

【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 3 年 2 月 25 日 (2021.2.25)

【公表番号】特表 2020-505352 (P2020-505352A)

【公表日】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報 2020-007

【出願番号】特願 2019-538525 (P2019-538525)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/08	(2019.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	9/52	(2006.01)
A 6 1 K	9/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/60	(2017.01)
A 6 1 K	38/12	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	38/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
C 0 7 K	7/02	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/08	
C 1 2 N	15/09	Z N A Z
C 1 2 N	15/63	Z
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	9/52	
A 6 1 K	9/28	
A 6 1 K	47/60	

A 6 1 K 38/12
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 38/10
 A 6 1 K 38/20
 C 0 7 K 7/02
 C 0 7 K 7/08
 C 0 7 K 14/00
 C 0 7 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月15日(2021.1.15)

【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】

インターロイキン - 23受容体のペプチド阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、前記ペプチド阻害剤が、式(V)：

X0 - X1 - X2 - X3 - X4 - X5 - X6 - X7 - X8 - X9 - X10 - X11 - X12 - X13 - X14 - X15 - X16 - X17 - X18 - X19 - X20 - X21 - X22 - X23 (V) (配列番号238)

のアミノ酸配列を含み、式中、

X0が、Gly、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyrであるか、または存在せず；

X1が、Gly、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyrであるか、または存在せず；

X2が、(D)Asp、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D)Gln、(D)Asn、IsoGlu、Gly、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルフ

ア - Me Asn、アルファ - Me Tyr であるか、または存在せず；
X 3 が、(D) Arg、(D) Tyr、Gly、アルファ - Me Arg、アルファ - Me Phe、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Lys、アルファ - Me Asn、アルファ - Me Tyr、Lys (Ac)、Lys (Y 1 - Ac) であるか、または存在せず、式中、Y 1 が、アミノ酸であり；
X 4 が、Abu、Cys、(D) Cys)、アルファ - Me Cys、(D) Abu、(D) Pen、Pen、または Pen (スルホキシド) であり；
X 5 が、Cit、Glu、Gly、Lys、Asn、Pro、アルファ - Me Gln、アルファ - Me Lys、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Asn、Lys (Ac)、アルファ - Me Lys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ - Lys (Ac)、Gln、Asp、または Cys であり；
X 6 が、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ - Me Gln、アルファ - Me Lys、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Asn、アルファ - Me Thr、アルファ - Me Ser、または Val であり；
X 7 が、Trp、Trp (5 - F)、1 - Nal、2 - Nal、Phe (2 - Me)、Phe (3 - Me)、Phe (4 - Me)、Trp (7 - Aza)、または Phe (3, 4 - ジメトキシ) であり；
X 8 が、Gln、アルファ - Me - Lys、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Lys (Ac)、ベータ - ホモ Gln、Cit、Glu、Phe、Asn、Thr、Val、Aib、アルファ - Me Gln、アルファ - Me Asn、Lys (Ac)、アルファ - Me Lys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ - Lys (Ac)、1 - Nal、2 - Nal、または Trp であり；
X 9 が、Cys、(D) Cys)、アルファ - Me Cys、(D) Abu、(D) Pen、Pen、または Abu であり；
X 10 が、Phe、Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)]、Phe [4 - (2 - アセチルアミノエトキシ)]、アルファ - Me Tyr、または Phe (4 - CONH₂) であり；
X 11 が、2 - Nal、Trp、Trp (5 - F)、Trp (7 - Aza)、Phe (2 - Me)、Phe (3 - Me)、Phe (4 - Me)、Phe (3, 4 - ジメトキシ)、または 1 - Nal であり；
X 12 が、4 - アミノ - 4 - カルボキシ - テトラヒドロピラン (THP)、アルファ - Me Lys、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Arg、アルファ - Me Phe、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Lys、アルファ - Me Asn、アルファ - Me Tyr、Ala、シクロヘキシル Ala、Lys、または Aib であり；
X 13 が、Glu、Cit、Gln、Lys (Ac)、アルファ - Me Arg、アルファ - Me Glu、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Lys、アルファ - Me - Asn、アルファ - Me Lys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ - Lys (Ac)、Lys、ベグ化 Lys、b - ホモ Glu、または Lys (Y 2 - Ac) であり、式中、Y 2 が、アミノ酸であり；
X 14 が、Asn、2 - Nap、Aib、Arg、Cit、Asp、Phe、Gly、Lys、Leu、Asn、n - Leu、Gln、Ser、Tic、Trp、アルファ - Me Gln、アルファ - Me Asn、アルファ - Me Lys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ - Lys (Ac)、または Lys (Ac) であり；
X 15 が、Asn、Aib、ベータ - Ala、Cit、Gln、Asp、アルファ - Me Gln、アルファ - Me Asn、Lys (Ac)、アルファ - Me Lys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ - Lys (Ac) であるか、または存在せず；
X 16 が、Glu、Phe、Lys、Asn、Trp、Gly、Thr、Pro、(D) Arg、(D) Phe、(D) Glu、(D) Thr、(D) Leu、(D) Gln、アルファ - Me Arg、アルファ - Me Phe、アルファ - Me Leu、アルファ - Me Lys、アルファ - Me Asn、アルファ - Me Tyr、アルファ - Me Asp、Ala、

Asp、Tyr、Arg、Leu、Gln、Ser、Ile、1-Nal、2-Nal、(D)Ala、(D)Asp、(D)Tyr、(D)Arg、(D)Leu、(D)Ser、(D)Ileであるか、または存在せず；

X17が、Lys、Gly、Pro、The、Phe、Trp、Gln、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず；

X18が、Gly、Lys、Glu、Phe、Thr、Arg、Gln、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず；

X19が、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず；

X20が、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず；

X21が、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず；

X22が、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず；

X23が、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ-MeArg、アルファ-MePhe、アルファ-MeLeu、アルファ-MeLys、アルファ-MeAsn、アルファ-MeTyr、アルファ-MeAspであるか、または存在せず、

前記ペプチド阻害剤が、X4とX9との間の結合を介して環化し、前記ペプチド阻害剤が、インターロイキン-23(IL-23)のIL-23受容体への結合を阻害する、インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

前記X4とX9との間の結合が、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合である、請求項1に記載のペプチド阻害剤。

【請求項3】

X4がPenであり、X9がPenであり、前記結合がジスルフィド結合である、請求項1に記載のペプチド阻害剤。

【請求項4】

前記ペプチド阻害剤が、式(III)の構造を有する、請求項3に記載のペプチド阻害剤。

【請求項5】

前記ペプチド阻害剤が、式(IIIa)または表E1に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項3に記載のペプチド阻害剤。

【請求項6】

X 4 が A b u であり、X 9 が C y s であり、前記結合がチオエーテル結合である、請求項 1 に記載のペプチド阻害剤。

【請求項 7】

前記ペプチド阻害剤が、式 (I V) の構造を有する、請求項 6 に記載のペプチド阻害剤。

【請求項 8】

前記ペプチド阻害剤が、式 (I V a) または表 E 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載のペプチド阻害剤。

【請求項 9】

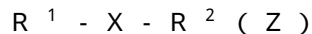
前記ペプチド阻害剤に共役した 1 つ以上の半減期延長部分および / または 1 つ以上のリンカー部分をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤。

【請求項 10】

前記半減期延長部分が、1 つ以上のリンカー部分を介して前記ペプチド阻害剤に共役している、請求項 9 に記載のペプチド阻害剤。

【請求項 11】

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z) :



の構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、式中、

R¹ が、結合、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 6 ~ C 12 アリール、C 6 ~ C 12 アリール、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 20 アルカノイルであり、かつ単独で、または上記のうちのいずれかのスペーサとしてペグ化型を含み；X が、式 (I)、式 (I I)、式 (I I I a)、式 (I V a)、式 (V)、式 (X I I) ~ (X V I I I h) のアミノ酸配列、または表 E 1、E 2、もしくは E 3 のうちのいずれかに記載されるアミノ酸配列であり；R² が、OH または NH₂ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤。

【請求項 12】

インターロイキン - 23 受容体のペプチド二量体阻害剤であって、前記ペプチド二量体阻害剤が、1 つ以上のリンカー部分を介して接続された 2 つのペプチド単量体サブユニットを含み、各ペプチド単量体サブユニットが、式 (I)、(I I)、(I I I a)、(I V a)、式 (V)、式 (X I I) ~ (X V I I I h) のアミノ酸配列もしくは構造、または表 E 1、E 2、もしくは E 3 のうちのいずれかに記載されるアミノ酸配列を含む、ペプチド二量体阻害剤。

【請求項 13】

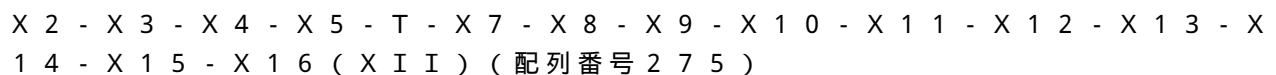
前記 1 つ以上のリンカー部分が、ジエチレングリコールリンカー、イミノ二酢酸 (I D A) リンカー、- A 1 a - イミノ二酢酸 (- A 1 a - I D A) リンカー、または P E G リンカーである、請求項 12 に記載のペプチド二量体阻害剤。

【請求項 14】

各ペプチド単量体サブユニットの N 末端が、前記リンカー部分によって接続されるか、または各ペプチド単量体サブユニットの C 末端が、前記リンカー部分によって接続される、請求項 12 または請求項 13 に記載のペプチド二量体阻害剤。

【請求項 15】

X が、式 X I I :



の配列を含むか、またはそれからなり、式中、

X 2 が、A r g、(D) A r g、G l n であるか、または存在せず；

X 3 が、(D) A r g、P h e、(D) P h e、L y s、(D) L y s、L y s (Y 1 - A c)、(D) L y s (Y 1 - A c) であるか、または存在せず、式中、Y 1 がアミノ酸であるか、または Y 1 が存在せず；

X 4 が、C y s、(D) C y s、アルファ - M e C y s、A b u、(D) P e n、P e

n、(D)Penスルホキシド、またはPenスルホキシドであり；
 X5が、Cit、Lys、Asn、Asp、Glu、Lys(Ac)、またはGlnであり；
 X7が、Trp、置換Trp、または1-Nalであり、式中、置換Trpが、ハロまたはアザTrpで置換されたTrpであり；
 X8が、Gln、Lys、Lys(Ac)、a-MeLeu、Cit、Glu、1-Nal、2-Nal、Trp、置換Trp、またはLys(Peg12)であり；
 X9が、Cys、Abu、またはPenであり；
 X10が、Phe、Phe[4-(2-アミノエトキシ)]、Phe(Cmd)、またはPhe[4-(2-アセチルアミノエトキシ)]であり；
 X11が、2-Nal、Phe(2-Me)、Phe(3-Me)、Phe(4-Me)、Phe(3,4-ジメトキシ)、または1-Nalであり；
 X12が、アルファ-MeLeu、Aib、Lys、シクロヘキシルAla、テトラヒドロピランAla、Lys(Peg12)、またはDegであり；
 X13が、Glu、b-ホモGlu、Lys、(D)Lys、Lys(Y2-Ac)、または(D)Lys(Y2-Ac)であり；式中、Y2がアミノ酸であるか、またはY2が存在せず；
 X14が、Asn、Asp、Cit、またはLys(Ac)であり；
 X15が、Asn、Lys、Lys(Ac)、Cit、Asp、Gly、Ala、b-Ala、またはSarcであり；
 X16が、アミノ酸であるか、または存在せず；
 式中、X4およびX9が、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成することが可能である、請求項11に記載のペプチド阻害剤または請求項12に記載のペプチド二量体阻害剤。

【請求項16】

Xが、式XIII：

X3 - X4 - X5 - T - Trp - X8 - X9 - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - (2-Nal) - X12 - X13 - X14 - Asn - X16(XIII)(配列番号276)に従っている、請求項15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項17】

X4およびX9が共に結合されて、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する、請求項15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項18】

Xが、式XIVaまたはXIVb：

X3 - Abu - X5 - T - Trp - X8 - X9 - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - (2-Nal) - X12 - X13 - X14 - Asn - X16(XIVa)(配列番号277)；または

X3 - Pen - X5 - T - Trp - X8 - X9 - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - (2-Nal) - X12 - X13 - X14 - Asn - X16(XIVb)(配列番号278)に従っている、請求項15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項19】

Xが、式XVa、XVb、XVc、またはXVd：

X3 - Abu - Asn - T - Trp - X8 - X9 - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - (2-Nal) - X12 - X13 - X14 - Asn - X16(XVa)(配列番号279)；

X3 - Pen - Asn - T - Trp - X8 - X9 - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - (2-Nal) - X12 - X13 - X14 - Asn - X16(XVb)(配列番号280)；

X3 - Abu - Gln - T - Trp - X8 - X9 - Phe[4-(2-アミノエトキシ)] - (2-Nal) - X12 - X13 - X14 - Asn - X16(XVc)(配列番号2

81) ; または

X3 - P e n - G l n - T - T r p - X8 - X9 - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V d) (配列番号 282) に従っている、請求項 15 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 20】

X が、式 X V I a、X V I b、X V I c、X V I d、X V I e、X V I f、X V I g、または X V I h :

X3 - A b u - A s n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I a) (配列番号 283) ;

X3 - P e n - A s n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I b) (配列番号 284) ;

X3 - A b u - G l n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I c) (配列番号 285) ;

X3 - P e n - G l n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I d) (配列番号 286) ;

X3 - A b u - A s n - T - T r p - X8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I e) (配列番号 287) ;

X3 - P e n - A s n - T - T r p - X8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I f) (配列番号 288) ;

X3 - A b u - G l n - T - T r p - X8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I g) (配列番号 289) ; または

X3 - P e n - G l n - T - T r p - X8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X12 - X13 - X14 - A s n - X16 (X V I h) (配列番号 290) に従っている、請求項 15 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 21】

X が、式 X V I I a、X V I I b、X V I I c、X V I I d、X V I I e、X V I I f、X V I I g、または X V I I h :

X3 - A b u - A s n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X13 - A s n - A s n - X16 (X V I I a) (配列番号 291) ;

X3 - P e n - A s n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X13 - A s n - A s n - X16 (X V I I b) (配列番号 292) ;

X3 - A b u - G l n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X13 - A s n - A s n - X16 (X V I I c) (配列番号 293) ;

X3 - P e n - G l n - T - T r p - X8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X13 - A s n - A s n - X16 (X V I I d) (配列番号 294) ;

X3 - A b u - A s n - T - T r p - X8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X13 - A s n - A s n - X16 (X V I I e) (配列番号 295) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I f) (配列番号 2 9 6) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I g) (配列番号 2 9 7) ; または

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I h) (配列番号 2 9 8) に従っている、請求項 1 5 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 2 2】

X が、式 X V I I I a、X V I I I b、X V I I I c、X V I I I d、X V I I I e、X V I I I f、X V I I I g、または X V I I I h :

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I a) (配列番号 2 9 9) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I b) (配列番号 3 0 0) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I c) (配列番号 3 0 1) ;

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I d) (配列番号 3 0 2) ;

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I e) (配列番号 3 0 3) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I f) (配列番号 3 0 4) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I g) (配列番号 3 0 5) ; または

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I h) (配列番号 3 0 6) に従っている、請求項 1 5 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 2 3】

X 3 が、G l n、G l u、L y s (A c)、または a - M e L e u である、請求項 1 5 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 2 4】

X 8 が、L y s (Y 1 - A c) または (D) L y s (Y 1 - A c) であり、Y 1 が、G l u、P h e、T r p、P r o、または A r g である、請求項 1 5 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 2 5】

X 1 3 が、G l u、b - ホモ G l u、L y s、(D) L y s、L y s (Y 2 - A c)、または (D) L y s (Y 2 - A c) であり、Y 2 が、アミノ酸であるか、または存在しない、請求項 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 26】

X16が、Sar、Lys、(D)Lys、Ahx、b-Ala、Gly、Arg、(D)Arg、Ile、Gln、(D)Gln、Tyr、Ser、(D)Ser、(D)Tyr、Ala、Trp、Asp、または(D)Aspである、請求項15～25のいずれか1項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 27】

abuおよびPen；abuおよびCys；PenおよびPen；またはPenおよびCysが共に結合されて、ジスルフィド結合を形成する、請求項15～26のいずれか1項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

【請求項 28】

共役した化学置換基をさらに含む、請求項1～11のいずれか1項に記載のペプチド阻害剤または請求項12～14のいずれか1項に記載のペプチド二量体阻害剤。

【請求項 29】

前記共役した化学置換基が、親油性置換基またはポリマー部分である、請求項15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体。

【請求項 30】

前記共役した化学置換基が、Ac、Palm、gammaGlu-Palm(gamaGlu-Palm)、IsoGlu-Palm、PEG2-Ac、PEG4-IsoGlu-Palm、(PEG)₅-Palm、コハク酸、グルタル酸、ピログルタル酸、安息香酸、IVA、オクタン酸、1,4ジアミノブタン、イソブチル、またはビオチンである、請求項15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体。

【請求項 31】

前記共役した化学置換基が、400Da～40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコールである、請求項15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体。

【請求項 32】

請求項1～11のいずれか1項に記載のペプチド阻害剤、または請求項12～14のいずれか1項に記載のペプチド二量体阻害剤の、一方もしくは両方のペプチド単量体サブユニット、をコードする配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 33】

請求項32に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 34】

請求項1～33のいずれか1項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤と、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 35】

腸溶コーティングをさらに含む、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記腸溶コーティングが、対象の下部消化管系内で前記医薬組成物を保護および放出する、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

対象における、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と関連した腸疾患、顕微鏡的大腸炎、膠原線維性大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法または化学療法と関連した大腸炎、白血球接着不全症1型にあるような先天性免疫の疾患と関連した大腸炎、慢性肉芽腫性疾患、糖原病1b型、ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウイスコット・オールドリッチ症候群、直腸結腸切除および回腸肛門吻合の後に起こる囊炎、胃腸癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、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、乾癬、乾癬性関節炎、または移植片対宿主病を治療するための、請求項1～32のいずれか1項に記載のペプチド阻害剤もしくはペプチド二量体阻害剤を含む組成物または請求項34～36のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記医薬組成物が、経口、非経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、蒸気、噴霧、舌下、口腔、非経口、直腸、眼内、吸入、局所、腔内、または局所投与経路によって前記対象に提供される、請求項 37 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 39】

前記医薬組成物が、前記対象に経口で提供される、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病を治療するための請求項 37 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 40】

前記医薬組成物が、前記対象に経口、局所、非経口、静脈内、皮下、腹膜、または静脈内で提供される、乾癬を治療するための請求項 37 に記載の組成物または医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0317

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0317】

上記から、本発明の特定の実施形態が例示目的で本明細書に記載されてきたが、様々な修正は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく行われ得ることが理解されるであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲による場合を除いて制限されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

インターロイキン - 23 受容体のペプチド阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、前記ペプチド阻害剤が、式 (V) :

X0 - X1 - X2 - X3 - X4 - X5 - X6 - X7 - X8 - X9 - X10 - X11 - X12 - X13 - X14 - X15 - X16 - X17 - X18 - X19 - X20 - X21 - X22 - X23 (V) (配列番号 238)

のアミノ酸配列を含み、式中、

X0 が、Gly、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ - MeArg、アルファ - MePhe、アルファ - MeLeu、アルファ - MeLys、アルファ - MeAsn、アルファ - MeTyr であるか、または存在せず ;

X1 が、Gly、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Arg、(D)Phe、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、(D)Gln、アルファ - MeArg、アルファ - MePhe、アルファ - MeLeu、アルファ - MeLys、アルファ - MeAsn、アルファ - MeTyr であるか、または存在せず ;

X2 が、(D)Asp、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2 - Na1、Thr、Leu、(D)Gln、(D)Asn、IsoGlu、Gly、Arg、Phe、Glu、Gln、Thr、(D)Glu、(D)Thr、(D)Leu、アルファ - MeArg、アルファ - MePhe、アルファ - MeLeu、アルファ - MeLys、アルファ - MeAsn、アルファ - MeTyr であるか、または存在せず ;

X3 が、(D)Arg、(D)Tyr、Gly、アルファ - MeArg、アルファ - MePhe、アルファ - MeLeu、アルファ - MeLys、アルファ - MeAsn、アルファ - MeTyr、Lys (Ac)、Lys (Y1 - Ac) であるか、または存在せず、式中、Y1 が、アミノ酸であり ;

X4 が、Abu、Cys、(D)Cys)、アルファ - MeCys、(D)Abu、(D)Pen、Pen、または Pen (スルホキシド) であり ;

X5 が、Cit、Glu、Gly、Lys、Asn、Pro、アルファ - MeGln、アルファ - MeLys、アルファ - MeLeu、アルファ - MeAsn、Lys (Ac)、アルファ - MeLys (Ac)、Dab (Ac)、Dap (Ac)、ホモ - Lys (Ac)、Gln、Asp、または Cys であり ;

X6 が、Thr、Aib、Asp、Dab、Gly、Pro、Ser、アルファ - MeG

l n、アルファ - Me L y s、アルファ - Me L e u、アルファ - Me A s n、アルファ - Me T h r、アルファ - Me S e r、または V a l であり；

X 7 が、T r p、T r p (5 - F)、1 - N a l、2 - N a l、P h e (2 - M e)、P h e (3 - M e)、P h e (4 - M e)、T r p (7 - A z a)、または P h e (3 , 4 - ジメトキシ) であり；

X 8 が、G l n、アルファ - Me - L y s、アルファ - Me L e u、アルファ - Me L y s (A c)、ベータ - ホモ G l n、C i t、G l u、P h e、A s n、T h r、V a l、A i b、アルファ - Me G l n、アルファ - Me A s n、L y s (A c)、アルファ - M e L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ - L y s (A c)、1 - N a l、2 - N a l、または T r p であり；

X 9 が、C y s、(D) C y s)、アルファ - Me C y s、(D) A b u、(D) P e n、P e n、または A b u であり；

X 1 0 が、P h e、P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)]、P h e [4 - (2 - アセチルアミノエトキシ)]、アルファ - Me T y r、または P h e (4 - C O N H ₂) であり；

X 1 1 が、2 - N a l、T r p、T r p (5 - F)、T r p (7 - A z a)、P h e (2 - M e)、P h e (3 - M e)、P h e (4 - M e)、P h e (3 , 4 - ジメトキシ)、または 1 - N a l であり；

X 1 2 が、4 - アミノ - 4 - カルボキシ - テトラヒドロピラン (T H P)、アルファ - M e L y s、アルファ - Me L e u、アルファ - Me A r g、アルファ - Me P h e、アルファ - Me L e u、アルファ - Me L y s、アルファ - Me A s n、アルファ - Me T y r、A l a、シクロヘキシル A l a、L y s、または A i b であり；

X 1 3 が、G l u、C i t、G l n、L y s (A c)、アルファ - Me A r g、アルファ - Me G l u、アルファ - Me L e u、アルファ - Me L y s、アルファ - Me - A s n、アルファ - Me L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ - L y s (A c)、L y s、ベグ化 L y s、b - ホモ G l u、または L y s (Y 2 - A c) であり、式中、Y 2 が、アミノ酸であり；

X 1 4 が、A s n、2 - N a p、A i b、A r g、C i t、A s p、P h e、G l y、L y s、L e u、A s n、n - L e u、G l n、S e r、T i c、T r p、アルファ - Me G l n、アルファ - Me A s n、アルファ - Me L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ - L y s (A c)、または L y s (A c) であり；

X 1 5 が、A s n、A i b、ベータ - A l a、C i t、G l n、A s p、アルファ - Me G l n、アルファ - Me A s n、L y s (A c)、アルファ - Me L y s (A c)、D a b (A c)、D a p (A c)、ホモ - L y s (A c) であるか、または存在せず；

X 1 6 が、G l u、P h e、L y s、A s n、T r p、G l y、T h r、P r o、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - Me A r g、アルファ - Me P h e、アルファ - Me L e u、アルファ - Me L y s、アルファ - Me A s n、アルファ - Me T y r、アルファ - Me A s p、A l a、A s p、T y r、A r g、L e u、G l n、S e r、I l e、1 - N a l、2 - N a l、(D) A l a、(D) A s p、(D) T y r、(D) A r g、(D) L e u、(D) S e r、(D) I l e であるか、または存在せず；

X 1 7 が、L y s、G l y、P r o、T h e、P h e、T r p、G l n、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - Me A r g、アルファ - Me P h e、アルファ - Me L e u、アルファ - Me L y s、アルファ - Me A s n、アルファ - Me T y r、アルファ - Me A s p であるか、または存在せず；

X 1 8 が、G l y、L y s、G l u、P h e、T h r、A r g、G l n、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - Me A r g、アルファ - Me P h e、アルファ - Me L e u、アルファ - Me L y s、アルファ - Me A s n、アルファ - Me T y r、アルファ - Me A s p であるか、または存

在せず；

X 1 9 が、A r g、P h e、G l u、G l n、T h r、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - M e A r g、アルファ - M e P h e、アルファ - M e L e u、アルファ - M e L y s、アルファ - M e A s n、アルファ - M e T y r、アルファ - M e A s p であるか、または存在せず；

X 2 0 が、A r g、P h e、G l u、G l n、T h r、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - M e A r g、アルファ - M e P h e、アルファ - M e L e u、アルファ - M e L y s、アルファ - M e A s n、アルファ - M e T y r、アルファ - M e A s p であるか、または存在せず；

X 2 1 が、A r g、P h e、G l u、G l n、T h r、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - M e A r g、アルファ - M e P h e、アルファ - M e L e u、アルファ - M e L y s、アルファ - M e A s n、アルファ - M e T y r、アルファ - M e A s p であるか、または存在せず；

X 2 2 が、A r g、P h e、G l u、G l n、T h r、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - M e A r g、アルファ - M e P h e、アルファ - M e L e u、アルファ - M e L y s、アルファ - M e A s n、アルファ - M e T y r、アルファ - M e A s p であるか、または存在せず；

X 2 3 が、A r g、P h e、G l u、G l n、T h r、(D) A r g、(D) P h e、(D) G l u、(D) T h r、(D) L e u、(D) G l n、アルファ - M e A r g、アルファ - M e P h e、アルファ - M e L e u、アルファ - M e L y s、アルファ - M e A s n、アルファ - M e T y r、アルファ - M e A s p であるか、または存在せず、

前記ペプチド阻害剤が、X 4 と X 9 との間の結合を介して環化し、前記ペプチド阻害剤が、インターロイキン - 2 3 (I L - 2 3) の I L - 2 3 受容体への結合を阻害する、インターロイキン - 2 3 受容体のペプチド阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

(項目 2)

前記 X 4 と X 9 との間の結合が、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合である、項目 1 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 3)

X 4 が P e n であり、X 9 が P e n であり、前記結合がジスルフィド結合である、項目 1 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 4)

前記ペプチド阻害剤が、式 (I I I) の構造を有する、項目 3 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 5)

前記ペプチド阻害剤が、式 (I I I a) または表 E 1 に記載されるアミノ酸配列を含む、項目 3 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 6)

X 4 が A b u であり、X 9 が C y s であり、前記結合がチオエーテル結合である、項目 1 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 7)

前記ペプチド阻害剤が、式 (I V) の構造を有する、項目 6 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 8)

前記ペプチド阻害剤が、式 (I V a) または表 E 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、項目 6 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 9)

前記ペプチド阻害剤に共役した 1 つ以上の半減期延長部分および / または 1 つ以上のリンカー部分をさらに含む、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤。

(項目 1 0)

前記半減期延長部分が、1 つ以上のリンカー部分を介して前記ペプチド阻害剤に共役し

ている、項目 9 に記載のペプチド阻害剤。

(項目 1 1)

前記ペプチド阻害剤が、式 (Z) :

$R^1 - X - R^2$ (Z)

の構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、式中、

R^1 が、結合、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 6 ~ C 12 アリール、C 6 ~ C 12 アリール、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 20 アルカノイルであり、かつ単独で、または上記のうちのいずれかのスパーサとしてペグ化型を含み；X が、式 (I)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IVa)、式 (V)、式 (XII) ~ (XVIIh) のアミノ酸配列、または表 E 1、E 2、もしくは E 3 のうちのいずれかに記載されるアミノ酸配列であり； R^2 が、OH または NH₂ である、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤

。

(項目 1 2)

インターロイキン - 23 受容体のペプチド二量体阻害剤であって、前記ペプチド二量体阻害剤が、1 つ以上のリンカー部分を介して接続された 2 つのペプチド単量体サブユニットを含み、各ペプチド単量体サブユニットが、式 (I)、(II)、(IIa)、(IVa)、式 (V)、式 (XII) ~ (XVIIh) のアミノ酸配列もしくは構造、または表 E 1、E 2、もしくは E 3 のうちのいずれかに記載されるアミノ酸配列を含む、ペプチド二量体阻害剤。

(項目 1 3)

前記 1 つ以上のリンカー部分が、ジエチレングリコールリンカー、イミノ二酢酸 (IDA) リンカー、-Ala-イミノ二酢酸 (-Ala-IDA) リンカー、またはPEG リンカーである、項目 1 2 に記載のペプチド二量体阻害剤。

(項目 1 4)

各ペプチド単量体サブユニットの N 末端が、前記リンカー部分によって接続されるか、または各ペプチド単量体サブユニットの C 末端が、前記リンカー部分によって接続される、項目 1 2 または項目 1 3 に記載のペプチド二量体阻害剤。

(項目 1 5)

X が、式 XII :

$X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - T - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16}$ (XII) (配列番号 275)

の配列を含むか、またはそれからなり、式中、

X_2 が、Arg、(D)Arg、Gln であるか、または存在せず；

X_3 が、(D)Arg、Phe、(D)Phe、Lys、(D)Lys、Lys (Y1 - Ac)、(D)Lys (Y1 - Ac) であるか、または存在せず、式中、Y1 がアミノ酸であるか、または Y1 が存在せず；

X_4 が、Cys、(D)Cys)、アルファ-MeCys、Abu、(D)Pen、Pen、(D)Pen スルホキシド、または Pen スルホキシドであり；

X_5 が、Cit、Lys、Asn、Asp、Glu、Lys (Ac)、または Gln であり；

X_7 が、Trp、置換 Trp、または 1-Nal であり、式中、置換 Trp が、ハロまたはアザ Trp で置換された Trp であり；

X_8 が、Gln、Lys、Lys (Ac)、 α -MeLeu、Cit、Glu、1-Nal、2-Nal、Trp、置換 Trp、または Lys (Peg12) であり；

X_9 が、Cys、Abu、または Pen であり；

X_{10} が、Phe、Phe [4 - (2 - アミノエトキシ)]、Phe (Cmd)、または Phe [4 - (2 - アセチルアミノエトキシ)] であり；

X_{11} が、2-Nal、Phe (2-Me)、Phe (3-Me)、Phe (4-Me)、Phe (3, 4 - ジメトキシ)、または 1-Nal であり；

X_{12} が、アルファ-MeLeu、Aib、Lys、シクロヘキシルAla、テトラヒド

ロピランAla、Lys(Peg12)、またはDegであり；

X13が、Glu、b-ホモGlu、Lys、(D)Lys、Lys(Y2-Ac)、または(D)Lys(Y2-Ac)であり；式中、Y2がアミノ酸であるか、またはY2が存在せず；

X14が、Asn、Asp、Cit、またはLys(Ac)であり；

X15が、Asn、Lys、Lys(Ac)、Cit、Asp、Gly、Ala、b-Ala、またはSarcであり；

X16が、アミノ酸であるか、または存在せず；

式中、X4およびX9が、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成することが可能である、項目11に記載のペプチド阻害剤または項目12に記載のペプチド二量体阻害剤。

(項目16)

Xが、式XIIII：

X3-X4-X5-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XIIII)(配列番号276)に従っている、項目15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目17)

X4およびX9が共に結合されて、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成する、項目15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目18)

Xが、式XIVaまたはXIVb：

X3-Abu-X5-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XIVa)(配列番号277)；または

X3-Pen-X5-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XIVb)(配列番号278)に従っている、項目15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目19)

Xが、式XVa、XVb、XVc、またはXVd：

X3-Abu-Asn-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XVa)(配列番号279)；

X3-Pen-Asn-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XVb)(配列番号280)；

X3-Abu-Gln-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XVc)(配列番号281)；または

X3-Pen-Gln-T-Trp-X8-X9-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XVd)(配列番号282)に従っている、項目15に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目20)

Xが、式XVIa、XVIb、XVIc、XVID、XVIE、XVIF、XVIG、またはXVIH：

X3-Abu-Asn-T-Trp-X8-Cys-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XVIa)(配列番号283)；

X3-Pen-Asn-T-Trp-X8-Cys-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-(2-Nal)-X12-X13-X14-Asn-X16(XVIb)(配列番号284)；

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - A s n - X 1 6 (X V I c) (配列番号 2 8 5) ;

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - A s n - X 1 6 (X V I d) (配列番号 2 8 6) ;

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - A s n - X 1 6 (X V I e) (配列番号 2 8 7) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - A s n - X 1 6 (X V I f) (配列番号 2 8 8) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - A s n - X 1 6 (X V I g) (配列番号 2 8 9) ; または

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - A s n - X 1 6 (X V I h) (配列番号 2 9 0) に従っている、項目 1 5 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤

。

(項目 2 1)

X が、式 X V I I a、X V I I b、X V I I c、X V I I d、X V I I e、X V I I f、X V I I g、または X V I I h :

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I a) (配列番号 2 9 1) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I b) (配列番号 2 9 2) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I c) (配列番号 2 9 3) ;

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I d) (配列番号 2 9 4) ;

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I e) (配列番号 2 9 5) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I f) (配列番号 2 9 6) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I g) (配列番号 2 9 7) ; または

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [T H P - A l a] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I h) (配列番号 2 9 8) に従っている、項目 1 5 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 2)

X が、式 X V I I I a、X V I I I b、X V I I I c、X V I I I d、X V I I I e、X V I I I f、X V I I I g、または X V I I I h :

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I a) (配列番号 2 9 9) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I b) (配列番号 3 0 0) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I c) (配列番号 3 0 1) ;

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - C y s - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I d) (配列番号 3 0 2) ;

X 3 - A b u - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I e) (配列番号 3 0 3) ;

X 3 - P e n - A s n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I f) (配列番号 3 0 4) ;

X 3 - A b u - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I g) (配列番号 3 0 5) ; または

X 3 - P e n - G l n - T - T r p - X 8 - P e n - P h e [4 - (2 - アミノエトキシ)] - (2 - N a l) - [a - M e L e u] - X 1 3 - A s n - A s n - X 1 6 (X V I I I h) (配列番号 3 0 6) に従っている、項目 1 5 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 3)

X 3 が、G l n、G l u、L y s (A c)、または a - M e L e u である、項目 1 5 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 4)

X 8 が、L y s (Y 1 - A c) または (D) L y s (Y 1 - A c) であり、Y 1 が、G l u、P h e、T r p、P r o、または A r g である、項目 1 5 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 5)

X 1 3 が、G l u、b - ホモ G l u、L y s、(D) L y s、L y s (Y 2 - A c)、または (D) L y s (Y 2 - A c) であり、Y 2 が、アミノ酸であるか、または存在しない、項目 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 6)

X 1 6 が、S a r、L y s、(D) L y s、A h x、b - A l a、G l y、A r g、(D) A r g、I l e、G l n、(D) G l n、T y r、S e r、(D) S e r、(D) T y r、A l a、T r p、A s p、または (D) A s p である、項目 1 5 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 7)

a b u および P e n ; a b u および C y s ; P e n および P e n ; または P e n および C y s が共に結合されて、ジスルフィド結合を形成する、項目 1 5 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 8)

共役した化学置換基をさらに含む、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤または項目 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のペプチド二量体阻害剤。

(項目 2 9)

前記共役した化学置換基が、親油性置換基またはポリマー部分である、項目 15 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体。

(項目 30)

前記共役した化学置換基が、Ac、Pal m、ガマGlu - Pal m (gammaGlu - Pal m)、イソGlu - Pal m、PEG2 - Ac、PEG4 - イソGlu - Pal m、(PEG)₅ - Pal m、コハク酸、グルタル酸、ピログルタル酸、安息香酸、IV A、オクタン酸、1,4ジアミノブタン、イソブチル、またはビオチンである、項目 15 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体。

(項目 31)

前記共役した化学置換基が、400Da ~ 40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコールである、項目 15 に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体。

(項目 32)

項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤、または項目 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のペプチド二量体阻害剤の、一方もしくは両方のペプチド単量体サブユニット、をコードする配列を含む、ポリヌクレオチド。

(項目 33)

項目 32 に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

(項目 34)

項目 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤またはペプチド二量体阻害剤と、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と、を含む、医薬組成物。

(項目 35)

腸溶コーティングをさらに含む、項目 34 に記載の医薬組成物。

(項目 36)

前記腸溶コーティングが、対象の下部消化管内で前記医薬組成物を保護および放出する、項目 35 に記載の医薬組成物。

(項目 37)

対象における、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と関連した腸疾患、顕微鏡的大腸炎、膠原線維性大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法または化学療法と関連した大腸炎、白血球接着不全症 1 型にあるような先天性免疫の疾患と関連した大腸炎、慢性肉芽腫性疾患、糖原病 1b 型、ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウィスコット・オルドリッチ症候群、直腸結腸切除および回腸肛門吻合の後に起こる嚢炎、胃腸癌、膵炎、インスリン依存性糖尿病、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、乾癬、乾癬性関節炎、または移植片対宿主病を治療するための方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載のペプチド阻害剤もしくはペプチド二量体阻害剤または項目 34 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を提供することを含む、方法。

(項目 38)

前記医薬組成物が、経口、非経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、蒸気、噴霧、舌下、口腔、非経口、直腸、眼内、吸入、局所、腔内、または局所投与経路によって前記対象に提供される、項目 37 に記載の方法。

(項目 39)

前記医薬組成物が、前記対象に経口で提供される、炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病を治療するための項目 37 に記載の方法。

(項目 40)

前記医薬組成物が、前記対象に経口、局所、非経口、静脈内、皮下、腹膜、または静脈内で提供される、乾癬を治療するための項目 37 に記載の方法。