

【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3部門第2区分

【発行日】平成29年8月10日(2017.8.10)

【公表番号】特表2016-523919(P2016-523919A)

【公表日】平成28年8月12日(2016.8.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-048

【出願番号】特願2016-524268(P2016-524268)

【国際特許分類】

C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/22	(2006.01)
C 1 2 N	5/09	(2010.01)
C 1 2 N	5/18	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	19/00	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/22	
C 1 2 N	5/09	
C 1 2 N	5/18	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	37/465	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/36	

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月27日(2017.6.27)

【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】**

フォンヴィレブランド因子（VWF）タンパク質と、異種部分（H1）と、伸張された組み換えポリペプチド（XTEN）配列と、前記VWFタンパク質を前記異種部分と接続するVWFリンカーとを含むキメラ分子であって、前記VWFリンカーが、

i. 第VII因子（FVIII）からのa2領域、

ii. FVIIIからのa1領域、

iii. FVIIIからのa3領域、

iv. X-V-P-R（配列番号3）とPAR1非活性部位相互作用モチーフとを含むトロンビン切断部位であって、Xが脂肪族アミノ酸である、トロンビン切断部位、または、v. それらの任意の組み合わせから選択されるポリペプチドを含み、

前記XTEN配列が、前記VWFタンパク質、前記異種部分（H1）、前記VWFリンカー、またはそれらの任意の組み合わせに接続される、前記キメラ分子。

**【請求項 2】**

前記XTEN配列が、前記VWFタンパク質を前記VWFリンカーと、または前記VWFリンカーを前記異種部分と接続する、請求項1に記載のキメラ分子。

**【請求項 3】**

FVIIIタンパク質を含む第2のポリペプチド鎖をさらに含む、請求項1または2に記載のキメラ分子。

**【請求項 4】**

前記FVIIIタンパク質が追加のXTEN配列をさらに含む、請求項3に記載のキメラ分子。

**【請求項 5】**

前記第2のポリペプチド鎖が、第2の異種部分（H2）をさらに含む、請求項3または4に記載のキメラ分子。

**【請求項 6】**

VWFタンパク質、異種部分（H1）、及び前記VWFタンパク質と前記異種部分（H1）とを接続するVWFリンカーを含む第1のポリペプチド鎖と、FVIIIタンパク質及びXTEN配列を含む第2のポリペプチド鎖と、を含むキメラ分子であって、前記第1のポリペプチド鎖内の前記VWFリンカーが、

i. FVIIIからのa2領域、

ii. FVIIIからのa1領域、

iii. FVIIIからのa3領域、

iv. X-V-P-R（配列番号3）とPAR1非活性部位相互作用モチーフとを含むトロンビン切断部位であって、Xが脂肪族アミノ酸である、トロンビン切断部位、または、v. それらの任意の組み合わせ、を含み、

前記第1のポリペプチド鎖と前記第2のポリペプチド鎖とが互いに会合する、前記キメラ分子。

**【請求項 7】**

前記VWFタンパク質、前記異種部分、前記VWFリンカー、またはそれらの任意の組み合わせに接続される、追加のXTEN配列をさらに含む、請求項6に記載のキメラ分子。

**【請求項 8】**

前記FVIIIタンパク質、前記XTEN配列、または双方に接続される第2の異種部分（H2）をさらに含む、請求項6または7に記載のキメラ分子。

**【請求項 9】**

前記XTEN配列のうちの少なくとも1つが、約42個のアミノ酸、約72個のアミノ酸、約108個のアミノ酸、約144個のアミノ酸、約180個のアミノ酸、約216個のアミノ酸、約252個のアミノ酸、約288個のアミノ酸、約324個のアミノ酸、約360個のアミノ酸、約396個のアミノ酸、約432個のアミノ酸、約468個のアミ

ノ酸、約 504 個のアミノ酸、約 540 個のアミノ酸、約 576 個のアミノ酸、約 612 個のアミノ酸、約 624 個のアミノ酸、約 648 個のアミノ酸、約 684 個のアミノ酸、約 720 個のアミノ酸、約 756 個のアミノ酸、約 792 個のアミノ酸、約 828 個のアミノ酸、約 836 個のアミノ酸、約 864 個のアミノ酸、約 875 個のアミノ酸、約 912 個のアミノ酸、約 923 個のアミノ酸、約 948 個のアミノ酸、約 1044 個のアミノ酸、約 1140 個のアミノ酸、約 1236 個のアミノ酸、約 1318 個のアミノ酸、約 1332 個のアミノ酸、約 1428 個のアミノ酸、約 1524 個のアミノ酸、約 1620 個のアミノ酸、約 1716 個のアミノ酸、約 1812 個のアミノ酸、約 1908 個のアミノ酸、または約 2004 個のアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

#### 【請求項 10】

前記 X T E N 配列のうちの少なくとも 1 つが、A E 42、A E 72、A E 864、A E 576、A E 288、A E 144、A G 864、A G 576、A G 288、A G 144、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 47、配列番号 45、配列番号 43、配列番号 41、配列番号 48、配列番号 46、配列番号 44 及び配列番号 42 から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

#### 【請求項 11】

( i ) 前記 VWF リンカーが、全長 F V I I I に相当する G l u 720 ~ A r g 740 と少なくとも約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む前記 a 2 領域を含み、前記 a 2 領域がトロンビンによって切断されることが可能である；

( i i ) 前記 VWF リンカーが、全長 F V I I I に相当する M e t 337 ~ A r g 372 と少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む前記 a 1 領域を含み、前記 a 1 領域がトロンビンによって切断されることが可能である；

( i i i ) 前記 VWF リンカーが、全長 F V I I I に相当する G l u 1649 ~ A r g 1689 と少なくとも約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む前記 a 3 領域を含み、前記 a 3 領域がトロンビンによって切断されることが可能である；

( i v ) 前記 VWF リンカーが、X - V - P - R ( 配列番号 3 ) 及び前記 P A R 1 非活性部位相互作用モチーフを含む前記トロンビン切断部位を含み、前記 P A R 1 非活性部位相互作用モチーフが S - F - L - L - R - N ( 配列番号 7 ) を含む；または

( v ) それらの任意の組み合わせである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

#### 【請求項 12】

前記 VWF リンカーが、

( i ) 配列番号 4 を含む前記 a 2 領域；

( i i ) 配列番号 5 を含む前記 a 1 領域；

( i i i ) 配列番号 6 を含む前記 a 3 領域；または

( i v ) それらの任意の組み合わせ

を含む、請求項 1 1 に記載のキメラ分子。

#### 【請求項 13】

前記 P A R 1 非活性部位相互作用モチーフが、P、P - N、P - N - D、P - N - D - K ( 配列番号 8 )、P - N - D - K - Y ( 配列番号 9 )、P - N - D - K - Y - E ( 配列番号 10 )、P - N - D - K - Y - E - P ( 配列番号 11 )、P - N - D - K - Y - E - P - F ( 配列番号 12 )、P - N - D - K - Y - E - P - F - W ( 配列番号 13 )、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E ( 配列番号 14 )、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D ( 配列番号 20 )、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D - E ( 配列番号 21 )、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D - E - E ( 配列番号 22 )、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D - E - E - S ( 配列番号 23 )、及び

それらの任意の組み合わせからなる群から選択される配列をさらに含む、請求項 1 ~ 1\_1 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 1\_4】

前記 VWF リンカーが配列番号 2\_4 を含む、請求項 1 ~ 1\_3 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 1\_5】

前記 VWF リンカーが 1 個以上のアミノ酸をさらに含み、前記 1 個以上のアミノ酸が、G 1 y G 1 y または g 1 y / s e r ペプチドを含む、請求項 1 ~ 1\_4 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 1\_6】

前記 VWF タンパク質が、VWF の D' ドメイン及び D3 ドメインを含み、前記 D' ドメイン及び D3 ドメインが、FVIIA タンパク質に結合することが可能である、請求項 1 ~ 1\_5 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 1\_7】

(a) 前記 VWF タンパク質の前記 D' ドメインが、配列番号 2 のアミノ酸 7\_6\_4 ~ 8\_6\_6 と少なくとも約 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む；(b) 前記 VWF タンパク質の前記 D3 ドメインが、配列番号 2 のアミノ酸 8\_6\_7 ~ 1\_2\_4\_0 と少なくとも約 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む；または (a) 及び (b) の双方である、請求項 1\_6 に記載のキメラ分子。

【請求項 1\_8】

前記 VWF タンパク質の前記配列が、配列番号 2 のアミノ酸 7\_6\_4 ~ 1\_2\_4\_0 を含む、請求項 1 ~ 1\_7 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 1\_9】

前記 VWF タンパク質が、D1 ドメイン、D2 ドメイン、前記 D1 及び D2 ドメイン、A1 ドメイン、A2 ドメイン、A3 ドメイン、D4 ドメイン、B1 ドメイン、B2 ドメイン、B3 ドメイン、C1 ドメイン、C2 ドメイン、CK ドメイン、それらの 1 つ以上の断片、並びにそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される VWF ドメインをさらに含む、請求項 1\_6 ~ 1\_8 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 2\_0】

前記 VWF タンパク質が、(1) VWF の前記 D' 及び D3 ドメイン、もしくはそれらの断片、(2) VWF の前記 D1、D'、及び D3 ドメイン、もしくはそれらの断片、(3) VWF の前記 D2、D'、及び D3 ドメイン、もしくはそれらの断片、(4) VWF の前記 D1、D2、D'、及び D3 ドメイン、もしくはそれらの断片、または(5) VWF の前記 D1、D2、D'、D3、及び A1 ドメイン、もしくはそれらの断片、から本質的になる、もしくはそれらからなる、請求項 1\_3 ~ 1\_9 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 2\_1】

前記 VWF タンパク質が、PEG 化、グリコシリ化、HES 化、またはポリシアル酸化される、請求項 1 ~ 2\_0 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 2\_2】

前記異種部分 (H1) が、免疫グロブリン定常領域もしくはその一部を含むか、前記第 2 の異種部分 (H2) 、免疫グロブリン定常領域もしくはその一部を含むか、または H1 及び H2 の双方が、免疫グロブリン定常領域を含む、請求項 1 ~ 2\_1 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

【請求項 2\_3】

前記第 1 の異種部分 (H1) が、Fc 領域を含むか、前記第 2 の異種部分 (H2) が、Fc 領域を含むか、または H1 及び H2 の双方が Fc 領域を含む、請求項 2\_2 に記載のキメラ分子。

【請求項 2\_4】

前記第1の異種部分(H1)がFc領域であり、前記第2の異種部分(H2)がFc領域であり、前記H1及び前記H2が、共有結合によって互いに会合する、請求項5、及び8～23のいずれか一項に記載のキメラ分子。

**【請求項25】**

(a) V-L1-X1-H1:H2-L2-X2-C、  
 (b) V-X1-L1-H1:H2-L2-X2-C、  
 (c) V-L1-X1-H1:H2-X2-L2-C、  
 (d) V-X1-L1-H1:H2-X2-L2-C、  
 (e) V-L1-X1-H1:H2-L2-C(X2)、  
 (f) V-X1-L1-H1:H2-L2-C(X2)、  
 (g) C-X2-L2-H2:H1-X1-L1-V、  
 (h) C-X2-L2-H2:H1-L1-X1-V、  
 (i) C-L2-X2-H2:H1-L1-X1-V、  
 (j) C-L2-X2-H2:H1-L1-X1-V、  
 (k) C(X2)-L2-H2:H1-X1-L1-V、または  
 (l) C(X2)-L2-H2:H1-L1-X1-Vから選択される式を含み、  
 式中、Vが前記VWFタンパク質であり、  
 L1が前記VWFリンクマークであり、  
 L2が任意のFVIIILinkマークであり、  
 H1が前記第1の異種部分であり、  
 H2が前記第2の異種部分であり、  
 Cが前記FVIIILinkマークであり、  
 C(X2)が前記XTE配列に融合される前記FVIIILinkマークであり、前記XTE配列が互いに隣接する2個のFVIIILinkアミノ酸の間に挿入され、  
 (-)が、ペプチド結合または1個以上のアミノ酸であり、及び  
 (:)が、前記H1と前記H2との間の共有結合である、請求項5に記載のキメラ分子。

**【請求項26】**

請求項1～25のいずれか一項に記載のキメラ分子またはその相補配列をコードする、ポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセット。

**【請求項27】**

請求項26に記載のポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセット、及び前記ポリヌクレオチドまたは前記ポリヌクレオチドのセットに作動可能に結合された1つ以上のプロモーターを含む、ベクターまたはベクターのセット。

**【請求項28】**

請求項26に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、または請求項27に記載のベクターもしくはベクターのセットを含む、宿主細胞。

**【請求項29】**

請求項1～25のいずれか一項に記載のキメラ分子、請求項26に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、請求項27に記載のベクターもしくはベクターのセット、または請求項28に記載の宿主細胞、及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

**【請求項30】**

出血発症の頻度または程度の減少を必要とする対象における出血発症の頻度または程度の減少のため、あるいは出血発症の発生の予防を必要とする対象における出血発症の発生の予防のための、請求項29に記載の薬学的組成物、あるいは請求項1～25のいずれか一項に記載のキメラ分子、請求項26に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、請求項27に記載のベクターもしくはベクターのセット、または請求項28に記載の宿主細胞を含む、組成物。

**【請求項31】**

キメラ分子の作製方法であって、1つ以上の宿主細胞に請求項26に記載のポリヌクレ

オチドもしくはポリヌクレオチドのセット、または請求項 27 に記載のベクターもしくはベクターのセットをトランスフェクトすること、及び前記宿主細胞内に前記キメラ分子を発現することを含む、前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本開示はまた、キメラ分子の作製方法であって、1つ以上の宿主細胞に、本明細書に開示されるポリヌクレオチドまたは本明細書に開示されるベクターをトランスフェクトすること、及び宿主細胞内にキメラ分子を発現することを含む方法も含む。該方法は、キメラ分子を単離することをさらに含む。いくつかの実施形態において、キメラ分子の FVII活性は、aPTTアッセイまたは ROTEMアッセイによって測定され得る。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

フォンヴィレブランド因子(VWF)タンパク質と、異種部分(H1)と、XTE(N配列)と、前記VWFタンパク質を前記異種部分と接続するVWFリンカーとを含むキメラ分子であって、前記VWFリンカーが、

i. 第VII因子(FVII)からのa2領域、

ii. FVIIからのa1領域、

iii. FVIIからのa3領域、

iv. X-V-P-R(配列番号3)とPAR1非活性部位相互作用モチーフとを含むトロンビン切断部位であって、Xが脂肪族アミノ酸である、トロンビン切断部位、または、v. それらの任意の組み合わせから選択されるポリペプチドを含み、

前記XTE(N配列)が、前記VWFタンパク質、前記異種部分(H1)、前記VWFリンカー、またはそれらの任意の組み合わせに接続される、前記キメラ分子。

(項目 2)

前記XTE(N配列)が、前記VWFタンパク質を前記VWFリンカーと、または前記VWFリンカーを前記異種部分と接続する、項目1に記載のキメラ分子。

(項目 3)

FVIIタンパク質を含む第2のポリペプチド鎖をさらに含み、前記第1のポリペプチド鎖と前記第2のポリペプチド鎖とが互いに会合する、項目1または2に記載のキメラ分子。

(項目 4)

前記FVIIタンパク質が追加のXTE(N配列)をさらに含む、項目3に記載のキメラ分子。

(項目 5)

前記追加のXTE(N配列)が、前記FVIIタンパク質のN末端もしくはC末端に結合されるか、互いに隣接する2個のFVIIアミノ酸の間に挿入される、項目4に記載のキメラ分子。

(項目 6)

前記第2のポリペプチド鎖が、第2の異種部分(H2)をさらに含む、項目3~5のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 7)

VWFタンパク質、異種部分(H1)、及び前記VWFタンパク質と前記異種部分(H1)とを接続するVWFリンカーを含む第1のポリペプチド鎖と、FVIIタンパク質及びXTE(N配列)を含む第2のポリペプチド鎖と、を含むキメラ分子であって、前記第1のポリペプチド鎖内の前記VWFリンカーが、

i. FVIIからのa2領域、

i i . F V I I I からの a 1 領域、

i i i . F V I I I からの a 3 領域、

i v . X - V - P - R (配列番号 3) と P A R 1 非活性部位相互作用モチーフとを含むトロンビン切断部位であって、X が脂肪族アミノ酸である、トロンビン切断部位、または、v . それらの任意の組み合わせ、を含み、

前記第 1 のポリペプチド鎖と前記第 2 のポリペプチド鎖とが互いに会合する、前記キメラ分子。

(項目 8)

前記 X T E N 配列が、前記 F V I I I タンパク質の N 末端もしくは C 末端に接続されるか、互いに隣接する 2 個の F V I I I アミノ酸の間に挿入される、項目 7 に記載のキメラ分子。

(項目 9)

前記 V W F タンパク質、前記異種部分、前記 V W F リンカー、またはそれらの任意の組み合わせに接続される、追加の X T E N 配列をさらに含む、項目 7 または 8 に記載のキメラ分子。

(項目 10)

第 2 の異種部分 (H 2) をさらに含む、項目 7 ~ 9 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 11)

前記第 2 の異種部分が、前記 F V I I I タンパク質、前記 X T E N 配列、または双方に接続される、項目 10 に記載のキメラ分子。

(項目 12)

前記 X T E N 配列が、約 42 個のアミノ酸、約 72 個のアミノ酸、約 108 個のアミノ酸、約 144 個のアミノ酸、約 180 個のアミノ酸、約 216 個のアミノ酸、約 252 個のアミノ酸、約 288 個のアミノ酸、約 324 個のアミノ酸、約 360 個のアミノ酸、約 396 個のアミノ酸、約 432 個のアミノ酸、約 468 個のアミノ酸、約 504 個のアミノ酸、約 540 個のアミノ酸、約 576 個のアミノ酸、約 612 個のアミノ酸、約 624 個のアミノ酸、約 648 個のアミノ酸、約 684 個のアミノ酸、約 720 個のアミノ酸、約 756 個のアミノ酸、約 792 個のアミノ酸、約 828 個のアミノ酸、約 836 個のアミノ酸、約 864 個のアミノ酸、約 875 個のアミノ酸、約 912 個のアミノ酸、約 923 個のアミノ酸、約 948 個のアミノ酸、約 1044 個のアミノ酸、約 1140 個のアミノ酸、約 1236 個のアミノ酸、約 1318 個のアミノ酸、約 1332 個のアミノ酸、約 1428 個のアミノ酸、約 1524 個のアミノ酸、約 1620 個のアミノ酸、約 1716 個のアミノ酸、約 1812 個のアミノ酸、約 1908 個のアミノ酸、または約 2004 個のアミノ酸を含む、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 13)

前記 X T E N 配列が、A E 42、A E 72、A E 864、A E 576、A E 288、A E 144、A G 864、A G 576、A G 288、または A G 144 から選択される、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 14)

前記 X T E N 配列が、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 47、配列番号 45、配列番号 44、配列番号 41、配列番号 48、配列番号 46、配列番号 44、または配列番号 42 から選択される、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 15)

前記追加の X T E N 配列が、約 42 個のアミノ酸、約 72 個のアミノ酸、約 108 個のアミノ酸、約 144 個のアミノ酸、約 180 個のアミノ酸、約 216 個のアミノ酸、約 252 個のアミノ酸、約 288 個のアミノ酸、約 324 個のアミノ酸、約 360 個のアミノ酸、約 396 個のアミノ酸、約 432 個のアミノ酸、約 468 個のアミノ酸、約 504 個のアミノ酸、約 540 個のアミノ酸、約 576 個のアミノ酸、約 612 個のアミノ酸、約 624 個のアミノ酸、約 648 個のアミノ酸、約 684 個のアミノ酸、約 720 個のアミ

ノ酸、約 756 個のアミノ酸、約 792 個のアミノ酸、約 828 個のアミノ酸、約 836 個のアミノ酸、約 864 個のアミノ酸、約 875 個のアミノ酸、約 912 個のアミノ酸、約 923 個のアミノ酸、約 948 個のアミノ酸、約 1044 個のアミノ酸、約 1140 個のアミノ酸、約 1236 個のアミノ酸、約 1318 個のアミノ酸、約 1332 個のアミノ酸、約 1428 個のアミノ酸、約 1524 個のアミノ酸、約 1620 個のアミノ酸、約 1716 個のアミノ酸、約 1812 個のアミノ酸、約 1908 個のアミノ酸、または約 2004 個のアミノ酸を含む、項目 4～6 及び 9～11 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 16)

前記追加の X T E N 配列が、A E 42、A E 72、A E 864、A E 576、A E 288、A E 144、A G 864、A G 576、A G 288、または A G 144 から選択される、項目 4～6、9～11、及び 15 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 17)

前記追加の X T E N 配列が、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 47、配列番号 45、配列番号 43、配列番号 41、配列番号 48、配列番号 46、配列番号 44、または配列番号 42 から選択される、項目 4～6、9～11、及び 15～16 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 18)

前記 VWF リンカーが、全長 F V I I I に相当する G l u 720～A r g 740 と少なくとも約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む前記 a2 領域を含み、前記 a2 領域がトロンビンによって切断されることが可能である、項目 1～17 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 19)

前記 a2 領域が配列番号 4 を含む、項目 18 に記載のキメラ分子。

(項目 20)

前記 VWF リンカーが、全長 F V I I I に相当する M e t 337～A r g 372 と少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む前記 a1 領域を含み、前記 a1 領域がトロンビンによって切断されることが可能である、項目 1～17 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 21)

前記 a1 領域が配列番号 5 を含む、項目 20 に記載のキメラ分子。

(項目 22)

前記 VWF リンカーが、全長 F V I I I に相当する G l u 1649～A r g 1689 と少なくとも約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、または 100% 同一のアミノ酸配列を含む前記 a3 領域を含み、前記 a3 領域がトロンビンによって切断されることが可能である、項目 1～17 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 23)

前記 a3 領域が配列番号 6 を含む、項目 22 に記載のキメラ分子。

(項目 24)

前記 VWF リンカーが、X - V - P - R (配列番号 3) 及び前記 P A R 1 非活性部位相互作用モチーフを含む前記トロンビン切断部位を含み、前記 P A R 1 非活性部位相互作用モチーフが S - F - L - L - R - N (配列番号 7) を含む、項目 1～17 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 25)

前記 P A R 1 非活性部位相互作用モチーフが、P、P - N、P - N - D、P - N - D - K (配列番号 8)、P - N - D - K - Y (配列番号 9)、P - N - D - K - Y - E (配列番号 10)、P - N - D - K - Y - E - P (配列番号 11)、P - N - D - K - Y - E - P - F (配列番号 12)、P - N - D - K - Y - E - P - F - W (配列番号 13)、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D (配列番号 20)、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D - E (配列番号 21)、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D - E - E (配列番号 22)

)、P - N - D - K - Y - E - P - F - W - E - D - E - E - S (配列番号23)、またはそれらの任意の組み合わせから選択される配列をさらに含む、項目1～17、及び24のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目26)

前記脂肪族アミノ酸が、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、またはイソロイシンから選択される、項目1～17、24、及び25のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目27)

前記VWFリンカーが、L - V - P - R (配列番号25)からなる前記トロンビン切断部位がトロンビンによって切断されるよりも速くトロンビンによって切断される、項目1～26のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目28)

前記VWFリンカーが配列番号24を含む、項目1～27のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目29)

前記VWFリンカーが、L - V - P - R (配列番号25)からなる前記トロンビン切断部位がトロンビンによって切断されるよりも、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、少なくとも約60倍、少なくとも約70倍、少なくとも約80倍、少なくとも約90倍、または少なくとも約100倍速く、トロンビンによって切断される、項目27に記載のキメラ分子。

(項目30)

前記VWFリンカーが1個以上のアミノ酸をさらに含み、前記VWFリンカーが、少なくとも約1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1200、1400、1600、1800、または2000アミノ酸の長さを有する、項目1～29のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目31)

前記1個以上のアミノ酸がglyペプチドを含む、項目30に記載のキメラ分子。

(項目32)

前記1個以上のアミノ酸がGlyGlyを含む、項目30または31に記載のキメラ分子。

(項目33)

前記1個以上のアミノ酸がgly/serペプチドを含む、項目30に記載のキメラ分子。

(項目34)

前記gly/serペプチドが、(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>またはS(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>の式を有し、式中、nが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、または100から選択される正整数である、項目33に記載のキメラ分子。

(項目35)

前記(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>リンカーが、(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub> (配列番号89)または(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> (配列番号90)である、項目34に記載のキメラ分子。

(項目36)

前記VWFタンパク質が、VWFのD'ドメイン及びD3ドメインを含み、前記D'ドメイン及びD3ドメインが、FVIIIタンパク質に結合することが可能である、項目1～35のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目37)

前記VWFタンパク質の前記D'ドメインが、配列番号2のアミノ酸764～866と少なくとも約90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一の

アミノ酸配列を含む、項目 3 6 に記載のキメラ分子。

(項目 3 8 )

前記 VWF タンパク質の前記 D 3 ドメインが、配列番号 2 のアミノ酸 8 6 7 ~ 1 2 4 0 と少なくとも約 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 3 6 または 3 7 に記載のキメラ分子。

(項目 3 9 )

前記 VWF タンパク質が、配列番号 2 の残基 1 0 9 9 、残基 1 1 4 2 、または残基 1 0 9 9 と 1 1 4 2 の双方に相当する残基において少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含有する、項目 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 0 )

前記 VWF タンパク質の前記配列内で、システイン以外のアミノ酸が、配列番号 2 の残基 1 0 9 9 、残基 1 1 4 2 、または残基 1 0 9 9 と 1 1 4 2 の双方に相当する残基と置換される、項目 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 1 )

前記 VWF タンパク質の前記配列が、配列番号 2 のアミノ酸 7 6 4 ~ 1 2 4 0 を含む、項目 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 2 )

前記 VWF タンパク質が、VWF の D 1 ドメイン、D 2 ドメイン、または前記 D 1 及び D 2 ドメインをさらに含む、項目 3 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 3 )

前記 VWF タンパク質が、A 1 ドメイン、A 2 ドメイン、A 3 ドメイン、D 4 ドメイン、B 1 ドメイン、B 2 ドメイン、B 3 ドメイン、C 1 ドメイン、C 2 ドメイン、C K ドメイン、それらの 1 つ以上の断片、またはそれらの任意の組み合わせから選択される VWF ドメインをさらに含む、項目 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 4 )

前記 VWF タンパク質が、(1) VWF の前記 D ' 及び D 3 ドメイン、もしくはそれらの断片、(2) VWF の前記 D 1 、D ' 、及び D 3 ドメイン、もしくはそれらの断片、(3) VWF の前記 D 2 、D ' 、及び D 3 ドメイン、もしくはそれらの断片、(4) VWF の前記 D 1 、D 2 、D ' 、及び D 3 ドメイン、もしくはそれらの断片、または(5) VWF の前記 D 1 、D 2 、D ' 、D 3 、及び A 1 ドメイン、もしくはそれらの断片、から本質的になる、もしくはそれらからなる、項目 3 6 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 5 )

VWF のシグナルペプチドをさらに含む、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 6 )

前記 VWF タンパク質が、PEG 化、グリコシリ化、HES 化、またはポリシアル酸化される、項目 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 7 )

前記異種部分 (H 1 ) が、前記キメラ分子の半減期を延長することが可能である、項目 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目 4 8 )

前記異種部分 (H 1 ) が、免疫グロブリン定常領域もしくはその一部、アルブミン、アルブミン結合ポリペプチド、PAS 、ヒト絨毛性ゴナドトロピン サブユニットの C 末端ペプチド (CTP) 、ポリエチレングリコール (PEG) 、ヒドロキシエチルデンプン (HES) 、アルブミン結合小分子、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 4 7 に記載のキメラ分子。

(項目 4 9 )

前記免疫グロブリン定常領域またはその一部が、FcRn 結合パートナーを含む、項目 4 8 に記載のキメラ分子。

(項目50)

前記免疫グロブリン定常領域またはその一部が、Fc領域を含む、項目48に記載のキメラ分子。

(項目51)

前記異種部分(H1)が、クリアランス受容体またはその断片を含み、前記クリアランス受容体がFVIIITンパク質のFVIIICクリアランス受容体への結合を遮断する、項目1~47のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目52)

前記クリアランス受容体が、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質1(LRP1)、またはそのFVIIIC結合断片である、項目51に記載のキメラ分子。

(項目53)

前記第2の異種部分が、免疫グロブリン定常領域もしくはその一部、アルブミン、アルブミン結合ポリペプチド、PAS、ヒト絨毛性ゴナドトロピンサブユニットのC末端ペプチド(CTP)、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシエチルデンブン(HEs)、アルブミン結合小分子、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目6、及び10~52のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目54)

前記第2の異種部分(H2)が、前記FVIIITンパク質の半減期を延長することが可能である、項目6、及び10~53のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目55)

前記第2の異種部分(H2)が、ポリペプチド、非ポリペプチド部分、または双方を含む、項目54に記載のキメラ分子。

(項目56)

前記第2の異種部分(H2)が、免疫グロブリン定常領域またはその一部を含む、項目54または55に記載のキメラ分子。

(項目57)

前記第2の異種部分が、FcRn結合パートナーを含む、項目56に記載のキメラ分子。

(項目58)

前記第2の異種部分が第2のFc領域を含む、項目56に記載のキメラ分子。

(項目59)

前記第1の異種部分と前記第2の異種部分とが互いに会合する、項目6、及び10~58のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目60)

前記第1のポリペプチド鎖と前記第2のポリペプチドとの間の会合が共有結合である、項目59に記載のキメラ分子。

(項目61)

前記第1の異種部分と前記第2の異種部分との間の会合が、ジスルフィド結合である、項目59に記載のキメラ分子。

(項目62)

前記第1の異種部分がFcRn結合パートナーであり、前記第2の異種部分がFcRn結合パートナーである、項目6、及び10~58のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目63)

前記第1の異種部分がFc領域であり、前記第2の異種部分がFc領域である、項目6、及び10~58のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目64)

前記FVIIITンパク質が、FVIIILinkerによって前記第2の異種部分に結合される、項目6、及び10~58のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目65)

前記FVIIILinkerが切断可能Linkerである、項目64に記載のキメラ分子。

(項目66)

前記FVIIILリンカーが前記VWFリンカーと同一である、項目64または65に記載のキメラ分子。

(項目67)

前記FVIIILリンカーが前記VWFリンカーと異なる、項目64または65に記載のキメラ分子。

(項目68)

(a) V - L1 - X1 - H1 : H2 - L2 - X2 - C,

(b) V - X1 - L1 - H1 : H2 - L2 - X2 - C,

(c) V - L1 - X1 - H1 : H2 - X2 - L2 - C,

(d) V - X1 - L1 - H1 : H2 - X2 - L2 - C,

(e) V - L1 - X1 - H1 : H2 - L2 - C (X2),

(f) V - X1 - L1 - H1 : H2 - L2 - C (X2),

(g) C - X2 - L2 - H2 : H1 - X1 - L1 - V,

(h) C - X2 - L2 - H2 : H1 - L1 - X1 - V,

(i) C - L2 - X2 - H2 : H1 - L1 - X1 - V,

(j) C - L2 - X2 - H2 : H1 - L1 - X1 - V,

(k) C (X2) - L2 - H2 : H1 - X1 - L1 - V、または

(l) C (X2) - L2 - H2 : H1 - L1 - X1 - Vから選択される式を含み、

式中、Vが前記VWFタンパク質であり、

L1が前記VWFリンカーであり、

L2が任意のFVIIILリンカーであり、

H1が前記第1の異種部分であり、

H2が前記第2の異種部分であり、

Cが前記FVIIILタンパク質であり、

C(X2)が前記XTEN配列に融合される前記FVIIILタンパク質であり、前記XTEN配列が互いに隣接する2個のFVIIIAミノ酸の間に挿入され、

(-)が、ペプチド結合または1個以上のアミノ酸であり、及び

(:)が、前記H1と前記H2との間の共有結合である、項目6、及び10~67のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目69)

前記VWFタンパク質が、内因性VWFの前記FVIIILタンパク質への結合を抑制または防止する、項目6、及び10~68のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目70)

前記FVIIILタンパク質が第3の異種部分(H3)を含む、項目6、及び10~69のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目71)

前記第3の異種部分(H3)がXTEN配列である、項目70に記載のキメラ分子。

(項目72)

前記FVIIILタンパク質が第4の異種部分(H4)を含む、項目70または71に記載のキメラ分子。

(項目73)

前記第4の異種部分(H4)がXTEN配列である、項目72に記載のキメラ分子。

(項目74)

前記FVIIILタンパク質が第5の異種部分(H5)を含む、項目72または73に記載のキメラ分子。

(項目75)

前記第5の異種部分がXTEN配列である、項目74に記載のキメラ分子。

(項目76)

前記FVIIILタンパク質が前記第6の異種部分(H6)を含む、項目74または75

に記載のキメラ分子。

(項目77)

前記第6の異種部分がX T E N配列である、項目76に記載のキメラ分子。

(項目78)

前記第3の異種部分(H3)、前記第4の異種部分(H4)、前記第5の異種部分(H5)、及び前記第6の異種部分(H6)のうちの1つ以上が、前記キメラ分子の半減期を延長することが可能である、項目76または77に記載のキメラ分子。

(項目79)

前記第3の異種部分(H3)、前記第4の異種部分(H4)、前記第5の異種部分(H5)、及び前記第6の異種部分(H6)が、F V I I IのC末端もしくはN末端に結合されるか、前記F V I I Iタンパク質の2個のアミノ酸の間に挿入される、項目76または77に記載のキメラ分子。

(項目80)

前記X T E N配列の1つ以上が、約42アミノ酸、約72アミノ酸、約108アミノ酸、約144アミノ酸、約180アミノ酸、約216アミノ酸、約252アミノ酸、約288アミノ酸、約324アミノ酸、約360アミノ酸、約396アミノ酸、約432アミノ酸、約468アミノ酸、約504アミノ酸、約540アミノ酸、約576アミノ酸、約612アミノ酸、約624アミノ酸、約648アミノ酸、約684アミノ酸、約720アミノ酸、約756アミノ酸、約792アミノ酸、約828アミノ酸、約836アミノ酸、約864アミノ酸、約875アミノ酸、約912アミノ酸、約923アミノ酸、約948アミノ酸、約1044アミノ酸、約1140アミノ酸、約1236アミノ酸、約1318アミノ酸、約1332アミノ酸、約1428アミノ酸、約1524アミノ酸、約1620アミノ酸、約1716アミノ酸、約1812アミノ酸、約1908アミノ酸、または約2004アミノ酸のうちの1つ以上から選択される長さを含む、項目71、73、75、及び77のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目81)

前記X T E N配列が、A E 4 2、A E 7 2、A E 8 6 4、A E 5 7 6、A E 2 8 8、A E 1 4 4、A G 8 6 4、A G 5 7 6、A G 2 8 8、またはA G 1 4 4から選択される、項目71、73、75、77、及び80のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目82)

前記X T E N配列が、配列番号39、配列番号40、配列番号47、配列番号45、配列番号44、配列番号41、配列番号48、配列番号46、配列番号44、または配列番号42から選択される、項目81に記載のキメラ分子。

(項目83)

前記キメラ分子の半減期が、野生型F V I I Iよりも少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約11倍、または少なくとも約12倍長く延長される、項目1～82のいずれか一項に記載のキメラ分子。

(項目84)

項目1～83のいずれか一項に記載のキメラ分子またはその相補配列をコードする、ポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセット。

(項目85)

P C 5またはP C 7をコードするポリヌクレオチド鎖をさらに含む、項目84に記載のポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセット。

(項目86)

項目84または85に記載のポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセット、及び前記ポリヌクレオチドまたは前記ポリヌクレオチドのセットに作動可能に結合された1つ以上のプロモーターを含む、ベクターまたはベクターのセット。

(項目87)

P C 5 または P C 7 をコードする追加のポリヌクレオチド鎖をさらに含む、項目 8 6 に記載のベクターまたはベクターのセット。

(項目 8 8 )

項目 8 6 もしくは 8 7 に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、または項目 8 6 もしくは 8 7 に記載のベクターもしくはベクターのセットを含む、宿主細胞。

(項目 8 9 )

哺乳動物細胞である、項目 8 8 に記載の宿主細胞。

(項目 9 0 )

前記哺乳動物細胞が、H E K 2 9 3 細胞、C H O 細胞、またはB H K 細胞から選択される、項目 8 9 に記載の宿主細胞。

(項目 9 1 )

項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載のキメラ分子、項目 8 4 もしくは 8 5 に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド、項目 8 6 もしくは 8 7 に記載のベクターもしくはベクターのセット、または項目 8 8 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の宿主細胞、及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

(項目 9 2 )

前記キメラ分子が、野生型 F V I I I タンパク質と比較して延長された半減期を有する、項目 9 1 に記載の組成物。

(項目 9 3 )

前記キメラ分子の半減期が、野生型 F V I I I よりも少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 5 倍、少なくとも約 6 倍、少なくとも約 7 倍、少なくとも約 8 倍、少なくとも約 9 倍、少なくとも約 10 倍、少なくとも約 11 倍、または少なくとも約 12 倍長く延長される、項目 9 1 または 9 2 に記載の組成物。

(項目 9 4 )

出血発症の頻度または程度の減少を必要とする対象における出血発症の頻度または程度の減少方法であって、有効な量の項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載のキメラ分子、項目 8 4 もしくは 8 5 に記載のポリヌクレオチド、項目 8 6 もしくは 8 7 に記載のベクター、項目 8 8 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の宿主細胞、または項目 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 9 5 )

出血発症の発生の予防を必要とする対象における出血発症の発生の予防方法であって、有効な量の項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載のキメラ分子、項目 8 4 もしくは 8 5 に記載のポリヌクレオチド、項目 8 6 もしくは 8 7 に記載のベクター、項目 8 8 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の宿主細胞、または項目 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 9 6 )

前記出血発症が、出血凝固障害、関節血症、筋肉出血、口内出血、大出血、筋内への大出血、口腔内出血、外傷、頭部外傷、胃腸の出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、骨折、中枢神経系の出血、咽頭後隙における出血、腹膜後隙における出血、腸腰筋鞘における出血、またはそれらの任意の組み合わせからである、項目 9 4 または 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7 )

項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載のキメラ分子、項目 8 4 もしくは 8 5 に記載のポリヌクレオチド、項目 8 6 もしくは 8 7 に記載のベクター、項目 8 8 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の宿主細胞、または項目 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の組成物が、局所投与、眼内投与、非経口投与、髄腔内投与、硬膜下投与、経口投与、及びそれらの任意の組み合わせから選択される経路で投与される、項目 9 5 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 8 )

キメラ分子の作製方法であって、1つ以上の宿主細胞に項目84もしくは85に記載のポリヌクレオチド、または項目86もしくは87に記載のベクターをトランスフェクトすること、及び前記宿主細胞内に前記キメラ分子を発現することを含む、前記方法。

(項目99)

前記キメラ分子を単離することをさらに含む、項目98に記載の方法。

(項目100)

VWFタンパク質、異種部分(H1)、及び前記VWFタンパク質と前記異種部分(H1)とを接続するVWFリンカーを含むキメラFVIIITンパク質、ならびにFVIIITンパク質とXTEEN配列とを含む第2のポリペプチド鎖のFVIIIT活性の改善方法であって、前記第1のポリペプチド鎖内の前記VWFリンカーが、

i. FVIIITからのa2領域、

ii. FVIIITからのa1領域、

iii. FVIIITからのa3領域、

iv. X-V-P-R(配列番号3)とPAR1非活性部位相互作用モチーフとを含むトロンビン切断部位であって、Xが脂肪族アミノ酸である、トロンビン切断部位、または、v. それらの任意の組み合わせ、を含む、前記方法、

(項目101)

前記FVIIIT活性が、aPTTアッセイまたはROTEMアッセイによって測定される、項目100に記載の方法。

(項目102)

2つのポリペプチド配列を含むキメラ分子であって、第1のポリペプチド配列がFVII169(配列番号88)と少なくとも約80%、約90%、約95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチド配列がVWF059(配列番号82)と少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む、前記キメラ分子。

(項目103)

2つのポリペプチド配列を含むキメラ分子であって、第1のポリペプチド配列がFVII1286(配列番号86)と少なくとも約80%、約90%、約95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチド配列がVWF059(配列番号82)と少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む、前記キメラ分子。

(項目104)

2つのポリペプチド配列を含むキメラ分子であって、第1のポリペプチド配列がFVII1286(配列番号86)と少なくとも約80%、約90%、約95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチド配列がVWF062(配列番号84)と少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む、前記キメラ分子。

(項目105)

2つのポリペプチド配列を含むキメラ分子であって、第1のポリペプチド配列がFVII1286(配列番号86)と少なくとも約80%、約90%、約95%、または100%同一のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチド配列がVWF057(配列番号80)と少なくとも約80%、90%、95%、または100%同一のアミノ酸配列を含む、前記キメラ分子。

(項目106)

項目102～105のいずれか一項に記載のキメラ分子をコードする、ポリヌクレオチド(複数可)。

(項目107)

VWF057(配列番号79)と少なくとも約80%、約90%、約95%、または100%同一のヌクレオチド配列をコードする、ポリヌクレオチド。

(項目108)

F V I I I 1 6 9 (配列番号 8 7 )と少なくとも約 8 0 %、約 9 0 %、約 9 5 %、または 1 0 0 % 同一の第 2 のヌクレオチド配列を含む第 2 のポリヌクレオチドをさらに含む、項目 1 0 7 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 0 9 )

F V I I I 2 8 6 (配列番号 8 5 )と少なくとも約 8 0 %、約 9 0 %、約 9 5 %、または 1 0 0 % 同一の第 2 のヌクレオチド配列を含む第 2 のポリヌクレオチドをさらに含む、項目 1 0 7 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 1 0 )

前記第 1 のポリヌクレオチド及び前記第 2 のポリヌクレオチドが、同じベクター上にあるか、2 つの異なるベクター上にある、項目 1 0 8 または 1 0 9 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 1 1 1 )

出血発症の頻度または程度を必要とする対象における出血発症の頻度または程度の方法であって、有効な量の項目 1 0 2 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載のキメラ分子、または項目 1 0 6 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド（複数可）を投与することを含む、前記方法。