

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 10 月 31 日 (2019.10.31)

【公表番号】特表 2018-533912 (P2018-533912A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-513360 (P2018-513360)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/29 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/415 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 51/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 L 27/54 (2006.01)

A 6 1 L 27/22 (2006.01)

A 6 1 L 27/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/36 (2006.01)

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 K 31/7036 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/61 (2017.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

C 0 7 D 407/06 (2006.01)

C 0 7 D 311/58 (2006.01)

C 0 7 D 493/10 (2006.01)

C 0 7 D 498/18 (2006.01)

C 0 7 H 15/20 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/29 Z N A

C 0 7 K 14/00

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 0 7 K 14/415

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 47/55

A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	51/08	2 0 0
A 6 1 K	51/08	1 0 0
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 L	27/54	
A 6 1 L	27/22	
A 6 1 L	27/58	
A 6 1 K	31/36	
A 6 1 K	31/353	
A 6 1 K	31/537	
A 6 1 K	31/7036	
A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K	47/61	
A 6 1 K	47/64	
C 0 7 D	407/06	
C 0 7 D	311/58	
C 0 7 D	493/10	C
C 0 7 D	498/18	3 1 1
C 0 7 H	15/20	

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月13日(2019.9.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

血管内皮成長因子A (V E G F - A) に結合する非天然型シスチンノットペプチド (C K P) であって、前記 C K P が、以下のシスチンスキャフォールド構造を含み、

$$Z_1 C_1 L_1 C_2 L_2 C_3 L_3 C_4 L_4 C_5 L_5 C_6 Z_2$$

式中、

Z_1 及び Z_2 が、任意のアミノ酸であり、

L_1 が、ループ1であり、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6$ (配列番号2)、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7$ (配列番号3)、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8$ (配列番号4)、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9$ (配列番号5)、及び $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10}$ (配列番号6) からなる群から選択される構造を有し、 $X_1 \sim X_{10}$ のそれぞれが、任意のアミノ酸であり、

L_2 が、ループ2であり、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ (配列番号7) を有し、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L_3 が、ループ3であり、構造 $X_1 X_2 X_3$ を有し、 $X_1 \sim X_3$ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L_4 が、ループ4であり、構造 X_1 を有し、 X_1 が、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L_5 が、ループ5であり、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ (配列番号7) を有し、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

前記非天然型アミノ酸が、L - プロパルギルグリシン - P E G₆ - 、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニ

ン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3 , 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3 , 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F , 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4 , 4 ' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフェン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5 , 5 , 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3 , 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3 , 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ , 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択され、

前記 C K P が、5 0 0 p M より良好な親和性で V E G F - A に結合する、前記非天然型 C K P。

【請求項 2】

前記 C K P が、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を有する野生型 E c b a l l i u m e l a t e r i u m トリプシン阻害剤 E E T I - I I タンパク質に関連して改変されたジスルフィド結合の結合性を有し、前記改変されたジスルフィド結合の結合性が、C 1 - C 4、C 2 - C 3、及び C 5 - C 6 である、請求項 1 に記載の C K P。

【請求項 3】

Z₁ 及び / または Z₂ が、G である、請求項 1 または請求項 2 に記載の C K P。

【請求項 4】

L₁ において、

X₃ が、I ではなく、

X₅ が、M ではなく、かつ / または

X₆ が、R ではない、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 5】

L₁ において、

X₁ が、P、Q、R、T、V、D、N、K、L、及び X から選択されるアミノ酸であり、

、

X₂ が、T、D、L、V、I、R、P、N、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、T、P、M、L、S、F、R、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₄ が、R、T、Q、D、W、L、E、S、K、及び X から選択されるアミノ酸であり、

、

X₅ が、F、P、V、E、K、L、I、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₆ が、K、N、F、P、L、Y、T、D、M、及び X から選択されるアミノ酸であり、

、

X₇ が、Q、W、H、及び / X から選択されるアミノ酸であり、かつ / または

X₈ が、Y、A、G、D、E、W、S、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X が、L - プロパルギルグリシン - PEG₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフエン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 6】

L 1 において、

X₉ が、L、I、V、D、E、及び X から選択されるアミノ酸であり、X が、L - プロパルギルグリシン - PEG₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフエン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L -

フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 5 に記載の C K P。

【請求項 7】

L 1 において、

X_{10} が、Y、T、M、N、F、及び X から選択されるアミノ酸であり、X が、L - プロパルギルグリシン - PEG₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフエン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 5 または請求項 6 に記載の C K P。

【請求項 8】

L 5 において、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、 X_2 がプロリン (P) ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 9】

L 5 において、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、 X_4 がグリシン (G) ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 10】

L 5 において、

X_1 が、G、Q、H、R、L、及び Q から選択されるアミノ酸であり、

X_2 が、P、M、W、Y、F、L、及び H から選択されるアミノ酸であり、

X_3 が、N、F、H、及び Y から選択されるアミノ酸であり、

X_4 が、G、Q、D、N、K、H、E、及び S から選択されるアミノ酸であり、かつ / または

X_5 が、F、S、及び T から選択されるアミノ酸である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 1】

L 1 が、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8$ (配列番号 4) を有し、式中、
 X_1 が、P、Q、及び R から選択されるアミノ酸であり、
 X_2 が、T、L、及び D から選択されるアミノ酸であり、
 X_3 が、T、M、及び L から選択されるアミノ酸であり、
 X_4 が、R、Q、及び D から選択されるアミノ酸であり、
 X_5 が、F、P、及び V から選択されるアミノ酸であり、
 X_6 が、K 及び F から選択されるアミノ酸であり、
 X_7 が、Q 及び W から選択されるアミノ酸であり、
 X_8 が、Y、G、及び D から選択されるアミノ酸である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 2】

L 1 が、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10}$ (配列番号 6) を有し、式中、
 X_1 が、Q、R、T、及び V から選択されるアミノ酸であり、
 X_2 が、T 及び D から選択されるアミノ酸であり、
 X_3 が、P であり、
 X_4 が、T 及び W から選択されるアミノ酸であり、
 X_5 が、F、E、P、及び K から選択されるアミノ酸であり、
 X_6 が、N 及び P から選択されるアミノ酸であり、
 X_7 が、W 及び H から選択されるアミノ酸であり、
 X_8 が、A、D、E、及び W から選択されるアミノ酸であり、
 X_9 が、L 及び I から選択されるアミノ酸であり、
 X_{10} が、Y、T、M、及び N から選択されるアミノ酸である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 3】

L 5 において、
 X_1 が、G、H、及び Q から選択されるアミノ酸であり、
 X_2 が、P、M、W、及び Y から選択されるアミノ酸であり、
 X_3 が、N 及び Y から選択されるアミノ酸であり、
 X_4 が、G、Q、及び S から選択されるアミノ酸であり、
 X_5 が、F 及び S から選択されるアミノ酸である、請求項 1 1 または請求項 1 2 に記載の C K P。

【請求項 1 4】

L 1 が、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8$ (配列番号 4) を有し、式中、
 X_1 が、D、Q、N、及び K から選択されるアミノ酸であり、
 X_2 が、V、I、R、L、及び P から選択されるアミノ酸であり、
 X_3 が、L、S、M、T、及び F から選択されるアミノ酸であり、
 X_4 が、Q、L、及び E から選択されるアミノ酸であり、
 X_5 が、P であり、
 X_6 が、F、L、及び Y から選択されるアミノ酸であり、
 X_7 が、W であり、
 X_8 が、G である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 5】

L 5 において、
 X_3 が、Y であり、
 X_5 が、S であり、
 X_1 、 X_2 、及び X_4 がそれぞれ、 X_1 が G ではなく、 X_2 が P ではなく、 X_4 が G ではなく、かつ/または X_5 が F ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 1 4 に記載の C K P。

【請求項 16】

L 5 において、

X₁ が、H、L、R、及び Q から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、W、F、及び Y から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、Y であり、

X₄ が、Q、N、K、H、及び E から選択されるアミノ酸であり、

X₅ が、S である、請求項 14 または請求項 15 に記載の C K P。

【請求項 17】

L 1 が、構造 X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ (配列番号 6) を有し、式中、

X₁ が、K、Q、L、及び R から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、N 及び D から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、P 及び L から選択されるアミノ酸であり、

X₄ が、L、T、S、及び K から選択されるアミノ酸であり、

X₅ が、F、V、I、及び L から選択されるアミノ酸であり、

X₆ が、N 及び D から選択されるアミノ酸であり、

X₇ が、W であり、

X₈ が、A 及び S から選択されるアミノ酸であり、

X₉ が、L、V、E、及び D から選択されるアミノ酸であり、

X₁₀ が、Y 及び F から選択されるアミノ酸である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 18】

L 5 において、

X₁ が、Q であり、

X₂ が、L、F、M、及び H から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、F、Y、及び H から選択されるアミノ酸であり、

X₄ が、D、Q、N、及び K から選択されるアミノ酸であり、

X₅ が、S 及び T から選択される、請求項 17 に記載の C K P。

【請求項 19】

L 2 において、X₁ が K であり、X₂ が Q であり、X₃ が D であり、X₄ が S であり、X₅ が D である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 20】

L 1 が、構造 X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ (配列番号 4) を有し、式中、

X₅ が、P であり、

X₇ が、W であり、

X₈ が、G であり、

X₁、X₂、X₃、X₄、及び X₆ がそれぞれ、X₁ が P ではなく、X₂ が R ではなく、X₃ が I ではなく、かつ / または X₆ が R ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 21】

L 1 が、構造 X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ (配列番号 4) を有し、式中、

X₁ が、N 及び D から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、I 及び V から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、M 及び L から選択されるアミノ酸であり、

X₄ が、L、Q、D、及び K から選択されるアミノ酸であり、

X₅ が、P であり、

X₆ が、F、Y、T、L、及び M から選択されるアミノ酸であり、

X₇ が、W であり、

X₈ が、G である、請求項 1 ~ 5 及び 18 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 22】

L 5 において、

X₁ が、Q、H、L、及び R から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、Y 及び W から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、Y であり、

X₄ が、Q 及び N から選択されるアミノ酸であり、

X₅ が、S である、請求項 14 ~ 15 及び 20 ~ 21 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 23】

L 5 において、

X₃ が、Y であり、

X₅ が、S であり、

X₁、X₂、及び X₄ がそれぞれ、X₁ が G ではなく、X₂ が P ではなく、かつ / または X₄ が G ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 14 ~ 15 及び 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 24】

L 2 において、

X₁ が、G または E から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、Q、L、P、R、E、及び M から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、S、D、及び N から選択されるアミノ酸であり、

X₄ が、F、Y、L、M、及び I から選択されるアミノ酸であり、かつ / または

X₅ が、E、D、Q、L、及び S から選択されるアミノ酸である、請求項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 25】

L 3 において、X₁ が L であり、X₂ が A であり、X₃ が G である、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 26】

L 4 において、X₁ が、V または F である、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 27】

L 5 において、X₁ ~ X₅ のそれぞれが、X₂ がプロリン (P) ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 1 ~ 7、11 ~ 12、14、17、19 ~ 21、及び 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 28】

L 5 において、X₁ ~ X₅ のそれぞれが、X₄ がグリシン (G) ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 1 ~ 7、11 ~ 12、14、17、19 ~ 21、及び 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 29】

L 5 において、

X₁ が、G 以外の任意のアミノ酸であり、

X₂ が、P 以外の任意のアミノ酸であり、

X₃ が、N 以外の任意のアミノ酸であり、

X₄ が、G 以外の任意のアミノ酸であり、かつ / または

X₅ が、F 以外の任意のアミノ酸である、請求項 1 ~ 7、11 ~ 12、14、17、19 ~ 21、及び 24 ~ 28 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 30】

L 1 が、構造 X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ (配列番号 4) を有し、式中、

X₁ が、N、D、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、I、V、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、M または X であり、

X₄ が、L、Q、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₅ が、P または X であり、

X_6 が、F、Y、またはXであり、

X_7 が、WまたはXであり、

X_8 が、GまたはXであり、Xが、L - プロパルギルグリシン - PEG₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NHパラ) - L - アラニン、ピリドン (NHメタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフェン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項1～5のいずれか一項に記載のCKP。

【請求項31】

L3において、 $X_1 \sim X_3$ のそれぞれが、 X_1 がロイシン(L)ではなく、 X_2 がアラニン(A)ではなく、かつ X_3 がグリシン(G)ではないことを除き、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、前記非天然型アミノ酸が、L - プロパルギルグリシン - PEG₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NHパラ) - L - アラニン、ピリドン (NHメタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフェン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t

- ブチル - L - グリシン (別名、 L - t e r t - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される、請求項 28 に記載の C K P。

【請求項 32】

L 3 において、

X₁ が、M、F、L、V、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₂ が、S、N、Q、I、Y、E、V、T、及び X から選択されるアミノ酸であり、

X₃ が、D、Q、T、N、E、R、及び X から選択されるアミノ酸であり、X が、L - プロパルギルグリシン - P E G₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフェン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - t e r t - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 28 または請求項 29 に記載の C K P。

【請求項 33】

L 4 において、X₁ が、V 以外の任意のアミノ酸、または L - プロパルギルグリシン - P E G₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルイ

ンドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフエン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 34】

L 4 において、 X_1 が、I、L、または X であり、X が、L - プロパルギルグリシン - PEG₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - OH - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - Cl - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリドン (NH メタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフエン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 28 ~ 31 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 35】

L 5 において、

X_3 が、Y または X であり、

X_5 が、S または X であり、

X_1 、 X_2 、及び X_4 がそれぞれ、 X_1 がGではなく、 X_2 がPではなく、かつ/または X_4 がGではないことを除き、任意のアミノ酸またはXであり、Xが、L-プロパルギルグリシン-PEG₆-、L-スルホチロシン、L-ノルロイシン、L-1-ナフチルアラニン、L-2-ナフチルアラニン、L-2-クロロトリプトファン、L-3-フルオロチロシン、L-4-フルオロフェニルアラニン、ガンマ-ベンジル-L-プロリン、ガンマ-(4-フルオロ-ベンジル)-L-プロリン、4-OH-L-プロリン、4-フルオロ-L-プロリン、4-[4-(トリフルオロメチル)-ベンジル]-L-プロリン、3,4-ジフルオロ-L-フェニルアラニン、3,4-ジクロロ-L-フェニルアラニン、4-クロロ-L-フェニルアラニン、3-F,4-Cl-L-フェニルアラニン、2-ピリドン(NHパラ)-L-アラニン、ピリドン(NHメタ)-L-アラニン、3-(1-N-メチルインドール)-L-アラニン、3-(1-N-エチルインドール)-L-アラニン、3-(1-N-イソプロピルインドール)-L-アラニン、3-(5-アザ-インドール)-L-アラニン、4-メチル-L-フェニルアラニン、2-ナフチル-L-アラニン、L-4,4'-ピフェニルアラニン、3-(3-キノリニル)-L-アラニン、3-(2-キノリニル)-L-アラニン、3-(2-キノキサリニル)-L-アラニン、4-メチル-2-ピリジル-アラニン、4-エチル-2-ピリジル-L-アラニン、ベンゾチアゾール-L-アラニン、ベンゾチオフェン-L-アラニン、3-イソキノリニル-L-アラニン、t-ブチル-L-アラニン(別名、L-ネペンチルグリシン)、3-シクロブチル-L-アラニン、シクロペンチル-L-アラニン、5,5,5-トリフルオロ-L-ロイシン、t-ブチル-L-グリシン(別名、L-tert-ロイシン)、L-シクロペンチルグリシン、L-シクロブチルグリシン、3,4-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン、3,4-フルオロ-L-フェニルアラニン、3-フルオロ,4-OH-L-フェニルアラニン、2-クロロ-L-チロシン、2-メチル-L-チロシン、2-エチル-L-チロシン、4-(ナフタレン-1-オール)-L-アラニン、D-セリン、L-ベータ-ホモセリン、L-ベータ-アラニン、N-アルファ-メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン-3-イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項28~32のいずれか一項に記載のCKP。

【請求項36】

L5において、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、 X_2 がプロリン(P)ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項1~7、11~12、14、17、19~21、及び24~26のいずれか一項に記載のCKP。

【請求項37】

L5において、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、 X_4 がグリシン(G)ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項1~7、11~12、14、17、19~21、及び24~26のいずれか一項に記載のCKP。

【請求項38】

L5において、

X_1 が、Q、H、及びXから選択されるアミノ酸であり、

X_2 が、Y、W、及びXから選択されるアミノ酸であり、

X_3 が、YまたはXであり、

X_4 が、Q、N、またはXから選択されるアミノ酸であり、

X_5 が、SまたはXであり、Xが、L-プロパルギルグリシン-PEG₆-、L-スルホチロシン、L-ノルロイシン、L-1-ナフチルアラニン、L-2-ナフチルアラニン、L-2-クロロトリプトファン、L-3-フルオロチロシン、L-4-フルオロフェニルアラニン、ガンマ-ベンジル-L-プロリン、ガンマ-(4-フルオロ-ベンジル)-L-プロリン、4-OH-L-プロリン、4-フルオロ-L-プロリン、4-[4-(トリフルオロメチル)-ベンジル]-L-プロリン、3,4-ジフルオロ-L-フェニルアラニン、3,4-ジクロロ-L-フェニルアラニン、4-クロロ-L-フェニルアラニン、3-F,4-Cl-L-フェニルアラニン、2-ピリドン(NHパラ)-L-アラニン

、ピリドン（NHメタ）-L-アラニン、3-（1-N-メチルインドール）-L-アラニン、3-（1-N-エチルインドール）-L-アラニン、3-（1-N-イソプロピルインドール）-L-アラニン、3-（5-アザ-インドール）-L-アラニン、4-メチル-L-フェニルアラニン、2-ナフチル-L-アラニン、L-4,4'-ビフェニルアラニン、3-（3-キノリニル）-L-アラニン、3-（2-キノリニル）-L-アラニン、3-（2-キノキサリニル）-L-アラニン、4-メチル-2-ピリジル-アラニン、4-エチル-2-ピリジル-L-アラニン、ベンゾチアゾール-L-アラニン、ベンゾチオフェン-L-アラニン、3-イソキノリニル-L-アラニン、t-ブチル-L-アラニン（別名、L-ネペンチルグリシン）、3-シクロブチル-L-アラニン、シクロペンチル-L-アラニン、5,5,5-トリフルオロ-L-ロイシン、t-ブチル-L-グリシン（別名、L-tert-ロイシン）、L-シクロペンチルグリシン、L-シクロブチルグリシン、3,4-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン、3,4-フルオロ-L-フェニルアラニン、3-フルオロ,4-OH-L-フェニルアラニン、2-クロロ-L-チロシン、2-メチル-L-チロシン、2-エチル-L-チロシン、4-（ナフタレン-1-オール）-L-アラニン、D-セリン、L-ベータ-ホモセリン、L-ベータ-アラニン、N-アルファ-メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン-3-イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項28~33のいずれか一項に記載のCKP。

【請求項39】

L2において、

X₁が、GまたはXであり、

X₂が、R、P、またはXであり、

X₃が、DまたはXであり、

X₄が、F、I、またはXであり、

X₅が、E、D、またはXであり、Xが、L-プロパルギルグリシン-PEG₆-、L-スルホチロシン、L-ノルロイシン、L-1-ナフチルアラニン、L-2-ナフチルアラニン、L-2-クロロトリプトファン、L-3-フルオロチロシン、L-4-フルオロフェニルアラニン、ガンマ-ベンジル-L-プロリン、ガンマ-（4-フルオロ-ベンジル）-L-プロリン、4-OH-L-プロリン、4-フルオロ-L-プロリン、4-[4-（トリフルオロメチル）-ベンジル]-L-プロリン、3,4-ジフルオロ-L-フェニルアラニン、3,4-ジクロロ-L-フェニルアラニン、4-クロロ-L-フェニルアラニン、3-F,4-Cl-L-フェニルアラニン、2-ピリドン（NHパラ）-L-アラニン、ピリドン（NHメタ）-L-アラニン、3-（1-N-メチルインドール）-L-アラニン、3-（1-N-エチルインドール）-L-アラニン、3-（1-N-イソプロピルインドール）-L-アラニン、3-（5-アザ-インドール）-L-アラニン、4-メチル-L-フェニルアラニン、2-ナフチル-L-アラニン、L-4,4'-ビフェニルアラニン、3-（3-キノリニル）-L-アラニン、3-（2-キノリニル）-L-アラニン、3-（2-キノキサリニル）-L-アラニン、4-メチル-2-ピリジル-アラニン、4-エチル-2-ピリジル-L-アラニン、ベンゾチアゾール-L-アラニン、ベンゾチオフェン-L-アラニン、3-イソキノリニル-L-アラニン、t-ブチル-L-アラニン（別名、L-ネペンチルグリシン）、3-シクロブチル-L-アラニン、シクロペンチル-L-アラニン、5,5,5-トリフルオロ-L-ロイシン、t-ブチル-L-グリシン（別名、L-tert-ロイシン）、L-シクロペンチルグリシン、L-シクロブチルグリシン、3,4-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン、3,4-フルオロ-L-フェニルアラニン、3-フルオロ,4-OH-L-フェニルアラニン、2-クロロ-L-チロシン、2-メチル-L-チロシン、2-エチル-L-チロシン、4-（ナフタレン-1-オール）-L-アラニン、D-セリン、L-ベータ-ホモセリン、L-ベータ-アラニン、N-アルファ-メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン-3-イルのグリシンエステル、及び

グリシンモルホリンアミドからなる群から選択される非天然型アミノ酸である、請求項 28 ~ 34 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 40】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C L Q Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 103) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 41】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C V E R C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 104) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 42】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C M S D C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 105) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 43】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C M N Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 106) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 44】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C M Q T C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 107) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 45】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C V Y Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 108) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 46】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C F I N C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 109) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 47】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C V S Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 110) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 48】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C V T E C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 111) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 49】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C F Y E C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 112) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 50】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 113) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 51】

アミノ酸配列 G C N I M L P F W G C G R D F E C V Y R C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 114) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 52】

アミノ酸配列 G C D V M Q P Y W G C G P D I D C F V R C L C H W Y N S C G (配列番号 139) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 53】

アミノ酸配列 G C D V M Q P Y W G C G P D I D C L S N C I C H W Y N S C G (配列番号 140) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 54】

アミノ酸配列 G C N I M L P Y W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 142) を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 55】

アミノ酸配列 G C N I X L P F W G C G R D F E C M S D C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 144) を含み、式中、X が、ノルロイシン (N l e) である、請求項 28 ~ 35 の

いずれか一項に記載の C K P。

【請求項 5 6】

アミノ酸配列 G C N I X L P F W G C G R D F E C V S Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 5) を含み、式中、X が、ノルロイシン (N l e) である、請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 5 7】

アミノ酸配列 G C N I X L P Y W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 6) を含み、式中、X が、ノルロイシン (N l e) である、請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 5 8】

アミノ酸配列 G C D V X Q P Y W G C G P D I D C L S N C I C H W Y N S C G (配列番号 2 2 4) を含み、式中、X が、ノルロイシン (N l e) である、請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 5 9】

G C N I M L P F W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 1 3)、
G C N I M L P F W G C G R D F E C V Y R C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 1 4)、
G C D V M Q P Y W G C G P D I D C F V R C L C H W Y N S C G (配列番号 1 3 9)、
G C D V M Q P Y W G C G P D I D C L S N C I C H W Y N S C G (配列番号 1 4 0)、
G C N I M L P Y W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 2)、
G C N I X L P F W G C G R D F E C M S D C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 4) (式中、X はノルロイシン (N l e) である)、G C N I X L P F W G C G R D F E C V S Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 5) (式中、X はノルロイシン (N l e) である)、G C N I X L P Y W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 6) (式中、X はノルロイシン (N l e) である)、及び G C D V X Q P Y W G C G P D I D C L S N C I C H W Y N S C G (配列番号 2 2 4) (式中、X はノルロイシン (N l e) である) からなる群から選択されるアミノ酸を含む、非天然型シスチンノットペプチド (C K P)。

【請求項 6 0】

G C N I M L P F W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 1 3) に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 6 1】

G C N I M L P F W G C G R D F E C V Y R C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 1 4) に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 6 2】

G C D V M Q P Y W G C G P D I D C F V R C L C H W Y N S C G (配列番号 1 3 9) に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 6 3】

G C D V M Q P Y W G C G P D I D C L S N C I C H W Y N S C G (配列番号 1 4 0) に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 6 4】

G C N I M L P Y W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 2) に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 6 5】

G C N I X L P F W G C G R D F E C M S D C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 4) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシン (N l e) である、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 6 6】

G C N I X L P F W G C G R D F E C V S Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 1 4 5) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシン (N l e) である、請求項 5 9 に記載の C K P。

【請求項 67】

G C N I X L P Y W G C G R D F E C M E Q C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 146) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシン (Nle) である、請求項 59 に記載の C K P。

【請求項 68】

G C D V X Q P Y W G C G P D I D C L S N C I C H W Y N S C G (配列番号 224) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシンである、請求項 59 に記載の C K P。

【請求項 69】

前記 C K P が、V E G F - A と結合する、請求項 59 ~ 68 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 70】

G C D V X₁ Q P Y W G C G P D I - D / E - C L S - N / K / X₂ - C I C H W Y N S C G (配列番号 534)、G C D V X₁ Q P Y W G C G P D I - N / K / X₂ - C L S - D / E - C I C H W Y N S C G (配列番号 535)、G C N I X₁ L P Y W G C G R D F - D / E - C M E - N / K / X₂ - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 538)、G C N I X₁ L P Y W G C G R D F - N / K / X₂ - C M E - D / E - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 539)、G C N I X₁ L P F W G C G R D F - D / E - C V S - N / K / X₂ - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 540)、及び G C N I X₁ L P F W G C G R D F - N / K / X₂ - C V S - D / E - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 541) からなる群から選択されるアミノ酸を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、非天然型シスチンノットペプチド (C K P)。

【請求項 71】

G C D V X₁ Q P Y W G C G P D I - D / E - C L S - N / K / X₂ - C I C H W Y N S C G (配列番号 534) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 70 に記載の C K P。

【請求項 72】

G C D V X Q P Y W G C G P D I D C L S K C I C H W Y N S C G (配列番号 536) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシンである、請求項 71 に記載の C K P。

【請求項 73】

G C D V X₁ Q P Y W G C G P D I D C L S X₂ C I C H W Y N S C G (配列番号 537) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 71 に記載の C K P。

【請求項 74】

G C D V X₁ Q P Y W G C G P D I - N / K / X₂ - C L S - D / E - C I C H W Y N S C G (配列番号 535) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 70 に記載の C K P。

【請求項 75】

G C N I X₁ L P Y W G C G R D F - D / E - C M E - N / K / X₂ - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 538) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 70 に記載の C K P。

【請求項 76】

G C N I X L P Y W G C G R D F E C M E K C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 543) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシンである、請求項 75 に記載の C K P。

【請求項 77】

G C N I X₁ L P Y W G C G R D F E C M E X₂ C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 544) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 75 に記載の C K P。

【請求項 78】

G C N I X₁ L P Y W G C G R D F - N / K / X₂ - C M E - D / E - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 539) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 70 に記載の C K P。

【請求項 79】

G C N I X₁ L P F W G C G R D F - D / E - C V S - N / K / X₂ - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 540) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 70 に記載の C K P。

【請求項 80】

G C N I X L P F W G C G R D F E C V S K C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 545) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X が、ノルロイシンである、請求項 79 に記載の C K P。

【請求項 81】

G C N I X₁ L P F W G C G R D F E C V S X₂ C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 546) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 79 に記載の C K P。

【請求項 82】

G C N I X₁ L P F W G C G R D F - N / K / X₂ - C V S - D / E - C I C Q Y Y Q S C G (配列番号 541) に記載されるアミノ酸配列を含み、式中、X₁ が、ノルロイシンであり、X₂ が、オルニチンである、請求項 70 に記載の C K P。

【請求項 83】

前記 C K P が、V E G F - A と結合する、請求項 70 ~ 82 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 84】

V E G F - A に結合する非天然型シスチンノットペプチド (C K P) であって、前記 C K P が、以下のシスチンスキャフォールド構造を含み、

Z₁ C₁ L₁ C₂ L₂ C₃ L₃ C₄ L₄ C₅ L₅ C₆ Z₂

式中、

Z₁ 及び Z₂ が、任意のアミノ酸、1 つ超のアミノ酸、または非天然型アミノ酸であり、

L₁ が、ループ 1 であり、X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈、X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ X₉、及び X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ からなる群から選択される構造を有し、X₁ ~ X₁₀ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L₂ が、ループ 2 であり、構造 X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ を有し、X₁ ~ X₅ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L₃ が、ループ 3 であり、構造 X₁ X₂ X₃ を有し、X₁ ~ X₃ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L₄ が、ループ 4 であり、構造 X₁ を有し、X₁ が、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

L₅ が、ループ 5 であり、構造 X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ を有し、X₁ ~ X₅ のそれぞれが、任意のアミノ酸または非天然型アミノ酸であり、

前記非天然型アミノ酸が、L - プロパルギルグリシン - P E G₆ -、L - スルホチロシン、L - ノルロイシン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、L - 2 - クロロトリプトファン、L - 3 - フルオロチロシン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン、ガンマ - ベンジル - L - プロリン、ガンマ - (4 - フルオロ - ベンジル) - L - プロリン、4 - O H - L - プロリン、4 - フルオロ - L - プロリン、4 - [4 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - L - プロリン、3, 4 - ジフルオロ - L - フェニルアラニン、3, 4 - ジクロロ - L - フェニルアラニン、4 - クロロ - L - フェニルアラニン、3 - F, 4 - C l - L - フェニルアラニン、2 - ピリドン (NH パラ) - L - アラニン、ピリド

ン (NHメタ) - L - アラニン、3 - (1 - N - メチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - エチルインドール) - L - アラニン、3 - (1 - N - イソプロピルインドール) - L - アラニン、3 - (5 - アザ - インドール) - L - アラニン、4 - メチル - L - フェニルアラニン、2 - ナフチル - L - アラニン、L - 4, 4' - ビフェニルアラニン、3 - (3 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノリニル) - L - アラニン、3 - (2 - キノキサリニル) - L - アラニン、4 - メチル - 2 - ピリジル - アラニン、4 - エチル - 2 - ピリジル - L - アラニン、ベンゾチアゾール - L - アラニン、ベンゾチオフェン - L - アラニン、3 - イソキノリニル - L - アラニン、t - ブチル - L - アラニン (別名、L - ネペンチルグリシン)、3 - シクロブチル - L - アラニン、シクロペンチル - L - アラニン、5, 5, 5 - トリフルオロ - L - ロイシン、t - ブチル - L - グリシン (別名、L - tert - ロイシン)、L - シクロペンチルグリシン、L - シクロブチルグリシン、3, 4 - ヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3, 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン、3 - フルオロ, 4 - OH - L - フェニルアラニン、2 - クロロ - L - チロシン、2 - メチル - L - チロシン、2 - エチル - L - チロシン、4 - (ナフタレン - 1 - オール) - L - アラニン、D - セリン、L - ベータ - ホモセリン、L - ベータ - アラニン、N - アルファ - メチルグリシン、グリシンアミド、グリセロールのグリシンエステル、グリコールのグリシンエステル、オキセタン - 3 - イルのグリシンエステル、及びグリシンモルホリンアミドからなる群から選択され、

前記 C K P が、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を有する野生型 *Ecballium elaterium* トリプシン阻害剤 E E T I - I I タンパク質に関連して改変されたジスルフィド結合の結合性を有し、前記改変されたジスルフィド結合の結合性が、C 1 - C 4、C 2 - C 3、及び C 5 - C 6 であり、前記 C K P が、少なくとも 20 % のヘリックス含有率を有する、前記非天然型シスチンノットペプチド。

【請求項 85】

前記 C K P が、500 pM 以下の親和性で V E G F - A に結合する、請求項 84 に記載の C K P。

【請求項 86】

前記結合親和性が、表面プラズモン共鳴によって決定される、請求項 1 ~ 58 及び 84 ~ 85 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 87】

L 5 において、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、 X_2 がプロリン (P) ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 84 ~ 86 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 88】

L 5 において、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、 X_4 がグリシン (G) ではないことを除き、任意のアミノ酸である、請求項 84 ~ 86 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 89】

(a) 前記ペプチドの C 末端カルボキシル基がキャップされているか、
(b) 前記ペプチド (C K P) の N 末端アミンがキャップされているか、または
(c) 前記ペプチド (C K P) の前記 C 末端カルボキシル基及び前記 N 末端アミンがキャップされている、請求項 1 ~ 88 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 90】

(a) 前記ペプチドの C 末端カルボキシル基がアミド化しているか、
(b) 前記ペプチド (C K P) の N 末端アミンがアセチル化しているか、または
(c) 前記ペプチドのカルボキシル基がアミド化し、前記ペプチド (C K P) の N 末端アミンがアセチル化している、請求項 89 に記載の C K P。

【請求項 91】

前記 C K P が、V E G F - A 活性を阻害する、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 92】

前記 C K P が、約 0.5 nM ~ 約 1.0 nM の IC_{50} で V E G F - A 活性を阻害する

、請求項 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 9 3】

前記非天然型 E E T I - I I スキャフォールドタンパク質が、ヒト V E G F - A、マウス V E G F - A、及びラット V E G F - A と結合する、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 9 4】

V E G F - A への結合について抗体 G 6 . 3 1 と競合する非天然型 C K P。

【請求項 9 5】

V E G F - A への結合について、請求項 1 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の C K P と競合する非天然型 C K P。

【請求項 9 6】

V 1 4、V 1 5、F 1 7、D 1 9、Y 2 1、Q 2 2、Y 2 5、I 4 6、K 4 8、N 6 2、D 6 3、L 6 6、M 8 1、I 8 3、K 8 4、P 8 5、H 8 6、G 8 8、Q 8 9、I 9 1、C 1 0 4、R 1 0 5、及び P 1 0 6 からなる群から選択されるアミノ酸残基のうちの少なくとも 1 つを含む、V E G F - A 上のエピトープに結合する非天然型 C K P。

【請求項 9 7】

前記残基が、K 4 8、N 6 2、及び D 6 3 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 9 8】

前記残基が、Y 2 1、Y 2 5、及び P 1 0 6 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 9 9】

前記残基が、H 8 6 及び Q 8 9 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 1 0 0】

前記残基が、M 8 1、D 1 9、及び Q 2 2 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 1 0 1】

前記残基が、F 1 7、M 8 1、及び I 9 1 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 1 0 2】

前記残基が、V 1 4、F 1 7、D 1 9、Q 2 2、M 8 1、及び I 9 1 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 1 0 3】

前記残基が、Y 2 5 からなる群から選択される、請求項 9 6 に記載の C K P。

【請求項 1 0 4】

治療剤にコンジュゲートされた、請求項 1 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 0 5】

標識にコンジュゲートされた、請求項 1 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 0 6】

前記標識が、放射性同位体、蛍光色素、及び酵素からなる群から選択される、請求項 1 0 5 に記載の C K P。

【請求項 1 0 7】

請求項 1 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の C K P をコードする単離された核酸。

【請求項 1 0 8】

請求項 1 0 7 に記載の核酸分子をコードする発現ベクター。

【請求項 1 0 9】

請求項 1 0 8 に記載の発現ベクターを含む細胞。

【請求項 1 1 0】

請求項 1 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の C K P を製造する方法であって、請求項 1 0

9 に記載の細胞を培養することと、前記細胞培養物から前記 C K P を回収することとを含む、前記方法。

【請求項 1 1 1】

前記 C K P を化学的に合成することを含む、請求項 1 ～ 1 0 3 のいずれか一項に記載の C K P を製造する方法。

【請求項 1 1 2】

請求項 1 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載の C K P と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 1 1 3】

対象における血管新生及び／または血管透過性もしくは漏出を特徴とする眼疾患の治療における使用のための、請求項 1 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載の C K P を含む組成物。

【請求項 1 1 4】

請求項 1 1 3 に記載の使用のための組成物であって、前記眼疾患が、増殖性網膜症、脈絡膜血管新生 (C N V)、加齢黄斑変性 (A M D)、糖尿病性及び他の虚血関連網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、変性近視、フォンヒッペル・リンダウ病、眼のヒストプラズマ症、網膜中心静脈閉塞症 (C R V O) 及び網膜分岐静脈閉塞症 (B R V O) を含む網膜静脈閉塞症 (R V O)、角膜血管新生、網膜血管新生、ならびに未熟児網膜症 (R O P) からなる群から選択される眼内血管新生疾患である、前記組成物。

【請求項 1 1 5】

前記組成物が、埋め込み装置を介して前記対象に投与される、請求項 1 1 3 または 1 1 4 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 1 6】

前記埋め込み装置が、眼内挿入物、徐放性デポー、眼球プラグ／リザーバ、非生物分解性眼インプラント、または生物分解性眼インプラントからなる群から選択される、請求項 1 1 5 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 1 7】

対象における血管新生及び／または血管透過性もしくは漏出を特徴とする眼疾患の治療のための、請求項 1 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載の C K P を含む組成物の使用。

【請求項 1 1 8】

前記眼疾患が、増殖性網膜症、脈絡膜血管新生 (C N V)、加齢黄斑変性 (A M D)、糖尿病性及び他の虚血関連網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、変性近視、フォンヒッペル・リンダウ病、眼のヒストプラズマ症、網膜中心静脈閉塞症 (C R V O) 及び網膜分岐静脈閉塞症 (B R V O) を含む網膜静脈閉塞症 (R V O)、角膜血管新生、網膜血管新生、ならびに未熟児網膜症 (R O P) からなる群から選択される眼内血管新生疾患である、請求項 1 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 1 9】

前記組成物が、埋め込み装置を介して前記対象に投与される、請求項 1 1 7 または 1 1 8 に記載の使用。

【請求項 1 2 0】

前記埋め込み装置が、眼内挿入物、徐放性デポー、眼球プラグ／リザーバ、非生物分解性眼インプラント、または生物分解性眼インプラントからなる群から選択される、請求項 1 1 9 に記載の使用。

【請求項 1 2 1】

前記 C K P が、長時間作用性送達のために製剤化される、請求項 1 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 2 2】

請求項 1 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載の C K P と、 P L G A とを含む、製剤。

【請求項 1 2 3】

前記 P L G A が、 P L G A ロッドである、請求項 1 2 2 に記載の製剤。

【請求項 1 2 4】

ヒト低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 6 (LRP6) に結合する非天然型シスチンノットペプチド (CKP) であって、前記 CKP が、以下のシスチンスキャフォールド構造を含み、

$$Z_1 C_1 L_1 C_2 L_2 C_3 L_3 C_4 L_4 C_5 L_5 C_6 Z_2$$

式中、

Z_1 及び Z_2 が、任意のアミノ酸であり、

L_1 が、ループ 1 であり、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6$ 、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7$ 、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8$ 、 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9$ 、及び $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10}$ からなる群から選択される構造を有し、 $X_1 \sim X_{10}$ のそれぞれが、任意のアミノ酸であり、

L_2 が、ループ 2 であり、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ を有し、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、任意のアミノ酸であり、

L_3 が、ループ 3 であり、構造 $X_1 X_2 X_3$ を有し、 $X_1 \sim X_3$ が、任意のアミノ酸であり、

L_4 が、ループ 4 であり、構造 X_1 を有し、 X_1 が、任意のアミノ酸であり、

L_5 が、ループ 5 であり、構造 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ を有し、 $X_1 \sim X_5$ のそれぞれが、任意のアミノ酸である、前記非天然型 CKP。

【請求項 125】

Z_1 及び / または Z_2 が、G である、請求項 124 に記載の CKP。

【請求項 126】

L_1 において、

X_1 が、R、V、M、A、G、N、S、及び E から選択されるアミノ酸であり、

X_2 が、T、N、S、G、R、及び A から選択されるアミノ酸であり、

X_3 が、N、R、H、V、K、S、G、I、及び Y から選択されるアミノ酸であり、

X_4 が、R、V、N、I、K、S、及び T から選択されるアミノ酸であり、

X_5 が、V、R、K、I、T、S、L、及び N から選択されるアミノ酸であり、

X_6 が、K、G、A、I、R、N、S、及び V から選択されるアミノ酸である、請求項 124 または 125 のいずれか一項に記載の CKP。

【請求項 127】

L_1 において、

X_7 が、G、R、K、E、P、及び T から選択されるアミノ酸である、請求項 124 ~ 126 のいずれか一項に記載の CKP。

【請求項 128】

L_1 において、

X_8 が、G、R、K、Q、A、及び S から選択されるアミノ酸である、請求項 124 ~ 127 のいずれか一項に記載の CKP。

【請求項 129】

L_1 において、

X_9 が、R または G から選択されるアミノ酸である、請求項 124 ~ 128 のいずれか一項に記載の CKP。

【請求項 130】

L_1 において、

X_{10} が、E、W、及び G から選択されるアミノ酸である、請求項 124 ~ 129 のいずれか一項に記載の CKP。

【請求項 131】

L_5 において、

X_1 が、G、S、N、Y、A、及び R から選択されるアミノ酸であり、

X_2 が、P、G、S、V、E、R、F、及び D から選択されるアミノ酸であり、

X_3 が、N、G、S、E、P、K、H、及び R から選択されるアミノ酸であり、

X_4 が、G、R、H、S、Q、V、及び D から選択されるアミノ酸であり、

X_5 が、F、D、N、R、G、Y、S、及び T から選択されるアミノ酸である、請求項 1 2 4 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 3 2】

L 2 において、 X_1 が K であり、 X_2 が Q であり、 X_3 が D であり、 X_4 が S であり、 X_5 が D である、請求項 1 2 4 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 3 3】

L 3 において、 X_1 が L であり、 X_2 が A であり、 X_3 が G である、請求項 1 2 4 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の C K P。

【請求項 1 3 4】

L 4 において、 X_1 が V である、請求項 1 2 4 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の C K P
。