

【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】平成23年7月7日 (2011.7.7)

【公表番号】特表2010-523150(P2010-523150A)

【公表日】平成22年7月15日 (2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-503081(P2010-503081)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/64 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 35/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/16 (2006.01)

A 6 1 K 35/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 9/64 Z

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 0 7 K 14/745

A 6 1 K 37/465

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 35/18

A 6 1 K 35/16

A 6 1 K 35/14

A 6 1 K 31/573

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月19日 (2011.5.19)

【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】

異種 G 1 a のドメイン、又はリン脂質結合を行うのに十分な連続した部分を含み、凝固促進活性を有する改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2】

アンチトロンビン I I I (A T - I I I) に対する抵抗性の増大、リン脂質との結合及び / 若しくは親和性の増大、組織因子 (T F) に対する親和性の増大、固有活性の増大、T F 依存性触媒若しくは凝固活性の増大、凝固活性の増大、酵素原性を変化させるポリペプチドの高次構造の変化、高度に活性な F V I I a 高次構造と活性でない F V I I a 高次構造との平衡を高度に活性な高次構造に有利に移動させることによる触媒若しくは凝固活性の増大、プロテアーゼに対する抵抗性の増大、グリコシル化の低下、グリコシル化の増大、免疫原性の低減、安定性の増大、並びに / 又は化学基連結の容易化を起こす 1 つ又は複数のさらなるアミノ酸改変 (複数可) を含む、請求項 1 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3】

異種 G 1 a ドメインが、第 I X 因子 (F I X)、第 X 因子 (F X)、プロトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、オステオカルシン、マトリックス G 1 a タンパク質、増殖停止特異的タンパク質 6 (G a s 6) 又はプロテイン Z 中の G 1 a ドメインの中から選択される、請求項 2 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4】

異種 G 1 a ドメインが、配列番号 1 1 0 ~ 1 1 8、1 2 0 及び 1 2 1 のいずれかに示すアミノ酸の配列、又はリン脂質結合を行うのに十分なその部分を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5】

天然 F V I I G 1 a ドメインの全部又は連続した部分が除去され、異種 G 1 a ドメイン、又はリン脂質結合を行うのに十分なその部分と交換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 6】

G 1 a スワップ F I X、G 1 a スワップ F X、G 1 a スワップ P r o t C、G 1 a スワップ P r o t S、G 1 a スワップトロンビンの中から選択される改変を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 7】

非改変 F V I I ポリペプチドと比較してリン脂質の親和性又は結合の増大を示す、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 8】

非改変 F V I I ポリペプチドと比較して組織因子経路阻害因子 (T F P I) に対する抵抗性の増大を示すさらなる改変を含有する、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 9】

さらなる改変が、配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチド中の D 1 9 6、K 1 9 7、K 1 9 9、G 2 3 7、T 2 3 9、R 2 9 0、及び K 3 4 1、又は F V I I ポリペプチド中の対応する残基における前記位置の中から選択される位置における 1 つ又は複数のアミノ酸改変 (複数可) である、請求項 8 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 0】

1 つ又は複数のアミノ酸改変 (複数可) が、D 1 9 6 K、D 1 9 6 R、D 1 9 6 A、D 1 9 6 Y、D 1 9 6 F、D 1 9 6 M、D 1 9 6 W、D 1 9 6 L、D 1 9 6 I、K 1 9 7 Y、K 1 9 7 A、K 1 9 7 E、K 1 9 7 D、K 1 9 7 L、K 1 9 7 M、K 1 9 7 I、K 1 9 7 V、K 1 9 7 F、K 1 9 7 W、K 1 9 9 A、K 1 9 9 D、K 1 9 9 E、G 2 3 7 W、G 2 3 7 T、G 2 3 7 I、G 2 3 7 V、T 2 3 9 A、R 2 9 0 A、R 2 9 0 E、R 2 9 0 D、R 2 9 0 N、R 2 9 0 Q、R 2 9 0 K、K 3 4 1 E、K 3 4 1 R、K 3 4 1 N、K 3 4 1 M、K 3 4 1 D、K 3 4 1 Q、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s A、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s S

、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s V、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s A S、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s S A、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s K、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s R、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s Y、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s W、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s A、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s M、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s E、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s Y、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s A 及び K 1 9 7 I 1 9 8 i n s S の中から選択される、請求項 9 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 1】

1 つ又は複数のアミノ酸改変（複数可）が、D 1 9 6 R / R 2 9 0 E、D 1 9 6 K / R 2 9 0 E、D 1 9 6 R / R 2 9 0 D、D 1 9 6 R / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、D 1 9 6 K / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E / R 2 9 0 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 M / K 1 9 9 E、及び D 1 9 6 R / K 1 9 7 M / K 1 9 9 E / R 2 9 0 E の中から選択される、請求項 1 0 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 2】

第 V I I 因子（F V I I）ポリペプチド中の改変を含む改変 F V I I ポリペプチドであって、

改変が、配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチド中の位置 D 1 9 6、K 1 9 7 若しくは K 1 9 9、又は F V I I ポリペプチド中の対応する残基における前記位置と対応する位置にあり、

改変が、疎水性又は酸性アミノ酸による交換であり、

疎水性又は酸性アミノ酸が、V a l（V）、L e u（L）、I l e（I）、P h e（F）、T r p（W）、M e t（M）、T y r（Y）、C y s（C）、A s p（D）及び G l u（E）の中から選択され、

それによって、改変 F V I I ポリペプチドが非改変 F V I I ポリペプチドと比較して凝固活性の増大、及び / 又は阻害因子に対する抵抗性の増大を示す、

改変 F V I I ポリペプチド、その対立遺伝子 若しくは 種変異体又はその活性断片。

【請求項 1 3】

F V I I ポリペプチド中の改変が、D 1 9 6 F、D 1 9 6 W、D 1 9 6 L、D 1 9 6 I、K 1 9 7 E、K 1 9 7 D、K 1 9 7 L、K 1 9 7 M、K 1 9 7 I、K 1 9 7 V、K 1 9 7 F、K 1 9 7 W、K 1 9 9 D、及び K 1 9 9 E の中から選択される、請求項 1 2 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 4】

F V I I ポリペプチド中の改変が D 1 9 6 Y 又は K 1 9 7 Y である、請求項 1 2 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 5】

F V I I ポリペプチド中の別の位置におけるさらなる改変をさらに含む、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 6】

さらなる改変がアミノ酸の交換、挿入又は欠失である、請求項 1 5 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 7】

さらなる改変が、D 1 9 6、K 1 9 7、K 1 9 9、G 2 3 7、T 2 3 9、R 2 9 0 及び K 3 4 1 の中から選択される位置と対応する位置におけるアミノ酸の交換又は挿入であり、第 1 の改変及び第 2 の改変が異なるアミノ酸にある、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 1 8】

さらなるアミノ酸改変が、D 1 9 6 K、D 1 9 6 R、D 1 9 6 A、D 1 9 6 Y、D 1 9 6 F、D 1 9 6 W、D 1 9 6 L、D 1 9 6 I、K 1 9 7 Y、K 1 9 7 A、K 1 9 7 E、K 1 9 7 D、K 1 9 7 L、K 1 9 7 M、K 1 9 7 I、K 1 9 7 V、K 1 9 7 F、K 1 9 7 W、K 1 9 9 A、K 1 9 9 D、K 1 9 9 E、G 2 3 7 W、G 2 3 7 T、G 2 3 7 I、G 2 3 7 V、T 2 3 9 A、R 2 9 0 A、R 2 9 0 E、R 2 9 0 D、R 2 9 0 N、R 2 9 0 Q、R

290K、K341E、K341R、K341N、K341M、K341D及びK341Qの中から選択される、請求項15～17のいずれか一項に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項19】

さらなる改変が、G237T238insA、G237T238insS、G237T238insV、G237T238insAS、G237T238insSA、D196K197insK、D196K197insR、D196K197insY、D196K197insW、D196K197insA、D196K197insM、K197I198insE、K197I198insY、K197I198insA及びK197I198insSの中から選択されるアミノ酸の挿入である、請求項17に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項20】

D196R/K197E/K199E、D196K/K197E/K199E、D196R/K197E/K199E/R290E、D196R/K197M/K199E、D196R/K197M/K199E/R290E、D196K/K197L、D196F/K197L、D196L/K197L、D196M/K197L、D196W/K197L、D196F/K197E、D196W/K197E、K196V/K197E、K197E/K341Q、K197L/K341Q、K197E/G237V/K341Q、K197E/K199E、K197E/G237V、K199E/K341Q及びK197E/K199E/K341Qの中から選択される改変を含む、請求項15～19のいずれか一項に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項21】

配列番号3に示すアミノ酸の配列を有する第VII因子(FVII)ポリペプチド中のD196R、G237W、G237I、G237V、R290M、R290V、K341M、K341D、G237T238insA、G237T238insS、G237T238insV、G237T238insAS、G237T238insSA、D196K197insK、D196K197insR、D196K197insY、D196K197insW、D196K197insA、D196K197insM、K197I198insE、K197I198insY、K197I198insA又はK197I198insS、又はFVIIポリペプチド中の対応する残基における前記改変と対応するアミノ酸改変の中から選択される、FVIIポリペプチド中の改変を含む改変FVIIポリペプチド、その対立遺伝子若しくは種変異体又はその活性断片。

【請求項22】

FVIIポリペプチド中の別の位置におけるさらなる改変をさらに含む、請求項21に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項23】

さらなる改変がアミノ酸の交換、挿入又は欠失である、請求項22に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項24】

さらなる改変が、位置D196、K197、K199、G237、T239、R290及びK341の中から選択される位置と対応する位置における1つ又は複数のアミノ酸の交換であり、さらなる改変が、第1の改変と異なる位置にある、請求項22又は23に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項25】

さらなるアミノ酸改変が、D196K、D196R、D196A、D196Y、D196F、D196M、D196W、D196L、D196I、K197Y、K197A、K197E、K197D、K197L、K197M、K197I、K197V、K197F、K197W、K199A、K199D、K199E、G237W、G237T、G237I、G237V、T239A、R290A、R290E、R290D、R290N、R290Q、R290K、K341E、K341R、K341N、K341M、K341D

、及びK 3 4 1 Qの中から選択される、請求項2 4に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項 2 6】

D 1 9 6 R / R 2 9 0 E、D 1 9 6 R / R 2 9 0 D、D 1 9 6 R / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、D 1 9 6 K / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E / R 2 9 0 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 M / K 1 9 9 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 M / K 1 9 9 E / R 2 9 0 E、D 1 9 6 K / K 1 9 7 L、D 1 9 6 F / K 1 9 7 L、D 1 9 6 L / K 1 9 7 L、D 1 9 6 M / K 1 9 7 L、D 1 9 6 W / K 1 9 7 L、D 1 9 6 F / K 1 9 7 E、D 1 9 6 W / K 1 9 7 E、K 1 9 7 L / K 3 4 1 Q、G 2 3 7 V / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / G 2 3 7 V / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、K 1 9 7 E / G 2 3 7 V、K 1 9 9 E / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / K 1 9 9 E / K 3 4 1 Q及びK 1 9 6 V / K 1 9 7 Eの中から選択される改変を含む、請求項2 5に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項 2 7】

第V I I因子(F V I I)ポリペプチド中の2つ以上の改変を含む改変F V I Iポリペプチドであって、

2つ以上のアミノ酸改変が、配列番号3に示すアミノ酸の配列を有するF V I Iポリペプチド中のD 1 9 6 K、D 1 9 6 R、D 1 9 6 A、D 1 9 6 Y、D 1 9 6 F、D 1 9 6 M、D 1 9 6 W、D 1 9 6 L、D 1 9 6 I、K 1 9 7 Y、K 1 9 7 A、K 1 9 7 E、K 1 9 7 D、K 1 9 7 L、K 1 9 7 M、K 1 9 7 I、K 1 9 7 V、K 1 9 7 F、K 1 9 7 W、K 1 9 9 A、K 1 9 9 D、K 1 9 9 E、G 2 3 7 W、G 2 3 7 T、G 2 3 7 I、G 2 3 7 V、T 2 3 9 A、R 2 9 0 A、R 2 9 0 E、R 2 9 0 D、R 2 9 0 N、R 2 9 0 Q、R 2 9 0 K、K 3 4 1 E、K 3 4 1 R、K 3 4 1 N、K 3 4 1 M、K 3 4 1 D、K 3 4 1 Q、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s A、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s S、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s V、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s A S、G 2 3 7 T 2 3 8 i n s S A、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s K、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s R、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s Y、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s W、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s A、D 1 9 6 K 1 9 7 i n s M、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s E、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s Y、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s A又はK 1 9 7 I 1 9 8 i n s S、又はF V I Iポリペプチド中の対応する残基における前記改変に対応するアミノ酸改変の中から選択される、

改変F V I Iポリペプチド、その対立遺伝子若しくは種変異体又はその活性断片。

【請求項 2 8】

2、3、4、5、6又は7つの改変を含有する、請求項2 7に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項 2 9】

D 1 9 6 R / R 2 9 0 E、D 1 9 6 K / R 2 9 0 E、D 1 9 6 R / R 2 9 0 D、D 1 9 6 R / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、D 1 9 6 K / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 E / K 1 9 9 E / R 2 9 0 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 M / K 1 9 9 E、D 1 9 6 R / K 1 9 7 M / K 1 9 9 E / R 2 9 0 E、D 1 9 6 K / K 1 9 7 L、D 1 9 6 F / K 1 9 7 L、D 1 9 6 L / K 1 9 7 L、D 1 9 6 M / K 1 9 7 L、D 1 9 6 W / K 1 9 7 L、D 1 9 6 F / K 1 9 7 E、D 1 9 6 W / K 1 9 7 E、D 1 9 6 V / K 1 9 7 E、K 1 9 7 E / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 L / K 3 4 1 Q、G 2 3 7 V / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / G 2 3 7 V / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / K 1 9 9 E、K 1 9 7 E / G 2 3 7 V、K 1 9 9 E / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / K 1 9 9 E / K 3 4 1 Q及びK 1 9 7 E / G 2 3 7 V / M 2 9 8 Qの中から選択される改変を含む、請求項2 7又は2 8に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項 3 0】

非改変F V I Iポリペプチドと比較して組織因子経路阻害因子(T F P I)に対する抵抗性の増大を示す、請求項1 2 ~ 2 9のいずれか一項に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項 3 1】

異種G l aドメイン、又はリン脂質結合を行うのに十分なその部分をさらに含む、請求

項 1 2 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 2】

アンチトロンビン I I I (A T - I I I) に対する抵抗性の増大、リン脂質との結合及び／若しくは親和性の増大、組織因子 (T F) に対する親和性の増大、固有活性の増大、T F 依存性触媒若しくは凝固活性の増大、凝固活性の増大、酵素原性を変化させるポリペプチドの高次構造の変化、高度に活性な F V I I a 高次構造と活性でない F V I I a 高次構造との平衡を高度に活性な高次構造に有利に移動させることによる触媒若しくは凝固活性の増大、プロテアーゼに対する抵抗性の増大、グリコシル化の低下、グリコシル化の増大、免疫原性の低減、安定性の増大、並びに／又は化学基連結の容易化を起こす 1 つ又は複数のさらなるアミノ酸改変 (複数可) を含む、請求項 1 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 3】

配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチド中の位置 Q 1 7 6、M 2 9 8 若しくは E 2 9 6、又は F V I I ポリペプチド中の対応する残基における前記位置にある 1 つ又は複数のさらなるアミノ酸改変 (複数可) を含む、請求項 2 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 4】

アミノ酸改変が、Q 1 7 6 A、M 2 9 8 Q、E 2 9 6 V 及び E 2 9 6 A の中から選択される、請求項 3 3 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 5】

V 1 5 8 D / G 2 3 7 V / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q、K 1 9 7 E / G 2 3 7 V / M 2 9 8 Q、K 1 9 7 E / G 2 3 7 V / M 2 9 8 Q / K 3 4 1 Q、K 1 9 7 E / K 1 9 9 E / G 2 3 7 V / M 2 9 8 Q / K 3 4 1 Q、G 2 3 7 V / M 2 9 8 Q、G 2 3 7 V / M 2 9 8 Q / K 3 4 1 Q、M 2 9 8 Q / G l a S w a p F I X、K 1 9 7 E / M 2 9 8 Q 及び M 2 9 8 Q / K 3 4 1 D の中から選択されるアミノ酸改変を含む、請求項 3 4 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 6】

S 2 7 8 C / V 3 0 2 C、L 2 7 9 C / N 3 0 1 C、V 2 8 0 C / V 3 0 1 C、S 2 8 1 C / V 2 9 9 C、位置 4 でのチロシンの挿入、F 4 S、F 4 T、P 1 0 Q、P 1 0 E、P 1 0 D、P 1 0 N、Q 2 1 N、R 2 8 F、R 2 8 E、I 3 0 C、I 3 0 D、I 3 0 E、K 3 2 D、K 3 2 Q、K 3 2 E、K 3 2 G、K 3 2 H、K 3 2 T、K 3 2 C、K 3 2 A、K 3 2 S、D 3 3 C、D 3 3 F、D 3 3 E、D 3 3 K、A 3 4 C、A 3 4 E、A 3 4 D、A 3 4 I、A 3 4 L、A 3 4 M、A 3 4 V、A 3 4 F、A 3 4 W、A 3 4 Y、R 3 6 D、R 3 6 E、T 3 7 C、T 3 7 D、T 3 7 E、K 3 8 C、K 3 8 E、K 3 8 T、K 3 8 D、K 3 8 L、K 3 8 G、K 3 8 A、K 3 8 S、K 3 8 N、K 3 8 H、L 3 9 E、L 3 9 Q、L 3 9 H、W 4 1 N、W 4 1 C、W 4 1 E、W 4 1 D、I 4 2 R、I 4 2 N、I 4 2 S、I 4 2 A、I 4 2 Q、I 4 2 N、I 4 2 S、I 4 2 A、I 4 2 Q、I 4 2 K、S 4 3 Q、S 4 3 N、Y 4 4 K、Y 4 4 C、Y 4 4 D、Y 4 4 E、S 4 5 C、S 4 5 D、S 4 5 E、D 4 6 C、A 5 1 N、S 5 3 N、G 5 8 N、G 5 9 S、G 5 9 T、K 6 2 E、K 6 2 R、K 6 2 D、K 6 2 N、K 6 2 Q、K 6 2 T、L 6 5 Q、L 6 5 S、L 6 5 N、F 7 1 D、F 7 1 Y、F 7 1 E、F 7 1 Q、F 7 1 N、P 7 4 S、P 7 4 A、A 7 5 E、A 7 5 D、E 7 7 A、E 8 2 Q、E 8 2 N、E 8 2 S、E 8 2 T、T 8 3 K、N 9 5 S、N 9 5 T、G 9 7 S、G 9 7 T、Y 1 0 1 N、D 1 0 4 N、T 1 0 6 N、K 1 0 9 N、E 1 1 6 D、G 1 1 7 N、G 1 2 4 N、S 1 2 6 N、T 1 2 8 N、L 1 4 1 C、L 1 4 1 D、L 1 4 1 E、E 1 4 2 D、E 1 4 2 C、K 1 4 3 C、K 1 4 3 D、K 1 4 3 E、R 1 4 4 E、R 1 4 4 C、R 1 4 4 D、N 1 4 5 Y、N 1 4 5 G、N 1 4 5 F、N 1 4 5 M、N 1 4 5 S、N 1 4 5 I、N 1 4 5 L、N 1 4 5 T、N 1 4 5 V、N 1 4 5 P、N 1 4 5 K、N 1 4 5 H、N 1 4 5 Q、N 1 4 5 E、N 1 4 5 R、N 1 4 5 W、N 1 4 5 D、N 1 4 5 C、K 1 5 7 V、K 1 5 7 L、K 1 5 7 I、K 1 5 7 M、K 1 5 7 F、K 1 5 7 W、K 1 5 7 P、K 1 5 7 G、K 1 5 7 S、K 1 5 7 T、K 1 5 7 C、K 1 5 7 Y、K 1 5 7 N、K 1 5 7

E、K 1 5 7 R、K 1 5 7 H、K 1 5 7 D、K 1 5 7 Q、V 1 5 8 L、V 1 5 8 I、V 1 5 8 M、V 1 5 8 F、V 1 5 8 W、V 1 5 8 P、V 1 5 8 G、V 1 5 8 S、V 1 5 8 T、V 1 5 8 C、V 1 5 8 Y、V 1 5 8 N、V 1 5 8 E、V 1 5 8 R、V 1 5 8 K、V 1 5 8 H、V 1 5 8 D、V 1 5 8 Q、A 1 7 5 S、A 1 7 5 T、G 1 7 9 N、I 1 8 6 S、I 1 8 6 T、V 1 8 8 N、R 2 0 2 S、R 2 0 2 T、I 2 0 5 S、I 2 0 5 T、D 2 1 2 N、E 2 2 0 N、I 2 3 0 N、P 2 3 1 N、P 2 3 6 N、G 2 3 7 N、Q 2 5 0 C、V 2 5 3 N、E 2 6 5 N、T 2 6 7 N、E 2 7 0 N、A 2 7 4 M、A 2 7 4 L、A 2 7 4 K、A 2 7 4 R、A 2 7 4 D、A 2 7 4 V、A 2 7 4 I、A 2 7 4 F、A 2 7 4 W、A 2 7 4 P、A 2 7 4 G、A 2 7 4 T、A 2 7 4 C、A 2 7 4 Y、A 2 7 4 N、A 2 7 4 E、A 2 7 4 H、A 2 7 4 S、A 2 7 4 Q、F 2 7 5 H、R 2 7 7 N、F 2 7 8 S、F 2 7 8 A、F 2 7 8 N、F 2 7 8 Q、F 2 7 8 G、L 2 8 0 N、L 2 8 8 K、L 2 8 8 C、L 2 8 8 D、D 2 8 9 C、D 2 8 9 K、L 2 8 8 E、R 2 9 0 C、R 2 9 0 G、R 2 9 0 A、R 2 9 0 S、R 2 9 0 T、R 2 9 0 K、R 2 9 0 D、R 2 9 0 E、G 2 9 1 E、G 2 9 1 D、G 2 9 1 C、G 2 9 1 N、G 2 9 1 K、A 2 9 2 C、A 2 9 2 K、A 2 9 2 D、A 2 9 2 E、T 2 9 3 K、E 2 9 6 V、E 2 9 6 L、E 2 9 6 I、E 2 9 6 M、E 2 9 6 F、E 2 9 6 W、E 2 9 6 P、E 2 9 6 G、E 2 9 6 S、E 2 9 6 T、E 2 9 6 C、E 2 9 6 Y、E 2 9 6 N、E 2 9 6 K、E 2 9 6 R、E 2 9 6 H、E 2 9 6 D、E 2 9 6 Q、M 2 9 8 Q、M 2 9 8 V、M 2 9 8 L、M 2 9 8 I、M 2 9 8 F、M 2 9 8 W、M 2 9 8 P、M 2 9 8 G、M 2 9 8 S、M 2 9 8 T、M 2 9 8 C、M 2 9 8 Y、M 2 9 8 N、M 2 9 8 K、M 2 9 8 R、M 2 9 8 H、M 2 9 8 E、M 2 9 8 D、P 3 0 3 S、P 3 0 3 S T、R 3 0 4 Y、R 3 0 4 F、R 3 0 4 L、R 3 0 4 M、R 3 0 4 G、R 3 0 4 T、R 3 0 4 A、R 3 0 4 S、R 3 0 4 N、L 3 0 5 V、L 3 0 5 Y、L 3 0 5 I、L 3 0 5 F、L 3 0 5 A、L 3 0 5 M、L 3 0 5 W、L 3 0 5 P、L 3 0 5 G、L 3 0 5 S、L 3 0 5 T、L 3 0 5 C、L 3 0 5 N、L 3 0 5 E、L 3 0 5 K、L 3 0 5 R、L 3 0 5 H、L 3 0 5 D、L 3 0 5 Q、M 3 0 6 D、M 3 0 6 N、D 3 0 9 S、D 3 0 9 T、Q 3 1 2 N、Q 3 1 3 K、Q 3 1 3 D、Q 3 1 3 E、S 3 1 4 A、S 3 1 4 V、S 3 1 4 I、S 3 1 4 M、S 3 1 4 F、S 3 1 4 W、S 3 1 4 P、S 3 1 4 G、S 3 1 4 L、S 3 1 4 T、S 3 1 4 C、S 3 1 4 Y、S 3 1 4 N、S 3 1 4 E、S 3 1 4 K、S 3 1 4 R、S 3 1 4 H、S 3 1 4 D、S 3 1 4 Q、R 3 1 5 K、R 3 1 5 G、R 3 1 5 A、R 3 1 5 S、R 3 1 5 T、R 3 1 5 Q、R 3 1 5 C、R 3 1 5 D、R 3 1 5 E、K 3 1 6 D、K 3 1 6 C、K 3 1 6 E、V 3 1 7 C、V 3 1 7 K、V 3 1 7 D、V 3 1 7 E、G 3 1 8 N、N 3 2 2 Y、N 3 2 2 G、N 3 2 2 F、N 3 2 2 M、N 3 2 2 S、N 3 2 2 I、N 3 2 2 L、N 3 2 2 T、N 3 2 2 V、N 3 2 2 P、N 3 2 2 K、N 3 2 2 H、N 3 2 2 Q、N 3 2 2 E、N 3 2 2 R、N 3 2 2 W、N 3 2 2 C、G 3 3 1 N、Y 3 3 2 S、Y 3 3 2 A、Y 3 3 2 N、Y 3 3 2 Q、Y 3 3 2 G、D 3 3 4 G、D 3 3 4 E、D 3 3 4 A、D 3 3 4 V、D 3 3 4 I、D 3 3 4 M、D 3 3 4 F、D 3 3 4 W、D 3 3 4 P、D 3 3 4 L、D 3 3 4 T、D 3 3 4 C、D 3 3 4 Y、D 3 3 4 N、D 3 3 4 K、D 3 3 4 R、D 3 3 4 H、D 3 3 4 S、D 3 3 4 Q、S 3 3 6 G、S 3 3 6 E、S 3 3 6 A、S 3 3 6 V、S 3 3 6 I、S 3 3 6 M、S 3 3 6 F、S 3 3 6 W、S 3 3 6 P、S 3 3 6 L、S 3 3 6 T、S 3 3 6 C、S 3 3 6 Y、S 3 3 6 N、S 3 3 6 K、S 3 3 6 R、S 3 3 6 H、S 3 3 6 D、S 3 3 6 Q、K 3 3 7 L、K 3 3 7 V、K 3 3 7 I、K 3 3 7 M、K 3 3 7 F、K 3 3 7 W、K 3 3 7 P、K 3 3 7 G、K 3 3 7 S、K 3 3 7 T、K 3 3 7 C、K 3 3 7 Y、K 3 3 7 N、K 3 3 7 E、K 3 3 7 R、K 3 3 7 H、K 3 3 7 D、K 3 3 7 Q、K 3 4 1 E、K 3 4 1 Q、K 3 4 1 G、K 3 4 1 T、K 3 4 1 A、K 3 4 1 S、G 3 4 2 N、H 3 4 8 N、R 3 5 3 N、Y 3 5 7 N、I 3 6 1 N、F 3 7 4 P、F 3 7 4 A、F 3 7 4 V、F 3 7 4 I、F 3 7 4 L、F 3 7 4 M、F 3 7 4 W、F 3 7 4 G、F 3 7 4 S、F 3 7 4 T、F 3 7 4 C、F 3 7 4 Y、F 3 7 4 N、F 3 7 4 E、F 3 7 4 K、F 3 7 4 R、F 3 7 4 H、F 3 7 4 D、F 3 7 4 Q、V 3 7 6 N、R 3 7 9 N、L 3 9 0 C、L 3 9 0 K、L 3 9 0 D、L 3 9 0 E、M 3 9 1 D、M 3 9 1 C、M 3 9 1 K、M 3 9 1 N、M 3 9 1 E、R 3 9 2 C、R 3 9 2 D、R 3 9 2 E、S 3 9 3 D、S 3 9 3 C、S 3 9 3 K、S 3 9 3 E、E 3 9 4 K、P 3 9 5 K

、E 3 9 4 C、P 3 9 5 D、P 3 9 5 C、P 3 9 5 E、R 3 9 6 K、R 3 9 6 C、R 3 9 6 D、R 3 9 6 E、P 3 9 7 D、P 3 9 7 K、P 3 9 7 C、P 3 9 7 E、G 3 9 8 K、G 3 9 8 C、G 3 9 8 D、G 3 9 8 E、V 3 9 9 C、V 3 9 9 D、V 3 9 9 K、V 3 9 9 E、L 4 0 0 K、L 4 0 1 K、L 4 0 1 C、L 4 0 1 D、L 4 0 1 E、R 4 0 2 D、R 4 0 2 C、R 4 0 2 K、R 4 0 2 E、A 4 0 3 K、A 4 0 3 C、A 4 0 3 D、A 4 0 3 E、P 4 0 4 E、P 4 0 4 D、P 4 0 4 C、P 4 0 4 K、F 4 0 5 K、P 4 0 6 C、K 3 2 N / A 3 4 S、K 3 2 N / A 3 4 T、F 3 1 N / D 3 3 S、F 3 1 N / D 3 3 T、I 3 0 N / K 3 2 S、I 3 0 N / K 3 2 T、A 3 4 N / R 3 6 S、A 3 4 N / R 3 6 T、K 3 8 N / F 4 0 S、K 3 8 N / F 4 0 T、T 3 7 N / L 3 9 S、T 3 7 N / L 3 9 T、R 3 6 N / K 3 8 S、R 3 6 N / K 3 8 T、L 3 9 N / W 4 1 S、L 3 9 N / W 4 1 T、F 4 0 N / I 4 2 S、F 4 0 N / I 4 2 T、I 4 2 N / Y 4 4 S、I 4 2 N / Y 4 4 T、Y 4 4 N / D 4 6 S、Y 4 4 N / D 4 6 T、D 4 6 N / D 4 8 S、D 4 6 N / D 4 8 T、G 4 7 N / Q 4 9 S、G 4 7 N / Q 4 9 T、K 1 4 3 N / N 1 4 5 S、K 1 4 3 N / N 1 4 5 T、E 1 4 2 N / R 1 4 4 S、E 1 4 2 N / R 1 4 4 T、L 1 4 1 N / K 1 4 3 S、L 1 4 1 N / K 1 4 3 T、I 1 4 0 N / E 1 4 2 S、I 1 4 0 N / E 1 4 2 T、R 1 4 4 N / A 1 4 6 S、R 1 4 4 N / A 1 4 6 T、A 1 4 6 N / K 1 4 8 S、A 1 4 6 N / K 1 4 8 T、S 1 4 7 N / P 1 4 9 S、S 1 4 7 N / P 1 4 9 T、R 2 9 0 N / A 2 9 2 S、R 2 9 0 N / A 2 9 2 T、D 2 8 9 N / G 2 9 1 S、D 2 8 9 N / G 2 9 1 T、L 2 8 8 N / R 2 9 0 S、L 2 8 8 N / R 2 9 0 T、L 2 8 7 N / D 2 8 9 S、L 2 8 7 N / D 2 8 9、A 2 9 2 N / A 2 9 4 S、A 2 9 2 N / A 2 9 4 T、T 2 9 3 N / L 2 9 5 S、T 2 9 3 N / L 2 9 5 T、R 3 1 5 N / V 3 1 7 S、R 3 1 5 N / V 3 1 7 T、S 3 1 4 N / K 3 1 6 S、S 3 1 4 N / K 3 1 6 T、Q 3 1 3 N / R 3 1 5 S、Q 3 1 3 N / R 3 1 5 T、K 3 1 6 N / G 3 1 8 S、K 3 1 6 N / G 3 1 8 T、V 3 1 7 N / D 3 1 9 S、V 3 1 7 N / D 3 1 9 T、K 3 4 1 N / D 3 4 3 S、K 3 4 1 N / D 3 4 3 T、S 3 3 9 N / K 3 4 1 S、S 3 3 9 N / K 3 4 1 T、D 3 4 3 N / G 3 4 5 S、D 3 4 3 N / G 3 4 5 T、R 3 9 2 N / E 3 9 4 S、R 3 9 2 N / E 3 9 4 T、L 3 9 0 N / R 3 9 2 S、L 3 9 0 N / R 3 9 2 T、K 3 8 9 N / M 3 9 1 S、K 3 8 9 N / M 3 9 1 T、S 3 9 3 N / P 3 9 5 S、S 3 9 3 N / P 3 9 5 T、E 3 9 4 N / R 3 9 6 S、E 3 9 4 N / R 3 9 6 T、P 3 9 5 N / P 3 9 7 S、P 3 9 5 N / P 3 9 7 T、R 3 9 6 N / G 3 9 8 S、R 3 9 6 N / G 3 9 8 T、P 3 9 7 N / V 3 9 9 S、P 3 9 7 N / V 3 9 9 T、G 3 9 8 N / L 4 0 0 S、G 3 9 8 N / L 4 0 0 T、V 3 9 9 N / L 4 0 1 S、V 3 9 9 N / L 4 0 1 T、L 4 0 0 N / R 4 0 2 S、L 4 0 0 N / R 4 0 2 T、L 4 0 1 N / A 4 0 3 S、L 4 0 1 N / A 4 0 3 T、R 4 0 2 N / P 4 0 4 S、R 4 0 2 N / P 4 0 4 T、A 4 0 3 N / F 4 0 5 S、A 4 0 3 N / F 4 0 5 T、P 4 0 4 N / P 4 0 6 S及びP 4 0 4 N / P 4 0 6 Tの中から選択される1つ又は複数のさらなるアミノ酸改変(複数可)を含む、請求項2～35のいずれか一項に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項37】

位置300～322、305～322、300～312、若しくは305～312と、トリプシン、トロニン若しくはF Xの対応するアミノ酸の置換、又は位置310～329、311～322若しくは233～329と、トリプシンの対応するアミノ酸の置換を含む、請求項2～36のいずれか一項に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項38】

非改変F V I Iポリペプチドが、配列番号3に示すアミノ酸の配列を有する、請求項1～37のいずれか一項に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項39】

配列番号18～43、125～146及び206～250のいずれかに示すアミノ酸の配列を有する、請求項36に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項40】

非改変F V I Iポリペプチドが、配列番号3に示すポリペプチドの対立遺伝子又は種変異体である、請求項1～39のいずれか一項に記載の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項 4 1】

ヒトポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 2】

非ヒトポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 3】

活性又は成熟ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 4】

一次配列だけが改変されている、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 5】

化学修飾又は翻訳後修飾をさらに含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 6】

F V I I ポリペプチドが、グリコシル化、カルボキシル化、ヒドロキシル化、硫酸化、リン酸化、アルブミン化され、又はポリエチレングリコール (P E G) 部分とコンジュゲートしている、請求項 4 5 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 7】

単一鎖ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 8】

二本鎖ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 9】

活性であり、又は活性化されている、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 0】

活性化が、自己活性化によるタンパク質分解性切断、第 I X 因子 (F I X a) による切断、第 X 因子 (F X a) による切断、第 X I I 因子 (F X I I a) による切断、又はトロンビンによる切断によって行われる、請求項 4 9 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 1】

非改変 F V I I ポリペプチドの 1 つ又は複数の活性を保持する、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 2】

非改変 F V I I ポリペプチドの少なくとも 1 つの F V I I 活性を保持する限り、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50 又は 60 個のアミノ酸の位置における改変を含む、請求項 2 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 3】

1 つ又は複数の活性が、組織因子 (T F) 結合、第 X 因子 (F X) 活性化、第 I X 因子 (F I X) 活性化、リン脂質結合、及び凝固活性の中から選択される、請求項 5 1 又は 5 2 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 4】

保持されている活性が、非改変 F V I I ポリペプチドと比較して増大している、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 5】

保持されている活性が、非改変 F V I I ポリペプチドと比較して低下している、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5 6】

さらなるアミノ酸改変を含まない F V I I ペプチドに比べて、さらなる改変が凝固活性を増大させる、請求項 2 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の改変ポリペプチド。

【請求項 5 7】

請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチドをコードするヌクレオチドの配列を含む核酸分子。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 5 9】

原核生物ベクター、ウイルスベクター、又は真核生物ベクターである、請求項 5 8 に記載のベクター。

【請求項 6 0】

哺乳動物ベクターである、請求項 5 8 又は 5 9 に記載のベクター。

【請求項 6 1】

ウイルスベクターが、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、及びサイトメガロウイルスの中から選択される、請求項 5 8 に記載のベクター。

【請求項 6 2】

請求項 5 8 ~ 6 1 のいずれか一項に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 6 3】

真核細胞である、請求項 6 2 に記載の細胞。

【請求項 6 4】

真核細胞が哺乳動物細胞である、請求項 6 3 に記載の細胞。

【請求項 6 5】

哺乳動物細胞が、仔ハムスター腎細胞 (B H K - 2 1) 又は 2 9 3 細胞又は C H O 細胞の中から選択される、請求項 6 4 に記載の細胞。

【請求項 6 6】

改変 F V I I ポリペプチドを発現する、請求項 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 6 7】

酵母細胞である、請求項 6 2 に記載の細胞。

【請求項 6 8】

ピキア属種細胞である、請求項 6 7 に記載の細胞。

【請求項 6 9】

ピキア・パストリス細胞である、請求項 6 8 に記載の細胞。

【請求項 7 0】

請求項 6 2 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の細胞によって産生された改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 7 1】

薬学的に許容される媒体中に、治療に有効な濃度又は量の請求項 1 ~ 5 6 及び 7 0 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド、又は請求項 5 7 に記載の核酸分子又は請求項 5 8 ~ 6 1 のいずれか一項に記載のベクター又は請求項 6 2 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の細胞を含む医薬組成物。

【請求項 7 2】

局部、全身、又は局所投与用に製剤される、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

経口、経鼻、肺、口腔、経皮、皮下、十二指腸内、経腸、非経口、静脈内、又は筋内投与用に製剤される、請求項 7 1 又は 7 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

制御放出用に製剤される、請求項 7 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

単回投与用に製剤される、請求項 7 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

F V I I 又は凝固促進物質の投与により治療される疾患又は状態を治療する際に使用する、請求項 1 ~ 5 6 及び 7 0 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 7 7】

F V I I 又は凝固促進物質の投与により治療される疾患又は状態を治療するための医薬品の調製における、請求項 7 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 7 8】

疾患又は状態が、酵素原又は活性型の F V I I の投与によって治療される、請求項 7 6 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は請求項 7 7 に記載の使用。

【請求項 7 9】

治療する疾患又は状態が、血液凝固障害、血液系障害、出血性障害、血友病、第 V I I 因子欠損、出血障害、手術による出血、又は外傷から生じる出血の中から選択される、請求項 7 6 又は 7 8 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は請求項 7 7 又は 7 8 に記載の使用。

【請求項 8 0】

血友病が、血友病 A 又は血友病 B 又は血友病 C である、請求項 7 9 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 1】

血友病が先天性又は後天性である、請求項 7 9 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 2】

疾患又は状態が、手術又は外傷による出血性合併症に起因する、請求項 7 9 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 3】

出血が、急性関節血症、慢性血友病性関節症、血腫、血尿、中枢神経系出血、胃腸出血、又は脳溢血として現れる、請求項 8 2 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 4】

手術が、心臓手術、血管形成術、肺手術、腹部手術、脊髄手術、脳手術、血管手術、歯科手術、又は臓器移植手術である、請求項 8 2 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 5】

移植手術が、骨髄、心臓、肺、脾臓、及び肝臓の移植の中から選択される、請求項 8 4 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 6】

対象が、第 V I I I 因子又は第 I X 因子に対する自己抗体を有する、請求項 7 6 及び 7 8 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は請求項 7 7 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 7】

1 つ又は複数のさらなる凝固因子と組み合わせる、請求項 7 6 及び 7 8 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は請求項 7 7 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 8】

1 つ又は複数のさらなる凝固因子が、血漿精製又は組換え凝固因子、ビタミン K、ビタミン K 誘導体やプロテイン C 阻害因子などの凝固促進物質、血漿、血小板、赤血球及びコルチコステロイドの中から選択される、請求項 8 7 に記載の改変 F V I I ポリペプチド又は使用。

【請求項 8 9】

請求項 7 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物、組成物を投与するためのデバイ

ス、及び任意選択で投与についての説明書を含むキット。