



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2644698 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/09 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
C07K 16/36 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.03
(86)	European Application Nr.	11842145.2
(86)	European Filing Date	2011.11.17
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.02
(30)	Priority	2010.11.17, JP, 2010257022
(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	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, Ukima 5-chome, Kita-kuTokyo 115-8543, JP-Japan
(72)	Inventor	IGAWA, Tomoyuki, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan SAMPEI, Zenjiro, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan KOJIMA, Tetsuo, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan SOEDA, Tetsuhiro, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan MUTO, Atsushi, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan KITAZAWA, Takehisa, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan NISHIDA, Yukiko, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan IMAI, Chifumi, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan SUZUKI, Tsukasa, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan YOSHIHASHI, Kazutaka, c/o Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha135, Komakado 1-chome, Gotemba-shiShizuoka 412-8513, JP-Japan

-
- (54) Title **MULTI-SPECIFIC ANTIGEN-BINDING MOLECULE HAVING ALTERNATIVE FUNCTION TO FUNCTION OF BLOOD COAGULATION FACTOR VIII**
- (56) References
Cited: WO-A1-2006/106905, WO-A1-2006/109592, WO-A1-2007/114319, WO-A1-2007/114325, HELFRICH WIJNAND ET AL.: 'A rapid and versatile method for harnessing scFv antibody fragments with various biological effector functions' JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS vol. 237, 2000, pages 131 - 145, XP004192501, JP-A- 2003 509 049, R. J. KERSCHBAUMER: "An Antibody Specific for Coagulation Factor IX Enhances the Activity of the Intrinsic Factor X-activating Complex", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, no. 39, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 40445-40450, XP055009507, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M405966200, TETSUHIRO SOEDA ET AL.: 'Phage library-ho ni yori Sakusei shita Kotai FIXa/Ko-FX bispecific Kotai no FVIII Daitai Sayo' THE JOURNAL OF JAPANESE SOCIETY ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS vol. 16, no. 5, 2005, page 526, XP008168902, TETSUHIRO SOEDA ET AL.: 'Factor VIII Daitai Kotai (1) Ko-FIXa/FX bispecific Kotai no Sakusei Oyobi Characterization, Factor VIII Mimetic Antibody: (1) Establishment of Anti-FIXa/FX Bispecific Antibodies' THE JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL HEMATOLOGY vol. 46, no. 8, 2005, page 728, XP008169090, JP-A- 2001 523 971

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. Multispesifikt antistoff som funksjonelt substituerer for blodkoagulasjonsfaktor VIII, som omfatter et første polypeptid som omfatter et første antigen-bindingssete som gjenkjenner blodkoagulasjonsfaktor IX og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor IX
5 og et tredje polypeptid som omfatter et tredje antigen-bindingssete som gjenkjenner blodkoagulasjonsfaktor IX og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor IX, så vel som et andre polypeptid som omfatter et andre antigen-bindingssete som gjenkjenner blodkoagulasjonsfaktor X, og et fjerde polypeptid som omfatter et fjerde antigen-bindingssete som gjenkjenner blodkoagulasjonsfaktor X,
10 hvori det første polypeptidet og det tredje polypeptidet hver omfatter et antigen-bindingssete fra henholdsvis en H-kjede eller L-kjede til et antistoff mot blodkoagulasjonsfaktor IX eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor IX; og hvori det andre polypeptidet og det fjerde polypeptidet hver omfatter et antigen-bindingssete fra henholdsvis en H-kjede eller L-kjede til et antistoff mot blodkoagulasjonsfaktor X,
15 hvori
(a) antigen-bindingssetet til det første polypeptidet omfatter et antigen-bindingssete som omfatter H-kjede CDRer som består av hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra de følgende (a1) til (a11) og antigen-bindingssetet til det andre polypeptidet omfatter et antigen-bindingssete som omfatter H-kjede CDRer
20 som består av hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra de følgende (b1) til (b11):
(a1) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 75, 76, og 77 (H-kjede CDRer til Q1);
25 (a2) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 78, 79, og 80 (H-kjede CDRer til Q31);
(a3) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 81, 82, og 83 (H-kjede CDRer til
30 Q64);
(a4) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 84, 85, og 86 (H-kjede CDRer til Q85);
(a5) et antigen-bindingssete som omfatter H-kjede CDR 1, 2 og 3
35 aminosyresekvensene med henholdsvis SEKV ID NR: 87, 88, og 89 (H-kjede CDRer til Q153);

(a6) en antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 90, 91, og 92 (H-kjede CDRer til
Q354);

5 (a7) et antigen-bindingssete som omfatter H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvensene med henholdsvis SEKV ID NR: 93, 94, og 95 (H-kjede CDRer til
Q360);

(a8) et antigen-bindingssete som omfatter H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvensene med henholdsvis SEKV ID NR: 96, 97, og 98 (H-kjede CDRer til
Q405);

10 (a9) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 99, 100, og 101 (H-kjede CDRer
til Q458);

(a10) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 102, 103, og 104 (H-kjede CDRer
15 til Q460);

(a11) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 105, 106, og 107 (H-kjede CDRer
til Q499);

20 (b1) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 108, 109, og 110 (H-kjede CDRer
til J232);

(b2) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 111, 112, og 113 (H-kjede CDRer
til J259);

25 (b3) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 114, 115, og 116 (H-kjede CDRer
til J268);

(b4) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 117, 118, og 119 (H-kjede CDRer
30 til J300);

(b5) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 120, 121, og 122 (H-kjede CDRer
til J321);

35 (b6) et antigen-bindingssete som omfatter H-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvensene med henholdsvis SEKV ID NR: 123, 124, og 125 (H-kjede
CDRer til J326);

(b7) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 126, 127, og 128 (H-kjede CDRer til J327);

5 (b8) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 129, 130, og 131 (H-kjede CDRer til J339);

(b9) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 132, 133, og 134 (H-kjede CDRer til J344);

10 (b10) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 135, 136, og 137 (H-kjede CDRer til J346); og

(b11) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 174, 175, og 176 (H-kjede CDRer til J 142); eller

15 (b) antigen-bindingssettet til det første polypeptidet omfatter et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region som består av hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra følgende (a1) til (a11) og antigen-bindingssettet til det andre polypeptidet omfatter et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region som består av en hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra følgende (b1) til (b11):

(a1) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 35 (H-kjede variabel region av Q1);

25 (a2) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 36 (H-kjede variabel region av Q31);

(a3) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 37 (H-kjede variabel region av Q64);

(a4) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 38 (H-kjede variabel region av Q85);

30 (a5) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 39 (H-kjede variabel region av Q153);

(a6) en antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 40 (H-kjede variabel region av Q354);

35 (a7) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 41 (H-kjede variabel region av Q360);

(a8) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 42 (H-kjede variabel region av Q405);

- (a9) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 43 (H-kjede variabel region av Q458);
- (a10) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 44 (H-kjede variabel region av Q460);
- 5 (a11) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 45 (H-kjede variabel region av Q499);
- (b1) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 46 (H-kjede variabel region av J232);
- (b2) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
10 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 47 (H-kjede variabel region av J259);
- (b3) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 48 (H-kjede variabel region av J268);
- (b4) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 49 (H-kjede variabel region av J300);
- 15 (b5) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 50 (H-kjede variabel region av J321);
- (b6) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 51 (H-kjede variabel region av J326);
- (b7) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
20 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 52 (H-kjede variabel region av J327);
- (b8) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 53 (H-kjede variabel region av J339);
- (b9) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 54 (H-kjede variabel region av J344);
- 25 (b10) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 55 (H-kjede variabel region av J346); og
- (b11) et antigen-bindingssete som omfatter en H-kjede variable region
aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 172 (H-kjede variabel region av J142), hvori
- (a) antigen-bindingssettene som inngår i det tredje polypeptidet og det fjerde
30 polypeptidet omfatter et antigen-bindingssete som omfatter L kjede-CDRer som består
av en hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra følgende (c1) til (c10):
- (c1) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 138, 139, og 140 (L-kjede CDR fra
L2);
- 35 (c2) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3
aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 141, 142, og 143 (L-kjede CDR fra
L45);

- (c3) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 144, 145, og 146 (L-kjede CDR fra L248);
- 5 (c4) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 147, 148, og 149 (L-kjede CDR fra L324);
- (c5) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 150, 151, og 152 (L-kjede CDR fra L334);
- 10 (c6) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 153, 154, og 155 (L-kjede CDR fra L377);
- (c7) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 156, 157, og 158 (L-kjede CDR fra
- 15 L404);
- (c8) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 159, 160, og 161 (L-kjede CDR fra L406);
- (c9) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 137, 138, og 139 (L-kjede CDR fra
- 20 L408); og
- (c10) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede CDR 1, 2 og 3 aminosyresekvenser med henholdsvis SEKV ID NR: 177, 178, og 179 (L-kjede CDR fra L180); eller
- 25 (b) antigen-bindingssetene som inngår i det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet omfatter et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variabel region som består av en hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra følgende (c1) til (c10):
- (c1) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variabel region
- 30 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 56 (L-kjede variabel region av L2);
- (c2) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 57 (L-kjede variabel region av L45);
- (c3) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 58 (L-kjede variabel region av L248);
- 35 (c4) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variabel region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 59 (L-kjede variabel region av L324);

- (c5) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variable region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 60 (L-kjede variabel region av L334);
 (c6) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variable region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 61 (L-kjede variabel region av L377);
 5 (c7) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variable region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 62 (L-kjede variabel region av L404);
 (c8) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variable region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 63 (L-kjede variabel region av L406);
 (c9) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variable region
 10 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 64 (L-kjede variabel region av L408); og
 (c10) et antigen-bindingssete som omfatter en L-kjede variable region aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 173 (L-kjede variabel region av L180),
 hvori den funksjonelle substitusjon for blodkoagulasjonsfaktor VIII resultater fra en aktivert blodkoagulasjonsfaktor X (F.Xa) genereringsfremmende aktivitet som er
 15 høyere enn aktiviteten av et bispesifikt antistoff hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ som omfatter en H-kjede som omfatter SEKV ID NR: 165 og 166, og en felles delt L-kjede som omfatter SEKV ID NR: 167.

2. Multispesifikt antistoff ifølge krav 1, hvori

- 20 (a) de første og andre polypeptider videre omfatter en antistoff H-kjede konstant region, og de tredje og fjerde polypeptider omfatter en antistoff L-kjede konstant region; eller
 (b) de første og andre polypeptider omfatter en antistoff H-kjede konstant region, og de tredje og fjerde polypeptider omfatter en antistoff L-kjede konstant region, og
 25 hvori de tredje og fjerde polypeptider er en felles delt L-kjede.

3. Multispesifikt antistoff ifølge krav 2, hvori

- (a) det første polypeptidet omfatter en antistoff H-kjede konstant region som består av en hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra gruppen bestående av de
 30 følgende (d1) til (d6) eller gruppen som består av de følgende (d7) til (d9), og det andre polypeptidet omfatter en antistoff H-kjede konstant region som består av en hvilken som helst av aminosyresekvensene valgt fra en gruppe som er forskjellig fra den til det ovennevnte første polypeptidet:
 (d1) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 65;
 35 (d2) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 66;
 (d3) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 67;
 (d4) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 68;

- (d5) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 69;
 (d6) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 70;
 (d7) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 71;
 (d8) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 72; og
 5 (d9) en H-kjede konstant region av SEKV ID NR: 73;
 (b) de tredje og fjerde polypeptider omfatter antistoff L-kjede konstant regionen som består av den følgende aminosyresekvensen:
 (e) en L-kjede konstant region av SEKV ID NR: 74; eller
 (c) det første polypeptidet omfatter en hvilken som helst antistoff H-kjede valgt fra
 10 følgende (a1) til (a14), det andre polypeptidet omfatter en hvilken som helst antistoff H-kjede valgt fra de følgende (b1) til (b12), og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet omfatter en hvilken som helst antistoff L-kjede valgt fra følgende (c1) til (c10):
 (a1) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 1;
 15 (a2) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 2;
 (a3) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 3;
 (a4) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 10;
 (a5) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 11;
 (a6) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 12;
 20 (a7) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 13;
 (a8) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 14;
 (a9) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 15;
 (a10) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 16;
 (a11) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 17;
 25 (a12) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 18;
 (a13) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 19;
 (a14) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 20;
 (b1) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 4;
 (b2) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 5;
 30 (b3) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 6;
 (b4) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 7;
 (b5) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 21;
 (b6) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 22;
 (b7) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 23;
 35 (b8) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 24;
 (b9) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 25;
 (b10) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 26;

(b11) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 27;

(b12) en antistoff H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 170;

(c1) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 8;

5 (c2) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 9;

(c3) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 28;

(c4) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 29;

(c5) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 30;

(c6) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 31;

10 (c7) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 32;

(c8) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 33;

(c9) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 34;

og

(c10) en antistoff L-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 171.

15

4. Bispesifikt antistoff ifølge hvilket som helst ett av de følgende (a) til (u):

(a) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 1, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 4 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 9;

20

(b) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 1, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 5 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 9;

25

(c) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 2, det andre polypeptid er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 6, og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 8;

(d) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 3, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 7 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 9;

30

(e) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 10, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 6 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 30;

35

(f) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 10, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 7 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 33;

5 (g) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 11, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 4 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 33;

10 (h) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 11, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 5 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 30;

15 (i) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 12, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 21 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 33;

20 (j) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 13, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 22 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 29;

(k) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 14, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 21 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 33;

25 (l) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 15, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 23 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 30;

30 (m) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 16, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 21 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 28;

35 (n) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 17, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 27 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 34;

(o) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 18, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 25 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 30;

5 (p) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 19, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 24 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 30;

10 (q) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 19, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 24 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 31;

15 (r) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 19, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 27 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 28;

20 (e) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 20, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 25 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 32;

(t) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 20, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 26 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 31; og

25 (u) et bispesifikt antistoff, hvori det første polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 12, det andre polypeptidet er en H-kjede som består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 170 og det tredje polypeptidet og det fjerde polypeptidet er en felles delt L-kjede med SEKV ID NR: 171.

30 5. Nukleinsyre som koder for det multispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller det bispesifikke antistoffet ifølge krav 4.

6. Vektor, hvor nukleinsyren som angitt i krav 5 er innført.

35 7. Celle som omfatter nukleinsyren ifølge krav 5 eller vektoren ifølge krav 6.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av det multispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller det bispesifikke antistoffet ifølge krav 4 ved dyrking av cellen ifølge krav 7.

5 9. Farmasøytisk preparat omfattende det multispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller det bispesifikke antistoffet ifølge krav 4, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 10. Preparat ifølge krav 9, som er et farmasøytisk preparat for anvendelse ved forebygging og/eller behandling av blødning, en sykdom som medfølger blødning, eller en sykdom forårsaket av blødning.

15 11. Preparat for anvendelse ifølge krav 10, hvori blødningen, sykdommen som medfølger blødning eller sykdom forårsaket av blødning er en sykdom som utvikler seg og/eller utvikler seg på grunn av en minskning eller mangel på aktiviteten til blodkoagulasjonsfaktor VIII og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor VIII.

20 12. Preparat for anvendelse ifølge krav 11, hvori
(a) sykdommen som utvikler seg og/eller utvikler seg på grunn av en minskning eller mangel på aktivitet av blodkoagulasjonsfaktor VIII og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor VIII er hemofili A;
(b) sykdommen som utvikler seg og/eller utvikler seg på grunn av en minskning eller mangel på aktivitet av blodkoagulasjonsfaktor VIII og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor VIII er en sykdom som viser fremveksten av en inhibitor mot
25 blodkoagulasjonsfaktor VIII og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor VIII;
(c) sykdommen som utvikler seg og/eller utvikler seg på grunn av en minskning eller mangel på aktivitet av blodkoagulasjonsfaktor VIII og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor VIII er ervervet hemofili; eller
(d) sykdommen som utvikler seg og/eller utvikler seg på grunn av en reduksjon i
30 aktiviteten av blodkoagulasjonsfaktor VIII og/eller aktivert blodkoagulasjonsfaktor VIII er von Willebrands sykdom.

35 13. Kit som omfatter i det minste det multispesifikke antigen-bindingsmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller det bispesifikke antistoffet ifølge krav 4, eller preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 12.