【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和3年11月4日(2021.11.4)

【公表番号】特表2021-500857(P2021-500857A)
【公表日】令和3年1月14日(2021.1.14)
【年通号数】公開・登録公報2021-002
【出願番号】特願2020-516389(P2020-516389)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/55　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/62　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/15　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/19　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/21　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/44　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　9/16　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　38/43　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/64　(2017.01)
Ｇ０１Ｎ　33/50　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　15/12
Ｃ１２Ｎ　15/55　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ　15/62　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/63　Ｚ
Ｃ１２Ｐ　21/02　Ｃ
Ｃ１２Ｎ　1/15
Ｃ１２Ｎ　1/19
Ｃ１２Ｎ　1/21
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ１２Ｑ　1/44
Ｃ１２Ｎ　9/16　Ｚ
Ｃ０７Ｋ　16/28
Ａ６１Ｐ　3/00
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｋ　47/68
Ａ６１Ｋ　38/43
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｖ
Ａ６１Ｋ　47/64
Ｇ０１Ｎ　33/50　Ｚ

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月24日(2021.9.24)
【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】
（ａ）酵素補充療法（ＥＲＴ）用酵素に連結されている第１のＦｃポリペプチドと、
（ｂ）前記第１のＦｃポリペプチドとＦｃ二量体を形成する第２のＦｃポリペプチドと、
を含むタンパク質であって、
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）に特異的に結合できる改変されたＦｃポリペプチドであり、
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、免疫グロブリン重鎖及び／または軽鎖可変領域配列、あるいはそれらの抗原結合部分を含まない、タンパク質。
【請求項２】
前記ＥＲＴ用酵素が、
ｉ）イズロン酸－２－スルファターゼ（ＩＤＳ）またはその触媒活性断片であるか、
ｉｉ）Ｎ－スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ（ＳＧＳＨ）またはその触媒活性断片であるか、
ｉｉｉ）酸性スフィンゴミエリナーゼ（ＡＳＭ）またはその触媒活性断片であるか、あるいは
ｉｖ）β－グルコセレブロシダーゼ（ＧＢＡ）またはその触媒活性断片である、請求項１に記載のタンパク質。
【請求項３】
前記ＥＲＴ用酵素が、
ｉ）ＩＤＳ、ＩＤＳバリアント、またはその触媒活性断片であり、配列番号９１、９２、１１４、２３０及び２３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、
ｉｉ）ＳＧＳＨ、ＳＧＳＨバリアント、またはその触媒活性断片であり、配列番号１１９及び１２０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、
ｉｉｉ）ＡＳＭ、ＡＳＭバリアント、またはその触媒活性断片であり、配列番号１２１、１２２、及び１２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、あるいは
ｉｖ）ＧＢＡ、ＧＢＡバリアント、またはその触媒活性断片であり、配列番号９３及び９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のタンパク質。
【請求項４】
前記第２のＦｃポリペプチドがＥＲＴ用酵素に連結されており、
必要に応じて、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素にペプチド結合またはポリペプチドリンカーによって連結されている融合ポリペプチドである、請求項１～３のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項５】
ｉ）前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端及び／または前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端が、前記ＥＲＴ用酵素に連結されているか、あるいは
ｉｉ）前記第１のＦｃポリペプチドのＣ末端及び／または前記第２のＦｃポリペプチドのＣ末端が、前記ＥＲＴ用酵素に連結されている、請求項４に記載のタンパク質。

【請求項６】
前記第１のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングによれば、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖという置換を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、Ｔ３６６Ｗという置換を含むか、あるいは
前記第１のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングによれば、Ｔ３６６Ｗという置換を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖという置換を含み、
必要に応じて、前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１７、１１８、２３２、２３３、２３６及び２３７のうちのいずれか１つと少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項７】
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、エフェクター機能を低下させる改変を含み、
エフェクター機能を低下させる前記改変が、ＥＵナンバリングによれば、２３４位のＡｌａ及び２３５位のＡｌａへの置換である、請求項１～６のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項８】
前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、１４９、１５０、１５２、１５３、２３１及び２３５のうちのいずれか１つと少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、
必要に応じて、前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、１４９、１５０、１５２、１５３、２３１及び２３５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項７に記載のタンパク質。
【請求項９】
前記第１のＦｃタンパク質及び／または第２のＦｃタンパク質が、ＥＵナンバリングによれば、３８４位、３８６位、３８７位、３８８位、３８９位、３９０位、４１３位、４１６位及び４２１位からなる群から選択した位置に、少なくとも２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個または９個の置換を含み、
必要に応じて、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または第２のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングによれば、３８０位、３９１位、３９２位及び４１５位を含む位置に、１個、２個、３個または４個の置換をさらに含む、請求項１～８のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項１０】
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、Ｔｒｐ、ＬｅｕまたはＧｌｕである３８０位、ＴｙｒまたはＰｈｅである３８４位、Ｔｈｒである３８６位、Ｇｌｕである３８７位、Ｔｒｐである３８８位、Ｓｅｒ、Ａｌａ、ＶａｌまたはＡｓｎである３８９位、ＳｅｒまたはＡｓｎである３９０位、ＴｈｒまたはＳｅｒである４１３位、ＧｌｕまたはＳｅｒである４１５位、Ｇｌｕである４１６位、及びＰｈｅである４２１位から選択した２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個または１１個の位置を含む、請求項９に記載のタンパク質。
【請求項１１】
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号３４～３８、５８、６０～９０、１５１及び１５６～２２９のうちのいずれか１つの１１１～２１７位のアミノ酸と少なくとも８５％の同一性を有するＣＨ３ドメインを有する、請求項１～１０のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項１２】
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１５６～２２９のうちのいずれか１つと少なくとも９５％の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項に記載のタンパク質。

【請求項１３】
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１５６～２２９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項１２に記載のタンパク質。
【請求項１４】
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号９８、１６９、１８１、１９３、２０５及び１５１のうちのいずれか１つと少なくとも９５％のアミノ酸配列を含み、
必要に応じて、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号９８、１６９、１８１、１９３、２０５及び１５１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項１２に記載のタンパク質。
【請求項１５】
ｉ）前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つと少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号２０５及び２２８のうちのいずれか１つと少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、
ｉｉ）前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つと少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１６９及び２２９のうちのいずれか１つと少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、
ｉｉｉ）前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号２０５及び２２８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含むか、あるいは
ｉｖ）前記ＥＲＴ用酵素に連結された前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１６９及び２２９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項１２に記載のタンパク質。
【請求項１６】
前記タンパク質のＴｆＲへの結合によって、トランスフェリンの前記ＴｆＲへの結合が実質的に阻害されず、かつ／または、
前記タンパク質が、１０ｎＭ～１μＭ、必要に応じて約５０ｎＭ～約２５０ｎＭの親和性でＴｆＲに結合する、請求項１～１５のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項１７】
請求項１～１６のいずれか１項に記載の改変された前記第１のＦｃポリペプチド及び改変された前記第２のＦｃポリペプチドをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド。
【請求項１８】
請求項１～１６のいずれか１項に記載のタンパク質及び製薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項１９】
リソソーム蓄積障害（ＬＳＤ）を治療するための、及び／またはＬＳＤ患者における毒性代謝産物の蓄積を低減するための、請求項１～１６のいずれか１項に記載のタンパク質を含む組成物であって、必要に応じて、
ｉ）前記ＬＳＤがハンター症候群であり、前記ＥＲＴ用酵素がＩＤＳであり、前記毒性代謝産物が、ヘパラン硫酸由来の二糖及び／またはデルマタン硫酸由来の二糖を含むか、
ｉｉ）前記ＬＳＤがサンフィリポ症候群Ａであり、前記ＥＲＴ用酵素がＳＧＳＨであり、前記毒性代謝産物が、ヘパラン硫酸由来のオリゴ糖を含むか、
ｉｉｉ）前記ＬＳＤがニーマンピック病であり、前記ＥＲＴ用酵素がＡＳＭであり、前記毒性代謝産物が、スフィンゴミエリンを含むか、あるいは
ｉｖ）前記ＬＳＤがゴーシェ病またはパーキンソン病であり、前記ＥＲＴ用酵素がＧＢＡ

であり、前記毒性代謝産物が、グルコシルセラミドを含む、組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０９】
いくつかの実施形態では、その薬剤に連結されているそのタンパク質は、製薬学的に許容可能な担体の一部として投与する。
本発明は、例えば以下の項目を提供する。
（項目１）
（ａ）酵素補充療法（ＥＲＴ）用酵素、ＥＲＴ用酵素バリアントまたはその触媒活性断片に連結されている第１のＦｃポリペプチドと、
（ｂ）前記第１のＦｃポリペプチドとＦｃ二量体を形成する第２のＦｃポリペプチドと、
を含むタンパク質であって、
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、免疫グロブリン重鎖及び／または軽鎖可変領域配列、あるいはそれらの抗原結合部分を含まない前記タンパク質。
（項目２）
前記ＥＲＴ用酵素が、イズロン酸－２－スルファターゼ（ＩＤＳ）、ＩＤＳバリアントまたはその触媒活性断片である、項目１に記載のタンパク質。
（項目３）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号９１、９２、１１４、２３０及び２３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と、少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目２に記載のタンパク質。
（項目４）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号９１、９２、１１４、２３０及び２３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目３に記載のタンパク質。
（項目５）
前記ＥＲＴ用酵素が、Ｎ－スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ（ＳＧＳＨ）、ＳＧＳＨバリアントまたはその触媒活性断片である、項目１に記載のタンパク質。
（項目６）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号１１９及び１２０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と、少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目５に記載のタンパク質。
（項目７）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号１１９及び１２０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目６に記載のタンパク質。
（項目８）
前記ＥＲＴ用酵素が、酸性スフィンゴミエリナーゼ（ＡＳＭ）、ＡＳＭバリアントまたはその触媒活性断片である、項目１に記載のタンパク質。
（項目９）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号１２１、１２２及び１２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と、少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目８に記載のタンパク質。
（項目１０）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号１２１、１２２及び１２３のうちのいずれか１つのアミ

ノ酸配列を含む、項目９に記載のタンパク質。
（項目１１）
前記ＥＲＴ用酵素が、β－グルコセレブロシダーゼ（ＧＢＡ）、ＧＢＡバリアントまたはその触媒活性断片である、項目１に記載のタンパク質。
（項目１２）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号９３及び９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列と、少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目１１に記載のタンパク質。
（項目１３）
前記ＥＲＴ用酵素が、配列番号９３及び９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目１２に記載のタンパク質。
（項目１４）
前記第１のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素、前記ＥＲＴ用酵素バリアントまたは前記その触媒活性断片に、ペプチド結合またはポリペプチドリンカーによって連結されている融合ポリペプチドである、項目１～１３のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目１５）
前記ポリペプチドリンカーが、フレキシブルポリペプチドリンカーである、項目１４に記載のタンパク質。
（項目１６）
前記フレキシブルポリペプチドリンカーが、グリシンリッチリンカーである、項目１５に記載のタンパク質。
（項目１７）
前記グリシンリッチリンカーが、G_4S（配列番号２３９）または$(G_4S)_2$（配列番号２４０）である、項目１６に記載のタンパク質。
（項目１８）
前記第２のＦｃポリペプチドが、ＥＲＴ用酵素、ＥＲＴ用酵素バリアントまたはその触媒活性断片に連結されている、項目１～１７のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目１９）
前記第２のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素、前記ＥＲＴ用酵素バリアントまたは前記その触媒活性断片に、ペプチド結合またはポリペプチドリンカーによって連結されている融合ポリペプチドである、項目１８に記載のタンパク質。
（項目２０）
前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端及び／または前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端が、前記ＥＲＴ用酵素に連結されている、項目１８または１９に記載のタンパク質。
（項目２１）
前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端が、一方のＥＲＴ用酵素に連結されており、前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端が、もう一方のＥＲＴ用酵素に連結されている、項目２０に記載のタンパク質。
（項目２２）
前記第１のＦｃポリペプチドのＣ末端及び／または前記第２のＦｃポリペプチドのＣ末端が、前記ＥＲＴ用酵素に連結されている、項目１８または１９に記載のタンパク質。
（項目２３）
前記第１のＦｃポリペプチドのＣ末端が、一方のＥＲＴ用酵素に連結されており、前記第２のＦｃポリペプチドのＣ末端が、もう一方のＥＲＴ用酵素に連結されている、項目２２に記載のタンパク質。
（項目２４）
前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端が、一方のＥＲＴ用酵素に連結されており、前記第２のＦｃポリペプチドのＣ末端が、もう一方のＥＲＴ用酵素に連結されている、項目１８または１９に記載のタンパク質。
（項目２５）

前記第１のＦｃポリペプチドのＣ末端が、一方のＥＲＴ用酵素に連結されており、前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端が、もう一方のＥＲＴ用酵素に連結されている、項目１８または１９に記載のタンパク質。

（項目２６）

前記タンパク質が、１つのＥＲＴ用酵素を含み、前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端またはＣ末端が、前記ＥＲＴ用酵素に連結されている、項目１～１７のいずれか１項に記載のタンパク質。

（項目２７）

２つのＥＲＴ用酵素を含む、項目１８～２５のいずれか１項に記載のタンパク質。

（項目２８）

前記融合ポリペプチドが、Ｎ末端からＣ末端の順に、前記ＥＲＴ用酵素、前記ＥＲＴ用酵素バリアントまたは前記その触媒活性断片、前記ポリペプチドリンカー、及び前記第１のＦｃポリペプチドを含む、項目１４～１７のいずれか１項に記載のタンパク質。

（項目２９）

前記第１のＦｃポリペプチドが、改変Ｆｃポリペプチドであり、及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、改変Ｆｃポリペプチドである、項目１～２８のいずれか１項に記載のタンパク質。

（項目３０）

前記第１のＦｃポリペプチド及び前記第２のＦｃポリペプチドがそれぞれ、ヘテロ二量化を促す改変を含む、項目２９に記載のタンパク質。

（項目３１）

前記Ｆｃ二量体が、Ｆｃヘテロ二量体である、項目３０に記載のタンパク質。

（項目３２）

ＥＵナンバリングによれば、前記Ｆｃポリペプチドのうちの一方が、Ｔ３６６Ｗという置換を有し、もう一方のＦｃポリペプチドが、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖという置換を有する、項目３０または３１に記載のタンパク質。

（項目３３）

前記第１のＦｃポリペプチドが、前記Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖという置換を有し、前記第２のＦｃポリペプチドが、前記Ｔ３６６Ｗという置換を含む、項目３２に記載のタンパク質。

（項目３４）

前記第１のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素に連結されており、配列番号１１７、２３２及び２３６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目３３に記載のタンパク質。

（項目３５）

前記第１のＦｃポリペプチドが、前記Ｔ３６６Ｗという置換を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、前記Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖという置換を含む、項目３２に記載のタンパク質。

（項目３６）

前記第１のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素に連結されており、配列番号１１８、２３３及び２３７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目３５に記載のタンパク質。

（項目３７）

前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、天然型ＦｃＲｎ結合部位を含む、項目２９～３６のいずれか１項に記載のタンパク質。

（項目３８）

前記第１のＦｃポリペプチド及び前記第２のＦｃポリペプチドが、エフェクター機能を有さない、項目２９～３７のいずれか１項に記載のタンパク質。

（項目３９）

前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、エフェクタ

ー機能を低下させる改変を含む、項目２９～３７のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目４０）
ＥＵナンバリングによれば、エフェクター機能を低下させる前記改変が、２３４位のＡｌａ及び２３５位のＡｌａへの置換である、項目３９に記載のタンパク質。
（項目４１）
前記第１のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素に連結されており、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目４０に記載のタンパク質。
（項目４２）
前記第１のＦｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素に連結されており、配列番号１４９、１５０、１５２及び１５３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目４０に記載のタンパク質。
（項目４３）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、天然型Ｆｃ配列に対するアミノ酸変化であって、血清中半減期を延長するアミノ酸変化を含む、項目２９～４２のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目４４）
ＥＵナンバリングによれば、前記アミノ酸変化が、２５２位のＴｙｒ、２５４位のＴｈｒ及び２５６位のＧｌｕへの置換を含む、項目４３に記載のタンパク質。
（項目４５）
ＥＵナンバリングによれば、前記アミノ酸変化が、４２８位のＬｅｕ及び４３４位のＳｅｒへの置換を含む、項目４３に記載のタンパク質。
（項目４６）
ＥＵナンバリングによれば、前記アミノ酸変化が、４３４位のＳｅｒまたはＡｌａの置換を含む、項目４３に記載のタンパク質。
（項目４７）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）に特異的に結合する、項目２９～４６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目４８）
ＥＵナンバリングによれば、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、３８４位、３８６位、３８７位、３８８位、３８９位、３９０位、４１３位、４１６位及び４２１位からなる群から選択した位置に、少なくとも２つの置換を含む、項目４７に記載のタンパク質。
（項目４９）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、前記位置に、少なくとも３個、４個、５個、６個、７個、８個または９個の置換を含む、項目４８に記載のタンパク質。
（項目５０）
ＥＵナンバリングによれば、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、３８０位、３９１位、３９２位及び４１５位を含む位置に、１個、２個、３個または４個の置換をさらに含む、項目４８または４９に記載のタンパク質。
（項目５１）
ＥＵナンバリングによれば、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、４１４位、４２４位及び４２６位を含む位置に、１個、２個または３個の置換をさらに含む、項目４８～５０のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目５２）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、３８８位にＴｒｐを含む、項目４８～５１のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目５３）

前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、４２１位に芳香族アミノ酸を含む、項目４８～５２のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目５４）
４２１位の前記芳香族アミノ酸が、ＴｒｐまたはＰｈｅである、項目５３に記載のタンパク質。
（項目５５）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、Ｔｒｐ、ＬｅｕまたはＧｌｕである３８０位、ＴｙｒまたはＰｈｅである３８４位、Ｔｈｒである３８６位、Ｇｌｕである３８７位、Ｔｒｐである３８８位、Ｓｅｒ、Ａｌａ、ＶａｌまたはＡｓｎである３８９位、ＳｅｒまたはＡｓｎである３９０位、ＴｈｒまたはＳｅｒである４１３位、ＧｌｕまたはＳｅｒである４１５位、Ｇｌｕである４１６位、及びＰｈｅである４２１位から選択した少なくとも１つの位置を含む、項目４８～５４のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目５６）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、Ｔｒｐ、ＬｅｕまたはＧｌｕである３８０位、ＴｙｒまたはＰｈｅである３８４位、Ｔｈｒである３８６位、Ｇｌｕである３８７位、Ｔｒｐである３８８位、Ｓｅｒ、Ａｌａ、ＶａｌまたはＡｓｎである３８９位、ＳｅｒまたはＡｓｎである３９０位、ＴｈｒまたはＳｅｒである４１３位、ＧｌｕまたはＳｅｒである４１５位、Ｇｌｕである４１６位、及びＰｈｅである４２１位から選択した２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個または１１個の位置を含む、項目５５に記載のタンパク質。
（項目５７）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、Ｔｒｐ、ＬｅｕまたはＧｌｕである３８０位、ＴｙｒまたはＰｈｅである３８４位、Ｔｈｒである３８６位、Ｇｌｕである３８７位、Ｔｒｐである３８８位、Ｓｅｒ、Ａｌａ、ＶａｌまたはＡｓｎである３８９位、ＳｅｒまたはＡｓｎである３９０位、ＴｈｒまたはＳｅｒである４１３位、ＧｌｕまたはＳｅｒである４１５位、Ｇｌｕである４１６位、及びＰｈｅである４２１位という１１個の位置を含む、項目５６に記載のタンパク質。
（項目５８）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号３４～３８、５８、６０～９０、１５１及び１５６～２２９のうちのいずれか１つの１１１～２１７位のアミノ酸と、少なくとも８５％の同一性、少なくとも９０％の同一性または少なくとも９５％の同一性を有するＣＨ３ドメインを有する、項目５６または５７に記載のタンパク質。
（項目５９）
配列番号３４～３８、５８、６０～９０、１５１及び１５６～２２９のうちのいずれか１つの、ＥＵインデックスで３８０位、３８４位、３８６位、３８７位、３８８位、３８９位、３９０位、３９１位、３９２位、４１３位、４１４位、４１５位、４１６位、４２１位、４２４位及び４２６位に対応する位置のうちの少なくとも５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個または１６個の残基が、欠失または置換されていない、項目５８に記載のタンパク質。
（項目６０）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１５６～２２９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目５８または５９に記載のタンパク質。
（項目６１）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１５７、１６９、１８１、１９３、２０５及び２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目６０に記載のタンパク質。
（項目６２）

前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号２０５及び２２８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目６０に記載のタンパク質。
（項目６３）
前記第１のＦｃポリペプチドが、配列番号１１５、２３１及び２３５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃポリペプチドが、配列番号１６９及び２２９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目６０に記載のタンパク質。
（項目６４）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドが、前記ＴｆＲのアピカルドメインに結合する、項目４７～６３のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目６５）
前記タンパク質の前記ＴｆＲへの前記結合によって、トランスフェリンの前記ＴｆＲへの結合が実質的に阻害されない、項目４７～６４のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目６６）
前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドの、対応する野生型Ｆｃポリペプチドに対するアミノ酸配列同一性が、少なくとも７５％、または少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％もしくは９５％である、項目４７～６５のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目６７）
前記対応する野生型Ｆｃポリペプチドが、ヒトＩｇＧｌ、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４のＦｃポリペプチドである、項目６６に記載のタンパク質。
（項目６８）
前記ＥＲＴ用酵素の脳への取り込みが、前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドの非存在下における前記ＥＲＴ用酵素の取り込みと比べて、あるいは前記第１のＦｃポリペプチド及び／または前記第２のＦｃポリペプチドへの前記改変であって、ＴｆＲへの結合をもたらす前記改変を行わなかった場合の前記ＥＲＴ用酵素の取り込みと比べて、少なくとも１０倍多い、項目４７～６７のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目６９）
前記第１のＦｃポリペプチドが、血液脳関門（ＢＢＢ）受容体に結合するように改変されておらず、前記第２のＦｃポリペプチドが、ＴｆＲに特異的に結合するように改変されている、項目１～６８のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目７０）
前記第１のＦｃポリペプチドが、ＴｆＲに特異的に結合するように改変されており、前記第２のＦｃポリペプチドが、ＢＢＢ受容体に結合するように改変されていない、項目１～６８のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目７１）
免疫グロブリンの重鎖及び／または軽鎖可変領域配列、あるいはそれらの抗原結合部分を含まない、項目１～７０のいずれか１項に記載のタンパク質。
（項目７２）
ＥＲＴ用酵素、ＥＲＴ用酵素バリアントまたはその触媒活性断片に連結されているＦｃポリペプチドを含むポリペプチドであって、前記Ｆｃポリペプチドが、別のＦｃポリペプチドとのヘテロ二量化を促す１つ以上の改変を含む前記ポリペプチド。
（項目７３）
前記ＥＲＴ用酵素が、イズロン酸－２－スルファターゼ（ＩＤＳ）、ＩＤＳバリアントまたはその触媒活性断片である、項目７２に記載のポリペプチド。
（項目７４）
前記ＥＲＴ用酵素が、Ｎ－スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ（ＳＧＳＨ）、ＳＧＳＨバリアントまたはその触媒活性断片である、項目７２に記載のポリペプチド。
（項目７５）

前記ＥＲＴ用酵素が、酸性スフィンゴミエリナーゼ（ＡＳＭ）、ＡＳＭバリアントまたはその触媒活性断片である、項目７２に記載のポリペプチド。
（項目７６）
前記ＥＲＴ用酵素が、β－グルコセレブロシダーゼ（ＧＢＡ）、ＧＢＡバリアントまたはその触媒活性断片である、項目７２に記載のポリペプチド。
（項目７７）
前記Ｆｃポリペプチドが、前記ＥＲＴ用酵素、前記ＥＲＴ用酵素バリアントまたは前記その触媒活性断片に、ペプチド結合またはポリペプチドリンカーによって連結されている融合ポリペプチドである、項目７２～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド。
（項目７８）
前記融合ポリペプチドが、Ｎ末端からＣ末端の順に、前記ＥＲＴ用酵素、前記ＥＲＴ用酵素バリアントまたは前記その触媒活性断片、前記ポリペプチドリンカー、及び前記第１のＦｃポリペプチドを含む、項目７７に記載のポリペプチド。
（項目７９）
ＥＵナンバリングによれば、前記Ｆｃポリペプチドが、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖという置換を含む、項目７２～７８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
（項目８０）
配列番号１１５、１１７、２３１、２３２、２３５及び２３６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目７９に記載のポリペプチド。
（項目８１）
配列番号１４９及び１５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目７９に記載のポリペプチド。
（項目８２）
前記Ｆｃポリペプチドが、Ｔ３６６Ｗという置換を含む、項目７２～７８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
（項目８３）
配列番号１１８、２３３及び２３７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目８２に記載のポリペプチド。
（項目８４）
配列番号１５２～１５５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、項目８２に記載のポリペプチド。
（項目８５）
前記もう１つのＦｃポリペプチドをさらに含む、項目７２～８４のいずれか１項に記載のポリペプチド。
（項目８６）
項目７２～８４のいずれか１項に記載のポリペプチドをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド。
（項目８７）
項目８６に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
（項目８８）
項目８６に記載のポリヌクレオチドまたは項目８７に記載のベクターを含む宿主細胞。
（項目８９）
前記もう１つのＦｃポリペプチドをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドをさらに含む、項目８８に記載の宿主細胞。
（項目９０）
ＥＲＴ用酵素、ＥＲＴ用酵素バリアントまたはその触媒活性断片に連結されているＦｃポリペプチドを含むポリペプチドの作製方法であって、項目８６に記載のポリヌクレオチドによってコードされる前記ポリペプチドを発現させる条件で、宿主細胞を培養することを含む前記方法。
（項目９１）

リソソーム蓄積障害（ＬＳＤ）の治療方法であって、治療が必要な患者に、項目１～７１のいずれか１項に記載のタンパク質、または項目７２～８５のいずれか１項に記載のポリペプチドを投与することを含む前記方法。
（項目９２）
ＬＳＤ患者における毒性代謝産物の蓄積の低減方法であって、前記患者に、項目１～７１のいずれか１項に記載のタンパク質、または項目７２～８５のいずれか１項に記載のポリペプチドを投与することを含む前記方法。
（項目９３）
前記ＬＳＤが、ハンター症候群であり、前記ＥＲＴ用酵素が、ＩＤＳである、項目９１または９２に記載の方法。
（項目９４）
前記毒性代謝産物が、ヘパラン硫酸由来の二糖及び／またはデルマタン硫酸由来の二糖を含む、項目９３に記載の方法。
（項目９５）
前記ＬＳＤが、サンフィリポ症候群Ａであり、前記ＥＲＴ用酵素が、ＳＧＳＨである、項目９１または９２に記載の方法。
（項目９６）
前記毒性代謝産物が、ヘパラン硫酸由来のオリゴ糖を含む、項目９５に記載の方法。
（項目９７）
前記ＬＳＤが、ニーマンピック病であり、前記ＥＲＴ用酵素が、ＡＳＭである、項目９１または９２に記載の方法。
（項目９８）
前記毒性代謝産物が、スフィンゴミエリンを含む、項目９７に記載の方法。
（項目９９）
前記ＬＳＤが、ゴーシェ病またはパーキンソン病であり、前記ＥＲＴ用酵素が、ＧＢＡである、項目９１または９２に記載の方法。
（項目１００）
前記毒性代謝産物が、グルコシルセラミドを含む、項目９９に記載の方法。
（項目１０１）
項目１～７１のいずれか１項に記載のタンパク質、または項目７２～８５のいずれか１項に記載のポリペプチド、及び製薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。
（項目１０２）
基質の蓄積をモニタリングして、ＩＤＳ活性を評価する方法であって、
（ａ）項目２～４、１４～４１及び４３～７１のいずれか１項に記載のタンパク質、または項目７２～７３、７７～８０、８２～８３及び８５のいずれか１項に記載のポリペプチドを投与された対象に由来する細胞試料または組織試料中の細胞を破壊して、マイクロベシクルを破壊して開いて、解析対象のグリコサミノグリカン（ＧＡＧ）溶液を得ること、
（ｂ）前記ＧＡＧ溶液を少なくとも１つのヘパリナーゼ及びコンドロイチナーゼＢで消化して、ＧＡＧ由来の二糖を得ること、
（ｃ）前記ＧＡＧ由来の二糖を質量分析法によって解析すること、ならびに
（ｄ）ヘパラン硫酸由来及び／またはデルマタン硫酸由来の二糖のレベルを求めることであって、ＩＤＳ活性が欠損しているコントロールと比べて、ヘパラン硫酸由来及び／またはデルマタン硫酸由来の二糖のレベルが低いことによって、前記コントロールと比べて、前記試料中のＩＤＳ活性が上昇していることが示される、前記求めること
を含む前記方法。
（項目１０３）
前記細胞を破壊するステップが、少なくとも１回の凍結融解サイクル及び少なくとも１回の超音波処理ステップを含む、項目１０２に記載の方法。
（項目１０４）

前記細胞が、組織試料に由来するものであり、前記方法が、少なくとも３回、４回または５回の凍結融解サイクルを含む、項目１０３に記載の方法。
（項目１０５）
前記対象が、ＩＤＳ活性の欠損したマウスである、項目１０２～１０４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０６）
前記対象が、ヒト以外の霊長類動物である、項目１０２～１０４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０７）
前記対象が、ハンター症候群であるヒト患者である、項目１０２～１０４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０８）
基質の蓄積をモニタリングして、ＳＧＳＨ活性を評価する方法であって、
（ａ）項目５～７、１４～３３、３５、３７～４０及び４２～７１のいずれか１項に記載のタンパク質または項目７２、７４、７７～７９、８１～８２及び８４～８５のいずれか１項に記載のポリペプチドを投与された対象に由来する細胞試料または組織試料中の細胞を破壊して、マイクロベシクルを破壊して開いて、解析対象のグリコサミノグリカン（ＧＡＧ）溶液を得ること、
（ｂ）前記ＧＡＧ溶液を少なくとも１つのヘパリナーゼで消化して、ＧＡＧ由来の二糖を得ること、
（ｃ）前記ＧＡＧ由来の二糖を質量分析法によって解析すること、ならびに
（ｄ）ヘパラン硫酸由来の二糖のレベルを求めることであって、ＳＧＳＨ活性が欠損しているコントロールと比べて、ヘパラン硫酸由来の二糖のレベルが低いことによって、前記コントロールと比べて、前記試料中のＳＧＳＨ活性が上昇していることが示される、前記求めること
を含む前記方法。
（項目１０９）
前記細胞を破壊するステップが、少なくとも１回の凍結融解サイクル及び少なくとも１回の超音波処理ステップを含む、項目１０８に記載の方法。
（項目１１０）
前記細胞が、組織試料に由来しており、前記方法が、少なくとも３回、４回または５回の凍結融解サイクルを含む、項目１０９に記載の方法。
（項目１１１）
前記対象が、ＳＧＳＨ活性の欠損したマウスである、項目１０８～１１０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１２）
前記対象が、ヒト以外の霊長類動物である、項目１０８～１１０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１３）
前記対象が、サンフィリポ症候群Ａであるヒト患者である、項目１０８～１１０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１４）
哺乳動物のＢＢＢを越えて、薬剤を輸送する方法であって、約５０ｎＭ～約２５０ｎＭの親和性で、ＴｆＲに結合するタンパク質に前記ＢＢＢを暴露させることを含み、前記タンパク質が、前記薬剤に連結されており、前記ＢＢＢを越えて、前記連結された薬剤を輸送する前記方法。
（項目１１５）
前記哺乳動物の脳内の前記薬剤の最高濃度（C_{max}）を向上させる、項目１１４に記載の方法。
（項目１１６）

前記薬剤が、ＬＳＤを治療するのに有用である、項目１１４または１１５に記載の方法。

（項目１１７）

ＬＳＤの治療方法であって、約５０ｎＭ～約２５０ｎＭの親和性で、ＴｆＲに結合するタンパク質を哺乳動物に投与することを含み、前記タンパク質が、ＬＳＤを治療するための薬剤に連結されており、それによって、前記哺乳動物の脳を前記薬剤に暴露する前記方法。

（項目１１８）

前記タンパク質が、前記よりも弱い親和性で、ＴｆＲに結合する参照タンパク質に連結されている前記薬剤と比べて、前記脳内の前記薬剤のC_{max}を向上させる、項目１１４～１１７のいずれか１項に記載の方法。

（項目１１９）

前記タンパク質が、前記よりも弱い親和性で、ＴｆＲに結合する参照タンパク質に連結されている薬剤と比べて、前記哺乳動物において、治療上有効な濃度で、前記薬剤のC_{max}を向上させる、項目１１４～１１８のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２０）

前記参照タンパク質が、約６００ｎＭの、またはそれより弱い親和性で、前記ＴｆＲに結合する、項目１１８～１１９のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２１）

前記ＴｆＲが、霊長類動物のＴｆＲである、項目１１４～１２０のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２２）

前記霊長類動物ＴｆＲが、ヒトＴｆＲである、項目１２１に記載の方法。

（項目１２３）

前記タンパク質が、ＴｆＲアピカルドメインに結合する、項目１１４～１２２のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２４）

前記タンパク質が、約１００ｎＭ～約２００ｎＭの親和性で、前記ＴｆＲに結合する、項目１１４～１２３のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２５）

前記タンパク質が、約１１０ｎＭ～約１５０ｎＭの親和性で、前記ＴｆＲに結合する、項目１１４～１２４のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２６）

前記薬剤の前記治療上有効な濃度が、前記哺乳動物におけるＬＳＤの１つ以上の症状を治療する濃度である、項目１１９～１２５のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２７）

前記薬剤が、タンパク質補充療法剤である、項目１１４～１２６のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２８）

前記薬剤またはタンパク質補充療法剤が、酵素である、項目１１４～１２７のいずれか１項に記載の方法。

（項目１２９）

前記酵素が、前記タンパク質に連結されていると、前記酵素が前記参照タンパク質に連結されている場合と比べて、前記ＬＳＤである前記哺乳動物の前記脳における毒性代謝産物の蓄積を低減する度合いが高くなる、項目１２８に記載の方法。

（項目１３０）

前記酵素が、ＩＤＳであり、前記ＬＳＤが、ハンター症候群である、項目１２８または１２９に記載の方法。

（項目１３１）

前記毒性代謝産物が、ヘパラン硫酸由来の二糖及び／またはデルマタン硫酸由来の二糖

を含む、項目１３０に記載の方法。
（項目１３２）
前記酵素が、ＳＧＳＨであり、前記ＬＳＤが、サンフィリポ症候群Ａである、項目１２８または１２９に記載の方法。
（項目１３３）
前記酵素が、ＡＳＭであり、前記ＬＳＤが、ニーマンピック病である、項目１２８または１２９に記載の方法。
（項目１３４）
前記酵素が、ＧＢＡであり、前記ＬＳＤが、ゴーシェ病である、項目１２８または１２９に記載の方法。
（項目１３５）
前記薬剤が、抗体可変領域を含む、項目１１４～１２６のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３６）
前記薬剤が、抗体断片を含む、項目１３５に記載の方法。
（項目１３７）
前記薬剤が、ＦａｂまたはｓｃＦｖを含む、項目１３６に記載の方法。
（項目１３８）
前記タンパク質が、ＴｆＲと結合できる非天然型結合部位を含む改変Ｆｃポリペプチドである、項目１１４～１３７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３９）
前記タンパク質が、ＴｆＲと特異的に結合する抗体可変領域を含む、項目１１４～１３７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４０）
前記タンパク質が、抗体断片を含む、項目１３９に記載の方法。
（項目１４１）
前記タンパク質が、ＦａｂまたはｓｃＦｖを含む、項目１４０に記載の方法。
（項目１４２）
前記薬剤に連結されている前記タンパク質を、製薬学的に許容可能な担体の一部として投与する、項目１１４～１４１のいずれか１項に記載の方法。