

【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3月18日(2021.3.18)

【公表番号】特表2020-505942(P2020-505942A)
 【公表日】令和2年2月27日(2020.2.27)
 【年通号数】公開・登録公報2020-008
 【出願番号】特願2019-543213(P2019-543213)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/60 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 9/88 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 A 6 1 K 38/51 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/60 Z N A
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 9/88
 C 1 2 N 1/21
 A 6 1 K 38/51
 A 6 1 P 3/00

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月4日(2021.2.4)

【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】

配列番号4、6、8、10、および/または12の少なくとも1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む操作されたポリペプチドであって、前記アミノ酸配列のアミノ酸位置が、配列番号2のアミノ酸配列を参照して番号付けされる、操作されたポリペプチド。

【請求項2】

16、16/150、44/56、44/56/102/239/285/469/470/495、44/239、44/239/285/469/495、44/239/285/470、44/239/469/470、44/239/470/546、44/239/495、44/239/495/546、44/469/470、102、102/470、162、165、188、239/285、239/285/469、239/469/470/495、264、267、285/469/470/495、285/470、285/470/495、364、455、469/470、472、および482から選択される1つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも1個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が配列番号6を参照して番号付けされる、請求項1に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項3】

16、264、364、472、482、および/またはそれらの任意の組合せから選択される1つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも1個の置換を含み、前記アミノ酸

位置が配列番号 6 を参照して番号付けされる、請求項 1 に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項 4】

44 / 47 / 204 / 209 / 285、44 / 47 / 364 / 470 / 495、44 / 54 / 56 / 204 / 239 / 285 / 364 / 495、44 / 54 / 56 / 204 / 239 / 470 / 495、44 / 54 / 285 / 470、44 / 102 / 285 / 364、44 / 204 / 209 / 285、44 / 204 / 285 / 364 / 470 / 495、44 / 209 / 285 / 460 / 495、44 / 285 / 364、47 / 54 / 209、47 / 204 / 209 / 239 / 285 / 495、47 / 204 / 285 / 364 / 495、47 / 209 / 239 / 364、47 / 239 / 285 / 364、47 / 470、54、54 / 56、54 / 56 / 204 / 209 / 470、54 / 56 / 204 / 209 / 495、54 / 56 / 204 / 495、54 / 56 / 209 / 562、54 / 56 / 285 / 364 / 470、54 / 56 / 285 / 470、54 / 165 / 204 / 209 / 239 / 285 / 470 / 495、54 / 239 / 495、54 / 285 / 470、54 / 470、56、165、204、204 / 209 / 239 / 285 / 470 / 495、204 / 209 / 364、204 / 209 / 364 / 495、204 / 239、204 / 239 / 285、204 / 364、204 / 470、209 / 285 / 364 / 470、209 / 285 / 364 / 470 / 495、209 / 364、209 / 364 / 495、209 / 470、239 / 364、285 / 364、285 / 364 / 495、364、364 / 470、470、および 495、ならびに / またはそれらの任意の組合せから選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも 1 個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が配列番号 8 を参照して番号付けされる、請求項 1 に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項 5】

16、16 / 150、162、188、264、267、398、434、472、および 482、ならびに / またはそれらの任意の組合せから選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも 1 個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が配列番号 6 を参照して番号付けされる、請求項 1 に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項 6】

54 / 56 / 162 / 204 / 285、54 / 56 / 162 / 204 / 398、54 / 56 / 204 / 285、54 / 56 / 204 / 398、54 / 56 / 204 / 398 / 472、54 / 56 / 285、54 / 56 / 398、54 / 56 / 398 / 472、54 / 162 / 204 / 398、54 / 162 / 398、54 / 204 / 285 / 398 / 472、54 / 204 / 398、54 / 285 / 398、54 / 285 / 398 / 472、56 / 162 / 398、56 / 204 / 285、56 / 204 / 398、56 / 204 / 398 / 460、56 / 204 / 398 / 472、56 / 285、56 / 285 / 398 / 472、56 / 398、56 / 398 / 472、および 201 / 204 / 398、ならびに / またはそれらの任意の組合せから選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも 1 個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が配列番号 12 を参照して番号付けされる、請求項 1 に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項 7】

16、18、39、47、54、59、73、91、209、214、285、290、305、307、364、407、450、470、503、521、524、および 565、ならびに / またはそれらの任意の組合せから選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも 1 個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が配列番号 12 を参照して番号付けされる、請求項 1 に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項 8】

15 / 18 / 39 / 47 / 54 / 59 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、16 / 18 / 19 / 214 / 407、16 / 18 / 23 / 47 / 54 / 59 / 73 / 91 / 20

/ 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 /
2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 9 / 7
3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3
/ 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 9 / 2 1 4 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 3 9
/ 4 7 / 9 1 / 2 9 0 / 4 0 7、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 /
2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 /
5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9
0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 /
3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 /
5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 0 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6
5、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 /
3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 3 9
/ 5 4 / 7 3 / 9 8 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7
0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 5 4 / 7 3 / 2 0 9 / 2 8 5
/ 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5
、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 5 4 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 /
5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 3 9 / 9 1 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 4 7
/ 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 /
5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 8 / 2 0 9
/ 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5
、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3
6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 4 / 7
3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0
/ 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 9 / 2 8 5 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 4 5 0 /
4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 7 3 / 2 1 4 / 3 0 7 / 5 0 3、
1 6 / 1 8 / 4 7 / 7 3 / 2 9 0 / 4 0 7 / 4 5 0、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 2 0 9、 1 6 /
1 8 / 4 7 / 2 8 5 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 3 6 4 / 4 0 7、 1
6 / 1 8 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 5 9 / 2 9 0 / 4 0 7 / 4 5 0
/ 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 4 0 7 /
5 6 1、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 /
4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 4 0 7、 1 6 /
1 8 / 5 5 / 2 0 9 / 2 8 5 / 3 0 5、 1 6 / 1 8 / 5 9 / 2 0 9 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5
2 4、 1 6 / 1 8 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 5 0、 1 6 / 1 8 / 9 1 / 2 0 9 / 4 0 7
/ 5 0 3、 1 6 / 1 8 / 9 1 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 /
2 0 9 / 4 5 0 / 5 0 3、 1 6 / 1 8 / 2 1 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3、 1 6 / 1 8 /
2 8 5 / 2 9 0 / 4 7 0、 1 6 / 1 8 / 5 0 3、 1 6 / 2 2 / 2 1 4 / 5 0 3 / 5 2 4 /
5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 /
5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7
/ 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9
/ 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4
5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 /
2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 /

5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4
/ 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4
、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0
5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 /
9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7
/ 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 /
7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2
1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2
9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9
/ 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1
/ 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4
/ 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0
5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9
/ 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5
2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 9 0 /
3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7
3 / 9 8 / 2 0 9 / 2 8 5 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4
、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4
0 7 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 /
5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8
5
/ 2 9 0 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5
6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5
4 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2
1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 2 0 9 / 3 0 7 / 5 0 3、 1 6 / 3 9 /
4 7 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3
9 / 4 7 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0
9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2
4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 /
3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3
9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 9 0 /
3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 5 4
/ 5 9 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5
2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 5 5 / 5 9 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 7 3 /
3 6 4、 1 6 / 3 9 / 2 1 4 / 2 5 5 / 4 0 7 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 2 1 4 / 4 0 7 /
5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 2 1 4 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 /
4 7 5、 1 6 / 3 9 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 /
2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 /
5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0

5 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 /
2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、
1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4
7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6
5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 4 7 0 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 9
1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6
5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1
6 / 4 7 / 5 9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 2 3、 1 6 / 4 7 / 5 9 / 5 2 4、 1 6 / 4 7 / 7
3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0
/ 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 4 0 7
/ 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 7 3 / 2 1 4 / 3 0 5 / 4 0 7 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 9 1 / 2
1 4 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 2 0 9 / 2 1 4 / 3 6 4
/ 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 2 0 9 / 4 0 7、 1 6 / 4 7
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 4、 1 6 / 4 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 4 5 0
/ 5 2 1、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3
6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2
0 9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 1、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
4 5 0、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 2 1 4 / 5 6 5、 1 6 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0
/ 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 4、 1 6 / 5 4 / 7 3 / 4 0 7 / 4 5
0 / 4 7 0 / 5 0 3、 1 6 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 3 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 5 9 /
7 3 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 5 9 / 7 3 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 5
9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 4、 1 6 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 4 7 0、 1 6 / 7 3
/ 2 1 4 / 5 2 4、 1 6 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4、 1 6 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 3 6 4
/ 4 5 0、 1 6 / 9 1 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3、 1 6 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4
/ 4 0 7、 1 6 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4
7 0、 1 6 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 6 5、 1 6 / 2 1 4 / 4 7 0、 1 6 / 2 9 0 / 3 0 5 /
3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 4 7 9、 1 6 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 4 0 7 / 4 7
0、 1 6 / 4 0 7 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 4、 1 6 / 5 6 5、 1
8、 1 8 / 2 2 / 3 9 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 1 8 / 3 9 /
4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 /
4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9
/ 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7
0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2
8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 /
3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7
/ 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 /
9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5
0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 /
2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 /
7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7

4、18 / 39 / 47 / 73 / 91 / 209 / 214 / 290 / 305 / 307 / 364
/ 450 / 470 / 503、18 / 39 / 47 / 209 / 214 / 290 / 565、18
/ 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 98 / 209 / 214 / 285 / 290 / 305 / 3
07 / 364 / 407 / 521 / 524、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 98 /
2

09 / 214 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 470 / 503 / 521 / 5
24 / 565、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290
/ 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521、18 / 39 / 5
4 / 59 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 4
07 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91
/ 209 / 214 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 503
/ 521 / 524、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 2
90 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、1
8 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290 / 307 / 364
/ 407 / 470 / 503 / 521、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 209 / 2
14 / 285 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 5
24 / 565、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 214 / 285 / 290 / 307
/ 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、18 / 39 / 54 / 59
/ 73 / 91 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 5
03 / 521 / 524 / 565、18 / 39 / 54 / 59 / 73 / 91 / 285 / 290
/ 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、18 /
39 / 54 / 59 / 73 / 285 / 290 / 307 / 364 / 470 / 503 / 521 /
524 / 565、18 / 39 / 54 / 59 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290 / 3
05 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、1
8 / 39 / 54 / 59 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 4
70 / 503 / 524、18 / 39 / 54 / 73 / 91 / 98 / 285 / 290 / 305
/ 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、18 / 39 / 54 / 73
/ 91 / 209 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 /
503、18 / 39 / 54 / 73 / 209 / 214 / 285 / 290 / 305 / 307 /
364 / 407 / 503 / 521 / 524、18 / 39 / 55 / 407 / 470 / 503
、18 / 39 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290 / 307 / 364 / 407
/ 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、18 / 39 / 73 / 91 / 214
/ 285 / 290 / 305 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524
、18 / 39 / 214 / 364 / 407 / 470 / 503、18 / 39 / 214 / 364
/ 450 / 470 / 521 / 524、18 / 43 / 305 / 364 / 416 / 450、1
8 / 47 / 54 / 59 / 73 / 91 / 209 / 214 / 290 / 305 / 364 / 407
/ 450 / 503 / 524、18 / 47 / 54 / 59 / 73 / 91 / 214 / 285 / 2
90 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524、1
8 / 47 / 54 / 59 / 73 / 91 / 214 / 285 / 290 / 307 / 364 / 407
/ 485 / 503 / 524 / 565、18 / 47 / 54 / 73 / 91 / 209 / 214 /
285 / 290 / 305 / 307 / 407 / 470 / 503 / 521 / 524、18 / 4
7 / 54 / 73 / 91 / 209 / 285 / 290 / 364 / 407 / 450 / 470 / 5
03 / 521 / 524 / 565、18 / 47 / 59 / 97 / 98 / 407 / 503、18
/ 47 / 59 / 214 / 285 / 565、18 / 47 / 59 / 214 / 362 / 407、
18 / 47 / 59 / 214 / 450 / 521、18 / 47 / 73 / 91 / 364 / 407
/ 503、18 / 47 / 97 / 98 / 182 / 209 / 364 / 407 / 503、18 /
47 / 209 / 290 / 364 / 470、18 / 47 / 209 / 407 / 450 / 470
/ 503 / 521、18 / 47 / 209 / 407 / 450 / 503、18 / 47 / 214
/ 285 / 287 / 290 / 470 / 503、18 / 47 / 214 / 407 / 524 / 5

2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5
0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 3
0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 6 5、 3 9 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 2
8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5
6 5、 3 9 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5
0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 3 9 / 4 7 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9
0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 3 9
/ 4 7 / 5 9 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4
/ 4 0 3 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 4 7 / 5 9 / 9 1
/ 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 2 4、 3 9 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7
/ 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 4 7 / 7
3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1
/ 5 2 4、 3 9 / 4 7 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6
4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 4 7 / 9 1 / 2
1 4、 3 9 / 4 7 / 2 8 5 / 5 0 3、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 /
2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 /
5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3
0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0
9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9
/ 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 /
3 0 5 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2
0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5
/ 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3
/ 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 /
2 8 7 / 2 9 0 / 2 9 1 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4、
3 9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 9 8 / 2 8 5 / 2 9 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3
9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4
0

7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2
8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 9 / 2 0 2 / 4 0 7 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 9 / 3 6 4 / 4
5 0 / 4 7 0 / 5 6 5、 3 9 / 7 3 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 4
/ 5 6 5、 3 9 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 3 9 / 2
0 9 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 3 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6
4 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 3 9 / 2 1 4 / 3 0 7 / 5 0 3 / 5 2 4、 4 7、 4 7 / 5
4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4
0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9
1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0
3 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5
/ 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3
/ 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 1 1 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、

47 / 54 / 59 / 73 / 91 / 285 / 305 / 307 / 407 / 470 / 521 / 524、47 / 54 / 59 / 73 / 98 / 209 / 214 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524、47 / 54 / 59 / 73 / 209 / 285 / 290 / 364 / 407 / 432 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、47 / 54 / 73 / 91 / 209 / 214 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524 / 565、47 / 54 / 91 / 97 / 209 / 364 / 503 / 565、47 / 55、47 / 59 / 91 / 407 / 470 / 503 / 565、47 / 59 / 91 / 503 / 521、47 / 59 / 209、47 / 59 / 450 / 470 / 503、47 / 73、47 / 73 / 91 / 214、47 / 73 / 91 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 450 / 470 / 503 / 521 / 524、47 / 73 / 91 / 290 / 407 / 416 / 450 / 503 / 521 / 524、47 / 73 / 209 / 364 / 450 / 521、47 / 73 / 214 / 305 / 307 / 364 / 503 / 565、47 / 73 / 214 / 305 / 407 / 503 / 565、47 / 73 / 214 / 364 / 407、47 / 73 / 407 / 470 / 503、47 / 209 / 214 / 305 / 307 / 364 / 503 / 521 / 524、47 / 209 / 503 / 524 / 565、47 / 214 / 364 / 503、47 / 214 / 407、47 / 285 / 290 / 364 / 503 / 565、47 / 305、47 / 364 / 407 / 470 / 521 / 524、47 / 364 / 524 / 565、47 / 407、47 / 407 / 450 / 521 / 524、47 / 407 / 565、47 / 524 / 565、51 / 407 / 470 / 503 / 524、54 / 59 / 73 / 91 / 214 / 285 / 290 / 364 / 407 / 470 / 503 / 524 / 565、54 / 59 / 91 / 97 / 209 / 407、54 / 73 / 91 / 214 / 450 / 503 / 521 / 524、54 / 73 / 91 / 305 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 521、54 / 73 / 450、54 / 209 / 285 / 290 / 305 / 307 / 364 / 407 / 450 / 470 / 503 / 565、54 / 209 / 407 / 450 / 470 / 565、54 / 209 / 470 / 503 / 524 / 565、54 / 450、54 / 503、55 / 290 / 305 / 364 / 450 / 503、59 / 73 / 290 / 407 / 503 / 554、59 / 73 / 305 / 307 / 503、59 / 91 / 407 / 450、59 / 209 / 364 / 470 / 503、59 / 214、59 / 214 / 364 / 407 / 452 / 503、59 / 214 / 450 / 503、59 / 407 / 503 / 521 / 524、59 / 450 / 503、59 / 565、73 / 91 / 214 / 524 / 565、73 / 91 / 521、91 / 97 / 209 / 285、91 / 209 / 214 / 255 / 285 / 290 / 307 / 450、91 / 209 / 214 / 364 / 407 / 450 / 470 / 565、91 / 209 / 214 / 407 / 503 / 565、91 / 209 / 214 / 450 / 521 / 524 / 565、91 / 209 / 214 / 470 / 565、91 / 209 / 407、91 / 214、209、209 / 214 / 305、209 / 214 / 307 / 407 / 450 / 503、209 / 214 / 407 / 450 / 470 / 503、209 / 470、214 / 285 / 307 / 503 / 565、214 / 407 / 503 / 565、214 / 470 / 503、214 / 470 / 521、290 / 470、305 / 407 / 521、364、364 / 407 / 419 / 450 / 470 / 521 / 565、364 / 407 / 565、364 / 470 / 503 / 521 / 524、407、407 / 450 / 565、407 / 503、450 / 503、450 / 524、503、および524、ならびに/またはそれらの任意の組合せから選択される1つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも1個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が、配列番号2を参照して番号付けされる、請求項1に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項9】

配列番号2、4、6、8、10、および/もしくは12、またはその機能的断片に対して、少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載された操作されたポリペプチドを含む、操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 11】

配列番号 2、4、6、8、10、および/もしくは 12、またはその機能的断片に対して、少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 9 および/または 10 に記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 12】

表 6.1、表 7.1、表 8.1、表 9.1、表 10.1、表 14.1、および/または表 15.1 のいずれかに記載されたバリエーションフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチドである、請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 13】

Anabaena variabilis バリエーション酵素である、請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 14】

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより熱安定性である、請求項 9 ~ 13 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 15】

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼよりタンパク質分解に耐性を示す、請求項 9 ~ 14 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 16】

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより、少なくとも 1 つの消化管酵素によるタンパク質分解に耐性を示す、請求項 15 に記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 17】

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより、キモトリプシン、トリプシン、カルボキシペプチダーゼ、および/またはエラスターゼによるタンパク質分解に耐性を示す、請求項 15 に記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 18】

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより酸安定性である、請求項 9 ~ 17 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 19】

精製されている、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の操作されたポリペプチド、または請求項 9 ~ 18 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 8、もしくは 19 に記載の少なくとも 1 つの操作されたポリペプチド、および/または請求項 9 ~ 19 のいずれか一項に記載のフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチドをコードする操作されたポリヌクレオチド配列。

【請求項 21】

制御配列に作動可能に連結されている、請求項 20 に記載の操作されたポリヌクレオチド配列。

【請求項 22】

前記ポリヌクレオチドがコドン最適化されている、請求項 20 および/または 21 に記載の操作されたポリヌクレオチド配列。

【請求項 23】

請求項 20 ~ 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの操作されたポリヌクレオチド配列、および少なくとも 1 つの制御配列を含む、発現ベクター。

【請求項 24】

前記制御配列がプロモーターを含む、請求項 23 に記載の発現ベクター。

【請求項 25】

前記プロモーターが異種プロモーターである、請求項 24 に記載の発現ベクター。

【請求項 26】

請求項 20 ~ 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つのポリヌクレオチド配列、および / または請求項 23 ~ 25 のいずれかに記載の発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 27】

前記宿主細胞が *E. coli* である、請求項 26 に記載の宿主細胞。

【請求項 28】

宿主細胞において操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを生成する方法であって、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの操作されたポリペプチドおよび / もしくはフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドをコードする少なくとも 1 つのポリヌクレオチド、ならびに / または請求項 20 ~ 22 に記載の少なくとも 1 つのポリヌクレオチド配列、ならびに / または請求項 23 ~ 25 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの発現ベクターを含む宿主細胞を、少なくとも 1 つの操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドが生成されるように、適切な培養条件下で培養するステップを含む、方法。

【請求項 29】

培養物および / または宿主細胞から少なくとも 1 つの操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを回収するステップをさらに含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記少なくとも 1 つの操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを精製するステップをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの操作されたポリペプチドおよび / または操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 32】

請求項 20 ~ 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの操作されたポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 33】

医薬組成物である、請求項 31 および / または 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤および / または担体をさらに含む、請求項 32 および / または 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

フェニルケトン尿症の処置に適している、請求項 31 ~ 34 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 36】

上昇した血中フェニルアラニンの処置に適している、請求項 31 ~ 35 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 37】

チロシン血症の処置に適している、請求項 31 ~ 36 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 38】

上昇した血中チロシンの処置に適している、請求項 31 ~ 37 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 39】

遺伝子治療における使用に適している、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 40】

フェニルケトン尿症、上昇した血中フェニルアラニン、チロシン血症、および/または上昇した血中チロシン血症を処置するための遺伝子治療における使用に適している、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

mRNA 治療における使用に適している、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 42】

フェニルケトン尿症、上昇した血中フェニルアラニン、チロシン血症、および/または上昇した血中チロシン血症を処置するための mRNA 治療における使用に適している、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

ヒトへの経口投与に適している、請求項 31 ~ 42 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 44】

丸剤、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ、液体、またはエマルジョンの形態である、請求項 31 ~ 38、および/または 43 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 45】

前記丸剤、錠剤、カプセル剤、またはゲルキャップが、腸溶コーティングをさらに含む、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

ヒトへの非経口注射に適している、請求項 31 ~ 43 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 47】

少なくとも 1 つの追加の治療有効化合物と共に投与される、請求項 31 ~ 46 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 48】

少なくとも 1 つの追加の治療有効化合物を含む、請求項 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

対象におけるフェニルケトン尿症の症状を処置および/または防止するための、請求項 31 ~ 48 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 50】

前記対象の血液中のフェニルアラニン濃度が、前記組成物を前記対象に提供すると低減する、請求項 49 に記載の組成物。

【請求項 51】

前記対象の血液中のケイ皮酸濃度が、前記組成物を前記対象に提供すると増加する、請求項 49 および/または 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

フェニルケトン尿症の前記症状が改善される、請求項 49 ~ 51 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 53】

前記対象が、前記組成物を提供されていない対象に必要とされる食事よりフェニルアラニン含量が少なく制限された食事を摂ることができる、請求項 49 ~ 52 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 54】

前記対象が、乳児、小児、若年成人、または成人である、請求項 49 ~ 53 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 55】

請求項 31 ~ 48 のいずれかに記載された組成物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0251

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0251】

米国における全ての目的のために、本開示に引用されたありとあらゆる刊行物および特許文献は、そのような刊行物または文献の各々が、参照により本明細書に組み込まれることが具体的および個別に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物および特許文献の引用は、任意のそのような文献が関連する先行技術であることを示すものとして意図するものでも、またはその内容もしくは日付に関する承認となるものでもない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

配列番号4、6、8、10、および/または12の少なくとも1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む操作されたポリペプチドであって、前記アミノ酸配列のアミノ酸位置が、配列番号2のアミノ酸配列を参照して番号付けされる、操作されたポリペプチド。

(項目2)

16、16/150、44/56、44/56/102/239/285/469/470/495、44/239、44/239/285/469/495、44/239/285/470、44/239/469/470、44/239/470/546、44/239/495、44/239/495/546、44/469/470、102、102/470、162、165、188、239/285、239/285/469、239/469/470/495、264、267、285/469/470/495、285/470、285/470/495、364、455、469/470、472、および482から選択される1つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも1個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が配列番号6を参照して番号付けされる、項目1に記載の操作されたポリペプチド。

(項目3)

16、264、364、472、482、および/またはそれらの任意の組合せから選択される1つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも1個の置換を含み、前記アミノ酸位置が配列番号6を参照して番号付けされる、項目1に記載の操作されたポリペプチド。

(項目4)

44/47/204/209/285、44/47/364/470/495、44/54/56/204/239/285/364/495、44/54/56/204/239/470/495、44/54/285/470、44/102/285/364、44/204/209/285、44/204/285/364/470/495、44/209/285/460/495、44/285/364、47/54/209、47/204/209/239/285/495、47/204/285/364/495、47/209/239/364、47/239/285/364、47/470、54、54/56、54/56/204/209/470、54/56/204/209/495、54/56/204/495、54/56/209/562、54/56/285/364/470、54/56/285/470、54/165/204/209/239/285/470/495、54/239/495、54/285/470、54/470、56、165、204、204/209/239/285/470/495、204/209/364、204/209/364/495、204/239、204/239/285、204/364、204/470、209/285/364/470、209/285/364/470/495、209/364、209/364/495、209/470、239/364、285/364、285/364/495、364、364/470、470、および495、ならびに/またはそれらの任意の組合せから選択され

/ 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5
、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3
6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 4 / 7
3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0
/ 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 5 9 / 2 8 5 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 4 5 0 /
4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 7 3 / 2 1 4 / 3 0 7 / 5 0 3、
1 6 / 1 8 / 4 7 / 7 3 / 2 9 0 / 4 0 7 / 4 5 0、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 2 0 9、 1 6 /
1 8 / 4 7 / 2 8 5 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 4 7 / 3 6 4 / 4 0 7、 1
6 / 1 8 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 5 9 / 2 9 0 / 4 0 7 / 4 5 0
/ 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 4 0 7 /
5 6 1、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 /
4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 / 5 4 / 4 0 7、 1 6 /
1 8 / 5 5 / 2 0 9 / 2 8 5 / 3 0 5、 1 6 / 1 8 / 5 9 / 2 0 9 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5
2 4、 1 6 / 1 8 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 5 0、 1 6 / 1 8 / 9 1 / 2 0 9 / 4 0 7
/ 5 0 3、 1 6 / 1 8 / 9 1 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 1 8 /
2 0 9 / 4 5 0 / 5 0 3、 1 6 / 1 8 / 2 1 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3、 1 6 / 1 8 /
2 8 5 / 2 9 0 / 4 7 0、 1 6 / 1 8 / 5 0 3、 1 6 / 2 2 / 2 1 4 / 5 0 3 / 5 2 4 /
5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 /
5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7
/ 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9
/ 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4
5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 /
2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 /
5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4
/ 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4
、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0
5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 /
9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7
/ 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 /
7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2
1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2
9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9
/ 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1
/ 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4
/ 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0
5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9
/ 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5
2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 9 0 /
3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7

3 / 9 8 / 2 0 9 / 2 8 5 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4
、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4
0 7 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 /
5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2
8 5
/ 2 9 0 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5
6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5
4 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2
1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 2 0 9 / 3 0 7 / 5 0 3、 1 6 / 3 9 /
4 7 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 /
2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3
9 / 4 7 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0
9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2
4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 /
3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3
9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 1 6 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 9 0 /
3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 5 4
/ 5 9 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5
2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 5 5 / 5 9 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 7 3 /
3 6 4、 1 6 / 3 9 / 2 1 4 / 2 5 5 / 4 0 7 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 2 1 4 / 4 0 7 /
5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 3 9 / 2 1 4 / 5 2 4、 1 6 / 3 9 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 /
4 7 5、 1 6 / 3 9 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 /
2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 /
5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0
5 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 /
2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、
1 6 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4
7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6
5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 9 1 / 2 0 9 / 4 7 0 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 9
1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6
5、 1 6 / 4 7 / 5 4 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1
6 / 4 7 / 5 9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 2 3、 1 6 / 4 7 / 5 9 / 5 2 4、 1 6 / 4 7 / 7
3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0
/ 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 4 0 7
/ 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 7 3 / 2 1 4 / 3 0 5 / 4 0 7 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 9 1 / 2
1 4 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 2 0 9 / 2 1 4 / 3 6 4
/ 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 2 0 9 / 4 0 7、 1 6 / 4 7
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 4、 1 6 / 4 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 6 5、 1 6 / 4 7 / 4 5 0
/ 5 2 1、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3
6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2
0 9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 1、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 /
4 5 0、 1 6 / 5 4 / 5 9 / 2 1 4 / 5 6 5、 1 6 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0

/ 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 4、 1 6 / 5 4 / 7 3 / 4 0 7 / 4 5
0 / 4 7 0 / 5 0 3、 1 6 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 3 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 5 9 /
7 3 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 5 9 / 7 3 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 5
9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 4、 1 6 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 4 7 0、 1 6 / 7 3
/ 2 1 4 / 5 2 4、 1 6 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4、 1 6 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 3 6 4
/ 4 5 0、 1 6 / 9 1 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3、 1 6 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4
/ 4 0 7、 1 6 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 6 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4
7 0、 1 6 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 6 5、 1 6 / 2 1 4 / 4 7 0、 1 6 / 2 9 0 / 3 0 5 /
3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 4 7 9、 1 6 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 6 5、 1 6 / 4 0 7 / 4 7
0、 1 6 / 4 0 7 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 6 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 4、 1 6 / 5 6 5、 1
8、 1 8 / 2 2 / 3 9 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 1 8 / 3 9 /
4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 /
4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9
/ 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7
0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2
8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 /
3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7
/ 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4
/ 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 /
9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5
0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 /
2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 /
7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7
0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2
0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9
/ 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 /
4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7
3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0
/ 5 0 3、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6
4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 /
9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5
2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 /
3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3
9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5
4 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 /
4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 1 4 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 /
4 7 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4
0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 9 1
/ 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0
/ 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2 0 9 / 2

/ 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 /
3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 /
5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3
0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1
8 / 3 9 / 5 4 / 5 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4
7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 9 8 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5
/ 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 5 4 / 7 3
/ 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 /
5 0 3、 1 8 / 3 9 / 5 4 / 7 3 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 /
3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 3 9 / 5 5 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3
、 1 8 / 3 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4
/ 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4
、 1 8 / 3 9 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3、 1 8 / 3 9 / 2 1 4 / 3 6 4
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 4 3 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 1 6 / 4 5 0、 1
8 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2
9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1
8 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 8 5 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 4 7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 /
2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 4
7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5
0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 4 7 / 5 9 / 9 7 / 9 8 / 4 0 7 / 5 0 3、 1 8
/ 4 7 / 5 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 5 6 5、 1 8 / 4 7 / 5 9 / 2 1 4 / 3 6 2 / 4 0 7、
1 8 / 4 7 / 5 9 / 2 1 4 / 4 5 0 / 5 2 1、 1 8 / 4 7 / 7 3 / 9 1 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 5 0 3、 1 8 / 4 7 / 9 7 / 9 8 / 1 8 2 / 2 0 9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3、 1 8 /
4 7 / 2 0 9 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 7 0、 1 8 / 4 7 / 2 0 9 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0
/ 5 0 3 / 5 2 1、 1 8 / 4 7 / 2 0 9 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3、 1 8 / 4 7 / 2 1 4
/ 2 8 5 / 2 8 7 / 2 9 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 1 8 / 4 7 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 2 4 / 5
6 5、 1 8 / 4 7 / 3 6 4 / 4 7 0、 1 8 / 4 7 / 3 6 4 / 5 0 3、 1 8 / 4 7 / 3 6 4
/ 5 0 3 / 5 6 5、 1 8 / 4 7 / 4 5 0 / 4 7 0、 1 8 / 4 7 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 8 /
5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 /
5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 5 4 / 7 3 / 2 1 4 / 3 0 7、 1 8 / 5 9 / 9 1 / 2 0
9 / 2 1 4 / 3 6 4、 1 8 / 5 9 / 9 1 / 5 6 5、 1 8 / 5 9 / 2 0 9、 1 8 / 5 9 / 3
0 5 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 6 5、 1 8 / 5 9 / 4 0 7 / 4 5 0、 1 8 / 5 9 / 5 0 3 / 5
2 4、 1 8 / 7 3 / 9 1 / 1 8 2 / 2 8 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3、 1 8 / 7 3 / 2 8
5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0、 1 8 / 7 3 / 2 8 5 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 7 3 / 3 6
4 / 4 5 0 / 5 6 5、 1 8 / 7 3 / 4 0 7、 1 8 / 9 1 / 2 0 9 / 3 6 4 / 4 0 7、 1 8
/ 9 1 / 2 1 4、 1 8 / 9 1 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 9 1 / 3 6 4 /
4 0 7、 1 8 / 9 1 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0、 1 8 / 9 1 / 3 6 4 / 4 5 0 / 5 6 5、
1 8 / 9 1 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4、 1 8 / 9 1 / 4 0 7 / 5 0 3、 1 8 / 2
0 9、 1 8 / 2 0 9 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 2 1 / 5 6 5、 1 8 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 1 8 / 2 1 4 / 4 0 7、 1 8 / 2 9 0 / 5 6 5、 1 8 / 3 6
4 / 4 5 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 1 8 / 3 6 4 / 5 0 3、 1 8 / 4 0 7 / 4 5 0 /
5 0 3 / 5 6 5、 1 8 / 4 5 0 / 5 0 3、 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9
/ 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2
8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 4 7
/ 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 3 9 / 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2

/ 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 9 0 /
3 0 5 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2
0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0
7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5
/ 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3
/ 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3
/ 5 2 1 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7
/ 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 9 8 / 2 0 9 /
2 8 7 / 2 9 0 / 2 9 1 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4、
3 9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 9 8 / 2 8 5 / 2 9 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 3
9 / 5 4 / 5 9 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 /
4 0
7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8
5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 9 / 7 3 / 2 0 9 / 2
8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5
2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 9 / 2 0 2 / 4 0 7 / 5 2 4 / 5 6 5、 3 9 / 5 9 / 3 6 4 / 4
5 0 / 4 7 0 / 5 6 5、 3 9 / 7 3 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 4
/ 5 6 5、 3 9 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1、 3 9 / 2
0 9 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 3 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6
4 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 3 9 / 2 1 4 / 3 0 7 / 5 0 3 / 5 2 4、 4 7、 4 7 / 5
4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4
0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9
1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0
3 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5
/ 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3
/ 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 1 1 / 3 6 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、
4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 3 0 5 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5
2 4、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 8 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0
7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 5 4 / 5 9 / 7
3 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 3 2 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2
1 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0
5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7
/ 5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2
1 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 5 4 / 9 1 / 9 7 / 2 0 9 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 6 5、 4 7
/ 5 5、 4 7 / 5 9 / 9 1 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 6 5、 4 7 / 5 9 / 9 1 / 5 0
3 / 5 2 1、 4 7 / 5 9 / 2 0 9、 4 7 / 5 9 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、 4 7 / 7 3、
4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4、 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6
4 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 7 3 / 9 1 / 2 9 0 / 4 0 7 / 4
1 6 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 7 3 / 2 0 9 / 3 6 4 / 4 5 0 / 5 2 1
、 4 7 / 7 3 / 2 1 4 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 6 5、 4 7 / 7 3 / 2 1 4
/ 3 0 5 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 6 5、 4 7 / 7 3 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 0 7、 4 7 / 7 3
/ 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3、 4 7 / 2 0 9 / 2 1 4 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 5 0 3 /
5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 2 0 9 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 4 7 / 2 1 4 / 3 6 4 / 5 0
3、 4 7 / 2 1 4 / 4 0 7、 4 7 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 5 0 3 / 5 6 5、 4 7 / 3
0 5、 4 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 3 6 4 / 5 2 4 / 5 6 5
、 4 7 / 4 0 7、 4 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 2 1 / 5 2 4、 4 7 / 4 0 7 / 5 6 5、 4 7
/ 5 2 4 / 5 6 5、 5 1 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4、 5 4 / 5 9 / 7 3 / 9 1 /
2 1 4 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、 5 4 / 5

9 / 9 1 / 2 0 9 / 4 0 7、5 4 / 7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 4 5 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、5 4 / 7 3 / 9 1 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1、5 4 / 7 3 / 4 5 0、5 4 / 2 0 9 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 0 7 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 6 5、5 4 / 2 0 9 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 6 5、5 4 / 2 0 9 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 4 / 5 6 5、5 4 / 4 5 0、5 4 / 5 0 3、5 5 / 2 9 0 / 3 0 5 / 3 6 4 / 4 5 0 / 5 0 3、5 9 / 7 3 / 2 9 0 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 5 4、5 9 / 7 3 / 3 0 5 / 3 0 7 / 5 0 3、5 9 / 9 1 / 4 0 7 / 4 5 0、5 9 / 2 0 9 / 3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3、5 9 / 2 1 4、5 9 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 2 / 5 0 3、5 9 / 2 1 4 / 4 5 0 / 5 0 3、5 9 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、5 9 / 4 5 0 / 5 0 3、5 9 / 5 6 5、7 3 / 9 1 / 2 1 4 / 5 2 4 / 5 6 5、7 3 / 9 1 / 5 2 1、9 1 / 9 7 / 2 0 9 / 2 8 5、9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 2 5 5 / 2 8 5 / 2 9 0 / 3 0 7 / 4 5 0、9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 3 6 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 6 5、9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 6 5、9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 5 0 / 5 2 1 / 5 2 4 / 5 6 5、9 1 / 2 0 9 / 2 1 4 / 4 7 0 / 5 6 5、9 1 / 2 0 9 / 4 0 7、9 1 / 2 1 4、2 0 9、2 0 9 / 2 1 4 / 3 0 5、2 0 9 / 2 1 4 / 3 0 7 / 4 0 7 / 4 5 0 / 5 0 3、2 0 9 / 2 1 4 / 4 0 7 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 0 3、2 0 9 / 4 7 0、2 1 4 / 2 8 5 / 3 0 7 / 5 0 3 / 5 6 5、2 1 4 / 4 0 7 / 5 0 3 / 5 6 5、2 1 4 / 4 7 0 / 5 0 3、2 1 4 / 4 7 0 / 5 2 1、2 9 0 / 4 7 0、3 0 5 / 4 0 7 / 5 2 1、3 6 4、3 6 4 / 4 0 7 / 4 1 9 / 4 5 0 / 4 7 0 / 5 2 1 / 5 6 5、3 6 4 / 4 0 7 / 5 6 5、3 6 4 / 4 7 0 / 5 0 3 / 5 2 1 / 5 2 4、4 0 7、4 0 7 / 4 5 0 / 5 6 5、4 0 7 / 5 0 3、4 5 0 / 5 0 3、4 5 0 / 5 2 4、5 0 3、および 5 2 4、ならびに / または それらの任意の組合せから選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置に、少なくとも 1 個の置換または置換のセットを含み、前記アミノ酸位置が、配列番号 2 を参照して番号付けされる、項目 1 に記載の操作されたポリペプチド。

(項目 9)

配列番号 2、4、6、8、10、および / もしくは 12、またはその機能的断片に対して、少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチド。

(項目 10)

項目 1 ~ 8 のいずれかに記載された操作されたポリペプチドを含む、操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチド。

(項目 11)

配列番号 2、4、6、8、10、および / もしくは 12、またはその機能的断片に対して、少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 9 および / または 10 に記載の操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチド。

(項目 12)

表 6 . 1、表 7 . 1、表 8 . 1、表 9 . 1、表 10 . 1、表 14 . 1、および / または表 15 . 1 のいずれかに記載されたバリエーションフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドである、項目 9 ~ 11 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチド。

(項目 13)

Anabaena variabilis バリエーション酵素である、項目 9 ~ 12 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチド。

(項目 14)

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼより熱安定性である、項目 9 ~ 13 のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチド。

(項目 15)

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼよりタンパク質分解に耐性を示す、項目 9 ~ 14 のいずれかに記載の操作されたフェニル

アラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

(項目 16)

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより、少なくとも1つの消化管酵素によるタンパク質分解に耐性を示す、項目15に記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

(項目 17)

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより、キモトリプシン、トリプシン、カルボキシペプチダーゼ、および/またはエラスターゼによるタンパク質分解に耐性を示す、項目15に記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

(項目 18)

野生型 *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニリアーゼより酸安定性である、項目9~17のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

(項目 19)

精製されている、項目1~8のいずれかに記載の操作されたポリペプチド、または項目9~18のいずれかに記載の操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチド。

(項目 20)

項目1~8、もしくは19に記載の少なくとも1つの操作されたポリペプチド、および/または項目9~19のいずれか一項に記載のフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチドをコードする操作されたポリヌクレオチド配列。

(項目 21)

制御配列に作動可能に連結されている、項目20に記載の操作されたポリヌクレオチド配列。

(項目 22)

前記ポリヌクレオチドがコドン最適化されている、項目20および/または21に記載の操作されたポリヌクレオチド配列。

(項目 23)

項目20~22のいずれかに記載の少なくとも1つの操作されたポリヌクレオチド配列、および少なくとも1つの制御配を含む、発現ベクター。

(項目 24)

前記制御配列がプロモーターを含む、項目23に記載の発現ベクター。

(項目 25)

前記プロモーターが異種プロモーターである、項目24に記載の発現ベクター。

(項目 26)

項目20~22のいずれかに記載の少なくとも1つのポリヌクレオチド配列、および/または項目23~25のいずれかに記載の発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

(項目 27)

前記宿主細胞が *E. coli* である、項目26に記載の宿主細胞。

(項目 28)

宿主細胞において操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチドを生成する方法であって、項目1~19のいずれかに記載の少なくとも1つの操作されたポリペプチドおよび/もしくはフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチドをコードする少なくとも1つのポリヌクレオチド、ならびに/または項目20~22に記載の少なくとも1つのポリヌクレオチド配列、ならびに/または項目23~25のいずれかに記載の少なくとも1つの発現ベクターを含む宿主細胞を、少なくとも1つの操作されたフェニルアラニンアンモニリアーゼポリペプチドが生成されるように、適切な培養条件下で培養するステップを含む、方法。

(項目 29)

培養物および/または宿主細胞から少なくとも1つの操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを回収するステップをさらに含む、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記少なくとも1つの操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを精製するステップをさらに含む、項目29に記載の方法。

(項目31)

項目1~19のいずれかに記載の少なくとも1つの操作されたポリペプチドおよび/または操作されたフェニルアラニンアンモニアリアーゼポリペプチドを含む、組成物。

(項目32)

項目20~22のいずれかに記載の少なくとも1つの操作されたポリヌクレオチドを含む、組成物。

(項目33)

医薬組成物である、項目31および/または32に記載の組成物。

(項目34)

少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤および/または担体をさらに含む、項目32および/または33に記載の組成物。

(項目35)

フェニルケトン尿症の処置に適している、項目31~34のいずれかに記載の組成物。

(項目36)

上昇した血中フェニルアラニンの処置に適している、項目31~35のいずれかに記載の組成物。

(項目37)

チロシン血症の処置に適している、項目31~36のいずれかに記載の組成物。

(項目38)

上昇した血中チロシンの処置に適している、項目31~37のいずれかに記載の組成物。

(項目39)

遺伝子治療における使用に適している、項目31に記載の組成物。

(項目40)

フェニルケトン尿症、上昇した血中フェニルアラニン、チロシン血症、および/または上昇した血中チロシン血症を処置するための遺伝子治療における使用に適している、項目39に記載の組成物。

(項目41)

mRNA治療における使用に適している、項目31に記載の組成物。

(項目42)

フェニルケトン尿症、上昇した血中フェニルアラニン、チロシン血症、および/または上昇した血中チロシン血症を処置するためのmRNA治療における使用に適している、項目41に記載の組成物。

(項目43)

ヒトへの経口投与に適している、項目31~42のいずれかに記載の組成物。

(項目44)

丸剤、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ、液体、またはエマルジョンの形態である、項目31~38、および/または43のいずれかに記載の組成物。

(項目45)

前記丸剤、錠剤、カプセル剤、またはゲルキャップが、腸溶コーティングをさらに含む、項目44に記載の組成物。

(項目46)

ヒトへの非経口注射に適している、項目31~43のいずれかに記載の組成物。

(項目47)

少なくとも1つの追加の治療有効化合物と共に投与される、項目31~46のいずれか

に記載の組成物。

(項目 4 8)

少なくとも 1 つの追加の治療有効化合物を含む、項目 4 7 に記載の組成物。

(項目 4 9)

対象におけるフェニルケトン尿症の症状を処置および / または防止する方法であって、フェニルケトン尿症を有する対象を提供するステップと、項目 3 1 ~ 4 8 のいずれかに記載の組成物を前記対象に提供するステップとを含む、方法。

(項目 5 0)

前記対象の血液中のフェニルアラニン濃度が、前記組成物を前記対象に提供すると低減する、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記対象の血液中のケイ皮酸濃度が、前記組成物を前記対象に提供すると増加する、項目 4 9 および / または 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

フェニルケトン尿症の前記症状が改善される、項目 4 9 ~ 5 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 3)

前記対象が、項目 1 ~ 1 9 に記載の少なくとも 1 つの操作されたポリペプチドおよび / またはフェニルアラニンアンモニアリアーゼを含む少なくとも 1 つの医薬組成物を提供されていない対象に必要とされる食事よりフェニルアラニン含量が少なく制限された食事を摂ることができる、項目 4 9 ~ 5 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 4)

前記対象が、乳児、小児、若年成人、または成人である、項目 4 9 ~ 5 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 5)

項目 3 1 ~ 4 8 のいずれかに記載された組成物の使用。