

【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 4 月 20 日 (2017.4.20)

【公表番号】特表 2016-512848 (P2016-512848A)

【公表日】平成 28 年 5 月 9 日 (2016.5.9)

【年通号数】公開・登録公報 2016-027

【出願番号】特願 2016-503420 (P2016-503420)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1/16 (2006.01)

C 0 7 K 1/20 (2006.01)

C 0 7 K 1/22 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 1/16

C 0 7 K 1/20

C 0 7 K 1/22

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 1/19

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 3 月 15 日 (2017.3.15)

【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】

組み換えポリペプチド及び 1 つ以上の不純物の発現及び分泌を発酵培地にもたらす条件下で所望の細胞または微生物を培養することを含む発酵プロセスによりもたらされる 1 つ以上の試料から、所望の組み換えポリペプチドを精製するプロセスであって、前記精製プロセスが、前記試料中の糖化不純物の量及び / または種類を、前記糖化純物に結合するレクチンを使用して検出することを含み、前記試料を少なくとも 1 つのクロマトグラフィー支持体と接触させること及び所望の組み換えポリペプチドを分離することを場合により更に含み、前記糖化不純物に結合する前記レクチンを使用して、溶出液またはその画分中の糖化不純物の量及び / または種類を検出することを場合により含み、前記レクチンが、場合により支持体に結合していてもよい、Con A、LCH、GNA もしくは GNL、RCA、DC-SIGN、L-SIGN、PNA、AIL、VVL、WGA、SNA、MAL、MAH、UEA 及び AAL から選択される少なくとも 1 つのレクチン、並びに / または PNA、SBA、PWM、PEA、PTA、ML-I-II、LEA、UDA、WGA、PHA、LTA、BSI-B4、MPA、RCA、LCA、ECA、AAA、DBA、GSL-I、PSA、SJA、DSL、ECL、GSL-II、AIA/Jacalin、LEL、STL、HHL、LCA、NPL、ACL、ECL、EEL、MAL-I、AAL、LTL、BPL、MPL、PTL、SNA、DGL、SJA、VVA、LEA、STA、DSA、MMR、DEC-205、Dectin 1、Dectin 2、Langerin もしくは BDCA-2 から選択される少なくとも 1 つのレクチンを場合により含む、前記プロセス。

【請求項 2】

以下：

(i) 前記検出工程が、タンパク質間相互作用モニタリングプロセスが光干渉法、二重偏光干渉法、静的光散乱法、動的光散乱法、多角度光散乱法、表面プラズモン共鳴、E L I S A、化学発光E L I S A、ファウエスタンまたは電気化学発光を含むがこれらに限定されないタンパク質間相互作用モニタリングプロセスを使用する；

(i i) 前記不純物が、O - 結合糖鎖付加の結果である及び／または前記糖化不純物が、前記所望の組み換えポリペプチドの糖鎖変異体である；

(i i i) 前記所望の組み換えポリペプチドが、ホモポリマーまたはヘテロポリマーポリペプチド、例えば、ホルモン、増殖因子、受容体、抗体、サイトカイン、受容体リガンド、転写因子または抗体、好ましくは抗体または抗体フラグメント、例えば、ヒト抗体もしくはヒト化抗体またはこれらのフラグメント、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジまたはウシ抗体から誘導された、典型的にはウサギ由来のヒト化抗体またはそのフラグメントである；

(i v) 前記組み換えポリペプチドが、抗体または抗体フラグメント、例えば、一価、二価または多価抗体、例えば、I L - 2、I L - 4、I L - 6、I L - 10、I L - 12、I L - 13、I L - 17、I L - 18、I F N - アルファ、I F N - ガンマ、B A F F、C X C L 13、I P - 10、C B P、アンジオテンシン(アンジオテンシンI及びアンジオテンシンII)、N a v 1 . 7、N a v 1 . 8、V E G F、P D G F、E P O、E G F、F S H、T S H、h C G、C G R P、N G F、T N F、H G F、B M P 2、B M P 7、P C S K 9またはH R Gに特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである；

(v) 前記所望の組み換えポリペプチドの前記クロマトグラフィー精製が、

(a) 前記試料をアフィニティークロマトグラフィー支持体と接触させ、前記所望の組み換えポリペプチドを前記支持体から分離すること；

(b) 工程(a)の溶出液またはその画分を混合モードクロマトグラフィー支持体と接触させ、前記所望の組み換えポリペプチドを前記支持体から選択的に溶出すること；及び

(c) 工程(b)の前記溶出液またはその画分を疎水性相互作用クロマトグラフィー支持体と接触させ、前記所望の組み換えポリペプチドを前記支持体から選択的に溶出することを含み、工程(c)の前記溶出液またはその画分が、実質的に精製された所望の組み換えポリペプチドを含み、場合により、工程(a)、工程(b)及び工程(c)のいずれか一つからの前記溶出液またはその画分が前記レクチンと接触して、前記溶出液またはその画分中の糖化不純物の量及び／または種類を検出する、並びに／あるいは前記所望の組み換えポリペプチドを含有する異なる試料または溶出液もしくはその画分が、糖化不純物の量及び／または種類に基づいてプールされる、並びに／あるいは前記所望の組み換えポリペプチドを含有する異なる試料または溶出液もしくはその画分が、組み換えポリペプチドの量と比べた糖化不純物の量及び／または種類に基づいてプールされる、場合により、10%未満の糖鎖変異体を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、5%未満の糖鎖変異体を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、あるいは1%未満の糖鎖変異体を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、あるいは0.5%未満の糖鎖変異体を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、異なる試料または溶出液もしくはその画分が、前記所望の組み換えポリペプチドの純度に基づいてプールされ、例えば、91%を超える純度を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、97%を超える純度を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、99%を超える純度を含む試料または溶出液もしくはその画分がプールされる、あるいは前述の任意の組み合わせである；

(v i) 前記組み換えポリペプチドが、抗体又は抗体フラグメントであり、その純度が、糖化重鎖ポリペプチド及び／または糖化軽鎖ポリペプチドの質量を、重鎖ポリペプチド及び／または軽鎖ポリペプチドの合計質量の百分率として測定することによって決定される；または

(v i i) 工程(c)の前記溶出液が、50 ng / mg (5 %) 未満の糖鎖変異体を含

む、または工程(c)の前記溶出液が、25 ng/mg未満の糖鎖変異体を含む、または工程(c)の前記溶出液が、10 ng/mg未満の糖鎖変異体を含む、及び/または工程(c)の前記溶出液が、レクチン結合動力学アッセイにより測定して約0.2~約2RUの範囲のレクチン活性を含み、工程(c)の前記溶出液が、10 ng/mg(10 ppm)未満の真菌細胞タンパク質を含む、または工程(c)の前記溶出液が、5 ng/mg未満の真菌細胞タンパク質を含む、または工程(c)の前記溶出液が、2 ng/mg未満の真菌細胞タンパク質を含む、及び/または工程(c)の前記溶出液が、10 ng/mg未満の核酸を含み、工程(c)の前記溶出液が、5 ng/mg未満の核酸を含む、または前述の任意の組み合わせである；

請求項1に記載のプロセス。

【請求項3】

(i) 特定の試料または溶出液もしくはその画分が、検出された糖化不純物の量及び/または種類に応じて廃棄され；

(ii) 特定の試料または画分が、検出された糖化不純物の量及び/または種類に応じて、糖化不純物を低減及び/または除去するように処理され；または

(iii) 特定の試料または画分が、検出された糖化不純物の量及び/または種類に応じて、糖化不純物を低減及び/または除去するように処理され、前記処理が、(1)糖鎖付加を除去する酵素または他の化学部分を付加すること及び(2)1つ以上の結合工程を実施して、前記糖化不純物を除去することの1つ以上を含む；

請求項1または2に記載のプロセス。

【請求項4】

(i) 前記アフィニティークロマトグラフィー支持体が免疫親和性リガンドを含み、例えば、前記免疫親和性リガンドがプロテインAであるか、または前記免疫親和性リガンドがレクチンである；

(ii) 混合モードクロマトグラフィー支持体が、セラミックヒドロキシアパタイト、セラミックフルオロアパタイト、結晶質ヒドロキシアパタイト、結晶質フルオロアパタイト、Capto Adher、Capto MMC、HEA Hypercel、PPA Hypercel及びToypearl MX-Trp-650Mから選択され、セラミックヒドロキシアパタイトであり、または例えば、Butyl Sepharose 4 FF、Butyl-S Sepharose FF、Octyl Sepharose 4 FF、Phenyl Sepharose BB、Phenyl Sepharose HP、Phenyl Sepharose 6 FF High Sub、Phenyl Sepharose 6 FF Low Sub、Source 15 ETH、Source 15 ISO、Source 15 PHE、Capto Phenyl、Capto Butyl、Sreamline Phenyl、TSK Ether 5PW(20um及び30um)、TSK Phenyl 5PW(20um及び30um)、Phenyl 650S、M及びC、Butyl 650S、M及びC、Hexyl-650M及びC、Ether-650S及びM、Butyl-600M、Super Butyl-550C、Phenyl-600M、PPG-600M、孔径が120、200、300AのYMC-Pack Octyl Columns-3、5、10P、15及び25um、孔径が120、200、300AのYMC-Pack Phenyl Columns-3、5、10P、15及び25um、孔径が120、200、300AのYMC-Pack Butyl Columns-3、5、10P、15及び25um、Cellufine Butyl、Cellufine Octyl、Cellufine Phenyl、WP HI-Propyl(C3)、Macroprep t-ButylもしくはMacroprep methyl、並びにHigh Density Phenyl-HP2 20umから選択される疎水性相互作用クロマトグラフィー支持体である；

(iii) 前記疎水性相互作用クロマトグラフィー支持体が、プロピレングリコール(PPG)600MまたはPhenyl Sepharose HPである；

(i v) 前記プロセスが、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー支持体 G S 3 0 0 0 S W を使用して不純物をモニターすることに有効である、サイズ排除クロマトグラフィーを含む；

(v) 約 1 M のアルギニン、p H 4 . 0 を含む緩衝液を前記クロマトグラフィー支持体に適用して、所望の組み換えポリペプチド、例えば多サブユニット複合体を溶出する；

(v i) (i) 約 5 m M のリン酸ナトリウム、p H 6 . 5 及び約 0 M ~ 約 1 . 5 M の塩化ナトリウム、または (i i) 約 5 m M ~ 0 . 2 5 M のリン酸ナトリウム、p H 6 . 5 を含む緩衝液を、前記クロマトグラフィー支持体に適用して、前記所望の組み換えポリペプチドを溶出する；

(v i i) 2 0 m M のリン酸ナトリウム、p H 7 . 0 中に約 0 . 7 M ~ 約 0 M の硫酸ナトリウムを含む緩衝液を前記クロマトグラフィー支持体に適用して、前記所望の組み換えポリペプチドを溶出する；

(v i i i) 1 0 0 M のリン酸ナトリウム、2 0 0 m M の塩化ナトリウム、p H 6 . 5 を含む緩衝液を前記クロマトグラフィー支持体に適用して、前記所望の組み換えポリペプチドを溶出する；

(i x) 前記宿主細胞が、酵母菌又は糸状菌である；

(x) 前記宿主細胞が、アルキシオジマ (*A r x i o z y m a*)、アスコボトリオジマ (*A s c o b o t r y o z y m a*)、シテロマイセス (*C i t e r o m y c e s*)、デバリオマイセス (*D e b a r y o m y c e s*)、デッケラ (*D e k k e r a*)、エレモテシウム (*E r e m o t h e c i u m*)、イサトケンキア (*I s s a t c h e n k i a*)、カザクスタニア (*K a z a c h s t a n i a*)、クリベロマイセス (*K l u y v e r o m y c e s*)、コダマエア (*K o d a m a e a*)、ロッデロマイセス (*L o d d e r o m y c e s*)、パキソレン (*P a c h y s o l e n*)、ピキア (*P i c h i a*)、サッカロマイセス (*S a c c h a r o m y c e s*)、サツルニスボラ (*S a t u r n i s p o r a*)、テトラピシスボラ (*T e t r a p i s i s p o r a*)、トルラスボラ (*T o r u l a s p o r a*)、ウィリオプシス (*W i l l i o p s i s*)、ザイゴサッカロマイセス (*Z y g o s a c c h a r o m y c e s*)、ヤロウイア (*Y a r r o w i a*)、ロドスポリジウム (*R h o d o s p o r i d i u m*)、カンジダ (*C a n d i d a*)、ハンゼヌラ (*H a n s e n u l a*)、フィロバシウム (*F i l o b a s i u m*)、スポリジオボルス (*S p o r i d i o b o l u s*)、ブレラ (*B u l l e r a*)、ロイコスポリジウム (*L e u c o s p o r i d i u m*) 及びフィロバシデラ (*F i l o b a s i d e l l a*) から選択される酵母菌である；

(x i) 前記宿主細胞が、ピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*)、ピキア・アングスタ (*P i c h i a a n g u s t a*)、ピキア・ゲイレルモルジイ (*P i c h i a g u i l l e r m o r d i i*)、ピキア・メタノリカ (*P i c h i a m e t h a n o l i c a*) またはピキア・イノシトベラ (*P i c h i a i n o s i t o v e r a*) から選択されるピキア (*P i c h i a*) 酵母菌である；

(x i i) 前記宿主細胞が、ピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) である；

(x i i i) 前記宿主細胞が、アスペルギルス (*A s p e r g i l l u s*)、トリコデルマ (*T r i c h o d e r m a*)、ペニシリウム (*P e n i c i l l i u m*)、リゾプス (*R h i z o p u s*)、ペシロマイセス (*P a e c i l o m y c e s*)、フサリウム (*F u s a r i u m*)、ニューロスボラ (*N e u r o s p o r a*) 及びクラビセプス (*C l a v i c e p s*) から選択される糸状菌である；

(x i v) 前記宿主細胞が、抗体もしくは抗体フラグメントを発現するピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) であるか、または糸状菌が、抗体もしくは抗体フラグメントを発現するアスペルギルス (*A s p e r g i l l u s*)、トリコデルマ (*T r i c h o d e r m a*)、ペニシリウム (*P e n i c i l l i u m*)、リゾプス (*R h i z o p u s*)、ペシロマイセス (*P a e c i l o m y c e s*)、フサリウム (*F u s a r i u m*)、ニューロスボラ (*N e u r o s p o r a*) 及びクラビセプス (*C l a v i c e*

p s) から選択されるか、あるいは前述の (i) ~ (x i v) の任意の組み合わせである ;

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載プロセス。

【請求項 5】

真菌細胞または酵母菌細胞に発現された所望の組み換えポリペプチドを、前記所望のポリペプチド及び少なくとも 1 つの糖化不純物を含む混合物から精製するプロセスであって、

(a) 前記混合物をアフィニティークロマトグラフィー支持体と接触させ、多サブユニットタンパク質を前記支持体から分離すること ;

(b) 工程 (a) の前記溶出液またはその画分を混合モードクロマトグラフィー支持体と接触させ、前記多サブユニットタンパク質を前記支持体から選択的に溶出すること ; 及び

(c) 工程 (b) の前記溶出液またはその画分を疎水性相互作用クロマトグラフィー支持体と接触させ、前記多サブユニットタンパク質を支持体から選択的に溶出することを含み、工程 (c) の前記溶出液またはその画分が、実質的に精製された所望の組み換えポリペプチドを含み、

工程 (b) 及び / または工程 (c) の前記溶出液またはその画分における糖化不純物の量及び / または種類が、前記糖化不純物に結合するレクチンを使用して検出され、工程 (b) 及び / または工程 (c) の前記溶出液の 1 つ以上の画分が、検出された前記糖化不純物の量及び / または種類に基づいて、更なるプロセッシングのために選択される前記精製プロセス。

【請求項 6】

(i) 前記アフィニティークロマトグラフィー支持体が、プロテイン A カラムである、もしくはレクチンカラムである、及び / または前記混合モードクロマトグラフィー支持体が、ヒドロキシアパタイトカラムである、及び / または前記疎水性相互作用クロマトグラフィー支持体が、P P G - 6 0 0 M カラムである、

(i i) 前記所望の組み換えポリペプチドが、多サブユニットタンパク質、例えば抗体である、

(i i i) 前記検出工程が、場合により支持体に結合していてもよい、C o n A、L C H、G N A もしくは G N L、R C A、D C - S I G N、L - S I G N、P N A、A I L、V V L、W G A、S N A、M A L、M A H、U E A 及び A A L から選択される少なくとも 1 つのレクチン、並びに / または P N A、S B A、P W M、P E A、P T A、M L - I - I I I、L E A、U D A、W G A、P H A、L T A、B S I - B 4、M P A、R C A、L C A、E C A、A A A、D B A、G S L - I、P S A、S J A、D S L、E C L、G S L - I I、A I A / J a c a l i n、L E L、S T L、H H L、L C A、N P L、A C L、E C L、E E L、M A L - I、A A L、L T L、B P L、M P L、P T L、S N A、D G L、S J A、V V A、L E A、S T A、D S A、M M R、D E C - 2 0 5、D e c t i n 1、D e c t i n 2、L a n g e r i n もしくは B D C A - 2 から選択される少なくとも 1 つのレクチンを使用して実施される、

(i v) 前記検出工程が、光干渉法、二重偏光干渉法、静的光散乱法、動的光散乱法、多角度光散乱法、表面プラスモン共鳴、E L I S A、化学発光 E L I S A、ファウエスタンまたは電気化学発光から選択されるタンパク質間相互作用モニタリングプロセスを使用する、

(v) 前記検出工程が、光干渉アッセイにおいて G N A 及び / または D C - S I G N レクチンを使用して実施される、あるいは前述の (i) ~ (v) のいずれかの任意の組み合わせである

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記真菌細胞がピキア・パストリス (P i c h i a p a s t o r i s) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 8】

発酵培地から所望の組み換えポリペプチドを産生する及び所望の組み換えポリペプチドを精製する発酵プロセスであって、

(i) 前記組み換えポリペプチド及び 1 つ以上の不純物の発現及び分泌を前記発酵培地にもたらし条件下で宿主細胞または微生物を培養すること；

(i i) 前記発酵プロセスが進行しているとき、または異なる発酵作用が実施された後に、前記発酵培地の 1 つ以上の試料を周期的に得ること；

(i i i) 前記試料中の糖化不純物の量及び / または種類を、前記糖化不純物に結合するレクチンを使用して検出すること；並びに

(i v) 前記試料中に検出された前記糖化不純物の量に基づいて、前記発酵プロセスの 1 つ以上の作動パラメーターまたは条件を改変することを含む、前記プロセス。

【請求項 9】

(i) 前記不純物が、O - 結合糖鎖付加よりもたらされる、

(i i) 前記検出工程が、場合により支持体に結合していてもよい、ConA、LCH、GNAもしくはGNL、RCA、DC - SIGN、L - SIGN、PNA、AIL、VVL、WGA、SNA、MAL、MAH、UEA及びAALから選択される少なくとも 1 つのレクチン、並びに / またはPNA、SBA、PWM、PEA、PTA、ML - I - I I I、LEA、UDA、WGA、PHA、LTA、BSI - B4、MPA、RCA、LCA、ECA、AAA、DBA、GSL - I、PSA、SJA、DSL、ECL、GSL - I I、AIA/Jacalin、LEL、STL、HHL、LCA、NPL、ACL、ECL、EEL、MAL - I、AAL、LTL、BPL、MPL、PTL、SNA、DGL、SJA、VVA、LEA、STA、DSA、MMR、DEC - 205、Dectin 1、Dectin 2、LangerinもしくはBDCA - 2から選択される少なくとも 1 つのレクチンを使用して実施される、

(i i i) 前記検出工程が、支持体に結合しているレクチンを使用する、

(i v) 前記検出工程が、タンパク質間相互モニタリングプロセスを使用する、

(v) 前記検出工程が、タンパク質間相互作用モニタリングプロセスを使用し、前記タンパク質間相互作用モニタリングプロセスが、光干渉法、二重偏光干渉法、静的光散乱法、動的散乱法、多角度光散乱法、表面プラズモン共鳴、ELISA、化学発光ELISA、ファウエスタンまたは電気化学発光を使用する、あるいは (i) ~ (v) の任意の組み合わせである

請求項 8 に記載のプロセス

【請求項 10】

検出された前記糖化不純物の量に基づいて、前記発酵プロセスの以下の 1 つ以上のパラメーターまたは条件：温度、pH、ガス構成要素、供給材料構成要素、攪拌、通気、消泡及び持続時間が変更される、請求項 8 または 9 に記載のプロセス。

【請求項 11】

(i) 前記糖化不純物が、前記組み換えポリペプチドの糖鎖変異体である；

(i i) 前記組み換えポリペプチドが、ホモポリマーもしくはヘテロポリマーポリペプチドである、または前記組み換えポリペプチドが、ホルモン、増殖因子、受容体、抗体、サイトカイン、受容体リガンド、転写因子もしくは酵素、及び / または前記組み換えポリペプチドが、抗体もしくは抗体フラグメントである；

(i i i) 前記宿主細胞が、酵母菌または糸状菌、例えば、アルキシオジマ (Arxiozyma)、アスコボトリオジマ (Ascobotryozyma)、シテロマイセス (Citeromyces)、デバリオマイセス (Debaryomyces)、デッケラ (Dekkera)、エレモテシウム (Eremothecium)、イサトケンキア (Issatchenkia)、カザクスタニア (Kazachstania)、クリベロマイセス (Kluyveromyces)、コダマエア (Kodamaea)、ロッデロマイセス (Lodderomyces)、パキシレン (Pachysolen)、ピキ

ア (*Pichia*)、サッカロマイセス (*Saccharomyces*)、サツルニスボラ (*Saturnispora*)、テトラピシスポラ (*Tetrapisipora*)、トルラスポラ (*Torulaspora*)、ウィリオプシス (*Williopsis*)、ザイゴサッカロマイセス (*Zygosaccharomyces*)、ヤロウイア (*Yarrowia*)、ロドスポリジウム (*Rhodospiridium*)、カンジダ (*Candida*)、ハンゼヌラ (*Hansenula*)、フィロバシウム (*Filobasium*)、スポリジオボルス (*Sporidiobolus*)、ブレラ (*Bullera*)、ロイコスポリジウム (*Leucosporidium*) 及びフィロバシデラ (*Filobasidella*) から選択される酵母菌細胞、またはアスペルギルス (*Aspergillus*)、トリコデルマ (*Trichoderma*)、ペニシリウム (*Penicillium*)、リゾプス (*Rhizopus*)、ペシロマイセス (*Paecilomyces*)、フサリウム (*Fusarium*)、ニューロスボラ (*Neurospora*) 及びクラビセプス (*Claviceps*) から選択される糸状菌宿主細胞である、またはピキア・パストリス (*Pichia pastoris*)、ピキア・アングスタ (*Pichia angusta*)、ピキア・グイレルモルジイ (*Pichia guillermordii*)、ピキア・メタノリカ (*Pichia methanolica*) もしくはピキア・イノシトベラ (*Pichia inositolovera*) から選択される、好ましくはピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) である、及び / または前記宿主細胞が、抗体もしくは抗体フラグメントを発現するピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) である；

(iv) 前記組み換えポリペプチドを前記発酵培地から回収または精製することを更に含む；

請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 12】

前記精製プロセスが、

(i) 前記試料を少なくとも 1 つのクロマトグラフィー支持体と接触させ、前記所望の組み換えポリペプチドを選択的に溶出すること、

(ii) 前記所望の組み換えポリペプチドを含有する異なる試料または溶出液もしくはその画分を、検出された糖化不純物の量及び / または種類に基づいてプールすること、

(iii) 前記所望の組み換えポリペプチドを含有する異なる試料または溶出液もしくはその画分を、前記組み換えポリペプチドの量と比べた検出された前記糖化不純物の量及び / または種類に基づいてプールすること、あるいは前述の (i) ~ (iii) の任意の組み合わせである

請求項 11 に記載のプロセス。

【請求項 13】

(i) サイズ排除クロマトグラフィーを使用して前記試料中の凝集及び / または非凝集不純物の量を検出する、例えば、検出された凝集及び / または非凝集不純物の量に基づいて、前記発酵プロセスの以下の 1 つ以上のパラメーターまたは条件：温度、pH、ガス構成要素、供給材料構成要素、攪拌、通気、消泡及び持続時間、が変更される；

(ii) 前記組み換えポリペプチドが、抗体または抗体フラグメント、例えば、ヒト抗体もしくはヒト化抗体またはそのフラグメント、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジまたはウシ由来のヒト化抗体、好ましくはウサギ由来のヒト化抗体であり、前記抗体または抗体フラグメントが、一価、二価または多価抗体を含む；

(iii) 前記組み換えポリペプチドが、IL - 2、IL - 4、IL - 6、IL - 10、IL - 12、IL - 13、IL - 17、IL - 18、IFN - アルファ、IFN - ガンマ、BAFF、CXCL13、IP - 10、CBP、アングリオテンシン (アングリオテンシン I 及びアングリオテンシン II)、Nav1.7、Nav1.8、VEGF、PDGF、EPO、EGF、FSH、TSH、hCG、CGRP、NGF、TNF、HGF、BMP2、BMP7、PCSK9 または HRG に特異的に結合する抗体または抗体フラグメントである；

をさらに含む、請求項 1 1 または 1 2 に記載のプロセス。