

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年7月5日(2018.7.5)

【公表番号】特表2017-526620(P2017-526620A)

【公表日】平成29年9月14日(2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2016-572433(P2016-572433)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 38/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/59 (2017.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/47

A 6 1 K 38/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/12

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/59

A 6 1 K 47/68

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月22日(2018.5.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ酸配列：

X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ G X₁₁ X₁₂ X₁₃ X₁₄ (配列番号 717) を含み、配列中、

X₁ は、R、E、[h A r g] であるか、または不在であり、

X₂ は、[r]、R、E、[h A r g] であるか、または不在であり、

X₃ は、Q、[q] または [B L e u] であり、

X₄ は、[h A r g]、[N M e A r g]、R、E または [r] であり、

X₅ は、P または [a M e P r o] であり、

X₆ は、R、E、[r]、[h A r g] または [N M e A r g] であり、

X₇ は、L、[a M e L e u]、[B L e u]、[N M e L e u] または [C h a] であ

り、

X₈ は、S、[B h S e r] または [N h S e r G] であり、

X₉ は、H または Y であり、

X₁₀ は、K または [N L y s G] であり、

X₁₁ は、P、[O i c]、[a M e P r o] または [P i p] であり、

X₁₂ は、[N l e]、[r N l e] または [p I - P h e] であり、

X₁₃ は、P、[B h P r o]、[a M e P r o] または [A i b] であり、

X₁₄ は、F、[D - B h P h e]、[4 - C l - F]、[D - 4 C l F] または [D - B i p] である、単離ポリペプチド。

【請求項 2】

前記ポリペプチドのアミノ末端がアセチル化されている、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3】

所望により結合リンカーを介して、C₁ ~ C₂₅ 飽和または不飽和脂肪族アシル基に結合した、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4】

前記脂肪族アシル基が、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルである、請求項 3 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 5】

前記脂肪族アシル基が、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイルまたはオクタデカンジオイルである、請求項 3 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 6】

前記結合リンカーが、A e e a、A e e a - A e e a、G l u - A e e a、G l u - A e e a - A e e a または G l u を含む、請求項 3 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 7】

所望により結合リンカーを介して、ポリエチレングリコール (P E G) ポリマーに結合した、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 8】

前記 P E G ポリマーが、5 k D a、10 k D a または 20 k D a の P E G ポリマーである、請求項 7 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 9】

前記結合リンカーが 3 - メルカプトプロパン酸を含む、請求項 7 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 10】

所望により結合リンカーを介して、免疫グロブリンまたは免疫グロブリン F c ドメインに結合した、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 11】

前記結合リンカーがペプチジルリンカーである、請求項 10 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 12】

前記結合リンカーが非ペプチジルリンカーである、請求項 10 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 13】

前記非ペプチジルリンカーが P E G ポリマーを含む、請求項 12 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 14】

X₇ が [N M e L e u] であり、X₁₂ が [p I - P h e] であり、X₁₄ が [D - B i p] である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 15】

X_1 が [hArg] であり、 X_2 が [hArg] であり、 X_3 が Q であり、 X_4 が [hArg] であり、 X_5 が P である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 16】

X_6 及び X_7 が [NMeArg] と [aMeLeu]、[hArg] と [BLeu] または [hArg] と [aMeLeu] である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 17】

X_{13} が [BhPro]、[aMePro] または [Aib] であり、 X_{14} が [D-BhPhe] または [4-Cl-F] である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 18】

配列番号 8 ~ 11、16、17、31、32、45、53、60、68、69 ~ 71、92、112、114、119、120、221、228、237、263、286、287、362、373、376、379、382、388、412、416、460、468、482、483、485、491、498、499、500、502、505、514、519、526、531、534、544、552、554、560 及び 571 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 19】

次式：

$X_1 X_2 X_3 X_4$

(式中、 X_1 は、脂肪族アシル基であり、

X_2 は、Glu であるか、または不在であり、

X_3 は、スペーサー部分基であるか、または不在であり、

X_4 は、アペリンポリペプチドであり、前記アペリンポリペプチドは、少なくとも 1 つの D - アミノ酸、 - アミノ酸、N - メチルアミノ酸、 - メチルアミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸の D - 若しくは - 型を含む。) に従う構造を含む、単離ポリペプチド。

【請求項 20】

X_2 が Glu である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 21】

前記脂肪族アシル基が $C_1 \sim C_{25}$ 脂肪族アシル基である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 22】

前記脂肪族アシル基が、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、オクタデカンジオイル、オクタンジオイル、デカンジオイル、ドデカンジオイル、ヘキサカンジオイル、ブタンジオイル、テトラデカンジオイルまたはヘキサデカンジオイルである、請求項 21 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 23】

X_3 が、Aeea、Aeea - Aeea、Glu - Aeea、Glu - Aeea - Aeea または Glu から選択されるスペーサー部分基である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 24】

X_1 がオクタデカンジオイル、ヘプタデカノイル、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルであり、 X_2 が - Glu であるか、または不在であり、 X_3 が Aeea、Aeea - Aeea であるか、または不在である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 25】

前記アペリンポリペプチドが少なくとも 12 アミノ酸長である、請求項 19 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 26】

前記アペリンポリペプチドが少なくとも１つの非標準アミノ酸置換を有する、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２７】

前記アペリンポリペプチドが２、３、４、５、６、７、８または９個の非標準アミノ酸を有する、請求項２６に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２８】

前記Ｄ-アミノ酸、前記 - アミノ酸、前記Ｎ-メチルアミノ酸、前記 - アミノ酸、前記非標準アミノ酸または前記非標準アミノ酸の前記Ｄ-若しくは - 型が、完全長アペリン（配列番号２）、アペリン６５～７７（配列番号３）、アペリン６５～７７（アペリン-１３）（配列番号４）、アペリン（配列番号５）または完全長アペリンの断片中の標準アミノ酸に代わって用いられる、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２９】

配列番号７～７１４の任意の配列群から選択されるアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。

【請求項３０】

アミノ酸配列：

Z₁ Z₂ X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ X₁₁ X₁₂ X₁₃ X₁₄ X₁₅
X₁₆ X₁₇（配列番号７６９）を含み、

配列中、

Z₁ は、アシル基であり、

Z₂ は、結合リンカーを含むか、または不在であり、

X₁ は、O、K、[D-Orn]、[k]、[Blys]、[D-Blys]、[BhLys]若しくは[D-BhLys]であるか、または不在であり、

X₂ は、F、[BhPhe]、[BPhe]であるか、または不在であり、

X₃ は、R、[hArg]、[r]、[NMeArg]、[NMe hArg]、[rhArg]、[rArg]、[BhArg]であるか、または不在であり、

X₄ は、R、[hArg]、[r]、[NMeArg]、[NMe hArg]、[rhArg]、[rArg]、[BhArg]であるか、または不在であり、

X₅ は、Q、L、N、[q]、[l]、[PE]、[BhGln]、[BhAsn]、[aMeLeu]、[aMeGln]、[BLeu]または[BhLeu]であり、

X₆ は、R、[hArg]、[r]、[NMeArg]、[NMe hArg]、[rhArg]、[rArg]または[BhArg]であり、

X₇ は、P、[Sar]、[Aib]、[BhPro]、[aMePro]、[Oic]、[rPro]または[Pip]であり、

X₈ は、R、[hArg]、[r]、[NMeArg]、[NMe hArg]、[rhArg]、[rArg]または[BhArg]であり、

X₉ は、L、[Cha]、[NMeCha]、[rCha]、[rLeu]、[NMeLeu]、[aMeLeu]、[BLeu]または[BhLeu]であり、

X₁₀ は、S、[aMeSer]、[BhSer]、[rSer]、[Sar]または[bAla]であり、

X₁₁ は、H、A、V、L、Y、[Deg]、[Tle]、[NMeVal]または[bAla]であり、

X₁₂ は、K、[NMeLys]、[BhLys]、[BLys]または[bAla]であり、

X₁₃ は、G、[Sar]、[Aib]または[bAla]であり、

X₁₄ は、P、[Sar]、[Aib]、[BhPro]、[aMePro]、[Oic]、[Idc]、[rPro]または[Pip]であり、

X₁₅ は、M、L、V、I、[Met(O)]、[Nle]、[Nva]または[pI-Phe]であり、

X₁₆ は、P、[Sar]、[Aib]、[BhPro]、[aMePro]、[Oic]

], [I d c], [r P r o] または [P i p] であり、
 X_{17} は、F、[T i c], [D - T i c], [T i q], [D - T i q], [4 - C l - F], [p I - P h e], [D - 4 F F], [D - 4 C l F], [D - 4 I F], [I d c], [A i c], [O i c], [D - I g l], [f], [D - 1 N a l], [D - 2 N a l], [1 - N a l], [2 - N a l] 若しくは [D - B i p] であるか、または不在である、単離ポリペプチド。

【請求項 3 1】

Z_1 が、 $C_{1 \sim 25}$ 飽和または不飽和脂肪族アシル基である、請求項 3 0 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 2】

Z_1 が、アセチル、オクタノイル (O c t)、デカノイル (D e c)、ドデカノイル (D D A)、トリデカノイル (T D A)、テトラデカノイル (ミリストイル)、ペンタデカノイル (P D A)、ヘキサデカノイル (パルミトイル)、ヘプタデカノイル (H D A)、オクタデカノイル (ステアロイル)、オクタデカンジオイル (O D D A) または前記ポリペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の脂肪族アシル基若しくは親油基である、請求項 3 0 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 3】

Z_1 が、5 k D a、1 0 k D a、2 0 k D a の P E G ポリマー、または前記ポリペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の他の P E G ポリマーである、請求項 3 0 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 4】

Z_2 が A e e a、 - グルタミン酸またはこれらの組み合わせを含む結合リンカーである、請求項 3 0 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 5】

前記 Z_2 の結合リンカーが不在である、請求項 3 0 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 6】

野生型アペリン 1 3 (配列番号 4) またはピログルタミン酸化野生型アペリン - 1 3 (配列番号 6) と比較して安定性が向上した、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 8】

治療を必要とする対象の心血管病態を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドを含む、前記組成物。

【請求項 3 9】

心血管病態を有する対象の心収縮性を改善するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドを含み、前記対象の心収縮性が前記組成物の投与後に改善する、前記組成物。

【請求項 4 0】

$d P / d t_{m a x}$ 及び / または駆出率が前記組成物の投与後に前記対象にて増加する、請求項 3 8 または 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

収縮期または拡張期機能が前記組成物の投与後に前記対象にて改善する、請求項 3 8 または 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

心血管病態を有する対象の駆出率を増加させるための組成物であって、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドを含み、前記駆出率が前記組成物の投与後に増加する、前記組成物。

【請求項 4 3】

前記心血管病態が心不全である、請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記心不全が急性心不全である、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記心血管病態が高血圧である、請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 9】

治療を必要とする対象の心血管病態を治療する薬剤の調製のための請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用。

【請求項 5 0】

心血管病態を有する対象の心収縮性を改善する薬剤の調製のための請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用であって、前記薬剤により前記対象の心収縮性が投与後に改善する、前記使用。

【請求項 5 1】

前記薬剤により前記対象の dP/dt_{max} 及び / または駆出率が投与後に増加する、請求項 4 9 または 5 0 に記載の使用。

【請求項 5 2】

前記薬剤により前記対象の収縮期または拡張期機能が投与後に改善する、請求項 4 9 または 5 0 に記載の使用。

【請求項 5 3】

心血管病態を有する対象の駆出率を増加させる薬剤の調製のための請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用であって、前記薬剤により前記対象の駆出率が投与後に増加する、前記使用。

【請求項 5 4】

前記心血管病態が心不全である、請求項 4 9 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 5】

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 6】

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 7】

前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 8】

前記心不全が急性心不全である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記心血管病態が高血圧である、請求項 4 9 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

したがって、別の実施形態において、本発明は、必要とする対象において、心血管障害を治療し、心収縮性を改善し、または駆出率を増加させる方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体のいずれかを治療上有効な量で含む医薬組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、心血管障害は、心不全である。心不全は、急性心不全であっても、慢性心不全（例えば、慢性収縮期または慢性拡張期）であってもよい。一実施形態において、心不全は、駆出率の低下した心不全である。別の実施形態において、心不全は、駆出率の保持された心不全である。他の実施形態において、心血管病態は、高血圧である。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

アミノ酸配列：

$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} G X_{11} X_{12} X_{13} X_{14}$ (配列番号 717) を含み、配列中、

X_1 は、R、E、[hArg] であるか、または不在であり、

X_2 は、[r]、R、E、[hArg] であるか、または不在であり、

X_3 は、Q、[q] または [BLEu] であり、

X_4 は、[hArg]、[NMeArg]、R、E または [r] であり、

X_5 は、P または [aMePro] であり、

X_6 は、R、E、[r]、[hArg] または [NMeArg] であり、

X_7 は、L、[aMeLeu]、[BLEu]、[NMeLeu] または [Cha] であり、

X_8 は、S、[BhSer] または [NhSerG] であり、

X_9 は、H または Y であり、

X_{10} は、K または [NLysG] であり、

X_{11} は、P、[Oic]、[aMePro] または [Pip] であり、

X_{12} は、[Nle]、[rNle] または [pI-Phe] であり、

X_{13} は、P、[BhPro]、[aMePro] または [Aib] であり、

X_{14} は、F、[D-BhPhe]、[4-Cl-F]、[D-4ClF] または [D-Bip] である、単離ポリペプチド。

(項目2)

前記ポリペプチドのアミノ末端がアセチル化されている、項目1に記載の単離ポリペプチド。

(項目3)

所望により結合リンカーを介して、 $C_1 \sim C_{25}$ 飽和または不飽和脂肪族アシル基に結合した、項目1に記載の単離ポリペプチド。

(項目4)

前記脂肪族アシル基が、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルである、項目3に記載の単離ポリペプチド。

(項目5)

前記脂肪族アシル基が、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイルまたはオクタデカンジオイルである、項目3に記載の単離ポリペプチド。

(項目6)

前記結合リンカーが、Aeea、Aeea-Aeea、Glu-Aeea、Glu-Aeea-Aeea または Glu を含む、項目3に記載の単離ポリペプチド。

(項目7)

所望により結合リンカーを介して、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーに結合した、項目1に記載の単離ポリペプチド。

(項目8)

前記 P E G ポリマーが、5 k D a、1 0 k D a または 2 0 k D a の P E G ポリマーである、項目 7 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 9)

前記結合リンカーが 3 - メルカプトプロパン酸を含む、項目 7 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 0)

所望により結合リンカーを介して、免疫グロブリンまたは免疫グロブリン F c ドメインに結合した、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 1)

前記結合リンカーがペプチジルリンカーである、項目 1 0 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 2)

前記結合リンカーが非ペプチジルリンカーである、項目 1 0 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 3)

前記非ペプチジルリンカーが P E G ポリマーを含む、項目 1 2 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 4)

X_7 が [N M e L e u] であり、 X_{12} が [p I - P h e] であり、 X_{14} が [D - B i p] である、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 5)

X_1 が [h A r g] であり、 X_2 が [h A r g] であり、 X_3 が Q であり、 X_4 が [h A r g] であり、 X_5 が P である、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 6)

X_6 及び X_7 が [N M e A r g] と [a M e L e u]、[h A r g] と [B L e u] または [h A r g] と [a M e L e u] である、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 7)

X_{13} が [B h P r o]、[a M e P r o] または [A i b] であり、 X_{14} が [D - B h P h e] または [4 - C l - F] である、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 8)

配列番号 8 ~ 1 1、1 6、1 7、3 1、3 2、4 5、5 3、6 0、6 8、6 9 ~ 7 1、9 2、1 1 2、1 1 4、1 1 9、1 2 0、2 2 1、2 2 8、2 3 7、2 6 3、2 8 6、2 8 7、3 6 2、3 7 3、3 7 6、3 7 9、3 8 2、3 8 8、4 1 2、4 1 6、4 6 0、4 6 8、4 8 2、4 8 3、4 8 5、4 9 1、4 9 8、4 9 9、5 0 0、5 0 2、5 0 5、5 1 4、5 1 9、5 2 6、5 3 1、5 3 4、5 4 4、5 5 2、5 5 4、5 6 0 及び 5 7 1 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 1 9)

次式：

$X_1 X_2 X_3 X_4$

(式中、 X_1 は、脂肪族アシル基であり、

X_2 は、G l u であるか、または不在であり、

X_3 は、スペーサー部分基であるか、または不在であり、

X_4 は、アペリンポリペプチドであり、前記アペリンポリペプチドは、少なくとも 1 つの D - アミノ酸、 - アミノ酸、N - メチルアミノ酸、 - メチルアミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸の D - 若しくは - 型を含む。) に従う構造を含む、単離ポリペプチド。

(項目 2 0)

X_2 が G l u である、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 1)

前記脂肪族アシル基が $C_1 \sim C_{25}$ 脂肪族アシル基である、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 2)

前記脂肪族アシル基が、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、オクタデカンジオイル、オクタンジオイル、デカンジオイル、ドデカンジオイル、ヘキサカンジオイル、ブタンジオイル、テトラデカンジオイルまたはヘキサデカンジオイルである、項目 2 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 3)

X₃ が、A e e a、A e e a - A e e a、G l u - A e e a、G l u - A e e a - A e e a または G l u から選択されるスペーサー部分基である、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 4)

X₁ がオクタデカンジオイル、ヘプタデカノイル、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルであり、X₂ が - G l u であるか、または不在であり、X₃ が A e e a、A e e a - A e e a であるか、または不在である、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 5)

前記アペリンポリペプチドが少なくとも 1 2 アミノ酸長である、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 6)

前記アペリンポリペプチドが少なくとも 1 つの非標準アミノ酸置換を有する、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 7)

前記アペリンポリペプチドが 2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の非標準アミノ酸を有する、項目 2 6 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 8)

前記 D - アミノ酸、前記 - アミノ酸、前記 N - メチルアミノ酸、前記 - アミノ酸、前記非標準アミノ酸または前記非標準アミノ酸の前記 D - 若しくは - 型が、完全長アペリン (配列番号 2)、アペリン 6 5 ~ 7 7 (配列番号 3)、アペリン 6 5 ~ 7 7 (アペリン - 1 3) (配列番号 4)、アペリン (配列番号 5) または完全長アペリンの断片中の標準アミノ酸に代わって用いられる、項目 1 9 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 2 9)

配列番号 7 ~ 7 1 4 の任意の配列群から選択されるアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。

(項目 3 0)

アミノ酸配列：

Z₁ Z₂ X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ X₁₁ X₁₂ X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ (配列番号 7 6 9) を含み、

配列中、

Z₁ は、アシル基であり、

Z₂ は、結合リンカーを含むか、または不在であり、

X₁ は、O、K、[D - O r n]、[k]、[B L y s]、[D - B L y s]、[B h L y s] 若しくは [D - B h L y s] であるか、または不在であり、

X₂ は、F、[B h P h e]、[B P h e] であるか、または不在であり、

X₃ は、R、[h A r g]、[r]、[N M e A r g]、[N M e h A r g]、[r h A r g]、[r A r g]、[B h A r g] であるか、または不在であり、

X₄ は、R、[h A r g]、[r]、[N M e A r g]、[N M e h A r g]、[r h A r g]、[r A r g]、[B h A r g] であるか、または不在であり、

X₅ は、Q、L、N、[q]、[l]、[P E]、[B h G l n]、[B h A s n]、[a M e L e u]、[a M e G l n]、[B L e u] または [B h L e u] であり、

X₆ は、R、[h A r g]、[r]、[N M e A r g]、[N M e h A r g]、[r h A

r g]、[r A r g]または[B h A r g]であり、
X₇は、P、[S a r]、[A i b]、[B h P r o]、[a M e P r o]、[O i c]
、[r P r o]または[P i p]であり、
X₈は、R、[h A r g]、[r]、[N M e A r g]、[N M e h A r g]、[r h A
r g]、[r A r g]または[B h A r g]であり、
X₉は、L、[C h a]、[N M e C h a]、[r C h a]、[r L e u]、[N M e L
e u]、[a M e L e u]、[B L e u]または[B h L e u]であり、
X₁₀は、S、[a M e S e r]、[B h S e r]、[r S e r]、[S a r]または[
b A l a]であり、
X₁₁は、H、A、V、L、Y、[D e g]、[T l e]、[N M e V a l]または[b
A l a]であり、
X₁₂は、K、[N M e L y s]、[B h L y s]、[B L y s]または[b A l a]で
あり、
X₁₃は、G、[S a r]、[A i b]または[b A l a]であり、
X₁₄は、P、[S a r]、[A i b]、[B h P r o]、[a M e P r o]、[O i c
]、[I d c]、[r P r o]または[P i p]であり、
X₁₅は、M、L、V、I、[M e t (O)]、[N l e]、[N v a]または[p I -
P h e]であり、
X₁₆は、P、[S a r]、[A i b]、[B h P r o]、[a M e P r o]、[O i c
]、[I d c]、[r P r o]または[P i p]であり、
X₁₇は、F、[T i c]、[D - T i c]、[T i q]、[D - T i q]、[4 - C l
- F]、[p I - P h e]、[D - 4 F F]、[D - 4 C l F]、[D - 4 I F]、[I
d c]、[A i c]、[O i c]、[D - I g l]、[f]、[D - 1 N a l]、[D -
2 N a l]、[1 - N a l]、[2 - N a l]若しくは[D - B i p]であるか、または
不在である、単離ポリペプチド。

(項目31)

Z₁が、C₁ ~ C₂₅ 飽和または不飽和脂肪族アシル基である、項目30に記載の単離
ポリペプチド。

(項目32)

Z₁が、アセチル、オクタノイル(O c t)、デカノイル(D e c)、ドデカノイル(
D D A)、トリデカノイル(T D A)、テトラデカノイル(ミリストイル)、ペンタデカ
ノイル(P D A)、ヘキサデカノイル(パルミトイル)、ヘプタデカノイル(H D A)、
オクタデカノイル(ステアロイル)、オクタデカンジオイル(O D D A)または前記ポリ
ペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の脂肪族アシル基若しくは親油基で
ある、項目30に記載の単離ポリペプチド。

(項目33)

Z₁が、5 k D a、10 k D a、20 k D aのP E Gポリマー、または前記ポリペプチ
ドの半減期を延長するために組み込まれる任意の他のP E Gポリマーである、項目30に
記載の単離ポリペプチド。

(項目34)

Z₂がA e e a、 - グルタミン酸またはこれらの組み合わせを含む結合リンカーであ
る、項目30に記載の単離ポリペプチド。

(項目35)

前記Z₂の結合リンカーが不在である、項目30に記載の単離ポリペプチド。

(項目36)

野生型アペリン13(配列番号4)またはピログルタミン酸化野生型アペリン - 13(
配列番号6)と比較して安定性が向上した、項目1 ~ 35のいずれか一項に記載の単離ポ
リペプチド。

(項目37)

項目1 ~ 36のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドと、薬学的に許容される担体と

を含む、医薬組成物。

(項目 38)

治療を必要とする対象の心血管病態を治療するための方法であって、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目 39)

心血管病態を有する対象の心収縮性を改善する方法であって、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含み、前記対象の心収縮性が投与後に改善する、前記方法。

(項目 40)

dP/dt_{max} 及び / または駆出率が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて増加する、項目 38 または 39 に記載の方法。

(項目 41)

収縮期または拡張期機能が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて改善する、項目 38 または 39 に記載の方法。

(項目 42)

心血管病態を有する対象の駆出率を増加させる方法であって、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含み、前記駆出率が前記ポリペプチドの投与後に増加する、前記方法。

(項目 43)

前記心血管病態が心不全である、項目 38 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 44)

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、項目 43 に記載の方法。

(項目 45)

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、項目 43 に記載の方法。

(項目 46)

前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、項目 43 に記載の方法。

(項目 47)

前記心不全が急性心不全である、項目 43 に記載の方法。

(項目 48)

前記心血管病態が高血圧である、項目 38 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 49)

治療を必要とする対象の心血管病態を治療する薬剤の調製のための項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用。

(項目 50)

心血管病態を有する対象の心収縮性を改善する薬剤の調製のための項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用であって、前記薬剤により前記対象の心収縮性が投与後に改善する、前記使用。

(項目 51)

前記薬剤により前記対象の dP/dt_{max} 及び / または駆出率が投与後に増加する、項目 49 または 50 に記載の使用。

(項目 52)

前記薬剤により前記対象の収縮期または拡張期機能が投与後に改善する、項目 49 または 50 に記載の使用。

(項目 53)

心血管病態を有する対象の駆出率を増加させる薬剤の調製のための項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用であって、前記薬剤により前記対象の駆出率が投与後に増加する、前記使用。

(項目 54)

前記心血管病態が心不全である、項目 49 ~ 53 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 5 5)

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、項目 5 4 に記載の使用。

(項目 5 6)

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、項目 5 4 に記載の使用。

(項目 5 7)

前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、項目 5 4 に記載の使用。

(項目 5 8)

前記心不全が急性心不全である、項目 5 4 に記載の使用。

(項目 5 9)

前記心血管病態が高血圧である、項目 4 9 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 6 0)

治療を必要とする対象の心血管病態を治療するための方法における使用のための項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 1)

心血管病態を有する対象の心収縮性を改善するための方法における使用のための項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドであって、前記対象の前記心収縮性が前記ポリペプチドの投与後に改善する、前記単離ポリペプチド。

(項目 6 2)

dP/dt_{max} 及び / または駆出率が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて増加する、項目 6 0 または 6 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 3)

収縮期または拡張期機能が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて改善する、項目 6 0 または 6 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 4)

心血管病態を有する対象の駆出率を増加させるための方法における使用のための項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドであって、前記対象の前記駆出率が前記ポリペプチドの投与後に増加する、前記単離ポリペプチド。

(項目 6 5)

前記心血管病態が心不全である、項目 6 0 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 6)

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、項目 6 5 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 7)

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、項目 6 5 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 8)

前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、項目 6 5 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 6 9)

前記心不全が急性心不全である、項目 6 5 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 7 0)

前記心血管病態が高血圧である、項目 6 0 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。