

【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6部門第1区分

【発行日】平成27年7月2日(2015.7.2)

【公表番号】特表2014-524010(P2014-524010A)

【公表日】平成26年9月18日(2014.9.18)

【年通号数】公開・登録公報2014-050

【出願番号】特願2014-511600(P2014-511600)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/25 (2006.01)

C 1 2 Q 1/34 (2006.01)

C 1 2 Q 1/44 (2006.01)

C 1 2 Q 1/48 (2006.01)

C 1 2 Q 1/26 (2006.01)

G 0 1 N 33/86 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

C 1 2 Q 1/25

C 1 2 Q 1/34

C 1 2 Q 1/44

C 1 2 Q 1/48

C 1 2 Q 1/26

G 0 1 N 33/86

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 17/02

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 5/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月15日(2015.5.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

本明細書に開示される組換えポリペプチドは典型的に治療的ポリペプチドである。治療的ポリペプチドの非限定的な例としては、第IX因子(FIX)、第VIII因子(FVIII)、第VIIa因子(FVIIa)、フォンウィルブランド因子(VWF)、第V因子(FV)、第X因子(FX)、第XI因子(FXI)、第XII因子(FXII)、トロンビン(FII)、プロテインC、プロテインS、tPA、PAI-1、組織因子(TF)、ADAMTS13プロテアーゼ、IL-1アルファ、IL-1ベータ、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6

、IL-11、コロニー刺激因子-1(CSF-1)、M-CSF、SCF、GM-CSF、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、EPO、インターフェロン- α (IFN- α)、コンセンサスインターフェロン、IFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ 、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-31、IL-32アルファ、IL-33、トロンボポエチン(TPO)、Ang-1、Ang-2、Ang-4、Ang-Y、アンジオポエチン様ポリペプチド1(ANGPTL1)、アンジオポエチン様ポリペプチド2(ANGPTL2)、アンジオポエチン様ポリペプチド3(ANGPTL3)、アンジオポエチン様ポリペプチド4(ANGPTL4)、アンジオポエチン様ポリペプチド5(ANGPTL5)、アンジオポエチン様ポリペプチド6(ANGPTL6)、アンジオポエチン様ポリペプチド7(ANGPTL7)、ピトロネクチン、血管内皮増殖因子(VEGF)、アンギオゲニン、アクチビンA、アクチビンB、アクチビンC、骨形態形成タンパク質-1、骨形態形成タンパク質-2、骨形態形成タンパク質-3、骨形態形成タンパク質-4、骨形態形成タンパク質-5、骨形態形成タンパク質-6、骨形態形成タンパク質-7、骨形態形成タンパク質-8、骨形態形成タンパク質-9、骨形態形成タンパク質-10、骨形態形成タンパク質-11、骨形態形成タンパク質-12、骨形態形成タンパク質-13、骨形態形成タンパク質-14、骨形態形成タンパク質-15、骨形態形成タンパク質受容体IA、骨形態形成タンパク質受容体IB、骨形態形成タンパク質受容体II、脳由来神経栄養因子、カルジオトロフィン-1、毛様体神経栄養因子、毛様体神経栄養因子受容体、クリプト(crypto)、クリプティック(cryptic)、サイトカイン誘導性好中球走化因子1、サイトカイン誘導性好中球走化因子2、 α -内皮細胞成長因子、エンドセリン1、上皮細胞成長因子、エピジェン(epigen)、エピレグリン、上皮由来好中球誘導物質、線維芽細胞成長因子4、線維芽細胞成長因子5、線維芽細胞成長因子6、線維芽細胞成長因子7、線維芽細胞成長因子8、線維芽細胞成長因子8b、線維芽細胞成長因子8c、線維芽細胞成長因子9、線維芽細胞成長因子10、線維芽細胞成長因子11、線維芽細胞成長因子12、線維芽細胞成長因子13、線維芽細胞成長因子16、線維芽細胞成長因子17、線維芽細胞成長因子19、線維芽細胞成長因子20、線維芽細胞成長因子21、酸性線維芽細胞成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子、グリア細胞株由来神経栄養因子受容体 1、グリア細胞株由来神経栄養因子受容体 2、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質、ヘパリン結合上皮成長因子、肝細胞成長因子、肝細胞成長因子受容体、肝癌由来成長因子、インスリン様成長因子I、インスリン様成長因子受容体、インスリン様成長因子II、インスリン様成長因子結合タンパク質、ケラチノサイト成長因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受容体、神経成長因子、神経成長因子受容体、ニューロポイエチン、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4、オンコスタチンM(OSM)、胎盤成長因子、胎盤成長因子2、血小板由来内皮細胞成長因子、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子A鎖、血小板由来成長因子AA、血小板由来成長因子AB、血小板由来成長因子B鎖、血小板由来成長因子BB、血小板由来成長因子受容体、血小板由来成長因子受容体、プレ-B細胞成長刺激因子、幹細胞因子(SCF)、幹細胞因子受容体、TNF、TNF0、TNF1、TNF2、形質転換成長因子、アルファ、形質転換成長因子、形質転換成長因子 1、形質転換成長因子 1.2、形質転換成長因子 2、形質転換成長因子 3、形質転換成長因子 5、潜在的形質転換成長因子 1、形質転換成長因子 結合タンパク質I、形質転換成長因子 結合タンパク質II、形質転換成長因子 結合タンパク質III、胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)、腫瘍壊死因子受容体I型、腫瘍壊死因子受容体II型、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体、ホスホリパーゼ活性化タンパク質(PUP)、インスリン、レクチン、リシン、プロラクチン、絨毛性ゴナドトロピン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、組織プラスミノゲン活性化因子、IgG、IgE、IgM、IgA、及びIgD、 α -ガラクトシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、DNAse、フェチュイン、黄体形成ホルモン、エストロゲン、インスリン、アルブミン、リポタンパク質、フェトプロテイン、トランスフェリン、トロンボポエチン、ウロキナーゼ、インテグリン、トロンピン、レプチン、ヒュミラ(アダリムマブ)、プロリア(デノスマブ)、エンブレル(エタネルセプト)、又はそれらの生物学的に活性な断片、誘導体若しくは変異体が挙げられる。他の治療的ポリペプチドは、Siekmanら、Nucleophilic Catalysts for Oxime Linkage、その全体が参照により本明細書に組み込まれている米

国特許出願公開第2012/0035344号の表1に記載されている。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0141

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0141】

63. 前記治療的ポリペプチドが、第IX因子(FIX)、第VIII因子(FVIII)、第VIIa因子(FVIIa)、フォンウィルブランド因子(VWF)、第V因子(FV)、第X因子(FX)、第XI因子(FXI)、第XII因子(FXII)、トロンビン(FII)、プロテインC、プロテインS、tPA、PAI-1、組織因子(TF)、ADAMTS13プロテアーゼ、IL-1アルファ、IL-1ベータ、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-11、コロニー刺激因子-1(CSF-1)、M-CSF、SCF、GM-CSF、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、EPO、インターフェロン- α (IFN- α)、コンセンサスインターフェロン、IFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ 、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-31、IL-32アルファ、IL-33、トロンボポエチン(TPO)、Ang-1、Ang-2、Ang-4、Ang-Y、アンジオポエチン様ポリペプチド1(ANGPTL1)、アンジオポエチン様ポリペプチド2(ANGPTL2)、アンジオポエチン様ポリペプチド3(ANGPTL3)、アンジオポエチン様ポリペプチド4(ANGPTL4)、アンジオポエチン様ポリペプチド5(ANGPTL5)、アンジオポエチン様ポリペプチド6(ANGPTL6)、アンジオポエチン様ポリペプチド7(ANGPTL7)、ピトロネクチン、血管内皮増殖因子(VEGF)、アンジオゲニン、アクチビンA、アクチビンB、アクチビンC、骨形態形成タンパク質-1、骨形態形成タンパク質-2、骨形態形成タンパク質-3、骨形態形成タンパク質-4、骨形態形成タンパク質-5、骨形態形成タンパク質-6、骨形態形成タンパク質-7、骨形態形成タンパク質-8、骨形態形成タンパク質-9、骨形態形成タンパク質-10、骨形態形成タンパク質-11、骨形態形成タンパク質-12、骨形態形成タンパク質-13、骨形態形成タンパク質-14、骨形態形成タンパク質-15、骨形態形成タンパク質受容体IA、骨形態形成タンパク質受容体IB、骨形態形成タンパク質受容体II、脳由来神経栄養因子、カルジオトロフィン-1、毛様体神経栄養因子、毛様体神経栄養因子受容体、クリプト、クリプティック、サイトカイン誘導性好中球走化因子1、サイトカイン誘導性好中球走化因子2、サイトカイン誘導性好中球走化因子2、 α -内皮細胞成長因子、エンドセリン1、上皮細胞成長因子、エビジェン、エピレグリン、上皮由来好中球誘導物質、線維芽細胞成長因子4、線維芽細胞成長因子5、線維芽細胞成長因子6、線維芽細胞成長因子7、線維芽細胞成長因子8、線維芽細胞成長因子8b、線維芽細胞成長因子8c、線維芽細胞成長因子9、線維芽細胞成長因子10、線維芽細胞成長因子11、線維芽細胞成長因子12、線維芽細胞成長因子13、線維芽細胞成長因子16、線維芽細胞成長因子17、線維芽細胞成長因子19、線維芽細胞成長因子20、線維芽細胞成長因子21、酸性線維芽細胞成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子、グリア細胞株由来神経栄養因子受容体1、グリア細胞株由来神経栄養因子受容体2、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質、ヘパリン結合上皮成長因子、肝細胞成長因子、肝細胞成長因子受容体、肝癌由来成長因子、インスリン様成長因子I、インスリン様成長因子受容体、インスリン様成長因子II、インスリン様成長因子結合タンパク質、ケラチノサイト成長因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受容体、神経成長因子、神経成長因子受容体、ニューロポイエチン、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4、オンコスタチンM(OSM)、胎盤成長因子、胎盤成長因子2、血小板由来内皮細胞成長因子、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子A鎖、血小板由来成長因子AA、血小板由来成長因子AB、血小板由来成長因子B鎖、血小板由来成長因子BB、血小板由来成長因子受容体、血小板由来成長因子受容体、プレ-B細胞成長刺激因子、幹細胞因子(SCF)、幹細胞因子受容体、TNF、TNF0、TNF1、TNF2、形質転換成長因子、形質転換成長因子、形質転換成長因子1、形質転換成長因子1.2、形質転換成長因子2、形質転換成長因子3、形質転換成長因子5、潜在的形質転換成長因子1、形質転換成長因子結合タンパク質I、形質転換成長因子結合タンパク質II、形質転換成長因子結合タンパク質III

、胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)、腫瘍壊死因子受容体I型、腫瘍壊死因子受容体II型、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体、ホスホリパーゼ活性化タンパク質(PUP)、インスリン、レクチン、リシン、プロラクチン、絨毛性ゴナドトロピン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、組織プラスミノゲン活性化因子、IgG、IgE、IgM、IgA、及びIgD、 α -ガラクトシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、DNAse、フェチュイン、黄体形成ホルモン、エストロゲン、インスリン、アルブミン、リボタンパク質、フェトプロテイン、トランスフェリン、トロンボポエチン、ウロキナーゼ、インテグリン、トロンビン、レプチン、ヒュミラ(アダリムマブ)、プロリア(デノスマブ)、エンブレル(エタネルセプト)、又はそれらの生物学的に活性な断片、誘導體若しくは変異体である、実施形態63に記載の方法。

【手続補正3】

【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】

修飾を含む組換えポリペプチドの存在を検出する方法であって、前記修飾を含む組換えポリペプチドを含む試料を、前記修飾に選択的に結合する捕捉剤と、前記修飾に対する捕捉剤の選択的結合を可能にする条件下でインキュベートし、それによって、ポリペプチド-剤複合体を形成する工程と、前記試料から前記ポリペプチド-剤複合体を精製する工程と、前記組換えポリペプチドの存在及び/又はポリペプチド活性についてアッセイする工程とを含み、前記組換えポリペプチド及び/又は前記ポリペプチド活性の検出が前記修飾を含む組換えポリペプチドの存在を示す方法。

【請求項2】

前記試料が、前記修飾を有しないポリペプチド及び/又は修飾の程度の異なるパターンを有するポリペプチドを含み；

場合により前記組換えポリペプチドが、成長因子、サイトカイン、免疫調節剤、ホルモン、抗体、酵素、酵素阻害剤、プロテアーゼ、プロテアーゼ阻害剤、エステラーゼ、トランスフェラーゼ、酸化還元酵素、加水分解酵素、アスパラギナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、神経毒、肝臓タンパク質、膵臓タンパク質、筋タンパク質、脳タンパク質、肺タンパク質、又は血液タンパク質であり；

場合により前記エステラーゼが、ブチリルコリンエステラーゼ又はアセチルコリンエステラーゼであり；

場合により前記サイトカインが、ケモカイン、リンホカイン、腫瘍壊死因子、又は、造血因子であり；

場合により前記免疫調節剤が、インターロイキン又はインターフェロンであり；

場合により前記血液タンパク質が、赤血球生成促進剤、プロテアーゼ、プロテアーゼ阻害剤、又は凝固因子であり；場合により前記赤血球生成促進剤が、エリスロポエチン、エリスロポエチン、エリスロポイエチン、又はダルベポエチンであり；場合により前記プロテアーゼが、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、ペプシン、又はADAMTS13であり；場合により前記プロテアーゼ阻害剤が、1-アンチトリプシン、1-アンチキモトリプシン、C1-阻害剤、又は2-アンチプラスミン、アンチトロンビンであり；場合により前記凝固因子が、第II因子、第IIa因子、第VII因子、第VIIa因子、第VIII因子、第VIIIa因子、第IX因子、第IXa因子、第X因子、又は第Xa因子であり；

場合により前記血液タンパク質が、ADAMTS-13、1-アンチプラスミン、2-アンチプラスミン、アンチトロンビン、アンチトロンビンIII、癌凝血原、エリスロポエチン、第II因子、第IIa因子、第V因子、第Va因子、第VI因子、第VIa因子、第VII因子、第VIIa因子、第VIII因子、第VIIIa因子、第IX因子、第IXa因子、第X因子、第Xa因子、第XI因子、第XIa因子、第XII因子、第XIIa因子、第XIII因子、第XIIIa因子、フィブロンネクチン、フィブリ

ノゲン(第I因子)、ヘパリンコファクターII、高分子量キニノゲン(HMWK)、筋肉内免疫グロブリン、静脈内免疫グロブリン、プラスミン、プラスミノーゲン、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤-1(PAI1)、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤-2(PAI2)、プレカリクレイン、プロスタサイクリン、プロテインC、活性プロテインC(APC)、プロテインS、プロテインZ、プロテインZ関連プロテアーゼ阻害剤、トロンボモジュリン、組織因子(第III因子)、組織因子経路阻害剤(TFPI)、組織プラスミノーゲン活性化因子(t-PA)、ウロキナーゼ、又はフォンウィルブランド因子である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記修飾が、アセテート基、ホスフェート基、脂質基、又は炭水化物基、ミリステート基、パルミテート基、ファルネソール基及びゲラニルゲラニオール基のようなイソプレノイド基、グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)基、リボエート基、フラビン基、ヘムC基、4'-ホスホパンテティニル基、レチニリデン基、ジフタミド基、エタノールアミンホスホグリセロール基、ヒブシン基、アセチル基、ホルミル基、アルキル基、メチル基、アミド基、アミノ酸、ブチル基、カルボキシシル基、グリコシル基、ポリシアル酸(PSA)基、ヒドロキシシル基、マロニル基、ヨウ素基、ホスフェート基、アデニリル基、スクシニル基、スルフェート基、セレン基、炭水化物基、デンプン基、ヒドロキシシル-エチルデンプン(HES)基、多糖類基、糖類基、ポリエチレングリコール(PEG)基、ユビキチン基、ブルラン基、キトサン基、ヒアルロン酸基、コンドロイチンスルフェート基、デルマタンスルフェート基、デキストラン基、カルボキシメチル-デキストラン基、ポリアルキレンオキシド(PAO)基、ポリアルキレングリコール(PAG)基、ポリプロピレングリコール(PPG)基、ポリオキサゾリン基、ポリアクリロイルモルホリン基、ポリビニルアルコール(PVA)基、ポリカルボキシレート基、ポリビニルピロリドン(PVP)基、ポリホスファゼン基、ポリオキサゾリン基、ポリエチレン-co-マレイン酸無水物基、ポリスチレン-co-マレイン酸無水物基、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマル)(PHF)基、又は2-メタクリロイルオキシ-2'-エチルトリメチルアンモニウム-ホスフェート(MPC)基であり；場合により

前記修飾が、ミリストイル化、パルミトイル化、イソプレニル化(プレニル化)、糖脂質化、リポイル化、フラビニル化、ホスホパンテティニル化、レチニリデン化、ジフタミジル化、エタノールアミンホスホグリセリル化、ハイブシン化、アシル化、アセチル化、ホルミル化、アルキル化、アミド化、アルギニル化、ポリグルタミル化、ポリグリシル化、ブチリル化、ガンマ-カルボキシシル化、グリコシル化、ポリシアル化、マロニル化、ヒドロキシシル化、ヨウ素化、ヌクレオシル化、酸化、ホスホロエステル化、ホスホロアミド化、リン酸化、アデニリル化、プロピオニル化、ピログルタミル化、S-グルタチオン化、S-ニトロシル化、スクシニル化、硫酸化、セレノイル化、糖化、ビオチン化、アシル化、PEG化、HES化、シリル化、シトルリン化、脱アミド化、エリミニル化、カルバミル化、脱イミノ化、pup化、NEDD化、ユビキチン化、SUMO化、又はISG化により前記組換えポリペプチドと会合する、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

前記試料が、前記組換えポリペプチドの精製された調製物、前記組換えポリペプチドの部分的に精製された調製物、前記組換えポリペプチドの精製されていない調製物、前記組換えポリペプチドの製剤化された調製物、前記組換えポリペプチドの粗抽出物、前記組換えポリペプチドの分画された抽出物、前記組換えポリペプチドを含む細胞溶解物、又は生物学的試料を含み；

場合により前記生物学的試料が、個体から直接得られた細胞、組織試料、血液試料、体液試料、又は臓器試料を含み；

場合により前記体液が、尿、痰、精液、糞便、唾液、胆液、脳脊髄液、鼻スワブ、泌尿生殖器スワブ、鼻吸引物、又は髄液であり；

場合により前記生物学的試料が、個体から直接得られた試料由来の調製物であり；場合により前記個体から直接得られた試料由来の調製物が、血液試料の血漿画分、血液試料の血清画分、又は精製プロセスからの溶出液である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法

。

【請求項 5】

前記試料が、前記組換えポリペプチドの検出可能性を向上させるため又は前記組換えポリペプチドの活性を向上させるために処理され；場合により前記処理が、溶解、希釈、精製、抽出、濾過、蒸溜、分離、濃縮、干渉成分の不活性化、試薬の添加、又はそれらの任意の組合せを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

前記捕捉剤が、 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 超、 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 超、 $1 \times 10^7 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 超、又は $1 \times 10^8 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 超の、前記修飾を含むポリペプチドに対する会合速度定数を有し；場合により前記捕捉剤が、 $1 \times 10^{-3} \text{S}^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^{-4} \text{S}^{-1}$ 未満、又は $1 \times 10^{-5} \text{S}^{-1}$ 未満の、前記修飾を含むポリペプチドに対する解離速度定数を有し；場合により前記捕捉剤が、0.500nM未満、0.450nM未満、0.400nM未満、0.350nM未満、0.300nM未満、0.250nM未満、0.200nM未満、0.150nM未満、0.100nM未満、又は0.050nM未満の、前記修飾を含むポリペプチドに対する平衡解離定数を有し；場合により前記捕捉剤が、 $1 \times 10^0 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^1 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^2 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 未満、又は $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 未満の、修飾を有しないポリペプチド又は修飾の異なるパターン若しくは程度を有するポリペプチドに対する会合速度定数を有し；場合により前記捕捉剤の前記修飾を含む組換えポリペプチドに対する会合速度定数(K_a)が、前記修飾を有しない組換えポリペプチドに対する前記捕捉剤の会合速度定数(K_a)及び/又は修飾の異なるパターン若しくは程度を有する組換えポリペプチドに対する前記捕捉剤の会合速度定数(K_a)と比べて、 $1 \times 10^0 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 大きく、 $1 \times 10^1 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 大きく、 $1 \times 10^2 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 大きく、 $1 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 大きく又は $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 大きく；場合により前記捕捉剤の前記修飾を含む組換えポリペプチドに対する会合速度定数(K_a)が、前記修飾を有しない組換えポリペプチドに対する前記捕捉剤の会合速度定数(K_a)と比べて、及び/又は修飾の異なるパターン若しくは程度を有する組換えポリペプチドに対する前記捕捉剤の会合速度定数(K_a)と比べて、少なくとも2倍大きく、少なくとも3倍大きく、少なくとも4倍大きく、少なくとも5倍大きく、少なくとも6倍大きく、少なくとも7倍大きく、少なくとも8倍大きく、少なくとも9倍大きく、少なくとも10倍大きく、少なくとも100倍大きく、少なくとも1,000倍大きく又は少なくとも10,000倍大きく；場合により前記捕捉剤と前記修飾を含む組換えポリペプチドとの結合特異性の、前記捕捉剤と前記修飾を有しない組換えポリペプチド及び/又は修飾の異なるパターン若しくは程度を有する組換えポリペプチドとの結合特異性に対する比が、少なくとも2:1、少なくとも3:1、少なくとも4:1、少なくとも5:1、少なくとも64:1、少なくとも7:1、少なくとも8:1、少なくとも9:1、少なくとも10:1、少なくとも15:1、少なくとも20:1、少なくとも25:1、少なくとも30:1、少なくとも35:1、又は少なくとも40:1であり；場合により前記捕捉剤が、多価捕捉剤である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7】

前記捕捉剤が、修飾を含む前記組換えポリペプチドと、同じポリペプチドであるが、前記修飾を有しないポリペプチドとを区別し；場合により前記捕捉剤が、修飾を含む前記組換えポリペプチドと、同じポリペプチドであるが、同じ修飾の異なるパターン又は程度を有するポリペプチドとを区別する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

前記捕捉剤が、抗体であり；場合により前記抗体が、抗アセテート抗体、抗ホスフェート抗体、抗脂質抗体、又は抗炭水化物抗体、抗ミリステート抗体、抗バルミテート抗体、抗ファルネソール抗体及び抗ゲラニルゲラニオール抗体のような抗イソプレノイド抗体、抗グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)抗体、抗リボエート抗体、抗フラビン抗体、抗ヘムC抗体、抗-4'-ホスホパンテテイル抗体、抗レチニリデン抗体、抗ジフタミド抗体、抗エタノールアミンホスホグリセロール抗体、抗ヒブシン抗体、抗アセチル抗体、抗ホルミル抗体、抗アルキル抗体、抗メチル抗体、抗アミド抗体、抗アミノ酸抗体、抗ブチル抗体、抗カルボキシル抗体、抗グリコシル抗体、抗ポリシアル酸抗体、抗ヒドロキシル抗体、抗マロニル抗体、抗ヨウ素抗体、抗ホスフェート抗体、抗アデニリル抗体、抗

スクシニル抗体、抗スルフェート抗体、抗セレン抗体、抗炭水化物抗体、抗多糖類抗体、抗デンプン抗体、抗ヒドロキシル-エチルデンプン(HES)抗体、抗糖類抗体、抗ポリエチレングリコール(PEG)抗体、抗ユビキチン抗体、抗ブルラン抗体、抗キトサン抗体、抗ヒアルロン酸抗体、抗コンドロイチンスルフェート抗体、抗デルマタンスルフェート抗体、抗デキストラン抗体、抗カルボキシメチル-デキストラン抗体、抗ポリアルキレンオキシド(PAO)抗体、抗ポリアルキレングリコール(PAG)抗体、抗ポリプロピレングリコール(PPG)抗体、抗ポリオキサゾリン抗体、抗ポリアクリロイルモルホリン抗体、抗ポリビニルアルコール(PVA)抗体、抗ポリカルボキシレート抗体、抗ポリビニルピロリドン(PVP)抗体、抗ポリホスファゼン抗体、抗ポリオキサゾリン抗体、抗ポリエチレン-co-マレイン酸無水物抗体、抗ポリスチレン-co-マレイン酸無水物抗体、抗ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマル)(PHF)抗体、又は抗2-メタクリロイルオキシ-2'-エチルトリメチルアンモニウム-ホスフェート(MPC)抗体である、請求項1~7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

前記修飾を含む組換えポリペプチド又は前記修飾を含む組換え凝固因子が、PEG化第II因子、PEG化第IIa因子、ポリシアル化第II因子、ポリシアル化第IIa因子、HES化第II因子、HES化第IIa因子、シリル化第II因子、又はシリル化第IIa因子であるか；

又は前記修飾を含む組換えポリペプチド又は前記修飾を含む組換え凝固因子が、PEG化第VII因子、PEG化第VIIa因子、ポリシアル化第VII因子、ポリシアル化第VIIa因子、HES化第VII因子、HES化第VIIa因子、シリル化第VII因子、又はシリル化第VIIa因子であるか；

又は前記修飾を含む組換えポリペプチド又は前記修飾を含む組換え凝固因子が、PEG化第VIII因子、PEG化第VIIIa因子、ポリシアル化第VIII因子、ポリシアル化第VIIIa因子、HES化第VIII因子、HES化第VIIIa因子、シリル化第VIII因子、又はシリル化第VIIIa因子であるか；

又は前記修飾を含む組換えポリペプチド又は前記修飾を含む組換え凝固因子が、PEG化第IX因子、PEG化第IXa因子、ポリシアル化第IX因子、ポリシアル化第IXa因子、HES化第IX因子、HES化第IXa因子、シリル化第IX因子、又はシリル化第IXa因子である、請求項1~8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 10】

前記捕捉剤が固体支持体に結合され；場合により前記固体支持体がマルチウェルプレート、フィルム、チューブ、シート、カラム、又は微粒子である、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

以下のものの存在を検出する方法：

(i) PEG化組換え第VII因子、この場合該検出方法は、前記PEG化組換え第VII因子に対する抗PEG抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記PEG化組換え第VII因子を含む試料を、抗PEG抗体とインキュベートし、それによって、第VII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VII因子の存在及び/又は第VII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VII因子及び/又は前記第VII因子活性の検出が前記PEG化組換え第VII因子の存在を示し、前記PEG化組換え第VII因子が第VII因子及び/又は第VIIa因子である；

(ii) ポリシアル化組換え第VII因子、この場合該検出方法は、前記ポリシアル化組換え第VII因子に対する抗PSA抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記ポリシアル化組換え第VII因子を含む試料を、抗PSA抗体とインキュベートし、それによって、第VII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VII因子の存在及び/又は第VII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VII因子及び/又は前記第VII因子活性の検出が前記ポリシアル化組換え第VII因子の存在を示し、前記ポリシアル化組換え第VII因子が第VII因子及び/又は第VIIa因子である；

(iii) HES化組換え第VII因子、この場合該検出方法は、前記HES化組換え第VII因子に対す

る抗S抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記HES化組換え第VII因子を含む試料を、抗S抗体とインキュベートし、それによって、第VII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VII因子の存在及び/又は第VII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VII因子及び/又は前記第VII因子活性の検出が前記HES化組換え第VII因子の存在を示し、前記HES化組換え第VII因子が第VII因子及び/又は第VIIa因子である；

(iv) シリル化組換え第VII因子、この場合該検出方法は、前記シリル化組換え第VII因子に対する抗S抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記シリル化組換え第VII因子を含む試料を、抗S抗体とインキュベートし、それによって、第VII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VII因子の存在及び/又は第VII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VII因子及び/又は前記第VII因子活性の検出が前記シリル化組換え第VII因子の存在を示し、前記シリル化組換え第VII因子が第VII因子及び/又は第VIIa因子である；

(v) PEG化組換え第VIII因子、この場合該検出方法は、前記PEG化組換え第VIII因子に対する抗PEG抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記PEG化組換え第VIII因子を含む試料を、抗PEG抗体とインキュベートし、それによって、第VIII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VIII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VIII因子の存在及び/又は第VIII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VIII因子及び/又は前記第VIII因子活性の検出が前記PEG化組換え第VIII因子の存在を示し、前記PEG化組換え第VIII因子が第VII因子及び/又は第VIIIa因子である；

(vi) ポリシアル化組換え第VIII因子、この場合該検出方法は、前記ポリシアル化組換え第VIII因子に対する抗PSA抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記ポリシアル化組換え第VIII因子を含む試料を、抗PSA抗体とインキュベートし、それによって、第VIII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VIII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VIII因子の存在及び/又は第VIII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VIII因子及び/又は前記第VIII因子活性の検出が前記ポリシアル化組換え第VIII因子の存在を示し、前記ポリシアル化組換え第VIII因子が第VII因子及び/又は第VIIIa因子である；

(vii) HES化組換え第VIII因子、この場合該検出方法は、前記HES化組換え第VIII因子に対する抗S抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記HES化組換え第VIII因子を含む試料を、抗S抗体とインキュベートし、それによって、第VIII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VIII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VIII因子の存在及び/又は第VIII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VIII因子及び/又は前記第VIII因子活性の検出が前記HES化組換え第VIII因子の存在を示し、前記HES化組換え第VIII因子が第VII因子及び/又は第VIIIa因子である；

(viii) シリル化組換え第VIII因子、この場合該検出方法は、前記シリル化組換え第VIII因子に対する抗S抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記シリル化組換え第VIII因子を含む試料を、抗S抗体とインキュベートし、それによって、第VIII因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第VIII因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第VIII因子の存在及び/又は第VIII因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第VIII因子及び/又は前記第VIII因子活性の検出は、前記シリル化組換え第VIII因子の存在を示し、前記シリル化組換え第VIII因子が第VII因子及び/又は第VIIIa因子である；

(ix) PEG化組換え第IX因子、この場合該検出方法は、前記PEG化組換え第IX因子に対する抗PEG抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記PEG化組換え第IX因子を含む試料を、抗PEG抗体とインキュベートし、それによって、第IX因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第IX因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第IX因子の存在及び/又は第IX因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第IX因子及び/又は前記第IX因子活性の検出が前記PEG化組換え第IX因子の存在を示し、前記PEG化組換え第IX因子が第IX因子及び/又は第IXa因子である；

(x) ポリシアル化組換え第IX因子、この場合該検出方法は、前記ポリシアル化組換え第IX

因子に対する抗PSA抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記ポリシアル化組換え第IX因子を含む試料を、抗PSA抗体とインキュベートし、それによって、第IX因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第IX因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第IX因子の存在及び/又は第IX因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第IX因子及び/又は前記第IX因子活性の検出が前記ポリシアル化組換え第IX因子の存在を示し、前記ポリシアル化組換え第IX因子が第IX因子及び/又は第IXa因子である；

(xi) HES化組換え第IX因子、この場合該検出方法は、前記HES化組換え第IX因子に対する抗S抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記HES化組換え第IX因子を含む試料を、抗S抗体とインキュベートし、それによって、第IX因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第IX因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第IX因子の存在及び/又は第IX因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第IX因子及び/又は前記第IX因子活性の検出が前記HES化組換え第IX因子の存在を示し、前記HES化組換え第IX因子が第IX因子及び/又は第IXa因子である；

(xii) シリル化組換え第IX因子、この場合該検出方法は、前記シリル化組換え第IX因子に対する抗S抗体の選択的結合を可能にする条件下で、前記シリル化組換え第IX因子を含む試料を、抗S抗体とインキュベートし、それによって、第IX因子-抗体複合体を形成する工程と、前記試料から前記第IX因子-抗体複合体を精製する工程と、前記組換え第IX因子の存在及び/又は第IX因子活性についてアッセイする工程とを含み、前記第IX因子及び/又は前記第IX因子活性の検出が前記シリル化組換え第IX因子の存在を示し、前記シリル化組換え第IX因子が第IX因子及び/又は第IXa因子である。

【請求項 1 2】

前記アッセイする工程が、定性アッセイ又は定量アッセイを使用して実施され；場合により前記アッセイする工程が、インビトロアッセイ、細胞ベースのアッセイ、又はインビボアッセイを使用して実施される、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記アッセイする工程が、非特異的ポリペプチドアッセイ又は特異的ポリペプチドアッセイを使用して実施され；場合により前記非特異的ポリペプチドアッセイが、UV吸収アッセイ、ピウレットアッセイ、又はブラッドフォードアッセイであり；場合により前記特異的ポリペプチドアッセイが、発色アッセイ、比色分析アッセイ、時間測定アッセイ、化学発光アッセイ、電気化学発光アッセイ、生物発光アッセイ、蛍光アッセイ、共鳴エネルギー移動アッセイ、平面偏光アッセイ、フローサイトメトリーアッセイ、免疫ベースのアッセイ又は活性アッセイであり；場合により前記活性アッセイが、酵素活性アッセイ、阻害活性アッセイ、凝固活性アッセイ、又は重合活性アッセイである、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記捕捉剤の選択的結合が、中性からアルカリ性のpHで生じる、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記組換えポリペプチドが、治療的ポリペプチドであり；場合により前記治療的ポリペプチドが、第IX因子(FIX)、第VIII因子(FVIII)、第VIIa因子(FVIIa)、フォンウィルブランド因子(VWF)、第V因子(FV)、第X因子(FX)、第XI因子(FXI)、第XII因子(FXII)、トロンビン(FII)、プロテインC、プロテインS、tPA、PAI-1、組織因子(TF)、ADAMTS13プロテアーゼ、IL-1アルファ、IL-1ベータ、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-11、コロニー刺激因子-1(CSF-1)、M-CSF、SCF、GM-CSF、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、EPO、インターフェロン- α (IFN- α)、コンセンサスインターフェロン、IFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ 、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-31、IL-32アルファ、IL-33、トロンボポエチン(TPO)、Ang-1、Ang-2、Ang-4、Ang-Y、アンジオポエチン様ポリペプチド1(ANGPTL1)、アンジオポエチン様ポリペプチド2(ANGPTL2)、アンジオポエチン様ポリペプチド3(ANGPTL3)、アンジオポエチン様ポリペプチド4(ANGPTL4)、アンジオポエチン様ポリペプチド5(ANGPTL5)、アン

ジオボエチン様ポリペプチド6(ANGPTL6)、アンジオボエチン様ポリペプチド7(ANGPTL7)、
 ビトロネクチン、血管内皮増殖因子(VEGF)、アンジオゲニン、アクチビンA、アクチビンB
 、アクチビンC、骨形態形成タンパク質-1、骨形態形成タンパク質-2、骨形態形成タンパ
 ク質-3、骨形態形成タンパク質-4、骨形態形成タンパク質-5、骨形態形成タンパク質-6、
 骨形態形成タンパク質-7、骨形態形成タンパク質-8、骨形態形成タンパク質-9、骨形態形
 成タンパク質-10、骨形態形成タンパク質-11、骨形態形成タンパク質-12、骨形態形成タ
 ンパク質-13、骨形態形成タンパク質-14、骨形態形成タンパク質-15、骨形態形成タンパ
 ク質受容体IA、骨形態形成タンパク質受容体IB、骨形態形成タンパク質受容体II、脳由来
 神経栄養因子、カルジオトロフィン-1、毛様体神経栄養因子、毛様体神経栄養因子受容体
 、クリプト、クリプティック、サイトカイン誘導性好中球走化因子1、サイトカイン誘導
 性好中球走化因子2、サイトカイン誘導性好中球走化因子2、-内皮細胞成長因子、
 エンドセリン1、上皮細胞成長因子、エビジェン、エビレグリン、上皮由来好中球誘導物
 質、線維芽細胞成長因子4、線維芽細胞成長因子5、線維芽細胞成長因子6、線維芽細胞成
 長因子7、線維芽細胞成長因子8、線維芽細胞成長因子8b、線維芽細胞成長因子8c、線維芽
 細胞成長因子9、線維芽細胞成長因子10、線維芽細胞成長因子11、線維芽細胞成長因子12
 、線維芽細胞成長因子13、線維芽細胞成長因子16、線維芽細胞成長因子17、線維芽細胞成
 長因子19、線維芽細胞成長因子20、線維芽細胞成長因子21、酸性線維芽細胞成長因子、塩
 基性線維芽細胞成長因子、グリア細胞株由来神経栄養因子受容体 1、グリア細胞株由来
 神経栄養因子受容体 2、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質、成長関連タンパ
 ク質、成長関連タンパク質、ヘパリン結合上皮成長因子、肝細胞成長因子、肝細胞成
 長因子受容体、肝癌由来成長因子、インスリン様成長因子I、インスリン様成長因子受容
 体、インスリン様成長因子II、インスリン様成長因子結合タンパク質、ケラチノサイト成
 長因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受容体、神経成長因子、神経成長因子受容体
 、ニューロポイエチン、ニューロトロフィン-3、ニューロトロフィン-4、オンコスタチン
 M(OSM)、胎盤成長因子、胎盤成長因子2、血小板由来内皮細胞成長因子、血小板由来成長
 因子、血小板由来成長因子A鎖、血小板由来成長因子AA、血小板由来成長因子AB、血小板
 由来成長因子B鎖、血小板由来成長因子BB、血小板由来成長因子受容体、血小板由来成
 長因子受容体、プレ-B細胞成長刺激因子、幹細胞因子(SCF)、幹細胞因子受容体、TNF、
 TNF0、TNF1、TNF2、形質転換成長因子、形質転換成長因子、形質転換成長因子 1、
 形質転換成長因子 1.2、形質転換成長因子 2、形質転換成長因子 3、形質転換成長因
 子 5、潜在的形質転換成長因子 1、形質転換成長因子 結合タンパク質I、形質転換成
 長因子 結合タンパク質II、形質転換成長因子 結合タンパク質III、胸腺間質性リンパ
 球新生因子(TSLP)、腫瘍壊死因子受容体I型、腫瘍壊死因子受容体II型、ウロキナーゼ型
 プラスミノゲン活性化因子受容体、ホスホリパーゼ活性化タンパク質(PUP)、インスリ
 ン、レクチン、リシン、プロラクチン、絨毛性ゴナドトロピン、卵胞刺激ホルモン、甲状
 腺刺激ホルモン、組織プラスミノゲン活性化因子、IgG、IgE、IgM、IgA、及びIgD、
 -ガラクトシダーゼ、-ガラクトシダーゼ、DNAse、フェチュイン、黄体形成ホルモン、エ
 ストロゲン、インスリン、アルブミン、リボタンパク質、フェトプロテイン、トランスフ
 ェリン、トロンプオエチン、ウロキナーゼ、インテグリン、トロンプイン、レプチン、ヒュ
 ミラ(アダリムマブ)、プロリア(デノスマブ)、エンブレル(エタネルセプト)、又はそれら
 の生物学的に活性な断片、誘導体若しくは変異体である、請求項1～14のいずれか1項に記
 載の方法。

【請求項 16】

請求項1～15のいずれか1項に記載の方法を実施するのに有用な1種以上の成分を含むキ
 ャットであって；場合により前記1種以上の成分が、1種以上の捕捉剤、1種以上の固相支持
 体、並びに/又は組換えポリペプチドの存在及び/若しくは活性を検出するのに必要な1種
 以上の試薬を含み；場合により前記捕捉剤が、前記固相に固定され；場合により捕捉剤及
 び/又はアッセイする工程のための陽性対照として有用な修飾を含む組換えポリペプチド
 を更に含む、前記キット。