

【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】令和4年6月3日(2022.6.3)

【公開番号】特開2022-46676(P2022-46676A)

【公開日】令和4年3月23日(2022.3.23)

【年通号数】公開公報(特許)2022-051

【出願番号】特願2021-212106(P2021-212106)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1/113(2006.01)

10

A 6 1 K 38/00(2006.01)

A 6 1 K 38/36(2006.01)

A 6 1 K 38/37(2006.01)

A 6 1 K 47/59(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 K 47/61(2017.01)

C 0 7 K 14/745(2006.01)

C 0 7 K 14/545(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 14/53(2006.01)

20

C 0 7 K 14/535(2006.01)

C 0 7 K 14/505(2006.01)

C 0 7 K 14/56(2006.01)

C 0 7 K 14/565(2006.01)

C 0 7 K 14/57(2006.01)

C 0 7 K 14/51(2006.01)

C 0 7 K 14/50(2006.01)

C 0 7 K 14/525(2006.01)

C 0 7 K 14/495(2006.01)

C 0 7 K 14/49(2006.01)

30

C 0 7 K 14/62(2006.01)

C 0 7 K 14/59(2006.01)

C 0 7 K 14/79(2006.01)

C 0 7 K 14/76(2006.01)

C 0 7 K 16/12(2006.01)

C 1 2 N 9/16(2006.01)

C 1 2 N 9/38(2006.01)

C 1 2 N 9/50(2006.01)

C 1 2 N 9/74(2006.01)

C 1 2 N 9/72(2006.01)

40

C 1 2 N 9/40(2006.01)

C 0 7 K 14/515(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 1/113 Z N A

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 38/36

A 6 1 K 38/37

A 6 1 K 47/59

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 47/61

50

C 0 7 K 1 4 / 7 4 5
 C 0 7 K 1 4 / 5 4 5
 C 0 7 K 1 4 / 5 5
 C 0 7 K 1 4 / 5 3
 C 0 7 K 1 4 / 5 3 5
 C 0 7 K 1 4 / 5 0 5
 C 0 7 K 1 4 / 5 6
 C 0 7 K 1 4 / 5 6 5
 C 0 7 K 1 4 / 5 7
 C 0 7 K 1 4 / 5 1
 C 0 7 K 1 4 / 5 0
 C 0 7 K 1 4 / 5 2 5
 C 0 7 K 1 4 / 4 9 5
 C 0 7 K 1 4 / 4 9
 C 0 7 K 1 4 / 6 2
 C 0 7 K 1 4 / 5 9
 C 0 7 K 1 4 / 7 9
 C 0 7 K 1 4 / 7 6
 C 0 7 K 1 6 / 1 2
 C 1 2 N 9 / 1 6 Z
 C 1 2 N 9 / 3 8
 C 1 2 N 9 / 5 0
 C 1 2 N 9 / 7 4
 C 1 2 N 9 / 7 2
 C 1 2 N 9 / 4 0
 C 0 7 K 1 4 / 5 1 5

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月26日(2022.5.26)

【手続補正1】

30

【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】

水溶性ポリマーを治療用タンパク質の酸化炭水化物部分に複合化させる方法であって、
a) pH値が約5.0～約8.0になるように、前記治療用タンパク質を含む溶液のpH
値を調整させることを含み、前記治療用タンパク質濃度が約0.3mg/ml～約3.0
mg/mlである、第1のステップと；
b) 前記第1のステップの前記溶液に、約50μM～約1000μMの最終濃度をもたら
すように酸化剤を添加することを含み、前記酸化剤が、過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO
4)、四酢酸鉛(Pb(OAc)4)、および過ルテニウム酸カリウム(KRuO4)か
らなる群から選択される、第2のステップと；
c) 前記第2のステップの前記溶液にm-トルイジンを添加することを含み、m-トルイ
ジンが、約2～約37の温度；光の存在または非存在下、および攪拌しながらまたは
攪拌なしを含む条件下で、約1mM～約50mMの最終濃度をもたらすように添加される
、第3のステップと；
d) 約2～約37の温度；光の存在または非存在下、および攪拌しながらまたは攪拌
なしを含む条件下で、前記第3のステップの前記溶液に所望の過剰濃度の活性化水溶性ポ

40

50

リマーを添加することを含み、前記過剰濃度が約 1 倍モル過剰～約 300 倍モル過剰である、第 4 のステップと；

e) 前記第 4 のステップの溶液の pH 値を約 5.0～約 8.0 の pH 値に調整した後に、前記治療用タンパク質の 1 つ以上の酸化炭水化物部分への前記活性化水溶性ポリマーの複合化を可能にする条件下で、前記治療用タンパク質を、前記酸化剤、m-トルイジンおよび前記活性化水溶性ポリマーとともにインキュベートすることを含む第 5 のステップであって、前記条件が、約 0.5 時間～約 24 時間の期間；約 2～約 37 の温度；光の存在または非存在下、および攪拌しながらまたは攪拌なしを含み；前記治療用タンパク質の 1 つ以上の炭水化物部分が前記酸化剤により酸化され；オキシム連結が、前記酸化炭水化物部分と前記活性化水溶性ポリマー上の活性アミノオキシ基との間に形成され、前記オキシム連結の形成が、m-トルイジンによって触媒される、第 5 のステップと；

10

f) 前記第 5 のステップ中の前記治療用タンパク質の 1 つ以上の酸化炭水化物への水溶性ポリマーの前記複合化が、L-システイン、メチオニン、グルタチオン、グリセロール、Na₂S₂O₅（メタ重亜硫酸ナトリウム）、トリプトファン、チロシン、ヒスチジン、またはそれらの誘導体、クレゾール、イミダゾール、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される反応停止剤の添加によって停止され；前記反応停止剤が、約 5 分～約 120 分の期間；約 2～約 37 の温度；光の存在または非存在下、および攪拌しながらまたは攪拌なしを含む条件下で、約 1 mM～約 100 mM の最終濃度をもたらすように添加される、第 6 のステップと、

20

を含み、

前記活性化水溶性ポリマーは、活性アミノオキシ基を含有し、炭水化物、ポリアルキレングリコール（PAG）、ポリオキサゾリン、ポリアクリロイルモルホリン、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリカルボキシレート、ポリビニルピロリドン、ポリホスファゼン、ポリエチレン-コ-マレイン酸無水物、ポリスチレン-コ-マレイン酸無水物、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ール）（PHF）および 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）からなる群から選択される、

方法。

【請求項 2】

前記ポリアルキレングリコール（PAG）が、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ（メトキシPEG）メタクリレート、またはポリプロピレングリコール（PPG）を含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 3】

前記炭水化物が多糖類を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記多糖類が、ポリシアル酸（PSA）、プルラン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸塩、デルマタン硫酸塩、デキストラン、またはカルボキシメチルデキストランを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記治療用タンパク質が、第 IX 因子（FIX）、第 VII 因子（FVII）、第 VIIa 因子（FVIIa）、フォンヴィレブランド因子（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、IL-1、IL-2、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（IFN-）、コンセンサスインターフェロン、IFN-、IFN-、IFN-、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、IL-33

40

50

、トロンボポエチン (T P O)、A n g - 1、A n g - 2、A n g - 4、A n g - Y、ア
ンジオポエチン様ポリペプチド 1 (A N G P T L 1)、アンジオポエチン様ポリペプチド
2 (A N G P T L 2)、アンジオポエチン様ポリペプチド 3 (A N G P T L 3)、アンジ
オポエチン様ポリペプチド 4 (A N G P T L 4)、アンジオポエチン様ポリペプチド 5 (
A N G P T L 5)、アンジオポエチン様ポリペプチド 6 (A N G P T L 6)、アンジオポ
エチン様ポリペプチド 7 (A N G P T L 7)、ビトロネクチン、血管内皮増殖因子 (V E
G F)、アンジオゲニン、アクチピン A、アクチピン B、アクチピン 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 I A、骨形態形成
タンパク質受容体 I B、骨形態形成タンパク質受容体 I I、脳由来神経栄養因子、カルジ
オトロフィン - 1、繊毛様神経栄養因子、繊毛様神経栄養因子受容体、クリプト、クリプ
ティック、サイトカイン誘導好中球走化性因子 1、サイトカイン誘導好中球走化性因子 2
、サイトカイン誘導好中球走化性因子 2 、 内皮細胞増殖因子、エンドセリン 1、上
皮増殖因子、エピゲン、エピレグリン、上皮誘導好中球誘引物質、線維芽細胞増殖因子 4
、線維芽細胞増殖因子 5、線維芽細胞増殖因子 6、線維芽細胞増殖因子 7、線維芽細胞増
殖因子 8、線維芽細胞増殖因子 8 b、線維芽細胞増殖因子 8 c、線維芽細胞増殖因子 9、
線維芽細胞増殖因子 10、線維芽細胞増殖因子 11、線維芽細胞増殖因子 12、線維芽細
胞増殖因子 13、線維芽細胞増殖因子 16、線維芽細胞増殖因子 17、線維芽細胞増殖因
子 19、線維芽細胞増殖因子 20、線維芽細胞増殖因子 21、酸性線維芽細胞増殖因子、
塩基性線維芽細胞増殖因子、グリア細胞株誘導好中球因子受容体 1、グリア細胞株誘導
好中球因子受容体 2、増殖関連タンパク質、増殖関連タンパク質 、増殖関連タンパク
質 、増殖関連タンパク質 、ヘパリン結合上皮増殖因子、肝細胞増殖因子、肝細胞増殖
因子受容体、肝細胞癌由来増殖因子、インスリン様増殖因子 I、インスリン様増殖因子受
容体、インスリン様増殖因子 I I、インスリン様増殖因子結合タンパク質、ケラチノサイ
ト増殖因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受容体 、神経増殖因子、神経増殖因子受
容体、ニューロポエチン、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 (O S M)、胎盤増殖因子、胎盤増殖因子 2、血小板由来内皮細胞増殖因子、血
小板由来増殖因子、血小板由来増殖因子 A 鎖、血小板由来増殖因子 A A、血小板由来増殖
因子 A B、血小板由来増殖因子 B 鎖、血小板由来増殖因子 B B、血小板由来増殖因子受容
体 、血小板由来増殖因子受容体 、プレ B 細胞増殖刺激因子、幹細胞因子 (S C F)、
幹細胞因子受容体、T N F、T N F 0、T N F 1、T N F 2、形質転換増殖因子 、形質
転換増殖因子 、形質転換増殖因子 1、形質転換増殖因子 1 . 2、形質転換増殖因子
2、形質転換増殖因子 3、形質転換増殖因子 5、潜伏形質転換増殖因子 1、形質
転換増殖因子 結合タンパク質 I、形質転換増殖因子 結合タンパク質 I I、形質転換増
殖因子 結合タンパク質 I I I、胸腺間質性リンパ球新生因子 (T S L P)、I 型腫瘍壊
死因子受容体、I I 型腫瘍壊死因子受容体、ウロキナーゼタイププラスミノゲン活性化剤
受容体、ホスホリパーゼ活性化タンパク質 (P U P)、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、I g G、I g E、I g M、I g A、および I g D、 - ガラク
トシダーゼ、 - ガラクトシダーゼ、D N A s e、フェチュイン、黄体形成ホルモン、エ
ストロゲン、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、トロニン、レプチン、ヒュミラ (アダリ
ムマブ)、P r o l i a (デノスマブ)、E n b r e l (エタネルセプト)、表 1 中のタ
ンパク質、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体からなる
群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法であって、

a) 前記第 1 のステップが、pH 値が約 6.0 になるように、前記治療用タンパク質を含む溶液の pH 値を調整させることを含み、前記治療用タンパク質の濃度が約 2 mg/ml であり；

b) 前記第 2 のステップにおいて、前記酸化剤が、過ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₄) であり、かつ、15 分間で、約 100 μM の最終濃度をもたらすように添加され；

c) 前記第 3 のステップにおいて、30 分間で、m-トルイジンが、約 10 mM の最終濃度をもたらすように前記第 2 のステップの前記溶液に添加され；

d) 前記第 4 のステップにおいて、前記活性化水溶性ポリマーの過剰濃度が、5 倍モル過剰または 20 倍モル過剰であり；

e) 前記第 5 のステップにおいて、前記条件が、約 2 時間の期間；約 22 の温度、光の非存在下、および攪拌しながらを含み；かつ 10

f) 前記第 6 のステップにおいて、前記反応停止剤が L-システインであり、L-システインが、15 分の期間、22 の温度、光の非存在下、および攪拌しながらを含む条件下で、約 10 mM の最終濃度をもたらすように添加される、

方法。

【請求項 7】

前記ステップ a) ~ f) が単一の容器で起こる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記水溶性ポリマーが PSA であり、10 ~ 300 個のシアル酸単位からなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 9】

前記治療用タンパク質が血液凝固タンパク質である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記治療用タンパク質が FIX またはその生物学的に活性なフラグメントである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記治療用タンパク質が FVIIa またはその生物学的に活性なフラグメントである、請求項 9 に記載の方法。 30

【請求項 12】

前記治療用タンパク質が FVII またはその生物学的に活性なフラグメントである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 m-トルイジンが、約 10 mM の濃度で前記複合化反応に存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記複合化された治療用タンパク質を精製するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記複合化された治療用タンパク質が、クロマトグラフィ、濾過、および沈殿からなる群から選択される方法によって精製される、請求項 14 に記載の方法。 40

【請求項 16】

前記クロマトグラフィが、疎水性相互作用クロマトグラフィ (HIC)、イオン交換クロマトグラフィ (IEC)、サイズ排除クロマトグラフィ (SEC)、親和性クロマトグラフィ、および逆相クロマトグラフィからなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

抗カオトロピック塩が、クロマトグラフィの負荷ステップおよびクロマトグラフィの洗浄ステップにおいて使用される、請求項 16 に記載の方法。 50

【請求項 18】

前記クロマトグラフィがカラムにおいて行われる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記カラムがフェニル - セファロース FF およびブチル - セファロース FF からなる群から選択されるクロマトグラフィ樹脂を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記樹脂が約 5 cm ~ 約 20 cm の床高さでカラム中に存在する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記床高さが約 10 cm である、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 22】

流れ方向が上向流に設定され、流速が約 0.2 cm / 分 ~ 約 6.7 cm / 分である、1 つ以上の洗浄ステップを含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

前記流速が約 2 cm / 分である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

流れ方向が下向流に設定され、流速が約 0.1 cm / 分 ~ 約 6.7 cm / 分である、1 つ以上の溶出ステップを含む、請求項 18 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記流速が約 1 cm / 分である、請求項 24 に記載の方法。

20

【請求項 26】

限外濾過 / 透析濾過 (UF / DF) によって前記複合化された治療用タンパク質を濃縮させることをさらに含む、請求項 14 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記治療用タンパク質の最終濃度が約 0.5 mg / ml ~ 約 3 mg / ml である、請求項 14 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記治療用タンパク質が 5 ~ 11 個の水溶性ポリマー部分を含む、請求項 14 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

請求項 14 に記載の方法であって、前記複合化された治療用タンパク質が、クロマトグラフィを用いて精製され；抗カオトロピック塩が、負荷ステップおよび洗浄ステップに使用され；前記方法が、流れ方向が上向流に設定され、流速が約 0.2 cm / 分 ~ 約 6.7 cm / 分である、1 つ以上の洗浄ステップと、流れ方向が下向流に設定され、流速が約 0.2 cm / 分 ~ 約 6.7 cm / 分である、1 つ以上の溶出ステップと、を含み、限外濾過 / 透析濾過 (UF / DF) によって前記複合化された治療用タンパク質を濃縮させることをさらに含む、方法。

30

【請求項 30】

前記クロマトグラフィが疎水性相互作用クロマトグラフィ (HIC) であり；前記 1 つ以上の洗浄ステップの流速が約 2 cm / 分であり；前記 1 つ以上の溶出ステップの流速が約 1 cm / 分である、請求項 29 に記載の方法。

40

【請求項 31】

活性アミノオキシ基を含有する前記活性化水溶性ポリマーが、

a) 酸化水溶性ポリマーを含有する溶液を、1 分間 ~ 24 時間の期間；2 ~ 37 の温度；光の存在または非存在下；および攪拌しながらまたは攪拌なしを含む、前記酸化水溶性ポリマーと活性化アミノオキシリンカーとの間の安定したオキシム連結の形成を可能にする条件下で、活性アミノオキシ基を含有する活性化アミノオキシリンカーとともにインキュベートし、それによって、活性アミノオキシ基を含有する水溶性ポリマーを形成することと；

b) クロマトグラフィ、濾過、および沈殿からなる群から選択される方法によって前記活

50

性アミノオキシ基を含有する水溶性ポリマーを精製することと
を含む方法によって調製される、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

a') 1 分間～24 時間の期間；2 ～ 37 の温度；光の存在または非存在下；および
攪拌しながらまたは攪拌なしを含む、前記酸化水溶性ポリマーと前記活性化アミノオキシ
リンカーとの間の安定したアルコキサミン連結の形成を可能にする条件下で、還元剤とと
ともに、ステップ a) の活性アミノオキシ基を含有する水溶性ポリマーを含む溶液をインキ
ュベートするステップ

をさらに含み、ステップ a') が、ステップ a) の後でかつステップ b) の前に行われる
、請求項 31 に記載の方法。

10

【請求項 33】

a') 1 分間～24 時間の期間；2 ～ 37 の温度；光の存在または非存在下；および
攪拌しながらまたは攪拌なしを含む条件下で、m - トルイジンとともに、ステップ a) の
活性アミノオキシ基を含有する水溶性ポリマーを含む溶液をインキュベートするステップ
をさらに含み、ステップ a') が、ステップ a) の後でかつステップ b) の前に行われる
、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

a'') 1 分間～24 時間の期間；2 ～ 37 の温度；光の存在または非存在下；および
攪拌しながらまたは攪拌なしを含む、前記酸化水溶性ポリマーと前記活性化アミノオキシ
リンカーとの間の安定したアルコキサミン連結の形成を可能にする条件下で、還元剤とと
ともに、ステップ b) の活性アミノオキシ基を含有する水溶性ポリマーを含む溶液をインキ
ュベートするステップ

をさらに含み、ステップ a'') が、ステップ a') の後でかつステップ b) の前に行われ
る、請求項 33 に記載の方法。

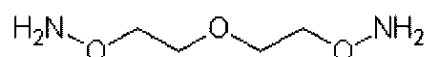
20

【請求項 35】

前記アミノオキシリンカーが、

a) 式：

【化 1】

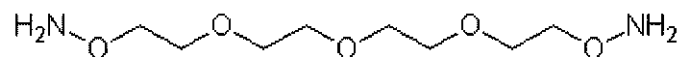


30

の 3 - オキサ - ペンタン - 1 , 5 - ジオキシアミンリンカー、

b) 式：

【化 2】

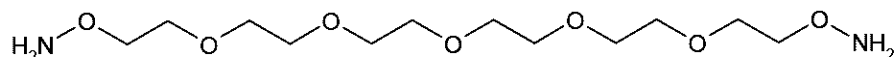


の 3 , 6 , 9 - トリオキサ - ウンデカン - 1 , 11 - ジオキシアミンリンカー、
および

40

c) 式：

【化 3】



の 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサ - ヘプタデカン - 1 , 17 - ジオキシアミンリ
ンカー

からなる群より選択される、請求項 31 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 36】

前記還元剤がシアノホウ化水素ナトリウム (NaCNBH_3)、アスコルビン酸 (ビタミン C)、および NaBH_3 からなる群から選択される、請求項 32 または請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 m - トルイジンが、約 1.0 mM ~ 約 50 mM m - トルイジンの最終濃度をもたらす量で添加される、請求項 33 または請求項 34 に記載の方法。

【請求項 38】

限外濾過 / 透析濾過 (UF / DF) によって前記複合化された治療用タンパク質を濃縮させることをさらに含む、請求項 31 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

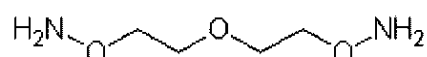
10

【請求項 39】

前記 P S A が、活性化アミノオキシリンカーを酸化 P S A と反応させることによって調製され、前記アミノオキシリンカーが、

a) 式：

【化 1 A】

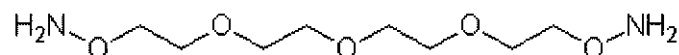


の 3 - オキサ - ペンタン - 1, 5 - ジオキシアミンリンカー、

20

b) 式：

【化 2 A】

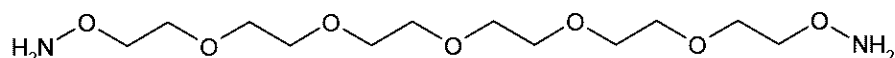


の 3, 6, 9 - トリオキサ - ウンデカン - 1, 11 - ジオキシアミンリンカー、

および

c) 式：

【化 3 A】



の 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサ - ヘプタデカン - 1, 17 - ジオキシアミンリンカー

からなる群より選択され、

前記 P S A が、酸化剤とともにインキュベーションすることによって酸化され、前記 P S A の非還元末端において末端アルデヒド基を形成する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 40】

前記アミノオキシリンカーが、3 - オキサ - ペンタン - 1, 5 - ジオキシアミンである、請求項 39 に記載の方法。

40

【請求項 41】

明細書に記載の発明。