



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I719938 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：104119861 (22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/395 (2006.01)* *A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2014/06/19 美國 62/014,506
2015/03/31 美國 62/140,849

(71)申請人：美商麥迪紐有限責任公司(美國) MEDIMMUNE, LLC (US)
美國

(72)發明人：希爾曼 布里特 SELLMAN, BRET (US)；西里爾德 詹姆西 強森 HILLIARD,
JAMESE JOHNSON (US)；瓊斯 歐馬利 JONES, OMARI (US)；史多夫 查理斯
肯 STOVER, CHARLES KEN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
CN 103443285A US 2011/0165172A1
Mashburn LM et al., J Bacteriol. 2005 Jan;187(2):554-66.

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：12 共 142 頁

(54)名稱

多重細菌感染之治療

(57)摘要

本文提供預防及治療多重細菌感染之方法，其包括投與有效量之特異性結合至該多重細菌感染中至少一種細菌所產生之抗原決定基之抗體或其抗原結合片段。例如，可將特異性結合至金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) α 毒素之抗體投與至患有多重細菌感染(包括金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))之患者，以抑制綠膿桿菌之生長。

Provided herein are methods of preventing and treating polybacterial infections comprising administering an effective amount of an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to an epitope produced by at least one of the bacterium in the polybacterial infection. For example, an antibody that specifically binds to *Staphylococcus aureus* alpha toxin can be administered to a patient with a polybacterial infection comprising *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* to inhibit the growth of *Pseudomonas aeruginosa*.

指定代表圖：

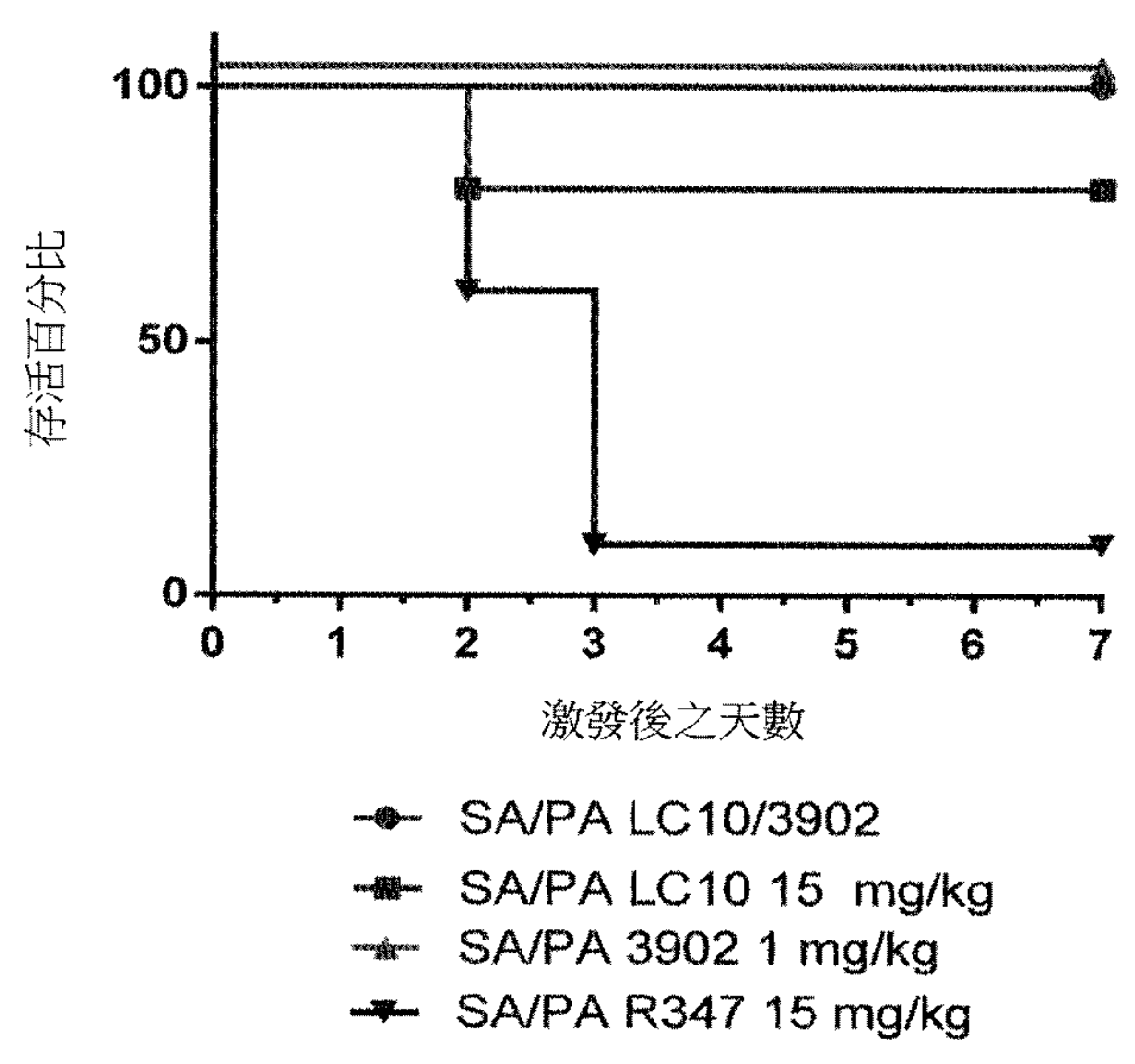


圖8

發明摘要

I719938

※ 申請案號：104119861

※ 申請日：104年6月18日

※IPC 分類：A61K 31/395 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

【發明名稱】

多重細菌感染之治療

TREATMENT OF POLYBACTERIAL INFECTIONS

【中文】

本文提供預防及治療多重細菌感染之方法，其包括投與有效量之特異性結合至該多重細菌感染中至少一種細菌所產生之抗原決定基之抗體或其抗原結合片段。例如，可將特異性結合至金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) α 毒素之抗體投與至患有多重細菌感染(包括金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*))之患者，以抑制綠膿桿菌之生長。

【英文】

Provided herein are methods of preventing and treating polybacterial infections comprising administering an effective amount of an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to an epitope produced by at least one of the bacterium in the polybacterial infection. For example, an antibody that specifically binds to *Staphylococcus aureus* alpha toxin can be administered to a patient with a polybacterial infection comprising *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* to inhibit the growth of *Pseudomonas aeruginosa*.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 8 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

多重細菌感染之治療

TREATMENT OF POLYBACTERIAL INFECTIONS

【技術領域】

該技術係關於使用抗細菌抗體或其抗原結合片段治療及預防感染，包括多重細菌感染。

【先前技術】

由於環境特別適宜，諸如弱化的免疫系統，伺機性感染係較頻繁及/或較嚴重之感染。其常存在於住院及/或免疫抑制患者中。通常，伺機性感染係多重微生物性，亦即涉及多重感染物。兩種重要的伺機性細菌係金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 及綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)。

金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 係常聚居在健康人類鼻子及皮膚上之革蘭氏陽性兼性好氧叢生 (clump-forming) 球菌。人口中約20至30%在任何特定時間感染金黃色葡萄球菌。黏膜及表皮屏障 (皮膚) 通常防止金黃色葡萄球菌感染，但伺機性金黃色葡萄球菌感染可能變得嚴重，導致各種疾病或病症，其非限制性實例包括菌血症、蜂巢組織炎、眼瞼感染、食物中毒、關節感染、皮膚感染、燙傷樣皮膚症候群、毒性休克症候群、肺炎、骨髓炎、心內膜炎、腦膜炎及膿腫形成。

綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*) 係導致急性及慢性感染之革蘭氏陰性菌。綠膿桿菌係西方國家醫院獲得性感染之常見病因。其係燒傷者及免疫功能低下個體中菌血症之常見病原體。其亦係院內革蘭氏陰性肺炎之最常見病因，特別在機械通氣患者中，且係患有囊腫纖維化症之個

體之肺中之最流行病原體。

感染諸如金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌之細菌與發病率及死亡率增加有關，且通常自同一患者單離金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌。鑑於此及多重抗藥性漸增之事實，需要用於預防及治療細菌感染(包括多重細菌感染)之新穎策略。

【發明內容】

本文提供預防及治療多重細菌感染之方法，其包括投與有效量之特異性結合至該多重細菌感染中至少一種細菌所產生之抗原決定基之抗體或其抗原結合片段。例如，可將特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體投與至患有多重細菌感染(包括金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌)之患者，以抑制綠膿桿菌之生長。

在某些態樣中，治療或預防患者之多重細菌感染之方法包括投與特異性結合至金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括金黃色葡萄球菌及至少一種其他細菌。在某些態樣中，該金黃色葡萄球菌強化該患者中該至少一種其他細菌之生長。在某些態樣中，該投與抑制該至少一種其他細菌之生長。在某些態樣中，該至少一種其他細菌係假單孢菌屬(*Pseudomonas*)。在某些態樣中，該假單孢菌屬係綠膿桿菌。

在某些態樣中，治療或預防患者之多重細菌感染之方法包括投與特異性結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括綠膿桿菌及至少一種其他細菌。在某些態樣中，該綠膿桿菌強化該至少一種其他細菌之生長。在某些態樣中，該投與抑制該至少一種其他細菌之生長。在某些態樣中，該至少一種其他細菌係葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)。在某些態樣中，該葡萄球菌屬係金黃色葡萄球菌。

在某些態樣中，抑制患者中之綠膿桿菌生長之方法包括向該患

者投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，減少患者中之金黃色葡萄球菌菌落形成單位(CFU)之方法包括向該患者投與特異性結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，抗體或其抗原結合片段特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原，且該金黃色葡萄球菌抗原係 α 毒素。在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含以下VH及VL序列之抗體相同之 α 毒素抗原決定基：SEQ ID NOs:20及19；SEQ ID NOs:22及21；SEQ ID NOs:24及23；SEQ ID NOs:26及25；SEQ ID NOs:28及27；SEQ ID NOs:29及30；SEQ ID NOs:31及32；SEQ ID NOs:33及34；SEQ ID NOs:35及36；SEQ ID NOs:37及38；SEQ ID NOs:39及40；SEQ ID NOs:41及42；SEQ ID NOs:43及44；SEQ ID NOs:45及46；SEQ ID NOs:47及48；SEQ ID NOs:49及46；SEQ ID NOs:50及46；SEQ ID NOs:50及51；或SEQ ID NOs:67及51。在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段係包含以下之抗體或其抗原結合片段：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:7、10、13或57之VH CDR1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:8、11、14、17、58或63之VH CDR2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:9、12、15、18、16、53、54、55、66、59、60或64之VH CDR3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:1或4之VL CDR1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:2、5、61或65之VL CDR2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:3、6、52、56或62之VL CDR3。在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:7、8、9、1、2及3；SEQ ID NOs:10、11、12、1、2及3；SEQ ID NOs:13、14、15、4、5及6；SEQ ID NOs:7、17、18、1、2及3；SEQ ID NOs:7、8、16、1、2及52；SEQ ID NOs:7、8、53、1、2及

52 ; SEQ ID NOs:7、8、54、1、2及52 ; SEQ ID NOs:7、8、55、1、2及56 ; SEQ ID NOs:7、8、55、1、2及52 ; SEQ ID NOs:7、8、66、1、2及52 ; SEQ ID NOs:7、8、53、1、2及56 ; SEQ ID NOs:57、58、59、1、2及56 ; SEQ ID NOs:7、8、60、1、61及62 ; SEQ ID NOs:57、63、59、1、2及56 ; SEQ ID NOs:57、63、64、1、2及56 ; SEQ ID NOs:57、63、64、1、65及62 ; 或SEQ ID NOs:57、58、59、1、65及67之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3。在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段之VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:20及19 ; SEQ ID NOs:22及21 ; SEQ ID NOs:24及23 ; SEQ ID NOs:26及25 ; SEQ ID NOs:28及27 ; SEQ ID NOs:29及30 ; SEQ ID NOs:31及32 ; SEQ ID NOs:33及34 ; SEQ ID NOs:35及36 ; SEQ ID NOs:37及38 ; SEQ ID NOs:39及40 ; SEQ ID NOs:41及42 ; SEQ ID NOs:43及44 ; SEQ ID NOs:45及46 ; SEQ ID NOs:47及48 ; SEQ ID NOs:49及46 ; SEQ ID NOs:50及46 ; SEQ ID NOs:50及51 ; 或SEQ ID NOs:67及51。

在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:45及46之VH及VL序列之抗體相同之 α 毒素抗原決定基。在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括分別為SEQ ID NOs:57、58、59、1、2及56之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列。在某些態樣中，該結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段之VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:45及46。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:68之重鏈及含胺基酸序列SEQ ID NO:69之輕鏈。

在某些態樣中，抗體或其抗原結合片段特異性結合至綠膿桿菌

抗原，且該綠膿桿菌抗原係Psl、PcrV或Psl及PcrV兩者。在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:79及72之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌Psl抗原決定基。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:81及82之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌PcrV抗原決定基。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:79及72之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌Psl抗原決定基，且結合至與包含SEQ ID NOs:81及82之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌PcrV抗原決定基。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌Psl抗原決定基。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌PcrV抗原決定基。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌的抗原之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌Psl抗原決定基，且結合至與包含SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體相同之綠膿桿菌PcrV抗原決定基。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78或SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序

列。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原(例如，Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78或SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列，且包括SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列。在某些態樣中，SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78或SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列係在ScFv中。在某些態樣中，SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列係在ScFv中。在某些態樣中，SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列係在IgG中。在某些態樣中，SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78或SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列係在IgG中。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括VH序列SEQ ID NO:79及VL序列SEQ ID NO:72。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括VH序列SEQ ID NO:81及VL序列SEQ ID NO:82。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原(例如，Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段包括VH序列SEQ ID NO:79、VL序列SEQ ID NO:72、VH序列SEQ ID NO:81及VL序列SEQ ID NO:82。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:79及VL序列SEQ ID NO:72係在ScFv中。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:81及VL序列SEQ ID NO:82係在ScFv中。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:81及VL序列SEQ ID NO:82係在IgG中。在某些態樣中，VH序列

SEQ ID NO:79及VL序列SEQ ID NO:72係在IgG中。在某些態樣中，IgG包含YTE突變。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括胺基酸序列SEQ ID NO:89。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括胺基酸序列SEQ ID NO:90。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括胺基酸序列SEQ ID NO:91。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:93之重鏈及含胺基酸序列SEQ ID NO:92之輕鏈。

在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括VH序列SEQ ID NO:96及VL序列SEQ ID NO:97。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段包括VH序列SEQ ID NO:98及VL序列SEQ ID NO:99。在某些態樣中，該結合至綠膿桿菌抗原(例如，Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段包括VH序列SEQ ID NO:96、VL序列SEQ ID NO:97、VH序列SEQ ID NO:98及VL序列SEQ ID NO:99。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:96及VL序列SEQ ID NO:97係在ScFv中。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:98及VL序列SEQ ID NO:99係在ScFv中。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:98及VL序列SEQ ID NO:99係在IgG中。在某些態樣中，VH序列SEQ ID NO:96及VL序列SEQ ID NO:97係在IgG中。在某些態樣中，IgG包含YTE突變。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:101之重鏈及含胺基酸序列SEQ ID NO:100之輕鏈。

在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段(例如，結合至金黃色

葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段或結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段)係投與兩個或更多個預防或治療週期。

在某些態樣中，本文所提供之方法包括投與抗體或其抗原結合片段(例如，結合至金黃色葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段或結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段)，及投與第二抗菌劑。

在某些態樣中，該多重細菌感染係眼睛感染、肺感染、燒傷感染、創傷感染、外科創傷感染、皮膚感染、軟組織感染、血液感染、骨感染、或該等感染中兩者或更多者之組合。

在某些態樣中，該患者患有急性肺炎、燒傷、角膜感染、囊腫纖維化症、通氣相關肺炎、皮膚感染、創傷感染或其組合。

在某些態樣中，該患者住院。

在某些態樣中，本文所提供之方法包括投與抗體或其抗原結合片段(例如，結合至金黃色葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段或結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段)，且導致圖1至10中所示及實例1至4中所述結果。

【圖式簡單說明】

圖1顯示接種綠膿桿菌菌株6077(A)或金黃色葡萄球菌菌株SF8300(B)之小鼠之存活率。

圖2A顯示接種綠膿桿菌(「PA 6077」)、金黃色葡萄球菌(「SA SF8300」)(「組合(Combo)感染」)之小鼠之存活率。圖2B顯示來自接種綠膿桿菌及/或金黃色葡萄球菌之小鼠肺之綠膿桿菌(「PA CFU」)及金黃色葡萄球菌(「SA CFU」)之菌落形成單位(CFU)。

圖3顯示在接種綠膿桿菌(「PA」)、金黃色葡萄球菌(「SA」)或兩者(SA+PA)之小鼠中測得之綠膿桿菌(「PA計數」)及金黃色葡萄球菌(「SA計數」)之CFU。

圖4顯示CFU/每mL經接種小鼠之肺勻漿。給小鼠單獨接種野生型金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 WT」)(圓形)或其與綠膿桿菌(「PA 6077」)之組合(三角形)，其中在接種後4、8、24及48小時測量金黃色葡萄球菌之水平。亦給小鼠單獨接種綠膿桿菌(「PA 6077」)(正方形)或其與野生型金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 WT」)之組合，其中在接種後4、8、24及48小時測量綠膿桿菌(「PA」)之水平。

圖5顯示接種野生型金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 WT」)、編碼 α 毒素之基因中包含缺失之金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 Δhla 」)、綠膿桿菌(「PA 6077」)或其組合之小鼠之存活率。

圖6A顯示接受金黃色葡萄球菌 α 毒素(「AT」)、綠膿桿菌(「PA 6077」)、綠膿桿菌與 α 毒素之組合或綠膿桿菌與 α 毒素及抗- α 毒素抗體(LC10)之組合之小鼠之存活率。圖6B亦顯示接受金黃色葡萄球菌 α 毒素(「AT」)及綠膿桿菌(「PA 6077」)之小鼠之存活率，且亦顯示接受野生型金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 WT」)、野生型金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 WT」)與綠膿桿菌(「PA 6077」)之組合、或綠膿桿菌(「PA 6077」)及獲得自熱滅活金黃色葡萄球菌之細胞小球(「SA HK細胞」)或獲得自熱滅活金黃色葡萄球菌之上清液(「SA HK SUP」)之小鼠之存活率。

圖7顯示單獨經綠膿桿菌(「PA 6077」)或其與野生型金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 WT」)、編碼 α 毒素之基因中含缺失之金黃色葡萄球菌(「SA SF8300 Δhla 」)、 α 毒素(AT)或 α 毒素及抗- α 毒素抗體LC10兩者之組合處理之小鼠之綠膿桿菌之水平。

圖8顯示接受對照抗體(「R347」)、抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體(「LC10」)、抗-綠膿桿菌抗體(「3902」)、或抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體(「LC10」)與抗-綠膿桿菌抗體(「3902」)之組合，然後接種金黃色葡萄球菌(「SA」)及綠膿桿菌(「PA」)之小鼠之存活率。

圖9顯示在接種金黃色葡萄球菌(「SA」)及綠膿桿菌(「PA」)前48小時、前24小時或後1小時接受15 mg/kg抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體(「LC10」)與1 mg/kg抗-綠膿桿菌抗體(「3902」)或15 mg/kg對照抗體(「R347」)之組合之小鼠之存活率。

圖10顯示接受15 mg/kg抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體(「LC10」)、1 mg/kg抗-綠膿桿菌抗體(「3902」)或15 mg/kg對照抗體(「R347」)之小鼠中之金黃色葡萄球菌(「SA CFU」)及綠膿桿菌(「PA CFU」)之水平。

圖11顯示LC10減少肺CFU及擴散。A)給小鼠組注射LC10 (□)或同型對照IgG (○)，並在24 h後用 $1e5$ CFU綠膿桿菌及 $5e7$ CFU金黃色葡萄球菌或綠膿桿菌+AT經鼻內激發。在所示時間時移除肺及脾，以測定CFU。(B)在如上所述經鼻內激發後，單獨感染(Sa)或共同感染(Sa + Pa (Sa))的小鼠之小鼠脾臟在所示時間點時之金黃色葡萄球菌細菌負荷。(C)在單獨感染、共同感染及共同感染加上用LC10預防之情形下，在24及48 h時自遠端器官回收之綠膿桿菌之數目。

圖12顯示， α -毒素在肺感染模型中亦強化克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)及鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)毒力。A)使小鼠組經鼻內感染克雷白氏肺炎桿菌 $5e1$ (■)、克雷白氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*) $5e1$ + 金黃色葡萄球菌($5e7$) (Δ)、克雷白氏肺炎桿菌 $5e1$ + AT (●)、金黃色葡萄球菌(Δ)。監測7天之存活率，B)給動物注射LC10 (Δ)或同型IgG(\blacktriangle)，並在24 h後如上所述用克雷白氏肺炎桿菌+金黃色葡萄球菌、或克雷白氏肺炎桿菌+AT LC10 (○)、或同型IgG (●)經鼻內激發。在激發後24 h自肺(C)及脾(D)回收CFU。E)使小鼠組經鼻內感染鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*) ($8e5$) (■)、鮑氏不動桿菌 $8e5$ + 金黃色葡萄球菌($5e7$) (Δ)、鮑氏不動桿菌 $8e5$ + AT (●)、金黃色葡萄球菌(Δ)。給動物注射LC10 (Δ)或同型IgG (\blacktriangle)，並在24 h後

用鮑氏不動桿菌+金黃色葡萄球菌、或鮑氏不動桿菌+AT LC10 (○)、或同型IgG (●)經鼻內激發。在激發後24 h自肺(F)及脾(G)回收CFU。

【實施方式】

應注意，術語「一(a)」或「一種(an)」實體係指一或多個該實體；「一種抗體或其抗原結合片段」應理解為代表一或多種抗體或其抗原結合片段。因此，術語「一」(或「一種」)、「一或多種」、及「至少一種」可在本文中互換使用。

術語「抗體」意指透過免疫球蛋白分子之可變區內之至少一個抗原識別位點識別並特異性結合目標(諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂質或上述之組合)之免疫球蛋白分子。如本文所使用，術語「抗體」包括完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段)、單鏈Fv(scFv)突變體、自至少兩種完整抗體產生之多特異性抗體(諸如雙特異性抗體)、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、含抗體之抗原決定部分之融合蛋白、及含抗原識別位點之任何其他經修飾免疫球蛋白分子，只要該等抗體顯示期望生物活性即可。抗體可係任何五大類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM、或其亞類(同型物)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)，依據係其重鏈恆定域之身份，分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類型之免疫球蛋白具有不同且眾所周知之亞單位結構及三維構型。抗體可係裸抗體或結合至其他分子，諸如毒素、放射性同位素等。

術語「抗體片段」係指完整抗體之一部分，且係指完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括(但不限於)Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段、線抗體、單鏈抗體及由抗體片段所形成之多特異性抗體。

「單株抗體」係指參與高度特異性識別並結合至單一抗原決定子或抗原決定基之均質性抗體群。與之相比，多株抗體通常包括針對不同抗原決定子之不同抗體。

術語「單株抗體」包括完整全長單株抗體及抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)突變體、含抗體部分之融合蛋白及含抗原識別位點之任何其他經修飾免疫球蛋白分子。此外，「單株抗體」係指以任何數量之方式(包括(但不限於)藉由融合瘤、噬菌體篩選、重組表現及轉基因動物)製得之此等抗體。

術語「人類化抗體」係指衍生自經工程化以包含最少非人類(例如，鼠科)序列之非人類(例如，鼠科)免疫球蛋白之抗體。通常，人類化抗體係其中互補決定區(CDR)之殘基被非人類物種(例如，小鼠、大鼠、兔子或倉鼠)之具有期望特異性、親和性及能力之CDR之殘基置換之人類免疫球蛋白(Jones等人，1986, *Nature*, 321:522-525；Riechmann等人，1988, *Nature*, 332:323-327；Verhoeyen等人，1988, *Science*, 239:1534-1536)。在一些實例中，人類免疫球蛋白之Fv框架區(FW)殘基被非人類物種之具有期望特異性、親和性及能力之抗體中之相應殘基置換。

人類化抗體可藉由取代Fv框架區中及/或經置換之非人類殘基內之其他殘基進一步修飾，以改善及最優化抗體特異性、親和性及/或能力。一般而言，人類化抗體將包括實質上所有至少一個(及通常兩個或三個)可變域，其含有對應非人類免疫球蛋白之所有或實質上所有CDR區，而所有或實質上所有FR區係彼等人類免疫球蛋白共有序列者。人類化抗體亦可包括(通常)人類免疫球蛋白之免疫球蛋白恆定區或恆定域(Fc)之至少一部分。用於產生人類化抗體之方法實例描述在美國專利案第5,225,539號或第5,639,641號中。

抗體之「可變區」係指抗體輕鏈之可變區或抗體重鏈之可變區或其組合。重鏈及輕鏈之可變區各由四個由三個亦稱為超變區之互補決定區(CDR)連接之框架區(FW)組成。各鏈中之CDR係藉由FW區與另一鏈之CDR緊緊結合在一起，促進形成抗體之抗原結合位點。至少

有兩種確定CDR之技術：(1)基於跨物種序列可變性之方法(亦即，Kabat等人 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, (第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.))；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶研究之方法(Al-lazikani等人(1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948))。此外，相關技術中有時使用此等兩種方法之組合確定CDR。

當提及可變域中之殘基時，通常使用Kabat編號系統(輕鏈之約殘基 1-107 及重鏈之殘基 1-113)(例如，Kabat等人，*Sequences of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991))。

如Kabat中之胺基酸位置編號係指用於Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中之彙編抗體之重鏈可變區或輕鏈可變區之編碼系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可包含對應縮短之可變域之FW或CDR或插入至可變域之FW或CDR中之較少或其他胺基酸。例如，重鏈可變域可在H2之殘基52後包括單個胺基酸插入(根據Kabat之殘基52a)及在重鏈FW殘基82後包括插入殘基(例如，根據Kabat之殘基82a、82b及82c等)。

表1

環	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	H26-H32..34
		(Kabat 編號)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Chothia 編號)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

可藉由對齊具有「標準」Kabat編號序列之抗體之序列之同源區確定給定抗體之殘基之Kabat編號。Chothia係指結構環之位置(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。Chothia CDR-H1環(當使用Kabat編號協議)之末端在H32與H34之間變化，端視該環之長度而定(此係因為Kabat編號方案將插入物置於H35A及H35B處；若35A及35B均不存在，則該環在32處結束；若僅存在35A，則該環在33處結束；若35A及35B均存在，則該環在34處結束)。AbM超變區代表Kabat CDR與Chothia結構環間之折中，且被Oxford Molecular's AbM抗體建模軟體採用。

如本文所使用，該Fc區包括含抗體之恆定區但不含第一恆定區免疫球蛋白域之多肽。因此，Fc係指IgA、IgD及IgG之最後兩個恆定區免疫球蛋白域，及IgE及IgM之最後三個恆定區免疫球蛋白域，及N端連接此等結構域之可撓性鉸鏈。就IgA及IgM而言，Fc可包括J鏈。就IgG而言，Fc包括免疫球蛋白域Cgamma2及Cgamma3 (C γ 2及C γ 3)以及Cgamma1 (C γ 1)與Cgamma2 (C γ 2)間之鉸鏈。雖然Fc區之邊界可變化，但人類IgG重鏈Fc區通常經定義以包含其羧基端之殘基C226或P230，其中該編號係依據Kabat中所列EU索引(Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。Fc可係指單獨此區域，或在抗體、抗體片段或Fc融合蛋白之語境中指代此區域。已在許多不同Fc位置觀察到多型性，包括(但不限於)藉助EU索引編號之位置270、272、312、315、356及358，且因此所呈現序列與先前技術之序列間可存在略微差異。

術語「人類抗體」意指人類所產生之抗體或使用相關技術中已知之任何技術製得之具有相當於人類所產生之抗體之胺基酸序列之抗體。人類抗體之此定義包括完整或全長抗體、其片段及/或包含至少

一條人類重鏈及/或輕鏈多肽之抗體(諸如包含鼠科輕鏈及人類重鏈多肽之抗體)。

術語「嵌合抗體」係指其中免疫球蛋白分子之胺基酸序列係衍生自兩種或更多種物種之抗體。通常，輕鏈及重鏈之可變區均相當於衍生自一個哺乳動物物種(例如，小鼠、大鼠、兔子等)且具有期望特異性、親和性及能力之抗體之可變區，而恆定區與衍生自另一物種(通常為人類)之抗體中之序列同源，以避免在該物種中引起免疫反應。

「結合親和力」通常係指分子(例如抗體)之單個結合位點與其結合伴侶(例如抗原)間之非共價相互作用之總強度。如本文所使用，除非另有指示，否則「結合親和力」係指內在結合親和力，其反映結合對(例如，抗體及抗原)成員間之1:1相互作用。分子X對其伴侶Y之親和力通常可由解離常數(K_D)表示。可藉由相關技術中已知之常見方法測量親和力，包括彼等本文所述者。低親和力抗體通常緩慢結合抗原，且易於解離，而高親和力抗體通常較快速結合抗原，且保持結合較長時間。相關技術中已知各種測量結合親和力之方法，其中任一者均可用於本發明。

如本文所使用之術語「雙特異性抗體」係指在單個抗體分子內具有針對兩種不同抗原之結合位點之抗體。應瞭解，除典型抗體結構以外，其他分子可經構築具有兩種結合特異性。應進一步瞭解，雙特異性抗體之抗原結合可同時或依次。三體雜交瘤及混合雜交瘤係可分泌雙特異性抗體之兩種細胞系實例。亦可藉由重組方式構築雙特異性抗體。

所謂「特異性結合」，其通常意指抗體經由其抗原結合域結合至抗原決定基，且該結合需要抗原結合域與抗原決定基間具有一定互補性。根據此定義，當一抗體經由其抗原結合域結合至某一抗原決定基

比結合至隨機無關抗原決定基更容易時，則認為該抗體「特異性結合」至該抗原決定基。本文使用術語「特異性」來描述某一抗體結合至某一抗原決定基之相對親和力。例如，可認為抗體「A」針對給定抗原決定基之特異性高於抗體「B」，或可以說抗體「A」結合至抗原決定基「C」之特異性高於其針對相關抗原決定基「D」之特異性。

所謂「優先結合」，其意指與結合至相關、相似、同源或類似抗原決定基相比，該抗體更容易特異性結合至某一抗原決定基。因此，「優先結合」至給定抗原決定基之抗體將比結合至相關抗原決定基更有可能結合至該抗原決定基，即使此抗體可與該相關抗原決定基交叉反應。

若一抗體優先結合至給定抗原決定基，以致其在一定程度上阻止參照抗體結合至該抗原決定基，則該抗體「競爭性抑制」該參照抗體對該給定抗原決定基之結合。可藉由相關技術中已知之任何方法確定競爭性抑制，例如競爭性ELISA分析。可以說某一抗體競爭性抑制參照抗體結合至給定抗原決定基達至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

術語「YTE」突變係指引入至IgG之重鏈中之三種突變M252Y、S254T及T256E之組合，其中編號係依據Kabat中所列EU索引。參見美國專利案第7,658,921號中，該案之全文以引用的方式併入本文中。

諸如「治療(treating)」或「緩和(alleviating)」係指治癒、減緩、減少確診病理病症或病狀(例如感染)之症狀及/或阻止其進展之治療性措施。因此，彼等需要治療者包括彼等已確診患有或疑似患有病狀者。在某些實施例中，若患者表現出以下一或多者，則個體之微生物感染被本發明方法成功「治療」：微生物感染症狀減少；患者中之該微生物之數量減少或完全消失(例如，使用獲得自該患者之樣本評估)；患者中之該微生物之指示物(例如金黃色葡萄球菌之 α 毒素)之量

減少或完全消失；及/或該感染之症狀之嚴重性及/或頻率下降。

預防性(Prophylactic或preventative)措施係指預防及/或減緩目標病理病症或病狀(例如感染)之發展。因此，彼等需要預防性措施者包括彼等易於患上該病症者及彼等需預防該病症者。

術語「醫藥調配物」、「醫藥組合物」係指形式呈使得活性成分之生物活性有效，且不含對將投與該調配物之個體具有不可接受毒性之其他組分之製劑。該調配物可係無菌。

如本文所揭示之抗體或免疫偶聯物之「有效量」係足以實現具體指出目的之量。可由經驗或以常規方式確定與所述目的相關之「有效量」。

與一或多種其他治療劑組合投與包括同時(simultaneous)投與及以任何順序連續投與。

抗葡萄球菌屬抗體及其抗原結合片段

在某些態樣中，根據本文所提供之方法使用之抗體或其抗原結合片段特異性結合至葡萄球菌屬抗原(例如，多肽及/或碳水化合物)。

在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如，多肽及/或碳水化合物)。金黃色葡萄球菌表現許多毒力因子，包括莢膜多糖及蛋白毒素。一種毒力因子通常與金黃色葡萄球菌感染有關，亦即主要細胞毒性劑係 α 毒素(亦稱為 α -溶血素或Hla)，一種由大多數金黃色葡萄球菌致病菌株產生之孔形成溶血胞外蛋白。該毒素在易感細胞(諸如白血球、血小板、成熟紅血球、周邊血液單核細胞、巨噬細胞、角質細胞、纖維母細胞及內皮細胞)之膜上形成溶血孔。 α 毒素孔形成作用通常導致細胞機能障礙或溶解。因此，在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合金黃色葡萄球菌 α 毒素。在某些態樣中，該金黃色葡萄球菌 α 毒素包含胺基酸序列 SEQ ID NO:70。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段係揭示於US 2014/0072577(其全文以引用的方式併入本文中)中之抗體或其抗原結合片段。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段係揭示於WO 2012/109285(其全文以引用的方式併入本文中)中之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合與2A3.1、10A7.5、12B8.19、28F6.1、25E9.1、QD20、QD33、QD37、QD3、QD4、QD23、QD32、2A3GL、LC10、TVES、3H7KAD、LC9、LC4或LC5(列於下表2中)相同之 α 毒素抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合至與LC10相同之 α 毒素抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制2A3.1、10A7.5、12B8.19、28F6.1、25E9.1、QD20、QD33、QD37、QD3、QD4、QD23、QD32、2A3GL、LC10、TVES、3H7KAD、LC9、LC4或LC5結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制LC10結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素。

表2：抗- α 毒素抗體序列SEQ ID NOs

抗體	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

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含以下重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)序列之抗體相同之 α 毒素抗原決定基：SEQ ID NOs:20及19；SEQ ID NOs:22及21；SEQ ID NOs:24及23；SEQ ID NOs:26及25；SEQ ID NOs:28及27；SEQ ID NOs:29及30；SEQ ID NOs:31及32；SEQ ID NOs:33及34；SEQ ID NOs:35及36；SEQ ID NOs:37及38；SEQ ID NOs:39及40；SEQ ID NOs:41及42；SEQ ID NOs:43及44；SEQ ID NOs:45及46；SEQ ID NOs:47及48；SEQ ID NOs:49及46；SEQ ID NOs:50及46；SEQ ID NOs:50及51；或SEQ ID NOs:67及51。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:45及46之VH及VL序列之抗體相同之 α 毒素抗原決定基。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含以下VH及VL序列之抗體結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素：SEQ ID NOs:20及19；SEQ ID NOs:22及21；SEQ ID NOs:24及23；SEQ ID NOs:26及25；SEQ ID NOs:28及27；SEQ ID NOs:29及30；SEQ ID NOs:31及32；SEQ ID NOs:33及34；SEQ ID NOs:35及36；SEQ ID NOs:37及38；SEQ ID NOs:39及40；

SEQ ID NOs:41及42；SEQ ID NOs:43及44；SEQ ID NOs:45及46；SEQ ID NOs:47及48；SEQ ID NOs:49及46；SEQ ID NOs:50及46；SEQ ID NOs:50及51；或SEQ ID NOs:67及51。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:45及46之VH及VL序列之抗體結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段係包含以下之抗體或其抗原結合片段：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:7、10、13或57之VH CDR1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:8、11、14、17、58或63之VH CDR2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:9、12、15、18、16、53、54、55、59、60、64或66之VH CDR3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:1或4之VL CDR1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:2、5、61或65之VL CDR2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:3、6、52、56或62之VL CDR3。

在某些態樣中，該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3包括胺基酸序列SEQ ID NOs:7、8、9、1、2及3；SEQ ID NOs:10、11、12、1、2及3；SEQ ID NOs:13、14、15、4、5及6；SEQ ID NOs:7、17、18、1、2及3；SEQ ID NOs:7、8、16、1、2及52；SEQ ID NOs:7、8、53、1、2及52；SEQ ID NOs:7、8、54、1、2及52；SEQ ID NOs:7、8、55、1、2及56；SEQ ID NOs:7、8、55、1、2及52；SEQ ID NOs:7、8、66、1、2及52；SEQ ID NOs:7、8、53、1、2及56；SEQ ID NOs:57、58、59、1、2及56；SEQ ID NOs:7、8、60、1、61及62；SEQ ID NOs:57、63、59、1、2及56；SEQ ID NOs:57、63、64、1、2及56；SEQ ID NOs:57、63、64、1、65及62；或SEQ ID NOs:57、58、59、1、65及67。在某些態樣中，該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL

CDR2及VL CDR3相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:57、58、59、1、2及56。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至

少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:20、22、24、26、28、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、50或67具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:19、21、23、25、27、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48或51具有至少99%一致性之VL。

在某些態樣中，該VH及VL相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:20及19；SEQ ID NOs:22及21；SEQ ID NOs:24及23；SEQ ID NOs:26及25；SEQ ID NOs:28及27；SEQ ID NOs:29及30；SEQ ID NOs:31及32；SEQ ID NOs:33及34；SEQ ID NOs:35及36；SEQ ID NOs:37及38；SEQ ID NOs:39及40；SEQ ID NOs:41及42；SEQ ID NOs:43及44；SEQ ID NOs:45及46；SEQ ID NOs:47及48；SEQ ID NOs:49及46；SEQ ID NOs:50及46；SEQ ID NOs:50及51；或SEQ ID NOs:67及51。在某些態樣中，該VH及VL相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:45及46。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:68之重鏈及含胺基酸序列SEQ ID NO:69之輕鏈(亦即，MEDI4893)。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或

其抗原結合片段會結合至SEQ ID NO:70之金黃色葡萄球菌 α 毒素之片段，其包含(a)SEQ ID NO:70之胺基酸261-272；(b)SEQ ID NO:70之胺基酸173-201；(c)SEQ ID NO:70之胺基酸261-272及SEQ ID NO:70之胺基酸173-201；或(d)SEQ ID NO:70之胺基酸248-277。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段會結合至SEQ ID NO:70之金黃色葡萄球菌 α 毒素之片段，其係由(a)SEQ ID NO:70之胺基酸261-272；(b)SEQ ID NO:70之胺基酸173-201；(c)SEQ ID NO:70之胺基酸261-272及SEQ ID NO:70之胺基酸173-201；或(d)SEQ ID NO:70之胺基酸248-277組成。

在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段(a)具有針對 α 毒素之約13 nM或更小之親和力常數(K_D)；(b)結合至 α 毒素單體，但不會抑制 α 毒素結合至 α 毒素受體；(c)抑制 α 毒素寡聚體形成達至少50%、60%、70%、80%、90%或95%；(d)使 α 毒素溶細胞活性減少至少50%、60%、70%、80%、90%或95%(例如，由細胞溶解及溶血分析測定)；(e)減少細胞浸潤及促發炎細胞介素釋放；或(f)其組合。

在某些實施例中，如本文所述之抗體或其抗原結合片段以不大以下數值之解離常數(KD)為特徵之親和力特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原決定基(例如， α 毒素)： 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或 10^{-15} M。

在某些實施例中，抗- α 毒素抗體或抗原結合片段改變 α 毒素、 α 毒素表現細胞或其他細菌細胞之生物性質。在某些實施例中，抗- α 毒素抗體或抗原結合片段藉由結合至多肽及抑制 α 毒素單體組裝成跨膜孔

(例如， α 毒素七聚物)中和 α 毒素之生物活性。可使用相關技術中已知之方法，使用(在一些情形下)市售試劑進行中和分析。 α 毒素之中和作用通常以 IC_{50} 衡量，為 1×10^{-6} M或更小、 1×10^{-7} M或更小、 1×10^{-8} M或更小、 1×10^{-9} M或更小、 1×10^{-10} M或更小及 1×10^{-11} M或更小。在某些實施例中，抗- α 毒素抗體或片段中和 α 毒素寡聚化並形成跨膜孔之能力。術語「50%抑制濃度」(縮寫為「 IC_{50} 」)代表抑制劑(例如，本文所提供之抗- α 毒素抗體或片段)50%抑制該抑制劑標靶分子之給定活性之(例如， α 毒素寡聚化形成跨膜孔七聚物複合物)所需之濃度。較低 IC_{50} 值通常對應較強效抑制劑。

在一些實施例中，抗- α 毒素抗體或片段抑制 α 毒素之一或多種生物活性。如本文所使用之術語「抑制」係指生物活性之任何統計學上顯著的下降，包括完全阻斷活性。例如，「抑制」可係指生物活性下降約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些實施例中，抗- α 毒素抗體或片段抑制 α 毒素之一或多種生物活性達至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

在某些態樣中，抗- α 毒素抗體或片段可耗盡致病金黃色葡萄球菌所分泌之 α 毒素。在某些態樣中，抗- α 毒素抗體或片段可達成金黃色葡萄球菌所分泌之 α 毒素之至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或約100%耗盡。

在某些實施例中，抗- α 毒素抗體或片段可抑制活體外刺激之 α 毒素活性(例如，受體結合、寡聚化)及/或表現或分泌 α 毒素之細胞之增殖。抗- α 毒素抗體或片段有時抑制活體外 α 毒素活性，金黃色葡萄球菌致病性之至少約10%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%或至少約75%。此項技術中已知測量細胞增

殖、致病性及 α 溶血素活性之方法。

在某些實施例中，抗- α 毒素抗體或抗原結合片段可抑制一或多種直接或間接響應金黃色葡萄球菌感染及/或 α 毒素表現及功能所產生之環境之可誘導基因之表現。在具體實施例中，抗- α 毒素抗體或抗原結合片段抑制一或多種直接或間接響應金黃色葡萄球菌感染及/或 α 毒素表現及功能所產生之環境之可誘導基因之表現達至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少120%、至少140%、至少160%、至少180%或至少200%。

抗假單孢菌屬抗體及其抗原結合片段

在某些態樣中，根據本文所提供之方法使用之抗體或其抗原結合片段特異性結合至假單孢菌屬抗原(例如，多肽及/或碳水化合物)。在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合至螢光假單孢菌(*Pseudomonas fluorescens*)、臭味假單孢菌(*Pseudomonas putida*)、產鹼假單孢菌(*Pseudomonas alcaligenes*)或綠膿桿菌抗原(例如，多肽及/或碳水化合物)。在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，多肽及/或碳水化合物)。

在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合至綠膿桿菌Psl胞外多糖。Psl胞外多糖係由D-甘露糖、L-鼠李糖及D-葡萄糖組成之重複五糖聚合物。據報道，Psl1錨定至綠膿桿菌表面，且據信在促進定居宿主組織及建立/維持生物膜形成方面具有重要作用。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段係揭示於WO 2012/170807、WO 2013/070615或WO 2014/074528(各者之全文以引用的方式併入本文中)中之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結

合片段會結合至與 Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或 WapR-004RAD(如 WO 2012/170807中所揭示，該案之全文以引用的方式併入本文中)相同之綠膿桿菌 Psl 抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌 Psl 之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制 Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或 WapR-004RAD 結合至綠膿桿菌 Psl。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌 Psl 之抗體或其抗原結合片段係包含含 Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或 WapR-004RAD 之 VH CDR1、VH CDR2、VH、VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列之 VH CDR1、VH CDR2、VH、VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌 Psl 之抗體或其抗原結合片段包括相對 Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016 或 WapR-004RAD 之 VH 及 VL 具有至少 75% 一致性之重鏈可變區 (VH) 及輕鏈可變區 (VL)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌 Psl 之抗體或其抗原結合片段包括相對 Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016 或 WapR-004RAD 之 VH 及 VL 具有至少 80% 一致性之 VH 及 VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌 Psl 之抗體或其抗原結合片段包括相對 Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016 或 WapR-004RAD 之 VH 及 VL 具有至少 85% 一致性之 VH 及 VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿

菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或WapR-004RAD之VH及VL具有至少90%一致性之VH及VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或WapR-004RAD之VH及VL具有至少95%一致性之VH及VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或WapR-004RAD之VH及VL具有至少98%一致性之VH及VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或WapR-004RAD之VH及VL具有至少99%一致性之VH及VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括具有Cam-003、Cam-004、Cam-005、WapR-001、WapR-002、WapR-003、WapR-004、WapR-007、WapR-016或WapR-004RAD之VH及VL序列之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段會結合至與WapR-004、WapR-004RAD或Ps10096相同之綠膿桿菌Psl抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制WapR-004、WapR-004RAD或Ps10096結合至綠膿桿菌Psl。下表3中提供WapR-004、WapR-004RAD及Ps10096之序列。

表3：抗-綠膿桿菌Psl抗體序列SEQ ID NOs

抗體	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

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:71及72；SEQ ID NOs:79及72；或SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體相同之抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:79及72之VH及VL序列之抗體相同之抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體相同之抗原決定基。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:71及72；SEQ ID NOs:79及72；或SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌Psl。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl毒素之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:79及72之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌Psl。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl毒素之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌Psl。

在某些態樣中，該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:73、74、75、76、77及78；或SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78。在某些

態樣中，該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78。在某些態樣中，該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少98%一致性之

VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:71或79具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:71及72；或SEQ ID NOs:79及72。在某些態樣中，該VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:79及72。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少98%一致性之

VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:96及97。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl之抗體或其抗原結合片段係生殖系經最優化之Wap-004-RAD。在某些態樣中，該生殖系經最優化之Wap-004-RAD係Psl0096、Psl0170、Psl0225、Psl0304、Psl0337、Psl348、Psl0567、Psl0573、Psl0574、Psl0582、Psl0584、Psl0585、Psl0588或Psl0589(如WO 2014/074528中所述，其全文以引用的方式併入本文中)。在某些態樣中，該生殖系經最優化之Wap-004-RAD係Psl0096、Psl0225、Psl0337、Psl0567或Psl0588。在某些態樣中，該生殖系經最優化之Wap-004-RAD係Psl0096。

在某些態樣中，該抗體或其抗原結合片段特異性結合至綠膿桿菌PcrV。PcrV係III型分泌系統之相對保守組分。PcrV似乎係III型分泌系統之移位裝置之主要組分，其介導III型分泌毒素遞送至目標真核細胞中。針對PcrV之主動及被動免疫改良感染細胞毒性綠膿桿菌之小鼠之急性肺損傷及死亡率。針對PcrV之免疫之主要作用係由於阻斷III型分泌毒素移位進入真核細胞中。在某些態樣中，該綠膿桿菌PcRV包含基因庫寄存編號AAC45935或AAO91771之胺基酸序列。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段係揭示於WO 2013/070615或WO 2014/074528(其全文以引用的方式併入本文中)中之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段會結合至與29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-

MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR(如 WO 2013/070615 及 / 或 WO 2014/074528 中所揭示，各者之全文以引用的方式併入本文中)相同之綠膿桿菌PcrV抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 結合至綠膿桿菌PcrV。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段係包含含29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 之 VH CDR1、VH CDR2、VH、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列之VH CDR1、VH CDR2、VH、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 之 VH 及 VL 具有至少75%一致性之 VH 及 VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 之 VH 及 VL 具有至少80%一致性之 VH 及 VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 之 VH 及 VL 具有至少85%一致性之 VH 及 VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 之 VH 及 VL 具有至少90%一致性之 VH 及 VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD 或 V2L2-MR 之 VH 及 VL 具有至少95%一致性之 VH 及 VL。

VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD或V2L2-MR之VH及VL具有至少98%一致性之VH及VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD或V2L2-MR之VH及VL具有至少99%一致性之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括具有29D2、V2L2、V2L2-GL、V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD或V2L2-MR之VH及VL序列之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段會結合至與V2L2相同之綠膿桿菌PcrV抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制V2L2結合至綠膿桿菌PcrV。下表4中提供V2L2及V2L2-MD之序列。

表4：抗-綠膿桿菌PcrV抗體序列SEQ ID NOs

抗體	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

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:81及82或SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體相同之PcrV抗原決定基。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:81及82或SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌PcrV。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段係包含SEQ ID NOs:83-88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:81及

82。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:98及99。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段係生殖系經最優化之V2L2。在某些態樣中，該生殖系經最

優化之V2L2係V2L2生殖系(germlined)Mab(V2L2-GL)或經V2L2-GL優化之Mab(例如, V2L2-P4M、V2L2-MFS、V2L2-MD或V2L2-MR)(WO 2014/074528中所述, 其全文以引用的方式併入本文中)。

在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌PcrV之抗體或其抗原結合片段可干擾III型毒素分泌系統之活性。

在某些態樣中, 該抗體或其抗原結合片段係特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之雙特異性抗體或其抗原結合片段。在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段係揭示於WO 2013/070615及/或WO 2014/074528(其全文以引用的方式併入本文中)中之抗體或其抗原結合片段。

在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:79及72或SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體相同之Psl抗原決定基。在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含SEQ ID NOs:81及82或SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體相同之PcrV抗原決定基。在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段會結合至與包含相當於SEQ ID NOs:79及72或SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體相同之Psl抗原決定基及與包含SEQ ID NOs:81及82或SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體相同之PcrV抗原決定基。

在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:79及72或SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌Psl。在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:81及82或SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌PcrV。在某些態樣中, 該特異性結合至綠膿桿菌

Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:79及72或SEQ ID NOs:96及97之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌Psl及會競爭性抑制包含SEQ ID NOs:81及82或SEQ ID NOs:98及99之VH及VL序列之抗體結合至綠膿桿菌PcrV。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78或SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:83-88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78或SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列以及相當於胺基酸序列SEQ ID NOs:83-88之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其

抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NOs:79及72之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗

原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NOs:96及97之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其

抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少98%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NOs:81及82之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少75%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少80%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少85%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少85%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少90%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少95%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少98%一致性之VH，且包括至少98%與相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之

抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少99%一致性之VH，且包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NOs:98及99之VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少75%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少75%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少75%一致性之VL、相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少80%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少80%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少80%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少90%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少90%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少90%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少95%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少95%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少95%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少98%一致性之VH、相對胺基酸序

列SEQ ID NO:81具有至少98%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少98%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:79具有至少99%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:81具有至少99%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:72具有至少99%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:82具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:79之VH、含胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH、含胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL、及含胺基酸序列SEQ ID NO:82之VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少75%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少75%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少75%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少75%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少80%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少80%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少80%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少80%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少90%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少90%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少90%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少90%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其

抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少95%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少95%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少95%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少98%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少98%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少98%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少98%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌的Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括相對胺基酸序列SEQ ID NO:96具有至少99%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:98具有至少99%一致性之VH、相對胺基酸序列SEQ ID NO:97具有至少99%一致性之VL、及相對胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少99%一致性之VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:96之VH、含胺基酸序列SEQ ID NO:98之VH、含胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL、及含胺基酸序列SEQ ID NO:99之VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含WapR-004RAD(SEQ ID NOs:79及72)及/或V2L2抗體(SEQ ID NOs:81及82)之VH及VL序列之ScFv。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含WapR-004RAD之VH及VL序列(SEQ ID NOs:79及72)及/或V2L2 IgG之ScFv。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含V2L2之VH及VL序列(SEQ ID NOs:81及82)及/或WapR-004RAD IgG之ScFv。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括WapR-004RAD之VH-

CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括V2L2之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括WapR-004RAD之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:73、74、80、76、77及78)以及V2L2之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括SEQ ID NO:89 (Bs3中之W4-RAD ScFv)、SEQ ID NO:90 (Bs2中之W4-RAD ScFv-V2L2)或SEQ ID NO:91 (Bs4中之W4-RAD ScFv)之胺基酸。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括胺基酸序列SEQ ID NO:92 (Bs4-V2L2-2C之輕鏈)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括胺基酸序列SEQ ID NO:93 (Bs4-V2L2-2C之重鏈)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括胺基酸序列SEQ ID NO:92(Bs4-V2L2-2C之輕鏈)及胺基酸序列SEQ ID NO:93(Bs4-V2L2-2C之重鏈)。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段係Bs2-V2L2、Bs3-V2L2、Bs4-V2L2、Bs2-V2L2-2C、Bs3-V2L2-2C、Bs4-V2L2-2C(亦稱為Bs4-WT)、Bs4-V2L2-2C-YTE或Bs2-W4-RAD-2C(如WO 2013/070615或WO 2014/074528中所揭示，其全文以引用的方式併入本文中)。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含Psl0096(SEQ ID NOs:96及97)及/或V2L2-MD(SEQ ID NOs:98及99)之VH及VL序列之ScFv。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含Psl0096之VH及VL序列(SEQ ID NOs:96及97)及/或V2L2-MD IgG之ScFv。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含V2L2-MD之VH及VL序列(SEQ ID NOs:98及99)及/或Psl0096 IgG之ScFv。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括Psl0096之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括V2L2-MD之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括Psl0096之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:73、74、94、76、77及95)以及V2L2-MD之VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3序列(亦即，分別為SEQ ID NOs:83、84、85、86、87及88)。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段係BS4-GLO(如WO 2014/074528中所揭示，其全文以引用的方式併入本文中)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括抗-Psl scFv Psl0096及抗-PcrV V2L2-MD VH及VL。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括抗-PcrV ScFv及抗-Psl VH及VL。

在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:100之輕鏈及含胺基酸序列SEQ ID NO:101之重鏈。

在某些實施例中，如本文所述之抗體或其抗原結合片段以不大於以下數值之解離常數(KD)為特徵之親和力特異性結合至綠膿桿菌抗原決定基(例如，Psl、PcrV或Psl及PcrV)： 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或 10^{-15} M。

在某些態樣中，該特異性結合至假單孢菌屬Psl及/或PcrV之抗體或其抗原結合片段(a)抑制綠膿桿菌附接至上皮細胞；(b)促進、介導或增強綠膿桿菌之調理吞噬殺滅(opsonophagocytic killing) (OPK)；(c)抑制綠膿桿菌附接至上皮細胞；及/或(d)干擾III型毒素分泌系統之活性。

醫藥組合物

在某些實施例中，本文所提供之抗-葡萄球菌屬抗體及/或抗-假單孢菌屬抗體或抗原結合片段可與醫藥上可接受的載劑調配成醫藥(治療)組合物，且可藉由相關技術中已知之各種方法投與。投與途徑及/或模式可根據期望結果變化。如本文所使用，將含抗-葡萄球菌屬抗體及/或抗-假單孢菌屬抗體或抗原結合片段之醫藥調配物稱為相關技術之調配物。術語「醫藥上可接受的載劑」意指一或多種不會干擾活性成分之生物活性之有效性之非毒性材料。此等製劑一般包含鹽、緩衝劑、保存劑、相容性載劑及視需要之其他治療劑。此等醫藥上可接受的製劑一般亦包含相容性固體或液體填充劑、稀釋劑或適合投與

至人類之封裝物質。術語「載劑」表示與活性成分組合促進施加之天然或合成有機或無機成分。該等醫藥組合物之組分亦可與當前技術之抗體或其抗原結合片段以使得沒有將會實質上削弱期望醫藥療效之相互作用之方式相互組合。

當前技術之治療組合物可針對特定劑量進行調配。可調整給藥方案以提供最佳期望反應(例如，治療反應)。例如，可投與單一大劑量，可經時投與若干分次劑量，或可根據治療情形之迫切性成比例減少或增加劑量。特別有利地是，調配呈劑量單位形式之非經腸組合物，以便於投與及劑量之均勻性。如本文所使用之單位劑型係指適合作為單一劑型用於待治療個體之物理離散單元；各單元含有經計算以產生期望療效之預定量之活性化合物，及與其締合之期望醫藥載劑。

當前技術之治療組合物可經調配用於特定投與途徑，諸如經口、經鼻、經肺、局部(包括口腔及舌下)、直腸、陰道及/或非經腸投與。該等調配物可方便地以單位劑型存在且可藉由藥學技術中已知的任何方法來製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將根據所治療之個體及特定投與模式而變化。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量通常將為組合物產生治療效果之量。

治療及預防方法

如本文所提供，可藉由投與結合至多重細菌感染中之至少一種細菌之抗原決定基之抗體或其抗原結合片段來治療或預防該多重細菌感染。

因此，某些態樣係關於治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括金黃色葡萄球菌及至少一種其他細菌。一實施例係關於一種治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至金黃色

葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括金黃色葡萄球菌及至少一種其他細菌，其中該金黃色葡萄球菌強化該至少一種其他細菌之生長。在一實施例中，金黃色葡萄球菌 α 毒素強化該至少一種其他細菌之生長。投與該抗-金黃色葡萄球菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗- α 毒素抗體或其抗原結合片段)可抑制至少一種其他細菌之生長。投與該抗-金黃色葡萄球菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗- α 毒素抗體或其抗原結合片段)可增加存活率。投與該抗-金黃色葡萄球菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗- α 毒素抗體或其抗原結合片段)可降低死亡率。

一實施例係關於一種治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括金黃色葡萄球菌及假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)。一實施例係關於一種治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括金黃色葡萄球菌及假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)，其中該金黃色葡萄球菌強化該假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長。在一實施例中，金黃色葡萄球菌 α 毒素強化該假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長。投與該抗-金黃色葡萄球菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗- α 毒素抗體或其抗原結合片段)可抑制該假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長。投與該抗-金黃色葡萄球菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗- α 毒素抗體或其抗原結合片段)可增加存活率。投與該抗-金黃色葡萄球菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗- α 毒素抗體或其抗原結合片段)可降低死亡率。

某些態樣係關於治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗

原結合片段，其中該多重細菌感染包括綠膿桿菌及至少一種其他細菌。一實施例係關於一種治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括綠膿桿菌及至少一種其他細菌，其中該綠膿桿菌強化該至少一種其他細菌之生長。投與該抗-綠膿桿菌抗體或其抗原結合片段(特異性結合至Psl、PcrV或Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段)可抑制至少一種其他細菌之生長。投與該抗-綠膿桿菌抗體或其抗原結合片段(特異性結合至Psl、PcrV或Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段)可增加存活率。投與該抗-綠膿桿菌抗體或其抗原結合片段(特異性結合至Psl、PcrV或Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段)可降低死亡率。

一實施例係關於一種治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括綠膿桿菌及葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)。一實施例係關於一種治療或預防有此需要之患者之多重細菌感染之方法，其包括向該患者投與特異性結合至綠膿桿菌抗原之抗體或其抗原結合片段，其中該多重細菌感染包括綠膿桿菌及葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)，其中該綠膿桿菌強化該葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長。投與該抗-綠膿桿菌抗體或其抗原結合片段(特異性結合至Psl、PcrV或Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段)可抑制該葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長。投與該抗-綠膿桿菌抗體或其抗原結合片段(特異性結合至Psl、PcrV或Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段)可增加存活率。投與該抗-綠膿桿菌抗體或其抗原結合片段(特異性結合至Psl、PcrV或Psl及PcrV之抗體或其抗原結合片段)可降低死亡率。

某些態樣係關於抑制患者中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生

長之方法，其包括向有此需要之患者投與抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段抑制假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長達25%。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段抑制假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長達50%。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段抑制假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長達75%。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段抑制假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長達80%。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段抑制假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長達85%。在某些態樣中，該特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段抑制假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)之生長達90%。

獲得自患有多重細菌感染之患者之樣本中之群落形成單位(CFU)之數量可提供該感染之嚴重性之指示。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少50%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少75%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少80%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢

菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少85%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少90%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少95%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少96%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少97%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少98%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU減少至少99%。在某些態樣中，投與特異性結合至金黃色葡萄球菌抗原(例如， α 毒素)之抗體或其抗原結合片段消除自患者之樣本中之假單孢菌屬(例如，綠膿桿菌)CFU。

某些態樣係關於抑制患者中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長之方法，其包括向有此需要之患者投與抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或者Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段抑制葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長達25%。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段抑制葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生

長達50%。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段抑制葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長達75%。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段抑制葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長達80%。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段抑制葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長達85%。在某些態樣中，該特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段抑制葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)之生長達90%。

在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少50%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少75%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少80%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少85%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少90%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例

如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少95%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或者Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少96%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少97%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌的抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少98%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段使獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU減少至少99%。在某些態樣中，投與特異性結合至綠膿桿菌抗原(例如，Pcs1、PcrV或Psl及PcrV)之抗體或其抗原結合片段消除獲得自患者之樣本中之葡萄球菌屬(例如，金黃色葡萄球菌)CFU。

在某些態樣中，該多重細菌感染係眼睛感染、肺感染、燒傷感染、創傷感染、外科創傷感染、皮膚感染、軟組織感染、血液感染、骨感染、或該等感染中兩者或更多者之組合。

在某些態樣中，該患者罹患急性肺炎、燒傷、角膜感染、囊腫纖維化症、通氣相關肺炎、皮膚感染、創傷感染或其組合。

熟習此項技術者熟知或容易確定製備及投與抗細菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗-葡萄球菌屬、抗-金黃色葡萄球菌、抗- α 毒素、抗-假單孢菌屬、抗-綠膿桿菌、抗-Psl、抗-PcrV或抗-Psl及PcrV抗體或其抗原結合片段)之方法。該等抗細菌抗體或其抗原結合片段之投與途徑可為(例如)經口、非經腸、經吸入投與或局部。如本文所使用之術語非經腸投與包括(例如)靜脈內、動脈內、腹膜內、肌肉內或皮

下投與。適合的投與形式將為適於注射、尤其適於靜脈內或動脈內注射或滴注之溶液。然而，在與本文教示相容之其他方法中，抗細菌抗體或其抗原結合片段可直接遞送至有害細胞群體之部位(例如，感染)，從而增加病變組織曝露至治療劑。例如，抗細菌抗體或其抗原結合片段可直接投與至眼組織、燒傷組織或肺組織。

抗細菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗-葡萄球菌屬、抗-金黃色葡萄球菌、抗- α 毒素、抗-假單孢菌屬、抗-綠膿桿菌、抗-Psl、抗-PcrV或抗-Psl及PcrV抗體或其抗原結合片段)可以醫藥有效量投與，以用於活體內治療多重細菌感染(例如，包含葡萄球菌屬及/或假單孢菌屬細菌之感染)。就此而言，應瞭解，該等抗體或其抗原結合片段可經調配，以便於投與及促進活性劑之穩定性。

在某些實施例中，抗細菌抗體或其抗原結合片段(例如，抗-葡萄球菌屬、抗-金黃色葡萄球菌、抗- α 毒素、抗-假單孢菌屬、抗-綠膿桿菌、抗-Psl、抗-PcrV或抗-Psl及PcrV抗體或其抗原結合片段)可與其他抗菌劑(諸如抗生素)組合使用。抗生素包括(例如) β -內醯胺抗生素(諸如頭孢力新(cephalexin))、磺胺類藥物(例如複方新諾明/三甲氧苄二氨嘧啶-磺胺甲異噁唑(co-trimoxazole/trimethoprim-sulfamethoxazole))、四環素類(例如去氧羥四環素(doxycycline)及米諾四環素(minocycline))、氯林絲菌素(clindamycin)、萬古黴素(vancomycin)、利奈唑胺(linezolid)、達托黴素(daptomycin)、替考拉寧(teicoplanin)、奎奴普丁(quinupristin)/達福普丁(dalfopristin)(synercid)、替加環素(tigecycline)、環丙沙星(ciprofloxacin)、美洛培南(meropenem)、妥布黴素(tobramycin)及氨曲南(aztreonam)。在某些實施例中，該抗生素為環丙沙星。

實例

實例1：金黃色葡萄球菌強化感染綠膿桿菌

給小鼠接種綠膿桿菌菌株6077或金黃色葡萄球菌菌株SF8300，並評估其存活率。在3%異氟烷/O₂中簡單麻醉小鼠(n=10)，並將50 μ l細菌(不同濃度)沉積於鼻孔末端。監測死亡率，持續七天。如圖1A中所示，所有經7.5e4菌落形成單位(CFU)之綠膿桿菌處理之小鼠在七天時間內均存活，但經8.00e5 CFU處理之小鼠無一存活。此外，所有經1.25e8 CFU金黃色葡萄球菌處理之小鼠在七天時間內均存活，但經2.25e8或3.25e8 CFU金黃色葡萄球菌處理之小鼠無一存活(圖1B)。

為研究共同感染動力學，給小鼠接種綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌之混合物，接種之最終濃度為5.5e7 CFU金黃色葡萄球菌/小鼠及1.1e5 CFU綠膿桿菌/小鼠。監測死亡率，持續七天。如圖1中所示，當單獨投與時，此等劑量遠低於致死劑量。因此，大多數經綠膿桿菌或金黃色葡萄球菌處理之小鼠存活(圖2A)。然而，經該組合處理之小鼠無一存活(圖2A)。

亦檢查小鼠中之綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌定居。在此等實驗中，用如上所述之綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌之組合接種該小鼠，並在不同時間給五隻小鼠/組實施安樂死。移除其肺，並在1 mL磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中均質化後，將等分式樣接種於甘露糖醇-鹽瓊脂上，以確定金黃色葡萄球菌之數量，及接種於假單孢菌屬分離瓊脂上，以確定綠膿桿菌之數量。接種綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌之小鼠中之綠膿桿菌之水平顯著高於僅接種綠膿桿菌之小鼠(圖2B)。此外，在接種後24小時及36小時，接種綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌之小鼠中之綠膿桿菌之水平均顯著高於僅接種綠膿桿菌之小鼠(圖3)。在另一實驗中，亦檢查接種6.1e7 CFU金黃色葡萄球菌及/或1.3e5 CFU綠膿桿菌之小鼠中之定居。在此等實驗中，接種後48小時，接種綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌之小鼠中之金黃色葡萄球菌之水平顯著高於僅接種金黃色葡萄球菌之小鼠(圖4)。

此等數據證實，金黃色葡萄球菌強化綠膿桿菌之生長。此外，此等數據亦證實，在肺感染模型中通常次致死激發劑量之金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌組合增加致死率。下文顯示肺共同感染模型中之綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌激發劑量之滴定概述，其中鼻內激發涉及綠膿桿菌菌株：6077 (exoU)：LD100 = $\sim 1e6$ 及金黃色葡萄球菌菌株：SF8300 (cMRSA)：LD100 = $\sim 2e8$ 。

綠膿桿菌激發 (CFU/小鼠)	金黃色葡萄球菌激發 (CFU/小鼠)	存活 (7天)
1e5	0	100%
0	5e7	80-100%
1e5	5e7	0-10%
1e5	2.5e7	40%
1e4	5e7	100%
1e3	5e7	100%
1e2	5e7	100%

實例2：金黃色葡萄球菌 α 毒素強化感染綠膿桿菌

為判定金黃色葡萄球菌 α 毒素是否為金黃色葡萄球菌強化綠膿桿菌生長所必需，用編碼 α 毒素(亦稱為 α -溶血素(*hla*))之基因中含缺失之金黃色葡萄球菌菌株進行試驗。在此等實驗中，小鼠僅接種野生型(WT)或突變型(Δhla)金黃色葡萄球菌(單一感染)或其與綠膿桿菌之組合(混合感染)。然後在接種後24小時及36小時測量金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌之水平。與接種野生型金黃色葡萄球菌相比，接種缺乏 α 毒素之金黃色葡萄球菌(Δhla)之小鼠中之金黃色葡萄球菌水平更低。此外，與接種野生型金黃色葡萄球菌相比，接種缺乏 α 毒素之金黃色葡萄球菌(Δhla)之小鼠中之綠膿桿菌水平更低。

亦評估金黃色葡萄球菌 α 毒素對小鼠存活率之影響。給小鼠接種 $1e8$ CFU野生型金黃色葡萄球菌、 $1e8$ CFU缺乏 α 毒素之金黃色葡萄球菌、 $1e5$ CFU綠膿桿菌或其組合。如圖5中所示，接受野生型金黃色

葡萄球菌及綠膿桿菌兩者之小鼠無一存活。另一方面，所有接受綠膿桿菌或缺乏 α 毒素之金黃色葡萄球菌之小鼠均存活(圖5)。值得注意的是，與接受野生型金黃色葡萄球菌與綠膿桿菌組合之小鼠相比，更多接受缺乏 α 毒素之金黃色葡萄球菌與綠膿桿菌組合之小鼠存活(圖5)。

為判定金黃色葡萄球菌 α 毒素是否足以強化綠膿桿菌生長，給小鼠接種 $1e5$ CFU綠膿桿菌、 $0.1 \mu\text{g}$ α 毒素或其組合。彼等僅接種綠膿桿菌或 α 毒素之小鼠存活，但許多接種該組合之小鼠未存活(圖6A)。因此，當與綠膿桿菌組合時，天然 α 毒素增加死亡率。在接種前24小時投與抗- α 毒素抗體LC10足以逆轉此效果。接受LC10後接受綠膿桿菌及 α 毒素之組合之小鼠存活(圖6A)。

其他實驗證實，經熱滅活之金黃色葡萄球菌無法強化綠膿桿菌之生長。接種 $1e5$ CFU綠膿桿菌與獲得自經熱滅活之金黃色葡萄球菌之細胞小球或上清液組合之小鼠存活(圖6B)。

經處理小鼠中之綠膿桿菌水平之分析揭示類似結果。特定言之，僅接種 $1e5$ CFU綠膿桿菌之小鼠顯示低水平之綠膿桿菌生長(圖7)。然而，共同接種 $1e8$ CFU金黃色葡萄球菌、 $1e8$ CFU缺乏 α 毒素之金黃色葡萄球菌或 0.1 mg α 毒素中之任一者增加綠膿桿菌(圖7)。投與 15 mg/kg LC10及 0.1 mg α 毒素防止綠膿桿菌增加(圖7)。

此等數據表明，金黃色葡萄球菌之 α 毒素對金黃色葡萄球菌強化綠膿桿菌之生長之能力很重要，且足以強化綠膿桿菌之生長。此外，抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體抑制 α 毒素介導之綠膿桿菌生長。

實例3：在金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌多細菌感染模型中抗- α 毒素及抗-綠膿桿菌抗體之組合促進存活

為判定抗體是否可增加共同接種綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌之小鼠之存活，給予小鼠 15 mg/kg LC10 (抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體)與 1 mg/kg MEDI3902 (結合綠膿桿菌Psl及PcrV之雙特異性抗體)或

15 mg/kg同型對照抗體(R347)之組合。在接種 $1e5$ CFU綠膿桿菌及/或 $1e8$ CFU金黃色葡萄球菌前24小時，投與該等抗體。僅接種金黃色葡萄球菌或綠膿桿菌之小鼠存活(圖8)。然而，當接受對照抗體時，接種金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌兩者之小鼠未存活(圖8)。投與LC10及MEDI3902抗體可挽救接受金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌兩者之小鼠(圖8)。

進行類似實驗，其中接種物中金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌之量有所不同。接種物包含 $5e7$ CFU金黃色葡萄球菌及 $1.1e5$ CFU綠膿桿菌。與對照抗體(R347)相比，LC10及MEDI3902抗體之組合使小鼠在七天內之存活率急劇增加。

為評估投與保護性抗-金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌抗體之時機之重要性，在三個不同時間給予小鼠15 mg/kg LC10及1 mg/kg MEDI3902或15 mg/kg R347：接種前48小時、接種前24小時或接種後1小時。所有小鼠接種 $5e7-1e8$ CFU金黃色葡萄球菌及 $5e4$ CFU綠膿桿菌。與投與對照抗體相比，在三個受試時間之任一時間時投與均足以增加小鼠在七天內之存活率(圖9)。

此等數據證實，抗-金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌抗體之組合預防混合金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌菌落之感染。

實例4：抗- α 毒素抗體足以抑制綠膿桿菌在金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌共同感染模型中之生長

為檢查個別抗體對金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌之混合菌落之生長之影響，給予小鼠(i) 15 mg/kg LC10及1 mg/kg MEDI3902之組合；(ii) 15 mg/kg LC10；(iii) 1 mg/kg MEDI3902；或(iv) 15 mg/kg對照抗體(R347)。在小鼠接種 $5e7$ CFU金黃色葡萄球菌及 $1e5$ CFU綠膿桿菌前24小時投與該等抗體。在感染後24小時收穫肺，並將勻漿接種於選擇性瓊脂上，以評估金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌生長。出乎意料地，投

與抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體使金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌生長減慢，且投與抗-綠膿桿菌抗體使金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌生長減慢(圖10)。

此等數據證實，抗-金黃色葡萄球菌 α 毒素抗體可抑制含金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌之混合菌落中之綠膿桿菌之生長。此外，抗-綠膿桿菌抗體減少金黃色葡萄球菌/綠膿桿菌共同感染模型中之金黃色葡萄球菌CFU。

實例5：綠膿桿菌之增殖及全身擴散與氣道屏障完整性之AT相依性損失相關

AT在上皮細胞表面上結合至其受體ADAM10導致因接合蛋白之再組織所致之血管滲漏及細胞溶解(Bubeck Nat Med ADAM10 gp junction)。來自感染金黃色葡萄球菌或以AT處理之小鼠之肺切片中觀察到上皮壞死。此外，感染金黃色葡萄球菌或AT之小鼠中觀察到氣道血紅素增加，表明存在紅血細胞。因此，吾人假設AT可藉由擾動上皮屏障促進革蘭氏陰性菌擴散。在金黃色葡萄球菌或純AT之混合感染中，與僅感染綠膿桿菌之動物相比，脾含有明顯更多綠膿桿菌(圖11A)。在單獨感染或共同感染的小鼠組中，小鼠脾中之金黃色葡萄球菌細菌負荷無差異(圖11B)。以LC10預防顯著減少在24及48 h自遠端器官回收之綠膿桿菌之數目(圖11C)。此等數據證實，AT促進綠膿桿菌在混合感染期間之全身擴散。

實例6：金黃色葡萄球菌AT強化感染各種革蘭氏陰性細菌

為判定AT之效果是否對綠膿桿菌具有特異性或可在SA共同感染其他革蘭氏陰性生物期間觀察到，以克雷白氏肺炎桿菌或鮑氏不動桿菌進行SA共同感染。次致死IN激發劑量之 $5e1$ CFU/小鼠之克雷白氏肺炎桿菌或 $1e6$ CFU/小鼠之鮑氏不動桿菌(分別為 $1/20$ 及 $1/10$ LD100)及 $5e7$ CFU/小鼠之金黃色葡萄球菌導致90-100%致死率，且與單獨感

染革蘭氏陰性菌相比，肺及遠端組織中之革蘭氏陰性細菌負荷增加(圖12B、C、E、F)。與Pa結果類似，LC10預防及共同感染 Δhla 預防致命性且減少革蘭氏陰性細菌負荷，表明AT在強化共同感染此等病原體方面亦起到關鍵作用。與此假說相一致，共同投與次致死AT劑量及Kp或Ab足以強化革蘭氏陰性病原體之生長，及誘導致死感染。此等數據顯示，金黃色葡萄球菌AT表現強化氣道感染一系列革蘭氏陰性伺機性細菌病原體。

僅使用一般實驗法，熟習此項技術者將瞭解或能夠確定文中所述揭示內容之特定態樣之許多等效項。以下申請專利範圍意欲涵蓋此等等效項。

本文引用各種公開案，其全部揭示內容以引用的方式併入本文中。

雖然為清楚理解起見，已藉由插圖及實例相當詳細地說明前述本發明，但當明瞭，可在附隨申請專利範圍之範疇內實施某些改變及修改。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商麥迪紐有限責任公司(MEDIMMUNE, LLC)

<120> 多重細菌感染之治療

<140> TW 104119861

<141> 2015-06-18

<150> US 62/014,506

<151> 2014-06-19

<150> US 62/140,849

<151> 2015-03-31

<160> 101

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 2

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 3

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
1 5

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 4
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 5
 Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 6
 Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 7
 Ser Tyr Asp Met His

1 5

<210> 8
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 8
 Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser `'
 1 5 10

<210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 9
 Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp `'
 1 5 10

<210> 10
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 10
 Arg Tyr Asp Met His
 1 5

<210> 11
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 11

Val Ile Gly Thr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 12
 Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 13
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 13
 Ser Tyr Ala Met Thr
 1 5

<210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 14
 Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 15
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 15
Asp Gly Arg Gln Val Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 16
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 16
Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 17
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 17
Val Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 18
Asp Arg Tyr Ser Gly Asn Phe His Tyr Asn Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 19
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 20

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 20

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 22
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 22
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Gly Thr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 23
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 24

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Gly Thr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 25

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26

<211> 125
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 26
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Gly Arg Gln Val Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 27
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 27
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 28

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

85

90

95

Arg Asp Arg Tyr Ser Gly Asn Phe His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 29

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 31

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 33
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 33
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 34
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 34

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 35

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 42

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 43

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 43

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 44
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 44
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 45

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 46

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 46

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Pro Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 48
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 48
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 49
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 49
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 52
Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 53
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 53
Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 54
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 54
Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu
1 5 10

<210> 55
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 55
Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 56

<211> 8
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 56
 Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 1 5

<210> 57
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 57
 Ser His Asp Met His
 1 5

<210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 58
 Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 59
 Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 60
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 60
 Asp Asn Tyr Ser Pro Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 61
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 61
 Lys Ala Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5

<210> 62
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 62
 Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Trp Thr
 1 5

<210> 63
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 63
 Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 64
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 64
 Asp Lys Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 65
 Lys Ala Ser Ser Leu Val Lys
 1 5

<210> 66
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成肽

<400> 66
 Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu
 1 5 10

<210> 67
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 67
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68

<211> 452

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 69

<211> 212

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成多肽

<400> 69

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu
210

<210> 70

<211> 293

<212> PRT

<213> 金黃色葡萄球菌

<400> 70

Ala Asp Ser Asp Ile Asn Ile Lys Thr Gly Thr Thr Asp Ile Gly Ser
1 5 10 15Asn Thr Thr Val Lys Thr Gly Asp Leu Val Thr Tyr Asp Lys Glu Asn
20 25 30Gly Met His Lys Lys Val Phe Tyr Ser Phe Ile Asp Asp Lys Asn His
35 40 45Asn Lys Lys Leu Leu Val Ile Arg Thr Lys Gly Thr Ile Ala Gly Gln
50 55 60Tyr Arg Val Tyr Ser Glu Glu Gly Ala Asn Lys Ser Gly Leu Ala Trp
65 70 75 80Pro Ser Ala Phe Lys Val Gln Leu Gln Leu Pro Asp Asn Glu Val Ala
85 90 95Gln Ile Ser Asp Tyr Tyr Pro Arg Asn Ser Ile Asp Thr Lys Glu Tyr
100 105 110Met Ser Thr Leu Thr Tyr Gly Phe Asn Gly Asn Val Thr Gly Asp Asp
115 120 125Thr Gly Lys Ile Gly Gly Leu Ile Gly Ala Asn Val Ser Ile Gly His
130 135 140Thr Leu Lys Tyr Val Gln Pro Asp Phe Lys Thr Ile Leu Glu Ser Pro
145 150 155 160Thr Asp Lys Lys Val Gly Trp Lys Val Ile Phe Asn Asn Met Val Asn
165 170 175Gln Asn Trp Gly Pro Tyr Asp Arg Asp Ser Trp Asn Pro Val Tyr Gly
180 185 190

Asn Gln Leu Phe Met Lys Thr Arg Asn Gly Ser Met Lys Ala Ala Asp
195 200 205

Asn Phe Leu Asp Pro Asn Lys Ala Ser Ser Leu Leu Ser Ser Gly Phe
210 215 220

Ser Pro Asp Phe Ala Thr Val Ile Thr Met Asp Arg Lys Ala Ser Lys
225 230 235 240

Gln Gln Thr Asn Ile Asp Val Ile Tyr Glu Arg Val Arg Asp Asp Tyr
245 250 255

Gln Leu His Trp Thr Ser Thr Asn Trp Lys Gly Thr Asn Thr Lys Asp
260 265 270

Lys Trp Thr Asp Arg Ser Ser Glu Arg Tyr Lys Ile Asp Trp Glu Lys
275 280 285

Glu Glu Met Thr Asn
290

<210> 71
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004 VH

<400> 71

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr
20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

His Val Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004 & WarR-004RAD VL

<400> 72

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 73
<211> 5

<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004 & WapR-004RAD VHCDR1

<400> 73

Pro Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 74
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004 & WapR-004RAD VHCDR2

<400> 74

Tyr Ile His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004 VHCDR3

<400> 75

Gly Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004 & WapR-004RAD VLCDR1

<400> 76

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn
1 5 10

<210> 77

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> WapR-004 & WapR-004RAD VLCDR2

<400> 77

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 78
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> WapR-004 & WapR-004RAD VLCDR3

<400> 78

Tyr Ser Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 79
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> WapR-004RAD VH

<400> 79

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

His Val Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> WapR-004RAD VHCDR3

<400> 80

Ala Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 81
<211> 124
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> V2L2 VH

<400> 81

Glu Met Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Thr Ile Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> V2L2 VHCDR1

<400> 83

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> V2L2 VHCDR2

<400> 84

Ala Ile Thr Ile Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> V2L2 VHCDR3

<400> 85

Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> V2L2 VLCDR1

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 87
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> V2LC VLCDR2

<400> 87

Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 88
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> V2L2 VLCDR3

<400> 88

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 89
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> Bs3 載體中之 W4-RAD scFv 序列

<400> 89

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 20 25 30

Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg
 35 40 45

Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile Gly Tyr Ile His Ser Ser
 50 55 60

Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu His Val Ser Ser Val Thr
 85 90 95
 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Asp Trp Asp Leu
 100 105 110
 Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
 165 170 175
 Ser Ile Arg Ser His Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 180 185 190
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro
 195 200 205
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 210 215 220
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 225 230 235 240
 Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250 255

<210> 90
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> Bs2 載體中之 W4-RAD scFv-V2L2 序列

<400> 90

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr
20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

His Val Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Met Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ser Ala Ile Thr Ile Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
355 360 365

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
370 375 380

<210> 91
<211> 292
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Bs4 載體中之 W4-RAD scFv

<400> 91

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser

1		5						10						15			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu		
			20					25					30				
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	Gly	Gly		
		35					40					45					
Ser	Ile	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys		
	50					55					60						
Cys	Leu	Glu	Leu	Ile	Gly	Tyr	Ile	His	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Asp	Tyr		
65					70					75					80		
Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Gly	Asp	Thr	Ser	Lys		
				85					90					95			
Lys	Gln	Phe	Ser	Leu	His	Val	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala		
			100					105						110			
Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Ala	Asp	Trp	Asp	Leu	Leu	His	Ala	Leu	Asp		
		115					120					125					
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
	130					135					140						
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
145					150					155					160		
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser	Val	Gly		
				165					170					175			
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Arg	Ser	His		
			180					185					190				
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile		
		195					200					205					
Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly		
	210					215					220						

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
275 280 285

Pro Glu Leu Leu
290

<210> 92
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Bs4-V2L2-C2 輕鏈

<400> 92

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 93
<211> 720
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Bs4-V2L2-C2 重鏈

<400> 93

Glu Met Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Thr Ile Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
 210 215 220
 Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 225 230 235 240
 Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
 245 250 255
 Leu Thr Cys Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Trp Thr
 260 265 270
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile Gly Tyr Ile
 275 280 285

His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
 290 295 300

Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu His Val Ser
 305 310 315 320

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Asp
 325 330 335

Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 340 345 350

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 370 375 380

Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 405 410 415

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 420 425 430

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 435 440 445

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 450 455 460

Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 465 470 475 480

Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr
 485 490 495

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

			500					505					510			
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
		515					520					525				
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
	530					535					540					
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
545					550					555					560	
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
				565					570					575		
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
			580					585					590			
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
		595					600					605				
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
	610					615					620					
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
625					630					635					640	
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
				645					650					655		
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
			660					665					670			
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
		675					680					685				
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	
	690					695					700					
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
705					710					715					720	

<210> 94
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> Ps10096-生殖系 VHCDR3

<400> 94

Ala Asp Trp Asp Arg Leu Arg Ala Leu Asp Ile
 1 5 10

<210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> Ps10096-生殖系 VLCDR3

<400> 95

Gln Gln Ser Thr Gly Ala Trp Asn Trp
 1 5

<210> 96
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> Ps10096-生殖系 VH

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (44)..(44)
 <223> Xaa 為 Gly 或 Cys

<400> 96

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Xaa Leu Glu Leu Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Asp Trp Asp Arg Leu Arg Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Ps10096-生殖系 VL

<220>
<221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa 可為 Gly 或 Cys

<400> 97

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr Gly Ala Trp Asn
85 90 95

Trp Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 98
<211> 124
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> V2L2-MD VH

<400> 98

Glu Met Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Thr Ile Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 99
<211> 107
<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> V2L2-MD VL

<400> 99

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 100

<211> 214

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> Bs4-GLO LC

<400> 100

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 101
<211> 720
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Bs4-GLO HC

<400> 101

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Thr Met Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Asp Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
 225 230 235 240

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
 245 250 255

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Trp Thr
 260 265 270

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile Gly Tyr Ile
 275 280 285

His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
 290 295 300

Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
 305 310 315 320

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asp
 325 330 335

Trp Asp Arg Leu Arg Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 340 345 350

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 370 375 380

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 405 410 415

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 420 425 430

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 660 665 670

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 675 680 685

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 690 695 700

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 705 710 715 720

申請專利範圍

1. 一種特異性結合至金黃色葡萄球菌(*S. aureus*) α 毒素之抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造用於治療或預防患者之多重細菌感染之藥劑，其中該多重細菌感染包括金黃色葡萄球菌及至少一種革蘭氏陰性細菌，其中該金黃色葡萄球菌 α 毒素強化該至少一種革蘭氏陰性細菌之生長，且其中該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 57之VH CDR1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之VH CDR2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 59之VH CDR3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1之VL CDR1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2之VL CDR2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56 之VL CDR3。
2. 如請求項1之用途，其中該至少一種革蘭氏陰性細菌係假單孢菌屬(*Pseudomonas*)、克雷白氏菌屬(*Klebsiella*)或不動桿菌屬(*Acinetobacter*)。
3. 如請求項2之用途，其中該假單孢菌屬係綠膿桿菌(*P. aeruginosa*)，該克雷白氏菌屬係克雷白氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)，或該不動桿菌屬係鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*)。
4. 一種特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造用於抑制患者中之綠膿桿菌生長之藥劑，其中該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段為包含以下之抗體或其抗原結合片段：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 57之VH CDR1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之VH CDR2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 59之VH CDR3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1之VL CDR1；(e)包含胺基酸序

列SEQ ID NO: 2之VL CDR2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56 之VL CDR3。

5. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段之VH及VL包含胺基酸序列SEQ ID NOs:45及46。
6. 如請求項5之用途，其中該特異性結合至金黃色葡萄球菌 α 毒素之抗體或其抗原結合片段包括含胺基酸序列SEQ ID NO:68之重鏈及含胺基酸序列SEQ ID NO:69之輕鏈。
7. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該藥劑係投與兩個或更多個預防或治療週期。
8. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該藥劑另外包含第二抗菌劑。
9. 如請求項8之用途，其中該第二抗菌劑係抗生素。
10. 如請求項9之用途，其中該抗生素係環丙沙星(ciprofloxacin)。
11. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該多重細菌感染係眼睛感染、肺感染、燒傷感染、創傷感染、外科創傷感染、皮膚感染、軟組織感染、血液感染、骨感染、或該等感染中兩者或更多者之組合。
12. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該患者患有急性肺炎、燒傷、角膜感染、囊腫纖維化症、通氣相關肺炎、皮膚感染、創傷感染或其組合。
13. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該患者住院。

圖式

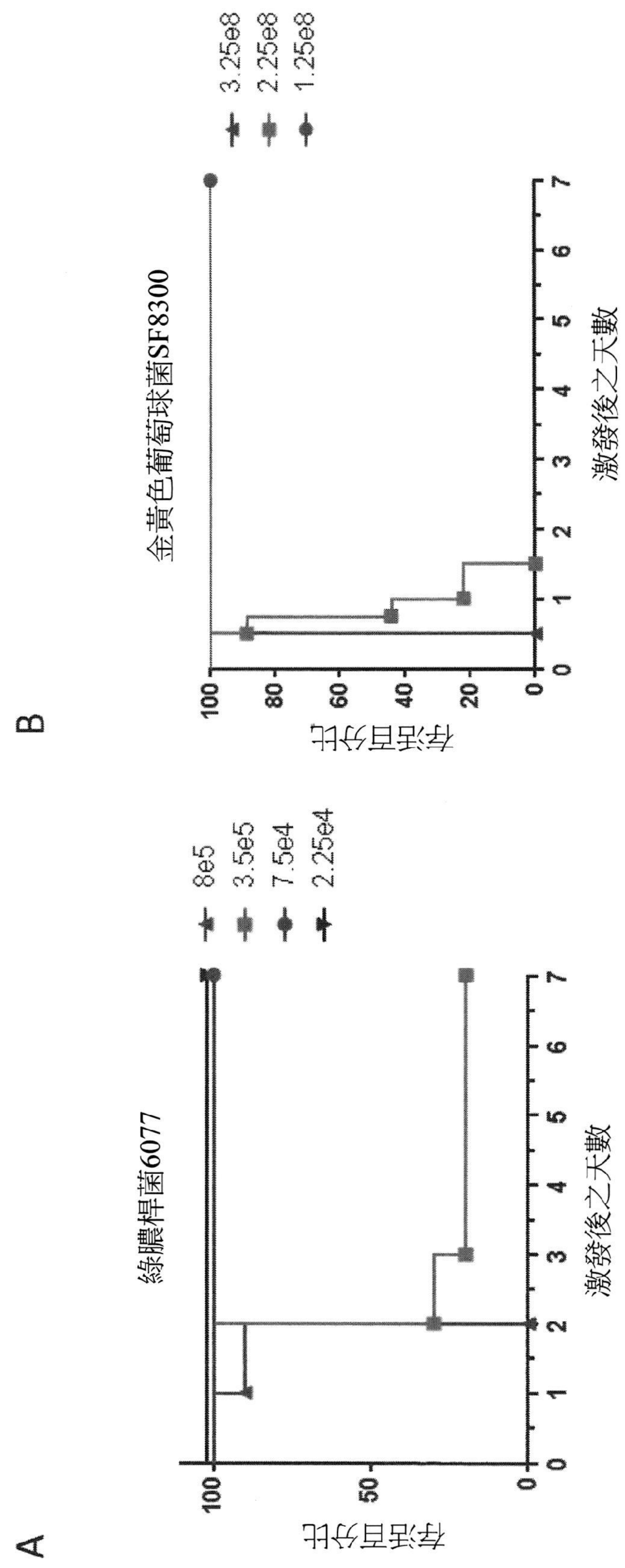


圖1

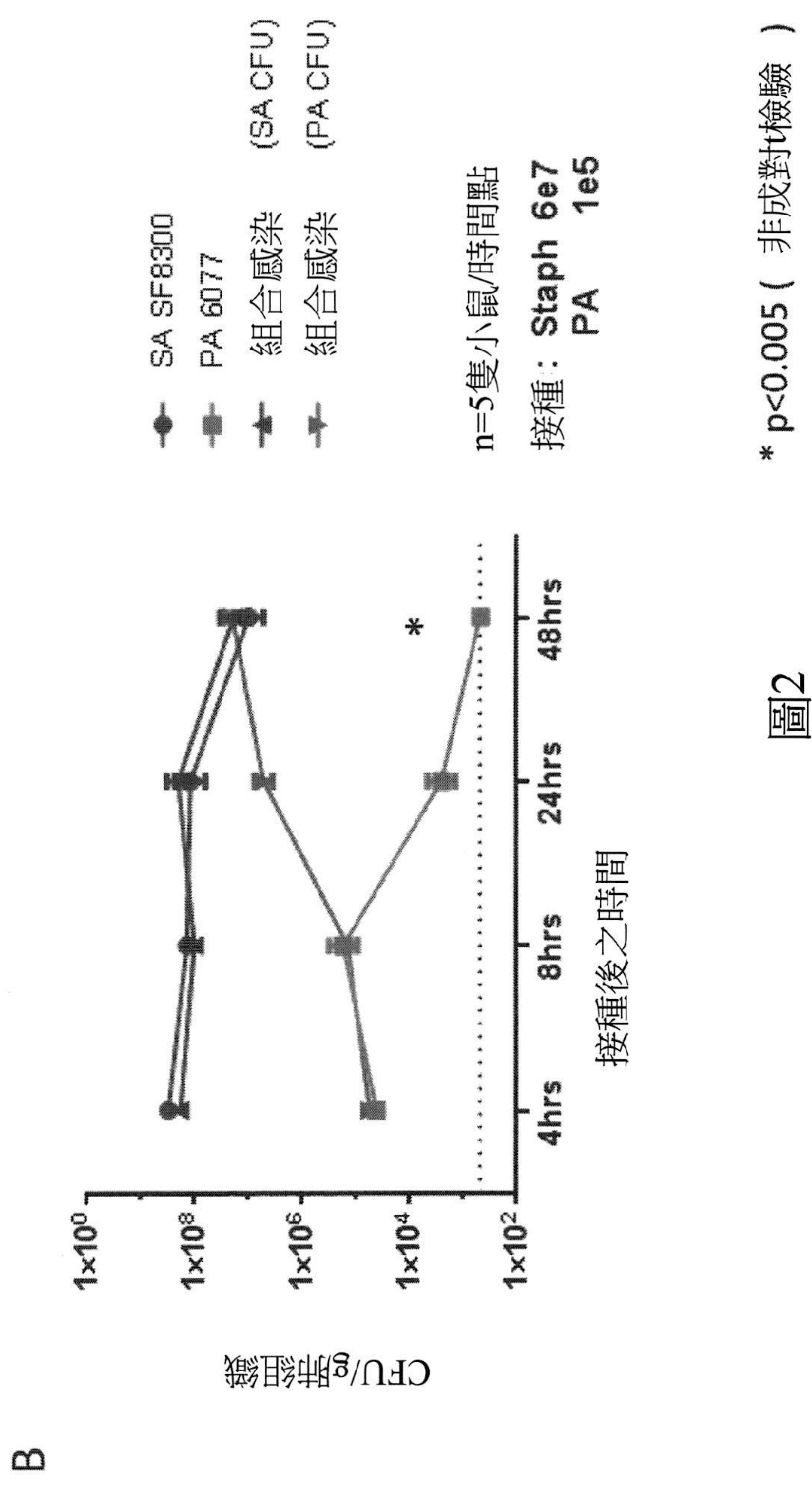
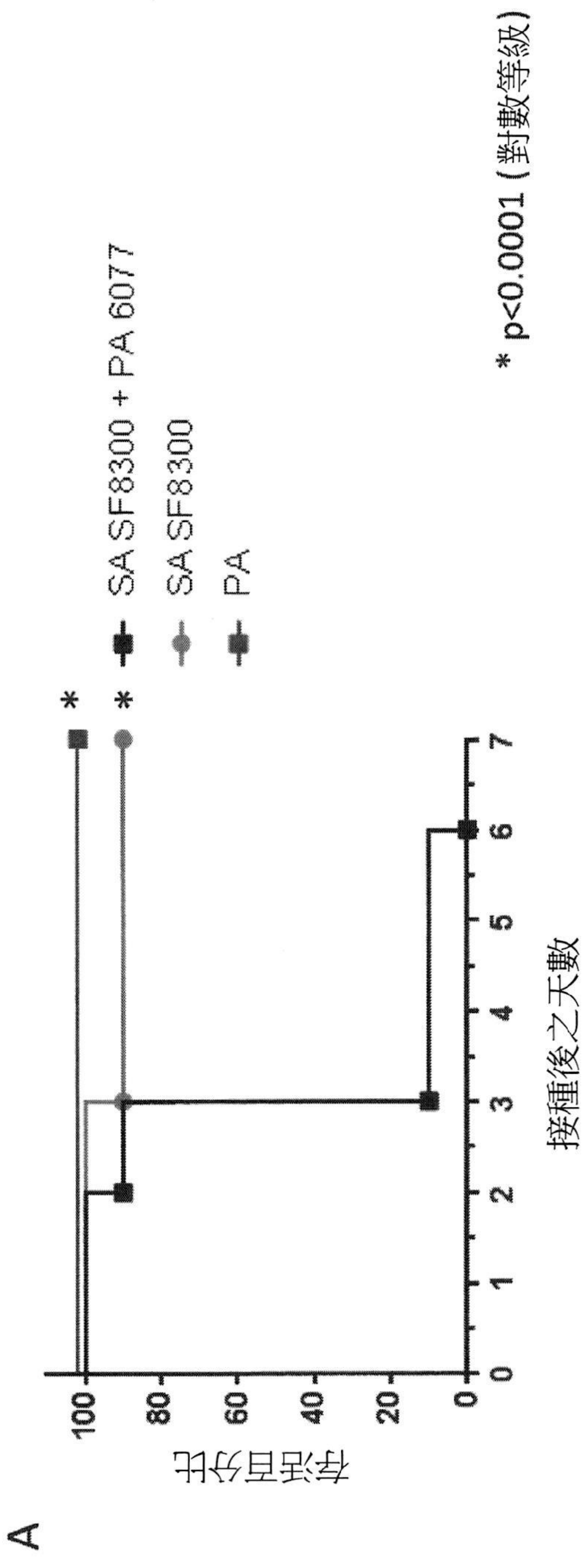


圖2

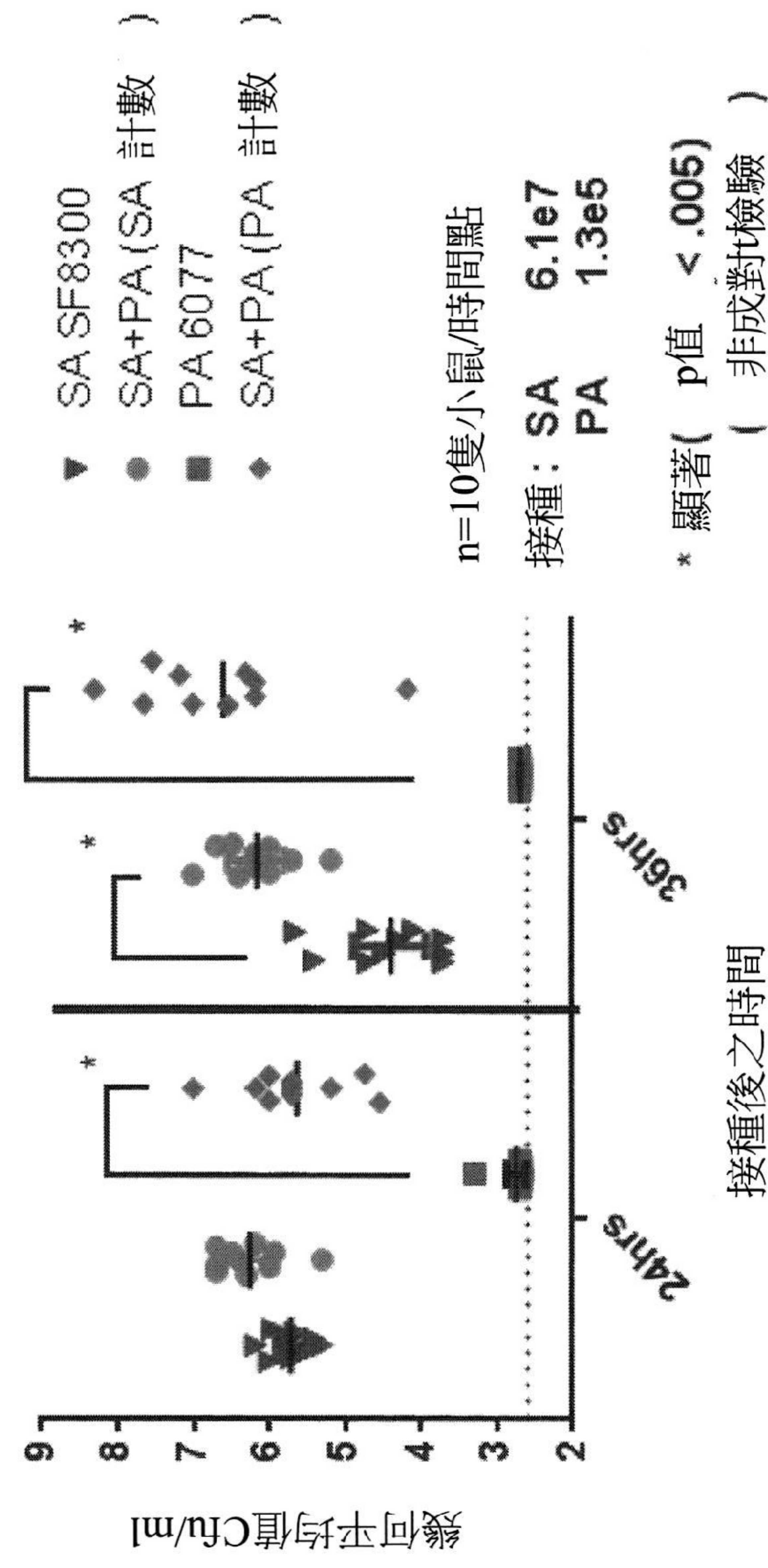


圖3

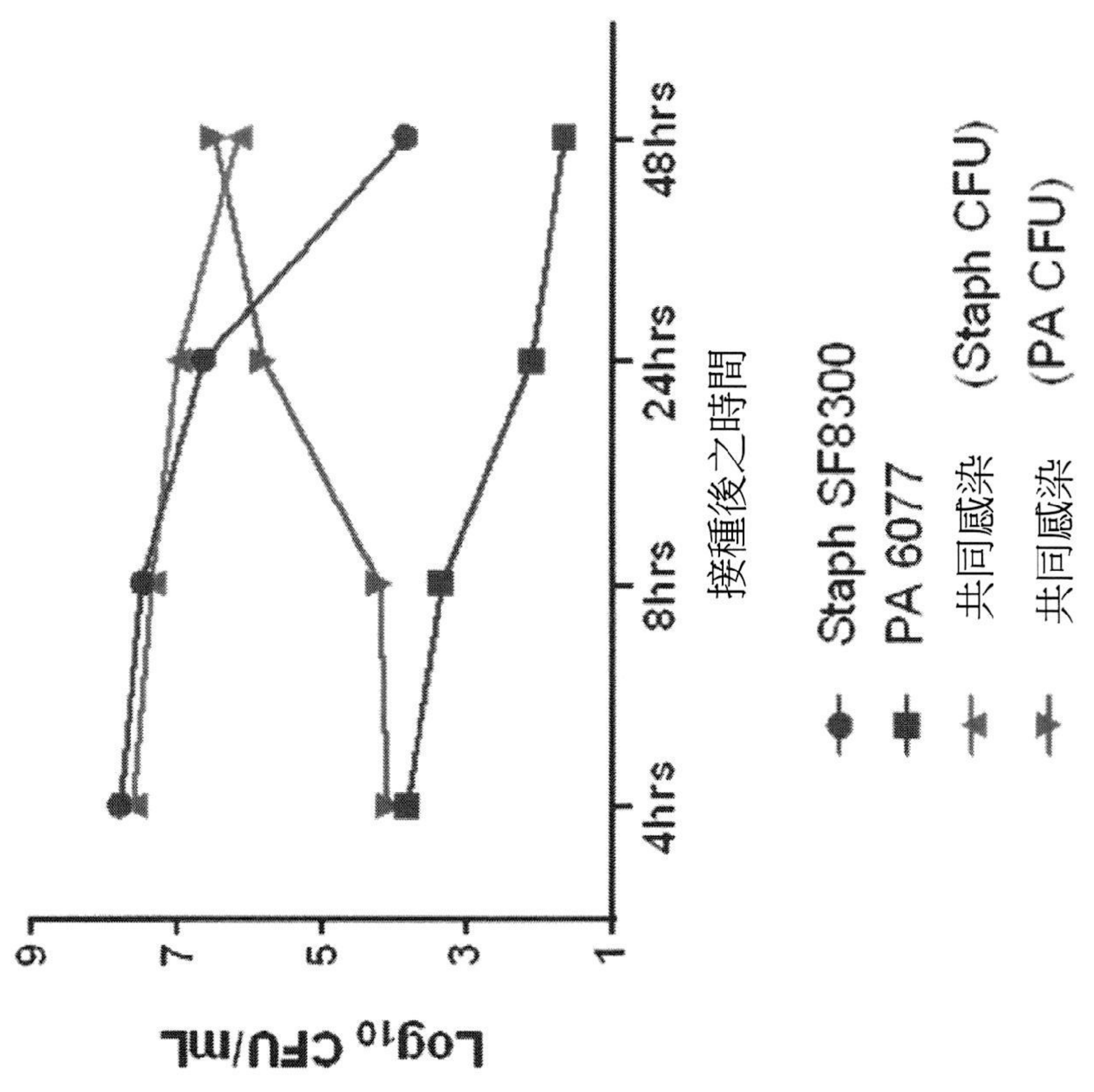


圖4

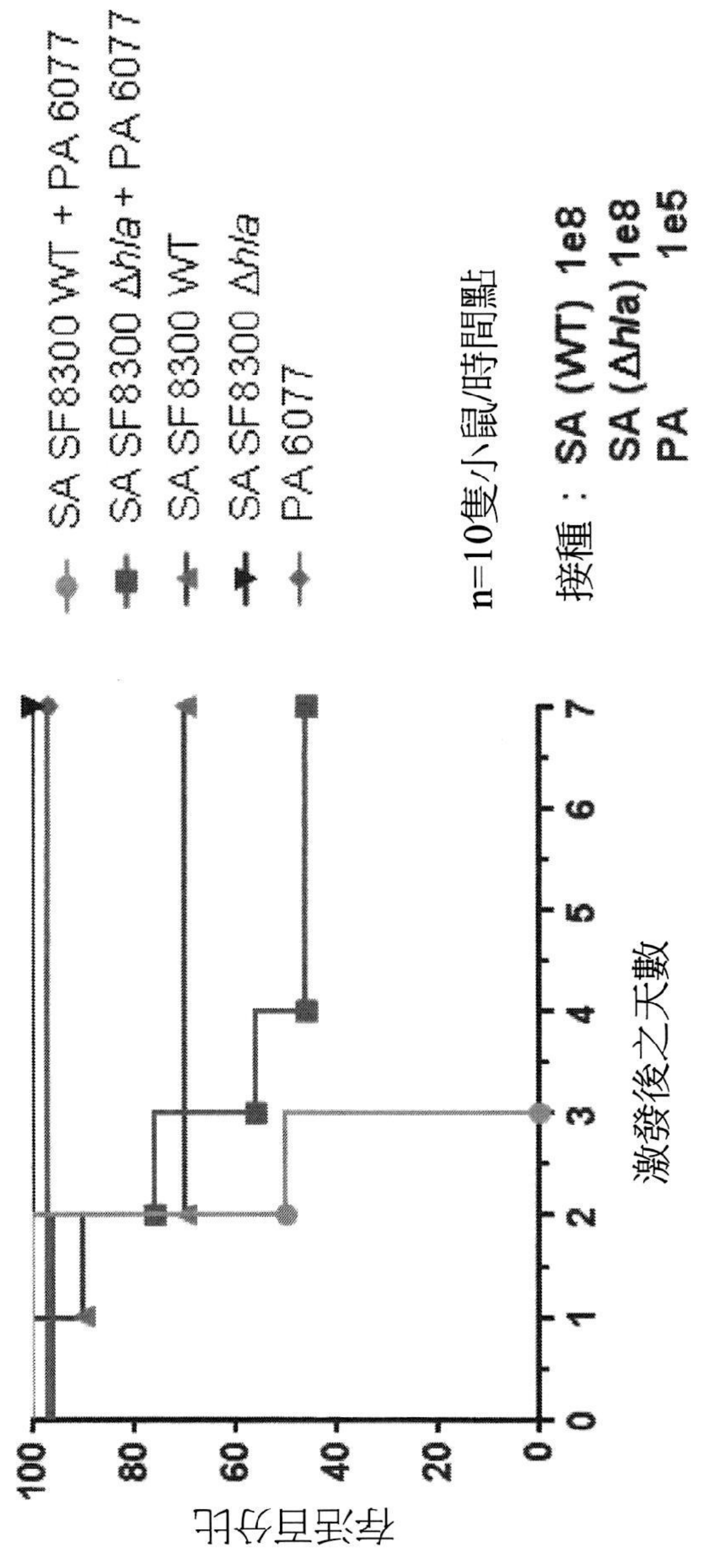


圖5

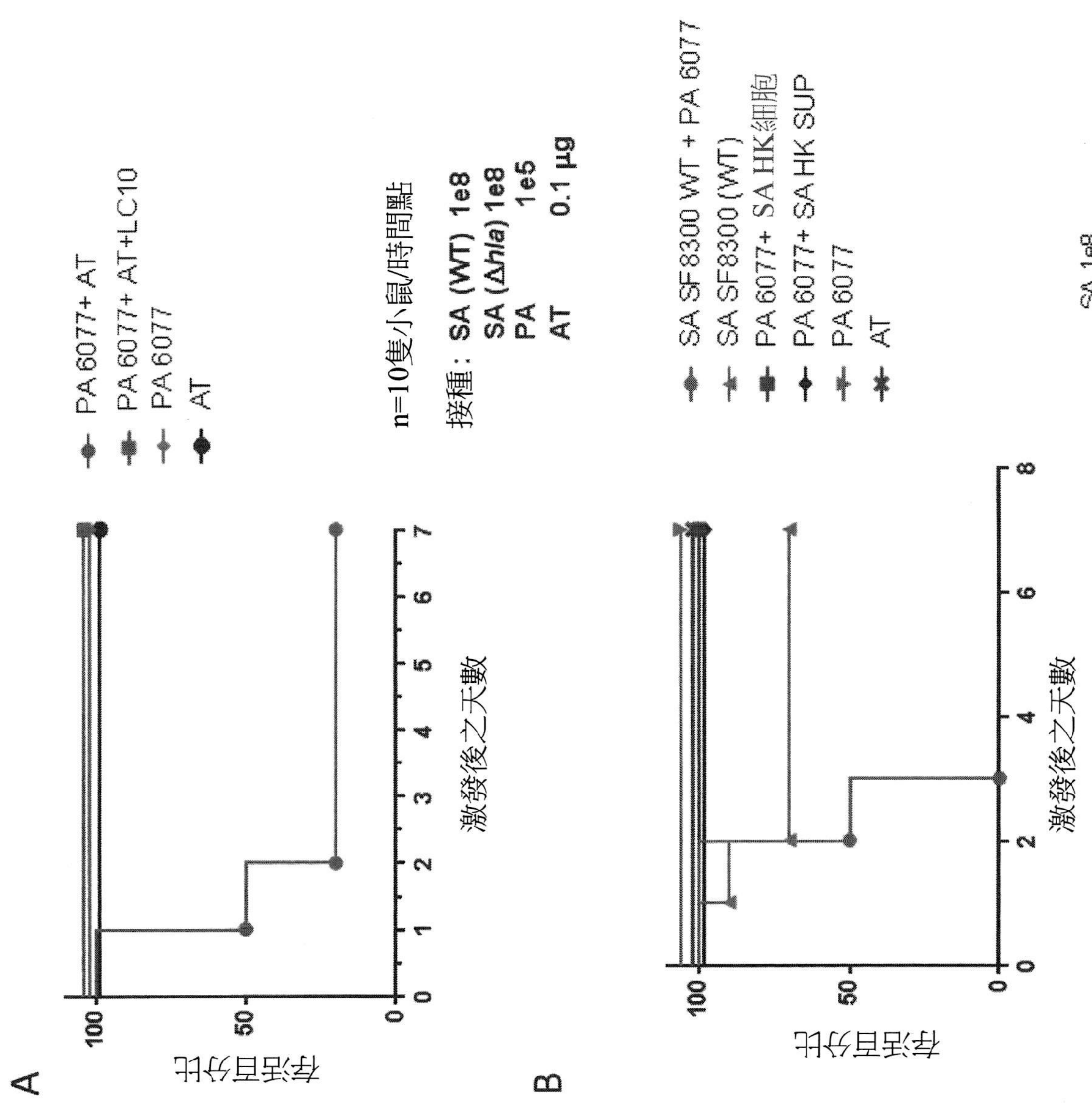


圖6

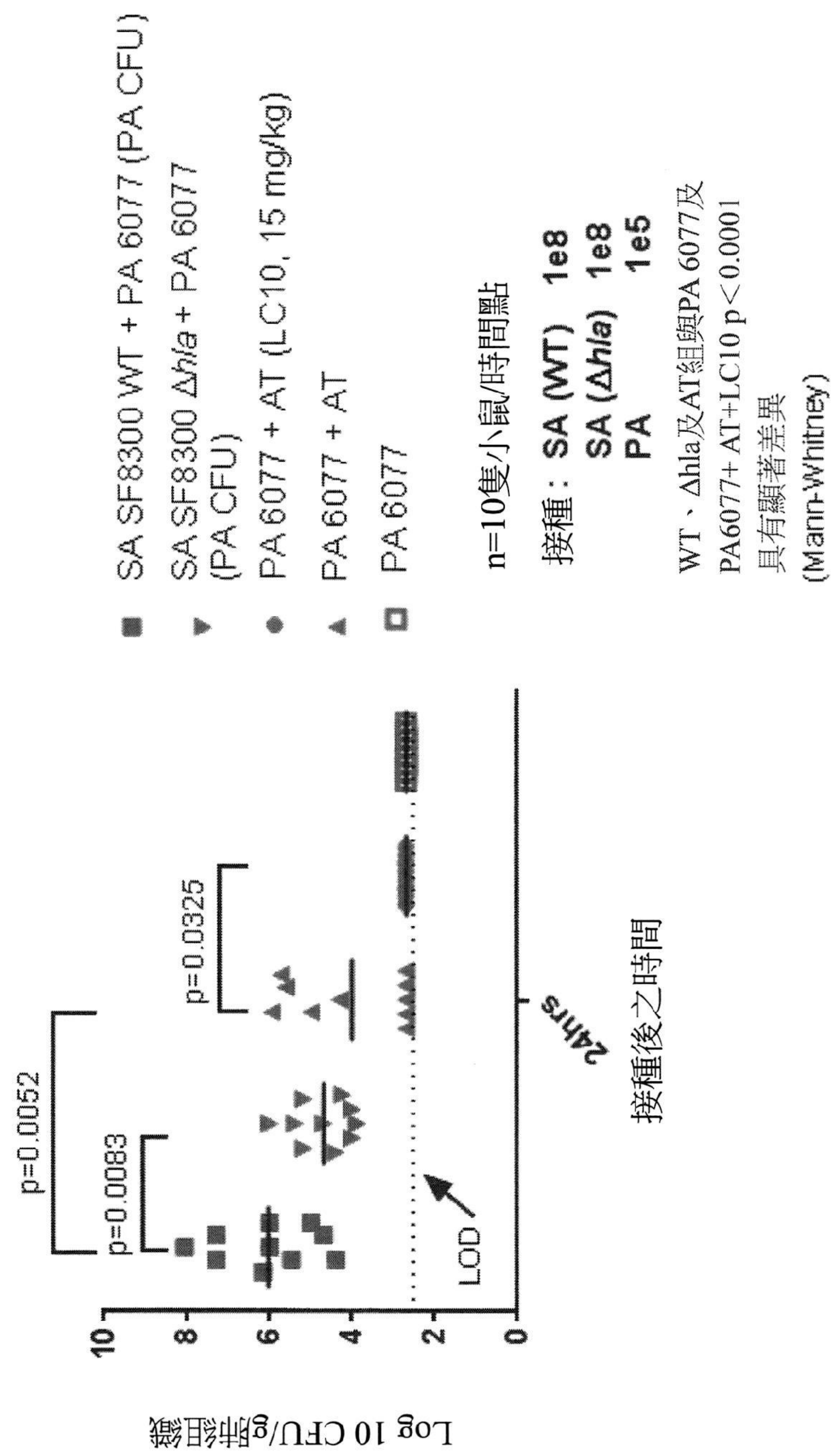


圖7

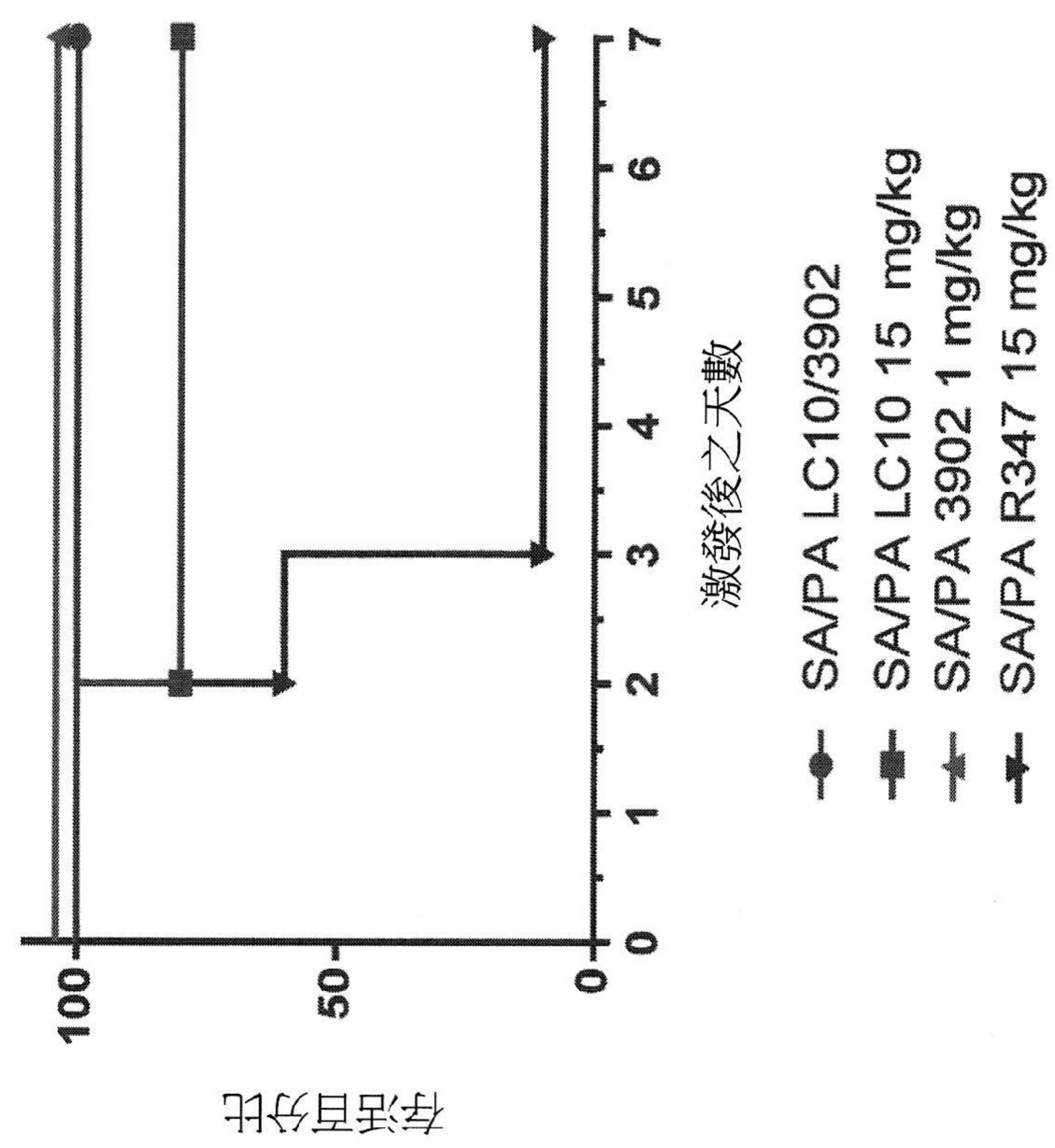


圖8

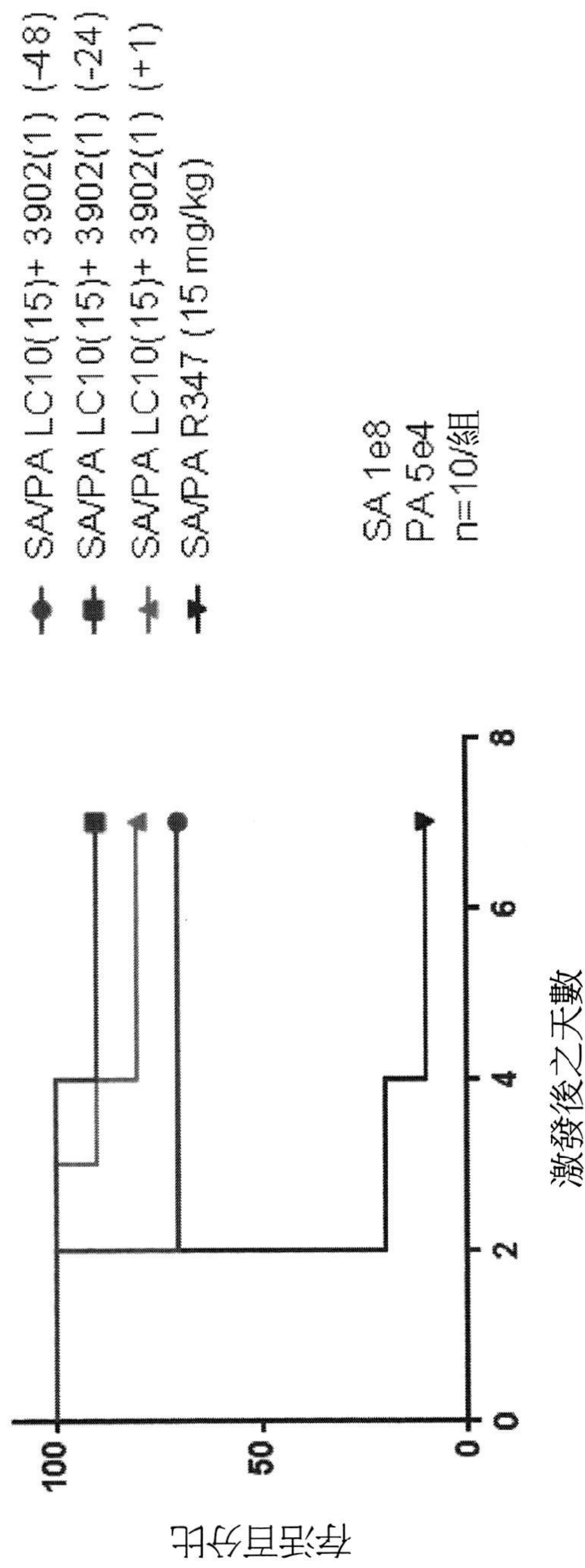
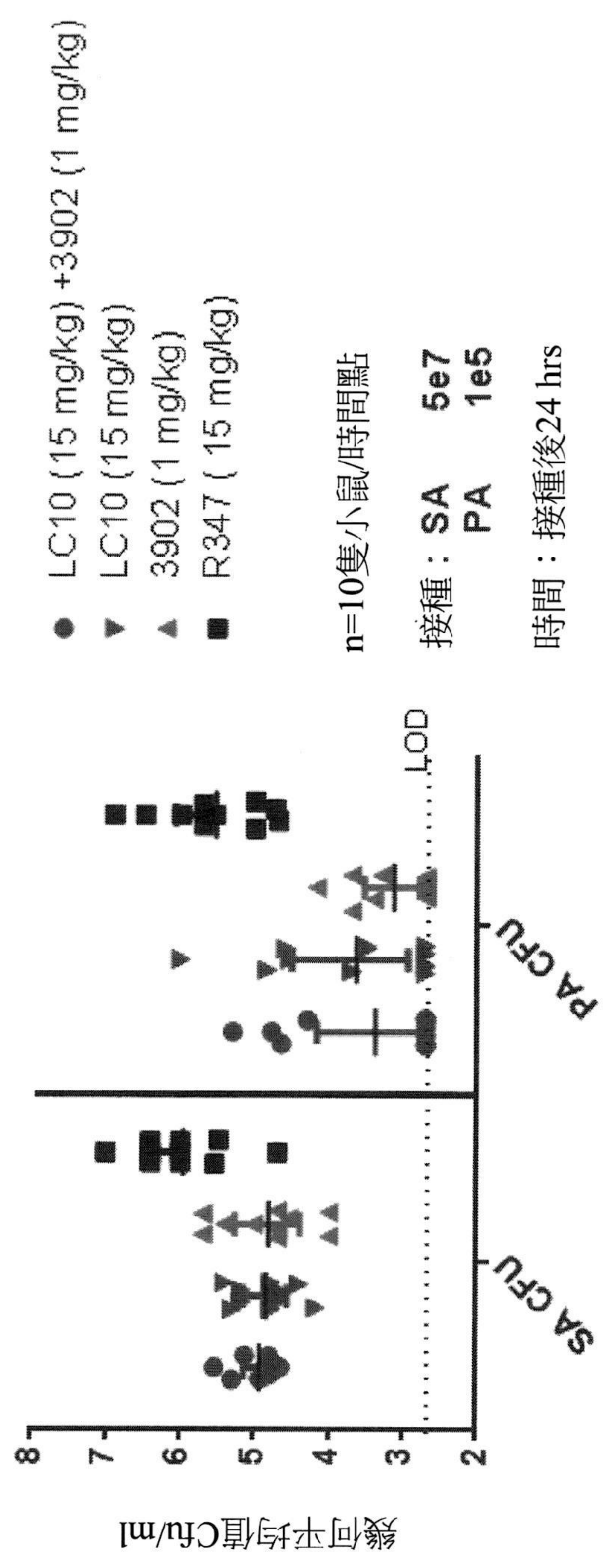


圖9



與R347相比，所有組別均顯著

(單因子ANOVA-邦費羅尼成對檢驗，p值<0.05)

圖10

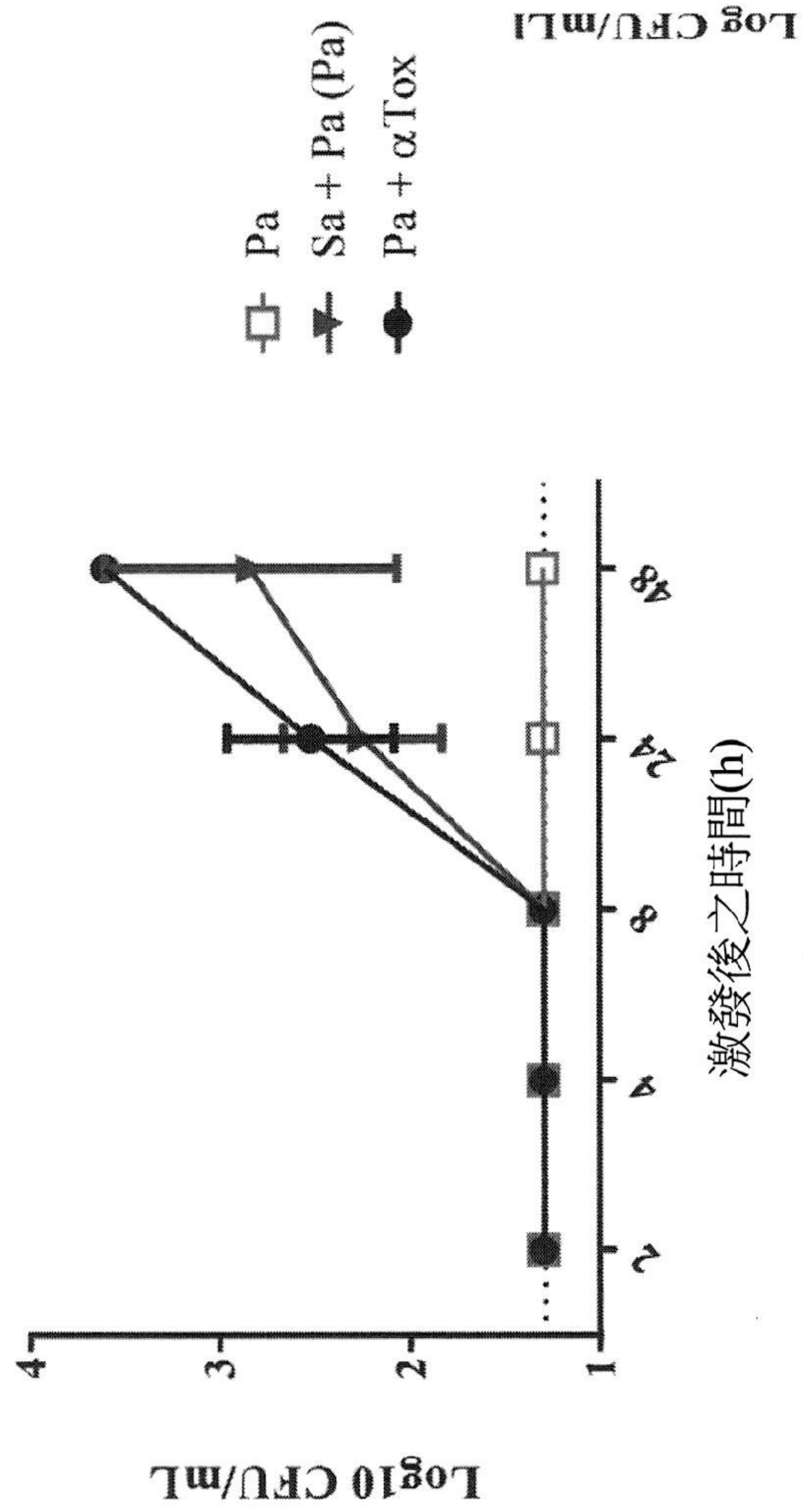


圖11A

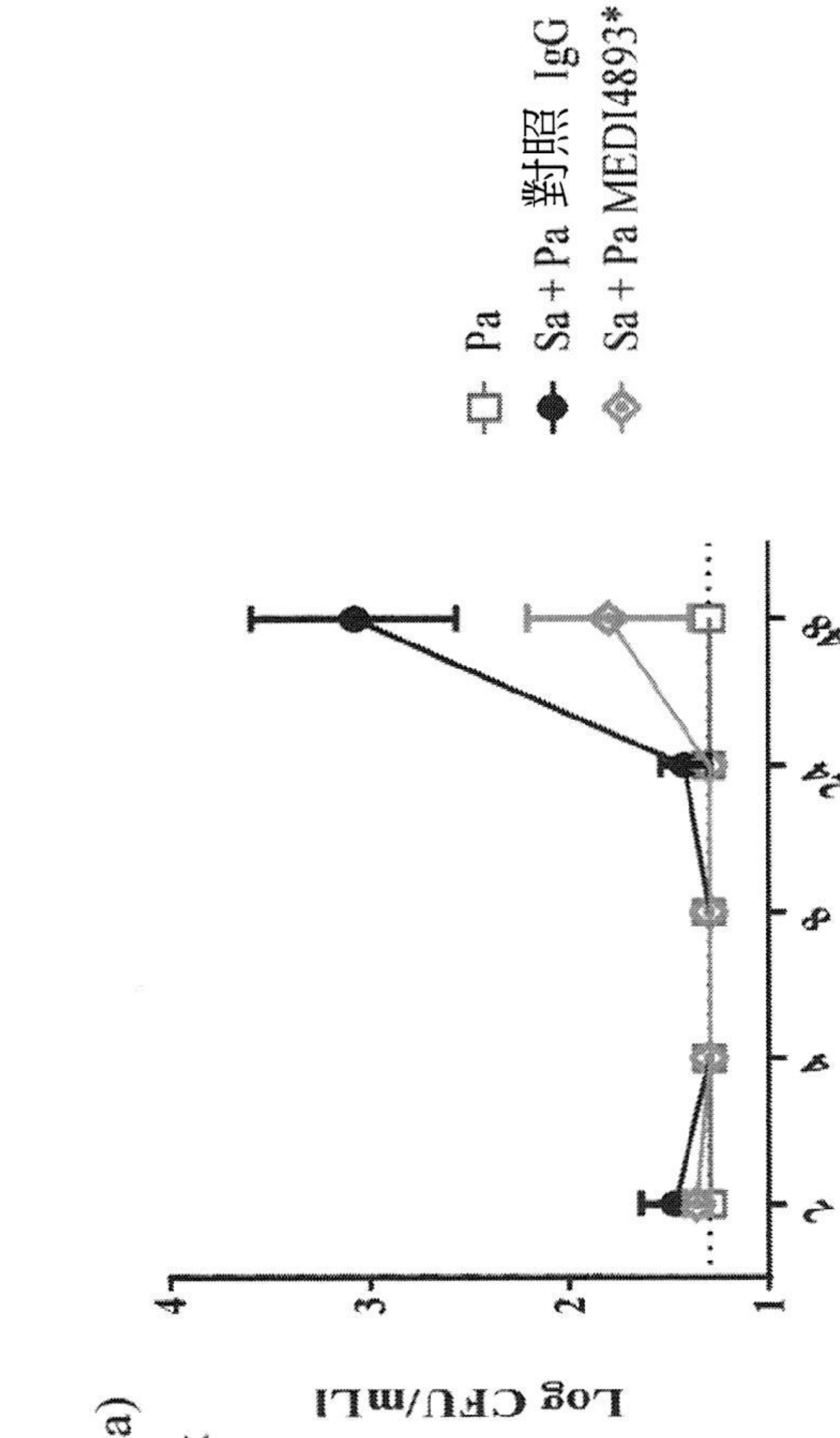


圖11C

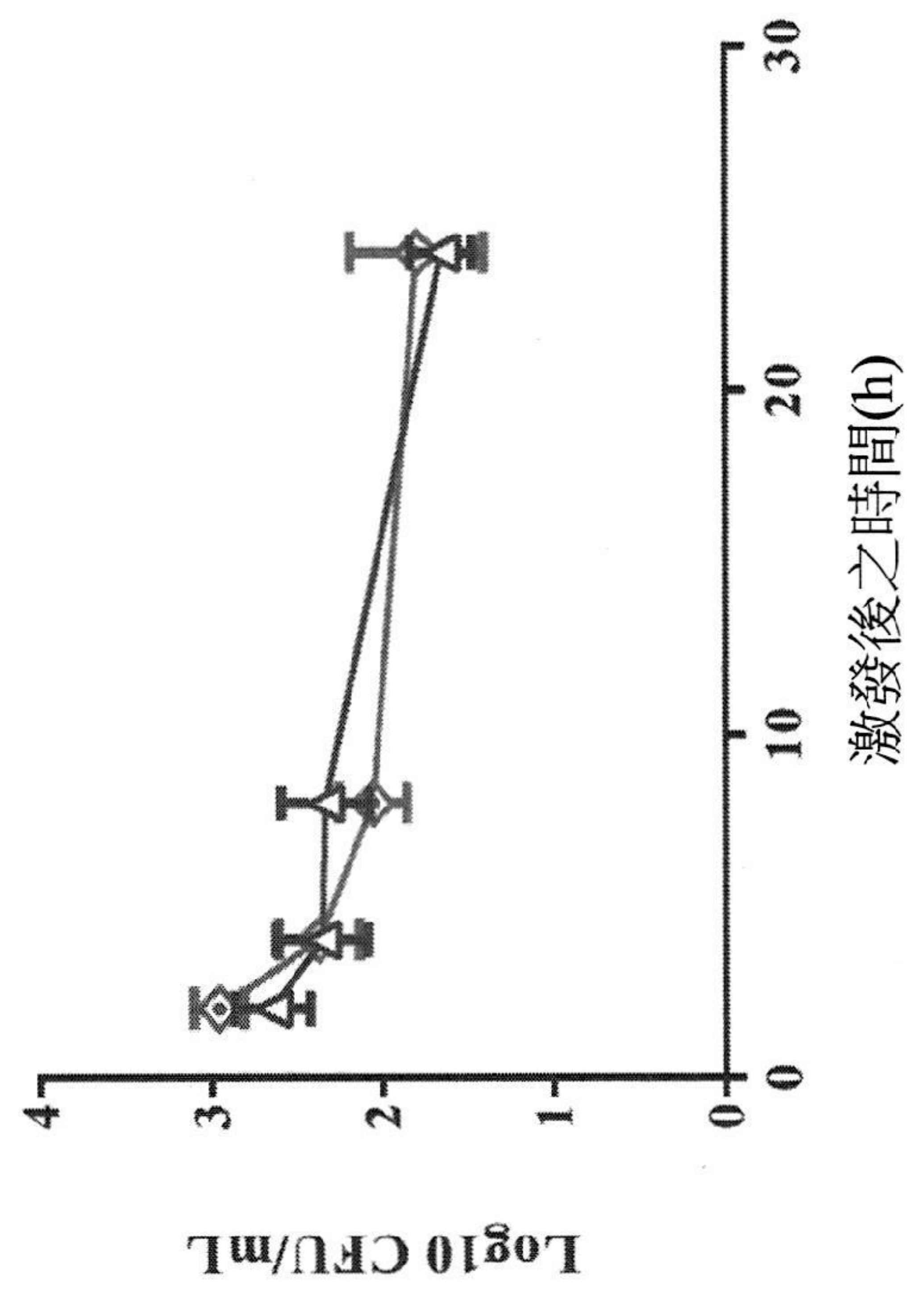
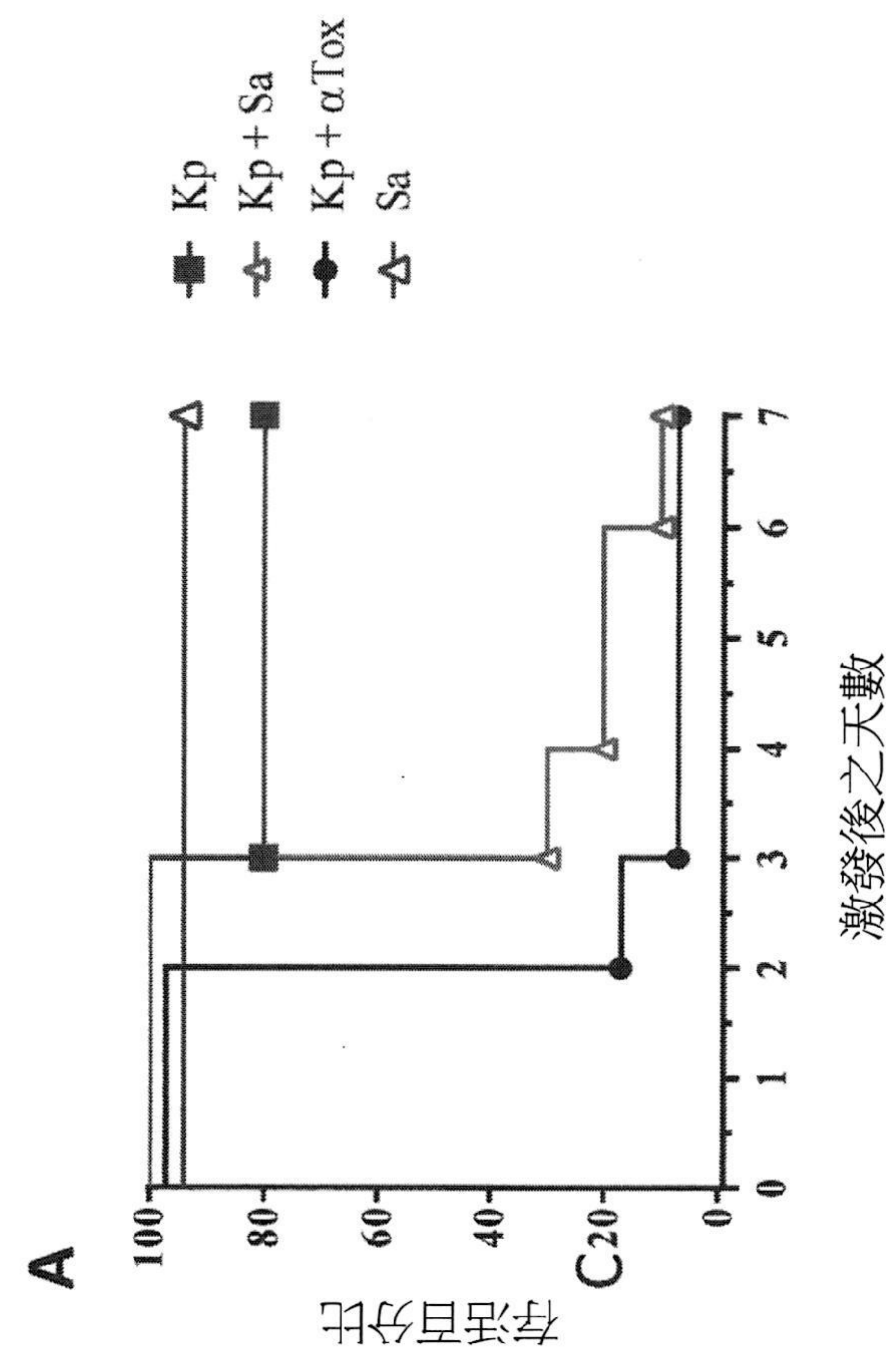
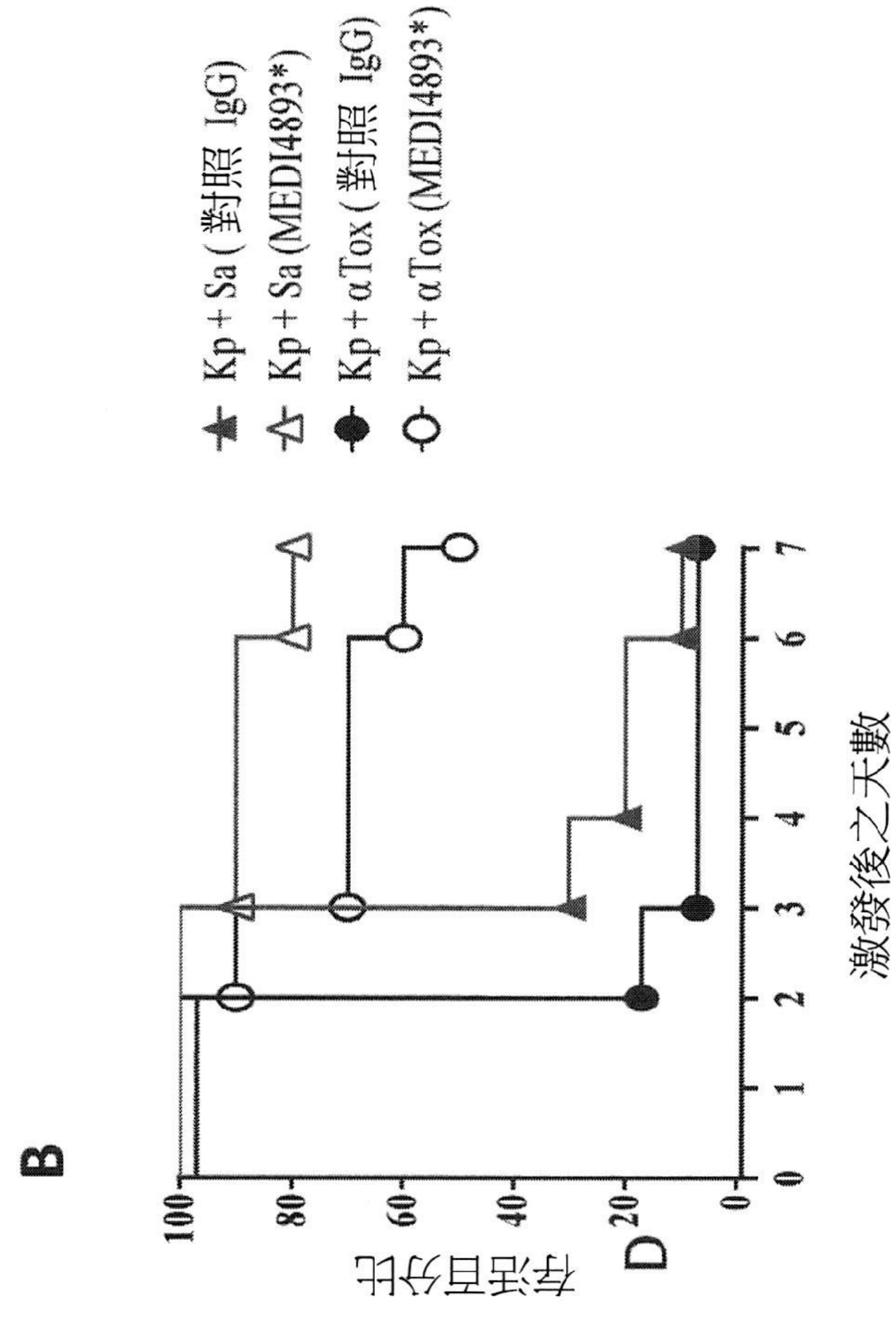
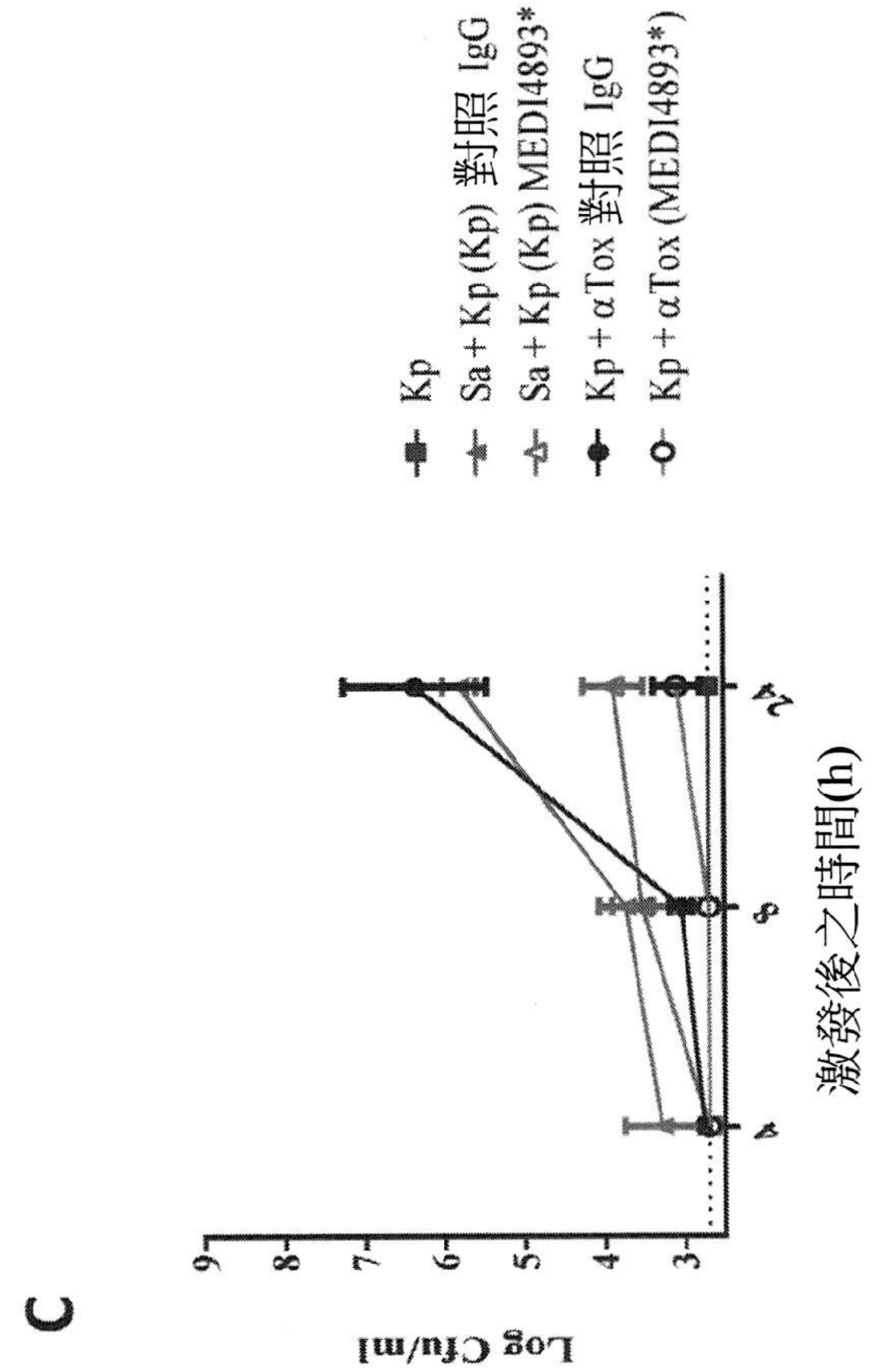
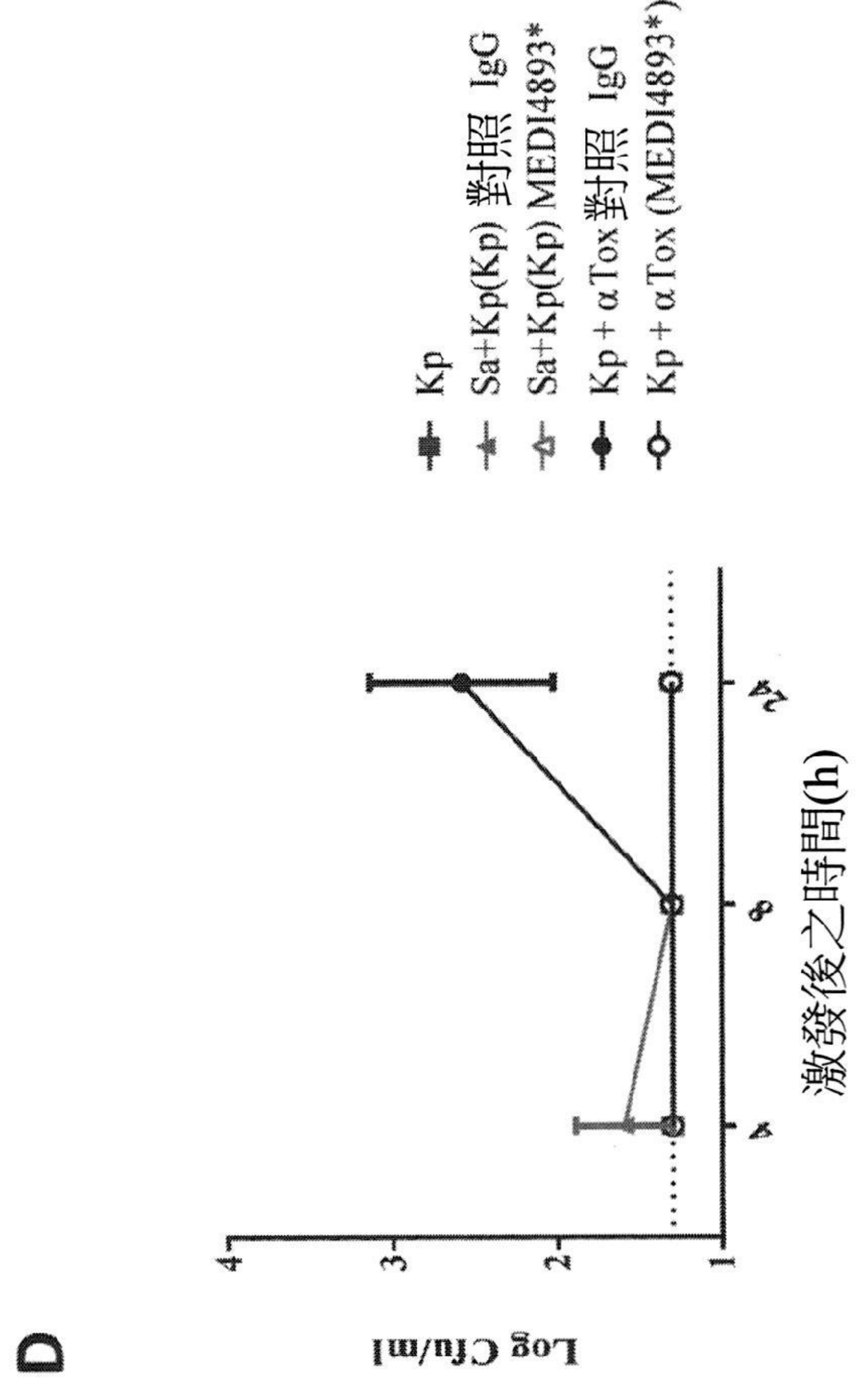


圖11B



5e1 CFU
LD₁₀₀=1e3

圖12



5e1 CFU
LD₁₀₀=1e3

圖12

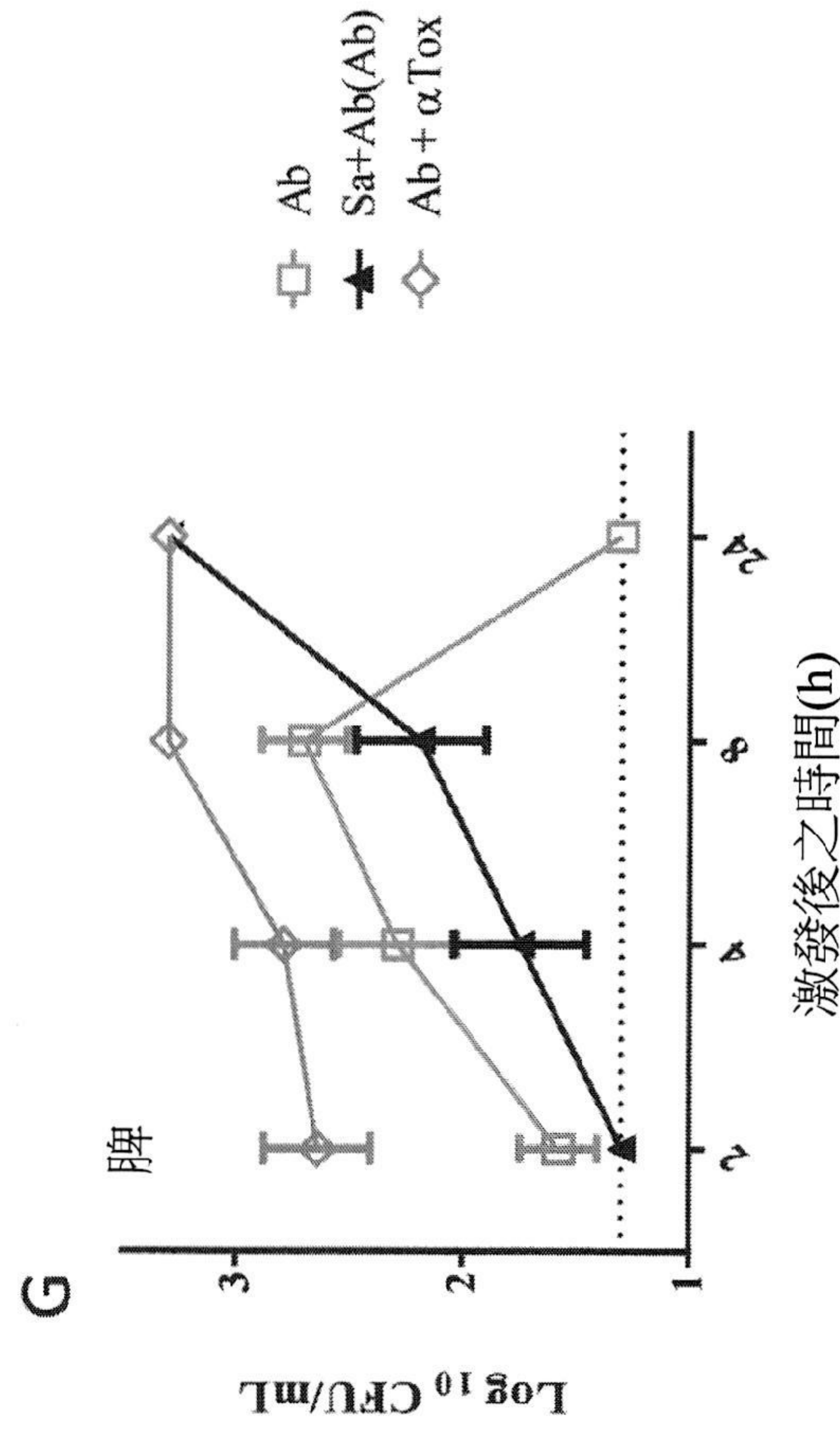
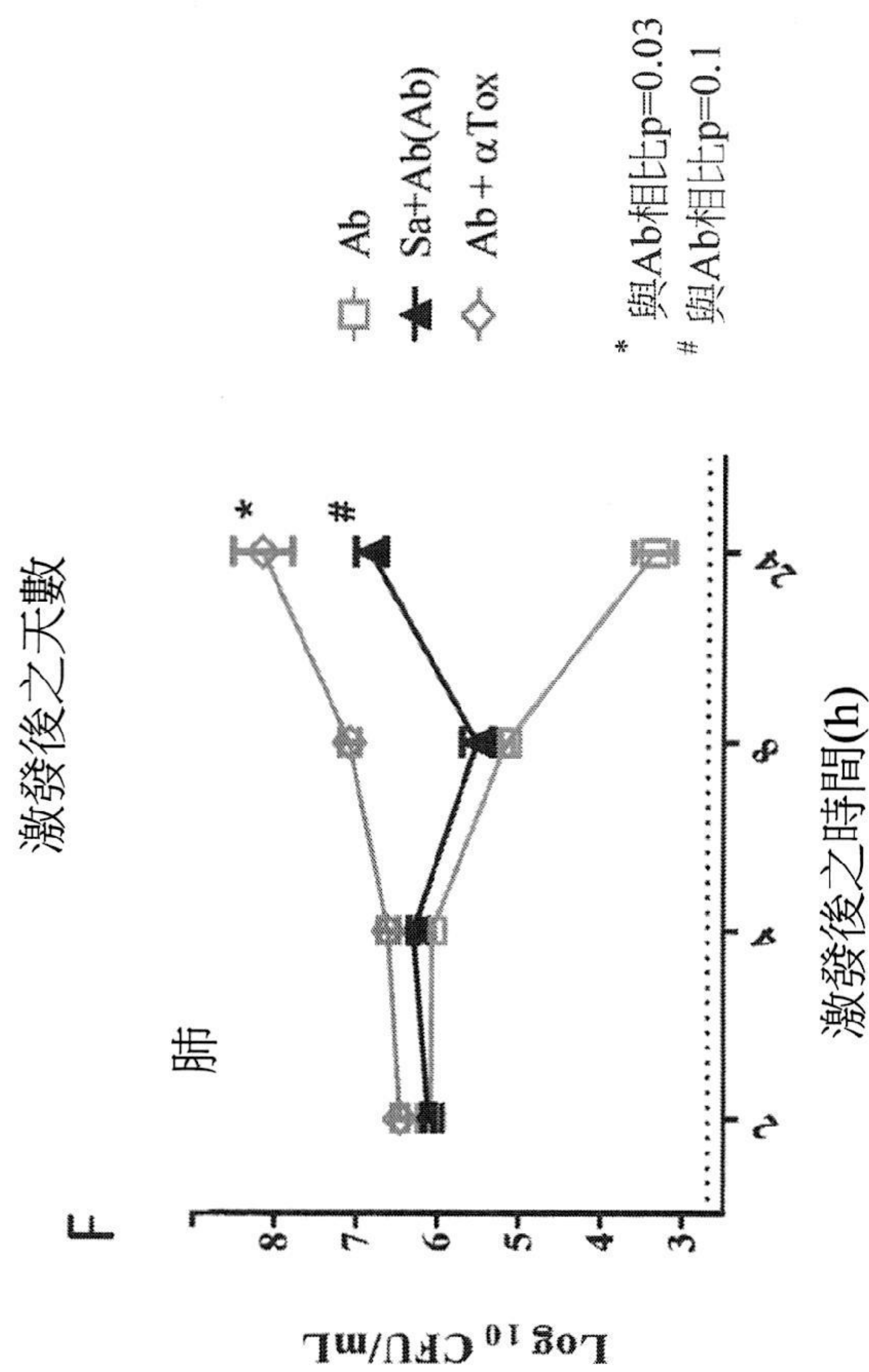
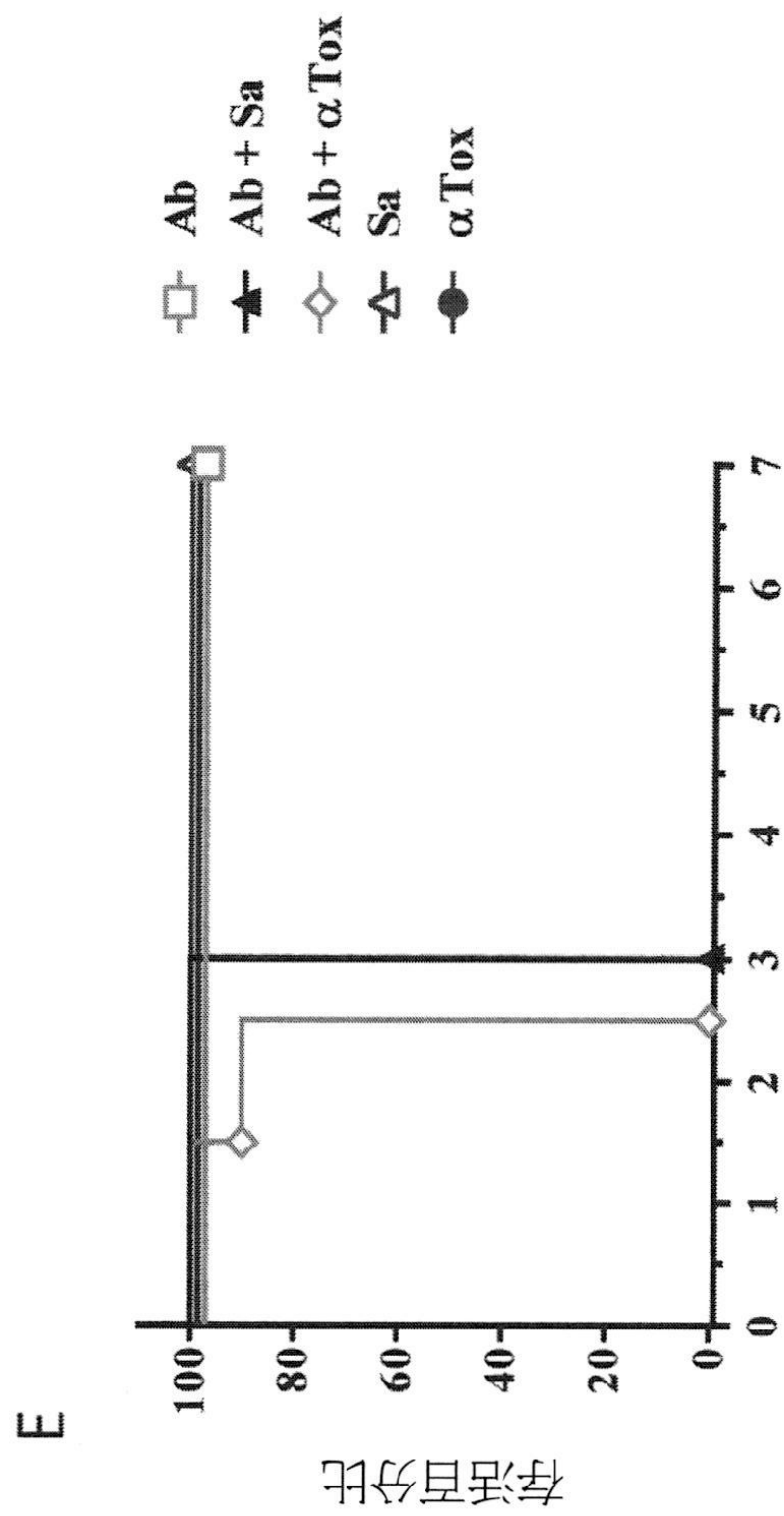


圖12
1e6 CFU
LD₁₀₀=1e7