其全文引用的方式併入本文中。

在非劣性試驗(non-inferiority trial)中，將18,113名患有心房纖維顫動且具有中風風險之患者隨機分組至盲化每日兩次110 mg或150 mg之固定劑量之達比加群組與非盲化調節華法林組。中位追蹤為2.0年且主要結果為中風或全身性栓塞。主要結果之比率為華法林每年1.70%相對於110 mg達比加群每年1.55%(相對風險0.91，95%信賴區間0.75至1.12；p[非劣性]<0.001)，且150 mg達比加群每年1.11%(相對風險0.66，95%信賴區間0.53至0.82；p[較優性]<0.001)。大出血之比率為華法林每年3.46%相對於110 mg達比加群每年2.74%(p=0.002)且150 mg達比加群每年

3.22%(p=0.32)。出血性中風之比率為華法林每年0.38%相對於110 mg達比加群每年0.12%(p<0.001)且150 mg達比加群每年0.10%(0.14-0.49；p<0.001)。死亡率為華法林每年4.13%相對於110 mg達比加群每年3.74%(p<0.12)且150 mg達比加群每年3.63%(p<0.047)。

因此，在患有心房纖維顫動之患者中，110 mg達比加群係與和華法林類似之中風及全身性栓塞比率但較低大出血比率相關聯。150 mg達比加群係與低於華法林之中風及全身性栓塞比率但類似大出血比率相關聯。因此，110 mg達比加群顯示比華法林療法改良之安定性且150 mg達比加群顯示比華法林療法改良之功效。

RELY試驗之詳述

方法

自44個國家之951個臨床中心募集患者。簡言之，若患者在篩檢時或在6個月內在心電圖上記錄到心房纖維顫動；及具有至少一種以下情形，則其為合格的：先前中風或短暫性缺血發作；左心室射血分數小於40%；在6個月內2級或2級以上紐約心臟協會(New York Heart Association)心臟衰竭症狀；年齡至少75歲；或年齡至少65歲，患有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。排除原因包括嚴重心臟瓣膜病症；14天內中風或6個月內嚴重中風；增加出血風險之病狀；肌酸酐清除率小於30 mL/min；活動性肝病；或妊娠。

在提供書面知情同意書之後，使用中心交互性自動化電

話系統將所有試驗參與者均隨機分配至兩種劑量之達比加群組或華法林組中的一組。以盲化之含有110 mg或150 mg之膠囊提供達比加群，每日服用兩次。以非盲化之1 mg、3 mg或5 mg錠劑提供華法林且至少每月量測INR來局部調節至2.0至3.0之國際標準化比值(INR)。藉由Rosendaal之方法(Rosendaal FR等人，*A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy,* Thromb Haemost, 1993, 69:236-239)計算治療範圍時間，從而排除第一週及停藥後之INR。將此等資料與最佳INR控制之建議報導回中心。允許伴隨使用阿司匹林(小於100毫克/天)或其他抗血小板劑。由於奎尼丁可能與達比加群相互作用，因此在試驗開始之後2年禁止奎尼丁。

在隨機化後14天、1個月及3個月、第一年中此後每3個月及接著每4個月追蹤患者直至研究結束。在第一年追蹤期間每月進行肝功能測試。在已追蹤6000名達比加群患者6個月或6個月以上之後預指定評估肝功能測試之後，資料監測委員會(Data Monitoring Committee，DMC)建議將肝功能測試減少為在定期就診時進行。

主要研究結果為中風或全身性栓塞。主要安全性結果為大出血。次要結果為中風、全身性栓塞及死亡。其他結果為心肌梗塞、肺栓塞、短暫性缺血發作及住院。主要淨益處-風險結果為中風、全身性栓塞、肺栓塞、心肌梗塞、死亡或大出血之組合。中風係定義為與主要腦動脈之區域一致之局灶性神經功能缺損的突然發作且分類為缺血性、

出血性或非特定中風。缺血性中風之出血性轉型不視為出血性中風。顱內出血包括出血性中風及硬膜下或蛛膜下出血。全身性栓塞為藉由成像、手術或驗屍記錄到的肢端或器官之急性血管閉塞。大出血定義為血色素含量降低至少2.0 g/L或輸血至少2單位血液或關鍵部位或器官中之症狀性出血。威脅生命之出血為大出血之子類，包括致命性出血、症狀性顱內出血、血色素降低5.0 g/L以上或需要輸血大於4單位血液或需要心肌收縮劑或必需手術之出血。所有其他出血均被視作小出血。

所有主要及次要結果事件均為盲化及雙重裁定。國際裁定者小組(international team of adjudicators)審查盲化後之使用本國語言之文件；或文件由獨立的小組翻譯且集中盲化。審查所有短暫性缺血發作以確保中風不被遺漏。為偵測可能未報導之事件，定期給予患者症狀問卷，且在不利事件及住院報導中詳細審查未報導之主要或次要結果。

統計分析

將初始分析設計為使用Cox比例危險模型(Cox proportional hazard modeling)測試是否任一劑量之達比加群均為非劣於華法林。為滿足非劣性假設，相對風險(達比加群：華法林)之一側97.5%信賴區間之上限需要降至1.46以下。此非劣性邊界係源自在心房纖維顫動中維生素K拮抗劑相對於對照物之試驗的統合分析(meta-analysis)，其使用相對風險(華法林：對照物)之95%信賴區間之下限。1.46之邊界將保證維生素K拮抗劑優於對照物50%之降

低中風或全身性栓塞的益處得以保持。為說明測試兩種達比加群劑量相對於華法林，吾人計劃測試兩個p值中最大值是否小於0.025(一側)，在該情況下兩種假設均被否決。若兩個p值中最大值大於0.025，則兩個p值中最小值必須小於0.0125(一側)以證明統計顯著性。所有分析均基於治療意願(intention-to-treat)。吾人計劃招收15,000名患者，吾人估計其將提供84%的有效性來評估各劑量達比加群之非劣性。在患者招收期間操作委員會(Operations Committee)在不知道出現治療作用下進行兩次方案變化。其使得實施平衡招收未用過華法林(曾經暴露於華法林少於61天)患者及經歷華法林之患者；且研究規模增大至18,000名患者以提高比較各達比加群劑量與華法林之統計有效性(statistical power)。由獨立DMC審查非盲化研究資料且進行2個預指定之期中功效分析，若達比加群之益處超過3個標準差且該益處在3個月後的重複分析中持續，則計劃建議研究終止。

患者特徵及追蹤

在2005年12月22日與2007年12月15日之間有18,113名患者被招收。治療組在基線平衡良好(表4)。平均年齡為71歲且64%為男性。一半患者經歷過華法林。平均CHADS2評分(中風風險之量度)為2.1。

最終追蹤在2008年12月15日與2009年3月15日之間進行。中位追蹤為2.0年且99.9%完成，其中20名患者失訪。110 mg達比加群、150 mg達比加群及華法林之停藥比率分

別為第1年14%、15%及10%，及第2.5年23%、25%及19%。用110 mg達比加群、150 mg達比加群及華法林之患者中分別有23.5%、21.6%及23.1%試驗中持續使用阿司匹林。用華法林之患者的平均治療範圍時間為64%。

表4：基線特徵

	110 mg b.i.d.達比加群	150 mg b.i.d.達比加群	華法林
隨機化數目	6015	6076	6022
平均年齡(歲)(SD)	71.4(8.6)	71.5(8.8)	71.6 (8.6)
平均重量(kg)(SD)	82.9 (19.9)	82.46 (19.4)	82.70 (19.7)
平均BP收縮(mmHg)(SD)	130.8(17.5)	131.0(17.6)	131.2(17.4)
平均BP舒張(mmHg)(SD)	77.0(10.6)	77.0 (10.6)	77.1 (10.4)
男性(%)	3865 (64.3)	3840 (63.2)	3809(63.3)
AF類型			
持續性(%)	1950 (32.4)	1909(31.4)	1930 (32.0)
突發性(%)	1929(32.1)	1978 (32.6)	2036 (33.8)
永久性(%)	2132 (35.4)	2188 (36.0)	2055(34.1)
$CHADS_2$評分**(平均值)(SD)	2.1(1.1)	2.2(1.2)	2.1(1.1)
0-1(%)	1958 (32.6)	1958 (32.2)	1862 (30.9)
2(%)	2088 (34.7)	2137 (35.2)	2230 (37.0)
3-6(%)	1968 (32.7)	1981 (32.6)	1933 (32.1)
先前中風或短暫性缺血發作(%)	1195(19.9)	1233 (20.3)	1195(19.8)
先前心肌梗塞(%)	1008 (16.8)	1029 (16.9)	968(16.1)
心臟衰竭(%)	1937 (32.2)	1934(31.8)	1922(31.9)
糖尿病(%)	1409 (23.4)	1402 (23.1)	1410 (23.4)
高血壓(%)	4738 (78.8)	4795 (78.9)	4750 (78.9)
基線藥療			
阿司匹林	2404 (40.0)	2352 (38.7)	2442 (40.6)
ARB或ACE I	3987 (66.3)	4053 (66.7)	3939 (65.5)
β-阻斷劑	3784 (62.9)	3872 (63.7)	3719(61.8)
胺碘酮	624 (10.4)	665 (10.9)	644 (10.7)
斯達汀(Statin)	2698 (44.9)	2667 (43.9)	2673 (44.4)
質子泵抑制劑	812(13.5)	847 (13.9)	832 (13.8)
H_2受體拮抗劑	225 (3.7)	241 (4.0)	256 (4.3)
未經歷華法林*	3011(50.1)	3049 (50.2)	2929 (48.6)

*藉由曾經使用<2個月之維生素K拮抗劑的研究定義
**CHADS2評分=常見中風風險層理評分，充血性心臟衰竭、高血壓、年齡≥ 75、糖尿病，各得1分，且先前中風或TIA(16)，得2分
縮寫：AF =心房纖維顫動，ARB =血管收縮素受體阻斷劑，ACE-I =血管收縮素轉化酶抑制劑，斯達汀= HMG-CoA還原酶抑制劑

主要結果

在182名用110 mg達比加群之患者(每年1.55%)、133名

用150 mg達比加群之患者(每年1.11%)及198名用華法林之患者(每年1.70%)中發生中風或全身性栓塞(表5及圖2)。達比加群之兩種劑量均非劣於華法林(p<0.001)。150 mg達比加群亦優於華法林(相對風險[RR] 0.66，95%信賴區間[CI] 0.53至0.82；p<0.001)，但110 mg達比加群並不優於華法林(RR 0.91，95% CI 0.75至1.12；p=0.37)。出血性中風之比率華法林為每年0.38%，相比而言110 mg達比加群為每年0.12%(RR 0.31，95% CI 0.17至0.56；p<0.001)且150 mg達比加群為每年0.10%(RR 0.26，95% CI 0.14至0.49；p<0.001)。

表5：功效結果

	110 mg達比加群 N=6015		150 mg達比加群 N=6076		華法林 N=6022		110 mg達比加群相對於華法林			150 mg達比加群相對於華法林			150 mg達比加群相對於110 mg達比加群		
事件	N	比率	N	比率	N	比率	RR	CI	P	RR	CI	P	RR	CI	P
中風或全身性栓塞	182	1.55	133	1.11	198	1.70	0.91	0.75-1.12	<0.001 (NI) 0.37 (sup)	0.66	0.53-0.82	<0.001 (NI) <0.001 (sup)	0.72	0.58-0.90	0.004
中風	171	1.45	121	1.01	184	1.58	0.92	0.75-1.14	0.44 (sup)	0.64	0.51-0.81	<0.001 (sup)	0.70	0.55-0.88	0.002
出血性	14	0.12	12	0.10	45	0.38	0.31	0.17-0.56	<0.001 (sup)	0.26	0.14-0.49	<0.001 (sup)	0.85	0.39-1.83	0.67
缺血性或非特定	159	1.35	110	0.92	141	1.21	1.12	0.89-1.41	0.32 (sup)	0.76	0.59-0.98	0.034 (sup)	0.68	0.53-0.87	0.002
非致殘中風改良蘭氏評分(Modified Rankin)0-2	60	0.51	43	0.36	68	0.58	0.87	0.62-1.24	0.45 (sup)	0.62	0.42-0.91	0.01 (sup)	0.71	0.48-1.05	0.08
致殘或致命中風改良蘭氏評分3-6	112	0.95	80	0.67	118	1.01	0.94	0.73-1.22	0.65 (sup)	0.66	0.50-0.88	0.005 (sup)	0.70	0.53-0.94	0.02
心肌梗塞	86	0.73	89	0.74	63	0.54	1.35	0.98-1.87	0.069 (sup)	1.38	1.00-1.91	0.048 (sup)	1.02	0.76-1.38	0.89

肺栓塞	14	0.12	18	0.15	11	0.09	1.26	0.57-2.78	0.56 (sup)	1.61	0.76-3.42	0.21 (sup)	1.27	0.63-2.56	0.50
首次住院	2311	25.1	2430	26.7	2458	27.5	0.92	0.87-0.97	0.003 (sup)	0.97	0.92-1.03	0.34 (sup)	1.06	1.00-1.12	0.04
血管性死亡	288	2.42	273	2.27	317	2.69	0.90	0.77-1.06	0.19 (sup)	0.84	0.72-0.99	0.038 (sup)	0.94	0.79-1.11	0.44
所有死亡	445	3.74	437	3.63	487	4.13	0.90	0.79-1.03	0.12 (sup)	0.88	0.77-1.00	0.047 (sup)	0.97	0.85-1.11	0.66

NI =非劣性，sup =較優性
比率=比率/100人年
CI=95%信賴區間

其他結果

任何原因造成之死亡率華法林為每年4.13%，相比而言110 mg達比加群為每年3.74%(RR 0.90，95% CI 0.79至1.03；p=0.12)，且150 mg達比加群為每年3.63%(RR 0.88，95% CI 0.77至1.00；p=0.047)。心肌梗塞發生比率華法林為每年0.54%且達比加群更為經常；110 mg為每年0.73%(RR 1.35，95% CI 0.98至1.87；p=0.069)，且150 mg為每年0.74%(RR 1.38，95% CI 1.00至1.91；p=0.048)。

出血

大出血比率華法林為每年3.46%，相比而言110 mg達比加群為每年2.74%(RR 0.79，95% CI 0.68至0.92；p=0.002)，且150 mg達比加群為每年3.22%(RR 0.93，95% CI 0.81至1.07；p=0.32)(表6)。威脅生命之出血、顱內出血及全部出血的比率華法林高於任一劑量之達比加群。腸胃大出血比率150 mg達比加群高於華法林。

表6：出血及淨益處

	110 mg達比加群		150 mg達比加群		華法林		110 mg達比加群相對於華法林			150 mg達比加群相對於華法林			150 mg達比加群相對於110 mg達比加群		
事件	N	比率	N	比率	N	比率	RR	CI	P	RR	CI	P	RR	CI	P
任何大出血	318	2.74	375	3.22	396	3.46	0.79	0.68-0.92	0.002	0.93	0.81-1.07	0.32	1.17	1.01-1.36	0.04
-威脅生命之出血	143	1.21	175	1.47	210	1.80	0.67	0.54-0.83	<0.001	0.82	0.67-1.00	0.047	1.21	0.97-1.51	0.09
-其他大出血	196	1.67	226	1.92	208	1.80	0.93	0.77-1.14	0.50	1.07	0.89-1.29	0.48	1.14	0.95-1.39	0.17
小出血	1566	16.22	1787	18.87	1930	21.03	0.79	0.74-0.84	<0.001	0.91	0.86-0.97	0.005	1.16	1.08-1.24	<0.001
大出血或小出血	1740	18.38	1977	21.39	2141	23.92	0.78	0.74-0.84	<0.001	0.91	0.86-0.97	0.002	1.16	1.09-1.23	<0.001
顱內出血	25	0.21	36	0.30	85	0.72	0.29	0.19-0.45	<0.001	0.41	0.28-0.61	<0.001	1.42	0.86-2.37	0.17
顱外出血	295	2.24	342	2.93	314	2.73	0.93	0.79-1.09	0.38	1.07	0.92-1.25	0.36	1.15	0.99-1.35	0.08
腸胃大出血	133	1.13	182	1.54	120	1.03	1.10	0.86-1.41	0.43	1.50	1.19-1.89	<0.001	1.36	1.09-1.70	0.007
中風、全身性栓塞、肺栓塞、心肌梗塞死亡或大出血	842	7.37	830	7.22	900	7.99	0.92	0.84-1.01	0.097	0.90	0.82-0.99	0.04	0.98	0.89-1.08	0.66

比率：比率/100人年
CI：95%信賴區間

所有p值均關於較優性。出血性中風算作表5中之中風，大出血/威脅生命之出血，且為表6中顱內出血之部分。

淨益處-風險結果係由重大血管事件、大出血及死亡組成。此組合終點之比率華法林為每年7.99%，相比而言110 mg達比加群為每年7.37%(RR 0.92，95% CI 0.84至1.01；p=0.097)且150 mg達比加群為每年7.22%(RR 0.90，95% CI 0.82至0.99；p=0.04)。

達比加群劑量比較

較之110 mg劑量，150 mg達比加群降低中風或全身性栓塞之風險(p=0.004)。此差異主要係由缺血性或非特定病原學之中風的減少造成，而出血性中風之比率兩組中類似。在該等劑量之間，血管性死亡率或總死亡率不存在差異。另一方面，較之110 mg達比加群，150 mg增加大出血風險(p=0.04)以及增加腸胃出血、小出血及全部出血。淨臨床益處兩種劑量幾乎相同。

不利事件及肝功能測試

對於達比加群，與消化不良有關之不利事件增加(表7)。對於任一劑量之達比加群，血清天冬胺酸或丙胺酸轉胺酶升高大於3倍正常值上限之發生頻率不高於華法林。

表7：研究藥物停藥、不利事件及肝功能測試

	110 mg達比加群 (%) N=6015	150 mg達比加群 (%) N=6076	華法林(%) N=6022
研究藥物停藥			
一年	XXXX (14)	XXXX (15)	XXXX (10)
兩年	XXXX (23)	XXXX (25)	XXXX (19)
停藥原因：			
患者決定	XXX (7.3)	XXX (7.8)	XXX (6.2)
結果事件	XXX (3.2)	XXX (2.7)	XXX (2.2)
SAE**	156 (2.6)	158 (2.6)	95(1.6)
腸胃障礙†	XXX (2.7)	XXX (2.8)	XXX (0.8)
腸胃出血	XXX (1.0)	XXX (1.4)	XXX (0.9)
不利事件*			
消化不良**	367(6.1)	345(5.7)	83 (1.4)
眩暈	457 (7.6)	458 (7.6)	555 (9.3)
呼吸困難	497 (8.3)	525 (8.7)	550 (9.2)
周邊水腫	446 (7.5)	442 (7.3)	453 (7.6)
疲勞	370 (6.2)	367(6.1)	353 (5.9)
咳嗽	319(5.3)	310(5.1)	345 (5.8)
胸痛	288(4.8)	355(5.9)	342 (5.7)
背痛	295 (4.9)	289(4.8)	331 (5.5)

關節痛	249 (4.2)	313(5.2)	328 (5.5)
鼻咽炎	314(5.2)	309(5.1)	327 (5.5)
腹瀉	355(5.9)	367(6.1)	327 (5.5)
心房纖維顫動	303(5.1)	313(5.2)	326 (5.4)
尿道感染	242 (4.0)	253 (4.2)	315(5.3)
上呼吸道感染	266 (4.4)	261(4.3)	297 (5.0)
肝功能測試異常			
ALT或AST>3倍ULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT或AST>3倍ULN，伴隨膽紅素>2倍ULN	11(0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)
肝膽不利事件			
肝膽病症(SAE)¶	25 (0.4)	28 (0.5)	25 (0.4)
肝膽病症(AE)£	121(2.0)	123 (2.0)	132 (2.2)

†包括疼痛、嘔吐及腹瀉。
*包括在>5%全部群體中報導之不利事件。
基於在研究治療時發生之報導。
**華法林發生頻率低於任一劑量之達比加群($p<0.001$)。
ALT＝丙胺酸轉胺酶，AST＝天冬胺酸轉胺酶，AE＝不利事件，SAE＝嚴重不利事件，ULN＝正常值上限。
¶需要住院之臨床及/或生物化學肝功能障礙。
£黃疸、噁心及嘔吐、腹痛、癢、嗜睡及疲勞

重要子群

對於大多數預指定子群，未見到與達比加群(任一劑量)之治療作用的顯著相互作用(圖3)。在達比加群之治療作用與先前華法林經歷之間無顯著相互作用。儘管達比加群80%經腎排泄，但與基線計算肌酸酐清除率無相互作用。

討論

在RELY試驗中，在患有心房纖維顫動且具有中風風險之患者中，將達比加群之兩種盲化固定劑量方案(110 mg每日兩次及150 mg每日兩次)與調節劑量華法林相比較。關於中風或全身性栓塞之主要功效終點，兩種達比加群劑量均非劣於華法林。另外，關於中風或全身性栓塞，較高劑量為較優的，且關於大出血，較低劑量為較優的。此外，較高劑量之達比加群與少於華法林之總死亡及血管原

因死亡相關聯。

先前設法鑑別用於患有心房纖維顫動之患者之安全且有效之華法林替代物的研究所有均遭受特定限制。氯吡格雷與阿司匹林之組合比單獨之阿司匹林更有效(ACTIVE研究者, *Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation,* N Engl J Med. 2009, 360)，但有效性低於華法林(ACTIVE研究者之ACTIVE寫作組, *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial,* Lancet, 2005, 367:1903-1912。皮下艾卓肝素(idraparinux)比華法林更有效，但具有實質更高之出血風險，Amadeus研究者等人，*Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial,* Lancet, 2008年1月26日, 371(9609):315-321。先前直接凝血酶抑制劑希美加群似乎具有與華法林類似之功效及安全性，但經發現具有肝毒性，Deiner HC, *Executive Steering Committee Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Pooled Analysis from the SPORTIF III and V Studies,* Cerebrovasc Dis, 2006, 21:279-293。相反，在肝功能測試之連續量測中，達比加群無肝

毒性之跡象。

華法林療法最具破壞性之併發症為顱內出血，尤其出血性中風。較之阿司匹林，華法林之顱內出血風險加倍，Hart, RG, 前述。因此兩種劑量之達比加群的重要優勢在於其較之華法林使此併發症增少三分之二以上而未損害針對缺血性中風之功效。華法林之大出血比率在此研究中高於一些先前試驗(Deiner HC，前述；ACTIVE研究者，前述；ACTIVE研究者之ACTIVE寫作組，前述)。此因為此研究中大出血之更包括性定義而部分地得以解釋。使用較高達比加群劑量時腸胃出血增加，但其他部位之出血比率總體較低。為增強達比加群之吸收，需要低pH值。因此，達比加群膠囊含有塗布達比加群之具有酒石酸核心之小球。此酸度可解釋兩種達比加群劑量中消化不良症狀發生率之增加及150 mg劑量中腸胃出血風險之增加。

達比加群之益處可部分地由以下事實加以解釋：尤其較之難以控制之華法林，每日兩次給予達比加群因具有12至17小時之消除半衰期而降低抗凝血作用之變化性。華法林廣泛抑制凝血作用(抑制因子II、VII、IX、X、蛋白質C及S)。藉由選擇性地僅抑制凝血酶，達比加群可達成抗血栓功效，同時保持凝血系統中之一些其他止血機制以減輕可能之出血。

研究之限制為其使用開放標籤華法林，可能在事件之報導或裁定中引入偏見；及其相對較短之追蹤持續時間。不盲化經調節劑量華法林之決定係基於具有最現實之華法林

給藥之目標及預期華法林非盲化在事件之時經常發生。華法林抗凝血作用之控制可與先前報導之全球臨床試驗中(具有64%之治療範圍時間)相當，儘管本實驗中一半患者未用過華法林，即具有良好控制之可能性較小之組(Rosendaal FR等人，前述；ACTIVE研究者，前述)。

就總體益處及風險而言之淨結果在兩種劑量之達比加群之間相當。然而，此總體相似性係由於以下事實：150 mg達比加群之較低缺血性風險由110 mg達比加群之較低出血性風險平衡。此等研究結果表明達比加群之劑量可能視特定患者風險特徵而定，但並未在吾人之試驗中特別測試此概念。臨床研究結果表明使用150 mg b.i.d.可能呈醫藥學上可接受之酸加成鹽形式之達比加群酯在不具有其他如上文所述及定義之大出血風險因素的患者中尤佳。

總之，吾人在患有心房纖維顫動且具有中風風險的患者中比較兩種劑量之達比加群與華法林。110 mg達比加群與較之華法林類似之中風及全身性栓塞比率及較低大出血比率相關聯。150 mg達比加群與較低中風及全身性栓塞比率及類似大出血比率相關聯。

禁忌及特別警告及預防

以達比加群治療存在若干禁忌：已知對達比加群或達比加群酯或對一種產品賦形劑過敏；具有嚴重腎損傷(肌酸清除率<30 mL/min)之患者；出血性表現、活動性出血、具有出血素質之患者，或具有自發性或藥理學止血損傷之患者；具有有臨床意義之出血風險之器官病變，包括最近

6個月內之出血性中風；脊椎或硬膜外導管留置及在移除後第一小時之患者；及伴隨奎尼丁、維拉帕米等之治療，或者伴隨P-gp抑制劑。

肝損傷：患有中度及嚴重肝損傷(Child-Pugh分類B及C)或預期對存活具有任何影響之肝病(包括(但不限於)肝酶持續性升高>2倍正常值上限(ULN))，或A、B或C型肝炎，或預期對存活具有任何影響)之患者於臨床試驗中排除。因此，在此群體中一般不建議使用達比加群酯。

出血性風險：由於藥理學作用模式，因此使用達比加群酯主要可導致出血併發症風險增加。另外，已知諸如腎功能或強P-gp抑制劑共藥療(comedication)之因素以不同程度提高達比加群血漿含量。如已在不同臨床組中所示，達比加群血漿含量提高並不自動引起出血風險提高。在彼等情況下，當已知此等因素提高出血風險且超過臨床益處時，適當時給予劑量學建議。若不同多元因素可能引起未知出血性風險，則建議謹慎監測患者之出血併發症徵兆。

本發明較佳係關於治療不以出血併發症風險增加為特徵之患者。在此等患者中，建議用於預防中風之劑量學及劑量為150 mg b.i.d.。

在以下可能增加出血性風險之情形中一般需要密切觀察(尋找出血或貧血症徵兆)：(a)最近活組織檢查、重大外傷，或在腦、脊椎或眼科手術之後不久；(b)治療易於增加出血性風險，如達比加群酯與作用於止血或凝血之治療聯合可能增加出血性風險；及(c)細菌性心內膜炎、先天性或

後天性出血病症、活動期潰瘍及血管發育異常性腸胃疾病及出血性中風(6個月)。

另外，出血風險增加可經由與一些伴隨藥療之特定藥物動力學或藥效學相互作用而發生，且以下治療一般不應伴隨達比加群酯投與：未分化肝素及肝素衍生物、低分子量肝素(LMWH)、磺達肝素(fondaparinux)、地西盧定(desirudin)、溶血栓劑、GPIIb/IIIa受體拮抗劑、聚葡萄糖、磺吡酮、利伐沙班(rivaroxaban)、普拉格雷(prasugrel)及維生素K拮抗劑。應注意未分化肝素可以維持中心靜脈或動脈導管開放必需之劑量投與。已知與達比加群酯伴隨口服施用強P-gp抑制劑維拉帕米、奎尼丁或胺碘酮提高達比加群血漿濃度，亦可引起出血風險提高。

調配物

較佳將達比加群酯調配為甲烷磺酸鹽(WO 03/074056)。以下實例用於說明根據本發明之劑型及其已應用於此專利申請案中提及之臨床試驗中之製造方法。

製造用於所提及臨床試驗中之醫藥組合物之方法特徵在於一系列單獨步驟。首次，由醫藥學上可接受之有機酸產生核心1。在本發明之範疇內，使用酒石酸製備核心1。接著藉由噴霧於分離懸浮液2上將由此獲得之核心物質1轉化為所謂經分離酒石酸核心3。藉助於塗布處理以一或多個方法步驟將隨後製備之達比加群懸浮液4噴霧於此等包覆包衣之核心3上。最終，將由此獲得之活性物質小球5裝於適合之膠囊中。

藉由空氣噴射篩檢測定酒石酸粒徑

量測裝置及設置

量測裝置：空氣噴射篩，例如Alpine A 200 LS

篩：　　視需要

所置重量：10公克/篩

持續時間：1分鐘/篩，接著各自1分鐘直至最大重量損失為0.1 g

製備樣本/提供產品

將物質轉移至研缽中且藉由密集搗碎來破壞任何存在之塊狀物。將具有橡膠密封及蓋子之篩置於天平上，調零，且將10.0 g經搗碎之物質稱重於篩上。將篩連同其內容物、橡膠密封及蓋子置於裝置上。將計時器設為1分鐘且藉由空氣噴射篩檢歷時此時間來處理該物質。接著將殘餘物稱出及記錄。重複此方法直至在空氣噴射篩檢<0.1 g之後殘餘物重量減少為止。

實例1：製備起始小球

將480 kg水加熱至50℃且在具有盤形底及攪拌器之習知混合容器中在攪拌下添加120 kg阿拉伯膠(acacia/gum arabic)。在恆溫下繼續攪拌直至獲得透明溶液。一旦出現透明溶液(通常在1至2小時之後)，即在攪拌下添加600 kg酒石酸。在恆溫下添加酒石酸，同時繼續攪拌。在添加結束之後，再攪拌混合物約5至6小時。

將1000 kg酒石酸添加至緩慢旋轉(3轉/分鐘)之具有噴霧及粉末施用單元(例如Driamat 2000/2.5)之無孔水平盤中。

在噴霧開始之前，獲取酸之樣本以篩檢分析。所討論之酸為粒度在0.4-0.6 mm範圍內之酒石酸粒子。將上文方法獲得之酸橡膠溶液噴霧於由此提供之酒石酸粒子上。在噴霧期間，將所提供之空氣量調節至1000 m^3/h及35℃-75℃。差壓為2毫巴且盤之轉速為9轉/分鐘。噴嘴應配置在距離填充物350-450 mm之處。

藉由以下步驟交替噴霧酸橡膠溶液。在約4.8 kg酸橡膠溶液已噴霧於粒度為0.4-0.6 mm之酒石酸粒子上且溶液已分配之後，將約3.2 kg酒石酸粉末噴灑於潮濕酒石酸粒子上。所討論之酒石酸粉末係由粒度<50微米之細酒石酸粒子組成。總共需要800 kg酒石酸粉末。在酒石酸粉末已噴灑上且分配之後，乾燥噴霧物質直至達到約40℃之產物溫度。此後又噴上酸橡膠溶液。

重複此等循環直至酸橡膠溶液用盡。在方法結束後，酸小球在盤中以3 rpm乾燥240分鐘。為防止乾燥結束後結塊，每小時以3 rpm進行間歇程序3分鐘。在此情況下，此意謂該盤係以一小時間隔以3 rpm旋轉3分鐘且接著靜置。接著將酸小球轉移至乾燥器中。其接著在60℃乾燥48小時。最終，藉由篩檢分析測定粒度分布。直徑0.6-0.8 mm之粒度對應於該產物。此部分應佔>85%。

實例2：分離起始小球

為製備分離懸浮液，將666.1 kg乙醇置於混合容器中且在約600 rpm攪拌下添加羥基丙基甲基纖維素(33.1 kg)且溶解。接著在相同條件下添加0.6 kg二甲聚矽氧烷。在使用

前不久，再次在攪拌下添加滑石(33.1 kg)，且懸浮。

將1200 kg酸小球傾入塗布設備(例如GS-Coater Mod. 600/Mod. 1200)中且在其中在旋轉盤中以上述分離懸浮液以連續噴霧法噴霧，對於1200 kg混合物在32 kg/h之噴霧速率下或對於600 kg混合物在21 kg/h之噴霧速率下持續若干小時。亦以達至70℃之空氣供應連續乾燥小球。

在GS-Coater排空之後，藉由篩檢分級分離經分離之起始小球。儲存直徑≤1.0 mm之產物部分且進一步使用。

實例3：製備達比加群酯懸浮液

將26.5 kg羥基丙基纖維素添加至配備槳式攪拌器之1200 L混合容器中之720 kg異丙醇中且攪拌混合物直至完全溶解(約12至60小時，約500 rpm)。一旦溶液透明，即在攪拌(400 rpm)下添加132.3 kg達比加群酯甲烷磺酸鹽(多晶型物I)，且再攪拌混合物約20至30分鐘。接著在恆定攪拌速率下添加21.15 kg滑石，且在相同速度下再繼續攪拌歷時約10至15分鐘。上述步驟較佳在氮氣氛圍下進行。

藉由使用UltraTurrax攪拌器進行均質化約60至200分鐘來打碎任何所形成之凝塊狀物。在整個製造方法中懸浮液溫度不應超過30℃。

攪拌懸浮液直至準備用於進一步處理以確保無沈積發生(在約400 rpm下)。

若懸浮液儲存在30℃以下，則其應在至多48小時內經進一步處理。舉例而言，若懸浮液在22℃下製造及儲存，則其可在60小時內經進一步處理。舉例而言，若懸浮液係在

35℃下儲存，則其應在至多24小時內經進一步處理。

實例4：製備達比加群酯活性物質小球

使用具有無孔容器之水平盤(GS Coater Mod. 600)。與流體化床方法相反，懸浮液係藉由「頂部噴霧」方法而噴霧於旋轉盤中小球之流體化床上。其係經由直徑1.4 mm之噴嘴噴霧。乾燥空氣經由所謂浸漬葉片(immersion blade)通入小球床中，且經由塗布機後壁中之開口傳出。

向水平盤中裝入320 kg根據實例2獲得之酒石酸小球且加熱小球床。一旦達到43℃之產物溫度即開始噴霧。噴上900 kg先前根據實例3製備之懸浮液，首先在20 kg/h之噴霧速率下噴霧2小時，接著在24 kg/h下及0.8巴噴霧壓力下噴霧。恆定地攪拌懸浮液。供應之空氣的溫度至多75℃。供應之空氣量為約1900 m^3/h。

接著在水平盤中(5轉/分鐘)在至少30℃、至多50℃之空氣流入溫度及500 m^3/h之空氣流入量下乾燥小球歷經約1至2小時之時段。

接著將325 kg由此獲得之小球再次負載於水平盤中且加熱至43℃。噴上900 kg先前根據實例3製備之懸浮液，首先在20 kg/h之噴霧速率下噴霧2小時，接著在24 kg/h下及0.8巴之噴霧壓力下噴霧。恆定地攪拌懸浮液。供應之空氣的溫度至多75℃。供應之空氣量為約1900 m^3/h。

接著在水平盤中(5轉/分鐘)在至少30℃、至多50℃之空氣流入溫度及500 m^3/h之空氣流入量下乾燥小球歷經約1至2小時之時段。

接著使經乾燥之小球穿過篩孔尺寸為1.6 mm之振動篩，且儲存於具有乾燥劑之容器中直至需要進一步處理。

組份	每膠囊[mg]
達比加群酯甲烷磺酸鹽	172.95(1)
阿拉伯膠	8.86
酒石酸	177.14
羥甲基丙基纖維素2910	4.46
二甲基聚矽氧烷350	0.08
滑石	34.41
羥基丙基纖維素	34.59
HPMC膠囊	90(3)
總計	522.4
(1)等於150 mg游離達比加群酯 (3)約90 mg之膠囊重量	

儘管在上文中已經提及但於下文再次概括本發明之尤佳實施例。本發明係關於預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，其中該患者不具有重大出血事件風險因素，該方法包含向患者投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.，較佳220 mg b.i.d.視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。該方法尤佳包含投與劑量>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.，較佳220 mg b.i.d.上文以實例方式揭示之醫藥組合物形式的達比加群酯。

本發明此外係關於視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯的用途，其用於製造預防患有心房纖維顫動之患者中風的藥物，其中該患者不具有重大出血事件風險因素，其中該用途包含每日兩次投與劑量為>150 mg至300 mg，較佳220 mg之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式之達比加群酯。該用途尤佳包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.，較佳220 mg b.i.d.之上文以實例方式揭示之

醫藥組合物形式的達比加群酯。

本發明亦關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風之藥物，其中該患者不具有重大出血事件風險因素，該藥物包含劑量為>150 mg至300 mg，較佳220 mg之視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式的達比加群酯。該藥物尤佳適於每日兩次投與。該藥物尤佳包含投與劑量為>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.，較佳220 mg b.i.d.之上文以實例方式揭示之醫藥組合物形式的達比加群酯。

【圖式簡單說明】

圖1：PETRO及PETRO-Ex研究中之血栓栓塞及重大出血事件。個體年(Subject-years)=所有隨機化個體之(研究終止日期-隨機化日期+1)總和/365.25；

圖2：每日兩次110 mg及150 mg達比加群及華法林(W=華法林；D110=110 mg b.i.d.達比加群；D150=150 mg b.i.d.達比加群)之中風或全身性栓塞之累積風險；及

圖3：根據重要患者子群，與華法林相比，達比加群對主要結果之作用。

201022238

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：98138139

※ 申請日：98.11.10 ※IPC 分類：A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

以達比加群酯(DABIGATRAN ETEXILATE)或其鹽類治療或預防血栓較傳統華法林(WARFARIN)療法具改良功效的方法

METHOD FOR TREATING OR PREVENTING THROMBOSIS USING DABIGATRAN ETEXILATE OR A SALT THEREOF WITH IMPROVED EFFICACY OVER CONVENTIONAL WARFARIN THERAPY

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的方法，其中該患者不具有重大出血事件之風險因素，該方法包含向該患者投與劑量>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.(每日兩次)之達比加群酯(dabigatran etexilate)，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

三、英文發明摘要：

A method for preventing stroke in a patient suffering from atrial fibrillation, wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the method comprising administering to the patient a dosage of >150 mg b.i.d. to 300 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的藥物，其中該患者不具有重大出血事件風險因素，該藥物包含劑量>150 mg至300 mg之達比加群酯(dabigatran etexilate)，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。
2. 如請求項1之藥物，其適於b.i.d.(每日兩次)投與。
3. 一種預防或治療有需要之患者血栓且較習知華法林(warfarin)療法降低重大出血事件、出血性中風、顱內中風或死亡風險的藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，其中該患者在10天內未經歷手術。
4. 如請求項3之藥物，其中該患者在42天內未經歷手術。
5. 如請求項4之藥物，其中該患者在90天內未經歷手術。
6. 如請求項5之藥物，其中該重大出血事件為威脅生命之出血事件。
7. 如請求項3之藥物，其中該患者具有高於一般群體之出血風險。
8. 如請求項3之藥物，其中該患者具有至少一種重大出血事件之風險因素。
9. 如請求項3之藥物，其中該患者不具有重大出血事件之風險因素。
10. 一種預防具有至少一種中風、血栓或栓塞風險因素之患者中風且與習知華法林療法相比降低重大出血事件或死亡風險的藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150

mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

11. 如請求項10之藥物，其中該中風、血栓或栓塞風險因素係選自由以下組成之群：

(a)年齡至少為75歲；

(b)具有中風史；

(c)具有短暫性缺血發作史；

(d)具有血栓栓塞事件史；

(e)患有左心室功能障礙；

(f)年齡至少為65歲且患有高血壓；

(g)年齡至少為65歲且患有糖尿病；

(h)年齡至少為65歲且患有冠狀動脈疾病；及

(i)年齡至少為65歲且患有周邊動脈疾病。

12. 如請求項10之藥物，其中該重大出血事件為威脅生命之出血事件。

13. 如請求項10之藥物，其中該患者患有心房纖維顫動。

14. 如請求項3中任一項之藥物，其中該患者經監測出血不利事件。

15. 如請求項14之藥物，其中若該監測測到出血不利事件，則該患者開始接受110 mg b.i.d.達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

16. 如請求項14或15之藥物，其中該監測進行至少3個月之時段。

17. 如請求項14或15之藥物，其中該監測進行至少6個月之

時段。

18. 如請求項14或15之藥物，其中該監測進行至少1年之時段。

19. 一種預防或治療有需要之患者血栓的藥物，其適於每日兩次投與且包含投與劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，其中該患者不適於習知華法林療法。

20. 一種預防或治療習知華法林療法為禁忌的有需要之患者血栓的藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

21. 如請求項3之藥物，其中患者之肌酸清除率大於30 mL/min。

22. 如請求項3之藥物，其中若該患者之肌酸清除率為30 mL/min或30 mL/min以下，則停止投與該藥物。

23. 如請求項3至13中任一項之藥物，其用於投與至少3個月。

24. 如請求項3至13中任一項之藥物，其用於投與至少6個月。

25. 如請求項3至13中任一項之藥物，其用於投與至少9個月。

26. 如請求項3至13中任一項之藥物，其用於投與至少12個月。

27. 如請求項3至13中任一項之藥物，其用於投與至少48個

月。

28. 一種降低患有華法林治療之病狀之患者不利事件風險的藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

29. 如請求項28之藥物，其中該病狀為SPAF。

30. 如請求項28之藥物，其中該不利事件為出血。

31. 一種預防患有心房纖維顫動之患者中風的藥物，其包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，供必要時投與以維持該患者體內達比加群(dabigatran)血漿含量在約20 ng/mL至約180 ng/mL之間，其中該患者具有比習知華法林療法低的重大出血事件風險。

32. 如請求項31之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約43 ng/mL至約143 ng/mL之間。

33. 如請求項31之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約50 ng/mL至約120 ng/mL之間。

34. 如請求項31之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約50 ng/mL至約70 ng/mL之間。

35. 如請求項31之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約60 ng/mL至約100 ng/mL之間。

36. 如請求項31之藥物，其中該重大出血事件為威脅生命之出血事件。

37. 如請求項31至36中任一項之藥物，其中該等達比加群血漿含量係使用標準化凍乾達比加群法測定。

38. 一種在有需要之患者中預防或治療血栓且預防重大出血事件、出血性中風、顱內中風或死亡之藥物，其包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，供必要時投與以維持該患者體內達比加群血漿含量在約20 ng/mL至約180 ng/mL之間，其中該患者具有比習知華法林療法低的重大出血事件風險，且其中該患者在10天內未經歷手術。

39. 如請求項38之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約43 ng/mL至約143 ng/mL之間。

40. 如請求項38之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約50 ng/mL至約120 ng/mL之間。

41. 如請求項38之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約50 ng/mL至約70 ng/mL之間。

42. 如請求項38之藥物，其中該等達比加群血漿含量在約60 ng/mL至約100 ng/mL之間。

43. 如請求項38之藥物，其中該重大出血事件為威脅生命之出血事件。

44. 如請求項38至43中任一項之藥物，其中該等達比加群酯血漿含量係使用標準化凍乾達比加群法測定。

45. 一種治療心房纖維顫動之藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

46. 如請求項45之藥物，其用於投與3個月及3個月以上。

47. 如請求項45之藥物，其用於投與6個月及6個月以上。

48. 如請求項45之藥物，其用於投與9個月。

49. 如請求項45之藥物，其用於投與12個月。

50. 如請求項45之藥物，其用於投與24個月。

51. 如請求項45之藥物，其用於投與48個月。

52. 如請求項45之藥物，其用於投與10年。

53. 一種劑量單位，其包含150 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，用於治療心房纖維顫動。

54. 一種治療心房纖維顫動之藥物，其在b.i.d.治療方案下對於如請求項48之劑量單位生物相等性(bioequivalent)在80%至125%內。

55. 一種套組，其包含：

(a)一種治療心房纖維顫動之藥物，其包含固體劑量單位>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

(b)關於每日兩次使用一個固體劑量之說明書。

56. 一種預防患有心房纖維顫動有中風風險之患者中風之藥物，其包含固定劑量之達比加群，等於劑量>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之達比加群酯，其中主要結果之中風或全身性栓塞事件在2.0年之中位追蹤(follow-up)中不劣於非盲調節之華法林治療，中風或全身性栓塞不劣於習知華法林療法。

57. 一種用於患有心房纖維顫動有中風風險之患者中風之藥物，其包含固定劑量之達比加群，等於劑量>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.達比加群酯，在2.0年之中位追蹤

中，主要結果之大出血比率與非盲調節之華法林治療相比降低。

58. 一種治療有中風風險之心房纖維顫動的藥物，其包含固定劑量之達比加群，等於劑量>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.達比加群酯，在2.0年之中位追蹤中，主要結果之死亡率與非盲調節之華法林治療相比降低。

59. 如請求項56至58中任一項之藥物，其包含達比加群前藥，對於劑量>150 mg b.i.d.至300 mg b.i.d.之達比加群酯，生物相等性在80%至125%範圍內。

60. 如請求項56至58中任一項之藥物，其包含達比加群前藥，以對應於b.i.d.治療方案施用之劑量>150 mg至300 mg達比加群酯的達比加群酯甲烷磺酸鹽之量，生物相等性在80%至125%範圍內。

61. 如請求項1、3、10、19、20、28、31、38、45、54及56至58中任一項之藥物，其進一步包含抗血小板劑或與該藥劑共投與。

62. 如請求項61之藥物，其中該抗血小板劑為阿司匹林(aspirin)且每日投與小於或等於100 mg。

63. 如請求項61之藥物，其中該抗血小板劑為阿司匹林、雙嘧達莫(dipyridamole)、氯吡格雷(clopidogrel)、阿昔單抗(abciximab)、依非巴特(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)、依前列醇(epoprostenol)、鏈球菌激酶(streptokinase)或血纖維蛋白溶酶原活化劑。

64. 如請求項1、3、10、19、20、28、31、38、45、54及56

至58中任一項之藥物，其進一步包含抗心律不整劑或與該藥劑共投與。

65. 如請求項64之藥物，其中該抗心律不整劑為鉀通道阻斷劑、鈉通道阻斷劑、β阻斷劑或鈣通道阻斷劑。

66. 如請求項64之藥物，其中該抗心律不整劑為奎尼丁(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)、丙吡胺(disopyramide)、利多卡因(lidocaine)、美西律(mexiletine)、妥卡胺(tocainide)、苯妥英(phenytoin)、氟卡尼(flecainide)、恩卡尼(encainide)、普羅帕酮(propafenone)、莫雷西嗪(moracizine)、普萘洛爾(propranolol)、艾司洛爾(esmolol)、美托洛爾(metoprolol)、噻嗎洛爾(timolol)、阿替洛爾(atenolol)、麥達龍(miodarone)、索他洛爾(sotalol)、多非利特(dofetilide)、伊布利特(ibutilide)、伊拉帕米(erapamil)、地爾硫卓(diltiazem)、胺碘酮(amiodarone)、溴苄胺(bretylium)、維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓、腺苷或地高辛(digoxin)。

67. 如請求項66之藥物，其中該抗心律不整劑為奎尼丁。

68. 一種預防或治療有需要之患者血栓且與習知華法林療法相比降低心血管死亡風險之藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

69. 一種預防或治療有需要之患者血栓且與習知華法林療法相比降低血管性死亡風險之藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫

藥學上可接受之鹽形式。

70. 一種預防或治療有需要之患者血栓且與習知華法林療法相比降低所有原因(all-cause)死亡風險之藥物，其適於每日兩次投與且包含劑量>150 mg至300 mg達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

71. 一種製備如請求項1至52、54及56至70中任一項之藥物的方法，其包含使用達比加群酯，視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

八、圖式：

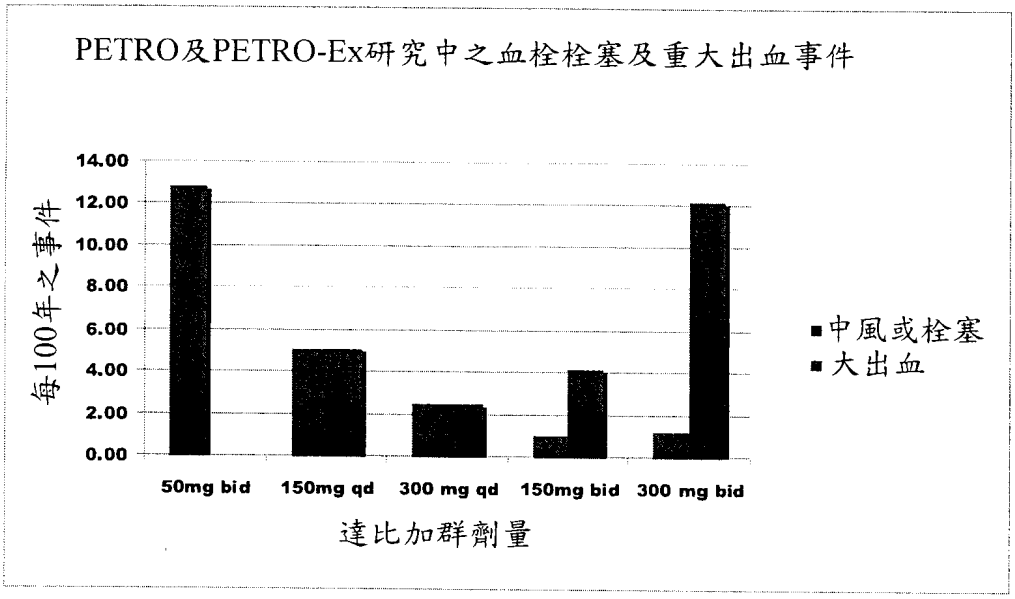
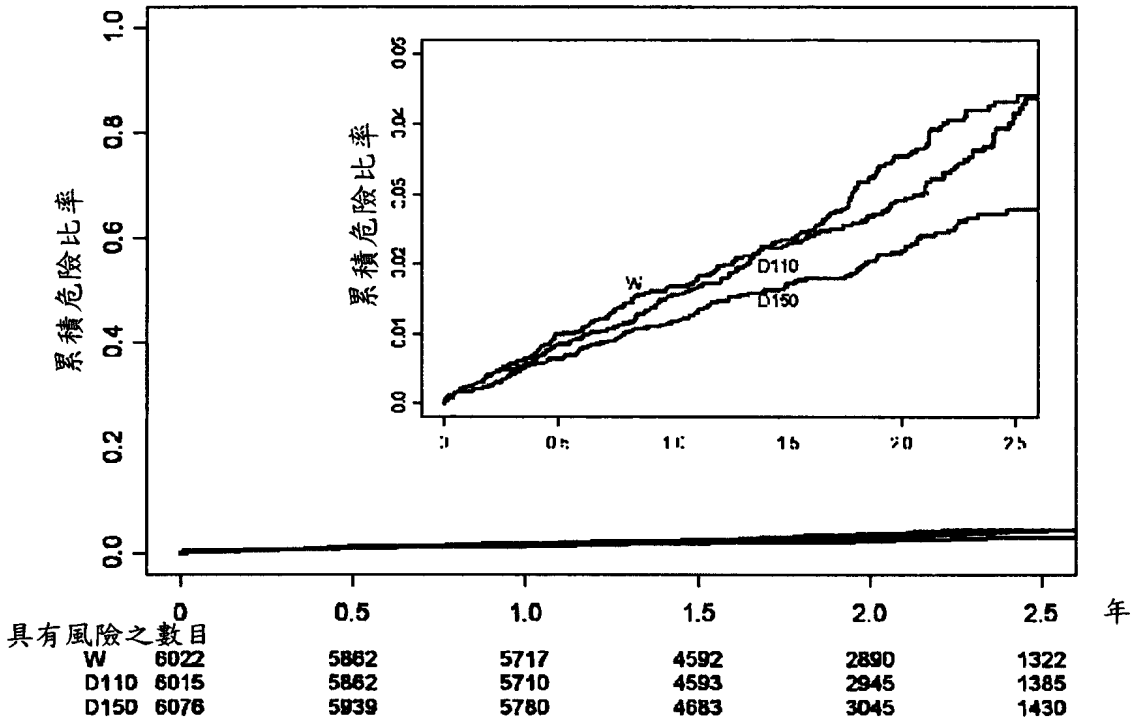

PETRO及PETRO-Ex研究中之血栓栓塞及重大出血事件
每100年之事件
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
50mg bid
150mg qd
300 mg qd
150mg bid
300 mg bid
達比加群劑量
中風或栓塞
大出血

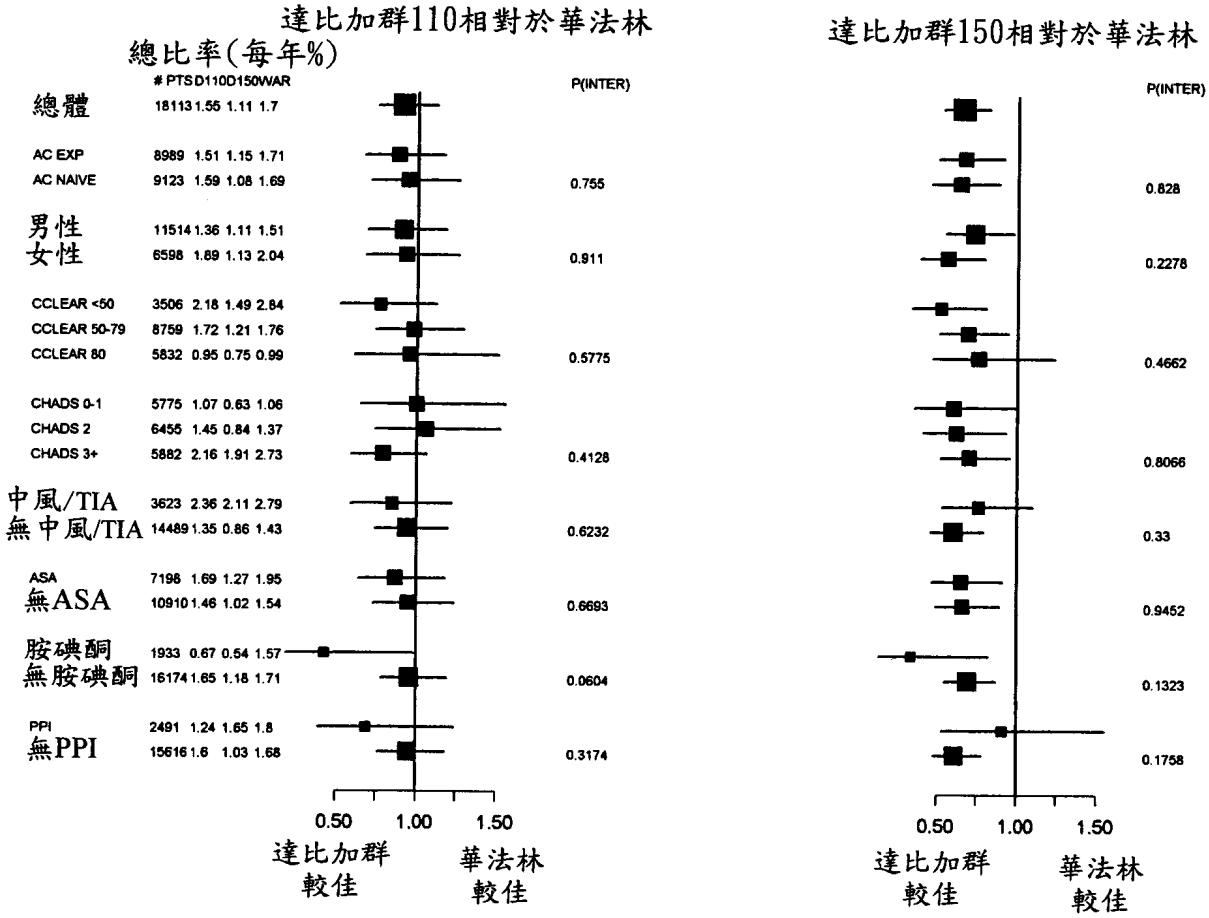
圖1



具有風險之數目

W	6022	5862	5717	4592	2890	1322
D110	6015	5862	5710	4593	2945	1385
D150	6076	5939	5780	4683	3045	1430

圖2



各須狀線表示相對風險（達比加群：華法林）及中風或全身性栓塞結果之95% CI。
縮寫：AC EXP=經歷抗凝血處理；AC Naive=未經抗凝血處理，其定義為曾經使用維生素K拮抗劑療法少於61天；CCLEAR=使用科克羅夫特-高爾特法（Cockcroft-Galt method）計算之肌酸酐清除率；ASA，胺碘酮且PPI係指基線使用阿司匹林、胺碘酮或質子泵抑制劑；
且P(inter)為相互作用之p值。

圖3

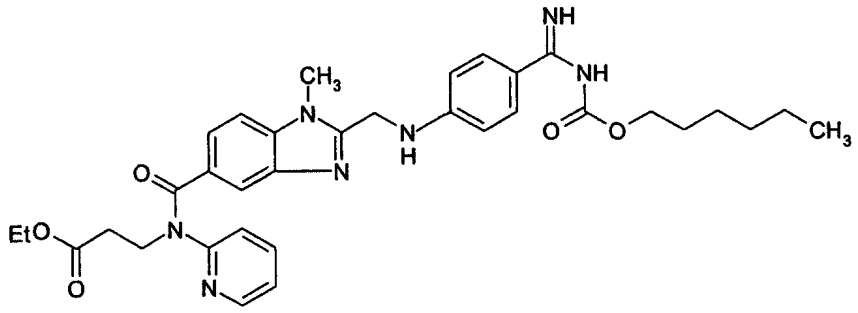
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（1）圖。

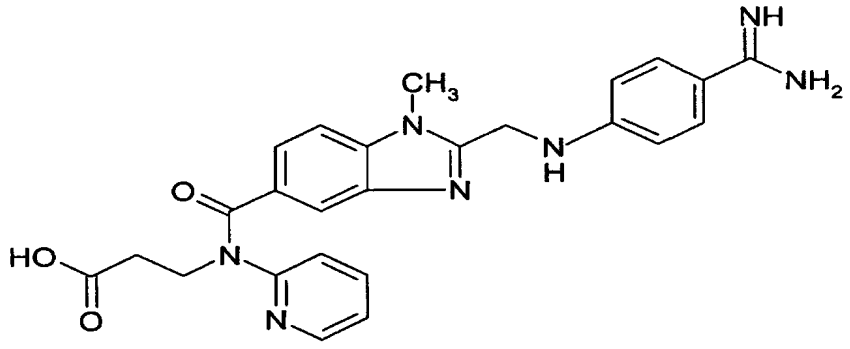
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



(II)