(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2017-519768
(P2017-519768A)
(43)公表日　平成29年7月20日(2017.7.20)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	R	4C084
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04		4C085
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C086
A61K 31/496	(2006.01)	A61K	31/496		4H045
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 55 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-573926 (P2016-573926)
(86)(22)出願日　平成27年6月19日 (2015.6.19)
(85)翻訳文提出日　平成28年12月16日 (2016.12.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/036576
(87)国際公開番号　WO2015/196011
(87)国際公開日　平成27年12月23日 (2015.12.23)
(31)優先権主張番号　62/014,506
(32)優先日　平成26年6月19日 (2014.6.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/140,849
(32)優先日　平成27年3月31日 (2015.3.31)
(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】多細菌性感染の治療

(57)【要約】
本明細書に提供されるのは、多細菌性感染を予防および治療する方法であって、多細菌性感染における細菌の少なくとも１つによって生成されるエピトープに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を有効量投与するステップを含む、方法である。例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体が、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を阻害するため、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を含む多細菌性感染を有する患者に投与され得る。
【選択図】図８

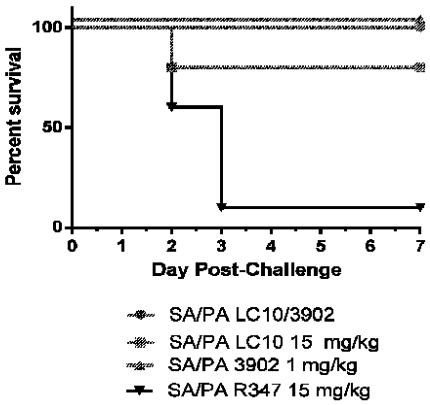


Figure 8

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者における多細菌性（ｐｏｌｙｂａｃｔｅｒｉａｌ）感染を治療または予防する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を投与するステップを含み、前記多細菌性感染は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および少なくとも１つの他の細菌を含む、方法。
【請求項２】
前記黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が前記患者における前記少なくとも１つの他の細菌の成長を増強する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記投与が前記少なくとも１つの他の細菌の成長を阻害する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記少なくとも１つの他の細菌が、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）またはアシネトバクター（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ）である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）が緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）であるか、前記クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）が肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）であるか、またはアシネトバクター（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ）がアシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を投与するステップを含み、前記多細菌性感染は緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および少なくとも１つの他の細菌を含む、方法。
【請求項７】
前記緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）が前記患者における前記少なくとも１つの他の細菌の成長を増強する、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記投与が前記少なくとも１つの他の細菌の成長を阻害する、請求項６または７に記載の方法。
【請求項９】
前記少なくとも１つの他の細菌が、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）、クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）またはアシネトバクター（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ）である、請求項６～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの他の細菌が、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）またはＡ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
患者における緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を阻害する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。
【請求項１２】
患者における黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のコロニー形成単位（ＣＦＵ）を低下させる方法であって、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原

に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項１３】

前記黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原がα毒素である、請求項１～５または１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７および５１のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じα毒素エピトープに結合する、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する前記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５７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、５８もしくは６３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、５３、５４、５５、６６、５９、６０もしくは６４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、６１もしくは６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；および（ｆ）配列番号３、６、５２、５６もしくは６２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む抗体またはその抗原結合断片である、請求項１３に記載の方法。

【請求項１６】

前記抗体またはその抗原結合断片が、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５２；配列番号７、８、５３、１、２および５２；配列番号７、８、５４、１、２および５２；配列番号７、８、５５、１、２および５６；配列番号７、８、５５、１、２および５２；配列番号７、８、６６、１、２および５２；配列番号７、８、５３、１、２および５６；配列番号５７、５８、５９、１、２および５６；配列番号７、８、６０、１、６１および６２；配列番号５７、６３、５９、１、２および５６；配列番号５７、６３、６４、１、２および５６；配列番号５７、６３、６４、１、６５および６２；または配列番号５７、５８、５９、１、６５および６７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、請求項１３に記載の方法。

【請求項１７】

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）αに結合する前記抗体またはその抗原結合断片の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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７および５１のアミノ酸配列を含む、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体またはその抗原結合断片が、配列番号４５および４６のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じα毒素エピトープに結合する、請求項１３に記載の方法。

【請求項１９】
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体またはその抗原結合断片が、配列番号５７、５８、５９、１、２および５６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する前記抗体またはその抗原結合断片のＶＨおよびＶＬが配列番号４５および４６のアミノ酸配列を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号６８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原が、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶの双方である、請求項６～１０または１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗体またはその抗原結合断片が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号７９および７２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合する、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号８１および８２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号７９および７２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合し、かつ配列番号８１および８２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２７】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２８】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含み、かつ配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項３０】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号７９のＶＨ配列および配列番号７２のＶ

Ｌ配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号８１のＶＨ配列および配列番号８２のＶＬ配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項３２】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号７９のＶＨ配列、配列番号７２のＶＬ配列、配列番号８１のＶＨ配列、および配列番号８２のＶＬ配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項３３】
配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列がＳｃＦｖ内に存在する、請求項２９に記載の方法。
【請求項３４】
配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列がＳｃＦｖ内に存在する、請求項２９に記載の方法。
【請求項３５】
配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列がＩｇＧ内に存在する、請求項２９または３３に記載の方法。
【請求項３６】
配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列がＩｇＧ内に存在する、請求項２９または３４に記載の方法。
【請求項３７】
配列番号７９のＶＨ配列および配列番号７２のＶＬ配列がＳｃＦｖ内に存在する、請求項３２に記載の方法。
【請求項３８】
配列番号８１のＶＨ配列および配列番号８２のＶＬ配列がＳｃＦｖ内に存在する、請求項３２に記載の方法。
【請求項３９】
配列番号８１のＶＨ配列および配列番号８２のＶＬ配列がＩｇＧ内に存在する、請求項３２または３７に記載の方法。
【請求項４０】
配列番号７９のＶＨ配列および配列番号７２のＶＬ配列がＩｇＧ内に存在する、請求項３２または３８に記載の方法。
【請求項４１】
前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号８９のアミノ酸配列を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項４２】
前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号９０のアミノ酸配列を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項４３】
前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号９１のアミノ酸配列を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項４４】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号９３のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号９２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２３に記載の方法。

【請求項４５】
前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号９６のＶＨ配列および配列番号９７のＶＬ配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項４６】
前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号９８のＶＨ配列および配列番号９９のＶＬ配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項４７】
前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号９６のＶＨ配列、配列番号９７のＶＬ配列、配列番号９８のＶＨ配列、および配列番号９９のＶＬ配列を含む、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項４８】
配列番号９６のＶＨ配列および配列番号９７のＶＬ配列がＳｃＦｖ内に存在する、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
配列番号９８のＶＨ配列および配列番号９９のＶＬ配列がＳｃＦｖ内に存在する、請求項４７に記載の方法。
【請求項５０】
配列番号９８のＶＨ配列および配列番号９９のＶＬ配列がＩｇＧ内に存在する、請求項４７または４８に記載の方法。
【請求項５１】
配列番号９６のＶＨ配列および配列番号９７のＶＬ配列がＩｇＧ内に存在する、請求項４７または４９に記載の方法。
【請求項５２】
緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号１０１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号１００のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項５３】
前記抗体またはその抗原結合断片が、２回以上の予防または治療サイクルにおいて投与される、請求項１～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
第２の抗菌薬を投与するステップをさらに含む、請求項１～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記第２の抗菌薬が抗生物質である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記抗生物質がシプロフロキサシンである、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記多細菌性感染が、眼感染、肺感染、熱傷部感染、創傷感染、手術創感染、皮膚感染、軟部組織感染、血液感染、骨感染、または前記感染の２つ以上の組み合わせである、請求項１～１０または１２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記患者が、急性肺炎、火傷、角膜感染、嚢胞性線維症、人工呼吸器関連肺炎、皮膚感染、創傷感染、またはそれらの組み合わせを有する、請求項１～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記患者が入院している、請求項１～５８のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本技術は、多細菌性（ｐｏｌｙｂａｃｔｅｒｉａｌ）感染を含む感染の治療および予防

のための抗菌抗体またはその抗原結合断片の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
日和見感染症は、衰弱した免疫系などの特に好適な環境の結果として、より頻発する、および／またはより重篤である感染である。それらは、入院患者および／または免疫抑制された患者において現れることが多い。しばしば、日和見感染症は多微生物性であり、すなわち複数の感染病原体を含む。２つの重要な日和見細菌は、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）である。
【０００３】
黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、一般的に健常人の鼻および皮膚にコロニー形成する、グラム陽性の条件的好気性の凝集塊を形成する球菌細菌である。集団の約２０～３０％では、常時、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のコロニーが形成される。粘膜および表皮バリア（皮膚）は通常、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に対して保護するが、日和見黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染は、重症化し、種々の疾患または症状を引き起こす可能性があり、その非限定例として、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、中毒性ショック症候群、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】
緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）は、急性および慢性感染の双方を引き起こすグラム陰性細菌である。緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）は、西欧諸国における院内感染の一般的原因である。それは、火傷被害者および免疫不全個体における菌血症のよく見られる原因物質である。それはまた、特に機械的人工呼吸患者における院内でのグラム陰性肺炎の最も一般的な原因であり、嚢胞性線維症を有する個体の肺において最も蔓延している病原体である。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）などの細菌による感染は、罹患率および死亡率の増加に関連し、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）は、一般に同じ患者から単離される。このことや多剤耐性が増加しているという事実を考慮すると、多細菌性感染を含む細菌感染を予防および治療するための新規な方法が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
多細菌性感染を予防および治療する方法であって、多細菌性感染における細菌の少なくとも１つによって生成されるエピトープに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を有効量で投与するステップを含む、方法が本明細書に提供される。例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体が、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を阻害するため、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を含む多細菌性感染を有する患者に投与され得る。
【０００７】
特定の態様では、患者における多細菌性感染を治療または予防する方法は、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を投与するステップを含み、ここで多細菌性感染は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および少なくとも１つの他の細菌を含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、患者における少なくとも１つの

他の細菌の成長を増強する。特定の態様では、その投与は少なくとも１つの他の細菌の成長を阻害する。特定の態様では、その少なくとも１つの他の細菌はシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）である。特定の態様では、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）は緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）である。

【０００８】

特定の態様では、患者における多細菌性感染を治療または予防する方法は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を投与するステップを含み、ここで多細菌性感染は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および少なくとも１つの他の細菌を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）は、少なくとも１つの他の細菌の成長を増強する。特定の態様では、その投与は少なくとも１つの他の細菌の成長を阻害する。特定の態様では、その少なくとも１つの他の細菌はブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）である。特定の態様では、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）である。

【０００９】

特定の態様では、患者における緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を阻害する方法は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む。

【００１０】

特定の態様では、患者における黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のコロニー形成単位（ＣＦＵ）を低下させる方法であって、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む。

【００１１】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合し、また黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原はα毒素である。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体またはその抗原結合断片は、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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７および５１のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じα毒素エピトープに結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する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５７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、５８、もしくは６３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、５３、５４、５５、６６、５９、６０、もしくは６４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、６１、もしくは６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；ならびに（ｆ）配列番号３、６、５２、５６、もしくは６２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む、抗体またはその抗原結合断片である。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する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５２；配列番号７、８、５３、１、２、および５２；配列番号７、８、５４、１、２、および５２；配列番号７、８、５５、１、２、および５６；配列番号７、８、５５、１、２、および５２；配列番号７、８、６６、１、２、および５２；配列番号７、８、５３、１、２、および５６；配列番号５７、５８、５９、１、２、および５６；配列番号７、８、６０、１、６１、およ

び６２；配列番号５７、６３、５９、１、２、および５６；配列番号５７、６３、６４、１、２、および５６；配列番号５７、６３、６４、１、６５、および６２；または配列番号５７、５８、５９、１、６５、および６７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）αに結合する抗体またはその抗原結合断片のＶＨおよびＶＬ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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７および５１のアミノ酸配列を含む。

【００１２】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５および４６のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じα毒素エピトープに結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号５７、５８、５９、１、２、および５６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を各々含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に結合する抗体またはその抗原結合断片のＶＨおよびＶＬは、配列番号４５および４６のアミノ酸配列を含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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６８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００１３】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合し、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原は、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶの双方である。特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する。

【００１４】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７９および７２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８１および８２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７９および７２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合し、配列番号８１および８２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する。

【００１５】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合し、配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する。

【００１６】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、ＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含み、かつ配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。特定の態様では、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列はＳｃＦｖ内に存在する。特定の態様では、配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列はＳｃＦｖ内に存在する。特定の態様では、配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列はＩｇＧ内に存在する。特定の態様では、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列はＩｇＧ内に存在する。

【００１７】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７９のＶＨ配列および配列番号７２のＶＬ配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８１のＶＨ配列および配列番号８２のＶＬ配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、ＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号７９のＶＨ配列、配列番号７２のＶＬ配列、配列番号８１のＶＨ配列、および配列番号８２のＶＬ配列を含む。特定の態様では、配列番号７９のＶＨ配列および配列番号７２のＶＬ配列はＳｃＦｖ内に存在する。特定の態様では、配列番号８１のＶＨ配列および配列番号８２のＶＬ配列はＳｃＦｖ内に存在する。特定の態様では、配列番号８１のＶＨ配列および配列番号８２のＶＬ配列はＩｇＧ内に存在する。特定の態様では、配列番号７９のＶＨ配列および配列番号７２のＶＬ配列はＩｇＧ内に存在する。特定の態様では、ＩｇＧはＹＴＥ突然変異を有する。

【００１８】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号８９のアミノ酸配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９１のアミノ酸配列を含む。

【００１９】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９３のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号９２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００２０】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９６のＶＨ配列および配列番号９７のＶＬ配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９８のＶＨ配列および配列番号９９のＶＬ配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、ＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に結合する抗体またはその抗原結合断片は、配列番号９６のＶＨ配列、配列番号９７のＶＬ配列、配列番号９８のＶＨ配列、および配列番号９９のＶＬ配列を含む。特定の態様では、配列番号９６のＶＨ配列および配列番号９７のＶＬ配列はＳｃＦｖ内に存在する。特定の態様では、配列番号９８のＶＨ配列および配列番号９９のＶＬ配列はＳｃＦｖ内に存在する。特定の態様では、配列番号９８のＶＨ配列および配列番号９９のＶＬ配列はＩｇＧ内に存在する。特定の態様では、配列番号９６のＶＨ配列および配列番号９７のＶＬ配列はＩｇＧ内に存在する。特定の態様では、ＩｇＧはＹＴＥ突然変異を有する。

【００２１】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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１０１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号１００のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００２２】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片あるいは緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片）は、２回以上の予防または治療サイクルにおいて投与される。

【００２３】

特定の態様では、本明細書に提供される方法は、抗体またはその抗原結合断片（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片あるいは緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片）を投与するステップと、第２の抗菌薬を投与するステップとを含む。

【００２４】

特定の態様では、多細菌性感染は、眼感染、肺感染、熱傷部感染、創傷感染、手術創感染、皮膚感染、軟部組織感染、血液感染、骨感染、または前記感染の２つ以上の組み合わせである。

【００２５】

特定の態様では、患者は、急性肺炎、火傷、角膜感染、嚢胞性線維症、人工呼吸器関連肺炎、皮膚感染、創傷感染、またはそれらの組み合わせを有する。

【００２６】

特定の態様では、患者は入院している。

【００２７】

特定の態様では、本明細書に提供される方法は、抗体またはその抗原結合断片（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片あるいは緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片）を投与するステップを含み、図１～１０に示され、かつ実施例１～４に記載される転帰をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）株６０７７（Ａ）または黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）株ＳＦ８３００（Ｂ）が接種されたマウスの生存を示す。

【図２】図２Ａは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００）（「コンボ感染」）が接種されたマウスの生存を示す。図２Ｂは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および／または黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が接種されたマウスの肺からの緑膿菌（Ｐ．ａｅ

ｒｕｇｉｎｏｓａ）のコロニー形成単位（ＣＦＵ）（「ＰＡ　ＣＦＵ」）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のコロニー形成単位（ＣＦＵ）（「ＳＡ　ＣＦＵ」）を示す。

【図３】緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ」）、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ」）、または双方（ＳＡ＋ＰＡ）が接種されたマウスで測定された緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＣＦＵ（「ＰＡ数」）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のＣＦＵ（「ＳＡ数」）を示す。

【図４】接種マウスにおける肺ホモジネートのＣＦＵ／ｍＬを示す。マウスに、野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００ＷＴ」）単独（丸）または緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）との組み合わせ（三角）が接種され、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のレベルは、接種から４、８、２４および４８時間後に測定された。マウスにまた、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）単独（四角）または野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００ＷＴ」）との組み合わせが接種され、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ」）のレベルは、接種から４、８、２４および４８時間後に測定された。

【図５】野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００ＷＴ」）、α毒素をコードする遺伝子中に欠失を有する黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００Δｈｌａ」）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）、またはそれらの組み合わせが接種されたマウスの生存を示す。

【図６】図６Ａは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素（「ＡＴ」）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）、α毒素と組み合わせた緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、またはα毒素と組み合わせた緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および抗α毒素抗体（ＬＣ１０）を受けたマウスの生存を示す。図６Ｂは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素（「ＡＴ」）、および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）を受けたマウスの生存もまた示し、野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００ＷＴ」）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）と組み合わせた野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００ＷＴ」）、あるいは熱殺菌された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）から得られた細胞ペレット（「ＳＡ　ＨＫ細胞」）または熱殺菌された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）から得られた上清（「ＳＡ　ＨＫ　ＳＵＰ」）を伴う緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）を受けたマウスの生存もまた示す。

【図７】緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ　６０７７」）単独または野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００ＷＴ」）との組み合わせ、α毒素をコードする遺伝子中に欠失を有する黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ　ＳＦ８３００Δｈｌａ」）、α毒素（ＡＴ）、またはα毒素および抗α毒素抗体ＬＣ１０の双方で処理されたマウスにおける緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のレベルを示す。

【図８】対照抗体（「Ｒ３４７」）、抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体（「ＬＣ１０」）、抗緑膿菌抗体（「３９０２」）、または抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体（「ＬＣ１０」）および抗緑膿菌抗体（「３９０２」）の組み合わせのいずれかを受け、次いで黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ」）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ」）が接種されたマウスの生存を示す。

【図９】１５ｍｇ／ｋｇの抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体（「ＬＣ１０」）および１ｍｇ／ｋｇの抗緑膿菌抗体（「３９０２」）の組み合わせまたは１５ｍｇ／ｋｇの対照抗体（「Ｒ３４７」）を、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（「ＳＡ」）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（「ＰＡ」）の接種に対して４８時間前、２４時間前、または１時間後に受けたマウスの生存を示す。

【図１０】１５ｍｇ／ｋｇの抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体（「ＬＣ１０」）、１ｍｇ／ｋｇの抗緑膿菌抗体（「３９０２」）、または１５ｍｇ／ｋｇの対照抗体（「Ｒ３４７」）

のいずれかを受けたマウスにおける黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のレベル（「ＳＡ　ＣＦＵ」）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のレベル（「ＰＡ　ＣＦＵ」）を示す。

【図１１】図１１（Ａ）はＬＣ１０が肺のＣＦＵおよび汎発を低下させることを示す。Ａ）マウス群にＬＣ１０（□）、またはアイソタイプ対照ＩｇＧ（○）が注射され、２４時間後に1×10^5個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および5×10^7個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、または緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）＋ＡＴが鼻腔内に負荷された。ＣＦＵ測定のため、指定時刻に肺および脾臓が摘出された。図１１（Ｂ）は上記の通り、鼻腔内負荷後、指定時刻での単感染（Ｓａ）または同時感染（Ｓａ＋Ｐａ（Ｓａ））マウスにおけるマウスの脾臓に負荷された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌。図１１（Ｃ）は単感染、同時感染およびＬＣ１０を用いる予防と組み合わされた同時感染における２４時間および４８時間後に遠隔器官から回収された緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の数。

【図１２－１】α毒素がまた、肺感染モデルにおいて、肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）およびアシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ）の病原性を増強することを示す。Ａ）マウス群は、鼻腔内に、5×10^1個の肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）（■）、5×10^1個の肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）＋黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（5×10^7個）（△）、5×10^1個の肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）＋ＡＴ（●）、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（△）の感染を受けた。生存が７日間監視された。Ｂ）動物にＬＣ１０（△）またはアイソタイプＩｇＧ（▲）が注射され、２４時間後、上記のように鼻腔内に肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）＋黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、または肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）＋ＡＴ　ＬＣ１０（○）、またはアイソタイプＩｇＧ（●）が負荷された。

【図１２－２】負荷から２４時間後の肺（Ｃ）および脾臓（Ｄ）からのＣＦＵの回復。

【図１２－３】Ｅ）マウス群は、鼻腔内に、Ａ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）（8×10^5個）（■）、8×10^5個のＡ．（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）＋黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（5×10^7個）（△）、8×10^5個のＡ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）＋ＡＴ（●）、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（△）の感染を受けた。動物に、ＬＣ１０（○）またはアイソタイプＩｇＧ（▲）が注射され、２４時間後、鼻腔内にＡ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）＋黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、またはＡ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）＋ＡＴ　ＬＣ１０（○）、またはアイソタイプＩｇＧ（●）が負荷された。負荷から２４時間後の肺（Ｆ）および脾臓（Ｇ）からのＣＦＵの回復。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

用語「ａ」または「ａｎ」の実体がその実体の１つ以上を指すことは留意されるべきであり、例えば、「抗体またはその抗原結合断片」は、１つ以上の抗体またはその抗原結合断片を示すように理解される。このように、用語「ａ」（または「ａｎ」）、「１つ以上」および「少なくとも１つ」は、本明細書で交換可能に使用され得る。

【００３０】

用語「抗体」は、標的、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、またはそれらの組み合わせに対して、免疫グロブリン分子の可変領域内部の少なくとも１つの抗原認識部位を介して認識し、特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で用いられるとき、用語「抗体」は、抗体が所望される生物学的活性を呈する限り、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片（Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｖ断片など）、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）突然変異体、少なくとも２つのインタクトな抗体から作製される二重特異性抗体などの多特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾された免疫グロブリン

分子を包含する。抗体は、免疫グロブリンの任意の５つの主要なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ、またはそのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）であり得る（各々、α、δ、ε、γ、およびμと称されるそれらの重鎖定常ドメインのアイデンティティーに基づく）。免疫グロブリンの異なるクラスは、異なる周知のサブユニット構造および三次元配置を有する。抗体は、ネイキッドであり得るか、または他の分子、例えば毒素、放射性同位元素などに複合され得る。

【００３１】

用語「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部を指し、インタクトな抗体の抗原決定可変領域を指す。抗体断片の例として、限定はされないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｖ断片、線状抗体、一本鎖抗体、および抗体断片から形成される多特異性抗体が挙げられる。

【００３２】

「モノクローナル抗体」は、単一の抗原決定基、またはエピトープに対する高度に特異的な認識および結合に関与する均一な抗体集団を指す。これは、典型的には異なる抗原決定基に特異的な異なる抗体を含むポリクローナル抗体とは対照的である。

【００３３】

用語「モノクローナル抗体」は、インタクトなモノクローナル抗体および完全長モノクローナル抗体の双方、ならびに抗体断片（Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖなど）、一本鎖（ｓｃＦｖ）突然変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾された免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」は、幾つもの方法で、例えば限定はされないが、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、およびトランスジェニック動物により作製されるような抗体を指す。

【００３４】

用語「ヒト化抗体」は、最低限の非ヒト（例えばマウス）配列を有するように遺伝子操作されている、非ヒト（例えばマウス）免疫グロブリン由来の抗体を指す。典型的には、ヒト化抗体は、相補性決定領域（ＣＤＲ）からの残基が所望される特異性、親和性、および能力を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、またはハムスター）のＣＤＲからの残基によって置換されているヒト免疫グロブリンである（Ｊｏｎｅｓｅｔａｌ．，１９８６，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－１５３６）。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＷ）残基は、所望される特異性、親和性、および能力を有する非ヒト種由来の抗体中の対応する残基と置換される。

【００３５】

ヒト化抗体は、抗体特異性、親和性、および／または能力を改良し、最適化するため、Ｆｖフレームワーク領域内および／または置換された非ヒト残基内部のいずれかでのさらなる残基の置換によって、さらに修飾され得る。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するＣＤＲ領域のすべてまたは実質的にすべてを有する一方、ＦＲ領域のすべてまたは実質的にすべてがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである、少なくとも１つ、また典型的には２つもしくは３つの可変ドメインの実質的にすべてを含むことになる。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリンの定常領域またはドメイン（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのそれの少なくとも一部を含み得る。ヒト化抗体を作製するのに用いられる方法の例が、米国特許第５，２２５，５３９号明細書または米国特許第５，６３９，６４１号明細書に記載されている。

【００３６】

抗体の「可変領域」は、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域を単独または組み合わせのいずれかで指す。重鎖および軽鎖の可変領域は各々、超可変領域としても公知の３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）によって接続される４つのフレームワーク領域（ＦＷ）からなる。各鎖におけるＣＤＲは、ＦＷ領域により極めて接近してまとまり、他の鎖か

らのＣＤＲとともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。ＣＤＲを決定するには、（１）異種間の配列可変性に基づく手法（すなわち、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，（５ｔｈ ｅｄ．，１９９１，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ Ｍｄ．））；および（２）抗原抗体複合体の結晶学的研究に基づく手法（Ａｌ－ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－９４８））という少なくとも２つの技術がある。さらに、ＣＤＲを決定するため、これら２つの手法の組み合わせが当該技術分野で用いられる場合がある。

【００３７】

Ｋａｂａｔ付番系は一般に、可変ドメイン内の残基（概ね軽鎖の残基１～１０７および重鎖の残基１～１１３）を指すときに用いられる（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。

【００３８】

Ｋａｂａｔなどでのアミノ酸位置の付番は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１）における抗体の編集の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインにおいて用いられる付番系を指す。この付番系を用いると、実の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＷ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的なアミノ酸を有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２の後への単一のアミノ酸挿入（Ｋａｂａｔによると、残基５２ａ）および重鎖ＦＷ残基８２の後に挿入される残基（Ｋａｂａｔによると、例えば残基８２ａ、８２ｂ、および８２ｃなど）を含み得る。

【００３９】

【表１】

表1

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat付番)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia付番)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

【００４０】

所与の抗体における残基のＫａｂａｔ付番は、抗体配列の「標準の」Ｋａｂａｔ付番配列との相同性領域での整列化により決定され得る。Ｃｈｏｔｈｉａは、代替的に構造的ループの位置を指す（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ－Ｈ１ループの末端は、Ｋａｂａｔ付番方式を用いて付番される場合、ループの長さに応じてＨ３２とＨ３４の間が変化する（これはＫａｂａｔ付番スキームがＨ３５ＡおよびＨ３５Ｂに挿入を位置づけるためであり；３５Ａも３５Ｂも存在しない場合、ループは３２で終結し；３５Ａのみが存在

する場合、ループは３３で終結し；３５Ａおよび３５Ｂの双方が存在する場合、ループは３４で終結する）。ＡｂＭ超可変領域は、ＫａｂａｔのＣＤＲとＣｈｏｔｈｉａの構造的ループとの間の妥協を表し、Ｏｘｆｏｒｄ　ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアにより用いられる。

【００４１】

本明細書で用いられるとき、Ｆｃ領域は、最初の定常領域免疫グロブリンドメインを除いた抗体の定常領域を含むポリペプチドを含む。それ故、Ｆｃは、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＧの最後２つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにＩｇＥおよびＩｇＭの最後３つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにこれらのドメインに対する可動性ヒンジＮ末端を指す。ＩｇＡおよびＩｇＭにおいては、ＦｃはＪ鎖を含み得る。ＩｇＧにおいては、Ｆｃは免疫グロブリンドメインＣガンマ２およびＣガンマ３（Ｃγ２およびＣγ３）ならびにＣガンマ１（Ｃγ１）とＣガンマ２（Ｃγ２）との間のヒンジを含む。Ｆｃ領域の境界は変化し得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は通常、そのカルボキシル末端に残基Ｃ２２６またはＰ２３０を含むように定義され、付番はＫａｂａｔ（Ｋａｂａｔｅｔａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））に示される通りのＥＵインデックスに従う。Ｆｃは、単離したのこの領域、または抗体、抗体断片、もしくはＦｃ融合タンパク質と関連したこの領域を指し得る。多型は、限定はされないが、ＥＵインデックスによる付番として、位置２７０、２７２、３１２、３１５、３５６、および３５８を含む幾つかの異なるＦｃ位置で認められており、それ故、提示される配列と先行技術における配列との間にわずかな差異が存在し得る。

【００４２】

用語「ヒト抗体」は、当該技術分野で公知の任意の技術を用いて作製される、ヒトにより産生される抗体またはヒトにより産生される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義は、インタクトな抗体または完全長抗体、その断片、ならびに／または少なくとも１つのヒト重鎖および／もしくは軽鎖ポリペプチドを含む抗体、例えばマウス軽鎖およびヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体などを含む。

【００４３】

用語「キメラ抗体」は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が２つ以上の種に由来するような抗体を指す。典型的には、軽鎖および重鎖の双方の可変領域は、所望される特異性、親和性、および能力を有した哺乳類の一種（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）に由来する抗体の可変領域に対応する一方、定常領域は、別種（通常はヒト）に由来する抗体における配列に対して、その種における免疫応答の誘発を回避するように相同性がある。

【００４４】

「結合親和性」は一般に、分子の単一の結合部位（例えば抗体）とその結合パートナー（例えば抗原）との間の非共有結合相互作用の力の合計を指す。特に指示されない限り、本明細書で用いられるとき、「結合親和性」は、結合ペア（例えば抗体および抗原）のメンバー間での１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、一般に解離定数（K_D）により表され得る。親和性は、当該技術分野で公知の一般的方法、例えば本明細書に記載のものによって測定され得る。低親和性抗体は一般に、抗原に緩徐に結合し、容易に解離する傾向がある一方、高親和性抗体は一般に、抗原により速やかに結合し、より長く結合を保持する傾向がある。結合親和性を測定する種々の方法は当該技術分野で公知であり、それらのいずれも本開示の目的として用いることができる。

【００４５】

用語「二重特異性抗体」は、本明細書で用いられるとき、単一の抗体分子内部に２つの異なる抗原に対する結合部位を有する抗体を指す。基準の抗体構造に加えて他の分子が２

つの結合特異性とともに構成され得ることは理解されるであろう。さらに、二重特異性抗体による抗原結合が同時的または連続的であり得ることは理解されるであろう。トリオーマおよびハブリッドハイブリドーマは、二重特異性抗体を分泌し得る細胞株の２つの例である。二重特異性抗体はまた、組換え手段により構成され得る。

【００４６】

「特異的に結合する」は一般に、抗体がエピトープにその抗原結合ドメインを介して結合し、かつその結合が抗原結合ドメインとエピトープとの間にいくらかの相補性を伴うことを意味する。この定義によると、抗体は、そのエピトープにその抗原結合ドメインを介して、ランダムな無関係のエピトープに結合する場合よりも容易に結合する場合、エピトープに「特異的に結合する」と言われる。用語「特異性」は、特定の抗体が特定のエピトープに結合する際の相対的親和性を認定するように本明細書で用いられる。例えば、抗体「Ａ」は、所与のエピトープに対して抗体「Ｂ」よりも高い特異性を有するように見なしてもよく、または抗体「Ａ」は、関連のエピトープ「Ｄ」に対して有するよりも高い特異性でエピトープ「Ｃ」に結合すると言ってもよい。

【００４７】

「優先的に結合する」は、抗体が、あるエピトープに、関連の、類似の（ｓｉｍｉｌａｒ）、相同な、または類似の（ａｎａｌｏｇｏｕｓ）エピトープに結合する場合よりも容易に特異的に結合することを意味する。したがって、所与のエピトープに「優先的に結合する」抗体であれば、そのエピトープに、たとえかかる抗体が関連のエピトープと交差反応し得る場合であっても、関連のエピトープよりも結合する可能性が高いことになる。

【００４８】

抗体は、所与のエピトープに、参照抗体のそのエピトープへの結合をある程度まで遮断するという範囲で優先的に結合する場合、参照抗体のそのエピトープへの結合を「競合的に阻害する」と言われる。拮抗的阻害は、当該技術分野で公知の任意の方法、例えば競合ＥＬＩＳＡアッセイにより測定してもよい。抗体は、参照抗体の所与のエピトープへの結合を、少なくとも９０％、少なくとも８０％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、もしくは少なくとも５０％、競合的に阻害すると言ってもよい。

【００４９】

用語「ＹＴＥ」突然変異は、ＩｇＧの重鎖に導入される、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、およびＴ２５６Ｅといった３つの突然変異の組み合わせを指す（その付番はＫａｂａｔに示されるＥＵインデックスに従う）。米国特許第７，６５８，９２１号明細書（その全体が参照により本明細書に援用される）を参照のこと。

【００５０】

「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「治療する（ｔｏ　ｔｒｅａｔ）」または「軽減する（ａｌｌｅｖｉａｔｉｎｇ）」または「軽減する（ｔｏ　ａｌｌｅｖｉａｔｅ）」などの用語は、診断された病的状態または障害、例えば感染の症状を治癒する、遅らせる、和らげる、および／またはその進行を停止させる治療的手段を指す。したがって、治療を必要とするものは、障害であると既に診断されたかまたは障害を有することが疑われるものを含む。特定の実施形態では、患者が、微生物感染の症状における低下、（例えば、患者から得られた試料を用いた評価によると）患者における微生物の数の減少または完全な非存在、患者における微生物（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のα毒素）の指標の量の低下または完全な非存在、ならびに／あるいは感染の１つもしくは複数の症状の重症度および／または頻度における低下のうちの１つ以上を示す場合、被験体は、本開示の方法により微生物感染に対して十分に「治療されている」。

【００５１】

予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）または予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）手段は、標的化された病的状態または障害、例えば感染の発生を防止するおよび／または遅延させる手段を指す。したがって、予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）または予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）手段を必要とするものは、障害を有する傾向があるものおよび

障害が予防されるべきものを含む。

【００５２】

用語「医薬製剤」「医薬組成物」は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、かつ製剤が投与されることになる被験体に対して容認しがたいほどに有毒である追加的成分を含有しない調製物を指す。製剤は無菌であり得る。

【００５３】

本明細書に開示される通りの抗体または免疫複合体の「有効量」は、詳述された目的を遂行するのに十分な量である。「有効量」は、記述された目的に関連して経験的かつルーチン的に決定され得る。

【００５４】

１つ以上のさらなる治療薬「との組み合わせ」投与は、同時（併用）投与および任意の順序での継続投与を含む。

【００５５】

抗ブドウ球菌抗体およびその抗原結合断片

特定の態様では、本明細書に提供される方法に従って用いられる抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）抗原（例えばポリペプチドおよび／または炭水化物）に特異的に結合する。

【００５６】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えばポリペプチドおよび／または炭水化物）に特異的に結合する。黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、莢膜多糖およびタンパク質毒素を含む幾つかの病原性因子を発現する。主要な細胞毒性薬である、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染に付随することが多い１つの病原性因子は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の大部分の病原性株によって生成される孔形成および溶血性菌体外タンパク質であるα毒素（α溶血素またはＨｌａとしても公知）である。その毒素は、白血球、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などの感受性細胞の膜内に七量体孔を形成する。α毒素孔の形成は、細胞機能障害または溶解をもたらすことが多い。したがって、特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素は、配列番号７０のアミノ酸配列を含む。

【００５７】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、米国特許出願公開第２０１４／００７２５７７号明細書（その全体が参照により本明細書に援用される）中に開示される抗体またはその抗原結合断片である。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、国際公開第２０１２／１０９２８５号パンフレット（その全体が参照により本明細書に援用される）に開示される抗体またはその抗原結合断片である。

【００５８】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、（下の表２に挙げられる）２Ａ３．１、１０Ａ７．５、１２Ｂ８．１９、２８Ｆ６．１、２５Ｅ９．１、ＱＤ２０、ＱＤ３３、ＱＤ３７、ＱＤ３、ＱＤ４、ＱＤ２３、ＱＤ３２、２Ａ３ＧＬ、ＬＣ１０、ＴＶＥＳ、３Ｈ７ＫＡＤ、ＬＣ９、ＬＣ４、またはＬＣ５と同じα毒素エピトープに結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＬＣ１０と同じα毒素エピトープに結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２Ａ３．１、１０Ａ７．５、１２Ｂ８．１９、２８Ｆ６．１、２５Ｅ９．１、ＱＤ２０、ＱＤ３３、ＱＤ３７、ＱＤ３、ＱＤ４、ＱＤ２３、ＱＤ３２、２Ａ３ＧＬ、ＬＣ１０、ＴＶＥＳ、３Ｈ７Ｋ

ＡＤ、ＬＣ９、ＬＣ４、またはＬＣ５の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素への結合を競合的に阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＬＣ１０の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素への結合を競合的に阻害する。

【００５９】

【表２】

表 2: 抗α毒素抗体配列の配列番号

抗体	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
2A3.1	19	1	2	3	20	7	8	9
10A7.5	21	1	2	3	22	10	11	12
12B8.19	23	1	2	3	24	10	11	12
28F6.1	25	4	5	6	26	13	14	15
25E9.1	27	1	2	3	28	7	17	18
QD20	30	1	2	52	29	7	8	16
QD33	32	1	2	52	31	7	8	53
QD37	34	1	2	52	33	7	8	54
QD3	36	1	2	56	35	7	8	55
QD4	38	1	2	52	37	7	8	55
QD23	40	1	2	52	39	7	8	66
QD32	42	1	2	56	41	7	8	53
2A3GL	44	1	2	3	43	7	8	9
LC10	46	1	2	56	45	57	58	59
TVES	48	1	61	62	47	7	8	60
3H7KAD	46	1	2	56	49	57	63	59
LC9	46	1	2	56	50	57	63	64
LC4	51	1	65	62	50	57	63	64
LC5	51	1	65	62	67	57	58	59

【００６０】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７およ

び５１の重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）配列を含む抗体と同じα毒素エピトープに結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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４５および４６のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じα毒素エピトープに結合する。

【００６１】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７および５１のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素への結合を競合的に阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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４５および４６のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素への結合を競合的に阻害する。

【００６２】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する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５７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；（ｂ）配列番号８、１１、１４、１７、５８、もしくは６３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２；（ｃ）配列番号９、１２、１５、１８、１６、５３、５４、５５、５９、６０、６４、もしくは６６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、６１、もしくは６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２；ならびに（ｆ）配列番号３、６、５２、５６、もしくは６２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む抗体またはその抗原結合断片である。

【００６３】

特定の態様では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３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５２；配列番号７、８、５３、１、２、および５２；配列番号７、８、５４、１、２、および５２；配列番号７、８、５５、１、２、および５６；配列番号７、８、５５、１、２、および５２；配列番号７、８、６６、１、２、および５２；配列番号７、８、５３、１、２、および５６；配列番号５７、５８、５９、１、２、および５６；配列番号７、８、６０、１、６１、および６２；配列番号５７、６３、５９、１、２、および５６；配列番号５７、６３、６４、１、２、および５６；配列番号５７、６３、６４、１、６５、および６２；または配列番号５７、５８、５９、１、６５、および６７のアミノ酸配列を含む。特定の態様では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３は、配列番号５７、５８、５９、１、２、および５６のアミノ酸配列に対応する。

【００６４】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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２０、２２、２４、２６、２８、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５０、もしくは６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号１９、２１、２３、２５、２７、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８もしくは５１のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。

【００６５】

特定の態様では、ＶＨおよびＶＬ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２９および３０；配列番号３１および３２；配列番号３３および３４；配列番号３５および３６；配列番号３７および３８；配列番号３９および４０；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４９および４６；配列番号５０および４６；配列番号５０および５１；または配列番号６７および５１のアミノ酸配列に対応する。特定の態様では、ＶＨおよびＶＬは、配列番号４５および４６のアミノ酸配列に対応する。

【００６６】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素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６８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む（すなわちＭＥＤＩ４８９３）。

【００６７】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体

またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号７０のアミノ酸２６１～２７２；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸１７３～２０１；（ｃ）配列番号７０のアミノ酸２６１～２７２および配列番号７０のアミノ酸１７３～２０１；または（ｄ）配列番号７０のアミノ酸２４８～２７７を含む、配列番号７０の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素の断片に結合する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）配列番号７０のアミノ酸２６１～２７２；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸１７３～２０１；（ｃ）配列番号７０のアミノ酸２６１～２７２および配列番号７０のアミノ酸１７３～２０１；または（ｄ）配列番号７０のアミノ酸２４８～２７７からなる、配列番号７０の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素の断片に結合する。

【００６８】

特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）α毒素に対して約１３ｎＭ以下の親和性定数（K_D）を有する；（ｂ）α毒素単量体に結合するが、α毒素のα毒素受容体への結合を阻害しない；（ｃ）α毒素オリゴマーの形成を少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは９５％阻害する；（ｄ）α毒素の細胞溶解活性を（例えば、細胞溶解および溶血アッセイによる測定によると）少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは９５％低下させる；（ｅ）細胞浸潤性および炎症促進性サイトカインの放出を低下させる；または（ｆ）それらの組み合わせ、である。

【００６９】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、５×１０^{-2}Ｍ、１０^{-2}Ｍ、５×１０^{-3}Ｍ、１０^{-3}Ｍ、５×１０^{-4}Ｍ、１０^{-4}Ｍ、５×１０^{-5}Ｍ、１０^{-5}Ｍ、５×１０^{-6}Ｍ、１０^{-6}Ｍ、５×１０^{-7}Ｍ、１０^{-7}Ｍ、５×１０^{-8}Ｍ、１０^{-8}Ｍ、５×１０^{-9}Ｍ、１０^{-9}Ｍ、５×１０^{-10}Ｍ、１０^{-10}Ｍ、５×１０^{-11}Ｍ、１０^{-11}Ｍ、５×１０^{-12}Ｍ、１０^{-12}Ｍ、５×１０^{-13}Ｍ、１０^{-13}Ｍ、５×１０^{-14}Ｍ、１０^{-14}Ｍ、５×１０^{-15}Ｍ、または１０^{-15}Ｍ以下の解離定数（ＫＤ）によって特徴づけられる親和性で、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）エピトープ（例えばα毒素）に特異的に結合する。

【００７０】

特定の実施形態では、抗α毒素抗体または抗原結合断片は、α毒素、α毒素発現細胞、または他の細菌細胞の生物学的特性を変更する。特定の態様では、抗α毒素抗体または抗原結合断片は、α毒素の生物学的活性を、ポリペプチドに結合し、α毒素単量体の膜貫通細孔へのアセンブリ（例えばα毒素七量体）を阻害することにより中和する。中和アッセイは、状況によっては市販の試薬を用いる当該技術分野で公知の方法を用いて実施され得る。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で評価されることが多い。特定の実施形態では、抗α毒素抗体または断片は、α毒素がオリゴマー化し、膜貫通細孔を形成する能力を中和する。用語「阻害濃度５０％」（「ＩＣ５０」と略される）は、阻害剤が標的化する分子の所与の活性（例えば、膜貫通細孔七量体複合体を形成するためのα毒素のオリゴマー形成）の５０％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毒素抗体または断片）の濃度を表す。より低いＩＣ５０値は、一般により強力な阻害剤に対応する。

【００７１】

特定の実施形態では、抗α毒素抗体または断片は、α毒素の１つ以上の生物学的活性を阻害する。本明細書で用いられる用語「阻害」は、活性の完全遮断を含む生物学的活性における任意の統計学的に有意な低下を指す。例えば、「阻害」は、生物学的活性における約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは１００％の低下を指し得る。特定の実施形態では、抗α毒素抗体または断片は、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％阻害する。

【００７２】

特定の態様では、抗α毒素抗体または断片は、病原性黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）によって分泌されるα毒素を枯渇させ得る。特定の態様では、抗α毒素抗体または断片は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）によって分泌される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％の枯渇を達成し得る。

【００７３】

特定の実施形態では、抗α毒素抗体または断片は、インビトロで刺激されるα毒素活性（例えば、受容体結合、オリゴマー化）および／またはα毒素を発現もしくは分泌する細胞の増殖を阻害し得る。抗α毒素抗体または断片は、時として、インビトロでのα毒素活性、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の病原性を、少なくとも約１０％、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％または少なくとも約７５％阻害する。細胞増殖、病原性、およびα溶血素活性を測定するための方法は、当該技術分野で公知である。

【００７４】

特定の実施形態では、抗α毒素抗体または抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染ならびに／またはα毒素の発現および機能によって創出される環境に対して直接的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。具体的な実施形態では、抗α毒素抗体または抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）感染ならびに／またはα毒素の発現および機能によって創出される環境に対して直接的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％、少なくとも３０％、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％、少なくとも１００％、少なくとも１２０％、少なくとも１４０％、少なくとも１６０％、少なくとも１８０％、または少なくとも２００％阻害する。

【００７５】

抗シュードモナス抗体およびその抗原結合断片

特定の態様では、本明細書に提供される方法に従って用いられる抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）抗原（例えば、ポリペプチドおよび／または炭水化物）に特異的に結合する。特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、蛍光菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ）、プチダ菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｐｕｔｉｄａ）、シュードモナス・アルカリゲネス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ）、または緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、ポリペプチドおよび／または炭水化物）に結合する。特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、ポリペプチドおよび／または炭水化物）に特異的に結合する。

【００７６】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ菌体外多糖に特異的に結合する。Ｐｓｌ菌体外多糖は、Ｄ－マンノース、Ｌ－ラムノース、およびＤ－グルコースからなる反復五糖ポリマーである。Ｐｓｌ１は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の表面に固定されると報告されており、また宿主組織のコロニー形成を促進し、バイオフィルム形成を樹立／維持するのに重要であると考えられる。

【００７７】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、国際公開第２０１２／１７０８０７号パンフレット、国際公開第２０１３／０７０６１５号パンフレット、または国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（それら各々はその全体が参照により本明細書に援用される）に開示される抗体またはその抗原結合断片である。

【００７８】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、（国際公開第２０１２／１７０８０７号パンフレット（その全体が参照により本明細書に援用される）に開示される通りの）Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤと同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害する。

【００７９】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む抗体またはその抗原結合断片である。

【００８０】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも７５％の同一性を有する重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはそ

の抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｃａｍ－００３、Ｃａｍ－００４、Ｃａｍ－００５、ＷａｐＲ－００１、ＷａｐＲ－００２、ＷａｐＲ－００３、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００７、ＷａｐＲ－０１６、またはＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨおよびＶＬの配列を有するＶＨおよびＶＬを含む。

【００８１】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤ、またはＰｓ１００９６と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤ、またはＰｓ１００９６の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害する。ＷａｐＲ－００４、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤ、およびＰｓ１００９６の配列は、下の表３に提供される。

【００８２】

【表３】

表 3: 抗緑膿菌(*P.* aeruginosa) Psl 抗体配列の配列番号

抗体	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
WapR-004	72	76	77	78	71	73	74	75
WapR-004RAD	72	76	77	78	79	73	74	80
Ps10096	97	76	77	95	96	73	74	94

【００８３】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１および７２；配列番号７９および７２；または配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７９および７２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じエピトープに結合する。

【００８４】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１および７２；配列番号７９および７２；または配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ毒素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７９および７２のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ

）Ｐｓｌ毒素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９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害する。

【００８５】

特定の態様では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３は、配列番号７３、７４、７５、７６、７７、および７８；または配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８のアミノ酸配列に対応する。特定の態様では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３は、配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８のアミノ酸配列に対応する。特定の態様では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３は、配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のアミノ酸配列に対応する。

【００８６】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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７１または７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、ＶＨおよびＶＬは、配列番号７１および７２；または配列番号７９および７２のアミノ酸配列を含む。特定の態様では、ＶＨおよびＶＬは、配列番号７９および７２のアミノ酸配列を含む。

【００８７】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に

対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、ＶＨおよびＶＬは、配列番号９６および９７のアミノ酸配列を含む。

【００８８】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、生殖系列の最適化されたＷａｐ－００４－ＲＡＤである。特定の態様では、生殖系列の最適化されたＷａｐ－００４－ＲＡＤは、Ｐｓｌ００９６、Ｐｓｌ０１７０、Ｐｓｌ０２２５、Ｐｓｌ０３０４、Ｐｓｌ０３３７、Ｐｓｌ３４８、Ｐｓｌ０５６７、Ｐｓｌ０５７３、Ｐｓｌ０５７４、Ｐｓｌ０５８２、Ｐｓｌ０５８４、Ｐｓｌ０５８５、Ｐｓｌ０５８８、またはＰｓｌ０５８９（国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載の通り）である。特定の態様では、生殖系列の最適化されたＷａｐ－００４－ＲＡＤは、Ｐｓｌ００９６、Ｐｓｌ０２２５、Ｐｓｌ０３３７、Ｐｓｌ０５６７、またはＰｓｌ０５８８である。特定の態様では、生殖系列の最適化されたＷａｐ－００４－ＲＡＤはＰｓｌ００９６である。

【００８９】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する。ＰｃｒＶは、ＩＩＩ型分泌系の比較的保存された構成成分である。ＰｃｒＶは、ＩＩＩ型分泌毒素の標的真核生物細胞への送達を媒介するＩＩＩ型分泌系の転座装置の複合成分であるように思われる。ＰｃｒＶに対する能動および受動免疫は、細胞傷害性緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に感染したマウスの急性肺損傷および死亡率を改善する。ＰｃｒＶに対する免疫の主要な効果は、ＩＩＩ型分泌毒素の真核生物細胞への転座の遮断に起因する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃＲｖは、ジェンバンク受託番号ＡＡＣ４５９３５またはＡＡＯ９１７７１のアミノ酸配列を含む。

【００９０】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、国際公開第２０１３／０７０６１５号パンフレットまたは国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（それら全体が参照により本明細書に援用される）に開示される抗体またはその抗原結合断片である。

【００９１】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、（国際公開第２０１３／０７０６１５号パンフレットおよび／または国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（それらの各々はその全体が参照により本明細書に援用される）に提供される通りの）２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲと同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶへの結合を競合的に阻害する。

【００９２】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む抗体またはその抗原結合断片である。

【００９３】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬに対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨおよびＶＬを含む。

【００９４】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、２９Ｄ２、Ｖ２Ｌ２、Ｖ２Ｌ２－ＧＬ、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲのＶＨおよびＶＬの配列を有するＶＨおよびＶＬを含む。

【００９５】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｖ２Ｌ２と同じ緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｖ２Ｌ２の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶへの結合を競合的に阻害する。Ｖ２Ｌ２およびＶ２Ｌ２－ＭＤの配列は、下の表４に提供される。

【００９６】

【表４】

表4: 抗緑膿菌(*P.* aeruginosa) PcrV抗体配列の配列番号

抗体	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
V2L2	82	86	87	88	81	83	84	85
V2L2-MD	99	86	87	88	98	83	84	85

【００９７】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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および８２または配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じＰｃｒＶエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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および８２または配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶへの結合を競合的に阻害する。

【００９８】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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８３～８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む抗体またはその抗原結合断片である。

【００９９】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、ＶＨおよびＶＬは、配列番号８１および８２のアミノ酸配列を含む。

【０１００】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、ＶＨおよびＶＬは、配列番号９８および９９のアミノ酸配列を含む。

【０１０１】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、生殖系列の最適化されたＶ２Ｌ２である。特定の態様では、生殖系列の最適化されたＶ２Ｌ２は、Ｖ２Ｌ２生殖系列化（ｇｅｒｍｌｉｎｅｄ）Ｍａｂ（Ｖ２Ｌ２－ＧＬ）、またはＶ２Ｌ２－ＧＬ最適化Ｍａｂ（例えば、Ｖ２Ｌ２－Ｐ４Ｍ、Ｖ２Ｌ２－ＭＦＳ、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ、またはＶ２Ｌ２－ＭＲ）（国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載のもの）である。

【０１０２】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＩＩＩ型毒素分泌系の活性を破壊し得る。

【０１０３】

特定の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗原結合断片である。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、国際公開第２０１３／０７０６１５号パンフレットおよび／または国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（それら

全体が参照により本明細書に援用される）に開示される抗体またはその抗原結合断片である。

【０１０４】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９および７２または配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じＰｓｌエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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および８２または配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じＰｃｒＶエピトープに結合する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９および７２または配列番号９６および９７に対応するＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じＰｓｌエピトープに、また配列番号８１および８２または配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体と同じＰｃｒＶエピトープに結合する。

【０１０５】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９および７２または配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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および８２または配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶへの結合を競合的に阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９および７２または配列番号９６および９７のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）Ｐｓｌへの結合を競合的に阻害し、かつ配列番号８１および８２または配列番号９８および９９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｃｒＶへの結合を競合的に阻害する。

【０１０６】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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８３～８８のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７３、７４、８０、７６、７７、および７８または配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列、ならびに配列番号８３～８８のアミノ酸配列に対応するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。

【０１０７】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、

かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９および７２のアミノ酸配列を含むＶＨおよびＶＬを含む。

【０１０８】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６および９７のアミノ酸配列を有するＶＨおよびＶＬを含む。

【０１０９】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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および８２のアミノ酸配列を有するＶＨおよびＶＬを含む。

【０１１０】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨを含み、かつ配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９８および９９のアミノ酸配列を有するＶＨおよびＶＬを含む。

【０１１１】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号８１のアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＬ、および配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０１１２】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも７５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミ

ノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号９７のアミノ酸配列を含むＶＬ、および配列番号９９のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０１１３】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤ（配列番号７９および７２）および／またはＶ２Ｌ２抗体（配列番号８１および８２）のＶＨおよびＶＬ配列を含むＳｃＦｖを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤ（配列番号７９および７２）およびＶ２Ｌ２　ＩｇＧのＶＨおよびＶＬ配列を含むＳｃＦｖを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｖ２Ｌ２（配列番号８１および８２）およびＷａｐＲ－００４ＲＡＤ　ＩｇＧのＶＨおよびＶＬ配列を含むＳｃＦｖを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｖ２Ｌ２のＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＷａｐＲ－００４ＲＡＤのＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－Ｃ

ＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号７３、７４、８０、７６、７７、および７８）、ならびにＶ２Ｌ２のＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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８９（Ｂｓ３中のＷ４－ＲＡＤ　ＳｃＦｖ）、配列番号９０（Ｂｓ２中のＷ４－ＲＡＤ　ＳｃＦｖ－Ｖ２Ｌ２）、または配列番号９１（Ｂｓ４中のＷ４－ＲＡＤ　ＳｃＦｖ）のアミノ酸を含む。

【０１１４】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９２のアミノ酸配列（Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２－２Ｃの軽鎖）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９３のアミノ酸配列（Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２－２Ｃの重鎖）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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９２のアミノ酸配列（Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２－２Ｃの軽鎖）および配列番号９３のアミノ酸配列（Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２－２Ｃの重鎖）を含む。

【０１１５】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｂｓ２－Ｖ２Ｌ２、Ｂｓ３－Ｖ２Ｌ２、Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２、Ｂｓ２－Ｖ２Ｌ２－２Ｃ、Ｂｓ３－Ｖ２Ｌ２－２Ｃ、Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２－２Ｃ（Ｂｓ４－ＷＴとも称される）、Ｂｓ４－Ｖ２Ｌ２－２Ｃ－ＹＴＥ、またはＢｓ２－Ｗ４－ＲＡＤ－２Ｃ（国際公開第２０１３／０７０６１５号パンフレットまたは国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（それら全体が参照により本明細書に援用される）に開示のもの）である。

【０１１６】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｐｓｌ００９６（配列番号９６および９７）および／またはＶ２Ｌ２－ＭＤ（配列番号９８および９９）のＶＨおよびＶＬ配列を含むＳｃＦｖを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｐｓｌ００９６（配列番号９６および９７）およびＶ２Ｌ２－ＭＤ　ＩｇＧのＶＨおよびＶＬ配列を含むＳｃＦｖを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｖ２Ｌ２－ＭＤ（配列番号９８および９９）およびＰｓｌ００９６ＩｇＧのＶＨおよびＶＬ配列を含むＳｃＦｖを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｐｓｌ００９６のＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｖ２Ｌ２－ＭＤのＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８）を含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、Ｐｓｌ００９６のＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号７３、７４、９４、７６、７７、および９５）、ならびにＶ２Ｌ２－ＭＤのＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２、ＶＨ－ＣＤＲ３、ＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２、およびＶＬ－ＣＤＲ３配列（すなわち、各々は配列番号８３、８４、８５、８６、８７、および８８）を含む。

【０１１７】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＢＳ４－ＧＬＯ（国際公開第２０１４／０７４５２８号パンフレット（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載のもの）である。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、抗－ＰｓｌｓｃＦｖ　Ｐｓｌ００９６および抗－ＰｃｒＶＶ２Ｌ２－ＭＤのＶＨおよびＶＬを含む。特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、抗－ＰｃｒＶＳｃＦｖおよび抗－ＰｓｌのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１１８】
特定の態様では、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＰｓｌおよびＰｃｒＶ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１００のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号１０１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０１１９】
特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、5×10^{-2}M、10^{-2}M、5×10^{-3}M、10^{-3}M、5×10^{-4}M、10^{-4}M、5×10^{-5}M、10^{-5}M、5×10^{-6}M、10^{-6}M、5×10^{-7}M、10^{-7}M、5×10^{-8}M、10^{-8}M、5×10^{-9}M、10^{-9}M、5×10^{-10}M、10^{-10}M、5×10^{-11}M、10^{-11}M、5×10^{-12}M、10^{-12}M、5×10^{-13}M、10^{-13}M、5×10^{-14}M、10^{-14}M、5×10^{-15}M、もしくは10^{-15}M以下の解離定数（ＫＤ）によって特徴づけられる親和性で、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）エピトープ（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する。

【０１２０】
特定の態様では、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）のＰｓｌおよび／またはＰｃｒＶに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、（ａ）緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の上皮細胞への付着を阻害し、（ｂ）緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のオプソニン作用による殺滅（ＯＰＫ）を促進するか、媒介するか、または増強し、（ｃ）緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の上皮細胞への付着を阻害し、および／または（ｄ）ＩＩＩ型毒素分泌系の活性を破壊する。

【０１２１】
医薬組成物
特定の実施形態では、本明細書に提供される抗ブドウ球菌および／または抗シュードモナス抗体または抗原結合断片は、医薬（治療）組成物として薬学的に許容できる担体と調合され得、当該技術分野で公知の種々の方法により投与され得る。投与の経路および／または様式は、所望される結果に応じて変更され得る。本明細書で用いられるとき、抗ブドウ球菌および／または抗シュードモナス抗体または抗原結合断片を含む薬学的製剤は、本技術の製剤と称される。用語「薬学的に許容できる担体」は、活性成分の生物学的活性の有効性に干渉しない１つ以上の非毒性材料を意味する。かかる製剤は通常、塩、緩衝剤、保存料、適合性担体、および任意選択的には他の治療薬を含有する。かかる薬学的に許容できる製剤は通常、ヒトへの投与に適した、適合性固体または液体フィラー、希釈剤または被包性物質も含有する。用語「担体」は、活性成分が適用を促進するように組み合わせられた、天然または合成の有機または無機成分を意味する。医薬組成物のその成分はまた、所望される薬学的有効性を実質的に損なうことになる相互作用が生じないように、本技術の抗体およびその抗原結合断片と、また相互に混じり合うことができる。

【０１２２】
本技術の治療組成物は、特定の用量において調合され得る。投与計画は、最適な所望される応答（例えば治療的応答）をもたらすように調整され得る。例えば、単回ボーラスが投与され得るか、数回の分割用量が経時的に投与され得るか、またはその用量は治療的状況の緊急事態による指示通りに比例的に低下または増加され得る。投与の容易性および用量の均一性のため、非経口組成物を用量単位形態で調合することは特に有利である。本明

細書で用いられるような用量単位形態は、治療されるべき被験体における単位用量として適合する物理的に分離した単位を指し、各単位は、要求される薬学的担体と関連して所望される治療効果をもたらすように算出される所定量の活性化合物を含有する。

【０１２３】

本技術の治療組成物は、特定の投与経路、例えば、経口、経鼻、肺、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、および／または非経口投与に応じて調合され得る。製剤は、便益的に単位剤形で提示され得、また薬学の技術分野で公知の任意の方法により調製され得る。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせ可能な活性成分の量は、治療中の被験体および特定の投与方法に応じて変化することになる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせ可能な活性成分の量は、一般に治療効果をもたらす組成物の量ということになる。

【０１２４】

治療および予防方法

本明細書に提供されるとき、多細菌性感染は、多細菌性感染における少なくとも１つの細菌のエピトープに結合する抗体またはその抗原結合断片を投与することにより、治療または予防され得る。

【０１２５】

したがって、特定の態様は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および少なくとも１つの他の細菌を含む、方法を対象とする。一実施形態は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および少なくとも１つの他の細菌を含み、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は少なくとも１つの他の細菌の成長を増強する、方法を対象とする。一実施形態では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素は、少なくとも１つの他の細菌の成長を増強する。抗黄色ブドウ球菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の投与により、少なくとも１つの他の細菌の成長が阻害され得る。抗黄色ブドウ球菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の投与により、生存が増加し得る。抗黄色ブドウ球菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の投与により、死亡率が低下し得る。

【０１２６】

一実施形態は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）およびシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））を含む、方法を対象とする。一実施形態は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）およびシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））を含み、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）はシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を増強する、方法を対象とする。一実施形態では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を増強する。抗黄色ブドウ球菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の投与により、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の

成長が阻害され得る。抗黄色ブドウ球菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の投与により、生存が増加し得る。抗黄色ブドウ球菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗α毒素抗体またはその抗原結合断片）の投与により、死亡率が低下し得る。

【０１２７】

特定の態様は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および少なくとも１つの他の細菌を含む、方法を対象とする。一実施形態は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および少なくとも１つの他の細菌を含み、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）は少なくとも１つの他の細菌の成長を増強する、方法を対象とする。抗緑膿菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する抗体またはその抗原結合断片）の投与により、少なくとも１つの他の細菌の成長が阻害され得る。抗緑膿菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する抗体またはその抗原結合断片）の投与により、生存が増加し得る。抗緑膿菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する抗体またはその抗原結合断片）の投与により、死亡率が低下し得る。

【０１２８】

一実施形態は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）およびブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））を含む、方法を対象とする。一実施形態は、それを必要とする患者における多細菌性感染を治療または予防する方法であって、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、多細菌性感染は緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）およびブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））を含み、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）はブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を増強する、方法を対象とする。抗緑膿菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する抗体またはその抗原結合断片）の投与により、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長が阻害され得る。抗緑膿菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する抗体またはその抗原結合断片）の投与により、生存が増加し得る。抗緑膿菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｐｓｌ、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する抗体またはその抗原結合断片）の投与により、死亡率が低下し得る。

【０１２９】

特定の態様は、患者におけるシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を阻害する方法であって、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えばα毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をそれを必要とする患者に投与するステップを含む、方法を対象とする。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を２５％阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏ

ｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を５０％阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を７５％阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を８０％阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を８５％阻害する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の成長を９０％阻害する。

【０１３０】

多細菌性感染を有する患者から得られる試料中のコロニー形成単位（ＣＦＵ）の数は、感染の重症度の指標を提供し得る。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも５０％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも７５％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも８０％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも８５％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも９０％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも９５％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも９６％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも９７％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合

する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも９８％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが少なくとも９９％低下する。特定の態様では、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）抗原（例えば、α毒素）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（例えば、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））のＣＦＵが除かれる。

【０１３１】

特定の態様は、患者におけるブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を阻害する方法であって、抗体またはその抗原結合断片をそれを必要とする患者に投与するステップを含み、ここで抗体またはその抗原結合断片は緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する、方法を対象とする。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を２５％阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を５０％阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を７５％阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を８０％阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を８５％阻害する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））の成長を９０％阻害する。

【０１３２】

特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも５０％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも７５％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得ら

れる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも８０％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも８５％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも９０％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも９５％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも９６％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも９７％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも９８％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが少なくとも９９％低下する。特定の態様では、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗原（例えば、Ｐｃｓ１、ＰｃｒＶ、またはＰｓｌおよびＰｃｒＶ）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与により、患者から得られる試料中のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ））のＣＦＵが除かれる。

【０１３３】

特定の態様では、多細菌性感染は、眼感染、肺感染、熱傷部感染、創傷感染、手術創感染、皮膚感染、軟部組織感染、血液感染、骨感染、または前記感染の２つ以上の組み合わせである。

【０１３４】

特定の態様では、患者は、急性肺炎、火傷、角膜感染、嚢胞性線維症、人工呼吸器関連肺炎、皮膚感染、創傷感染、またはそれらの組み合わせを患う。

【０１３５】

抗菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗ブドウ球菌、抗黄色ブドウ球菌、抗α毒素、抗シュードモナス、抗緑膿菌、抗－Ｐｓｌ、抗－ＰｃｒＶ、もしくは抗－ＰｓｌおよびＰｃｒＶ抗体、またはその抗原結合断片）を調製し、投与する方法は、当業者に周知であるかまたは当業者により容易に決定される。抗菌抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、例えば、経口的、非経口的、吸入によるものまたは局所的であり得る。非経口的という用語は、本明細書で用いられるとき、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、ま

たは皮下投与を含む。投与に適した形態とは、注射、特に静脈内もしくは動脈内注射または点滴のための溶液ということになる。しかし、本明細書中の教示内容に適合可能な他の方法では、抗菌抗体またはその抗原結合断片は、有害な細胞集団、例えば感染の部位に直接送達され得、それにより患部組織の治療薬への曝露が高まり得る。例えば、抗菌抗体またはその抗原結合断片は、眼組織、火傷、または肺組織に直接投与され得る。

【０１３６】

抗菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗ブドウ球菌、抗黄色ブドウ球菌、抗α毒素、抗シュードモナス、抗緑膿菌、抗－Ｐｓｌ、抗－ＰｃｒＶ、もしくは抗－ＰｓｌおよびＰｃｒＶ抗体、またはその抗原結合断片）は、多細菌性感染（例えば、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）および／またはシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）細菌を含む感染）のインビボ治療のため、薬学的有効量で投与され得る。これに関して、抗体またはその抗原結合断片が、投与を促進し、活性剤の安定性を促進するように調合されることは理解されるであろう。

【０１３７】

特定の実施形態では、抗菌抗体またはその抗原結合断片（例えば、抗ブドウ球菌、抗黄色ブドウ球菌、抗α毒素、抗シュードモナス、抗緑膿菌、抗－Ｐｓｌ、抗－ＰｃｒＶ、もしくは抗－ＰｓｌおよびＰｃｒＶ抗体、またはその抗原結合断片）は、抗生物質などの他の抗菌薬と併用され得る。抗生物質として、例えば、βラクタム抗生物質（セファレキシンなど）、サルファ剤（コトリモキサゾール／トリメトプリム－スルファメトキサゾールなど）、テトラサイクリン（ドキシサイクリンおよびミノサイクリンなど）、クリンダマイシン、バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシン、テイコプラニン、キヌプリスチン／ダルホプリスチン（シナシッド）、チゲサイクリン、シプロフロキサシン、メロペネム、トブラマイシン、およびアズトレオナムが挙げられる。特定の実施形態では、抗生物質はシプロフロキサシンである。

【実施例】

【０１３８】

実施例１：黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）は緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）への感染を増強する

マウスに、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）株６０７７または黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）株ＳＦ８３００のいずれかを接種し、それらの生存を評価した。マウス（ｎ＝１０）を３％イソフルラン／O_2で短時間麻酔し、５０μｌの細菌（様々な濃度）を鼻孔の先端に堆積させた。死亡率を７日間監視した。図１Ａに示すように、７．５×10^4個のコロニー形成単位（ＣＦＵ）の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）で処理したすべてのマウスは７日間にわたり生存したが、８．００×10^5個のＣＦＵで処理したマウスは全く生存しなかった。さらに、１．２５×10^8個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）で処理したすべてのマウスは７日間にわたり生存したが、２．２５×10^8個または３．２５×10^8個のいずれかのＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）で処理したマウスは全く生存しなかった（図１Ｂ）。

【０１３９】

同時感染の動態を検討するため、マウスに、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の混合物を、最終濃度が黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）で５．５×10^7個のＣＦＵ／マウスおよび緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）で１．１×10^5個のＣＦＵ／マウスにて接種した。死亡率を７日間監視した。図１に示すように、これらの用量は、個別に投与したとき、致死量を十分に下回った。したがって、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）または黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のいずれかで処理したマウスの大半が生存した（図２Ａ）。しかし、組み合わせて処理したマウスの中で生存したものはなかった（図２Ａ）。

【０１４０】

マウスにおける緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕ

ｒｅｕｓ）のコロニー形成についても試験した。これらの実験では、上記のようにマウスに緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の組み合わせを接種し、様々な時点でマウス５匹／群を安楽死させた。それらの肺を摘出し、１ｍＬのリン酸塩緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で均質化後、一定分量を、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を定量化するためにマンニトール塩寒天上に、または緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を定量化するためにシュードモナス分離寒天上に蒔いた。緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のレベルは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の双方を接種したマウスでは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のみを接種したマウスよりも有意に高かった（図２Ｂ）。さらに、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のレベルは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の双方を接種したマウスでは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のみを接種したマウスよりも、接種から２４時間後および３６時間後の双方で有意に高かった（図３）。追加実験では、６．１×１０^{7}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および／または１．３×１０^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を接種したマウスにおけるコロニー形成についても試験した。これらの実験では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のレベルは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の双方を接種したマウスでは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のみを接種したマウスよりも、接種から４８時間後で有意に高かった（図４）。

【０１４１】

これらのデータは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を増強することを実証している。さらに、これらのデータはまた、通常は致死量に満たない負荷用量での黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の組み合わせが、肺感染モデルにおける致死性を高めることを実証している。肺同時感染モデルにおける緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の負荷用量の適定の概要を、鼻腔内負荷が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）株：６０７７（ｅｘｏＵ）：ＬＤ１００＝約１×１０^{6}および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株：ＳＦ８３００（ｃＭＲＳＡ）：ＬＤ１００＝約２×１０^{8}を含んだ場合に下記に示す。

【０１４２】

【表５】

*緑膿菌(P. aeruginosa)*負荷 (CFU/マウス	*黄色ブドウ球菌(S. aureus)*負荷 (CFU/マウス)	生存 (7日)
1×10^{5}	0	100%
0	5×10^{7}	80-100%
1×10^{5}	5×10^{7}	0-10%
1×10^{5}	2.5×10^{7}	40%
1×10^{4}	5×10^{7}	100%
1×10^{3}	5×10^{7}	100%
1×10^{2}	5×10^{7}	100%

【０１４３】

実施例２：黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素は緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏ

ｓａ）への感染を増強する
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素が、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を増強するのに必要であったか否かを判定するため、α毒素（α溶血素（ｈｌａ）としても公知）をコードする遺伝子における欠失を有する黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）株を用いて実験を行った。これらの実験では、マウスに、野生型（ＷＴ）または突然変異体（Δｈｌａ）、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）単独（単感染）または緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）との組み合わせ（混合感染）のいずれかを接種した。次に、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のレベルを、接種から２４時間後および３６時間後に測定した。黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のレベルは、α毒素が欠損した黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（Δｈｌａ）の接種を受けたマウスでは、野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の場合よりも低かった。さらに、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のレベルは、α毒素が欠損した黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（Δｈｌａ）の接種を受けたマウスでは、野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の場合よりも低かった。

【０１４４】
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素のマウスの生存に対する効果もまた評価した。マウスに、1×10^{8}個のＣＦＵの野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、α毒素が欠損した1×10^{8}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、1×10^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、またはそれらの組み合わせを接種した。図５に示すように、野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の双方を受けたマウスの中で生存したものはなかった。他方、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）またはα毒素が欠損した黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のいずれかを受けたマウスのすべてが生存した（図５）。特に、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）と組み合わせたα毒素が欠損した黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を受けたマウスは、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）と組み合わせた野生型黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を受けたマウスよりも多くが生存した（図５）。

【０１４５】
黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）α毒素が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を増強するのに十分であるか否かを判定するため、マウスに1×10^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、０．１μｇのα毒素、またはそれらの組み合わせを接種した。緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）またはα毒素のみを接種したマウスは生存したが、その組み合わせを接種したマウスの多数が生存しなかった（図６Ａ）。したがって、天然α毒素は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）と組み合わせると、死亡率を高める。接種の２４時間前での抗α毒素抗体、ＬＣ１０の投与は、この効果を逆転させるのに十分であった。ＬＣ１０を受けた後に緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）およびα毒素の組み合わせを受けたマウスは生存した（図６Ａ）。

【０１４６】
追加実験は、熱殺菌された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を増強することができなかった。熱殺菌された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）から得られた細胞ペレットまたは上清のいずれかと組み合わせた1×10^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を接種したマウスは生存した（図６Ｂ）。

【０１４７】
処理したマウスにおける緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）レベルの分析は、同様の結果を示した。特に、1×10^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）単独を接種したマウスは、低レベルの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を示した（図７）。しかし、1×10^{8}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、α毒素が欠損した1×10^{8}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、または０．１ｍｇのα毒素のいずれかを同時接種することにより、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ

）が増加した（図７）。１５ｍｇ／ｋｇのＬＣ１０を０．１ｍｇのα毒素とともに投与することにより、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の増加が阻止された（図７）。

【０１４８】

これらのデータは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のα毒素が、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を増強する能力にとって重要であり、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を増強するのに十分であることを示す。さらに、抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体は、α毒素の投薬による緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を抑制する。

【０１４９】

実施例３：抗α毒素と抗緑膿菌抗体との組み合わせが黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の多微生物性感染モデルにおける生存を促進する

抗体が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）を同時接種したマウスの生存を高め得るか否かを判定するため、マウスに、１５ｍｇ／ｋｇのＬＣ１０（抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体）を１ｍｇ／ｋｇのＭＥＤＩ３９０２（緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＰｓｌおよびＰｃｒＶに結合する二重特異性抗体）と組み合わせて、または１５ｍｇ／ｋｇのアイソタイプ対照抗体（Ｒ３４７）を投与した。1×10^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および／または1×10^{8}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）の接種の２４時間前に抗体を投与した。黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）または緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のみを接種したマウスは生存した（図８）。しかし、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の双方を接種したマウスは、対照抗体の投与時、生存しなかった（図８）。ＬＣ１０およびＭＥＤＩ３９０２抗体の投与では、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の双方を投与したマウスを救出することができた（図８）。

【０１５０】

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の接種における量を変化させる同様の実験を実施した。接種物は、5×10^{7}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および1.1×10^{5}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を含有した。ＬＣ１０およびＭＥＤＩ３９０２抗体の組み合わせにより、対照抗体（Ｒ３４７）と比べて、７日にわたるマウスの生存が劇的に高まった。

【０１５１】

保護的な抗黄色ブドウ球菌および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗体の投与タイミングの重要性を評価するため、マウスに、１５ｍｇ／ｋｇのＬＣ１０および１ｍｇ／ｋｇのＭＥＤＩ３９０２または１５ｍｇ／ｋｇのＲ３４７を、３つの異なる時間、すなわち接種の４８時間前、接種の２４時間前、または接種の１時間後に投与した。すべてのマウスに、5×10^{7}個～1×10^{8}個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および5×10^{4}個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を接種した。試験した３回のいずれでの投与も、対照抗体の投与と比べて、７日にわたるマウスの生存を高めるのに十分であった（図９）。

【０１５２】

これらのデータは、抗黄色ブドウ球菌および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）抗体を組み合わせると、混合された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のコロニーによる感染が防止されることを実証している。

【０１５３】

実施例４：抗α毒素抗体は黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）同時感染モデルにおける緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を阻害するのに十分である

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の混合されたコロニーの成長に対する個別の抗体の効果を試験するため、マウスに、（ｉ）１

５ｍｇ／ｋｇのＬＣ１０および１ｍｇ／ｋｇのＭＥＤＩ３９０２の組み合わせ、（ｉｉ）１５ｍｇ／ｋｇのＬＣ１０、（ｉｉｉ）１ｍｇ／ｋｇのＭＥＤＩ３９０２、または（ｉｖ）１５ｍｇ／ｋｇの対照抗体（Ｒ３４７）のいずれかを投与した。抗体は、マウスに５×10^7個のＣＦＵの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および１×10^5個のＣＦＵの緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の接種した２４時間前に投与した。黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を評価するため、感染の２４時間後に肺を摘出し、ホモジネートを選択的寒天上に蒔いた。意外にも、抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体の投与により、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の双方の成長が低下し、抗緑膿菌抗体の投与により、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の双方の成長が低下した（図１０）。

【０１５４】

これらのデータは、抗黄色ブドウ球菌α毒素抗体が、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）および緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の双方を含有する混合したコロニー中で緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の成長を阻害し得ることを実証している。さらに、抗緑膿菌抗体は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）・緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）同時感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）のＣＦＵを低下させる。

【０１５５】

実施例５：緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の増殖および全身性汎発は気道バリアの完全性のＡＴ依存性欠損と相関する

上皮細胞表面でのＡＴのその受容体のＡＤＡＭ１０への結合は、接合部タンパク質の再編成および細胞溶解に起因して血管漏出をもたらす（Ｂｕｂｅｃｋ Ｎａｔ Ｍｅｄ ＡＤＡＭ１０ ｇｐ ｊｕｎｃｔｉｏｎ）。黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に感染するかまたはＡＴで処理したマウス由来の肺切片において、上皮壊死が認められた。加えて、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）またはＡＴに感染したマウスにおける気道のヘモグロビンの上昇が認められ、これは赤血球の存在を示す。したがって、我々は、ＡＴが、上皮バリアの攪乱によりグラム陰性の汎発を促進し得ると仮定した。黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）または精製されたＡＴのいずれかへの混合感染では、脾臓は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）単独に感染した動物と比べて、有意により多数の緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）を有した（図１１Ａ）。単感染または同時感染マウス群においては、マウスの脾臓に負荷した黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）細菌における差は生じなかった（図１１Ｂ）。ＬＣ１０による予防により、２４および４８時間後、遠隔器官から回収した緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の数は有意に減少した（図１１Ｃ）。これらのデータは、混合感染中、ＡＴが緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の全身性汎発を促進することを実証している。

【０１５６】

実施例６：黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＡＴは種々のグラム陰性細菌による感染を増強する

ＡＴの効果が緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に特異的であるか、またはＳＡと他のグラム陰性生物との同時感染中に認められ得るかを判定するため、ＳＡ同時感染を肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）またはＡ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）のいずれかを用いて実施した。鼻腔内への致死量に満たない負荷用量での、５×10^7個のＣＦＵ／マウス黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）とともに、５×10^1個のＣＦＵ／マウス肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）または１×10^6個のＣＦＵ／マウスＡ．バウマンニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ）（各々、１／２０および１／１０のＬＤ１００）により、９０～１００％の致死率が得られ、グラム陰性の単感染と比べて、肺および遠隔組織に負荷したグラム陰性細菌が増加した（図１２Ｂ、Ｃ、Ｅ、Ｆ）。Ｐａの場合の結果と同様、ＬＣ１０での予防およびΔｈｌａとの同時感染により、致死性が防止され、グラム陰性細菌の負荷が低下したが、これはＡＴがこれらの病原体との同時感染の増強におい

て同様に主要な役割を果たすことを示唆している。この仮説に一致して、致死量に満たないＡＴ用量のＫｐまたはＡｂのいずれかと併せた同時投与は、グラム陰性病原体の成長を増強し、かつ致死性感染を誘導するのに十分であった。これらのデータは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＡＴの発現がグラム陰性日和見細菌病原体の範囲による呼吸器感染を増強することを示す。

【０１５７】

当業者は、本明細書に記載される開示の具体的な態様に対する多くの均等物を、通常の実験を過度に用いなくても理解するかまたは確認することができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図されている。

【０１５８】

様々な出版物が本明細書中に引用され、それらの開示はそれら全体が参照により援用される。

【０１５９】

前述の発明は、理解の明確化を目的として、図面および実施例を通じて一部詳細に説明されているが、特定の変更および修飾が添付の特許請求の範囲の範囲内で実行され得ることは明白であろう。

【図１】

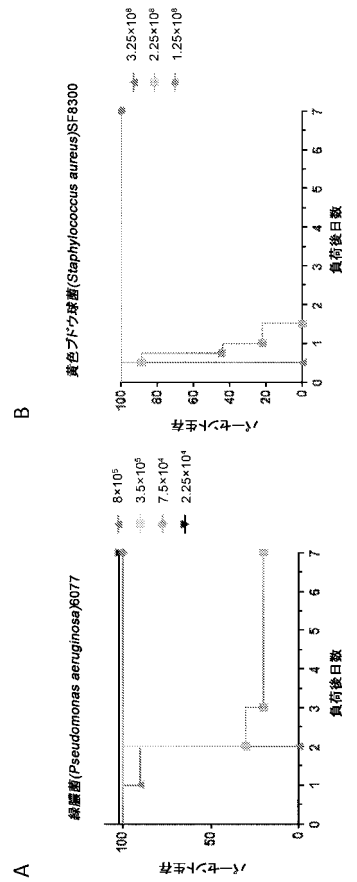


図１

【図２】

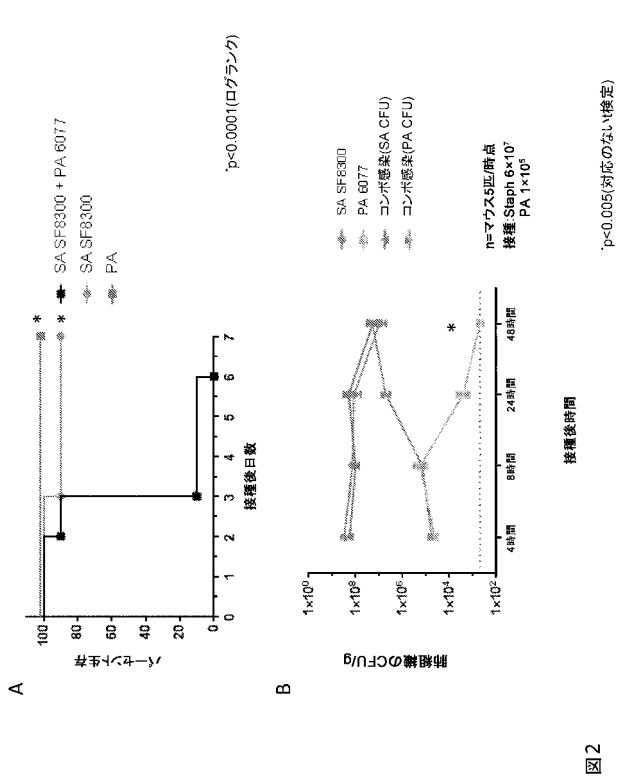


図２

【図３】

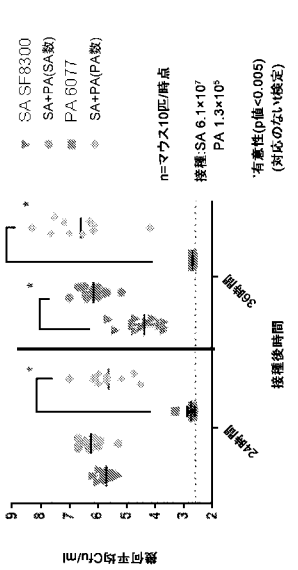


図３

【図４】

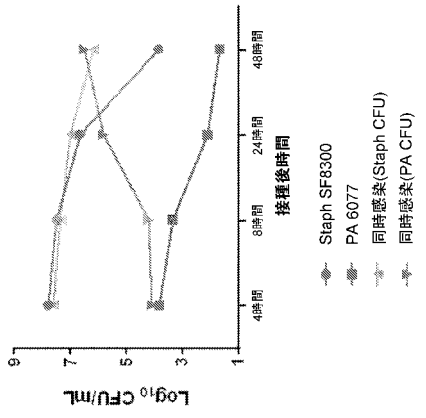


図４

【図５】

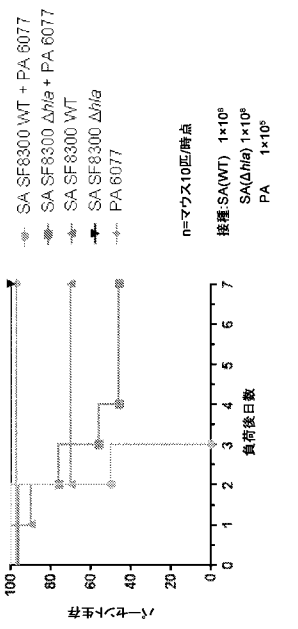


図５

【図６】

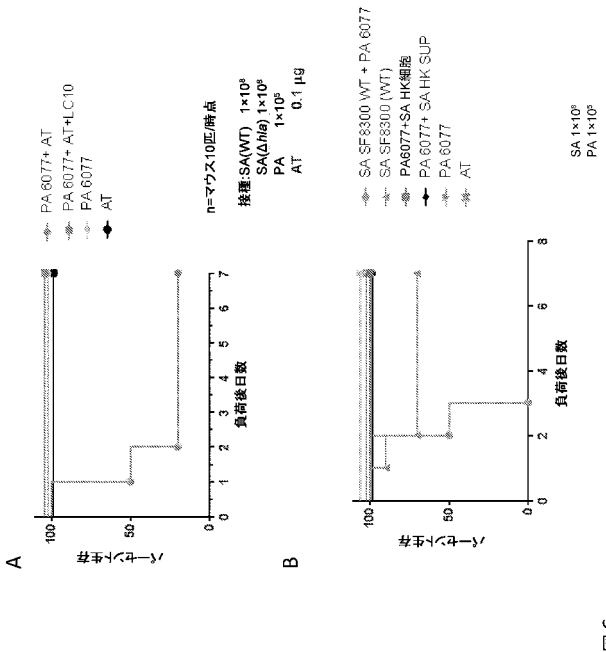


図６

【図７】

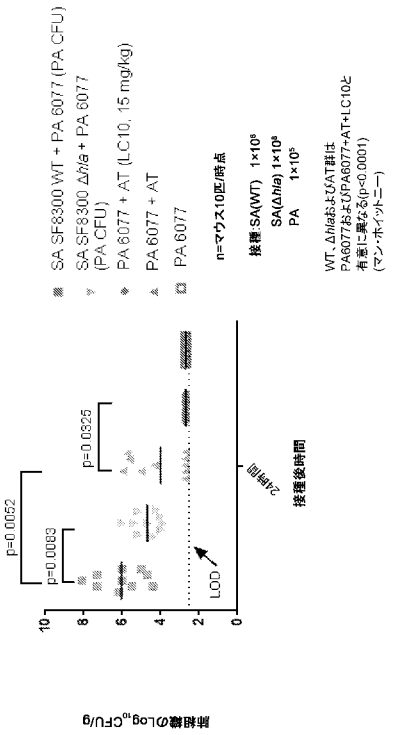


図７

【図８】

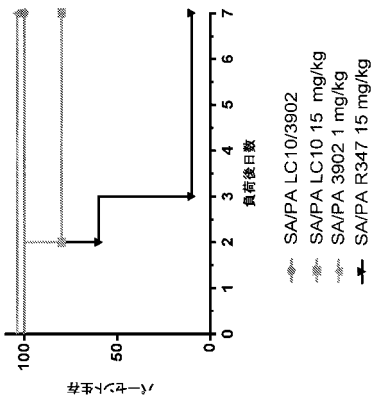


図８

【図９】

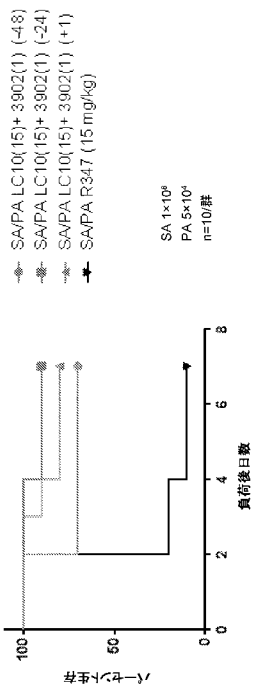


図９

【図１０】

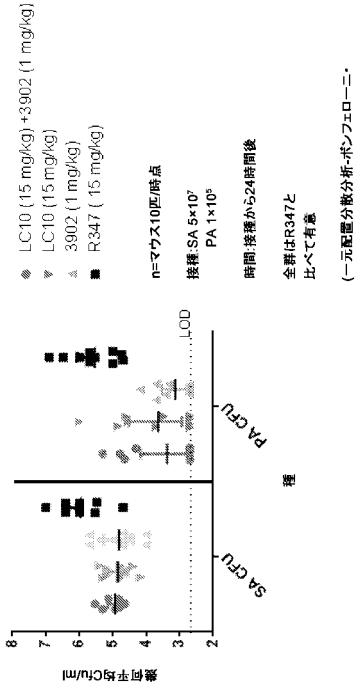
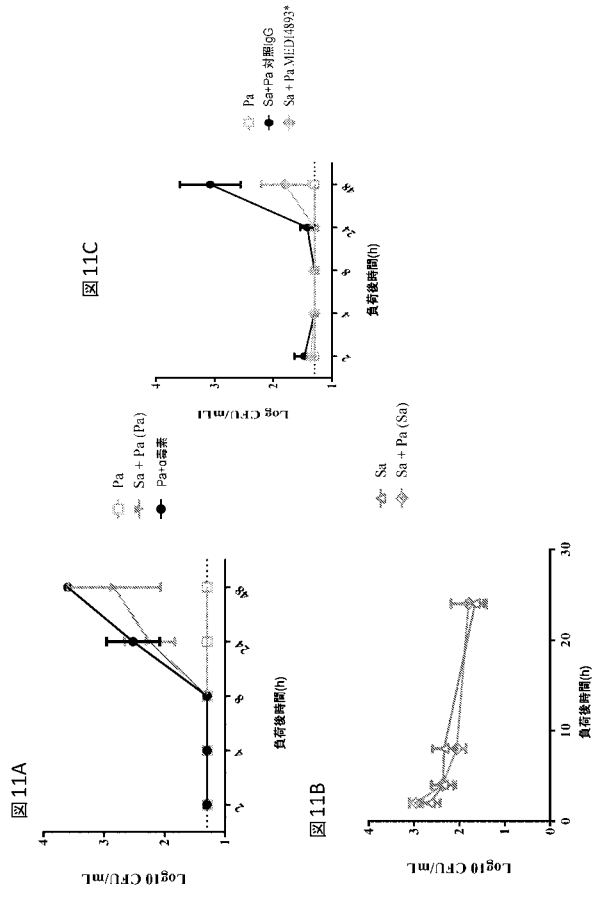
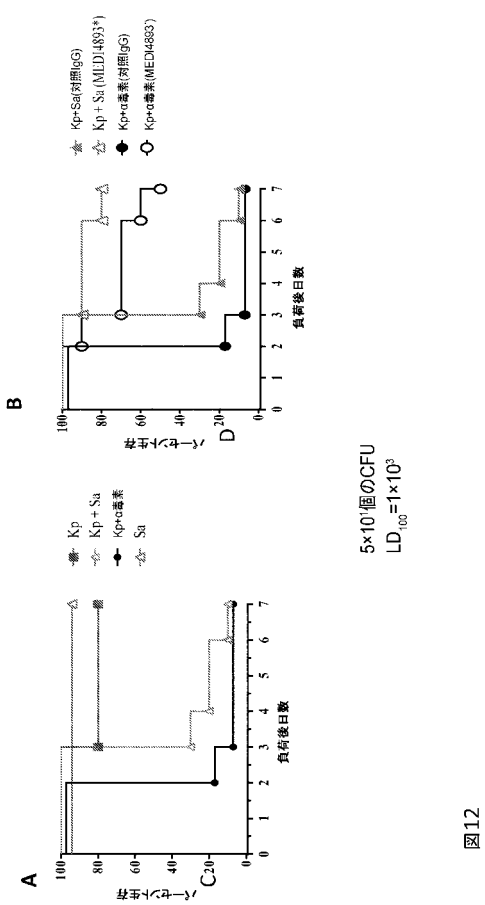


図10

【図１１】



【図１２－１】



【図１２－２】

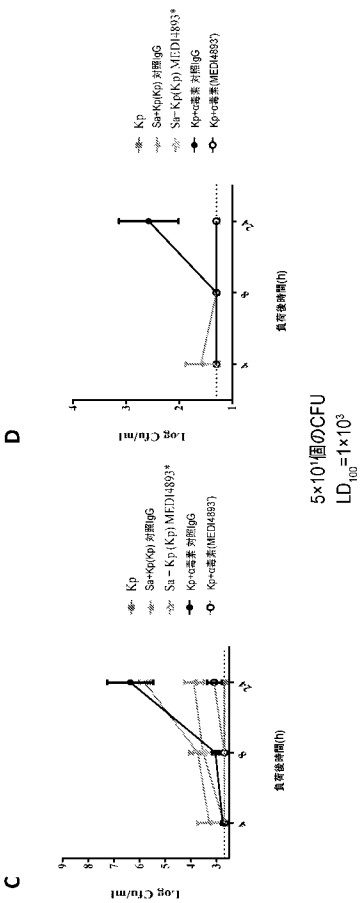


図12

【図１２－３】

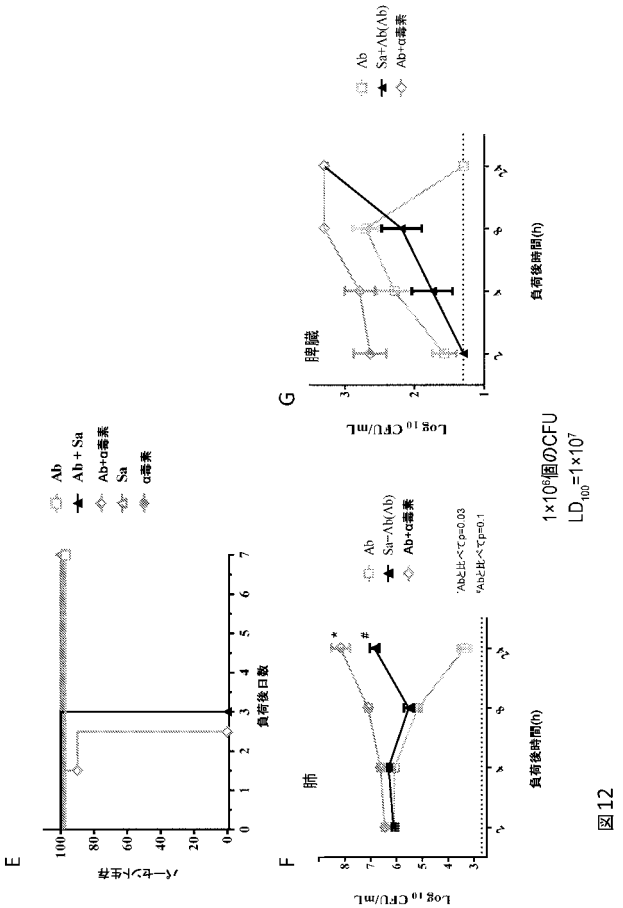


図12

【配列表】
2017519768000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/036576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/40 (2015.01)
CPC - A61K 39/40 (2015.07)
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) - A61K 39/40; A61P 31/04; C07K 16/12 (2015.01)
CPC - A61K 39/40, 2039/505; C07K 16/00, 16/1214, 16/1271, 2317/31, 2317/33, 2317/76; G01N 33/56911, 33/56938, 2333/31 (2015.07)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC - A61K 39/40, 2039/505; C07K 16/00, 16/1214, 16/1271, 2317/31, 2317/33, 2317/76; G01N 33/56911, 33/56938, 2333/31 (2015.07) (keyword delimited);; USPC - 424/150.1; 530/387.1, 389.5

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Google Patents, Google, Google Scholar, ProQuest, PubMed

Search terms used:antibody Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa polybacterial infection potentiate growth symbiosis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2011/0165172 A1 (YARRANTON) 07 July 2011 (07.07.2011) entire document	6, 8, 12 ---------- 1, 3, 11
Y	WO 2013/070615 A1 (MEDLMMUNE, LLC) 16 May 2013 (16.05.2013) entire document	1, 3, 11
P, X	HILLIARD et al. "Staphylococcus Aureus Alpha-Toxin Potentiates Pseudomonas Aeruginosa Infection in a Murine Pneumonia Model," Am J Respir Crit Care Med. 18 May 2015 (18.05.2015), Vol. 191, Abstract: A3691. Retrieved from the Internet:<www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A3691> on 25 August 2015 (25.08.2015). entire document	2
A	WO 2014/074528 A2 (MEDIMMUNE, LLC) 15 May 2014 (15.05.2014) entire document	1-3, 6-8, 11, 12
A	US 2014/0072577 A1 (SELLMAN et al) 13 March 2014 (13.03.2014) entire document	1-3, 6-8, 11, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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
25 August 2015	16 SEP 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/036576

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.: 4, 5, 9, 10, 13-59
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:

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.:

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ｃ０７Ｋ	*16/12*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/12	ＺＮＡ	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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,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 ヒリアード，ジェームズ，ジョンソン
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 ジョーンズ，オマリ
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 ストーバー，チャールズ，ケン
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) 4C084 AA19 NA14 ZA332 ZA592 ZA892 ZB352
4C085 AA13 AA14 CC23 DD62 DD63 EE01 GG01
4C086 AA01 AA02 BC50 GA01 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA33 ZA59 ZA89 ZB35
4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74