

【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】

A 61K 45/00(2006.01)

C 07K 16/18(2006.01)

C 07K 16/42(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

C 12N 15/63(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

C 12P 21/08(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61P 13/12(2006.01)

A 61P 9/04(2006.01)

A 61P 9/12(2006.01)

A 61K 39/395(2006.01)

10

20

30

40

【F I】

A 61K 45/00

C 07K 16/18 Z N A

C 07K 16/42

C 12N 15/13

C 12N 15/63 Z

C 12N 5/10

C 12P 21/08

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 13/12

A 61P 9/04

A 61P 9/12

A 61K 39/395 Y

A 61K 39/395 N

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月16日(2024.12.16)

【手続補正1】

【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。

10

【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。

20

【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。

30

【請求項 11】

抗体は、I g G 1 抗体である、請求項 1 0 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 1 0 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 1 0 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 ~ 1 3 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 倍モノクローナル抗体または 1 倍モノクローナル抗体を含む、請求項 4 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

40

【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 1 5 に記載の薬剤。

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】

HCR 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】

LCR 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】

HCR 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；LCR 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。

20

【請求項 21】

HCR は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含み、LCR 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。

【請求項 22】

HCR は、配列番号 22 のアミノ酸配列を含み、LCR 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。

30

【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。

【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（HCR）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（LCR）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ミノ酸配列を含む。

50

ミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の薬剤。

【請求項 29】

H C D R 1 - H C D R 2 - H C D R 3 - L C D R 1 - L C D R 2 - L C D R 3 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】

H C V R 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】

L C V R 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】

H C V R 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；L C V R 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。

20

【請求項 33】

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 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。

【請求項 34】

H C V R は、配列番号 22 のアミノ酸配列を含み、L C V R 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。

30

【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。

【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 (EUNANNING) 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

5 8 のアミノ酸配列を含む F c フラグメントを含む、請求項 3 7 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 4 4】

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 1 6 ~ 2 2 または 2 6 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 4 5】

1 価モノクローナル抗体は、重鎖定常領域および H C V R を含む重鎖、ならびに L C V R を含む軽鎖を含む、請求項 4 4 に記載の薬剤。

【請求項 4 6】

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 4 5 に記載の薬剤。 10

【請求項 4 7】

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 4 6 に記載の薬剤。

【請求項 4 8】

重鎖は、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 4 9】

重鎖は、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。 20

【請求項 5 0】

免疫グロブリンタンパク質は、F c フラグメントをさらに含む、請求項 4 4 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5 1】

F c フラグメントは、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 5 0 に記載の薬剤。

【請求項 5 2】

F c フラグメントは、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 5 0 または 5 1 に記載の薬剤。 30

【請求項 5 3】

R E G N 9 0 3 5 または R E G N 9 0 3 7 である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5 4】

請求項 1 5 ~ 5 3 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 (H C V 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 5 5】

請求項 1 5 ~ 5 3 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 (L C V 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。 40

【請求項 5 6】

請求項 5 4 に記載のポリヌクレオチド分子および / または請求項 5 5 に記載のポリヌクレオチド分子を含むベクター。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 に記載のベクターを発現する宿主細胞。

【請求項 5 8】

C H O 細胞である、請求項 5 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 9】

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

件下で請求項 5 7 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 6 0】

宿主細胞は、C H O 細胞である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

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 6 2】

昇圧剤は、ミドドリンである、請求項 6 1 に記載の薬剤。

【請求項 6 3】

請求項 1 ~ 5 3 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 6 4】

それを必要とする対象における N P R 1 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 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

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 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

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 6 4 または 6 5 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 6 7】

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 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

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 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

N P R 1 アゴニストは、R 5 3 8 1 である、請求項 6 4 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 7 0】

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 6 4 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

請求項 1 5 ~ 5 3 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 7 2】

請求項 1 5 ~ 5 3 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 7 3】

(a) 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む重鎖可変領域 (H C V R) 、ならびに配列番号 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軽鎖可変領域 (L C V R) 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 4】

(a) H C D R 1 - H C D R 2 - H C D R 3 が、配列番号 4 、 6 および 8 、ならびに 2 4 、 2 6 および 2 8 からなる群から選択される、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) 、

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 12、14 および 16、ならびに 32、34 および 36 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 12 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 14 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 16 のアミノ酸配列を含むか、または

(ii) H C D R 1 は、配列番号 24 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 26 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 28 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 34 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 36 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 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 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 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 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 22 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 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 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 10 のアミノ酸配列を含むか、または

(2) H C V R は、配列番号 22 のアミノ酸配列を含み、L C V R は、配列番号 30 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 Ig G 1 または Ig 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 315 R 置換および Y 316 F 置換 (E U ナンバーリング) を含む、請求項 8 3 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 8 5】

配列番号 4 6 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 5 8 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 8 0 ~ 8 4 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 6】

配列番号 2 の H C V R、配列番号 1 0 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 4 6 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 5 8 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 7 3 ~ 8 5 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 7】

配列番号 2 2 の H C V R、配列番号 3 0 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 4 6 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 5 8 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 7 3 ~ 8 5 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 8】

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 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 9】

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 8 8 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 9 0】

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 8 9 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 9 1】

重鎖は、配列番号 4 2 および 4 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 8 8 ~ 9 0 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 9 2】

軽鎖は、配列番号 2 0 および 4 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 8 8 ~ 9 1 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 9 3】

(i) 重鎖は、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含むか、または

(i i) 重鎖は、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 8 8 ~ 9 2 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 9 4】

多量体化成分をさらに含む、請求項 8 8 ~ 9 3 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 9 5】

多量体化成分は、F c フラグメントを含む、請求項 9 4 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 9 6】

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 9 6 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 9 7】

F c フラグメントは、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 9 5 または 9 6 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

10

20

30

40

50

【請求項 9 8】

配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む F c フラグメントを含む、請求項 8 8 ~ 9 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 9 9】

配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む F c フラグメントを含む、請求項 8 8 ~ 9 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 1 0 0】

N P R 1 アゴニストに特異的に結合する、請求項 7 3 ~ 9 9 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 1 0 1】

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 0 0 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 1 0 2】

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 0 1 に記載の免疫グロブリンタンパク質。

【請求項 1 0 3】

N P R 1 アゴニストは、R 5 3 8 1 である、請求項 1 0 0 ~ 1 0 2 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 1 0 4】

R E G N 9 0 3 5 または R E G N 9 0 3 7 である、請求項 7 3 ~ 1 0 3 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 1 0 5】

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の H C V 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 1 0 6】

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の L C V 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 1 0 7】

請求項 1 0 5 に記載のポリヌクレオチド分子および / または請求項 1 0 6 に記載のポリヌクレオチド分子を含むベクター。

【請求項 1 0 8】

請求項 1 0 7 に記載のベクターを発現する宿主細胞。

【請求項 1 0 9】

C H O 細胞である、請求項 1 0 8 に記載の宿主細胞。

【請求項 1 1 0】

免疫グロブリンタンパク質を產生する方法であって、タンパク質の產生を可能にする条件下で請求項 1 0 8 に記載の宿主細胞を成長させること、およびこのように產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 1 1 1】

宿主細胞は、C H O 細胞である、請求項 1 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

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 1 1 3】

それを必要とする対象における N P R 1 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 1 1 2 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 4】

50

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112に記載の医薬組成物。

【請求項115】

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113または114に記載の医薬組成物。

【請求項116】

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113～115のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項117】

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H C V R 10 および配列番号52のアミノ酸配列を含むL C V Rを含む、請求項116に記載の医薬組成物。

【請求項118】

N P R 1アゴニストは、R 5 3 8 1である、請求項113～117のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項119】

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113～118のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項120】

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121】

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122】

(i) 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
(i i) N P R 1アゴニストを含む、組成物。

【請求項123】

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122に記載の組成物。

【請求項124】

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H C V R 30 および配列番号52のアミノ酸配列を含むL C V Rを含む、請求項123に記載の組成物。

【請求項125】

N P R 1アゴニストは、R 5 3 8 1である、請求項122～124のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項126】

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122～125のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項127】

対象は、N P R 1関連疾患または障害を有する、請求項126に記載の組成物。

【請求項128】

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127に記載の組成物。

10

20

30

40

50