



(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 201206452 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100122496

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/727 (2006.01)*

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/28 歐洲專利局

10305690.9

(71)申請人：安萬特醫藥公司(法國) AVENTIS PHARMA S.A. (FR)

法國

(72)發明人：迪斯崔 多明尼奎 DESTREE, DOMINIQUE (FR)；羅森 法蘭西卡 LAWSON, FRANCESCA (US)；羅倫佐托 克里斯堤里 LORENZATO, CHRISTELLE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

用於骨科手術中抗血栓治療並具增進效益－風險概況之瑟莫羅培林 (SEMULOPARIN)
SEMULOPARIN FOR USE AS AN ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN ORTHOPAEDIC
SURGERY WITH IMPROVED BENEFIT-RISK PROFILE

(57)摘要

本發明係關於一種瑟莫羅培林(semuloparin)或其醫藥可接受鹽作為接受重大骨科手術之病患抗血栓治療之用途，其中該用途相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況。



(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 201206452 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100122496

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/727 (2006.01)*

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/28 歐洲專利局

10305690.9

(71)申請人：安萬特醫藥公司(法國) AVENTIS PHARMA S.A. (FR)

法國

(72)發明人：迪斯崔 多明尼奎 DESTREE, DOMINIQUE (FR)；羅森 法蘭西卡 LAWSON, FRANCESCA (US)；羅倫佐托 克里斯堤里 LORENZATO, CHRISTELLE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

用於骨科手術中抗血栓治療並具增進效益－風險概況之瑟莫羅培林 (SEMULOPARIN)
SEMULOPARIN FOR USE AS AN ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN ORTHOPAEDIC
SURGERY WITH IMPROVED BENEFIT-RISK PROFILE

(57)摘要

本發明係關於一種瑟莫羅培林(semuloparin)或其醫藥可接受鹽作為接受重大骨科手術之病患抗血栓治療之用途，其中該用途相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於瑟莫羅培林(semuloparin)或其醫藥可接受鹽作為接受重大骨科手術之病患之抗血栓治療之用途，其中該用途相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況。

【先前技術】

瑟莫羅培林或 AVE5026(sanofi-aventis實驗室編碼)屬於新一代半合成肝素。其係一種新穎超低分子量肝素，具有2000至3000道爾頓之平均分子量及源自高抗Xa因子活性(介於145與180 U/mg之間，~160 U/mg之平均值)及殘餘抗IIa因子活性(小於5 U/mg，平均~2 U/mg)之新穎抗血栓概況。其可藉由利用磷腈鹼選擇性及控制性解聚肝素獲得，如(例如)Journal of Thrombosis and Haemostasis，2009，vol.7，1143-1151，及專利申請案WO 02/08295及特定言之，WO 2004/033503所述。呈其鈉鹽形式之瑟莫羅培林已於臨床發展上用於預防靜脈血栓性栓塞。

目前，低分子量肝素(LMWH)、合成戊醣黃達肝素(fondaparinux)或調整劑量抗維生素K係預防靜脈血栓性栓塞疾病之主要治療法。

接受手術之病患具有罹患術後靜脈血栓性栓塞(下文稱為「VTE」)之實質風險。此外，許多住院病患具有關於VTE之其他風險因素。為了避免術後靜脈血栓性栓塞併發症，血栓症準則(ACCP準則)建議將抗血栓藥物用於特定類

型的手術病患。於此等藥物中，LMWH依諾肝素(enoxaparin)係於手術群體中具有最高臨床記錄且於此治療中具有最大臨床用途之醫藥VTE預防劑。依諾肝素具有3800至5000道爾頓之平均分子量，介於90與125 IU/mg之間之抗Xa因子活性及20至35 IU/mg之抗IIa因子活性。

此等療法甚為有效，但此等藥物之抗血栓性質伴隨出血風險。

本申請者現已發現一種不屬於LMWH類之產物(即，超低分子量肝素(ULMWH)瑟莫羅培林)，其在用於骨科手術時展現具優勢之效應-風險概況。

【發明內容】

因此，本發明之主要內容係具有2000至3000道爾頓之平均分子量、145至180 U/mg之抗Xa因子(抗-FXa)活性及小於5 U/mg之抗IIa因子(抗-FIIa)活性之超低分子量肝素(ULMWH)，其用作接受重大骨科手術之病患之有效及安全抗血栓治療，其中該用途相較於標準抗血栓治療，在關於預防靜脈血栓性栓塞及死亡上具有增進之效益-風險概況。

上述抗-FXa及抗-FIIa活性係擷用歐洲藥典(European Pharmacopeia)上已生效之LMWH專題文章，在發色受質上進行醯胺分解方法測量，該方法係使用改含PEG6000(聚乙二醇6000)替代白蛋白之tris-NaCl pH 7.4緩衝液作為復水緩衝液，且使用具有159 U/mg之抗-FXa活性及2.9 U/mg之抗-FIIa活性之ULMWH參考物。其效能係由使用ULMWH

內參照標準而產生之單位/mg表示。實際上，當針對LMWH標準物校準ULMWH時，以濃度/稀釋度為函數下，在抗-FIIa活性之例行測定法中會觀察到缺少平行性。上述ULMWH參考物之抗-FXa及抗-FIIa活性已相對於國際LMWH標準物，於可獲得平行性之稀釋範圍內測定。根據已生效之歐洲藥典(「劑量與生物分析結果之統計分析(Statistical analyses of dosages and biological assays results)」)之§5.3探討劑量結果。

更特定言之，以上ULMWH係瑟莫羅培林，因此本發明之主要內容係用作接受重大骨科手術之病患之抗血栓治療之瑟莫羅培林，其中該用途相較於標準抗血栓治療，在關於預防靜脈血栓性栓塞及死亡上具有增進之效益-風險概況。

於本發明架構內，術語「瑟莫羅培林」涵蓋其任何醫藥可接受鹽，特定言之，其鈉鹽。因此，咸了解術語「瑟莫羅培林」於本文中應視為「瑟莫羅培林或其任何醫藥可接受鹽」。

根據本發明，以下術語具有如下定義：

- 「治療」係指對視為具有可能導致肺栓塞之血栓性栓塞病理學(特定言之，靜脈血栓性栓塞(VTE)(如深層靜脈靜脈血栓症))風險之個體投與療法。因此，應理解，如本發明所使用之術語「治療」係指靜脈血栓性栓塞之預防性治療；

- 「病患」係指具有VTE風險且適宜接受靜脈血栓性栓

塞預防之病患；

-於本發明架構內，「效益-風險概況」係指相較於標準抗血栓治療，具有類似安全性之增進效能。「效益-風險概況」於本發明架構內亦可視為「效益對風險比值」。

根據本發明，抗血栓治療之效能係藉由測量靜脈血栓性栓塞事件，包括深層靜脈栓塞、非致命性肺栓塞及死亡之發生概率來評估，而抗血栓治療之安全性係以出血事件，更特定言之，臨床相關出血或大出血之發生率測量。

術語「臨床相關出血」表示涉及：

- 大出血，或
- 臨床相關非大出血

之出血事件。

大出血表示與以下至少一項有關之任何明顯出血(可目視觀察到，包括藉由超音波、灌洗或腹部電腦斷層攝影掃描)：

- 致命性出血(導致死亡之主要原因)；
- 於關鍵區域或器官，如顱內、脊柱內、眼內、腹膜後、關節內或心包、或肌肉內導致腔室症候群之症狀性出血；
- 相較於第一次手術後血色素值或最近出血前血色素值，造成手術後血色素值下降2 g/dl(1.24 mmol/l)或更多，或導致手術後輸血兩個或更多個單位之全血或紅血球之出血；
- 導致侵入性診斷或治療性介入(例如，再手術、於手術

位置進行針抽吸、胃鏡檢查、結腸鏡檢查，等等)之出血；

- 循環代償失調(與導致收縮壓[SBP]<90 mmHg或需要輸注大量流體或血管加壓素支撐以維持SBP≥90 mmHg之明顯出血有關)。

臨床相關非大出血定義為：

- 需要手術或醫藥介入之皮膚血腫，不包括創傷血腫。需要介入(例如針抽吸)之創傷血腫根據上述定義裁定為大出血(導致侵入性診斷或治療介入-例如，再手術、於手術位置針抽吸、胃鏡檢查、結腸鏡檢查，等等之出血)。此外，不需手術或醫藥介入之非平常創傷血腫可裁定為臨床相關非大出血；

- 需要手術或醫藥治療(即填塞)之鼻出血；

- 非主要由儀器導致之肉眼可見血尿症(即難以插入導管)；

- 由明顯出血事件引起(健康護理專業人員)非預定接觸/關注，但不符合大出血標準(即，靜脈穿刺後長時間出血，等等)。

於本發明一項實施例中，標準抗血栓治療係由INN(國際非專屬名稱)依諾肝素下已知之LMWH組成。

於本發明之另一實施例中，如上定義之ULMWH涉及與依諾肝素治療相較使靜脈血栓性栓塞或死亡發生風險下降25%，而不增加出血發生率，下文將更詳細描述。

於本發明之另一實施例中，如上定義之ULMWH係用作

接受重大骨科手術之病患之抗血栓治療，且該用途涉及相較於標準抗血栓治療對於預防深層靜脈栓塞具有增進之效益-風險概況。深層靜脈栓塞表示有凝血塊在下肢之深層靜脈中。

於本發明之另一實施例中，該抗血栓治療投與接受膝蓋置換手術、髌部置換手術或髌部骨折手術之病患。由以下本發明之詳細說明可瞭解，該抗血栓治療係在手術後投與病患，持續約1週。

更特別地，該抗血栓治療係投與接受髌部置換手術之病患。

根據本發明，如上定義之ULMWH係以20 mg日劑量投與至具有正常腎功能之病患或具有輕微或中度腎受損之病患。就具有嚴重腎受損之病患而言，該ULMWH係以10 mg日劑量投與。

根據本發明，病患之腎功能係根據利用熟知Cockcroft-Gault公式計算得到之肌酐清除率(CL_{cr})估算值定義，且根據以下特性分類：

- 正常肝功能：CL_{cr}>80 ml/分鐘；
- 輕微腎受損：50≤CL_{cr}≤80 ml/分鐘；
- 中度腎受損：30≤CL_{cr}<50 ml/分鐘；
- 嚴重腎受損：CL_{cr}<30 ml/分鐘。

利用如上定義ULMWH之治療宜以每日一次方式投藥。如本文所使用，「每日」意指每隔24小時加或減2小時投與。該治療宜投藥7至10天。

於本發明中，藉由III期臨床試驗之綜合分析，於臨床上證明增進之效益-風險概況。應理解，「III期臨床試驗」係指涉及大量病患組之多中心、隨機、雙盲研究，旨在決定性評估該藥物相較於現有標準治療具有何等有效性及安全性。

如本文所使用，術語「用於...中之ULMWH」應視為等同術語「ULMWH於...中之用途」或「ULMWH於製備用於...中之藥劑中之用途」。

本發明亦係關於如上定義之ULMWH於製造可用作接受重大骨科手術之病患之抗血栓治療之藥劑中之用途，其中該用途涉及其相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況。如上所述之實施例亦適用於該用途。特定言之，該用途係藉由III期臨床試驗之綜合分析，於臨床上證明。

本發明亦係關於一種製造物品，其包含：

-包裝物質

-選自具有2000至3000道爾頓之平均分子量、145至180 U/mg之抗-FXa活性及小於5 U/mg之抗-FIIa活性之ULMWH之化合物，特定言之，瑟莫羅培林或其醫藥可接受鹽，及

-包含於該包裝物質內之標籤或包裝插頁，其指示該化合物對於防止接受重大骨科手術之病患靜脈血栓性栓塞(VTE)及死亡係有效及安全(更特定言之，該化合物相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況)。

如上所述之本發明實施例亦適用於此製造物品。

【實施方式】

於描述本發明時，將可參照本發明之以下實例更清晰理解，該等實例僅供說明用，且無意限制本發明。

使用以下縮寫：

CIAC：中央獨立評審委員會

CLcr：肌酐清除率

DVT：深層靜脈栓塞

IP：研究性產物

PE：肺栓塞

UFH：未分離肝素

LMWH：低分子量肝素

OR：勝算比

q.d.：每日(每日一次)

s.c.：經皮下

SRI：嚴重腎受損

VTE：靜脈血栓性栓塞

95% mid-p CI: 95% mid-p可信區間

實例1：製備瑟莫羅培林

藉由使用磷腈鹼：2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,2,3-二氮雜磷雜苯(BEMP)化學選擇性解聚經其苄基酯衍生物活化之肝素，獲得呈其鈉鹽形式之瑟莫羅培林。可以回收呈其鈉鹽形式之瑟莫羅培林之半合成路徑描述於專利申請案 WO 02/08295及 WO 2004/033503，及 Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, vol. 7, 1143-1151中。此製程獲得具有2000至3000道爾頓之平均分子量

(平均約2400 Da)，介於145與180 U/mg之間之抗-Xa因子活性(~160 U/mg之平均值)及小於5 U/mg之殘餘抗-IIa因子活性(平均~2 U/mg)之瑟莫羅培林。

實例2：骨科手術中之效能及安全性綜合分析

2.1：膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究：進行多國、多中心、隨機、雙盲研究，對比AVE5026與依諾肝素對於接受選擇性(Elective)膝蓋置換手術之病患預防靜脈血栓性栓塞之效能及安全性。

1) 研究目的

該研究之主要目的係對比在手術後7至10天期間每日一次(q.d.)皮下(s.c.)注射20 mg AVE5026(10 mg用於SRI病患)與每日兩次(b.i.d)s.c.注射30 mg依諾肝素(20 mg q.d.用於SRI病患)時，對於接受選擇性膝蓋置換手術之病患預防發生靜脈血栓性栓塞之效能。此研究之第二目的係評估AVE5026於接受選擇性膝蓋置換手術之病患中之安全性，及記錄在此群體中之AVE5026曝露量。

2) 研究設計

於篩選期間(於手術前2周內)確定合格病患，及複審後進行隨機分組(於手術前一天或手術當天)。

對合格病患進行隨機分派，考量病患之地理區域及篩選時之CLcr估算值(<或≥30 ml/分鐘)。

在最後IP注射的當天或於第10天(視何種情況先發生)結束治療訪視。於第7天至第11天期間進行雙側靜脈攝影。於第35至42天安排追蹤訪視。

因此，研究進行之最久時間期為42天，包括至多7至10天之治療期及在第35至42天期間訪視之追蹤期。

3) 病患

於研究時，由總共1150名病患隨機分組。

符合以下準則之病患適宜錄取至該研究中：

-在研究開始前6個月或以上曾進行過選擇性膝蓋置換手術或修補過先前植入膝蓋假體中之至少一部件。

-書面簽署知情同意書。

將符合以下準則中之一之病患自選錄至研究之人員中排除：

- 1.低於法定年齡限制(依國家而異)。
- 2.於研究開始前的3個月內曾進行過任何重大骨科手術。
- 3.僅進行聚乙烯襯墊置換之選擇性膝蓋手術。
- 4.因膝蓋置換後感染而在兩段式置換關節成形術中之第一階段。
- 5.於第一次IP注射前尚未止血。
- 6.於最近12個月內曾出現DVT或PE之臨床癥兆或症狀或已知靜脈炎後症候群。
- 7.已知對碘或造影染料敏感，及對靜脈造影具有之任何禁忌症。
- 8.於隨機分組前的2週內或計畫在研究治療期間進行會影響VTE發病率之任何治療或療程，如：
 - 經腸外投與抗凝血劑(UFH、LMWH[例如，依諾肝素、

達肝素(dalteparin)、那曲肝素(nadroparin)]、磺達肝素、比伐盧定(bivalirudin)、水蛭素)

-口服抗凝血劑(維生素K拮抗劑)

-GPIIb/IIIa拮抗劑：阿昔單抗(abciximab)、依替巴肽(eptifibatide)、雅瑞縮(tirofiban)

-溶血栓劑

-葡聚糖

-腿部間歇式充氣加壓治療(IPC)

9.已知進行式惡性疾病。

10.不可能遵守協定之受試者(例如，不合作姿態、無法返回進行追蹤門診、於出院後無法接受健康護理專業人員每日注射及不可能完成研究者)。

11.於隨機分組之前最後30天或5個半衰期(視何者較長而定)中，曾藉由任何研究性產物或研究性裝置治療。

12.過去曾與AVE5026之任何接觸。

13.主動大出血。

14.與在依諾肝素鈉存在下之抗血小板抗體之陽性活體外測試有關之血小板減少症。

15.已知對依諾肝素鈉過敏(例如，瘙癢、風疹、過敏性反應)。

16.已知對肝素或豬產物過敏。

17.有提高出血風險之病況，如細菌性心內膜炎、先天性或後天性出血病變、活性潰瘍性及血管發育異常性胃腸道疾病、出血性休克、或於腦、脊柱或眼科手術後不久。

18.晚期腎病(肌酐清除率估算值 <10 ml/分鐘)或洗腎之病患。

19.孕婦或哺乳期女性。

20.於研究期間未依照同意書中針對避孕所定義用於控制出生之高效避孕方法接受保護之有懷孕可能性的女性及/或不願意或無法進行懷孕測試者。

4) 治療

Sanofi-aventis提供及製造用於此研究之盲式治療。根據其隨機分配，病患接受AVE5026或依諾肝素。兩種治療均以即用型0.5 ml預填充注射器提供，其等外觀一致且含有相同體積之含有0.9%氯化鈉及注射用水之滅菌等滲溶液。

匹配的安慰劑注射器在外觀上嚴格一致，含有相同體積但無活性組分。

經皮下投與AVE5026及依諾肝素。必須注射預填充注射器中之全部體積。

於手術後(第1天為手術日)以盲式投與研究性產物(IP)持續7至10天。病患接受：

- 依諾肝素，30 mg sc b.i.d.(SRI之病患使用20 mg q.d.，該病患定義為CLcr估算值 <30 ml/分鐘)，或

- AVE5026，20 mg sc q.d.(SRI之病患使用10 mg q.d.)。

5) 評估效能及安全性

效能分析期定義為自隨機分配至第11天(第1天係手術日)或至強制兩側靜脈造影之時期，視何種情況先發生而定。

主要效能群體包括所有接受至少一次IP注射(活性物或

安慰劑)、接受選擇性膝蓋置換手術及沒有錯失主要效能終點(endpoint)之隨機病患。

在其他參數中，安全性參數包括在最後一次IP注射後及達到第42天出血多達3個日曆天。出血係由中央獨立評審委員會(CIAC)裁定。

2.2：髌部置換術1(SAVE-HIP1)研究：多國、多中心、隨機化、雙盲研究，比較AVE5026與依諾肝素對於接受選擇性全髌部置換手術之病患預防靜脈血栓性栓塞之效能及安全性。

1) 研究目的

該研究之主要目的係比較手術後7至10天期間，每日一次(q.d.)經皮下(s.c.)注射20 mg AVE5026(SRI病患使用10 mg)與q.d. s.c.注射40 mg依諾肝素(SRI病患使用20 mg)，對於接受選擇性髌部置換手術之病患預防發生靜脈血栓性栓塞事件之效能。此研究之第二目的係評估AVE5026在接受選擇性全髌部置換手術之病患之安全性，及記錄此群體中AVE5026曝露量。

2) 研究設計

此係依上述(關於膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究)之相同方式進行。

3) 病患

於此研究中將總共2326名病患隨機分組。

符合以下準則之病患適宜錄取至研究中：

-在研究開始前6個月或以上曾進行過選擇性髌部置換手

術或修補過事先植入全髖部假體中至少一部件；

-書名簽署知情同意書。

將符合以下準則之一之病患自錄取至研究中之人員剔除：

1.僅使用聚乙烯襯墊置換之選擇性髖部手術。

2.因髖部假體置換後感染而在兩段式置換關節成形術中之第一階段。

3.於上述(膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究)之實例2.1下編號為第1、2及6至20項之剔除準則中之任一項。

4) 治療、評估效能及安全性

其係以如上所述(關於膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究)之相同方式進行。

2.3：髖部置換術2(SAVE-HIP2)研究：多國、多中心、隨機、雙盲研究，其對比AVE5026與依諾肝素對接受髖部骨折手術之病患預防發生靜脈血栓性栓塞之效能及安全性。

1) 研究目的

該研究之主要目的係對比在手術後之7至10天內每日一次(q.d.)經皮下(s.c.)注射20 mg AVE5026(SRI病患使用10 mg)與q.d. s.c.注射40 mg依諾肝素(SRI病患使用20 mg)對接受髖部骨折手術之病患預防發生靜脈血栓性栓塞之效能。此研究之第二目的係評估AVE5026於接受髖部骨折手術之病患中之安全性及於此群體中記錄AVE5026曝露量。

2) 研究設計

其係以如上所述(參見膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究)之相同方式進行。

3) 病患

於該研究中將總共1003名病患隨機分組。

符合以下準則之病患適宜錄取至研究中：

1.如下接受過股骨(包括股骨、頭及頸)上三分之一以上骨折之標準手術：

·在計畫入院後之第一個36小時*內，及在手術前IP注射前之 12 ± 1 小時內，

·或過去(自縫合切口開始) 8 ± 1 小時剛進行過，且條件係已止血。

*若受傷至入院之時間經記錄為少於24小時，則此36小時時間可延長，但於所有情況中，自受傷至手術間之時間不可超過60小時。

2.書面簽署知情同意書。

將符合以下準則中一者之病患自錄取至研究中之人員剔除：

1.受傷/骨折至入院之估算時間 >24 小時。

2.受傷/骨折至手術之時間 >60 小時。

3.多處創傷影響超過一個器官系統。

4.在上述實例2.2(膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究)下所述之第1、2及6至20項之剔除準則中之任一項。

4) 治療、評估效能及安全性

其係以如上所述(關於膝蓋置換術(SAVE-KNEE)研究)之

相同方式進行。

2.4：膝蓋置換術 (SAVE-KNEE)、髖部置換術1 (SAVE-HIP-1)及髖部置換術2(SAVE-HIP-2)骨科手術結果之綜合分析

以上實例 2.1、2.1及 2.3 中所述之三個研究之綜合分析係利用根據研究調整之固定效用邏輯回歸模型進行。於經隨機分組之 4479 名病患中，有 3457 名可評估主要效能分析及有 4436 名可評估安全性分析。

關於瑟莫羅培林之任何 VTE 或所有死亡原因之主要終點之發生概率顯著低於依諾肝素，如以下表 1 所示。以下表 2 詳細顯示主要效能終點之組成，證明瑟莫羅培林在預防 DVT 之效能上，比依諾肝素增進。

表 1：綜合分析-在效能分析期間之任何 VTE 或死亡

	瑟莫羅培林 (N=1728)	依諾肝素 (N=1729)
任何VTE或死亡 n(%)	231(13.4%)	305(17.6%)
與依諾肝素對比： .常見OR(95% 確實CI)		0.70(0.58至0.85)
.p值		0.0003
.相對風險(95% CI)		0.75(0.64至0.88)

N：主要效能群體中之病患數

n：出現指定事件之病患數

表 2：綜合分析-主要效能終點之組成

	瑟莫羅培林	依諾肝素	OR (95% mid-p CI)
任何DVT n/N(%)	225/1722(13.1%)	301/1725(17.4%)	0.69(0.57至0.84)
任何近端DVT n/N(%)	43/1912(2.2%)	51/1918(2.7%)	0.84(0.55至1.27)
僅遠端DVT n/N(%)	175/1718(10.2%)	234/1716(13.6%)	0.70(0.57至0.87)
非致命性PE n/N(%)	1/2211(<0.1%)	1/2219(<0.1%)	1.01(0.06至16.12)
所有原因死亡 n/N(%)	5/2211(0.2%)	4/2219(0.2%)	1.27(0.34至4.75)

N：可評估效率之病患數量

n：出現指定事件之病患數

如表 1 及 2 所示，ULMWH 相較於藉由依諾肝素治療，在 VTE 或死亡發生率上的相對風險下降 25%，同時 DVT 發生概率之風險下降約 31%(就近端 DVT 而言為約 ~16% 及就遠端 DVT 而言為 ~30%)。

如以下表 3 所示，瑟莫羅培林在臨床相關出血上展現與依諾肝素類似之安全性，而在大出血發生率上，藉由瑟莫羅培林治療之組別中觀察到比藉由依諾肝素治療之組別改善之趨勢。

表3：綜合分析-在安全性群體中，出現任何治療引起之臨床相關出血之病患及出現治療引起之大出血之病患

	瑟莫羅培林 (N=2214)	依諾肝素 (N=2222)
任何臨床相關出血： n(%) 與依諾肝素對比： OR(95% mid-p CI)	37(1.7%)	39(1.8%) 0.95(0.60至1.50)
任何大出血： n(%) 與依諾肝素對比： OR(95% mid-p CI)	12(0.5%)	21(0.9%) 0.57(0.27至1.16)

N：安全性群體之數目

n：出血病患之數目

此等結果證明瑟莫羅培林相較於依諾肝素展現增進之效能及類似安全性(在不增加臨床相關或大出血發生率下)，使接受重大骨科手術之病患獲得增進之效益-風險概況。

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：100122496

※ 申請日：100.6.27

※IPC 分類：A61K^{31/727} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P^{7/02} (2006.01)

用於骨科手術中抗血栓治療並具增進效益-風險概況之瑟莫羅培林
(SEMULOPARIN)

SEMULOPARIN FOR USE AS AN ANTITHROMBOTIC TREATMENT
IN ORTHOPAEDIC SURGERY WITH IMPROVED BENEFIT-RISK
PROFILE

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種瑟莫羅培林(semuloparin)或其醫藥可接受鹽作為接受重大骨科手術之病患抗血栓治療之用途，其中該用途相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況。

三、英文發明摘要：

The invention relates to the use of semuloparin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an antithrombotic treatment in patients undergoing major orthopaedic surgery, wherein said use involves an improved benefit-risk profile, compared to a standard antithrombotic treatment.

七、申請專利範圍：

1. 一種超低分子量肝素，其具有2000至3000道爾頓之平均分子量，145至180 U/mg之抗-Xa因子活性及小於5 U/mg之抗-IIa因子活性，用作接受重大骨科手術之病患之有效且安全之抗血栓治療，其中該用途相較於標準抗血栓治療，對於防止靜脈血栓性栓塞及死亡具有增進之效益-風險概況。
2. 如請求項1之超低分子量肝素，其中該超低分子量肝素係瑟莫羅培林(semuloparin)或其任何醫藥可接受鹽。
3. 如請求項1或2之超低分子量肝素，其中該標準抗血栓治療係以依諾肝素(enoxaparin)治療。
4. 如請求項1至3中任一項之超低分子量肝素，其中該用途相較於以依諾肝素治療，靜脈血栓性栓塞或死亡之發生率之相對風險下降25%，而出血發生率沒有任何增加。
5. 如請求項1至4中任一項之超低分子量肝素，其中該用途對於防止深層靜脈栓塞具有增進之效益-風險概況。
6. 如請求項1至5中任一項之超低分子量肝素，其中將該抗血栓治療投與接受髖部置換手術或髖部骨折手術之病患。
7. 如請求項1至6中任一項之超低分子量肝素，其係投與7至10天。
8. 如請求項1至7中任一項之超低分子量肝素，其係以20 mg每日劑量投與具有正常腎功能之病患或具有輕微或中度腎受損之病患。

9. 如請求項1至7中任一項之超低分子量肝素，其係以10 mg每日劑量投與具有嚴重腎受損之病患。
10. 如請求項1至9中任一項之超低分子量肝素，其係每日投與一次。
11. 如請求項1至10中任一項之超低分子量肝素，其中該抗血栓治療係用於靜脈血栓性栓塞之預防性治療。
12. 如請求項1至11中任一項之超低分子量肝素，其中該增進之效益-風險概況在臨床上由III期臨床試驗之綜合分析(meta-analysis)證明。
13. 一種製造物品，其包含：

包裝物質，

選自具有2000至3000道爾頓之平均分子量，145至180 U/mg之抗-FXa活性及小於5 U/mg之抗-FIIa活性之ULMWH之化合物，特別是瑟莫羅培林或其醫藥可接受鹽，及

包含於該包裝物質內之標籤或包裝插頁，其指示該化合物對於接受重大骨科手術之病患防止靜脈血栓性栓塞及死亡有效且安全(更特別地，該化合物相較於標準抗血栓治療具有增進之效益-風險概況)。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)