



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3344654 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.21
(86)	European Application Nr.	16759785.5
(86)	European Filing Date	2016.09.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.11
(30)	Priority	2015.09.02, GB, 201515572 2016.07.18, GB, 201612437
(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
(73)	Proprietor	Immutep S.A.S., Parc Club Orsay 2 Rue Jean Rostand, 91400 Orsay, Frankrike
(72)	Inventor	TRIEBEL, Frédéric, 10 rue Saint-Louis, F-78000 Versailles, Frankrike BRIGNONE, Chrystelle, 4D rue Leon MartineBatiment D Appartement 02, F-92290 Chatenay-Malabry, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-LAG-3 ANTIBODIES**

(56) References
Cited: WO-A1-2008/132601
 WO-A1-2014/140180
 WO-A1-2015/138920
 US-A1- 2011 070 238
 N. POIRIER ET AL: "Antibody-mediated depletion of lymphocyte-activation gene-3 (LAG-3+)-activated T lymphocytes prevents delayed-type hypersensitivity in non-human primates", CLINICAL & EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 164, no. 2, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 265-274, XP055055512, ISSN: 0009-9104, DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04329.x
 HUARD B ET AL: "T CELL MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS II MOLECULES DOWN-REGULATE CD4+ T CELL CLONE RESPONSES FOLLOWING LAG-3 BINDING", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILEY - V C H VERLAG GMBH & CO. KGAA, DE, vol. 26, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 1180-1186, XP000672155, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/EJI.1830260533

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/>

Anti-LAG-3-antistoffer**Patentkrav**

1. Isolert agonistisk anti-Lymfocytt-aktiverings-gen-3-(LAG-3)-antistoff, eller antigen-bindende fragment av samme, som binder til LAG-3 og inhiberer: antigen-indusert CD4⁺ og/eller CD8⁺ T-celleproliferasjon; og/eller antigen-indusert CD4⁺ og/eller CD8⁺ T-celleaktivering; som omfatter:
 - en antistoff VH-region med CDR som omfatter aminosyresekvenser med SEQ ID NO:1, 2, og 3, og en antistoff VL-region med CDR som omfatter aminosyresekvenser med SEQ ID NO:4, 5, og 6; eller
 - 10 en antistoff VH-region med CDR som omfatter aminosyresekvenser med SEQ ID NO:21, 22, og 23, og en antistoff VL-region med CDR som omfatter aminosyresekvenser med SEQ ID NO:24, 25, og 26.
2. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge krav 1, hvori:
 - 15 (i) det isolerte antistoffet, eller antigen-bindende fragment av samme, inhiberer antigen-indusert CD4⁺ og antigen-indusert CD8⁺ T-celleproliferasjon; og/eller
 - (ii) det isolerte antistoffet, eller antigen-bindende fragment av samme, inhiberer antigen-indusert CD8⁺ T-celleproliferasjon mer enn antigen-indusert CD4⁺ T-celleproliferasjon; og/eller
 - 20 (iii) inhiberingen av antigen-indusert CD8⁺ T-celleproliferasjon er LAG-3-avhengig, og IL-2-uavhengig.
3. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge krav 1 eller 2, som:
 - inhiberer binding av LAG-3 eller av et fusjonsprotein bestående av det ekstracellulære
 - 25 domenet av humant LAG-3 kondensert til det humane IgG1 Fc (IMP321) til MHC-klasse II-positive celler; og/eller
 - inhiberer LAG-3-indusert antigen-presenterende celle-(APC)-aktivering, eller inhiberer induksjonen av monocytaktivering av et fusjonsprotein bestående av det ekstracellulære domene av humant LAG-3 kondensert til det humane IgG1 Fc (IMP321); og/eller

binder til en epitop av LAG-3 som overlapper med MHC-klasse-II-bindingssete av LAG-3.

4. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran, som
5 omfatter:

en antistoff VH-region som omfatter aminosyresekvens som er minst 60 % identisk med aminosyresekvens SEQ ID NO:7, og en antistoff VL-region som omfatter aminosyresekvens som er minst 60 % identisk med aminosyresekvens SEQ ID NO:8;

10 en antistoff VH-region som omfatter aminosyresekvens som er minst 60 % identisk med aminosyresekvens SEQ ID NO:7, og en antistoff VL-region som omfatter aminosyresekvens SEQ ID NO:8;

en antistoff VH-region som omfatter aminosyresekvens SEQ ID NO:7, og en antistoff VL-region som omfatter aminosyresekvens som er minst 60 % identisk med aminosyresekvens SEQ ID NO:8; eller

15 en antistoff VH-region som omfatter aminosyresekvens SEQ ID NO:7, og en antistoff VL-region som omfatter aminosyresekvens SEQ ID NO:8.

5. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran, som er et humanisert monoklonalt antistoff, eller antigen-bindende fragment av samme.

20

6. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran, som omfatter en humanisert lettkjede-rammeverk-region.

7. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge krav 6, hvori: den
25 humaniserte lettkjede-rammeverk-regionen omfatter en aminosyresekvens av enhver med SEQ ID NO: 68 til 83.

8. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge krav 7, hvori det isolerte antistoffet, eller antigen-bindende fragment av samme, omfatter:

en VL rammeverkregion 1 (VL FR1) med SEQ ID NO: 68; en VL FR2 med SEQ ID NO: 69; en VL FR3 med SEQ ID NO: 70; og en VL FR4 med SEQ ID NO: 71;

en VL rammeverkregion 1 (VL FR1) med SEQ ID NO: 72; en VL FR2 med SEQ ID NO: 73; en VL FR3 med SEQ ID NO: 74; og en VL FR4 med SEQ ID NO: 75;

5 en VL rammeverkregion 1 (VL FR1) med SEQ ID NO: 76; en VL FR2 med SEQ ID NO: 77; en VL FR3 med SEQ ID NO: 78; og en VL FR4 med SEQ ID NO: 79; eller

en VL rammeverkregion 1 (VL FR1) med SEQ ID NO: 80; en VL FR2 med SEQ ID NO: 81; en VL FR3 med SEQ ID NO: 82; og en VL FR4 med SEQ ID NO: 83.

10 9. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene 6 til 8, som omfatter en antistoff VL-region som omfatter:

15 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 68; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 4; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 69; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 5; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 70; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 6; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 71;

20 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 68; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 24; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 69; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 25; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 70; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 26; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 71;

25 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 72; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 4; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 73; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 5; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 74; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 6; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 75;

30 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 72; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 24; en VL FR2 som oppviser en

aminosyresekvens med SEQ ID NO: 73; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 25; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 74; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 26; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 75;

5 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 76; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 4; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 77; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 5; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 78; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 6; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 79; eller

10 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 76; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 24; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 77; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 25; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 78; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 26; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 79;

15 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 80; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 4; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 81; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 5; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 82; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 6; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 83; eller

20 en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 80; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 24; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 81; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 25; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 82; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 26; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 83.

30 10. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran, som omfatter en humanisert tungkjederammeverkregion.

11. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge krav 10, hvori den humaniserte tungkjederammeverkkregionen omfatter en aminosyresekvens av enhver med SEQ ID NO: 52 til 67.

5 12. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme ifølge krav 11, hvori det isolerte antistoffet, eller antigen-bindende fragmentet av samme, omfatter:

en VH-rammeverkkregion 1 (VH FR1) med SEQ ID NO: 52; en VH FR2 med SEQ ID NO: 53; en VH FR3 med SEQ ID NO: 54; og en VH FR4 med SEQ ID NO: 55;

10 en VH-rammeverkkregion 1 (VH FR1) med SEQ ID NO: 56; en VH FR2 med SEQ ID NO: 57; en VH FR3 med SEQ ID NO: 58; og en VH FR4 med SEQ ID NO: 59;

en VH-rammeverkkregion 1 (VH FR1) med SEQ ID NO: 60; en VH FR2 med SEQ ID NO: 61; en VH FR3 med SEQ ID NO: 62; og en VH FR4 med SEQ ID NO: 63; eller

en VH-rammeverkkregion 1 (VH FR1) med SEQ ID NO: 64; en VH FR2 med SEQ ID NO: 65; en VH FR3 med SEQ ID NO: 66; og en VH FR4 med SEQ ID NO: 67.

15

13. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene 10 til 12, som omfatter en antistoff VH-region som omfatter:

20 en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 52; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 1; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 53; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 2; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 54; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 3; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 55;

25 en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 52; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 21; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 53; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 22; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 54; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 23; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 55;

en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 56; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 1; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 57; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 2; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 58; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 3; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 59;

en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 56; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 21; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 57; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 22; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 58; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 23; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 59;

en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 60; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 1; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 61; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 2; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 62; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 3; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 63;

en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 60; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 21; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 61; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 22; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 62; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 23; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 63;

en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 64; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 1; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 65; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 2; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 66; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 3; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 67; eller

en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 64; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 21; en VH FR2 som oppviser en

aminosyresekvens med SEQ ID NO: 65; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 22; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 66; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 23; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 67.

5

14. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran, som omfatter:

10 en antistoff-VH-region som omfatter: en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 64; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 1; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 65; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 2; en VH FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 66; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 3; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 67; og en antistoff-VL-region som omfatter: en VL
15 FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 76; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 4; en VL FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 77; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 5; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 78; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID
20 NO: 6; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 79; eller

en antistoff VH-region som omfatter: en VH FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 64; en VH CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 21; en VH FR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 65; en VH CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 22; en VH FR3 som
25 oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 66; en VH CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 23; og en VH FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 67; og en antistoff VL-region som omfatter: en VL FR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 76; en VL CDR1 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 24; en VL FR2 som oppviser en
30 aminosyresekvens med SEQ ID NO: 77; en VL CDR2 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 25; en VL FR3 som oppviser en aminosyresekvens

med SEQ ID NO: 78; en VL CDR3 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 26; og en VL FR4 som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 79.

15. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran, som:

- 5 er et kimært antistoffmolekyl, eller et antigen-bindende fragment av samme; som valgfritt omfatter en aminosyresekvens av den variable regionen av et antistoff ifølge ett av kravene foran, og en aminosyresekvens av en human konstant region; og/eller
- mangler komplementæravhengig cytotoxitet (CDC) og antistoff-avhengig celleformidlet cytotoxitet (ADCC); og/eller
- 10 som binder til et humant LAG-3-protein (eller et humant LAG-3Ig-protein) med en dissosiasjonskonstant (K_D) på maksimalt 100 pM, 90 pM, maksimalt 80 pM, maksimalt 70 pM, maksimalt 60 pM, maksimalt 50 pM, maksimalt 40 pM, maksimalt 30 pM, eller maksimalt 25 pM, som bestemt ved Biacore-analyse; og/eller
- 15 som ikke binder til 30-aminosyre-ekstra-sløyfesequensen (SEQ ID NO: 40) av det første N-terminale D1-domenet av humant LAG-3-protein.

16. Nukleinsyre som omfatter: en nukleotidsekvens som koder for et antistoff, eller et antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene foran; eller en nukleotidsekvens med SEQ ID NO: 9 og 10, eller en nukleotidsekvens som er minst 80 % identisk med nukleotidsequensen

20 SEQ ID NO: 9 og 10 og som koder for et antistoff eller et antigen-bindende fragment av samme ifølge ett av kravene.

17. Rekombinant vektor som omfatter en nukleinsyre ifølge krav 16.

- 25 18. Rekombinant celle som omfatter en nukleinsyre ifølge krav 16, eller en rekombinant vektor ifølge krav 17.

19. Farmasøytisk blanding som omfatter et isolert antistoff, eller et antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene 1 til 15, og en farmasøytisk akseptabel bærer, hjelpestoff, eller fortynningsmiddel.

- 5 20. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene 1 til 15, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 19, for anvendelse som et medikament.

21. Isolert antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, ifølge ett av kravene 1 til 15, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 19, for anvendelse i behandlingen av en T-celle-
- 10 formidlet immunlidelse, hvori den T-celle-formidlede immunlidelsen er en inflammatorisk sykdom, eller en autoimmunlidelse; eller hvori den T-celle-formidlede immunlidelsen er valgt fra gruppen bestående av artritt, reumatoid artritt, astma, COPD, inflammatorisk bekkensykdom, Alzheimers sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, Peyronies sykdom, cøliaki, galleblæresykdom, psoriasis, vaskulitt, kirurgiske adhesjoner, slag, Type I
- 15 Diabetes, lyme-sykdom, meningoencefalitt, autoimmun uveitt, immun-formidlede inflammatoriske lidelser i det sentrale og perifere nervesystemet, slik som multippel sklerose, lupus (slik som systemisk lupus erythematosus) og Guillain-Barré-syndrom, Atopisk dermatitt, autoimmun hepatitt, fibroserende alveolitt, Graves sykdom, IgA-nefropati, idiopatisk trombocytopenisk purpura, Menieres sykdom, pemfigus, primær galle-cirrhose, sarkoidose,
- 20 skleroderma, Wegeners granulomatose, andre autoimmune lidelser, pankreatitt, trauma (kirurgi), transplantat-versus-vert sykdom, transplantatavvisning, hjertesykdom inkludert iskemiske sykdommer, slik som myokardialt infarkt samt aterosklerose, intravaskulær koagulering, knokkelresorpsjon, osteoporose, osteoartritt, periodontitt og hypoklorhydri, eller infertilitet relatert til mangel av føtal-moderlig toleranse.