

【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4年3月23日(2022.3.23)

【国際公開番号】WO2019/178462  
 【公表番号】特表2021-516222(P2021-516222A)  
 【公表日】令和3年7月1日(2021.7.1)  
 【出願番号】特願2020-542898(P2020-542898)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 1 4 / 6 3 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 5 / 2 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 5 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 1 9 / 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 1 9 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 1 9 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 7 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 1 3 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 8 / 2 9 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 5 4 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

10

20

【 F I 】

C 0 7 K 1 4 / 6 3 5                    Z N A  
 A 6 1 P 5 / 2 0  
 A 6 1 P 5 / 1 8  
 A 6 1 P 3 / 0 0  
 A 6 1 P 1 9 / 0 8  
 A 6 1 P 1 9 / 1 0  
 A 6 1 P 1 9 / 0 2  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0  
 A 6 1 P 7 / 0 4  
 A 6 1 P 1 3 / 1 2  
 A 6 1 K 3 8 / 2 9  
 A 6 1 K 4 7 / 5 4

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月14日(2022.3.14)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

副甲状腺ホルモン(PTH)受容体1(PTHR1)アゴニストペプチド、PTHR1アンタゴニストペプチドもしくはPTHR1インバーサアゴニストペプチドに、または14~37個の連続アミノ酸残基を含んだそれらの断片に共有結合している脂肪酸アシルを含む、コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

ポリペプチドと該ポリペプチドに共有結合している脂肪酸アシルとを含む、コンジュゲート

50

トまたはその薬学的に許容される塩であって、該ポリペプチドが、式(1)の配列：

X<sub>01</sub>-X<sub>02</sub>-X<sub>03</sub>-X<sub>04</sub>-X<sub>05</sub>-X<sub>06</sub>-Leu-X<sub>08</sub>-His-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Arg-X<sub>21</sub>-X<sub>22</sub>-X<sub>23</sub>-

Leu-X<sub>25</sub>-X<sub>26</sub>-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub>-X<sub>31</sub>-His-X<sub>33</sub>-X<sub>34</sub>-X<sub>35</sub>-X<sub>36</sub>-X<sub>37</sub> (1)

を含むか、または14～30個の連続アミノ酸残基を含んだその断片を含み、  
式中、

X<sub>01</sub>はSer、Trp、Ala、Aibであるか、または存在せず；

X<sub>02</sub>はValであるか、または存在せず；

X<sub>03</sub>はSer、Ala、Aibであるか、または存在せず；

X<sub>04</sub>はGluであるか、または存在せず；

10

X<sub>05</sub>はIle、Hisであるか、または存在せず；

X<sub>06</sub>はGlnであるか、または存在せず；

X<sub>08</sub>はMet、Leu、またはNleであり；

X<sub>10</sub>はAsn、Ala、Val、Asp、Glu、またはGlnであり；

X<sub>11</sub>はLeu、Ala、Val、Met、Lys、Ile、Arg、Har、またはTrpであり；

X<sub>12</sub>はGly、Ala、His、Arg、またはdTrpであり；

X<sub>13</sub>はLys、Ala、Leu、Gln、Arg、His、またはTrpであり；

X<sub>14</sub>はHis、Leu、Arg、Phe、Trp、またはSerであり；

X<sub>15</sub>はLeuまたはIleであり；

X<sub>16</sub>はAsnまたはGlnであり；

20

X<sub>17</sub>はSerまたはAspであり；

X<sub>18</sub>はMet、Ala、Leu、Glu、Ser、またはPheであり；

X<sub>19</sub>はGluまたはArgであり；

X<sub>21</sub>はValまたはArgであり；

X<sub>22</sub>はGlu、Ala、Phe、Ser、Leu、Asn、Trp、またはLysであり；

X<sub>23</sub>はTrp、Phe、またはLeuであり；

X<sub>25</sub>はArg、His、Leu、Glu、Trp、またはLysであり；

X<sub>26</sub>はLys、His、Ala、Ser、Asn、またはArgであり；

X<sub>27</sub>はLysまたはLeuであり；

X<sub>28</sub>はLeuまたはIleであり；

30

X<sub>29</sub>はGln、Ala、Aibであるか、または存在せず；

X<sub>30</sub>はAsp、Glu、Lysであるか、または存在せず；

X<sub>31</sub>はVal、Leu、Ileであるか、または存在せず；

X<sub>33</sub>はAsn、Thrであるか、または存在せず；

X<sub>34</sub>はPhe、Alaであるか、または存在せず；

X<sub>35</sub>は存在しないか、またはGluであり；

X<sub>36</sub>は存在しないか、またはIleであり；かつ

X<sub>37</sub>は存在しないか、またはCysである、

前記コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

40

X<sub>29</sub>～X<sub>34</sub>が存在する、かつ/または

X<sub>37</sub>が存在しない、

請求項2記載のコンジュゲート。

【請求項4】

前記ペプチドまたはポリペプチドのLys残基にコンジュゲートしている色素をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項記載のコンジュゲート。

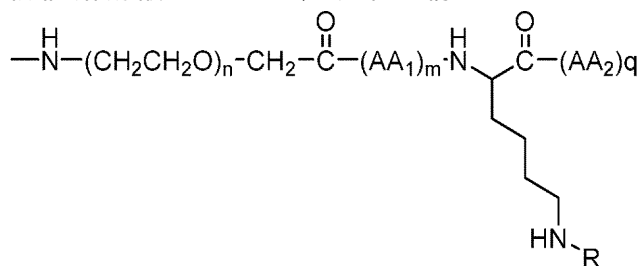
【請求項5】

前記脂肪酸アシルが、前記ペプチドまたはポリペプチドのC末端に共有結合している、請求項1～4のいずれか1項記載のコンジュゲート。

【請求項6】

50

前記脂肪酸アシルが、以下の構造のリンカー：



を介して前記ペプチドまたはポリペプチドに共有結合しており、  
ここで、

10

nは0～10の整数であり；

mおよびqはそれぞれ2～5の整数であり；

各AA<sub>1</sub>および各AA<sub>2</sub>は独立して、タンパク質を構成するアミノ酸（proteinogenic amino acid）であり；かつ

Rは、該脂肪酸アシルのカルボニル炭素との結合である、

請求項1～5のいずれか1項記載のコンジュゲート。

【請求項7】

前記脂肪酸アシルが、パルミトイルである、請求項1～6のいずれか1項記載のコンジュゲート。

20

【請求項8】

前記ペプチドまたはポリペプチドが、式(II)の配列：

X<sub>05</sub>-X<sub>06</sub>-Leu-X<sub>08</sub>-His-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Arg-Arg-Arg-X<sub>22</sub>-X<sub>23</sub>-Leu-X<sub>25</sub>-X<sub>26</sub>-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-Glu-X<sub>36</sub>-X<sub>37</sub> (II)

を含むか、または24～30個の連続アミノ酸残基を含んだその断片を含み、  
式中、

X<sub>05</sub>は存在しないか、またはIleであり；

X<sub>06</sub>は存在しないか、またはGlnであり；

X<sub>08</sub>はMet、Leu、またはNleであり；

30

X<sub>10</sub>はAsn、Ala、Val、Asp、Glu、またはGlnであり；

X<sub>11</sub>はLeu、Ala、Val、Met、Lys、Ile、Arg、Har、またはTrpであり；

X<sub>12</sub>はGly、Ala、His、Arg、またはdTrpであり；

X<sub>13</sub>はLys、Ala、Leu、Gln、Arg、His、またはTrpであり；

X<sub>14</sub>はHis、Leu、Arg、Phe、Trp、またはAlaであり；

X<sub>15</sub>はIleまたはLeuであり；

X<sub>16</sub>はGlnまたはAsnであり；

X<sub>17</sub>はAspまたはSerであり；

X<sub>18</sub>はAla、Leu、Met、Glu、Ser、またはPheであり；

X<sub>22</sub>はAla、Phe、Glu、Ser、Leu、Asn、Trp、またはLysであり；

40

X<sub>23</sub>はPheまたはTrpであり；

X<sub>25</sub>はHis、Arg、Leu、Trp、またはLysであり；

X<sub>26</sub>はLys、His、Ala、Ser、Asn、またはArgであり；

X<sub>36</sub>はIle、Cys、またはTyrであり；かつ

X<sub>37</sub>は存在しないか、またはCysである、

請求項1～7のいずれか1項記載のコンジュゲート。

【請求項9】

X<sub>08</sub>がMetであり、X<sub>12</sub>がAlaであり、X<sub>23</sub>がPheであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、または

X<sub>08</sub>がMetであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、ま

50

たは

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がTyrである、または

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がCysである、または

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、または

X<sub>08</sub>がMetであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、または

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>11</sub>がLeuであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、かつX<sub>23</sub>がTrpである、または

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>11</sub>がLeuであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>13</sub>がLysであり、かつX<sub>23</sub>がTrpである、

請求項8記載のコンジュゲート。

【請求項10】

前記ペプチドまたはポリペプチドが、以下のアミノ酸配列：

Leu-Nle-His-Gln-Leu-dTrp-Lys-Trp-Ile-Gln-Asp-Ala-Arg-Arg-Arg-Ala-Trp-Leu-His-Lys-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-Glu-Ile (SEQ ID NO: 5);

Leu-Nle-His-Gln-Leu-dTrp-Lys-Trp-Ile-Gln-Asp-Ala-Arg-Arg-Arg-Ala-Trp-Leu-Leu-Lys-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-Glu-Ile (SEQ ID NO: 7)

を有するか、またはそれらの3-32断片もしくは3-33断片を有する、請求項8記載のコンジュゲート。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項記載のコンジュゲートと、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項12】

請求項1～10のいずれか1項に規定されるペプチドまたはポリペプチドを含む、PTH<sub>1</sub>シグナル伝達の過活性に関連する疾患または状態を有する対象を処置するための薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

本明細書において用いられるすべての技術用語および科学用語は、別段の定義がない限り、本開示が属する技術分野における当業者によって一般に理解されている意味と同じ意味を有する。本開示において明確に定義されている任意の用語と同じ、当技術分野に存在する任意の用語に関しては、本開示に提示されている用語の定義があらゆる点において優先される。本明細書に記載される方法および材料と同様または均等な方法および材料を、開示の方法および組成物の実施において用いることができるが、例示的な方法および材料を本明細書に記載する。

[本発明1001]

副甲状腺ホルモン(PTH)受容体1(PTH<sub>1</sub>)アゴニストペプチド、PTH<sub>1</sub>アンタゴニストペプチドもしくはPTH<sub>1</sub>インバースアゴニストペプチドに、または14～37個の連続アミノ酸残基を含んだそれらの断片に共有結合している脂肪酸アシルを含む、コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

[本発明1002]

10

20

30

40

50

前記断片が24～37個の連続アミノ酸残基を含む、本発明1001のコンジュゲート。

[本発明1003]

ポリペプチドと該ポリペプチドに共有結合している脂肪酸アシルとを含む、コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩であって、該ポリペプチドが、式(1)の配列：

X<sub>01</sub>-X<sub>02</sub>-X<sub>03</sub>-X<sub>04</sub>-X<sub>05</sub>-X<sub>06</sub>-Leu-X<sub>08</sub>-His-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-X<sub>19</sub>-Arg-X<sub>21</sub>-X<sub>22</sub>-X<sub>23</sub>-

Leu-X<sub>25</sub>-X<sub>26</sub>-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub>-X<sub>31</sub>-His-X<sub>33</sub>-X<sub>34</sub>-X<sub>35</sub>-X<sub>36</sub>-X<sub>37</sub> (I)

を含むか、または14～30個の連続アミノ酸残基を含んだその断片を含み、式中、

X<sub>01</sub>はSer、Trp、Ala、Aibであるか、または存在せず；

10

X<sub>02</sub>はValであるか、または存在せず；

X<sub>03</sub>はSer、Ala、Aibであるか、または存在せず；

X<sub>04</sub>はGluであるか、または存在せず；

X<sub>05</sub>はIle、Hisであるか、または存在せず；

X<sub>06</sub>はGlnであるか、または存在せず；

X<sub>08</sub>はMet、Leu、またはNleであり；

X<sub>10</sub>はAsn、Ala、Val、Asp、Glu、またはGlnであり；

X<sub>11</sub>はLeu、Ala、Val、Met、Lys、Ile、Arg、Har、またはTrpであり；

X<sub>12</sub>はGly、Ala、His、Arg、またはdTrpであり；

X<sub>13</sub>はLys、Ala、Leu、Gln、Arg、His、またはTrpであり；

20

X<sub>14</sub>はHis、Leu、Arg、Phe、Trp、またはSerであり；

X<sub>15</sub>はLeuまたはIleであり；

X<sub>16</sub>はAsnまたはGlnであり；

X<sub>17</sub>はSerまたはAspであり；

X<sub>18</sub>はMet、Ala、Leu、Glu、Ser、またはPheであり；

X<sub>19</sub>はGluまたはArgであり；

X<sub>21</sub>はValまたはArgであり；

X<sub>22</sub>はGlu、Ala、Phe、Ser、Leu、Asn、Trp、またはLysであり；

X<sub>23</sub>はTrp、Phe、またはLeuであり；

X<sub>25</sub>はArg、His、Leu、Glu、Trp、またはLysであり；

30

X<sub>26</sub>はLys、His、Ala、Ser、Asn、またはArgであり；

X<sub>27</sub>はLysまたはLeuであり；

X<sub>28</sub>はLeuまたはIleであり；

X<sub>29</sub>はGln、Ala、Aibであるか、または存在せず；

X<sub>30</sub>はAsp、Glu、Lysであるか、または存在せず；

X<sub>31</sub>はVal、Leu、Ileであるか、または存在せず；

X<sub>33</sub>はAsn、Thrであるか、または存在せず；

X<sub>34</sub>はPhe、Alaであるか、または存在せず；

X<sub>35</sub>は存在しないか、またはGluであり；

X<sub>36</sub>は存在しないか、またはIleであり；かつ

40

X<sub>37</sub>は存在しないか、またはCysである、

前記コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

[本発明1004]

前記断片が24～30個の連続アミノ酸残基を含む、本発明1003のコンジュゲート。

[本発明1005]

X<sub>29</sub>～X<sub>34</sub>が存在する、本発明1003のコンジュゲート。

[本発明1006]

X<sub>37</sub>が存在しない、本発明1003のコンジュゲート。

[本発明1007]

追加の修飾をさらに含む、本発明1001または1003のコンジュゲート。

50



X<sub>08</sub>はMet、Leu、またはNleであり；

X<sub>10</sub>はAsn、Ala、Val、Asp、Glu、またはGlnであり；

X<sub>11</sub>はLeu、Ala、Val、Met、Lys、Ile、Arg、Har、またはTrpであり；

X<sub>12</sub>はGly、Ala、His、Arg、またはdTrpであり；

X<sub>13</sub>はLys、Ala、Leu、Gln、Arg、His、またはTrpであり；

X<sub>14</sub>はHis、Leu、Arg、Phe、Trp、またはAlaであり；

X<sub>15</sub>はIleまたはLeuであり；

X<sub>16</sub>はGlnまたはAsnであり；

X<sub>17</sub>はAspまたはSerであり；

X<sub>18</sub>はAla、Leu、Met、Glu、Ser、またはPheであり；

10

X<sub>22</sub>はAla、Phe、Glu、Ser、Leu、Asn、Trp、またはLysであり；

X<sub>23</sub>はPheまたはTrpであり；

X<sub>25</sub>はHis、Arg、Leu、Trp、またはLysであり；

X<sub>26</sub>はLys、His、Ala、Ser、Asn、またはArgであり；

X<sub>36</sub>はIle、Cys、またはTyrであり；かつ

X<sub>37</sub>は存在しないか、またはCysである、

本発明1003のコンジュゲート。

[本発明1019]

前記ポリペプチドが、式(II)の1~32番目のアミノ酸残基を含んだ断片である、本発明1018のコンジュゲート。

20

[本発明1020]

前記ポリペプチドが、式(II)の3~32番目のアミノ酸残基を含んだ断片である、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1021]

前記ポリペプチドが、式(II)の3~33番目のアミノ酸残基を含んだ断片である、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1022]

X<sub>08</sub>がMetであり、X<sub>12</sub>がAlaであり、X<sub>23</sub>がPheであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1023]

30

X<sub>08</sub>がMetであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1024]

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がTyrである、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1025]

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がCysである、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1026]

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、本発明1018のコンジュゲート。

40

[本発明1027]

X<sub>08</sub>がMetであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>23</sub>がTrpであり、かつX<sub>36</sub>がIleである、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1028]

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>11</sub>がLeuであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、かつX<sub>23</sub>がTrpである、本発明1018のコンジュゲート。

[本発明1029]

X<sub>08</sub>がNleであり、X<sub>11</sub>がLeuであり、X<sub>12</sub>がdTrpであり、X<sub>13</sub>がLysであり、かつX<sub>23</sub>がTrpである、本発明1018のコンジュゲート。

50

## [本発明1030]

前記ポリペプチドが、以下のアミノ酸配列：

Leu-Nle-His-Gln-Leu-dTrp-Lys-Trp-Ile-Gln-Asp-Ala-Arg-Arg-Arg-Ala-Trp-Leu-His-Lys-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-Glu-Ile (SEQ ID NO: 5);

Leu-Nle-His-Gln-Leu-dTrp-Lys-Trp-Ile-Gln-Asp-Ala-Arg-Arg-Arg-Ala-Trp-Leu-Leu-Lys-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-Glu-Ile (SEQ ID NO: 7)

を有するか、またはそれらの3-32断片もしくは3-33断片を有する、本発明1018のコンジュゲート。

10

## [本発明1031]

前記ペプチドまたはポリペプチドが、PTH受容体アンタゴニストまたはPTH受容体インバースアゴニストである、本発明1001または1003のコンジュゲート。

## [本発明1032]

前記ポリペプチドが、式(III)の配列：

X<sub>01</sub>-Val-X<sub>03</sub>-Glu-X<sub>05</sub>-Gln-Leu-X<sub>08</sub>-His-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-X<sub>19</sub>-Arg-X<sub>21</sub>-X<sub>22</sub>-X<sub>23</sub>-  
Leu-X<sub>25</sub>-X<sub>26</sub>-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub>-X<sub>31</sub>-X<sub>32</sub>-X<sub>33</sub>-X<sub>34</sub>-X<sub>35</sub>-X<sub>36</sub> (III)

を含むか、または14～30個の連続アミノ酸残基を含んだその断片を含み、式中、

20

X<sub>01</sub>はSer、Ala、Trp、またはAibであり；

X<sub>03</sub>はSer、Ala、またはAibであり；

X<sub>05</sub>はIleまたはHisであり；

X<sub>08</sub>はMet、Leu、またはNleであり；

X<sub>10</sub>はAsn、Ala、Val、Asp、Glu、またはGlnであり；

X<sub>11</sub>はLeu、Ala、Val、Met、Lys、Ile、Arg、Har、またはTrpであり；

X<sub>12</sub>はGly、Ala、His、またはArgであり；

X<sub>13</sub>はLys、Ala、Leu、Gln、Arg、His、またはTrpであり；

X<sub>14</sub>はHis、Leu、Arg、Phe、Trp、またはSerであり；

X<sub>15</sub>はIleまたはLeuであり；

30

X<sub>16</sub>はGlnまたはAsnであり；

X<sub>17</sub>はAspまたはSerであり；

X<sub>18</sub>はAla、Leu、Met、Glu、Ser、またはPheであり；

X<sub>19</sub>はGluまたはArgであり；

X<sub>21</sub>はArgまたはValであり；

X<sub>22</sub>はAla、Phe、Glu、Ser、Leu、Asn、Trp、またはLysであり；

X<sub>23</sub>はTrp、Phe、またはLeuであり；

X<sub>25</sub>はHis、Arg、Leu、Glu、Trp、またはLysであり；

X<sub>26</sub>はLys、His、Ala、Ser、Asn、またはArgであり；

X<sub>27</sub>はLysまたはLeuであり；

40

X<sub>28</sub>はLeuまたはIleであり；

X<sub>29</sub>は存在しないか、Gln、Aib、またはAlaであり；

X<sub>30</sub>は存在しないか、Asp、Lys、またはGluであり；

X<sub>31</sub>は存在しないか、Val、Leu、またはIleであり；

X<sub>32</sub>は存在しないか、またはHisであり；

X<sub>33</sub>は存在しないか、AsnまたはThrであり；

X<sub>34</sub>は存在しないか、PheまたはAlaであり；

X<sub>35</sub>は存在しないか、またはGluであり；かつ

X<sub>36</sub>は存在しないか、またはIleである、

本発明1003のコンジュゲート。

50

[本発明1033]

前記断片が28～30個の連続アミノ酸残基を含む、本発明1032のコンジュゲート。

[本発明1034]

X<sub>35</sub>およびX<sub>36</sub>が存在しない、本発明1032のコンジュゲート。

[本発明1035]

X<sub>01</sub>およびX<sub>03</sub>がAlaであり；X<sub>10</sub>がGlnであり；X<sub>11</sub>がArgであり；X<sub>12</sub>がAlaであり；かつX<sub>14</sub>がTrpである、本発明1032のコンジュゲート。

[本発明1036]

X<sub>01</sub>がAlaであり；X<sub>03</sub>がAibであり；X<sub>10</sub>がGlnであり；X<sub>11</sub>がHarであり；X<sub>12</sub>がAlaであり；かつX<sub>14</sub>がTrpである、本発明1032のコンジュゲート。

10

[本発明1037]

X<sub>01</sub>がTrpである、本発明1032のコンジュゲート。

[本発明1038]

X<sub>18</sub>がAlaであるか；X<sub>22</sub>がAlaであるか；またはX<sub>26</sub>がLysである、本発明1032のコンジュゲート。

[本発明1039]

X<sub>18</sub>がAlaであり；X<sub>22</sub>がAlaであり；かつX<sub>26</sub>がLysである、本発明1038のコンジュゲート。

[本発明1040]

前記ポリペプチドが、以下のアミノ酸配列：

Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe (SEQ ID NO: 1);

Trp-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe (SEQ ID NO: 4);

Aib-Val-Aib-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Gln-Har-Ala-Lys-Trp (SEQ ID NO: 6)

20

を有するか、またはSEQ ID NO: 1もしくはSEQ ID NO: 4の14～30個の連続アミノ酸残基を含んだ断片を有する、本発明1032のコンジュゲート。

[本発明1041]

前記ペプチドが、hPTH(1-84)であるか、または28～34個の連続N末端アミノ酸を含んだその断片である、本発明1001のコンジュゲート。

30

[本発明1042]

前記ペプチドまたはポリペプチドがPTH受容体アゴニストである、本発明1001または1003のコンジュゲート。

[本発明1043]

本発明1001のコンジュゲートと、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1044]

本発明1003のコンジュゲートと、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

40

[本発明1045]

本発明1018のコンジュゲートと、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1046]

本発明1032のコンジュゲートと、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1047]

細胞におけるPTH<sub>1R</sub>の活性を調節する方法であって、本発明1001もしくは1003のコンジュゲートまたはそれらの薬学的組成物と該細胞を接触させる段階を含む、方法。

50

[本発明1048]

前記細胞がヒト細胞である、本発明1047の方法。

[本発明1049]

細胞におけるPTHr1の活性をアンタゴナイズするかまたはインバースアゴナイズする方法であって、本発明1018のコンジュゲートまたはその薬学的組成物と該細胞を接触させる段階を含む、方法。

[本発明1050]

前記細胞がヒト細胞である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

細胞におけるPTHr1の活性をアゴナイズする方法であって、本発明1032のコンジュゲートまたはその薬学的組成物と該細胞を接触させる段階を含む、方法。

10

[本発明1052]

前記細胞がヒト細胞である、本発明1051の方法。

[本発明1053]

PTHr1シグナル伝達の過活性に関連する疾患または状態を有する対象を処置する方法であって、本発明1018のコンジュゲートまたはその薬学的組成物の有効量を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1054]

前記疾患または状態が、高カルシウム血症、低リン血症、副甲状腺機能亢進症、またはヤンセン型軟骨異形成症である、本発明1053の方法。

20

[本発明1055]

前記コンジュゲートまたは薬学的組成物が、PTHr1シグナル伝達を低減させるのに十分な量で投与される、本発明1053の方法。

[本発明1056]

前記投与する段階が、前記対象への前記コンジュゲートまたは薬学的組成物の皮下投与、静脈内投与、鼻腔内投与、経肺投与、経皮投与、経粘膜投与または経口投与を含む、本発明1053の方法。

[本発明1057]

副甲状腺機能低下症、高リン血症、骨粗鬆症、骨折修復、骨軟化症、関節炎、血小板減少症および慢性腎臓病からなる群より選択される疾患を有する対象を処置する方法であって、該疾患を処置するのに十分な量の本発明1032のコンジュゲートまたはその薬学的組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

30

[本発明1058]

前記投与する段階が、前記対象への前記コンジュゲートまたは薬学的組成物の皮下投与、静脈内投与、鼻腔内投与、経肺投与、経皮投与、経粘膜投与または経口投与を含む、本発明1057の方法。

[本発明1059]

前記ポリペプチドが50アミノ酸長より短い、本発明1001もしくは1003のコンジュゲートまたはそれらの薬学的組成物。

40