

【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3年3月25日(2021.3.25)

【公表番号】特表2020-506242(P2020-506242A)

【公表日】令和2年2月27日(2020.2.27)

【年通号数】公開・登録公報2020-008

【出願番号】特願2019-563353(P2019-563353)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/64 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/64

C 0 7 K 14/47 Z N A

A 6 1 K 38/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 27/12

A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 K 9/127
 A 6 1 K 47/64
 C 0 7 K 7/00
 C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月10日(2021.2.10)

【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】

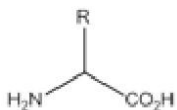
【請求項1】

非自然コード化のアミノ酸を含む修飾リラキシンポリペプチドであって、ここで：

(a) 該修飾リラキシンポリペプチドが、A鎖残基1、A鎖残基2、A鎖残基5、A鎖残基13、A鎖残基18、B鎖残基5、B鎖残基7、およびB鎖残基25からなる群より選択される位置にて非自然コード化のアミノ酸で置換される、配列番号：4のリラキシンA鎖ポリペプチド、および配列番号：5または配列番号：6のリラキシンB鎖ポリペプチドを含み、該リラキシンA鎖および/または該リラキシンB鎖において2個までのさらなるアミノ酸の置換、挿入および/または欠失を有してもよく；

(b) 該非自然コード化のアミノ酸が構造：

【化1】



を有し、

ここで、R基は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンにおいて見られる側鎖以外のいずれかの置換基であり；

(c) 該非自然コード化のアミノ酸が、2個と30個の間のアミノ酸のペプチド成分および半減期拡張部分を含む、薬物動態エンハンサーと連結し、および

(d) 該ペプチド成分が、G l u、G l u、G G G G S - G l u (配列番号：139)、D R D D R D (配列番号：102)、K K K K K K - G l u (配列番号：103)、R G G E E K K K E K E K - G l u (配列番号：104)、G G G E E E - G l u (配列番号：105)、E E E G G G - G l u (配列番号：106)、K K K G G G - G l u (配列番号：107)、G E T G S S G E G T - G l u (配列番号：108)、G G G K K K - G l u (配列番号：109)、G S H H H H H G S - G l u (配列番号：110)、S a r - S a r - S a r - S a r - S e r - S a r - S a r - S a r - S a r - G l u (配列番号：111)、S a r - S a r - S a r - S a r - S e r - G l u (配列番号：112)、S a r - S a r - S a r - G l u - G l u - G l u (

配列番号：113)、KKKSGGSGG - Glu (配列番号：118)、KKS GG
 SGG - Glu (配列番号：114)、KKS GGSGG - Glu (配列番号：11
 5)、KKSAGSAG - Glu (配列番号：116)、KSGGSGG - Glu (配
 列番号：117)、KKS GGSGGEE - Glu (配列番号：119)、dKdK
 dKdKdKdK - Glu (配列番号：120)、EESGGSGG - Glu (配列
 番号：121)、GSGSGSGS - Glu (配列番号：123)、EEEGGG - d
 Glu (配列番号：128)、EGGGGSK - Glu (配列番号：130)、EE
 EEEE - Glu (配列番号：131)、EEEEPEEEEEPEEEEEPEEEEE -
 Glu (配列番号：133)、EEEEPEEEEEPEEEEEPEEGGG (配列番号
 :135)、EEEEGEEEEEGEEEEEGEEEE - Glu (配列番号：136)
 、KGGEEKKKEKEKEPKGGEEKKKEKEK - Glu (配列番号：13
 7)、EAQKAQAEAQKAQAEAQKAQA - Glu (配列番号：138)、
 KK - Glu (配列番号：140)、Glu、KGP KGP - Glu (配列番号：
 146)、SGGGS - Glu (配列番号：147)、KGGGS - Glu (配列番
 号：148)、KGGGSE - Glu (配列番号：149)、GSPGSP - Glu
 (配列番号：150)、GGGGP - Glu (配列番号：151)、EGGS - Glu
 (配列番号：152)、EGGGP - Glu (配列番号：153)、KGP GSE -
 Glu (配列番号：154)、スperlミン - Glu、またはKKGGS - Glu (配
 列番号：156)を含む、

ところの修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項2】

- ペプチド成分が2～25個のアミノ酸を含むか；
- ペプチド成分が2～20個のアミノ酸を含むか；
- ペプチド成分が3～10個のアミノ酸を含むか、または
- ペプチド成分が4～8個のアミノ酸を含む、

請求項1に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項3】

ペプチド成分が、GGGGS - Glu (配列番号：139)、DRDDR D (配列番
 号：102)、KKKKKK - Glu (配列番号：103)、RGGEEKKKEKE
 K - Glu (配列番号：104)、GGGEEE - Glu (配列番号：105)、E
 EEGGG - Glu (配列番号：106)、KKKGGG - Glu (配列番号：10
 7)、GGGKKK - Glu (配列番号：109)、GSHHHHGS - Glu (配
 列番号：110)、Sar - Sar - Sar - Sar - Ser - Glu (配列番号：
 112)、Sar - Sar - Sar - Glu - Glu - Glu (配列番号：113)、
 またはKSGGSGG - Glu (配列番号：117)を含むか、あるいは好ましくはG
 lu を含むか、またはより好ましくはGGGGS - Glu (配列番号：139)を含
 む、請求項1または2に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項4】

(a) 半減期拡張部分が脂肪酸またはその誘導体を含み、ここで該脂肪酸またはその誘
 導体はペプチド成分と共有結合するか；

- (b) 半減期拡張部分が飽和脂肪酸またはその誘導体を含むか；
- (c) 半減期拡張部分が、末端にカルボン酸を有する脂肪酸を含むか；
- (d) 半減期拡張部分が、式I：

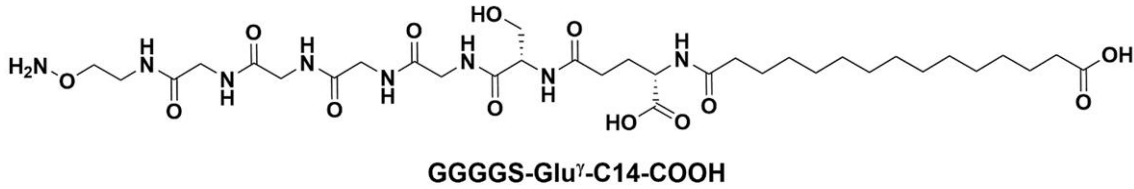
- C_n - COOH (式I)

[式中、nは10～18であり、所望により(i) nが12～17であるか；または(i
 i) nが13、14、または15である]

で示される脂肪酸を含むか；

- (e) 半減期拡張部分が - C₁₄ - COOHを含むか；
- (f) 薬物動態エンハンサーが、

【化2】



(式 I I)

[ここで、式 I I にて記載されるアミノオキシ基は修飾リラキシンポリペプチド中の非自然コード化のアミノ酸と連結する]

を含むか；

(g) 半減期拡張部分が、アミド結合を介してペプチド成分とコンジュゲートするか；

(h) リラキシン A 鎖ポリペプチドが、残基 1 で非自然コード化アミノ酸で置換され、所望により 2 個までのさらなるアミノ酸の置換、挿入および/または欠失を有してもよい
配列番号：4 を含むか；または

(i) リラキシン A 鎖ポリペプチドが配列番号：3 5 を含み、リラキシン B 鎖ポリペプチドが配列番号：5 または配列番号：6 を含み、ここで該リラキシン A 鎖または B 鎖が所望により 2 個までのさらなるアミノ酸の置換、挿入および/または欠失を有してもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

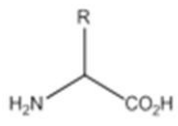
【請求項 5】

非自然コード化のアミノ酸を含む修飾リラキシンポリペプチドであって、ここで：

(a) 該修飾リラキシンポリペプチドが、配列番号：4 のリラキシン A 鎖ポリペプチド、および配列番号：5 または配列番号：6 のリラキシン B 鎖ポリペプチドを含み、A 鎖残基 1 にて非自然コード化のアミノ酸で置換され、該リラキシン A 鎖において 0、1 または 2 個のさらなるアミノ酸変化を有し、および該リラキシン B 鎖において 0、1 または 2 個のさらなるアミノ酸変化を有し、そのアミノ酸変化の各々が、独立して、置換、挿入または欠失であり；

(b) 該非自然コード化のアミノ酸が構造式：

【化 3】



で示され、

ここで、R 基は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンにおいて見られる側鎖以外のいずれかの置換基であり；および

(c) 該非自然コード化のアミノ酸が、4 個と 8 個の間のアミノ酸のペプチド成分および式 I：

- C_n - COOH (式 I)

[式中、n は 12 ~ 16 である]

で示される脂肪酸を含む半減期拡張部分を含む、薬物動態エンハンサーと連結し、ここで該ペプチド成分が Glu を含む、修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項 6】

該ペプチド成分が、Glu、GGGGS - Glu (配列番号：139)、DRDDR D (配列番号：102)、KKKKKK - Glu (配列番号：103)、GGGEEE - Glu (配列番号：105)、EEEGGG - Glu (配列番号：106)、KK

KGGG - Glu (配列番号：107)、GGGKKK - Glu (配列番号：109)、Sar - Sar - Sar - Sar - Ser - Glu (配列番号：112)、Sar - Sar - Sar - Glu - Glu - Glu (配列番号：113)、KSGGSGG - Glu (配列番号：117)、dKdKdKdKdKdK - Glu (配列番号：120)、EEEGGG - dGlu (配列番号：128)、EGGGGSK - Glu (配列番号：130)、EEEEEE - Glu (配列番号：131)、KK - Glu (配列番号：140)、KGP KGP - Glu (配列番号：146)、SGGGS - Glu (配列番号：147)、KGGGS - Glu (配列番号：148)、KGGGSE - Glu (配列番号：149)、GSPGSP - Glu (配列番号：150)、GGG GP - Glu (配列番号：151)、EGGS - Glu (配列番号：152)、EGGGP - Glu (配列番号：153)、KGP GSE - Glu (配列番号：154)、スベルミン - Glu、またはKKGGS - Glu (配列番号：156)を含む、請求項5に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項7】

- (a) 脂肪酸がペプチド成分と共有結合し；
- (b) 半減期拡張部分が - C14 - COOH を含み；および/または
- (c) n が 12 ~ 14 である、

請求項5または6に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項8】

- (a) 非自然コード化のアミノ酸が、カルボニル基、アミノオキシ基、ヒドラジド基、ヒドラジン基、セミカルバジド基、アジド基、またはアルキン基を含むか；
 - (b) 非自然コード化のアミノ酸が、フェニルアラニン誘導体を含むか；
 - (c) 非自然コード化のアミノ酸が、パラ置換、オルト置換、またはメタ置換のフェニルアラニンより選択されるか；
 - (d) 非自然コード化のアミノ酸が、パラ置換、オルト置換、またはメタ置換の、カルボニル基、アミノオキシ基、ヒドラジド基、ヒドラジン基、セミカルバジド基、アジド基、またはアルキン基を含む、フェニルアラニンより選択されるか；または
 - (e) 非自然コード化のアミノ酸が、パラ - アセチル - L - フェニルアラニンを含む、
- 請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項9】

- (a) 非自然コード化のアミノ酸が、ペプチド成分と連結するか；または
 - (b) 非自然コード化のアミノ酸が、オキシム連結またはトリアゾール連結、好ましくはオキシム連結を介して薬物動態エンハンサーと連結する、
- 請求項1 ~ 8のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項10】

- (a) リラキシンA鎖ポリペプチドが残基1で非自然コード化のアミノ酸によって置換される配列番号：4を含み、所望により1個のさらなるアミノ酸置換、挿入または欠失を有してもよく；
- (b) リラキシンB鎖ポリペプチドが配列番号：5または配列番号：6を含み、所望により1個のさらなるアミノ酸置換、挿入または欠失を有してもよく；または
- (c) リラキシンA鎖ポリペプチドが残基1で非自然コード化のアミノ酸によって置換される配列番号：4を含み、リラキシンB鎖ポリペプチドが配列番号：5または配列番号：6を含む、

請求項1 ~ 9のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項11】

- (a) 非自然コード化のアミノ酸がオキシム連結を介して薬物動態エンハンサーと連結し、修飾リラキシンポリペプチドが、配列番号：35に対して少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンA鎖ポリペプチド、および配列番号：5または配列番号：6に対して少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンB鎖ポリペプチドを含むか；

(b) 非自然コード化のアミノ酸がオキシム連結を介して薬物動態エンハンサーと連結し、修飾リラキシンポリペプチドが、配列番号：35に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンA鎖ポリペプチド、および配列番号：5または配列番号：6に対して少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンB鎖ポリペプチドを含むか；

(c) 非自然コード化のアミノ酸がオキシム連結を介して薬物動態エンハンサーと連結し、修飾リラキシンポリペプチドが、配列番号：35に対して少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンA鎖ポリペプチド、および配列番号：5または配列番号：6に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンB鎖ポリペプチドを含むか；

(d) 非自然コード化のアミノ酸がオキシム連結を介して薬物動態エンハンサーと連結し、修飾リラキシンポリペプチドが、配列番号：35を含むリラキシンA鎖ポリペプチド、および配列番号：5または配列番号：6を含むリラキシンB鎖ポリペプチドを含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項12】

リラキシンポリペプチドが、配列番号：4のリラキシンA鎖ポリペプチドおよび配列番号：5または配列番号：6のリラキシンB鎖ポリペプチドを含み、A鎖残基1にて非自然コード化のアミノ酸で置換され、ここで該非自然コード化のアミノ酸は薬物動態エンハンサーと連結し、該薬物動態エンハンサーはペプチド成分のGGGGS-Glu（配列番号：139）と連結する、請求項1～11のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項13】

リラキシンポリペプチドが、配列番号：4のリラキシンA鎖ポリペプチドおよび配列番号：5または配列番号：6のリラキシンB鎖ポリペプチドを含み、A鎖残基1にて非自然コード化のアミノ酸で置換され；

ここで非自然コード化のアミノ酸が、

GGGGS-Glu（配列番号：139）を含むペプチド；および

-C14-COOHを含む半減期拡張部分

を含む、薬物動態エンハンサーと連結したパラ-アセチル-L-フェニルアラニンを含む、

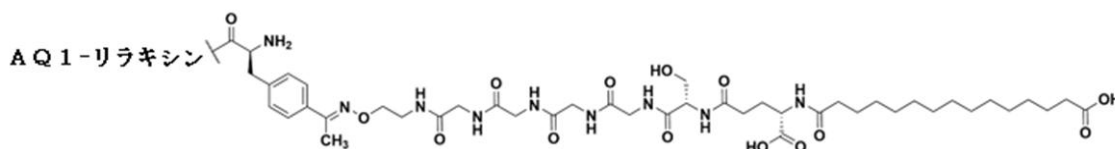
請求項1～12のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項14】

リラキシンB鎖が配列番号：6のポリペプチドを含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項15】

【化4】



(式III)

[式中、AQ1-リラキシンは配列番号：35に対して少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンA鎖ポリペプチド、および配列番号：5または配列番号：6に対して少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するリラキシンB鎖ポリペプチドを含み、ここで式III中に示される修飾パラ-アセチル-フェニルアラニンが該リラキシンA鎖ポリペプチドのN-末端に位置する]を含む、修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項 16】

(a) リラキシン A 鎖ポリペプチドが、配列番号：35 に対して少なくとも 95% のアミノ酸配列同一性を有するか；

(b) リラキシン B 鎖ポリペプチドが、配列番号：5 または配列番号：6 に対して少なくとも 95% のアミノ酸配列同一性を有するか；

(c) AQ1 - リラキシンが、配列番号：35 のリラキシン A 鎖ポリペプチドおよび配列番号：5 または配列番号：6 のリラキシン B 鎖ポリペプチドを含むか；または

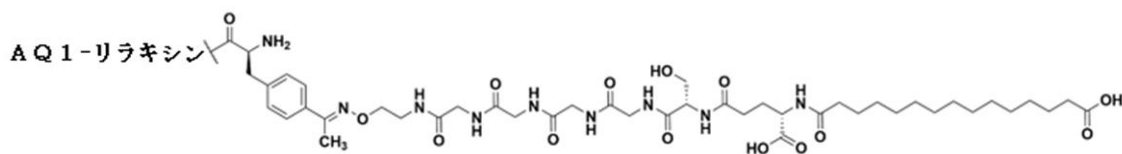
(d) AQ1 - リラキシンが配列番号：35 のリラキシン A 鎖ポリペプチドおよび配列番号：6 のリラキシン B 鎖ポリペプチドを含む、請求項 15 に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項 17】

AQ1 - GGGGS - Glu (配列番号：139) - C14 - COOH を含み、図 8 にて示される構造を含むか、図 9 にて示される構造を含む、修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項 18】

配列番号：35 のリラキシン A 鎖ポリペプチドおよび配列番号：6 のリラキシン B 鎖ポリペプチドを含む修飾リラキシンポリペプチドであって、ここで該リラキシン A 鎖ポリペプチドの N - 末端に位置する修飾パラ - アセチル - L - フェニルアラニンが、式 I I I : 【化 5】



(式 I I I)

にて示されるように、PKエンハンサーの GGGGS - Glu (配列番号：139) - C14 - COOH と連結する、修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項 19】

(a) 修飾リラキシンポリペプチドが生物学的に活性であるか；

(b) 修飾リラキシンポリペプチドがリラキシンと関連付けられる 1 または複数の疾患または症状を治療するのに治療的に効果的であるか；

(c) 修飾リラキシンポリペプチドが、AQ1 - 20kDa PEG と比べて、より少ない腎臓中空胞の形成をもたらすか；

(d) 修飾リラキシンポリペプチドが、AQ1 - 20kDa PEG と比べて、腎機能の損傷が全くないか、またはその減少をもたらし、所望によりここで該腎機能が、1 または複数の推算糸球体濾過速度、クレアチンクレアランス、インスリン糸球体濾過速度、または同位体系球体濾過速度を決定することにより測定されてもよく；

(e) 修飾リラキシンポリペプチドが、投与後に、腎血流を減少させることなく、所望によりここで、該腎血流がパラアミノヒップレートクリアランスを決定することで測定されてもよく；

(f) 修飾リラキシンポリペプチドが、投与後に、腎血流の増大能を有し、所望によりここで、該腎血流がパラアミノヒップレートクリアランスを決定することで測定されてもよく；

(g) 修飾リラキシンポリペプチドがインビボでの半減期の増加を示すか；および / または

(h) インビボでの半減期が、少なくとも 5 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、または少なくとも 50 倍で増加する、

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチド、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物であって、所望によりリラキシン関連障害を治療するのに効果的な量の請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチドを含んでもよい、医薬組成物。

【請求項 21】

リラキシン関連の疾患の治療用の医薬の製造における請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチドまたは請求項 20 に記載の組成物の使用であって、所望によりここで該疾患が

(a) 冠動脈疾患、心臓発作、不整脈、心不全、心筋症、および血管疾患などの心臓血管疾患；または

(b) 進行性心不全、心臓 - 腎臓症候群、腎機能の損傷に伴う心不全、慢性心不全、ミッドレンジ駆出率での慢性心不全 (H F m E F)、急性心不全、ポスト急性心不全、代償性心不全、非代償性心不全、右心不全、左心不全、グローバル心不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心臓欠陥に付随する心不全、心臓弁の欠陥に付随する心不全、複合した心臓弁の欠陥に付随する心不全、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓貯蔵障害に付随する心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、心筋梗塞後リモデリング、駆出率が保持された心不全 (H F p E F)、駆出率の低下した心不全 (H F r E F)、狭心症、高血圧、肺高血圧、および肺動脈高血圧などの心不全の徴候、好ましくは (i) 慢性心不全、急性心不全、ポスト急性心不全、駆出率の低下した慢性心不全 (H F r E F)、駆出率が保持された慢性心不全 (H F p E F)、ミッドレンジ駆出率での慢性心不全 (H F m E F)、拡張期心不全、収縮期心不全、心筋梗塞後リモデリング、狭心症、高血圧、肺高血圧および肺動脈高血圧；または (i i) ポスト急性心不全、進行性心不全、心臓 - 腎臓症候群、および腎機能の損傷に伴う心不全であり、

ここで所望により、ACE 阻害剤、 β -ブロッカー、利尿剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、リアノジン受容体モジュレータ、S E R C A 2 a アクチベータ、レニン阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー、アデノシン A 1 受容体アゴニスト、部分アデノシン A 1 受容体、ドーパミン β -ヒドロキシラーゼ阻害剤、アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニスト、細胞シグナル化経路を選択するためにバイアスしたアゴニズムを有するアンジオテンシン I I 受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよびネプリライシン酵素阻害剤の組み合わせ、ネプリライシン酵素阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼアクチベータ、ミオシン A T P アーゼアクチベータ、r h o - キナーゼ 1 阻害剤、r h o - キナーゼ 2 阻害剤、アベリン受容体アゴニスト、ニトロキシル供与性化合物、カルシウム - 依存性キナーゼ I I 阻害剤、抗線維化剤、ガレクチン - 3 阻害剤、パソプレシン受容体アンタゴニスト、F P R 2 受容体モジュレータ、ナトリウム利尿ペプチド受容体アゴニスト、一過性受容体潜在的パニロイド - 4 チャネルブロッカー、抗不整脈剤、I f 「奇異性電流」チャネルブロッカー、ニトレート、ジギタリス化合物、変力剤、 α -受容体アゴニスト、細胞膜リシーリング剤、例えばボロキサマー 1 8 8、抗脂質異常症剤、血漿中 H D L 上昇剤、抗 - 高コレステロール血症剤、コレステロール生合成阻害剤 (H M G C o A レダクターゼ阻害剤など)、L X R アゴニスト、F X R アゴニスト、プロブコール、ラロキシフェン、ニコチン酸、ナイアシンアミド、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸抑制剤、アニオン交換樹脂、四級アミン、コレステルアミン、コレステロール、低比重リポタンパク質受容体誘発剤、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、ゲムフィブリゾール、ビタミン B 6、ビタミン B 1 2、抗酸化ビタミン、抗糖尿病剤、血小板凝集阻害剤、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト、アスピリンおよびフィブリン酸誘導体、P C S K 9 阻害剤、アスピリン、およびクロピドグレルなどの P 2 Y 1 2 阻害剤より選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤と組み合わせてもよい、使用。

【請求項 22】

線維症に付随する疾患の治療用の医薬の製造における請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に

記載の修飾リラキシンポリペプチドまたは請求項20に記載の組成物の使用であって、所望によりここで(a)線維症に付随する疾患が、心臓、肺、腎臓、骨髄または肝臓の線維症、皮膚線維症、または線維性眼障害を含み、および/または(b)線維症に付随する疾患が、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、プレ肝硬変、びまん性実質性肺疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、進行性塊状線維症、特発性肺線維症、インジェクション線維症、腎線維症、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、巣状分節状系球体硬化症、膜性腎症、IgA腎症、骨髄線維症、心不全、代謝性心不全、心臓線維症、白内障線維症、白内障、眼癬痕、脾臓線維症、皮膚線維症、腸線維症、腸狭窄、心内膜心筋線維症、心房線維症、縦隔線維症、クローン病、後腹膜線維症、ケロイド、腎性全身性線維症、強皮症、全身性硬化症、関節線維症、ペイロニー症候群、デュピュイトラン拘縮、糖尿病性ニューロパシー、癒着性関節包炎、アルコール性肝疾患、肝脂肪症、ウイルス性肝炎、胆管疾患、原発性ヘモクロマトーシス、薬物関連肝硬変、原因不明肝硬変、ウィルソン疾患、アルファ1-抗トリプシン欠損症、間質肺疾患(ILD)、ヒト線維性肺疾患、黄斑変性、レチナール網膜症、硝子体網膜症、心筋線維症、グレース眼症、薬物誘発性エルゴチン中毒、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症/再狭窄、肥厚性癬痕、原発性または特発性骨髄線維症、炎症性腸疾患、およびコラーゲン蓄積大腸炎から選択され、所望により、ニテダニブ、ピルフェニドン、LPA1アンタゴニスト、LPA1受容体アンタゴニスト、GLP1アナログ、トラロキヌマブ(IL-13, AstraZeneca)、ピスモデギブ(ヘッジホッグアンタゴニスト, Roche)、PRM-151(ペントラキシン-2, TGFベータ-1, Promedior)、SAR-156597(二重特異性Mab IL-4 & IL-13, Sanofi)、シムツズマブ((抗リシルオキシダーゼ様2(抗LOXL2)抗体, Gilead)、CKD-942、PTL-202(PDE阻害剤/ペントキシフィリン/NAC経口放出制御, Pacific Ther.)、オミパリシブ(経口PI3K/mTOR阻害剤, GSK)、IW-001(経口溶液、ウシV型コラーゲン修飾, ImmuneWorks)、STX-100(インテグリンアルファV/ベータ-6アント, Stromedix/Biogen)、アクティミューン(IFNガンマ)、PC-SOD(ミジスマーゼ; 吸入剤, LTT Bio-Pharma/CKD Pharm)、レプリキズマブ(抗IL-13 SCヒト化mAb, Roche)、AQX-1125(SHIP1アクチベーター, Aquinox)、CC-539(JNK阻害剤, Celgene)、FG-3019(FibroGen)、SAR-100842(Sanofi)、およびオベチコール酸(OCAまたはINT-747, Intercept)などの少なくとも1つ抗線維症剤と組み合わせてもよい、使用。

【請求項23】

腎不全の治療または予防のための、あるいは腎機能の改善、安定化または修復のための医薬の製造における請求項1~19のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチドまたは請求項20に記載の組成物の使用。

【請求項24】

請求項1~19のいずれか一項に記載の修飾リラキシンポリペプチドを製造する方法であって、

(a)リラキシンA鎖およびリラキシンB鎖を含むポリペプチドを提供し、ここで該ポリペプチドは非自然コード化のアミノ酸を含み;および

(b)該非自然コード化のアミノ酸を薬物動態エンハンサーに連結することを含み、所望によりここで:

(i)非自然コード化のアミノ酸が、カルボニル基とアミノオキシ基との反応により形成されるオキシム連結などのオキシム連結により薬物動態エンハンサーに連結され、ここで所望により該カルボニル基は該非自然コード化のアミノ酸の置換基であり、該アミノオキシ基は該薬物動態エンハンサーの構成要素であるか、または該アミノオキシ基は該非自然コード化のアミノ酸の置換基であり、該カルボニル基は該薬物動態エンハンサーの構成要素であってもよく;および/または(ii)該非自然コード化のアミノ酸がリボソームで該ポリペプチドに組み込まれる、方法。