



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3354729 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/02 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

C12N 1/15 (2006.01)

C12N 1/19 (2006.01)

C12N 1/20 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.02.14
(86)	European Application Nr.	16848676.9
(86)	European Filing Date	2016.09.23
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.01
(30)	Priority	2015.09.24, JP, 2015187488
(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	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1 Nihonbashi-honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
(72)	Inventor	SATOH, Kazuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1 Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan HIRAHARA, Kazuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1 Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan WATANABE, Ichiro, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1 Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan AMANO, Masato, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1 Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

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

(56) References

Cited:

JP-A- 2014 141 434, WO-A1-2012/147713, WO-A1-2014/061277, WO-A1-2017/173091, WO-A1-2015/015003, US-A1- 2016 251 438,
Nn: "PE anti-human GARP (LRRC32) Antibody", BioLegend Catalogue, 30 November 2012 (2012-11-30), pages 1-2, XP55583127, Retrieved from the Internet:
URL:<https://www.biolegend.com/en-us/global-elements/pdf-popup/pe-anti-human-garp-lrr c32-antibody-7397?filename=PE%20anti-human%20GARP%20LRRC32%20Antibody.pdf&pdfgen=true> [retrieved on 2019-04-24]
CUENDE, J. ET AL.: 'Monoclonal antibodies against GARP/TGF-beta1 complexes inhibit the immunosuppressive activity of human regulatory T cells in vivo' SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE vol. 7, no. 284, April 2015, pages 1 - 12, XP055268336
Nn: "PRODUCT DATA SHEET LRRC32 monoclonal antibody (Plato-1)", Online catalogue, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 42996-7106, XP55583201, Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.enzolifesciences.com/fileadmin/reports/Datasheet-ALX-804-867.pdf> [retrieved on 2019-04-25]

J. CUENDE ET AL: "Monoclonal antibodies against GARP/TGF- β 1 complexes inhibit the immunosuppressive activity of human regulatory T cells in vivo", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 284, 22 April 2015 (2015-04-22), pages 284ra56-284ra56, XP055268336, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa1983

E. VERMEERSCH ET AL: "Deletion of GARP on mouse regulatory T cells is not sufficient to inhibit the growth of transplanted tumors", CELLULAR IMMUNOLOGY., vol. 332, 30 July 2018 (2018-07-30), pages 129-133, XP055583287, US ISSN: 0008-8749, DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.07.011

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. Et antistoff som har de følgende egenskapene:

- 5 (1) spesifikk binding til Glycoprotein-A Repetitions Predominant (GARP);
(2) som har en inhiberende aktivitet til den immunsuppressive funksjonen til regulatoriske T-celler;
(3) som har antistoff-avhengig cellulær cytotoxisk (ADCC) aktivitet; og
(4) som har *in vivo* antitumor-aktivitet,

som har:

- 10 (a) en tung kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 136 vist i SEKV. ID NR.: 33, og en lett kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 129 vist i SEKV. ID NR.: 37;
15 (b) en tung kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 136 vist i SEKV. ID NR.: 35, og en lett kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 129 vist i SEKV. ID NR.: 39; eller
(c) en tung kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 139 vist i SEKV. ID NR.: 41, og en lett kjede
20 variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 129 vist i SEKV. ID NR.: 43.

2. Antistoffet i henhold til krav 1, hvor antistoffet har en tung kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 136 vist
25 i SEKV. ID NR.: 33, og en lett kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 129 vist i SEKV. ID NR.: 37.

3. Antistoffet i henhold til krav 1, hvor antistoffet har en tung kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 136 vist
30 i SEKV. ID NR.: 35, og en lett kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 129 vist i SEKV. ID NR.: 39.

4. Antistoffet i henhold til krav 1, hvor antistoffet har en tung kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 139 vist i SEKV. ID NR.: 41, og en lett kjede variable region som består av aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 129 vist i SEKV. ID NR.: 43.

5

5. Antistoffet i henhold til hvilket som helst av krav 1 til 4, hvor svulsten er en kreftform.

6. Antistoffet i henhold til krav 5, hvor kreften er lungekreft, nyrekreft, urotelkreft, tykktarmskreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom, leverkreft, blærekreft, magekreft, spiserørskreft, eller blodkreft.

7. Antistoffet i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6, som har:

15 (1) en tung kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 466 vist i SEKV. ID NR.: 33, og en lett kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 234 vist i SEKV. ID NR.: 37,

20 (2) en tung kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 466 vist i SEKV. ID NR.: 35, og en lett kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 234 vist i SEKV. ID NR.: 39, eller

25 (3) en tung kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 469 vist i SEKV. ID NR.: 41, og en lett kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 234 vist i SEKV. ID NR.: 43.

8. Antistoffet i henhold til krav 7, som har:

30 en tung kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 466 vist i SEKV. ID NR.: 33, og en lett kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 234 vist i SEKV. ID NR.: 37.

9. Antistoffet i henhold til krav 7, som har:

en tung kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 466 vist i SEKV. ID NR.: 35, og en lett kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 234 vist i SEKV. ID NR.: 39.

- 5 **10.** Antistoffet i henhold til krav 7, som har:
 en tung kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 20 til 469 vist i SEKV. ID NR.: 41, og en lett kjede som har aminosyresekvensen ved aminosyreposisjoner 21 til 234 vist i SEKV. ID NR.: 43.
- 10 **11.** Et polynukleotid som koder for antistoffet i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 10.
- 12.** Polynukleotidet i henhold til krav 11, som har:
 (1) et polynukleotid av en tung kjede variable region som består av
 15 nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 58 til 408 vist i SEKV. ID NR.:
 32, og et polynukleotid av en lett kjede variable region som består av
 nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 61 til 387 vist i SEKV. ID NR.:
 36,
 (2) et polynukleotid av en tung kjede variable region som består av
 20 nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 58 til 408 vist i SEKV. ID NR.:
 34, og et polynukleotid av en lett kjede variable region som består av
 nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 61 til 387 vist i SEKV. ID NR.:
 38, eller
 (3) et polynukleotid av en tung kjede variable region som består av
 25 nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 58 til 417 vist i SEKV. ID NR.:
 40, og et polynukleotid av en lett kjede variable region som består av
 nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 61 til 387 vist i SEKV. ID NR.:
 42.
- 30 **13.** Polynukleotidet i henhold til krav 11 eller krav 12, som har:
 (1) et polynukleotid av en tung kjede som består av nukleotidsekvensen
 ved nukleotidposisjoner 58 til 1398 vist i SEKV. ID NR.: 32, og et

- polynukleotid av en lett kjede som består av nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 61 til 702 vist i SEKV. ID NR.: 36,
- (2) et polynukleotid av en tung kjede som består av nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 58 til 1398 vist i SEKV. ID NR.: 34, og et
- 5 polynukleotid av en lett kjede som består av nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 61 til 702 vist i SEKV. ID NR.: 38, eller
- (3) et polynukleotid av en tung kjede som består av nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 58 til 1407 vist i SEKV. ID NR.: 40, og et
- 10 polynukleotid av en lett kjede som består av nukleotidsekvensen ved nukleotidposisjoner 61 til 702 vist i SEKV. ID NR.: 42.
- 14.** En ekspresjonsvektor som omfatter polynukleotidet i henhold til et hvilket som helst av krav 11 til 13.
- 15 **15.** Vertsceller transformert med ekspresjonsvektoren i henhold til krav 14.
- 16.** En fremgangsmåte for å produsere et antistoff av interesse eller et fragment derav, som omfatter et trinn med å dyrke vertscellene i henhold til krav 15, og et trinn med å samle et antistoff av interesse fra kulturen oppnådd ved det oven-
- 20 nevnte trinnet.
- 17.** Antistoffet i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 10, som omfatter én eller to eller flere modifikasjoner valgt fra gruppen som består av N-koblet glykosylering, O-koblet glykosylering, N-terminal prosessering, C-terminal
- 25 prosessering, deaminering, isomerisering av asparaginsyre, oksidasjon av metionin, addisjon av en metioninrest til N-terminalen, amidasjon av en prolinrest, og en tung kjede som omfatter en delesjon av én eller to aminosyrer ved karboksylterminalen.
- 30 **18.** Antistoffet i henhold til krav 17, hvor én eller to aminosyrer er deletert ved karboksylterminalen av en tung kjede derav.

- 19.** Antistoffet i henhold til krav 18, hvor én aminosyre er deletert ved hver av karboksylterminalene av begge av de tunge kjedene derav.
- 20.** Antistoffet i henhold til et hvilket som helst av krav 17 til 19, hvor en prolin-rest ved karboksylterminalen av en tung kjede derav er ytterligere amidert.
- 21.** Antistoffet i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 10, og 17 til 20, hvor sukkerkjedemodifikasjon er regulert for å øke antistoff-avhengig cellulær cytotoxiskitet.
- 22.** En farmakologisk sammensetning som omfatter minst ett av antistoffene i henhold til krav 1 til 10 og 17 til 21.
- 23.** Den farmakologiske sammensetningen i henhold til krav 22, som er for anvendelse i tumorterapi.
- 24.** Den farmakologiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 23, hvor svulsten er en kreftform.
- 25.** Den farmakologiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 24, hvor kreften er lungekreft, nyrekreft, urotelkreft, tykktarmskreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokk-kreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom, leverkreft, blærekreft, magekreft, spiserørskreft, eller blodkreft.