

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年9月7日(2017.9.7)

【公表番号】特表2016-527249(P2016-527249A)

【公表日】平成28年9月8日(2016.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2016-054

【出願番号】特願2016-529808(P2016-529808)

【国際特許分類】

C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	7/64	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/16	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
C 0 7 K	14/765	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	7/08	Z N A
C 0 7 K	7/64	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	17/16	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/48	
C 0 7 K	14/765	

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月21日(2017.7.21)

【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】

a. 次式I' :

【化1】

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13

[式中、

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、存在しないか、またはpE、R、I s n、Q、A、K、および5-アミノ-吉草酸から選択されるかのいずれかであり、

X2は、R、A、r、N-Me-R、K、H、hF、hK、F、E、またはOrnであり、

X3は、P、A、a、p、4-P h P、K、D、ピペコリン酸、またはシステインであり、ここで、システインの側鎖は、X7位にあるシステインの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X4は、R、A、r、N-Me-R、F、E、またはシステインであり、ここで、システインの側鎖は、X7位にあるシステインの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X5は、L、Ch a、A、D-L、N-Me-L、K、D、4-P h F、またはFであり、

X6およびX12は、独立して、C、c、hC、D-hC、K、D、Orn、Dab、またはEから選択される天然または天然でないアミノ酸であり、ここで、X6およびX12の側鎖は、共有結合によって連結し合って、モノスルフィド(-S-)、ジスルフィド(-S-S-)、またはアミド結合(-NHCO(O)-もしくは-C(O)-NH-)のいずれかを形成しており；または代わりに、X6は、Kであり、X13は、存在せず、かつ、X12は、Fまたはfであり、ここで、X12のC末端は、X6のアミノ側鎖とアミド結合を形成し、

X7は、H、h、A、N-Me-A、a、Aib、K、Nal、F、P、Dap、N、E、またはシステインであり、ここで、システインの側鎖は、X3位にあるシステインの側鎖、またはX4位にあるシステインの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X8は、K、k、F、f、A、hF、N-Me-R、E、または4-アミノ-ls nであり、

X9は、G、N-Me-G、A、D、L、R、またはAibであり、

X10は、P、A、p、4-P h P、またはピペコリン酸であり、

X11は、M、D-Nle、Nle、N-Me-Nle、M(O)、A、F、Y、L、K、3-PyA、またはCh aであり、かつ、

X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、またはF、f、N-Me-F、Nal、D-Nal、3-Br-F、(S)-3-F、I、A、a、K、Dap、H、およびEから選択され、

ここで、

Nleは、L-ノルロイシンであり、

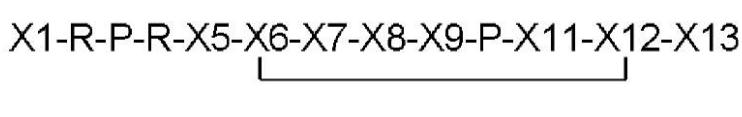
D - h C は、D - ホモシステインであり、
 h C は、L - ホモシステインであり、
 h F は、L - ホモフェニルアラニンであり、
 h K は、L - リシンであり、
 N a l は、L - ナファタリン (L-naphthaline) であり、
 O r n は、オルニチンであり、
 A i b は、- アミノイソ酪酸であり、
 D a b は、(S) - ジアミノ酪酸であり、
 D a p は、(S) - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸であり、
 M (O) は、メチオニンスルホンであり、
 C h a は、(S) - - シクロヘキシルアラニンであり、
 4 - アミノ - l s n は、4 - アミノピペリジン - 4 - カルボン酸であり、
 l s n は、イソニペコチノイルであり、
 p E は、L - ピログルタミン酸であり、
 3 - P y A は、3 - (3 - ピリジル) - L - アラニンであり、
 4 - P h F は、4 - フェニル - L - フェニルアラニンであり、
 ここで、N末端およびC末端は、1、2、3、または4つのグリシンアミノ酸と一緒に
 、場合により環を形成する、および]
 を有するペプチドまたはポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、も
 しくは塩、またはこれらと実質的に同等なポリペプチドと、
 b. 半減期延長性部分と

を含む、バイオコンジュゲートまたはその多量体であって、ここで、前記ペプチドまたは
 ポリペプチドと半減期延長性部分とは、場合によりリンカーを介して、共有結合によって
 連結または融合する、バイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項2】

前記ポリペプチドが、次式：

【化2】



[X 1 は、存在しない、p E、R、Q、または l s n であり、
 X 5 は、L または C h a であり、
 X 7 は、H、A i b、F、K であり、
 X 8 は、K、F、または 4 - アミノ - l s n であり、
 X 9 は、G または A i b であり、
 X 11 は、N l e または C h a であり、
 X 13 は、存在しないか、または F、f、K であり、
 X 6 および X 12 は、独立して、C、c、h c、D - h c、K、D、O r n、D a b、
 または E から選択される天然または天然でないアミノ酸であり、ここで、X 6 および X 1
 2 の側鎖は、共有結合によって連結し合って、ジスルフィド結合またはアミド結合のいず
 れかを形成しており；かつ、ここで、N末端およびC末端は、1、2、3、または4つの
 グリシンアミノ酸と一緒に、場合により環を形成する]
 または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩、またはこれらと実質的に同等
 なポリペプチドを有する、請求項1に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項3】

X 6 および X 12 が、K、O r n、D a b、E、および D から独立して選択され、かつ
 、ここで、X 6 および X 12 の側鎖が、一緒にアミド結合を形成する、請求項1または2
 に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 4】

X₆ および X₁₂ が、独立して、C、c、D - hC、またはhC であり、ここで、X₆ および X₁₂ の側鎖が、一緒にジスルフィド結合を形成する、請求項 1 または 2 に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 5】

前記ポリペプチドが、式 I I I :

【化 3】

X1-R-P-R-X5-C-X7-X8-X9-P-X11-C-X13



III

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、請求項 1、2、または 4 に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 6】

前記ポリペプチドが、式 I V :

【化 4】

X1-R-P-R-X5-X6-X7-K-G-P-X11-X12-X13



IV

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 7】

前記ポリペプチドが、式 V :

【化 5】

X1-R-P-R-X5-C-X7-K-G-P-X11-C-X13



V

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、請求項 1、2、および 4 から 6 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 8】

前記ポリペプチドが、

【化 6】

pE-R-P-R-L-K*-H-F-G-P-Nle-D*- フェネチルアミン、

pE-R-P-R-L-K*-H-F-G-P-Nle-E*- フェネチルアミン、

pE-R-P-R-L-Orn*-H-F-G-P-Nle-D*- フェネチルアミン、

pE-R-P-R-L-Dab*-H-F-G-P-Nle-D*- フェネチルアミン、

pE-R-P-R-L-K*-F-K-G-P-Nle-F*、

pE-R-P-R-L-K*-F-K-G-P-Nle-F*、

Q-R-P-R-L-C*-F-K-G-P-Nle-C*-F-G-G,
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
H-lsn-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*- フェネチルアミン、*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-Cha-C-H-K-G-P-Cha-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-F-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-lsn-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-F-G-P-Nle-C*- フェネチルアミン、*
pE-R-P-R-L-C-H-K-Aib-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-(4-NH-lsn)-G-P-Nle-C*-F-OH,*
*pE-R-P-C**-L-C*-C**-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
*pE-R-C**-R-L-C*-C**-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-r-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-F-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-E-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-p-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-K-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-D-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-F-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-K-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-E-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-D-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-E-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-(4-PhF)-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-D-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-E-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-L-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-R-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-(ピペコリン酸)-Nle-C*-F-OH;*

$pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}(3\text{-}PyA)\text{-}C\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}H\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}E\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}NH_2;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}NH_2;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}hC^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}hC^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}hC^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}c^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}(D\text{-}hC)^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}(D\text{-}hC)^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}(D\text{-}hC)^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}c^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}c^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}c^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^{***}\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^{***}\text{-}F\text{-}OH$
 $Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH$, および
 $Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}M\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH$

[式中、「*」で印を付けた 2 つのアミノ酸は、それぞれ、その側鎖または末端を介したジスルフィド結合またはアミド結合を形成しているアミノ酸を表し、かつ、式中、「**」で印を付けた 2 つのアミノ酸は、その側鎖を介したジスルフィドまたはその末端を介したアミド結合を形成しているアミノ酸を表し、かつ、式中、「***」で印を付けた 2 つのアミノ酸は、その側鎖を介したモノスルフィド結合を形成しているアミノ酸を表す]
 または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩から選択される、請求項 1 に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 9】

前記ポリペプチドが、

【化 7】

$Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}M\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $H\text{-}Isn\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}Aib\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}f\text{-}OH,$
 $H\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $H\text{-}R\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $H\text{-}Isn\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH$

[式中、2 つのシステインアミノ酸 C* の側鎖は、一緒にジスルフィド結合を形成する]
 または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩から選択される、請求項 1 に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 10】

前記半減期延長性部分が、IgG 定常ドメインもしくはその断片、またはヒト血清アルブミンである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項 11】

前記半減期延長性部分が、LALA 变異 (L234A, L235A) を有する FcLA

L A 改変 F c 断片である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 1 2】

前記半減期延長性部分が、式 I および I I I ~ I X のいずれか 1 つに従うポリペプチドに、リンカーを介して融合する F c ドメインであり、かつ、ここで、前記リンカーは、次式：

- [G G G G S] n -

を有し、n は、1、2、もしくは 3 であり、または前記リンカーは、G G もしくは G S であり、かつ、式 I および I I I ~ I X のいずれか 1 つに従うポリペプチドは、自然に存在するアミノ酸を含む、請求項 1、4 から 7、1 0 および 1 1 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 1 3】

前記半減期延長性部分が、C 末端リシンが欠失している、またはアラニンで置き換えられている F c 変異体である、請求項 1 2 に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 1 4】

前記ポリペプチドが、式 I のポリペプチドであり、
式中、

X 1 が、ポリペプチドの N 末端であり、かつ、存在しないか、または R、Q、A、および K から選択されるかのいずれかであり、

X 2 は、R、A、K、H、F、または E であり、

X 3 が、P、A、K、または D であり、

X 4 が、R、A、F、または E であり、

X 5 が、L、A、K、D、または F であり、

X 6 および X 1 2 が、C であり、かつ、ジスルフィド (- S - S -) 結合によって連結し合っており、

X 7 が、H、A、K、F、P、N、または E であり、

X 8 が、K、F、A、または E であり、

X 9 が、G、A、D、L、または R であり、

X 1 0 が、P または A であり、

X 1 1 が、M、A、F、Y、L、または K であり、かつ、

X 1 3 が、C 末端であり、かつ、存在しないか、または F、I、A、K、H、および E から選択される、

請求項 1 2 または 1 3 に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 1 5】

前記ポリペプチドが、Q - R - P - R - L - C * - H - K - G - P - M - C * - F である、請求項 1 1、1 2、1 3 または 1 4 に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 1 6】

前記半減期延長性部分がヒト血清アルブミンである、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

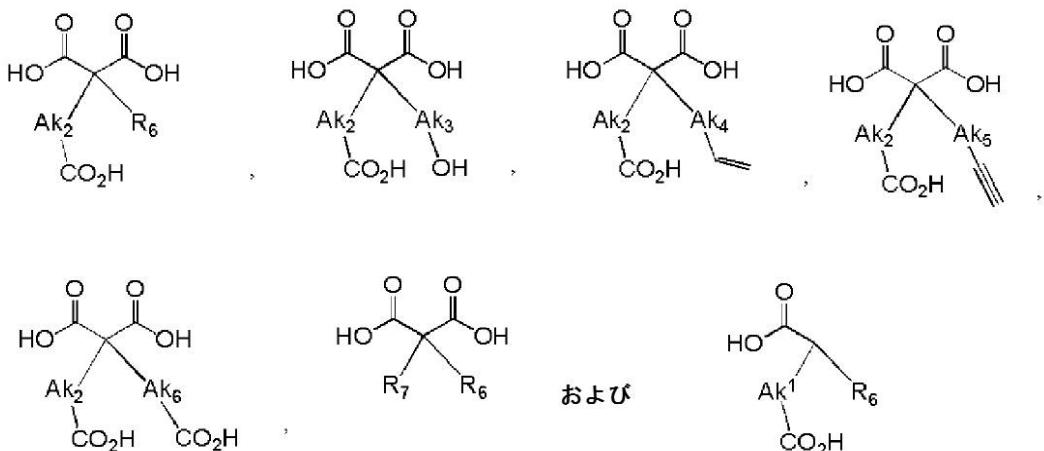
【請求項 1 7】

前記半減期延長性部分が脂肪酸である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項 1 8】

前記脂肪酸が、

【化 8】



[式中、Ak²、Ak³、Ak⁴、Ak⁵、およびAk⁶は、独立して、(C₈-₂₀)アルキレンであり、R⁶およびR⁷は、独立して、(C₈-₂₀)アルキルである]から選択される、請求項17に記載のバイオコンジュゲート。

【請求項19】

医薬として使用するための、請求項1から18のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項20】

APJ受容体のアゴニズムに反応を示す疾患または障害の治療または予防において使用するための、請求項1から18のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項21】

急性非代償性心不全(ADHF)、慢性心不全、肺高血圧、心房細動、Brugada症候群、心室性頻拍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、再狭窄、虚血性心血管疾患、心筋症、心臓線維症、不整脈、水分貯留、糖尿病(妊娠糖尿病を含む)、肥満、末梢動脈疾患、脳血管発作、一過性脳虚血発作、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、熱傷(日焼けを含む)、または子癇前症の治療において使用するための、請求項1から18のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項22】

治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体と、1種または複数の治療活性のある共薬剤(co-agent)とを含む組合せ。

【請求項23】

前記共薬剤が、イノトロープ、アドレナリン受容体遮断薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害薬、利尿薬、ApoA-I模倣薬、抗糖尿病薬、抗肥満薬、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロンシルバーゼ阻害薬(ASI)、CETP阻害薬、抗凝血薬、リラキシン、BNP(ネシリチド)、および/またはNEP阻害薬から選択される、請求項22に記載の組合せ。

【請求項24】

治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体と、1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0589

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0589】

こうして本発明の例示的な実施形態について述べてきたが、当業者は、内部の開示が例示的なものに過ぎないこと、ならびに本発明の範囲内で他の種々の代替形態、改造形態、および変更形態を案出しててもよいことを留意すべきである。したがって、本発明は、本明細書で例示するような詳細な実施形態に限定されない。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

a. 次式 I' :

【化84】

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13

[] I'

[式中、

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、存在しないか、またはpE、R、lsn、Q、A、K、および5-アミノ-吉草酸から選択されるかのいずれかであり、

X2は、R、A、r、N-Me-R、K、H、hF、hK、F、E、またはOrnであり、

X3は、P、A、a、p、4-PhP、K、D、ピペコリン酸、またはシステインであり、ここで、システインの側鎖は、X7位にあるシステインの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X4は、R、A、r、N-Me-R、F、E、またはシステインであり、ここで、システインの側鎖は、X7位にあるシステインの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X5は、L、Ch a、A、D-L、N-Me-L、K、D、4-PhF、またはFであり、

X6およびX12は、独立して、C、c、hC、D-hC、K、D、Orn、Dab、またはEから選択される天然または天然でないアミノ酸であり、ここで、X6およびX12の側鎖は、共有結合によって連結し合って、モノスルフィド(-S-)、ジスルフィド(-S-S-)、またはアミド結合(-NHCO-)もしくは-C(O)-NH-)のいずれかを形成しており；または代わりに、X6は、Kであり、X13は、存在せず、かつ、X12は、Fまたはfであり、ここで、X12のC末端は、X6のアミノ側鎖とアミド結合を形成し、

X7は、H、h、A、N-Me-A、a、Aib、K、Nal、F、P、Dap、N、E、またはシステインであり、ここで、システインの側鎖は、X3位にあるシステインの側鎖、またはX4位にあるシステインの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X8は、K、k、F、f、A、hF、N-Me-R、E、または4-アミノ-lsnであり、

X9は、G、N-Me-G、A、D、L、R、またはAibであり、

X10は、P、A、p、4-PhP、またはピペコリン酸であり、

X11は、M、D-Nle、Nle、N-Me-Nle、M(O)、A、F、Y、L、K、3-PyA、またはCh aであり、かつ、

X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、またはF、f、N-Me-F、Nal、D-Nal、3-Br-F、(S)-3-F、I、A、a、K、Dap、H、およびEから選択され、

ここで、

N 1 e は、 L - ノルロイシン であり、
D - h C は、 D - ホモシステイン であり、
h C は、 L - ホモシステイン であり、
h F は、 L - ホモフェニルアラニン であり、
h K は、 L - リシン であり、
N a 1 は、 L - ナファタリン (L-naphthaline) であり、
O r n は、 オルニチン であり、
A i b は、 - アミノイソ酪酸 であり、
D a b は、 (S) - ジアミノ酪酸 であり、
D a p は、 (S) - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 であり、
M (O) は、 メチオニンスルホン であり、
C h a は、 (S) - - シクロヘキシルアラニン であり、
4 - アミノ - l s n は、 4 - アミノピペリジン - 4 - カルボン酸 であり、
l s n は、 イソニペコチノイル であり、
p E は、 L - ピログルタミン酸 であり、
3 - P y A は、 3 - (3 - ピリジル) - L - アラニン であり、
4 - P h F は、 4 - フェニル - L - フェニルアラニン であり、
 ここで、 N 末端 および C 末端 は、 1, 2, 3, または 4 つのグリシンアミノ酸 と一緒に
 場合により環を形成する、および]
 を有するペプチドまたはポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、も
 しくは塩、またはこれらと実質的に同等なポリペプチドと、
b. 半減期延長性部分 と
 を含む、バイオコンジュゲートまたはその多量体であって、ここで、前記ペプチドまたは
 ポリペプチドと半減期延長性部分とは、場合によりリンカーを介して、共有結合によって
 連結または融合する、バイオコンジュゲートまたはその多量体。

[2]

前記ポリペプチド が、次式：

【化 8 5】

X1-R-P-R-X5-X6-X7-X8-X9-P-X11-X12-X13

II

[X 1 は、 存在しない、 p E、 R、 Q、 または l s n であり、
X 5 は、 L または C h a であり、
X 7 は、 H, A i b, F, K であり、
X 8 は、 K, F, または 4 - アミノ - l s n であり、
X 9 は、 G または A i b であり、
X 11 は、 N 1 e または C h a であり、
X 13 は、 存在しないか、 または F, f, K であり、
X 6 および X 12 は、 独立して、 C, c, h c, D - h c, K, D, O r n, D a b、
 または E から選択される天然または天然でないアミノ酸であり、ここで、 X 6 および X 12 の側鎖は、
 共有結合によって連結し合って、ジスルフィド結合またはアミド結合のいずれかを形成して
 おり；かつ、ここで、 N 末端 および C 末端 は、 1, 2, 3, または 4 つのグリシンアミノ酸 と一緒に、
 場合により環を形成する]
 または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩、またはこれらと実質的に同等
 なポリペプチドを有する、上記 [1] に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[3]

X 6 および X 12 が、 K, O r n, D a b, E, および D から独立して選択され、かつ
 ここで、 X 6 および X 12 の側鎖が、一緒にアミド結合を形成する、上記 [1] または

[2] に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[4]

X6 および X12 が、独立して、C、c、D-hC、またはhC であり、ここで、X6 および X12 の側鎖が、一緒にジスルフィド結合を形成する、上記 [1] または [2] に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[5]

前記ポリペプチドが、式 I II :

【化 8 6】

X1-R-P-R-X5-C-X7-X8-X9-P-X11-C-X13

III

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、上記 [1]、[2]、または [4] に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[6]

前記ポリペプチドが、式 I V :

【化 8 7】

X1-R-P-R-X5-X6-X7-K-G-P-X11-X12-X13

IV

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、上記 [1] から [5] のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[7]

前記ポリペプチドが、式 V :

【化 8 8】

X1-R-P-R-X5-C-X7-K-G-P-X11-C-X13

V

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、上記 [1]、[2]、および [4] から [6] のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[8]

前記ポリペプチドが、式 V I :

【化 8 9】

X1-X2-C-X4-X5-C-C-X8-X9-X10-X11-C-X13

VI

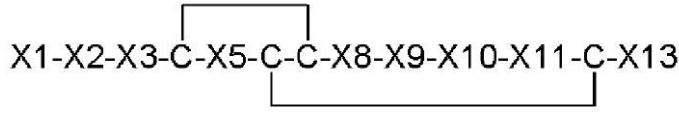
または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、上記 [1] に記載の

バイオコンジュゲートまたはその多量体。

[9]

前記ポリペプチドが、式VII：

【化90】



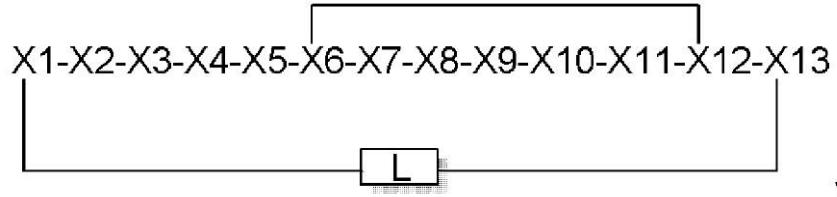
VII

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩を有する、上記[1]に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[10]

前記ポリペプチドが、式VIII：

【化91】



VIII

[式中、X1のN末端とX13のC末端とは、リンカーLと一緒に環を形成し、かつ、ここで、Lは、(G)rであり、Gは、グリシンであり、かつ、rは、1、2、3、または4である]

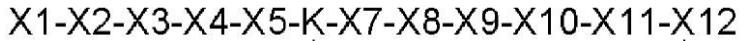
または前記ポリペプチドの塩を有し、かつ、

前記半減期延長性部分が、X2、X3、X5、X7、X8、またはX11の側鎖に、共有結合によって連結する、上記[1]、[2]、[5]、[6]、または[7]に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[11]

前記ポリペプチドが、式IX：

【化92】



IX

[式中、X12は、Fまたはfであり、ここで、X12のC末端は、X6のアミノ側鎖とアミド結合を形成する]

または前記ポリペプチドのエステル、アミド、もしくは塩を有する、上記[1]に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[12]

X1がpEであり、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩、ここで、前記半減期延長性部分が、前記ポリペプチドのC末端、または側鎖アミノ官能基に、場合によりリンカーを介して連結する、上記[1]から[9]および[12]のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[13]

X13がFである、上記[1]から[9]のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 4]

X 5 が L である、上記 [1] から [1 3] のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 5]

X 7 が H である、上記 [1] から [1 4] のいずれか一項に記載のその多量体のバイオコンジュゲート、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 6]

X 8 が K である、上記 [1] から [1 5] のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 7]

X 9 が G である、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 8]

X 11 が Nle である、上記 [1] から [1 7] のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 9]

前記ポリペプチドが、

【化 9 3 】

*p*E-R-P-R-L-K*-H-F-G-P-Nle-D*- フェネチルアミン、

*p*E-R-P-R-L-K*-H-F-G-P-Nle-E*- フェネチルアミン、

*p*E-R-P-R-L-Orn*-H-F-G-P-Nle-D*- フェネチルアミン、

*p*E-R-P-R-L-Dab*-H-F-G-P-Nle-D*- フェネチルアミン、

*p*E-R-P-R-L-K*-F-K-G-P-Nle-F*,

*p*E-R-P-R-L-K*-F-K-G-P-Nle-F*,

Q-R-P-R-L-C*-F-K-G-P-Nle-C*-F-G-G,
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
H-lsn-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*- フェネチルアミン、*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-Cha-C-H-K-G-P-Cha-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-F-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-lsn-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-F-G-P-Nle-C*- フェネチルアミン、*
pE-R-P-R-L-C-H-K-Aib-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-(4-NH-lsn)-G-P-Nle-C*-F-OH,*
*pE-R-P-C**-L-C*-C**-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
*pE-R-C**-R-L-C*-C**-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-r-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-F-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-E-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-p-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-K-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-D-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-F-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-K-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-E-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-D-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-E-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-(4-PhF)-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-D-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-E-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-L-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-R-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-(ピペコリン酸)-Nle-C*-F-OH;*

$pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}(3\text{-}PyA)\text{-}C\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}H\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}E\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}NH_2;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}NH_2;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}hC^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}hC^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}hC^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}c^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}(D\text{-}hC)^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}(D\text{-}hC)^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}(D\text{-}hC)^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}c^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}c^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}c^*\text{-}F\text{-}OH;$
 $pE\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^{***}\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^{***}\text{-}F\text{-}OH$
 $Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH$, および
 $Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{H}\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}M\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH$

[式中、「*」で印を付けた2つのアミノ酸は、それぞれ、その側鎖または末端を介したジスルフィド結合またはアミド結合を形成しているアミノ酸を表し、かつ、式中、「***」で印を付けた2つのアミノ酸は、その側鎖を介したジスルフィドまたはその末端を介したアミド結合を形成しているアミノ酸を表し、かつ、式中、「****」で印を付けた2つのアミノ酸は、その側鎖を介したモノスルフィド結合を形成しているアミノ酸を表す]
または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩から選択される、上記[1]に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[20]

前記ポリペプチドが、

【化94】

$Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $Q\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}M\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $H\text{-}Isn\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}Aib\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}f\text{-}OH,$
 $H\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $H\text{-}R\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH,$
 $H\text{-}Isn\text{-}R\text{-}P\text{-}R\text{-}L\text{-}C^*\text{-}H\text{-}K\text{-}G\text{-}P\text{-}Nle\text{-}C^*\text{-}F\text{-}OH$

[式中、2つのシステインアミノ酸C*の側鎖は、一緒にジスルフィド結合を形成する]
または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩から選択される、上記[18]に記載のバイオコンジュゲート。

[21]

前記半減期延長性部分が、IgG定常ドメインもしくはその断片、またはヒト血清アルブミンである、上記項目のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[22]

前記半減期延長性部分が、LALLA変異(L234A、L235A)を有するFcLA

L A 改変 F c 断片である、上記項目のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲート。

[2 3]

前記半減期延長性部分が、式 I および I I I ~ I X のいずれか 1 つに従うポリペプチドに、リンカーを介して融合する F c ドメインであり、かつ、ここで、前記リンカーは、次式：

- [G G G G S] n -

を有し、n は、1、2、もしくは 3 であり、または前記リンカーは、G G もしくは G S であり、かつ、式 I および I I I ~ I X のいずれか 1 つに従うポリペプチドは、自然に存在するアミノ酸を含む、上記 [1]、[4] から [7]、[13] から [17]、[21] から [22] のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲート。

[2 4]

前記半減期延長性部分が、C 末端リシンが欠失している、またはアラニンで置き換えられている F c 変異体である、上記 [2 3] に記載のバイオコンジュゲート。

[2 5]

前記ポリペプチドが、式 I のポリペプチドであり、
式中、

X 1 が、ポリペプチドの N 末端であり、かつ、存在しないか、または R、Q、A、および K から選択されるかのいずれかであり、

X 2 は、R、A、K、H、F、または E であり、

X 3 が、P、A、K、または D であり、

X 4 が、R、A、F、または E であり、

X 5 が、L、A、K、D、または F であり、

X 6 および X 12 が、C であり、かつ、ジスルフィド (- S - S -) 結合によって連結し合っており、

X 7 が、H、A、K、F、P、N、または E であり、

X 8 が、K、F、A、または E であり、

X 9 が、G、A、D、L、または R であり、

X 10 が、P または A であり、

X 11 が、M、A、F、Y、L、または K であり、かつ、

X 13 が、C 末端であり、かつ、存在しないか、または F、I、A、K、H、および E から選択される、

上記 [2 3] または [2 4] に記載のバイオコンジュゲート。

[2 6]

前記ポリペプチドが、Q - R - P - R - L - C * - H - K - G - P - M - C * - F である、上記 [2 2]、[2 3]、[2 4]、または [2 5] に記載のバイオコンジュゲート。

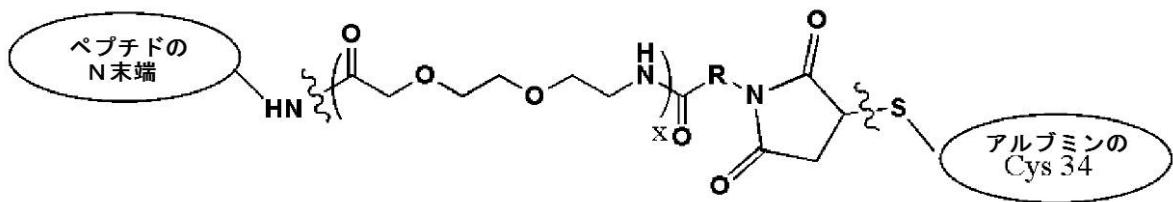
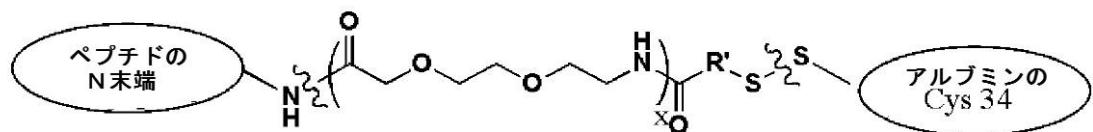
[2 7]

前記半減期延長性部分がヒト血清アルブミンである、上記項目のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[2 8]

前記ヒト血清アルブミンが、式 I ~ V I I および I X のいずれか 1 つのポリペプチドの N 末端に、次式のリンカー：

【化95】

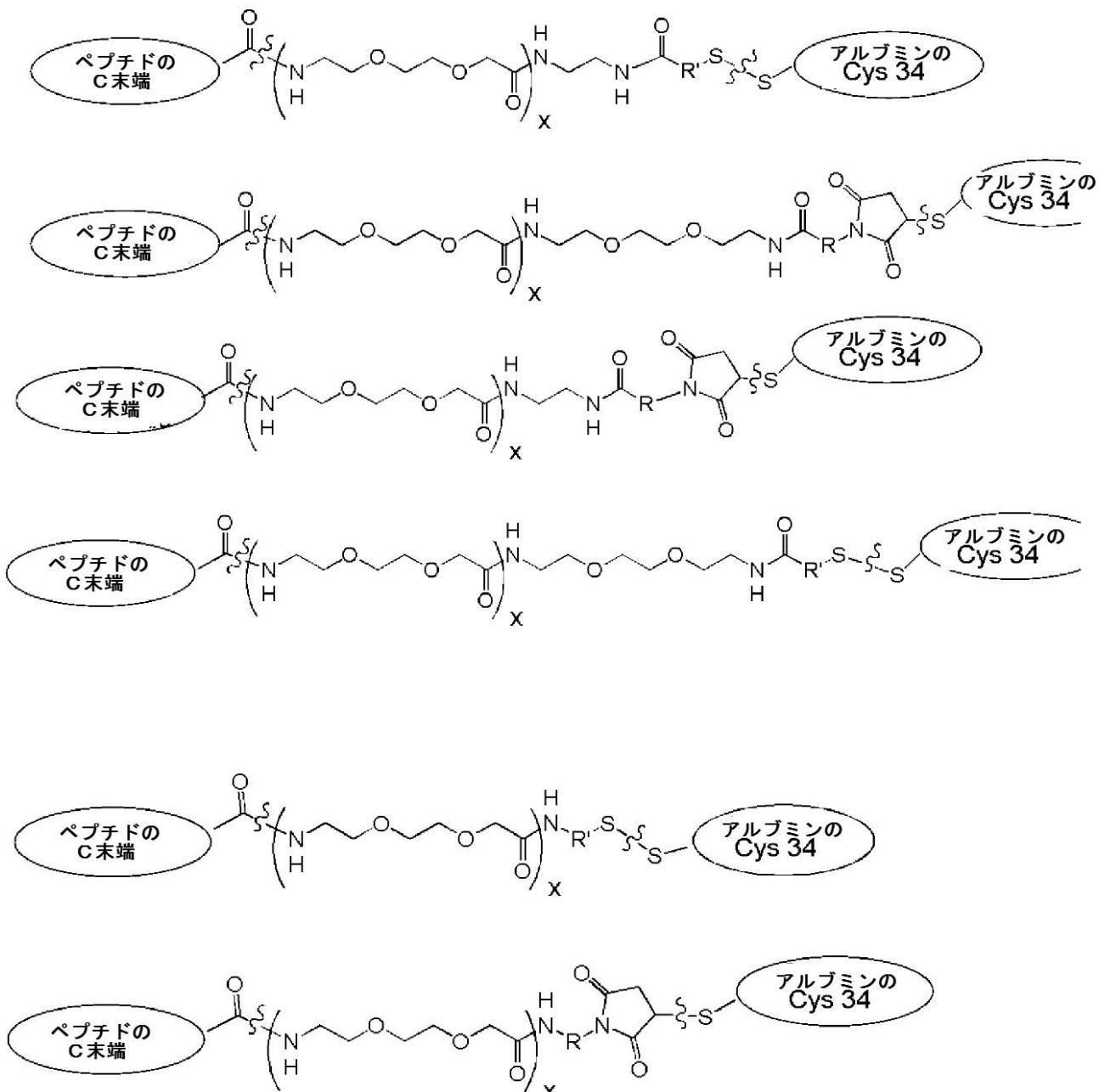


[式中、 x は、1～20であり、Rは、線状もしくは分枝状アルキレン、シクロアルキル、ヘテロアリールのアリール、またはこれらの組合せであり、R'は、線状または分枝状アルキレン、アリール、もしくはシクロアルキル、またはこれらの組合せである]を介して化学的に連結する、上記[27]に記載のバイオコンジュゲート。

[29]

前記ヒト血清アルブミンが、式I～VIIのいずれか1つのポリペプチドのC末端に、次式のリンカー：

【化96】



[式中、 x は、1～20であり、Rは、線状もしくは分枝状アルキレン、シクロアルキル、ヘテロアリールのアリール、またはこれらの組合せであり、R'は、線状または分枝状アルキレン、アリール、もしくはシクロアルキル、またはこれらの組合せである]を介して化学的に連結する、上記[27]に記載のバイオコンジュゲート。

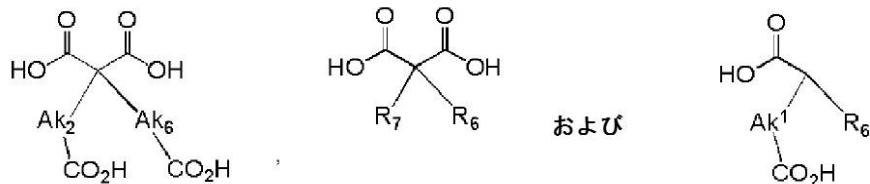
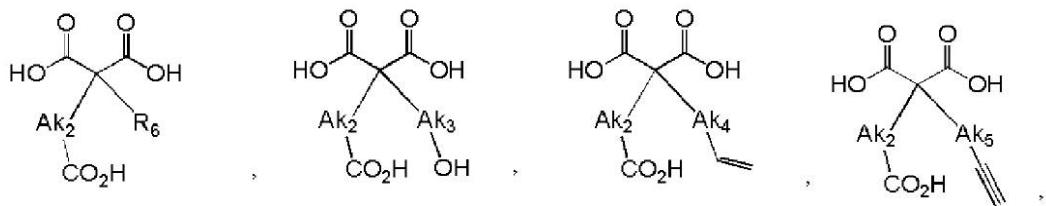
[30]

前記半減期延長性部分が脂肪酸である、上記[1]から[26]のいずれか一項に記載のバイオコンジュゲート。

[31]

前記脂肪酸が、

【化97】

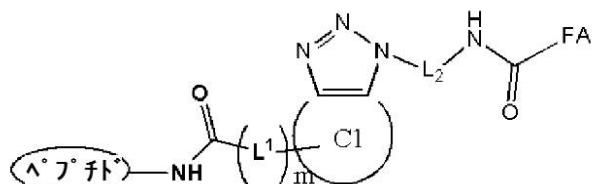


[式中、Ak²、Ak³、Ak⁴、Ak⁵、およびAk⁶は、独立して、(C₈-₂₀)アルキレンであり、R⁶およびR⁷は、独立して、(C₈-₂₀)アルキルである]から選択される、上記[30]に記載のバイオコンジュゲート。

[32]

次式：

【化98】



または



[式中、ペプチドは、ペプチドのN末端であり、mは、0または1であり、nは、1、2、または3であり、Aは、アラニンであり、Hは、ヒスチジンであり、L₂は、リンカーであり、C1は、フッ素で場合により置換されている単環式、二環式、または三環式の炭素環またはヘテロ環系であり、かつ、L¹は、C1～C20アルキレンリンカーであり、ここで、アルキレン鎖は、オキソ(=O)で場合により置換されており、かつ、ここで、1個または複数の炭素は、OまたはNHで置き換えられている]を有する、上記[1]、[30]、または[31]に記載のバイオコンジュゲート。

[33]

その必要のある対象において、APJ受容体のアゴニズムに反応を示す疾患または障害を治療または予防する方法であって、治療有効量の上記[1]から[32]のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩を前記対象に投与する工程を含む、方法。

[34]

前記疾患または障害が、急性非代償性心不全(ADHF)、慢性心不全、肺高血圧、心房細動、Brugada症候群、心室性頻拍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、再狭窄、虚血性心血管疾患、心筋症、心臓線維症、不整脈、水分貯留、糖尿病(妊娠糖尿病を含む)、肥満、末梢動脈疾患、脳血管発作、一過性脳虚血発作、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、熱傷(日焼けを含む)、および子癇前症から選択される、上記[33]に記載

の方法。

[3 5]

医薬として使用するための、上記 [1] から [3 2] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩。

[3 6]

A P J 受容体のアゴニズムに反応を示す疾患または障害の治療または予防において使用するための、上記 [1] から [3 2] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、塩のエステル。

[3 7]

急性非代償性心不全 (A D H F) 、慢性心不全、肺高血圧、心房細動、B r u g a d a 症候群、心室性頻拍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、再狭窄、虚血性心血管疾患、心筋症、心臓線維症、不整脈、水分貯留、糖尿病 (妊娠糖尿病を含む) 、肥満、末梢動脈疾患、脳血管発作、一過性脳虚血発作、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、熱傷 (日焼けを含む) 、または子癇前症の治療において使用するための、上記 [1] から [3 2] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、塩のエステル。

[3 8]

治療有効量の上記 [1] から [3 2] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩と、1種または複数の治療活性のある共薬剤 (co-agent) とを含む組合せ。

[3 9]

前記共薬剤が、イノトロープ、アドレナリン受容体遮断薬、H M G - C o A 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬 (C C B) 、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害薬、利尿薬、A p o A - I 模倣薬、抗糖尿病薬、抗肥満薬、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロンシナーゼ阻害薬 (A S I) 、C E T P 阻害薬、抗凝血薬、リラキシン、B N P (ネシリチド) 、および / または N E P 阻害薬から選択される、上記 [3 8] に記載の組合せ。

[4 0]

治療有効量の上記 [1] から [3 2] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩と、1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。