

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年5月18日 (2017.5.18)

【公表番号】特表2016-515620(P2016-515620A)

【公表日】平成28年5月30日 (2016.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2016-033

【出願番号】特願2016-506353(P2016-506353)

【国際特許分類】

C 07 K 7/08 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 5/50 (2006.01)

A 61 P 15/14 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/02 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 11/14 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 K 9/28 (2006.01)

A 61 K 9/12 (2006.01)

A 61 K 9/56 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 N 15/00 (2006.01)

【FI】

C 07 K 7/08

A 61 P 1/04

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 19/02

A 61 P 35/00

A 61 P 1/18

A 61 P 3/10

A 61 P 5/50

A 61 P 15/14

A 61 P 1/16

A 61 P 11/00

A 61 P 11/02

A 61 P 11/06

A 61 P 11/14

A 61 P 37/06

A 61 K 37/02

A 61 P 29/00

A 61 K 9/28

A 6 1 K 9/12  
 A 6 1 K 9/56  
 C 1 2 N 15/00 A  
 C 1 2 N 15/00 Z N A

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年3月27日(2017.3.27)

## 【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】

以下の式(Ⅰ)を含むペプチド分子、

$Xaa^1 - Xaa^2 - Xaa^3 - Xaa^4 - Xaa^5 - Xaa^6 - Xaa^7 - Xaa^8$   
 $- Xaa^9 - Xaa^{10} - Xaa^{11} - Xaa^{12} - Xaa^{13} - Xaa^{14}$ 、またはそ  
 の薬学的に許容される塩であって、式中、

$Xaa^1$  は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^2$  は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^3$  は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、Ser、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^4$  は、Cys、Asp、Glu、Lys、Pen、HGLu、HLYs、Orn、Dap、Dab、Asp、Glu、HGLu、HLYs、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^5$  は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、HArg、N-Me-Arg、Arg-Me-sym、Arg-Me-Asym、4-Guan、Cit、Cav、Dap、Dab、Phe(4-NH<sub>2</sub>)、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^6$  は、Ser、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Thr、Trp、Tyr、Met、好適な同配体置換、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^7$  は、Asp及び好適な同配体置換からなる群から選択され、

$Xaa^8$  は、Thr、Gln、Ser、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Val、Tyr、Trp、Leu、Met、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^9$  は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Leu、Glu、Ile、Val、HLeu、n-ブチルAla、n-ペンチルAla、n-ヘキシルAla、Nle、シクロブチル-Ala、HCha、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^{10}$  は、Cys、Asp、Lys、Glu、Pen、HAsp、HGLu、HLYs、Orn、Dap、Dab、HLYs、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^{11}$  は、非存在、Gly、Gln、Asn、Asp、Ala、Ile、Leu、

Val、Met、Thr、Lys、Trp、Tyr、His、Glu、Ser、Arg、Pro、Phe、Sar、1-Nal、2-Nal、HPhe、Phe(4-F)、ジヒドロ-Trp、Dap、Dab、Orn、D-Orn、D-Dap、D-Dab、Bip、Ala(3,3ジフェニル)、ピフェニル-Ala、D-Phe、D-Trp、D-Tyr、D-Glu、D-His、D-Lys、3,3-diPhe、-HTrp、F(4-CF<sub>3</sub>)、O-Me-Tyr、4-Me-Phe、芳香族環置換Phe、芳香族環置換Trp、芳香族環置換His、複素芳香族アミノ酸、N-Me-Lys、N-Me-Lys(Ac)、4-Me-Phe、対応するD-アミノ酸、好適な同配体、及び好適なリンカー部分からなる群から選択され、

Xaa<sup>1 2</sup>は、非存在、Glu、Lys、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Arg、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Gla、Ser、Asn、Asp、Dap、Dab、Orn、D-Orn、D-Dap、D-Dab、-HGLu、2-Nal、1-Nal、Bip、-HPhe、Glu、好適な同配体、好適なリンカー部分、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

Xaa<sup>1 3</sup>は、非存在、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Glu、Gla、Ser、Asn、Dap、Dab、Orn、D-Orn、N-Me-Orn、N-Me-Dap、N-Me-Dab、N-Me-Lys、D-Dap、D-Dab、D-Lys、N-Me-D-Lys、非存在、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

Xaa<sup>1 4</sup>は、非存在、天然アミノ酸、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

前記ペプチドは、Xaa<sup>4</sup>とXaa<sup>1 0</sup>との間のジスルフィド結合及びラクタム結合からなる群から選択される結合を更に含む、ペプチド分子またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

ジグリコール酸(DIG)、PEG4、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG4K、PEG5K、400Da~40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコール、-Ala-イミノ二酢酸(IDA)、Ac-IDA、ADA、グルタル酸、イソフタル酸、1,3-フェニレン二酢酸、1,4-フェニレン二酢酸、1,2-フェニレン二酢酸、ADA、好適な脂肪族酸、好適な芳香族酸、複素芳香族酸からなる群から選択される修飾基を更に含む、

(i) 場合により、前記ペプチド分子のN末端が前記修飾基を含むか；または

(ii) 場合により、前記ペプチド分子のC末端が前記修飾基を含む、請求項1に記載のペプチド分子。

#### 【請求項3】

(i) Xaa<sup>3</sup>、Xaa<sup>5</sup>、Xaa<sup>7</sup>~Xaa<sup>9</sup>、及びXaa<sup>1 1</sup>~Xaa<sup>1 3</sup>からなる群から選択される1つ以上の位置におけるN(アルファ)メチル化； (ii) Xaa<sup>1</sup>~Xaa<sup>3</sup>及びXaa<sup>1 1</sup>~Xaa<sup>1 4</sup>からなる群から選択される1つ以上の位置におけるアシル化；

(iii) C末端アミドまたはOH

を含む、請求項1または2に記載のペプチド分子。

#### 【請求項4】

(i) Xaa<sup>1 0</sup>がAsp、HAsp、Glu、HGLu、及びHLYsからなる群から選択され、Xaa<sup>4</sup>がLys、Dap、Dab、HLYs、Orn、及びHGLuからなる群から選択され、前記ペプチド分子がXaa<sup>4</sup>とXaa<sup>1 0</sup>との間のラクタム結合を含むか；または

(ii) Xaa<sup>1 0</sup>がLys、Dap、Dab、HLYs、Orn、及びHGLuからなる群から選択され、Xaa<sup>4</sup>がAsp、HAsp、Glu、HGLu、及びHLYsからなる群から選択され、前記ペプチド分子がXaa<sup>4</sup>とXaa<sup>1 0</sup>との間のラクタム結合

を含む、請求項 1 に記載のペプチド分子。

【請求項 5】

$Xaa^4$  及び  $Xaa^{10}$  が、Cys および Pen からなる群から選択され、 $Xaa^4$  及び  $Xaa^{10}$  がジスルフィド結合を通して環化されており、場合により、 $Xaa^4$  または  $Xaa^{10}$  が Pen である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のペプチド分子。

【請求項 6】

$Xaa^4$  及び  $Xaa^{10}$  の両方が Pen である、請求項 5 に記載のペプチド分子。

【請求項 7】

前記ペプチド分子が、配列番号 3 ～ 146 のいずれかで、場合により、配列番号 39 ～ 146 のいずれか 1 つで、場合により、配列番号 106、107 および 133 のいずれか 1 つで表されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載のペプチド分子。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のペプチド分子を含む医薬組成物であって、場合により腸溶コーティングを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

4 7 の生物学的機能に関連する病態を患う対象の治療における使用のための、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のペプチド分子を含む組成物、または請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記病態が、炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病 (非熱帯性スプルー)、血清反応陰性関節症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン性大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除及び回腸肛門吻合後に生じる嚢炎に関連する腸疾患、消化管癌、膵炎、インスリン依存性真性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、並びに移植片対宿主病からなる群から選択され、ここで、前記 IBD は、場合により、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項 9 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 11】

前記ペプチド分子が、4 7 の MadCAM への結合を阻害する、請求項 9 または 10 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 12】

前記組成物または前記医薬組成物が、経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、口腔、非経口、直腸、腔、及び局所から選択される投与の形態によって、場合により、経口的に、局所的に、静脈内に、または皮下に投与されることを特徴とする、請求項 9 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 13】

前記対象がヒトである、請求項 9 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載のペプチド分子を安定化するための方法であって、前記方法が、 $Xaa^4$  及び  $Xaa^{10}$  を、Cys 及び Pen からなる群から選択されるアミノ酸残基で置換するステップを含み、 $Xaa^4$  及び  $Xaa^{10}$  が、ジスルフィド結合を通して環化構造を形成する、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

更に別の態様において、本発明は、非観血的な診断的手技のためのインビボ造影剤としての使用のための、キレート基及び検出可能な標識のうちの少なくとも1つで更に標識化される(Ⅰ)の安定なペプチドを経口投与することを含む、疾患を可視化し、診断するための診断的方法を提供する。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

以下の式(Ⅰ)を含むペプチド分子、

$Xaa^1 - Xaa^2 - Xaa^3 - Xaa^4 - Xaa^5 - Xaa^6 - Xaa^7 - Xaa^8$   
 $- Xaa^9 - Xaa^{10} - Xaa^{11} - Xaa^{12} - Xaa^{13} - Xaa^{14}$ 、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

$Xaa^1$  は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^2$  は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^3$  は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、Ser、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^4$  は、Cys、Asp、Glu、Lys、Pen、HGlu、HLys、Orn、Dap、Dab、Asp、Glu、HGlu、HLys、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^5$  は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、HArg、4-Guan、Cit、Cav、Dap、Dab、Phe(4-NH<sub>2</sub>)、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^6$  は、Ser、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Thr、Trp、Tyr、Met、好適な同配体置換、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^7$  は、Asp及び好適な同配体置換からなる群から選択され、

$Xaa^8$  は、Thr、Gln、Ser、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Val、Tyr、Trp、Leu、Met、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^9$  は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Leu、Glu、Ile、Val、HLeu、n-ブチルAla、n-ペンチルAla、n-ヘキシルAla、Nle、シクロブチル-Ala、HCha、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^{10}$  は、Cys、Asp、Lys、Glu、Pen、HAsp、HGlu、HLys、Orn、Dap、Dab、HLys、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^{11}$  は、非存在、Gly、Gln、Asn、Asp、Ala、Ile、Leu、Val、Met、Thr、Lys、Trp、Tyr、His、Glu、Ser、Arg、Pro、Phe、Sar、1-Nal、2-Nal、HPhe、Phe(4-F)、ジヒドロ-Trp、Dap、Dab、Orn、D-Orn、D-Dap、D-Dab、Bip、Ala(3,3ジフェニル)、ビフェニル-Ala、D-Phe、D-Trp、D-Tyr、D-Glu、D-His、D-Lys、3,3-diPhe、-HTrp、F(4-CF<sub>3</sub>)、O-Me-Tyr、4-Me-Phe、芳香族環置換Phe、芳香族環置換Trp、芳香族環置換His、複素芳香族アミノ酸、N-Me-Lys、N-Me-Lys(Ac)、4-Me-Phe、対応するD-アミノ酸、好適な同配体、及び好適なリンカー部分からなる群から選択され、

$Xaa^{12}$  は、非存在、Glu、Lys、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Arg、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Gla、Ser、Asn、Asp、Dap、Dab、Orn、D-Orn、D-Dap、D-Dab、-HGLu、2-Nal、1-Nal、Bip、-HPhe、Glu、好適な同配体、好適なリンカー部分、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^{13}$  は、非存在、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Glu、Gla、Ser、Asn、Dap、Dab、Orn、D-Orn、D-Dap、D-Dab、非存在、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

$Xaa^{14}$  は、非存在、天然アミノ酸、好適な同配体、及び対応するD-アミノ酸からなる群から選択され、

前記ペプチドは、 $Xaa^4$  と  $Xaa^{10}$  との間のジスルフィド結合及びラクタム結合からなる群から選択される結合を更に含む、ペプチド分子またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

DIG、PEG4、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG4K、PEG5K、400Da~40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコール、IDA、Ac-IDA、ADA、グルタル酸、イソフタル酸、1,3-フェニレン二酢酸、1,4-フェニレン二酢酸、1,2-フェニレン二酢酸、AADA、好適な脂肪酸、好適な芳香族酸、複素芳香族酸からなる群から選択される修飾基を更に含む、項目1に記載の前記ペプチド分子。

(項目3)

前記ペプチド分子の前記N末端が、前記修飾基を更に含む、項目2に記載の前記ペプチド分子。

(項目4)

前記ペプチド分子の前記C末端が、前記修飾基を更に含む、項目2に記載の前記ペプチド分子。

(項目5)

$Xaa^4$  と  $Xaa^{10}$  との間のジスルフィド結合を更に含む、項目1に記載の前記ペプチド分子。

(項目6)

$Xaa^4$  と  $Xaa^{10}$  との間のラクタム結合を更に含む、項目1に記載の前記ペプチド分子。

(項目7)

$Xaa^3$ 、 $Xaa^5$ 、 $Xaa^7 \sim Xaa^9$ 、及び  $Xaa^{11} \sim Xaa^{13}$  からなる群から選択される1つ以上の位置に、N(アルファ)メチル化を更に含む、項目1に記載の前記ペプチド分子。

(項目8)

$Xaa^1 \sim Xaa^3$  及び  $Xaa^{11} \sim Xaa^{14}$  からなる群から選択される1つ以上の位置に、アシル化を更に含む、項目1に記載の前記ペプチド分子。

(項目9)

$Xaa^{10}$  が Asp、HAsp、Glu、HGLu、及び HLYs からなる群から選択されるときに、 $Xaa^4$  が Lys、Dap、Dab、HLYs、Orn、及び HGLu からなる群から選択され、 $Xaa^{10}$  が Lys、Dap、Dab、HLYs、Orn、及び HGLu からなる群から選択されるときに、 $Xaa^4$  が Asp、HAsp、Glu、HGLu、及び HLYs からなる群から選択される、項目1に記載の前記ペプチド分子。

(項目10)

$Xaa^4$  と  $Xaa^{10}$  との間のラクタム結合を更に含む、項目9に記載の前記ペプチド分子。

(項目11)

$Xaa^4$  が Asp、HAsp、Glu、HGlu、及び Hlys からなる群から選択され、かつ  $Xaa^{10}$  が Lys、Dap、Dab、Hlys、Orn、及び HGlu からなる群から選択されるときに、 $Xaa^4$  及び  $Xaa^{10}$  がアミド結合を通して環化される、  
項目 1 に記載の前記ペプチド分子。

(項目 12)

患者において炎症性腸疾患を治療するための方法であって、項目 1 に記載の有効量のペプチド分子を前記患者に投与することを含む、方法。

(項目 13)

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、項目 12 に記載の前記方法。

(項目 14)

前記炎症性腸疾患がクローン病である、項目 12 に記載の前記方法。

(項目 15)

前記ペプチド分子が、47 の MadCAM への結合を阻害する、項目 12 に記載の前記方法。

(項目 16)

炎症性腸疾患を有するヒトを治療するための方法であって、項目 1 に記載の前記組成物に従う有効量のペプチド分子を前記ヒトに投与するステップを含む、前記方法。

(項目 17)

前記ペプチド分子が初期用量として投与され、その後 1 つ以上の後続用量として投与され、いかなる 2 つの用量間の最小間隔も 1 日未満の期間であり、前記用量のうちのそれぞれが有効量の前記ペプチド分子を含む、ステップを更に含む、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 18)

前記有効量のペプチド分子が、以下の a) 47 インテグリン分子上の MadCAM 結合部位の約 50 % 以上の飽和度、b) 細胞表面上の 47 インテグリン発現の約 50 % 以上の阻害、及び c) 47 分子上の MadCAM 結合部位の約 50 % 以上の飽和度、及び細胞表面上の 47 インテグリン発現の約 50 % 以上の阻害からなる群から選択されるもののうちの少なくとも 1 つを達成するために十分であり、i) 前記飽和度が 1 日 2 回以下の投薬頻度と一致する期間維持される、ii) 前記阻害が 1 日 2 回以下の投薬頻度と一致する期間維持される、または iii) 前記飽和度及び前記阻害がそれぞれ 1 日 2 回以下の投薬頻度と一致する期間維持される、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 19)

前記ペプチド分子が経口投与される、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 20)

前記ペプチド分子が非経口投与される、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 21)

前記ペプチド分子が局所投与される、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 22)

前記ペプチド分子が配列番号 39 ~ 146 からなる群から選択される、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 23)

前記炎症性腸疾患を寛解させるために十分な間隔で、前記ペプチド分子を前記ヒトに投与するためのステップを更に含む、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 24)

47 の生物学的機能に関連する病態を患うヒトを治療するための方法であって、項目 1 に記載の前記組成物に従うペプチド分子を前記ヒトに投与することを含む、前記方法。

(項目 25)

前記病態を寛解させるために十分な間隔で、前記ペプチド分子を前記ヒトに投与するためのステップを更に含む、項目 24 に記載の前記方法。

( 項目 2 6 )

前記間隔が、24時間連続、1時間に1回、4時間に1回、1日に1回、1日に2回、1日に3回、1日に4回、2日に1回、1週間に1回、隔週、及び1ヶ月に1回からなる群から選択される、項目25に記載の前記方法。

( 項目 2 7 )

項目1に記載のペプチド分子を安定化するための方法であって、前記方法が、X a a<sup>4</sup>及びX a a<sup>10</sup>を、C y s及びP e nからなる群から選択されるアミノ酸残基で置換するためのステップを含み、X a a<sup>4</sup>及びX a a<sup>10</sup>が、ジスルフィド結合を通して環化構造を形成する、前記方法。

( 項目 2 8 )

以下の式( I I )のペプチド分子、  
X a a<sup>1</sup> - X a a<sup>2</sup> - X a a<sup>3</sup> - X a a<sup>4</sup> - X a a<sup>5</sup> - X a a<sup>6</sup> - X a a<sup>7</sup> - X a a<sup>8</sup>  
- X a a<sup>9</sup> - X a a<sup>10</sup>、またはその薬学的に許容される塩を安定化するための方法であって、前記方法が、X a a<sup>1</sup>及びX a a<sup>7</sup>を、アミド結合及びジスルフィド結合からなる群から選択される結合を通して環化構造を形成することができる、適合するアミノ酸残基で置換するためのステップを含む、前記方法。

( 項目 2 9 )

前記適合するアミノ酸がC y s及びP e nからなる群から選択され、X a a<sup>1</sup>及びX a a<sup>7</sup>がジスルフィド結合を通して環化構造を形成する、項目28に記載の前記方法。

( 項目 3 0 )

X a a<sup>4</sup>がL y s、H L y s、O r n、D a p、及びD a bからなる群から選択され、かつX a a<sup>10</sup>がA s p、G l u、H G l u、- A s p、及び- G l uからなる群から選択されるときに、X a a<sup>4</sup>及びX a a<sup>10</sup>がアミド結合を通して環化される、項目28に記載の前記方法。

( 項目 3 1 )

式( I )及び式( I I )のうちの少なくとも1つに従うペプチド分子を含む、薬学的組成物。

( 項目 3 2 )

腸溶コーティングを更に含む、項目31に記載の前記組成物。

( 項目 3 3 )

前記腸溶コーティングが、対象の下部消化管内で前記薬学的組成物を保護し、放出する、項目32に記載の前記組成物。

( 項目 3 4 )

項目32に記載の前記薬学的組成物を対象に投与することを含む、前記対象において病態を治療するための方法であって、前記病態が、前記対象における47の活性を(部分的または完全に)低減することによって治療可能である、前記方法。

( 項目 3 5 )

前記対象が人間である、項目34に記載の前記方法。

( 項目 3 6 )

前記病態が前記消化管系の炎症性病態である、項目34に記載の前記方法。

( 項目 3 7 )

47の生物学的機能に関連する病態を患うヒトを治療するための方法であって、M A d C A Mを発現する組織に対する47の前記生物学的機能を(部分的または完全に)阻害するために十分な量で、式( I )のペプチド分子を前記個体に投与することを含む、前記方法。

( 項目 3 8 )

47の生物学的機能に関連する病態を患うヒトを治療するための方法であって、M A d C A Mを発現する組織に対する47の前記生物学的機能を少なくとも部分的に阻害するために十分な有効量で、式( I )のペプチド分子を前記個体に投与することを含む、前記方法。



( 項目 3 9 )

前記病態が炎症性腸疾患である、項目 3 7 に記載の前記方法。

( 項目 4 0 )

前記病態が、炎症性腸疾患 ( I B D )、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病 ( 非熱帯性スプルー )、血清反応陰性関節症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン性大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除及び回腸肛門吻合後に生じる嚢炎に関連する腸疾患、消化管癌、膵炎、インスリン依存性真性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、並びに移植片対宿主病からなる群から選択される、項目 3 7 に記載の前記方法。

( 項目 4 1 )

前記ペプチド分子が、経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、気化、噴霧、舌下、口腔、非経口、直腸、腔、及び局所からなる群から選択される投与の形態によって前記個体に投与される、項目 3 7 に記載の前記方法。

( 項目 4 2 )

式 ( I ) 及び式 ( I I ) のうちの少なくとも 1 つに従う 4 7 インテグリン拮抗薬ペプチド分子で、個体を治療するための方法であって、前記方法 4 7 インテグリン拮抗薬ペプチド分子が増大した半減期を含む、前記方法。

( 項目 4 3 )

前記増大した半減期が、インビトロまたはインビボで少なくとも 1 日である、項目 4 2 に記載の前記方法。

( 項目 4 4 )

前記増大した半減期が、インビボでの 1 日 2 回以下の投薬頻度に一致する期間に等しいかそれより大きく、前記 4 7 インテグリン拮抗薬ペプチド分子が、経口投与される薬学的調製物を含む、項目 4 2 に記載の前記方法。

( 項目 4 5 )

前記増大した半減期がインビボで約 1 2 時間 ~ 2 4 時間より大きいときに、前記 4 7 インテグリン拮抗薬ペプチド分子が、非経口投与される薬学的調製物を含む、項目 4 2 に記載の前記方法。

( 項目 4 6 )

前記増大した半減期がインビボで約 1 2 時間 ~ 2 4 時間より大きいときに、前記 4 7 インテグリン拮抗薬ペプチド分子が、局所投与される薬学的調製物を含む、項目 4 2 に記載の前記方法。

( 項目 4 7 )

配列番号 1 ~ 1 4 6 に従うペプチド分子の S I F 安定性を増大させるための方法であって、N - M e - A r g を 1 つ以上の非メチル化アルギニン残基と置換するためのステップを含む、方法。

( 項目 4 8 )

配列番号 1 ~ 1 4 6 に従うペプチド分子の S I F 安定性を増大させるための方法であって、P e n を 1 つ以上のシステイン残基と置換するためのステップを含む、方法。

( 項目 4 9 )

配列番号 1 ~ 1 4 6 に従うペプチド分子の酸化還元安定性を増大させるための方法であって、P e n を 1 つ以上のシステイン残基と置換するためのステップを含む、方法。