

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-537827

(P2024-537827A)

(43)公表日 令和6年10月16日(2024.10.16)

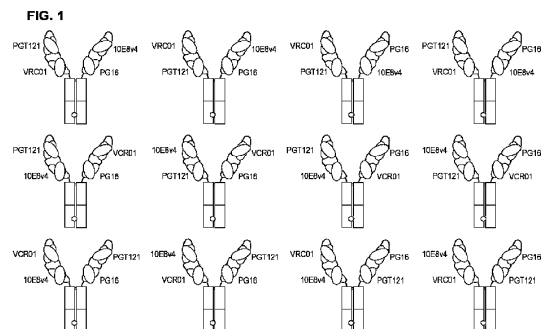
(51)国際特許分類	F I	テマコード (参考)
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	Z N A 4 B 0 6 5
C 0 7 K 16/10 (2006.01)	C 0 7 K 16/10	4 C 0 8 4
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	4 C 0 8 5
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	4 C 0 8 6
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z 4 C 0 8 7
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全195頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 (86)(22)出願日 (85)翻訳文提出日 (86)国際出願番号 (87)国際公開番号 (87)国際公開日 (31)優先権主張番号 (32)優先日 (33)優先権主張国・地域又は機関 (81)指定国・地域	特願2024-519822(P2024-519822) 令和4年9月28日(2022.9.28) 令和6年5月20日(2024.5.20) PCT/US2022/077203 WO2023/056315 令和5年4月6日(2023.4.6) 63/249,722 令和3年9月29日(2021.9.29) 米国(US) AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM)),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(71)出願人 524119314 モードエックス セラピューティクス イ ンコーポレイテッド アメリカ合衆国 0 1 7 6 0 マサチュー セッツ州 ネイティック ストラスモア ロード 2 2 (74)代理人 100102978 弁理士 清水 初志 (74)代理人 100205707 弁理士 小寺 秀紀 (74)代理人 100160923 弁理士 山口 裕孝 (74)代理人 100119507 弁理士 刑部 俊 (74)代理人 100142929 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、及びＨＩＶにおけるそれらの使用方法

(57) 【要約】

開示されているのは、**ＨＩＶタンパク質に結合し且つ特定の構造的特徴を有する、抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体及びその抗原結合断片）である。開示されているのはまた、そのようなポリペプチド及びポリペプチド複合体をコードするポリヌクレオチド及びベクター；宿主細胞；キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）；免疫細胞；そのようなポリペプチド及びポリペプチド複合体を含有する医薬組成物及びキット；ならびにＨＩＶにおいてそのようなポリペプチド及びポリペプチド複合体を使用する方法である。**

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗原結合ポリペプチドであって、
V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ;
V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ;
V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または
V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1
によって表される構造を有し ;
ここで、
V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;
V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;
V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;
V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ; 且つ
L 1、L 2、及び L 3 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項 2】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であっ
て、
前記第 1 のポリペプチドが、
V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ;
V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ;
V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または
V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1
によって表される構造を有し ;
前記第 2 のポリペプチドが、
V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ;
V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ;
V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または
V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1
によって表される構造を有し ;

ここで、
V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;
V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;
V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;
V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ; 且つ
L 1、L 2、及び L 3 はアミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 3】

抗原結合ポリペプチドであって、
V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ;
V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ;
V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； 10

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、及び L 4 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項 4】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、 20

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

F c ;

30

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； 40

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、及び L 4 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

50

【請求項 5】

抗原結合ポリペプチドであって、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項 6】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;

10

20

30

40

50

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; ま

10

たは

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

20

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

30

【請求項 7】

抗原結合ポリペプチドであって、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ；

40

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 6 - F c ；または

50

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc

によって表される構造を有し；

ここで、

VL1が、HIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

VL2が、HIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

VH1が、HIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

VH2が、HIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

CH1が、免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；

CLが、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；

Fcが、免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L1、L2、L3、L4、L5、及びL6が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項8】

第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第1のポリペプチドが、

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc；

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc；

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc；

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc；

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc；

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc；

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc；

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc；

10

20

30

40

50

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
6 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
6 - F c

によって表される構造を有し ;

前記第 2 のポリペプチドが、

F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
6 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
6 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
6 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
6 - F c

によって表される構造を有し ;

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ;

10

20

30

40

50

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 9】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であつて、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ；

10

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ；

20

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ；

30

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ；

40

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F

50

c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 10
 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c ; または
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c
 によって表される構造を有し ;
 前記第 2 のポリペプチドが、
 F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ; 10
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ; 20
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c ; または
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c
 によって表される構造を有し ;
 ここで、 30
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ;
 C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり ; 40
 F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且つ
 L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 が、アミノ酸リンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチド複合体。
 【請求項 10】
 抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体であって、
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c - F c ; 50

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c - L 5 - F c ; また

は

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c - L 5 - F c

によって表される構造を有するポリペプチドを含み、

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 が、アミノ酸リンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 1 1】

抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体であって、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 3 ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 3 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - C H 3 ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - C H 3 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 3 ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 3 ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 3 - C H 3 ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 3 - C H 3 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 3 - L 5 - C H 3 ;

または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 3 - L 5 - C H 3

によって表される構造を有するポリペプチドを含み、

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

C H 3 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 はアミノ酸リンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 1 2】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 ;

V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 ;

V L 3 - L 4 - V L 4 - L 5 - V H 4 - L 6 - V H 3 ; または

V H 3 - L 4 - V H 4 - L 5 - V L 4 - L 6 - V L 3

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 13】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - F c ;

V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - F c ;

V L 3 - L 5 - V L 4 - L 6 - V H 4 - L 7 - V H 3 - F c ;

V H 3 - L 5 - V H 4 - L 6 - V L 4 - L 7 - V L 3 - F c ;

V L 3 - L 5 - V L 4 - L 6 - V H 4 - L 7 - V H 3 - L 8 - F c ; または

10

20

30

40

50

V H 3 - L 5 - V H 4 - L 6 - V L 4 - L 7 - V L 3 - L 8 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、及び L 8 が、アミノ酸リンカーである、前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 1 4】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ；ま

たは

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C H 1 ；

V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C H 1 ；

V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C L ；

V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C L ；

10

20

30

40

50

V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C H 1 - C L ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C H 1 - C L ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C L - C H 1 ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C L - C H 1 ;
 V L 3 - L 6 - V L 4 - L 7 - V H 4 - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 ;
 V H 3 - L 6 - V H 4 - L 7 - V L 4 - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 ;
 V L 3 - L 6 - V L 4 - L 7 - V H 4 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L ;
 V H 3 - L 6 - V H 4 - L 7 - V L 4 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L ;
 V L 3 - L 6 - V L 4 - L 7 - V H 4 - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - L 10 - C L ;
 V H 3 - L 6 - V H 4 - L 7 - V L 4 - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - L 10 - C L ;
 V L 3 - L 6 - V L 4 - L 7 - V H 4 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - L 10 - C H 1 ;

10

または

V H 3 - L 6 - V H 4 - L 7 - V L 4 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - L 10 - C H 1

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

20

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

30

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及び L 10 が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 15】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

40

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ；

50

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-F
 c ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-F
 c ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-F
 c ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-F
 c ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L
 6-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L
 6-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L
 6-Fc ; または
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L
 6-Fc

10

20

によって表される構造を有し；

前記第2のポリペプチドが、

VL3-VL4-VH4-VH3-CH1-Fc ;
 VH3-VH4-VL4-VL3-CH1-Fc ;
 VL3-VL4-VH4-VH3-CL-Fc ;
 VH3-VH4-VL4-VL3-CL-Fc ;
 VL3-VL4-VH4-VH3-CH1-CL-Fc ;
 VH3-VH4-VL4-VL3-CH1-CL-Fc ;
 VL3-VL4-VH4-VH3-CL-CH1-Fc ;
 VH3-VH4-VL4-VL3-CL-CH1-Fc ;
 VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CH1-Fc ;
 VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CH1-Fc ;
 VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CL-Fc ;
 VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CL-Fc ;
 VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CH1-L11-CL
 -Fc ;
 VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CH1-L11-CL
 -Fc ;
 VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CL-L11-CH1
 -Fc ;
 VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CL-L11-CH1
 -Fc ;
 VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CH1-L11-Fc
 ;
 VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CH1-L11-Fc
 ;
 VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CL-L11-Fc ;
 VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CL-L11-Fc ;

30

40

50

V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 1 0 - C H 1 - L 1 1 - C L
 - L 1 2 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 1 0 - C H 1 - L 1 1 - C L
 - L 1 2 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 1 0 - C L - L 1 1 - C H 1
 - L 1 2 - F c ; または
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 1 0 - C L - L 1 1 - C H 1
 - L 1 2 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 1 0、L 1 1、及び L 1 2 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 1 6】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ；

10

20

30

40

50

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ; 10
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; 20
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F 30
 c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 40
 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c ; または
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c
 によって表される構造を有し ;
 前記第 2 のポリペプチドが、
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - F c ; 50

V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - F c ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C H 1 ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C H 1 ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C L ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C L ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C H 1 - C L ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C H 1 - C L ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C L - C H 1 ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C L - C H 1 ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C L - F c ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C H 1 ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C H 1 ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C L ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C L ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L
 ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L
 ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1
 ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1
 ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C L - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L
 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L
 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1
 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1
 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - F c
 ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - F c

;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 1 0 - C L - L 1 1 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 1 0 - C L - L 1 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 1 0 - C H 1 - L 1 1 - C L
 - L 1 2 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 1 0 - C H 1 - L 1 1 - C L
 - L 1 2 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V L 4 - L 8 - V H 4 - L 9 - V H 3 - L 1 0 - C L - L 1 1 - C H 1
 - L 1 2 - F c ; または
 V H 3 - L 7 - V H 4 - L 8 - V L 4 - L 9 - V L 3 - L 1 0 - C L - L 1 1 - C H 1 10
 - L 1 2 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； 20

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり； 30

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 1 0、L 1 1、及び L 1 2 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 17】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、 40

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ； または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 - V H 3 ；

V H 3 - V L 3 ；

V L 3 - L 4 - V H 3 ； または

V H 3 - L 4 - V L 3

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、及び L 4 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 18】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ；または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 - V H 3 - F c ；

V H 3 - V L 3 - F c ；

V L 3 - L 5 - V H 3 - F c ；

V H 3 - L 5 - V L 3 - F c ；

V L 3 - L 5 - V H 3 - L 6 - F c ；または

V H 3 - L 5 - V L 3 - L 6 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり、且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 19】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1；

V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1；

V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L；

V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L；

V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L；

V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－C L；

V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1；

V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1；

V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1；

V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1；

V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L；

V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L；

V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L；

V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1－L 5－C L；

V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－L 5－C H 1；ま

たは

V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3－V H 3－C H 1；

V H 3－V L 3－C H 1；

V L 3－V H 3－C L；

V H 3－V L 3－C L；

V L 3－V H 3－C H 1－C L；

V H 3－V L 3－C H 1－C L；

V L 3－V H 3－C L－C H 1；

V H 3－V L 3－C L－C H 1；

V L 3－C L－V H 3－C H 1；

V L 3－C H 1－V H 3－C L；

V H 3－C H 1－V L 3－C L；

V H 3－C L－V L 3－C H 1；

V L 3－L 6－V H 3－L 7－C H 1；

V H 3－L 6－V L 3－L 7－C H 1；

V L 3－L 6－V H 3－L 7－C L；

V H 3－L 6－V L 3－L 7－C L；

V L 3－L 6－V H 3－L 7－C H 1－L 8－C L；

V H 3－L 6－V L 3－L 7－C H 1－L 8－C L；

V L 3－L 6－V H 3－L 7－C L－L 8－C H 1；

V H 3－L 6－V L 3－L 7－C L－L 8－C H 1；

V L 3－L 6－C L－L 7－V H 3－L 8－C H 1；

V L 3－L 6－C H 1－L 7－V H 3－L 8－C L；

V H 3－L 6－C H 1－L 7－V L 3－L 8－C L；

V H 3－L 6－C L－L 7－V L 3－L 8－C H 1；

V L 3－V H 3－L 6－C H 1－C L；

10

20

30

40

50

V H 3 - V L 3 - L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 3 - V H 3 - L 6 - C L - C H 1 ;
 V H 3 - V L 3 - L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 3 - C L - L 6 - V H 3 - C H 1 ;
 V L 3 - C H 1 - L 6 - V H 3 - C L ;
 V H 3 - C H 1 - L 6 - V L 3 - C L ; または
 V H 3 - C L - L 6 - V L 3 - C H 1

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で 10
あり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で 20
あり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、及び L 8 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 20】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であっ
て、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ; 30

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ; 40

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ; 50

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
 6 - F c ; または
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 10
 6 - F c
 によって表される構造を有し ;
 前記第 2 のポリペプチドが、
 V L 3 - V H 3 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C L - F c ;
 V L 3 - V H 3 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 3 - V H 3 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C L - V H 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C H 1 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - C H 1 - V L 3 - C L - F c ;
 V H 3 - C L - V L 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 10 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 10 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - L 10 - F c ;
 V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - L 10 - F c ;
 V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ;
 V L 3 - V H 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 3 - V L 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 3 - V H 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V L 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C L - L 7 - V H 3 - C H 1 - F c ;

V L 3 - C H 1 - L 7 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - C H 1 - L 7 - V L 3 - C L - F c ; または
 V H 3 - C L - L 7 - V L 3 - C H 1 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及び L 10 が、アミノ酸リシナーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 21】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ；

10

20

30

40

50

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;
 VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;
 VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;
 VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;
 VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;
 VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;
 VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;
 VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;
 VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc; または
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc
 によって表される構造を有し;
 前記第2のポリペプチドが、
 VL3-VH3;
 VH3-VL3;
 VL3-L4-VH3;
 VH3-L4-VL3;
 VL3-VH3-Fc;
 VH3-VL3-Fc;
 VL3-L4-VH3-Fc;
 VH3-L4-VL3-Fc;
 VL3-VH3-CH1;
 VH3-VL3-CH1;
 VL3-VH3-CL;
 VH3-VL3-CL;

V L 3 - V H 3 - C H 1 - C L ;
 V H 3 - V L 3 - C H 1 - C L ;
 V L 3 - V H 3 - C L - C H 1 ;
 V H 3 - V L 3 - C L - C H 1 ;
 V L 3 - C L - V H 3 - C H 1 ;
 V L 3 - C H 1 - V H 3 - C L ;
 V H 3 - C H 1 - V L 3 - C L ;
 V H 3 - C L - V L 3 - C H 1 ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 ;
 V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 ;
 V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L ;
 V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L ;
 V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 ;
 V L 3 - V H 3 - L 7 - C H 1 - C L ;
 V H 3 - V L 3 - L 7 - C H 1 - C L ;
 V L 3 - V H 3 - L 7 - C L - C H 1 ;
 V H 3 - V L 3 - L 7 - C L - C H 1 ;
 V L 3 - C L - L 7 - V H 3 - C H 1 ;
 V L 3 - C H 1 - L 7 - V H 3 - C L ;
 V H 3 - C H 1 - L 7 - V L 3 - C L ;
 V H 3 - C L - L 7 - V L 3 - C H 1 ;
 V L 3 - V H 3 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C L - F c ;
 V L 3 - V H 3 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 3 - V H 3 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V L 3 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C L - V H 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C H 1 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - C H 1 - V L 3 - C L - F c ;
 V H 3 - C L - V L 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - F c ;

V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - F c ;
 V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ;
 V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ;
 V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ;
 V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ;
 V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ;
 V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ;
 V L 3 - V H 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 3 - V L 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 3 - V H 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 3 - V L 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C L - L 7 - V H 3 - C H 1 - F c ;
 V L 3 - C H 1 - L 7 - V H 3 - C L - F c ;
 V H 3 - C H 1 - L 7 - V L 3 - C L - F c ; または
 V H 3 - C L - L 7 - V L 3 - C H 1 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及び L 1 0 が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 2 2】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ； または

10

20

30

40

50

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、V L 3 によって表される構造を有し；

前記第 3 のポリペプチドが、V H 3 によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ

L 1、L 2、及び L 3 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 2 3】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ；または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 ；または

V L 3 - L 5

によって表される構造を有し；

前記第 3 のポリペプチドが、

V H 3 - F c ；または

V H 3 - L 6 - F c

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で

あり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり、且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、または L 6 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 2 4】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ；

10

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ；または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 - F c ；または

V L 3 - L 5 - F c

によって表される構造を有し；

20

前記第 3 のポリペプチドが、

V H 3 ；または

V H 3 - L 6

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

30

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

40

【請求項 2 5】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ；

V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ；

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ；

50

$VH1 - VH2 - VL2 - VL1 - CH1 - CL$;
 $VL1 - VL2 - VH2 - VH1 - CL - CH1$;
 $VH1 - VH2 - VL2 - VL1 - CL - CH1$;
 $VL1 - L1 - VL2 - L2 - VH2 - L3 - VH1 - L4 - CH1$;
 $VH1 - L1 - VH2 - L2 - VL2 - L3 - VL1 - L4 - CH1$;
 $VL1 - L1 - VL2 - L2 - VH2 - L3 - VH1 - L4 - CL$;
 $VH1 - L1 - VH2 - L2 - VL2 - L3 - VL1 - L4 - CL$;
 $VL1 - L1 - VL2 - L2 - VH2 - L3 - VH1 - L4 - CH1 - L5 - CL$;
 $VH1 - L1 - VH2 - L2 - VL2 - L3 - VL1 - L4 - CH1 - L5 - CL$;
 $VL1 - L1 - VL2 - L2 - VH2 - L3 - VH1 - L4 - CL - L5 - CH1$; ま

10

たは

$VH1 - L1 - VH2 - L2 - VL2 - L3 - VL1 - L4 - CL - L5 - CH1$

によって表される構造を有し；

前記第2のポリペプチドが、

$VL3 - CH1$;

$VL3 - CL$;

$VL3 - L6 - CH1$; または

$VL3 - L6 - CL$

によって表される構造を有し；

前記第3のポリペプチドが、

$VH3 - CH1$;

$VH3 - CL$;

$VH3 - L7 - CH1$; または

$VH3 - L7 - CL$

によって表される構造を有し；

ここで、

$VL1$ が、 HIV タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

$VL2$ が、 HIV タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

30

$VL3$ が、 HIV タンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

$VH1$ が、 HIV タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

$VH2$ が、 HIV タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

$VH3$ が、 HIV タンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

$CH1$ が、免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；

CL が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

40

$L1$ 、 $L2$ 、 $L3$ 、 $L4$ 、 $L5$ 、 $L6$ 、及び $L7$ が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項26】

第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第1のポリペプチドが、

$VL1 - VL2 - VH2 - VH1$;

$VH1 - VH2 - VL2 - VL1$;

$VL1 - L1 - VL2 - L2 - VH2 - L3 - VH1$;

$VH1 - L1 - VH2 - L2 - VL2 - L3 - VL1$;

50

V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F
 c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L
 6 - F c ;

10

20

30

40

50

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
6 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L
6 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 3 ；

V L 3 - F c ；

V L 3 - C H 1 ；

V L 3 - C L ；

V L 3 - C H 1 - C L ；

V L 3 - C L - C H 1 ；

V L 3 - C H 1 - F c ；

V L 3 - C L - F c ；

V L 3 - C H 1 - C L - F c ；

V L 3 - C L - C H 1 - F c ；

V L 3 - L 7 - F c ；

V L 3 - L 7 - C H 1 ；

V L 3 - L 7 - C L ；

V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - C L ；

V L 3 - L 7 - C L - L 8 - C H 1 ；

V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - F c ；

V L 3 - L 7 - C L - L 8 - F c ；

V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - C L - F c ；

V L 3 - L 7 - C L - L 8 - C H 1 - F c ；

V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - C L - L 9 - F c ； または

V L 3 - L 7 - C L - L 8 - C H 1 - L 9 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 3 のポリペプチドが、

V H 3 ；

V H 3 - F c ；

V H 3 - C H 1 ；

V H 3 - C L ；

V H 3 - C H 1 - C L ；

V H 3 - C L - C H 1 ；

V H 3 - C H 1 - F c ；

V H 3 - C L - F c ；

V H 3 - C H 1 - C L - F c ；

V H 3 - C L - C H 1 - F c ；

V H 3 - L 10 - F c ；

V H 3 - L 10 - C H 1 ；

V H 3 - L 10 - C L ；

V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L ；

V H 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1 ；

V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - F c ；

V H 3 - L 10 - C L - L 11 - F c ；

V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L - F c ；

V H 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1 - F c ；

V H 3 - L 10 - C H 1 - L 11 - C L - L 12 - F c ； または

V H 3 - L 10 - C L - L 11 - C H 1 - L 12 - F c

10

20

30

40

50

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；

C H 1 が、免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；

C L が、免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 10、L 11、及び L 12 が、アミノ酸リンカーである、

前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 27】

抗原結合ポリペプチドであって、

V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 ；

V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 ；

V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 ；

V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 ；

V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 ；

V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 ；

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 ；

または

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

VH2が、HIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

VH3が、HIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ

L1、L2、L3、L4、及びL5が、アミノ酸リンカーである、前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項28】

第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第1のポリペプチドが、

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1；

VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1；

VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1；

VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1；

VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1；

VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1；

VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1；

VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1；

VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1；

VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1；

VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1；

VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1；

VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1；

VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1；

VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1；

または

VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1

によって表される構造を有し；

前記第2のポリペプチドが、

VL4-VH4；

VH4-VL4；

VL4-L6-VH4；

VH4-L6-VL4；

VL4-VL5-VH5-VH4；

VH4-VH5-VL5-VL4；

VL4-L6-VL5-L7-VH5-L8-VH4；

VH4-L6-VH5-L7-VL5-L8-VL4；

VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4；

VH4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4；

VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-VH4；

VH4-VL5-VH6-VL6-VH5-VL4；

VL4-VL5-VH6-VL6-VH5-VH4；

VH4-VH5-VL6-VH6-VL5-VL4；

VL4-VH5-VH6-VL6-VL5-VH4；

VH4-VL5-VL6-VH6-VH5-VL4；

VL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VH5-L10-VH4

；

VH4-L6-VH5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VL5-L10-VL4

；

VL4-L6-VH5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VL5-L10-VH4

10

20

30

40

50

;
 V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4
 ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4
 ;
 V H 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4
 ;
 V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4
 ; または
 V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 10
 によって表される構造を有し ;
 ここで、
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ; 20
 V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ; 30
 V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ; 且つ
 L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及び L 1 0 が、アミノ酸リ
 ンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチド複合体。
 【請求項 2 9】 40
 抗原結合ポリペプチドであって、
 V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c ;
 V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - 50

F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - 10
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 F c ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - 20
 F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 F c ; または
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 30
 L 6 - F c
 によって表される構造を有し ;
 ここで、
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で 40
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、
 及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且つ
 L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 が、アミノ酸リンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチド。
 【請求項 30】

抗原結合ポリペプチドであって、

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-Fc-Fc ;
 VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-Fc-Fc ;
 VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-Fc-Fc ;
 VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-Fc-Fc ;
 VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-Fc-Fc ;
 VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-Fc-Fc ;
 VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-Fc-Fc ;
 VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-Fc-Fc ; 10
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-Fc-L7-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-Fc-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-Fc-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-Fc-L7-Fc ; 20
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-Fc-L7-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-Fc-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-L6-Fc-Fc ; 30
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-L6-Fc-L7-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-L6-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-L6-Fc-L7-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-Fc-Fc ; 40
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-L6-Fc-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-L6-Fc-L7-Fc ;
 L1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-L6-Fc-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-L6-Fc-L7-Fc ; 50

L 6 - F c - L 7 - F c ;

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c - F c ;

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - F c ; または

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - L 7 - F c

によって表される構造を有し ;

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及び L 7 が、アミノ酸リンカーである、前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項 3 1】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c ;

V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ;

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ;

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -

10

20

30

40

50

F c ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - 10
 L 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 F c ; または
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c
 によって表される構造を有し ; 20
 前記第 2 のポリペプチドが、
 F c ;
 V L 4 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - V L 4 - F c ;
 V L 4 - L 7 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - L 7 - V L 4 - F c ;
 V L 4 - L 7 - V H 4 - L 8 - F c ;
 V H 4 - L 7 - V L 4 - L 8 - F c ;
 V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - F c ; 30
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 4 - F c ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 4 - L 10 - F c ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 4 - L 10 - F c ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 - F c ;
 V L 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V L 4 - F c ;
 V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 - F c ; 40
 V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V H 4 - F c ;
 V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 - F c ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H
 4 - F c ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L
 4 - F c ;
 V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V H
 4 - F c ;
 V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 10 - V H 5 - L 11 - V L
 4 - F c ; 50

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H
4 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L
4 - F c ;

V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V H
4 - F c ;

V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V L
4 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H
4 - L 1 2 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L
4 - L 1 2 - F c ;

V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V H
4 - L 1 2 - F c ;

V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V L
4 - L 1 2 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H
4 - L 1 2 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L
4 - L 1 2 - F c ;

V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V H
4 - L 1 2 - F c ; または

V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V L
4 - L 1 2 - F c

によって表される構造を有し ;

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
あり ;

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

V H 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
あり ;

10

20

30

40

50

F_cが、免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、及びL12が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項32】

抗原結合ポリペプチドであって、

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CH1-CL；
VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CL-CH1；
VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CH1-CL；
VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CL-CH1；
VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CH1-CL；
VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CL-CH1；
VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CH1-CL；
VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CL-CH1；
VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CH1-CL；
VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CL-CH1；
VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CH1-CL；
VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CL-CH1；
VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CH1-CL；
VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CL-CH1；
VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CH1-CL；
VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CL-CH1；
VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-CL；
VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH1-CL；
VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH1-L7-CL；
VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CL-CH1；
VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CL-CH1；
VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CL-L7-CH1；
VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-CL；
VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH1-CL；
VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH1-L7-CL；
VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CL-CH1；
VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CL-CH1；
VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CL-L7-CH1；
VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CH1-CL；
VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-

10

20

30

40

50

L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 10
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 20
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - 30
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - 40
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - 50

L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 10
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ; または
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1
 によって表される構造を有し ; 20

ここで、
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で 30
 あり ;
 V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 C H 1 が、重鎖定常領域 1 であり ;
 C L が、軽鎖定常領域であり ; 且つ
 L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及び L 7 が、アミノ酸リンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項 33】
 第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であっ 40
 て、

前記第 1 のポリペプチドが、
 V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C H 1 ; 50

V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C L ;
 V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C L ;
 V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C L ;
 V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C H 1 ;
 V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C L ;
 V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -

L 6 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - 10
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - 20
 L 6 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - 30
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 40
 L 6 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 50

L 6 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - 10
 L 6 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - 20
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - 30
 L 6 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - 40
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - 50

L 6 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - 10
 L 6 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 20
 L 6 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C H 1 - L 7 - C L ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C L - C H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 30
 L 6 - C L - C H 1 ; または
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - L 7 - C H 1
 によって表される構造を有し ;
 前記第 2 のポリペプチドが、
 V L 4 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - V L 4 - C H 1 ; 40
 V H 4 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - V L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 4 - C H 1 - C L ; 50

V H 4 - L 8 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4 - C H 1 ; 10
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V H 4 - C H 1 - C L ; 20
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V L 4 - C H 1 ; 30
 V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 - C H 1 - C L ; 40
 V H 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V H 4 - C L ;
 V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 - C L ;
 V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 50

H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V 10
 L 4 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V 20
 H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 30
 L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V 40
 L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V 50

H 4 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 10
 L 4 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 20
 H 4 - L 1 3 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V 30
 H 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 40
 L 4 - L 1 3 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 50

H 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C L - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V 10
 L 4 - L 1 3 - C L - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ;
 V L 4 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 6 - L 1 0 - V L 6 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V
 H 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V 20
 L 4 - L 1 3 - C H 1 ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C L ;
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C H 1 - C L ; または
 V H 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 6 - L 1 0 - V H 6 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V
 L 4 - L 1 3 - C L - C H 1
 によって表される構造を有し ;
 ここで、
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で 30
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で 40
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域で 50

あり；

VH6が、HIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

CH1が、重鎖定常領域1であり；

CLが、軽鎖定常領域であり；且つ

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、及びL13が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項34】

第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第1のポリペプチドが、

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CH1-Fc；

VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CH1-Fc；

VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CH1-Fc；

VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CH1-Fc；

VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CH1-Fc；

VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CH1-Fc；

VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CH1-Fc；

VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CH1-Fc；

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CL-Fc；

VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CL-Fc；

VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CL-Fc；

VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CL-Fc；

VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CL-Fc；

VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CL-Fc；

VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CL-Fc；

VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CL-Fc；

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CH1-CL-Fc；

VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CH1-CL-Fc；

VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CH1-CL-Fc；

VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CH1-CL-Fc；

VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CH1-CL-Fc；

VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CH1-CL-Fc；

VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CH1-CL-Fc；

VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CH1-CL-Fc；

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CL-CH1-Fc；

VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CL-CH1-Fc；

VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CL-CH1-Fc；

VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CL-CH1-Fc；

VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CL-CH1-Fc；

VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CL-CH1-Fc；

VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CL-CH1-Fc；

VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CL-CH1-Fc；

VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-Fc；

VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-Fc；

VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CH1-Fc；

10

20

30

40

50

VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-
 CH1-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-
 CH1-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-
 CH1-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-
 CH1-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-
 CH1-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-
 CL-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-
 CL-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-
 CL-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-
 CL-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-
 CL-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-
 CL-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-
 CL-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-
 CL-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-
 CH1-CL-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-
 CH1-CL-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-
 CH1-CL-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-
 CH1-CL-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-
 CH1-CL-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-
 CH1-CL-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-
 CH1-CL-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-
 CH1-CL-Fc ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-
 CL-CH1-Fc ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-
 CL-CH1-Fc ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-
 CL-CH1-Fc ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-
 CL-CH1-Fc ;

10

20

30

40

50

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -
C L - C H 1 - F c ;

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
C L - C H 1 - F c ;

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
C L - C H 1 - F c ; または

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
C L - C H 1 - F c

によって表される構造を有し；

前記第 2 のポリペプチドが、

F c ;

V L 4 - V H 4 - C H 1 - F c ;

V L 4 - V H 4 - C L - F c ;

V L 4 - V H 4 - C H 1 - C L - F c ;

V L 4 - V H 4 - C L - C H 1 - F c ;

V H 4 - V L 4 - C H 1 - F c ;

V H 4 - V L 4 - C L - F c ;

V H 4 - V L 4 - C H 1 - C L - F c ;

V H 4 - V L 4 - C L - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 6 - V H 4 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 6 - V H 4 - C L - F c ;

V L 4 - L 6 - V H 4 - C H 1 - C L - F c ;

V L 4 - L 6 - V H 4 - C L - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 6 - V L 4 - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 6 - V L 4 - C L - F c ;

V H 4 - L 6 - V L 4 - C H 1 - C L - F c ;

V H 4 - L 6 - V L 4 - C L - C H 1 - F c ;

V L 4 - C L - V H 4 - C H 1 - F c ;

V H 4 - C L - V L 4 - C H 1 - F c ;

V L 4 - C H 1 - V H 4 - C L - F c ;

V H 4 - C H 1 - V L 4 - C L - F c ;

V L 4 - L 6 - C L - L 7 - V H 4 - L 8 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 6 - C L - L 7 - V H 4 - L 8 - C H 1 - L 9 - F c ;

V H 4 - L 6 - C L - L 7 - V L 4 - L 8 - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 6 - C L - L 7 - V L 4 - L 8 - C H 1 - L 9 - F c ;

V L 4 - L 6 - C H 1 - L 7 - V H 4 - L 8 - C L - F c ;

V L 4 - L 6 - C H 1 - L 7 - V H 4 - L 8 - C L - L 9 - F c ;

V H 4 - L 6 - C H 1 - L 7 - V L 4 - L 8 - C L - F c ;

V H 4 - L 6 - C H 1 - L 7 - V L 4 - L 8 - C L - L 9 - F c ;

V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C H 1 - F c ;

V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C L - F c ;

V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C H 1 - C L - F c ;

V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C L - C H 1 - F c ;

V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C H 1 - F c ;

V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C L - F c ;

V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C H 1 - C L - F c ;

V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C L - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 4 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 4 - C L - F c ;

V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 4 - C H 1 - C L - F c ;

10

20

30

40

50

VL 4 - L 6 - VL 5 - L 7 - VH 5 - L 8 - VH 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VL 5 - L 8 - VL 4 - CH 1 - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VL 5 - L 8 - VL 4 - CL - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VL 5 - L 8 - VL 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VL 5 - L 8 - VL 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VH 4 - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VH 4 - CL - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VH 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VH 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VL 4 - CH 1 - F c ; 10
 VH 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VL 4 - CL - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VL 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VL 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VH 4 - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VH 4 - CL - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VH 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VH 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VL 4 - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VL 4 - CL - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VL 4 - CH 1 - CL - F c ; 20
 VH 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VL 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VH 4 - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VH 4 - CL - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VH 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VL 4 - VL 5 - VH 6 - VL 6 - VH 5 - VH 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VL 4 - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VL 4 - CL - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VL 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VH 4 - VH 5 - VL 6 - VH 6 - VL 5 - VL 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VH 4 - CH 1 - F c ; 30
 VL 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VH 4 - CL - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VH 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VL 4 - VH 5 - VH 6 - VL 6 - VL 5 - VH 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VL 4 - CH 1 - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VL 4 - CL - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VL 4 - CH 1 - CL - F c ;
 VH 4 - VL 5 - VL 6 - VH 6 - VH 5 - VL 4 - CL - CH 1 - F c ;
 VL 4 - L 6 - VL 5 - L 7 - VL 6 - L 8 - VH 6 - L 9 - VH 5 - L 10 - VH 4
 - CH 1 - F c ;
 VL 4 - L 6 - VL 5 - L 7 - VL 6 - L 8 - VH 6 - L 9 - VH 5 - L 10 - VH 4 40
 - CL - F c ;
 VL 4 - L 6 - VL 5 - L 7 - VL 6 - L 8 - VH 6 - L 9 - VH 5 - L 10 - VH 4
 - CH 1 - CL - F c ;
 VL 4 - L 6 - VL 5 - L 7 - VL 6 - L 8 - VH 6 - L 9 - VH 5 - L 10 - VH 4
 - CL - CH 1 - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VH 6 - L 8 - VL 6 - L 9 - VL 5 - L 10 - VL 4
 - CH 1 - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VH 6 - L 8 - VL 6 - L 9 - VL 5 - L 10 - VL 4
 - CL - F c ;
 VH 4 - L 6 - VH 5 - L 7 - VH 6 - L 8 - VL 6 - L 9 - VL 5 - L 10 - VL 4 50

- CH1 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VH5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VL5 - L10 - VL4
 - CL - CH1 - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VH4
 - CH1 - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VH4
 - CL - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VH4
 - CH1 - CL - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VH4 10
 - CL - CH1 - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CH1 - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CH1 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CL - CH1 - Fc ;
 VL4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VH4 20
 - CH1 - Fc ;
 VL4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VH4
 - CL - Fc ;
 VL4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VH4
 - CH1 - CL - Fc ;
 VL4 - L6 - VL5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VH5 - L10 - VH4
 - CL - CH1 - Fc ;
 VH4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VL4
 - CH1 - Fc ;
 VH4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VL4 30
 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VL4
 - CH1 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VH5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VL5 - L10 - VL4
 - CL - CH1 - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VL5 - L10 - VH4
 - CH1 - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VL5 - L10 - VH4
 - CL - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VL5 - L10 - VH4 40
 - CH1 - CL - Fc ;
 VL4 - L6 - VH5 - L7 - VH6 - L8 - VL6 - L9 - VL5 - L10 - VH4
 - CL - CH1 - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CH1 - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VH5 - L10 - VL4
 - CH1 - CL - Fc ;
 VH4 - L6 - VL5 - L7 - VL6 - L8 - VH6 - L9 - VH5 - L10 - VL4 50

[illegible]

- L 1 1 - C H 1 - F c ;
 V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4
 - L 1 1 - C L - F c ;
 V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4
 - L 1 1 - C H 1 - C L - F c ;
 V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4
 - L 1 1 - C L - C H 1 - F c ;
 V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4
 - L 1 1 - C H 1 - F c ;
 V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4
 - L 1 1 - C L - F c ;
 V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4
 - L 1 1 - C H 1 - C L - F c ; または
 V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4
 - L 1 1 - C L - C H 1 - F c
 によって表される構造を有し ;
 ここで、
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ;
 C H 1 が、重鎖定常領域 1 であり ;
 C L が、軽鎖定常領域であり ; 且つ
 L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 1 0、及び L 1 1 が、ア
 ミノ酸リンカーである、
 前記抗原結合ポリペプチド複合体。
 【請求項 3 5】
 抗原結合ポリペプチドであって、

10

20

30

40

50

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-CH3 ;
 VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3-CH3 ;
 VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH3-L7-CH3 ;
 VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-L7-CH3 ;
 VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-L7-CH3 ;
 VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3-L7-CH3 ;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH3-L7-CH3 ;

VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-L7-CH3 ;

VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-L7-CH3 ; または

VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3-L7-CH3

によって表される構造を有し ;

ここで、

VL1が、HIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;

VL2が、HIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;

VL3が、HIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;

VH1が、HIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;

VH2が、HIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;

VH3が、HIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;

CH3が、免疫グロブリン重鎖定常領域3であり ; 且つ

L1、L2、L3、L4、L5、L6、及びL7が、アミノ酸リンカーである、前記抗原結合ポリペプチド。

【請求項36】

第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第1のポリペプチドが、

VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1 ;

VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1 ;

VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1 ;

VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1 ;

VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1 ;

VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1 ;

VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1 ;

VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1 ;

VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1 ;

VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1 ;

VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1 ;

VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1 ;

VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1 ;

VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1 ;

VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1 ;

または

VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1

によって表される構造を有し ;

前記第2のポリペプチドが、

VL4-VL5 ;

VL4-L6-VL5 ;

VL4-VL5-VL6 ;

VL4-L6-VL5-L7-VL6 ;

10

20

30

40

50

V L 4 - C L ;
 V L 4 - L 6 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - C L ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - C L ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - C L ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - C L ;
 V L 4 - C H 1 ;
 V L 4 - L 6 - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - C H 1 ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - C H 1 ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 ;
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - C H 1 ; または
 V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - C H 1

10

によって表される構造を有し；

前記第 3 のポリペプチドが、

V H 4 - V H 5 ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 6 ;
 V H 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 9 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - C H 1 ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - C H 1 ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 6 - C H 1 ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 6 - L 11 - C H 1 ;
 V H 4 - C L ;
 V H 4 - L 9 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - C L ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - C L ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - C L ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L ;
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 6 - C L ; または
 V H 4 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 6 - L 11 - C L

20

30

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

40

50

V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

C H 1 が、重鎖定常領域 1 であり；

C L が、軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 10、及び L 11 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 37】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ；

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 -

10

20

30

40

50

L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 F c ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 F c ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
 L 6 - F c ;
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - 10
 F c ; または
 V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - F c
 によって表される構造を有し ;
 前記第 2 のポリペプチドが、
 V L 4 - V L 5 ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 ;
 V L 4 - C L ;
 V L 4 - L 7 - C L ;
 V L 4 - C H 1 ; 20
 V L 4 - L 7 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 ;
 V H 4 - C L ;
 V H 4 - L 7 - C L ;
 V H 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 7 - C H 1 ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L ; 30
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - C L ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - C H 1 ;
 V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C L ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C L ; 40
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C H 1 ; または
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C H 1
 によって表される構造を有し ;
 前記第 3 のポリペプチドが、
 V H 4 - V H 5 - F c ;
 V H 4 - L 10 - V H 5 - F c ;
 V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - F c ;
 V H 4 - C H 1 - F c ;
 V H 4 - L 10 - C H 1 - F c ; 50

V H 4 - L 1 0 - C H 1 - L 1 1 - F c ;
 V H 4 - C L - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - C L - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - C L - L 1 1 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - L 1 2 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - C H 1 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - L 1 2 - C H 1 - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - L 1 2 - C H 1 - L 1 3 - F c ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - C L - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - L 1 2 - C L - F c ;
 V H 4 - L 1 0 - V H 5 - L 1 1 - V H 6 - L 1 2 - C L - L 1 3 - F c ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - L 1 2 - F c ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - C H 1 - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - L 1 2 - C H 1 - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - L 1 2 - C H 1 - L 1 3 - F c ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - C L - F c ;
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - L 1 2 - C L - F c ; または
 V L 4 - L 1 0 - V L 5 - L 1 1 - V L 6 - L 1 2 - C L - L 1 3 - F c

10

20

30

40

50

によって表される構造を有し；

ここで、

V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；

V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域で

あり；

V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

V H 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；

F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2)、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；

C H 1 が、重鎖定常領域 1 であり；

C L が、軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 10、L 11、L 12、及び L 13 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 38】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であって、

前記第 1 のポリペプチドが、

V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c ；

V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ；

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ；

V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ；

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ；

10

20

30

40

50

V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 -
L 6 - F c ;

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
F c ; または

V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
L 6 - F c

によって表される構造を有し ;

前記第 2 のポリペプチドが、

V L 4 - V L 5 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - F c ;

V L 4 - C L - F c ;

V L 4 - L 7 - C L - F c ;

V L 4 - L 7 - C L - L 8 - F c ;

V L 4 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 7 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 7 - C H 1 - L 8 - F c ;

V H 4 - V H 5 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - F c ;

V H 4 - C L - F c ;

V H 4 - L 7 - C L - F c ;

V H 4 - L 7 - C L - L 8 - F c ;

V H 4 - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 7 - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 7 - C H 1 - L 8 - F c ;

V L 4 - V L 5 - V L 6 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - F c ;

V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - C L - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C L - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C L - L 10 - F c ;

V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C H 1 - F c ;

V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ;

V H 4 - V H 5 - V H 6 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - F c ;

V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C L - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C L - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C L - L 10 - F c ;

V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C H 1 - F c ;

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C H 1 - F c ; または

V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c

によって表される構造を有し ;

前記第 3 のポリペプチドが、

10

20

30

40

50

V H 4 - V H 5 ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 ;
 V H 4 - C H 1 ;
 V H 4 - L 1 1 - C H 1 ;
 V H 4 - C L ;
 V H 4 - L 1 1 - C L ;
 V H 4 - V H 5 ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V H 6 ; 10
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V H 6 - C H 1 ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V H 6 - L 1 3 - C H 1 ;
 V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V H 6 - C L ;
 V H 4 - L 1 1 - V H 5 - L 1 2 - V H 6 - L 1 3 - C L ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 ; V L 4 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V L 6 ;
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 ; V L 4 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V L 6 - C H 1
 ;
 V L 4 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V L 6 - L 1 3 - C H 1 ; 20
 V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L ;
 V L 4 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V L 6 - C L ; または
 V L 4 - L 1 1 - V L 5 - L 1 2 - V L 6 - L 1 3 - C L
 によって表される構造を有し ;
 ここで、
 V L 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で 30
 あり ;
 V L 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V L 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域で
 あり ;
 V H 1 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 2 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域で 40
 あり ;
 V H 3 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 4 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 5 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 V H 6 が、H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域で
 あり ;
 F c が、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (50

C H 3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；

C H 1 が、重鎖定常領域 1 であり；

C L が、軽鎖定常領域であり；且つ

L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 10、L 11、L 12、及び L 13 が、アミノ酸リンカーである、
前記抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 39】

V H 1、V H 2、V H 3、及び V H 4 が、異なる H I V タンパク質に、または同じ H I V タンパク質上の異なるエピトープに、特異的に結合する、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

10

【請求項 40】

V H 1、V H 2、V H 3、V H 4、及び V H 5 が、異なる H I V タンパク質に、または同じ H I V タンパク質上の異なるエピトープに、特異的に結合する、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 41】

V H 1、V H 2、V H 3、V H 4、V H 5、及び V H 6 が、異なる H I V タンパク質に、または同じ H I V タンパク質上の異なるエピトープに、特異的に結合する、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 42】

V L 1、V L 2、V L 3、及び V L 4 が、異なる H I V タンパク質に、または同じ H I V タンパク質上の異なるエピトープに、特異的に結合する、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

20

【請求項 43】

V L 1、V L 2、V L 3、V L 4、及び V L 5 が、異なる H I V タンパク質に、または同じ H I V タンパク質上の異なるエピトープに、特異的に結合する、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 44】

V L 1、V L 2、V L 3、V L 4、V L 5、及び V L 6 が、異なる H I V タンパク質に、または同じ H I V タンパク質上の異なるエピトープに、特異的に結合する、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

30

【請求項 45】

V H 1、V L 1、V H 4、及び V L 4 が、同じ H I V タンパク質に特異的に結合し；V H 2、V L 2、V H 5、及び V L 5 が、同じ H I V タンパク質に特異的に結合し；且つ V H 3、V L 3、V H 6、及び V L 6 が、同じ H I V タンパク質に特異的に結合する、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 46】

前記 H I V タンパク質が、H I V エンベロープタンパク質、H I V 構造タンパク質、H I V 機能性タンパク質、または H I V アクセサリータンパク質である、請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 47】

V H 1、V H 2、V H 3、V H 4、V H 5、及び V H 6 のうちの 1 つ以上が、配列番号 20～23 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1～46 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

40

【請求項 48】

V L 1、V L 2、V L 3、V L 4、V L 5、及び V L 6 のうちの 1 つ以上が、配列番号 24～27 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1～46 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 49】

50

【請求項 50】

【請求項 5 1】

20

【請求項 5 2】

【請求項 53】

30

【請求項 54】

【請求項 5 5】

40

(i i) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、及び P 2 3 9 A のホール置換；

(i i i) L 2 3 4 A 及び L 2 3 5 A のホール置換 ;

(i v) M 4 2 8 L 及び N 4 3 3 S のホール置換 :

(v) M252Y、S254T、及びT256Eのホール置換；または

(v i) それらの組み合わせ

を含む、請求項 54 に記載の抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 56】

【請求項 57】

前記検出可能な標識が、放射性標識、化学発光標識、蛍光標識、酵素、もしくはペプチドタグ、またはそれらの組み合わせである、請求項 56 に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 58】

前記ペプチドタグが、約 4 ～ 約 10 個のヒスチジン残基から成るポリヒスチジntagである、請求項 57 に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 59】

前記ポリヒスチジntagが、約 8 個のヒスチジン残基から成る、請求項 58 に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 60】

抗体薬物複合体 (ADC) として作用物質に結合される、請求項 1 ～ 59 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 61】

前記作用物質が、細胞傷害剤、免疫調節剤、造影剤、もしくは治療用タンパク質、またはそれらの組み合わせである、請求項 60 に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 62】

約 $10 \mu\text{M}$ ～ 約 1pM の平衡解離定数 (KD) で HIV タンパク質に結合する、請求項 1 ～ 61 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体。

【請求項 63】

請求項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を含む、抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 64】

前記抗体が IgG、IgM、IgE、IgA、または IgD である、請求項 63 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 65】

前記 IgG が IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4 である、請求項 64 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 66】

前記抗原結合断片が Fab、scFab、Fab'、F(ab')₂、Fv、または scFv である、請求項 63 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 67】

前記抗体がヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項 63 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 68】

配列番号 32 ～ 47、84、86、88、90、92、94、96、及び 98 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有する、ポリペプチド。

【請求項 69】

配列番号 48 ～ 59、85、87、89、91、93、95、97、及び 99 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド。

【請求項 70】

請求項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 71】

配列番号 48 ～ 59、85、87、89、91、93、95、97、及び 99 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有する、ポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 7 2】

配列番号 3 2 ～ 4 7、8 4、8 6、8 8、9 0、9 2、9 4、9 6、及び 9 8 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 7 3】

請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 7 4】

請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 7 3 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 7 5】

請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。

【請求項 7 6】

請求項 7 5 に記載の C A R を含む免疫細胞。

【請求項 7 7】

(i) 請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、請求項 6 3 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、請求項 6 8 もしくは 6 9 に記載のポリペプチド、請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 3 に記載のベクター、請求項 7 4 に記載の宿主細胞、請求項 7 5 に記載の C A R、請求項 7 6 に記載の免疫細胞、またはそれらの組み合わせと、(i i) 薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 7 8】

請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、請求項 6 3 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、請求項 6 8 もしくは 6 9 に記載のポリペプチド、請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 3 に記載のベクター、請求項 7 4 に記載の宿主細胞、請求項 7 5 に記載の C A R、請求項 7 6 に記載の免疫細胞、請求項 7 7 に記載の医薬組成物、またはそれらの組み合わせを含む、キット。

【請求項 7 9】

ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症を治療または予防する方法であって、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症の治療または予防を必要とする対象に、請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、請求項 6 3 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、請求項 6 8 もしくは 6 9 に記載のポリペプチド、請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 3 に記載のベクター、請求項 7 4 に記載の宿主細胞、請求項 7 5 に記載の C A R、請求項 7 6 に記載の免疫細胞、請求項 7 7 に記載の医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、前記方法。

【請求項 8 0】

前記 H I V が H I V - 1 である、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

後天性免疫不全症候群 (A I D S) を治療または予防する方法であって、後天性免疫不全症候群 (A I D S) の治療または予防を必要とする対象に、請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、請求項 6 3 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、請求項 6 8 もしくは 6 9 に記載のポリペプチド、請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 3 に記載のベクター、請求項 7 4 に記載の宿主細胞、請求項 7 5 に記載の C A R、請求項 7 6 に記載の免疫細胞、請求項 7 7 に記載の医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、前記方法。

【請求項 8 2】

A I D S 関連症候群（A R C）を治療または予防する方法であって、A I D S 関連症候群（A R C）の治療または予防を必要とする対象に、請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、請求項 6 3 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、請求項 6 8 もしくは 6 9 に記載のポリペプチド、請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 3 に記載のベクター、請求項 7 4 に記載の宿主細胞、請求項 7 5 に記載の C A R、請求項 7 6 に記載の免疫細胞、請求項 7 7 に記載の医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、前記方法。

【請求項 8 3】

H I V 関連日和見感染症を治療または予防する方法であって、H I V 関連日和見感染症の治療または予防を必要とする対象に、請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、請求項 6 3 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、請求項 6 8 もしくは 6 9 に記載のポリペプチド、請求項 7 0 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 3 に記載のベクター、請求項 7 4 に記載の宿主細胞、請求項 7 5 に記載の C A R、請求項 7 6 に記載の免疫細胞、請求項 7 7 に記載の医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 2 1 年 9 月 2 9 日出願の米国特許仮出願第 6 3 / 2 4 9 , 7 2 2 号の優先権の利益を主張するものであり、この仮出願は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

電子的に提出された配列表への言及

電子的に提出された配列表（名称：4 8 5 0 _ 0 0 6 P C 0 1 _ S e q l i s t i n g _ S T 2 6、サイズ：1 9 6 , 0 1 5 バイト、作成日：2 0 2 2 年 9 月 2 6 日）の内容は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 3】

分野

本開示は、H I V タンパク質に特異的に結合し且つ特定の構造的特徴を有する、抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体及びその抗原結合断片）に関する。本開示はまた、そのようなポリペプチド及びポリペプチド複合体をコードするポリヌクレオチド及びベクター、宿主細胞、キメラ抗原受容体（C A R）、免疫細胞、そのようなポリペプチド及びポリペプチド複合体を含有する医薬組成物及びキット、ならびにそのようなポリペプチド及びポリペプチド複合体を使用する方法にも関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

背景

ヒト免疫不全ウイルス（H I V）は、世界中で医療及び経済に多大な影響を与える重大な感染症の重荷となっている。世界中で約 3 , 8 0 0 万人が H I V に感染しており、3 , 0 0 0 万人を超える人々が H I V 感染によって引き起こされる免疫力低下の慢性疾患である後天性免疫不全症候群（A I D S）で死亡している。“G l o b a l H e a l t h S e c t o r S t r a t e g y O n H I V - 2 0 1 6 - 2 0 2 1 - T o w a r d s E n d i n g A I D S”, W o r l d H e a l t h O r g a n i z a t i o n , J u n e , 2 0 1 6（非特許文献 1）。H I V には H I V - 1 と H I V - 2 の 2 つの主要な形態がある。H I V - 1 は世界中でより多く蔓延しており、H I V - 2 は病原性が低く、主に西アフリカに限定されている。

【0005】

H I Vの主要な構造タンパク質はG a g、P o l、及びE n vである。G a g（群特異的抗原）はウイルスコアの構造タンパク質である。P o lはウイルス複製に重要な酵素：プロテアーゼ（P R）、逆転写酵素（R T）、及びインテグラーゼ（I N）を含有するポリタンパク質である。E n v（エンベロープ）はウイルスの外部エンベロープを形成する糖タンパク質をコードする。E n vは前駆体糖タンパク質g p 1 6 0として合成され、その後g p 1 2 0とg p 4 1にプロセッシングされる。E n vは一次受容体C D 4及び共受容体（例えば、ケモカイン受容体C C R 5）と相互作用して、ウイルス膜と標的細胞膜を融合する。

【0006】

E n vの遺伝的多様性とグリカンの遮蔽はH I Vに対する自然免疫の発達を妨げ、従来のワクチン開発に課題を提起してきた。それはまた、世界的な健康の最優先事項の1つであるH I V予防に対する代替アプローチの探索も促している。

【0007】

入手可能な抗H I V／A I D S薬は数多くあるにもかかわらず、H I V患者は依然として複数の薬物を厳格な服薬計画のもとに服用するという課題に日々直面している。必然的に、ほとんどの患者は薬剤耐性ウイルス変異型の出現という結果を背負い、抗H I V薬の長期服用による毒性に由来する心血管疾患、腎臓疾患、糖尿病、骨疾患、肝臓疾患、認知障害などのような他の健康問題を発症することになる。H I V／A I D S患者には代替治療の選択肢が緊急に必要である。

【0008】

広域中和H I V－1抗体（b n A b）は、複数のH I V－1ウイルス株を中和する抗体である。b n A bがウイルスの保存されたエピトープを標的とするということは、ウイルスが変異しても標的とされるエピトープは残りやすいことを意味する。そのため、b n A bはH I V／A I D Sの治療と予防のために最近検討されている。ヒトの臨床試験によってb n A bの有効性にとって重要な2つの因子が明らかになった。第1に、感染を防ぐためには、循環b n A bの最小有効量またはトラフレベルを超える必要がある。第2に、耐性変異によるウイルス回避の出現を防ぐ必要がある。

【0009】

b n A bを使用した初期のヒト臨床試験では、ウイルス量の一時的な減少があり、且つ許容可能な忍容性と免疫原性があるこのアプローチの実現可能性と安全性が実証された。B u r t o n e t a l . , A n n u . R e v . I m m u n o l . 3 4 : 6 3 5 - 6 5 9 (2 0 1 6) (非特許文献2) ; M a s c o l a e t a l . , I m m u n o l . R e v . 2 5 4 : 2 2 5 - 2 4 4 (2 0 1 3) (非特許文献3) ; W u e t a l . , S c i e n c e . 3 2 9 : 8 5 6 - 8 6 1 (2 0 1 0) (非特許文献4) 。しかしながら、インビトロ及びインビボでの個々のb n A bによる処理後、耐性H I V株が急速に出現した。つい最近、V R C 0 1 b n A bを使用した第I I相臨床試験では、獲得率を低下させるために適切な循環抗体レベルを維持することの重要性が強調され、効果的な予防には効力を高め、回避変異を最小限に抑える抗体併用療法が必要であることが示唆された。C o r e y e t a l . , N . E n g l . J . M e d . 3 8 4 : 1 0 0 3 - 1 0 1 4 (2 0 2 1) (非特許文献5) 。

【0010】

多重特異性抗体は、H I V－1エンベロープタンパク質上の複数の独立した結合部位を認識する単一の抗体タイプを提供することによってb n A bの制限に対処する。X u e t a l . , S c i e n c e . 3 5 8 (6 3 5 9) : 8 5 - 9 0 (2 0 1 7) (非特許文献6) 。多重特異性抗体による処理では、独立した結合特異性が、同じ薬物動態で維持されることも保証される一方で、複数の単一標的抗体による処理では、さまざまな速度で減少するさまざまな抗体半減期を生じる。さらに、多重特異性抗体は、臨床開発に複数の製品を組み合わせるのではなく1つの製品を使用することによって、製造及び規制プロセスを簡素化する。

10

20

30

40

50

【0011】

したがって、多重特異性抗HIV抗体は、HIV/AIDSを治療するための中和抗体に基づく治療法を開発するための重要な技術基盤を提供し、長期毒性が低く、著しく頻度が少ない治療投薬計画で使用される薬物クラスを提供する。多重特異性抗体はまた、現在の標準治療HIV/AIDS薬とはまったく異なるHIV標的を使用し、疾患制御と健康管理のための代替手段を患者に提供することによって既存の薬剤を補完する。多重特異性抗体は、有効なHIVワクチンが存在しない現在、HIV予防に有意義な方法を提供する可能性もある。

【0012】

加えて、治療用抗体の開発は、特に製造及び開発後期にて困難を伴い得る。たとえば、多重特異性抗体の製造は、細胞株開発のために複数の遺伝子またはプラスミドを必要とすることが多い。正しい分子を作るには、これら複数の遺伝子またはプラスミドを同じ細胞に送達する必要がある。さらに、多重特異性抗体は重鎖と軽鎖の間で誤対合を起こすことができ、これによって生成物の収量が減少し、細胞株コロニーのスクリーニング作業の負荷が増加し、生成物の不均一性が生じ得る。

10

【0013】

そのため、選択性または幅広さ／中和のためにHIVタンパク質に結合することができ、2つ以上の細胞型を1つにまとめることができ、標的と一緒にして活性化シグナルを伝達すること、HIV微小環境を改変することができ、且つ結合力を強化して効力を向上させることができる、多重特異性及び多機能性の抗体、抗原結合ポリペプチド、及び抗原結合ポリペプチド複合体に対するニーズがある。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】“Global Health Sector Strategy On HIV-2016-2021-Towards Ending AIDS”, World Health Organization, June, 2016

【非特許文献2】Burton et al., Annu. Rev. Immunol. 34: 635-659 (2016)

【非特許文献3】Mascola et al., Immunol. Rev. 254: 225-244 (2013)

30

【非特許文献4】Wu et al., Science. 329: 856-861 (2010)

【非特許文献5】Corey et al., N. Engl. J. Med. 384: 1003-1014 (2021)

【非特許文献6】Xu et al., Science. 358 (6359): 85-90 (2017)

【図面の簡単な説明】

【0015】

本発明のいくつかの態様は、例示のみの目的で、添付の図面を参照することによって本明細書で説明される。次に、図面を具体的に詳細に参照するが、示された特定事項は例示であり、本発明の態様を例示的に説明するためのものであることを強調する。

40

【図1】四重特異性抗体分子の異なる構成の非限定的な例を示す。

【図2A】MX894 (VRC01 scFv / PG T121x10e8 v4 L1 IgG1 LS) と呼ばれる三重特異性抗体構成の非限定的な例を示す。

【図2B】10e8融合ペプチドへの結合についてバイオレイヤー干渉法 (BLI) によってMX894を分析した。

【図2C】CD4部位依存性HIVスパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (BLI) によってMX894を分析した。

【図2D】CD4部位非依存性HIVスパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤ

50

ー干渉法 (B L I) によって M X 8 9 4 を分析した。

【図 3 A】 M X 8 7 3 (V R C 2 6 . 2 5 × 1 0 - 1 0 7 4 L 9 / V R C 0 1 × P G T 1 2 1 L 1 I g G 1 L S) と呼ばれる四重特異性抗体構成のさらなる非限定的な例を示す。

【図 3 B】 C D 4 部位依存性 H I V スパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (B L I) によって M X 8 7 3 を分析した。

【図 3 C】 C D 4 部位非依存性 H I V スパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (B L I) によって M X 8 7 3 を分析した。

【図 4 A】 M X 8 7 5 (1 0 - 1 0 7 4 × V R C 2 6 . 2 5 L 9 / V R C 0 1 × P G T 1 2 1 L 1 I g G 1 L S) と呼ばれる四重特異性抗体構成のさらなる非限定的な例を示す。

【図 4 B】 C D 4 部位依存性 H I V スパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (B L I) によって M X 8 7 5 を分析した。

【図 4 C】 C D 4 部位非依存性 H I V スパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (B L I) によって M X 8 7 5 を分析した。

【図 5 A】 M X 8 7 7 (S T A R _ V R C 2 6 . 2 5 × P G T 1 2 8 L 9 / S T A R _ V R C 0 1 × P G T 1 2 1 L 1 I g G 1 L S) と呼ばれる四重特異性抗体構成のさらなる非限定的な例を示す。

【図 5 B】 C D 4 部位依存性 H I V スパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (B L I) によって M X 8 7 7 を分析した。

【図 5 C】 C D 4 部位非依存性 H I V スパイクタンパク質への結合についてバイオレイヤー干渉法 (B L I) によって M X 8 7 7 を分析した。

【発明の概要】

【 0 0 1 6 】

概要

本明細書で提供されるのは、 V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチドであり、 V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ L 1、L 2、及び L 3 はアミノ酸リンカーである。

【 0 0 1 7 】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し； V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ L 1、L 2、及び L 3 はアミノ酸リンカーである。

【 0 0 1 8 】

本明細書で提供されるのは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチドであり； V

L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；
V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；
V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；
V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；
F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域 3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、及び L 4 はアミノ酸リンカーである。

【0019】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－F c；または V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－F c によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは F c；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－F c；または V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－F c によって表される構造を有し；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F c は、免疫グロブリン重鎖定常領域 2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域 3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、及び L 4 はアミノ酸リンカーである。

【0020】

本明細書で提供されるのは、V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－L 5－C H 1；または V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1 によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチドであり；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 はアミノ酸リンカーである。

【0021】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V

H1-L4-CL; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1 によって表される構造を有し; 第2のポリペプチドは VL1-VL2-VH2-VH1-CH1; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1; VL1-VL2-VH2-VH1-CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1 によって表される構造を有し; VL1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; CH1 は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CL は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; 且つ L1、L2、L3、L4、及び L5 はアミノ酸リンカーである。

【0022】

本明細書で提供されるのは VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチドであり; VL1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; CH1 は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CL は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; Fc は免疫グロブリン重鎖定常領域2 (CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3 (CH3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; 且つ L1、L2、L3、L4、L5、及び L6 はアミノ酸リンカーである。

【0023】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり; 第1のポリペプチドは VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc; VL1-VL

2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc; またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fcによって表される構造を有し; 第2のポリペプチドはFc; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc; またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fcによって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、及びL6はアミノ酸リンカーである。

【0024】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結

10

20

30

40

50

合ポリペプチド複合体であり；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1；
 VH1-VH2-VL2-VL1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1
 ；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1；VL1-VL2-VH2-VH
 1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH
 2-L3-VH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc；
 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc；VH1-L1-VH
 2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc；VL1-VL2-VH2-VH1-CH
 1；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1；VL1-VL2-VH2-VH1-CL
 ；VH1-VH2-VL2-VL1-CL；VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-
 CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL；VL1-VL2-VH2-VH
 1-CL-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1；VL1-L1-V
 L2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1；VH1-L1-VH2-L2-VL
 2-L3-VL1-L4-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1
 -L4-CL；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL；VL
 1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL；VH1-
 L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL；VL1-L1
 -VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1；VH1-L1-V
 H2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1；VL1-VL2-VH
 2-VH1-CH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc；VL1-
 VL2-VH2-VH1-CL-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc；
 VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc；VH1-VH2-VL2-VL
 1-CH1-CL-Fc；VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc；VH
 1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH
 2-L3-VH1-L4-CH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-
 VL1-L4-CH1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L
 4-CL-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-F
 c；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-
 Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL
 -Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH
 1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-C
 H1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5
 -Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-F
 c；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc；V
 H1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc；VL1-
 L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc；
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6
 -Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH
 1-L6-Fc；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-C
 L-L5-CH1-L6-Fcによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはFc
 ；VL1-VL2-VH2-VH1；VH1-VH2-VL2-VL1；VL1-L1-
 VL2-L2-VH2-L3-VH1；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-V
 L1；VL1-VL2-VH2-VH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc
 ；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc；VH1-L1-VH2-
 L2-VL2-L3-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH
 1-L4-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc；V
 L1-VL2-VH2-VH1-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1；V
 L1-VL2-VH2-VH1-CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CL；VL1
 -VL2-VH2-VH1-CH1-CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-
 CL；VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1；VH1-VH2-VL2-VL
 1-CL-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1

; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ; V L 1 - L 1 -
 V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L
 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 -
 L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4
 - C H 1 - L 5 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C
 L - L 5 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L -
 L 5 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L
 2 - V L 1 - C H 1 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ; V H 1 - V
 H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L -
 F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2
 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c
 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ; V H 1 -
 L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L
 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V
 L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 -
 V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3
 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L
 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 -
 L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2
 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L
 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 -
 V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1
 - L 4 - C L - L 5 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4
 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L
 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L
 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 6 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L
 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 6 - F c によって表される構
 造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変
 領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可
 変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖
 可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重
 鎖可変領域であり ; C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ; C L は免疫グロブリ
 ン軽鎖定常領域であり ; F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリ
 ン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且
 つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 、及び L 6 はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

本明細書で提供されるのは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c - F c ; V H 1 - V
 H 2 - V L 2 - V L 1 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H
 1 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c - F c ; V
 L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c - F c ; V H 1 - L 1 -
 V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2
 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c - L 5 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2
 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c - L 5 - F c によって表される構造を有するポリペ
 プチドを含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体であり ; V L 1 は
 H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2
 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H
 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V
 H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ;
 F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H
 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L

4、及び L 5 はアミノ酸リンカーである。

【0026】

本明細書で提供されるのは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 3 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 3 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 3 - L 5 - C H 3 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 3 - L 5 - C H 3 によって表される構造を有するポリペプチドを含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体であり；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 3 は免疫グロブリン重鎖定常領域 3 であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 はアミノ酸リンカーである。

10

20

【0027】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 ; V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 ; V L 3 - L 4 - V L 4 - L 5 - V H 4 - L 6 - V H 3 ; または V H 3 - L 4 - V H 4 - L 5 - V L 4 - L 6 - V L 3 によって表される構造を有し；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 はアミノ酸リンカーである。

30

【0028】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは V L 3 - V L 4 - V H 4 - V H 3 - F c ; V H 3 - V H 4 - V L 4 - V L 3 - F c ; V L 3 - L 5 - V L 4 - L 6 - V H 4 - L 7 - V H 3 - F c ; V H 3 - L 5 - V H 4 - L 6 - V L 4 - L 7 - V L 3 - F c ; V L 3 - L 5 - V L 4 - L 6 - V H 4 - L 7 - V H 3 - L 8 - F c ; または V H 3 - L 5 - V H 4 - L 6 - V L 4 - L 7 - V L 3 - L 8 - F c によって表される構造を有し；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する

40

50

第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 4はH I Vタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 4はH I Vタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F cは、免疫グロブリン重鎖定常領域2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、及びL 8はアミノ酸リンカーである。

10

【0029】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり、第1のポリペプチドはV L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C H 1；V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C H 1；V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C L；V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C L；V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C H 1-C L；V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C H 1-C L；V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C L-C H 1；V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C L-C H 1；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V L 1-L 4-C H 1；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C L；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V L 1-L 4-C L；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-L 5-C L；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V H 1-L 4-C L-L 5-C H 1；またはV H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V L 1-L 4-C L-L 5-C H 1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはV L 3-V L 4-V H 4-V H 3-C H 1；V H 3-V H 4-V L 4-V L 3-C H 1；V L 3-V L 4-V H 4-V H 3-C L；V H 3-V H 4-V L 4-V L 3-C L；V L 3-V L 4-V H 4-V H 3-C H 1-C L；V H 3-V H 4-V L 4-V L 3-C H 1-C L；V L 3-V L 4-V H 4-V H 3-C L-C H 1；V H 3-V H 4-V L 4-V L 3-C L-C H 1；V L 3-L 6-V L 4-L 7-V H 4-L 8-V H 3-L 9-C H 1；V H 3-L 6-V H 4-L 7-V L 4-L 8-V L 3-L 9-C H 1；V L 3-L 6-V L 4-L 7-V H 4-L 8-V H 3-L 9-C L；V H 3-L 6-V H 4-L 7-V L 4-L 8-V H 3-L 9-C H 1-L 10-C L；V H 3-L 6-V H 4-L 7-V L 4-L 8-V L 3-L 9-C L-L 10-C H 1；またはV H 3-L 6-V H 4-L 7-V L 4-L 8-V L 3-L 9-C L-L 10-C H 1によって表される構造を有し；V L 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 4はH I Vタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 4はH I Vタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；C Lは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つL 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及びL 10はアミノ酸リンカーである。

20

30

40

【0030】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第1のポリペプチドはV L 1-V L 2-V H 2-V H 1-

50

CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc; VL1-VL2-VH
 2-VH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc; VL1-VL
 2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-
 CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-VH2-
 VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-V
 H1-L4-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4
 -CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-F
 c; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc; VL1-
 L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VH1
 -L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VL
 1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc; V
 H1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc; V
 H1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-
 L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc; VH1-L1-
 VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc; VL1-L1-VL2
 -L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VH1-L1
 -VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc; VL
 1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-F
 c; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-C
 H1-L6-Fc によって表される構造を有し、; 第2のポリペプチドは VL3-VL4
 -VH4-VH3-CH1-Fc; VH3-VH4-VL4-VL3-CH1-Fc; V
 L3-VL4-VH4-VH3-CL-Fc; VH3-VH4-VL4-VL3-CL-
 Fc; VL3-VL4-VH4-VH3-CH1-CL-Fc; VH3-VH4-VL4
 -VL3-CH1-CL-Fc; VL3-VL4-VH4-VH3-CL-CH1-Fc
 ; VH3-VH4-VL4-VL3-CL-CH1-Fc; VL3-L7-VL4-L8
 -VH4-L9-VH3-L10-CH1-Fc; VH3-L7-VH4-L8-VL4
 -L9-VL3-L10-CH1-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-
 VH3-L10-CL-Fc; VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L
 10-CL-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CH
 1-L11-CL-Fc; VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10
 -CH1-L11-CL-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-VH3-
 L10-CL-L11-CH1-Fc; VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-V
 L3-L10-CL-L11-CH1-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L
 9-VH3-L10-CH1-L11-Fc; VH3-L7-VH4-L8-VL4-L
 9-VL3-L10-CH1-L11-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L
 9-VH3-L10-CL-L11-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9
 -VL3-L10-CL-L11-Fc; VL3-L7-VL4-L8-VH4-L9-
 VH3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc; VH3-L7-VH4-L8-
 VL4-L9-VL3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc; VL3-L7-
 VL4-L8-VH4-L9-VH3-L10-CL-L11-CH1-L12-Fc;
 または VH3-L7-VH4-L8-VL4-L9-VL3-L10-CL-L11-C
 H1-L12-Fc によって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に
 結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的
 に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異
 的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL4はHIVタンパク質に特異
 的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に
 特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質
 に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク
 質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH4はHIVタンパ

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

50

40

50

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結

合ポリペプチド複合体であり；第1のポリペプチドはV L 1－V L 2－V H 2－V H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1；またはV H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1；によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはV L 3－V H 3；V H 3－V L 3；V L 3－L 4－V H 3；またはV H 3－L 4－V L 3によって表される構造を有し；V L 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つL 1、L 2、L 3、及びL 4はアミノ酸リンカーである。

10

【0033】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第1のポリペプチドはV L 1－V L 2－V H 2－V H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－F c；またはV H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－F cによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはV L 3－V H 3－F c；V H 3－V L 3－F c；V L 3－L 5－V H 3－F c；V H 3－L 5－V L 3－F c；V L 3－L 5－V H 3－L 6－F c；またはV H 3－L 5－V L 3－L 6－F cによって表される構造を有し；V L 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F cは、免疫グロブリン重鎖定常領域2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及びL 6はアミノ酸リンカーである。

20

30

【0034】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第1のポリペプチドはV L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－L 5－C H 1；またはV H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはV L 3－V H 3－C H 1；V H 3－V L 3－C H 1；V L 3－V H 3－C L；V H 3－V L 3－C L；V L 3－V H 3－C H 1－C L；V H 3－V L 3－C H 1－C L；V L 3－V H 3－C L－C H 1；V H 3－V L 3－C L－C H 1；V L 3－C L－V H 3－C H 1；V L 3－C H 1－V H 3－C L；V H 3－C H 1－V L 3－C L；V H 3－C L－V L 3－C H 1；V L 3－L 6－V H 3－L 7－C H

40

50

1 ; V H 3 - L 6 - V L 3 - L 7 - C H 1 ; V L 3 - L 6 - V H 3 - L 7 - C L ; V H 3 - L 6 - V L 3 - L 7 - C L ; V L 3 - L 6 - V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - C L ; V H 3 - L 6 - V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - C L ; V L 3 - L 6 - V H 3 - L 7 - C L - L 8 - C H 1 ; V H 3 - L 6 - V L 3 - L 7 - C L - L 8 - C H 1 ; V L 3 - L 6 - C L - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 ; V L 3 - L 6 - C H 1 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L ; V H 3 - L 6 - C H 1 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L ; V H 3 - L 6 - C L - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 ; V L 3 - V H 3 - L 6 - C H 1 - C L ; V H 3 - V L 3 - L 6 - C H 1 - C L ; V L 3 - V H 3 - L 6 - C L - C H 1 ; V H 3 - V L 3 - L 6 - C L - C H 1 ; V L 3 - C L - L 6 - V H 3 - C H 1 ; V L 3 - C H 1 - L 6 - V H 3 - C L ; V H 3 - C H 1 - L 6 - V L 3 - C L ; または V H 3 - C L - L 6 - V L 3 - C H 1 によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ; C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり ; 且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、及び L 8 はアミノ酸リンカーである。

10

20

【 0 0 3 5 】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 6 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 6 - F c によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプチドは V L 3 - V H 3 - C H 1 - F c ; V H 3 - V L 3 - C H 1 - F c ; V L 3 - V H 3 - C L - F c ; V H 3 - V L 3 - C L - F c ; V L 3 - V H 3 - C H 1 - C L - F c ; V H 3 - V L 3 - C L - C H 1 - F c ; V L 3 - C L - V H 3 - C H 1 - F c ; V L 3 - C H 1 - V H 3 - C L - F c ; V H 3 - C H 1 - V L 3 - C L - F c ; V H 3 - C L - V L 3 - C H 1 - F c ; V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - F c ; V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - F c ; V L 3 -

30

40

50

L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - F c ; V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - F c ; V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - F c ; V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - F c ; V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - F c ; V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - F c ; V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 10 - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 10 - F c ; V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ; V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ; V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - L 10 - F c ; V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - L 10 - F c ; V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ; V L 3 - V H 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ; V H 3 - V L 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ; V L 3 - V H 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ; V H 3 - V L 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ; V L 3 - C L - L 7 - V H 3 - C H 1 - F c ; V L 3 - C H 1 - L 7 - V H 3 - C L - F c ; V H 3 - C H 1 - L 7 - V L 3 - C L - F c ; または V H 3 - C L - L 7 - V L 3 - C H 1 - F c によって表される構造を有し；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F c は、免疫グロブリン重鎖定常領域 2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域 3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及び L 10 はアミノ酸リンカーである。

【0036】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L

1-CH1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH
 1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH
 2-L3-VH1-L4-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-
 VL1-L4-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L
 4-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-F
 c; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-
 Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL
 -Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH
 1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-C
 H1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5
 -Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-F
 c; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc; V
 H1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc; VL1-
 L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6
 -Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH
 1-L6-Fc; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-C
 L-L5-CH1-L6-Fc によって表される構造を有し; 第2のポリペプチドは VL
 3-VH3; VH3-VL3; VL3-L4-VH3; VH3-L4-VL3; VL3-
 VH3-Fc; VH3-VL3-Fc; VL3-L4-VH3-Fc; VH3-L4-V
 L3-Fc; VL3-VH3-CH1; VH3-VL3-CH1; VL3-VH3-CL
 ; VH3-VL3-CL; VL3-VH3-CH1-CL; VH3-VL3-CH1-C
 L; VL3-VH3-CL-CH1; VH3-VL3-CL-CH1; VL3-CL-V
 H3-CH1; VL3-CH1-VH3-CL; VH3-CH1-VL3-CL; VH3
 -CL-VL3-CH1; VL3-L7-VH3-L8-CH1; VH3-L7-VL3
 -L8-CH1; VL3-L7-VH3-L8-CL; VH3-L7-VL3-L8-C
 L; VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL; VH3-L7-VL3-L8-
 CH1-L9-CL; VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1; VH3-L7
 -VL3-L8-CL-L9-CH1; VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH
 1; VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL; VH3-L7-CH1-L8-
 VL3-L9-CL; VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1; VL3-VH
 3-L7-CH1-CL; VH3-VL3-L7-CH1-CL; VL3-VH3-L7
 -CL-CH1; VH3-VL3-L7-CL-CH1; VL3-CL-L7-VH3-
 CH1; VL3-CH1-L7-VH3-CL; VH3-CH1-L7-VL3-CL;
 VH3-CL-L7-VL3-CH1; VL3-VH3-CH1-Fc; VH3-VL3
 -CH1-Fc; VL3-VH3-CL-Fc; VH3-VL3-CL-Fc; VL3-
 VH3-CH1-CL-Fc; VH3-VL3-CH1-CL-Fc; VL3-VH3-
 CL-CH1-Fc; VH3-VL3-CL-CH1-Fc; VL3-CL-VH3-C
 H1-Fc; VL3-CH1-VH3-CL-Fc; VH3-CH1-VL3-CL-F
 c; VH3-CL-VL3-CH1-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc
 ; VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CL-F
 c; VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CH1-
 L9-CL-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc; VL3-
 L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CL-
 L9-CH1-Fc; VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc; VL3
 -L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc; VH3-L7-CH1-L8-VL
 3-L9-CL-Fc; VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc; VL
 3-L7-VH3-L8-CH1-L9-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-
 L9-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-Fc; VH3-L7-VL3-
 L8-CL-L9-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-

10

20

30

40

50

F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C H 1 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ; V L 3 - L 7 - V H 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ; V H 3 - L 7 - V L 3 - L 8 - C L - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ; V L 3 - L 7 - C L - L 8 - V H 3 - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ; V L 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 3 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ; V H 3 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 3 - L 9 - C L - L 1 0 - F c ; V H 3 - L 7 - C L - L 8 - V L 3 - L 9 - C H 1 - L 1 0 - F c ; V L 3 - V H 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ; V H 3 - V L 3 - L 7 - C H 1 - C L - F c ; V L 3 - V H 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ; V H 3 - V L 3 - L 7 - C L - C H 1 - F c ; V L 3 - C L - L 7 - V H 3 - C H 1 - F c ; V L 3 - C H 1 - L 7 - V H 3 - C L - F c ; V H 3 - C H 1 - L 7 - V L 3 - C L - F c ; または V H 3 - C L - L 7 - V L 3 - C H 1 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; F c は、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ; C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 、 L 6 、 L 7 、 L 8 、 L 9 、及び L 1 0 はアミノ酸リンカーである。

10

20

【 0 0 3 7 】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプチドは V L 3 によって表される構造を有し ; 第 3 のポリペプチドは V H 3 によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、及び L 3 はアミノ酸リンカーである。

30

【 0 0 3 8 】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプチドは V L 3 ; または V L 3 - L 5 によって表される構造を有し ; 第 3 のポリペプチドは V H 3 - F c ; または V H 3 - L 6 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブ

40

50

リン重鎖可変領域であり；F c は、免疫グロブリン重鎖定常領域 2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域 3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、または L 6 はアミノ酸リンカーである。

【0039】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－F c；または V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－F c によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは V L 3－F c；または V L 3－L 5－F c によって表される構造を有し；第 3 のポリペプチドは V H 3；または V H 3－L 6 によって表される構造を有し；V L 1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F c は、免疫グロブリン重鎖定常領域 2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域 3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 はアミノ酸リンカーである。

10

20

【0040】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－L 5－C H 1；または V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1 によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは V L 3－C H 1；V L 3－C L；V L 3－L 6－C H 1；または V L 3－L 6－C L によって表される構造を有し；第 3 のポリペプチドは V H 3－C H 1；V H 3－C L；V H 3－L 7－C H 1；または V H 3－L 7－C L によって表される構造を有し；V L 1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は HIV タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及び L 7 はアミノ酸リンカーである。

30

40

【0041】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1－V L

50

50

CH1; VH3-L10-CH1-L11-Fc; VH3-L10-CL-L11-Fc; VH3-L10-CH1-L11-CL-Fc; VH3-L10-CL-L11-CH1-Fc; VH3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc; または VH3-L10-CL-L11-CH1-L12-Fc によって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意に免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、及びL12はアミノ酸リンカーである。

10

【0042】

本明細書で提供されるのはVL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1; VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1; VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1; VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1; VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1; VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1; VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1; または VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1 によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチドであり; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、及びL5はアミノ酸リンカーである。

20

30

【0043】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり; 第1のポリペプチドはVL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1; VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1; VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1; VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1; VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1; VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1; VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1; VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-V

40

50

L 2 - L 5 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプチドは V L 4 - V H 4 ; V H 4 - V L 4 ; V L 4 - L 6 - V H 4 ; V H 4 - L 6 - V L 4 ; V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 ; V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 ; V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 4 ; V H 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 4 ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V H 4 ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 ; V L 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 ; V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V L 4 ; V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 ; V H 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 ; V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V H 4 ; V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 ; V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 4 ; V H 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 10 - V L 4 ; V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 5 - L 10 - V H 4 ; V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 10 - V L 4 ; V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 4 ; V H 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 5 - L 10 - V L 4 ; V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 10 - V H 4 ; または V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 10 - V L 4 によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 5 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 6 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 5 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 6 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; 且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、及び L 10 はアミノ酸リンカーである。

【 0 0 4 4 】

本明細書で提供されるのは V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 -

V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチドであり；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つ L 1 、L 2 、L 3 、L 4 、L 5 、及び L 6 はアミノ酸リンカーである。

【 0 0 4 5 】

本明細書で提供されるのは、V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c - F c ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - F c - F c ; V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c - F c ; V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - F c - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c - F c ; V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c - F c ; V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - L 7 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - L 7 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - L 7 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - L 7 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c - L 7 - F c ; L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c - L 7 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

VL5-VL6-VH6-VH5-VL4-Fc; VL4-L7-VL5-L8-VL6
 -L9-VH6-L10-VH5-L11-VH4-Fc; VH4-L7-VH5-L8
 -VH6-L9-VL6-L10-VL5-L11-VL4-Fc; VL4-L7-VH
 5-L8-VL6-L9-VH6-L10-VL5-L11-VH4-Fc; VH4-L
 7-VL5-L8-VH6-L9-VL6-L10-VH5-L11-VL4-Fc; V
 L4-L7-VL5-L8-VH6-L9-VL6-L10-VH5-L11-VH4-
 Fc; VH4-L7-VH5-L8-VL6-L9-VH6-L10-VL5-L11-
 VL4-Fc; VL4-L7-VH5-L8-VH6-L9-VL6-L10-VL5-
 L11-VH4-Fc; VH4-L7-VL5-L8-VL6-L9-VH6-L10-
 VH5-L11-VL4-Fc; VL4-L7-VL5-L8-VL6-L9-VH6-
 L10-VH5-L11-VH4-L12-Fc; VH4-L7-VH5-L8-VH6-
 -L9-VL6-L10-VL5-L11-VL4-L12-Fc; VL4-L7-VH
 5-L8-VL6-L9-VH6-L10-VL5-L11-VH4-L12-Fc; V
 H4-L7-VL5-L8-VH6-L9-VL6-L10-VH5-L11-VL4-
 L12-Fc; VL4-L7-VL5-L8-VH6-L9-VL6-L10-VH5-
 L11-VH4-L12-Fc; VH4-L7-VH5-L8-VL6-L9-VH6-
 L10-VL5-L11-VL4-L12-Fc; VL4-L7-VH5-L8-VH6-
 -L9-VL6-L10-VL5-L11-VH4-L12-Fc; または VH4-L7
 -VL5-L8-VL6-L9-VH6-L10-VH5-L11-VL4-L12-F
 cによって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免
 疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の
 免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3
 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第
 4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL5はHIVタンパク質に特異的に結合する
 第5の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL6はHIVタンパク質に特異的に結合す
 る第6の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合
 する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結
 合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に
 結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH4はHIVタンパク質に特異的
 に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH5はHIVタンパク質に特異
 的に結合する第5の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH6はHIVタンパク質に特
 異的に結合する第6の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; Fcは免疫グロブリン重鎖定
 常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意で免疫グロブ
 リンヒンジ、を含む領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8
 、L9、L10、L11、及びL12はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

40

50

【0047】

本明細書で提供されるのは、VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CH
 1-CL; VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-CL-CH1; VH1-
 VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-CH1-CL; VH1-VH2-VH3-V
 L3-VL2-VL1-CL-CH1; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH
 1-CH1-CL; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CL-CH1;
 VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CH1-CL; VH1-VL2-V
 H3-VL3-VH2-VL1-CL-CH1; VL1-VL2-VH3-VL3-VH
 2-VH1-CH1-CL; VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-CL-
 CH1; VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-CH1-CL; VH1-V
 H2-VL3-VH3-VL2-VL1-CL-CH1; VL1-VH2-VH3-VL
 3-VL2-VH1-CH1-CL; VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1
 -CL-CH1; VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CH1-CL; V
 H1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-CL-CH1; VL1-L1-VL2
 -L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-CL; VL1-

50

- L 7 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 -
 L 5 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L
 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3
 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - L 7 - C L ; V H 1 - L
 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - C L - C H 1
 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 L 6 - C L - C H 1 ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4
 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 によって表される構造を有する抗原
 結合ポリペプチドであり；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロ
 ブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グ
 ブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫
 グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免
 疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の
 免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3
 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1 は重鎖定常領域 1 であり；C L は軽鎖定常
 領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及び L 7 はアミノ酸リンカーで
 ある。

10

【 0 0 4 8 】

本明細書で提供されるのは、第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む抗原結
 合ポリペプチド複合体であり；第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 -
 V H 2 - V H 1 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C L ; V
 L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V L
 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2
 - V L 1 - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C L ; V H 1 -
 V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V
 L 3 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ; V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H
 1 - C H 1 ; V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C L ; V L 1 - V H 2
 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 -
 V L 2 - V H 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C
 H 1 ; V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C L ; V H 1 - V L 2 - V H
 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2
 - V L 1 - C L - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 ;
 V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V
 L 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H
 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ; V H 1
 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 -
 V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - C
 L - C H 1 ; V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C H 1 ; V L 1 - V H
 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C L ; V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2
 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C L - C
 H 1 ; V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C H 1 ; V H 1 - V L 2 - V
 L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C L ; V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L
 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - C
 H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H
 1 - L 6 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2
 - L 5 - V H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V
 H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3
 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 -
 L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V L

20

30

40

50

[illegible]

- L 5 - V H 1 - L 6 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V
L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2
- L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C H 1 ; V H 1 - L 1 -
V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 ; V
H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C L
; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 -
L 6 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5
- V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 -
V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L
3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - L 7 - C L ; V H 1 - L 1 - 10
V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C L - C H 1 ; V
H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6
- C L - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 -
L 5 - V L 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3
- V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3
- L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 -
L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V H
2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L ; V L 1 -
L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - C H 1 - C
L ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 20
- L 6 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V
L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 - L 7 - C L ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3
- L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 -
L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L - C H 1 ; V L
1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 -
C L - L 7 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H
2 - L 5 - V L 1 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4
- V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 -
V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L
3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - 30
V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V
L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - C L
; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
L 6 - C H 1 - L 7 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4
- V H 2 - L 5 - V L 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 -
V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L - C H 1 ; または V H 1 - L 1 - V L
2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L - L 7 - C
H 1 によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプチドは V L 4 - V H 4 - C H 1 ; V L
4 - V H 4 - C L ; V L 4 - V H 4 - C H 1 - C L ; V L 4 - V H 4 - C L - C H 1 ; V
H 4 - V L 4 - C H 1 ; V H 4 - V L 4 - C L ; V H 4 - V L 4 - C H 1 - C L ; V H 4 40
- V L 4 - C L - C H 1 ; V L 4 - L 8 - V H 4 - C H 1 ; V L 4 - L 8 - V H 4 - C L
; V L 4 - L 8 - V H 4 - C H 1 - C L ; V L 4 - L 8 - V H 4 - C L - C H 1 ; V H 4
- L 8 - V L 4 - C H 1 ; V H 4 - L 8 - V L 4 - C L ; V H 4 - L 8 - V H 4 - C H 1
- C L ; V H 4 - L 8 - V H 4 - C L - C H 1 ; V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C H
1 ; V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C L ; V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C H 1
- C L ; V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4 - C L - C H 1 ; V H 4 - V H 5 - V L 5 - V
L 4 - C H 1 ; V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C L ; V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L
4 - C H 1 - C L ; V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - C L - C H 1 ; V L 4 - L 8 - V
L 5 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 4 - C H 1 ; V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 5 -
L 10 - V H 4 - C L ; V L 4 - L 8 - V L 5 - L 9 - V H 5 - L 10 - V H 4 - C H 1 50

-CL;VL4-L8-VL5-L9-VH5-L10-VH4-CL-CH1;VH4
 -L8-VH5-L9-VL5-L10-VL4-CH1;VH4-L8-VH5-L9
 -VL5-L10-VL4-CL;VH4-L8-VH5-L9-VL5-L10-VL
 4-CH1-CL;VH4-L8-VH5-L9-VL5-L10-VL4-CL-CH
 1;VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4-CH1;VL4-VL5-VL
 6-VH6-VH5-VH4-CL;VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4
 -CH1-CL;VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4-CL-CH1;V
 H4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4-CH1;VH4-VH5-VH6-V
 L6-VL5-VL4-CL;VH4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4-CH
 1-CL;VH4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4-CL-CH1;VL4-
 VH5-VL6-VH6-VL5-VH4-CH1;VL4-VH5-VL6-VH6-
 VL5-VH4-CL;VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-VH4-CH1-C
 L;VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-VH4-CL-CH1;VH4-VL5
 -VH6-VL6-VH5-VL4-CH1;VH4-VL5-VH6-VL6-VH5
 -VL4-CL;VH4-VL5-VH6-VL6-VH5-VL4-CH1-CL;V
 H4-VL5-VH6-VL6-VH5-VL4-CL-CH1;VL4-VL5-VH
 6-VL6-VH5-VH4-CH1;VL4-VL5-VH6-VL6-VH5-VH
 4-CL;VL4-VL5-VH6-VL6-VH5-VH4-CH1-CL;VL4-
 VL5-VH6-VL6-VH5-VH4-CL-CH1;VH4-VH5-VL6-V
 H6-VL5-VL4-CH1;VH4-VH5-VL6-VH6-VL5-VL4-C
 L;VH4-VH5-VL6-VH6-VL5-VL4-CH1-CL;VH4-VH5
 -VL6-VH6-VL5-VL4-CL-CH1;VL4-VH5-VH6-VL6-
 VL5-VH4-CH1;VL4-VH5-VH6-VL6-VL5-VH4-CL;V
 L4-VH5-VH6-VL6-VL5-VH4-CH1-CL;VL4-VH5-VH
 6-VL6-VL5-VH4-CL-CH1;VH4-VL5-VL6-VH6-VH5
 -VL4-CH1;VH4-VL5-VL6-VH6-VH5-VL4-CL;VH4-
 VL5-VL6-VH6-VH5-VL4-CH1-CL;VH4-VL5-VL6-V
 H6-VH5-VL4-CL-CH1;VL4-L8-VL5-L9-VL6-L10-
 VH6-L11-VH5-L12-VH4-CH1;VL4-L8-VL5-L9-VL
 6-L10-VH6-L11-VH5-L12-VH4-CL;VL4-L8-VL5-
 L9-VL6-L10-VH6-L11-VH5-L12-VH4-CH1-CL;VL
 4-L8-VL5-L9-VL6-L10-VH6-L11-VH5-L12-VH4-
 CL-CH1;VH4-L8-VH5-L9-VH6-L10-VL6-L11-VL5
 -L12-VL4-CH1;VH4-L8-VH5-L9-VH6-L10-VL6-L
 11-VL5-L12-VL4-CL;VH4-L8-VH5-L9-VH6-L10-
 VL6-L11-VL5-L12-VL4-CH1-CL;VH4-L8-VH5-L9
 -VH6-L10-VL6-L11-VL5-L12-VL4-CL-CH1;VL4-
 L8-VH5-L9-VL6-L10-VH6-L11-VL5-L12-VH4-CH
 1;VL4-L8-VH5-L9-VL6-L10-VH6-L11-VL5-L12-
 VH4-CL;VL4-L8-VH5-L9-VL6-L10-VH6-L11-VL5
 -L12-VH4-CH1-CL;VL4-L8-VH5-L9-VL6-L10-VH
 6-L11-VL5-L12-VH4-CL-CH1;VH4-L8-VL5-L9-V
 H6-L10-VL6-L11-VH5-L12-VL4-CH1;VH4-L8-VL
 5-L9-VH6-L10-VL6-L11-VH5-L12-VL4-CL;VH4-
 L8-VL5-L9-VH6-L10-VL6-L11-VH5-L12-VL4-CH
 1-CL;VH4-L8-VL5-L9-VH6-L10-VL6-L11-VH5-L
 12-VL4-CL-CH1;VL4-L8-VL5-L9-VH6-L10-VL6-
 L11-VH5-L12-VH4-CH1;VL4-L8-VL5-L9-VH6-L1
 0-VL6-L11-VH5-L12-VH4-CL;VL4-L8-VL5-L9-V
 H6-L10-VL6-L11-VH5-L12-VH4-CH1-CL;VL4-L8

[illegible]

20

30

40

50

2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3
 -L4-VH2-L5-VH1-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L
 3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-Fc; VL1-L1-VH2-L
 2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CH1-Fc; VH1-L1
 -VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-CH1-Fc;
 VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-C
 H1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5
 -VL1-CH1-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-
 VL2-L5-VH1-CH1-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-V
 H3-L4-VH2-L5-VL1-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL
 3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CL-Fc; VH1-L1-VH2-
 L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CL-Fc; VL1-L1
 -VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CL-Fc; V
 H1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-CL
 -Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-V
 H1-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2
 -L5-VL1-CL-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L
 4-VL2-L5-VH1-CL-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-
 VH3-L4-VH2-L5-VL1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL
 3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-L1-
 VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-CL-F
 c; VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1
 -CH1-CL-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-V
 H2-L5-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3
 -VL3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-L1-VH2-
 L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-CL-Fc; VL
 1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-CH1
 -CL-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L
 5-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3
 -L4-VH2-L5-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-V
 H3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1
 -VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CL-CH1-
 Fc; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL
 1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-
 VH2-L5-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L
 3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VH2
 -L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-CL-CH1-Fc; ま
 たはVH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1
 -CL-CH1-Fcによって表される構造を有し; 第2のポリペプチドはFc; VL4
 -VH4-CH1-Fc; VL4-VH4-CL-Fc; VL4-VH4-CH1-CL
 -Fc; VL4-VH4-CL-CH1-Fc; VH4-VL4-CH1-Fc; VH4
 -VL4-CL-Fc; VH4-VL4-CH1-CL-Fc; VH4-VL4-CL-
 CH1-Fc; VL4-L6-VH4-CH1-Fc; VL4-L6-VH4-CL-F
 c; VL4-L6-VH4-CH1-CL-Fc; VL4-L6-VH4-CL-CH1
 -Fc; VH4-L6-VL4-CH1-Fc; VH4-L6-VL4-CL-Fc; V
 H4-L6-VL4-CH1-CL-Fc; VH4-L6-VL4-CL-CH1-Fc
 ; VL4-CL-VH4-CH1-Fc; VH4-CL-VL4-CH1-Fc; VL4
 -CH1-VH4-CL-Fc; VH4-CH1-VL4-CL-Fc; VL4-L6-
 CL-L7-VH4-L8-CH1-Fc; VL4-L6-CL-L7-VH4-L8-
 CH1-L9-Fc; VH4-L6-CL-L7-VL4-L8-CH1-Fc; VH4

10

20

30

40

50

-VL6-CL-L7-VL4-L8-CH1-L9-Fc;VL4-L6-CH1-L7-
 -VL4-L8-CL-Fc;VL4-L6-CH1-L7-VL4-L8-CL-L9
 -Fc;VH4-L6-CH1-L7-VL4-L8-CL-Fc;VH4-L6-CH
 1-L7-VL4-L8-CL-L9-Fc;VL4-VL5-VH5-VH4-CH1
 -Fc;VL4-VL5-VH5-VH4-CL-Fc;VL4-VL5-VH5-VH
 4-CH1-CL-Fc;VL4-VL5-VH5-VH4-CL-CH1-Fc;VH
 4-VH5-VL5-VL4-CH1-Fc;VH4-VH5-VL5-VL4-CL-
 Fc;VH4-VH5-VL5-VL4-CH1-CL-Fc;VH4-VH5-VL5
 -VL4-CL-CH1-Fc;VL4-L6-VL5-L7-VH5-L8-VH4-
 CH1-Fc;VL4-L6-VL5-L7-VH5-L8-VH4-CL-Fc;VL 10
 4-L6-VL5-L7-VH5-L8-VH4-CH1-CL-Fc;VL4-L6-
 VL5-L7-VH5-L8-VH4-CL-CH1-Fc;VH4-L6-VH5-L
 7-VL5-L8-VL4-CH1-Fc;VH4-L6-VH5-L7-VL5-L8
 -VL4-CL-Fc;VH4-L6-VH5-L7-VL5-L8-VL4-CH1-
 CL-Fc;VH4-L6-VH5-L7-VL5-L8-VL4-CL-CH1-Fc
 ;VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4-CH1-Fc;VL4-VL5-
 VL6-VH6-VH5-VH4-CL-Fc;VL4-VL5-VL6-VH6-VH
 5-VH4-CH1-CL-Fc;VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4-
 CL-CH1-Fc;VH4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4-CH1-Fc
 ;VH4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4-CL-Fc;VH4-VH5-V 20
 H6-VL6-VL5-VL4-CH1-CL-Fc;VH4-VH5-VH6-VL6
 -VL5-VL4-CL-CH1-Fc;VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-V
 H4-CH1-Fc;VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-VH4-CL-Fc;
 VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-VH4-CH1-CL-Fc;VL4-VH
 5-VL6-VH6-VL5-VH4-CL-CH1-Fc;VH4-VL5-VH6-
 VL6-VH5-VL4-CH1-Fc;VH4-VL5-VH6-VL6-VH5-V
 L4-CL-Fc;VH4-VL5-VH6-VL6-VH5-VL4-CH1-CL-
 Fc;VH4-VL5-VH6-VL6-VH5-VL4-CL-CH1-Fc;VL4
 -VL5-VH6-VL6-VH5-VH4-CH1-Fc;VL4-VL5-VH6-
 VL6-VH5-VH4-CL-Fc;VL4-VL5-VH6-VL6-VH5-VH 30
 4-CH1-CL-Fc;VL4-VL5-VH6-VL6-VH5-VH4-CL-C
 H1-Fc;VH4-VH5-VL6-VH6-VL5-VL4-CH1-Fc;VH4
 -VH5-VL6-VH6-VL5-VL4-CL-Fc;VH4-VH5-VL6-V
 H6-VL5-VL4-CH1-CL-Fc;VH4-VH5-VL6-VH6-VL5
 -VL4-CL-CH1-Fc;VL4-VH5-VH6-VL6-VL5-VH4-C
 H1-Fc;VL4-VH5-VH6-VL6-VL5-VH4-CL-Fc;VL4-
 VH5-VH6-VL6-VL5-VH4-CH1-CL-Fc;VL4-VH5-VH
 6-VL6-VL5-VH4-CL-CH1-Fc;VH4-VL5-VL6-VH6-
 VH5-VL4-CH1-Fc;VH4-VL5-VL6-VH6-VH5-VL4-C
 L-Fc;VH4-VL5-VL6-VH6-VH5-VL4-CH1-CL-Fc;V 40
 H4-VL5-VL6-VH6-VH5-VL4-CL-CH1-Fc;VL4-L6-
 VL5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VH5-L10-VH4-CH1-Fc;
 VL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VH5-L10-VH4-
 CL-Fc;VL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VH5-L1
 0-VH4-CH1-CL-Fc;VL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-VH6
 -L9-VH5-L10-VH4-CL-CH1-Fc;VH4-L6-VH5-L7-
 VH6-L8-VL6-L9-VL5-L10-VL4-CH1-Fc;VH4-L6-
 VH5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VL5-L10-VL4-CL-Fc;V
 H4-L6-VH5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VL5-L10-VL4-C
 H1-CL-Fc;VH4-L6-VH5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VL5 50

50

20

30

40

50

2-L5-VL1-CH3-CH3; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL
 3-L4-VH2-L5-VH1-CH3-CH3; VH1-L1-VH2-L2-VL
 3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-CH3-CH3; VL1-L1-VH
 2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-CH3-CH3; VH
 1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-CH3
 -CH3; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-
 VH1-L6-CH3-CH3; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-
 L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-CH3; VL1-L1-VH2-L2-V
 L3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-CH3; VH1-L
 1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3
 -CH3; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-
 VH1-L6-CH3-CH3; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-
 L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-CH3; VL1-L1-VH2-L2-V
 H3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-CH3; VH1-L
 1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3
 -CH3; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-
 VH1-L6-CH3-L7-CH3; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-V
 L3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-L7-CH3; VL1-L1-VH
 2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-CH3-L7-
 CH3; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-V
 L1-L6-CH3-L7-CH3; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL
 3-L4-VH2-L5-VH1-L6-CH3-L7-CH3; VH1-L1-VH2
 -L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-L6-CH3-L7-C
 H3; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH
 1-L6-CH3-L7-CH3; または VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-
 VH3-L4-VH2-L5-VL1-L6-CH3-L7-CH3によって表される構
 造を有する抗原結合ポリペプチドであり; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する
 第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合す
 る第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合
 する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結
 合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に
 結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的
 に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L
 5、L6、及びL7はアミノ酸リンカーである。

【0051】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペ
 プチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり; 第1のポリペプチドはVL1-VL
 2-VL3-VH3-VH2-VH1; VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL
 1; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1; VH1-VL2-VH3-VL
 3-VH2-VL1; VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1; VH1-VH
 2-VL3-VH3-VL2-VL1; VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH
 1; VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1; VL1-L1-VL2-L2-
 VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1; VH1-L1-VH2-L2-V
 H3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1; VL1-L1-VH2-L2-VL
 3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1; VH1-L1-VL2-L2-VH3
 -L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VH3-
 L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L
 3-VH3-L4-VL2-L5-VL1; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3
 -VL3-L4-VL2-L5-VH1; または VH1-L1-VL2-L2-VL3-
 L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1によって表される構造を有し; 第2のポリペ

プチドはVL4-VL5; VL4-L6-VL5; VL4-VL5-VL6; VL4-L6-VL5-L7-VL6; VL4-CL; VL4-L6-CL; VL4-VL5-CL; VL4-L6-VL5-CL; VL4-L6-VL5-L7-CL; VL4-VL5-VL6-CL; VL4-L6-VL5-L7-VL6-CL; VL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-CL; VL4-CH1; VL4-L6-CH1; VL4-VL5-CH1; VL4-L6-VL5-CH1; VL4-L6-VL5-L7-CH1; VL4-VL5-VL6-CH1; VL4-L6-VL5-L7-VL6-CH1; またはVL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-CH1によって表される構造を有し; 第3のポリペプチドはVH4-VH5; VH4-L9-VH5; VH4-VH5-VH6; VH4-L9-VH5-L10-VH6; VH4-CH1; VH4-L9-CH1; VH4-VH5-CH1; VH4-L9-VH5-CH1; VH4-L9-VH5-L10-CH1; VH4-VH5-VH6-CH1; VH4-L9-VH5-L10-VH6-CH1; VH4-L9-VH5-L10-VH6-L11-CH1; VH4-CL; VH4-L9-CL; VH4-VH5-CL; VH4-L9-VH5-CL; VH4-L9-VH5-L10-CL; VH4-VH5-VH6-CL; VH4-L9-VH5-L10-VH6-CL; またはVH4-L9-VH5-L10-VH6-L11-CLによって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL5はHIVタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL6はHIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH5はHIVタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH6はHIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; CH1は重鎖定常領域1であり; CLは軽鎖定常領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、及びL11はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

【0052】

本明細書で提供されるのは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体であり; 第1のポリペプチドはVL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1-Fc; VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1-Fc; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-Fc; VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1-Fc; VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1-Fc; VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1-Fc; VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1-L6-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-L6-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-L

40

50

6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 -
 V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L
 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 -
 V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L
 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 -
 V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L
 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c によって表される構造を有
 し ; 第 2 のポリペプチドは V L 4 - V L 5 ; V L 4 - L 7 - V L 5 ; V L 4 - C L ; V L
 4 - L 7 - C L ; V L 4 - C H 1 ; V L 4 - L 7 - C H 1 ; V H 4 - V H 5 ; V H 4 - L
 7 - V H 5 ; V H 4 - C L ; V H 4 - L 7 - C L ; V H 4 - C H 1 ; V H 4 - L 7 - C H
 1 ; V L 4 - V L 5 - V L 6 ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 ; V L 4 - V L 5 -
 V L 6 - C L ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - C L ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L
 8 - V L 6 - L 9 - C L ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L
 8 - V L 6 - C H 1 ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C H 1 ; V H 4 - V
 H 5 - V H 6 ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L ;
 V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C L ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L
 9 - C L ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C
 H 1 ; または V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C H 1 によって表される構造
 を有し ; 第 3 のポリペプチドは V H 4 - V H 5 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - F c ;
 V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - F c ; V H 4 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 10 - C H
 1 - F c ; V H 4 - L 10 - C H 1 - L 11 - F c ; V H 4 - C L - F c ; V H 4 - L 1
 0 - C L - F c ; V H 4 - L 10 - C L - L 11 - F c ; V H 4 - V H 5 - F c ; V H 4
 - L 10 - V H 5 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - F c ; V H 4 - V H 5 - V
 H 6 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5
 - L 11 - V H 6 - L 12 - F c ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 - F c ; V H 4 - L
 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H
 6 - L 12 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - L 12 - C H 1
 - L 13 - F c ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 1
 1 - V H 6 - C L - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - L 12 - C L - F
 c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - L 12 - C L - L 13 - F c ; V L 4 -
 V L 5 - V L 6 - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - F c ; V L 4 - L 1
 0 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12 - F c ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 - F c ;
 V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L
 11 - V L 6 - L 12 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 1
 2 - C H 1 - L 13 - F c ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L - F c ; V L 4 - L 10 - V
 L 5 - L 11 - V L 6 - C L - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12
 - C L - F c ; または V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12 - C L - L 13
 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1
 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第
 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する
 第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 4 は H I V タンパク質に特異的に結合す
 る第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 5 は H I V タンパク質に特異的に結合
 する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 6 は H I V タンパク質に特異的に結
 合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に
 結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的
 に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異
 的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 4 は H I V タンパク質に特
 異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 5 は H I V タンパク質に
 特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 6 は H I V タンパク質
 に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; F c は免疫グロブリン重

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

50

し；第3のポリペプチドはVH4-VH5；VH4-L11-VH5；VH4-CH1；VH4-L11-CH1；VH4-CL；VH4-L11-CL；VH4-VH5；VH4-L11-VH5；VH4-VH5-VH6；VH4-L11-VH5-L12-VH6；VH4-VH5-VH6-CH1；VH4-L11-VH5-L12-VH6-CH1；VH4-L11-VH5-L12-VH6-L13-CH1；VH4-VH5-VH6-CL；VH4-L11-VH5-L12-VH6-CL；VH4-L11-VH5-L12-VH6-L13-CL；VL4-VL5-VL6；VL4-L11-VL5-L12-VL6；VL4-VL5-VL6-CH1；VL4-L11-VL5-L12-VL6-CH1；VL4-L11-VL5-L12-VL6-L13-CH1；VL4-VL5-VL6-CL；VL4-L11-VL5-L12-VL6-CL；またはVL4-L11-VL5-L12-VL6-L13-CLによって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL5はHIVタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL6はHIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH5はHIVタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH6はHIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；CH1は重鎖定常領域1であり；CLは軽鎖定常領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、及びL13はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

40

50

【0054】

いくつかの態様では、重鎖及び軽鎖の可変領域が特異的に結合するHIVタンパク質は、HIVエンベロープタンパク質、HIV構造タンパク質、HIV機能性タンパク質、またはHIVアクセサリタンパク質である。他の態様では、HIVエンベロープタンパク質は、HIVエンベロープ糖タンパク質（Env）、HIVエンベロープ糖タンパク質gp160、HIVエンベロープ表面糖タンパク質gp120、またはHIV膜貫通エンベロープタンパク質gp41である。他の態様では、HIV構造タンパク質はp17、p24、p7またはp55である。他の態様では、HIV機能性タンパク質はp66、HIV-1プロテアーゼ（PR）またはp31である。他の態様では、HIVアクセサリタンパク質はNef、Tat、Rev、Vif、VprまたはVpuである。

【0055】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を含む抗体またはその抗原結合断片である。

【0056】

本明細書で提供されるのは、配列番号32～47、84、86、88、90、92、94、96、及び98のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性を有するポリペプチドである。また、本明細書で提供されるのは、配列番号48～59、85、87、89、91、93、95、97、及び99のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドである。

【0057】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体をコードするポリヌクレオチドである。本明細書で提供されるのはまた、配列番号 48～59、85、87、89、91、93、95、97、及び 99 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有するポリヌクレオチドである。本明細書で提供されるのはまた、配列番号 32～47、84、86、88、90、92、94、96、及び 98 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % の同一性、少なくとも 95 % の同一性、または 100 % の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドである。

【0058】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されているポリヌクレオチドを含むベクターである。

10

【0059】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されているポリヌクレオチドまたはベクターを含む、宿主細胞である。

【0060】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を含む、キメラ抗原受容体（CAR）である。

【0061】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されている CAR を含む免疫細胞である。

【0062】

20

本明細書で提供されるのは、（i）本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、CAR もしくは免疫細胞、またはそれらの組み合わせと、（ii）薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物である。

【0063】

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、CAR、免疫細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせを含む、キットである。

【0064】

30

本明細書で提供されるのは、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症を治療または予防する方法であって、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、CAR、免疫細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、方法である。

【0065】

本明細書で提供されるのは、後天性免疫不全症候群（AIDS）を治療または予防する方法であって、後天性免疫不全症候群（AIDS）の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、CAR、免疫細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、方法である。

40

【0066】

本明細書で提供されるのは、AIDS 関連症候群（ARC）を治療または予防する方法であって、AIDS 関連症候群（ARC）の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、CAR、免疫細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、方法である。

50

【0067】

本明細書で提供されるのは、HIV関連日和見感染症を治療または予防する方法であって、HIV関連日和見感染症の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドもしくは抗原結合ポリペプチド複合体、抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、CAR、免疫細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、方法である。

【発明を実施するための形態】

【0068】

発明の詳細な説明

本発明は、改善された特徴を有する抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、1アームあたり単一のポリペプチドで発現される相補性の自己構築の重鎖及び軽鎖の発現を介して、及び任意で特定のアミノ酸リンカーの付加によって、多重特異性で多機能性の抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体の生成を可能にする。この多機能性のために、本発明の抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体は、選択性または広域性／中和のために標的分子の特定の組み合わせに結合することができ、2つ以上の細胞型を集合させることができ、標的をまとめて活性化シグナルを送達することができ、疾患の微小環境を改変することができ、そして改善された効力のために結合の結合活性を増強することができる。

【0069】

本明細書と特許請求の範囲の全体を通して、本開示の態様に関連する種々の用語が使用されている。別段に示されていない限り、そのような用語には当該技術分野における通常の意味を付与するものとする。具体的に定義されているその他の用語は本明細書に示されている定義と一致する形で解釈されるものとする。

【0070】

定義

本明細書で使用されるとき、「抗原結合ポリペプチド」という用語は、免疫応答を誘導する1つ以上の物質（すなわち、1つ以上の抗原またはエпитープ）に特異的に結合する能力を有するポリペプチドを指す。

【0071】

本明細書で使用されるとき、「抗原結合ポリペプチド複合体」という用語は、少なくとも1つのポリペプチドが1つ以上の抗原に特異的に結合する能力を有する、2、3、4、またはそれ以上の関連ポリペプチドの群を指す。抗原結合ポリペプチド複合体には、抗体またはその抗原結合断片が含まれるが、これらに限定されない。

【0072】

「抗体」という用語には、これに限定されないが、抗原に特異的に結合し、且つ、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含む、糖タンパク質免疫グロブリンが含まれる。各H鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではVHと略記される）及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は3つの定常ドメインCH1、CH2、及びCH3を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではVLと略記される）及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は1つの定常ドメイン、CLを含む。VH及びVLの領域はさらに、フレームワーク領域（FR）と呼ばれるより保存された領域が介在する、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変性の領域に細分することができる。各VH及びVLは、3つのCDR及び4つのFRから構成され、アミノ末端からカルボキシ末端へと、次の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4で配置されている。重鎖及び軽鎖の可変領域は抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞（例えば、エフェクター細胞）や古典的補体系の第1成分（C1q）を含む、免疫グロブリンの宿主組織または因子への結合を媒介し得る。重鎖はC末端リジンを有してもよいし、または有しなくてもよい。本明細書で特

に指定しない限り、可変領域のアミノ酸はK a b a t 番号付けシステムを使用して番号付けされ、定常領域のアミノ酸はE U システムを使用して番号付けされる。

【0073】

本明細書で使用されるとき、「モノクローナル抗体」という用語は、B細胞の単クローンによって産生され、同じエピトープに結合する抗体を指す。対照的に、「ポリクローナル抗体」という用語は、異なるB細胞によって産生され、同じ抗原の異なるエピトープに結合する抗体の集団を指す。「抗体」という用語には、例として、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体；キメラ抗体及びヒト化抗体；ヒト抗体または非ヒト抗体；完全合成抗体；及び単鎖抗体が含まれる。非ヒト抗体は、ヒトにおけるその免疫原性を低下させるために組換え法によってヒト化することができる。

10

【0074】

抗体は（例えば、変異、欠失、置換、非抗体部分への結合によって）変更された抗体であることができる。例えば、抗体は、抗体の特性（例えば、機能的特性）を変化させる1つ以上のバリエーション型アミノ酸（天然に存在する抗体と比較して）を含むことができる。例えば、患者における半減期、エフェクター機能、及び／または抗体に対する免疫応答に影響を与える、いくつかのそのような変化が当該技術分野で知られている。抗体という用語には、少なくとも1つの抗体由来の抗原結合部位を含む人工ポリペプチド構築物も含まれる。

【0075】

抗体の「抗原結合断片」は、抗体全体が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の1つ以上の断片または部分を指す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片または部分によって実行され得ることが示されてきた。抗原結合断片は、インタクト抗体の抗原決定領域（例えば、相補性決定領域（C D R））を含有することができる。抗体の抗原結合断片の例には、F a b、F a b'、F（a b'）₂、及びF v断片、線状抗体、及び単鎖抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体の抗原結合断片は、齧歯類（例えば、マウス、ラット、またはハムスター）及びヒトのような任意の動物種に由来することができ、または人工的に生成することができる。

20

【0076】

さらに、F v断片の2つのドメイン、V L及びV Hは別個の遺伝子によってコードされるが、V L及びV Hは、組み換え法を使用して、V L及びV H領域が対合して一価の分子（単鎖F v（s c F v）として知られる）を形成する単一のタンパク質鎖としてそれらが作製されることを可能にする合成リンカーによって接合され得る（例えば、Bird et al. (1988) Science, 242: 423-426；及びHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883を参照）。そのような単鎖抗体もまた、抗体の「抗原結合断片」という用語に包含されることが意図される。

30

【0077】

抗原結合断片は、当業者に既知の従来の技術を使用して得られ、その断片はインタクト抗体と同じ様式で有用性についてスクリーニングされる。抗原結合断片は、組換えDNA技術によって、またはインタクトな免疫グロブリンの酵素切断もしくは化学的切断によって生成することができる。

40

【0078】

本明細書で使用されるとき、「可変領域」という用語は通常、抗体の一部、一般に軽鎖または重鎖の一部、通常、成熟重鎖におけるアミノ末端の約110～120アミノ酸、または110～125アミノ酸、成熟軽鎖における約90～115アミノ酸を指し、これらは抗体間で配列が大きく異なり、特定の抗原に対する特定の抗体の結合及び特異性に使用される。配列の可変性は相補性決定領域（C D R）と呼ばれる領域に集中している一方で、可変ドメイン内のより高度に保存された領域はフレームワーク領域（F R）と呼ばれる。特定のメカニズムや理論に束縛されることを望むものではないが、軽鎖及び重鎖のC D Rは主に、抗体の抗原との相互作用及び特異性に関与していると考えられている。いくつ

50

かの態様では、可変領域は、哺乳類の可変領域、例えば、ヒト、マウス、またはウサギの可変領域である。いくつかの態様では、可変領域は齧歯類またはマウスのCDR及びヒトのフレームワーク領域（FR）を含む。いくつかの態様では、可変領域は霊長類（例えば、非ヒト霊長類）の可変領域である。いくつかの態様では、可変領域は齧歯類またはマウスのCDR及び霊長類（例えば、非ヒト霊長類）のFRを含む。

【0079】

本明細書で使用されるとき、「相補性決定領域」または「CDR」という用語は、配列が超可変であり、及び／または構造的に定義されたループ（超可変ループ）を形成し、及び／または抗原接触残基を含有する、抗体可変ドメインの領域のそれぞれを指す。抗体は6つのCDR、例えばVHに3つ、VLに3つを含むことができる。

10

【0080】

「VL」、「VL領域」、及び「VLドメイン」という用語は、本明細書では相互交換可能に使用され、抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変領域を指す。いくつかの態様では、VL領域は、本明細書では、第1の軽鎖可変領域を表すのにVL1、第2の軽鎖可変領域を表すのにVL2、第3の軽鎖可変領域を表すのにVL3などと呼ばれる。列挙されたVL領域（例えば、VL1）は、別の列挙されたVL領域（例えば、VL2）と同じまたは異なる抗原結合特性及び／または同じまたは異なる配列を有することができる。

【0081】

「VH」、「VH領域」、及び「VHドメイン」という用語は、本明細書では相互交換可能に使用され、抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、抗体またはその抗原結合断片の重鎖可変領域を指す。いくつかの態様では、VH領域は、本明細書では、第1の重鎖可変領域を表すのにVH1、第2の重鎖可変領域を表すのにVH2、第3の重鎖可変領域を表すのにVH3などと呼ばれる。列挙されたVH領域（例えば、VH1）は、別の列挙されたVL領域（例えば、VH2）と同じまたは異なる抗原結合特性及び／または同じまたは異なる配列を有することができる。

20

【0082】

本明細書で使用されるとき、「Kabat番号付け」及び同様の用語は当該技術分野で認識されており、抗体またはその抗原結合断片の重鎖及び軽鎖の可変領域におけるアミノ酸残基に番号を付けるシステムを指す。いくつかの態様では、CDRはKabat番号付けシステムに従って決定することができる（例えば、Kabat E.A. & Wu T.T. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391及びKabat E.A. et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication, No. 91-3242を参照のこと）。Kabat番号付けシステムを使用すると、抗体重鎖分子内のCDRは通常、アミノ酸の31～35位（任意で35の後に1または2個の追加のアミノ酸を含むことができ、Kabat番号付けスキームでは35A及び35Bと呼ばれる）（CDR1）、アミノ酸の50～65位（CDR2）、及びアミノ酸の95～102位（CDR3）に存在する。Kabat番号付けシステムを使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは通常、アミノ酸の24～34位（CDR1）、アミノ酸の50～56位（CDR2）、及びアミノ酸の89～97位（CDR3）に存在する。

30

40

【0083】

本明細書で使用されるとき、「定常領域」または「定常ドメイン」という用語は相互交換可能に使用され、抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、抗体またはその抗原結合断片の一部、例えば、抗原への抗体の結合には直接関与しないが、Fc領域との相互作用のような種々のエフェクター機能を示すことができる軽鎖及び／または重鎖のカルボキシル末端部分を指す。定常領域は一般に、可変領域に比べてより保存されたアミノ酸配列を有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド

50

複合体、抗体またはその抗原結合断片は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）、抗体依存性細胞食作用（A D C P）及び補体依存性細胞傷害（C D C）に十分である定常領域またはその一部を含む。

【0084】

本明細書で使用されるとき、「結晶化可能断片領域」、「F c 領域」、または「F c ドメイン」という用語は本明細書では相互交換可能に使用され、F c 受容体と呼ばれる細胞表面受容体及び補体系の一部のタンパク質と相互作用する抗体の尾部領域を指す。F c 領域は通常、C H 2 領域及びC H 3 領域を含み、任意で、免疫グロブリンヒンジを含む。

【0085】

本明細書で使用されるとき、「免疫グロブリンヒンジ」、「ヒンジ」、「ヒンジドメイン」または「ヒンジ領域」という用語は相互交換可能に使用され、抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、抗体またはその抗原結合断片のF a b 部分とF c 部分の間の重鎖の区間を指す。ヒンジは、抗体の正常な機能（たとえば、2つの抗原を架橋するため、または同じ抗原分子上の2つの抗原決定基を結合するため）を助ける構造、位置、及び柔軟性を提供する。免疫グロブリンヒンジは、構造的及び／または遺伝的な構成成分に基づいて分離することができる上部、中央部、下部のヒンジ領域に分けられる。本発明の免疫グロブリンヒンジは、これらの領域の1つ、2つ、または3つすべてを含有することができる。構造的には、上部ヒンジ領域はC H 1 のC 末端から最初のヒンジジスルフィド結合まで伸びている。中央部ヒンジ領域はヒンジ内の最初のシステインから最後のシステインまで伸びている。下部ヒンジ領域は最後のシステインからC H 2 のグリシンまで伸びている。ヒンジに存在するシステインは、免疫グロブリン単量体を連結する鎖間ジスルフィド結合を形成する。

【0086】

本明細書で使用されるとき、「F a b」という用語は抗原に結合する抗体の領域を指す。それは通常、重鎖と軽鎖のそれぞれの1つの定常ドメインと1つの可変ドメインで構成される。

【0087】

本明細書で使用されるとき、「重鎖」という用語は、通常、重鎖可変領域（V H）、重鎖定常領域1（C H 1）、重鎖定常領域2（C H 2）、及び重鎖定常領域3（C H 3）で構成される抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、抗体またはその抗原結合断片の部分を指す。典型的な抗体は2本の重鎖と2本の軽鎖で構成される。抗体に関して使用される場合、重鎖は、定常領域のアミノ酸配列に基づいて任意の異なるタイプ、例えば、アルファ（ α ）、デルタ（ δ ）、イプシロン（ ϵ ）、ガンマ（ γ ）、及びミュー（ μ ）を指すことができ、それぞれ、抗体のI g G 1、I g G 2、I g G 3、及びI g G 4 のようなI g G のサブクラスを含む、抗体のI g A、I g D、I g E、I g G、及びI g M のクラスを生じる。重鎖アミノ酸配列は当該技術分野で知られている。いくつかの態様では、重鎖はヒト重鎖である。

【0088】

本明細書で使用されるとき、「軽鎖」という用語は、通常、軽鎖可変領域（V L）及び軽鎖定常領域（C L）で構成される抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体、抗体またはその抗原結合断片の部分を指す。典型的な抗体は2本の軽鎖と2本の重鎖で構成される。抗体に関して使用される場合、軽鎖は、定常領域のアミノ酸配列に基づいて任意の異なるタイプ、例えばカッパ（ κ ）またはラムダ（ λ ）を指すことができる。軽鎖アミノ酸配列は当該技術分野で知られている。いくつかの態様では、軽鎖はヒト軽鎖である。

【0089】

「キメラ」抗体またはその抗原結合断片という用語は、アミノ酸配列が2つ以上の種に由来する抗体またはその抗原結合断片を指す。通常、軽鎖及び重鎖双方の可変領域は、所望の特異性、親和性、及び機能を持つ哺乳類の1つの種（例えば、マウス、ラット、ウサギ等）に由来する抗体またはその抗原結合断片の可変領域に対応する一方で、その定常領

域は、別の種（通常、ヒト）に由来する抗体またはその抗原結合断片の配列に対して相同であり、その種での免疫反応の誘発を回避する。

【0090】

「ヒト化」抗体またはその抗原結合断片という用語は、最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有する特定の免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはそれらの断片である非ヒト（例えば、マウス）抗体または抗原結合断片の形態を指す。通常、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、その相補性決定領域（CDR）由来の残基が、所望の特異性、親和性、及び機能を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDR由来の残基で置き換えられているヒト免疫グロブリンである（Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechman et al., Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeven et al., Science 239: 1534-1536 (1988)）。いくつかの態様では、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）の残基は、所望の特異性、親和性、及び機能を有する非ヒト種由来の抗体または断片における対応する残基で置き換えられる。ヒト化抗体またはその抗原結合断片を、Fvフレームワーク領域及び／または置き換えられた非ヒト残基内でのさらなる残基の置換によってさらに改変し、抗体またはその抗原結合断片の特異性、親和性、及び／または機能を改善する及び最適化することができる。一般に、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域のすべてまたは実質的にすべてを含有する少なくとも1つ、通常は2つまたは3つの可変ドメインの実質的にすべてを含むのに対して、FR領域のすべてまたは実質的にすべてはヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、通常はヒト免疫グロブリンのものである定常領域の少なくとも一部も含むことができる。ヒト化抗体を生成するのに使用される方法の例は知られており、例えば、米国特許第5,225,539号; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3): 969-973 (1994), 及びRoguska et al., Protein Eng. 9(10): 895-904 (1996)に記載されている。

10

20

【0091】

本明細書で使用されるとき、「ヒト」抗体またはその抗原結合断片という用語は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座に由来するアミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合断片を意味し、そのような抗体または抗原結合断片は当該技術分野で既知の組換え技術を使用して作製される。ヒト抗体またはその抗原結合断片のこの定義にはインタクト抗体または完全長抗体及びその断片が含まれる。

30

【0092】

「単離され」ているポリペプチド、ポリペプチド複合体、抗体、その抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞は、自然界では見られない形態であるポリペプチド、ポリペプチド複合体、抗体、その抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞である。単離されたポリペプチド、ポリペプチド複合体、抗体、その抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞には、もはやそれらが自然界では見られる形態ではない程度まで精製されたものが含まれる。いくつかの態様では、単離されているポリペプチド、ポリペプチド複合体、抗体、その抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞は実質的に純粋である。本明細書で使用されるとき、「実質的に純粋」とは、少なくとも50%純粋（すなわち、汚染物質を含まない）、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋である材料を指す。

40

【0093】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は本明細書では相互交換可能に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。該ポリマーは、直鎖状または分岐状であることができ、修飾アミノ酸を含むことができ、非アミノ酸によって中断され得る。これらの用語はまた、自然に、または介入によって、例えば、ジスルフィド結

50

合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、もしくは任意の他の操作または修飾、例えば、標識成分との結合によって修飾されたアミノ酸ポリマーも包含する。またこの定義には、例えば、アミノ酸（例えば、非天然アミノ酸等を含む）の1つ以上の類似体を含むポリペプチド、及び当該技術分野で既知の他の修飾も含まれる。本発明のポリペプチドは抗体に基づいているので、いくつかの態様では、ポリペプチドは単鎖または結合鎖として存在し得ることが理解される。

【0094】

選択肢（例えば、「または」）の使用は、選択肢の一方、双方またはその任意の組み合わせのいずれかを意味すると理解されるべきである。本明細書で使用されるとき、不定冠詞「1つの（a）」または「1つの（an）」は、引用された、または列挙された任意の構成要素の「1つ以上」を指すと理解されるべきである。

10

【0095】

本明細書で使用されるとき、「及び／または」という用語は、他方の有無にかかわらず、2つの指定された特徴または構成成分のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書で「A及び／またはB」のような語句にて使用される「及び／または」という用語は、「A及びB」、「AまたはB」、「A」（単独）、及び「B」（単独）を含むように意図される。同様に、「A、B、及び／またはC」のような語句で使用される「及び／または」という用語は、次の態様：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）のそれぞれを包含するように意図される。

20

【0096】

本明細書にて、「～を含む」、「～を有する」等の表現で態様が記載されている場合には、「～から成る」及び／または「～から本質的に成る」の用語で記載されている他の類似の態様も提供されることが理解される。

【0097】

本明細書で使用されるとき、「約」という用語は、当業者によって決定される特定の値または組成について許容される誤差範囲内である値または組成を指し、これは、その値または組成がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定システムの限界に部分的に依存するであろう。たとえば、「約」は、当該技術分野における慣例に従い、1または1を超える標準偏差内を意味することができる。代わりに、「約」は最大10%または20%の範囲（すなわち、±10%または±20%）を意味することができる。例えば、約3mgには2.7mgと3.3mg（10%について）の間、または2.4mgと3.6mg（20%について）の間の任意の数が含まれる。さらに、特に生物学的なシステムまたはプロセスに関して、その用語は最大1桁、または最大5倍の値を意味することができる。特に示されない限り、本出願及び特許請求の範囲にて特定の値または組成が提供される場合、「約」の意味は、その特定の値または組成について許容される誤差範囲内にあると想定されるべきである。

30

【0098】

本明細書に記載されているように、任意の数的範囲、濃度範囲、割合範囲、比率範囲または整数範囲は、特に指示されない限り、引用される範囲内の任意の整数の値を含み、適切な場合、その分数（整数の1/10及び1/100など）を含むものと理解される。

40

【0099】

特に定義されない限り、本明細書にて使用される技術用語及び科学用語はすべて、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; 及び the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxf

50

ord University Press は、本開示で使用される多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。

【0100】

単位、接頭辞、及び記号は、国際単位系 (S y s t e m e I n t e r n a t i o n a l d e U n i t e s) (S I) で認められた形式で示される。数値範囲はその範囲を定義する数を含むものとする。本明細書で提供される見出しは、本開示の種々の態様を限定するものではなく、本明細書全体を参照することによって分かることができる。したがって、本明細書で定義される用語は、本明細書全体を参照することによってさらに完全に定義される。

【0101】

種々の態様は以下のセクションでさらに詳細に説明される。

【0102】

抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体

いくつかの態様では、本発明は、特定の構造的特徴を有する抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体を対象とする。

【0103】

二重特異性構築物

いくつかの態様では、本発明は、V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 または V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 によって表される構造を有する抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体を対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、本明細書に記載されている構造で示される任意の2つの領域の間にアミノ酸リンカーを含有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、1つ以上の F c 領域、C H 1 領域、または C L 領域、またはそれらの任意の組み合わせを含有することができる。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は抗体またはその抗原結合断片である。

【0104】

本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体は H I V タンパク質に特異的に結合する。これには、1つ以上の H I V タンパク質への特異的結合、及び同じ H I V タンパク質上の1つ以上のエпитープへの特異的結合が含まれる。いくつかの態様では、H I V タンパク質は、H I V エンベロープタンパク質、H I V 構造タンパク質、H I V 機能性タンパク質、または H I V アクセサリータンパク質から成る群から選択される。いくつかの態様では、H I V エンベロープタンパク質は、H I V エンベロープ糖タンパク質 (E n v)、H I V エンベロープ糖タンパク質 g p 1 6 0、H I V エンベロープ表面糖タンパク質 g p 1 2 0、または H I V 膜貫通エンベロープタンパク質 g p 4 1 である。いくつかの態様では、H I V 構造タンパク質は p 1 7、p 2 4、p 7 または p 5 5 である。いくつかの態様では、H I V 機能性タンパク質は p 6 6、H I V - 1 プロテアーゼ (P R) または p 3 1 である。いくつかの態様では、H I V アクセサリータンパク質は N e f、T a t、R e v、V i f、V p r または V p u である。

【0105】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドは、V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し、V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つ L 1、L 2、及び L 3 はアミノ酸リンカーである。

【0106】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含み；第1のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V

10

20

30

40

50

H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ;
 または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し
 ; 第 2 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V
 L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V H
 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク
 質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タン
 パク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タン
 パク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タ
 ンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; 且つ L 1 、 L 2
 、及び L 3 はアミノ酸リンカーである。

10

【 0 1 0 7 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H
 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H
 2 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または V H 1 - L 1
 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c によって表される構造を有し ; V L
 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V
 L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ;
 V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり
 ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であ
 り ; F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C
 H 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3
 、及び L 4 はアミノ酸リンカーである。

20

【 0 1 0 8 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は第 1 のポリペプチドと第
 2 のポリペプチドとを含み ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F
 c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L
 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V L 1
 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H
 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c によって表される構造を有し ; 第 2 のポリ
 ペプチドは F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V
 L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1
 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 -
 L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1
 - L 4 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合す
 る第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結
 合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結
 合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に
 結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; F c は、免疫グロブリン重鎖定常領
 域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で免疫グロブリン
 ヒンジ、を含む領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、及び L 4 はアミノ酸リンカーである
 。

30

40

【 0 1 0 9 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H
 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 -
 V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ; V L
 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V H 1 -
 L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V L 1 - L 1
 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; または V H 1 - L
 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 によって表される

50

構造を有し；V L 1 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 はアミノ酸リンカーである。

【0110】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含み；第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1；または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 によって表される構造を有し；第 2 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1；または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 によって表される構造を有し；V L 1 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 はH I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 はI V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、及び L 5 はアミノ酸リンカーである。

【0111】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L - F c；V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c；V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F c；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 - F c；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6 - F c；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V

10

20

30

40

50

F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ;
 V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - L 6
 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C
 L - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L
 5 - C H 1 - L 6 - F c ; または V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 -
 L 4 - C L - L 5 - C H 1 - L 6 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タ
 ンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V
 タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I
 V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は、
 H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; C H 1
 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ; C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり ; F
 c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3
) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4
 、 L 5 、及び L 6 はアミノ酸リンカーである。

10

【 0 1 1 3 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は第 1 のポリペプチドと第
 2 のポリペプチドとを含み ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 ; V
 H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 ;
 V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1
 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2
 - L 3 - V H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - F c ; V
 L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2
 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1
 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L ;
 V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C
 L ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1
 - C L - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L
 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2
 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 -
 L 4 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L ; V L 1
 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V H 1 - L
 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L ; V L 1 - L 1 -
 V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H
 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V H 2
 - V H 1 - C H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - F c ; V L 1 - V
 L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - F c ; V
 L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1
 - C H 1 - C L - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 - F c ; V H 1
 - V H 2 - V L 2 - V L 1 - C L - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2
 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V
 L 1 - L 4 - C H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4
 - C L - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - F c
 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L - F
 c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - C L -
 F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - C H 1
 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - C H
 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C H 1 - L 5 -
 F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C H 1 - L 5 - F c
 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 2 - L 3 - V H 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ; V H
 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 2 - L 3 - V L 1 - L 4 - C L - L 5 - F c ; V L 1 - L

20

30

40

50

50

L 2、L 3、L 4、L 5、及び L 6 はアミノ酸リンカーである。

【0114】

他の態様では、本発明は、2つのFc領域を有するVL1-VL2-VH2-VH1またはVH1-VH2-VL2-VL1によって表される構造を有するポリペプチドを含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc-L5-Fc；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc-L5-Fcによって表される構造を有するポリペプチドを含み；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL1、L2、L3、L4、及びL5はアミノ酸リンカーである。

10

20

【0115】

他の態様では、本発明は、1つまたは2つのCH3領域を有するVL1-VL2-VH2-VH1またはVH1-VH2-VL2-VL1によって表される構造を有するポリペプチドを含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体はVL1-VL2-VH2-VH1-CH3；VH1-VH2-VL2-VL1-CH3；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH3；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH3；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH3；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH3；VL1-VL2-VH2-VH1-CH3-CH3；VH1-VH2-VL2-VL1-CH3-CH3；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH3-CH3；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH3-CH3；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH3-CH3；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH3-CH3；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH3-L5-CH3；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH3-L5-CH3によって表される構造を有するポリペプチドを含み；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；CH3は免疫グロブリン重鎖定常領域3であり；且つL1、L2、L3、L4、及びL5はアミノ酸リンカーである。

30

40

【0116】

本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のいくつかの態様では、VH1及びVH2はそれぞれ、PGT121抗体、VRC01抗体、10E8v4抗体またはPG16抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、VL1及びVL2はそれぞれ、PGT121抗体、VRC01抗体、10E8v4抗体またはPG16抗体またはそのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、VH1及びVH2はそれぞれ、PGT121抗体、VRC01抗体、10E8v4抗体またはPG16抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含み

50

、V L 1 及び V L 2 はそれぞれ、P G T 1 2 1 抗体、V R C 0 1 抗体、1 0 E 8 v 4 抗体または P G 1 6 抗体またはそのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。

【0117】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、V R C 0 1、V R C 0 3、3 B N C 1 1 7、N 6、N 4 9 P 7、3 B N C 6 0、V R C - P G 0 4、V R C - P G 2 0、N I H 4 5 - 4 6、V R C - C H 3 1、1 2 A 1 2、C H 1 0 3、8 A N C 1 3 1、V R C 1 3、及び V R C 1 6 を含む C D 4 b s を標的とする広域中和抗体に由来する V H 配列及び V L 配列を含む。

【0118】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の V H 1 及び V H 2 はそれぞれ、配列番号 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、V L 1 及び V L 2 はそれぞれ、配列番号 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の V H 1 及び V H 2 はそれぞれ、配列番号 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、V L 1 及び V L 2 はそれぞれ、配列番号 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0119】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の V H 1 及び V H 2 はそれぞれ、配列番号 6 0、6 3、6 6、及び 6 9 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 1；配列番号 6 1、6 4、6 7、及び 7 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 2；並びに配列番号 6 2、6 5、6 8、及び 7 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 3 を含み；且つ／または V L 1 及び V L 2 はそれぞれ、配列番号 7 2、7 5、7 8、及び 8 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 1；配列番号 7 3、7 6、7 9、及び 8 2 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 2；配列番号 7 4、7 7、8 0、及び 8 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む。

【0120】

三重特異性構築物

いくつかの態様では、本発明は、V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 または V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 によって表される構造を有する第 1 のポリペプチドと、V L 3 - V H 3 または V H 3 - V L 3 の構造を有する第 2 のポリペプチドとを含む、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、V L 1 - V L 2 - V H 2 - V H 1 または V H 1 - V H 2 - V L 2 - V L 1 によって表される構造を有する第 1 のポリペプチドと；V L 3 によって表される構造を有する第 2 のポリペプチドと；V H 3 によって表される構造を有する第 3 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は、本明細書に記載されている構造で示される任意の 2 つの領域の間にアミノ酸リンカーを含有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は F c 領域、C H 1 領域、C L 領域、またはそれらの任意の組み合わせを含有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は、抗体またはその抗原結合断片である。

【0121】

本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体はHIVタンパク質に特異的に結合する。これには、1つ以上のHIVタンパク質への特異的結合、及び同じHIVタンパク質上の1つ以上のエピトープへの特異的結合が含まれる。いくつかの態様では、HIVタンパク質はHIVエンベロープタンパク質、HIV構造タンパク質、HIV機能性タンパク質、またはHIVアクセサリタンパク質から成る群から選択される。いくつかの態様では、HIVエンベロープタンパク質はHIVエンベロープ糖タンパク質（Env）、HIVエンベロープ糖タンパク質gp160、HIVエンベロープ表面糖タンパク質gp120、またはHIV膜貫通エンベロープタンパク質gp41である。いくつかの態様では、HIV構造タンパク質はp17、p24、p7またはp55である。いくつかの態様では、HIV機能性タンパク質はp66、HIV-1プロテアーゼ（PR）またはp31である。いくつかの態様では、HIVアクセサリタンパク質はNef、Tat、Rev、Vif、VprまたはVpuである。

10

【0122】

いくつかの態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1；VH1-VH2-VL2-VL1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3-VH3；VH3-VL3；VL3-L4-VH3；またはVH3-L4-VL3によって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つL1、L2、L3、及びL4はアミノ酸リンカーである。

20

【0123】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fcによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3-VH3-Fc；VH3-VL3-Fc；VL3-L5-VH3-Fc；VH3-L5-VL3-Fc；VL3-L5-VH3-L6-Fc；またはVH3-L5-VL3-L6-Fcによって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、及びL6はアミノ酸リンカーである。

30

40

【0124】

他の態様では、本発明は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1；VL1-VL2-VH2-VH1-

50

CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1 によって表される構造を有し; 第2のポリペプチドは VL3-VH3-CH1; VH3-VL3-CH1; VL3-VH3-CL; VH3-VL3-CL; VL3-VH3-CH1-CL; VH3-VL3-CH1-CL; VL3-VH3-CL-CH1; VH3-VL3-CL-CH1; VL3-CH1-VH3-CL; VH3-CH1-VL3-CL; VH3-CL-VL3-CH1; VL3-L6-VH3-L7-CH1; VH3-L6-VL3-L7-CH1; VL3-L6-VH3-L7-CL; VH3-L6-VL3-L7-CL; VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL; VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL; VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1; VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1; VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1; VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL; VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL; VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1; VL3-VH3-L6-CH1-CL; VH3-VL3-L6-CH1-CL; VL3-CL-L6-VH3-CH1; VL3-CH1-L6-VH3-CL; VH3-CH1-L6-VL3-CL; または VH3-CL-L6-VL3-CH1 によって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、及びL8はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

40

50

【0125】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし; 第1のポリペプチドは VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; V

40

50

他の態様では、本発明は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはV L 1－V L 2－V H 2－V H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－F c；V H 1－L 1－V H

2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CH
 1; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1; VL1-VL2-VH2-VH1-CL
 ; VH1-VH2-VL2-VL1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-
 CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL; VL1-VL2-VH2-VH
 1-CL-CH1; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1; VL1-L1-V
 L2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1; VH1-L1-VH2-L2-VL
 2-L3-VL1-L4-CH1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1
 -L4-CL; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL; VL
 1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL; VH1-
 L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL; VL1-L1
 -VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1; VH1-L1-V
 H2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1; VL1-VL2-VH
 2-VH1-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc; VL1-
 VL2-VH2-VH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;
 VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL
 1-CH1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH
 1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH
 2-L3-VH1-L4-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-
 VL1-L4-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L
 4-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-F
 c; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-
 Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL
 -Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH
 1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-C
 H1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5
 -Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-F
 c; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc; V
 H1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc; VL1-
 L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;
 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6
 -Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH
 1-L6-Fc; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-C
 L-L5-CH1-L6-Fc によって表される構造を有し; 第2のポリペプチドは VL
 3-VH3; VH3-VL3; VL3-L4-VH3; VH3-L4-VL3; VL3-
 VH3-Fc; VH3-VL3-Fc; VL3-L4-VH3-Fc; VH3-L4-V
 L3-Fc; VL3-VH3-CH1; VH3-VL3-CH1; VL3-VH3-CL
 ; VH3-VL3-CL; VL3-VH3-CH1-CL; VH3-VL3-CH1-C
 L; VL3-VH3-CL-CH1; VH3-VL3-CL-CH1; VL3-CL-V
 H3-CH1; VL3-CH1-VH3-CL; VH3-CH1-VL3-CL; VH3
 -CL-VL3-CH1; VL3-L7-VH3-L8-CH1; VH3-L7-VL3
 -L8-CH1; VL3-L7-VH3-L8-CL; VH3-L7-VL3-L8-C
 L; VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL; VH3-L7-VL3-L8-
 CH1-L9-CL; VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1; VH3-L7
 -VL3-L8-CL-L9-CH1; VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH
 1; VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL; VH3-L7-CH1-L8-
 VL3-L9-CL; VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1; VL3-VH
 3-L7-CH1-CL; VH3-VL3-L7-CH1-CL; VL3-VH3-L7
 -CL-CH1; VH3-VL3-L7-CL-CH1; VL3-CL-L7-VH3-
 CH1; VL3-CH1-L7-VH3-CL; VH3-CH1-L7-VL3-CL;
 VH3-CL-L7-VL3-CH1; VL3-VH3-CH1-Fc; VH3-VL3

10

20

30

40

50

-CH1-Fc; VL3-VH3-CL-Fc; VH3-VL3-CL-Fc; VL3-VH3-CH1-CL-Fc; VH3-VL3-CH1-CL-Fc; VL3-VH3-CL-CH1-Fc; VH3-VL3-CL-CH1-Fc; VL3-CL-VH3-CH1-Fc; VL3-CH1-VH3-CL-Fc; VH3-CH1-VL3-CL-Fc; VH3-CL-VL3-CH1-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc; VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc; VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc; VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc; VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc; VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc; VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc; VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc; VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc; VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc; VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc; VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc; VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc; VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc; VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc; VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc; VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc; またはVH3-CL-L7-VL3-CH1-Fcによって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、及びL10はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

40

50

【0127】

他の態様では、本発明は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし; 第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1; VH1-VH2-VL2-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1; またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1によって表される構造を有し; 第2のポリペプチドはVL3によって表される構造を有し; 第3のポリペプチドはVH3によって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; 且つL1、L2、及びL3はアミノ酸リンカーである。

【0128】

他の態様では、本発明は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fcによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3；またはVL3-L5によって表される構造を有し；第3のポリペプチドはVH3-Fc；またはVH3-L6-Fcによって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、及びL6はアミノ酸リンカーである。

10

【0129】

他の態様では、本発明は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fcによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3-Fc；またはVL3-L5-Fcによって表される構造を有し；第3のポリペプチドはVH3；またはVH3-L6によって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、及びL6はアミノ酸リンカーである。

20

30

【0130】

他の態様では、本発明は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1；VL1-VL2-VH2-VH1-CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CL；VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL；VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5

40

50

－C H 1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはV L 3－C H 1；V L 3－C L；V L 3－L 6－C H 1；またはV L 3－L 6－C Lによって表される構造を有し；第3のポリペプチドはV H 3－C H 1；V H 3－C L；V H 3－L 7－C H 1；またはV H 3－L 7－C Lによって表される構造を有し；V L 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；C H 1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；C Lは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つL 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及びL 7はアミノ酸リンカーである。

10

【0131】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはV L 1－V L 2－V H 2－V H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－F c；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－C L；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1－L 5－C L；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－L 5－C H 1；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C H 1－F c；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－F c；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－F c；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C H 1－C L－F c；V L 1－V L 2－V H 2－V H 1－C L－C H 1－F c；V H 1－V H 2－V L 2－V L 1－C L－C H 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C H 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－C H 1－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C L－L 5－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C L－L 5－F c；V L 1－L 1－V L 2－L 2－V H 2－L 3－V H 1－L 4－C H 1－L 5－C L－L 6－F c；V H 1－L 1－V H 2－L 2－V L 2－L 3－V L 1－L 4－C

20

30

40

50

H1-L5-CL-L6-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc; または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc によって表される構造を有し; 第2のポリペプチドは VL3; VL3-Fc; VL3-CH1; VL3-CL; VL3-CH1-CL; VL3-CL-CH1; VL3-CH1-Fc; VL3-CL-Fc; VL3-CH1-CL-Fc; VL3-CL-CH1-Fc; VL3-L7-Fc; VL3-L7-CH1; VL3-L7-CL; VL3-L7-CH1-L8-CL; VL3-L7-CL-L8-CH1; VL3-L7-CH1-L8-Fc; VL3-L7-CL-L8-Fc; VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc; VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc; VL3-L7-CH1-L8-CL-L9-Fc; または VL3-L7-CL-L8-CH1-L9-Fc によって表される構造を有し; 第3のポリペプチドは VH3; VH3-Fc; VH3-CH1; VH3-CL; VH3-CH1-CL; VH3-CL-CH1; VH3-CH1-Fc; VH3-CL-Fc; VH3-CH1-CL-Fc; VH3-CL-CH1-Fc; VH3-L10-Fc; VH3-L10-CH1; VH3-L10-CL; VH3-L10-CH1-L11-CL; VH3-L10-CL-L11-CH1; VH3-L10-CH1-L11-Fc; VH3-L10-CL-L11-Fc; VH3-L10-CH1-L11-CL-Fc; VH3-L10-CL-L11-CH1-Fc; VH3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc; または VH3-L10-CL-L11-CH1-L12-Fc によって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、及びL12はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

【0132】

いくつかの態様では、本発明は、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、または VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc によって表される構造を有する第1のポリペプチドと; VL3-VH3-Fc、VL3-L5-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VH3-L5-VL3-Fc、VL3-L5-VH3-L6-Fc、または VH3-L5-VL3-L6-Fc によって表される構造を有する第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体(例えば、抗体またはその抗原結合断片)を対象とし; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; Fcは、免疫グロブリン重鎖定常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、及びL6はアミノ酸リンカーである。

40

【0133】

50

いくつかの態様では、本発明は、 $VL1-VL2-VH2-VH1-Fc$ 、 $VH1-VH2-VL2-VL1-Fc$ 、 $VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc$ 、 $VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc$ 、 $VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc$ 、または $VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc$ によって表される構造を有する第1のポリペプチドと、 $VH3-CH1-Fc$ 、 $VH3-L5-CH1-Fc$ 、 $VH3-L5-CH1-L6-Fc$ 、 $VL3-CH1-Fc$ 、 $VL3-L5-CH1-Fc$ 、または $VL3-L5-CH1-L6-Fc$ によって表される構造を有する第2のポリペプチドと、 $VL3-CL$ 、 $VL3-L7-CL$ 、 $VH3-CL$ 、または $VH3-L7-CL$ によって表される構造を有する第3のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とし； $VL1$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； $VL2$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； $VL3$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； $VH1$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； $VH2$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； $VH3$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； Fc は免疫グロブリン重鎖定常領域2（ $CH2$ ）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（ $CH3$ ）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり； $CH1$ は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり； CL は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ $L1$ 、 $L2$ 、 $L3$ 、 $L4$ 、 $L5$ 、 $L6$ 、及び $L7$ はアミノ酸リンカーである。

10

20

【0134】

いくつかの態様では、本発明は、 $VL1-VL2-VH2-VH1-Fc$ 、 $VH1-VH2-VL2-VL1-Fc$ 、 $VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc$ 、 $VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc$ ； $VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc$ ；または $VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc$ によって表される構造を有する第1のポリペプチドと、 $CL-VL3-VH3-CH1-Fc$ 、 $CL-L5-VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc$ 、 $CL-L5-VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc$ 、 $CL-VH3-VL3-CH1-Fc$ ； $CL-L5-VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc$ 、 $CL-L5-VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc$ 、 $CH1-VL3-VH3-CL-Fc$ 、 $CH1-L5-VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc$ 、 $CH1-L5-VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc$ 、 $CH1-VH3-VL3-CL-Fc$ ； $CH1-L5-VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc$ 、または $CH1-L5-VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc$ によって表される構造を有する第2のポリペプチドを含む抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とし； $VL1$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； $VL2$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； $VL3$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり； $VH1$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； $VH2$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； $VH3$ はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり； Fc は、免疫グロブリン重鎖定常領域2（ $CH2$ ）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（ $CH3$ ）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり； $CH1$ は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり； CL は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ $L1$ 、 $L2$ 、 $L3$ 、 $L4$ 、 $L5$ 、 $L6$ 、 $L7$ 、及び $L8$ はアミノ酸リンカーである。

30

40

【0135】

いくつかの態様では、本発明は、 $VL1-VL2-VH2-VH1-Fc$ 、 $VH1-VH2-VL2-VL1-Fc$ 、 $VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-F$

50

c、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fcによって表される構造を有する第1のポリペプチドと、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-L5-CL-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VL3-L5-CL-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VH3-L5-CL-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VH3-L5-CL-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VL3-L5-CH1-L6-VH3-L7-CL-Fc、VL3-L5-CH1-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-L5-CH1-L6-VL3-L7-CL-Fc、またはVH3-L5-CH1-L6-VL3-L7-CL-L8-Fcによって表される構造を有する第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とし；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、及びL8はアミノ酸リンカーである。

【0136】

いくつかの態様では、本発明は、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc、またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fcによって表される構造を有する第1のポリペプチドと、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc；またはVH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fcによって表される構造を有する第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とし；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7

、及び L 8 はアミノ酸リンカーである。

【0137】

いくつかの態様では、本発明は、V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C H 1-F c、V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-L 5-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-L 5-F c、V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C L-F c、V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C L-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-C L-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V H 1-C L-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C L-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V H 1-L 4-C L-L 5-F c、または V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V H 1-L 4-C L-L 5-F c によって表される構造を有する第 1 のポリペプチドと、V L 3-V H 3-C L-F c、V L 3-L 6-V H 3-L 7-C L-F c、V L 3-L 6-V H 3-L 7-C L-L 8-F c、V H 3-V L 3-C L-F c、V H 3-L 6-V L 3-L 7-C L-F c、V H 3-L 6-V L 3-L 7-C L-L 8-F c、V L 3-V H 3-C H 1-F c、V L 3-L 6-V H 3-L 7-C H 1-L 8-F c、V H 3-V L 3-C H 1-F c、V H 3-L 6-V L 3-L 7-C H 1-F c、または V H 3-L 6-V L 3-L 7-C H 1-L 8-F c によって表される構造を有する第 2 のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とし；V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域 3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり；C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つ L 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、及び L 8 はアミノ酸リンカーである。

【0138】

いくつかの態様では、本発明は、V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C L-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-C L-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C L-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C L-L 5-C H 1-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C L-L 5-C H 1-L 6-F c、V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C L-C H 1-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V L 1-L 4-C L-C H 1-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V L 1-L 4-C L-L 5-C H 1-F c、V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 2-L 3-V L 1-L 4-C L-L 5-C H 1-L 6-F c、V L 1-V L 2-V H 2-V H 1-C H 1-C L-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-C H 1-C L-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-C L-F c、V L 1-L 1-V L 2-L 2-V H 2-L 3-V H 1-L 4-C H 1-L 5-C L-L 6-F c、V H 1-V H 2-V L 2-V L 1-C H 1-C L-F c、V H 1-L 1

-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fcによって表される構造を有する第1のポリペプチドと、VL3-VH3-Fc、VL3-L7-VH3-Fc、VL3-L7-VH3-L8-Fc、VH3-VL3-Fc、VH3-L7-VL3-Fc、またはVH4-L7-VL3-L8-Fcによって表される構造を有する第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とし；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、及びL8はアミノ酸リンカーである。

10

20

【0139】

他の態様では、本発明は、VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1；VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1；VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1；VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1；VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1；VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1；VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1；またはVH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1によって表される構造を有するポリペプチドを含む抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体を対象とする。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、本明細書に記載されている構造で示される任意の2つの領域の間にアミノ酸リンカーを含有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、Fc領域、CH1領域、またはCL領域、またはそれらの任意の組み合わせを含有することができる。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は抗体、またはその抗原結合断片である。

30

40

50

【0140】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体の抗原結合ポリペプチドは、VL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1；VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1；VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1；VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1；VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1；VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1；VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1；VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1；VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1；VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1；VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1；VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1；VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1；VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1；VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1；またはVH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1によって表される構造を有するポリペプチドを含み；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グ

ロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つL1、L2、L3、L4、及びL5はアミノ酸リンカーである。

【0141】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含み；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VL3-VH3-VH2-VH1；VH1-VH2-VH3-VL3-VL2-VL1；VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1；VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1；VL1-VL2-VH3-VL3-VH2-VH1；VH1-VH2-VL3-VH3-VL2-VL1；VL1-VH2-VH3-VL3-VL2-VH1；VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1；VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VH1；VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1；VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1；VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1；VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1；VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1；またはVH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL4-VH4；VH4-VL4；VL4-L6-VH4；VH4-L6-VL4；VL4-L6-VH4-L7；VH4-L6-VL4-L7；VL4-VL5-VH5-VH4；VH4-VH5-VL5-VL4；VL4-L6-VL5-L7-VH5-L8-VH4；VH4-L6-VH5-L7-VL5-L8-VL4；VL4-VL5-VL6-VH6-VH5-VH4；VH4-VH5-VH6-VL6-VL5-VL4；VL4-VH5-VL6-VH6-VL5-VH4；VH4-VL5-VH6-VL6-VH5-VL4；VL4-VL5-VH6-VL6-VH5-VH4；VH4-VH5-VL6-VH6-VL5-VL4；VL4-VH5-VH6-VL6-VL5-VH4；VH4-VL5-VL6-VH6-VH5-VL4；VL4-L6-VL5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VH5-L10-VH4；VH4-L6-VH5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VL5-L10-VL4；VL4-L6-VH5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VL5-L10-VH4；VH4-L6-VL5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VH5-L10-VL4；VL4-L6-VL5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VH5-L10-VH4；VH4-L6-VH5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VL5-L10-VL4；VL4-L6-VH5-L7-VH6-L8-VL6-L9-VL5-L10-VH4；またはVH4-L6-VL5-L7-VL6-L8-VH6-L9-VH5-L10-VL4によって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL5はHIVタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL6はHIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH5はHIVタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH6はHIVタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つL

10

20

30

40

50

【 0 1 4 2 】

【 0 1 4 3 】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、 $V_L1-V_L2-V_L3-V_H3-V_H2-V_H1-Fc-Fc$ ； $V_H1-V_H2-V_H3-V_L3-V_L2-V_L1-Fc-Fc$ ； $V_H1-V_L2-V_H3-V_L3-V_H2-V_L1-Fc-Fc$ ； $V_L1-V_L2-V_H3-V_L3-V_H2-V_H1-Fc-Fc$ ； $V_H1-V_H2-V_L3-V_H3-V_L2-V_L1-Fc-Fc$ ； $V_L1-V_H2-V_H3-V_L3-V_L2-V_H1-Fc-Fc$ ； $V_H1-V_L2-V_L3-V_H3-V_H2-V_L1-Fc-Fc$ ； $V_L1-L1-V_L2-L2-V_L3-L3-V_H3-L4-V_H2-L5-V_H1-Fc-Fc$ ； $V_L1-L1-V_L2-L2-V_L3-L3-V_H3-L4-V_H2-L5-V_H1-L6-Fc-Fc$ ； $V_L1-L1-V_L2-L2-V_L3-L3-V_H3-L4-V_H2-L5-V_H1-L6-Fc-L7-Fc$ ； $V_H1-L1-V_H2-L2-V_H3-L3-V_L3-L4-V_L2-L5-V_L1-Fc-Fc$ ； $V_H1-L1-V_H2-L$

30

40

50

L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3
 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V
 H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2
 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V
 H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1
 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V
 L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6
 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V
 L 1 - F c ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2
 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプチドは V L 4 10
 - V H 4 - F c ; V H 4 - V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V H 4 - F c ; V H 4 - L 7 -
 V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V H 4 - L 8 - F c ; V H 4 - L 7 - V L 4 - L 8 - F c
 ; V L 4 - C L - V H 4 - C H 1 - F c ; V H 4 - C L - V L 4 - C H 1 - F c ; V L 4
 - C H 1 - V H 4 - C L - F c ; V H 4 - C H 1 - V L 4 - C L - F c ; V L 4 - L 7 -
 C L - L 8 - V H 4 - L 9 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 7 - C L - L 8 - V H 4 - L 9 -
 C H 1 - L 10 - F c ; V H 4 - L 7 - C L - L 8 - V L 4 - L 9 - C H 1 - F c ; V H
 4 - L 7 - C L - L 8 - V L 4 - L 9 - C H 1 - L 10 - F c ; V L 4 - L 7 - C H 1 -
 L 8 - V H 4 - L 9 - C L - F c ; V L 4 - L 7 - C H 1 - L 8 - V H 4 - L 9 - C L -
 L 10 - F c ; V H 4 - L 7 - C H 1 - L 8 - V L 4 - L 9 - C L - F c ; V H 4 - L 7 20
 - C H 1 - L 8 - V L 4 - L 9 - C L - L 10 - F c ; V L 4 - V L 5 - V H 5 - V H 4
 - F c ; V H 4 - V H 5 - V L 5 - V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 5
 - L 9 - V H 4 - F c ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 4 - F c ; V
 L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 5 - L 9 - V H 4 - L 10 - F c ; V H 4 - L 7 - V H
 5 - L 8 - V L 5 - L 9 - V L 4 - L 10 - F c ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V
 H 5 - V H 4 - F c ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6 - V L 5 - V L 4 - F c ; V L 4
 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V H 4 - F c ; V H 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 -
 V H 5 - V L 4 - F c ; V L 4 - V L 5 - V H 6 - V L 6 - V H 5 - V H 4 - F c ; V H
 4 - V H 5 - V L 6 - V H 6 - V L 5 - V L 4 - F c ; V L 4 - V H 5 - V H 6 - V L 6
 - V L 5 - V H 4 - F c ; V H 4 - V L 5 - V L 6 - V H 6 - V H 5 - V L 4 - F c ; V
 L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 4 - 30
 F c ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 10 - V L 5 - L 11 -
 V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V L 5 -
 L 11 - V H 4 - F c ; V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 10 -
 V H 5 - L 11 - V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 -
 L 10 - V H 5 - L 11 - V H 4 - F c ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 -
 V H 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6
 - L 9 - V L 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V H 4 - F c ; V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8
 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V H 5 - L 11 - V L 4 - F c ; V L 4 - L 7 - V L
 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 4 - L 12 - F c ; V
 H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 4 - 40
 L 12 - F c ; V L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V L 5 -
 L 11 - V H 4 - L 12 - F c ; V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 -
 L 10 - V H 5 - L 11 - V L 4 - L 12 - F c ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V H 6
 - L 9 - V L 6 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 4 - L 12 - F c ; V H 4 - L 7 - V H
 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 4 - L 12 - F c ; V
 L 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 6 - L 10 - V L 5 - L 11 - V H 4 -
 L 12 - F c ; または V H 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 6 - L 10 - V
 H 5 - L 11 - V L 4 - L 12 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タン
 パク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タ
 ンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V 50

タンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 4はH I Vタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 5はH I Vタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V L 6はH I Vタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；V H 1はH I Vタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 2はH I Vタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 3はH I Vタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 4はH I Vタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 5はH I Vタンパク質に特異的に結合する第5の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；V H 6はH I Vタンパク質に特異的に結合する第6の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；F cは免疫グロブリン重鎖定常領域2（C H 2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（C H 3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、L 7、L 8、L 9、L 10、L 11、及びL 12はアミノ酸リンカーである。

10

【0145】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドは、V L 1-V L 2-V L 3-V H 3-V H 2-V H 1-C H 1-C L；V L 1-V L 2-V L 3-V H 3-V H 2-V H 1-C L-C H 1；V H 1-V H 2-V H 3-V L 3-V L 2-V L 1-C H 1-C L；V H 1-V H 2-V H 3-V L 3-V L 2-V L 1-C L-C H 1；V L 1-V H 2-V L 3-V H 3-V L 2-V H 1-C H 1-C L；V L 1-V H 2-V L 3-V H 3-V L 2-V H 1-C L-C H 1；V H 1-V L 2-V H 3-V L 3-V H 2-V L 1-C H 1-C L；V H 1-V L 2-V H 3-V L 3-V H 2-V L 1-C L-C H 1；V L 1-V L 2-V H 3-V L 3-V H 2-V H 1-C L-C H 1；V L 1-V L 2-V H 3-V L 3-V H 2-V L 1-C L-C H 1；V H 1-V H 2-V L 3-V H 3-V L 2-V L 1-C H 1-C L；V H 1-V H 2-V L 3-V H 3-V L 2-V L 1-C L-C H 1；V L 1-V H 2-V H 3-V L 3-V L 2-V H 1-C H 1-C L；V L 1-V H 2-V H 3-V L 3-V L 2-V H 1-C L-C H 1；V L 1-V L 2-V L 3-V H 3-V H 2-V L 1-C H 1-C L；V H 1-V L 2-V L 3-V H 3-V H 2-V L 1-C L-C H 1；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V L 3-L 3-V H 3-L 4-V H 2-L 5-V H 1-C H 1-C L；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V L 3-L 3-V H 3-L 4-V H 2-L 5-V H 1-L 6-C H 1-C L；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V L 3-L 3-V H 3-L 4-V H 2-L 5-V H 1-C L-C H 1；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V L 3-L 3-V H 3-L 4-V H 2-L 5-V H 1-L 6-C L-C H 1；V L 1-L 1-V L 2-L 2-V L 3-L 3-V H 3-L 4-V H 2-L 5-V H 1-L 6-C L-L 7-C H 1；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V H 3-L 3-V L 3-L 4-V L 2-L 5-V L 1-C H 1-C L；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V H 3-L 3-V L 3-L 4-V L 2-L 5-V L 1-L 6-C H 1-L 7-C L；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V H 3-L 3-V L 3-L 4-V L 2-L 5-V L 1-C L-C H 1；V H 1-L 1-V H 2-L 2-V L 3-L 3-V H 3-L 4-V L 2-L 5-V H 1-L 6-C L-C H 1；V H 1-L 1-V L 2-L 2-V H 3-L 3-V L 3-L 4-V H 2-L 5-V L 1-C H 1-C L；V H 1-L 1-V L 2-L 2-V H 3-L 3-V L 3-L 4-V H 2-L 5-V L 1-L 6-C H 1-C L；V H 1-L 1-V L 2-L 2-V H 3-L 3-V L 3-L 4-V H 2-L 5-V L 1-L 6-C H 1-L 7-C L；V H 1-L 1-V

20

30

40

50

L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - C L - C H 1 ; V H
 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 -
 C L - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L
 5 - V L 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 -
 V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V
 H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1
 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 -
 L 7 - C L ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5
 - V H 1 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 -
 V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L
 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 ; V H 1 - L 1 -
 V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C H 1 - C L ; V
 H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6
 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 -
 L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - L 7 - C L ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3
 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 -
 V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L - C H 1 ; V H 1 - L
 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L -
 L 7 - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L
 5 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4
 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 - C L ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 -
 L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 1 - L 7 - C L ; V L 1 - L 1
 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - C L - C H 1 ;
 V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L
 6 - C L - C H 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2
 - L 5 - V H 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L
 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2
 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 1 - C L ; V H 1 -
 L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H
 1 - L 7 - C L ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 -
 L 5 - V L 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L
 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L - C H 1 ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 -
 V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C L - L 7 - C H 1 によっ
 て表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブ
 リン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロ
 ブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グ
 ロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫
 グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免
 疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の
 免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; C H 1 は重鎖定常領域 1 であり ; C L は軽鎖定常領
 域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 、 L 6 、 及び L 7 はアミノ酸リンカーであ
 る。

【 0 1 4 6 】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は第 1 のポリペプチドと第 2 のポリ
 ペプチドとを含み ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V
 H 1 - C H 1 ; V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C L ; V L 1 - V L
 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - C H 1 - C L ; V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3
 - V H 2 - V H 1 - C L - C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 -
 C H 1 ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V
 H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C H 1 - C L ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L

50

50

50

50

20

30

50

CH1-Fc; VL1-VH2-VL3-VH3-VL2-VH1-CL-CH1-Fc
 ; VH1-VL2-VH3-VL3-VH2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-V
 L2-VH3-VL3-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-VH2-VL3
 -VH3-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-VH2-VH3-VL3-V
 L2-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-VL2-VL3-VH3-VH2-VL1
 -CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-V
 H2-L5-VH1-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL
 3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL3
 -L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CH1-Fc; VH1-L1-VL2-
 L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-CH1-Fc; VL1-L
 1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-Fc
 ; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-
 CH1-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L
 5-VH1-CH1-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4
 -VH2-L5-VL1-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-
 VH3-L4-VH2-L5-VH1-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VH
 3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CL-Fc; VL1-L1-VH2-
 L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CL-Fc; VH1-L1
 -VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-CL-Fc; V
 L1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VH1-CL
 -Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-V
 L1-CL-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2
 -L5-VH1-CL-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L
 4-VH2-L5-VL1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-
 VH3-L4-VH2-L5-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L
 2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-CL-Fc; VL1
 -L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CH1-
 CL-Fc; VH1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5
 -VL1-CH1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-
 L4-VH2-L5-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL
 3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-L1-
 VH2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-CH1-CL-F
 c; VH1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1
 -CH1-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-V
 H2-L5-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VH3-L3
 -VL3-L4-VL2-L5-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VH2-
 L2-VL3-L3-VH3-L4-VL2-L5-VH1-CL-CH1-Fc; VH
 1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L5-VL1-CL-
 CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH3-L3-VL3-L4-VH2-L
 5-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL3-L3-VH3
 -L4-VL2-L5-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VH2-L2-V
 H3-L3-VL3-L4-VL2-L5-VH1-CL-CH1-Fc; または VH1
 -L1-VL2-L2-VL3-L3-VH3-L4-VH2-L5-VL1-CL-C
 H1-Fcによって表される構造を有し; 第2のポリペプチドは Fc; VL4-VH4-
 CH1-Fc; VL4-VH4-CL-Fc; VL4-VH4-CH1-CL-Fc; V
 L4-VH4-CL-CH1-Fc; VH4-VL4-CH1-Fc; VH4-VL4-
 CL-Fc; VH4-VL4-CH1-CL-Fc; VH4-VL4-CL-CH1-F
 c; VL4-L6-VH4-CH1-Fc; VL4-L6-VH4-CL-Fc; VL4
 -L6-VH4-CH1-CL-Fc; VL4-L6-VH4-CL-CH1-Fc; V
 H4-L6-VL4-CH1-Fc; VH4-L6-VL4-CL-Fc; VH4-L6

50

[illegible]

H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 - L
 1 1 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H
 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C L - F c ; V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8
 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C H 1 - C L - F c ; V H 4 - L 6
 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C L
 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 -
 L 1 0 - V H 4 - L 1 1 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 -
 V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4 - L 1 1 - C L - F c ; V L 4 - L 6 - V L 5 -
 L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V H 4 - L 1 1 - C H 1 - C L -
 F c ; V L 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V
 H 4 - L 1 1 - C L - C H 1 - F c ; V H 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H
 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 6 - V H 5 - L
 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C L - F c ; V H
 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1
 1 - C H 1 - C L - F c ; V H 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 -
 V L 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C L - C H 1 - F c ; V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 -
 V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4 - L 1 1 - C H 1 - F c ; V L 4
 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4 - L 1 1
 - C L - F c ; V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L
 1 0 - V H 4 - L 1 1 - C H 1 - C L - F c ; V L 4 - L 6 - V H 5 - L 7 - V H 6 - L
 8 - V L 6 - L 9 - V L 5 - L 1 0 - V H 4 - L 1 1 - C L - C H 1 - F c ; V H 4 - L
 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C
 H 1 - F c ; V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1
 0 - V L 4 - L 1 1 - C L - F c ; V H 4 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6
 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C H 1 - C L - F c ; または V H 4 - L 6 -
 V L 5 - L 7 - V L 6 - L 8 - V H 6 - L 9 - V H 5 - L 1 0 - V L 4 - L 1 1 - C L -
 C H 1 - F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合す
 る第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合
 する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結
 合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 4 は H I V タンパク質に特異的に
 結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 5 は H I V タンパク質に特異的
 に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 6 は H I V タンパク質に特異
 的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特
 異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に
 特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質
 に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 4 は H I V タンパク
 質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 5 は H I V タンパ
 ク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 6 は H I V タン
 パク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; F c は免疫グロブ
 リン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で
 免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり ; C H 1 は重鎖定常領域 1 であり ; C L は軽鎖
 定常領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 、 L 6 、 L 7 、 L 8 、 L 9 、 L 1 0
 、及び L 1 1 はアミノ酸リンカーである。

【 0 1 4 8 】

いくつかの態様では、本発明は、 V L 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 -
 C H 3 - C H 3 ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ;
 V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - V L 2 -
 V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 -
 V H 2 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 -
 C H 3 - C H 3 ; V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ;

V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V
 L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V
 H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C H
 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5
 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4
 - V H 2 - L 5 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3
 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2
 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1
 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - C H 3 - C H 3
 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 -
 C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 -
 L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V
 L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L
 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 - C H 3 ; V H
 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 -
 C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 -
 L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V
 H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L
 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 - C H 3 ; V H
 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 -
 C H 3 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 -
 L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 - L 7 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L
 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 3 - L 7 - C H 3 ; V L 1 - L 1
 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 -
 L 7 - C H 3 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L
 5 - V L 1 - L 6 - C H 3 - L 7 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3
 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - C H 3 - L 7 - C H 3 ; V H 1 - L 1 -
 V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 3 - L
 7 - C H 3 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5
 - V H 1 - L 6 - C H 3 - L 7 - C H 3 ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 -
 L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - C H 3 - L 7 - C H 3 によって表さ
 れる構造を有するポリペプチドを含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド
 複合体を対象とし；V L 1 はH I V タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン
 軽鎖可変領域であり；V L 2 はH I V タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン
 軽鎖可変領域であり；V L 3 はH I V タンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブ
 リン軽鎖可変領域であり；V H 1 はH I V タンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロ
 ブリン重鎖可変領域であり；V H 2 はH I V タンパク質に特異的に結合する第2の免疫グ
 ロブリン重鎖可変領域であり；V H 3 はH I V タンパク質に特異的に結合する第3の免疫
 グロブリン重鎖可変領域であり；C H 3 は免疫グロブリン重鎖定常領域3であり；且つL
 1、L 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及びL 7はアミノ酸リンカーである。

【0149】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は第1のポリペプチドと第
 2のポリペプチドと第3のポリペプチドとを含み；第1のポリペプチドはV L 1 - V L 2
 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1；V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V L 1
 ；V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1；V H 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3
 - V H 2 - V L 1；V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V H 1；V H 1 - V H 2
 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1；V L 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1
 ；V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V L 1；V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V
 L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1；V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H
 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1；V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3

- L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 -
 L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L
 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3
 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 -
 V L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L
 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 によって表される構造を有し ; 第 2 のポリペプ
 チドは V L 4 - V L 5 ; V L 4 - L 6 - V L 5 ; V L 4 - V L 5 - V L 6 ; または V L 4
 - L 6 - V L 5 - L 7 - V L 6 によって表される構造を有し ; 第 3 のポリペプチドは V H
 4 - V H 5 ; V H 4 - L 6 - V H 5 ; V H 4 - V H 5 - V H 6 ; または V H 4 - L 6 - V
 H 5 - L 7 - V H 6 によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結
 合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に
 結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的
 に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 4 は H I V タンパク質に特異
 的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 5 は H I V タンパク質に特
 異的に結合する第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 6 は H I V タンパク質に
 特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質
 に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク
 質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパ
 ク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 4 は H I V タン
 パク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 5 は H I V タ
 ンパク質に特異的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 6 は H I V
 タンパク質に特異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; 且つ L 1、L
 2、L 3、L 4、L 5、L 6、及び L 7 はアミノ酸リンカーである。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 0 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は第 1 のポリペプチドと第
 2 のポリペプチドと第 3 のポリペプチドとを含み ; 第 1 のポリペプチドは V L 1 - V L 2
 - V L 3 - V H 3 - V H 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 -
 V L 1 - F c ; V L 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V L
 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - V L 2 - V H 3 - V L 3 - V H 2
 - V H 1 - F c ; V H 1 - V H 2 - V L 3 - V H 3 - V L 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - V
 H 2 - V H 3 - V L 3 - V L 2 - V H 1 - F c ; V H 1 - V L 2 - V L 3 - V H 3 - V H
 2 - V L 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2
 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V
 H 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3
 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V
 L 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3
 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V
 L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2
 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V
 L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1
 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V
 L 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V H 1 - L 6
 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5 - V
 L 1 - F c ; V H 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V H 3 - L 4 - V L 2 - L 5
 - V L 1 - L 6 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 - V
 L 2 - L 5 - V H 1 - F c ; V L 1 - L 1 - V H 2 - L 2 - V H 3 - L 3 - V L 3 - L 4 -
 - V L 2 - L 5 - V H 1 - L 6 - F c ; V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3 - L 3 - V
 H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - F c ; または V H 1 - L 1 - V L 2 - L 2 - V L 3
 - L 3 - V H 3 - L 4 - V H 2 - L 5 - V L 1 - L 6 - F c によって表される構造を有し
 ; 第 2 のポリペプチドは V L 4 - V L 5 ; V L 4 - L 7 - V L 5 ; V L 4 - C L ; V L 4

- L 7 - C L ; V L 4 - C H 1 ; V L 4 - L 7 - C H 1 ; V H 4 - V H 5 ; V H 4 - L 7
 - V H 5 ; V H 4 - C L ; V H 4 - L 7 - C L ; V H 4 - C H 1 ; V H 4 - L 7 - C H 1
 ; V L 4 - V L 5 - V L 6 ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 ; V L 4 - V L 5 - V
 L 6 - C L ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - C L ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8
 - V L 6 - L 9 - C L ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8
 - V L 6 - C H 1 ; V L 4 - L 7 - V L 5 - L 8 - V L 6 - L 9 - C H 1 ; V H 4 - V H
 5 - V H 6 ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L ; V
 H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C L ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9
 - C L ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 ; V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - C H
 1 ; または V H 4 - L 7 - V H 5 - L 8 - V H 6 - L 9 - C H 1 によって表される構造を
 有し ; 第 3 のポリペプチドは V H 4 - V H 5 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - F c ; V
 H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - F c ; V H 4 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 10 - C H 1
 - F c ; V H 4 - L 10 - C H 1 - L 11 - F c ; V H 4 - C L - F c ; V H 4 - L 10
 - C L - F c ; V H 4 - L 10 - C L - L 11 - F c ; V H 4 - V H 5 - F c ; V H 4 -
 L 10 - V H 5 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - F c ; V H 4 - V H 5 - V H
 6 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 -
 L 11 - V H 6 - L 12 - F c ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 1
 0 - V H 5 - L 11 - V H 6 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6
 - L 12 - C H 1 - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - L 12 - C H 1 -
 L 13 - F c ; V H 4 - V H 5 - V H 6 - C L - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11
 - V H 6 - C L - F c ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - L 12 - C L - F c
 ; V H 4 - L 10 - V H 5 - L 11 - V H 6 - L 12 - C L - L 13 - F c ; V L 4 - V
 L 5 - V L 6 - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - F c ; V L 4 - L 10
 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12 - F c ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - C H 1 - F c ; V
 L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11
 - V L 6 - L 12 - C H 1 - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12 -
 C H 1 - L 13 - F c ; V L 4 - V L 5 - V L 6 - C L - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5
 - L 11 - V L 6 - C L - F c ; V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12 - C
 L - F c ; または V L 4 - L 10 - V L 5 - L 11 - V L 6 - L 12 - C L - L 13 - F
 c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免
 疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の
 免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3
 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第
 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 5 は H I V タンパク質に特異的に結合する
 第 5 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 6 は H I V タンパク質に特異的に結合す
 る第 6 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合
 する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結
 合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に
 結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 4 は H I V タンパク質に特異的
 に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 5 は H I V タンパク質に特異
 的に結合する第 5 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 6 は H I V タンパク質に特
 異的に結合する第 6 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; C H 1 は重鎖定常領域 1 であ
 り ; C L は軽鎖定常領域であり ; F c は免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫
 グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域で
 あり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 、 L 6 、 L 7 、 L 8 、 L 9 、 L 10 、 L 11 、
 L 12 、及び L 13 はアミノ酸リンカーである。

【 0 1 5 1 】

いくつかの態様では、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合
 ポリペプチド複合体の V H 1 、 V H 2 、 V H 3 、 V H 4 、 V H 5 、及び V H 6 のうちの 1
 つ以上は同じ抗原または異なる抗原に特異的に結合することができる。いくつかの態様で

は、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV L 1、V L 2、V L 3、V L 4、V L 5、及びV L 6のうちの1つ以上は同じ抗原または異なる抗原に特異的に結合することができる。

【0152】

いくつかの態様では、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 1、V L 1、V H 4、及びV L 4は同じ抗原に特異的に結合する。いくつかの態様では、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 2、V L 2、V H 5、及びV L 5は同じ抗原に特異的に結合する。いくつかの態様では、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 3、V L 3、V H 6、及びV L 6は同じ抗原に特異的に結合する。いくつかの態様では、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 1、V L 1、V H 4、及びV L 4は、同じ抗原に特異的に結合し；本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 2、V L 2、V H 5、及びV L 5は同じ抗原に特異的に結合し；且つ本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 3、V L 3、V H 6、及びV L 6は同じ抗原に特異的に結合する。

10

【0153】

本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のいくつかの態様では、V H 1、V H 2、及びV H 3はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含み；且つ／またはV L 1、V L 2、及びV L 3はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそれらのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。

20

【0154】

本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のいくつかの態様では、V H 1、V H 2、V H 3、及びV H 4はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含み；且つ／またはV L 1、V L 2、V L 3、及びV L 4はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそれらのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。

30

【0155】

本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のいくつかの態様では、V H 1、V H 2、V H 3、V H 4、及びV H 5はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含み；且つ／またはV L 1、V L 2、V L 3、V L 4、及びV L 5はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそれらのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。

【0156】

本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のいくつかの態様では、V H 1、V H 2、V H 3、V H 4、V H 5、及びV H 6はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含み；且つ／またはV L 1、V L 2、V L 3、V L 4、V L 5、及びV L 6はそれぞれ、P G T 1 2 1抗体、V R C 0 1抗体、1 0 E 8 v 4抗体またはP G 1 6抗体またはそれらのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。

40

【0157】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のV H 1、V H 2、及びV H 3はそれぞれ、配列番号20～23のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；且つ／またはV L 1、V L 2、及びV L 3はそれぞれ、配列番号24～27のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同

50

一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１５８】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のＶＨ１、ＶＨ２、ＶＨ３、及びＶＨ４はそれぞれ、配列番号２０～２３のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含み；且つ／またはＶＬ１、ＶＬ２、ＶＬ３、及びＶＬ４はそれぞれ、配列番号２４～２７のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１５９】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のＶＨ１、ＶＨ２、ＶＨ３、ＶＨ４、及びＶＨ５はそれぞれ、配列番号２０～２４のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含み；且つ／またはＶＬ１、ＶＬ２、ＶＬ３、ＶＬ４、及びＶＬ５はそれぞれ、配列番号２４～２７のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【０１６０】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のＶＨ１、ＶＨ２、ＶＨ３、ＶＨ４、ＶＨ５、及びＶＨ６はそれぞれ、配列番号２０～２３のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含み；且つ／またはＶＬ１、ＶＬ２、ＶＬ３、ＶＬ４、ＶＬ５、及びＶＬ６はそれぞれ、配列番号２４～２７のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

20

【０１６１】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のＶＨ１、ＶＨ２、及びＶＨ３はそれぞれ、配列番号６０、６３、６６、及び６９のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１と；配列番号６１、６４、６７、及び７０のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ２と；配列番号６２、６５、６８、及び７１のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ３とを含み；且つＶＬ１、ＶＬ２、及びＶＬ３はそれぞれ、配列番号７２、７５、７８、及び８１のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１と；配列番号７３、７６、７９、及び８２のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ２と；配列番号７４、７７、８０、及び８３のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ３とを含む。

30

40

【０１６２】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のＶＨ１、ＶＨ２、ＶＨ３、及びＶＨ４はそれぞれ、配列番号６０、６３、６６、及び６９のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１と；配列番号６１、６４、６７、及び７０のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ２と；配列番号６２、６５、６８、及び７１のいずれか１つに対して少なくとも９０％の同一性、少なくとも９５％の同一性、または１００％の同一性があるアミノ酸配列を有するＣＤＲ３とを含み；且つＶＬ１、ＶＬ２、ＶＬ３、及びＶＬ４はそれぞれ、配列番号７２、７５、７８、及び８

50

1のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR1と；配列番号73、76、79、及び82のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR2と；配列番号74、77、80、及び83のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR3とを含む。

【0163】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のVH1、VH2、VH3、VH4、及びVH5はそれぞれ、配列番号60、63、66、及び69のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR1と；配列番号61、64、67、及び70のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR2と；配列番号62、65、68、及び71のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR3とを含み；且つVL1、VL2、VL3、VL4、及びVL5はそれぞれ、配列番号72、75、78、及び81のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR1と；配列番号73、76、79、及び82のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR2と；配列番号74、77、80、及び83のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR3とを含む。

【0164】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のVH1、VH2、VH3、VH4、VH5、及びVH6はそれぞれ、配列番号60、63、66、及び69のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR1と；配列番号61、64、67、及び70のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR2と；配列番号62、65、68、及び71のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR3とを含み；且つVL1、VL2、VL3、VL4、VL5、及びVL6はそれぞれ、配列番号72、75、78、及び81のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR1と；配列番号73、76、79、及び82のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR2と；配列番号74、77、80、及び83のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性があるアミノ酸配列を有するCDR3とを含む。

【0165】

四重特異性構築物

さらに他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを有する抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし、第1のポリペプチドは、VL1-VL2-VH2-VH1またはVH1-VH2-VL2-VL1によって表される構造を有し、第2のポリペプチドは、VL3-VL4-VH4-VH3またはVH3-VH4-VL4-VL3によって表される構造を有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は、本明細書に記載されている構造にて示される任意の2つの領域の間にアミノ酸リンカーを含有する。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体はFc領域、CH1領域、CL領域、またはそれらの任意の組み合わせを含有することができる。いくつかの態様

では、抗原結合ポリペプチド複合体は抗体またはその抗原結合断片である。

【0166】

本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体はHIVタンパク質に特異的に結合する。これには、1つ以上のHIVタンパク質への特異的結合、及び同じHIVタンパク質上の1つ以上のエピトープへの特異的結合が含まれる。いくつかの態様では、HIVタンパク質は、HIVエンベロープタンパク質、HIV構造タンパク質、HIV機能性タンパク質、またはHIVアクセサリタンパク質から成る群から選択される。いくつかの態様では、HIVエンベロープタンパク質はHIVエンベロープ糖タンパク質(Env)、HIVエンベロープ糖タンパク質gp160、HIVエンベロープ表面糖タンパク質gp120、またはHIV膜貫通エンベロープタンパク質gp41である。いくつかの態様では、HIV構造タンパク質はp17、p24、p7またはp55である。いくつかの態様では、HIV機能性タンパク質はp66、HIV-1プロテアーゼ(PR)またはp31である。いくつかの態様では、HIVアクセサリタンパク質はNef、Tat、Rev、Vif、VprまたはVpuである。

10

20

30

【0167】

いくつかの態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1；VH1-VH2-VL2-VL1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3-VL4-VH4-VH3；VH3-VH4-VL4-VL3；VL3-L4-VL4-L5-VH4-L6-VH3；またはVH3-L4-VH4-L5-VL4-L6-VL3によって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、及びL6はアミノ酸リンカーである。

40

50

【0168】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fcによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3-VL4-VH4-VH3-Fc；VH3-VH4-VL4-VL3-Fc；VL3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VH3-Fc；VH3-L5-VH4-L6-VL4-L7-VL3-Fc；VL3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VH3-L8-Fc；またはVH3-L5-VH4-L6-VL4-L7-VL3-L8-Fcによって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH4はHIVタンパク質に特

50

異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2（CH2）、免疫グロブリン重鎖定常領域3（CH3）、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、及びL8はアミノ酸リンカーである。

【0169】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1；VL1-VL2-VH2-VH1-CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CL；VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL；VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1；VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1；またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1によって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3-VL4-VH4-VH3-CH1；VH3-VH4-VL4-VL3-CH1；VL3-VL4-VH4-VH3-CL；VH3-VH4-VL4-VL3-CL；VL3-VL4-VH4-VH3-CH1-CL；VH3-VH4-VL4-VL3-CH1-CL；VL3-VL4-VH4-VH3-CL-CH1；VL3-L6-VL4-L7-VH4-L8-VH3-L9-CH1；VH3-L6-VH4-L7-VL4-L8-VL3-L9-CL；VL3-L6-VL4-L7-VH4-L8-VH3-L9-CH1-L10-CL；VH3-L6-VH4-L7-VL4-L8-VL3-L9-CH1-L10-CL；VL3-L6-VL4-L7-VH4-L8-VH3-L9-CL-L10-CH1；またはVH3-L6-VH4-L7-VL4-L8-VL3-L9-CL-L10-CH1によって表される構造を有し；VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり；VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；VH4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり；CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり；CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり；且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、及びL10はアミノ酸リンカーである。

【0170】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし；第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc；VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc；VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc；VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc；VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc；VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc；VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L

10

20

30

40

50

4-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc; またはVH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fcによって表される構造を有し; 第2のポリペプチドはVL3-VL4-VH4-VH3-CH1-Fc; VH3-VH4-VL4-VL3-CH1-Fc; VL3-VL4-VH4-VH3-CL-Fc; VH3-VH4-VL4-VL3-CL-Fc; VL3-VL4-VH4-VH3-CH1-CL-Fc; VH3-VH4-VL4-VL3-CH1-CL-Fc; VL3-VL4-VH4-VH3-CL-CH1-Fc; VH3-VH4-VL4-VL3-CL-CH1-Fc; VL3-L6-VL4-L7-VH4-L8-VH3-L9-CH1-Fc; VH3-L6-VH4-L7-VL4-L8-VL3-L9-CL-Fc; VL3-L6-VL4-L7-VH4-L8-VH3-L9-CH1-L10-CL-Fc; VH3-L6-VH4-L7-VL4-L8-VL3-L9-CH1-L10-CL-Fc; VL3-L6-VL4-L7-VH4-L8-VH3-L9-CL-L10-CH1-Fc; またはVH3-L6-VH4-L7-VL4-L8-VL3-L9-CL-L10-CH1-Fcによって表される構造を有し; VL1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VL4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり; VH1はHIVタンパク質に特異的に結合する第1の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH2はHIVタンパク質に特異的に結合する第2の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH3はHIVタンパク質に特異的に結合する第3の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; VH4はHIVタンパク質に特異的に結合する第4の免疫グロブリン重鎖可変領域であり; Fcは免疫グロブリン重鎖定常領域2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常領域3(CH3)、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり; CH1は免疫グロブリン重鎖定常領域1であり; CLは免疫グロブリン軽鎖定常領域であり; 且つL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、及びL12はアミノ酸リンカーである。

【0171】

他の態様では、本発明は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを含む抗原結合ポリペプチド複合体を対象とし; 第1のポリペプチドはVL1-VL2-VH2-VH1; VH1-VH2-VL2-VL1; VL1-VL2-VH2-VH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1; VL1-VL2-VH2-VH1-CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc; VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc; VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc; VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc; VL1-L1-VL2-L2

—VH2—L3—VH1—L4—CH1；VH1—L1—VH2—L2—VL2—L3—
VL1—L4—CH1；VL1—L1—VL2—L2—VH2—L3—VH1—L4—C
L；VH1—L1—VH2—L2—VL2—L3—VL1—L4—CL；VL1—L1—
VL2—L2—VH2—L3—VH1—L4—CH1—L5—CL；VH1—L1—VH
2—L2—VL2—L3—VL1—L4—CH1—L5—CL；VL1—L1—VL2—
L2—VH2—L3—VH1—L4—CL—L5—CH1；VH1—L1—VH2—L2
—VL2—L3—VL1—L4—CL—L5—CH1；VL1—L1—VL2—L2—V
H2—L3—VH1—L4—CH1—Fc；VH1—L1—VH2—L2—VL2—L3
—VL1—L4—CH1—Fc；VL1—L1—VL2—L2—VH2—L3—VH1—
L4—CL—Fc；VH1—L1—VH2—L2—VL2—L3—VL1—L4—CL—
Fc；VL1—L1—VL2—L2—VH2—L3—VH1—L4—CH1—L5—CL
—Fc；VH1—L1—VH2—L2—VL2—L3—VL1—L4—CH1—L5—C
L—Fc；VL1—L1—VL2—L2—VH2—L3—VH1—L4—CL—L5—C
H1—Fc；またはVH1—L1—VH2—L2—VL2—L3—VL1—L4—CL—
L5—CH1—Fcによって表される構造を有し；第2のポリペプチドはVL3—VL4
—VH4—VH3；VH3—VH4—VL4—VL3；VL3—VL4—VH4—VH3
—Fc；VH3—VH4—VL4—VL3—Fc；VL3—VL4—VH4—VH3—C
H1；VH3—VH4—VL4—VL3—CH1；VL3—VL4—VH4—VH3—C
L；VH3—VH4—VL4—VL3—CL；VL3—VL4—VH4—VH3—CH1
—CL；VH3—VH4—VL4—VL3—CH1—CL；VL3—VL4—VH4—V
H3—CL—CH1；VH3—VH4—VL4—VL3—CL—CH1；VL3—VL4
—VH4—VH3—CH1—Fc；VH3—VH4—VL4—VL3—CH1—Fc；V
L3—VL4—VH4—VH3—CL—Fc；VH3—VH4—VL4—VL3—CL—
Fc；VL3—VL4—VH4—VH3—CH1—CL—Fc；VH3—VH4—VL4
—VL3—CH1—CL—Fc；VL3—VL4—VH4—VH3—CL—CH1—Fc
；VH3—VH4—VL4—VL3—CL—CH1—Fc；VL3—L6—VL4—L7
—VH4—L8—VH3；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L8—VL3；VL3
—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—Fc；VH3—L6—VH4—L7—V
L4—L8—VL3—Fc；VL3—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—L9
—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L8—VL3—L9—Fc；VL3—L
6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—L9—CH1；VH3—L6—VH4—L7
—VL4—L8—VL3—L9—CH1；VL3—L6—VL4—L7—VH4—L8—
VH3—L9—CL；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L8—VL3—L9—CL
；VL3—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—L9—CH1—L10—CL；
VH3—L6—VH4—L7—VL4—L8—VL3—L9—CH1—L10—CL；V
L3—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—L9—CL—L10—CH1；VH
3—L6—VH4—L7—VL4—L8—VL3—L9—CL—L10—CH1；VL3
—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—L9—CH1—Fc；VH3—L6—V
H4—L7—VL4—L8—VL3—L9—CH1—Fc；VL3—L6—VL4—L7
—VH4—L8—VH3—L9—CL—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L
8—VL3—L9—CL—Fc；VL3—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH3—
L9—CH1—L10—CL—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L8—VL
3—L9—CH1—L10—CL—Fc；VL3—L6—VL4—L7—VH4—L8—
VH3—L9—CL—L10—CH1—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L
8—VL3—L9—CL—L10—CH1—Fc；VL3—L6—VL4—L7—VH4
—L8—VH3—L9—CH1—L10—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4—
L8—VH3—L9—CL—L10—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4—L8—
VL3—L9—CL—L10—Fc；VL3—L6—VL4—L7—VH4—L8—VH
3—L9—CH1—L10—CL—L11—Fc；VH3—L6—VH4—L7—VL4

10

20

30

40

50

— L 8 — V L 3 — L 9 — C H 1 — L 1 0 — C L — L 1 1 — F c ; V L 3 — L 6 — V L 4 — L 7 — V H 4 — L 8 — V H 3 — L 9 — C L — L 1 0 — C H 1 — L 1 1 — F c ; または V H 3 — L 6 — V H 4 — L 7 — V L 4 — L 8 — V L 3 — L 9 — C L — L 1 0 — C H 1 — L 1 1 — F c によって表される構造を有し ; V L 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V L 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン軽鎖可変領域であり ; V H 1 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 1 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 2 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 2 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 3 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 3 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; V H 4 は H I V タンパク質に特異的に結合する第 4 の免疫グロブリン重鎖可変領域であり ; F c は、免疫グロブリン重鎖定常領域 2 (C H 2) 、免疫グロブリン重鎖定常領域 3 (C H 3) 、及び任意で免疫グロブリンヒンジ、を含む領域であり、C H 1 は免疫グロブリン重鎖定常領域 1 であり ; C L は免疫グロブリン軽鎖定常領域であり ; 且つ L 1 、 L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 、 L 6 、 L 7 、 L 8 、 L 9 、 L 1 0 、または L 1 1 はアミノ酸リンカーである。

10

【 0 1 7 2 】

本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のいくつかの態様では、V H 1 、 V H 2 、 V H 3 、及び V H 4 はそれぞれ、P G T 1 2 1 抗体、V R C 0 1 抗体、1 0 E 8 v 4 抗体または P G 1 6 抗体またはそのバリエーションに由来する重鎖可変領域を含み ; 且つ / または V L 1 、 V L 2 、 V L 3 、及び V L 4 はそれぞれ、P G T 1 2 1 抗体、V R C 0 1 抗体、1 0 E 8 v 4 抗体または P G 1 6 抗体またはそれらのバリエーションに由来する軽鎖可変領域を含む。

20

【 0 1 7 3 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の V H 1 、 V H 2 、 V H 3 、及び V H 4 はそれぞれ、配列番号 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み ; 且つ / または V L 1 、 V L 2 、 V L 3 、及び V L 4 はそれぞれ、配列番号 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【 0 1 7 4 】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の V H 1 、 V H 2 、 V H 3 、及び V H 4 はそれぞれ、配列番号 6 0 、 6 3 、 6 6 、及び 6 9 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 1 と ; 配列番号 6 1 、 6 4 、 6 7 、及び 7 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 2 と ; 配列番号 6 2 、 6 5 、 6 8 、及び 7 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 3 とを含み ; 且つ V L 1 、 V L 2 、 V L 3 、及び V L 4 はそれぞれ、配列番号 7 2 、 7 5 、 7 8 、及び 8 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 1 と ; 配列番号 7 3 、 7 6 、 7 9 、及び 8 2 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 2 と ; 配列番号 7 4 、 7 7 、 8 0 、及び 8 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性があるアミノ酸配列を有する C D R 3 とを含む。

40

【 0 1 7 5 】

他の一般的な態様

本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体は H I V タンパク質に特異的に結合する。これには、1 つ以上の H I V タンパク質への特異的

50

結合、及び同じHIVタンパク質上の1つ以上のエピトープへの特異的結合が含まれる。いくつかの態様では、HIVタンパク質は、HIVエンベロープタンパク質、HIV構造タンパク質、HIV機能性タンパク質、またはHIVアクセサリタンパク質から成る群から選択される。いくつかの態様では、HIVエンベロープタンパク質は、HIVエンベロープ糖タンパク質(Env)、HIVエンベロープ糖タンパク質gp160、HIVエンベロープ表面糖タンパク質gp120、またはHIV膜貫通エンベロープタンパク質gp41である。いくつかの態様では、HIV構造タンパク質はp17、p24、p7またはp55である。いくつかの態様では、HIV機能性タンパク質はp66、HIV-1プロテアーゼ(PR)またはp31である。いくつかの態様では、HIVアクセサリタンパク質はNef、Tat、Rev、Vif、VprまたはVpuである。

10

【0176】

HIVタンパク質の抗原結合配列(例えば、抗体のCDR、VH、VL、重鎖及び軽鎖の配列)は周知である。そのような抗体には、PGT145、PG9、PG16、PGT128、PGT121、10-1074、3BNC117、VRC01、PGT151、4E10、10E8、またはそのバリエーション(例えば、10E8v4)が含まれるが、これらに限定されない。加えて、そのような配列を含有する抗原結合複合体及び抗体を作製する、スクリーニングする及び操作するための分子生物学及び組換えDNA法は周知であり、例えば、Adair et al. Human Antibodies, 5(1-2):41-47, 1994; Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553(1992), Shiraiwa et al., Methods, 154:10-20, 2019; 及びZola, "Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques," 1987, 1st Ed., CRC Press; 及びSteinitz, Human Antibodies, 18(1-2):1-10, 2009に記載されている。

20

【0177】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、重症急性呼吸器症候群(SARS)に関連する抗原に特異的に結合しない。

【0178】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のVH1、VH2、VH3、VH4、VH5、及びVH6のうちの1つ以上は、配列番号28または29に対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性または100%の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み; 且つ/または、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体のVL1、VL2、VL3、VL4、VL5、及びVL6のうちの1つ以上は、配列番号30または31に対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性または100%の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む。

30

【0179】

いくつかの態様では、本発明は、配列番号32~47、84、86、88、90、92、94、96、及び98のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性を有する1つ以上のアミノ酸配列を含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体(例えば、抗体またはその抗原結合断片)を対象とする。

40

【0180】

他の態様では、本発明は、配列番号48~59、85、87、89、91、93、95、97、及び99のいずれか1つに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、または100%の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされる1つ以上のアミノ酸配列を含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体(例えば、抗体またはその抗原結合断片)を対象とする。

【0181】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体(例え

50

ば、抗体またはその抗原結合断片）は免疫グロブリンヒンジを含む。いくつかの態様では、免疫グロブリンヒンジは上部ヒンジ領域、中央部ヒンジ領域、下部ヒンジ領域、またはそれらの組み合わせを含む。

【0182】

本明細書で使用されるとき、抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体もしくはその抗原結合断片）、またはその領域もしくはドメインが「特異的に結合する」とは、その抗原結合ドメインがエпитープと会合することであり、この結合には抗原結合ドメインとエпитープの間にある程度の相補性が伴うことを指す。エпитープへの特異的結合は、その抗原結合ドメインを介してそのエпитープに結合し、無作為で無関係なエпитープに結合するよりも容易に発生する。

【0183】

本明細書で使用されるとき、「エпитープ」は、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）が特異的に結合することができる抗原の局在領域を指す。エпитープは、例えば、ポリペプチドの連続したアミノ酸（線状または連続したエпитープ）であることができ、またはエпитープは、例えば、ポリペプチドまたは複数のポリペプチドの2つ以上の非連続領域から集合することができる（立体構造、非線状、非連続または非隣接のエピトープ）。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片が結合するエピトープは、例えば、NMR分光法、X線回折結晶構造解析研究、ELISAアッセイ、質量分析と組み合わせた水素／重水素交換（例えば、液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー質量分光分析）、アレイに基づくオリゴペプチド走査アッセイ、及び／または変異誘発マッピング（例えば、部位特異的変異誘発マッピング）によって決定することができる。例えば、Giege R et al., (1994) Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 50 (Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur. J. Biochem. 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J. Biol. Chem. 251: 6300-6303; Meth. Enzymol. (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al., U. S. Pub. No. 2004/0014194), Bricogne G (1993) Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 49 (Pt 1): 37-60, Bricogne G (1997) Meth. Enzymol. 276 A: 361-423, ed Carter CW, and Roversi et al., (2000) Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 56 (Pt 10): 1316-1323 (X線回折結晶構造解析研究); 及び Champe et al., (1995) J. Biol. Chem. 270: 1388-1394 及び Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085 (変異誘発マッピング) を参照のこと。

【0184】

特異的結合は「結合親和性」によって表すことができる。結合親和性は、結合ペアのメンバー（例えば、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体と抗原）の間の1:1相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。結合親和性は、平衡解離定数 (K_D) を含むがこれに限定されない、当該技術分野で既知のいくつかの方法で測定及び／または表現することができる。 K_D は、 k_{off}/k_{on} の商から算出され、 k_{on} は、例えば、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の抗原に対する結合速度定数を指し、 k_{off} は、例えば、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の抗原からの解離を指す。 k_{on} 及び k_{off} は、Octet BLI、BIAcore（登録商標）またはKinExAのような当業者に知られている技術によって決定することができる。

【0185】

したがって、いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチド複合体は抗体または

その抗原結合断片である。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載されている1つ、2つ、または3つの抗原結合ポリペプチドを含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は二重特異性、三重特異性、四重特異性、五重特異性、または六重特異性である。他の態様では、抗体またはその抗原結合断片は二価、三価、四価、五価、または六価である。

【0186】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は約10 μ M～約1 pMの平衡解離定数 (K_D) で抗原に特異的に結合する。いくつかの態様では、抗体はIgG、IgM、IgE、IgA、またはIgDである。いくつかの態様では、IgGはIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4である。いくつかの態様では、抗原結合断片はFab、scFab、Fab'、F(ab')₂、FvまたはscFvである。さらに別の態様では、抗体はヒト抗体またはヒト化抗体である。

【0187】

アミノ酸リンカー

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の1つ以上の領域の間に1つ以上のアミノ酸リンカーを含む。

【0188】

本明細書で使用されるとき、「アミノ酸リンカー」は、本明細書に記載されている本発明の2つのポリペプチド領域を、ポリペプチド領域に関連する機能を維持するまたは促進する安定した様式で、結合することができる単一のアミノ酸または短いアミノ酸配列を指す。いくつかの態様では、アミノ酸リンカーは本明細書で、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の構造にて略語「L」または「L」及び番号によって表される（例えば、第1のリンカーを意味するL1、第2のリンカーを意味するL2、第3のリンカーを意味するL3、第4のリンカーを意味するL4、第5のリンカーを意味するL5、第6のリンカーを意味するL6、第7のリンカーを意味するL7、第8のリンカーを意味するL8、第9のリンカーを意味するL9、第10のリンカーを意味するL10、第11のリンカーを意味するL11、第12のリンカーを意味するL12、第13のリンカーを意味するL13、以下同様）。いくつかの態様では、そのような列挙されたアミノ酸リンカー（例えば、L1）は、他の列挙されたアミノ酸リンカー（例えば、L2など）と同じまたは異なる配列を有することができる。さらに、他の態様では、1つのポリペプチドに存在する列挙されたアミノ酸リンカー（例えば、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド及び／または抗原結合ポリペプチド複合体の構造の第1のポリペプチド上のL1）は、別のポリペプチドに存在する同じ列挙されたアミノ酸リンカー（例えば、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド及び／または抗原結合ポリペプチド複合体の構造の第2のポリペプチド上、第3のポリペプチド上などのL1）と同じまたは異なる配列を有することができる。

【0189】

いくつかの態様では、アミノ酸リンカー（例えば、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の構造の第1、第2、第3などのポリペプチドのL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、L13などのうちの1つ以上）は約1アミノ酸から約50アミノ酸の長さを有する。いくつかの態様では、アミノ酸リンカーは、約1アミノ酸～約45アミノ酸、約1アミノ酸～約40アミノ酸、約1アミノ酸～約35アミノ酸、約1アミノ酸～約30アミノ酸、約1アミノ酸～約25アミノ酸、約1アミノ酸～約20アミノ酸、1アミノ酸～約15アミノ酸、約1アミノ酸～約10アミノ酸、約1アミノ酸～約5アミノ酸、約5アミノ酸～約50アミノ酸、約5アミノ酸～約45アミノ酸、約5アミノ酸～約40アミノ酸、約5アミノ酸～約35アミノ酸、約5アミノ酸～約30アミノ酸、約5アミノ酸～約25アミノ酸、約5アミノ酸～約20アミノ酸、約5アミノ酸～約15アミノ酸、約5アミノ酸～約10アミノ酸、約10アミノ酸～約50アミノ酸、約10アミノ酸～約45アミノ酸

、約10アミノ酸～約40アミノ酸、約10アミノ酸～約35アミノ酸、約10アミノ酸～約30アミノ酸、約10アミノ酸～約25アミノ酸、約10アミノ酸～約20アミノ酸、約10アミノ酸～約15アミノ酸、約15アミノ酸～約50アミノ酸、約15アミノ酸～約45アミノ酸、約15アミノ酸～約40アミノ酸、約15アミノ酸～約35アミノ酸、約15アミノ酸～約30アミノ酸、約15アミノ酸～約25アミノ酸、約15アミノ酸～約20アミノ酸、約20アミノ酸～約50アミノ酸、約20アミノ酸～約45アミノ酸、約20アミノ酸～約40アミノ酸、約20アミノ酸～約35アミノ酸、約20アミノ酸～約30アミノ酸、約20アミノ酸～約25アミノ酸、約25アミノ酸～約50アミノ酸、約25アミノ酸～約45アミノ酸、約25アミノ酸～約40アミノ酸、約25アミノ酸～約35アミノ酸、約25アミノ酸～約30アミノ酸、約30アミノ酸～約50アミノ酸、約30アミノ酸～約45アミノ酸、約30アミノ酸～約40アミノ酸、約30アミノ酸～約35アミノ酸、約40アミノ酸～約50アミノ酸、約40アミノ酸～約45アミノ酸、または約45アミノ酸～約50アミノ酸の長さを有する。

10

20

30

40

50

【0190】

いくつかの態様では、アミノ酸リンカー（例えば、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド構造の、または本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド複合体構造の第1、第2、第3などのポリペプチドのL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、L13などの1つ以上）は約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約25、約30、約35、約40、約45、または約50のアミノ酸を有する。

【0191】

いくつかの態様では、アミノ酸リンカー（例えば、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド構造の、または本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド複合体構造の第1、第2、第3などのポリペプチドのL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、L13などの1つ以上）は1つ以上のアミノ酸残基から成る。いくつかの態様では、アミノ酸残基は、グリシン、アラニン、セリン、スレオニン、システイン、アスパラギン、グルタミン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びチロシンから成る群から選択される。

【0192】

いくつかの態様では、本発明のアミノ酸リンカーは非免疫原性である。いくつかの態様では、非免疫原性リンカーは、セリン、グリシン及び／またはアラニンの残基から成る、またはセリン及び／またはグリシンの残基から成る。いくつかの態様では、本発明のアミノ酸リンカーはT細胞エпитープまたはコンセンサスT細胞エпитープを含有しない。

【0193】

いくつかの態様では、アミノ酸リンカー（例えば、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド構造の、または本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド複合体構造の第1、第2、第3などのポリペプチドのL1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、L13などの1つ以上）はアラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン、バリンの1つ以上の残基から成る。

【0194】

本発明の抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）とともに使用できるアミノ酸リンカーの配列は周知であり、日常的な分子生物学と組換えDNA技術を使用して本発明の抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体に組み込むことができる。例えば、Chen et al., Adv Drug Deliv Rev., 65(10):1357-1369, 2013; 及び Chichilli et al., Protein Sci., 22(2):153-167, 2013を参照のこと。

10

20

30

40

50

対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；L3は配列番号1のアミノ酸配列、または配列番号1に対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；且つ、L4はa s g g s g（配列番号6）のアミノ酸配列、または配列番号6に対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0198】

検出可能な標識及び薬物複合体

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は1つ以上の検出可能な標識を含む。検出可能な標識を含有する抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は、治療、診断、画像処理（例えば、放射線画像処理）、または基礎研究の用途にて有用である。

10

【0199】

いくつかの態様では、検出可能な標識は放射性標識である。放射性標識の例には、同位体³H、¹⁴C、³²P、³⁵S、³⁶Cl、⁵¹Cr、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵⁹Fe、⁹⁰Y、¹²¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹¹¹In、¹¹⁷Lu、²¹¹At、¹⁹⁸Au、⁶⁷Cu、²²⁵Ac、²¹³Bi、⁹⁹Tc、¹⁸⁶Re及び⁸⁹Zrが挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

いくつかの態様では、検出可能な標識は、化学発光標識、蛍光標識、酵素、ビオチン、またはそれらの組み合わせである。

20

【0201】

いくつかの態様では、検出可能な標識はペプチドタグである。いくつかの態様では、ペプチドタグはポリペプチドまたはポリペプチド複合体のN末端に位置する。いくつかの態様では、ペプチドタグはポリペプチドまたはポリペプチド複合体のC末端に位置する。いくつかの態様では、ペプチドタグはアフィニティータグまたは融合タグである。

【0202】

いくつかの態様では、検出可能な標識は、ポリヒスチジntag、ポリアルギニntag、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）、マルトース結合タンパク質（MBP）、キチン結合タンパク質（CBP）、Streptag、チオレドキシン（TRX）、ポリ（NANP）、FLAGタグ、ALFAタグ、V5タグ、Mycタグ、血球凝集素（HA）タグ、スポットタグ、T7タグ、NEタグ、もしくは緑色蛍光タンパク質（GFP）、またはそれらの組み合わせである。いくつかの態様では、ポリヒスチジntagは約4～約10のヒスチジン残基から成る。いくつかの態様では、ポリヒスチジntagは約4、約5、約6、約7、約8、約9、または約10のヒスチジン残基から成る。

30

【0203】

検出可能な標識及び検出可能な標識をポリペプチドに導入するための方法のさらなる例は既知であり、日常的な化学技術、分子生物学技術及び組換えDNA技術が含まれる。例えば、Hnatowich et al., Science, 220 (4597): 613-615, 1983; Yao et al., Int. J. Mol. Sci., 17 (2): 194, 2016; Kimple et al., Curr. Protoc. Protein Sci., 73: Unit 9.9, 2013; Sambrook J, Fritsch EF. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N. Y.: 1989; Molecular Cell Biology, 4th edition, Section, 3.5, Purifying, Detecting and Characterizing Proteins; 及びMahmoodi et al., Cogent Biology, 5 (1): DOI: 10/1080/23312025.2019.1665406を参照のこと。

40

50

【0204】

他の態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は抗体薬物複合体（ADC）として作用物質に結合される。本発明のADCは、治療、診断、画像処理（例えば、放射線画像処理）、または基礎研究の用途にて有用である。

【0205】

いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）は、通常リンカーを介して、細胞傷害剤、免疫調節剤、造影剤、または治療用タンパク質に結合される。リンカーは、切断可能ユニットを含むことができ、または切断可能でなくてもよい。切断可能ユニットには、例えば、ジスルフィド交換を介して切断可能であるジスルフィド含有リンカー、酸性pHで切断可能である酸不安定性リンカー、及び加水分解酵素、エステラーゼ、ペプチダーゼ、及びグルコニダーゼによって切断可能であるリンカー（例えば、ペプチドリリンカー及びグルコニドリリンカー）が挙げられる。切断可能ではないリンカーは、タンパク質分解性の抗体分解メカニズムを介して薬物を放出すると考えられている。

【0206】

ADCを作製するための方法は既知であり、それらにはチオール、アミド、アルデヒド、またはアジドを介した結合、及び他の日常的な化学、分子生物学及び組換えDNAの技術が含まれるが、これらに限定されない。例えば、Yao et al., Int. J. Mol. Sci., 17 (2): 194, 2016; Sambrook J, Fritsch EF. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N. Y.: 1989; Molecular Cell Biology, 4th edition, Section 3.5, Purifying, Detecting and Characterizing Proteins; 及びMahmoodi et al., Cogent Biology, 5 (1): DOI: 10/1080/23312025.2019.1665406を参照のこと。

【0207】

改変

いくつかの態様では、本発明は、エフェクター機能変異または半減期延長変異を含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とする。

【0208】

エフェクター機能は液性免疫応答の重要な部分であり、自然免疫と獲得免疫の間のつながりを形成する。ほとんどのエフェクター機能は、補体タンパク質及び特殊なFc受容体と相互作用することができる抗体のFc領域を介して誘導される。本明細書で使用される時、「エフェクター機能変異」とは、通常Fc領域における、アミノ酸配列の変化を指し、エフェクター機能を高めるまたは低下させることができ、例えば、特定のFc受容体に対するFcの結合親和性を高める、または抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を高めることができる。

【0209】

薬学的に活性がある物質の「半減期」とは、いったん体内に投与された物質の量が半分に減少するまでにかかる時間である。本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の「半減期延長変異」とは、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体の半減期を延長する（例えば、Fc受容体結合親和性を高めること、FcとFc受容体の解離速度を遅らせること、及び／またはシアル化の増加によって）、通常Fc領域における、アミノ酸配列の変化を指す。

【0210】

機能を高めるエフェクター機能変異の例には、EU番号付けスキームに基づくFc領域

10

20

30

40

50

における次の置換：S 2 9 8 A / E 3 3 3 A / K 3 3 4 A、S 2 3 9 D / I 3 3 2 E、S 2 3 9 D / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E、及びG 2 3 6 A / S 2 3 9 D / I 3 3 2 Eが挙げられるが、これらに限定されない。機能を低下させるエフェクター機能変異の例には、EU番号付けスキームに基づくFc領域における以下の置換：N 2 9 7 A及びL 2 3 4 A / L 2 3 5 Aが挙げられるが、これらに限定されない。エフェクター機能変異、半減期延長変異、及びそれらをアミノ酸配列に組み込む方法のさらなる例は既知であり、例えば、Saunders, "Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life," Front. Immunol. June, 7, 2019に記載されている。

10

【0211】

いくつかの態様では、本発明は、1つ以上のノブ・イントゥ・ホール改変を含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）を対象とする。

【0212】

本明細書で使用されるとき、「ノブ・イントゥ・ホール改変」という用語は、ヘテロ二量体化を促進するために2つのポリペプチドの対形成を指示する遺伝子改変を指す。いくつかの態様では、改変は、2つのポリペプチドが相互作用する界面にて、一方のポリペプチドに突起（ノブ）を、他方のポリペプチドに空洞（ホール）を導入することによって、例えば、アミノ酸残基を元のアミノ酸残基よりも小さい側鎖で置換すること（例えば、1つ以上のセリン、スレオニン、バリン、もしくはアラニン残基、またはそれらの組み合わせの置換）によって作り出すことができる。さらに別の態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は、ノブ改変のみを導入することによって、例えば、アミノ酸残基を元のアミノ酸残基よりも大きい側鎖で置換すること（例えば、1つ以上のトリプトファンもしくはチロシン残基、またはそれらの組み合わせの置換）によって作り出すことができる。

20

【0213】

いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は、2つのFc領域の結合界面、2つのCH2領域の結合界面、2つのCH3領域の結合界面、CL領域とCH1領域の結合界面、またはVH領域とVL領域の結合界面に存在する。例えば、米国特許公開番号第2007/0178552号、国際公開番号第WO96/027011号、国際公開番号第WO98/050431号及びZhu et al., Protein Science 6:781-788, 1987を参照のこと。

30

【0214】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上のノブ・イントゥ・ホール改変を含む。

【0215】

ノブ・イントゥ・ホール改変は周知であり、日常的な分子生物学及び組換えDNA技術を使用して、本発明の抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体に組み込むことができる。例えば、米国特許公開番号第2003/0078385号、国際特許公開番号第WO96/027011号；Ridgway et al., Protein Eng., 9:617-621, 1996；及びMerchant et al., Nat. Biotechnol., 16:677-681, 1998を参照のこと。

40

【0216】

いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変はアミノ酸置換である。本明細書で使用されるとき、そのような置換は、タンパク質データバンク（PDB）の番号付けに対応するKabattのEU番号付けスキームに基づいて記載される。

【0217】

いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は、EU番号付けスキームに基づい

50

た S 3 5 4 C 及び／または T 3 6 6 W のノブ置換である。

【0218】

いくつかの態様では、ノブ・イン・トゥ・ホール改変は、E U 番号付けスキームに基づいた Y 3 4 9 C、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、Y 4 0 7 V、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、P 2 3 9 A、M 4 2 8 L、N 4 3 3 S、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、またはそれらの任意の組み合わせのホール置換である。

【0219】

いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は E U 番号付けスキームに基づいた Y 3 4 9 C、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V のホール置換である。いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は E U 番号付けスキームに基づいた L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、及び P 2 3 9 A のホール置換である。いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は E U 番号付けスキームに基づいた L 2 3 4 A 及び L 2 3 5 A のホール置換である。いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は E U 番号付けスキームに基づいた M 4 2 8 L 及び N 4 3 3 S のホール置換である。いくつかの態様では、ノブ・イントゥ・ホール改変は E U 番号付けスキームに基づいた M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E のホール置換である。

【0220】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は、I g G 1 抗体または I g G 4 抗体であり、ノブ・イントゥ・ホール改変は S 3 5 4 C 及び T 3 6 6 W のノブ置換、ならびに Y 3 4 9 C、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V のホール置換である。

【0221】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は I g G 1 抗体または I g G 4 抗体であり、ノブ・イントゥ・ホール改変は L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、及び P 2 3 9 A のホール置換である。

【0222】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は I g G 1 抗体または I g G 4 抗体であり、ノブ・イントゥ・ホール改変は L 2 3 4 A 及び L 2 3 5 A のホール置換である。

【0223】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は I g G 1 抗体または I g G 4 抗体であり、ノブ・イントゥ・ホール改変は M 4 2 8 L 及び N 4 3 3 S のホール置換である。

【0224】

いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド複合体は I g G 1 抗体または I g G 4 抗体であり、ノブ・イントゥ・ホール改変は M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び T 2 5 6 E のホール置換である。

【0225】

キメラ抗原受容体

本発明のいくつかの態様では、抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体はキメラ抗原受容体 (C A R) 療法に使用することができる。いくつかの態様では、本発明は本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体で構成される C A R を対象とする。いくつかの態様では、本発明の C A R は、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体と膜貫通領域とを含む。いくつかの態様では、本発明の C A R は、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体と膜貫通領域と細胞内領域とを含む。いくつかの態様では、細胞内領域は共刺激領域及び／または細胞内シグナル伝達領域で構成される。いくつかの態様では、細胞内領域は T 細胞活性化ドメインである。さらに別の態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、免疫グロブリンヒンジによって膜貫通領域に連結される。

【0226】

ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、及びタンパク質の製造方法

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体 (例えば、抗体またはその抗原結合断片) をコードするポ

リペプチドを対象とする。

【0227】

他の態様では、本発明は、配列番号32～47、84、86、88、90、92、94、96、及び98のうちの1つ以上のアミノ酸配列、または配列番号32～47、84、86、88、90、92、94、96、及び98の1つ以上に対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを対象とする。

【0228】

他の態様では、本発明は、配列番号48～59、85、87、89、91、93、95、97、及び99のうちの1つ以上によってコードされる、または配列番号48～59、85、87、89、91、93、95、97、及び99の1つ以上に対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、アミノ酸配列を含むポリペプチドを対象とする。

【0229】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）をコードするポリヌクレオチドを対象とする。他の態様では、本発明は、本明細書に記載されているCARをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本明細書で使用されるとき、「ポリヌクレオチド」にはDNA及びRNA（例えば、mRNA）が含まれる。

【0230】

他の態様では、本発明は、配列番号48～59、85、87、89、91、93、95、97及び99のうちの1つ以上の配列を有するポリヌクレオチド、または配列番号48～59、85、87、89、91、93、95、97、及び99の1つ以上に対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチドを対象とする。

【0231】

他の態様では、本発明は、配列番号32～47、84、86、88、90、92、94、96及び98のうちの1つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または配列番号32～47、84、86、88、90、92、94、96、及び98の1つ以上に対して少なくとも90%の同一性もしくは少なくとも95%の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【0232】

他の態様では、本発明は本明細書に記載されているポリヌクレオチドを含むベクターを対象とする。

【0233】

さらに他の態様では、本発明は本明細書に記載されているポリヌクレオチドまたはベクターを含む、宿主細胞を対象とする。

【0234】

本明細書で使用されるとき、「宿主細胞」という用語は、任意の種類の細胞、例えば、初代細胞、培養細胞、または細胞株由来の細胞であることができる。いくつかの態様では、「宿主細胞」という用語は、外来遺伝子を含有する細胞〔例えば、遺伝子送達を受けた細胞、または遺伝子をコードするポリヌクレオチド（例えばDNAまたはmRNA）で形質移入された細胞〕及びそのような細胞の子孫または潜在的子孫を指す。そのような細胞の子孫は、例えば、継代または宿主細胞ゲノムへの核酸分子の組み込みにて発生する場合がある変異または環境の影響のために、核酸分子で形質移入された親細胞と同一でなくてもよい。

【0235】

他の態様では、本発明は、本発明のCARを発現する、または本発明のCARをコードするポリヌクレオチドもしくはベクターを発現する、免疫細胞を対象とする。いくつかの態様では、免疫細胞は、好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞、単球、マクロファージ、

10

20

30

40

50

樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、またはリンパ球（Ｂ細胞またはＴ細胞）である。

【０２３６】

当業者に周知の方法を使用して、抗原結合ポリペプチド及び抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、ＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、重鎖及び／または軽鎖のコード配列、ならびに適切な転写及び翻訳の制御シグナル）をコードするベクターを構築することができる。これらの方法には、例えば、インビトロ組換えＤＮＡ技術、合成技術、及びインビボ遺伝子組換えが挙げられる。

【０２３７】

ベクターは従来の技術によって宿主細胞に形質移入することができ、得られた細胞を次いで従来の技術によって培養して、例えば６つのＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、ＶＨ、及びＶＬ、重鎖、軽鎖、または重鎖及び軽鎖、またはそのドメイン（例えば、１つ以上のＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、ＶＨ、及びＶＬ、重鎖、または軽鎖）を含む抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体を産生させることができる。したがって、本明細書で提供されるのは、宿主細胞におけるそのような配列の発現のためのプロモーターに操作可能に連結される、例えば、６つのＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、ＶＨ、及びＶＬ、重鎖、軽鎖、または重鎖及び軽鎖、またはそのドメイン（例えば、１つ以上のＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、ＶＨ、及びＶＬ、重鎖、または軽鎖）を含む、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞である。いくつかの態様では、重鎖及び軽鎖の双方、またはそのドメインを個別にコードするベクターを、発現のために宿主細胞内で共発現させることができる。いくつかの態様では、宿主細胞は、重鎖及び軽鎖の双方、またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含むベクターを含有する。いくつかの態様では、宿主細胞は、２つの異なるベクター、すなわち、重鎖またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターと、軽鎖またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターとを含有する。いくつかの態様では、第１の宿主細胞は重鎖またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターを含み、第２の宿主細胞は軽鎖またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターを含む。いくつかの態様では、本明細書で提供されるのは、そのような第１の宿主細胞及びそのような第２の宿主細胞を含む宿主細胞の集団である。

【０２３８】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるのは、軽鎖またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターと、重鎖またはそのドメインをコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターとを含むベクターの集団である。あるいは、重鎖ポリペプチドと軽鎖ポリペプチドの双方、またはそのドメインをコードし、それらを発現することができる単一ベクターを使用することができる。

【０２３９】

種々の宿主ベクター系を用いて、本明細書に記載されているポリペプチド及びポリペプチド複合体を発現させることができる。そのような宿主ベクター系は、目的のコード配列を生成し、続いて精製することができる媒体を表すが、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換または形質移入された場合に、本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体を原位置で発現させることができる細胞も表す。これらには、微生物、例えば、抗体コード配列を含有する、組換えバクテリオファージＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、またはコスミドＤＮＡ発現ベクターで形質転換された細菌（例えば、大腸菌（*E. coli*）及び枯草菌（*B. subtilis*））；抗体コード配列を含有する組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（例えば、サッカロマイセス・ピキア（*Saccharomyces pitchia*））；抗体コード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系；組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、*CaMV*；タバコモザイクウイルス、*TMV*）に感染させた、または抗体コード配列を含有する組換えプラスミド発現ベクター（例えば、*Ti*プラスミド）で形質転換された植物細胞系（例えば、緑藻、例えば、コナミドリムシ（*Chlamydomonas reinhardtii*））；あるいは哺乳類細胞

のゲノム由来のプロモーター（例えばメタロチオネインプロモーター）または哺乳類ウイルス由来のプロモーター（例えばアデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス 7.5 K プロモーター）を含有する組換え発現構築物を有する哺乳類細胞系（例えば、COS（例えば、COS 1 または COS）、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NSO、PER.C6、VERO、CRL 7030、Hs S 78 B st、HeLa、及び NIH 3 T3、HEK-293 T、Hep G 2、SP 210、R1.1、B-W、L-M、BSC 1、BSC 40、YB/20、及び BMT 10 の細胞）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様では、本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体を発現させるための細胞は、CHO 細胞、例えば CHO GS System（商標）（Lonza）の CHO 細胞である。いくつかの態様では、本発明のポリペプチドまたはポリペプチド複合体を発現させるための細胞は、ヒト細胞、例えばヒト細胞株である。いくつかの態様では、哺乳類発現ベクターは pOptiVEC（商標）または pcDNA 3.3 である。いくつかの態様では、大腸菌（*Escherichia coli*）のような細菌細胞、または真核細胞（例えば、哺乳類細胞）が組換えポリペプチドの発現に使用される。例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）のような哺乳類細胞は、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要中間初期遺伝子プロモーターエレメントのようなベクターと併せて、ポリペプチドのための有効な発現系である（Foeckling MK & Hofstetter H (1986) Gene 45:101-105；及び Cockett MI et al., (1990) Biotechnology 8:662-667）。いくつかの態様では、本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体は HEK-293 T 細胞によって産生される。

10

20

【0240】

加えて、挿入された配列の発現を調節する、または所望の特定の様式で遺伝子産物を修飾及びプロセッシングする宿主細胞株を選択することができる。タンパク質産物のそのような修飾（例えば、グリコシル化）及びプロセッシング（例えば、切断）はタンパク質の機能に寄与することができる。この目的で、一次転写物の適切なプロセッシング、遺伝子産物のグリコシル化及びリン酸化のための細胞機構を保有する真核宿主細胞を使用することができる。そのような哺乳類宿主細胞には、CHO、VERO、BHK、HeLa、MDCK、HEK 293、NIH 3 T3、W138、BT 483、Hs 578 T、HTB 2、BT 20 及び T 47 D、NSO（いかなる免疫グロブリン鎖も内在性には産生しないマウス骨髄腫細胞株）、CRL 7030、COS（例えば、COS 1 または COS）、PER.C6、VERO、Hs S 78 B st、HEK-293 T、Hep G 2、SP 210、R1.1、B-W、L-M、BSC 1、BSC 40、YB/20、BMT 10 及び Hs S 78 B st の細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0241】

本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体が組換え発現によっていったん産生されると、タンパク質または免疫グロブリン分子の精製のための当該技術分野で知られている任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、特にプロテイン A 後の特定の抗原に対する親和性、及びサイズ排除クロマトグラフィー）、遠心分離、溶解度差によって、またはタンパク質精製のための他の標準的な技術によって、それを精製することができる。さらに、本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体は、精製を容易にするために、本明細書に記載されている異種ポリペプチド配列（例えば、タグ）または当該技術分野で既知の異種ポリペプチド配列に融合することができる。

40

【0242】

いくつかの態様では、本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体は単離される、または精製される。一般に、単離されたポリペプチドまたはポリペプチド複合体は、異なる抗原特異性を持つ他のポリペプチドまたはポリペプチド複合体を実質的に含まないものである。例えば、いくつかの態様では、本明細書に記載されているポリペプチドまたはポリペプチド複合体の調製物は、細胞性物質及び／または化学的前駆体を

50

実質的に含まない。

【0243】

医薬組成物及びキット

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、CARまたは細胞を含む医薬組成物を対象とする。

【0244】

いくつかの態様では、本発明は、（１）本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリヌクレオチド、ベクター、CARまたは細胞と、（２）薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を対象とする。「薬学的に許容される担体」という用語には、生物学的にまたはそれ以外の点で望ましくないということがない、任意の及びすべての溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌薬剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれる。薬学的に活性がある物質のためのそのような媒体及び作用物質の使用は当該技術分野で知られている。任意の従来の媒体または作用物質が有効成分と不適合性である場合を除いて、治療用製剤におけるその使用が企図される。補完的な有効成分もまた、本発明の医薬組成物中に組み込むことができる。加えて、当該技術分野で一般に使用されるような種々の賦形剤を含めることができる。これら及び他のそのような化合物は、文献、例えば、Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJに記載されている。医薬組成物に種々の成分を含めることについての考慮事項は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companiesに記載されている。いくつかの態様では、医薬組成物は、非経口、静脈内、または皮下の投与用である。

【0245】

他の態様では、本発明は、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、CARまたは医薬組成物、またはそれらの組み合わせを含むキットを対象とする。医薬組成物が製剤化されると、溶液、懸濁液、ゲル、エマルション、固体、結晶、または脱水粉末または凍結乾燥粉末として、滅菌バイアルに保存することができる。そのような製剤は、すぐに使用できる形態、または投与前に再構成される形態（例えば、凍結乾燥）のいずれかで保存されてもよい。いくつかの態様では、本発明は、単回用量投与単位を作るためのキットを提供する。いくつかの態様では、本発明のキットは、乾燥タンパク質を有する第１の容器と水性製剤を有する第２の容器の双方を含有することができる。いくつかの態様では、単一チャンバー及び複数チャンバーの事前に充填したシリンジ（例えば、液体シリンジ及びリオシリンジ（lyosyringe））を含有するキットも提供される。いくつかの態様では、キットは静脈内投与または皮下投与のための成分を含有する。

【0246】

使用方法

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、CARまたは医薬組成物、またはそれらの組み合わせの特定の使用方法を対象とする。

【0247】

いくつかの態様では、本発明は、HIV感染の中和を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、CAR、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、HIV感染を中和する

方法を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、H I V 感染の中和を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、H I V 感染を中和する方法を対象とする。

【0248】

いくつかの態様では、本発明は、H I V 感染症の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、H I V 感染症の治療または予防する方法を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、H I V 感染症の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、H I V 感染症の治療または予防する方法を対象とする。

10

【0249】

いくつかの態様では、本発明は、後天性免疫不全症候群（A I D S）の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、後天性免疫不全症候群（A I D S）の治療または予防する方法を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、A I D S の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、A I D S を治療または予防する方法を対象とする。

20

【0250】

いくつかの態様では、本発明は、A I D S 関連症候群（A R C）の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、A I D S 関連症候群（A R C）の治療または予防する方法を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、A R C の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、A R C を治療または予防する方法を対象とする。

30

【0251】

A I D S 関連症候群（A R C）は、微熱、原因不明の体重減少、下痢、H I V 関連日和見感染症、及び全身性リンパ節腫脹を含むがこれらに限定されない特定の症状を示すH I V 感染の前駆期である。

40

【0252】

いくつかの態様では、本発明は、H I V 関連日和見感染症の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、C A R、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、H I V 関連日和見感染症の治療または予防する方法を対象とする。いくつかの態様では、本発明は、H I V 関連日和見感染症の治療または予防を必要とする対象に、本明細書に記載されている抗原結合ポリペプチド、抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体また

50

はその抗原結合断片)、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、CAR、細胞、または医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効量を投与することを含む、HIV関連日和見感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0253】

HIV関連日和見感染症は、HIVに感染した対象にて免疫系の低下により、さらに頻繁に、及び／またはさらに重度に発生する病気である。HIV関連日和見感染症の例には、カンジダ症、浸潤性子宮頸癌、コクシジオイデス症、クリプトコックス症、クリプトスポリジウム症（クリプト）、シストイソスポラ症、サイトメガロウイルス（CMV）感染症、脳症、単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症、ヒストプラズマ症、カポジ肉腫（KS）、リンパ腫、結核、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（Mycobacterium avium complex）（MAC）、ニューモシスチス肺炎（PCP）、肺炎、進行性多巣性白質脳症、サルモネラ敗血症、トキソプラズマ症、または消耗症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0254】

いくつかの態様では、HIVはHIV-1またはHIV-2である。

【0255】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、ヒトまたは非ヒト哺乳類、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類または鳥、例えば、ニワトリ、及び他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。いくつかの態様では、対象はヒトである。いくつかの態様では、対象は獣医動物である。いくつかの態様では、対象は哺乳類である。

20

【0256】

本明細書で使用されるとき、「治療する」または「治療」という用語は治療的または緩和的な処置を指す。有益なまたは所望の臨床結果には、検出可能または検出不可能のどちらかである、疾患または障害または状態に関連する症状の全体的または部分的な軽減、疾患の程度の低減、安定した（すなわち、悪化しない）病状、疾患進行の遅延または緩徐化、病状（例えば、疾患の1つ以上の症状）の改善または緩和、及び寛解（部分的または全体的のどちらか）が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けない場合の予測生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味することができる。

【0257】

本明細書で使用されるとき、「予防する」または「予防すること」という用語は、本明細書に記載されている疾患または状態、あるいはその症状の全体または一部の発症、再発または広がり予防を指す。

30

【0258】

本明細書で使用されるとき、「治療有効量」とは、所望の効果を達成するのに十分であり、且つ病態の性質や重症度、及びポリペプチドまたはポリペプチド複合体の効力に従って変化し得る、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体（例えば、抗体またはその抗原結合断片）の量である。いくつかの態様では、本発明の抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体は、抗原結合ポリペプチドまたは抗原結合ポリペプチド複合体をコードするポリヌクレオチド、ベクター、CARまたは細胞を投与することによって送達され得る。いくつかの態様では、抗原結合ポリペプチドまたはその抗原結合ポリペプチド複合体は、ポリペプチドまたはポリペプチド複合体を含有する医薬組成物を投与することによって送達され得る。治療効果とは、疾患の1つ以上の症状をある程度軽減することであり、疾患の治療を含むことができる。「治療」とは活動性疾患の症状が取り除かれることを意味する。しかしながら、治療が得られた後でさえ、疾患の特定の長期的または永続的な影響が存在し得る。

40

【実施例】

【0259】

以下の実施例は、本開示の態様をさらに説明するために提供されるものであり、本開示を特定の用途や動作理論に拘束するものではない。

50

【0260】

実施例 1

抗体構築物の設計

抗HIV抗体の抗体重鎖可変ドメイン（VH）及び軽鎖可変ドメイン（VL）は、公的に利用可能なデータベース（例えば、GenBank）または特許から選択し、種々の形式の三重特異性抗体を構築する実現可能性を説明する。定常ドメイン（例えば、CL、CH1、CH2、CH3）の異なるモチーフの有無にかかわらず、VH領域とVL領域を異なる順序と方向で接続する種々の長さの配列のリンカーを調べる。「ノブ」及び「ホール」の変異は、Fcヘテロ二量体化が必要な場合、抗体Fc領域のそれぞれの半分に組み込まれる。エフェクター機能または半減期延長の変異も、必要に応じてFc配列に組み込まれる。各多重特異性抗体分子のアミノ酸配列が構築されると、これらの配列をコードするDNAのコドン最適化し、DNAを合成し（Cambridge Biologics, LLC, ブルックライン, MA）、真核生物発現ベクターにクローニングする。

10

【0261】

実施例 2

多重特異性抗体の発現と精製

多重特異性抗体は、ポリエチレンイミン（PEI; Polyscience）を使用して、 $2.5 \sim 3.0 \times 10^6 / \text{ml}$ の密度でのExp1293F細胞に発現プラスミドを一時的に形質移入することによって産生される。プラスミドDNAとPEIをOPTIMEM（LifeTech）で別々に希釈し、後で混合した。混合の10分後に、プラスミド/PEI混合物を1:3（w:w）の比率で細胞培養物に添加する。形質移入の16～20時間後に、バルブロン酸とプロピオン酸ナトリウムを最終濃度がそれぞれ0.5mMと5mMになるように添加する。形質移入の5日後に上清を採取し、0.45μmフィルターで濾過する。次に、製造業者の標準手順に従って、バッチモードでプロテインA樹脂を使用するアフィニティークロマトグラフィーによって多重特異性抗体を先ず精製する。IgG溶出緩衝液（Thermo Fischer Scientific）を使用してプロテインAから抗体を溶出した後、10mMヒスチジン（pH6.0）+25mMのNaCl中で一晚透析する。HiLoad 16/600 Superdex 200 PGまたはSuperdex 200 Increase 10/300 GL（Cytiva Lifesciences）を使用するサイズ排除クロマトグラフィーによって抗体をさらに精製する。正しい溶出プロファイルを持つ画分を回収し、さらなる特性評価のために濃縮する。

20

30

【0262】

実験例 3

多重特異性抗体のELISA結合分析

ELISA結合アッセイを使用して、多重特異性抗体の標的抗原への結合を調べる。多重特異性抗体の各結合部位についての標的タンパク質を、96ウェルImmuno Plate（Thermo Fisher Scientific）のウェルにて4℃で一晩コーティングする。コーティングしたプレートを、リン酸緩衝食塩水（PBS）+0.25% Tween中の5%スキムミルク+2%ウシ血清アルブミン（BSA）を使用して室温で1時間ブロックし、その後、PBS+0.25% Tween20で3回洗浄する。連続希釈した多重特異性抗体及び対照分子をプレートに加え、室温で1時間インキュベートする。プレートをPBS+0.25% Tween20で3回洗浄し、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）結合検出抗体とともに室温で1時間インキュベートし、再び洗浄し、次いでペルオキシダーゼ基質（KPL, ゲーサーズバーグ, MD, USA）で発色させる。100μlのKPL TMB Blue STOP溶液を加えて反応を停止させた後、プレートリーダーを使用してOD₆₅₀にてプレートを読み取り、GraphPad Prismでデータを分析する。

40

【0263】

実施例 4

50

ルシフェラーゼレポーターアッセイ

ルシフェラーゼレポーターアッセイを使用して多重特異性抗体の標的抗原への結合を調べる。さらに具体的には、NFkBルシフェラーゼレポーターJurkat安定細胞株 (Signosis, CA, USA) 及びJurkat-Lucia (商標) NFAT細胞 (InvivoGen, CA, USA) を製造業者のプロトコールに従って調製する。簡単に説明すると、細胞を37℃の水浴で2分間解凍し、10mLの予熱したR10培地を含有する15mL円錐遠心管に静かに移す。細胞を室温にて300gで5分間ペレット化する。上清を除去した後、細胞を20mLの予熱した培地に再懸濁させ、75cm²の培養フラスコに移し、続いて細胞が増殖して安定するまで(約3~4日)哺乳類組織培養インキュベーターにてインキュベートする。細胞を培養培地+選択性抗生物質にて維持し、通常、解凍後7日で使用する。

10

【0264】

抗体刺激については、多重特異性抗体または対照抗体をPBSで連続希釈し、37℃の組織培養インキュベーターにて2~4時間インキュベートすることによって96ウェル平底培養プレートにコーティングする。NFkBルシフェラーゼレポーターJurkat安定細胞を 2×10^6 細胞/mLに再懸濁させ、抗体を含有する各ウェルに100μLの細胞を加え、哺乳動物細胞インキュベーターにて24時間インキュベートする。次に、アッセイプレートを取り出し、周囲温度と平衡化させる(10~15分間)。Bio-Glo (商標) 試薬 (Promega Cat# G7941) (周囲温度) をアッセイプレートの各ウェルに50μL加えた。5分後、Varioskanaマイクロプレートリーダー (Thermo Fisher) を使用して発光活性を測定する。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータをプロットする。

20

【0265】

さらに、Jurkat-Lucia (商標) NFAT細胞を 7.5×10^5 細胞/mLに再懸濁させ、抗体を含有する各ウェルに細胞200μLを加え、哺乳動物細胞インキュベーターで24時間インキュベートする。20μLの細胞培養上清を新しい96ウェル白壁マイクロタイタープレートにピペットで移す。次いで、50μLのQuant-iT-Luc溶液 (InvivoGen) を各ウェルに加えた後、Varioskanaマイクロプレートリーダー (Thermo Fisher) を使用して発光活性を測定する。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータをプロットする。

30

【0266】

実施例 5

抗体構築物のBLI分析

MX894 (配列番号84~87; VRC01scFv/PGT121x10e8v4L1IgG1LS) と呼ばれる三重特異性抗体の構成の非限定的な例を図2Aに示す。10e8融合ペプチドへの結合、及びCD4部位依存性及びCD4部位非依存性のHIVスパイクタンパク質への結合について、以下のようにバイオレイヤー干渉法 (BLI) によってMX894を分析した。

【0267】

バイオレイヤー干渉法による結合動態解析

40

Octet (登録商標) R8 (Sartorius) では、組換えHisタグ付きのHIV RCS3、HIV gp140ΔCD4、またはHIV 10e8ペプチドを、Hisタグ捕捉によってHIS1Kバイオセンサーに負荷した(100nMリガンド、300秒、1000RPM)。ベースライン工程(100秒、1000RPM)の後、各試験分子(100nM分析物)との会合をモニターした(300秒、1000RPM)。次いで、解離をモニターした(300秒、1000RPM)。

【0268】

アッセイ工程はすべて1×動態緩衝液(1×PBS、pH7.4、0.1%BSA、0.02%Tween-20)にて24℃で行われた。各動態サイクルの前に、HIS1Kバイオセンサーを1.5pHグリシン中で再生し(5秒、1000RPM)、1×動態緩

50

衝液（５秒、１０００ＲＰＭ）で５回連続して中和し、１×動態緩衝液（１００秒、１０００ＲＰＭ）に戻して平衡化した。

【０２６９】

結合モデル適合は１：１結合モデルを想定し、結合と解離を一緒に適合させる。ベースラインはベースライン工程の最後の５秒の平均によって決定した。

【０２７０】

図２Ｂ～２Ｄの結果は、ＭＸ８９４が１０e８融合ペプチド（図２Ｂ）、ならびにＣＤ４部位依存性（図２Ｃ）及びＣＤ４部位非依存性（図２Ｄ）のＨＩＶスパイクタンパク質に結合したことを示す。

【０２７１】

10

実施例 6

追加の抗体構築物のＢＬＩ分析

ＭＸ８７３（配列番号８８～９１；ＶＲＣ２６．２５×１０－１０７４Ｌ９／ＶＲＣ０１×ＰＧＴ１２１Ｌ１　ＩｇＧ１ＬＳ）と呼ばれる四重特異性抗体構成のさらなる非限定的な例を図３Ａに示す。上記に記載されているように、ＣＤ４部位依存性及びＣＤ４部位非依存性のＨＩＶスパイクタンパク質への結合について、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によってＭＸ８７３を分析した。

【０２７２】

図３Ｂ～３Ｃの結果は、ＭＸ８７３がＣＤ４部位依存性（図３Ｂ）及びＣＤ４部位非依存性（図３Ｃ）のＨＩＶスパイクタンパク質に結合したことを示す。

20

【０２７３】

実施例 7

追加の抗体構築物のＢＬＩ分析

ＭＸ８７５（配列番号９２～９５；１０－１０７４×ＶＲＣ２６．２５Ｌ９／ＶＲＣ０１×ＰＧＴ１２１Ｌ１　ＩｇＧ１ＬＳ）と呼ばれる四重特異性抗体構成のさらなる非限定的な例を図４Ａに示す。上記に記載されているように、ＣＤ４部位依存性及びＣＤ４部位非依存性のＨＩＶスパイクタンパク質への結合について、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によってＭＸ８７５を分析した。

【０２７４】

図４Ｂ～４Ｃの結果は、ＭＸ８７５がＣＤ４部位依存性（図４Ｂ）及びＣＤ４部位非依存性（図４Ｃ）のＨＩＶスパイクタンパク質に結合したことを示す。

30

【０２７５】

実施例 8

追加の抗体構築物のＢＬＩ分析

ＭＸ８７７（配列番号９６～９９；ＳＴＡＲ__ＶＲＣ２６．２５×ＰＧＴ１２８Ｌ９／ＳＴＡＲ__ＶＲＣ０１×ＰＧＴ１２１Ｌ１　ＩｇＧ１ＬＳ）と呼ばれる四重特異性抗体構成のさらなる非限定的な例を図５Ａに示す。上記に記載されているように、ＣＤ４部位依存性及びＣＤ４部位非依存性のＨＩＶスパイクタンパク質への結合について、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によってＭＸ８７７を分析した。

【０２７６】

40

図５Ｂ～５Ｃの結果は、ＭＸ８７７がＣＤ４部位依存性（図５Ｂ）及びＣＤ４部位非依存性（図５Ｃ）のＨＩＶスパイクタンパク質に結合したことを示す。

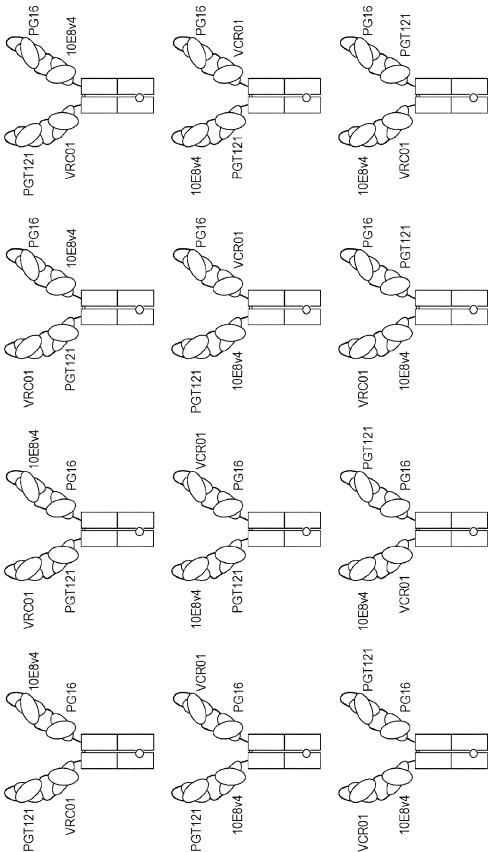
【０２７７】

本出願にて言及されている刊行物、特許及び特許出願はすべて、各個別の刊行物、特許、または特許出願が具体的に且つ個々に参照によって本明細書に組み込まれるように指示されたのと同程度に、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。加えて、本出願における参考文献の引用または特定は、当該参考文献が本発明の先行技術として利用可能であることを認めるものと解釈されるべきではない。セクション見出しが使用されている場合、それらは必ずしも限定的なものとして解釈されるべきではない。

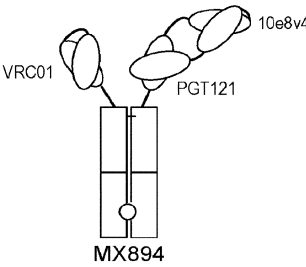
50

【図面】

【図 1】



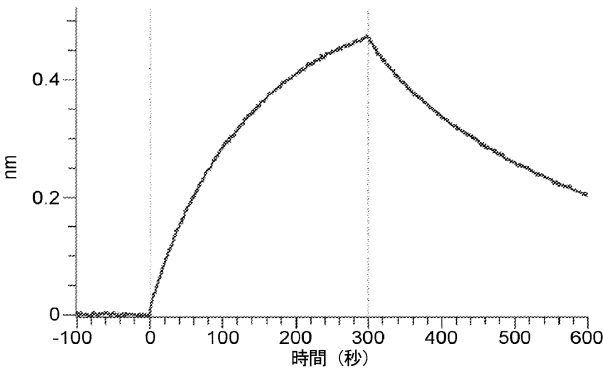
【図 2 A】



10

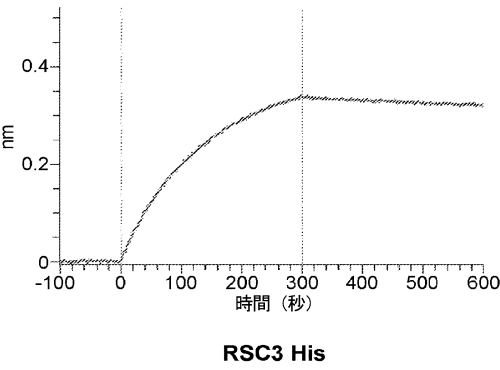
20

【図 2 B】



10E8 ペプチド His

【図 2 C】



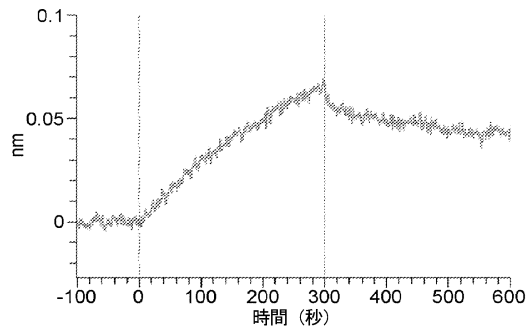
RSC3 His

30

40

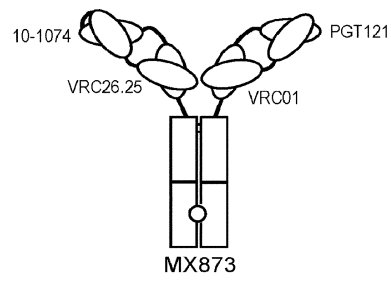
50

【図 2 D】



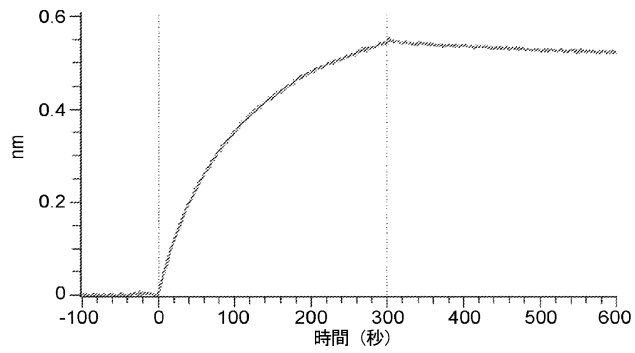
HIVgp120ΔCD4bs His

【図 3 A】



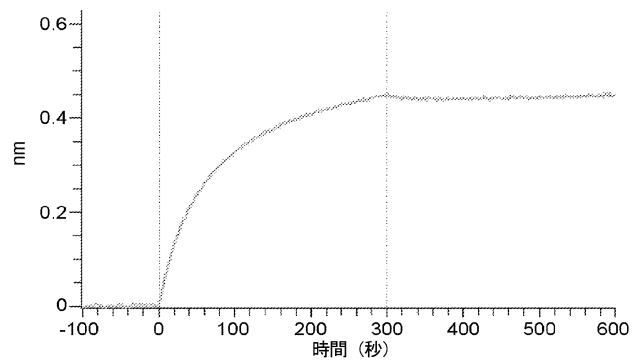
10

【図 3 B】



RSC3 His

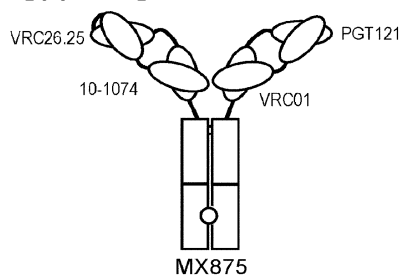
【図 3 C】



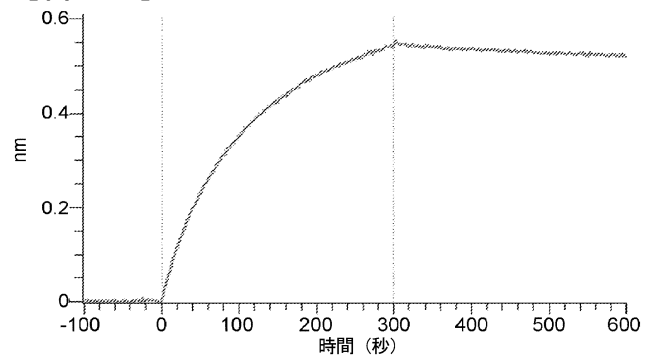
HIVgp140ΔCD4bs His

20

【図 4 A】



【図 4 B】



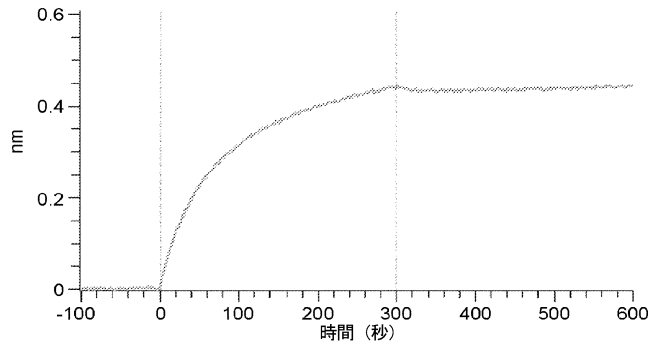
RSC3 His

30

40

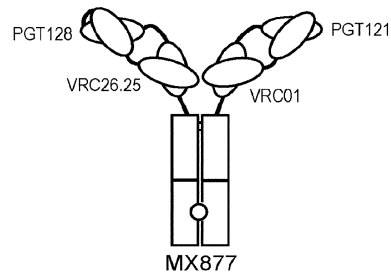
50

【図 4 C】



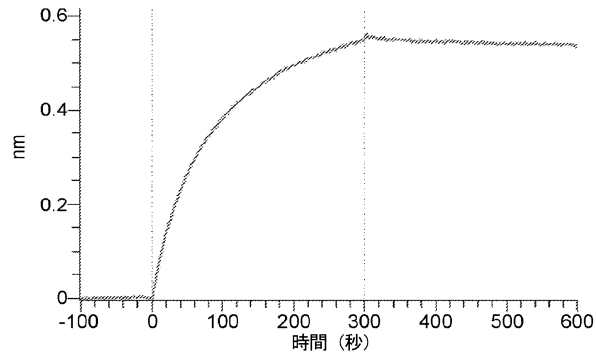
HIVgp140ΔCD4bs His

【図 5 A】



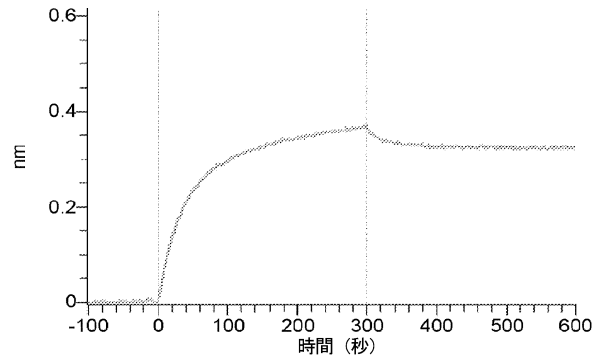
10

【図 5 B】



RSC3 His

【図 5 C】



HIVgp140ΔCD4bs His

20

【配列表】

2024537827000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/77203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. C07K 16/28 (2022.01) ADD. A61K 35/17; C12N 5/10; C12N 15/85 (2022.01)		
CPC - INV. C07K 16/28 ADD. A61K 35/17; C12N 5/10; C12N 15/85		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/088631 A1 (GRACELL BIOTECHNOLOGIES CO., LTD ET AL) 07 May 2020; Abstract; page 3, lines 25-29; claim 33.	1, 39-41
Y	KHAN, "Targeting the HIV-1 Spike and Coreceptor with Bi- and Trispecific Antibodies for Single-Component Broad Inhibition of Entry". Journal of Virology. Online. 05 July 2018; Figures 1 & 2; page 3, 2nd paragraph, results. Refer to: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976677/>; DOI: 10.1128/JVI.00384-18.	1, 39-41
A	US 2019/0169295 A1 (AMGEN RESEARCH) 06 June 2019; See entire document	1, 39-41
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 2022 (13.12.2022)		Date of mailing of the international search report FEB 28 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/77203

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed.

b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*:1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/77203

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 42-44, 46-67, 70, 73-83
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***Please See Supplemental Page-***

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, claims 1, 3, 5, 7, 10-11 (each in-part), 27, 29-30, 32, 35, and 39-41 (each in-part), VL1-VL2-VH2-VH1 (structure of antigen-binding polypeptide).

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/77203

Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, claims 1, 3, 5, 7, 10-11 (each in-part), 27, 29-30, 32, 35, and 39-41 (each in-part), VL1-VL2-VH2-VH1 (structure of antigen-binding polypeptide), are directed to single-chain fusion proteins with two or more antigen-binding sites specific for HIV proteins.

Groups II+, claims 2, 4, 6, 8-9, 10-11 (each in-part), 12-21, 28, 31, 33-34, and 39-41 (each in-part), VL1-VL2-VH2-VH1 (structure of first polypeptide), VH1-VH2-VL2-VL1 (structure of second polypeptide), are directed to fusion protein complexes comprising two polypeptides, each with one or more antigen-binding sites specific for HIV proteins.

Groups III+, claims 10-11 (each in-part), 22-26, 36-38, and 39-41 (each in-part), VL1-VL2-VH2-VH1 (structure of first polypeptide), VL3 (structure of second polypeptide), VH3 (structure of third polypeptide), are directed to fusion protein complexes comprising three polypeptides, each comprising or together constituting antigen-binding sites specific for HIV proteins.

Groups IV+, claims 68-69 and 71-72, SEQ ID NO: 32 (polypeptide sequence), SEQ ID NO: 48 (polynucleotide sequence), are directed to polypeptides and polynucleotides encoding same.

The inventions listed as Groups I+, II+, III+, and IV+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Groups I+ include single-chain fusion proteins, not present in Groups II+, III+, and IV+; the special technical features of Groups II+ include two-polypeptide chain fusion protein complexes, not present in Groups I+, III+, and IV+; the special technical features of Groups III+ include three-polypeptide chain fusion protein complexes, not present in Groups I+, II+, and IV+; and the special technical features of Groups IV+ include polynucleotides encoding polypeptides, not present in Groups I+, II+, and III+.

Groups I+, II+, III+, and IV+ share the following technical features: polypeptides.

Groups I+, II+, and III+ share the following additional technical features: an HIV-specific antigen-binding polypeptide or complex thereof comprising VH regions, VL regions, linkers, CH regions, CL regions, and/or Fc regions.

Groups II+ and III+ share the following additional technical features: an antigen binding polypeptide complex.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2019/0169295 A1 to AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH (hereinafter "Amgen"). Amgen discloses antigen-binding polypeptides (a binding molecule comprising at least three domains comprised in at least one polypeptide chain; abstract) and polypeptide complexes (binding molecule comprising a first VL and VH chain, a second VL and VH chain, and one or more further heterologous polypeptides; paragraphs [0027]-[0030]) specifically binding to HIV (HIV bispecific constructs; paragraph [0267]) comprising VH regions, VL regions, linkers, CH regions, CL regions, and/or Fc regions (binding molecule comprising VL and VH chains; paragraphs [0027]-[0030]).

The polypeptides of Claim 1 (in-part) and 39-41 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they comprise a structure of the antigen-binding polypeptide encompassing VL1-VL2-VH2-VH1 (first exemplary structure of antigen-binding polypeptide). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claims 1, 3, 5, 7, 10-11, 27, 29-30, 32, and 35 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional structures of the antigen-binding polypeptide, where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional structure(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be VL1-VL2-VH2-VH1-Fc (structure of antigen-binding polypeptide).

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I+ share the following technical features: an antigen binding polypeptide having a structure including immunoglobulin light chain variable regions and immunoglobulin heavy chain variable regions that specifically bind HIV proteins.

However, these shared technical features are previously disclosed by Amgen, as above. Amgen discloses an antigen binding polypeptide having a structure including immunoglobulin light chain variable regions and immunoglobulin heavy chain variable regions (binding molecule comprising VL and VH domains contained within a single polypeptide chain; paragraphs [0026], [0177]) that specifically bind HIV proteins (HIV bispecific constructs; paragraph [0267]).

The polypeptide complexes of Claims 2 (in-part) and 39-41 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups II+ and are the claims that can be searched to the extent that they comprise a first polypeptide structure encompassing VL1-VL2-VH2-VH1 (first exemplary structure of first polypeptide) and a second polypeptide structure encompassing VH1-VH2-VL2-VL1 (first exemplary structure of second polypeptide). If additional fees are paid without electing a different set of structures, this first invention will be searched. This first named invention of Group II+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claims 2, 4, 6, 8-9, 10-21, 28, 31, and 33-34 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional structures of the first and second polypeptides, where available as an option within at least one

Continued Within the Next Supplemental Box.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/7203

-***Continued from previous Supplemental Box-***.

searchable claim, to be searched. Additional structure(s) can be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention of Groups II+, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) can result in only the first claimed invention of groups II+ to be searched/examined. An exemplary election would be VL1-VL2-VH2-VH1-Fc (structure of first polypeptide) and VH1-VH2-VL2-VL1-Fc (structure of second polypeptide).

The inventions listed as Groups II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups II+ share the following technical features: an antigen binding polypeptide complex comprising a first polypeptide and a second polypeptide; each having a structure including immunoglobulin light chain variable regions and immunoglobulin heavy chain variable regions that specifically bind HIV proteins.

However, these shared technical features are previously disclosed by Amgen, as above. Amgen discloses an antigen binding polypeptide complex comprising a first polypeptide and a second polypeptide (binding molecule comprising a first VL and VH chain and a second VL and VH chain; paragraphs [0027]-[0030]); each having a structure including immunoglobulin light chain variable regions and immunoglobulin heavy chain variable regions (paragraphs [0027]-[0030]) that specifically bind HIV proteins (HIV bispecific constructs; paragraph [0287]).

The polypeptide complexes of Claims 22 (in-part) and 39-41 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups II+ and are the claims that can be searched to the extent that they comprise a first polypeptide structure encompassing VL1-VL2-VH2-VH1 (first exemplary structure of first polypeptide), a second polypeptide structure encompassing VL3 (first exemplary structure of second polypeptide), and a third polypeptide structure encompassing VH3 (first exemplary structure of third polypeptide). If additional fees are paid without electing a different set of structures, this first invention will be searched. This first named invention of Group II+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claims 10-21, 22-28, and 36-38 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional structures of the first, second, and third polypeptides, where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional structure(s) can be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention of Groups III+, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) can result in only the first claimed invention of groups III+ to be searched/examined. An exemplary election would be VL1-VL2-VH2-VH1-Fc (structure of first polypeptide), VL3-L5 (structure of second polypeptide), and VH3-L6-Fc (structure of third polypeptide).

The inventions listed as Groups III+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups III+ share the following technical features: an antigen binding polypeptide complex comprising a first polypeptide, a second polypeptide, and a third polypeptide; each having a structure including immunoglobulin light chain variable regions and immunoglobulin heavy chain variable regions that specifically bind HIV proteins.

However, these shared technical features are previously disclosed by Amgen, as above. Amgen discloses an antigen binding polypeptide complex comprising a first polypeptide, a second polypeptide, and a third polypeptide (binding molecule comprising a first VL and VH chain, a second VL and VH chain, and one or more further heterologous polypeptides; paragraphs [0027]-[0030]); each having a structure including immunoglobulin light chain variable regions and immunoglobulin heavy chain variable regions (binding molecule comprising VL and VH chains; paragraphs [0027]-[0030]) that specifically bind HIV proteins (HIV bispecific constructs; paragraph [0287]).

The polypeptides and polynucleotides of Claims 68-69 and 71-72 (all in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups IV+ and are the claims that can be searched to the extent that they comprise a polypeptide sequence encompassing SEQ ID NO: 32 (first exemplary polypeptide sequence) and a polynucleotide sequence encompassing SEQ ID NO: 48 (first exemplary polynucleotide sequence). If additional fees are paid without electing a different polypeptide and polynucleotide, this first invention will be searched. This first named invention of Group IV+ has been selected to encompass the first species of each of the genera found in claims 68-69 and 71-72 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional polypeptide and polynucleotide sequences, where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional sequence(s) can be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention of Groups IV+, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) can result in only the first claimed invention of groups IV+ to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NO: 33 (polypeptide sequence), SEQ ID NO: 49 (polynucleotide sequence).

The inventions listed as Groups IV+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups IV+ share the following technical features: a polypeptide encoded by a polynucleotide; and a polynucleotide encoding a polypeptide.

However, these shared technical features are previously disclosed by Amgen, as above. Amgen discloses a polypeptide encoded by a polynucleotide; and a polynucleotide encoding a polypeptide (a nucleic acid sequence encoding a binding molecule of the invention;

-***Continued Within the Next Supplemental Box-***.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US22/77203

Continued from previous Supplemental Box

paragraph [0188]).

Since none of the special technical features of the Groups I+, II+, III+, and IV+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Amgen reference, unity of invention is lacking.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

4 H 0 4 5

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0783(2010.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)
 A 6 1 K 35/12 (2015.01)
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)

C 1 2 N 15/13
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 N 5/0783
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 K 39/395 S
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 35/17

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
 M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
 ,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
 H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 ウェイ ロニー ロン

アメリカ合衆国 0 2 4 9 3 マサチューセッツ州 ウェストン グレン ロード 3 7 6

(72)発明者 シュ リン

アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ州 ニュートン センター サイプレス ストリート 6 8

(72)発明者 ヤン ジーヨン

アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ州 ニュートン センター サイプレス ストリート 6 8

(72)発明者 ナベル ゲイリー ジェイ.

アメリカ合衆国 3 3 4 8 3 フロリダ州 デルレイ ビーチ パーム トレイル 8 1 5 ヴィラ

F ターム (参考) 4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AB01 BA02 CA25 CA44

F ターム (参考) 4C084 AA13 NA05 ZB33
 4C085 AA16 BA69 BB11 CC23
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA05 ZB33
 4C087 AA01 AA02 BB65 CA12 NA05 ZB33
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA28 FA74
 GA22 GA26