

【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5年8月8日(2023.8.8)

【国際公開番号】WO2021/019246

【公表番号】特表2022-542286(P2022-542286A)

【公表日】令和4年9月30日(2022.9.30)

【年通号数】公開公報(特許)2022-180

【出願番号】特願2022-505570(P2022-505570)

【国際特許分類】

C 0 7 K 2 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 K 1 4 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 4 7 / 6 4 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

A 6 1 P 3 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 K 2 / 0 0 Z N A

C 0 7 K 1 4 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 6 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月28日(2023.7.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0330

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0330】

BCY13048及びBCY13050の抗腫瘍活性をBCY12491活性とともに示した。6~8週齢の雌C57BL/6J-hCD137マウス[B-hTNFRSF9(CD137)マウス; Biocytogen]に、 $1 \times 10^6$ 個のMC38細胞を皮下移植した。平均腫瘍体積が約 $76 \text{ mm}^3$ に達したとき、マウスを処置群( $n=6$ /コホート)に無作為に割り付け、週2回(BIW)用量のビヒクル(25mMヒスチジン、10%スクロース、pH7)、5mg/kgのBCY13048、BCY13050、又はBCY12491(6 BIW用量)で静脈内処置した。28日間又は腫瘍が $2000 \text{ mm}^3$ を超えるまで、腫瘍増殖をモニタリングした。BCY12491、BCY13048、及びBCY13050は、6匹のBCY12491処置動物のうち2匹、6匹のBCY13048処置動物のうち5匹、及び6匹のBCY13050処置動物のうち3匹で完全応答をもたらす顕著な抗腫瘍活性を示した(図30)。

30

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

40

(a) 癌細胞上に存在する構成要素に結合する第一のペプチドリガンド; がリンカーを介して

にコンジュゲートしたもので;

を含み、ここで、該ペプチドリガンドの各々が少なくとも2つのループ配列によって隔てられた少なくとも3つの反応基を含むポリペプチド及び該ポリペプチドの反応基と共有結合を形成する分子スキャフォールドを含み、その結果、少なくとも2つのポリペプチドループが該分子スキャフォールド上に形成される、ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様2)

前記免疫細胞が、白血球; リンパ球(例えば、Tリンパ球もしくはT細胞、B細胞、又はナ

50

チュラルキラー細胞)；CD8又はCD4；CD8；樹状細胞、濾胞樹状細胞、及び顆粒球；から  
選択される、態様1記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様3)

前記反応基が、システイン、3-メルカプトプロピオン酸、及び/又はシステアミン残基  
から選択される、態様1又は態様2記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様4)

前記免疫細胞上に存在する構成要素がCD137である、態様1～3のいずれか一項記載の  
ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様5)

前記2以上の第二のペプチドリガンドがCD137結合二環式ペプチドリガンドを含む、  
態様1～4のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

10

(態様6)

前記CD137結合二環式ペプチドリガンドが、

(化1)

20

30

40

50

- $C_i$ EEGQY $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 5);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[D-Ala]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 6);  
 $C_i$ EEGQY $C_{ii}$ F[D-Ala]DPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 7);  
 $C_i$ [tBuAla]PK[D-Ala]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 8);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[D-Lys]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 9);  
 $C_i$ [tBuAla]P[K(PYA)][D-Ala]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 10);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[D-Lys(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 11);  
 (配列番号: 11)-A (本明細書において、BCY14601と称される);  
 $C_i$ EE[D-Lys(PYA)]QY $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 12);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 60);  
 $C_i$ EE[dK(PYA)]QY $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 61);  
 $C_i$ [tBuAla]EE[dK]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 62);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 63);  
 $C_i$ [tBuAla]EE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 64);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FANPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 65);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FAEPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 66);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FA[Aad]PY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 67);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FAQPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 68);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle][Cysam] $C_{iii}$  (配列番号: 69);  
 [MerPro] $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号70; 本明細書において、  
 BCY12353と称される );  
 [MerPro] $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle][Cysam] $C_{iii}$  (配列番号71; 本明細書に  
 おいて、BCY12354と称される );  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 72);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 73);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号74; 本明細書において、BCY12372と  
 称される );  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FAD[NMeAla]Y[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 75);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FAD[NMeDAla]Y[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 76);  
 $C_i$ [tBuAla]P[K(PYA)][dA]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 77);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 78);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(Me,PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 79);  
 $C_i$ [tBuAla]PE[dK(Me,PYA)]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号: 80); 及び  
 [MerPro] $C_i$ [tBuAla]EE[dK]PYC $C_{ii}$ FADPY[Nle] $C_{iii}$  (配列番号81; 本明細書において、  
 BCY13137と称される );

(ここで、[MerPro] $C_i$ 、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、 $C_{iii}$ 、及び[Cysam] $C_{iii}$ は、システイン、MerPro、及びCysamから選択される第一(i)、第二(ii)、及び第三(iii)の反応基を表し、Nleはノルロイシンを表し、tBuAlaはt-ブチル-アラニンを表し、PYAは4-ペンチン酸を表し、Aadは-L-アミノアジピン酸を表し、MerProは3-メルカプトプロピオン酸を表し、Cysamはシステアミンを表し、NMeAlaはN-メチル-アラニンを表す)

:から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様5記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様7)

前記CD137結合二環式ペプチドリガンドが、

10

20

30

40

50

(化2)C<sub>i</sub>[tBuAla]PE[D-Lys(PYA)]PYC<sub>ii</sub>FADPY[Nle]C<sub>iii</sub> (配列番号: 11);

(ここで、C<sub>i</sub>、C<sub>ii</sub>、及びC<sub>iii</sub>は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表し、tBuAlaはt-ブチル-アラニンを表し、PYAは4-ペンチン酸を表し、Nleはノルロイシンを表す)

:であるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様5又は態様6記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様8)

前記CD137結合二環式ペプチドリガンドがN-及び/又はC-末端修飾を含み、かつ Ac-A-(配列番号5)-Dap(本明細書において、BCY7732と称される);

Ac-A-(配列番号5)-Dap(PYA)(本明細書において、BCY7741と称される);

Ac-(配列番号6)-Dap(本明細書において、BCY9172と称される);

Ac-(配列番号6)-Dap(PYA)(本明細書において、BCY11014と称される);

Ac-A-(配列番号7)-Dap(本明細書において、BCY8045と称される);

Ac-(配列番号8)-A(本明細書において、BCY8919と称される);

Ac-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY8920と称される);

Ac-(配列番号10)-A(本明細書において、BCY8927と称される);

Ac-(配列番号11)-A(本明細書において、BCY8928と称される);

Ac-A-(配列番号12)-A(本明細書において、BCY7744と称される);

Ac-(配列番号60)-Dap(PYA)(本明細書において、BCY11144と称される);

Ac-A-(配列番号61)-K(本明細書において、BCY11613と称される);

Ac-(配列番号62)-Dap(PYA)(本明細書において、BCY12023と称される);

Ac-(配列番号63)(本明細書において、BCY12149と称される);

Ac-(配列番号64)(本明細書において、BCY12143と称される);

Ac-(配列番号65)(本明細書において、BCY12147と称される);

Ac-(配列番号66)(本明細書において、BCY12145と称される);

Ac-(配列番号67)(本明細書において、BCY12146と称される);

Ac-(配列番号68)(本明細書において、BCY12150と称される);

Ac-(配列番号69)(本明細書において、BCY12352と称される);

Ac-(配列番号72)-[1,2-ジアミノエタン](本明細書において、BCY12358と称される);

[パルミチン酸]-[yGlu]-[yGlu]-(配列番号73)(本明細書において、BCY12360と称される);

Ac-(配列番号75)(本明細書において、BCY12381と称される);

Ac-(配列番号76)(本明細書において、BCY12382と称される);

Ac-(配列番号77)-K(本明細書において、BCY12357と称される);

Ac-(配列番号78)-[dA](本明細書において、BCY13095と称される);

[Ac]-(配列番号78)-K(本明細書において、BCY13389と称される);

Ac-(配列番号79)-[dA](本明細書において、BCY13096と称される);及び

Ac-(配列番号80)(本明細書において、BCY13097と称される);

(ここで、Acはアセチル基を表し、Dapはジアミノプロピオン酸を表し、PYAは4-ペンチン酸を表す)、又はその医薬として許容し得る塩

:を含む、態様6又は態様7記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様9)

前記CD137結合二環式ペプチドリガンドがN-及び/又はC-末端修飾を含み、かつ Ac-(配列番号11)-A(本明細書において、BCY8928と称される);

(ここで、Acはアセチル基を表す)、又はその医薬として許容し得る塩

:を含む、態様6~8のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様10)

10

20

30

40

50

前記免疫細胞上に存在する構成要素がOX40である、態様1～3のいずれか一項記載のヘテロタンDEM二環式ペプチド複合体。

(態様11)

前記2以上の第二のペプチドリガンドがOX40結合二環式ペプチドリガンドを含む、態様1～3及び10のいずれか一項記載のヘテロタンDEM二環式ペプチド複合体。

(態様12)

前記OX40結合二環式ペプチドリガンドが、アミノ酸配列：

(化3)

C <sub>i</sub> ILWC <sub>ii</sub> LPEPHDEC <sub>iii</sub> (配列番号: 82);	10
C <sub>i</sub> A <sup>K/S</sup> <sub>E</sub> C <sub>ii</sub> DPFWYQFYC <sub>iii</sub> (配列番号: 83);	
C <sub>i</sub> AKNC <sub>ii</sub> DPFWYQFYC <sub>iii</sub> (配列番号: 84);	
C <sub>i</sub> ASEC <sub>ii</sub> DPFWYQFYC <sub>iii</sub> (配列番号: 85);	
C <sub>i</sub> <sup>L/N</sup> YSPC <sub>ii</sub> WHPLN <sup>D/K</sup> C <sub>iii</sub> (配列番号: 86);	
C <sub>i</sub> LYSPC <sub>ii</sub> WHPLNDC <sub>iii</sub> (配列番号: 87);	
C <sub>i</sub> NYSPC <sub>ii</sub> WHPLNKC <sub>iii</sub> (配列番号: 88);	
C <sub>i</sub> WYEYDC <sub>ii</sub> NNWERC <sub>iii</sub> (配列番号: 89);	
C <sub>i</sub> VIRYSPC <sub>ii</sub> SHYLNC <sub>iii</sub> (配列番号: 90);	20
C <sub>i</sub> DYSPWWHPC <sub>ii</sub> NHIC <sub>iii</sub> (配列番号: 91);	
C <sub>i</sub> DAC <sub>ii</sub> LYPDYYVC <sub>iii</sub> (配列番号: 92);	
C <sub>i</sub> RLWC <sub>ii</sub> IPAPTDDC <sub>iii</sub> (配列番号: 93);	
C <sub>i</sub> TMWC <sub>ii</sub> IPAKGDWC <sub>iii</sub> (配列番号: 94);	
C <sub>i</sub> MLWC <sub>ii</sub> LPAPTDEC <sub>iii</sub> (配列番号: 95);	
C <sub>i</sub> ILWC <sub>ii</sub> LPEPPDEC <sub>iii</sub> (配列番号: 96);	
C <sub>i</sub> LLWC <sub>ii</sub> IPNPDDNC <sub>iii</sub> (配列番号: 97);	
C <sub>i</sub> WLWC <sub>ii</sub> VPNPDDTC <sub>iii</sub> (配列番号: 98);	30
C <sub>i</sub> VLWC <sub>ii</sub> TPYPGDDC <sub>iii</sub> (配列番号: 99);	
C <sub>i</sub> ALWC <sub>ii</sub> IPDPQDEC <sub>iii</sub> (配列番号: 100);	

40

50

C;TLWC <sub>ii</sub> IPDASDSC <sub>iii</sub> (配列番号: 101);	
C;QLWC <sub>ii</sub> IPDADDDC <sub>iii</sub> (配列番号: 102);	
C;QLWC <sub>ii</sub> VPEPGDSC <sub>iii</sub> (配列番号: 103);	
C;ALWC <sub>ii</sub> IPEESDDC <sub>iii</sub> (配列番号: 104);	
C;VLWC <sub>ii</sub> IPEPQDKC <sub>iii</sub> (配列番号: 105);	
C;TLWC <sub>ii</sub> IPDPDDSC <sub>iii</sub> (配列番号: 106);	
C;RLWC <sub>ii</sub> VPKAEDYC <sub>iii</sub> (配列番号: 107);	
C;TKPC <sub>ii</sub> IAYYNQSC <sub>iii</sub> (配列番号: 108);	10
C;MNPC <sub>ii</sub> IAYYQEC <sub>iii</sub> (配列番号: 109);	
C;TNAC <sub>ii</sub> VAYYHQAC <sub>iii</sub> (配列番号: 110);	
C;SDPC <sub>ii</sub> ISYYNQAC <sub>iii</sub> (配列番号: 111);	
C;DPPC <sub>ii</sub> DPFWYAFYC <sub>iii</sub> (配列番号: 112);	
C;PDDC <sub>ii</sub> DPFWYNFYC <sub>iii</sub> (配列番号: 113);	
C;RYSPC <sub>ii</sub> YHPHNC <sub>iii</sub> (配列番号: 114);	
C;LYSPC <sub>ii</sub> NHPLNSC <sub>iii</sub> (配列番号: 115);	
C;EDNYC <sub>ii</sub> FMWTPYC <sub>iii</sub> (配列番号: 116);	
C;LDSPC <sub>ii</sub> WHPLNDC <sub>iii</sub> (配列番号: 117);	
C;RFSPC <sub>ii</sub> SHPLNQC <sub>iii</sub> (配列番号: 118);	20
C;KYSPC <sub>ii</sub> WHPLNLC <sub>iii</sub> (配列番号: 119);	
C;RYSPC <sub>ii</sub> WHPLNNC <sub>iii</sub> (配列番号: 120);	
C;EWISC <sub>ii</sub> PGEHRWWC <sub>iii</sub> (配列番号: 121);	
C;VWEAC <sub>ii</sub> PEHPDQWWC <sub>iii</sub> (配列番号: 122);	
C;STWHC <sub>ii</sub> FWNLQEGKC <sub>iii</sub> (配列番号: 123);	
C;EWKAC <sub>ii</sub> EHDRERWWC <sub>iii</sub> (配列番号: 124);	
C;RTWQC <sub>ii</sub> FYEWQNGHC <sub>iii</sub> (配列番号: 125);	
C;KTWDC <sub>ii</sub> FWASQVSEC <sub>iii</sub> (配列番号: 126);	
C;STWQC <sub>ii</sub> FYDLQEGHC <sub>iii</sub> (配列番号: 127);	30
C;TTWEC <sub>ii</sub> FYDLQEGHC <sub>iii</sub> (配列番号: 128);	
C;ETWEC <sub>ii</sub> FWRLQAGEC <sub>iii</sub> (配列番号: 129);	
C;RTWQC <sub>ii</sub> FWDLQEGLC <sub>iii</sub> (配列番号: 130);	
C;STWQC <sub>ii</sub> FWDSQLGAC <sub>iii</sub> (配列番号: 131);	
C;ETWEC <sub>ii</sub> FWEWQVGSC <sub>iii</sub> (配列番号: 132);	
C;TTWEC <sub>ii</sub> FWDLQEGLC <sub>iii</sub> (配列番号: 133);	
C;HTWDC <sub>ii</sub> FYQWQDGHGHC <sub>iii</sub> (配列番号: 134);	
C;TTWEC <sub>ii</sub> FYSLQDGHGHC <sub>iii</sub> (配列番号: 135);	
C;NEDMYC <sub>ii</sub> FMWMEC <sub>iii</sub> (配列番号: 136);	
C;LYEYDC <sub>ii</sub> YTWRRCC <sub>iii</sub> (配列番号: 137);	40

$C_iRYEYDC_{ii}HTWQRC_{iii}$  (配列番号: 138);  
 $C_iWYEYDC_{ii}TTWERC_{iii}$  (配列番号: 139);  
 $C_iWYEYDC_{ii}RTWTRC_{iii}$  (配列番号: 140);  
 $C_iLYEYDC_{ii}HTWTRC_{iii}$  (配列番号: 141);  
 $C_iWYEYDC_{ii}RTWTRC_{iii}$  (配列番号: 142);  
 $C_iHGGVWC_{ii}IPNINDSC_{iii}$  (配列番号: 143);  
 $C_iDSPVRC_{ii}YWNTQKGC_{iii}$  (配列番号: 144);  
 $C_iGSPVPC_{ii}YWNTRKGC_{iii}$  (配列番号: 145);  
 $C_iAPFEFNC_{ii}YTWTRC_{iii}$  (配列番号: 146);  
 $C_iRVLYSPC_{ii}YHWNLC_{iii}$  (配列番号: 147);  
 $C_iSIMYSPC_{ii}EHPHNHC_{iii}$  (配列番号: 148);  
 $C_iDKWEPDHL C_{ii}YWWC_{iii}$  (配列番号: 149);  
 $C_iDAWPETHVC_{ii}YWWC_{iii}$  (配列番号: 150);  
 $C_iDEYTPEHLC_{ii}YWWC_{iii}$  (配列番号: 151);  
 $C_iWINYSISPC_{ii}YVGEC_{iii}$  (配列番号: 152); 及び  
 $C_iRYEYPEHLC_{ii}YTWQC_{iii}$  (配列番号: 153);

10

20

例えば:

(化4)

$C_iLYSPC_{ii}WHPLNDC_{iii}$  (配列番号: 87);

(ここで、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、及び $C_{iii}$ は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)、もしくは修飾誘導体、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様11記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

30

(態様13)

前記OX40結合二環式ペプチドリガンドがN-及び/又はC-末端修飾をさらに含み、かつ

A-(配列番号82)-A-[Sar6]-[KBiot](本明細書において、BCY10551と称される);

A-(配列番号82)-A(本明細書において、BCY10371と称される);

A-(配列番号84)-A-[Sar6]-[KBiot](本明細書において、BCY10552と称される);

[Biot]-G-[Sar5]-A-(配列番号84)-A(本明細書において、BCY10479と称される);

A-(配列番号84)-A(本明細書において、BCY10378と称される);

[Biot]-G-[Sar5]-A-(配列番号85)-A(本明細書において、BCY11371と称される);

A-(配列番号85)-A(本明細書において、BCY10743と称される);

40

[Biot]-G-[Sar5]-A-(配列番号87)-A(本明細書において、BCY10482と称される);

A-(配列番号87)-A-[Sar6]-[KBiot](本明細書において、BCY10549と称される);

A-(配列番号87)-A-K(Pyra)(本明細書において、BCY11607と称される);

Ac-A-(配列番号87)-A-K(Pyra)(本明細書において、BCY12708と称される);

A-(配列番号87)-A(本明細書において、BCY10351と称される);

A-(配列番号88)-A-[Sar6]-[KBiot](本明細書において、BCY11501と称される);

A-(配列番号88)-A(本明細書において、BCY10729と称される);

A-(配列番号89)-A-[Sar6]-[KBiot](本明細書において、BCY10550と称される);

A-(配列番号89)-A(本明細書において、BCY10361と称される);

A-(配列番号90)-A-[Sar6]-[KBiot](本明細書において、BCY10794と称される);

50



A-(配列番号139)-A(本明細書において、BCY10733と称される);  
A-(配列番号140)-A(本明細書において、BCY10734と称される);  
A-(配列番号141)-A(本明細書において、BCY10735と称される);  
A-(配列番号142)-A(本明細書において、BCY10736と称される);  
A-(配列番号143)-A(本明細書において、BCY10336と称される);  
A-(配列番号144)-A(本明細書において、BCY10337と称される);  
A-(配列番号145)-A(本明細書において、BCY10338と称される);  
A-(配列番号146)-A(本明細書において、BCY10346と称される);  
A-(配列番号147)-A(本明細書において、BCY10357と称される);  
A-(配列番号148)-A(本明細書において、BCY10362と称される);  
A-(配列番号149)-A(本明細書において、BCY10332と称される);  
A-(配列番号150)-A(本明細書において、BCY10717と称される);  
A-(配列番号151)-A(本明細書において、BCY10718と称される);  
A-(配列番号152)-A(本明細書において、BCY10334と称される);及び  
A-(配列番号153)-A(本明細書において、BCY10719と称される);

10

例えば:

A-(配列番号87)-A-K(Pya)(本明細書において、BCY11607と称される);

(ここで、Pyaは4-ペンチノイル部分を表す)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様12記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

20

(態様14)

前記癌細胞が、HT1080、A549、SC-OV-3、PC3、HT1376、NCI-H292、LnCap、MC38、MC38 #13、4T1-D02、H322、HT29、T47D、及びRKO腫瘍細胞から選択される、態様1~13のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様15)

前記癌細胞上に存在する構成要素がネクチン-4である、態様1~14のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様16)

前記第一のペプチドリガンドがネクチン-4結合二環式ペプチドリガンドを含む、態様1~15のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

30

(態様17)

前記ネクチン-4結合二環式ペプチドリガンドが、

(化5)

40

50

$C_iP[1NaI][dD]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号1;本明細書において、BCY8116と称される);

$C_iP[1NaI][dK](Sar_{10}-(B-Ala))C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号: 3);

$C_iPFGC_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号4;本明細書において、BCY11414と称される);

$C_iP[1NaI][dK]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号: 14);

$[MerPro]_iP[1NaI][dK]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号15;本明細書において、BCY12363と称される);

$C_iP[1NaI][dK]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]W[Cysam]_{iii}$  (配列番号: 16);

$[MerPro]_iP[1NaI][dK]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]W[Cysam]_{iii}$  (配列番号17;本明細書において、BCY12365と称される);

$C_iP[1NaI][dK]C_{ii}M[HAArg]HWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号: 18);

$C_iP[1NaI][dK]C_{ii}M[HAArg]EWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号: 19);

$C_iP[1NaI][dE]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号20;本明細書において、BCY12368と称される);

$C_iP[1NaI][dA]C_{ii}M[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号21;本明細書において、BCY12369と称される);

$C_iP[1NaI][dE]C_{ii}L[HAArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号22;本明細書において、BCY12370と称される);及び

$C_iP[1NaI][dE]C_{ii}M[HAArg]EWSTP[HyP]WC_{iii}$  (配列番号23;本明細書において、BCY12384と称される);

(ここで、 $[MerPro]_i$ 、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、 $C_{iii}$ 、及び $[Cysam]_{iii}$ は、システイン、MerPro、及びCysamから選択される第一(i)、第二(ii)、及び第三(iii)の反応基を表し、1NaIは1-ナフチルアラニンを表し、HAArgはホモアルギニンを表し、HyPはtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリンを表し、 $Sar_{10}$ は10個のサルコシン単位を表し、B-Alaは -アラニンを表し、MerProは3-メルカプトプロピオン酸を表し、かつCysamはシステアミンを表す)から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様16記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様18)

前記ネクチン-4結合二環式ペプチドリガンドが、任意にN-末端修飾を含み、かつ配列番号1(本明細書において、BCY8116と称される);

$[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ -(配列番号1)(本明細書において、BCY8846と称される);

$[PYA]$ -(配列番号1)(本明細書において、BCY11015と称される);

$[PYA]-[B-Ala]$ -(配列番号1)(本明細書において、BCY11016と称される);

$[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ -(配列番号2)(本明細書において、BCY11942と称される);

Ac-(配列番号3)(本明細書において、BCY8831と称される);

配列番号4(本明細書において、BCY11414と称される);

$[PYA]-[B-Ala]$ -(配列番号14)(本明細書において、BCY11143と称される);

パルミチン酸-yGlu-yGlu-(配列番号14)(本明細書において、BCY12371と称される);

Ac-(配列番号14)(本明細書において、BCY12024と称される);

Ac-(配列番号16)(本明細書において、BCY12364と称される);

Ac-(配列番号18)(本明細書において、BCY12366と称される);及び

Ac-(配列番号19)(本明細書において、BCY12367と称される);

10

20

30

40

50

(ここで、PYAは4-ペンチン酸を表し、B-Alaは  $\beta$ -アラニンを表し、Sar<sub>10</sub>は10個のサルコシン単位を表す)、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様17記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様19)

前記ネクチン-4結合二環式ペプチドリガンドが配列番号1(本明細書において、BCY8116と称される)を含む、態様17又は態様18記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様20)

BCY11027、BCY11863、及びBCY11864などの、表A及びBに掲載されている複合体のいずれか1つから選択される、態様15～19のいずれか一項記載の記載ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

10

(態様21)

BCY12967などの、表Eに掲載されている複合体のいずれか1つから選択される、態様15～19のいずれか一項記載の記載ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様22)

前記癌細胞上に存在する構成要素がEphA2である、態様1～14のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様23)

前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが、

(化6)

20

30

40

50

- Ci[HyP]LVNPLCiLHP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 24);  
 CiLWDPTPC<sub>ii</sub>ANLHL[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 25);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[K(PYA)]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 26);  
 Ci[HyP][K(PYA)]VNPLCiLHP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 27);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[K(PYA)]HP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 28);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLKP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 29);  
 Ci[HyP]KVNPLCiLHP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 30);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLHP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 31);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLHP[dE]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 32);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLEP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 33);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLHP[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 34);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLEP[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 35);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLEP[dA]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 36);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[3,3-DPA]P[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号37;本明細書において、BCY12860と称される);  
 Ci[HyP][Cba]VNPLCiLHP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 38);  
 Ci[HyP][Cba]VNPLCiLEP[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 39);  
 Ci[HyP][Cba]VNPLCiL[3,3-DPA]P[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 40);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[3,3-DPA]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 41);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLHP[d1Na]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 42);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[1Na]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 43);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLEP[d1Na]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 44);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[1Na]P[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号45;本明細書において、BCY13119と称される);  
 Ci[HyP][Cba]VNPLCiLEP[dA]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 46);  
 Ci[HyP][hGlu]VNPLCiLHP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 47);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[hGlu]HP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 48);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[hGlu]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 49);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLHP[dNie]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 50);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[Nie]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 51);  
 [MerPro]<sub>i</sub>[HyP]LVNPLCiL[3,3-DPA]P[dD]WTC<sub>iii</sub> (配列番号: 154);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLHP[dD]W[HArg][Cysam]<sub>iii</sub> (配列番号: 155);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[His3Me]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 156);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[His1Me]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 157);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[4ThiAz]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 158);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLFP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 159);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[Thi]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 160);  
 Ci[HyP]LVNPLCiL[3Thi]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 161);  
 Ci[HyP]LVNPLCiLNP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 162);

Ci[HyP]LVNPLCiLQP[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 163); 及び

Ci[HyP]LVNPLCiL[K(PYA-(<sup>1</sup>パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>))]P[dD]W[HArg]C<sub>iii</sub> (配列番号: 164);

(ここで、[MerPro]<sub>i</sub>、C<sub>i</sub>、C<sub>ii</sub>、C<sub>iii</sub>、及び[Cysam]<sub>iii</sub>は、システイン、MerPro、及びCysamから選択される第一(i)、第二(ii)、及び第三(iii)の反応基を表し、HyPはtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリンを表し、HArgはホモアルギニンを表し、PYAは4-ペンチン酸を表し、3,3-DPAは3,3-ジフェニルアラニンを表し、Cbaは -シクロブチルアラ

10

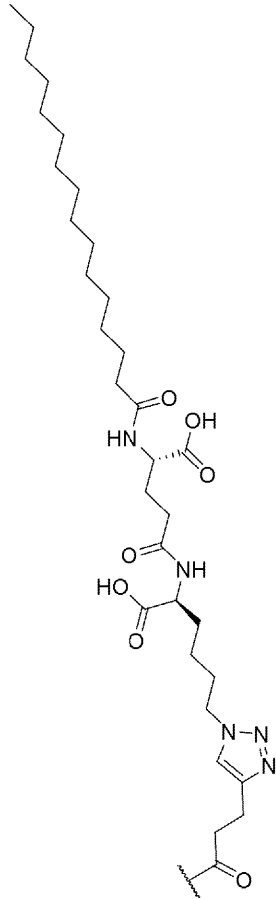
20

30

40

50

ニンを表し、1NaIは1-ナフチルアラニンを表し、hGluはホモグルタミン酸を表し、Thiはチエニル-アラニンを表し、4ThiAzは-(4-チアゾリル)-アラニンを表し、His1MeはN1-メチル-L-ヒスチジンを表し、His3MeはN3-メチル-L-ヒスチジンを表し、3Thiはを表し、パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>[PYA]は、  
 (化7)



(パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>)[PYA]

:を表し、[K(PYA-(パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>))]は  
 (化8)

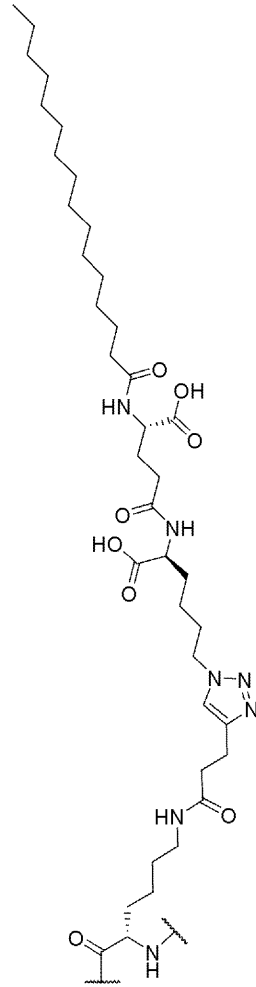
10

20

30

40

50



[K(PYA(パルミトイル-Glu-LysN3))]

10

20

30

:を表し、Nieはノルロイシンを表し、MerProは3-メルカプトプロピオン酸を表し、かつCysamはシステアミンを表す)

:から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様22記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様24)

前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが、

(化9)



40

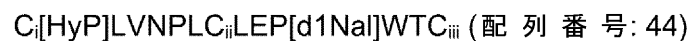
(ここで、C<sub>i</sub>、C<sub>ii</sub>、及びC<sub>iii</sub>は、第一(i)、第二(ii)、及び第三(iii)のシステイン基を表し、HyPはtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリンを表し、HArgはホモアルギニンを表す)

:であるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様23記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様25)

前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが、

(化10)



50

(ここで、 $C_i$ 、 $C_{ij}$ 、及び $C_{iji}$ は、第一(i)、第二(ii)、及び第三(iii)のシステイン基を表し、HyPはtrans-4-ヒドロキシ-L-プロリンを表し、1NaIは1-ナフチルアラニンを表す)であるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様23記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様26)

前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが任意にN-末端修飾を含み、かつ

A-[HArg]-D-(配列番号24)(本明細書において、BCY9594と称される);

[B-Ala]-[Sar<sub>10</sub>]-A-[HArg]-D-(配列番号24)(本明細書において、BCY6099と称される);

[PYA]-A-[HArg]-D-(配列番号24)(本明細書において、BCY11813と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号24)-[K(PYA)](本明細書において、BCY11814と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号24)-K(本明細書において、BCY12734と称される);

[NMeAla]-[HArg]-D-(配列番号24)(本明細書において、BCY13121と称される);

[Ac]-[配列番号24]-L[dH]G[dK](本明細書において、BCY13125と称される);

[PYA]-[B-Ala]-[Sar<sub>10</sub>]-VGP-(配列番号25)(本明細書において、BCY8941と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号26)(本明細書において、BCY11815と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号27)(本明細書において、BCY11816と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号28)(本明細書において、BCY11817と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号29)(本明細書において、BCY12735と称される);

(パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>)[PYA]A[HArg]D-(配列番号29)(以後、BCY14327として知られる);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号30)(本明細書において、BCY12736と称される);

Ac-A-[HArg]-D-(配列番号31)(本明細書において、BCY12737と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号32)(本明細書において、BCY12738と称される);

A-[HArg]-E-(配列番号32)(本明細書において、BCY12739と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号33)(本明細書において、BCY12854と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号34)(本明細書において、BCY12855と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号35)(本明細書において、BCY12856と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号35)-[dA](本明細書において、BCY12857と称される);

(配列番号35)-[dA](本明細書において、BCY12861と称される);

[NMeAla]-[HArg]-D-(配列番号35)(本明細書において、BCY13122と称される);

[dA]-ED-(配列番号35)(本明細書において、BCY13126と称される);

[dA]-[dA]-D-(配列番号35)(本明細書において、BCY13127と称される);

AD-(配列番号35)(本明細書において、BCY13128と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号36)(本明細書において、BCY12858と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号37)(本明細書において、BCY12859と称される);

Ac-(配列番号37)-[dK](本明細書において、BCY13120と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号38)(本明細書において、BCY12862と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号39)(本明細書において、BCY12863と称される);

[dA]-[HArg]-D-(配列番号39)-[dA](本明細書において、BCY12864と称される);

(配列番号40)-[dA](本明細書において、BCY12865と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号41)(本明細書において、BCY12866と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号42)(本明細書において、BCY13116と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号43)(本明細書において、BCY13117と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号44)(本明細書において、BCY13118と称される);

[dA]-[HArg]-D-(配列番号46)-[dA](本明細書において、BCY13123と称される);

[d1NaI]-[HArg]-D-(配列番号46)-[dA](本明細書において、BCY13124と称される);

A-[HArg]-D-(配列番号47)(本明細書において、BCY13130と称される);

10

20

30

40

50

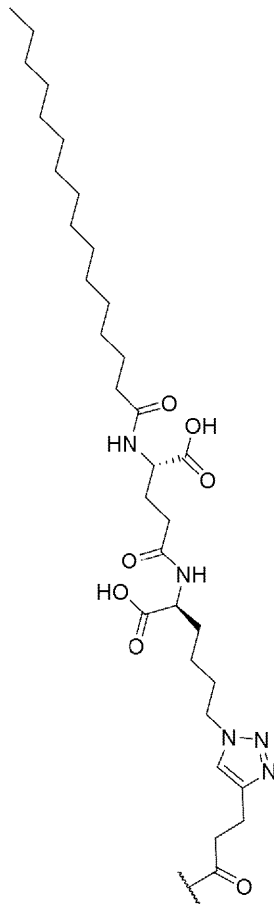
A-[HArg]-D-(配列番号48)(本明細書において、BCY13131と称される);  
A-[HArg]-D-(配列番号49)(本明細書において、BCY13132と称される);  
A-[HArg]-D-(配列番号50)(本明細書において、BCY13134と称される);  
A-[HArg]-D-(配列番号51)(本明細書において、BCY13135と称される);  
(配列番号154)-[dK](本明細書において、BCY13129と称される);  
A[HArg]D-(配列番号155)(本明細書において、BCY13133と称される);  
A[HArg]D-(配列番号156)(本明細書において、BCY13917と称される);  
A[HArg]D-(配列番号157)(本明細書において、BCY13918と称される);  
A[HArg]D-(配列番号158)(本明細書において、BCY13919と称される);  
A[HArg]D-(配列番号159)(本明細書において、BCY13920と称される);  
A[HArg]D-(配列番号160)(本明細書において、BCY13922と称される);  
A[HArg]D-(配列番号161)(本明細書において、BCY13923と称される);  
A[HArg]D-(配列番号162)(本明細書において、BCY14047と称される);  
A[HArg]D-(配列番号163)(本明細書において、BCY14048と称される);及び  
A[HArg]D-(配列番号164)(本明細書において、BCY14313と称される);  
(ここで、PYAは4-ペンチン酸を表し、B-Alaは -アラニンを表し、Sar<sub>10</sub>は10個のサ  
ルコシン単位を表し、HArgはホモアルギニンを表し、NMeAlaはN-メチル-アラニンを  
表し、1NaIは1-ナフチルアラニンを表し、パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>[PYA]は、  
(化11)

10

20

30

40

(パルミトイル-Glu-LysN<sub>3</sub>)[PYA]

:を表す)、又はその医薬として許容し得る塩  
:を含む、態様23~25のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様27)

50

前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが任意にN-末端修飾を含み、かつA-[HArg]-D-(配列番号24)(本明細書において、BCY9594と称される):  
(ここで、HArgはホモアルギニンを表す)、又はその医薬として許容し得る塩  
:を含む、態様23~26のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様28)

前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが任意にN-末端修飾を含み、かつA-[HArg]-D-(配列番号44)(本明細書において、BCY13118と称される):  
(ここで、HArgはホモアルギニンを表す)、又はその医薬として許容し得る塩  
:を含む、態様23~26のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様29)

10

BCY12491、BCY12730、BCY13048、BCY13050、BCY13053、及びBCY13272などの、表Cに掲載されている複合体のいずれか1つから選択される、態様22~28の  
いずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様30)

BCY12491である、態様29記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様31)

BCY13272である、態様29記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様32)

前記癌細胞上に存在する構成要素がPD-L1である、態様1~13のいずれか一項記載の  
ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。  
(態様33)

20

前記PD-L1結合二環式ペプチドリガンドが、  
(化12)

C<sub>i</sub>SAGWLTMC<sub>ii</sub>QKLHLC<sub>iii</sub> (配列番号: 52);  
 C<sub>i</sub>SAGWLTMC<sub>ii</sub>Q[K(PYA)]LHLC<sub>iii</sub> (配列番号: 53);  
 C<sub>i</sub>SKGWLTMC<sub>ii</sub>Q[K(Ac)]LHLC<sub>iii</sub> (配列番号: 54);  
 C<sub>i</sub>SAGWLTKC<sub>ii</sub>Q[K(Ac)]LHLC<sub>iii</sub> (配列番号: 55);  
 C<sub>i</sub>SAGWLTMC<sub>ii</sub>K[K(Ac)]LHLC<sub>iii</sub> (配列番号: 56);  
 C<sub>i</sub>SAGWLTMC<sub>ii</sub>Q[K(Ac)]LKLC<sub>iii</sub> (配列番号: 57);  
 C<sub>i</sub>SAGWLTMC<sub>ii</sub>Q[HArg]LHLC<sub>iii</sub> (配列番号: 58); 及び  
 C<sub>i</sub>SAGWLTMC<sub>ii</sub>[HArg]QLNLC<sub>iii</sub> (配列番号: 59)

30

(ここで、C<sub>i</sub>、C<sub>ii</sub>、及びC<sub>iii</sub>は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表し、PYAは4-ペンチン酸を表し、かつHArgはホモアルギニンを表す)  
:から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様32記載の  
ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様34)

40

前記PD-L1結合二環式ペプチドリガンドが任意にN-末端及び/又はC-末端修飾を含み、かつ  
[PYA]-[B-Ala]-[Sar<sub>10</sub>]-SDK-(配列番号52)(本明細書において、BCY10043と称される):

Ac-D-[HArg]- (配列番号52)-PSH(本明細書において、BCY11865と称される):

Ac-SDK-(配列番号53)(本明細書において、BCY11013と称される):

Ac-SDK-(配列番号53)-PSH(本明細書において、BCY10861と称される):

Ac-D-[HArg]- (配列番号54)-PSH(本明細書において、BCY11866と称される):

Ac-D-[HArg]- (配列番号55)-PSH(本明細書において、BCY11867と称される):

Ac-D-[HArg]- (配列番号56)-PSH(本明細書において、BCY11868と称される):

50

Ac-D-[HArg]-(配列番号57)-PSH(本明細書において、BCY11869と称される);  
 Ac-SD-[HArg]-(配列番号58)-PSHK(本明細書において、BCY12479と称される);及び  
 Ac-SD-[HArg]-(配列番号59)-PSHK(本明細書において、BCY12477と称される);  
 (ここで、PYAは4-ペンチン酸を表し、B-Alaは -アラニンを表し、Sar<sub>10</sub>は10個のサルコシン単位を表し、かつHArgはホモアルギニンを表す)、又はその医薬として許容し得る塩

:を含む、態様33記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様35)

表Dに掲載されている複合体のいずれか1つから選択される、態様32~34のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様36)

前記2以上の第二のペプチドリガンドが1つのCD137結合二環式ペプチドリガンド及び1つのOX40結合二環式ペプチドを含む、態様1~5のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様37)

表Fに掲載されている複合体である、態様36記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様38)

表G及びHに掲載されている複合体のいずれか1つから選択される、態様1記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様39)

前記分子スキャフォールドが1,1',1''-(1,3,5-トリアジナン-1,3,5-トリイル)トリプロパ-2-エン-1-オン(TATA)から選択される、態様1~38のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様40)

前記医薬として許容し得る塩が、遊離酸又はナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム塩から選択される、態様1~39のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様41)

態様1~40のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体を1以上の医薬として許容し得る賦形剤との組合せで含む、医薬組成物。

(態様42)

癌の予防、抑制、又は治療において使用するための、態様1~40のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

(態様43)

癌を治療する方法であって、態様1~40のいずれか一項記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体のインビトロEC<sub>50</sub>を上回る該複合体の血漿濃度を維持しない投薬頻度での該複合体の投与を含む、前記方法。

10

20

30

40

50