

【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 7 年 6 月 17 日(2025.6.17)

【公開番号】特開 2024-62998(P2024-62998A)

【公開日】令和 6 年 5 月 10 日(2024.5.10)

【年通号数】公開公報(特許)2024-085

【出願番号】特願 2024-15762(P2024-15762)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 7/50(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

10

【F I】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 7/50

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 38/16

20

【手続補正書】

【提出日】令和 7 年 6 月 9 日(2025.6.9)

【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】

30

(a) 免疫細胞上に存在する成分に結合する第 1 のペプチドリガンドであって、前記免疫細胞上に存在する前記成分が C D 1 3 7 であり、前記 C D 1 3 7 結合二環式ペプチドリガンドが、

C_i I E E G Q Y C_{i i} F A D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 1) ;

C_i [t B u A l a] P E [D - A l a] P Y C_{i i} F A D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 3) ;

C_i I E E G Q Y C_{i i} F [D - A l a] D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 4) ;

C_i [t B u A l a] P K [D - A l a] P Y C_{i i} F A D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 5) ;

C_i [t B u A l a] P E [D - L y s] P Y C_{i i} F A D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 6) ;

40

C_i [t B u A l a] P [K (P Y A)] [D - A l a] P Y C_{i i} F A D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 7) ;

C_i [t B u A l a] P E [D - L y s (P Y A)] P Y C_{i i} F A D P Y [N l e] C_{i i i} (配列番号 8) ;

C_i I E E [D - L y s (P Y A)] Q Y C_{i i} F A D P Y (N l e) C_{i i i} (配列番号であり、9) ; および

[d C_i] [d I] [d E] [d E] [K (P Y A)] [d Q] [d Y] [d C_{i i}] [d F] [d A] [d D] [d P] [d Y] [d N l e] [d C_{i i i}] (配列番号 10)

50

から選択されるアミノ酸配列、またはその修飾誘導体を含み、

(b) がん細胞上に存在する成分に結合する第2のペプチドリガンドであって、がん細胞上に存在する前記成分がEphA2、PD-L1、またはネクチン-4であり、

(i) 前記EphA2結合二環式ペプチドリガンドが、

C_i[HyP]LVNPLC_{i i}LHP[dD]W[HArg]C_{i i i}(配列番号2) ; および

C_iLWDPTPC_{i i}ANLHL[HArg]C_{i i i}(配列番号11) ;

から選択されるアミノ酸配列、またはその修飾誘導体を含み、

(i i) 前記PD-L1結合二環式ペプチドリガンドが、

C_i[HArg]DWC_{i i}HWTFSHGHPC_{i i i}(配列番号12) ;

C_iSAGWLTMC_{i i}QKLHLC_{i i i}(配列番号13) ; および

C_iSAGWLTMC_{i i}Q[K(PYA)]LHLC_{i i i}(配列番号14) ;

から選択されるアミノ酸配列、またはその修飾誘導体を含み、および

(i i i) 前記ネクチン-4結合二環式ペプチドリガンドが、

C_iP[1Na1][dD]C_{i i}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{i i i}(配列番号15 ; 以下、BCY8116と呼ぶ) ;

C_iP[1Na1][dD]C_{i i}M[HArg]D[dW]STP[HyP][dW]C_{i i i}(配列番号16 ; 以下、BCY11415と呼ぶ) ;

C_iP[1Na1][dK](Sar₁₀-(B-Ala))C_{i i}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{i i i}(配列番号17) ; および

C_iPFGC_{i i}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{i i i}(配列番号18 ; 以下、BCY11414と呼ぶ)

から選択されるアミノ酸配列、またはその修飾誘導体を含み、

(式中、C_i、C_{i i}およびC_{i i i}はそれぞれ第1、第2および第3のシステイン残基を表し、1Na1は1-ナフチルアラニンを表し、B-Alaは - アラニンを表し、dDはD配置のアスパラギン酸を表し、HArgはホモアルギニンを表し、HyPはヒドロキシプロリンを表し、Nleはノルロイシンを表し、PYAは4-ペンチン酸を表し、Sar₁₀は10個のサルコシン単位を表し、tBuAlaはt-ブチル-アラニンを表す)

前記ペプチドリガンドの各々は、少なくとも2つのループ配列によって分離された、少なくとも3つのシステイン残基を含むポリペプチドと、少なくとも2つのポリペプチドループが分子足場上に形成されるように、ポリペプチドのシステイン残基と共有結合を形成する分子足場とを含み、前記分子足場が、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)であり、

前記修飾誘導体が、

1つまたは複数のアミノ酸残基の1つまたは複数の非天然アミノ酸残基による置き換え ;

1つまたは複数の極性アミノ酸残基の1つまたは複数の等価または等電子アミノ酸による置き換え ; および / または

1つまたは複数のL-アミノ酸残基の1つまたは複数のD-アミノ酸残基による置き換えの1以上を独立して含む、

(b) 第2のペプチドリガンドにリンカーを介してコンジュゲートされた、(a) 第1のペプチドリガンドを含む、ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記免疫細胞が、白血球 ; リンパ球 ; CD8またはCD4 ; CD8 ; 樹状細胞、濾胞樹状細胞および顆粒球から選択される、請求項1に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

【請求項3】

前記リンパ球が、Tリンパ球もしくはT細胞、B細胞またはナチュラルキラー細胞であ

10

20

30

40

50

る、請求項 2 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

【請求項 4】

前記 C D 1 3 7 結合二環式ペプチドリガンドが、N 末端修飾および C 末端修飾を含み、
 A c - A - (配列番号 1) - D a p (以下、B C Y 7 7 3 2 と呼ぶ) ;
 A c - A - (配列番号 1) - D a p (P Y A) (以下、B C Y 7 7 4 1 と呼ぶ) ;
 A c - (配列番号 3) - D a p (以下、B C Y 9 1 7 2 と呼ぶ) ;
 A c - (配列番号 3) - D a p (P Y A) (以下、B C Y 1 1 0 1 4 と呼ぶ) ;
 A c - A - (配列番号 4) - D a p (以下、B C Y 8 0 4 5 と呼ぶ) ;
 A c - (配列番号 5) - A (以下、B C Y 8 9 1 9 と呼ぶ) ;
 A c - (配列番号 6) - A (以下、B C Y 8 9 2 0 と呼ぶ) ;
 A c - (配列番号 7) - A (以下、B C Y 8 9 2 7 と呼ぶ) ;
 A c - (配列番号 8) - A (以下、B C Y 8 9 2 8 と呼ぶ) ;
 A c - A - (配列番号 9) - A (以下、B C Y 7 7 4 4 と呼ぶ) ; および
 A c - [d A] - (配列番号 10) - [d A] - N H₂ (以下、B C Y 1 1 5 0 6 と呼ぶ) ;

10

(式中、A c はアセチル基を表し、D a p はジアミノプロピオン酸を表し、P Y A は 4 - ペンチン酸を表す)

または請求項 1 で定義されたその修飾誘導体を含む、請求項 1 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

20

前記 C D 1 3 7 結合二環式ペプチドリガンドが、A c - (配列番号 8) - A (以下、B C Y 8 9 2 8 と呼ぶ) を含み、式中、式中、A c はアセチル基を表す、請求項 4 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

【請求項 6】

前記がん細胞が、H T 1 0 8 0、S C - O V - 3、P C 3、H 1 3 7 6、N C I - H 2 9 2、L n C a p、M C 3 8 および R K O 腫瘍細胞から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

【請求項 7】

前記第 2 のペプチドリガンドが E p h A 2 結合二環式ペプチドリガンドを含む、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体であって、

30

前記 E p h A 2 結合二環式ペプチドリガンドが、

C_i [H y P] L V N P L C_{i i} L H P [d D] W [H A r g] C_{i i i} (配列番号 2) ; および

C_i L W D P T P C_{i i} A N L H L [H A r g] C_{i i i} (配列番号 11) ;

(式中、C_i、C_{i i} および C_{i i i} はそれぞれ第 1、第 2 および第 3 のシステイン残基を表し、H y P はヒドロキシプロリンを表し、d D は D 配置のアスパラギン酸を表し、H A r g はホモアルギニンを表す)

から選択されるアミノ酸配列または請求項 1 で定義されたその修飾誘導体を含む、ヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

40

前記 E p h A 2 結合二環式ペプチドリガンドが、N 末端修飾を含み、

A - H A r g - D - (配列番号 2) (以下、B C Y 9 5 9 4 と呼ぶ) ;

[B - A l a] - [S a r₁₀] - A - [H A r g] - D - (配列番号 2) (以下、B C Y 6 0 9 9 と呼ぶ) ;

[P Y A] - [B - A l a] - [S a r₁₀] - A - [H A r g] - D - (配列番号 2) (以下、B C Y 6 1 6 9 と呼ぶ) ; および

[P Y A] - [B - A l a] - [S a r₁₀] - V G P - (配列番号 11) (以下、B C Y 8 9 4 1 と呼ぶ) ;

(式中、H A r g はホモアルギニンを表し、P Y A は 4 - ペンチン酸を表し、S a r₁₀ は 10 個のサルコシン単位を表し、B - A l a は - アラニンを表す)

50

またはその修飾誘導体を含む、請求項 7 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9 1 7 2) に結合した [PYA] - [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 1 6 9) であって、BCY 6 1 6 9 の N 末端の PYA が、BCY 9 1 7 2 の C 末端の Dap に、- PEG₁₂ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (BCY 7 7 3 2) に結合した [PYA] - [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 1 6 9) であって、BCY 6 1 6 9 の N 末端の PYA が、BCY 7 7 3 2 の C 末端の Dap に、- PEG₁₂ - linker を介して結合している；

10

Ac - A - (配列番号 4) - Dap (BCY 8 0 4 5) に結合した [PYA] - [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 1 6 9) であって、BCY 6 1 6 9 の N 末端の PYA が、BCY 8 0 4 5 の C 末端の Dap に、- PEG₁₂ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (BCY 7 7 3 2) に結合した [PYA] - [B - Ala] - [Sar₁₀] - VGP - (配列番号 11) (BCY 8 9 4 1) であって、BCY 8 9 4 1 の N 末端の PYA が、BCY 7 7 3 2 の C 末端の Dap に、- PEG₁₂ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₁₀ - linker を介して結合している；

20

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₂₃ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₁₅ - Sar₅ - linker を介して結合している；

30

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₁₀ - Sar₁₀ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₅ - Sar₁₅ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₅ - Sar₅ - linker を介して結合している；

40

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7 7 4 1) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 4 1 の C 末端の Dap (PYA) に、- PEG₅ - linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (BCY 7 7 3 2) に結合した [B - Ala] - [Sar₁₀] - A - [HArg] - D - (配列番号 2) (BCY 6 0 9 9) であって、BCY 6 0 9 9 の N 末端が、BCY 7 7 3 2 の C 末端の Dap に、- PEG₂₄ - link

50

e r を介して結合している；

A c - (配列番号 5) - A (B C Y 8 9 1 9) に結合した [P Y A] - [B - A l a] - [S a r ₁₀] - A - [H A r g] - D - (配列番号 2) (B C Y 6 1 6 9) であって、B C Y 6 1 6 9 の N 末端の P Y A が、B C Y 8 9 1 9 の L y s 3 に、- P E G ₁₂ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 6) - A (B C Y 8 9 2 0) に結合した [P Y A] - [B - A l a] - [S a r ₁₀] - A - [H A r g] - D - (配列番号 2) (B C Y 6 1 6 9) であって、B C Y 6 1 6 9 の N 末端の P Y A が、B C Y 8 9 2 0 の d L y s 4 に、- P E G ₁₂ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 7) - A (B C Y 8 9 2 7) に結合した A - H A r g - D - (配列番号 2) (B C Y 9 5 9 4) であって、B C Y 9 5 9 4 の N 末端が、B C Y 8 9 2 7 の L y s (P Y A) 3 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している； 10

A c - (配列番号 8) - A (B C Y 8 9 2 8) に結合した A - H A r g - D - (配列番号 2) (B C Y 9 5 9 4) であって、B C Y 9 5 9 4 の N 末端が、B C Y 8 9 2 8 の d L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 3) - D a p (P Y A) (B C Y 1 1 0 1 4) に結合した A - H A r g - D - (配列番号 2) (B C Y 9 5 9 4) であって、B C Y 9 5 9 4 の N 末端が、B C Y 1 1 0 1 4 の C 末端の D a p (P Y A) に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；および、

A c - (配列番号 3) - D a p (B C Y 9 1 7 2) に結合した [P Y A] - [B - A l a] - [S a r ₁₀] - A - [H A r g] - D - (配列番号 2) (B C Y 6 1 6 9) であって、B C Y 6 1 6 9 の N 末端が、B C Y 9 1 7 2 の C 末端の D a p に、- C H ₂ - l i n k e r を介して結合している 20

から選択される C D 1 3 7 / E p h A 2 複合体である、請求項 7 または 8 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記第 2 のペプチドリガンドが P D - L 1 結合二環式ペプチドリガンドを含み、。

前記 P D - L 1 結合二環式ペプチドリガンドが、

C _i [H A r g] D W C _{i i} H W T F S H G H P C _{i i i} (配列番号 12)；

C _i S A G W L T M C _{i i} Q K L H L C _{i i i} (配列番号 13)；および 30

C _i S A G W L T M C _{i i} Q [K (P Y A)] L H L C _{i i i} (配列番号 14)；

(式中、C _i、C _{i i} および C _{i i i} はそれぞれ第 1、第 2 および第 3 のシステイン残基を表し、H A r g はホモアルギニンを表し、P Y A は 4 - ペンチン酸を表す)

から選択されるアミノ酸配列または請求項 1 で定義されたその修飾誘導体を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記 P D - L 1 結合二環式ペプチドリガンドが、N 末端修飾および / または C 末端修飾を含み、

[P Y A] - [B - A l a] - [S a r ₁₀] - (配列番号 12) (以下、B C Y 8 9 3 8 と呼ぶ)； 40

[P Y A] - [B - A l a] - [S a r ₁₀] - S D K - (配列番号 13) (以下、B C Y 1 0 0 4 3 と呼ぶ)；

N H ₂ - S D K - (配列番号 13) - [S a r ₁₀] - [K (P Y A)] (以下、B C Y 1 0 0 4 4 と呼ぶ)；

N H ₂ - S D K - (配列番号 14) (以下、B C Y 1 0 0 4 5 と呼ぶ)；および

A c - S D K - (配列番号 14) - P S H (以下、B C Y 1 0 8 6 1 と呼ぶ)；

(式中、P Y A は 4 - ペンチン酸を表し、B - A l a は - アラニンを表し、S a r ₁₀ は 10 個のサルコシン単位を表す)

またはその修飾誘導体を含む、請求項 10 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体 50

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (BCY 7732) に結合した [PYA] - [B - Ala] - [Sar₁₀] - (配列番号 12) (BCY 8938) であって、BCY 8938 の N 末端の PYA が、BCY 7732 の C 末端の Dap に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した [PYA] - [B - Ala] - [Sar₁₀] - SDK - (配列番号 13) (BCY 10043) であって、BCY 10043 の N 末端の PYA が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した NH₂ - SDK - (配列番号 13) - [Sar₁₀] - [K(PYA)] (BCY 10044) であって、BCY 10044 の C 末端の Lys (PYA) が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した NH₂ - SDK - (配列番号 14) (BCY 10045) であって、BCY 10045 の Lys (PYA) 9 が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 5) - A (BCY 8919) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 8919 の Lys 3 に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 6) - A (BCY 8920) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 8920 の dLys 4 に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 5) - A (BCY 8919) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 8919 の Lys 3 に、-CH₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 6) - A (BCY 8920) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 8920 の dLys 4 に、-CH₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-CH₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 5) - A (BCY 8919) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 8919 の Lys 3 に、-PEG₅-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 6) - A (BCY 8920) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 8920 の dLys 4 に、-PEG₅-linker を介して結合している；または

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した Ac - SDK - (配列番号 14) - PSH (BCY 10861) であって、BCY 10861 の Lys (PYA) 9 が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-PEG₅-linker を介して結合している；

から選択される CD 137 / PD - L1 複合体である、請求項 10 または 11 に記載のへ

10

20

30

40

50

テロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記第2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み、
前記ネクチン - 4 結合二環式ペプチドリガンドが、

$C_i P[1Na1][dD]C_{ii}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$ (配列番号15; 以下、BCY8116と呼ぶ);

$C_i P[1Na1][dD]C_{ii}M[HArg]D[dW]STP[HyP][dW]$ C_{iii} (配列番号16; 以下、BCY11415と呼ぶ); および

$C_i P[1Na1][dK](Sar_{10}-(B-Ala))C_{ii}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$ (配列番号17);

$C_i PFGC_{ii}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{iii}$ (配列番号18; 以下、BCY11414と呼ぶ);

(式中、 C_i 、 C_{ii} および C_{iii} はそれぞれ第1、第2および第3のシステイン残基を表し、1Na1は1-ナフチルアラニンを表し、HArgはホモアルギニンを表し、HyPはヒドロキシプロリンを表し、 Sar_{10} は10個のサルコシン単位を表し、B-Alaは - アラニンを表す)

から選択されるアミノ酸配列または請求項1で定義されたその修飾誘導体を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記ネクチン - 4 結合二環式ペプチドリガンドが、場合により、N末端修飾を含み、
配列番号15 (以下、BCY8116と呼ぶ);

$[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ - (配列番号15) (以下、BCY8846と呼ぶ);

配列番号16 (以下、BCY11415と呼ぶ);

$[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ - (配列番号16) (以下、BCY11942と呼ぶ);

Ac - (配列番号17) (以下、BCY8831と呼ぶ); および

配列番号18 (以下、BCY11414と呼ぶ);

またはその修飾誘導体を含む、

(式中、PYAは4-ペンチン酸を表し、B-Alaは - アラニンを表し、 Sar_{10} は10個のサルコシン単位を表す)

請求項13に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

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15 (以下、BCY8116と呼ぶ) を含む、請求項13または14に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

【請求項 16】

$Ac-A$ - (配列番号1) - $Dap(BCY7732)$ に結合した $[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ - (配列番号15) (BCY8846) であって、BCY8846のN末端のPYAが、BCY7732のC末端のDapに、-PEG₁₂-linkerを介して結合している;

$Ac-A$ - (配列番号1) - $Dap(BCY7732)$ に結合した $[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ - (配列番号16) (BCY11942) であって、BCY11942のN末端のPYAが、BCY7732のC末端のDapに、-PEG₁₂-linkerを介して結合している;

$Ac-A$ - (配列番号4) - $Dap(BCY8045)$ に結合した $[PYA]-[B-Ala]-[Sar_{10}]$ - (配列番号15) (BCY8846) であって、BCY8846のN末端のPYAが、BCY8045のC末端のDapに、-PEG₁₂-linker

10

20

30

40

50

er を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₁₀-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₂₃-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-B-Ala-Sar₂₀-linker を介して結合している；

10

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-B-Ala-Sar₁₀-PEG₁₀-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-B-Ala-Sar₅-PEG₁₅-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-B-Ala-Sar₅-PEG₅-linker を介して結合している；

20

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₁₅-Sar₅-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₁₀-Sar₁₀-linker を介して結合している；

30

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₅-Sar₁₅-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₅-Sar₅-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (PYA) (BCY 7741) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7741 の C 末端の Dap (PYA) に、-PEG₅-linker を介して結合している；

Ac - A - (配列番号 1) - Dap (BCY 7732) に結合した配列番号 15 (BCY 8116) であって、BCY 8116 の N 末端が、BCY 7732 の C 末端の Dap に、-PEG₂₄-linker を介して結合している；

40

Ac - (配列番号 3) - Dap (BCY 9172) に結合した [PYA] - [B-Ala] - [Sar₁₀] - (配列番号 15) (BCY 8846) であって、BCY 8846 の N 末端の PYA が、BCY 9172 の C 末端の Dap に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

Ac - (配列番号 5) - A (BCY 8919) に結合した [PYA] - [B-Ala] - [Sar₁₀] - (配列番号 15) (BCY 8846) であって、BCY 8846 の N 末端の PYA が、BCY 8919 の Lys₃ に、-PEG₁₂-linker を介して結合している；

50

A c - (配列番号 6) - A (B C Y 8 9 2 0) に結合した [P Y A] - [B - A l a] - [S a r 1 0] - (配列番号 1 5) (B C Y 8 8 4 6) であって、B C Y 8 8 4 6 の N 末端の P Y A が、B C Y 8 9 2 0 の d L y s 4 に、- P E G _{1 2} - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 7) - A (B C Y 8 9 2 7) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 8 9 2 7 の L y s (P Y A) 3 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 8) - A (B C Y 8 9 2 8) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 8 9 2 8 の d L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

10

A c - (配列番号 3) - D a p (P Y A) (B C Y 1 1 0 1 4) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 1 1 0 1 4 の C 末端の D a p (P Y A) に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 3) - D a p (B C Y 9 1 7 2) に結合した [P Y A] - [B - A l a] - [S a r 1 0] - (配列番号 1 5) (B C Y 8 8 4 6) であって、B C Y 8 8 4 6 の N 末端の P Y A が、B C Y 9 1 7 2 の C 末端の D a p に、- C H ₂ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 3) - D a p (P Y A) (B C Y 1 1 0 1 4) に結合した A c - (配列番号 1 7) (B C Y 8 8 3 1) であって、B C Y 8 8 3 1 の d L y s (S a r 1 0) - (B - A l a)) 4 が、B C Y 1 1 0 1 4 の C 末端の D a p (P Y A) に、- P E G _{1 2} - l i n k e r を介して結合している；

20

A c - (配列番号 3) - D a p (P Y A) (B C Y 1 1 0 1 4) に結合した A c - (配列番号 1 7) (B C Y 8 8 3 1) であって、B C Y 8 8 3 1 の d L y s (S a r 1 0) - (B - A l a)) 4 が、B C Y 1 1 0 1 4 の C 末端の D a p (P Y A) に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 7) - A (B C Y 8 9 2 7) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 8 9 2 7 の L y s (P Y A) 3 に、- C H ₂ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 8) - A (B C Y 8 9 2 8) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 8 9 2 8 の d L y s (P Y A) 4 に、- C H ₂ - l i n k e r を介して結合している；

30

A c - (配列番号 3) - D a p (P Y A) (B C Y 1 1 0 1 4) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 1 1 0 1 4 の C 末端の D a p (P Y A) に、- C H ₂ - l i n k e r を介して結合している；

A c - A - (配列番号 9) - A (B C Y 7 7 4 4) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 7 7 4 4 の d L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

A c - [d A] - (配列番号 1 0) - [d A] - N H ₂ (B C Y 1 1 5 0 6) に結合した 配列番号 1 5 (B C Y 8 1 1 6) であって、B C Y 8 1 1 6 の N 末端が、B C Y 1 1 5 0 6 の L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

40

A c - A - (配列番号 9) - A (B C Y 7 7 4 4) に結合した 配列番号 1 8 (B C Y 1 1 4 1 4) であって、B C Y 1 1 4 1 4 の N 末端が、B C Y 7 7 4 4 の d L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

A c - (配列番号 8) - A (B C Y 8 9 2 8) に結合した 配列番号 1 8 (B C Y 1 1 4 1 4) であって、B C Y 1 1 4 1 4 の N 末端が、B C Y 8 9 2 8 の d L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；もしくは

A c - (配列番号 8) - A (B C Y 8 9 2 8) に結合した 配列番号 1 6 (B C Y 1 1 4 1 5) であって、B C Y 1 1 4 1 5 の N 末端が、B C Y 8 9 2 8 の d L y s (P Y A) 4 に、- P E G ₅ - l i n k e r を介して結合している；

から選択される C D 1 3 7 / ネクチン - 4 複合体である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1

50

項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

前記リンカーが、 $-CH_2-$ 、 $-PEG_5-$ 、 $-PEG_{10}-$ 、 $-PEG_{12}-$ 、 $-PEG_{23}-$ 、 $-PEG_{24}-$ 、 $-PEG_{15}-Sar_5-$ 、 $-PEG_{10}-Sar_{10}-$ 、 $-PEG_5-Sar_{15}-$ 、 $-PEG_5-Sar_5-$ 、 $-B-Ala-Sar_{20}-$ 、 $-B-Ala-Sar_{10}-PEG_{10}-$ 、 $-B-Ala-Sar_5-PEG_{15}-$ および $-B-Ala-Sar_5-PEG_5-$ から選択される、請求項 1 に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

【請求項 18】

前記薬学的に許容される塩が、遊離酸またはナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム塩から選択される、請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

10

【請求項 19】

細胞傷害剤、放射性キレート剤、および/または発色団をさらに含む、請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて、請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体を含む医薬組成物。

20

【請求項 21】

がんの予防、抑制または治療に使用するための、請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載のヘテロタンデム二環式ペプチド複合体。

30

40

50