



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2206727 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.04.01
(86)	European Application Nr.	08838427.6
(86)	European Filing Date	2008.10.08
(87)	The European Application's Publication Date	2010.07.14
(30)	Priority	2007.10.11, JP, 2007265420
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-kuTokyo 103-8426, JP-Japan
(72)	Inventor	HIRUMA Yoshiharu, Daiichi Sankyo Company, limited 1-16-13, KitakasaiEdogawa-ku, Tokyo 134-8630, JP-Japan TSUDA Eisuke, Daiichi Sankyo Company, Limited 1-16-13, KitakasaiEdogawa-ku, Tokyo 134-8630, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODY TARGETING OSTEOCLAST-RELATED PROTEIN Siglec-15
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 715 038 WO-A1-02/064771 WO-A1-2007/093042 WO-A2-03/048305 JP-A- 2007 020 403 US-A1- 2004 023 313 US-A1- 2004 033 535 T. ANGATA ET AL.: "Siglec-15: an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution.", GLYCOBIOLOGY, vol. 17, no. 8, August 2007 (2007-08), pages 838-846, XP002617540, England T. AKATSU ET AL.: "Osteoclastogenesis inhibitory factor suppresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast.", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 250, no. 2, 18 September 1998 (1998-09-18), pages 229-234, XP002617541, U.S.A. ANGATA, T. ET AL.: 'Siglec-15: an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution' GLYCOBIOLOGY vol. 17, no. 8, August 2007, pages 838 - 846, XP002617540 EISUKE TSUDA: 'Hone Kyushu Yokuseiyaku Koho to shite no Hakotsu Saibo Keisei Yokusei Inshi OCIF/OPG, Ko-RANKL Kotai, Oyobi sono Hoka no RANKL/RANK System Modulator' J.JPN.ORTHOP. ASSOC. vol. 79, no. 8, 2005, XP008141150

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Monoklonalt antistoff, eller et funksjonelt fragment derav som spesifikt gjenkjenner ett eller flere Siglec-15 polypeptider bestående av en aminosyresekvens som beskrevet i hvilket som helst av følgende (a) til (h) og som inhiberer osteoklast-dannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon:
- 10 (a) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
 (b) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-328 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
 (c) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-260 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- 15 (d) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-260 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
 (e) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NR: 4 i sekvenslisten;
 (f) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-341 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;
- 20 (g) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-258 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og
 (h) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-258 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten.
- 25 **2.** Monoklonalt antistoff, eller et funksjonelt fragment derav som spesifikt gjenkjenner ett eller flere Siglec-15 polypeptider bestående av en aminosyresekvens kodet for en nukleotidsekvens som er beskrevet i hvilke som helst av følgende (j) til (m) og som inhiberer osteoklastdannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon:
- 30 (j) en nukleotid-sekvens representert ved SEQ ID NO: 1;
 (k) en nukleotid-sekvens representert ved SEQ ID NO: 3;
 (l) en nukleotid-sekvens representert ved SEQ ID NO: 19; og
 (m) en nukleotid-sekvens representert ved SEQ ID NO: 43.
- 35 **3.** Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoff ifølge krav 1 eller 2, som inhiberer prosessen med cellesammensmelting av osteoklaster.

4. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, som inhiberer osteoklastdannelse induisert av TNF- α .
- 5 5. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge ethvert av kravene 1 til 4, som inhiberer in vitro osteoklastdannelse ved en konsentrasjon på 30 $\mu\text{g/ml}$ eller mindre, fortrinnsvis 3 $\mu\text{g/ml}$ eller mindre, mer foretrukket 1 $\mu\text{g/ml}$ eller mindre, mer foretrukket fra 63 ng/ml til 1 $\mu\text{g/ml}$.
- 10 6. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, som inhiberer osteoklastisk benresorpsjon.
7. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge krav 6, som inhiberer in vitro osteoklastisk benresorpsjon ved en konsentrasjon på 3 $\mu\text{g/ml}$ eller mindre, fortrinnsvis fra 0,3 $\mu\text{g/ml}$ til 3 $\mu\text{g/ml}$.
- 15 8. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, **karakterisert ved** å konkurrere med et antistoff produsert av hybridom FERM BP-10999 (#32A1) eller hybridom FERM BP-11000 (#41B1).
- 20 9. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, **karakterisert ved at** antistoffet er et antistoff produsert av hybridom FERM BP-10999 (#32A1) eller hybridom FERM BP-11000 (#41B1).
- 25 10. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, **karakterisert ved at** antistoffet er et kimært antistoff.
- 30 11. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, **karakterisert ved at** antistoffet er humanisert.
- 35 12. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, **karakterisert ved at** antistoffet er et humant antistoff.

13. Monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment av det monoklonale antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, **karakterisert ved at** antistoffet er et IgG-antistoff.

5 **14.** Funksjonelt fragment av det monoklonale antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, som er valgt fra gruppen bestående av Fab, F(ab')₂, Fab' og Fv.

15. Monoklonalt antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 8, **karakterisert ved** å være en scFv.

10

16. Farmasøytisk sammensetning, **karakterisert ved at** den omfatter minst ett av de monoklonale antistoffer eller funksjonelle fragmenter av de monoklonale antistoffer ifølge kravene 1 til 15.

15 **17.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling og/eller forhindring av unormal benmetabolisme, hvor den unormale benmetabolismen er valgt fra gruppen bestående av osteoporose, bendebruksjon som følge av revmatoid artritt, canserøs hyperkalsemi, bendebruksjon som følge av multippelt myelom eller cancer-metastaser i ben, gigantcelletumor, tap av tenner på grunn av periodontitt, osteolyse rundt et
20 proteseledd, bendebruksjon i kronisk osteomyelitt, Pagets sykdom i ben, renal osteodystrofi og osteogenesis imperfecta, og hvor den farmasøytiske sammensetningen er **karakterisert ved at** den omfatter følgende A) og B):

A) minst ett antistoff eller et funksjonelt fragment derav som spesifikt gjenkjenner
25 ett eller flere Siglec-15 polypeptider bestående av en aminosyresekvens som beskrevet i hvilket som helst av følgende (a) til (h) og inhiberer osteoklast-dannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon:

- (a) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- 30 (b) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-328 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (c) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 1-260 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (d) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-260 av
35 aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (e) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;
- (f) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-341 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;

- (g) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 1-258 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og
 (h) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-258 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og;

5

- B) minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av bifosfonater, aktivt vitamin D3, kalsitonin og derivater derav, hormonpreparater slik som østradiol, SERM (selektive østrogenreseptor-modulatorer), ipriflavon, vitamin K2 (menatetrenon), kalsiumpreparater, PTH (parathyroid hormon) -preparater, ikke-steroide anti-
 10 inflammatoriske midler, oppløselige TNF-reseptorpreparater, anti-TNF- α -antistoffer eller funksjonelle fragmenter av antistoffer, anti-PTHrP (parathyreoidea-hormon-relatert protein) -antistoffer eller funksjonelle fragmenter av antistoffer, IL-1-reseptorantagonister, anti-IL-6-reseptorantistoff eller funksjonelle fragmenter av antistoffer, anti-RANKL-antistoffer eller funksjonelle fragmenter av antistoffene
 15 og OCIF (osteoklastogenese-inhiberende faktor).

- 18.** Farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 17, hvor antistoffet eller funksjonelt fragment derav som inhiberer osteoklastdannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon, er et monoklonalt antistoff eller et funksjonelt fragment derav i samsvar
 20 med et av kravene 1 til 15.

- 19.** Farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 17 eller 18, **karakterisert ved at** den unormale benmetabolisme er osteoporose, bendestruksjon som følger av revmatoid artritt eller bendestruksjon som følger av kreftmetastaser i ben.

25

- 20.** Farmasøytisk preparat for anvendelse i henhold til krav 19, **karakterisert ved at** osteoporosen er postmenopausal osteoporose, senil osteoporose, sekundær osteoporose grunnet bruk av et terapeutisk middel slik som et steroid eller et immunsuppressiv, eller osteoporose som følger av revmatoid artritt.

30

- 21.** Antistoff eller et funksjonelt fragment av antistoffet for anvendelse i behandling og/eller forhindring av unormal benmetabolisme, hvor unormal benmetabolisme er valgt fra gruppen bestående av osteoporose, bendestruksjon som følger av revmatoid artritt, cancerøs hyperkalsemi, bendestruksjon som følger av multipelt myelom eller
 35 kreft-metastaser i ben, kjempecelletumor, tap av tenner på grunn av periodontitt, osteolyse rundt et protesledd, bendestruksjon i kronisk osteomyelitt, Pagets sykdom i ben, renal osteodystrofi og osteogenesis imperfecta, og hvor antistoffet eller funksjonelt fragment derav spesifikt gjenkjenner den ene eller flere Siglec-15

polypeptider bestående av en aminosyresekvens som beskrevet i hvilket som helst av følgende (a) til (h) og inhiberer osteoklastdannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon:

- 5 (a) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (b) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-328 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (c) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-260 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- 10 (d) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-260 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (e) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;
- (f) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-341 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;
- 15 (g) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-258 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og
- (h) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-258 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten.

20 **22.** Antistoff eller et funksjonelt fragment derav, for anvendelse ifølge krav 21, hvor antistoffet eller funksjonelt fragment derav er et monoklonalt antistoff eller funksjonelt fragment derav i samsvar med et av kravene 1 til 15.

23. Anvendelse av et antistoff eller et funksjonelt fragment av antistoffet, for
 25 fremstilling av et medikament for behandling og/eller forhindring av unormal benmetabolisme, karakterisert ved at unormal benmetabolisme er valgt fra gruppen bestående av osteoporose, bendestruksjon som følger av revmatoid artritt, cancerøs hyperkalsemi, bendestruksjon som følger av multippelt myelom eller kreft-metastaser i ben, kjempecelletumor, tap av tenner på grunn av periodontitt, osteolyse rundt et
 30 proteseledd, bendestruksjon i kronisk osteomyelitt, Pagets sykdom i ben, renal osteodystrofi og osteogenesis imperfecta og hvor antistoffet eller funksjonelt fragment derav som spesifikt gjenkjenner ett eller flere Siglec-15 polypeptider bestående av en aminosyresekvens som beskrevet i hvilket som helst av følgende (a) til (h) og inhiberer osteoklastdannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon:

35

- (a) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;
- (b) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-328 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

(c) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-260 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

(d) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-260 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

5 (e) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;

(f) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-341 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;

(g) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-258 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og

10 (h) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-258 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten.

24. Anvendelse ifølge krav 23, hvor antistoffet eller funksjonelt fragment derav er et monoklonalt antistoff eller funksjonelt fragment derav i samsvar med et av kravene 1
15 til 15.

25. Produkter som inneholder følgende A) og B):

20 A) minst ett antistoff eller et funksjonelt fragment derav som spesifikt gjenkjenner ett eller flere Siglec-15 polypeptider bestående av en aminosyresekvens som beskrevet i hvilket som helst av følgende (a) til (h) og inhiberer osteoklastdannelse og/eller osteoklastisk resorpsjon:

25 (a) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

(b) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-328 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

(c) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-260 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

30 (d) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-260 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 2 i sekvenslisten;

(e) en aminosyresekvens representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten;

(f) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-341 av aminosyresekvensen representert ved SEQ-ID NO: 4 i sekvenslisten;

35 (g) en aminosyresekvens bestående av aminosyrerester 1-258 i aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og

(h) en aminosyresekvens som består av aminosyrerester 21-258 av aminosyresekvensen representert ved SEQ ID NO: 4 i sekvenslisten, og;

B) minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av bifosfonater, aktivt vitamin D₃, kalsitonin og derivater derav, hormonpreparater slik som østradiol, SERM (selektiv østrogenreseptormodulatorer), ipriflavon, vitamin K₂ (menatetrenon), kalsium-preparater, PTH (parathyreoideahormon) -preparater, ikke-steroide anti-
 5 inflammatoriske midler, løselig TNF-reseptorpreparater, anti-TNF- α -antistoffer eller funksjonelle fragmenter av antistoffer, anti-PTHrP (parathyreoideahormon-relatert protein) -antistoffer eller funksjonelle fragmenter av antistoffer, IL-1-reseptorantagonister, anti-IL-6-reseptorantistoff eller funksjonelle fragmenter av antistoffer, anti-RANKL-antistoffer eller funksjonelle fragmenter av antistoffene og
 10 OCIF (osteoklastogenese-inhiberende faktor),

som et kombinert preparat for samtidig eller suksessiv anvendelse ved behandling og/eller forhindring av unormal benmetabolisme, hvor unormal benmetabolisme er valgt fra gruppen bestående av osteoporose, bendestruksjon som følger av revmatoid
 15 artritt, cancerøs hyperkalsemi, bendestruksjon som følger av multippelt myelom eller kreft-metastase til bein, kjempecelletumor, tap av tenner på grunn av periodontitt, osteolyse rundt et proteseledd, beindestruksjon i kronisk osteomyelitt, Pagets sykdom i ben, renal osteodystrofi og osteogenesis imperfecta.

20 **26.** Produkter for bruk ifølge krav 25, hvor minst ett antistoff eller funksjonelt fragment derav som inhiberer osteoklastdannelse og/eller osteoklastisk benresorpsjon er et monoklonalt antistoff eller funksjonelt fragment derav i samsvar med et av kravene 1 til 15.

25 **27.** Antistoffet eller funksjonelt fragment av antistoffet for anvendelse ifølge krav 21 eller 22, anvendelse ifølge krav 23 eller 24 eller produktene for anvendelse ifølge krav 25 eller 26, **karakterisert ved at den** unormale benmetabolismen er osteoporose, bendestruksjon som følger av revmatoid artritt eller bendestruksjon som følger av cancerøs metastase i ben.

30 **28.** Antistoff eller funksjonelt fragment av antistoffet, eller produkter for bruk ifølge krav 27 eller anvendelse ifølge krav 27, **karakterisert ved at** osteoporosen er postmenopausal osteoporose, senil osteoporose, sekundær osteoporose grunnet bruk av et terapeutisk middel slik som et steroid eller et immunsuppressiv, eller osteoporose
 35 som følger av revmatoid artritt.

29. Hybridom FERM BP-10999 (# 32A1).

30. Hybridom FERM BP-11000 (# 41B1).