



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3095871 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.10
(86)	European Application Nr.	16178223.0
(86)	European Filing Date	2011.02.08
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.23
(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
(62)	Divided application	EP2505654, 2011.02.08
(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 STEVENSON, Sean, 355 Berry StreetNo. 413, San Francisco, CA 94158, USA DAVIS, Samuel, 332 West 88th StreetApt. 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	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **COMMON LIGHT CHAIN MOUSE**

(56) References
Cited: US-A1- 2006 099 207
 US-A1- 2003 078 385
 WO-A2-2004/009618
 US-A1- 2006 015 957
 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

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

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

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.** Fremgangsmåte for å velge en human variabel tungkjederegion for fremstilling av et bispesifikt antistoff, som omfatter:
- (a) å immunisere en genetisk modifisert mus med et antigen av interesse, hvori
5 musen omfatter (i) en erstatning på det endogene locuset av en variabel lett-kjederegion av mus κ -immunglobulin av alle endogene variable gensegmenter fra en lett-kjederegion av mus κ -immunglobulin med et omarrangert humant $V_{\kappa}1$ -39/J-gensegment, et omarrangert humant $V_{\kappa}3$ -20/J-gensegment, eller en kombinasjon derav, hvori det omarrangerte humane gensegmentet er operativt
10 forbundet med et endogent konstant gen av mus κ , hvori musen mangler en endogen locus av en variabel lett-kjederegion av mus κ -immunglobulin som er i stand til å omarrangere og danne et gen som koder for en variabel region av mus κ ; og (ii) en erstatning på 90-100 % av ikke-omarrangerte V_H -gensegmenter fra mus med minst ett ikke-omarrangert humant V_H -gensegment, og en erstatning av alle de
15 endogene D- og J_H -gensegmentene fra mus med minst ett ikke-omarrangert humant D-gensegment og minst ett ikke-omarrangert humant J_H -gensegment, hvori de humane V_H -, D- og J_H -gensegmentene er operativt forbundet med et endogent tungkjedekonstant gen fra mus, og de humane V_H -, D- og J_H -gensegmentene er i stand til å omarrangere og danne et omarrangert
20 kimært tungkjedegen fra mennesker/mus;
- (b) å tillate musen å utvikle en immunrespons til antigenet av interesse; og
- (c) å identifisere en klonalt valgt lymfocyt av musen som uttrykker et antistoff som spesifikt binder antigenet av interesse, og oppnå fra lymfocytten eller antistoffet en
25 nukleotidsekvens som koder for en human variabel tungkjederegion av antistoffet som spesifikt binder antigenet av interesse.
- 2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, som videre omfatter en mus κ intronforsterker 5' med hensyn til den konstante lett-kjederegionen fra musen.
- 3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, som videre omfatter en mus κ 3'-forsterker.
- 30 **4.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det i det minste ene ikke-omarrangerte humane V_H -gensegmentet er valgt fra V_{H1} -2-, V_{H1} -8-, V_{H1} -24-, V_{H2} -5-, V_{H3} -7-, V_{H3} -

9-, V_H3-11-, V_H3-13-, V_H3-15-, V_H3-20-, V_H3-23-, V_H3-30-, V_H3-33-, V_H3-48-, V_H4-31-, V_H4-39-, V_H4-59-, V_H5-51-, V_H6-1-gensegment, eller en kombinasjon derav.

5 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det i det minste ene humane D-gensegmentet er valgt fra D1-7-, D1-26-, D3-3-, D3-10-, D3-16-, D3-22-, D5-5-, D5-12-, D6-6-, D6-13-, D7-27-gensegment, eller en kombinasjon derav.

10 **6.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori musen omfatter en B-celle som omfatter en omarrangert gensekvens fra en variabel region av en immunglobulin-tungkjede som omfatter et humant gen fra en variabel tungkjederegion avledet fra et V_H-gensegment valgt fra et V_H2-5, V_H3-23, V_H3-30, V_H4-39, V_H4-59, eller V_H5-51, og avledet fra et D-gensegment valgt fra et D1-7, D1-26, D3-3, D3-16, D3-10, D3-22, D5-5, D5-12, D6-6, D6-13, eller D7-27.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det humane Vk1-39-gensegmentet er til stede i et omarrangement med et humant Jk5-gensegment.

15 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det humane Vk3-20-gensegmentet er til stede i et omarrangement med et humant Jk1-gensegment.

20 **9.** Ikke-terapeutisk fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff som omfatter å utføre fremgangsmåten ifølge krav 1 for en første gang for et første antigen av interesse for å generere en første human gensekvens fra en variabel tungkjederegion, å utføre fremgangsmåten ifølge krav 1 for et andre antigen av interesse for å generere en andre human sekvens fra en variabel tungkjederegion, hvori fremgangsmåten videre uttrykker den første humane sekvensen fra en variabel tungkjederegion fusert med en første human konstant tungkjederegion for å danne en første human tungkjede, uttrykke den andre humane sekvensen fra den variable tungkjederegionen fusert med en andre human konstant tungkjederegion for å danne en andre human tungkjede, hvori den første og den andre humane tungkjeden uttrykkes i nærværet av en enkelt human lett kjede avledet fra et Vk1-39- eller et Vk3-20-gensegment.

30 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori den første humane tungkjeden omfatter en modifikasjon som eliminerer eller vesentlig reduserer affiniteten til den første humane tungkjeden til protein A, og den andre humane tungkjeden beholder evnen til å binde protein A.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori modifikasjonen som eliminerer eller vesentlig reduserer affiniteten til den første humane tungkjeden til protein A er valgt fra en 95R (EU 435R), en 96F (EU 436F) og en kombinasjon derav.

12. Mus, som omfatter:

- 5 (a) en erstatning på det endogene locuset av en variabel lettkjederegion av mus κ -immunglobulin av alle endogene variable lettkjederegionensegmenter av mus κ -immunglobulin med et omarrangert humant $V_{\kappa}1-39/J$ -gensegment, et omarrangert humant $V_{\kappa}3-20/J$ -gensegment, eller en kombinasjon derav, hvori det humane gensegmentet er operativt forbundet med et endogent konstant gen av mus κ , og
- 10 hvori musen mangler en endogen locus av en variabel lettkjederegion av mus κ -immunglobulin som er i stand til å omarrangere og danne et gen som koder for en variabel region av mus κ ; og

- (a) en erstatning på 90-100 % av ikke-omarrangerte V_H -gensegmenter fra mus med minst ett ikke-omarrangert humant V_H -gensegment, og en erstatning av alle de
- 15 endogene D- og J_H -gensegmentene fra mus med minst ett ikke-omarrangert humant D-gensegment og minst ett ikke-omarrangert humant J_H -gensegment, hvori de humane V_H -, D- og J_H -gensegmentene er operativt forbundet med et endogent tungkjedekonstant gen fra mus, og de humane V_H -, D- og J_H -gensegmentene er i stand til å omarrangere og danne et omarrangert kimært
- 20 tungkjedegen fra mennesker/mus;

13. Musen ifølge krav 12, hvori:

- (a) musen videre omfatter en mus κ intronforsterker 5' med hensyn til den konstante lettkjederegionen fra musen; eller
- (b) musen videre omfatter en mus κ 3'-forsterker.

25 **14.** Musen ifølge krav 12, hvori:

- (a) det i det minste ene V_H -gensegmentet er valgt fra V_{H1-2-} , V_{H1-8-} , V_{H1-24-} , V_{H2-5-} , V_{H3-7-} , V_{H3-9-} , V_{H3-11-} , V_{H3-13-} , V_{H3-15-} , V_{H3-20-} , V_{H3-23-} , V_{H3-30-} , V_{H3-33-} , V_{H3-48-} , V_{H4-31-} , V_{H4-39-} , V_{H4-59-} , V_{H5-51-} , V_{H6-1-} -gensegment, eller en kombinasjon derav.
- 30 (b) det i det minste ene D-gensegmentet er valgt fra D1-7-, D1-26-, D3-3-, D3-10-, D3-16-, D3-22-, D5-5-, D5-12-, D6-6-, D6-13-, D7-27-gensegmentet, eller en kombinasjon derav.

- (c) musen omfatter en B-celle som omfatter en omarrangert gensekvens fra en variabel region av en immunglobulin-tungkjede som omfatter et humant gen fra en variabel tungkjederegion avledet fra et V_H-gensegment valgt fra V_H2-5, V_H3-23, V_H3-30, V_H4-39, V_H4-59, eller V_H5-51, og avledet fra et D-gensegment valgt fra et D1-7, 5 D1-26, D3-3, D3-16, D3-10, D3-22, D5-5, D5-12, D6-6, D6-13, eller D7-27;
- (d) det humane Vk1-39-gensegmentet er til stede i et omarrangement med et humant Jk5-gensegment; eller
- (e) det humane Vk3-20-gensegmentet er til stede i et omarrangement med et humant Jk1-gensegment.