

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6822839号
(P6822839)

(45) 発行日 令和3年1月27日 (2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月12日 (2021.1.12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44

請求項の数 7 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-542823 (P2016-542823)	(73) 特許権者	507074339
(86) (22) 出願日	平成26年9月12日 (2014.9.12)		ザ・スクリップス・リサーチ・インスティ テュート
(65) 公表番号	特表2016-531156 (P2016-531156A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9203 7, ラ・ホヤ, ノース・トリー・パイン ズ・ロード・10550
(43) 公表日	平成28年10月6日 (2016.10.6)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/055457	(74) 代理人	100082072
(87) 国際公開番号	W02015/038938		弁理士 清原 義博
(87) 国際公開日	平成27年3月19日 (2015.3.19)	(72) 発明者	シェン, ウェイジュン
審査請求日	平成29年8月1日 (2017.8.1)		アメリカ合衆国 92129 カリフォル ニア州 サンディエゴ シドニー・レイ・ プレイス 13453
審判番号	不服2019-14524 (P2019-14524/J1)		
審判請求日	令和1年10月30日 (2019.10.30)		
(31) 優先権主張番号	61/917, 816		
(32) 優先日	平成25年12月18日 (2013.12.18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

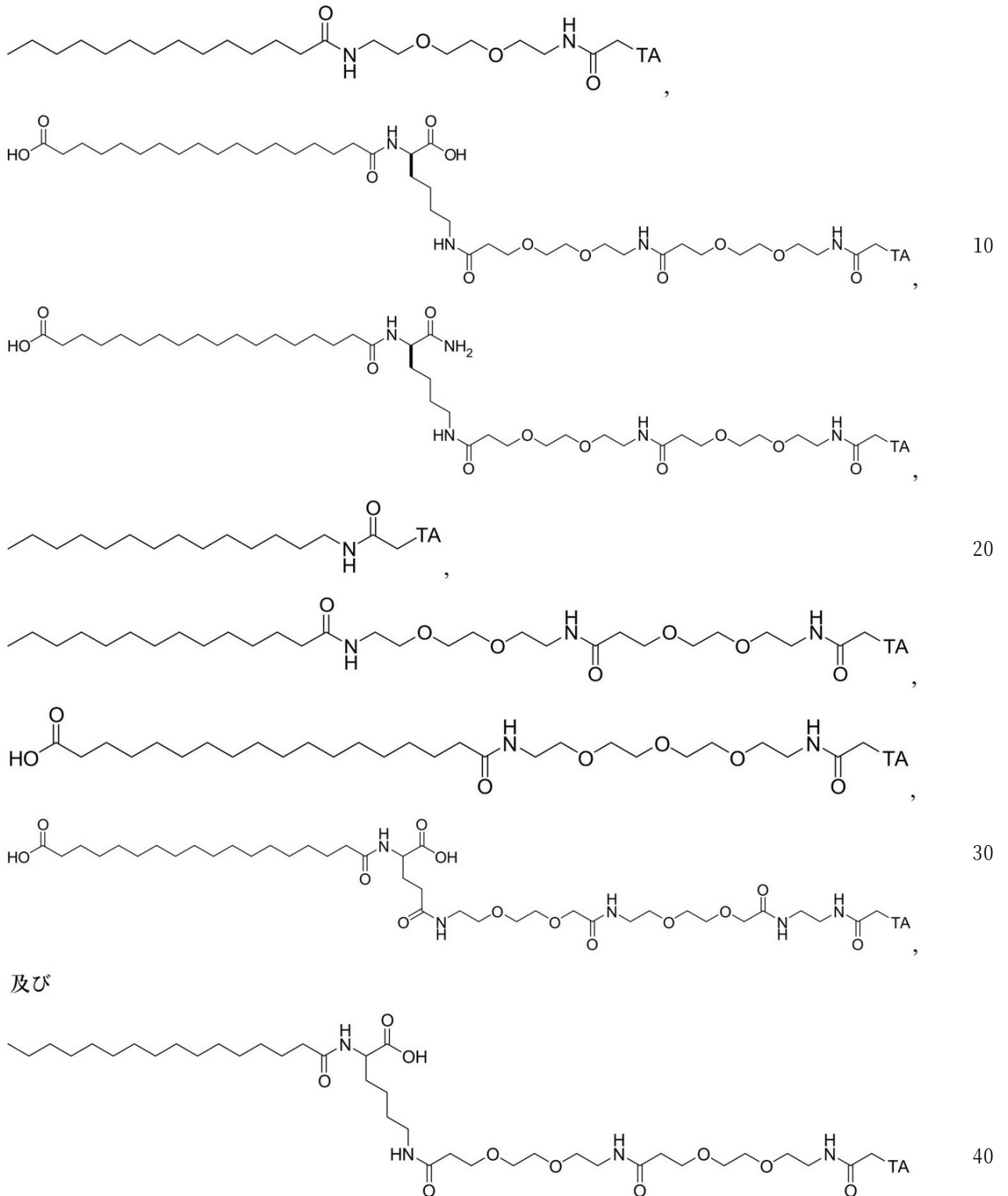
(54) 【発明の名称】 修飾された治療剤、及びその組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

脂質複合体 (LC) であって、

【化 1】



からなる群より選択され、TAは、SEQ ID NO：45及び48であり、SEQ ID NO：45のN末端（位置1）のシステイン残基を介してLCの残りの部分に結合体化された2つのアミノ酸配列を含むペプチドである、脂質複合体（LC）。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の LC を含む医薬組成物。

【請求項 3】

処置の必要がある被験体の疾患又は疾病を処置する際に使用するための請求項 2 に記載

の医薬組成物。

【請求項 4】

前記疾患又は疾病が心血管障害、急性心不全、線維症、または疼痛である、ことを特徴とする請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記疼痛は、神経障害性疼痛又は炎症性疼痛である、ことを特徴とする請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 LC は、1 以上の追加の治療剤と共に投与される、ことを特徴とする請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 1 以上の追加の治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、及びそれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願への相互参照>

本出願は、2013 年 9 月 13 日出願の米国仮特許出願第 61/877,799 号、及び 2013 年 12 月 18 日出願の米国仮特許出願第 61/917,816 号の利益を主張するものであり、その全ては、全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

治療剤（例えば生物学的薬物）の開発は、短い半減期により頻繁に妨げられる。物質の生物学的半減期又は排出半減期は、物質（例えば、代謝物質、薬物、シグナル伝達分子、放射性核種、又は他の物質）が、その薬理学的、生理学的、又は放射線学的な活性の半分を失う時間である。短い半減期の結果、患者は大抵、より頻繁により多くの投与量を投与され、それにより、コンプライアンスの減少、高コスト、及びより高い副作用の危険性が引き起こされることもある。

【0003】

持続放出性の生成物は、半減期が短い薬物の吸収を延ばし、それにより、より長い投与間隔を可能にし、一方で血清中薬物レベルの変動を最小限にするように、設計される。半減期を延ばすために使用される現在の計略は、流体力学的容量（P E G y l a t i o n）を増加させるもの、又は、FcRn を媒介とした再利用（アルブミン融合）を使用するものである。薬物へのポリペプチド又は親油性構成成分の付着も、生物学的薬物の半減期を延ばすために使用されてきた（US 6,268,343；US 5,750,497；US 8,129,343）。

【0004】

本開示は、治療剤の、生物学的、化学的、生理学的、薬理学的、薬物動態学的、及び／又は薬理学的な特性を改善するための、修飾された治療剤（m T A）を提供する。

【発明の概要】

【0005】

修飾された治療剤を形成するための方法と組成物が提供される。修飾された治療剤（m T A）は、治療剤、及び 1 以上の半減期延長部分を含み得、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。m T A は、2 以上の半減期延長部分を含んでもよい。2 以上の半減期延長部分は同一でもよい。2 以上の半減期延長部分は異なってもよい。1 以上の半減期延長部分の、1 つの半減期延長部分は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。1 以上の半減期延長部分の各々は脂質を含んでもよい。1 以上の半減期延長部分はポリグリコー

10

20

30

40

50

ル領域を含んでもよい。1以上の半減期延長部分は、脂質とポリグリコール領域を含んでもよい。1以上の半減期延長部分の、1つの半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)を含み得、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約70%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸(fatty diacid)、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコールから成る群、並びにそれらの誘導体から選択されてもよい。ポリグリコール領域は、1以上のポリエチレングリコール・ユニット、ポリプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1000以上のポリエチレングリコール・ユニット、ポリプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Moka、及びVM-24、又はそれら誘導体から選択されてもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチドは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、Toxin-550、Moka、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されてもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチドはリラキシン又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列によってコード化されてもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列に基づくか、又はそれに由来する、10以上のアミノ酸を含むアミノ酸配列によってコード化されてもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも80%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、1以上のアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、2以上のアミノ酸配列を含んでもよい。システイン残基は、ペプチドのN末端又はC末端に置かれてもよい。システイン残基は、ペプチドの

10

20

30

40

50

非末端位置に置かれてもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0006】

脂質複合体（LC）を形成するための方法と組成物が提供される。脂質複合体（LC）は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び（b）治療剤（TA）であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに結合される、治療剤（TA）を含んでもよい。アミノ酸残基はシステイン又はリジンであってもよい。アミノ酸残基はシステインであってもよい。アミノ酸残基は、ペプチド上のアミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。アミノ酸残基は、ペプチドのN末端又はC末端に置かれてもよい。アミノ酸残基はペプチドの非末端位置に置かれてもよい。TAは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであってもよい。1以上のシステイン又はリジンの残基は、1以上のアミノ酸の付加又は置換、或いはそれらの組み合わせにより導入されてもよい。脂質複合体（LC）は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコール、1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含んでもよい。

【0007】

本明細書には更に脂質複合体（LC）が開示され、該脂質複合体は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び（b）治療剤（TA）であって、TAはリラキシンペプチド又はその誘導体であり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに結合される、治療剤（TA）を含む。本明細書には更に脂質複合体（LC）が開示され、該脂質複合体は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコール、1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上のTAはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含む。

【0008】

本明細書には更に脂質複合体（LC）が開示され、該脂質複合体は、1以上の治療剤（TA）に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のTAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。本明細書には更に脂質複合体（LC）が開示され、該脂質複合体は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び（b）治療剤（TA）であって、TAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む、治療剤（TA）を含む。

【0009】

本明細書には、LCを含む医薬組成物が開示され、該LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含んでもよい。

【0010】

本明細書には、LCを含む医薬組成物が開示され、該LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び

(b) 治療剤 (T A) であって、T A はペプチドであり、且つ 1 以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介して T A に結合される、治療剤 (T A) を含む。

【0011】

本明細書には更に、L C を含む医薬組成物が開示され、該 L C は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された 1 以上の脂質；及び (b) 1 以上の治療剤 (T A) であって、1 以上の T A はリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1 以上の脂質はシステイン残基を介して 1 以上の治療剤に結合される、治療剤 (T A) を含む。

【0012】

本明細書には更に、L C を含む医薬組成物が開示され、該 L C は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された 1 以上の脂質；及び (b) 治療剤 (T A) であって、T A はリラキシンペプチド又はその誘導体であり、且つ 1 以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介して T A に結合される、治療剤 (T A) を含む。

10

【0013】

本明細書には更に、L C を含む医薬組成物が開示され、該 L C は、1 以上の治療剤 (T A) に付けられた 1 以上の脂質を含み、1 以上の T A は修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1 以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンのポリペプチドを含む。

20

【0014】

本明細書には、L C を含む医薬組成物が開示され、該 L C は、治療剤 (T A) に付けられた 1 以上の脂質を含み、T A は修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1 以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンのポリペプチドを含む。

【0015】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、L C を含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記 L C は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された 1 以上の脂質；及び (b) 治療剤 (T A) であって、T A はペプチドであり、且つ 1 以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介して T A に結合される、治療剤 (T A) を含む。

30

【0016】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、L C を含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記 L C は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された 1 以上の脂質；及び (b) 1 以上の治療剤 (T A) であって、1 以上の脂質がシステイン残基を介して 1 以上の治療剤に結合される、治療剤 (T A) を含む。

【0017】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、L C を含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記 L C は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された 1 以上の脂質；及び (b) 1 以上の治療剤 (T A) であって、1 以上の T A はリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1 以上の脂質はシステイン残基を介して 1 以上の治療剤に結合される、治療剤 (T A) を含む。

40

【0018】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、L C を含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記 L C は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂

50

肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び(b)治療剤(TA)であって、TAはリラキシンペプチド又はその誘導体であり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに結合される、治療剤(TA)を含む。

【0019】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、LCを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記LCは、1以上の治療剤(TA)に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のTAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

10

【0020】

本明細書には、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、LCを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記LCは、治療剤(TA)に付けられた1以上の脂質を含み、TAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

【0021】

本明細書には更に、LCを含むキットが開示され、該LCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び(b)治療剤(TA)であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに結合される、治療剤(TA)を含む。

20

【0022】

本明細書には更に、LCを含むキットが開示され、該LCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び(b)1以上の治療剤(TA)であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤(TA)を含む。

【0023】

本明細書には更に、LCを含むキットが開示され、該LCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び(b)治療剤(TA)であって、TAはリラキシンペプチド又はその誘導体であり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに結合される、治療剤(TA)を含む。

30

【0024】

本明細書には更に、LCを含むキットが開示され、該LCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び(b)1以上の治療剤(TA)であって、1以上のTAはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤(TA)を含む。

40

【0025】

本明細書には、LCを含むキットが開示され、該LCは、治療剤(TA)に付けられた1以上の脂質を含み、TAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

【0026】

本明細書には更に、LCを含むキットが開示され、該LCは、1以上の治療剤(TA)に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のTAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

50

【0027】

本明細書には、SEQ ID NO: 1-9のポリヌクレオチド配列を含むベクターが開示される。

【0028】

本明細書には、SEQ ID NO: 1-9のポリヌクレオチド配列を含む宿主細胞が開示される。

【0029】

本明細書には、SEQ ID NO: 10-56のポリペプチドをコード化するポリヌクレオチド配列を含むベクターが開示される。

【0030】

本明細書には、SEQ ID NO: 10-56のポリペプチドをコード化するポリヌクレオチド配列を含む宿主細胞が開示される。

【0031】

本明細書に開示されるLCは更に、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む。

【0032】

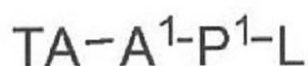
本明細書に開示されるLCは、1以上のペグ化された脂質を含んでもよい。

【0033】

LCは以下の構造を有してもよく：

【0034】

【化1】

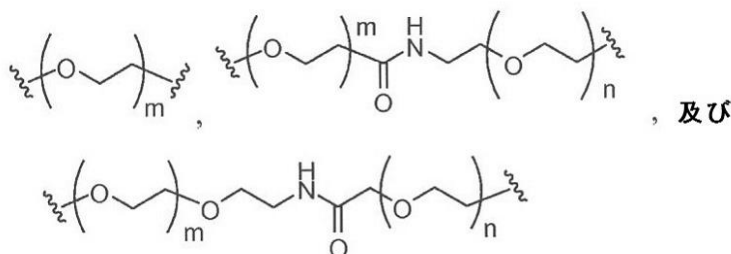


式(I)

式中：TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はLを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及びLは脂質である。 P^1 は単結合でもよい。TAのアミノ酸残基の硫黄原子又は窒素原子は、化学結合を介して A^1 に接続されてもよい。 P^1 はポリグリコールを含んでもよい。 P^1 は $-PEG-A^2-$ であってもよく；ここで、PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；及び、 A^2 はPEG及びLを連結する化学基である。PEGは、

【0035】

【化2】



から選択されてもよく；ここで、mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。1以上の脂質は、オクタデカン二酸、テトラデシルアミン、ミリスチン酸、ステアリン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸から成る群から選択されてもよい。

【0036】

式(I)のLCに係る、本明細書に記載される幾つかの実施形態において、 A^1 は

【0037】

10

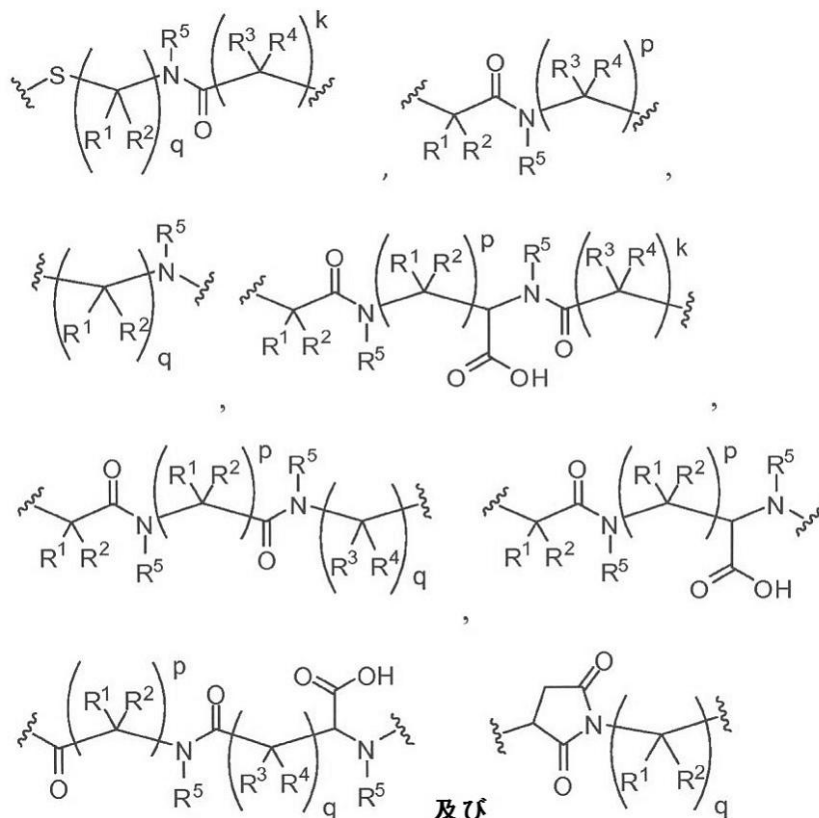
20

30

40

50

【化 3】



から選択され；及び

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は各々、独立して、H、ハロ、CN、 $-SR^5$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-NR^5R^5$ 、 $-NC(O)R^5$ 、 $-NC(O)OR^5$ 、及び $-OR^5$ から独立して選択され；

R^5 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、（シクロアルキル）アルキル、又はヘテロアルキルであり；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

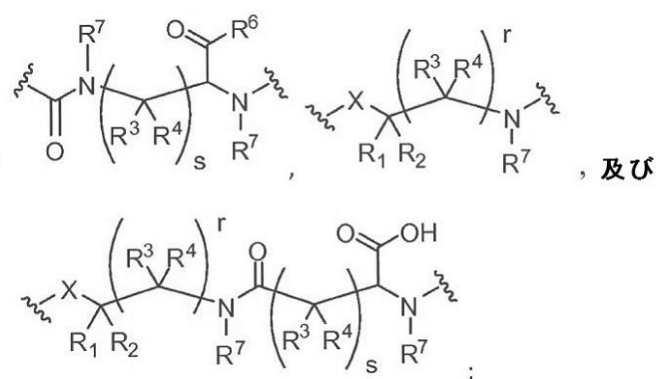
qは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【0038】

式（I）のLCに係る、本明細書に記載される幾つかの実施形態において、 A^2 は

【0039】

【化 4】



から選択され；

Xは単結合、 NR^5 、S、又はOであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は各々、独立して、H、ハロ、CN、 $-SR^5$ 、アルキル

、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-NR^5R^5$ 、及び $-OR^5$ から独立して選択され；
 R^5 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R^6 はOH又は $-NR^5R^5$ であり；

R^7 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

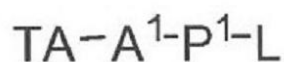
s は、1、2、3、4、又は5である。

【0040】

LCは以下の構造を有してもよく：

【0041】

【化5】



式(Ia)

式中：TAはシステイン残基を備えた治療剤であり、ここで、システイン残基は A^1 に接続され； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。

【0042】

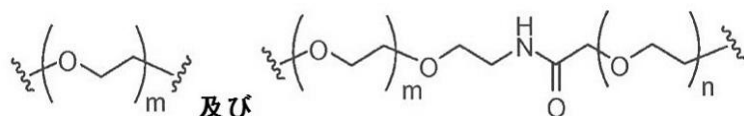
式(Ia)のTAのシステイン残基の硫黄原子は、化学結合を介して A^1 に接続されてもよい。

【0043】

式(Ia)のLCのPEGは、

【0044】

【化6】



から選択されてもよく；式中

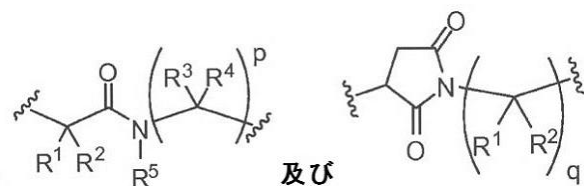
m と n は独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20であってもよい。

【0045】

式(Ia)のLCに係る、本明細書に記載される幾つかの実施形態において、 A^1 は

【0046】

【化7】



から選択され；及び

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、独立して、H、ハロ、CN、 $-SR^5$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-NR^5R^5$ 、及び $-OR^5$ から独立して選択され；

R^5 は、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、又はヘテロアルキルであり；

10

20

30

40

50

p は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

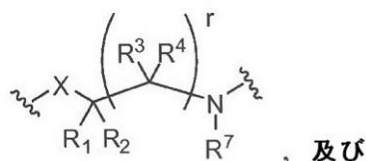
q は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【0047】

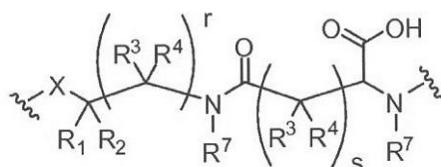
式 (I a) の LC に係る、本明細書に記載される幾つかの実施形態において、 A^2 は、単結合、

【0048】

【化8】



10



から選択され；

X は単結合、 NR^5 、又はOであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、独立して、H、ハロ、CN、 $-SR^5$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-NR^5R^5$ 、及び $-OR^5$ から独立して選択され；

R^5 は、H、アルキル、ハロアルキル、アリーラルキル、又はヘテロアルキルであり；

R^7 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリーラルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

s は、1、2、3、4、又は5である。

【0049】

P^1 は、式 (I a) の LC のための PEG- A^2 であってもよい。

30

【0050】

式 (I) 又は (I a) の LC は、修飾されたリラキシンペプチドを含むTAを含んでもよい。式 (I) 又は (I a) の LC は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の脂質を含んでもよい。

【0051】

治療剤への1以上の脂質の付着は、共有結合を含み得る。修飾されたリラキシンペプチドへの1以上の脂質の付着は、共有結合を含み得る。

【0052】

1以上の脂質は、システイン残基を介して治療剤に付けられてもよい。1以上の脂質は、システイン残基を介して、修飾されたリラキシンに付けられてもよい。

40

【0053】

本明細書には、 A^3-P^1-L の構造を持つ化合物が開示され、式中： A^3 はハロアセトアミド、マレイミド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドであり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される。

【0054】

本明細書には更に、 A^3-P^1-L の構造を持つ化合物が開示され、式中： A^3 はハロ

50

アセトアミド、マレイミド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドであり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び、 L は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン及び脂肪族アルコールから選択される。

【0055】

本明細書には、1以上の脂質を含む方法及び組成物が開示される。1以上の脂質は、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、脂肪二酸、脂肪族アミド、多価不飽和脂肪酸、短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸、及び非常に長い鎖の脂肪酸から成る群から選択されてもよい。

【0056】

脂質は、プロパン酸、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、テトラデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸、ノナデカン酸、エイコサン酸、ヘンエイコサン酸 (heneicosanoic acid)、ドコサン酸、トリコサン酸、テトラコサン酸、ペンタコサン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、オクタコサン酸、ノナコサン酸、トリアコンタン酸、ヘントリアコンタン酸 (hentriacontanoic acid)、ドトリアコンタン酸、トリトリアコンタン酸、テトラトリアコンタン酸、ペンタトリアコンタン酸、及びヘキサトリアコンタン酸から成る群から選択されてもよい。

【0057】

1以上の脂質は、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノール酸 (linoelaidic acid)、 α -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタノン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸から成る群から選択されてもよい。

【0058】

1以上の脂質は、オクタデカン二酸、テトラデシルアミン、ミリスチン酸、ステアリン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸から成る群から選択されてもよい。

【0059】

1以上の脂質はミリスチン酸を含んでもよい。1以上の脂質はドコサヘキサエン酸を含んでもよい。1以上の脂質はリトコール酸エステルを含んでもよい。1以上の脂質はコール酸を含んでもよい。1以上の脂質はパルミチン酸を含んでもよい。1以上の脂質はオクタデカン二酸を含んでもよい。1以上の脂質はテトラデシルアミンを含んでもよい。1以上の脂質はステアリン酸を含んでもよい。

【0060】

脂肪酸は、少なくとも約6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、又は30以上の炭素原子を含んでもよい。

【0061】

1以上の脂質は、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸、及び非常に長い鎖の脂肪酸から成る群から選択された脂肪酸に由来する、脂肪族アルコールを含んでもよい。

【0062】

1以上の脂質は、コレステロール、7- OH コレステロール、7, 25-ジヒドロキシコレステロール、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。

【0063】

1以上の脂質は、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。

【0064】

1以上の脂質は、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、及び δ -トコトリエノールから成る群から選択されてもよい。

【0065】

本明細書には、1以上の治療剤(TA)を含む方法及び組成物が開示される。方法及び組成物は治療剤(TA)を含み得る。1以上のTAは、タンパク質、生体分子、化学物質、毒素、薬物、又はそれらの任意の組み合わせの少なくとも一部を含んでもよい。

【0066】

1以上のTAは、ホルモン、キナーゼ、受容体、リガンド、増殖因子、調節タンパク質、代謝タンパク質、サイトカイン、抗体、又はそれらの任意の組み合わせの少なくとも一部を含んでもよい。

【0067】

1以上のTAは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、及びVM-24、並びにそれらの誘導体から選択されたペプチドでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。1以上のTAは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、又はVM-24、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。1以上のTAは、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、又はGLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。1以上のTAは、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、又はヒトインスリン、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。1以上のTAは、ペプチジル毒素(peptidyl toxin)又はその誘導体を含んでもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチジル毒素又はその誘導体は、硫酸アンモニウムを含むリフォールディングバッファーを使用して、リフォールディングされてもよい。

【0068】

1以上のTAは、リラキシンペプチド又はその誘導体を含んでもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った1以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾されたA鎖を含んでもよい。リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った1以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾されたB鎖を含んでもよい。リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った1以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾されたA鎖；及び、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った1以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾さ

10

20

30

40

50

れたB鎖を含んでもよい。リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った1以上のアミノ酸を含む、の修飾されたプロリラキシンを含んでもよい。

【0069】

TAは、オキシントモジュリン又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAはエキセンジン-4又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAはエクセナチド又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAはグルカゴン様ペプチド (GLP-1) 又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAはグルカゴン又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。

10

【0070】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 1-9から成る群から選択されたヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

【0071】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 1-9から成る群から選択されたヌクレオチド配列に基づくか、或いはそれに由来する、20以上のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

20

【0072】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 1-9から成る群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも50%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

【0073】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 1-9から成る群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

【0074】

1以上のTAは、200以下のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

30

【0075】

1以上のTAは、60-1500以下のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

【0076】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列によってコード化されてもよい。

【0077】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列に基づくか、又はそれに由来する、10以上のアミノ酸を含み得るアミノ酸配列によってコード化される。

40

【0078】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、20-500以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。

【0079】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。

【0080】

1以上のTAは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配

50

列に、少なくとも約 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、又は 99% 相同するアミノ酸配列を含んでもよい。

【0081】

1 以上の T A はリラキシンペプチドを含んでもよい。リラキシンペプチドは、修飾されたリラキシンペプチドを含んでもよい。修飾されたリラキシンペプチドは、1 以上のアミノ酸変異を含む、野生型リラキシンペプチドの少なくとも一部を含んでもよい。リラキシンペプチドは、リラキシンペプチドの A 鎖及び／又は B 鎖の少なくとも一部を含んでもよい。

【0082】

本明細書に開示されるリラキシンは、1 以上のアミノ酸変異を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、欠失、置換、追加、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンポリペプチドへの、1 以上のアミノ酸残基の追加を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンポリペプチドの 1 以上のアミノ酸残基の置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンポリペプチドの 1 以上のアミノ酸残基の欠失を含んでもよい。

10

【0083】

1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖及び／又は B 鎖において、1 以上のアミノ酸残基の 1 以上のアミノ酸置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖において、1 以上のアミノ酸残基の 1 以上のアミノ酸置換を含んでもよい。A 鎖における 1 以上のアミノ酸残基の 1 以上のアミノ酸置換は、Y 3 C、A 7 C、T 1 6 C、R 1 8 C、S 1 9 C、又はそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの B 鎖において、1 以上のアミノ酸残基の 1 以上のアミノ酸置換を含んでもよい。B 鎖における 1 以上のアミノ酸残基の 1 以上のアミノ酸置換は、S 2 C、M 4 C、S 2 6 C、及び S 2 9 C、又はそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されてもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖において Y 3 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖において A 7 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖において T 1 6 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖において R 1 8 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの A 鎖において S 1 9 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの B 鎖において S 2 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの B 鎖において M 4 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの B 鎖において S 2 6 C 置換を含んでもよい。1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの B 鎖において S 2 9 C 置換を含んでもよい。

20

30

【0084】

1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの 1 以上のアミノ酸残基をシステイン残基に置換することを含んでもよい。野生型リラキシンペプチドの 1 以上のアミノ酸残基は、アラニン、メチオニン、アルギニン、セリン、トレオニン、及びチロシンから成る群から選択されてもよい。

40

【0085】

1 以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドに 1 以上のアミノ酸残基を追加することを含んでもよい。

【0086】

本明細書に開示される方法と組成物に使用するための 1 以上の脂質は、1 以上の T A の 1 以上の薬物速度論的特性を増強し得る。

【0087】

1 以上の脂質は、1 以上の脂質に付けられていない 1 以上の T A と比較した場合に薬動力学により測定されるように、少なくとも約 200%、1 以上の T A の 1 以上の薬物速度論的特性を増強し得る。1 以上の脂質は、1 以上の脂質に付けられていない T A と比較し

50

ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドである。A³はハロアセトアミドでもよい。A³はプロモアセトアミドでもよい。

【0094】

本明細書に開示される医薬組成物は更に、1以上の薬学的に許容可能な塩、賦形剤、又はビヒクルを含んでもよい。

【0095】

本明細書に開示される方法と組成物は、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置するために使用されてもよい。疾患又は疾病は心血管障害であり得る。疾患又は疾病は急性心不全であり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。疾患又は疾病は疼痛であり得る。疼痛は、神経障害性疼痛又は炎症性疼痛であり得る。

10

【0096】

本明細書に開示されるLCは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。1以上の追加の治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、アンギオテンシンII受容体遮断薬、又はそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されてもよい。1以上の追加の治療剤はアスピリンでもよい。

【図面の簡単な説明】

【0097】

本発明の新規な特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明は、添付図面と合わせて読む場合に、以下の詳細な説明から最良に理解される。一般的慣習に従って、図面の様々な特徴が正確な縮尺でないことを強調する。これに反して、様々な特徴の寸法は、明瞭性のために任意に拡張されるか、縮小される。図面は、以下の図を含む。

20

【図1】L-システインの修飾されたリラキシンへの、ペグ化された脂質誘導体の化学的結合に関する模式図を示す（箱に含まれる残基は、L-システインに変異されることもある）。

【図2】脂質結合のためにシステインで修飾されたリラキシンを示す（箱に含まれる残基は、例えばL-システイン、リジン、グルタミン、アラニンに変異されることもある）。

【図3】LGR7とCRE-Luc受容体株（reporter line）を発現するHEK293T細胞における、リラキシン2受容体を活性化するヒトリラキシン2（RXFP2又はLGR7）を示す。

【図4】pVB008リラキシン2リンカー・ベクターの概略図と、他のリラキシン発現構成物の追加の概略図を示す。

30

【図5】リラキシン2 S26Cとリラキシン2 S29C PCRの生成物のアガロースゲルを示す。

【図6】リラキシン2 S26Cリンカーとリラキシン2 S29CリンカーPCRの生成物のアガロースゲルを示す。

【図7】制限酵素で消化されたベクター（pVB008とpAC145）と、PCR生成物（リラキシン2、リラキシン2 S26Cリンカー、リラキシン2 S29Cリンカー、及びエクセナチド）のアガロースゲルを示す。

【図8】リラキシンとリラキシン変異体のSDS-PAGEゲルを示す。

【図9】N末端においてCBDタグを備えた野生型リラキシンのSDS-PAGEゲルを示す。

40

【図10】（a）Toxin-550ペプチド（野生型）のためのジスルフィド結合パターン、及び（b）システインノットToxin-550ペプチドの典型的なインビトロのフォールディング経路を示し、中央の構造は2つのスルフィド結合中間体を表し、そこでは、ジスルフィド結合は、システインIとシステインIVの間、及びシステインIIとシステインVの間に形成される。

【図11】脂質複合体に関するマウスの薬物動態学的データを示す。

【図12】野生型リラキシンに関するマウスの薬物動態学的データを示す。

【図13】様々な時点における、脂質複合体に関する恥骨靱帯長さのデータを示す。

【図14】24時間の時点における、脂質複合体に関する用量応答のデータを示す。

50

【図15】XTENで修飾された治療剤の限定されない例（リラキシン-B-D1A、S29C-XTEN-288）に関する、マウスの薬物動態学的データを示す。

【図16A】典型的なmTAを示す。エントリー1-10は、（Xにより表わされる）半減期延長部分に付けられたリラキシンのA鎖とB鎖を含む典型的なmTAを表す。エントリー11-13は、（Xにより表わされる）半減期延長部分に付けられたToxin-550を含む典型的なmTAを表す。Xは、FA₁、FA₂、FA₃、FA₄、FA₅、FA₆、又はFA₇、或いは本明細書に記載される別の脂質であってもよい。ジスルフィド結合は、2つのシステイン残基を繋ぐ括弧、又は2つのシステイン残基を繋ぐ線によって表される。

【図16B】典型的なmTAを示す。エントリー1-10は、（Xにより表わされる）半減期延長部分に付けられたリラキシンのA鎖とB鎖を含む典型的なmTAを表す。エントリー11-13は、（Xにより表わされる）半減期延長部分に付けられたToxin-550を含む典型的なmTAを表す。Xは、FA₁、FA₂、FA₃、FA₄、FA₅、FA₆、又はFA₇、或いは本明細書に記載される別の脂質であってもよい。ジスルフィド結合は、2つのシステイン残基を繋ぐ括弧、又は2つのシステイン残基を繋ぐ線によって表される。

【図17】典型的なmTAを示す。典型的なmTAは、（Xにより表わされる）半減期延長部分に付けられたリラキシンのA鎖とB鎖を含む。Xは、XTEN-288又はXTEN-864であってもよい。ジスルフィド結合は、2つのシステイン残基を繋ぐ括弧、又は2つのシステイン残基を繋ぐ線によって表される。

【発明を実施するための形態】

【0098】

本明細書には、修飾された治療剤（mTA）が開示される。通常、mTAは、治療剤（TA）と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、TAは、1以上の半減期延長部分に付けられている。治療剤はペプチドであってもよい。TAは、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合により付けられてもよい。TAは、治療剤上でシステイン残基を介して1以上の半減期延長部分に付けられてもよい。修飾された治療剤の半減期は、治療剤だけの半減期よりも長くてよい。半減期延長部分は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド（XTEN）を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、（i）グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%よりを構築することを特徴とするアミノ酸配列；（ii）実質的に非反復的なアミノ酸配列；（iii）約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は（iv）約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。半減期延長部分は、治療剤上でシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。mTAの限定しない例は、脂質複合体（LC）と、XTENで修飾された治療剤（XTEN-mTA）を含む。

【0099】

本明細書には、脂質複合体（LC）が開示される。通常、LCは脂質と治療剤を含む。脂質複合体（LC）は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び（b）治療剤（治療剤）であって、治療剤はペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸を介して治療剤に結合される、治療剤（TA）を含んでもよい。

【0100】

脂質複合体（LC）は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含んでもよい。

【0101】

本明細書には更に脂質複合体（LC）が開示され、該脂質複合体は、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上のTAはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含む。

【0102】

本明細書には更に脂質複合体（LC）が開示され、該脂質複合体は、1以上の治療剤（TA）に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のTAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。LCは、治療剤に付けられた1以上の脂質を含み得、該治療剤は修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

10

【0103】

本明細書には、LCを含む医薬組成物が開示され、該LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び（b）治療剤（治療剤）であって、治療剤はペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸を介して治療剤に結合される、治療剤（TA）を含む。

【0104】

本明細書には更に、LCを含む医薬組成物が開示され、該LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含む。

20

【0105】

本明細書には更に、LCを含む医薬組成物が開示され、該LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上のTAはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（TA）を含む。

30

【0106】

本明細書には更に、LCを含む医薬組成物が開示され、該LCは、1以上の治療剤（TA）に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のTAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。医薬組成物はLCを含み得、該LCは、治療剤（TA）に付けられた1以上の脂質を含み、TAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

【0107】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、LCを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び（b）治療剤（治療剤）であって、治療剤はペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸を介して治療剤に結合される、治療剤（TA）を含む。

40

【0108】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、LCを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記LCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）で

50

あって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（T A）を含む。

【0109】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、L Cを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記L Cは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（T A）であって、1以上のT Aはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（T A）を含む。

【0110】

10

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、L Cを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、前記L Cは、1以上の治療剤（T A）に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のT Aは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法は、L Cを含む組成物を被験体に投与する工程を含み得、前記L Cは、治療剤（T A）に付けられた1以上の脂質を含み、T Aは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

【0111】

本明細書には更に、L Cを含むキットが開示され、該L Cは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び（b）治療剤（治療剤）であって、治療剤はペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸を介して治療剤に結合される、治療剤（T A）を含む。

20

【0112】

本明細書には更に、L Cを含むキットが開示され、該L Cは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（T A）であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（T A）を含む。

30

【0113】

本明細書には更に、L Cを含むキットが開示され、該L Cは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（T A）であって、1以上のT Aはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤（T A）を含む。

【0114】

本明細書には更に、L Cを含むキットが開示され、該L Cは、1以上の治療剤（T A）に付けられた1以上の脂質を含み、1以上のT Aは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。キットはL Cを含み得、該L Cは、治療剤（T A）に付けられた1以上の脂質を含み、T Aは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

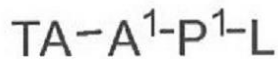
40

【0115】

本明細書には更に、以下の構造を持つL Cが開示され：

【0116】

【化 1 1】



式 (I)

式中：TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はLを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び、Lは脂質である。

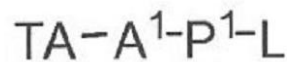
【0 1 1 7】

本明細書には更に、以下の構造を持つLCが開示され：

10

【0 1 1 8】

【化 1 2】



式 (Ia)

式中：TAはシステイン残基を備えた治療剤であり、ここで、システイン残基は A^1 に接続され； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。

20

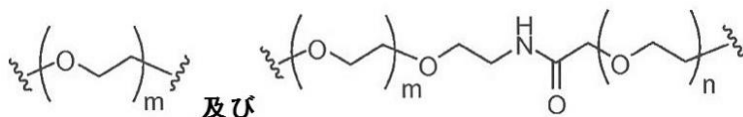
【0 1 1 9】

本明細書には、 A^3-P^1-L の構造を持つ化合物が開示され、式中： A^3 はハロアセトアミド、マレイミド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドであってもよく； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であってもよく； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であってもよく；Lは、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される脂質であってもよく；及び、PEGは

【0 1 2 0】

【化 1 3】

30



から選択されてもよく；式中

mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20であってもよい。

【0 1 2 1】

本明細書には、式 (Ia) のLCを生成する方法が開示され、該方法は、TAのシステイン残基を A^3-P^1-L と反応させる工程を含み、ここで、 A^3 は A^1 を形成するための反応的な前駆体である。式 (Ia) のLCを生成する方法は、TAのシステイン残基を A^3-P^1-L と反応させる工程を含み、ここで、 A^3 は、ハロアセトアミド、マレイミド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドである。 A^3 はハロアセトアミドでもよい。 A^3 はブロモアセトアミドでもよい。

40

【0 1 2 2】

本発明の方法、キット、及び組成物についてより詳細に説明する前に、本発明は、記載される特定の方法、キット、又は組成物に限定されず、そのようなものとしてももちろん異なっていることも、理解されたい。また、本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、本明細書で使用された技術用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、且つ、限定を意図していないことも、理解されたい。実施例は

50

、本発明の作成及び使用の方法の完全な開示と記載を当業者に提供するために掲載されるものであり、発明者が発明と見なすものの範囲を限定するようには意図されておらず、以下の実験の全て又は一部が行われたことを表すことを意図していない。使用される数（例えば、量、温度等）に関する正確さを確認する努力がなされてきたが、幾つかの実験的な誤差及び偏差が、説明されねばならない。他に示されない限り、部分は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧（a t m o s p h e r i c）であるか又はそれに近いものである。

【0123】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限の間に介在する各値は、文脈が明らかに他に指定していない限り、下限の単位の10分の1まで、具体的に開示されていることが、理解される。任意の述べられた値又は述べられた範囲に介在する値と、任意の他の述べられた値又はその述べられた範囲に介在する値との間にある、より小さな範囲は各々、本発明に包含される。これらのより小さな範囲の上限と下限は、独立して、その範囲に含まれるか又は除外され得、及び、述べられた範囲内の任意の具体的に除外された限定を前提として、何れかの限定がより小さな範囲に含まれているか、どちらも含まれていないか、或いは両方が含まれている場合、各範囲も、本発明内に包含される。述べられた範囲が1つの限定又は両方の限定を含む場合、それら含まれた限定の何れか又は両方を除く範囲も、本発明に含まれる。

10

【0124】

他に定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術的及び科学的用語は、本発明の属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様の、又はそれらに等しい任意の方法及び材料が、本発明の実施又は試験に使用され得るが、幾つかの可能性のあり且つ好ましい方法及び材料が、ここに記載される。本明細書で言及される全ての刊行物は、該刊行物が引用されるものに関連する方法及び／又は材料を開示及び記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の開示は、反対が存在する程度まで、組み込まれた刊行物の任意の開示に取って代わることが、理解される。

20

【0125】

本発明の開示の読み取り後に当業者に明らかとなるように、本明細書に記載及び説明される個々の実施形態の各々は、本発明の範囲又は精神から逸脱することなく他の様々な実施形態の何れかの特徴から容易に分離又はそれと組み合わせられ得る、個別の構成要素及び特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙された事象の順序で、又は理論上可能な任意の他の順序で実行され得る。

30

【0126】

本明細書及び添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明確に別段の規定をしていない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。故に、例えば、「細胞」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「ペプチド」への言及は、例えば当業者に既知のポリペプチドなどの、1以上のペプチド又はその同等物への言及を含む。

【0127】

本明細書で議論される刊行物は、本出願の出願日前にそれらが開示されたことを示すためのみに提供される。本明細書におけるものは、本発明が、先行発明により、そのような刊行物より先立つ権利が与えられないという承認として、解釈されるものではない。更に、提供される刊行物の日付は、独立して確認される必要があり得る、実際の発行日とは異なる場合もある。

40

【0128】

治療剤の半減期を延ばすm T Aを生成するための方法と組成物が提供される。これらの方法と組成物は、多くの疾患における治療用途を見出し、例えば心血管疾患は、リラキシン単独よりも、リラキシンと共役した半減期延長分子により、より有効に処置される場合がある。本発明のこれら及び他の目的、利点、及び特徴は、以下により完全に記載される

50

ような組成物と方法の詳細を読み込んだ後、当業者に明白となる。

【0129】

本発明の好ましい実施形態が、本明細書に示され記載されている一方で、このような実施形態が、ほんの一例として提供されることは当業者に明白であろう。多数の変形、変化、及び置換は、本発明から逸脱することなく、当業者によって現在想到される。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内の方法及び構成は、それによって包含されることが、意図される。

【0130】

<修飾された治療剤 (mTA)>

本明細書には、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤 (TA) と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、TAは、1以上の半減期延長部分に付けられている。治療剤はペプチドであってもよい。TAは、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合により付けられてもよい。TAは、治療剤上でシステイン残基を介して1以上の半減期延長部分に付けられてもよい。修飾された治療剤の半減期は、治療剤だけの半減期よりも長くてよい。半減期延長部分は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド (XTEN) を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%よりを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。半減期延長部分は、治療剤上でシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。mTAの限定しない例は、脂質複合体 (LC) と、XTENで修飾された治療剤 (XTEN-mTA) を含む。

【0131】

本明細書には、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0132】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は脂質を含み；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。mTAはLCでもよい。

【0133】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は脂質を含み；ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グル

10

20

30

40

50

カゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されたペプチドであり、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。mTAはLCでもよい。

【0134】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は脂質を含み；ペプチドは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、Toxin-550、Mok a、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択され、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。mTAはLCでもよい。

【0135】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は脂質を含み；ペプチドはリラキシン又はその誘導体であり、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。mTAはLCでもよい。

【0136】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は脂質を含み；治療剤は、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列によってコード化され；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。mTAはLCでもよい。

【0137】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された脂質を含み；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含ん

でもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0138】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された脂質を含み；ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されたペプチドであり、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

10

【0139】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された脂質を含み；ペプチドは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、Toxin-550、Mok a、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択され、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

20

30

【0140】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された脂質を含み；ペプチドはリラキシン又はその誘導体であり、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

40

【0141】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々はポリグリコール領域を含み；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半

50

減期よりも長い。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0142】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々はポリグリコール領域を含み；ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセナジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCGRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Moka、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されたペプチドであり、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0143】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々はポリグリコール領域を含み；ペプチドは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセナジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCGRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、Toxin-550、Moka、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択され、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0144】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々はポリグリコール領域を含み；ペプチドはリラキシン又はその誘導体であり、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0145】

本明細書には更に、修飾された治療剤(mTA)が開示され、mTAは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々はポリグリコール領域を含み；治療剤は、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列によってコード化され；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0146】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T A は、治療剤と、1 以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、脂質とポリグリコール領域を含み；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T A は L C でもよい。

【0147】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T A は、治療剤と、1 以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ポリグリコール領域と脂質を含み、該脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択され；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T A は L C でもよい。

【0148】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T A は、治療剤と、1 以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ポリグリコール領域と脂質を含み、該脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択され；ペプチドは、リラキシン、H 1 リラキシン、H 2 リラキシン、H 3 リラキシン、ヒト I N S L 3、ヒト I N S L 4、ヒト I N S L 6、ヒト I G F 1、ヒト I G F I I、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (G L P-1)、G L P-2、グルカゴン、G L P-1 R 及び G I P R のデュアルアゴニスト、G L P-1 R 及び G C G R のデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、F G F 2 1、G D F 1 1、A N G P T L 3、ペプチドベースの毒素、M o k a、及び V M-2 4、又はそれらの誘導体から選択されたペプチドであり、前記誘導体は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T A は L C でもよい。

【0149】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T A は、治療剤と、1 以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ポリグリコール領域と脂質を含み、該脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択され；ペプチドは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (G L P-1)、G L P-2、グルカゴン、G L P-1 R 及び G I P R のデュアルアゴニスト、G L P-1 R 及び G C G R のデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、F G F 2 1、G D F 1 1、A N G P T L 3、T o x i n-5 5 0、M o k a、及び V M-2 4、又はそれらの誘導体から選択され、前記誘導体は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換

、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T AはL Cでもよい。

【0150】

本明細書には更に、修飾された治療剤(m T A)が開示され、m T Aは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、ポリグリコール領域と脂質を含み、該脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択され；ペプチドはリラキシン又はその誘導体であり、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T AはL Cでもよい。

10

【0151】

本明細書には更に、修飾された治療剤(m T A)が開示され、m T Aは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、拡張組み換え型ポリペプチド(X T E N)を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(i v)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T Aは、X T E Nに修飾される治療剤(X T E N-m T A)であってもよい。

20

30

【0152】

本明細書には更に、修飾された治療剤(m T A)が開示され、m T Aは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、拡張組み換え型ポリペプチド(X T E N)を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(i v)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINS L3、ヒトINS L4、ヒトINS L6、ヒトIGF1、ヒトIGF I I、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1 R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1 R及びGCGRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mokka、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されたペプチドであり、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は

40

50

、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T Aは、X T E Nに修飾される治療剤 (X T E N-m T A) であってもよい。

【0153】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T Aは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は (i v) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；ペプチドは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (G L P-1)、G L P-2、グルカゴン、G L P-1 R及びG I P Rのデュアルアゴニスト、G L P-1 R及びG C G Rのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、F G F 2 1、G D F 1 1、A N G P T L 3、T o x i n-5 5 0、M o k a、及びV M-2 4、又はそれらの誘導体から選択され、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T Aは、X T E Nに修飾される治療剤 (X T E N-m T A) であってもよい。

【0154】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T Aは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は (i v) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；ペプチドはリラキシン又はその誘導体であり、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。m T Aは、X T E Nに修飾される治療剤 (X T E N-m T A) であってもよい。

【0155】

本明細書には更に、修飾された治療剤 (m T A) が開示され、m T Aは、治療剤と、1以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；半減期延長部分の各々は、拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は (i v) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；治療剤は、S E Q I D N O: 1 0-5 6から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列によってコード化され；及び、修飾され

た治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。mTAは、XTENに修飾される治療剤(XTEN-mTA)であってもよい。

【0156】

mTAは、以下の構造を有し得：

【0157】

【化14】



式(II)

式中：

TAは治療剤であり；

A^1 は、TA、及び P^1 、又はXを連結する化学基であり；

P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び

Xは半減期延長部分である。

【0158】

式(II)のXは脂質を含み得る。

【0159】

式(II)のXは、拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)を含み得る。

【0160】

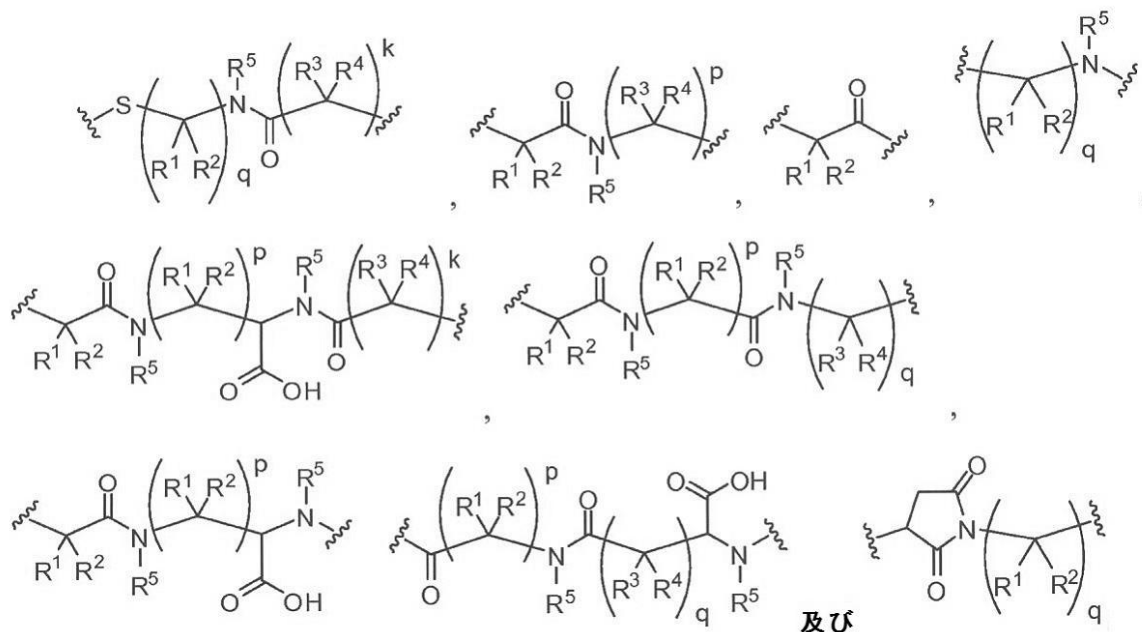
式(II)のmTAの P^1 は単結合であってもよい。

【0161】

TAのアミノ酸残基の硫黄原子又は窒素原子は、式(II)のmTAにおける化学結合を介して A^1 に接続されてもよい。式(II)のmTAの A^1 は、

【0162】

【化15】



から選択されてもよく；及び

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は各々、独立して、H、ハロ、CN、 $-SR^5$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-NR^5R^5$ 、 $-NC(O)R^5$ 、 $-NC(O)OR$

10

20

30

40

50

⁵、及び $-\text{OR}^5$ から独立して選択され；

R^5 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、（シクロアルキル）アルキル、又はヘテロアルキルであり；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

qは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【0163】

式（I I）のmTAの P^1 はポリグリコールを含み得る。ポリグリコールは、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、或いはそれらの組み合わせから選択されてもよい。ポリグリコールはポリエチレングリコールでもよい。ポリグリコールはポリプロピレングリコールでもよい。ポリグリコールはポリブチレングリコールでもよい。

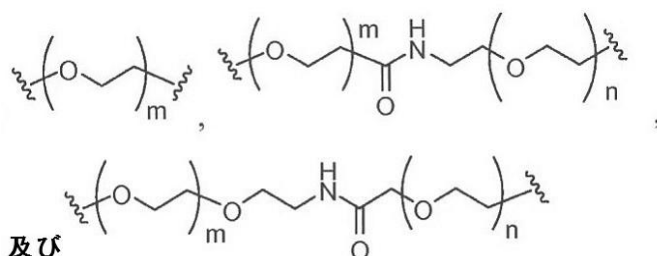
10

【0164】

式（I I）のmTAの P^1 は、 $-\text{PEG}-\text{A}^2-$ でもよく；ここで、PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；及び、 A^2 はPEG及びXを連結する化学基である。PEGは、

【0165】

【化16】

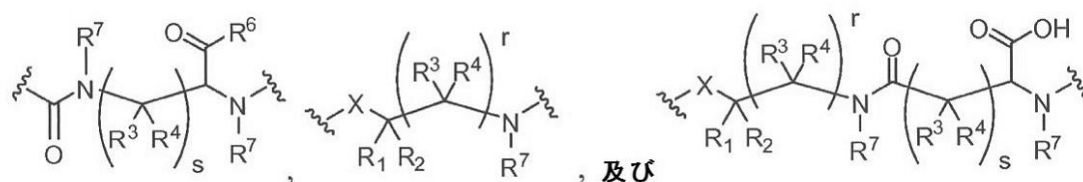


20

から選択されてもよく；ここで、mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。 A^2 は、単結合、

【0166】

【化17】



から選択されてもよく；

ここで、Xは単結合、 NR^5 、S、又はOであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は各々、独立して、H、ハロ、CN、 $-\text{SR}^5$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-\text{NR}^5\text{R}^5$ 、及び $-\text{OR}^5$ から独立して選択され；

40

R^5 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R^6 はOH又は $-\text{NR}^5\text{R}^5$ であり；

R^7 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

sは、1、2、3、4、又は5である。

【0167】

式（I I）の半減期延長部分は脂質を含み得る。脂質は、プロパン酸、ブタン酸、ペン

50

タン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、テトラデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸、ノナデカン酸、エイコサン酸、ヘンエイコサン酸、ドコサン酸、トリコサン酸、テトラコサン酸、ペンタコサン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、オクタコサン酸、ノナコサン酸、トリアコンタン酸、ヘントリアコンタン酸 (henatriacontanoic acid)、ドトリアコンタン酸、トリトリアコンタン酸、テトラトリアコンタン酸、ペンタトリアコンタン酸、及びヘキサトリアコンタン酸から成る群から選択されてもよい。脂質は、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ウンデカン二酸、ドデカン二酸、トリデカン二酸、テトラデカン二酸、ペンタデカン二酸、ヘキサデカン二酸、ヘプタデカン二酸、オクタデカン二酸、及びノナデカン二酸から成る群から選択されてもよい。脂質は、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノール酸 (linoelaidic acid)、 α -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタノン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸から成る群から選択されてもよい。脂質は、コレステロール、7-OHコレステロール、7, 25-ジヒドロキシコレステロール、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。式 (I I) の m T A の 1 以上の脂質は、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。式 (I I) の m T A の 1 以上の脂質は、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、及び δ -トコトリエノールから成る群から選択されてもよい。式 (I I) の m T A の 1 以上の脂質は、オクタデカン二酸、テトラデシルアミン、ミリスチン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸から成る群から選択されてもよい。

10

20

【0168】

本明細書に開示される m T A は、以下の構造を有し得：

【0169】

【化18】

30



式 (I I a)

式中：

T A はシステイン残基を備えた治療剤であり、ここで、システイン残基は A^1 に接続され；

A^1 は、T A 及び P^1 を連結する化学基であり；

P^1 は単結合又は $-P E G-A^2-$ であり；

P E G は、1 以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；

A^2 は、P E G 及び X を連結する化学基であり；及び

X は半減期延長部分である。

40

【0170】

式 (I I a) の X は脂質を含み得る。

【0171】

式 (I I a) の X は、拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み得る。

【0172】

式 (I I a) の m T A の T A のシステイン残基の硫黄原子は、化学結合を介して A^1 に接続されてもよい。

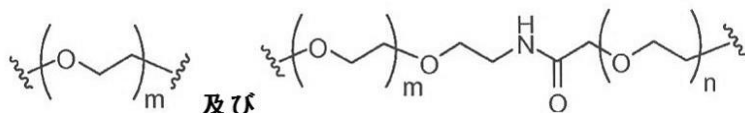
50

【0173】

式(IIa)のmTAのPEGは、

【0174】

【化19】



から選択されてもよく；ここで、

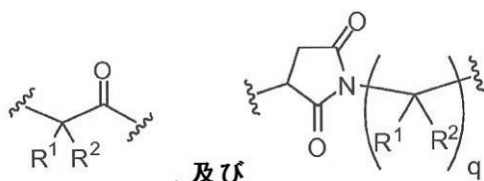
mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。 10

【0175】

本明細に開示される式(IIa)のmTAの幾つかの実施形態において、A¹は

【0176】

【化20】



から選択され；及び

R¹、R²、R³、及びR⁴は、独立して、H、ハロ、CN、-SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、-NR⁵R⁵、及び-OR⁵から独立して選択され；

R⁵は、H、アルキル、ハロアルキル、アリーラルアルキル、又はヘテロアルキルであり；

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

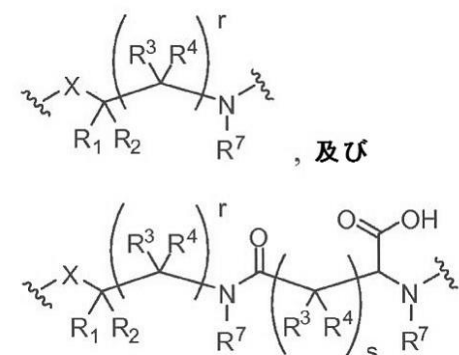
qは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。 20

【0177】

本明細書に開示される式(IIa)のmTAに係る、記載される幾つかの実施形態において、A²は、単結合、 30

【0178】

【化21】



から選択され；

Xは単結合、NR⁵、又はOであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴は、独立して、H、ハロ、CN、-SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、-NR⁵R⁵、及び-OR⁵から独立して選択され；

R⁵は、H、アルキル、ハロアルキル、アリーラルアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R⁷は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリーラルアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され； 50

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び
s は、1、2、3、4、又は5である。

【0179】

本明細に開示される式 (I I a) の m T A の幾つかの実施形態において、 P^1 は $-P E G-A^2$ である。

【0180】

本明細書には、式 (I I) の m T A を生成する方法が開示され、該方法は、T A のシステイン残基を A^3-P^1-X と反応させる工程を含み、ここで、 A^3 は A^1 を形成するための反応的な前駆体である。幾つかの実施形態において、 A^3 はハロアセトアミド、マレイミド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドである。更なる実施形態において、 A^3 はハロアセトアミドである。また更なる実施形態において、 A^3 はブromoアセトアミドである。

10

【0181】

修飾された治療剤 (m T A) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の治療剤；及び(b) 1以上の治療剤 (T A) であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤 (T A) を含んでもよい。

【0182】

修飾された治療剤 (m T A) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の治療剤；及び(b) 治療剤 (T A) であって、T A はペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してT A に結合される、治療剤 (T A) を含んでもよい。アミノ酸残基はシステイン、リジン、又はセリンであってもよい。アミノ酸残基はシステイン又はリジンから選択されてもよい。アミノ酸残基はシステインであってもよい。アミノ酸残基はリジンでもよい。アミノ酸はアミノ酸変異でもよい。アミノ酸は、アミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。

20

【0183】

修飾された治療剤 (m T A) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の治療剤；及び(b) 1以上の治療剤 (T A) であって、1以上のT A はリラキシンペプチド又はその誘導体を含む、治療剤 (T A) を含んでもよい。

30

【0184】

修飾された治療剤 (m T A) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の治療剤；及び(b) 治療剤 (T A) であって、T A はリラキシンペプチドその誘導体を含む、治療剤 (T A) を含んでもよい。

【0185】

修飾された治療剤 (m T A) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の治療剤；及び(b) 1以上の治療剤 (T A) であって、1以上のT A はリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤 (T A) を含む。

40

【0186】

修飾された治療剤 (m T A) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の治療剤；及び(b) 治療剤 (治療剤) であって、T A はリラキシンペプチド又はその誘導体であり、1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介して治療剤に結合される、治療剤 (T A) を含む。アミノ酸残基はシステイン、リジン、又はセリンであってもよい。アミノ酸残基はシステイン又はリジンか

50

ら選択されてもよい。アミノ酸残基はシステインであってもよい。アミノ酸残基はリジンでもよい。アミノ酸はアミノ酸変異でもよい。アミノ酸は、アミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。アミノ酸残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0187】

修飾された治療剤 (mTA) は、1 以上の治療剤 (TA) に付けられた 1 以上の脂質を含み得、1 以上の TA は修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1 以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンのポリペプチドを含む。修飾された治療剤 (mTA) は、治療剤 (TA) に付けられた 1 以上の脂質を含み得、TA は修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1 以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンのポリペプチドを含む。

10

【0188】

本明細書に開示される mTA は、修飾されたリラキシンペプチドを含む TA を含んでもよい。本明細書に開示される mTA は、1 以上の脂質を含み得、1 以上の脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪酸、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から成る群から選択されてもよい。修飾されたリラキシンペプチドへの 1 以上の脂質の付着は、共有結合を含み得る。1 以上の脂質は、システイン残基を介して、修飾されたリラキシンペプチドに付けられてもよい。システイン残基はアミノ酸変異でもよい。システイン残基は、アミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

20

【0189】

<半減期延長部分>

本明細書には、修飾された治療剤 (mTA) が開示され、mTA は、治療剤と、1 以上の半減期延長部分を含み、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。

【0190】

1 以上の半減期延長部分は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。1 以上の半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド (XTEN) を含んでもよい。

30

【0191】

ポリグリコール領域は、1 以上のポリエチレングリコール・ユニット、ポリプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1 以上のポリエチレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1 以上のポリプロピレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1 以上のポリブチレングリコール・ユニットを含んでもよい。

【0192】

ポリグリコール領域は、10、20、30、40、50、60、70 の、80、90、100、又はそれより多くのポリエチレングリコール・ユニット、ポリプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ポリグリコール領域は、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、又はそれより多くのポリエチレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、又はそれより多くのポリプロピレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、又はそれより多くのポリブチレングリコール・ユニットを含んでもよい。

40

【0193】

ポリグリコール領域は、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、又はそれより多くのポリエチレングリコール・ユニット、ポ

50

リプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ポリグリコール領域は、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、又はそれより多くのポリエチレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、又はそれより多くのポリプロピレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、又はそれより多くのポリブチレングリコール・ユニットを含んでもよい。

【0194】

ポリグリコール領域は、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、25000、30000、35000、40000、45000、50000、又はそれより多くのポリエチレングリコール・ユニット、ポリプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、25000、30000、35000、40000、45000、50000、又はそれより多くのポリエチレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、25000、30000、35000、40000、45000、50000、又はそれより多くのポリプロピレングリコール・ユニットを含んでもよい。ポリグリコール領域は、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、25000、30000、35000、40000、45000、50000、又はそれより多くのポリブチレングリコール・ユニットを含んでもよい。

【0195】

ポリグリコール領域は、500-50,000ダルトンの分子量を含んでもよい。ポリグリコール領域は、500-40,000ダルトンの分子量を含んでもよい。ポリグリコール領域は、500-30,000ダルトンの分子量を含んでもよい。ポリグリコール領域は、500-20,000ダルトンの分子量を含んでもよい。ポリグリコール領域は、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、15000、20000、25000、30000、35000、40000、又は45000ダルトン以上の分子量を含んでもよく、その範囲の中の漸増分を含む。

【0196】

半減期延長部分は、TAの上でシステイン残基を介してTAに付けられてもよい。付着は、TAの上でシステイン残基の硫黄原子を介する化学的付着を介してもよい。半減期延長部分は、TAの上でシステイン残基の硫黄原子に直接付けられる、リンカーを含んでもよい。半減期延長部分は、TAの上でシステイン残基の硫黄原子に共有結合される、リンカーを含んでもよい。

【0197】

<脂質複合体(LC)>

本明細書には、1以上の治療剤(TA)に付けられる1以上の脂質を含む、脂質複合体(LC)が開示される。脂質複合体は、1つのTAに付けられた1以上の脂質を含んでもよい。脂質複合体は更に、1以上のTAと1以上の脂質との間に、親水性コネクタ(hy

10

20

30

40

50

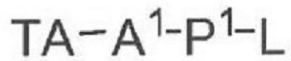
drophilic connector) を含んでもよい。脂質複合体は更に、1以上のポリエチレングリコール・サブユニットを含んでもよい。1以上の脂質はペグ化されてもよい。

【0198】

本明細書に開示されるLCは、以下の構造を有し得：

【0199】

【化22】



式(I)

式中：

TAは治療剤であり；

A¹は、TA、及びP¹、又はLを連結する化学基であり；

P¹は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び

Lは脂質である。

【0200】

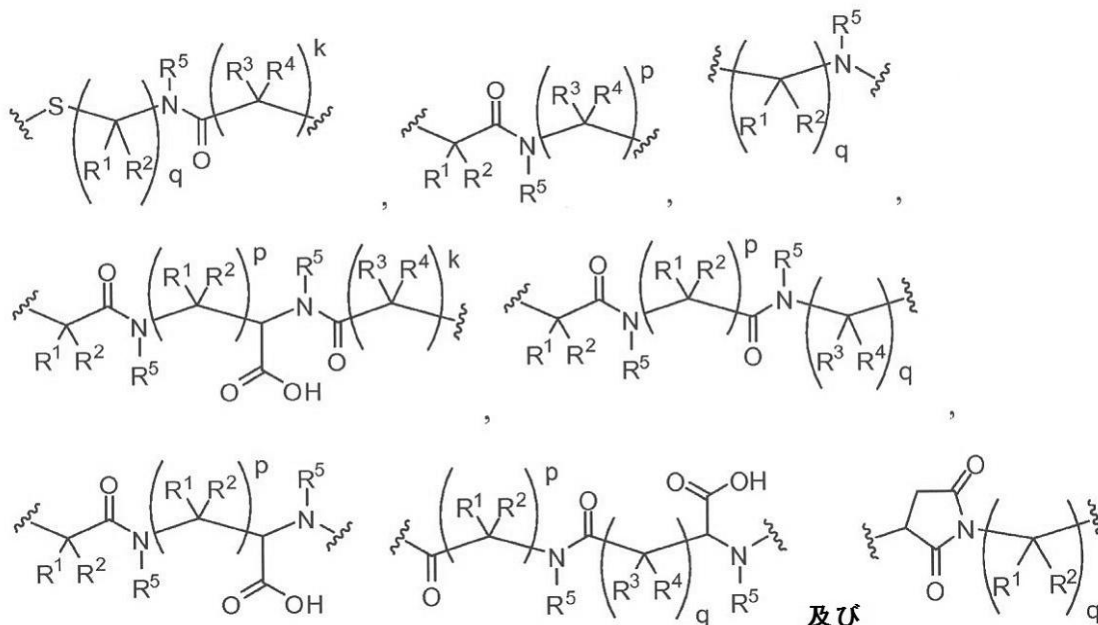
式(I)のLCのP¹は単結合であってもよい。

【0201】

TAのアミノ酸残基の硫黄原子又は窒素原子は、式(I)のLCにおける化学結合を介してA¹に接続されてもよい。式(I)のLCのA¹は、

【0202】

【化23】



から選択されてもよく；及び

R¹、R²、R³、及びR⁴は各々、独立して、H、ハロ、CN、—SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、—NR⁵R⁵、—NC(O)R⁵、—NC(O)OR⁵、及び—OR⁵から独立して選択され；

R⁵は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、(シクロアルキル)アルキル、又はヘテロアルキルであり；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

qは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【0203】

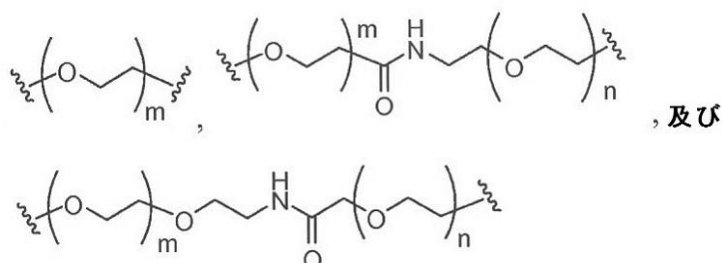
式(I)のLCのP¹はポリグリコールを含み得る。ポリグリコールは、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、或いはそれらの組み合わせから選択されてもよい。ポリグリコールはポリエチレングリコールでもよい。ポリグリコールはポリプロピレングリコールでもよい。ポリグリコールはポリブチレングリコールでもよい。

【0204】

式(I)のLCのP¹は、-PEG-A²-でもよく；ここで、PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；及び、A²はPEG及びLを連結する化学基である。PEGは、

【0205】

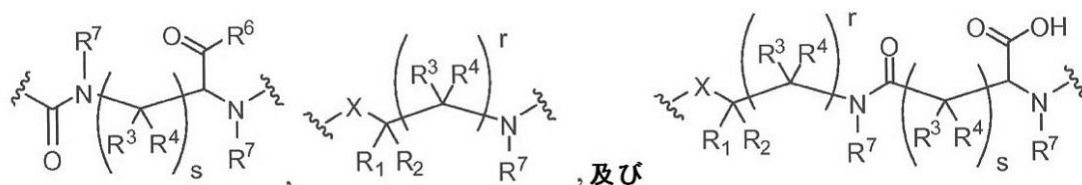
【化24】



から選択されてもよく；ここで、mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。A²は、単結合、

【0206】

【化25】



から選択されてもよく；

ここで、Xは単結合、NR⁵、S、又はOであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴は各々、独立して、H、ハロ、CN、-SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、-NR⁵R⁵、及び-OR⁵から独立して選択され；

R⁵は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R⁶はOH又は-NR⁵R⁵であり；

R⁷は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

sは、1、2、3、4、又は5である。

【0207】

式(I)のLCの1以上の脂質は、プロパン酸、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、テトラデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸、ノナデカン酸、エイコサン酸、ヘンエイコサン酸、ドコサン酸、トリコサン酸、テトラコサン酸、ペンタコサン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、オクタコサン酸、ノナコサン酸、トリアコンタン酸、ヘントリアコンタン酸 (henatriacanoic acid)、ドトリアコンタン酸、トリトリアコンタン酸、テトラトリ

アコンタン酸、ペントトリアコンタン酸、及びヘキサトリアコンタン酸から成る群から選択されてもよい。式（I）のLCの1以上の脂質は、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ウンデカン二酸、ドデカン二酸、トリデカン二酸、テトラデカン二酸、ペンタデカン二酸、ヘキサデカン二酸、ヘプタデカン二酸、オクタデカン二酸、及びノナデカン二酸から成る群から選択されてもよい。式（I）のLCの1以上の脂質は、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノール酸（linoleic acid）、 α -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタノン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸から成る群から選択されてもよい。式（I）のLCの1以上の脂質は、コレステロール、7-OHコレステロール、7, 25-ジヒドロコレステロール、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。式（I）のLCの1以上の脂質は、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。式（I）のLCの1以上の脂質は、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、及び δ -トコトリエノールから成る群から選択されてもよい。式（I）のLCの1以上の脂質は、オクタデカン二酸、テトラデシルアミン、ミリスチン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸から成る群から選択されてもよい。

10

20

【0208】

本明細書に開示されるLCは、以下の構造を有し得：

【0209】

【化26】

TA-A¹-P¹-L

式(Ia)

30

式中：

TAはシステイン残基を備えた治療剤であり、ここで、システイン残基はA¹に接続され；

A¹は、TA及びP¹を連結する化学基であり；

P¹は単結合又は-PEG-A²-であり；

PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；

A²は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び

Lは脂質である。

【0210】

式（Ia）のLCのTAのシステイン残基の硫黄原子は、化学結合を介してA¹に接続されてもよい。

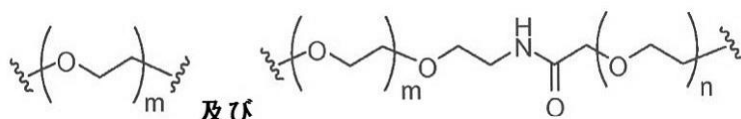
40

【0211】

式（Ia）のLCのPEGは、

【0212】

【化27】



から選択されてもよく；ここで

50

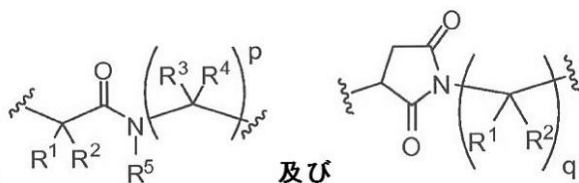
mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。

【0213】

本明細書に開示される式(Ia)のLCの幾つかの実施形態において、A¹は

【0214】

【化28】



10

から選択され；及び

R¹、R²、R³、及びR⁴は、独立して、H、ハロ、CN、—SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、—NR⁵R⁵、及び—OR⁵から独立して選択され；

R⁵は、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロアルキルであり；

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

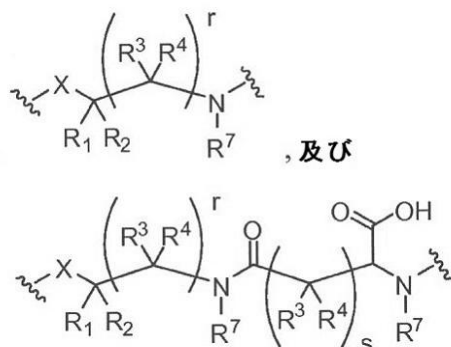
qは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【0215】

本明細書に開示される式(Ia)のLCに係る、記載される幾つかの実施形態において、A²は、単結合、

【0216】

【化29】



30

から選択され；

Xは単結合、NR⁵、又はOであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴は、独立して、H、ハロ、CN、—SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、—NR⁵R⁵、及び—OR⁵から独立して選択され；

R⁵は、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R⁷は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

sは、1、2、3、4、又は5である。

【0217】

本明細に開示される式(Ia)のLCの幾つかの実施形態において、P¹は—PEG—A²である。

【0218】

本明細書には、式(I)のLCを生成する方法が開示され、該方法は、TAのシステイン残基をA³—P¹—Lと反応させる工程を含み、ここで、A³はA¹を形成するための反応的な前駆体である。幾つかの実施形態において、A³はハロアセトアミド、マレイミ

50

ド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドである。更なる実施形態において、 A^3 はハロアセトアミドである。また更なる実施形態において、 A^3 はブromoアセトアミドである。

【0219】

脂質複合体 (LC) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の脂質；及び(b) 1以上の治療剤 (TA) であって、1以上の脂質がシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤 (TA) を含んでもよい。

【0220】

脂質複合体 (LC) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び(b) 治療剤 (TA) であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに結合される、治療剤 (TA) を含んでもよい。アミノ酸残基はシステイン、リジン、又はセリンであってもよい。アミノ酸残基はシステイン又はリジンから選択されてもよい。アミノ酸残基はシステインであってもよい。アミノ酸残基はリジンでもよい。アミノ酸はアミノ酸変異でもよい。アミノ酸は、アミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。

10

【0221】

脂質複合体 (LC) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の脂質；及び(b) 1以上の治療剤 (TA) であって、1以上のTAはリラキシンペプチド又はその誘導体を含む、治療剤 (TA) を含んでもよい。脂質複合体 (LC) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び(b) 治療剤 (TA) であって、TAはリラキシンペプチドその誘導体を含む、治療剤 (TA) を含んでもよい。

20

【0222】

脂質複合体 (LC) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択される、1以上の脂質；及び(b) 1以上の治療剤 (TA) であって、1以上のTAはリラキシンペプチド又はその誘導体を含み、1以上の脂質はシステイン残基を介して1以上の治療剤に結合される、治療剤 (TA) を含んでもよい。脂質複合体 (LC) は、(a) ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された、1以上の脂質；及び(b) 治療剤 (治療剤) であって、TAはリラキシンペプチド又はその誘導体であり、1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介して治療剤に結合される、治療剤 (TA) を含んでもよい。アミノ酸残基はシステイン、リジン、又はセリンであってもよい。アミノ酸残基はシステイン又はリジンから選択されてもよい。アミノ酸残基はシステインであってもよい。アミノ酸残基はリジンでもよい。アミノ酸はアミノ酸変異でもよい。アミノ酸は、アミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。

30

40

【0223】

脂質複合体 (LC) は、1以上の治療剤 (TA) に付けられた1以上の脂質を含み得、1以上のTAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。脂質複合体 (LC) は、治療剤 (TA) に付けられた1以上の脂質を含み得、TAは修飾されたリラキシンペプチドを含み、修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を備えた野生型リラキシンポリペプチドを含む。

【0224】

本明細書に開示されるLCは、修飾されたリラキシンペプチドを含むTAを含んでもよい。本明細書に開示されるLCは、1以上の脂質を含み得、1以上の脂質は、ステロール

50

、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪酸、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から成る群から選択されてもよい。修飾されたリラキシンペプチドへの1以上の脂質の付着は、共有結合を含み得る。1以上の脂質は、システイン残基を介して、修飾されたリラキシンペプチドに付けられてもよい。システイン残基はアミノ酸変異でもよい。システイン残基は、アミノ酸付加又はアミノ酸置換であってもよい。システイン残基は、野生型ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。

【0225】

<リンカー>

本明細書に開示されるLCは更に、1以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、2以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、3以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、4以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、5以上のリンカーを含んでもよい。

10

【0226】

1以上のリンカーは、治療剤への脂質の付着を可能にし得る。リンカーは、別の脂質への脂質の付着を可能にし得る。リンカーは、1以上のポリエチレングリコール・サブユニットを含む化学基への、脂質の付着を可能にし得る。リンカーは、別のPEGへのPEGの付着を可能にし得る。リンカーは、治療剤へのPEGの付着を可能にし得る。リンカーは、別の治療剤への治療剤の付着を可能にし得る。リンカーはアミノ酸でもよい。リンカーは治療剤のアミノ酸でもよい。リンカーは治療剤のアミノ酸変異でもよい。リンカーは治療剤の置換したアミノ酸でもよい。リンカーは治療剤のアミノ酸追加でもよい。リンカーは、ペプチドのC末端に位置するアミノ酸変異でもよい。リンカーは、ペプチドのN末端基に位置するアミノ酸変異でもよい。リンカーは、ペプチドの非末端位置に位置するアミノ酸変異でもよい。リンカーはリジンでもよい。リンカーはシステインでもよい。リンカーはL-システインでもよい。リンカーはエーテル又はアミドでもよい。リンカーはPEG分子を脂質に連結し得る。

20

【0227】

<脂質誘導体>

本明細書に開示されるLCは、1以上の脂質誘導体を含んでもよい。脂質誘導体はTAに付けられてもよい。TAへの脂質誘導体の付着は、TAの薬物速度論的特性を増強し得る。脂質誘導体はポリグリコールを含んでもよい。脂質誘導体はペグ化されてもよい。ペグ化された脂質は、少なくとも1つのポリエチレングリコール・サブユニットを含んでもよい。脂質誘導体はペグ化されなくてもよい。脂質は、疎水性又は両親媒性の小分子として広く定義されてもよい。脂質は自然発生のもので、又は合成のものでよい。脂質は、エイコサノイド、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサン、ワックスエステル、コエンザイムA誘導体、脂肪酸カルニチン、脂肪族アミド、エタノールアミン、胆汁酸、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンK、脂溶性ビタミン誘導体、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、リン脂質、ホスファチジルコリン、グリセロ脂質、グリセロール、グリセロリン脂質、スフィンゴリピド、糖脂質(saccharolipids)、ポリケチド、ステロール、ステロール誘導体、ステロール脂質、ステロイドホルモン、プレノール脂質、カロテノイド、脂肪酸、及び脂肪族アルコールであってもよい。

30

40

【0228】

1つの態様において、本明細書には、 A^3-P^1-L の構造を持つ脂質誘導体が開示され、式中：

A^3 はハロアセトアミド、マレイミド、ハロゲン化ベンジル、又はピリジルジスルフィドであり；

P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；

PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；

A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び

50

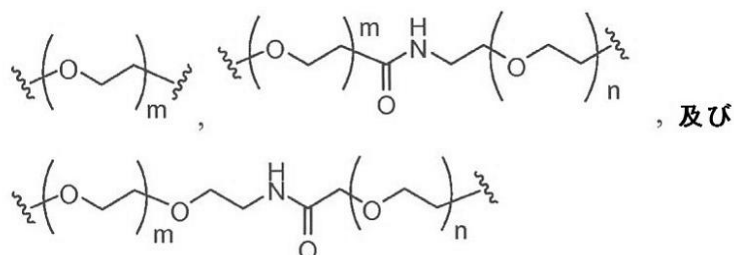
Lは、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択される脂質である。

【0229】

本明細書に記載される幾つかの実施形態において、PEGは、

【0230】

【化30】



10

から選択され；ここで

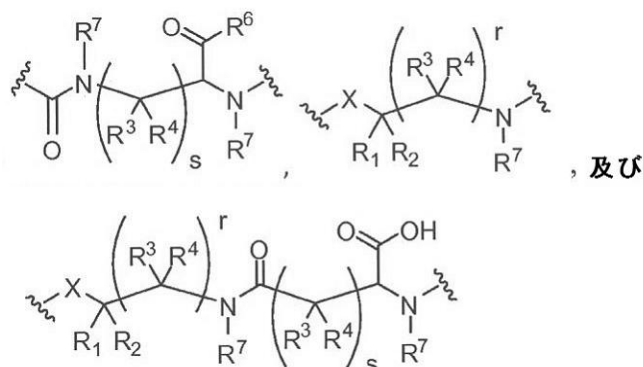
mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。

【0231】

本明細書に記載される幾つかの実施形態において、A²は、単結合、

【0232】

【化31】



30

から選択され、

Xは、単結合、NR⁵、S、又はOであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴は各々、独立して、H、ハロ、CN、-SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、-NR⁵R⁵、及び-OR⁵から独立して選択され；

R⁵は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R⁶はOH又は-NR⁵R⁵であり；

R⁷は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

sは、1、2、3、4、又は5である。

【0233】

<脂質>

本明細書に開示されるLCは、1以上の脂質を含んでもよい。1以上の脂質は脂肪酸でもよい。脂肪酸(FA)は、1以上の治療剤(TA)に付けられてもよい。TAへの脂肪酸の付着は、TAの薬物速度論的特性を増強し得る。脂肪酸は、脂肪二酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、又は脂肪族アルコールでもよい。脂肪酸は飽和されるか、又は飽和されなくてもよい。飽和脂肪酸は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸

50

、アラキシン酸を含むが、これらに限定されない。不飽和脂肪酸は、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、エルカ酸、及びアラキドン酸を含むが、これらに限定されない。脂肪酸は、短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸、又は非常に長い鎖の脂肪酸でもよい。脂肪酸は、モノ不飽和又はポリ不飽和であってもよい。脂肪酸は、オメガ脂肪酸、必須脂肪酸、部分的に水素化された脂肪酸、シス異性体脂肪酸、又はトランス異性体脂肪酸でもよい。脂肪酸は、オメガー3脂肪酸、オメガー6脂肪酸、又はオメガー9脂肪酸でもよい。脂肪酸はジカルボン酸でもよい。

【0234】

脂肪酸は、約6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、又はそれより多くの炭素原子の鎖を含んでもよい。脂肪酸は、1、2、3、4、5、6、又はそれより多くの二重結合を更に含む炭素鎖を含んでもよい。脂肪酸は自然発生のものでよい。脂肪酸は自然発生でなくてもよい。脂肪酸は合成されてもよい。

10

【0235】

本明細書に開示されるLCは更に、1以上の脂肪酸を含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、2以上の脂肪酸を含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、3以上の脂肪酸を含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、4以上の脂肪酸を含んでもよい。本明細書に開示されるLCは更に、5以上の脂肪酸を含んでもよい。脂肪酸は異なってもよい。脂肪酸は同じものでよい。

【0236】

20

任意のLCの1以上の脂質は、ミリスチン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸から成る群から選択されてもよい。任意のLCの1以上の脂質はミリスチン酸でもよい。任意のLCの1以上の脂質はドコサヘキサエン酸でもよい。任意のLCの1以上の脂質はリトコール酸エステルでもよい。任意のLCの1以上の脂質はコール酸でもよい。任意のLCの1以上の脂質はパルミチン酸でもよい。

【0237】

LCは、1以上のステロール又はステロール誘導体を含んでもよい。ステロール又はステロール誘導体は、コレステロール、7-OHコレステロール、7, 25-ジヒドロキシコレステロール、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。

30

【0238】

LCは1以上の胆汁酸を含んでもよい。胆汁酸は、コール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、グリコリトコール酸、及びグリコケノデオキシコール酸から成る群から選択されてもよい。

【0239】

LCは、1以上のビタミンE誘導体を含んでもよい。ビタミンE誘導体は、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、及び δ -トコトリエノールから成る群から選択されてもよい。

40

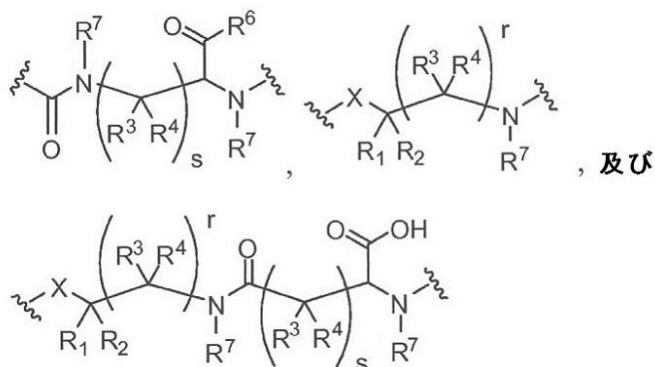
【0240】

<ペグ化された脂質>

本明細書に開示されるLCは、1以上のペグ化された脂質を含んでもよい。ペグ化された脂質は、少なくとも1つのポリエチレングリコール・サブユニットを含んでもよい。脂質と1以上のポリエチレングリコール・サブユニットとの間の接続は、直接の単結合又はリンカー(A2)であってもよい。脂質と1以上のポリエチレングリコール・サブユニットとの間のリンカーの限定しない例は、単結合、

【0241】

【化 3 2】



を含み；ここで、

Xは単結合、NR⁵、S、又はOであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴は各々、独立して、H、ハロ、CN、—SR⁵、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、—NR⁵R⁵、及び—OR⁵から独立して選択され；

R⁵は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R⁶はOH又は—NR⁵R⁵であり；

R⁷は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

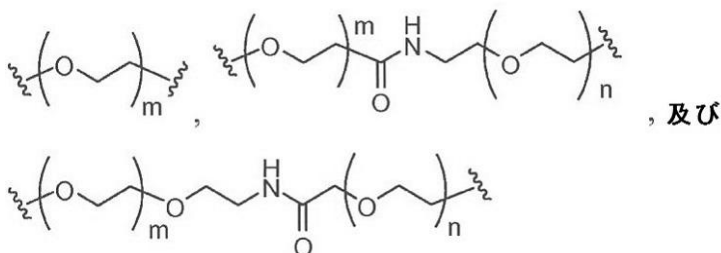
sは、1、2、3、4、又は5である。

【0 2 4 2】

ペグ化された脂質は構造P1—Lを有し得、ここで、P¹は—PEG—A²—であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり；A²は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。PEGは

【0 2 4 3】

【化 3 3】



から選択されてもよく；ここで、

mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。

【0 2 4 4】

ペグ化された脂質は、リンカーを介して治療剤に接続されてもよい。リンカーは1以上のアミド部分を含み得る。

【0 2 4 5】

<XTENで修飾された治療剤(XTEN—mTA)>

本明細書には、XTENで修飾された治療剤(XTEN—mTA)が開示され、該治療剤は、(a)拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)；及び(b)リラキシン、線維芽細胞増殖因子21(FGF21)、レプチン、Toxin-550、及びそれらのアナログから成る群から選択された治療剤(TA)を含む。

【0 2 4 6】

本明細書には更に、XTENで修飾された治療剤(XTEN—mTA)が開示され、該

10

20

30

40

50

治療剤は、(a) 拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) ; 及び (b) リラキシン又はそのアナログを含む治療剤 (T A) を含む。

【0247】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) 拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) ; 及び (b) F G F 2 1 又はそのアナログを含む治療剤 (T A) を含む。

【0248】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) 拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) ; 及び (b) レプチン又はそのアナログを含む治療剤 (T A) を含む。

10

【0249】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) 拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) ; 及び (b) T o x i n-5 5 0 又はそのアナログを含む治療剤 (T A) を含む。

【0250】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) リラキシン、線維芽細胞増殖因子 2 1 (F G F 2 1)、レプチン、T o x i n-5 5 0、及びそれらのアナログから成る群から選択された治療剤 (T A) ; 及び (b) 拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 7 0 % より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列 ; (i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列 ; (i i i) 約 1 0 % 未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列 ; 及び / 又は (i v) 約 1 0 % 未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み、ここで、T A は X T E N に付けられる。X T E N への T A の付着は、T A の上でシステイン残基を介してもよい。X T E N への T A の付着は、T A の上でシステイン残基の硫黄原子を介してもよい。

20

【0251】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) リラキシン又はそのアナログを含む治療剤 (T A) ; 及び拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 7 0 % より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列 ; (i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列 ; (i i i) 約 1 0 % 未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列 ; 及び / 又は (i v) 約 1 0 % 未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み、ここで、T A は X T E N に付けられる。X T E N への T A の付着は、T A の上でシステイン残基を介してもよい。X T E N への T A の付着は、T A の上でシステイン残基の硫黄原子を介してもよい。

30

【0252】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) F G F 2 1 又はそのアナログを含む治療剤 (T A) ; 及び拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 7 0 % より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列 ; (i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列 ; (i i i) 約 1 0 % 未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列 ; 及び / 又は (i v) 約 1 0 % 未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み、ここで、T A は X T E N に付けられる。X T E N への T A の付着は、T A の上でシステイン残基を介してもよい。X T E N への T A の付着は、T A の上でシステイン残基の硫黄原子を介して

40

50

もよい。

【0253】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) レプチン又はそのアナログを含む治療剤 (T A) ; 及び拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列; (i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列; (i i i) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列; 及び/又は (i v) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み、ここで、T A はX T E Nに付けられる。X T E NへのT Aの付着は、T Aの上でシステイン残基を介してもよい。X T E NへのT Aの付着は、T Aの上でシステイン残基の硫黄原子を介してもよい。

10

【0254】

本明細書には更に、X T E Nで修飾された治療剤 (X T E N-m T A) が開示され、該治療剤は、(a) T o x i n-550又はそのアナログを含む治療剤 (T A) ; 及び拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列; (i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列; (i i i) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列; 及び/又は (i v) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み、ここで、T A はX T E Nに付けられる。X T E NへのT Aの付着は、T Aの上でシステイン残基を介してもよい。X T E NへのT Aの付着は、T Aの上でシステイン残基の硫黄原子を介してもよい。

20

【0255】

X T E N-m T Aは、長さが約2000、1800、1600、1500、1400、1300、1200、1100、1000未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約975、950、925、875、850、825、800、775、750、725、700、675、650、625、又は600未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約900未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約890未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約880未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約870未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約860未満のアミノ酸を含んでもよい。X T E N-m T Aは、長さが約850未満のアミノ酸を含んでもよい。

30

【0256】

X T E N-m T Aのアミノ配列は、1以上のアスパルテート残基を含んでもよい。X T E N-m T Aのアミノ配列は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20以上のアスパルテート残基を含んでもよい。X T E N-m T Aのアミノ配列は、2以上のアスパルテート残基を含んでもよい。X T E N-m T Aのアミノ配列は、3以上のアスパルテート残基を含んでもよい。X T E N-m T Aのアミノ配列は、4以上のアスパルテート残基を含んでもよい。

40

【0257】

X T E N-m T Aは、1以上のX T E Nを含んでもよい。X T E N-m T Aは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20以上のX T E Nを含んでもよい。X T E N-m T Aは2以上のX T E Nを含んでもよい。X T E N-m T Aは3以上のX T E Nを含んでもよい。X T E N-m T Aは4以上のX T E Nを含んでもよい。

【0258】

X T E Nは、S E Q I D N O s : 66-67から成る群から選択されたアミノ酸配

50

列に基づくか、又はそれに由来する、10以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、20以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、30以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、40以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、50以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、60以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。

10

【0259】

X T E Nは、アミノ酸が約400未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、アミノ酸が約390、380、375、370、365、360、350、340、330、320、310、300、290、280、270、260、250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、100、90、80、70、60、50、40、30、20、又は10未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、アミノ酸が約350未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、アミノ酸が約300未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、アミノ酸が約250未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。

20

【0260】

X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。

【0261】

X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、又は99%相同し得るアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約60%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約70%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約80%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。

30

【0262】

X T E Nは、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。X T E Nは、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約80%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、グリシン (G

40

50

)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 85% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含んでもよい。X T E N は、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 90% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含んでもよい。X T E N は、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 95% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含んでもよい。

10

【0263】

X T E N は、T A の N 末端、C 末端、又は N 末端と C 末端に付けられてもよい。X T E N は、T A の N 末端又は C 末端に位置するシステイン残基に付けられてもよい。X T E N は、T A の N 末端又は C 末端に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。X T E N は、T A の N 末端又は C 末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。X T E N は、T A の N 末端又は C 末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。X T E N は、T A の内部残基に付けられてもよい。X T E N は、T A の内部位置に位置するシステイン残基に付けられてもよい。X T E N は、T A の内部位置に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。X T E N は、T A の内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。X T E N は、T A の内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。

20

【0264】

X T E N - m T A は、1 以上の T A を含んでもよい。X T E N - m T A は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 以上の T A を含んでもよい。X T E N - m T A は 2 以上の T A を含んでもよい。X T E N - m T A は 3 以上の T A を含んでもよい。X T E N - m T A は 4 以上の T A を含んでもよい。

【0265】

T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、10 以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、又は 180 以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、20 以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、30 以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、50 以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。T A は、S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来する、70 以上のアミノ酸を含む、アミノ酸配列を含んでもよい。S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来するアミノ酸は、連続していてもよい。S E Q I D N O s : 10-56 から成る群から選択されたアミノ酸配列に基づくか、又はそれに由来するアミノ酸は、連続していなくてもよい。

30

40

【0266】

50

TAは、アミノ酸が約400未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、アミノ酸が約375、350、325、300、275、250、225、200、190、180、170、160、150、140、130、120、100、90、80、70、60、50、40、30、20、又は10未満であるアミノ酸配列を含んでもよい。

【0267】

TAは、SEQ ID NOs: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。

【0268】

TAは、SEQ ID NOs: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、又は99%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、SEQ ID NOs: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約60%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、SEQ ID NOs: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約70%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、SEQ ID NOs: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約80%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、SEQ ID NOs: 10-56から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約90%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。

【0269】

TAはリラキシン又はそのアナログであってもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログのN末端、C末端、又はN末端とC末端に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。XTENは、リラキシン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。

【0270】

TAはFGF21又はそのアナログであってもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログのN末端、C末端、又はN末端とC末端に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。XTENは、FGF1又はそのアナログの内部残基に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。XTENは、FGF21又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。

【0271】

TAはレプチン又はそのアナログであってもよい。XTENは、レプチン又はそのアナログのN末端、C末端、又はN末端とC末端に付けられてもよい。XTENは、レプチン

又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログの内部残基に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。X T E Nは、レプチン又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。

10

【0272】

T AはT o x i n-550又はそのアナログであってもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログのN末端、C末端、又はN末端とC末端に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログのN末端又はC末端に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログの内部残基に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基に化学的に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に付けられてもよい。X T E Nは、T o x i n-550又はそのアナログの内部位置に位置するシステイン残基の硫黄原子に化学的に付けられてもよい。

20

【0273】

本明細書に開示されるX T E N-m T Aは更に、1以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるX T E N-m T Aは更に、2以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるX T E N-m T Aは更に、3以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるX T E N-m T Aは更に、4以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるX T E N-m T Aは更に、5以上のリンカーを含んでもよい。

30

【0274】

X T E N-m T Aの上の1以上のリンカーの各々は、ハロゲン原子を含む反応的な前駆体から形成されてもよい。反応的な前駆体は、X T E Nに付けられたハロアセトアミドでもよい。ハロアセトアミドは、X T E NのN末端に位置してもよい。ハロアセトアミドはクロロアセトアミド、ブromoアセトアミド、又はヨードアセトアミドでもよい。

【0275】

本明細書に開示されるT Aは更に、1以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、2以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、3以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、4以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、5以上のリンカーを含んでもよい。

40

【0276】

1以上のリンカーは、治療剤又は別のX T E Nへの、X T E Nの付着を可能にし得る。

【0277】

<治療剤(T A)>

本明細書に開示されるm T Aは、1以上の治療剤を含んでもよい。m T Aは2以上の治療剤を含んでもよい。m T Aは、3、4、5、6、又は7以上の治療剤を含んでもよい。

50

治療剤は異なるものであってもよい。治療剤は同じものでもよい。本明細書で使用されるように、用語「治療剤」は、標的タンパク質、標的ペプチド、標的細胞、又は標的組織の活性を変調する、候補タンパク質又はペプチドを指す。活性の変調は、標的タンパク質、ペプチド、細胞、又は組織の活性又は発現の増加、減少、刺激、又は予防を含み得る。標的タンパク質又はペプチドは、発現又は活性により、疾患又は障害の病因に関係するタンパク質を含む。T Aは、タンパク質、生体分子、化学物質、毒素、薬物、又はそれらの任意の組み合わせの少なくとも一部を含んでもよい。例示的なT Aは、ホルモン、キナーゼ、受容体、リガンド、増殖因子、調節タンパク質、代謝タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、ホスファターゼ、抗体、又はそれらの任意の組み合わせの少なくとも一部を含み得るが、これらに限定されない。T Aは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、或いはそれらの組み合わせを含む、野生型ペプチド又は修飾されたペプチドであってもよい。1以上のアミノ酸付加又は置換は、ペプチドのC末端に位置してもよい。1以上のアミノ酸付加又は置換は、ペプチドのN末端に位置してもよい。1以上のアミノ酸付加又は置換は、ペプチドのN末端又はC末端に位置してもよい。1以上のアミノ酸付加又は置換は、ペプチドのN末端とC末端の両方に位置してもよい。1以上のアミノ酸付加又は置換は、ペプチドの非末端位置に位置してもよい。

【0278】

T Aはホルモンであり得る。ホルモンの例は、ペプチドホルモン、脂質及びリン脂質由来のホルモン、及びモノアミンを含むが、これらに限定されない。ペプチドホルモンは通常、アミノ酸の鎖から成る。小型のペプチドホルモンの例は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（T R H）とバソプレシンを含むが、これらに限定されない。多数の又は何百ものアミノ酸からなるペプチドは、タンパク質と称されることもある。タンパク質ホルモンの例は、インスリンと成長ホルモンを含む。より複雑なタンパク質ホルモンは、炭化水素側鎖を有し、及び糖タンパク質ホルモンと称されることがある。黄体形成ホルモン、濾胞刺激ホルモン、及び甲状腺刺激ホルモンは、糖タンパク質ホルモンの例である。脂質及びリン脂質由来のホルモンは通常、リノール酸、アラキドン酸、及びリン脂質などの脂質に由来する。タンパク質ホルモンは、コレステロールとエイコサノイドに由来するステロイドホルモンを含むこともある。ステロイドホルモンの例は、テストステロンとコルチゾールである。エイコサノイドはプロスタグランジンを含むこともある。モノアミンは、芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ酵素の作用により、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンのような芳香族アミノ酸に由来することもある。T Aはオキシントモジュリンでもよい。T Aはエキセジン-4でもよい。T Aはエクセナチドでもよい。T Aはグルカゴン様ペプチド（G L P-1）でもよい。T Aはグルカゴンでもよい。T Aはレプチンでもよい。T Aはベータトロフィンでもよい。

【0279】

T Aは、リラキシンペプチド又はその誘導体であってもよい。リラキシンペプチドは、修飾されたリラキシンペプチドを含んでもよい。修飾されたリラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を含む、野生型リラキシンペプチドの少なくとも一部を含んでもよい。リラキシンペプチドは、リラキシンペプチドのA鎖及び／又はB鎖の少なくとも一部を含んでもよい。リラキシンペプチドは、1以上のアミノ酸変異を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンポリペプチドへの、1以上のアミノ酸残基の追加を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンポリペプチドの1以上のアミノ酸残基の置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンポリペプチドの1以上のアミノ酸残基の欠失を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖及び／又はB鎖において、1以上のアミノ酸残基の1以上のアミノ酸置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖において、1以上のアミノ酸残基の1以上のアミノ酸置換を含んでもよい。A鎖における1以上のアミノ酸残基の1以上のアミノ酸置換は、Y3C、A7C、T16C、R18C、S19C、又はそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよい。1以上のアミノ酸変異は、

野生型リラキシンペプチドのB鎖において、1以上のアミノ酸残基の1以上のアミノ酸置換を含んでもよい。B鎖における1以上のアミノ酸残基の1以上のアミノ酸置換は、D1A、S2C、M4C、S26C、及びS29C、又はそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されてもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖においてY3C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖においてA7C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖においてT16C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖においてR18C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのA鎖においてS19C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのB鎖においてS2C置換を含んでもよい。1
10
1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのB鎖においてD1A置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのB鎖においてM4C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのB鎖においてS26C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドのB鎖においてS29C置換を含んでもよい。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドの1以上のアミノ酸残基をシステイン残基に置換することを含んでもよい。野生型リラキシンペプチドの1以上のアミノ酸残基は、アラニン、メチオニン、アルギニン、セリン、トレオニン、及びチロシンから成る群から選択される。1以上のアミノ酸変異は、野生型リラキシンペプチドに1以上のアミノ酸残基を追加することを含んでもよい。

【0280】

TAは増殖因子でもよい。増殖因子は、サイトカインとホルモンを含むが、これらに限定されない。増殖因子の例は、限定されないが、アドレノメデュリン(AM)、アンジオポエチン(Ang)、自己分泌運動性因子、骨形態形成蛋白(BMP)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、上皮増殖因子(EGF)、エリスロポイエチン(EPO)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)、果粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、増殖分化因子-9(GDF9)、肝細胞増殖因子(HGF)、肝細胞癌由来の増殖因子(HDGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、遊歩刺激因子、ミオスタチン(GDF-8)、神経増殖因子(NGF)及び他のニュートロフィン、血小板由来増殖因子(PDGF)、トロンボポイエチン(TPO)、形質転換増殖因子アルファ(TGF- α)、形質転換増殖因子ベータ(TGF- β)、腫瘍壊死因子アルファ(TNF- α)、及び血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を含む。TAは線維芽細胞増殖因子21(FGF21)でもよい。
20

【0281】

TAは細胞調節タンパク質でもよい。TAは、形質転換増殖因子ベータのスーパーファミリーの細胞調節タンパク質でもよい。TAは、デカペンタプレジックVg関連(DVR)サブファミリーのメンバーでもよい。TAは、アクチビン/インヒビンのサブファミリーのメンバーでもよい。TAは、TGF-ベータのサブファミリーのメンバーでもよい。TAは増殖分化因子(GDF)でもよい。GDFは、GDF1、GDF2、GDF3、GDF5、GDF6、GDF8、GDF9、GDF10、GDF11、及びGDF15でも
40
よい。TAは増殖分化因子11(GDF11)でもよい。

【0282】

TAはタンパク質でもよい。タンパク質は、分泌された因子のアンジオポエチン様ファミリーのメンバーでもよい。タンパク質は、アンジオポエチン様タンパク質(ANGPTL)でもよい。ANGPTLの例は、限定されないが、ANGPTL1、ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4、ANGPTL5、ANGPTL6、及びANGPTL7を含むが、これらに限定されない。TAはANGPTL3でもよい。

【0283】

TAは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINS
L3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、ヒトインスリ
50

ン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、及びVM-24、並びにそれらの誘導体から選択されたペプチドでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、リラキシン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、又はVM-24、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、又はGLP-1R及びGCCRのデュアルアゴニスト、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、ヒトIGFII、又はヒトインスリン、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、H1リラキシン、H2リラキシン、又はH3リラキシン又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、ヒトINSL3、ヒトINSL4、ヒトINSL6、ヒトIGF1、又はヒトIGFII、又はそれらの誘導体を含んでもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、ペプチジル毒素又はその誘導体を含んでもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、Toxin-550、Mok a、又はVM-24、又はそれらの誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。TAは、ヒトインスリン又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。

【0284】

TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択されたヌクレオチド配列に基づくか、又はそれに由来するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも50%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。

【0285】

TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、99%、又は100%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも70%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも75%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択されたヌクレオチド配列に、少なくとも80%相同するヌクレオチド配列によってコード化されてもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択された、1以上のヌクレオチド配列を含んでもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択された、2以上のヌクレオチド配列を含んでもよい。TAは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択された、3以上のヌクレオ

チド配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択された、4以上のヌクレオチド配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 1-9を含む群から選択された、5、6、7、8、又は9のヌクレオチド配列を含んでもよい。

【0286】

T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID

NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、99%、又は100%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO:

10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約70%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約75%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、

SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約80%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、1以上のアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID

NO: 10-56を含む群から選択された、2以上のアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、3以上のアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、4

以上のアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15以上のアミノ酸配列を含んでもよい。

【0287】

T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列から、20以上の連続するアミノ酸を含んでもよい。T Aは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列から、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130以上の連続するアミノ酸を含んでもよい。

【0288】

T Aは、哺乳動物又は非哺乳動物由来のものでもよい。T Aはヒト由来のものでもよい。代替的に、T Aは、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ウサギ、サル、イヌ、猫、又はそれらの組み合わせに由来するものでもよい。T Aは爬虫類由来のものでもよい。T Aはヘビ又はトカゲ由来のものでもよい。T Aは両生類由来のものでもよい。T Aはカエル又はヒキガエル由来のものでもよい。T Aは鳥類由来のものでもよい。T Aは組み合わせのものであってもよい。

【0289】

本明細書に開示されるT Aは更に、1以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、2以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、3以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、4以上のリンカーを含んでもよい。本明細書に開示されるT Aは更に、5以上のリンカーを含んでもよい。

【0290】

<薬物動態>

修飾された治療剤が薬物動態学的又は薬力学的な行動に対し正に影響を及ぼす機構は、限定されないが、(i) インビボのタンパク質分解、又は治療剤の他の活性を減らす化学的修飾を、予防又は緩和すること；(ii) 腎臓濾過を減らし、受容体媒介性の除去を少なくし、又はバイオアベイラビリティを増加させることにより、半減期又は他の薬物速度論的特性を改善すること；(iv) 毒性を減らすこと；(v) 可溶性を改善すること；及び／又は(v) 治療剤の生物活性及び／又は標的選択性を増加させることを、含む。

【0291】

半減期延長部分は、T Aに付けられた時、治療剤(T A)の1以上の薬物速度論的特性

10

20

30

40

50

を増強し得る。

【0292】

本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約200%にT Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%に、T Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約250%にT Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約300%にT Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約350%にT Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約400%にT Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。本明細書に開示される修飾された治療剤は、T Aのみと比較した場合に薬力学によって測定されるように、少なくとも約500%にT Aの1以上の薬物速度論的特性を増強し得る。

10

【0293】

薬物速度論的特性は半減期を含み得る。修飾された治療剤の半減期は、T Aのみの半減期と比較して、少なくとも約2倍の長さであってもよい。本明細書に開示される修飾された治療剤の半減期は、T Aのみの半減期と比較して、少なくとも約3倍、4倍、又は5倍の長さであってもよい。本明細書に開示される修飾された治療剤の半減期は、T Aのみの半減期と比較して、少なくとも約6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、又は50倍の長さであってもよい。本明細書に開示される修飾された治療剤の半減期は、T Aのみの半減期と比較して、少なくとも約5倍の長さであってもよい。本明細書に開示される修飾された治療剤の半減期は、T Aのみの半減期と比較して、少なくとも約10倍の長さであってもよい。

20

【0294】

加えて、修飾された治療剤は、製作性の向上、及び／又は、治療剤の共役されていない形態と比較して治療剤の免疫原性の減少に対する、正の効果を備えることがある。

30

【0295】

修飾された治療剤は、T Aのみのものと比較可能な活性を有していてもよい。修飾された治療剤は、T Aのみのものと同様の活性を有していてもよい。修飾された治療剤は、T Aのみのものに対して増加した活性を有していてもよい。修飾された治療剤は、T Aのみのものに対して減少した活性を有していてもよい。

【0296】

LCを形成するための、T Aへの1以上の脂質の付着は、T Aのみと比べて、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍以下に、LCの活性を減らすこともある。修飾された治療剤を形成するための、T Aへのポリグリコール領域の付着は、T Aのみと比べて、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、又は10倍以下に、修飾された治療剤の活性を減らすこともある。

40

【0297】

<治療用途>

本明細書には更に、1以上の疾患及び／又は疾病を処置、軽減、阻害、及び／又は予防するためのm T Aが開示される。疾患及び／又は疾病は、慢性の疾患又は疾病であり得る。代替的に、疾患及び／又は疾病は、急性の疾患又は疾病であり得る。疾患又は疾病は、再発性であり、難治性であり、促進され、或いは緩和状態にあってもよい。疾患又は疾病は、1以上の細胞型に影響を及ぼし得る。1以上の疾患及び／又は疾病は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、及び妊娠であってもよい。本明細書に開示されるm T Aは、

50

必要とする被験体に投与されてもよい。

【0298】

本明細書には、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、LCを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、LCは治療剤に付けられた脂質を含み、治療剤はリラキシン又はその誘導体である。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠であり得る。LCは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。

10

【0299】

LCは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。

【0300】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、1以上の脂質複合体(LC)を被験体に投与する工程を含み、ここで1以上のLCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び(b)1以上の治療剤(TA)であって、1以上の脂質が1以上の治療剤において少なくとも1つのアミノ酸残基に付けられる、治療剤(TA)を含む。1以上のTAはリラキシンを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。LCは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。LCは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。

20

30

【0301】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、1以上の脂質複合体(LC)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び(b)治療剤(TA)であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸を介してペプチドに付けられる、治療剤(TA)を含んでもよい。TAはリラキシンを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。LCは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。LCは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。

40

50

【0302】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法がされ、該方法は、式(Ia)： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体(LC)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。TAはリラキシンを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症であり得る。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。LCは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。LCは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。

10

【0303】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法がされ、該方法は、式(I)： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体(LC)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はLを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び、Lは脂質である。TAはリラキシンを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症であり得る。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。LCは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。LCは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。

20

30

【0304】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の脂質複合体(LC)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び(b)1以上の治療剤(TA)であって、1以上の脂質が1以上の治療剤において1以上のシステイン残基に付けられる、治療剤(TA)を含む。1以上のTAは、GLP-1、エキセジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、FGF21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。FGF21はヒトFGF21でもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失(MCADD)、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。

40

【0305】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の脂質複合体(LC)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、(a)ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、

50

脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び（b）治療剤（TA）であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに付けられる、治療剤（TA）を含む。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、FGF21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。FGF21はヒトFGF21でもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失（MCADD）、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。

10

【0306】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（Ia）： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、FGF21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。FGF21はヒトFGF21でもよい。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失（MCADD）、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。

20

【0307】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（I）： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はLを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び、Lは脂質である。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、FGF21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。FGF21はヒトFGF21でもよい。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失（MCADD）、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。

30

40

【0308】

本明細書には、必要とする被験体の中枢神経系（CNS）障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂

50

質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上の脂質が1以上の治療剤において少なくとも1つのアミノ酸残基に付けられる、治療剤（TA）を含む。1以上のTAは、GLP-1、エキセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病（AD）であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙攣性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群（Tourette's）、及び多発性硬化症を含む。

【0309】

本明細書には、必要とする被験体の中樞神経系（CNS）障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び（b）治療剤（TA）であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに付けられる、治療剤（TA）を含む。TAは、GLP-1、エキセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病（AD）であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙攣性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。

【0310】

本明細書には、必要とする被験体の中樞神経系（CNS）障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（Ia）： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病（AD）であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙攣性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。

【0311】

本明細書には、必要とする被験体の中樞神経系（CNS）障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（I）： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はLを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び、Lは脂質である。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、又は脂肪族アルコール、或いはそれらの誘導体を含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病（AD）であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙攣性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。

【0312】

本明細書には、必要とする被験体の、GLP-1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の脂質複合体を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールから選択された1以上の脂質；及び（b）1以上の治療剤（TA）であって、1以上の脂質が1以上の治療剤において少なくとも1つのアミノ酸残基に付けられる、治療剤（TA）を含む。1以上のTAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。GLP-1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。

10

【0313】

本明細書には、必要とする被験体の、GLP-1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の脂質複合体を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のLCは、（a）ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、及び脂肪族アルコール、並びにそれらの誘導体から選択された1以上の脂質；及び（b）治療剤（TA）であって、TAはペプチドであり、且つ1以上の脂質がペプチド上でアミノ酸残基を介してTAに付けられる、治療剤（TA）を含む。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。GLP-1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。

20

【0314】

本明細書には、必要とする被験体の、GLP-1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（I a）： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びLを連結する化学基であり；及び、Lは脂質である。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコールを含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。GLP-1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。

30

40

【0315】

本明細書には、必要とする被験体の、GLP-1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（I）： $TA-A^1-P^1-L$ の1以上の脂質複合体（LC）を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はLを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び、Lは脂質である。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘

50

導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、及び脂肪族アルコール、或いはそれらの誘導体を含んでもよい。1以上の脂質は、1以上のステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミンE誘導体、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、又は脂肪族アルコール、或いはそれらの誘導体を含んでもよい。T Aは、G L P-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P-1はヒトG L P-1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。G L P-1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。

【0316】

本明細書には更に、1以上の疾患及び／又は疾病を処置、軽減、阻害、及び／又は予防に使用するためのm T Aが開示される。疾患及び／又は疾病は、慢性の疾患又は疾病であり得る。代替的に、疾患及び／又は疾病は、急性の疾患又は疾病であり得る。疾患又は疾病は、再発性であり、難治性であり、促進され、或いは緩和状態にあってもよい。疾患又は疾病は、1以上の細胞型に影響を及ぼし得る。1以上の疾患及び／又は疾病は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、及び妊娠／又はであってもよい。修飾された治療剤(m T A)は、治療剤、及び1以上の半減期延長部分を含み得、ここで、治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1以上の半減期延長部分の各々に共有結合されるペプチドであり；及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い。m T Aは、2以上の半減期延長部分を含んでもよい。2以上の半減期延長部分は同一でもよい。2以上の半減期延長部分は異なってもよい。1以上の半減期延長部分の各々は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。1以上の半減期延長部分の各々は脂質を含んでもよい。1以上の半減期延長部分の各々はポリグリコール領域を含んでもよい。1以上の半減期延長部分の各々は脂質とポリグリコール領域を含んでもよい。1以上の半減期延長部分の各々は、拡張組み換え型ポリペプチド(X T E N)を含み得、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。X T E Nは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含む。X T E Nは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含む。X T E Nは、S E Q I D N O s : 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含んでもよい。ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトI N S L 3、ヒトI N S L 4、ヒトI N S L 6、ヒトI G F 1、ヒトI G F I I、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1(G L P-1)、G L P-2、グルカゴン、G L P-1 R及びG I P Rのデュアルアゴニスト、G L P-1 R及びG C G Rのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、F G F 21、G D F 11、A N G P T L 3、ペプチドベースの毒素、M o k a

10

20

30

40

50

、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されてもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチドは、リラキシン、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINS L3、ヒトINS L4、ヒトINS L6、ヒトIGF1、ヒトIGF II、ヒトインスリン、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R及びGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R及びGCGRのデュアルアゴニスト、レプチン、ベータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Mok a、及びVM-24、又はそれらの誘導体から選択されてもよく、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチドはリラキシン又はその誘導体であってもよく、該誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含む、アミノ酸配列によってコード化されてもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列に基づくか、又はそれに由来する、10以上のアミノ酸を含むアミノ酸配列によってコード化されてもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも80%相同するアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、1以上のアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、SEQ ID NO: 10-56を含む群から選択された、2以上のアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは更にリンカーを含んでもよい。システイン残基は、ペプチドのN末端又はC末端に置かれてもよい。システイン残基は、ペプチドの非末端位置に置かれてもよい。システイン残基は、ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換であってもよい。本明細書に開示されるmTAは、必要とする被験体に投与されてもよい。mTAはXTEN-mTAでもよい。mTAはLCでもよい。

【0317】

本明細書には、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、mTAを含む組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、mTAは、治療剤に付けられた半減期延長部分を含み、治療剤はリラキシン又はその誘導体である。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。治療剤は更にリンカーを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠であり得る。mTAは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。mTAは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。mTAはXTEN-mTAでもよい。

【0318】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a)拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)を含み、該拡張組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、前記mTAは、(b)1以上の治療剤(TA)を含み、1以上の半減期延長部分は1以上の治療剤において少なくとも1つのアミノ酸残基に付けられる。TAはリラキシンを含んでもよい。TAはリンカーを含んでもよい。TAは修飾されたポリペプチドを含んでもよい。修飾されたポリペプチドは、1以上の変異を含むポリペプチドを含んでもよい。1以上の変異は、置換、欠失、又は挿入でもよい。修飾されたペプチドは、リンカーに付けられたポリペプチドを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。mTAは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。mTAは、1以上の追加の

10

20

【0319】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a)1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部分は、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、1以上の前記mTAは、(b)治療剤(TA)を含み、TAはペプチドであり、且つ1以上の半減期延長部分は、ペプチド上でアミノ酸を介してペプチドに付けられる。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAはリラキシンを含んでもよい。TAは更にリンカーを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。mTAは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよ

30

40

50

い。m T Aは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンI I受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。m T AはX T E N-m T Aでもよい。

【0320】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、式(I I a) : $TA-A^1-P^1-X$ の1以上の修飾された治療剤(m T A)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-PEG-A^2-$ であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びXを連結する化学基であり；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド(X T E N)を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(i v)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。X T E Nは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得；及び、 P^1 は単結合である。X T E Nは、SEQ ID NOs : 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、SEQ ID NOs : 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAはリラキシンを含んでもよい。TAは更にリンカーを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。m T Aは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。m T Aは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンI I受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。

【0321】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が開示され、該方法は、式(I I) : $TA-A^1-P^1-X$ の1以上の修飾された治療剤(m T A)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はXを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド(X T E N)を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(i v)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。X T E Nは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、

10

20

30

40

50

77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得；及び、P¹は単結合である。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAはリラキシンを含んでもよい。TAは更にリンカーを含んでもよい。疾患又は疾病は心血管疾患であり得る。心血管疾患は急性心不全であり得る。付加的な心血管疾患は、鬱血性心不全、代償性心不全、又は非代償性心不全を含むが、これらに限定されない。疾患又は疾病は自己免疫障害であり得る。自己免疫障害は、強皮症、汎発性強皮症、又は全身性強皮症でもよい。疾患又は疾病は炎症性疾患であり得る。炎症性疾患は結合組織炎あり得る。疾患又は疾病は繊維症であり得る。代替的に、疾患又は疾病は妊娠である。mTAは、子癇前症を処置又は陣痛を誘発するために使用されてもよい。mTAは、1以上の追加の治療剤と共に投与されてもよい。付加的な治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、及びアンギオテンシンII受容体拮抗薬の1以上を含んでもよい。付加的な治療剤はアスピリンでもよい。mTAはXTEN-mTAでもよい。

【0322】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を処置する方法が提供され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a)1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部分は、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、1以上の前mTAは(b)1以上の治療剤(TA)を含み、1以上の半減期延長部分は、1以上の治療剤において1以上のシステイン残基に付けられる。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。1以上のTAは、GLP-1、エキセジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、FGF21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。FGF21はヒトFGF21でもよい。1以上のTAは更にリンカーを含んでもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイルリン酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失(MCADD)、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェーガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。mTAはXTEN-mTAでもよい。

【0323】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を処置する方法が提供され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a)1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部

10

20

30

40

50

分は、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 70% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i) 約 10% 未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は (i v) 約 10% 未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、1 以上の前記 m T A は、(b) 治療剤 (T A) を含み、T A はペプチドであり、且つ 1 以上の半減期延長部分は、ペプチドの上でアミノ酸残基を介して T A に付けられる。X T E N は、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は 99% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。X T E N は、S E Q I D N O s : 66-67 から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E N は、S E Q I D N O s : 66-67 のアミノ酸配列に、少なくとも約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は 99% 以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。ペプチドは、G L P-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、F G F 21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P-1 はヒト G L P-1 でもよい。F G F 21 はヒト F G F 21 でもよい。ペプチドは更にリンカーを含んでもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1 型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼ I 欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイム A 脱水素酵素欠失 (M C A D D)、急性間欠性ポルフィリア、レッシュ-ナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズ-セイヤ症候群、ツェルウェガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。m T A は X T E N-m T A でもよい。

【0324】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式 (I I a) : $T A-A^1-P^1-X$ の 1 以上の修飾された治療剤 (m T A) を被験体に投与する工程を含み、ここで、T A は治療剤であり； A^1 は、T A 及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-P E G-A^2-$ であり；P E G は、1 以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、P E G 及び X を連結する化学基であり；及び X は半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド (X T E N) を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 70% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(i i) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(i i i) 約 10% 未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は (i v) 約 10% 未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、 P^1 は単結合である。T A は、G L P-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、F G F 21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P-1 はヒト G L P-1 でもよい。F G F 21 はヒト F G F 21 でもよい。X T E N は、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、アスパルテート (D)、ロイシン (L)、及びプロリン (P) の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約 75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は 99% より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。X T E N は、S E Q I D N O s : 66-67 から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E N は、S E Q I D N O s : 66-67 のアミノ酸配列に、少なくとも約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は 99% 以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病

、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失(MCADD)、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェーガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。mTAはXTEN-mTAでもよい。

【0325】

本明細書には、必要とする被験体の代謝性の疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式(I)： $TA-A^1-P^1-X$ の1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及びP¹、又はXを連結する化学基であり；P¹は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)を含み、該組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、FGF21、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。FGF21はヒトFGF21でもよい。代謝性の疾患又は疾病は糖尿病であり得る。代謝性の疾患又は疾病は、糖原蓄積病、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、1型グルタル酸血症タイプ、カルバモイル燐酸シンテターゼI欠失、アルカプトン尿症、中鎖アシルコエンザイムA脱水素酵素欠失(MCADD)、急性間欠性ポルフィリア、レッシューナイハン症状群、リポイド様の先天性副腎皮質過形成、先天性副腎皮質過形成、カーンズーセイヤ症候群、ツェルウェーガー症候群、ゴーシェ病、又はニーマンピック病であり得る。mTAはXTEN-mTAでもよい。

【0326】

本明細書には、必要とする被験体の中枢神経系(CNS)障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a)1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部分は、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む；及び、1以上の前記mTAは、(b)1以上の治療剤(TA)を含み、1以上の半減期延長部分は、1以上の治療剤において少なくとも1つのアミノ酸残基に付けられる。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを

特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。1以上のTAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病(AD)であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。mTAはXTEN-mTAでもよい。

10

【0327】

本明細書には、必要とする被験体の中枢神経系(CNS)障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a) 1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部分は、(i) グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、1以上の前記mTAは、(b) 治療剤(TA)を含み、TAはペプチドであり、且つ1以上の半減期延長部分は、ペプチドの上でアミノ酸残基を介してTAに付けられる。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病(AD)であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。mTAはXTEN-mTAでもよい。

20

30

【0328】

本明細書には、必要とする被験体の中枢神経系(CNS)障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式(I Ia): $TA-A^1-P^1-X$ の1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は-PEG- A^2 -であり；PEGは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、PEG及びXを連結する化学基であり；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、(i) グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii) 実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii) 約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び/又は(iv) 約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の

40

50

合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得；及び、 P^1 は単結合である。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病(AD)であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。mTAはXTEN-mTAでもよい。

10

【0329】

本明細書には、必要とする被験体の中枢神経系(CNS)障害を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式(I I): $TA-A^1-P^1-X$ の1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、TAは治療剤であり； A^1 は、TA、及び P^1 、又はXを連結する化学基であり； P^1 は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド(XTEN)を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。XTENは、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得；及び、 P^1 は単結合である。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。XTENは、SEQ ID NOs: 66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。TAは、GLP-1、エキセジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。GLP-1はヒトGLP-1でもよい。CNS障害はアルツハイマー病(AD)であり得る。更なるCNS障害は、限定されないが、脳炎、髄膜炎、熱帯性痙性脊髄麻痺、クモ膜嚢胞、ハンチントン病、閉込め症候群、パーキンソン病、トゥーレット症候群、及び多発性硬化症を含む。mTAはXTEN-mTAでもよい。

20

30

【0330】

本明細書には、必要とする被験体の、GLP-1R及び／又はグルカゴン受容体(GCGR)アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の修飾された治療剤(mTA)を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のmTAは、(a)1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部分は、(i)グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、アスパルテート(D)、ロイシン(L)、及びプロリン(P)の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；(ii)実質的に非反復的なアミノ酸配列；(iii)約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は(iv)約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む；及び、1以上の前記mTAは、(b)1以上の治療剤(TA)を含み、1以上の半減期延長部分は、1以上の治療剤において少なくとも1つのアミノ酸残基に付けられる。

40

50

X T E Nは、グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。1以上のT Aは、G L P - 1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P - 1はヒトG L P - 1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。G L P - 1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。m T AはX T E N - m T Aでもよい。

【0331】

本明細書には、必要とする被験体の、G L P - 1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、1以上の修飾された治療剤（m T A）を被験体に投与する工程を含み、ここで、1以上のm T Aは、（a）1以上の半減期延長部分を含み、1以上の前記半減期延長部分は、（i）グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；（i i）実質的に非反復的なアミノ酸配列；（i i i）約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は（i v）約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含み；及び、1以上の前記m T Aは、（b）治療剤（T A）を含み、T Aはペプチドであり、且つ1以上の半減期延長部分は、ペプチドの上でアミノ酸残基を介してT Aに付けられる。X T E Nは、グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s : 6 6 - 6 7のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、G L P - 1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P - 1はヒトG L P - 1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。G L P - 1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。m T AはX T E N - m T Aでもよい。

【0332】

本明細書には、必要とする被験体の、G L P - 1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（I I a）： $T A - A^1 - P^1 - X$ の1以上の修飾された治療剤（m T A）を被験体に投与する工程を含み、ここで、T Aは治療剤であり； A^1 は、T A及び P^1 を連結する化学基であり； P^1 は単結合又は $-P E G - A^2 -$ であり；P E Gは、1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを含む化学基であり； A^2 は、P E G及びXを連結する化学基であり；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド（X T E N）を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、（i）グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテ

ート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；（i i）実質的に非反復的なアミノ酸配列；（i i i）約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は（i v）約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。X T E Nは、グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得；及び、P¹は単結合である。X T E Nは、S E Q I D N O s：66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s：66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、G L P-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P-1はヒトG L P-1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。G L P-1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。m T AはX T E N-m T Aでもよい。

【0333】

本明細書には、必要とする被験体の、G L P-1 R及び／又はグルカゴン受容体（G C G R）アゴニストから利益を得る疾患又は疾病を予防又は処置する方法が提供され、該方法は、式（I）：T A-A¹-P¹-Xの1以上の修飾された治療剤（m T A）を被験体に投与する工程を含み、ここで、T Aは治療剤であり；A¹は、T A、及びP¹、又はXを連結する化学基であり；P¹は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及びXは半減期延長部分である。半減期延長部分は、拡張組み換え型ポリペプチド（X T E N）を含み得、該組み換え型ポリペプチドは、（i）グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約70%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列；（i i）実質的に非反復的なアミノ酸配列；（i i i）約10%未満のアルファ螺旋を持つアミノ酸配列；及び／又は（i v）約10%未満のベータシートを持つアミノ酸配列を含む。X T E Nは、グリシン（G）、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、グルタメート（E）、アスパルテート（D）、ロイシン（L）、及びプロリン（P）の残基の合計が、合計のアミノ酸配列の約75%、77%、80%、83%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、又は99%より多くを構築することを特徴とするアミノ酸配列を含み得る。X T E Nは、S E Q I D N O s：66-67から選択されたアミノ酸配列を含んでもよい。X T E Nは、S E Q I D N O s：66-67のアミノ酸配列に、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、83%、85%、87%、90%、93%、95%、97%、又は99%以上相同するアミノ酸配列を含んでもよい。T Aは、G L P-1、エキセンジン-4、エクセナチド、オキシントモジュリン、グルカゴン、又はそれらの誘導体を含んでもよい。G L P-1はヒトG L P-1でもよい。疾患又は疾病は、代謝性の疾患又は障害であり得る。疾患又は疾病は糖尿病であり得る。疾患又は疾病は肥満症であり得る。G L P-1 R及び／又はG C G Rアゴニストから利益を得る更なる疾患及び／又は疾病は、限定されないが、脂質異常症、心臓血管の疾患、及び脂肪肝疾患を含む。m T AはX T E N-m T Aでもよい。

【0334】

本明細書には更に、1以上の疾患及び／又は疾病を処置、軽減、阻害、及び／又は予防するためのX T E N-m T Aが開示される。疾患及び／又は疾病は、慢性の疾患又は疾病であり得る。代替的に、疾患及び／又は疾病は、急性の疾患又は疾病であり得る。疾患又は疾病は、再発性であり、難治性であり、促進され、或いは緩和状態にあってもよい。疾

患又は疾病は、1以上の細胞型に影響を及ぼし得る。1以上の疾患及び／又は疾病は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、及び妊娠であってもよい。本明細書に開示される X T E N - m T A は、必要とする被験体に投与されてもよい。

【0335】

<組成物>

本明細書には、本明細書に開示される修飾される治療剤を含む医薬組成物が開示される。組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、又はそれより多くの修飾された治療剤を含んでもよい。修飾された治療剤は異なるものであってもよい。代替的に、修飾された治療剤は同じ又は同様のものでもよい。修飾された治療剤は、異なる治療剤、異なる半減期延長部分、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。半減期延長部分は、同じ又は同様のものでもよい。

10

【0336】

本明細書には、本明細書に開示される L C を含む医薬組成物が開示される。組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、又はそれより多くの L C を含んでもよい。L C は異なるものであってもよい。代替的に、L C は同じ又は同様のものでもよい。L C は、異なる治療剤、異なる脂質、又はそれらの組み合わせを含んでもよい。脂質は、同じ又は同様のものでもよい。

【0337】

本明細書に記載される組成物は更に、1以上の薬学的に許容可能な塩、賦形剤、又はビヒクルを含んでもよい。本医薬組成物に使用される、薬学的に許容可能な塩、賦形剤、又はビヒクルは、担体、賦形剤、希釈剤、抗酸化剤、防腐剤、着色剤、着色料及び希釈化剤、乳化剤、懸濁化剤、溶媒、充填剤、増量剤 (b u l k i n g a g e n t s)、バッファ、送達ビヒクル、等張化剤、共溶媒、湿潤剤、錯化剤、緩衝剤、抗菌剤、及び界面活性剤を含む。

20

【0338】

中性の緩衝食塩水、又は血清アルブミンと混合された食塩水は、典型的な適切な担体である。医薬組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤；低分子量ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、又はリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及び、グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む他の炭水化物；E D T A などのキレート剤；マンニトール又はソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩を形成するカウンターイオン；及び／又は、T w e e n、p l u r o n i c s、又はポリエチレングリコール (P E G) などの非イオン性界面活性剤を含んでもよい。また、一例として、適切な浸透圧増強剤は、アルカリ金属ハロゲン化物（好ましくは塩化ナトリウム又は塩化カリウム）、マンニトール、ソルビトールなどを含む。適切な防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸などを含む。過酸化水素も防腐剤として使用してもよい。適切な共溶媒は、グリセリン、プロピレングリコール、及び P E G を含む。適切な錯化剤は、カフェイン、ポリビニルピロリドン、ベーターシクロデキストリン、又はヒドロキシプロピルベーターシクロデキストリンを含む。適切な界面活性剤又は湿潤剤は、ソルビタンエステル、ポリソルベート 80 などのポリソルベート、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサポールなどを含む。バッファは、酢酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、又はトリス-H C l などの従来のバッファでもよい。酢酸塩緩衝液は約 p H 4 - 5.5 でもよく、トリスバッファは約 p H 7 - 8.5 でもよい。追加の医薬品は、「R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 8 t h E d i t i o n , A . R . G e n n a r o , e d . , M a c k P u b l i s h i n g C o m p a n y , 1 9 9 0」にて説明される。

30

40

【0339】

組成物は、液体の形態、又は、凍結乾燥或いは冷凍乾燥した形態でもよく、リオプロテ

50

クタント、賦形剤、界面活性剤、高分子量の構造的な添加剤、及び／又は増量剤の1以上を含み得る（例えば、米国特許第6,685,940号、第6,566,329号、及び第6,372,716号を参照）。1つの実施形態において、スクロース、ラクトース、又はトレハロースなどの非還元糖であるリオプロテクタントが含まれる。一般的に含まれるリオプロテクタントの量は、再構築後に、結果として生じる製剤が等張になるような量であるが、高張性又はわずかに低張性の製剤も、適切な場合がある。加えて、リオプロテクタントの量は、凍結乾燥後に、許容できない量のタンパク質の崩壊及び／又は凝集を防ぐのに十分でなくてはならない。予め凍結乾燥された製剤における糖（例えば、スクロース、ラクトース、トレハロース）についての典型的なリオプロテクタント濃度は、約10 mM乃至約400 mMである。別の実施形態において、界面活性剤が含まれ、該界面活性剤は、例えば、非イオン性界面活性剤、及びポリソルベート（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80）などのイオン性界面活性剤；ポロキサマー（例えば、ポロキサマー188）；ポリ（エチレングリコール）フェニルエーテル（例えば、Triton）；硫酸ドデシルナトリウム（SDS）；ラウリル硫酸ナトリウム（sodium lauryl sulfate）；ナトリウムオクチル・グリコシド；ラウリル、ミリスチル、リノレイル、又はステアリルスルホベタイン；ラウリル、ミリスチル、リノレイル、又はステアリルサルコシン；リノレイル、ミリスチル、又はセチルベタイン；ラウロアミノプロピル、ココミドプロピル、リノレアミドプロピル、ミリストアミドプロピル、パルミドプロピル、又はイソステアルアミドプロピルベタイン（例えば、ラウロアミドプロピル）；ミリストアミドプロピル、パルミドプロピル、又はイソステアルアミドプロピルジメチルアミン；ナトリウムメチルココイル、又はジナトリウムメチルオレイル（ofeyl）ータウレート；及びMONAQUAT（商標）シリーズ（Mona Industries, Inc., Paterson, N. J.）、ポリエチレングリコール、ポリプロピルグリコール、及び、エチレンとプロピレングリコールのコポリマー（例えば、Pluronic, PF68など）などである。予め凍結乾燥された製剤に存在する典型的な量の界面活性剤は、約0.001-0.5%である。高分子量の構造的な添加剤（例えば、充填剤、結合剤）は、例えば、アカシア、アルブミン、アルギン酸、リン酸カルシウム（二塩基）、セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、デキストラン、デキストリン、デキストラート、スクロース、チロース、α澱粉、硫酸カルシウム、アミロース、グリシン、ベントナイト、マルトース、ソルビトール、エチルセルロース、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二ナトリウム、ピロ亜硫酸二ナトリウム、ポリビニルアルコール、ゼラチン、グルコース、グアーガム、液状グルコース、圧縮可能な糖、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、トラガカント微結晶性セルロース、デンプン、及びゼインを含み得る。高分子量の構造的な添加剤の典型的な濃度は、0.1重量%乃至10重量%である。他の実施形態において、増量剤（例えば、マンニトール、グリシン）が含まれてもよい。

【0340】

組成物は、非経口投与に適切でもよい。典型的な組成物は、関節内、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、大脳内（実質内）、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、又は病巣内の経路など、当業者に利用可能な任意の経路による動物への注入又は点滴に適している。非経口製剤は典型的に、随意に薬学的に許容可能な防腐剤を含む、無菌の、ピロゲンが無い、等張の水溶液であってもよい。

【0341】

非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルである。水性担体は、食塩水及び緩衝化した培地を含む、水、アルコール／水溶液、乳剤、又は懸濁液を含む。非経口のビヒクルは、塩化ナトリウム溶液、リンゲルのデキストロース、デキストロース、

10

20

30

40

50

及び塩化ナトリウム、乳酸化リンゲル (lactated Ringer's)、又は固定油を含む。静脈内のビヒクルは、液体及び栄養素の補充液、リンゲルのデキストロースに基づくものなどの電解質補充液を含む。防腐剤及び他の添加剤はまた、例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなどに存在し得る。一般的に、Remington's Pharmaceutical Science, 16th Ed., Mack Eds., 1980を参照。

【0342】

本明細書に記載される医薬組成物は、生成物の局所濃度を提供する様式で制御又は維持された送達 (例えば、ポーラス、デポ効果) のため、及び／又は特定の局所環境における安定性又は半減期を増加させるために、処方され得る。組成物は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸などの高分子化合物の微粒子の調製を伴う、本明細書に開示されるLC、ポリペプチド、核酸、又はベクターの製剤、同様に、生物分解性のマトリックス、注入可能な微粒子、マイクロカプセル粒子、マイクロカプセル、生体分解可能な粒子のビーズ、リポソームなどの薬剤、及び、デポ注入として後に送達され得る活性剤の制御又は維持された放出を提供する注入可能な送達デバイスを含むことができる。そのような維持又は制御された送達手段を処方する技術は既知であり、様々なポリマーが開発され、薬物の制御放出及び送達に使用されてきた。そのようなポリマーは典型的に生物分解性且つ生体適合性である。エナンチオマーのポリマー又はポリペプチド・セグメントの錯体生成によって形成されるものを含む高分子ヒドロゲル、及び熱感受性又はpH感受性の特性を持つヒドロゲルが、生物活性のタンパク物質 (例えば、超長CDR3を含む抗体) の捕捉に關与する穏やか且つ水性の条件のため、薬物デポ効果を提供するのに望ましい場合がある。例えば、WO 93/15722における、医薬組成物の送達のための多孔性重合体微小粒子の制御放出の記載を参照。

【0343】

この目的に適切な材料は、ポリラクチド (例えば、米国特許第3,773,919号を参照)、ポリ-D-(+)-3-ヒドロキシ酪酸などのポリマー (α-ヒドロキシカルボン酸) のポリマー (EP133,988A)、L-グルタミン酸とガンマエチルL-グルタミン酸塩のコポリマー (Sidman et al., Biopolymers, 22: 547-556 (1983))、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート) (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277 (1981), and Langer, Chem. Tech., 12: 98-105 (1982))、エチレン酢酸ビニル、又はポリ-D-(+)-3-ヒドロキシ酪酸を含む。他の生分解性ポリマーは、ポリ(ラクトン)、ポリ(アセタール)、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(オルトカーボネート)を含む。徐放性の組成物はまた、当該技術分野で既知の様々な方法の何れかによって調製され得るリポソームを含み得る (例えば、Eppstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688-92 (1985)を参照)。担体自体、又はその分解生成物は、標的組織において無毒でなくてはならず、疾病を更に悪化させてはならない。これは、標的障害の動物モデルにおける、又は、そのようなモデルが利用不可能な場合には、通常の動物における、慣習的なスクリーニングによって、決定され得る。

【0344】

徐放性のための組み換え型タンパク質のマイクロカプセル化は、ヒト成長ホルモン (rhGH)、インターフェロナー (rhIFN-)、インターロイキン2、及びMN rgp120により、上手く実行されてきた。Johnson et al., Nat. Med., 2: 795-799 (1996); Yasuda, Biomed. Ther., 27: 1221-1223 (1993); Hora et al., Bio/Technology, 8: 755-758 (1990); Cleland, "Design and Production of Single Immunization Vaccines Using Polylactide Pol

ylglycolide Microsphere Systems,” in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach, Powell and Newman, eds, (Plenum Press: New York, 1995), pp. 439-462; WO 97/03692, WO 96/40072, WO 96/07399; 及び米国特許第5,654,010号。これらタンパク質の徐放性製剤は、その生体適合性及び広範囲の生物分解性の特性のため、ポリ乳酸-共グリコール酸(PLGA)ポリマーを使用して開発された。PLGA、乳酸、及びグリコール酸の分解生成物は、人体内で素早く取り除かれ得る。さらに、このポリマーの分解性は、その分子量と組成物に依存し得る。Lewis, “Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymer,” in: M. Chasin and R. Langer (Eds.), Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems (Marcel Dekker: New York, 1990), pp. 1-41。徐放性組成物の更なる例は、例えば、EP58,481A、米国特許第3,887,699号、EP158,277A、カナダ特許第1176565号、U. Sidman et al., Biopolymers 22, 547 [1983]、R. Langer et al., Chem. Tech. 12, 98 [1982]、Sinha et al., J. Control. Release 90, 261 [2003]、Zhu et al., Nat. Biotechnol. 18, 24 [2000]、及びDai et al., Colloids Surf B Biointerfaces 41, 117 [2005]を含む。

【0345】

生体接着性ポリマーも、本開示の組成物における使用又は該組成物との使用のために考慮される。生体接着剤は、拡張した期間に生体基質に付着することができる合成且つ自然発生の材料である。例えば、カルボポール及びポリカルボフィルは両方とも、ポリ(アクリル酸)の合成の架橋誘導体である。自然発生物質に基づく生体接着性送達システムは、例えばヒアルロナンとしても知られるヒアルロン酸を含む。ヒアルロン酸は、D-グルクロン酸及びN-アセチル-D-グルコサミンの残基から成る、自然発生のムコ多糖類である。ヒアルロン酸は、結合組織、同様に関節液、及び目のガラス液及び眼房液を含む、脊椎動物の細胞外組織マトリックスに見出される。ヒアルロン酸のエステル化した誘導体は、生体適合性且つ生物分解性である、送達における使用のための微粒子を生成するために使用されてきた(例えば、Cortivo et al., Biomaterials (1991) 12:727-730; EP 517,565; WO 96/29998; Illum et al., J. Control. Rel. (1994) 29:133-141を参照)。

【0346】

生物分解性及び非生物分解性の両方である重合体のマトリックスは、本開示の組成物を送達するために使用され得、そのような重合体のマトリックスは天然又は合成のポリマーを含み得る。生物分解性のマトリックスが好ましい。放出が生じる期間は、ポリマーの選択に基づく。典型的に、数時間と3乃至12か月の間に及ぶ期間にわたる放出が、最も望ましい。生物分解性の送達システムを形成するために使用され得る典型的な合成ポリマーは、次のものを含む: 乳酸及びグリコール酸のポリマー、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンエタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルハロゲン化物、ポリビニルピロリドン、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリ無水物、ポリウレタン及びそのコポリマー、ポリ(ブティック酸(butic acid))、ポリ(吉草酸)、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、アクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルのポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピ

ルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、ヒドロキシブチルメチルセルローズ、酢酸セルローズ、プロピオン酸セルローズ、酢酸酪酸セルローズ、酢酸フタル酸セルローズ、カルボキシエチルセルローズ、三酢酸セルローズ、セルローズ硫酸ナトリウム塩、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸エチル）、ポリ（メタクリル酸ブチル）、ポリ（メタクリル酸イソブチル）、ポリ（メタクリル酸ヘキシル）、ポリ（メタクリル酸イソデシル）、ポリ（メタクリル酸ラウリル）、ポリ（メタクリル酸フェニル）、ポリ（アクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸イソプロピル）、ポリ（アクリル酸イソブチル）、ポリ（アクリル酸オクタデシル）、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリビニルアセテート、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、及びポリビニルピロリドン。典型的な天然ポリマーは、アルギン酸塩、及び、デキストラン及びセルローズを含む他の多糖類、コラーゲン、その化学誘導体（化学基（例えば、アルキル、アルキレン）の置換や追加、ヒドロキシ化、酸化、及び当業者によって慣例的に行われる他の修飾）、アルブミン及び他の親水性タンパク質、ゼイン及び他のプロラミン並びに疎水性タンパク質、コポリマー、及びそれらの混合物を含む。一般に、これら材料は、酵素加水分解又はインビボでの水への暴露によって、表面浸食又はバルク浸食によって、分解される。ポリマーは、水中でその重量の約90%までを吸収出来るヒドロゲルの形態であり（例えば、WO 04/009664, WO 05/087201, Sawhney, et al., *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587を参照）、及び更に、随意に多価イオン又は他のポリマーに架橋される。

【0347】

送達システムはまた、コレステロールやコレステロールエステルなどのステロール、及びモノー、ジー、及びトリグリセリドなどの脂肪酸又は中性脂肪を含む脂質である非ポリマー系；ヒドロゲル放出系；サイラスティック系；ペプチドベースの系；ワックス被覆；従来の結合剤及び賦形剤を使用する圧縮錠剤；部分的に融合したインプラントなどを含む。具体的な例は、限定されないが、以下のものを含む：（a）米国特許第4,452,775号、第4,675,189号、及び第5,736,152号に記載されるものなどのマトリックス内の形態に生成物が含まれている、侵食系、及び、（b）米国特許第3,854,480号、第5,133,974号、及び第5,407,686号に記載されるもの等のポリマーから制御された速度で生成物が浸透する、拡散系。生成物を含むリポソームは、例えば、（DE 3,218,121； Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 3688-3692 (1985)； Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4030-4034 (1980)； EP 52,322； EP 36,676； EP 88,046； EP 143,949； EP 142,641； JP 83-118008； 米国特許第4,485,045号及び第4,544,545号；並びにEP 102,324）などの既知の方法によって調製されてもよい。

【0348】

代替的に又は付加的に、組成物は、膜、スポンジ、又は、本明細書に開示されるLC、LCの少なくとも一部をコード化する核酸、又はLCの少なくとも一部をコード化する核酸を含むベクターが、吸収されるか、又は閉じ込められる、他の適切な材料の、影響を受けた領域への移植を介して局所的に投与されてもよい。移植デバイスが使用される場合、該デバイスは、任意の適切な組織又は臓器に移植され得、本明細書に開示される、LC、LCの少なくとも一部をコード化する核酸、又はLCの少なくとも一部をコード化する核酸を含むベクターの送達は、ボーラスを介して、又は連続投与を介して、或いは持続注入を使用するカテーテルを介して、直接デバイスに通すことができる。

【0349】

本明細書に開示される、LC、LCの少なくとも一部をコード化する核酸、又はLCの少なくとも一部をコード化する核酸を含むベクターを含む、医薬組成物が、例えば乾燥粉

末として、吸入用に処方されてもよい。吸入溶液はまた、エアロゾル送達のため液化された推進薬において処方され得る。また別の製剤において、溶液は霧状としてもよい。経肺投与のための追加の医薬組成物は、例えば、化学的に修飾したタンパク質の肺送達を開示するWO 94/20069に記載されるものを含む。肺送達のために、粒径は、遠位の肺への送達に適していなければならない。例えば、粒径は1 μm乃至5 μmでもよい；しかし、例えば、各粒子が非常に多孔性である場合、より大きな粒子を使用してもよい。

【0350】

本明細書に開示される、LC、LCの少なくとも一部をコード化する核酸、又はLCの少なくとも一部をコード化する核酸を含むベクターを含む、特定の製剤が、経口投与されてもよい。この様式で投与される製剤は、錠剤又はカプセル等の固形剤形の配合に習慣的に使用される担体と共に、又は該担体無しで処方され得る。例えば、カプセルは、バイオアベイラビリティが最大限にされ、且つプレシステミックな崩壊が最小限にされると、胃腸管にある点において、製剤の活性部分を放出するよう設計され得る。追加の薬剤が、選択的結合剤の吸収を促進するために含まれてもよい。希釈剤、香味料、低融点ワックス、植物油、潤滑剤、懸濁化剤、錠剤崩壊剤、及び結合剤も利用され得る。

10

【0351】

別の調製は、錠剤の製造に適切な非毒性の賦形剤を伴う混合物の中に、本明細書に開示される、LC、LCの少なくとも一部をコード化する核酸、又はLCの少なくとも一部をコード化する核酸を含むベクターを含む、有効な量の抗体を含んでもよい。滅菌水、又は別の適切なビヒクル中で錠剤を溶解することによって、溶液は単位用量の形態で調製され得る。適切な賦形剤は、限定されないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム又は重炭酸ナトリウム、ラクトース、又はリン酸カルシウムなどの不活性な希釈剤；又は、デンプン、ゼラチン、或いはアカシアなどの結合剤；又は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、或いはタルクなどの潤滑剤を含む。

20

【0352】

適切な及び／又は好ましい医薬製剤は、意図される投与経路、送達フォーマット、及び所望の投与量に依存して、本開示及び製剤技術の一般知識を考慮して決定されてもよい。投与方法にかかわらず、有効な用量は、患者の体重、体表面積、又は臓器の大きさに従って計算されてもよい。本明細書に記載される製剤の各々に関する処理に適切な投与量を決定するための計算のさらなる改良が、当該技術分野で慣例的に行われ、且つ、当該技術分野で慣例的に行われるタスクの範囲内にある。適切な投与量は、適切な用量反応のデータの使用を通じて確認されてもよい。

30

【0353】

「薬学的に許容可能な」は、連邦政府又は州政府の規制機関によって承認されるもの或いは承認可能なもの、或いは、米国の薬局方、又はヒトを含む動物に使用するための他の一般に認識される薬局方に列挙されるものを指す。

【0354】

「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能であり、且つ親化合物の所望の薬理活性を持つ、化合物の塩を指す。

【0355】

40

「薬学的に許容可能な賦形剤、担体、又はアジュバント」は、本開示の少なくとも1つの抗体と共に、被験体に投与してもよい賦形剤、担体、又はアジュバントを指し、それらは、その薬理活性を破壊せず、且つ、治療用の量の化合物を送達するのに十分な用量で投与された時に無毒である。

【0356】

「薬学的に許容可能なビヒクル」は、本開示の少なくとも1つの抗体と共に投与される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は担体を指す

【0357】

<ベクター、宿主細胞、及び組み換え法>

TAは、本明細書に開示されるように、組み換え法によって発現されてもよい。通常、

50

T Aをコード化する核酸は単離され、更なるクローニング（D N Aの増幅）のため、又は発現のために複製可能なベクターに挿入されてもよい。L Cをコード化するD N Aは、P C R増幅により調製され、及び、従来の手順（例えば、L Cをコード化するヌクレオチドへの特異的な結合が可能なオリゴヌクレオチドプローブの使用による）を使用して配列されてもよい。例示的实施形態において、L Cをコード化する核酸はP C R増幅され、制限酵素は消化され、ゲルが精製される。消化されたL Cは、複製可能なベクターに挿入されてもよい。消化されたL Cの挿入を含有する、複製可能なベクターは、更なるクローニング（D N Aの増幅）のため、又は発現のために、宿主細胞に形質転換されるか、又は形質導入されてもよい。宿主細胞は原核細胞又は真核細胞でもよい。

【0358】

10

本明細書に開示されるL Cのポリペプチド成分をコード化する、ポリヌクレオチド配列は、重複するオリゴヌクレオチドプライマーによるP C R増幅によって得られてもよい。ポリヌクレオチド配列は、T A生産細胞から単離され、且つ配列されてもよい。代替的に、ポリヌクレオチドは、ヌクレオチドシンセサイザー又はP C R技術を使用して合成してもよい。一旦得られると、ポリペプチドをコード化する配列は、原核生物及び／又は真核生物の宿主において、異種のポリヌクレオチドを複製及び発現することが可能な、組み換え型ベクターに挿入される。

【0359】

加えて、宿主微生物と互換性を持つ、レプリコン及び対照配列を含むファージベクターは、これらの宿主に関連して形質転換ベクターとして使用されてもよい。例えば、λ G E M（商標）－11などのバクテリオファージは、大腸菌L E 3 9 2などの感受性宿主細胞を形質転換するために使用され得る組み換え型ベクターを作る際に利用してもよい。

20

【0360】

T Aは、細胞内（例えば細胞質）又は細胞外（例えば分泌物）に発現されてもよい。細胞外の発現について、ベクターは、細胞の外側へのT Aの転位を可能にする分泌シグナルを含んでもよい。

【0361】

T Aをコード化するベクターのクローン化又は発現に適切な宿主細胞は、本明細書に記載される原核細胞又は真核細胞を含む。宿主細胞は真核生物でもよい。真核細胞の例は、限定されないが、ヒト胚腎臓（H E K）細胞、チャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞、菌類、酵母菌、無脊椎の細胞（例えば植物細胞と昆虫細胞）、リンパ系細胞（例えばY O、N S O、S p 2 0細胞）を含む。適切な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、S V 4 0（C O S－7）によって形質転換されるサル腎臓C V 1株；ベビーハムスター腎臓細胞（B H K）；マウスセルトリ細胞；サル腎培養細胞（C V 1）；アフリカミドリザル腎臓細胞（V E R O－7 6）；ヒト子宮頸癌細胞（H E L A）；イヌ腎臓細胞（M D C K）；パッファローラット肝細胞（B R L 3 A）；ヒト肺細胞（W 1 3 8）；ヒト肝細胞（H e p G 2）；マウス乳房腫瘍（M M T 0 6 0 5 6 2）；T R 1細胞；M R C 5細胞；及びF S 4細胞である。宿主細胞は原核細胞（例えば大腸菌）でもよい。

30

【0362】

宿主細胞は、T Aをコード化するヌクレオチドを含有するベクターにより形質転換されてもよい。形質転換した宿主細胞は、培地中で培養されてもよい。培地は、プロモーターを誘導するか、形質転換体を選択するか、又は所望の配列をコード化する遺伝子を増幅或いは発現するために、1以上の薬剤で補われてもよい。宿主細胞を形質転換させる方法は当該技術分野で既知であり、電気穿孔、塩化カルシウム、又はポリエチレングリコール／D M S Oを含んでもよい。

40

【0363】

代替的に、宿主細胞は、T Aをコード化するヌクレオチドを含有するベクターによりトランスフェクトされか、又は形質導入されてもよい。トランスフェクトされた宿主細胞又は形質導入された宿主細胞は、培地の中で培養されてもよい培地は、プロモーターを誘導するか、トランスフェクト又は形質導入した細胞を選択するか、又は所望の配列をコード

50

化する遺伝子を発現するために、1以上の薬剤で補われてもよい。

【0364】

発現されたT Aは、宿主細胞のペリプラズムに分泌され、該ペリプラズムから回収され、又は培地に輸送され得る。ペリプラズムからのタンパク質回収は、宿主細胞の破碎を含み得る。宿主細胞の破碎は、浸透圧ショック、超音波処理、又は溶解を含み得る。遠心分離又は濾過が、細胞デブリ又は全細胞を取り除くために使用されてもよい。T Aは、例えば親和性レジンクロマトグラフィによって、更に精製されてもよい。

【0365】

代替的に、培養培地に分泌されるT Aは、その中で分離されてもよい。細胞は、培養物、及び、生成されるタンパク質の更なる精製のために濾過及び濃縮される培養物の上清から除去され得る。発現されたポリペプチドは更に、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAGE)及びウェスタンブロットアッセイなどの普通に知られている方法を使用して、単離且つ同定することができる。

【0366】

T A生成は、発酵プロセスによって大量に実行されてもよい。様々な大規模な流加回分発酵手順は、組み換え型タンパク質の生産に利用可能である。大規模な発酵は、少なくとも1000リットルの容量、好ましくは1,000乃至100,000リットルの容量を有する。これらの発酵槽は、酸素と栄養素、特にグルコース(好ましくは炭素/エネルギー源)を分配するためにアジテーターインペラー(agitator impellers)を使用してもよい。小規模発酵は、容積が約100リットル以下の発酵槽における発酵を一般的に指すが、約1リットルから約100リットルまで変動する場合がある。

【0367】

発酵プロセスにおいて、タンパク質発現の誘発は典型的に、所望の密度(例えば約180-220のOD₅₅₀)に適切な条件下で細胞が成長した後(その段階では、細胞は早期の固定相に存在する)に、開始される。様々な誘発因子が、当該技術分野にて既知であり且つ本明細書に記載されるように、利用されるベクターコンストラクトに従って使用されてもよい。細胞は、誘発前のより短い期間で増殖してもよい。より長い又はより短い誘発時間が使用され得るが、細胞は通常約12-50時間で誘発される。

【0368】

本明細書に開示されるT Aの生産収量及び品質を改善するために、様々な発酵条件を改変することができる。例えば、適切なアセンブリ、及び分泌されたT Aポリペプチドのフォールディングを改善するために、Dsbタンパク質(DsbA、DsbB、DsbC、DsbD、又はDsbG)又はFkpA(ペプチジルプロリル・シス、シャペロン活性を伴うトランスアイソメラーゼ)などの、シャペロンタンパク質を過剰発現する付加的なベクターは、宿主原核細胞を同時形質転換するために使用され得る。シャペロンタンパク質は、細菌の宿主細胞において生成された異種タンパク質の適切なフォールディング及び可溶性を促進するために実証されてきた。

【0369】

発現された異種タンパク質(特に、タンパク質分解性に感受性があるもの)のタンパク質分解を最小限にするために、タンパク質分解酵素には不十分な特定の宿主株が、本開示に使用され得る。例えば、宿主細胞株は、プロテアーゼIII、OmpT、DegP、Tsp、プロテアーゼI、プロテアーゼMi、プロテアーゼV、プロテアーゼVI、及びそれらの組み合わせなどの既知の細菌プロテアーゼをコード化する遺伝子における遺伝子変異を達成するために修飾され得る。幾つかの大腸菌のプロテアーゼが不十分な菌株が利用可能である。

【0370】

当該技術分野にて既知の標準タンパク質精製法を利用することができる。以下の手順は、適切な精製手順の典型である:免疫親和性又はイオン交換カラム上の分画、エタノール沈殿、逆相HPLC、シリカ又はDEAEなどの陽イオン交換樹脂上でのクロマトグラフィ、クロマト分画、SDS-PAGE、硫酸アンモニウム沈殿法、ヒドロキシルアパタ

10

20

30

40

50

イトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動法、透析、及び親和性クロマトグラフィー、並びに、例えば Sephadex G-75 を使用するゲル濾過。

【0371】

TA は、市販で入手可能なタンパク質濃度フィルタ（例えば、Amicon 又は Millipore Pellicon（登録商標）の限外濾過ユニット）を使用して濃縮されてもよい。

【0372】

プロテアーゼ阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤カクテルは、TA のタンパク質分解を阻害するために前述の工程の何れかに含まれていてもよい。

【0373】

幾つかの場合において、TA 又はそのフラグメントは、単離後に生物学的に活性ではない場合もある。ポリペプチドを「リフォールディングする」又はその三次構造に変換する、及びジスルフィド連結を生成する様々な方法が、生物活性を回復するために使用され得る。そのような方法は、通常 7 より上の pH にまで、及び特定の濃度のカオトロープ存在下で、可溶化したポリペプチドを晒す工程を含む。カオトロープの選択は、封入体の可溶化に使用される選択に非常に類似するが、通常、カオトロープは、より低い濃度で使用され、必ずしも可溶化に使用されるカオトロープと同じではない。リフォールディング溶液／酸化溶液はまた、還元剤、又は、還元剤と、タンパク質のシステインブリッジの形成に生じさせるためにジスルフィドシャフリングを可能にする特定のレドックス電位を生成するための特定の比率にあるその酸化形態とを含む。共通して使用されたレドックス対の幾つかは、システイン／シスタミン、グルタチオン（GSH）／ジチオビス GSH、塩化第二銅、ジチオトレイトール（DTT）／ジチアン DTT、及び 2-メルカプトエタノール（bME）／di-チオ-b（ME を含む。多くの例において、助溶剤は、リフォールディングの効率を増加させるために使用され得、この目的に使用される一般の試薬は、グリセロール、様々な分子量のポリエチレングリコール、アルギニンなどを含む。バッファの選択は、リフォールディングされたペプチドの三次元構造を決定し得る。硫酸アンモニウムを含むバッファの使用は、他のタイプのバッファよりも優れた収率で、所望のリフォールディングされたペプチドを結果としてもたらし得る。

【0374】

<キット／製造品>

更なる態様として、本開示は、本開示の方法を実行するための使用を促進する様式で包装された、1 以上の化合物又は組成物を含むキットを含む。1 つの実施形態において、そのようなキットは、容器に取り付けられるラベル又は前記方法を実行する際の化合物又は組成物の使用を説明する添付文書を伴う容器に包装される、本明細書に記載の化合物又は組成物（例えば、TA のみ、又は第 2 の薬剤と組み合わせたもの）を含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジなどを含む。容器は、ガラス又はプラスチックのような様々な材料から形成されてもよい。容器は、無菌のアクセスポートを備えていてもよい（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能なストッパを有する静脈注射用溶液バッグ又はバイアルでもよい）。製品は、（a）本明細書に開示されるような mTA を含む組成物の中に含んでいる第 1 の容器；及び（b）追加の治療剤を含む組成物の中に含んでいる第 2 の容器を含んでもよい。本明細書に開示されるこの実施形態における製造品は更に、第 1 及び第 2 の組成物が特定の疾病を処置するために使用され得ることを示す添付文書を含んでもよい。代替的に又は付加的に、製品は更に、制菌性の注射用水（BWF I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液などの薬学的に許容可能なバッファを含む、第 2（又は第 3）の容器を含んでもよい。製品は更に、他のバッファ、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業上及びユーザの観点から望ましい他の材料を含んでもよい。好ましくは、化合物又は組成物は単位投与形態で包装される。キットは更に、特異的な投与経路に従って組成物を投与するのに、又はスクリーニングアッセイを実行するのに適切なデバイスを含んでもよい。好ましくは、キットは、修飾された治療剤の組成物の使用を説明するラベルを含む。

【0375】

特定の実施形態において、修飾された治療剤を含む組成物は、ヒト、ウシ、ネコ、イヌ、及びマウスなど哺乳動物への静脈内投与に適用される医薬組成物として、常法に従って処方される。典型的に、静脈内投与用組成物は、無菌の等張の水性バッファーにある溶液である。必要な場合、組成物はまた、注入の部位にて疼痛を緩和するために、可溶化剤、及びリドカインなどの局所麻酔を含んでもよい。一般的に、成分は、例えば、活性薬剤の量を示すアンプル又はサシェ (sachette) などの密封容器において凍結乾燥した粉末又は無水濃縮物として、別々に又は単位投与形態と組み合わせての何れかで供給される。組成物が点滴によって投与される場合、それは、無菌の医薬品等級の水又は塩を含む点滴ボトルにより分配され得る。組成物が注入により投与される場合、滅菌注射用蒸留水又は食塩水のアンプルは、成分が投与前に混合され得るように、提供され得る。

10

【0376】

タンパク質の異常な発現及び／又は活性に関連する疾患又は障害の処置、阻害、及び予防に効果的であり得る、本明細書に記載される組成物の量は、標準の臨床的技術によって決定され得る。加えて、インビトロのアッセイは随意に、最適な投与量の範囲を同定するのに助けるために利用されてもよい。製剤に利用される正確な用量も、投与経路、及び疾患又は障害の重症度に依存してもよく、且つ、医療従事者の判断及び各患者の状況によって決定されなければならない。効果的な用量は、インビトロの又は動物モデルの試験システムに由来する、用量－反応曲線から推定される。

20

【0377】

<定義>

下記の用語は、本明細書で使用されるように、他に示されない限り以下の意味を持つ：

【0378】

「アミノ」は $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0379】

「シアノ」又は「ニトリル」は $-CN$ ラジカルを指す。

【0380】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は $-OH$ ラジカルを指す。

【0381】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

30

【0382】

「オキシ」は $=O$ 置換基を指す。

【0383】

「オキシム」は $=N-OH$ 置換基を指す。

【0384】

「チオキシ」は $=S$ 置換基を指す。

【0385】

「アルキル」は直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指し、1乃至30の炭素原子を有し、単結合により分子の残りに付けられる。1乃至30の炭素原子の任意の数を含むアルキルが含まれる。30までの炭素原子を含むアルキルは C_1-C_{30} アルキルと称され、同様に、例えば12までの炭素原子までの炭素原子を含むアルキルは C_1-C_{12} アルキルである。他の数の炭素原子を含むアルキル（及び、本明細書に定義される他の部分）は、同様に表わされる。アルキル基は、限定されないが、 C_1-C_{30} アルキル、 C_1-C_{20} アルキル、 C_1-C_{15} アルキル、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_8 アルキル、 C_3-C_8 アルキル、及び C_4-C_8 アルキルを含む。代表的なアルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル (iso-プロピル)、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル (t-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、ビニル、アリル、プロピニルなどを含む。不飽和を含むアルキルはアルケニルとアルキニル基を含む。本明

40

50

細書に別段の定めが無い限り、アルキル基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

【0386】

「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、上記のアルキルについて記載されるように、直鎖又は分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指す。本明細書に別段の定めが無い限り、アルキレン基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

【0387】

「アルコキシ」は、 R_a が定義されるようなアルキルラジカルである式 $-OR_a$ のラジカルを指す。本明細書に別段の定めが無い限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

【0388】

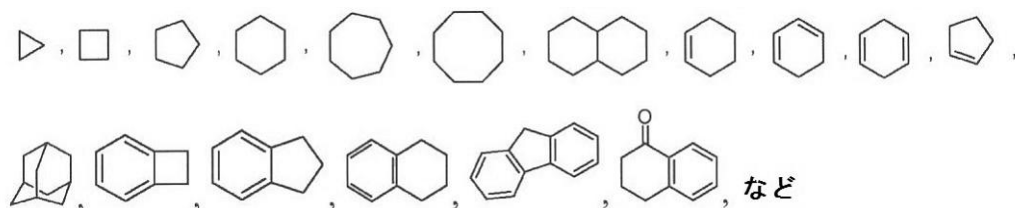
「アリール」は、水素、6乃至30の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む、炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、縮合した又は架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよい。アリール基は、限定されないが、アセアントレリン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a* *s* -インダセン、*s* -インダセン、インダン、インデン、ナフタリン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルを含む。本明細書に別段の定めがない限り、用語「アリール」又は接頭語「*ar*」（「アラルキル」などにおける）は、随意に置換したアリールラジカルを含むことを意味する。

【0389】

「シクロアルキル」又は「炭素環」は、飽和又は不飽和である、縮合又は架橋した環系を含み得る、安定した、非芳香族の、単環式又は多環式の炭素環を指す。代表的なシクロアルキル又は炭素環は、限定されないが、3乃至15の炭素原子、3乃至10の炭素原子、3乃至8の炭素原子、3乃至6の炭素原子、3乃至5の炭素原子、又は3乃至4の炭素原子を持つシクロアルキルを含む。単環式シクロアルキル又は炭素環は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。多環式シクロアルキル又は炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル (*decalinyl*)、ビスクロ [3. 3. 0] オクタン、ビスクロ [4. 3. 0] ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [3. 2. 2] ノナン、及びビスクロ [3. 3. 2] デカン、及び7, 7-ジメチル-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニルを含む。本明細書に別段の定めがない限り、シクロアルキル又は炭素環の基は、随意に置換されてもよい。シクロアルキル基の実例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

【0390】

【化34】



【0391】

「縮合した」は、既存の環構造に縮合される、本明細書に記載の任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環又はヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環又は縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子は、窒素原子と置き換えられてもよい。

【0392】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。

【0393】

「ハロアルキル」は、上記に定義されるように、1以上のハロラジカルにより置換される、上記に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどである。本明細書に別段の定めが無い限り、ハロアルキルの基は、随意に置換されてもよい。

【0394】

「ハロアルコキシ」は同様に、 R_a が定義されるようなハロアルキルラジカルである、式 $-OR_a$ のラジカルを指す。本明細書に別段の定めが無い限り、ハロアルコキシの基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

10

【0395】

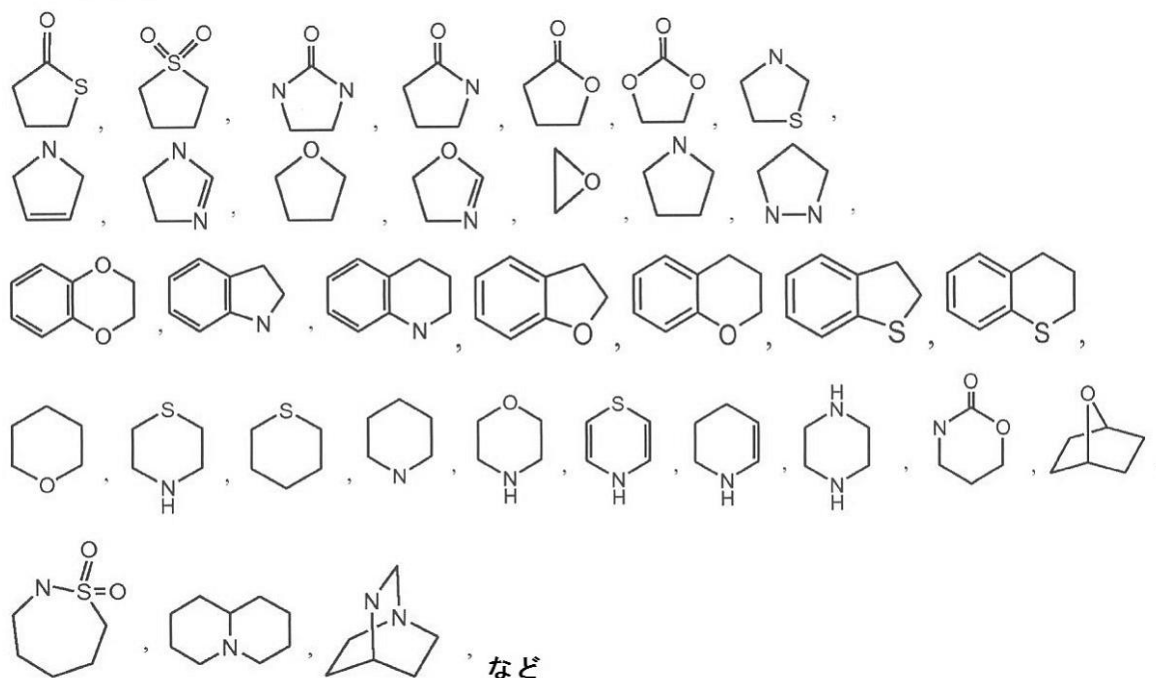
「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」又は「複素環」又は「ヘテロ環」は、2乃至23の炭素原子と、窒素、酸素、亜リン酸、及び硫黄から成る群から選択される1乃至8のヘテロ原子とを含む、安定した3乃至24員環の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合又は架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく；ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、随意に酸化されてもよく；窒素原子は随意に四級化されてもよく；及び、ヘテロシクリルラジカルは、部分的又は完全に飽和されてもよい。そのようなヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、アゼチジニル、ジオキソラニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリジニル (piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、12-クラウン-4、15-クラウン-5、18-クラウン-6、21-クラウン-7、アザー18-クラウン-6、ジアザー18-クラウン-6、アザー21-クラウン-7、及びジアザー21-クラウン-7を含む。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリル基は、随意に置換されてもよい。非芳香族ヘテロ環としても表される、ヘテロシクロアルキル基の説明的な例は、以下のものを含む。

20

30

【0396】

【化 3 5】



用語「ヘテロシクロアルキル」はまた、限定されないが、単糖類、二糖類、及びオリゴ糖を含む、炭水化物の環状形態を全て含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環の中に2乃至10の炭素を持つ。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構築する、（ヘテロ原子を含む）原子（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロシクロアルキル基は、随意に置換されてもよい。

【 0 3 9 7 】

本明細書で使用されるような用語「ヘテロアリール」は、単独で又は組み合わせで、約 5 乃至約 20 の骨格環原子を含有する随意に置換した芳香族モノラジカルを指し、ここで、1 以上の環原子は、酸素、窒素、硫黄、亜リン酸、シリコン、セレン、及びスズの中から独立して選択されたヘテロ原子であるが、これらの原子には限定されず、前記群の環は 2 つの隣接した O 又は S の原子を包含しないことを前提とする。2 以上のヘテロ原子が環の中に存在する実施形態において、2 以上のヘテロ原子は互いに同じであり得るか、又は 2 以上のヘテロ原子の幾つか又は全ては、それぞれ他のものと異なり得る。用語「ヘテロアリール」は、少なくとも 1 つのヘテロ原子を有する、随意に置換した縮合及び非縮合のヘテロアリールラジカルを含む。用語「ヘテロアリール」はまた、5 乃至約 20 の骨格環原子を有する縮合及び非縮合のヘテロアリール、同様に、5 乃至約 10 の骨格環原子を有するものも含む。ヘテロアリール基への結合は、炭素原子又はヘテロ原子を介し得る。故に、制限しない例として、イミダゾール基は、その炭素原子（イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、又はイミダゾール-5-イル）、或いはその窒素原子（イミダゾール-1-イル又はイミダゾール-3-イル）の何れかを介して親分子に付けられてもよい。同様に、ヘテロアリール基は、その炭素原子の何れか又は全て、及び／又はそのヘテロ原子の何れか又は全てを介して、更に置換されてもよい。縮合ヘテロアリールラジカルは 2 乃至 4 の縮合環を備え、そこでは、付着する環はヘテロ芳香環であり、他の個々の環は、し環式、芳香族、ヘテロ芳香族、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。単環のヘテロアリール基の制限しない例はピリジルを含み、縮合環のヘテロアリール基はベンズイミダゾリル、キノリニル、アクリジニルを含み、非縮合のビヘテロアリール基はビピリジニルを含む。ヘテロアリールの更なる例は、限定されないが、フラニル、チエニル、オキサゾリル、アクリジニル、アゼピニル、フェナジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチア

10

20

30

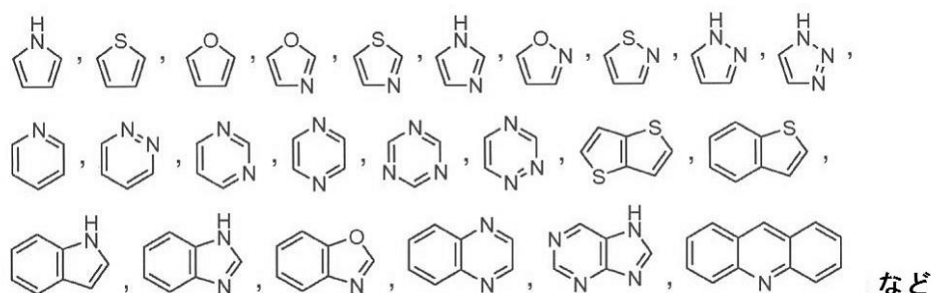
40

50

ゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラノニル、イミダゾリル、インドリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、インドリジニル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インドリジニル、イソチアゾリル、イソインドリルオキサジアゾリル、インダゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラジニル、ピラゾリル、プリニル、フタラジニル、プテリジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、トリアジニル、チアジアゾリル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、及びチオフェニルなど、並びに、例えばピリジル-N-オキシドなどのそれらのオキシドを含む。ヘテロアリール基の実例は、以下の部分を含む：

【0398】

【化36】



【0399】

上記の基は全て、置換又は非置換であってもよい。本明細書で使用されるように用語「置換した」は、上記の基（例えば、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、及び／又はヘテロアリール）の何れかが更に官能化され得ることを意味し、少なくとも1つの水素原子は非水素原子置換基への結合により置き換えられる。本明細書に別段の定めがない限り、置換基は、次のものから選択された1以上の置換基を含んでもよい：オキソ、アミノ、 $-CO_2H$ 、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、チオオキシ、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、トリアルキルアンモニウム ($-N^+R_3$)、N-オキシド、イミド、及びエナミン；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ペルフルオロアルキル又はペルフルオロアルコキシ、例えば、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシなどの基におけるシリコン原子。「置換した」はまた、1以上の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシル、及びエステル基における酸素；及び、イミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基における窒素などのヘテロ原子への高位結合（例えば、二重又は三重結合）により置き換えられる、上記の基の何れかを意味する。例えば、「置換した」は、1以上の水素原子が、 $-NH_2$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、及び $-SO_2NR_gR_h$ で置き換えられる、上記の基の何れかをを含む。前述のものにおいて、 R_g と R_h は同じ又は異なるものであり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、

ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール、及び／又はヘテロアリールアルキルである。加えて、前述の置換基の各々はまた、上記の置換基の1以上で随意に置換されてもよい。更に、上記の基の何れかは、1以上の内部の酸素、硫黄、又は窒素の原子を含むように、置換されてもよい。例えば、アルキル基は、エーテル又はポリエーテルの基を形成するために、1以上の内部酸素原子で置換されてもよい。同様に、アルキル基は、チオエーテル、ジスルフィド等を形成するために、1以上の内部硫黄原子で置換されてもよい。

【0400】

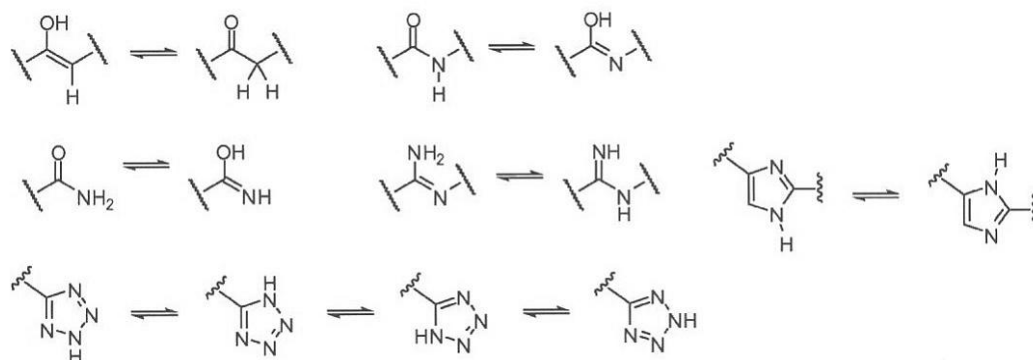
用語「随意の (optional)」又は「随意に (optionally)」は、後に記載される事象又は状況が生じる又は生じない場合があること、及び、この記載が、前記事象又は状況が生じる場合の例及び生じない場合の例を含むこと、を意図する。例えば、「随意に置換したアルキル」は、上記に定義されるように「アルキル」又は「置換したアルキル」を意味する。更に、随意に置換した基は、未置換（例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、完全に置換（例えば $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ）、モノ置換（例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、又は、完全な置換とモノ置換との間にあるレベルで置換（例えば $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFHCHF}_2$ など）されてもよい。そのような基は、立体的に非実用的及び／又は合成的に利用可能でない、任意の置換又は置換パターン（例えば、置換したアルキルは随意に置換したシクロアルキル基を含み、それは次に随意に置換したアルキル基を潜在的に無制限に含むと定義される）を導入することを意図されないことが、1以上の置換基を含有する任意の基に関して当業者に理解される。故に、記載された任意の置換基は、約1,000ダルトン、及びより典型的には、約500ダルトンまでの最大分子量を備えていると、一般的に理解されねばならない。

【0401】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本明細書に提示された化合物は、互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、単結合及び隣接した二重結合の切り換え (switch) を伴う水素原子の移動によって相互転換可能な化合物である。互変異性化が可能である配列を結合する際に、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体が考慮される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びpHを含む様々な因子に依存する。互変体の相互転換の幾つかの例は次のものを含む：

【0402】

【化37】



【0403】

本明細書に開示される化合物の「代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で使用されるように、用語「代謝した」は、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（加水分解反応、及び、酸化反応等の酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されない）の全体を指す。従って、酵素は化合物に対して特異的な構造上の変化を生成し得る。例えば、チトクロームP450は、様々な酸化反応及び還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラー

ゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフィド
リル基への、活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝についての更に詳しい情報
は、「The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw Hill (1996)」から
得てもよい。本明細書に開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主か
ら採取した組織サンプルの解析により、又は、肝細胞を用いた化合物のインビトロでのイ
ンキュベーション及びその結果生じる化合物の解析の何れかによって、同定され得る。両
方の方法は、当該技術分野で周知である。幾つ化合物の代謝物は、酸化プロセスによって
形成され、対応するヒドロキシ含有化合物に相当してもよい。化合物は、1以上の薬理学
的に活性な代謝物に代謝されてもよい。

10

【0404】

本明細書で使用されるように、ペプチドの「誘導体」は、限定されないが、脂質付着（
1以上のアミノ酸残基の置換、又はL-アミノ酸vs D-アミノ酸の置換）を可能にする
修飾されたペプチド、そのペプチドのフラグメント、1以上の付加的なアミノ酸を備えた
アナログ、複合体、及び／又は凝集体を指す。ペプチドの誘導体は、ペプチドに対して少
なくとも50%の同族性を有する同族体でもよい。ペプチドの誘導体は、ペプチドに対し
て少なくとも60%の同族性を有する同族体でもよい。ペプチドの誘導体は、ペプチドに
対して少なくとも70%の同族性を有する同族体でもよい。ペプチドの誘導体は、ペプチ
ドに対して少なくとも80%の同族性を有する同族体でもよい。ペプチドの誘導体は、ペ
プチドに対して少なくとも90%の同族性を有する同族体でもよい。

20

【0405】

「処置すること (treating)」、「処置 (treatment)」、或いは「
処置する (treat)」、又は「緩和すること (alleviating)」、或いは「
緩和する (alleviate)」は、次のものを指す場合がある：1) 診断された病理
学的疾病又は障害の症状を治癒し、遅延し、和らげ、及び／又はその進行を止める、治療
手段；及び／又は、2) 標的とされた病理学的疾病又は障害の進行を予防する及び／又は
遅くする、予防手段 (prophylactic or preventative measures)。故に、処置を必要とする人は、既に障害を持つ人；障害を持つ傾向の
ある人；及び、障害が予防されるべき人を含む。

【0406】

「アミノ酸」は、自然発生及び合成のアミノ酸を指し、同様に、自然発生のアミノ酸と
同じように機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸模倣体も指す。自然発生のアミノ酸は
、後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、ガンマーカルボキシグルタマ
ート、及びO-フォスホセリンと同様に、遺伝コードによってコード化されたものである。
アミノ酸アナログは、自然発生のアミノ酸、例えば、水素、カルボキシル基、アミノ
基、及びR基（例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニ
ンメチルスルホニウム）に結合する、アルファ炭素と同じ基礎的な化学構造を有する化合
物を指す。前記アナログは、修飾されたR基（例えば、ノルロイシン）又は修飾されたペ
プチドバックボーンを有するが、自然発生のアミノ酸と同じ基礎的な化学構造を保持する
ことができる。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なるが、自然発生
のアミノ酸と同様に機能する構造を有する、化学化合物を指す。

30

40

【0407】

本明細書で使用されるように、用語「治療剤」又は「ペプチド治療剤」は、別のタンパ
ク質、ペプチド、細胞、又は組織の活性を調節する、タンパク質又はペプチドを指す。活
性の調節は、タンパク質、ペプチド、細胞、又は組織の活性又は発現の増加、減少、刺激
、又は予防を含み得る。治療剤は、疾患又は障害の病因に関係するタンパク質又はペプチ
ドの活性を調節し得る。例示的なTAは、ホルモン、キナーゼ、受容体、リガンド、増殖
因子、調節タンパク質、代謝タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン
、ホスファターゼ、抗体、又はそれらの任意の組み合わせの少なくとも一部を含み得るが
、これらに限定されない。

50

【0408】

「障害」又は「疾患」は、本明細書に開示される物質／分子（例えば、本明細書に開示されるようなmTA）又は方法による処置から利益を得る、状態を指す。これは、哺乳動物を問題となっている障害にかける病理学的状態を含む、慢性及び急性の障害又は疾患を含む。

【0409】

「処置」は、処置されている個体又は細胞の自然経過を変更しようとする試みにおける臨床的介入を指し、予防処置のため又は臨床病理学の間の何れかで実行され得る。望ましい治療効果は、疾患の発生又は再発の予防、症状の緩和、疾患の直接又は間接的な病理学的影響の減少、転移の予防、疾患進行の速度の減少、病状の回復又は軽減、及び緩和又は改善した予後を含む。

10

【0410】

処置の目的のための「哺乳動物」は、ヒト、げっ歯類（例えば、マウス及びラット）、並びにサル；家畜（domestic and farm animals）；及び、イヌ、ネコ、畜牛、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ等の、動物園、スポーツ、研究所、又はペット用の動物を含む、哺乳動物として分類される任意の動物を指す。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒト、げっ歯類、又はサルから選択される。

【0411】

「薬学的に許容可能な」は、連邦政府又は州政府の規制機関によって承認されるもの或いは承認可能なもの、或いは、米国の薬局方、又はヒトを含む動物に使用するための他の一般に認識される薬局方に列挙されるものを指す。

20

【0412】

「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能であり、且つ親化合物の所望の薬理活性を持つ、化合物の塩を指す。

【0413】

「薬学的に許容可能な賦形剤、担体、又はアジュバント」は、本開示の少なくとも1つの抗体と共に、被験体に投与することが出来る賦形剤、担体、又はアジュバントを指し、それは、その薬理活性を破壊せず、治療用の量の化合物を送達するのに十分な用量で投与された時に無毒である。

【0414】

「薬学的に許容可能なビヒクル」は、本開示の少なくとも1つの抗体と共に投与される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は担体を指す

30

【0415】

用語「修飾された治療剤」、「mTA」、「脂質複合体」、及び「LC」は、互換的に使用してもよい。これらの用語は、半減期延長部分に付けられた治療剤（TA）を指すこともある。

【実施例】

【0416】

実施例1：変異S26CとS29Cを備えたCBD融合として、鎖Bと鎖Aの間にリンカーを備えた、組み換え型リラキシン2の構築と発現。

40

【0417】

この実験の目的は、鎖Bと鎖Aの間に、GGGRGGRリンカー、変異S26CとS29Cを備えた組み換え型リラキシン2を構築及び発現させることであった。

【0418】

<材料>

この実験に使用される材料は、次のものを含む：

【0419】

pVB008リラキシン2 リンカー 直鎖状

【0420】

pVB008リラキシン2 リンカー 直鎖状 S26C

50

【0421】

pVB008リラキシシ2 リンカー 直鎖状 S29C

【0422】

表6に開示されるようなSEQ ID NOs: 38-46のオリゴ貯蔵溶液100 μM。

【0423】

図4は、pVB008リラキシシ2リンカー・ベクターの概略図を表す。

【0424】

<工程1. PCRの構築—リラキシシ・フラグメントの増幅>

リラキシシ・フラグメントの野生型を生じさせるためのPCR反応、又はS26C又はS29Cの変異とのPCR反応を、以下のように調製した： 10

【0425】

【表1】

試薬	反応 1 (μl)	反応 2 (μl)	反応 3 (μl)	反応 4 (μl)
オリゴ混合物	1	2	4	8
5x バッファー	20	20	20	20
10mM dNTP	4	4	4	4
1つの Taq	1	1	1	1
H ₂ O	74	73	61	67

20

【0426】

<工程2. PCRプログラム>

リラキシシ2フラグメント（野生型、S26C及びS29C）を、以下のPCRプログラムを行なうことにより増幅した：

【0427】

94℃—2Min、その後94℃—15Sec、42℃—30Sec、及び68℃—15Secの20のサイクル。 30

【0428】

リラキシシ—2フラグメントのPCR生成物を、0.8%のアガロースゲルの上で泳動した。図5に示されるように、レーン1、6、及び11は100bpのラダーを含有し、レーン2—5はそれぞれ、S26Cオリゴ混合物を含む工程1の反応1—4反応を含有し、レーン7—10はそれぞれ、S29Cオリゴ混合物を含む工程の1反応1—4反応を含有する。

【0429】

<工程3. リラキシシ2リンカーの増幅>

リラキシシ2リンカーを生じさせるPCR反応を、以下のように調製した：

【0430】

40

【表 2】

試薬	反応 1 (μl)	反応 2 (μl)	反応 3 (μl)
組み立てた混合物	1	2	4
5x バッファー	20	20	20
10mM dNTP	4	4	4
10μM プライマー 混合物	4	4	4
1 つの Taq	1	1	1
H ₂ O	70	69	67

10

【0431】

10 μM の Primer mix は、リラキシン 2 フォワードプライマー（(#60) に関する pVB008 リラキシン 2 Amp : AATCTGTATTTCCAGGGATCCGGTGGTGA=SEQ ID NO: 64）、及びリラキシン 2 リバースプライマー（リラキシン 2 リンカー Amp rev (#211) TGGCTAAGCTTTAGCAGAAACGAGCCAGAGAACGTTTGGTGCACCAACGTGGC=SEQ ID NO: 65）を含んでいた。工程 2 からの PCR 増幅した反応 1 の混合物を、組み立てた混合物に使用した。

20

【0432】

リラキシン 2 リンカーを、以下の PCR プログラムを行なうことにより増幅した：94 °C-2 Min、その後 94 °C-15 Sec、52 °C-15 Sec、及び 68 °C-60 Sec の 25 のサイクル。

【0433】

リラキシン 2 リンカー増幅の PCR 生成物を、0.8 % のアガロースゲルの上で泳動した。図 6 に示されるように、レーン 1 は 100 のラダーを含有し、レーン 2 は S29C を含む工程 3 の反応 1 を含有し、レーン 3 は S29C を含む工程 3 の反応 2 を含有し、及びレーン 4 は S29C を含む工程 3 の反応 3 を含有する。

30

【0434】

<工程 4. ベクター pVB008 と pAC145 の消化 (Digestion)>

ベクター pVB008 と pAC145 の制限消化を、リラキシン 2 リンカー PCR 生成物の挿入のためにベクターを調製するために、実行した。制限消化を以下のように調製した：

20 μl pVB008 / pAC045
10 μl 10×バッファー #4
2 μl HindIII-HF
2 μl BamHI-HF
66 μl H₂O

40

【0435】

制限消化反応を、37 °C で 1 時間インキュベートした。

【0436】

<工程 5. 挿入物の消化>

リラキシン 2 リンカー PCR 生成物（野生型、S26C 及び S29C）の制限消化を、pVB008 と pAC145 のベクターへの挿入のために PCR 生成物を調製するために、実行した。制限消化を以下のように調製した：

20 μl 完全長フラグメント

50

10 μ l 10×バッファー #4
2 μ l HindIII-HF
2 μ l BamHI-HF
66 μ l H₂O

制限消化反応を、37℃で1時間インキュベートした。

【0437】

<工程6. ゲル精製>

pVB008で消化したベクター、pAC145で消化したベクター、及びリラキシン2リンカー挿入物を、アガロースゲルの上で泳動した。図7に示されるように、レーン1は1kbのラダーを含有し、レーン2は消化されたpVB008ベクターを含有し、レーン3は消化されたpAC145ベクターを含有し、レーン4は100bpのラダーを含有し、レーン5はリラキシン2リンカー挿入物を含有し、レーン6はリラキシン2 S26C-リンカー挿入物を含有し、及びレーン7はリラキシン2 S29Cリンカー挿入物を含有する。消化されたベクターとリラキシン2 PCR生成物は、製造業者の指示に基づき精製されたゲルであった (NucleoSpin Gel及びPCR Cleanup Macherey-Nagel)。

10

【0438】

<工程7. ライゲーション／形質転換>

ゲル精製され、消化されたベクター (ベクター dg) と消化されたPCR生成物 (リラキシン-2 直線 dg (挿入物)) を、以下のライゲーション反応によってライゲートした：

20

5 μ l ベクター dg
1 μ l リラキシン-2 直鎖状 dg (挿入物)
2 μ l 10×バッファー
1 μ l T4 DNAリガーゼ
11 μ l H₂O

【0439】

ライゲーション反応を室温 (RT) で1時間インキュベートした。

【0440】

その後、ライゲートされた生成物を使用してNEB turbo Competent細胞を形質転換させ、2 μ lのライゲーション反応をプロトコルに従ってNEB turbo Competent細胞に形質転換した。形質転換細胞をLB/Kanプレート上に蒔いた。

30

【0441】

5つのコロニーを取り上げ、5mlのLB+Kanの中で播種した。細胞を37℃で6時間増殖させた。

【0442】

<工程8. 配列決定のためのDNAの調製>

DNAを、プロトコルに従ってNucleoSpin DNA Mini Prep Macherey-Nagelを使用して、1.5mlの5つの培養物の各々から調製した。DNAの配列決定を行い、pVB008とpAC145ベクターへのリラキシン2の挿入を確認した。

40

【0443】

<工程9. リラキシンペプチドの発現と精製>

リラキシン又は修飾されたリラキシンペプチドを、そのようなペプチドをコード化するヌクレオチドベクターによる遊離スタイル (free style) のHEK293細胞の一時的な形質移入を介して発現した。発現されたペプチドを培養培地に分泌し、形質移入の48時間後及び96時間後に採取した。融合タンパク質を、タンパク質A/Gクロマトグラフィー (Thermo Fisher Scientific, IL) によって精製し、SDS-PAGEゲルにより分析した。図8は、リラキシンとリラキシン変異体

50

のSDS-PAGEゲルを示す。図8に示されるように、レーン1と17はタンパク質標準を示し；レーン2-6はそれぞれ、pCAC0095溶解物、Wash1、Wash2、Wash4、及び封入体を示し；レーン7-11はそれぞれ、pCAC0096溶解物、Wash1、Wash2、Wash4、及び封入体を示し；及び、レーン12-16は、pCAC0097溶解物、Wash1、Wash2、Wash4、及び封入体を示す。PCAC0095は、GGGRGGリンカーとN末端8xHisを備えた野生型リラキシンを表わす。PCAC0096は、GGGRGGリンカーとN末端8xHisを備えたS26Cリラキシンを表わす。PCAC0097は、GGGRGGリンカーとN末端8xHisを備えたS29Cリラキシンを表わす。図9に示されるように、レーン1と6はタンパク質標準を示し；レーン2-5はそれぞれ、pCAC002 Load、通過画分、Wash、及びBeadsを示す。PCA002は、N末端においてCBDタグを備えた野生型リラキシンを表す。

10

【0444】

実施例2：リラキシンペプチドの生物活性の測定

【0445】

リラキシン2は、ロイシンリッチ反復を含有するGPCR（即ち、LGR7（RFXR1））を通して信号を伝達する。野生型リラキシンペプチドの生物活性を、組み換え型LGR7を安定して発現するHEK293T細胞におけるアデニル酸シクラーゼ活性の刺激に基づいて、判定した。細胞を発現する安定したLGR7を、200ng/mlのZeoцин（Invitrogen）で補われたダルベッコの修飾されたイーグル培地／F-12培地の中に維持した。環式AMP反応的要素により駆動されるルシフェラーゼ（CRE-Luc）レポーターラインは、CRE-Lucレンチウイルス（Qiagen）を備えたHEK293T細胞を発現するこれらLGR7のレンチウイルス形質導入によって生じさせられ、2週間、ピューロマイシン（2μg/mL）と共に選択された。レポーター遺伝子アッセイを使用して、リラキシンによるcAMPレベルとLGR7活性化を検出した。

20

【0446】

アッセイの詳細：LGR7とCRE-Lucを発現するHEK293T細胞を、384ウェルの固形底面白色プレート（solid bottom white plates）の中に10%のFBSを含有する、50μLのダルベッコの修飾されたイーグルの培地／F-12培地の中で、1つのウェルにつき 5×10^3 の密度で蒔く。細胞を37℃で一晩、予めインキュベートしておく。異なる濃度のリラキシンペプチド（0.01nM乃至1000nM）を3回加え、18時間インキュベートして、ルシフェラーゼ活性を10μLのBright Glo（Promega）を加えることにより検出した。ルミネセンスをEnvision（Perkin Elmer）に記録した。非線形の曲線適合後にEC₅₀を計算する（リラキシンH2の用量応答曲線については図3を参照）。選択したデータを表2と3に示す。

30

【0447】

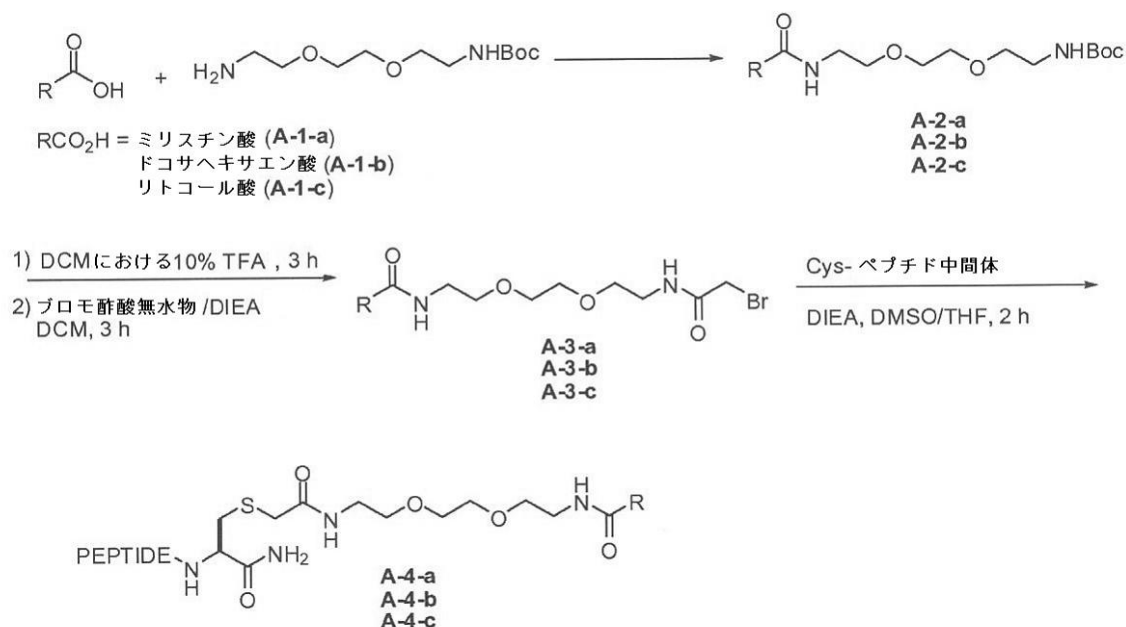
実施例3：ペグ化された脂質（アミド結合）を接合したリラキシンの合成（模式図A）

【0448】

40

【化 3 8】

模式図 A



10

20

【0449】

tert-ブチル(2-(2-(2-テトラデカンアミドエトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(A-2-a)。

【0450】

N-t-Boc-アミド-dPEG3-アミン(0.5 g、2.0 mmol)を、10 mlの乾燥DMFにおけるミリスチン酸(0.46 g、2.0 mmol)の溶液に加え、そしてHATU(0.8 g、2.1 mmol)とDIEA(0.45 mL、2.4 mmol)を加えた。混合物を6時間、RTで攪拌し、溶媒を真空下で除去した。粗製材料をEtOAcに溶解し、冷たい1%のHCl、飽和NaHCO₃、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製材料を、ヘキサン中で勾配25-50%のEtOAcを伴うシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として0.83 gの所望の化合物(収率90%)を得た。m/z (ESI+) 459.6 (M+H)。

30

【0451】

tert-ブチル(2-(2-(2-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(A-2-b)。

【0452】

乾燥DMF(5 mL)における、N-t-Boc-アミド-dPEG3-アミン(0.25 g、1.0 mmol)、ドコサヘキサエン酸(0.33 g、1.0 mmol)、HATU(0.41 g、1.1 mmol)、及びDIEA(0.22 mL、1.2 mmol)を使用する、A-2-aのための手順として同様の条件を使用して、表題化合物を調製した。収率68%、茶色の油。¹H NMR(500 MHz; CDCl₃): δ 0.97 (t, J=6.0 Hz, 3H)、1.44 (s, 9H)、2.07 (t, J=5.0 Hz, 2H)、2.25 (J=5.0 Hz, 2H)、2.41 (dd, J=5.0, 6.5 Hz, 2H)、2.79-2.87 (m, 10H)、3.32 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.45 (dd, J=5.0, 6.0 Hz, 2H)、3.55 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.59-3.62 (m, 4H)、4.97 (s, 1H)、5.30-5.42 (m, 12H)、6.03 (s, 1H); m/z (ESI+) 459.6 (M+H)。

40

【0453】

50

tert-ブチル(2-(2-(2-((R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ペンタンアミド)エトキシ)エトキシエチル)カルバメート(A-2-c)。

【0454】

N-t-Boc-アミド-dPEG3-アミン(0.14g、0.55mmol)を、5mlの乾燥DMFにおけるNHS-活性化リトコール酸エステル(0.24g、0.5mmol)の溶液に加え、そして、DIEA(0.18mL、1.0mmol)を加えた。混合物を16時間、RTで攪拌し、溶媒を真空中で除去した。粗製材料をDCMに溶解し、冷たい1%のHCl、飽和NaHCO₃、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製材料を、DCM中で勾配1-5%のメタノールを伴うシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として0.48gの所望の化合物(収率80%)を得た。¹H NMR(500MHz; CDCl₃): δ0.62(s, 3H)、0.90-2.25(m, 30H)、3.31(s, 2H)、3.43-3.46(s, 2H)、3.52-3.56(m, 4H)、3.59-3.60(m, 6H)、4.94(s, 1H)、6.05(s, 1H); m/z(E SI+) 628.6(M+H)。m/z(E SI+) 607.5(M+H)。

10

【0455】

N-(2-(2-(2-(2-ブロモアセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)テトラデカンアミド(A-3-a)

20

【0456】

TFA(2ml、26mmol)を、10mlのDCMにおけるA-2-a(0.46g、1mmol)の溶液に加え、混合物をRTで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製材料を凍結乾燥して、無色の油を得て、それを10mlのDCMに溶解した。プロモ酢酸無水物(0.31g、1.2mmol)を加え、そしてDIEA(0.52ml、2.5mmol)を加えて、混合物をRTで3時間攪拌した。反応混合物をDCMとEtOAcで抽出し、1%のHCl、飽和NaHCO₃、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製材料を、5%のメタノールを備える石油エーテル中で勾配20-50%のEtOAcを伴うシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として0.37gの所望の化合物(2工程にわたる組み合わせた収率、78%)を得た。¹H NMR(500MHz; CDCl₃): δ0.88(t, J=6.5Hz, 3H)、1.25-1.32(m, 20H)、1.62(t, J=7.5Hz, 2H)、2.18(t, J=8.0Hz, 2H)、3.47(dd, J=5.0、10.0Hz, 2H)、3.50(dd, J=5.0、10.0Hz, 2H)、3.56-3.58(m, 2H)、3.59-3.62(m, 2H)、3.63(d, J=5.5Hz, 5H)、3.88(s, 2H)、5.92-5.93(m, 1H)、6.94(s, 1H); 7.04-7.17(m, 1H); ¹³C NMR(100MHz; CDCl₃): δ14.55、23.12、26.20、29.76、29.79、29.95、30.06、30.08、30.09、30.11、32.35、37.23、69.84、70.46、70.83(2)、166.06、173.84; m/z(E SI+) 480.6(M+H)。

30

40

【0457】

(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-N-(2-(2-(2-(2-ブロモアセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミド(A-3-b)。

【0458】

A-3-aのための手順として同様の条件を使用して、表題化合物を調製した。収率67%、茶色の油。¹H NMR(500MHz; CDCl₃): δ0.96(t, J=5.0Hz, 3H)、2.07(q, J=7.6Hz, 2H)、2.23(J=7.2Hz, 2H)、2.40(dd, J=7.2、13.8Hz, 2H)、2.79-2.84(

50

m、10H)、3.44-3.51 (m、4H)、3.55-3.62 (m、4H)、3.63 (s、4H)、3.88 (s、2H)、5.78-5.42 (m、12H)、5.94 (s、1H)、6.92 (s、1H); m/z (ESI+) 559.8 (M+H)。

【0459】

(R)-N-(2-(2-(2-(2-ブロモアセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ペンタンアミド(A-3-c)。

【0460】

A-2-aの代わりにA-2-cを使用し、A-3-aのための手順として同様の条件を使用して、表題化合物を調製した。収率87%。白色固形物。¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 0.83 (t、J=4.0 Hz、3H)、0.85-0.94 (m、6H)、1.00-1.91 (m、28H)、3.41-3.64 (m、12H)、3.85-3.88 (m、2H)、4.86-4.94 (m、1H)、6.05 (t、J=7.2 Hz、1H)、7.04 (s、1H); m/z (ESI+) 628.6 (M+H)。

【0461】

脂肪酸又は胆汁酸で誘導されたペプチドの合成(A-4-a、A-4-b、又はA-4-c)。

【0462】

システインペプチド中間体(1等量)をDMSOに溶解し、THFに溶解したA-3-a、A-3-b、又はA-3-c(2等量)の何れか1つと反応させ、その後、DIEA(3容量%)を加える。反応の完了をHPLC-MSによって評価する。TFAを加えることにより反応物をクエンチして最終pHを4とし、溶出剤(A)水中の0.05%のTFA、及び(B)アセトニトリル中の0.05%のTFAを使用し、そして溶出剤(B)の勾配が10%(1min)40-55%(10min)、流速80ml/minである、分取逆相HPLCにより直接精製した。精製されたペプチドを凍結乾燥し、構造と純度を分析HPLCとエレクトロスプレー質量分析法によって確認する。

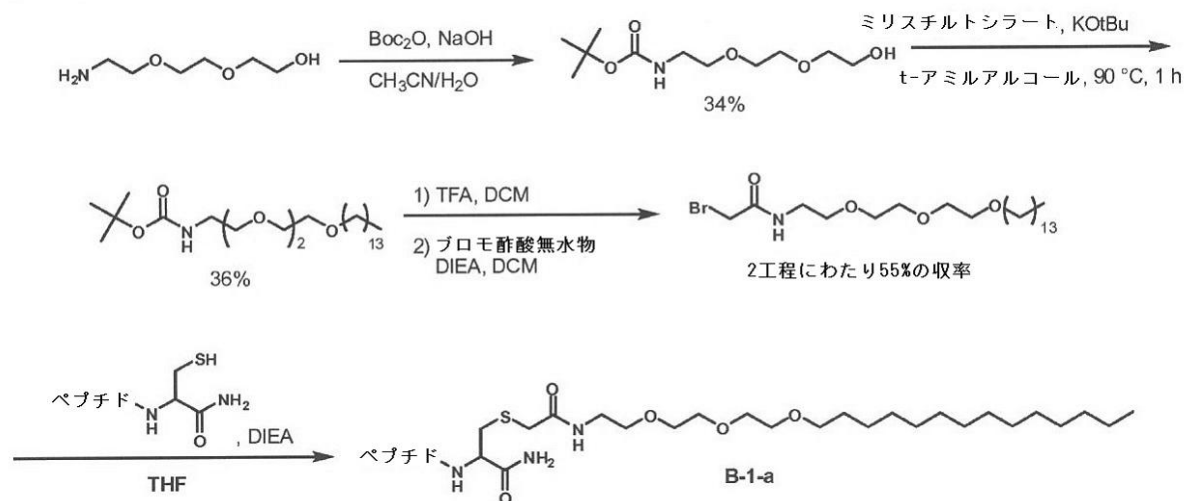
【0463】

実施例4: ペグ化された脂質(エーテル結合)を結合したリラキシンの合成(模式図B-1とB-2)

【0464】

【化39】

模式図B-1



【0465】

4.8 mLのアセトニトリル/水(6:1)における2-(2-(2-アミノエトキシ

10

20

30

40

50

）エトキシ）エタノール（100mg、0.671mmol、89μL）の溶液を、ジ-tert-ブチルジカーボネート（151mg、0.691mmol）、その後0.5mLの1N NaOH（aq）で処理した。RTで45分間攪拌した後、有機溶媒を真空中で取り除き、残留物を飽和NH₄Cl（aq）に溶解し、所望のカルバメートをEtOAcで抽出した。EtOAcの除去により、無色の油として57mg（34%の収率）のtert-ブチル2-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチルカルバメートを得た。

【0466】

1. 4mLのt-アミルアルコールにおけるtert-ブチル2-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチルカルバメート（68.5mg、0.275mmol）とミリスチルトシラート（101mg、0.275mmol）の溶液を、カリウムtert-ブトキシド（61.6mg、0.550mmol）とヨウ化カリウム（4.6mg、0.028mmol）で処理した。90℃で2時間加熱した後、反応物をrtに冷却し、飽和NH₄Cl（aq）でクエンチし、そしてEtOAcで抽出して、Na₂SO₄で乾燥した。濃縮、及び、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーを介した後の精製により、無色の油として44mg（36%の収率）のtert-ブチル2-（2-（2-（テトラデシルオキシ）エトキシ）エトキシ）エチルカルバメートを得た。

10

【0467】

1. 2mLのDCMにおけるtert-ブチル2-（2-（2-（テトラデシルオキシ）エトキシ）エトキシ）エチルカルバメート（26mg、0.058mmol）の溶液を、0.29mLのトリフルオロ酢酸で処理した。rtで50分間攪拌した後、混合物を濃縮し、2mLのDCMに再溶解した。この溶液の1mLのアリコートを用いた別のバイアルに入れ、それを0℃に冷却し、その後、プロモ酢酸無水物（10.3mg、0.040mmol）とDIEA（11μL、0.063mmol）を充填した（charged with）。rtで12時間攪拌した後、フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して反応混合物を精製して、オフホワイト固形物として7.5mg（2工程にわたり55%の収率）の2-ブロモ-N-（2-（2-（2-（テトラデシルオキシ）エトキシ）エトキシ）-エチル）アセトアミドを得た。

20

【0468】

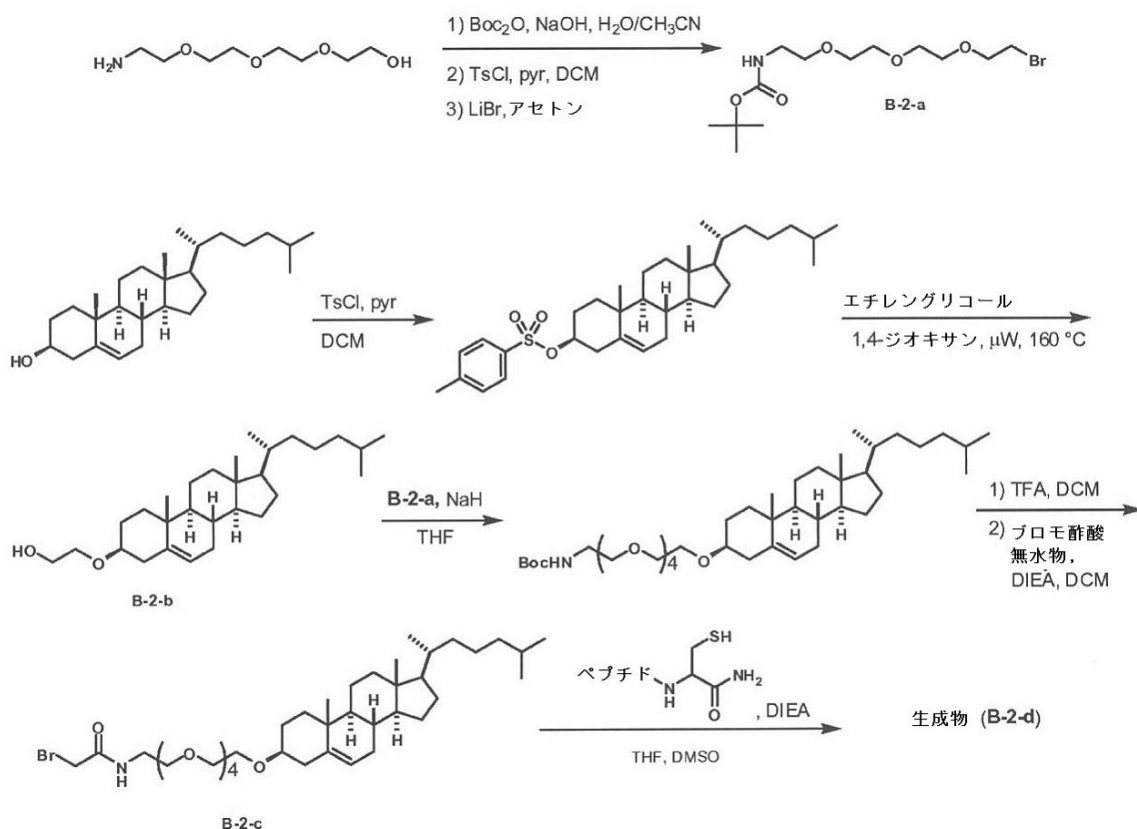
DMSO（4mM）におけるシステインペプチド中間体（1等量）の溶液を、THF（5.4mM）とDIEA（114等量）における2-ブロモ-N-（2-（2-（2-（テトラデシルオキシ）エトキシ）エトキシ）-エチル）アセトアミド（2.1等量）で処理する。反応の完了後、反応混合物を分取逆相HPLCにより精製して、脂質複合体（B-1-a）を得る。

30

【0469】

【化 4 0】

模式図 B-2



【0 4 7 0】

tert-ブチル 2-(2-(2-(2-ブロモエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルカルバメート (B-2-a)。

【0 4 7 1】

15 mL のアセトニトリル/水 (6:1) における 2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタノール (400 mg, 2.07 mmol, 0.33 mL) の溶液を、ジ-tert-ブチルジカーボネート (603 mg, 2.77 mmol)、その後 2.8 mL の 1N NaOH (aq) で処理した。RT で 45 分間攪拌した後、有機溶媒を真空中で取り除き、残留物を飽和 NH_4Cl (aq) に溶解し、所望のカルバメートを EtOAc で抽出した。 EtOAc の除去により、無色の油として粗製のカルバメートを得た。

【0 4 7 2】

この油を DCM に溶解し、p-トルエンスルホン塩化物 (1.18 g, 6.21 mmol) とピリジン (0.84 mL, 10.4 mmol) で処理した。40 °C で 12 時間攪拌した後、混合物を DCM で希釈し、1N HCl (2 × 10 mL)、 H_2O (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄し、その後 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、無色の油として 330 mg (2 工程にわたり 36 % の収率) のトシラートを得た。

【0 4 7 3】

3.1 mL の無水アセトンにおけるトシラート (203 mg, 0.453 mmol) の溶液を、 LiBr (385 mg, 4.53 mmol) で処理した。60 °C で 8 時間攪拌した後、溶媒を取り除き、結果として生じる残留物を EtOAc に溶解した。有機混合物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、無色の油として 126 mg (78 % の収率) の表題化合物を得た。

【0 4 7 4】

2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-(6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルオキシ)エタノール(B-2-b)。

【0475】

4 mLのDCMにおけるコレステロール(1.50 g、3.89 mmol)の溶液を、p-トルエンスルホン塩化物(1.49 g、7.78 mmol)、ピリジン(4 mL)、及びDMA P(94.9 mg、0.780 mmol)で処理した。RTで12時間攪拌した後、混合物をDCMで希釈し、1N HCl(2×5 mL)、H₂O(5 mL)、及びブライン(5 mL)で洗浄し、その後Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。クロロホルムとメタノールからの再結晶により、白色固形物として1.66 g(79%の収率)のトシラート中間体を得た。

10

【0476】

7.7 mLの1, 4-ジオキサンにおけるトシラート中間体(500 mg、0.926 mmol)を充填したマイクロウェーブバイアルを、2.6 mLのエチレングリコールで処理した。10分間のマイクロ波照射により160℃に加熱した後、溶媒を取り除き、残留物をクロロホルムに溶解し、飽和NaHCO₃(5 mL)、H₂O(5 mL)、及びブライン(5 mL)で洗浄し、その後、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。シリカゲルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる粗製材料の精製により、白色固形物として270 mg(68%の収率)の表題化合物を得た。

20

【0477】

2-ブロモ-N-((14-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-(6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルオキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル)アセトアミド(B-2-c)。

【0478】

2.5 mLのTHFにおけるB-2-b(219 mg、0.509 mmol)の溶液を、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散、20.4 mg、0.509 mmol)で処理し、30分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、2.5 mLのTHFにおけるB-2-a(139 mg、0.392 mmol)で処理した。40℃で6時間加熱した後、反応物を飽和NH₄Cl(aq)でクエンチし、EtOAcで抽出した。シリカゲルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる粗製材料の精製により、無色の油として101 mg(36%の収率)のエーテル中間体を得た。

30

【0479】

2.1 mLのDCMにおけるエーテル中間体(74 mg、0.105 mmol)の溶液を、0.53 mLのTFAで処理した。rtで40分間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、10 mLのDCMに溶解した。この溶液の4 mLのアリコートを用いた別のバイアルに入れ、1 mLの容量に濃縮し、0℃に冷却し、ブromo酢酸無水物(13.6 mg、0.053 mmol)とDIEA(15 µL、0.088 mmol)を充填した。RTで12時間攪拌した後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、無色の油として12.6 mg(2工程にわたり41%)の表題化合物を得た。

40

【0480】

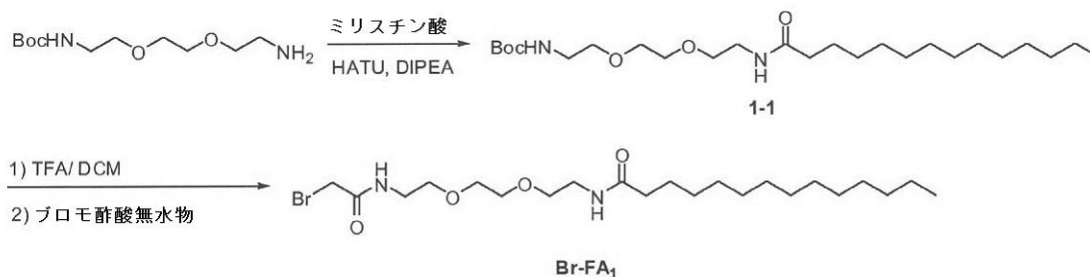
脂質複合体B-2-dを、実施例4、模式図B-1の脂質複合体B-1-aとして同様の方法で調製する。

【0481】

実施例5: Br-FA₁の調製。

【0482】

【化 4 1】



【0483】

10

工程A. tert-ブチル(2-(2-(2-テトラデカンアミドエトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(1-1)。

【0484】

ミリスチン酸(0.46g、2mmol)を5mLのDMFに溶解した。HATU(0.8g、2.1mmol)とDIPEA(0.4mL、2.2mmol)を加え、そしてBoc-NH-PEG2-COOH(0.5g、2mmol)を加えた。その後、反応混合物を6時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物をEtOAc(3×15mL)で抽出した。有機質層を、飽和NaHCO₃、冷却HCl(1M)、そしてブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、90%の生成物の収率において白色固形物として0.81gの所望の化合物を得た。ESI-MS: calcd MW 458.4; found 459.6 [M+1]⁺。

20

【0485】

工程B. N-(2-(2-(2-(2-ブロモアセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)テトラデカンアミド(Br-FA₁)

【0486】

DCM(10mL)における1-1(0.23g、0.5mmol)の溶液を2時間、TFA(2mL)で処理した。混合物を濃縮し、その後、0℃で10mLのDCMにおいて、ブロモ酢酸無水物(0.14g、0.55mmol)、DIPEA(0.17mL、1mmol)を加えた。その後、反応混合物を2時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物をEtOAc(3×15mL)で抽出した。有機質層を、飽和NaHCO₃、冷却HCl(1M)、そしてブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、83%の生成物の収率において白色固形物として0.2gの表題化合物を得た。ESI-MS: calcd MW 479.5; found 480.4 [M+1]⁺。

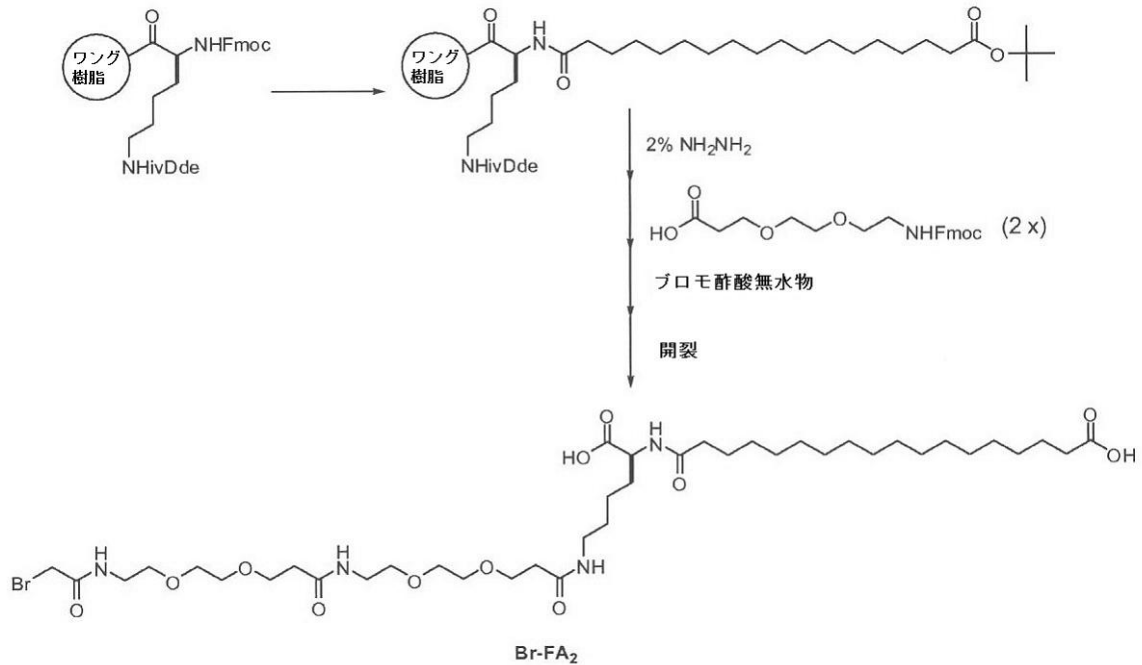
30

【0487】

実施例6: Br-FA₂の固相合成。

【0488】

【化 4 2】



【0489】

Fmoc-Lys(ivDde)-OH (60 mg、100 μ mol) を、5 mL の DMF においてアミノ酸、樹脂、及び DIPEA (70 μ L、400 μ mol) を混合することにより、2-クロロトリチル塩化物樹脂 (Novabiochem) (100 mg、80 μ mol) に付けて、30 分間攪拌した。その後、樹脂を DMF (3 $\times$)、そして DCM (3 $\times$) で洗浄し、CH₃OH/DCM/DIPEA (8:1:1) で10分間処理して、未反応のトリチルクロライド部位をキャッピングし (cap)、真空下で乾燥して、デシケーターに保管した。

【0490】

この樹脂 (50 mg、40 μ mol) に、DMF (20%、5 mL) においてピペリジンを加えた。混合物を1分振り混ぜ、排出した。更に5 mL の20%ピペリジンを加え、この時、混合物を15分間振り混ぜた。正のニンヒドリン試験を観察した。その後、上述のように樹脂を洗浄した。

【0491】

その後、DMF (5 mL) において2時間、カップリング試薬 HATU (76 mg、200 μ mol) と DIPEA (35 μ L、200 μ mol) を使用してオクタデカン酸モノ-tert-ブチルエステル (AstaTech) (74 mg、200 μ mol) で樹脂を処理し、又は、負のニンヒドリン試験を観察するまで繰り返した。DMF と DCM で洗浄した後、DMF (5 mL、2 $\times$ 5 min) において2%のヒドラジンで樹脂を処理した。正のニンヒドリン試験を観察した。その後、上述のように樹脂を洗浄した。

【0492】

その後、DMF (5 mL) において2時間、HATU (76 mg、200 μ mol) と DIPEA (35 μ L、200 μ mol) を使用して Fmoc-PEG2 プロピオン酸 (Quanta BioDesign) (80 mg、200 μ mol) で樹脂を処理し、又は、負のニンヒドリン試験を観察するまで繰り返した。その後、上述のように樹脂を洗浄した。その後、保護基を取り除き、上記の工程を繰り返す。

【0493】

その後、2 mL の DCM においてプロモ酢酸無水物 (55 mg、200 μ mol) と DIPEA (35 μ L、200 μ mol) で樹脂を処理し、30分間攪拌した。DCM (3 $\times$) で洗浄した後、1時間、10%の H₂O と10%のトリイソプロピルシランを含有する DCM において、5 mL の10% TFA を使用して、樹脂から生成物を開裂した。開裂

10

20

30

40

50

後、TFAを減圧下で除去した。結果として生じる黄色の残留物を、冷たいジエチルエーテルで数回洗浄し、最終的に窒素フローの下で、黄色の粉末として粗製生成物へと乾燥した。

【0494】

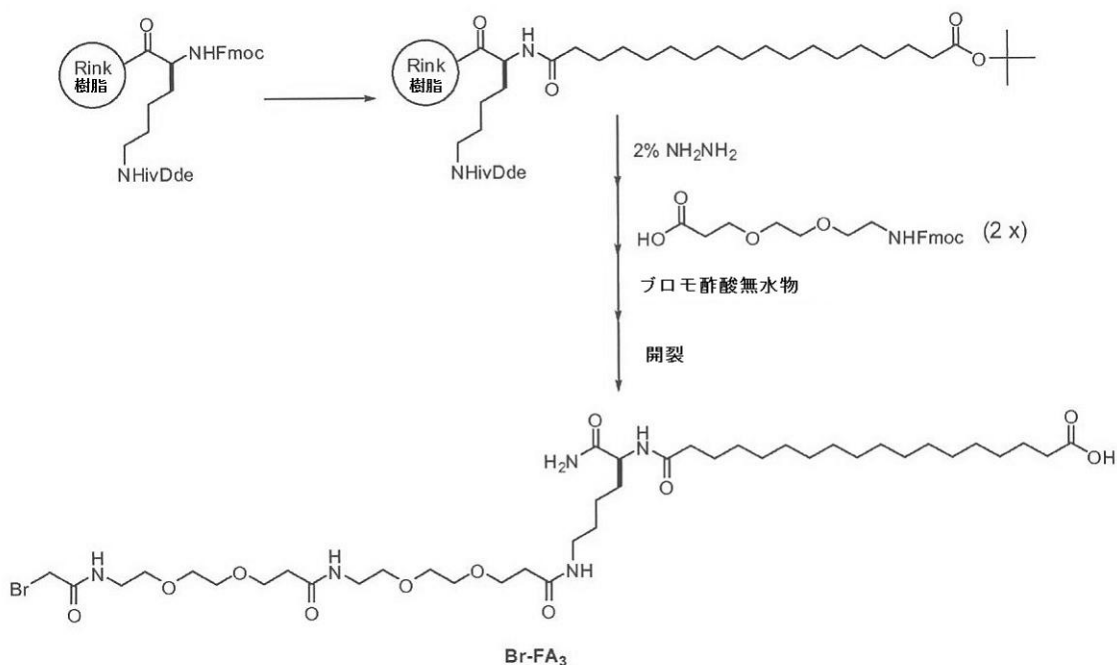
水（0.1%のTFA）における0.5mLまでの50%CH₃CNにおいて、50mgの粗製生成物を溶解する試みは、成功しなかった。それ故、代案として、粗製のペプチド（50mg）をDMSO（0.1mL）に溶解し、この溶液を50%のCH₃CN-水により0.5mLの最終容量に希釈した。溶液を濾過した。濾過した溶液を、水（0.1%のTFA）の中で10%のCH₃CN（0.1%のTFA）と平衡化された分取HPLCカラム（Phenomenex、Prep C18、300Å、50×250mm）に入れて、水（0.1%のTFA）において10%のCH₃CN（0.1%のTFA）によりカラムを溶出して、カラムからDMSOを洗浄した。その後、溶出剤の組成物を1分にわたり35%のCH₃CN-水（0.1%のTFA）に勾配させ（ramped to）、直線勾配を水（0.1%のTFA）へとCH₃CN（0.1%のTFA）の0.5%/minの速度で開始させ、50分間行った。溶出された画分を、分析の逆相C18カラム（Phenomenex、C18、120Å、4.6×50mm）上で純度について確認し、>95%の純度で生成物を含有する画分を組み合わせ、凍結乾燥して、表題化合物（15mg、41%の収率）を得た。生成物の分子量を、ESI-MSにより分析した：calcd MW 479.5；found 881.3 [M+1]⁺、882.6 [M+2]⁺。

【0495】

実施例7：Br-FA₃の固相合成。

【0496】

【化43】



【0497】

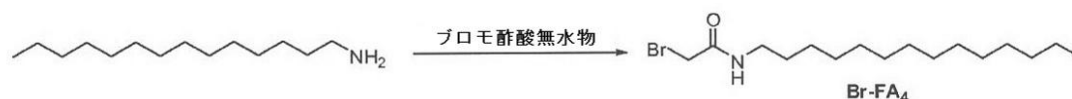
2-クロロトリチル塩化物樹脂の代わりにリンクアミド樹脂を使用することにより、Br-FA₂として同様の方法で表題化合物を調製した。分取HPLCによる精製と凍結乾燥により、約45%の生成物の収率で95%以下の純度を持つ白色粉末として表題化合物を得た。ペプチドの分子量を、ESI-MSにより分析した：calcd MW 881.0；found 882.2 [M+1]⁺、883.7 [M+2]⁺。

【0498】

実施例8：Br-FA₄の調製。

【0499】

【化44】



【0500】

DCM (10 mL) におけるテトラデシルアミン (107 mg、0.5 mmol) の溶液を、0 °C でブロモ酢酸無水物 (0.14 g、0.55 mmol)、DIPEA (100 μL、0.55 mmol) で処理した。その後、反応混合物を2時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物をEtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。有機質層を、飽和NaHCO₃、冷却HCl (1 M)、そしてブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、87%の生成物の収率で白色固形物として145 mgの表題化合物を得た。ESI-MS: calcd MW 334.3; found 335.6 [M+1]⁺。

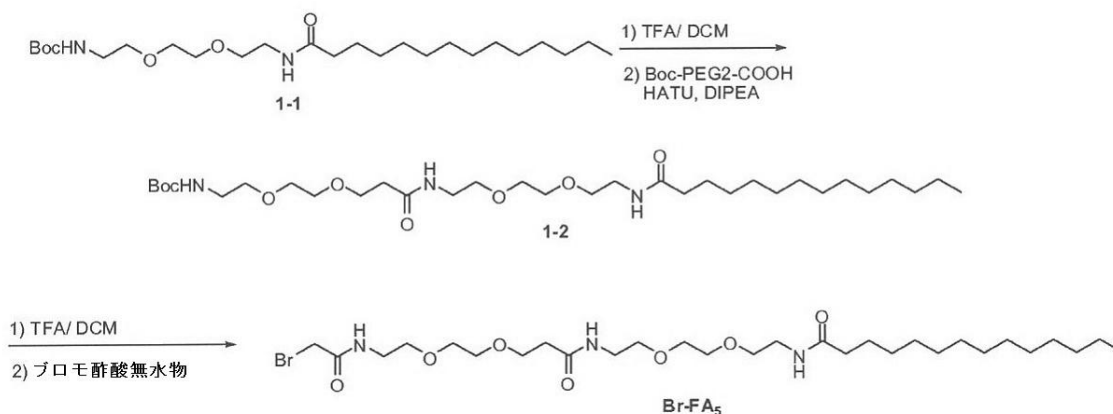
10

【0501】

実施例9: Br-FA₅の調製。

【0502】

【化45】



20

30

【0503】

工程A. tert-ブチル (9, 20-ジオキソ-3, 6, 13, 16-テトラオキサ-10, 19-ジアザトリトリアコンタイル (diazatritriacontyl)) カルバメート (1-2)。

【0504】

DCM (10 mL) における1-1 (115 mg、0.25 mmol) の溶液を2時間、TFA (2 mL) で処理した。混合物を濃縮し、5 mLのDMFにおいて、Boc-NH-PEG2-酸 (70 mg、0.25 mmol)、HATU (95 mg、0.25 mmol)、及びDIPEA (90 μL、0.5 mmol) を加えた。その後、反応混合物を2時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物をEtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。有機質層を、飽和NaHCO₃、冷却HCl (1 M)、そしてブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、77%の生成物の収率で白色固形物として122 mgの所望の化合物を得た。ESI-MS: calcd MW 617.9; found 618.4 [M+1]⁺。

40

【0505】

工程B. N-(1-ブromo-2, 12-ジオキソ-6, 9, 16, 19-テトラオキサ-3, 13-ジアザヘンイコサン-21-イル) テトラデカンアミド (Br-FA₅)。

【0506】

50

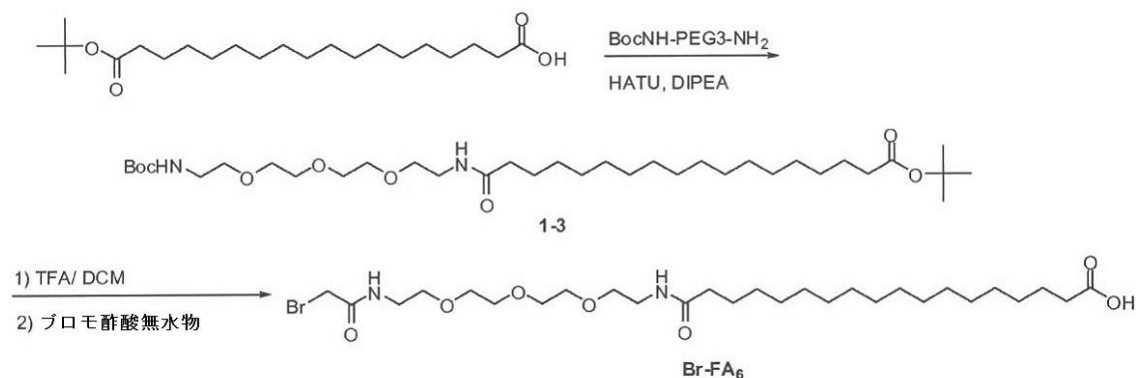
DCM (10 mL) における 1-2 (122 mg、0.2 mmol) の溶液を 2 時間、TFA (2 mL) で処理した。混合物を濃縮し、その後、0 °C で 5 mL の DCM において、ブromo酢酸無水物 (52 mg、0.2 mmol)、DIPEA (70 μ L、0.4 mmol) を加えた。その後、反応混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物を EtOAc (3 $\times$ 15 mL) で抽出した。有機質層を、飽和 NaHCO₃、冷却 HCl (1 M)、そしてブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。HPLC による精製により、69 % の生成物の収率で白色固形物として 88 mg の表題化合物を得た。ESI-MS: calcd MW 638.7; found 639.4 [M+1]⁺。

【0507】

実施例 10: Br-FA₆ の調製。

【0508】

【化 46】



【0509】

工程 A. tert-ブチル (2- (2- (2-テトラデカンアミドエトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (1-3)。

【0510】

オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル酸 (0.18 g、0.5 mmol) を 5 mL の DMF に溶解した。HATU (0.2 g、0.55 mmol) と DIPEA (0.1 mL、0.55 mmol) を加え、そして Boc-NH-PEG₃-NH₂ (0.12 g、0.5 mmol) を加えた。その後、反応混合物を 6 時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物を EtOAc (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機質層を、飽和 NaHCO₃、冷却 HCl (1 M)、そしてブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、87 % の生成物の収率で白色固形物として 0.28 g の tert-ブチル (2- (2- (2-テトラデカンアミドエトキシ) エトキシ) エチル) カルバメートを得た。ESI-MS: calcd MW 644.5; found 645.5 [M+1]⁺。

【0511】

工程 B. 1-ブromo-2, 16-ジオキソ-6, 9, 12-トリオキサ-3, 15-ジアザトリトリアコンタン-33-oic 酸 (Br-FA₆)。

【0512】

DCM (2 mL) における 1-3 (65 mg、0.1 mmol) の溶液を 4 時間、TFA (4 mL) で処理した。混合物を濃縮し、その後、0 °C で 5 mL の DCM において、ブromo酢酸無水物 (26 mg、0.1 mmol)、DIPEA (35 μ L、0.2 mmol) を加えた。その後、反応混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を取り除いた。生成物を HPLC により精製して、70 % の生成物の収率で白色固形物として 35 mg の表題化合物を得た。ESI-MS: calcd MW 608.3; found 609.4 [M+1]⁺。

【0513】

10

20

30

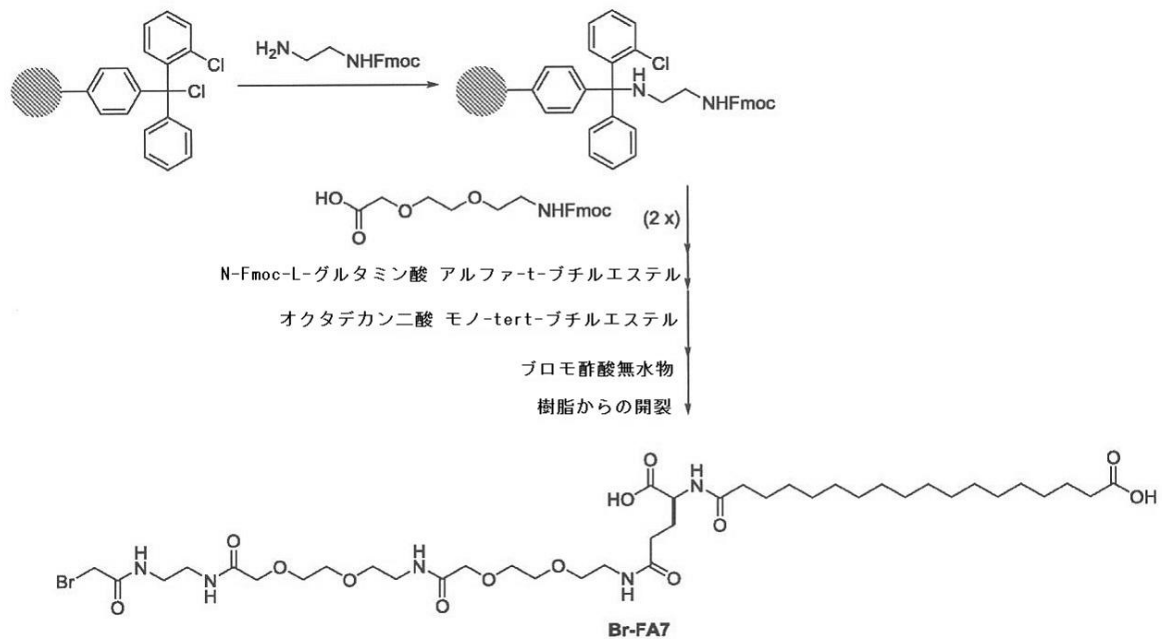
40

50

実施例 11 : Br-FA₇ の固相合成。

【0514】

【化47】



10

20

【0515】

Fmoc-Lys(ivDde)-OHとFmoc-PEG2-プロピオン酸の代わりに、それぞれモノ-Fmocエチレンジアミン塩酸塩と[2-[2-(Fmoc-アミノ)エトキシ]エトキシ]酢酸を使用することにより、Br-FA₂と同様の様式で表題化合物を調製した。分取HPLCによる精製と凍結乾燥により、約25%の生成物の収率で95%以下の純度を持つ白色粉末として表題化合物を得た。ペプチドの分子量を、ESI-MSにより分析した：calcd MW 896.9；found 898.1 [M+1]⁺。

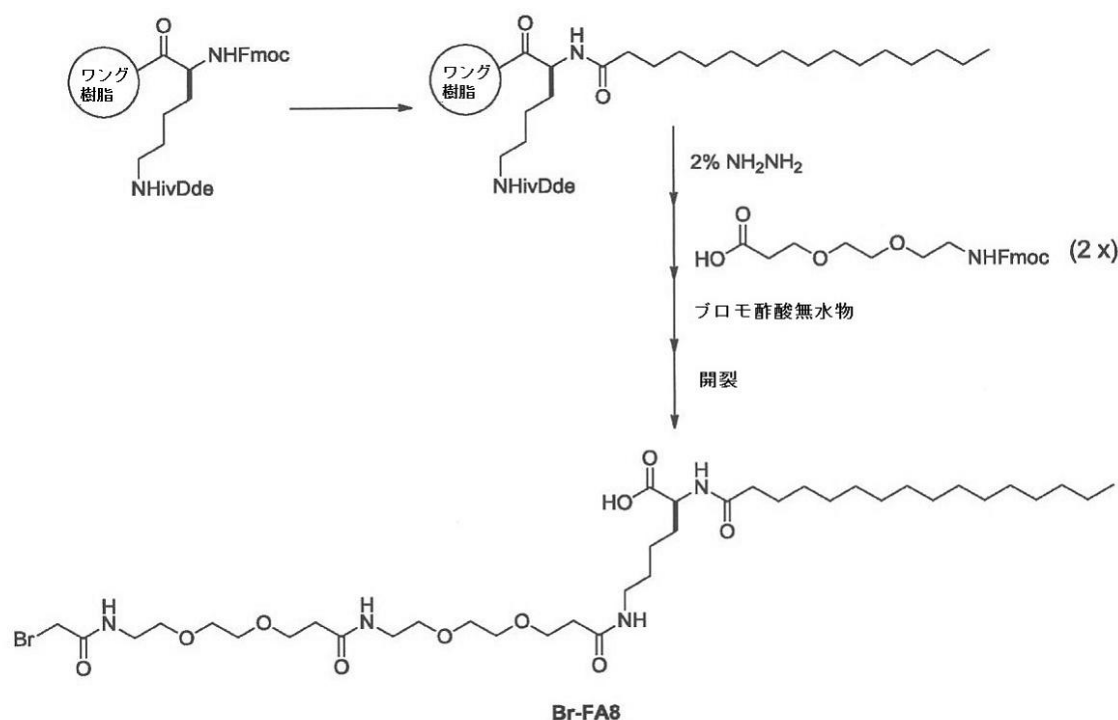
【0516】

実施例 12 : Br-FA₈ の調製。

30

【0517】

【化 4 8】



10

20

【0518】

オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステルの代わりにパルミチン酸を使用することにより、Br-FA₂と同様の方法で表題化合物を調製した。分取HPLCによる精製と凍結乾燥により、約29%の生成物の収率で95%以下の純度を持つ白色粉末として表題化合物を得た。ペプチドの分子量を、ESI-MSにより分析した：calcd MW 822.4；found 823.6 [M+1]⁺。

【0519】

実施例13：封入体の調製。

【0520】

リラキシニアナログを発現する細胞をスピンドウンさせ、細胞ペレットを生成した。細胞ペレットを、溶解バッファー（100mM Tris、pH8、100mM NaCl、1% Triton-X100、2mM EDTA）の中で再懸濁し、少なくとも3回、18,000psiで操作されたFrench pressure cellに通すことで溶解し、一方で各通過後に細胞懸濁液を4℃に冷やした。溶解した細胞懸濁液を、15,000rpm、4℃で、45分間遠心分離することにより明らかにした。ペレットは、生菌、封入体タンパク質と共に細胞破片を含有している。そのため、ペレットを複数回洗浄することで残りから封入体タンパク質を簡潔に分離して、上清をデカントした後、組織ホモジナイザーを使用してペレットを溶解バッファーの中で再懸濁し、遠心分離にさらして、この手順を少なくとも3回繰り返した。ペレットからTriton-X100を取り除くために、ペレットを、洗浄バッファー（100mM Tris、pH8、100mM NaCl、1% Triton-X100、2mM EDTA）で少なくとも2回洗浄した。ペレットの洗浄を、均質化による再懸濁、その後遠心分離により行った。その後、ペレットを、更に精製することなくリラキシニアナログのインビトロでのリフォールディングに直接使用した。

30

40

【0521】

実施例14：リラキシニアナログのリフォールディング。

【0522】

実施例13の細胞ペレットを、リラキシニアナログのインビトロでのリフォールディングに使用した。酸化／還元したグルタチオンを使用してリラキシニアナログのリフォールディングを行った。封入体を8Mの塩酸グアニジン（GdnHCl）に溶解した。40m

50

LのGdnHClを使用して、1 LのE. coli 培養物から分離した封入体ペレットを溶解した。タンパク質を可溶化した後、不溶性部分を30分間、15000 rpmで遠心分離することによりペレット状にした。その後、3,000 MWのcut off Amicon Ultra (Fisher Scientific) 遠心濾過機ユニットを使用して、可溶化したタンパク質を10–15 mLに濃縮した。その後、変性タンパク質を、300 mLのリフォールディングバッファー (2 mMのGSHを含有する、440 mMのアルギニン、55 mMのTris、pH 8.2、10 mMのGSSG) の中で希釈した。リフォールディングを1–2時間継続させ、TFAにpH 2を加えることによりクエンチした。その後、沈殿物をペレットへと遠心分離し、上清を遠心分離ユニットに移し、2–3 mg/mLに濃縮した。その後、流速を4.0 mL/minに設定して、Phenomenex Jupiter C5カラム (250×4.6 mm) を使用して、半分取HPLCによって濃縮したタンパク質混合物を精製した。所望のタンパク質についてLC-MSにより画分を分析して、その後プールし、凍結乾燥した。

10

【0523】

実施例15：リラキシンへの脂質の結合。

【0524】

リラキシン中の遊離チオールが、酵素の消化が通常行われる塩基性のpHにおいてスクランブル (scrambling) を生じさせると観察されたので、システインをキャッピングした後に全ての酵素の処理 (トリプシン/Cp-B又はTEVプロテアーゼ) を行った。実施例14の凍結乾燥したタンパク質を、25%のTFAに溶解した。ペグ化された脂質を、ACNアセトニトリル/100 mMのNH₄HCO₃ バッファー (1:1)、pH 8.5に溶解した。その後、リラキシンを混合物に加え、反応を室温で2時間進めた；反応の進行をLC-MSにより確認した。そして、反応の完了後、混合物を凍結乾燥した。

20

【0525】

実施例16：2重鎖の前駆体へのリラキシン前駆体の酵素変換。

【0526】

実施例15の凍結乾燥した粉末を、1 mMのCaCl₂、pH 8を含有する50 mMのTris バッファーの中で再懸濁した。トリプシン (1:100) をこの混合物に加え、混合物を室温で1時間インキュベートした。1時間後、カルボキシペプチダーゼ-B (1 mgのタンパク質について10ユニット) を混合物に加え、開裂の進行をLC-MS分析によりモニタリングした。完全な開裂の後、酢酸を加えることにより混合物のpHを4にした。混合物を凍結乾燥し、半分取HPLCにより精製した。

30

【0527】

実施例17：TEVプロテアーゼを介するHis-タグの開裂。

【0528】

実施例16の凍結乾燥したタンパク質を、3 mMのGSH:0.5 mMのGSSGを含有するPBS バッファーの中で再懸濁した。TEVプロテアーゼを混合物に加え、室温で一晩インキュベートした。タグの開裂をLC-MS分析によって確認した。

【0529】

実施例18：Toxin-550アナログの遺伝子構築と発現。

【0530】

アセンブリを循環させるポリメラーゼを介して挿入物を調製し、そこでは、フォワード及びリバースプライマーがアニールされ、それによりフォワード及びリバースプライマーが更に豊富なDNAフラグメントを生成する。その後、増幅されたフラグメントを、制限消化酵素 (Bam I/Hind-III) で消化した。その後、調製した挿入物を、PETバックボーンを備えたベクターにライゲートし、その後、コード化されたDNAフラグメントをDNA配列決定により確認した。Toxin-550構成物 (pET/Txin-550) をE. coli 菌株BL21 (DE3) に形質転換させた。形質転換したE. coli 細胞を、激しく振り混ぜながら (250 rpm)、37 °CでOD 600 nm =

40

50

1. 0に激しい (terrific) ブロス (50 μ g/ml のカナマイシンを含む) の中で培養した。タンパク質の発現を誘導するために、IPTG 貯蔵溶液 (1M) を 0.5 mM の最終濃度に加え、細胞を、26℃で24時間、250 rpm で振り混ぜることで連続的にインキュベートした。翌日、細胞を遠心分離 (6000 rpm、15 min) により採取した。

【0531】

<封入体の調製>

細胞ペレットを、溶解バッファー (100mM Tris、pH8、100mM NaCl、1% Triton-X100、2mM EDTA) の中で再懸濁し、少なくとも3回、18,000 psi で操作された French pressure cell に通すことで溶解し、一方で各通過後に細胞懸濁液を4℃に冷やした。溶解した細胞懸濁液を、15,000 rpm、4℃で、45分間遠心分離することにより明らかにした。ペレットは、生菌、封入体タンパク質と共に細胞破片を含有していた。ペレットを複数回洗浄して、細胞と他の細胞破片の残りから封入体タンパク質を分離した。簡潔に、上清をデカントした後、組織ホモジナイザーを使用してペレットを溶解バッファーの中で再懸濁し、遠心分離にさらして、この手順を少なくとも3回繰り返した。ペレットから Triton-X100 を取り除くために、ペレットを、洗浄バッファー (100mM Tris、pH8、100mM NaCl、1% Triton-X100、2mM EDTA) で少なくとも2回洗浄し、ペレットの洗浄を、均質化を介した懸濁、その後に遠心分離により行った。その後、ペレットを、更に精製することなくのインビトロでのリフォールディングに直接使用した。

【0532】

実施例19: Toxin-550 アナログのリフォールディング。

【0533】

酸化/還元したグルタチオンを使用してリフォールディングを行った。(実施例18のような) 封入体を8Mの塩酸グアニジン (GdnHCl) に溶解した。10mLのGdnHClを使用して、1LのE. coli 培養物から分離した封入体ペレットを溶解した。タンパク質を可溶化した後、更に10mLのTris-HClバッファー (50mM) を加え、不溶性部分を30分間、15000 rpm で遠心分離することによりペレット状にした。その後、可溶化した上清の変性タンパク質を、200mLのリフォールディングバッファーの中で希釈した。可溶化した上清の変性タンパク質を希釈するために使用された、様々なリフォールディングバッファーを、下記の表に示す:

【0534】

【表 3】

リフォールディングバッ ファー	GSH:GSSG
0.1 M Tris, pH 8.2	1:10
0.1 M Tris, pH 11	1:10
0.1 M NH_4HCO_3 , pH 8	1:10
0.1M NH_4OAC	1:10
2 M NH_4OAC	1:10
2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	1:10

10

【0535】

図10は、Toxin-550ペプチド（野生型）のためのジスルフィド結合パターン、及びシステインノットToxin-550ペプチドの典型的なインビトロのフォールディング経路を示し、中央の構造は2つのスルフィド結合中間体を表し、そこでは、ジスルフィド結合は、システインIとシステインIVの間、及びシステインIIとシステインVの間に形成される。

20

【0536】

様々なリフォールディングの試験（trails）を行って、リフォールディングバッファー条件の大半は、2M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ リフォールディングバッファーを例外として、主要な生成物として2つのスルフィド結合中間体を生じさせ、そこでは、3つのジスルフィド結合生成物が4時間で観察される。3つのジスルフィド結合生成物はToxin-550ペプチドを含有し、ジスルフィド結合はシステインIとシステインIVの間、システインIIとシステインVの間、及びシステインIIIとシステインVIの間に形成される。

30

【0537】

実施例20：Toxin-550への脂質の結合。

【0538】

その後、リフォールディングしたToxin-550を、2% TFAを含むPBSと交換し、脂質との結合の前に過剰グルタチオンを取り除いた。ペグ化された脂質を、ACNアセトニトリル/100mMの NH_4HCO_3 バッファー（1:1）、pH8.5に溶解した。その後、毒素を混合物に加え、反応を室温で2時間進めた；反応の進行をLC-MSにより確認した。反応の完了後、混合物を後に凍結乾燥して、C18-phenomenexカラムを使用するRP-HPLCにより精製した。Toxin-550に付けられた脂質を含む脂質複合体を、エントリー11-13として図16Bに示す。括弧（brackets）は、脂質複合体においてシステイン残基の間に形成されたジスルフィド結合を表す。

40

【0539】

実施例21：オキシントモジュリンとエクセナチドの誘導体への脂質の結合。

【0540】

固相ペプチド合成を使用して、オキシントモジュリンCys38（例えば、Oxm-Cys38、SEQ ID NO:24）とエクセナチドCys40（例えば、Ex4-Cys40、SEQ ID NO:25）を化学的に合成した。ペグ化された脂質を、AC

50

Nアセトニトリル／100mMの NH_4HCO_3 バッファー（1：1）、pH8.5に溶解した。システイン変異体をACNアセトニトリル／100mMの NH_4HCO_3 バッファーに溶解し、そして、ペグ化された脂質混合物に加えて、反応を室温で2時間進行させた。反応の進行をLC-MSにより確認した。反応の完了後、混合物を後に凍結乾燥して、C18-phenomenexカラムを使用するRP-HPLCにより精製した。

【0541】

実施例22：リラキシン誘導体へのXTENの結合。

【0542】

凍結乾燥されたタンパク質、遊離システインを備えるリフォールディングしたリラキシンを、水とアセトニトリルの混合物中の0.25%のTFAにおいて再懸濁した。ヨードアセチル化されたXTEN 288又は864（1.2等量；N末端でヨードアセチル化）を加えて、そして1Mの重炭酸アンモニウムを使用してpHを8.5に調整した。反応を室温で2時間進行させ；反応の進行をLC-MSにより確認した。反応の完了後、混合物は、陰イオン交換クロマトグラフィー（Mono-Q）を介して精製前に交換されたバッファーであった。その後、所望の画分を集め、実施例16に示されるのと同様の手順に従い、ミニC-鎖の開裂を受けさせた。開裂反応をクエンチし、RP-HPLCにさらして、XTEN-リラキシン接合体を精製した。選択したデータを表3に示す。

10

【0543】

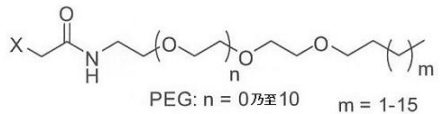
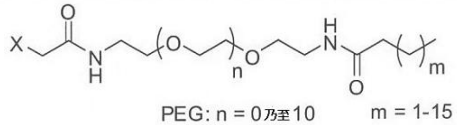
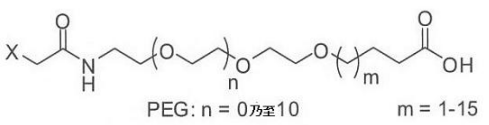
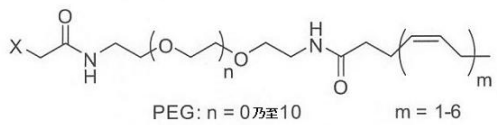
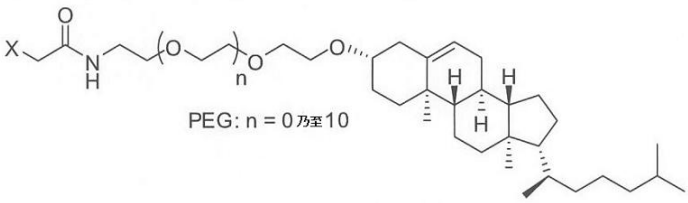
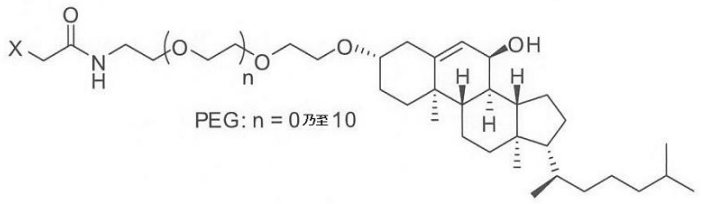
表1における以下の化合物を、同様の手順を使用して調製した、又は調製する。追加の例を図16A-Bと17に示す。

20

【0544】

【表 4 - 1】

表 1.

エントリー	構造*
1	 PEG: n = 0乃至10 m = 1-15
2	 PEG: n = 0乃至10 m = 1-15
3	 PEG: n = 0乃至10 m = 1-15
4	 PEG: n = 0乃至10 m = 1-6
5	 PEG: n = 0乃至10
6	 PEG: n = 0乃至10

10

20

30

【 0 5 4 5】

【表 4－2】

エントリー	構造*
7	PEG: n = 0 乃至 10
8	PEG: n = 0 乃至 10
9	PEG: n = 0 乃至 10
10	PEG: n = 0 乃至 10

10

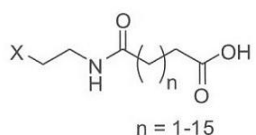
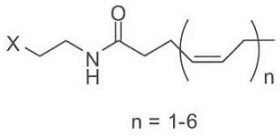
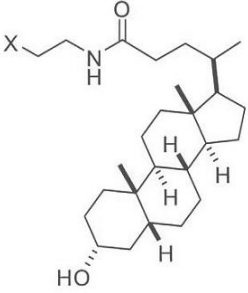
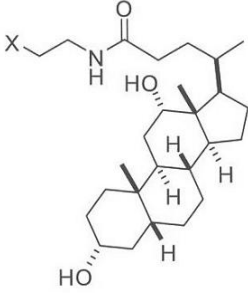
20

30

【表 4 - 3】

エントリー	構造*
11	PEG: $n = 0$ 乃至 10
12	PEG: $n = 0$ 乃至 10
13	PEG: $n = 0$ 乃至 10
14	PEG: $n = 1$ 乃至 10 $m = 1-15$
15	$n = 1-15$

【表 4 - 4】

エントリー	構造*
16	 $n = 1-15$
17	 $n = 1-6$
18	
19	

10

20

30

【 0 5 4 8 】

【表 4 - 6】

エントリー	構造*
27	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
28	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
29	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
30	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
31	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
32	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
33	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$
34	 $n = 8 \text{ 乃至 } 20$

10

20

30

40

【 0 5 5 1 】

させられ、2週間、ピューロマイシン（ $2\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と共に選択された。レポーター遺伝子アッセイを使用して、Ex-4又はOxmによりcAMPレベルとGLP1RとGCGRの活性化を検出したOxm。

【0554】

アッセイの詳細：GLP1RとCRE-Lucを発現するHEK293T細胞を、384ウェルの固形底面白色プレートの中に10%のFBSを含有する、50 μL のダルベッコの修飾されたイーグルの培地/F-12培地の中で、1つのウェルにつき 5×10^3 の密度で蒔く。細胞を37℃で一晩、予めインキュベートした。異なる濃度のペプチド（0.001nM乃至100nM）を3回加え、18時間インキュベートして、ルシフェラーゼ活性を10 μL のBright Glo（Promega）を加えることにより検出した。ルミネセンスをEnvision（Perkin Elmer）に記録した。非線形の曲線適合の後にEC₅₀を計算した。GCGR活性について、GCGRとCRE-Lucを備えたレポーター細胞株を利用した。選択したデータを表3に示す。

10

【0555】

実施例24：毒素ペプチドの生物活性の測定。

【0556】

Toxin-550ペプチドを、Nav1.7の電流の測定値のために標準の走行条件（running conditions）を使用してIonFlux HTの上で分析した。簡潔に、ヒトNav1.7（Precision、Millipore）のアルファ及びベータ-1サブユニットを過剰発現するHEK293細胞をトリプシン処理し、無血清培地の中で培養して、室温で30分間振り混ぜた。化合物を、所望の濃度で、標準の細胞外のリンガー溶液（ECS）に希釈した。細胞をECSで1回洗浄し、そして、400万の細胞/mLの濃度でECSの中で培養した。IonFlux HTプレートを、標準プロトコルに従って配置した。

20

【0557】

Nav1.7電流を、以下の電圧工程プロトコルに従ってIonFluxの上で測定した：

1. 細胞を10秒間、-90mVで保持した。
2. 細胞を、100msの間、-90mV乃至-120mVまでステップした（stepped）。
 - a. その後、30msの間-10mVまで、及び
 - b. その後、30msの間-90mVまで戻す。

30

【0558】

ベースライン電流を5分間安定させ、そして対照ベースライン（ECSのみ）を確立した。化合物を20分間適用し、そして正の対照（ペプチドNav1.7ブロッカー）を適用した。

【0559】

その後、リーク減算をデータ上で実行し、結果として生じる電流を以下のように分析する：

1. カーソル減算（ベースラインピーク）を、全ての電流掃引について実行して、電流（I）の振幅を判定した。
2. 各パッチに関するECSベースライン電流を最大電流（I_{max}）として得た。
3. 与えられた時間の間（例えば、10分後の化合物の追加）パーセントブロックをI/I_{max}として計算した。

40

【0560】

選択したデータを表3に示す。

【0561】

実施例25：半減期延長に関するインビボの薬物動態学（PK）研究。

【0562】

sc、po、ivの投薬を使用して、脂質を結合したリラキシン又は他の治療剤をマウ

50

スに投薬する。T A の血漿中濃度を、異なる時点（例えば、i . v . P K 5 分、0 . 5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、2 4 時間、4 8 時間、9 6 時間、及び 1 4 4 時間、並びに、s . c . P K . 1 5 分、0 . 5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、2 4 時間、4 8 時間、9 6 時間、及び 1 4 4 時間）において、m s、l g r 7、g l p 1 r、及び／又は g c g r の活性化により判定する。選択した P K データを、図 1 1、1 2、及び 1 5、並びに表 2 に示す。

【 0 5 6 3 】

【表 5－1】

表 2.

エントリ ー	名称	予測され る質量	見出した 質量	活性、リラ キシシと比較したフォ ールドの低下（fold drop）	半減期 （時間） i.v., s.c.
1	Pro-リラキシシ-B-D1A	8183.7	8184.12	10	
2	リラキシシ-B-D1A	5936.15	5936.92	0	0.5, 0.8
3	リラキシシ-B-D1AS29C-FA ₁ ^a	6349.98	6350.52	0	0.5, 1.2
4	リラキシシ-B-D1AS29C-FA ₂	6752.87	6753.27	70	
5	リラキシシ-B-D1AS29C-FA ₃	6751.90	6752.49	30	
6	リラキシシ-B-D1AS29C-FA ₄	6205.14	6205.62	170	
7	リラキシシ-B-D1AS29C-FA ₅				
8	リラキシシ-B-D1AS29C-PEG20K		ND	30	
9	リラキシシ-B-D1A,A-Q1C-FA ₁ ^b	6309.10	6309.87	10	
10	リラキシシ-B-D1A,A-Q1C-FA ₂	6711.72	6712.45	15	3.5, 7.8
11	リラキシシ-B-D1A,A-Q1C-FA ₃	6710.75	6711.33	25	
12	リラキシシ-B-D1A,A-Q1C-PEG20K				3.0, 7.1
13	リラキシシ-B-D1A,A-A5C-FA ₁		ND		
14	リラキシシ-B-D1A,A-A5C-FA ₂	6768.95	6769.36	25	
15	リラキシシ-B-D1A,A-A5C-FA ₃	6767.98	6768.42	15	
16	リラキシシ-B-D1A,A-A5C-PEG20K				
17	リラキシシ-B-D1C-FA ₁	6366.20	6366.82	3	
18	リラキシシ-B-D1C-FA ₂	6768.82	6769.34	18	
19	リラキシシ-B-D1C-FA ₃				
20	リラキシシ-B-D1C-PEG-20K				
21	リラキシシ-B-D1A,A-R18C-FA ₁	6281.05	6281.79	15	
22	リラキシシ-B-D1A,A-R18C-FA ₂	6683.67	6684.26	30	
23	リラキシシ-B-D1A,A-R18C-FA ₃	6682.70	6683.27	30	
24	リラキシシ-B-D1A,A-R18C-PEG-20K		ND		
25	リラキシシ -B-D1AM25KM4K,A-Q1AH12K,B-S29C-FA ₁	6278.29	6279.01	25	
26	リラキシシ -B-D1AM25KM4K,A-Q1AH12K,B-S29C-FA ₂	6680.91	6681.42	150	

10

20

30

40

50

【0564】

【表5-2】

27	リラキシン -B-D1AM25KM4K,A-Q1AH12K,B-S29C-FA ₃	6679.94	6680.63	150	
28	リラキシン-B-D1AM25KS29C-FA ₂	6749.84	6750.32	48	
29	リラキシン-B-D1AM4KS29C-FA ₂	6749.84	6750.58	40	
30	リラキシン-A-H12K,B-D1AS29C-FA ₂	6743.91	6744.60	16	
31	リラキシン -B-D1AM25KM4K,A-Q1AH12A,B-S29C-FA ₂	6623.97	6624.48	8	
32	リラキシン-B-D1AS29C-XTEN288	32236.1	32236.8	20	1.5, 4.5
^a “B-”は B-鎖を示す。					
^b “A-”は A-鎖を示す。					

10

【0565】

【表6-1】

表 3.

エントリ ー	名称	予測され る質量	見出した質量	活性 (nM)
1	Tev-リラキシン-単鎖	8841.1	8841.3	14
2	GSGG-リラキシン-単鎖	6817.9	6818.0	1
3	Tev-リラキシン-B-S29C-単鎖	8857.2	8857.3	11
4	Tev-リラキシン-B-S29C-FA ₁ -単鎖	9255.8	9255.8	29
5	Tev-リラキシン-C 鎖	20411.4	20495.5	6
6	Tev-リラキシン	8130.4	8214.5	2
7	Tev-リラキシン-B-S29C-FA ₁ -C-鎖	20826.0	20925.9	21
8	Tev-リラキシン-B-S29C-FA ₁	8544.9	8645.0	1
9	Ex4-Cys40-FA ₁	4688.6	1173.1 ([M+4H] ⁴⁺); 938.6 ([M+5H] ⁵⁺)	0.14 (GLP-1R)
10	Oxm-Cys38-FA ₁	4950.8	1238.7 ([M+4H] ⁴⁺); 991.2 ([M+5H] ⁵⁺)	100 (GLP-1R) 及び 50 (GCGR)
11	550-	3947.1	3947.3	100 nM で 87%の遮断
12	550-4-GSGG	4310.6	4310.2	ND

20

30

40

【0566】

【表 6 - 2】

13	550-4-GSCGG-FA ₁	4709.4	4709.1	100 nM で 85%の遮断
14	550-GSGG	4207.5	4206.9	ND
15	550-3-GSGG	4310.7	4310.2	ND
16	550-3-GSGG-FA ₁	4709.3	4709.1	ND
17	550-3-GGS	4253.9	4253.1	ND
18	550-3-GGS-FA ₁	4652.7	4652.3	ND

10

【0567】

実施例 26：急性心不全モデルにおける薬力学（PD）研究とインビボの効果。

【0568】

PKの判定後、適切な投薬レジメンを決定し、s.c.、p.o.、又はi.v.を使用して脂質を結合したリラキシンを投薬して、血圧、尿流、及び／又は靱帯の伸度について有効性モデルにおける脂質を結合したリラキシンの効果を評価する。また、脂質を結合したリラキシンを、肺及び肝臓におけるブレオマイシンにより誘導された繊維症モデルにおいて、及び／又は、高齢の糖尿病のzuckerの太ったラットにおける糖尿病の創傷治癒モデルにおいて評価する。

20

【0569】

実施例 27：マウスの恥骨間の靱帯バイオアッセイを使用するPD研究。

【0570】

Stein et al. [Endocrinology (1960) 67:102-115] に記載されるような、リラキシンに関する、十分に確立され且つ非常に特異的なマウスの恥骨間の靱帯バイオアッセイを利用することにより、リラキシニアナログの生物活性をCD1マウスにおいて判定した。3-4週齢でメスのCD1バージンマウスを研究から選択した。制御された温度（25℃）と光周期（12：12時間の光-闇のサイクル）の条件下で動物をグループ飼育して、標準の食事と上水（又は指定された飲用溶液）への無制限のアクセスを与えた。処置の1日目に、マウスに、0.1mlのゴマ油の中の10µgのエストラジオールピオネートをs.c.注入した。8日目に、マウスを異なる群に分けた：ビヒクル対照、wtリラキシン（PBSバッファーにおいて1%のベンゾプルプリン4Bの懸濁液に溶解される）、及びリラキシニアナログ（20mMのNH₄Acバッファー、pH6.5に溶解される）。wtリラキシン又はリラキシニアナログを、s.c.注射を介して異なる用量で投与した。リラキシン注射後の異なる時間に、マウスを屠殺し、キャリパー測定を使用して恥骨間の靱帯の長さを判定した。選択したデータを図13と14に示す。

30

【0571】

実施例 28：急性心不全の処置のための、脂質を結合したリラキシンの効果と安全性

【0572】

目的：異なる用量の脂質を結合したリラキシンを、急性心不全により入院した患者の処置のための効果と安全性を判定するために、プラセボと比較する。

40

【0573】

【表 7】

疾病	介入	相
心不全、うっ血性	薬物：リラキシン 薬物：プラセボ	第 1 相 第 1 相

【0574】

研究タイプ：介入

10

【0575】

研究設計： 割当：無作為化

【0576】

エンドポイント分類：安全性／有効性の研究

【0577】

介入モデル：並列の割当

【0578】

マスキング：二重盲検（被験体、介護者、研究者、結果の評価者（Outcomes Assessor））

【0579】

第 1 の目的：処置

20

【0580】

第 1 評価項目：急性心不全における呼吸困難の軽減 [時間枠：5 日目まで] [安全性の問題として指定された：無し]

【0581】

第 2 評価項目：生存日数と退院した日 (Days alive and out of hospital) [時間枠：60 日目まで] [安全性の問題として指定された：無し]

【0582】

急性心不全又は腎不全による CV 死と再入院 [時間枠：60 日目まで] [安全性の問題として指定された：無し]

30

【0583】

【表 8】

アーム	割当てた介入
プラセボコンパレータ：プラセボ プラセボの 48 時間の iv 注入	薬物：プラセボ 48 時間の静脈注入
実験：脂質を結合したリラキシン 30 ug/kg/day で脂質を結合したリラキシンの 48 時間の iv 注入	薬物：脂質を結合したリラキシン 30 ug/kg/day で 48 時間の静脈注入

40

【0584】

詳述：

【0585】

これは、急性非代償性心不全のために入院した患者における兆候と症状の処置のための静脈内組み換え型リラキシンの、国際的な、無作為化した、二重盲検の、プラセボ対照の、第 I I / I I I 相試験である。第 I I 相予備実験を完了した；試験の第 I I I 相の主要部分は進行中である。

【0586】

50

適格性：	
【0587】	
研究の資格を持つ年齢：18歳以上	
【0588】	
研究の資格を持つ性別：両方	
【0589】	
健康なボランティアの受け入れ：無し	
【0590】	
基準：	
【0591】	10
包含基準：	
【0592】	
急性心不全による入院	
【0593】	
休息時、又は最小の運動による呼吸困難	
【0594】	
肺うっ血	
【0595】	
インフォームドコンセントを提供することが可能	
【0596】	20
収縮期血圧>125mmHg	
【0597】	
30-75mL/min/1.73m ² のeGFRとして定められる腎機能障害	
【0598】	
除外基準：	
【0599】	
急性心不全のための他のIV治療の使用。	
【0600】	
発熱又は敗血症	
【0601】	30
最近の主要な神経系の事象	
【0602】	
最近の大手術	
【0603】	
最近の急性冠動脈症候群	
【0604】	
他の最近の治験薬使用	
【0605】	

【表 9 - 1】

表 4. 治療剤(TA) -ヌクレオチド配列		
名称	SEQ ID NO	配列
オキシントモジュリン	1	CACTCTCAGGGTACCTTCACCTCTGACTACTCTAAATAC CTGGACTCTCGTCGTGCTCAGGACTTCGTTCAAGTGGCTG ATGAACACCAAACGTAACCGTAACAACATCGCT
リラキシシン	2	GACTCTTGGATGGAAGAAGTTATCAAACGTGTCGGTTCGT GAACTGGTTCGTGCTCAGATCGCTATCTGCGGTATGTCT ACCTGGTCTGGTGGCGGTTCGTGGCGGTTCGTGAGTGTAC TCTGCTCTGGCTAACAAATGCTGCCACGTTGGTTGCACC AAACGTTCTCTGGCTCGTTTCTGCTAA
リラキシシン A 鎖	3	CTGTACTCTGCTCTGGCTAACAAATGCTGCCACGTTGGT TGCACCAAACGTTCTCTGGCTCGTTTCTGC
リラキシシン SB29C	4	GACTCTTGGATGGAAGAAGTTATCAAACGTGTCGGTTCGT GAACTGGTTCGTGCTCAGATCGCTATCTGCGGTATGTCT ACCTGGTGC
レプチン	5	GTTCCGATCCAGAAAGTTCAGGACGACACCAAAACCCT GATCAAAACCATCGTTACCCGTATCAACGACATCTCTCA CACCAGTCTGTTTCTGCTAAACAGCGTGTTACtGGTCTG GACTTCATCCCGGGTCTGCACCCGATCCTGTCTCTGTCTA AAATGGACCAGACCCTGGCTGTTTACCAGCAGGTTCTGA CCTCTCTGCCGTCTCAGAACGTTCTGCAGATCGCTAACG ACCTGGAAAACCTGCGTGACCTGCTGCACCTGCTGGCTT TCTCTAAATCTTGCTCTCTGCCGCAGACCTCTGGTCTGCA GAAACCGGAATCTCTGGACGGTGTTCTGGAgGCTTCTCT GTACTCTACCGAAGTTGTTGCTCTGTCTCGTCTGCAGGG TTCTCTGCAGGACATCCTGCAGCAGCTGGACGTTTCTCC GGAATGCTAA
ペータトロフィン	6	GCTCCTCTGGGCGGTCTGAACCAGCACAGTACGAGGA ACTGACACTGTTGTTCCATGGAGCCTTGACGCTGGGCCA GGCCCTCAACGGCGTGTACCGCGCCACAGAGGCACGTTT GACCGAGGCCGGACACAGCCTGGGTTTGTACGACAGAG CCCTGGAGTTTCTGGGTACCGAAGTGCGTCAGGGCCAGG ACGCAACTCAGGAGCTGAGAACCTCCCTCTCTGAGATCC AGGTGGAGGAGGACGCCCTGCACCTGCGCGCCGAGGCG ACAGCACGCTCTTTGGGAGAAGTTGCTCGCGCTCAGCAG

10

20

30

40

【表 9 - 2】

表 4. 治療剤(TA) -ヌクレオチド配列		
名称	SEQ ID NO	配列
		GCCCTGCGTGATACCGTGCGGAGACTCCAAGTTCAGCTC AGAGGCGCTTGGCTCGGACAGGCGCATCAGGAGTTCGA GACCCTGAAAGCTCGTGCCGACAAACAGTCCCACCTGCT GTGGGCGCTCACCGGTCACGTCCAGCGCCAGCAACGCG AAATGGCCGAGCAGCAGCAATGGCTGCGCCAAATCCAG CAGCGCCTGCATACCGCGGCCCTGCCAGCGTAA
		CACCCGATCCCGGACTCTTCTCCGCTGCTGCAGTTCGGT GGTCAGGTTCGTCAGCGTTACCTGTACACCGACGACGCT CAGCAGACCGAAGCTCACCTGGAAATCCGTGAAGACGG TACtGTTGGTGGTGCTGCTGACCAGTCTCCGGAATCTCTG CTGCAGCTGAAAGCTCTGAAACCGGGTGTTATCCAGATC CTGGGTGTTAAACCTCTCGTTTCCTGTGCCAGCGTCCG GACGGTGCTCTGTACGGTTCTCTGCACTTCGACCCGGAG GCATGCTCTTCCGTGAACGTCTGCTGGAAGACGGTTAC AACGTTTACCAGTCTGAAGCTCACGGTCTGCCGCTGCAC CTGCCGGGTAAACAAATCTCCGCACCGTGACCCGGTCCG CGTGGTCCGGCTCGTTTCCTGCCGCTGCCGGGTCTGCCG CCGGCTCTGCCGGAACCGCCGGGTATCCTGGCTCCGCAG CCGCCGGACGTTGGTTCTTCTGACCCGCTGTCTATGGTT GGTGGTTCTCAGGGTCGTTCTCCGTCTTACGAATCTCCGT AA
FGF 21	7	
		AACCTGGGTCTGGACTGCGACGAACACTCTTCTGAATCT CGTTGCTGCCGTTACCCGCTGACCGTTGACTTCGAGGCG TTCGGTTGGGACTGGATCATCGCTCCGAAACGTTACAAA GCTAACTACTGCTCTGGTCAGTGCGAATACATGTTTCATG CAGAAATACCCGCACACCCACCTGGTTCAGCAGGCTAA CCCGCGTGGTTCTGCTGGTCCGTGCTGCACCCCGACCAA AATGTCTCCGATCAACATGCTGTACTTCAACGACAAACA GCAGATCATCTACGGTAAAATCCCGGGTATGGTTGTTGA CCGTTGCGGTTGCTCTTAA
GDF 11	8	
		GGATCCGGTGGTTTACCATCAAACCTGCTGCTGTTTCATC GTTCCGCTGGTTATCTCTTCTCGTATCGACCAGGACAAC TCTTCTTTCGACTCTCTGTCTCCGGAACCGAAATCTCGTT
ANGPTL3	9	

10

20

30

40

【表 9 - 3】

表 4. 治療剤(TA)–ヌクレオチド配列		
名称	SEQ ID NO	配列
		TCGCTATGCTGGACGACGTTAAAATCCTGGCTAACGGTC TGCTGCAGCTGGGTCACGGTCTGAAAGACTTCGTTACACA AAACCAAAGGTCAGATCAACGACATCTTCCAGAACTG AACATCTTCGACCAGTCTTTCTACGACCTGTCTCTGCAG ACCTCTGAAATCAAAGAAGAAGAAAAAGAACTGCGTCG TACCACCTACAACTGCAGGTTAAAAACGAAGAAGTTA AAAACATGTCTCTGGAAGTGAAGTCTAACTGGAATCTC TGCTGGAAGAAAAAATCCTGCTGCAGCAGAAAGTTAAA TACCTGGAAGAACAGCTGACCAACCTGATCCAGAACCA GCCGGAACCCCGGAACACCCGGAAGTTACCTCTCTGA AAACCTTCGTTGAAAAACAGGACAAGTCTATCAAAGAC CTGCTGCAGACCGTTGAAGACCAGTACAAACAGCTGAA CCAGCAGCACTCTCAGATCAAAGAAATCGAAAACCAGC TGCGTCGTACCTCTATCCAGGAACCGACCGAAATCTCTC TGTCTTCTAAACCGCGTGCTCCGCGTACCACCCCGTTTCT GCAGCTGAACGAAATCCGTAACGTTAAACACGACGGTA TCCCGGCTGAATGCACCACCATCTACAACCGTGGTGAAC ACACCTCTGGTATGTACGCTATCCGTCCGTCTAACTCTC AGGTTTTCCACGTTTACTGCGACGTTATCTCTGGTTCTCC GTGGACCCTGATCCAGCACCGTATCGACGGTTCTCAGAA CTTCAACGAAACCTGGGAAAACTACAAATACGGTTTCG GTCGTCTGGACGGTGAATTCTGGCTGGGTCTGGAAAAAA TCTACTCTATCGTTAAACAGTCTAACTACGTTCTGCGTAT CGAACTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACACTACATCG AATACTCTTTCTACCTGGGTAACCACGAAACCAACTACA CCCTGCACCTGGTTGCTATCACCGGTAACGTTCCGAACG CTATCCCGAAGAAGAAGAAGAAAAAAGAAAGAAAGAA AT

10

20

30

【表 10-1】

表 5. 治療剤-アミノ酸配列		
名称	SEQ ID NO	配列
オキシントモ ジュリン	10	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNIA
エキセンジン -4 又はエクセ ナチド	11	HGEGTFTSDLKQMEEEAURLFIEWLKNNGPSSGAPPPS
hGLP-1	12	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR
グルカゴン	13	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
リラキシン	14	DSWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWSGGGRGGRQLY SALANKCCHVGCTKRSLARFC
リラキシン A 鎖	15	LYSALANKCCHVGCTKRSLARFC
リラキシン SB29C	16	DSWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWC
レプチン	17	VPIQKVQDDTKTIKTIVTRINDISHTQSVSAKQRTGLDFI PGLHPILSLKMDQTLAVYQQVLTSLPSQNVLQIANDLEN LRDLLHLLAFSKSCSLPQTSGLQKPESLDGVLEASLYSTEV VALSRLQGSQDILQQLDVSPEC
ベータトロフ イン	18	APLGGPEPAQYEELTLLFHGALQLGQALNGVYRATEARL TEAGHSLGLYDRALEFLGTEVRQGQDATQELRTSLSEIQV EEDALHLRAEATARSLGEVARAQALRDTVRRLQVQLRG AWLGQAHQEFETLKARADKQSHLLWALTGHVQRQRE MAEQQQWLRQIQQLHTAALPA
FGF 21	19	HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGT VGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDG ALYGSLHFDPEACSFRELRLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPG NKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGS SDPLSMVGGSQGRSPSYESP
GDF 11	20	NLGLDCDEHSSESRCRYPLTVDFEAFGWDWIIAPKRYKA NYCSGQCEYMFQKYPHTLVQQANPRGSAGPCCTPTK MSPINMLYFNDKQQIYGKIPGMVVDRCGCS

【0609】

【表 10 - 2】

表 5. 治療剤-アミノ酸配列		
名称	SEQ ID NO	配列
ANGPTL3	21	GSGGFTIKLLLFIPLVISSRIDQDNSSFDSLSPKSRFAML DDVKILANGLLQLGHGLKDFVHKTKGQINDIFQKLNIFDQ SFYDLSLQTSEIKEEEEKELRRTTYKLQVKNEEVKNMSLEL NSKLESLLKILLQQKVYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEV TSLKTFVEKQDNSIKDLLQTVEDQYKQLNQHSQIKEIEN QLRRTSIQEPTEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPA ECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLI QHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLLEKIYSIVK QSNYVLRIELEDWKNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAI TGNVPNAIPKKKKKKKKKK
Moka	22	INVKCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYS
VM-24	23	AAAIscvGSPECPPKCRAQGCKNGKCMNRKCKCYC
Oxm-Cys38	24	HsQGTFTSDYSKYLDsRRAQDFVQWLMNTRNRNNIAC
Ex4-Cys40	25	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSC
Toxin H8-Tev-550	26	HHHHHHHHENLYFQGSGGECIGMFKSCDPENDKCKCKGR TCSRKHRWCKYKL
550-GSGG	27	GSGGEECIGMFKSCDPENDKCKCKGRTCSRKHRWCKYKL
550-4-GSCGG	28	GSCGGECIGMFKSCDPENDKCKCKGRTCSRKHRWCKYKL
550-3-GSGG	29	GSGGECIGMFKSCDPENDKCKCKGRTCSRKHRWCKYKLC
Toxin-550	30	ECIGMFKSCDPENDKCKCKGRTCSRKHRWCKYKL
550-3	31	ECIGMFKSCDPENDKCKCKGRTCSRKHRWCKYKLGGSC
Tev- リラキシ ン-単鎖	32	*HHHHHHHHENLYFQGSGGDSWMEVILCGRELvRAQI AICGMSTWSGGGRGGRQLYSALANKCCHVGCTKRSLARF C*
GSGG- リラキシ ン-単鎖	33	*GSGGDSWMEVILCGRELvRAQIAICGMSTWSGGG RGGRQLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC*
Tev- リラキシ ン-C-鎖	34	*HHHHHHHHENLYFQGSGGDSWMEVILCGRELvRA QIAICGMSTWSKRSLSQEDAPQTPRPVAEIVPSFINKDTETI

【表 10-3】

表 5. 治療剤-アミノ酸配列		
名称	SEQ ID NO	配列
		NMMSEFVANLPQELKLTLEMQPALPQLQQHVPVLKDSS LLFEEFKKLIRNRQSEAADSSPSELKYLGLDTHSRKKRQLY SALANKCCHVGCTKRSLARFC*
Tev-リラキシン鎖 1	35	*HHHHHHHHENLYFQSGGDSWMEEVIKLCGRELVRAQI AICGMSTWS*
Tev-リラキシン鎖 2	36	*QLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC*
Tev-リラキシン-B-S29C-単鎖	37	*HHHHHHHHENLYFQSGGDSWMEEVIKLCGRELVRAQI AICGMSTWCGGGRGGRQLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC*
Tev-リラキシン-B-S29C-C-鎖	38	*HHHHHHHHENLYFQSGGDSWMEEVIKLCGRELVRA QIAICGMSTWCKRSLSQEDAPQTPRVAEIVPSFINKDTETI NMMSEFVANLPQELKLTLEMQPALPQLQQHVPVLKDSS LLFEEFKKLIRNRQSEAADSSPSELKYLGLDTHSRKKRQLY SALANKCCHVGCTKRSLARFC*
Pro-リラキシン-B-D1A	39	*MIEEGRDSWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWSKRKP TGYGSRKKRQLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC*
B-鎖	40	DSWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWS
A-鎖	41	LYSALANKCCHVGCTKRSLARFC
リラキシン A鎖 1	42	QLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC
リラキシン A鎖 2	43	QLYSCLANKCCHVGCTKRSLARFC
リラキシン A鎖 3	44	QLYSALANKCCKVGCTKRSLARFC
リラキシン A鎖 4	45	CLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC
リラキシン A鎖 5	46	ALYSALANKCCAVGCTKRSLARFC
リラキシン A鎖 6	47	ALYSALANKCCAVGCTKRSLARFC

10

20

30

40

【表 10-4】

表 5. 治療剤-アミノ酸配列		
名称	SEQ ID NO	配列
リラキシン B 鎖 1	48	ASWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWS
リラキシン B 鎖 2	49	ASWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWC
リラキシン B 鎖 3	50	ASWKEEVIKLCGRELVRAQIAICGKSTWC
リラキシン B 鎖 4	51	ASWKEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWC
リラキシン B 鎖 5	52	CSWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWS
H2-リラキシ ン A 鎖	53	ZLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC
H2-リラキシ ン B 鎖	54	DSWMEEVIKCLGRELVRAQIAICGMSTWS
リラキシン A 鎖 7	55	QLYSALANKCCHVGCTKCSLARFC
リラキシン B 鎖 6	56	ASWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGKSTWC
小文字は D-アミノ酸を表わす		
Tev = Tev プロテアーゼ切断開裂(ENLYFQ)		
* = 遊離 N-末端又は修飾していない C-末端のカルボキシル基		

10

20

30

【0612】

【表 1 1】

表 6. リラキシシ2 構築プライマー配列		
名称	SEQ ID NO	配列
リラキシシ 2 fl (#32)	57	TATTTCCAGGGATCCGGTGGTGACTCTTGGATGGAAGA AGTTATCAAACGTGCGGGTCGT
リラキシシ 2 r6 リンカー S26C (#212)	58	TAGACATACCGCAGATAGCGATCTGAGCACGAACCAG TTCACGACCGCACAGTTTGATAA
リラキシシ 2 リンカー fl S26C (#213)	59	CGCTATCTGCGGTATGTCTACCTGGTCTGGTGGCGGTC GTGGCGGTCGTCAGCTGTACTC
リラキシシ 2 リンカー fl (#209)	60	CGCTATCTGCGGTATGTCTACCTGGTCTGGTGGCGGTC GTGGCGGTCGTCAGCTGTACTC
リラキシシ 2 r6 (#43)	61	TAGACATACCGCAGATAGCGATCTGAGCACGAACCAG TTCACGACCGCACAGTTTGATAA
リラキシシ 2 リンカー fl S29C (#214)	62	CGCTATCTGCGGTATGTCTACCTGGTCTGGTGGCGGTC GTGGCGGTCGTCAGCTGTACTC
リラキシシ 2 リンカー r1 (#210)	63	TTTGGTGCAACCAACGTGGCAGCATTTGTTAGCCAGAG CAGAGTACAGCTGACGACCGCC
(#60)に関する pVB008 リラキ シシ 2 Amp	64	AATCTGTATTTCCAGGGATCCGGTGGTGA
リラキシシ 2 リンカー Amp rev (#211)	65	TGGCTAAGCTTTAGCAGAAACGAGCCAGAGAACGTTT GGTGCAACCAACGTGGC

10

20

30

【表 1 2】

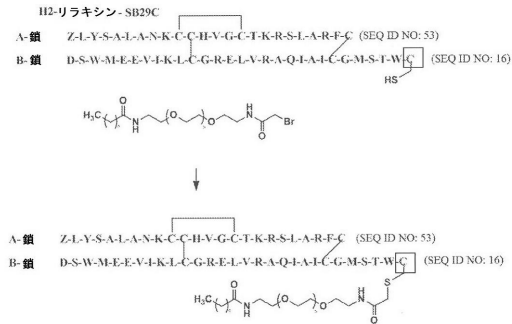
表 7. XTEN-アミノ酸配列		
名称	SEQ ID NO	配列
XTEN 288	66	SAGSPTGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSE TPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSE SATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTST EEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSE SATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSE TPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEP ATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPSASR
XTEN 864	67	SAGSPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPG SPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESAT PESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEG TSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSP TSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPG TSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGS PAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPT STEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGT SESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSE GSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGS PAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATP ESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGT SESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGS PAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATP ESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGS PAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSG SETPGTSESATPESGPGTESASR

10

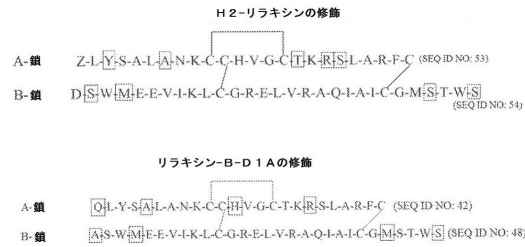
20

30

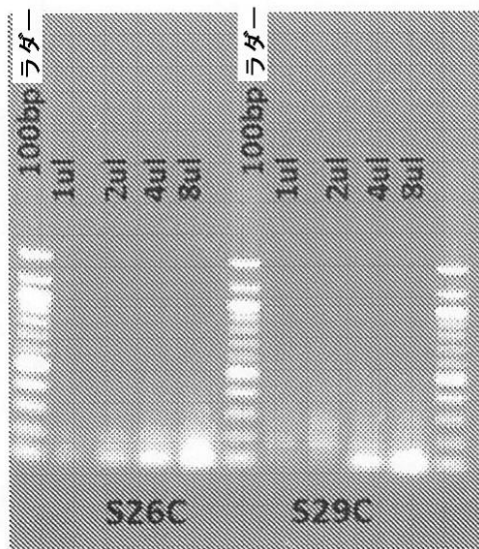
【図 1】



【図 2】



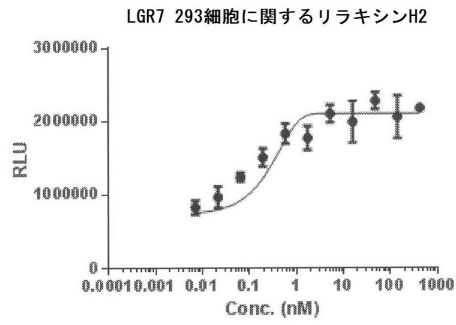
【図 5】



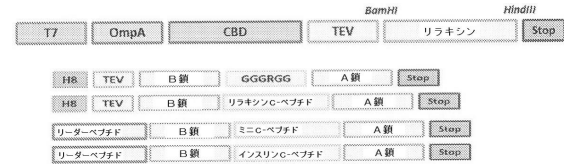
【図 6】



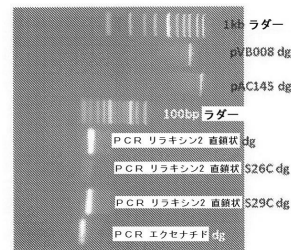
【図 3】



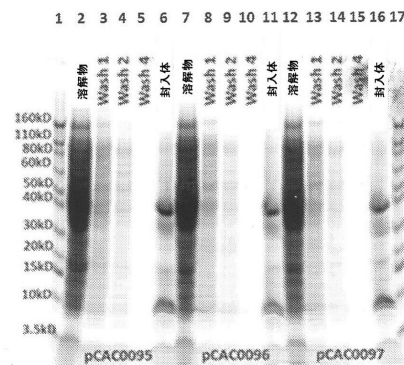
【図 4】



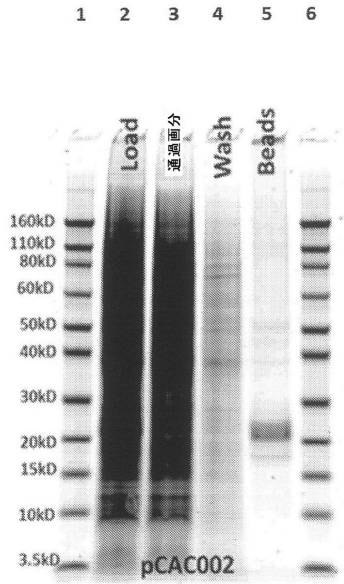
【図 7】



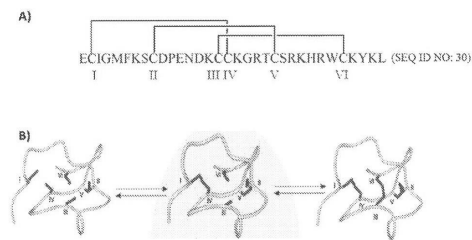
【図 8】



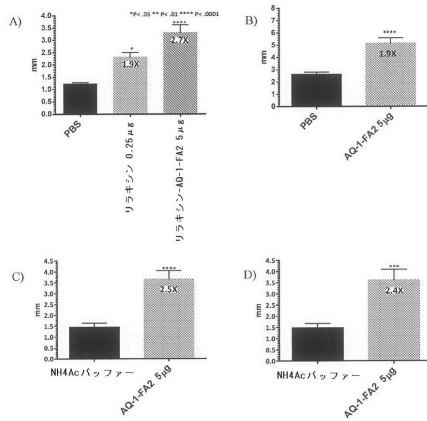
【図 9】



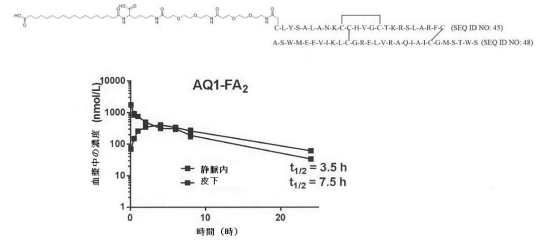
【図 10】



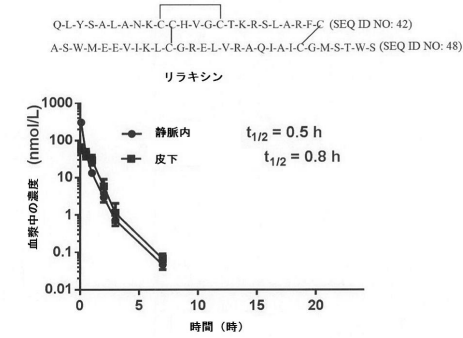
【図 13】



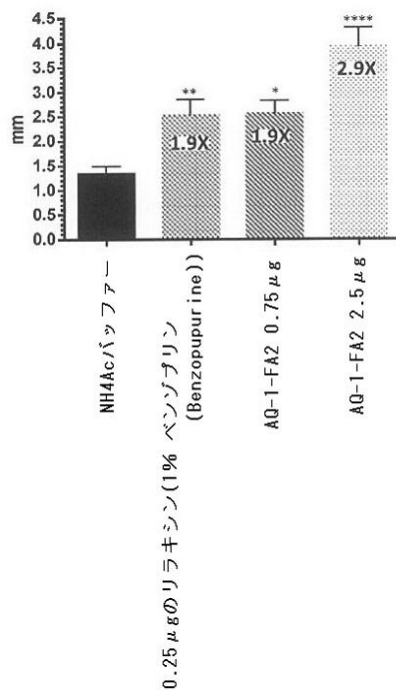
【図 11】



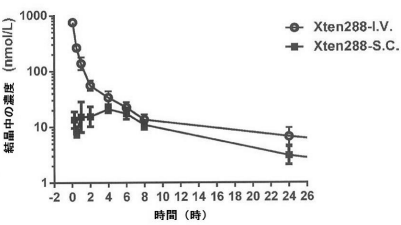
【図 12】



【図 14】



【図 1 5】



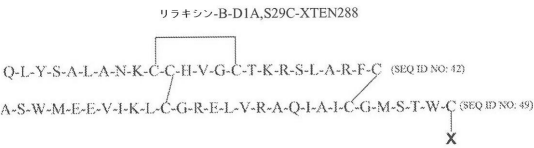
【図 1 6 A】

エントリー	名称	脂質複合体の構造
1	リラキシン -B-D1A,A-Q1C-X	X Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 45) A-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-S (SEQ ID NO: 46)
2	リラキシン-B-D1C-X	Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 42) C-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-S (SEQ ID NO: 52) X
3	リラキシン -B-D1A,A-A5C-X	X Q-L-Y-S-C-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 43) A-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-S (SEQ ID NO: 49)
4	リラキシン -B-D1A,A-R18C-X	Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 55) A-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-S (SEQ ID NO: 44) X
5	リラキシン -B-D1AS29C-X	Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 42) A-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-C (SEQ ID NO: 49) X
6	リラキシン -B-D1AM25KM4K, A-Q1AH12A,B-S29 C-X	A-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 46) A-S-W-K-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-K-S-T-W-C (SEQ ID NO: 50) X
7	リラキシン -B-D1AM25KM4K, A-Q1AH12K,B-S29 C-X	A-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 47) A-S-W-K-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-K-S-T-W-C (SEQ ID NO: 50) X

【図 1 6 B】

エントリー	名称	脂質複合体の構造
8	リラキシン -B-D1AM4KS29C-X	Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 42) A-S-W-K-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-C (SEQ ID NO: 51) X
9	リラキシン -A-H12K,B-D1AS 29C-X	Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 44) A-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-M-S-T-W-C (SEQ ID NO: 49) X
10	リラキシン -B-D1AM25KS29 C-X	Q-L-Y-S-A-L-A-N-K-C-C-H-V-G-C-T-K-R-S-L-A-R-F-C (SEQ ID NO: 42) A-S-W-M-E-E-V-I-K-L-C-G-R-E-L-V-R-A-Q-I-A-I-C-G-K-S-T-W-C (SEQ ID NO: 50) X
11	550-4-GSCGG-X	GSGGEGCGMFKSCDPENDKCKGRTCSRKHWRWCKYKL (SEQ ID NO: 28) X
12	550-3-GSGG-X	GSGGEGCGMFKSCDPENDKCKGRTCSRKHWRWCKYKL (SEQ ID NO: 29) X
13	550-3-GGS-X	ECIGMFKSCDPENDKCKGRTCSRKHWRWCKYKLGGS (SEQ ID NO: 31) X

【図 1 7】



【配列表】

0006822839000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
C 0 7 K	14/64	(2006.01)	C 0 7 K 14/64 ZNA

(31)優先権主張番号 61/877,799

(32)優先日 平成25年9月13日(2013.9.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 シュルツ, ピーター, ジー.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ラ・ホーヤ・ランチョ・ロード
1 6 5 0

(72)発明者 ムッピディ, アヴィナッシュ
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ
3 8 3 2

(72)発明者 クラメリ, アンドレアス
スイス 7 7 4 1 ポスキアーボ エス. カルロ ペデコスタ 5 5 4

(72)発明者 アフマド, インシャ
アメリカ合衆国 9 2 1 1 6 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・アベニュー 4 4 4 1

(72)発明者 ヤン, ポンユ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ コスタ・ヴェルデ・ブルバード
8 8 4 0 アプト. 3 3 4 3

合議体

審判長 岡崎 美穂

審判官 富永 みどり

審判官 西村 亜希子

(56)参考文献 特表2012-518035 (JP, A)
特表2009-530379 (JP, A)
国際公開第2012/024452 (WO, A1)
国際公開第2012/088379 (WO, A1)
European Journal of Pharmaceutical Sciences
, 2009, Vol. 37, p. 151-159

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00-38/58

REGISTRY, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CAPLUS

A61K 47/00-47/69