

【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28年12月1日(2016.12.1)

【公表番号】特表2015-533833(P2015-533833A)  
 【公表日】平成27年11月26日(2015.11.26)  
 【年通号数】公開・登録公報2015-074  
 【出願番号】特願2015-536909(P2015-536909)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 14/705 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/28 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/72 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (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 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/705 Z N A  
 A 6 1 K 37/02  
 A 6 1 K 9/28  
 A 6 1 K 9/72  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 3/10  
 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 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月7日(2016.10.7)

【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)  $X a a^1 - X a a^2 - X a a^3 - X a a^4 - X a a^5 - X a a^6 - X a a^7 -$   
 $X a a^8 - X a a^9 - X a a^{10} - X a a^{11} - X a a^{12} - X a a^{13} - X a a^{14} -$   
 $X a a^{15}$ 、(I)の2つのペプチドモノマーサブユニットを含むペプチド二量体化合物  
 またはこれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

Xaa<sup>1</sup> は、適切なリンカー部分、不在、水素、Ac、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、適切な同配体、対応するD-アミノ酸および適切なリンカー部分からなる群より選択され；

Xaa<sup>2</sup> は、Ac-、NH<sub>2</sub>、適切なリンカー部分、不在、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、適切な同配体、適切なリンカー部分および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>3</sup> は、Ac-、NH<sub>2</sub>、適切なリンカー部分、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、適切な同配体、適切なリンカー部分および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>4</sup> は、Cys、Pen、Asp、Glu、hGlu、Lys、ホモ-Lys、Orn、Dap、Dab、適切な同配体および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>5</sup> は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、ホモ-Arg、Dap、Dab、N-Me-Arg、Arg-(Me)sym、Arg-(me)asym、4-Guan、Cit、Cav、適切な同配体および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>6</sup> は、Ser、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、適切な同配体代替物および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>7</sup> は、Asp、N-Me-Asp、Aspに対する適切な同配体代替物および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>8</sup> は、Thr、Gln、Ser、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Val、Tyr、Trp、Met、N-メチルアミノ酸；適切な同配体および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>9</sup> は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Leu、Asn、Glu、Val、ホモ-Leu、n-ブチルAla、n-ペンチルAla、n-ヘキシルAla、N-Me-Leu、適切な同配体および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>10</sup> は、Cys、Asp、Pen、Lys、ホモ-Lys、Orn、Glu、Dap、Dab、適切な同配体および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>11</sup> は、Gly、Gln、Asn、Asp、Ala、Ile、Leu、Val、Met、Thr、Lys、Trp、Tyr、CONH<sub>2</sub>、His、Glu、Ser、Arg、Pro、Phe、Sar、1Nal、2Nal、hPhe、Phe(4-F)、O-Me-Tyr、ジヒドロ-Trp、Dap、Dab、Dab(Ac)、Orn、D-Orn、N-Me-Orn、N-Me-Dap、D-Dap、D-Dab、Bip、Ala(3,3ジフェニル)、ピフェニル-Ala、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；適切な同配体；および適切なリンカー部分からなる群より選択され；

Xaa<sup>12</sup> は、Glu、アミド、Lys、COOH、CONH<sub>2</sub>、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Gla、Ser、Asn、Dap、Dab、Orn、D-Orn、N-Me-Orn、N-Me-Dap、N-Me-Dab、N-Me-Lys、D-Dap、D-Dab、適切な同配体、適切なリンカー部分および対応するD-アミノ酸からなる群より選択され；

X a a<sup>1 3</sup> は、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、C O O H、C O N H<sub>2</sub>、N H<sub>2</sub>、不在、適切なリンカー部分、適切な同配体および対応する D - アミノ酸からなる群より選択され；

X a a<sup>1 4</sup> は、天然アミノ酸、不在、C O O H、C O N H<sub>2</sub>、N H<sub>2</sub>、適切な同配体、適切なリンカー、対応する D - アミノ酸および N - メチルアミノ酸からなる群より選択され；ならびに

X a a<sup>1 5</sup> は、適切なリンカーおよび不在からなる群より選択される、ペプチド二量体化合物またはこれらの薬学的に許容される塩。

**【請求項 2】**

X a a<sup>1</sup> が不在の場合、X a a<sup>2</sup> が A c、N H<sub>2</sub> および適切なリンカーからなる群より選択される、請求項 1 に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 3】**

X a a<sup>1</sup> および X a a<sup>2</sup> が不在の場合、X a a<sup>3</sup> が A c、N H<sub>2</sub> および適切なリンカーからなる群より選択される、請求項 1 に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 4】**

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

( i i ) X a a<sup>1 0</sup> が A s p、G l u、および h G l u からなる群より選択され、X a a<sup>4</sup> が、L y s、ホモ - L y s、O r n、D a p および D a b からなる群より選択され、X a a<sup>4</sup> および X a a<sup>1 0</sup> がアミド結合により環化される、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。

**【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 からなる群より選択され、X a a<sup>4</sup> および X a a<sup>1 0</sup> が、ジスルフィド結合により環化される、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。

**【請求項 6】**

X a a<sup>4</sup> または X a a<sup>1 0</sup> が P e n である、請求項 5 に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 7】**

X a a<sup>4</sup> および X a a<sup>1 0</sup> の両方が P e n である、請求項 5 または請求項 6 に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 8】**

X a a<sup>5</sup> が N - M e - A r g である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 9】**

X a a<sup>1</sup> が不在であり、X a a<sup>2</sup> が不在であり、X a a<sup>3</sup> が A c - または N H<sub>2</sub> であり、X a a<sup>6</sup> が S e r であり、X a a<sup>7</sup> が A s p であり、X a a<sup>8</sup> が T h r であり、X a a<sup>9</sup> が L e u である、請求項 1 および 3 ~ 8 のいずれかに記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 10】**

X a a<sup>1 1</sup> が T r p であり、X a a<sup>1 2</sup> が D - L y であり、X a a<sup>1 3</sup> は不在またはリンカー部分であって、ここで、該リンカー部分は D I G であり、X a a<sup>1 4</sup> は不在であり、X a a<sup>1 5</sup> は不在である、請求項 9 に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項 11】**

配列番号 6 または配列番号 14 に示されるアミノ酸配列を含むペプチドモノマーサブユニット。

**【請求項 12】**

配列：P e n - ( N - M e - A r g ) - S e r - A s p - T h r - L e u - P e n - X

aa - XaaまたはPen - (N - Me - Arg) - Ser - Asp - Thr - Leu - Pen - Xaa - Xaa - Xaaを含む、請求項11に記載のペプチドモノマーサブユニット。

**【請求項13】**

リンカー部分と、請求項11または請求項12に記載の2つのペプチドモノマーサブユニットとを含むペプチド二量体化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩。

**【請求項14】**

前記リンカー部分が、ジグルコン酸(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、グルタル酸、アゼライン酸、ピメリン酸、ドデカンジオン酸、脂肪族アミノ酸、芳香族アミノ酸、ヘテロ芳香族アミノ酸およびおよそ400Daからおよそ40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項1~10および13のいずれか1項に記載のペプチド二量体化合物。

**【請求項15】**

請求項1~10、13または14のいずれか1項に記載のペプチド二量体化合物を含む医薬組成物。

**【請求項16】**

腸溶コーティングを含む、請求項15に記載の医薬組成物。

**【請求項17】**

前記腸溶コーティングが、被験体の下部胃腸系で前記医薬組成物を保護および放出する、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項18】**

47の生物学的機能に関連する状態を患う被験体を処置するための医薬組成物であって、有効量の請求項1~10、13または14に記載のペプチド二量体化合物または請求項15~17のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、医薬組成物。

**【請求項19】**

前記状態が、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に伴う腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除術および回腸肛門吻合術後にもたらされる回腸嚢炎、胃腸癌、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、ぜんそくおよび移植片対宿主病からなる群より選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

**【請求項20】**

前記状態がIBDである、請求項19に記載の医薬組成物。

**【請求項21】**

前記IBDが、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項20に記載の医薬組成物。

**【請求項22】**

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、請求項18~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項23】**

前記ペプチド二量体化合物が、初期用量として投与され、次いで1以上の後続用量として投与され、任意の2回の用量の間の最低間隔が1日未満の期間であり、前記用量の各々が有効量の前記ペプチド二量体化合物を含むことを特徴とする、請求項18~22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項24】**

前記ペプチド二量体化合物が、非経口、経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、蒸気療法、噴霧療法、舌下、口腔内、非経口、直腸、膣および局所から選択

される投与形態により投与されることを特徴とする、請求項 18 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記ペプチド二量体化合物が経口投与されることを特徴とする、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記ペプチド二量体化合物が局所投与されることを特徴とする、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記ペプチド二量体化合物が、配列番号 39 - 136 のいずれかにおいて示されるアミノ酸配列を有するペプチドモノマーサブユニットを含む、請求項 18 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 1 に記載のペプチド二量体化合物を安定化させるための方法であって、 $Xaa^4$  および  $Xaa^{10}$  を、Cys および Pen からなる群より選択されるアミノ酸残基で置換するステップを含み、ここで  $Xaa^4$  および  $Xaa^{10}$  が、ジスルフィド結合により環化構造を形成する、方法。

【請求項 29】

前記被験体がヒトである、請求項 18 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明の上記および他の特徴および利点を得られる様式が容易に理解されるために、上で簡単に記載した本発明のより具体的説明を、添付の図面に例示したこれらの特定の実施形態を参照することによって表すものである。これらの図面は、本発明の典型的実施形態だけを表すものであり、したがってその範囲を限定するものと見なされるべきではなく、本発明は、添付の図面の使用により、さらに特定され、詳細に記載および説明されることを理解されたい。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I)  $Xaa^1 - Xaa^2 - Xaa^3 - Xaa^4 - Xaa^5 - Xaa^6 - Xaa^7 - Xaa^8 - Xaa^9 - Xaa^{10} - Xaa^{11} - Xaa^{12} - Xaa^{13} - Xaa^{14} - Xaa^{15}$ 、(I) の 2 つのペプチドモノマーサブユニットを含むペプチド二量体化合物またはこれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

$Xaa^1$  は、適切なリンカー部分、不在、水素、Ac-、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、適切な同配体、対応する D-アミノ酸および適切なリンカー部分からなる群より選択され；

$Xaa^2$  は、Ac-、 $NH_2$ 、適切なリンカー部分、不在、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、適切な同配体、適切なリンカー部分および対応する D-アミノ酸からなる群より選択され；

$Xaa^3$  は、Ac-、 $NH_2$ 、適切なリンカー部分、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tyr、Trp、Met、Thr、適切な同配体、適切なリンカー部分およ

び対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>4</sup>は、Cys、Pen、Asp、Glu、hGlu、Lys、ホモ - Lys、Orn、Dap、Dab、適切な同配体および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>5</sup>は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tye、Trp、Met、Thr、ホモ - Arg、Dap、Dab、N - Me - Arg、Arg - (Me) sym、Arg - (me) asym、4 - Guan、Cit、Cav、適切な同配体および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>6</sup>は、Ser、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Leu、Val、Tye、Trp、Met、適切な同配体代替物および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>7</sup>は、Asp、N - Me - Asp、Aspに対する適切な同配体代替物および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>8</sup>は、Thr、Gln、Ser、Asn、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Val、Tye、Trp、Met、N - メチルアミノ酸；適切な同配体および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>9</sup>は、Gln、Asn、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Leu、Asn、Glu、Val、ホモ - Leu、n - ブチルAla、n - ペンチルAla、n - ヘキシルAla、N - Me - Leu、適切な同配体および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>10</sup>は、Cys、Asp、Pen、Lys、ホモ - Lys、Orn、Glu、Dap、Dab、適切な同配体および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>11</sup>は、Gly、Gln、Asn、Asp、Ala、Ile、Leu、Val、Met、Thr、Lys、Trp、Tyr、CONH<sub>2</sub>、His、Glu、Ser、Arg、Pro、Phe、Sar、1Nal、2Nal、hPhe、Phe(4 - F)、O - Me - Tyr、ジヒドロ - Trp、Dap、Dab、Dab(Ac)、Orn、D - Orn、N - Me - Orn、N - Me - Dap、D - Dap、D - Dab、Bip、Ala(3,3ジフェニル)、ピフェニル - Ala、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；適切な同配体；および適切なリンカー部分からなる群より選択され；

Xaa<sup>12</sup>は、Glu、アミド、Lys、COOH、CONH<sub>2</sub>、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Leu、Val、Tye、Trp、Met、Gla、Ser、Asn、Dap、Dab、Orn、D - Orn、N - Me - Orn、N - Me - Dap、N - Me - Dab、N - Me Lys、D - Dap、D - Dab、適切な同配体、適切なリンカー部分および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>13</sup>は、Gln、Pro、Gly、His、Ala、Ile、Phe、Lys、Arg、Leu、Val、Tye、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、COOH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、不在、適切なリンカー部分、適切な同配体および対応するD - アミノ酸からなる群より選択され；

Xaa<sup>14</sup>は、天然アミノ酸、不在、COOH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、適切な同配体、適切なリンカー、対応するD - アミノ酸およびN - メチルアミノ酸からなる群より選択され；ならびに

Xaa<sup>15</sup>は、適切なリンカーおよび不在からなる群より選択される、ペプチド二量体化合物またはこれらの薬学的に許容される塩。

(項目2)

X a a<sup>1</sup> が不在であり、X a a<sup>2</sup> が A c、N H<sub>2</sub> および適切なリンカーからなる群より選択される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目3)

X a a<sup>1</sup> および X a a<sup>2</sup> が不在の場合、X a a<sup>3</sup> が A c、N H<sub>2</sub> および適切なリンカーからなる群より選択される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目4)

X a a<sup>1 0</sup> が、L y s、ホモ - L y s、O r n、D a p および D a b からなる群より選択される場合、X a a<sup>4</sup> が A s p、G l u および h G l u からなる群より選択され、X a a<sup>1 0</sup> が A s p、G l u、および h G l u からなる群より選択される場合、X a a<sup>4</sup> が、L y s、ホモ - L y s、O r n、D a p および D a b からなる群より選択される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目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 からなる群より選択される場合、X a a<sup>4</sup> および X a a<sup>1 0</sup> が、ジスルフィド結合により環化される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目6)

X a a<sup>4</sup> が L y s、ホモ - L y s、O r n、D a p および D a b からなる群より選択される場合、および X a a<sup>1 0</sup> が、A s p、G l u および h G l u からなる群より選択される場合、X a a<sup>4</sup> および X a a<sup>1 0</sup> がアミド結合により環化される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目7)

前記適切なリンカーが、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、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、グルタル酸、アゼライン酸、ピメリン酸、ドデカンジオン酸、適切な脂肪族化合物、適切な芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物およびおよそ 4 0 0 D a からおよそ 4 0, 0 0 0 D a の分子量を有するポリエチレングリコールからなる群より選択される、項目1に記載のペプチド二量体化合物。

(項目8)

患者において炎症性腸疾患を処置するための方法であって、前記患者に、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ステップを含む、方法。

(項目9)

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記炎症性腸疾患がクローン病である、項目8に記載の方法。

(項目11)

前記ペプチド二量体化合物が、4 7 の M A d C A M への結合を阻害する、項目8に記載の方法。

(項目12)

炎症性腸疾患を有するヒトを処置するための方法であって、前記ヒトに、項目1に記載の組成に従った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13)

前記ペプチド二量体を初期用量として投与し、次いで1以上の後続用量を投与するステップをさらに含み、任意の2回の用量の間の最低間隔が1日未満の期間であり、前記用量の各々が有効量の前記ペプチド二量体を含む、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記有効量のペプチド二量体が、以下：

a) 4 7 インテグリン分子の M A d C A M 結合部位の約 5 0 % 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 5 0 % 以上の阻害；ならびに c) 4 7

分子のMAdCAM結合部位の約50%以上の飽和および細胞表面における47イン  
テグリン発現の約50%以上の阻害

からなる群より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、こ  
こで

i) 前記飽和が、1日2回以下の投薬頻度に一致する期間の間維持されるか；

ii) 前記阻害が1日2回以下の投薬頻度に一致する期間の間維持されるか；または

iii) 前記飽和および前記阻害が、それぞれ、1日2回以下の投薬頻度に一致する期  
間の間維持される、項目12に記載の方法。

(項目15)

前記ペプチド二量体が経口投与される、項目12に記載の方法。

(項目16)

前記ペプチド二量体が非経口投与される、項目12に記載の方法。

(項目17)

前記ペプチド二量体が局所投与される、項目12に記載の方法。

(項目18)

前記ペプチド二量体が配列番号39-136からなる群より選択される、項目12に記  
載の方法。

(項目19)

前記ペプチド二量体を、前記炎症性腸疾患を改善するために十分な間隔で前記ヒトに投  
与するステップをさらに含む、項目12に記載の方法。

(項目20)

47の生物学的機能が関係する状態を患うヒトを処置するための方法であって、項  
目1に記載の組成に従ったペプチド二量体を前記ヒトに投与するステップを含む、方法。

(項目21)

前記ペプチド二量体を、前記状態を改善するために十分な間隔で前記ヒトに投与するス  
テップを含む、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記間隔が、絶え間なく、1時間ごと、4時間ごと、1日1回、1日2回、1日3回、  
1日4回、1日おき、毎週、週に2回および毎月からなる群より選択される、項目21に  
記載の方法。

(項目23)

項目1に記載のペプチド二量体化合物を安定化させるための方法であって、Xaa<sup>4</sup>お  
よびXaa<sup>10</sup>を、CysおよびPenからなる群より選択されるアミノ酸残基で置換す  
るステップを含み、ここでXaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>が、ジスルフィド結合により環化構  
造を形成する、方法。

(項目24)

式(II) 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>(II)のペプチド二量体化合物またはこれらの薬学的に許  
容される塩を安定化させるための方法であって、Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>を、アミド結  
合およびジスルフィド結合の少なくとも1つにより環化構造を形成できる、適合性のアミ  
ノ酸残基で置換するステップを含む、方法。

(項目25)

前記適合性アミノ酸が、CysおよびPenからなる群より選択され、Xaa<sup>4</sup>および  
Xaa<sup>10</sup>が、ジスルフィド結合により環化構造を形成する、項目23に記載の方法。

(項目26)

Xaa<sup>4</sup>が、Lys、ホモ-Lys、Orn、DapおよびDabからなる群より選択  
される場合、およびXaa<sup>10</sup>が、Asp、Glu、hGlu、-Aspおよび-G  
luからなる群より選択される場合、Xaa<sup>4</sup>およびXaa<sup>10</sup>がアミド結合により環化  
される、項目24に記載の方法。

(項目27)

式 ( I ) および式 ( I I ) の少なくとも 1 つに従ったペプチド二量体化合物を含む医薬組成物。

( 項目 2 8 )

腸溶コーティングをさらに含む、項目 2 7 に記載の組成物。

( 項目 2 9 )

前記腸溶コーティングが、被験体の下部胃腸系で前記医薬組成物を保護および放出する、項目 2 8 に記載の組成物。

( 項目 3 0 )

被験体において状態を処置するための方法であって、項目 2 7 に記載の医薬組成物を前記被験体に投与するステップを含み、前記状態が、前記被験体において 4 7 の活性を ( 部分的または完全に ) 低下させることによって処置可能である、方法。

( 項目 3 1 )

前記被験体がヒトである、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記状態が、前記胃腸系の炎症性状態である、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

4 7 の生物学的機能に関連する状態を患うヒトを処置するための方法であって、式 ( I ) のペプチド二量体を、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、( 部分的または完全に ) 阻害するために十分な量で個体に投与するステップを含む、方法。

( 項目 3 4 )

4 7 の生物学的機能に関連する状態を患うヒトを処置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 4 7 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 ) のペプチド二量体を個体に投与するステップを含む、方法。

( 項目 3 5 )

前記状態が炎症性腸疾患である、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記状態が、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に伴う腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除術および回腸肛門吻合術後にもたらされる回腸嚢炎、胃腸癌、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、ぜんそくおよび移植片対宿主病からなる群より選択される、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記ペプチド二量体が、経口、静脈内、腹膜、皮内、皮下、筋肉内、髄腔内、吸入、蒸気療法、噴霧療法、舌下、口腔内、非経口、直腸、膣および局所からなる群より選択される投与形態により前記個体に投与される、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 8 )

式 ( I ) および式 ( I I ) の少なくとも 1 つに従った 4 7 インテグリン拮抗薬二量体分子により個体を処置するための方法であって、前記 4 7 インテグリン拮抗薬二量体分子が延長された半減期を備える、方法。

( 項目 3 9 )

前記延長された半減期が、in vitro または in vivo において少なくとも 1 日である、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記半減期が、in vivo で 1 日 2 回以下の投薬頻度に一致する期間と同じかそれより長い場合、前記 4 7 インテグリン拮抗薬二量体分子が、経口投与される医薬調製物を含む、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記半減期が、i n v i v oでおよそ12時間から24時間より長い場合、前記 4 7インテグリン拮抗薬二量体分子が、非経口投与される医薬調製物を含む、項目36に記載の方法。

(項目42)

半減期がi n v i v oでおよそ12時間から24時間より長い場合、前記 4 7インテグリン拮抗薬二量体分子が、局所投与される医薬調製物を含む、項目36に記載の方法。