

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年6月10日(10.06.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/112235 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 38/22 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01) C07K 16/24 (2006.01)
A61K 47/65 (2017.01) C12N 15/19 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

市学園木花台西1丁目1番地 Miyazaki (JP).
公益財団法人神戸医療産業都市推進機構(FOUNDATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH AND INNOVATION AT KOBE) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/045294

(22) 国際出願日: 2020年12月4日(04.12.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

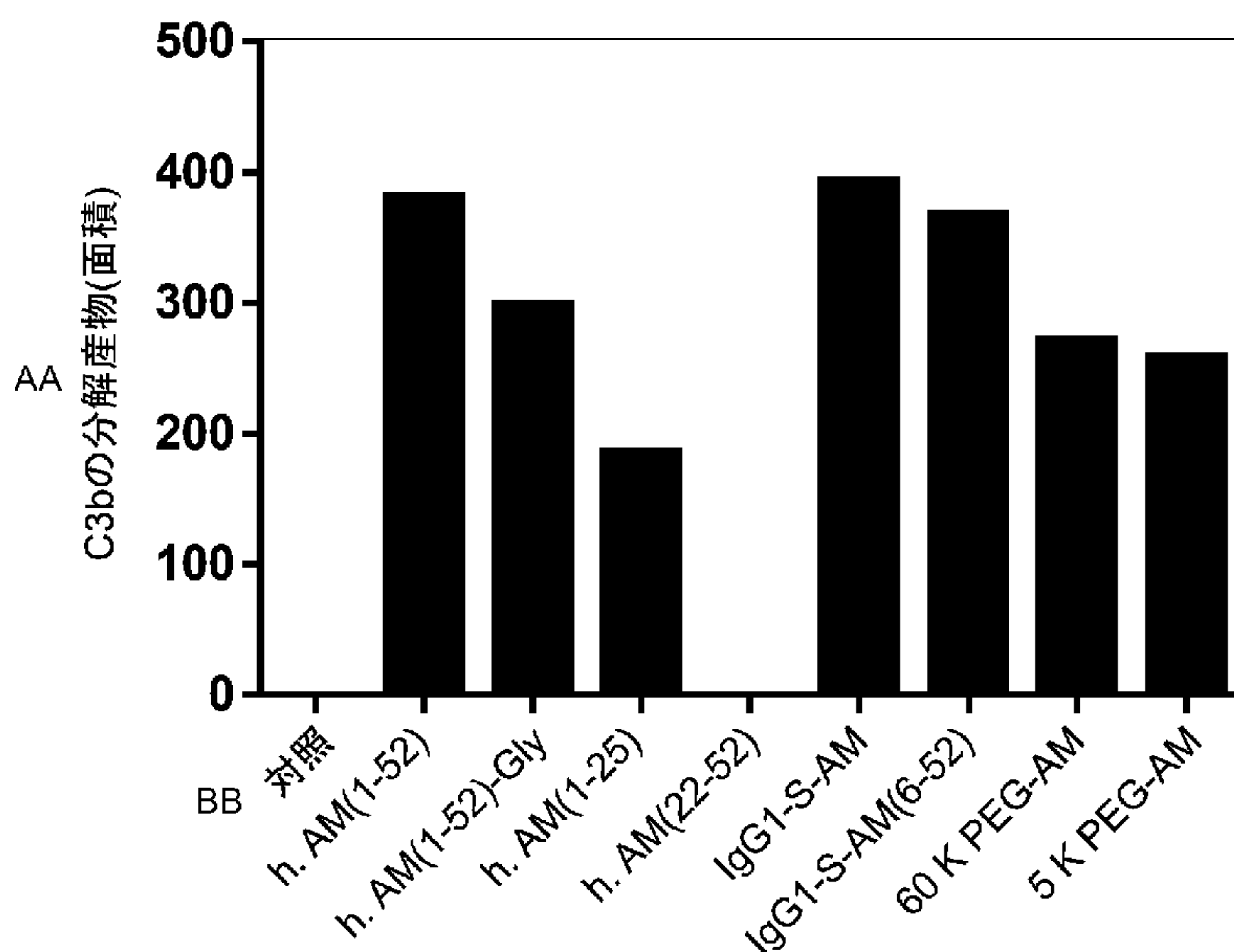
(30) 優先権データ:
特願 2019-220002 2019年12月5日(05.12.2019) JP

(71) 出願人: 国立大学法人宮崎大学(UNIVERSITY OF MIYAZAKI) [JP/JP]; 〒8892192 宮崎県宮崎

(72) 発明者: 北村 和雄 (KITAMURA Kazuo); 〒8891692 宮崎県宮崎市清武町木原5200 国立大学法人宮崎大学医学部内 Miyazaki (JP). 永田 さやか(NAGATA Sayaka); 〒8891692 宮崎県宮崎市清武町木原5200 国立大学法人宮崎大学医学部内 Miyazaki (JP). 山▲崎▼基生(YAMASAKI Motoo); 〒8891692 宮崎県宮崎市清武町木原5200 国立大学法人宮崎大学医学部内 Miyazaki (JP). 西村 秀雄

(54) Title: MEDICINE AND MEDICINAL COMPOSITION FOR TREATING OR PREVENTING C3 NEPHROPATHY, AND COMPLEMENT C3B DEGRADATION ACCELERATOR

(54) 発明の名称: C3腎症を予防又は治療するための医薬、医薬組成物及び補体C3b分解促進剤



AA C3b degradation product (area)
BB Control

(57) Abstract: The present invention provides a means for treating or preventing diseases related to the complement system. One mode of the present invention pertains to a medicine that is for treating or preventing C3 nephropathy and that contains, as an active ingredient, adrenomedullin or an adrenomedullin derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof. Another mode of the present invention pertains to a medicinal composition that is for treating or preventing C3 nephropathy and that contains: adrenomedullin or an adrenomedullin derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof; and at least one

(NISHIMURA Hideo); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番地4 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター内 Hyogo (JP). 西 正統 (NISHI Masanori); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番地4 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー32階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

pharmaceutically acceptable carrier. Still another mode of the present invention pertains to a C3b degradation accelerator that contains, as an active ingredient, adrenomedullin or an adrenomedullin derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

(57) 要約: 本発明は、補体系に関連する疾患を予防又は治療する手段を提供する。本発明の一態様は、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬に関する。本発明の別の態様は、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の製薬上許容し得る担体とを含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬組成物に関する。本発明のさらに別の態様は、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3b分解促進剤に関する。

明 細 書

発明の名称：

C 3 腎症を予防又は治療するための医薬、医薬組成物及び補体 C 3 b 分解促進剤

技術分野

[0001] 本発明は、C3腎症を予防又は治療するための医薬、医薬組成物及び補体C3b分解促進剤に関する。特に、本発明の一態様は、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬、医薬組成物及び補体C3b分解促進剤に関する。

背景技術

[0002] C3腎症は、補体の一種であるC3から生成するC3bタンパク質が中心となる補体第二経路の制御異常に起因する疾患である。C3腎症は、免疫グロブリンを伴わない補体成分C3のみの糸球体への沈着を特徴とする、治療法のない難治性希少疾患である。C3腎症の治療においては、確立した治療方法が未だない。このため、現状では、ステロイドパルス療法及び経口ステロイド療法等による姑息的治療がC3腎症に適用されている。

[0003] アドレノメデュリン（adrenomedullin、以下、「AM」とも記載する）は、1993年に褐色細胞組織より単離及び同定された生理活性ペプチドである（非特許文献1）。発見当初、AMは、強力な血管拡張性の降圧作用を発揮することが判明した。例えば、特許文献1は、ヒトAMのアミノ酸配列を含む血圧降下作用を有するペプチドを記載する。

[0004] その後の研究により、AMは、心血管保護作用、抗炎症作用、血管新生作用及び組織修復促進作用等の、多彩な薬理作用を発揮することが明らかになった。また、AMの薬理作用を、疾患治療に応用することを目指して、種々の疾患患者に対するAMの投与研究が行われてきた。なかでも、炎症性腸疾患、肺高血圧症、末梢血管疾患又は急性心筋梗塞の治療薬としてのAMの有用性が期

待されている。

[0005] 例えば、特許文献2は、アドレノメデュリン若しくはその誘導体であって、非細菌性の炎症を抑制する活性を有するもの、又はそれらの塩であって非細菌性の炎症を抑制する活性を有するものを有効成分として含有する非細菌性の炎症性腸疾患の予防又は治療剤を記載する。

[0006] 特許文献3は、ステロイド製剤、免疫抑制剤又は生物学的製剤の使用が困難又は効果不十分な炎症性腸疾患の予防又は治療を必要とする患者における前記炎症性腸疾患の予防又は治療方法であって、有効量のアドレノメデュリン、その誘導体であって炎症を抑制する活性を有するもの、又は前記アドレノメデュリン若しくは前記誘導体の塩であって炎症を抑制する活性を有するものを前記患者に投与することを含む前記予防又は治療方法を記載する。

[0007] AMと補体系との関連も報告されている。例えば、AMは、補体H因子と共役してC3bの分解を促進する作用を示したとの報告がある（非特許文献2）。

[0008] AMは、ペプチドであるため、生体内（例えば血中）における代謝反応に起因して、生体内における半減期が短い。このため、AMを対象に投与する場合、持続静注のような持続的投与方法を選択する必要がある。また、AMは、心血管保護作用、抗炎症作用、血管新生作用及び組織修復促進作用等の薬理作用に加えて、強力な血管拡張作用を有する。このため、AMを対象に投与する場合、強力な血管拡張作用に起因して過度の血圧低下のような望ましくない副作用を引き起こす可能性がある。これらの課題に鑑み、アドレノメデュリンの薬理作用を維持しつつ、望ましくない副作用を実質的に抑制し得る、長期間持続的なアドレノメデュリン誘導体が開発された（特許文献4～6）。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特許第2774769号公報

特許文献2：特許第4830093号公報

特許文献3：特許第5954736号公報

特許文献4：国際公開第2015/141819号

特許文献5：国際公開第2017/047788号

特許文献6：国際公開第2018/181638号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun, 1993年4月30日, 第192(2)巻, pp. 553-560

非特許文献2：Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, Elsasser TH, Cuttitta F, Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. J Biol Chem, 2001年4月13日, 第276(15)巻, pp. 12292-300

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 前記のように、AMと補体系との関連が知られていることから、補体系に関連する疾患におけるAMの治療効果が期待された。

[0012] それ故、本発明は、補体系に関連する疾患を予防又は治療する手段を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、前記課題を解決するための手段を種々検討した。本発明者らは、抗炎症作用等の多様な薬理作用を有するAM及びその特定の誘導体が、C3腎症のような補体系に関連する疾患で発症原因となり得るC3bの分解を顕著に促進し得ることを見出した。本発明者らは、前記知見に基づき本発明を完成した。

[0014] すなわち、本発明は、以下の態様及び実施形態を包含する。

(1) アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効

成分として含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬。

(2) 1種以上の製薬上許容される担体をさらに含有する、前記実施形態(1)に記載の医薬。

(3) 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：

- (i) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチド、
- (ii) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチド、
- (iii) (ii) のペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基によって置換されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド、
- (iv) (i) ～ (iii) のいずれかのペプチドにおいて、1～30個のアミノ酸残基が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド、
- (v) (i) ～ (iv) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド、並びに
- (vi) (i) ～ (iv) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド

からなる群より選択されるペプチドである、前記実施形態(1)又は(2)に記載の医薬。

(4) 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：

- (i) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチド、
- (ii) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチド、
- (v) (i) 又は(ii) のペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド、並びに
- (vi) (i) 又は(ii) のペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド

からなる群より選択されるペプチドである、前記実施形態（3）に記載の医薬。

（5） 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：

（a） 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（b） 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（c） 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（d） 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（e） 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（f） 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（g） （a）～（f）のいずれかのペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基によって置換されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド；

（h） （a）～（g）のいずれかのペプチドにおいて、1～30個のアミノ酸残基が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド；

(i) (a) ~ (h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ~ (h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、前記実施形態 (1) ~ (3) のいずれかに記載の医薬。

(6) 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ~ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ~ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；
 からなる群より選択されるペプチドである、前記実施形態 (5) に記載の医薬。

(7) アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、
 式 (A-I) :



[式中、

Aは、ポリエチレングリコール基である修飾基であり、

Lは、2価の連結基であり、

nは、0又は1の整数であり、

Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

但し、ペプチド部分Bは、そのN末端アミノ基を介して修飾基A又は連結基Lと結合されている。]

で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である、

式 (B-I) :



[式中、

Aは、1個以上のポリエチレングリコール基を含む修飾基であり、

Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

但し、ペプチド部分Bは、そのN末端の α アミノ基の窒素原子がメチレン基の炭素原子と共有結合することによって残部分と連結されている。]

で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である、或いは

式 (C-I) :

A-L-B (C-I)

[式中、

Aは、免疫グロブリンのFc領域であり、

Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

Lは、任意のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基である。]

で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である、前記実施形態（1）又は（2）に記載の医薬。

（8） アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の製薬上許容し得る担体とを含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬組成物。

（9） アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3b分解促進剤。

（10） C3腎症の予防又は治療を必要とする対象に、有効量のアドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を投与することを含む、C3腎症の予防又は治療方法。

（11） C3腎症の予防又は治療に使用するための、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物。

（12） C3腎症の予防又は治療のための医薬の製造における、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物の使用。

（13） C3腎症の予防又は治療のための、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物の使用。

発明の効果

[0015] 本発明により、補体系に関連する疾患を予防又は治療する手段を提供することが可能となる。

[0016] 本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願第2019-220002号の明細書及び／又は図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]試験Iにおいて、反応液をSDS-PAGEによって分離した結果を示す写真である。レーン0は分子量標準物質を、レーン1は補体因子I、補体因子H及びAMを添加しない対照の反応液を、レーン2はAMを添加しない対照の反応液を、レーン3は0.1 μ MのAMを添加した反応液を、レーン4は1 μ MのAMを添加した反応液を、レーン5は10 μ MのAMを添加した反応液を、レーン6は補体因子Hを添加せず10 μ MのAMを添加した対照の反応液を、それぞれ示す。

[図2]試験IIにおいて、反応開始時の反応液中の補体因子I及び補体因子Hの濃度と処理後の反応液中のC3bの α 鎖の残存量との関係を示すグラフである。横軸は、補体因子I及び補体因子Hの濃度（nM）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの α 鎖の残存量（面積）である。白丸は、AMを添加しない対照の反応液の結果を、黒丸は、AMを含有する反応液の結果を、それぞれ示す。

[図3]試験IIIにおいて、反応時間と処理後の反応液中のC3bの α 鎖の残存量（A）又はC3bの分解産物の生成量（B）との関係を示すグラフである。（A）：横軸は、反応時間（時間）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの α 鎖の残存量（面積）である。（B）：横軸は、反応時間（時間）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）である。白丸は、AMを添加しない対照の反応液の結果を、黒丸は、AMを含有する反応液の結果を、それぞれ示す。

[図4]試験IVにおいて、反応時間と処理後の反応液中のC3bの分解産物の生成量との関係を示すグラフである。横軸は、反応時間（時間）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）で

ある。白丸は、AMを添加しない対照の反応液の結果を、黒丸は、60 K PEG-AMを含有する反応液の結果を、黒四角は、h. AM(1-52)を含有する反応液の結果を、それぞれ示す。

[図5]試験Vにおいて、添加したAM又はAM誘導体と処理後の反応液中のC3bの分解産物の生成量との関係を示すグラフである。横軸は、添加したAM又はAM誘導体であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）である。

[図6]試験VIにおいて、反応液をSDS-PAGEによって分離した結果を示す写真である。レーン0は分子量標準物質を、レーン1はh. AM(1-52)を添加した反応液を、レーン2はh. AM(1-52)-RCMを添加した反応液を、レーン3はh. AM(16-21)を添加した反応液を、レーン4はh. AM(16-21)-RCMを添加した反応液を、レーン5はAM又はAM誘導体を添加しなかった対照の反応液を、それぞれ示す。

[図7]試験VIにおいて、添加したAM又はAM誘導体と処理後の反応液中のC3bの分解産物の生成量との関係を示すグラフである。横軸は、添加したAM又はAM誘導体であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）である。

発明を実施するための形態

[0018] 本明細書において、補体は、抗体を補助して免疫反応を媒介する血中タンパク質を意味する。補体には、C1～C9の9種類のタンパク質が知られている。また、C1～C9の補体タンパク質に加えて、補体因子H及びI等の他のタンパク質及び調節因子も補体の機能の発現及び調節に関与している。これら一群の補体タンパク質、補体因子及び調節因子によって構成される免疫システムを補体系と総称する。

[0019] 補体の一種であるC3は、血中で分解されてC3a及びC3bを生成する。補体の活性化経路には、古典的経路、レクチン経路及び第二経路が知られている。このうち、抗体に依存しない補体第二経路は、C3bによって活性化される。補体第二経路の制御異常に起因する疾患として、C3腎症が知られている。C3腎症は、一次性膜性増殖性糸球体腎炎とも称される疾患であり、免疫グロブリン

ンを伴わない補体成分C3のみの糸球体への沈着を特徴とする、治療法のない難治性希少疾患である。

[0020] アドレノメデュリン（AM）は、1993年に褐色細胞組織より単離及び同定された生理活性ペプチドである（非特許文献1）。発見当初、AMは、強力な血管拡張性の降圧作用を発揮することが判明した。その後の研究により、AMは、心血管保護作用、抗炎症作用、血管新生作用及び組織修復促進作用等の、多彩な薬理作用を発揮することが明らかになった。また、AMの薬理作用を、疾患治療に応用することを目指して、種々の疾患患者に対するAMの投与研究が行われてきた。

[0021] これまでに、AMと補体系との関連が報告されている（非特許文献2）。しかしながら、補体系に関連する疾患に対して、AM投与によってもたらされる如何なる予防又は治療効果も知られていなかった。

[0022] 本発明者らは、抗炎症作用等の多様な薬理作用を有するAM及びその特定の誘導体が、C3腎症のような補体系に関連する疾患で発症原因となり得るC3bの分解を顕著に促進し得ることを見出した。それ故、本発明の一態様は、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体を有効成分として含有する、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療するための医薬に関する。

[0023] 本発明の各態様において、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体による、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症に対する予防又は治療効果は、限定するものではないが、例えば、該有効成分によるC3bの分解促進作用を測定することにより、評価することができる。

[0024] 本発明の各態様において、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体のC3bの分解促進作用は、限定するものではないが、例えば、以下の手順で測定することができる。所定濃度のC3b、補体因子I及び補体因子Hに対して、所定濃度の有効成分を添加し、PBSで所定体積に調製する。常温（例えば37℃）で所定時間（例えば1～48時間）反応を行う。ジチオスレイトール（DTT）を添加し、還元状態にして反応液をSDS-PAGEで解析する。残存する

C3bの α 鎖及びC3bの分解産物に対応するSDS-PAGEのバンドの濃さを、画像解析ソフトウェア（例えば、Image Jソフトウェア（imagej.nih.gov、米国国立衛生研究所（NIH））を用いて測定及びグラフ化し、その面積を測定する。得られた各バンドの面積値から、残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物の量を決定する。

[0025] 本発明の各態様において、「予防」は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を将来的に発症する可能性のある対象において、該疾患の発生（発症又は発現）を実質的に防止することを意味する。また、本明細書において、「治療」は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を現に有する対象において、発生（発症又は発現）した該疾患を抑制（例えば進行の抑制）、軽快、修復及び／又は治癒することを意味する。

[0026] 本発明の各態様において、AMは、ヒト褐色細胞組織より単離及び同定されたヒト由来のペプチド（配列番号1、非特許文献1）だけでなく、例えばブタ（配列番号4）、イヌ（配列番号6）、ウシ（配列番号8）、ラット（配列番号10）又はマウス（配列番号12）等の他の非ヒト哺乳動物（例えば温血動物）由来のペプチド（オーソログ）であってもよい。生体内において、これらのペプチドは、そのアミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しており、且つC末端がアミド化されている。本明細書において、前記ペプチドであってジスルフィド結合及びC末端アミド基を有するものを、「天然型アドレノメデュリン」又は単に「アドレノメデュリン」と記載する場合がある。本発明の各態様において、前記のいずれのペプチドも有効成分として適用することができる。

[0027] 本明細書において、「C末端のアミド化」は、生体内におけるペプチドの翻訳後修飾の一態様を意味し、具体的には、ペプチドのC末端アミノ酸残基の主鎖カルボキシル基がアミド基の形態へ変換される反応を意味する。また、本明細書において、「システイン残基のジスルフィド結合の形成」又は「システイン残基のジスルフィド化」は、生体内におけるペプチドの翻訳後修飾の一態様を意味し、具体的には、ペプチドのアミノ酸配列中の2個のシステイン

残基がジスルフィド結合（-S-S-）を形成する反応を意味する。生体内で産生される多くの生理活性ペプチドは、はじめ分子量のより大きな前駆体タンパク質として生合成され、これが細胞内移行の過程で、C末端アミド化及び／又はシステイン残基のジスルフィド化のような翻訳後修飾反応を受けて、成熟した生理活性ペプチドとなる。C末端のアミド化は、通常は、前駆体タンパク質に対し、C末端アミド化酵素が作用することによって進行する。C末端アミド基を有する生理活性ペプチドの場合、その前駆体タンパク質においては、アミド化されるC末端カルボキシル基にGly残基が結合しており、該Gly残基がC末端アミド化酵素によってC末端アミド基に変換される。また、前駆体タンパク質のC末端側プロペプチドには、例えばLys-Arg又はArg-Arg等の塩基性アミノ酸残基の組合せの繰返し配列が存在する（水野、生化学第61巻、第12号、1435～1461頁（1989））。システイン残基のジスルフィド化は、酸化的条件下で進行し得る。生体内においては、システイン残基のジスルフィド化は、通常は、前駆体タンパク質に対し、タンパク質ジスルフィド異性化酵素が作用することによって進行する。

[0028] 本発明の各態様において、有効成分として使用されるAMは、天然型アドレノメデュリン自体だけでなく、アドレノメデュリン修飾体も包含する。本発明の各態様において、「アドレノメデュリンの修飾体」は、前記で説明した天然型アドレノメデュリンが化学修飾されたペプチドを意味する。また、本発明の各態様において、「アドレノメデュリン活性」は、例えば、下記で例示する種々の生理作用を意味し、特に、C3腎症のような補体系に関連する疾患で発症原因となり得るC3bの分解促進作用を意味する。前記のようなAMの修飾体、特にC3bの分解促進作用を有するAMの修飾体を有効成分として含む場合であっても、本態様の医薬は、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等の生物活性（特にC3bの分解促進作用）を介して、C3bの分解を促進することができる。また、本態様の医薬は、C3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0029] (1) 心血管系：血管拡張作用、血圧降下作用、血圧上昇抑制作用、心拍出量

増加・心不全改善作用、肺高血圧症改善作用、血管新生作用、リンパ管新生作用、血管内皮機能改善作用、抗動脈硬化作用、心筋保護作用（例えば、虚血再灌流障害又は炎症における心筋保護作用）、心筋梗塞後のリモデリング抑制作用、心肥大抑制作用、及びアンジオテンシン変換酵素抑制作用。

(2) 腎臓・水電解質系：利尿作用、ナトリウム利尿作用、抗利尿ホルモン抑制作用、アルドステロン低下作用、腎保護作用（例えば、高血圧又は虚血再灌流障害における心筋保護作用）、飲水行動抑制作用、及び食塩要求抑制作用。

(3) 脳・神経系：神経保護・脳障害抑制作用、抗炎症作用、アポトーシス抑制作用（例えば、虚血再灌流障害又は炎症におけるアポトーシス抑制作用）、自動調節能維持作用、酸化ストレス抑制作用、認知症改善作用、及び交感神経抑制作用。

(4) 泌尿生殖器：勃起改善作用、血流改善作用、及び着床促進作用。

(5) 消化器系：抗潰瘍作用、組織修復作用、粘膜新生作用、血流改善作用、抗炎症作用、及び肝機能改善作用。

(6) 整形外科系：骨芽細胞刺激作用、及び関節炎改善作用。

(7) 内分泌代謝系：脂肪細胞分化作用、脂肪分解制御作用、インスリン感受性改善作用、インスリン分泌制御作用、抗利尿ホルモン分泌抑制作用、及びアルドステロン分泌抑制作用。

(8) 免疫系：C3bの分解促進作用。

(9) その他：循環改善作用、抗炎症作用、サイトカイン制御作用、臓器保護作用、酸化ストレス抑制作用、組織修復作用（例えば、抗褥瘡作用）、敗血症性ショックの改善作用、多臓器不全の抑制作用、自己免疫疾患の抑制作用、抗菌作用、育毛作用、及び養毛作用。

[0030] 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、下記：

- (i) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチド、
- (ii) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチド、
- (iii) (ii) のペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基に

よって置換されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド、

(iv) (i) ~ (iii) のいずれかのペプチドにおいて、1~30個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド、

(v) (i) ~ (iv) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド、並びに

(vi) (i) ~ (iv) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド

からなる群より選択されるペプチドであることが好ましい。

[0031] 一実施形態において、前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、下記：

(i) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチド、

(ii) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチド、

(v) (i) 又は (ii) のペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド、並びに

(vi) (i) 又は (ii) のペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド

からなる群より選択されるペプチドであることがより好ましく、(ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましい。

[0032] 前記 (i) ~ (vi) のペプチドにおいて、(v) に包含される、アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、C末端がアミド化されており、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチドは、成熟した天然型アドレノメデュリンに相当する。(i) のアドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチドは、C末端アミド化及びシステイン残基のジスルフィド化の翻訳後修飾を受ける前の（すなわち未成熟な）形態の天然型アドレノメデュリンに相当する。前記 (i) ~ (vi) のペプチドにおい

て、前記で説明したペプチドを除く他のペプチドは、アドレノメデュリンの修飾体に相当する。

[0033] 前記 (ii) のペプチドは、前記 (i) のペプチドの2個のシステイン残基のチオール基を空気酸化するか、又は適切な酸化剤を用いて酸化してジスルフィド結合に変換することにより、形成させることができる。前記 (ii) のペプチドを用いることにより、該ペプチドの立体構造を、天然型アドレノメデュリンの立体構造に類似させることができる。これにより、前記 (ii) のペプチドのアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。

[0034] 前記 (iii) のペプチドは、前記 (ii) のペプチドのジスルフィド結合をエチレン基に変換することにより、形成させることができる。ジスルフィド結合からエチレン基への置換は、当該技術分野で周知の方法により、行うことができる（O. Kellerら, *Helv. Chim. Acta*, 1974年, 第57巻, p. 1253）。前記 (iii) のペプチドを用いることにより、該ペプチドの立体構造を安定化させることができる。これにより、前記 (iii) のペプチドは、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0035] 前記 (iv) のペプチドにおいて、欠失、置換若しくは付加されているアミノ酸残基は、通常は1～30個の範囲であり、1～15個の範囲であることが好ましく、1～10個の範囲であることがより好ましく、1～8個の範囲であることがさらに好ましく、1～5個の範囲であることが特に好ましく、1～3個の範囲であることがもっとも好ましい。好適な (iv) のペプチドは、(i) ～ (iii) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1～20位、1～15位、1～12位、1～10位、1～8位、1～5位又は1～3位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26～52位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチドであり、より好適な (iv) のペプチドは、(i) ～ (iii) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1～15位、1～10位又は1～5位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26～52位のアミノ酸残

基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチドである。前記好適なペプチドにおいて、1又は複数個（例えば、1～5個、1～3個、又は1若しくは2個）のアミノ酸残基がさらに欠失、置換若しくは付加されていてもよい。前記（iv）のペプチドを用いることにより、該ペプチドのアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、前記（iv）のペプチドを用いることにより、該ペプチドは、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0036] 前記（vi）のペプチドは、C末端アミド化酵素の作用によってC末端のグリシン残基がC末端アミド基に変換されて、前記（v）のペプチドに変換されることができる。それ故、前記（vi）のペプチドを対象に投与することにより、該対象の生体内において、一定時間経過後に、C末端アミド化されたペプチドを形成させることができる。これにより、前記（vi）のペプチドは、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0037] 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、下記：

（a）配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（b）配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（c）配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

（d）配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジス

ルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(g) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基によって置換されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド；

(h) (a) ～ (g) のいずれかのペプチドにおいて、1～30個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド；

(i) (a) ～ (h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドであることがより好ましい。

[0038] 一実施形態において、前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジス

ルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましい。

[0039] 前記 (h) のペプチドにおいて、欠失、置換若しくは付加されているアミノ酸残基は、通常は1～30個の範囲であり、例えば1～15個の範囲であり、1～12個の範囲であることが好ましく、1～10個の範囲であることがより好ましく、1～8個の範囲であることがさらに好ましく、1～5個の範囲であることが特に好ましく、1～3個の範囲であることがもっとも好ましい。好適な (h) のペプチドは、(a) ～ (g) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1～15位、1～12位、1～10位、1～8位、1～5位又は1～3位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26～52位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチドであり、より好適な (h) のペプチドは、(a) ～ (d) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1～15位、1～10位又は1～5位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26～52位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有する、或いは、(e) 又は (f) のペプチドにおいて、N末端

側から1～13位、1～8位又は1～5位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチドである。前記好適なペプチドにおいて、1又は複数個（例えば、1～5個、1～3個、又は1若しくは2個）のアミノ酸がさらに欠失、置換若しくは付加されていてもよい。前記（h）のペプチドを用いることにより、該ペプチドのアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、前記（h）のペプチドを用いることにより、該ペプチドは、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0040] 前記のようなAM又はAMの修飾体を有効成分として含むことにより、本態様の医薬は、C3bの分解を促進することができる。また、本態様の医薬は、C3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0041] 本発明の各態様において、AM自体だけでなく、アドレノメデュリン誘導体も有効成分として使用し得る。本発明の各態様において、「アドレノメデュリンの誘導体」又は「アドレノメデュリン誘導体」は、AMに対応するペプチド鎖をその部分構造に有する化合物を意味する。アドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するAM誘導体としては、限定するものではないが、例えば、国際公開第2015/141819号（特許文献4）、国際公開第2017/047788号（特許文献5）、及び国際公開第2018/181638号（特許文献6）の明細書等の開示される化合物を挙げることができる。当業者であれば、前記文献に基づき、アドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するAM誘導体を購入等するか、購入等した化合物に適切な変換反応を適用するか、或いは自ら調製することにより、該化合物を準備することができる。前記文献に開示されるAM誘導体は、望ましくない副作用を実質的に生じることなく、アドレノメデュリンの薬理効果を発現することができる。それ故、本発明の各態様において、前記文献に開示されるAM誘導体を有効成分として使用することにより、望ましくない副作用の発生を実質的に回避しつつ、C3bの分解を促進

することができる。また、本態様の医薬は、C3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0042] 一実施形態において、アドレノメデュリン誘導体は、式 (A-I) :



で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物である。式 (A-I) で表される化合物は、国際公開第2015/141819号 (特許文献4) に開示される式 (I) で表されるアドレノメデュリン誘導体である。

[0043] 式 (A-I) において、Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、前記で説明した (i) ~ (vi) からなる群より選択されるペプチドであることが好ましく、前記で説明した (i)、(ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがより好ましく、前記で説明した (ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましく、前記で説明した (a) ~ (j) からなる群より選択されるペプチドであることがさらにより好ましく、前記で説明した (a) ~ (f)、(i) 及び (j) からなる群より選択されるペプチドであることが特に好ましい。

[0044] 式 (A-I) において、Aは、修飾基である。Aは、パルミトイル基、ポリエチレングリコール (PEG) 基、ミリストイル基、糖基及びペプチド基からなる群より選択される修飾基であることが好ましく、パルミトイル基及びPEG基からなる群より選択される修飾基であることがより好ましく、PEG基であることがさらに好ましい。前記糖基は、単糖、二糖、オリゴ糖又は多糖から誘導される一価の基 (例えば、グリコシル基) であることが好ましい。前記ペプチド基は、ポリグリシン、ポリグルタミン酸、ポリリジン又はポリアスパラギン等から誘導される一価の基 (例えば、N末端アミノ基、C末端カルボキシル基又は側鎖基を介して結合を形成する一価の基) であることが好ましい。前記PEG基は、200~60,000の範囲の平均分子量を有することが好ましく、5,000~60,000の範囲の平均分子量を有することがより好ましい。PEG基の平均分子量

が200以上の場合、本実施形態の式（A-I）で表される化合物は、生体内において、長時間に亘って持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。前記の修飾基Aでアドレノメデュリン又はその修飾体のN末端アミノ基が化学修飾されることにより、本実施形態の式（A-I）で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式（A-I）で表される化合物は、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0045] 式（A-I）において、Lは、2価の連結基である。2価の連結基Lは、置換又は非置換の2価の炭化水素基であることが好ましく、置換若しくは非置換の2価の脂肪族炭化水素基、置換若しくは非置換の2価の脂環式基又は置換若しくは非置換の2価の芳香族基であることがより好ましく、置換若しくは非置換のC₁～C₁₀アルキレン基、C₂～C₁₀アルケニレン基若しくはC₂～C₁₀アルキニレン基であることがさらに好ましい。前記の基は、1個以上の複素原子を含むことが好ましく、オキソ（カルボニル）、チオカルボニル、カルバメート又はカルボニイミドイル等の、1個以上の複素原子を含む2価の基を含むことがより好ましい。前記1個以上の複素原子を含む2価の基は、2価の連結基Lの一端又は両端に配置されていることが好ましく、ペプチド部分Bとの結合を形成する末端に配置されていることがより好ましい。この場合、式（A-I）で表される化合物は、加水分解等の生体内の代謝反応によって、2価の連結基Lの部分で切断されて、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体を放出し得る。特に好適な2価の連結基Lは、1-オキソ-1,6-ヘキサンジイルである。前記の特徴を備える2価の連結基Lを有することにより、本実施形態の式（A-I）で表される化合物は、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0046] 式（A-I）において、nは、0又は1の整数である。nが0の場合、本実施形態の式（A-I）で表される化合物は、式（A-Ia）：



で表される化合物である。

[0047] 式 (A-Ia) において、A及びBは、式 (A-I) で定義されるものと同一の意味を有する。

[0048] 式 (A-I) において、ペプチド部分Bは、そのN末端近傍の領域の基を介して修飾基A又は連結基Lと結合されている。ペプチド部分Bは、そのN末端アミノ基を介して修飾基A又は連結基Lと結合されていることが好ましい。本実施形態において、ペプチド部分Bの「N末端近傍の領域の基」は、ペプチド部分BのN末端アミノ酸残基から13残基目のアミノ酸残基までの領域に含まれるアミノ酸残基の基（例えば、N末端アミノ酸残基の α -アミノ基、又は各アミノ酸残基の側鎖のアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、イミダゾール基若しくはグアニル基）、及び前記アミノ酸残基に結合した修飾基を意味する。

[0049] また、本実施形態において、「ペプチド部分BのN末端アミノ基」は、ペプチド部分BのN末端アミノ酸残基の α -アミノ基を意味する。前記の結合形態であることにより、本実施形態の式 (A-I) で表される化合物は、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0050] 特に好適な式 (A-I) で表される化合物は、
Aが、パルミトイル基である修飾基であり、
nが、0であり、
Bが、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、
但し、ペプチド部分Bが、そのN末端アミノ基を介して修飾基Aと結合されているか、或いは、
Aが、PEG基である修飾基であり、
Lが、置換又は非置換の2価の炭化水素基（前記の基は、1個以上の複素原子を含む）である2価の連結基であり、

nが、1であり、

Bが、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

但し、ペプチド部分Bが、そのN末端アミノ基を介して修飾基A又は連結基Lと結合されており、且つ

Bが、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドであるか、或いは、

下記：

(h') (a) ~ (d) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1~15位、1~10位又は1~5位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26~52位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有する、或いは、(e) 又は (f) のペプチドにおいて、N末端側から1~13位、1~8位又は1~5位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチド；

(i) (h') のペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (h') のペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。前記特徴を有する本実施形態の式 (A-I) で表される化合物は、アドレノメデュリンのN末端の α アミノ基の窒素原子がアミド結合を形成することによって残部分と連結されているアドレノメデュリン誘導体（以下、「アミド連結型アドレノメデュリン誘導体」とも記載する）である。前記特徴を有する本実施形態の式 (A-I) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、生体内において持続的に発現することができる。それ故、式 (A-I) で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、生体内において、持続的にC3bの分解を促進することができる。また、式 (A-I) で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、持続的なC3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0051] 本実施形態の式 (A-I) で表される化合物は、購入等するか、国際公開第2015/141819号（特許文献4）に基づき購入等した化合物に適切な変換反応を適用するか、或いは前記文献に基づき自ら調製することにより、準備すること

ができる。

[0052] 別の一実施形態において、アドレノメデュリン誘導体は、式 (B-I) :



で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物である。式 (B-I) で表される化合物は、国際公開第2017/047788号 (特許文献5) に開示される式 (I) で表されるアドレノメデュリン誘導体である。

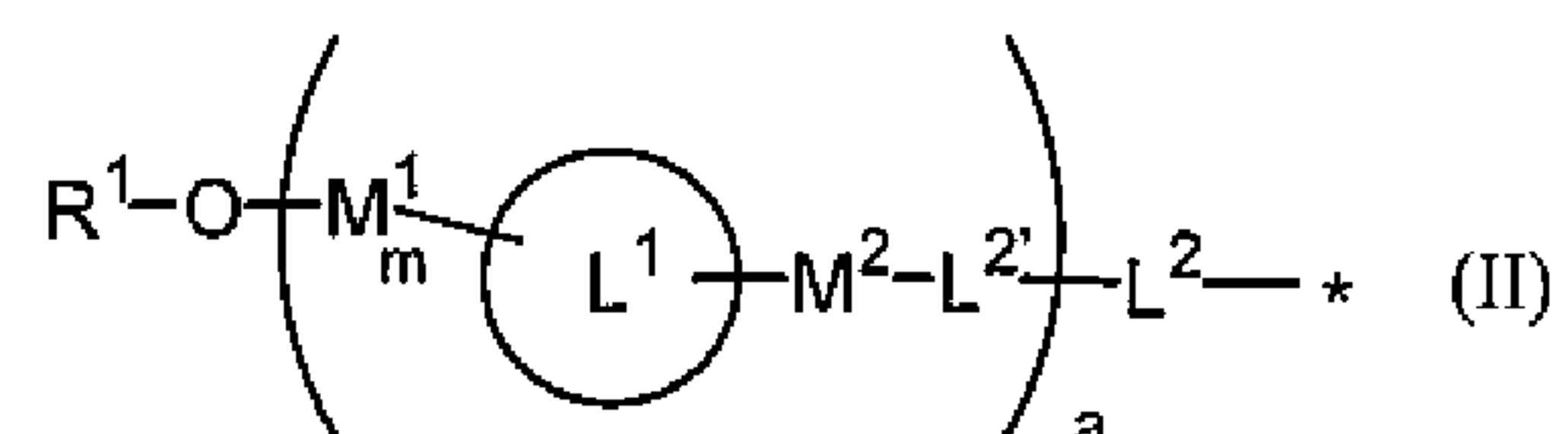
[0053] 式 (B-I) において、Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、前記で説明した (i) ~ (vi) からなる群より選択されるペプチドであることが好ましく、前記で説明した (i)、(ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがより好ましく、前記で説明した (ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましく、前記で説明した (a) ~ (j) からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましく、前記で説明した (a) ~ (f)、(i) 及び (j) からなる群より選択されるペプチドであることが特に好ましい。

[0054] 式 (B-I) において、Aは、1個以上のPEG基を含む修飾基である。修飾基Aにおいて、1個以上のPEG基を含む態様は特に限定されない。例えば、1個以上のPEG基が修飾基Aの末端部に配置されていてもよく、修飾基Aの内部に配置されていてもよい。また、修飾基Aは、PEG基を含む直鎖状又は分岐鎖状の基として当該技術分野で公知の各種の基であってもよい。修飾基Aとして使用し得る公知の基としては、限定するものではないが、例えば、国際公開第1995/11924号、国際公開第2006/084089号、国際公開第98/41562号、国際公開第2005/079838号、国際公開第2002/060978号、国際公開第2001/048052号、国際公開第1998/055500号、国際公開第1996/021469号、国際公開第2003/040211号、及び特開平04-108827号公報等が開示される基を挙げることができる。1個以上のPEG基を含む基を修飾基Aとして使用することにより、式 (B-I) で表される化合物は、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性 (特にC3bの分解

促進作用)を発現することができる。

[0055] 式 (B-I) において、Aは、以下の式 (II) :

[化1]



で表される修飾基であることが好ましい。

[0056] 式 (II) において、

a は、1以上の整数であり、

m は、1以上の整数であり、

L^1 は、 $m+1$ 個の直鎖状又は分岐鎖状の連結基であり、但し、 L^1 が複数の場合、該複数の L^1 は互いに同一又は異なってもよく、

L^2 及び $L^{2'}$ は、互いに独立して、結合又は2価の連結基であり、但し、 $L^{2'}$ が複数の場合、該複数の $L^{2'}$ は互いに同一又は異なってもよく、

M¹は、PEG基であり、但し、M¹が複数の場合、該複数のM¹は互いに同一又は異なっているとしてもよく、

M²は、結合又はPEG基であり、但し、M²が複数の場合、該複数のM²は互いに同一又は異なってもよく、

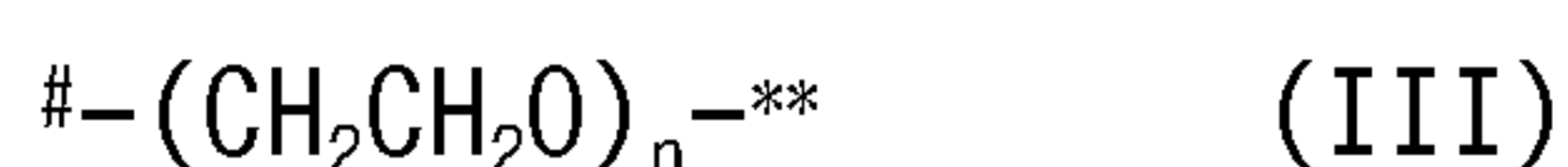
R¹は、水素又は1価の基であり、

*は、残部分との結合位置である。

[0057] mは、連結基L¹の分岐数である。例えば、mが1の場合、L¹は2価の連結基であり、末端方向に対して非分岐、すなわち直鎖状の基である。mが2以上の場合、L¹は3価以上の連結基であり、末端方向に対して2分岐以上の基である。mは、通常は、1以上の整数であり、5以下の整数であり、1～5の範囲であることが好ましく、1～4の範囲であることがより好ましく、1～3の範囲であることがより好ましい。連結基L¹の分岐数mが前記範囲の場合、PEG基を含む修飾基Aは直鎖状又は分岐鎖状の構造を有することができる。

[0058] aは、PEG基M¹及びM²、並びに連結基L¹及びL^{2'}の単位の繰り返し数である。例えば、aが1の場合、前記単位は繰り返し構造を有さない。aが2以上であって、且つmが1の場合、前記単位は直鎖状の繰り返し構造を有する。aが2以上であって、且つmが2以上の場合、前記単位は樹状分岐鎖状の繰り返し構造を有する。aは、通常は、1以上の整数であり、5以下の整数であり、1～5の範囲であることが好ましく、1～2の範囲であることがより好ましい。PEG基M¹及びM²、並びに連結基L¹及びL^{2'}の単位の繰り返し数aが前記範囲の場合、PEG基を含む修飾基Aは直鎖状又は分岐鎖状の構造を有することができる。

[0059] M¹及びM²において、PEG基は、通常は、式 (III) :



で表される基である。式 (III) において、**は、L¹との結合位置であり、#は、0又はL^{2'}との結合位置である。式 (III) で表されるPEG基の重量平均分子量は、修飾基Aにおける合計として、通常は1 kDa以上、好ましくは5 kDa以上、より好ましくは10 kDa以上、さらに好ましくは20 kDa以上であり、通常は2000 kDa以下、好ましくは1000 kDa以下、より好ましくは100 kDa以下、さらに好ましくは80 kDa以下であり、特に好ましくは60 kDa以下である。式 (III) で表されるPEG基は、修飾基Aにおける合計として、通常は1～2000 kDaの範囲、例えば1～1000 kDaの範囲の重量平均分子量を有し、1～100 kDaの範囲の重量平均分子量を有することが好ましく、5～80 kDaの範囲の重量平均分子量を有することがより好ましく、10～60 kDaの範囲の重量平均分子量を有することがさらに好ましく、20～60 kDaの範囲の重量平均分子量を有することが特に好ましい。修飾基Aにおける式 (III) で表されるPEG基の合計の重量平均分子量が前記範囲の場合、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0060] 式 (III) において、 n は、前記重量平均分子量に基づいて定義されるエチレンオキシド単位の繰り返し数である。 n は、前記重量平均分子量の好ましい範囲に基づき定義すると、通常は約20以上、好ましくは約110以上、より好ましくは約230以上、さらに好ましくは約460以上の整数であり、通常は約45000以下、好ましくは約22000以下、より好ましくは約2200以下、さらに好ましくは約1820以下、特に好ましくは約1360以下の整数である。 n は、前記重量平均分子量の好ましい範囲に基づき定義すると、通常は約20～45000の範囲、例えば約20～22000の範囲であり、約20～2200の範囲であることが好ましく、約110～1820の範囲であることがより好ましく、約230～1360の範囲であることがさらに好ましく、約460～1360の範囲であることが特に好ましい。繰り返し数 n が前記範囲の場合、式 (II) で表される修飾基に含まれるPEG基の合計の重量平均分子量が前記の範囲となる。それ故、繰り返し数 n が前記範囲の場合、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0061] R^1 は、水素、置換若しくは非置換の $C_1\sim C_{20}$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2\sim C_{20}$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_2\sim C_{20}$ アルキニル、置換若しくは非置換の $C_3\sim C_{20}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_4\sim C_{20}$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換の $C_4\sim C_{20}$ シクロアルキニル、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_7\sim C_{20}$ シクロアルキルアルキル、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル- $C_1\sim C_{20}$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_4\sim C_{20}$ アリール、置換若しくは非置換の $C_5\sim C_{20}$ アリールアルキル、置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリール、置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリール- $C_1\sim C_{20}$ アルキル、又は置換若しくは非置換のアシルであることが好ましく、水素、置換若しくは非置換の $C_1\sim C_{20}$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2\sim C_{20}$ アルケニル、又は置換若しくは非置換の $C_2\sim C_{20}$

アルキニルであることがより好ましく、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルであることがさらに好ましく、メチルであることが特に好ましい。前記基が置換されている場合、該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキニル、置換若しくは非置換のアミノ、及び置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基であることが好ましく、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、非置換の $C_2 \sim C_5$ アルケニル、非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキニル、非置換のアミノ、及び非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基であることがより好ましい。R¹が前記基である場合、本実施形態の式（B-I）で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式（B-I）で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0062] L¹は、m+1価の直鎖状又は分岐鎖状の連結基である。L¹は、置換又は非置換のm+1価の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基であることが好ましい。前記の基は、1個以上の複素原子、脂環式基、芳香族基、アミド基（-CO-NH-）、エステル基（-CO-O-）、又はウレタン基（-O-CO-NH-）を含んでもよい。前記基が置換されている場合、該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、及び置換若しくは非置換の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基からなる群より選択される1価基であることが好ましい。

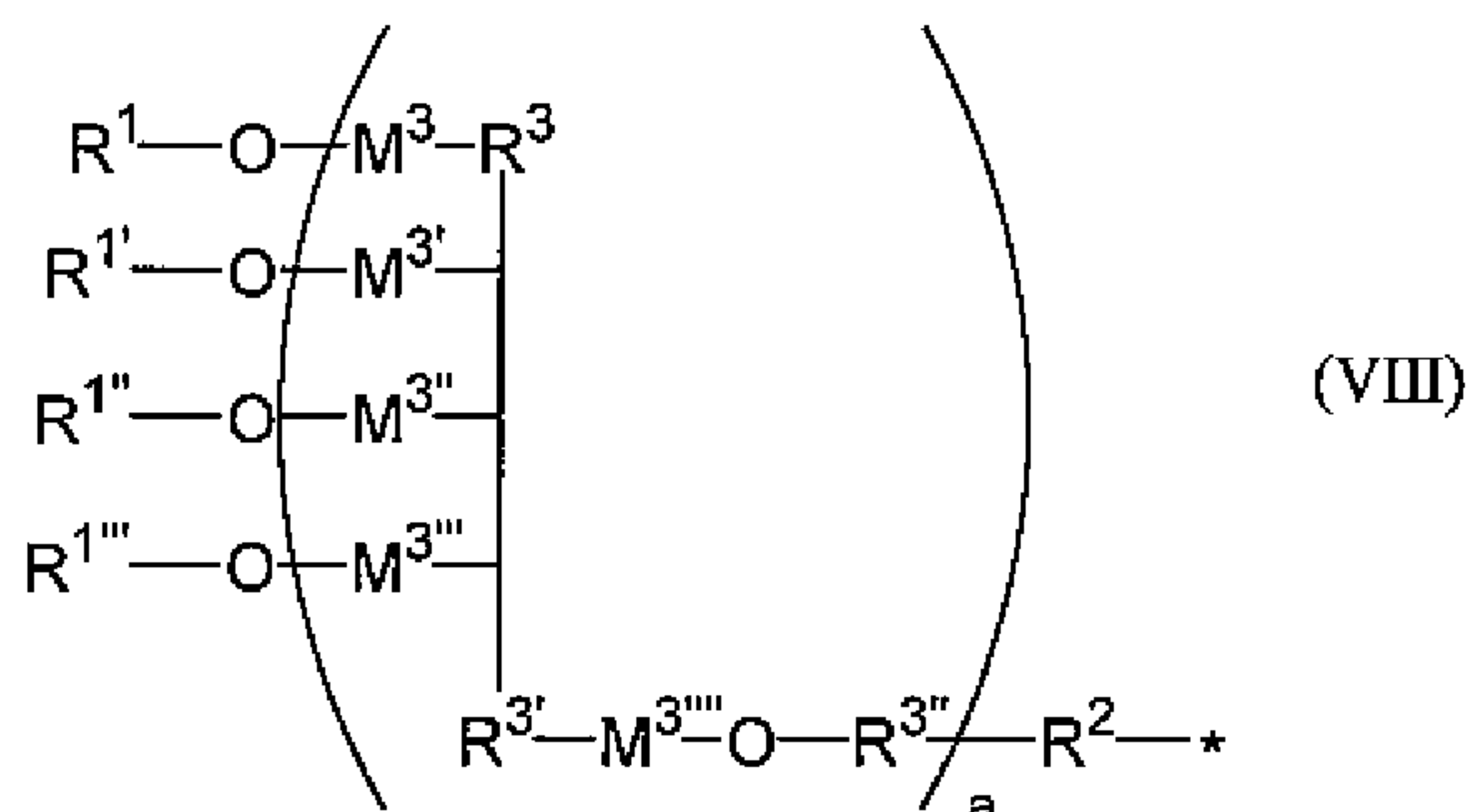
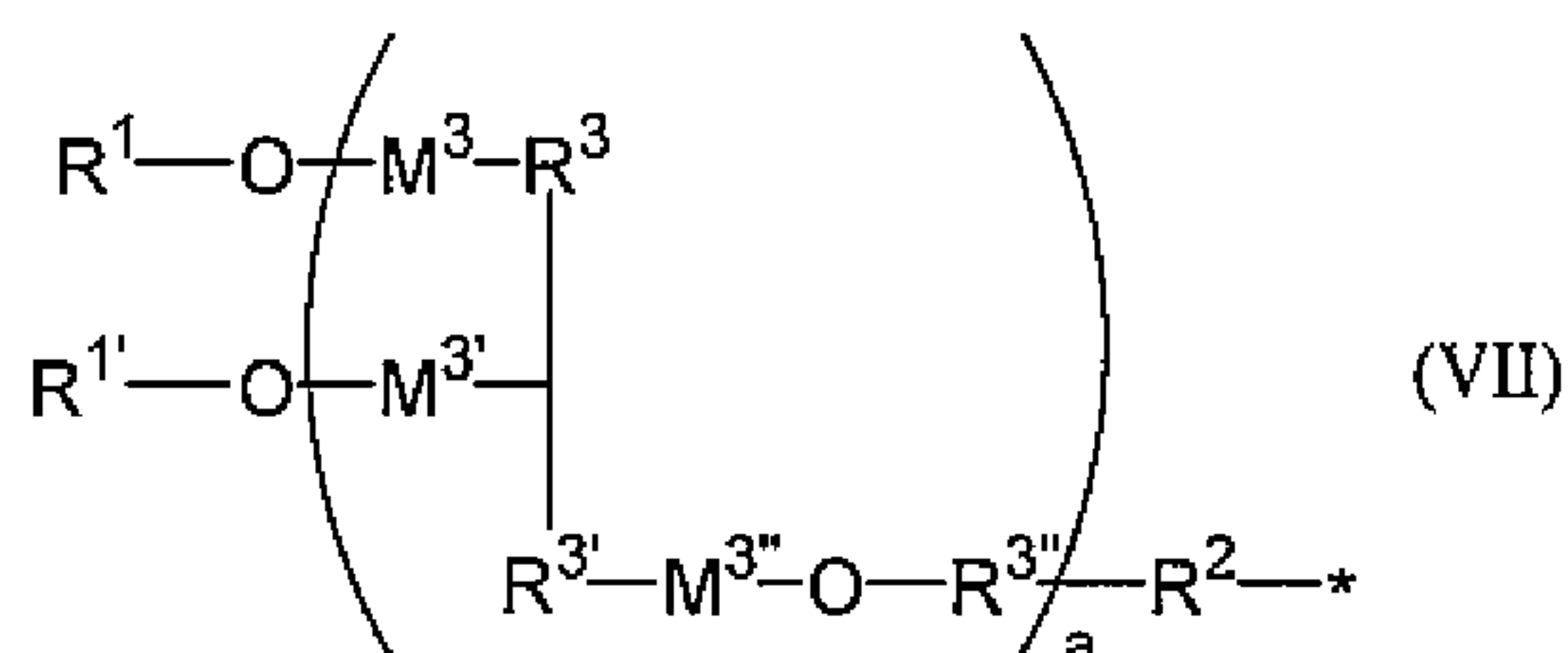
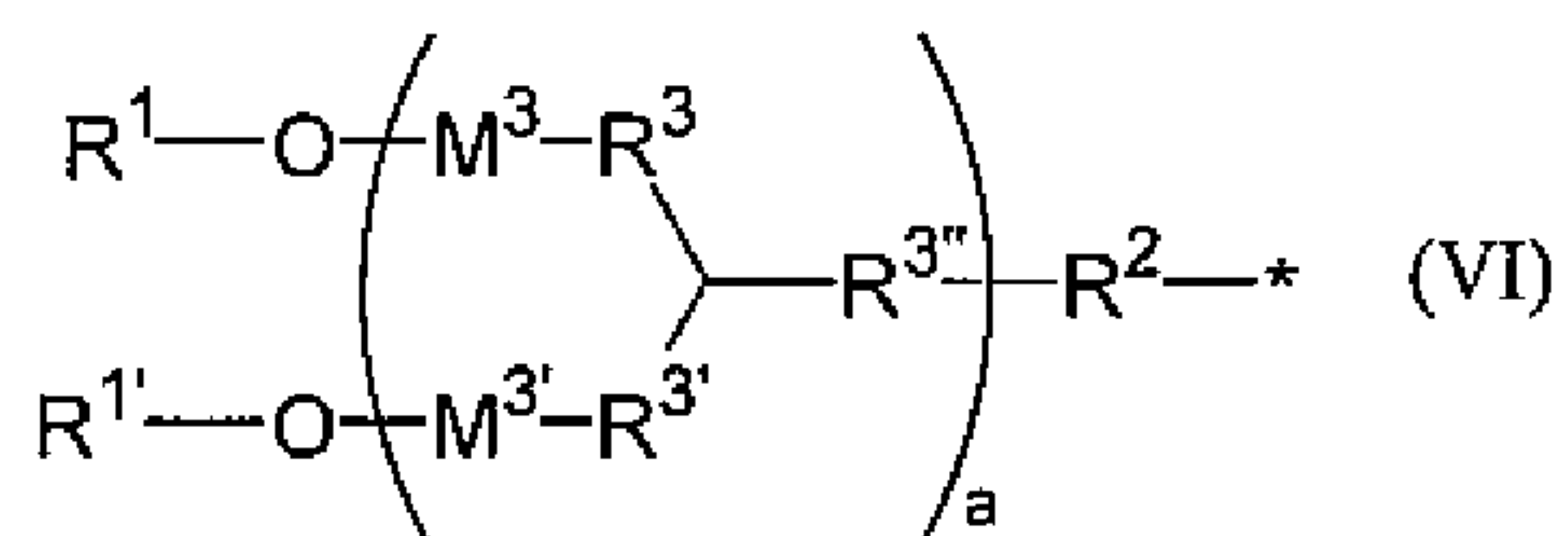
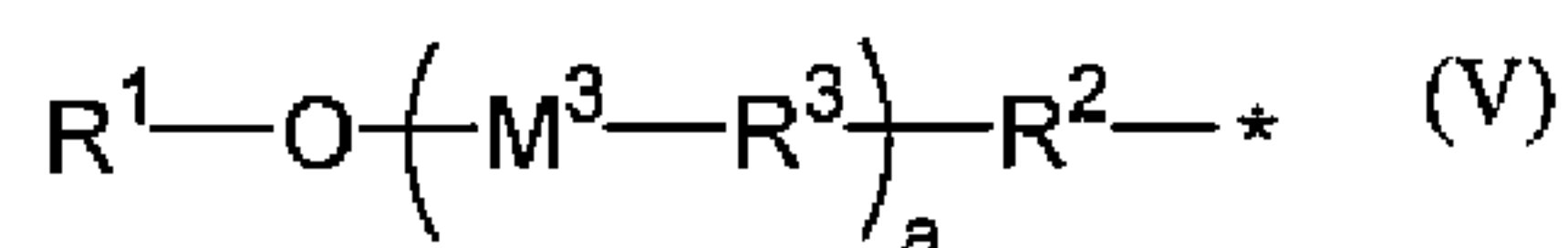
[0063] L^2 及び $L^{2'}$ は、互いに独立して、結合又は2価の連結基である。 L^2 及び $L^{2'}$ が2価の連結基の場合、 L^2 及び $L^{2'}$ は、互いに独立して、置換若しくは非置換の2価の炭化水素基、アミド基（-CO-NH-）、エステル基（-CO-O-）、又はウレタン基（-O-CO-NH-）であることが好ましく、置換若しくは非置換の $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換の $C_2\sim C_{20}$ アルケニレン、置換若しくは非置換の $C_2\sim C_{20}$ アルキニレン、置換若しくは非置換の $C_3\sim C_{20}$ シクロアルキレン、置換若しくは非置換の $C_4\sim C_{20}$ シクロアルケニレン、置換若しくは非置換の $C_4\sim C_{20}$ シクロアルキニレン、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換の $C_7\sim C_{20}$ シクロアルキルアルキレン、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル- $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換の $C_4\sim C_{20}$ アリーレン、置換若しくは非置換の $C_5\sim C_{20}$ アリールアルキレン、置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリール- $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、アミド基（-CO-NH-）、エステル基（-CO-O-）、又はウレタン基（-O-CO-NH-）であることがより好ましい。前記の基は、1個以上の複素原子、アミド基（-CO-NH-）、エステル基（-CO-O-）、又はウレタン基（-O-CO-NH-）を含んでもよい。前記基が置換されている場合、該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、及び置換若しくは非置換の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基からなる群より選択される1価基であることが好ましく、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、非置換の $C_1\sim C_5$ アルキル、非置換の $C_2\sim C_5$ アルケニル、非置換の $C_2\sim C_5$ アルキニル、非置換の $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、非置換の $C_3\sim C_6$ シクロアルケニル、非置換の $C_3\sim C_6$ シクロアルキニル、非置換のアミノ、及び非置換の $C_1\sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基であることがより好ましい。

[0064] L^1 、 L^2 及び $L^{2'}$ が前記基である場合、本実施形態の式（B-I）で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式（B-I）で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ

、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0065] 式（B-I）において、好適な修飾基Aは、以下の式（V）、（VI）、（VII）又は（VIII）：

[化2]



で表される修飾基である。

[0066] 式（V）、（VI）、（VII）及び（VIII）において、

aは、1以上の整数であり、

M³、M^{3'}、M^{3''}、M^{3'''}及びM^{3''''}は、互いに独立して、結合又はPEG基であり、但し、M³、M^{3'}、M^{3''}、M^{3'''}及びM^{3''''}が複数の場合、該複数のM³、M^{3'}、M^{3''}、M^{3'''}及びM^{3''''}は互いに同一又は異なってもよく、且つM³、M^{3'}、M^{3''}、M^{3'''}及びM^{3''''}のうち少なくとも1個はPEG基であり、

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 及び $R^{1'''}$ は、互いに独立して、水素又は1価の基であり、

R^2 は、結合又は2価の基であり、

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は、互いに独立して、結合又は2価の基であり、但し、 R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ が複数の場合、該複数の R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は互いに同一又は異なっているもよく、

*は、残部分との結合位置である。

[0067] a は、PEG基 M^3 、 $M^{3'}$ 、 $M^{3''}$ 、 $M^{3'''}$ 及び $M^{3''''}$ を含む単位の繰り返し数である。例えば、 a が1の場合、前記単位は繰り返し構造を有さない。式 (V) において、 a が2以上の場合、前記単位は直鎖状の繰り返し構造を有する。式 (VI)、(VI I) 及び (VIII) において、 a が2以上の場合、前記単位は樹状分岐鎖状の繰り返し構造を有する。 a は、通常は、1以上の整数であり、5以下の整数であり、1～5の範囲であることが好ましく、1～2の範囲であることがより好ましい。PEG基 M^3 、 $M^{3'}$ 、 $M^{3''}$ 、 $M^{3'''}$ 及び $M^{3''''}$ を含む単位の繰り返し数 a が前記範囲の場合、PEG基を含む修飾基 A は直鎖状又は分岐鎖状の構造を有することができる。

[0068] M^3 、 $M^{3'}$ 、 $M^{3''}$ 、 $M^{3'''}$ 及び $M^{3''''}$ がPEG基の場合、該PEG基は、通常は、式 (III) で表される基である。式 (III) で表されるPEG基は、前記と同様の意味を有する。この場合、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0069] R^1 は、前記と同様の意味を有する。また、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 及び $R^{1'''}$ は、前記 R^1 と同様の意味を有する。この場合、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発

現することができる。

[0070] R^2 は、結合、置換若しくは非置換の2価の炭化水素基、アミド基 (-CO-NH-)、エステル基 (-CO-O-)、又はウレタン基 (-O-CO-NH-) であることが好ましく、結合、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_{20}$ アルケニレン、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキレン、置換若しくは非置換の $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルケニレン、置換若しくは非置換の $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルキニレン、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換の $C_7 \sim C_{20}$ シクロアルキルアルキレン、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換の $C_4 \sim C_{20}$ アリーレン、置換若しくは非置換の $C_5 \sim C_{20}$ アリアルアルキレン、置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリアル- $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、アミド基 (-CO-NH-)、エステル基 (-CO-O-)、又はウレタン基 (-O-CO-NH-) であることがより好ましい。前記2価の炭化水素基は、1個以上の複素原子、アミド基 (-CO-NH-)、エステル基 (-CO-O-)、又はウレタン基 (-O-CO-NH-) を含んでもよい。前記基が置換されている場合、該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキニル、置換若しくは非置換のアミノ、及び置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基であることが好ましく、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、非置換の $C_2 \sim C_5$ アルケニル、非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキニル、非置換のアミノ、及び非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基であることがより好ましい。 R^2 は、好ましくは結合又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン基であり、より好まし

くは結合、メチレン、エチレン、プロピレン又はブチレンであり、さらに好ましくは結合又はエチレンである。

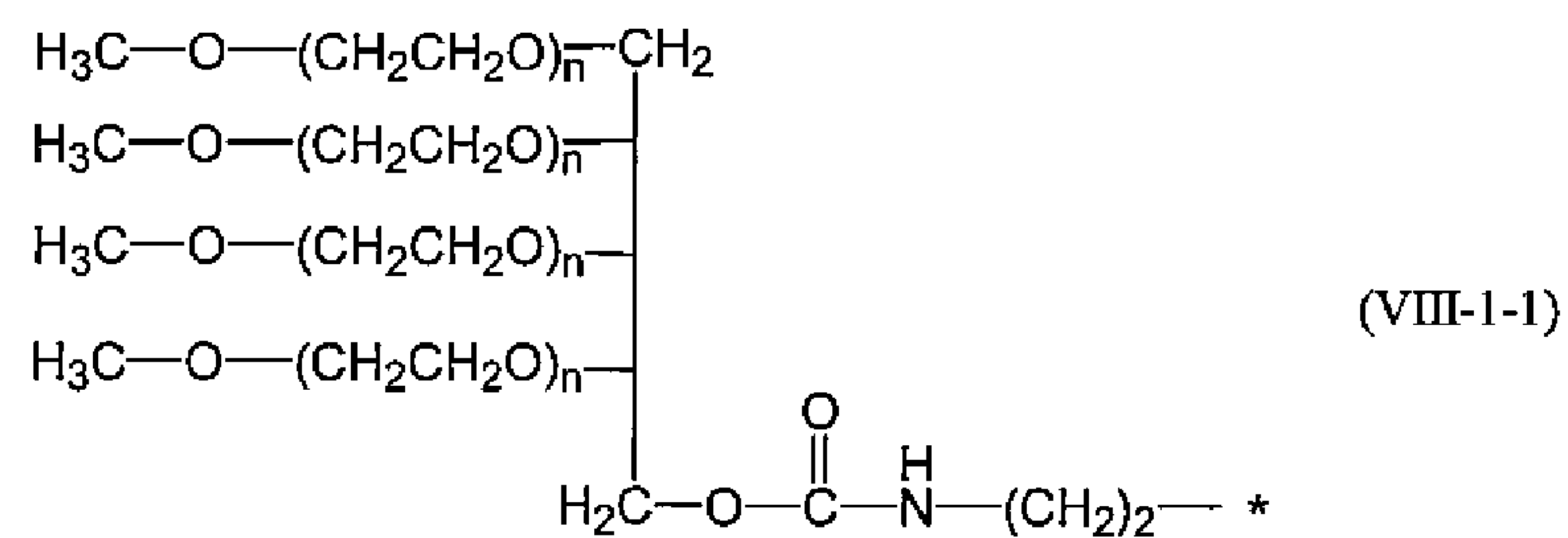
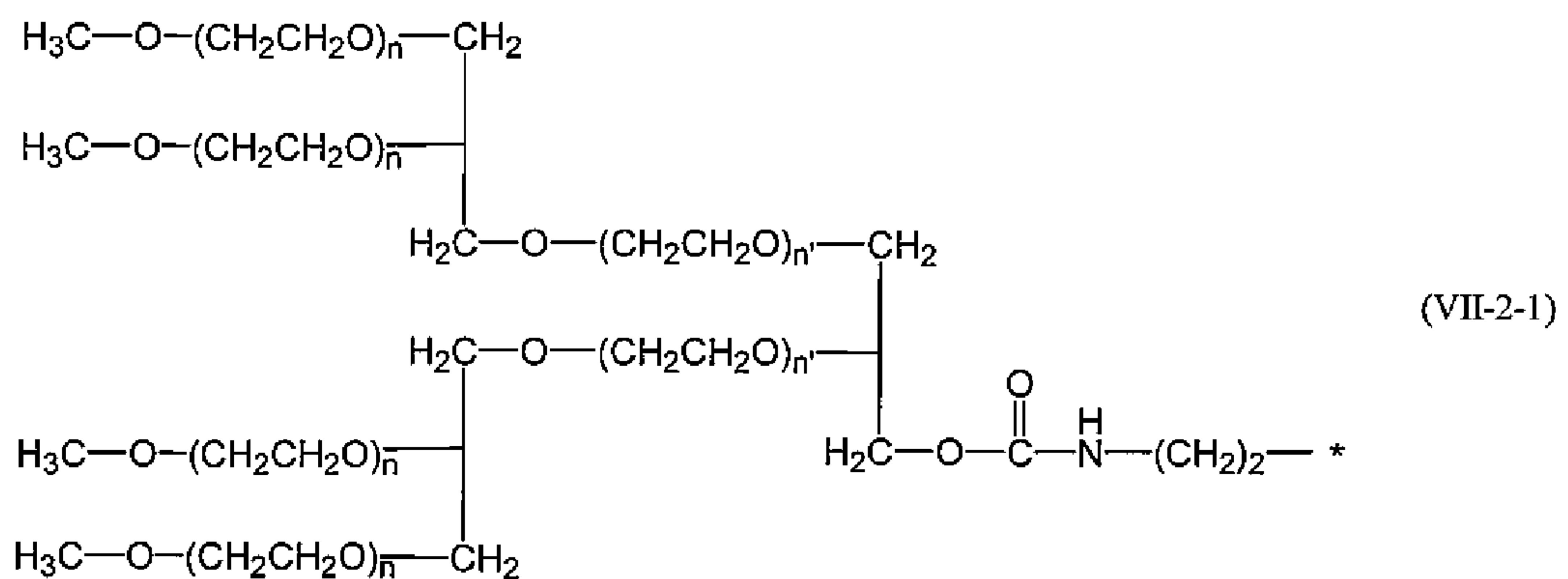
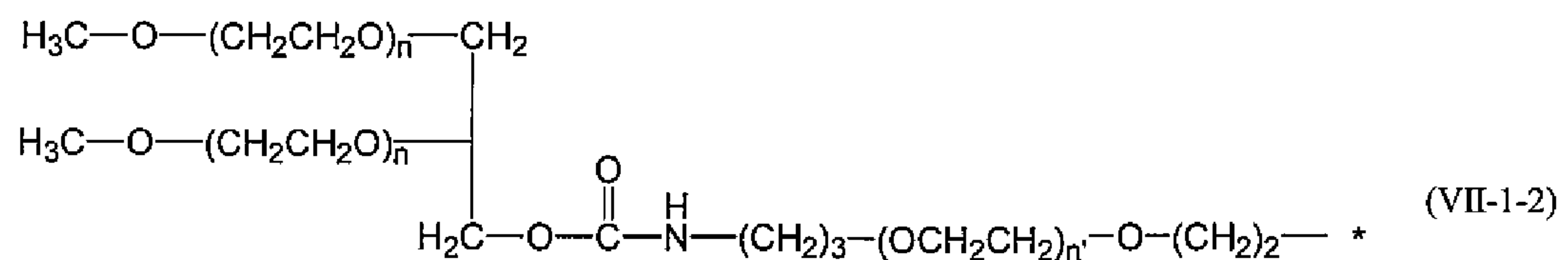
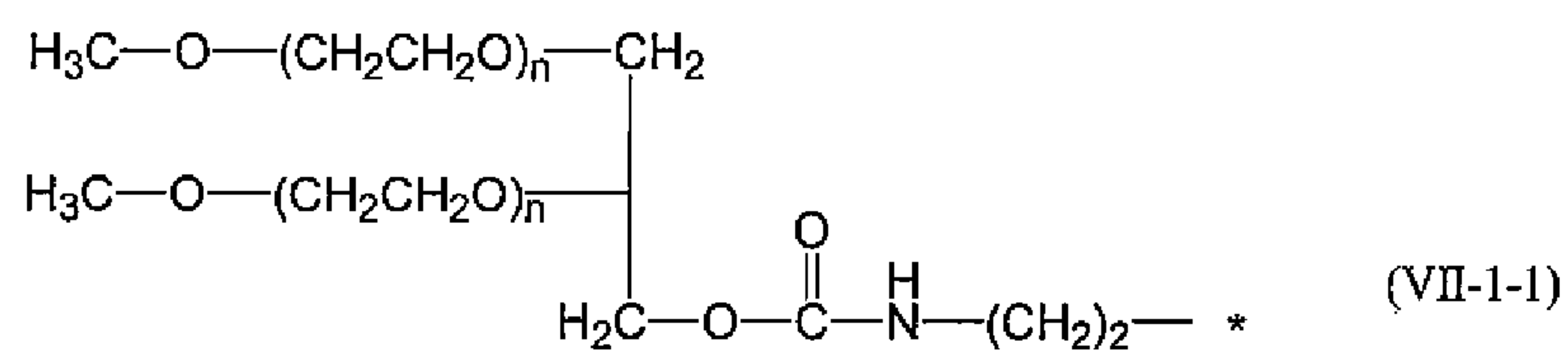
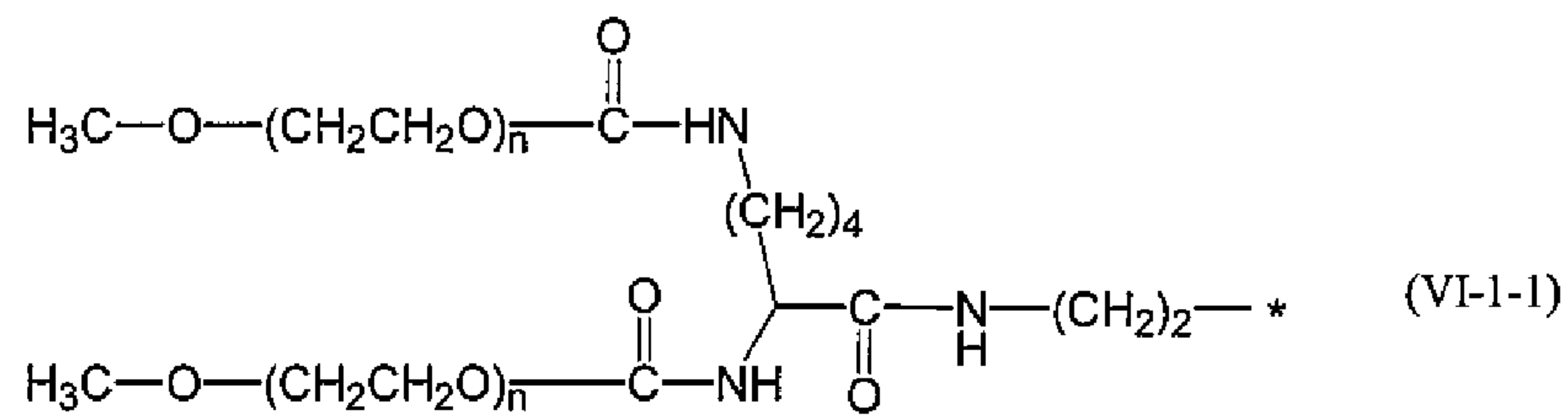
[0071] R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は、互いに独立して、結合、置換若しくは非置換の2価の炭化水素基、アミド基 ($-CO-NH-$)、エステル基 ($-CO-O-$)、又はウレタン基 ($-O-CO-NH-$) であることが好ましく、結合、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_{20}$ アルケニレン、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキレン、置換若しくは非置換の $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルケニレン、置換若しくは非置換の $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルキニレン、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換の $C_7 \sim C_{20}$ シクロアルキルアルキレン、置換若しくは非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換の $C_4 \sim C_{20}$ アリーレン、置換若しくは非置換の $C_5 \sim C_{20}$ アリールアルキレン、置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換の5～15員のヘテロアリール- $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、アミド基 ($-CO-NH-$)、エステル基 ($-CO-O-$)、又はウレタン基 ($-O-CO-NH-$) であることがより好ましい。前記2価の炭化水素基は、1個以上の複素原子、アミド基 ($-CO-NH-$)、エステル基 ($-CO-O-$)、又はウレタン基 ($-O-CO-NH-$) を含んでもよい。前記基が置換されている場合、該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキニル、置換若しくは非置換のアミノ、及び置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基であることが好ましく、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、ニトロ、非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、非置換の $C_2 \sim C_5$ アルケニル、非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキニル、非置換のアミノ、及び非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群より選択される1価基である

ことがより好ましい。R³、R^{3'}及びR^{3''}は、好ましくは互いに独立して、結合、置換若しくは非置換のC₁～C₁₀アルキレン基、アミド基を含む置換若しくは非置換のC₁～C₁₀アルキレン基又はアミド基（-CO-NH-）であり、より好ましくは互いに独立して、結合、メチレン、エチレン、-CO-NH-(CH₂)₄-、-CH₂-O-CO-NH-(CH₂)₃-又は-CO-NH-である。

[0072] R²、R³、R^{3'}及びR^{3''}が前記基である場合、本実施形態の式（B-I）で表される化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。また、本実施形態の式（B-I）で表される化合物は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0073] 式（B-I）において、特に好適な修飾基Aは、以下の式（V-1-1）、（VI-1-1）、（VII-1-1）、（VII-1-2）、（VII-2-1）、又は（VIII-1-1）：

[化3]



[式中、

nは、前記定義と同様の意味を有し、

n' は、 n に関する前記定義と同様の意味を有し、

*は、残部分との結合位置である。]

で表される修飾基である。

[0074] 式 (V-1-1) において、PEG基は、好ましくは合計で5 kDa、10 kDa、20 kDa、30 kDa、40 kDa、60 kDa又は80 kDaの重量平均分子量を有する。

[0075] 式 (VI-1-1) において、PEG基は、好ましくは合計で40 kDaの重量平均分子量を有する。

[0076] 式 (VII-1-1) において、PEG基は、好ましくは合計で5 kDa、10 kDa、20 kDa、30 kDa、40 kDa、60 kDa又は80 kDaの重量平均分子量を有する。

[0077] 式 (VII-1-2) において、PEG基は、好ましくは合計で50 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で40 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチレンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。

[0078] 式 (VII-2-1) において、PEG基は、好ましくは合計で40 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で30 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチレンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。或いは、PEG基は、好ましくは合計で60 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で50 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチレンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。或いは、PEG基は、好ましくは合計で80 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で70 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチレンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。

[0079] 式 (VIII-1-1) において、PEG基は、好ましくは合計で40 kDaの重量平均分子量を有する。

[0080] 式 (B-I) において、修飾基Aとして前記の基を使用することにより、本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンの薬理作

用を維持しつつ、望ましくない副作用を実質的に抑制し、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0081] 式（B-I）において、ペプチド部分Bは、そのN末端の α アミノ基の窒素原子がメチレン基の炭素原子と共有結合することによって残部分と連結されている。本発明の各態様において、1個以上のPEG基を含む修飾基Aとペプチド部分Bとが前記連結様式で連結されている場合、「アルキルアミン連結型アドレノメデュリン誘導体」と記載する場合がある。アルキルアミン連結型アドレノメデュリン誘導体は、国際公開第2015/141819号（特許文献4）に記載のように、アドレノメデュリンのN末端の α アミノ基の窒素原子がアミド結合を形成することによって残部分と連結されているアドレノメデュリン誘導体（アミド連結型アドレノメデュリン誘導体）と比較して、より高いアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有する。また、本実施形態の式（B-I）で表されるアルキルアミン連結型アドレノメデュリン誘導体は、アミド連結型アドレノメデュリン誘導体と比較して、望ましくない副作用（例えば、過度の血圧低下、反射性の交感神経活性上昇に伴う頻脈、及び／又はレニン活性の上昇等）がより抑制される。それ故、本実施形態の式（B-I）で表される化合物は、公知のアドレノメデュリン誘導体と比較して、望ましくない副作用をより抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0082] 特に好適な本実施形態の式（B-I）で表される化合物は、
Aが、式（V-1-1）、（VI-1-1）、（VII-1-1）、（VII-1-2）、（VII-2-1）、又は（VIII-1-1）で表される、PEG基を含む修飾基であり、
Bが、下記：
（a）配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；
（b）配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸

配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドであるか、或いは、

下記：

(h') (a) ～ (d) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1～15位、1～10位又は1～5位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26～52位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有する、或いは、(e) 又は (f) のペプチドにおいて、N末端側から1～13位、1～8位又は1～5位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチド；

(i) (h') のペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (h') のペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。前記特徴を有する本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンの薬理作用を維持しつつ望ましくない副作用を実質的に抑制して、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。それ故、式 (B-I) で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、望ましくない副作用を実質的に抑制して、生体内において、持続的にC3bの分解を促進することができる。また、式 (B-I) で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、持続的なC3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0083] 本実施形態の式 (B-I) で表される化合物は、購入等するか、国際公開第2017/047788号（特許文献5）に基づき購入等した化合物に適切な変換反応を適用するか、或いは前記文献に基づき自ら調製することにより、準備することができる。

[0084] 別の一実施形態において、アドレノメデュリン誘導体は、式 (X)：



で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物である。本明細書において、式 (X) で表される化合物を、「ウレタン連結型アドレノメデュリン誘導体」と記載する場合がある。

[0085] 式 (X) において、Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。ペプチド部分Bは、式 (B-I) で表される化合物に関する前記定義と同様の意味を有する。

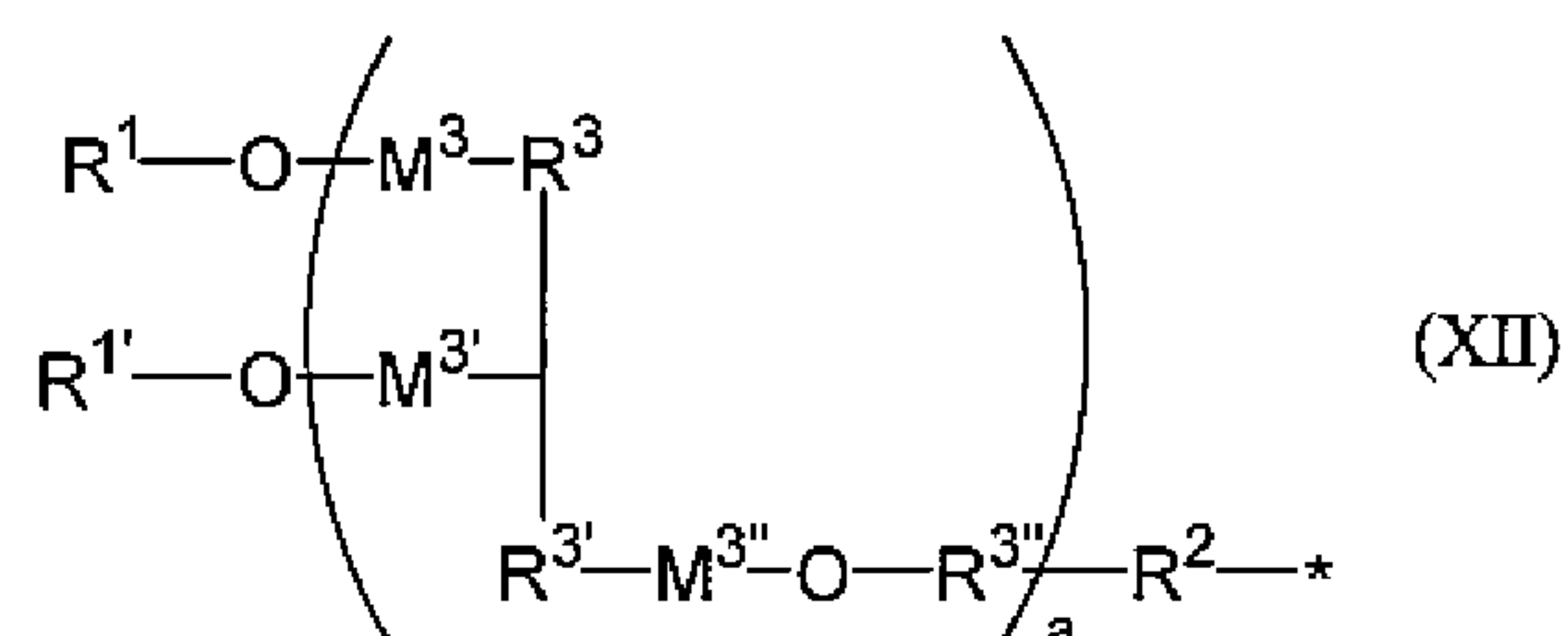
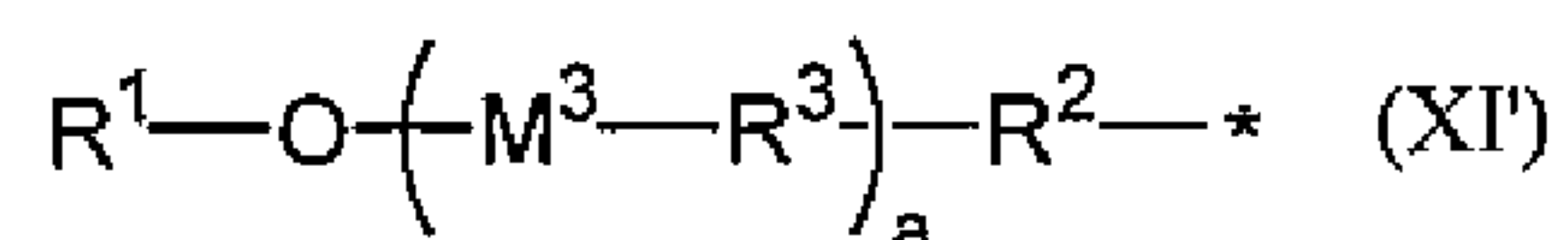
[0086] 式 (X) において、A' は、1個以上のPEG基を含む修飾基である。但し、A' は、PEG基を含む修飾基の酸素原子が、カルボニル基の炭素原子と共有結合することによって残部分と連結されている。修飾基A' がこのような構造を有する

ことにより、本実施形態の式 (X) で表される化合物は、ウレタン結合を介して修飾基A' 及びペプチド部分Bが連結されている構造を有することができる。

[0087] 式 (X) において、A' は、以下の式 (XI) 、 (XI') 又は (XII) :



[化4]

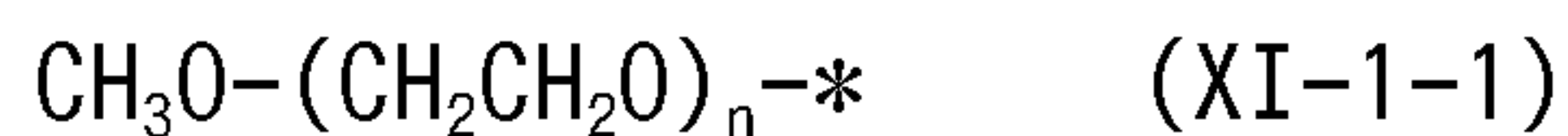


で表される修飾基であることが好ましい。

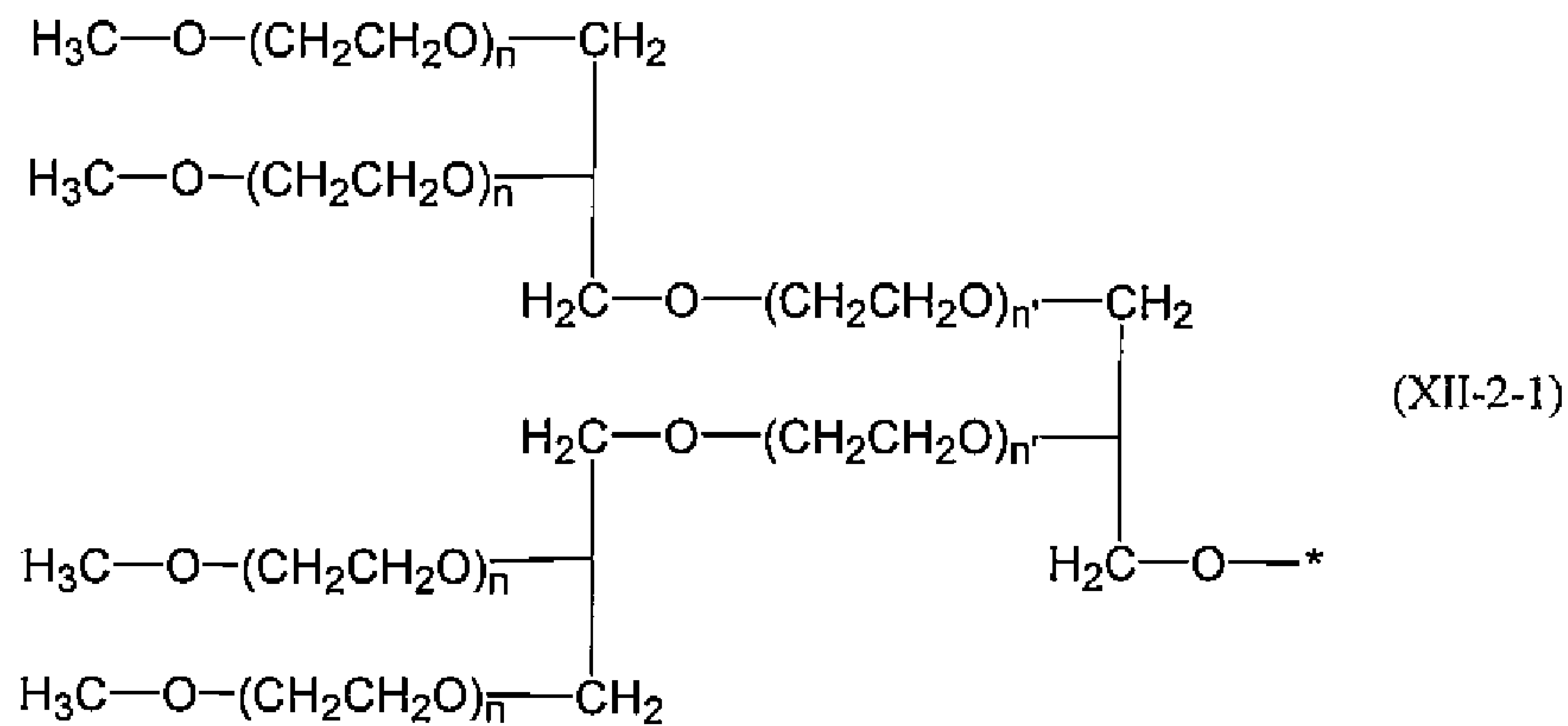
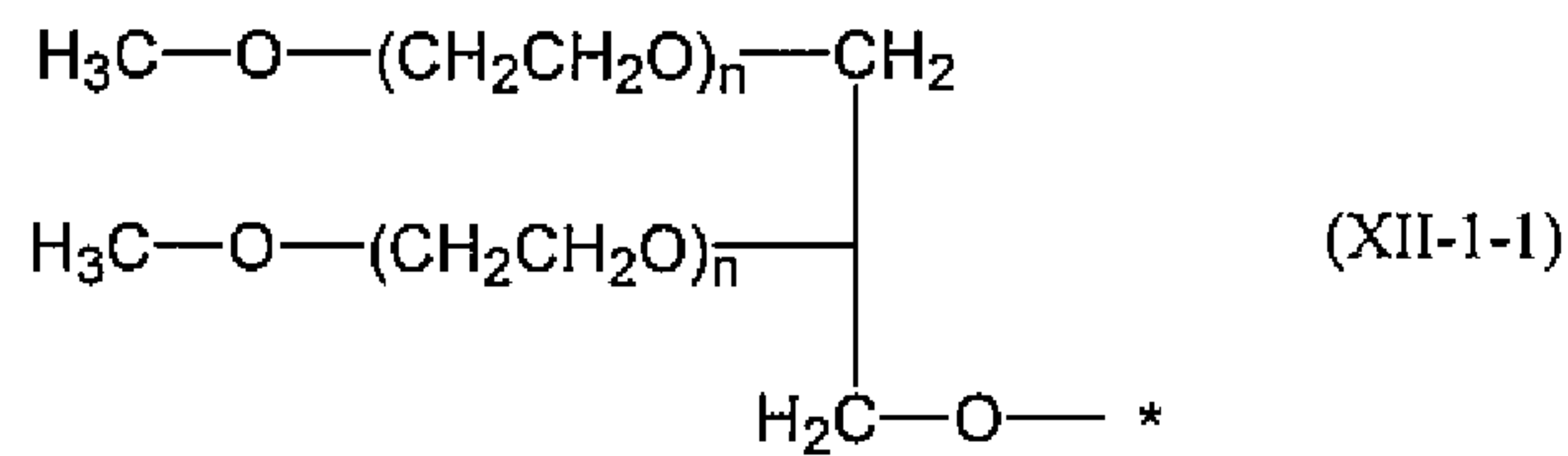
[0088] 式 (XI) 、 (XI') 及び (XII) において、*は、残部分との結合位置である。

[0089] 式 (XI) 、 (XI') 及び (XII) において、a、R¹、R^{1'}、R²、R³、R^{3'}、R^{3''}、M¹、M³、M^{3'} 及び M^{3''} は、式 (I) で表される化合物に関する前記定義と同様の意味を有する。

[0090] 式 (X) において、特に好適な修飾基A' は、以下の式 (XI-1-1) 、 (XII-1-1) 又は (XII-2-1) :



[化5]



[式中、

nは、前記定義と同様の意味を有し、

n' は、nに関する前記定義と同様の意味を有し、

*は、残部分との結合位置である。]

で表される修飾基である。

[0091] 式 (XI-1-1) において、PEG基は、好ましくは合計で5 kDa、10 kDa、20 kDa、30 kDa、40 kDa、60 kDa又は80 kDaの重量平均分子量を有する。

[0092] 式 (XII-1-1) において、PEG基は、好ましくは合計で5 kDa、10 kDa、20 kDa、30 kDa、40 kDa、60 kDa又は80 kDaの重量平均分子量を有する。

[0093] 式 (XII-2-1) において、PEG基は、好ましくは合計で40 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で30 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチレンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。或いは、PEG基は、好ましくは合計で60 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で50 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチ

レンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。或いは、PEG基は、好ましくは合計で80 kDaの重量平均分子量を有する。この場合、通常は、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ のエチレンオキシド単位は、合計で70 kDaの重量平均分子量を有し、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}$ のエチレンオキシド単位は、合計で10 kDaの重量平均分子量を有する。

[0094] 式 (X) において、修飾基A'として前記の基を使用することにより、本実施形態の式 (X) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンの薬理作用を維持しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0095] 式 (X) において、ペプチド部分Bは、そのN末端の α アミノ基の窒素原子がカルボニル基の炭素原子と共有結合することによって残部分と連結されている。ウレタン連結型アドレノメデュリン誘導体は、国際公開第2015/141819号（特許文献4）に記載のアミド連結型アドレノメデュリン誘導体と比較して、より高いアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有する。それ故、本実施形態の式 (X) で表される化合物は、公知のアドレノメデュリン誘導体と比較してより高いアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、生体内において持続的に発現することができる。

[0096] 特に好適な式 (X) で表される化合物は、

A' が、式 (XI-1-1)、(XII-1-1) 又は (XII-2-1) で表される、PEG基を含む修飾基であり、

Bが、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸

配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドであるか、或いは、
下記：

(h') (a) ～ (d) のいずれかのペプチドにおいて、N末端側から1～15位、1～10位又は1～5位のアミノ酸残基、或いはN末端側から26～52位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有する、或いは、(e) 又は (f) のペプチドにおいて、N末端側から1～13位、1～8位又は1～5位のアミノ酸残基が欠失されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチド；

(i) (h') のペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (h') のペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、アドレノメデュリン又はアドレ

ノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。前記特徴を有する本実施形態の式 (X) で表される化合物は、公知のアドレノメデュリン誘導体と比較してより高いアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、生体内において持続的に発現することができる。それ故、式 (X) で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、望ましくない副作用を実質的に抑制して、生体内において、持続的にC3bの分解を促進することができる。また、式 (X) で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、持続的なC3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0097] 本実施形態の式 (X) で表される化合物は、購入等するか、国際公開第2017/047788号（特許文献5）に基づき購入等した化合物に適切な変換反応を適用するか、或いは前記文献に基づき自ら調製することにより、準備することができる。

[0098] 別の一実施形態において、アドレノメデュリン誘導体は、式 (C-I) :



で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物である。式 (C-I) で表される化合物は、国際公開第2018/181638号（特許文献6）に開示される式 (I) で表されるアドレノメデュリン誘導体である。

[0099] 式 (C-I) において、Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分である。アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体は、前記で説明した (i) ~ (vi) からなる群より選択されるペプチドであることが好ましく、前記で説明した (i)、(ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがより好ましく、前記で説明した (ii)、(v) 及び (vi) からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましく、前記で説明した (a) ~ (j) からなる群より選択されるペプチドであることがさらに好ましく、前記で説明した (a) ~ (f)、(i) 及び (j) からなる群より選択されるペプチドであることが特に

好ましい。

[0100] 式 (C-I) において、Aは、免疫グロブリンのFc領域である。Aは、免疫グロブリンG1 (IgG1) のFc領域、又は免疫グロブリンG4 (IgG4) のFc領域であることが好ましい。当該技術分野において、免疫グロブリンのFc領域と特定のタンパク質又はペプチドとを連結した融合タンパク質は、対象に投与した場合、親化合物であるタンパク質又はペプチドと比較して、対象の体内における半減期を延長し得ることが知られている（例えば、特表2014-528917号公報及び特許第4808709号公報）。それ故、免疫グロブリンのFc領域Aを有する本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0101] 式 (C-I) において、Aとして使用する免疫グロブリンのFc領域の由来となる哺乳動物は、以下において説明する、本態様の医薬等を適用する対象に基づき、適宜選択することができる。Aは、ヒト又は非ヒト哺乳動物（例えば、ブタ、イヌ、ウシ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ヒツジ、ネコ、サル、マントヒヒ若しくはチンパンジー等の温血動物）由来の免疫グロブリンのFc領域であることが好ましく、本態様の医薬等を適用する対象と同一のヒト又は非ヒト哺乳動物に由来する免疫グロブリンのFc領域であることがより好ましい。前記ヒト又は非ヒト哺乳動物に由来する免疫グロブリンのFc領域を有することにより、本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンの薬理作用を維持しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を発現することができる。

[0102] 式 (C-I) において、Lは、任意のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基である。Lは、限定されるものではないが、nを繰り返し数として、(GGGS)_n（配列番号26）（nは、2～10の範囲の整数、好ましくは4～6の範囲の整数である）、(GGGS)_n（配列番号27）（nは、2～6の範囲の整数、好ましくは3である）、(GGGS)_n+GGGK（配列番号26及び28）（nは、1～9の範囲の整数、好ましくは3～5の範囲の整数である）、又は(GGGGS)_n+GGGK（配列番号27及

び29) (nは、1～5の範囲の整数、好ましくは2である) のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基を用いることができる。前記アミノ酸配列において、繰り返し単位中のGの数及び繰り返し数nは、適宜変更可能である。Lは、以下：

GGGSGGGSGGGGS (配列番号22) ; 又は

GGGSGGGSGGGGK (配列番号24) ;

のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基であることが特に好ましい。本明細書において、配列番号22のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基を「リンカーS」と、配列番号24のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基を「リンカーK」と、それぞれ記載する場合がある。前記アミノ酸配列を有する連結基Lで、免疫グロブリンのFc領域Aとアドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分Bとが連結されることにより、本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンの薬理作用を維持しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性 (特にC3bの分解促進作用) を発現することができる。

[0103] 式 (C-I) において、Fc領域Aは、そのC末端のカルボキシル基が連結基LのN末端の α アミノ基とペプチド結合を形成することによって残部分と連結されており、且つ、ペプチド部分Bは、そのN末端の α アミノ基が連結基LのC末端のカルボキシル基とペプチド結合を形成することによって残部分と連結されていることが好ましい。すなわち、本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、全体として、タンパク質又はポリペプチドの構造を有する。このような構造を有することにより、本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、高い生体適合性を有し得る。それ故、本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、望ましくない副作用を抑制しつつ、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性 (特にC3bの分解促進作用) を発現することができる。

[0104] 本実施形態において、好適な式 (C-I) で表される化合物は、

Aが、免疫グロブリンG1 (IgG1) のFc領域、又は免疫グロブリンG4 (IgG4) のFc領域であり、

Bが、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

Lが、以下：

GGGSGGGSGGGGS（配列番号22）；又は

GGGSGGGSGGGGK（配列番号24）；

のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基であり、

Fc領域Aが、そのC末端のカルボキシル基が連結基LのN末端の α アミノ基とペプチド結合を形成することによって残部分と連結されており、且つペプチド部分Bが、そのN末端の α アミノ基が連結基LのC末端のカルボキシル基とペプチド結合を形成することによって残部分と連結されている。

[0105] 本実施形態において、特に好適な式 (C-I) で表される化合物は、下記：

(E-a-1) 配列番号15のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号15のアミノ酸配列からなり、且つ259位のシステイン残基と264位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-2) 配列番号17のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号17のアミノ酸配列からなり、且つ259位のシステイン残基と264位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-3) 配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号19のアミノ酸配列からなり、且つ256位のシステイン残基と261位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-4) 配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号21のアミノ酸配列からなり、且つ256位のシステイン残基と261位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-5) 配列番号31のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号31のアミノ酸配列からなり、且つ254位のシステイン残基と259位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-6) 配列番号33のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号33のアミノ酸配列からなり、且つ254位のシステイン残基と259位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-7) 配列番号35のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号35のアミノ酸配列からなり、且つ249位のシステイン残基と254位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-8) 配列番号37のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号37のア

ミノ酸配列からなり、且つ249位のシステイン残基と254位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-9) 配列番号41のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号41のアミノ酸配列からなり、且つ251位のシステイン残基と256位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-10) 配列番号43のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号43のアミノ酸配列からなり、且つ251位のシステイン残基と256位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-11) 配列番号45のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号45のアミノ酸配列からなり、且つ246位のシステイン残基と251位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-a-12) 配列番号47のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号47のアミノ酸配列からなり、且つ246位のシステイン残基と251位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(E-g) (E-a-1) ～ (E-a-12) のいずれかのペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基によって置換されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチド；

(E-h) (E-a-1) ～ (E-g) のいずれかのペプチドにおいて、1～30個のアミノ酸残基が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を有するペプチド；

(E-i) (E-a-1) ～ (E-h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(E-j) (E-a-1) ～ (E-h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである。

[0106] 前記特徴を有する本実施形態の式 (C-I) で表される化合物は、天然型アドレノメデュリンの薬理作用を維持しつつ且つ望ましくない副作用を実質的に抑制して、生体内において、持続的にアドレノメデュリン活性（特にC3bの分

解促進作用)を発現することができる。それ故、式(C-I)で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、望ましくない副作用を実質的に抑制して、生体内において、持続的にC3bの分解を促進することができる。また、式(C-I)で表される化合物を有効成分として含有する本実施形態の医薬は、望ましくない副作用を実質的に抑制しつつ、持続的なC3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0107] 本実施形態の式(C-I)で表される化合物は、購入等するか、国際公開第2018/181638号(特許文献6)に基づき購入等した化合物に適切な変換反応を適用するか、或いは前記文献に基づき自ら調製することにより、準備することができる。

[0108] 本発明の各態様において、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、該化合物自体だけでなく、その塩も包含する。AM又はアドレノメデュリン誘導体が塩の形態である場合、薬学的に許容し得る塩であることが好ましい。AM又はアドレノメデュリン誘導体の塩の対イオンとしては、限定するものではないが、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、若しくは置換若しくは非置換のアモンニウムイオンのようなカチオン、又は塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、硫酸イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、過塩素酸イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、プロピオン酸イオン、乳酸イオン、マレイン酸イオン、ヒドロキシマレイン酸イオン、メチルマレイン酸イオン、フマル酸イオン、アジピン酸イオン、安息香酸イオン、2-アセトキシ安息香酸イオン、p-アミノ安息香酸イオン、ニコチン酸イオン、ケイ皮酸イオン、アスコルビン酸イオン、パモ酸イオン、コハク酸イオン、サリチル酸イオン、ビスメチレンサリチル酸イオン、シュウ酸イオン、酒石酸イオン、リンゴ酸イオン、クエン酸イオン、グルコン酸イオン、アスパラギン酸イオン、ステアリン酸イオン、パルミチン酸イオン、イタコン酸イオン、グリコール酸イオン、グルタミン酸イオン

、ベンゼンスルホン酸イオン、シクロヘキシルスルファミン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、イセチオン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、若しくはナフタレンスルホン酸イオンのようなアニオンが好ましい。AM又はアドレノメデュリン誘導体が前記の対イオンとの塩の形態である場合、該化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。

[0109] 本発明の各態様において、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、前記化合物自体だけでなく、該化合物又はその塩の溶媒和物も包含する。AM若しくはアドレノメデュリン誘導体、又はその塩が溶媒和物の形態である場合、薬学的に許容し得る溶媒和物であることが好ましい。前記化合物又はその塩と溶媒和物を形成し得る溶媒としては、限定するものではないが、例えば、水、或いはメタノール、エタノール、2-プロパノール（イソプロピルアルコール）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸、エタノールアミン、アセトニトリル又は酢酸エチルのような有機溶媒が好ましい。AM若しくはアドレノメデュリン誘導体、又はその塩が前記の溶媒との溶媒和物の形態である場合、該化合物のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、天然型アドレノメデュリンと実質的に略同等のものとすることができる。

[0110] また、本発明の各態様において、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、該化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにラセミ体のような、該化合物の立体異性体の混合物も包含する。

[0111] 前記特徴を有するAM又はアドレノメデュリン誘導体を有効成分として含むことにより、本態様の医薬は、C3bの分解を促進することができる。また、本態様の医薬は、C3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0112] 本態様の医薬において、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュ

リン誘導体を単独で使用してもよく、1種以上の薬学的に許容し得る成分と組み合わせ使用してもよい。本態様の医薬は、所望の投与方法に応じて、当該技術分野で通常使用される様々な剤形に製剤されることができる。それ故、本態様の医薬はまた、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体と、1種以上の薬学的に許容し得る担体とを含有する医薬組成物の形態で提供されることもできる。本実施形態の場合、医薬組成物は、前記成分に加えて、薬学的に許容し得る1種以上の媒体（例えば、滅菌水のような溶媒又は生理食塩水のような溶液）、賦形剤、結合剤、ビヒクル、溶解補助剤、防腐剤、安定剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、膨化剤、潤滑剤、界面活性剤、乳化剤、油性液（例えば、植物油）、懸濁剤、緩衝剤、無痛化剤、酸化防止剤、甘味剤及び香味剤等の添加剤を含んでもよい。

[0113] 本態様の医薬の剤形は、特に限定されず、非経口投与に使用するための製剤であってもよく、経粘膜（例えば、経鼻、舌下又は経口腔粘膜等）、経皮、経肛門（注腸）、又は経膈等の投与に使用するための製剤であってもよく、或いは経口投与に使用するための製剤であってもよい。また、本態様の医薬の剤形は、単位用量形態の製剤であってもよく、複数投与形態の製剤であってもよい。非経口投与に使用するための製剤としては、例えば、水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液体との無菌性溶液又は懸濁液等の注射剤を挙げることができる。注射剤に混和することができる添加剤としては、限定するものではないが、例えば、生理食塩水、ブドウ糖若しくはその他の補助薬（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール若しくは塩化ナトリウム）を含む等張液のようなビヒクル、アルコール（例えばエタノール若しくはベンジルアルコール）、エステル（例えば安息香酸ベンジル）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコール）のような溶解補助剤、ポリソルベート80又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のような非イオン性界面活性剤、ゴマ油又は大豆油のような油性液、リン酸塩緩衝液又は酢酸ナトリウム緩衝液のような緩衝剤、塩化ベンザルコニウム又は塩酸プロカインのような無痛化剤、ヒト血清アルブミン又はポリエチレング

リコールのような安定剤、保存剤、並びに酸化防止剤等を挙げることができる。調製された注射剤は、通常、適当な容器（例えば、バイアル又はアンプル）に充填され、使用時まで適切な環境下で保存される。

[0114] 経粘膜投与に使用するための製剤に含まれる添加剤としては、例えば、媒体、乳化剤、懸濁剤、抗菌剤（例えば、クロロブタノール）、等張剤（例えば、塩化ナトリウム）、pH調整剤及び浸透剤を挙げることができる。経皮投与に使用するための製剤に含まれる添加剤としては、例えば、媒体、抗搔痒剤、消泡剤、緩和剤、界面活性剤、乳化剤、増粘剤、懸濁剤、緩衝剤、粘度上昇剤、保湿剤、抗酸化剤、化学安定剤、着色剤及び脱色剤を挙げることができる。経肛門投与に使用するための製剤に含まれる添加剤としては、例えば、媒体、乳化剤及び固形脂肪基剤を挙げることができる。経腔投与に使用するための製剤に含まれる添加剤としては、例えば、媒体、緩衝剤、油性液、懸濁剤、湿潤剤、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌剤及び等張剤を挙げることができる。

[0115] 経口投与に使用するための製剤としては、例えば、錠剤、丸薬、散剤、カプセル剤、軟カプセル剤、マイクロカプセル剤、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、スラリー剤及び懸濁液等を挙げることができる。錠剤は、所望により、糖衣又は溶解性被膜を施した糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、口腔内崩壊錠（OD錠）又はフィルムコーティング錠の剤形として製剤してもよく、或いは二重錠又は多層錠の剤形として製剤してもよい。

[0116] 錠剤又はカプセル剤等に混和することができる添加剤としては、限定するものではないが、例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム及びアラビアゴムのような結合剤；結晶性セルロース、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン又はケイ酸のような賦形剤；乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソ

ルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖又はポリビニルピロリドンのような崩壊剤；白糖、ステアリンカカオバター又は水素添加油のような崩壊抑制剤；コーンスターチ、ゼラチン又はアルギン酸のような膨化剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；第四級アンモニウム塩又はラウリル硫酸ナトリウムのような吸収促進剤；グリセリン又はデンプンのような保湿剤；澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト又はコロイド状ケイ酸のような吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩（例えばステアリン酸マグネシウム）、ホウ酸末又はポリエチレングリコールのような潤滑剤；ショ糖、乳糖又はサッカリンのような甘味剤；及びペパーミント、アカモノ油又はチェリーのような香味剤等を挙げることができる。製剤がカプセル剤の場合、さらに油脂のような液状担体を含有してもよい。

[0117] 本態様の医薬は、デポー製剤として製剤化することもできる。この場合、デポー製剤の剤形の本態様の医薬を、例えば皮下若しくは筋肉に埋め込み、又は筋肉注射により投与することができる。本態様の医薬をデポー製剤に適用することにより、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体のアドレノメデュリン活性（特にC3bの分解促進作用）を、長期間に亘って持続的に発現することができる。

[0118] 本態様の医薬は、医薬として有用な1種以上の他の薬剤と併用することもできる。この場合、本態様の医薬は、AM又はアドレノメデュリン誘導体と1種以上の他の薬剤とを含む単一の医薬の形態で提供されてもよく、AM又はアドレノメデュリン誘導体と1種以上の他の薬剤とが別々に製剤化された複数の製剤を含む医薬組合せ又はキットの形態で提供されてもよい。医薬組合せ又はキットの形態の場合、それぞれの製剤を同時又は別々に（例えば連続的に）投与することができる。

[0119] AM又はアドレノメデュリン誘導体を医薬用途に適用する場合、AM又はアドレノメデュリン誘導体は、該化合物自体だけでなく、該化合物の製薬上許容される塩、及びそれらの製薬上許容される溶媒和物も包含する。AM又はアド

レノメデュリン誘導体の製薬上許容される塩、及びそれらの製薬上許容される溶媒和物としては、限定するものではないが、例えば、前記で例示した塩又は溶媒和物が好ましい。AM又はアドレノメデュリン誘導体が前記の塩又は溶媒和物の形態である場合、該化合物を所望の医薬用途に適用することができる。

[0120] 本態様の医薬の有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、天然の生理活性ペプチドであるアドレノメデュリンに由来する。このため、AM又はアドレノメデュリン誘導体は、安全で低毒性である。それ故、本態様の医薬は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療を必要とする様々な対象に適用することができる。前記対象は、ヒト又は非ヒト哺乳動物（例えば、ブタ、イヌ、ウシ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ヒツジ、ネコ、サル、マントヒヒ若しくはチンパンジー等の温血動物）の被験体又は患者であることが好ましく、ヒトの患者であることがより好ましい。前記対象に本態様の医薬を投与することにより、該対象における補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0121] 本態様の医薬を、対象、特にヒト患者に投与する場合、正確な用法及び用量は、対象の年齢、性別、予防又は治療されるべき症状、疾患及び／又は障害の正確な状態（例えば重症度）、並びに投与経路等の多くの要因を鑑みて、担当医が治療上有効な用法及び用量を最終的に決定すべきである。それ故、本態様の医薬において、有効成分であるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、治療上有効な用法及び用量（例えば、投与量、投与回数及び投与経路）で、対象に投与される。例えば、本態様の医薬をヒト患者に投与する場合、有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体の投与量は、AM換算で、通常は、0.01～1000 $\mu\text{g/kg/日}$ の範囲であり、例えば、0.5～200 $\mu\text{g/kg/日}$ の範囲である。

[0122] 本態様の医薬は、任意の投与経路で投与されてよい。本態様の医薬は、静脈投与、注腸投与、皮下投与、筋肉内投与又は腹腔内投与のような非経口的

経路で投与されることが好ましく、静脈投与されることがより好ましく、持続静注によって投与されることがさらに好ましい。本態様の医薬は、経鼻投与で投与されてもよい。前記用法及び用量（例えば、投与量、投与回数及び投与経路）で、AM又はアドレノメデュリン誘導体を有効成分として含有する本態様の医薬を使用することにより、対象におけるC3bの分解を促進することができる。また、前記用法及び用量で本態様の医薬を使用することにより、対象におけるC3bの分解促進作用を介して、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を予防又は治療することができる。

[0123] 本態様の医薬の有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、C3bの分解を顕著に促進し得る。それ故、本発明の別の一態様は、アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3b分解促進剤に関する。本発明の一態様のC3b分解促進剤は、前記で説明した本態様の医薬と同様の特徴を有する。また、本態様のC3b分解促進剤は、前記で説明した本態様の医薬と同様の用法及び用量で 사용할ことができる。

[0124] 本態様の医薬の有効成分として使用されるAM又はアドレノメデュリン誘導体は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を将来的に発症する可能性のある対象、又は補体系に関連する疾患、例えばC3腎症を現に有する対象において、該疾患の予防又は治療に使用することができる。それ故、本発明の別の一態様は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療を必要とする対象に、有効量のAM若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を投与することを含む、前記補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療方法である。本態様の方法において投与されるAM若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物は、前記で説明した本態様の医薬の有効成分と同様の特徴を有する。また、本態様の方法は、前記で説明した本態様の医薬と同様の用法及び用量で実

施することができる。補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療を必要とする対象に、有効量のAM又はアドレノメデュリン誘導体を投与することにより、該疾患を予防又は治療することができる。

[0125] 本発明の別の一態様は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療に使用するための、AM若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である。本発明のさらに別の一態様は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療のための医薬の製造における、AM若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物の使用である。本発明のさらに別の一態様は、補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療のための、AM若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物の使用である。本態様の化合物等は、前記で説明した本態様の医薬の有効成分と同様の特徴を有する。また、本態様の化合物等は、前記で説明した本態様の医薬と同様の用法及び用量で使用するすることができる。補体系に関連する疾患、例えばC3腎症の予防又は治療においてAM若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を使用することにより、該疾患を予防又は治療することができる。

実施例

[0126] 以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

[0127] <試験I：AMによるC3bの分解促進効果（1） AM濃度依存性>

最終濃度0.56 μM のC3b、最終濃度3.2 nMの補体因子I及び最終濃度3.2 nMの補体因子Hに対して、最終濃度0.1 μM 、1 μM 、又は10 μM となるように所定量のAMを添加し、PBSで50 μL に調製した。本試験において、AMとして、成熟した天然型ヒトアドレノメデュリン（配列番号1のアミノ酸配列からなり、C末端がアミド化されており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン

残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド)を使用した。37℃で24時間反応を行った。8 μ Lの反応液を、16 μ Lの100 mMのDTTを含有するトリシン緩衝液と混合して、90℃で3分間処理した。処理後、24 μ Lの反応液をSDS-PAGEで解析した。残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物に対応するSDS-PAGEのバンドの濃さを、Image Jソフトウェア (imagej.nih.gov、米国国立衛生研究所 (NIH)) を用いて測定及びグラフ化し、その面積を測定した。得られた各バンドの面積値から、残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物の量を決定した。処理後の反応液をSDS-PAGEによって分離した結果を図1に示す。図中、レーン0は分子量標準物質を、レーン1は補体因子I、補体因子H及びAMを添加しない対照の反応液を、レーン2はAMを添加しない対照の反応液を、レーン3は0.1 μ MのAMを添加した反応液を、レーン4は1 μ MのAMを添加した反応液を、レーン5は10 μ MのAMを添加した反応液を、レーン6は補体因子Hを添加せず10 μ MのAMを添加した対照の反応液を、それぞれ示す。

[0128] 図1に示すように、AMは、濃度依存的にC3bの α 鎖の分解を促進した。

[0129] <試験II：AMによるC3bの分解促進効果 (2) 補体因子濃度依存性>

最終濃度0.56 μ MのC3b、最終濃度0.8 nM、1.6 nM、3.2 nM、又は6.4 nMの補体因子I及び補体因子Hに対して、最終濃度10 μ MのAMを添加し、PBSで50 μ Lに調製した。本試験において、AMとして、成熟した天然型ヒトアドレノメデュリン (配列番号1のアミノ酸配列からなり、C末端がアミド化されており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド) を使用した。37℃で48時間反応を行った。反応後、試験Iと同様の手順で反応液の処理、並びに残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物の定量を行った。反応開始時の反応液中の補体因子I及び補体因子Hの濃度と処理後の反応液中のC3bの α 鎖の残存量との関係を図2に示す。図中、横軸は、補体因子I及び補体因子Hの濃度 (nM) であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの α 鎖の残存量 (面積) である。図中、白丸は、AMを添加しない対照の反応液の結果を、黒丸は、AMを含有する反応液の結果を、それぞれ示す。

[0130] 図2に示すように、補体因子I及びHの濃度依存的にC3bの α 鎖が分解された。このとき、AMの添加により、C3bの α 鎖の分解が顕著に促進された。

[0131] <試験III：AMによるC3bの分解促進効果（3） 反応の経時変化>

最終濃度0.56 μ MのC3b、最終濃度3.2 nMの補体因子I及び最終濃度3.2 nMの補体因子Hに対して、最終濃度10 μ MのAMを添加し、PBSで50 μ Lに調製した。本試験において、AMとして、成熟した天然型ヒトアドレノメデュリン（配列番号1のアミノ酸配列からなり、C末端がアミド化されており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド）を使用した。37°Cで1、3、6、12、24又は48時間反応を行った。反応後、試験Iと同様の手順で反応液の処理、並びに残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物の定量を行った。反応時間と処理後の反応液中のC3bの α 鎖の残存量（A）又はC3bの分解産物の生成量（B）との関係を図3に示す。図3（A）中、横軸は、反応時間（時間）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの α 鎖の残存量（面積）である。図3（B）中、横軸は、反応時間（時間）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）である。図中、白丸は、AMを添加しない対照の反応液の結果を、黒丸は、AMを含有する反応液の結果を、それぞれ示す。

[0132] 図3に示すように、反応時間が増加するほどより多量のC3bの α 鎖が分解されるとともに、より多量のC3bの分解産物が生成した。このとき、AMの添加により、C3bの α 鎖の分解が顕著に促進された。

[0133] <試験IV：AM誘導体によるC3bの分解促進効果（1） 反応の経時変化>

最終濃度0.56 μ MのC3b、最終濃度3.2 nMの補体因子I及び最終濃度3.2 nMの補体因子Hに対して、最終濃度10 μ Mの下記に示すAM又はAM誘導体を添加し、PBSで50 μ Lに調製した。37°Cで1、3、6、12、24又は48時間反応を行った。反応後、試験Iと同様の手順で反応液の処理、並びに残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物の定量を行った。反応時間と処理後の反応液中のC3bの分解産物の生成量との関係を図4に示す。図中、横軸は、反応時間（時間）であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（

面積)である。図中、白丸は、AMを添加しない対照の反応液の結果を、黒丸は、60 K PEG-AMを含有する反応液の結果を、黒四角は、h. AM(1-52)を含有する反応液の結果を、それぞれ示す。

[0134] [AM又はAM誘導体]

h. AM(1-52) :

成熟した天然型ヒトアドレノメデュリン。

配列番号1のアミノ酸配列からなり、C末端がアミド化されており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド。

60 K PEG-AM :

60 kDaの重量平均分子量のPEG基を有するアミド連結型アドレノメデュリン誘導体。

60 kDaの重量平均分子量のPEG基とh. AM(1-52)とをN末端の α アミノ基によって形成されるアミド構造及び1-オキソ-1,6-ヘキサンジイルである連結基を介して連結したAM誘導体。

60 K PEG-AMは、国際公開第2015/141819号（特許文献4）に基づき調製した。

[0135] 図4に示すように、h. AM(1-52)及び60 K PEG-AMの添加により、C3bの α 鎖の分解が促進された。

[0136] <試験V：AM誘導体によるC3bの分解促進効果（2） AM誘導体の効果の比較>

最終濃度0.56 μ MのC3b、最終濃度3.2 nMの補体因子I及び最終濃度3.2 nMの補体因子Hに対して、最終濃度10 μ Mの下記に示すAM又はAM誘導体を添加し、PBSで50 μ Lに調製した。37°Cで24時間反応を行った。反応後、試験Iと同様の手順で反応液の処理、並びに残存するC3bの α 鎖及びC3bの分解産物の定量を行った。添加したAM又はAM誘導体と処理後の反応液中のC3bの分解産物の生成量との関係を図5に示す。図中、横軸は、添加したAM又はAM誘導体であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）である。

[0137] [AM又はAM誘導体]

h. AM(1-52) :

試験IVで使用したペプチドと同一。

h. AM(1-52)-Gly :

ヒトアドレノメデュリンのC末端グリシン付加修飾体。

配列番号1のアミノ酸配列からなり、16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しており、且つC末端にグリシン残基が付加されているペプチド（全体として配列番号50のアミノ酸配列からなるペプチド）。

h. AM(1-25) :

C末端側欠失型ヒトアドレノメデュリン修飾体。

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチドにおいて、N末端側から26～52位のアミノ酸残基が欠失しており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド（全体として配列番号51のアミノ酸配列からなるペプチド）。

h. AM(22-52) :

N末端側欠失型ヒトアドレノメデュリン修飾体。

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチドにおいて、N末端側から1～21位のアミノ酸残基が欠失しており、且つC末端がアミド化されているペプチド（全体として配列番号52のアミノ酸配列からなるペプチド）。

IgG1 S-AM :

ヒトIgG1のFc領域を有するリンカーS連結型アドレノメデュリン誘導体。

配列番号15のアミノ酸配列からなり、且つ259位のシステイン残基と264位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド。

IgG1 S-AMは、国際公開第2018/181638号（特許文献6）に基づき調製した。

IgG1 S-AM(6-52) :

ヒトIgG1のFc領域を有するリンカーS連結型N末端側欠失型アドレノメデュリン誘導体。

配列番号31のアミノ酸配列からなり、且つ254位のシステイン残基と259位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド。

IgG1 S-AM(6-52)は、国際公開第2018/181638号（特許文献6）に基づき調製した。

60 K PEG-AM :

試験IVで使用したペプチドと同一。

5 K PEG-AM :

5 kDaの重量平均分子量のPEG基を有するアミド連結型アドレノメデュリン誘導体。

5 kDaの重量平均分子量のPEG基とh. AM(1-52)とをN末端の α アミノ基によって形成されるアミド構造及び1-オキソ-1,6-ヘキサンジイルである連結基を介して連結したAM誘導体。

5 K PEG-AMは、国際公開第2015/141819号（特許文献4）に基づき調製した。

[0138] 図5に示すように、IgG1 S-AM、IgG1 S-AM(6-52)、60 K PEG-AM及び5 K PEG-AMの添加により、h. AM(1-52)を添加した場合と同等のC3bの分解促進効果が確認された。また、h. AM(22-52)の添加によりC3bの分解促進効果は確認されなかったのに対し、h. AM(1-52)-Gly及びh. AM(1-25)の添加によりC3bの分解促進効果が確認された。多くのアドレノメデュリン活性では、2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成することによる環状構造及びC末端のアミド化構造が活性部位と考えられてきた。本試験の結果により、AM又はAM誘導体によるC3bの分解促進効果においては、C末端のアミド構造の関与は低いこと、及び2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成することによる環状構造の周辺領域が重要であることが明らかとなった。

[0139] <試験VI：AM誘導体によるC3bの分解促進効果（3） ジスルフィド結合を欠失したAM誘導体の効果の比較>

最終濃度0.56 μ MのC3b、最終濃度3.2 nMの補体因子I及び最終濃度3.2 nMの補体因子Hに対して、最終濃度10 μ Mの下記に示すAM又はAM誘導体を添加し

、PBSで50 μ Lに調製した。37°Cで24時間反応を行った。反応後、試験Iと同様の手順で反応液の処理、並びにC3bの α 鎖の分解産物の定量を行った。

[0140] [AM又はAM誘導体]

h. AM(1-52) :

試験IV及びVで使用したペプチドと同一。

h. AM(1-52)-RCM :

ジスルフィド結合欠失型ヒトアドレノメデュリン修飾体。

配列番号1のアミノ酸配列からなり、C末端がアミド化されており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基との間のジスルフィド結合が還元アルキル化(RCM化)されているペプチド。

h. AM(1-52)-RCMは、公知のRCM化反応(Kangawa K et. al. BBRC. 第118(1)巻, p. 131-139, 1984年)を用いてh. AM(1-52)をRCM化することによって調製した。調製したh. AM(1-52)-RCMは、Sep Pak精製後に逆相HPLCによって定量した。

h. AM(16-21) :

N末端側及びC末端側欠失型ヒトアドレノメデュリン修飾体。

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチドにおいて、N末端側から1~15位のアミノ酸残基及びN末端側から22~52位のアミノ酸残基が欠失しており、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド(全体として配列番号53のアミノ酸配列からなるペプチド)。

h. AM(16-21)-RCM :

N末端側及びC末端側欠失型且つジスルフィド結合欠失型ヒトアドレノメデュリン修飾体。

h. AM(16-21)において、16位のシステイン残基と21位のシステイン残基との間のジスルフィド結合が還元アルキル化されているペプチド。

h. AM(16-21)-RCMは、公知のRCM化反応(前記文献参照)を用いてh. AM(16-21)をRCM化することによって調製した。調製したh. AM(16-21)-RCMは、Sep

Pak精製後に逆相HPLCによって定量した。

[0141] 処理後の反応液をSDS-PAGEによって分離した結果を図6に示す。図中、レーン0は分子量標準物質を、レーン1はh. AM(1-52)を添加した反応液を、レーン2はh. AM(1-52)-RCMを添加した反応液を、レーン3はh. AM(16-21)を添加した反応液を、レーン4はh. AM(16-21)-RCMを添加した反応液を、レーン5はAM又はAM誘導体を添加しなかった対照の反応液を、それぞれ示す。また、添加したAM又はAM誘導体と処理後の反応液中のC3bの分解産物の生成量との関係を図7に示す。図中、横軸は、添加したAM又はAM誘導体であり、縦軸は、SDS-PAGEのバンドの面積値から算出したC3bの分解産物の生成量（面積）である。

[0142] 図6及び7に示すように、AM又はAM誘導体のいずれもC3bの α 鎖の分解を促進した。h. AM(1-52)-RCMの添加により、h. AM(1-52)を添加した場合と同等のC3bの分解促進効果が確認された。また、h. AM(16-21)-RCMの添加により、h. AM(16-21)を添加した場合と同等のC3bの分解促進効果が確認された。しかしながら、h. AM(16-21)-RCM及びh. AM(16-21)の添加によるC3bの分解促進効果は、h. AM(1-52)の添加によるC3bの分解促進効果と比較して低かった。本試験の結果により、AM又はAM誘導体によるC3bの分解促進効果においては、2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成した環状構造の周辺領域がH因子の結合部位として重要であるものの、該環状構造自体はH因子との結合に必須ではないことが明らかとなった。

[0143] なお、本発明は、前記した実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、前記した実施例は、本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加、削除及び／又は置換をすることが可能である。

[0144] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

- [請求項1] アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬。
- [請求項2] 1種以上の製薬上許容される担体をさらに含有する、請求項1に記載の医薬。
- [請求項3] 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：
- (i) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチド、
 - (ii) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチド、
 - (iii) (ii) のペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基によって置換されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド、
 - (iv) (i) ～ (iii) のいずれかのペプチドにおいて、1～30個のアミノ酸残基が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド、
 - (v) (i) ～ (iv) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド、並びに
 - (vi) (i) ～ (iv) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド
- からなる群より選択されるペプチドである、請求項1又は2に記載の医薬。
- [請求項4] 前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：
- (i) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなるペプチド、
 - (ii) アドレノメデュリンのアミノ酸配列からなり、且つ該アミノ酸配列中の2個のシステイン残基がジスルフィド結合を形成しているペプチド、

(v) (i) 又は (ii) のペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド、並びに

(vi) (i) 又は (ii) のペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド

からなる群より選択されるペプチドである、請求項3に記載の医薬。

[請求項5]

前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(g) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、前記ジスルフィド結合が、エチレン基によって置換されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド；

(h) (a) ～ (g) のいずれかのペプチドにおいて、1～30個のアミノ

酸残基が欠失、置換若しくは付加されており、且つアドレノメデュリン活性を有するペプチド；

(i) (a) ～ (h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (h) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬。

[請求項6]

前記アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、下記：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号1のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(b) 配列番号4のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号4のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号6のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(d) 配列番号8のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号8のアミノ酸配列からなり、且つ16位のシステイン残基と21位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(e) 配列番号10のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号10のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(f) 配列番号12のアミノ酸配列からなるペプチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなり、且つ14位のシステイン残基と19位のシステイン残基とがジスルフィド結合を形成しているペプチド；

(i) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端がアミド化

されているペプチド；並びに

(j) (a) ～ (f) のいずれかのペプチドにおいて、C末端にグリシン残基が付加されているペプチド；

からなる群より選択されるペプチドである、請求項5に記載の医薬。

[請求項7]

アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン誘導体が、

式 (A-I)：



[式中、

Aは、ポリエチレングリコール基である修飾基であり、

Lは、2価の連結基であり、

nは、0又は1の整数であり、

Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

但し、ペプチド部分Bは、そのN末端アミノ基を介して修飾基A又は連結基Lと結合されている。]

で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である、

式 (B-I)：



[式中、

Aは、1個以上のポリエチレングリコール基を含む修飾基であり、

Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

但し、ペプチド部分Bは、そのN末端の α アミノ基の窒素原子がメチレン基の炭素原子と共有結合することによって残部分と連結されている。]

で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である、或いは

式 (C-I) :



[式中、

Aは、免疫グロブリンのFc領域であり、

Bは、アドレノメデュリン又はアドレノメデュリン修飾体から誘導されるペプチド部分であり、

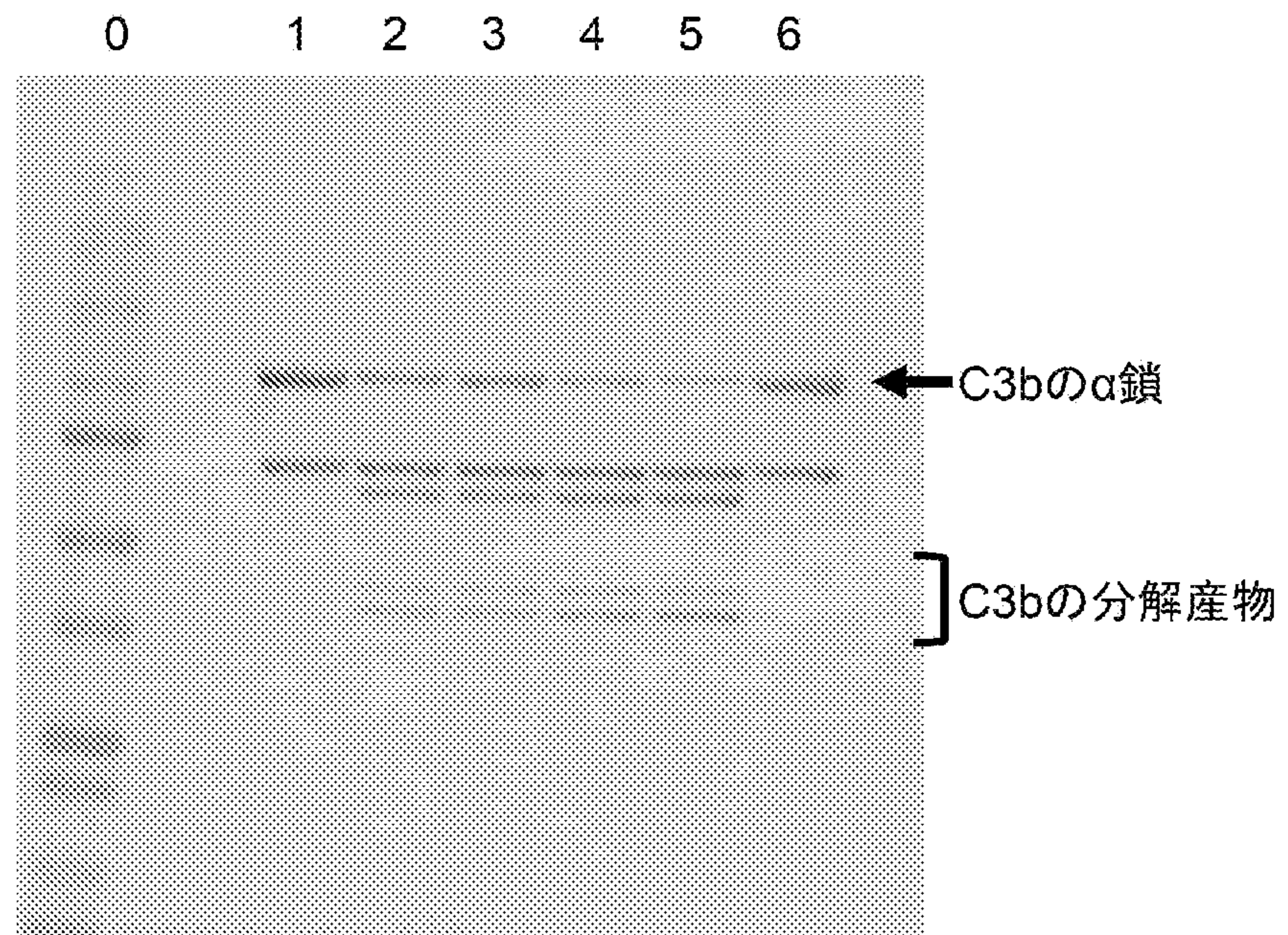
Lは、任意のアミノ酸配列を有するペプチドからなる連結基である。
。]

で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である、請求項1又は2に記載の医薬。

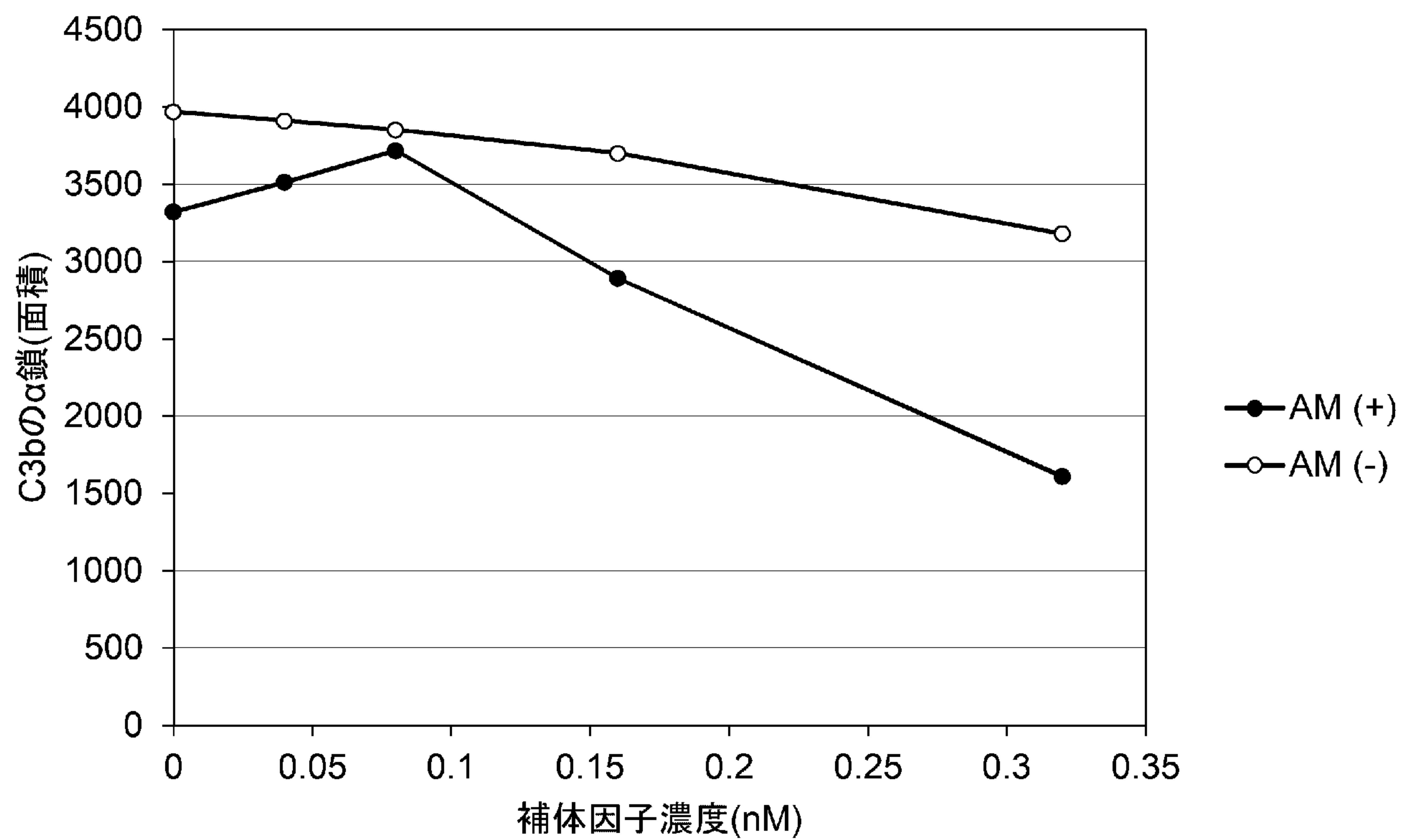
[請求項8] アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の製薬上許容し得る担体とを含有する、C3腎症を予防又は治療するための医薬組成物。

[請求項9] アドレノメデュリン若しくはアドレノメデュリン誘導体、若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する、C3b分解促進剤。

[図1]

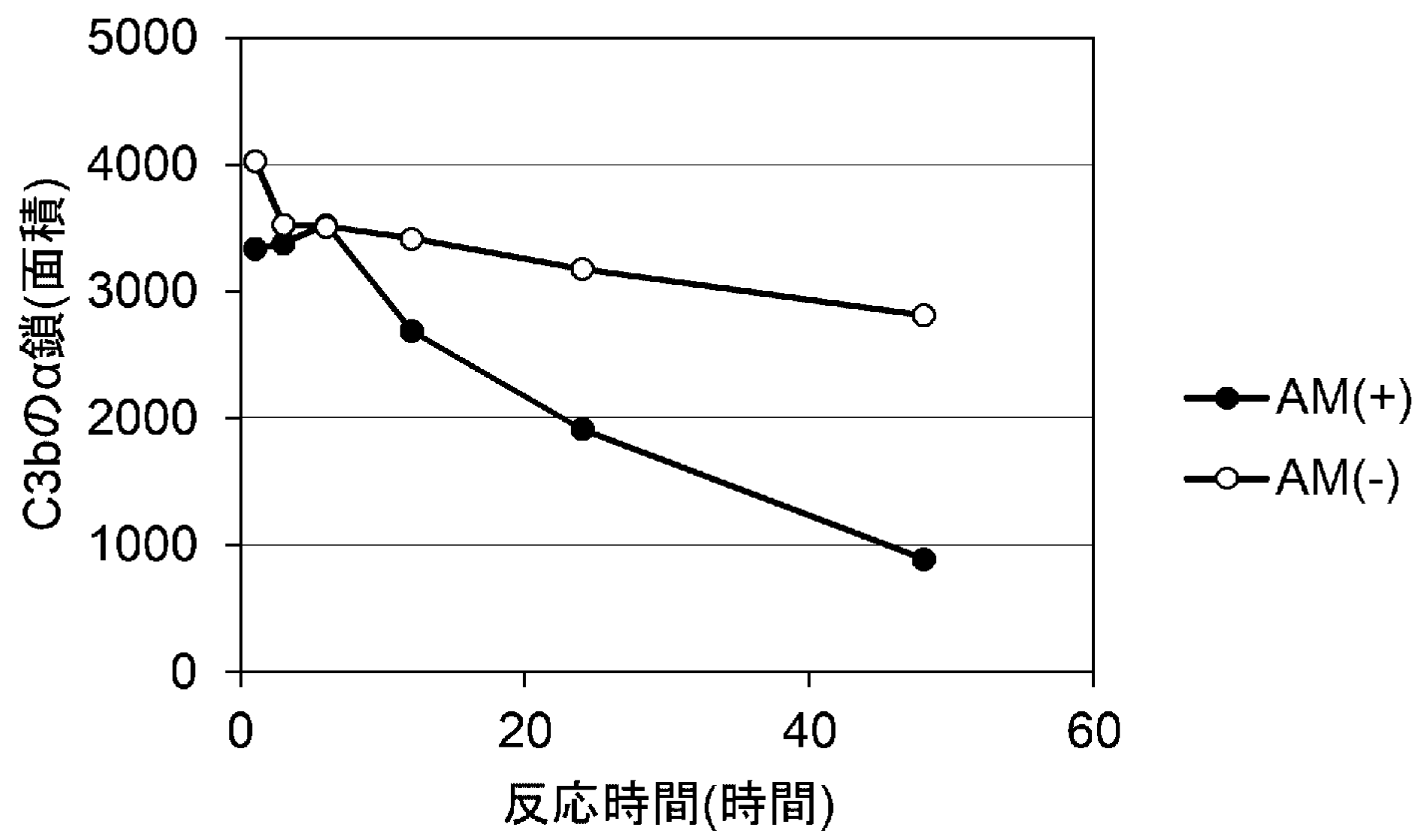


[図2]

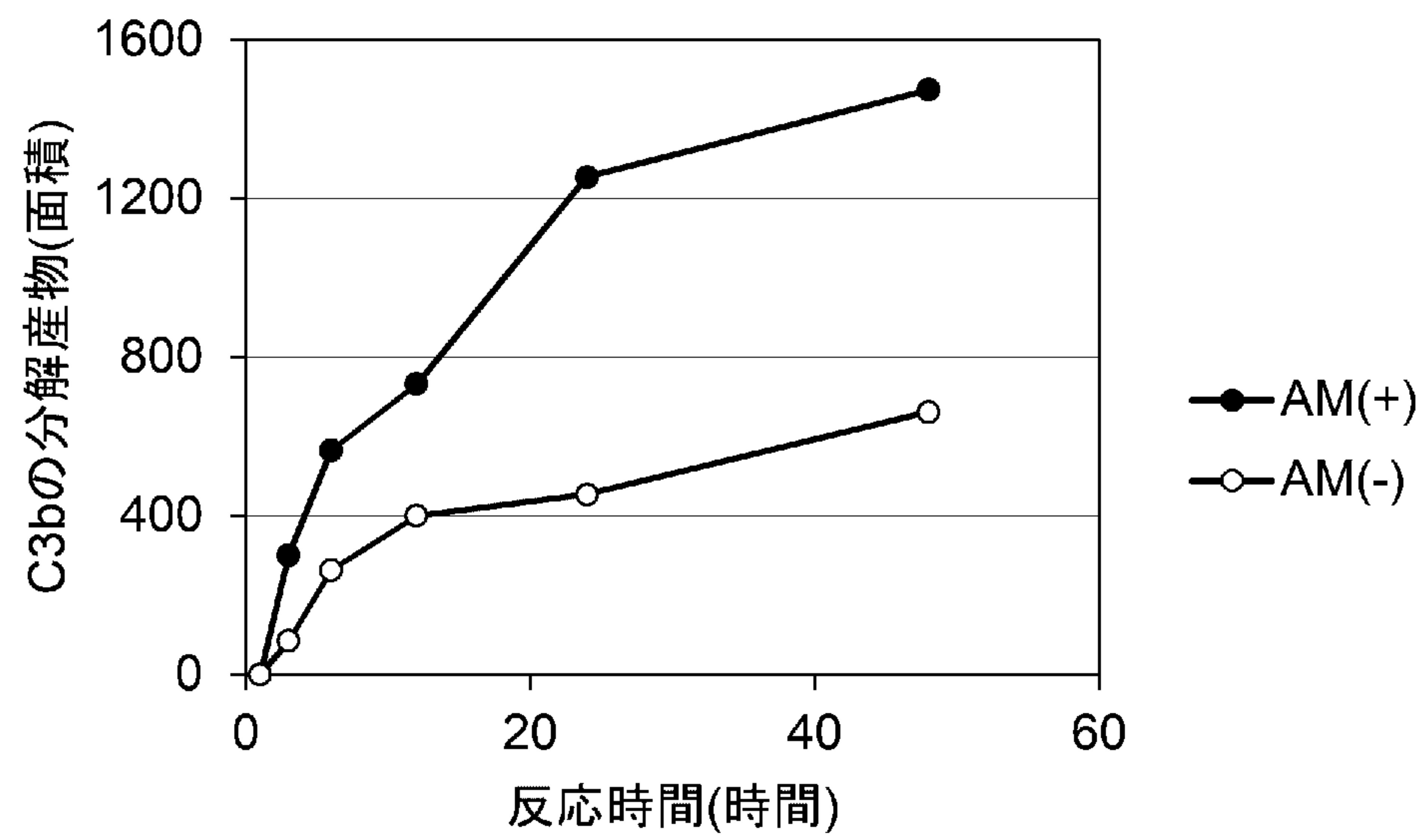


[図3]

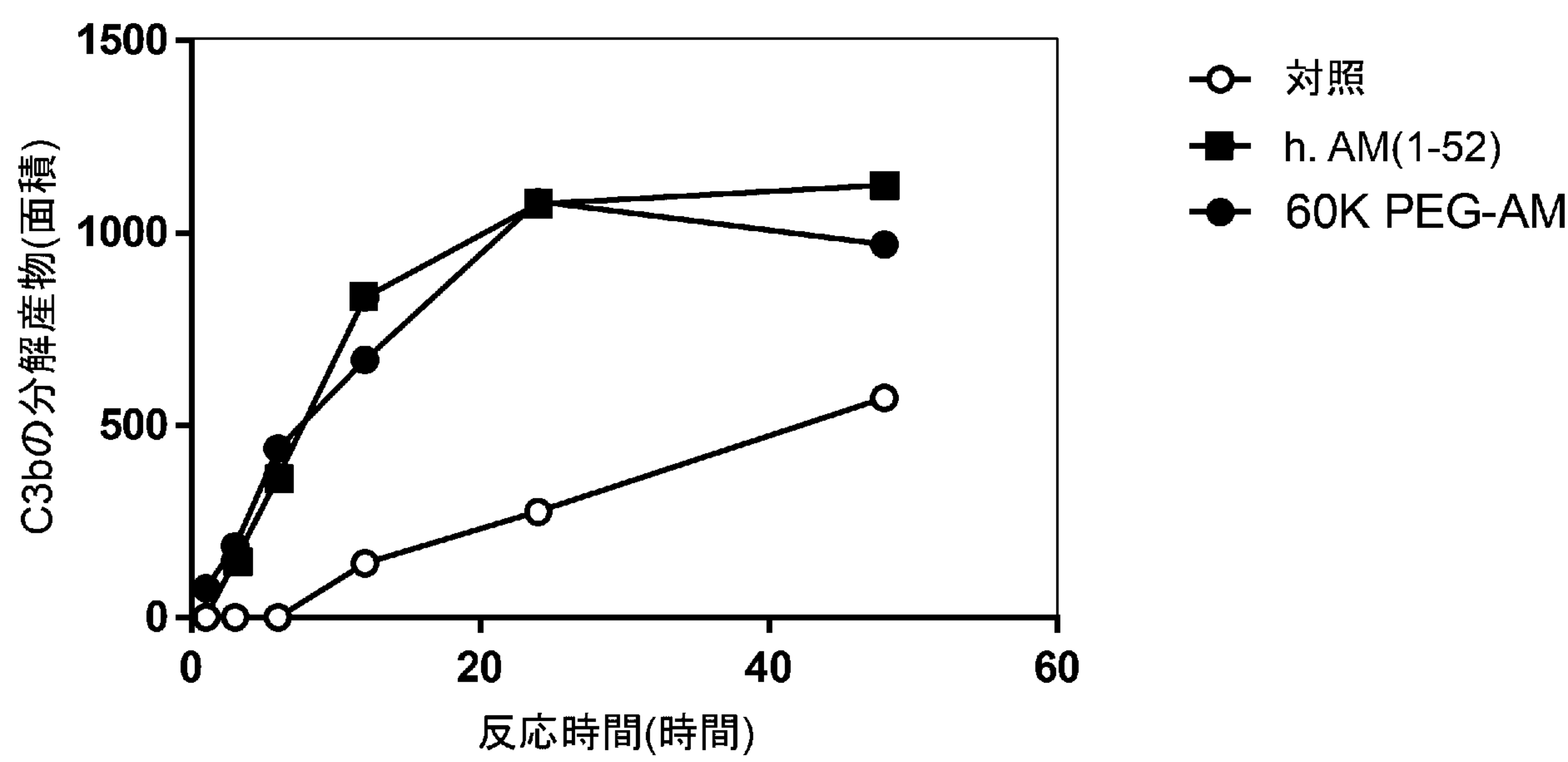
(A)



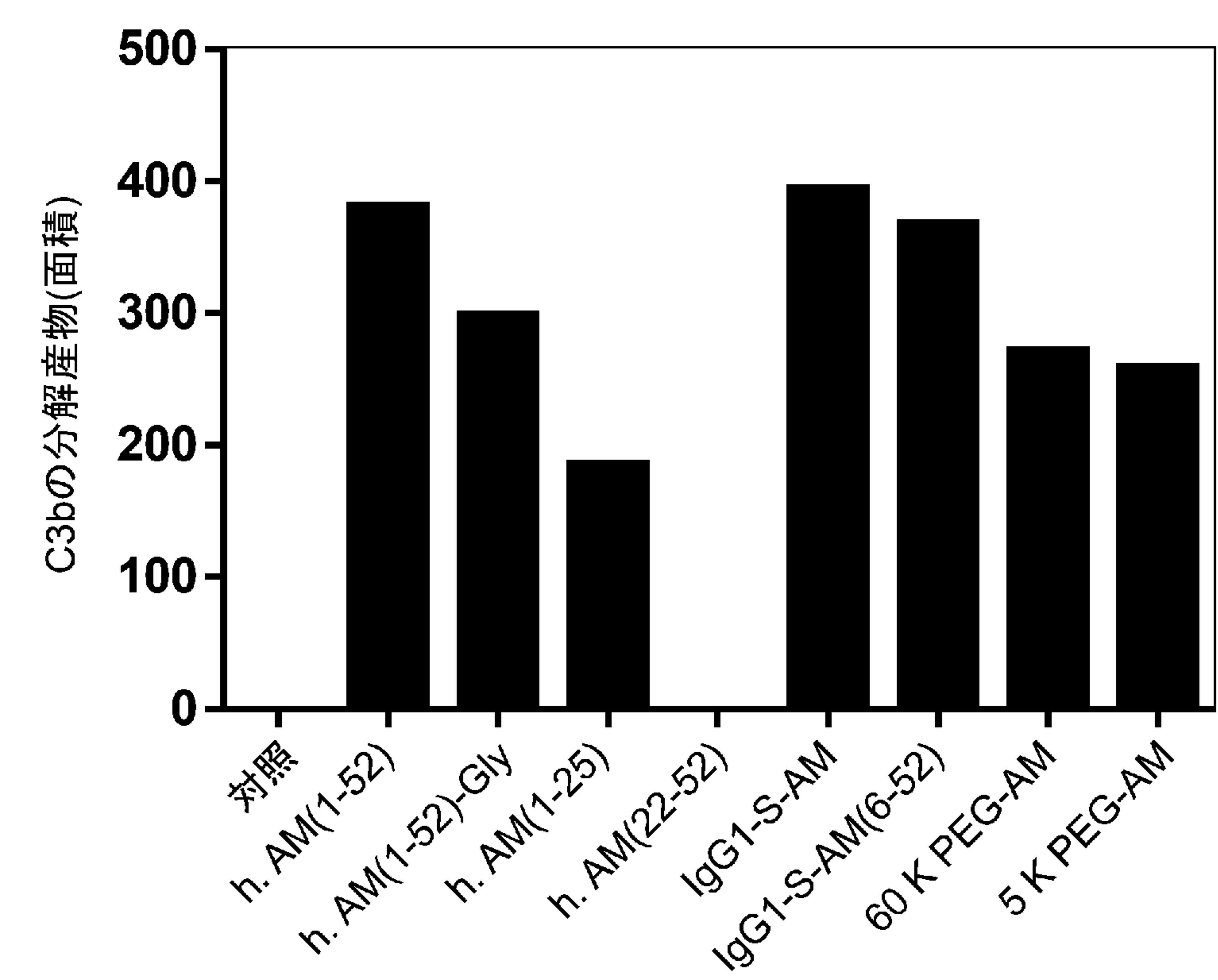
(B)



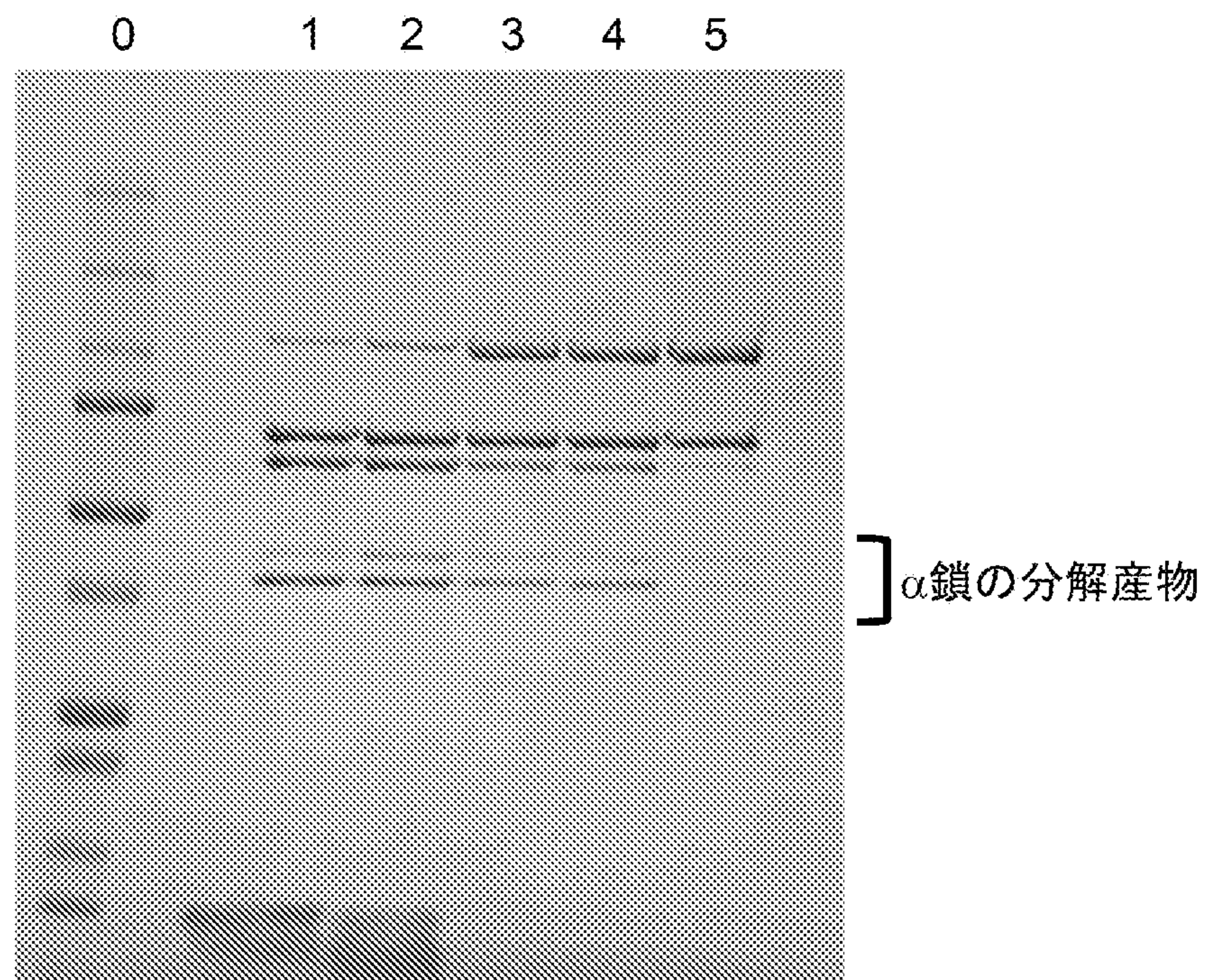
[図4]



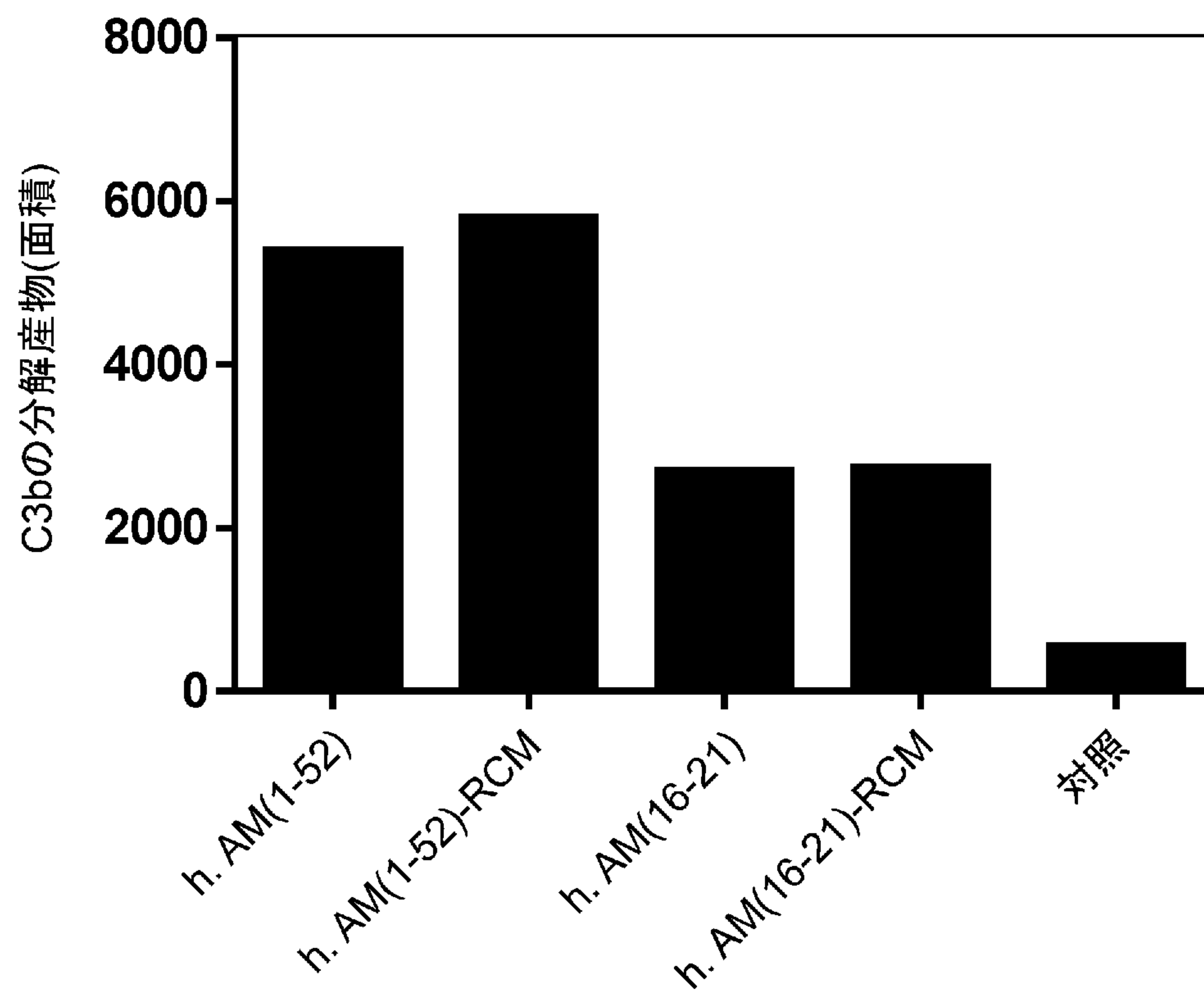
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/045294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/22(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 16/24(2006.01)i; C12N 15/19(2006.01)i

FI: A61K38/22; A61P13/12; A61K47/60; A61K47/68; A61K47/65; A61P43/00
111; A61K39/395 Y; C07K16/24; C12N15/19 ZNA

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K38/22; A61K39/395; A61K47/60; A61K47/65; A61K47/68; A61P13/12;
A61P43/00; C07K16/24; C12N15/19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

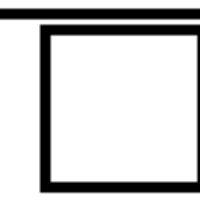
Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS
(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PIO, Ruben et al., "Complement Factor H Is a Serum-binding Protein for Adrenomedullin, and the Resulting Complex Modulates the Bioactivities of Both Partners", Journal of Biological Chemistry, 13 April 2001, vol. 276, no. 15, p. 12292-12300 abstract, fig. 10A, B	9
Y	abstract, fig. 10A, B	1-8
Y	WO 2018/157027 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 30 August 2018 (2018-08-30) claims 41, 56, example 9	1-8
Y	WO 2015/141819 A1 (UNIVERSITY OF MIYAZAKI) 24 September 2015 (2015-09-24) claims 1-5, examples	7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2021 (27.01.2021)

Date of mailing of the international search report

09 February 2021 (09.02.2021)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/045294

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/157027 A1	30 Aug. 2018	JP 2020-510827 A claims 41, 56, example 9	
WO 2015/141819 A1	24 Sep. 2015	US 2018/0170991 A1 claims 1-5, examples	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K 38/22(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 16/24(2006.01)i; C12N 15/19(2006.01)i

FI: A61K38/22; A61P13/12; A61K47/60; A61K47/68; A61K47/65; A61P43/00 111; A61K39/395 Y; C07K16/24; C12N15/19 ZNA

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

A61K38/22; A61K39/395; A61K47/60; A61K47/65; A61K47/68; A61P13/12; A61P43/00; C07K16/24; C12N15/19

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報

1922 - 1996年

日本国公開実用新案公報

1971 - 2021年

日本国実用新案登録公報

1996 - 2021年

日本国登録実用新案公報

1994 - 2021年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	PI0, Ruben et al., Complement Factor H Is a Serum-binding Protein for Adrenomedullin, and the Resulting Complex Modulates the Bioactivities of Both Partners, Journal of Biological Chemistry, 2001.04.13, Vol. 276, No. 15, p. 12292-12300 要約、Fig. 10A, B	9
Y	要約、Fig. 10A, B	1-8
Y	WO 2018/157027 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 30.08.2018 (2018 - 08 - 30) 請求項 4 1, 5 6、実施例 9	1-8
Y	WO 2015/141819 A1 (国立大学法人宮崎大学) 24.09.2015 (2015 - 09 - 24) 請求項 1 ~ 5、実施例	7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.01.2021

国際調査報告の発送日

09.02.2021

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

〒100-8915

日本国

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

大島 彰公 4U 4869

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2015年1月）

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表

☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式

☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表

☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))

☐ 紙形式又はイメージファイル形式（PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号）
2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見：

PCT/JP2020/045294

様式 PCT/ISA/210 (パテントファミリー用別紙) (2015年1月)