

(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2007-520494

(P2007-520494A)

(43) 公表日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C O 8 5
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-551599 (P2006-551599)	(71) 出願人	503102674
(86) (22) 出願日	平成17年2月3日(2005.2.3)		アレクシオン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月19日(2006.9.19)		, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/003225		アメリカ合衆国 コネチカット O 6 4 1
(87) 国際公開番号	W02005/074607		O, チェシアー, ノッター ドライブ
(87) 国際公開日	平成17年8月18日(2005.8.18)		3 5 2
(31) 優先権主張番号	10/771, 552	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成16年2月3日(2004.2.3)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 溶血性疾患の処置方法

(57) 【要約】

本発明の開示により、発作性夜間血色素尿症または他の溶血性疾患が、例えば補体阻害抗体のような、1種以上の補体成分に結合する、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を用いて処置される。特に有用な実施態様において、その化合物はh 5 G 1 . 1 - m A b (エクリズマブ)、h 5 G 1 . 1 - s c F v (パキセリズマブ)、および他のh 5 G 1 . 1の機能的断片からなる群から選択される、抗C 5抗体である。

Biochemical Parameters of Hemolysis During Eculizumab Treatment

Biochemical Marker	Normal range	Pre-study ^a	Time of Analysis	64 weeks	p-value ^b
LDH (U/L)	160 - 480	3110.7 ± 598.4	12 weeks	694.0 ± 31.7	0.002
AST (U/L)	10 - 40	76.2 ± 16.0	12 weeks	26.2 ± 2.3	0.02
Haptoglobin (g/L)	0.5 - 2	<0.06	12 weeks	0.14 ± 0.07 ^c	N.S. ^d
Hemoglobin (g/dL)	11.5 - 18	10.0 ± 0.4	12 weeks	10.3 ± 0.4	N.S.
Bilirubin	3 - 16	26.9 ± 4.3	12 weeks	28.2 ± 4.4	N.S.
Reticulocytes (x10 ⁹ /mm ³)	20 - 80	161.4 ± 25.9	12 weeks	191.2 ± 23.6	N.S.

^aFrom comparisons of mean change from pre-study to 64 weeks.
^bValues represent means during 62 week period prior to treatment except for AST which represents the baseline mean.
^c10 of 15 patients were below the detectable limit of haptoglobin (<0.06 g/L); 1 patient had a value of 0.09 g/L.
^dNot significant.

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体において溶血性疾患を処置する方法であって、該方法は、抗 C 5 抗体を溶血性疾患を有する被験体に投与する工程を包含し、ここで、該被験体において血色素尿症が低減される、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記抗 C 5 抗体は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される、方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、10 % より高い、方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、25 % より高い、方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、50 % より高い、方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40 , 000 個より多い、方法。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75 , 000 個より多い、方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150 , 000 個より多い、方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40 % より高い P N H I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の 1 . 5 倍以上の L D H レベルを有する、方法。

【請求項 14】

被験体において溶血性疾患を処置する方法であって、該方法は、溶血性疾患を有する被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、R N A アプタマー、L - R N A アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 R N A、低分子干渉 R N A、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択され、ここで、該被験体において血色素尿症が低減される、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、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、および K 7 6 C O O H からなる群より選択される、方法。

【請求項 16】

請求項 14 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い P N H I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 17】

請求項 14 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の 1.5 倍以上の L D H レベルを有する、方法。

10

【請求項 18】

一酸化窒素 (N O) ホメオスタシスを回復する方法であって、該方法は、抗 C 5 抗体を溶血性疾患を有する被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記抗 C 5 抗体は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される、方法。

【請求項 20】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

20

【請求項 21】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項 22】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項 23】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。

【請求項 24】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75,000 個より多い、方法。

30

【請求項 25】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 26】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 27】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

40

【請求項 28】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 29】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い P N H I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 30】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の 1.5 倍以上の L D H レベルを有する、方法。

50

【請求項 3 1】

一酸化窒素（NO）ホメオスタシスを回復する方法であって、該方法は、溶血性疾患を有する被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される、方法。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、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、および K76 COOH からなる群より選択される、方法。

10

【請求項 3 3】

請求項 3 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高いPNH III型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 3 4】

請求項 3 1 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常LDHレベルの上限の1.5倍以上のLDHレベルを有する、方法。

【請求項 3 5】

溶血性疾患を有する被験体における溶血を低減する方法であって、該方法は、抗C5抗体を投与する工程を包含し、ここで、該被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルにおける50%を超える低下からも明らかなように、溶血が低減される、方法。

20

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルにおける65%を超える低下からも明らかなように、溶血が低減される、方法。

【請求項 3 7】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルにおける80%を超える低下からも明らかなように、溶血が低減される、方法。

【請求項 3 8】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記抗C5抗体は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFvおよびh5G1.1の機能的フラグメントからなる群より選択される、方法。

30

【請求項 3 9】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

【請求項 4 0】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項 4 1】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

40

【請求項 4 2】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり40,000個より多い、方法。

【請求項 4 3】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり75,000個より多い、方法。

【請求項 4 4】

請求項 3 5 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリット

50

ルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 45】

請求項 35 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 46】

請求項 35 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 47】

請求項 35 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 48】

請求項 35 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40% より高い PNH I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 49】

請求項 35 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 50】

溶血性疾患を有する被験体における溶血を低下させる方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択され、ここで、該被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベルにおける 50% を超える低下からも明らかなように、溶血が低減される、方法。

【請求項 51】

請求項 50 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、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、および K76 COOH からなる群より選択される、方法。

【請求項 52】

請求項 50 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40% より高い PNH I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 53】

請求項 50 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 54】

被験体において血色素尿症を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、方法。

【請求項 55】

請求項 54 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C5 抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 56】

請求項 54 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C5 抗体である、方法。

【請求項 57】

請求項 54 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー

10

20

30

40

50

、L-RNAアプタマー、スปีゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖RNA、低分子干渉RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項58】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、およびK76 COOHからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項59】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

10

【請求項60】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項61】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項62】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり40,000個より多い、方法。

20

【請求項63】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり75,000個より多い、方法。

【請求項64】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり150,000個より多い、方法。

【請求項65】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

30

【請求項66】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項67】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項68】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高いPNH III型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項69】

請求項54に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常LDHレベルの上限の1.5倍以上のLDHレベルを有する、方法。

40

【請求項70】

被験体において嚥下困難を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1種以上の補体成分に結合する化合物および1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物からなる群より選択される、方法。

【請求項71】

請求項70に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗C5抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項72】

50

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C 5 抗体である、方法。

【請求項 73】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L - RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項 74】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K76 COOH からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 75】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、10 % より高い、方法。

【請求項 76】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、25 % より高い、方法。

20

【請求項 77】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、50 % より高い、方法。

【請求項 78】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40 , 000 個より多い、方法。

【請求項 79】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75 , 000 個より多い、方法。

30

【請求項 80】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150 , 000 個より多い、方法。

【請求項 81】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 82】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 83】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

40

【請求項 84】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40 % より高い PNH III 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 85】

請求項 70 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1 . 5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 86】

被験体において勃起機能不全を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投

50

与する工程を包含し、該化合物は、1種以上の補体成分に結合する化合物および1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物からなる群より選択される、方法。

【請求項87】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗C5抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項88】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFvおよびh5G1.1の機能的フラグメントからなる群より選択される抗C5抗体である、方法。

【請求項89】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNAアプタマー、L-RNAアプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖RNA、低分子干渉RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項90】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、およびK76 COOHからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項91】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

【請求項92】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項93】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項94】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり40,000個より多い、方法。

【請求項95】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり75,000個より多い、方法。

【請求項96】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり150,000個より多い、方法。

【請求項97】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項98】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項99】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項100】

請求項86に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高いPNH III

10

20

30

40

50

I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 101】

請求項 86 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 102】

被験体において血栓症を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、方法。

【請求項 103】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C5 抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 104】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C5 抗体である、方法。

【請求項 105】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C5a レセプター抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 106】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 107】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K76 COOH からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 108】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、10% より高い、方法。

【請求項 109】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、25% より高い、方法。

【請求項 110】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、50% より高い、方法。

【請求項 111】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。

【請求項 112】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75,000 個より多い、方法。

【請求項 113】

請求項 102 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 114】

10

20

30

40

50

請求項 1 0 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 1 5】

請求項 1 0 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 1 6】

請求項 1 0 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 1 7】

請求項 1 0 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い PNH I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。 10

【請求項 1 1 8】

請求項 1 0 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 1 1 9】

被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合を増加させる方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、方法。

【請求項 1 2 0】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C 5 抗体を投与する工程を包含する、方法。 20

【請求項 1 2 1】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C 5 抗体である、方法。

【請求項 1 2 2】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 1 2 3】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K76 COOH からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球数のうちの PNH I I I 型赤血球の割合が、約 10%より高い、方法。 40

【請求項 1 2 5】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球数のうちの PNH I I I 型赤血球の割合が、約 25%より高い、方法。

【請求項 1 2 6】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球数のうちの PNH I I I 型赤血球の割合が、約 50%より高い、方法。

【請求項 1 2 7】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球数のうちの PNH I I I 型赤血球の割合が、約 75%より高い、方法。 50

【請求項 1 2 8】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。

【請求項 1 2 9】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75,000 個より多い、方法。

【請求項 1 3 0】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 1 3 1】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 3 2】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 3 3】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 3 4】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い PNH I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 1 3 5】

請求項 1 1 9 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 1 3 6】

被験体において溶血を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、方法。

【請求項 1 3 7】

請求項 1 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C5 抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 3 8】

請求項 1 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C5 抗体である、方法。

【請求項 1 3 9】

請求項 1 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スปีゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 4 0】

請求項 1 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K76 COOH からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 4 1】

請求項 1 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I

10

20

30

40

50

型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

【請求項142】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項143】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項144】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり40,000個より多い、方法。

10

【請求項145】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり75,000個より多い、方法。

【請求項146】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり150,000個より多い、方法。

【請求項147】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項148】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

20

【請求項149】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項150】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高いPNH III型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項151】

請求項136に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常LDHレベルの上限の1.5倍以上のLDHレベルを有する、方法。

30

【請求項152】

溶血性疾患に苦しむ被験体において一酸化窒素(NO)欠乏症を処置する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および1種以上の補体成分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、方法。

【請求項153】

請求項152に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗C5抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項154】

請求項152に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFvおよびh5G1.1の機能的フラグメントからなる群より選択される抗C5抗体である、方法。

40

【請求項155】

請求項152に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNAアプタマー、L-RNAアプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖RNA、低分子干渉RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

50

【請求項 1 5 6】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K 7 6 C O O H からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 5 7】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、1 0 % より高い、方法。

【請求項 1 5 8】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、2 5 % より高い、方法。 10

【請求項 1 5 9】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、5 0 % より高い、方法。

【請求項 1 6 0】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 4 0 , 0 0 0 個より多い、方法。

【請求項 1 6 1】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 7 5 , 0 0 0 個より多い、方法。 20

【請求項 1 6 2】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 1 5 0 , 0 0 0 個より多い、方法。

【請求項 1 6 3】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 6 4】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 1 6 5】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。 30

【請求項 1 6 6】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、4 0 % より高い P N H I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 1 6 7】

請求項 1 5 2 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の 1 . 5 倍以上の L D H レベルを有する、方法。

【請求項 1 6 8】

輸血非依存性の溶血性疾患に苦しむ被験体の状態を好転させる方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、方法。 40

【請求項 1 6 9】

請求項 1 6 8 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C 5 抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 7 0】

請求項 1 6 8 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C 5 抗体である、方法。 50

【請求項 171】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スปีゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 172】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K76 COOH からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項 173】

請求項 168 に記載の方法であって、造血を増大させる 1 種以上の化合物を前記化合物と組み合わせて投与する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 174】

請求項 173 に記載の方法であって、ここで、前記造血を増大させる 1 種以上の化合物は、ステロイド、免疫抑制薬、抗凝固薬、葉酸、鉄、エリスロポエチン (EPO)、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) および抗リンパ球グロブリン (ALG) からなる群より選択される、方法。

20

【請求項 175】

請求項 173 に記載の方法であって、ここで、前記 EPO は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C5 抗体と組み合わせて投与される、方法。

【請求項 176】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、前記化合物の最初の投与から 6 ヶ月間にわたって輸血非依存性である、方法。

【請求項 177】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、前記化合物の最初の投与から 12 ヶ月間にわたって輸血非依存性である、方法。

30

【請求項 178】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、前記化合物の最初の投与から 2 年間にわたって輸血非依存性である、方法。

【請求項 179】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、10% より高い、方法。

【請求項 180】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、25% より高い、方法。

【請求項 181】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの III 型赤血球の割合が、50% より高い、方法。

40

【請求項 182】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。

【請求項 183】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75,000 個より多い、方法。

【請求項 184】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリッ

50

トルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 185】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 186】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 187】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

10

【請求項 188】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40% より高い PNH I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 189】

請求項 168 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 190】

溶血性疾患に苦しむ被験体を処置する方法であって、該方法は、以下：

1) 1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、1 種以上の化合物；

20

2) 造血を増大させる 1 種以上の化合物
を組み合わせる工程を包含する、方法。

【請求項 191】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記造血を増大させる 1 種以上の化合物は、ステロイド、免疫抑制薬、抗凝固薬、葉酸、鉄、エリスロポエチン (EPO)、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) および抗リンパ球グロブリン (ALG) からなる群より選択される、方法。

【請求項 192】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記 EPO は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C5 抗体と組み合わせる工程を包含する、方法。

30

【請求項 193】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記 EPO は、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物と組み合わせる工程を包含する、方法。

【請求項 194】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記 EPO は、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、および K76 COOH からなる群より選択される化合物と組み合わせる工程を包含する、方法。

40

【請求項 195】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、10% より高い、方法。

【請求項 196】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、25% より高い、方法。

50

【請求項 197】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのⅡⅡⅠ型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項 198】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。

【請求項 199】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75,000 個より多い、方法。

【請求項 200】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 201】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 202】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 203】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 204】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い PNHⅡⅡ型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 205】

請求項 190 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 206】

溶血性疾患を有する被験体において溶血を低減する方法であって、該方法は、該被験体に抗 C5 抗体を投与する工程を包含し、ここで、該被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベルにおける正常値の上限の 20% 以内の低下からも明らかなように、溶血が低減される、方法。

【請求項 207】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記抗 C5 抗体は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される、方法。

【請求項 208】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのⅡⅡⅠ型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

【請求項 209】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのⅡⅡⅠ型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項 210】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのⅡⅡⅠ型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項 211】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。

【請求項 212】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリッ

10

20

30

40

50

トルあたり 75,000 個より多い、方法。

【請求項 213】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 214】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 215】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

10

【請求項 216】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 217】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40% より高い PNH I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 218】

請求項 206 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 219】

溶血性疾患を有する被験体において溶血を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スปีゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択され、ここで、該被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベルにおける正常値の上限の 20% 以内の低下からも明らかのように、溶血が低減される、方法。

20

【請求項 220】

請求項 219 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、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、および K76 COOH からなる群より選択される、方法。

30

【請求項 221】

請求項 219 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40% より高い PNH I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 222】

請求項 219 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 LDH レベルの上限の 1.5 倍以上の LDH レベルを有する、方法。

【請求項 223】

溶血性疾患を有する被験体において溶血を低減する方法であって、該方法は、抗 C5 抗体を投与する工程を包含し、ここで、血清補体溶血活性が、血清溶血アッセイからも明らかのように、少なくとも 80% 低下される、方法。

40

【請求項 224】

請求項 223 に記載の方法であって、ここで、前記抗 C5 抗体は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv および h5G1.1 の機能的フラグメントからなる群より選択される、方法。

【請求項 225】

請求項 223 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、10% より高い、方法。

【請求項 226】

50

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項 2 2 7】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項 2 2 8】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり40,000個より多い、方法。

【請求項 2 2 9】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり75,000個より多い、方法。 10

【請求項 2 3 0】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり150,000個より多い、方法。

【請求項 2 3 1】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

【請求項 2 3 2】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。 20

【請求項 2 3 3】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 2 3 4】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い P N H I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 2 3 5】

請求項 2 2 3 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の1.5倍以上の L D H レベルを有する、方法。

【請求項 2 3 6】

溶血性疾患を有する被験体において溶血を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNA アプタマー、L-RNA アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 RNA、低分子干渉 RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択され、ここで、血清補体溶血活性が、血清溶血アッセイからも明らかのように、少なくとも80%低下される、方法。 30

【請求項 2 3 7】

請求項 2 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、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、および K 7 6 C O O H からなる群より選択される、方法。 40

【請求項 2 3 8】

請求項 2 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い P N H I I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 2 3 9】

請求項 2 3 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の1.5倍以上の L D H レベルを有する、方法。

【請求項 2 4 0】

被験体において腹痛を低減する方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の 50

生成をブロックする化合物および１種以上の補体成分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、方法。

【請求項２４１】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記化合物を投与する工程は、抗Ｃ５抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項２４２】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F vおよびh 5 G 1 . 1の機能的フラグメントからなる群より選択される抗Ｃ５抗体である、方法。

【請求項２４３】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、RNAアプタマー、L-RNAアプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖RNA、低分子干渉RNA、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項２４４】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、およびK76 COOHからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

20

【請求項２４５】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

【請求項２４６】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項２４７】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちのIII型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

30

【請求項２４８】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり40,000個より多い、方法。

【請求項２４９】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり75,000個より多い、方法。

【請求項２５０】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1マイクロリットルあたり150,000個より多い、方法。

【請求項２５１】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。

40

【請求項２５２】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項２５３】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項２５４】

請求項２４０に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高いPNH I

50

I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 2 5 5】

請求項 2 4 0 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の 1 . 5 倍以上の L D H レベルを有する、方法。

【請求項 2 5 6】

溶血性疾患に苦しむ被験体によって必要とされる輸血の頻度を減少させる方法であって、該方法は、該被験体に化合物を投与する工程を包含し、該化合物は、1 種以上の補体成分に結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物および 1 種以上の補体成分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、方法。

【請求項 2 5 7】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記輸血の頻度が、約 5 0 % 減少する、方法。

【請求項 2 5 8】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記輸血の頻度が、約 7 0 % 減少する、方法。

【請求項 2 5 9】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記輸血の頻度が、約 9 0 % 減少する、方法。

【請求項 2 6 0】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗 C 5 抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 6 1】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C 5 抗体である、方法。

【請求項 2 6 2】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、抗体、可溶性補体抑制性化合物、タンパク質、タンパク質フラグメント、ペプチド、低分子、R N A アプタマー、L - R N A アプタマー、スピーゲルマー、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、二本鎖 R N A、低分子干渉 R N A、ロックされた核酸インヒビター、およびペプチド核酸インヒビターからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 6 3】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記投与する工程が、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、および K 7 6 C O O H からなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 6 4】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、造血を増大させる 1 種以上の化合物を前記化合物と組み合わせて投与する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 2 6 5】

請求項 2 6 4 に記載の方法であって、ここで、前記造血を増大させる 1 種以上の化合物は、ステロイド、免疫抑制薬、抗凝固薬、葉酸、鉄、エリスロポエチン (E P O)、抗胸腺細胞グロブリン (A T G) およ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、方法。

【請求項 2 6 6】

請求項 2 6 4 に記載の方法であって、ここで、前記 E P O は、h 5 G 1 . 1 - m A b、h 5 G 1 . 1 - s c F v および h 5 G 1 . 1 の機能的フラグメントからなる群より選択される抗 C 5 抗体と組み合わせて投与される、方法。

【請求項 2 6 7】

10

20

30

40

50

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、10%より高い、方法。

【請求項 2 6 8】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、25%より高い、方法。

【請求項 2 6 9】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の総赤血球含量のうちの I I I 型赤血球の割合が、50%より高い、方法。

【請求項 2 7 0】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 40,000 個より多い、方法。 10

【請求項 2 7 1】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 75,000 個より多い、方法。

【請求項 2 7 2】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の血小板数は、1 マイクロリットルあたり 150,000 個より多い、方法。

【請求項 2 7 3】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 80×10^9 個より多い、方法。 20

【請求項 2 7 4】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 120×10^9 個より多い、方法。

【請求項 2 7 5】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体の網状赤血球数は、1 リットルあたり 150×10^9 個より多い、方法。

【請求項 2 7 6】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、40%より高い P N H I I 型顆粒球クローンを有する、方法。

【請求項 2 7 7】

請求項 2 5 6 に記載の方法であって、ここで、前記被験体は、ヒトにおける正常 L D H レベルの上限の 1.5 倍以上の L D H レベルを有する、方法。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2004年2月3日に出願された米国特許出願番号第10/771,552号(この全体的な開示は、本明細書において参照として援用される)の部分係属出願であり、これに対し優先権を主張する。

【0002】

40

(背景)

(技術分野)

本開示は、1種以上の補体成分に結合する、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を投与することによって、例えば発作性夜間血色素尿症(「P N H」)のような、溶血性疾患を処置する方法に関連する。

【背景技術】

【0003】

(関連分野の背景)

発作性夜間血色素尿症(「P N H」)は、赤血球が損なわれ、従って正常な赤血球よりも速く破壊される、まれな血液障害である。P N Hは、骨髓細胞の突然変異によって起こ 50

り、異常な血球の生成を引き起こす。より具体的には、PNHは、別々の成熟血球集団を生じる造血幹細胞の障害であると考えられる。その疾患の基礎は、タンパク質の細胞膜への結合を担うグリコシルホスファチジルイノシトール（「 GPI 」）アンカーを合成できなくなる体細胞変異のようである。その変異遺伝子、PGI-A（ホスファチジルイノシトールグリカンクラスA）は、X染色体に位置し、そして欠失から点突然変異まで異なる、いくつかの異なる突然変異を有し得る。

【 0 0 0 4 】

PNHは、補体タンパク質に対する感受性を引き起こし、そしてこの感受性は細胞膜において起こる。PNH細胞は、多くのタンパク質、特に重要な補体調節表面タンパク質を欠損している。これらの補体調節表面タンパク質は、崩壊促進因子（「 DAF 」）または

10

【 0 0 0 5 】

PNHは、溶血性貧血（赤血球数の減少）、血色素尿症（特に睡眠後明らかな、尿中のヘモグロビンの存在）、およびヘモグロビン血症（血流中のヘモグロビンの存在）によって特徴付けられる。PNHに罹患した個体は、本明細書中において暗色尿の出現と定義される発作を有することが知られる。溶血性貧血は、補体成分による赤血球の血管内破壊のためである。他の公知の症状は、嚥下障害、疲労、勃起不全、血栓症、および再発性の腹痛を含む。

【 0 0 0 6 】

溶血性疾患によって起こる溶血は、遊離ヘモグロビンの放出によって、局所的および全身的な一酸化窒素（NO）欠乏症を引き起こす。遊離ヘモグロピンは、部分的には非赤血球区域におけるNOの到達性、および酸素に対するよりもNOに対して 10^6 倍高いヘム部分の親和性のために、非常に効率的なNOのスキャベンジャーである。血管内溶血の発生は、多くの場合ハプトグロビンを完全に枯渇するのに十分な遊離ヘモグロビンを生成する。一旦このヘモグロビン除去タンパク質の能力が限度を超えると、結果として内因性NOの消費が起こる。例えば、LDHレベルが容易にその正常レベルより2～3倍上回り得るPNHのような血管内溶血の状況において、遊離ヘモグロピンは $0.8 \sim 1.6 \text{ g/l}$ の濃度を得るであろう。ハプトグロピンは、ハプトグロピンAロタイプに依存し、 0.7 と 1.5 g/l との間のヘモグロビンにしか結合し得ないので、大過剰の遊離ヘモグロピンが生成される。一旦腎臓近位尿細管によるヘモグロビン再吸収の能力が限度を超えると、血色素尿症が起こる。血管内溶血の間の遊離ヘモグロビンの放出は、過剰なNOの消費を引き起こし、続いて平滑筋収縮の増強、血管収縮および血小板の活性化および凝集を伴う。ヘモグロビンによるNO除去に関連する、PNH関連の病的状態は、腹痛、勃起不全、食道痙攣、および血栓症を含む。

20

30

【 0 0 0 7 】

溶血の臨床検査評価は、通常、血液学的、血清学的、および尿検査を含む。血液学的検査としては、RBCの形態学的異常に関する血液スミアの検査（原因の決定するため）、および全血中の網状赤血球数の測定（RBCの損失に対する骨髓の代償を決定するため）が挙げられる。血清学的検査としては、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH；広く行われる）、および溶血の直接的な指標として遊離ヘモグロビン（広くは行われない）が挙げられる。他の臓器における組織損傷の非存在下におけるLDHレベルは、溶血を有する被験体の診断およびモニタリングにおいて有用であり得る。他の血清学的検査としては、それぞれ分解産物または除去の予備量の指標として、ビリルビンまたはハプトグロビンが挙げられる。尿検査は、ビリルビン、ヘモジデリン、および遊離ヘモグロビンを含み、そして一般的に慣習的な溶血のモニタリングより、溶血の全体の重症度を測定するために、および溶血の血管内対血管外原因論の区別のために使用される。さらに、溶血活性それ自体の指標としてより、あらゆる付随する貧血の程度を決定するために、RBC数、RBC（すなわち細胞結合）ヘモグロビン、およびヘマトクリットが一般的に行われる。

40

【 0 0 0 8 】

溶血性疾患の治療としてステロイドが採用されてきており、そしてある被験体において

50

溶血を抑制するのに有効であり得るが、ステロイド治療の長期使用は、多くの負の副作用を有し得る。罹患した被験体は輸血を必要とし得、それは感染のリスクを有する。抗凝固治療も血栓の形成を予防するために必要であり得る。骨髓移植はPNHを治療することが知られるが、骨髓の一致は多くの場合見つけるのが非常に難しく、そしてそのような手順では死亡率が高い。

【0009】

PNHのような溶血性疾患およびその影響を安全に、および確かに除去するおよび/または制限する処置を提供することは有利である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0010】

(概要)

発作性夜間血色素尿症(「PNH」)および他の溶血性疾患を、1種以上の補体成分に結合するか、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を用いて、本開示に従って処置する。適当な化合物としては、例えば補体成分C5に特異的な抗体のような、例えば1種以上の補体成分に結合して、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする抗体を含む。特に有用な実施態様において、その化合物はh5G1.1-mAb(エクリズマブ)、h5G1.1-scFv(パキセリズマブ)、および他のh5G1.1の機能的断片からなる群から選択される、抗C5抗体である。驚くべきことに、本方法は、PNH被験体においてその化合物の投与から24時間以内に改善を提供することが見出された。例えば、血色素尿症の解決によって示されるように、溶血は化合物の投与の24時間以内に有意に抑制される。

20

【0011】

補体阻害化合物は、溶血性疾患を有することが明らかな個体に予防的に投与して、症状の発現を予防し、または予防するのを助け得る。あるいは、補体阻害化合物は、溶血性疾患の症状を経験している個体に、処置レジメとして投与され得る。

【0012】

別の局面において、溶血性疾患に罹患した被験体において、補体感受性III型赤血球の割合、そして従って全赤血球数を増加させる方法が企図される。その方法は、1種以上の補体成分に結合して、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を、溶血性疾患に罹患した被験体に投与することを含む。III型赤血球数を増加させることによって、溶血性疾患に罹患した被験体において、疲労および貧血のような症状も軽減され得る。

30

【0013】

さらに別の局面において、本開示は、化合物を被験体に投与することによって、溶血性疾患に罹患した被験体を、より輸血非依存性に、または輸血非依存性にする方法を企図し、その化合物は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。驚くべきことに、本方法に従って被験体を輸血非依存性にし得ることが見出された。予想外に、いくつかの実施態様において、赤血球の120日間のライフサイクルを大きく超えた、12ヶ月またはそれ以上の間、輸血非依存性が維持され得る。他の実施態様において、輸血非依存性は2年間またはそれ以上維持され得る。赤血球の長い半減期を考えると、輸血非依存性の評価のために6ヶ月またはそれ以上の処置が必要である。

40

【0014】

別の局面において、本開示は、被験体に化合物を投与することによって、被験体における一酸化窒素(NO)のアンバランスを処置する方法を企図し、その化合物は1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は、血流中の遊離ヘモグロビンの量を抑制し、それによって血清の一酸化窒素(NO)レベルを増加させる。特に有用な実施態様において、NO

50

のホメオスタシスが回復され、ここでNOの欠乏症に起因する症状が解決する。

【0015】

別の局面において、本開示は、被験体に化合物を投与することによって、被験体における血栓症を処置する方法を企図し、その化合物は1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。

【0016】

別の局面において、本開示は、被験体に化合物を投与することによって、溶血性疾患に罹患した被験体において疲労を処置する方法を企図し、その化合物は1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。

10

【0017】

別の局面において、本開示は、被験体に化合物を投与することによって、溶血性疾患に罹患した被験体において勃起不全を処置する方法を企図し、その化合物は1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。

【0018】

別の局面において、本開示は、被験体に化合物を投与することによって、溶血性疾患に罹患した被験体において腹痛を処置する方法を企図し、その化合物は1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。

20

【0019】

さらに別の局面において、本開示は、1)造血を増加させる(例えば、生成を増加させる、幹細胞の破壊を除去する、または幹細胞の阻害を除去することによって)ことが公知の1種以上の化合物を、2)1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される化合物と組み合わせて投与することによって、溶血性疾患に罹患した被験体を処置する方法を企図する。造血を増加させることが公知の適当な化合物は、例えばステロイド、免疫抑制剤(例えば、シクロスポリン)、抗凝固剤(例えば、ワーファリン)、葉酸、鉄等、エリスロポエチン(EPO)および抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG)、EPO誘導体、およびダルベポエチン(Amgen, Inc., Thousand Oaks, CAからAranesp(登録商標)として市販される(Aranesp(登録商標)は、組み換えDNA技術によって、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で生成されたEPOの人工形態である))を含む。特に有用な実施態様において、エリスロポエチン(EPO)(造血を増加させることが公知である化合物)、EPO誘導体、またはダルベポエチンを、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFvおよび他のh5G1.1の機能的断片からなる群から選択される抗C5抗体と組み合わせて投与し得る。

30

【0020】

さらに別の局面において、本開示は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される化合物を投与することによって、被験体の全赤血球数のうちIII型赤血球の割合が、処置前または処置中に10%より高い被験体において、溶血性疾患の1種以上の症状を処置する方法を企図し、当該化合物は単独で、またはEPO、EPO誘導体、またはダルベポエチンのような造血を増加させることが公知の1種以上の化合物と組み合わせて投与される。

40

【0021】

さらに別の局面において、本開示は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される化合物を投与することによって、1マイクロリットル

50

あたり40,000を超える血小板数を有する被験体において、溶血性疾患の1種以上の症状を処置する方法を企図し、当該化合物は単独で、またはEPO、EPO誘導体、またはダルベポエチンのような造血を増加させることが公知の1種以上の化合物と組み合わせて投与される。

【0022】

さらに別の局面において、本開示は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される化合物を投与することによって、1リットルあたり 80×10^9 を超える網状赤血球数を有する被験体において、溶血性疾患の1種以上の症状を処置する方法を企図し、当該化合物は単独で、またはEPO、EPO誘導体、またはダルベポエチンのような造血を増加させることが公知の1種以上の化合物と組み合わせて投与される。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

(詳細な説明)

本開示は、哺乳動物において発作性夜間血色素尿症(「PNH」)および他の溶血性疾患を処置する方法に関する。具体的には、本明細書中で記載される溶血性疾患を処置する方法は、1種以上の補体成分に結合する、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を使用することに関する。本方法は、驚くべき結果を提供することが見出された。例えば、1種以上の補体成分に結合する、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物の投与時に、溶血はすばやく止まり、処置後に血色素尿は有意に低減される。また、溶血性の患者を、延長された期間(12ヶ月またはそれ以上)、赤血球の120日間のライフサイクルを大きく超えて、輸血により依存的でなく、または輸血非依的にし得る。加えて、赤血球溶解の他のメカニズムの中で(補体によって媒介されない、および/または初期補体成分、例えばC3が媒介する)、III型赤血球数を劇的に増加し得る。驚くべき結果の別の例は、症状が解決し、赤血球溶解の他のメカニズムの存在にもかかわらず、NO血清レベルが十分増加したことを示す。本明細書中で報告されたこれらおよび他の結果は、予期しないものであり、そして溶血性疾患の以前の処置からは予想され得なかった。

20

【0024】

1種以上の補体成分に結合する、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする任意の化合物が、本方法で使用され得る。特に有用なそのような化合物の特定のクラスは、ヒト補体成分に特異的な抗体、特に抗C5抗体を含む。抗C5抗体は、補体カスケードを阻害し、そして最終的には、補体タンパク質複合体C5b-9による赤血球(「RBC」)溶解を防ぐ。RBCの溶解を阻害および/または低減することによって、PNHおよび他の溶血性疾患の影響(血色素尿、貧血、ヘモグロビン血症、嚥下障害、疲労、勃起不全、再発性の腹痛および血栓症のような症状が挙げられる)が除去されるか、または減少される。

30

【0025】

別の実施態様において、タンパク質CD55およびCD59の可溶性形態を、単独でまたはお互いに組み合わせられて被験体に投与され、その第2経路における補体カスケードを阻害し得る。CD55はC3のレベルで阻害し、それによってカスケードのさらなる進行を防ぐ。CD59は、C5b-8複合体がC9と結合して膜侵襲複合体を形成するのを阻害する(下記の議論を参照のこと)。

40

【0026】

補体系は、体の他の免疫系と組み合わせて作用して、細菌およびウイルス病原体の侵入に対して防御する。補体カスケードに関わる少なくとも25種のタンパク質が存在し、それらは血漿タンパク質および膜補助因子の複合体コレクションとして見出される。補体成分は、一連の複雑な、しかし正確な酵素的切断および膜結合の発生における相互作用によって、その免疫防御機能を達成する。できた補体カスケードは、オプソニン、免疫調節、

50

および溶解機能を有する産物の生成を引き起こす。補体活性化に関連する生物学的活性の簡潔な概要が、例えばThe Merck Manual、第16版において提供される。

【0027】

補体カスケードは、古典的経路、第2経路、またはレクチン経路によって進行する。これらの経路は、多くの成分を共有し、そしてそれらは最初の段階で異なるが、それらは収束して、そして標的細胞の活性化および破壊を担う同じ「終末補体」成分(C5からC9)を共有する。古典的補体経路は、典型的には、標的細胞上の抗原性部位の抗体認識および結合によって開始される。第2経路は通常抗体非依存性であり、そして病原体表面のある分子によって開始され得る。さらに、レクチン経路は、典型的には、マンノース結合レクチン(「MBL」)の高マンノース基質に対する結合によって開始される。これらの経路は、補体成分C3が活性プロテアーゼによって切断されてC3aおよびC3bを生ずる時点で収束する。

10

【0028】

C3aはアナフィラトキシンである(下記の議論を参照のこと)。C3bは細菌および他の細胞、およびあるウイルスおよび免疫複合体に結合し、そしてそれらに循環から除去するために標識をつける。(この役割におけるC3bはオプソニンとして知られる。)C3bのオプソニン機能は、一般的に補体系の最も重要な抗感染作用と考えられる。C3b機能をブロックする遺伝的障害を有する患者は、広く様々な病原性生物による感染を受けやすいが、後の補体カスケードの連続に障害を有する患者、すなわちC5機能をブロックする障害を有する患者は、ナイセリア属のみに対してより感染を受けやすく、そしていくらかより感染を受けやすいだけである(Intensive Review of Internal Medicine、第2版、FantàおよびMinaker編、Brigham and Women's and Beth Israel Hospitals、1983におけるFearon)。

20

【0029】

C3bはまた、各経路に独特の他の成分と複合体を形成して、古典的または代替的なC5コンバーターを形成し、それはC5をC5aおよびC5bに切断する。従ってそれは3つの活性化経路全てに不可欠であるので、C3は補体反応の連続における中心的なタンパク質と考えられる(Wurznerら、Complement Inflamm. 8: 328-340、1991)。C3bのこの性質は、C3bに作用してiC3b(不活性C3b)を生成する、血清プロテアーゼ第1因子によって調節される。依然としてオプソニンとして機能的であるが、iC3bは活性なC5コンバーターを形成できない。

30

【0030】

前C5前駆体は、アミノ酸655および659の後で切断され、アミノ末端断片として鎖(配列のアミノ酸残基+1~655)、およびカルボキシル末端断片として鎖(配列のアミノ酸残基660~1658)を、その2つの間から欠失した4アミノ酸(配列のアミノ酸残基656~659)と共に生じる。C5はグリコシル化され、その質量の約1.5~3%は炭水化物に起因する。成熟C5は、655アミノ酸の75kDa鎖にジスルフィド結合した999アミノ酸の115kDa鎖のヘテロダイマーである。C5は、正常血清において約75μg/ml(0.4μM)で見出される。C5は、単一コピー遺伝子の単一鎖前駆体タンパク質産物として合成される(Havilandら、J. Immunol. 1991、146: 362-368)。この遺伝子の転写物のcDNA配列は、18アミノ酸のリーダー配列と共に、分泌された1658アミノ酸の前C5前駆体を予想する(米国特許第6,355,245号を参照のこと)。

40

【0031】

C5の切断は、強力なアナフィラトキシンおよび走化性因子であるC5aを放出し、そして溶解性の終末補体複合体、C5b-9の形成を引き起こす。C5aは、代替的または古典的C5コンバーターのいずれかによって、鎖の最初の74アミノ酸(すなわち配列のアミノ酸残基660~733)を含むアミノ末端断片として、C5の鎖から切断され

50

る。C5aの11kDaの質量の約20パーセントは、炭水化物に起因する。コンバーター作用の切断部位は、配列のアミノ酸残基733に、またはそのすぐ近くにある。この切断部位に、またはその近くに結合する化合物は、C5コンバーター酵素が切断部位に近づくのをブロックし、そしてそれによって補体インヒビターとして作用する可能性を有する。

【0032】

C5bはC6、C7およびC8と結合して、標的細胞表面でC5b-8複合体を形成する。いくつかのC9分子と結合した場合に、膜侵襲複合体(「MAC」、C5b-9、終末補体複合体-TCC)が形成される。十分な数のMACが標的細胞膜に挿入されると、それらが作る開口部(MACポア)が、標的細胞の急速な浸透溶解を媒介する。非溶解性の低濃度のMACは、他の炎症誘発性の効果を生じ得る。特に、内皮細胞および血小板に対する少数のC5b-9複合体の膜挿入は、有害な細胞活性化を引き起こし得る。ある場合には、活性化が細胞溶解に先行し得る。

10

【0033】

C5aおよびC5b-9はまた、加水分解酵素、反応性酸素種、アラキドン酸代謝物および様々なサイトカインのような、下流の炎症性因子の放出を増幅することによって、多面発現性の細胞活性化性質を有する。C5はまた、C5コンバーター活性より他の手段によって活性化され得る。制限されたトリプシン消化(MintaおよびMan、J. Immunol. 1977、119:1597-1602; WetzelおよびKolb、J. Immunol. 1982、128:2209-2216)および酸処理(YamamotoおよびGewurz、J. Immunol. 1978、120:2008; Damerauら、Molec. Immunol. 1989、26:1133-1142)も、C5を切断し、そして活性なC5bを生成し得る。

20

【0034】

上記で言及したように、C3aおよびC5aはアナフィラトキシンである。これらの活性化補体成分は、肥満細胞の脱顆粒の引き金となり、それはヒスタミンおよび他の炎症のメディエーターを放出して、平滑筋の収縮、血管透過性の増加、白血球の活性化、および細胞過多を引き起こす細胞の増殖を含む他の炎症性の現象を引き起こす。C5aはまた、補体活性化部位に炎症誘発性の顆粒球を誘引するよう作用する走化性ペプチドとして機能する。

30

【0035】

ヒト補体成分のいずれかに結合し、または他の方法でその生成および/または活性をブロックするあらゆる化合物が、本開示によって利用され得る。いくつかの実施態様において、ヒト補体成分に特異的な抗体が、本明細書中で有用である。いくつかの化合物は、補体成分C-1、C-2、C-3、C-4、C-5、C-6、C-7、C-8、C-9、D因子、B因子、P因子、MBL、MASP-1およびMASP-2に対する抗体を含み、そうしてC5aに関連するアナフィラトキシン活性の生成を予防、および/またはC5bに関連する膜侵襲複合体の集合を予防する。

【0036】

本方法において、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(complestatin)、およびK76COOHのような、天然に存在する、または可溶性形態の補体阻害性化合物も有用である。ヒト補体成分のいずれかに結合し、または他の方法でその生成および/または活性を阻害するため利用し得る他の化合物としては、タンパク質、タンパク質断片、ペプチド、小分子、ARC187(これはArchemix Corp.、Cambridge、MAから市販される)を含むRNAアプタマー、L-RNAアプタマー、スピーゲルマー(spiegelmer)、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼインヒビター、低分子干渉RNA(siRNA)を含む2本鎖RNAのようなRNA干渉(RNAi)に利用し得る分子、ロックされた核酸インヒビター(locked nucleic acid)(LNA)インヒビター、ペプチド核酸(PNA)インヒビター等が挙げられるがこ

40

50

れに限らない。

【0037】

機能的に、1つの適当なクラスの化合物がC5の切断を阻害し、それが強力な炎症誘発性分子C5aおよびC5b-9（終末補体複合体）の生成をブロックする。好ましくは、その化合物は、オプソニン作用および免疫複合体クリアランスの決定的な免疫保護機能に寄与するC3bの形成を阻止しない。

【0038】

これらの膜侵襲複合体分子の生成を予防するが、C5での補体カスケードの阻害は、多くの病原性微生物のオプソニン作用および免疫複合体の可溶化およびクリアランスに決定的なC3bを生成する能力を維持する。C3bを生成する能力を維持することは、血栓症、感染、疲労、無気力、および免疫複合体のクリアランスの障害に対する感受性の増加が疾患過程の先在する臨床的特徴である溶血性疾患の、補体阻害における治療的因子として特に重要なようである。

【0039】

本明細書中で使用するために特に有用な化合物は、補体成分C5の補体成分C5aおよびC5bへの転換を、直接的にまたは間接的に低減する抗体である。有用な抗体の1つのクラスは、少なくとも1つの抗原結合部位を有し、そしてヒト補体成分C5に対する特異的結合を示すものである。特に有用な補体インヒビターは、C5aおよび/またはC5b-9の生成を約30%より多く低減する化合物である。C5aの生成を阻害する望ましい能力を有する抗C5抗体は、少なくとも1982年から当該分野において公知であった（Moongkarndiら、Immunobiol. 1982、162:397；Moongkarndiら、Immunobiol. 1983、165:323）。C5またはC5断片に対して免疫反応性の当該分野で公知の抗体としては、C5鎖（Moongkarndiら、Immunobiol. 1982、162:397；Moongkarndiら、Immunobiol. 1983、165:323；Wurznerら、1991、前出；Mollnesら、Scand. J. Immunol. 1988、28:307-312）；C5a（例えばAmesら、J. Immunol. 1994、152:4572-4581、米国特許第4,686,100号、および欧州特許公開第0,411,306号を参照のこと）に対する抗体；および非ヒトC5（例えばGiclasら、J. Immunol. Meth. 1987、105:201-209を参照のこと）に対する抗体が挙げられる。特に有用な抗C5抗体は、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFvおよび他のh5G1.1の機能的断片である。h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFvおよび他のh5G1.1の機能的断片の調製方法は、米国特許第6,355,245号および「ヒト化抗C5抗体および1本鎖Fvによる補体活性の阻害」Thomasら、Molecular Immunology、第33巻、第17/18号、1389-1401頁、1996において記載され、その開示は本明細書中でその全体としてこの参考文献に組み込まれる。抗体h5G1.1-mAbは、現在エクリズマブの商品名で臨床試験を実施中である。

【0040】

補体成分C5と反応性のモノクローナル抗体を生成するハイブリドーマを、Simsら、米国特許第5,135,916号の教示によって得ることができる。公知の方法によって、補体C5成分の精製成分を免疫原として使用して抗体が調製される。本開示によって、好ましくは補体成分C5、C5a、またはC5bが免疫原として使用される。特に好ましい有用な実施態様によって、その免疫原はC5の鎖である。

【0041】

特に有用な抗体は、前の段落で議論された必要な機能的性質を共有し、そして以下の特徴のいずれかを有する：

（1）それらは5G1.1と特異的に免疫反応性のC5の部分に対する結合に関して競合する；

（2）それらは、C5鎖に特異的に結合する - そのような特異的結合および結合に対

10

20

30

40

50

する競合は、プラスモン表面共鳴法 (Johnera, J. Immunol. Meth. 1993, 160: 191-198) を含む、当該分野で周知の様々な方法によって決定され得る; および

(3) それらは C3 または C4 (それらは C5 コンバーターゼの成分である) いずれかに対する C5 の結合をブロックする。

【0042】

少なくとも 1 つの補体成分の生成および / または活性を阻害する化合物は、様々な単位投与量形態で投与され得る。用量は、採用される特定の化合物によって変動する。例えば、異なる抗体は異なる質量および / または親和性を有し得、そしてしたがって異なる投与量レベルを必要とし得る。断片として調製された抗体 (例えば Fab、F(ab')₂、scFv) も、それらはインタクトな免疫グロブリンよりかなり小さい質量であり、そして従って患者の血中で同じモル濃度レベルに達するためにより低い投与量を必要とするので、等価なインタクトな免疫グロブリンと異なる投与量を必要とする。

10

【0043】

その用量はまた、投与の様式、処置される患者の特定の症状、患者の全体的な健康、状態、大きさ、および年齢、および処方する医師の判断に依存して異なる。

【0044】

少なくとも 1 つの補体成分の生成および / または活性を阻害する化合物の投与は、一般的には、適当な薬剤学的キャリアと共にエアロゾル形式、注射による静脈内注入、皮下注射、経口、または舌下であり得る。所望される場合、他の投与経路も使用され得る。

20

【0045】

コンビネーション治療が使用され得ることがさらに企図され、ここで補体阻害化合物が、溶血性疾患の公知の治療レジメと組み合わせて投与する。そのようなレジメとしては、1) 造血を増加させる (例えば、生成を増加させる、幹細胞の破壊を除去する、または幹細胞の阻害を除去することのいずれかによって) ことが公知の 1 種以上の化合物を、2) 1 種以上の補体成分と結合する化合物、1 種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および 1 種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される化合物と組み合わせて投与することが挙げられる。造血を増加させることが公知の適当な化合物としては、例えばステロイド、免疫抑制剤 (例えば、シクロスポリン)、抗凝固剤 (例えば、ワーファリン)、葉酸、鉄等、エリスロポエチン (EPO) および抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、抗リンパ球グロブリン (ALG)、EPO 誘導体、およびダルベポエチン (Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA から Aranesp (登録商標) として市販される (Aranesp (登録商標) は、組み換え DNA 技術によって、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において生成された EPO の人工形態である)) を含む。特に有用な実施態様において、エリスロポエチン (EPO) (造血を増加させることが公知の化合物)、EPO 誘導体、またはダルベポエチンを、h5G1.1-mAb、h5G1.1-scFv、および他の h5G1.1 の機能的断片からなる群から選択される抗 C5 抗体と組み合わせて投与し得る。

30

【0046】

注射に適当な処方、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa、第 17 版 (1985) において見出される。そのような処方、滅菌および非発熱性でなければならず、そして一般的に生理食塩水、緩衝化 (例えばリン酸緩衝化) 生理食塩水、ハンス溶液、リンガー溶液、デキストロス / 生理食塩水、グルコース溶液等のような、薬剤学的に有効なキャリアを含む。その処方物は、必要に応じて、張度調節剤、湿潤剤、殺菌剤、保存剤、安定化剤等のような、薬剤学的に受容可能な補助物質を含み得る。

40

【0047】

本開示は、1 種以上の補体成分に結合する、または他の方法でその生成および / または活性を阻害する 1 種以上の化合物を投与することによって、溶血性疾患に罹患した患者に

50

において溶血を低減する方法を企図する。溶血の低減は、人が溶血に悩まされる時間を約 25% またはそれ以上抑制することを意味する。処置の有効性を、患者において溶血のレベルを決定するための、当業者に公知の様々な様式のいずれかで評価し得る。溶血を検出する 1 つの定性的な方法は、血色素尿の発現を観察することである。非常に驚くべきことに、本方法による処置は、血色素尿の急速な減少によって決定されるように、溶血を抑制する。

【0048】

溶血を測定するより定量的な方法は、被験体の血流中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベルを測定することである。LDH はピルビン酸および乳酸の相互変換を触媒する。赤血球はグルコースを乳酸に代謝し、それは血中に放出され、そして肝臓によって取り込まれる。LDH レベルは、溶血の客観的指標として使用される。当業者が認識するように、LDH の「正常の上限」レベルの測定は、採用される特定のアッセイおよびアッセイが行われる正確な様式を含む多くの因子に依存して、実験室によって異なる。しかし、一般的に言って、本方法は、患者における LDH レベルを正常 LDH レベルの上限の 20% 以内に低減することによって反映されるように、溶血性疾患に罹患した患者において溶血を低減し得る。あるいは、本方法は、患者における LDH レベルを患者の処置前 LDH レベルの 50% 以上、好ましくは患者の処置前 LDH レベルの 65% 以上、最も好ましくは患者の処置前 LDH レベルの 80% 以上低減することによって反映されるように、溶血性疾患に罹患した患者において溶血を低減し得る。

10

【0049】

溶血における低減の別の定量的な測定は、GPI 欠損赤血球 (III 型赤血球) の存在である。当業者が認識するように、III 型赤血球は、細胞表面に GPI アンカータンパク質の発現を有さない。GPI 欠損細胞の割合は、例えば Richards ら、Clin. Appl. Immunol. Rev., 第 1 巻、315 - 330 頁、2001 において記載された技術を用いて、フローサイトメトリーによって決定され得る。本方法は、III 型赤血球の増加によって反映されるように、溶血性疾患に罹患した患者において溶血を低減し得る。好ましくは、患者における III 型赤血球レベルの、全赤血球数の 25% 以上の増加が達成され、より好ましくは患者における III 型赤血球レベルの、全赤血球数の 50% 以上の増加が達成され、最も好ましくは患者における III 型赤血球レベルの、全赤血球数の 75% 以上の増加が達成される。

20

30

【0050】

PNH または他の溶血性疾患に関連する 1 種以上の症状を低減する方法も、本開示の範囲内である。そのような症状としては、例えば腹痛、疲労、呼吸困難および不眠が挙げられる。症状は、赤血球の溶解の直接的結果であり得 (例えば、血色素尿、貧血、疲労、低い赤血球数等)、またはその症状は患者の血流における低い一酸化窒素 (NO) レベルから起こり得る (例えば、腹痛、勃起不全、嚥下障害、血栓症等)。40% 以上の PNH III 型顆粒球クローンを有するほとんど全ての患者が、血栓症、腹痛、勃起不全、および嚥下障害を有することが最近報告され、高い溶血率を示唆する (Moyo ら、British J. Haematol., 126: 133 - 138 (2004) を参照のこと)。

【0051】

特に有用な実施態様において、本方法は、1 マイクロリットルあたり 40,000 を超える (再生不良性患者)、好ましくは 1 マイクロリットルあたり 75,000 を超える、最も好ましくは 1 マイクロリットルあたり 150,000 を超える血小板数を有する患者において、PNH または他の溶血性疾患に関連する 1 種以上の症状の低減を提供する。他の実施態様において、本方法は、患者の全赤血球含有量のうち PNH III 型赤血球の割合が 10% 以上である、好ましくは 25% 以上である、最も好ましくは 50% を超える患者において、PNH または他の溶血性疾患に関連する 1 種以上の症状の低減を提供する。さらに他の実施態様において、本方法は、1 リットルあたり 80×10^9 を超える、より好ましくは 1 リットルあたり 120×10^9 を超える、最も好ましくは 1 リットルあたり 150×10^9 を超える網状赤血球数を有する患者において、PNH または他の溶血性疾

40

50

患に関連する１種以上の症状の低減を提供する。上記で引用された、最も好ましい範囲の患者は、活性な骨髓を有し、そして適当な数の赤血球を生成する。PNHまたは他の溶血性疾患に罹患した患者において、赤血球は１種以上の方法で不完全であるが（例えばGPI欠損）、本方法は、そのような細胞を補体の活性化から起こる溶血から保護するのに特に有用である。従って、好ましい範囲内の患者が、本方法から最も利益を得る。

【0052】

１つの局面において、疲労を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、１種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および／または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。疲労の低減とは、人が疲労に悩まされる時間が、約２５％またはそれ以上低減されることを意味する。疲労は貧血の存在時でも血色素尿が解決した時に弱まるので、疲労は血管内溶血に関連すると考えられる症状である。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は疲労を低減する。上記で述べたIII型赤血球、網状赤血球および血小板の好ましい範囲内の患者が、本方法から最も利益を得る。

10

【0053】

別の局面において、腹痛を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、１種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および／または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。腹痛の低減とは、人が腹痛に悩まされる時間が、約２５％またはそれ以上低減されることを意味する。腹痛は、患者の自然なレベルのハプトグロビンが、血管内溶血の結果として血流中に放出される全ての遊離ヘモグロビンを処理できず、NOの除去および腸の失調症および痙攣を引き起こすことから起こる症状である。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流中の遊離ヘモグロビンの量を低減し、それによって腹痛を低減する。上記で述べたIII型赤血球、網状赤血球および血小板の好ましい範囲内の患者が、本方法から最も利益を得る。

20

【0054】

別の局面において、嚥下障害を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、１種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および／または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。嚥下障害の低減は、人が嚥下障害発作を有する時間が、約２５％またはそれ以上低減されることを意味する。嚥下障害は、患者の自然なレベルのハプトグロビンが、血管内溶血の結果として血流中に放出される全ての遊離ヘモグロビンを処理できず、NOの除去および食道の痙攣を引き起こすことから起こる症状である。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流中の遊離ヘモグロビンの量を低減し、それによって嚥下障害を低減する。上記で述べたIII型赤血球、網状赤血球および血小板の好ましい範囲内の患者が、本方法から最も利益を得る。

30

【0055】

さらに別の局面において、勃起不全を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、１種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および／または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。勃起不全の低減とは、人が勃起不全に悩まされる時間が、約２５％またはそれ以上低減されることを意味する。勃起不全は、血管内溶血の結果として血流中に放出された遊離ヘモグロビンによるNOの除去に関連すると考えられる症状である。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流中の遊離ヘモグロビンの量を低減し、それによって血清のNOレベルを増加させ、そして勃起不全を低減する。上記で述べたIII型赤血球、網状赤血球および血小板の好ましい範囲内の患者が、本方法から最も利益を得る。

40

【0056】

さらに別の局面において、血色素尿を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、１種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および／または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。血色素尿の低減とは、人が赤色、茶色、または暗色の尿を有する回数の低減を意味し、ここでその低減

50

は典型的には約 25 % またはそれ以上である。血色素尿は、患者の自然なレベルのハプトグロビンが、血管内溶血の結果として血流中に放出される全ての遊離ヘモグロビンを処理できないことから起こる症状である。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流および尿中の遊離ヘモグロビンの量を低減し、それによって血色素尿を低減する。非常に驚くべきことに、血色素尿の低減は急速に起こる。上記で述べた III 型赤血球、網状赤血球および血小板の好ましい範囲内の患者が、本方法から最も利益を得る。

【0057】

さらに別の局面において、血栓症を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、1 種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および / または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。血栓症の低減は、人が血栓症発作を有する時間が、約 25 % またはそれ以上低減されることを意味する。血栓症は、血管内溶血の結果として血流中に放出された遊離ヘモグロビンによる NO の除去、および / または血小板の終末補体による活性化を引き起こす、血小板表面の CD59 の欠如に関連すると考えられる症状である。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流中の遊離ヘモグロビンの量を低減し、それによって血清の NO レベルを増加させ、そして血栓症を低減する。それに加えて、補体の障害は、血小板の終末補体による活性化および血栓症を防止する。血小板および内皮細胞上の C5a レセプターを介して血小板凝集を誘導し得る C5a も、本方法によって障害される。

【0058】

血栓症は、遊離ヘモグロビンによる NO の除去、循環血小板の表面における終末補体障害の欠如、および細胞フリーのヘムによる内皮表面における変化を含み、病因論において多因子性であると考えられる。遊離ヘモグロビンの血管内放出が、小血管の血栓症に直接寄与し得る。NO は、血小板凝集を障害し、凝集した血小板の分解を誘導し、そして血小板の接着を障害することが示されてきた。逆に、ヘモグロビンによる NO の除去、またはアルギニン代謝の障害による NO 生成の低減は、血小板凝集の増加を引き起こす。PNH 血小板また、終末補体インヒビター CD59 を欠き、そして複数の研究が、終末補体 (C5b-9) の血小板への沈着が、膜の小胞生成および微小胞の生成を引き起こすことを示した。微小胞は、凝固成分 Va、Xa 因子またはプロトロンビナーゼ複合体の生成の場として作用する。これらの粒子も、PNH における血栓症の起源に寄与し得ると考えられる。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流中の遊離ヘモグロビンの量を低減し、それによって血清の NO レベルを増加させ、そして血栓症を低減する。それに加えて、C5 において補体を障害することは、血小板および / または内皮細胞の C5b-9 および C5a による活性化を防止する。

【0059】

特に有用な実施態様において、特に 1 マイクロリットルあたり 40,000 を超える、好ましくは 1 マイクロリットルあたり 75,000 を超える、最も好ましくは 1 マイクロリットルあたり 150,000 を超える血小板数を有する患者において、本方法は血栓症を低減する。他の実施態様において、本方法は、被験体の全赤血球含有量のうち PNH III 型赤血球の割合が 10 % 以上、好ましくは 25 % 以上、より好ましくは 50 % を超える、最も好ましくは 75 % を超える患者において、血栓症を低減する。さらに他の実施態様において、本方法は、1 リットルあたり 80×10^9 を超える、より好ましくは 1 リットルあたり 120×10^9 を超える、最も好ましくは 1 リットルあたり 150×10^9 を超える網状赤血球数を有する患者において、輸血血栓症を低減する。

【0060】

さらに別の局面において、貧血を低減する方法が企図され、その方法は、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に、1 種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および / または活性をブロックする化合物を投与する工程を含む。貧血の低減は、人が貧血を有する時間が、約 25 % またはそれ以上低減されることを意味する。溶血性疾患における貧血は、赤血球量の損失に起因する血液の酸素を運ぶ能力の低減から起こる。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は、赤血球レベルが増加するのを助け、それ

10

20

30

40

50

によって貧血を低減する。

【0061】

別の局面において、補体感受性ⅠⅠⅠ型赤血球の割合、そして従って溶血性疾患に罹患した患者における全赤血球数を増加させる方法が企図される。患者のRBC数を増加させることによって、疲労、貧血および患者の輸血に対する必要性が低減される。輸血の低減は、輸血の頻度の低減、輸血される血液ユニットの量の低減、または両方の低減であり得る。

【0062】

溶血性疾患に罹患した患者において赤血球数を増加させる方法は、1種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を、溶血性疾患に罹患した患者に投与する工程を含む。特に有用な実施態様において、本方法は、溶血性疾患に罹患した患者、特に1マイクロリットルあたり40,000を超える、好ましくは1マイクロリットルあたり75,000を超える、最も好ましくは1マイクロリットルあたり150,000を超える血小板数を有する患者において赤血球数を増加させる。他の実施態様において、本方法は、被験体の全赤血球含有量のうちPNHⅠⅠⅠ型赤血球の割合が10%以上、好ましくは25%以上、より好ましくは50%を超える、最も好ましくは75%を超える、溶血性疾患に罹患した患者において赤血球数を増加させる。さらに他の実施態様において、本方法は、1リットル当たり 80×10^9 を超える、より好ましくは1リットル当たり 120×10^9 を超える、最も好ましくは1リットル当たり 150×10^9 を超える網状赤血球数を有する、溶血性疾患に罹患した患者において赤血球数を増加させる。いくつかの実施態様において、本開示の方法は、約50%の輸血頻度の減少を、典型的には約70%の輸血頻度の減少を、より典型的には約90%の輸血頻度の減少を引き起こし得る。

【0063】

さらに別の局面において、本開示は、化合物を被験体に投与することによって、溶血性疾患に罹患した被験体を、より輸血に非依存性に、または輸血非依存性にする方法を企図し、その化合物は、1種以上の補体成分に結合する化合物、1種以上の補体成分の生成をブロックする化合物、および1種以上の補体成分の活性をブロックする化合物からなる群から選択される。当業者が認識するように、赤血球の正常なライフサイクルは約120日である。赤血球の長い半減期を考慮して、輸血非依存性の評価のためには、6ヶ月またはそれ以上の処置が必要である。何人かの患者において、赤血球の120日間のライフサイクルを大きく超えて、輸血非依存性が12ヶ月またはそれ以上、ある場合には2年以上、維持され得ることが、予期せず見出された。特に有用な実施態様において、本方法は、溶血性疾患に罹患した患者、特に1マイクロリットルあたり40,000を超える、好ましくは1マイクロリットルあたり75,000を超える、最も好ましくは1マイクロリットルあたり150,000を超える血小板数を有する患者において、輸血に対する依存性の減少または輸血非依存性を提供する。他の実施態様において、本方法は、被験体の全赤血球含有量のうちPNHⅠⅠⅠ型赤血球の割合が10%以上、好ましくは25%以上、より好ましくは50%を超える、最も好ましくは75%を超える、溶血性疾患に罹患した患者において、輸血に対する依存性の減少または輸血非依存性を提供する。さらに他の実施態様において、本方法は、1リットル当たり 80×10^9 を超える、より好ましくは1リットル当たり 120×10^9 を超える、最も好ましくは1リットル当たり 150×10^9 を超える網状赤血球数を有する、溶血性疾患に罹患した患者において、輸血に対する依存性の減少または輸血非依存性を提供する。

【0064】

PNHまたは他の何らかの溶血性疾患を有する患者において一酸化窒素(NO)レベルを増加させる方法も、本開示の範囲内である。NOレベルを増加させるこれらの方法は、1種以上の補体成分に結合し、または他の方法でその生成および/または活性をブロックする化合物を、溶血性疾患を有する、または感受性の被験体に投与する工程を含む。低いNOレベルは、PNHまたは他の溶血性疾患に罹患した患者において、血管内溶血の結果

として血流中に放出された遊離ヘモグロビンによるNOの除去の結果として起こる。赤血球の溶解を低減することによって、本方法は血流中の遊離ヘモグロビン量を低減し、それによって血清のNOレベルを増加させる。特に有用な実施態様において、NOの欠損に起因する症状の解決によって証明されるように、NOのホメオスタシスは回復する。

【実施例】

【0065】

(実施例)

11人の患者が、抗C5抗体のPNHおよびそれに伴う症状に対する効果を評価するための治療トライアルに参加した。PNH患者は、輸血依存性および溶血性であった。12ヶ月以内に4回またはそれ以上の輸血の履歴で、患者を輸血依存性と規定した。患者のプール内の輸血数の中央値は、過去12ヶ月で9回であった。過去12ヶ月に使用された輸血ユニット数の中央値は、患者プールに対して24であった。

10

【0066】

4週間の過程で、11人の患者はそれぞれ、毎週600mgの抗C5抗体の静脈内注射を約30分間受けた。その研究で使用された特定の抗C5抗体は、エクリズマブであった。患者は1週間後に900mg、次いで900mgのエクリズマブを隔週で受けた。研究の最初の12週間は、パイロットスタディを構成した。最初の急性期12週間研究が終了した後、全ての患者は全部で64週間行われた延長研究に参加した。11人のうち10人の患者が、全部で2年間行われた延長研究に参加した。

【0067】

20

抗C5抗体処置のPNH III型赤血球(「RBC」)に対する効果を試験した。「PNH型」は、細胞表面に発現したGPIで固定されたタンパク質の濃度を指す。I型は正常な発現、II型は中間の発現、およびIII型は細胞表面にGPIアンカータンパク質の発現を有さない。GPI欠損細胞の割合を、Richardsら、Clin. Appl. Immunol. Rev. 第1巻、315-330頁、2001において記載された様式で、フローサイトメトリーによって決定する。処置前の状態と比較して、PNH III型赤血球は、延長研究の間に50%以上増加した。全赤血球の36.7%であった研究前の平均値から、58.4%のIII型赤血球の64週の平均値への増加は、溶血が急激に減少したことを示す。下記の表1を参照のこと。エクリズマブ治療は、PNH III型RBCを、補体による溶解から保護し、細胞の生存を延長した。このPNHに影響された細胞の保護は、トライアルの全ての患者において、輸血の必要性、発作、および溶血全体を低減した。

30

【0068】

【表 1】

表 1
PNH細胞集団
全ての患者におけるエクリズマブ処置の前および後

	PNH細胞の割合 (%)			
PNH細胞型	ベースライン	12週	64週	p-値 ^a
III型RBC	36.7 +/- 5.9	59.2 +/- 8.0	58.4 +/- 8.5	0.005
II型RBC	5.3 +/- 1.4	7.5 +/- 2.1	13.2 +/- 2.4	0.013
III型WBC	92.1 +/- 4.6	89.9 +/- 6.6	91.1 +/- 5.8	N.S.
III型血小板	92.4 +/- 2.4	93.3 +/- 2.8	92.8 +/- 2.6	N.S.

10

20

^aベースラインから64週までの平均値の変化の比較

2年間の延長研究の過程で、完全なGPI結合タンパク質の欠損を有するPNH赤血球（III型赤血球）は、36.7%から58.9%の平均値へ（ $p = 0.001$ ）、処置期間の間に連続的に増加し、一方部分的に欠損したPNH赤血球（II型）は5.3%から8.7%に増加した（ $p = 0.01$ ）ことが見出された。エクリズマブ治療の間にいずれの患者においても、PNH好中球の割合に付随した変化はなく、PNH赤血球の割合の増加は、PNHクローンそれ自身の变化より、溶血および輸血の低減によるものであったことを示す。

【0069】

乳酸デヒドロゲナーゼレベル（「LDH」）に対する抗C5抗体処置の効果を、11人の患者全てで測定した。LDHは、ピルビン酸および乳酸の相互変換を触媒する。赤血球はグルコースを乳酸へ代謝し、それは血中へ放出され、そして肝臓によって取り込まれる。LDHレベルは、溶血の客観的指標として使用される。LDHレベルは、処置前レベルと比較して、80%以上減少した。LDHレベルは、処置前の平均値3111U/Lから、パイロットスタディの間に594U/Lの平均値へ、そして64週後に622U/Lの平均値へ減少した（64週の比較に関して $p = 0.002$ ；図1Aおよび1Bを参照のこと）。

30

【0070】

同様に、赤血球溶血の別のマーカーであるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）レベルは、ベースライン平均値の76IU/Lから、処置12週および64週の間にそれぞれ26IU/Lおよび30IU/Lに減少した（64週の比較で $p = 0.02$ ）。ハプトグロブリン、ヘモグロビン、およびビリルビンのレベル、および網状赤血球数は、64週の処置期間の間に研究前の値から有意に変化しなかった。

40

【0071】

発作の発生率を測定し、そして処置前レベルと比較した。本開示において使用される発作は、1-10のスケールで6またはそれ以上の比色定量レベルを有する暗色尿の出現として規定される。図2は、処置前および処置中にPNHを有する患者において血色素尿の発作の出現をモニターするために考案された、尿色スケールを示す。処置前レベルと比較して、発作発生率のパーセントは、エクリズマブ処置前の1ヶ月あたり患者あたり3.0

50

発作から、最初の12週間に1ヶ月あたり患者あたり0.1発作、および64週の処置の間に1ヶ月あたり患者あたり0.2発作まで、93%低減された(図3を参照のこと)(図3($p < 0.001$))。

【0072】

11人の患者のうち9人における血清溶血活性は、約 $35 \mu\text{g/ml} \sim 350 \mu\text{g/ml}$ の範囲の平衡状態におけるエクリズマブのトラフレベルで、64週の処置期間中、完全にブロックされた。延長研究の間に、2人の患者が、一貫して補体をブロックするのに必要なエクリズマブのレベルを維持しなかった。この血清溶血活性におけるブレークスルーは、14日の投与間隔の最後の2日間に起こり、そのパターンは複数の投与の間に繰り返された。患者の一人において、図4で見られるように、補体阻害のブレークスルーは、血色素尿、嚥下障害、およびLDHおよびASTの上昇を引き起こし、それは血清溶血活性の回復と関連していた。次の投与において、症状は解決し(図5)、そして900mgを14日ごとから900mgを12日ごとへの投与間隔の短縮が、補体コントロールの回復を引き起こし、それは両方の患者において64週までの延長研究にわたって維持された。この患者は、嚥下障害および血色素尿の24時間の回復を示した。14日から12日への投与間隔の短縮が、両方の患者に関して、延長研究の残りの間、エクリズマブレベルを $35 \mu\text{g/ml}$ より上に維持し、そして血清溶血活性を有効にそして一貫してブロックするのに十分であった。

10

【0073】

患者の輸血に対する必要性も、エクリズマブによる処置によって低減された。図6aは、血球減少症の患者に関して、抗C5抗体による処置前および処置中の、1ヶ月あたり患者あたりに必要な輸血ユニットの数を比較し、一方図6bは、非血球減少症の患者に関して、抗C5抗体による処置前および処置中の、1ヶ月あたり患者あたりに必要な輸血ユニットの数を比較する。輸血に対する必要性の有意な減少が、グループ全体において注目され(平均輸血率は、処置前1年の間に1ヶ月あたり患者あたり2.1ユニットから、最初の12週間に1ヶ月あたり患者あたり0.6ユニット、およびあわせた64週の処置期間中に1ヶ月あたり患者あたり0.5ユニットまで減少した)、非血小板減少症の患者が最も利益を得た。実際、正常な血小板数(1マイクロリットルあたり150,000)を有する非血小板減少症の患者のうち4人が、64週間の処置中に輸血非依存性になった。

20

【0074】

エリスロポエチン(EPO)と組み合わせて投与されたエクリズマブの効果も、血小板減少症患者で評価した。EPO(NeoRecormon(登録商標)、Roche Pharmaceuticals, Basal, Switzerland)を、18,000 IUの量で、研究の23週から初めて1週間に3回投与した。図7に示すように、この患者に必要な輸血の頻度は、有意に低減され、そしてすぐに停止した。

30

【0075】

2年間の延長研究に関して、最初の3ヶ月の研究から11人の患者のうち10人が、1週間おきに900mgのエクリズマブを受け続けた。(1人の患者は、23ヶ月後にエクリズマブ処置を中止した。)11人の患者のうち6人が、正常な血小板を有しており(骨髓機能不全の臨床的証拠なし)、一方11人のうち5人が低い血小板を有していた。23ヵ月後にエクリズマブ処置を中止した患者に関して、血管内溶血はエクリズマブによってうまくコントロールされたが、その患者はエリスロポエチン処置の後でさえ輸血を受け続けた。この患者は、エクリズマブ治療の開始時に $30 \times 10^9 / \text{l}$ より低い血小板数で最も重症の形成不全を有しており、継続する輸血は、おそらく根底にある骨髓機能不全の結果であったことを示唆する。

40

【0076】

2年間の延長研究の結果はまた、患者の輸血必要性において、統計学的に有意な減少が存在したことも示した。3人の患者は、2年間の処置期間全体の間、輸血非依存性のままであり、そして4人の血球減少症の患者は輸血非依存性になり、3人はEPO(NeoRecormon(登録商標))による処置の後になった。輸血必要性の減少は、良好な骨

50

髄の予備力を有する患者において、最も明白であることが見出された。

【0077】

薬力学的レベルをエクリズマブの投与量によって測定および記録した。エクリズマブの薬力学的分析を、標準的な全ヒト血清補体溶血アッセイにおいて、患者血清サンプルのニワトリ赤血球を溶解する能力を測定することによって決定した。簡単には、患者サンプルまたはヒトコントロール血清 (Quidel、San Diego、CA) を、ゼラチンペロナル緩衝化生理食塩水 (GVB2+、Advanced Research Technologies、San Diego、CA) で、40% vol/vol に希釈し、そして各ウェルの血清の最終濃度が20%であるように、96ウェルプレートに3組加えた。次いでプレートを室温でインキュベートし、一方ニワトリ赤血球 (Lampire Biologics、Malvern、PA) を洗浄した。ニワトリ赤血球を、抗ニワトリ赤血球ポリクローナル抗体 (0.1% vol/vol) を加えることによって感作した。次いで細胞を洗浄し、そしてGVB2+緩衝液に再懸濁した。ニワトリ赤血球 (2.5×10^6 細胞 / 30 μ L) を、ヒトコントロール血清または患者サンプルを含むプレートに加え、そして37℃で30分間インキュベートした。各プレートは、さらに6つのウェルの同様に調製したニワトリ赤血球を含み、そのうち4つのウェルをブランクとして2mMのEDTAを含む20%血清とインキュベートし、そして2つのウェルを自然発生的な溶血のネガティブコントロールとしてGVB2+緩衝液単独とインキュベートした。次いでプレートを遠心し、そして上清を新しい平底96ウェルプレートへ移した。ヘモグロビンの放出を、マイクロプレートリーダーを用いて、OD415nmで決定した。溶血パーセントを、以下の式を用いて決定した：

【0078】

【表2】

$$\text{溶血パーセント} = 100 \times \frac{(\text{OD患者サンプル} - \text{ODブランク})}{(\text{ODヒト血清コントロール} - \text{ODブランク})}$$

薬力学のグラフ (図8)、生理学的効果の研究は、時間につれた血清溶血活性のパーセンテージ (すなわち細胞溶解のパーセンテージ) を示す。細胞溶解は、エクリズマブ処置中、患者の大部分で、正常血清補体活性の20%以下まで劇的に低減された。2人の患者が、補体活性のブレークスルーを示したが、投与間隔を12日に短縮することによって、補体阻害が永続的に回復した (図4を参照のこと)。

【0079】

生活の質の問題の改善も、European Organization for Research and Treatment of Cancer Core (http://www.eortc.be) 質問表 (「EORTC QLQ-C30」) を用いて評価した。参加している患者のそれぞれが、エクリズマブ処置前および処置中にQLQ-C30質問表を完成した。全体的な健康状態、身体的機能、役割機能、感情機能、認知機能、疲労、疼痛、呼吸困難および不眠において、総合的な改善が観察された (図9を参照のこと)。

【0080】

2年間の研究における患者は、PNHに関係する有害な症状の減少を経験した。例えば、図10で述べるように、エクリズマブの投与前にそれらの症状を報告した患者において、エクリズマブの投与後、腹痛、嚥下障害、および勃起不全の減少が示された。

【0081】

本発明の好ましいおよび他の実施態様が本明細書中で記載されたが、さらなる実施態様が、本発明の範囲から離れることなく、当業者によって認められ得る。

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1A】図1Aは、PNH患者の抗C5抗体による処置中に測定した溶血の生化学的パ

10

20

30

40

50

ラメーターを報告する。

【図1B】図1Bは、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルに対する抗C5抗体による処置の効果をグラフで示す。

【図2】図2は、PNH患者における血色素尿の発作の出現をモニターするために考案された尿色素スケールを示す。

【図3】図3は、処置前の率と比較した、患者の発作率に対するエクリズマブ処置の効果のグラフである。

【図4】図4は、PNH患者の尿サンプル、および溶血、症状、および補体を完全にブロックするために適当な薬力学に対する本方法の、直接および正の効果を反映する、血色素尿、嚥下障害、LDH、AST、薬物動態学（PK）および薬力学（PD）を示す。

【図5】図5は、時間に対して血色素尿に対する抗C5抗体の投与スケジュールの効果をグラフで示す。

【図6】図6aおよび図6bは、抗C5抗体による処置前および処置中の、患者あたり1ヶ月あたりに必要な輸血ユニットの数を比較するグラフである：図6aは血球減少症患者を示す；および図6bは非血球減少症患者を示す。

【図7】図7は、抗C5抗体およびエリスロポエチン（EPO）を投与することによる、血小板減少症患者のマネージメントを示す。

【図8】図8は、抗C5抗体の薬力学をグラフで示す。

【図9】図9は、生活の質の問題に取り組む、抗C5治療レジメ中に完了したEuropean Organization for Research and Treatment of Cancerの質問事項（「EORTC-QLQ-C30」）の結果の表である。

【図10】図10は、PNHに関する有害な症状に対する抗C5抗体処置の効果を示す表である。

【図1A】

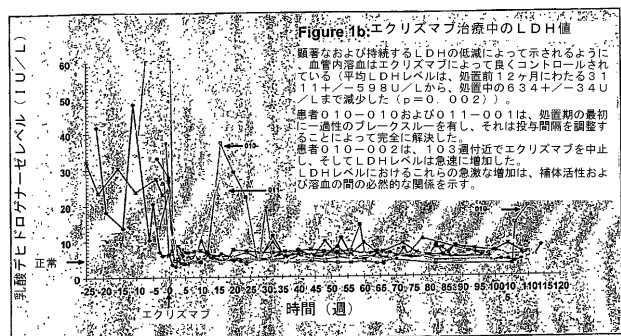
Figure 1A.
エクリズマブ処置中の溶血の生化学的パラメーター

生化学的パラメーター	正常範囲	分析の時点			p値 ^a
		処置前 ^b	12週	64週	
LDH (U/L)	150-480	3110.7 ± 588.4	594.0 ± 31.7	622.4 ± 41.1	0.002
AST (U/L)	10-40	76.2 ± 16.0	26.2 ± 2.3	30.1 ± 3.2	0.02
ハプトグロビン (g/L)	0.5-2	<0.05	<0.06	0.14 ± 0.07 ^c	N.S. ^d
ヘモグロビン (g/dL)	11.5-18	10.0 ± 0.4	10.3 ± 0.4	10.4 ± 0.4	N.S.
ビリルビン	3-15	25.9 ± 4.3	28.2 ± 4.4	28.7 ± 4.0	N.S.
網状赤血球 (% ^{10⁶})	20-80	161.4 ± 25.9	191.2 ± 23.6	186.6 ± 21.8	N.S.

^a 処置前から64週までの平均値の比較から。
^b ベースラインの平均値を示すASTを抜いて、網状赤血球は下のハプトグロビンであった（＜0.06 g/L）。1人の患者は0.69 g/Lの値を有していた。
^c 11人の患者のうち10人は、網状赤血球は下のハプトグロビンであった（＜0.06 g/L）。1人の患者は0.69 g/Lの値を有していた。
^d 有意でない。

【図1B】

Figure 1b



【図 2】

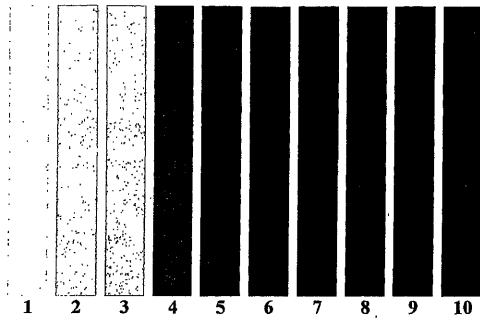
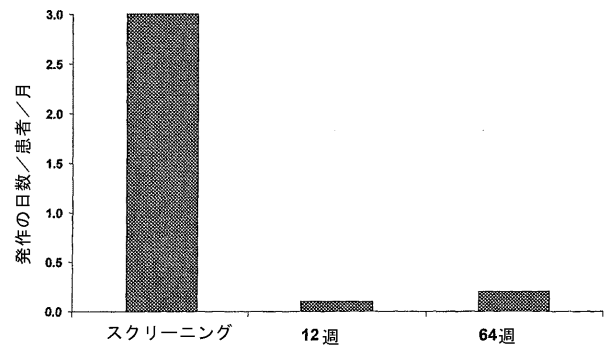


Figure 2

【図 3】

Figure 3.

発作率に対するエクリズマブの効果 (n=8)

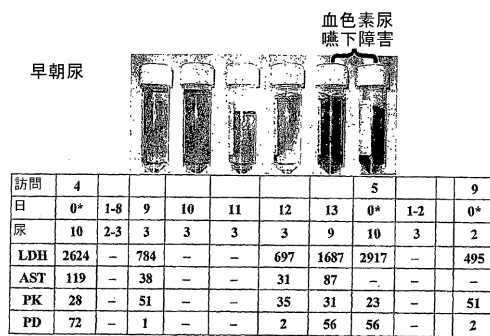


バーは、スクリーニング期間（エクリズマブ処置前）、およびエクリズマブ処置の最初の12週間および64週間全体の、発作率（患者あたり1ヶ月あたりの発作数）を示す。処置前の尿スコアが不注意で回収されなかったか（2人の患者）、または人工的に着色された尿を生ずる鉄キレート化剤が延長研究の間に投与された（1人の患者）か、いずれかのために、3人の患者は分析に含まれなかった。

【図 4】

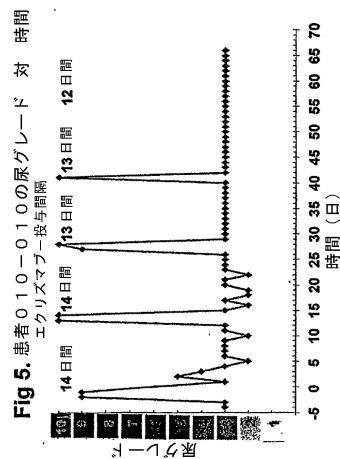
Figure 4.

補体ブレイクスルーの分析



*エクリズマブの用量

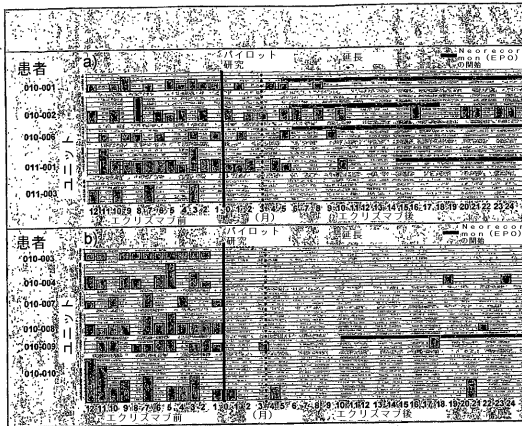
【図 5】



【図 6】

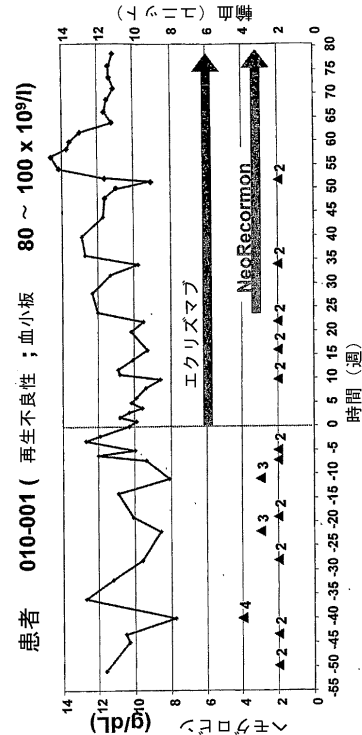
Figure 6.

(a) 血球減少症患者および(b) 非血球減少症患者
におけるエクリズマブ前および後の輸血されたユニット



【図 7】

Figure 7 エリスロポエチンによる血小板減少症の患者のマネージメント



エクリズマブによって低減された輸血およびエクリズマブおよびエリスロポエチン (NeoRecormon 18,000U 3x/週) の組み合わせによる輸血非依存性

【図 8】

Figure 8.

投与前および後のエクリズマブ薬力学

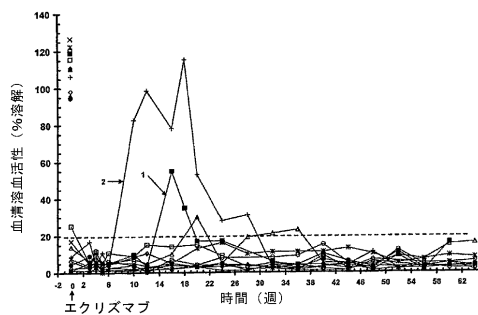


図8は、抗体で前もって感作されたニワトリ赤血球を溶解する血清の能力によって決定される、64週間の処置期間中の血清溶血活性 (P.D.) を示す。補体が有効に阻害されていると考えられる溶血活性のパークセンテージ (≤20%) を、破線で示す。20%より高いトランプ血清溶血活性値を示した2人の患者を同定する (患者1および2)。

【図 9】

Figure 9.

投与前および後のエクリズマブ薬力学

ドメイン (a)	平均ベースラインスコア (b)	64週のベースラインからの変化 (c)	p 値 (d)
全体的な健康状態	56.1	13.8	0.009
身体的機能	70.9	14.3	<0.001
感情的機能	70.5	12.5	<0.001
役割機能	66.7	14.5	0.003
認知機能	77.3	10.3	0.001
疲労	47.5	-17.8	<0.001
呼吸困難	39.4	-16.6	0.002
不眠	30.3	-8.2	0.031
疼痛	21.2	-8.2	0.023
便秘	3.0	4.1	<0.001

a) 生活の質を、European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30の手段を用いて評価した
b) 数字は、線形に転換したスコアの平均値を示す
c) 値は、最小二乗法平均を示す。全体的な健康状態および機能スケールに関して、正の変化が改善を示し、一方症状スケールに関しては、負の変化が改善を示す
d) 値は、訪問を固定した結果、患者を無作為な結果、そしてベースラインを共変動とした混合共分散分析モデル由来である。

【図 10】

Figure 10.
エクリズマブ前および2年後の症状

患者	エクリズマブ前			エクリズマブ後		
	腹痛	嘔下障害	勃起不全	腹痛	嘔下障害	勃起不全
010-001	4～8週に1回	4～8週に1回	4～8週に1回	なし	なし	なし
010-002	なし	なし	—	なし	なし	—
010-003	週に1回	週に1回	週に1回	なし	なし	なし
010-004	4～6週に1回	なし	—	なし	なし	—
010-006	なし	なし	なし	なし	なし	なし
010-007	なし	少なくとも4週に1回	—	なし	なし	—
010-008	なし	10週に1回	10週に1回	なし	なし	時々
010-009	なし	なし	なし	なし	なし	なし
010-010	4週に1回	4週に1回	なし	なし	2年間で2回の発現*	なし
011-001	なし	なし	—	なし	なし	—
011-003	なし	なし	—	なし	なし	—

*この患者は、溶血および症状の再発を伴う補体阻害の一過性のプレークスルーを経験した。投与頻度を12日間に増加させることが、完全な補体阻害を再確立し、そしてさらなる症状を防止した。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/03225
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 39/395(2006.01) USPC: 424/133.1,145.1 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) U.S. : 424/133.1, 145.1 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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FITCH, J.C. et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. Circulation. December 1999. Vol. 100, No. 25, pages 2499-2506, see entire document.	1-69, 102-118, 136-239, 240-277
A,P	Database STN, Abstract #ECR40, HILL, A. et al. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. December 2005. Vol. 90, No. 12 Suppl., see entire abstract.	70-101
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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	"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
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"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 27 June 2006 (27.06.2006)		Date of mailing of the international search report 26 JUL 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer F. Pierre Vanderveg Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/03225

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
EAST, Medline, Embase, Scisearch

TERMS: complement, C5, h5G1.1, hemolytic, dysphagia, erectile dysfunction, thrombosis, abdominal

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 1/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
	A 6 1 P	7/02	

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

(72) 発明者 ベル , レオナルド
 アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 5 2 5 , ウッドブリッジ , タンプルブルック ロード
 5 9

(72) 発明者 ローター , ラッセル ピー .
 アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 7 1 2 , プロスペクト , ブルー トレイル ドライブ
 2 5

F ターム(参考) 4C085 AA13 AA14 BB11 CC22 CC23 DD62 EE01