

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-512647

(P2022-512647A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 8 5
C 0 7 K 16/12 (2006.01)	C 0 7 K 16/12	Z N A 4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全76頁) 最終頁に続く		

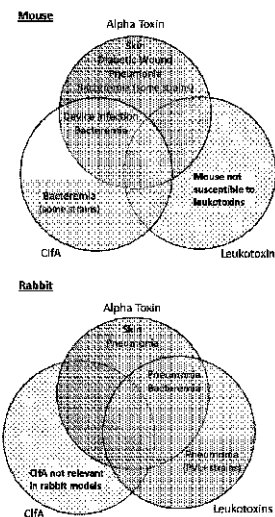
(21)出願番号	特願2021-519612(P2021-519612)	(71)出願人	504333972 メディミュン、エルエルシー アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州、ゲイザーズバーグ、ワン メディミュン ウェイ
(86)(22)出願日	令和1年10月8日(2019.10.8)	(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(85)翻訳文提出日	令和3年5月28日(2021.5.28)	(74)代理人	100138911 弁理士 櫻井 陽子
(86)国際出願番号	PCT/US2019/055143	(74)代理人	100165892 弁理士 坂田 啓司
(87)国際公開番号	WO2020/076789	(72)発明者	トゥカチク、クリスティン アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミュン・ウェイ、メディミュン・リミテ
(87)国際公開日	令和2年4月16日(2020.4.16)		
(31)優先権主張番号	62/743,490		
(32)優先日	平成30年10月9日(2018.10.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/833,297		
(32)優先日	平成31年4月12日(2019.4.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 抗体の組み合わせ

(57)【要約】

本開示は、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 毒素 (AT) タンパク質、クランピング因子Aタンパク質 (ClfA) 及び/又は少なくとも1種のロイコトキシンタンパク質に結合する抗体の組み合わせを含む抗黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 抗体の組み合わせに向けられる。本明細書では、前記抗体の組み合わせを投与するステップを含む、感染症を治療及び予防する方法も又提供される。

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)) 感染症を治療又は予防する方法であって、前記被験者に (a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、(b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) クランピング因子 A (ClfA) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、及び (c) 少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片を投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する方法であって、前記被験者に少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び (a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片又は (b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) クランピング因子 A (ClfA) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片を投与するステップを含む方法。

【請求項 3】

(a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、(b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、及び (c) 少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシ

10

20

【請求項 4】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び (a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片又は (b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片を含む組成物。

【請求項 5】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する際に使用するための、請求項 3 又は 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片。

30

【請求項 7】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片。

40

【請求項 8】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び / 又は黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片。

【請求項 9】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、請求項 3 又は 4 に記載の組成物の使用。

50

【請求項 10】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用。

【請求項 11】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシ 10
ンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用。

【請求項 12】

対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び / 又は黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用。

【請求項 13】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片 20
は、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む抗体と前記同じ黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT エピトープに結合する、請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 14】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片 30
は、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む抗体の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT への結合を競合的に阻害する、請求項 1 ~ 13 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 15】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片 40
は、配列番号 1 の前記アミノ酸配列を含む可変重鎖 (VH) 相補性決定領域 (CDR) 1、配列番号 2 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 3 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 10 の前記アミノ酸配列を含む可変軽鎖 (VL) CDR 1、配列番号 11 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR 2 及び配列番号 12 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR 3 を含む、請求項 1 ~ 14 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 16】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片 40
は、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含む VH を含む、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 17】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片 50
は、配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む、請求項 1 ~ 16 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 18】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片 50
は、配列番号 47 の前記アミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 17 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 19】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 52 の前記アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 18 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 20】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、MEDI4893 の V H CDR1、V H CDR2、V H CDR3、V L CDR1、V L CDR2 及び V L CDR3 を含む、請求項 1 ~ 14 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 21】

前記 CDR は、Kabat 定義 CDR、Chothia 定義 CDR 又は AbM 定義 CDR である、請求項 20 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 22】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む、請求項 1 ~ 17 及び 19 ~ 21 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 23】

前記重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及び IgA2 重鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 22 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 24】

前記重鎖定常領域は、ヒト IgG1 定常領域である、請求項 22 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 25】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む、請求項 1 ~ 18、20 及び 21 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 26】

前記軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン IgG 及び IgG 軽鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 25 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 27】

前記軽鎖定常領域は、ヒト IgG 軽鎖定常領域である、請求項 25 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 28】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、IgG 抗体若しくはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 27 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 29】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、半減期を改善するために遺伝子組み換えされている Fc 領域を含む、請求項 1 ~ 28 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 30】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、YTE 突然変異を有する Fc 領域を含む、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 31】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは抗原結合断片である、請求項 1 ~ 30 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

20

30

40

50

【請求項 32】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、完全長抗体である、請求項 1 ~ 31 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 33】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、抗原結合断片である、請求項 1 ~ 31 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 34】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、Fab、Fab'、F(ab')₂、単鎖 Fv (scFv)、ジスルフィド連結 Fv、イントラボディ、IgG CH₂、ミニボディ、F(ab')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、DVD-Ig、Fcab、mAb²、(scFv)₂ 又は scFv-Fc を含む、請求項 33 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 35】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に対して 80 ~ 100 pM の親和性を有する、請求項 1 ~ 34 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【請求項 36】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 20 の前記アミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 34 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む抗体と前記同じ黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA エピトープに結合する、請求項 1 ~ 35 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 37】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 20 の前記アミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 34 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む抗体の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA への結合を競合的に阻害する、請求項 1 ~ 36 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項 38】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくは抗原結合断片は、配列番号 4 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR1、配列番号 5 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR2、配列番号 6 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR3、配列番号 13 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR1、配列番号 14 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR2 及び配列番号 15 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR3 を含む、請求項 1 ~ 37 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項 39】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 20 の前記アミノ酸配列を含む VH を含む、請求項 1 ~ 38 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 40】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 34 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む、請求項 1 ~ 39 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 41】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合

50

断片は、C S Y H L C (配列番号 5 5) の前記アミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインを含む、請求項 1 ~ 4 0 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 4 2】

前記重鎖定常ドメインは、M H E A C S Y H L C Q K S L S L S (配列番号 5 6) の前記アミノ酸配列を含む、請求項 4 1 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 4 3】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 4 9 の前記アミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 4 2 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 4 4】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 5 3 の前記アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 4 3 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 4 5】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、S A R 1 1 4 - N 3 Y の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む、請求項 1 ~ 4 4 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【請求項 4 6】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、1 1 H 1 0、S A R 7 2、S A R 8 0、S A R 1 1 3、S A R 1 3 2、S A R 3 5 2、S A R 3 7 2、S A R 5 1 0、S A R 5 4 7、S A S 1、S A S 1 9 又は S A S 2 0 3 の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む、請求項 1 ~ 3 5 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 4 7】

前記 C D R は、K a b a t 定義 C D R、C h o t h i a 定義 C D R 又は A b M 定義 C D R である、請求項 4 5 又は 4 6 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項 4 8】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、V H 及び V L を含み、ここで前記 V H は配列番号 2 1 ~ 3 1 及び 6 8 の何れか 1 つに記載の前記アミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 5 又は 4 6 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 4 9】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、V H 及び V L を含み、前記 V L は、配列番号 3 5 ~ 4 5 及び 6 9 の何れか 1 つに記載の前記アミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 5 又は 4 6 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項 5 0】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、(a) それぞれ配列番号 2 1 及び 3 5、(b) それぞれ配列番号 2 2 及び 3 6、(c) それぞれ配列番号 2 3 及び 3 7、(d) それぞれ配列番号 2 4 及び 3 8、(e) それぞれ配列番号 2 5 及び 3 9、(f) それぞれ配列番号 2 6 及び 4 0、(g) それぞれ配列番号 2 7 及び 4 1、(h) それぞれ配列番号 2 8 及び 4 2、(i) それぞれ配列番号 2 9 及び 4 3、(j) それぞれ配列番号 3 0 及び 4 4、(k) それぞれ配列番号 3 1 及び 4 5 又は (l) それぞれ配列番号 6 8 及び 6 9 に記載した前記アミノ酸配列を含む V H 及び V L 配列を含む、請求項 1 ~ 3 5 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその

50

抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 1】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む、請求項 1 ~ 4 0 及び 4 4 ~ 5 0 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 2】

前記重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 5 1 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 3】

前記重鎖定常領域は、ヒト I g G 1 定常領域である、請求項 5 1 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 4】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む、請求項 1 ~ 4 3 及び 4 5 ~ 5 3 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 5】

前記軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 5 4 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 6】

前記軽鎖定常領域は、ヒト I g G 軽鎖定常領域である、請求項 5 4 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 7】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくは抗原結合断片は、ヒト F c R n マウスにおいて前記突然変異を伴わない前記同じ抗体と比較して半減期を延長する突然変異を含む、請求項 1 ~ 5 6 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 8】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記突然変異を伴わない前記同じ抗体と比較して半減期を延長する突然変異を含み、前記突然変異は、前記突然変異を伴わない前記同じ抗体若しくは抗原結合断片と比較して、O P K 活性を阻害しない、請求項 1 ~ 5 7 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 5 9】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは抗原結合断片である、請求項 1 ~ 5 8 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 6 0】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、完全長抗体である、請求項 1 ~ 5 9 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 6 1】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、抗原結合断片である、請求項 1 ~ 5 9 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 6 2】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド連結 F v、イントラボディ、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、ト

10

20

30

40

50

リアボディ、ダイアボディ、DVD-Ig、Fcab、mAb²、(scFv)₂又はscFv-Fcを含む、請求項61に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項63】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ClfAに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、フィブリノーゲン結合阻害アッセイにおいて、ClfA001、ClfA002及びClfA004に対して相互に2 µg/mL以内にあるIC50を有する、請求項1～62の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項64】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ClfAに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、フィブリノーゲン結合阻害アッセイにおいて、ClfA001、ClfA002及びClfA004に対して全部が1 µg/mL～5 µg/mLの間にあるIC50を有する、請求項1～63の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項65】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ClfAに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、ClfA001、ClfA002及びClfA004に対する、全部が200～350 pMの間にある結合親和性(K_D)を有する、請求項1～64の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項66】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ClfAに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、全ClfA遺伝子型に対して1 nM未満の結合親和性(K_D)を有する、請求項1～65の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項67】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ClfAに結合する前記抗体若しくは抗原結合断片は、前記抗体若しくは抗原結合断片を従来の白色光に2 kLux/時で23 にて14日間曝露した後に5%以下低下するモノマー純度を有する、請求項1～66の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項68】

少なくとも1種の黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及び/又はHlgBに結合する、及び/又は前記抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及び/又はHlgBを中和する、請求項1～67の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項69】

少なくとも1種の黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及び/又はHlgBに結合する、及び/又は前記抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及び/又はHlgBを中和する、請求項68に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項70】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号32の前記アミノ酸配列を含むVH及び配列番号46の前記アミノ酸配列を含むVLを含む抗体と前記同じ黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ロイコトキシンエピトープに結合する、請求項1～69の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項71】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号32の前記アミノ酸配列を含むVH及び配列番号46の前記アミノ酸配列を含むVLを含む抗体の前記黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ロイコトキシ

10

20

30

40

50

ンへの結合を競合的に阻害する、請求項 1 ~ 7 0 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 7 2】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくは抗原結合断片は、配列番号 7 の前記アミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 8 の前記アミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 9 の前記アミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 6 の前記アミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 7 の前記アミノ酸配列を含む V L C D R 2 及び配列番号 1 8 の前記アミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む、請求項 1 ~ 7 1 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 7 3】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 3 2 の前記アミノ酸配列を含む V H を含む、請求項 1 ~ 7 2 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 7 4】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 4 6 の前記アミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 ~ 7 3 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【請求項 7 5】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 5 0 の前記アミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 7 4 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 7 6】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 5 4 の前記アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 7 5 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項 7 7】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、S A N 4 8 1 - S Y T の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む、請求項 1 ~ 7 1 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 7 8】

前記 C D R は、K a b a t 定義 C D R、C h o t h i a 定義 C D R 又は A b M 定義 C D R である、請求項 7 7 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 7 9】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む、請求項 1 ~ 7 4 及び 7 6 ~ 7 8 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項 8 0】

前記重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 7 9 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 8 1】

前記重鎖定常領域は、ヒト I g G 1 定常領域である、請求項 7 9 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

50

【請求項 8 2】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む、請求項 1 ~ 7 5 及び 7 7 ~ 8 1 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 8 3】

前記軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 8 2 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 8 4】

前記軽鎖定常領域は、ヒト I g G 軽鎖定常領域である、請求項 8 2 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 8 5】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、I g G 抗体若しくはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 8 4 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 8 6】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、半減期を改善するために遺伝子組み換えされている F c 領域を含む、請求項 1 ~ 8 5 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【請求項 8 7】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、Y T E 突然変異を有する F c 領域を含む、請求項 1 ~ 8 6 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 8 8】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 8 7 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 8 9】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、完全長抗体である、請求項 1 ~ 8 8 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項 9 0】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、抗原結合断片である、請求項 1 ~ 8 8 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 9 1】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド連結 F v、イントラボディ、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、D V D - I g、F c a b、m A b 2、(s c F v)₂ 又は s c F v - F c を含む、請求項 9 0 に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項 9 2】

少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) L u k F、L u k D 及び H 1 g B に対して 7 5 p M 未満の親和性を有する、請求項 1 ~ 9 1 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 9 3】

50

少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及びHlgBに対して類似の親和性を有する、請求項1～92の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項94】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、敗血症である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項95】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、菌血症である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項96】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、肺炎である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項97】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、ICU肺炎である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項98】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、皮膚若しくは軟組織感染症 (SSIT) である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【請求項99】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、下肢の糖尿病性感染症である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項100】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、糖尿病性足部潰瘍 (DFU) である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項101】

前記DFUは、非感染性である、請求項100に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項102】

前記DFUは、感染性である、請求項100に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項103】

前記DFUは、グレード1、2又は3のDFUである、請求項100に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項104】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、骨又は関節感染症である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項105】

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、関節感染症、デバイス関連感染症、創傷感染症、手術部位感染症又は骨髓炎である、請求項1、2及び5～93の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項106】

前記対象は、外科患者である、請求項1、2及び5～105の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項107】

50

前記黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、抗生物質耐性黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) を含む、請求項 1、2 及び 5 ~ 106 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 108】

前記対象は、糖尿病を有する、請求項 1、2 及び 5 ~ 107 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 109】

前記対象は、ヒトである、請求項 1、2 及び 5 ~ 108 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 110】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を前記治療又は予防するステップは、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の凝集を阻害するステップ、毒素中和、オプソニン浸食作用を誘導するステップ、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) のフィブリノーゲン結合を阻害するステップ、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の凝集を阻害するステップ、血栓塞栓性病巣形成を阻害するステップ、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 関連性敗血症を阻害するステップ又は上記の任意の組み合わせを含む、請求項 1、2 及び 5 ~ 109 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 111】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記同じ医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 112】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記別個の医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 113】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記同じ医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 114】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記別個の医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 115】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記同じ医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 116】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記別個の医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその

10

20

30

40

50

抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 1 7】

前記別個の医薬組成物は、同時に投与される、請求項 1 1 2、1 1 4 及び 1 1 6 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 1 8】

前記別個の医薬組成物は、連続的に投与される、請求項 1 1 2、1 1 4 及び 1 1 6 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 1 9】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、前記同じ医薬組成物中で投与される、請求項 1、2、6 ~ 8 及び 10 ~ 110 の何れか一項に記載の方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 1 2 0】

糖尿病を有する対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する方法であって、前記対象に黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片を投与するステップを含む方法。

【請求項 1 2 1】

糖尿病を有する対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片。

20

【請求項 1 2 2】

糖尿病を有する対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防するための医薬品の前記調製における、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用。

【請求項 1 2 3】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む抗体と前記同じ黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT エピトープに結合する、請求項 1 2 0 ~ 1 2 2 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項 1 2 4】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含む VL を含む抗体の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT への結合を競合的に阻害する、請求項 1 2 0 ~ 1 2 3 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 2 5】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくは抗原結合断片は、配列番号 1 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR1、配列番号 2 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR2、配列番号 3 の前記アミノ酸配列を含む VH CDR3、配列番号 10 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR1、配列番号 11 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR2 及び配列番号 12 の前記アミノ酸配列を含む VL CDR3 を含む、請求項 1 2 0 ~ 1 2 4 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項 1 2 6】

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 19 の前記アミノ酸配列を含む VH を含む、請求項 1 2 0 ~ 1 2 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 2 7】

50

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 33 の前記アミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 120 ~ 126 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 128】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 47 の前記アミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 120 ~ 127 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 129】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 52 の前記アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 120 ~ 128 の何れか
10

【請求項 130】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、M E D I 4893 の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む、請求項 120 ~ 124 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 131】

前記 C D R は、K a b a t 定義 C D R、C h o t h i a 定義 C D R 又は A b M 定義 C D R である、請求項 130 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 132】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む、請求項 120 ~ 127 及び 129 ~ 131 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 133】

前記重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 132 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 134】

前記重鎖定常領域は、ヒト I g G 1 定常領域である、請求項 132 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 135】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む、請求項 120 ~ 128 及び 130 ~ 134 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 136】

前記軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域から成る群から選択される、請求項 135 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 137】

前記軽鎖定常領域は、ヒト I g G 軽鎖定常領域である、請求項 135 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 138】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、I g G 抗体若しくはその抗原結合断片である、請求項 120 ~ 137 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 139】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、半減期を改善するために遺伝子組み換えされている F c 領域を含む、請求項 120 ~ 138 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 140】

黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片
50

10

20

30

40

は、Y T E 突然変異を有する F c 領域を含む、請求項 1 2 0 ~ 1 3 9 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 4 1】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは抗原結合断片である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 0 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 4 2】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、完全長抗体である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 1 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 1 4 3】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、抗原結合断片である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 1 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 4 4】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド連結 F v、イントラボディ、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、D V D - I g、F c a b、m A b 2、(s c F v)₂又は s c F v - F c を含む、請求項 1 4 3 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【請求項 1 4 5】

黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する前記抗体若しくはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に対して 8 0 ~ 1 0 0 p M の親和性を有する、請求項 1 2 0 ~ 1 4 4 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 4 6】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、敗血症である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 4 7】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、菌血症である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

30

【請求項 1 4 8】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、肺炎である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 4 9】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、I C U 肺炎である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 0】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、S S T I である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

40

【請求項 1 5 1】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、下肢の糖尿病性感染症である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 2】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、D F U である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 3】

前記 D F U は、非感染性である、請求項 1 5 2 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 4】

50

前記 D F U は、感染性である、請求項 1 5 2 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 5】

前記 D F U は、グレード 1、2 又は 3 の D F U である、請求項 1 5 4 に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 6】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、骨又は関節感染症である、請求項及び 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 7】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、関節感染症、デバイス関連感染症、創傷感染症、手術部位感染症又は骨髄炎である、請求項 1 2 0 ~ 1 4 5 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

10

【請求項 1 5 8】

前記対象は、外科患者である、請求項 1 2 0 ~ 1 5 7 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 5 9】

前記黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症は、抗生物質耐性黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) を含む、請求項 1 2 0 ~ 1 5 8 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

【請求項 1 6 0】

前記対象は、ヒトである、請求項 1 2 0 ~ 1 5 9 の何れか一項に記載の方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

薬剤耐性 (A M R) 病原菌によって引き起こされる感染症により、公衆衛生に対する脅威が高まっている。進行中の A M R の流行は、部分的には経験的広域スペクトル抗生物質療法によって刺激されてきた。これは、深刻な細菌感染を予防又は治療するための、モノクローナル抗体 (m A b) を含む病原体特異的方法の探求につながった。抗生物質耐性菌感染症の予防又は治療のために、現在、多数のモノクローナル抗体が開発中である (例えば、D i G i a n d o m e n i c o , A . 及び B . R . S e l l m a n , C u r r . O p i n . M i c r o b i o l . , 2 7 : 7 8 - 8 5 (2 0 1 5) を参照されたい)。このような受動免疫戦略は、標的病原体に対して即時且つ強力な免疫グロブリン応答を提供する。理想的には、モノクローナル抗体又はモノクローナル抗体カクテルは、主要な細菌の病原性メカニズムを中和し、宿主の自然免疫応答を増強するための複数の作用メカニズムを提供し、これにより臨床的成功の最大の機会がもたらされる。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s) は、皮膚及び軟組織の感染症、心内膜炎、骨髄炎、肺炎及び菌血症を含む広範な疾患を引き起こす病原菌である (非特許文献 1)。前臨床試験は、モノクローナル抗体ベースのアプローチが黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症に対する予防及び補助療法に有望であることを示している (例えば、非特許文献 2 ; 非特許文献 3 ; 非特許文献 4 ; 及び非特許文献 5 を参照されたい)。しかしながら、個々の抗体を用いた治療は、全ての黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s) 感染症に対応するには不十分な可能性がある。従って、黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s) 感染症、特に現在利用可能な抗生物質に耐性のある、並びに広範囲の疾患及び菌株の範囲を対象とする感染症を治療するための組成物及び方法の必要性が残っている。本開示は、このような組成物及び方法を提供する。

40

【先行技術文献】

50

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Lowy, F. D., N. Engl. J. Med., 339(8): 520-32 (1998)

【非特許文献2】Hazenbos et al., PLoS Pathog., 9(10): e1003653. doi: 10.1371/journal.ppat.1003653 (2013)

【非特許文献3】Rouha, H., MAbs, 7(1): 243-254 (2015); Folletti et al., J. Mol. Biol., 425(10): 1641-1654 (2013)

【非特許文献4】Karauzum et al., J Biol Chem., 287(30): 25203-15 (2012)

【非特許文献5】Hua et al., Antimicrob Agents Chemother., 58(2): 1108-17 (2014)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書で証明するように、相補的作用メカニズムを介して数種の異なる細菌性ビルレンス因子を標的とする抗体の組み合わせは、広域の菌株範囲及び広域の疾患範囲を提供することができる。本明細書に提供した抗体の組み合わせによって包含される菌株及び疾患の範囲の幅を支持する例示的な動物モデルは、図1に提供した。

【0005】

本明細書で提供するのは、対象における黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)) 感染を治療又は予防する方法であって、その被験者に (a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、(b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) クランピング因子 A (ClfA) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、及び (c) 少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片を投与するステップを含む方法である。

【0006】

本明細書で更に提供するのは、対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治療又は予防する方法であって、その被験者に少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と、(a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片又は (b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) クランピング因子 A (ClfA) に結合する抗体若しくはその抗原結合断片とを投与するステップを含む方法である。

【0007】

本明細書で更に提供するのは、(a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、(b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、及び (c) 少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片を含む組成物である。

【0008】

本明細書で更に提供するのは、少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と、(a) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、又は (b) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片とを含む組成物である。

【0009】

特定の例では、組成物は、対象における黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症を治

10

20

30

40

50

療又は予防する際に使用するためである。

【0010】

本明細書で更に提供するものは、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体及びその抗原結合断片である。

【0011】

本明細書で更に提供するものは、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体及びその抗原結合断片である。

【0012】

本明細書で更に提供するものは、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防する際に使用するための、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び/又は黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片である。

【0013】

特定の例では、組成物は、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するための医薬品の調製において使用される。

【0014】

本明細書で更に提供するものは、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用である。

【0015】

本明細書で更に提供するものは、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用である。

【0016】

本明細書で更に提供するものは、対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び/又は黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片と組み合わせた、少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用である。

【0017】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号19のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号33のアミノ酸配列を含むVLを含む抗体と同じ黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATEpitopeに結合する。特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結

10

20

30

40

50

合断片は、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V L を含む抗体の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T への結合を競合的に阻害する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (V H) 相補性決定領域 (C D R) 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (V L) C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 及び配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V L を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、M E D I 4893 の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む。特定の例では、C D R は、K a b a t 定義 C D R、C h o t h i a 定義 C D R 又は A b M 定義 C D R である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト I g G 1 定常領域である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト I g G 軽鎖定常領域である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、I g G 抗体若しくはその抗原結合断片である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、半減期を改善するために遺伝子組み換えされている F c 領域を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、Y T E 突然変異を含む F c 領域を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは抗原結合断片である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、完全長抗体である。特定の例では、抗体若しくは抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド連結 F v、イントラボディ、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、D V D - I g、F c a b、m A b 2、(s c F v)₂、又は s c F v - F c を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) A T に対する 80 ~ 100 p M の親和性を有する。

【 0018 】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 34 のアミノ酸配列を含む V L を含む抗体と同じ黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A エピトープに結合する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 34 のアミノ酸配列を含む V L を含む抗体の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A への結合を競合的に阻害する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) C l f A 結合

する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号4のアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を含むVH CDR2、配列番号6のアミノ酸配列を含むVH CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含むVL CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含むVL CDR2及び配列番号15のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号20のアミノ酸配列を含むVHを含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号34のアミノ酸配列を含むVLを含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、CSYHLC (配列番号55)のアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインを含む。特定の例では、重鎖定常ドメインは、MHEACSYHLCQKSLSSL (配列番号56)のアミノ酸配列を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号53のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、SAR114-N3YのVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、11H10、SAR72、SAR80、SAR113、SAR132、SAR352、SAR372、SAR510、SAR547、SAS1、SAS19又はSAS203のVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3を含む。特定の例では、CDRは、Kabata定義CDR、Chothia定義CDR又はAbM定義CDRである。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、VH及びVLを含み、ここでVHは、配列番号21~31及び68の何れか1つに記載のアミノ酸配列を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、VH及びVLを含み、ここでVLは、配列番号35~45及び69の何れか1つに記載のアミノ酸配列を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、(a)それぞれ配列番号21及び35、(b)それぞれ配列番号22及び36、(c)それぞれ配列番号23及び37、(d)それぞれ配列番号24及び38、(e)それぞれ配列番号25及び39、(f)それぞれ配列番号26及び40、(g)それぞれ配列番号27及び41、(h)それぞれ配列番号28及び42、(i)それぞれ配列番号29及び43、(j)それぞれ配列番号30及び44、(k)それぞれ配列番号31及び45又は(l)それぞれ配列番号68及び69に記載したアミノ酸配列を含むVH及びVL配列を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリンIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2重鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒトIgG1定常領域である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリンIgG及びIgG軽鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒトIgG軽鎖定常領域である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、ヒトFcRnマウスにおいて突然変異を伴わない同じ抗体と比較して半減期を延長する突然変異を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、突然変異を伴わない同じ抗体と比較して半減期を延長する突然変異を含み、突然変異は、突然変異を伴わない抗体若しくは抗原結合断片変異と比較してOPK活性を阻害しない。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル

抗体若しくは抗原結合断片である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、完全長抗体である。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、抗原結合断片である。特定の例では、抗原結合断片は、Fab、Fab'、F(ab')₂、単鎖Fv (scFv)、ジスルフィド連結Fv、イントラボディ、IgG CH₂、ミニボディ、F(ab')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、DVD-Ig、Fcab、mAb₂、(scFv)₂ 又は scFv-Fc を含む。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、フィブリノーゲン結合阻害アッセイにおいて、ClfA001、ClfA002 及び ClfA004 に対して相互に 2 µg/mL 以内にある IC₅₀ を有する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、フィブリノーゲン結合阻害アッセイにおいて、ClfA001、ClfA002 及び ClfA004 に対して全部が 1 µg/mL ~ 5 µg/mL の間にある IC₅₀ を有する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、ClfA001、ClfA002 及び ClfA004 に対して全部が 200 ~ 350 pM の間にある結合親和力 (K_D) を有する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、全 ClfA 遺伝子型に対して 1 nM 未満の結合親和力 (K_D) を有する。特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfA に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、抗体若しくは抗原結合断片を従来の白色光に 2 kLux/時、23 で 14 日間曝露した後に 5% 以下しか低下しないモノマー純度を有する。

10

20

【0019】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD 及び / 又は HlgB に結合する、及び / 又は抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD 及び / 又は HlgB を中和する。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD 及び HlgB に結合する、及び / 又は抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD 及び / 又は HlgB を中和する。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V_H 及び配列番号 46 のアミノ酸配列を含む V_L を含む抗体と同じ黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンエピトープに結合する。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V_H 及び配列番号 46 のアミノ酸配列を含む V_L を含む抗体の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンへの結合を競合的に阻害する。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V_H CDR1、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V_H CDR2、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む V_H CDR3、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V_L CDR1、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V_L CDR2 及び配列番号 18 のアミノ酸配列を含む V_L CDR3 を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V_H を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む V_L を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の

30

40

50

黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、S A N 4 8 1 - S Y T の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む。特定の例では、C D R は、K a b a t 定義 C D R、C h o t h i a 定義 C D R 又は A b M 定義 C D R である。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、重鎖定常領域を更に含む。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2 重鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト I g G 1 定常領域である。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト I g G 軽鎖定常領域である。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、I g G 抗体若しくはその抗原結合断片である。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、半減期を改善するために遺伝子組み換えされている F c 領域を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、Y T E 突然変異を含む F c 領域を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは抗原結合断片である。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、完全長抗体である。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、抗原結合断片である。特定の例では、抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド連結 F v、イントラボディ、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、D V D - I g、F c a b、m A b 2、(s c F v)₂ 又は s c F v - F c を含む。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) の L u k F、L u k D 及び H l g A B に対する 7 5 p M 未満の親和性を有する。特定の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、L u k F、L u k D 及び H I g B に対する類似の結合親和性を有する。

【 0 0 2 0 】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、敗血症である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、菌血症である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、肺炎である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、肺炎であり、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、I C U 肺炎である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、皮膚又は軟組織感染症 (S S T I) である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、下肢の糖尿病性感染症である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . aureus*) 感染症は、糖尿病性足部潰瘍 (D F U) である。特定の例では、D F U は、非感染性である。特定の例では、D F U は、感染性である。特定の例では、D F U は、グレード 1、2 若しくは 3 の D F U である。本明細書で提供する方法、組

成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症は、骨又は関節感染症である。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症は、関節感染症、デバイス関連感染症、創傷感染症、手術部位感染症又は骨髄炎である。

【0021】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、対象は、外科患者である。

【0022】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症は、抗生物質耐性黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）を含む。 10

【0023】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、対象は、糖尿病を有する。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、対象は、ヒトである。

【0024】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するステップは、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）の凝集を阻害するステップ、毒素中和、オプソニン浸食作用を誘導するステップ、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）のフィブリノーゲン結合を阻害するステップ、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）の凝集を阻害するステップ、血栓塞栓性病巣形成を阻害するステップ、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）関連性敗血症を阻害するステップ又は上記の任意の組み合わせを含む。 20

【0025】

本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、同じ医薬組成物中で投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、別個の医薬組成物中で投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、同じ医薬組成物中で投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、別個の医薬組成物中で投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、同じ医薬組成物中で投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、別個の医薬組成物中で投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、別個の医薬組成物は、同時に投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、別個の医薬組成物は、連続 30 40 50

的に投与される。本明細書で提供する方法、組成物、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、同じ医薬組成物中で投与される。

【0026】

本明細書で更に提供するのは、糖尿病を有する対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防する方法であって、対象に黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片を投与するステップを含む方法である。

10

【0027】

本明細書で更に提供するのは、糖尿病を有する対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防する際に使用するための黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片である。

【0028】

本明細書で更に提供するのは、糖尿病を有する対象における黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するための医薬品の調製における、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片の使用である。

【0029】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号19のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号33のアミノ酸配列を含むVLを含む抗体と同じ黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATEピトープに結合する。

20

【0030】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号19のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号33のアミノ酸配列を含むVLを含む抗体の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATへの結合を競合的に阻害する。

【0031】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を含むVH CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を含むVH CDR3、配列番号10のアミノ酸配列を含むVL CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含むVL CDR2及び配列番号12のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

30

【0032】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号19のアミノ酸配列を含むVHを含む。

【0033】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号33のアミノ酸配列を含むVLを含む。

40

【0034】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列番号47のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0035】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、配列

50

番号 52 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0036】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、MEDI4893 の VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 及び VL CDR3 を含む。特定の例では、CDR は、Kabat 定義 CDR、Chothia 定義 CDR 又は AbM 定義 CDR である。

【0037】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、重鎖定常領域を含む。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及び IgA₂ 重鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、重鎖定常領域は、ヒト IgG₁ 定常領域である。

10

【0038】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、軽鎖定常領域を更に含む。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン IgG₁ 及び IgG₂ 軽鎖定常領域から成る群から選択される。特定の例では、軽鎖定常領域は、ヒト IgG₁ 軽鎖定常領域である。

【0039】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、IgG 抗体若しくはその抗原結合断片である。

20

【0040】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、半減期を改善するために遺伝子組み換えされている Fc 領域を含む。

【0041】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、YTE 突然変異を含む Fc 領域を含む。

30

【0042】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは抗原結合断片である。

【0043】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、完全長抗体である。

【0044】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくは抗原結合断片は、抗原結合断片である。特定の例では、抗原結合断片は、Fab、Fab'、F(ab')₂、単鎖 Fv (scFv)、ジスルフィド連結 Fv、イントラボディ、IgG CH2、ミニボディ、F(ab')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、DVD-Ig、Fcab、mAb₂、(scFv)₂ 又は scFv-Fc を含む。

40

【0045】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) AT に対する 80 ~ 100 pM の親和性を有する。

50

【 0 0 4 6 】

本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、敗血症である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、菌血症である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、肺炎である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、I C U 肺炎である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、S S T I である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、下肢の糖尿病性感染症である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、D F U である。特定の例では、D F U は、非感染性である。特定の例では、D F U は、感染性である。特定の例では、D F U は、グレード 1、2 若しくは 3 の D F U である。本明細書で提供する方法、抗体若しくはその抗原結合断片又は使用の特定の例では、黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 感染症は、骨又は関節感染症である。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 7 】

【図 1】一連の動物モデルが、幅広い菌株及び疾患範囲を達成するために、毒素 (A T)、クラumping因子 A (C l f A) 及びロイコトキシンに対して向けられた抗体の組み合わせの使用を支持することを示す略図である。

20

【図 2】赤血球 (R B C) 溶血を阻害することにおいて、A T (M E D I 4 8 9 3 *) 単独に対して向けられた抗体の有効性並びに C l f A (S A R 1 1 4) 及びロイコトキシン (S A N 4 8 1 - S Y T *) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性に比較して、A T、C l f A 及びロイコトキシン (M E D I 6 3 8 9) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性を示すグラフである。(実施例 1 を参照されたい。)

【図 3】単球生存率を維持することにおいて、ロイコトキシン (S A N 4 8 1 - S Y T *) 単独に対して向けられた抗体の有効性並びに A T (M E D I 4 8 9 3 *) 及び C l f A (S A R 1 1 4) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性に比較して、A T、C l f A 及びロイコトキシン (M E D I 6 3 8 9) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性を示すグラフである。(実施例 1 を参照されたい。)

30

【図 4】フィブリノーゲン (F g) 結合を阻害することにおいて、C l f A (S A R 1 1 4) 単独に対して向けられた抗体の有効性並びに A T (M E D I 4 8 9 3 *) 及びロイコトキシン (S A N 4 8 1 - S Y T *) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性に比較して、A T、C l f A 及びロイコトキシン (M E D I 6 3 8 9) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性を示すグラフである。(実施例 1 を参照されたい。)

【図 5】黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) 創傷単離菌を含む皮膚壊死モデルにおいて、S A N 4 8 1 - S Y T * 及び M E D I 4 8 9 3 * の組み合わせが S A N 4 8 1 - S Y T * 又は M E D I 4 8 9 3 * 何れかの単独の活性より優れていることを示すグラフ及び画像である。(実施例 2 を参照されたい。)

40

【図 6】ウサギ菌血症モデルにおいて防御するために、A T、C l f A 及びロイコトキシンの中和が必要であることを示すグラフである。(実施例 3 を参照されたい。)

【図 7】2 種の細菌性血流感染症：H A - M R S A N R S 3 8 2 (上のパネル) 及び C A - M R S A S F 8 3 0 0 (下のパネル) に対する、A T、C l f A 及びロイコトキシン (M E D I 6 3 8 9) に対して向けられた抗体の組み合わせの有効性を比較したグラフである。(実施例 4 を参照されたい。)

【図 8】黄色ブドウ球菌 (*S . a u r e u s*) (S A)、緑膿菌 (*P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a*) (P A) 及び A 群溶血連鎖球菌 (*S t r e p t o c o c c u s p y o g e n e s e*) (S P) の混合感染症が、S A 単独による感染症に比較して、

50

糖尿病性マウス皮膚壊死モデルにおける皮膚病巣の閉鎖遅延を生じさせたことを示しているグラフ及び画像である。これらの画像は、皮内投与後第43日の病巣を示している。（実施例5を参照されたい。）

【図9】AT、ClfA及びロイコトキシン（MEDI6389）に対して向けられた抗体の組み合わせが、混合細菌感染症の結果として生じる創傷の治癒を改善することを示すグラフ及び画像である。（実施例5を参照されたい。）

【図10】HIgB（配列番号59）、LukF（配列番号60）及びLukD（配列番号61）の配列アラインメントを示す図である。

【図11A-G】上昇したグルコースレベルがより重症の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症と関連することを示す図である。（A及びB）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、糖尿病性マウスdb/db（A）及びSTZ（B）マウスの死亡率は、非糖尿病性コントロールと比較して上昇した。（C）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、糖尿病性db/dbマウスは、非糖尿病性コントロールと比較して、腎臓内に類似レベルの黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）を有していた。（D）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、糖尿病性STZマウスは、非糖尿病性コントロールと比較して、腎臓内に類似レベルの黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）を有していた。（E、F及びG）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染前1週間に渡るロシグリタゾンによる治療は、循環中グルコース（E）を減少させ、生存率（F）を上昇させたが、腎臓内の細菌負荷には影響を及ぼさなかった。（実施例7を参照されたい。）

【図12A-D】糖尿病性宿主の全身感染が循環中NET中におけるAT依存性増加をもたらしたことを示す図である。（A）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、ELISAは、非糖尿病性コントロールと比較して、糖尿病性マウスにおける血清中NETの上昇を検出した。（B）抗毒素モノクローナル抗体MEDI4893*を用いた黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）毒素（AT）の中和は、糖尿病性マウスにおける感染48時間後の血清中のNE-DNA複合体の数を有意に減少させた。（C）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、ウェスタンブロットは、非糖尿病性コントロールと比較して、糖尿病性マウスにおいて増加したシトルリン化（citritinulated）ヒストンH3（H3cit）を示した。（D）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATの中和は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）に感染した糖尿病性マウスの生存率を上昇させた。（実施例8を参照されたい。）

【図13A-D】糖尿病性db/dbマウスが低密度好中球（LDN）を増加させたことを示す図である。（A）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、感染した糖尿病性db/dbマウスの血液中のLDNの量は、未感染db/dbマウス又は非糖尿病性コントロールと比較して有意に増加した。（B）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染前1週間に渡るロシグリタゾンによる治療は、感染48時間後のLDNを減少させた。（C及びD）感染前の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ATの中和は、糖尿病性db/dbマウスにおいてLDNを減少させたが（C）、好中球の全体的な数には影響を及ぼさなかった（D）。（実施例9を参照されたい。）

【図14】黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）による感染後、糖尿病性STZマウスは低密度好中球LDNを増加させていた。（実施例9を参照されたい。）

【図15A-D】感染前のTGF β 中和抗体の送達が防御的であることを示す図である。（A）TGF β は、糖尿病性db/db血液中的LDNの数を有意に増加させたが、非糖尿病性コントロール血液中には増加させなかった。（B及びC）黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染前に提供されたTGF β 中和抗体の送達は、血液中的LDNを減少させたが（B）、腎臓内の細菌数には影響を及ぼさなかった（C）。（D）感染前に提供されたTGF β 中和抗体の送達は、糖尿病性db/dbマウスの生存率を上昇させた。（実施例10を参照されたい。）

【図16A-E】感染前にV β 6/8経路を遮断することが、糖尿病性マウスにおいて防御的であることを示す図である。（A） γ 8陽性炎症性単球及び樹状細胞（DC）は、

感染後に、糖尿病性 d b / d b マウスの肝臓内では増加したが、C 5 7 B K S マウスにおいては増加しなかった。(B) インテグリンの発現は、単球の表面上で増加し、D C の総数が増加した(しかし D C 上の 8 の密度は増加しなかった)。(C) 感染前の V 6 / 8 の中和は、抗 V 6 抗体若しくはコントロール抗体(c - I g G) の投与と比較して、血流中の L D N を減少させた。(D) 感染前の V 6 / 8 の中和は、腎臓内の細菌量に影響を及ぼさなかった。(E) 感染前の V 6 / 8 の中和は、コントロール抗体(c - I g G) の投与と比較して、生存率を増加させた。(実施例 10 を参照されたい。)

【図 17 A - C】A T が、自然免疫細胞上の V 8 発現とは無関係に、T G F の活性化に影響を及ぼすことを示す図である。(A) p S M A D レベルは、ナীব糖尿病性マウス及び感染した非糖尿病性マウスと比較して、感染した糖尿病性マウスの肝臓内で高かった。(B) A T の中和は、肝臓内の p S M A D レベルを有意に減少させた。(C) A T の中和は、自然免疫細胞を発現する V 8 の数を変化させなかった。(実施例 11 を参照されたい。)

10

【発明を実施するための形態】

【0048】

本開示は、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) (S . a u r e u s) 毒素(A T)、クランピング因子 A (C l f A) 及び少なくとも 1 種のロイコトキシンに結合する抗体及びその抗原結合断片(例えば、モノクローナル抗体及びその抗原結合断片)を提供する。本開示は、例えば、黄色ブドウ球菌(*S . a u r e u s*) 感染症の治療又は予防におけるそのような組み合わせを使用する方法を更に提供する。

20

【0049】

I . 定義

本明細書で使用する用語「毒素」又は「A T」は、天然毒素ポリペプチド及び毒素ポリペプチドのアイソフォームを含むがそれらに限定されない細菌性毒素ポリペプチドを指す。「毒素」は、完全長の未処理毒素ポリペプチド並びに細胞内のプロセッシングの結果として生じる毒素ポリペプチドの形態を含む。本明細書で使用する用語「黄色ブドウ球菌(*S . a u r e u s*) 毒素」は：

a d s d i n i k t g t t d i g s n t t v k t g d l v t y d k e n g m h k k v f y
s f i d d k n h n k k l l v i r t k g t i a g q y r v y s e e g a n k s g l a w
p s a f k v q l q l p d n e v a q i s d y y p r n s i d t k e y m s t l t y g f
n g n v t g d d t g k i g g l i g a n v s i g h t l k y v q p d f k t i l e s p
t d k k v g w k v i f n n m v n q n w g p y d r d s w n p v y g n q l f m k t r
n g s m k a a d n f l d p n k a s s l l s s g f s p d f a t v i t m d r k a s k
q q t n i d v i y e r v r d d y q l h w t s t n w k g t n t k d k w t d r s s e
r y k i d w e k e e m t n (配列番号 57) のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。
黄色ブドウ球菌(*S . a u r e u s*) 毒素 H 3 5 L 突然変異体は、配列

30

a d s d i n i k t g t t d i g s n t t v k t g d l v t y d k e n g m l k k v f y
s f i d d k n h n k k l l v i r t k g t i a g q y r v y s e e g a n k s g l a w
p s a f k v q l q l p d n e v a q i s d y y p r n s i d t k e y m s t l t y g f
n g n v t g d d t g k i g g l i g a n v s i g h t l k y v q p d f k t i l e s p
t d k k v g w k v i f n n m v n q n w g p y d r d s w n p v y g n q l f m k t r
n g s m k a a d n f l d p n k a s s l l s s g f s p d f a t v i t m d r k a s k
q q t n i d v i y e r v r d d y q l h w t s t n w k g t n t k d k w t d r s s e
r y k i d w e k e e m t n (配列番号 58) を有する。

40

【0050】

「毒素ポリペプチド」、「毒素ヌクレオチド」又は「毒素核酸」は、毒素をコードするポリヌクレオチドを指す。

【0051】

本明細書で使用する用語「クランピング因子 A」又は「C l f A」は、天然クランピング因子 A ポリペプチド及びクランピング因子 A ポリペプチドのアイソフォームを含むがそれ

50

らに限定されない細菌性クランピング因子 A ポリペプチドを指す。「クランピング因子 A」は、完全長の未処理クランピング因子 A ポリペプチド並びに細胞内のプロセッシングの結果として生じるクランピング因子 A ポリペプチドの形態を含む。「クランピング因子 A ポリヌクレオチド」、「クランピング因子 A ヌクレオチド」又は「クランピング因子 A 核酸」は、毒素をコードするポリヌクレオチドを指す。

【0052】

本明細書で使用する用語「ロイコトキシン」は、天然ロイコトキシンポリペプチド及びロイコトキシンポリペプチドのアイソフォームを含むがそれらに限定されない細菌性ロイコトキシンポリペプチドを指す。「ロイコトキシン」は、完全長の未処理ロイコトキシンポリペプチド並びに細胞内のプロセッシングの結果として生じるロイコトキシンポリペプチドの形態を含む。ロイコトキシンには、L u k S F、ロイコトキシン E D (L u k E D)、H l g A B、H l g C B) 及びロイコトキシン A B (L u k A B、L u k G H としても公知である) が含まれる。本明細書で使用する用語「黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) H I g B」は、配列番号 59 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。本明細書で使用する用語「黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) L u k F」は、配列番号 60 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。本明細書で使用する用語「黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) L u k D」は、配列番号 61 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。本明細書で使用する用語「黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) H I g B」は、配列番号 59 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。(図 10 を参照されたい。) 「ロイコトキシンポリヌクレオチド」、「ロイコトキシンヌクレオチド」又は「ロイコトキシン核酸」は、ロイコトキシンをコードするポリヌクレオチドを指す。

【0053】

用語「抗体」は、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも 1 つの抗原認識部位を介して、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質又は前述の組み合わせ等の標的を認識し、それに特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用する用語「抗体」は、その抗体が所望の生物学的活性を示す限り、インタクトポリクローナル抗体、インタクトモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質及び任意の他の改変免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、免疫グロブリンの 5 つの主要なクラス：それぞれアルファ (α)、デルタ (δ)、イプシロン (ϵ)、ガンマ (γ) 及びミュー (μ) と呼ばれる、それらの重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、I g A、I g D、I g E、I g G 及び I g M 又はそれらのサブクラス (アイソタイプ) (例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2) の何れかであり得る。免疫グロブリンの異なるクラスは、異なる周知のサブユニット構造及び 3 次元配置を有する。抗体は、裸であってよい、又は毒素、放射性同位体等の他の分子にコンジュゲート化されていてもよい。

【0054】

用語「モノクローナル抗体」は、本発明で使用する場合、B 細胞の単独クローンによって産生され、同じエピトープに結合する抗体を指す。対照的に、用語「ポリクローナル抗体」は、異なる B 細胞によって産生され、同じ抗原の異なるエピトープに結合する抗体の集団を指す。

【0055】

用語「抗体断片」は、インタクト抗体の一部を指す。「抗原結合断片」、「抗原結合ドメイン」又は「抗原結合領域」は、抗原に結合するインタクト抗体の一部を指す。抗原結合断片は、インタクト抗体の抗原決定領域 (例えば、相補性決定領域 (C D R)) を含有し得る。抗体の抗原結合断片の例としては、F a b、F a b'、F (a b') 2 及び F v 断片、線状抗体並びに一本鎖抗体が挙げられるが、それらに限定されない。抗体の抗原結合断片は、げっ歯類 (例えば、マウス、ラット又はハムスター) 及びヒト等の任意の動物種に由来し得る誘導することができるか、又は人工的に生成することができる。

【0056】

全抗体は、典型的には、4 つのポリペプチド：重 (H) 鎖ポリペプチドの 2 つの同一コピ

ー及び軽（L）鎖ポリペプチドの2つの同一コピーから成る。重鎖の各々は、1つのN末端可変（VH）領域及び3つのC末端定常（CHI、CH2及びCH3）領域を含有し、各軽鎖は、1つのN末端可変（VL）領域及び1つのC末端定常（CL）領域を含有する。軽鎖と重鎖の各ペアの可変領域は、抗体の抗原結合部位を形成する。VH及びVL領域は、同じ一般的構造を有し、各領域は、4つのフレームワーク領域を有しており、その配列は、比較的保存されている。本発明で使用する用語「フレームワーク領域」は、超可変又は相補性決定領域（CDR）の間に位置する可変領域内の比較的保存されたアミノ酸配列を指す。各可変ドメインには4つのフレームワーク領域があり、FR1、FR2、FR3及びFR4と指定されている。フレームワーク領域は、可変領域の構造フレームワークを提供するシートを形成する（例えば、C. A. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)を参照されたい）。CDR1、CDR2及びCDR3として公知の3つのCDRは、抗体の「超可変領域」を形成し、抗原結合を担っている。

10

【0057】

用語「VL」及び「VLドメイン」は、抗体の軽鎖可変領域を意味するために互換的に使用される。

【0058】

用語「VH」及び「VHドメイン」は、抗体の重鎖可変領域を意味するために互換的に使用される。

20

【0059】

用語「Kabat付番」及び同様の用語は、当該技術分野で認識されており、抗体の重鎖及び軽鎖可変領域又はこれらの抗原結合断片のアミノ酸残基を付番する方式を指す。特定の態様では、CDRは、Kabat付番方式に従って決定することができる（例えば、Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391及びKabat EA et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい）。Kabat付番方式を用いると、抗体重鎖分子内のCDRは、典型的には、35に続く1つ又は2つの追加のアミノ酸（Kabat付番スキームでは、35A及び35Bと呼ばれる）を任意選択的に含めることができるアミノ酸位置31～35（CDR1）、アミノ酸位置50～65（CDR2）及びアミノ酸位置95～102（CDR3）に存在する。Kabat付番方式を使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは、典型的には、アミノ酸位置24～34（CDR1）、アミノ酸位置50～56（CDR2）及びアミノ酸位置89～97（CDR3）に存在する。具体的な実施形態では、本明細書に記載した抗体のCDRは、Kabat付番スキームに従って決定されている。

30

【0060】

Chothiaは、それよりむしろ構造ループの位置に言及している（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)）。Kabat付番規則を用いて付番した場合のChothia CDR-H1ループの末端は、ループの長さに応じてH32～H34で異なる（これは、Kabat付番スキームがH35A及びH35Bに挿入を置くためであり、35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終わり、35Aのみが存在する場合、ループは33で終わり、35A及び35Bの両方が存在する場合、ループは34で終わる）。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの妥協案に相当し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって用いられている。

40

【0061】

50

【表 1】

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

10

【0062】

本明細書で使用する用語「定常領域」又は「定常ドメイン」は、互換的であり、当該技術分野において一般的な意味を有する。定常領域は、抗体部分、例えば、抗体の抗原への結合に直接的には関与しないが、Fc受容体との相互作用等の様々なエフェクター機能を示し得る軽鎖及び／又は重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン分子の定常領域は、一般に免疫グロブリン可変ドメインに比較してより保存されたアミノ酸配列を有する。

20

【0063】

本明細書で使用する用語「重鎖」は、抗体に関して使用する場合は、任意の別個のタイプ、例えば、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、IgG、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃及びIgG₄のサブクラスを含む、抗体のクラスIgA、IgD、IgE、IgG及びIgMそれぞれを生じさせる、アルファ()、デルタ()、イプシロン()、ガンマ()及びミュー(μ)を指す。重鎖アミノ酸配列は、当該技術分野において周知である。具体的な実施形態では、重鎖は、ヒト重鎖である。

【0064】

本明細書で使用する用語「軽鎖」は、抗体に関して使用する場合は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の別個のタイプ、例えばカッパ()又はラムダ()を指すことができる。軽鎖アミノ酸配列は、当該技術分野において周知である。具体的な実施形態では、軽鎖は、ヒト軽鎖である。

30

【0065】

「キメラ」抗体は、ヒト及び非ヒト領域の両方を含む抗体若しくはその断片を指す。「ヒト化」抗体は、ヒト抗体スキャホールド及び非ヒト抗体から得られる、又は誘導される少なくとも1つのCDRを含む抗体である。非ヒト抗体は、例えば、げっ歯類(例えば、マウス又はラット)等の任意の非ヒト動物から単離される抗体を含む。ヒト化抗体は、非ヒト抗体から得られる、又は誘導される1つ、2つ又は3つのCDRを含み得る。完全ヒト抗体は、非ヒト動物から得られる、又は誘導される如何なるアミノ酸残基も含有しない。完全ヒト抗体及びヒト化抗体は、マウス又はキメラ抗体よりもヒトに免疫反応を誘発するリスクが低いことは理解されよう(例えば、Harding et al., mAbs, 2(3):256-26(2010)を参照されたい)。

40

【0066】

本明細書で使用する「エピトープ」は、当該技術分野における用語であり、それに抗体若しくはその抗原結合断片が特異的に結合する抗原の局所的領域を指す。エピトープは、例えば、ポリペプチドの隣接アミノ酸(直鎖状若しくは隣接エピトープ)であり得る、又はエピトープは、例えば、1つ若しくは複数のポリペプチドの2つ以上の非隣接領域(構造的、非直鎖状、不連続若しくは非隣接エピトープ)から一体に成り得る。特定の実施形態では、それに抗体若しくはその抗原結合断片が結合するエピトープは、例えば、NMRス

50

ペクトロスコピー、X線回折結晶学研究、ELISAアッセイ、水素/重水素交換質量分析法（例えば、液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー質量分析法）、アレイベースのオリゴペプチドスキャンングアッセイ及び/又は突然変異誘発マッピング（例えば、特定部位の突然変異誘発）によって決定することができる。X線結晶学のためには、結晶化は当該技術分野において公知の何れかを用いて実施することができる（例えば、Giege R et al., (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50 (Pt 4): 339 - 350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1 - 23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269 - 1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300 - 6303を参照されたい）。抗体/その抗原結合断片：抗原結晶は、周知のX線回折を用いて調査することができ、X-PLOR (Yale University, 1992, distributed by Molecular Simulations, Inc.; 例えば、Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al., ; 米国特許第2004/0014194号明細書を参照されたい) 及びBUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49 (Pt 1): 37 - 60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361 - 423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56 (Pt 10): 1316 - 1323) 等のコンピューターソフトウェアを用いて改良することができる。突然変異誘発マッピング研究は、当業者には公知の任意の方法を用いて実施することができる。アラニンスキャンング突然変異誘発技術を含む突然変異誘発技術の説明については、例えば、Champe M et al., (1995) J Biol Chem 270: 1388 - 1394 及びCunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081 - 1085を参照されたい。

【0067】

参照抗体と「同じエピトープに結合する」抗体は、参照抗体と同じアミノ酸残基に結合する抗体を指す。抗体が参照抗体と同じエピトープに結合する能力は、水素/重水素交換アッセイ (Coales et al. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2009; 23: 639 - 647を参照されたい) 又はX線結晶学によって決定することができる。

【0068】

本明細書で使用する用語「免疫特異的に結合する」、「免疫特異的に認識する」、「特異的に結合する」及び「特異的に認識する」は、抗体若しくはその抗原結合断片の状況における類似の用語である。これらの用語は、抗体若しくはその抗原結合断片がその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること並びに結合が抗原結合ドメイン及びエピトープ間の一部の相補性を必要とすることを意味する。従って、第1黄色ブドウ球菌 (S. aureus) ロイコトキシンに「特異的に結合する」抗体は、更に他の黄色ブドウ球菌 (S. aureus) ロイコトキシンも結合できるが、非関連性、非ロイコトキシタンパク質への結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ (RIA)、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)、BiaCore又はoctet結合アッセイによって測定される抗体の第1黄色ブドウ球菌 (S. aureus) ロイコトキシンへの結合の約10%未満である。

【0069】

抗体は、それが所与のエピトープへの参照抗体の結合を何らかの程度遮断する限りにおいてそのエピトープ又は重複エピトープに優先的に結合する場合に、当該のエピトープに対する参照抗体の結合を「競合的に阻害する」と言われる。拮抗的阻害は、当該技術分野で公知の任意の方法、例えば競合ELISAアッセイによって決定され得る。抗体は、所与のエピトープへの参照抗体の結合を少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも7

0 %、少なくとも60 %又は少なくとも50 %競合的に阻害すると言うことができる。

【0070】

用語「核酸配列」は、DNA又はRNAのポリマー、即ち、ポリヌクレオチドを包含することが意図され、これは、一本鎖又は二本鎖であり得、非天然又は改変されたヌクレオチドを含み得る。用語「核酸」及び「ポリヌクレオチド」は、本発明で使用する場合、リボヌクレオチド(RNA)又はデオキシリボヌクレオチド(DNA)の何れかの任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。これらの用語は、分子の一次構造を指し、従って、二本鎖及び一本鎖DNA並びに二本鎖及び一本鎖RNAが含まれる。この用語は、同等物として、ヌクレオチド類似体及び改変されたポリヌクレオチド、例えば、限定されないが、メチル化及び/又はキャップされたポリヌクレオチドから作製されたRNA又はDNAの何れかの類似体を含む。核酸は、典型的には、リン酸結合を介して連結されて、核酸配列又はポリヌクレオチドを形成するが、他の多くの連結が当該技術分野で知られている(例えば、ホスホロチオエート、ボラノホスフェート等)。

10

【0071】

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症は、例えば、皮膚又は軟組織感染症(SSTI)又は菌血症として発生し得る。黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)菌血症は、血流を通して移動することができ、身体内の部位に感染し、結果として肺炎、ICU肺炎、下肢の糖尿病性感染、糖尿病性足部潰瘍(DFU)、骨若しくは関節感染症、デバイス感染症、創傷感染症、手術部位感染症又は骨髄炎を生じさせる。

【0072】

本明細書で使用する「トランスフェクション」、「形質転換」又は「形質導入」は、物理的又は化学的方法を使用することによって、宿主細胞への1つ以上の外因性ポリヌクレオチドの導入を指す。多くのトランスフェクション技術は、当該技術分野において公知であり、例えば、リン酸カルシウムDNA共沈法(例えば、Murray E. J. (ed.), *Methods in Molecular Biology*, Vol. 7, *Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)); DEAE-デキストラン; エレクトロポレーション; カチオン性リボソーム媒介性トランスフェクション; タングステン粒子促進性微粒子衝撃(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); 及びリン酸ストロンチウムDNA共沈法(Brash et al, *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987)を参照されたい)が挙げられる。ファージ又はウイルスベクターは、その多くが市販されている、好適なパッケージング細胞で感染性粒子を増殖させた後、宿主細胞に導入することができる。

20

30

【0073】

本発明で使用する用語「治療」、「治療すること」等は、所望の薬理学的及び/又は生理学的効果を得ることを指す。一実施形態では、効果は治療的である、即ち、効果は、疾患及び/又は疾患に起因する有害な症状を部分的又は完全に治癒させる。

【0074】

「治療有効量」は、所望の治療結果(例えば、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症の治療)を達成するために、必要な投与量及び期間で有効な量を指す。治療有効量は、個体の病状、年齢、性別及び体重並びに個体において所望の応答を誘発する抗体若しくは抗原結合断片の能力等の要因によって異なり得る。

40

【0075】

「予防有効量」は、所望の予防結果(例えば、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症又は発病の予防)を達成するために、必要な投与量及び期間で有効な量を指す。

【0076】

本明細書で使用する用語「投与する」、「投与するステップ」及び「投与」等は、所望の生物学的作用部位への薬物、例えば抗黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)抗体若しくはその抗原結合断片の組み合わせの送達を可能にするために使用できる方法(例えば、静脈内投与)を指す。本明細書に記載した薬剤及び方法と共に使用できる投与技術は、例えば

50

、以下の：Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current edition, Pergamon; 及び Remington's, Pharmaceutical Sciences, current edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa. の中で見出される。

【0077】

1 種以上の更なる治療薬「との組み合わせ」投与は、同時（併用）投与及び任意の順序での継続投与を含む。

【0078】

本開示及び特許請求の範囲で使用する単数形「1つの」及び「その」には、状況が明確に他のことを指示しない限り、複数の形態が含まれる。 10

【0079】

特に明記されない限り、又は文脈から明らかでない限り、本明細書で使用する用語「又は」は、包括的であると理解されている。本明細書の「A 及び / 又は B」等の語句において使用される用語「及び / 又は」は、「A 及び B」、「A 又は B」、「A」及び「B」の両方を含むことが意図されている。同様に、「A、B 及び / 又は C」等の語句において使用される用語「及び / 又は」は、下記の実施形態：A、B 及び C；A、B 又は C；A 又は C；A 又は B；B 又は C；A 及び C；A 及び B；B 及び C；A（単独）；B（単独）；及び C（単独）の各々を含むことが意図されている。

【0080】

II. 抗黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 抗体及びそれらの組み合わせ 20

本明細書に提供する黄色ブドウ球菌 (S. aureus) タンパク質に結合する抗体及びその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体及び断片）は、組み合わせで使用することができる。特別には、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 毒素 (AT) タンパク質に結合する抗体及びそれらの抗原結合断片、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) クランピング因子 A (ClfA) タンパク質に結合する抗体及びそれらの抗原結合断片並びに少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (S. aureus) ロイコトキシタンパク質に結合する抗体及びそれらの抗原結合断片は、有益には組み合わせで使用することができる。

【0081】

毒素 (AT) は、肺炎、皮膚及び軟組織感染症 (SSTI)、菌血症等を含む何種かの黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 症状の重要な病原性因子である (Bubeck Wardenburg, J. and O. Schneewind, J. Exp. Med., 205: 287 - 294 (2008); Inoshima et al., J. Invest. Dermatol., 132: 1513 - 1516 (2012); 及び Foletti et al., 上記を参照されたい)。抗 AT モノクローナル抗体による受動免疫は、肺炎及び皮膚壊死モデルにおける疾患の重症度を軽減し (Hua et al., Antimicrob. Agents Chemother., 58: 1108 - 1117 (2014); Tkaczyk et al., Clin. Vaccine Immunol., 19: 377 - 385 (2012); 及び Ragle, B. E. and J. Wardenburg Bubeck, Infect. Immun., 77: 2712 - 2718 (2009))、H35L 変異 (ATH35L) を含有する AT トキソイドによるワクチン接種は、マウス致死性菌血症及び肺炎モデルにおける死亡を防御した (Bubeck Wardenburg, 上記、Foletti et al., 上記、Hua et al., 上記、Ragle, 上記、Menzies, B. E. and D. S. Kernodle, Infect. Immun., 77: 2712 - 2718 (2009); 及び Adhikari et al., PLoS One, 7: e38567 (2012))。AT は、血管の完全性の喪失につながる、敗血症に特徴的な過炎症反応の刺激及び ADAM10 媒介内皮密着結合の切断の活性化を含む、菌血症及び敗血症時の黄色ブドウ球菌 (S. aureus) の病因の複数の態様に寄与する (Powers et al., 50

, *J. Infect. Dis.*, 206:352-356 (2012); Wilke, G. A. and J. Bubeck Wardenburg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107:13473-13478 (2010); 及び Becker et al., *J. Innate Immun.*, 6:619-631 (2014)). ATはまた、血小板を標的とすることも実証されており、これは損傷した内皮バリアの修復を妨げ、血小板-好中球凝集体の形成を通じて臓器機能障害を促進する (Powers et al., *Cell Host Microbe*, 17:775-787 (2015)). 毒素の構造及び機能は、例えば、Bhakdi, S. and J. Trantum-Jensen, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 55(4):733-751 (1991) に詳細に記載されている。

10

【0082】

ATに結合するモノクローナル及びポリクローナル抗体は、当該技術分野において公知であり (例えば、Hua et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58(2):1108-1117 (2014); 及び Oganesyan et al., *J. Biol. Chem.*, 289:29874-29880 (2014) を参照されたい)、例えば、Sigma Aldrich (St. Louis, MO) 及び AbCam (Cambridge, MA) 等の供給元から市販されている。ATに結合する代表的な抗体は、国際公開第2012/109285号パンフレット及び同第2014/074540号パンフレット (これらはどちらも、その全体において参照により本明細書中に組み込まれる) に開示されている。

20

【0083】

1つの例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素 (AT) に特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、(i) 配列番号1のCDR1アミノ酸配列、配列番号2のCDR2アミノ酸配列、及び配列番号3のCDR3アミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、及び(ii) 配列番号10のCDR1アミノ酸配列、配列番号11のCDR2アミノ酸配列及び配列番号12のCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む、それらから本質的に成る、又はそれらから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ATに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の重鎖ポリペプチド (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、配列番号19の可変領域アミノ酸配列を含む、それから本質的に成る、又はそれから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ATに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の軽鎖ポリペプチド (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、配列番号33の可変領域アミノ酸配列を含む、それから本質的に成る、又はそれから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ATに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、配列番号19のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る可変重鎖及び配列番号33のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る軽鎖可変領域を含む、それから本質的に成る又はそれから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ATに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、配列番号47のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る重鎖及び/又は配列番号52のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る軽鎖可変領域を含む、それから本質的に成る又はそれから成る。

30

40

【0084】

多くの黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 表面アドヘシンの中でも、クランピング因子 A (ClfA) は、深刻な血流感染症で重要な役割を果たすことが証明されている (Foster et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, 12:49-62 (2014); 及び Murphy et al., *Hum. Vaccin.*, 7(Suppl):51-59 (2011))。ClfAはフィブリノーゲンに結合し、フィブリノーゲンの細菌接着及び細菌クランピングの両方を促進するが、その両方が、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 血流感染症の進行における重要な属性である (Vaudoaux e

50

t al., *Infect. Immun.*, 63:585-590 (1995); McDevitt et al., *Mol. Microbiol.*, 11:237-248 (1994); 及び McDevitt et al., *Eur. J. Biochem.*, 247:416-424 (1997)。損傷部位でフィブリン若しくはフィブリノーゲンに結合した、又は留置装置にコーティングされた Clf A は、細菌のコロニー形成を促進し (Foster et al., 上記)、細菌のクランピングを促進する可能性があり、これは細菌の侵襲性を高めると考えられている (McDevitt et al., *Eur. J. Biochem.*, 247:416-424 (1997); McAdow et al., *PLoS Pathog.*, 7:e1002307 (2011); Flick et al., *Blood*, 121:1783-1794 (2013); 及び Rothf 10
ork et al., *J. Immunol.*, 171:5389-5395 (2003))。Clf A はまた、オプソニン食作用性殺菌 (OPK) に必要な補体沈着を損なうことも報告されている (Hair et al., *Infect. Immun.*, 78:1717-1727 (2010))。これらの観察と一致して、同質遺伝子の clf A 変異体は、感染モデルにおいて毒性の低下を示した (McAdow et al., 上記; Josefsson et al., *PLoS One*, 3:e2206 (2008); 及び Josefsson et al., *J. Infect. Dis.*, 184:1572-1580 (2001))。加えて、ヒト抗 Clf A 濃縮静脈内 (i.v.) 免疫グロブリン (Ig) (INH-A21 又はベロネート) 又はモノクローナル抗体 (テフィバズ 20
マブ又は Aurexis) による受動免疫は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 血流感染を有する患者の疾患転帰を改善した (Vernachio et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47:3400-3406 (2003); 及び Vernachio et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50:511-518 (2006))。しかし、これらの抗体製剤は、超低出生体重児の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 菌血症を予防又は治療するためのバンコマイシンによる予防又は補助療法の臨床研究の結果を改善することができなかった (DeJonge et al., *J. Pediatr.*, 151:260-265 (2007); Capparelli et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49:4121-4127 (2005); 及び Bloo 30
m et al., *Pediatr. Infect. Dis.*, 24:858-866 (2005))。Clf A の構造及び機能は、例えば、McDevitt et al., *Mol. Microbiol.*, 11:237-248 (1994)) に詳細に記載されている。

【0085】

Clf A に結合するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体は、当該技術分野において公知であり (例えば、米国特許第 7,364,738 号明細書; Hall et al., *Infect. Immun.*, 71(12):6864-6870 (2003); 及び Vernachio et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47(11):3400-3406 (2003) を参照されたい)、例えば、Creative Biolabs (Shirley, NY) 等の供給元から市販さ 40
れている。Clf A に結合する代表的な抗体は、国際公開第 2014/074540 号パンフレット及び米国特許出願第 62/702762 号明細書 (これらはどちらも、その全体において参照により本明細書中に組み込まれる) に開示されている。

【0086】

1 つの例では、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) クランピング因子 A (Clf A) に特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、(i) 配列番号 4 の CDR1 アミノ酸配列、配列番号 5 の CDR2 アミノ酸配列及び配列番号 6 の CDR3 アミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、及び (ii) 配列番号 13 の CDR1 アミノ酸配列、配列番号 14 の CDR2 アミノ酸配列及び配列番号 15 の CDR3 アミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む、それらから本質的に成る、又は 50

それらから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fAに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の重鎖ポリペプチド（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、配列番号20の可変領域アミノ酸配列を含む、それから本質的に成る、又はそれから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fAに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の軽鎖ポリペプチド（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、配列番号34の可変領域アミノ酸配列を含む、それから本質的に成る、又はそれから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fAに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、配列番号20のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る可変重鎖及び配列番号34のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る軽鎖可変領域を含む、それから本質的に成る又はそれから成る。特定の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fAに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体又は断片）は、CSYHLC（配列番号55）、MHEACSYHLCQKSLSL（配列番号56）又は配列番号49のアミノ酸233-454を含む重鎖定常ドメインを含む。別の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fAに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、配列番号49のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る重鎖及び／又は配列番号53のアミノ酸配列を含む、それから本質的に成る又はそれから成る軽鎖可変領域を含む、それから本質的に成る又はそれから成る。

10

【0087】

20

別の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fA（例えば、SAR114-N3YのCDR、VH及び／又はVL又は重鎖及び／又は軽鎖）に特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、フィブリノーゲン結合阻害アッセイにおいて、相互に2 µg/ml以内にあるC1fA001、C1fA002及びC1fA004に対するIC50を有する。例えば、C1fA001、C1fA002及びC1fA004の抗体若しくはその抗原結合断片のIC50は、全て1 µg/ml～5 µg/mlであり得る。C1fA001、C1fA002及びC1fA004の抗体若しくはその抗原結合断片の結合親和性（KD）は、全て200～350 pMであり得る。

【0088】

30

別の例では、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）C1fA（例えば、SAR114-N3YのCDR、VH及び／又はVL又は重鎖及び／又は軽鎖）に特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、従来の白色光に2 kLux/時、23で14日間曝露後に、5%以下しか低下しないモノマー純度を有する。

【0089】

ロイコトキシンは、また別のタイプの黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ビルレンス因子である。ロイコトキシンは、広範囲の免疫細胞を破壊の標的とする。ロイコトキシンには、パントン・バレンティン・ロイコシジン（LukSFとしても公知のLukSF-PV）、ロイコトキシンED（LukED）、溶血素（2種のトキシン：HlgAB及びHlgCBとして存在する）及びロイコトキシンAB（LukGHとしても公知であるLukAB）が含まれる。特定の例では、少なくとも1種のロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及び／又はHlgABに結合する。特定の例では、少なくとも1種のロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、LukF、LukD及びHlgBに結合する。

40

【0090】

1つの例では、少なくとも1種の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）ロイコトキシンに特異的に結合する抗体若しくは抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体若しくは断片）は、(i)配列番号7のCDR1アミノ酸配列、配列番号8のCDR2アミノ酸配列及び配列番号9のCDR3アミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、及び(ii)配列番号1

50

6 の C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 17 の C D R 2 アミノ酸配列及び配列番号 18 の C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む、それらから本質的に成る、又はそれらから成る。別の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) ロイコトキシンに特異的に結合する抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) の重鎖ポリペプチドは、配列番号 32 の可変領域アミノ酸配列を含む、それらから本質的に成る、又はそれらから成る。別の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) ロイコトキシンに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) の軽鎖ポリペプチドは、配列番号 46 の可変領域アミノ酸配列を含む、それらから本質的に成る、又はそれらから成る。別の例では、黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) ロイコトキシンに特異的に結合する抗体若しくはその抗 10 原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む、それらから本質的に成る又はそれらから成る可変重鎖及び配列番号 46 のアミノ酸配列を含む、それらから本質的に成る、又はそれらから成る軽鎖可変領域を含む、それらから本質的に成る又はそれらから成る。別の例では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) ロイコトキシンに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む、それらから本質的に成る又はそれらから成る重鎖及び / 又は配列番号 54 のアミノ酸配列を含む、それらから本質的に成る又はそれらから成る軽鎖可変領域を含む、それらから本質的に成る又はそれらから成る。

10

20

【0091】

例示的な抗 A T、抗 C l F A 及び抗ロイコトキシン抗体の配列は、以下に提供する。追加の抗 A T 抗体は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 9, 527, 905 号明細書に提供されている。特定の例では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片は、A T、C l f A 又は少なくとも 1 種のロイコトキシンに結合し、以下の 2 つの表に列挙した抗体の 6 つの C D R (即ち、第 1 の表に列挙した抗体の 3 つの V H C D R 及び第 2 の表に列挙した同じ抗体の 3 つの V L C D R) を含む。

30

【0092】

抗 A T 抗体 M E D I 4893 は、国際公開第 2012 / 109285 号パンフレット及び同第 2014 / 074540 号パンフレット (その両方の全体が本明細書に参照により組み込まれる) で以前に記載された「M E D I 4893 *」又は「L C 10」の半減期延長 (Y T E) バージョンである。抗 C l f A 抗体 S A R 114 - N 3 Y は、米国仮特許出願第 62 / 702, 762 号明細書に記載されている。抗ロイコトキシン抗体 S A N 481 - S Y T は、S A N 481 - S Y T * の半減期延長 (Y T E) バージョンである。S A N 481 - S Y T * は、Y T E 変異を含有していない。

40

【0093】

50

【表 2】

VH CDR アミノ酸配列

抗体の名称	抗体の標的	VH CDR1 (配列番号)	VH CDR2 (配列番号)	VH CDR3 (配列番号)
MEDI4893 及び MEDI4893*	AT	SHDMH (配列 番号 1)	GIGTAGDTYYPD SVKG (配列番号 2)	DRYSPTGHYYGMDV (配列番号 3)
SAR114 及び SAR114- N3Y	ClfA	NSYWS (配列 番号 4)	YLYSSGRTNYTPS LKS (配列番号 5)	THLGGFHYGGGFWF DP (配列番号 6)
11H10	ClfA	SFAMS (配列 番号 62)	AISGSGGNTYYA DSVKG (配列番号 63)	IAFDI (配列番号 64)
SAN481- SYT 及び SAN481- SYT*	ロイコトキシン	TYAMH (配列 番号 7)	VTSFDGSNEYID SVKG (配列番号 8)	DEYTGGWYSVGY (配列番号 9)

10

【0094】

20

【表 3】

VL CDR アミノ酸配列

抗体	抗体の標的	VL CDR1 (配列番号)	VL CDR2 (配列番号)	VL CDR3 (配列番号)
MEDI4893 及び MEDI4893*	AT	RASQSISSWLA (配列番号 10)	KASSLES (配列番号 11)	KQYADYWT (配列番号 12)
SAR114 及び SAR114- N3Y	ClfA	RASQSITSYLN (配列番号 13)	ASSSLQS (配列番号 14)	QESYSTPPT (配列番号 15)
11H10	ClfA	RASQGIRNDLG (配列番号 65)	VASSLQS (配列番号 66)	LQHNSYPFT (配列番号 67)
SAN481- SYT 及び SAN481- SYT*	ロイコトキシン	SGSSYNIGSNY VY (配列番号 16)	RSIQRPS (配列番号 17)	AAWDDSLRAWV (配列番号 18)

30

40

【0095】

特定の例では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片は、AT、ClfA又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合し、以下の表に列挙した抗体のVHを、例えばVLと組み合わせて含む。

【0096】

50

【表 4】

可変重鎖 (VH) アミノ酸配列

抗体	抗体の標的	VH アミノ酸配列 (配列番号)
MEDI4893 及び MEDI4893*	AT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQ ATGKGLEWVSGIGTAGDTYYPD SVKGRFTISRENAKNSLY LQMNSLRAGDTAVYYCARD RYSP TGHYYGMDVWGQGT TVTVSS (配列番号 19)
SAR114 及び SAR114- N3Y	C1fA	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIQNSYWSWIRQP PGKGLEWIGYLYSSGR TNYTPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARTHLGGFHYGGGFWFDPWGQGT LTVSS (配列番号 20)
11H10	C1fA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGNTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKIAFDIWGQGT MVTVSS (配列番号 68)
SAR72	C1fA	EVQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGFSFRNALMSWVRQ APGKGLEWVGRSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNT LYLQMNSLKTEDTAVYYCTTGPGGGPPGDYYYDGMDVW GQGTTVTVSS (配列番号 21)
SAR80	C1fA	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMTWVRQ APGKGLEWVGIRSKTAGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQMTSLKIEDTALYYCMTDGLGLLNFGDSDPHHYW GQGTRVTVSS (配列番号 22)
SAR113	C1fA	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKAXGYXFTSYWIGWVRQ VPGKGLEWMGHIYPGDS DTRHSPSFQGV TISVDKSISTAY LQWSSLKASDSAMYYCARHQSGSHGFDAFEIWGQGT MTVTVSS (配列番号 23)
SAR132	C1fA	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTNYWIAWVRQ MPGKGLEWMGHIYS GDS DTRYSPSFLGQVSISVDKSFTTA YLQWRS LKASDTAMYYCARRPGGQKPYDYWGQGT LTVTVSS (配列番号 24)
SAR352	C1fA	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNAWMSWVR QAPGKGLEWVGRIKSETAGGTTDYAAPVKGRFSISRDDSR NTLYLEMNSLKTEDTAVYYCTTDSYTPLEPCPN GVCYTY YYYGMDVWGQGT TTVTVSS (配列番号 25)
SAR372	C1fA	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFNRYSMNWVRQ APGKGLEWVSYISSSSSPIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCASRVTLGLEFD FWWGQGT LTVTVSS (配列番号 26)
SAR510	C1fA	QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLS TSGMCVGVWIRQ PPGKALEWLALIEWDDDKYYNTSLKTRLSISKDT SKNQV VLTMTNMDPVD TGTYCARHSSSSRGFDYWGQ GALVTV SS (配列番号 27)

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

【表 5】

SAR547	C1fA	EVQLVQSGAEVKKPAGESLKISCKGSGYSFTTYWIAWVRQ MPGKGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSTATA YLQWSSLNASDSAMYYCARQGGSHGYDAFHMWGQGTM VTVSS (配列番号 28)
SAS1	C1fA	EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCTASGFTTFSTYALNWVRQA PGKGLEWVAGINGTGYNTYYADSVRGRFTISRDN SKNTV TLEMNSLRVEDTATYYCHKVPWWGQGT LVS VSS (配列番 号 29)
SAS19	C1fA	QVQLQESGPRLVKPSETLSLTCFVSGGSINNSYWTWIRQP GQGLEWIGFVFSSGR TNYSPLKSRVTISVDTSKNLFSRL TSVTAADTAVYFCARQVHYDFWSGYSLTKTNWFD PWGQ GTLVT VSS (配列番号 30)
SAS203	C1fA	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSINNSYWTWIRQP PGQGLEWIGFVYSSGR TYYSPLKSRVTISVDTSKNFFSLR LNSVTAADTAVYFCARQVHYDLWSGYSLTKTNWFD PWG QGTLVT VSS (配列番号 31)
SAN481- SYT 及び SAN481- SYT*	ロイコトキシ	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTTFSTYAMHWVRQ APGRGLEWVAVTSFDGSNEY YIDSVKGRFTISRDN TKNTL YLQMTGLRVEDTALYFCARDEYTG GWYSVGYWGQGT L TVSS (配列番号 32)

10

20

【0098】

特定の例では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片は、A T、C 1 f A 又は少なくとも1種のロイコトキシに結合し、以下の表に列挙した抗体のV Lを、例えばV Hと組み合わせて、任意選択的に前表で列挙した同じ抗体のV Hを含む。

【0099】

30

40

50

【表 6】

可変軽鎖 (VL) アミノ酸配列

抗体	抗体の 標的	VL アミノ酸配列 (配列番号)
MEDI4893 及び MEDI4893*	AT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FATYYCKQYADYWTFGQGTKVEIK (配列番号 33)
SAR114 及び SAR114- N3Y	CifA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITSYLNWYQQKP GKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQESYSTPPTFGQGTKVEIK (配列番号 34)
11H10	CifA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQ QKPGKAPKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT SSLQPEDFATYYCLQHNSYPFTFGPGTKVDIK (配列番 号 69)
SAR72	CifA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDAVPKKYAYWYQQKSG QAPVLVIYEDKKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVED EADYYCYSTDSSSEGVFGGGTKLTVL (配列番号 35)
SAR80	CifA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSG QAPVLVIHEDTKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVED EADYHCYSTDSSGVVFGGGTKLTVL (配列番号 36)
SAR113	CifA	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQGVLSRSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYYNNLRFTFGQGTKVEIR (配列番号 37)
SAR132	CifA	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQRISNWLAWYQKKP GKAPKLLIYKASTLESEVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD LATYYCHQYISYYTFGQGTKLEIK (配列番号 38)
SAR352	CifA	QSVLTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSSSNIGANSVSWYQQFP GTAPKLLIYDNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTG DEADYYCGTWVGILSAGWVFGGGTKLTVL (配列番号 39)
SAR372	CifA	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRAITGIPDRFSGSGSGTDFTLTISLKPEDF AVYYCQLRSNWAYTFGQGTKLEIK (配列番号 40)
SAR510	CifA	SYGLTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALAKQYVYWYQQKP GQAPVLVIDKDRERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSRTYVFGTGKVTVL (配列番号 41)
SAR547	CifA	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLNW FQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQGTHTLTWTFGQGTKVEIK (配列番号 42)

10

20

30

【 0 1 0 0 】

40

50

【表 7】

SAS1	C1fA	DIVLTQSPESLAVSLGERATISCKSSQSLFFKSNNKNYLAW YQQKPGQPPKVIIYWASTRESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCHQYYSTQYSFGQGTKLEIK (配列番号 43)
SAS19	C1fA	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRTSQSISNFLNWKYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRVNGSTSGTEFTLTLSLQPED FATYYCQQSYSTPWTFGQGTKVEIK (配列番号 44)
SAS203	C1fA	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRTSQSISNFLNWKYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRVNGSTSGTDFTLTLSLQPED FATYYCQQSYSTPWTFGQGTKVEIK (配列番号 45)
SAN481- SYT 及び SAN481- SYT*	ロイコトキシン	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSYNIGSNYVYWYQQF PGTAPKLLISRISIRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDDSLRAWVFGGGTKLTVL (配列番号 46)

10

【0101】

特定の例では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片は、A T、C 1 f A 又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合し、以下の表に列挙した抗体の重鎖を、例えば軽鎖と組み合わせて含む。

【0102】

20

30

40

50

【表 8】

完全長重鎖アミノ酸配列

抗体	抗体の標的	完全長重鎖アミノ酸配列 (配列番号)
MEDI4893	AT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMH WVRQATGKGLEWVSGIGTAGDTYYPDSVKGRFTIS RENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARDRYSPTGH YYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 47)
MEDI4893*	AT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHW VRQATGKGLEWVSGIGTAGDTYYPDSVKGRFTISRE NAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARDRYSPTGHYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 48)
SAR114-N3Y	CifA	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIQNSYWSWI RQPPGKGLEWIGYLYSSGRTNYTPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTHLGGFHYGGGF WFDPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC HEACSYHLCQKSLSLSPGK (配列番号 49)

10

20

30

40

【 0 1 0 3 】

【表 9】

SAR114	C1fA	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIQNSYWSWI RQPPGKGLEWIGYLYSSGRTNYTPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTHLGGFHYGGGF WFDPWGQGTTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 70)
SAN481- SYT	ロイコトキシン	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHW VRQAPGRGLEWVAVTSFDGSNEYIDSVKGRFTISR NTKNTLYLQMTGLRVEDTALYFCARDEYTG GWYSV GYWGQGTTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 50)
SAN481- SYT*	ロイコトキシン	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHW VRQAPGRGLEWVAVTSFDGSNEYIDSVKGRFTISR NTKNTLYLQMTGLRVEDTALYFCARDEYTG GWYSV GYWGQGTTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 51)

10

20

30

40

【0104】

特定の例では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片は、A T、C 1 f A 又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合し、以下の表に列挙した抗体の軽鎖を、例えば重鎖と組み合わせて、任意選択的に前表で列挙した同じ抗体の重鎖と含む。

【0105】

【表 10】

完全長軽鎖アミノ酸配列

抗体	抗体の標的	完全長軽鎖アミノ酸配列 (配列番号)
MEDI4893 及び MEDI4893*	AT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS LQPDDFATYYCKQYADYWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGE (配列番号 52)
SAR114- N3Y	C1fA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQESYSTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (配列番号 53)
SAN481- SYT 及び SAN481- SYT*	ロイコトキシン	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSYNIGSNYVYWYQ QFPGTAPKLLISRSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISG LRSEDEADYYCAAWDDSLRAWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号 54)

10

20

【0106】

特定の態様では、抗体若しくはその抗原結合断片のCDRは、免疫グロブリン構造ループの位置を指す、Chothia付番スキームに従って決定することができる（例えば、Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; 及び米国特許第7,709,226号明細書を参照されたい）。典型的には、Kabatt付番規則を用いた場合、Chothia CDR-H1ループは、重鎖アミノ酸26~32、33又は34に存在し、Chothia CDR-H2ループは、重鎖アミノ酸52~56に存在し、Chothia CDR-H3ループは、重鎖アミノ酸95~102に存在するとともに、Chothia CDR-L1ループは、軽鎖アミノ酸24~34に存在し、Chothia CDR-L2ループは、軽鎖アミノ酸50~56に存在し、Chothia CDR-L3ループは、軽鎖アミノ酸89~97に存在する。Kabatt付番規則を用いて付番したときのChothia CDR-H1ループの末端は、ループの長さに応じてH32~H34の間で異なる（これは、Kabatt付番スキームがH35A及びH35Bに挿入を置くためであり、35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終わり、35Aのみが存在する場合、ループは33で終わり、35A及び35Bの両方が存在する場合、ループは34で終わる）。

30

40

【0107】

特定の態様では、本明細書では、MEDI4893、SAR114-N3Y及び/又はSAN481-SYT抗体のChothia VH及びVL CDRを含む抗体及びその抗原結合断片の組み合わせが提供される。特定の実施形態では、抗体若しくはその抗原結合断片は、その中でChothia及びKabatt CDRが同じアミノ酸配列を含む1つ以上のCDRを含む。特定の実施形態では、本明細書では、Kabatt CDR及びChothia CDRの組み合わせを含む抗体及びその抗原結合断片が提供される。

【0108】

50

特定の態様では、抗体若しくはその抗原結合断片のCDRは、Lefranc M - P , (1 9 9 9) The Immunologist 7 : 1 3 2 - 1 3 6 及びLefranc M - P et al . , (1 9 9 9) Nucleic Acids Res 2 7 : 2 0 9 - 2 1 2 に記載されているように、IMGT付番方式に従って決定することができる。IMGT付番スキームよれば、VH - CDR 1 は2 6 ~ 3 5 位にあり、VH - CDR 2 は5 1 ~ 5 7 位にあり、VH - CDR 3 は9 3 ~ 1 0 2 位にあり、VL - CDR 1 は2 7 ~ 3 2 位にあり、VL - CDR 2 は5 0 ~ 5 2 位にあり、及びVL - CDR 3 は8 9 ~ 9 7 位にある。特定の実施形態では、本明細書では、例えば、Lefranc M - P (1 9 9 9) 上記及びLefranc M - P et al . , (1 9 9 9) 上記) で記載されているように、MEDI 4 8 9 3、SAR 1 1 4 - N 3 Y 及び / 又はSAN 4 8 1 - SYT 抗体のIMGT VH 及びVL CDR を含む抗体及びその抗原結合断片の組み合わせが提供される。

10

【0109】

特定の態様では、抗体若しくはその抗原結合断片のCDRは、MacCallum RM et al . , (1 9 9 6) J Mol Biol 2 6 2 : 7 3 2 - 7 4 5 に従って決定され得る。例えば、Martin A . ' ' Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains , " in Antibody Engineering、Kontermann and Duebel , eds . , Chapter 3 1 , pp . 4 2 2 - 4 3 9 , Springer - Verlag , Berlin (2 0 0 1) もまた参照されたい。特定の実施形態では、本明細書では、MacCallum RM et al . における方法によって決定されたMEDI 4 8 9 3、SAR 1 1 4 - N 3 Y 及び / 又はSAN 4 8 1 - SYT 抗体のVH 及びVL CDR を含む抗体若しくはその抗原結合断片の組み合わせが提供される。

20

【0110】

特定の態様では、抗体若しくはその抗原結合断片のCDRは、Kabatt CDRとChothia 構造ループとの間の妥協案に相当し、Oxford Molecular のAbM 抗体モデリングソフトウェア (Oxford Molecular Group , Inc .) によって用いられているAbM 超可変領域を指す、AbM 付番スキームに従って決定することができる。特定の実施形態では、本明細書において、AbM 付番スキームにより決定されたMEDI 4 8 9 3、SAR 1 1 4 - N 3 Y 及び / 又はSAN 4 8 1 - SYT 抗体のVH 及びVL CDR を含む抗体若しくは抗原結合断片の組み合わせが提供される。

30

【0111】

別の態様では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) の半減期を改善するために改変されている任意の好適なクラス (例えば、IgG、IgA、IgD、IgM 及びIgE) の定常領域 (Fc) を含むことができる。例えば、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、突然変異を伴わない同じ抗体に比較して半減期を延長させる突然変異を含むFc を含み得る。

40

【0112】

Fc 領域遺伝子操作は、治療用抗体の半減期を延長し、in vivo での分解から防御するために当該技術分野で広く使用されている。一部の実施形態では、IgG 抗体若しくは抗原結合断片のFc 領域は、IgG 異化作用を媒介し、IgG 分子を分解から防御する胎児性Fc 受容体 (FcRn) に対するIgG 分子の親和性を高めるために改変することができる。好適なFc 領域アミノ酸置換又は改変は、当該技術分野において既知であり、例えば、三重置換M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E が挙げられる (「YTE」と呼ばれる) (例えば、米国特許第7 , 6 5 8 , 9 2 1 号明細書 ; 米国特許出願公開第2 0 1 4 / 0 3 0 2 0 5 8 号明細書 ; 及びYu et al . , Antimicrob . Agen

50

t s C h e m o t h e r . , 6 1 (1) : e 0 1 0 2 0 - 1 6 (2 0 1 7) を参照されたい)。特定の態様では、黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、Y T E 突然変異を含む F c 領域を含む。特定の態様では、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) ロイコトキシンに結合する抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、Y T E 突然変異を含む F c 領域を含む。特定の態様では、黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) A T に結合する抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、Y T E 突然変異を含み、少なくとも 1 種の黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) ロイコトキシンに結合する抗体若しくは抗原結合断片は、Y T E 突然変異を含む F c 領域を含む。

10

【 0 1 1 3 】

別の態様では、F c 領域は、配列 C S Y H L C (「N 3 Y」と呼ばれる; 配列番号 5 5) を含み得る。特定の態様では、黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) C l f A に結合する抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) は、N 3 Y F c 変異体を含む F c 領域を含む。

【 0 1 1 4 】

別の態様では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体又は断片) は、エフェクター機能 (例えば、オプソニン食作用性殺菌 (O P K)) を改善するために改変されている任意の好適なクラス (I g G、I g A、I g D、I g M 及び I g E) の定常領域 (F c) を含み得るが、ここで任意選択的に、抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体若しくは断片) の半減期もまた改善される。例えば、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体又は断片) は、突然変異を伴わない同じ抗体と比較して半減期を延長する突然変異を含む F c を含み得、ここで突然変異は、同じ抗体若しくは抗原結合断片変異と比較して、O P K 活性を阻害しない。N 3 Y F c 変異体は、特に、Y T E 変異体と比較して、特定の抗体では増強された薬物動態 (P K) 特性 (例えば、血清持続性) 及びエフェクター機能 (例えば、オプソニン食作用性殺菌 (O P K)) を示す。

20

【 0 1 1 5 】

本明細書に記載した抗体若しくは抗原結合断片 (例えば、モノクローナル抗体又は断片) は、ヒト抗体、ヒト化抗体、非ヒト抗体又はキメラ抗体であり得る、又はそれらから得ることができる。一態様では、本明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片は、完全ヒト抗体である。

30

【 0 1 1 6 】

ヒト抗体、非ヒト抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体は、i n v i t r o の供給源 (例えば、ハイブリドーマ又は組換え的に抗体を産生する細胞株) 及び i n v i v o の供給源 (例えば、げっ歯類、ヒト扁桃腺) を含む任意の手段によって入手することができる。抗体を生成するための方法は、当該技術分野において公知であり、例えば、K o e h l e r and M i l s t e i n , E u r . J . I m m u n o l . , 5 : 5 1 1 - 5 1 9 (1 9 7 6) ; H a r l o w and L a n e (e d s .) , A n t i b o d i e s : A L a b o r a t o r y M a n u a l , C S H P r e s s (1 9 8 8) ; 及び J a n e w a y e t a l . (e d s .) , I m m u n o b i o l o g y , 5 t h E d . , G a r l a n d P u b l i s h i n g , N e w Y o r k , N . Y . (2 0 0 1) に記載されている。特定の実施形態では、ヒト抗体又はキメラ抗体は、1 つ以上の内因性免疫グロブリン遺伝子が 1 つ以上のヒト免疫グロブリン遺伝子に置換されているトランスジェニック動物 (例えば、マウス) を用いて産生することができる。内因性抗体遺伝子が効果的にヒト抗体遺伝子と置き換えられているトランスジェニックマウスの例としては、限定されるものではないが、M e d a r e x H U M A B - M O U S E (商標)、K i r i n T C M O U S E (商標) 及び K y o w a K i r i n K M - M O U S E (商標) が挙げられる (例えば、L o n b e r g , N a t . B i o t e c h n o l . , 2 3 (9) : 1 1 1 7 - 2 5 (2 0 0 5) , and L o n b e r g , H a n d b . E x p . P h a r m

40

50

acol., 181:69-97(2008)を参照されたい)。ヒト化抗体は、任意の好適な当該技術分野において既知の方法を用いて生成することができ(例えば、An, Z.(ed.), Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N.J.(2009)を参照されたい)、例えば、非ヒトCDRのヒト抗体スキャホールドへの移植(例えば、Kashmiri et al., Methods, 36(1):25-34(2005);及びHou et al., J. Biochem., 144(1):115-120(2008)を参照されたい)が挙げられる。一実施形態では、ヒト化抗体は、例えば、米国特許出願公開第2011/0287485A1号明細書に記載された方法を用いて生成することができる。

10

【0117】

核酸、ベクター及び宿主細胞

更に本明細書で提供するのは、ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片、ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片をコードする1つ以上の単離核酸配列である(任意選択的にここで1つ以上の抗体若しくはその抗原結合断片はモノクローナル抗体若しくは断片である)。

【0118】

本開示は、ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片、ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び/又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片をコードする1つ以上の核酸配列を含む1種以上のベクターを更に提供する(任意選択的にここで1つ以上の抗体若しくはその抗原結合断片はモノクローナル抗体若しくは断片である)。ベクターは、例えば、プラスミド、エピソード、コスミド、ウイルスベクター(例えば、レトロウイルス又はアデノウイルス)又はファージであり得る。好適なベクター及びベクター調製方法は、当該技術分野において周知である(例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.(2001)及びAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y.(1994)を参照されたい)。

20

30

【0119】

ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片、ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片及び/又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片をコードする核酸配列に加えて、ベクターは、望ましくは、宿主細胞におけるコーディング配列の発現を提供する、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、転写ターミネーター、内部リボソーム侵入部位(IRES)等の発現制御配列を含む(任意選択的に、ここで1つ以上の抗体若しくはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体若しくは断片である)。例示的な発現制御配列は、当該技術分野において公知であり、例えば、Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif.(1990)に記載されている。

40

【0120】

ATに結合する抗体若しくはその抗原結合断片、ClfAに結合する抗体若しくはその抗原結合断片又は少なくとも1種のロイコトキシンに結合する抗体若しくはその抗原結合断片をコードする核酸は、任意の好適な原核細胞若しくは真核細胞を含む、それによりコードされたポリペプチドを発現することができる宿主細胞内に導入することができる(任意選択的にここで1つ以上の抗体若しくはその抗原結合断片はモノクローナル抗体若しくは断片である)。よって、本開示は、ベクターを含む単離細胞を提供する。使用され得る宿

50

主細胞としては、容易且つ確実に増殖でき、適度に速い増殖速度を有し、十分に特徴付けられた発現系を有し、容易且つ効率的に形質転換又はトランスフェクトできるものが挙げられる。好適な原核細胞の例としては、限定されるものではないが、バチルス (*Bacillus*) 属 (枯草菌 (*Bacillus subtilis*) 及びブレビス菌 (*Bacillus brevis*) 等)、エシェリキア (*Escherichia*) 属 (大腸菌 (*E. coli*) 等)、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、ストレプトミセス (*Streptomyces*) 属、サルモネラ (*Salmonella*) 属及びエルウィニア (*Erwinia*) 属が挙げられる。特に有用な原核細胞としては、大腸菌 (*Escherichia coli*) (例えば、K12、HB101 (ATCC No. 33694)、DH5a、DH10、MC1061 (ATCC No. 53338)、及びC102) の様々な菌株が挙げられる。好適な真核細胞は、当該技術分野において公知であり、例えば、酵母細胞、昆虫細胞及び哺乳類細胞が挙げられる。一実施形態では、ベクターは、哺乳類細胞中で発現する。多数の好適な哺乳類宿主細胞が当該技術分野において既知であり、多くは、アメリカンタイプ・カルチャー・コレクション (ATCC、Manassas, A) から入手可能である。好適な哺乳類細胞の例としては、それらに限定されないが、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) (ATCC No. CCL61)、CHO DHFR-細胞 (Urlaub et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 4216-4220 (1980))、ヒト胎児腎臓 (HEK) 293又は293T細胞 (ATCC No. CRL1573) 及び3T3細胞 (ATCC No. CCL92) が挙げられる。他の好適な哺乳類細胞株は、サルCOS-1 (ATCC No. CRL1650) 及びCOS-7細胞株 (ATCC No. CRL1651) 並びにCV-1細胞株 (ATCC No. CCL70) である。哺乳類細胞は、望ましくは、ヒト細胞である。例えば、哺乳類細胞は、ヒトリンパ球又はリンパ球誘導細胞株、例えばプレBリンパ球系統 (pre-B lymphocyte origin) の細胞株、PER.C6 (登録商標) 細胞株 (Crucell Holland B.V., The Netherlands) 又はヒト胎児腎臓 (HEK) 293若しくは293T細胞 (ATCC No. CRL1573) であり得る。

【0121】

本明細書に記載した抗体若しくは抗原結合断片 (任意選択的に、モノクローナル抗体又は断片) の何れかのアミノ酸をコードする核酸配列は、「トランスフェクション」、「形質転換」又は「形質導入」によって細胞に導入され得る。

【0122】

IV. 抗黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗体の組み合わせを用いた医薬組成物及び方法
本開示は、有効量の明細書に記載した抗体若しくはその抗原結合断片の何れか1つ又は組み合わせ及び薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。一実施形態では、例えば、組成物は、上述した黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 毒素に特異的に結合する第1の抗体若しくはその抗原結合断片 (任意選択的にはモノクローナル)、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAタンパク質に特異的に結合する第2の抗体若しくはその抗原結合断片 (任意選択的にはモノクローナル) 及び上述した少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに特異的に結合する第3の抗体若しくはその抗原結合断片 (任意選択的にはモノクローナル) 及び薬学的に許容される担体を含み得る。又は、組成物は、医薬上許容される担体及び (i) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ATに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、(ii) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ClfAに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片、(iii) 少なくとも1種の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ロイコトキシンに特異的に結合する抗体若しくはその抗原結合断片の何れか1つ又は何れか2つを含み得る。

【0123】

別の実施態様では、組成物は、AT結合抗体若しくは抗原結合断片、ClfA結合抗体若しくは抗原結合断片及び/又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片をコードす

る核酸配列、又はこのような核酸配列を含む1つ以上のベクターを含み得る。一態様では、組成物は、担体、例えば薬学的に許容される（例えば、生理学的に許容される）担体等の薬学的に許容される（例えば、生理学的に許容される）組成物並びにAT結合抗体若しくは抗原結合断片、ClfA結合抗体若しくは抗原結合断片及び/又は抗ロイコトキシン抗体若しくは抗原結合断片、核酸配列又はベクターを含む薬学的に許容される（例えば、生理学的に許容される）組成物である。

【0124】

任意の好適な担体は、本開示の文脈の範囲内で使用することができ、このような担体は当該技術分野において周知である。担体の選択は、部分的には、組成物を投与することができる特定の部位及び組成物を投与するために使用される特定の方法によって決定されるであろう。組成物は、任意選択的に、無菌であり得る。組成物は、保存のために冷凍又は凍結乾燥することができ、使用前に好適な無菌担体で再構成できる。組成物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2001)で記載された従来技術に従って、生成することができる。

【0125】

組成物は、望ましくは、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、AT結合抗体若しくは抗原結合断片、ClfA結合抗体若しくは抗原結合断片及びロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片を含む。別の態様では、組成物は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、AT結合抗体若しくは抗原結合断片をClfA結合抗体若しくは抗原結合断片及びロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片と組み合わせて含む。別の態様では、組成物は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、ClfA結合抗体若しくは抗原結合断片をAT結合抗体若しくは抗原結合断片及びロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片と組み合わせて含む。別の態様では、組成物は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、ロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片をAT結合抗体若しくは抗原結合断片及びClfA結合抗体若しくは抗原結合断片と組み合わせて含む。別の態様では、組成物は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、AT結合抗体若しくは抗原結合断片及びClfA結合抗体若しくは抗原結合断片をロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片と組み合わせて含む。別の態様では、組成物は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、AT結合抗体若しくは抗原結合断片及びロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片をClfA結合抗体若しくは抗原結合断片と組み合わせて含む。別の態様では、組成物は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）感染症を治療又は予防するために有効な量で、ClfA結合抗体若しくは抗原結合断片及びロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片をAT結合抗体若しくは抗原結合断片と組み合わせて含む。

【0126】

この目的のため、本開示の方法は、治療有効量又は予防有効量のAT結合抗体若しくはその抗原結合断片、ClfA結合抗体若しくはその抗原結合断片及びロイコトキシン結合抗体若しくはその抗原結合断片又は上述の抗体若しくは断片（モノクローナル抗体又は断片を含む）の何れか1つ若しくは任意の組み合わせを含む組成物を投与するステップを含む。

【0127】

本開示は、対象（例えば、ヒト）における黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（黄色ブドウ球菌（*S. aureus*））感染症を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に本明細書に記載したAT結合抗体若しくは抗原結合断片、ClfA結合抗体若しくは抗原結合断片及び/又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片を投与するステップを含み、その結果黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）

s) 感染症が対象において治療又は予防される方法を提供する。本開示はまた、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 感染症を治療又は予防するための医薬品の製造における、本明細書に記載した A T 結合抗体若しくは抗原結合断片、C l f A 結合抗体若しくは抗原結合断片及び / 又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片、又は本明細書に記載した抗体若しくはそれらの断片の何れか 1 つ又は組み合わせを含む組成物の使用を提供する。

【0128】

本明細書で考察するように、黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) は、広範囲の臨床感染症を引き起こす主要なヒト病原体である。黄色ブドウ球菌 (S. aureus) は、菌血症及び感染性心内膜炎並びに骨関節、皮膚及び軟組織、胸膜肺及びデバイス関連感染症の主な原因である。およそ 30 % のヒト集団は、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) によりコロニー形成されている (Wertheim et al., Lancet Infect. Dis., 5: 751 - 762 (2005))。黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 皮膚感染症の症状としては、例えば、腫脹、蜂窩織炎 (cellulitis) 及び膿瘍が挙げられる。黄色ブドウ球菌 (S. aureus) はまた、食中毒、菌血症 (バクテリア血症としても公知である)、毒素性ショック症候群及び敗血症性関節炎を引き起こすことがある。黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 感染症の疫学、病態生理学及び臨床症状は、例えば、Tong et al., Clin. Microbiol. Rev., 28 (3): 603 - 661 (2015) で詳細に記載されており、幾つかの異なる黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 株のゲノムは、配列決定されている (例えば、GenBank / EMBL アクセッション番号 BX571856、BX571857、BX571858、FN433596、FN433597、FN433598、HE681097、FR821777、FR821778、FR821779 及び FR821780 を参照されたい)。本明細書で考察するように、対象 (例えば、ヒト対象) は、糖尿病を有し得る。

【0129】

特定の例では、A T 結合抗体若しくは抗原結合断片、C l f A 結合抗体若しくは抗原結合断片及び / 又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片の治療有効量は、ヒトにおいて、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 関連敗血症を阻害する、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) の凝集を阻害する、血栓塞栓性病巣形成を阻害する、毒素を中和する、LukSF、HlgAB、HlgCB 及び LukED を中和する、オプソニン化貪食作用を誘発する、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) フィブリノーゲン結合を阻害する、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) の凝集を阻害する、又は上記の任意の組み合わせである量である。

【0130】

或いは、薬理学的及び / 又は生理学的効果は、予防的であり得る、即ち、その効果は、疾患又はその症状を完全に、又は部分的に予防する。この点において、本明細書に開示した方法は、「予防有効量」の A T 結合抗体若しくは抗原結合断片、C l f A 結合抗体若しくは抗原結合断片及び / 又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片 (モノクローナル抗体若しくは断片) を投与するステップを含む。

【0131】

治療又は予防有効性は、治療された患者の定期的評価によって監視することができる。病態に応じて、数日間以上の反復投与をするためには、疾患症状の所望の抑制が起こるまで治療を繰り返すことができる。しかし、他の投与レジメンが有用である可能性があり、本開示の範囲内に含まれる。所望の投与量は、組成物の単回ボーラス投与、組成物の複数回ボーラス投与又は組成物の持続注入投与によって送達することができる。

【0132】

黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 感染症を治療又は予防する方法は、同じ組成物中又は別個の組成物中の A T 結合抗体若しくは抗原結合断片、C l f A 結合抗体若しくは抗原結合断片及び / 又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片を投与するステップを

含み得る。別個の組成物が対象に投与される場合、組成物の各々は、同時に又は任意の順序で連続的に投与され得る。

【0133】

本明細書に記載した有効量の抗体若しくはその抗原結合断片、上記の何れかをコードする核酸配列又は核酸配列を含むベクターの何れか1つ又は組み合わせを含む組成物は、ヒト等の対象に、静脈内、腹腔内、皮下及び筋肉内の投与経路を含む標準的な投与技術を用いて投与され得る。組成物は、非経口投与に好適であり得る。本発明で使用する用語「非経口」は、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内投与を含む。一部の実施形態では、組成物は、静脈内、腹腔内又は皮下注射による末梢性の全身性送達を使用して対象に投与される。

【0134】

A T結合抗体若しくは抗原結合断片、C l f A結合抗体若しくは抗原結合断片及び/又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片又は同じものを含む組成物は、単独で又は黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) 感染症の治療に従来より使用される他の薬剤 (例えば、アジュバントとして) と組み合わせで投与され得る。A T結合抗体若しくは抗原結合断片、C l f A結合抗体若しくは抗原結合断片及び/又はロイコトキシン結合抗体若しくは抗原結合断片を含む組成物は、例えば、ペニシリナーゼ耐性 - ラクタム抗生物質 (例えば、オキサシリン又はフルクロキサシリン) 等の1種以上の抗生物質と組み合わせで使用され得る。ゲンタマイシンを使用すると、心内膜炎等の深刻な感染症を治療することができる。しかしながら、黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) のほとんどの菌株は、現在ペニシリンに耐性があり、100人に2人が黄色ブドウ球菌 (S . a u r e u s) のメチシリン耐性菌 (M R S A) を保有している。M R S A 感染症は、典型的には、バンコマイシンで治療され、軽度の皮膚感染症は3剤の抗生物質軟膏で治療され得る。

【0135】

以下の実施例は、本発明を更に説明するが、当然ながら、決してその範囲を制限するものであると解釈されるべきではない。

【実施例】

【0136】

実施例1

本実施例では、毒素 (A T)、クランピング因子A (C l f A) 及びロイコトキシニンに結合する抗体が組み合わせで使用された場合に、相互の i n v i t r o 活性を妨害しないことを証明する。

【0137】

A T、C l f A 及びロイコトキシニンに結合する抗体を組み合わせで使用することが、これらの個々のアッセイの何れかの活性を妨害するかどうかを決定するために幾つかの実験を実施した。これらの実験では、M E D I 4 8 9 3 *、S A R 1 1 4 及び S A N 4 8 1 - S Y T * 抗体を組み合わせで使用したが、これらは集合的に「M E D I 6 3 8 9」と呼ばれる。

【0138】

抗C l f A S A R 1 1 4 又は抗ロイコトキシニン S A N 4 8 1 - S Y T * 抗体がM E D I 4 8 9 3 * の活性を妨害するかどうかを決定するために、赤血球 (R B C) 溶血阻害アッセイを実施した。洗浄ウサギ赤血球 (50 µ L) を、図2に示したように、天然毒素 (25 µ L 中で0.1 µ g / m L) 及び25 µ L のM E D I 4 8 9 3 *、S A N 4 8 1 - S Y T * + S A R 1 1 4 又はm A b 3種の組み合わせ (M E D I 6 3 8 9) の連続希釈物と共にインキュベートした。無関係のm A b c - I g Gを陰性コントロールとして使用した。37 °Cでの2時間のインキュベーション後、ヘモグロビンの遊離は50 mLの上清中においてOD 450 nmで測定した。溶血阻害率 (%) は： $100 * [(OD_{AT} + mAb) / (OD_{AT} 単独)]$ として測定した。下記の図2及び表1に示した結果は、3種の抗体の組み合わせの使用 (M E D 6 3 8 9) がR B C 溶血を阻害することにM E D I 4 8 9 3 * 単独とほぼ同等に有効であることを証明している。

【0139】

抗 A T M E D I 4 8 9 3 * 又は抗 C l f A S A R 1 1 4 * 抗体が S A N 4 8 1 - S Y T * の活性を妨害するかどうかを決定するために、単球生存率アッセイを実施した。ヒト単球細胞株 H L - 6 0 (5 e 4 / ウエル / 2 5 μ L) を 3 7 で 2 時間に渡り、L u k S + L u k F (それぞれ 1 0 0 n g / m L) 及び図 3 に示した S A N 4 8 1 _ S Y T * 、M E D I 4 8 9 3 * + S A R 1 1 4 又は m A b 3 種の組み合わせ (M E D I 6 3 8 9) の連続希釈物の混合物と共にインキュベートした。無関係の m A b c - I g G を陰性コントロールとして使用した。細胞生存率は、C e l l G l o アッセイ (P r o m e g a) において、企業の取扱説明書に従って蛍光シグナルを測定することによって定量した。生存率 (%) は、次 : $100 * [(O D_{c e l l s + L u k S F + m A b}) / (O D_{c e l l s \text{ 単独}})]$ のように計算した。下記の図 3 及び表 1 に示した結果は、3 種の抗体の組み合わせの使用 (M E D 6 3 8 9) が単球生存率を維持することに S A N 4 8 1 - S Y T * 単独とほぼ同等に有効であることを証明している。

10

【 0 1 4 0 】

抗 A T M E D I 4 8 9 3 * 又は抗ロイコトキシン S A N 4 8 1 - S Y T * 抗体が S A R 1 1 4 の活性を妨害するかどうかを決定するために、フィブリノーゲン結合阻害アッセイを実施した。フィブリノーゲン被覆 9 6 ウエルプレート (4 μ g / m L) を 2 % の B S A を含む P B S により遮断し、図 4 に示したように、洗浄した後に室温で 1 時間に渡り、ビオチン化 C l f A 0 0 1 (2 μ g / m l) 及び S A R 1 1 4 、M E D I 4 8 9 3 * + S A N 4 8 1 _ S Y T * の連続希釈物又は m A b 3 種の組み合わせ (M E D I 6 3 8 9) と共にインキュベートした。3 回の洗浄後、プレートを 1 時間に渡りストレプトアビジン - フ

20

【 0 1 4 1 】

【 表 1 1 】

表 1.

30

IC50 (μg/ml)	MEDI4893*	SAN481-SYT*	SAR114	MEDI6389
RBC アッセイ	0.1731			0.1635
単球生存率		0.225		0.2246
Fg 結合			3.02	2.63

【 0 1 4 2 】

3 種の抗体の組み合わせの使用 (M E D I 6 3 8 9) は、R B C アッセイにおける M E D I 4 8 9 3 の活性、単球生存率アッセイにおける S A N 4 8 1 * の活性又は S A R 1 1 4 の F g 結合を阻害しなかった。

40

【 0 1 4 3 】

実施例 2

本実施例では、毒素 (A T) 及びロイコトキシンに結合する抗体の組み合わせが創傷治癒モデルにおいて何れかの抗体単独より優れていることを証明する。

【 0 1 4 4 】

これらの実験では、6 ~ 7 週齢の雌性 B a l b / c マウス (n = 5) を (i) 0 . 5 m g / k g のコントロール抗体 (c - I g G) 、(i i) 0 . 1 m g / k g の抗 A T 抗体 M E D I 4 8 9 3 * 、(i i i) 0 . 5 m g / k g の抗ロイコトキシン抗体 S A N 4 8 1 - S

50

Y T *、又は (i v) M E D I 4 8 9 3 * (0 . 1 m g / k g) 及び S A N 4 8 1 - S Y T * (0 . 5 m g / k g) 両方の腹腔内投与により免疫した。マウスを次に、創傷単離菌 1 4 4 7 5 2 6 (5 0 μ L の P B S 中の 5 e 7 c f u) により 2 4 時間後に皮内感染させた。

【 0 1 4 5 】

病巣を 1 7 日間に渡り監視し、その結果を図 5 に示した。病巣のサイズは、何れかの抗体単独を用いて治療されたマウスにおけるものより抗 A T 及び抗ロイコトキシン抗体の組み合わせを用いて治療されたマウスにおける方が有意に小さかった ($p < 0 . 0 5$ 及び (*) で指示した)。図 5 上の写真は、感染後第 7 日の病巣を示している。

【 0 1 4 6 】

実施例 3

本実施例では、ウサギ菌血症モデルにおける i n v i v o 防御のために、毒素 (A T)、クランピング因子 A (C l f A) 及びロイコトキシンの中和の全部が必要であることを証明する。

【 0 1 4 7 】

これらの実験では、3 月齢の雌性ウサギ ($n = 7$) が、(i) コントロールの I g G 抗体、(i i) 抗ロイコトキシン抗体の S A N 4 8 1 - S Y T *、(i i i) S A N 4 8 1 - S Y T * 及び抗 C l f A 抗体の S A R 1 1 4、(i v) S A R 1 1 4 及び抗 A T 抗体 M E D I 4 8 9 3 *、(v) S A N 4 8 1 - S Y T * 及び M E D I 4 8 9 3 *、又は (v i) S A N 4 8 1 - S Y T *、S A R 1 1 4 及び M E D I 4 8 9 3 *、即ち、M E D I 6 3 8 9 の静脈内投与を受けた。1 5 m g / k g で投与されたコントロール抗体を除く全抗体は、5 m g / k g で投与された。ウサギを次に、1 2 時間後に静脈内 C A - M R S A S F 8 3 0 0 により感染させた。

【 0 1 4 8 】

生存率を抗原投与後 4 日間に渡り監視したが、S A N 4 8 1 - S Y T *、S A R 1 1 4 及び M E D I 4 8 9 3 * (M E D I 6 3 8 9) 又は M E D I 4 8 9 3 * + S A N 4 8 1 _ S Y T * の組み合わせは、ログランク M a n t e l - C o x 統計的検定によって証明されたように、生存率を c - I g G よりも有意に改善させた ($p = 0 . 0 0 0 1$)。結果は図 6 に示した。顕著にも、A T 及び C l f A を標的としてもロイコトキシンを標的としても、ウサギ致死性菌血症モデルにおける防御には十分ではない。

【 0 1 4 9 】

実施例 4

本実施例では、ウサギ血流感染症モデルにおける i n v i v o 防御のために、毒素 (A T)、クランピング因子 A (C l f A) 及びロイコトキシンの中和の全部が必要であることを証明する。

【 0 1 5 0 】

これらの実験では、3 月齢の雌性ウサギ ($n = 1 2$) が、1 5 m g / k g の (i) コントロールの I g G 抗体、(i i) 抗ロイコトキシン抗体の S A N 4 8 1 - S Y T *、(i i i) 抗 C l f A 抗体の S A R 1 1 4 及び抗 A T 抗体の M E D I 4 8 9 3 *、(i v) S A N 4 8 1 - S Y T * 及び M E D I 4 8 9 3 *、又は (v i) S A N 4 8 1 - S Y T *、S A R 1 1 4 及び M E D I 4 8 9 3 *、即ち、M E D I 6 3 8 9 の静脈内投与を受けた。ウサギを次に、1 2 時間後に静脈内 H A - M R S A N R S 3 8 2 又は C A - M R S A S F 8 3 0 0 により感染させた。

【 0 1 5 1 】

生存率を抗原投与後 4 日間に渡り監視し、その結果は図 7 に示した。S A N 4 8 1 - S Y T *、S A R 1 1 4 及び M E D I 4 8 9 3 * (M E D I 6 3 8 9) 又は M E D I 4 8 9 3 * + S A N 4 8 1 _ S Y T * の組み合わせは、ログランク M a n t e l - C o x 統計的検定によって証明されたように、c - I g G に比して生存率を有意に改善させ (N R S 3 8 2 については $p = 0 . 0 0 1 5$ 及び S F 8 3 0 0 については $p = 0 . 0 0 0 1$)、H A - M R S A N R S 3 8 2 又は C A - M R S A S F 8 3 0 0 細菌の何れかを用いた結果と

10

20

30

40

50

して、生存率を増加させることに最も有効であった。

【0152】

実施例 5

本実施例では、毒素 (AT)、クランピング因子 A (ClfA) 及びロイコトキシン (MED I 6 3 8 9) に結合する抗体の組み合わせが、糖尿病性マウス皮膚壊死モデルにおける混合細菌感染症の結果として生じる創傷治癒を改善させることを証明する。

【0153】

混合細菌性感染症を 7 週齢の雄性 (n = 10) 2 型糖尿病性マウス (BKS . Cg - m + / + Lep r d b) マウスにおいて単一細菌によって誘発された感染症と比較した。マウスは、PBS 中の 50 μ L 下で黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) (SA; 5 e 6 c f u)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (A; 5 c f u) 及び A 群溶血連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (SP; 1 e 1 c f u) の混合物又は SA (5 e 6 c f u) を用いて皮内感染させた。病巣のサイズを 4 3 日間に渡って監視した。図 8 に示した結果は、混合感染症が、SA 単独から結果として生じる感染症と比較して、この糖尿病性マウス皮膚壊死モデルにおいて創傷治癒の期間の遅延を生じさせることを示している。

【0154】

MED I 6 3 8 9 の組み合わせ (抗 AT mAb MED I 4 8 9 3 *、抗 ClfA mAb SAR 1 1 4 及び抗ロイコトキシン mAb SAN 4 8 1 __SYT * を含む) が創傷閉鎖の所要時間及び細菌負荷に及ぼす作用を試験した。マウスは、MED I 6 3 8 9 (各 mAb を 15 mg / kg で) 又はコントロール IgG c - IgG (15 mg / kg) を用いて腹腔内投与により受動免疫させ、SA / SP / PA を用いて 24 時間後に皮内感染させた。病巣を 4 3 日間に渡って追跡し、細菌数は皮膚病巣内で第 7、14 及び 21 日に計数した。図 9 に示した結果は、MED 6 3 8 9 が糖尿病性マウス皮膚壊死モデルにおいて創傷治癒を増加させ、混合細菌性皮膚病巣細菌数を減少させることを証明している。

【0155】

実施例 6

本実施例は、実施例 7 ~ 11 において使用した材料及び方法を提供する。

【0156】

全身性感染症の in vivo モデル

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) USA 300 菌株 SF 8300 の冷凍ストック培養を解凍し、無菌 PBS、pH 7.2 中の適切な接種菌 (Invitrogen) に希釈した (Hua et al., Antimicrob Agents Chemother. 58: 1108 - 17 (2014))。特異的病原菌を含まない 7 ~ 8 週齢の雌性 BKS . Cg - Dok 7 < m > + / + Lep r, db > / J (db / db)、C57BKS、C57BL / 6J - STZ 及び C57BL / 6J マウス (The Jackson Laboratory) に短時間の麻酔を施し、3 L / 分で酸素を含む 3 % のイソフルラン (Butler Schein (商標) Animal Health) により維持し、静脈内投与により感染させた。全細菌懸濁物は、100 μ L の PBS 中で投与した。選択実験では、中和抗体 MED I 4 8 9 3 *、抗 V 6 / 8、抗 V 6、c - IgG (Med Immune antibodies)、抗 TGF (クローン 1D11.16.8、BioXcell) 又はコントロールマウス IgG 1 は、感染の 24 時間前に 0.5 mL の腹腔内投与 (IP) により投与した (15 mg / kg)。ロシグリタゾン (Sigma - Aldrich) は、7 日間に渡り経口投与した (10 mg / kg)。マウスは、ロシグリタゾンの最終投与の 24 時間後に感染させた。動物は、指示した時点で CO₂ により安楽死させ、分析のために血液、肝臓又は腎臓を採取した。腎臓内での細菌負荷は、TSA 上の連続希釈液を平板培養することによって決定した。

【0157】

NET ELISA

NET を測定するために、2 種の異なる ELISA キットの混合型を使用した。プレート

は最初に抗エラスターゼ捕捉抗体 (R & D Systems) を用いて被覆した。被覆したウェルに新鮮血清試料を添加し、次にインキュベートして洗浄した。次に、抗 DNA-POD 抗体 (Roche) を使用して、ウェル内の捕捉タンパク質中の DNA を検出した。プレートは、ABTS 液及び ABTS 停止液を用いて発色させた。吸光度は、Soft Max Pro ソフトウェアを用いて、405 nm でプレートリーダー上で測定した。

【0158】

HDN 及び LDN の精製

高密度及び低密度の好中球 (HDN 及び LDN) を全血から単離した。犠死させた後、血液を採取し、histopaque 1077 (Sigma-Aldrich) を用いて成層化した。細胞は、遠心分離 (500 g、30 分間) により分離した。下方の画分は、高密度好中球から赤血球を除去するために、ACK 溶解バッファー (Thermo Fisher Scientific) により処理した。上方 (PBMC) 画分は、PBS を用いて 2 回洗浄し、低密度好中球は、Easy Sep マウス好中球濃縮キット (Stem cell Technologies) を用いて単離した。精製細胞集団は、タンパク質分析又は RNA 分析のために溶解させた。

10

【0159】

フローサイトメトリー

全血又は精製低密度細胞何れかを氷冷 FACS 緩衝液 (5% のウシ胎児血清及び 0.1% のアジ化ナトリウムを含む PBS) 中で 2 回洗浄した。Fc 受容体は、抗マウス CD16 / CD32 (eBioscience) により遮断し、細胞は、マウス CD45 (PE コンジュゲート化、クローン FA-11)、CD11c (APC-Cy5.5 若しくは FITC コンジュゲート化、クローン N418)、CD11b (BV605 コンジュゲート化、クローン M1/70)、Ly6-G (BV421 若しくは PE-Cy7 コンジュゲート化、クローン 1A8) 及び Ly6-C に対する抗体を用いて染色した。細胞は、LSRII Flow Cytometer (BD Biosciences) を用いて画像描出し、FlowJo を用いて分析した。細胞数を計算するために、公知の濃度の計数用ビーズ (Bangs Laboratories) を各試料に加えた。

20

【0160】

ウェスタンブロッティング

細胞は、完全プロテアーゼ阻害剤 (Sigma) を含有する Ripa 緩衝剤 (Thermo Fisher Scientific) を用いて溶解させ、冷凍した。選択実験では、IP3R は、抗 IP3R (Abcam 製品番号 ab5804) 及び Dynabeads プロテイン G 免疫沈降キット (Thermo Fisher Scientific) を使用して免疫沈降させた。同等量のタンパク質を 4~12% のビス-トリス NuPage ゲル上で分離させ、PVDF 膜 (Thermo Fisher Scientific) に移した。免疫検出は、抗 H3Cit (Abcam 製品番号 ab5103)、抗ラクトフェリン (Abcam 製品番号 ab77705)、抗 MMP9 (Abcam 製品番号 ab38898)、抗 IP3R (Abcam 製品番号 ab5804)、抗 P-Ser/Thr (Abcam 製品番号 ab17464) 及び抗アクチン (Sigma 製品番号 A3854) を用いて実施した。タンパク質は、Odyssey イメージングシステム (Li-COR) を用いて可視化した。

30

40

【0161】

実施例 7

本実施例は、上昇したグルコースレベルがより重症の黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 感染症と相関することを証明する。

【0162】

マウス糖尿病の 2 例のモデル、STZ 誘導性及び db/db を使用して、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) による全身性感染症への全身性応答に糖尿病が及ぼす作用を試験した。各モデルにおいて、糖尿病性マウスは 450 dg/mL より大きな非絶食時グルコースレベルを有したが、他方非糖尿病性コントロールレベルは、200 dg/mL 未満であ

50

った。マウスを 5×10^7 CFU 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) (USA300、SF8300) により感染させた。CFUは、感染の48時間後に腎臓から採取し、死亡率を14日間に渡り監視した。非糖尿病性コントロールと比較して、STZ ($P = 0.0011$) 及びdb/db ($P = 0.0241$) モデルの両方において、増加した死亡率が観察された(図11A及び11B)。注目すべきことに、これは感染48時間後に腎臓から回収された細菌性CFUにおける差と相関していなかった(図11C及び11D)。増加した死亡率が糖尿病性宿主における上昇したグルコースの結果であったことを確認するために、循環中グルコースレベルを低下させるために、感染前の1週間に渡りロシグリタゾンにより治療した(図11E)。ロシグリタゾンは、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) による感染後の死亡率を有意に減少させたが ($P = 0.0041$)、しかしながら腎臓内の細菌負荷は影響を受けなかった(図11F及び11G)。

【0163】

非糖尿病性コントロールと比較して、糖尿病性マウスにおいてクリアランスの欠陥が全く観察されなかったことは注目に値する。これは、死亡率の増加に過剰な炎症又は過度の宿主応答が寄与することを強調している。

【0164】

実施例 8

本実施例は、糖尿病性マウスにおいて強化されたNETosisが発生することを証明する。

【0165】

糖尿病性宿主中又は上昇したグルコースレベルの存在下での好中球は、ますますNETosisに向かう傾向がある。糖尿病性集団では、NETの遊離はマウスにおける創傷治癒を妨げることが証明されており、血清中のNETの存在は、患者における非治癒性創傷と相関することが証明されている(Fadini, G. P. et al., Diabetes 65: 1061 - 1071 (2016) 及びWong, S. L. et al., Nat Med 21: 815 - 819 (2015))。好中球はまた、細菌感染症に应答して更にNETを遊離するので、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症は、糖尿病性マウスにおいて増加した全身性NET遊離を生じさせるであろうと仮説が立てられた。好中球エラストアーゼ及び二本鎖DNAの複合体は、NET形成の測定値として使用され、ELISAによって提供される(Fadini, G. P. et al., Diabetes 65: 1061 - 1071 (2016))。血清中NETにおける有意な増加 ($P = 0.0003$) は、24時間に渡り黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の静脈内投与により感染させた糖尿病性マウスにおいて観察されたが、他方非糖尿病性コントロールマウスでは有意な増加は観察されなかった(図12A)。循環中NETのレベルは、非感染糖尿病性マウス及び非糖尿病性マウスにおいて相違しなかった。

【0166】

毒素(AT)は、いったん黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) によって遊離されると、血小板の表面上の受容体ADAM10に結合する。(好中球は、ADAM10を発現しない。) ATに应答して、血小板は凝集し、循環中好中球に結合し、結果としてカスパーゼ-1媒介性シグナル伝達及びNET産生を生じさせる(Powers, M. E. et al., Cell Host Microbe 17: 775 - 787 (2015) 及びSurewaard, B. G. J. et al., Cell Host Microbe 24: 271 - 284 (2018)を参照されたい)。これらの観察所見に一致して、ATのモノクローナル抗体MED14893*による中和は、糖尿病性動物における感染の48時間後の血清中のNE-DNA複合体の数を有意に減少させた(図12B)。増加したAT依存性NET産生は、ウェスタンブロットによって検出されたように、肝臓内の増加したシトルリン化(citrinulated)ヒストンH3(H3cit)によって感染48時間後に確認された(図12C)。好中球及び抗H3citをマーキングするための抗Ly6Gにより免疫組織化学的に染色した肝臓切片の可視化は、更に増加したAT依存性NETを証明した(即ち、MED14893*を受領したマウスの肝臓内のより少

ない抗-H3 cit 染色) (Cohen TS, et al. *Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS)。ATの中和は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) に感染した糖尿病性マウスの生存率を有意に増加させた ($P = 0.0255$) (図12D)。これらのデータは、糖尿病性宿主の全身感染が、MED14893*によって阻害され得る循環中NET中におけるAT依存性増加をもたらすことを示す。

【0167】

実施例9

本実施例は、低密度好中球が増加したNETosisと関連することを証明する。

10

【0168】

マクロファージに類似して、好中球は、機能的特徴に基づいて様々なクラスに分離することができる。重度の火傷は、循環中好中球の表現型を変化させる、並びにTLR発現、サイトカイン産生及びそれらがマクロファージ分極を駆動する能力を変化させることが証明されている (Tsuda, Y. et al. *Immunity*, 21:215-226 (2004))。好中球は、細胞密度によって分離することもできる点において固有である。高密度好中球は抗腫瘍性食細胞であるが、低密度好中球は前腫瘍性食細胞性欠損細胞である (Sagiv, J. Y. et al. *Cell Rep* 10:562-573 (2015) 他)。Tsuda et al. は、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症に罹り易いマウスから単離した好中球の密度を測定しなかったが、これらの好中球中の核の形状は低密度細胞中の核の形状と類似であった (Sagiv, J. Y. et al. *Cell Rep* 10:562-573 (2015) 及びFridlender, Z. G. et al. *Cancer Cell* 16:183-194 (2009))。非糖尿病性マウス及び糖尿病性マウスから採取した好中球中の核の形状もまた特筆すべき差を有していた。非糖尿病性マウスから単離した細胞中の核は多小葉性若しくは円形であったが、他方糖尿病性マウスの血中では環状核を備える極めて多数の細胞が観察された (Cohen TS, et al. *Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS)。これらの構造は、Tsuda et al. によって報告された、糖尿病性マウスが増加した数の低密度又は免疫損傷好中球を有している可能性があることを示している、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症に罹り易いマウスから単離された細胞において見出された構造と類似であった。

20

30

【0169】

高NET産生は、低密度好中球 (LDN) の特徴であり、感染糖尿病性マウスにおけるより多数のLDNがNETにおける増加の原因であったと仮説が立てられた (Villanueva, E. et al. *J Immunol* 187:538-552 (2011))。血液は、IV感染の48時間後にC57BKS及びdb/dbマウスから採取し、LDNの存在について分析された。感染db/dbマウスの血液中のLDNの量は、非感染db/dbマウス ($P < 0.0001$) 並びに感染C57BKSコントロールマウスと比較して、有意に増加した ($P = 0.0003$) (図13A)。LDNの増加は、C57BKSマウスでは観察されなかった (図13A)。類似の増加は、STZ誘発性糖尿病性マウスでは観察されたが、C57BL/6コントロールでは観察されなかった (図14)。感染前にロシグリタゾンによりグルコースレベルを下げると、感染の48時間後には有意に ($P = 0.0116$) LDNが減少した (図13B)。

40

【0170】

観察所見が脱顆粒好中球に基づくものではないことを保証するために、LDN及び高密度好中球 (HDN) を感染db/dbマウスの血液から単離し、ラクトフェリン (二次顆粒) 及びMMP9 (三次顆粒) の量をウェスタンブロットによって測定した。どちらでも同等量が観察されたが、これはLDNがHDNと比較して、類似の顆粒含量を有することを

50

示した (Cohen TS, et al. *Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS)。ATの中和が全身性NET遊離を防止したので、そこでATがLDNの数に及ぼす影響を評価した。感染24時間前にc-IgG又はMED I 4893*により処置し、48時間に渡り黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) で感染させたdb/dbマウスの血液中のLDNを測定した。MED I 4893*により予防的に治療したマウスではLDNの有意な減少が観察されたが (図13C)、他方好中球の全数は影響を受けなかった (図13D)、これはATがLDNにおける増加に寄与することを示している。

【0171】

10

これらのデータは、LDNが糖尿病性黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症に関連する病理に寄与すること、及びこれらのLDNが全身性感染症の重要な標的器官である肝臓及び全身性の血液中の両方における過剰なNET遊離に関連することを示している。更に、MED I 4893*は、糖尿病性マウスにおいてLDNを減少させる。

【0172】

実施例10

本実施例では、TGF がLDNの増殖を駆動することを証明する。

【0173】

TGF は、好中球表現型の中心制御因子であると見なされてきており、腫瘍モデルでは、TGF は、高密度から低密度好中球への表現型転換を駆動し得る (Sagiv, J. Y. et al. *Cell Rep* 10:562-573 (2015) 及びFridlender, Z. G. et al. *Cancer Cell* 16:183-194 (2009))。Sagiv et al. は、腫瘍担持マウスから採取した血液へのTGF の添加 (id.) がin vitroでのLDNの数を増加させるであろうが、ナীবマウスでは増加させないことを証明している。本試験は、非糖尿病性マウス及び糖尿病性マウス由来の血液を用いて繰り返した。糖尿病性血液へのTGF の添加は、LDNの数を有意に増加させた ($P = 0.0021$) (図15A)。非糖尿病性血液中では同じことは観察されなかった。このTGF がLDNの数を増加させ得ることを示しているin vitroエビデンスに基づいて、in vivoでの遮断によるそれらの誘導の必要性を試験した。糖尿病性マウスは、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) による感染の24時間前に中和TGF 抗体を用いて予防的に治療した。血流中のLDNの数は、TGF の阻害によって有意に減少したが ($P = 0.0003$)、他方腎臓内の細菌数は群間で類似であった (図15B及び15C)。生存率は、TGF を中和することによって有意に改善された ($P = 0.0072$) (図15D)。肝臓内のNETの可視化は、TGF が中和された場合にNETの消失を証明した (Cohen TS, et al. *Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS)。これらのデータは、TGF を遮断することによりLDNを減少させることが生存率を促進できたことを示唆している。

20

30

【0174】

40

TGF は、pro形タンパク質 (pro-TGF) として分泌され、活性化には切断が必要とされる。pro-TGF の V β 8インテグリンによる結合は、その活性化及び腸炎の予防と結び付けられてきたが、更に樹状細胞及び単球サブセット上でのその発現は、炎症にตอบสนองして増加する (Travis, M. A. et al. *Nature* 449:361-365 (2007) 及びKelly, A. et al. *J Exp Med*, doi:10.1084/jem.20171491 (2018))。黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染症が V β 8インテグリンの発現に影響を及ぼすかどうかを決定するために、自然免疫細胞を感染の24時間後にC57BKS及びdb/dbマウスの肝臓及び脾臓から単離し、V β 8の発現をフローサイトメトリーによって分析した。

8陽性炎症性単球及び樹状細胞の数は、感染後に、db/dbマウスの肝臓内では増加し

50

たが、C57BKSMouseにおいては増加しなかった(図16A)。興味深いことに、インテグリンの発現は単球の表面上で増加したが、増加したのはDCの全体の数であって、8の密度は増加しなかった(図16B)。このモデルにおけるV8の機能的関連性を証明するために、マウスは、V6/8、V6若しくはc-IgGを中和する抗体により予防的に治療し、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)により感染させた。感染の48時間後、LDNはc-IgGと比較して、V6/8中和抗体により治療されたマウスの血流内では有意に減少した($P = 0.0090$)(図16C)。V6単独の中和は、これらの細胞数を減少させなかった。インテグリンの阻害は、感染の48時間後の腎臓内の細菌数に影響を及ぼさなかった(図16D)。生存率は、c-IgG治療マウスと比較して、抗V6/8により治療されたマウスにおいては有意に改善された(図16E)。このため、TGFを直接的に中和することと一致して、この経路を活性化することの責任を担っているインテグリンを遮断することは、糖尿病性マウスにおいて防御的であった。

10

【0175】

これらのデータは、V6/8又はTGF何れかの中和がLDNの増加を防止し、死亡率を減少させることを示している。これらのデータは、更に樹状細胞が、それらがTGFを活性化してLDNの増殖を促進する能力に起因して、糖尿病性感染症の病因において中心的な役割を果たすことを証明している。

【0176】

実施例11

20

本実施例は、ATがTGFの活性化を駆動することを証明する。

【0177】

ATは、TGF経路に作用することによってLDNの数に影響を及ぼすと仮説が立てられた。その活性化後、TGFは、その受容体複合体に結合し、SMAD転写因子を活性化し、下流遺伝子の発現を駆動する。このため、SMADシグナル伝達の活性化は、一般にTGF活性化の代理測定として使用される。pSMADレベルは、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)により(24時間後に)感染させた糖尿病性マウス及び非糖尿病性マウスの肝臓内で分析した。有意に増加したpSMADは、ナীব糖尿病性マウス($P < 0.0001$)及び感染非糖尿病性マウス($P = 0.0338$)と比較して、感染糖尿病性マウスの肝臓内で観察された(図17A)。糖尿病性マウスでは、MED14893*は肝臓内でpSMADレベルを有意に減少させたが($P < 0.0001$)、これはATがTGFシグナル伝達の活性化に寄与することを示している(図17B)。ATの中和は、自然免疫細胞を発現するV8の数を変化させなかった(図17C)。これらのデータは、ATが自然免疫細胞上のV8発現とは無関係であるメカニズムを通して、TGFの活性化に影響を及ぼすことを示している。従って、重要な黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)ビルレンス因子であるATの中和は、TGFシグナル伝達の活性化を制限し、それに続いてLDN数及びNET遊離を減少させる。

30

【0178】

これらのデータは、血小板上のADAM10に結合することに加えて、ATが好中球表現型及びその後の黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染症への応答を変化させる第2経路を通して作用できることを示している。糖尿病性宿主では、TGFシグナル伝達のAT依存性活性化は、LDNの増殖を駆動する。従って、ATは、自然にNETを遊離するLDN集団の増殖を促進し、更に好中球に結合して活性化できる血小板を活性化する。

40

【0179】

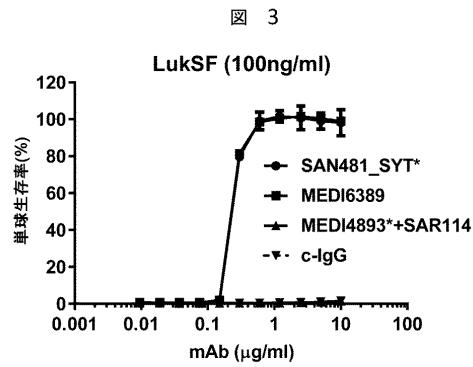
本明細書に引用した刊行物、特許出願及び特許を含む参考文献は全て、各参考文献が参照により組み込まれることが個別且つ具体的に示され、本明細書にその全体が記載されている場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0180】

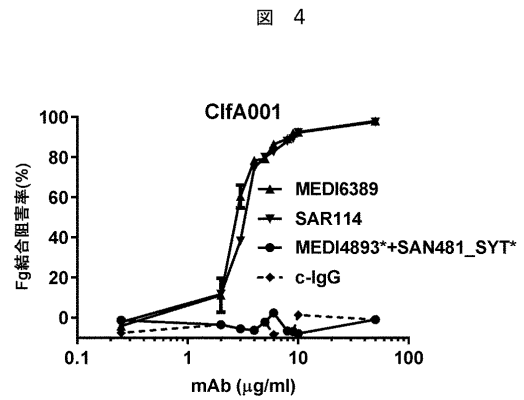
用語「1つの」及び「その」及び「少なくとも1つの」並びに本発明を説明する文脈における(特に以下の請求項の文脈における)同様の指示対象の使用は、本明細書で別段の指

50

【 図 3 】



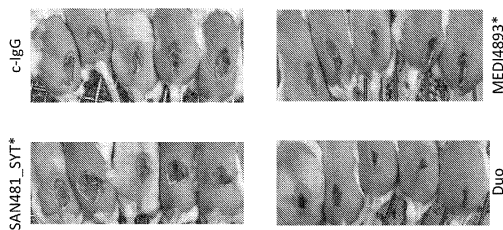
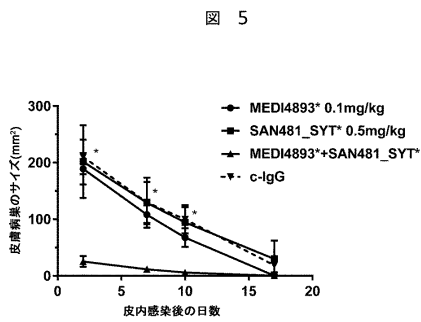
【 図 4 】



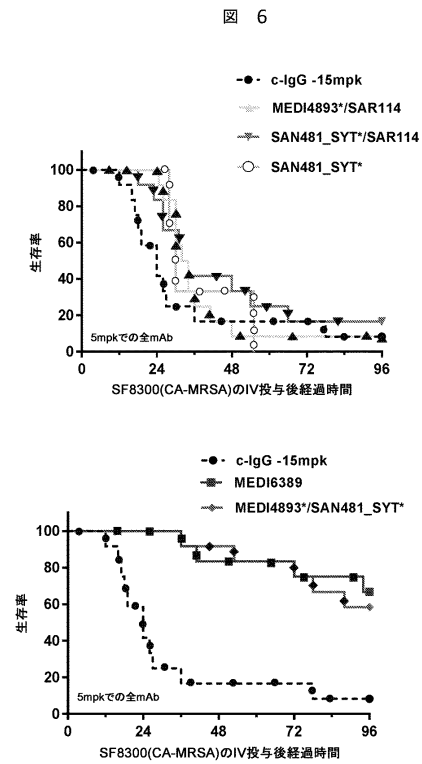
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

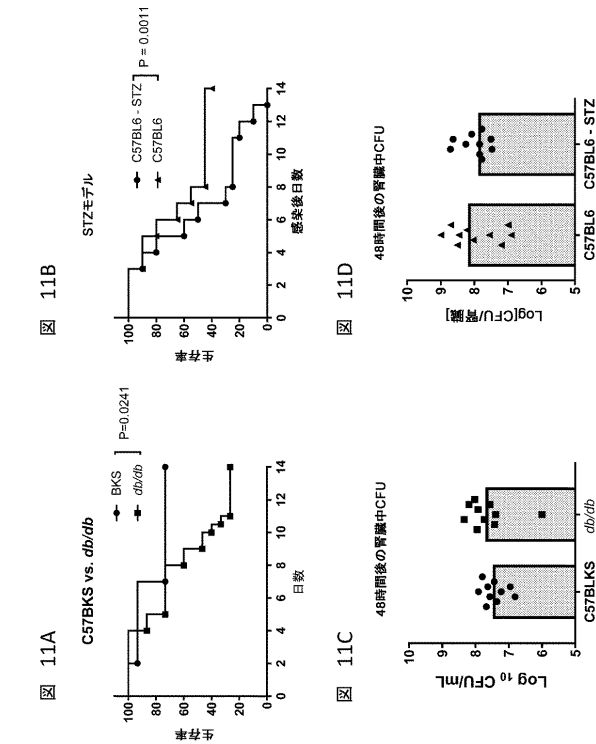


30

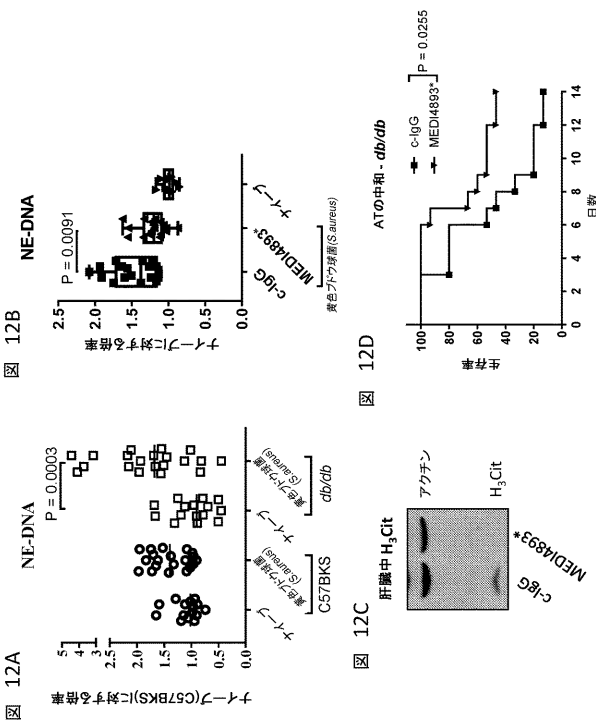
40

50

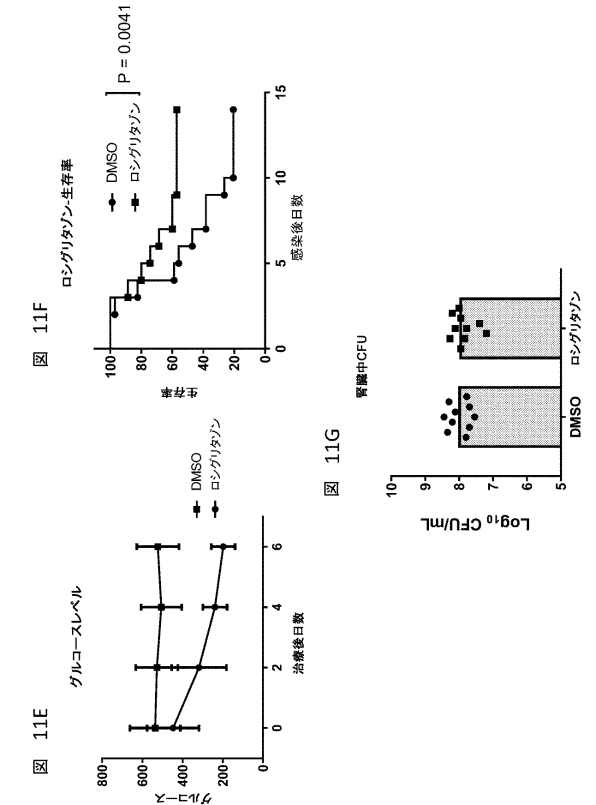
【 図 1 1 - 1 】



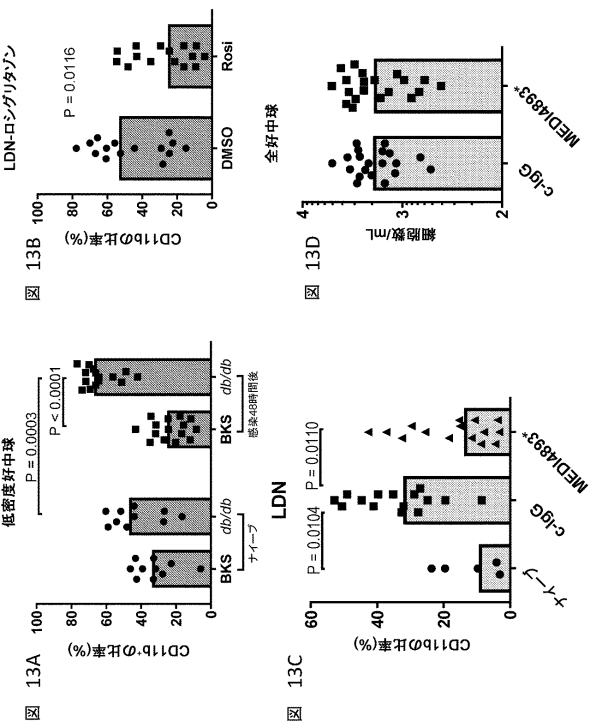
【 図 1 2 】



【 図 1 1 - 2 】



【 図 1 3 】



10

20

30

40

50

【 図 1 6 - 2 】

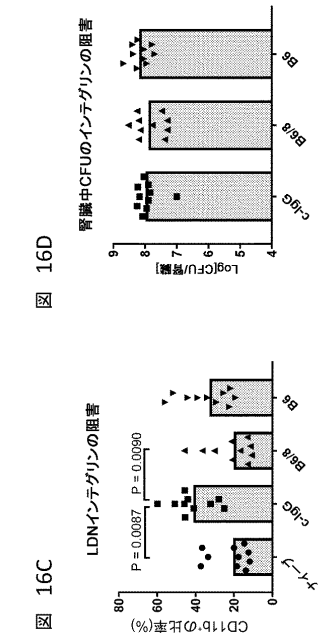
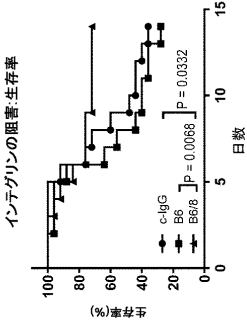
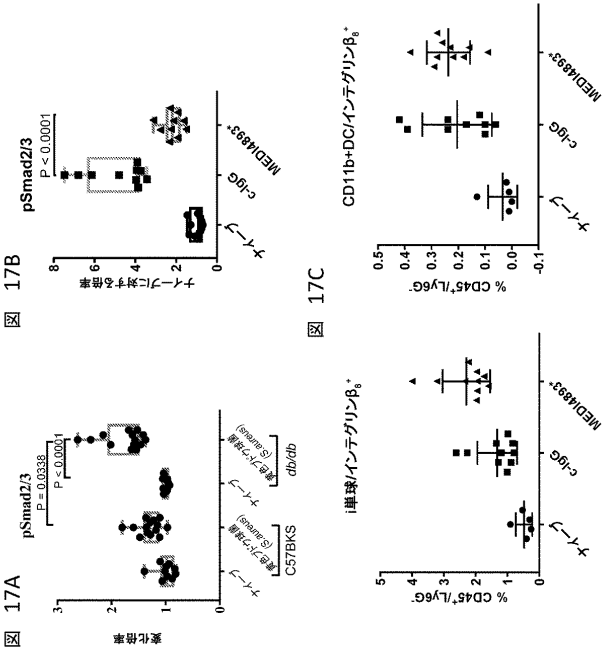


図 16E



【 図 1 7 】



【 配 列 表 】

2022512647000001.app

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2019/055143

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/055143

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

30

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 3, 6, 7, 10, 11, 111, 112, 119(completely); 2, 4, 5, 8, 9, 12-110
113-118(partially)

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/055143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/12 C07K16/22 A61P31/04 A61K39/395 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/075188 A2 (MEDIMMUNE LLC [US]; FRANCOIS BRUNO [FR]) 4 May 2017 (2017-05-04) examples, paragraph [0185], claims, Seq ID No. 7-10 ----- -/--	1-119
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 July 2020		Date of mailing of the international search report 23/09/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bernhardt, Wiebke

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/055143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	XIANG-QING YU ET AL: "Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4893, an Investigational, Extended-Half-Life, Anti-Staphylococcus aureus Alpha-Toxin Human Monoclonal Antibody, in Healthy Adults", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 61, no. 1, 27 October 2016 (2016-10-27), XP055715208, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.01020-16 abstract	1-119
Y	----- C. TKACZYK ET AL: "Targeting Alpha Toxin and ClfA with a Multimechanistic Monoclonal- Antibody-Based Approach for Prophylaxis of Serious Staphylococcus aureus Disease", MBIO, vol. 7, no. 3, 28 June 2016 (2016-06-28), pages e00528-16, XP055669144, DOI: 10.1128/mBio.00528-16 abstract	1-119
X	----- WO 2016/166223 A1 (ARSANIS BIOSCIENCES GMBH [AT]) 20 October 2016 (2016-10-20)	1-12, 22-28, 31-34, 51-56, 59-62, 68,69, 79-85, 88-91, 109, 111-119
Y	pages 5, 52-54, 58, 85, embodiment 57, examples, claims	13-21, 29,30, 35-50, 57,58, 63-67, 70-78, 86,87, 92-108, 110
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/055143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	C Tkaczyk: "Multimechanistic Monoclonal Antibodies (MAbs) Targeting Staphylococcus aureus Alpha-Toxin and Clumping Factor A: Activity and Efficacy Comparisons of a MAb Combination and an Engineered Bispecific Antibody Approach", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 25 July 2017 (2017-07-25), XP055646826, DOI: 10.1128/AAC.00629-17 Retrieved from the Internet: URL:https://aac.asm.org/content/aac/61/8/e00629-17.full.pdf [retrieved on 2019-11-27] abstract	1-119
A	----- GERSHONI JONATHAN M ET AL: "Epitope mapping - The first step in developing epitope-based vaccines", BIODRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 21, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 145-156, XP009103541, ISSN: 1173-8804, DOI: 10.2165/00063030-200721030-00002 pages 148-149	13,36,70
X,P	----- ROGER V. ORTINES ET AL: "Efficacy of a Multimechanistic Monoclonal Antibody Combination against Staphylococcus aureus Surgical Site Infections in Mice", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 63, no. 8, 28 May 2019 (2019-05-28), pages e00346-19, XP055715281, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.00346-19 whole document, in particular abstract, figures	1-119
X,P	----- Christine Tkaczyk: "Antibacterial monoclonal antibodies : A strategy to prevent serious bacterial infections", 4 February 2019 (2019-02-04), page 1, XP055715285, slas 2019 Retrieved from the Internet: URL:https://www.eventscribe.com/2019/SLAS2019/fsPopup.asp?efp=V01VQUNFW1A20Tg4&PresentationID=466606&rnd=9.235436E-02&mode=preinfo [retrieved on 2020-07-15] abstract	1-119
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/055143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>MAO YANJIE ET AL: "Preventive Administration of MEDI6389, a Combination of Monoclonal Antibodies (mAbs) Targeting Alpha-Toxin (AT), Panton-Valentine Leukocidin (PVL), Leukocidin ED (LukED), Gamma-Hemolysin and Clumping Factor A (ClfA), in a Rabbit Model of USA300 MRSA Prosthetic Joint Infection (PJI)", OPEN FORUM INFECTIOUS DISEASES (OFID), vol. 6, no. Suppl 2, 2 October 2019 (2019-10-02), pages S320-S321, XP055715448, abstract</p> <p>-----</p>	1-119

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/055143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017075188 A2	04-05-2017	US 2019077851 A1 WO 2017075188 A2	14-03-2019 04-05-2017
WO 2016166223 A1	20-10-2016	AU 2016249837 A1 BR 112017021779 A2 CA 2978855 A1 CN 107873034 A EP 3283514 A1 JP 2018513168 A KR 20170136637 A RU 2017139800 A US 2018179267 A1 WO 2016166223 A1	28-09-2017 10-07-2018 20-10-2016 03-04-2018 21-02-2018 24-05-2018 11-12-2017 17-05-2019 28-06-2018 20-10-2016

10

20

30

40

International Application No. PCT/ US2019/ 055143

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 3, 6, 7, 10, 11, 111, 112, 119(completely); 2, 4, 5, 8, 9, 12-110, 113-118(partially)

A composition comprising (a) an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to S. aureus AT, (b) an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to S. aureus ClfA, and (c) an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to at least one S. aureus leukotoxin; a medical use thereof for the treatment or prevention of a Staphylococcus aureus infection

2. claims: 2, 4, 5, 8, 9, 12-35, 68-110, 113, 114, 117, 118(all partially)

A composition comprising an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to at least one S. aureus leukotoxin and an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to S. aureus AT; medical use thereof

3. claims: 2, 4, 5, 8, 9, 12, 36-110, 115-118(all partially)

A composition comprising an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to at least one S. aureus leukotoxin and an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to S. aureus ClfA; medical use thereof

4. claims: 120-160

A method of treating or preventing a S. aureus infection in a subject with diabetes comprising administering to the subject an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to S. aureus AT

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
C 1 2 N 15/13

テーマコード (参考)

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW
ッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者

セルマン , ブレット

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザースバーグ、ワン・メドイミュン・ウェイ、メ
ドイミュン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者

ドゥ , チュン

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザースバーグ、ワン・メディミュン・ウェイ、メ
ディミュン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者

ダムシュローダー , メリッサ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザースバーグ、ワン・メドイミュン・ウェイ、メ
ドイミュン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者

コーエン , テイラー

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザースバーグ、ワン・メディミュン・ウェイ、メ
ディミュン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

F ターム (参考)

4C085 AA13 AA14 EE01

4H045 AA10 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 EA29 FA74