



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970486 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 14/55 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.16
(86)	European Application Nr.	14723938.8
(86)	European Filing Date	2014.03.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361800743 P 2013.12.03, US, 201361911438 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
(73)	Proprietor	Xencor, Inc., 111 W. Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016, US-USA
(72)	Inventor	CHU, Seung, c/o Xencor Inc.111 WestLemon Avenue, Monrovia, CA 91016, US-USA WICKRAMARACHICHI, Dilki, c/o Xencor Inc.111 WestLemon Avenue, Monrovia, CA 91016, US-USA BERNETT, Matthew, J., c/o Xencor Inc.111 West Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016, US-USA DESJARLAIS, John, c/o Xencor Inc.111 West Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016, US-USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	MODULATION OF T CELLS WITH BISPECIFIC ANTIBODIES AND FC FUSIONS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2011/066342, C. FRANCOIS ET AL.: "Construction of a bispecific antibody reacting with the alpha- and beta-chains of the human IL-2 receptor.", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 150, no. 10, 15 May 1993 (1993-05-15), pages 4610-4619, XP002974197, Baltimore, USA, RIDGWAY ET AL: "'KNOBS-INTO-HOLES' ENGINEERING OF ANTIBODY CH3 DOMAINS FOR HEAVY CHAIN HETERODIMERIZATION", PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 9, no. 7, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 617-621, XP002084766, ISSN: 0269-2139, K. GUNASEKARAN ET AL.: "Enhancing antibodyFc
------	-------------------	---

heterodimer formation through electrostatic steering effects.", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 285, no. 25, 18 June 2010 (2010-06-18), pages 19637-19646, XP055001947, USA cited in the application, C. KLEIN ET AL.: "Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies.", MABS, vol. 4, no. 6, November 2012 (2012-11), pages 653-663, XP009170958, USA

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. Blanding som omfatter et bispesifikt antistoff, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter:

(a) en første monomer som omfatter:

- 5 (i) en første konstant region av en tung kjede som omfatter en første variant av Fc-domenet;
(ii) en anti-CD25-enhet; og

(b) en andre monomer som omfatter:

- (i) en andre konstant region av en tung kjede som omfatter en andre variant av Fc-domenet;
10 (ii) et medlem valgt fra gruppen bestående av: en anti-CD4-enhet, en anti-CD8-enhet, en anti-CCR4-enhet, en anti-GITR-enhet, og en anti-PD-1-enhet,

hvori den første varianten av Fc-domenet har en forskjellig aminosyresekvens enn den andre varianten av Fc-domenet,

for anvendelse i suppressering av T-celler.

- 15 2. Blanding for anvendelse ifølge krav 1, hvori T-cellene er regulatoriske T-celler og den andre monomeren omfatter anti-CD4-enheten, valgfritt hvori anti-CD25-enheten er en anti-CD25 scFV-sekvens som er bundet kovalent til den første sekvensen av en tung kjede.

3. Blanding for anvendelse ifølge krav 1, hvori T-cellene er cytotoksiske T-celler og hvori den andre monomeren omfatter anti-CD8-enheten, valgfritt hvori anti-CD8-enheten omfatter hele eller en del
20 av en antigen-binderegion av et antistoff valgt fra gruppen bestående av MCD8, 3B5, Sk1, OKT-8, og DK-25.

4. Blanding for anvendelse ifølge kravene 1-3, hvori den første og andre varianten av Fc-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene angitt i figur 33, eller hvori den første og andre varianten av Fc-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene angitt i figur 34, eller hvori den første og
25 andre varianten av Fc-domenene omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene angitt i figur 35.

5. Blanding for anvendelse ifølge kravene 1-3, hvori den første og/eller andre varianten av Fc-domenet omfatter en aminosyrevariant valgt fra gruppen bestående av: 236R, 239D, 239E, 243L,
30 M252Y, V259I, 267D, 267E, 298A, V308F, 328F, 328R, 330L, 332D, 332E, M428L, N434A, N434S, 236R/328R, 239D/332E, M428L, 236R/328F, V259I/V308F, 267E/328F, M428L/N434S,

Y436I/M428L, Y436V/M428L, Y436I/N434S, Y436V/N434S, 239D/332E/330L, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, og E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, hvori nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

6. Blanding for anvendelse ifølge kravene 1-3, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter en sekvens
5 valgt fra sekvensene angitt i figurene 30-31.

7. Blanding for anvendelse ifølge krav 1, hvori den første monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 11209 - OKT4A_H0L0_scFv_Anti-TAC_H1L1_scFv_GDQ-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)/pl_ISO(+RR)_IgG1, Heavy chain 2 (Heavy chain 2 (Anti-TAC_H1L1_scFv_GDQ-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(+RR))) i figur 30, valgfritt hvori den andre monomeren
10 omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 11209 - OKT4A_H0L0_scFv_Anti-TAC_H1L1_scFv_GDQ-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)/pl_ISO(+RR)_IgG1, Heavy chain 1 (OKT4A_H0L0_scFv_GDQ-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)) i figur 30, eller hvori den første monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 12143 - OKT4A_H0L0_scFv_Anti-TAC_H1L1_scFv_-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)/pl_ISO(+RR)_C220S/FcKO, Heavy chain 2 (Anti-TAC_H1L1_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO(+RR)_G236R/L328R) i figur 30, valgfritt hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 12143 - OKT4A_H0L0_scFv_Anti-TAC_H1L1_scFv_-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)/pl_ISO(+RR)_C220S/FcKO, Heavy chain 1 (OKT4A_H0L0_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)_G236R/L328R) i figur 30, eller hvori den første monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13531 -
20 OKT4A_H1L1_Fab-Anti-TAC_H1.8L1_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)-pl_ISO(+RR)_C220S_IgG1_G236R/L328R, Heavy chain 2 (Anti-TAC_H1.8L1_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO(+RR)_G236R/L328R) i figur 30, valgfritt hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13531 - OKT4A_H1L1_Fab-Anti-TAC_H1.8L1_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO (-)-pl_ISO(+RR)_C220S_IgG1_G236R/L328R, Heavy
25 chain 1 (OKT4A_H1_IgG1_pl_ISO(-)_G236R/L328R) i figur 30, valgfritt hvori den andre monomeren videre omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13531 - OKT4A_H1L1_Fab-Anti-TAC_H1.8L1_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO (-)-pl_ISO(+RR)_C220S_IgG1_G236R/L328R, Light chain (OKT4A_L1) i figur 30.

8. Blanding for anvendelse ifølge krav 1, hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold
30 til sekvensen betegnet som 11209 - OKT4A_H0L0_scFv_Anti-TAC_H1L1_scFv_GDQ-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)/pl_ISO(+RR)_IgG1, Heavy chain 1 (OKT4A_H0L0_scFv_GDQ-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)) i figur 30, eller hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 12143 - OKT4A_H0L0_scFv_Anti-TAC_H1L1_scFv_-Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)/pl_ISO(+RR)_C220S/FcKO, Heavy chain 1

(OKT4A_H0L0_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)_G236R/L328R) i figur 30, eller hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13531 - OKT4A_H1L1_Fab-Anti-TAC_H1.8L1_scFv_Fc(216)_IgG1_pl_ISO(-)_pl_ISO(+RR)_C220S_IgG1_G236R/L328R, Heavy chain 1 (OKT4A-H1_IgG1_pl_ISO(-)_G236R/L328R) i figur 30.

5 9. Heterodimerisk protein, hvori det heterodimeriske proteinet omfatter:

(a) en første monomer som omfatter:

(i) en første konstant region av en tung kjede som omfatter en første variant av Fc-domenet;

(ii) et IL-2 protein; og

10 (b) en andre monomer som omfatter:

(i) en andre konstant region av en tung kjede som omfatter en andre variant av Fc-domenet;

(ii) et medlem valgt fra gruppen bestående av: en anti-CD4-enhet, en anti-CD8-enhet, en anti-CTLA4-enhet, en anti-CCR4-enhet, en anti-PD-1-enhet, og en anti-GITR-enhet

15

hvori den første varianten av Fc-domenet har en aminosyresekvens som er forskjellig fra den andre varianten av Fc-domenet, for anvendelse i stimulering av T-celler.

10. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge krav 9, hvori T-cellene er regulatoriske T-celler og den andre monomeren omfatter anti-CD4-enheten, valgfritt hvori den andre monomeren videre omfatter:

20

(a) den konstante regionen i den tunge kjeden videre omfatter et variabelt domene i den tunge kjeden,

og

25

(b) en sekvens av den lette kjeden, hvori det variable domenet i den tunge kjeden og sekvensen i den lette kjeden sammen danner anti-CD4-enheten.

11. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge krav 9, hvori T-cellene er cytotoksiske T-celler og den andre monomeren omfatter anti-CD8-enheten, valgfritt hvori anti-CD8-enheten omfatter hele eller en del av en antigen-binderegionen av et antistoff valgt fra gruppen bestående av MCD8, 3B5, Sk1, OKT-8, og DK-25.

30

12. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge kravene 9-11, hvori den første og andre varianten av Fc-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene angitt i figur 33, eller hvori den første og andre varianten av Fc-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene angitt i figur 34, eller hvori
 5 den første og andre varianten av Fc-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene angitt i figur 35.

13. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge kravene 9-11, hvori den første og/eller andre varianten av Fc-domenet omfatter en aminosyrevariant valgt fra gruppen bestående av: 236R, 239D, 239E, 243L, M252Y, V259I, 267D, 267E, 298A, V308F, 328F, 328R, 330L, 332D, 332E, M428L, N434A, N434S, 236R/328R, 239D/332E, M428L, 236R/328F, V259I/V308F, 267E/328F, M428L/N434S, Y436I/M428L, Y436V/M428L, Y436I/N434S, Y436V/N434S, 239D/332E/330L, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, og E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, hvori nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.
 10

14. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge kravene 9-11, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter en sekvens valgt fra sekvensene angitt i figurene 30-31.
 15

15. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge krav 9, hvori den første monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13027 - hIL2_OKT4A_H1L1_IgG1_pl_ISC>(-/+RR)_C220S_G236R/L328R, Heavy chain 1 (hIL2_IgG1_pl_ISO(-)_C220S/G236R/L328R) i figur 30.

16. Heterodimerisk protein for anvendelse ifølge krav 9 eller 15, hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13027 - hIL2_OKT4A_H1L1_IgG1_pl_ISO(-/+RR)_C220S_G236R/L328R, Heavy chain 2 (OKT4A_H1_IgG1_pl_ISO(+RR)_G236R/L328R) i figur 30, valgfritt hvori den andre monomeren videre omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13027 - hIL2_OKT4A_H1L1_IgG1_pl_ISO(-/+RR)_C220S_G236R/L328R, Light chain (OKT4A_L1) i figur 30, eller hvori den andre monomeren omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet
 25 som 13038 - OKT4A_H1L1_IgG1_G236R/L328R_hIL2(2), Heavy chain (OKT4A_H1_IgG1_G236R/L328R_hIL2) i figur 30, valgfritt hvori den andre monomeren videre omfatter en sekvens i henhold til sekvensen betegnet som 13038 - OKT4A_H1L1_IgG1_G236R/L328R_hIL2(2), Light chain (OKT4A_L1) i figur 30.

17. Blanding som omfatter et heterodimerisk antistoff, hvori det heterodimeriske antistoffet omfatter:
 30

(a) en første monomer som omfatter:

(i) et første antigen-bindedomene, som er et anti-CD25-domene;

(ii) en første sekvens av en tung kjede som omfatter en første variant av Fc-domenet sammenlignet med et humant Fc-domene; og

(b) en andre monomer som omfatter:

(i) et andre antigen-bindedomene som bindes til et medlem valgt fra gruppen bestående av: CD4, CD8, CCR4, GITR, og PD-1,

(ii) en andre sekvens av den tunge kjeden omfatter en andre variant av Fc-domenet sammenlignet med et humant Fc-domene;

hvor nevnte første og andre variant av Fc-domenet har forskjellige aminosyresekvenser.

18. Blanding ifølge krav 17, hvor det andre antigen-bindedomenet binder til CD4.

19. Blanding ifølge kravene 17-18, hvor den første og andre varianten av FC-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene vist i figur 33, eller hvor den første og andre varianten av FC-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene vist i figur 34 eller 35, eller hvor den første og andre varianten av FC-domenet omfatter en aminosyrevariant valgt fra gruppen bestående av: L368D/K370S og S364K; L368D/K370S og S364K/E357L; L368D/K370S og S364K/E357Q; T411E/K360E/Q362E og D401K; L368E/K370S og S364K; K370S og S364K/E357Q; og K370S og S364K/E357Q, hvor nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

20. Blanding ifølge kravene 17-19, hvor den første og/eller andre varianten av Fc-domenet videre omfatter en aminosyrevariant valgt fra gruppen bestående av: 236R, 239D, 239E, 243L, M252Y, V259I, 267D, 267E, 298A, V308F, 328F, 328R, 330L, 332D, 332E, M428L, N434A, N434S, 236R/328R, 239D/332E, M428L, 236R/328F, V259I/V308F, 267E/328F, M428L/N434S, Y436I/M428L, Y436V/M428L, Y436I/N434S, Y436V/N434S, 239D/332E/330L, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, og E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, hvor nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

21. Blanding ifølge kravene 17-20, hvor anti-CD25-domenet er en anti-CD25 scFv-sekvens og er bundet kovalent til den første sekvensen i den tunge kjeden.

22. Blanding ifølge kravene 17-20, hvor det andre antigen-bindedomenet omfatter en scFv-sekvens.

23. Blanding ifølge kravene 17-20, hvor den andre monomeren videre omfatter:

(a) den andre sekvensen i den tunge kjeden videre omfatter et variabelt domene i den tunge kjeden,

(b) en sekvens i den lette kjeden, hvori det variable domenet i den tunge kjeden og sekvensen i den lette kjeden danner det andre antigen-bindedomenet.

24. Blanding ifølge kravene 17-23, hvori blandingen omfatter et format i henhold til et format som vist i figur 3 eller figurene 36-37.

5 25. Blanding som omfatter et heterodimerisk protein, hvori det heterodimeriske proteinet omfatter:

(a) en første monomer som omfatter:

(i) et første protein som omfatter IL-2;

(ii) en første sekvens av den tunge kjeden som omfatter en første variant av Fc-domenet sammenlignet med et humant Fc-domene; og

10 (b) en andre monomer som omfatter:

(i) et antigen-bindedomene som binder til et medlem valgt fra gruppen bestående av: CD4, CD8, CTLA-4, CCR4, og PD-1,

(ii) en andre sekvens av den tunge kjeden som omfatter en andre variant av Fc-domenet sammenlignet med et humant Fc-domene;

15 hvori den første og andre varianten av Fc-domenet har forskjellige aminosyresekvenser.

26. Blanding ifølge krav 25, hvori den første og andre varianten av FC-domenet omfatter et sett med aminosyre-substitusjoner valgt fra gruppen bestående av settene som er angitt i figurene 33, 34 eller 35, eller hvori den første og andre varianten av FC-domenet omfatter en aminosyrevariant uavhengig valgt fra gruppen bestående av: L368D/K370S og S364K; L368D/K370S og S364K/E357L; 20 L368D/K370S og S364K/E357Q; T411E/K360E/Q362E og D401K; L368E/K370S og S364K; K370S og S364K/E357Q; og K370S og S364K/E357Q, hvori nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

27. Blanding ifølge kravene 25-26, hvori den første og/eller andre varianten av Fc-domenet videre omfatter en aminosyrevariant valgt fra gruppen bestående av: 236R, 239D, 239E, 243L, M252Y, 25 V259I, 267D, 267E, 298A, V308F, 328F, 328R, 330L, 332D, 332E, M428L, N434A, N434S, 236R/328R, 239D/332E, M428L, 236R/328F, V259I/V308F, 267E/328F, M428L/N434S, Y436I/M428L, Y436V/M428L, Y436I/N434S, Y436V/N434S, 239D/332E/330L, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, og E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, hvori nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

30 28. Blanding ifølge kravene 25-27, hvori antigen-bindedomenet er en scFv-sekvens som er bundet kovalent til den andre sekvensen av den tunge kjeden.

29. Blanding ifølge kravene 25-27, hvori den andre monomeren videre omfatter:
- (a) den andre sekvensen av den tunge kjeden videre omfatter et variabelt domene av den tunge kjeden,
 - (b) en sekvens av den lette kjeden, hvori det variable domenet av den tunge kjeden og sekvensen av den lette kjeden danner det andre antigen-bindedomenet.
30. Blanding som omfatter et heterodimerisk protein ifølge krav 25 eller et heterodimerisk antistoff ifølge krav 17 som omfatter en sekvens som opplistet i figurene 30 og 31.
31. Én eller flere nukleinsyrer som koder for et heterodimerisk antistoff eller heterodimerisk protein i blandingen ifølge kravene 17-27.
32. Vertscelle som omfatter nevnte én eller flere nukleinsyrer ifølge krav 31.
33. Framgangsmåte for framstilling av en blanding ifølge kravene 17-27, hvilken framgangsmåte omfatter kultivering av en vertscelle ifølge krav 32 under betingelser som blandingen er produsert ved.
34. Framgangsmåte for rensing av et heterodimerisk protein eller bispesifikt antistoff ifølge kravene 17-29, hvilken framgangsmåte omfatter:
- (a) framskaffe en blanding ifølge kravene 17-29;
 - (b) laste blandingen på en ionebytterkolonne; og
 - (c) samle en fraksjon som inneholder det heterodimeriske proteinet eller bispesifikke antistoffet.
35. Blanding som omfatter et bispesifikt antistoff, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter:
- (a) en første monomer som omfatter:
 - (i) en første konstant region av en tung kjede som omfatter en første variant av Fc-domenet;
 - (ii) en anti-CD25-enhet; og
 - (b) en andre monomer som omfatter:
 - (i) en andre konstant region av en tung kjede som omfatter en andre variant av Fc-domenet;
 - (ii) et medlem valgt fra gruppen bestående av: en anti-CD4-enhet, en anti-CD8-enhet, en anti-CCR4-enhet, en anti-GITR-enhet, og en anti-PD-1-enhet,
- hvor den første varianten av Fc-domenet har en aminosyresekvens forskjellig fra den andre varianten av Fc-domenet,

for anvendelse i behandling av kreft i et subjekt.

36. Heterodimerisk protein som omfatter:

(a) en første monomer som omfatter:

- 5 (i) en første konstant region av en tung kjede som omfatter en første variant av et Fc-domenet;
(ii) et IL-2 protein; og

(b) en andre monomer som omfatter:

- (i) en andre konstant region av en tung kjede som omfatter en andre variant av Fc-domenet;
10 (ii) et medlem valgt fra gruppen bestående av: en anti-CD4-enhet, en anti-CD8-enhet, en anti-CTLA4-enhet, en anti-CCR4-enhet, en anti-PD-1-enhet, og en anti-GITR-enhet.

hvor den første varianten av Fc-domenet har en aminosyresekvens forskjellig fra den andre varianten av Fc-domenet

15 for anvendelse i behandling av en autoimmunsykdom i et subjekt.

37. Heterodimerisk protein eller blanding for anvendelse ifølge kravene 35 eller 36, hvor den andre monomeren omfatter anti-CD4-bindeenheten.

38. Heterodimerisk protein eller blanding for anvendelse ifølge kravene 35 eller 36, hvor anti-CD8-enheten omfatter hele eller en del av en antigen-binderegion av et antistoff valgt fra gruppen
20 bestående av MCD8, 3B5, Sk1, OKT-8, og DK-25.b9.

39. Heterodimerisk protein eller blanding for anvendelse ifølge kravene 35-38, hvor den første og andre varianten av FC-domenet omfatter en aminosyrevariant uavhengig valgt fra variantene opplistet i figur 33, eller hvor den første og andre varianten av FC-domenet omfatter en aminosyrevariant uavhengig valgt fra variantene opplistet i figur 34, eller hvor den første og andre
25 varianten av FC-domenet omfatter en aminosyrevariant uavhengig valgt fra gruppen bestående av: L368D/K370S og S364K; L368D/K370S og S364K/E357L; L368D/K370S og S364K/E357Q; T411E/K360E/Q362E og D401K; L368E/K370S og S364K; K370S og S364K/E357Q; og K370S og S364K/E357Q, hvor nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

40. Heterodimerisk protein eller blanding for anvendelse ifølge kravene 35-39, hvor den første
30 og/eller andre varianten av Fc-domenet videre omfatter en aminosyrevariant valgt fra gruppen bestående av: 236R, 239D, 239E, 243L, M252Y, V259I, 267D, 267E, 298A, V308F, 328F, 328R, 330L,

332D, 332E, M428L, N434A, N434S, 236R/328R, 239D/332E, M428L, 236R/328F, V259I/V308F, 267E/328F, M428L/N434S, Y436I/M428L, Y436V/M428L, Y436I/N434S, Y436V/N434S, 239D/332E/330L, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, og E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, hvori nummerering er i henhold til EU-indeksen som i Kabat.

- 5 41. Blanding ifølge krav 17, hvori den første og andre varianten av Fc-domenet er varianter av et humant IgG1 Fc-domene.
42. Blanding ifølge krav 25, hvori den første og andre varianten av Fc-domenet er varianter av et humant IgG1 Fc-domene.