



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3342786 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/02 (2006.01)
C12Q 1/02 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.23
(86)	European Application Nr.	18156974.0
(86)	European Filing Date	2011.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.04
(30)	Priority	2010.01.29, JP, 2010019391
(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
(62)	Divided application	EP2530091, 2011.01.28
(73)	Proprietor	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, Ukima 5-chome, Kita-kuTokyo 115-8543, Japan The University of Tokyo, 3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku,Tokyo 113-8654, Japan
(72)	Inventor	YOSHIDA, Kenji, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha200, Kajiwara, Kamakura-shiKanagawa 247-8530, Japan ABURATANI, Hiroyuki, c/o The University of Tokyo3-1 Hongo 7-chomeBunkyo-ku, Tokyo 113-8654, Japan ISHIKAWA, Shumpei, c/o The University of Tokyo3-1 Hongo 7-chomeBunkyo-ku, Tokyo 113-8654, Japan
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-DLL3 ANTIBODY**

(56) References
Cited: WO-A2-2009/124931
 WO-A1-2015/127407
 WO-A2-2007/080597
 WO-A2-2004/053102

WO-A2-2013/126746

WO-A2-2004/030615

WO-A2-2007/111733

EP-A2- 2 817 338

CARTER PAUL ET AL: "IDENTIFICATION AND VALIDATION OF CELL SURFACE ANTIGENS FOR ANTIBODY TARGETING IN ONCOLOGY", ENDOCRINE RELATED CANCER, PUBLISHED FOR THE SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY BY THE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY LTD, vol. 11, no. 4, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 659-687, XP009078100, ISSN: 1351-0088, DOI: 10.1677/ERC.1.00766

R&D SYSTEMS: "Human DLL3 Antibody Monoclonal Mouse IgG2B Clone # 378703, Catalog Number: MAB4315", INTERNET CITATION, 5 May 2010 (2010-05-05), page 1, XP002697358, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.rndsystems.com/pdf/MAB4315.pdf> [retrieved on 2012-05-18]

GREENBAUM D ET AL: "COMPARING PROTEIN ABUNDANCE AND MRNA EXPRESSION LEVELS ON A GENOMIC SCALE", GENOME BIOLOGY (ONLINE), BIOMED CENTRAL LTD, GB, vol. 40, no. 9, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 117.01-117.08, XP008036618, ISSN: 1465-6914

L. R. SAUNDERS ET AL: "A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 302, 26 August 2015 (2015-08-26), pages 1-15, XP055288294, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9459

JIANG TIANYUN ET AL: "Achaete-Scute Complex Homologue 1 Regulates Tumor-Initiating Capacity in Human Small Cell Lung Cancer", CANCER RESEARCH, vol. 69, no. 3, February 2009 (2009-02), pages 845-854, XP002697824, ISSN: 0008-5472

INSA GEFFERS ET AL: "Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo", THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 178, no. 3, 30 July 2007 (2007-07-30), pages 465-476, XP055549269, US ISSN: 0021-9525, DOI: 10.1083/jcb.200702009

SPIRIN ALEXANDER S.: "Storage of messenger RNA in eukaryotes: Envelopment with protein, translational barrier at 5' side, or conformational masking by 3' side?", MOLECULAR REPRODUCTION AND DEVELOPMENT, vol. 38, no. 1, 1 May 1994 (1994-05-01), pages 107-117, XP055782453, NEW YORK, NY, US ISSN: 1040-452X, DOI: 10.1002/mrd.1080380117 Retrieved from the Internet: URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/mrd.1080380117>

DUNWOODIE ET AL: "The role of Notch in patterning the human vertebral column", CURRENT OPINION IN GENETICS & DEVELOPMENT, CURRENT BIOLOGY LTD, XX, vol. 19, no. 4, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 329-337, XP026499467, ISSN: 0959-437X, DOI: 10.1016/J.GDE.2009.06.005 [retrieved on 2009-07-14]

STEFAN C GRANT ET AL: "Targeting of small-cell lung cancer using the anti-GD2 ganglioside monoclonal antibody 3F8: A pilot trial", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 23, no. 2, 1 February 1996 (1996-02-01), pages 145-149, XP055549261, DOI: 10.1007/BF01731837

MAIER T ET AL: "Correlation of mRNA and protein in complex biological samples", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 583, no. 24, 17 December 2009 (2009-12-17), pages 3966-3973, XP026815742, ISSN: 0014-5793 [retrieved on 2009-10-20]

LIVINGSTON P O ET AL: "Selection of GM2, fucosyl GM1, globo H and polysialic acid as targets on small cell lung cancers for antibody mediated immunotherapy", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 54, no. 10, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 1018-1025, XP019333066, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-005-0663-8

RANJAN MUKUL ET AL: "Masking mRNA from translation in somatic cells.", GENES & DEVELOPMENT, vol. 7, no. 9, 1 September 1993 (1993-09-01), pages 1725-1736, XP055782454, US ISSN: 0890-9369, DOI: 10.1101/gad.7.9.1725 Retrieved from the Internet: URL:<http://genesdev.cshlp.org/content/7/9/1725.full.pdf#page=1&view=FitH>

B D'SOUZA ET AL: "The many facets of Notch ligands", ONCOGENE, vol. 27, no. 38, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 5148-5167, XP055549266, London ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/onc.2008.229

ENA LADI ET AL: "The divergent DSL ligand Dll3 does not activate Notch signaling but cell autonomously attenuates signaling induced by other DSL ligands", THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 170, no. 6, 6 September 2005 (2005-09-06), pages 983-992, XP055549301, US ISSN: 0021-9525, DOI: 10.1083/jcb.200503113

MILLIPORE: "Anti-Delta3, clone 1E7.2", INTERNET CITATION, 15 July 2008 (2008-07-15), pages 1-3, XP002697359, Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.millipore.com/catalogue/item/MABT189?cid=bios-a-antr-1012-1206> [retrieved on 2013-05-14]

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en metode for
behandling av småcellet lungekreft som uttrykker DLL3-protein, hvor
5 den farmasøytiske sammensetningen omfatter et antistoff som binder
seg til DLL3-protein, hvor antistoffet har en cytotoxisk aktivitet og
gjenkjenner en region fra aminosyrene 216 til 492 i humanr DLL3 som
har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 1.
- 10 2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor den
cytotoxiske aktiviteten er en antistoffavhengig cellemediert cytotoxisk
aktivitet (ADCC-aktivitet).
- 15 3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor den
cytotoxiske aktiviteten er en komplementavhengig cytotoxisitet (CDC-
aktivitet).
- 20 4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 3, hvor antistoffet har en internaliseringsaktivitet.
5. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 4, hvor antistoffet er konjugert med et cytotoxisk
stoff.
- 25 6. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som
helst av de foregående krav, hvor den farmasøytiske sammensetningen
omfatter et antistoff som binder seg til DLL3 -protein beskrevet i ett av
følgende:
(1) et antistoff omfattende en variabel region med tungkjede
30 omfattende CDR1 med tungkjede som har aminosyresekvensen som
angitt i SEKV ID NR: 12, tungkjede CDR2 som har aminosyresekvensen
som angitt i SEKV ID NR: 13, og tungkjede CDR3 som har

aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 14, og en variabel region med lett kjede omfattende lettkjede CDR1 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 18, lettkjede CDR2 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 19, og lettkjede CDR3 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 20;

(2) et antistoff omfattende en variabel region med tungkjede omfattende CDR1 med tungkjede som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 24, tungkjede CDR2 som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 25, og tungkjede CDR3 som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 26, og en variabel region med lettkjede omfattende lettkjede CDR1 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 30, lettkjede CDR2 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 31, og lettkjede CDR3 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 32;

(3) et antistoff omfattende en variabel region med tungkjede omfattende CDR1 med tungkjede som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 36, tungkjede CDR2 som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 37, og tungkjede CDR3 som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 38, og en variabel region med lettkjede omfattende lettkjede CDR1 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 42, lettkjede CDR2 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 43, og lettkjede CDR3 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 44; og

(4) et antistoff omfattende en variabel region med tungkjede omfattende CDR1 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 48, tungkjede CDR2 som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 49, og tungkjede CDR3 som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 50, og en variabel region med lettkjede omfattende lettkjede CDR1 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 54, lettkjede CDR2 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 55,

og lettkjede CDR3 med aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 56.

5 7. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor antistoffet er et bispesifikt antistoff.

10 8. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, hvor antistoffet omfatter et antigenbindende sete som gjenkjenner et annet antigen enn DLL3.