



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2505654 B2

NORWAY (19) NO
(51) Int Cl.

C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2017.01.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.24
(45)	Decision of the opposition in EPO	2020.05.13
	Decision of the opposition in NIPO	2020.09.07
(86)	European Application Nr.	12173456.0
(86)	European Filing Date	2011.02.08
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.03
(30)	Priority	2010.02.08, US, 302282 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	McWhirter, John, 2152 Crescent Drive, Tarrytown, NY 10591, USA MacDonald, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10605, USA Stevens, Sean, 355 Berry Street, No. 413, San Francisco, CA 94158, USA Davis, Samuel, 332 West 88th Street Apt. B2, New York, NY 10024, USA Murphy, Andrew J., 10 Newton Court, Croton-on-hudson, NY 10520, USA Buckler, David R., 6 Erick Court, Chester, NJ 07930, USA
(74)	Agent or Attorney	Jesper Levin A/S, Postboks 40, 2900 HELLERUP, Danmark

(54)	Title	Common light chain mouse
(56)	References Cited:	WO-A1-02/066630, WO-A1-2011/097603, WO-A2-2009/157771 US-A- 6 114 598, US-A1- 2003 078 385 US-A1- 2006 015 957, US-A1- 2006 099 207 US-A1- 2010 331 527, WO-A2-2004/009618 WO-A1-92/03918, WO-A1-91/00906, EP-B1- 2 147 594, US-B2- 6 596 541

LEFRANC M P: "Nomenclature of the human immunoglobulin genes.", CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY / EDITED BY JOHN E. COLIGAN ... [ET AL.] MAY 2001, vol. Appendix 1, May 2001 (2001-05), page Appendix 1P, ISSN: 1934-368X

MERCHANT A MARGARET ET AL: "An efficient route to human bispecific IgG", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 7, 1 July 1998 (1998-07-01), pages 677-681, XP002141015, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT0798-677

GREEN L L ET AL: "ANTIGEN-SPECIFIC HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES FROM MICE ENGINEERED WITH HUMAN IG HEAVY AND LIGHT CHAIN YACS", NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, US, vol. 7, no. 1, 1 May 1994 (1994-05-01), pages 13-21, XP000953045, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/NG0594-13

Aya Jakobovits: "Production of fully human antibodies by transgenic mice", Current Opinion in Biotechnology, vol. 6, no. 5, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 561-566, XP055000023, ISSN: 0958-1669, DOI: 10.1016/0958-1669(95)80093-X

JAKOBOVITS AYA ET AL: "From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 25, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 1134-1143, XP002556637, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1337 [retrieved on 2007-10-05]

Christopher Thomas Scott: "Mice with a human touch", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 25, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 1075-1077, XP055098497,

LONBERG: "Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms", Current Opinion in Immunology, vol. 20, no. 4, August 2008 (2008-08), pages 450-459,

NELSON: "Development trends for human monoclonal antibody therapeutics", Nature Reviews Drug Discovery, vol. 9, no. 10, October 2010 (2010-10), pages 767-774,

Green et al: Nat Genet, vol. 7, 1994, pages 13-21,

Dechiara et al: Methods Mol Biol, vol. 530, 2009, pages 311-324,

"chapters 7 and 8" In: MELVYN LITTLE: "Recombinant antibodies for immunotherapy", 2009, Cambridge Univ. Press pages 89-107,

"Chapter 1,2,3,4" In: JOYNER et al: "Gene Targeting. A Practical Approach. 2nd ed.", 2000, Oxford University pages 1-175,

ROLAND E. KONTERMANN: "Dual targeting strategies with bispecific antibodies", mAbs, vol. 4, no. 2, March 2012 (2012-03), pages 182-197,

MATSUDA: "The Complete Nucleotide Sequence of the Human Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Locus", J. Exp. Med., vol. 188, no. 11, 7 December 1998 (1998-12-07), pages 2151-2162, MENDEZ et al.: "Functional transplant of mega base human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice", Nature Genetics, vol. 15, no. 2, February 1997 (1997-02), pages 146-156, Gallo, V. et al: "The human immunoglobulin loci introduced into mice: V (D) and J gene segment usage similar to that of adult humans", Eur. J. Immunol., vol. 30, 2000, pages 534-540, Taylor et al: Nucleic Acids Res, vol. 20, 1992, pages 6287-6295,

Lonberg et al: Nature, vol. 368, 1994, pages 856-859,

LONBERG: "Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications", Nature, vol. 368, no. 6474, 28 April 1994 (1994-04-28), pages 856-859,

LINDHOFER H ET AL: "Preferential species-restricted heavy/light chain pairing in rat/mouse quadromas. Implications for a single-step purification of bispecific antibodies", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 155, no. 1, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 219-225, XP002190775, ISSN: 0022-1767

DEISENHOFER J: "CRYSTALLOGRAPHIC REFINEMENT AND ATOMIC MODELS OF A HUMAN FC FRAGMENT AND ITS COMPLEX WITH FRAGMENT B OF PROTEIN A FROM STAPHYLOCOCCUS AUREUS AT 2.9- AND 2.8-Å RESOLUTION", BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 20, no. 9, 28 April 1981 (1981-04-28), pages 2361-2370, XP009051337, ISSN: 0006-2960, DOI: 10.1021/B100512A001

MARVIN JONATHAN S ET AL: "Recombinant approaches to IgG-like bispecific antibodies", ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, NATURE PUBLISHING GROUP, US, CN, vol. 26, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 649-658, XP002412036, ISSN: 1671-4083, DOI: 10.1111/J.1745-7254.2005.00119.X

CARTER PAUL: "Bispecific human IgG by design", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 248, no. 1-2, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 7-15, XP002974199, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00339-2

"Primary Immunoglobulin gene rearrangement"; "4" In: Murphy, K et al.: "Janeway's Immunobiology", Garland Science pages 144-155, Immunobiology", Garland Science pages 144-155,

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

1. Genetisk modifisert mus som eksprimerer human-immunoglobulin-tungkjede- og lettkjede-variable domener, der de human-lettkjede-variable domenerne
 5 eksprimeres fra én enkelt omordnet (V_L/J_L)-human-immunoglobulin-lettkjede-variable region-gensekvens, som er til stede i muse-kimbanen, som omfatter en kimbane-sekvens av et V_L -gensegment, og en kimbane-sekvens av et J_L -gensegment, der den human-immunoglobulin-lettkjede-variable regionen er en omordnet $V\kappa 1-39/J\kappa 5$, der:

10

(a) musen mangler en endogen muse- κ -immunoglobulin-lettkjede-variable region-locus som er i stand til å omordne og danne et gen som koder en muse- κ -variabel region;

15

(b) musen eksprimerer en human vanlig immunoglobulin-lettkjede for en flerhet human-tungkjeder, der den vanlige lettkjeden er derivert fra den human-immunoglobulin-lettkjede-variable region-gensekvensen;

20

(c) musen omfatter en B-celle som eksprimerer et antistoff som spesifikt binder et antigen av interesse, der antistoffet omfatter den vanlige lettkjeden og en immunoglobulin-tungkjede derivert fra en omordning av human-immunoglobulin-tungkjede-variable (V_H)-gensegmenter valgt fra gruppen som består av et $V_H 2-5-$, $V_H 3-23-$, $V_H 3-30-$, $V_H 4-59-$ og $V_H 5-51-$ gensegment; og

25

(d) 90–100 % av musens endogene uomordnede muse- V_H -gensegmenter er skiftet ut med en flerhet uomordnede human- V_H -gensegmenter.

30

2. Genetisk modifisert mus ifølge krav 1, der musen omfatter en utskiftning av 90 til 100 % av de endogene uomordnede muse-V_H-gensegmentene med:

35

(i) minst 12 funksjonelle uomordnede human-V_H-gensegmenter;

(ii) minst 18 uomordnede human-V_H-gensegmenter;

(iii) minst 39 uomordnede human-V_H-gensegmenter;

(iv) minst 80 uomordnede human-V_H-segmenter; eller

40

(v) minst 81 uomordnede human-V_H-segmenter.

3. Genetisk modifisert mus ifølge et av de foregående kravene, der musen eksprimerer:

45

(a) en tungkjede som omfatter et human-immunoglobulin-variabelt domene og en muse-immunoglobulin-konstant region; og/eller

50

(b) et antistoff som omfatter en lettkjede omfattende et human-immunoglobulin-lettkjede-variabelt domene og et muse-immunoglobulin-lettkjede-konstant domene, og en tungkjede omfattende et human-immunoglobulin-tungkjede-variabelt domene og et muse-immunoglobulin-tungkjede-konstant domene.

55

4. Genetisk modifisert mus ifølge et av de foregående kravene, der human-V_L-gensegmentet er funksjonelt forbundet med en immunoglobulin-promotor-sekvens.

60

5. Genetisk modifisert mus ifølge krav 4, der immunoglobulin-promotor-sekvensen er en human-immunoglobulin-promotor-sekvens.

65 **6.** Framgangsmåte for å lage et antistoff som binder et antigen av interesse, som omfatter å immunisere en mus ifølge et av kravene 1 til 5 med antigenet av interesse og anvende en human-immunoglobulin-variabel region-gensekvens fra musen til å lage antistoffet.

70

7. Framgangsmåte ifølge krav 6, som omfatter:

75 å eksprimere i en enkeltcelle: (a) en første human-immunoglobulin-tungkjede-variabel region-gensekvens hos en mus ifølge et av kravene 1 til 5 som er blitt immunisert, der den human-immunoglobulin-tungkjede-variable region-gensekvensen er kondensert sammen med en human-tungkjede-immunoglobulin-konstant region-gensekvens; og

80 (b) en human-immunoglobulin-lettkjede-variabel region-gensekvens hos en mus ifølge et av kravene 1 til 5 som er blitt immunisert, der den human-immunoglobulin-lettkjede-variable region-gensekvensen er kondensert sammen med en human-immunoglobulin-lettkjede-konstant region-gensekvens;

85 å opprettholde cellen under forhold som er tilstrekkelige til å eksprimere et fullt humant antistoff; og

 å isolere antistoffet.

90

8. Framgangsmåte ifølge krav 7, der cellen omfatter en andre human-immunoglobulin-tungkjede-variabel region-gensekvens hos en mus ifølge et av kravene 1 til 5 som er blitt immunisert, der den andre human-immunoglobulin-tungkjede-variable region-gensekvensen er kondensert sammen med en
95 human-immunoglobulin-tungkjede-konstant region-gensekvens, der den første

tungkjede-variable region-gensekvensen koder et human-immunoglobulin-tungkjede-variabelt domene som gjenkjenner en første epitop, og den andre human-immunoglobulin-tungkjede-variable region-gensekvensen koder et human-immunoglobulin-tungkjede-variabelt domene som gjenkjenner en andre epitop, og der den første epitopen og den andre epitopen ikke er identiske.

9. Bruk av en mus ifølge et av kravene 1 til 5 for å lage et antistoff.

105

10. Bruk ifølge krav 9, der antistoffet er et humant bispesifikt antistoff.

11. Framgangsmåte for å lage et humant bispesifikt antistoff, der framgangsmåten omfatter å tilveiebringe human-immunoglobulin-variable region-gensekvenser fra B-celler hos en mus ifølge et av kravene 1 til 5 og lage antistoffet med sekvensene.

12. Bruk av en mus ifølge et av kravene 1 til 5 til å produsere en celle som eksprimerer et humant bispesifikt antistoff, der det humane bispesifikke antistoffets tungkjede-variable regionsekvenser eksprimeres fra human-immunoglobulin-tungkjede-variable region-gensekvenser tilveiebrakt fra B-celler hos musen.

120

13. Bruk ifølge krav 12, der cellen omfatter:

(a) en human-lettkjede-variabel immunoglobulin-region-gensekvens som koder et human-immunoglobulin-lettkjede-variabelt domene derivert fra et human-V κ 1-39J κ 5-gensegment, der den human-immunoglobulin-lettkjede-variable region-gensekvensen er kondensert, direkte eller gjennom en forbinder, til en human-immunoglobulin-lettkjede-konstant

125

130 region-gensekvens, som resulterer i et gen som koder en human-immunoglobulin-lettkjede;

135 (b) en første human-immunoglobulin-tungkjede-variabel region-gensekvens som koder et første human-immunoglobulin-tungkjede-variabelt domene, der den første human-immunoglobulin-tungkjede-variable region-gensekvensen er kondensert, direkte eller gjennom en forbinder, til en human-immunoglobulin-tungkjede-konstant region-gensekvens, som resulterer i et gen som koder en første human-immunoglobulin-tungkjede; der det første human-immunoglobulin-tungkjede-variable domenet gjenkjenner en første epitop; og

140 (c) en andre human-immunoglobulin-tungkjede-variabel region-gensekvens som koder et andre human-immunoglobulin-tungkjede-variabelt domene, der den andre human-immunoglobulin-tungkjede-variable region-gensekvensen er kondensert, direkte eller gjennom en forbinder, til en human-immunoglobulin-tungkjede-konstant region-gensekvens, som resulterer i et gen som koder en andre human-immunoglobulin-tungkjede; der det andre human-immunoglobulin-tungkjede-variable domenet gjenkjenner en andre epitop og ikke spesifikt gjenkjenner den første epitopen,

150 der den første og den andre immunoglobulin-tungkjeden hver assosierer seg med human-immunoglobulin-lettkjeden i (a).

155 **14.** Bruk av en mus ifølge et av kravene 1 til 5 for å identifisere et human-immunoglobulin-tungkjede-variabelt domene som er til stede i en immunoglobulin-tungkjede som assosierer seg med den enkelte lettkjeden.

160