

【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 07 K	7/08	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
C 07 K	14/47	(2006.01)
A 61 K	38/10	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/04	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 K	47/54	(2017.01)
A 61 K	47/59	(2017.01)
A 61 K	47/68	(2017.01)

【F I】

C 07 K	7/08	Z N A
C 07 K	19/00	
C 07 K	14/47	
A 61 K	38/10	
A 61 P	9/00	
A 61 P	9/04	
A 61 P	9/12	
A 61 K	47/54	
A 61 K	47/59	
A 61 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：

X<sub>1</sub> X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> X<sub>6</sub> X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> X<sub>9</sub> X<sub>10</sub> G X<sub>11</sub> X<sub>12</sub> X<sub>13</sub> X<sub>14</sub> (配列番号7  
17)を含み、配列中、

X<sub>1</sub>は、R、E、[h Arg]であるか、または不在であり、

X<sub>2</sub>は、[r]、R、E、[h Arg]であるか、または不在であり、

X<sub>3</sub>は、Q、[q]または[B Leu]であり、

X<sub>4</sub>は、[h Arg]、[N Me Arg]、R、Eまたは[r]であり、

X<sub>5</sub>は、Pまたは[a Me Pro]であり、

X<sub>6</sub>は、R、E、[r]、[h Arg]または[N Me Arg]であり、

X<sub>7</sub>は、L、[a Me Leu]、[B Leu]、[N Me Leu]または[C ha]であ

り、

X<sub>8</sub>は、S、[B h S e r]または[N h S e r G]であり、

X<sub>9</sub>は、HまたはYであり、

X<sub>10</sub>は、Kまたは[N L y s G]であり、

X<sub>11</sub>は、P、[O i c]、[a M e P r o]または[P i p]であり、

X<sub>12</sub>は、[N l e]、[r N l e]または[p I - P h e]であり、

X<sub>13</sub>は、P、[B h P r o]、[a M e P r o]または[A i b]であり、

X<sub>14</sub>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、C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>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(PEG)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PEGポリマーが、5 kDa、10 kDaまたは20 kDaのPEG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Fc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PEG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】

X<sub>7</sub>が[N M e L e u]であり、X<sub>12</sub>が[p I - P h e]であり、X<sub>14</sub>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 [ h Arg ] であり、 $X_2$  が [ h Arg ] であり、 $X_3$  が Q であり、 $X_4$  が [ h Arg ] 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 ] 、 [ h Arg ] と [ Bleu ] または [ h Arg ] 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<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> 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、 Aeeaa 、 Aeeaa - Aeeaa 、 Glu - Aeeaa 、 Glu - Aeeaa - Aeeaa 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 Aeeaa 、 Aeeaa - Aeeaa 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-L-アミノ酸、前記N-メチルアミノ酸、前記-D-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-L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：

$Z_1 Z_2 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15}$   
 $X_{16} X_{17}$ (配列番号769)を含み、

配列中、

$Z_1$ は、アシル基であり、

$Z_2$ は、結合リンカーを含むか、または不在であり、

$X_1$ は、O、K、[D-Orn]、[K]、[B Lys]、[D-B Lys]、[B h Lys]若しくは[D-B h Lys]であるか、または不在であり、

$X_2$ は、F、[B h Phe]、[B Phe]であるか、または不在であり、

$X_3$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeA rg]、[NMehA rg]、[rhA rg]、[rA rg]、[B h A rg]であるか、または不在であり、

$X_4$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeA rg]、[NMehA rg]、[rhA rg]、[rA rg]、[B h A rg]であるか、または不在であり、

$X_5$ は、Q、L、N、[q]、[l]、[P E]、[B h Gln]、[B h Asn]、[aM e Leu]、[aM e Gln]、[B L e u]または[B h L e u]であり、

$X_6$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeA rg]、[NMehA rg]、[rhA rg]、[rA rg]または[B h A rg]であり、

$X_7$ は、P、[Sar]、[Aib]、[B h Pro]、[aM e Pro]、[Oic]、[r Pro]または[Pip]であり、

$X_8$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeA rg]、[NMehA rg]、[rhA rg]、[rA rg]または[B h A rg]であり、

$X_9$ は、L、[Cha]、[NMe Cha]、[r Cha]、[r Leu]、[NMe Leu]、[aM e Leu]、[B L e u]または[B h L e u]であり、

$X_{10}$ は、S、[aM e Ser]、[B h Ser]、[r Ser]、[Sar]または[bAla]であり、

$X_{11}$ は、H、A、V、L、Y、[D e g]、[T le]、[NMeVal]または[bAla]であり、

$X_{12}$ は、K、[NMeLys]、[B h Lys]、[B Lys]または[bAla]であり、

$X_{13}$ は、G、[Sar]、[Aib]または[bAla]であり、

$X_{14}$ は、P、[Sar]、[Aib]、[B h Pro]、[aM e Pro]、[Oic]、[I dc]、[r Pro]または[Pip]であり、

$X_{15}$ は、M、L、V、I、[Met(O)]、[Nle]、[Nva]または[p I-Phe]であり、

$X_{16}$ は、P、[Sar]、[Aib]、[B h Pro]、[aM e Pro]、[Oic]

]、[I d c]、[r P r o]または[P i p]であり、  
X<sub>1,7</sub>は、F、[T i c]、[D - T i c]、[T i q]、[D - T i q]、[4 - C 1  
- F]、[p I - P h e]、[D - 4 F F]、[D - 4 C 1 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<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>2,5</sub>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<sub>1</sub>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(DD 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(パルミトイール)、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<sub>1</sub>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、請求項 3 0  
に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 4】

Z<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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<sub>m a x</sub> 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38～42のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項44】

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項43に記載の組成物。

【請求項45】

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項43に記載の組成物。

【請求項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、請求項43に記載の組成物。

【請求項47】

前記心不全が急性心不全である、請求項43に記載の組成物。

【請求項48】

前記心血管病態が高血圧である、請求項38～42のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項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請求項1～36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請求項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。

【請求項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、請求項49または50に記載の使用。

【請求項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、請求項49または50に記載の使用。

【請求項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請求項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。

【請求項54】

前記心血管病態が心不全である、請求項49～53のいずれか一項に記載の使用。

【請求項55】

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項54に記載の使用。

【請求項56】

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項54に記載の使用。

【請求項57】

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54に記載の使用。

【請求項58】

前記心不全が急性心不全である、請求項54に記載の使用。

【請求項59】

前記心血管病態が高血圧である、請求項49～53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】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

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<sub>1</sub> X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> X<sub>6</sub> X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> X<sub>9</sub> X<sub>10</sub> G X<sub>11</sub> X<sub>12</sub> X<sub>13</sub> X<sub>14</sub> (配列番号717) を含み、配列中、  
X<sub>1</sub> は、R、E、[hAрг] であるか、または不在であり、  
X<sub>2</sub> は、[r]、R、E、[hAрг] であるか、または不在であり、  
X<sub>3</sub> は、Q、[q] または [BLeu] であり、  
X<sub>4</sub> は、[hAрг]、[NMeArg]、R、E または [r] であり、  
X<sub>5</sub> は、P または [aMеPro] であり、  
X<sub>6</sub> は、R、E、[r]、[hAрг] または [NMeArg] であり、  
X<sub>7</sub> は、L、[aMеLeu]、[BLeu]、[NMeLeu] または [Chа] であり、  
X<sub>8</sub> は、S、[BhSer] または [NhSerG] であり、  
X<sub>9</sub> は、H または Y であり、  
X<sub>10</sub> は、K または [NLysG] であり、  
X<sub>11</sub> は、P、[Oic]、[aMеPro] または [Pip] であり、  
X<sub>12</sub> は、[Nle]、[rNle] または [pI-Phe] であり、  
X<sub>13</sub> は、P、[BhPro]、[aMеPro] または [Aib] であり、  
X<sub>14</sub> は、F、[D-BhPhe]、[4-C1-F]、[D-4C1F] 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<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> 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、Aeaa、Aeaa-Aeaa、Glua-Aeaa、Glua-Aeaa-Aeaa または Glua 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、 10 k D a または 20 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 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、 項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 11)

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

(項目 12)

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

(項目 13)

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 12 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 14)

X<sub>7</sub> が [ N M e L e u ] であり、 X<sub>1,2</sub> が [ p I - P h e ] であり、 X<sub>1,4</sub> 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 15)

X<sub>1</sub> が [ h A r g ] であり、 X<sub>2</sub> が [ h A r g ] であり、 X<sub>3</sub> が Q であり、 X<sub>4</sub> が [ h A r g ] であり、 X<sub>5</sub> が P である、 項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 16)

X<sub>6</sub> 及び X<sub>7</sub> 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 17)

X<sub>1,3</sub> が [ B h P r o ]、 [ a M e P r o ] または [ A i b ] であり、 X<sub>1,4</sub> 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 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、 項目 1 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 19)

次式：

X<sub>1</sub> X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> X<sub>4</sub>

(式中、 X<sub>1</sub> は、 脂肪族アシル基であり、

X<sub>2</sub> は、 G l u であるか、 または不在であり、

X<sub>3</sub> は、 スペーサー部分基であるか、 または不在であり、

X<sub>4</sub> 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 20)

X<sub>2</sub> が G l u である、 項目 19 に記載の単離ポリペプチド。

(項目 21)

前記脂肪族アシル基が C<sub>1</sub> ~ C<sub>2,5</sub> 脂肪族アシル基である、 項目 19 に記載の単離ポリペプチド。

(項目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、デカジオイル、ドデカンジオイル、ヘキサンジオイル、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21に記載の単離ポリペプチド。

(項目23)

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

(項目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Aeaa、Aeaa-Aeaaであるか、または不在である、項目19に記載の単離ポリペプチド。

(項目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、項目19に記載の単離ポリペプチド。

(項目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、項目19に記載の単離ポリペプチド。

(項目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、項目26に記載の単離ポリペプチド。

(項目28)

前記D-アミノ酸、前記-L-アミノ酸、前記N-メチルアミノ酸、前記-D-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-L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、項目19に記載の単離ポリペプチド。

(項目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。

(項目30)

アミノ酸配列：

$Z_1 Z_2 X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15}$   
 $X_{16} X_{17}$ (配列番号769)を含み、

配列中、

$Z_1$ は、アシル基であり、

$Z_2$ は、結合リンカーを含むか、または不在であり、

$X_1$ は、O、K、[D-Orn]、[k]、[B Lys]、[D-B Lys]、[B h Lys]若しくは[D-B h Lys]であるか、または不在であり、

$X_2$ は、F、[B h Phe]、[B Phe]であるか、または不在であり、

$X_3$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeArg]、[NMehArg]、[rh Arg]、[r Arg]、[B h Arg]であるか、または不在であり、

$X_4$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeArg]、[NMehArg]、[rh Arg]、[r Arg]、[B h Arg]であるか、または不在であり、

$X_5$ は、Q、L、N、[q]、[l]、[PE]、[B h Gl n]、[B h Asn]、[a Me Leu]、[a Me Gl n]、[B L e u]または[B h Leu]であり、

$X_6$ は、R、[h Arg]、[r]、[NMeArg]、[NMehArg]、[rh A

r g ]、[ r Arg ]または[ Bh Arg ]であり、

X<sub>7</sub>は、P、[ Sar ]、[ Aib ]、[ Bh Pro ]、[ aMePro ]、[ Oic ]、[ r Pro ]または[ Pip ]であり、

X<sub>8</sub>は、R、[ h Arg ]、[ r ]、[ NM e Arg ]、[ NM e h Arg ]、[ rh Arg ]、[ r Arg ]または[ Bh Arg ]であり、

X<sub>9</sub>は、L、[ Cha ]、[ NM e Cha ]、[ r Cha ]、[ r Leu ]、[ NM e Leu ]、[ aMeLeu ]、[ BL eu ]または[ Bh Leu ]であり、

X<sub>10</sub>は、S、[ aMeSer ]、[ Bh Ser ]、[ r Ser ]、[ Sar ]または[ bAla ]であり、

X<sub>11</sub>は、H、A、V、L、Y、[ Deg ]、[ Tle ]、[ NM e Val ]または[ bAla ]であり、

X<sub>12</sub>は、K、[ NM e Lys ]、[ Bh Lys ]、[ BL ys ]または[ bAla ]であり、

X<sub>13</sub>は、G、[ Sar ]、[ Aib ]または[ bAla ]であり、

X<sub>14</sub>は、P、[ Sar ]、[ Aib ]、[ Bh Pro ]、[ aMePro ]、[ Oic ]、[ Idc ]、[ r Pro ]または[ Pip ]であり、

X<sub>15</sub>は、M、L、V、I、[ Met(O) ]、[ Nle ]、[ Nva ]または[ pI - Phe ]であり、

X<sub>16</sub>は、P、[ Sar ]、[ Aib ]、[ Bh Pro ]、[ aMePro ]、[ Oic ]、[ Idc ]、[ r Pro ]または[ Pip ]であり、

X<sub>17</sub>は、F、[ Tic ]、[ D-Tic ]、[ Tiq ]、[ D-Tiq ]、[ 4-C1-F ]、[ pI - Phe ]、[ D-4FF ]、[ D-4C1F ]、[ D-4IF ]、[ Idc ]、[ Aic ]、[ Oic ]、[ D-Igl ]、[ f ]、[ D-1Nal ]、[ D-2Nal ]、[ 1-Nal ]、[ 2-Nal ]若しくは[ D-Bip ]であるか、または不在である、単離ポリペプチド。

(項目31)

Z<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>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)

Z<sub>1</sub>が、アセチル、オクタノイル(Oct)、デカノイル(Dec)、ドデカノイル(DDA)、トリデカノイル(TDA)、テトラデカノイル(ミリストイル)、ペンタデカノイル(PDA)、ヘキサデカノイル(パルミトイル)、ヘプタデカノイル(HDA)、オクタデカノイル(ステアロイル)、オクタデカンジオイル(ODDA)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)

Z<sub>1</sub>が、5kDa、10kDa、20kDaのPEG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PEG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)

Z<sub>2</sub>がAeaea、-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Z<sub>2</sub>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55)

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、項目54に記載の使用。

(項目56)

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、項目54に記載の使用。

(項目57)

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54に記載の使用。

。

(項目58)

前記心不全が急性心不全である、項目54に記載の使用。

(項目59)

前記心血管病態が高血圧である、項目49～53のいずれか一項に記載の使用。

(項目60)

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1～36のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。

(項目61)

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1～36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62)

$dP/dt_{max}$  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60または61に記載の単離ポリペプチド。

(項目63)

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60または61に記載の単離ポリペプチド。

(項目64)

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1～36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65)

前記心血管病態が心不全である、項目60～64のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。

(項目66)

前記心不全が駆出率の低下した心不全である、項目65に記載の単離ポリペプチド。

(項目67)

前記心不全が駆出率の保持された心不全である、項目65に記載の単離ポリペプチド。

(項目68)

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65に記載の単離ポリペプチド。

(項目69)

前記心不全が急性心不全である、項目65に記載の単離ポリペプチド。

(項目70)

前記心血管病態が高血圧である、項目60～64のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。