

【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】

FVIIポリペプチドにおける改変を含む改変第VII因子(FVII)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FVIIポリペプチドにおける位置286および位置298に対応する位置にあるか、またはFVII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286での改変が、アルギニン(Arg、R)とのアミノ酸交換であり；

位置298での改変が、グルタミン(Gln、Q)とのアミノ酸交換であり；かつ、

改変FVIIポリペプチドが、位置286および298における改変を有していない非改変FVII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VII因子(FVII)ポリペプチド。

【請求項2】

位置286での改変が、Gln(Q)とArg(R)との交換である、請求項1の改変FVIIポリペプチド。

【請求項3】

位置298での改変が、Met(M)とGln(Q)との交換である、請求項1の改変FVIIポリペプチド。

【請求項4】

改変Q286RおよびM298Qを含む、請求項1の改変FVIIポリペプチド。

【請求項5】

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、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FVII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FVII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、G237T238insA、G237T238insS、G237T238insV、G237T238insAS、G237T238insSA、D196K197insK、D196K197insR、D196K197insY、D196K197insW、D196K197insA、D196K197insM、K197I198insE、K197I198insY、K197I198insA、K197I198insS、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、H373L、H373I、H373F、H373A、K161S、K161A、K161V、H216S、H216A、H216K、H216R、S222A、S222K、S222V、S222N、S222E、S222D、H257A、H257S、G1a Swap FIX、{G1a Swap FIX/E40L}、{G1a Swap FIX/K43I}、{G1a Swap FIX/Q44S}、{G1a Swap FIX/M19K}、{G1a Swap FIX/M19K/E40L/K43I/Q44S}、G1a Swap FX、G1a Swap Prot C、G1a Swap Prot S、G1a Swap

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、S103S111delinsQRLMEDICLPRWGCLWEDDF、H115S126delinsQRLMEDICLPRWGCLWEDDF、T128P134delinsQRLMEDICLPRWGCLWEDDF、S103S111delinsIEDICLPRWGCLWE、H115S126delinsIEDICLPRWGCLWE、T128P134delinsIEDICLPRWGCLWE、S103S111delinsDICLPRWGCLWED、H115S126delinsDICLPRWGCLWED、T128P134delinsDICLPRWGCLWED、P406insIEDICLPRWGCLW、P406insDICLPRWGCLWED、P406insGGGSIEDICLPRWGCLW、P406insDICLPRWGCLWED、S103S111delinsSFGRGDIRNV、H115S126delinsSFGRGDIRNV、T127P134delinsSFGRGDIRNV、P406insCSFGRGDIRNV、P406insGGGSCSFGRGDIRNV、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:
Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / K 3 4 1 Q、 Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / K 1 9 9 E、 Q 2 8 6
R / M 2 9 8 Q / G 1 a Swap FIX、 S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M
1 5 8 Q、 Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 D、 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 / H 3 7 3 F、 { G 1 a Swap FIX / E 4 0 L } / Q
2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 { G 1 a Swap FIX / K 4 3 I } / Q 2 8 6 R / M 2 9
8 Q、 { G 1 a Swap FIX / Q 4 4 S } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 { G 1 a
Swap FIX / M 1 9 K } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 { G 1 a Swap FIX
/ M 1 9 K / E 4 0 L / K 4 3 I / Q 4 4 S } / 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、 V 1 5 8 D / Q 2 8 6 R / E 2 9 6 V / M 2 9 8
Q、 G 1 a Swap FIX / 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 / 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 / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、 S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R
/ M 2 9 8 Q、 G 1 a Swap FIX / 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 / S 2 2 2 A / H 2 5 7 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 / H 3 7 3 F、 T 2 3 9 V / 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、 G 1 a Swap
FIX / T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q
/ H 3 7 3 F、 T 2 3 9 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 S 2 2 2 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 / H 3 7 3 F、 G 1 a Swap
FIX / S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 G 1 a Swap FIX / S 2 2 2 A /
Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / 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、 H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R / M 2
9 8 Q、 S 2 2 2 A / H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 H 2 5 7 S / 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 / 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 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、 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 / 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 / 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 / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、 { G 1 a 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 1 a Swap FIX / 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 / 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 1 a Swap FIX / 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 1 a Swap FIX / 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 / 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、 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 1 a Swap FIX / 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 I / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 G 1 a Swap FIX / T 2 3 9 V / 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、 { G 1 a Swap FIX 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 1 a Swap FIX 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 6 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 6 Q、 S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、 { G 1 a Swap FIX 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 1 a Swap FIX / 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 1 a Swap FIX / M [1 9] K } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 { G 1 a Swap FIX / K [4 3] I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 4 4 S } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 { G 1 a Swap FIX / K [4 3] I } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 { G 1 a Swap FIX / E [4 0] L } / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、 G 1 a Swap FIX / 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 1 a swap FIX。

【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FVIIポリペプチドにおける位置286に対応する位置またはFVII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FVIIポリペプチドと比較して増加した凝固活性を示す改変FVII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FVII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G1aドメインを含むFVIIポリペプチドにおけるものである、改変第VII因子(FVII)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Arg(R)との交換である、請求項9の改変FVII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FVIIポリペプチド。

【請求項12】

位置286でのアミノ酸交換がGln(Q)とArg(R)との交換である請求項9-11のいずれかの改変FVIIポリペプチド。

【請求項13】

非改変FVII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FVII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FVII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FVIIポリペプチド。

【請求項14】

改変FVIIポリペプチドが、FVII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FVII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FVII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FVII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、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、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、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、V 1 5 8 T、V 1 5 8 D、L 2 8 7 T、E 2 9 6 V、M 2 9 8 K および M 2 9 8 Q。

【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 1 6 の改変 F V I I ポリペプチド：Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q、Q 2 8 6 R / H 2 5 7 A、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A / G 1 a Swap FIX、Q 2 8 6 R / H 2 5 7 A / G 1 a Swap FIX、Q 2 8 6 R / S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / G 1 a Swap FIX、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / K 3 4 1 Q、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / K 1 9 9 E、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / G 1 a Swap FIX、Q 2 8 6 R / Q 3 6 6 V、Q 2 8 6 R / A 2 9 2 N / A 2 9 4 S / Q 3 6 6 V、A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R / Q 3 6 6 V、S 2 2 2 A / Q 2 8 6 R / Q 3 6 6 V、H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R、H 2 5 7 S / Q 2 8 6 R / Q 3 6 6 V、S 2 2 2 A / H 2 5 7 A / Q 2 8 6 R / M 1 5 8 Q、Q 2 8 6 R / K 3 4 1 D、Q 2 8 6 R / Q 3 6 6 D、Q 2 8 6 R / Q 3 6 6 N、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 D、Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / Q 3 6 6 N、Q 2 8 6 R / H 3 7 3 F、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 / Q 2 8 6 R、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、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、S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R、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 / H 3 7 3 F、S 5 2 A / S 6 0 A / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R、T 2 3 9 V / 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 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / Q 2 8 6 R / M 2 9 8 Q / H 3 7 3 F、T 2 3 9 V / 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、T 1 2 8 N / P 1 2 9 A / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R、A 1 2 2 N / G 1 2 4 S / A 1 7 5 S / Q 2 8 6 R、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、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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 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、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、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 / 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 6 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、H216S、H216K、H216R、S222A、S222K、S222V、S222D、S222N、S222EおよびH247Sから選択される改変に対応するものである、改変FVIIポリペプチド。

【請求項24】

FVII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FVIIポリペプチドであって：

該2以上のアミノ酸改変が、H216A、H257A、E394N、P395A、R396S、K109N、A292N、A175S、H257AおよびG1a Swap FXに対応するアミノ酸改変から選択される、改変FVIIポリペプチド。

【請求項25】

活性であるまたは活性化されている、請求項1～24のいずれかに記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項26】

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21～24のいずれかの改変FVIIポリペプチド。

【請求項27】

異種G1a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1～26のいずれかの改変FVIIポリペプチド。

【請求項28】

異種G1aドメインが、第IX因子(FIX)、第X因子(FX)、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G1aタンパク質、増殖停止特異的タンパク質6(Gas6)およびプロテインZにおけるG1aドメインから選択される、請求項27の改変FVIIポリペプチド。

【請求項29】

異種G1aドメインが、配列番号83～91、93および94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27または請求項28の改変FVIIポリペプチド。

【請求項30】

天然FVIIIG1aドメインのすべてまたは連続部分が除去され、異種G1a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27～29のいずれかに記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項31】

天然FVIIIG1aドメインが、配列番号3に示すアミノ酸の配列を有するFVIIポリペプチドにおける、またはFVIIポリペプチドにおける対応する残基における、アミノ酸1～45を含む、請求項30に記載の改変FVIIポリペプチド。

【請求項32】

異種G1aドメインが、異種G1aドメインの野生型形態と比較して改変を含む、請求項27～31のいずれかの改変FVIIポリペプチド。

【請求項33】

請求項32の改変FVIIポリペプチドであって：

該異種G1aドメインが、FIX G1aドメインであり；かつ、

該改変が、配列番号83に示すFIX G1a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、

改変FVIIポリペプチド。

【請求項34】

改変が、M19K、E40L、K43IおよびQ44Sから選択される請求項33の改変FVIIポリペプチド。

【請求項35】

異種G1aドメインがさらなる改変を含む請求項32～34のいずれかの改変FVIIポリペプチド。

【請求項 3 6】

該異種 G1a ドメインが FIX G1a 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 FIX G1a 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 FVIIポリペプチド。

【請求項 3 7】

該さらなる改変が M19K、E40L、K43I および Q44S から選択される請求項
35 または請求項 36 の改変 FVIIポリペプチド。

【請求項 3 8】

該改変が M19K / E40L / K43I / Q44S である請求項 35 - 37 のいずれか
の改変 FVIIポリペプチド。

【請求項 3 9】

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 FVIIポリペプチ
ド : Q286R / G1a Swap FIX、Q286R / S222A / G1a Swap FIX、Q286R / S22
2A / H257A / G1a Swap FIX、Q286R / M298Q / G1a Swap FIX、{ G1a Swap
FIX / E40L } / Q286R / M298Q、{ G1a Swap FIX / K43I } / Q286R / M298Q、
{ G1a Swap FIX / Q44S } / Q286R / M298Q、{ G1a Swap FIX / M19
K } / Q286R / M298Q、{ G1a Swap FIX / M19K / E40L / K
43I / Q44S } / Q286R / M298Q、G1a Swap FIX / T128N
/ P129A / S222A / Q286R、G1a Swap FIX / T128N / P1
29A / Q286R / M298Q、G1a Swap FIX / S52A / S60A / S
222A / Q286R、G1a Swap FIX / S52A / S60A / Q286R /
M298Q、G1a Swap FIX / S222A / T239V / Q286R、G1a
Swap FIX / T239V / Q286R / M298Q、G1a Swap FIX
/ S222A / T239I / Q286R、G1a Swap FIX / T239I / Q2
86R / M298Q、G1a Swap FIX / S222A / Q286R / H373F
、G1a Swap FIX / S222A / Q286R / M298Q、G1a Swap
FIX / S222A / Q286R / M298Q / H373F、G1a Swap
FIX / S222A / H257S / Q286R、G1a Swap FIX / T128N / P
129A / A175S / S222A / Q286R、G1a Swap FIX / A122
N / G124S / A175S / S222A / Q286R、{ G1a Swap
FIX / K43I } / T128N / P129A / Q286R / M298Q、{ G1a Swap
FIX / K43I } / Q286R / M298Q / Q366N および { G1a Swap
FIX / K43I } / T128N / P129A / Q286R / M298Q / Q36
6N。

【請求項 4 0】

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 FVIIポリペプチド : S279C / V302C、L280C / N301C、V28
1C / V302C、S282C / V299C、位置 4 でのチロシンの挿入、F4S、F4
T、P10Q、P10E、P10D、P10N、Q21N、R28F、R28E、I30
C、I30D、I30E、K32D、K32Q、K32E、K32G、K32H、K32
T、K32C、K32A、K32S、D33C、D33F、D33E、D33K、A34
C、A34E、A34D、A34I、A34L、A34M、A34V、A34F、A34
W、A34Y、R36D、R36E、T37C、T37D、T37E、K38C、K38
E、K38T、K38D、K38L、K38G、K38A、K38S、K38N、K38
H、L39E、L39Q、L39H、W41N、W41C、W41E、W41D、I42
R、I42N、I42S、I42A、I42Q、I42N、I42S、I42A、I42
Q、I42K、S43Q、S43N、Y44K、Y44C、Y44D、Y44E、S45

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 VI 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VII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。