

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-543491

(P2013-543491A)

(43) 公表日 平成25年12月5日(2013.12.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/5585 (2006.01)	A61K 31/5585	2G045
G01N 33/68 (2006.01)	G01N 33/68	4C084
A61K 31/5578 (2006.01)	A61K 31/5578	4C086
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	
A61P 7/04 (2006.01)	A61P 7/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-530571 (P2013-530571)	(71) 出願人	510201735 リグスホスピタル R 1 G S H O S P I T A L E T デンマーク DK-2100 コペンハ ゲン オー, ブレダムズヴェグ 9
(86) (22) 出願日	平成23年9月30日 (2011.9.30)	(74) 代理人	110000774 特許業務法人 もえぎ特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成25年5月27日 (2013.5.27)	(72) 発明者	ヨハンソン, パー スウェーデン エス-244 71 ドス ジェプロ, ボクバーゲン 9
(86) 國際出願番号	PCT/DK2011/050375	(72) 発明者	オストロウスキー, スィセ, リュー デンマーク, デーコー-2900 バラー ルップ, イーヴァンストネヴァイ 2
(87) 國際公開番号	W02012/041334	F ターム (参考)	2G045 AA25 CA25 DA04 DA31 DA41 DA44
(87) 國際公開日	平成24年4月5日 (2012.4.5)		
(31) 優先権主張番号	PA201070427		
(32) 優先日	平成22年10月1日 (2010.10.1)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性外傷性凝固障害及び蘇生した心停止の予防または処置に使用するための血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物

(57) 【要約】

本件発明は、血管内皮を保護する化合物、特にプロスタサイクリンおよびそのバリアント及び誘導体の、急性外傷性凝固障害(ATC)及び心停止から蘇生する患者の処置又は予防における新規な用途に関する。本件発明は、ATCを発症するリスクがある個体を同定するための方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

急性外傷性凝固障害の予防又は処置における使用のための、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物。

【請求項 2】

蘇生した心停止に続く続発症の予防又は処置における使用のための、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物。

【請求項 3】

当該化合物がプロスタサイクリン又はそのバリアントである、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 4】

当該プロスタサイクリンバリアントが、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム、イロプロスト、フローラン、シルデナフィルクエン酸塩、トレプロスチニル、ペグ化されたトレプロスチニル、トレプロスチニルジエタノールアミン、及びトレプロスチニルナトリウム、2-[4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ]-N-(メチルスルホニル)アセトアミド、{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}酢酸、8-[1,4,5-トリフェニル-1H-イミダゾル-2-イル-オキシ]オクタン酸、イソカルバサイクリン、シカプロスト、[4-[2-(1,1-ジフェニルエチルスルファニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イルオキシ]-酢酸N-メチル-d-グルカミン、7,8-ジヒドロ-5-(2-(1-フェニル-1-ピリド-3-イル-メトイミノキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸、(5-(2-ジフェニルメチルアミノカルボキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸、2-[3-[2-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)エチル]フェノキシ]酢酸、[3-[4-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)-5-オキサゾリル]フェノキシ]酢酸、ボセンタン、17,20-ジメチル-6,6a-6a-カルバPGI1、及び15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16,20-ジメチル-6,6a-6a-カルバPGI1、ペントキシフィリン(1-{5-オキソヘキシル}-3,7-ジメチルキサンチン)、からなる群から選択される、請求項3に記載の使用。

【請求項 5】

当該化合物がイロプロストである、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 6】

当該血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物が、4時間より短い半減期を有し(例えば、トレプロスチニル)、好ましくは1時間より短い(例えば、ベラプロスト(35~40分))、より好ましくは30分より短い(例えば、イロプロスト(20~30分))、好ましくは5分より短い(例えば、エポプロステノール(0.5~3分))半減期を有する、請求項1~5のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

当該プロスタサイクリンの投与量が、0.1~4.0 ng/kgの範囲の全身的な濃度を維持するように投与される、請求項1~6に記載の使用。

【請求項 8】

当該プロスタサイクリンが非経口的に投与される、請求項1~7に記載の使用。

【請求項 9】

当該非経口的な投与が、静脈内の、動脈内の、皮下の、筋肉内の、肺胞を経由した肺内の、心臓内の、皮内の、経皮性の、経粘膜的な、髄腔内の、腹腔内の、骨内の、及び/又は膀胱内の投与、あるいは、適切な全身的な濃度が得られる他の手段によるものである、請求項8に記載の使用。

【請求項 10】

当該非経口的な投与が、皮下の、筋肉内の、骨内の、及び/又は静脈内の投与である、請求項8に記載の使用。

【請求項 11】

当該化合物の投与量が、単一の急速投与量又は頻回の投与量として投与される、請求項1~10のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

当該化合物の投与量が連続的に投与される、請求項1～11のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 3】

即時の使用のために、注入用に、注射用に、又は錠剤の形態で処方される、請求項1～12のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 4】

事前調製シリンジ中の、筋肉内の、静脈内の、又は皮下の投与のための事前調製製剤中に含まれる、請求項1～13のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 5】

請求項1に定義される一又は複数の化合物の有効投与量を、処置が必要な被験者に対して投与する工程を含む、急性外傷性凝固障害を処置又は予防する方法。 10

【請求項 1 6】

請求項1に定義される一又は複数の化合物の有効投与量を、処置が必要な被験者に対して投与する工程を含む、心停止を処置する方法。

【請求項 1 7】

当該化合物が請求項3～14に定義されるものである、請求項15又は16に記載の方法。

【請求項 1 8】

当該血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物が、血管内皮修飾物質及び/又はアドレナリン受容体修飾物質と同時に、別々に、又は経時的に投与される、請求項15又は16に記載の方法。 20

【請求項 1 9】

以下を含む、請求項1～18のいずれかに記載の、急性外傷性凝固障害の処置及び/又は予防における使用のためのキット：

- i) 請求項3～14のいずれかに定義されるプロスタサイクリン又はそのバリアント、
- ii) 隨意により、組み合わされる少なくとも一つの他の化合物、
- iii) iii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び
- iv) 隨意により、使用のための説明書。

【請求項 2 0】

以下を含む、請求項1～19のいずれかに記載の、心停止の処置における使用のためのキット。 30

- i) 請求項3～14のいずれかに定義されるプロスタサイクリン又はそのバリアント、
- ii) 隨意により、組み合わされる少なくとも一つの他の化合物、
- iii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び
- iv) 隨意により、使用のための説明書。

【請求項 2 1】

請求項19又は20に記載のキット：ここで、i) プロスタサイクリン又はプロスタサイクリンのバリアント、及び

- ii) 隨意により、組み合わされる少なくとも一つの他の化合物、
- iii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び

は事前調製シリンジのような、筋肉内の、静脈内の、又は皮下の投与のための事前調製製剤として処方される。 40

【請求項 2 2】

被験者において急性外傷性凝固障害を処置又は予防するための、請求項1～14のいずれかに定義される化合物を含む、医薬品組成物。

【請求項 2 3】

被験者において心停止の続発症を処置するための、請求項1～14のいずれかに定義される化合物を含む、医薬品組成物。

【請求項 2 4】

急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、監視、又は決定する方法：

ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を 50

同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

i) 当該患者の全血試料中のシンデカン-1, B-グルコース, B-乳酸の少なくとも一つの濃度およびAPTTを決定する工程、

ii) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで当該カットオフ値は：

- a) シンデカン-1が、正常よりも2倍高い、
- b) B-グルコースが、正常よりも50%高い、
- c) B-乳酸が、正常よりも3.5倍高い、
- d) APTTが、正常よりも高い、であり、

ここで、シンデカン-1の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-グルコースの値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-乳酸の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、APTTの値がカットオフ値よりも高いということは、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

当該出願、あるいは本件出願で引用される全ての特許及び非特許文献は、その全体が本明細書に参照として取り込まれる。

【0002】

本件発明は、血管内皮を保護する化合物、特にプロスタサイクリンおよびそのバリアント及び誘導体の、急性外傷性凝固障害(acute traumatic coagulopathy, ATC)及び心停止から蘇生した患者の処置又は予防における新規な用途に関する。本件発明は、事故現場においてATCを発症するリスクがある個体を同定するための方法に関する。特に、本件発明は、患者が病院に到着する前に開始される処置、いわゆる病院前処置(pre-hospital treatment)に関する。

【背景技術】

【0003】

世界的に、外傷は依然として死亡及び身体障害の主要な原因であり、先進国において、事故は40歳未満の人のもっとも頻度の高い死因である [Peden et al 2002]。凝固障害は外傷救護において中心的な役割を果たしており、出血はすべての外傷性死亡の理由の40%にのぼる [Sauaia et al 1995]。確立された凝固障害の存在下において、出血制御は極度に挑戦的な仕事である。機能障害性止血に起因する有害事象は、急性失血による死亡に限られず、遷延性ショックの結果として臓器障害や多臓器不全が生じる可能性がある [Sauaia et al 1994; Sauaia et al 1995]。

【0004】

凝固(凝血)は炎症の不可欠な部分であり、凝固系の広範な活性化は全身性炎症反応症候群を生じ、また、敗血症に対する易罹患性を高め [Moore et al 1996; Keel and Trentz 2005; Stahel et al 2007; Gando et al 2002; Ganter et al 2007; Maier et al 2007; Cohen et al 2010]、これは輸血の免疫学的有害作用によって更に増悪される。データベース評価及び臨床研究によって、輸血は、危篤状態患者における有害事象に対する独立リスク因子として同定されている [Malone et al 2003]。凝固障害も、頭蓋内出血及び二次神経細胞損失の可能性を増大させることによって、脳外傷の予後を悪化させる [Allard et al 2009; Stein et al 1992]。

【0005】

更に、急性外傷性凝固障害(acute traumatic coagulopathy, ATC) (外傷性ショックの急性凝固障害(acute coagulopathy of trauma shock, ACoTS)、外傷誘発凝固障害(trauma induced coagulopathy, TIC)、外傷の急性内在性凝固障害(acute endogenous coagulopathy, AEC)、線維素溶解性/出血性表現型を伴うDIC (DIC with a fibrinolytic/hemorrhagic phenotype)とも呼ばれる。本明細書ではATCと呼ぶ)は、近年、入院時の外傷患者の4人中1人に存在することが確認されており、4倍の死亡率増加と関連付けられている。ATCは

10

20

30

40

50

、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、部分トロンボプラスチン時間(PTT)、プロトロンビン時間(PT)又はトロンビン時間(TT)及び天然の抗凝固薬である活性化プロテインCの増加によって評価される低凝固、並びに、D-ダイマーによって評価される線維素溶解性活性の増加によって特徴づけられる [Brohi et al 2003; MacLeod et al 2003; Maegle et al 2007; Brohi et al 2007; Brohi et al 2008; Wafaisade et al 2010]。ATCを駆り立てるものとして提唱されているのは、上記の血漿の凝固という結果を生じる組織の外傷及び低灌流である。

【0006】

病院期間における低投与量のプロスタサイクリンは脳外傷患者の予後に有益であることが以前に記述されている[Grande et al 2000; Naredi et al 2001]。また、プロスタサイクリンアナログの注入は、標準化された外傷に遭遇した動物の死亡率を減少させ、また、予後を改善することが幾つかの研究において報告されている [Lefer et al 1979; Lefer and Araki 1983; Starling et al 1985; Levitt and Lefer 1986; Bitterman et al 1988a; Bitterman et al 1988b; Bitterman et al 1988c; Tamura 1992; Bentzer et al 2001; Bentzer et al 2003; Bentzer and Grande 2004; Lundblad et al 2008; Sahsivar et al 2009; Costantini et al 2009]。

10

【発明の概要】

【0007】

本件発明は、急性外傷性凝固障害(ATC)の処置及び/又は予防、並びに、蘇生した心停止に続く続発症の予防に関する。

20

【0008】

レトロスペクティブな報告は赤血球濃縮製剤に対して血漿及び血小板濃縮製剤を高い割合で使用すると予後が改善されることを示しているにもかかわらず、本件発明の発明者らは、急性外傷性凝固障害(ATC)の患者において、輸血療法を含む標準的な治療手段が死亡率に影響しないことを見出した。

30

【0009】

本発明者らは、ATCに随伴する高死亡率は急性の全身性の重度の血管内皮機能障害に起因するということも見出した。その状況においては、血管内皮の多糖外被が分解し、それに続いて、当該多糖外被から天然の内在性の抗凝固薬分子が脱落する。その結果として、TEGによる低凝固能、遷延性活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)及び多臓器不全の発症、そのうえ、外傷、低酸素、及び破壊された血管の完全性の複合効果を原因とする出血リスクの増大が生じる。

30

【0010】

上記のように、ATC患者は死亡率のリスクが増大しており、従って、ATCを伴う患者又はATCを発症するリスクがある患者を同定する必要性が存在する。

【0011】

従って、本件発明の第一の側面は、病院又は他の看護・介護部署において及び病院前の状況において、異なる複数のバイオマーカー及び/又は血液凝固パラメータを使用することによってATC患者を同定する方法に関する。

40

【0012】

本件発明の第一の側面の第一の実施態様は、病院前または病院の状況において、急性外傷性凝固障害を発症する又は実際に有する可能性を診断、測定、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

i. 患者の全血試料中のシンデカン-1, B-グルコース, B-乳酸の少なくとも一つの濃度又はAPTTを決定及び/又は測定する工程、

ii. 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで当該カットオフ値は：

- a) シンデカン-1が、正常よりも2倍高い、及び/又は
- b) B-グルコースが、正常よりも50%高い、及び/又は

50

- c) B-乳酸が、正常よりも3.5倍高い、及び/又は
- d) APTTが、正常よりも高い、であり、

ここで、シンデカン-1の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-グルコースの値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-乳酸の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、APTTの値がカットオフ値よりも高いということは、急性外傷性凝固障害を発症する又は有するリスクが有意に増大しているということを示す。

【0013】

特に、外傷が持続し、一又は複数の当該カットオフよりも高い値を有する個体においては、重度の血管内皮細胞及び血管内皮多糖外被の損傷及び/又は分解、従って、ATCが存在すること若しくは当該カットオフよりも何れについても高い値を有さない個体と比較してATCを発症するリスクが有意に増大していることの証拠が見られる。

10

【0014】

シンデカン-1、B-グルコース、B-乳酸及びAPTTの測定は、外傷が起きた場所、すなわち、病院前または病院に向かう途中に実施することができ、従って、患者が病院に到着する前であっても処置を開始することができる。

【0015】

第一の側面のもう一つの実施態様は、急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、測定、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を獲得した又は発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

20

- i. クエン酸添加全血試料やカオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料などの、当該患者の全血試料中において、トロンボエラストグラフィー(thromboelastography, TEG)によって少なくとも一つの粘弾性データポイントであるR、Angle 及びMA を決定及び/又は測定する工程、

- ii. 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで、当該カットオフ値は、カオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料においてTEGによって決定されたカットオフ値と等価であり、当該カットオフ値は：

- a) 8.0分より高い、例えば11分より高い、例えば12分より高いR、及び/又は、
- b) 60°より低い、例えば55°より低いAngle、及び/又は、
- c) 51 mmより低い、例えば50 mmより低いMA、及び/又は、
- d) 7%より高い、例えば8%より高いLy30、

30

ここで、カットオフ値よりも高いR値、及び/又は、カットオフ値よりも低いAngle値、及び/又は、カットオフ値よりも低いMA、及び/又は、カットオフ値よりも高いLy30値は、R又はLy30のいずれもカットオフ値より高くなくAngle値又はMAのいずれもカットオフ値より低くないヒトと比較して、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【0016】

第一の側面のもう一つの実施態様は、急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、測定、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を既に有する又は発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

40

- i) クエン酸添加全血試料やカオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料などの、当該患者の全血試料中において、トロンボエラストメトリー(thromboelastometry, ROTEM)によって少なくとも一つの粘弾性データポイントである凝固時間、凝固形成時間、Angle、CA5 及びMCF を決定及び/又は測定する工程、

- ii) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで、当該カットオフ値は、カオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料においてTEGによって決定されたカットオフ値と等価であり、当該カットオフ値は：

- a) 65 秒よりも高い、例えば70 秒よりも高い凝固時間、及び/又は、
- b) 110 秒よりも高い、例えば120 秒よりも高い凝固形成時間、及び/又は、

50

- c) 75 度よりも低い、例えば70 度よりも低いAngle、及び/又は、
- d) 45 mmよりも低い、例えば40 mmよりも低いCA5、及び/又は、
- e) 60 mmよりも低い、例えば55 mmよりも低いMCF、及び/又は、であり、

ここで、カットオフ値よりも高い凝固時間、及び/又は、カットオフ値よりも高い凝固形成時間、及び/又は、カットオフ値よりも低いAngle値、及び/又は、カットオフ値よりも低いCA5値、及び/又は、カットオフ値よりも低いMCFは、凝固時間または凝固形成時間のいずれもカットオフ値より高くなくAngle, CA5 又はMCF値のいずれもカットオフ値より低くないヒトと比較して、MOFを含む臓器不全を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【0017】

更に、本発明は、急性外傷性凝固障害を発症する又は有するリスクがある個体を診断するための診断キットに関する。好ましい実施態様において、当該診断キットは、シンデカン-1、又はB-グルコース又はB-乳酸又はAPTTを同時に、別々に又は経時的に決定するための手段、より好ましくは、シンデカン-1、及び/又はB-グルコースを決定するための手段、最も好ましくはシンデカン-1を決定するための手段を含む。

【0018】

本発明者らは、プロスタサイクリン (PGI2) やプロスタサイクリン(PGX)などのプロスタサイクリン化合物はATCの処置及び予防に有用であり得ることを見出した。

【0019】

当該プロスタサイクリン化合物は、イロプロスト、フローラン、ベラプロスト、又はエポプロステノールなどの任意の適したプロスタサイクリン化合物であり得る。更に、当該プロスタサイクリン化合物は、プロスタサイクリンバリアントまたはアナログであり得る。

【0020】

また、当該プロスタサイクリン化合物は、窒素酸化物、グルココルチコイド、アンチロンビン、活性化プロテインC (APC)、インスリン、N-アセチルシステイン、アルブミン、酸素キャリア又はそれらのバリアントなどの、血管内皮の完全性を調節及び/又は保存できる任意のもう一つの化合物と組み合わせて投与することができる。

【0021】

更にもう一つの実施態様において、プロスタサイクリン化合物は、アドレナリン受容体の拮抗薬と組み合わせて投与することができる。

【0022】

更にもう一つの実施態様において、プロスタサイクリン化合物は、アドレナリン受容体の作動薬と組み合わせて投与することができる。

【0023】

従って、本件発明の一つの目的は、急性外傷性凝固障害の予防又は処置に使用される上記の化合物に関し、もう一つの側面は、心停止から蘇生した患者、特に、心停止の続発症の処置に使用する上記の化合物に関する。

【0024】

従って本件発明の一つの対象は、一又は複数の上記の化合物を投与する工程を含む、急性外傷性凝固障害及び心停止からなる群から選択される疾病を処置又は予防する方法に関する。

【0025】

本件発明のもう一つの対象は、急性外傷性凝固障害及び心停止の続発症からなる群から選択される疾病の処置又は予防のための医薬の製造における、一又は複数の上記の化合物の使用に関する。

【0026】

更なる側面は、急性外傷性凝固障害及び心停止からなる群から選択される疾病の処置及び/又は予防に使用するための、以下を含むキットに関する

- i) 上記のプロスタサイクリン化合物、

10

20

30

40

50

- ii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び
- iii) 隨意により、使用のための説明書。

【0027】

更なる側面は、先行する主張のいずれかに従う、急性外傷性凝固障害及び心停止からなる群から選択される疾病の処置及び/又は予防に使用する、以下を含むキットに関する

- i) 上記のプロスタサイクリン化合物、
- ii) 隨意により、一又は複数の以下のもう一つの化合物：

 - a. 血管内皮の完全性を調節及び/又は保存することができるもの、及び/又は
 - b. アドレナリン受容体の拮抗薬、又は
 - c. アドレナリン受容体の作動薬、

10

ここで、上記のa~cは、同時の、別々の又は経時的な投与のためのものである、

- iii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び
- iv) 隨意により、使用のための説明書。

【0028】

更にもう一つの側面は、急性外傷性凝固障害及び心停止からなる群から選択される疾病的処置又は予防を、そのような処置を必要とする被験者に行う方法に関し、当該方法は上記の化合物の有効量を投与する工程を含む。

【0029】

本件発明のもう一つの対象は、急性外傷性凝固障害及び蘇生した心停止からなる群から選択される疾病的処置又は予防のための、上記の化合物を含む医薬品組成物に関する。

20

【0030】

本件発明の追加の側面及び特定の実施態様は、下記の記載並びに付随する請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】図1は、TEGアッセイの装置及び結果を示す。

【図2】図2は、Multiple Platelet function Analyzer (Multiplate) 及び結果を示す。

【図3】図3は、測定されたTEGの値を示す。

【図4】図4は、測定されたMultiplate の値を示す。

30

【図5】図5は、それぞれ、高い及び低い多糖外被分解を有する個体における、死亡率(5A), 外傷重要度スコア(ISS) (5B), アドレナリン濃度(5C), 及びノルアドレナリン濃度(5D)を示す。

【図6】図6は、シンデカン-1の値及びアドレナリンの間の相関を示す。

【図7】図7は、TEG及びROTEMの原理を示す。以下のパラメータをTEG追跡から引き出す；R, 解析開始から最初の血餅形成までの時間(2 mm の振幅で); Angle, 血餅形成の速度を表す; MA, 最大振幅、最大物理的血餅強度; Lysis AUC, MAから計算される線維素溶解曲線の下の面積。図7の値は、TEG Ly30 > 8% 及びROTEM CL > 8% 線溶亢進を反映する。

【図8】図8

【図9】図9

【発明を実施するための形態】

40

【0032】

定義

【0033】

急性外傷性凝固障害(acute traumatic coagulopathy, ATC) (外傷性ショックの急性凝固障害(acute coagulopathy of trauma shock, ACoTS), 外傷誘発凝固障害(trama induced coagulopathy, TIC), 外傷の急性内在性凝固障害(acute endogenous coagulopathy, AEC), 線維素溶解性/出血性表現型を伴うDIC (DIC with a fibrinolytic/hemorrhagic phenotype)とも呼ばれるが、本明細書ではATCと呼ぶ)は、傷害後の早期に発生しうる止血の機能障害として定義することができ、また、4倍高い死亡率、輸血の必要性の増大、及び臓器不全を発症する又は有するリスクの増大と関連付けられている。

50

【0034】

本明細書で使用される、プロトロンビン時間(PT)、それに由来する尺度であるプロトロンビン比 (PT_{Tr} 又はPR) 及び国際標準化比(INR)という用語は、凝固の外因性経路の尺度を意味することが意図される。それらは、血液の凝固傾向を決定するために使用される。プロトロンビン時間の基準範囲は、通常、約12～15秒である； INRの正常範囲は0.8～1.2である。PTは、第I, 第II, 第V, 第VII, 及び第X因子を測定する。それは、内因性経路を測定する活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)と組み合わせて使用することができる。APTTの正常値は23～35秒である。

【0035】

本明細書で使用される「国際感受性指標(International Sensitivity Index, ISI)」という用語は、特定のバッチの組織因子が国際的に標準化された試料に対してどのように匹敵するかを意味することが意図される (ISIは、その組織因子の製造者によって指定される)。ISIは通常1.0から2.0の間である。

10

【0036】

本明細書で使用される「国際標準化比(International normalized ratio)」という用語は、患者のプロトロンビン時間の正常(コントロール)試料に対する標準化された比であり、使用される分析系についてのISIで乗算したものである。

【0037】

【数1】

20

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

【0038】

ある正常な個体について実施したプロトロンビン時間の結果(秒で表す)は、どの型の分析系を実施したかに依存して変動する。これは、当該試験を実施するための試薬に使用される組織因子が、製造者のバッチごとに異なるからである。

【0039】

「血管内皮の完全性を調節及び/又は保存する」という用語は、血管内皮を、無活動の不活性化された、抗接着性の、かつ抗凝血性の状態に維持することを目的とした薬理学的処置を意味することが意図される。従って、「血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物」という用語は、血管内皮を、無活動の不活性化された、抗凝血性の、かつ抗接着性の状態に維持することを補助しうる任意の化合物、及び/又は、血管内皮を、そのような無活動の不活性化された、抗凝血性の、かつ抗接着性の状態に誘導することを補助しうる任意の化合物を意味することが意図される。

30

【0040】

「血管内皮修飾物質(endothelial modulators)」という用語は、血管の完全性を至適に保存しつつ保証する状態を維持するように、あるいは、そのような状態に発展するように血管内皮に影響する任意の薬剤を包含する。血管の完全性を有する状態において、血管内皮は、抗接着性、抗血栓性、及び抗炎症性の性質を発揮する。

40

【0041】

本明細書で使用される「凝固性亢進(hypercoagulability)」という用語は、正常参照と比較して、TEGで評価した場合に、凝固活性が開始期において増加していること(Rの減少)、及び/又はトロンビンバーストが増加していること(Angleの増加)、及び/又は血餅強度が増加していること(MAの増加)を示すであろう。

【0042】

本明細書で使用される「低凝固能(hypocoagulability)」という用語は、正常参照と比較して、TEGで評価した場合に、凝固活性が開始期において減少していること(Rの増加)、

50

及び/又はトロンビンバーストが増加していること(Angleの減少)、及び/又は血餅強度が増加していること(MAの減少)を示すであろう。

【0043】

低凝固能は、正常な止血性過程が損なわれた結果として、凝固活性化の開始が遅延し、凝固増幅及び伝播が減少し、結果的に血餅形成が減少又は非存在となる凝固障害のことを意味する。

【0044】

低凝固能は線維素溶解性活性の異常な増加によっても生じうるが、これは、TEGにおいて溶解の増加として示される(MAに到達したのち30分で、>8%)血餅分解率の増加による血餅安定性の減少を生じさせる。これら二つの形態の低凝固能は、共に同時に又は単独で、すなわち互いに独立に、存在しうる。

10

【0045】

第一の型の低凝固能は、35秒より大きいAPTTスコア、及び/又は1.2より大きいPT、及び/又は1.2より大きいPT_r、及び/又は1.0 g/Lより小さいフィブリノーゲン、及び/又は100 × 10⁹/Lより小さい血小板数によって同定できる。

【0046】

第二の型の低凝固能は、D-ダイマーの増加の蔓延、例えば、正常よりも5~10倍増加したD-ダイマー、及び、tPA値の増加、例えば、正常よりも2~3倍増加した値によって同定できる。

20

【0047】

「恒常性(homeostasis)」という用語は、身体が、その安定性を保証するために、その内的環境を生理的に制御する能力を意味する。恒常性を維持できないと、死または疾病につながり得る。

【0048】

「ショック」という用語は、通常の臨床的な意味で使用される。即ち、ショックとは、身体の臓器又は組織が十分な血流を受け取っていない医学的緊急事態のことである。これによって、臓器及び組織は(血液中に輸送される)酸素が欠乏し、老廃物の蓄積を許すこととなる。ショックは、四つの主要な分類の問題によって引き起こされる:即ち、心原性(心臓の機能に関連する問題を意味する); 血液量減少/出血性(循環に利用可能な血液の総容積が不十分であることを意味する); 神経原生(中枢神経系に対する重篤な傷害によって引き起こされる); 及び敗血性(通常は細菌による、圧倒的な感染によって引き起こされる)の問題である。

30

【0049】

「被験者」にはヒト及び他の哺乳動物が含まれ、従って、本件方法は、ヒトに対する療法及び獣医学的応用の両方に適用可能であり、特に、ヒトに対する療法に適用可能である。「哺乳動物」という用語は、ヒト、ヒト以外の靈長類(例えば、ヒヒ、オランウータン、サル)、マウス、ブタ、雌ウシ、ヤギ、ネコ、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット、ハムスター、ウマ、サル、ヒツジ、又は他のヒト以外の哺乳動物を含む。

【0050】

本件出願で使用される「処置」という用語は、急性外傷性凝固障害(ATC)の処置及び蘇生した心停止の続発症の処置を含むことが意図される。「予防」という用語は、ATC及び蘇生した心停止の続発症のリスクを減少させるための処置を意味することが意図される。

40

【0051】

本明細書で使用される「外傷」という用語は、事故、傷害、又は外因的な力によって引き起こされる生体組織への衝撃(即ち、外因的な力によって引き起こされる生体組織に対する傷害のことであり、例として爆破外傷、鈍的外傷、穿通性損傷、化学的傷害によって引き起こされる外傷(こぼれ、戦争、又は中毒)、放射線、又はやけどなどが挙げられる。)などの突如とした物理的な傷害によって作られる任意の身体の傷又はショックを意味することが意図される。

【0052】

50

「バリアント」及び「アナログ」という用語によって、血管内皮の完全性を調節及び/又は保存できる化合物のバリアントまたはアナログを意味し、特に、プロスタサイクリンの機能的な等価物であるプロスタサイクリンのバリアント及び/又はアナログを意味する。

【0053】

本明細書で使用される「用量(dose)」または「投与量(dose)」という用語は、投与の目的である疾病又は身体的不快に関連して所望の効果を生ずるために十分な投与量を意味し、特に、凝固障害または心停止を終わらせ、減少させ、又は防ぐために有効な、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物の量は、「有効投与量」、「治療的有効投与量」または「有効量」と記述されるべきである。通常は、当該投与量は、処置される疾病又は身体的不快あるいは徴候の重症度または伝播を防止又は軽減できるべきである。正確な投与量は、処置される疾病又は身体的不快、投与計画、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物が単独で投与されるか或いはもう一つの治療薬や血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物と組み合わせて投与されるか、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物の血漿半減期、及び被験者の全般的健康などの、様々な状況に依存するであろう。

10

【0054】

発明の詳細な説明

【0055】

本明細書で既に述べたように、本発明者らは、急性外傷性凝固障害(ATC)の患者において、死亡率が、輸血療法を含む凝固障害を戻す又は処置するための標準的な治療手段によって、影響されないということを見出した。その代わりに、本発明者らは、血管内皮機能障害がATCの病変形成の一部であるかもしれないということを見出した。

20

【0056】

血管内皮は、身体のあらゆる全ての血管を裏打ちする単一層の細胞(血管内皮細胞)を含み、総表面積4~7000m²の範囲を被覆し、総重量1kgを有する。健康な血管内皮細胞は、1)血栓症形成の防止、2)血液及び組織を横断する液体または高分子の交換(トランス又は傍細胞の)、3)血流の制御、4)炎症反応の静止、及び5)免疫監視に貢献する。健康な血管内皮の上には血管内皮多糖外被が位置し、これは、0.2~1μmの厚さの、負に荷電した炭水化物に富む層であり、血管壁の血管保護効果に貢献し、また、血管の完全性の維持に貢献する。当該多糖外被は、幾つかの「バックボーン」分子(例えば、シンデカン-1のようなプロテオグリカン、糖タンパク質及び様々な血管内皮接着分子、インテグリン及び凝固線溶系の構成要素)を介して血管内皮に結合している。これらの分子はネットワークを形成し、その中に血漿由来又は血管内皮由来の可溶性分子が取り込まれる。

30

【0057】

多糖外被中には固定された非循環性の血漿量(血管内皮表面層とも呼ばれる)が存在し、その総容積は成人では1リットル、すなわち総血漿量の3分の1になる。血管内皮多糖外被の寸法が大きいことは、循環の大きく非常に重要な区画であることを示している。血漿及び血漿タンパク質を含む多糖外被の成分は、流動血漿と動的平衡にあり、多糖外被が損傷を受けた際に、血漿成分及び多糖外被の被吸収層の相当な部分が流動血液中に溶解する。

40

【0058】

本発明者らは、(多糖外被のタンパク質バックボーンであるシンデカン-1によって評価される)血管内皮多糖外被の機能障害又は損傷又は分解の程度が、傷害の重症度とは独立して、外傷患者のアドレナリン濃度と相關することを見出したが、このことは、急性外傷性凝固障害の重要な原因是血管内皮多糖外被のカテコラミン誘導性破壊であるということを示している(図5)。外傷重要度スコア(ISS)で評価した場合に同程度の組織傷害を有する患者において、シンデカン-1で評価される多糖外被損傷の程度が当該患者の予後を決定するということも見出された。高い率でシンデカン-1を脱落又は分解することによって外傷に応答する患者は、同じ程度の外傷を伴うが低い率のシンデカン-1の脱落又は分解で応答する患者と比較して、死亡率が3倍に増加する(図5)。従って、絶対的な傷害の重症度では

50

なく、患者の外傷に対する応答が多糖外被の脱落又は分解を高率又は低率で引き起こすかということが、患者の死亡のリスクを決定する。

【0059】

多糖外被の脱落又は分解の程度が高い患者においては、脱落又は分解のレベルが低い患者と比較して、アドレナリンおよびノルアドレナリンが有意に増加しており、カテコラミンと多糖外被の脱落又は分解と間の機構的関連がさらに強く示唆されている。

【0060】

本発明者らは、更に、上記の化合物、特にプロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログは、ATC並びに心停止の続発症の処置及び予防に有用であり得るということを見出した。

10

【0061】

プロスタサイクリン化合物

【0062】

特に、本発明は、プロスタサイクリン又はそのバリアントを使用した処置に関する。アラキドン酸の代謝物であるプロスタサイクリンは、天然起源のプロスタグランジンであり、強力な血管拡張性活性及び血小板凝集の阻害活性を有し、健康な血管内皮細胞によって放出される。プロスタサイクリンは、近くの血小板及び血管内皮細胞上のGタンパク質共役型受容体が関与する傍分泌情報伝達カスケードを介して、その機能を遂行する。

【0063】

一実施態様において、プロスタサイクリンバリアントは、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム(フローラン)、イロプロスト、ボセンタンと組み合わせたイロプロスト、シルデナフィルクエン酸塩と組み合わせたイロプロスト、トレプロスチニル、ペグ化されたトレプロスチニル、トレプロスチニルジエタノールアミン、及びトレプロスチニルナトリウムからなる群から選択される。更なる化合物は、2-{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}-N-(メチルスルホニル)アセトアミド, {4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}酢酸, 8-[1,4,5-トリフェニル-1H-イミダゾル-2-イル-オキシ]オクタン酸, イソカルバサイクリン, シカプロスト, [4-[2-(1,1-ジフェニルエチルスルファニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イルオキシ]-酢酸 N-メチル-d-グルカミン, 7,8-ジヒドロ-5-(2-(1-フェニル-1-ピリド-3-イル-メトイミノキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸, (5-(2-ジフェニルメチルアミノカルボキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸, 2-[3-[2-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)エチル]フェノキシ]酢酸, [3-[4-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)-5-オキサゾリル]フェノキシ]酢酸, ボセンタン, 17, 20-ジメチル-6,6a-6a-カルバ PGI1, 及び15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16, 20-ジメチル-6,6a-6a-カルバ PG1, ペントキシフィリン (1-{5-オキソヘキシル}-3,7-ジメチルキサンチン)である。

20

【0064】

血管内皮の完全性に対する調節または保存効果は、プロスタサイクリン化合物が血管内皮のプロスタサイクリン受容体に結合することによって媒介され、究極的にはサイトゾルのcAMPが上昇し、かつ、タンパク質キナーゼAが活性化される。これは平滑筋の弛緩及び血管拡張へと導き、炎症の減少を伴うリソソーム及び細胞膜の安定化を通じて、毛細血管の灌流及び「細胞保護」が改善する。

30

【0065】

好ましい実施態様において、プロスタサイクリン化合物は4時間より短い半減期を有し(例えば、トレプロスチニル)、好ましくは1時間より短い(例えば、ベラプロスト(35~40分))、より好ましくは30分より短い(例えば、イロプロスト(20~30分))、好ましくは5分より短い(例えば、エポプロステノール(0.5~3分))半減期を有する。

40

【0066】

プロスタサイクリン化合物は、特に、プロスタサイクリンPGI2, プロスタサイクリンPGX, プロスタサイクリン(エポプロステノール)又はそれらのバリアントであり、例えば、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム、イロプロスト、ボセンタンと

50

組み合わせたイロプロスト、シルデナフィルクエン酸塩と組み合わせたイロプロスト、トレプロスチニル、ペグ化されたトレプロスチニル、トレプロスチニルジエタノールアミン、及びトレプロスチニルナトリウムである。更なる化合物は、2-{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}-N-(メチルスルホニル)アセトアミド、{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}酢酸、8-[1,4,5-トリフェニル-1H-イミダゾル-2-イル-オキシ]オクタン酸、イソカルバサイクリン、シカプロスト、[4-[2-(1,1-ジフェニルエチルスルファニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イルオキシ]-酢酸 N-メチル-d-グルカミン、7,8-ジヒドロ-5-(2-(1-フェニル-1-ピリド-3-イル-メトイミノキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸、(5-(2-ジフェニルメチルアミノカルボキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸、2-[3-[2-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)エチル]フェノキシ]酢酸、[3-[4-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)-5-オキサゾリル]フェノキシ]酢酸、ボセンタン、17,20-ジメチル-6,6a-6a-カルバ PGI1、及び15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16,20-ジメチル-6,6a-6a-カルバ PGI1、ペントキシフィリン(1-{5-オキソヘキシル}-3,7-ジメチルキサンチン)である。

10

【0067】

プロスタサイクリンの商品名としては、フローラン、リモジュリン(remodulin)、及びベンタビス(ventavis)が挙げられる。

【0068】

併用処置

【0069】

本件発明の方法に適用される化合物は、少なくとも一つの他の化合物と共に投与することができる。これらの化合物は同時に投与されても良く、それは、別々の処方でも、単位剤形に混合されても良く、或いは、経時的に投与されてもよい。従って、例えば、一の化合物を静脈内に投与して、経口的に投与するもう一つの化合物と組み合わせることも考察される。

20

【0070】

血管内皮の完全性を調節または保存する薬剤

【0071】

ATC及び/又は心停止の続発症の処置又は予防において、プロスタサイクリン化合物は、血管内皮の完全性を調節及び/又は保存できる薬剤及び/又は種々の他の化合物と組み合わせることができる。

30

【0072】

生理的条件において、血管内皮は、血管拡張薬メディエーターと血管収縮薬メディエーターとの間のバランスを制御することによって及び接着受容体の発現を制御することによって、正常な血管の機能を維持する。血管内皮修飾物質は、血管内皮が非活性化無活動状態を維持するように、或いは、そのような状態に発展するように影響して血管の完全性を至適に保存及び保証する、任意の薬剤を包含する。血管の完全性を有する状態において、血管内皮は、抗炎症性及び抗血栓性の性質を發揮し、PGI2(プロスタグランジンI2、プロスタサイクリン)の産生及びADPの分解を触媒するADPaseの産生を通じて血小板活性化を下方制御及び相殺する。血管内皮細胞は、抗凝固特性を有する表面分子を発現することによって、凝固カスケードの活性化を防止することもできる。そのような表面分子として、ヘパラン硫酸、硫酸デルマタン(共に血管内皮多糖外被の成分であり、シンデカン-1タンパク質のバックボーン上にある)、組織因子経路インヒビター(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)、プロテインS(protein S, PS)及びトロンボモジュリン(thrombomodulin, TM)が挙げられる。血管内皮細胞は、プラスミノーゲン、組織型プラスミノゲンアクチベーター(tissue-type plasminogen activator, tPA)、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子(urokinase-type plasminogen activator, uPA)、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)、並びに、膜結合型プラスミノゲンアクチベーター結合部位を発現し、それによって、プラスミンの産生を支持し、また、血管内皮細胞は、血管内皮プロテインC受容体(endothelia

40

50

I protein C receptor, EPCR)を発現して、抗凝固活性を増強する。従って、これらの天然起源の化合物のいずれも、血管内皮損傷のマーカーとして使用することができる。

【0073】

血管内皮修飾物質は、下記の化合物のクラス(1~10)のいずれかから選択されうる：

1. 健康な血管内皮細胞によって產生される一酸化窒素(内皮由来弛緩因子も)のような血管内皮の調節または保存効果を有する化合物は、血管拡張を誘導し、また、サイトゾルのcGMPの上昇を通じて血管内皮の抗接着性及び抗炎症性の表現型を支持する [Cines et al 1998; Zardi et al 2005]。

2. 血管内皮機能の酸化還元制御に関する臨床薬物。例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬(フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン)、アンジオテンシン受容体拮抗薬及びACE阻害薬(カプトプリル、ゾフェノプリル、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、カソキニン(Casokinins)、ラクトキニン(lactokinins)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPARs)、NADPHオキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、PETN、ヘパラン硫酸(PI-88)、ヘパラン硫酸模倣物、酸化型/ヘム非含有sGC (BAY 58-2667)の活性化因子、及び抗PECAM/SODなど。

3. スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体に対する調節効果を通じて血管内皮バリアー機能を直接的に調節する化合物(例えば：FTY720, AA-R, AAL-S, KRP-203, AUY954, CYM-5442, SEW2871, W146, W140, VPC44116, VPC23019, JTE-013) [Marsolais et al 2009]。

4. ヒストンに対する又は拮抗する、抗体及び/又は活性化プロテインCなどの他の分子であって、それらによる阻害を通じて、ヒストン媒介性の血管内皮細胞損傷及び/又は微小血栓形成及び/又はフィブリリン沈着を減少させるもの [Xu et al 2009]。

5. 天然の抗凝固経路を増強し、それによって、血管内皮を保護する化合物。例えば、プロテインC経路(活性化プロテインC(APC, ドロトレコギンアルファ, ザイグリス)、プロテインC、可溶性トロンボモジュリン及び/又はEPCR 及び/又はプロテインSを模倣及び/又は分解から保護及び/又は増強する化合物)、アンチトロンビンIII(ATIII)(またはATI II様化合物及び/又はATIII機能を増強する化合物)及び組織因子経路インヒビター(TFPI)(またはTFPI 化合物及び/又はTFPI 機能を増強する化合物)などであるが、これらに限定されない。

6. グルココルチコイド

7. インスリン

8. N-アセチルシステイン

9. アルブミン

10. ヘモグロビンに基づく酸素運搬体

11. 新鮮凍結血漿(FFP), 凍結乾燥血漿, 及びFP-24のようなヒト血漿。

12. バルプロ酸

【0074】

従って、本件発明の一つの目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、APC、トロンボモジュリン及び/又はアンチトロンビンなどの天然の抗凝固経路を増強する化合物と組み合わせて投与される。

【0075】

本件発明の更なる目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを新鮮凍結血漿(FFP)または凍結乾燥血漿などのヒト血漿及び/又はバルプロ酸と組み合わせて投与することである。

【0076】

本件発明のもう一つの目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、一酸化窒素のような血管内皮の調節

10

20

30

40

50

または保存効果を有する化合物と組み合わせて投与される。

【0077】

本件発明のもう一つの目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、グルココルチコイド、インスリン、N-アセチルシステイン、アルブミン及び/又はヘモグロビンに基づく酸素運搬体と組み合わせて投与される。

【0078】

本件発明の更なる目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、血管内皮機能の酸化還元制御に関与する薬物と組み合わせて投与される；例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬(フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン)、アンジオテンシン受容体拮抗薬及びACE阻害薬(カブトプリル、ゾフェノプリル、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、カソキンニン(Casokinins)、ラクトキニン(lactokinins)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPARs)、NADPHオキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、PETN、ヘパラン硫酸(PI-88)、ヘパラン硫酸模倣物、酸化型/ヘム非含有sGC (BAY 58-2667)の活性化因子、及び/又は抗PECAM/SODなど。

10

【0079】

本件発明の更なる目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体に対する調節効果を通じて血管内皮バリアー機能を直接的に調節する化合物と組み合わせて投与される；例えば、FTY720, AA-R, AAL-S, KRP-203, AUY954, CYM-5442, SEW2871, W146, W140, VPC44116, VPC23019, 及び/又はJTE-013である。

20

【0080】

アドレナリン受容体の拮抗薬を使用する処置

【0081】

本発明者らは、血管内皮の損傷又は破壊の程度が循環するアドレナリンのレベルに相関するということ(図6)、また、シンデカン-1によって評価される血管内皮の損傷又は破壊が外傷患者の死亡率に相関するために、交感神経副腎の応答を調節することを目的とする介入治療がこれらの患者に有益であり得るということを見出した。

30

【0082】

このことは、アドレナリン作動性遮断薬療法を受けた患者において、遮断薬を服用しない患者と比較して、生存が改善されたことを報告する外傷患者についてのレトロスペクティブな研究によっても裏づけられている [Arbabi et al 2007]。更に、Roughらは、エピネフリン(50 mmol/L)を使用したRAW 264.7細胞における試験管内研究で、a2-及びb2-受容体遮断の有無によって、b2-受容体遮断がマクロファージのサイトカイン産生を減少させ生存を改善することを実証し、外科的手術における免疫性の応答に対してカテコラミンが決定的に重要であることを示した [Rough et al 2009]。

40

【0083】

従って、一実施態様において、プロスタサイクリンなどの血管内皮修飾物質は、交感神経副腎の伝達物質であるアドレナリンの効果の修飾物質と組み合わせて投与される。併用する化合物は、同時に、別々に、又は経時的に投与することができる。また、プロスタサイクリン化合物は、一又は複数の血管内皮調節化合物及び一又は複数のアドレナリン受容体の作動薬または拮抗薬と共に投与することができる。

【0084】

以下に、血管内皮修飾物質と同時投与されるべきアドレナリン受容体修飾物質を列挙する：

アルファ-1(1)アドレナリン受容体作動薬

50

- ・メトキシアミン(Methoxamine)
- ・メチルノルエピネフリン(Methylnorepinephrine)
- ・オキシメタゾリン(Oxymetazoline)
- ・フェニレフリン

アルファ-2 (α₂) アドレナリン受容体作動薬

- ・クロニジン
- ・グアンファシン
- ・グアナベンズ
- ・グアノキサベンズ
- ・グアネチジン
- ・キシラジン
- ・メチルドパ
- ・ファドルミジン(Fadolmidine)

10

未決定の アドレナリン受容体作動薬

- ・アミデフリン(amidephrine)
- ・アミトラズ(amitraz)
- ・アニソダミン(anisodamine)
- ・アプラクロニジン
- ・ブリモニジン
- ・シラゾリン(cirazoline)
- ・デトミジン(detomidine)
- ・デクスメデトミジン
- ・エピネフリン
- ・エルゴタミン
- ・エチレフリン
- ・インダニジン(indanidine)
- ・ロフェキシジン
- ・メデトミジン
- ・メフェンテルミン
- ・メタラミノール
- ・メトキサミン
- ・ミドドリン
- ・ミバゼロール(mivazerol)
- ・ナファゾリン
- ・ノルエピネフリン
- ・ノルフェネフリン
- ・オクトバミン
- ・オキシメタゾリン
- ・フェニルプロパノールアミン

20

- ・リルメニジン
- ・ロミフィジン(romifidine)
- ・シネフリン
- ・タリペキソール
- ・チザニジン

30

ベータ-1 アドレナリン受容体作動薬

- ・ドブタミン
- ・イソプロテレノール
- ・キサモテロール
- ・エピネフリン

40

ベータ-2 アドレナリン受容体作動薬

50

- ・ サルブタモール
 - ・ フェノテロール
 - ・ ホルモテロール
 - ・ イソプロテレノール
 - ・ メタプロテレノール
 - ・ サルメテロール
 - ・ テルブタリン
 - ・ クレンブテロール
 - ・ イソエタリン
 - ・ ピルブテロール
 - ・ プロカテロール
 - ・ リトドリン
 - ・ エピネフリン
- 10

未決定の アドレナリン受容体作動薬

- ・ アルブタミン
 - ・ ベフノロール
 - ・ ブロモアセチルプレノロルメンタン(bromoacetylalprenololmenthane)
 - ・ ブロキサテロール(broxaterol)
 - ・ シマテロール(cimaterol)
 - ・ シラゾリン(cirazoline)
 - ・ デノパミン
 - ・ ドペキサミン
 - ・ エチレフリン
 - ・ ヘキソプレナリン
 - ・ ヒゲナミン(higenamine)
 - ・ イソクスプリン
 - ・ マブテロール
 - ・ メトキシフェナミン
 - ・ ニリドリン
 - ・ オキシフェドリン
 - ・ プレナルテロール
 - ・ ラクトパミン(ractopamine)
 - ・ レプロテロール
 - ・ リミテロール
 - ・ トレトキノール
 - ・ ツロブテロール
 - ・ ジルバテロール(zilpaterol)
 - ・ ジンテロール
- 20

アルファ-1 (₁) アドレナリン受容体拮抗薬

- ・ アルフゾシン
 - ・ アロチノロール
 - ・ カルベジロール
 - ・ ドキサゾシン
 - ・ インドラミン
 - ・ ラベタロール
 - ・ モキシシリト
 - ・ フェノキシベンザミン
 - ・ フェントラミン
 - ・ プラゾシン
 - ・ シロドシン
- 40
- 50

・ タムスロシン	
・ テラゾシン	
・ トラゾリン	
・ トリマゾシン	
アルファ-2 (α ₂) アドレナリン受容体拮抗薬	
・ アチバメゾール	
・ シラゾリン (cirazoline)	
・ エファロキサン	
・ イダゾキサン	
・ ミアンセリン	10
・ ミルタザピン	
・ ニピタン (Napitane)	
・ フェノキシベンザミン	
・ フェントラミン	
・ ラウォルシン	
・ セチブチリン	
・ トラゾリン	
・ ヨヒンビン	
ベータ-1 アドレナリン受容体拮抗薬	
・ アセブトロール	20
・ アテノロール	
・ ベタキソロール	
・ ビソプロロール	
・ エスマロール	
・ メトプロロール	
・ ネビボロール	
ベータ-2 アドレナリン受容体拮抗薬	
・ ブタキサミン (Butaxamine)	
・ ICI-118,551	
非選択的 遮断薬	30
・ ブシンドロール	
・ アルプレノロール	
・ カルテオロール	
・ カルベジロール (追加の 遮断活性を有する)	
・ ラベタロール	
・ (追加の 遮断活性を有する)	
・ ナドロール	
・ ペンブトロール	
・ ピンドロール	
・ プロプラノロール	
・ ソタロール	
・ チモロール	
ベータ-3 アドレナリン受容体拮抗薬	40
・ SR 59230A (追加の 遮断活性を有する)	
プロスタサイクリンと併用できる交感神経副腎系の他の修飾物質	
・ レボシメンダン	
・ ヒドロコルチゾン (Hydrocortizone)	
・ アルギニン	
・ バソプレシン	
【 0 0 8 5 】	50

従って、本件発明のもう一つの目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、アドレナリン受容体作動薬と組み合わせて投与される：その例として、フェニレフリン、クロニジン、及び/又はエピネフリンなどを挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0086】

従って、本件発明のもう一つの目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、受容体作動薬と組み合わせて投与される：その例として、ドブタミン、イソプロテレノール、及び/又はエピネフリンなどを挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0087】

従って、本件発明のもう一つの目的は、ATC又は心停止の続発症の処置のために、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを上記のいずれかの化合物と組み合わせて投与することである；好ましくは、プロスタサイクリンは、及び/又は受容体拮抗薬及び/又は上記の遮断薬のいずれかと組み合わせて投与される。

【0088】

投与量

【0089】

本明細書で使用される「投与量」という用語は、血管内皮を無活動状態に維持するという結果を生じる、患者に投与された化合物の任意の濃度を意味する。投与の目的である疾患又は身体的不快に関連して所望の効果を生ずるために十分な投与量は、「有効投与量」又は「有効量」と記述される。

20

【0090】

当業者が理解するように、この目的のために有効な量は、患者の血管内皮細胞の数および機能性並びにそれぞれの血管内皮細胞上の受容体の数に依存するであろう。

【0091】

投与量の必要量は、利用される特定の薬物組成物、投与経路、及び処置される特定の被験者に応じて異なるであろう。理想的には、本件方法によって処置される患者は、最大耐量以内の当該化合物の薬剤的有効量を受け取るであろう。この量は、通常、薬剤耐性が発生する前に必要とされる投与量以下である。

30

【0092】

本件発明の化合物及び/又は組成物の投与は、当該化合物の全身的な濃度が結果として生じるように、被験者に対して与えられる。投与の方法としては、経腸の投与、例えば、舌下の、胃の、又は直腸の投与、及び/又は、非経口的な投与、即ち、静脈内の、動脈内の、筋肉内の、皮下の、鼻腔内の、肺内の、直腸内の、骨内の、腔内の、又は腹腔内の投与が挙げられる。非経口投与の、筋肉内の、舌下の、及び静脈内の形態が、一般的に好ましい。そのような投与のための適切な剤形は、従来技法によって調製できる。当該化合物は、吸入、即ち、鼻腔内及び経口吸入投与によっても投与することができる。そのような投与のための適切な剤形、例えば、エアロゾル製剤や定量噴霧式吸入器は、従来技法によって調製できる。

40

【0093】

当業者が理解するように、この目的のために有効な量は、疾患又は傷害の重症度、並びに、被験者の体重及び全般の状態に依存するであろう。当該投与量は、好ましくは非経口的投与経路、特に、静脈内の、筋肉内の、骨内の、及び/又は、皮下の、舌下の、経粘膜の、肺内の、及び肺胞内の経路によって与えられる。

【0094】

本発明の化合物は、少なくとも一つの他の化合物と共に投与することができる。これらの化合物は同時に投与されても良く、それは、別々の処方でも、単位剤形に混合されても良く、或いは、経時的に投与されてもよい。

50

【0095】

通常は、当該投与量は、処置される疾病又は身体的不快あるいは徴候の重症度または伝播を防止又は軽減できるべきである。正確な投与量は、処置される疾病又は身体的不快、投与計画、当該化合物が単独で投与されるか或いはもう一つの治療薬と組み合わせて投与されるか、当該化合物の血漿半減期、及び被験者の全般の健康などの状況に依存するであろう。

【0096】

以下に記載される投与量は、非経口投与経路がいずれであるかとは無関係に、同じ桁に収まることが考察される。

【0097】

本明細書で使用される「単位剤形」という用語は、ヒトおよび動物の被験者のための単位投与量として適切な、物理的に分離した単位を意味し、それぞれの単位は、ある化合物を単独で又は他の化合物と組み合わせて予め決定された量で含み、薬剤的に容認できる希釈剤、担体、又は媒体と共に、所望の効果を生ずるために十分な量となるように計算されている。本件発明の単位剤形の仕様は、特定の単数又は複数の化合物や達成すべき効果、並びに、宿主中におけるそれぞれの化合物に随伴する薬力学に依存する。

10

【0098】

ある特定の実施態様において、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物、特に、プロスタサイクリン (PGI2)、プロスタサイクリン(PGX)、又はそのバリエント、最も好ましくはイロプロスト又はフローランについて、投与量は、非経口経路、特に静脈内の、筋肉内の、及び/又は皮下の経路について、单一又は頻回の急速投与量において約0.5~4.0 ng/kgの全身的な濃度を一定期間、例えば10分、より好ましくは15分、より好ましくは30分、例えば60分、90分、又は120分維持するのに対応した量である。より好ましくは、当該全身的な濃度は、前記期間内について約0.5~2.0 ng/kgである。当該全身的な濃度は処置される個体で観察される応答に応じて調整することができ、15分程度毎に投与される投与量を増加又は減少させることなどによって、0.5 ng/kg, 1.0 ng/kg, 1.5 ng/kg, 2.0 ng/kg, 2.5 ng/kg, 3.0 ng/kg, 3.5 ng/kg 又は4.0 ng/kg に調整することができる。

20

【0099】

前記化合物の一部は、通常出血に対して有害作用を有することが知られているが、本明細書に記載される低投与量で投与された場合には、出血に対する有害作用を伴うことなく血管内皮に対する所望の効果が得られることを見出した。

30

【0100】

化合物は一又は複数回のボーラス注射によって投与することができ、従って、ボーラス注射は、例えば、一回、二回、又は数回与えても良く、ボーラス注射は、投与される投与量に適合させつつ、5分ごと、例えば10分ごと、例えば15分ごと、例えば20分ごと、例えば25分ごと、例えば30分ごと、例えば35分ごと、例えば40分ごと、例えば45分ごと、例えば50分ごと、例えば55分ごと、例えば60分ごと、例えば70分ごと、例えば80分ごと、例えば90分ごと、例えば100分ごと、例えば110分ごと、例えば120分以上ごと与えることができる。例えば、急速投与量は、被験者に対する外傷の時から病院又はその他の処置施設に到達するまで、適切な間隔で投与することができる。

40

【0101】

本件発明の医薬品組成物及びその用途

【0102】

本件発明は、血管内皮の完全性を調節または保存できる一又は複数の化合物、特にプロスタサイクリン又はそのバリエント又はアナログ、並びに、薬剤的に容認できる担体を含む医薬品組成物にも関する。そのような薬剤的に容認できる担体または賦形剤、並びに、適した医薬品製剤方法は、当該技術分野においてよく知られている(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1990)を参照のこと)。好ましい実施態様において、血小板を阻害する又は血管内皮を保護するバリエントは、非経口組成物の形態で調製される。そのような非経口的に投与可能な組成物

50

の調製方法は、当業者に公知であるか又は明らかであり、また、詳細は例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1990)」に記載されている。本明細書で使用される「薬剤的に容認できる」という用語は、担体または賦形剤が投与された被験者において有害作用を引き起こさないということを意味する。

【0103】

本件発明の化合物は、非経口投与(例えば、注射、例えば、ボーラス注射又は持続点滴による投与)用に処方することができ、添加保存料と共に、アンプル、プレ充填シリンジ、少量注入容器、又は多投与量容器中の単位投与量形態で提示することができる。当該組成物は、懸濁液、溶液、又は油性又は水性溶媒中のエマルジョン、例えば、水溶性ポリエチレングリコール中の溶液の形態をとることができる。油性又は非水系の担体、希釈剤、溶剤、又は媒体として、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(例えば、オリーブ油)、及び注射用の有機エステル(例えば、オレイン酸エチル)が挙げられ、また、これらは保存料、保湿剤、乳化又は懸濁剤、安定化剤及び/又は分散剤などの処方薬剤を含んでも良い。あるいは、有効成分は粉末形態であっても良く、無菌固形物を無菌的に単離することによって、或いは、溶液から凍結乾燥することによって取得し、使用前に適切な溶媒、例えば、無菌のパイロジエンを含まない水で構成しても良い。

10

【0104】

非経口投与のための組成物は、上に定義される化合物を含み、好ましくは、薬剤的に容認できる担体、好ましくは水性担体中に溶解される。種々の水性担体を使用することができ、例として、水、緩衝された水、生理食塩水、例えば、0.7%，0.8%，0.9%又は1%のグリシン、例えば、0.2%，0.3%，0.4%又は0.5%などのものが挙げられる。通常、当該組成物は、水中の0.9% w/w 塩化ナトリウム水溶液に対応する浸透圧を有することが目標とされる。更に、当業者に知られるように、特定の投与経路に応じて、pHは、pH7.4を中心とする適切な範囲内に調整することができる。組成物は、従来のよく知られた滅菌技法によって滅菌することができる。結果として生じる水溶液は、使用のためにパッケージに入れたり、無菌的条件下で濾過して凍結乾燥したりすることができる。当該凍結乾燥製剤は、投与前に無菌の水溶液と混合される。

20

【0105】

非経口製剤は、典型的には、約0.5から約25重量%の有効成分を溶液中に含有する。保存料及び緩衝剤を使用することができる。注射部位における刺激作用を最小化又は除去するために、そのような組成物は、約12から約17の親水性親油性比(HLB)を有する一又は複数の非イオン性界面活性剤を含みうる。当該非経口製剤は、アンプルやバイアルなどの、単位投与量又は多投与量の密封容器に入れて提示することができ、使用直前に、注射のために、水などの無菌の液体の賦形剤を添加することだけが要求される、凍結乾燥した状態で貯蔵することができる。即時注射溶液及び懸濁液は、前記の種類の無菌の粉末、顆粒、及び錠剤から調製することができる。

30

【0106】

外傷に従って、事前調製製剤は、即時の投与を許容する形態、即ち、事前調製シリンジ(即ち、筋肉内の、静脈内の、骨内の、又は皮下の投与のための)又は錠剤又は他の粘膜適用形態の上記の化合物からなるものであっても良い。この製剤は、救急車やヘリコプターの中の病院前の状況において、被験者に対して現場で投与することができる。

40

【0107】

本発明の一実施態様は、従って、ヒトの平均的な成人または小児に適した内容量を有する事前調製シリンジに関する。ヒトの平均的な成人または小児の体重に基づいて化合物の量を計算するが、この体重は、異なる年齢群の小児(年齢とともに体重の増加が予測される)や異なる国籍(国が異なると居住者の平均体重が異なる)などの特定の状況に合うように適応させることができる。同様に、事前調製シリンジは、5分、10分、15分、30分、又は60分、又はそれらの間のいずれかの持続時間を持つという特定の目的のために作成されても良い。

50

【0108】

従って、上に定義される化合物は、室温で貯蔵できるように、前もって形作られたバッグ又はシリンジ中に処方し、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物、特に、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログの溶液を含むようにすることができる。化合物の濃度は、年齢や性別に関係なく患者の体重に基づいて即時に投薬できるように予め定義される。前もって形作られたバッグは、光に耐えかつ室温で安定となるように処方された1リットル又は500 ml又は他の任意の慣習的な大きさのバッグであり得る。シリンジは、50 mlシリンジであってもよく、例えば10 mlと100 mlの間の任意の慣習的な大きさのシリンジであり得る。

【0109】

当該組成物は、生理的条件に近づけるために、必要に応じて、薬剤的に容認できる補助的物質を含むことができ、例えば、pH調整及び緩衝剤、安定化剤、保存料、非イオン性界面活性剤又は洗剤、抗酸化剤、浸透圧調整剤など、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなどを含むことができる。

【0110】

本件発明の化合物は、舌下投与のために処方しても良い。舌下投与は、小児科の用途又は外傷患者のために、嚥下困難を伴う患者に投与するために特に適している。患者は、咽頭の障害又は傷害のために嚥下が困難かもしだれず、そのような場合には本件出願で請求される処方は特に有益である。患者は大量の唾液を有していないかもしだれず、大きい錠剤は、全くとは言わないまでも、完全にかつ迅速に溶解することができないかもしだれ。そして、溶解されていない剤形が口から喉に通過することは望ましくなく、本発明の製剤を使用して回避される。従って、剤形の大きさは最小化すべきであり、本発明の剤形は、好ましくは、投与量を維持しつつ、例えば直径6 mmの最小限の大きさ及び対応する重量を有する。好ましくは、錠剤の総重量は100 mgを越えず、より好ましくは、70 mg未満である。舌下の吸収を促進するために必要な、剤形の迅速な溶解は、錠剤製造の適切な方法を選択することによって達成することができる。直接圧縮又は乾式造粒法は、湿式造粒法と比較して適していないことが見出されているが、それは、モルヒネ硫酸塩などのモルヒネ塩及び賦形剤の容積密度が高いこと及びそれらの静電特性によるものである。

【0111】

本件発明のこの側面の特に好ましい実施態様は、環境温度、すなわち室温で貯蔵することができる、上に定義される化合物の事前調製された製剤を含み、これは、光に曝露された場合でも変化しない(即ち、当該化合物が分解又は崩壊したり、代謝されたり活性を失ったりしない)。更に、正しい投与量を即時に投与できるように製剤されていると好ましい。

【0112】

臨床的徵候

【0113】

本明細書で上に述べたように、本件発明は、急性外傷性凝固障害(ATC)の処置及び/又は予防、並びに、蘇生した心停止に続く続発症の予防に関する。

【0114】

急性外傷性凝固障害(ATC)

【0115】

外傷においては、生理的代償機構が開始され、初期の末梢性腸間膜血管収縮が起こり、中心性血行路に血液が短絡される。血行が回復しない場合、血液量減少性ショック(不十分な灌流による多臓器不全)が確実となる。外傷患者は、現場の環境条件、不適切な保護、静脈内の液体及び血液製剤投与、及び進行する失血のために低体温症を発症しうる。一方で、アシドーシス及び低体温症は、正常な血液凝固機構を妨害する。そして、外科的出血部位を遮蔽し、また、器質性出血の制御を妨害する凝固障害が発症する。低体温症、凝固障害、及びアシドーシスは、しばしば、「致死的三徵候」として特徴づけられるが

10

20

30

40

50

、それはこれらの疾病又は身体的不快が、しばしば、典型的には集中治療室において、制御できない失血、多臓器不全及び死亡へと導くからである。

【0116】

急性外傷性凝固障害(ATC)は、傷害後の早期に起こりうる止血の機能障害として定義することができ、また、4倍高い死亡率、輸血の必要性の増大、及びより悪い臓器不全と関連付けられている。ATCは、混合性のショック及び組織損傷(外傷)を原因とする内因性の構成要素を有しているように思われ、血液希釈又は低体温症のような外因性の因子は存在しないように思われる。傷害の重症度がATCの発症と正に相関することが示唆されており、また、出血性ショックもまた関係が示唆されている。Frith らの最近の研究は、ATCの重症度は混合性の傷害及びショックの程度と強く相関することを示した[Frith et al., 2010]。 10

【0117】

しかしながら、ATCを発症するリスクがある又はATCを発症した患者を、傷害の場所、すなわち病院前の場所で同定する必要性も存在する。ATCを発症するリスクがある又はATCに苦しむ患者は、下記のように同定することができる。

【0118】

外傷

【0119】

本発明の一つの一般的な側面は、様々な形態の外傷、特に、上に定義されるショックに導きうる外傷に苦しむATC患者を処置する方法に関する。外傷は、任意の型の外傷であってもよく、例えば、鈍的外傷や穿通性損傷であっても良い；本発明は、穿通性損傷に続く出血を処置するために特に適している。 20

【0120】

外傷は頭部及び/又は頸部に対するものであり得て、例として被験者の脳、眼、耳、鼻、口、食道、気管、軟部組織、筋肉、骨、及び/又は血管が挙げられるがこれらに限定されるものではなく、かつ/又は、外傷は胸部領域に対するものであり得て、例として被験者の心臓、肺、食道、軟部組織、筋肉、又は任意の血管が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0121】

更に、外傷は腹部に対するものであり得て、例として被験者の肝臓、脾臓、腎、胆嚢、腸、又は後腹膜組織、軟部組織、筋肉、又は任意の血管が挙げられるがこれらに限定されるものではなく、かつ/又は、外傷は骨盤に対するものであり得て、例として被験者の前立腺、膀胱、子宮、卵巣、骨すなわち骨盤リング、尻、大腿、軟部組織、筋肉、又は任意の血管が挙げられるがこれらに限定されるものではない。 30

【0122】

また、外傷は四肢の長管骨に対するものであり得て、例として被験者の上腕骨、尺骨、橈骨、及び/又は手の骨、大腿骨、脛骨、腓骨、及び/又は足の骨、柱、肩甲骨、肋骨、鎖骨又はそれらの任意の組み合わせが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0123】

心停止

【0124】

本発明者らは、心停止(心肺停止または循環停止としても知られる)が、上に定義される重症の血管内皮機能障害に導くことも見出した。心停止は、心臓の効率的収縮の不全を原因とする、正常な血液循環の休止であり、これが予想外の場合には、心突然死またはSCAと名付けられる。 40

【0125】

血液循環の停止は、身体への酸素の送達を阻止する。脳への酸素の欠乏は、意識消失を引き起こし、その後、呼吸の異常又は非存在を結果として生じる。5分以上心停止が処置されない場合には、脳傷害が起きる可能性が高い。生存及び神経学的回復の見込みを最大にするためには、即時かつ決定的な処置が不可避である。 50

【0126】

本発明の特定の実施態様は、上に定義される一又は複数の血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物(例としてプロスタサイクリンが挙げられるが、それに限定されるものではない)を即時に投与する工程を含む、心停止から蘇生した患者を処置する方法に関する。

【0127】

シンデカン-1、B-グルコース、B-乳酸、及び/又はAPTT値の決定によるATCを発症するリスクが増大した患者の同定

【0128】

患者の同定は、早期に、好ましくは外傷又は傷害の場所で行うことができ、それによつて、即時に処置を開始できることが好ましい。

10

【0129】

従つて、本発明の第一の側面の第一の実施態様は、病院前などにおいて、急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

a) 患者の全血試料中のシンデカン-1、sCD44、B-グルコース、B-乳酸、BEの少なくとも一つの濃度又はAPTTを決定及び/又は測定する工程、

b) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで当該カットオフ値は：

20

i) シンデカン-1が、正常よりも2倍高い、及び/又は

ii) B-グルコースが、正常よりも50%高い、及び/又は

iii) B-乳酸が、正常よりも3.5倍高い、及び/又は

iv) APTTが、正常よりも高い、であり、

c) ここで、シンデカン-1の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-グルコースの値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-乳酸の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、APTTの値がカットオフ値よりも高いということは、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【0130】

シンデカン-1

30

【0131】

シンデカンは、膜貫通型(I型)ヘパラン硫酸プロテオグリカンであり、シンデカンプロテオグリカンファミリーのメンバーである。シンデカンは、細胞結合、細胞シグナル伝達、及び細胞骨格の組織化を媒介し、シンデカン受容体はHIV-1 Tatタンパク質の内部移行に必要とされる。シンデカンは、膜内在性タンパク質として機能し、その細胞外基質タンパク質に対する受容体を介して細胞増殖、細胞遊走、及び細胞・マトリックス相互作用に関与する。シンデカン-1は、CD138としても表示される。

【0132】

シンデカン-1は、Cell Sciences社のHuman Syndecan-1/CD138 ELISA Kitなどの従来のELISA法を使用して検出することができる。

40

【0133】

シンデカン-1は、妊娠検査などに使用されるものに類似したラテラルフローアッセイ(スティック)を使用して検出することもできる。

【0134】

患者が病院に入る前に処置を開始するために外傷の場所で診断を確立する必要がある場合には、シンデカン-1の決定は特に適切である。

【0135】

従つて、本件発明は、ATCを発症する可能性を診断、監視、又は決定するためのキットに関し、当該キットは、シンデカン-1を決定するための手段を、随意により、血中グルコースを決定するための手段と組み合わせで含み、及び/又は、病院前での使用に適した携

50

帶型のキットを含む。

【0136】

特に、シンデカン-1の濃度が、正常より2倍高いというカットオフ値よりも高い場合には、当該患者はATCを発症しているか又はATCを発症するリスクがある。血漿においては、当該カットオフ値は、少なくとも50 ng/ml、例えば少なくとも60 ng/ml、より好ましくは少なくとも70 ng/ml (血漿中で)である。

【0137】

B-グルコース

【0138】

B-グルコースの測定も、ATCを発症するリスクの測定において助けとなりうる。B-グルコースが正常値の50%であるカットオフよりも高い場合には、ATCを発症するリスクが増大していることを示す。このカットオフ値は血漿中で7.5 mmol/lである。

10

【0139】

B-乳酸

【0140】

B-乳酸の測定も、ATCを発症するリスクの測定において助けとなりうる。B-乳酸が正常値の3.5倍であるカットオフよりも高い場合には、ATCを発症するリスクが増大していることを示す。このカットオフ値は血漿中で3.5 mmol/lである。

【0141】

APTT

20

【0142】

APTTの測定も、ATCを発症するリスクの測定において助けとなりうる。APTTが正常値の直ぐ上のカットオフよりも高い場合には、ATCを発症するリスクが増大していることを示す。当該正常値は血漿中で35秒である。

【0143】

他のマーカーには塩基過剰及びsCD44が含まれるが、これらに限定されない。

【0144】

粘弾性クエン酸添加全血止血アッセイ(viscoelastical citrated whole blood haemostasis assay)によるATCを発症するリスクが増大している患者の同定: トロンボエラストグラフィー(TEG) 又はトロンボエラストメトリー(ROTEM)

30

【0145】

ATCを獲得するリスクがある患者の同定が病院等で実施される場合には、一又は複数の下記の診断検査も同様に使用することができる。

【0146】

TEG試験管内アッセイは、凝固活性及び血餅強度における重要なパラメータを決定するために適している。患者の止血を監視するためのTEG系のアプローチは、止血性過程の最終結果は血餅であるという前提に基づいている。血餅の物性が、患者が正常な止血をするであろうか、あるいは、出血又は血栓症のリスクが増大しているであろうかを決定する[Saloja et al. 2001]。

【0147】

TEG分析機器は、回転するカップ中の少量の全血試料及び当該血液中にねじれワイヤーによって吊るされたピンを使用し、その運動を監視する。血餅形成を加速するために、カップ中にピンを配置する直前に、標準化された量の凝固活性化因子(カオリン、組織因子など)を当該カップ中に添加しても良い。フィブリン及び/又はフィブリン-血小板結合がカップとピンと一緒に連結した後になってはじめて、回転するカップのトルクが浸されたピンに伝達される。これらの結合の強度及び速度がピンの運動の大きさに影響し、強い血餅の場合にはピンはカップの運動と同じ位相で運動する。従って、TEG技術は、当該分析機器に血液を配置した時から、フィブリン形成の開始、血餅速度の強化およびGPIIb/IIIaを介したフィブリン-血小板結合、そして最終的な血餅溶解に至るまでの、血小板とタンパク質凝固カスケードとの相互作用を記述する。TEGのRパラメータは、凝固の開始から最

40

50

初のフィブリンバンドが形成されるまでの、開始期の反応時間を反映する。Angle () は、トロンビン産生に相関する、血餅強度、血餅動態学を表現する。最大振幅(MA)パラメータは、最大血餅強度、即ち血餅の最大弾性係数を反映する。Ly30 は、MAに到達した30分後に溶解した血餅の割合を示し、線維素溶解を反映する。

【0148】

血餅強度及び血餅安定性及びそれらの変化は、TEG(トロンボエラストグラフィー)によって測定可能なパラメータであるMAによって、相対的な血餅強度の増加として測定することができ、また、TEGから導きたすことが可能なパラメータであるLysis AUCによって、相対的な血餅安定性の増加として測定することができる。最大振幅(MA)パラメータは、最大血餅強度、即ち血餅の最大弾性係数を反映する。溶解曲線の下の面積、即ちMAが得られてからの曲線の下の面積(Lysis AUC)は、線維素溶解の程度を反映する。血餅強度と血餅安定性の両方を測定することができ、あるいは、血餅安定性又は血餅強度のいずれかなど、一方のパラメータのみを手順の間に追跡することもできる。MAによって測定される血餅強度が、血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物、特に、プロスタサイクリン又はそのバリアント又はアナログを投与する前のMAと比較して105%、例えば110%、例えば115%、例えば120%、例えば125%、例えば130%、例えば135%、例えば140%、例えば145%、例えば150%、例えば155%、例えば160%、例えば165%、例えば170%、例えば175%、例えば180%、例えば185%、例えば190%、例えば195%、例えば200%以上増加しているということは本件発明の対象である。同様に、血餅安定性がLysis AUCを増加させることとは本件発明の対象である。このパラメータは、例えば組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)を添加した後に、TEG解析を用いて測定することができ、従って、Lysis AUCによって測定される血餅安定性が、交感神経作動薬を投与する前のLysis AUCと比較して105%、例えば110%、例えば115%、例えば120%、例えば125%、例えば130%、例えば135%、例えば140%、例えば145%、例えば150%、例えば155%、例えば160%、例えば165%、例えば170%、例えば175%、例えば180%、例えば185%、例えば190%、例えば195%、例えば200%以上増加するということは本件発明の対象である。

10

20

30

30

40

50

【0149】

TEG系は、独特の有用な道具として認識されており、肝臓移植 [Kang et al 1985] や心血管系手順、並びに、産科、外傷、脳外科、深部静脈血栓症、複数の血小板GPIIb/IIIa拮抗薬の監視及びそれらの間の分化 [Di Benedetto 2003] などの大きな外科的処置の最中の止血の管理において広範に使用されている。血餅強度(MA)の正常化を目的とするTEGに導かれる輸血療法によって、血液製剤の使用が減少し、再調査の割合が減少し、心臓手術における出血が予測できるようになっている。それは、心臓補助装置の監視においても利用されている。TEGの臨床的有用性は、この解析法が、患者のトロンビンを産生する能力及び結果として生じる血餅の物性を同定しつつ定量するということ、並びに、増強された線維素溶解を同定するということに起因している [Rivard et al. 2005]。

【0150】

従って、一実施態様において本発明は、ICUに到着した際に細胞ベースの粘弾性アッセイを行ってクエン酸添加全血試料を解析することにより、ATCを発症するリスクが増大している患者を同定する方法に關し、当該試料は、例えば、カオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料であり、組織因子によって活性化したクエン酸添加全血試料であり、カオリンによって活性化した天然の全血試料であり、当該患者からの組織因子によって活性化したクエン酸添加全血試料である。

【0151】

従って、一実施態様において本発明は、トロンボエラストグラフィー(TEG)系を用いて患者のクエン酸添加全血試料を解析することにより、ATCを発症するリスクが増大している患者を同定する方法に關する。

【0152】

従って、一実施態様において本発明は、トロンボエラストメトリー(ROTEM)系を用いて患者のクエン酸添加全血試料を解析することにより、ATCを発症するリスクが増大してい

る患者を同定する方法に関する。

【0153】

従って、特定の実施態様は、急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

i) 血液凝固パラメータであるAPTT, PT 及びPT_rの少なくとも一つを決定及び/又は測定する工程、

ii) 前記の値を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで当該カットオフ値は：

- a) 35秒よりも高い、例えば35秒よりも高いAPTT、
- b) 1.1よりも高い、例えば1.2よりも高いPT、
- c) 1.1よりも高い、例えば1.2よりも高いPT_r。

【0154】

もう一つの特定の実施態様は、急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

i) クエン酸添加全血試料やカオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料などの、当該患者の全血試料中において、トロンボエラストグラフィー(thromboelastography, TEG)によって少なくとも一つの粘弾性データポイントであるR, Angle 及びMA を決定又は測定する工程、

ii) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで、当該カットオフ値は、カオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料においてTEGによって決定されたカットオフ値と等価であり、当該カットオフ値は：

- a) 8.0分よりも高い、例えば11分よりも高い、例えば12分よりも高いR、
- b) 60°よりも低い、例えば55°よりも低いAngle、
- c) 51 mmよりも低い、例えば50 mmよりも低いMA、
- d) 7%よりも高い、例えば8%よりも高いLy30、

ここで、カットオフ値よりも高いR値、及び/又は、カットオフ値よりも低いAngle値、及び/又は、カットオフ値よりも低いMA、及び/又は、カットオフ値よりも高いLy30値は、R又はLy30のいずれもカットオフ値よりも高くなるAngle値又はMAのいずれもカットオフ値よりも低くないヒトと比較して、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【0155】

さらにもう一つの特定の実施態様は、急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、監視、又は決定する方法に関し、ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

i) クエン酸添加全血試料やカオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料などの、当該患者の全血試料中において、トロンボエラストメトリー(thromboelastometry, ROTEM)によって少なくとも一つの粘弾性データポイントである凝固時間、凝固形成時間、Angle, CA5 及びMCF を決定又は測定する工程、

ii) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで、当該カットオフ値は、カオリンによって活性化したクエン酸添加全血試料においてTEGによって決定されたカットオフ値と等価であり、当該カットオフ値は：

- a) 65秒よりも高い、例えば70秒よりも高い凝固時間、及び/又は、
- b) 110秒よりも高い、例えば120秒よりも高い凝固形成時間、及び/又は、
- c) 75度よりも低い、例えば70度よりも低いAngle、及び/又は、
- d) 45 mmよりも低い、例えば40 mmよりも低いCA5、及び/又は、
- e) 60 mmよりも低い、例えば55 mmよりも低いMCF、であり、

ここで、カットオフ値よりも高い凝固時間、及び/又は、カットオフ値よりも高い凝固形成時間、及び/又は、カットオフ値よりも低いAngle値、及び/又は、カットオフ値よりも

10

20

30

40

50

も低いCA5値、及び/又は、カットオフ値よりも低いMCFは、凝固時間または凝固形成時間のいずれもカットオフ値より高くななくAngle, CA5 又はMCF値のいずれもカットオフ値より低くないヒトと比較して、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【0156】

キット

【0157】

本発明の更なる実施態様はキットに関する。

【0158】

特定の実施態様は、先行する主張のいずれかに従う、急性外傷性凝固障害の処置及び/ 10 又は予防に使用する、以下を含むキットに関する

- i) 単独の又は上記の血管内皮調節化合物と組み合わせた、プロスタサイクリン(又はそのアナログ又はバリアント)、
- ii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び
- iii) 隨意により、使用のための説明書。

【0159】

もう一つの実施態様は、先行する主張のいずれかに従う、蘇生した心停止の続発症の処置及び/又は予防に使用する、以下を含むキットに関する

- i) 単独の又は上記の血管内皮調節化合物と組み合わせた、プロスタサイクリン、
- ii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、及び
- iii) 隨意により、使用のための説明書。

【0160】

更にもう一つの実施態様は、以下を含むキットに関する

- i) 単独の又は血管内皮調節化合物と組み合わせた、プロスタサイクリン、
- ii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、ここで、当該水性培地は、事前調製シリンジのような、筋肉内の、静脈内の、又は皮下の投与のための事前調製製剤として処方される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0161】

参考文献

Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. J Trauma 2009;67(5): 959-967.

Arbabi S, Campion EM, Hemmila MR et al. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult trauma patients. J Trauma 2007; 62:56-61

Atkinson et al., Blood Cells, Molecules, and Diseases 36 (2006) 217-222

Bentzer P, Grande PO. Low-dose prostacyclin restores an increased protein permeability after trauma in cat skeletal muscle. J Trauma 2004; 56:385-392

Bentzer P, Mattiasson G, McIntosh TK et al. Infusion of prostacyclin following experimental brain injury in the rat reduces cortical lesion volume. J Neurotrauma 2001; 18:275-285

Bentzer P, Venturoli D, Carlsson O et al. Low-dose prostacyclin improves cortical perfusion following experimental brain injury in the rat. J Neurotrauma 2003; 20:447-461

Bihari et al., Intensive Care Med. 1988;15(1):2-7

Bitterman H, Lefer DJ, Lefer AM. Novel mechanism of action of a prostacyclin enhancing agent in haemorrhagic shock. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1988a; 337:679-686

Bitterman H, Smith BA, Lefer DJ et al. Salutary effects of CG-4203, a novel, s 50

stable prostacyclin analog, in hemorrhagic shock. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988b; 1:293-299

Bitterman H, Stahl GL, Lefer AM. Protective effects of CG-4203, a novel stable prostacyclin analog, in traumatic shock. *Prostaglandins* 1988c; 35:41-50

Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007; 245:812-818

Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64:1211-1217

10

Brohi K, Singh J, Heron M et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127-1130

Cines et al., 1998, *Blood* 91:3527-3561.

Cohen MJ, Serkova NJ, Wiener-Kronish J et al. 1H-NMR-based metabolic signatures of clinical outcomes in trauma patients--beyond lactate and base deficit. *J Trauma* 2010; 69:31-40

Colgan et al., *Purinergic Signalling* (2006) 2: 351-360.

Costantini TW, Peterson CY, Kroll L et al. Burns, inflammation, and intestinal injury: protective effects of an anti-inflammatory resuscitation strategy. *J Trauma* 2009; 67:1162-1168

20

Di Benedetto et al., *Minerva Anestesiol*. 2003 Jun;69(6):501-9, 509-15.

Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: Clinical relevance. *Surgeon* 2010; 8:159-163

Gando S, Kameue T, Matsuda N et al. Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma. *Thromb Haemost* 2002; 88:943-949

Ganter MT, Brohi K, Cohen MJ et al. Role of the alternative pathway in the early complement activation following major trauma. *Shock* 2007; 28:29-34

Goepfert et al., 2000, *Molecular Medicine* 6(7): 591-603.

Grande PO, Moller AD, Nordstrom CH et al. Low-dose prostacyclin in treatment of severe brain trauma evaluated with microdialysis and jugular bulb oxygen measurements. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:886-894

30

Kang et al., *Anesth Analg*. 1985 Sep;64(9):888-96.

Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36:691-709

Lefer AM, Araki H. Analysis of potential beneficial actions of prostaglandins in traumatic shock. *Prog Clin Biol Res* 1983; 111:199-210

Lefer AM, Sollott SL, Galvin MJ. Beneficial actions of prostacyclin in traumatic shock. *Prostaglandins* 1979; 17:761-767

Levitt MA, Lefer AM. Anti-shock properties of the prostacyclin analog, iloprost, in traumatic shock. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 25:175-185

40

Lundblad C, Grande PO, Bentzer P. Increased cortical cell loss and prolonged hemodynamic depression after traumatic brain injury in mice lacking the IP receptor for prostacyclin. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28:367-376

MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55:39-44

Maegele M, Lefering R, Yucel N et al. Early coagulopathy in multiple injury: a n analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007; 38:298-304

Malone DL, Dunne J, Tracy JK et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003; 54:898-905

50

- Maier B, Lefering R, Lehnert M et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 2007; 28:668-674
- Marsolais et al., *Nat Rev Drug Discov.* 2009 Apr;8(4):297-307.
- Moore FA, Sauaia A, Moore EE et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40:501-510
- Naredi S, Olivecrona M, Lindgren C et al. An outcome study of severe traumatic head injury using the "Lund therapy" with low-dose prostacyclin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:402-406
- Peden, M., McGee, K., and Krug, E. Injury: A leading cause of the global burden of disease, 2000. Peden, M., McGee, K., and Krug, E. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002-9241562323.pdf>. 2002. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 10
- Rivard et al., 2005, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4: 411-416
- Rough J, Engdahl R, Opperman K et al. beta2 Adrenoreceptor blockade attenuates the hyperinflammatory response induced by traumatic injury. *Surgery* 2009; 145:2 35-242
- Sahsivar MO, Narin C, Kiyici A et al. The effect of iloprost on renal dysfunction after renal I/R using cystatin C and beta2-microglobulin monitoring. *Shock* 2009; 32:498-502 20
- Salooja et al., *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Jul;12(5):327-37. Review. Erratum in: *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002 Jan;13(1):75.
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE et al. Early predictors of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1994; 129:39-45
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38:185-193
- Schereen et al., *Intensive Care Med* (1997) 23: 146-158
- Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury* 2007; 38:1409-1422
- Starling MB, Neutze JM, Hill DG et al. The effects of prostacyclin (PGI2) on haematological and haemodynamic parameters, and lung histology in puppies undergoing cardiopulmonary bypass surgery with profound hypothermia. *Prostaglandins Leukot Med* 1985; 17:11-29 30
- Stein SC, Young GS, Talucci RC, Greenbaum BH, Ross SE. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery* 1992;30(2):160-165.
- Tamura M. Protective effects of a PGI2 analogue OP-2507 on hemorrhagic shock in rats--with an evaluation of the metabolic recovery using near-infrared optical monitoring. *Jpn Circ J* 1992; 56:366-375
- Thompson et al., *J. Exp. Med.* Volume 200, Number 11, December 6, 2004 1395-140 5
- Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R et al. Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients. *Emerg Med J* 2010
- Xu et al., *Nat Med.* 2009 Nov;15(11):1318-21.
- Zardi et al., *International Immunopharmacology* 5 (2005) 437-459
- Zardi et al., *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 83 (2007) 1-24
- 【実施例】
- 【0 1 6 2】
- 実施例1
- 【0 1 6 3】
- プロスタサイクリンを出血患者に使用することの安全性 50

【0164】

集中治療室(ICU)に収容された94名の危篤状態の患者が、同時のフローラン(プロスタサイクリン)処置の有り無しで血液濾過法を経験した。急性外傷性凝固障害または心停止の続発症に苦しむ患者はいなかった。フローランは、フィルターが凝固するのを防止するために、フィルター中に低投与量で投与された。従って、体循環へのフローランの流出は微量であった。当該患者を遡及的にレビューした。

【0165】

【表1】

Table 6: ICU 患者の人口統計

10

	フローラン群 (n=24)	非フローラン群 (n=70)
APACHE2 スコア(平均)	26	28
血小板カウント(血液濾過法の前後 の差)	+14	-17
90 日死亡率(%)	34	53

20

APACHE2: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ICU: 集中治療室

20

【0166】

二つの群(フローラン対非フローラン)は、収容時、APACHE2に関して同程度であった。しかしながら、フローランを受け取っていない患者と比較して、血液濾過法の開始時点の血小板数がより低いこと、重篤な血小板減少症の頻度がより高いこと、DICと診断される頻度がより高いこと、SOFA スコアの最大値がより高いこと、及び血液濾過法の開始時点のSOFA スコアがより高いことから評価されるように、フローラン群の患者はより病態が重かった。非フローラン群と比較して、フローラン群において、血液濾過法のあいだの総輸血必要量、特に新鮮凍結血漿(FFP)の必要量が増加したという知見は、抗凝固薬としてのフローランの使用のせいで出血のリスクが増大したということではなく、疾患重症度および随伴する凝固障害がより高かったということに起因するかもしれない。

30

【0167】

重要なことに、群間の死亡率を比較した場合に、我々は、フローラン群において30 日(21% 対 39%, p=0.12), 90 日(34% 対 53%, p=0.10) 及び365 日(38% 対 57%, p=0.09)の時点での死亡率がより低い傾向にあるということを見出した。

30

【0168】

フローランは、投与された用量では止血性能力に対して負の影響を与えないということが、血液濾過法を経験する危篤状態の患者における輸血必要量から評価される。そのため、プロスタサイクリンが強力な抗血栓薬であるという前提は疑問視される。

40

【0169】

更に、血液濾過法を行ってフィルター中のフローランを受け取った患者において死亡率が有意に減少することが観察されたということは、この全身への微量な流出は、全身性炎症及び凝固活性化の凝血原効果を限定することによって血管内皮に対して有利に影響するということ、また、それによって毛細血管閉塞及び臓器不全を防止するということを示している。

【0170】

50

実施例2

【0171】

健常人における処置の安全性

【0172】

6人の健常人に対して、フローラン(プロスタサイクリン)を4 ng/kg/分で2時間の投与量で、静脈内に投与した。全血粘弹性アッセイ(トロンボエラストグラフィー[TEG]) 及び全血血小板凝集(Multiplate) のための血液サンプルを、フローランの注入前、フローランの注入後60分、及びフローランの注入後120分に取得した。

【0173】

これは、TEGアッセイに関しては製造者の推奨に従って行い、 $340\text{ }\mu\text{l}$ を $20\text{ }\mu\text{l}$ の0.2 M CaCl (最終濃度はカップ中で11.1 mM) 及びカオリンと37°Cで混合し、その後に、図1に示すように止血性活性を記録した。

【0174】

全血インピーダンス凝集測定をMultiple Platelet function Analyzer (MultiPlate(登録商標)analyzer)によって解析した。様々な血小板作動薬を利用した解析: ASPItest (アラキドン酸による活性化), COLtest(コラーゲン受容体を通じたコラーゲンによる活性化) TRAPtest (TRAP-6 による活性化が血小板表面のトロンビン受容体を刺激する)、及び AD Ptest (ADPによる活性化がADP受容体による血小板活性化を刺激する)。

【0175】

MultiPlate は、血小板凝集を連続的に記録する。血小板のMultiplate への付着によるインピーダンスの増加は、任意凝集単位(AU)に変換され、図2に示すように時間に対してプロットされる。

【0176】

結果:

【0177】

プロスタサイクリンは、投与された投与量では、当該研究期間のいずれの時点においても、血圧又は心拍数を変化させなかった。

【0178】

フローラン注入の60分後及び120分後に得たサンプルとベースラインのTEGの値とを比較した場合に、研究対象の6人の健常者の全てにおいて、検討したパラメータ(R, Angle, MA) のいずれについても、有意差は観察されなかった(図3)。

【0179】

同様に、フローラン注入の60分後及び120分後に得たサンプルとベースラインのMultiplateの値とを比較した場合に、研究対象の6人の健常者の全てにおいて、検討した作動薬(ASPI, COL, ADP, TRAP) のいずれについても、有意差は観察されなかった(図4)。

【0180】

結論:

【0181】

臨床用途に推奨されている投与量でのフローランの注入が、全血止血性能力に対して負に影響しないということは、TEGによって評価された。更に、様々な血小板作動薬を利用した全血血小板凝集は、フローランの注入によって負に影響されず、その投与が止血を損なうこととは無いということを示している。

【0182】

実施例3

【0183】

健常人におけるフローラン(登録商標)注入の血管内皮保護効果および抗凝固効果

【0184】

研究プロトコール

【0185】

8人の健常人に対して、フローラン(登録商標)(プロスタサイクリン)を4 ng/kg/分で2時

10

20

30

40

50

間の投与量で、静脈内に投与した。血液試料を下記の血漿の複数のバイオマーカーについて解析した：血管内皮細胞(トロンボモジュリン, PAI-1)及び多糖外被(シンデカン-1)の活性化及び/又は損傷を示すマーカー、細胞の壊死を示すマーカー(ヒストンと複合体を形成したDNA断片, HMGB1)、及び抗凝固を示すマーカー(プロテインC, アンチトロンビン, TFPI)。当該解析を行った時点は、注入の前(0h)、注入をやめた直後(2h)、及び、その後の、注入開始後4h, 5h, 6h, 8h 及び24h である。個々のバイオマーカーの血漿中の濃度は、市販のELISAキットを用いて、製造者の推奨に従って解析した。対応t検定でp値が0.05より小さい場合に有意と考えた。

【0186】

結果

10

【0187】

トロンボモジュリンの循環レベルが顕著に減少したことから証明されるように、投与された投与量でのプロスタサイクリンは血管内皮保護効果を有し、当該効果は注入を止めたのち数時間継続するようであった(図8A)。更に、プロテインCの循環レベルはフローラン注入を止めたのち数時間は減少しており、プロスタサイクリンがプロテインCの活性化を増強したこと(非活性化型プロテインCの減少が結果として生じる)を示している(図8)。

【0188】

更に、活性化された血管内皮から脱落した線維素溶解の阻害剤であるPAI-1の循環レベルも減少しており(図9A)、プロスタサイクリンの注入が血管内皮を非活性化しかつ内因性の線維素溶解を増強したということを示している。最後に、アンチトロンビンの循環レベルも減少しており(図9B)、より多くの量のアンチトロンビンが、可溶型として存在するのではなく、血管内皮多糖外被に付着したということを示している(図9B)。

20

【0189】

結論

【0190】

投与された投与量のプロスタサイクリンが、健常者においてトロンボモジュリンとプロテインCを同時に減少させたということは、プロスタサイクリンの血管内皮保護効果の概念証明となる。機構的には、当該知見は、プロスタサイクリンが、血管内皮損傷の認知されたマーカーであるトロンボモジュリンの血管内皮からの放出又は脱落を減少させ、それによって、血管内皮によって又は血管内皮において活性化されうるプロテインCの量を増加させるということを示している。活性化プロテインCは、PAR受容体を通じて血管内皮に對して細胞保護的な効果を發揮し、また、高いレベルのトロンボモジュリンは粗い血管内皮の細胞損傷を示し、かつ、外傷患者における高死亡率を予測する。このことを考慮すると、上記の知見は、外傷患者並びに大手術を経験して血管内皮調節に続発する毛細管漏出症候群を発症するリスクが高い患者において、プロスタサイクリンが予後を改善しうる重要な機構を初めて同定したものである。プロスタサイクリン注入のあいだアンチトロンビンと共にPAI-1が減少したという知見は、プロスタサイクリンが、アンチトロンビンの血管内皮多糖外被に対する接着を増加させることにより、線維素溶解を支援しかつ血管内皮の保護作用を發揮するということを示す。

30

【0191】

実施例4

40

【0192】

急性外傷性凝固障害(ATC)に苦しむ患者に対して、イロプロスト(プロスタサイクリン)を1 ng/kg/分で24時間の投与量で、静脈内に投与する。血液試料を下記の血漿の複数のバイオマーカーについて解析する：血管内皮細胞(トロンボモジュリン, PAI-1)及び多糖外被(シンデカン-1)の活性化及び/又は損傷を示すマーカー、細胞の壊死を示すマーカー(ヒストンと複合体を形成したDNA断片, HMGB1)、及び抗凝固を示すマーカー(プロテインC, アンチトロンビン, TFPI)。当該解析を行う時点は、注入の前(0h)、注入をやめた直後(24h)、及び、その後の、注入開始後4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 30h, 36h, 48h, 60h 及び72h である。個々のバイオマーカーの血漿中の濃度は、市販のELISAキットを用い

50

て、製造者の推奨に従って解析する。

【0193】

実施例5

【0194】

心停止から蘇生した患者に対して、イロプロスト(プロスタサイクリン)を1 ng/kg/分で24時間の投与量で、静脈内に投与する。血液試料を下記の血漿の複数のバイオマーカーについて解析する：血管内皮細胞(トロンボモジュリン, PAI-1)及び多糖外被(シンデカン-1)の活性化及び/又は損傷を示すマーカー、細胞の壊死を示すマーカー(ヒストンと複合体を形成したDNA断片, HMGB1)、及び抗凝固を示すマーカー(プロテインC, アンチトロンビン, TFP1)。当該解析を行う時点は、注入の前(0h)、注入をやめた直後(24h)、及び、その後の、注入開始後4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 30h, 36h, 48h, 60h 及び72h である。個々のバイオマーカーの血漿中の濃度は、市販のELISAキットを用いて、製造者の推奨に従って解析する。

10

【図1】

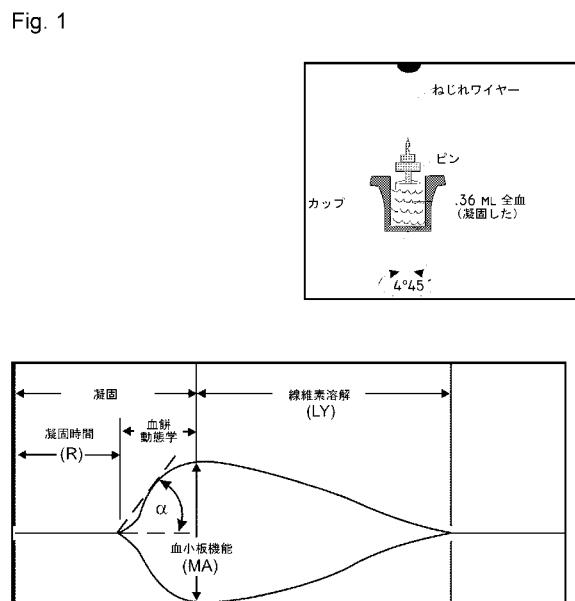
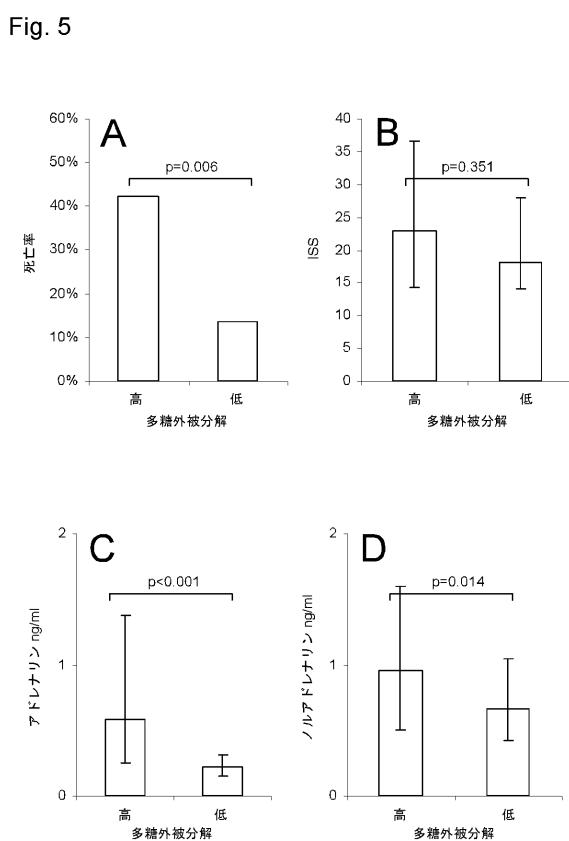


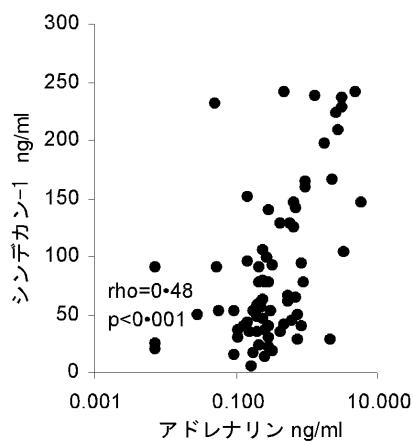
Fig. 1

【図5】



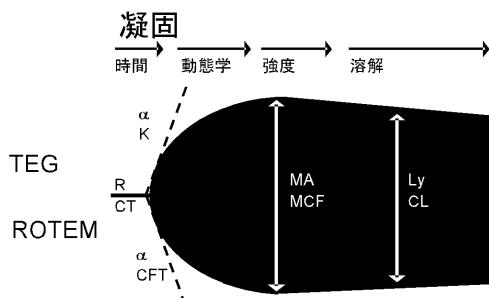
【図6】

Fig. 6



【図7】

Fig. 7



【図8】

Fig. 8A

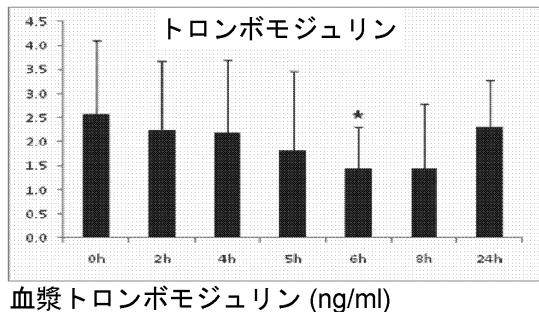
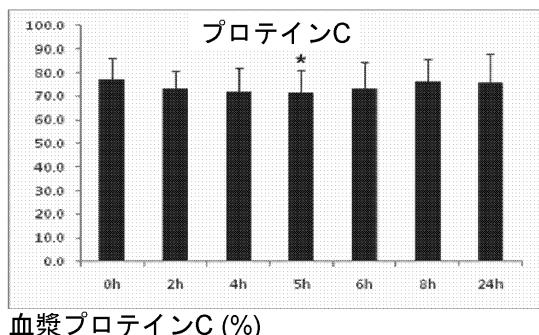


Fig. 8B



【図9】

Fig. 9A

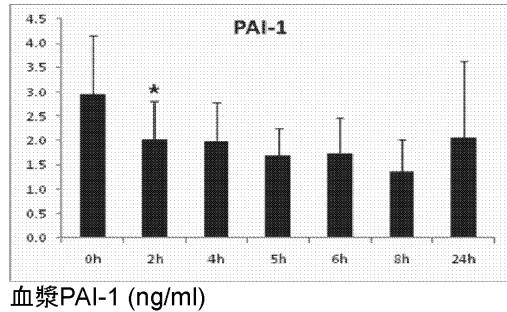
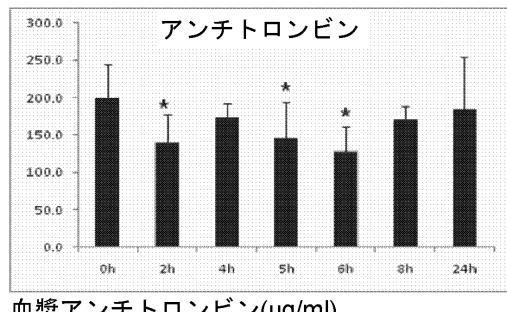
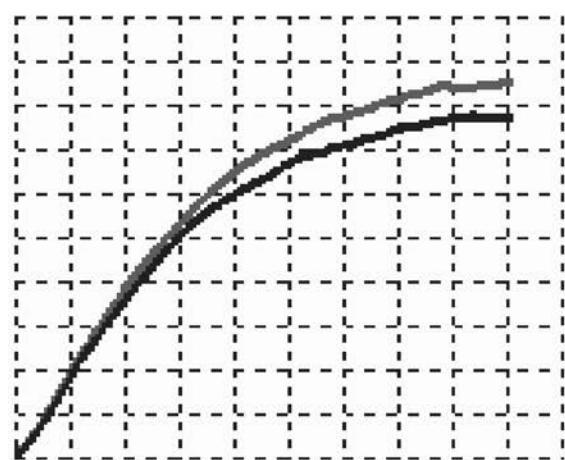


Fig. 9B



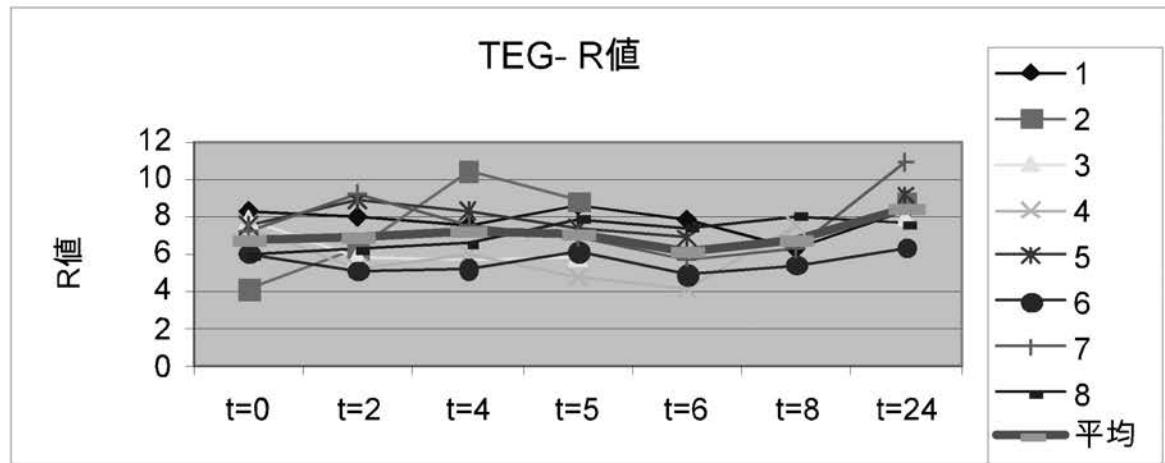
【図2】

Fig. 2

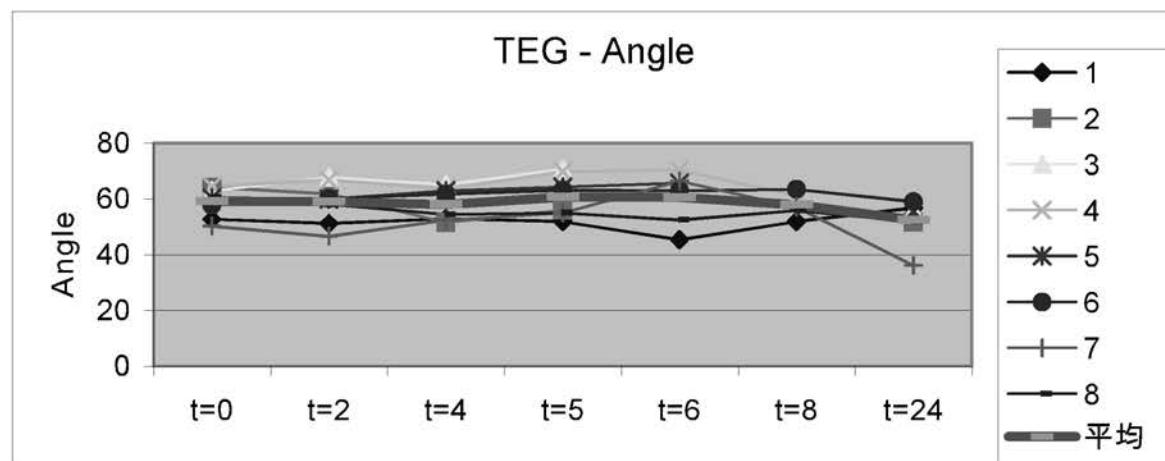


【図3】

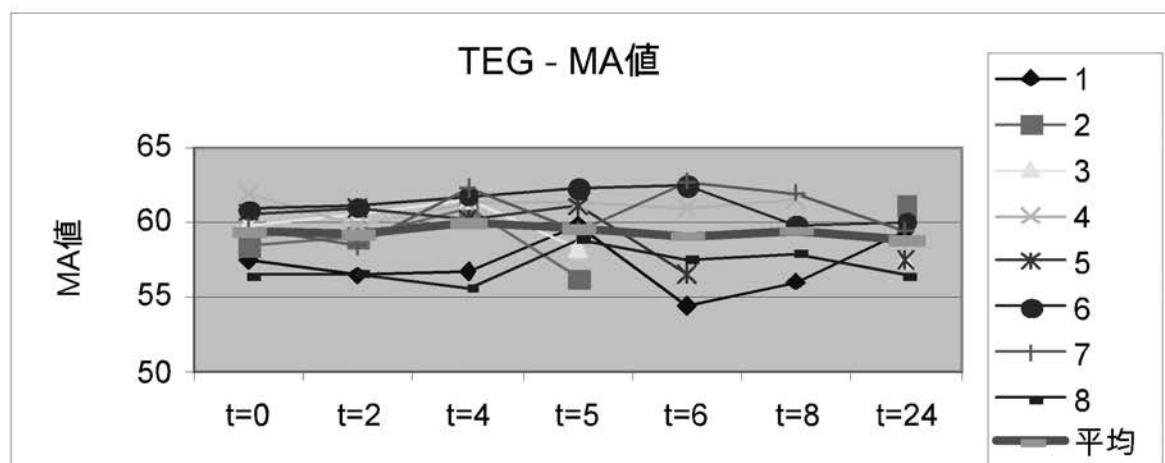
Fig. 3



P>0,1



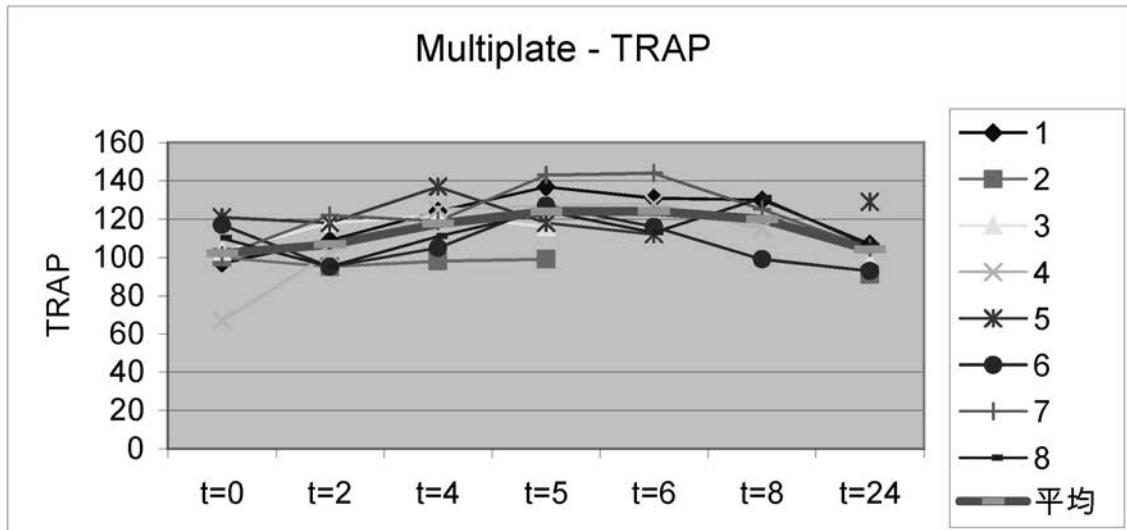
P>0,1



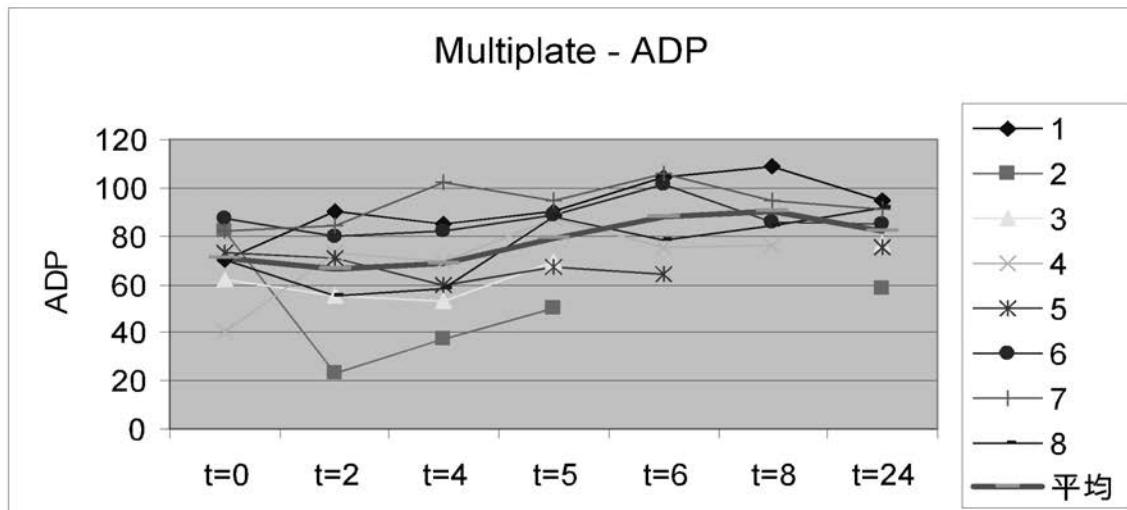
P>0,1

【図4】

Fig. 4



P>0,1



P>0,1

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月16日(2013.7.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

急性外傷性凝固障害の予防又は処置における使用のための、血管内皮の完全性を調節または保存できるプロスタサイクリン又はそのバリアントからなる化合物を含有する医薬。

【請求項 2】

当該プロスタサイクリンバリアントが、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム、イロプロスト、フローラン、シルデナフィルクエン酸塩、トレプロスチニル、ペグ化されたトレプロスチニル、トレプロスチニルジエタノールアミン、及びトレプロスチニルナトリウム、2-{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}-N-(メチルスルホニル)アセトアミド、{4-[(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ]ブトキシ}酢酸、8-[1,4,5-トリフェニル-1H-イミダゾル-2-イル-オキシ]オクタン酸、イソカルバサイクリン、シカプロスト、[4-[2-(1,1-ジフェニルエチルスルファニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサゾン-8-イルオキシ]-酢酸 N-メチル-d-グルカミン、7,8-ジヒドロ-5-(2-(1-フェニル-1-ピリド-3-イル-メトイミノキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸、(5-(2-ジフェニルメチルアミノカルボキシ)-エチル)-a-ナフチルオキシ酢酸、2-[3-[2-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)エチル]フェノキシ]酢酸、[3-[4-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)-5-オキサゾリル]フェノキシ]酢酸、ボセンタン、17,20-ジメチル-6,6a-6a-カルバ PGI1、及び15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16,20-ジメチル-6,6a-6a-カルバ PGI1、ペントキシフィリン(1-{5-オキソヘキシル}-3,7-ジメチルキサンチン)、からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬。

【請求項 3】

当該化合物がイロプロストである、請求項1又は2に記載の医薬。

【請求項 4】

当該血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物が、4時間より短い半減期を有し(例えば、トレプロスチニル)、好ましくは1時間より短い(例えば、ベラプロスト(35~40分))、より好ましくは30分より短い(例えば、イロプロスト(20~30分))、好ましくは5分より短い(例えば、エポプロステノール(0.5~3分))半減期を有する、請求項1又は2に記載の医薬。

【請求項 5】

当該プロスタサイクリンの投与量が、0.1~4.0 ng/kgの範囲の全身的な濃度を維持するように投与される、請求項1~4のいずれかに記載の医薬。

【請求項 6】

当該プロスタサイクリンが非経口的に投与される、請求項1~5のいずれかに記載の医薬。

【請求項 7】

当該非経口的な投与が、静脈内の、動脈内の、皮下の、筋肉内の、肺胞を経由した肺内の、心臓内の、皮内の、経皮性の、経粘膜的な、髄腔内の、腹腔内の、骨内の、及び/又は膀胱内の投与、あるいは、適切な全身的な濃度が得られる他の手段によるものである、請求項6に記載の医薬。

【請求項 8】

当該非経口的な投与が、皮下の、筋肉内の、骨内の、及び/又は静脈内の投与である、請求項6に記載の医薬。

【請求項 9】

当該化合物の投与量が、単一の急速投与量又は頻回の投与量として投与される、請求項1~8のいずれかに記載の医薬。

【請求項 10】

当該化合物の投与量が連続的に投与される、請求項1~9のいずれかに記載の医薬。

【請求項 11】

即時の使用のために、注入用に、注射用に、又は錠剤の形態で処方される、請求項1~10のいずれかに記載の医薬。

【請求項 12】

事前調製シリンジ中の、筋肉内の、静脈内の、又は皮下の投与のための事前調製製剤中に含まれる、請求項1~11のいずれかに記載の医薬。

【請求項 13】

請求項1~12のいずれかに記載の医薬：ここで、当該化合物は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者に投与され、当該患者は以下の工程を含む方法によって同定される：

i) 当該患者の全血試料中のシンデカン-1、並びに、随意によりB-グルコース、B-乳酸、およびAPTTの少なくとも一つの濃度を決定する工程、

ii) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで当該カットオフ値は：

- a) シンデカン-1が、正常よりも2倍高い、
- b) B-グルコースが、正常よりも50%高い、
- c) B-乳酸が、正常よりも3.5倍高い、
- d) APTTが、正常よりも高い、であり、

ここで、シンデカン-1の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-グルコースの値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-乳酸の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、APTTの値がカットオフ値よりも高いということは、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【請求項14】

請求項1に定義される一又は複数の化合物の有効投与量を、処置が必要な被験者に対して投与する工程を含む、急性外傷性凝固障害を処置又は予防する方法。

【請求項15】

当該化合物が請求項2~12に定義されるものである、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

当該血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物が、血管内皮修飾物質及び/又はアドレナリン受容体修飾物質と同時に、別々に、又は経時的に投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

以下を含む、急性外傷性凝固障害の処置及び/又は予防における使用のためのキット：

- i) 請求項1~12のいずれかに定義されるプロスタサイクリン又はそのバリアント、
- ii) 隨意により、組み合わされる少なくとも一つの他の化合物、及び
- iii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地。

【請求項18】

請求項17に記載のキット：ここで、i) プロスタサイクリン又はプロスタサイクリンのバリアント、

- ii) 隨意により、組み合わされる少なくとも一つの他の化合物、及び
- iii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地、

は事前調製シリングのような、筋肉内の、静脈内の、又は皮下の投与のための事前調製製剤として処方される。

【請求項19】

被験者において急性外傷性凝固障害を処置又は予防するための、請求項1~12のいずれかに定義される化合物を含む、医薬品組成物。

【請求項20】

急性外傷性凝固障害を発症する可能性を診断、監視、又は決定する方法：

ここで、当該方法は急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大している患者を同定することができ、当該方法は以下の工程を含む：

i) 当該患者の全血試料中のシンデカン-1の濃度、並びに、随意によりB-グルコースの濃度、B-乳酸の濃度、およびAPTTの少なくとも一つを決定する工程、

ii) 前記濃度を予め決定されたカットオフ値と比較する工程、ここで当該カットオフ値は：

- a) シンデカン-1が、正常よりも2倍高い、
- b) B-グルコースが、正常よりも50%高い、
- c) B-乳酸が、正常よりも3.5倍高い、

d) APTTが、正常よりも高い、であり、

ここで、シンデカン-1の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-グルコースの値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、B-乳酸の値がカットオフ値よりも高い、及び/又は、APTTの値がカットオフ値よりも高いということは、急性外傷性凝固障害を発症するリスクが有意に増大しているということを示す。

【請求項 21】

ヒトの蘇生した心停止に続く続発症の処置における使用のための、血管内皮の完全性を調節または保存できるプロスタサイクリン又はそのバリアントからなる化合物を含有する医薬。

【請求項 22】

当該血管内皮の完全性を調節または保存できる化合物が、4時間より短い半減期を有し（例えば、トレプロスチニル）、好ましくは1時間より短い（例えば、ベラプロスト（35～40分））、より好ましくは30分より短い（例えば、イロプロスト（20～30分））、好ましくは5分より短い（例えば、エポプロステノール（0.5～3分））半減期を有する、請求項21に記載の医薬。

【請求項 23】

当該化合物がイロプロスト、フローラン、ベラプロスト、エポプロステノールである、請求項21に記載の医薬。

【請求項 24】

当該化合物がイロプロストである、請求項21に記載の医薬。

【請求項 25】

以下を含む、請求項1～24のいずれかに記載の、心停止の処置における使用のためのキット。

i) 請求項21に定義されるプロスタサイクリン又はそのバリアント、及び

ii) 隨意により、当該化合物を溶解するための水性培地。

【請求項 26】

ヒトにおいて心停止の続発症を処置するための、請求項21に定義される化合物を含む、医薬品組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/DK2011/050375
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/58 G01N33/68 A61K31/519 A61K31/52 A61K31/557 A61P7/04		
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K G01N A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/144597 A1 (WARD KEVIN R [US] ET AL) 10 June 2010 (2010-06-10) paragraphs [0009], [0012], [0014] -----	16-18, 20,21,23
X, P	WO 2011/089152 A1 (INST NAT SANTE RECH MED [FR]; GERMAIN STEPHANE [FR]; GALAUP ARIANE [FR] 28 July 2011 (2011-07-28) claim 4 page 16, line 22 - line 25 -----	16,20, 21,23
X	WO 2010/075861 A2 (THROMBOLOGIC APS [DK]; JOHANSSON PAER [SE]) 8 July 2010 (2010-07-08) claims 22,24 page 40, paragraph 5 -----	1-15,19, 21,22
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 9 November 2011		Date of mailing of the international search report 24/11/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/DK2011/050375

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VINCENT J-L ET AL: "Absence of myocardial protection with prostacyclin during cardiac arrest", PROSTAGLANDINS, LEUKOTRIENES AND MEDICINE, CHURCHILL LIVINGSTONE, EDINBURGH, NEW YORK, GB, vol. 24, no. 1, 1 September 1986 (1986-09-01), pages 87-92, XP023093789, ISSN: 0262-1746, DOI: 10.1016/0262-1746(86)90211-8 [retrieved on 1986-09-01] the whole document -----	1-15,19, 21,22
X	TANAHASHI NORIO ET AL: "Pentoxifylline ameliorates postischemic delayed hypoperfusion of the cerebral cortex following cardiac arrest in cats", JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 132, no. 2, 1995, pages 105-109, XP002663122, ISSN: 0022-510X the whole document -----	16-18, 20,21,23
X	OSTROWSKI ROBERT P ET AL: "Effect of bosentan on leptin and endothelin-1 concentration in plasma and brain after cardiac arrest in rats", DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 64, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 137-144, XP002663123, ISSN: 0272-4391 the whole document -----	16-18, 20,21,23
X	BAHLMANN L ET AL: "Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation.", RESUSCITATION OCT 2000 LNKD-PUBMED:11008158, vol. 47, no. 2, October 2000 (2000-10), pages 191-194, XP002663124, ISSN: 0300-9572 the whole document -----	16-18, 20,21,23
X	WO 93/25220 A1 (REID THOMAS J III [US]; ALVING BARBARA M [US]) 23 December 1993 (1993-12-23) pages 2,5 -----	24
A	EP 2 063 273 A1 (PENTAPHARM GMBH [DE]) 27 May 2009 (2009-05-27) the whole document -----	24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DK2011/050375

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2010144597	A1	10-06-2010	NONE		
WO 2011089152	A1	28-07-2011	NONE		
WO 2010075861	A2	08-07-2010	CA 2747310 A1 EP 2384196 A2 US 2011268732 A1 WO 2010075861 A2	08-07-2010 09-11-2011 03-11-2011 08-07-2010	
WO 9325220	A1	23-12-1993	AU 4405293 A AU 4768193 A CA 2137342 A1 EP 0643727 A1 JP H08501682 A WO 9325220 A1 WO 9325578 A1	04-01-1994 04-01-1994 23-12-1993 22-03-1995 27-02-1996 23-12-1993 23-12-1993	
EP 2063273	A1	27-05-2009	EP 2063273 A1 US 2009130645 A1	27-05-2009 21-05-2009	

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01) A 6 1 P 9/00

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA16 MA35 MA55 MA56 MA66 MA70 NA05 ZA361
ZA371 ZA531
4C086 AA01 AA02 DA02 DA06 MA01 MA03 MA04 MA05 MA16 MA35
MA55 MA56 MA66 MA70 NA05 ZA36 ZA37 ZA53