

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】第 3 部門第 2 区分
【発行日】令和 6 年 12 月 24 日(2024.12.24)

【国際公開番号】WO2022/133239
【公表番号】特表 2024-503784(P2024-503784A)
【公表日】令和 6 年 1 月 29 日(2024.1.29)
【年通号数】公開公報(特許)2024-017
【出願番号】特願 2023-536859(P2023-536859)
【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/00(2006.01)
C 0 7 K 16/18(2006.01)
C 0 7 K 16/42(2006.01)
C 1 2 N 15/13(2006.01)
C 1 2 N 15/63(2006.01)
C 1 2 N 5/10(2006.01)
C 1 2 P 21/08(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 P 13/12(2006.01)
A 6 1 P 9/04(2006.01)
A 6 1 P 9/12(2006.01)
A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 45/00
C 0 7 K 16/18 Z N A
C 0 7 K 16/42
C 1 2 N 15/13
C 1 2 N 15/63 Z
C 1 2 N 5/10
C 1 2 P 21/08
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/12
A 6 1 K 39/395 Y
A 6 1 K 39/395 N

30

【手続補正書】

【提出日】令和 6 年 12 月 16 日(2024.12.16)

【手続補正 1】

40

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ナトリウム利尿ペプチド受容体 1 (NPR1) アゴニストの血行動態効果を反転させる
薬剤。

【請求項 2】

ナトリウム利尿ペプチド受容体 1 (NPR1) アゴニストの投与に関連する血圧の低下

50

を反転させる薬剤。

【請求項 3】

免疫グロブリンタンパク質、昇圧剤、アルファ - アドレナリン受容体アゴニスト、ステロイド、抗利尿ホルモン、血管新生阻害剤、および血圧を増加させる小分子薬剤からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

免疫グロブリンタンパク質である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5】

N P R 1 アゴニストに特異的に結合する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6】

N P R 1 アゴニストは、N P R 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 7】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 4 8 を含む重鎖可変領域 (H C V R) 内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (C D R) (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) ; および配列番号 5 2 を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 内に含有される 3 つの軽鎖 C D R (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含む、請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 8】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 4 9、5 0 および 5 1 をそれぞれ含む 3 つの重鎖相補性決定領域 (C D R) (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) ; ならびに配列番号 5 3、5 4 および 5 5 をそれぞれ含む 3 つの軽鎖 C D R (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含む、請求項 6 または 7 に記載の薬剤。

【請求項 9】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 4 8 の H C V R および配列番号 5 2 の L C V R を含む、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体である、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 11】

抗体は、I g G 1 抗体である、請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 12】

抗体は、I g G 4 抗体である、請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 13】

抗体は、配列番号 5 6 を含む重鎖、および配列番号 5 7 を含む軽鎖を含む、請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 14】

N P R 1 アゴニストは、R 5 3 8 1 である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 15】

免疫グロブリンタンパク質は、モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント、F a b フラグメント、F (a b) 2 フラグメント、F v フラグメント、F d フラグメント、s c F v、d A b、2 価モノクローナル抗体または 1 価モノクローナル抗体を含む、請求項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 16】

免疫グロブリンタンパク質は、重鎖可変領域 (H C V R) 内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (C D R) (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) および軽鎖可変領域 (L C V R) 内に含有される 3 つの軽鎖 C D R (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含む少なくとも 1 つの免疫グロブリン可変ドメインを含む、請求項 15 に記載の薬剤。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

免疫グロブリンタンパク質は、配列番号 4、6、8、12、14 および 16；または配列番号 24、26、28、32、34 および 36 から選択されるアミノ酸配列を含む、3 つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2 および HCDR3) および 3 つの軽鎖 CDR (LCDR1、LCDR2 および LCDR3) を含む、請求項 15 または 16 に記載の薬剤。

【請求項 18】

HCDR は、配列番号 2 および 22 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90%、場合により 95%、98% または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の薬剤。

10

【請求項 19】

LCDR は、配列番号 10 および 30 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90%、場合により 95%、98% または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 17 または 18 に記載の薬剤。

【請求項 20】

HCDR は、配列番号 2 および 22 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；LCDR は、配列番号 10 および 30 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 21】

HCDR は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含み、LCDR は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

20

【請求項 22】

HCDR は、配列番号 22 のアミノ酸配列を含み、LCDR は、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 23】

免疫グロブリンタンパク質は、少なくとも 1 つの免疫グロブリン可変ドメインを含むヒトモノクローナル抗体を含む、請求項 17 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 24】

ヒトモノクローナル抗体は、IgG1 または IgG4 アイソタイプのものである、請求項 23 に記載の薬剤。

30

【請求項 25】

ヒトモノクローナル抗体は、重鎖および軽鎖を含み、重鎖は、配列番号 18 および 38 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 23 または 24 に記載の薬剤。

【請求項 26】

ヒトモノクローナル抗体は、重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は、配列番号 20 および 40 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 23 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 27】

免疫グロブリンタンパク質は、1 つの免疫グロブリン可変ドメインを含む、請求項 4 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

40

【請求項 28】

1 つの免疫グロブリン可変ドメインは、重鎖可変領域 (HCDR) 内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2 および HCDR3)、および軽鎖可変領域 (LCDR) 内に含有される 3 つの軽鎖 CDR (LCDR1、LCDR2 および LCDR3) を含み、HCDR1 は、配列番号 4 および 24 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；HCDR2 は、配列番号 6 および 26 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；HCDR3 は、配列番号 8 および 28 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；LCDR1 は、配列番号 12 および 32 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；LCDR2 は、配列番号 14 および 34 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；LCDR3 は、配列番号 16 および 36 からなる群から選択されるア

50

ミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の薬剤。

【請求項 29】

HCDR1 - HCDR2 - HCDR3 - LCDR1 - LCDR2 - LCDR3 は、(i) 配列番号 4、6、8、12、14 および 16；ならびに(ii) 配列番号 24、26、28、32、34 および 36 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載の薬剤。

【請求項 30】

HCDR は、配列番号 2 および 22 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90%、場合により 95%、98% または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 28 または 29 に記載の薬剤。

10

【請求項 31】

LCVR は、配列番号 10 および 30 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90%、場合により 95%、98% または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 28 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 32】

HCDR は、配列番号 2 および 22 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；LCVR は、配列番号 10 および 30 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 28 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 33】

HCDR は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含み、LCVR は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

20

【請求項 34】

HCDR は、配列番号 22 のアミノ酸配列を含み、LCVR は、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 35】

1 つの免疫グロブリン可変ドメインは、Fab フラグメント内に含まれる、請求項 26 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 36】

多量体化成分をさらに含む、請求項 26 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 37】

多量体化成分は、少なくとも 1 つの Fc フラグメントを含む、請求項 36 に記載の薬剤。

30

【請求項 38】

Fc フラグメントは、アイソタイプ IgG1、IgG4 またはその変異体のものである、請求項 37 に記載の薬剤。

【請求項 39】

Fc フラグメントは、IgG4 アイソタイプのものである、請求項 38 に記載の薬剤。

【請求項 40】

Fc フラグメントは、IgG1 アイソタイプのものである、請求項 38 に記載の薬剤。

【請求項 41】

第 1 の Fc フラグメントおよび第 2 の Fc フラグメントを含み、両方の Fc フラグメントではないが、第 1 の Fc フラグメントまたは第 2 の Fc フラグメントは、修飾を欠く免疫グロブリンタンパク質と比較してプロテイン A への免疫グロブリンタンパク質の結合を減少させる CH3 ドメインの修飾を含む、請求項 37 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

40

【請求項 42】

修飾は、Fc フラグメントにおける H315R 置換および Y316F 置換 (EU ナンバリング) を含む、請求項 41 に記載の薬剤。

【請求項 43】

多量体化成分は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む Fc フラグメントおよび配列番号

50

58のアミノ酸配列を含むFcフラグメントを含む、請求項37～42のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項44】

免疫グロブリン可変ドメインは、1価モノクローナル抗体に含まれる、請求項16～22または26～34のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項45】

1価モノクローナル抗体は、重鎖定常領域およびHCVRを含む重鎖、ならびにLCVRを含む軽鎖を含む、請求項44に記載の薬剤。

【請求項46】

重鎖定常領域は、修飾を欠く免疫グロブリンタンパク質と比較してプロテインAへの免疫グロブリンタンパク質の結合を減少させるCH3ドメインの修飾を含む、請求項45に記載の薬剤。 10

【請求項47】

修飾は、IgG1またはIgG4アイソタイプの重鎖定常領域におけるH315R置換およびY316F置換(EUナンバリング)を含む、請求項46に記載の薬剤。

【請求項48】

重鎖は、配列番号42のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号20のアミノ酸配列を含む、請求項45～47のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項49】

重鎖は、配列番号44のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号40のアミノ酸配列を含む、請求項45～47のいずれか1項に記載の薬剤。 20

【請求項50】

免疫グロブリンタンパク質は、Fcフラグメントをさらに含む、請求項44～49のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項51】

Fcフラグメントは、IgG1またはIgG4アイソタイプのものである、請求項50に記載の薬剤。

【請求項52】

Fcフラグメントは、配列番号46のアミノ酸配列を含む、請求項50または51に記載の薬剤。 30

【請求項53】

REGN9035またはREGN9037である、請求項1～52のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項54】

請求項15～53のいずれか1項に記載の免疫グロブリンタンパク質の重鎖可変領域(HCVR)をコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。 。

【請求項55】

請求項15～53のいずれか1項に記載の免疫グロブリンタンパク質の軽鎖可変領域(LCVR)をコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。 40

【請求項56】

請求項54に記載のポリヌクレオチド分子および/または請求項55に記載のポリヌクレオチド分子を含むベクター。

【請求項57】

請求項56に記載のベクターを発現する宿主細胞。

【請求項58】

CHO細胞である、請求項57に記載の宿主細胞。

【請求項59】

免疫グロブリンタンパク質を産生する方法であって、タンパク質の産生を可能にする条 50

件下で請求項 57 に記載の宿主細胞を成長させること、およびこのように産生されたタンパク質を回収することを含む、方法。

【請求項 60】

宿主細胞は、CHO 細胞である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

昇圧剤である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 62】

昇圧剤は、ミドドリンである、請求項 61 に記載の薬剤。

【請求項 63】

請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の薬剤、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。 10

【請求項 64】

それを必要とする対象における NPR1 アゴニストの血行動態効果を反転させる方法に使用するための、請求項 63 に記載の医薬組成物。

【請求項 65】

それを必要とする対象における NPR1 アゴニストの投与に関連する血行動態変化を反転させる方法に使用するための、請求項 63 に記載の医薬組成物。

【請求項 66】

組成物は、皮下、静脈内、皮内、腹腔内、筋肉内、または経口で対象に投与される、請求項 64 または 65 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 67】

NPR1 アゴニストは、NPR1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 64～66 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 68】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 48 を含む重鎖可変領域 (HCVR) 内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2 および HCDR3) ; および配列番号 52 を含む軽鎖可変領域 (LCVR) 内に含有される 3 つの軽鎖 CDR (LCDR1、LCDR2 および LCDR3) を含む、請求項 67 に記載の医薬組成物。

【請求項 69】

NPR1 アゴニストは、R5381 である、請求項 64～68 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 70】

対象は、高血圧、心不全および慢性腎疾患からなる群から選択される疾患または障害を有する、請求項 64～69 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 71】

請求項 15～53 のいずれか 1 項に記載の薬剤との結合について競合する、抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 72】

請求項 15～53 のいずれか 1 項に記載の薬剤と同じエピトープに結合する、抗体またはその抗原結合フラグメント。 40

【請求項 73】

(a) 配列番号 2 および 22 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (HCVR) 、ならびに配列番号 10 および 30 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (LCVR) を含む、単一の免疫グロブリン可変ドメインを含む、免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 74】

(a) HCDR1 - HCDR2 - HCDR3 が、配列番号 4、6 および 8、ならびに 24、26 および 28 からなる群から選択される、重鎖可変領域 (HCVR) 内に含有される 3 つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2 および HCDR3) 、 50

ならびに L C D R 1 - L C D R 2 - L C D R 3 が、配列番号 1 2、1 4 および 1 6、ならびに 3 2、3 4 および 3 6 からなる群から選択される、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に含有される 3 つの軽鎖 C D R (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含む、単一の免疫グロブリン可変ドメインを含む、免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 7 5】

(i) H C D R 1 は、配列番号 4 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 6 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 8 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含むか、または

(i i) H C D R 1 は、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 7 4 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

10

【請求項 7 6】

H C V R は、配列番号 2 および 2 2 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 9 0 %、場合により 9 5 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 7 4 または 7 5 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 7 7】

L C V R は、配列番号 1 0 および 3 0 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 9 0 %、場合により 9 5 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 7 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

20

【請求項 7 8】

H C V R は、配列番号 2 および 2 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、L C V R は、配列番号 1 0 および 3 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 4 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 7 9】

(1) H C V R は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含み、L C V R は、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含むか、または

(2) H C V R は、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含み、L C V R は、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 7 3 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

30

【請求項 8 0】

多量体化成分をさらに含む、請求項 7 3 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 8 1】

多量体化成分は、少なくとも 1 つの F c フラグメントを含む、請求項 8 0 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 8 2】

F c フラグメントは、ヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプのものである、請求項 8 1 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

40

【請求項 8 3】

第 1 の F c フラグメントおよび第 2 の F c フラグメントを含み、両方の F c フラグメントではないが、第 1 の F c フラグメントまたは第 2 の F c フラグメントは、修飾を欠く免疫グロブリンタンパク質と比較してプロテイン A への免疫グロブリンタンパク質の結合を減少させる C H 3 ドメインの修飾を含む、請求項 8 1 または 8 2 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 8 4】

修飾は、F c フラグメントにおける H 3 1 5 R 置換および Y 3 1 6 F 置換 (E U ナンバリング) を含む、請求項 8 3 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

50

【請求項 85】

配列番号 46 のアミノ酸配列を含む第 1 の F c フラグメント、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む第 2 の F c フラグメントを含む、請求項 80 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 86】

配列番号 2 の H C V R、配列番号 10 の L C V R および多量体化成分を含み、多量体化成分は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む第 1 の F c フラグメントおよび配列番号 58 のアミノ酸配列を含む第 2 の F c フラグメントを含む、請求項 73 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 87】

配列番号 22 の H C V R、配列番号 30 の L C V R および多量体化成分を含み、多量体化成分は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む第 1 の F c フラグメントおよび配列番号 58 のアミノ酸配列を含む第 2 の F c フラグメントを含む、請求項 73 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 88】

免疫グロブリンタンパク質は、H C V R および重鎖定常領域を含む重鎖、ならびに L C V R および軽鎖定常領域を含む軽鎖を含み、重鎖は、ヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプのものである、請求項 73 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 89】

重鎖定常領域は、修飾を欠く免疫グロブリンタンパク質と比較してプロテイン A への免疫グロブリンタンパク質の結合を減少させる C H 3 ドメインの修飾を含む、請求項 88 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 90】

修飾は、I g G 1 または I g G 4 アイソタイプの重鎖定常領域における H 3 1 5 R 置換および Y 3 1 6 F 置換 (E U ナンバリング) を含む、請求項 89 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 91】

重鎖は、配列番号 42 および 44 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 88 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 92】

軽鎖は、配列番号 20 および 40 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 88 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 93】

(i) 重鎖は、配列番号 42 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含むか、または

(i i) 重鎖は、配列番号 44 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む、請求項 88 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 94】

多量体化成分をさらに含む、請求項 88 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 95】

多量体化成分は、F c フラグメントを含む、請求項 94 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 96】

F c フラグメントは、ヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプのものである、請求項 96 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 97】

F c フラグメントは、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む、請求項 95 または 96 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

10

20

30

40

50

【請求項 98】

配列番号 42 のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 46 のアミノ酸配列を含む Fc フラグメントを含む、請求項 88 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 99】

配列番号 44 のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 46 のアミノ酸配列を含む Fc フラグメントを含む、請求項 88 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 100】

NPR1 アゴニストに特異的に結合する、請求項 73 ~ 99 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。 10

【請求項 101】

NPR1 アゴニストは、NPR1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 100 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 102】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む HCV R および配列番号 52 のアミノ酸配列を含む LCV R を含む、請求項 101 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 103】

NPR1 アゴニストは、R5381 である、請求項 100 ~ 102 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。 20

【請求項 104】

REGN9035 または REGN9037 である、請求項 73 ~ 103 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 105】

請求項 73 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質の HCV R をコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項 106】

請求項 73 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質の LCV R をコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。 30

【請求項 107】

請求項 105 に記載のポリヌクレオチド分子および / または請求項 106 に記載のポリヌクレオチド分子を含むベクター。

【請求項 108】

請求項 107 に記載のベクターを発現する宿主細胞。

【請求項 109】

CHO 細胞である、請求項 108 に記載の宿主細胞。

【請求項 110】

免疫グロブリンタンパク質を産生する方法であって、タンパク質の産生を可能にする条件下で請求項 108 に記載の宿主細胞を成長させること、およびこのように産生されたタンパク質を回収することを含む、方法。 40

【請求項 111】

宿主細胞は、CHO 細胞である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 112】

請求項 73 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 113】

それを必要とする対象における NPR1 アゴニストの血行動態効果を反転させる方法に使用するための、請求項 112 項に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

それを必要とする対象における N P R 1 アゴニストの投与に関連する血行動態変化を反転させる方法に使用するための、請求項 1 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 5】

組成物は、皮下、静脈内、皮内、腹腔内、筋肉内、または経口で対象に投与される、請求項 1 1 3 または 1 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 6】

N P R 1 アゴニストは、N P R 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H C V R および配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、請求項 1 1 6 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 1 1 8】

N P R 1 アゴニストは、R 5 3 8 1 である、請求項 1 1 3 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 9】

対象は、高血圧、心不全および慢性腎疾患からなる群から選択される疾患または障害を有する、請求項 1 1 3 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

請求項 7 3 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質との結合について競合する、抗体またはその抗原結合フラグメント。 20

【請求項 1 2 1】

請求項 7 3 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質と同じエピトープに結合する、抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 1 2 2】

(i) 請求項 7 3 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の免疫グロブリンタンパク質；および (i i) N P R 1 アゴニストを含む、組成物。

【請求項 1 2 3】

N P R 1 アゴニストは、N P R 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 2 2 に記載の組成物。 30

【請求項 1 2 4】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H C V R および配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、請求項 1 2 3 に記載の組成物。

【請求項 1 2 5】

N P R 1 アゴニストは、R 5 3 8 1 である、請求項 1 2 2 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

それを必要とする対象における血圧の効果的な調節のための方法で使用するための、請求項 1 2 2 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。 40

【請求項 1 2 7】

対象は、N P R 1 関連疾患または障害を有する、請求項 1 2 6 に記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

疾患または障害は、高血圧、心不全および慢性腎疾患からなる群から選択される、請求項 1 2 7 に記載の組成物。