

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年12月2日 (2010.12.2)

【公表番号】特表2010-509338(P2010-509338A)

【公表日】平成22年3月25日 (2010.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-012

【出願番号】特願2009-536309(P2009-536309)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 37/24

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 1/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 43/00 1 2 1

G 0 1 N 33/48 M

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月7日 (2010.10.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 7 3 】

本出願は上記した態様及び実施形態の何れかの組み合わせを意図する。

したがって、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目 1)

対象における血栓症の発生を低減する方法であって、該方法が該対象における補体を抑制することを含む、方法。

(項目 2)

上記方法が上記対象に化合物を投与することを含み、該化合物が、a) 補体成分 1 つ以上に結合する化合物、b) 補体成分 1 つ以上の発生をブロックする化合物、及び c) 補体成分 1 つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択される、項目 1 記載の方法。

(項目 3)

上記対象が総顆粒球数の 0 . 1 % 超の発作性夜間血色素尿症 (P N H) 顆粒球クローン
を有する、項目 1 記載の方法。

(項目 4)

上記対象が総顆粒球数の 1 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 1 記載の方法。

(項目 5)

上記対象が総顆粒球数の 1 0 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 1 記載の方法
。

(項目 6)

上記対象が総顆粒球数の 5 0 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 1 記載の方法
。

(項目 7)

上記化合物が抗体、可溶性補体抑制化合物、蛋白質、蛋白質フラグメント、ペプチド、
小分子、RNA アプタマー、L - RNA アプタマー、シュビーゲルマー、アンチセンス化
合物、セリンプロテアーゼ阻害剤、2 本鎖 RNA、短鎖干渉 RNA、ロックド核酸抑制剤
、及びペプチド核酸抑制剤からなる群より選択される、項目 2 記載の方法。

(項目 8)

上記化合物が C R 1、L E X - C R 1、M C P、D A F、C D 5 9、H 因子、コブラ毒
因子、F U T - 1 7 5、コンプレスタチン、及び K 7 6 C O O H からなる群より選択され
る、項目 2 記載の方法。

(項目 9)

上記化合物が C 5 b 活性を抑制する、項目 2 記載の方法。

(項目 1 0)

上記化合物が C 5 の切断を抑制する、項目 2 記載の方法。

(項目 1 1)

上記化合物が終末補体を抑制する、項目 2 記載の方法。

(項目 1 2)

上記化合物が C 5 a 活性を抑制するか、又は C 5 a のその受容体への結合を抑制する、
項目 2 記載の方法。

(項目 1 3)

上記対象がヒトである、項目 1 記載の方法。

(項目 1 4)

上記対象が血栓症事象 1 つ以上の病歴を有する、項目 1 記載の方法。

(項目 1 5)

上記化合物が抗体又は抗体フラグメントである、項目 7 記載の方法。

(項目 1 6)

上記抗体又は抗体フラグメントがポリクローナル抗体、モノクローナル抗体又は抗体フ
ラグメント、ダイアボディー、キメラ化若しくはキメラ抗体又は抗体フラグメント、ヒト
化抗体又は抗体フラグメント、脱免疫化ヒト抗体又は抗体フラグメント、完全なヒト抗体
又は抗体フラグメント、単鎖抗体、F v、F a b、F a b'、F d、及び F (a b')₂
からなる群より選択される、項目 1 5 記載の方法。

(項目 1 7)

上記抗体がペキセリツマブである、項目 1 5 記載の方法。

(項目 1 8)

上記抗体がエクリズマブである、項目 1 5 記載の方法。

(項目 1 9)

上記化合物が上記対象に長期的に投与される、項目 2 記載の方法。

(項目 2 0)

上記化合物が上記対象に全身投与される、項目 2 記載の方法。

(項目 2 1)

上記化合物が上記対象に局所投与される、項目 2 記載の方法。

(項目 2 2)

上記方法が 2 5 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 記載の方法。

(項目 2 3)

上記方法が 5 0 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 記載の方法。

(項目 2 4)

上記方法が 7 5 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 記載の方法。

(項目 2 5)

上記方法が 9 0 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 記載の方法。

(項目 2 6)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 2 5 % の低減をもたらす、項目 1 記載の方法。

(項目 2 7)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 5 0 % の低減をもたらす、項目 1 記載の方法。

(項目 2 8)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 7 5 % の低減をもたらす、項目 1 記載の方法。

(項目 2 9)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 9 0 % の低減をもたらす、項目 1 記載の方法。

(項目 3 0)

第 2 の化合物を投与することを更に含み、該第 2 の化合物が造血を増大させる、項目 2 記載の方法。

(項目 3 1)

上記第 2 の化合物がステロイド、免疫抑制物質、抗凝固剤、葉酸、鉄、エリスロポエチン (E P O)、P E G 化 E P O、E P O 模倣物、A r a n e s p (登録商標)、赤血球生成刺激剤、抗胸腺細胞グロブリン (A T G) 及び抗リンパ球グロブリン (A L G) からなる群より選択される、項目 3 0 記載の方法。

(項目 3 2)

E P O を抗 C 5 抗体と共に投与する、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 3)

上記抗体がベキセリツマブである、項目 3 2 記載の方法。

(項目 3 4)

上記抗体がエクリズマブである、項目 3 2 記載の方法。

(項目 3 5)

抗血栓化合物を投与することをさらに含む、項目 2 記載の方法。

(項目 3 6)

上記抗血栓化合物が抗凝固剤である、項目 3 5 記載の方法。

(項目 3 7)

上記抗凝固剤を抗 C 5 抗体と共に投与する、項目 3 6 記載の方法。

(項目 3 8)

上記抗凝固剤が抗血小板剤である、項目 3 6 記載の方法。

(項目 3 9)

上記抗体がベキセリツマブである、項目 3 7 記載の方法。

(項目 4 0)

上記抗体がエクリズマブである、項目 3 7 記載の方法。

(項目 4 1)

正常より高値のラクテートデヒドロゲナーゼ (L D H) レベルを有する対象における血栓症の発生を低減する方法であって、該方法が該対象における補体を抑制することを含む、方法。

(項目 4 2)

上記対象に化合物を投与することを含み、該化合物が、 a) 補体成分 1 つ以上に結合する化合物、 b) 補体成分 1 つ以上の発生をブロックする化合物、及び c) 補体成分 1 つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択される、項目 4 1 記載の方法。

(項目 4 3)

上記対象が正常値の上限より高値の L D H レベルを有する、項目 4 1 記載の方法。

(項目 4 4)

上記対象が正常値の上限の 1 . 5 倍以上の L D H レベルを有する、項目 4 1 記載の方法

。

(項目 4 5)

上記対象が正常値の上限の 2 . 5 倍以上の L D H レベルを有する、項目 4 1 記載の方法

。

(項目 4 6)

上記対象が正常値の上限の 5 倍以上の L D H レベルを有する、項目 4 1 記載の方法。

(項目 4 7)

上記対象が正常値の上限の 1 0 倍以上の L D H レベルを有する、項目 4 1 記載の方法。

(項目 4 8)

上記化合物が抗体、可溶性補体抑制化合物、蛋白質、蛋白質フラグメント、ペプチド、小分子、RNA アプタマー、L - RNA アプタマー、シュビーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼ阻害剤、2 本鎖 RNA、短鎖干渉 RNA、ロックド核酸抑制剤、及びペプチド核酸抑制剤からなる群より選択される、項目 4 2 記載の方法。

(項目 4 9)

上記化合物が C R 1、L E X - C R 1、M C P、D A F、C D 5 9、H 因子、コブラ毒因子、F U T - 1 7 5、コンプレスタチン、及び K 7 6 C O O H からなる群より選択される、項目 4 2 記載の方法。

(項目 5 0)

上記化合物が C 5 b 活性を抑制する、項目 4 2 記載の方法。

(項目 5 1)

上記化合物が C 5 の切断を抑制する、項目 4 2 記載の方法。

(項目 5 2)

上記化合物が終末補体を抑制する、項目 4 2 記載の方法。

(項目 5 3)

上記化合物が C 5 b 活性を抑制するか、又は C 5 a のその受容体への結合を抑制する、項目 4 2 記載の方法。

(項目 5 4)

上記対象がヒトである、項目 4 1 記載の方法。

(項目 5 5)

上記対象が血栓症事象 1 つ以上の病歴を有する、項目 4 1 記載の方法。

(項目 5 6)

上記化合物が抗体又は抗体フラグメントである、項目 4 2 記載の方法。

(項目 5 7)

上記抗体又は抗体フラグメントがポリクローナル抗体、モノクローナル抗体又は抗体フラグメント、ダイアボディー、キメラ化若しくはキメラ抗体又は抗体フラグメント、ヒト化抗体又は抗体フラグメント、脱免疫化ヒト抗体又は抗体フラグメント、完全なヒト抗体

又は抗体フラグメント、単鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、Fd、及びF(ab')₂からなる群より選択される、項目56記載の方法。

(項目58)

上記抗体がベキセリツマブである、項目56記載の方法。

(項目59)

上記抗体がエクリズマブである、項目56記載の方法。

(項目60)

上記化合物が上記対象に長期的に投与される、項目42記載の方法。

(項目61)

上記化合物が上記対象に全身投与される、項目42記載の方法。

(項目62)

上記化合物が上記対象に局所投与される、項目42記載の方法。

(項目63)

上記方法が25%超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目41記載の方法。

(項目64)

上記方法が50%超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目41記載の方法。

(項目65)

上記方法が75%超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目41記載の方法。

(項目66)

上記方法が90%超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目41記載の方法。

(項目67)

上記方法がLDHレベルにおいて少なくとも25%の低減をもたらす、項目41記載の方法。

(項目68)

上記方法がLDHレベルにおいて少なくとも50%の低減をもたらす、項目41記載の方法。

(項目69)

上記方法がLDHレベルにおいて少なくとも75%の低減をもたらす、項目41記載の方法。

(項目70)

上記方法がLDHレベルにおいて少なくとも90%の低減をもたらす、項目41記載の方法。

(項目71)

第2の化合物を投与することを更に含み、該第2の化合物が造血を増大させる、項目42記載の方法。

(項目72)

上記第2の化合物がステロイド、免疫抑制物質、抗凝固剤、葉酸、鉄、エリスロポエチン(EPO)、PEG化EPO、EPO模倣物、Aranesp(登録商標)、赤血球生成刺激剤、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)及び抗リンパ球グロブリン(ALG)からなる群より選択される、項目71記載の方法。

(項目73)

EPOを抗C5抗体と共に投与する、項目72記載の方法。

(項目74)

上記抗体がベキセリツマブである、項目73記載の方法。

(項目75)

上記抗体がエクリズマブである、項目73記載の方法。

(項目76)

抗血栓化合物を投与することをさらに含む、項目42記載の方法。

(項目77)

上記抗血栓化合物が抗凝固剤である、項目76記載の方法。

(項目 7 8)

上記抗凝固剤を抗 C 5 抗体と共に投与する、項目 7 7 記載の方法。

(項目 7 9)

上記抗凝固剤が抗血小板剤である、項目 7 7 記載の方法。

(項目 8 0)

上記抗体がペキセリツマブである、項目 7 8 記載の方法。

(項目 8 1)

上記抗体がエクリズマブである、項目 7 8 記載の方法。

(項目 8 2)

P N H 顆粒球クローン及び正常値の上限より高値の L D H レベルを有する対象における血栓症の発生を低減する方法であって、該方法が該対象における補体を抑制することを含む、方法。

(項目 8 3)

上記対象に化合物を投与することを含み、該化合物が、a) 補体成分 1 つ以上に結合する化合物、b) 補体成分 1 つ以上の発生をブロックする化合物、及び c) 補体成分 1 つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択される、項目 8 2 記載の方法。

(項目 8 4)

上記対象が総顆粒球数の 0 . 1 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 8 5)

上記対象が総顆粒球数の 0 . 1 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 8 6)

上記対象が総顆粒球数の 1 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 8 7)

上記対象が総顆粒球数の 1 0 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 8 8)

上記対象が総顆粒球数の 5 0 % 超の P N H 顆粒球クローンを有する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 8 9)

上記化合物が抗体、可溶性補体抑制化合物、蛋白質、蛋白質フラグメント、ペプチド、小分子、RNA アプタマー、L - RNA アプタマー、シュビーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼ阻害剤、2 本鎖 RNA、短鎖干渉 RNA、ロックド核酸抑制剤、及びペプチド核酸抑制剤からなる群より選択される、項目 8 3 記載の方法。

(項目 9 0)

上記化合物が C R 1、L E X - C R 1、M C P、D A F、C D 5 9、H 因子、コブラ毒因子、F U T - 1 7 5、コンプレスタチン、及び K 7 6 C O O H からなる群より選択される、項目 8 3 記載の方法。

(項目 9 1)

上記化合物が C 5 b 活性を抑制する、項目 8 3 記載の方法。

(項目 9 2)

上記化合物が C 5 の切断を抑制する、項目 8 3 記載の方法。

(項目 9 3)

上記化合物が終末補体を抑制する、項目 8 3 記載の方法。

(項目 9 4)

上記化合物が C 5 b 活性を抑制するか、又は C 5 a のその受容体への結合を抑制する、項目 8 3 記載の方法。

(項目 9 5)

上記対象がヒトである、項目 8 2 記載の方法。

(項目 9 6)

上記対象が血栓症事象 1 つ以上の病歴を有する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 9 7)

上記化合物が抗体又は抗体フラグメントである、項目 8 9 記載の方法。

(項目 9 8)

上記抗体又は抗体フラグメントがポリクローナル抗体、モノクローナル抗体又は抗体フラグメント、ダイアボディー、キメラ化若しくはキメラ抗体又は抗体フラグメント、ヒト化抗体又は抗体フラグメント、脱免疫化ヒト抗体又は抗体フラグメント、完全なヒト抗体又は抗体フラグメント、単鎖抗体、F v、F a b、F a b'、F d、及び F (a b')₂ からなる群より選択される、項目 9 7 記載の方法。

(項目 9 9)

上記抗体がペキセリツマブである、項目 9 7 記載の方法。

(項目 1 0 0)

上記抗体がエクリズマブである、項目 9 7 記載の方法。

(項目 1 0 1)

上記化合物が上記対象に長期的に投与される、項目 8 3 記載の方法。

(項目 1 0 2)

上記化合物が上記対象に全身投与される、項目 8 3 記載の方法。

(項目 1 0 3)

上記化合物が上記対象に局所投与される、項目 8 3 記載の方法。

(項目 1 0 4)

上記方法が 2 5 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 0 5)

上記方法が 5 0 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 0 6)

上記方法が 7 5 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 0 7)

上記方法が 9 0 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 0 8)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 2 5 % の低減をもたらす、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 0 9)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 5 0 % の低減をもたらす、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 1 0)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 7 5 % の低減をもたらす、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 1 1)

上記方法が L D H レベルにおいて少なくとも 9 0 % の低減をもたらす、項目 8 2 記載の方法。

(項目 1 1 2)

第 2 の化合物を投与することを更に含み、該第 2 の化合物が造血を増大させる、項目 8 3 記載の方法。

(項目 1 1 3)

上記第 2 の化合物がステロイド、免疫抑制物質、抗凝固剤、葉酸、鉄、エリスロポエチン (E P O)、P E G 化 E P O、E P O 模倣物、A r a n e s p (登録商標)、赤血球生成刺激剤、抗胸腺細胞グロブリン (A T G) 及び抗リンパ球グロブリン (A L G) からなる群より選択される、項目 1 1 2 記載の方法。

(項目 1 1 4)

EPOを抗C5抗体と共に投与する、項目113記載の方法。

(項目115)

上記抗体がベキセリツマブである、項目114記載の方法。

(項目116)

上記抗体がエクリズマブである、項目114記載の方法。

(項目117)

抗血栓化合物を投与することをさらに含む、項目83記載の方法。

(項目118)

上記抗血栓化合物が抗凝固剤である、項目117記載の方法。

(項目119)

上記抗凝固剤を抗C5抗体と共に投与する、項目118記載の方法。

(項目120)

上記抗凝固剤が抗血小板剤である、項目118記載の方法。

(項目121)

上記抗体がベキセリツマブである、項目119記載の方法。

(項目122)

上記抗体がエクリズマブである、項目119記載の方法。

(項目123)

正常値より低値の酸化窒素(NO)レベルに罹患した対象における血栓症の発生を低減する方法であって、該方法が該対象における補体を抑制することを含む、方法。

(項目124)

上記対象に化合物を投与することを含み、該化合物が、i)補体成分1つ以上に結合する化合物、ii)補体成分1つ以上の発生をブロックする化合物、及びiii)補体成分1つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択され、上記方法が血清中酸化窒素(NO)レベルを増大させる、項目123記載の方法。

(項目125)

上記方法が25%超までNOレベルを増大させる、項目123記載の方法。

(項目126)

上記方法が50%超までNOレベルを増大させる、項目123記載の方法。

(項目127)

上記方法が100%超までNOレベルを増大させる、項目123記載の方法。

(項目128)

上記方法が3倍超までNOレベルを増大させる、項目123記載の方法。

(項目129)

上記対象がPNHを有する、項目123記載の方法。

(項目130)

上記化合物が抗体、可溶性補体抑制化合物、蛋白質、蛋白質フラグメント、ペプチド、小分子、RNAアプタマー、L-RNAアプタマー、シュビーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼ阻害剤、2本鎖RNA、短鎖干渉RNA、ロックド核酸抑制剤、及びペプチド核酸抑制剤からなる群より選択される、項目124記載の方法。

(項目131)

上記化合物がCR1、LEX-CR1、MCP、DAF、CD59、H因子、コブラ毒因子、FUT-175、コンプレスタチン、及びK76COOHからなる群より選択される、項目124記載の方法。

(項目132)

上記化合物がC5b活性を抑制する、項目124記載の方法。

(項目133)

上記化合物がC5の切断を抑制する、項目124記載の方法。

(項目134)

上記化合物が終末補体を抑制する、項目124記載の方法。

(項目 1 3 5)

上記化合物が C 5 b 活性を抑制するか、又は C 5 a のその受容体への結合を抑制する、
項目 1 2 4 記載の方法。

(項目 1 3 6)

上記対象がヒトである、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 3 7)

上記対象が血栓症事象 1 つ以上の病歴を有する、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 3 8)

上記化合物が抗体又は抗体フラグメントである、項目 1 3 0 記載の方法。

(項目 1 3 9)

上記抗体又は抗体フラグメントがポリクローナル抗体、モノクローナル抗体又は抗体フラグメント、ダイアボディー、キメラ化若しくはキメラ抗体又は抗体フラグメント、ヒト化抗体又は抗体フラグメント、脱免疫化ヒト抗体又は抗体フラグメント、完全なヒト抗体又は抗体フラグメント、単鎖抗体、F v、F a b、F a b'、F d、及び F (a b')₂ からなる群より選択される、項目 1 3 8 記載の方法。

(項目 1 4 0)

上記抗体がベキセリツマブである、項目 1 3 8 記載の方法。

(項目 1 4 1)

上記抗体がエクリズマブである、項目 1 3 8 記載の方法。

(項目 1 4 2)

上記化合物が上記対象に長期的に投与される、項目 1 2 4 記載の方法。

(項目 1 4 3)

上記化合物が上記対象に全身投与される、項目 1 2 4 記載の方法。

(項目 1 4 4)

上記化合物が上記対象に局所投与される、項目 1 2 4 記載の方法。

(項目 1 4 5)

上記方法が 2 5 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 4 6)

上記方法が 5 0 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 4 7)

上記方法が 7 5 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 4 8)

上記方法が 9 0 % 超まで血栓塞栓症の比率を低減する、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 4 9)

上記方法が LDH レベルにおいて少なくとも 2 5 % の低減をもたらす、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 5 0)

上記方法が LDH レベルにおいて少なくとも 5 0 % の低減をもたらす、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 5 1)

上記方法が LDH レベルにおいて少なくとも 7 5 % の低減をもたらす、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 5 2)

上記方法が LDH レベルにおいて少なくとも 9 0 % の低減をもたらす、項目 1 2 3 記載の方法。

(項目 1 5 3)

第 2 の化合物を投与することを更に含み、上記第 2 の化合物が造血を増大させる、項目 1 2 4 記載の方法。

(項目 1 5 4)

上記第 2 の化合物がステロイド、免疫抑制物質、抗凝固剤、葉酸、鉄、エリスロポエチ

ン（EPO）、PEG化EPO、EPO模倣物、Aranesp（登録商標）、赤血球生成刺激剤、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）及び抗リンパ球グロブリン（ALG）からなる群より選択される、項目153記載の方法。

（項目155）

EPOを抗C5抗体と共に投与する、項目154記載の方法。

（項目156）

上記抗体がベキセリツマブである、項目155記載の方法。

（項目157）

上記抗体がエクリズマブである、項目155記載の方法。

（項目158）

抗血栓化合物を投与することをさらに含む、項目124記載の方法。

（項目159）

上記抗血栓化合物が抗凝固剤である、項目158記載の方法。

（項目160）

上記抗凝固剤を抗C5抗体と共に投与する、項目159記載の方法。

（項目161）

上記抗凝固剤が抗血小板剤である、項目159記載の方法。

（項目162）

上記抗体がベキセリツマブである、項目160記載の方法。

（項目163）

上記抗体がエクリズマブである、項目160記載の方法。

（項目164）

溶血性障害を有する対象が血栓症に罹患し易いかどうかを決定する方法であって、該対象のPNH顆粒球クローンサイズを計測することを含み、該クローンサイズが0.1%超である場合には該対象は血栓症に罹患し易い、方法。

（項目165）

上記クローンサイズが1%超である、項目164記載の方法。

（項目166）

上記クローンサイズが10%超である、項目164記載の方法。

（項目167）

上記クローンサイズが50%超である、項目164記載の方法。

（項目168）

対象のPNH赤血球質量を増大させる方法であって、該方法が該対象における補体を抑制することを含む、方法。

（項目169）

上記対象に化合物を投与することを含み、該化合物が、i)補体成分1つ以上に結合する化合物、ii)補体成分1つ以上の発生をブロックする化合物、及びiii)補体成分1つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択される、項目168記載の方法。

（項目170）

上記対象がPNH顆粒球クローンを有する、項目168記載の方法。

（項目171）

上記PNH顆粒球クローンが総顆粒球数の0.1%超である、項目170記載の方法。

（項目172）

上記PNH顆粒球クローンが総顆粒球数の1%超である、項目170記載の方法。

（項目173）

上記PNH顆粒球クローンが総顆粒球数の10%超である、項目170記載の方法。

（項目174）

上記PNH顆粒球クローンが総顆粒球数の50%超である、項目170記載の方法。

（項目175）

上記対象が正常値の上限より高値のLDHレベルを有する、項目168記載の方法。

(項目176)

上記対象が正常値の上限の1.5倍以上のLDHレベルを有する、項目175記載の方法。

(項目177)

上記対象が正常値の上限の2.5倍以上のLDHレベルを有する、項目175記載の方法。

(項目178)

上記対象が正常値の上限の5倍以上のLDHレベルを有する、項目175記載の方法。

(項目179)

上記対象が正常値の上限の10倍以上のLDHレベルを有する、項目175記載の方法。

(項目180)

対象における溶血性貧血を治療する方法であって、該方法が該対象における補体を抑制することを含む、方法。

(項目181)

上記方法が該対象に化合物を投与することを含み、該化合物が、i)補体成分1つ以上に結合する化合物、ii)補体成分1つ以上の発生をブロックする化合物、及びiii)補体成分1つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択され、該方法が赤血球(RBC)質量を増大させる、項目180記載の方法。

(項目182)

RBC質量がRBCの絶対数として計測される、項目181記載の方法。

(項目183)

RBC質量がPNHのRBC質量である、項目181記載の方法。

(項目184)

上記方法が10%超までRBC質量を増大させる、項目183記載の方法。

(項目185)

上記方法が25%超までRBC質量を増大させる、項目183記載の方法。

(項目186)

上記方法が50%超までRBC質量を増大させる、項目183記載の方法。

(項目187)

上記方法が100%超までRBC質量を増大させる、項目183記載の方法。

(項目188)

上記方法が2倍超までRBC質量を増大させる、項目183記載の方法。

(項目189)

上記方法が輸血の必要性を低下させる、項目180記載の方法。

(項目190)

上記方法がヘモグロビンレベルを安定化させる、項目180記載の方法。

(項目191)

上記方法がヘモグロビンレベルの上昇をもたらす、項目180記載の方法。

【手続補正2】

【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】

補体抑制化合物を含む、対象における血栓症の発生を低減するための組成物。

【請求項2】

補体抑制化合物を含む、PNH顆粒球クローン及び正常値の上限より高値のLDHレベルを有する対象における血栓症の発生を低減するための組成物。

【請求項3】

補体抑制化合物を含む、対象のPNH赤血球質量を増大させるための組成物。

【請求項4】

前記対象がPNH顆粒球クローンを有する、請求項1または3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

補体抑制化合物を含む、正常より高値のラクテートデヒドロゲナーゼ(LDH)レベルを有する対象における血栓症の発生を低減するための組成物。

【請求項6】

前記対象が正常値の上限より高値のLDHレベルを有する、請求項5記載の組成物。

【請求項7】

補体抑制化合物を含む、正常値より低値の酸化窒素(NO)レベルに罹患した対象における血栓症の発生を低減するための組成物。

【請求項8】

ある化合物を含む請求項7記載の組成物であって、該化合物が、i)補体成分1つ以上に結合する化合物、ii)補体成分1つ以上の発生をブロックする化合物、及びiii)補体成分1つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択され、該組成物が血清中酸化窒素(NO)レベルを増大させる、組成物。

【請求項9】

前記対象がPNHを有する、請求項7記載の組成物。

【請求項10】

ある化合物を含む請求項1～3、5または7のいずれか一項に記載の組成物であって、該化合物が、a)補体成分1つ以上に結合する化合物、b)補体成分1つ以上の発生をブロックする化合物、及びc)補体成分1つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択される、組成物。

【請求項11】

前記化合物がi)C5b活性を抑制するか、ii)C5の切断を抑制するか、iii)終末補体を抑制するか、iv)C5a活性を抑制するか、又はC5aのその受容体への結合を抑制する、請求項10記載の組成物。

【請求項12】

前記化合物が抗体又は抗体フラグメントである、請求項10記載の組成物。

【請求項13】

第2の化合物を更に含み、該第2の化合物が造血を増大させる、請求項10記載の組成物。

【請求項14】

前記第2の化合物がEPOであり、前記組成物が抗C5抗体を含む、請求項13記載の組成物。

【請求項15】

抗血栓化合物をさらに含み、請求項10記載の組成物。

【請求項16】

溶血性障害を有する対象が血栓症に罹患し易いかどうかを決定することを補助する方法であって、該対象から得られた試料中のPNH顆粒球クローンサイズを計測することを含み、該クローンサイズが0.1%超である場合には該対象は血栓症に罹患し易い、方法。

【請求項17】

補体抑制化合物を含む、対象における溶血性貧血を治療するための組成物。

【請求項18】

ある化合物を含む請求項17記載の組成物であって、該化合物が、i)補体成分1つ以

上に結合する化合物、i i) 補体成分 1 つ以上の発生をブロックする化合物、及び i i i) 補体成分 1 つ以上の活性をブロックする化合物からなる群より選択され、該組成物が赤血球 (R B C) 質量を増大させる、組成物。

【請求項 1 9】

輸血の必要性を低下させるか、ヘモグロビンレベルを安定化させるか、またはヘモグロビンレベルの上昇をもたらす、請求項 1 7 記載の組成物。