

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和7年2月18日(2025.2.18)

【国際公開番号】WO2022/174114  
 【公表番号】特表2024-507118(P2024-507118A)  
 【公表日】令和6年2月16日(2024.2.16)  
 【年通号数】公開公報(特許)2024-030  
 【出願番号】特願2023-547794(P2023-547794)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 47/68(2017.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/40(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

A 6 1 K 38/46(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/40

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

30

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 38/46

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

40

【提出日】令和7年2月7日(2025.2.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

融合タンパク質であって：

(a) イズロン酸2-スルファターゼ(I D S)アミノ酸配列、I D Sバリエントアミ

50

ノ酸配列、またはその触媒活性断片、及び

(b) 抗ヒトトランスフェリン受容体抗体であって、

i) GYSFTNY (配列番号13) を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1) 、または配列番号13と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

ii) YPGGDY (配列番号15) を含む重鎖CDR-H2、または配列番号15と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iii) SGN YDEVAY (配列番号16) を含む重鎖CDR-H3、または配列番号16と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iv) RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号7) を含む軽鎖CDR-L1、または配列番号7と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

v) KVS N RFS (配列番号8) を含む軽鎖CDR-L2、または配列番号8と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、及び

vi) SQSTHVPWT (配列番号9) を含む軽鎖CDR-L3、または配列番号9と比較して1もしくは2個の置換を有する配列を含む前記抗体を含み、

前記融合タンパク質が、少なくとも約6 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、及び/または約1.5~約2.5 mol/molのマンノース-6-リン酸(M6P)：融合タンパク質を含む、前記融合タンパク質。

【請求項2】

前記融合タンパク質が、少なくとも約6 mol/molのシアル酸：融合タンパク質、少なくとも約10 mol/molのシアル酸：融合タンパク質、または少なくとも約12 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項3】

前記融合タンパク質が、約6~約19 mol/molのシアル酸：融合タンパク質；約12~約19 mol/molのシアル酸：融合タンパク質；または約15~約16 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項4】

前記融合タンパク質が、約15 mol/molのシアル酸：融合タンパク質、または約16 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、請求項1に記載の融合タンパク質。

【請求項5】

前記融合タンパク質が、約1.5~約2.5 mol/molのマンノース-6-リン酸(M6P)：融合タンパク質を含む、請求項1~4のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

【請求項6】

前記融合タンパク質が、約1.5 mol/molのM6P：融合タンパク質；約1.7 mol/molのM6P：融合タンパク質；または約2.3 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、請求項5に記載の融合タンパク質。

【請求項7】

前記抗体が：

a) GYSFTNY (配列番号13) を含む重鎖CDR-H1、

b) YPGGDY (配列番号15) を含む重鎖CDR-H2、

c) SGN YDEVAY (配列番号16) を含む重鎖CDR-H3、

d) RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号7) を含む軽鎖CDR-L1、

e) KVS N RFS (配列番号8) を含む軽鎖CDR-L2、及び

f) SQSTHVPWT (配列番号9) を含む軽鎖CDR-L3を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

【請求項8】

前記抗体が、

a) 配列番号6と少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

10

20

30

40

50

- b) 配列番号 5 と少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；  
c) 配列番号 11 と少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；及び/または  
d) 配列番号 10 と少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

## 【請求項 9】

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖、及び配列番号 10 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

## 【請求項 10】

前記 I D S アミノ酸配列、I D S バリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片が、前記抗体重鎖の C 末端に直接またはリンカーを介して連結されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。 10

## 【請求項 11】

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖、N' 末端から C' 末端方向に順に：配列番号 10、配列番号 23、及び I D S アミノ酸配列、I D S バリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片を含むペプチドリンカーによって、I D S アミノ酸配列、I D S バリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片に連結された重鎖を含む、請求項 10 に記載の融合タンパク質。

## 【請求項 12】

前記 I D S アミノ酸配列が、配列番号 1、2、3 または 4 と少なくとも約 80%、85%、90%、または 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。 20

## 【請求項 13】

前記 I D S アミノ酸配列に連結された前記重鎖が、配列番号 17 または 18 と少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 12 に記載の融合タンパク質。

## 【請求項 14】

前記抗体が、配列番号 5 を含む軽鎖、及び配列番号 18 を含む I D S アミノ酸配列に連結された重鎖を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。 30

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を含む宿主細胞。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を産生する方法であって、前記融合タンパク質を産生するのに適した条件下の宿主細胞において、1) 前記抗体軽鎖、及び 2) I D S アミノ酸配列に連結された前記抗体重鎖を発現するように操作可能な 1 つ以上のポリヌクレオチドを発現することを含み、前記抗体軽鎖及び I D S アミノ酸配列に連結された前記抗体重鎖が、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の通りである、前記方法 40

## 【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法によって産生される融合タンパク質。

## 【請求項 19】

1 つ以上の G A G 種のレベルの低下を必要とする対象においてそれを行うための組成物または医薬組成物であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を含む組成物または請求項 15 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

(a) 前記組成物の投与が、前記対象の C S F 中の 1 つ以上の G A G 種のレベルを少なくとも約 10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、または 70 50

%低下させ、ここで前記低下が、前記組成物の投与前の前記対象のCSF中の対応する1つ以上のGAG種のレベルと比較したものである；及び/または

(b) 前記GAG種がヘパランスルフェートもしくはデルマトンスルフェートである、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記組成物の投与が、前記対象のCSF中の総GAGのレベルを少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、または70%低下させ、ここで前記低下が、前記組成物の投与前の前記対象のCSF中の総GAGのレベルと比較したものである、請求項19または20(a)に記載の組成物。

【請求項22】

医薬をそれを必要とする対象に投与することによって、1つ以上のGAG種を減少させるための前記医薬の調製における、請求項1~14のいずれか1項に記載の融合タンパク質の使用。

【請求項23】

ハンター症候群の治療を必要とする対象においてそれを行うための組成物または医薬組成物であって、請求項1~14のいずれか1項に記載の融合タンパク質を含む組成物または請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項24】

医薬をそれを必要とする対象に投与することによって、ハンター症候群を治療するための前記医薬の調製における、請求項1~14のいずれか1項に記載の融合タンパク質の使用。

【請求項25】

約1mg/kg、3mg/kgまたは10mg/kgの用量で投与されることを特徴とする、請求項19~21及び23のいずれか1項に記載の組成物、または請求項22もしくは24に記載の使用。

【請求項26】

毎週投与されることを特徴とする、請求項19~21及び23~24のいずれか1項に記載の組成物、または請求項22もしくは24に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0232

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0232】

全ての刊行物、特許及び特許文献は、参照により個々に組み込まれるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。本開示は、様々な特定の好ましい実施形態及び技術を参照して説明されている。しかしながら、本発明の主旨及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正が行われ得ることを理解されたい。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

1つ以上のGAG種のレベルの低下を必要とする対象においてそれを行う方法であって、約1mg/kg、3mg/kgまたは10mg/kgの用量で融合タンパク質を対象に投与することを含み、前記融合タンパク質が：

(a) イズロン酸2-スルファターゼ(IDS)アミノ酸配列、IDSバリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片、及び

(b) 抗ヒトトランスフェリン受容体抗体であって、

i) GYSFTNY(配列番号13)を含む重鎖相補性決定領域1(CDR-H1)、または配列番号13と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

ii) YPGGDY(配列番号15)を含む重鎖CDR-H2、または配列番号15と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

10

20

30

40

50

iii) SGN YDEVAY (配列番号16)を含む重鎖CDR-H3、または配列番号16と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iv) RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号7)を含む軽鎖CDR-L1、または配列番号7と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

v) KVS NRFS (配列番号8)を含む軽鎖CDR-L2、または配列番号8と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、及び

vi) SQSTHVPWT (配列番号9)を含む軽鎖CDR-L3、または配列番号9と比較して1もしくは2個の置換を有する配列を含む前記抗体を含む、前記方法。

(項目2)

前記投与が、前記対象のCSF中の1つ以上のGAG種のレベルを少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、または70%低下させ、ここで前記低下が、前記投与前の前記対象のCSF中の対応する1つ以上のGAG種のレベルと比較したものである、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記GAGがヘパルスルフェートである、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記GAGがデルマタンスルフェートである、項目1または2に記載の方法。

(項目5)

前記投与が、前記対象のCSF中の総GAGのレベルを少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、または70%低下させ、ここで前記低下が、前記投与前の前記対象のCSF中の総GAGのレベルと比較したものである、項目1または2に記載の方法。

(項目6)

ハンター症候群の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、約1mg/kg、3mg/kgまたは10mg/kgの用量で融合タンパク質を前記対象に投与することを含み、前記融合タンパク質が：

(a) イズロン酸2-スルファターゼ(IDS)アミノ酸配列、IDSパリアントアミノ酸配列、またはその触媒活性断片、及び

(b) 抗ヒトトランスフェリン受容体抗体であって、

i) GYSFTNY (配列番号13)を含む重鎖相補性決定領域1(CDR-H1)、または配列番号13と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

ii) YPGGDY (配列番号15)を含む重鎖CDR-H2、または配列番号15と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iii) SGN YDEVAY (配列番号16)を含む重鎖CDR-H3、または配列番号16と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iv) RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号7)を含む軽鎖CDR-L1、または配列番号7と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

v) KVS NRFS (配列番号8)を含む軽鎖CDR-L2、または配列番号8と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、及び

vi) SQSTHVPWT (配列番号9)を含む軽鎖CDR-L3、または配列番号9と比較して1もしくは2個の置換を有する配列を含む前記抗体を含む、前記方法。

(項目7)

前記融合タンパク質が、約1mg/kgの用量で投与される、項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

前記融合タンパク質が、約3mg/kgの用量で投与される、項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記融合タンパク質が、約10mg/kgの用量で投与される、項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## (項目 1 0)

前記融合タンパク質が毎週投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 1)

前記融合タンパク質が、薬学的に許容され得る賦形剤をさらに含む医薬組成物内に含まれる、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 2)

前記抗体が：

- a) G Y S F T N Y (配列番号 1 3) を含む重鎖 C D R - H 1、
- b) Y P G G D Y (配列番号 1 5) を含む重鎖 C D R - H 2、
- c) S G N Y D E V A Y (配列番号 1 6) を含む重鎖 C D R - H 3、
- d) R S S Q S L V H S N G N T Y L H (配列番号 7) を含む軽鎖 C D R - L 1、
- e) K V S N R F S (配列番号 8) を含む軽鎖 C D R - L 2、及び
- f) S Q S T H V P W T (配列番号 9) を含む軽鎖 C D R - L 3 を含む、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## (項目 1 3)

前記抗体が、配列番号 6 と少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 4)

前記抗体が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 3 に記載の方法。

20

## (項目 1 5)

前記抗体が、配列番号 5 と少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 6)

前記抗体が、配列番号 5 を含む軽鎖を含む、項目 1 5 に記載の方法。

## (項目 1 7)

前記抗体が、配列番号 1 1 と少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 8)

前記抗体が、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 7 に記載の方法。

30

## (項目 1 9)

前記抗体が、配列番号 1 0 と少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 2 0)

前記抗体が、配列番号 1 0 を含む重鎖を含む、項目 1 9 に記載の方法。

## (項目 2 1)

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 2 2)

前記 I D S アミノ酸配列、I D S バリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片が、前記抗体重鎖の C 末端に直接またはリンカーを介して連結されている、項目 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## (項目 2 3)

前記 I D S アミノ酸配列、I D S バリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片が、リンカーを介して前記抗体重鎖の C 末端に連結されている、項目 2 2 に記載の方法。

## (項目 2 4)

前記リンカーがペプチドリンカーである、項目 2 3 に記載の方法。

## (項目 2 5)

前記ペプチドリンカーが、1 ~ 5 0 アミノ酸長である、項目 2 4 に記載の方法。

50

## (項目 2 6)

前記ペプチドリンカーが、単一のグリシン残基、単一のセリン残基、GGGG S (配列番号 19)、GGGGGS (配列番号 20)、SGGGG (配列番号 21)、GGS (配列番号 22)、GS (配列番号 23)、及び連続して連結された前述の配列のいずれかの 2 ~ 10 個からなるアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 2 5 に記載の方法。

## (項目 2 7)

前記ペプチドリンカーが配列番号 23 である、項目 2 6 に記載の方法。

## (項目 2 8)

前記抗ヒト TfR 抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖、N' 末端から C' 末端 10 方向に順に：配列番号 10、配列番号 23、及び IDS アミノ酸配列、IDS バリエーション アミノ酸配列、またはその触媒活性断片を含むペプチドリンカーによって、IDS アミノ酸配列、IDS バリエーション アミノ酸配列、またはその触媒活性断片に連結された重鎖を含む、項目 2 7 に記載の方法。

## (項目 2 9)

前記 IDS アミノ酸配列が、配列番号 1、2、3 または 4 と少なくとも約 80%、85%、90%、または 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 3 0)

前記 IDS アミノ酸配列が配列番号 3 または 4 を含む、項目 2 9 に記載の方法。 20

## (項目 3 1)

前記 IDS アミノ酸配列に連結された前記重鎖が、配列番号 17 または 18 と少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

## (項目 3 2)

前記 IDS アミノ酸配列に連結された前記重鎖が、配列番号 17 または 18 のアミノ酸配列を含む、項目 3 1 に記載の方法。

## (項目 3 3)

前記抗ヒト TfR 抗体が、配列番号 5 を含む軽鎖、及び配列番号 18 を含む IDS アミノ酸配列に連結された重鎖を含む、項目 3 2 に記載の方法。 30

## (項目 3 4)

前記融合タンパク質が、少なくとも約 6 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 3 5)

前記融合タンパク質が、少なくとも約 10 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 3 6)

前記融合タンパク質が、少なくとも約 12 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 3 7)

前記融合タンパク質が、約 6 ~ 約 19 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

## (項目 3 8)

前記融合タンパク質が、約 12 ~ 約 19 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 3 9)

前記融合タンパク質が、約 15 ~ 約 16 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 4 0)

約 15 mol/mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 3 9 に記載の融合タン 50

パク質。

(項目 4 1)

約 1.6 mol / mol のシアル酸：融合タンパク質を含む、項目 3 9 に記載の融合タンパク質。

(項目 4 2)

約 1.5 ~ 約 2.5 mol / mol のマンノース - 6 - リン酸 (M6P)：融合タンパク質を含む、項目 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

(項目 4 3)

約 1.5 mol / mol の M6P：融合タンパク質を含む、項目 4 2 に記載の融合タンパク質。

10

(項目 4 4)

約 1.7 mol / mol の M6P：融合タンパク質を含む、項目 4 2 に記載の融合タンパク質。

(項目 4 5)

約 2.3 mol / mol の M6P：融合タンパク質を含む、項目 4 2 に記載の融合タンパク質。

(項目 4 6)

1 つ以上の G A G 種を減少させる方法で使用するための項目 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質であって、前記方法が、約 1 mg / kg、3 mg / kg または 10 mg / kg の用量で前記融合タンパク質をそれを必要とする対象に投与することを含む、前記融合タンパク質。

20

(項目 4 7)

医薬を約 1 mg / kg、3 mg / kg または 10 mg / kg の用量でそれを必要とする対象に投与することによって、1 つ以上の G A G 種を減少させるための前記医薬の調製における、項目 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質の使用。

(項目 4 8)

ハンター症候群を治療する方法において使用するための項目 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質であって、前記方法が、約 1 mg / kg、3 mg / kg または 10 mg / kg の用量で前記融合タンパク質をそれを必要とする対象に投与することを含む、前記融合タンパク質。

30

(項目 4 9)

約 1 mg / kg、3 mg / kg または 10 mg / kg の用量で医薬をそれを必要とする対象に投与することによって、ハンター症候群を治療するための前記医薬の調製における、項目 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質の使用。

(項目 5 0)

融合タンパク質であって：

( a ) イズロン酸 2 - スルファターゼ ( I D S ) アミノ酸配列、I D S パリアントアミノ酸配列、またはその触媒活性断片、及び

( b ) 抗ヒトトランスフェリン受容体抗体であって、

i ) G Y S F T N Y ( 配列番号 1 3 ) を含む重鎖相補性決定領域 1 ( C D R - H 1 )、または配列番号 1 3 と比較して 1 もしくは 2 個の置換を有する配列、

40

i i ) Y P G G D Y ( 配列番号 1 5 ) を含む重鎖 C D R - H 2、または配列番号 1 5 と比較して 1 もしくは 2 個の置換を有する配列、

i i i ) S G N Y D E V A Y ( 配列番号 1 6 ) を含む重鎖 C D R - H 3、または配列番号 1 6 と比較して 1 もしくは 2 個の置換を有する配列、

i v ) R S S Q S L V H S N G N T Y L H ( 配列番号 7 ) を含む軽鎖 C D R - L 1、または配列番号 7 と比較して 1 もしくは 2 個の置換を有する配列、

v ) K V S N R F S ( 配列番号 8 ) を含む軽鎖 C D R - L 2、または配列番号 8 と比較して 1 もしくは 2 個の置換を有する配列、及び

v i ) S Q S T H V P W T ( 配列番号 9 ) を含む軽鎖 C D R - L 3、または配列番号

50

9と比較して1もしくは2個の置換を有する配列を含む前記抗体を含み、

前記融合タンパク質が、少なくとも約6 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、前記融合タンパク質。

(項目51)

前記融合タンパク質が、少なくとも約10 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目50に記載の融合タンパク質。

(項目52)

前記融合タンパク質が、少なくとも約12 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目50に記載の融合タンパク質。

(項目53)

前記融合タンパク質が、約6～約19 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目50に記載の融合タンパク質。

(項目54)

前記融合タンパク質が、約12～約19 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目50に記載の融合タンパク質。

(項目55)

前記融合タンパク質が、約15～約16 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目50に記載の融合タンパク質。

(項目56)

約15 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目55に記載の融合タンパク質。

(項目57)

約16 mol/molのシアル酸：融合タンパク質を含む、項目55に記載の融合タンパク質。

(項目58)

約1.5～約2.5 mol/molのマンノース-6-リン酸(M6P)：融合タンパク質を含む、項目50～57のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目59)

約1.5 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、項目58に記載の融合タンパク質。

(項目60)

約1.7 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、項目58に記載の融合タンパク質。

(項目61)

約2.3 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、項目58に記載の融合タンパク質。

(項目62)

融合タンパク質であって：

(a) イズロン酸2-スルファターゼ(IDS)アミノ酸配列、IDSパリアントアミノ酸配列、またはその触媒活性断片、及び

(b) 抗ヒトトランスフェリン受容体抗体であって、

i) GYSFTNY(配列番号13)を含む重鎖相補性決定領域1(CDR-H1)、または配列番号13と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

ii) YPGGDY(配列番号15)を含む重鎖CDR-H2、または配列番号15と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iii) SGN YDEVAY(配列番号16)を含む重鎖CDR-H3、または配列番号16と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

iv) RSSQSLVHSNGNTYLH(配列番号7)を含む軽鎖CDR-L1、または配列番号7と比較して1もしくは2個の置換を有する配列、

v) KVS N R F S(配列番号8)を含む軽鎖CDR-L2、または配列番号8と比

10

20

30

40

50

較して1もしくは2個の置換を有する配列、及び

vi) SQSTHVPWT (配列番号9)を含む軽鎖CDR-L3、または配列番号9と比較して1もしくは2個の置換を有する配列を含む前記抗体を含み、前記融合タンパク質が、約1.5~約2.5 mol/molのマンノース-6-リン酸(M6P)：融合タンパク質を含む、前記融合タンパク質。

(項目63)

約1.5 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、項目62に記載の融合タンパク質。

(項目64)

約1.7 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、項目62に記載の融合タンパク質。

10

(項目65)

約2.3 mol/molのM6P：融合タンパク質を含む、項目62に記載の融合タンパク質。

(項目66)

前記抗体が：

a) GYSFTNY (配列番号13)を含む重鎖CDR-H1、

b) YPGGDY (配列番号15)を含む重鎖CDR-H2、

c) SGN YDEVAY (配列番号16)を含む重鎖CDR-H3、

d) RSSQS L V H S N G N T Y L H (配列番号7)を含む軽鎖CDR-L1、

20

e) K V S N R F S (配列番号8)を含む軽鎖CDR-L2、及び

f) SQSTHVPWT (配列番号9)を含む軽鎖CDR-L3を含む、項目50~65のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目67)

前記抗体が、配列番号6と少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目50~66のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目68)

前記抗体が、配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目67に記載の融合タンパク質。

(項目69)

前記抗体が、配列番号5と少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目50~68のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

30

(項目70)

前記抗体が、配列番号5を含む軽鎖を含む、項目69に記載の融合タンパク質。

(項目71)

前記抗体が、配列番号11と少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目50~70のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目72)

前記抗体が、配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目71に記載の融合タンパク質。

40

(項目73)

前記抗体が、配列番号10と少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目50~72のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目74)

前記抗体が、配列番号10を含む重鎖を含む、項目73に記載の融合タンパク質。

(項目75)

前記抗体が、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖、及び配列番号10のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目50~66のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目76)

前記IDSアミノ酸配列、IDSバリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片が

50

前記抗体重鎖のC末端に直接またはリンカーを介して連結されている、項目50～75のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目77)

前記IDSアミノ酸配列、IDSバリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片が、リンカーを介して前記抗体重鎖のC末端に連結されている、項目76に記載の融合タンパク質。

(項目78)

前記リンカーがペプチドリinkerである、項目77に記載の融合タンパク質。

(項目79)

前記ペプチドリinkerが、1～50アミノ酸長である、項目78に記載の融合タンパク質。

10

(項目80)

前記ペプチドリinkerが、単一のグリシン残基、単一のセリン残基、GGGGG(配列番号19)、GGGGGS(配列番号20)、SGGGG(配列番号21)、GGS(配列番号22)、GS(配列番号23)、及び連続して連結された前述の配列のいずれかの2～10個からなるアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目79に記載の融合タンパク質。

(項目81)

前記ペプチドリinkerが配列番号23である、項目80に記載の融合タンパク質。

(項目82)

前記抗体が、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖、N'末端からC'末端方向に順に：配列番号10、配列番号23、及びIDSアミノ酸配列、IDSバリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片を含むペプチドリinkerによって、IDSアミノ酸配列、IDSバリエーションアミノ酸配列、またはその触媒活性断片に連結された重鎖を含む、項目81に記載の融合タンパク質。

20

(項目83)

前記IDSアミノ酸配列が、配列番号1、2、3または4と少なくとも約80%、85%、90%、または95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目50～82のいずれか1項に記載の融合タンパク質。

(項目84)

前記IDSアミノ酸配列が配列番号3または4を含む、項目83に記載の融合タンパク質。

30

(項目85)

前記IDSアミノ酸配列に連結された前記重鎖が、配列番号17または18と少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目83または84に記載の融合タンパク質。

(項目86)

前記IDSアミノ酸配列に連結された前記重鎖が、配列番号17または18のアミノ酸配列を含む、項目83または84に記載の融合タンパク質。

(項目87)

前記抗体が、配列番号5を含む軽鎖、及び配列番号18を含むIDSアミノ酸配列に連結された重鎖を含む、項目86に記載の融合タンパク質。

40

(項目88)

項目50～87のいずれか1項に記載の融合タンパク質と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目89)

項目50～87のいずれか1項に記載の融合タンパク質を含む宿主細胞。

(項目90)

項目50～87のいずれか1項に記載の融合タンパク質を産生する方法であって、前記融合タンパク質を産生するのに適した条件下の宿主細胞において、1)項目50～70の

50

いずれか 1 項に記載の軽鎖、及び 2 ) 項目 7 6 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の I D S アミノ酸配列に連結された重鎖を発現するように操作可能な 1 つ以上のポリヌクレオチドを発現することを含み、前記方法。

(項目 9 1)

項目 9 0 に記載の方法によって産生される融合タンパク質。

(項目 9 2)

1 つ以上の G A G 種のレベルの低下を必要とする対象においてそれを行う方法であって、項目 5 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質または項目 8 8 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記方法。

(項目 9 3)

前記投与が、前記対象の C S F 中の 1 つ以上の G A G 種のレベルを少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、または 7 0 % 低下させ、ここで前記低下が、前記投与前の前記対象の C S F 中の対応する 1 つ以上の G A G 種のレベルと比較したものである、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記 G A G がヘパンスルフェートである、項目 9 2 または 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記 G A G がデルマトンスルフェートである、項目 9 2 または 9 3 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記投与が、前記対象の C S F 中の総 G A G のレベルを少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、または 7 0 % 低下させ、ここで前記低下が、前記投与前の前記対象の C S F 中の総 G A G のレベルと比較したものである、項目 9 2 または 9 3 に記載の方法。

(項目 9 7)

1 つ以上の G A G 種を減少させる方法で使用するための、項目 5 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質または項目 8 8 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、前記融合タンパク質または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記融合タンパク質または医薬組成物。

(項目 9 8)

医薬をそれを必要とする対象に投与することによって、1 つ以上の G A G 種を減少させるための前記医薬の調製における、項目 5 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質の使用。

(項目 9 9)

ハンター症候群の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、項目 5 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質または項目 8 8 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記方法。

(項目 1 0 0)

ハンター症候群を治療する方法で使用するための、項目 5 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質または項目 8 8 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、前記融合タンパク質または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記融合タンパク質または医薬組成物。

(項目 1 0 1)

医薬をそれを必要とする対象に投与することによって、ハンター症候群を治療するための前記医薬の調製における、項目 5 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質の使用。

10

20

30

40

50