(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-507470
(P2016-507470A)
(43)公表日　平成28年3月10日(2016.3.10)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/12	(2006.01)	C07K	16/12	ZNA	4B024
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	R	4B063
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4B064
A61K 31/43	(2006.01)	A61K	31/43		4C084
A61K 31/431	(2006.01)	A61K	31/431		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 98 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-540879 (P2015-540879)
(86)(22)出願日　平成25年11月6日 (2013.11.6)
(85)翻訳文提出日　平成27年6月22日 (2015.6.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2013/068624
(87)国際公開番号　WO2014/074540
(87)国際公開日　平成26年5月15日 (2014.5.15)
(31)優先権主張番号　61/723,137
(32)優先日　平成24年11月6日 (2012.11.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/782,405
(32)優先日　平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33)優先権主張国　米国 (US)

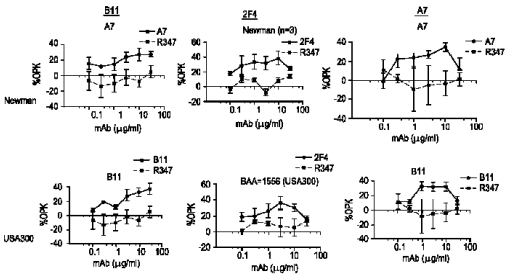
(71)出願人　504333972
メディミューン，エルエルシー
アメリカ合衆国　２０８７８　メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン　メディミューン　ウェイ
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100122389
弁理士　新井　栄一
(74)代理人　100111741
弁理士　田中　夏夫
(74)代理人　100169971
弁理士　菊田　尚子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基に対する抗体

(57)【要約】
スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））表面決定基抗原および分泌毒素に対して指向される抗体およびその抗原結合断片が開示される。抗体およびその抗原結合断片を使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を検出、診断および治療する方法も提供される。
【選択図】図１

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、
重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＨ）を含み、そのそれぞれが３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）を含み、
ａ．ＶＨ　ＣＤＲ１が、配列番号９０、９６、１０２、１０８、もしくは１１４のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｂ．ＶＨ　ＣＤＲ２が、配列番号９１、９７、１０３、１０９、もしくは１１５のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｃ．ＶＨ　ＣＤＲ３が、配列番号９２、９８、１０４、１１０、もしくは１１６のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
および／または
ｄ．ＶＬ　ＣＤＲ１が、配列番号９３、９９、１０５、１１１、もしくは１１７のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｅ．ＶＬ　ＣＤＲ２が、配列番号９４、１００、１０６、１１２、もしくは１１８のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｆ．ＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９５、１０１、１０７、１１３、もしくは１１９のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含む、単離抗体またはその抗原結合断片。
【請求項２】
ａ．配列番号９０、９６、１０２、１０８もしくは１１４のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ１；
ｂ．配列番号９１、９７、１０３、１０９もしくは１１５のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ２；
ｃ．配列番号９２、９８、１０４、１１０もしくは１１６のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ３；
ｄ．配列番号９３、９９、１０５、１１１もしくは１１７のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ１；
ｅ．配列番号９４、１００、１０６、１１２もしくは１１８のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および
ｆ．配列番号９５、１０１、１０７、１１３もしくは１１９のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ３
を含む、請求項１に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【請求項３】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９０、９１、９２、９３、９４および９５；配列番号９６、９７、９８、９９、１００および１０１；配列番号１０２、１０３、１０４、１０５、１０６および１０７；配列番号１０８、１０９、１１０、１１１、１１２および

１１３；ならびに配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８および１１９からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、請求項１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項４】

スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項５】

前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、もしくは８８のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、請求項４に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項６】

スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項７】

前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、もしくは８９のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、請求項６に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項８】

前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であり、前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、請求項１～７のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項９】

前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列に対応し、前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列に対応する、請求項８に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１０】

前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号８０および８１；配列番号８２および８３；配列番号８４および８５；配列番号８６および８７；ならびに配列番号８８および８９からなる群から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１１】

前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９０、９１、９２、９３、９４および９５からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、請求項１～３のいずれか一項に記載の断片の単離抗体。

【請求項１２】

前記ＶＨアミノ酸配列が、４つのＶＨフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、請求項１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１３】

前記ＶＬアミノ酸配列が、４つのＶＬフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、請求項１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１４】

前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有し、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、請求項１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１５】

前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号８０および８１に対応する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１６】

ａ．約７０ｎＭ以下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原についての解離定数（K_D）；

ｂ．オプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力；または

ｃ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を、菌血症モデルにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力

の少なくとも１つを有する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１７】

スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、

ａ．約７０ｎＭ以下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原についての解離定数（K_D）；

ｂ．オプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力；

ｃ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を、菌血症モデルにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力；

ｄ．免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を、動物臓器負荷モデルにおいて計測して低減させる能力

の少なくとも１つを有する単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１８】

請求項１～１６のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列を有する、請求項１７に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１９】

請求項１～１８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物。

【請求項２０】

請求項１～１５のいずれか一項に記載のアミノ酸配列をコードする単離核酸。

【請求項２１】

スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＣｌｆＡ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、

重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＨ）を含み、そのそれぞれが３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）を含み、

ａ．ＶＨ　ＣＤＲ１が、配列番号１３３もしくは１４１のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｂ．ＶＨ　ＣＤＲ２が、配列番号１３４もしくは１４２のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｃ．ＶＨ　ＣＤＲ３が、配列番号１３５もしくは１４３のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
および／または
ｄ．ＶＬ　ＣＤＲ１が、配列番号１３７もしくは１４５のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｅ．ＶＬ　ＣＤＲ２が、配列番号１３８もしくは１４６のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｆ．ＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１３９もしくは１４７のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含む単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２２】
ａ．配列番号１３３もしくは１４１のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ１；
ｂ．配列番号１３４もしくは１４２のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ２；
ｃ．配列番号１３５もしくは１４３のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ３；
ｄ．配列番号１３７もしくは１４５のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ１；
ｅ．配列番号１３８もしくは１４６のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ２；
および
ｆ．配列番号１３９もしくは１４７のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ３
を含む、請求項２１に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２３】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１３３、１３４、１３５、１３７、１３８および１３９；ならびに配列番号１３７、１３８、１３９、１４５、１４６および１４７からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、請求項２１または２２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２４】
スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＣｌｆＡ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２５】
前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、請求項２４に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２６】
スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＣｌｆＡ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２７】

前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６もしくは１４４のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、請求項２６に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２８】

前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であり、前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、請求項２１～２７のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２９】

前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列に対応し；前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列に対応する、請求項２８に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３０】

前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号１３２および１３６；ならびに配列番号１４０および１４４からなる群から選択される、請求項２１～２８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３１】

前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６および１４７からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の断片の単離抗体。

【請求項３２】

前記ＶＨアミノ酸配列が、４つのＶＨフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号１３２もしくは１４０中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、請求項２１または２２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３３】

前記ＶＬアミノ酸配列が、４つのＶＬフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号１３６または１４４中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、請求項２１または２２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３４】

前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号１３２または１４４中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有し、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号１３６または１４４中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、請求項２１または２２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３５】

前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号１４０および１４４に対応する、請求項２１～３４のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３６】

請求項２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物。

【請求項３７】

請求項２１～３５のいずれか一項に記載のアミノ酸配列をコードする単離核酸。

【請求項３８】

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素（ＡＴ）に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を含む組成物。

【請求項３９】

前記Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原が、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、ＳｐＡ、ＦｎｂＡおよびＰＮＡＧからなる群から選択される、請求項３８に記載の組成物。

【請求項４０】

前記表面決定基抗原が、ＩｓｄＨである、請求項３８または３９に記載の組成物。

【請求項４１】

ＩｓｄＨに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、請求項１～１８のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、請求項４０に記載の組成物。

【請求項４２】

前記表面決定基抗原が、ＣｌｆＡである、請求項３８または３９に記載の組成物。

【請求項４３】

ＣｌｆＡに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、請求項２１～３５のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、請求項４２に記載の組成物。

【請求項４４】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、

ａ．配列番号７、１０、１３、もしくは６９と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；

ｂ．配列番号８、１１、１４、１７、７０、もしくは７５と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および

ｃ．配列番号９、１２、１５、１６、１８、６５、６６、６７、７１、７２、７６、もしくは７８と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；

ならびに／あるいは

ｄ．配列番号１もしくは４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；

ｅ．配列番号２、５、７３もしくは７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および

ｆ．配列番号３、６、６４、６８もしくは７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３

を含む、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４５】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、

ａ．配列番号７、１０、１３または６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；

ｂ．配列番号８、１１、１４、１７、７０または７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；

ｃ．配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６または７８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；

ｄ．配列番号１または４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；

ｅ．配列番号２、５、７３または７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および

ｆ．配列番号３、６、６４、６８または７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３

を含む、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４６】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号７、８、９、１、２および３；配列番号１０、１１、１２、１、２および３；配列番号１３、１４、１５、４、５および６；配列番号７、１７、１８、１、２およ

び３；配列番号７、８、１６、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６４；配列番号７、８、６６、１、２および６４；配列番号７、８、６７、１、２および６８；配列番号７、８、６７、１、２および６４；配列番号７、８、７８、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６８；配列番号６９、７０、７１、１、２および６８；配列番号７、８、７２、１、７３および７４；配列番号６９、７５、７１、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、７７および７４；配列番号６９、７０、７１、１、７７および７４のアミノ酸配列に対応する、請求項３８～４５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４７】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、もしくは６２のアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する重鎖可変ドメインを含み、および／または（ｉｉｉ）配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０もしくは６３のアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する軽鎖可変ドメインを含む、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４８】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインを含み、（ｉｉｉ）配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインを含む、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４９】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号６９、７０、７１、１、２および６８のアミノ酸配列に対応する、請求項３８～４８のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５０】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号５７のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインを含み、配列番号５８のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインを含む、請求項３８～４９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５１】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、Ｆｃバリアント領域をさらに含む、請求項３８～５０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５２】

ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号１３０および配列番号１３１を含む、請求項５１に記載の組成物。

【請求項５３】

ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、請求項３０または４０～４１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５４】

ＣｌｆＡに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、請求項２１～３５のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、請求項５３に記載の組成物。

【請求項５５】

試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を決定する方法であって、前記試験試料を、請求項１～１５または２１～３４のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片および検出可能標識と接触させることを含む方法。

【請求項５６】

ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に結合する前記抗体またはその抗原結合断片と接触させて第１の複合体を形成すること；
ｂ．前記複合体を、前記抗体もしくはその抗原結合断片、または前記抗原に結合する前記検出可能標識と接触させて第２の複合体を形成すること；および
ｃ．前記第２の複合体中の前記検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在が、前記検出可能標識により生成される前記シグナルと直接的に相関する、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に結合する前記抗体またはその抗原結合断片と接触させて第１の複合体を形成すること；
ｂ．前記複合体を、前記抗体またはその抗原結合断片への結合について前記抗原と競合する前記検出可能標識と接触させて第２の複合体を形成すること；および
ｃ．前記第２の複合体中の前記検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在が、前記検出可能標識により生成される前記シグナルと間接的に相関する、請求項５５に記載の方法。
【請求項５８】
前記試料が、患者試料であり、患者をＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を有すると診断することをさらに含む、請求項５５～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
自動化システムまたは半自動化システムにおける使用に適合される、請求項５５～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を決定する方法であって、前記試験試料を、請求項１９または３６に記載の組成物および少なくとも１つの検出可能標識と接触させることを含む方法。
【請求項６１】
ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素ポリペプチドに結合する、請求項１３に記載の組成物と接触させること；
ｂ．前記試験試料を、前記表面決定基抗原、前記分泌毒素、または前記表面決定基抗原もしくは前記分泌毒素に結合している抗体もしくはその抗原結合断片に結合する前記少なくとも１つの検出可能標識と接触させること；および
ｃ．前記少なくとも１つの検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在が、前記少なくとも１つの検出可能標識により生成される前記シグナルと直接的に相関する、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素ポリペプチドに結合する、請求項１３に記載の組成物と接触させること；
ｂ．前記試験試料を、請求項１３に記載の組成物中の抗体への結合について前記表面決定基抗原または前記分泌毒素と競合する前記少なくとも１つの検出可能標識と接触させること；および
ｃ．前記少なくとも１つの検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在が、前記少なくとも１つの検出可能標識により生成される前記シグナルと間接的に相関する、請求項６０に記載の方法。
【請求項６３】

前記試料が、患者試料であり、患者をＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を有すると診断することをさらに含む、請求項６０～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
自動化システムまたは半自動化システムにおける使用に適合される、請求項６０～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を治療する方法であって、請求項１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【請求項６６】
患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症を予防し、またはその重症度を低減させる方法であって、請求項１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【請求項６７】
患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う敗血症の発症を遅滞させる方法であって、請求項１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【請求項６８】
患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う敗血症の発症を予防する方法であって、請求項１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【請求項６９】
患者における血流または心臓中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌負荷を低減させる方法であって、前記患者に有効量の請求項１～１８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む方法。
【請求項７０】
患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌凝集および／または血栓塞栓病変形成を低減させる方法であって、前記患者に有効量の請求項１～１８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む方法。
【請求項７１】
抗生物質を前記患者に投与することをさらに含む、請求項６５～７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記抗生物質が、ペニシリン、オキサシリン、フルクロキサシリン、またはバンコマイシンである、請求項６９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、一般に、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））表面決定基に結合する抗体およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に結合する抗体に関する。本開示はまた、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基に結合する抗体の、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に結合する抗体と一緒の組合せ、そのような抗体の組合せを含む組成物、およびそのような抗体の組合せを投与することを含むＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連疾患を予防する方法に関する。
【背景技術】

【０００２】
スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）は、一般に、健常ヒトの鼻および皮膚に定着するグラム陽性好気性で凝集塊形成を形成する球菌である。人口の約２０～３０％に、常にＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が定着している。スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）細菌は、「スタフ（ｓｔａｐｈ）」、「スタフ・アウレウス（Ｓｔａｐｈ．ａｕｒｅｕｓ）」、または「Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）」とも称されることがあり、軽度の感染（例えば、面皰、せつおよび他の軟組織感染）および全身感染（例えば、肺炎、敗血症、骨髄炎、および心内膜炎）を引き起こす日和見病原菌とみなされる。

【０００３】
粘膜および表皮バリア（皮膚）は、通常、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を防ぐ。損傷（例えば、火傷、外傷、および外科的処置）の結果としてのこれらの天然バリアの遮断により、感染のリスクが大幅に増加する。免疫系を損害する疾患（例えば、糖尿病、末期腎疾患、および癌）によっても感染のリスクが増加する。日和見Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染は、重症になり得、種々の疾患または病態を引き起こし、その非限定的な例としては、菌血症、蜂巣炎、眼瞼感染症、食中毒、関節感染、皮膚感染、熱傷様皮膚症候群、毒素性ショック症候群、肺炎、骨髄炎、心内膜炎、髄膜炎および膿瘍形成が挙げられる。

【０００４】
Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、多数の表面決定基抗原、例として、セリン－アスパラギン酸リピートタンパク質ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、およびＳｄｒＥ、凝集塊形成因子タンパク質ＣｌｆＡおよびＣｌｆＢ、鉄調節表面決定基タンパク質ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥおよびＩｓｄＨ、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）タンパク質Ａ（ＳｐＡ）ならびに多糖ポリ－Ｎ－アセチルグルコサミン（ＰＮＡＧ）を発現する。これらの表面抗原は、宿主組織の定着、宿主免疫応答の回避、および細菌適応における役割を担う。ＣｌｆＡ、ＳｐＡ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、およびＩｓｄＨに対する突然変異は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ビルレンスを低減させることが示されている。

【０００５】
ＩｓｄＨのようなタンパク質は、ある宿主免疫応答、例えば、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が感染を引き起こすのに重要なプロセスである好中球媒介貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力における役割を担う。ＩｓｄＨは、鉄制限条件下で活性化される複合体の一部であり、ヘモグロビンおよびハプトグロビン－ヘモグロビン複合体に結合するように機能し、次いでヘムを抽出し、細胞質中に輸送する。３つのＮ末端ＮＥＡｒトランスポーター（ＮＥＡｒ Ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ）（ＮＥＡＴ）モチーフがＩｓｄＨ内に存在し、決定されたＮＥＡＴ１の構造はこのモチーフ内のある残基がリガンド結合に関与することを示す。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のＩｓｄＨ欠損突然変異体は、野生型と比較して低減したビルレンスを有し、血清オプソニンの存在下でヒト好中球によってより急速に飲み込まれることが示されている。ＩｓｄＨの保護機序は、血清オプソニンＣ３ｂの分解の加速から始まると考えられる。したがって、ＩｓｄＨは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）生物の抗貪食特性における役割を担う。

【０００６】
ＣｌｆＡは、フィブリノーゲンに結合するビルレンス因子である。ＣｌｆＡのこの機能は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の抗貪食特性にさらに寄与すると考えられる。さらに、ＣｌｆＡは、血液中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）凝集および生物材料表面への生物膜形成も促進する。

【０００７】
Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、いくつかの追加のビルレンス因子、例として、莢膜多糖およびタンパク質毒素も発現する。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染と関連することが多い１つのビルレンス因子は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のほとんどの病原株により産生される孔形成および溶血性菌体外タンパク質のα毒素（α溶

血素またはＨｌａとしても公知）である。この毒素は、感受性細胞、例えば、白血球細胞、血小板、赤血球、末梢血単球、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞および内皮細胞の膜中でヘプタマーの孔を形成する。α毒素の孔形成は、細胞の機能不全または溶解をもたらすことが多い。このことは、上皮および内皮タイトジャンクションの破壊および免疫調節不全ももたらし得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

現在、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、米国における感染関連死の主な原因であり、院内感染の主な原因である。さらに、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）への抗生物質耐性の増大により問題が悪化している。したがって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を診断および治療する有効な代替法、例として、組合せ抗体療法を開発することが望ましい。

【０００９】

それぞれの内容が参照により本明細書に援用される米国仮特許出願第６１／４４０，５８１号明細書および国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０２４２０１号明細書（国際公開第２０１２／１０９２０５号パンフレットとして公開）に既に開示されているとおり、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体は、ネズミ皮膚壊死モデルにおいてＣＡ－ＭＲＳＡ疾患重症度を低減させ、ブドウ球菌性肺炎のマウスモデルにおいて細菌クリアランスを促進することが示されている。したがって、このような抗体は、種々のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連疾患の治療に利用することができる。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体に加え、本開示は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に対して指向される抗体、およびそれらの組合せを提供する。本発明は、そのような抗体を含む組成物、またはそのような抗体の組合せ、ならびにそのような抗体、またはそのような抗体の組合せを使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連疾患を予防および／または治療する方法を提供する。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体を使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連疾患を予防および／または治療する方法は、内容が参照により本明細書に援用される米国仮特許出願第６１／４４０，５８１号明細書および国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０２４２０１号明細書（国際公開第２０１２／１０９２０５号パンフレットとして公開）、ならびに内容が参照により本明細書に援用される、本願と同時出願された米国仮特許出願、Ｓｅｌｌｍａｎら、標題「Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連疾患を治療する方法（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｔｒｅａｔｉｎｇ Ｓ．ａｕｒｅｕｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）」に記載されている。

【００１１】

本発明はまた、一緒に相乗作用する抗体のある組合せ、例えば、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基に結合する抗体と、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体との組合せを提供する。本発明はまた、宿主のオプソニン貪食機能の回避に関与するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原を標的化する抗体と、宿主細胞の直接的な損傷に関与するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素を標的化する抗体との一緒の組合せを提供する。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＮｅｗｍａｎおよびＵＳＡ３００を用いて試験した場合の、対照抗体Ｒ３４７により誘導されたＯＰＫパーセントと比較した抗ＩｓｄＨ抗体Ｂ１１、２Ｆ４、およびＡ７により誘導されたオプソニン貪食殺傷（ＯＰＫ）の割合を示す。

【図２】Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＡＲＣ２０８１およびＵＳＡ３００を用

いた、対照抗体Ｒ３４７と比較した抗ＩｓｄＨ抗体Ｂ１１、２Ｆ４、Ａ７、および１Ｃ１の結合を示す。

【図３】Ａ：対照抗体Ｒ３４７とＨｐとの間の競合結合と比較したＩｓｄＨ上のサブユニットＮｅａｔ－１への結合についての抗体１Ｃ１とハプトグロビン（Ｈｐ）との間の競合結合のプロットである。Ｂ：対照抗体Ｒ３４７とＨｐとの間の競合結合と比較したＩｓｄＨ上のサブユニットＮｅａｔ－２への結合についての抗体２Ｆ４とＨｐとの間の競合結合のプロットである。

【図４】Ａ：マウス菌血症モデルにおいて抗体１Ｃ１の存在下で計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、log_{10}［ＣＦＵ／ｍｌ］として報告する。Ｂ：マウス菌血症モデルにおいて抗体Ａ７の存在下で計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣＦＵの濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、log_{10}［ＣＦＵ／ｍｌ］として報告する。Ｃ：マウス菌血症モデルにおいて抗体ＩｓｄＨ００１６の存在下で計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣＦＵの濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、log_{10}［ＣＦＵ／ｍｌ］として報告する。Ｄ：マウス菌血症モデルにおいて抗体ＩｓｄＨ００３の存在下で計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣＦＵの濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、ｌｏｇ［ＣＦＵ／ｍｌ］として報告する。

【図５】マウス菌血症モデルにおいて抗体２Ｆ４の存在下で計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、log_{10}［ＣＦＵ／ｍｌ］として報告する。

【図６】Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＡＲＣ２３７９（ＵＳＡ１００）、ＡＲＣ２０８１（ＵＳＡ２００）およびＢＡＡ－１５５６（ＵＳＡ３００）における時間T_0、$T_{1時間}$、および$T_{4時間}$における対照抗体Ｒ３４７と比較した最大結合の割合として計測された２Ｆ４結合を説明する。

【図７】Ａ：Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株Ｎｅｗｍａｎを用いて試験した場合の、対照抗体Ｒ３４７により誘導されたＯＰＫパーセントと比較した抗体２Ｆ４により誘導されたＯＰＫの割合を示す。Ｂ：Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＡＲＣ６３４を用いて試験した場合の、対照抗体Ｒ３４７により誘導されたＯＰＫパーセントと比較した抗体２Ｆ４により誘導されたＯＰＫの割合を示す。Ｃ：Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＡＲＣ２０８１（ＵＳＡ２００）を用いて試験した場合の、対照抗体Ｒ３４７により誘導されたＯＰＫパーセントと比較した抗体２Ｆ４により誘導されたＯＰＫの割合を示す。Ｄ：Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＢＡＡ－１５５６（ＵＳＡ３００）を用いて試験した場合の、対照抗体Ｒ３４７により誘導されたＯＰＫパーセントと比較した抗体２Ｆ４により誘導されたＯＰＫの割合を示す。

【図８】ｈｕｌｇＧＦｃ捕捉アッセイにおけるＩｓｄＨおよびＮｅａｔ－２サブユニットに対する親和性についての２Ｆ４の評価を示す。

【図９】Ａ：２Ｆ４単独、２Ａ３単独、または２Ｆ４および２Ａ３の組合せによる処理後に臓器負荷モデルにおいて計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＵＳＡ３００（２．０５ｅ８の初期濃度において投与）の腎臓ＣＦＵ濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、log_{10}［ＣＦＵ／臓器］として報告する。Ｂ：２Ｆ４単独、２Ａ３単独、または２Ｆ４および２Ａ３の組合せによる処理後に臓器負荷モデルにおいて計測されたＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＵＳＡ３００（２．０５ｅ８の初期濃度において投与）の腎臓ＣＦＵ濃度を示す。ＣＦＵ濃度は、log_{10}［ＣＦＵ／臓器］として報告する。

【図１０】抗ＣｌｆＡ抗体が、固定化フィブリノーゲンへのＣｌｆＡ結合を阻害することを示す。抗ＣｌｆＡ抗体２３Ｄ６、２７Ｈ４、１１Ｈ１０は、対照Ｒ３４７と比較してフィブリノーゲンへの結合の阻害の増加を示した。

【図１１】抗ＣｌｆＡ抗体が、ヒト血漿中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）凝集を阻害することを示す。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の３つの異なる株（ＮＲ　Ｓ１１２、ＢＡＡ１５５６およびＵＡＭＳ－１）の凝集を阻害する抗ＣｌｆＡ抗体２３Ｄ６、２７Ｈ４、１１Ｈ１０の能力を、対照Ｒ３４７、ｍＡｂなしおよびＣｌｆＡタンパク質と比較して試験した。抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０は、このアッセイにおいて最大の株のカ

バレッジを示した。
【図１２】抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０が、抗ＣｌｆＡ抗体２３Ｄ６および２７Ｈ４と比較してＣｌｆＡ上の異なるエピトープに結合することを示す。
【図１３】抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０および抗ＡＴ抗体ＬＣ１０が、心臓中の細菌負荷を低減させることを実証する。
【図１４】ネズミ敗血症モデルにおける抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０の効果を示す。
【図１５】ＣＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ３００チャレンジ投与によるネズミ敗血症モデル（ＩＶ致死チャレンジ投与）における抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０、抗ＡＴ抗体ＬＣ１０および抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０と抗ＡＴ抗体ＬＣ１０との組合せの効果を示す。
【図１６】ＨＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ１００チャレンジ投与によるネズミ敗血症モデル（ＩＶ致死チャレンジ投与）における抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０と抗Ａｔ抗体ＬＣ１０との組合せの効果を示す。
【図１７】ＨＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ２００チャレンジ投与によるネズミ敗血症モデル（ＩＶ致死チャレンジ投与）における抗ＣｌｆＡ抗体１１Ｈ１０と抗ＡＴ抗体ＬＣ１０との組合せの効果を示す。
【図１８】ＨＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ１００チャレンジ投与によるネズミ敗血症モデル（ＩＶ致死チャレンジ投与）における抗ＩｓｄＨ抗体２Ｆ４と抗ＡＴ抗体ＬＣ１０との組合せの効果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
目下、本開示によるある例示的実施形態を詳細に参照し、そのある例を、添付の図面において説明する。
【００１４】
本明細書において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に結合する抗体、例として、ヒト、ヒト化および／またはキメラ形態、ならびにそれらの断片、誘導体／コンジュゲートおよび組成物ならびにＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に結合する抗体が開示される。このような抗体は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の検出および／または可視化に有用であり得、したがって、診断方法およびアッセイにおいて有用であり得る。本明細書に記載の抗体は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基も妨げ、それにより定着および免疫回避を妨害し、抗体を治療および防止方法に有用なものとする。同様に、本明細書に記載の抗体は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に結合し得、それによりＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染のビルレンスを低減させる。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基および分泌毒素の両方を標的化する抗体の組合せは、個々に投与した場合のいずれかの抗体により達成される治療または防止効果を増加させ得る。
【００１５】
Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の定着、免疫回避、および適応に重要な多数の表面決定基抗原を発現する。このような表面決定基としては、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、ＳｐＡ、ＦｎｂＡおよびＰＮＡＧが挙げられる。本明細書に開示の抗体は、表面決定基抗原を標的化し得る。
【００１６】
Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、多数の分泌および細胞関連タンパク質、例えば、α毒素（ＡＴ）、β毒素、γ毒素、Δ毒素、ロイコシジン、毒素性ショック症候群毒素（ＴＳＳＴ）、エンテロトキシン、コアグラーゼ、プロテインＡ、フィブリノーゲンなども産生し、その多くが発病に関与する。α毒素は、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）のビルレンス因子の１つであり、大多数の病原性Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株により産生される。
【００１７】
Ａ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基および分泌毒素に対して指向される

抗体

本明細書において使用される用語「抗体（ａｎｔｉｂｏｄｙ）」、「抗体（ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ）」（免疫グロブリンとしても公知）および「抗原結合断片」は、モノクローナル抗体（例として、完全長モノクローナル抗体）、ポリクローナル抗体、少なくとも２つの異なるエピトープ結合断片から形成される多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ科抗体、キメラ抗体、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、一本鎖抗体、単一ドメイン抗体、ドメイン抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、所望の生物活性を示す抗体断片（例えば抗原結合部分）、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｄｓＦｖ）、および抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例として、例えば、本明細書に提供される抗体に対する抗Ｉｄ抗体）、細胞内抗体、ならびに上記のいずれかのエピトープ結合断片を包含する。特に、抗体としては、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な断片、すなわち少なくとも１つの抗原結合部位を含有する分子が挙げられる。免疫グロブリン分子は、任意のアイソタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＹ）、サブアイソタイプ（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）またはアロタイプ（例えば、Ｇｍ、例えば、Ｇ１ｍ（ｆ、ｚ、ａまたはｘ）、Ｇ２ｍ（ｎ）、Ｇ３ｍ（ｇ、ｂ、またはｃ）、Ａｍ、Ｅｍ、およびＫｍ（１、２または３））のものであり得る。抗体は、任意の哺乳動物、例として、限定されるものではないが、ヒト、サル、ブタ、ウマ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウスなど、または他の動物、例えば、鳥類（例えばニワトリ）に由来し得る。

【００１８】

ある実施形態において、本発明の抗体、またはその免疫特異的断片は、抗原結合ドメインを含む。抗原結合ドメインは、抗体ごとに変動する抗体可変領域により形成される。天然存在抗体は、少なくとも２つの抗原結合ドメインを含み、すなわち、それらは、少なくとも二価である。本明細書において使用される用語「抗原結合ドメイン」は、抗原（例えば、細胞表面または可溶性抗原）上のエピトープに特異的に結合する部位を含む。抗体の抗原結合ドメインは、典型的には、免疫グロブリン重鎖可変領域の少なくとも一部および免疫グロブリン軽鎖可変領域の少なくとも一部を含む。これらの可変領域により形成される結合部位が、抗体の特異性を決定する。

【００１９】

特に具体的に明記しない限り、本明細書において使用される「突然変異」は、少なくとも１つのアミノ酸または核酸の付加、欠失、置換（例として、保存的置換）または他の変更を包含する。「保存的置換」は、特に具体的に明記しない限り、第１のアミノ酸の、抗体またはその抗原結合断片の化学的、物理的および／または機能的特性を実質的に変更しない第２のアミノ酸による置き換えを指す（例えば、抗体またはその抗原結合断片は、同一の電荷、構造、極性、疎水性／親水性を保持し、および／または機能、例えば、α毒素に結合し、それによりＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ビルレンスを低減させる能力を保存する）。保存的置換は、第１の核酸の、上記の保存的アミノ酸置換をコードする第２の核酸による置き換えとも称される。

【００２０】

本明細書において提供される抗体としては、完全長またはインタクト抗体、抗体断片、天然配列抗体または天然抗体のアミノ酸バリアント、ヒト抗体、ヒト化抗体、翻訳後修飾抗体、キメラ抗体または融合抗体、イムノコンジュゲート、およびそれらの機能的断片が挙げられる。抗体はＦｃ領域中で修飾され得、ある修飾は所望のエフェクター機能または血清半減期の変更を提供し得る。

【００２１】

抗体の可変ドメイン、相補性決定領域（ＣＤＲ）およびフレームワーク領域（ＦＲ）中のアミノ酸の番号付与は、特に明記しない限り、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍａｒｙｌａｎｄ（

１９９１）に記載のＫａｂａｔ定義に従う。この番号付与系を使用すると、実際の直鎖アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲまたはＣＤＲの短縮またはそれへの挿入に対応するより少ないまたは追加のアミノ酸を含有し得る。残基のＫａｂａｔ番号付与は、所与の抗体について、抗体の配列の相同性領域における「標準的な」Ｋａｂａｔ番号付与配列とのアラインメントにより決定することができる。フレームワーク残基の最大のアラインメントには、Ｆｖ領域に使用すべき番号付与系における「スペーサー」残基の挿入が高頻度で要求される。さらに、任意の所与のＫａｂａｔ部位番号におけるある個々の残基の同一性は、種間またはアレルの多様性に起因して抗体鎖ごとに変動し得る。

【００２２】

ある実施形態において、単離抗体が提供される。本明細書において使用される用語「単離抗体」は、天然細胞環境に通常存在する他の抗体および分子を実質的に含まない抗体を指す。したがって、一部の実施形態において、提供される抗体は、異なる抗原特異性を有する抗体から分離された単離抗体である。単離抗体は、モノクローナル抗体でもポリクローナル抗体でもよい。しかしながら、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原または分泌毒素のエピトープ、アイソフォームまたはバリアントに特異的に結合する単離抗体は、例えば他の種（例えば、スタフィロコッカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）種のホモログ）からの他の関連抗原に対する交差反応性を有し得る。提供される単離抗体は、１つ以上の他の細胞材料を実質的に含まないものであり得る。一部の実施形態において、「単離」モノクローナル抗体の組合せが提供され、異なる特異性を有し、定義された組成物に組み合わされる抗体に関する。

【００２３】

開示の抗体および抗体のその抗原結合断片のアミノ酸配列をコードする単離核酸配列も開示される。ヌクレオチドコードの縮重に起因して、２つ以上のヌクレオチドが任意の核酸位置において存在し得る一方、依然として同一アミノ酸をコードする。一部の実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合する開示の抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列と７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるアミノ酸配列をコードする核酸配列が提供される。さらなる実施形態において、核酸配列は、例えば、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し、それによりＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー成長、オプソニン貪食の回避、または分泌毒素の毒性を低減させる開示の抗体およびその抗原結合断片の機能的能力を保持するアミノ酸配列をコードする。

【００２４】

種々の実施形態において、本明細書に開示の抗体または断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素ポリペプチドまたはそれらの抗原断片に特異的に結合し得る。ある実施形態において、表面抗原は、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、ＳｐＡ、ＦｎｂＡまたはＰＮＡＧである。さらなる実施形態において、表面抗原は、ＩｓｄＨである。他の実施形態において、表面抗原は、ＣｌｆＡである。一部の実施形態において、分泌毒素は、α毒素またはフェノール可溶性モジュリンである。さらなる実施形態において、分泌毒素は、α毒素である。本開示において有用なα毒素抗体についてのあるアミノ酸および核酸配列は、それぞれの内容が全体として本明細書に援用される米国仮特許出願第６１／４４０，５８１号明細書および国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０２４２０１号明細書（国際公開第２０１２／１０９２０５号パンフレットとして公開）に開示されている。

【００２５】

本明細書に提供される抗体は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原または分泌毒素タンパク質に特異的な１つ以上のエピトープに特異的に結合し得、一般に、他にポリペプチドに特異的に結合しない。本明細書において使用される用語「エピトープ」は、抗体により結合され得るペプチド、サブユニット、断片、部分、オリゴマーまたはそれらの任意の組合せを指す。

【００２６】
ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原または分泌毒素抗体またはその抗原結合断片は、種にわたり保存されているエピトープに結合し得る。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原もしくは分泌毒素または別の細菌種からのホモログもしくはオルソログ、およびそれらの抗原断片に結合する。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、表面決定基抗原または分泌毒素の１つ以上のアイソフォームに結合し得る。
【００２７】
種々の実施形態において、エピトープは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原の少なくとも一部を含む。これらの表面決定基抗原としては、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、ＳｐＡ、ＦｎｂＡまたはＰＮＡＧを挙げることができる。一部の実施形態において、抗原は、ＩｓｄＨである。他の実施形態において、抗原は、ＣｌｆＡである。他の実施形態において、エピトープは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素の少なくとも一部を含む。一部の実施形態において、分泌毒素は、α毒素ヘプタマー複合体の形成に関与するα毒素である。
【００２８】
規定のエピトープは、標的抗原のアミノ酸配列からの少なくとも３つの連続アミノ酸残基を含む任意のアミノ酸配列を含み得る。一部の実施形態では、エピトープは、標的抗原の全アミノ酸配列まで（それも含む）のより長いアミノ酸配列を含み得る。一部の実施形態において、エピトープは、標的抗原のアミノ酸配列からの少なくとも４つのアミノ酸残基、少なくとも５つのアミノ酸残基、少なくとも６つのアミノ酸残基、少なくとも７つのアミノ酸残基、少なくとも８つのアミノ酸残基、少なくとも９つのアミノ酸残基、少なくとも１０個のアミノ酸残基、少なくとも１１個のアミノ酸残基、少なくとも１２個のアミノ酸残基、少なくとも１３個のアミノ酸残基、少なくとも１４個のアミノ酸残基、または少なくとも１５個のアミノ酸残基を含む。ある他の実施形態において、エピトープは、標的抗原のアミノ酸配列からの２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５個の連続または非連続アミノ酸残基を含む。
【００２９】
ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体を含む組合せが提供される。さらなる実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に結合する抗体は、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、ＳｐＡ、ＦｎｂＡまたはＰＮＡＧから選択される抗原に結合する。いっそうさらなる実施形態において、表面決定基抗原は、ＩｓｄＨである。ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に結合する抗体は、α毒素およびフェノール可溶性モジュリンから選択される毒素に結合する。さらなる実施形態において、分泌毒素は、α毒素である。
【００３０】
ある実施形態において、抗体または抗体の組合せは、水溶液中に存在する。他の実施形態において、抗体または抗体の組合せは、粉末化または凍結乾燥形態で存在する。ある実施形態において、抗体または抗体の組合せは、治療または診断使用に十分な濃度におけるものである。一部の実施形態において、抗体または抗体の組合せは、無菌ベッセルまたは容器中に存在する。
【００３１】
ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し得る抗体またはその抗原結合断片は、親抗体から調製される。本明細書において使用される用語「親抗体」は、本明細書において定義されるバリアントまたは誘導体抗体

の調製に使用されるアミノ酸配列によりコードされる抗体を指す。親ポリペプチドは、天然抗体配列（すなわち、天然存在の抗体ポリペプチド、例として、天然存在のアレルバリアント）または天然存在の配列の既存のアミノ酸配列改変（例えば、挿入、欠失および／または置換）を有する抗体配列を含み得る。親抗体はヒト化抗体でもヒト抗体でもよい。具体的な実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素抗体およびそれらの抗原結合断片は、親抗体のバリアントである。本明細書において使用される用語「バリアント」は、親抗体配列からの１つ以上のアミノ酸残基の付加、欠失および／または置換により「親」抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列とアミノ酸配列が異なる抗体またはその抗原結合断片を指す。

【００３２】

本発明のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素抗体およびそれらの抗原結合断片は、少なくとも１つの抗原結合ドメインを含む。抗体の抗原結合部分は、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の１つ以上の断片を含む。これらの保持部分は、親抗体または親抗体のバリアントからの重鎖および／または軽鎖可変領域を含み得る。

【００３３】

Ｂ．抗ＩｓｄＨ抗体

本明細書において使用される用語「配列同一性パーセント（％）」または「相同性」は、配列をアラインメントし、必要によりギャップを導入して最大配列同一性パーセントを達成し、保存的置換を除外した後の、参照配列中のアミノ酸残基またはヌクレオチドと同一である候補配列中のアミノ酸残基またはヌクレオチドの割合として定義される。比較のための配列の最適なアラインメントは、手作業の他、当分野において公知の局所相同性アルゴリズムにより、またはこれらのアルゴリズムを使用するコンピュータプログラム（例えば、ＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、ＢＬＡＳＴ　Ｐ、ＢＬＡＳＴ　ＮおよびＴＦＡＳＴＡ）により生成することができる。

【００３４】

一部の実施形態において、表面抗原ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ある実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列と６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性の有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。特定の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性を有するＶＨおよび配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【００３５】

特定の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨおよびＶＬを含み、ＶＨおよびＶＬが、配列番号８０および８１；配列番号８２および８３；配列番号８４および８５；配列番号８６および８７；ならびに配列番号８８および８９からなる群から選択される。ある実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨおよびＶＬを含み、ＶＨおよびＶＬが、配列番号８０および８１に対応する。実施例７、表１２は、抗表面抗原抗体またはその抗原結合断片を形成するための任意の組合せで存在し得る本明細書に提示される代表的なＶＨおよびＶＬ配列を提供する。

【００３６】

さらなる実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例

えば、保存的置換）を有するＶＨアミノ酸配列を含む。種々の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するＶＬアミノ酸配列を含む。

【００３７】

ある実施形態において、表面抗原ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、以下の特徴の１つ以上を有する：

（ａ）約１００ｎＭ以下、約９０ｎＭ以下、約８０ｎＭ以下、約７０ｎＭ以下、約６０ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約２０ｎｍ以下、約１０ｎｍ以下、約９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｎｍ（またはその間の任意の値）のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原についての解離定数（K_D）；

（ｂ）免疫細胞によるオプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる；

（ｃ）Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の濃度を、菌血症モデルにより計測して少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる；または

（ｄ）免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を低減させる。

【００３８】

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に特異的に結合する本発明の抗体およびその抗原結合断片は、少なくとも１つの相補性決定領域（例えば、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２またはＣＤＲ３の少なくとも１つ）を含む少なくとも１つの抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも１つのＶＨ　ＣＤＲ（例えば、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２またはＶＨ　ＣＤＲ３）を含むＶＨを含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも１つのＶＬ　ＣＤＲ（例えば、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２またはＶＬ　ＣＤＲ３）を含むＶＬを含む。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも１つのＶＨ　ＣＤＲを含むＶＨおよび少なくとも１つのＶＬ　ＣＤＲを含む。

【００３９】

本明細書に開示のＣＤＲ領域は、それぞれのＣＤＲ領域を独立して選択し、所与の抗体についての任意の他のＣＤＲ領域と組み合わせることができるため、種々の組合せに組み合わせることができる。ある実施形態において、ＶＨおよび／またはＶＬ　ＣＤＲ配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体またはその抗原結合断片を形成するための任意の組合せで存在し得る。

【００４０】

一部の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号９０、９６、１０２、１０８、もしくは１１４と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号９１、９７、１０３、１０９、もしくは１１５と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号９２、９８、１０４、１１０、もしくは１１６と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【００４１】

一部の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号９３、９９、１０５、１１１、もしくは１１７と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号９４、１００、１０６、１１２、もしくは１１８と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含

むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号９５、１０１、１０７、１１３、もしくは１１９と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００４２】

一部の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号９０、９６、１０２、１０８もしくは１１４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号９１、９７、１０３、１０９もしくは１１５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号９２、９８、１０４、１１０もしくは１１６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；（ｄ）配列番号９３、９９、１０５、１１１もしくは１１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｅ）配列番号９４、１００、１０６、１１２もしくは１１８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および（ｆ）配列番号９５、１０１、１０７、１１３もしくは１１９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００４３】

特定の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含み、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９０、９１、９２、９３、９４および９５；配列番号９６、９７、９８、９９、１００、および１０１；配列番号１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、および１０７；配列番号１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、および１１３；配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８および１１９からなる群から選択される。さらなる実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含み、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９０、９１、９２、９３、９４および９５に対応する。

【００４４】

一部の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、上記の単離抗体または抗原結合断片のいずれか１つに対応し、以下の特徴の１つ以上を有する：

（ａ）約１００ｎＭ以下、約９０ｎＭ以下、約８０ｎＭ以下、約７０ｎＭ以下、約６０ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約２０ｎｍ以下、約１０ｎｍ以下、約９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｎｍ（またはその間の任意の値）のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原についての解離定数（K_D）；

（ｂ）免疫細胞によるオプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる；

（ｃ）Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を、菌血症モデルにより計測して少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる；または

（ｄ）免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を低減させる。

【００４５】

さらなる実施形態において、本発明は、上記の抗ＣｌｆＡ抗体または抗原結合断片のいずれか１つと同一のＩｓｄＨエピトープに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【００４６】

Ｃ．抗ＣｌｆＡ抗体

一部の実施形態において、表面抗原ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗

原結合断片は、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ある実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列と６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性の有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。特定の実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１３２または１３６のアミノ酸配列と６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％の同一性を有するＶＨおよび配列番号１４０または１４４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。特定の実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨおよびＶＬを含み、ＶＨおよびＶＬが、配列番号１３２および１４０；ならびに配列番号１３６および１４４からなる群から選択される。実施例７、表１４は、抗表面抗原抗体またはその抗原結合断片を形成するための任意の組合せで存在し得る本明細書に提示される代表的なＶＨおよびＶＬ配列を提供する。

【００４７】

さらなる実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するＶＨアミノ酸配列を含む。種々の実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するＶＬアミノ酸配列を含む。

【００４８】

一部の実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号１３３もしくは１４１と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号１３４もしくは１４２と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号１３５もしくは１４３と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【００４９】

一部の実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号１３７もしくは１４５と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号１３８もしくは１４６と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号１３９もしくは１４７と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００５０】

一部の実施形態において、ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号１３３もしくは１４１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号１３４もしくは１４２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号１３５もしくは１４３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；（ｄ）配列番号１３７もしくは１４５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｅ）配列番号１３８もしくは１４６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および（ｆ）配列番号１３９もしくは１４７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ

ＣＤＲ３を含む。
【００５１】
特定の実施形態において、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含み、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２　およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１３３、１３４、１３５、１３７、１３８および１３９；ならびに配列番号１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６および１４７からなる群から選択される。
【００５２】
さらなる実施形態において、本発明は、上記の抗ＣｌｆＡ抗体または抗原結合断片のいずれか１つと同一のＣｌｆＡエピトープに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を提供する。
【００５３】
Ｄ．抗α毒素（ＡＴ）抗体
一部の実施形態において、分泌毒素に対して指向される抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態において、抗分泌毒素抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。さらに別の実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。抗α毒素抗体もしくはその抗原結合断片を形成するための任意の組合せで存在し得、または本発明のｍＡｂを形成するための組合せで存在し得る本明細書に提示されるＶＨおよびＶＬ配列の代表例については実施例７、表７参照。一部の実施形態において、ＶＨは、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２である。種々の実施形態において、ＶＬは、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３である。
【００５４】
本明細書において考察されるＶＨおよびＶＬアミノ酸配列をコードするあるＶＨおよびＶＬヌクレオチド配列を、実施例７、表８に提示する。
【００５５】
一部の実施形態において、本明細書に開示の単離抗体または抗原結合断片は、ＶＨおよびＶＬを含み、ＶＨおよびＶＬが、配列番号２０および１９；配列番号２２および２１；配列番号２４および２３；配列番号２６および２５；配列番号２８および２７；配列番号４１および４２；配列番号４３および４４；配列番号４５および４６；配列番号４７および４８；配列番号４７および４８；配列番号４９および５０；配列番号５１および５２；配列番号５１および５２；配列番号５３および５４；配列番号５５および５６；配列番号５７および５８；配列番号５９および６０；配列番号６１および５８；配列番号６２および５８；配列番号６２および６３；配列番号７９および６３により表わされるアミノ酸配列を有する。
【００５６】
ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体または断片は、表７に開示のＶＨおよび／またはＶＬ配列の少なくとも１つと所与の同一性パーセントを有するＶＨおよび／またはＶＬを含む。
【００５７】
一部の実施形態において、抗分泌毒素抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２０、

２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２のアミノ酸配列と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）の同一性を含むＶＨアミノ酸配列を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するＶＨアミノ酸配列を含む。本明細書において使用される「保存的置換」は、第１のアミノ酸の、抗体またはその抗原結合断片の化学的、物理的および／または機能的特性を実質的に変更しない第２のアミノ酸による置き換えを指す（例えば、抗体またはその抗原結合断片は、同一の電荷、構造、極性、疎水性／親水性を保持し、および／または機能、例えば、α毒素に結合し、それによりＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ビルレンスを低減させる能力を保存する）。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２と所与の同一性パーセントを有するＶＨアミノ酸配列を含み、以下の特徴の１つ以上を有する：

（ａ）約１３ｎＭ以下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素についての解離定数（K_D）；

（ｂ）α毒素オリゴマーの形成を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ阻害する；

（ｃ）α毒素細胞溶解活性を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる（例えば、細胞溶解および溶血アッセイにより測定して）；または

（ｄ）免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を低減させる（例えば、動物肺炎モデルにおいて）。

【００５８】

ある実施形態において、抗分泌毒素抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のアミノ酸配列と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）の同一性を含むＶＬアミノ酸配列を含む。種々の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するＶＬアミノ酸配列を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３と所与の同一性パーセントを有するＶＬアミノ酸配列を含み、以下の特徴の１つ以上を有する：

（ａ）約１３ｎＭ以下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素についての解離定数（K_D）；

（ｂ）細胞表面へのα毒素の結合を阻害し、それによりα毒素オリゴマーの形成を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ破壊する；

（ｃ）α毒素細胞溶解活性を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる（例えば、細胞溶解および溶血アッセイにより測定して）；または

（ｄ）免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を低減させる（例えば、動物肺炎モデルにおいて）。

【００５９】

一部の実施形態において、単離抗体または抗原結合断片は、スタフィロコッカス・アウ

レウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合し、（ａ）配列番号７、１０、１３もしくは６９と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０もしくは７５と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６もしくは７８と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【００６０】

特定の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片は、配列番号７、８および９；配列番号１０、１１および１２；配列番号１３、１４および１５；配列番号７、１７および１８；配列番号７、８および１６；配列番号７、８および６５；配列番号７、８および６６；配列番号７、８、および６７；配列番号７、８および７８；配列番号６９、７０および７１；配列番号７、８および７２；配列番号６９、７５および７１；配列番号６９、７５および７６；または配列番号６９、７０および７１と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【００６１】

一部の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号１もしくは４と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号２、５、７３もしくは７７と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号３、６、６４、６８もしくは７４と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００６２】

特定の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１、２および３；配列番号４、５および６；配列番号１、２および６４；配列番号１、２および６８；配列番号１、７３および７４；もしくは配列番号１、７７および７４と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００６３】

一部の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号７、１０、１３もしくは６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０もしくは７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６もしくは７８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；（ｄ）配列番号１もしくは４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｅ）配列番号２、５、７３、もしくは７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；または（ｆ）配列番号３、６、６４、６８もしくは７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２

およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００６４】

特定の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７、８、９、１、２および３；配列番号１０、１１、１２、１、２および３；配列番号１３、１４、１５、４、５および６；配列番号７、１７、１８、１、２および３；配列番号７、８、１６、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６４；配列番号７、８、６６、１、２および６４；配列番号７、８、６７、１、２および６８；配列番号７、８、６７、１、２および６４；配列番号７、８、７８、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６８；配列番号６９、７０、７１、１、２および６８；配列番号７、８、７２、１、７３および７４；配列番号６９、７５、７１、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、７７および７４；または配列番号６９、７０、７１、１、７７および７４と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００６５】

一部の実施形態において、（ｉ）３つのＣＤＲを含むＶＨ鎖ドメインおよび３つのＣＤＲを含むＶＬ鎖ドメインを含み；（ｉｉ）スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を含み、ＶＨ鎖ドメインの３つのＣＤＲが、（ａ）配列番号７、１０、１３または６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０または７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６または７８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む組成物が提供される。特定の実施形態において、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＨ　ＣＤＲ３は、配列番号７、８および９；配列番号１０、１１および１２；配列番号１３、１４および１５；配列番号７、１７および１８；配列番号７、８および１６；配列番号７、８および６５；配列番号７、８および６６；配列番号７、８、および６７；配列番号７、８および７８；配列番号６９、７０および７１；配列番号７、８および７２；配列番号６９、７５および７１；配列番号６９、７５および７６；または配列番号６９、７０および７１に対応する。

【００６６】

ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に特異的に結合し、（ａ）配列番号７、１０、１３または６９と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０または７５と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６または７８と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；（ｄ）配列番号１または４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｅ）配列番号２、５、７３、または７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および（ｆ）配列番号３、６、６４、６８または７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含み、以下の特徴の１つ以上を有する：

（ａ）約１３ｎＭ以下のα毒素についての解離定数（K_D）；

（ｂ）α毒素モノマーに結合する；

（ｃ）α毒素オリゴマーの形成を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ阻害する；

（ｄ）α毒素細胞溶解活性を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる（例えば、細胞溶解および溶血ア

ッセイにより測定して）；または
（ｅ）免疫細胞浸潤、細菌負荷および炎症促進サイトカイン放出を低減させる（例えば、動物肺炎モデルにおいて）。
【００６７】
ある実施形態において、抗体または抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に特異的に結合し、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、６２、８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を含む重鎖可変ドメインを含み、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６３、８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を含む軽鎖可変ドメインを含む。さらなる実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、オプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、少なくとも５０％だけ低減させる。さらなる実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣＦＵの濃度を少なくとも５０％だけ低減させる。他の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、１つ以上のα毒素モノマーの互いへの結合を阻害（例えば、オリゴマー化を阻害）し、および／またはＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ビルレンスを低減させる。
【００６８】
一部の実施形態において、単離抗体または抗原結合断片は、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合し、（ａ）配列番号７、１０、１３もしくは６９と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０もしくは７５と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６もしくは７８と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む。
【００６９】
特定の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片は、配列番号７、８および９；配列番号１０、１１および１２；配列番号１３、１４および１５；配列番号７、１７および１８；配列番号７、８および１６；配列番号７、８および６５；配列番号７、８および６６；配列番号７、８、および６７；配列番号７、８および７８；配列番号６９、７０および７１；配列番号７、８および７２；配列番号６９、７５および７１；配列番号６９、７５および７６；または配列番号６９、７０および７１と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＨ　ＣＤＲ３を含む。
【００７０】
一部の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号１もしくは４と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号２、５、７３もしくは７７と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および／または（ｃ）配列番号３、６、６４、６８もしくは７４と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００７１】
特定の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１、２および３；配列番号４、５および６；配列番号１、２および６４；配列番号１、２および６８；配列番号１、７３および７４；または配列番号１、７７および７４と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００７２】
一部の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号７、１０、１３もしくは６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０もしくは７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６もしくは７８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；（ｄ）配列番号１もしくは４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；（ｅ）配列番号２、５、７３、もしくは７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；または（ｆ）配列番号３、６、６４、６８もしくは７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００７３】
特定の実施形態において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７、８、９、１、２および３；配列番号１０、１１、１２、１、２および３；配列番号１３、１４、１５、４、５および６；配列番号７、１７、１８、１、２および３；配列番号７、８、１６、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６４；配列番号７、８、６６、１、２および６４；配列番号７、８、６７、１、２および６８；配列番号７、８、６７、１、２および６４；配列番号７、８、７８、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６８；配列番号６９、７０、７１、１、２および６８；配列番号７、８、７２、１、７３および７４；配列番号６９、７５、７１、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、７７および７４；または配列番号６９、７０、７１、１、７７および７４と同一であるか、またはそれらに対するそれぞれのＣＤＲ中の１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００７４】
一部の実施形態において、（ｉ）３つのＣＤＲを含むＶＨ鎖ドメインおよび３つのＣＤＲを含むＶＬ鎖ドメインを含み；（ｉｉ）スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素ポリペプチドに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を含み、ＶＨ鎖ドメインの３つのＣＤＲが、（ａ）配列番号７、１０、１３または６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、７０または７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６または７８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む組成物が提供される。特定の実施形態において、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＨ　ＣＤＲ３は、配列番号７、８および９；配列番号１０、１１および１２；配列番号１３、１４および１５；配列番号７、１７および１８；配列番号７、８および１６；配列番号７、８および６５；配列番号７、８および６６；配列番号７、８、および６７；配列番号７、８および７８；配列番号６９、７０および７１；配列番号７、８および７２；配列番号６９、７５および７１；配列番号６９、７５お

よび７６；または配列番号６９、７０および７１に対応する。

【００７５】

ある実施形態において、抗分泌毒素抗体を形成するために存在するＣＤＲ配列の組合せは、表９に示されるとおり、配列番号７、１０、１３または６９を含むＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号８、１１、１４、１７、７０または７５を含むＶＨ　ＣＤＲ２および配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６または７８を含むＶＨ　ＣＤＲ３を含む。一部の実施形態において、表９に示されるとおり、ＶＬ　ＣＤＲ１は、配列番号１または４を含み、ＶＬ　ＣＤＲ２は、配列番号２、５、７３、または７７を含み、ＶＬ　ＣＤＲ３は、配列番号３、６、６４、６８または７４を含む。

【００７６】

本明細書に開示の抗体およびその抗原結合断片は、本明細書に記載のアミノ酸配列と実質的に同一である１つ以上のアミノ酸配列を含み得る。実質的に同一であるアミノ酸配列としては、保存的アミノ酸置換、ならびにアミノ酸欠失および／または挿入を含む配列が挙げられる。

【００７７】

Ｅ．フレームワーク領域

重鎖および軽鎖の可変ドメインは、それぞれ、少なくとも１つのフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４またはＦＷ１、ＦＷ２、ＦＷ３、ＦＷ４）を含む。重鎖のフレームワーク領域はここでＶＨ　ＦＲと命名される一方、軽鎖のフレームワーク領域はここでＶＬ　ＦＲと命名される。ある実施形態において、フレームワーク領域は、置換、挿入、または他の変更を含有し得る。ある実施形態において、これらの変更は、抗体の結合親和性の改善または最適化をもたらす。改変することができるフレームワーク領域残基の非限定的な例としては、抗体に直接的に非共有結合し、ＣＤＲの立体構造と相互作用し／それに影響し、および／またはＶＬ－ＶＨ界面に関与するものが挙げられる。

【００７８】

ある実施形態において、フレームワーク領域は、「生殖系列化」の目的のための１つ以上のアミノ酸変化を含み得る。例えば、選択抗体重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を生殖系列の重鎖および軽鎖アミノ酸配列と比較することができ、選択ＶＬ鎖および／またはＶＨ鎖のあるフレームワーク残基が生殖系列の構成と（例えば、ファージライブラリーを調製するために使用される免疫グロブリン遺伝子の体細胞突然変異の結果として）異なる場合、選択抗体の変更フレームワーク残基を生殖系列構成に「逆突然変異させる」ことが望ましいことがある（すなわち、選択抗体のフレームワークアミノ酸配列を、それが生殖系列フレームワークアミノ酸配列と同一になるように変化させる）。このようなフレームワーク残基の「逆突然変異」（または「生殖系列化」）は、規定の突然変異を導入する標準的な分子生物学的方法（例えば、部位特異的突然変異誘発またはＰＣＲ媒介性突然変異誘発）により達成することができる。一部の実施形態において、可変軽鎖および／または重鎖フレームワーク残基が逆突然変異される。ある実施形態において、目下開示される単離抗体または抗原結合断片の可変重鎖が逆突然変異される。ある実施形態において、単離抗体または抗原結合断片の可変重鎖は、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ以上の逆突然変異を含む。

【００７９】

ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片のＶＨは、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２内の対応するＶＨフレームワーク領域と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４を含み得る。一部の実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２の対応するＦＲ領域と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）

を含む。ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２の対応するＦＲと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８０】

ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２の対応するＦＲと同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み得る。特に、ＶＨのＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３またはＦＲ４は、それぞれ、ＶＨ配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２の対応するＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３またはＦＲ４と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を有し得る。

【００８１】

ある実施形態において、本明細書に提供される抗α毒素抗体またはその抗原結合断片のＶＬは、ＶＬ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のＦＲ内の対応するフレームワーク領域と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４を含み得る。一部の実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３の対応するＦＲと少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３の対応するＦＲと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８２】

ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３の対応するＦＲと同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。特に、ＶＬのＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３またはＦＲ４は、それぞれ、ＶＨ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３の対応するＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３またはＦＲ４と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を有し得る。

【００８３】

ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片は、ＶＨ配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、もしくは６２の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み、および／またはＶＬ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０もしくは６３の対応するＦＲと同

一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８４】

ある実施形態において、単離抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に特異的に結合し、ＶＨ配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、もしくは６２の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）および／またはＶＬ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０もしくは６３の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み、抗体は、以下の特徴の１つ以上を有する：

（ａ）約１３ｎＭ以下のα毒素についての親和性定数（K_D）；

（ｂ）α毒素モノマーに結合する；

（ｃ）α毒素オリゴマーの形成を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ阻害する；

（ｄ）α毒素細胞溶解活性を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる（例えば、細胞溶解および溶血アッセイにより測定して）；または

（ｅ）免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を低減させる（例えば、動物肺炎モデルにおいて）。

【００８５】

ある実施形態において、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８内の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＨ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＩｓｄＨ表面抗原に特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号８０、８２、８４、８６、または８８の４つのＦＲ領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号８０、８２、８４、８６、または８８の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８６】

ある実施形態において、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９内の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＬ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号８１、８３、８５、８７、または８９の対応するＦＲ領域と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号８１、８３、８５、８７、または８９の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８７】

ある実施形態において、単離抗体または抗原結合断片は、ＩｓｄＨに特異的に結合し、ＶＨ配列番号８０、８２、８４、８６、もしくは８８の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み、および／またはＶＬ配列番号８１、８３、８５、８７、もしくは８９の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８８】

ある実施形態において、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８内の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＨ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号８０、８２、８４、８６、または８８の４つのＦＲ領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号８０、８２、８４、８６、または８８の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００８９】

ある実施形態において、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９内の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＬ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号８１、８３、８５、８７、または８９の対応するＦＲ領域と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号８１、８３、８５、８７、または８９の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９０】

ある実施形態において、単離抗体または抗原結合断片は、ＩｓｄＨに特異的に結合し、ＶＨ配列番号８０、８２、８４、８６、または８８の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み、および／またはＶＬ配列番号８１、８３、８５、８７、または８９の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９１】

ある実施形態において、配列番号１３２もしくは１４０内の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＨ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣｌｆＡ表面抗原に特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号１３２もしくは１４０の４つのＦＲ領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）

同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号１３２もしくは１４０の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９２】

ある実施形態において、配列番号１３６または１４４内の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＬ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１３６または１４４の対応するＦＲ領域と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１３６または１４４の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９３】

ある実施形態において、単離抗体または抗原結合断片は、ＣｌｆＡに特異的に結合し、ＶＨ配列番号１３２もしくは１３６の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み、および／またはＶＬ配列番号１３６もしくは１４４の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９４】

ある実施形態において、配列番号１３２もしくは１４０内の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＨ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号１３２もしくは１４０の４つのＦＲ領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＨ配列番号１３２もしくは１４０の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＨ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９５】

ある実施形態において、配列番号１３６または１４４内の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と約６５％から約１００％同一であるアミノ酸配列を有するＶＬ　ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４領域を含む、ＩｓｄＨに特異的に結合する単離抗体または抗原結合断片が提供される。一部の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１３６または１４４の対応するＦＲ領域と少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。ある実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＶＬ配列番号１３６または１４４の対応するＦＲ領域と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３

％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるＶＬ　ＦＲアミノ酸配列（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９６】

ある実施形態において、単離抗体または抗原結合断片は、ＣｌｆＡに特異的に結合し、ＶＨ　配列番号１３２もしくは１４０の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含み、および／またはＶＬ配列番号１３６もしくは１４４の対応するＦＲと同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４）を含む。

【００９７】

Ｆ．抗α毒素抗体およびその抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列

上記のアミノ酸配列に加え、本明細書に開示のアミノ酸配列に対応するヌクレオチド配列がさらに提供される。一部の実施形態において、ヌクレオチド配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体またはその抗原結合断片をコードする。ヌクレオチド配列は、実施例７、表８に提供される。したがって、本明細書に記載の抗体または断片についてのＦＲ領域およびＣＤＲを含むＶＨおよびＶＬ領域をコードするポリヌクレオチド配列、ならびに細胞（例えば、哺乳動物細胞）中でのその有効な発現のための発現ベクターも提供される。

【００９８】

本明細書において、本明細書に開示のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドに対して実質的に同一であるポリヌクレオチドも開示される。実質的に同一の配列は、集団における多型配列、すなわち選択的配列またはアレルであり得る。実質的に同一の配列は、突然変異を誘発された配列、例として、サイレント突然変異を含む配列も含み得る。突然変異は、１つ以上の残基の変化、１つ以上の残基の欠失、または１つ以上の追加の残基の挿入を含み得る。実質的に同一の配列は、核酸コードの縮重に起因して本明細書に開示のアミノ酸配列中の任意の所与のアミノ酸位置における同一のアミノ酸をコードする種々のヌクレオチド配列も含み得る。

【００９９】

本明細書において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される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よりも高いストリンジェントまたは低いストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドも開示される。本明細書において使用される用語「ストリンジェンシー」は、２つの核酸間の相同性の程度を示すためのハイブリダイゼーション実験の実験条件（例えば、温度および塩濃度）を指し；ストリンジェンシーが高いほど、２つの核酸間の相同性パーセントは高くなる。本明細書において使用される語句「ハイブリダイズする」またはその文法的変形は、低、中程度または高ストリンジェンシー条件下での、または核酸合成条件下での第１の核酸分子の第２の核酸分子への結合を指す。ハイブリダイズは、第１の核酸分子が第２の核酸分子に結合し、第１および第２の核酸分子が相補的である例を含み得る。

【０１００】

ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件としては、限定されるものではないが、摂氏約４５度における６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中でのフィルター結合ＤＮＡとのハイブリダイゼーションと、それに続く摂氏約５０～６５度における０．２×ＳＳＣ／０．１％のＳＤＳ中での１回以上の洗浄が挙げられる。他のストリンジェントな条件としては、摂氏約４５度における６×ＳＳＣ中でのフィルター結合ＤＮＡとのハイブリダイゼーションと、それに続く摂氏約６５度における０．１×ＳＳＣ／０．２％のＳＤＳ中での１回以上の洗浄が挙げられる。公知のストリンジェンシーの任意の他のハイブリダイゼーション条件が当業者に知られており、本明細書に含まれる。

【０１０１】
ある実施形態において、本明細書に開示の核酸は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体もしくはその抗原結合断片のアミノ酸配列をコードし得、または核酸は、ストリンジェントな条件下で抗体もしくはその抗原結合断片のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む核酸にハイブリダイズし得る。

【０１０２】
ある実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し得る抗体またはその抗原結合断片の、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、６２、８０、８２、８４、８６、または８８のＶＨアミノ酸配列と少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み得る。ある実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、６２、８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み得る。一部の実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し得る抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列をコードし、配列番号３０、３２、３４、３６、３８、１２０、１２２、１２４、１２６、または１２８のＶＨヌクレオチド配列と少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるヌクレオチド配列を含み得る。

【０１０３】
ある実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し得る抗体またはその抗原結合断片の、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６３、８１、８３、８５、８７、または８９のＶＬアミノ酸配列と少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み得る。ある実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６３、８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列中の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の突然変異（例として、付加、欠失、および置換、例えば、保存的置換）を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み得る。一部の実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し得る抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列をコードし、配列番号２９、３１、３３、３５、３７、１２１、１２３、１２５、１２７、または１２９のＶＬヌクレオチド配列と少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるヌクレオチド配列を含み得る。

【０１０４】
特定の実施形態において、ポリヌクレオチド配列は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合し得る抗体またはその抗原結合断片の、ＶＨアミノ酸配列と少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であり、ＶＬアミノ酸配列と少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％（またはその間の任意の割合）同一であるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み得、ＶＨおよびＶＬ配列は、配列番号２０および１９；配列番号２２および２１；配列番号２４および２３；配列番号２６および２５；配列番号２８および２７；配列番号４１および４２；配

列番号４３および４４；配列番号４５および４６；配列番号４７および４８；配列番号４７および４８；配列番号４９および５０；配列番号５１および５２；配列番号５１および５２；配列番号５３および５４；配列番号５５および５６；配列番号５７および５８；配列番号５９および６０；配列番号６１および５８；配列番号６２および５８；配列番号６２および６３；配列番号７９および６３；配列番号８０および８１；配列番号８２および８３；配列番号８４および８５；配列番号８６および８７；配列番号８８および８９により表わされる。

【０１０５】

開示のポリヌクレオチドは、当分野において公知の任意の方法により得、そのポリヌクレオチドのヌクレオチド配列を決定することができる。例えば、抗体のヌクレオチド配列が既知である場合、抗体をコードするポリヌクレオチドは、化学合成されたオリゴヌクレオチドから構築することができる。これは、例えば、抗体をコードする配列の一部を含有する重複オリゴヌクレオチドの合成、それらのオリゴヌクレオチドのアニーリングおよびライゲーション、ならびに次にライゲートされたオリゴヌクレオチドのＰＣＲによる増幅を含む。開示のポリヌクレオチドは、任意の好適な核酸源、例えば、抗体ｃＤＮＡライブラリー、または抗体を発現する任意の組織もしくは細胞から（例えば、抗体を発現するように選択されたハイブリドーマ細胞から）単離されたｃＤＮＡライブラリーから生成することもできる。

【０１０６】

Ｇ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体または断片の機能的特徴

ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原に対して指向される抗体またはその抗原結合断片は、表面抗原を発現するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細胞の生物学的特性を変更する。種々の実施形態において、抗体は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原に結合し、それにより宿主細胞によるオプソニン貪食を向上させる。さらなる実施形態において、オプソニン貪食は、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％（またはその間の任意の割合）だけ増加される。一部の実施形態において、表面決定基抗原への抗体の結合は、表面抗原と表面付着因子との間の相互作用を妨害し、それによりマウス菌血症モデルにおいて計測して宿主組織中に存在するコロニー形成単位（ＣＦＵ）の濃度を低減させる。さらなる実施形態において、ＣＦＵ濃度は、陰性対照抗体の存在下または抗体もしくはその抗原結合断片の不存在下のＣＦＵ濃度と比較して５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減される。例えば、抗ＩｓｄＨ抗体は、ＣＦＵ濃度を５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させ得る。一部の実施形態において、抗表面抗原抗体は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）への結合についてハプトグロビンおよび／またはヘモグロビンと競合し得、それによりヘモグロビン内の鉄に接近し、それを利用するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を阻害する。ある実施形態において、表面抗原に対して指向される抗体または断片は、ハプトグロビンおよび／またはヘモグロビンに結合するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、抗体の不存在下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）結合と比較して２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させる。例えば、抗ＩｓｄＨ抗体は、ハプトグロビンおよび／またはヘモグロビンに結合するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％（またはその間の任意の割合）だけ低減させ得る。

【０１０７】

本明細書において使用される「オプソニン貪食殺傷アッセイ」（ＯＰＫ）は、既知濃度のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を含有する組織の試料への抗体の添加後にインビトロで、宿主組織中で誘導される貪食殺傷の割合を計測するために使用される任意のアッセイを指す。このＣＦＵの低減は、対照抗体の存在下で観察されるＯＰＫの対照レベルに

対して正規化される。アッセイは、補体活性化および後続の貪食を誘導する標的抗体の能力を計測する。例えば、ＯＰＫは、１０μｌの抗体および１０μｌのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（10^6個の細胞／ｍｌ）を合わせ、次いで１０μｌのヒト前骨髄球性白血病（ＨＬ－６０）細胞（10^7個の細胞／ｍｌ）およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に対して吸収処理済みの１０μｌのヒト血清を添加することを含み得る。次いで、１０μｌの混合物をプレーティングすることができ（時間T_0において）、次いで１％のサポニンを使用して細胞溶解させ（時間T_{60}において）、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣＦＵ濃度を測定する。殺傷割合は、以下のとおり算出することができる：１００×（１－（T_{60}／T_0））、式中、T_{60}は、アッセイ終了時（すなわち、６０分間における）のＣＦＵ濃度を指し、T_0は、アッセイ開始時におけるＣＦＵ濃度を指す。

【０１０８】

本明細書において使用される「菌血症モデル」は、ＣＦＵの低減パーセントとして表現されるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌負荷に対する抗体の影響を評価するために使用されるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染の任意のインビボモデルを指す。例えば、菌血症モデルは、抗体をマウス中に注射し、続いて10^8ＣＦＵのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を腹腔内注射し、その後に血液を回収し、対照抗体注射後のＣＦＵ濃度と比較してＣＦＵ濃度を計測することを含み得る。

【０１０９】

ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、α毒素および／またはα毒素発現細胞の生物学的特性を変更する。一部の実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、ポリペプチドに結合し、膜結合およびα毒素モノマーの膜孔中への集合（例えば、α毒素ヘプタマー）を阻害することによりα毒素の生物学的活性を中和する。中和アッセイは、当分野において公知の方法、一部の状況では、市販の試薬を使用して実施することができる。α毒素の中和は、1×10^{-6}Ｍ以下、1×10^{-7}Ｍ以下、1×10^{-8}Ｍ以下、1×10^{-9}Ｍ以下、1×10^{-10}Ｍ以下および1×10^{-11}Ｍ以下のＩＣ５０で計測されることが多い。用語「阻害濃度５０％」（「ＩＣ５０」と略記）は、阻害剤が標的化する分子の所与の活性（例えば、膜孔ヘプタマー複合体を形成するためのα毒素オリゴマー化）の５０％の阻害に要求される阻害剤（例えば、本明細書に提供される抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の濃度を表す。より低いＩＣ５０値が、一般に、より強力な阻害剤に対応する。

【０１１０】

ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、α毒素の１つ以上の生物学的活性を阻害する。本明細書において使用される用語「阻害」は、生物学的活性の完全な遮断を含め、生物学的活性の任意の統計的に有意な減少を指す。例えば、「阻害」は、生物学的活性の約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは１００％、またはその間の任意の割合の減少を指し得る。ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、α毒素の１つ以上の生物学的活性を少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは１００％、またはその間の任意の割合だけ阻害する。

【０１１１】

一部の実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、病原性Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により分泌されるα毒素を枯渇させ得る。一部の実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により分泌されるα毒素の少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、もしくは約１００％、またはその間の任意の割合の枯渇を達成し得る。特定の実施形態において、事実上全ての検出可能な分泌α毒素が、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により感染された細胞から枯渇する。

【０１１２】

ある実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ

．ａｕｒｅｕｓ）感染ならびに／またはα毒素発現および機能により作出された環境に直接または間接的に応答する１つ以上の誘導性遺伝子の発現を阻害し得る。具体的な実施形態において、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素発現および機能により作出された環境に直接または間接的に応答する１つ以上の誘導性遺伝子の発現を、少なくとも２０％だけ、少なくとも３０％だけ、少なくとも４０％だけ、少なくとも５０％だけ、少なくとも６０％だけ、少なくとも７０％だけ、少なくとも８０％だけ、もしくは少なくとも９０％だけ、またはその間の任意の割合だけ阻害する。

【０１１３】

Ｈ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原および分泌毒素に対する抗体を作製する方法

以下に、本明細書に開示の抗体の産生のための例示的技術を記載する。一部の実施形態において、組換えまたはハイブリドーマ方法を使用して本明細書に開示の抗体または断片を生成することができる。他の実施形態において、抗体または抗体断片は、当分野において公知の技術を使用して生成された抗体ファージライブラリーから単離することができる。当分野において公知の、抗体を調製するための他の技術を使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原および分泌毒素に対する抗体を調製することもできる。

【０１１４】

一部の実施形態において、抗ＩｓｄＨ抗体は、天然Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＩｓｄＨ、突然変異ＩｓｄＨ、バリアント、またはＩｓｄＨの抗原断片を使用して生成することができる。ＩｓｄＨを発現するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細胞を使用して抗体を生成することもできる。抗ＩｓｄＨ抗体の産生において使用されるＩｓｄＨは、標準的な組換えＤＮＡ技法を使用して細菌または真核細胞から単離形態で組換え産生することもできる。

【０１１５】

分泌毒素または表面抗原、例えば、ＩｓｄＨに対するポリクローナル抗体は、当分野において公知の種々の手順により産生することができる。例えば、ＩｓｄＨポリペプチドまたはその免疫原性断片を、種々の宿主動物に関連抗原の皮下または腹腔内注射を介して投与してその抗原に特異的なポリクローナル抗体を含有する血清の産生を誘導することができる。宿主動物としては、限定されるものではないが、ウサギ、マウス、およびラットが挙げられる。一部の実施形態において、宿主種に応じて種々のアジュバントを使用して免疫学的応答を増加させることができ、それらとしては、限定されるものではないが、フロイント（完全および不完全）、ミネラルゲル、例えば水酸化アルミニウム、界面活性物質、例えば、リゾレシチン、ｐｌｕｒｏｎｉｃポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油乳剤、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、ならびに潜在的に有用なヒトアジュバント、例えばＢＣＧ（カルメット・ゲラン桿菌）およびコリネバクテリウム・パルバム（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｐａｒｖｕｍ）が挙げられる。当分野において公知である他のアジュバントを使用することもできる。

【０１１６】

分泌毒素または表面抗原、例えば、ＩｓｄＨに対するモノクローナル抗体は、当分野において公知の多種多様な技術、例として、ハイブリドーマ技術、組換え体、およびファージディスプレイ技術の使用、またはそれらの組合せを使用して調製することができる。本明細書において使用される用語「モノクローナル抗体」は、実質的に同種のまたは単離された抗体の集団から得られる抗体を指し、例えば、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る天然に存在すると見込まれる突然変異を除き同一である。修飾語句「モノクローナル」は、任意の特定の方法による抗体を、産生を要求するものとして解釈されるべきではない。モノクローナル抗体としては、モノクローナル哺乳動物抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、ドメイン抗体、ダイアボディ、ワクチボディ（ｖａｃｃｉｂｏｄｙ）、直鎖および多特異性抗体が挙げられる。

【０１１７】

本明細書に開示の抗体が産生されると、それを免疫グロブリン分子の精製の分野において公知の任意の方法により、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、およびサイジングカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、溶解度差により、またはタンパク質精製のための任意の他の技術により精製することができる。さらに、本技術の抗体またはその断片を異種ポリペプチド配列（例として、エピトープ「タグ」および他の融合タンパク質、例えば、ＧＳＴ融合物）に融合して抗体精製を容易にし、後続のアッセイにおいて使用することができる。

【０１１８】

ある実施形態において、本明細書に開示の抗体はキメラ抗体である。キメラ抗体は、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の種に由来する抗体または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一であるか、またはそれと相同である一方、その鎖の別の部分が、別の種に由来する抗体または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一であるか、またはそれと相同である抗体、ならびに所望の生物学的活性を示す限り、そのような抗体の断片である。本明細書に開示のキメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、例えば、ヒヒ、アカゲザルまたはカニクイザル）に由来する可変ドメイン抗原結合配列およびヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体が挙げられる。本明細書に開示のキメラ抗体としては、当分野において公知の方法を使用して生成されるヒト化抗体も挙げられる。

【０１１９】

他の実施形態において、本明細書に開示の抗体は、ヒト抗体であり、当分野において公知の方法を使用して生成される。例えば、完全ヒト抗体は、機能ヒト抗体遺伝子座をコードする核酸を、げっ歯類または他の動物中に、そのげっ歯類または他の動物が完全ヒト抗体を産生するように導入することを介して生成することができる。別の例において、ヒト抗体は、インビトロ方法に由来し得る。好適な例としては、限定されるものではないが、ファージディスプレイ、リボソームディスプレイ、酵母ディスプレイ、および当分野において公知の他の方法が挙げられる。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向されるヒト抗体または断片を作製する方法の追加例としては、ＶｅｌｏｃＩｍｍｕｎｅ（登録商標）マウス技術（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）が挙げられる。例えば、米国特許第６，５９６，５４１号明細書（参照により全体として援用される）参照。

【０１２０】

ある実施形態において、本明細書に開示の抗体のフレームワーク配列を生殖系列配列に復帰させ、ＣＤＲを生殖系列に復帰させ、および／または構造的負荷を除去することが望ましいことがある。したがって、一部の実施形態において、本明細書に開示の特定の抗体がアミノ酸レベルにおいてそのそれぞれの生殖系列配列と異なる場合、その抗体配列を生殖系列配列に逆突然変異させることができる。このような修正的な突然変異は、標準的な分子生物学的技術を使用して１、２、３つ以上の位置、またはそれらの突然変異位置のいずれかの組合せにおいて生じさせることができる。

【０１２１】

ある実施形態において、本開示は、抗体断片またはその断片を含む抗体を包含する。抗体断片は、完全長抗体の、一般にその抗原結合または可変領域である一部を含む。このような抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ＦｄおよびＦｖ断片が挙げられ；ダイアボディ；直鎖抗体、単鎖抗体分子；ならびに多特異性抗体は、それらの抗体断片から形成される抗体である。

【０１２２】

上記ヒト、ヒト化および／またはキメラ抗体に加え、本明細書に開示の抗体は、以下の１つ以上：ＶＬドメインおよび／もしくはＶＨドメインならびに／またはＦｃ領域中の少なくとも１つのアミノ酸残基および／またはポリペプチド置換、付加ならびに／または欠失、ならびに翻訳後修飾を含むようにさらに改変することもできる。最終構築物を得るために欠失、挿入、および置換の任意の組合せを作製することができ、但し最終構築物が所

望の特徴を保有する場合に限る。

【０１２３】

これらの改変には、抗体が部分に共有結合された抗体コンジュゲートが含まれる。抗体への結合に好適な部分としては、限定されるものではないが、タンパク質、ペプチド、薬物、標識、および細胞毒が挙げられる。抗体のこれらの変化は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染および関連疾患または障害の検出、診断、および／または治療に適切な抗体特徴（例えば、生化学的、結合および／または機能的）を変更または最適化するように作製することができる。コンジュゲートを形成する方法、アミノ酸および／またはポリペプチド変化、ならびに翻訳後修飾を作製する方法は、当分野において公知である。これらの改変に、融合タンパク質、すなわち、異種タンパク質、ポリペプチド、またはペプチドに融合している抗体、またはその断片も含まれる。

【０１２４】

ある実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体または断片は、抗体の機能および／または薬物動態特性を変化させるように１つ以上の変更がＦｃ領域中で作製された変更Ｆｃ領域（本明細書において「バリアントＦｃ領域」とも称される）を含むように産生される。このような変更は、エフェクター機能の変更、免疫原性の低減、および／または血清半減期の増加をもたらし得る。ある実施形態において、抗体のエフェクター機能は、Ｆｃ領域中の変化、例として、限定されるものではないが、Ｆｃアミノ酸に対するアミノ酸置換、アミノ酸付加、アミノ酸欠失および翻訳後修飾（例えば、グリコシル化）の変化を介して改変することができる。

【０１２５】

一部の実施形態において、天然Ｆｃ抗体に対して変更されたＦｃリガンド（例えば、Ｆｃ受容体、例えば、Ｃ１ｑ）についての結合特性を有するＦｃバリアント抗体が調製される。結合特性の例としては、限定されるものではないが、結合特異性、平衡解離定数（K_d）、解離および会合速度（それぞれk_{off}およびk_{on}）、結合親和性および／またはアビディティーが挙げられる。

【０１２６】

ある実施形態において、本明細書に開示の抗体は、抗体のエフェクター機能を変更するために、または標的抗原についての抗体の親和性を変更するためにグリコシル化される。一部の実施形態において、本発明の抗体の可変領域中のグリコシル化パターンが改変される。例えば、非グリコシル化抗体を作製することができる（すなわち、抗体は、グリコシル化を欠く）。グリコシル化は、例えば、標的抗原についての抗体の親和性を増加させるように変更することができる。このような炭水化物改変は、例えば、抗体配列内の１つ以上のグリコシル化部位を変更することにより達成することができる。例えば、１つ以上の可変領域フレームワークグリコシル化部位の排除をもたらしてそれによりその部位におけるグリコシル化を排除する１つ以上のアミノ酸突然変異を作製することができる。

【０１２７】

ある実施形態において、本明細書に開示の抗体は、当分野において公知の方法を使用して別の物質にコンジュゲートされ、または共有結合される。一部の実施形態において、結合される物質は、検出可能標識（本明細書において、レポーター分子とも称される）または固体担体である。抗体への結合に好適な物質としては、限定されるものではないが、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、多糖、ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、核酸、ハプテン、薬物、ホルモン、脂質、脂質集合体、合成ポリマー、ポリマー微粒子、生物細胞、ウイルス、フルオロフォア、発色団、色素、毒素、ハプテン、酵素、抗体、抗体断片、放射性同位体、固体マトリックス、半固体マトリックスおよびそれらの組合せが挙げられる。別の物質を抗体にコンジュゲートまたは共有結合させる方法は、当分野において公知である。

【０１２８】

Ｉ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素抗体または断片を使用する治療方法

本明細書に開示の抗体または断片は、個々に、互いとの組合せで、またはＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染および関連症状および病態の予防のため（例えば、α毒素により誘導される過剰炎症を治療するため）に追加の医薬剤、例えば、抗生物質との組合せで投与することができる。抗体および抗体または断片の組合せを使用して広範囲の病態／疾患、例として、慢性および急性病態の両方、例えば、限定されるものではないが、菌血症、火傷、蜂巣炎、皮膚壊死、眼瞼感染症、食中毒、関節感染、新生児結膜炎、骨髄炎、肺炎、皮膚感染、手術創傷感染、熱傷様皮膚症候群、心内膜炎、髄膜炎、膿瘍形成および毒素性ショック症候群を治療または予防することができる。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）治療に好適な潜在的な疾患／病態に関するさらなる詳細は、以下に提供される。

【０１２９】

ある実施形態において、本明細書に開示の少なくとも１つの抗体は、少なくとも１つの追加の治療剤（例えば、抗生物質）との組合せで投与することができる。組合せで投与することができる抗生物質の例としては、ペニシリン、オキサシリン、フルクロキサシリン、バンコマイシンおよびゲンタマイシンが挙げられる。ある実施形態において、抗生物質および本明細書に開示の少なくとも１つの抗体またはその抗原結合断片を使用する組合せ療法は、例えば、単独の抗体療法と比較して宿主組織中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＣＦＵ濃度を低減させること、オプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を低減させること、および／またはＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ビルレンスを低減させることにより治療効力を向上させる。

【０１３０】

組合せ療法（例えば、２つ以上の抗体による治療または予防）は、複数の非重複Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）治療標的を提供することにより個々の療法を超える利益を提供し得る。例えば、分泌毒素を標的化する抗体は、毒素の有害効果、例えば、α毒素により誘導される過剰炎症を中和し得る。同時に、表面抗原（例えば、ＩｓｄＨ）を標的化する共投与抗体は、分泌毒素を標的化する抗体によっては変更されないＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー成長およびオプソニン貪食回避を阻害し得る。組合せ療法は、一部が特定の抗体についての抗原標的を欠き得るより広い範囲のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株または突然変異体に対して療法が有効であることも確保し得る。

【０１３１】

特に、組合せ療法は、表面決定基、例えば、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、またはＰＮＡＧに特異的に結合する１つ以上の抗体またはその抗原結合断片および分泌毒素、例えば、α毒素（ＡＴ）に結合する１つ以上の抗体またはその抗原結合断片を含み得る。特定の実施形態において、組合せ療法は、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片およびＡＴに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片；ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片およびＡＴに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片；ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片およびＡＴに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片；ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片およびＩｓｄに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片；またはＩｓｄＨに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片、ＣｌｆＡに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片およびＡＴに特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片を含み得る。特定の実施形態において、組合せ療法は、ＩｓｄＨに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片およびＡＴに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み得、抗ＩｓｄＨ抗体またはその断片は、ｍＡｂ　２Ｆ４のＶＨならびに／もしくはＶＬ、またはＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬＣＤＲ３を含み、抗ＡＴ抗体またはその断片は、ｍＡｂ　ＬＣ１０のＶＨならびに／もしくはＶＬ、またはＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬＣＤＲ３を含み、または配列番号１３０および配列番号１３１を含む。

【０１３２】

特定の実施形態において、抗ＡＴ抗体またはその抗原結合断片は、表７または１０に列記される抗体のいずれかのＶＨならびに／もしくはＶＬ、またはＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬＣＤＲ３を含み得、抗ＩｓｄＨまたはその抗原結合断片は、表１２に列記される抗体のいずれかのＶＨならびに／もしくはＶＬ、またはＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬＣＤＲ３を含み得、抗ＣｌｆＡ抗体またはその抗原結合断片は、表１４に列記される抗体のいずれかのＶＨならびに／もしくはＶＬ、またはＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬＣＤＲ３を含み得る。

【０１３３】

種々の実施形態において、開示の抗体、抗体の組合せ、ならびに／または抗体および抗生物質の組合せを治療的に投与してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を治療し、または防止として投与して感染を予防することができる。例えば、組合せ療法は、術前に施してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）合併症を予防し、または術後に施して術中にもたらされるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を治療することができる。

【０１３４】

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染の治療において、または防止として使用される医薬組成物も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示の少なくとも１つの抗体および薬学的に許容可能な担体を含む。用語「薬学的に許容可能な担体」は、活性成分の生物学的活性や有効性を妨げない１つ以上の非毒性材料を意味する。このような製剤は、塩、緩衝剤、保存剤、適合性担体、および場合により他の治療剤を含有し得る。このような薬学的に許容可能な製剤は、ヒト中への投与に好適な適合性固体または液体増量剤、希釈剤または封入物質も含有し得る。用語「担体」は、医薬投与を容易にするために活性成分が組み合わせられる天然または合成の有機または無機成分を示す。

【０１３５】

本技術の治療組成物は、特定の投与量に配合することができる。投与量レジメンは、最適な所望応答（例えば、治療応答）を提供するように調整することができる。例えば、単回ボーラスを投与することができ、いくつかの分割用量を経時的に投与することができ、または用量を治療状況の緊急性により適応があれば比例的に低減または増加させることができる。一部の実施形態において、選択投与量は、静脈内、筋肉内、鼻腔内、経口、局所または皮下送達に好適である。担体材料と組み合わせて単回剤形を生じさせることができる活性成分の量は、治療される対象、および特定の投与方式に応じて変動する。

【０１３６】

本明細書において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染の治療における治療使用のための、またはそのような感染に対する防止としての医薬キットも開示される。一部の実施形態において、キットは、本明細書に開示の少なくとも１つの抗体またはその抗原結合断片および薬学的に許容可能な担体を含む無菌治療液体配合物または凍結乾燥配合物により充填された１つ以上の容器を含む。一部の実施形態において、液体配合物により充填された容器は、プレフィルドシリンジである。他の実施形態において、無菌凍結乾燥粉末配合物により充填された容器は、再構成および後続の投与に好適である。ある実施形態において、配合物は、少なくとも１つの他の部分、例として、限定されるものではないが、異種タンパク質、異種ポリペプチド、異種ペプチド、巨大分子、小分子、マーカー配列、診断または検出可能薬剤、治療部分、薬物部分、放射性金属イオン、二次抗体、および固体担体に組換え融合または化学コンジュゲートしている抗体およびその抗原結合断片を含む。ある実施形態において、配合物は、単回用量バイアル中で無菌液体として配合される。一部の実施形態において、配合物は、プレフィルドシリンジ中で供給される。

【０１３７】

Ｊ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う疾患

本明細書に開示の抗体およびその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ

）感染に伴う疾患の検出、診断、予防および／または治療に使用することができる。抗体を使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う疾患の１つ以上の症状を軽減および／または予防することもできる。

【０１３８】

対象における肺炎を予防、治療または管理する方法であって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを含む組成物を、肺炎の予防、治療または管理に有効な量でそれが必要とされる対象に投与することを含む方法も本明細書に提供される。

【０１３９】

本明細書において使用される用語「治療する」、「治療すること」または「治療」は、治療上の治療および防止または予防措置の両方を指し、その目的は、対象における不所望な生理学的変化または障害、例えば、疾患の進行を予防し、または減速させる（弱める）ことである。有益な、または所望の臨床的結果としては、限定されるものではないが、症状の軽減、疾患の程度の縮小、病状の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患進行の遅滞または遅延、病状の改善または緩和が挙げられる。「治療」は、治療を受けていない場合に予測される生存率と比較した生存率の延長も意味し得る。治療が必要とされる者としては、既に病態もしくは障害を有する者および病態もしくは障害を有する傾向がある者、または病態もしくは障害を予防すべき者が挙げられる。

【０１４０】

一部の実施形態において、対象における皮膚感染病態を予防、治療または管理する方法であって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する本発明による単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを含む組成物を、皮膚感染病態の予防、治療または管理に有効な量でそれが必要とされる対象に投与することを含む方法が提供される。ある実施形態において、皮膚感染病態は、皮膚壊死である。一部の実施形態において、皮膚感染病態としては、皮膚のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染が挙げられる。ある実施形態において、本方法は皮膚感染病態を予防する。

【０１４１】

一部の実施形態において、透析治療、高リスク手術、肺炎、人工呼吸器関連肺炎（ＶＡＰ）に伴うＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染、または既往の治療もしくは手術についての前回の退院後の再感染を予防、治療または管理する方法であって、Ｓ・アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを含む組成物を、それが必要とされる対象に投与することを含む方法が提供される。

【０１４２】

一部の実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う病態を予防、治療または管理する方法であって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を、細胞溶解を低減させるために有効な量でそれが必要とされる対象に投与することを含む方法も提供される。ある実施形態において、本方法は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う病態を予防する。一部の実施形態において、細胞は、血液または肺からの赤血球である。

【０１４３】

本明細書において、哺乳動物対象におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症を予防し、またはその重症度を低減させる方法であって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する有効量の単離単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを対象に投与することを含む方法が提供される。哺乳動物対象の血流または心臓中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌負荷を低減させる方法であって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する有効量の単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せ

を対象に投与することを含む方法も提供される。哺乳動物対象におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌凝集および／または血栓塞栓病変形成を低減させる方法であって、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する有効量の単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを対象に投与することを含む方法も提供される。

【０１４４】

哺乳動物対象におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症を予防する方法は、好適には、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する有効量の単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを、感染イベント前に対象に投与することを投与することを含む。本明細書において使用される「感染イベント」は、対象がＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に曝露され、または曝露され得るイベントを指す。例示的な感染イベントとしては、限定されるものではないが、身体の任意の部分、例として、頭部、口、手、腕、脚、胴体、内臓器官（例えば、心臓、脳、腸、腎臓、胃、肺、肝臓、脾臓、膵臓など）、骨、皮膚に対する手術が挙げられる。手術は、病態、例えば、術後開放創および臓器を提供し、それらは容易にＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により感染され得る。追加の感染イベントとしては、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染が身体に流入し得る開放創またはそうでなければ血流への接近を提供する身体の任意の部分に対する外傷が挙げられる。追加の感染イベントとしては、輸血、医薬品の注射または違法もしくは合法薬物、針刺激、タトゥー針、静脈内（ＩＶ）ラインの挿入および維持、外科用ドレーンの挿入および維持、ならびに皮膚損傷、例えば、褥瘡（褥瘡性潰瘍）の部位が挙げられる。

【０１４５】

方法がＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症の予防を提供する実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せは、好適に、感染イベントの少なくとも１時間前に投与される。例えば、手術（感染イベント）の少なくとも１時間前である。好適には、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せは、感染イベントの少なくとも６時間、少なくとも１２時間、少なくとも１８時間、少なくとも２４時間、少なくとも３０時間、少なくとも３６時間、少なくとも４２時間、少なくとも４８時間以上前に投与される。実施形態において、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せは、好適には、感染イベントの約６時間から約３６時間、約６時間から約３６時間、約１２時間から約３６時間、約１２時間から約２４時間、約２４時間から約３６時間、約２０時間から約３０時間、約２０時間から約２８時間、約２２時間から約２６時間、または約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、約２５時間、約２６時間、約２７時間、約２８時間、約２９時間、または約３０時間、または約３１時間、または約３２時間、または約３３時間、または約３４時間、または３５時間、または３６時間前に投与される。

【０１４６】

本明細書において使用されるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症の「予防」は、感染イベント時におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症に罹患する対象のリスクの低減を指す。好適には、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症に罹患する対象のリスクは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを感染イベント前に投与されなかった対象と比較して少なくとも３０％だけ低減される。より好適には、リスクは、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％だけ低減され、またはリスクは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症に罹患する対象のリスクは、Ｓ．アウレウ

ス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを感染イベント前に投与されなかった対象と比較して完全に排除される。

【０１４７】

哺乳動物対象におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症の重症度を低減させる方法において、そのような方法は、好適には、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する有効量の単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症の症状を呈する対象に投与することを含む。このような症状としては、例えば、悪寒、錯乱またはせん妄、発熱または低体温（低体温症）、低血圧に起因する眩暈、頻脈、震え、皮膚発疹および皮膚温上昇を挙げることができる。

【０１４８】

本明細書において使用される「重症度を低減させる」は、それが敗血症に関して使用される場合、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症に罹患した対象が呈する症状を低減させることを指す。好適には、症状は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症を同様に罹患したが、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを投与されなかった対象が呈する症状と比較して少なくとも３０％だけ低減される。より好適には、症状は、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％だけ低減され、または症状は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症を同様に罹患したが、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）毒素または表面決定基に免疫特異的に結合する単離抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの組合せを感染イベント前に投与されなかった対象と比較して完全に排除される（すなわち、対象は、感染および敗血症から回復する）。

【０１４９】

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染により引き起こされる一部の一般的な病態の非限定的な例としては、火傷、蜂巣炎、皮膚壊死、眼瞼感染症、食中毒、関節感染、肺炎、皮膚感染、手術創感染、熱傷様皮膚症候群および毒素性ショック症候群が挙げられる。さらに、これは、異物感染、例えば、血管内ライン、ペースメーカー、人工心臓弁および関節インプラントにおいて高頻度に見られる病原菌である。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により引き起こされる病態または疾患の一部を、以下にさらに記載する。下記の病態および疾患の一部または全部は、感染の構成要素または病態もしくは病状の介在因子として分泌毒素の直接的な作用を含み得る一方、病態の一部または全部は、分泌毒素の間接的または二次的な作用を含み得る（例えば、主症状もしくは病態に伴う症状の大半を引き起こす一次ビルレンス因子として、または細胞機能の破壊または細胞溶解活性を介して疾患をさらに進行させるように作用する作用物質として）。

【０１５０】

ａ）火傷

熱創傷は、初めは無菌であることが多い。しかしながら、中等度および重度の火傷は、一般に、感染に対する身体および免疫のバリアを損害し（例えば、水疱形成、皮膚のひび割れまたは剥離）、体液および電解質の損失を引き起こし、局所的なまたは全身の生理学的機能不全をもたらす。損害皮膚と生菌との接触は、傷害部位における混合性定着をもたらし得る。感染は火傷表面上の生育不能な壊死組織片（「痂皮」）に限定され得、または定着が全面的な皮膚感染に進行して痂皮下の生組織に侵入し得る。より重度の感染は皮下に達してリンパ系および／または血液循環中に流入し、敗血症を発症し得る。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、熱創傷感染に定着する病原菌のなかで典型的に見出される。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は肉芽組織を破壊し、重度の敗血症を引き起こし得る。

【０１５１】

ｂ）蜂巣炎

蜂巣炎は、表在性感染として始まることが多く、それが皮膚層下に広がり得る皮膚の急性感染症である。蜂巣炎は、最も一般的には、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）とＳ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）との混合感染により引き起こされる。蜂巣炎は全身感染症をもたらし得る。

【０１５２】

ｃ）皮膚壊死

皮膚壊死は皮膚および皮下組織の感染であり、皮下組織内の筋膜面全面に容易に広がる。この病態は、皮膚の上層および／または下層の壊死を引き起こし、下部および周囲組織に広がり得る。

【０１５３】

ｄ）壊死性筋膜炎

壊死性筋膜炎は、「肉食性バクテリア症」または「肉食性バクテリア症候群」と称される。壊死性筋膜炎は複数菌感染により（例えば、混合細菌感染により引き起こされるＩ型）、または単菌感染により引き起こされ得る（例えば、単一の病原菌株により引き起こされるＩＩ型）。多くの種類の細菌が壊死性筋膜炎を引き起こし得、その非限定的な例としては、Ａ群連鎖球菌（例えば、ストレプトコッカス・パイロゲネス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｒｏｇｅｎｅｓ）、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）、ビブリオ・バルニフィカス（Ｖｉｂｒｉｏ　ｖｕｌｎｉｆｉｃｕｓ）、クロストリジウム・パーフリンゲンス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）、およびバクテロイデス・フラギリス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｆｒａｇｉｌｉｓ）が挙げられる。免疫系の低下または不全を有する個体は、皮膚壊死（例えば壊死性筋膜炎）に罹患する可能性がより高い。

【０１５４】

歴史的には、ＩＩ型皮膚壊死性感染の症例の大多数の原因としてＡ群連鎖球菌が診断された。しかしながら、２００１年以降、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（ＭＲＳＡ）が単菌性壊死性筋膜炎の原因として観察されることが次第に増加してきた。この感染は局所的に、外傷部位において始まることもあり、重度（例えば、手術の結果）、軽度、またはさらには非顕性であり得る。患者は通常、激痛を訴え、これは皮膚の外観を考慮すると過剰であると考えることができる。疾患が進行するにつれ、数時間以内には組織が腫脹するようになることが多い。下痢および嘔吐も一般的な症状である。

【０１５５】

細菌が組織内に深在する場合、感染初期には炎症の徴候は明らかでないことがある。細菌が深在性でない場合、炎症の徴候、例えば、発赤および皮膚の腫脹または高熱が急速に現れる。皮膚が紫色に変色し得、水疱が形成され、続いて皮下組織の壊死（例えば死）が伴い得る。壊死性筋膜炎の患者は、典型的には発熱があり、極めて病的に見える。治療せずに放置した場合、死亡率は７３パーセントもの高さであることが認められている。

【０１５６】

ｅ）肺炎

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、ブドウ球菌性肺炎の原因としても同定されている。ブドウ球菌肺炎は肺の炎症および腫脹を引き起こし、それは次に肺中での体液の貯留を引き起こす。肺中での体液貯留は、血流への酸素の流入を妨害し得る。インフルエンザ感染者は、細菌性肺炎の発症リスクがある。インフルエンザに既に罹患している者において、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）は細菌性肺炎の最も一般的な原因である。ブドウ球菌肺炎の一般的な症状としては、咳嗽、呼吸困難、および発熱が挙げられる。追加の症状としては、疲労、黄色または血性粘液、および呼吸により悪化する胸痛が挙げられる。ブドウ球菌性肺炎において同定される株としてメチシリン耐性Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（ＭＲＳＡ）が診断されることが増えつつある。

【０１５７】

ｆ）手術創感染

手術創は、身体に深達することが多い。したがって、創傷が感染した場合、そのような創傷の感染が患者にとって重大なリスクとなる。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、高頻度で手術創における感染の原因物質である。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、手術創に異常なほど巧妙に侵入し、縫合創は、正常皮膚において感染を引き起こすために必要なよりもはるかに少数のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細胞により感染され得る。手術創の侵入は、重度のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）敗血症をもたらし得る。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）による血流の侵入は、内臓器官、特に心臓弁および骨への播種および感染をもたらし得、全身性疾患、例えば、心内膜炎および骨髄炎を引き起こす。

【０１５８】

ｇ）熱傷様皮膚症候群

Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、「ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群」、「中毒性表皮壊死症」、「限局性水疱性膿痂疹」、「リッター病」および「ライエル病」とも称される「熱傷様皮膚症候群」の主要原因物質である可能性が高い。熱傷様皮膚症候群は、高頻度でより年長の小児において生じ、典型的には表皮層内で剥離を引き起こす表皮溶解性エキソトキシン（例えば、熱傷様皮膚症候群毒素と称されることもある表皮剥脱素ＡおよびＢ）を産生するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株の盛染により大発生する。エキソトキシンのあるものは細菌染色体によりコードされ、他のものはプラスミドによりコードされる。これらのエキソトキシンは、通常、皮膚の顆粒層および有棘層を一緒に保持するデスモグレイン－１を開裂させるプロテアーゼである。

【０１５９】

細菌は、初めは軽度の病変を感染させ得るにすぎないが、毒素が細胞間結合を破壊し、表皮層に広がり、皮膚外層に感染を侵入させ、この疾患を典型的に表す落屑を生じさせる。皮膚外層の脱落により、一般に下層の正常皮膚が出現するが、この過程で体液が損失されると、適切に治療されない場合、低年齢の小児において重度の傷害を生じさせ得る。

【０１６０】

ｈ）毒素性ショック症候群

毒素性ショック症候群（ＴＳＳ）は、いわゆる「毒素性ショック症候群毒素」を産生するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株により引き起こされる。この疾患は、任意の部位においてＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染により引き起こされ得るが、専らタンポンを使用する女性のみの疾患として誤認されることが多い。この疾患は毒血症および敗血症を伴い、致死的であり得る。

【０１６１】

毒素性ショック症候群の症状は、根本原因に応じて変動する。細菌のスタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）による感染から生じるＴＳＳは、典型的には、他の点では健常な高熱を有する個体において現れ、低血圧、不快感および錯乱を伴い、これは昏迷、昏睡、および多臓器不全に急速に進行し得る。疾病経過の早期に見られることが多い特徴的な発疹は、日焼けに似ており、身体の任意の領域、例として、唇、口、眼、手掌および足底が関与し得る。感染の初期猛襲から生存する患者において、この発疹は１０～１４日後に落屑、または剥離する。

【０１６２】

上記のとおり、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の多剤耐性株の増加に起因して、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を治療するために一般に使用される抗生物質のますます多くが、もはやメチシリン耐性および多剤耐性スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）の感染の抑制も排除もしない。本明細書に記載のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基および分泌毒素に対する抗体は、感染の重症度低減に役立ち得、感染宿主からの病原性Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のクリアランス、予防（防止的）または低減も促進し得る。抗体を使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を検出し、患者試料中で使用される場合、Ｓ．アウレウス

（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を診断することもできる。

【０１６３】

Ｋ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に対して指向される抗体または断片を使用してＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を検出する方法

種々の実施形態において、本明細書に開示の抗体は、個々に、または組合せで使用して試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出することができる。

【０１６４】

ある実施形態において、本方法は、試験試料を、本明細書に開示の単離抗体または断片の１つと接触させることを含む。次いで、抗体またはその抗原結合断片は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素に結合して抗原－抗体複合体を形成する。さらなる実施形態において、本方法は、抗原－抗体複合体を、検出可能標識と接触させることを含み、検出可能標識により産生されるシグナルは、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在と直接的に相関する。例えば、検出可能標識は、抗体－抗原複合体中の抗体または抗原に結合する１つ以上の蛍光マーカーを含み得、その結果、蛍光の増加は、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）または分泌毒素の濃度の増加と相関する。

【０１６５】

他の実施形態において、検出可能標識は、抗体またはその抗原結合断片への結合についてＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原または分泌毒素と競合し、検出可能標識により産生されるシグナルは、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）または分泌毒素の濃度と間接的に相関する。例えば、検出可能標識は、抗体結合について表面抗原または分泌毒素と競合する１つ以上の蛍光マーカーを含み得、その結果、蛍光の減少は、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）または分泌毒素の濃度の増加と相関する。

【０１６６】

ある実施形態において、試験試料中の検出可能標識により産生される検出可能シグナルを、既知濃度の抗原および抗体を有する少なくとも１つの対照試料からのシグナルと比較する。対照試料を使用する実施形態において、抗体－抗原複合体は、検出可能標識を使用して対照および試験試料中で検出され、試料間の検出可能シグナルの任意の統計的に有意な差は、試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および／または分泌毒素の濃度、存在、または不存在を示す。

【０１６７】

他の実施形態において、抗体の組合せを使用して試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を検出する。種々の実施形態において、本方法は、試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原に対して指向される単離抗体またはその抗原結合断片およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素に対して指向される単離抗体またはその抗原結合断片と接触させることを含む。次いで、抗体または断片の組合せは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原および分泌毒素に結合して２つの抗原－抗体複合体を形成する。さらなる実施形態において、本方法は、抗原－抗体複合体を含有する試験試料を、少なくとも１つの検出可能標識と接触させることを含み、検出可能標識により産生されるシグナルは、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在と直接的に相関する。例えば、検出可能標識は、抗体－抗原複合体の少なくとも一方の抗体または抗原に結合する１つ以上の蛍光マーカーを含み得、その結果、蛍光の増加は、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および／または分泌毒素の濃度の増加と相関する。

【０１６８】

他の実施形態において、少なくとも１つの検出可能標識は、抗体または断片の組合せへの結合についてＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原および／または分泌毒素と競合する。したがって、検出可能標識により産生されるシグナルは、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の濃度と間接的に相関する。例えば、検出可能標識は、抗体結合について表面抗原および／または分泌毒素と競合する１つ以上の蛍光マーカーを含み得、その結果、蛍光の減少は、試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および／また

は分泌毒素の濃度の増加と相関する。

【０１６９】

ある実施形態において、試験試料中の検出可能標識により産生される検出可能シグナルを、既知濃度の抗原および抗体を有する少なくとも１つの対照試料からのシグナルと比較する。対照試料を使用する実施形態において、抗体－抗原複合体は、検出可能標識を使用して対照および試験試料中で検出され、試料間の検出可能シグナルの任意の統計的に有意な差は、試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および／または分泌毒素の濃度、存在、または不存在を示す。

【０１７０】

ある実施形態において、検出方法を使用して患者試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出し、本方法は、患者をＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を有すると診断することをさらに含む。一部の実施形態において、本方法は、自動化または半自動化システムにおける使用に適合される。

【０１７１】

ある実施形態において、種々の研究および診断目的に有用な、本明細書に開示の少なくとも１つの抗体またはその抗原結合断片を含むキットも提供される。例えば、キットを使用して試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を検出し、またはＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素を免疫沈降させることができる。単離および精製目的のため、キットは、ビーズ（例えば、ｓｅｐｈａｒｏｓｅビーズ）に結合している抗体またはその抗原結合断片を含有し得る。

【０１７２】

本願において、単数形の使用は、特に具体的に明記しない限り、複数形を含む。また、本願において、「または」の使用は、特に明記しない限り、「および／または」を意味する。さらに、用語「例として」、ならびに他の形態、例えば「挙げられる」および「含まれる」の使用は、非限定的である。本明細書に記載の任意の範囲は、終点および終点間の全ての値を含むと理解される。

【０１７３】

本明細書において使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のためにすぎず、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。本願に引用される全ての文書、または文書の一部、例として、限定されるものではないが、特許、特許出願、論説、書籍、および論文は、参照により全体として任意の目的のために本明細書に明示的に援用される。参照により援用される刊行物および特許または特許出願が本明細書に含有される本発明と相反する程度で、本明細書は、いかなる相反する材料にも優先する。

【実施例】

【０１７４】

以下の実施例は本開示を説明するものであり、決して限定するものではない。

【０１７５】

実施例１

材料および方法

実施例２から実施例９に利用される材料および方法を以下に提供する。

【０１７６】

溶血活性の中和

５０マイクロリットルのそれぞれのＢ細胞ハイブリドーマ培養上清を、組換えα毒素－Ｈｉｓ（ｒＡＴ－ｈｉｓ、０．１μｇ／ｍｌの最終濃度）と９６ウェルプレート中で混合し、次いで５０μｌのＰＢＳ中５％のウサギ赤血球細胞（ＲＢＣ）を添加した。対照ウェルは、ＲＢＣおよびＡＴを有するまたは有さない培養培地単独を含有した。プレートを３７℃において１時間インキュベートし、インタクトな細胞を遠心分離によりペレット化した。５０μｌの上清を新たな９６ウェルプレートに移し、分光光度計においてA_{490}を計測した。中和活性をＲＢＣおよびｒＡＴ－ｈｉｓ単独による溶解に対して算出し、以下を計算した：阻害％＝１００×［１００－（A_{490}ｎＡＴ＋Ａｂ）／（A_{490}ｎＡＴ　Ａｂな

し）］。
【０１７７】
精製ｍＡｂによる阻害も試験した。抗ＡＴ　ｍＡｂをＰＢＳ中約８０μｇ／ｍＬにおいて９６ウェルプレートに添加し、試料を５０μＬの最終容量にＰＢＳ中で段階希釈（２倍）した。非特異的ＩｇＧ１（Ｒ３４７）をアイソタイプ対照として含めた。２５マイクロリットルのｍＡｂ希釈物を、約０．１μｇ／ｍＬにおける２５μＬのｎＡＴ（天然α毒素）と９６ウェル丸底プレート中で混合し、次いで５０μＬの５％のＲＢＣを添加した。溶血活性の阻害を上記のとおり算出した。
【０１７８】
Ａ５４９溶解の中和
Ａ５４９細胞を、非必須アミノ酸、グルタミンおよび１０％のウシ胎仔血清が補給されたＲＭＰＩ中で５％のCO_2、３７℃のインキュベーター中で維持した。細胞をハンクス平衡塩培地により１回洗浄し、ＲＰＭＩ、５％のＦＢＳ中５０μｌのもと10^4個／ウェルにおいてプレーティングし、３７℃、５％のCO_2において２０時間インキュベートした。抗ＡＴ　ｍＡｂをＲＰＭＩ中８０μｇ／ｍＬにおいて９６ウェルプレートに添加し、試料をＲＰＭＩ中で段階希釈（２倍）した。無関連ＩｇＧ１（Ｒ３４７）をアイソタイプ対照として含めた。別個の９６ウェルプレート中で、３０μｌの希釈抗体を３０μｌのｎＡＴと混合した（最終濃度５μｇ／ｍｌ）。それぞれのウェルからの５０マイクロリットルを、付着したＡ５４９細胞を含有するプレートに移した。ｎＡＴを有するまたは有さないＡ５４９細胞の対照ウェルを含めた。プレートを３７℃、５％のCO_2において３時間インキュベートし、遠心分離し、５０μｌの上清を新たな９６ウェルプレートに移した。Ｃｙｔｏｔｏｘ９６非放射性アッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造業者のプロトコルに従って使用し、細胞溶解を乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の放出として計測した。バックラウンドＬＤＨをそれぞれのウェルから減じ、ＬＤＨ放出の阻害を算出した：阻害％＝１００×［１００－（A_{590}ｎＡＴ＋Ａｂ）／（A_{590}ｎＡＴ　Ａｂなし）］。
【０１７９】
ＴＨＰ－１溶解の中和
ＴＨＰ－１細胞を、非必須アミノ酸（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、２ｍＭのグルタミン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）および１０％のウシ胎仔血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）が補給されたＲＰＭＩ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で５％のCO_2、３７℃のインキュベーター中で維持した。抗ＡＴ　ｍＡｂをＲＰＭＩ中８０μｇ／ｍｌにおいて９６ウェルプレートに添加し、試料を５０μＬの最終容量にＲＰＭＩ中で段階希釈（２倍）した。無関連ＩｇＧ１（Ｒ３４７）をアイソタイプ対照として含めた。２５マイクロリットルのｍＡｂ希釈物を、最終１．５μｇ／ｍｌにおける２５μｌの天然α毒素（ｎＡＴ）と混合し、次いで５０μｌのＲＭＰＩにより洗浄されたＴＨＰ－１細胞（１０％のＦＢＳを含有するＲＰＭＩ中10^6個の細胞／ｍｌ）を９６ウェルプレート中に添加した。対照ウェルは、単独のまたはｎＡＴを有するＴＨＰ－１細胞から構成した。プレートを５％のCO_2、３７℃のインキュベーター中で３時間インキュベートし、遠心分離し、５０μｌの上清を新たな９６ウェルプレートに移した。Ｃｙｔｏｔｏｘ９６非放射性アッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造業者の説明書に従って使用し、細胞溶解を乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の放出として計測した。ＬＤＨ放出の阻害を上記のとおり算出した。
【０１８０】
ネズミ肺炎モデル
感染２４時間前、１０匹の７～９週齢Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（Ｈａｒｌａｎ）の群に、示される濃度の０．５ｍｌのｍＡｂを腹腔内注射により与えた。次いで、動物をイソフルオラン（ｉｓｏｆｌｕｏｒａｎｅ）により麻酔して垂直に保持し、無菌ＰＢＳ中０．０５ｍｌのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌懸濁液（1×10^8ＣＦＵから3×10^8ＣＦＵ）を左右の鼻孔中に接種した。動物を回復のために仰臥位でケージに入れ、試験の時間経過中１日２回観察した。動物の生存率を最大６日間モニタリングした。
【０１８１】

あるいは、動物を細菌感染４８時間後にＣＯ$_2$吸入により安楽死させた。肺および腎臓を無菌ＰＢＳ中で摘出し、ホモジナイズし、細菌計数のため希釈し、プレーティングした。ログランク検定を使用して死亡率試験の統計的有意性を決定した。分散分析およびダネットの事後検定を使用して臓器からの細菌回収率の有意性を算出した。

【０１８２】

皮膚壊死のネズミモデル

５匹の６～８週齢雌ＢＡＬＢ／ｃマウス（Ｈａｒｌａｎ）の群につき背中を剪毛し、グラフに示される濃度の０．５ｍｌのＩｇＧを腹腔内注射により投与した。２４時間後、マウスを５０μＬの細菌懸濁液（１×１０^{8}個のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の皮下注射により感染させた。動物を感染の徴候について１日２回モニタリングし、同時に膿瘍のサイズを毎日計測した。病変面積は式Ａ＝Ｌ×Ｗを使用して算出した。分散分析およびダネットの事後検定を使用して統計的有意性を決定した。

【０１８３】

敗血症のネズミモデル

細菌チャレンジ投与用量の調製：Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＳＦ８３００（ＵＳＡ３００）を、Ｂｉｎｈ　Ｄｉｅｐ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ）により提供した。細菌を、５０ｍＬのトリプシンダイズブロス（ＴＳＢ）中で２５０ｒｐｍにおいて振とうさせながら３７℃において一晩培養した。一晩培養物からの１０ｍＬを、１Ｌの新たなＴＳＢに添加し、振とうさせながら３７℃において細菌を０．８の６００ｎＭにおける光学密度（ＯＤ６００）まで生育させた。細菌を４℃における１５分間の８０００ｒｐｍにおける遠心分離により回収し、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で洗浄した。細菌を遠心分離により回収し、１０％のグリセロールを有するＰＢＳ中で約２×１０^{10}ｃｆｕ／ｍＬの最終細菌原液濃度に再懸濁させた。

【０１８４】

マウスチャレンジ投与および生存率：１０匹の８～９週齢雌ＢＡＬＢ／ｃマウスの群に、示される濃度の５００μＬのＰＢＳ中のＬＣ１０またはＲ３４７（４５ｍｇ／ｋｇ）ｍＡｂを腹腔内（ＩＰ）注射した。次いで、２４時間後に動物に２００μＬの細菌懸濁液（冷凍原液からのＰＢＳ、ｐＨ７．２中で希釈された５×１０^{7}ｃｆｕ）を尾静脈中で静脈内（ＩＶ）チャレンジ投与した。マウスをチャレンジ投与後１４日間の生存率についてモニタリングした。統計分析をログランク検定により評価した：Ｒ３４７（対照）対ＬＣ１０（抗－ＡＴ　Ａｂ）免疫化動物。

【０１８５】

心臓中の細菌負荷：感染マウスを感染１４時間後にＣＯ２により安楽死させた。心臓を摘出し、溶解マトリックスＡチューブ中で１ｍＬの低温ＰＢＳ中でホモジナイズし、細菌計数のためにＴＳＡプレート上でプレーティングした。心臓組織中の細菌負荷を、対応のない両側スチューデントｔ検定によりＲ３４７およびＬＣ１０のｍＡｂ間のペアワイズ比較において分析した。データは、ｐ＜０．０５である場合に有意とみなした。

【０１８６】

血液中の細菌負荷：動物を感染８、２４、４８、７２、および１４４時間後にＣＯ２により安楽死させた。血液を心穿刺により回収し、１００μＬをｃｆｕ計数のためにＴＳＢプレート上に直ちにプレーティングした。データを対応のないスチューデントｔ検定により分析した。値は、ｐ＜０．０５である場合にＬＣ１０およびＲ３４７のｍＡｂ間で統計的に差があるとみなした。

【０１８７】

受容体結合アッセイ

５００ｍＬの溶解緩衝液（５ｍＭのリン酸、１ｍＭのＥＤＴＡ、ｐＨ７．４）中で洗浄およびパックされた５ｍＬのウサギ赤血球（ＲＢＣ）を一定撹拌しながら４℃において一晩インキュベートすることにより、赤血球ゴーストを調製した。次いで、ゴーストを１５，０００×ｇにおける遠心分離により取り出し、溶解緩衝液により３回洗浄した。次にこれをＰＢＳ中で洗浄し、３ｍＬの最終容量で再懸濁させた。

【０１８８】
細胞膜へのｎＡＴの結合を評価するため、ＲＢＣゴーストをOD_{600}約０．２までＰＢＳ中で希釈し、５０μＬを１／２ウェルの９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）上にコーティングし、４℃において一晩インキュベートした。次いで、プレートから液体を除去し、ウェルを、１００μＬのＰＢＳ、ｐＨ７．４中１％のＢＳＡにより４℃において２時間ブロッキングし、ＰＢＳにより３回洗浄した。２０モル過剰のＩｇＧを３μｇ／ｍＬにおけるｎＡＴと混合し、ブロッキングされたプレートに５０μＬを添加した。プレートを４℃において２時間インキュベートし、ＰＢＳにより３回洗浄した。ビオチン標識ウサギ抗ＡＴ　ＩｇＧを１ｍｇ／ｍＬにおいてウェルに添加し、４℃において１時間インキュベートし、３回洗浄し、ストレプトアビジンペルオキシダーゼコンジュゲート（１：３０，０００、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ）とインキュベートした。ウェルを３回洗浄し、Ｓｕｒｅ　Ｂｌｕｅ　Ｒｅｓｅｒｖｅ（ＫＰＬ，Ｉｎｃ．）により発色させた。プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用してA_{450}を読み取り、ＡＴ結合％を計算した。ＡＴ結合％＝１００×（A_{450}－ＡＴ＋ＩｇＧ／A_{450}－ＡＴ単独）

【０１８９】
カイネティック速度および結合定数（K_D）の計測
ＢＩＡｃｏｒｅ３０００機器（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ）上でのＩｇＧ捕捉アッセイフォーマットを用いて精製ｎＡＴに対する抗ＡＴ　ＩｇＧ抗体の結合についてのカイネティック速度定数（k_{on}、k_{off}）を計測した。手短に述べると、ラット抗マウスＩｇＧを、ＣＭ５センサーチップ上に製造業者の説明書に従って固定化した。センサーチップ上の捕捉試薬の最終表面密度は、本明細書に記載のとおり、約２５００応答単位（ＲＵ）であった。参照フローセル表面もこのセンサーチップ上に、同一の固定化プロトコルを使用し、ｎＡＴは用いずに調製した。抗ＡＴ　ＩｇＧ抗体を、機器緩衝液（０．０１ＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、０．１５ＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＥＤＴＡおよび０．００５％のＰ－２０を含有するＨＢＳ－ＥＰ緩衝液）中２０ｎＭにおいて、ｎＡＴの２倍段階希釈物とともに調製した。ｎＡＴ段階希釈物は、機器緩衝液中で約０．７８ｎＭ～約５０ｎＭの範囲で作製した。

【０１９０】
カイネティック計測には逐次的アプローチを利用した。最初にそれぞれの抗ＡＴ　ＩｇＧを捕捉および参照表面上に５０μＬ／分の流量において注入した。捕捉されたＩｇＧの結合が安定したら、単一濃度のｎＡＴタンパク質を５０μＬ／分の流量において両方の表面上に注入した。得られた結合応答曲線を使用して会合相データを決定した。ｎＡＴの注入後、次いでフローを機器緩衝液に１０分間切り替えて戻して解離相データの収集を可能とし、次いで１０ｍＭのグリシン、ｐＨ１．５を１分間パルス処理してチップ上のＩｇＧ捕捉表面を再生させた。それぞれのｎＡＴ濃度のデュプリケート注入からの結合応答を全ての抗ＡＴ　ＩｇＧに対して記録した。

【０１９１】
さらに、注入系列の全体にわたりいくつかの緩衝液注入を分散させた。参照細胞応答とともに選択的緩衝液注入を使用して注入アーチファクトおよび／または非特異的結合の相互作用についての生データセットを補正し、それは一般に「二重参照（ｄｏｕｂｌｅ－ｒｅｆｅｒｅｎｃｉｎｇ）」と称される（Ｄ．Ｇ．Ｍｙｓｚｋａ，Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ　ａｎａｌｙｓｉｓ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．１２（１９９９），ｐｐ．２７９－２８４）。次いで、完全に補正された結合データを、検出された場合、物質移動制限結合を補正するための項を含む１：１結合モデルに大域的にフィットさせた（ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎ４．１ソフトウェア、ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ）。これらの分析からカイネティック速度（オン、オフ）定数を決定し、次いでそこから見かけのK_Dをk_{off}／k_{on}として算出した。

【０１９２】
Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染肺中のサイトカインレベルの計測

７から９週齢のＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスを、２Ａ３．１ｈｕ（完全ヒト２Ａ３．１）またはＲ３４７（４５ｍｇ／ｋｇ）により腹腔内注射により処理し、２４時間後に１．５×10^8ｃｆｕのＵＳＡ３００（ＢＡＡ－１５５６、ＡＴＣＣ）により鼻腔内感染させた。感染４および２４時間後にマウスを安楽死させ、肺を１ｍｌのＰＢＳにより３回フラッシュした。気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬ）を－７０℃において保存した。７炎症促進ＩＩ（７ｐｒｏ－ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ　ＩＩ）マウスサイトカインキット（Ｍｅｓｏｓｃａｌｅ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）を製造業者の説明書に従って使用して炎症促進サイトカインを定量した。サイトカインレベルはｐｇ／ｍｌとして表現した。

【０１９３】

ドットブロットアッセイ

アミノ酸４０から２９３に跨る重複ペプチドを化学合成した（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｐｅｐｔｉｄｅ）。AT_{1-50}の合成を試みたが、不成功であった。α毒素（ＡＴ）、ＡＴペプチドおよびＡＴ断片（１μｇ）をニトロセルロース上にスポットし、ＰＢＳ中ブロッカーカゼインにより１０分間ブロッキングした。次いで、ブロットを２μｇ／ｍＬの個々のＩｇＧと、室温において３時間プローブ処理した。ブロットを洗浄し、アルカリホスファターゼコンジュゲートヤギ抗マウスまたはヤギ抗ウサギＩｇＧ（１：１０００、Ｃａｌｔａｇ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）と１時間インキュベートし、ＢＣＩＰ／ＮＢＴ膜ホスファターゼ基質系（ＫＰＬ，Ｉｎｃ）を使用して発色させた。

【０１９４】

実施例２

標的選択および検証

１３個の表面抗原および４つの分泌毒素を、臨床分離株および／または公開された潜在ワクチンにわたるそれらの保存に基づき抗体標的として検証のために選択した。この群に、α毒素および３つの可溶性モジュリン（ＰＳＭ）を含めた。８つのブドウ球菌細胞壁固定抗原／付着因子も含めた。選択標的の５つは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）およびＳ．エピデルミディス（Ｓ．ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ）における相同体を有する。これらの標的は、栄養獲得、生物膜形成、および細胞分裂に関与する。α毒素に対する抗体を仮定法として標的化して毒素活性、例えば、組織損傷および免疫調節不全を低減または中和させた。Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）定着、免疫回避、および適応に重要であるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基（ＩｓｄＨ、ＳｄｒＣ、ＣｌｆＢ、ＣｌｆＡおよびＩｓｄＢ）も標的化した。抗体療法の向上が考慮される潜在的アプローチは、オプソニン性および毒素中和モノクローナル抗体を組み合わせることを含んだ。

【０１９５】

同定標的に対して得られた抗体を、ビルレンスの低減ならびに／または定着および免疫回避の低減についてインビトロおよびインビボアッセイの両方で評価した。標的適応も、ネズミ感染モデルにおける能動／受動免疫化を介して検証した。

【０１９６】

実施例３

抗ＩｓｄＨ抗体の同定

同定された一次標的は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）鉄調節表面決定基Ｈ（ＩｓｄＨ）であった。ＩｓｄＨは、Ｂ１ｂシートとβ２βシート間の７アミノ酸ループを含有し、この７アミノ酸ループは、鉄調節表面決定基ファミリーのいくつかのメンバーにわたり、例として、ＩｓｄＡおよびＩｓｄＢにおいて保存されている。この７アミノ酸ループ中の突然変異は、ヘモグロビンに結合するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を１００倍超だけ低減させ、貪食殺傷を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力も害する。Ｖｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ，１５５（３）：６６７－６７９（２００８）。

【０１９７】

抗ＩｓｄＨモノクローナル抗体（ｍＡＢ）は、ＶｅｌｏｃＩｍｍｕｎｅ　ｍｉｃｅ（登録商標）（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）およびファージパニ

ング（ＤｙａｘまたはＣＡＴ　ｌｉｂｒａｒｉｅｓ）を使用して同定した。５９個のＩｇＧ抗体を精製した（Ｄｙａｘ　ｌｉｂｒａｒｉｅｓから２９個、ＣＡＴ　ｌｉｂｒａｒｉｅｓから１６個、およびＶｅｌｏｃＩｍｍｕｎｅ　ｍｉｃｅから１４個）。

【０１９８】

実施例４

抗ＩｓｄＨ　ｍＡＢスクリーニングカスケード

同定された抗ＩｓｄＨ　ｍＡＢを、インビトロでの全細胞Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）結合についてＥＬＩＳＡにより評価した。抗体を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ハプトグロビン結合の阻害についてもＥＬＩＳＡによりスクリーニングした。次いで、抗体を、オプソニン貪食殺傷アッセイ（ＯＰＫ）（下記）において評価した。４つのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分離株についてオプソニン性である１１個の抗ＩｓｄＨ　ＩｇＧ抗体を同定した。５つの抗ＩｓｄＨ抗体は、マウス感染モデルにおけるインビボ継代後にＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に有効に結合した（下記）。これらの上位５つの抗ＩｓｄＨ　ｍＡＢ（Ｄｙａｘ　ｌｉｂｒａｒｉｅｓから３つ、およびＣＡＴ　ｌｉｂｒａｒｉｅｓから２つ）を、抗体産生のスケールアップ、親和性試験、および後続のインビボ試験のために選択した。インビボ試験は、菌血症モデルにおける試験を含んだ（下記）。抗体２Ｆ４は、菌血症モデルにおいてＣＦＵを有意に低減させた。次いで、組合せ療法における使用のために５つの抗体を特徴決定および評価した。

【０１９９】

オプソニン貪食殺傷（ＯＰＫ）アッセイは、１０μｌのＳ．ａｕｒｅｕｓ（10^6個の細胞／ｍｌ）、１０μｌのモノクローナル抗体、および６０μｌのＤＭＥＭと０．１％のゼラチンを組み合わせることを含んだ。溶液を４℃において３０分間インキュベートした。３０分後、１０μｌのヒト前骨髄球性白血病（ＨＬ－６０）細胞を10^7個の細胞／ｍｌにおいて、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に対して吸収処理済みの１０μｌのヒト血清とともに添加した。時間T_0において、１０μｌの溶液をプレーティングし、次いで１５００ｒｐｍで振とうしながら３７℃において６０分間インキュベートした。時間T_{60}において、ＨＬ－６０細胞を１％のサポニンにより溶解させ、再プレーティングし、ＣＦＵ濃度を測定した。ＯＰＫの割合を以下のとおり算出されるとおり算出した：$100\times(1-(T_{60}/T_0))$、式中、$T_{60}$は、アッセイ終了時（すなわち、６０分間における）のＣＦＵ濃度を指し、T_0は、アッセイ開始時におけるＣＦＵ濃度を指す。

【０２００】

４つのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分離株に対して十分にオプソニン性である１１個のモノクローナル抗ＩｓｄＨ抗体を同定してさらなる調査の評価を得た。図１９は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＮｅｗｍａｎおよびＵＳＡ３００において試験した場合、抗体Ｂ１１、２Ｆ４、およびＡ７が対照抗体Ｒ３４７と比較して増加したＯＰＫの割合を有したことを説明する。

【０２０１】

抗体により標的化される抗原がインビボでＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により発現されたか否かを決定するため、抗体結合をマウスにおけるインビボ継代後に評価した。マウスに5×10^8ＣＦＵのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を腹腔内チャレンジ投与した。１から６時間後、マウスを放血させ、血液を氷冷クエン酸塩中にプールした。真核細胞を１％のＮＰ－４０により溶解させた。溶解細胞をリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）により３回洗浄し、超音波処理し、次いでＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌を緩衝液中で再懸濁させた（約０．５～10×10^6ＣＦＵを溶解および再懸濁後に回収した）。抗ＩｓｄＨ抗体を細胞溶解物に投与し、抗体結合を染色およびＦＡＣｓソーティングにより評価した。

【０２０２】

１１個の抗ＩｓｄＨ　ｍＡＢの５つ（１Ｃ１、２Ｆ４、Ａ７、ＩｓｄＨ００３、およびＩｓｄＨ００１６と命名）が、インビボ継代後にＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に結合した。図２は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＡＲＣ２０８１およびＵＳＡ

３００における対照抗体Ｒ３４７と比較した抗体Ｂ１１、２Ｆ４、Ａ７、および１Ｃ１の結合を説明する。図面は、抗体２Ｆ４、Ａ７、および１Ｃ１がエクスビボでＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に結合することを示す。

【０２０３】

この５つの抗ＩｓｄＨ　ｍＡＢの２つ（１Ｃ１および２Ｆ４）は、ＩｓｄＨへの結合についてハプトグロビン（Ｈｐ）とも競合した一方、他の３つは競合しなかった。図３は、抗体１Ｃ１がＩｓｄＨ上のサブユニットＮｅａｔ－１への結合についてＨｐと競合することを示す。１Ｃ１の濃度（μｇ／ｍｌ）の増加は、対照抗体Ｒ３４７の存在下のＨｐ結合と比較してＩｓｄＨへのＨｐ結合の低減と相関する。同様に、図３は、抗体２Ｆ４が、ＩｓｄＨ上のサブユニットＮｅａｔ－２への結合についてＨｐと競合することを示す。２Ｆ４の濃度（μｇ／ｍｌ）の増加は、対照抗体Ｒ３４７の存在下のＨｐ結合と比較してＩｓｄＨへのＨｐ結合の低減と相関する。

【０２０４】

抗体１Ｃ１、２Ｆ４、Ａ７、ＩｓｄＨ００３、およびＩｓｄＨ００１６が、インビボで投与した場合に有効であったか否かを評価するため、マウス菌血症モデルを用いた。マウスにモノクローナル抗体を４５、１５または５ｍｇ／ｋｇにおいて腹腔内注射し、次いで一晩回復させた。翌日、マウスに約10^8ＣＦＵのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（Ｎｅｗｍａｎ株）を腹腔内注射した。約４時間後、血液を回収し、ｌｏｇ［ＣＦＵ／ｍｌ］として計測されるＣＦＵ濃度について評価した。図４は、抗体１Ｃ１、Ａ７、ＩｓｄＨ００３、およびＩｓｄＨ００１６が、菌血症モデルにおいてＣＦＵ濃度を低減させなかったことを示す。しかしながら、図５は、抗体２Ｆ４がネズミ菌血症モデルにおいてＣＦＵ濃度を低減させることを示す。

【０２０５】

抗体２Ｆ４を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の種々の株へのエクスビボ結合についてさらに評価した。この抗体は、マウスにおけるインビボ継代および摘出後にＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の２５個の分離株の２３個に結合した。図６は、株ＡＲＣ２３７９（ＵＳＡ１００）、ＡＲＣ２０８１（ＵＳＡ２００）およびＢＡＡ－１５５６（ＵＳＡ３００）における２Ｆ４結合を説明する。以下の表は、マウスにおける２５個のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株のインビボ継代後の結合実験の結果を説明する。

【０２０６】

【表１】

S.アウレウス(S.aureus)株のインビボ継代後の抗体2F4の結合

	NRS 22 USA 600	NRS 123 USA 400	NRS 383 USA 200	NRS 384 USA 300	NRS 484 USA 1100	ARC 797 USA 500	ARC 1206 USA 700	ARC2558 USA 400
To	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	+/-	+/-	+/-
1時間	+	+	+	+	+	+/-	+	+
4時間	+	+	+	+	+	+/-	+	+

	UAMS-1 USA 200	NEWMAN	BAA1556 USA 300	NRS 261 MSSA	NRS 382 USA 100	ARC2379 USA 100	ARC 517 USA 800	NRS385 USA500
To	n/a	neg.	neg.	neg	+/-	+/-	neg.	+/-
1時間	neg	+	+	+	+	+	+	neg
4時間	neg	+	+	+	neg	+	+	+

	NRS655 USA300	1056 USA300	ARC2464 USA300	ARC 516 USA 800	NRS 234 MSSA	NRS 249 MRSA	ARC633 MSSA	ARC634 MRSA	ARC635 MRSA
To	+/-	+/-	neg	+	neg.	neg	neg.	+	neg
1時間	+	+/-	+	+	+/-	+	+	+	+
4時間	+	+	+	+	+	+	N/A	+	N/A

【０２０７】
抗体２Ｆ４を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）臨床分離株Ｎｅｗｍａｎ、ＡＲＣ６３４（ＵＳＡ１００）、ＡＲＣ２０８１（ＵＳＡ２００）、およびＢＡＡ－１５５６（ＵＳＡ３００）を含むＯＰＫアッセイにおいても評価した。図７は、２Ｆ４が主要なＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）臨床分離株についてオプソニン性であることを示す。
【０２０８】
続いて、２Ｆ４をＩｓｄＨおよびＮｅａｔ－２サブユニットに対する親和性についてｈｕ　ｌｇＧＦｃ捕捉アッセイにおいて評価した。３回の実験にわたり平均化された平均親和性については、ＩｓｄＨについてのK_Dが３．６６ｎＭ、Ｎｅａｔ－２についてのK_Dが２．５７ｎＭであった。図８。
【０２０９】
実施例５
抗ＩｓｄＨおよび抗ＡＴ抗体組合せ療法
α毒素およびＩｓｄＨは、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染後の発病の間に異なる役割を担う。α毒素は分泌毒素である一方、ＩｓｄＨは定着、免疫回避、および細菌適応に重要な表面タンパク質である。この２つは、感染の間にＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）により異なって発現され得る。モノクローナル抗体を異なる作用方法と組み合わせることは、追加または相乗効果を、潜在的を生じさせ得る一方、株が治療を回避するリスクを低減させる。
【０２１０】
抗α毒素抗体２Ａ３を、抗ＩｓｄＨ抗体２Ｆ４との組合せにおける使用について評価した。組合せで投与した場合、抗体２Ａ３および２Ｆ４は、臓器負荷モデルにおいて相乗効果を示した。図９は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株ＵＳＡ３００の腎臓分布が、いずれかの抗体単独または対照抗体Ｒ３４７と比較して両方の抗体の存在下で低減されたことを示す。
【０２１１】
これらの組合せ療法実験の結果は、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を防止または治療するための組合せアプローチが有効であり得ることを示唆する。
【０２１２】
実施例６
抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂは、ＣｌｆＡ結合を阻害する
抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂは、インビトロでの固定化フィブリノーゲンへのＣｌｆＡ結合を阻害する。ビルレンス因子としてのＣｌｆＡは、血漿中に存在するフィブリノーゲンへのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）結合を促進することが報告された。このことは、血液中での細菌凝集をもたらす。
【０２１３】
固定化フィブリノーゲンへのＣｌｆＡ結合を阻害する、Ｂ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成された３つの抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂの能力を評価した。抗体Ｒ３４７を陰性対照として使用した。このアッセイにおけるそれぞれの抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ活性を、５０％結合阻害を促進するために要求される濃度ＩＣ５０において算出した。図１０にそれぞれの抗体のＩＣ５０と一緒に示されるとおり、抗ＣｌｆＡ抗体は、固定化フィブリノーゲンへのＣｌｆＡ結合を阻害する。
【０２１４】
実施例７
抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ１１Ｈ１０は、３つの異なる臨床分離株を有するヒト血漿中でのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）凝集を阻害する。
ヒト血漿中でのＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）凝集を評価するため、細菌をそれぞれの抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂとインキュベートし、細菌凝集塊形成を３７℃における３分間のインキュベーション後に可視試験した。より正確な比較のため、このアッセイにおけるｍＡｂ活性を、凝集を阻害するために要求される最小濃度において比較した。１１Ｈ１０

は、２７Ｈ４または２３Ｄ６よりも有効であった（図１１）。さらに、凝集実験を、３つの異なる臨床分離株を用いて実施し、１１Ｈ１０は、１または２つの株をカバーする他の２つの抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂと比較してこれら３つの分離株に対する阻害を示した。

【０２１５】

実施例８

１１Ｈ１０についてのエピトープ結合

上記の２３Ｄ６および２７Ｈ４と比較した１１Ｈ１０の異なる特徴を考慮し、その結合特徴をさらに調査した。エピトープ競合結合をＯｃｔｅｔにより実行して１１Ｈ１０が２３Ｄ６および２７Ｈ４と異なるエピトープに結合するか否かを評価した。図１２に見られるとおり、２３Ｄ６および２７Ｈ４はＣｌｆＡへの結合について競合し、これらが結合についてＣｌｆＡ上の共通の領域を共有し得ることが示唆された。しかしながら、１１Ｈ１０および２３Ｄ６間または１１Ｈ１０および２７Ｈ４間の競合は存在せず、ＣｌｆＡ上の１１Ｈ１０エピトープが２３Ｄ６および２７Ｈ４と異なることが実証された。

【０２１６】

実施例９

抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０による受動免疫化は、致死ＩＶチャレンジ投与モデルにおいて効力を実証する

心臓中の細菌負荷

ブドウ球菌凝集がインビボで生じるか否かを試験するため、マウスに最初に尾静脈中でＵＳＡ３００分離株をチャレンジ投与し、感染１４時間後に心臓中の細菌数を計数した。図１３に示されるとおり、抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０の４５ｍｇ／ｋｇ腹腔内（ＩＰ）防止投与は、心臓中の細菌ｃｆｕの有意な減少をもたらした（ｐ＝０．０３１）。これは用量依存性であった。それというのも、１１Ｈ１０は１５ｍｇ／ｋｇにおいて、陰性対照Ｒ３４７と比較して心臓中の細菌負荷をわずかに低減させたにすぎなかったためである。

【０２１７】

生存率

ＩＶチャレンジ投与についてのＵＳＡ３００チャレンジ投与用量は、２週間後に２０％の生存率を誘導するように決定した。動物生存率を増加させる抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０の性能をこのモデルにおいて調査した。図１４は、１１Ｈ１０注射が注射２週間後にわたり生存率の有意な増加をもたらしたことを示す（４５ｍｇ／ｋｇにおいてｐ＝０．０１１４、１５ｍｇ／ｋｇにおいてｐ＝０．０２３９）。

【０２１８】

実施例１０

致死ＩＶチャレンジ投与モデルにおける抗ＣｌｆＡ　ｍＡＢ　１１Ｈ１０および抗ＡＴ　Ａｂ　ＬＣ１０組合せの効力

６週齢雌ＢＡＬＢ／ｃマウスを、示される濃度（５００ｕｌのＰＢＳ中で希釈）におけるｍＡｂにより腹腔内（ＩＰ）受動免疫化し、２４時間後にＬＤ２０用量の細菌を尾静脈中で（２００ｕｌのＰＢＳ中）静脈内（ＩＶ）チャレンジ投与した。生存率を感染１４日後までモニタリングした。

【０２１９】

データを、ログランク（マンテル・コックス）検定により分析し、ｐ値は≦０．０５である場合に統計的に有意とみなした。ブドウ球菌凝集がインビボで生じたか否かを試験するため、マウスに最初に尾静脈中でＣＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ３００、ＨＡ－ＭＲＳＡ－１００またはＨＡ－ＭＳＳＡ　ＵＳＡ２００分離株をチャレンジ投与し、感染１４時間後に心臓および腎臓中の細菌数を計数した。

【０２２０】

致死ＩＶチャレンジ投与モデルにおける抗ＣｌｆＡ　ｍＡＢ　１１Ｈ１０および抗ＡＴ　Ａｂ　ＬＣ１０組合せの効力を試験した。図１５に示されるとおり、抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０、抗ＡＴ　ＬＣ１０　ｍＡｂ、ならびに抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂおよび抗ＡＴ

ＬＣ１０　ｍＡｂの両方の組合せの防止投与は、心臓（図１５ｂ）および腎臓（１５ｃ）中の細菌ｃｆｕの有意な減少をもたらした。

【０２２１】

図１５は、ＵＳＡ３００チャレンジ投与用量を使用するＩＶチャレンジ投与モデルにおいて調査されたとおり、動物生存率を増加させる、抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０、抗ＡＴ　ｍＡｂ　ＬＣ１０ならびに抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０および抗Ａｔ　ｍＡｂ　ＬＣ１０の組合せの性能も実証する。図１５ａは、両方の組合せが対照と比較し、抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂおよび抗ＡＴ　ｍＡｂ単独のいずれかと比較して感染２週間後にわたる生存率に対して応答の有意な増加をもたらしたことを示す。

【０２２２】

図１６および１７は、ＨＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ１００チャレンジ投与用量（図１６）およびＨＡ－ＭＳＳＡ　ＵＳＡ２００チャレンジ投与用量（図１７）を使用するＩＶチャレンジ投与モデルにおいて調査されたとおり、動物生存率を増加させる、抗ＣｌｆＡ　ｍＡｂ　１１Ｈ１０および抗Ａｔ　ｍＡｂ　ＬＣ１０組合せの性能をさらに実証する。

【０２２３】

実施例１１

致死ＩＶチャレンジ投与モデルにおける抗ＩｓｄＨ　ｍＡｂ　２Ｆ４および抗ＡＴ　Ａｂ　ＬＣ１０組合せの効力

実験を実施例１０に上記のとおり実施した。

【０２２４】

致死ＩＶチャレンジ投与モデルにおける抗ＩｓｄＨ　ｍＡｂ　２Ｆ４および抗ＡＴ　Ａｂ　ＬＣ１０組合せの効力を試験した。図１８に示されるとおり、ＨＡ－ＭＲＳＡ　ＵＳＡ１００チャレンジ投与用量を使用するＩＶチャレンジ投与モデルにおいて調査されたとおり、抗ＩｓｄＨ　ｍＡｂ　２Ｆ４および抗Ａｔ　ｍＡｂ　ＬＣ１０の組合せは、動物生存率を増加させた。図１８は、組合せがＲ３４７対照と比較して感染６日後にわたる生存率に対して応答の有意な増加をもたらしたことを示す。

【０２２５】

配列の表

【０２２６】

【表２】

表1:mAb 2A3.1、10A7.5、12B8.19および25E9.1についてのVL CDR配列

配列番号	説明	配列
配列番号1	VL CDR1	RASQSISSWLA
配列番号2	VL CDR2	KASSLES
配列番号3	VL CDR3	QQYNSYWT

【０２２７】

【表３】

表2: mAB 28F6.1についてVL CDR配列

配列番号	説明	配列
配列番号4	mAb 28F6.1 VL CDR1	RASQGIRNDLG
配列番号5	mAb 28F6.1 VL CDR2	DASSLQS
配列番号6	mAb 28F6.1 VL CDR3	LQDYNYPWT

【０２２８】
【表４】

表3: mAb 2A3.1についてのVH CDR配列

配列番号	説明	配列
配列番号7	VH CDR1	SYDMH
配列番号8	VH CDR2	GIGTAGDTYYPGSVKG
配列番号9	VH CDR3	DNYSSTGGYYGMDV

【０２２９】
【表５】

表4: mAb 10A7.5および12B8.19についてのVH CDR配列

配列番号	説明	配列
配列番号10	VH CDR1	RYDMH
配列番号11	VH CDR2	VIGTDGDTYYPGSVKG
配列番号12	VH CDR3	DRYSSSNHYNGMDV

【０２３０】
【表６】

表5:mAb 28F6.1についてのVH CDR配列

配列番号	説明	配列
配列番号13	mAb 28F6.1 VH CDR1	SYAMT
配列番号14	mAb 28F6.1 VH CDR2	VISGSGGSTYYADSVKG
配列番号15	mAb 28F6.1 VH CDR3	DGRQVEDYYYYGMDV

【０２３１】
【表７】

表6:mAb 25E9.1についてのVH CDR配列

配列番号	説明	配列Sequence
配列番号7	mAb 25E9.1 VH CDR1	SYDMH
配列番号17	mAb 25E9.1 VH CDR2	VIDTAGDTYYPGSVKG
配列番号18	mAb 25E9.1 VH CDR3	DRYSGNFHYNGMDV

【０２３２】

【表８】

表7:抗α毒素mAbについてのVLおよびVHアミノ酸配列

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb 2A3.1 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYNSYWT**FGQGTKVEIK (配列番号19)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYNSYW T (配列番号3)
mAb 2A3.1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQLNS LRAGDTAVYFCAR**DNYSSTGG YYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号20)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DNYSSTG GYYGMDV (配列番号9)
mAb 10A7.5 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYNSYWT**FGQGTKVEIK (配列番号21)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYNSYW T (配列番号3)
mAb 10A7.5 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTF**SRYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**VIGTDGDTYYPGS VKG**RFIISRENAKNSLYLEMNS LRAGDTAVYYCAR**DRYSSSNH YNGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号22)	RYDMH (配列番号10)	VIGTDGDT YYPGSVKG (配列番号11)	DRYSSSNH YNGMDV (配列番号12)
mAb 12B8.19 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKVLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYNSYWT**FGQGTKVEIK (配列番号23)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYNSYW T (配列番号3)

【０２３３】

【表９】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb 12B8.19 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**RYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**VIGTDGDTYYPGS VKG**RFIISRENAKNSLYLEMNS LRAGDTAVYYCAR**DRYSSSNH YNGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号24)	RYDMH (配列番号10)	VIGTDGDT YYPGSVKG (配列番号11)	DRYSSSNH YNGMDV (配列番号12)
mAb 28F6.1 VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT C**RASQGIRNDLG**WYQQKPGK APKLLIY**DASSLQS**GVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**LQDYNYPWT**FGQGTKVEIK (配列番号25)	RASQGIRN DLG (配列番号4)	DASSLQS (配列番号5)	LQDYNYP WT (配列番号6)
mAb 28F6.1 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYAMT**WVRQAP GKGLEWVS**VISGSGGSTYYAD SVKG**RFTVSRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAK**DGRQVE DYYYYYGMDV**WGQGTTVTVS S (配列番号26)	SYAMT (配列番号13)	VISGSGGS TYYADSVK G (配列番号14)	DGRQVED YYYYYGM DV (配列番号15)
mAb 25E9.1 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYNSYWT**FGQGTKVEIK (配列番号27)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYNSYW T (配列番号3)
mAb 25E9.1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CTASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWV**SVIDTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCVR**DRYSGNF HYNGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号28)	SYDMH (配列番号7)	SVIDTAGD TYYPGSVK G (配列番号17)	DRYSGNF HYNGMDV (配列番号18)

【０２３４】

【表１０】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb QD20 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSPTG HYMGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号41)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DRYSPTGH YMGMDV (配列番号16)
mAb QD20 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYDTYWT**FGQGTKVEIK (配列番号42)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYDTYW T(配列番号64)
mAb QD33 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSRTG HYMGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号43)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DRYSRTG HYMGMDV (配列番号65)
mAb QD33 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYDTYWT**FGQGTKVEIK (配列番号44)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYDTYW T(配列番号64)
mAb QD37 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSRTG HYMGMSL**WGQGTTVTVSS (配列番号45)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DRYSRTG HYMGMSL (配列番号66)

【０２３５】

【表１１】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb QD37 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYDTYWT**FGQGTKVEIK (配列番号46)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYDTYW T(配列番号64)
mAb QD3 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DNYSRTG HYMGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号47)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DNYSRTG HYMGMDV (配列番号67)
mAb QD3 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**KQYADYWT**FGQGTKVEIK (配列番号48)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	KQYADYW T(配列番号68)
mAb QD4 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DNYSRTG HYMGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号49)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DNYSRTG HYMGMDV (配列番号67)
mAb QD4 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYDTYWT**FGQGTKVEIK (配列番号50)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYDTYW T(配列番号64)

【０２３６】

【表１２】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb QD23 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSPTG HYMGMSL**WGQGTTVTVSS (配列番号51)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DRYSPTGH YMGMSL (配列番号78)
mAb QD23 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYDTYWT**FGQGTKVEIK (配列番号52)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYDTYW T(配列番号64)
mAb QD32 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSRTG HYMGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号53)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DRYSRTG HYMGMDV (配列番号65)
mAb QD32 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**KQYADYWT**FGQGTKVEIK (配列番号54)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	KQYADYW T(配列番号68)
mAb 2A3GL VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DNYSSTG GYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号55)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DNYSSTG GYYGMDV (配列番号9)

【０２３７】

【表１３】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb 2A3GL VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYNSYWT**FGQGTKVEIK (配列番号56)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	QQYNSYW T (配列番号3)
mAb LC10 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SHDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPDS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSPTG HYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号57)	SHDMH (配列番号69)	GIGTAGDT YYPDSVKG (配列番号70)	DRYSPTGH YYGMDV (配列番号71)
mAb LC10 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**KQYADYWT**FGQGTKVEIK (配列番号58)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	KQYADYW T (配列番号68)
mAb TVES VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYDMHW**VRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPGS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DNYSPTG GYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号59)	SYDMH (配列番号7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (配列番号8)	DNYSPTG GYYGMDV (配列番号72)
mAb TVES VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLKS**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYESYWT**FGQGTKVEIK (配列番号60)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLKS (配列番号73)	QQYESYW T(配列番号74)

【０２３８】

【表１４】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb 3H7KAD VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SHDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTRGDTYYPDS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSPTG HYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号61)	SHDMH (配列番号69)	GIGTRGDT YYPDSVKG (配列番号75)	DRYSPTGH YYGMDV (配列番号71)
mAb 3H7KAD VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**KQYADYWT**FGQGTKVEIK (配列番号58)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	KQYADYW T(配列番号68)
mAb LC9 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SHDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTRGDTYYPDS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DKYSPTG HYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号62)	SHDMH (配列番号69)	GIGTRGDT YYPDSVKG (配列番号75)	DKYSPTGH YYGMDV (配列番号76)
mAb LC9 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLES**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**KQYADYWT**FGQGTKVEIK (配列番号58)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLES (配列番号2)	KQYADYW T(配列番号68)
mAb LC4 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SHDMH**WVRQAT GKGLEWVSG**IGTRGDTYYPDS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DKYSPTG HYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号62)	SHDMH (配列番号69)	GIGTRGDT YYPDSVKG (配列番号75)	DKYSPTGH YYGMDV (配列番号76)

【０２３９】

【表１５】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb LC4 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLVK**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYESYWT**FGQGTKVEIK (配列番号63)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLVK (配列番号77)	QQYESYW T(配列番号74)
mAb LC5 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SHDMH**WVRQAT GKGLEWVS**GIGTAGDTYYPDS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCAR**DRYSPTG HYYGMDV**WGQGTTVTVSS (配列番号79)	SHDMH (配列番号69)	GIGTAGDT YYPDSVKG (配列番号70)	DRYSPTGH YYGMDV (配列番号71)
mAb LC5 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT C**RASQSISSWLA**WYQQKPGK APKLLIY**KASSLVK**GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC**QQYESYWT**FGQGTKVEIK (配列番号63)	RASQSISS WLA (配列番号1)	KASSLVK (配列番号77)	QQYESYW T(配列番号74)

【０２４０】

【表１６】

表8:抗α毒素mAbについてのVLおよびVHヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号29	mAb 2A3.1 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA

【０２４１】

【表１７】

配列番号	説明	配列
配列番号30	mAb 2A3.1 VH ヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTCTCAGGTATTGGCACTGCTGGTG ACACATATTATCCAGGCTCCGTGAAGGG CCGATTCACCATCTCCAGAGAAAATGCC AAGAACTCCTTGTATCTTCAATTGAACAG CCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTA CTTCTGTGCAAGAGACAATTATAGCAGCA CCGGGGGGTACTACGGTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA
配列番号31	mAb 10A7.5 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
配列番号32	mAb 10A7.5 VH ヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGGTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTCTCAGTTATTGGTACTGATGGTGA CACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGC CGATTCATCATCTCCAGAGAAAATGCCAA GAACTCCTTGTATCTTGAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCAAGAGATCGGTATAGCAGCTCG AACCACTACAACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A

【０２４２】

【表１８】

配列番号	説明	配列
配列番号33	mAb 12B8.19 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
配列番号34	mAb 12B8.19 VH ヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGGTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTCTCAGTTATTGGTACTGATGGTGA CACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGC CGATTCATCATCTCCAGAGAAAATGCCAA GAACTCCTTGTATCTTGAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCAAGAGATCGGTATAGCAGCTCG AACCACTACAACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A
配列番号35	mAb 28F6.1 VL ヌクレオチド配列	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGC ATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGATGCATCCAGTTTACAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGA TCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCTACAAGATTACAATTACCCG TGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA

【０２４３】

【表１９】

配列番号	説明	配列
配列番号36	mAb 28F6.1 VH ヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTTAGCAGCTATGCCATGACCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA ATGGGTCTCAGTTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCGTCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGATGGGAGGCA GGTCGAGGATTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCCTCA
配列番号37	mAb 25E9.1 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
配列番号38	mAb 25E9.1 VH ヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCAC CTTCAGTAGTTACGACATGCACTGGGTC CGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAGT GGGTCTCAGTTATTGATACTGCTGGTGA CACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGC CGATTCACCATCTCCAGAGAAAATGCCAA GAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGTAAGAGATAGGTATAGTGGGAAC TTCCACTACAACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A

【０２４４】

【表２０】

表9:α毒素VLおよびVH CDRのまとめの表

説明	配列番号
VL CDR 1	1, 4
VL CDR 2	2, 5, 73, 77
VL CDR 3	3, 6, 64, 68, 74
VH CDR 1	7, 10, 13, 69
VH CDR 2	8, 11, 14, 17, 70, 75
VH CDR 3	9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76, 78

【０２４５】
【表２１】

表10:Fcバリアント領域を有する抗α毒素mAbについてのVLおよびVHアミノ酸配列

配列番号	説明	配列
配列番号130	LC 10-VH- IgG1-YTE :	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSHDMHWVRQATGKGLEWVSGIG TAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLY LQMNSLRAGDTAVYYCARDRYSPTGH YYGMDVWGQGTTVTVSS- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
配列番号131	LC10 VL-κ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ SISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDD FATYYCKQYADYWTFGQGTKVEIK- RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

【０２４６】

【表２２】

表11:α毒素アミノ酸配列

スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)α毒素	adsdiniktgttdigsnttvktgdlvtydkengmhkkvfysfiddknhnkkllvirtkgtiagqyrvyseega nksglawpsafkvqlqlpdnevaqisdyyprnsidtkeymstltygfngnvtgddtgkiggliganvsigh tlkyvqpdfktilesptdkkvgwkvifnnmvnqnwgpydrdswnpvygnqlfmktrngsmkaadnfld pnkassllssgfspdfatvitmdrkaskqqtnidviyervrddyqlhwtstnwkgtntkdkwtdrsserykid wekeemtn (配列番号39)
S.アウレウス(S.aureus)α毒素H35L突然変異体	adsdiniktgttdigsnttvktgdlvtydkengmlkkvfysfiddknhnkkllvirtkgtiagqyrvyseegan ksglawpsafkvqlqlpdnevaqisdyyprnsidtkeymstltygfngnvtgddtgkiggliganvsightl kyvqpdfktilesptdkkvgwkvifnnmvnqnwgpydrdswnpvygnqlfmktrngsmkaadnfldp nkassllssgfspdfatvitmdrkaskqqtnidviyervrddyqlhwtstnwkgtntkdkwtdrsserykid wekeemtn (配列番号40)

【０２４７】

【表２３】

表12-S.アウレウス(S.aureus)表面抗原IsdHに特異的に結合する抗体についての代表的なアミノ酸配列

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb 2F4 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**PYMMQ**WVRQAP GKGLEWVS**SIWPSGGKTYYA DSVKG**RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAR**VRR GGATDY**WGQGTLVTVSS (配列番号80)	**PYMMQ** (配列番号90)	**SIWPSGGK TYYADSVK G** (配列番号91)	**VRRGGAT DY**(配列番号92)
mAb 2F4 VL	DIQMTQSPATLSVSPGERATL SC**RASQSVSSNLG**WYQQKPG QAPRLLIY**GASTRAT**GIPTRFS GSGSGTEFTLTISSLQS EDFATYYC**QQYQNWPLLT**FG GGTKVEIK (配列番号81)	**RASQSVSS** (配列番号93)	**GASTRAT** (配列番号94)	**QQYQNWP LLT** (配列番号95)

【０２４８】

【表２４】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb A7 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**NYYMW**WVRQAP GKGLEWVS**VIGPSGGPTQYA DSVKG**RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAR**WG GRYSVFET**WGQGTMVTVSS (配列番号82)	**NYYMW** (配列番号96)	**VIGPSGGP TQYADSVK G** (配列番号97)	**WGGRYSV FET** (配列番号98)
mAb A7 VL	DIQMTQSPATLSVSPGGRATL SC**RASQSVRKNVA**WYQQKPG QPPRLLIY**GASTRAT**GVPARF SGSGSGTEFTLTISRMQP EDFVVYHC**QQYSSWPAF**GQG TMVEIN (配列番号83)	**RASQSVR KNVA** (配列番号99)	**GASTRAT** (配列番号100)	**QQYSSWP AF** (配列番号101)
mAb 1C1 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**RYFMG**WVRQAP GKGLEWVS**SIYSSGGYTSYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAR**RW RDGTFDY**WGQGTLVTVSS (配列番号84)	**RYFMG** (配列番号102)	**SIYSSGGY TSYADSVK G** (配列番号103)	**RWRDGTF DY** (配列番号104)
mAb 1C1 VL	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTIS C**RASQSVREYLN**WYQQKPGK APKLLIF**AASSLQS**GVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQSYSTRFT**FGPG TKVDIK (配列番号85)	**RASQSVR EYLN** (配列番号105)	**AASSLQS** (配列番号106)	**QQSYSTRF T** (配列番号107)
IsdH0003 VH	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFS**SYPIS**WVRQAP GQGLEWMG**KIIPIFGTTNYAQ KFQG**RVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAIYYCAS**PNRP YNIGWHYYFDY**WGKGTLVTVS S (配列番号86)	**SYPIS** (配列番号108)	**KIIPIFGTTN YAQKFQG** (配列番号109)	**PNRPYNIG WHYYFDY** (配列番号110)
IsdH0003 VL	QSVLTQPASVSGSPGQSITISC **TGTSSDVGGYNYVS**WYQQHP GKAPKLMIY**EGSKRPS**GVSNR FSGSRSGNTASLTISGL QAEDEADYYC**SSYTTRSTRV**F GGGTKLTVL (配列番号87)	**TGTSSDVG GYNYVS** (配列番号111)	**EGSKRPS** (配列番号112)	**SSYTTRST RV** (配列番号113)

【０２４９】

【表２５】

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
IsdH0016 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS**SYAMS**WVRQAP GKGLEWVS**AISGSGGSTYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAR**DQ DEGRANNWWIPPGGR**WGQG TMVTVSS (配列番号88)	**SYAMS** (配列番号114)	**AISGSGGS TYYAD**SVK G (配列番号115)	**DQDEGRA NNWWIPP GGR** (配列番号116)
IsdH0016 VL	SSELTQDPTLSVALGQTVRITC **QGDSLRRSFAS**WYQKKPGQA PVLLIY**GQNKRPA**GIPDRFSGS RSGNSASLTITGAQ AEDEADYYC**NSRDARLNPYIL** FGGGTKLTVL (配列番号89)	**QGDSLRR SFAS** (配列番号117)	**GQNKRPA** (配列番号118)	**NSRDARL NPYIL** (配列番号119)

【０２５０】

【表２６】

表13: S.アウレウス(*S.aureus*)表面抗原IsdHおよびClfAに対して指向されるmAbについての VHおよびVLアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号120	mAb 2F4 VH ヌクレオチド配列	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGG CGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTT TACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGA TTCACTTTCTCTCCTTACATGATGCAG TGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGG TTTGGAGTGGGTTTCTTCTATCTGGC CTTCTGGTGGCAAGACTTATTATGCT GACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTAT CTCTAGAGACAACTCTAAGAATACTCT CTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGG CTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTGCGGAGGGGGGGAGCT ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCAAGC

【０２５１】

【表２７】

配列番号	説明	配列
配列番号121	mAb 2F4 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGC CACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGGCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCAT CCACCAGGGCCACTGGTATCCCAAC CAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGG CCCTTGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA
配列番号122	mAb A7 VH ヌクレオチド配列	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGG CGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTT TACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGA TTCACTTTCTCTAATTACTATATGTGG TGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGG TTTGGAGTGGGTTTCTGTTATCGGTC CTTCTGGTGGCCCTACTCAGTATGCT GACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTAT CTCTAGAGACAACTCTAAGAATACTCT CTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGG CTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGATGGGGTGGGAGGTACTCTG TATTTGAAACCTGGGGCCAAGGGACA ATGGTCACCGTCTCAAGC
配列番号123	mAb A7 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGC CACTCTGTCTGTGTCTCCAGGGGGAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGAAAAAACGTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGCCT CCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTGTCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGG ATGCAGCCTGAAGATTTTGTAGTTTAT CACTGTCAGCAGTATAGTAGCTGGCC GGCGTTCGGCCAGGGGACCATGGTG GAAATCAAC

【０２５２】

【表２８】

配列番号	説明	配列
配列番号124	mAb 1C1 VH ヌクレオチド配列	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGG CGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTT TACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGA TTCACTTTCTCTCGTTACTTTATGGGT TGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGG TTTGGAGTGGGTTTCTTCTATCTATTC TTCTGGTGGCTATACTTCTTATGCTGA CTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCT CTAGAGACAACTCTAAGAATACTCTCT ACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGC GAGACGGTGGCGAGATGGCACCTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACCGTCTCAAGC
配列番号125	mAb 1C1 VL ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATC CTCCCTGTCTGCATCTATTGGAGACA GAGTCACCATCTCTTGCCGGGCAAGT CAGAGCGTTAGAGAGTATCTAAATTG GTATCAACAAAAACCAGGGAAAGCCC CTAAACTCCTGATCTTTGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGA TTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACT GTCAACAGAGTTACAGTACCCGATTC ACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA CATCAAA

【０２５３】

【表２９】

配列番号	説明	配列
配列番号126	mAb IsdH0003 VH ヌクレオチド配列	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC GGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GAGG CACCTTCAGCAGCTATCCTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGAAAGATCATCC CTA TCTTTGGTACAACAAACTACGCGCAG AAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATCCACGAGCACTGCC TAC ATGGAACTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCCATATATTACTGTGCGA GCCCCAATCGACCCTATAACATTGGC TG GCACTACTACTTTGACTACTGGGGCA AAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
配列番号127	mAb IsdH0003 VL ヌクレオチド配列	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTC CGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGC AGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGT CTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCA AAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAG GGCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTT CTAATCGCTTCTCTGGCTCCAGGTCT GGCAACACGGCCTCCCTGACAATCTC TGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCT GATTATTACTGCAGCTCATATACAACC AGGAGCACTCGAGTCTTCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCCTA

【０２５４】

【表３０】

配列番号	説明	配列
配列番号128	mAb IsdH0016 VH ヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATG AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACT ACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAGATCAGGACGAA GGTAGAGCGAACAACTGGTGGATCC CCCCCGGGGGTCGCTGGGGCCAGG GGACAATGGTCACCGTCTCGAGT
配列番号129	mAb IsdH0016 VL ヌクレオチド配列	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTAC TCTGTCTGTGGCCCTGGGACAGACA GTCAGAATCACATGCCAAGGAGACAG CCTCCGAAGATCTTTTGCAAGTTGGT ACCAGAAGAAGCCAGGACAGGCCCC TGTACTTCTCATCTATGGTCAAAATAA GCGGCCCGCAGGGATCCCAGACCGA TTCTCTGGCTCCAGGTCAGGAAACTC AGCTTCGTTGACCATCACAGGGGCTC AGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTAC TGTAATTCCCGCGACGCCAGACTTAA CCCTTATATACTCTTCGGCGGTGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA

【０２５５】

【表３１】

表14-S.アウレウス(*S.aureus*)表面抗原ClfAに特異的に結合する抗体についての代表的なアミノ酸配列

説明	VHまたはVL配列(太字はCDR)	CDR1	CDR2	CDR3
mAb 23D6 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASVFTFS**SYGMH**WVRQA PGKGLEWVA**LIWFDGSNEYYA DSVKG**RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARD**R GGGYYYYGMDV**WGQGTTVTV SS (配列番号132)	**SYGMH** (配列番号133)	**LIWFDGSN EYYADSVK G** (配列番号134)	**RGGGYYY YGMDV** (配列番号135)
mAb 23D6 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT C**RASQGIRNDLG**WYQQKPGK APKRLIY**AASSLQS**GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYC**LQHNSYPYT**FGQG TKLEIK (配列番号136)	**RASQGIRN DLG** (配列番号137)	**AASSLQS** (配列番号138)	**LQHNSYPY T** (配列番号139)
mAb 27H4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKTSGYTFT**SYGIS**WVRQAPG QGHEWMG**WISSYNGNTNYAQ KLQG**RVTMTSDTSTSTAYMEL RSLRSDDTAVYYCARI**AARGY YYGMD**VWGQGTTVTVSS (配列番号140)	**SYGIS** (配列番号141)	**WISSYNGN TNYAQKL QG** (配列番号142)	**AARGYYY GMD** (配列番号143)
mAb 27H4 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS C**RASQSISGSYLA**WYQQKPG QAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYC**QQYGSSPWT**FG QGTKVEIK (配列番号144)	**RASQSISG SYLA** (配列番号145)	**GASSRAT** (配列番号146)	**QQYSSWP AF** (配列番号147)

【０２５６】

上記の実施例および表は、本開示を説明するものであり、本開示を決して限定するものではない。開示の装置および方法の他の実施形態は、本明細書の考慮ならびに本明細書に開示の装置および方法の実施から当業者に明らかである。

【０２５７】

以下に本発明の実施形態を記載する：

１．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、

重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＨ）を含み、そのそれぞれが３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）を含み、

ａ．ＶＨ　ＣＤＲ１が、配列番号９０、９６、１０２、１０８、もしくは１１４のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；

ｂ．ＶＨ　ＣＤＲ２が、配列番号９１、９７、１０３、１０９、もしくは１１５のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；

ｃ．ＶＨ　ＣＤＲ３が、配列番号９２、９８、１０４、１１０、もしくは１１６のアミノ

酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
および／または
ｄ．ＶＬ　ＣＤＲ１が、配列番号９３、９９、１０５、１１１、もしくは１１７のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｅ．ＶＬ　ＣＤＲ２が、配列番号９４、１００、１０６、１１２、もしくは１１８のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｆ．ＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９５、１０１、１０７、１１３、もしくは１１９のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含む単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２５８】

２．ａ．配列番号９０、９６、１０２、１０８もしくは１１４のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ１；
ｂ．配列番号９１、９７、１０３、１０９もしくは１１５のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ２；
ｃ．配列番号９２、９８、１０４、１１０もしくは１１６のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ３；
ｄ．配列番号９３、９９、１０５、１１１もしくは１１７のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ１；
ｅ．配列番号９４、１００、１０６、１１２もしくは１１８のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および
ｆ．配列番号９５、１０１、１０７、１１３もしくは１１９のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ３
を含む、実施形態１に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２５９】

３．前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号９０、９１、９２、９３、９４および９５；配列番号９６、９７、９８、９９、１００および１０１；配列番号１０２、１０３、１０４、１０５、１０６および１０７；配列番号１０８、１０９、１１０、１１１、１１２および１１３；ならびに配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８および１１９からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、実施形態１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２６０】

４．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２６１】

５．前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、もしくは８８のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、実施形態４に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２６２】
６．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２６３】
７．前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、もしくは８９のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、実施形態６に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２６４】
８．前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であり、前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、実施形態１～７のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２６５】
９．前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８のアミノ酸配列に対応し、前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９にアミノ酸配列に対応する、実施形態８に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２６６】
１０．前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号８０および８１；配列番号８２および８３；配列番号８４および８５；配列番号８６および８７；ならびに配列番号８８および８９からなる群から選択される、実施形態１～８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２６７】
１１．前記ＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２およびＶＬ ＣＤＲ３が、配列番号９０、９１、９２、９３、９４および９５からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、実施形態１～３のいずれか一項に記載の断片の単離抗体。
【０２６８】
１２．前記ＶＨアミノ酸配列が、４つのＶＨフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、実施形態１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２６９】
１３．前記ＶＬアミノ酸配列が、４つのＶＬフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、実施形態１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２７０】
１４．前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号８０、８２、８４、８６、または８８中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有し、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号８１、８３、８５、８７、または８９中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、実施形態１または２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２７１】
１５．前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号８０および８１に対応する、実施形態１～１４のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２７２】
１６．ａ．約７０ｎＭ以下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原についての解離定数（ＫＤ）；
ｂ．オプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力；または
ｃ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を、菌血症モデルにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力
の少なくとも１つを有する、実施形態１～１５のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２７３】
１７．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＩｓｄＨ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、
ａ．約７０ｎＭ以下のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面抗原についての解離定数（ＫＤ）；
ｂ．オプソニン貪食を回避するＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の能力を、オプソニン貪食殺傷アッセイにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力；
ｃ．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）コロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を、菌血症モデルにより計測して少なくとも５０％だけ低減させる能力；
ｄ．免疫細胞浸潤、細菌負荷、および炎症促進サイトカイン放出を、動物臓器負荷モデルにおいて計測して低減させる能力
の少なくとも１つを有する単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２７４】
１８．実施形態１～１６のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列を有する、実施形態１７に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２７５】
１９．実施形態１～１８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物。
【０２７６】
２０．実施形態１～１５のいずれか一項に記載のアミノ酸配列をコードする単離核酸。
【０２７７】
２１．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＣｌｆＡ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、
重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＨ）を含み、そのそれぞれが３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）を含み、
ａ．ＶＨ　ＣＤＲ１が、配列番号１３３もしくは１４１のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｂ．ＶＨ　ＣＤＲ２が、配列番号１３４もしくは１４２のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｃ．ＶＨ　ＣＤＲ３が、配列番号１３５もしくは１４３のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
および／または
ｄ．ＶＬ　ＣＤＲ１が、配列番号１３７もしくは１４５のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；
ｅ．ＶＬ　ＣＤＲ２が、配列番号１３８もしくは１４６のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含み；

ｆ．ＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１３９もしくは１４７のアミノ酸配列と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含む単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２７８】

２２．ａ．配列番号１３３もしくは１４１のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ１；
ｂ．配列番号１３４もしくは１４２のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ２；
ｃ．配列番号１３５もしくは１４３のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＨ　ＣＤＲ３；
ｄ．配列番号１３７もしくは１４５のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ１；
ｅ．配列番号１３８もしくは１４６のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ２；
および
ｆ．配列番号１３９もしくは１４７のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むＶＬ　ＣＤＲ３
を含む、実施形態２１に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２７９】

２３．前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１３３、１３４、１３５、１３７、１３８および１３９；ならびに配列番号１３７、１３８、１３９、１４５、１４６および１４７からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、実施形態２１または２２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２８０】

２４．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＣｌｆＡ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２８１】

２５．前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、実施形態２４に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２８２】

２６．スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））ＣｌｆＡ表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２８３】

２７．前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６もしくは１４４のアミノ酸配列と同一であるか、またはそれらに対する１から１０個のアミノ酸残基突然変異を含む、実施形態２６に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２８４】

２８．前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であり、前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一である、実施形態２１～２７のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【０２８５】
２９．前記ＶＨアミノ酸配列が、配列番号１３２もしくは１４０のアミノ酸配列に対応し；前記ＶＬアミノ酸配列が、配列番号１３６または１４４のアミノ酸配列に対応する、実施形態２８に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２８６】
３０．前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号１３２および１３６；ならびに配列番号１４０および１４４からなる群から選択される、実施形態２１～２８のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２８７】
３１．前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６および１４７からなる群から選択されるアミノ酸配列の組に対応する、実施形態２１～２３のいずれか一項に記載の断片の単離抗体。
【０２８８】
３２．前記ＶＨアミノ酸配列が、４つのＶＨフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号１３２もしくは１４０中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、実施形態２１または２２に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２８９】
３３．前記ＶＬアミノ酸配列が、４つのＶＬフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４）を含み、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号１３６または１４４中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、実施形態２１または２２の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２９０】
３４．前記４つのＶＨフレームワーク領域が、配列番号１３２または１４４中の４つのＶＨフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有し、前記４つのＶＬフレームワーク領域が、配列番号１３６または１４４中の４つのＶＬフレームワーク領域の対応するアミノ酸配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を有する、実施形態２１または２２の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２９１】
３５．前記ＶＨおよびＶＬが、配列番号１４０および１４４に対応する、実施形態２１～３４のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。
【０２９２】
３６．実施形態２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物。
【０２９３】
３７．実施形態２１～３５のいずれか一項に記載のアミノ酸配列をコードする単離核酸。
【０２９４】
３８．Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素（ＡＴ）に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片を含む組成物。
【０２９５】
３９．前記Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原が、ＳｄｒＣ、ＳｄｒＤ、ＳｄｒＥ、ＣｌｆＡ、ＣｌｆＢ、ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、ＩｓｄＣ、ＩｓｄＥ、ＩｓｄＨ、ＳｐＡ、ＦｎｂＡおよびＰＮＡＧからなる群から選択される、実施形態３８に記載の組成物。

【０２９６】
４０．前記表面決定基抗原が、ＩｓｄＨである、実施形態３８または３９に記載の組成物。
【０２９７】
４１．ＩｓｄＨに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、実施形態１～１８のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、実施形態４０に記載の組成物。
【０２９８】
４２．前記表面決定基抗原が、ＣｌｆＡである、実施形態３８または３９に記載の組成物。
【０２９９】
４３．ＣｌｆＡに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、実施形態２１～３５のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、実施形態４２に記載の組成物。
【０３００】
４４．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、
ａ．配列番号７、１０、１３、もしくは６９と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；
ｂ．配列番号８、１１、１４、１７、７０、もしくは７５と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；および
ｃ．配列番号９、１２、１５、１６、１８、６５、６６、６７、７１、７２、７６、もしくは７８と同一であるか、もしくはそれらに対する１、２もしくは３つのアミノ酸残基突然変異を含むアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；
ならびに／または
ｄ．配列番号１もしくは４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；
ｅ．配列番号２、５、７３もしくは７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および
ｆ．配列番号３、６、６４、６８もしくは７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３
を含む、実施形態３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。
【０３０１】
４５．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、
ａ．配列番号７、１０、１３または６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；
ｂ．配列番号８、１１、１４、１７、７０または７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；
ｃ．配列番号９、１２、１５、１８、１６、６５、６６、６７、７１、７２、７６または７８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３；
ｄ．配列番号１または４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１；
ｅ．配列番号２、５、７３または７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および
ｆ．配列番号３、６、６４、６８または７４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３
を含む、実施形態３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。
【０３０２】
４６．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号７、８、９、１、２および３；配列番号１０、１１、１２、１、２および３；配列番号１３、１４、１５、４、５および６；配列番号７、１７、１８、１、２および３；配列番号７、８、１６、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６４；配列番号７、８、６６、１、２および６４；配列番号７、８、６７、１、２および６８；配列番号７、８、６７、１、２および６４；配列番号７、８、７８、１、２および６４；配列番号７、８、６５、１、２および６８；配列番号６９、７０、７１、１、２および６８；配列番号７、８、７２、１、７３および７４；配列番号６９、７５、７

１、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、２および６８；配列番号６９、７５、７６、１、７７および７４；配列番号６９、７０、７１、１、７７および７４のアミノ酸配列に対応する、実施形態３８～４５のいずれか一項に記載の組成物。

【０３０３】

４７．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、もしくは６２のアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する重鎖可変ドメインを含み、および／または（ｉｉｉ）配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０もしくは６３のアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する軽鎖可変ドメインを含む、実施形態３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【０３０４】

４８．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号２０、２２、２４、２６、２８、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、７９、５９、６１、または６２のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインを含み、（ｉｉｉ）配列番号１９、２１、２３、２５、２７、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０または６３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインを含む、実施形態３８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【０３０５】

４９．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３が、配列番号６９、７０、７１、１、２および６８のアミノ酸配列に対応する、実施形態３８～４８のいずれか一項に記載の組成物。

【０３０６】

５０．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号５７のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインを含み、配列番号５８のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインを含む、実施形態３８～４９のいずれか一項に記載の組成物。

【０３０７】

５１．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、Ｆｃバリアント領域をさらに含む、実施形態３８～５０のいずれか一項に記載の組成物。

【０３０８】

５２．ＡＴに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、配列番号１３０および配列番号１３１を含む、実施形態５１に記載の組成物。

【０３０９】

５３．ＣｌｆＡに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、実施形態３０または４０～４１のいずれか一項に記載の組成物。

【０３１０】

５４．ＣｌｆＡに特異的に結合する前記単離抗体またはその抗原結合断片が、実施形態２１～３５のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、実施形態５３に記載の組成物。

【０３１１】

５５．試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を決定する方法であって、前記試験試料を、実施形態１～１５または２１～３４のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片および検出可能標識と接触させることを含む方法。

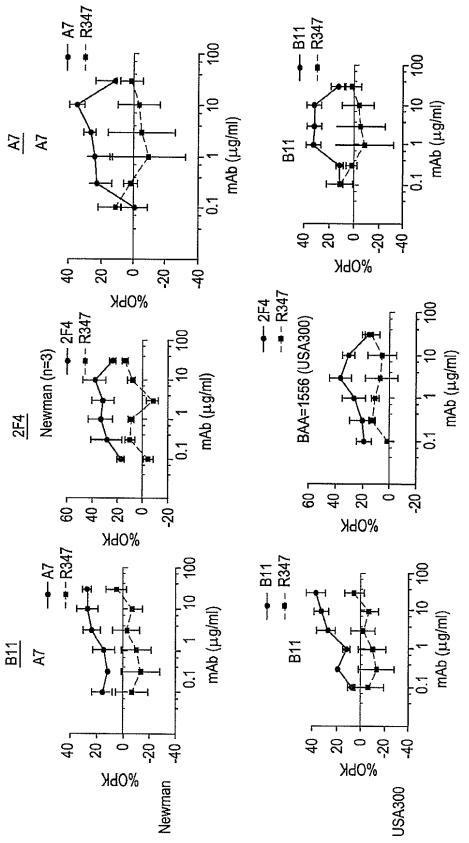
【０３１２】

５６．ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に結合する前記抗体またはその抗原結合断片と接触させて第１の複合体を形成すること；
ｂ．前記複合体を、前記抗体もしくはその抗原結合断片、または前記抗原に結合する前記検出可能標識と接触させて第２の複合体を形成すること；および
ｃ．前記第２の複合体中の前記検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試

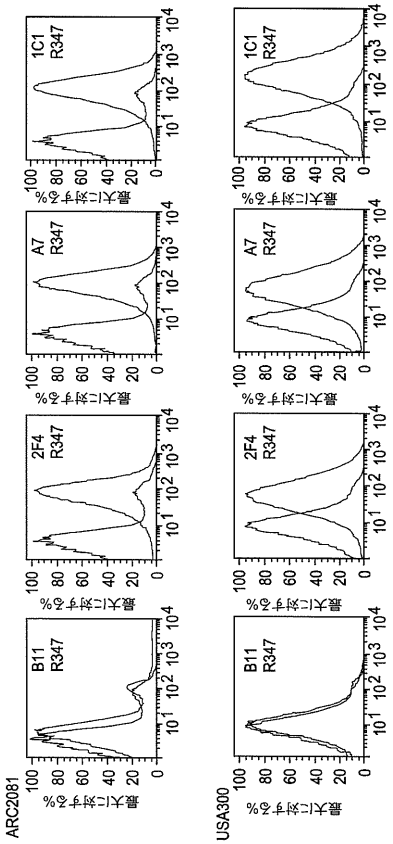
験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の前記存在が、前記検出可能標識により生成される前記シグナルと直接的に相関する、実施形態５５に記載の方法。
【０３１３】
５７．ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原に結合する前記抗体またはその抗原結合断片と接触させて第１の複合体を形成すること；
ｂ．前記複合体を、前記抗体またはその抗原結合断片への結合について前記抗原と競合する前記検出可能標識と接触させて第２の複合体を形成すること；および
ｃ．前記第２の複合体中の前記検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の前記存在が、前記検出可能標識により生成される前記シグナルと間接的に相関する、実施形態５５に記載の方法。
【０３１４】
５８．前記試料が、患者試料であり、患者をＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を有すると診断することをさらに含む、実施形態５５～５７のいずれか一項に記載の方法。
【０３１５】
５９．自動化システムまたは半自動化システムにおける使用に適合される、実施形態５５～５８のいずれか一項に記載の方法。
【０３１６】
６０．試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を決定する方法であって、前記試験試料を、実施形態１９または３６に記載の組成物および少なくとも１つの検出可能標識と接触させることを含む方法。
【０３１７】
６１．ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素ポリペプチドに結合する、実施形態１３に記載の組成物と接触させること；
ｂ．前記試験試料を、前記表面決定基抗原、前記分泌毒素、または前記表面決定基抗原もしくは前記分泌毒素に結合している抗体もしくはその抗原結合断片に結合する前記少なくとも１つの検出可能標識と接触させること；および
ｃ．前記少なくとも１つの検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の前記存在が、前記少なくとも１つの検出可能標識により生成される前記シグナルと直接的に相関する、実施形態６０に記載の方法。
【０３１８】
６２．ａ．前記試験試料を、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）表面決定基抗原およびＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）分泌毒素ポリペプチドに結合する、実施形態１３に記載の組成物と接触させること；
ｂ．前記試験試料を、実施形態１３に記載の組成物中の抗体への結合について前記表面決定基抗原または前記分泌毒素と競合する前記少なくとも１つの検出可能標識と接触させること；および
ｃ．前記少なくとも１つの検出可能標識により生成されるシグナルに基づき、前記試験試料中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の存在を検出すること
を含み、Ｓ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の前記存在が、前記少なくとも１つの検出可能標識により生成される前記シグナルと間接的に相関する、実施形態６０に記載の方法。
【０３１９】
６３．前記試料が、患者試料であり、患者をＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を有すると診断することをさらに含む、実施形態６０～６２のいずれか一項に記載の方法

。
【０３２０】
６４．自動化システムまたは半自動化システムにおける使用に適合される、実施形態６０～６３のいずれか一項に記載の方法。
【０３２１】
６５．患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染を治療する方法であって、実施形態１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または実施形態１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【０３２２】
６６．患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）関連敗血症を予防し、またはその重症度を低減させる方法であって、実施形態１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または実施形態１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【０３２３】
６７．患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う敗血症の発症を遅滞させる方法であって、実施形態１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または実施形態１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【０３２４】
６８．患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に伴う敗血症の発症を予防する方法であって、実施形態１～１８もしくは２１～３５のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合断片、または実施形態１９、３６もしくは３８～５４のいずれか一項に記載の組成物を患者に投与することを含む方法。
【０３２５】
６９．患者における血流または心臓中のＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌負荷を低減させる方法であって、前記患者に有効量の実施形態１～１８のいずれか一項に記載の単離抗単離抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む方法。
【０３２６】
７０．患者におけるＳ．アウレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌凝集および／または血栓塞栓病変形成を低減させる方法であって、前記患者に有効量の実施形態１～１８のいずれか一項に記載の単離抗単離抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む方法。
【０３２７】
７１．抗生物質を前記患者に投与することをさらに含む、実施形態６５～７０のいずれか一項に記載の方法。
【０３２８】
７２．前記抗生物質が、ペニシリン、オキサシリン、フルクロキサシリン、またはバンコマイシンである、実施形態６９に記載の方法。

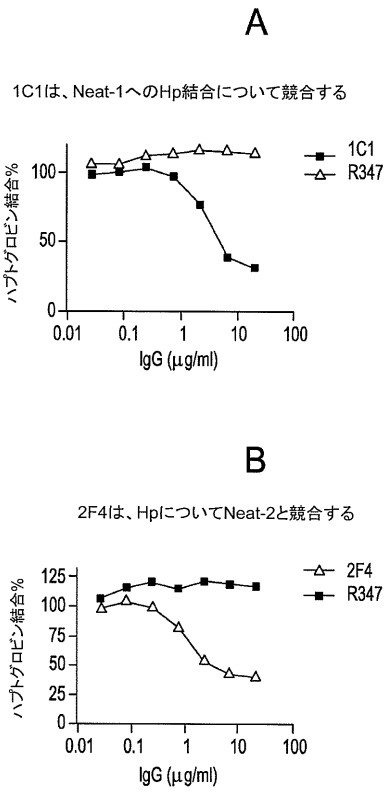
【図１】


A7
A7
B11
2F4
Newman (n=3)
BAA=1556 (USA300)
Newman
USA300
%OPK
mAb (μg/ml)

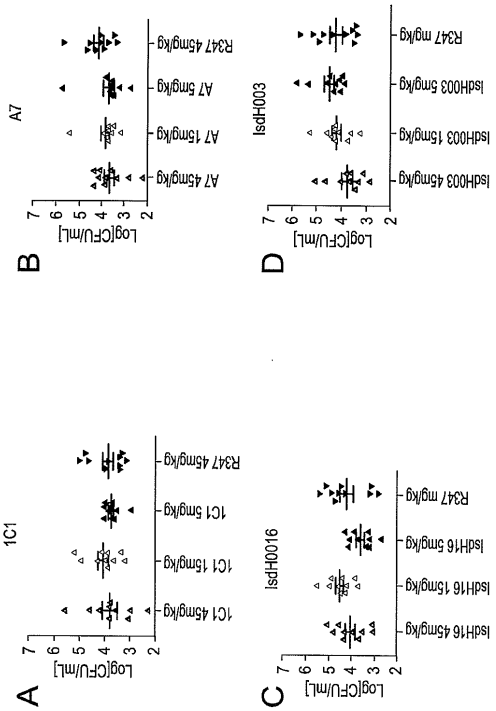
【図２】


ARC2081
USA300
1C1 R347
A7 R347
2F4 R347
B11 R347
最大に対する%

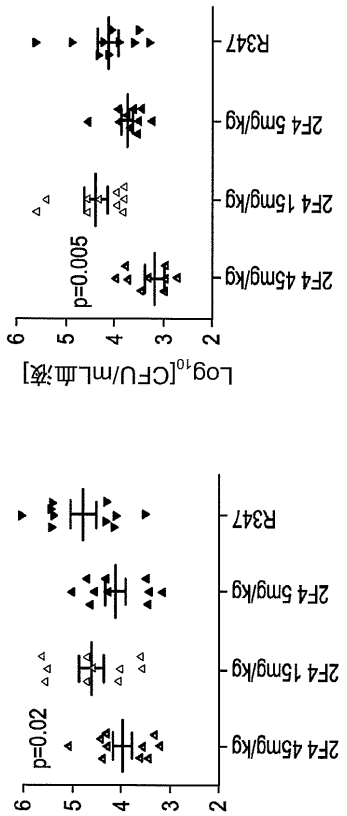
【図３】


A
1C1は、Neat-1へのHp結合について競合する
ハプトグロビン結合%
IgG (μg/ml)
1C1
R347
B
2F4は、HpについてNeat-2と競合する
2F4
R347

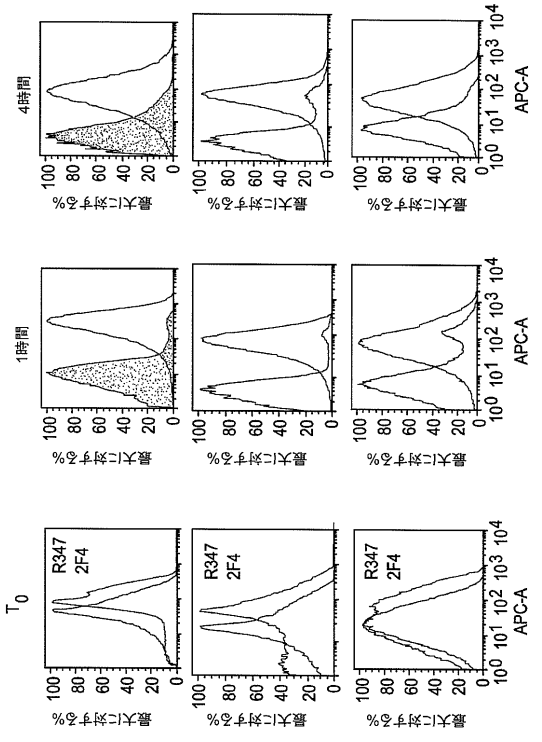
【図４】


A7
IsdH003
1C1
IsdH0016
Log[CFU/mL]
R347 45mg/kg
R347 mg/kg

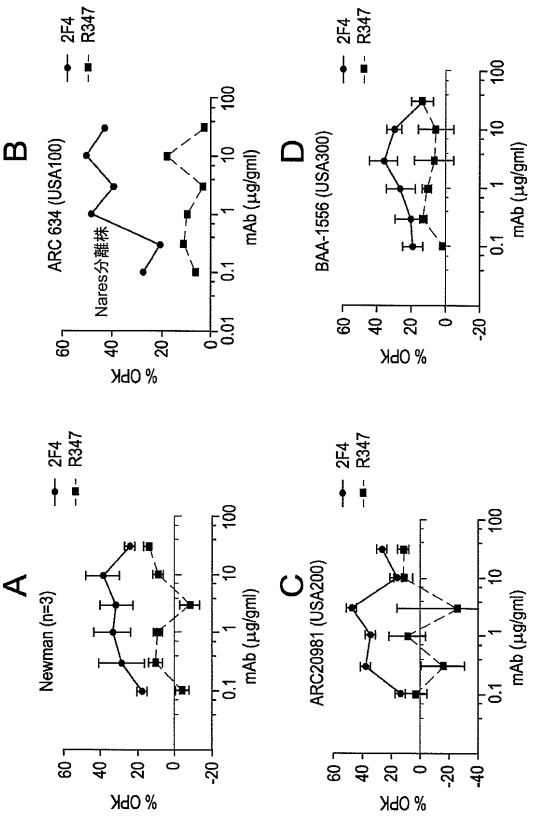
【図５】


Log10[CFU/mL血液]
2F4 45mg/kg
2F4 15mg/kg
2F4 5mg/kg
R347
p=0.005
p=0.02

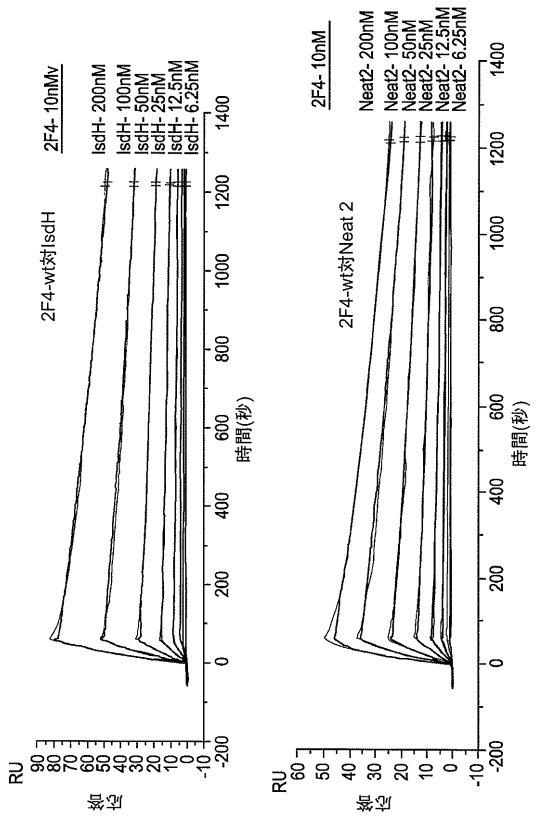
【図６】


T0
1時間
4時間
R347
2F4
APC-A
最大に対する%
ARC2379
USA100
ARC2081
USA200
BAA-1556
USA300

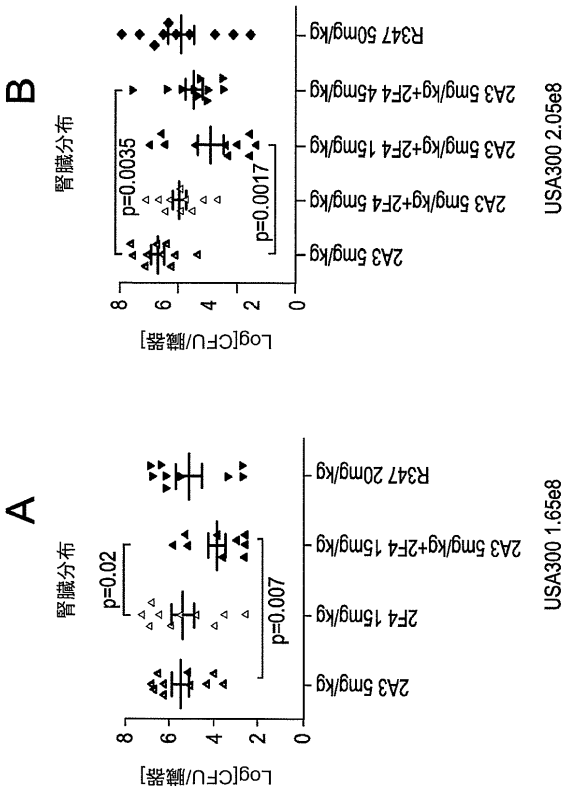
【図７】


A
Newman (n=3)
B
ARC 634 (USA100)
Nares分離株
C
ARC20981 (USA200)
D
BAA-1556 (USA300)
2F4
R347
% OPK
mAb (μg/ml)

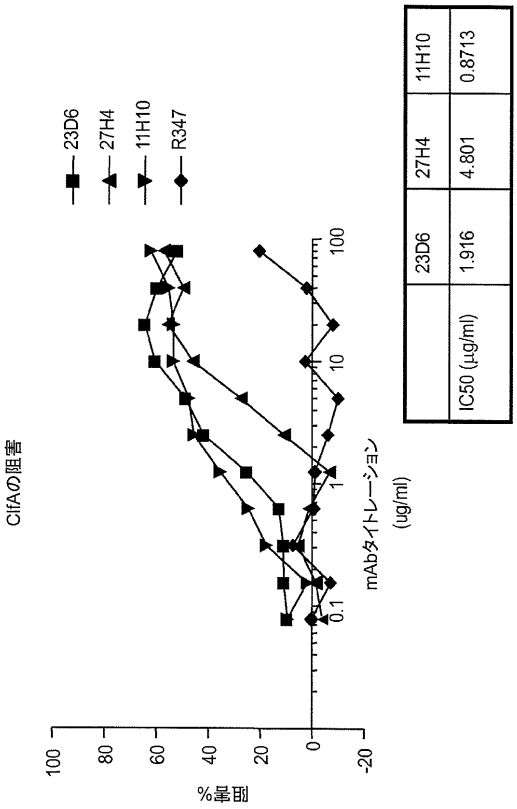
【図８】


2F4-wt対IsdH
2F4- 10nMv
IsdH- 200nM
IsdH- 100nM
IsdH- 50nM
IsdH- 25nM
IsdH- 12.5nM
IsdH- 6.25nM
2F4-wt対Neat 2
2F4- 10nM
Neat2- 200nM
Neat2- 100nM
Neat2- 50nM
Neat2- 25nM
Neat2- 12.5nM
Neat2- 6.25nM
RU
応答
時間(秒)

【図９】

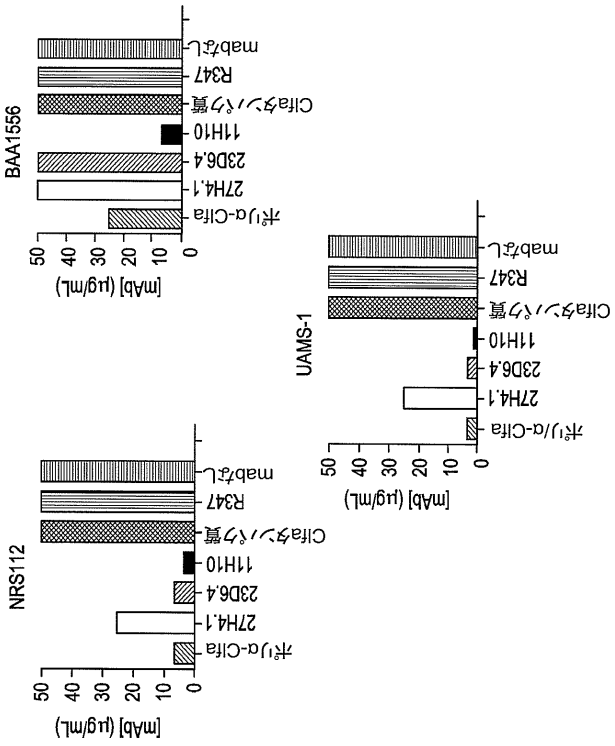


【図１０】

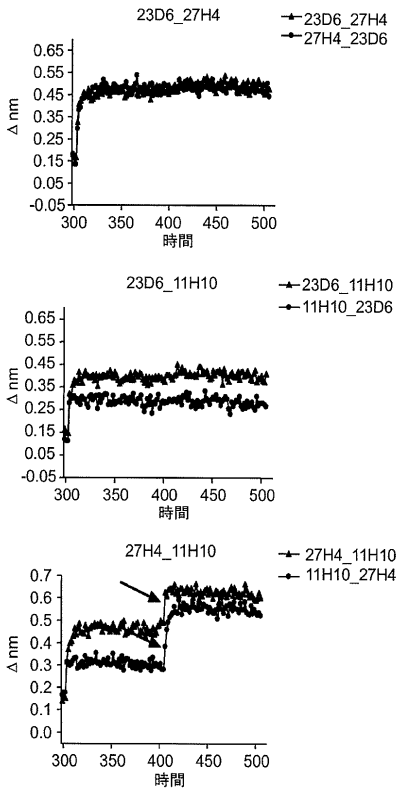


	23D6	27H4	11H10
IC50 (μg/ml)	1.916	4.801	0.8713

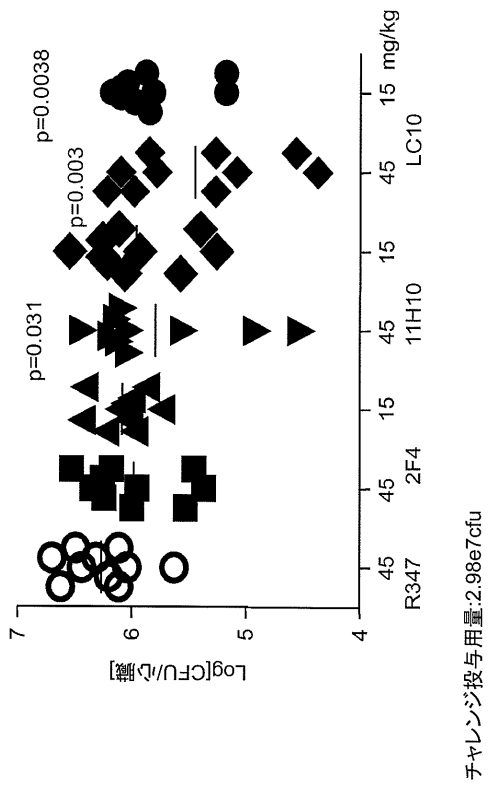
【図１１】



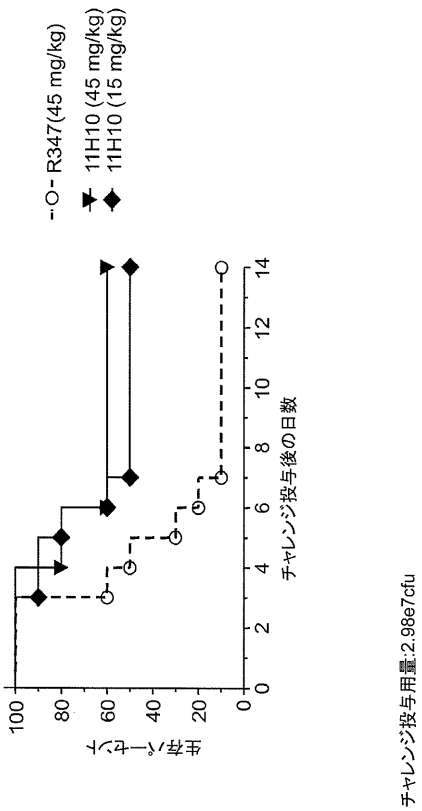
【図１２】



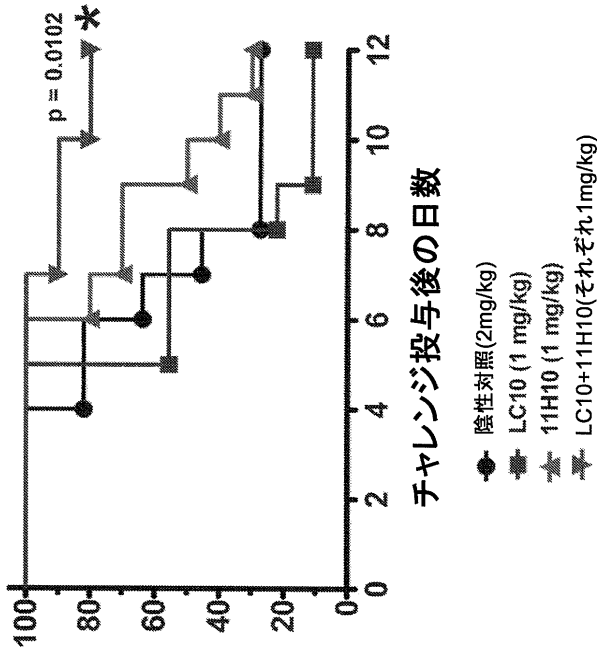
【図１３】



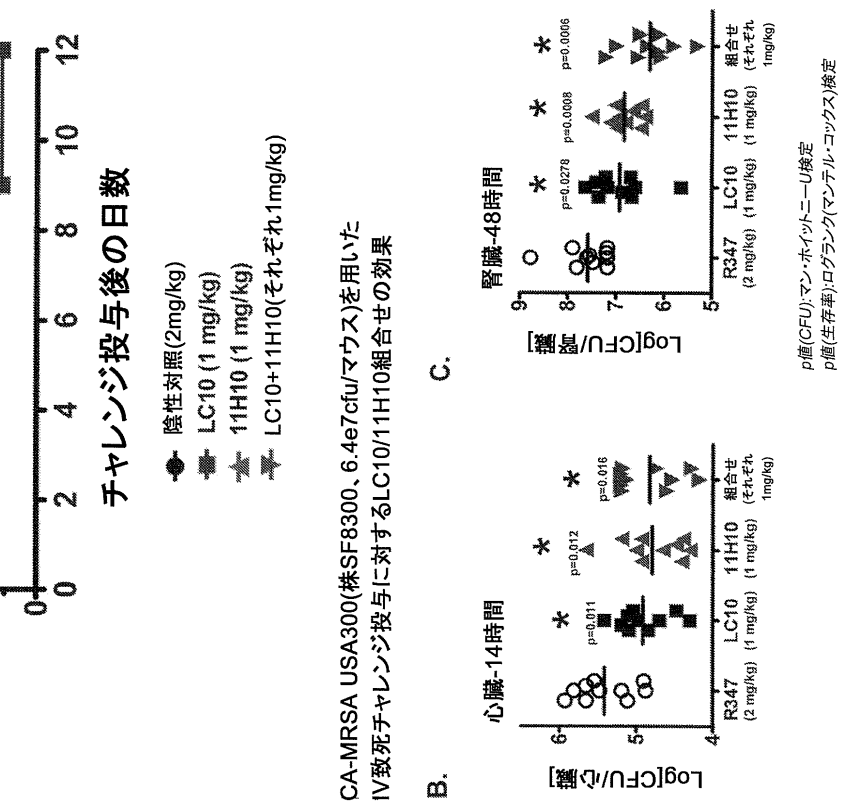
【図１４】



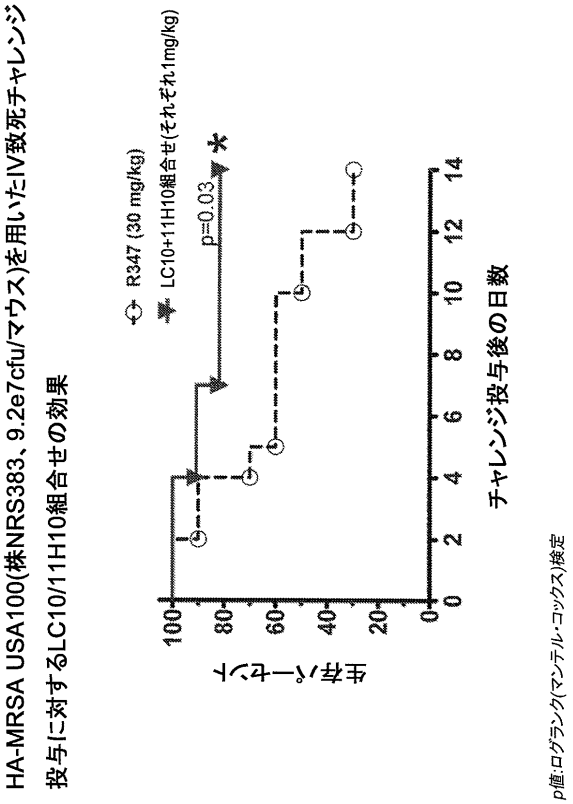
【図１５】



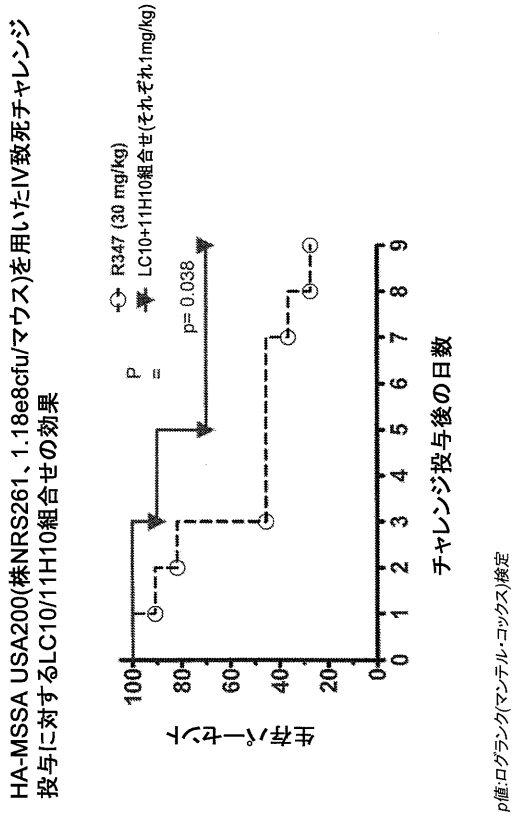
【図１６】



【図１７】



【図１８】



【配列表】

2016507470000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 13/68624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C12P 21/08; A61K 39/40; G01N 33/554 (2014.01)
USPC - 530/388.4; 424/165.1; 435/7.32
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)
IPC(8) - C12P 21/08; A61K 39/40; G01N 33/554; C07K 16/00; A61K 39/395 (2014.01)
USPC - 530/388.4; 424/165.1; 435/7.32; 530/387.1; 424/130.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
IPC(8) - C12P 21/08; A61K 39/40; G01N 33/554; C07K 16/00; A61K 39/395 (2014.01) - see keyword below
USPC - 530/388.4; 424/165.1; 435/7.32; 530/387.1; 424/130.1 - see keyword below

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); PatBase; Medline, Google: Staphylococcus aureus, S. aureus, surface determinant, IsdA, IsdH, SasI, antibody, surface determinant, Haptoglobin receptor A, Sas proteins, extracellular, isolated, purified, heavy chain, light chain, variable, CDR, specific, affinity, Kd, disassociation constant, , opsonophagocytosis, CF

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	SMITH et al. The Sbi Protein Is a Multifunctional Immune Evasion Factor of Staphylococcus aureus. Infect Immun. 2011. Vol. 79(9), p. 3801-3809. pg 3803, col 1, last para; pg 3804, col 2, last para; and pg 3805, col 1, top para	17 --- 1-7, 12-14
Y --- A	US 2008/0050361 A1 (HEINRICHS et al.) 28 February 2008 (28.02.2008), para [0008], [0010], [0039], [0177], and [0180]	17 --- 1-7, 12-14
A	US 2007/0044171 A1 (KOVALIC et al.) 22 February 2007 (22.02.2007), Abstract, para [0006], and SEQ ID NO: 111883, the amino acid residues between 97-101	1-7, 12-14
A	US 2003/0044772 A1 (WATKINS et al.) 06 March 2003 (06.03.2003), para [0079], and SEQ ID NO: 30	1-7, 12-14
A	US 2007/0004910 A1 (SEXTON et al.) 04 January 2007 (04.01.2007), Abstract, para [0450], and SEQ ID NO: 995	1-7, 12-14
A	UniProt_F2U1I7, Putative uncharacterized protein, Version 1, Last modified 31 May 2011 [online]. [Retrieved on 2014.03.04]. Retrieved from the Internet: <URL: http://www.uniprot.org/uniprot/F2U1I7> Protein Name; and Sequence, amino acid residues between 6399-6407	1-7, 12-14
A	US 2005/0013819 A1 (KINCH et al.) 20 January 2005 (20.01.2005), para [0024], and SEQ ID NO: 28	1-7, 12-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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	Date of mailing of the international search report
04 March 2014 (04.03.2014)	20 MAY 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 13/68624

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0040606 A1 (LANTTO et al.) 18 February 2010 (18.02.2010), Abstract, para [0238], and SEQ ID NO: 690	1-7, 12-14
A	US 2005/0136053 A1 (HUFTON et al.) 23 June 2005 (23.06.2005), Abstract, para [0069], [0607, [0610], and SEQ ID NO: 48	1-7, 12-14
A	US 2008/0299129 A1 (LEWIS et al.) 04 December 2008 (04.12.2008), Abstract, para [0170], and SEQ ID NO: 212	1-7, 12-14
A	DRYLA et al. High-Affinity Binding of the Staphylococcal HarA Protein to Haptoglobin and Hemoglobin Involves a Domain with an Antiparallel Eight-Stranded -Barrel Fold. J Bacteriol. 2007, Vol. 189(1), p. 254-64. Abstract; and pg 258, col 1, para 1	1-7, 12-14, 17
A	VISAI et al. Immune evasion by Staphylococcus aureus conferred by iron-regulated surface determinant protein IsdH. Microbiology. 2009, Vol. 155(Pt 3), p. 667-79. Abstract; pg 667, col 2, lower para; and pg 676, col 2, lower para	1-7, 12-14, 17
A	CLARKE et al. Identification of In Vivo-Expressed Antigens of Staphylococcus aureus and Their Use In Vaccinations for Protection against Nasal Carriage. J Infect Dis. 2006, Vol. 193(8), p. 1098-1108. Abstract; and pg 1102, Table 4	1-7, 12-14, 17
A	US 2005/0287164 A1 (PATTI et al.) 29 December 2005 (29.12.2005), Abstract, para [0002], [0012], [0022], [0025], [0051], [0099], [0175], and Fig 8	1-7, 12-14, 17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 13/68624

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.: 8-11, 15-16, 18-20, 28-31, 35-37, 41, 43-72
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:
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.

Group I+, claims 1-7, 12-14, 17, drawn to an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) IsdH surface determinant antigen. The first invention is restricted to the first set of the named sequences, SEQ ID NOs: 90-95. Group I+ will be searched to the extent that reads on SEQ ID NOS: 90-95, without fee. It is believed that claims 1-7, 12-14, 17 read on this first named invention (Note: SEQ ID NO: 80 comprising SEQ ID NOS: 90-92, and SEQ ID NO: 81 comprising SEQ ID NOS: 93-95; Specification: pg 110, Table 12).

**********Contiued in the extra sheet**********

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.:
1-7, 12-14, 17, limited to SEQ ID NOs: 90-95

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/US 13/68624

Continuation of:
Box No III (unity of invention is lacking)

Applicants must indicate, if applicable, the claims which read on 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: SEQ ID NOs: 96-101 (claims 1-7, 12-14, 17; Note: SEQ ID NOS: 82-83 comprising SEQ ID NOS: 96-101; Specification: pg 111). Please note, applicant is advised to provide exact substitution(s) of (an) amino acid(s) at specified position(s) of (a) selected SEQ ID NO(s) of CDR(s) to be searched with each substituted sequence of original SEQ ID NO counted as one sequence, in order to make the search possible for sequences with substitutions.

Group II+, claims 21-27, 32-34, drawn to an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) ClfA surface determinant antigen. The first invention is restricted to the first set of the named sequences, SEQ ID NOs: 133-135 and 137-139. Group I+ will be searched to the extent that reads on SEQ ID NOS: 133-135 and 137-139, without fee. It is believed that claims 21-27, 32-34, read on this first named invention (Note: SEQ ID NO: 132 comprising SEQ ID NOS: 133-135, and SEQ ID NO: 136 comprising SEQ ID NO: 137-139; Specification: pg 116, Table 14). Applicants must indicate, if applicable, the claims which read on 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: SEQ ID NOs: 141-143 and 145-147 (claims 21-27, 32-34; Note: SEQ ID NO: 140 comprising SEQ ID NO: 141-143, and SEQ ID NO: 144 comprising 145-147; Specification: pg 117). Please note, applicant is advised to provide exact substitution(s) of (an) amino acid(s) at specified position(s) of (a) selected SEQ ID NO(s) of CDR(s) to be searched with each substituted sequence of original SEQ ID NO counted as one sequence, in order to make the search possible for sequences with substitutions.

Group III, claims 38-40, 42, drawn to a composition comprising an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to an S. aureus alpha toxin (AT) and an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to an S. aureus surface determinant antigen.

The inventions listed as Groups I+-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:

Special Technical Feature
Group I+ includes the special technical feature of an antibody that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) IsdH surface determinant antigen with specified sequences of CDR regions, not required by Groups II+-III.

Group II+ includes the special technical feature of an antibody that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) ClfA surface determinant antigen with specified sequences of CDR regions, not required by Groups I+ and III.

Group III includes the special technical feature of antibody specifically binds to an S. aureus alpha toxin (AT), not required by Groups I+-II+.

Among Group I+ and II+, each antibody comprising a set of CDR region sequences or CDR region sequences with substitution(s) is structurally different from each of all other antibodies comprising a different set of CDR region sequences in the same group (Specification: pg 110, Table 12; and pg 116, Table 14).

Common Technical Features
The inventions of Groups I+-III share the technical feature of an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to an S. aureus surface determinant antigen.

The inventions of Groups I+ further share the technical feature of an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) IsdH surface determinant antigen.

The inventions of Groups II+ further share the technical feature of an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) ClfA surface determinant antigen.

Groups I+ and II+ further share the technical feature of an isolated antibody or antigen binding fragment thereof comprises a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL),each of which comprises three complementarity determining regions (CDR1, CDR2, and CDR3).

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art as being anticipated by an article entitled 'The Sbi Protein Is a Multifunctional Immune Evasion Factor of Staphylococcus aureus' by SMITH et al. (hereinafter 'Smith'; Infect Immun. 2011. Vol. 79(9), p. 3801-3809); or by US 2005/0287164 A1 to PATTI et al. (hereinafter 'Patti') as follows:

Smith discloses an isolated antibody or antigen binding fragment thereof (pg 3803, col 1, last para - 'rabbit anti-IsdH', which is an isolated antibody for detecting IsdH, see quotations that follow)
--- that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) IsdH surface determinant antigen (pg 3805, col 1, top para - 'S. aureus grown ... probed with specific antibodies recognizing ... IsdH'; pg 3804, col 2, last para - 'iron-regulated surface determinant H (IsdH)'; pg 3801, col 1, para 1 - 'Staphylococcus aureus ...S. aureus')
Although Smith does not specifically teach wherein the isolated antibody or antigen binding fragment thereof comprises a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VH), each of which comprises three complementarity determining regions (CDR1, CDR2, and CDR3), these limitations are inherent properties of an antibody, as evident by US 2008/0050361 A1 to HEINRICHS et al. (hereinafter 'Heinrichs').

**********Continued in the next extra sheet**********

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 13/68624

Continuation of:
The previous extra sheet - Box No III (unity of invention is lacking)

Heinrichs discloses an isolated antibody or antigen binding fragment thereof that binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) IsdH surface determinant antigen (para [0010] - 'antibodies, ...that inhibit iron uptake in Stapylococcus aureus (S. aureus). ... antibodies against ...or IsdH (or HarA); Abstract - 'anti-infectives that act on Staphylococcus aureus (S. aureus) iron-regulated surface determinants, ... IsdH (or HarA)'; para [0180] - 'Methods of antibody purification'),
—wherein the isolated antibody or antigen binding fragment thereof comprises a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), each of which comprises three complementarity determining regions (CDR1, CDR2, and CDR3) (para [0039] - ' antibody...light chain variable domain ...contains the three CDRs of the light chain variable domain ...one heavy chain variable region... containing the three CDRs of the heavy chain variable region').

Furthermore, Patti discloses an isolated antibody or antigen binding fragment thereof (para [0012] - 'the isolation and use of monoclonal antibodies to the ClfA protein'; para [0051] - 'isolated antibodies of the present invention, or active fragments thereof')
—that specifically binds to the Staphylococcus aureus (S. aureus) ClfA surface determinant antigen (para [0002] - 'antibodies that have been generated against clumping factor A (or ClfA), a surface localized protein expressed in Staphylococcus aureus'; para [0025] - 'monoclonal antibodies ...antibody fragment ...binding specificity ... binds to the ClfA protein'; para [0099] - 'ClfA Specific Monoclonal Antibodies (Mab)')
—wherein the isolated antibody or antigen binding fragment thereof comprises a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), each of which comprises three complementarity determining regions (CDR1, CDR2, and CDR3) (para [0175] - 'anti-ClfA antibodies based on there ability to inhibit ClfA binding to fibrinogen was the similarity in the complementary determining region (CDR) amino acid sequences of the light and heavy variable chain regions'; para [0022] - 'FIG. 8 is a depiction of the variable heavy chain and variable light sequences of the monoclonal antibodies of the present invention showing the conserved sequences in the CDR1, CDR2 and CDR3 regions'; Fig 8).

Without a shared special technical feature, the Inventions lack unity with one another.

Groups I+-III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	***38/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	37/02		４Ｃ０８６
A61P	***31/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/04		４Ｈ０４５
C12N	***15/09***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	
G01N	***33/569***	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/569	Ｆ	
C12Q	***1/14***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｑ	1/14		
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,NE,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,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100194618
弁理士 鶴田 聡子
(72)発明者 セルマン，ブレット
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー
(72)発明者 トカチク，クリスティーン
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー
(72)発明者 チョードゥリー，パーサ，エス.
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー
(72)発明者 ホワ，レイ
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー
(72)発明者 パブリク，ピーター
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー
(72)発明者 ブォンパーネ，レベッカ
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー
(72)発明者 チャン，チュウ－シュン
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン メディミューン ウェイ，メディミューン，エルエルシー

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA04
4B063 QA01 QA18 QQ06 QS33
4B064 AG27 CA02 CA10 CA20 CC24 DA15
4C084 AA19 DA44 NA05 ZB352
4C085 AA14 AA16 BB42 CC23 DD62 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04
GG08
4C086 AA01 CC04 MA03 MA05 NA05 ZB35
4H045 AA11 AA30 DA75 DA76 EA20 EA50