

【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24年6月7日 (2012.6.7)

【公表番号】特表2011-517942(P2011-517942A)

【公表日】平成23年6月23日 (2011.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2011-025

【出願番号】特願2011-504007(P2011-504007)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (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 K 35/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 35/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/745

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 6 1 K 37/465

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 37/54

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/547

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 35/18

A 6 1 K 35/14 Z

A 6 1 K 31/58

A 6 1 P 7/04

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月12日 (2012.4.12)

【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】

F V I I ポリペプチドにおける改変を含む改変第 V I I 因子 (F V I I) ポリペプチドであって、

改変が、配列番号 3 に示されるアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチドにおける位置 2 8 6 および位置 2 9 8 に対応する位置にあるか、または F V I I ポリペプチドにおける対応する位置にあり、

対応する位置が配列番号 3 のポリペプチドとのアラインメントにより決定され、

位置 2 8 6 での改変が、アルギニン (A r g、R) とのアミノ酸交換であり；

位置 2 9 8 での改変が、グルタミン (G l n、Q) とのアミノ酸交換であり；かつ、

改変 F V I I ポリペプチドが、位置 2 8 6 および 2 9 8 における改変を有していない非改変 F V I I ポリペプチドと比較して増加した凝固活性を示す、改変第 V I I 因子 (F V I I) ポリペプチド。

【請求項 2】

位置 2 8 6 での改変が、G l n (Q) と A r g (R) との交換である、請求項 1 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3】

位置 2 9 8 での改変が、M e t (M) と G l n (Q) との交換である、請求項 1 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4】

改変 Q 2 8 6 R および M 2 9 8 Q を含む、請求項 1 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 5】

5 1、5 2、5 4、6 0、6 6、6 8、1 0 9、1 1 9、1 2 2、1 2 4、1 3 0、1 3 2、1 5 8、1 6 1、1 7 5、1 9 6、1 9 7、1 9 9、2 0 2、2 1 6、2 2 2、2 3 7、2 3 9、2 5 7、2 8 6、2 8 7、2 9 0、2 9 2、2 9 4、2 9 6、3 0 5、3 1 4、3 1 8、3 2 1、3 3 7、3 4 1、3 6 6、3 7 3、3 7 4、3 9 4、3 9 5 および 3 9 6 から選択される位置に対応する位置でのアミノ酸交換をさらに含む請求項 1 - 4 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 6】

さらなるアミノ酸改変が以下から選択される請求項 5 の改変 F V I I ポリペプチド：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 2 9 0 K、R 2 9 0 M、R 2 9 0 V、K 3 4 1 E、K 3 4 1 R、K 3 4 1 Q、K 3 4 1 N、K 3 4 1 M、K 3 4 1 D、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、K 1 9 7 I 1 9 8 i n s S、T 2 3 9 S、T 2 3 9 N、T 2 3 9 Q、T 2 3 9 V、T 2 3 9 L、T 2 3 9 H、T 2 3 9 I、L 2 8 7 T、M 2 9 8 Q、P 3 2 1 K、P 3 2 1 E、P 3 2 1 Y、P 3 2 1 S、Q 3 6 6 D、Q 3 6 6 E、Q 3 6 6 N、Q 3 6 6 T、Q 3 6 6 S、Q 3 6 6 V、Q 3 6 6 I、Q 3 6 6 L、Q 3 6 6 M、H 3 7 3 D、H 3 7 3 E、H 3 7 3 S、H 3 7 3 L、H 3 7 3 I、H 3 7 3 F、H 3 7 3 A、K 1 6 1 S、K 1 6 1 A、K 1 6 1 V、H 2 1 6 S、H 2 1 6 A、H 2 1 6 K、H 2 1 6 R、S 2 2 2 A、S 2 2 2 K、S 2 2 2 V、S 2 2 2 N、S 2 2 2 E、S 2 2 2 D、H 2 5 7 A、H 2 5 7 S、G l a S w a p F I X、{ G l a S w a p F I X / E 4 0 L }、{ G l a S w a p F I X / K 4 3 I }、{ G l a S w a p F I X / Q 4 4 S }、{ G l a S w a p F I X / M 1 9 K }、{ G l a S w a p F I X / M 1 9 K / E 4 0 L / K 4 3 I / Q 4 4 S }、G l a S w a p F X、G l a S w a p P r o t C、G l a S w a p P r o t S、G l a S w a p

Thrombin、S52A、S60A、E394N、P395A、R396S、R202S、A292N、A294S、G318N、A175S、K109N、A122N、G124S、A51N、T130N、E132S、S52N、P54S、S119N、L121S、T128N、P129A、Q66N、Y68S、S103S111del ins QR L M E D I C L P R W G C L W E D D F、H115S126del ins QR L M E D I C L P R W G C L W E D D F、T128P134del ins QR L M E D I C L P R W G C L W E D D F、S103S111del ins I E D I C L P R W G C L W E、H115S126del ins I E D I C L P R W G C L W E、T128P134del ins I E D I C L P R W G C L W E、S103S111del ins D I C L P R W G C L W E D、H115S126del ins D I C L P R W G C L W E D、T128P134del ins D I C L P R W G C L W E D、P406ins I E D I C L P R W G C L W、P406ins D I C L P R W G C L W E D、P406ins G G G S I E D I C L P R W G C L W、P406ins D I C L P R W G C L W E D、P406ins G G G S D I C L P R W G C L W E D、S103S111del ins S F G R G D I R N V、H115S126del ins S F G R G D I R N V、T127P134del ins S F G R G D I R N V、P406ins C S F G R G D I R N V C、P406ins G G G S C S F G R G D I R N V C、V158T、V158D、L287TおよびE296V。

【請求項7】

以下から選択される改変を含む請求項5または請求項6の改変F V I Iポリペプチド：
 Q286R/M298Q/K341Q、Q286R/M298Q/K199E、Q286R/M298Q/G1a Swap FIX、S222A/H257A/Q286R/M158Q、Q286R/M298Q/Q366D、Q286R/M298Q/Q366N、Q286R/M298Q/H373F、{G1a Swap FIX/E40L}/Q286R/M298Q、{G1a Swap FIX/K43I}/Q286R/M298Q、{G1a Swap FIX/Q44S}/Q286R/M298Q、{G1a Swap FIX/M19K}/Q286R/M298Q、{G1a Swap FIX/M19K/E40L/K43I/Q44S}/Q286R/M298Q、T128N/P129A/Q286R/M298Q、V158D/Q286R/E296V/M298Q、G1a Swap FIX/T128N/P129A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/S222A/H257A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/Q286R/M298Q/H373F、S52A/S60A/Q286R/M298Q、G1a Swap FIX/S52A/S60A/Q286R/M298Q、S52A/S60A/S222A/H257A/Q286R/M298Q、S52A/S60A/Q286R/M298Q/H373F、T239V/Q286R/M298Q、S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q、G1a Swap FIX/T239V/Q286R/M298Q、T239V/Q286R/M298Q/H373F、T239I/Q286R/M298Q、S222A/T239I/H257A/Q286R/M298Q、G1a Swap FIX/T239I/Q286R/M298Q、T239I/Q286R/M298Q/H373F、G1a Swap FIX/S222A/Q286R/M298Q、G1a Swap FIX/S222A/Q286R/M298Q/H373F、V158D/Q286R/E296V/M298Q/H373F、H257A/Q286R/M298Q、H257S/Q286R/M298Q、S222A/H257S/Q286R/M298Q、H257S/Q286R/M298Q/H373F、S222A/Q286R/M298Q/H373F、S222A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q、A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q、T128N/P129A/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q、A122N/G124S/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q/H373F、A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q/H373F、{G1a Swap

F I X / K 4 3 I } / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、{ G l a S w a p F I X / K 4 3 I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、{ G l a S w a p F I X / K 4 3 I } / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / T 2 3 9 V / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q および T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F。

【請求項 8】

以下から選択される改変を含む請求項 1 - 7 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド：
T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N / H 3 7 3 F、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G l a S w a p F I X / S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G l a S w a p F I X / S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / T 2 3 9 I / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G l a S w a p F I X / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / T 2 3 9 V / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / T 2 3 9 V / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G l a S w a p F I X / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、{ G l a S w a p F I X K [4 3] I } / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、{ G l a S w a p F I X K [4 3] I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、S 5 2 A / S 6 0 A / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G l a S w a p F I X / K [4 3] I } / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G l a S w a p F I X / S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G l a S w a p F I X / M [1 9] K } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G l a S w a p F I X / Q [4 4] S } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G l a S w a p F I X / K [4 3] I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、{ G l a S w a p F I X / E [4 0] L } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、G l a S w a p F I X / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q および Q 1 4 3 R / M 2 8 6 Q / G l a s w a p F I X。

【請求項 9】

改変第 V I I 因子 (F V I I) ポリペプチドであって、
該 F V I I ポリペプチドが、1、2、3、4、5、6 または 7 つ のアミノ酸交換を有し；

1つのアミノ酸交換が、配列番号3に示すアミノ酸の配列を有するF V I Iポリペプチドにおける位置286に対応する位置またはF V I Iポリペプチドにおける対応する位置におけるものであり；かつ、

位置286に対応する位置での交換が塩基性アミノ酸による交換であり、その結果、位置286に対応する位置での改変を有さないF V I Iポリペプチドと比較して増加した凝固活性を示す改変F V I Iポリペプチドが生じ；かつ、

該アミノ酸交換が、配列番号3に示すアミノ酸の配列を有するF V I Iポリペプチドまたはその対立遺伝子変異体もしくは種変異体におけるものであるか；または、

該アミノ酸交換が、異種G l aドメインを含むF V I Iポリペプチドにおけるものである、改変第V I I因子（F V I I）ポリペプチド。

【請求項10】

位置286に対応する位置でのアミノ酸交換がA r g（R）との交換である、請求項9の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項11】

配列番号3の位置298に対応する位置での交換をさらに含む、請求項9または請求項10の改変F V I Iポリペプチド。

【請求項12】

位置286でのアミノ酸交換がG l n（Q）とA r g（R）との交換である請求項9 - 11のいずれかの改変F V I Iポリペプチド。

【請求項13】

非改変F V I Iポリペプチドが、配列番号1 - 3、18 - 74、98、158または343 - 353のいずれかに示すアミノ酸の配列を含むか、またはその対立遺伝子変異体もしくは種変異体であるか、または配列番号1 - 3、18 - 74、98、158または343 - 353のいずれかのF V I Iと少なくとも60%の配列同一性を有する変異体であるか、または配列番号1 - 3、18 - 74、98、158または343 - 353のいずれかに示すアミノ酸の配列を含むF V I Iポリペプチドの活性断片である、請求項9 - 12のいずれかの改変F V I Iポリペプチド。

【請求項14】

改変F V I Iポリペプチドが、F V I Iポリペプチドにおける位置286に対応する位置での交換を含む活性断片である、請求項9 - 13のいずれかの改変F V I Iポリペプチド。

【請求項15】

アミノ酸交換が、51、52、54、60、66、68、109、119、122、124、130、132、158、161、175、196、197、199、202、216、222、237、239、257、286、287、290、292、294、296、298、305、314、318、321、337、341、366、373、374、394、395および396から選択される位置に対応する位置におけるものである、請求項9 - 14のいずれかの改変F V I Iポリペプチド。

【請求項16】

以下から選択されるアミノ酸交換を含む、請求項9 - 15のいずれかの改変F V I Iポリペプチド：D196K、D196R、D196A、D196Y、D196F、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、R290M、R290V、K341E、K341R、K341Q、K341N、K341M、K341D、T239S、T239N、T239Q、T239V、T239L、T239H、T239I、L287T、M298Q、P321K、P321E、P321Y、P321S、Q366D、Q366E、Q366N、Q366T、Q366S、Q366V、Q366I、Q366L、Q366M、H373D、H373E、H373S、H373

L、H373I、H373F、H373A、K161S、K161A、K161V、H216S、H216A、H216K、H216R、S222A、S222K、S222V、S222N、S222E、S222D、H257A、H257S、S52A、S60A、E394N、P395A、R396S、R202S、A292N、A294S、G318N、A175S、K109N、A122N、G124S、A51N、T130N、E132S、S52N、P54S、S119N、L121S、T128N、P129A、Q66N、Y68S、V158T、V158D、L287T、E296V、M298KおよびM298Q。

【請求項17】

以下から選択されるアミノ酸交換を含む請求項16の改変FVIIポリペプチド：Q286R/M298Q、Q286R/H257A、Q286R/S222A、Q286R/S222A/H257A、Q286R/S222A/Gla Swap FIX、Q286R/H257A/Gla Swap FIX、Q286R/S222A/H257A/Gla Swap FIX、Q286R/M298Q/K341Q、Q286R/M298Q/K199E、Q286R/M298Q/Gla Swap FIX、Q286R/Q366V、Q286R/A292N/A294S/Q366V、A175S/Q286R/Q366V、S222A/Q286R/Q366V、H257S/Q286R、H257S/Q286R/Q366V、S222A/H257A/Q286R/Q366V、Q286R/H373A、S222A/H257A/Q286R/M158Q、Q286R/K341D、Q286R/Q366D、Q286R/Q366N、Q286R/M298Q/Q366D、Q286R/M298Q/Q366N、Q286R/H373F、Q286R/M298Q/H373F、T128N/P129A/Q286R、T128N/P129A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/Q286R/H373F、V158D/Q286R/E296V/M298Q、T128N/P129A/S222A/H257A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/Q286R/M298Q/H373F、S52A/S60A/Q286R、S52A/S60A/Q286R/M298Q、S52A/S60A/S222A/H257A/Q286R/M298Q、S52A/S60A/Q286R/H373F、S52A/S60A/Q286R/M298Q/H373F、T239V/Q286R、T239V/Q286R/M298Q、S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q、T239V/Q286R/H373F、T239V/Q286R/M298Q/H373F、T239I/Q286R、T239I/Q286R/M298Q、S222A/T239I/H257A/Q286R/M298Q、T239I/Q286R/H373F、T239I/Q286R/M298Q/H373F、V158D/Q286R/E296V/M298Q/H373F、H257A/Q286R/M298Q、H257S/Q286R/M298Q、S222A/H257S/Q286R/M298Q、H257S/Q286R/M298Q/H373F、S222A/Q286R/M298Q/H373F、S222A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/A175S/Q286R、A122N/G124S/A175S/Q286R、T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q、A122N/G124S/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q、A122N/G124S/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q/H373F、A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q/H373F、T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N、V158D/Q286R/E296V/M298Q、T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N/H373F、T239V/Q286R/M298Q/Q366N、T239I/Q286R/M298Q/Q366N、T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q、T128N/P129A/S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q、T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q/

H 3 7 3 F、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q および T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F。

【請求項 18】

アミノ酸交換 Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q を含む請求項 1 - 17 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 19】

以下から選択されるアミノ酸交換を含む請求項 18 の改変 F V I I ポリペプチド：T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N / H 3 7 3 F、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、S 2 2 2 A / T 2 3 9 I / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / T 2 3 9 V / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、S 2 2 2 A / T 2 3 9 V / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、S 5 2 A / S 6 0 A / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 R / M 2 9 8 Q、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、および S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q。

【請求項 20】

配列番号 1 1 8、1 3 8 - 1 4 1、1 5 0、1 5 4、1 5 5、1 5 7、2 7 4 - 2 7 8、2 8 0、2 8 2、2 8 6 - 2 8 8、2 9 3 - 2 9 5、2 9 7、3 0 2 - 3 0 4、3 0 6、3 1 1 - 3 1 3、3 1 7、3 1 8、3 2 1、3 2 2、3 2 4 - 3 2 6、3 2 8、3 3 7 - 3 4 2、3 5 5 - 3 5 8、3 6 0 または 3 6 4 - 3 7 1 のいずれかに示すアミノ酸の配列を含む請求項 1 - 19 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 21】

F V I I ポリペプチドにおいて改変を含む改変 F V I I ポリペプチドであって、該改変が、配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチドにおける 5 4、6 6、1 2 1、1 2 2、1 2 9 および 1 3 2 から選択される位置に対応する位置におけるものであるか、または F V I I ポリペプチドにおける対応する残基におけるものである、改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 22】

改変が以下から選択される請求項 21 の改変 F V I I ポリペプチド：P 5 4 S、Q 6 6 N、L 1 2 1 S、A 1 2 2 N、P 1 2 9 A および E 1 3 2 S。

【請求項 23】

F V I I ポリペプチドにおいて改変を含む改変 F V I I ポリペプチドであって、該改変が、配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチドにおける、または F V I I ポリペプチドにおける対応する残基における、T 2 3 9 S、T 2 3 9 Q、T 2 3 9 V、T 2 3 9 L、T 2 3 9 H、T 2 3 9 I、P 3 2 1 K、P 3 2 1 E、P 3 2 1 Y、P 3 2 1 S、Q 3 6 6 D、Q 3 6 6 N、Q 3 6 6 V、Q 3 6 6 I、Q 3 6 6 L、Q 3 6 6 M、H 3 7 3 D、H 3 7 3 E、H 3 7 3 S、H 3 7 3 F、H 3 7 3 A、K 1 6 1 S、K 1 6 1

V、H 2 1 6 S、H 2 1 6 K、H 2 1 6 R、S 2 2 2 A、S 2 2 2 K、S 2 2 2 V、S 2 2 2 D、S 2 2 2 N、S 2 2 2 E および H 2 4 7 S から選択される改変に対応するものである、改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 4】

F V I I ポリペプチド、その対立遺伝子変異体もしくは種変異体またはその活性断片において 2 以上の改変を含む改変 F V I I ポリペプチドであって：

該 2 以上のアミノ酸改変が、H 2 1 6 A、H 2 5 7 A、E 3 9 4 N、P 3 9 5 A、R 3 9 6 S、K 1 0 9 N、A 2 9 2 N、A 1 7 5 S、H 2 5 7 A および G l a S w a p F I X に対応するアミノ酸改変から選択される、改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 5】

活性であるまたは活性化されている、請求項 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 6】

2、3、4、5、6、7 つまたは 7 つを超える改変を含む、請求項 1 - 8 および 2 1 - 2 4 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 7】

異種 G l a ドメインまたは、リン脂質結合を行うのに十分なその部分を含む、請求項 1 - 2 6 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 8】

異種 G l 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 l a タンパク質、増殖停止特異的タンパク質 6 (G a s 6) およびプロテイン Z における G l a ドメインから選択される、請求項 2 7 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 2 9】

異種 G l a ドメインが、配列番号 8 3 - 9 1、9 3 および 9 4 のいずれかに示すアミノ酸の配列を有するか、またはリン脂質結合を行うのに十分なその連続部分である、請求項 2 7 または請求項 2 8 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 0】

天然 F V I I G l a ドメインのすべてまたは連続部分が除去され、異種 G l a ドメインまたはリン脂質結合を行うのに十分なその連続部分と交換される、請求項 2 7 - 2 9 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 1】

天然 F V I I G l a ドメインが、配列番号 3 に示すアミノ酸の配列を有する F V I I ポリペプチドにおける、または F V I I ポリペプチドにおける対応する残基における、アミノ酸 1 ~ 4 5 を含む、請求項 3 0 に記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 2】

異種 G l a ドメインが、異種 G l a ドメインの野生型形態と比較して改変を含む、請求項 2 7 - 3 1 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 3】

請求項 3 2 の改変 F V I I ポリペプチドであって：
該異種 G l a ドメインが、F I X G l a ドメインであり；かつ、
該改変が、配列番号 8 3 に示す F I X G l a ドメインの位置 1 9、4 0、4 3 および 4 4 から選択される位置に対応する位置でのアミノ酸交換である、
改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 4】

改変が、M 1 9 K、E 4 0 L、K 4 3 I および Q 4 4 S から選択される請求項 3 3 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 3 5】

異種 G l a ドメインがさらなる改変を含む請求項 3 2 - 3 4 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 36】

該異種 Gl a ドメインが F I X Gl a ドメインであり；かつ、
該さらなる改変が、配列番号 83 に示す F I X Gl a ドメインの位置 19、40、43
および 44 から選択される位置に対応する位置でのアミノ酸交換である、
請求項 35 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 37】

該さらなる改変が M 19 K、E 40 L、K 43 I および Q 44 S から選択される請求項
35 または請求項 36 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 38】

該改変が M 19 K / E 40 L / K 43 I / Q 44 S である請求項 35 - 37 のいずれか
の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 39】

以下から選択される改変を含む請求項 27 - 38 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチ
ド：Q 286 R / G l a S w a p F I X、Q 286 R / S 222 A / G l a S w a
p F I X、Q 286 R / H 257 A / G l a S w a p F I X、Q 286 R / S 22
2 A / H 257 A / G l a S w a p F I X、Q 286 R / M 298 Q / G l a S w
a p F I X、{ G l a S w a p F I X / E 40 L } / Q 286 R / M 298 Q、{
G l a S w a p F I X / K 43 I } / Q 286 R / M 298 Q、{ G l a S w a p
F I X / Q 44 S } / Q 286 R / M 298 Q、{ G l a S w a p F I X / M 19
K } / Q 286 R / M 298 Q、{ G l a S w a p F I X / M 19 K / E 40 L / K
43 I / Q 44 S } / Q 286 R / M 298 Q、G l a S w a p F I X / T 128 N
/ P 129 A / S 222 A / Q 286 R、G l a S w a p F I X / T 128 N / P 1
29 A / Q 286 R / M 298 Q、G l a S w a p F I X / S 52 A / S 60 A / S
222 A / Q 286 R、G l a S w a p F I X / S 52 A / S 60 A / Q 286 R /
M 298 Q、G l a S w a p F I X / S 222 A / T 239 V / Q 286 R、G l a
S w a p F I X / T 239 V / Q 286 R / M 298 Q、G l a S w a p F I X
/ S 222 A / T 239 I / Q 286 R、G l a S w a p F I X / T 239 I / Q 2
86 R / M 298 Q、G l a S w a p F I X / S 222 A / Q 286 R / H 373 F
、G l a S w a p F I X / S 222 A / Q 286 R / M 298 Q、G l a S w a p
F I X / S 222 A / Q 286 R / M 298 Q / H 373 F、G l a S w a p F I
X / S 222 A / H 257 S / Q 286 R、G l a S w a p F I X / T 128 N / P
129 A / A 175 S / S 222 A / Q 286 R、G l a S w a p F I X / A 122
N / G 124 S / A 175 S / S 222 A / Q 286 R、{ G l a S w a p F I X
/ K 43 I } / T 128 N / P 129 A / Q 286 R / M 298 Q、{ G l a S w a p
F I X / K 43 I } / Q 286 R / M 298 Q / Q 366 N および { G l a S w a
p F I X / K 43 I } / T 128 N / P 129 A / Q 286 R / M 298 Q / Q 36
6 N。

【請求項 40】

以下から選択される 1 以上のさらなるアミノ酸改変を含む請求項 1 - 39 のいずれかの
改変 F V I I ポリペプチド：S 279 C / V 302 C、L 280 C / N 301 C、V 28
1 C / V 302 C、S 282 C / V 299 C、位置 4 でのチロシンの挿入、F 4 S、F 4
T、P 10 Q、P 10 E、P 10 D、P 10 N、Q 21 N、R 28 F、R 28 E、I 30
C、I 30 D、I 30 E、K 32 D、K 32 Q、K 32 E、K 32 G、K 32 H、K 32
T、K 32 C、K 32 A、K 32 S、D 33 C、D 33 F、D 33 E、D 33 K、A 34
C、A 34 E、A 34 D、A 34 I、A 34 L、A 34 M、A 34 V、A 34 F、A 34
W、A 34 Y、R 36 D、R 36 E、T 37 C、T 37 D、T 37 E、K 38 C、K 38
E、K 38 T、K 38 D、K 38 L、K 38 G、K 38 A、K 38 S、K 38 N、K 38
H、L 39 E、L 39 Q、L 39 H、W 41 N、W 41 C、W 41 E、W 41 D、I 42
R、I 42 N、I 42 S、I 42 A、I 42 Q、I 42 N、I 42 S、I 42 A、I 42
Q、I 42 K、S 43 Q、S 43 N、Y 44 K、Y 44 C、Y 44 D、Y 44 E、S 45

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 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 T、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および P 4 0 4 N / P 4 0 6 T。

【請求項 4 1】

さらなるグリコシル化部位を導入する改変を含み、該改変がアミノ酸の挿入、欠失または交換である、請求項 1 - 4 0 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 2】

さらなるグリコシル化部位が以下から選択される改変によって導入される、請求項 4 1 の改変 F V I I ポリペプチド：S 5 2 A、S 6 0 A、E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S、R 2 0 2 S、A 2 9 2 N / A 2 9 4 S、G 3 1 8 N、A 1 7 5 S、K 1 0 9 N、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S、A 5 1 N、T 1 3 0 N / E 1 3 2 S、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S / G 3 1 8 N、S 5 2 A / S 6 0 A、S 5 2 N / P 5 4 S、S 1 1 9 N / L 1 2 1 S、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A、Q 6 6 N / Y 6 8 S、S 5 2 N / P 5 4 S / A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / E 3 9 4 N / P 3 9 5 A / R 3 9 6 S、K 1 0 9 N / A 2 9 2 N / A 2 9 4 S、K 1 0 9 N / A 1 7 5 S、S 1 1 9 N / L 1 2 1 S / A 1 7 5 S、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S および A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S。

【請求項 4 3】

さらなるグリコシル化部位が A 1 2 2 N / G 1 2 4 S の改変によって導入される請求項 4 2 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 4】

A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、T 1 3 0 N / E 1 3 2 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q または A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / T 1 3 0 N / E 1 3 2 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q の突然変異を含む請求項 4 2 の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 5】

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か、または配列番号 3 に示すポリペプチドの対立遺伝子変異体または種変異体である請求項 1 ~ 4 4 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 6】

成熟ポリペプチドである請求項 1 - 4 5 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 7】

一本鎖ポリペプチドまたは二本鎖ポリペプチドである請求項 1 - 4 6 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチド。

【請求項 4 8】

請求項 1 - 4 7 のいずれかの改変 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 4 9】

請求項 4 8 の核酸分子を含むベクター。

【請求項 5 0】

請求項 4 9 のベクターを含む細胞。

【請求項 5 1】

薬学的に許容可能な媒体中に、治療有効濃度または治療有効量の、請求項 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の改変 F V I I ポリペプチドまたは請求項 4 8 に記載の核酸分子または請求項 4 9 に記載のベクターまたは請求項 5 0 に記載の細胞を含む医薬組成物。

【請求項 5 2】

単回投与用に製剤されている、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

F V I I または凝血促進薬の投与によって処置される疾患または状態を処置するための請求項 1 - 4 7 のいずれかの改変 F V I I ポリペプチドを含む医薬組成物。

【請求項 5 4】

F V I I または凝血促進薬の投与によって処置される疾患または状態を処置するための医薬の製造における請求項 5 1 または請求項 5 2 の医薬組成物の使用。

【請求項 5 5】

改変 F V I I ポリペプチドが F V I I のチモーゲン形態または活性形態である請求項 5

3 の医薬組成物または請求項 5 4 の使用。

【請求項 5 6】

処置すべき疾患または状態が血液凝固障害、血液障害、出血性障害、血友病、第 V I I 因子欠乏症、出血障害、手術による出血、または外傷による出血から選択される請求項 5 3 または請求項 5 5 の医薬組成物または請求項 5 4 または請求項 5 5 の使用。

【請求項 5 7】

疾患または状態が血友病であり、血友病が、血友病 A または血友病 B または血友病 C である、請求項 5 6 の医薬組成物または使用。