



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099275  
(43) 공개일자 2024년06월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2869 (2013.01)  
A61P 9/12 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7015704
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월11일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년05월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/077908
- (87) 국제공개번호 WO 2023/064769  
국제공개일자 2023년04월20일
- (30) 우선권주장  
63/254,447 2021년10월11일 미국(US)

- (71) 출원인  
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버  
로드 777
- (72) 발명자  
던 마이클  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내  
키쓰카트 아론  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내  
올렌초크 벤자민 아담  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
- (74) 대리인  
장훈

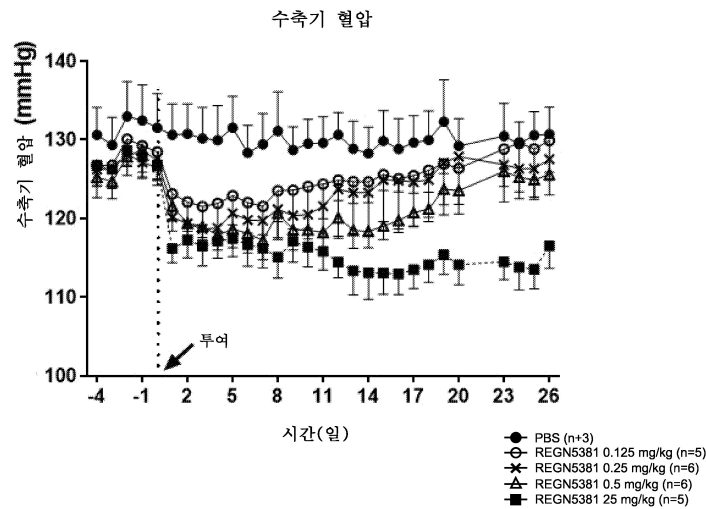
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 항-NPR1 항체를 투여하여 혈류역학적 변화를 일으키는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 대상체에서 혈압을 낮추거나 혈류역학적 변화를 일으키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 대상체에게 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)의 효능제(예를 들어, 효능제 항-NPR1 항체)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/75 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 질환이 심부전, 고혈압 및 만성 신장 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 3

대상체에서 혈압을 낮추는 방법으로서, (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 혈압이 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압 및 맥압으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 5

대상체에서 혈류역학적 변화를 일으키는 방법으로서, (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 혈류역학적 변화가 정맥압, 좌심실 이완기말 압력(LVEDP) 및/또는 동맥 맥압(PP)의 감소인, 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 정맥압의 감소가 중심 정맥압(CVP)의 감소인, 방법.

#### 청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 노 배설량 및 전신 장기 관류가 투여에 의해 영향을 받지 않는, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체의 심박수(HR)가 증가하는, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 함유된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서 HCDR1이 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖고, HCDR2가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 가지며, HCDR3이 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖고, LCDR1이 서열 번호 6의 아미노산 서열을 가지며, LCDR2가 VAS의 아미노산 서열을 갖고, LCDR3이 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 중쇄가 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 경쇄가 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 중쇄가 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하고 상기 경쇄가 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 저용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 대상체의 체중의 약 0.031 내지 약 25mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 1mg 내지 약 200mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 대상체에게 정맥내, 피하, 피내, 복강내, 또는 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 단일 용량으로서 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 제2 치료제가 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 동시에 또는 별도로 투여되는, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 고혈압을 앓는, 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 대상체는 경증 고혈압을 앓는, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 26**

대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 27**

대상체에서 혈압을 낮추는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, NPR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 28**

대상체의 혈류역학적 변화를 일으키는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**발명의 분야**

[0001]

본 개시내용은 대상체에게 NPR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하는 방법, 혈압을 낮추는 방법, 및 혈류역학적 변화를 일으키는 방법에 관한 것이다.

[0002]

**관련 출원에 대한 상호-참조**

[0003]

본 출원은 2021년 10월 11일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/254,447호에 대한 우선권 및 이익을 주장하는 PCT 국제 특허 출원으로서 2022년 10월 11일에 출원되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0004]

**서열 목록 XML에 대한 참조**

[0005]

본 출원은 XML 형식의 서열 목록을 포함한다. XML 파일은 본원에 참고로 포함된다. 2022년 10월 7일에 생성된 상기 XML 목록의 이름은 40848\_0111WOU1\_SL.xml이며 크기는 9,933바이트이다.

[0006]

**배경 기술**

[0007]

나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)은 구아노신 트리포스페이트의 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)로의 세포내 전환을 매개하는 막-결합 구아닐레이트 사이클라제이다(Martinez-Rumayor, *et al.*, 2008 *Am J Cardiol* 101(3a):3-8). NPR1은 신장, 혈관, 부신, 및 뇌를 포함하여 광범위하게 발현된다(Yancy, *et al.*, 2017 *Circulation* 136(6):e137-e161). NPR1 효능작용은 혈관내 용적, 혈관이완, 나트륨 이노, 및 이노에 대한 cGMP-매개 효과를 통해 전신 혈압(BP)의 변화를 초래한다.

[0008]

NPR1은 심장 호르몬인 심방 나트륨 이노 펩티드(ANP) 및 뇌 나트륨 이노 펩티드(BNP)에 의해 활성화되며, 이들은 프로펩티드(proANP 및 proBNP)로서 합성되어 심방 및/또는 심실 심근에 위치한 분비 과립 내에 심장에 의해 저장된다(Martinez Rumayor 2008). 증가된 압력 또는 신경 호르몬 자극에 의해 유도된 스트레치에 반응하여 방출시, proANP 및 proBNP는 생물학적 활성 ANP 및 BNP로 효소적으로 절단된다. 순환으로부터 이러한 펩티드의

제거는 주로 네프릴리신(neprilysin)을 포함한 기질 메탈로프로테이나제에 의한 분해를 통해 및 나트륨 이노 펩티드 제거 수용체인 NPR3를 통해 발생한다(Martinez Rumayor 2008). 나트륨 이노 펩티드는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 억제와 함께 이노 및 나트륨 이노의 조절에 중요한 역할을 하며, 이들의 효과는 국소 및 전신 혈류역학의 조절로 절정에 달한다. 나트륨 이노 펩티드를 분해하는 메탈로프로테아제인 네프릴리신의 억제는 나트륨 이노 펩티드의 제거를 감소시키며 심부전을 갖는 환자에서 연구되어 왔다. 네프릴리신 억제는 내인성 ANP 및 BNP의 증가를 야기하며, 이는 결국 NPR1 활성을 자극한다.

[0009] NPR1에 대한 단클론 항체는 1995년에 Kitano 등에 의해 처음 기술되었다(*Immunol. Lett.* 47: 215-22). 활성화 또는 효능제 항-NPR1 항체는, 예를 들어, 미국 특허/공개 제9090695호 및 제20160168251호, 및 제W02010065293호에 개시되어 있다. 높은 친화도로 NPR1 단백질에 특이적으로 결합하여 이를 활성화하는 완전 인간 항체는 예를 들어 고혈압, 비만 및 심부전의 예방 및 치료에 중요할 수 있다.

**발명의 내용**

[0010] REGN5381은 내인성 리간드 ANP 및 BNP의 존재 및 부재 둘 다에서 NPR1에 결합하여 활성화하는 인간 면역글로블린 G4-기반 단클론 항체(mAb)이다. 직접적으로 NPR1을 통한 신호전달은 다른 나트륨 이노 경로 치료에서 볼 수 있는 많은 생리학적 반응을 복제할 수 있다. REGN5381은 NPR1의 직접 효능제이며, 네프릴리신 억제제, 사쿠비트릴(sacubitril) 및 발사르탄(valsartan)의 조합 또는 재조합 BNP 펩티드 네시리타이드(nesiritide)와 같은 현재 치료법에 비해 이의 장시간 효과는 지속적인 혈류역학적 조절 및 심장 부하 감소를 제공할 수 있다. 본원에 나타난 바와 같이, REGN5381은 정상 혈압의 원격 측정된 수컷 시노몰구스 원숭이(비-인간 영장류(NHP))에서 전신 BP의 예측 가능하고 지속적인 감소를 유도하였다. 따라서, REGN5381은 심부전, 고혈압 및 만성 신장 질환을 포함한 변경된 혈류역학과 관련된 질환의 치료를 위해 본원에서 고려된다.

[0011] 중요하게도, REGN5381 투여는 전형적으로 저혈압과 관련된 가능한 부정적인 효과를 동반하지 않으면서 다른 알려진 제제에 비해 지속적인 혈압의 감소를 초래한다. 결과적으로, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 덜 빈번하게 투여될 수 있다.

[0012] 하나의 측면에서, 본 개시내용은 (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 양태에서, 질환은 심부전, 고혈압, 및 만성 신장 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 혈압을 낮추는 방법을 제공한다. 추가의 양태에서, 혈압은 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압, 및 맥압으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0014] 여전히 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 혈류역학적 변화를 일으키는 방법을 제공한다. 추가의 양태에서, 혈류역학적 변화는 정맥압, 좌심실 이완기말 압력(LVEDP), 및/또는 동맥 맥압(PP)의 감소이다. 여전히 추가의 양태에서, 정맥압의 감소는 중심 정맥압(CVP)의 감소이다.

[0015] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 뇨 배설량 및 전신 장기 관류는 투여에 의해 영향을 받지 않는다.

[0016] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 대상체의 심박수(HR)가 증가한다.

[0017] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 함유된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0018] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서 HCDR1은 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖고, HCDR2는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 가지며, HCDR3는 서열 번호 5의 아미노산 서열을 가진다.

노산 서열을 갖고, LCDR1은 서열 번호 6의 아미노산 서열을 가지며, LCDR2는 VAS의 아미노산 서열을 갖고, LCDR3은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는다.

- [0019] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다.
- [0020] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0021] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0022] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0023] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 저 용량으로 투여된다.
- [0024] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체의 체중의 약 0.031 내지 약 25mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0025] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 1mg 내지 약 200mg의 용량으로 투여된다.
- [0026] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체에게 정맥내, 피하, 피내, 복강내, 또는 근육내로 투여된다.
- [0027] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 용량으로서 대상체에게 투여된다.
- [0028] 특정 양태에서, 본 개시내용에 따른 방법은 대상체에게 추가의/제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 양태에서, 추가의 치료제는 알도스테론 길항제, 알파-아드레날린성 차단제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 세동맥 혈관확장제, 자율 신경절 혈관확장제, 베타-아드레날린성 차단제, 카테콜아민-고갈 교감신경 차단제, 중추 알파-2 아드레날린성 효능제, 칼슘 채널 차단제, 이노제, 레닌 억제제, 항-응고제, 항-혈소판제, 콜레스테롤 저하제, 혈관확장제, 디기탈리스, 수술, 이식형 장치, 항-종양 요법, 인슐린, GLP1 효능제, 메트포르민, 투석, 골수 자극제, 혈류여과, 생활습관 교정, 식이 보조제, 및 당업계에 알려진 임의의 다른 약물 또는 요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, 추가의 치료제는, NPR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 관련된 임의의 가능한 부작용(들)이 발생한다면, 이러한 부작용(들)을 상쇄하거나 감소시키는 것을 돕는 제제일 수 있다. 특정 양태에서, 추가의 치료제는 조성물에 수반하여 또는 별도로 투여된다. 특정 양태에서, 제2 치료제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 수반하여 또는 별도로 투여된다.
- [0029] 본 개시내용에 따른 방법의 특정 양태에서, 대상체는 고혈압이다. 하나의 양태에서, 대상체는 경증 고혈압이다. 하나의 양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0030] 하나의 측면에서, 본 개시내용은 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 NPR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 대상체에서 혈압을 낮추는데 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0032] 여전히 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 대상체에서 혈류역학적 변화를 일으키는데 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0033] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하기 위한, 대상체에서 혈압을 낮추기 위한, 및/또는 대상체에서 혈류역학적 변화를 일으키기 위한 약제의 제조에 있어서의 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도를 제공한다.
- [0034] 다른 양태들은 뒤따르는 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0035]

**도 1a 내지 1e**는 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스에서 혈압 및 심박수에 대한, 즉 (**도 1a**) 수축기 혈압, (**도 1b**) 이완기 혈압, (**도 1c**) 맥압, (**도 1d**) 심박수, 및 (**도 1e**) 평균 동맥압에 대한 REGN5381의 효과를 보여준다. 원격 측정된 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스를 동일한 체중의 5개 그룹으로 무작위 배정하고 표 3에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 피하 주사를 제공하였다. 인산염 완충 염수(PBS)를 대조군으로 사용하였다. 모든 값은 평균 ± SEM, 그룹당 n=3-6이다.

**도 2**는 7일차 REGN5381 혈청 농도를 보여준다. 원격 측정된 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스를 동일한 체중의 5개 그룹으로 무작위 배정하고 표 1에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 피하 주사를 제공하였다. 인산염 완충 염수를 대조군으로 사용하였다. 연구 7일차에 혈액을 수집하고, REGN5381 농도를 평가하였다. 모든 값은 평균 ± SEM, 그룹당 n=5-6이다.

**도 3a 내지 3d**는 원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이에서 혈압 및 심박수에 대한 저용량의 REGN5381의 효과를 보여준다: (**도 3a**) 수축기 혈압 - 기준선으로부터의 변화; (**도 3b**) 이완기 혈압 - 기준선으로부터의 변화; (**도 3c**) 심박수 - 기준선으로부터의 변화; (**도 3d**) 평균 동맥 혈압 - 기준선으로부터의 변화. 원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이를 동일한 체중의 4개 그룹으로 무작위 배정하고 표 4에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 정맥내 주사를 제공하였다. 수축기 혈압, 이완기 혈압, 심박수 및 평균 동맥압은 투여 전 43시간부터 투여 후 48시간까지 그래픽으로 표시된다. 원격 측정 데이터는 1시간 빈(1-hour bins)으로 표시되며, 회색 영역은 12시간 암 주기(dark cycle)를 나타낸다. 모든 값은 평균 ± SEM, 그룹당 n=4-7이다.

**도 4a 및 4b**는 중심 정맥압의 REGN5381-관련 급성 감소가 반사성 빈맥 반응과 상관관계가 있음을 보여준다. **도 4a**는 기준선 중심 정맥압으로부터의 개별적인 변화를 보여주고, **도 4b**는 중심 정맥압과 심박수의 변화 사이의 상관관계를 보여준다. 11 내지 13개월령의 수컷 비글 개를 마취하고 심혈관 혈류역학 데이터 및 뇨 수집을 위해 장치화하였다. 동물은 각각 염수(n=6), 10mg/kg 발사르탄(n=4) 또는 25mg/kg REGN5381(n=6)의 단일 IV 볼루스를 제공받았다. 좌심실 및 전신 압력 파형을 각 동물에 대해 투여 전(기준선 측정용) 및 투여 후 4시간 모니터링 기간 동안 수집하였다. (**도 4a**) 투여 후 첫 시간에 걸친 각 개별 동물에 대한 기준선 중심 정맥압(CVP)으로부터의 변화가 나타내어져 있다; 각 선은 한 마리의 개별 동물을 나타낸다. (**도 4b**) 기준선 CVP로부터의 변화와 기준선 심박수(HR)로부터의 변화 사이의 상관관계가 투여 후 15분 시점에서 각 동물에 대해 도시된다; 각 기호는 한 마리의 개별 동물을 나타낸다.

**도 5**는 REGN5381이 좌심실 이완기말 압력의 급성 감소를 유도한다는 것을 보여준다. 11 내지 13개월령의 수컷 비글 개를 마취하고 심혈관 혈류역학 데이터 및 뇨 수집을 위해 장치화하였다. 동물은 각각 염수 (n=6), 10mg/kg 발사르탄(n=4) 또는 25mg/kg REGN5381(n=6)의 단일 IV 볼루스를 제공받았다. 좌심실 및 전신 압력 파형을 각 동물에 대해 투여 전(기준선 측정용) 및 투여 후 4시간 모니터링 기간 동안 수집하였다. 투여 후 첫 시간에 걸친 각 치료 그룹에 대한 기준선 좌심실 이완기말 압력(LVEDP)으로부터의 평균 변화가 나타내어져 있다. 데이터는 그룹 평균 ± 평균의 표준 오차로서 표현된다.

**도 6a 및 도 6b**는 REGN5381이 동맥압의 변화를 유도하지 않음을 보여준다. **도 6a**는 기준선 평균 동맥압으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 6b**는 기준선 동맥 맥압으로부터의 평균 변화를 보여준다. 11 내지 13개월령의 수컷 비글 개를 마취하고 심혈관 혈류역학 데이터 및 뇨 수집을 위해 장치화하였다. 동물은 각각 염수(n=6), 10mg/kg 발사르탄(n=4) 또는 25mg/kg REGN5381(n=6)의 단일 IV 볼루스를 제공받았다. 좌심실 및 전신 압력 파형을 각 동물에 대해 투여 전(기준선 측정용) 및 투여 후 4시간 모니터링 기간 동안 수집하였다. (**도 6a**) 투여 후 첫 시간에 걸친 각 치료 그룹에 대한 기준선 평균 동맥압(MAP)으로부터의 평균 변화가 나타내어져 있다. (**도 6b**) 투여 후 첫 시간에 걸친 각 치료 그룹에 대한 기준선 동맥 맥압(PP)으로부터의 평균 변화가 나타내어져 있다. 데이터는 그룹 평균 ± 평균의 표준 오차로 표현된다.

**도 7**은 실시예 5에 기재된 연구의 파트 A 및 B에 대한 연구 흐름도를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0036]

본 방법을 기술하기 전에, 이러한 방법 및 조건이 상이할 수 있으므로, 본 개시내용이 특정 방법 및 기재된 실험 조건에 제한되지 않음을 이해해야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 특정 양태를 기술하기 위한 목적일 뿐이며, 본 개시내용의 범위가 첨부된 특허청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에 제한하려는 의도는 아

님을 이해해야 한다.

- [0037] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 통상의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료는 이하에 설명된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0038] 혈류역학적 변화를 일으키는 방법
- [0039] 본원에는 (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환을 치료하는 방법이 개시되어 있다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 본원에 기재된 항체와 같은 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 인해 대상체에서 변경된 혈류역학과 관련된 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상 또는 적응증의 중증도를 감소 또는 개선하는 것을 지칭한다. 상기 용어는 질환의 진행 억제 또는 증상/적응증의 악화 억제를 포함한다. 상기 용어는 또한 질환의 긍정적인 예후를 포함하며, 즉 대상체는 본 개시내용의 항체와 같은 치료제의 투여시 질환이 없을 수 있거나 질환이 감소되었을 수 있다. 하나의 양태에서, 증상 또는 적응증은 대상체의 혈압을 지칭한다. 치료제는 이하에서 추가로 논의되는 바와 같이, 대상체에게 치료적 용량으로 투여될 수 있다.
- [0041] 변경된 혈류역학과 관련된 질환은 예를 들어 심혈관 질환, 죽상경화성 경동맥 협착증, 심부전, 뇌졸중, 고혈압 및 만성 신장 질환을 포함한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 어구 "변경된 혈류역학"은 혈류의 변화를 지칭한다. 혈류의 변화는 심박수, 박출량, 심박출량, 전신 혈관 저항 및 혈압 중 하나 이상의 변화를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 변경된 혈류역학은 정맥압, 좌심실 이완기말 압력(LVEDP), 및/또는 동맥 맥압(PP)의 감소의 형태이다. 정맥압의 감소는 중심 정맥압(CVP)의 감소일 수 있다.
- [0043] 또한, 본원에는 (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 혈압을 낮추는 방법이 개시되어 있다.
- [0044] 본원에서 사용되는 어구 "혈압"은 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압(동맥압/시간 곡선하 면적을 심장 주기 지속시간으로 나눈 값) 및 맥압(수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이) 중 어느 하나를 지칭할 수 있다. 혈압을 측정하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 혈압은 수은 밀리미터(mm Hg) 단위로 측정되며 통상적으로 이완기 (혈액) 압력에 대한 수축기 (혈액) 압력으로 표현된다. 측정 방법은 청진법, 오실로메트릭, 초음파, 핑거 컵 방법을 포함한다. 이것은 일반적으로 예를 들어 디지털 혈압 모니터 또는 혈압계를 사용하여 측정될 수 있다.
- [0045] 본원에는 (i) 수축기 혈압(SBP)이 100mm Hg 내지 140mm Hg 또는 135mm Hg 내지 160mm Hg인 대상체를 선택하는 단계; 및 (ii) 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 혈류역학적 변화를 일으키는 방법이 추가로 개시된다.
- [0046] 본원에서 사용되는 어구 "혈류역학적 변화"는 혈류의 변화를 지칭한다. 혈류의 변화는 심박수, 박출량, 심박출량, 전신 혈관 저항 및 혈압 중 하나 이상의 변화를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 혈류역학적 변화는 정맥압, 좌심실 이완기말 압력(LVEDP), 및/또는 동맥 맥압(PP)의 감소이다. 정맥압의 감소는 중심 정맥압(CVP)의 감소일 수 있다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 고혈압과 같은 NPR1-관련 질환 또는 장애의 개선, 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 동물, 바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 인간을 지칭한다. 상기 용어는 이러한 질환 또는 장애를 가지고 있거나 가질 위험이 있는 인간 대상체를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 정상 혈압이다. 일부 양태에서, 대상체는 경증 고혈압이고 그외에는 건강하다. 일부 양태에서, 대상체는 고혈압이고 그외에는 건강하다. 일부 양태에서, 대상체는 고혈압 또는 경증 고혈압이다.
- [0048] 고혈압은 스펙트럼 상에 존재하며, 일부 양태에서, 수축기 혈압(SBP)  $\geq 100$  mm Hg 및  $\leq 140$  mm Hg 및 이완기 혈

압(DBP)  $\geq 60$  mm Hg 및  $\leq 90$  mm Hg로 정의되고, 일부 양태에서, 수축기 혈압(SBP)  $\geq 130$  mm Hg 및  $\leq 165$  mm Hg 및 이완기 혈압 (DBP)  $\geq 60$  mm Hg 및  $\leq 100$  mm Hg으로 정의된다. 정상 혈압 vs. 경증 고혈압 vs. 고혈압인 대상체는 당업계의 숙련가들에 의해 인식된다.

[0049] 특정 양태에서, 본원의 방법은 저용량의 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "저용량"은 대상체의 체중의  $\leq 5\text{mg/kg}$ 인 항체의 용량을 지칭한다. 특정 양태에서, 상기 용어는 1mg 내지 200mg인 항체의 용량을 지칭한다. 특정 양태에서, 이러한 저용량의 투여는 이를 필요로 하는 대상체에서 24시간 내지 최대 56일까지 지속되는 혈압의 저하를 유도한다.

[0050] 항-NPR1 항체 및 이의 항원-결합 단편

[0051] 본원에 개시된 방법은 NPR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여함을 포함한다. "특이적으로 결합한다" 또는 이와 유사한 용어는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 항원과 생리학적 조건하에서 비교적 안정한 복합체를 형성하는 것을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 맥락에서 사용되는 바와 같이, NPR1에 "특이적으로 결합하는" 항체는, 표면 플라즈몬 공명 분석에서 측정하여, NPR1 또는 이의 일부에 약 500nM 미만, 약 300nM 미만, 약 200nM 미만, 약 100nM 미만, 약 90nM 미만, 약 80nM 미만, 약 70nM 미만, 약 60nM 미만, 약 50nM 미만, 약 40nM 미만, 약 30nM 미만, 약 20nM 미만, 약 10nM 미만, 약 5nM 미만, 약 4nM 미만, 약 3nM 미만, 약 2nM 미만, 약 1nM 미만 또는 약 0.5nM 미만의  $K_D$ 로 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 인간 NPR1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 (비-인간) 종으로부터의 NPR1 분자와 같은 다른 항원에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 인간 NPR1과 결합하는 항체는 또한 원숭이 및 개 NPR1과 교차-반응한다.

[0052] 본원에 기재된 바와 같이, NPR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)의 효능제이다(예를 들어, 효능제 항-NPR1 항체이다). 본원에 사용된 "활성화 항체" 또는 "효능제 항체"(또는 "NPR1 활성을 증가시키거나 강화하는 항체" 또는 "활성화된 형태를 안정화시키는 항체")는 NPR1에 대한 이의 결합이 NPR1의 적어도 하나의 생물학적 활성의 활성화를 초래하는 항체를 지칭하기 위한 것이다. 예를 들어, 본원의 방법은 투여시 전신 혈압을 감소시킬 수 있는 NPR1에 특이적으로 결합하는 효능제 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 이항화 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩티드 쇠, 즉 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)로 구성된 면역글로불린 분자(즉, "완전 항체 분자") 뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM) 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하기 위한 것이다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역("HCVR" 또는 " $V_H$ ") 및 중쇄 불변 영역(도메인  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  및  $C_{H3}$ 으로 구성됨)으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역("LCVR 또는 " $V_L$ ") 및 경쇄 불변 영역( $C_L$ )으로 구성된다.  $V_H$  및  $V_L$  영역은 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 초가변성 영역으로 더 세분화될 수 있으며, 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 보다 보존된 영역과 산재되어 있다. 각  $V_H$  및  $V_L$ 는 다음의 순서로 아미노 말단에서 카복시 말단까지 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 개시내용의 특정 양태에서, 항체(또는 이의 항원-결합 단편)의 FR은 인간 생식계열 서열과 동일할 수 있거나, 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 둘 이상의 CDR의 병행 분석(side-by-side analysis)에 기초하여 정의될 수 있다.

[0054] 하나 이상의 CDR 잔기의 치환 또는 하나 이상의 CDR의 생략도 가능하다. 항체는 결합을 위해 하나 또는 두 개의 CDR을 생략할 수 있다고 과학 문헌에 기술되어 있다. Padlan 등(1995 FASEB J. 9:133-139)은 공개된 결정 구조에 기초하여 항체와 이의 항원 사이의 접촉 영역을 분석하였으며, CDR 잔기의 약 1/5 내지 1/3만이 실제로 항원과 접촉한다는 결론을 내렸다. Padlan은 또한 하나 또는 두 개의 CDR이 항원과 접촉하는 아미노산을 갖지 않는 다수의 항체를 발견하였다(참조; Vajdos, *et al.*, 2002 *J Mol Biol* 320:415-428).

[0055] 항원과 접촉하지 않는 CDR 잔기는, 분자 모델링에 의해 및/또는 경험적으로, Chothia CDR 외부에 있는 Kabat CDR의 영역으로부터 이전 연구에 기반하여 확인할 수 있다(예를 들어 CDRH2에서 잔기 H60-H65는 종종 필요하지 않음). CDR 또는 이의 잔기(들)가 생략되면, 이것은 통상적으로 다른 인간 항체 서열의 상응하는 위치를 차지하는 아미노산 또는 이러한 서열의 컨센서스로 치환된다. CDR 내의 치환을 위한 위치 및 치환할 아미노산도 경험적으로 선택할 수 있다. 경험적 치환은 보존적 또는 비-보존적 치환일 수 있다.

[0056] 본원에 기재된 완전 인간 항-NPR1 단클론 항체는 상응하는 생식계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인

의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용 가능한 생식계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래되는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 여기서 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 다른 인간 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본원에서 집합적으로 "생식계열 돌연변이"로 지칭된다). 당업계의 통상의 숙련가는, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식계열 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생산할 수 있다. 특정 양태에서,  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는 항체가 유래되는 원래의 생식계열 서열에서 발견되는 잔기로 역 돌연변이된다. 다른 양태에서, 단지 특정 잔기, 예를 들어, 단지 FR1의 처음 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기, 또는 단지 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계열 서열로 역 돌연변이된다. 다른 양태에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계열 서열(즉, 항체가 원래 유래되는 생식계열 서열과는 상이한 생식계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 본 개시내용에 사용되는 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에서 둘 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 여기서 특정 개별 잔기는 특정 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 반면, 원래의 생식계열 서열과는 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 일단 수득되면, 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 포함하는 항체 및 항원-결합 단편은 하나 이상의 원하는 특성, 예를 들어 결합 특이성 개선, 결합 친화성 증가, 길항 생물학적 특성 개선 또는 강화, 면역원성 감소 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편은 본 개시내용 내에 포함된다.

[0057] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 하나의 변이체를 포함하는 완전 인간 항-NPR1 단클론 항체를 사용한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 하나에 대하여, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 항-NPR1 항체를 사용할 수 있다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체", 또는 "완전 인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기술된 인간 mAb는 예를 들어 CDR에서 및 특히 CDR3에서 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, *시험관내*에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 *생체내에서* 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체", 또는 "완전 인간 항체"는 다른 포유류 중 (예를 들어, 마우스)의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 FR 서열에 이식된 mAb를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 상기 용어는 비-인간 포유류에서, 또는 비-인간 포유류의 세포에서 재조합적으로 생산되는 항체를 포함한다. 상기 용어는 인간 대상체로부터 단리되거나 생성된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "재조합체"는, 예를 들어, DNA 스플라이싱 및 유전자이식 발현을 포함하는 재조합 DNA 기술로서 당업계에 공지된 기술 또는 방법에 의해 생성, 발현, 단리 또는 수득된 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 상기 용어는 비-인간 포유류(유전자이식 비-인간 포유류, 예를 들어, 유전자이식 마우스 포함) 또는 세포(예를 들어, CHO 세포) 발현 시스템에서 발현되거나 재조합형 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체를 지칭한다.

[0060] 본원에서 사용되는 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등의 용어는 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 자연적으로 발생하는, 효소적으로 수득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 항체의 "항원-결합 단편", 또는 "항체 단편"이라는 용어는 NPR1 단백질에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다.

[0061] 특정 양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 항체 단편은 리간드 또는 치료 모이어티("면역접합체"), 제2 항-NPR1 항체, 또는 NPR1-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한 임의의 다른 치료 모이어티에 접합될 수 있다.

[0062] "실질적 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"이라는 용어는, 핵산 또는 이의 단편을 지칭할 때, 다른 핵산(또는 이의 상보적 가닥)과의 적절한 뉴클레오티드 삽입 또는 결실과 최적으로 정렬될 때, 아래에 논의된 바와 같이 FASTA, BLAST 또는 GAP와 같은 잘 알려진 서열 동일성 알고리즘에 의해 측정하여 뉴클레오티드 염기의 적어도 약 90%, 및 보다 바람직하게는 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%에서 뉴클레오티드 서열 동일성이 있음을

나타낸다. 기준 핵산 분자에 대한 실질적 동일성을 갖는 핵산 분자는, 특정한 경우에, 기준 핵산 분자에 의해 암호화된 폴리펩티드와 동일하거나 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 암호화할 수 있다.

[0063] 폴리펩티드에 적용되는 용어 "실질적 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은 2개의 펩티드 서열이, 예를 들어 디폴트 갭 가중치를 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬될 때, 적어도 90% 서열 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 공유하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 지닌 측쇄(R 그룹)를 갖는 다른 아미노산 잔기로 치환되는 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우, 유사성의 퍼센트 또는 정도는 치환의 보존적 성질을 보정하기 위해 상향 조정될 수 있다. 이러한 조정을 하기 위한 수단은 당업계의 숙련자들에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Pearson, (1994) *Methods Mol. Biol.* 24:307-331]을 참조하며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 유사한 화학적 특성을 지닌 측쇄를 갖는 아미노산 그룹의 예는 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파르테이트 및 글루타메이트, 7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 그룹은 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파르테이트, 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 대체는 본원에 참고로 포함된 문헌[Gonnet, *et al.*, (1992) *Science* 256: 1443-45]에 개시된 PAM250 로그-우도 행렬에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "적당히 보존적인" 대체는 PAM250 로그-우도 행렬에서 음수가 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0064] 폴리펩티드에 대한 서열 유사성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존적 아미노산 치환을 포함한 다양한 치환, 결실 및 기타 변형에 할당된 유사성 측정치를 사용하여 유사한 서열을 일치시킨다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는 상이한 종의 유기체로부터의 상동 폴리펩티드와 같이 밀접하게 관련된 폴리펩티드 사이 또는 야생형 단백질과 이의 뮤테인 사이에서 서열 상동성 또는 서열 동일성을 결정하기 위해 디폴트 파라미터를 사용하는 GAP 및 BESTFIT과 같은 프로그램을 포함한다. 예를 들어 GCG 버전 6.1을 참조한다. 폴리펩티드 서열은 또한 FASTA를 사용하여 디폴트 또는 권장 파라미터와 비교할 수 있다: GCG 버전 6.1의 프로그램. FASTA(예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는 질의 및 검색 서열 사이의 최상의 중첩 영역들의 정렬 및 서열 동일성 퍼센트를 제공한다(Pearson (2000) *supra*). 본 개시내용의 서열을 상이한 유기체로부터의 다수의 서열을 포함하는 데이터베이스와 비교할 때 또 다른 바람직한 알고리즘은 디폴트 파라미터를 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어 문헌[Altschul, *et al.*, (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 and (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402]을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0065] 특별히 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 2개의 면역글로불린 중쇄 및 2개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는 항체 분자(즉, "완전 항체 분자") 및 이의 항원-결합 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등의 용어는 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 자연적으로 발생하는, 효소적으로 수득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 항체의 "항원-결합 단편", 또는 "항체 단편"이라는 용어는 NPR1 단백질에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fv 단편, dAb 단편, CDR을 함유하는 단편, 또는 단리된 CDR을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 용어 "항원-결합 단편"은 다중-특이적 항원-결합 분자의 폴리펩티드 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어, 항체 가변 및 (임의로) 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 소화 또는 재조합 유전 공학 기술과 같은 임의의 적절한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나, 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 용이하게 이용 가능하거나, 또는 합성될 수 있다. DNA는, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적절한 구성으로 배열하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실하거나 등을 위해 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용함으로써 서열분석 및 조작될 수 있다.

[0066] 항원-결합 단편의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')<sub>2</sub> 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv (scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역(예를 들어, CDR3 펩티드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR))을 모방하는 아미노산 잔기로 구성된 최소 인식 단위, 또는 한정된 FR3-

CDR3-FR4 펩티드. 다른 조작된 분자, 예를 들어 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(SMIP), 및 상어 가변 IgNAR 도메인도 본원에서 사용되는 "항원-결합 단편"이라는 표현 내에 포함된다.

[0067] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 프레임 내에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다.  $V_L$  도메인과 연관된  $V_H$  도메인을 갖는 항원-결합 단편에서,  $V_H$  및  $V_L$  도메인은 임의의 적절한 배열로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고  $V_H - V_H$ ,  $V_H - V_L$  또는  $V_L - V_L$  이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체성  $V_H$  또는  $V_L$  도메인을 함유할 수 있다.

[0068] 특정 양태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적 구성은 다음을 포함한다: (i)  $V_H - C_H1$ ; (ii)  $V_H - C_H2$ ; (iii)  $V_H - C_H3$ ; (iv)  $V_H - C_H1 - C_H2$ ; (v)  $V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3$ ; (vi)  $V_H - C_H2 - C_H3$ ; (vii)  $V_H - C_L$ ; (viii)  $V_L - C_H1$ ; (ix)  $V_L - C_H2$ ; (x)  $V_L - C_H3$ ; (xi)  $V_L - C_H1 - C_H2$ ; (xii)  $V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3$ ; (xiii)  $V_L - C_H2 - C_H3$ ; 및 (xiv)  $V_L - C_L$ . 위에 열거된 예시적인 구성들 중 임의의 것을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접 연결될 수 있거나, 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 이는 단일 폴리펩티드 분자 내의 인접하는 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 가요성 또는 반-가요성 결합을 초래한다. 더욱이, 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편은 서로 및/또는 하나 이상의 단량체성  $V_H$  또는  $V_L$  도메인과 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의한) 비공유 결합(non-covalent association)으로 상기 열거된 가변 및 불변 도메인 구성 중 어느 하나의 동종-이량체 또는 이종-이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0069] 완전 항체 분자와 마찬가지로, 항원-결합 단편은 단일-특이적 또는 다중-특이적(예를 들어, 이종-특이적)일 수 있다. 항체의 다중-특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이종-특이적 항체 형식을 포함하는 임의의 다중-특이적 항체 형식은 당업계에 이용 가능한 통상적인 기술을 사용하여 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하도록 맞출 수 있다.

[0070] 특정의 예시적인 양태에 따르면, 항-NPR1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 전문이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제US 20200123263호에 제시된 항-NPR1 항체 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR), 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 특정의 예시적인 양태에서, 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다. 특정 양태에 따르면, 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서 HCDR1은 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3는 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 VAS의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 1을 포함하는 HCVR 및 서열 번호 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정 양태에서, 본 개시내용의 방법은 항-NPR1 항체의 사용을 포함하고, 여기서 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항-NPR1 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 예시적인 항체는 REGN5381로 알려진 완전 인간 항-NPR1 항체이다.

[0071] 특정 예시적인 양태에 따르면, 본 개시내용의 방법은 REGN5381 또는 이의 생물학적 등가물의 사용을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 등가물(bioequivalent)"은 이의 흡수율 및/또는 흡수 정도가 단일 용량 또는 다중 용량의 유사한 실험 조건하에서 동일한 몰 용량으로 투여될 때 기준 항체(예를 들어, REGN5381)와 유의한

차이를 보이지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물인 항-NPR1 항체 또는 NPR1-결합 단백질 또는 이의 단편을 지칭한다. 본 개시내용의 맥락에서, 용어 "생물학적 등가물"은 NPR1에 결합하고 안전성, 순도 및/또는 효능과 관련하여 REGN5381과 임상적으로 의미있는 차이를 갖지 않는 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0072] 본 개시내용의 특정 양태에 따르면, 항-인간 NPR1, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 1에 대해 90%, 95%, 97% 또는 98%의 서열 동일성을 갖는 HCVR을 포함한다.

[0073] 본 개시내용의 특정 양태에 따르면, 항-인간 NPR1, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 2에 대해 90%, 95%, 97% 또는 98%의 서열 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다.

[0074] 본 개시내용의 특정 양태에 따르면, 항-인간 NPR1, 또는 이의 항원-결합 단편은 5개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR을 포함한다. 본 개시내용의 특정 양태에 따르면, 항-인간 NPR1, 또는 이의 항원-결합 단편은 2개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0075] 서열 동일성은 당업계에서 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다(예를 들어, GAP, BESTFIT, 및 BLAST).

[0076] 본 개시내용은 또한 혈압을 낮추거나 혈류역학적 변화를 일으키기 위한 방법에서의 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도를 포함하며, 여기서 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것의 변이체를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본 개시내용에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것에 비해 예를 들어 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 사용을 포함한다.

[0077] 본 개시내용의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 다른 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 예를 들어, 제 US2012/0114659A1호에 제시된 항-NPR1 항체 중 임의의 것을 포함한다. 항-NPR1 항체를 동정하는 상기한 모든 간행물의 부분은 본원에 참고로 포함된다.

[0078] **치료적 투여 및 제형화**

[0079] 본원에 기술된 방법은 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시내용에 따른 약제학적(또는 "치료학적") 조성물은 개선된 이동, 전달, 내성 등을 제공하기 위해 제형에 혼입되는 적합한 담체, 부형제, 및 다른 제제와 함께 투여된다. 모든 제약 화학자에게 알려진 처방집(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA)에서 다수의 적절한 제형을 찾을 수 있다. 이들 제형은, 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예를 들어 LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌[*Powell, et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311*]을 참조한다.

[0080] 항체의 용량은 투여될 대상체의 연령 및 크기, 표적 질환, 상태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 상태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 지속기간이 조정될 수 있다. 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 용량으로서 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 초기 용량에 이어 초기 용량과 대략 동일하거나 그보다 적을 수 있는 양의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 또는 복수의 후속 용량으로서 투여될 수 있으며, 여기서 후속 용량은 적어도 1일 내지 3일; 적어도 1주일, 적어도 2주; 적어도 3주; 적어도 4주; 적어도 5주; 적어도 6주; 적어도 7주; 적어도 8주; 적어도 9주; 적어도 10주; 적어도 12주; 또는 적어도 14주까지 간격을 둔다. 특정 양태에서, 후속 용량(들)은 초기 용량 후 적어도 2주, 적어도 3주, 또는 적어도 4주에 투여된다. 추가의 양태에서, 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여로 인한 혈압의 강하는 초기 및 후속 용량의 투여 사이에 지속된다.

[0081] 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜 내의 캡슐화, 미립자, 마이크로캡슐, 돌연변이 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포내이입(receptor mediated endocytosis)은 공지되어 있으며 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다(예를 들어, 참조; Wu, *et al.*, (1987) *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432). 도입 방법은 피내, 경피, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼투스 주사에 의해, 상피 또는 점막 내막(예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고,

다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 소포, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다(예를 들어, Langer (1990) *Science* 249:1527-1533 참조).

[0082] 본원에 기술된 항체를 전달하기 위한 나노입자의 사용이 또한 본원에서 고려된다. 항체-접합된 나노입자는 치료 및 진단 용도 모두에 사용될 수 있다. 항체-접합 나노입자 및 제조 및 사용 방법은 본원에 참고로 포함된 문헌[Arruebo, M., *et al.*, 2009 ("Antibody-conjugated nanoparticles for biomedical applications" in *J. Nanomat.* Volume 2009, Article ID 439389, 24 pages, doi: 10.1155/2009/439389)에 상세히 기술되어 있다. 나노입자를 개발하여 표적 세포에 대한 약제학적 조성물에 함유된 항체에 접합할 수 있다. 약물 전달을 위한 나노입자는 또한, 예를 들어, 제US 8257740호, 또는 제US 8246995호에 기재되어 있으며, 각각은 전문이 본원에 포함된다.

[0083] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 하나의 양태에서, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적에 근접하여 배치될 수 있으며, 따라서 전신 용량의 단지 일부분만을 필요로 한다.

[0084] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 두개내, 복강내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사 가능한 제제는 공개적으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0085] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기로 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치가 본 개시내용의 약제학적 조성물을 전달하는데 용이하게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용 가능하거나 일회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 사용한다. 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트리지가 비어 있으면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기될 수 있고 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그후 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교체 가능한 카트리지 없다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보관된 약제 조성물로 미리 채워져 있다. 저장소에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0086] 유리하게는, 상기한 경구 또는 비경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량에 맞춰 적합한 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐, 주사제(앰플), 좌약 등을 포함한다. 함유되는 항체의 양은 일반적으로 단위 용량, 특히 주사 형태의 투여 형태당 약 5 내지 약 500mg 또는 약 1mg 내지 약 200mg이다.

[0087] **병용 요법**

[0088] 본 개시내용의 방법은 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 추가의 치료제 또는 요법과 병용하여 투여함을 포함한다. 병용 요법은 본원에 기술된 항체 또는 항체의 생물학적 활성 단편 및 이와 유리하게 병용될 수 있는 임의의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

[0089] 질환, 장애 또는 상태에 따라, 본원에 기술된 항체는 알도스테론 길항제(예를 들어, 에플레레논, 스피로노락톤), 알파-아드레날린성 차단제(예를 들어, 독사조신, 페녹시벤자민, 펜톨아민, 프라조신, 테라조신), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제(예를 들어, 베나제프릴, 캡토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페르도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 트란돌라프릴), 세동맥 혈관확장제(예를 들어, 하이드라진, 미녹시딜), 자율 신경절 혈관확장제(예를 들어, 메카밀아민), 베타-아드레날린성 차단제(아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔로롤, 비소프롤롤, 카르베딜롤, 카르테올롤, 에스몰롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 펜부테롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤), 카테콜아민-고갈 교감신경 차단제(예를 들어, 데세르피딘, 레세르핀), 중추 알파-2 아드레날린성 효능제(예를 들어, 클로니딘, 구아나벤즈, 구안파신, 메틸도파), 칼슘 채널 차단제(딜티아젯, 베라파밀, 암로디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 니카디핀, 니페디핀, 니솔디핀), 이노제(예를 들어, 부메타나이드, 에타크린산, 푸로세아미드, 토르세미드, 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 하이드로플루메티아지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 클로르탈리돈, 인다파미드, 메톨라존), 레닌 억제제(예를 들어, 알리스키렌), 항-응고제(예를 들어, 쿠마르딘, 다비가트란, 아픽사반), 항-혈소판제(예를 들어, 아스피린, 클로피도그렐), 콜레스테롤 저하제(예를 들어, 스타틴, PCSK9 억제제, 예를 들어 알리로쿠맙), 혈관확장제(예를 들어, 미녹시딜, 하이드랄라진, 니트레이트), 디기탈리스, 수술(예를 들어, 혈관성형술, 관상동맥 우회술, 심장 이식술), 이식형 장치(예를 들어, 관막 치환술, 제세동기 장치, 좌심실 보조 장치, 심박 조율기), 항-종양 요법(예를 들어, 화학요법제, 수술, 방사선, PD-1 억제제), 인슐린, GLP1 효능제(예를 들어, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 세마글루타이드), 메트포르민, 혈압을 증가시키는 제제, 투석, 골

수 자극제, 혈류여과, 생활습관 교정, 및 식이 보조제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "병용하여"는 추가의 치료적 활성 성분(들)이 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 전, 동시 또는 투여 후에 투여될 수 있음을 의미한다. "병용하여"라는 용어는 또한 항-NPR1 항체 및 제2 치료제의 순차적 또는 동시적 투여를 포함한다.

[0091] 추가의 치료적 활성 성분(들)은 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하기 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 성분이 제2 성분의 투여 1주일 전, 72시간 전, 60시간 전, 48시간 전, 36시간 전, 24시간 전, 12시간 전, 6시간 전, 5시간 전, 4시간 전, 3시간 전, 2시간 전, 1시간 전, 30분 전 또는 30분 미만 전에 투여된 경우, 제1 성분은 제2 성분 "전에" 투여된 것으로 간주될 수 있다. 다른 양태에서, 추가의 치료적 활성 성분(들)은 본 개시내용의 항-NPR1 항체의 투여 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 성분이 제2 성분의 투여 30분 후, 1시간 후, 2시간 후, 3시간 후, 4시간 후, 5시간 후, 6시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후, 48시간 후, 60시간 후, 72시간 후 또는 그 이상 후에 투여된 경우, 제1 성분은 제2 성분 "후에" 투여된 것으로 간주될 수 있다. 또 다른 양태에서, 추가의 치료적 활성 성분(들)은 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여와 동시에 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 목적상, "동시" 투여는, 예를 들어, 항-NPR1 항체 및 추가의 치료적 활성 성분을 단일 투여 형태로, 또는 서로 약 30분 이하 내에 대상체에게 투여되는 별도의 투여 형태로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 별도의 투여 형태로 투여되는 경우, 각각의 투여 형태는 동일한 경로를 통해 투여될 수 있다(예를 들어, 항-NPR1 항체 및 추가의 치료적 활성 성분 둘 다는 정맥내 등으로 투여될 수 있음); 대안적으로, 각각의 투여 형태는 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다(예를 들어, 항-NPR1 항체는 정맥내 투여될 수 있고, 추가의 치료적 활성 성분은 경구 투여될 수 있음). 어쨌든, 성분을 단일 투여 형태로, 동일한 경로에 의한 별개의 투여 형태로, 또는 상이한 경로에 의한 별개의 투여 형태로 투여하는 것은 모두 본 개시내용의 목적상 "동시 투여"로 간주된다. 본 개시내용의 목적상, 추가의 치료적 활성 성분의 투여 "전에", "동시에", 또는 "후에"(상기 용어들이 본원에서 정의되는 바와 같이) 항-NPR1 항체를 투여하는 것은 항-NPR1 항체를 추가의 치료적 활성 성분과 "병용하여" 투여하는 것으로 간주된다.

[0092] 투여량

[0093] 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여된 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양은, 일반적으로, 치료적 유효량이다. 본원에서 사용되는 어구 "치료적 유효량"은 투여되는 목적하는 효과를 생성하는 나트륨 이노펙티드 수용체 1(NPR1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양을 지칭한다. 특정 양태에서, 목적하는 효과는 대상체에서 혈압을 낮추는 것이다. 추가의 양태에서, 목적하는 효과는 저혈압과 관련된 부작용(메스꺼움, 현기증, 구토, 산소 부족, 심장 문제, 신장 손상, 실신(및 관련 손상), 운동 변화, 및 심지어 사망을 포함하지만 이에 제한되지 않음)을 초래하지 않으면서 대상체의 혈압을 낮추는 것이다.

[0094] 특정 양태에서, 투여량은 균일 용량(flat dose) 또는 중량-기반 용량으로 표현될 수 있다.

[0095] 특정 양태에서, 항-NPR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예를 들어 REGN5381의 치료적 유효량은 약 0.01mg 내지 약 500mg, 약 0.1mg 내지 약 400mg, 약 1mg 내지 약 300mg, 약 5mg 내지 약 250mg, 약 10mg 내지 약 200mg, 또는 약 5mg 내지 약 150mg의 항체일 수 있다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 항체의 양은 약 0.01mg, 약 0.05mg, 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 약 20mg, 약 21mg, 약 22mg, 약 23mg, 약 24mg, 약 25mg, 약 26mg, 약 27mg, 약 28mg, 약 29mg, 약 30mg, 약 31mg, 약 32mg, 약 33mg, 약 34mg, 약 35mg, 약 36mg, 약 37mg, 약 38mg, 약 39mg, 약 40mg, 약 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 350mg, 약 400mg, 약 450mg, 또는 약 500mg이다. 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 1mg 내지 약 200mg의 저 용량으로 투여된다.

[0096] 개별 용량 내에 포함된 항체의 양은 대상체 체중 킬로그램당 항체 밀리그램(즉, mg/kg)으로 표현될 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 항체는 대상체 체중의 약 0.0001 내지 약 50mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 항-NPR1 항체는 대상체의 체중의 약 0.1mg/kg 내지 약 25mg/kg의 용

량으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체 체중의 약 0.1mg/kg 내지 5mg/kg, 1mg/kg 내지 3mg/kg, 1mg/kg 내지 5mg/kg, 1mg/kg 내지 10mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg, 또는 10mg/kg의 용량의 항체의 투여를 포함한다. 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체의 체중의 약 0.031 내지 약 5mg/kg, 또는 약 5mg/kg 내지 약 25mg/kg의 용량으로 투여된다. 추가의 양태에서, 저용량의 항체 또는 항원-결합 단편이 대상체에게 투여된다. 하나의 양태에서, 저용량은 ≤ 약 5mg/kg이다.

[0097] 실시예

[0098] 하기 실시예는 당업계의 통상의 숙련자들에게 본 개시내용의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시된 것이며, 본 발명자들이 이들의 개시로 간주하는 것의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 사용된 수치(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만 일부 실험 오차 및 편차를 고려해야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 실온은 약 25°C이며, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0099] 하기 실시예에서 사용된 예시적인 항체는 NPR1에 특이적으로 결합하고 서열 번호 1/2의 HCVR/LCVR, 서열 번호 3-서열 번호 4-서열 번호 5-서열 번호 6-VAS-서열 번호 8의 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3을 포함하는 완전 인간 효능제 항체인 REGN5381이다. 또한 제US20200123263호를 참조한다.

[0100] 실시예 1: 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스에서 NPR1 효능제 mAb(R5381)의 단일 용량의 전신 혈압에 미치는 영향

[0101] 실험 절차

[0102] 원격 측정된 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스에서 전신 혈압에 대한 저용량의 NPR1 효능제 항체 REGN5381를 사용한 용량 반응을 평가하기 위해, ~11주령 수컷 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스(n=30)에 PA-C10 텔레미터(DSI, St. Paul, MN)를 이식하고 그룹(그룹 1-5)에 배정되기 전에 적어도 7일 동안 회복되도록 하였다(표 1). 동물을 표준 조건(온도 64°F 내지 84°F(18°C 내지 29°C), 상대 습도 30% 내지 70%)하에 개별적으로 수용하였으며, 12시간 명/12시간 암 주기를 유지하였다. 음식(Research Diets Standard pellet chow) 및 물은 자유롭게 섭취하도록 제공하였다.

표 1

표 1. 용량 및 용량 그룹의 요약

그룹 No.	시험 또는 대조 물품	용량 수준 (mg/kg/용량)	용량 용적 (mL/kg)	동물의 수
				수컷
1	PBS	0	5	4
2	REGN5381	0.125	5	7
3	REGN5381	0.25	5	7
4	REGN5381	0.5	5	7
5	REGN5381	25	5	5

[0103]

[0104] 시험 단백질을 피하 주사를 통해 0일차에 한 번 적절한 동물에게 투여하였다. 각 동물에 대한 투여 용적은 가장 최근의 체중 측정을 기반으로 하였다. 혈청 바이오마커 평가를 위해 연구 7일차 및 종료시 혈액 샘플을 수집하고, 뇨 바이오마커 분석을 위해 22일차에 뇨를 수집하였다.

[0105] 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압, 맥압 및 심박수를 시험 기간 동안 10분마다 10초 동안 수집하였다. 그래픽으로 표시된 원격 측정 데이터는 연구의 생애 기간 동안 실행 가능한 신호가 있는 동물로부터 획득하였다.

[0106] 결과

[0107] 혈압(도 1a 내지 1c 및 1e)은 단일 용량의 REGN5381을 제공받은 모든 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스에서 유의하고 지속적으로 감소하였다. 압력 감소의 정도는 주로 용량-의존적이었으며, 가장 높은 용량(25mg/kg)은 연구 기간 동안 대략 10 내지 15mm Hg의 압력 감소를 초래하였다. 도 1은 NPR1 효능제 mAb, REGN5381 또는 PBS의 단일 용량 투여 후 (1a) 수축기, (1b) 이완기, (1c) 맥압, (1d) 심박수 및 (1e) 평균 동맥압의 변화를 보여준다. REGN5381은 수축기, 이완기, 맥박 및 평균 동맥 혈압의 유의한 감소를 야기하였다(도 1, 표 2). 약력학적 효과

의 지속기간은 용량에 비례하였으며, 가장 높은 용량의 REGN5381(25mg/kg)은 최대 26일 동안 지속되었다. 심박수의 보상적 증가는 PBS 대조군 투여 동물과 비교하여 0.5mg/kg 이상의 용량에서 관찰되었다. 0.125mg/kg 만큼 낮은 단일 용량의 REGN5381에서 유의하고 지속적인 혈압 효과가 검출되었다. 가장 높은 노출이 혈류역학적 종점에 대한 가장 긴 테스트 항목-관련 효과와 상관관계가 있었다는 점에서 압력 감소 기간 또한 용량-의존적이었으며 7일차 REGN5381 혈청 농도와 일치하였다(도 2). 최대 급성 혈압 감소는 용량-의존적인 것으로 보이며, 혈압 효과의 지속기간은 0.125mg/kg에서 대략 10일이고 25mg/kg에서 26일 이상이었다. 22일차에는 뇨 용적에 대한 효과가 주지되지 않았으며, 22일차에 평가된 뇨 cGMP 농도(표 3)는 REGN5381 그룹 중 어느 것에 대해서도 대조군 값과 유의하게 다르지 않았다.

**표 2**

표 2. 26 일차 평균 혈압 및 심박수

용량 그룹:	수축기 (mm Hg)	이완기 (mm Hg)	평균 동맥 (mm Hg)	맥압 (mm Hg)	심박수 (BPM)
PBS	130±0.2	92±0.5	112±0.2	38±0.1	483±2
REGN5381 (0.125 mg/kg)	125±0.5****	90±0.5**	108±0.5****	35±0.3****	484±1
REGN5381 (0.25 mg/kg)	123±0.6****	90±0.3*	108±0.4****	33±0.4****	488±2
REGN5381 (0.5 mg/kg)	121±0.6****	89±0.3****	106±0.4****	32±0.3****	494±3**
REGN5381 (25 mg/kg)	116±0.6****	87±0.4****	102.8±0.4****	28±0.3****	498±3****

[0108]

[0109]

원격 측정된 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스를 동일한 체중의 5개 그룹으로 무작위 배정하고 표 1에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 피하 주사를 제공하였다. 인산염 완충 염수(PBS)를 대조군으로 사용하였다. 모든 값은 SEM ± 평균, 그룹당 n=3-6이다. 통계 - Dunnett's를 사용한 일원 ANOVA; \*p<.05 vs. PBS, \*\*p<.01 vs. PBS; \*\*\*\*P<.0001 vs. PBS

**표 3**

표 3. 22 일차 뇨 용적 및 뇨 cGMP 수준

용량 그룹:	뇨 용적 (mL/일)	뇨 cGMP (pmol/mL)	뇨 cGMP (pmol/일)
PBS	1.3±0.1	4560±563	5905±952
REGN5381 (0.125 mg/kg)	1.4±0.2	3897±598	5480±1093
REGN5381 (0.25 mg/kg)	1.4±0.2	3756±196	5150±907
REGN5381 (0.5 mg/kg)	1.1±0.2	3554±482	4135±1026
REGN5381 (25 mg/kg)	1.3±0.1	6366±983	8278±1941

[0110]

[0111]

원격 측정된 정상 혈압 NPR1<sup>hu/hu</sup> 마우스를 동일한 체중의 5개 그룹으로 무작위 배정하고 표 1에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 피하 주사를 제공하였다. 인산염 완충 염수(PBS)를 대조군으로 사용하였다. 뇨는 연구 21일차에 시작하여 연구 22일차에 종료하도록 밤새 수집하였다. 모든 값은 평균 ± SEM, 그룹당 n=4-6이다. 통계 - Dunnett's를 사용한 일원 ANOVA

[0112]

실시예 2. 원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이에서 전신 혈압에 대한 단일 정맥내 저용량 REGN5381의 조사

[0113]

실험 절차

[0114]

원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이에서 일시적이지만 검출 가능한 전신 혈압 감소를 유도하는 NPR1 효능제 항체 REGN5381의 낮은 정맥내 용량을 확인하기 위해, 3 내지 5kg 중량의 수컷 시노물구스 원숭이(n=22)에 이전에 PhysioTel Digital 모델 L11 텔레미터(DSI, St. Paul, MN)를 이식하였다. 동물을 투여 그룹(그룹 1-4)에

무작위 배정하기 전에 적어도 5주 동안 실험실 하우징에 적응시켰다(표 4). 동물을 표준 조건(온도 64°F 내지 84°F(18°C 내지 29°C); 상대 습도 30% 내지 70%)하에 수용하고 12시간 명/12시간 암 주기를 유지하였다. 음식 (PMI Nutrition International Certified Primate Chow No. 5048) 및 물은 자유롭게 섭취하도록 제공하였다.

**표 4**

**표 4. 용량 및 용량 그룹의 요약**

그룹 No.	시험 또는 대조 물품	용량 수준 (µg/kg)	용량 용적 (mL/kg)	동물의 수
				수컷
1	염수	0	1	3
2	REGN5381	8		7
3		31		7
4		125		5

[0115]

[0116]

시험 단백질 또는 염수 대조군을 정맥내 주사를 통해 1일차에 한 번 적절한 동물에게 투여하였다. 각 동물에 대한 투여 용적은 가장 최근의 체중 측정을 기반으로 하였다. 약물 수준 평가를 위한 혈액 샘플은 기준선, 투여 후 72시간 및 연구 7일차 및 14일차에 수집하였다.

[0117]

수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압 및 심박수를 실험 지속기간 동안 지속적으로 수집하였으며, 시험 기간 동안 60분 평균으로 데이터를 범주화하였다. 원격 측정 데이터는 연구의 생애 기간 동안 실행 가능한 신호가 있는 동물로부터 획득하였다.

[0118]

**결과**

[0119]

혈압(표 5 및 6; 도 3a, 3b, 및 3d)은 처음 24시간에 걸쳐 용량-의존적 방식으로 감소하였다. 통계적으로 유의한 수축기 혈압 감소는 31 µg/kg 및 125 µg/kg 그룹에서 투여 후 처음 24시간에 걸쳐 관찰되었다. 수축기 혈압은 각각 대략 3.0mm Hg 및 5.1mm Hg 감소하였다. 이러한 효과는 일시적이었으며, 투여 후 24시간 내지 48시간에 걸쳐 압력이 염수 대조군 수준으로 돌아왔다. 이완기 혈압의 통계적으로 유의한 감소는 31 µg/kg 및 125 µg/kg 그룹에서 투여 후 처음 24시간에 걸쳐 관찰되었다. 이완기 혈압은 각각 대략 2.6mm Hg 및 4.2mm Hg 감소하였다. 이러한 효과는 일시적이었으며, 투여 후 24시간 내지 48시간에 걸쳐 압력이 염수 대조군 수준으로 돌아왔다. 수축기 및 이완기 혈압 효과와 일관되게, 31 µg/kg 및 125 µg/kg 그룹에서 투여 후 처음 24시간에 걸쳐 평균 동맥압(MAP)의 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었다. MAP는 각각 대략 2.7mm Hg 및 4.8mm Hg 감소하였다. 이러한 효과는 일시적이었으며, 투여 후 24시간 내지 48시간에 걸쳐 압력이 염수 대조군 수준으로 돌아왔다. 8 µg/kg의 저용량은 처음 24시간에 걸쳐 수축기, 이완기 및 MAP의 추세적이지만 통계적으로 유의하지 않은 감소를 유도하였으며, 그 이후에는 차이가 주지되지 않았다. 투여 후 모든 동물에서 심박수가 감소하였다. 심박수에 대한 통계적으로 유의한 REGN5381-관련 효과는 평가된 어떠한 시점에서도 관찰되지 않았지만, 염수 대조군과 비교할 때 125 µg/kg에서 추세적이지만 통계적으로 유의하지 않은 증가가 주지되었다.

**표 5**

**표 5. 평균 수축기 및 이완기 혈압**

용량 그룹:	수축기 혈압 (기준선으로부터의 변화)		이완기 혈압 (기준선으로부터의 변화)	
	0-24-hr 평균	24-48-hr 평균	0-24-hr 평균	24-48-hr 평균
염수	1.64±0.55	-0.06±0.55	1.0±0.15	-0.90±0.45
REGN5381 (8 µg/kg)	-0.16±0.66	-0.85±0.89	-0.60±0.54	-1.29±0.76
REGN5381 (31 µg/kg)	-3.07±1.01**	-1.57±0.60	-2.63±0.87*	-1.85±0.52
REGN5381 (125 µg/kg)	-5.08±0.76***	-1.78±0.76	-4.17±0.76**	-1.63±1.06

[0120]

[0121] 원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이를 동일한 체중의 4개 그룹으로 무작위 배정하고 표 4에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 정맥내 주사를 제공하였다. 모든 값은 평균± SEM, 그룹당 n=3-7이다. 통계 - Dunnett's를 사용한 일원 ANOVA; \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001 vs. 염수 대조군.

표 6

표 6. 평균 심박수 및 평균 동맥 혈압

용량 그룹:	심박수 (기준선으로부터의 변화)		평균 동맥 혈압 (기준선으로부터의 변화)	
	0-24-hr 평균	24-48-hr 평균	0-24-hr 평균	24-48-hr 평균
염수	-9.40±1.86	-9.72±2.59	1.5±0.34	-0.38±0.48
REGN5381 (8 µg/kg)	-10.08±2.78	-15.76±2.23	-0.29±0.54	-0.98±0.79
REGN5381 (31 µg/kg)	-12.02±1.45	-17.31±2.07	-2.73±0.99*	-1.57±0.59
REGN5381 (125 µg/kg)	-4.95±2.22	-7.47±2.28	-4.75±0.72***	-1.61±0.85

[0122]

[0123] 원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이를 동일한 체중의 4개 그룹으로 무작위 배정하고 표 4에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 정맥내 주사를 제공하였다. 모든 값은 평균± SEM, 그룹당 n=3-7이다. 통계 - Dunnett's를 사용한 일원 ANOVA; \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001 vs. 염수 대조군.

[0124] 총 REGN5381 혈청 농도는 효소-결합 면역흡착 분석을 사용하여 측정하였다. 혈청 샘플은 투여 전, 투여 후 72 시간 및 7일 및 14일에 수득하였다. REGN5381 농도는 투여 후 72시간에 125 µg/kg 그룹을 제외한 모든 샘플에서 0.078 µg/mL의 정량 한계 미만(Below Limit of Quantitation)이었다.

표 7

표 7. REGN5381 혈청 수준

시점:	그룹 1	그룹 2	그룹 3	그룹 4
	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
투여전	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
투여후 72 시간	BLQ	BLQ	BLQ	0.31±0.11
7 일차	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
14 일차	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

[0125]

[0126] 원격 측정된 정상 혈압 시노물구스 원숭이를 동일한 체중의 4개 그룹으로 무작위 배정하고 표 4에 열거된 용량으로 REGN5381의 단일 정맥내 주사를 제공하였다. 모든 값은 평균± SEM, 그룹당 n=3-7이다. BLQ=정량 한계 미만(순 혈청에서 <0.078 µg/mL)

[0127] 도 3a는 NPR1 효능제 mAb, REGN5381 NPR1 효능제 mAb 또는 염수의 단일 용량의 투여 후 수축기 혈압의 변화를 보여준다. 도 3b는 NPR1 효능제 mAb, REGN5381 NPR1 효능제 mAb 또는 염수의 단일 용량의 투여 후 이완기 혈압의 변화를 보여준다. 도 3c는 NPR1 효능제 mAb, REGN5381 또는 염수의 단일 용량의 투여 후 심박수의 변화를 보여준다. 도 3d는 NPR1 효능제 mAb, REGN5381 NPR1 효능제 mAb 또는 염수의 단일 용량의 투여 후 평균 동맥압의 변화를 보여준다. 주요 결과는 NPR1 효능제 mAb, REGN5381이 31 µg/kg 만큼 낮은 단일 정맥내 투여 후 혈압에 통계적으로 유의하지만 일시적인 효과를 야기하였다는 것이다. 이러한 효과는 용량 의존적이며, 투여 후 24 시간 내지 48시간에 걸쳐 대조군에 비해 REGN5381-투여된 동물에서 통계적으로 유의한 차이의 부족에 의해 입증된 바와 같이 48시간 미만 동안 지속되었다. 이러한 압력 효과는 심박수에 미치는 유의한 효과와 무관하게 발생하였다.

[0128] 추가 데이터는 혈장 용적에 대한 REGN5381의 효과를 보여준다(5% 혈액 감소(blood draw down) 또는 대조군에 비해). 시간 경과에 따른 혈장 용적의 변화는 0일차에 3개 그룹 중 하나에 배정되고 요골측 피부 정맥(cephalic vein) 또는 복재 정맥(saphenous vein)을 통해 6일차에 염수(대조군, n=8), 염수 + 5% 혈액 감소(n=8) 또는 25mg/kg의 REGN5381(n=8)이 투여된 24마리의 수컷 시노물구스 원숭이에서 측정하였다. 0일차(기준선), 6일차

(투여) 및 20일차(회복)에 혈액량 측정을 위해 모든 동물로부터 3 내지 5ml의 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플을 총 방사능에 대해 분석하였다. 데이터는 그룹 평균± 평균의 표준 오차로 표현된다. 통계적 유의성은 이원 반복 측정 AVONA에 이은 Tukey의 사후 다중 비교 검정 ( $\alpha = 0.05$ )을 사용하여 결정되었다.

**표 8**

**표 8: 평균 혈장 용적에 대한 REGN5381의 효과**

평균 혈장 용적 (mL)			
	기준선	투여 후 4-hr	회복
대조군	206±13	202±4	201±7
5% 혈액 감소	184±15	189±14	182±8
REGN5381	188±8	169±5***	171±7*

±SEM; \* p<.05, \*\*\* p<.001 vs. 대조군

[0129]

REGN5381은 평균 혈장 용적을 유의하게 감소시켰으며 5% 혈액 감소만큼 혈장 용적을 줄이는 데 효과적이었다.

[0130]

**실시예 3. 마취된 비글 개에서 REGN5381의 급성 혈류역학적 평가**

[0131]

**실험 절차**

[0132]

이 연구의 목적은 단일 IV 볼루스 주사를 통해 마취된 수컷 비글 개에게 투여했을 때 REGN5381의 급성 혈류역학적 프로파일을 평가하는 것이었다. 단일 IV 볼루스 주사를 통해 마취된 수컷 비글 개에게 투여했을 때 REGN5381의 급성 혈류역학적 프로파일을 평가하기 위해, 용량 투여 전에 각 동물을 마취하고 심혈관 혈류역학 데이터 수집 및 뇨 수집을 위해 계측하였다. 동물은 각각 염수(n=6), 10mg/kg 발사르탄(n=4) 또는 25mg/kg REGN5381(n=6)의 단일 IV 볼루스 용량을 제공받았다. 용량 투여 후, 혈류역학적 변화를 평가하기 위해 4시간 동안 동물을 모니터링하였다. 좌심실 및 전신 압력 파형을 각 동물에 대해 투여 전 및 투여 후 4시간 모니터링 기간 동안 수집하였다: 투여 전 측정은 각 동물에 대한 기준선으로 작용하였다. 수축기말 용적 및 이완기말 용적은 경흉부 심초음파를 사용하여 투여 전 및 투여 후 한 시간에 한 번 평가하였다. 방광으로부터 뇨를 수집하고, 이의 용적을 투여 전 및 투여 후 한 시간에 한 번 측정하였다. 중성자-활성화 미소구체를 사용하여 측정된 신장 피질 및 수질의 관류는 REGN5381(n=4) 및 염수(n=4)를 제공받은 일부 동물에 대해 투여 전 및 투여 후 2시간 및 4시간에 결정하였다. 투여 전 측정은 각 동물에 대한 기준선으로 작용하였다.

[0134]

**결과**

[0135]

REGN5381은 투여 후 처음 1시간 동안 기준선 HR로부터의 급성 일시적 평균 상승을 동반한 기준선 중심 정맥압 (CVP)으로부터의 급성 일시적 평균 감소를 초래하였다. 평균 CVP 및 HR의 관찰된 변화는 REGN5381을 제공받은 동물 6마리 중 3마리로부터의 판독값에 기인하며, 여기서 CVP의 변화 정도는 HR의 변화 정도와 상관관계가 있었다(도 4a 및 4b). 또한, 투여 후 처음 1시간 동안 기준선 좌심실 이완기말 압력(LVEDP)으로부터의 평균 감소가 관찰되었고 동일한 3마리의 동물에 기인하였으며, 이는 이러한 동물에서 CVP에 대해 관찰된 효과와 일치하는 REGN5381-유도된 사전-부하 감소와 일치하였다(도 5).

[0136]

REGN5381을 제공받은 다른 3마리의 동물에서는 투여 후 처음 1시간 동안의 투여 후 CVP 및 심박수가 기준선 수준과 유사하였다. 노출 평가는 모든 동물이 필적하는 REGN5381 혈청 농도를 갖는 것으로 나타났다(데이터는 표시되지 않음). 동맥 수축기 혈압 데이터와 일치하게, MAP 또는 전신 혈관 저항(SVR)의 변화는 관찰되지 않았다. 동맥 맥압(PP)의 기준선으로부터의 일시적인 평균 감소가 관찰되었다(도 6a 및 6b). 동맥압의 변화 부족 및 임의의 혈류역학적 효과의 일시적인 특성은 의식이 있는 원격 측정 개(데이터는 표시되지 않음), 비-인간 영장류(데이터는 표시되지 않음) 및 마우스(데이터는 보고되지 않음, 마취(유도 및 유지 둘 다), 데이터 획득 동안의 옆으로 누운 자세 및 기계적 환기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 이러한 외과적 절차와 관련된 실험 조건으로 인한 것으로 보임)에서 관찰된 것과 일치하지 않았다.

[0137]

투여 후 처음 1시간 동안 발사르탄을 제공받은 동물에서는 CVP 또는 HR의 평균 변화가 관찰되지 않았다; 투여 후 처음 1시간 동안 발사르탄을 제공받은 동물에서는 기준선 LVEDP로부터의 초기 일시적인 평균 감소가 관찰되

었다; 그러나 이것은 1마리의 동물로부터의 관독치에 기인하였다(카테터 배치가 잘못되었기 때문일 수 있음). 발사르탄을 제공받은 동물에서 투여 후 처음 1시간 동안 기준선 MAP 및 PP의 평균 감소 뿐만 아니라 4시간 모니터링 기간 전반에 걸쳐 SVR의 평균 감소가 관찰되었으며, 이는 안지오텐신 II 수용체 차단제로서의 발사르탄의 작용 기전과 일치한다.

[0138] 염수를 제공받은 동물에서는 CVP, HR, LVEDP, PP 또는 SVR의 평균 변화가 관찰되지 않았다. 염수를 제공받은 동물에서 MAP의 약간의 증가가 관찰되었다; 그러나, 이러한 효과는 수술 준비(즉, 마취면의 온도 및/또는 깊이)로 인한 것 같다.

[0139] 종합적으로, REGN5381에 반응한 개에서, 이러한 결과는 REGN5381이, 마취되고 옆으로 누운 자세를 취하고 기구를 착용한 정상 혈압 수컷 비글 개에게 투여될 때, 상관 반사 빈맥 반응과 함께 정맥압에 대한 강력한 일시적인 효과를 유도한다는 것을 나타낸다. 관찰된 혈류역학적 변화는 노 배설량 또는 진신 장기 관류의 변화와 무관하다. 관찰된 REGN5381-유도된 혈류역학적 효과는 표준 치료인 발사르탄에 의해 유도된 것과 다르며, 이는 REGN5381-유도된 혈류역학적 효과에 대한 다른 작용 기전을 시사한다.

[0140] 마지막으로, REGN5381은 신장 관류에 영향을 미치거나 이노를 유발하지 않았다. 투여 후 2시간 및 4시간에 신장 피질 또는 신장 수질의 기준선 관류로부터의 변화는 REGN5381을 제공받은 동물에서 관찰되지 않았다. 또한, 평가된 시점에 REGN5381을 제공받은 동물에서 기준선 노 배설량의 변화는 관찰되지 않았다. 시간-매칭된 대조군 동물과 비교했을 때, 발사르탄을 제공받은 동물에서 투여 후 1시간 및 2시간에 노 배설량의 유의한 증가가 관찰되었다. 염수를 제공받은 동물에서는 노 배설량 또는 신장 관류의 평균 변화가 관찰되지 않았다.

[0141] 따라서, 마취된 개에서 IV 투여된 25mg/kg의 단일 용량의 REGN5381의 급성 혈류역학을 평가한 연구에서, REGN5381은 투여 후 처음 1시간 동안 6마리 동물 중 3마리에서 정맥압을 급성으로 감소시켰으며 동맥압에는 영향을 미치지 않았다. REGN5381은 기준선 및 시간-매칭된 대조군 동물 값 둘 다에 비해 중심 정맥압(CVP)의 급성 평균 감소를 유도하였다. 관찰된 CVP의 급성 감소와 함께, REGN5381을 투여한 동물은 투여 후 처음 1시간 동안 기준선 및 시간-매칭된 대조군 동물 둘 다와 비교할 때 급성의 일시적인 심박수(HR) 증가를 경험하였다. 개별 동물 데이터를 평가한 결과, 혈류역학적 및 관련 HR 변화는 REGN5381을 제공받은 6마리 중 3마리에 제한되었으며, 여기서 CVP 감소의 정도는 HR의 변화 정도와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 기준선으로부터의 변화 및 시간-매칭된 대조군 평균 동맥압(MAP)과의 비교 둘 다가 다르지 않았기 때문에, 동맥압은 이러한 마취된 모델에서 REGN5381에 의해 영향을 받지 않았다. 투여 후 2시간 및 4시간에 신장 피질 또는 신장 수질의 관류에 대해 기준선으로부터의 변화 또는 시간-매칭된 대조군과 비교한 변화가 없었기 때문에 REGN5381-유도된 혈류역학적 변화는 장기 관류에 영향을 미치지 않았다. 또한, 투여 후 매시간 평가했을 때 노 배설량에 대한 REGN5381-관련 효과는 관찰되지 않았다. REGN5381에 대한 관찰된 반응의 변화는 NPR1 발현 및/또는 기능의 개인간 차이와 관련이 있을 수 있으며, 이는 각 동물의 마취 준비 및 마취면 뿐만 아니라 개의 기계적 환기 및 옆으로 누운 자세에 기인한다. 관찰된 정맥압 감소 정도는 투여 후 처음 1시간 동안 심박수 증가의 관련 정도와 상관관계가 있었다. 이러한 효과는 REGN5381-반응 동물에서 심박출량을 유지하기 위한 보상적 반사 빈맥 반응일 가능성이 높다.

[0142] **실시예 4. 원격 측정된 수컷 시노물구스 원숭이에서 REGN5381을 평가하는 단일 피하 및 정맥내 주사 약동학 및 약력학 연구**

[0143] 이 연구의 목적은 원격 측정된 수컷 시노물구스 원숭이에서 진신 혈압에 대한 REGN5381의 단일 정맥내(IV) 볼루스 또는 피하(SC) 주사의 효과의 크기 및 지속 기간을 결정하는 것이었다. 또한, REGN5381의 약동학(PK)을 평가하였다.

[0144] 30마리의 수컷 시노물구스 원숭이를 6개 그룹(5마리/그룹) 중 하나에 배정하였다(표 9). 동물은 대조군 물품 또는 1, 5 또는 25mg/kg REGN5381의 단일 SC 주사 또는 5 또는 25mg/kg REGN5381의 단일 IV 볼루스 주사를 제공받았다.

표 9

표 9. 수컷 시노물구스 원숭이에게 피하 또는 정맥내 주사를 통해 투여된 REGN5381의 단일-용량 약동학 및 약력학 연구를 위한 연구 설계

그룹	시험 물질	투여 경로	용량 수준 (mg/kg/일)	농도 (mg/mL)	동물의 수 (수컷)
1	대조군 (염수)	SC	0	0	5
2	REGN5381	SC	1	1	5
3	REGN5381	SC	5	5	5
4	REGN5381	SC	25	25	5
5	REGN5381	IV	5	5	5
6	REGN5381	IV	25	25	5

[0145]

[0146]

IV, 정맥내; SC, 피하

[0147]

참고: REGN5381은 1mL/kg의 용적으로 피하 주사 또는 정맥내 느린 볼루스 주사를 통해 투여되었다.

[0148]

참고: CL/F는 SC 그룹에 대해 계산하였고, CL은 IV 그룹에 대해 계산하였다.

[0149]

생체이용률은 SC 그룹의 AUC<sub>last</sub>를 사용하고 동일한 용량 수준에서 IV 용량 그룹과 비교하여 계산하였다.

[0150]

혈청에서 총 REGN5381 농도의 결정을 위한 혈액 샘플은 투여 전부터 56일차까지 모든 동물로부터 수집하였다.

[0151]

혈장 또는 혈청으로 처리된 혈액 샘플은 순환 구아노신 모노포스페이트(cGMP) 및/또는 N-말단 전심방 나트륨 이뇨 펩티드(NTproANP)를 포함한 바이오마커의 분석을 위해 투여 전 및 선택된 시점에서 모든 동물로부터 수집하였다. cGMP에 대한 뇨 검사도 이 시점에서 수행하였다.

[0152]

심전도(ECG) 및 혈압은 24시간 동안의 전처리(-1주차) 동안 및 투여 후 4주에 걸쳐(투여 전 3시간부터 28일차까지) 한 번에 이어 29일차부터 56일차까지 24시간 동안 매주 한 번 기록하였다.

[0153]

결과

[0154]

1 내지 25mg/kg 범위의 용량 수준에서 REGN5381 투여 후, 총 REGN5381의 농도-시간 프로파일은 초기 단기 분포 단계(IV) 또는 흡수 단계(SC)에 이은 표적-매개 제거(TMC) 경로의 포화와 일치하는 고농도에서의 선형 베타 제거 단계, 및 TMC를 반영하는 저농도에서의 비선형 제거 단계를 특징으로 한다. 선형 베타 단계는 주로 5 및 25mg/kg 용량 수준에서 관찰된다.

[0155]

5 및 25mg/kg의 REGN5381의 IV 투여 후, C<sub>max</sub>는 거의 동등한 용량-정규화된 C<sub>max</sub> 값으로 표시된 바와 같이 용량-비례 방식으로 증가하였다.

[0156]

IV 투여 후, 두 용량 수준에 걸쳐 노출 용량 비례 증가(AUC<sub>last</sub>)의 편차가 관찰되었으며, 이는 비선형 동역학에 대한 경향을 나타낸다. 전신 청소율(Total body clearance)(CL)은 용량 증가 및 관련 농도 증가에 따라 5mg/kg 그룹의 4.80mL/일/kg에서 25mg/kg 그룹의 3.95mL/일/kg으로 약간 감소하였다.

[0157]

1, 5 및 25mg/kg의 REGN5381의 SC 투여 후, C<sub>max</sub>의 용량-비례 증가가 관찰되었다. 평균 t<sub>max</sub>는 1.41 내지 1.81 일의 범위에서 관찰되었다. 3개의 SC 투여 그룹에서, 더 큰 노출 용량 비례 증가(AUC<sub>last</sub>)가 관찰되었다. 5 및 25mg/kg SC 후 계산된 생체이용률은 본질적으로 완전하였다.

[0158]

제거 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 농도-시간 프로파일의 말기 단계에서 추정되었다. 추정치는 일반적으로 동일한 용량 수준에서 IV와 SC 용량 간에 유사하였다. 연구 기간 전반에 걸쳐 선형 베타 단계가 관찰된 25mg/kg 그룹에서는 약 9 내지 11일의 반감기가 추정되었다.

표 10

표 10. 수컷 시노물구스 원숭이에서 REGN5381의 단일 피하 또는 정맥내 주사 후 혈청에서의 총 REGN5381의 평균 약동학 매개변수

매개변수	단위	REGN5381 1 mg/kg SC			REGN5381 5 mg/kg SC			REGN5381 25 mg/kg SC			REGN5381 5 mg/kg IV			REGN5381 25 mg/kg IV		
		N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD	N	평균	SD
C <sub>max</sub>	µg/mL	5	13.6	1.84	5	70.1	13.0	5	358	56.0	5	83.9	7.69	5	425	30.0
C <sub>max</sub> /Dose	(µg/mL)/(mg/kg)	5	13.6	1.84	5	14.0	2.61	5	14.3	2.24	5	16.8	1.54	5	17.0	1.20
t <sub>max</sub>	day	5	1.81	0.842	5	1.61	0.548	5	1.41	0.547	5	1.00	0.0138	5	1.00	0.0130
AUC <sub>last</sub>	day (µg/mL)	4	108	16.0	5	1090	90.9	5	6110	1290	5	1050	72.1	3	6220	410
AUC <sub>last</sub> /Dose	day (µg/mL)/(mg/kg)	4	108	16.0	5	219	18.2	5	244	51.6	3	210	14.4	3	249	16.4
CL/F (CL)	mL/day/kg	4	7.44	1.57	5	4.57	0.408	5	4.15	1.25	3	4.80	0.330	3	3.95	0.350
말기 t <sub>1/2</sub>	day	4	5.66	0.959	5	6.34	1.46	5	11.2	2.87	3	4.12	0.107	3	9.20	3.05
V <sub>ss</sub>	mL/kg	0	NC	NC	0	NC	NC	0	NC	NC	3	49.7	3.84	3	56.0	7.62
생체이용률		0	NC	NC	0	104		0	98.2		3	--		3	--	

\* AUC, 농도-시간 곡선하 면적; AUC<sub>last</sub>, 0 시간부터 마지막으로 검출 가능한 농도의 시간까지 계산된 AUC; C<sub>max</sub>, 피크 농도; CL, 전신 청소율; CL/F, 결보기 전신 청소율; IV, 정맥내; N, 동물의 수; NC, 계산되지 않음; SC, 피하; SD, 표준 편차; t<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>까지의 시간; 말기 t<sub>1/2</sub>, 말기 제거 반감기; V<sub>ss</sub>, 정상 상태에서의 분포 용적; --, 해당 없음

[0159]

[0160]

모든 투여 그룹에서 REGN5381-관련 혈압 감소가 있었다. 변화의 전반적인 크기는 세 가지 용량 수준에서 유사하였다; 그러나, 25mg/kg SC 및 IV 투여 그룹에서는 전체 기록 세션(56일) 동안 지속적인 저혈압 효과가 관찰된 반면, 평균 혈압은 1mg/kg 및 5mg/kg 투여 그룹의 경우 기록 세션(56일)이 끝날 때까지 값이 대조 그룹에 필적하는 경향을 보였다.

[0161]

주목할 만한 점은, REGN5381이 원격 측정된 수컷 시노물구스 원숭이에서 불리한 저혈압(즉, 실신, 운동 변화, 사망)의 증거 없이 전신 혈압의 유의하고 지속적인 감소를 유도했다는 것이다.

[0162]

실시예 5. 인간에서 REGN5381의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약-대조, 2-파트 단일 상승 용량 연구

- [0163] 연구 목적
- [0164] 당해 연구의 주요 목적은 건강한 정상 혈압 및 기타 건강한 고혈압 성인에서 REGN5381의 단일 정맥내(IV) 투여의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.
- [0165] 당해 연구의 2차 목적은 건강한 정상 혈압 및 기타 건강한 고혈압 성인에서 혈압(BP) 및 심박수(HR)에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; 심장 박출량(SV)에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; REGN5381의 단일 IV 투여의 약동학(PK)을 평가하고; REGN5381의 단일 IV 투여의 면역원성을 평가하는 것이다.
- [0166] 당해 연구의 탐색적 목적은 표적 관여(target engagement)를 나타내는 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1) 효능 작용의 혈청 및 뇨 약력학(PD) 바이오마커에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; 심근 및 신장 기능과 관련된 추가 탐색적 바이오마커에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; 심장 수축성, 심장 성능의 호흡 변화 및 전신 혈관 저항(SVR)에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; 이노 및 나트륨 이노에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; BP 변동성에 대한 REGN5381의 단일 IV 투여의 효과를 평가하고; REGN5381의 단일 IV 용량을 제공하는 대상체에서 정질액(crystalloid fluid) 볼루스의 혈류역학적 효과를 평가하고; REGN5381, NPR1 및 BP의 안전성 및 효능과 관련된 탐색적 연구를 수행하기 위한 것이다.
- [0167] 연구 종점
- [0168] 당해 연구의 1차 종점은 시간 경과에 따른 REGN5381 또는 위약의 단일 IV 용량 투여 후 치료-응급 이상 반응(treatment-emergent adverse event, TEAE)의 유형, 발생률 및 중증도이다.
- [0169] 당해 연구의 2차 종점은 다음과 같다: 수축기 혈압(SBP), 이완기 혈압(DBP), 평균 동맥압(MAP), 맥압(PP), 심박수(HR) 및 박출량(SV)의 기준선으로부터의 변화; 투여 후 처음 24시간에 걸친 SBP, DBP, MAP, PP, HR 및 SV의 기준선으로부터의 최대 변화; 투여 후 0 내지 24시간, 24 내지 48시간, 48 내지 72시간에 측정된 24시간 평균 SBP, DBP, MAP, PP 및 HR의 기준선으로부터의 변화; 시간 경과에 따른 REGN5381의 농도; 항-약물 항체(ADA)가 발생한 대상체의 수 및 비율 및 시간 경과에 따른 역가.
- [0170] 당해 연구의 탐색적 종점은 다음과 같다: 시간 경과에 따른 뇨 cGMP 및 혈장 cGMP의 기준선으로부터의 변화; 시간 경과에 따른 용량 투여 후 레닌, 알도스테론, N-말단(NT)-proBNP 및 심장 트로포닌 T의 기준선으로부터의 변화; 시간 경과에 따른 혈압의 도함수에서 기준선으로부터의 변화(dp/dt); 시간 경과에 따른 뇨 배설량 및 나트륨 청소율의 기준선으로부터의 변화; 시간 경과에 따른 BP 변동성의 기준선으로부터의 변화; 정질액 볼루스 이후 시간 경과에 따른 SV, 박출량 변화(SVV), SBP, DBP 및 MAP의 변화.
- [0171] 연구 변수
- [0172] 연구 변수는 다음을 포함한다: i) 인구통계적 및 기준선 특성(기준선 특성은 각 대상체에 대한 표준 인구통계(예를 들어, 연령, 인종, 체중, 키 등), 병력 및 약물 이력을 포함할 것이다); ii) 안전성 변수(안전성 변수는 오실로메트릭 BP 및 HR(반-누운 자세 및 기립성 모두), 원격 측정, 기타 활력 징후(예를 들어, 체온 및 호흡수), 신체 검사, 심전도(ECG), 실험실 평가(혈액학, 화학 및 뇨 검사) 및 이상 반응(AE)을 포함한다); iii) 약동학 변수(PK 변수는 총 REGN5381의 농도 및 시간이다); iv) 면역원성 변수(면역원성 변수는 ADA 상태 및 역가, 및 공칭 샘플링 시간/방문이다); 및 v) 약력학 및 기타 바이오마커 변수(약력학 변수는 연속 맥파 분석(PWA)로부터 유래되고 SBP, DBP, MAP, 심박출량, SV, SVV, SVR 및 dp/dt를 포함하고; 평가할 추가 바이오마커 변수는 24시간 뇨 cGMP, 혈장 cGMP, 혈장 레닌, 혈장 알도스테론, 혈장 N-말단(NT)-proBNP 및 혈장 고감도 심장 트로포닌-T(hs-cTnT)를 포함하고; 바이오마커 변수는 샘플이 수집된 각 시점에서의 뇨(24시간 뇨 cGMP) 또는 혈장(cGMP, 레닌, 알도스테론, NT-proBNP 및 혈장 hs-cTnT) 중의 각 바이오마커의 농도이다).
- [0173] 연구 설계:
- [0174] 당해 연구는 REGN5381의 2-부분, 1상, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조 인간 최초(FIH) 연구이다. 이 연구의 목적은 18세 내지 55세의 건강한 정상 혈압 및 기타 건강한 고혈압 성인에서 NPR1에 대한 효능제 mAb인 REGN5381의 단일 상승 IV 용량의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 시험하는 것이다. 이 연구는 2개의 순차적 부분(파트 A 및 파트 B)으로 수행될 것이다. 파트 A는 일련의 용량에 걸쳐 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 건강한 정상 혈압 및 기타 건강한 고혈압 성인에서 REGN5381의 단일 상승 용량(SAD) 연구로 구성된다. 파트 B는 선택한 용량의 REGN5381 후 IV 유체 볼루스의 혈류역학적 반응에 대한 평가로 구성된다.
- [0175] 연구의 파트 A 및 B는 둘 다 스크리닝 기간(-32일차 내지 -3일차), 조건부 항고혈압제 약효세척 체크스크리닝 기

간(-25일차 내지 -3일차, 아래에 설명됨), 입원 환자 치료/관찰 기간(-2일차 내지 4일차), 조건부 연장 안전 입원 환자 모니터링 기간(5일차 내지 21일차) 및 외래 환자 추적 기간(8일/2주차 내지 78일/12주차)을 포함한다. 연구 1일차에, 대상체는 6:2 비율로 REGN5381(2°C 내지 8°C의 온도에서 현장에 보관) 또는 위약을 제공받도록 무작위 배정될 것이다. 연구 약물은 IV 주입으로 투여될 것이다(도 7).

[0176] 단일 항고혈압제로 구성된 안정한 항고혈압제 섭생에 대한 초기 스크리닝에 참석한 대상체는 연구에 대한 자격이 있을 수 있지만 적어도 1주 또는 5회 반감기 중 더 긴 기간의 약효세척 기간(washout period)을 거쳐야 하지만 최대 8주를 초과할 수 없다. 대상체는 스크리닝 방문 동안 1개 이상의 항고혈압제를 복용 중이거나 SBP가 140mm Hg를 초과하는 경우 약효세척의 자격이 없다. 항고혈압제 약효세척을 거친 대상체는, 이용 가능한 경우, 가정 혈압 평가를 포함하여 임의의 새로운 증상을 보고하도록 요청받을 것이다. 대상체는 항고혈압제 치료를 다시 시작하도록 요청받을 수 있으며, 이것은 연구에 대한 자격이 없는 것으로 간주될 것이다. 이러한 대상체가 항고혈압제를 적절하게 약효세척한 후, 무작위 배정 전에 연구에 대한 적격성을 확인하기 위해 약효세척 재스크리닝 방문을 위해 다시 방문해야 한다. 대상체는 입원 환자 치료/관찰 기간이 끝날 때까지 항고혈압제를 유지할 것이다. 대상체는 퇴원 후 언제든지 가정용 항고혈압제를 재개할 수 있다.

[0177] 연구 자격은 스크리닝시 BP 및 HR 측정을 사용하여 결정될 것이다:

[0178] · 파트 A: 초기 코호트(들)에 대해 수축기 혈압(SBP)  $\geq 100$ mm Hg 및  $\leq 140$ mm Hg 및 이완기 혈압(DBP)  $\geq 60$ mm Hg 및  $\leq 90$ mm Hg, SBP가  $\geq 130$ mm Hg 및  $\leq 165$ mm Hg이고 DBP가  $\geq 60$ mm Hg 및  $\leq 100$ mm Hg인 대상체에 대한 등록을 조정할 수 있는 옵션이 있음(아래 기재됨); 및

[0179] · 파트 B: SBP  $\geq 130$ mm Hg 및  $\leq 165$ mm Hg 및 DBP  $\geq 60$ mm Hg 및  $\leq 100$ mm Hg.

[0180] 등록 조정과 관련하여, 파트 A에 대한 BP 포함 기준이 조정될 수 있다(다음 기준에 따라 초기 코호트(들)로부터 BP 및 HR을 포함한 집계된 안전성 데이터 검토를 기반으로 결정이 이루어질 것이다):

[0181] · 3명 이상의 대상체가 1일차(투여 전)로부터 기준선 아래로 15mm Hg를 초과하는 SBP 또는 DBP 감소가 2시간 이상 지속되거나;

[0182] · 3명 이상의 대상체가 HR > 110bpm를 갖고 1일차(투여 전)부터 기준선보다 적어도 20bpm 더 높은 HR 증가가 2시간 이상 지속되거나;

[0183] · 2명 이상의 대상체가 구조 요법(rescue therapy)을 필요로 한다.

[0184] 등록 조정을 위한 기준이 충족되면, 용량 수준을 낮추거나, 이미 가장 낮은 용량이면, 반복한다.

[0185] 이 연구의 주목할만한 제외 기준은 심혈관 질환(뇌졸중/일과성 허혈 발작[TIA] 포함)의 병력, 당뇨병, 고지혈증을 포함한 심혈관 질환의 위험 인자, 중증 고혈압 병력(SBP >180 또는 DBP >110mm Hg) 및 설명할 수 없는 실신, 자율 신경 기능 장애 또는 신경학적 질환의 병력을 포함한다.

[0186] 정보에 입각한 동의서에 서명한 적격 대상체는 연구 -2일차에 입원 환자 치료/관찰 병동에 입원하게 될 것이다. 입원 기간 동안, 대상체는 자동 진동 BP 기록, 연속 PWA, 및 심장 원격 측정의 조합을 사용하여 모니터링될 것이다. 예상되거나 예상하지 못한 약리와 관련된 임의의 징후 또는 증상을 치료하기 위한 현장 준비는 다음을 포함할 것이다: 훈련된 직원의 가용성, 약물 주입 전에 배치하고 최소 4시간 동안 방치된  $\leq 18$  게이지 1개를 포함한 2개의 IV 카테터, 및 쉽게 이용 가능한 구조 요법.

[0187] 상세한 혈류역학적 평가는 입원 환자 치료/관찰 기간 동안 이루어질 것이다. 대상체는 입원 환자 치료/관찰 기간의 길이 동안 고정된 나트륨 식단(매일 대략 3,000mg)을 제공받을 것이며, 총 유체 섭취량 및 뇨 배설량을 기록할 것이다. 기립성 BP는 REGN5381을 받기 전에 최적의 유체 상태를 보장하기 위해 -1일차에 수집할 것이다. -1일차 및 1일차의 총 경구 유체 섭취량은 모든 대상체에 대해 고정된 범위 내에서 유지될 것이다.

[0188] 연구 약물 투여 후 입원 환자 치료/관찰 기간의 길이는 적어도 72시간일 것이다. 퇴원 전 혈류역학적 효과의 적절한 회복을 보장하기 위해 엄격한 퇴원 및 연구 중단 기준이 제공된다. 퇴원 후, 대상체는 최대 11주까지 안전성 및 PK를 모니터링하기 위해 일련의 주간 외래 환자 추적 평가에 참석할 것이다. 이러한 평가는 추가 모니터링이 필요한 경우 연장된 입원 환자 안전성 모니터링 동안 완료될 수 있다. 연장된 입원 환자 안전성 모니터링 또는 외래 기간 동안 식이 제한은 없다.

[0189] 파트 B의 경우에만, 건강한 고혈압 성인에게 유체 볼루스가 투여될 것이다. 코호트 및 용량 증량에 대한 추가 설명은 아래에 제공되어 있다. 파트 B 용량 선택은 파트 A의 최고 용량 코호트로부터 8일차까지 이용 가능한

PD 및 안전성 결과를 기반으로 하여 선택될 것이다.

- [0190] 코호트 10 및 11의 대상체는 혈류역학적 반응을 평가하기 위해 연구 약물 투여 후 2 내지 24시간에 500 내지 1,000cc 정질액 볼루스를 제공받을 것이다. 코호트 전체에서 동일할 정질액 볼루스의 정확한 용적 및 타이밍이 결정될 것이다.
- [0191] 이러한 FIH 연구의 예상 총 지속기간은 파트 A 및 파트 B를 포함하여 대략 65주이다.
- [0192] 연구 약물
- [0193] REGN5381 의약품은 멸균 일회용 바이알에 12.5mg 동결건조 분말로서 공급된다. 파트 A 및 파트 B의 대상체는 주사기 펌프를 사용하여 20mL/hr의 속도로 IV 주입을 통해 투여된 단일 용량으로 REGN5381 IV 또는 매칭되는 위약 IV를 제공받을 것이다. 파트 A의 예상 용량 수준은 0.3mg IV 내지 계획된 최대 용량인 100mg IV를 포함할 것이다. 파트 B의 용량 수준(들)은 파트 A에서 시험된 용량을 초과하지 않을 것이며 파트 A 데이터의 검토를 기반으로 할 것이다. REGN5381에 매칭되는 위약은 멸균 일회용 바이알에 동결건조 분말로서 공급된다.
- [0194] 연구 코호트, 파트 A
- [0195] 최대 72명의 정상 혈압 또는 기타 건강한 고혈압 대상체가 등록되고 0.3mg 내지 최대 100mg의 용량을 포함하는 최대 9개의 순차 상승 용량 코호트에 무작위 배정될 것이다. 코호트 8 및 9는 100mg의 용량을 초과할 수 없는 선택적 코호트이다. 이러한 추가 코호트는 코호트 1에서 7까지의 누적된 PD 및 안전성 데이터에 기반하여 REGN5381의 안전성, 내약성, 약동학(PK) 및 약력학(PD)을 더 잘 이해하는 데 사용될 수 있다.
- [0196] 각 용량 코호트는 8명의 대상체로 구성될 것이다: 6명은 REGN5381의 단일 IV 용량을 제공하도록 무작위 배정되고 2명은 위약을 제공하도록 무작위 배정된다. 안전성을 최적화하기 위해, 각 코호트의 처음 2명의 대상체(1명 활성:1명 위약)를 감시 그룹(sentinel group)으로 등록하고 나머지 대상체보다 적어도 48시간 전에 투여될 것이다. 나머지 대상체는 감시 코호트의 두 대상체 모두 적어도 48시간의 안전성 평가를 안전하게 완료하고, 안전성 데이터를 검토하고, 연구 약물 투여를 계속하기로 한 결정이 문서화된 후에만 투여될 것이다. 용량 수준을 반복하거나 낮추는 경우 감시 대상체는 필요하지 않다.
- [0197] 아래 용량 증량 기준에 따라 코호트 간 3 내지 3.3배의 용량 증량이 계획된다. 용량 증량은 각 코호트 내에서 관찰된 PD 반응에 따라 조정될 수 있다; 3 내지 3.3배 증분보다 작은 용량간 수준 증량이 보장될 수 있다. 최대 용량은 100mg을 초과하지 않을 것이다.
- [0198] 연구 전반에 걸쳐, 이용 가능한 PD 및 안전성 데이터에 대한 지속적인 검토를 사용하여 나머지 코호트에 대한 평가 기간 및 용량 증량을 알릴 것이다. 코호트 5는 경증 고혈압 환자에서  $\leq 10\text{mg}$  용량을 반복할 것이다. 코호트 8에 대한 용량 선택은 8일차까지의 전체 PD 및 안전성 데이터를 코호트 1에서 7까지 검토한 후에 이루어질 것이다. 8일차까지의 코호트 8로부터의 데이터가 코호트 9에 대한 용량 선택을 알릴 것이다.
- [0199] 상승 용량 코호트는 다음과 같이 등록될 것이다:
- [0200] · 코호트 1: REGN5381 0.3mg IV (또는 위약), 단일 용량
- [0201] · 코호트 2: REGN5381  $\leq 1\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0202] · 코호트 3: REGN5381  $\leq 3\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0203] · 코호트 4: REGN5381  $\leq 10\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0204] · 코호트 5: REGN5381  $\leq 10\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0205] · 코호트 6: REGN5381  $\leq 30\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0206] · 코호트 7: REGN5381  $\leq 100\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0207] · 코호트 8 (선택): REGN5381  $\leq 100\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0208] · 코호트 9 (선택): REGN5381  $\leq 100\text{mg}$  IV (또는 위약), 단일 용량
- [0209] 연구 코호트, 파트 B
- [0210] 최대 40명의 고혈압이지만 그렇지 건강한 대상체가 최대 11개의 코호트에 등록될 것이다(코호트 11은 선택사항임). 각 코호트에서, 10명의 대상체는 단일 IV 용량의 REGN5381를 제공받도록 무작위 배정되고 10명은 위약을

제공받도록 무작위 배정될 것이다. 파트 B의 이러한 두 코호트는 감시 그룹이 필요하지 않을 것이다.

[0211] 파트 B의 용량 수준(들)은 파트 A에서 시험된 용량을 초과하지 않을 것이며 최고 용량 코호트에서 8일차까지의 이용 가능한 안전성 및 PD 데이터의 검토를 기반으로 할 것이다. 선택적 코호트는 파트 A 및 B에서 이전에 평가된 범위로부터 추가 용량 수준을 평가하는 데 사용될 수 있다. 파트 B에 최종 선택적 코호트를 포함시키는 것은 사용 가능한 안전성 및 PD 데이터를 포함하여 파트 A 및 B로부터 이용 가능한 데이터를 기반으로 할 것이다. 용량 코호트는 다음과 같이 등록될 것이다:

[0212] · 코호트 10: REGN5381 ≤100 mg IV, 단일 용량 (또는 위약) + IV 유체 볼루스

[0213] · 코호트 11 (선택): REGN5381 ≤100 mg IV, 단일 용량 (또는 위약) + IV 유체 볼루스

[0214] 파트 B의 목적은 선택된 용량의 REGN5381 후 IV 유체에 대한 혈류역학적 반응을 특성화하기 위한 것이다.

[0215] 연구의 파트 A와 B는 모두 스크리닝 기간, 조건부 항고혈압제 약효세척 재스크리닝 기간, 입원 환자 치료/관찰 기간, 조건부 연장 안전 입원 환자 모니터링 기간 및 외래 환자 추적 기간을 포함한다.

[0216] 용량 증량, 파트 A

[0217] 등록은 용량 코호트 1로 시작될 것이다. 다음 고용량 코호트로 증량할지의 결정은 8일차까지 안전성 데이터를 검토한 후 이루어질 것이다. 집계된 안전성 데이터를 검토하여, 가능한 용량 증량, 용량 수준 감소, 용량 수준 반복, 더 높은 BP 범위에 대한 등록 조정, 또는 연구 약물 투여를 완전히 중단하고 파트 B로 진행하는 것을 포함하여 다음 코호트에서 시험할 용량 수준을 결정할 것이다.

[0218] 집계된 안전성 데이터 검토의 일환으로, 아래에 기재된 개별 대상체 퇴원 기준에 따라 REGN5381을 제공받은 3명 이상의 대상체가 72시간 이상 혈류역학적 효과에 대한 연장된 모니터링을 필요로 하는 경우 용량 증량이 발생하지 않을 것이다.

[0219] 개별 대상체 퇴원 기준, 파트 A 및 B

[0220] 투여 후 72시간에, 대상체는 오실로메트릭 BP 및 HR 평가를 거칠 것이며 입원 환자 모니터링으로부터 퇴원할 수 있으려면 다음 기준을 모두 충족해야 한다:

[0221] · SBP 중앙값 ≥90 mm Hg; 및

[0222] · HR 중앙값 ≤100bpm 또는 1일차(투여 전)부터 기준선의 1.2x(≤120%) 이하인 HR 중 더 높은 값;

[0223] · 지속적인 입원 환자 모니터링이 필요한 해결되지 않은 AE가 없음(참고: 대상체가 투여 후 72시간에 해결되지 않은 AE를 갖는 경우, 처음 2가지 기준이 충족되고 AE가 외래 환자 환경에서 적절하게 관리될 수 있는 경우 대상체는 퇴원할 수 있음).

[0224] REGN5381을 제공받은 3명 이상의 대상체가 연장된 모니터링을 필요로 하는 경우, 용량 코호트를 반복하거나, 용량 수준을 줄이거나, 파트 A의 나머지에 대한 등록을 조정하도록 택할 수 있다. 대안적으로, 파트 A 용량 증량이 종료될 수 있으며, 연구는 파트 B로 진행될 수 있다. 코호트 간 3 내지 3.3배 용량 증량 간격이 계획되어 있으나, 이 간격은 줄어들 수 있다. 경증 고혈압 대상체에 대한 등록을 조정하기로 결정한 경우 용량 수준이 감소하거나, 이미 가장 낮은 용량인 경우 조정된 등록 기준을 사용하여 반복할 것이다.

[0225] 투여 후 72시간에 개별 대상체 퇴원 기준을 충족하지 않는 대상체는 연장된 안전성 입원 환자 모니터링을 위해 유지될 것이다. 대상체는 퇴원 기준을 충족할 수 있을 때까지 매일 추가로 평가될 것이다. 연구 목적의 과학적 목표를 달성하고/하거나 연구 참가자의 적절한 안전성 모니터링을 보장하기 위해 현재 설명된 용량, 투여 섭생 및/또는 임상 또는 실험실 절차(PK 및 바이오마커 샘플링 타이밍 포함)에 대한 수정이 필요할 수 있다. 따라서, 현재 설명된 용량 및/또는 투여 섭생의 일부 변경은 새로 이용 가능한 데이터에 기반하여 허용될 수 있지만, 최대 용량은 프로토콜에 현재 설명된 용량을 초과할 수 없다. 프로토콜 매개변수 내에서 허용되는 변화는 가능한 용량 증량, 용량 수준 감소, 용량 수준 반복, 더 높은 BP 범위에 대한 등록 조정(상기한 바와 같음) 또는 연구 약물 투여를 완전히 중단하고 파트 B로 진행하는 것을 포함한다. 전체 코호트가 또한 생략될 수 있으며, 필요한 경우, 이용 가능한 PK, PD 및 안전성 데이터를 검토하기 위해 코호트 간의 일시중지(pause)가 요청될 수 있다.

[0226] 일부 대상체는 입원 환자 치료/관찰 동안 비활동 또는 저염식에 따른 이차적인 BP 감소로 인해 72시간에 퇴원 기준을 충족하지 못할 수 있다; 따라서, 용량 증량에 대한 결정은 REGN5381을 제공받고 8일차 안전성 평가를 완

료한 대상체에 기반하여 이루어질 것이다. 용량 수준을 반복하거나 더 낮은 용량으로 줄일 수 있는 유연성은 혈류역학적 효과 및 기타 안전성 매개변수의 범위 및 지속시간에 대한 추가의 특성화를 가능하게 한다.

[0227] 연구 종료(EOS)는 마지막 대상체가 마지막 연구 방문을 완료하거나, 연구를 철회하거나, 추적관찰을 상실하는 날짜(즉, 연구 대상체에게 더 이상 연락할 수 없음)로서 정의된다.

[0228] 연구 대상체

[0229] 최대 112명의 성인(파트 A에서 최대 72명, 파트 B에서 40명)이 이 연구에 등록되고 무작위 배정되며 투여될 것이다. 파트 A의 용량 증량 중단 기준이 REGN5381에 대한 반응(BP 및 HR을 포함하지만 이에 제한되지 않는 안전성 데이터) 및 파트 A 및 B의 선택적 코호트를 기반으로 한다는 점을 감안할 때, 연구 목적을 달성하기 위해 더 적은 수의 대상체가 필요할 수 있다. 이 연구의 적격 대상체는 정상이거나 경미하게 상승된 BP를 갖는 18세 내지 55세(포함)의 건강한 남성 및 여성(포함)을 포함한다.

[0230] 대상체에 대한 포함 기준:

- [0231] · 초기 스크리닝시 18세 내지 55세(포함)의 남성 또는 여성 대상체;
  - [0232] · SBP 및 DBP는 초기 스크리닝 방문시 대상체의 양쪽 팔에서 측정된 값 사이에 20mm Hg 이내여야 함;
  - [0233] · 파트 A의 경우, 초기 스크리닝시 100 내지 140mm Hg(포함)의 SBP 및 60 내지 90mm Hg(포함)의 DBP, 스크리닝 기간 동안 한 번 반복 가능(참고: 파트 A에 대한 BP 포함 기준은 집계된 안전성 데이터의 검토를 기반으로 하여 초기 스크리닝시 130 내지 165mm Hg(포함)의 SBP 및 60 내지 100mm Hg(포함)의 DBP로 조정될 수 있음, 스크리닝 기간 동안 한 번 반복 가능);
  - [0234] · 파트 B의 경우, 초기 스크리닝시 130 내지 165mm Hg(포함)의 SBP 및 60 내지 100mm Hg(포함)의 DBP, 스크리닝 기간 동안 한 번 반복 가능;
  - [0235] · 연구 약물 투여 전, 연구 1일차에 적어도 100mm Hg의 SBP;
  - [0236] · 초기 스크리닝시 45 내지 100bpm(포함)의 안정시 HR, 스크리닝 기간 동안 한 번 반복 가능;
  - [0237] · 초기 스크리닝시 18 내지 33kg/m<sup>2</sup>(포함)의 체질량 지수;
  - [0238] · 대상체는 스크리닝시 및/또는 연구 약물 투여 전에 수행된 병력, 신체 검사, 활력 징후 측정 및 ECG를 기반으로 건강 상태가 양호한 것으로 판단됨;
  - [0239] · 대상체는 스크리닝 기간 동안 수득된 실험실 안전성 시험을 기반으로 건강 상태가 양호함(참고: 임의의 임상적으로 유의하지 않은 비정상적인 실험실 결과(예를 들어, 정상 상한치의 3X 이내의 크레아틴 포스포키나제; 혹독한 신체 활동으로 인한 원인이 의심됨)는 스크리닝 기간 동안 한 번 반복할 수 있음; 반복 시험이 정상 범위 내에 있거나 정상 범위를 벗어나 임상적으로 유의하지 않은 경우, 대상체는 등록될 수 있음);
  - [0240] · 임신 테스트는 연구 약물 투여 전에 음성이어야 함;
  - [0241] · 클리닉 방문 및 연구-관련 절차를 준수할 의지 및 능력이 있음; 및
  - [0242] · 연구 대상체가 서명한 정보에 입각한 동의서 제공.
- [0243] 대상체에 대한 제외 기준:
- [0244] · 2개 이상의 항고혈압제로의 치료를 필요로 하는 활동성 고혈압; 중증 고혈압 병력(SBP >180 또는 DBP >110mm Hg); a) 고혈압에 대한 단일 약물 요법을 받는 대상체는 적어도 1주일(또는 적어도 5회 반감기 중 더 긴 기간) 약효세척 기간 후에 등록할 수 있다; 대상체는 1개 이상의 항고혈압제, 고용량 베타 차단제 요법으로 치료를 받고 있거나 스크리닝 방문 동안 SBP가 140mm Hg를 초과하는 경우 약효세척 자격이 없다; b) 대상체는 ≤ 100mg 메토프롤롤 총 일일 용량, ≤25mg 카르베딜롤 총 일일 용량, ≤50mg의 아테놀롤 총 일일 용량, ≤80mg 프 로프라놀롤 총 일일 용량, ≤5mg 비소프로롤 총 일일 용량 또는 등가 용량의 기타 베타 차단제로서 정의되는 단일 제제 저용량 베타-차단제 요법을 약효세척할 수 있음; c) 약효세척 기간은 용량 투여 전 8주를 초과하여 연장될 수 없음; 대상체는 입원 환자 퇴원 시 항고혈압 요법을 재개할 수 있음;
  - [0245] · 레이노병의 병력, 비침습적 PWA 장치 착용을 방해하는 임의의 이전의 손가락 부상, 또는 PWA 신호에 의

해 결정된 양측 손가락의 부적절한 동맥 맥박;

- [0246] · 설명할 수 없는 실신 또는 자율 신경 기능장애의 병력;
- [0247] · 연구 결과를 혼란스럽게 하거나 연구 참여에 의해 대상체에게 추가 위험을 초래할 수 있는 임상적으로 유의한 심혈관(뇌졸중/TIA 포함), 호흡기, 간, 신장, 위장관, 내분비, 혈액학적, 정신과적 또는 신경학적 질환의 병력;
- [0248] · 연구 결과를 혼란스럽게 하거나 연구 참여에 의해 대상체에게 추가 위험을 초래할 수 있는 임의의 신체 검사 소견 및/또는 질환의 병력;
- [0249] · 스크리닝 방문의 30일 이내에 어떤 이유로 입원(>24시간);
- [0250] · 스크리닝 전 3개월 이내에 흡연을 중단한 현재 또는 이전 니코틴 사용(가연성 담배, 또는 전자 담배를 포함한 전자 니코틴 전달 시스템) 또는 현재 니코틴 대체 요법 사용자; 코티닌 검사는 스크리닝시 및 연구 약물 투여 전에 음성이어야 함;
- [0251] · 스크리닝 방문 전 1년 이내의 약물 또는 알코올 남용 병력; 약물 및 알코올 검사는 스크리닝시 및 연구 약물 투여 전에 음성이어야 함;
- [0252] · 중합효소 연쇄 반응 또는 웨스턴 블롯에 의해 문서화된 바와 같은 위양성 스크리닝 테스트를 제외하고 스크리닝시 또는 연구 약물 투여 전 3개월 이내에 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV) 혈청 양성 반응의 존재; 12개월 지속된 바이러스학적 반응이 문서화된 HCV-혈청 양성 대상체는 여전히 등록할 수 있음;
- [0253] · 피부의 기저 세포 또는 편평 상피 세포 암종 또는 자궁 경부 또는 항문의 제자리 암종을 제외하고, 3년 동안 전이성 질환의 증거 없이 절제된 지난 5년 이내의 임의의 악성 종양;
- [0254] · 스크리닝시  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 의 추정 사구체 여과율(신장 질환 연구의 식이 수정 공식 또는 만성 신장 질환 역학 협업 공식 사용), 스크리닝 기간 동안 한 번 반복 가능;
- [0255] · 대상체에게 상당한 위험을 나타낼 수 있는 단백질 치료제, 제형의 성분 또는 알레르기에 대한 급성 과민증 및/또는 아나필락시스의 병력;
- [0256] · 현재 임상시험의 스크리닝 방문 전 임상시험용 생물학적 약물의 경우 90일 또는 적어도 5회 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내, 다른 임상시험용 제품의 경우 적어도 30일, 또는 면역요법의 경우 6개월 이내에 또 다른 임상시험용 약물 또는 치료법을 평가하는 임상 연구 연구에 참여;
- [0257] · EOS 방문을 통한 연구 약물 치료 기간 동안 의학적으로 허용되는 다음과 같은 형태의 피임법을 사용하기를 꺼리는 성적으로 활동적인 남성: 수술 성공에 대한 의학적 평가를 갖는 정관 절제술 또는 콘돔의 일관된 사용; EOS 방문을 통한 정자 기증은 금지됨;
- [0258] · 임신부 또는 모유 수유 중인 여성;
- [0259] · 첫 번째 치료의 초기 용량/시작 전에, 연구 동안, 및 EOS 방문을 통해 매우 효과적인 피임을 시행할 의향이 없는 가임 여성(WOCBP, 영구 불임이지 않는 한 초경 후 폐경(대체 의학적 원인 없이 12개월 동안 월경 없음)될 때까지 생식력이 있는 여성, 여기서 영구 불임 방법은 자궁 절제술, 양측 난관 절제술 및 양측 난소 절제술을 포함함); 매우 효과적인 피임 조치는 다음을 포함함: i) 스크리닝 전 배란 개시된 2회 이상의 생리 주기의 억제와 관련된 조합된 (에스트로겐 및 프로게스토겐 함유) 호르몬 피임법(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스토겐-단독 호르몬 피임법(경구, 주사, 이식 가능)의 안정적인 사용, ii) 자궁내 장치; 자궁내 호르몬 방출 시스템, iii) 양측 난관 결찰술, iv) 정관 수술을 받은 파트너(정관 수술을 받은 남성 파트너가 WOCBP 연구 참가자의 유일한 성적 파트너이고 정관 수술을 받은 파트너가 시술에 대한 수술 성공의 의학적 평가를 받은 경우) 및/또는 v) 성적 금욕(연구 약물과 관련된 전체 위험 기간 동안 이성에 성교를 자제하는 것으로 정의된 경우에만 매우 효과적인 방법으로 간주됨); 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 대상체의 선호되고 일반적인 생활 방식과 관련하여 평가되어야 함; 주기적 금욕(캘린더, 증상체온법(symptothermal), 배란-후 방법), 금단(성교 중절), 살정제 단독, 및 수유 무월경 방법은 허용되는 피임 방법이 아님; 여성용 콘돔 및 남성용 콘돔을 함께 사용해서는 안 됨).
- [0260] 연구 치료

- [0261] REGN5381 또는 위약은 다음과 같이 단일 고정 증량 IV 용량으로 투여될 것이다:
- [0262] · REGN5381 의약품은 멸균 일회용 바이알에 12.5mg 동결건조 분말로서 공급된다
- [0263] · REGN5381에 매칭되는 위약은 멸균 일회용 바이알에 동결건조된 분말로서 공급된다
- [0264] 파트 A 대상체는 주사기 펌프를 사용하여 20mL/hr의 속도로 IV 주입을 통해 투여되는 단일 용량으로 REGN5381 IV 또는 매칭되는 위약 IV를 제공받을 것이다. 파트 A의 예상 용량 수준은 0.3mg IV 내지 최대 용량이 10mg IV를 포함할 것이다.
- [0265] 파트 B 대상체는 주사기 펌프를 사용하여 20mL/hr의 속도로 IV 주입을 통해 투여되는 용량 수준(들)에서 단일 용량으로 REGN5381 IV 또는 매칭되는 위약 IV를 제공받을 것이다. 파트 B의 용량 수준(들)은 파트 A에서 시험된 용량을 초과하지 않으며 파트 A 데이터의 검토에 기반할 것이다. 상업적으로 이용 가능한 정질액 볼루스(500 내지 1,000cc)가 파트 B에 사용될 것이다.
- [0266] 초기 코호트로부터의 안전성 및 내약성 데이터 및 PK/PD 데이터를 연구 수행 동안 검토한다. 후속 코호트에 대한 용량은 이전 코호트로부터의 최근 만들어진 데이터를 기반으로 조정될 수 있다. 대상체는 프로토콜에 명시된 것보다 더 높은 용량을 제공받지 않지만 안전성 및 내약성을 확인하고/하거나 PD 효과를 추가로 평가하기 위해 더 낮은 용량 또는 이전에 또 다른 코호트에 투여된 용량을 제공받을 수 있다.
- [0267] 연구 절차
- [0268] 혈압은 입원 환자 모니터링 및 외래 환자 추적 기간을 통해 측정될 것이다. 혈압은 두 가지 별도 방법을 사용하여 평가될 것이다: 자동 오실로메트릭 상완 커프 및 비침습적 핑거 커프. 자동 오실로메트릭 BP 측정은 포함/제외에 대한 BP를 평가하고 각 방문시 연구 전반에 걸친 안전성 척도로서 사용된다. 핑거 커프 시스템은 광혈류측정(photoplethysmography) 및 볼륨 클램프(volume clamp) 방법의 조합을 사용하여 BP 데이터를 수집하여 입원 환자 치료/관찰 기간 동안 비침습적 혈류역학적 모니터링을 위한 맥파 데이터를 지속적으로 캡처한다. 지속적인 BP 측정은 투여 후 처음 72시간 동안 정확한 PD 평가를 가능하게 할 것이다. 이 연구에서 언급된 모든 오실로메트릭 BP 및 HR 측정은 대략 1분 간격보다 빠르지 않게 수행된 4회의 순차적 측정으로 수행되어야 한다. 마지막 3회 측정의 중앙값 BP 및 HR 측정치를 그 시점에 대한 값으로 사용해야 한다. 각 평가에 사용된 대상체의 팔(왼쪽 대 오른쪽)을 기록해야 한다.
- [0269] 2-리드 HR 원격 측정은 입원 환자 치료/관찰 및 연장된 안전성 입원 환자 모니터링 기간 동안 평가될 것이다.
- [0270] 식단 및 물 섭취: 대상체는 입원 환자 모니터링 기간 동안 고정된 나트륨 식단을 유지할 것이다. 대상체는 모든 식사 및 간식에 걸쳐 매일 대략 3000mg의 나트륨이 허용될 것이다. 대상체는 -1일차 및 1일차에 고정된 물 섭취량으로 유지될 것이다. 경구 유체 섭취 및 소변 배뇨(urine voids)의 용적은 6시간 간격으로 기록될 것이다. -1일차에 뇨 수집을 시작하기 전에, 대상체는 방광을 비우도록 요청받을 것이다. 뇨 수집 및 유체 용적 제한의 시작은 1일차(± 2시간)의 투여 시작과 일치해야 한다. 각 간격에 대해, 시작/중지 시간을 기록하고, 유체 유입 용적 및 유체 배출 용적을 기록한다. -1일차 및 1일차 각각에 유체 섭취에 대한 용적은 대략 2.5L로 고정된다.
- [0271] 파트 B 유체 볼루스 시험점중: (대략 15분에 걸쳐 IV 주입을 통해) 500 내지 1,000cc의 단일 정질액 볼루스는 연구 약물 투여 후 2시간 내지 48시간 사이에 투여되며, 파트 A의 PK/PD에 기반하여 결정된다.
- [0272] 실험실 검사: 수집된 샘플은 혈액 화학(나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 칼슘, 글루코스, 알부민, 총 단백질(혈청), 크레아티닌, 혈중 요소 질소(BUN)/요소, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 알라닌 아미노전이효소(ALT), 알칼리성 포스파타제, 락테이트 탈수소효소(LDH), 총 빌리루빈, 트리글리세라이드, 요산, 크레아틴 포스포키나제(CPK), 마그네슘), 혈액학(헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구(RBC), 백혈구(WBC), 적혈구 지수(red cell indices), 혈소판 수, 감별(호중구, 림프구, 단핵구, 호염기구, 호산구)) 및 뇨 검사(딥스틱(빌리루빈, pH, 비중, 케톤, 단백질), 유리노빌로겐(urinobilogen), 아질산염, RBC 헴, 글루코스, 현미경(RBC 수, WBC 수, 뇨-형성 요소))에 대해 시험될 것이다. 기타 실험실 검사는 알코올/약물, 임신, HIV, HBV, HCV, TSH, 지질 패널, HbA1c, FSH, PD 평가, 약물 농도, 면역원성 및 탐색적 바이오마커를 포함한다.
- [0273] 약력학적 및 탐색적 바이오마커 절차: 건강한 고혈압 성인에서 REGN5381이 NPR1 신호전달을 변형할 수 있는 방법을 탐색하기 위해 연구 평가가 수행될 것이다. 특히, NPR1 효능제의 역할 및 cGMP, 나트륨 이노/이노 및 심장 기능에 대한 REGN5381의 효과를 탐색할 것이다.

- [0274] 추가 생리학적 측정은 이노 및 나트륨 이노 평가를 위한 24시간 뇨 수집을 포함한다. 나트륨 이노 펩티드 및 NPR1 효능제(예를 들어, 네시리타이드)는 나트륨 및 혈액량 항상성에 중요한 영향을 미친다. 비임상 연구에서는 나트륨 또는 수분 균형에 대한 REGN5381의 효과를 입증하지 못하였다; 그러나, 인간에서의 효과를 시험하는 것이 중요하다. 이러한 이유로, 대상체는 입원 환자 모니터링 동안 고정된 나트륨 식단에 배치되고 연구 -1일차 및 1일차에 고정 유체 섭취가 이루어지며 각 24시간 기간 동안 총 유입 및 배출이 기록될 것이다. 이들 데이터는 건강한 지원자에서 REGN5381의 작용 메커니즘에 관한 추가 데이터를 제공할 것이다. 바이오마커 샘플은 입원 환자 모니터링 및 외래 환자 추적 기간 동안 지정된 시점에 (약물 투여 전 및 후) 수집될 것이다.
- [0275] NPR1 활성, 심장 및 신장 기능, 또는 관련 생리학 및 병원성 과정의 바이오마커에 대한 효과를 결정하기 위해 약력학적 마커/바이오마커 측정이 수행될 것이다. 연구된 바이오마커는 적응증의 병태생리학, 표적 관여의 증거, REGN5381의 작용 메커니즘 및/또는 독성의 가능한 초기 징후와 관련이 있는 것으로 믿어진다. 바이오마커 측정은 REGN5381의 안전성 및 효능에 대한 추가 정보를 제공한다. 이들은 심장 손상의 바이오마커(심장 트로포닌)를 포함하지만, 이에 제한되지 않을 것이다.
- [0276] · 심장 트로포닌 혈장(고감도 심장 트로포닌-T(hs-cTnT)은 심장 활동에 반응하는 심장 허혈의 고감도 바이오마커이다);
- [0277] · cGMP(혈장 및 뇨 cGMP는 NPR1 효능제의 관여에 대한 반응하는 NPR1 활성의 매우 근접한 척도이다);
- [0278] · 나트륨(뇨 나트륨은 신장에 의한 나트륨 배설을 측정한다; NPR1의 관여로 나트륨뇨 배설항진(naturesis)(또는 뇨 중 나트륨의 배설)의 증가가 관찰되었다; 시간 경과에 따른 REGN5381에 의한 뇨 나트륨의 조절이 이 연구의 탐색적 척도이며, 이러한 분석으로부터의 결과는 CSR에 보고될 것이다);
- [0279] · 레닌(혈장 레닌 측정은 다른 내인성 나트륨 이노 호르몬에 대한 REGN5381의 영향을 연구할 수 있게 한다);
- [0280] · 알도스테론(기준선에서 알도스테론의 측정 및 시간 경과에 따른 알도스테론의 조절은 이 연구의 탐색적 척도이며; 이러한 분석으로부터의 결과는 CSR에 보고될 것이다);
- [0281] · NT-proBNP(혈장 NT-proBNP는 측정 가능한 내인성 효능제 중 하나에 대한 NPR1의 REGN5381 효능제의 영향을 연구할 수 있는 바이오마커이다);
- [0282] · 맥파 분석(맥파 분석은 핑거 커프로부터의 진행된 혈류역학적 매개변수 및 지속적인 비침습적 BP를 허용한다; 지속적인 진행된 혈류역학적 매개변수는 SBP, DBP, MAP, 심박출량, SV, SVV, dP/dt 및 SVR을 포함하고; 특정 임상 환경에서, SVV의 증가는 정맥압의 감소와 함께 발생하고; 맥파형(pulse waveform)에서 시간 경과에 따른 BP의 도함수는 특정 상황에서 심장 수축성을 근사화하는 데 사용될 있고; 전신 혈관 저항은 SBP 및 SV를 기반으로 계산되며; 이러한 데이터는 건강한 지원자 뿐만 아니라 고혈압을 가진 지원자에서 REGN5381에 대한 혈류역학적 반응에 대한 정보를 제공할 것이다); 및
- [0283] · 약물유전체학 분석(DNA 추출을 위해 전혈 샘플을 수집하여, REGN5381에 대한 임상적 또는 바이오마커 반응, 기타 심부전, 고혈압 및/또는 만성 신장 질환-관련 임상 결과 측정 및 가능한 AE와의 계층 연관성을 확인할 수 있음).
- [0284] 통계 계획
- [0285] 통계 분석 세트는 i) 효능 분석 세트; ii) 안전성 분석 세트(SAF, 연구 약물을 제공받은 모든 무작위 배정된 대상체 포함; 이는 제공받은 치료(치료받은 대로)에 기반함, 치료 순응도/투여 및 모든 임상 안전성 변수는 SAF를 사용하여 분석될 것임); iii) 약동학 분석 세트(PK 분석 모집단은 연구 약물을 투여받았고 연구 약물의 첫 번째 투여 후 적어도 1개의 비-결측 결과(non-missing result)를 갖는 모든 대상체를 포함함); 및 iv) 면역원성 분석 세트(ADA 분석 세트, 연구 약물을 투여받았고 첫 번째 연구 투여 후 적어도 1개의 비-결측 ADA 결과를 갖는 모든 대상체 포함).
- [0286] 통계적 방법: 이 연구에는 공식적인 1차 효능 분석이 없다. 연속 변수의 경우, 기술 통계는 다음의 정보를 포함할 것이다: 계산에 반영된 대상체의 수(n), 평균, SD, Q1, 중앙값, Q3, 최소값 및 최대값. 시간 경과에 따른 값의 플롯 뿐만 아니라 시간 경과에 따른 변화 또는 변화 퍼센트가 제공될 것이다. 범주형 또는 순서형 데이터의 경우, 각 범주에 대해 빈도 및 백분율이 표시될 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 위약을 복용한 대상체는 각각의 파트 A 및 파트 B 내의 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다.

[0287] 약동학

[0288] 약물 농도 데이터의 분석: 시간 경과에 따른 총 REGN5381 농도가 측정될 것이다. 약동학 파라미터는 다음(및 해당되는 경우 이들의 용량-정규화 버전)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다:  $AUC_{last}$ (0시간에서 마지막 양성 농도 시간까지 계산된 곡선하 면적(AUC)),  $AUC_{inf}$ (0시간에서 무한대로 외삽된 AUC),  $C_{max}$ (피크 농도),  $T_{max}$ (피크 농도의 시간),  $T_{last}$ (마지막 양성(정량화 가능한) 농도의 시간), 및 CL(청소율). 시간 경과에 따른 총 REGN5381의 농도 및 선택된 PK 매개변수는 이러한 그룹의 노출을 추정하기 위해 각 코호트에 대한 기술 통계로 요약될 것이다. 이러한 기술 통계 평가는 기하 평균을 포함할 것이며 적절하다고 판단되는 경우 선택된 PK 매개변수에 대한 기하 평균의 비율을 포함할 수 있다.

[0289] 면역원성 데이터의 분석: 면역원성은 관찰된 ADA 반응에 의해 특성화될 것이다: i) 기존 면역반응성(모든 투여 후 ADA 결과가 음성인 기준선에서 양성 ADA 분석 반응, 또는 모든 투여 후 ADA 분석 반응이 기준선 역가 수준보다 9배 미만인 기준선에서 양성 분석 반응으로 정의됨); ii) 치료-응급 ADA 반응(기준선 결과가 음성일 때 투여 후 양성 ADA 분석 반응으로서 정의됨); iii) 치료-부스트 ADA 반응(ADA 분석에서 기준선이 양성일 때 기준선 역가 수준보다 9배 높은 투여 후 양성 ADA 분석 반응으로서 정의됨); iv) 최대 ADA 역가 값(낮음(역가 <1,000)/보통( $1,000 \leq \text{역가} \leq 10,000$ )/높음(역가 >10,000)). 기존, 치료-부스트 및 치료-응급 ADA 반응, 대상체, 시점 및 용량 코호트/그룹별로 제시된 ADA 역가의 목록이 제공될 것이다. 치료 응급 ADA의 발생률은 절대 발생(N) 및 대상체의 백분율(%)로 평가될 것이며, 연구 코호트 및 ADA 역가 수준별로 그룹화된다. 약물 농도의 플롯을 조사하고 평가된 개별 PK 프로파일에 대한 ADA의 영향을 평가할 것이다. 안전성 및 효능에 대한 ADA의 영향의 평가가 제공될 수 있다.

[0290] 약력학적 및 탐색적 바이오마커 데이터의 분석: PD 바이오마커 모집단은 기준선 및 적어도 1개의 기준선-후 시점에서 적어도 1개의 평가 가능한 바이오마커 측정이 있는 PK 분석 세트의 모든 대상체로 구성될 것이다. 혈장 및 뇨 cGMP, 혈장 레닌 수준, 혈장 알도스테론 수준, 혈장 NT-proBNP 및 hs-cTnT를 포함한 바이오마커의 경우, 하기 설명 데이터가 생성될 것이다: 기준선, 치료 그룹별 및 전체 원시 데이터. 치료후 측정된 바이오마커는 시간 경과에 따라 요약될 것이며, 기준선에서 예정된 각 평가 시간까지의 변화 및/또는 변화 퍼센트는 기술 통계와 함께 치료별로 요약될 것이다. 또한, 각 방문에 대해, 기준선으로부터의 평균 농도 및 평균 변화 퍼센트가 생성될 것이다.

[0291] 정상 혈압 및 기타 건강한 고혈압 성인의 BP 및 HR에 대한 REGN5381의 단일 IV 용량의 효과 및 심장 SV에 대한 REGN5381의 효과에 대한 평가에 관해, 각각의 예정된 평가 및 시간 경과에 따른 SBP, DBP, MAP, PP 및 HR의 기준선으로부터의 변화는 치료 그룹별로 용량 코호트별 양측 90% 신뢰 구간과 함께 기술 통계로 요약될 것이다. 투여 후 처음 24시간에 걸친 SBP, DBP, MAP, PP 및 심장 SV의 기준선으로부터의 최대 시간-매칭된 변화는 치료 그룹별로 용량 코호트별 국소 회귀 또는 이동 평균으로 보고될 것이다. SBP, DBP 및 MAP의 기준선으로부터의 평균 및/또는 퍼센트 변화는 치료 그룹별로 용량 코호트별 시간 경과에 따라 플롯팅될 것이다. SBP, DBP, SV 및 PP의 기준선으로부터의 감소에 대한 용량-반응은 적절한 통계 모델을 사용하여 정량적으로 평가될 것이다.

[0292] 다른 탐색적 종점에 대한 분석이 또한 이루어질 것이다.

[0293] 현황 및 예비 결과

[0294] 파트 A의 코호트 1 내지 4에서는, 32명의 대상체(남성 25명, 여성 7명, 20세 내지 51세)가 계획대로 무작위 배정되었으며(REGN5381 대 위약 6:2 비율) 연구에서 중단된 대상체는 없었다. 용량 증량의 일환으로, 모든 대상체가 단일 용량의 연구 약물(REGN5381 또는 위약) 후 21일의 추적 관찰을 완료하였을 때 코호트 4의 EOS 방문 후 안전성 데이터에 대한 맹검 검토를 수행하였다. 연구 약물을 사용한 치료는 최대 10mg의 단일 용량으로 IV 경로를 통해 투여될 때 일반적으로 내약성이 양호하였다. 치료 방해 또는 중단은 없었다. 심각한 치료-응급 이상 반응(TEAE), 중증 TEAE 또는 사망은 보고되지 않았다. 경증 TEAE는 13명의 대상체에 의해 보고되었고(41%), 중등도 TEAE는 1명(3%)에 의해 보고되었다. 가장 빈번한 TEAE는 일상적인 뇨 검사에서 혈뇨(hematuria) 및 농뇨(pyuria)였다. 이러한 TEAE는 5명의 무증상 개인에서 발생하였으며, 각 개인은 용량 코호트 간에 뚜렷한 상관관계가 없는 단일 비정상 검사 결과를 보였다. 중등도 TEAE를 갖는 대상체는 1일차 주입시 메스꺼움 및 구토를 경험하였다. 증상이 있는 저혈압 및 빈맥은 관찰되지 않았다. 4개 코호트 모두에서, 혈액학적 및 화학적 매개변수에서 임상적으로 유의하거나 용량-의존적 치료-응급 변화는 없었다. 활력 징후 및 ECG 매개변수(즉, 심실 속도, PR, QRS, QT 및 RR 간격)에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 이상 또는 용량-의존적 이동이 없었다. 모든 4개 코호트에 걸친 모든 대상체는 72시간에 입원 환자 퇴원 기준을 충족하였다.

- [0295] 경증 고혈압 환자의 등록이 시작되었으며, 현재까지의 결과는 건강한 지원자에서 관찰된 결과와 일치한다.
- [0296] **실시예 6. REGN5381은 건강한 환자에서 전신 혈류역학의 지속적이고 내약성이 양호한 조정을 유도한다**
- [0297] **배경**
- [0298] 나트륨 이노 펩티드 수용체 1(NPR1)는 막-결합 구아닐레이트 사이클라제이다; NPR1 효능제는 혈관내 용적, 혈관 이완, 나트륨 이노, 및 이노에 대한 cGMP-매개된 효과를 통해 혈압(BP)을 변화시킨다. NPR1은 나트륨 이노 펩티드(NP)에 의해 활성화되며; NPR1 및 NP는 체액 항상성 및 나트륨 균형에서의 이들의 역할로 인해 심부전(HF) 환자의 치료 표적이다. NPR1에 대한 효능제 항체인 REGN5381의 생성, 전임상 특성화 및 인간 최초(FIH) 평가가 본 연구에서 보고된다.
- [0299] **방법**
- [0300] REGN5381은 VelocImmune® 기술 플랫폼을 사용하여 단리하였다. *생체내* 전임상 약리학 실험은 마우스 및 시노물구스 원숭이에서 수행하였다. REGN5381의 안전성, 내약성 및 약동학/약력학을 평가하기 위해 설계된 진행 중인 1상, 이중 맹검, 위약-대조, 2-파트 단일-상승 용량 연구(실시예 5; NCT04506645)에서, 32명의 건강한 성인 을 단일-용량 IV REGN5381(0.3, 1, 3 또는 10mg) 또는 IV 위약에 6:2로 무작위 배정하였다.
- [0301] **결과**
- [0302] REGN5381 투여 후 정상 혈압 NPR1-인간화 마우스에서 지속적이고 용량-의존적인 수축기 BP(SBP) 저하(~12mm Hg)가 관찰되었으며, SOC 경구 치료제와 병용할 때 부가적인 효과가 나타났다. REGN5381 25mg/kg은 고혈압 NPR1-인간화 마우스에서 지속적인 SBP 저하를 유도하였다(~30mm Hg). 정상 혈압 시노물구스 원숭이에서, REGN5381은 SBP를 감소시켰으며(10 내지 15mm Hg), 고용량(25mg/kg SC 및 IV)은 연구 기간(56일) 동안 지속된 적당한 효과를 보였다. 진행 중인 FIH 연구에서, REGN5381은 투여 후 12 내지 24시간에 SBP를 6 내지 9mm Hg까지 감소시켰으며, 모든 용량 코호트에 걸쳐 노 배설량에는 변화가 없었다. SBP의 감소는 혈장 cGMP의 증가와 관련이 있었다. 심각한 이상 반응은 보고되지 않았으며, 가장 흔한 연구 약물 관련 치료-응급 이상 반응(TEAE)은 3개의 다른 용량 코호트에 걸쳐 3명의 대상체에서 보고된 자세 현기증이었다. 다른 연구 약물-관련 TEAE는 심계항진(palpitation) 및 두통을 포함하며, 이것은 각각 2명의 대상체에서 보고되었다.
- [0303] **결론**
- [0304] 전임상 및 인간 최초 결과는 NPR1 효능제인 REGN5381이 정상 혈압을 가진 건강한 지원자에서 불리한 저혈압의 증거 없이 지속적인 혈류역학적 효과를 제공한다는 것을 나타낸다.
- [0305] **실시예 7. REGN5381 인체 평가**
- [0306] 1상, 이중 맹검, 위약-대조, 2-파트 단일-상승 용량 연구는 건강한 성인(18 내지 55세)에서 REGN5381의 안전성, 내약성 및 약력학/약동학을 평가하기 위해 설계되었다.
- [0307] 참가자는 단일-용량 정맥내 REGN5381(0.3, 1, 3, 10, 30 또는 100mg) 또는 정맥내 위약을 제공받도록 6:2로 무작위 배정되었다. 1일차에 연구 약물 투여 후, 참가자는 혈류역학을 주의깊게 모니터링할 수 있도록 4일차까지 클리닉에 머물렀다. 4일차에, 참가자들은 퇴원 전에 안전성에 대해 평가되었다. 연구 기간은 모든 용량 코호트에 걸쳐 혈청 중의 REGN5381 농도의 예측된 혈중 농도를 기반으로 하였다; 연구 방문 종료는 연구 약물 투여 후 21일보다 이르지 않게 수행되었다. 본 연구의 1차 중점은 시간 경과에 따라 REGN5381 또는 위약의 단일 정맥내 용량 투여 후 TEAE의 유형, 발생률 및 중증도였다.
- [0308] 아래 표 11은 정맥내 치료 그룹(풀링된 위약, REGN5381 10mg, REGN5381 30mg 또는 REGN5381 100mg)에 따라 맥파 분석을 통해 평가된 맥압의 기준선으로부터의 평균 변화에 대한 데이터를 나타낸다. 맥압의 기준선으로부터의 평균 변화는 24시간에 걸친 평균으로 표시된다.

표 11

표 11. 맥압(PP)의 평균 변화

치료 그룹	연구 일자	대상체의 수	PP 의 기준선으로부터의 변화	PP 에 대한 표준 오차
정상 혈압 풀링된 위약 (N = 12)	1 일차	12	1	1.2
정상 혈압 풀링된 위약 (N = 12)	2 일차	12	-1.4	1.99
정상 혈압 풀링된 위약 (N = 12)	3 일차	12	0.4	1.56
10 mg IV (N = 6)	1 일차	6	-0.54	2.65
10 mg IV (N = 6)	2 일차	6	-1.95	3.5
10 mg IV (N = 6)	3 일차	6	-2.68	2.92
30 mg IV (N = 6)	1 일차	6	-1.67	1.33
30 mg IV (N = 6)	2 일차	6	0.69	2.62
30 mg IV (N = 6)	3 일차	6	2.39	3.39
100 mg IV (N = 6)	1 일차	6	-4.05	1.88
100 mg IV (N = 6)	2 일차	6	-9.6	2.26
100 mg IV (N = 6)	3 일차	6	-6.72	2.1

[0309]

[0310]

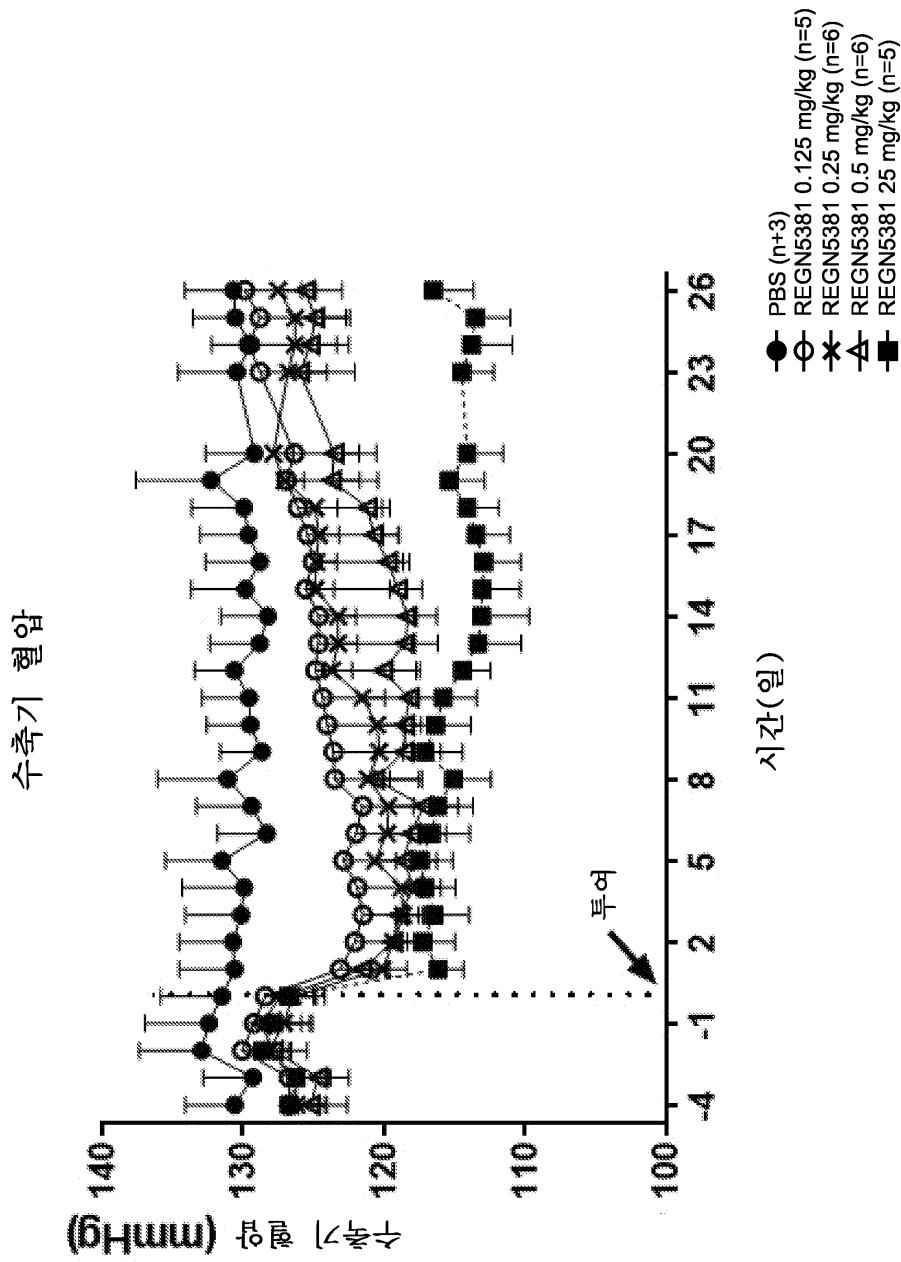
REGN 100mg IV는 3일간의 모니터링 과정에 걸쳐 단일 투여 후 위약에 비해 맥압의 크고 유의한 감소를 보였다.

[0311]

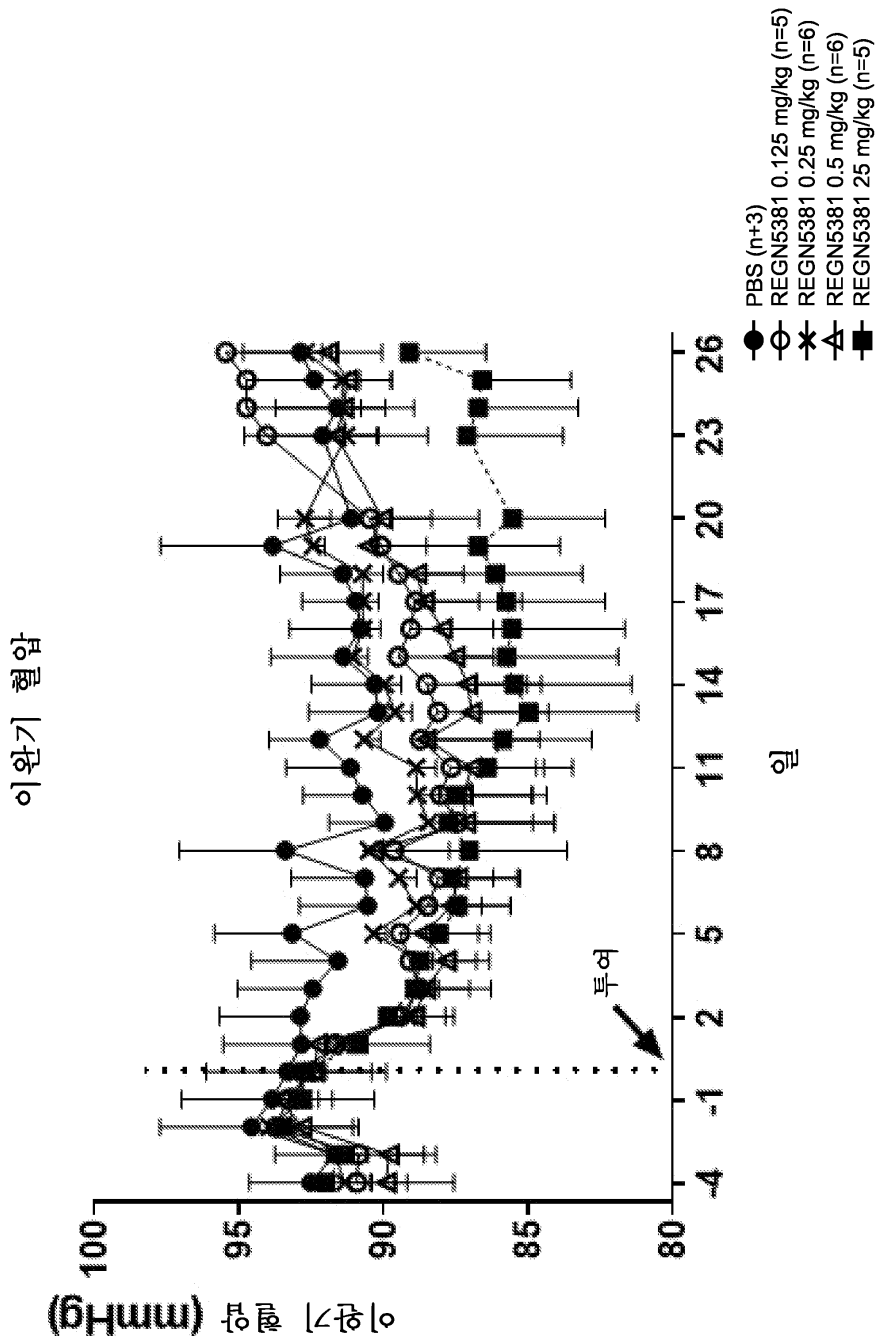
본 개시내용은 본원에 기재된 특정 양태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본원에 기재된 것 이외에 본 개시내용의 다양한 변경은 전술한 설명 및 수반되는 도면으로부터 당업계의 숙련가들에게 명백해질 것이다. 이러한 변경은 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

도면

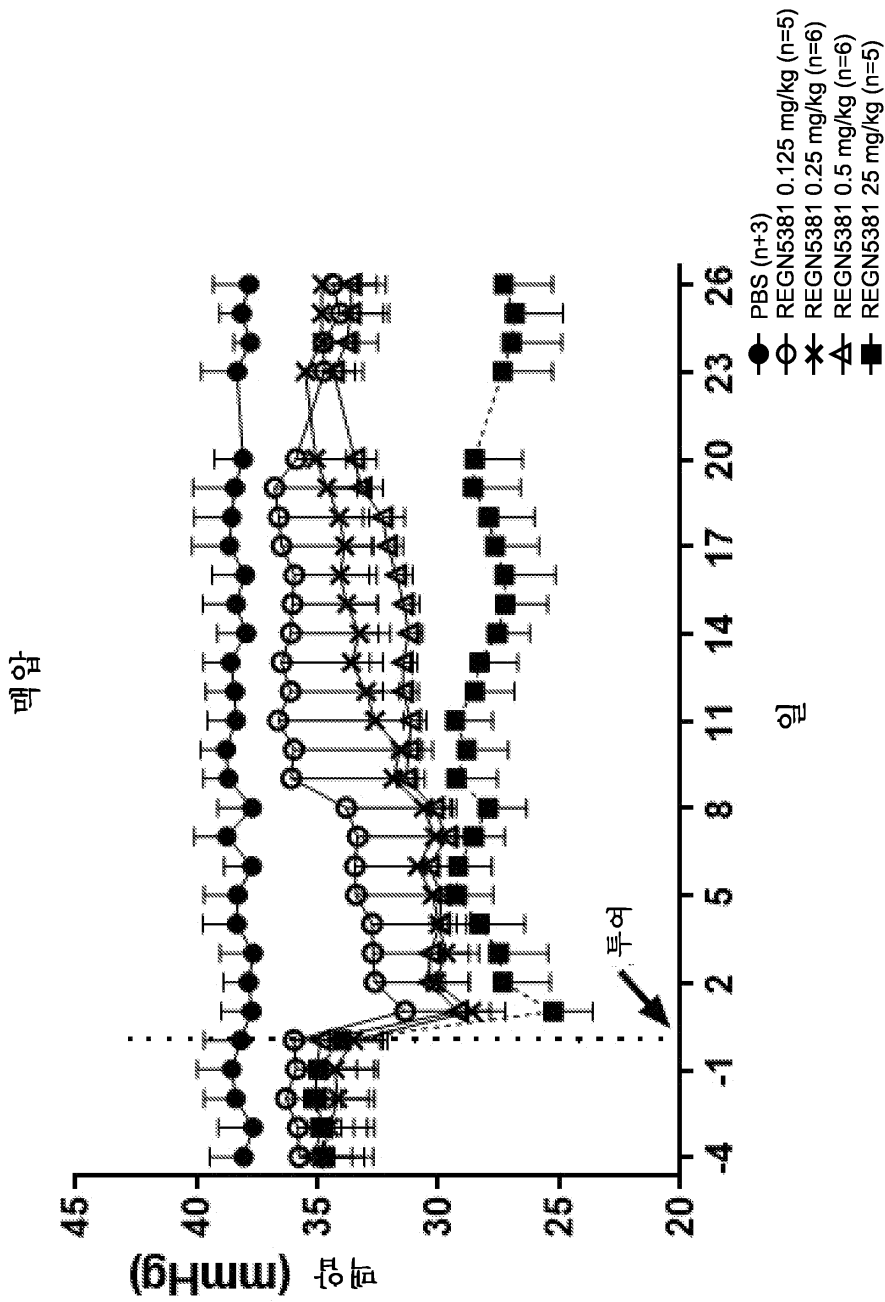
도면1a



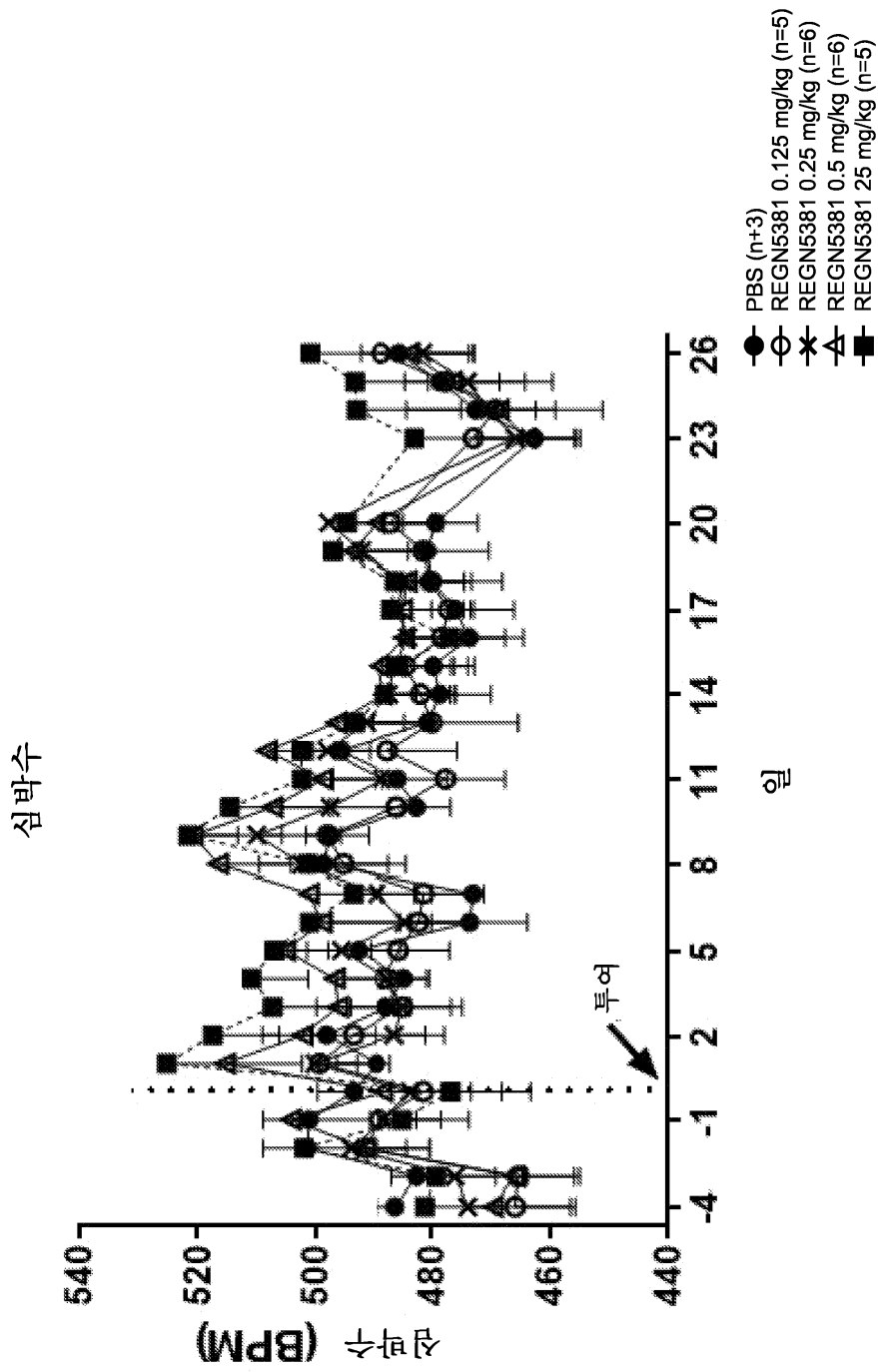
도면1b



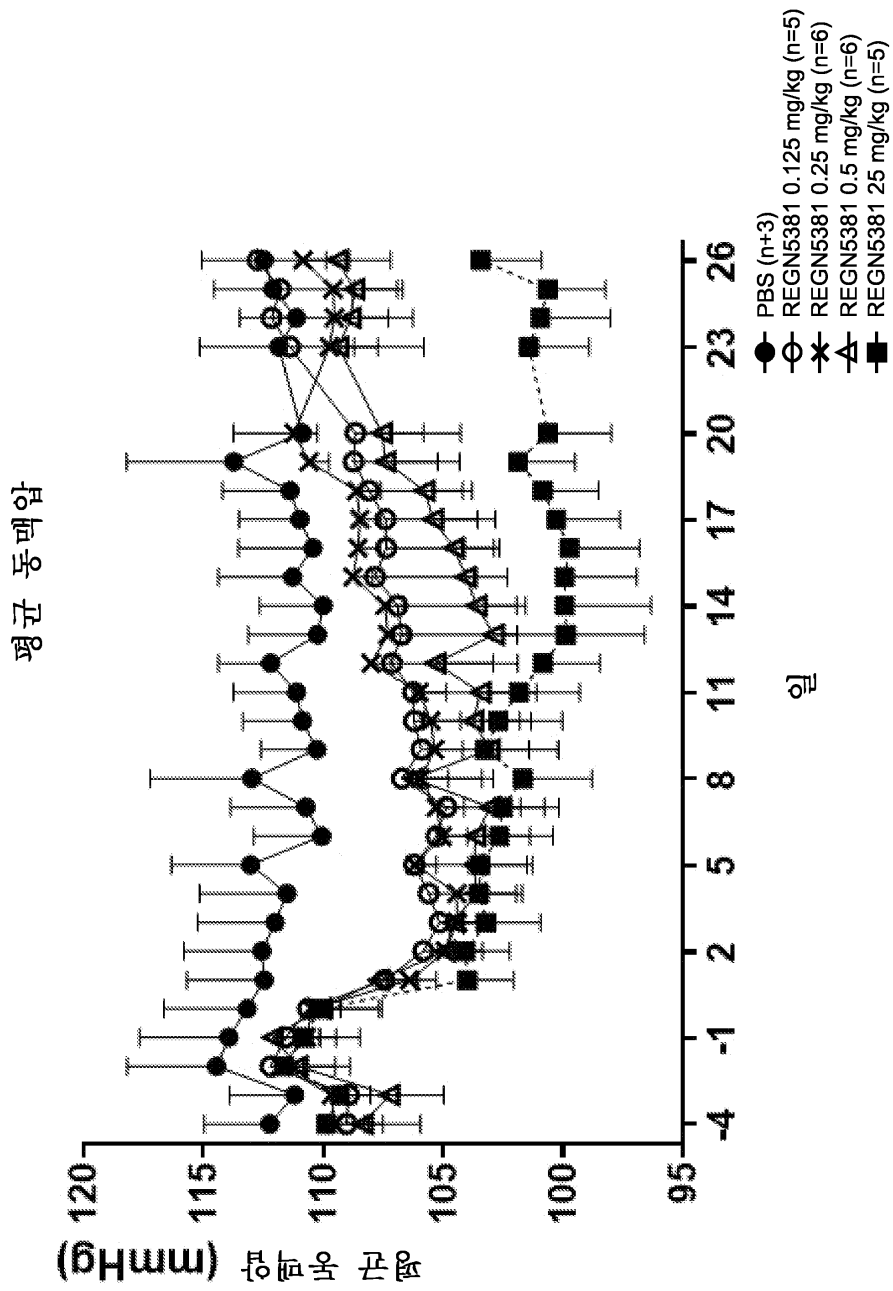
도면1c



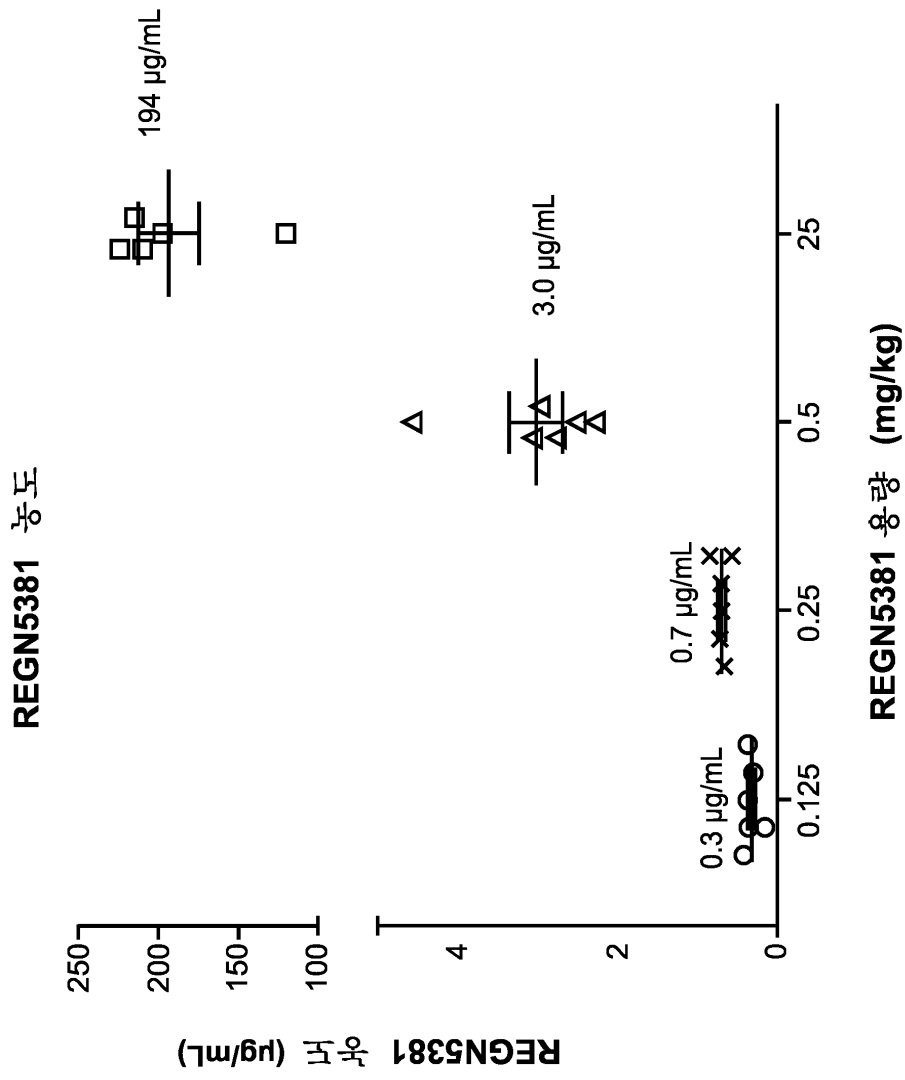
도면1d



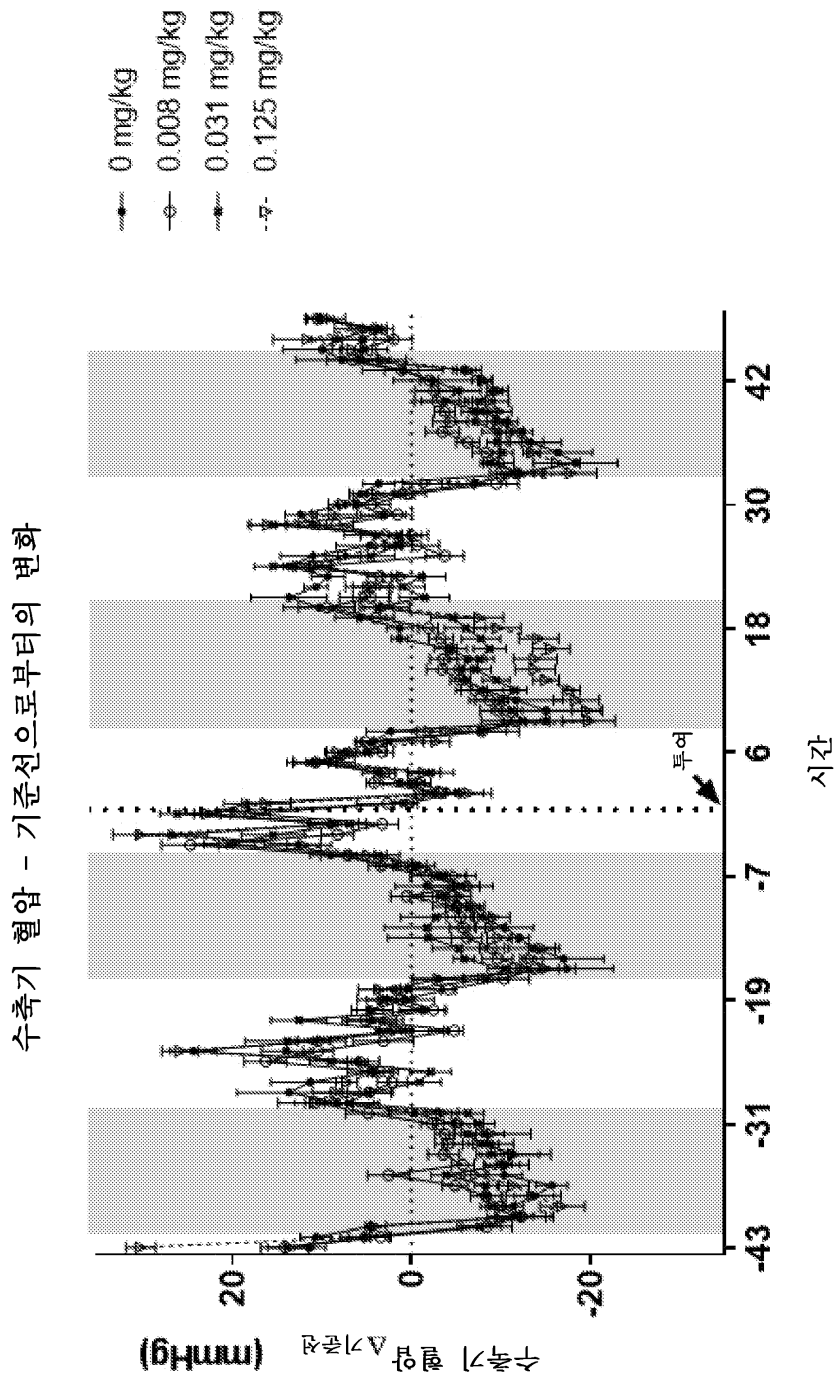
도면1e



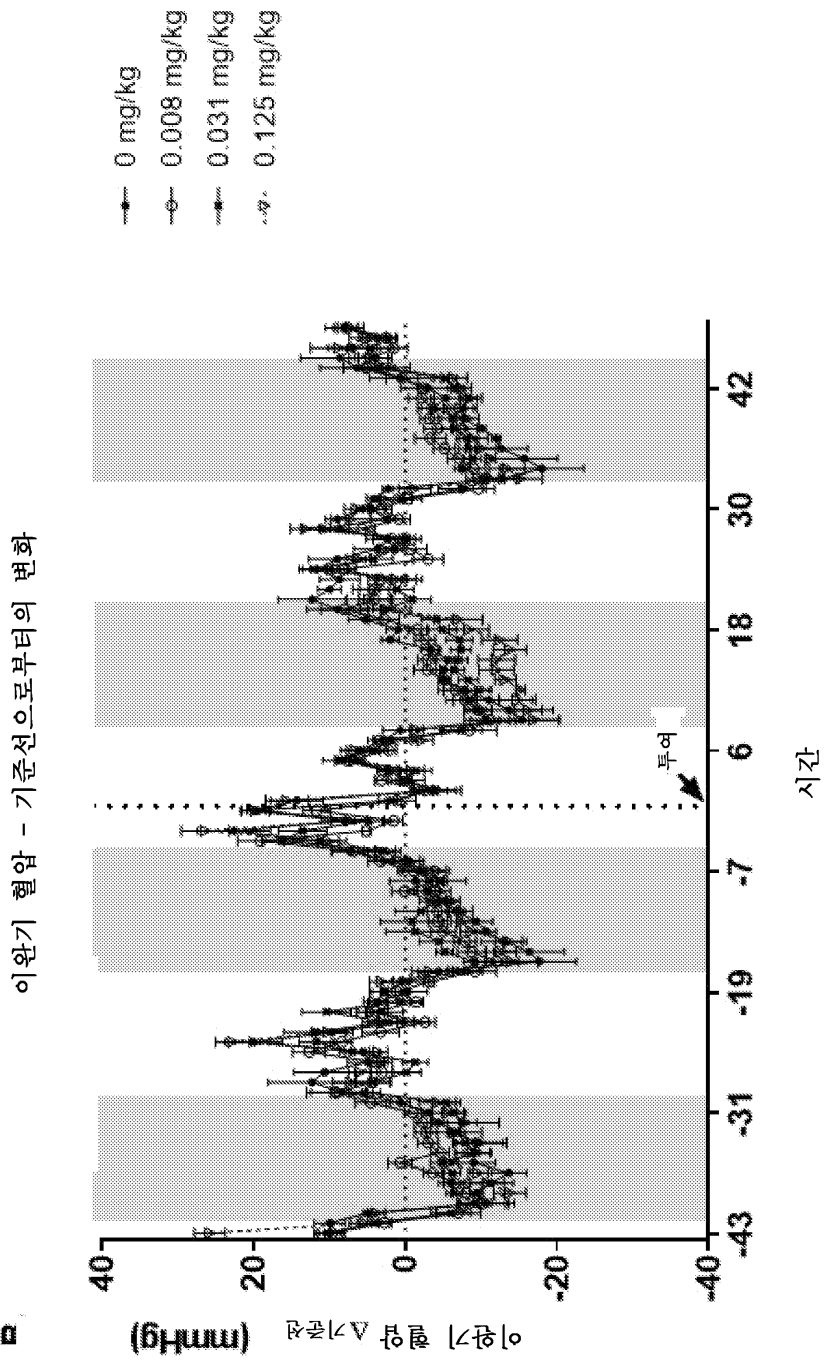
도면2



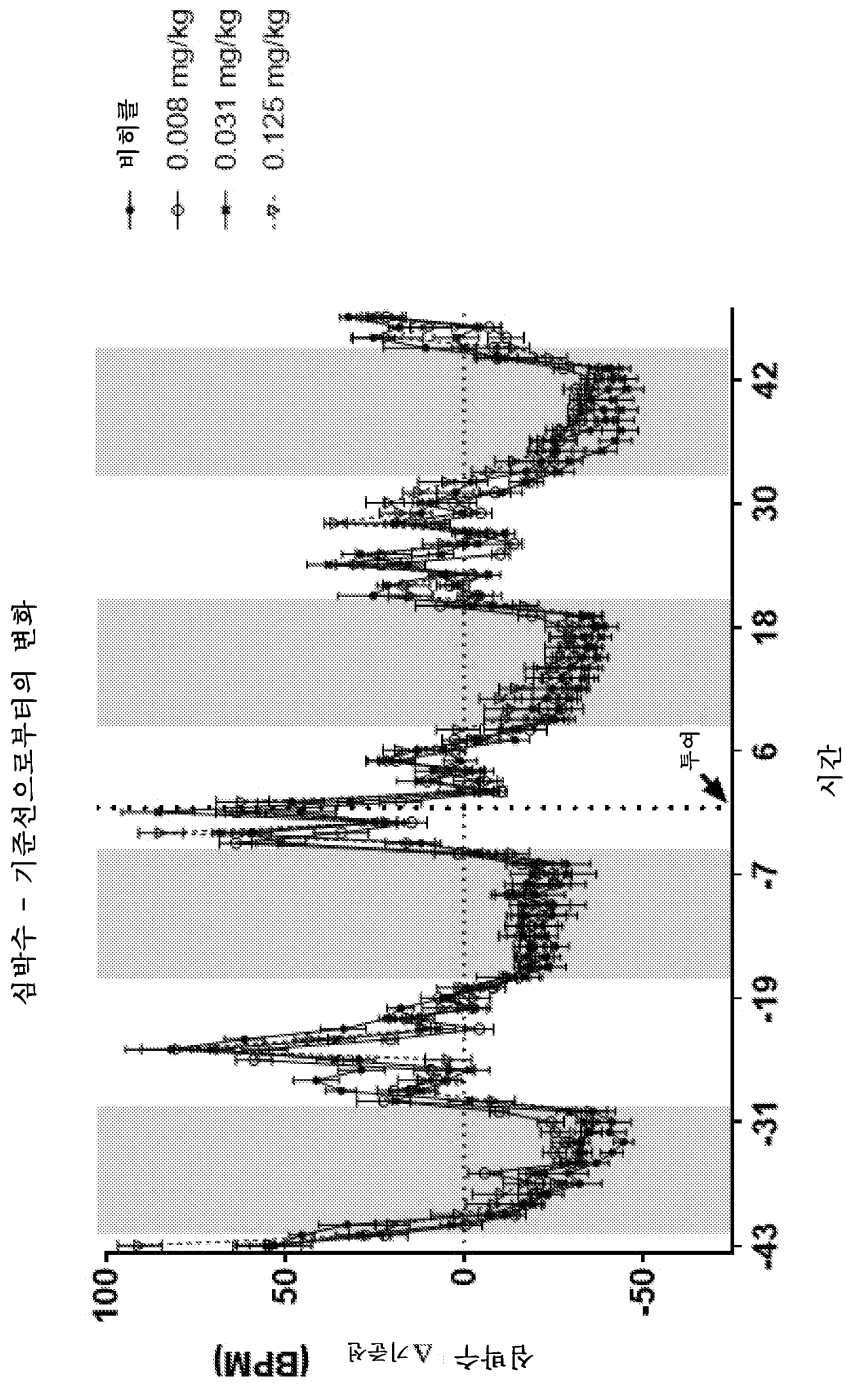
도면3a



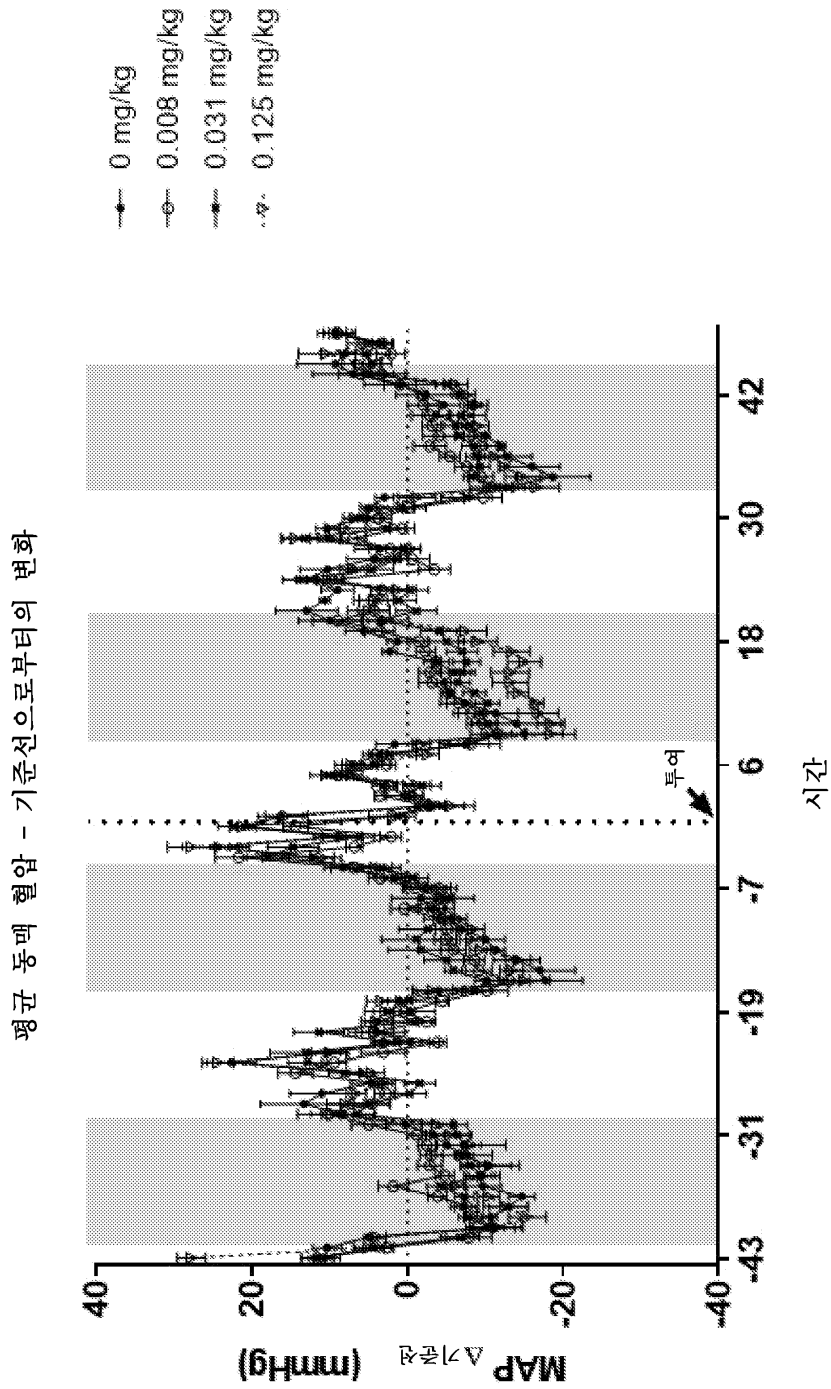
도면3b



도면3c

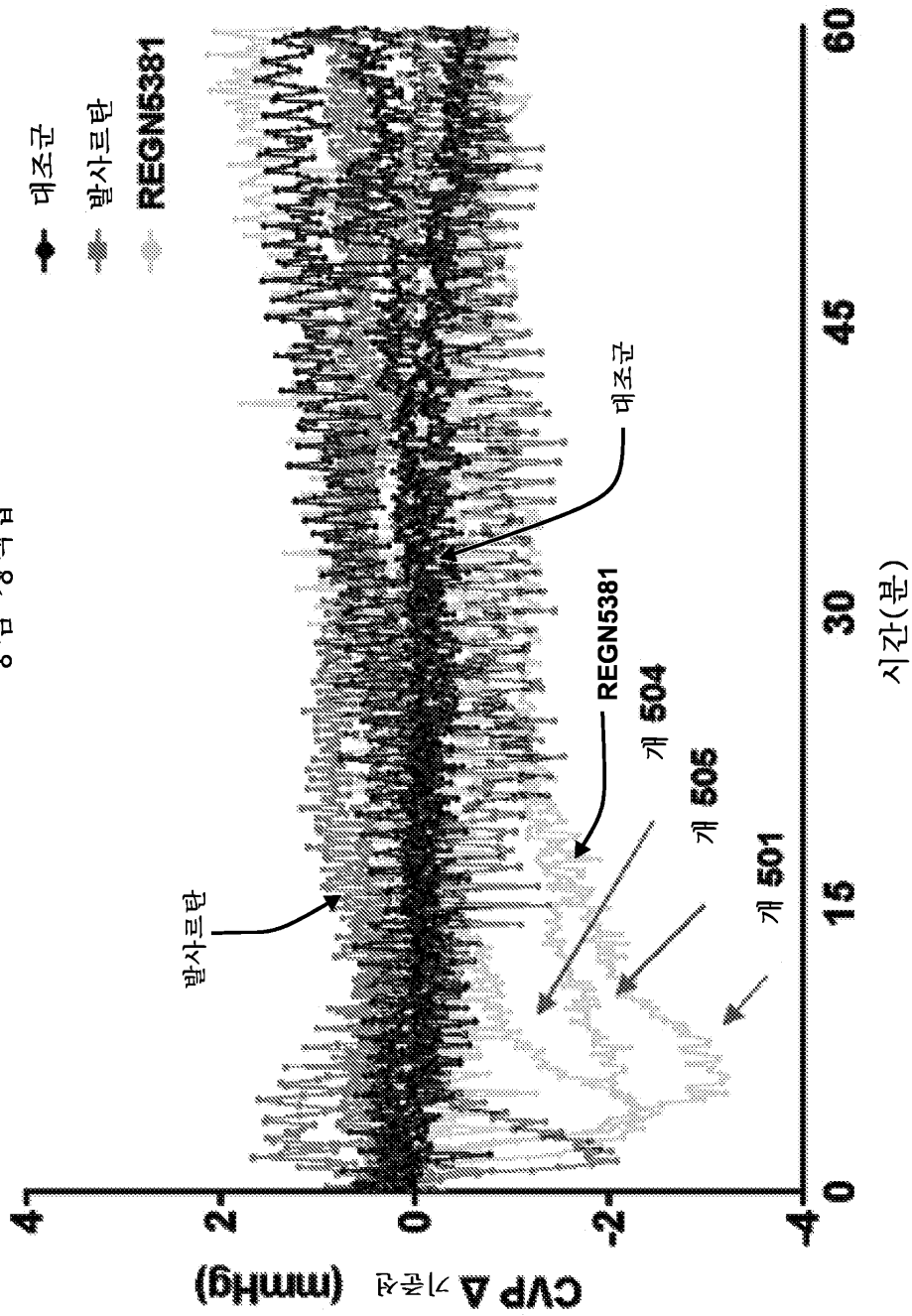


도면3d



도면4a

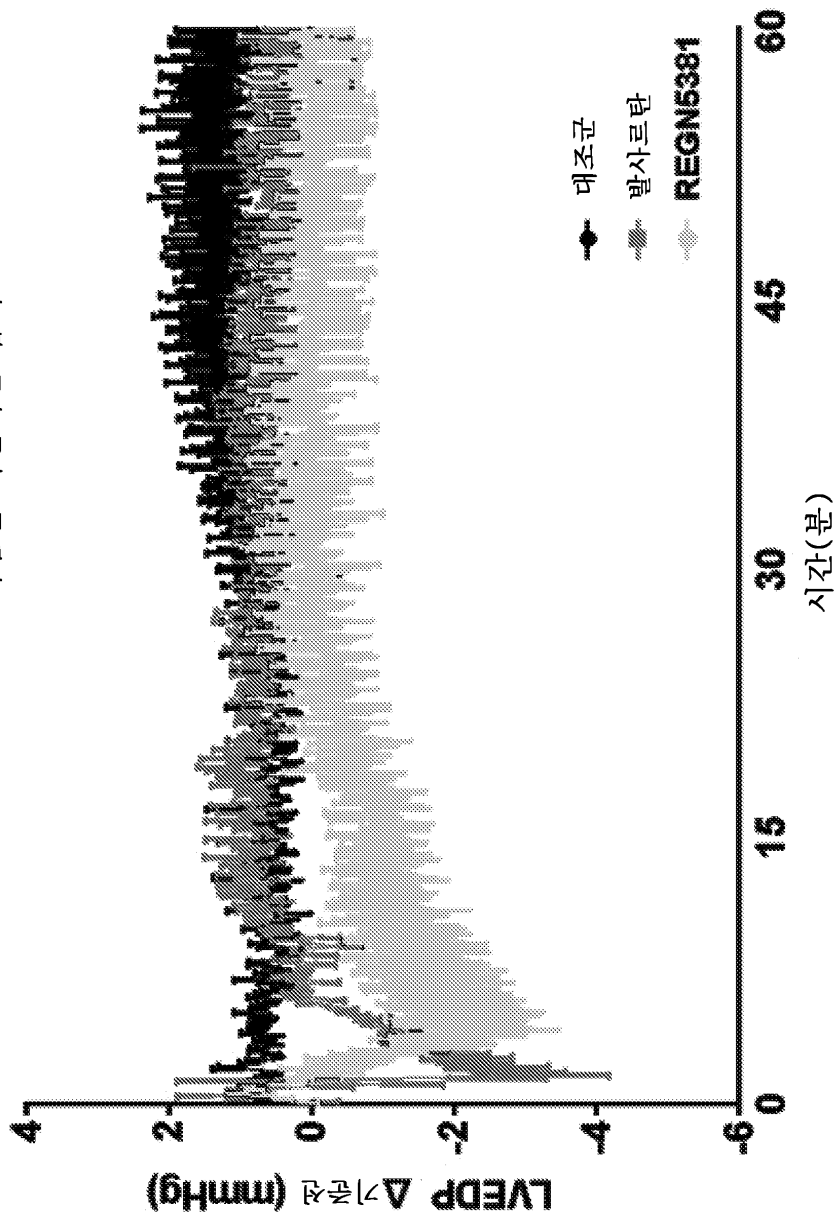
기준선으로부터의 개별 변화  
중심 정맥압



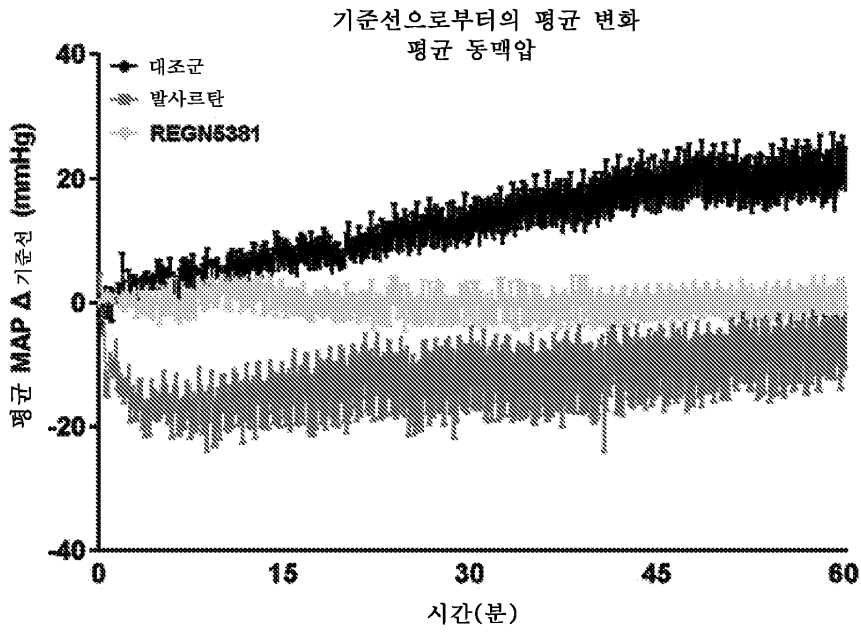


도면5

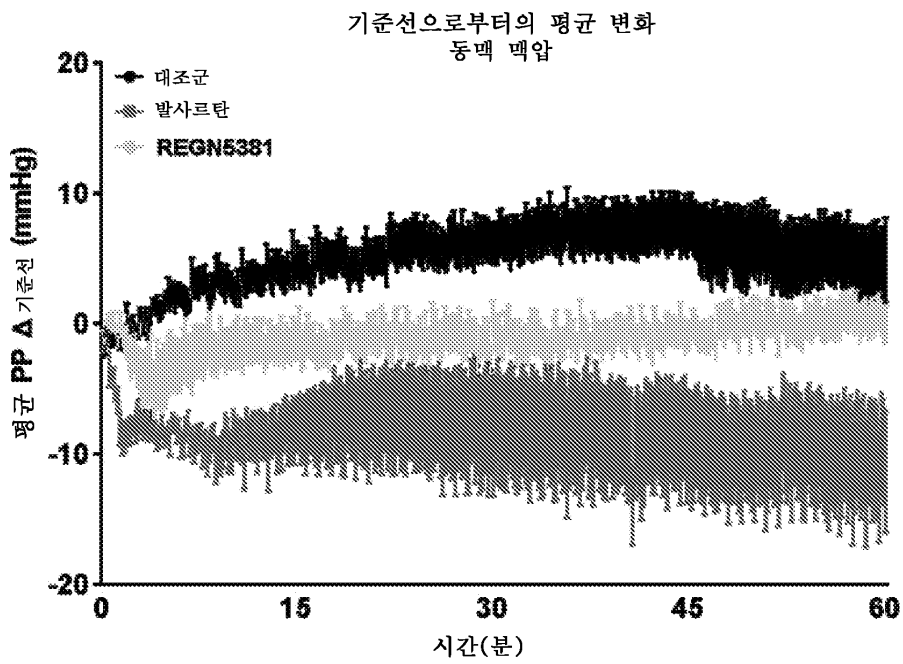
기준선으로부터의 평균 변화  
좌심실 이완기말 압력



도면6a



도면6b





서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.