

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年1月9日(2020.1.9)

【公表番号】特表2019-504119(P2019-504119A)

【公表日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-006

【出願番号】特願2018-553861(P2018-553861)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(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 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/44	(2015.01)
A 6 1 K	35/26	(2015.01)

【F I】

C 0 7 K	14/00	
C 0 7 K	16/00	Z N A
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	35/44	
A 6 1 K	35/26	

**【手続補正書】**

【提出日】令和1年11月22日(2019.11.22)

**【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】**

式(I)の構造を含むCLR/RAMP受容体のアゴニストであって、

B<sup>a</sup>-C<sup>a</sup>-D<sup>a</sup>(I)

式中、

B<sup>a</sup>は、20~28個のアミノ酸残基を含むアドレノメデュリンペプチドファミリーメンバーの修飾N末端断片であり、断片の2つのアミノ酸残基がシスティン(Cys)であり、断片のC末端残基がスレオニン(Thr)であり、

C<sup>a</sup>は、3~12個のアミノ酸からなる中心コアであり、

D<sup>a</sup>は、C末端アミドを有する3~6個のアミノ酸残基を含むインターメジン(IMD)の改変C末端断片であり、C末端断片の少なくとも1つのアミノ酸が、ヒスチジン(His)、プロリン(P)、セリン(Ser)、チロシン(Tyr)である、アゴニスト。

**【請求項2】**

C<sup>a</sup>が、3~12個の残基のコアである、請求項1に記載のアゴニスト。

**【請求項3】**

N末端断片B<sup>a</sup>が、B<sup>0</sup>-B<sup>1</sup>-B<sup>2</sup>-C-B<sup>4</sup>-B<sup>5</sup>-G-B<sup>7</sup>-C-B<sup>9</sup>-B<sup>10</sup>-B<sup>11</sup>-B<sup>12</sup>-B<sup>13</sup>-B<sup>14</sup>-B<sup>15</sup>-B<sup>16</sup>-B<sup>17</sup>-B<sup>18</sup>-B<sup>19</sup>-B<sup>20</sup>-B<sup>21</sup>(配列番号1)を含み、

式中、

B<sup>0</sup>は、存在せず、または、存在しており、または、KTKKTLRTのアミノストリングであり、

B<sup>1</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アシル化ヒスチジン(acetyl-His)、二重アシル化ヒスチジン(acetyl-His(acetyl))、ace-ヒスチジン(acetyl)(ace-His(acetyl))、mini-P EG-アシル化-ヒスチジン(mini-P EG-His(acetyl))、アルギニン(Arg)、アシル化アルギニン(acetyl-Arg)、二重アシル化アルギニン(acetyl-Arg(acetyl))、ace-アルギニン(acetyl)(ace-Arg(acetyl))、mini-P EG-アシル化アルギニン(mini-P EG-Arg(acetyl))、リジン(Lys)、アシル化リジン(acetyl-Lys)、二重アシル化リジン(acetyl-Lys(acetyl))、ace-リジン(acetyl)(ace-Lys(acetyl))及び、mini-P EG-アシル化リジン(mini-P EG-Lys(acetyl))からなる群から選択され、

B<sup>2</sup>は、グリシン(Gly)及び空の残基からなる群から選択され、

B<sup>4</sup>は、アルギニン(Arg)、ヒスチジン(His)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

B<sup>5</sup>は、フェニルアラニン(Phenylalanine)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>7</sup>は、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

B<sup>9</sup>は、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、チロシン(Tyr)、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>10</sup>は、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>1</sup>は、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>2</sup>は、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、リジン(Lys)、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>3</sup>は、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)及びロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>4</sup>は、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>5</sup>は、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>6</sup>は、空の残基、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>7</sup>は、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>8</sup>は、トリプトファン(Trp)、フェニルアラニン(Phe)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

B<sup>1</sup><sup>9</sup>は、グルタミン(Gln)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン酸(Asp)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>0</sup>は、トリプトファン(Trp)、フェニルアラニン(Phe)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>1</sup>は、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、チロシン(Tyr)、メチオニン(Met)、トリプトファン(Trp)、及び、フェニルアラニン(Phe)からなる群から選択される、請求項1または2に記載のアゴニスト。

#### 【請求項4】

前記B<sup>a</sup>配列が、配列番号2～16からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載のアゴニスト。

#### 【請求項5】

中心コアC<sup>a</sup>が、ヒトアドレノメデュリンまたはインターメジンの断片を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のアゴニスト。

#### 【請求項6】

前記C<sup>a</sup>の断片が、3～12個のアミノ酸を含む、請求項5に記載のアゴニスト。

#### 【請求項7】

前記C<sup>a</sup>が、C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup>-C<sup>6</sup>-C<sup>7</sup>-C<sup>8</sup>-C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>-C<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>-C<sup>1</sup><sup>2</sup>(配列番号17)を含み、

式中、

C<sup>1</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、アスパラギン(Asn)、及び、プロリン(Pro)からなる群から選択され、

C<sup>2</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、リジン(Lys)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>3</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、アスパラギン(Asn)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>4</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

C<sup>5</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン

(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、  
C<sup>6</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

C<sup>7</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

C<sup>8</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>9</sup>は、空の残基、プロリン(Pro)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>10</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

C<sup>11</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、アスパラギン(Asn)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

C<sup>12</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、リジン(Lys)及び、プロリン(Pro)からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載のアゴニスト。

#### 【請求項8】

前記C<sup>a</sup>の配列が、配列番号18～26から選択される、請求項7に記載のアゴニスト。

#### 【請求項9】

前記C<sup>a</sup>の配列が、配列番号18～26から選択される配列に対して少なくとも60%の配列同一性を有する、請求項7に記載のアゴニスト。

#### 【請求項10】

前記D<sup>a</sup>が、D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-D<sup>5</sup>-D<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub>(配列番号27)を含み、式中、

D<sup>1</sup>は、空の残基、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択され、

D<sup>2</sup>は、空の残基、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択され、

D<sup>3</sup>は、空の残基、Pro、Val、Ala、Gly、Ile、及び、Leuからなる群から選択され、

D<sup>4</sup>は、空の残基、His、Arg、及び、Lysからなる群から選択され、

D<sup>5</sup>は、空の残基、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択され、及び

D<sup>6</sup>は、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載のアゴニスト。

#### 【請求項11】

前記D<sup>a</sup>が、Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>と60%の配列同一性を有する、請求項9に記載のアゴニスト。

#### 【請求項12】

29～46個のアミノ酸残基を含む、請求項1に記載のアゴニスト。

#### 【請求項13】

アドレノメデュリンから21個以下のアミノ酸残基を有する第1のペプチド断片、アドレノメデュリンまたはインターメジンから3～12個のアミノ酸を有する第2のペプチド断片、及び、インターメジンから6個以下のアミノ酸残基を有する第3のペプチド断片を含む、請求項1に記載のアゴニスト。

#### 【請求項14】

配列番号29～51及び92から選択される配列、または、医薬として許容されるその塩を含む、請求項1に記載のアゴニスト。

## 【請求項 15】

配列番号 69、70、94、101、103、及び、110から選択される配列を含む、修飾されたCLR/RAMP2受容体特異的スーパーアゴニスト。

## 【請求項 16】

配列番号 28～51、69～70、92、94、101、103、及び、110のアミノ酸配列と60%よりも大きな配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCLR/RAMP受容体スーパーアゴニスト。

## 【請求項 17】

配列番号 28～51、69～70、92、94、101、103、及び、110から選択されるアミノ酸配列の立体異性体、誘導体、または、ペプチド模倣体を含む、CLR/RAMP受容体スーパーアゴニスト。

## 【請求項 18】

式(I I)の構造を含むCLR/RAMP受容体のスーパーアンタゴニストであって、  
 $B^b - C^b - D^b (I I)$

式中、

$B^b$ は、4～13個のアミノ酸残基を含むアドレノメデュリンペプチドファミリーメンバーのN末端断片であり、

$C^b$ は、3～12個のアミノ酸からなる中心コアであり、

$D^b$ は、C末端アミドを有する3～6個のアミノ酸残基を含むインターメジン(IMD)の改変C末端断片であり、C末端断片の少なくとも1つのアミノ酸が、ヒスチジン(His)、プロリン(P)、セリン(Ser)、チロシン(Tyr)である、スーパーアンタゴニスト。

## 【請求項 19】

N末端断片 $B^b$ が、 $B^0 - B^1 - B^2 - B^3 - B^4 - B^5 - B^6 - B^7 - B^8 - B^9 - B^{10} - B^{11} - B^{12}$ を含み、

式中、

$B^0$ は、空の残基、アシル化ヒスチジン(acetyl-His)、アシル化アルギニン(acetyl-Arg)、アシル化リジン(acetyl-Lys)、アシル化セリン(acetyl-Ser)、アシル化スレオニン(acetyl-Thr)、アシル化チロシン(acetyl-Tyr)、アシル化アスパラギン酸(acetyl-Asp)、アシル化グルタミン酸(acetyl-Glu)、アシル化グルタミン(acetyl-Gln)、アシル化アスパラギン(acetyl-Asn)、アシル化バリン(acetyl-Val)、アシル化アラニン(acetyl-Ala)、アシル化グリシン(acetyl-Gly)、アシル化イソロイシン(acetyl-Ile)、アシル化ロイシン(acetyl-Leu)、アシル化フェニルアラニン(acetyl-Phe)、アシル化トリプトファン(acetyl-Trp)、アシル化プロリン(acetyl-Pro)、アシル化メチオニン(acetyl-Met)、アシル化システイン(acetyl-Cys)、二重アシル化ヒスチジン(acetyl-His(acetyl))、ace-ヒスチジン(acetyl)(ace-His(acetyl))、mini-PEG-アシル化ヒスチジン(mini-PEG-His(acetyl))、二重アシル化アルギニン(acetyl-Arg(acetyl))、ace-アルギニン(acetyl)(ace-Arg(acetyl))、mini-PEG-アシル化-アルギニン(mini-PEG-Arg(acetyl))、リジン(Lys)、二重アシル化リシン(acetyl-Lys(acetyl))、ace-リジン(acetyl)(ace-Lys(acetyl))、及び、mini-PEG-アシル化リジン(mini-PEG-Lys(acetyl))からなる群から選択され、

$B^1$ は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

$B^2$ は、空の残基、グルタミン(Gln)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン酸(Asp)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

$B^3$ は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、リジン(Lys)、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asp)からなる群から選択され、

B<sup>4</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>5</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

B<sup>6</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

B<sup>7</sup>は、空の残基、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>8</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>9</sup>は、空の残基、トリプトファン(Trp)、フェニルアラニン(Phe)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

B<sup>10</sup>は、空の残基、グルタミン(Gln)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン酸(Asp)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

B<sup>11</sup>は、空の残基、トリプトファン(Trp)、フェニルアラニン(Phe)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

B<sup>12</sup>は、空の残基、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、チロシン(Tyr)、メチオニン(Met)、トリプトファン(Trp)、及び、フェニルアラニン(Phe)からなる群から選択される、請求項18に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項20】

前記C<sup>b</sup>の断片が、3～12個のアミノ酸を含む、請求項18または19に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項21】

前記C<sup>b</sup>が、C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup>-C<sup>6</sup>-C<sup>7</sup>-C<sup>8</sup>-C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-C<sup>12</sup>(配列番号17)を含み、

式中、

C<sup>1</sup>は、空の残基、グルタミン(Gln)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン酸(Asp)、アスパラギン(Asn)、及び、プロリン(Pro)からなる群から選択され、

C<sup>2</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、リジン(Lys)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>3</sup>は、空の残基、グルタミン(Gln)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン酸(Asp)、アスパラギン(Asn)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>4</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

C<sup>5</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

C<sup>6</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、及び、アスパラギン(Asn)からなる群から選択され、

C<sup>7</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

C<sup>8</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>9</sup>は、空の残基、プロリン(Pro)、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、及び、ロイシン(Leu)からなる群から選択され、

C<sup>10</sup>は、空の残基、バリン(Val)、アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、及び、リジン(Lys)からなる群から選択され、

C<sup>11</sup>は、空の残基、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、アスパラギン(Asn)、セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、及び、チロシン(Tyr)からなる群から選択され、

C<sup>12</sup>は、空の残基、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)、リジン(Lys)及び、プロリン(Pro)からなる群から選択される、請求項18～20のいずれか1項に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項22】

前記C<sup>b</sup>が、DKDKDNSAPVDP(配列番号19)を含む、請求項18～20のいずれか1項に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項23】

前記C<sup>b</sup>が、DKDKDNSAPVDP(配列番号19)に対して少なくとも60%の配列同一性を有する配列を含む、請求項18～20のいずれか1項に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項24】

前記D<sup>b</sup>が、D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>-D<sup>5</sup>-D<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub>(配列番号27)を含み、式中、

D<sup>1</sup>は、空の残基、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択され、

D<sup>2</sup>は、空の残基、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択され、

D<sup>3</sup>は、空の残基、Pro、Val、Ala、Gly、Ile、及び、Leuからなる群から選択され、

D<sup>4</sup>は、空の残基、His、Arg、及び、Lysからなる群から選択され、

D<sup>5</sup>は、空の残基、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択され、

D<sup>6</sup>は、Ser、Thr、及び、Tyrからなる群から選択される、請求項18～23のいずれか1項に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項25】

前記D<sup>b</sup>が、Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>を含む、請求項24に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項26】

前記D<sup>b</sup>が、Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>に対して60%を超える配列同一性を有する配列を含む、請求項24に記載のアンタゴニスト。

#### 【請求項27】

式(III)の構造を含むCLR/RAMP受容体のスーパーアンタゴニストであって、

B<sup>0</sup>-B<sup>1</sup>-B<sup>2</sup>-B<sup>3</sup>-B<sup>4</sup>-B<sup>5</sup>-B<sup>6</sup>-B<sup>7</sup>-B<sup>8</sup>-B<sup>9</sup>-B<sup>10</sup>-B<sup>11</sup>-B<sup>12</sup>-B<sup>13</sup>-B<sup>14</sup>-B<sup>15</sup>-B<sup>16</sup>-B<sup>17</sup>-B<sup>18</sup>-B<sup>19</sup>-B<sup>20</sup>-B<sup>21</sup>-B<sup>22</sup>-B<sup>23</sup>-B<sup>24</sup>-B<sup>25</sup>-B<sup>26</sup>-B<sup>27</sup>-B<sup>28</sup>(III)

式中、

B<sup>0</sup>は、空の残基、アシル化ヒスチジン(acyl-His)、アシル化アルギニン(acyl-Arg)、アシル化リジン(acyl-Lys)、アシル化セリン(acyl-Ser)、アシル化スレオニン(acyl-Thr)、アシル化チロシン(acyl-Tyr)、アシル化アスパラギン酸(acyl-Asp)、アシル化グルタミン酸(acyl-Glu)、アシル化グルタミン(acyl-Gln)、アシル化アスパラギン(acyl-Asn)、アシル化バリン(acyl-Val)、アシル化アラニン(acyl-Ala)、アシル化グリシン(acyl-Gly)、アシル化イソロイシン(acyl-Ile)、アシル化ロイシン(acyl-Leu)。

a c y - L e u )、アシル化フェニルアラニン( a c y - P h e )、アシル化トリプトファン( a c y - T r p )、アシル化プロリン( a c y - P r o )、アシル化メチオニン( a c y - M e t )、アシル化システイン( a c y - C y s )、二重アシル化ヒスチジン( a c y - H i s ( a c y ) )、a c e - ヒスチジン( a c y ) ( a c e - H i s ( a c y ) )、m i n i - P E G - アシル化ヒスチジン( m i n i - P E G - H i s ( a c y ) )、二重アシル化アルギニン( a c y - A r g ( a c y ) )、a c e - アルギニン( a c y ) ( a c e - A r g ( a c y ) )、m i n i - P E G - アシル化 - アルギニン( m i n i - P E G - A r g ( a c y ) )、リジン( L y s )、二重アシル化リシン( a c y - L y s ( a c y ) )、a c e - リジン( a c y ) ( a c e - L y s ( a c y ) )、及び、m i n i - P E G - アシル化リジン( m i n i - P E G - L y s ( a c y ) )からなる群から選択され、

B<sup>1</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>2</sup>は、空の残基、G l n、G l u、A s p、及び、A s nからなる群から選択され、

B<sup>3</sup>は、空の残基、H i s、A r g、L y s、G l n、及び、A s pからなる群から選択され、

B<sup>4</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>5</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、L e u、S e r、T h、及び、T y rからなる群から選択され、

B<sup>6</sup>は、空の残基、H i s、A r g、及び、L y sからなる群から選択され、

B<sup>7</sup>は、空の残基、G l n、A s n、H i s、A r g、及び、L y sからなる群から選択され、

B<sup>8</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>9</sup>は、空の残基、T r p、P h e、S e r、T h r、及び、T y rからなる群から選択され、

B<sup>10</sup>は、空の残基、G l n、G l u、A s p、及び、A s nからなる群から選択され、

B<sup>11</sup>は、空の残基、T r p、P h e、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>12</sup>は、空の残基、S e r、T h r、T y r、M e t、T r p、及び、P h eからなる群から選択され、

B<sup>13</sup>は、空の残基、G l n、G l u、A s p、A s n、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>14</sup>は、空の残基、H i s、A r g、L y s、V a l、A l a、G l y、I l e、L e u、及び、P r oからなる群から選択され、

B<sup>15</sup>は、空の残基、G l n、G l u、A s p、A s n、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群より選択され、

B<sup>16</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>17</sup>は、空の残基、S e r、T h r、及び、T y rからなる群から選択され、

B<sup>18</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>19</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、L e u、及び、P r oからなる群から選択され、

B<sup>20</sup>は、空の残基、H i s、A r g、L y s、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>21</sup>は、空の残基、S e r、T h r、T y r、G l n、G l u、A s p、及び、A s nからなる群から選択され、

B<sup>22</sup>は、空の残基、H i s、A r g、L y s、V a l、A l a、G l y、I l e、L

e u、及び、P r oからなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>3</sup>は、空の残基、S e r、T h r、T y r、V a l、A l a、G l y、I l e、及び、L e uからなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>4</sup>は、空の残基、S e r、T h r、及び、T y rからなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>5</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、L e u、及び、P r oからなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>6</sup>は、空の残基、H i s、A r g、L y s、G l n、G l u、A s p、及び、A s nからなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>7</sup>は、空の残基、V a l、A l a、G l y、I l e、L e u、S e r、T h r、及び、T y rからなる群から選択され、

B<sup>2</sup><sup>8</sup>は、空の残基、S e r、T h r、及び、T y rからなる群から選択される、スーパーアンタゴニスト。

#### 【請求項 2 8】

配列番号 7 7、7 8、1 1 2、1 2 1、及び、1 2 5から選択される配列を含む汎特異的 C L R / R A M P 受容体スーパーアンタゴニスト。

#### 【請求項 2 9】

配列番号 1 1 4、1 2 0、1 2 2、1 2 3、1 2 4、及び、1 3 9から選択される配列を含む C L R / R A M P 1 特異的受容体スーパーアンタゴニスト。

#### 【請求項 3 0】

P a l - K V Q K L A H Q I Y Q F T D K D V A P R S K I S P Q G Y - N H<sub>2</sub> (配列番号 1 1 9) の配列を含む C L R / R A M P 2 特異的受容体スーパーアンタゴニスト。

#### 【請求項 3 1】

配列番号 7 7 ~ 7 8、1 1 2、1 1 4、1 1 9、1 2 0 ~ 1 2 5、及び、1 3 9から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 6 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む C L R / R A M P 受容体スーパーアンタゴニスト。

#### 【請求項 3 2】

配列番号 7 7 ~ 7 8、1 1 2、1 1 4、1 1 9、1 2 0 ~ 1 2 5、及び、1 3 9から選択されるアミノ酸配列の立体異性体、誘導体、または、ペプチド模倣体を含む C L R / R A M P 受容体スーパーアゴニスト。

#### 【請求項 3 3】

医薬として許容される賦形剤、及び、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の C L R / R A M P 受容体のスーパーアゴニストまたはスーパーアンタゴニストを含む医薬組成物。

#### 【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の C L R / R A M P 受容体のスーパーアゴニストまたはスーパーアンタゴニストに対して特異的に結合する抗体。