

(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2019-501201

(P2019-501201A)

(43) 公表日 平成31年1月17日(2019.1.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/02	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 6	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-535412 (P2018-535412)	(71) 出願人	593216099 ラ ホヤ ファーマシューティカル カンパニー La Jolla Pharmaceutical Company アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, タウン センターコート 4550
(86) (22) 出願日	平成29年1月6日 (2017.1.6)	(74) 代理人	110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成30年8月29日 (2018.8.29)	(72) 発明者	ティッドマーシュ, ジョージ アメリカ合衆国 94028 カリフォルニア州, ポートラ バレー, ティンターンレーン 45
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/012485		
(87) 国際公開番号	W02017/120438		
(87) 国際公開日	平成29年7月13日 (2017.7.13)		
(31) 優先権主張番号	62/276, 171		
(32) 優先日	平成28年1月7日 (2016.1.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/347, 292		
(32) 優先日	平成28年6月8日 (2016.6.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アンジオテンシンIIの投与方法

(57) 【要約】

本開示は、低血圧、とりわけカテコールアミン抵抗性低血圧の治療のための治療法におけるアンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIVの使用に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者において特性を測定するステップであって、該特性は、アンジオテンシンIIの血中濃度、アンジオテンシンIの血中濃度、またはアンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率である、上記ステップ；および

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項 2】

特性を測定するステップがアンジオテンシンIIの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL以下である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL超である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

特性を測定するステップがアンジオテンシンIの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシンIの血中濃度が少なくとも500pg/mLである場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

アンジオテンシンIの血中濃度が500pg/mL未満である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項1または4に記載の方法。

20

【請求項 6】

特性を測定するステップがアンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が少なくとも1:1である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が1未満:1である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項1または6に記載の方法。

30

【請求項 8】

患者において特性を測定するステップであって、該特性が、以下の特性：

- 血漿レニン活性、
- アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度、
- アルドステロンの血中濃度、
- 抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度、および
- アンジオテンシノーゲンの血中濃度

から選択される、上記ステップ；および

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法。

40

【請求項 9】

特性を測定するステップが血漿レニン活性を測定することを含み、前記方法は、血漿レニン活性が1.2 μ IU/mL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

血漿レニン活性の血中濃度が少なくとも1.2 μ IU/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8または9に記載の方法。

【請求項 11】

特性を測定するステップがACEの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、ACEの血

50

中濃度が40nmol/mL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項12】

ACEの血中濃度が少なくとも40nmol/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8または11に記載の方法。

【請求項13】

特性を測定するステップがアルドステロンの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アルドステロンの血中濃度が5ng/dL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項14】

アルドステロンの血中濃度が少なくとも5ng/dLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8または13に記載の方法。

【請求項15】

特性を測定するステップがADHの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、ADHの血中濃度が2.5pg/mL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項16】

ADHの血中濃度が少なくとも2.5pg/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8または15に記載の方法。

【請求項17】

特性を測定するステップがアンジオテンシノーゲンの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が少なくとも250ng/mLである場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項18】

アンジオテンシノーゲンの血中濃度が250ng/mL未満である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項8または17に記載の方法。

【請求項19】

患者の肺機能を評価するステップ、およびアンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法であって、肺機能を評価するステップが、患者が肺機能障害を有するか否かを決定することを含む、上記方法。

【請求項20】

患者が、呼吸器疾患、炎症性肺疾患、気道感染症、拘束性肺疾患、肺癌、胸腔疾患、肺血管疾患（肺塞栓症など）、急性呼吸窮迫症候群、または肺外傷から選択される急性または慢性肺状態を有する場合に、該患者は肺機能障害を有する、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記患者が肺機能障害を有する場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項19または20に記載の方法。

【請求項22】

前記患者が肺機能障害を有しない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

患者が急性呼吸窮迫症候群を有するか否かを決定するステップ；およびアンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項24】

前記患者が急性呼吸窮迫症候群を有する場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

10

20

30

40

50

前記患者が急性呼吸窮迫症候群を有しない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項23または24に記載の方法。

【請求項26】

先行する期間内に患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けたか否かを決定するステップ；および

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項27】

前記ACE阻害剤が、ペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル（fosinopril）、モエキシプリル（moexipril）、キナプリル、トランドラプリル、およびラミプリルから選択される、請求項26に記載の方法。

10

【請求項28】

前記先行する期間が約1時間～約72時間である、請求項26または27に記載の方法。

【請求項29】

先行する期間内に前記患者がACE阻害剤の投与を受けた場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項26～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

先行する期間内に前記患者がACE阻害剤の投与を受けていない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項26～29のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項31】

前記患者が、前記組成物の投与前に75mmHg以下の初期平均動脈圧を有する、請求項1～30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

前記患者の平均動脈圧（mean atrial blood pressure）を測定するステップ；および
該平均動脈圧が75mmHg未満である場合に、アンジオテンシンIIを投与する速度を増加させるステップ
をさらに含む、請求項1～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

前記患者がアンジオテンシンIIの投与前に昇圧薬の投与を受けており、かつ前記方法が、該昇圧薬を投与する速度を低下させるステップをさらに含む、請求項1～32のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項34】

患者の特性を測定するステップであって、該特性は、アンジオテンシンIの血中濃度、アンジオテンシンIIの血中濃度、またはアンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率である、上記ステップ；

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

40

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項35】

患者の特性を測定するステップであって、該特性は、アンジオテンシンIの血中濃度、アンジオテンシンIIの血中濃度、またはアンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率である、上記ステップ；

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも少なくとも10mmHg高い場合に、該患者

50

に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップを含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項 36】

特性を測定するステップがアンジオテンシンIIの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL以下である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項34または35に記載の方法。

【請求項 37】

アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL超である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項34～36のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 38】

特性を測定するステップがアンジオテンシンIの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシンIの血中濃度が少なくとも500pg/mLである場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項34または35に記載の方法。

【請求項 39】

アンジオテンシンIの血中濃度が100pg/mL未満である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項34、35または38に記載の方法。

20

【請求項 40】

特性を測定するステップがアンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が少なくとも1:1である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項34または35に記載の方法。

【請求項 41】

アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が1未満:1である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項34、35または40に記載の方法。

30

【請求項 42】

患者において特性を測定するステップであって、該特性が、以下の特性：

- レニンの血中濃度、
- アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度、
- アルドステロンの血中濃度、
- 抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度、および
- アンジオテンシノーゲンの血中濃度

から選択される、上記ステップ；および

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

40

該測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項 43】

患者の特性を測定するステップであって、該特性が、以下の特性：

- 血漿レニン活性、
- アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度レベル、
- アルドステロンの血中濃度レベル、
- 抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度レベル、および

50

アンジオテンシノーゲンの血中濃度レベルから選択される、上記ステップ；および

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも少なくとも10mmHg高い場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップを含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項 4 4】

特性を測定するステップが血漿レニン活性を測定することを含み、前記方法は、血漿レニン活性が1.2 μ IU/mL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42または43に記載の方法。

10

【請求項 4 5】

血漿レニン活性の血中濃度が少なくとも1.2 μ IU/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 6】

特性を測定するステップがACEの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、ACEの血中濃度が40nmol/mL/分未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42または43に記載の方法。

20

【請求項 4 7】

ACEの血中濃度が少なくとも40nmol/mL/分である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42、43または46に記載の方法。

【請求項 4 8】

特性を測定するステップがアルドステロンの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アルドステロンの血中濃度が5ng/dL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42または43に記載の方法。

【請求項 4 9】

アルドステロンの血中濃度が少なくとも5ng/dLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42、43または48に記載の方法。

30

【請求項 5 0】

特性を測定するステップがADHの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、ADHの血中濃度が2.5pg/mL未満である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42または43に記載の方法。

【請求項 5 1】

ADHの血中濃度が少なくとも2.5pg/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42、43または50に記載の方法。

【請求項 5 2】

特性を測定するステップがアンジオテンシノーゲンの血中濃度を測定することを含み、前記方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が少なくとも250ng/mLである場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42または43に記載の方法。

40

【請求項 5 3】

アンジオテンシノーゲンの血中濃度が250ng/mL未満である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項42、43または52に記載の方法。

【請求項 5 4】

患者の肺機能を評価するステップ、およびアンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップであって、肺機能を評価するステップが、患者が肺機能障害を有するか

50

否かを決定することを含む、上記ステップ；

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項55】

患者の肺機能を評価するステップ、およびアンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップであって、肺機能を評価するステップが、患者が肺機能障害を有するか否かを決定することを含む、上記ステップ；

10

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも少なくとも10mmHg高い場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項56】

患者が、呼吸器疾患、炎症性肺疾患、気道感染症、拘束性肺疾患、肺癌、胸腔疾患、肺血管疾患（肺塞栓症など）、急性呼吸窮迫症候群、または肺外傷から選択される急性または慢性肺状態を有する場合に、該患者は肺機能障害を有する、請求項54または55に記載の方法。

20

【請求項57】

前記患者が肺機能障害を有する場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項54～56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項58】

前記患者が肺機能障害を有しない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項54～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項59】

患者が急性呼吸窮迫症候群を有するか否かを決定するステップ；

30

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項60】

患者が急性呼吸窮迫症候群を有するか否かを決定するステップ；

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

40

該測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも少なくとも10mmHg高い場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項61】

前記患者が急性呼吸窮迫症候群を有する場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項59または60に記載の方法。

【請求項62】

前記患者が急性呼吸窮迫症候群を有しない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項59～61のいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 6 3】

先行する期間内に患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けたか否かを決定するステップ；

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項 6 4】

先行する期間内に患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けたか否かを決定するステップ；

アンジオテンシンIIを含む組成物を該患者に投与するステップ；

その後の一定期間後に、該患者の平均動脈圧を測定するステップ；および

該測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも少なくとも10mmHg高い場合に、該患者に昇圧薬を投与する速度を低下させるステップ

を含む、昇圧薬の投与を受けており、かつ初期平均動脈圧を有するヒト患者において低血圧を治療する方法。

【請求項 6 5】

先行する期間内に前記患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けた場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項63または64に記載の方法。

【請求項 6 6】

先行する期間内に前記患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けていない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含む、請求項63～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記患者がACE阻害剤の投与を受けた前記先行する期間が約1時間～約72時間である、請求項63～66のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記ACE阻害剤が、ペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル（fosinopril）、モエキシプリル（moexipril）、キナプリル、トランドラプリル、およびラミプリルから選択される、請求項63～67のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記昇圧薬がカテコールアミンであり、かつ該カテコールアミンが、ノルエピネフリン、エピネフリン、ドーパミン、またはフェニレフリンである、請求項21～68のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記組成物の投与前に、前記患者が、少なくとも0.1 μg/kg/分のノルエピネフリンの投与を受けている、請求項69に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記組成物の投与前に、前記患者が、少なくとも0.1 μg/kg/分のエピネフリンの投与を受けている、請求項69に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記組成物の投与前に、前記患者が、少なくとも5 μg/kg/分のドーパミンの投与を受けている、請求項69に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記昇圧薬が、バソプレシン、テルリプレシン、アルギプレシン、デスマプレシン、フェリプレシン、リプレシン、またはオルニプレシンである、請求項21～68のいずれか1項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記組成物の投与前に、前記患者が、少なくとも0.01U/分のバソプレシンの投与を受けている、請求項73に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記昇圧薬を投与する速度を、少なくとも15%低下させる、請求項33~74のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記昇圧薬を投与する速度を、少なくとも60%低下させる、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 7】

アンジオテンシンIIを投与する速度を増加させるステップをさらに含む、請求項1~76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 8】

アンジオテンシンIIを投与する速度を、40ng/kg/分以下の最終速度まで増加させる、請求項77に記載の方法。

【請求項 7 9】

アンジオテンシンIIを投与する速度を、6時間以下の期間にわたって増加させる、請求項77または78に記載の方法。

【請求項 8 0】

アンジオテンシンIIを投与する速度を低下させるステップをさらに含む、請求項1~76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 1】

アンジオテンシンIIを投与する速度を、5ng/kg/分以下の最終速度まで低下させる、請求項80に記載の方法。

【請求項 8 2】

アンジオテンシンIIを投与する速度を、6時間以下の期間にわたって低下させる、請求項80または81に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記組成物を、1~6日間などの少なくとも1~11日間にわたり連続投与する、請求項1~82のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記組成物を、6時間未満、6時間~24時間、または少なくとも24時間から選択される一定期間にわたって連続投与する、請求項1~82のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記組成物を、0.1µg/kg/分未満のノルエピネフリン、0.1µg/kg/分未満のエピネフリン、または15µg/kg/分未満のドーパミンを用いて前記患者の平均動脈圧を70mmHg以上に維持できるまで投与する、請求項1~82のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 6】

アンジオテンシンIIが、5-L-バリンアンジオテンシンII、1-L-アスパラギン-5-L-バリンアンジオテンシンII；1-L-アスパラギン-5-L-イソロイシンアンジオテンシンII；または1-L-アスパラギン-5-L-イソロイシンアンジオテンシンIIである、請求項1~85のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 7】

アンジオテンシンIIが、5-L-イソロイシンアンジオテンシンIIである、請求項86に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記組成物が、アンジオテンシンIIを約2.5mg/mLの濃度で含む、請求項1~87のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記組成物が、賦形剤としてマンニトールをさらに含む、請求項1~88のいずれか1項に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【請求項 9 0】

前記組成物が、マンニトールを約12.5mg/mLの濃度で含む、請求項89に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記組成物が非経口投与される、請求項1～90のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記組成物が注射または静脈内注入により投与される、請求項91に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記組成物が静脈内投与される、請求項91または92に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記患者が、前記組成物の投与前に70mmHg以下の初期平均動脈圧を有する、請求項1～93のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記患者が、前記組成物の投与前に65mmHg以下の初期平均動脈圧を有する、請求項94に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記患者が、前記組成物の投与前に3または4の心血管連続臓器不全評価スコア(「SOFAスコア」)を有する、請求項1～95のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記患者が、前記組成物の投与前に心血管SOFAスコア4を有する、請求項96に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記患者が、敗血症、敗血症性ショック、血液分布異常性ショック、または心原性ショックを有する、請求項1～97のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2016年1月7日に出願された米国仮出願第62/276,171号および2016年6月8日に出願された米国仮出願第62/347,292号に対する優先権の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

低血圧(血圧低下)は、是正されない場合は生命を脅かし、外傷、敗血症性ショックまたは薬物反応などの様々な基礎状態の結果として起こる。最初の治療は静脈内輸液であり、この治療が低血圧を是正することができない場合は次に昇圧薬が利用される。最初に使用される昇圧薬はカテコールアミン注入である。カテコールアミンはアミノ酸のチロシンから誘導されるアミンであり、血圧を増加させるホルモンおよび神経伝達物質の両方として作用する、エピネフリン(アドレナリン)、ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)、フェニレフリン、およびドーパミンが挙げられる。カテコールアミンは低血圧の治療におおむね有効であるが、十分な用量に反応しない患者が存在し、カテコールアミン抵抗性と定義される。これらの患者は、死亡率が高い場合が多く、許容可能な代替手段は存在しない。

【0003】

重篤な低血圧を有する患者における高用量のカテコールアミンの使用は、不良転帰を伴う。例えば、上記患者のうち、昇圧薬として0.1μg/kg/分を上回る用量のノルエピネフリンを必要とする患者の90日死亡率は50～93%であり、100μg/分を超える用量のノルエピネフリンを必要とする患者の94%は死亡する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0004】

従って、カテコールアミン抵抗性低血圧を有する患者において血圧を調節する代替的方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の要約

アンジオテンシンIIは、身体により天然に産生されるペプチドホルモンであり、血管収縮およびナトリウム再吸収を介して血圧を調節する。アンジオテンシンII投与の血行力学的効果は、多くの臨床研究の主題とされ、全身および腎臓の血流に対する顕著な効果が実証されている。本明細書中で開示される発明は、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIVを患者に投与することにより低血圧を治療する方法に関する。

10

【0006】

本発明の種々の態様は、一部の低血圧患者が他の低血圧患者よりもアンジオテンシンII治療に対して劇的な反応を示すという知見に関する。アンジオテンシンIIに対して劇的な反応を示す患者は、例えばアンジオテンシンIIの上流メディエーターの1つに欠陥があるためなど、アンジオテンシンIIに欠陥を有し得る。対照的に、アンジオテンシンIIに欠陥のない低血圧患者はアンジオテンシンIIに対する感受性が比較的低いことがある。したがって、患者へのアンジオテンシンIIの投与前に、アンジオテンシンIIの上流の経路の成分をモニターして、患者にとって適当な用量を決定することができる。例えば、患者におけるアンジオテンシンIの高い血清濃度は、患者がアンジオテンシンIをアンジオテンシンIIに十分に変換していないことを示す可能性があり、これは、患者が続いて行うアンジオテンシンII治療に対して非常に感受性であろうことを示し得る。同様に、アンジオテンシンIIの低い血清濃度またはアンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの高い比率を示す患者は、アンジオテンシンII治療に対して非常に感受性であり得る。アンジオテンシンIは、主に肺に位置する、アンジオテンシン変換酵素（ACE）によりアンジオテンシンIIに変換される。したがって、肺機能障害を有する患者、例えば急性呼吸窮迫症候群を有する患者などは、低い内因性アンジオテンシンII産生を有し、かかる患者はアンジオテンシンII治療に対して特に感受性であり得る。他の低血圧患者と比較してアンジオテンシンII治療に感受性であると予測される低血圧患者には、例えば内因性アンジオテンシンIIの望ましくない副作用（高血圧など）を阻害または防止するために、低用量のアンジオテンシンII治療薬を投与する。

20

30

【発明を実施するための形態】

【0007】

一部の態様において、本発明は、必要のある患者において低血圧(例えばカテコールアミン抵抗性低血圧)を治療する方法であって、該患者にアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIVを含む組成物を投与するステップを含む、方法に関する。本明細書中で使用される用語「カテコールアミン抵抗性低血圧」は、昇圧薬として15 µg/kg/分超のドーパミン、0.1 µg/kg/分超のノルエピネフリンまたは0.1 µg/kg/分超のエピネフリンを必要とする患者を指す。ドーパミン、ノルエピネフリン、およびエピネフリンは、それぞれ15 µg/kg/分より高い、0.1 µg/kg/分より高い、または0.1 µg/kg/分より高い速度で投与してもよいが、速度の上昇は死亡率の増加と相関する。

40

【0008】

一部の実施形態では、本発明は、患者において特性を測定するステップ、および患者にアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIVを含む組成物を投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法に関する。特性とは、例えば、アンジオテンシンIIの血中濃度、アンジオテンシンIの血中濃度、またはアンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率であり得る。特性とは、血漿レニン活性、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度、アルドステロンの血中濃度、抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度、またはアンジオテンシノーゲンの血中濃度

50

であり得る。特性とは、肺機能であり得る。

【0009】

一部の実施形態では、本発明は、患者において特性を測定するステップを含む、ヒト患者において急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を診断する方法に関する。特性とは、例えば、アンジオテンシンIIの血中濃度、アンジオテンシンIの血中濃度、またはアンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率であり得る。特性とは、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度またはアンジオテンシノーゲンの血中濃度であり得る。

【0010】

一部の実施形態では、本発明は、患者において特性を測定するステップを含む、ヒト患者においてカテコールアミン抵抗性低血圧（CRH）を診断する方法に関する。特性とは、例えば、アンジオテンシンIIの血中濃度、アンジオテンシンIの血中濃度、またはアンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率であり得る。特性とは、血漿レニン活性、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度、アルドステロンの血中濃度、抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度、またはアンジオテンシノーゲンの血中濃度であり得る。特性とは、肺機能であり得る。

【0011】

本方法は、測定値が閾値を超える場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定値が閾値以上である場合に（すなわち、測定値が少なくとも閾値である場合に）、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定値が閾値未満である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定値が閾値以下である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。第1の速度および/または第2の速度は、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）が患者に投与される初期速度であり得る。

【0012】

本方法は、測定値が閾値未満である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定値が閾値以下である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定値が閾値を超える場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定値が閾値以上である場合に（すなわち、測定値が少なくとも閾値である場合に）、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。第1の速度および/または第2の速度は、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）が患者に投与される初期速度であり得る。

【0013】

測定値とは、アンジオテンシンIIの血中濃度、アンジオテンシンIの血中濃度、またはアンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率の測定値であり得る。測定値とは、血漿レニン活性、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度、アルドステロンの血中濃度、抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度、またはアンジオテンシノーゲンの血中濃度の測定値であり得る。測定値とは、肺機能の測定値であり得る。

【0014】

一部の実施形態では、本発明は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有するか否かを決定するステップ、および患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を含む組成物を投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療

10

20

30

40

50

する方法に関する。本方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有する場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有しない場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。第1の速度および/または第2の速度は、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）が患者に投与される初期速度であり得る。

【0015】

一部の実施形態では、本発明は、先行する期間内に患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けたか否かを決定するステップ、および患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を含む組成物を投与するステップを含む、ヒト患者において低血圧を治療する方法に関する。本方法は、先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けた場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けなかった場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。ACE阻害剤は、例えば、ペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル（fosinopril）、モエキシプリル（moexipril）、キナプリル、トランドラプリル、またはラミプリルであり得る。先行する期間とは、例えば、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約24時間、約30時間、約36時間、約48時間、または約72時間であり得る。先行する期間とは、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、または約7日間であり得る。先行する期間とは、約1時間～約7日間、約1時間～約72時間、約1時間～約48時間、約1時間～約24時間、約1時間～約12時間、または約1日間～約7日間であり得る。第1の速度および/または第2の速度は、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）が患者に投与される初期速度であり得る。

【0016】

第1の速度は、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、または50ng/kg/分のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第1の速度は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、または50ng/kg/分超のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第1の速度は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、または50ng/kg/分未満のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第1の速度は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、または50ng/kg/分以下のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第1の速度は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約25、約30、約35、約40、約45、または約50ng/kg/分のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第1の速度は、約0.1ng/kg/分～20ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約19ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約18ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.2ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.25ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約15ng/kg/分、約0.2ng/kg/分～約15ng/kg/分、または約0.25ng/kg/分～約15ng/kg/分であり得る。第1の速度は、約0.5ng/kg/分～20ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約19ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約18ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.75ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約1.0ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約15ng/kg/分、約0.75ng/kg/分～約15ng/kg/分、または約1.0ng/kg/分

～約15ng/kg/分であり得る。第1の速度は、20ng/kg/分～約200ng/kg/分、20ng/kg/分～約120ng/kg/分、20ng/kg/分～約100ng/kg/分、20ng/kg/分～約90ng/kg/分、20ng/kg/分～約80ng/kg/分、20ng/kg/分～約70ng/kg/分、20ng/kg/分～約60ng/kg/分、または20ng/kg/分～約50ng/kg/分であり得る。

【 0 0 1 7 】

第2の速度は、例えば、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100ng/kg/分のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第2の速度は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、または50ng/kg/分超のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第2の速度は、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100ng/kg/分未満のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第2の速度は、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100ng/kg/分以下のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第2の速度は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、または約100ng/kg/分のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）であり得る。第2の速度は、約0.1ng/kg/分～20ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約19ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約18ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.2ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.25ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.1ng/kg/分～約15ng/kg/分、約0.2ng/kg/分～約15ng/kg/分、または約0.25ng/kg/分～約15ng/kg/分であり得る。第2の速度は、約0.5ng/kg/分～20ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約19ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約18ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.75ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約1.0ng/kg/分～約17.5ng/kg/分、約0.5ng/kg/分～約15ng/kg/分、約0.75ng/kg/分～約15ng/kg/分、または約1.0ng/kg/分～約15ng/kg/分であり得る。第2の速度は、20ng/kg/分～約200ng/kg/分、20ng/kg/分～約120ng/kg/分、20ng/kg/分～約100ng/kg/分、20ng/kg/分～約90ng/kg/分、20ng/kg/分～約80ng/kg/分、20ng/kg/分～約70ng/kg/分、20ng/kg/分～約60ng/kg/分、または20ng/kg/分～約50ng/kg/分であり得る。

【 0 0 1 8 】

特性とは、アンジオテンシンIIの血中濃度であり得、閾値は10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100ng/mLであり得る。本方法は、アンジオテンシンIIの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIIの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL以下である場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL超である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL以下（または異なる閾値以下）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIIの血中濃度が50ng/mL超（または異なる閾値超）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIIの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）（例えば、20ng/kg/分未満）である場合に、患者を急性呼吸窮迫症候群であると診断するステップを含むことができる。方法は、アンジオテンシンIIの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）（例えば、20ng/kg/分未満）である場合に、

患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

【0019】

特性とは、アンジオテンシンIの血中濃度であり得、閾値は100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1000pg/mLであり得る。本方法は、アンジオテンシンIの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、アンジオテンシンIの血中濃度が少なくとも500pg/mLである場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、アンジオテンシンIの血中濃度が500pg/mL未満である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIの血中濃度が少なくとも500pg/mL（または少なくとも異なる閾値）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、アンジオテンシンIの血中濃度が500pg/mL未満（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）（例えば、500pg/mL超）である場合に、患者を急性呼吸窮迫症候群であると診断するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）（例えば、500pg/mL超）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

10

20

30

40

【0020】

特性とは、アンジオテンシンIの血中濃度とアンジオテンシンIIの血中濃度との比率であり得、閾値は1:20、1:19、1:18、1:17、1:16、1:15、1:14、1:13、1:12、1:11、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、または20:1であり得る。本方法は、測定された比率が閾値超（または閾値以上）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定された比率が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が少なくとも1:1である場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が1未満:1である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が少なくとも1:1（または少なくとも異なる閾値）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が1未満:1（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が閾値超（または閾値以上）（例えば、1超:1）である場合に、患者を急性呼吸窮迫症候群であると診断するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシンIとアンジオテンシンIIとの比率が閾値超（または閾値以上）（例えば、1超:1）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

40

【0021】

特性とは、血漿レニン活性であり得、閾値は5.0、4.0、3.0、2.0、1.5、1.2、1.1、1.0

50

、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、または0.1 μ IU/mLであり得る。本方法は、測定された血漿レニン活性が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、測定された血漿レニン活性が閾値超（または閾値以上）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、血漿レニン活性が1.2 μ IU/mL未満である場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、血漿レニン活性の血中濃度が少なくとも1.2 μ IU/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、血漿レニン活性が1.2 μ IU/mL未満（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、血漿レニン活性の血中濃度が少なくとも1.2 μ IU/mL（または異なる閾値以上）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、血漿レニン活性が閾値未満（または閾値以下）（例えば、1.2 μ IU/mL未満）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

10

【0022】

特性とは、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の血中濃度であり得、閾値は5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100nmol/mLであり得る。本方法は、ACEの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、ACEの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、ACEの血中濃度が40nmol/mL未満である場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、ACEの血中濃度が少なくとも40nmol/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、ACEの血中濃度が40nmol/mL未満（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、ACEの血中濃度が少なくとも40nmol/mL（または異なる閾値以上）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、ACEの血中濃度が閾値未満（または閾値以下）（例えば、40nmol/mL未満）である場合に、患者を急性呼吸窮迫症候群であると診断するステップを含むことができる。本方法は、ACEの血中濃度が閾値未満（または閾値以下）（例えば、40nmol/mL未満）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

20

30

【0023】

特性とは、アルドステロンの血中濃度であり得、閾値は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20ng/dLであり得る。本方法は、アルドステロンの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、アルドステロンの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、アルドステロンの血中濃度が5ng/dL未満である場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、アルドステロンの血中濃度が少なくとも5ng/dLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アルドステロンの血中濃度が5ng/dL未満（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、

40

50

アルドステロンの血中濃度が少なくとも5ng/dL（または異なる閾値以上）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アルドステロンの血中濃度が閾値未満（または閾値以下）（例えば、5ng/dL未満）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

【0024】

特性とは、抗利尿ホルモン（ADH）の血中濃度であり得、閾値は0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、または10.5pg/mLであり得る。本方法は、ADHの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、ADHの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、ADHの血中濃度が2.5pg/mL未満である場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、ADHの血中濃度が少なくとも2.5pg/mLである場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、ADHの血中濃度が2.5pg/mL未満（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、ADHの血中濃度が少なくとも2.5pg/mL（または少なくとも異なる閾値）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、ADHの血中濃度が閾値未満（または閾値以下）（例えば、2.5pg/mL未満）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

【0025】

特性とは、アンジオテンシノーゲンの血中濃度であり得、閾値は50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、または950ng/mLであり得る。本方法は、アンジオテンシノーゲンの測定された血中濃度が閾値超（または閾値以上）である場合に、第1の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシノーゲンの測定された血中濃度が閾値未満（または閾値以下）である場合に、第2の速度でアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が少なくとも250ng/mLである場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が250ng/mL以下である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が少なくとも250ng/mL（または異なる閾値以上）である場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が250ng/mL未満（または異なる閾値未満）である場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が閾値超（または閾値以上）（例えば、250ng/mL超）である場合に、患者を急性呼吸窮迫症候群であると診断するステップを含むことができる。本方法は、アンジオテンシノーゲンの血中濃度が閾値超（または閾値以上）（例えば、250ng/mL超）である場合に、患者をカテコールアミン抵抗性低血圧であると診断するステップを含むことができる。

【0026】

特性とは、肺機能であり得、本方法は、患者が肺機能障害を有する場合に、第1の速度で患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。特性とは、肺機能であり得、本方法は、患者が

肺機能障害を有しない場合に、第2の速度で患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、患者が肺機能障害を有する場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、患者が肺機能障害を有しない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、患者が肺機能障害を有する場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。

【0027】

肺機能障害とは、呼吸器疾患、炎症性肺疾患、気道感染症、拘束性肺疾患、肺癌、胸腔疾患、肺血管疾患（肺塞栓症など）、急性呼吸窮迫症候群、または肺外傷から選択される、急性または慢性肺状態であり得る。肺機能を「測定する」こととは、急性もしくは慢性肺状態を有すると患者を診断すること、あるいは患者の介護者に相談すること、患者の家族もしくは緊急連絡先に相談すること、または患者の病歴を見直すことによるなどして、肺機能に関連する情報を取得することを含むことができる。例えば、「肺機能を測定するステップ」は、患者の医療記録を見直すことを含むことができる。

10

【0028】

本方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有するか否かを決定するステップ、および患者が急性呼吸窮迫症候群を有する場合に、第1の速度で患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を含む組成物を投与するステップを含むことができる。方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有するか否かを決定するステップ、および患者が急性呼吸窮迫症候群を有しない場合に、第2の速度で患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を含む組成物を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有する場合に、20ng/kg/分以下の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有しない場合に、20ng/kg/分以上の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、患者が急性呼吸窮迫症候群を有する場合に、20ng/kg/分未満の初期速度でアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。

20

【0029】

本方法は、先行する期間内に患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けたか否かを決定するステップ、および先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けた場合に、第1の速度で患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を含む組成物を投与するステップを含むことができる。本方法は、先行する期間内に患者がアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）の投与を受けたか否かを決定するステップ、および先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けなかった場合に、第2の速度で患者にアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与するステップを含むことができる。例えば、本方法は、先行する期間内（例えば、24時間以内）に患者がACE阻害剤の投与を受けたか否かを決定するステップ、および先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けた場合に、20ng/kg/分以下の初期速度で患者にアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。同様に、本方法は、先行する期間内（例えば、24時間以内）に患者がACE阻害剤の投与を受けたか否かを決定するステップ、および先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けなかった場合に、20ng/kg/分以上の初期速度で患者にアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。本方法は、先行する期間内（例えば、24時間以内）に患者がACE阻害剤の投与を受けたか否かを決定するステップ、および先行する期間内に患者がACE阻害剤の投与を受けた場合に、20ng/kg/分未満の初期速度で患者にアンジオテンシンIIを投与するステップを含むことができる。

30

40

【0030】

一部の実施形態では、患者は、昇圧薬、すなわち、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV以外の昇圧薬の投与を受けている。本方法は、昇圧

50

薬を投与する速度を低下させるステップを含むことができる。

【0031】

本方法は、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を含む組成物を患者に投与した後の後続の期間に、患者の平均動脈圧（MAP）を測定するステップを含むことができる。用語「平均動脈圧」または「MAP」とは、単一心周期中の平均動脈圧を指す。本方法は、測定された平均動脈圧が50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、または85mmHg（本明細書中では標的値または標的MAPと称される）以上である場合、昇圧薬（すなわち、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV以外の昇圧薬）を投与する速度を低下させるステップを含むことができる。例えば、本方法は、測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合に、昇圧薬を投与する速度を低下させるステップを含むことができる。本方法は、測定された平均動脈圧が75mmHg未満（または50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、もしくは85mmHg未満、例えば、このとき、標的MAPは、昇圧薬を投与する速度を低下させるための標的MAPに対応する）である場合に、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与する速度を増加させるステップをさらに含むことができる。

10

【0032】

患者は、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIVを含む組成物を投与する前の既知の初期平均動脈圧（本明細書中で初期平均動脈圧と称され、患者に組成物を投与した後に取得される測定された平均動脈圧とは区別される）を有することができる。例えば、本方法は、患者に組成物を投与する前に平均動脈圧を測定するステップを含むことができる。本方法は、測定された平均動脈圧（患者への組成物の投与後の後続の期間中に取得される）が初期平均動脈圧よりも少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20mmHg高い場合に、昇圧薬（すなわち、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV以外の昇圧薬）を投与する速度を低下させるステップを含むことができる。例えば、方法は、測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも少なくとも10mmHg高い場合に、昇圧薬を投与する速度を低下させるステップを含むことができる。本方法は、測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧よりも10mmHg未満高い（または初期平均動脈圧よりも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20mmHg未満高く、例えば、このとき、測定されたMAPと初期MAPとの閾値差は、昇圧薬を投与する速度を低下させるための閾値差に対応する）場合に、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与する速度を増加させるステップをさらに含むことができる。

20

30

【0033】

当業者であれば、本発明の文脈において、抗低血圧治療薬は任意の好適な方法で投与することができるが、典型的には連続注入によって投与されるということを認識するであろう。従って、投与速度の増加または低下は、静脈内点滴の流速を変化させること、静脈内点滴中の薬剤濃度を変化させること等により達成することができる。しかし、投与速度が変化する方法は、治療薬の投与様式に依存するだろう。治療薬が経粘膜的にまたは経皮的に投与される場合、例えば、より高い放出速度のパッチまたは経皮組成物に変更することによって投与速度を増加させることができる。治療薬が経口的に投与される場合、例えば、より高用量の形態に切り替えるか、追加の用量を投与するか、またはより高い放出速度を有する制御放出剤形を投与することによって投与速度を増加させることができる。治療薬が吸入によって投与される場合、例えば、追加のボラス、より濃縮されたボラス、またはより高速で放出するボラスを投与することによって投与速度を増加させることができる。他の投与様式（皮下注射ポンプ、坐剤等による）も類似の方法で調節することが可能であり、投与速度の低下は、治療薬の投与速度を増加させ得る行為の逆を行うことによ

40

50

って達成することができる。

【0034】

アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、およびアンジオテンシンIVは、有害である可能性のある用量の昇圧薬を必要とする患者に特に有用であり得る。従って、一部の実施形態において、本発明は、低血圧を治療する方法であって、本組成物の投与前に、患者が、昇圧薬としてドーパミン、ドブタミン、ノルエピネフリン、エピネフリン、フェニレフリン、テルリプレシン、バソプレシン、バソプレシン類似体またはミドドリンの投与を受けている、上記方法に関する。昇圧薬は、例えばカテコールアミンであり得る。本明細書中で使用される用語「カテコールアミン」は、ドーパミン、ノルエピネフリン、フェニレフリンおよびエピネフリン、ならびに、ヒトにおいて類似の生理作用を誘導する(例えば、健康なヒト被験体において平均動脈圧を上昇させる)それらのプロドラッグ、構造類似体、または誘導体を指す。特定の実施形態において、カテコールアミンは、ドーパミン、ノルエピネフリン、またはエピネフリンであり得る。昇圧薬はまた、バソプレシンまたはその類似体であり得る。バソプレシン類似体は、例えばテルリプレシン、アルギプレシン、デスモプレシン、フェリプレシン、リプレシン、またはオルニプレシンであり得る。一部の実施形態において、方法は、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシン、バソプレシン類似体、ドブタミン、およびミドドリンの2種以上を患者に投与することを含む。例えば、方法は、アンジオテンシンII、カテコールアミン、およびバソプレシンまたはバソプレシン類似体のいずれか、を患者に投与することを含む。方法は、アンジオテンシンII、カテコールアミン、およびバソプレシンを患者に投与することを含み得る。

10

20

【0035】

一部の実施形態において、本発明は、低血圧を治療する方法であって、患者が、アンジオテンシンII治療(またはアンジオテンシンIII治療、またはアンジオテンシンIV治療)の開始前に心血管連続臓器不全評価スコア(「SOFAスコア」)1以上を有する、上記方法に関する。例えば、患者は、心血管SOFAスコア1、2、3または4を有し得る。一部の実施形態において、患者は、心血管SOFAスコア2、3または4を有する。他の実施形態において、患者は、心血管SOFAスコア3または4を有する。一部の実施形態において、患者は、アンジオテンシンII治療(またはアンジオテンシンIII治療、またはアンジオテンシンIV治療)の開始前に、心血管SOFAスコア4を有する。

30

【0036】

一部の実施形態において、患者は、アンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV)の投与前に、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9または5 μ g/kg/分のノルエピネフリンの投与を受けている。例えば、本組成物の投与前に、患者は、少なくとも0.1 μ g/kg/分のノルエピネフリンの投与を受けていてもよい。一部の実施形態において、患者は、本組成物の投与前に、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100 μ g/分のノルエピネフリンの投与を受けていてもよい。

40

【0037】

あるいは、低血圧は、エピネフリンによって治療することもできる。従って、一部の実施形態において、患者は、アンジオテンシンII治療(またはアンジオテンシンIII治療、またはアンジオテンシンIV治療)の開始前に、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9

50

、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9または5 µg/kg/分のエピネフリンの投与を受けていてもよい。例えば、本組成物の投与前に、患者は、少なくとも0.1 µg/kg/分のエピネフリンの投与を受けていてもよい。一部の実施形態において、患者は、アンジオテンシンII治療（またはアンジオテンシンIII治療、またはアンジオテンシンIV治療）の開始前に、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100 µg/分のエピネフリンの投与を受けていてもよい。

10

【0038】

あるいは、低血圧は、ドーパミンによって治療することもできる。従って、一部の実施形態において、患者は、アンジオテンシンII治療（またはアンジオテンシンIII治療、またはアンジオテンシンIV治療）の開始前に、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25 µg/kg/分のドーパミンの投与を受けていてもよい。例えば、本組成物の投与前に、患者は、少なくとも5 µg/kg/分のドーパミンの投与を受けていてもよい。一部の実施形態において、患者は、アンジオテンシンII治療（またはアンジオテンシンIII治療、またはアンジオテンシンIV治療）の開始前に、少なくとも250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400または2500 µg/分のドーパミンの投与を受けていてもよい。

20

【0039】

あるいは、低血圧は、バソプレシンによって治療することもできる。従って、一部の実施形態において、患者は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25mU/kg/分のバソプレシンの投与を受けていてもよい。一部の実施形態において、患者は、少なくとも0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.25、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、または5.0U/分のバソプレシンの投与を受けていてもよい。例えば、本組成物の投与前に、患者は、少なくとも0.01U/分のバソプレシンの投与を受けていてもよい。

30

【0040】

アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、または昇圧薬を用量調整するため、患者の平均動脈圧をモニターすることができる。例えば、患者の平均動脈圧は、留置動脈ラインを用いてまたは他の好適な方法によってモニターすることができる。一部の実施形態において、本組成物の投与前に初期平均動脈圧を測定し、本組成物を投与し、その後の一定期間後に、追加的な平均動脈圧を測定する。このその後の一定期間は、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、135、150、165、180、195、210、225もしくは240分、または約4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、

40

50

22.0、22.5、23.0、23.5、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47もしくは48時間またはそれ以上であり得る。好ましくは、その後の一定期間は2時間未満、最も好ましくは約1時間以下である。

【0041】

特定の実施形態において、測定された平均動脈圧が標的値を達成するかまたは上回る場合、昇圧薬の投与速度を低下させる。標的値は、例えば、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79または80mmHgであり得る。特定の好ましい実施形態において、測定された平均動脈圧が75mmHg以上である場合、昇圧薬（すなわち、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）の投与速度を低下させる。

10

【0042】

他の実施形態において、測定された平均動脈圧と初期平均動脈圧間の差が標的値を達成するかまたは上回る場合、昇圧薬の投与速度を低下させる。標的値は、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25mmHgであり得る。特定の好ましい実施形態において、測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧より少なくとも10mmHg高い場合、昇圧薬（すなわち、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）の投与速度を低下させる。

【0043】

平均動脈圧は、2回以上測定することができる。例えば、平均動脈圧は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回またはそれ以上測定してもよいし、あるいは連続的にまたは実質的に連続的に測定してもよい。昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）の投与速度は、測定された平均動脈圧が標的値を達成するかまたは上回るか否かに応じて、各測定に対応して低下させることができる。同様に、昇圧薬（すなわちアンジオテンシンI、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）の投与速度は、測定された平均動脈圧が標的値未満である場合、測定の後、増加させることができる。同様に、昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）の投与速度は、測定された平均動脈圧と初期平均動脈圧間の差が標的値未満であるか否かに応じて、各測定の後、低下させることができる。同様に、昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）の投与速度は、測定された平均動脈圧と初期平均動脈圧間の差が標的値未満である場合、測定の後、増加させることができる。

20

30

【0044】

一部の実施形態において、測定された患者の平均動脈圧が75mmHg以上である場合、患者に昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、およびアンジオテンシンIVを含むいずれかの昇圧薬）を投与する速度を低下させる。一部の実施形態において、測定された患者の平均動脈圧が65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84または85mmHg以上である場合、患者に昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）を投与する速度を低下させる。一部の実施形態において、測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧より少なくとも10mmHg高い場合、患者に昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬）を投与する速度を低下させる。一部の実施形態において、測定された平均動脈圧が初期平均動脈圧より少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25mmHg高い場合、患者に昇圧薬（すなわちアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIV、カテコールアミン、バソプレシンなどを含むいずれかの昇圧薬

40

50

)を投与する速度を低下させる。特定の実施形態において、昇圧薬(すなわち、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV以外の昇圧薬、例えば本組成物の投与前に患者が投与を受けたもの)の投与速度を少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%またはそれ以上低下させる。従って、例えば、ノルエピネフリンの投与速度を少なくとも15%低下させ得る。他の実施形態において、昇圧薬(アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV以外)の投与速度を少なくとも60%低下させ得る。一部の実施形態において、昇圧薬(アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV以外)の投与速度を0 μ g/kg/分(または μ g/分、0U/kg/分、または0U/分)まで低下させる。

10

【0045】

昇圧薬は、患者のMAPをモニターしながら用量調整で減少させる(titrated down)ことが可能であり、用量調整は数分間～数時間の期間にわたって行うことができる。従って、昇圧薬の投与速度を、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、135、150、165、180、195、210、225もしくは240分間にわたって、または約4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47もしくは48時間またはそれ以上にわたって、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%またはそれ以上低下させることができる。

20

30

【0046】

投与速度は、アンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)を初期速度で投与し、続いて投与速度を増加させるかまたは低下させることにより、用量調整(titrate)することができる。一部の場合、患者に初期ボラスのアンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)を投与し、その後、より低速でアンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)を投与することができる。あるいは、患者にアンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)を低速で投与し、その後徐々に上昇させた速度で投与することができる。従って、一部の実施形態において、本方法はアンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)の投与速度を増加させることをさらに含み、また他の実施形態において、本方法はアンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)の投与速度を低下させることをさらに含む。例

40

50

えば、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20ng/kg/分の初期速度で投与することが可能であり、さらに投与速度を、約5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59または60ng/kg/分の最終速度まで増加させることができる。あるいは、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59または60ng/kg/分の初期速度で投与することが可能であり、さらに投与速度を、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20ng/kg/分の最終速度まで低下させることができる。アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）は、患者のMAPをモニターしながら用量調整することが可能であり、用量調整は、数分間～数時間の期間にわたって行うことができる。従って、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）を投与する速度は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、135、150、165、180、195、210、225もしくは240分間にわたって、または約4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47もしくは48時間またはそれ以上にわたって増加または低下させることができる。

【0047】

アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）は、標的値を上回るMAPを維持することが必要である限り投与することができる。あるいは、アンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）は、より低用量のアンジオテンシンII（またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV）以外の昇圧薬で患者のMAPを維持できるまで投与することができる。一部の実施形態において、本組成物を、0.1μg/kg/分未満のノルエピネフリン、0.1μg/kg/分未満のエピネフリン、15μg/kg/分未満のドーパミン、または0.01U/分未満のバソプレシンで患者の平均動脈圧を70mmHg以上に維持することができるまで投与する。他の実施形態において、本組成物を、6時間未満、6時間～24時間、または少なくとも24時間、から選択される一定時間に

わたって連続投与する。他の実施形態において、組成物を、少なくとも1~6日間(例えば1~11日間)連続投与する。

【0048】

本明細書中で開示される方法は、ヒト被験体においてMAPを増加させる所望の効果を示す、アンジオテンシンIIの任意の好適な形態または類似体を用いることができる。一部の実施形態において、アンジオテンシンIIは、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7または配列番号8に示される配列を有する。好ましくは、アンジオテンシンIIは、配列番号1に示される配列を有する。

【0049】

一部の実施形態において、アンジオテンシンIIは、5-L-バリンアンジオテンシンII、1-L-アスパラギン-5-L-バリンアンジオテンシンII、1-L-アスパラギン-5-L-イソロイシンアンジオテンシンII、または1-L-アスパラギン-5-L-イソロイシンアンジオテンシンIIから選択され、好ましくは5-L-イソロイシンアンジオテンシンIIである。アンジオテンシンIIは、製薬上許容可能な塩として(例えばアセテート塩として)製剤化することができる。

10

【0050】

本明細書中で開示される方法は、ヒト被験体においてMAPを増加させる所望の効果を示す、アンジオテンシンIIIの任意の好適な形態または類似体を用いることができる。一部の実施形態において、アンジオテンシンIIIは、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、または配列番号13に示される配列を有する。好ましくは、アンジオテンシンIIIは、配列番号9に示される配列を有する。

20

【0051】

一部の実施形態において、アンジオテンシンIIIは、4-L-バリンアンジオテンシンIIIまたは4-L-イソロイシンアンジオテンシンIIIから選択され、好ましくは4-L-イソロイシンアンジオテンシンIIIである。アンジオテンシンIIIは、製薬上許容可能な塩として(例えばアセテート塩として)製剤化することができる。

【0052】

本明細書中で開示される方法は、ヒト被験体においてMAPを増加させる所望の効果を示す、アンジオテンシンIVの任意の好適な形態または類似体を用いることができる。一部の実施形態において、アンジオテンシンIVは、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、または配列番号18に示される配列を有する。好ましくは、アンジオテンシンIVは、配列番号14に示される配列を有する。

30

【0053】

一部の実施形態において、アンジオテンシンIVは、3-L-バリンアンジオテンシンIIIまたは3-L-イソロイシンアンジオテンシンIVから選択され、好ましくは3-L-イソロイシンアンジオテンシンIVである。アンジオテンシンIVは、製薬上許容可能な塩として(例えばアセテート塩として)製剤化することができる。

【0054】

本組成物は、様々な濃度のアンジオテンシンIIを用いて製剤化することができる。従って、特定の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIIを、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000 µg/mlの濃度で含む。他の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIIを、約1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、24.5または25.0mg/mlの濃

40

50

度で含む。従って、特定の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIIを約2.5mg/mLの濃度で含む。本組成物は、アンジオテンシンIIIおよび/またはアンジオテンシンIVを含む場合には、0mg/mLのアンジオテンシンIIを含む。

【0055】

本組成物は、様々な濃度のアンジオテンシンIIIを用いて製剤化することができる。従って、特定の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIIIを、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000 μg/mlの濃度で含む。他の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIIIを、約1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、24.5、または25.0mg/mlの濃度で含む。従って、特定の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIIIを約5mg/mLの濃度で含む。本組成物は、アンジオテンシンIIおよび/またはアンジオテンシンIVを含む場合には、0mg/mLのアンジオテンシンIIIを含む。

10

20

【0056】

本組成物は、様々な濃度のアンジオテンシンIVを用いて製剤化することができる。従って、特定の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIVを、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000 μg/mlの濃度で含む。他の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIVを、約1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、24.5、または25.0mg/mlの濃度で含む。従って、特定の実施形態において、本組成物は、アンジオテンシンIVを約5mg/mLの濃度で含む。本組成物は、アンジオテンシンIIおよび/またはアンジオテンシンIIIを含む場合には、0mg/mLのアンジオテンシンIVを含む。

30

【0057】

特定の実施形態において、本組成物は、賦形剤(例えばマンニトール)を含む。

【0058】

特定の実施形態において、本組成物は、非経口投与(例えば注射または静脈内注入、好ましくは静脈内注入)に適している。

40

【0059】

一部の実施形態において、患者は敗血症を有する。患者は、敗血症性ショック、血液分布異常性ショックまたは心原性ショックを有し得る。

【0060】

一部の実施形態において、患者は、哺乳動物(例えば霊長類、ヒツジ、ブタ、イヌ、または齧歯類、好ましくはヒト)である。

【0061】

アンジオテンシンII(またはアンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV)の投与

50

速度は、治療中定期的にまたは散発的に得られる患者の平均動脈圧の測定値に応じて、例えば、平均動脈圧をこのレベルにまたは所定範囲内(例えば、80~110mmHg)に維持するため、手動でおよび/または自動で調節することができる。

【0062】

特定の実施形態において、本発明は、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV治療に対する低血圧を有する患者(例えばヒト)の反応を評価する方法であって、患者にアンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIVを含む初期用量(治療用量または治療用量未満、例えば1ng/kg/分未満または約1ng/kg/分の用量であり得る)の組成物を投与するステップと、治療パラメータ(例えば血圧)の変化について患者を試験するステップとを含む、上記方法を提供する。例えば、患者の治療パラメータは、初期用量の投与前、および初期用量の投与後(例えば、初期用量の投与の少なくとも30分後、好ましくは少なくとも1時間後および/または最大8時間後、好ましくは最大6時間後、例えば1~6時間後)に再度、評価することができる。初期用量の投与後の治療パラメータの評価と、初期用量の投与前に行われた評価との比較は、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV治療の結果としてそのパラメータが増加しているかまたは低下しているかを示すだろう。典型的には、患者の血圧の増加は、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIおよび/またはアンジオテンシンIV治療に対するポジティブな反応を示す。特定の実施形態において、患者が治療に対してポジティブな反応を示す場合、本方法は、患者に追加用量のアンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIVを投与するステップをさらに含む。患者がネガティブな反応(例えば、患者の血圧の低下)を示す場合、患者は、典型的には追加用量のアンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIVの投与を受けない。患者が反応を示さないか、またはわずかな反応しか示さない場合、本方法は、初期用量より高い用量の本組成物を投与するステップと、このより高い用量に対する反応について患者をさらに試験するステップとをさらに含み得る。あるいは、患者が反応を示さないか、またはわずかな反応しか示さない場合、上記患者は、さらなる用量のアンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIまたはアンジオテンシンIV治療を受けないこともあり得る。

【0063】

アンジオテンシン治療薬

アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIおよびアンジオテンシンIVは、身体によって天然に産生されるホルモンであり、血管収縮およびナトリウム再吸収を介して血圧を調節する。アンジオテンシンII投与の血行力学的効果は多くの臨床研究の対象とされ、全身および腎臓の血流に対する有意な効果を示している(Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, 33(4) : p. 270(2009))。アンジオテンシンIIは、血管平滑筋緊張度および細胞外液ホメオスタシスの調節を介して血圧を調節するレニンアンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)によって産生されるホルモンである。アンジオテンシンIIは、血管収縮およびナトリウム保持を誘導することによって血管系に対するその作用を媒介するため、多くの高血圧治療法の標的である。アンジオテンシンIIは、その全身性作用に加え、腎臓の輸出細動脈に対して、血流が低下した場合に糸球体過を維持するという顕著な作用を有する。アンジオテンシンIIはまた、近位尿細管中のNa⁺/H⁺交換輸送体を刺激し、アルドステロンおよびバソプレシンの放出を誘導することにより、腎臓におけるナトリウム再吸収も調節する(Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, 33(4) : p. 270(2009))。

【0064】

本開示の組成物中で、また本開示の方法のために使用し得るアンジオテンシンII治療薬は、Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe(配列番号1)(5-イソロイシンアンジオテンシンIIとも呼ばれる)であり得る。配列番号1は、ヒトおよび他の種(例えばウマ、ブタ等)において天然に存在するオクタペプチドである。イソロイシンをバリンで置換して、5-バリンアンジオテンシンII(Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe(配列番号2))を得ることもできる。他のアンジオテンシンII類似体、例えば[Asn¹-Phe⁴]-アンジオテンシンII(配列番号3)、

ヘキサペプチドVal-Tyr-Ile-His-Pro-Phe(配列番号4)、ノナペプチドAsn-Arg-Val-Tyr-Tyr-Val-His-Pro-Phe(配列番号5)、[Asn¹-Ile⁵-Ile⁸]-アンジオテンシンII(配列番号6)、[Asn¹-Ile⁵-Ala⁸]-アンジオテンシンII(配列番号7)および[Asn¹-ジヨードTyr⁴-Ile⁵]-アンジオテンシンII(配列番号8)などを用いることもできる。アンジオテンシンIIは、例えば、C末端アミド化などの修飾を組み込むために固相ペプチド合成によって合成してもよい。用語「アンジオテンシンII」は、さらなる具体性を伴うことなく、これらの様々な形態ならびにそれらの組み合わせの任意のものを指すことを意図する。

【0065】

一部の態様において、アンジオテンシンIIを含む組成物は、好ましくは、現在の優れた製造条件下(under current good manufacturing conditions)(cGMP)で製造された、5-パリンアンジオテンシンII、5-パリンアンジオテンシンIIアミド、5-L-イソロイシンアンジオテンシンII、および5-L-イソロイシンアンジオテンシンIIアミドまたはその製薬上許容可能な塩から選択することができる。一部の態様において、本組成物は、異なる形態のアンジオテンシンIIを異なる割合で含み得る(例えば、ヘキサペプチドアンジオテンシンとノナペプチドアンジオテンシンとの混合物)。アンジオテンシンIIを含む組成物は、非経口投与、例えば注射または静脈内注入に好適なものとすることができる。

10

【0066】

本明細書中で開示される組成物および方法において用いられるアンジオテンシンIIの配列は、上記のアンジオテンシンIIの配列と相同であってもよい。特定の態様において、本発明は、配列番号1、2、3、4、5、6、7および/または8と少なくとも80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%または100%同一の単離、合成または組換えアミノ酸配列を包含する。任意のそのような変異体配列を、先行の段落に記載されているアンジオテンシンIIの代わりに使用することができる。

20

【0067】

アンジオテンシンIIIは、アンジオテンシンIIの活性のおよそ40%を有するアンジオテンシンIIの代謝物である。本開示の組成物中で、また本開示の方法のために使用し得るアンジオテンシンIII治療薬は、Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe(配列番号9)であり得る。配列番号9は、ヒトおよび他の種(例えばウマ、ブタ等)において天然に存在するヘプタペプチドである。イソロイシンをパリンで置換して、Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe(配列番号10)を得ることもできる。他のアンジオテンシンIII類似体、例えば[Phe³]-アンジオテンシンIII(配列番号11)、[Ile⁴-Ala⁷]-アンジオテンシンIII(配列番号12)、および[ジヨードTyr³-Ile⁴]-アンジオテンシンIII(配列番号13)などを用いることもできる。アンジオテンシンIIIは、例えば、C末端アミド化などの修飾を組み込むために固相ペプチド合成によって合成してもよい。用語「アンジオテンシンIII」は、さらなる具体性を伴うことなく、これらの様々な形態ならびにそれらの組み合わせの任意のものを指すことを意図する。

30

【0068】

一部の態様において、アンジオテンシンIIIを含む組成物は、好ましくは、現在の優れた製造条件下(under current good manufacturing conditions)(cGMP)で製造された、4-パリンアンジオテンシンIII、4-パリンアンジオテンシンIIIアミド、4-L-イソロイシンアンジオテンシンIII、および4-L-イソロイシンアンジオテンシンIIIアミドまたはその製薬上許容可能な塩から選択することができる。アンジオテンシンIIIを含む組成物は、非経口投与、例えば注射または静脈内注入に好適なものとすることができる。

40

【0069】

アンジオテンシンIVは、アンジオテンシンIIよりも活性の低いアンジオテンシンIIIの代謝物である。本開示の組成物中で、また本開示の方法のために使用し得るアンジオテンシンIV治療薬は、Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe(配列番号14)であり得る。配列番号14は、ヒトおよび他の種(例えばウマ、ブタ等)において天然に存在するヘキサペプチドである。イソロイシンをパリンで置換して、Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe(配列番号15)を得ることもできる。他のアンジオテンシンIV類似体、例えば[Phe²]-アンジオテンシンIII(配列番号16)、[Ile³-Ala⁶]-アンジオテンシンIV(配列番号17)、および[ジヨードTyr²-Ile³]-アンジオ

50

テンシンIV(配列番号18)などを用いることもできる。アンジオテンシンIVは、例えば、C末端アミド化などの修飾を組み込むために固相ペプチド合成によって合成してもよい。用語「アンジオテンシンIV」は、さらなる具体性を伴うことなく、これらの様々な形態ならびにそれらの組み合わせの任意のものを指すことを意図する。

【0070】

一部の態様において、アンジオテンシンIVを含む組成物は、好ましくは、現在の優れた製造条件下(under correct good manufacturing conditions)(cGMP)で製造された、3-バリンアンジオテンシンIV、3-バリンアンジオテンシンIVアミド、3-L-イソロイシンアンジオテンシンIV、および3-L-イソロイシンアンジオテンシンIVアミドまたはその製薬上許容可能な塩から選択することができる。アンジオテンシンIVを含む組成物は、非経口投与、例えば注射または静脈内注入に好適なものとすることができる。

10

【0071】

アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV治療薬は、上記ペプチドの任意の好適な塩、脱保護形態、アセチル化形態、脱アセチル化形態、および/またはプロドラッグ形態として用いることが可能であり、例えば、米国特許公開第2011/0081371号(参照により組み込まれる)中に開示されるペグ化(PEG付加)形態のペプチドまたはコンジュゲートが挙げられる。用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で上記のペプチドを生成または放出することができる任意の前駆体化合物を指す。このようなプロドラッグは、本発明のペプチドを形成するために選択的に切断されるより大きなペプチドであり得る。例えば、一部の態様において、プロドラッグは、特定の内因性または外因性酵素の作用によりアンジオテンシンIIを生じさせることができるアンジオテノーゲン、アンジオテンシンI、またはその相同体であり得る。さらなるプロドラッグとしては、保護アミノ酸を有する(例えば、1つ以上のカルボン酸基および/またはアミノ基に保護基を有する)ペプチドが挙げられる。アミノ基に適した保護基は、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)基、フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)基、ホルミル基、およびアセチルまたはアシル基である。カルボン酸基に適した保護基は、エステル(例えばベンジルエステルまたはt-ブチルエステル)である。本発明は、アミノ酸の置換、欠失、付加を有するアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、アンジオテンシンIVおよび/または前駆体ペプチドの使用も想定し、置換および付加としては標準的なDおよびLアミノ酸ならびに修飾アミノ酸(例えばアミド化アミノ酸およびアセチル化アミノ酸)が挙げられ、ここでベースペプチド配列の治療活性が薬理的に有用なレベルに維持される。

20

30

【0072】

治療上有効な物質の用量

一般的に、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIIIおよびアンジオテンシンIVは血圧を増加させ、低血圧の患者は、正常な患者に観察される昇圧応答と同様の応答を示すためには、より多くの用量を必要とし得る。アンジオテンシン治療薬(例えばアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV)を含む組成物は、少なくとも約10~15mmHgの血圧の増加を達成するために十分な速度で投与することが可能であり、また場合により少なくとも投与されるアンジオテンシン治療薬は、他の生理学的パラメータ(例えば、腎臓血管抵抗性、腎臓血流、ろ過率、平均動脈圧等)の変化に応じて変動させることができる。例えば、アンジオテンシン治療薬の投与速度は、約2ng/kg/分~約20ng/kg/分から開始することが可能であり、さらに平均動脈圧(「MAP」)に基づいて増加させる。一部の態様において、投与速度は、MAPが約70mmHg、約80mmHg、約90mmHg、約100mmHg、約110mmHg等を超えないように増加させることができる。例えば、治療経過の一部または全体の間、患者を、MAPの連続的、周期的または一時的測定値を提供するモニターに連結することができる。投与速度は、患者のMAPを所望の範囲内(例えば、80~110mmHg)または(例えば上記に示される)所望の閾値未満に維持するために手動で(例えば医師もしくは看護師により)、または自動的に(例えば、モニターから受け取ったMAP値に応じて本組成物の送達を調節することができる医療機器により)調節することができる。

40

50

【0073】

アンジオテンシン治療薬を含む組成物は、少なくとも8時間、少なくとも24時間、および8時間～24時間、から選択される一定時間にわたって投与することができる。アンジオテンシン治療薬を含む組成物は、少なくとも2～6日間(例えば2～11日間)にわたって連続的に、2～6日間、少なくとも2～6日間(例えば2～11日間)の期間において1日8時間にわたって連続的に投与することができる。長期間注入後は、ウィーニング期間(weaning period)(数時間～数日間)が有利であり得る。

【0074】

アンジオテンシン治療薬を含む組成物は、1種以上の追加的な医薬品をさらに含み得る。例えば、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIVは、アルブミンと共に投与し得る。投与される追加的な医薬品の量は、アンジオテンシン治療薬および追加的な医薬品を含む治療の累積治療効果に応じて変動し得る。例えば、投与されるアルブミンの量は、第1日目に体重1キログラム当たりアルブミン1グラム、続いて毎日20～40グラムの、静脈内投与であり得る。さらに他の追加的な医薬品は、ミドドリン、オクトレオチド、ソマトスタチン、バソプレシン類似体、オルニプレシン、テルリプレシン、ペントキシフィリン、アセチルシステイン、ノルエピネフリン、ミソプロストール等の任意の1種以上であり得る。一部の態様において、上記疾患に伴うナトリウム排出機能障害を治療するために、他のナトリウム利尿ペプチドをアンジオテンシン治療薬と組み合わせることもできる。例えば、ナトリウム利尿ペプチドとして、任意のタイプの心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)、および/またはマンバ属(dendroaspis)ナトリウム利尿ペプチド等を挙げることができる。幾つかの利尿化合物をアンジオテンシン治療薬と組み合わせることで尿排出を誘導することもできる。例えば、キサランチン(例えばカフェイン、テオフィリン、テオプロミン)、チアジド(例えばベンドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド)、カリウム保持性利尿薬(例えばアミロライド、スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム)、浸透性利尿薬(例えばグルコース(とりわけ制御不良の糖尿病において)、マンニトール)、ループ利尿薬(例えばブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、トラセミド)、炭酸脱水酵素阻害薬(例えばアセタゾールアミド、ドルゾラミド)、Na-H交換体アンタゴニスト(例えばドーパミン)、水利尿薬(例えばゴールデンロッド、ビヤクシン)、アルギニンバソプレシン受容体2アンタゴニスト(例えばアムホテリシンB、クエン酸リチウム)、酸性化塩(例えばCaCl₂、NH₄Cl)、エタノール、水等の任意の1種以上を、アンジオテンシン治療薬と組み合わせることで患者を治療することもできる。上記の追加的な医薬品のリストは単なる例示にすぎず、低血圧および関連の病状の治療に有用であり得る任意の他の医薬品を含み得る。

【0075】

賦形剤

本発明の医薬組成物は、当技術分野で周知の希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤および他の物質も含み得る。用語「製薬上許容可能な担体」は、本発明の治療上有効な物質(例えばアンジオテンシンII)と共に患者に投与することが可能であり、かつ治療上有効な物質の薬理的活性を破壊しない非毒性担体を指す。用語「製薬上許容可能な」は、活性成分(1つまたは複数)の生物学的活性の有効性を妨げない非毒性物質を意味する。担体の特徴は、投与経路によって決まる。用語「賦形剤」は、製剤または組成物中の製薬上の活性成分ではない添加剤を指す。

【0076】

当業者であれば、任意の1種の賦形剤の選択が、任意の他の賦形剤の選択に影響を及ぼし得るということを理解するであろう。例えば、特定の賦形剤の選択は、賦形剤の組み合わせが望ましくない作用を生じる可能性があるために1種以上のさらなる賦形剤の使用を排除し得る。当業者であれば、(用いる場合は)どの賦形剤を本発明の組成物中に含めるかを経験的に決定することができるであろう。本発明の賦形剤として、限定するものではないが、共溶媒、可溶化剤、緩衝剤、pH調整剤、増量剤、界面活性剤、カプセル化剤、張

10

20

30

40

50

性調節剤、安定化剤、保護剤、および粘度調整剤を挙げることができる。一部の態様において、本発明の組成物に製薬上許容可能な担体を含めることが有利であり得る。

【0077】

可溶化剤

一部の態様において、本発明の組成物に可溶化剤を含めることが有利であり得る。可溶化剤は、本製剤または組成物の成分のいずれか(例えば治療上有効な物質(例えばアンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、もしくはアンジオテンシンIV)または賦形剤など)の溶解性を増加させるために有用であり得る。本明細書中に記載される可溶化剤は、網羅的リストを構成することを意図するものではなく、本発明の組成物中で使用し得る例示的可溶化剤としてのみ提供される。特定の態様において、可溶化剤としては、限定するものではないが、例えばエチルアルコール、tert-ブチルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、および任意の製薬上許容可能な塩および/またはそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0078】

pH調整剤

一部の態様において、本発明の組成物にpH調整剤を含めることによって本組成物のpHを調整することが有利であり得る。製剤または組成物のpHの改変は、例えば、治療上有効な物質の安定性または溶解性に有利な効果を有し得るか、あるいは非経口投与に適した製剤または組成物の作製に有用であり得る。pH調整剤は、当技術分野において周知である。従って、本明細書中に記載されるpH調整剤は、網羅的リストを構成することを意図するものではなく、本発明の組成物中で使用し得る例示的pH調整剤としてのみ提供される。pH調整剤としては、例えば、酸および塩基が挙げられる。一部の態様において、pH調整剤としては、限定するものではないが、例えば酢酸、塩酸、リン酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムおよびそれらの組み合わせなどが挙げられる。

20

【0079】

本発明の組成物のpHは、本製剤または組成物に所望の特性を与える任意のpHであってよい。所望の特性としては、例えば、治療上有効な物質(例えば、アンジオテンシンII、アンジオテンシンIII、またはアンジオテンシンIV)の安定性、他のpHの組成物と比較した、治療上有効な物質の保持の増加、ろ過効率の改善を挙げることができる。一部の態様において、本発明の組成物のpHは、約3.0~約9.0、例えば、約5.0~約7.0であり得る。特定の態様において、本発明の組成物のpHは、 5.5 ± 0.1 、 5.6 ± 0.1 、 5.7 ± 0.1 、 5.8 ± 0.1 、 5.9 ± 0.1 、 6.0 ± 0.1 、 6.1 ± 0.1 、 6.2 ± 0.1 、 6.3 ± 0.1 、 6.4 ± 0.1 または 6.5 ± 0.1 であり得る。

30

【0080】

緩衝剤

一部の態様において、組成物中に1種以上の緩衝剤を含めることによってpHを緩衝することが有利であり得る。特定の態様において、緩衝剤は、例えば、約5.5、約6.0、または約6.5のpKaを有し得る。当業者であれば、本発明の組成物に含めるため、そのpKaおよび他の特性に基づいて適切な緩衝剤を選択し得ることを理解するであろう。緩衝剤は、当技術分野において周知である。従って、本明細書中に記載される緩衝剤は、網羅的リストを構成することを意図するものではなく、本発明の組成物中で使用し得る例示的緩衝剤としてのみ提供される。特定の態様において、緩衝剤は、以下：トリス、トリスHCl、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アルコールペン酸ナトリウム、リン酸ナトリウムとリン酸カリウムの組み合わせ、トリス/トリスHCl、重炭酸ナトリウム、リン酸アルギニン、アルギニン塩酸塩、ヒスチジン塩酸塩、カコジル酸塩、コハク酸塩、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)、マレイン酸塩、ビス-トリス、リン酸塩、炭酸塩、および任意の製薬上許容可能な塩および/またはそれらの組み合わせ、の1種以上を含むことができる。

40

【0081】

50

界面活性剤

一部の態様において、本発明の組成物に界面活性剤を含めることが有利であり得る。界面活性剤は、一般的には液体組成物の表面張力を低下させる。界面活性剤は、ろ過の容易性の改善などの有利な特性を提供し得る。界面活性剤はまた、乳化剤および/または可溶化剤としても作用し得る。界面活性剤は、当技術分野において周知である。従って、本明細書中に記載される界面活性剤は、網羅的リストを構成することを意図するものではなく、本発明の組成物中で使用し得る例示的界面活性剤としてのみ提供される。含め得る界面活性剤としては、限定するものではないが、例えば、ポリソルベート(例えばポリソルベート20およびポリソルベート80)などのソルビタンエステル、リポ多糖、ポリエチレングリコール(例えばPEG400およびPEG3000)、ポロキサマー(すなわちプルロニック)、エチレンオキシドおよびポリエチレンオキシド(例えば、Triton X-100)、サポニン、リン脂質(例えばレシチン)およびそれらの組み合わせなどが挙げられる。

10

【0082】

張性調節剤

一部の態様において、本発明の組成物に張性調節剤を含めることが有利であり得る。液体組成物の張性は、例えば非経口投与によって患者に本組成物を投与する場合の重要な考慮要因である。従って、張性調節剤は、投与に適した製剤または組成物の作製に役立つために使用することができる。張性調節剤は、当技術分野において周知である。従って、本明細書中に記載される張性調節剤は、網羅的リストを構成することを意図するものではなく、本発明の組成物中で使用し得る例示的張性調節剤としてのみ提供される。張性調節剤は、イオン性であっても非イオン性であってもよく、例えば、限定するものではないが、無機塩、アミノ酸、炭水化物、糖、糖アルコール、および炭水化物が挙げられる。例示的無機塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、および硫酸カリウムが挙げられる。例示的アミノ酸は、グリシンである。例示的糖としては、糖アルコール、例えばグリセロール、プロピレングリコール、グルコース、スクロース、ラクトース、およびマンニトールが挙げられる。

20

【0083】

安定化剤

一部の態様において、本発明の組成物に安定化剤を含めることが有利であり得る。安定化剤は、本発明の組成物における治療上有効な物質の安定性の増加に役立つ。この安定性の増加は、例えば、治療上有効な物質の分解を低下させるか、または凝集を妨げることによって起こり得る。理論に拘泥することを望むものではないが、安定性を高める機構としては、治療上有効な物質の溶媒からの隔離、またはアントラサイクリン化合物のフリーラジカル酸化の阻害が挙げられる。安定化剤は、当技術分野において周知である。従って、本明細書中に記載される安定化剤は、網羅的リストを構成することを意図するものではなく、本発明の組成物中で使用し得る例示的安定化剤としてのみ提供される。安定化剤としては、限定するものではないが、乳化剤および界面活性剤が挙げられる。

30

【0084】

送達経路

本発明の組成物は、様々な従来の方法で投与することができる。一部の態様において、本発明の組成物は、非経口投与に適している。これらの組成物は、例えば、腹腔内、静脈内、腎臓内、または髄腔内に投与することができる。一部の態様において、本発明の組成物は静脈注射される。当業者であれば、本発明の治療上有効な物質の製剤または組成物の投与方法が、治療対象の患者の年齢、体重および健康状態、および治療対象の疾患または症状などの因子によって決定され得るということを理解するであろう。従って、当業者であれば、患者に最適な投与方法をケースバイケースで選択することができるであろう。

40

【0085】

本明細書中で別段に定義されない限り、本出願において使用される科学用語および技術用語は、当技術分野において通常の技能を有する者に一般的に理解される意味を有するものとする。一般的には、本明細書中に記載される化学、分子生物学、細胞および癌の生物

50

学、免疫学、微生物学、薬理学、ならびにタンパク質および核酸化学に関する命名法および技術は当技術分野において周知であり、かつ一般的に使用される命名法および技術である。

【0086】

本明細書全体を通して、「含む(comprise)」との語または「含む(comprises)」もしくは「含む(comprising)」などの変形は、記載される整数(もしくは成分)または整数(もしくは成分)の群を包含することを意味するが、任意の他の整数(もしくは成分)または整数(もしくは成分)の群を除外することは意味しないことが理解されるだろう。単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかに別段に指示しない限り、複数形を包含する。用語「例えば、・・・が挙げられる(including)」は、「例えば、限定するものではないが・・・が挙げられる(including but not limited to)」を意味するために用いられる。「例えば、・・・が挙げられる(including)」と「例えば、限定するものではないが、・・・が挙げられる(including but not limited to)」とは、互換的に用いられる。用語「患者(patient)」および「個体(individual)」は互換的に用いられ、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語は、ヒト、霊長類、家畜動物(例えばウシ、ブタ)、コンパニオン動物(例えば、イヌ、ネコ)および齧歯類(例えば、マウス、ウサギおよびラット)などの哺乳動物を包含する。

10

【0087】

「約(about)」および「約、およそ(approximately)」は、一般的には、測定値の性質または精度を考慮して、測定される量についての誤差の許容可能な程度を意味するものとする。典型的には、誤差の例示的程度は、所与の値または値の範囲の20%以内、好ましくは10%以内、またより好ましくは5%以内である。あるいは、特に生物学的系において、用語「約(about)」および「約(approximately)」は、所与の値の桁内(好ましくは5倍以内、またより好ましくは2倍以内)の値を意味し得る。本明細書中で示される数値量は、別段に記載されない限り近似であり、明確に記載されない場合、用語「約(about)」または「約、およそ(approximately)」を推測し得ることを意味する。

20

【0088】

参照による組み込み

本明細書中で言及される全ての刊行物および特許は、各個別刊行物または特許が参照により組み込まれるように具体的にかつ個別に示されたかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、その具体的定義を含む本明細書が制御する。特許事項の具体的態様について考察したが、上記明細書は例示であり、限定ではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を概観すれば、当業者には多数の変形が明らかとなるだろう。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲をそれらの完全な範囲の等価物と共に、また明細書をこのような変形と共に参照することにより、決定されるべきである。

30

【配列表】

2019501201000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/012485
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2017.01) A61K 38/22, A61K 38/08, A61K 31/137 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) IPC (2017.01) A61K 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 practicable, search terms used) Databases consulted: NCBI, THOMSON INNOVATION, Google Patents, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PubMed, Google Scholar Search terms used: Hypotension, angiotensin, catecholamine, resistant, lakhmir chawla (inventor)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Eriksson, U., Danilczyk, U., & Penninger, J. M. (2002). Just the beginning: novel functions for angiotensin-converting enzymes. <i>Current Biology</i> , 12(21), R745-R752. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982202012551 29 Oct 2002 (2002/10/29) Abstract, Fig 1	1-7,17,18
Y		8-12,26-53,63-93
Y	US 9220745 B2 Eriksson, U., Danilczyk, U., & Penninger, J. M 29 Dec 2013 (2013/12/29) Last line on column 1; all claims	8-12,26-53,63-93
X	Chawla, L. S., Busse, L., Brasha-Mitchell, E., Davison, D., Honiq, J., Alotaibi, Z., & Seneff, M. G. (2014). Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. <i>Critical Care</i> , 18(5), 534. https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0534-9 06 Oct 2014 (2014/10/06) left column of page 5; 2th paragraph on left column on page 2	13,14
<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 application or patent 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 Apr 2017		Date of mailing of the international search report 27 Apr 2017
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer PERLMAN Noa Telephone No. 972-2-5651706

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/012485

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y		8,11,12,15,16,26-33,42-53
Y	Lee, P. C., Gocke, C. D., Harris Jr, E. D., Pillsbury, H. E., Bergin, C. J., Vosti, K. L., ... & Clinkingbeard, C. (1993). 34-year-old woman with hypotension, respiratory failure, fever, and an abdominal mass. <i>Western Journal of Medicine</i> , 158(5), 499. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1022132/ 30 Apr 1993 (1993/04/30) The whole document	19-25,54-62
Y	Tremblay, L. N., Yamashiro, T., DeCampos, K. N., Mestrinho, B. V., Slutsky, A. S., Todd, T. R., & Keshavjee, S. H. (1996). Effect of hypotension preceding death on the function of lungs from donors with nonbeating hearts. <i>The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation</i> , 15(3), 260-268. http://europepmc.org/abstract/med/8777209 01 Apr 1996 (1996/04/01) The whole documents	19-25,54-62
Y	US 2011144026 A1 Lamir Chawla 16 Jun 2011 (2011/06/16) Claims, paragraphs 0008, 0009	9,10,19-25,63-85,88
Y	Unknown author (2005). NSC107678. [chemical structure]. http://www.dspace.cam.ac.uk/handle/1810/88629 31 Aug 2005 (2005/08/31) The whole document	86,87
X	Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Gordon, A. C., Herbert, P. C., Cooper, D. J., ... & Cook, D. J. (2008). Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. <i>New England Journal of Medicine</i> , 358(9), 877-887. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067373 28 Feb 2008 (2008/02/28) third paragraph on left column on page 879	94,95
X	Simon, P. M., Delude, R. L., Lee, M., Kong, L., Guzik, L. J., Huang, D. T., ... & Kellum, J. A. (2011). Duration and magnitude of hypotension and monocyte deactivation in patients with community-acquired pneumonia. <i>Shock (Augusta, Ga.)</i> , 36(6), 553. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259126/ 01 Dec 2012 (2012/12/01) left column on page 878; paragraph 2 on page 877; first paragraph on page 877; third paragraph on left column on page 879	96-98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/012485

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 9220745 B2	29 Dec 2013	US 2015164980 A1	18 Jun 2015
		US 9220745 B2	29 Dec 2015
		AU 2014364528 A1	30 Jun 2016
		AU 2014364528 A9	28 Jul 2016
		CA 2933601 A1	25 Jun 2015
		CN 106061493 A	26 Oct 2016
		EA 201691258 A1	30 Nov 2016
		EP 2986308 A1	24 Feb 2016
		EP 2986308 A4	11 Jan 2017
		IL 246162 D0	31 Jul 2016
		JP 2017501154 A	12 Jan 2017
		KR 20160117437 A	10 Oct 2016
		US 2016129072 A1	12 May 2016
		WO 2015095535 A1	25 Jun 2015
		WO 2015095535 A9	14 Jul 2016
US 2011144026 A1	16 Jun 2011	US 2011144026 A1	16 Jun 2011
		US 9572856 B2	21 Feb 2017
		US 2017095526 A1	06 Apr 2017

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/09	Z
C 0 7 K 7/14 (2006.01)	C 0 7 K	7/14	

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

(72) 発明者 チャウラ, ラクウミール

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州, サンディエゴ, アバロン ランディング テル
1 0 5 8 6

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA08 BA17 CA59 DB01 NA05 NA10 ZA43 ZC17
4H045 BA15 CA40 EA20