

【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4月27日(2017.4.27)

【公表番号】特表2016-518351(P2016-518351A)

【公表日】平成28年6月23日(2016.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-038

【出願番号】特願2016-506352(P2016-506352)

【国際特許分類】

C 0 7 K	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/28	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(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	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	7/00	Z N A
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	9/28	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	15/00	
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	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	29/00	

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月22日(2017.3.22)

【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】

式(Ⅰ)

Xaa<sup>1</sup> - Xaa<sup>2</sup> - Xaa<sup>3</sup> - Xaa<sup>4</sup> - Xaa<sup>5</sup> - Xaa<sup>6</sup> - Xaa<sup>7</sup> - Xaa<sup>8</sup> - Xaa<sup>9</sup> - Xaa<sup>10</sup> - Xaa<sup>11</sup> - Xaa<sup>12</sup> - Xaa<sup>13</sup> - Xaa<sup>14</sup>、の2個のペプチド単量体サブユニットを含むペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩であって、式中、

Xaa<sup>1</sup>は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>2</sup>は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>3</sup>は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、Ser、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>4</sup>は、Cys、Asp、Glu、Lys、Pen、HGl<sub>u</sub>、HLys、Orn、Dap、Dab、Asp、Glu、HGl<sub>u</sub>、HLys、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>5</sup>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、Phe(4-NH<sub>2</sub>)、Cit、Cav、Dap、Dab、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>6</sup>は、Ser、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Thr、Trp、Tyr、Met、好適なアイソスター置換、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>7</sup>は、Asp、および好適なアイソスター置換からなる群から選択され；

Xaa<sup>8</sup>は、Thr、Gln、Ser、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Val、Tyr、Trp、Leu、Met、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>9</sup>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、HCh<sub>a</sub>、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>10</sup>は、Cys、Asp、Lys、Glu、Pen、HAsp、HGl<sub>u</sub>、HLys、Orn、Dap、Dab、HLys、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>11</sup>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-ジPhe、-HTrp、F(4-CF<sub>3</sub>)、O-Me-Tyr、4-Me-Phe、芳香環置換Phe、芳香環置換Trp、芳香環置換His、ヘテロ芳香族アミノ酸、N-Me-Lys、N-Me-Lys(Ac)、4-Me-Phe、対応するDアミノ酸；好適なアイソスター；および好適なリンカー部分からなる群から選択され、

Xaa<sup>12</sup>は、非存在、Glu、Lys、Gln、Pro、Gly、His、Ala

、 I l e 、 P h e 、 A r g 、 L e u 、 V a l 、 T y r 、 T r p 、 M e t 、 G l a 、 S e r 、 A s n 、 A s p 、 D a p 、 D a b 、 O r n 、 D - O r n 、 D - D a p 、 D - D a b 、 - H G l u 、 2 - N a l 、 1 - N a l 、 B i p 、 - H P h e 、 G l u 、 好適なアイソスター、好適なリンカー部分、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；  
 X a a <sup>1 3</sup> は、非存在、G l n 、 P r o 、 G l y 、 H i s 、 A l a 、 I l e 、 P h e 、 L y s 、 A r g 、 L e u 、 V a l 、 T y r 、 T r p 、 M e t 、 G l u 、 G l a 、 S e r 、 A s n 、 D a p 、 D a b 、 O r n 、 D - O r n 、 N - M e - O r n 、 N - M e - D a p 、 N - M e - D a b 、 N - M e - L y s 、 D - D a p 、 D - D a b 、 D - L y s 、 N - M e - D - L y s 、 好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；ならびに、

X a a <sup>1 4</sup> は、非存在、天然アミノ酸、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され、

式中、前記ペプチド二量体化合物はさらに、X a a <sup>4</sup> およびX a a <sup>1 0</sup> 間のジスルフィド結合ならびにラクタム結合の少なくとも1つを含み、

前記2個のペプチド単量体サブユニットは、好適なリンカー部分によって結合されており、場合により、前記各単量体サブユニットのN末端が前記好適なリンカー部分によって結合されてN末端二量体化合物とされているか、または、場合により、前記各単量体サブユニットのC末端が前記好適なリンカー部分によって結合されてC末端二量体化合物とされている、ペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

#### 【請求項2】

前記好適なリンカー部分が、ジグリコール酸（D I G ）、D I G - O H 、P E G 1 3 、P E G 2 5 、P E G 1 K 、P E G 2 K 、P E G 3 . 4 K 、P E G 4 K 、P E G 5 K 、-A l a - イミノ二酢酸（I D A ）、I D A - P a l m 、I D A - B o c 、I D A - イソ吉草酸、トリアジン、トリアジン - B o c 、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、シクロプロピル酢酸、4 - フルオロ安息香酸、4 - フルオロフェニル酢酸、3 - フェニルプロピオン酸、コハク酸、ビオチン、グルタル酸、アゼライン酸、ピメリン酸、ドデカン二酸、好適な脂肪族化合物、好適な芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、およびおよそ4 0 0 D a ~ およそ4 0 , 0 0 0 D a の分子量を持つポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項1に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

#### 【請求項3】

( i ) X a a <sup>3</sup> 、X a a <sup>5</sup> 、X a a <sup>7</sup> - X a a <sup>9</sup> 、およびX a a <sup>1 1</sup> - X a a <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( )メチル化；

( i i ) X a a <sup>1</sup> - X a a <sup>3</sup> およびX a a <sup>1 1</sup> - X a a <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であって、場合により、前記アシル化は、前記ペプチド二量体化合物のN末端におけるものである、アシル化；および/または

( i i i ) C末端アミドまたはO H ；  
 を含む、請求項1または2に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

#### 【請求項4】

( i ) X a a <sup>4</sup> が、A s p 、H A s p 、G l u 、H G l u 、およびH L y s からなる群から選択され、X a a <sup>1 0</sup> が、L y s 、D a p 、D a b 、H L y s 、O r n 、およびH G l u からなる群から選択されるか、または

( i i ) X a a <sup>1 0</sup> が、A s p 、H A s p 、G l u 、H G l u 、およびH L y s からなる群から選択され、X a a <sup>4</sup> が、L y s 、D a p 、D a b 、H L y s 、O r n 、およびH G l u からなる群から選択され、

ここで、X a a <sup>4</sup> およびX a a <sup>1 0</sup> はラクタム結合を通じて環化されている、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

#### 【請求項5】

X a a <sup>4</sup> およびX a a <sup>1 0</sup> が、C y s およびP e n からなる群から選択され、X a a <sup>4</sup>

および  $X_{aa}^{1\ 0}$  がジスルフィド結合を通じて環化されており、場合により、 $X_{aa}^{4\ 0}$  または  $X_{aa}^{1\ 0}$  は Pen である、請求項 1 ~ 3 のいずれか1項に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 6】

$X_{aa}^{4\ 0}$  および  $X_{aa}^{1\ 0}$  の両方が Pen である、請求項 5 に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 7】

前記ペプチド二量体が、配列番号 39 ~ 146 のいずれかで表されるアミノ酸配列を有するペプチド単量体サブユニットを含む、請求項 1 に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 8】

リンカー部分と、配列番号 3 ~ 146 のいずれかで、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それが含む 2 個のペプチド単量体サブユニットとを含むペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩であって、場合により、前記リンカー部分は、ジグリコール酸 (DIG)、DIG-OH、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、-Ala-イミノ二酢酸 (IDA)、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-イソ吉草酸、トリアジン、トリアジン-Boc、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、シクロプロピル酢酸、4-フルオロ安息香酸、4-フルオロフェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、コハク酸、ビオチン、グルタル酸、アゼライン酸、ピメリシン酸、ドデカン二酸、好適な脂肪族化合物、好適な芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、およびおよそ 400Da ~ オよそ 40,000Da の分子量を持つポリエチレングリコールからなる群から選択される、ペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 9】

(i) 前記各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結合されているか；または

(ii) 前記各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結合されている、請求項 8 に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 10】

(i)  $X_{aa}^{4\ 0}$  および  $X_{aa}^{1\ 0}$  間のジスルフィド結合；

(ii)  $X_{aa}^{3\ 0}$ 、 $X_{aa}^{5\ 0}$ 、 $X_{aa}^{7\ 0}$  -  $X_{aa}^{9\ 0}$ 、および  $X_{aa}^{1\ 1\ 0}$  -  $X_{aa}^{1\ 3\ 0}$  からなる群から選択される 1 つ以上の位置における N ( ) メチル化；

(iii)  $X_{aa}^{1\ 1\ 0}$  -  $X_{aa}^{3\ 0}$  および  $X_{aa}^{1\ 1\ 0}$  -  $X_{aa}^{1\ 4\ 0}$  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；および / または

(iv) C 末端アミドまたは OH；

を含む、請求項 8 または 9 に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩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 12】

4 ~ 7 の生物学的機能と関連する状態に罹った対象の治療における使用のため、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩を含む組成物、または請求項 11 に記載の医薬組成物であって、前記治療は、前記被験体に有効量の前記組成物または前記医薬組成物を投与することを含み、

前記状態は、場合により、炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎、Crohn 病、セリック病 (非熱帯性スループ)、血清反応陰性関節症に関連する腸疾患、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン形成大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除およ

び回腸肛門吻合の後に生じる囊炎、胃腸がん、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ならびに移植片対宿主病からなる群から選択され、前記 IBD は、場合により、潰瘍性大腸炎または Crohn 病である、組成物または医薬組成物。

【請求項 1 3】

( i ) 前記ペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩が 4 7 の MAd CAMへの結合を阻害する；および／または

( ii ) 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、くも膜下腔内、吸入、蒸発、噴霧、舌下、バッカル、非経口、直腸、腔内、および局所から選択される投与形態によって、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、請求項 1 2 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記対象がヒトである、請求項 1 2 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 に基づくペプチド二量体化合物またはその薬剤的に許容可能な塩を安定化する方法であって、前記方法は、Xaa<sup>4</sup> および Xaa<sup>10</sup> を Cys および Pen からなる群から選択されるアミノ酸残基と置換するステップを含み、Xaa<sup>4</sup> および Xaa<sup>10</sup> はジスルフィド結合を通じ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】0158

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0158】

本発明は、本明細書および以下に特許請求されるようなその構造、方法、またはその他必須の特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で実施することができる。記載される実施形態は全ての点において例証としてのみ考慮されるものであって、制限的なものではない。本発明の範囲は、したがって、先の記述によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示される。本特許請求の範囲と等しい意味および範囲にある全ての変更は、それらの範囲内に包含される。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 ( I )

Xaa<sup>1</sup> - Xaa<sup>2</sup> - Xaa<sup>3</sup> - Xaa<sup>4</sup> - Xaa<sup>5</sup> - Xaa<sup>6</sup> - Xaa<sup>7</sup> - Xaa<sup>8</sup> - Xaa<sup>9</sup> - Xaa<sup>10</sup> - Xaa<sup>11</sup> - Xaa<sup>12</sup> - Xaa<sup>13</sup> - Xaa<sup>14</sup>、またはその薬剤的に許容可能な塩の 2 個のペプチド単量体サブユニットを含むペプチド二量体化合物であって、式中、

Xaa<sup>1</sup> は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適なアイソスター、および対応する D アミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>2</sup> は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Ser、Met、Thr、好適なアイソスター、および対応する D アミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>3</sup> は、非存在、Gln、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、Ser、好適なアイソスター、および対応する D アミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>4</sup>は、Cys、Asp、Glu、Lys、Pen、HGl u、HLys、Orn、Dap、Dab、Asp、Glu、HGl u、HLys、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>5</sup>は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、hArg、4-Guan、Phe(4-NH<sub>2</sub>)、Cit、Cav、Dap、Dab、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>6</sup>は、Ser、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Thr、Trp、Tyr、Met、好適なアイソスター置換、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>7</sup>は、Asp、および好適なアイソスター置換からなる群から選択され；

Xaa<sup>8</sup>は、Thr、Gln、Ser、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Leu、Met、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>9</sup>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、HCh a、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>10</sup>は、Cys、Asp、Lys、Glu、Pen、HAsp、HGl u、HLys、Orn、Dap、Dab、HLys、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>11</sup>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-ジPhe、-HTrp、F(4-CF<sub>3</sub>)、O-Me-Tyr、4-Me-Phe、芳香環置換Phe、芳香環置換Trp、芳香環置換His、ヘテロ芳香族アミノ酸、N-Me-Lys、N-Me-Lys(Ac)、4-Me-Phe、対応するDアミノ酸；好適なアイソスター；および好適なリンカー部分からなる群から選択され、

Xaa<sup>12</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、-HGl u、2-Nal、1-Nal、Bip、-HPhe、Glu、好適なアイソスター、好適なリンカー部分、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；

Xaa<sup>13</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、D-Dap、D-Dab、非存在、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され；ならびに、

Xaa<sup>14</sup>は、非存在、天然アミノ酸、好適なアイソスター、および対応するDアミノ酸からなる群から選択され、

式中、前記ペプチド二量体化合物はさらに、Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>間のジスルフィド結合ならびにラクタム結合の少なくとも1つを含む、ペプチド二量体化合物。

(項目2)

DIG、DIG-OH、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-イソ吉草酸、トリアジン、トリアジン-Boc、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、シクロプロピル酢酸、4-フルオオロ安息香酸(fluorobenzoic acid)、4-フルオロフェニル酢酸、3-フェニルプロ

ピオン酸、コハク酸、ビオチン、グルタル酸、アゼライン酸、ピメリン酸、ドデカン二酸、好適な脂肪族化合物、好適な芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、およびおよそ400Da～およそ40,000Daの分子量を持つポリエチレングリコールからなる群から選択される好適なリンカー部分をさらに含む、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目3)

前記各单量体サブユニットのN末端を好適なリンカー部分によって結合してN末端二量体化合物を得る、項目2に記載のペプチド二量体化合物。

(項目4)

前記各单量体サブユニットのC末端を好適なリンカー部分によって結合してC末端二量体化合物を得る、項目2に記載のペプチド二量体化合物。

(項目5)

Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>間のジスルフィド結合をさらに含む、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目6)

Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>間のラクタム結合をさらに含む、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目7)

Xaa<sup>3</sup>、Xaa<sup>5</sup>、Xaa<sup>7</sup>-Xaa<sup>9</sup>、およびXaa<sup>11</sup>-Xaa<sup>13</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( )メチル化をさらに含む、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目8)

Xaa<sup>1</sup>-Xaa<sup>3</sup>およびXaa<sup>11</sup>-Xaa<sup>14</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をさらに含む、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目9)

Xaa<sup>10</sup>が、Asp、HAsp、Glu、およびHGl、Hlysからなる群から選択される場合、Xaa<sup>4</sup>が、Lys、Dap、Dab、Hlys、Orn、およびHGlからなる群から選択され、Xaa<sup>10</sup>が、Lys、Dap、Dab、Hlys、Orn、およびHGlからなる群から選択される場合、Xaa<sup>4</sup>が、Asp、HAsp、Glu、HGl、およびHlysからなる群から選択される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目10)

Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>間のラクタム結合をさらに含む、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目11)

Xaa<sup>4</sup>が、Asp、HAsp、Glu、HGl、およびHlysからなる群から選択される場合、ならびにXaa<sup>10</sup>が、Lys、Dap、Dab、Hlys、Orn、およびHGlからなる群から選択される場合、Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>がアミド結合を通じて環化される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目12)

患者における炎症性腸疾患を治療する方法であって、前記患者へ有効量の項目1に記載のペプチド二量体化合物を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からなる群から選択される、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記炎症性腸疾患がCrohn病である、項目12に記載の方法。

(項目15)

前記ペプチド二量体化合物が47のMAdCAMへの結合を阻害する、項目12に記載の方法。

(項目16)

炎症性腸疾患に罹患しているヒトを治療する方法であって、前記ヒトへ項目1に記載の

組成物に基づく有効量のペプチド二量体を投与するステップを含む、方法。

(項目17)

前記ペプチド二量体が、初回投与として投与され、続いて1回以上の後続投与をされ、かつあらゆる2回の投与間の最小間隔が1日未満であるステップ、ならびに前記投与の各々が有効量の前記ペプチド二量体を含むステップをさらに含む、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記有効量のペプチド二量体が、a) 4-7インテグリン分子におけるMAdCAM結合部位の約50%以上の飽和；b)細胞表面における4-7インテグリン発現の約50%以上の阻害；ならびにc) 4-7分子におけるMAdCAM結合部位の約50%以上の飽和、および前記細胞における4-7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うち少なくとも1つを達成するのに十分であって、i)前記飽和が1日に2回以下の投与頻度と一致する期間、維持され；ii)前記阻害が1日に2回以下の投与頻度と一致する期間、維持され；またはiii)前記飽和および前記阻害が、1日に2回以下の投与頻度と一致する期間、各々維持される、項目16に記載の方法。

(項目19)

前記ペプチド二量体が経口的に投与される、項目16に記載の方法。

(項目20)

前記ペプチド二量体が非経口的に投与される、項目16に記載の方法。

(項目21)

前記ペプチド二量体が局所的に投与される、項目16に記載の方法。

(項目22)

前記ペプチド二量体が、配列番号39～146からなる群から選択される2つの単量体サブユニットを含む、項目16に記載の方法。

(項目23)

前記ペプチド二量体を前記ヒトへ前記炎症性腸疾患を寛解させるのに十分な間隔で投与するステップをさらに含む、項目16に記載の方法。

(項目24)

4-7の生物学的機能と関連する状態に罹ったヒトを治療する方法であって、前記方法は前記ヒトへ項目1に記載の組成物に基づくペプチド二量体を投与することを含む、方法。

(項目25)

前記ペプチド二量体を前記ヒトへ前記状態を寛解するのに十分な間隔で投与するステップをさらに含む、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記間隔が、24時間、1時間毎、4時間毎、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日、毎週、隔週、および毎月からなる群から選択される、項目25に記載の方法。

(項目27)

項目1に基づくペプチド二量体化合物を安定化する方法であって、前記方法は、CysおよびPenからなる群から選択されるXaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>をアミノ酸残基と置換するステップを含み、Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>はジスルフィド結合を通じて環化構造を形成する、方法。

(項目28)

式(I)

Xaa<sup>1</sup>-Xaa<sup>2</sup>-Xaa<sup>3</sup>-Xaa<sup>4</sup>-Xaa<sup>5</sup>-Xaa<sup>6</sup>-Xaa<sup>7</sup>-Xaa<sup>8</sup>-Xaa<sup>9</sup>-Xaa<sup>10</sup>のペプチド二量体化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を安定化する方法であって、式中、前記方法は、少なくとも1つのジスルフィド結合またはラクタム結合を通じて環化構造を形成することができるXaa<sup>1</sup>およびXaa<sup>7</sup>を適合性のアミノ酸残基と置換するステップを含む、方法。

(項目29)

前記適合性アミノ酸がCysおよびPenからなる群から選択され、Xaa<sup>1</sup>およびXaa<sup>7</sup>を適合性のアミノ酸残基と置換するステップを含む、方法。

a a <sup>7</sup> がジスルフィド結合を通じて環化構造を形成する、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

X a a <sup>4</sup> が、L y s、H L y s、O r n、D a p、およびD a b からなる群から選択される場合、ならびにX a a <sup>1 0</sup> が、A s p、G l u、H G l u、- A s p、および-G l u からなる群から選択される場合、X a a <sup>4</sup> およびX a a <sup>1 0</sup> がラクタム結合を通じて環化される、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

式 (I) および式 (II) の少なくとも 1 つに基づくペプチド二量体化合物を含む、医薬組成物。

(項目 32)

腸溶コーティングをさらに含む、項目 31 に記載の組成物。

(項目 33)

前記腸溶コーティングが前記医薬組成物を対象の下部胃腸管系内にて保護し、放出する、項目 32 に記載の組成物。

(項目 34)

項目 32 に記載の医薬組成物を前記対象へ投与することを含む、対象における状態を治療する方法であって、前記状態が前記対象において 4 7 の活性を (部分的にまたは完全に) 減少させることで治療可能である、方法。

(項目 35)

前記対象がヒトである、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

前記状態が前記胃腸管系の炎症状態である、項目 34 に記載の方法。

(項目 37)

4 7 の生物学的機能と関連する状態に罹ったヒトを治療する方法であって、M A d C A M を発現する組織に対する 4 7 の前記生物学的機能を (部分的にまたは完全に) 阻害するのに十分な量で式 (I) のペプチド二量体を個体へ投与することを含む、方法。

(項目 38)

4 7 の生物学的機能と関連する状態に罹ったヒトを治療する方法であって、M A d C A M を発現する組織に対する 4 7 の生物学的機能を少なくとも部分的に阻害するのに十分な有効量で式 (I) のペプチド二量体を前記個体へ投与することを含む、方法。

(項目 39)

前記状態が炎症性腸疾患である、項目 37 に記載の方法。

(項目 40)

前記状態が、炎症性腸疾患 (I B D)、潰瘍性大腸炎、C r o h n 病、セリアック病 (非熱帯性スプレー)、血清反応陰性関節症に関連する腸疾患、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン形成大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法または化学療法に関連する大腸炎、白血球粘着不全 - 1 でみられるような自然免疫の障害に関連する大腸炎、慢性肉芽腫症、糖原病 1 b 型、H e r m a n s k y - P u d l a k 症候群、C h e d i a k - H i g a s h i 症候群、およびW i s k o t t - A l d r i c h 症候群、直腸結腸切除および回腸肛門吻合の後に生じる囊炎、胃腸がん、脾炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ならびに移植片対宿主病からなる群から選択される、項目 37 に記載の方法。

(項目 41)

前記ペプチド二量体が、経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、くも膜下腔内、吸入、蒸発、噴霧、舌下、バッカル、非経口、直腸、腔内、および局所からなる群から選択される投与形態によって前記個体へ投与される、項目 37 に記載の方法。

(項目 42)

式 (I) および式 (II) の少なくとも 1 つに基づく 4 7 インテグリン拮抗物質二量体分子によって個人を治療する方法であって、前記 4 7 インテグリン拮抗物質二量体分子は半減期の増加を含む、方法。

(項目43)

前記半減期の増加がインピトロまたはインピボにおいて少なくとも1日である、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記半減期の増加が1日2回のインピボ投与と同じぐらいの頻度と一致する期間以上である場合、前記47インテグリン拮抗物質二量体分子が経口投与される医薬品を含む、項目42に記載の方法。

(項目45)

前記半減期の増加がインピボでおよそ12時間～24時間以上である場合、前記47インテグリン拮抗物質二量体分子が非経口投与される医薬品を含む、項目42に記載の方法。

(項目46)

前記半減期の増加がインピボでおよそ12時間～24時間以上である場合、前記47インテグリン拮抗物質二量体分子が局所投与される医薬品を含む、項目42に記載の方法。

(項目47)

N-Me-Argを1つ以上の非メチル化アルギニン残基に対して置換するステップを含む、配列番号1～146に基づくペプチド二量体分子のSIF安定性を増加させる方法。

(項目48)

Penを1つ以上のシステイン残基に対して置換するステップを含む、配列番号1～146に基づくペプチド二量体分子のSIF安定性を増加させる方法。

(項目49)

Penを1つ以上のシステイン残基に対して置換するステップを含む、配列番号1～146に基づくペプチド二量体分子の酸化還元安定性を増加させる方法。

(項目50)

C末端またはN末端二量体形成を通じて二量体分子を形成することを含む、配列番号1～146に基づくa4b7に対するペプチド分子の強度を増加させる方法。