

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年11月19日(2020.11.19)

【公表番号】特表2020-500005(P2020-500005A)

【公表日】令和2年1月9日(2020.1.9)

【年通号数】公開・登録公報2020-001

【出願番号】特願2019-518550(P2019-518550)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/12	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
C 1 2 N	1/20	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 0 7 K	16/12	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/12	
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	Q
A 6 1 K	31/407	
C 1 2 N	1/20	A

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月12日(2020.10.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae)O1抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質は、a)クレブシエラのオプソニン作用による死滅(OPK)を誘導する、b)血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシエラを死滅させる、またはc)クレブシエラのOPKを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシエラを死滅させる、単離抗原結合タンパク質。

【請求項 2】

前記抗原結合タンパク質は、リポ多糖（LPS）を中和しない、請求項1に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3】

前記抗原結合タンパク質は、LPSを中和する、請求項1に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4】

(i) クレブシエラのOPKを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシエラを死滅させ、かつリポ多糖（LPS）を中和するまたは(ii) クレブシエラのOPKを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシエラを死滅させるが、LPSを中和しない、請求項1に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5】

前記抗原結合タンパク質は、致命的なクレブシエラによる攻撃に暴露されたマウスにおいて治療的に有効である、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6】

前記クレブシエラは、肺炎桿菌（K. pneumoniae）、K.オキシトカ（K. oxytoca）、K.グラニュロマティス（K. granulomatis）、臭鼻菌（K. ozaenae）、鼻硬腫菌（K. rhinoscleromatis）、またはK.プランチコラ（K. planticola）である、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7】

前記クレブシエラは、肺炎桿菌（K. pneumoniae）である、請求項6に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 8】

前記クレブシエラは、多薬剤抵抗性である、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 9】

前記肺炎桿菌（K. pneumoniae）は、株Kp113115またはKp8561である、請求項8に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 10】

前記肺炎桿菌（K. pneumoniae）は、表8の列1～134の1つに列挙される株である、請求項8に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 11】

前記抗原結合タンパク質は、多薬剤抵抗性の肺炎桿菌（K. pneumoniae）株を、少なくとも1つの抗生物質に対して感受性にする、請求項8～10のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 12】

前記クレブシエラは、抗生物質に対して感受性である、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 13】

前記肺炎桿菌（K. pneumoniae）は、表8の列135～184の1つに列挙される株である、請求項12に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 14】

前記抗原結合タンパク質は、肺炎桿菌（K. pneumoniae）O1抗原のD-ガラクトンIIドメインに結合する、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 15】

相補性決定領域（CDR）：HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3のセットを含む、肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae

m o n i a e) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、およびL C D R 3が、以下のアミノ酸配列：

- (a) 配列番号 1、2、3、4、5、および 7；
- (b) 配列番号 1、2、3、4、6、および 7；
- (c) 配列番号 1、2、3、4、5、および 11；
- (d) 配列番号 1、2、3、4、10、および 11；
- (e) 配列番号 1、59、60、4、5、および 11；または
- (f) 配列番号 1、59、60、4、10、および 11

を含む、単離抗原結合タンパク質。

【請求項 16】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質は、配列番号 8、12、61、もしくは 62と少なくとも 95%、96%、97%、98%、もしくは 99% 同一な重鎖可変領域 (V H) および / または配列番号 9、13 もしくは 63と少なくとも 95%、96%、97%、98%、もしくは 99% 同一な軽鎖可変領域 (V L) を含む、単離抗原結合タンパク質。

【請求項 17】

その前記抗原結合タンパク質は、配列番号 8、12、61、または 62を含む V H および配列番号 9、13 または 63を含む V L を含む、請求項 16 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 18】

配列番号 8を含む V H を含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 19】

配列番号 9を含む V L を含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 20】

配列番号 12を含む V H を含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 21】

配列番号 13を含む V L を含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 22】

配列番号 8、12、61、または 62を含む V H および配列番号 9、13 または 63を含む V L を含む抗体と、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原中の同じエピトープに特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 23】

配列番号 8、12、61、または 62を含む V H および配列番号 9、13 または 63を含む V L を含む抗体の肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原への結合を競合的に阻害する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 24】

相補性決定領域 (CDR) : H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 のセットを含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記 H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 は、それぞれ配列番号 41、42、43、44、45、および 46、
それぞれ配列番号 32、33、34、35、36、および 38、
それぞれ配列番号 32、33、34、35、37、および 38、
それぞれ配列番号 14、15、16、17、18、および 20、

それぞれ配列番号 1 4、 1 5、 1 6、 1 7、 1 9、 および 2 0、
それぞれ配列番号 2 3、 2 4、 2 5、 2 6、 2 7、 および 2 9、 または
それぞれ配列番号 2 3、 2 4、 2 5、 2 6、 2 8、 および 2 9
のアミノ酸配列を含む、 単離抗原結合タンパク質。

【請求項 2 5】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、 前記抗原結合タンパク質は、
それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8、
それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0、
それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2、 または
それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1
と少なくとも 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 または 9 9 % 同一な V H および V L を含む、 単離抗原結合タンパク質。

【請求項 2 6】

前記抗原結合タンパク質は、
それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8、
それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0、
それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2、 または
それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1
を含む V H および V L を含む、 請求項 2 5 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 2 7】

配列番号 4 7、 配列番号 3 9、 配列番号 2 1、 または配列番号 3 0 を含む V H を含む、
肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 2 8】

配列番号 4 8、 配列番号 4 0、 配列番号 2 2、 または配列番号 3 1 を含む V L を含む、
肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 2 9】

それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8、
それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0、
それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2、 または
それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1
を含む V H および V L を含む抗体として、 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原中の同じエピトープに特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 3 0】

それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8、
それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0、
それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2、 または
それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1
を含む V H および V L を含む抗体の肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原への結合を競合的に阻害する単離抗原結合タンパク質。

【請求項 3 1】

前記抗原結合タンパク質は、 マウス、 非ヒト、 ヒト化、 キメラ、 リサーフェシング、 またはヒトである、 請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 2】

前記抗原結合タンパク質は、 ヒト化、 キメラ、 リサーフェシング、 またはヒトである、
請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 3】

前記抗原結合タンパク質は、 抗体である、 請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の抗原

結合タンパク質。

【請求項 3 4】

前記抗原結合タンパク質は、抗体の抗原結合断片である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 5】

モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、またはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 6】

前記抗原結合タンパク質は、F_ab、F_ab'、F(a_b')₂、F_d、単鎖F_vもしくはscF_v、ジスルフィド連結F_v、V-NARドメイン、IgNar、イントラボディ、IgG CH2、ミニボディ、F(a_b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、シングルドメイン抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb₂、(scF_v)₂、またはscF_v-Fcを含む、請求項 1 ~ 3 2、3 4、または3 5 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 7】

約4.0E-09 ~ 6.0E-09 nMの範囲のK_dでクレブシエラO1抗原に結合する、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 8】

結合親和性は、フローサイトメトリー、Biacore、KinExa、またはラジオイムノアッセイによって測定される、請求項 3 7 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3 9】

前記抗原結合タンパク質は、a)肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae) (肺炎桿菌(K. pneumoniae))のオプソニン作用による死滅(OPK)を誘導する、b)血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介して肺炎桿菌(K. pneumoniae)を死滅させる、および/またはc)リポ多糖(LPS)を中和する、請求項 15 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 0】

前記抗原結合タンパク質は、(i)肺炎桿菌(K. pneumoniae)のOPKを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介して肺炎桿菌(K. pneumoniae)を死滅させ、LPSを中和するまたは(ii)肺炎桿菌(K. pneumoniae)のOPKを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介して肺炎桿菌(K. pneumoniae)を死滅させるが、LPSを中和しない、請求項 3 9 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 1】

前記肺炎桿菌(K. pneumoniae)は、多薬剤抵抗性である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 2】

前記肺炎桿菌(K. pneumoniae)は、株Kp113115またはKp8561である、請求項 4 1 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 3】

前記肺炎桿菌(K. pneumoniae)は、表8の列1 ~ 134の1つに列挙される株である、請求項 4 1 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 4】

前記抗原結合タンパク質は、多薬剤抵抗性の肺炎桿菌(K. pneumoniae)株を抗生物質に対して感受性にする、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 5】

前記クレブシエラは、抗生物質に対して感受性である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 6】

前記肺炎桿菌 (K. pneumoniae) は、表 8 の列 135 ~ 184 の 1 つに列挙される株である、請求項 4 5 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 7】

前記抗原結合タンパク質は、リポ多糖 (LPS) を中和しない、請求項 15 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 8】

前記抗原結合タンパク質は、LPS を中和する、請求項 15 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 9】

前記抗原結合タンパク質は、致命的なクレブシェラによる攻撃に暴露されたマウスにおいて治療的に有効である、請求項 15 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5 0】

前記抗原結合タンパク質は、

- (a) IgA 定常ドメイン、
- (b) IgD 定常ドメイン、
- (c) IgE 定常ドメイン、
- (d) IgG1 定常ドメイン、
- (e) IgG2 定常ドメイン、
- (f) IgG3 定常ドメイン、
- (g) IgG4 定常ドメイン、および
- (h) IgM 定常ドメイン

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5 1】

前記抗原結合タンパク質は、IgG1 定常ドメインを含む、請求項 5 0 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5 2】

前記抗原結合タンパク質は、

- (a) Ig カッパ定常ドメイン、および
- (b) Ig ラムダ定常ドメイン

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5 3】

前記抗原結合タンパク質は、ヒト IgG1 定常ドメインおよびヒトラムダ定常ドメインを含む、請求項 1 ~ 4 9 に記載のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載のその抗原結合タンパク質をコードする単離核酸分子。

【請求項 5 5】

前記核酸分子が、制御配列に作動可能に連結される、請求項 5 4 に記載の核酸分子。

【請求項 5 6】

請求項 5 4 または 5 5 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 5 7】

請求項 5 4 もしくは 5 5 に記載の核酸分子または請求項 5 6 に記載のベクターにより形質転換された宿主細胞。

【請求項 5 8】

前記宿主細胞が、哺乳類宿主細胞である、請求項 5 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 9】

前記宿主細胞は、HEK293細胞、NS0マウス骨髄腫細胞、PER.C6（登録商標）ヒト細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である、請求項5に記載の哺乳類宿主細胞。

【請求項60】

請求項1～53のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を產生するハイブリドーマ。
。

【請求項61】

請求項1～53のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を產生する単離宿主細胞。

【請求項62】

請求項1～53のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を作製するための方法であって、(a)前記抗原結合タンパク質を発現する宿主細胞を培養するステップまたは請求項57～59もしくは61のいずれか一項に記載の宿主細胞または請求項60に記載のハイブリドーマを培養するステップおよび(b)その前記抗原結合タンパク質を前記培養宿主細胞から単離するステップを含む方法。

【請求項63】

請求項62に記載の方法を使用して產生される抗原結合タンパク質。

【請求項64】

請求項1～53または63のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項65】

前記薬学的に許容可能な賦形剤は、保存剤、安定剤、または酸化防止剤である、請求項64に記載の医薬組成物。

【請求項66】

医薬として使用される請求項64または65に記載の医薬組成物。

【請求項67】

標識基またはエフェクター基をさらに含む、請求項1～53もしくは63のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質または請求項64～66のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項68】

前記標識基が、同位体標識、磁気標識、レドックス活性成分、光学色素、ビオチン化基、ビオチンシグナル伝達ペプチド、緑色蛍光タンパク質（GFP）、青色蛍光タンパク質（BFP）、シアン蛍光タンパク質（CFP）、黄色蛍光タンパク質（YFP）などの蛍光成分、ヒスチジンペプチド（his）、ヘマグルチニン（HA）、金結合ペプチド、およびFlagなどの二次レポーターによって認識されるポリペプチドエピトープからなる群から選択される、請求項67に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物。

【請求項69】

前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、治療薬、および化学療法剤からなる群から選択される、請求項67に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物。

【請求項70】

クレブシエラ感染症に関連する状態を治療するための、請求項1～53または63～69のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物の使用。

【請求項71】

クレブシエラ感染症に関連する状態の治療、予防、または回復を、それを必要としている対象において行うための方法であって、有効量の請求項1～53または63～69のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物を前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項72】

クレブシエラに感染した対象においてクレブシエラの増殖を阻害するまたはクレブシエラの数を低下させるための方法であって、請求項1～53または63～69のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物をそれを必要としている対象に投与する

ステップを含む方法。

【請求項 7 3】

クレブシエラ感染症に関連する状態の治療をそれを必要としている対象において行うための方法であって、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 7 4】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) および黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) の同時感染に関連する状態の治療、予防、または回復をそれを必要としている対象において行うための方法であって、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 7 5】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) および黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) に同時感染した対象において、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) の毒性を阻害する、低下させる、またはなくすための方法であって、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 7 6】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) および黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) の両方に感染した対象の生存を増加させるための方法であって、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 7 7】

前記クレブシエラは、抗生物質抵抗性である、請求項 7 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記クレブシエラは、セファロスボリン、キノロン、カルバペネム、メロペネム、フルオロキノロン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、トリメトプリム、スルホンアミド、および / またはコリスチンに対して抵抗性である、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記クレブシエラは、抗生物質に対して感受性である、請求項 7 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

抗生物質に対して抗生物質抵抗性のクレブシエラ株を感作するための方法であって、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質と前記抗体抵抗性のクレブシエラ株を接触させるステップを含む方法。

【請求項 8 1】

抗生物質を投与するステップをさらに含む、請求項 7 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記抗原結合タンパク質および前記抗生物質は、相乗的な治療効果をもたらす、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

抗生物質抵抗性のクレブシエラ株に感染した対象においてクレブシエラ感染症を予防するまたは治療するための方法であって、抗生物質および肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質を対象に同時に投与するステップを含み、前記同時投与は、等モル量の前記抗原結合タンパク質または前

記抗生物質の投与の個々の効果の合計よりも大きな治療効果をもたらす方法。

【請求項 8 4】

前記治療効果は、前記抗原結合タンパク質または前記抗生物質の1つのみを投与した対象の相加的な生存パーセントよりも大きな生存パーセントをもたらす、請求項8 3に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記抗生物質は、メロペネムである、請求項8 1 ~ 8 4に記載のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する前記抗原結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合断片である、請求項7 3 ~ 8 5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する前記抗原結合タンパク質は、請求項1 ~ 5 3または6 3 ~ 6 9のいずれか一項に記載の前記抗原結合タンパク質または前記医薬組成物である、請求項7 3 ~ 8 5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

クレブシエラは、肺炎桿菌 (K. pneumoniae)、K. オキシトカ (K. oxytoca)、K. プランチコラ (K. planticola)、臭鼻菌 (K. ozae nae)、鼻硬腫菌 (K. rhinoscleromatis)、および/またはK. グラニュロマティス (K. granulomatis) である、請求項7 1 ~ 7 3または7 7 ~ 8 7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記状態は、肺炎、尿路感染症、敗血症 / セプシス、新生児敗血症 / セプシス、下痢、軟部組織感染症、臓器移植後の感染症、外科手術による感染症、創傷感染症、肺感染症、化膿性肝膿瘍 (PLA)、眼内炎、髄膜炎、壊死性髄膜炎、強直性脊椎炎、および脊椎関節症からなる群から選択される、請求項7 0、7 1、7 3、7 4、7 7 ~ 7 9、8 2、または8 5 ~ 8 8のいずれか一項に記載の使用または方法。

【請求項 9 0】

前記状態は、院内感染症である、請求項7 0、7 1、7 3、7 4、7 7 ~ 7 9、8 2、または8 5 ~ 8 8のいずれか一項に記載の使用または方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 4】

具体的な実施形態の前出の説明は、本開示の一般的性質を十分に完全に明らかにするものであり、したがって第三者が、当技術分野の範囲内の知識を適用することにより、本開示の一般的概念から逸脱することなく、過度の実験を行うことなしにかかる具体的な実施形態を容易に改良しあるび/またはそれを様々な適用に適合させることができる。したがって、かかる適合形態および改良形態は、本明細書に提供される教示および指針に基づけば、開示される実施形態の均等物の意味および範囲内にあることが意図される。本明細書における用語法または表現法は、限定ではなく、説明を目的とするものであり、したがって本明細書の用語法または表現法は当業者によって教示および指針を踏まえて解釈されるべきであることが理解されなければならない。

本発明は、例えれば以下の実施形態を包含する：

【実施形態 1】肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質は、a) クレ

ブシェラのオプソニン作用による死滅 (O P K) を誘導する、b) 血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシェラを死滅させる、またはc) クレブシェラのO P Kを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシェラを死滅させる、単離抗原結合タンパク質。

[実施形態2] 前記抗原結合タンパク質は、リポ多糖 (L P S) を中和しない、実施形態1に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態3] 前記抗原結合タンパク質は、L P Sを中和する、実施形態1に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態4] (i) クレブシェラのO P Kを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシェラを死滅させ、かつリポ多糖 (L P S) を中和するまたは(ii) クレブシェラのO P Kを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介してクレブシェラを死滅させるが、L P Sを中和しない、実施形態1に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態5] 前記抗原結合タンパク質は、致命的なクレブシェラによる攻撃に暴露されたマウスにおいて治療的に有効である、実施形態1～4のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態6] 前記クレブシェラは、肺炎桿菌 (K. pneumoniae)、K. オキシトカ (K. oxytoca)、K. グラニュロマティス (K. granulomatis)、臭鼻菌 (K. ozaenae)、鼻硬腫菌 (K. rhinoscleromatis)、またはK. プランチコラ (K. planticola) である、実施形態5のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態7] 前記クレブシェラは、肺炎桿菌 (K. pneumoniae) である、実施形態6に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態8] 前記クレブシェラは、多薬剤抵抗性である、実施形態1～7のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態9] 前記肺炎桿菌 (K. pneumoniae) は、株Kp113115またはKp8561である、実施形態8に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態10] 前記肺炎桿菌 (K. pneumoniae) は、表8の列1～134の1つに列挙される株である、実施形態8に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態11] 前記抗原結合タンパク質は、多薬剤抵抗性の肺炎桿菌 (K. pneumoniae) 株を、少なくとも1つの抗生物質に対して感受性にする、実施形態8～10のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態12] 前記クレブシェラは、抗生物質に対して感受性である、実施形態1～7のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態13] 前記肺炎桿菌 (K. pneumoniae) は、表8の列135～184の1つに列挙される株である、実施形態12に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態14] 前記抗原結合タンパク質は、肺炎桿菌 (K. pneumoniae) O1抗原のD-ガラクトンイドメインに結合する、実施形態1～13のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態15] 相補性決定領域 (CDR) : H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、およびL C D R 3のセットを含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、

H C D R 1は、配列番号1のアミノ酸配列を有し、

H C D R 2は、配列番号2または59のアミノ酸配列を有し、

H C D R 3は、配列番号3または60のアミノ酸配列を有し、

L C D R 1は、配列番号4のアミノ酸配列を有し、

L C D R 2は、配列番号5または10のアミノ酸配列を有し、

L C D R 3は、配列番号11のアミノ酸配列を有する、単離抗原結合タンパク質。

[実施形態16] 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O1抗原に

特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質は、配列番号 1 2、6 1、もしくは 6 2 と少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % 同一な重鎖可変領域 (V H) および / または配列番号 1 3 もしくは 6 3 と少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % 同一な軽鎖可変領域 (V L) を含む、単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 17] その前記抗原結合タンパク質は、配列番号 1 2、6 1、または 6 2 を含む V H および配列番号 1 3 または 6 3 を含む V L を含む、実施形態 1 6 に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 18] 配列番号 1 2 を含む V H を含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 19] 配列番号 1 3 を含む V L を含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 20] 配列番号 1 2、6 1、または 6 2 を含む V H および配列番号 1 3 または 6 3 を含む V L を含む抗体と、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原中の同じエピトープに特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 21] 配列番号 1 2、6 1、または 6 2 を含む V H および配列番号 1 3 または 6 3 を含む V L を含む抗体の肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原への結合を競合的に阻害する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 22] 相補性決定領域 (CDR) : H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 のセットを含む、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記 H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 は、

それぞれ配列番号 4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、および 4 6、

それぞれ配列番号 3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、および 3 8、

それぞれ配列番号 3 2、3 3、3 4、3 5、3 7、および 3 8、

それぞれ配列番号 1、2、3、4、5、および 7、

それぞれ配列番号 1、2、3、4、6、および 7、

それぞれ配列番号 1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、および 2 0、

それぞれ配列番号 1 4、1 5、1 6、1 7、1 9、および 2 0、

それぞれ配列番号 2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、および 2 9、または

それぞれ配列番号 2 3、2 4、2 5、2 6、2 8、および 2 9

のアミノ酸配列を含む、単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 23] 肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質は、

それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8、

それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0、

それぞれ配列番号 8 および配列番号 9、

それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2、または

それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1

と少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一な V H および V L を含む、単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 24] 前記抗原結合タンパク質は、

それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8、

それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0、

それぞれ配列番号 8 および配列番号 9、

それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2、または

それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1

を含む V H および V L を含む、実施形態 2 3 に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 25] 配列番号 4 7、配列番号 3 9、配列番号 8、配列番号 2 1、または配列

番号 3 0 を含む V H を含む、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 2 6] 配列番号 4 8 、配列番号 4 0 、配列番号 9 、配列番号 2 2 、または配列番号 3 1 を含む V L を含む、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O 1 抗原に特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 2 7] それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8 、

それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0 、

それぞれ配列番号 8 および配列番号 9 、

それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2 、または

それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1

を含む V H および V L を含む抗体として、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O 1 抗原中の同じエピトープに特異的に結合する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 2 8] それぞれ配列番号 4 7 および配列番号 4 8 、

それぞれ配列番号 3 9 および配列番号 4 0 、

それぞれ配列番号 8 および配列番号 9 、

それぞれ配列番号 2 1 および配列番号 2 2 、または

それぞれ配列番号 3 0 および配列番号 3 1

を含む V H および V L を含む抗体の肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O 1 抗原への結合を競合的に阻害する単離抗原結合タンパク質。

[実施形態 2 9] 前記抗原結合タンパク質は、マウス、非ヒト、ヒト化、キメラ、リサーフェシング、またはヒトである、実施形態 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 0] 前記抗原結合タンパク質は、ヒト化、キメラ、リサーフェシング、またはヒトである、実施形態 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 1] 前記抗原結合タンパク質は、抗体である、実施形態 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 2] 前記抗原結合タンパク質は、抗体の抗原結合断片である、実施形態 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 3] モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、またはその抗原結合断片である、実施形態 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 4] 前記抗原結合タンパク質は、 F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') 2 、 F d 、单鎖 F v もしくは s c F v 、ジスルフィド連結 F v 、 V - N A R ドメイン、 I g N a r 、イントラボディ、 I g G C H 2 、ミニボディ、 F (a b ') 3 、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、シングルドメイン抗体、 D V D - I g 、 F c a b 、 m A b 2 、 (s c F v) 2 、または s c F v - F c を含む、実施形態 1 ~ 3 0 、 3 2 、または 3 3 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 5] 約 4 . 0 E - 0 9 ~ 6 . 0 E - 0 9 n M の範囲の K d でクレブシエラ O 1 抗原に結合する、実施形態 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 6] 結合親和性は、フローサイトメトリー、 B i a c o r e 、 K i n E x a 、またはラジオイムノアッセイによって測定される、実施形態 3 5 に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 7] 前記抗原結合タンパク質は、 a) 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) (肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*)) のオプソニン作用による死滅 (O P K) を誘導する、 b) 血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介して肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) を死滅させる、および / または c) リポ多糖 (L P S) を中和する、実施形態 1 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態 3 8] 前記抗原結合タンパク質は、 (i) 肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) の O P K を誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅

を介して肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）を死滅させ、LPSを中和するまたは（i）肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）のOPKを誘導し、血清殺菌活性測定法によって測定されるように補体依存性の死滅を介して肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）を死滅させるが、LPSを中和しない、実施形態37に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態39]前記肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）は、多薬剤抵抗性である、実施形態37または38に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態40]前記肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）は、株Kp113115またはKp8561である、実施形態39に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態41]前記肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）は、表8の列1～134の1つに列挙される株である、実施形態39に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態42]前記抗原結合タンパク質は、多薬剤抵抗性の肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）株を抗生物質に対して感受性にする、実施形態39～41のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態43]前記クレブシエラは、抗生物質に対して感受性である、実施形態37または38に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態44]前記肺炎桿菌（*K. pneumoniae*）は、表8の列135～184の1つに列挙される株である、実施形態43に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態45]前記抗原結合タンパク質は、リポ多糖（LPS）を中和しない、実施形態15～44のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態46]前記抗原結合タンパク質は、LPSを中和する、実施形態15～44のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態47]前記抗原結合タンパク質は、致命的なクレブシエラによる攻撃に暴露されたマウスにおいて治療的に有効である、実施形態15～46のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態48]前記抗原結合タンパク質は、

(a) IgA定常ドメイン、

(b) IgD定常ドメイン、

(c) IgE定常ドメイン、

(d) IgG1定常ドメイン、

(e) IgG2定常ドメイン、

(f) IgG3定常ドメイン、

(g) IgG4定常ドメイン、および

(h) IgM定常ドメイン

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、実施形態1～47のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態49]前記抗原結合タンパク質は、IgG1定常ドメインを含む、実施形態48に記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態50]前記抗原結合タンパク質は、

(a) Igカッパ定常ドメイン、および

(b) Igラムダ定常ドメイン

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、実施形態1～49のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態51]前記抗原結合タンパク質は、ヒトIgG1定常ドメインおよびヒトラムダ定常ドメインを含む、実施形態1～47に記載のいずれかに記載の抗原結合タンパク質。

[実施形態52]実施形態1～51のいずれかに記載のその抗原結合タンパク質をコードする単離核酸分子。

[実施形態53]前記核酸分子が、制御配列に作動可能に連結される、実施形態52に記載の核酸分子。

[実施形態54]実施形態52または53に記載の核酸分子を含むベクター。

[実施形態55] 実施形態52もしくは53に記載の核酸分子または実施形態54に記載のベクターにより形質転換された宿主細胞。

[実施形態56] 前記宿主細胞が、哺乳類宿主細胞である、実施形態55に記載の宿主細胞。

[実施形態57] 前記宿主細胞は、HEK293細胞、NS0マウス骨髄腫細胞、PER.C6（登録商標）ヒト細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である、実施形態56に記載の哺乳類宿主細胞。

[実施形態58] 実施形態1～51のいずれかに記載の抗原結合タンパク質を産生するハイブリドーマ。

[実施形態59] 実施形態1～51のいずれかに記載の抗原結合タンパク質を産生する単離宿主細胞。

[実施形態60] 実施形態1～51のいずれかに記載の抗原結合タンパク質を作製するための方法であって、（a）前記抗原結合タンパク質を発現する宿主細胞を培養するステップまたは実施形態55～57もしくは59のいずれかに記載の宿主細胞または実施形態58に記載のハイブリドーマを培養するステップおよび（b）その前記抗原結合タンパク質を前記培養宿主細胞から単離するステップを含む方法。

[実施形態61] 実施形態60に記載の方法を使用して産生される抗原結合タンパク質。

[実施形態62] 実施形態1～51または61のいずれかに記載の抗原結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

[実施形態63] 前記薬学的に許容可能な賦形剤は、保存剤、安定剤、または酸化防止剤である、実施形態62に記載の医薬組成物。

[実施形態64] 医薬として使用される実施形態62または63に記載の医薬組成物。

[実施形態65] 標識基またはエフェクター基をさらに含む、実施形態1～51もしくは61のいずれかに記載の抗原結合タンパク質または実施形態62～64のいずれかに記載の医薬組成物。

[実施形態66] 前記標識基が、同位体標識、磁気標識、レドックス活性成分、光学色素、ビオチン化基、ビオチンシグナル伝達ペプチド、緑色蛍光タンパク質（GFP）、青色蛍光タンパク質（BFP）、シアン蛍光タンパク質（CFP）、黄色蛍光タンパク質（YFP）などの蛍光成分、ヒスチジンペプチド（his）、ヘマグルチニン（HA）、金結合ペプチド、およびFlagなどの二次レポーターによって認識されるポリペプチドエピトープからなる群から選択される、実施形態65に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物。

[実施形態67] 前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、治療薬、および化学療法剤からなる群から選択される、実施形態65に記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物。

[実施形態68] クレブシエラ感染症に関連する状態を治療するための、実施形態1～51または61～67のいずれかに記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物の使用。

[実施形態69] クレブシエラ感染症に関連する状態の治療、予防、または回復を、それを必要としている対象において行うための方法であって、有効量の実施形態1～51または61～67のいずれかに記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物を前記対象に投与するステップを含む方法。

[実施形態70] クレブシエラに感染した対象においてクレブシエラの増殖を阻害するまたはクレブシエラの数を低下させるための方法であって、実施形態1～51または61～67のいずれかに記載の抗原結合タンパク質または医薬組成物をそれを必要としている対象に投与するステップを含む方法。

[実施形態71] クレブシエラ感染症に関連する状態の治療をそれを必要としている対象において行うための方法であって、肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）O1抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[実施形態72] 肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）および黄色

ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の同時感染に関する状態の治療、予防、または回復をそれを必要としている対象において行うための方法であって、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[実施形態 7 3] 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) および黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に同時感染した対象において、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) の毒性を阻害する、低下させる、またはなくすための方法であって、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[実施形態 7 4] 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) および黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の両方に感染した対象の生存を増加させるための方法であって、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[実施形態 7 5] 前記クレブシエラは、抗生物質抵抗性である、実施形態 6 9 ~ 7 4 のいずれかに記載の方法。

[実施形態 7 6] 前記クレブシエラは、セファロスボリン、キノロン、カルバペネム、メロペネム、フルオロキノロン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、トリメトプリム、スルホンアミド、および / またはコリスチンに対して抵抗性である、実施形態 7 5 に記載の方法。

[実施形態 7 7] 前記クレブシエラは、抗生物質に対して感受性である、実施形態 6 9 ~ 7 4 のいずれかに記載の方法。

[実施形態 7 8] 抗生物質に対して抗生物質抵抗性のクレブシエラ株を感作するための方法であって、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質と前記抗体抵抗性のクレブシエラ株を接触させるステップを含む方法。

[実施形態 7 9] 抗生物質を投与するステップをさらに含む、実施形態 6 9 ~ 7 8 のいずれかに記載の方法。

[実施形態 8 0] 前記抗原結合タンパク質および前記抗生物質は、相乗的な治療効果をもたらす、実施形態 7 9 に記載の方法。

[実施形態 8 1] 抗生物質抵抗性のクレブシエラ株に感染した対象においてクレブシエラ感染症を予防するまたは治療するための方法であって、抗生物質および肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する抗原結合タンパク質を対象に同時投与するステップを含み、前記同時投与は、等モル量の前記抗原結合タンパク質または前記抗生物質の投与の個々の効果の合計よりも大きな治療効果をもたらす方法。

[実施形態 8 2] 前記治療効果は、前記抗原結合タンパク質または前記抗生物質の 1 つのみを投与した対象の相加的な生存パーセントよりも大きな生存パーセントをもたらす、実施形態 8 1 に記載の方法。

[実施形態 8 3] 前記抗生物質は、メロペネムである、実施形態 7 9 ~ 8 2 に記載のいずれかに記載の方法。

[実施形態 8 4] 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する前記抗原結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合断片である、実施形態 7 1 ~ 8 3 のいずれかに記載の方法。

[実施形態 8 5] 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) O1 抗原に特異的に結合する前記抗原結合タンパク質は、実施形態 1 ~ 5 1 または 6 1 ~ 6 7 のいずれかに記載の前記抗原結合タンパク質または前記医薬組成物である、実施形態 7 1 ~ 8 3 のいずれかに記載の方法。

[実施形態 8 6] クレブシエラは、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) 、 *K. オキシ*

トカ (*K. oxytoca*) 、 *K. planticola* 、 臭鼻菌 (*K. ozaenae*) 、 鼻硬腫菌 (*K. rhinoscleromatis*) 、 および / または *K. granulomatis* である、 実施形態 6 9 ~ 7 1 または 7 5 ~ 8 5 のいずれかに記載の方法。

[実施形態 8 7] 前記状態は、 肺炎、 尿路感染症、 敗血症 / セプシス、 新生児敗血症 / セプシス、 下痢、 軟部組織感染症、 臓器移植後の感染症、 外科手術による感染症、 創傷感染症、 肺感染症、 化膿性肝膿瘍 (PLA) 、 眼内炎、 隹膜炎、 壊死性隹膜炎、 強直性脊椎炎、 および脊椎関節症からなる群から選択される、 実施形態 6 8 、 6 9 、 7 1 、 7 2 、 7 5 ~ 7 7 、 7 9 、 8 0 、 または 8 3 ~ 8 6 のいずれかに記載の使用または方法。

[実施形態 8 8] 前記状態は、 院内感染症である、 実施形態 6 8 、 6 9 、 7 1 、 7 2 、 7 5 ~ 7 7 、 7 9 、 8 0 、 または 8 3 ~ 8 6 のいずれかに記載の使用または方法。