



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117813114 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 02

(21) 申请号 202280031787.0

(22) 申请日 2022.03.03

(30) 优先权数据

63/156,320 2021.03.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/018737 2022.03.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/187510 EN 2022.09.09

(71) 申请人 赫瑞森治疗学爱尔兰指定活动公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 杰弗里·W·谢尔曼

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 刘晓杰 武晶晶

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

权利要求书10页 说明书90页
序列表45页

(54) 发明名称

用于治疗甲状腺眼病的方法

(57) 摘要

本文提供了治疗甲状腺眼病 (TED), 也称为甲状腺相关眼病 (TAO) 或格雷夫斯眼病或眼眶病 (GO) 或降低其严重程度的方法, 以及在所述方法中有用的抗体或其抗原结合片段和包含它们的药物组合物。

1. 一种与胰岛素样生长因子-I受体 (IGF-1R) 结合的抗体, 包含:

变体Fc区, 所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸 (Met428Leu) 并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺 (Asn434Ser) 的突变, 其中所述氨基酸替换编号是EU, 如Kabat中所示; 或

变体Fc区, 所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变 (Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变 (Ser254Thr) 和在位置256处为谷氨酸的第三突变 (Thr256Glu) 的突变, 其中所述氨基酸替换编号是EU, 如Kabat中所示。

2. 如权利要求1所述的抗体, 其中所述抗体结合并抑制IGF-1R。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的抗体, 其中所述抗体或其抗原结合部分与参考抗体或其参考抗原结合部分交叉竞争与IGF-1R结合。

4. 如权利要求3所述的抗体, 其中所述参考抗体选自 α IR3、达洛妥珠单抗、加尼妥单抗、珍妥珠单抗、AVE1642、芬妥木单抗、度司妥单抗、西妥木单抗、BIIB022、罗妥木单抗、替妥木单抗和抗体2。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的抗体, 其中所述抗体选自IgA、IgD、IgE和IgG。

6. 如权利要求5所述的抗体, 其中所述抗体是IgG。

7. 如权利要求6所述的抗体, 其中所述抗体选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

8. 如权利要求7所述的抗体, 其中所述抗体是IgG1。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的抗体, 其中所述抗体:

能够减少胰岛素样生长因子-I受体 (IGF-1R) 信号传导;

能够抑制促甲状腺激素受体 (TSHR) / IGF-1R串扰 (即, 形成TSHR/IGF-1R信号小体);

能够减少眼眶成纤维细胞中的透明质酸 (HA) 分泌;

与不包含所述M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比, 能够在体内持续存在延长的时间段 (即, 具有更长的半衰期); 和/或

与不包含所述M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比, 能够以更低的频率或以更低的量/剂量给药。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体, 其中所述抗体包含互补决定区 (CDR), 所述互补决定区衍生自选自以下的抗体: 达洛妥珠单抗、加尼妥单抗、珍妥珠单抗、AVE1642、芬妥木单抗、度司妥单抗、西妥木单抗、BIIB022、罗妥木单抗、替妥木单抗和抗体2。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的抗体, 其中所述抗体包含: 包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区; 和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区, 包括:

包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的LCDR3;

包括包含SEQ ID NO:25或SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3;或

包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3。

12. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含重链可变结构域(V_H)和轻链可变结构域(V_L),所述重链可变结构域和轻链可变结构域衍生自选自以下的抗体:达洛妥珠单抗、加尼妥单抗、珍妥珠单抗、AVE1642、芬妥木单抗、度司妥单抗、西妥木单抗、BIIB022、罗妥木单抗、替妥木单抗和抗体2。

13. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体,包含:

包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:31或78或79的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链可变结构域;或

包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的轻链可变结构域;

包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的重链可变结构域或和包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链可变结构域。

14. 如权利要求1-10中任一项所述的抗体, 包含: 包括包含SEQ ID NO:25或SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1的HCDR1, 包含SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

15. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体, 包含: 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

16. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体, 包含:

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3; 或

包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

17. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体, 其中所述抗体包含: 包含SEQ ID NO:31或78

或79的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

18.如权利要求17所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

19.如权利要求18所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

20.如权利要求19所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

21.如权利要求19所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

22.如权利要求19所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

23.如权利要求18所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

24.如权利要求23所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

25.如权利要求23所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

26.如权利要求23所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

27.如权利要求23所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

28.如权利要求1-9中任一项所述的抗体,包含:包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3。

29.如权利要求1-9中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:90的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:91的轻链可变结构域。

30.如权利要求1-29中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

31.如权利要求1-29中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

32.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

包括包含SEQ ID NO:25或SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1的HCDR1,包含SEQ ID

NO:26或SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;和

变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或

变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

33.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;和

变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或

变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

34.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;

包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;或

包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;和

变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸 (Met428Leu) 并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺 (Asn434Ser) 的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或

变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变 (Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变 (Ser254Thr) 和在位置256处为谷氨酸的第三突变 (Thr256Glu) 的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

35. 一种与胰岛素样生长因子-I受体 (IGF-1R) 结合的抗体,其中所述抗体包含:

包含SEQ ID NO:31或78或79的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域;和

变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸 (Met428Leu) 并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺 (Asn434Ser) 的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或

变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变 (Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变 (Ser254Thr) 和在位置256处为谷氨酸的第三突变 (Thr256Glu) 的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

36. 如权利要求35所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

37. 如权利要求36所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

38. 如权利要求36所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

39. 如权利要求36所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

40. 如权利要求36所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

41. 如权利要求35所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

42. 如权利要求41所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

43. 如权利要求41所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

44. 如权利要求41所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

45. 如权利要求41所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

46. 一种与胰岛素样生长因子-I受体 (IGF-1R) 结合的抗体,其中所述抗体包含:包含

HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3;和

变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或

变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

47.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:

包含SEQ ID NO:7的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的轻链可变结构域;和

变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或

变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

48.如权利要求32-47中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

49.如权利要求32-47中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

50.一种核苷酸序列,其编码如权利要求1-49中任一项所述的抗体的多肽序列。

51.一种表达载体,包含如权利要求50所述的核苷酸序列。

52.一种中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系,其表达如权利要求51所述的载体。

53.一种药物组合物,包含治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体和药学上可接受的载剂。

54.如权利要求53所述的药物组合物,其中所述治疗有效量包括1-10mg/kg的剂量。

55.如权利要求54所述的药物组合物,其中所述治疗有效量包括1-5mg/kg的剂量。

56.如权利要求55所述的药物组合物,其中所述治疗有效量包括约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、或约5mg/kg的剂量。

57.如权利要求53-56中任一项所述的药物组合物,其中所述治疗有效量被配制用于以每1、2、3、4或5周一次(即,QW、Q2W、Q3W、Q4W或Q5W)施用。

58.如权利要求53-57中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的载剂适用于静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

59. 如权利要求53所述的药物组合物, 包含治疗有效量的如权利要求14-27和32-45中任一项所述的抗体, 其中所述治疗有效量包括以下剂量:

1-60mg/kg或75-4500mg; 或

0.6-40mg/kg或45-3000mg; 或

0.3-20mg/kg或22-1500mg。

60. 如权利要求59所述的药物组合物, 其被配制用于IV施用。

61. 如权利要求60所述的药物组合物, 其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。

62. 如权利要求53所述的药物组合物, 包含治疗有效量的如权利要求14-27和32-45中任一项所述的抗体, 其中所述治疗有效量包括以下剂量:

1-30mg/kg或75-2250mg;

0.6-20mg/kg或1500mg;

0.3-10mg/kg或750mg。

63. 如权利要求53所述的药物组合物, 包含治疗有效量的如权利要求14-27和32-45中任一项所述的抗体, 其中所述治疗有效量包括以下剂量:

1-20mg/kg或75-1500mg;

0.6-13.5mg/kg或1000mg;

0.3-7mg/kg或500mg。

64. 如权利要求62-63中任一项所述的药物组合物, 其被配制用于皮下施用。

65. 如权利要求64所述的药物组合物, 其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。

66. 一种自动注射器, 其包括如权利要求64所述的药物配制品。

67. 一种治疗患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的TED的方法, 包括向所述对象施用治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物。

68. 一种减少患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的的眼球突出的方法, 包括向所述对象施用治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物。

69. 如权利要求68所述的方法, 其中眼球突出减少至少2mm。

70. 如权利要求69所述的方法, 其中眼球突出减少至少3mm。

71. 如权利要求70所述的方法, 其中眼球突出减少至少4mm。

72. 如权利要求68所述的方法, 其中所述方法另外包括降低所述患有TED的对象的临床活动性评分 (CAS)。

73. 如权利要求72所述的方法, 其中眼球突出减少至少2mm, 并且CAS降低至少2分。

74. 如权利要求73所述的方法, 其中CAS降低至少3分。

75. 如权利要求74所述的方法, 其中眼球突出减少至少3mm, 并且CAS降低至少3分。

76. 一种治疗患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的复视或降低其严重程度的方法, 包括向所述对象施用治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物。

77. 如权利要求76所述的方法, 其中所述复视是持续性复视。

78. 如权利要求76所述的方法, 其中所述复视是间歇性复视。

79. 如权利要求76所述的方法,其中所述复视是非持续性复视。

80. 如权利要求76所述的方法,其中在抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少20周。

81. 如权利要求80所述的方法,其中在抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少50周。

82. 一种降低患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED的临床活动性评分(CAS)的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物。

83. 如权利要求82所述的方法,其中CAS降低至少2分。

84. 如权利要求83所述的方法,其中CAS降低至少3分。

85. 一种在患有TED的对象中进行以下各项的方法:

减少胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)信号传导;

抑制促甲状腺激素受体(TSHR)/IGF-1R串扰(即,形成TSHR/IGF-1R信号小体);和/或

减少眼眶成纤维细胞中的透明质酸(HA)分泌;

所述方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物,

其中与不包含M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比,所述抗体在体内持续存在延长的时间段(即,具有更长的半衰期);并且/或者

其中与不包含M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比,所述抗体或药物组合物以更低的频率或以更低的量/剂量施用。

86. 如权利要求67-85中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量包括1-10mg/kg的剂量。

87. 如权利要求86所述的方法,其中所述治疗有效量包括1-5mg/kg的剂量。

88. 如权利要求87所述的方法,其中所述治疗有效量包括约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、或约5mg/kg的剂量。

89. 如权利要求67-88中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量以每1、2、3、4或5周一次(即,QW、Q2W、Q3W、Q4W或Q5W)施用。

90. 如权利要求67-89中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

91. 如权利要求67-85中任一项所述的方法,包括治疗有效量的如权利要求14-27和32-45中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

1-5mg/kg或75-375mg IV Q3W;或

0.6-4mg/kg或45-300mg IV Q2W;或

0.3-3mg/kg或22-225mg IV QW。

92. 如权利要求91所述的方法,其被配制用于IV施用。

93. 如权利要求92所述的方法,其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。

94. 如权利要求67-85中任一项所述的方法,包括治疗有效量的如权利要求14-27和32-45中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

1-30mg/kg或75-2250mg;

0.6-20mg/kg或1500mg;

0.3-10mg/kg或750mg。

95. 如权利要求67-85中任一项所述的方法,包括治疗有效量的如权利要求14-27和32-45中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

1-20mg/kg或75-1500mg;

0.6-13.5mg/kg或1000mg;

0.3-7mg/kg或500mg。

96. 如权利要求94-95中任一项所述的方法,其被配制用于皮下施用。

97. 如权利要求96所述的方法,其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。

98. 如权利要求95所述的方法,其中所述皮下施用是使用自动注射器进行的。

99. 如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物或如权利要求66所述的自动注射器用于如权利要求67-99中任一项所述的治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED、减少患有TED的对象的眼球突出、降低患有TED的对象的复视的严重程度、或降低患有TED的对象的CAS的用途。

100. 如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物或如权利要求66所述的自动注射器在制造用于如权利要求67-99中任一项所述的治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED、减少患有TED的对象的眼球突出、降低患有TED的对象的复视的严重程度、或降低患有TED的对象的CAS的药物中的用途。

用于治疗甲状腺眼病的方法

技术领域

[0001] 本申请要求于2021年3月3日提交的美国临时申请号63/156,320的权益,所述临时申请的公开内容特此通过引用全文并入,如同写在本文中一样。

[0002] 甲状腺眼病(TED),也称为甲状腺相关眼病(TAO)、格雷夫斯眼病或眼眶病(GO)、甲状腺毒性突眼症、甲状腺功能障碍性眼病和其他几个术语,是与甲状腺功能障碍相关联的眼眶病。TAO被分为两种类型。活动性TED通常持续1-3年,其特征存在于眼眶的软组织中持续的自身免疫性/炎性应答。活动性TED负责眼部软组织的扩张和重塑。活动性或急性TED的自身免疫性/炎性应答自发消退,并且病症转变为非活动性TED。非活动性或慢性TED是用于描述活动性TED的长期/永久性后遗症的术语。

背景技术

[0003] TED的病因是未知的。TED通常与格雷夫斯甲状腺功能亢进相关联,但也可能作为其他自身免疫性病症的一部分发生,所述病症会影响甲状腺,并在眼眶和眶周组织中产生病理,并且罕见地在胫前皮肤(胫前黏液水肿)或手指(甲状腺性杵状指)中产生病理。TED是一种自身免疫性眼眶病,其中眼眶和眼周软组织受主要影响,对眼睛和视力具有次要影响。在TED中,由于眼眶软组织(主要是眼部肌肉和脂肪)的炎症和扩张,眼睛被迫向前(凸出)出眼窝-这种现象称为眼球突出或突眼症。

[0004] 根据基于明尼苏达州的一个主要农村社区的研究,TED的年发病率估计为每100,000名女性16例,每100,000名男性2.9例。女性似乎占多数,其中女性受影响的频率是男性的2.5-6倍;然而,相比于女性,严重病例更常发生在男性中。另外,大多数患者的年龄在30-50岁,严重病例似乎更常出现在50岁以上的患者中。虽然大多数TED病例不会导致视力丧失,但这种情况可能导致威胁视力的暴露性角膜病变、麻烦的复视(diplopia)(目视一物为两候)和压迫性甲状腺功能障碍视神经病变。

[0005] TED可能在甲状腺功能障碍的全身并发症之前、与其同时或之后发生。TED的眼部表现包括上眼睑回缩、眼睑迟滞、肿胀、发红(红斑)、结膜炎和眼睛突出(突眼症或眼球突出)、结膜水肿、眶周水肿和眼球运动改变,具有显著的功能、社会和美容后果。

[0006] TED的许多体征和症状,包括眼球突出和眼部充血,都是由眼眶脂肪组织和眼周肌肉扩张引起的。脂肪组织体积增加的部分原因是眼眶脂肪内的新脂肪细胞发育(脂肪生成)。亲水性糖胺聚糖(主要是透明质酸)在眼眶脂肪组织和眼外肌纤维之间的肌周结缔组织内的积累进一步扩增了脂肪区室并扩大了眼外肌体。透明质酸由驻留在眼眶脂肪和眼外肌肉内的成纤维细胞产生,并且其体外合成受到几种细胞因子和生长因子的刺激,包括IL-1 β 、干扰素- γ 、血小板源性生长因子、促甲状腺激素(TSH)和胰岛素样生长因子I(IGF-I)。

[0007] TED通常被认为是格雷夫斯病(GD)的自身免疫性眼眶表现。然而,只有大约30%的格雷夫斯甲状腺功能亢进患者表现出临床上相关的眼部病理,从而指示各病症之间存在机制异质性和区别。TED所基于的分子机制尚不清楚。认为在促甲状腺激素受体(TSHR)上充当激动剂的自身抗体的生成是导致格雷夫斯甲状腺功能亢进的原因。TSHR的致病性过度刺激

导致甲状腺激素 (T3和T4) 的过量产生和许多组织的加速代谢。

[0008] 在活动性TED中,自身抗体触发结缔组织和脂肪扩增,部分原因是刺激透明质酸的过度合成。扩增的组织被T细胞和B细胞浸润,变得发炎并广泛重塑。有人提出,TSHR可能在活动性TED的发展中具有一定的致病性作用。事实上,已经发现抗TSHR抗体与TED活动性程度之间存在正相关关系。然而,尚未建立明确的联系,并且一部分TED患者在整个病程中保持甲状腺功能正常。

[0009] 激活胰岛素样生长因子I受体 (IGF-IR) 的抗体也被检测到并涉及活动性TED。不受任何理论的束缚,据信TSHR和IGF-IR在眼眶成纤维细胞中形成物理和功能复合物,并且阻断IGF-IR似乎减弱IGF-I和TSH依赖性信号传导两者。有人提出,使用抗体拮抗剂阻断IGF-IR可能减少TSHR和IGF-I依赖性信号传导两者,并且从而中断在任一受体上充当激动剂的自身抗体的病理活性。

[0010] IGF-IR是一种广泛表达的异四聚体蛋白,其参与调节许多细胞类型的增殖和代谢功能。它是包含两个亚基的酪氨酸激酶受体。IGF-IR α 含有配体结合结构域,而IGF-IR β 参与信号传导并含有酪氨酸磷酸化位点。已经开发了针对IGF-IR的单克隆抗体并评估为几种类型的实体瘤和淋巴瘤的治疗策略。

[0011] 由格雷夫斯病引起的甲状腺功能亢进的管理并不完善,因为缺乏靶向所述疾病的特定潜在致病性自身免疫机制的疗法。甚至更复杂的是中度至重度活动性TED的治疗。尽管近年来人们对其发病机制有了更好的理解,但TED仍然是一个治疗性挑战和困境。没有被批准用于治疗活动性TED的药物。静脉内糖皮质激素 (ivGC) 和口服糖皮质激素被用于治疗患有中度至重度活动性TED的患者,但结果很少令人满意。部分应答是频繁的,并且停药之后复发(反弹)并不少见。不良事件确实会发生,并且许多患者最终在病症转变为非活动性TED时需要进行康复手术。

[0012] 最近,人们的注意力集中在可以专门干预TED的致病机制的生物制剂的使用上。在2015年,两项小型单中心随机化临床试验 (RCT) 分别研究了CD20+B细胞消耗剂利妥昔单抗 (rituximab) 相对于安慰剂或ivGC的作用。来自两项试验的结果相互矛盾;在第一项试验中,它们是阴性的(与安慰剂没有差异),但在第二项试验中是阳性的(有益作用与ivGC相当)。因此,利妥昔单抗对于中度至重度活动性TED的有效性仍有待确定。欧洲甲状腺协会/欧洲格雷夫斯眼眶病小组 (EUGOGO) 最近发布的指南指示,利妥昔单抗可能是对ivGC的第一疗程应答不佳的患者的二线治疗。与利妥昔单抗一样,没有关于其他潜在治疗剂的可靠证据,诸如阿达木单抗 (adalimumab)、依那西普 (etanercept)、英夫利昔单抗 (infliximab) 或阻断TSH受体的单克隆药物或小分子。基于正在进行的RCT的白介素-6受体单克隆抗体托珠单抗 (tocilizumab) 的使用也仍有待确定。

[0013] 如上所述,缺乏在有足够把握度、前瞻性、安慰剂对照试验中被证明是有效和安全的中度至重度TED的药物疗法。很少使用安慰剂对照的先前临床试验表明,单独或与放射疗法一起的高剂量糖皮质激素可以减少患有活动性眼病的患者的炎症相关体征和症状,但对眼球突出的影响很小,并且可能引起剂量限制性不良反应。

[0014] 激活IGF-IR信号传导的免疫球蛋白已在患有GD和TED的患者中检测到。此外,IGF-I协同增强促甲状腺激素的作用。IGF-IR是一种跨膜酪氨酸激酶受体,在发育和代谢中起作用,也刺激免疫功能,并且因此可能在自身免疫性疾病中被治疗性靶向。IGF-IR在患有GD和

TED的患者中由眼眶成纤维细胞以及T细胞和B细胞过表达。它与TSHR形成信号传导复合物,通过所述TSHR它被反式激活。眼眶成纤维细胞和纤维细胞的体外研究显示,IGF-IR抑制性抗体可以减弱从患有GD和TED的患者分离的IGF-I、促甲状腺激素、促甲状腺免疫球蛋白和免疫球蛋白的作用。这些观察结果促使在患有活动性中度至重度TED的患者中试验替妥木单抗(teprotumumab),这是一种全人IGF-IR抑制性单克隆抗体。替妥木单抗是当前唯一被批准用于治疗TED的药物疗法。仍然需要额外的人IGF-IR抑制性单克隆抗体,包括半衰期延长的抗体。此类半衰期延长抗体可以具有更方便的给药,例如以较低的体积和/或较低的量/或较低的频率给药,并且可以静脉内或皮下施用。

发明内容

[0015] 本文提供了治疗甲状腺眼病(TED)或降低其严重程度并且在TED的治疗中实现特定治疗终点,诸如降低眼球突出、复视、TED临床活动性评分及其子集和个体量度的方法,以及改善TED患者的生活质量的方法,所述方法包括向所述患有TED的对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF 1R)抑制剂。

[0016] 某些IGF-1R抑制剂能够降低眼眶成纤维细胞和纤维细胞的TSHR和IGF-IR展示,并减弱从患有TED(TAO或GO)的患者分离的IGF-I、TSH、促甲状腺免疫球蛋白和免疫球蛋白的作用。

[0017] 如上所述,TED(TAO或GO)仍然没有得到充分的治疗。在替妥木单抗(TEPEZZA™)获得批准之前,主要由糖皮质激素组成的药物疗法的功效有限,并且存在安全性问题。众所周知,针对ED的广泛免疫抑制性治疗,例如糖皮质激素和利妥昔单抗,导致的突眼症减少有限。在使用三种不同累积剂量的ivGC(2.25g、4.98g、7.47g的甲泼尼龙)的最大RCT中,眼球突出的平均减少是0.6mm,甚至使用最高剂量也是如此。使用利妥昔单抗的结果没有差异。此外,晚期TED(TAO或GO)病例通常需要更具侵入性的手术治疗,诸如眼眶减压术。如上所述,治疗TED(TAO或GO)的先前疗法不仅功效有限,并且存在安全性问题。替妥木单抗是一种抑制IGF-1R的单克隆抗体,已被证明在TED治疗中有效。

[0018] 如本领域技术人员所述,“替妥木单抗最明显和意料之外的作用是与治疗相关的突眼症[即,眼球突出]降低”。众所周知,针对GO的免疫抑制性治疗导致的突眼症减少有限,但使用本文公开的方法,突眼症平均减少2.46mm(相对于安慰剂组的0.15mm)。这些结果,从未通过任何药物治疗实现,与通过眼眶减压术获得的那些结果相当(Piantanida,E.和Bartalena,L.J Endocrinol Invest,2017,40,885-887)。

[0019] 虽然替妥木单抗对于治疗TED有效,但由于各种原因,并非所有患者都能从替妥木单抗治疗中获益。对于TED替代疗法,例如,对于可以通过替代模式和替代时间表施用的不同药物的医疗需求仍未得到满足。

具体实施方式

[0020] 本文提供了用于治疗甲状腺眼病和相关病症的方法和组合物,如通过以下实施方案说明。

[0021] 实施方案

[0022] 本文提供了:

[0023] 实施方案1.一种治疗甲状腺眼病(TED)的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0024] 实施方案2.一种使患有甲状腺眼病(TED)的对象的眼球突出减少至少2mm的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0025] 实施方案3.如实施方案2所述的方法,其中眼球突出减少至少3mm。

[0026] 实施方案4.如实施方案3所述的方法,其中眼球突出减少至少4mm。

[0027] 实施方案5.如实施方案2所述的方法,其中所述方法另外包括降低所述患有TED的对象的临床活动性评分(CAS)。

[0028] 实施方案6.如实施方案5所述的方法,其中CAS降低至少2分。

[0029] 实施方案7.如实施方案6所述的方法,其中CAS降低至少3分。

[0030] 实施方案8.如实施方案7所述的方法,其中眼球突出减少至少3mm,并且CAS降低至少3分。

[0031] 实施方案9.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的复视或降低其严重程度的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0032] 实施方案10.如实施方案9所述的方法,其中所述复视是持续性复视。

[0033] 实施方案11.如实施方案9所述的方法,其中所述复视是间歇性复视。

[0034] 实施方案12.如实施方案9所述的方法,其中所述复视是非持续性复视。

[0035] 实施方案13.如实施方案9-12中任一项所述的方法,其中在抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少20周。

[0036] 实施方案14.如实施方案9-12中任一项所述的方法,其中在抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少50周。

[0037] 实施方案15.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED或其症状或降低其严重程度的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0038] 实施方案16.一种减少患有甲状腺眼病(TED)的对象的眼睛的眼球突出的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0039] 实施方案17.一种降低患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED的临床活动性评分(CAS)的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0040] 实施方案18.一种a)使患有甲状腺眼病(TED)的对象的眼球突出减少至少2mm并且b)降低所述对象的临床活动性评分(CAS)的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0041] 实施方案19.如实施方案15、16和18中任一项所述的方法,其中眼球突出减少至少2mm。

[0042] 实施方案20.如实施方案19所述的方法,其中眼球突出减少至少3mm。

[0043] 实施方案21.如实施方案20所述的方法,其中眼球突出减少至少4mm。

[0044] 实施方案22.如实施方案15-21中任一项所述的方法,其中所述对象的临床活动性评分(CAS)降低至少2分。

[0045] 实施方案23.如实施方案22所述的方法,其中所述对象的临床活动性评分(CAS)降低至一(1)。

[0046] 实施方案24.如实施方案23所述的方法,其中所述对象的临床活动性评分(CAS)降

低至零(0)。

[0047] 实施方案25.一种改善患有甲状腺眼病(TED)的对象的生活质量的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)抑制剂。

[0048] 实施方案26.如实施方案25所述的方法,其中所述生活质量通过格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)评估或其视觉功能或外观子量表进行测量。

[0049] 实施方案27.如实施方案26所述的方法,其中所述治疗导致所述GO-QoL上 ≥ 8 分的改善。

[0050] 实施方案28.如实施方案26所述的方法,其中所述治疗导致所述GO-QoL的功能子量表上的改善。

[0051] 实施方案29.如实施方案26所述的方法,其中所述治疗导致所述GO-QoL的外观子量表上的改善。

[0052] 实施方案30.如实施方案1-29中任一项所述的方法,其中所述TED是中度至重度TED。

[0053] 实施方案31.如实施方案1-30中任一项所述的方法,其中所述TED是活动性/急性TED。

[0054] 实施方案32.如实施方案1-30中任一项所述的方法,其中所述TED是非活动性/慢性TED。

[0055] 实施方案33.如实施方案1-32中任一项所述的方法,其中所述对象是已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或在所述先前治疗之后复发的对象。

[0056] 实施方案34.如实施方案1-33中任一项所述的方法,其中所述治疗在最后一次施用剂量后至少20周内有效。

[0057] 实施方案35.如实施方案34所述的方法,其中所述治疗在最后一次施用剂量后至少50周内有效。

[0058] 实施方案36.如实施方案1-35中任一项所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是抗体或小分子,条件是所述抗体不是替妥木单抗。

[0059] 实施方案37.如实施方案36所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂选自加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达洛妥珠单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、林西替尼、鬼臼毒素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228和A-928605。

[0060] 实施方案38.如实施方案36所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是抗体。

[0061] 实施方案39.如实施方案37所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是适用于人类疗法的人、嵌合人或人源化单克隆抗体。

[0062] 实施方案40.如实施方案38所述的方法,其中所述抗体静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

[0063] 实施方案41.如实施方案39所述的方法,其中所述抗体IV施用。

[0064] 实施方案42.如实施方案40所述的方法,其中所述抗体选自加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达洛妥珠单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗和艾

司妥单抗。

[0065] 实施方案43.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是加尼妥单抗。

[0066] 实施方案44.如实施方案43所述的方法,其中所述加尼妥单抗按以下给药:

[0067] a) 1-60mg/kg或75-4500mg IV,每3周一次;或

[0068] b) 0.6-40mg/kg或45-3000mg IV,每2周一次;或

[0069] c) 0.3-20mg/kg;或22-1500mg IV,每周一次。

[0070] 实施方案45.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是芬妥木单抗。

[0071] 实施方案46.如实施方案45所述的方法,其中所述芬妥木单抗按以下给药:

[0072] a) 1-60mg/kg或75-4500mg IV,每3周一次;或

[0073] b) 0.6-40mg/kg或45-3000mg IV,每2周一次;或

[0074] c) 0.3-20mg/kg或22-1500mg IV,每周一次。

[0075] 实施方案47.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是西妥木单抗。

[0076] 实施方案48.如实施方案47所述的方法,其中所述西妥木单抗按以下给药:

[0077] a) 1-45mg/kg或75-3400mg IV,每3周一次;或

[0078] b) 0.6-30mg/kg或45-2300mg IV,每2周一次;或

[0079] c) 0.3-15mg/kg或22-1200mg IV,每周一次。

[0080] 实施方案49.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是达洛妥珠单抗。

[0081] 实施方案50.如实施方案49所述的方法,其中所述达洛妥珠单抗按以下给药:

[0082] a) 1-90mg/kg或75-6800mg IV,每3周一次;或

[0083] b) 0.6-60mg/kg或45-4500mg IV,每2周一次;或

[0084] c) 0.3-30mg/kg或22-2300mg IV,每周一次。

[0085] 实施方案51.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是罗妥木单抗。

[0086] 实施方案52.如实施方案51所述的方法,其中所述罗妥木单抗按以下给药:

[0087] a) 1-75mg/kg或75-5700mg IV,每3周一次;或

[0088] b) 0.6-50mg/kg或45-3800mg IV,每2周一次;或

[0089] c) 0.3-25mg/kg或22-1900mg IV,每周一次。

[0090] 实施方案53.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是珍妥珠单抗。

[0091] 实施方案54.如实施方案53所述的方法,其中所述珍妥珠单抗按以下给药:

[0092] a) 1-112mg/kg或75-8400mg IV,每3周一次;或

[0093] b) 0.6-75mg/kg或45-5700mg IV,每2周一次;或

[0094] c) 0.3-38mg/kg或22-2900mg IV,每周一次。

[0095] 实施方案55.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是艾司妥单抗。

[0096] 实施方案56.如实施方案55所述的方法,其中所述艾司妥单抗按以下给药:

[0097] a) 1-112mg/kg或75-8400mg IV,每3周一次;或

[0098] b) 0.6-75mg/kg或45-5700mg IV,每2周一次;或

[0099] c) 0.3-38mg/kg或22-2900mg IV,每周一次。

[0100] 实施方案57.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是AVE1642。

[0101] 实施方案58.如实施方案57所述的方法,其中所述AVE1642按以下给药:

[0102] a) 1-60mg/kg或75-4500mg IV,每3周一次;或

- [0103] b) 0.6-40mg/kg或45-3000mg IV,每2周一次;或
- [0104] c) 0.3-20mg/kg或22-1500mg IV,每周一次。
- [0105] 实施方案59.如实施方案42所述的方法,其中所述抗体是BIIB022。
- [0106] 实施方案60.如实施方案59所述的方法,其中所述BIIB022按以下给药:
- [0107] a) 1-75mg/kg或75-5700mg IV,每3周一次;或
- [0108] b) 0.6-50mg/kg;或45-3800mg IV,每2周一次;或
- [0109] c) 0.3-25mg/kg或22-1900mg IV,每周一次。
- [0110] 实施方案61.如实施方案48所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂抗体包含选自以下的至少一条重链和至少一条轻链:
- [0111] a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链;
- [0112] b) 包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链;
- [0113] c) 包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的轻链;
- [0114] d) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的轻链;
- [0115] e) 包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的轻链;
- [0116] f) 包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的轻链;
- [0117] g) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链;
- [0118] h) 包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链;
- [0119] i) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的轻链;以及
- [0120] j) 包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的轻链。
- [0121] 实施方案62.如实施方案36所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是小分子。
- [0122] 实施方案63.如实施方案61所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂口服给药。
- [0123] 实施方案64.如实施方案63所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂选自林西替尼、鬼臼毒素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228和A-928605。
- [0124] 实施方案65.如实施方案64所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是林西替尼。
- [0125] 实施方案66.如实施方案65所述的方法,其中所述林西替尼按以下给药:
- [0126] a) 10-750mg,每天一次口服连续给药或10-1500mg/天,每天一次间歇性给药(每14天持续至多7天);或

[0127] b) 6-500mg, 每天两次口服连续给药或6-1000mg, 每天两次间歇性给药 (每14天持续至多7天); 或

[0128] c) 3-250mg, 每天三次口服连续给药或3-500mg, 每天三次间歇性给药 (每14天持续至多7天)。

[0129] 实施方案67. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是鬼臼毒素。

[0130] 实施方案68. 如实施方案67所述的方法, 其中所述鬼臼毒素按以下给药:

[0131] a) 每天一次口服, 20-2000mg; 或

[0132] b) 每天两次口服, 13-1400mg; 或

[0133] c) 每天三次口服, 6-700mg。

[0134] 实施方案69. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是BMS-754807。

[0135] 实施方案70. 如实施方案69所述的方法, 其中所述BMS-754807按以下给药:

[0136] a) 每天一次口服, 5-600mg; 或

[0137] b) 每天两次口服, 3-400mg; 或

[0138] c) 每天三次, 1-200mg。

[0139] 实施方案71. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是BMS-536924。

[0140] 实施方案72. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是BMS-554417。

[0141] 实施方案73. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是GSK1838705A。

[0142] 实施方案74. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是GSK1904529A。

[0143] 实施方案75. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是NVP-AEW541。

[0144] 实施方案76. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是NVP-ADW742。

[0145] 实施方案77. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是GTx-134。

[0146] 实施方案78. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是AG1024。

[0147] 实施方案79. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是PL-2258。

[0148] 实施方案80. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是NVP-AEW541。

[0149] 实施方案81. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是NSM-18。

[0150] 实施方案82. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是AZD3463。

[0151] 实施方案83. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是AZD9362。

[0152] 实施方案84. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是BI885578。

[0153] 实施方案85. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是BI893923。

[0154] 实施方案86. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是TT-100。

[0155] 实施方案87. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是XL-228。

[0156] 实施方案80. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是A-928605。

[0157] 实施方案88. 如实施方案71-88中任一项所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂按以下给药:

[0158] a) 每天一次口服, 1-2000mg; 或

[0159] b) 每天两次口服, 0.6-1400mg; 或

[0160] c) 每天三次口服, 0.3-700mg。

[0161] 实施方案89. 如实施方案64所述的方法, 其中所述IGF-1R抑制剂是KW-2450。

[0162] 实施方案90. 如实施方案90所述的方法, 其中所述KW-2450按以下给药:

- [0163] a) 每天一次口服, 1-100mg; 或
- [0164] b) 每天两次口服, 0.6-70mg; 或
- [0165] c) 每天三次口服, 0.3-30mg。
- [0166] 实施方案91. 如实施方案1-30和33-35中任一项所述的方法, 其中所述TED是非活动性/慢性TED, 并且其中所述IGF-1R抑制剂是替妥木单抗。
- [0167] 本文还提供了用于治疗TED的药物组合物, 包含IGF-1R抑制剂。
- [0168] 实施方案92. 一种药物组合物, 包含对于以下治疗有效的量的胰岛素样生长因子-I受体 (IGF-1R) 抑制剂:
- [0169] -治疗甲状腺眼病 (TED) 或其症状或降低其严重程度;
- [0170] -使患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的 eyeball 突出减少至少2mm
- [0171] -治疗患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的复视或降低其严重程度;
- [0172] -降低甲状腺眼病 (TED) 的临床活动性评分 (CAS) :
- [0173] -a) 使患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的 eyeball 突出减少至少2mm并且b) 降低临床活动性评分 (CAS) ; 和/或
- [0174] -改善患有甲状腺眼病 (TED) 的对象的的生活质量, 其中所述生活质量通过格雷夫斯眼病生活质量 (GO-QoL) 评估或其视觉功能或外观子量表进行测量。
- [0175] 实施方案93. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂是加尼妥单抗, 其被配制用于以下施用:
- [0176] a) 1-60mg/kg或75-4500mg IV, 每3周一次; 或
- [0177] b) 0.6-40mg/kg或45-3000mg IV, 每2周一次; 或
- [0178] c) 0.3-20mg/kg; 或22-1500mg IV, 每周一次。
- [0179] 实施方案94. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂是芬妥木单抗, 其被配制用于以下施用:
- [0180] a) 1-60mg/kg或75-4500mg IV, 每3周一次; 或
- [0181] b) 0.6-40mg/kg或45-3000mg IV, 每2周一次; 或
- [0182] c) 0.3-20mg/kg或22-1500mg IV, 每周一次。
- [0183] 实施方案95. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂是西妥木单抗, 其被配制用于以下施用:
- [0184] a) 1-45mg/kg或75-3400mg IV, 每3周一次; 或
- [0185] b) 0.6-30mg/kg或45-2300mg IV, 每2周一次; 或
- [0186] c) 0.3-15mg/kg或22-1200mg IV, 每周一次。
- [0187] 实施方案96. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂是达洛妥珠单抗, 其被配制用于以下施用:
- [0188] a) 1-90mg/kg或75-6800mg IV, 每3周一次; 或
- [0189] b) 0.6-60mg/kg或45-4500mg IV, 每2周一次; 或
- [0190] c) 0.3-30mg/kg或22-2300mg IV, 每周一次。
- [0191] 实施方案97. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂是罗妥木单抗, 其被配制用于以下施用:
- [0192] a) 1-75mg/kg或75-5700mg IV, 每3周一次; 或

- [0193] b) 0.6-50mg/kg或45-3800mg IV,每2周一次;或
- [0194] c) 0.3-25mg/kg或22-1900mg IV,每周一次。
- [0195] 实施方案98.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是珍妥珠单抗,其被配制用于以下施用:
- [0196] a) 1-112mg/kg或75-8400mg IV,每3周一次;或
- [0197] b) 0.6-75mg/kg或45-5700mg IV,每2周一次;或
- [0198] c) 0.3-38mg/kg或22-2900mg IV,每周一次。
- [0199] 实施方案99.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是艾司妥单抗,其被配制用于以下施用:
- [0200] a) 1-112mg/kg或75-8400mg IV,每3周一次;或
- [0201] b) 0.6-75mg/kg或45-5700mg IV,每2周一次;或
- [0202] c) 0.3-38mg/kg或22-2900mg IV,每周一次。
- [0203] 实施方案100.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是AVE1642,其被配制用于以下施用:
- [0204] a) 1-60mg/kg或75-4500mg IV,每3周一次;或
- [0205] b) 0.6-40mg/kg或45-3000mg IV,每2周一次;或
- [0206] c) 0.3-20mg/kg或22-1500mg IV,每周一次。
- [0207] 实施方案101.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是BIIB022,其被配制用于以下施用:
- [0208] a) 1-75mg/kg或75-5700mg IV,每3周一次;或
- [0209] b) 0.6-50mg/kg;或45-3800mg IV,每2周一次;或
- [0210] c) 0.3-25mg/kg或22-1900mg IV,每周一次。
- [0211] 实施方案102.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是林西替尼,其被配制用于以下施用:
- [0212] a) 10-750mg,每天一次口服连续给药或10-1500mg/天,每天一次间歇性给药(每14天持续至多7天);或
- [0213] b) 6-500mg,每天两次口服连续给药或6-1000mg,每天两次间歇性给药(每14天持续至多7天);或
- [0214] c) 3-250mg,每天三次口服连续给药或3-500mg,每天三次间歇性给药(每14天持续至多7天)。
- [0215] 实施方案103.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是鬼臼毒素,其被配制用于以下施用:
- [0216] a) 每天一次口服,20-2000mg;或
- [0217] b) 每天两次口服,13-1400mg;或
- [0218] c) 每天三次口服,6-700mg。
- [0219] 实施方案104.如实施方案92所述的药物组合物,其中所述IGF-1R抑制剂是BMS-754807,其被配制用于以下施用:
- [0220] a) 每天一次口服,5-600mg;或
- [0221] b) 每天两次口服,3-400mg;或

[0222] c) 每天三次口服, 1-200mg。

[0223] 实施方案105. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂选自BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228和A-928605, 其被配制用于以下施用:

[0224] a) 每天一次口服, 1-2000mg; 或

[0225] b) 每天两次口服, 0.6-1400mg; 或

[0226] c) 每天三次口服, 0.3-700mg。

[0227] 实施方案106. 如实施方案92所述的药物组合物, 其中所述IGF-1R抑制剂是KW-2450, 其被配制用于以下施用:

[0228] a) 每天一次口服, 1-100mg; 或

[0229] b) 每天两次口服, 0.6-70mg; 或

[0230] c) 每天三次口服, 0.3-30mg。

[0231] 实施方案107. 如实施方案57所述的方法, 其中所述AVE1642抗体包含: 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

[0232] 实施方案108. 如实施方案107所述的方法, 其中所述抗体包含: 包含SEQ ID NO:31或78或79的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的轻链可变结构域。

[0233] 实施方案109. 如实施方案108所述的方法, 其中所述抗体包含: 包含SEQ ID NO:78的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的轻链可变结构域。

[0234] 实施方案110. 如实施方案109所述的方法, 其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的轻链可变结构域。

[0235] 实施方案111. 如实施方案109所述的方法, 其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的轻链可变结构域。

[0236] 实施方案112. 如实施方案109所述的方法, 其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的轻链可变结构域。

[0237] 实施方案113. 如实施方案109所述的方法, 其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的轻链可变结构域。

[0238] 实施方案114. 如实施方案107-113中任一项所述的方法, 其中所述AVE1642抗体的所述治疗有效量包括1-60mg/kg或75-4500mg IV Q3W; 或0.6-40mg/kg或45-3000mg IV Q2W; 或0.3-20mg/kg或22-1500mg IV QW的剂量。

[0239] 实施方案115. 如实施方案107-113中任一项所述的方法, 其中所述AVE1642抗体的所述治疗有效量包括1-10mg/kg的剂量。

[0240] 实施方案116. 如实施方案115所述的方法, 其中所述AVE1642抗体的所述治疗有效量包括1-5mg/kg的剂量。

[0241] 实施方案117. 如实施方案116所述的方法, 其中所述AVE1642抗体的所述治疗有效量包括约1mg/kg、或约2mg/kg、或约3mg/kg、或约4mg/kg、或约5mg/kg的剂量。

[0242] 实施方案118. 如实施方案115-117中任一项所述的方法, 其中所述AVE1642抗体的

所述治疗有效量以每1、2、3、4或5周一次(即,QW、Q2W、Q3W、Q4W或Q5W)施用。

[0243] 实施方案119.如实施方案118所述的方法,其中所述AVE1642抗体静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

[0244] 实施方案120.如实施方案107-113中任一项所述的方法,其中所述AVE1642抗体的所述治疗有效量包括1-5mg/kg或75-375mg IVQ3W;或0.6-4mg/kg或45-300mg IV Q2W;或0.3-3mg/kg或22-225mg IV QW的剂量。

[0245] 实施方案121.如实施方案107-120中任一项所述的方法,其中所述AVE1642抗体还包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0246] 实施方案122.如实施方案115-117中任一项所述的方法,其中所述AVE1642抗体还包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0247] 实施方案123.如实施方案122所述的方法,其中所述AVE1642抗体的所述治疗有效量以每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周一次(即,QW、Q2W、Q3W、Q4W、Q5W、Q6W、Q7W、Q8W、Q9W、Q10W、Q11W或Q12W)施用。

[0248] 实施方案124.如实施方案123所述的方法,其中所述AVE1642抗体静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

[0249] 实施方案125.如实施方案1-35中任一项所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是还包含变体Fc区的替妥木单抗抗体,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0250] 实施方案126.如实施方案1-35中任一项所述的方法,其中所述IGF-1R抑制剂是还包含变体Fc区的替妥木单抗抗体,所述变体Fc区包含用酪氨酸替换位置252处的甲硫氨酸(Met252Tyr)、用苏氨酸替换位置254处的丝氨酸(Ser254Thr)并且用谷氨酸替换位置256处的苏氨酸(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0251] 有意省略了实施方案127-200。

[0252] 实施方案201.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,包含:

[0253] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0254] 实施方案202.如实施方案201所述的抗体,其中所述抗体结合并抑制IGF-1R。

[0255] 实施方案203.如实施方案201-202中任一项所述的抗体,其中所述抗体或其抗原结合部分与参考抗体或其参考抗原结合部分交叉竞争与IGF-1R结合。

[0256] 实施方案204.如实施方案203所述的抗体,其中所述参考抗体选自 α IR3、达洛妥珠单抗、加尼妥单抗、珍妥珠单抗、AVE1642、芬妥木单抗、度司妥单抗、西妥木单抗、BIIB022、

罗妥木单抗、替妥木单抗和抗体2。

[0257] 实施方案205.如实施方案201-204中任一项所述的抗体,其中所述抗体选自IgA、IgD、IgE和IgG。

[0258] 实施方案206.如实施方案205所述的抗体,其中所述抗体是IgG。

[0259] 实施方案207.如实施方案206所述的抗体,其中所述抗体选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0260] 实施方案208.如实施方案207所述的抗体,其中所述抗体是IgG1。

[0261] 实施方案209.如实施方案201-208中任一项所述的抗体,其中所述抗体:

[0262] 能够减少胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)信号传导;

[0263] 能够抑制促甲状腺激素受体(TSHR)/IGF-1R串扰(即,形成TSHR/IGF-1R信号小体);

[0264] 能够减少眼眶成纤维细胞中的透明质酸(HA)分泌;

[0265] 与不包含所述M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比,能够在体内持续存在延长的时间段(即,具有更长的半衰期);和/或

[0266] 与不包含所述M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比,能够以更低的频率或以更低的量/剂量给药。

[0267] 实施方案210.如实施方案201-209中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含互补决定区(CDR),所述互补决定区衍生自选自以下的抗体:达洛妥珠单抗、加尼妥单抗、珍妥珠单抗、AVE1642、芬妥木单抗、度司妥单抗、西妥木单抗、BIIB022、罗妥木单抗、替妥木单抗和抗体2。

[0268] 实施方案211.如实施方案201-210中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的LCDR3;包括包含SEQ ID NO:25或SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的

LCDR1, 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的LCDR3; 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的LCDR3; 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的LCDR3; 包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3; 或包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1, 包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的HCDR2, 包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3, 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1, 包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的LCDR2, 和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3。

[0269] 实施方案212. 如实施方案201-209中任一项所述的抗体, 其中所述抗体包含重链可变结构域(V_H)和轻链可变结构域(V_L), 所述重链可变结构域和轻链可变结构域衍生自选自以下的抗体: 达洛妥珠单抗、加尼妥单抗、珍妥珠单抗、AVE1642、芬妥木单抗、度司妥单抗、西妥木单抗、BIIB022、罗妥木单抗、替妥木单抗和抗体2。

[0270] 实施方案213. 如实施方案201-209中任一项所述的抗体, 包含: 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0271] 包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0272] 包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0273] 包含SEQ ID NO:31或78或79的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0274] 包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0275] 包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0276] 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0277] 包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链可变结构域; 或包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0278] 包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的轻链可变结构域;

[0279] 包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的重链可变结构域或和包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0280] 实施方案214.如实施方案201-210中任一项所述的抗体,包含:包括包含SEQ ID NO:25或SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

[0281] 实施方案215.如实施方案1-9中任一项所述的抗体,包含:包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

[0282] 实施方案216.如实施方案201-209中任一项所述的抗体,包含:包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;或包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3。

[0283] 实施方案217.如实施方案201-209中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:31或78或79的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0284] 实施方案218.如实施方案217所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0285] 实施方案219.如实施方案218所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0286] 实施方案220.如实施方案219所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0287] 实施方案221.如实施方案219所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID

N0:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0288] 实施方案222.如实施方案219所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID N0:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0289] 实施方案223.如实施方案218所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID N0:31的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0290] 实施方案224.如实施方案223所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID N0:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0291] 实施方案225.如实施方案223所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID N0:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0292] 实施方案226.如实施方案223所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID N0:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0293] 实施方案227.如实施方案223所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID N0:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0294] 实施方案228.如实施方案201-209中任一项所述的抗体,包含:包含SEQ ID N0:84的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID N0:85的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID N0:86的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID N0:87的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID N0:88的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID N0:89的氨基酸序列的LCDR3。

[0295] 实施方案229.如实施方案201-209中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID N0:90的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:91的轻链可变结构域。

[0296] 实施方案230.如实施方案201-229中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0297] 实施方案231.如实施方案201-229中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0298] 实施方案232.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

[0299] 包括包含SEQ ID N0:25或SEQ ID N0:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID N0:26或SEQ ID N0:76或SEQ ID N0:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID N0:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID N0:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID N0:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID N0:30的氨基酸序列的LCDR3;和

[0300] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0301] 实施方案233.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

[0302] 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;和

[0303] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0304] 实施方案234.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

[0305] 包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;或包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的LCDR3;和

[0306] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0307] 实施方案235.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:

[0308] 包含SEQ ID NO:31或78或79的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:32或80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域;和

[0309] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0310] 实施方案236.如实施方案235所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0311] 实施方案237.如实施方案236所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0312] 实施方案238.如实施方案236所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0313] 实施方案239.如实施方案236所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0314] 实施方案240.如实施方案236所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0315] 实施方案241.如实施方案235所述的抗体,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:80或81或82或83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0316] 实施方案242.如实施方案241所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0317] 实施方案243.如实施方案241所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0318] 实施方案244.如实施方案241所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0319] 实施方案245.如实施方案241所述的抗体,其中所述抗体包含所述包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0320] 实施方案246.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:包含HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域的重链可变区;和包含LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域的轻链可变区,包括:

[0321] 包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的HCDR1,包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的HCDR2,包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HCDR3,包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的LCDR1,包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的LCDR2,和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的LCDR3;和

[0322] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0323] 实施方案247.一种与胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)结合的抗体,其中所述抗体包含:

[0324] 包含SEQ ID NO:7的重链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的轻链可变结构域;和

[0325] 变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示;或变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0326] 实施方案248.如实施方案232-247中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0327] 实施方案249.如实施方案232-247中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0328] 实施方案250.一种核苷酸序列,其编码如实施方案201-249中任一项所述的抗体的多肽序列。

[0329] 实施方案251.一种表达载体,包含如实施方案250所述的核苷酸序列。

[0330] 实施方案252.一种中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系,其表达如实施方案251所述的载体。

[0331] 实施方案253.一种药物组合物,包含治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体和药学上可接受的载剂。

[0332] 实施方案254.如实施方案253所述的药物组合物,其中所述治疗有效量包括1-10mg/kg的剂量。

[0333] 实施方案255.如实施方案254所述的药物组合物,其中所述治疗有效量包括1-5mg/kg的剂量。

[0334] 实施方案256.如实施方案255所述的药物组合物,其中所述治疗有效量包括约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、或约5mg/kg的剂量。

[0335] 实施方案257.如实施方案253-256中任一项所述的药物组合物,其中所述治疗有效量被配制用于以每1、2、3、4或5周一次(即,QW、Q2W、Q3W、Q4W或Q5W)施用。

[0336] 实施方案258.如实施方案253-257中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的载剂适用于静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

[0337] 实施方案259.如实施方案253所述的药物组合物,包含治疗有效量的如实施方案

201-249中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

[0338] 1-60mg/kg或75-4500mg;或

[0339] 0.6-40mg/kg或45-3000mg;或

[0340] 0.3-20mg/kg或22-1500mg。

[0341] 实施方案260.如实施方案259所述的药物组合物,其被配制用于IV施用。

[0342] 实施方案261.如实施方案260所述的药物组合物,其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。

[0343] 实施方案262.如实施方案253所述的药物组合物,包含治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

[0344] 1-30mg/kg或75-2250mg;

[0345] 0.6-20mg/kg或1500mg;

[0346] 0.3-10mg/kg或750mg。

[0347] 实施方案263.如实施方案253所述的药物组合物,包含治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

[0348] 1-20mg/kg或75-1500mg;

[0349] 0.6-13.5mg/kg或1000mg;

[0350] 0.3-7mg/kg或500mg。

[0351] 实施方案264.如实施方案262-263中任一项所述的药物组合物,其被配制用于皮下施用。

[0352] 实施方案265.如实施方案264所述的药物组合物,其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。

[0353] 实施方案266.一种自动注射器,其包括如实施方案264所述的药物配制品。

[0354] 实施方案267.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体或如实施方案253-265中任一项所述的药物组合物。

[0355] 实施方案268.一种减少患有甲状腺眼病(TED)的对象的 eyeball 突出的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体或如实施方案253-265中任一项所述的药物组合物。

[0356] 实施方案269.如实施方案268所述的方法,其中眼球突出减少至少2mm。

[0357] 实施方案270.如实施方案269所述的方法,其中眼球突出减少至少3mm。

[0358] 实施方案271.如实施方案270所述的方法,其中眼球突出减少至少4mm。

[0359] 实施方案272.如实施方案268所述的方法,其中所述方法另外包括降低所述患有TED的对象的临床活动性评分(CAS)。

[0360] 实施方案273.如实施方案272所述的方法,其中眼球突出减少至少2mm,并且CAS降低至少2分。

[0361] 实施方案274.如实施方案273所述的方法,其中CAS降低至少3分。

[0362] 实施方案275.如实施方案274所述的方法,其中眼球突出减少至少3mm,并且CAS降低至少3分。

[0363] 实施方案276.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的复视或降低其严重程度的

方法,包括向所述对象施用治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体或如实施方案253-265中任一项所述的药物组合物。

[0364] 实施方案277.如实施方案276所述的方法,其中所述复视是持续性复视。

[0365] 实施方案278.如实施方案276所述的方法,其中所述复视是间歇性复视。

[0366] 实施方案279.如实施方案276所述的方法,其中所述复视是非持续性复视。

[0367] 实施方案280.如实施方案276所述的方法,其中在抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少20周。

[0368] 实施方案281.如实施方案280所述的方法,其中在抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少50周。

[0369] 实施方案282.一种降低患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED的临床活动性评分(CAS)的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体或如实施方案253-265中任一项所述的药物组合物。

[0370] 实施方案283.如实施方案282所述的方法,其中CAS降低至少2分。

[0371] 实施方案284.如实施方案283所述的方法,其中CAS降低至少3分。

[0372] 实施方案285.一种在患有TED的对象中进行以下各项的方法:减少胰岛素样生长因子-I受体(IGF-1R)信号传导;

[0373] 抑制促甲状腺激素受体(TSHR)/IGF-1R串扰(即,形成TSHR/IGF-1R信号小体);和/或

[0374] 减少眼眶成纤维细胞中的透明质酸(HA)分泌;

[0375] 所述方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的如权利要求1-49中任一项所述的抗体或如权利要求53-65中任一项所述的药物组合物,其中与不包含M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比,所述抗体在体内持续存在延长的时间段(即,具有更长的半衰期);并且/或者其中与不包含M428L/N434S或M252Y/S254T/T256E替换的抗体相比,所述抗体或药物组合物以更低的频率或以更低的量/剂量施用。

[0376] 实施方案286.如实施方案267-285中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量包括1-10mg/kg的剂量。

[0377] 实施方案287.如实施方案286所述的方法,其中所述治疗有效量包括1-5mg/kg的剂量。

[0378] 实施方案288.如实施方案287所述的方法,其中所述治疗有效量包括约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、或约5mg/kg的剂量。

[0379] 实施方案289.如实施方案267-288中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量以每1、2、3、4或5周一次(即,QW、Q2W、Q3W、Q4W或Q5W)施用。

[0380] 实施方案290.如实施方案267-289中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量静脉内(IV)或皮下(SC)施用。

[0381] 实施方案291.如实施方案267-284中任一项所述的方法,包括治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:

[0382] 1-5mg/kg或75-375mg IV Q3W;或

[0383] 0.6-4mg/kg或45-300mg IV Q2W;或

[0384] 0.3-3mg/kg或22-225mg IV QW。

- [0385] 实施方案292.如实施方案291所述的方法,其被配制用于IV施用。
- [0386] 实施方案293.如实施方案292所述的方法,其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。
- [0387] 实施方案294.如实施方案267-285中任一项所述的方法,包括治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:
- [0388] 1-30mg/kg或75-2250mg;
- [0389] 0.6-20mg/kg或1500mg;
- [0390] 0.3-10mg/kg或750mg。
- [0391] 实施方案295.如实施方案267-285中任一项所述的方法,包括治疗有效量的如实施方案201-249中任一项所述的抗体,其中所述治疗有效量包括以下剂量:
- [0392] 1-20mg/kg或75-1500mg;
- [0393] 0.6-13.5mg/kg或1000mg;
- [0394] 0.3-7mg/kg或500mg。
- [0395] 实施方案296.如实施方案294-295中任一项所述的方法,其被配制用于皮下施用。
- [0396] 实施方案297.如实施方案296所述的方法,其被配制用于每4、3、2或1周一次给药。
- [0397] 实施方案298.如实施方案296所述的方法,其中所述皮下施用是使用自动注射器进行的。
- [0398] 实施方案299.如实施方案201-249中任一项所述的抗体或如实施方案253-265中任一项所述的药物组合物或如实施方案266所述的自动注射器用于如实施方案267-298中任一项所述的治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED、减少患有TED的对象的眼球突出、降低患有TED的对象的复视的严重程度、或降低患有TED的对象的CAS的用途。
- [0399] 实施方案300.如实施方案201-249中任一项所述的抗体或如实施方案253-265中任一项所述的药物组合物或如实施方案266所述的自动注射器在制造用于如实施方案267-298中任一项所述的治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的TED、减少患有TED的对象的眼球突出、降低患有TED的对象的复视的严重程度、或降低患有TED的对象的CAS的药物中的用途。
- [0400] 本文还提供了以下实施方案。
- [0401] 本文提供了治疗甲状腺眼病(TED)或降低其严重程度的方法,包括向所述对象施用有效量的胰岛素样生长因子-I受体(IGF 1R)抑制剂。
- [0402] 在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂是抗体。
- [0403] 在一些实施方案中,所述抗体IGF-1R抑制剂选自加尼妥单抗(ganitumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、度司妥单抗(dusigitumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、达洛妥珠单抗(dalotuzumab)、罗妥木单抗(robatumumab)、AVE1642、BIIB022和珍妥珠单抗(xentuzumab)。
- [0404] 在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂是小分子。
- [0405] 在一些实施方案中,所述小分子IGF-1R抑制剂选自林西替尼(linsitinib)、鬼臼毒素(picropodophyllin)、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、NVP-AEW541、GTx-134和AG1024。
- [0406] 本文还提供了一种使患有甲状腺相关眼病甲状腺眼病(TED)的对象的眼球突出减少(例如,至少2mm)的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。
- [0407] 本文还提供了一种使患有甲状腺相关眼病甲状腺眼病(TED)的对象的眼球突出减

少(例如,至少2mm)并且降低临床活动性评分(CAS)的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0408] 本文还提供了一种治疗甲状腺眼病(TED)或降低其严重程度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,并且其中所述IGF-1R抑制剂(i)使眼球突出减少至少2mm;并且(ii)使所述对象的CAS降低至少2分(在7分制量表上-如下所述)。

[0409] 本文还提供了一种使患有甲状腺眼病(TED)的对象的的眼球突出减少至少4mm的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0410] 本文还提供了一种治疗甲状腺眼病(TED)或降低其严重程度的方法,包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,并且其中所述IGF-1R抑制剂使眼球突出减少至少4mm。

[0411] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的复视或降低其严重程度的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0412] 本文还提供了一种降低甲状腺眼病(TED)的严重程度的方法,包括向有需要的对象施用有效量的包含IGF-1R抑制剂和药学上可接受的赋形剂或稀释剂或载剂的药物组合物。

[0413] 因此,本文提供了一种使患有TED(TAO或GO)的对象的的眼球突出减少至少2mm的方法。所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0414] 本文还提供了一种使患有TED(TAO或GO)的对象的的眼球突出减少至少2mm并且降低临床活动性评分(CAS)的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0415] 本文还提供了一种治疗TED(TAO或GO)或降低其严重程度的方法。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,并且其中所述IGF-1R抑制剂(i)使眼球突出减少至少2mm;并且(ii)使所述对象的CAS降低至少2分(在7分制量表上)。

[0416] 在一些实施方案中,眼球突出或突眼症的减少可以大于2mm,例如2.2mm、2.4mm、2.5mm、2.6mm、2.8mm、3mm、3.2mm、3.4mm、3.5mm、3.6mm、3.8mm、4mm、4.1mm、4.2mm、4.3mm、4.4mm、4.5mm、4.6mm、4.7mm、4.8mm、4.9mm、5mm或超过5mm。

[0417] 在一些实施方案中,CAS的降低是2分或更多,例如3、4、5、6或7分。在一个实施方案中,CAS的降低是2分或更多。在另一个实施方案中,CAS的降低是3分或更多。在又一个实施方案中,CAS的降低是4分或更多。

[0418] 本文还提供了一种使患有TED(TAO或GO)的对象的的眼球突出减少至少4mm的方法。所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0419] 本文还提供了一种治疗TED或降低其严重程度的方法。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,并且其中所述IGF-1R抑制剂使眼球突出或突眼症减少至少3mm。本文还提供了一种治疗TED或降低其严重程度的方法。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,并且其中所述IGF-1R抑制剂使眼球突出或突眼症减少至少4mm。

[0420] 本文还提供了一种治疗与TED相关联的复视或降低其严重程度(在患有TED和复视的对象中)的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0421] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的复视或降低其严重程度的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0422] 当TED是重度TED时,特征在于由TSH和IGF-1受体激活导致的眼眶组织重塑的这种活动性自身免疫性疾病导致细胞外基质过多和眼球突出/复视,这是TED患者的主要生活质量(QoL)问题。

[0423] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的对象的持续性复视(CD)或降低其严重程度的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。本文还提供了一种治疗复视的方法,包括向对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,这导致相对于安慰剂改善复视。

[0424] 应注意,并非所有的对象都以相同的方式对IGF-1R抑制剂的施用产生应答。在向患者群体施用时,约20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%的患者可以产生应答,其中眼球突出或突眼症减少至少2mm并且CAS降低至少2分。在一些实施方案中,在至少20%、或至少25%、或至少30%、或至少35%、或至少40%、或至少45%、或至少50%、或至少55%、或至少60%、或至少65%、或至少70%、或至少80%的患者中观察到应答。

[0425] 在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂使至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或85%的对象的眼球突出减少至少3mm。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂使至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或85%的对象的眼球突出减少至少3.5mm。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂使至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或85%的对象的眼球突出减少至少4mm。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂使约40%的对象的眼球突出减少至少4mm。

[0426] 本文还提供了一种减少患有甲状腺眼病(TED)、甲状腺相关眼病(TAO)或格雷夫斯眼病(GO)的对象的眼睛的眼球突出的方法,所述对象先前已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0427] 本文还提供了一种使患有TED的对象的一只眼睛的眼球突出减少至少2mm且在另一只眼睛(或对侧眼)中没有2mm或更大的恶化的方法,包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。所述对象是已经历用所述IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或在所述先前治疗之后复发的对象。

[0428] 在一些实施方案中,眼球突出或突眼症的减少可以大于2mm,例如2.2mm、2.4mm、2.5mm、2.6mm、2.8mm、3mm、3.2mm、3.4mm、3.5mm、3.6mm、3.8mm、4mm、4.1mm、4.2mm、4.3mm、4.4mm、4.5mm、4.6mm、4.7mm、4.8mm、4.9mm、5mm或超过5mm。

[0429] 本文还提供了一种降低对象的甲状腺眼病(TED)的临床活动性评分(CAS)的方法,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或在所述先前治疗之后复发,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0430] 在一些实施方案中,所述对象的CAS降低至一(1)或零(0)(在7分制CAS量表上-如下所述)。

[0431] 在一些实施方案中,CAS的降低是2分或更多,例如3、4、5、6或7分。在一个实施方案中,CAS的降低是2分或更多。在另一个实施方案中,CAS的降低是3分或更多。在又一个实施方案中,CAS的降低是4分或更多。在又一个实施方案中,CAS的降低是5分或更多。

[0432] 在一个实施方案中,作为治疗的结果,CAS降低至一(1)。在另一个实施方案中,作

为治疗的结果,CAS降低至零(0)。

[0433] 本文还提供了一种治疗甲状腺眼病(TED)或降低其严重程度的方法,包括向对象施用IGF-1R抑制剂,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发。

[0434] 本文还提供了一种治疗对象的甲状腺眼病(TED)或降低其严重程度的方法,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或在所述先前治疗之后复发,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,并且其中所述IGF-1R抑制剂(i)使一只眼睛的眼球突出减少至少2mm;(ii)不伴随另一只眼睛(或对侧眼)中2mm或更大的恶化;并且(iii)使所述对象的CAS降低至一(1)或零(0)(在7分制量表上-如下所述)。

[0435] 本文还提供了一种治疗甲状腺眼病(TED;TAO或GO)或降低其严重程度的方法,包括向有需要的对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,其中所述抗体使眼球突出减少至少2mm并且使CAS减低至一(1)或零(0)。如上所述,所述对象是已经历用所述IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或在所述先前治疗之后复发的对象。

[0436] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED;TAO或GO)的对象的TED或降低其严重程度的方法,所述对象先前已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的包含IGF-1R抑制剂和药学上可接受的赋形剂或稀释剂或载剂的药物组合物。

[0437] 本文还提供了一种减少患有甲状腺眼病(TED;TAO或GO)的对象的眼睛的眼球突出的方法,所述对象先前已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0438] 本文还提供了一种治疗甲状腺眼病(TED;TAO或GO)或降低其严重程度的方法,包括向对象施用IGF-1R抑制剂,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发。

[0439] 本文还提供了一种改善患有甲状腺眼病(TED;TAO或GO)的对象的 삶의 质量的方法,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0440] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED;TAO或GO)的对象的复视或降低复视的严重程度的方法,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。

[0441] 在一些实施方案中,所述复视是持续性复视。在一些实施方案中,所述复视是非持续性复视。在一些实施方案中,所述复视是间歇性复视。

[0442] 在一些实施方案中,在IGF-1R抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少20、30、40或50周。在一些实施方案中,在IGF-1R抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续20-30、30-40、40-50或50-60周。在一些实施方案中,在IGF-1R抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少20周。在一些实施方案中,在

IGF-1R抑制剂施用中止之后,复视改善或复视严重程度降低持续至少50周。

[0443] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED;TAO或GO)的对象的持续性复视(CD)或降低其严重程度的方法,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂。在一些实施方案中,所述用IGF-1R抑制剂进行的治疗改善患有重度TED的患者的CD QoL。

[0444] 本文还提供了一种治疗患有甲状腺眼病(TED;TAO或GO)的对象的复视或降低其严重程度的方法,所述对象已经历用IGF-1R抑制剂进行的先前治疗并且对所述先前治疗不产生应答或对所述先前治疗产生应答且之后复发,所述方法包括向所述对象施用有效量的IGF-1R抑制剂,这导致相对于安慰剂改善复视,所述改善在药物中止之后持续至51周。

[0445] 所述IGF-1R抑制剂可以以单个剂量或以多个剂量施用。在一个实施方案中,所述IGF-1R抑制剂以单个剂量施用于所述对象。在另一个实施方案中,所述IGF-1R抑制剂以多个剂量施用于所述对象,所述多个剂量分散在几天、几周或几个月内。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂每周一次、或每2周一次、或每3周一次、或每4周一次、或每5周一次、或每6周一次、或每7周一次、或每8周一次、或每月一次、或每2个月一次、或每3个月一次施用。

[0446] 在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂以多个剂量施用,并且所述剂量每次是相同的。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂以多个剂量施用,并且第一次施用时的剂量与随后施用时的剂量不同(可以更高或更低)。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂以多个剂量施用,并且基于对象对于疗法的应答,所述剂量在每次施用时进行调整。

[0447] 基于不同的因素,诸如每个患者的年龄、性别、种族和体重,所述剂量可以在患者之间进一步变化。在一个实施方案中,所述剂量根据患者的体重而变化。所述剂量的范围可以是约1mg IGF-1R抑制剂/千克体重至约100mg IGF-1R抑制剂/千克体重。所述剂量可以是例如1mg、2mg、3mg、5mg、7mg、10mg、12mg、15mg、17mg、20mg、22mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg IGF-1R抑制剂/千克体重。

[0448] 在一些实施方案中,所述剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的IGF-1R抑制剂。在一些实施方案中,所述剂量是约5mg/kg至约10mg/kg的IGF-1R抑制剂。在一些实施方案中,所述剂量是约10mg/kg至约15mg/kg的IGF-1R抑制剂。在一些实施方案中,所述剂量是约15mg/kg至约20mg/kg的IGF-1R抑制剂。

[0449] 在一些实施方案中,其中所述IGF-1R抑制剂以多个剂量施用,并且第一次施用时的剂量与随后施用时的剂量不同,第一次施用时的剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约5mg/kg至约10mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约10mg/kg至约15mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约15mg/kg至约20mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约20mg/kg至约25mg/kg的IGF-1R抑制剂。所述一个或多个随后的剂量可以比第一剂量更高或更低。在一些实施方案中,所述随后的剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约5mg/kg至约10mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约10mg/kg至约15mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约15mg/kg至约20mg/kg的IGF-1R抑制剂;或约20mg/kg至约25mg/kg的IGF-1R抑制剂。

[0450] 治疗的持续时间将取决于对象对于疗法的应答,并且范围可以是约一个月或4周至约2年或100周。在不同的实施方案中,治疗可以在约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6

个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、14个月、16个月、18个月、20个月、22个月或2年的总持续时间内提供。在其他实施方案中,治疗可以在4、6、8、10、12、14、16、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52周或延长至56、64、72、80、88、96或104周的总持续时间内提供。

[0451] 所述IGF-1R抑制剂可以通过任何合适的途径施用,包括但不限于口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、腹膜内、鞘内、脑室内、透皮、经皮、局部、皮下、鼻内、肠内、舌下、阴道内或直肠途径。无针注射器(Hyposprays)也可以用于施用本文公开的药物组合物。也可以使用适用于在注射之前溶解或悬浮在液体媒介物中的固体形式。

[0452] 本文还提供了实施方案,其中以上任何实施方案可以与这些实施方案中的任一个或多个组合,前提是所述组合不是相互排斥的。如本文所用,当一个实施方案被定义为与另一个实施方案不同的东西时,两个实施方案是“相互排斥的”。

[0453] 定义

[0454] 为了有助于理解本公开内容,如下定义了如本文所用的一些术语和缩写:

[0455] 如本文所用,术语“抗体”涵盖各种形式的抗体,包括但不限于全抗体、单克隆抗体、抗体片段、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体和基因工程化抗体,只要保留了特征性特性,诸如特异性和IGF-1R抑制即可。

[0456] 如本文所用,术语“抗原结合片段”、“片段”和“抗体片段”可互换使用,是指包含全长抗体的一部分(通常至少是抗原结合部分或其可变区)的任何片段。抗体片段的实例包括但不限于双链抗体、单链抗体分子、多特异性抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或scFv。此外,如本文所用,术语“抗体”包括抗体及其抗原结合片段两者。另外,抗体片段包含具有以下VH链的特征,即能够与VL链一起,或与IGF-1R结合的VL链的特征,即能够与VH链一起组装到功能性抗原结合袋,并且从而提供抑制IGF-I和IGF-II与IGF-1R结合的特性的单链多肽。

[0457] 如本文所用,术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指单一氨基酸组成的抗体分子的制剂。因此,术语“人单克隆抗体”是指展示出单一结合特异性的抗体,其具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。在一个实施方案中,人单克隆抗体由杂交瘤产生,所述杂交瘤包括从转基因非人动物(例如,转基因小鼠)获得的B细胞,其基因组包含与永生化细胞融合的人重链转基因和人轻链转基因。

[0458] 如本文所用,术语“人抗体”旨在包括具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。如本文所用,术语“人源化抗体”是指其中框架或“互补决定区”(CDR)已被修饰为包含具有与亲本免疫球蛋白不同的特异性的免疫球蛋白的CDR的抗体。在一个优选实施方案中,将鼠CDR移植至人抗体的框架区中以制备“人源化抗体”。

[0459] 如本文所用,术语“重组人抗体”旨在包括通过重组手段制备、表达、产生或分离的所有人抗体,诸如从宿主细胞诸如SP2-0、NS0或CHO细胞或从针对人免疫球蛋白基因转基因的动物(例如,小鼠)分离的抗体,或使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体。此类重组人抗体具有呈重排形式的衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。

[0460] 如本文所用,术语“可变区”(轻链可变区(VL)、重链可变区(VH))表示直接参与抗体与抗原结合的一对轻链和重链中的每一个。可变人轻链和重链的结构域具有相同的一般结构,并且每个结构域包含四个框架(FR)区,其序列是广泛保守的,由三个“高变区”(或互补决定区,CDR)连接。框架区采用 β 折叠构象,并且CDR可以形成连接 β 折叠结构的环。每条链

中的CDR通过框架区保持其三维结构,并且与来自另一条链的CDR一起形成抗原结合位点。抗体重链和轻链CDR3区在抗体的结合特异性/亲和力中起重要作用。

[0461] 术语“互补决定区”、“CDR”、“高变区”或“抗体的抗原结合部分”在本文中可互换使用,并且是指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含来自互补决定区或CDR的氨基酸残基。“框架”或“FR”区是除如本文定义的高变区残基之外的那些可变结构域区。因此,抗体的轻链和重链从N末端至C末端包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。重链的CDR3尤其是对抗原结合贡献最大的区域。CDR和FR区根据Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. 美国公共卫生署, 美国国立卫生研究院 (Public Health Service, National Institutes of Health) (1991) 和/或来自“高变环”的那些残基的标准定义确定。

[0462] 术语“与IGF-IR结合”或“与IGF-IR特异性结合”在本文中可互换使用,并且意指在体外测定中,优选地在结合测定中抗体与IGF-IR结合,其中抗体与表面结合并且通过表面等离子体共振 (SPR) 测量IGF-IR的结合。结合意指 10^{-8} M或更小,优选地 10^{-13} 至 10^{-9} M的结合亲和力(K_D)。与IGF-IR的结合可以通过BIAcore测定进行研究 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden)。结合的亲和力通过术语 k_a (来自抗体/抗原复合物的抗体缔合的速率常数)、 k_d (解离常数) 和 K_D (k_d/k_a) 定义。本文公开的方法中使用的抗体通常显示约 10^{-9} M或更小的 K_D 。

[0463] 本文公开的方法中使用的抗体或其抗原结合片段抑制IGF-I和IGF-II与IGF-IR的结合。在细胞上IGF-I/IGF-II与IGF-IR结合的测定中,抑制作为 IC_{50} 测量。这种测定是本领域技术人员已知的,并且例如在美国专利号7,579,157中描述,所述专利全文并入本文。本文公开的方法中使用的抗体针对IGF-I和IGF-II与IGF-IR结合的 IC_{50} 值通常不超过2nM。 IC_{50} 值作为至少三个独立测量的平均值或中位数值来测量。单个 IC_{50} 值可以被排除在范围之外。

[0464] 如本文所用,术语“抑制IGF-I和IGF-II与IGF-IR的结合”是指在体外测定中抑制 I^{125} 标记的IGF-I或IGF-II与细胞表面上呈递的IGF-IR的结合。抑制意味着 IC_{50} 值为2nM或更低。

[0465] 短语“治疗有效”旨在使在治疗疾病或障碍或实现临床终点中使用的活性成分的量达标。

[0466] 术语“治疗上可接受的”是指适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激和变态反应的那些化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等)与合理的收益/风险比相称,并且对其预期用途有效。

[0467] 如本文所用,对对象或患者的“治疗”的提及旨在包括预防 (prevention)、预防 (prophylaxis)、减弱、改善和疗法。治疗还可以包括预防疾病。预防疾病可以涉及对疾病的完全预防,例如在预防病原体感染的情况下,或者可以涉及预防疾病进展。例如,预防疾病可能并不意味着完全取消任何水平的与疾病相关的任何影响,而是可能意味着防止疾病的症状达到临床上显著或可检测的水平。预防疾病也可能意味着防止疾病进展至疾病的后期阶段。

[0468] 术语“对象”和“患者”在本文中可互换使用,意指所有哺乳动物,包括人。对象的实例包括但不限于人、猴、狗、猫、马、牛、山羊、绵羊、猪和兔。在一个实施方案中,所述对象或

患者是人。

[0469] 术语“受疾病或障碍影响”、“罹患疾病或障碍”或“患有疾病或障碍”在本文中可互换使用,并且是指患有任何疾病、障碍、综合征或病症的对象或患者。使用一个术语并不意味着与另一个术语相比障碍的严重程度水平增加或降低。

[0470] 如本文所用,术语“疾病”旨在通常与术语“障碍”、“综合征”和“病症”同义(如在医疗状况中),并且可互换使用,因为它们都反映了人或动物身体或其一部分的损害正常功能的异常状况,通常表现为有区别的体征和症状,并导致人或动物的寿命或生活质量降低。

[0471] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗剂来治疗本公开内容中描述的治疗病症或障碍。这种施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,诸如在具有固定比率的活性成分的单个胶囊中或在多个单独的每种活性成分的胶囊中。另外,这种施用还涵盖以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在任一种情况下,治疗方案都将提供药物组合在治疗本文所述的病症或障碍方面的有益作用。

[0472] 当介绍本公开内容的元素或其一个或多个优选实施方案时,冠词“一个(a)”、“一种(an)”、“所述(the)”和“所述(said)”旨在意指存在一种或多种元素。术语“包含”、“包括”和“具有”旨在包括端值在内并且意指可能存在除所列的元素之外的额外元素。

[0473] 术语“和/或”在两个或更多个项目的列表中使用,意味着所列项目中的任一个可以单独使用,或与所列项目中的任一个或多个组合使用。例如,表述“A和/或B”旨在意指A和B中的任一者或两者,即单独A、单独B或A和B组合。表述“A、B和/或C”旨在意指单独A、单独B、单独C、A和B组合、A和C组合、B和C组合或A、B和C组合。

[0474] 当公开值的范围并使用符号“从 n_1 ...至 n_2 ”或“在 n_1 ...与 n_2 之间”(其中 n_1 和 n_2 是数字)时,除非另外说明,否则此符号旨在包括数字本身以及它们之间的范围。此范围可以是整数,或在端值之间是连续的且包括端值。通过举例的方式,范围“从2至6个碳”旨在包括两个、三个、四个、五个和六个碳,因为碳以整数单位呈现。通过举例的方式,将范围“从1至 $3\mu\text{M}$ (微摩尔)”(其旨在包括 $1\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 以及介于两者之间的所有内容)与任意数量的有效数字(例如,1.255 μM 、2.1 μM 、2.9999 μM 等)进行比较。

[0475] 如本文所用,关于数值x的术语“约”意指 $x \pm 10\%$ 。

[0476] 术语“包含”包括“包括”以及“组成”,例如,“包含”X的组合物可以完全由X组成,或者可以包括额外的东西,例如X+Y。

[0477] 词语“基本上”并不排除“完全”,例如,“基本上不含”Y的组合物可以完全不含Y。必要时,词语“基本上”可以任选地在本文使用的地方省略。

[0478] “意向性治疗”群体包括根据随机治疗分配来随机分配的所有临床试验对象。随机对照试验经常存在两个主要难题,即不依从性和缺失结局。这个问题的一个潜在解决方案是称为意向性治疗(ITT)分析的统计概念。ITT分析忽略不依从性、方案偏差、退出以及随机化之后发生的任何事情。ITT分析维持了由原始随机治疗分配产生的预后平衡。在ITT分析中,对治疗作用的估计通常是保守的。如果所有随机对象都有完整的结局数据,则ITT方法可能更好地得到应用。符合方案群体被定义为ITT群体的一个子集,他们完成了研究,没有任何重大方案偏差。参见例如Gupta SK, Intention-to-treat concept: A review, Perspect Clin Res. 2011年7月-9月;2(3):109-112。

[0479] 如本文所用,“甲状腺眼病”(TED)、“甲状腺相关眼病”(TAO)、“甲状腺炎性眼病”

(TIED)、“格雷夫斯眼病”(GO)或“格雷夫斯眼眶病”(GO)是指相同的障碍或病症并且可互换使用。它们全部是指与一些自身免疫性甲状腺疾病相关联的炎性眼眶病理学,最常见的是与“格雷夫斯病”(GD)相关联,但有时与其他疾病相关联,例如桥本氏甲状腺炎。

[0480] 术语“眼球突出”和“突眼症”(也称为眼球突出症(exophthalmus)、凸眼症(exophthalmia)或突眼(exorbitism))是指器官向前突起、移位、凸出或突出。如本文所用,所述术语是指眼睛在前面向前突起、移位、凸出或突出眼眶。眼球突出和突眼症被本领域一些技术人员认为具有相同的含义,并且经常可互换使用,而其他人则对其含义赋予细微的差异。突眼症被一些人用来是指严重的眼球突出;或是指内分泌相关眼球突出。而其他人在描述与眼睛相关联的眼球突出时使用术语突眼症,例如,在患有TED(TAO或GO)的对象中。

[0481] 如本文所用,术语“眼球突出”和“突眼症”可互换使用,并且是指眼睛在前面向前突起、移位、凸出或突出眼眶。由于眼眶的刚性骨结构,只有前开口用于扩张,从侧面或后面发生的任何眼眶软组织内容物的增加都会使眼球向前移位。眼球突出或突眼症可能是几种疾病过程的结果,包括感染、炎症、肿瘤、创伤、转移瘤、内分泌病灶、血管疾病和眼眶外病灶。TED(TAO或GO)当前被认为是成人眼球突出的最常见病因。突眼症可以是双侧的,如经常在TED(TAO或GO)中见到的,也可以是单侧的(如经常在眼眶肿瘤中见到的)。

[0482] 突眼症程度的测量可以使用眼球突出计进行,这是一种用于测量眼睛的向前位移程度的仪器。所述装置允许测量外侧眼眶边缘到角膜前部的前向距离。

[0483] 计算机断层成像(CT)扫描和磁共振成像(MRI)也可以用于评价突眼症或眼球突出的程度。CT扫描是用于诊断TED(TAO或GO)的优异成像方式。除了允许使扩大的眼外肌肉可视化外,CT扫描还在需要眼眶减压术时为外科医生或临床医生提供眼眶骨解剖结构的描绘。MRI具有多平面和固有对比能力,提供对眼眶内容物的优异成像,而无需与CT扫描研究相关联的辐射暴露。MRI提供对视神经、眼眶脂肪和眼外肌肉的更好成像,但CT扫描提供对眼眶骨结构的更好观察。

[0484] 眼眶超声检查也可以用于TED(TAO或GO)的诊断和评价,因为它可以快速且以高置信度进行。很容易评估眼外肌肉的高反射性和扩大,并且连续超声检查也可以用于评估眼病的进展或稳定性。

[0485] 基于当前可用的或未来将变得可用的技术,本领域技术人员将能够确定诊断和评价眼球突出或突眼症程度的最佳方式。

[0486] 虽然人们普遍认为眼球突出的正常范围是12-21mm,但必须注意的是,正常人的数值根据年龄、性别和种族而变化。例如,在正常的成年白人男性中,眼球突出的平均距离是16.5mm,正常上限是21.7mm。在成年非裔美国人中,它的平均值是18.2mm,男性的正常上限是24.1mm,女性是22.7mm。在墨西哥成年人中,男性平均值是15.2mm,女性平均值是14.8mm,并且在伊朗,20-70岁年龄组的平均值是14.7mm。在来自中国台湾的成年人中,将正常对象与患有格雷夫斯眼病的患者进行比较,正常组具有13.9mm的平均读数,而TED组的平均读数是18.3mm。

[0487] 即使在一群人中,也可能存在可变性。泰国南部的四个民族具有范围是15.4mm至16.6mm的眼球突出测量法测量平均值。在2477名土耳其患者中,中位数测量值是13mm,上限是17mm;并且在荷兰的一项研究中,男性的上限是20mm,女性的上限是16mm。

[0488] 尽管突眼症或眼球突出的平均值和上限差异很大,但本领域认为眼睛之间的差异

大于2mm是显著且不正常的。

[0489] 本领域技术人员,例如眼科医生、外科医生或其他精通眼部障碍知识和治疗的临床医生将知道基于对象的年龄、性别和种族眼球突出的正常值是什么,并有能力诊断或评价眼球突出的存在与否以及跟踪其进展。

[0490] 活动性测量或评估

[0491] 已经构思了几种分类系统来评估TED(TA0或G0)的临床表现。1969年,Werner报告了NOSPECS分类(无躯体体征或症状、仅体征、软组织受累、眼球突出、眼外肌肉体征、角膜受累和视力丧失)(Werner,S.C.American Journal of Ophthalmology,1969,68,第4期,646-648)。

[0492] 修改后的NOSPECS也由Werner于1977年出版,并从那时起被广泛使用(Werner,S.C.American Journal of Ophthalmology,1977,83,第5期,725-727)。此分类根据临床严重程度进行分级,并且不提供区分活动性TED(炎症进行性)和非活动性TED(非炎症性静止性)的手段。因此,治疗的指示过去完全是基于症状的严重程度,而不考虑疾病是活动性的还是非活动性的。1989年,Mourits等人将临床活动性评分(CAS)(Mourits等人,British Journal of Ophthalmology,1989,73,第8期,639-644)描述为评估活动性疾病的程度的方式。此评分是基于急性炎症的典型体征(疼痛、发红、肿胀和功能受损),被提议作为临床分类,以便容易地区分活动性与非活动性疾病,并于1997年进行了修改(Mourits等人,Clinical Endocrinology,1997.47,第1期,9-14)。以下进一步描述此方案。

[0493] 如本文所用,术语CAS是指如下所述并评分的方案。根据此方案,对于以下列表中评估的每个参数的存在,给出一分。所有分数的总和定义了临床活动性并提供CAS。对于首次评估的患者,仅对项目1-7进行评分。 $CAS \geq 3/7$ 指示活动性G0。对于第二次或后续(通常为1-3个月后)评估的患者,还对项目8-10进行评分; $CAS \geq 4/10$ 指示活动性疾病。还存在十项目CAS量表,但在临床试验中,通常使用7项目量表,更适合涉及多次评估的纵向研究。

[0494] CAS由七个部分组成:

[0495] 1.自发性球后疼痛,

[0496] 2.尝试眼球运动(向上、左右和向下凝视)时疼痛,

[0497] 3.结膜发红,

[0498] 4.眼睑发红,

[0499] 5.结膜水肿(结膜肿胀/水肿),

[0500] 6.泪阜/皱襞肿胀,以及

[0501] 7.眼睑肿胀。

[0502] 每个部分的评分为存在(1分)或不存在(0分)。每次功效评估的评分是存在的所有项目的总和;给出的范围为0-7,其中0或1表示非活动性疾病,并且7表示重度活动性眼病。≥2分的变化被认为是临床上有意义的。

[0503] 项目1,自发性眼眶疼痛可能是眼球上或眼球后面的疼痛或压迫感。这种疼痛可能是由眶内压力升高引起的,此时眼眶组织体积因细胞外基质的过度合成、液体积聚以及细胞浸润和扩张而增加。项目2,凝视诱发的眼眶疼痛可能是向上、向下或侧向看或试图向上、向下或侧向看时眼睛疼痛,即向上、向下或横向眼睛运动时,或试图向上、向下或横向凝视时疼痛。这种疼痛可能来自一个或多个发炎肌肉的拉伸,尤其是在试图向上凝视时。‘拉伸

疼痛’不可能是通过数字按压眼球而诱发的,如果这是眼眶内压力升高的表现,则可以预期。在抗炎治疗之后,这两种疼痛都可以减轻。因此,这些类型的疼痛被认为与眼眶中的自身免疫性炎症直接相关,并且因此可用于评估TED活动性。

[0504] TED (TAO或GO) 肿胀被视为结膜水肿(结膜发生水肿)以及泪阜和/或半月皱襞肿胀。两者都是TED活动性的迹象。眼睑肿胀可能是由水肿、通过眼眶膈膜的脂肪脱垂或纤维化变性引起的。除了肿胀外,其他提示活动性TED的症状包括结膜、眼睑、泪阜和/或半月皱襞发红和/或疼痛。

[0505] 还开发了其他分级系统来评估TED (TAO或GO)。VISA分类(视力、炎症、斜视和外观)(Dolman,P.J.和Rootman,J.,Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery,2006,22,第5期,319-324以及Dolman,P.J.,Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism,2012,26,第3期,229-248)和欧洲格雷夫斯眼眶病小组(EUGOGO)分类(Bartalena,L.等人,European Journal of Endocrinology,2008,158,第3期,273-285)是两种此类实例。这两个系统都以NO SPECS和CAS分类为基础,并使用指标来评估活动性迹象和严重程度。更重要的是,它们允许临床医生指导患有GO的患者的治疗。VISA在北美和加拿大更常用,而EUGOGO则在欧洲使用。由于VISA和EUGOGO方案不可互换,因此只能使用其中一种作为特定患者的参考。

[0506] 格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)

[0507] 除了眼球突出(或突眼症)和CAS外,还使用格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷来评价生活质量(QoL)。此问卷被设计来确定治疗之后改善的生活质量。在一些实施方案中,根据本文公开的方法,问卷可以确定在用抗体或其抗原结合片段治疗之后,与用糖皮质激素进行的治疗相比减少或缺乏副作用。

[0508] GO-QoL问卷具有两个自我评估子量表。第一个与视觉功能对日常活动的影响有关,而第二个与自我感知的外观的影响有关。每个子量表具有8个问题,回答如下:(i)是-非常如此;(ii)是-有一点;或(iii)否-完全没有。每个问题的评分分别为0-2,并且然后将原始总评分以数学方式转换为0-100量表,其中0表示对生活质量最负面的影响,并且100表示没有影响。0-100量表上>8分的变化被认为是临床上有意义的。组合评分从两个子量表获取原始评分,并再次将它们转换为单个0-100量表。

[0509] 严重程度测量

[0510] 对于眼睑孔径,在患者在第一眼位看、放松地坐着看和远距离固定地看的情况下测量眼睑边缘之间的距离(以mm为单位)。

[0511] 对于眼睑肿胀,测量/评价为“不存在/模棱两可”、“中度”或“重度”。

[0512] 眼睑发红为不存在或存在。

[0513] 结膜发红为不存在或存在。

[0514] 眼睑水肿为不存在或存在。

[0515] 泪阜或皱襞炎症为不存在或存在。

[0516] 对于个体患者使用相同的Hertel眼球突出计和相同内眼角距以毫米为单位测量突眼症。

[0517] 主观复视的评分为0至3(0=无复视;1=间歇性,即在疲倦或第一次醒来时,在第一凝视眼位出现复视;2=非持续性,即在极端凝视时出现复视;3=持续性,即在第一眼位

或阅读位置出现连续复视)。对于眼部肌肉受累,以度为单位测量单眼运动。

[0518] 角膜受累为不存在/点状或角膜病变/溃疡。

[0519] 对于视神经受累,即最佳矫正视觉敏锐度、色觉、视觉盘、相对性瞳孔传入障碍,所述病症为不存在或存在。另外,如果怀疑视神经压迫,应检查视野。

[0520] 严重程度分类

[0521] 威胁视力的甲状腺眼病:具有甲状腺功能障碍视神经病变(DON)和/或角膜破裂的患者。这一类别需要立即干预。

[0522] 中度至重度甲状腺眼病:没有威胁视力疾病的患者,其眼部疾病对日常生活的影响足以证明免疫抑制(如果是活动性)或手术干预(如果是非活动性)的风险是合理的。患有中度至重度甲状腺眼病的患者通常具有以下中的一种或多种:眼睑回缩 $\geq 2\text{mm}$,中度或重度软组织受累,突眼症高于种族和性别的正常值 $\geq 3\text{mm}$,非持续性或持续性复视。

[0523] 轻度甲状腺眼病:甲状腺眼病特征对日常生活影响很小的患者,不足以证明免疫抑制或手术治疗是合理的。他们通常只有以下中的一种或多种:轻微的眼睑回缩($< 2\text{mm}$)、轻度软组织受累、突眼症高于种族和性别正常值 $< 3\text{mm}$ 、一过性复视或无复视以及对润滑剂有应答的角膜暴露。

[0524] Gorman复视分级的评估

[0525] 对主观复视的Gorman评估包括四个类别:没有复视(不存在)、患者疲倦或醒来时复视(间歇性)、极端凝视时复视(非持续性)和在第一眼位或阅读位置出现持续性复视(持续性)。根据患者经历的复视等级对患者进行评分。 ≥ 1 级的改善被认为是临床上有意义的。

[0526] 可以用于确定治疗TED的功效的额外测试,包括临床试验方案和标准以及导入研究,可以见于US20190225696A1,其特此通过引用全文并入。

[0527] 此外,本文所述的IGR-1R抑制剂可以用于治疗在导入研究中是眼球突出无应答者(研究眼中眼球突出减少 $< 2\text{mm}$),或者在导入研究中是眼球突出应答者但由于复发而符合再治疗标准的对象的TED。

[0528] 抗体

[0529] 以下提供了可以在本文公开的方法中使用的抗体实例的重链和轻链的序列,每个序列包含重链上的三个CDR和轻链上的三个CDR。序列表中公开了CDR、重链、轻链的序列以及编码抗体的CDR、重链和轻链的核酸分子的序列。抗体重链的CDR分别被称为CDRH1(或HCDR1)、CDRH2(或HCDR2)和CDRH3(或HCDR3)。类似地,抗体轻链的CDR分别被称为CDRL1(或LCDR1)、CDRL2(或LCDR2)和CDRL3(或LCDR3)。

[0530] 变体抗体也包括在本公开内容的范围内。因此,本申请中引用的序列的变体也包括在本公开内容的范围内。此类变体包括免疫应答期间在体内或在永生化B细胞克隆培养后在体外的体细胞突变生成的自然变体。可替代地,变体可能是由于遗传密码的退化而引起的,也可能是由于转录或翻译中的错误而产生的。

[0531] 具有改善的亲合力和/或效力的抗体序列的另外变体可以使用本领域已知的方法获得,并且包括在本公开内容的范围内。例如,氨基酸替换可以用于获得具有进一步改善亲和力的抗体。可替代地,核苷酸序列的密码子优化可以用于改善用于产生抗体的表达系统的翻译效率。此外,包含通过对本文公开的任何核酸序列应用定向进化方法而优化抗体特异性或中和活性的序列的多核苷酸也在本公开内容的范围内。

[0532] 在一个实施方案中,变体抗体序列可以与本申请中引用的序列共享70%或更多(即,75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或更多)的氨基酸序列同一性。在一些实施方案中,这种序列同一性是相对于参考序列(即,在本申请中引用的序列)的全长来计算的。在一些另外的实施方案中,如本文所提及的同一性百分比是使用由NCBI(美国国家生物技术信息中心;<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)指定的默认参数使用BLAST 2.1.3版确定的[Blosum 62矩阵;缺口开放罚分=11以及缺口延伸罚分=1]。

[0533] 与本文公开的方法一起使用的抗体或其抗原结合片段可以具有任何同种型(例如,IgA、IgG、IgM;即, α 、 γ 或 μ 重链)。在一个实施方案中,所述抗体是IgG。在IgG同种型中,抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚类。所述抗体可以具有 κ 或 λ 轻链。

[0534] 与本文公开的方法一起使用的抗体或其抗原结合片段可以通过本领域技术人员已知的任何途径施用。

[0535] 抗体Fc变体和半衰期

[0536] 在免疫球蛋白(诸如IgG)中,重链Fc区中的位点介导与新生儿受体(FcRn)的相互作用。与FcRn的结合将内吞抗体从内体回收回到血液中,并在抗体转运中起关键作用。此过程,与由于全长分子的大尺寸而排除肾脏滤过结合,产生有利的体内抗体血清半衰期,范围是一至三周。因此,Fc上此区域的保真度对于抗体的临床特性很重要。

[0537] 抗体的其他特性可以决定其在体内的清除率(例如,稳定性和半衰期)。除了抗体与FcRn受体结合外,其他有助于清除和半衰期的因素包括血清聚集、血清中的酶促降解、抗体的固有免疫原性(导致由免疫系统进行的清除)、抗原介导的摄取、FcR(非FcRn)介导的摄取和非血清分布(例如,在不同的组织区室中)。

[0538] 因此,可以改变治疗性抗体的药代动力学(PK)和药效学(PD)的一种手段是通过改变Fc内的重恒定结构域来增加抗体的血清半衰期。另外,由于本文概述的方法,通过输入来自不同IgG同种型的变体,显著降低了由FcRn变体引起免疫原性的可能性,使得在不引入显著免疫原性的情况下增加血清半衰期。

[0539] 选择Fc结构域中的替换,使得所得蛋白质与野生型蛋白相比显示改善的体内血清半衰期。为了增加Fc蛋白在体内的保留,结合亲和力的增加必须在pH 6左右,同时在pH 7.4左右维持较低的亲和力。不限于理论,Fc区被认为在体内具有更长的半衰期,因为在内体中在pH 6下与FcRn结合会隔离Fc。然后,内体区室将Fc回收到细胞表面。一旦区室向细胞外空间打开,较高的pH(约7.4)诱使Fc释放回到血液中。在pH 7.4下,Fc对FcRn的亲和力增加被认为禁止Fc释放回到血液中。因此,增加Fc的体内半衰期的Fc突变通常在较低的pH下增加FcRn结合,同时在较高的pH下仍允许释放Fc。氨基酸组氨酸在6.0至7.4的pH范围内改变其电荷状态。因此,在Fc/FcRn复合物的重要位置处发现组氨酸残基也就不令人意外了。

[0540] 在一些实施方案中,FcRn结合相对于野生型的增加,特别是在较低的pH(约6.0)下,有利于内体中的Fc/FcRn结合。在一些实施方案中,具有改变的FcRn结合的Fc变体可以改变与另一类Fc受体Fc γ R(Fc γ R5)的结合,因为与Fc γ R5的差异结合,特别是与Fc γ RIIIb的结合增加和与Fc γ RIIb的结合减少已被证明导致功效增加。

[0541] 在一些实施方案中,可以实现将特定位置的替换从一种IgG同种型输入到另一种同种型中,从而减少或消除将不想要的免疫原性引入变体中的可能性。也就是说,由于多种原因(包括高效应功能),IgG1是治疗性抗体的常见同种型。特定位置处的IgG2残基可以被

引入IgG1骨架中,从而产生表现出更长血清半衰期的蛋白质。

[0542] 在一些实施方案中,进行非同型氨基酸改变,以改善与FcRn的结合和/或增加体内血清半衰期,和/或允许在结构中调节稳定性等。

[0543] 正如本领域技术人员将理解的并在以下描述的那样,许多因素有助于血清中抗体的体内清除,并且从而影响半衰期。一种因素涉及抗体所结合的抗原;也就是说,具有相同恒定区但不同可变区(例如,Fv结构域)的抗体可能由于配体结合效应的差异而具有不同的半衰期。然而,本公开内容证明了,虽然两种不同抗体的绝对半衰期可能由于这些抗原特异性作用而不同,但本文所述的FcRn变体可以被转移至不同的配体,以产生增加半衰期的相同趋势。也就是说,一般而言,FcRn结合/半衰期增加的相对“顺序”将跟踪具有如本文讨论的不同Fv的相同抗体变体的抗体。

[0544] 治疗性抗体内的Fc变体是通过将氨基酸突变引入亲本分子中而产生的。此环境中的“突变”通常是氨基酸替换,尽管如本文所示,也可以进行氨基酸的缺失和插入,并且因此被定义为突变。

[0545] 本公开内容的Fc变体抗体显示与FcRn的结合增加和/或体内血清半衰期增加。如本文所用,“FcRn”或“新生儿Fc受体”意指结合IgG抗体Fc区并且至少部分由FcRn基因编码的蛋白质。FcRn可以来自任何生物体,包括但不限于人、小鼠、大鼠、兔和猴。如本领域已知的,功能性FcRn蛋白包含两种多肽,经常被称为重链和轻链。轻链是 β -2-微球蛋白,并且重链由FcRn基因编码。除非本文另外说明,FcRn或FcRn蛋白是指FcRn重链与 β -2-微球蛋白的复合物。在一些情况下,FcRn变体与人FcRn受体结合,或者可能希望另外设计与啮齿动物或灵长类动物受体结合的变体,以促进临床试验。

[0546] 在一些实施方案中,本公开内容提供了将抗体施用于对象的组合物和方法,其中所述抗体包含与亲本Fc区相比的变体Fc区,其中所述变体Fc区包含在位置428处为亮氨酸的第一突变和在位置434处为丝氨酸的第二突变,其中与包含亲本Fc区的抗体相比,所述抗体具有增加的血清半衰期,并且其中编号是根据EU索引。在一些实施方案中,本文公开的抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变。编号是EU,如Kabat中所示,并且应理解,替换对于起始分子是非天然的。如先前所示,这些FcRn替换在IgG1、IgG2和IgG1/G2杂交骨架中起作用,并且专门用于IgG3和IgG4骨架以及任何IgG亚型的衍生物。

[0547] 在一些实施方案中,本公开内容提供了将抗体施用于对象的组合物和方法,其中所述抗体包含与亲本Fc区相比的变体Fc区,其中所述变体Fc区包含在位置252处为酪氨酸的第一突变、在位置254处为苏氨酸的第二突变和在位置256处为谷氨酸的第三突变,其中与包含亲本Fc区的抗体相比,所述抗体具有增加的血清半衰期,并且其中编号是根据EU索引。在一些实施方案中,本文公开的抗体包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用酪氨酸替换位置252处的甲硫氨酸(Met252Tyr)、用苏氨酸替换位置254处的丝氨酸(Ser254Thr)并且用谷氨酸替换位置256处的苏氨酸(Thr256Glu)的突变。编号是EU,如Kabat中所示,并且应理解,替换对于起始分子是非天然的。如先前所示,这些FcRn替换在IgG1、IgG2和IgG1/G2杂交骨架中起作用,并且专门用于IgG3和IgG4骨架以及任何IgG亚型的衍生物。

[0548] 本公开内容包括Fc结构域的变体,包括在抗体、Fc融合物和免疫粘附素中发现的那些变体,它们与FcRn受体的结合增加。如本文所说明的,与FcRn结合产生更长的体内血清

保留。各种此类替换(包括与M428L/N434S相关的那些)是已知的并且描述于美国专利号7,317,091;8,084,582;和8,101,720;8,188,231;8,367,805;以及8,546,543中,所述专利中的每一个通过引用全文并入本文。类似地,额外的替换(包括与M252Y/S254T/T256E相关的那些)是已知的并且描述于国际专利申请号W0/2002/060919和美国专利号7,083,784中,所述专利中的每一个通过引用全文并入本文。

[0549] 给药和施用

[0550] 所述化合物、抗体或其抗原结合片段可以以单个剂量或以多个剂量施用。在一些实施方案中,所述治疗性抗体以单个剂量施用于所述对象。在一些实施方案中,所述治疗性抗体以多个剂量施用于所述对象,所述多个剂量分散在几天、几周或几个月内。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段每周一次、或每2周一次、或每3周一次、或每4周一次、或每5周一次、或每6周一次、或每7周一次、或每8周一次、或每月一次、或每2个月一次、或每3个月一次施用。

[0551] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以多个剂量施用,并且所述剂量每次是相同的。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以多个剂量施用,并且第一次施用时的剂量与随后施用时的剂量不同(可以更高或更低)。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以多个剂量施用,并且基于对象对于疗法的应答,所述剂量在每次施用时进行调整。

[0552] 基于不同的因素,诸如每个患者的年龄、性别、种族和体重,所述剂量可以在患者之间进一步变化。在一些实施方案中,所述剂量根据患者的体重而变化。所述剂量的范围可以是约1mg抗体或其抗原结合片段/千克体重至约100mg抗体或其抗原结合片段/千克体重。所述剂量可以是例如1mg、2mg、3mg、5mg、7mg、10mg、12mg、15mg、17mg、20mg、22mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg抗体或其抗原结合片段/千克体重。

[0553] 在一些实施方案中,所述剂量是约0.3mg/kg至约10mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约0.3mg/kg至约5mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约0.3mg/kg至约1mg/kg的抗体或其抗原结合片段。所述剂量可以是例如约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、或约10mg/kg或前述内容之间任何数值的十分之一mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量每周一次施用。

[0554] 在一些实施方案中,所述剂量是约0.6mg/kg至约20mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约0.6mg/kg至约5mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约0.6mg/kg至约10mg/kg的抗体或其抗原结合片段。所述剂量可以是例如约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、

kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg、约11mg/kg、约12mg/kg、约13mg/kg、约14mg/kg、约15mg/kg、约16mg/kg、约17mg/kg、约18mg/kg、约19mg/kg、或约20mg/kg或前述内容之间任何数值的十分之一mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量每两周一次施用。

[0555] 在一些实施方案中,所述剂量是约1mg/kg至约30mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约5mg/kg至约30mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约10mg/kg至约30mg/kg的抗体或其抗原结合片段。所述剂量可以是例如约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约7mg/kg、约10mg/kg、约12mg/kg、约15mg/kg、约17mg/kg、约20mg/kg、约22mg/kg、约25mg/kg、或约30mg/kg或前述内容之间任何整数和/或数值的十分之一mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量每三周一次施用。

[0556] 在一些实施方案中,所述剂量是约1.2mg/kg至约40mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约5mg/kg至约40mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约10mg/kg至约40mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约20mg/kg至约40mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约25mg/kg至约40mg/kg的抗体或其抗原结合片段。所述剂量可以是例如约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约7mg/kg、约10mg/kg、约12mg/kg、约15mg/kg、约17mg/kg、约20mg/kg、约22mg/kg、约25mg/kg、约27mg/kg、约30mg/kg、约32mg/kg、约35mg/kg、约37mg/kg、或约40mg/kg或前述内容之间任何整数和/或数值的十分之一mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量每四周一次施用。

[0557] 在一些实施方案中,所述剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约5mg/kg至约10mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约10mg/kg至约15mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约15mg/kg至约20mg/kg的抗体或其抗原结合片段。

[0558] 在一些实施方案中,所述剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约5mg/kg至约10mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约10mg/kg至约15mg/kg的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述剂量是约15mg/kg至约20mg/kg的抗体或其抗原结合片段。

[0559] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以多个剂量施用,并且第一次施用时的剂量与随后施用时的那些剂量不同,第一次施用时的剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约5mg/kg至约10mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约10mg/kg至约15mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约15mg/kg至约20mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约20mg/kg至约25mg/kg的抗体或其抗原结合片段。所述一个或多个随后的剂量可以比第一剂量更高或更低。在一些实施方案中,所述随后的剂量是约1mg/kg至约5mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约5mg/kg至约10mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约10mg/kg至约15mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约15mg/kg至约20mg/kg的抗体或其抗原结合片段;或约20mg/kg至约25mg/kg的抗体或其抗原结合片段。

[0560] 小分子化合物可以口服、通过注射等以0.01至500mg/kg/天和/或0.1mg至5g/天的剂量施用。成年人的剂量范围通常是5mg至2g/天。以离散单位提供的片剂或其他形式的呈现可以方便地含有一定量的一种或多种化合物,其在这种剂量下或作为相同剂量的倍数有

效,例如,含有5mg至500mg,例如约10mg至200mg的单位。

[0561] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体施用模式而变化。施用于患者的化合物的精确量将由主治医师负责。任何具体患者的特定剂量水平将取决于各种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途、排泄率、药物组合、正在治疗的精确障碍以及正在治疗的适应症或病症的严重程度。另外,施用途可以根据病状及其严重程度而变化。

[0562] 在本公开内容中提供了额外的剂量范围。

[0563] 治疗的持续时间取决于对象对于疗法的应答,并且范围可以是约一个月或4周至约2年或100周。在一些实施方案中,治疗可以在约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、14个月、16个月、18个月、20个月、22个月或2年的总持续时间内提供。在一些实施方案中,治疗可以在4、6、8、10、12、14、16、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52周或延长至56、64、72、80、88、96或104周的总持续时间内提供。

[0564] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段以3周的间隔在24周的持续时间内施用,以10mg/千克体重的初始剂量开始,接着以20mg/千克进行七次额外治疗。在一些实施方案中,所述分子化合物每天一次(QD)、每天两次(BID)或每天三次(TID)施用,持续适当的时间,例如24周。

[0565] 所述化合物、抗体或其抗原结合片段可以通过任何合适的途径施用,包括但不限于口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、腹膜内、鞘内、脑室内、透皮、经皮、局部、皮下、鼻内、肠内、舌下、阴道内或直肠途径。无针注射器(Hyposprays)也可以用于施用本文公开的药物组合。通常,治疗性抗体可以制备为冷冻干燥(冻干)粉末或注射剂,作为液体溶液或悬浮液。也可以使用适用于在注射之前溶解或悬浮在液体媒介物中的固体形式。

[0566] 药物组合

[0567] 在本文公开的方法中使用的药物组合包含以下中的一种或多种:以上所述的抗体或抗体片段和药学上可接受的载剂或赋形剂。尽管载剂或赋形剂可以促进施用,但它本身不应诱导产生对接受组合物的对象或个体有害的抗体;它也不应该是有毒的。合适的载剂可以是大的、代谢缓慢的大分子,诸如蛋白质、多肽、脂质体、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合物氨基酸、氨基酸共聚物和无活性病毒颗粒,并且是本领域技术人员已知的。

[0568] 与本文公开的方法一起使用的抗体或其抗原结合片段或药物组合可以通过任何数量的途径施用,包括但不限于口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、腹膜内、鞘内、脑室内、透皮、经皮、局部、皮下、鼻内、肠内、舌下、阴道内或直肠途径。无针注射器(Hyposprays)也可以用于施用本文公开的药物组合。通常,治疗性组合可以制备为注射剂,作为液体溶液或悬浮液。也可以制备适用于在注射之前溶解或悬浮在液体媒介物中的固体形式。

[0569] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段或药物组合静脉内施用。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段或药物组合通过静脉内输注施用。

[0570] 组合物的直接递送通常将通过注射、皮下、腹膜内、静脉内或肌内、或递送至组织的组织间隙来实现。所述组合也可以施用到病灶中。剂量治疗可以是单剂量方案或多剂量方案。已知的基于抗体的药物提供与施用频率相关的指导,例如,药物是否应每天一次、每周一次、每月一次等施用。频率和剂量也可以取决于症状的严重程度。

[0571] 应理解,组合物中的活性成分将是抗体分子、抗体片段或变体及其衍生物。因此,它很容易在胃肠道中降解。因此,如果要通过使用胃肠道途径施用组合物,则组合物将需要含有保护抗体不被降解,但是一旦从胃肠道吸收就释放抗体的剂。

[0572] 对于较大分子量的部分,诸如mAb (约150kDa), SC毛细管具有低被动渗透性;mAb通过组织间隙的淋巴摄取以及新生儿Fc受体 (FcRn) 跨毛细血管内皮的主动转运而吸收到全身循环中。皮下组织的细胞外基质也通常限制了较大体积(>1-2mL) SC的注射;与重组透明质酸酶或其可溶性片段(诸如rHuPH20)的共配可以允许更高的生物利用度。另外,mAb的理化特性(包括电荷、疏水性和稳定性)影响其SC吸收的速率和程度;例如,高正电荷和疏水相互作用的组合可以降低吸收速率。

[0573] 在一些实施方案中,适用于在本文公开的方法中使用的药物组合物被配制用于皮下施用。适用于皮下施用的配制品的实例包括但不限于溶液、悬浮液、乳液和干燥产物,其可以溶解或悬浮在药学上可接受的载剂中以用于注射。抗体已经并且可以使用本领域已知的方法被配制用于皮下施用。

[0574] 适用于在本文公开的方法中使用的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的载剂,诸如在药物制造,特别是抗体药物制造的领域中广泛采用的那些载剂。药学上可接受的载剂特别是无毒的,并且不应干扰活性成分的功效。载剂可以是抗体与其一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。此类媒介物可以是液体,诸如水性流体、油和乳液。例如,可以使用0.4%盐水和0.3%甘氨酸。所述溶液是无菌的,并且通常不含颗粒物质。它们可以通过常规的、众所周知的灭菌技术(例如,过滤)进行灭菌。所述组合物可以含有近似生理条件所需的药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂等。这种药物配制品中抗体的浓度可以变化,并且将主要基于所需的剂量、液体体积、粘度等,根据所选择的具体施用方式以及其他问题(诸如蛋白质聚集)来选择。

[0575] 药学上可接受的载剂的实例是生理上相容的溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等,诸如盐、缓冲液、抗氧化剂、糖、水性或非水性载剂、防腐剂、润湿剂、表面活性剂或乳化剂、渗透增强剂或其组合。

[0576] 可以使用的缓冲剂的实例是乙酸、柠檬酸、甲酸、琥珀酸、磷酸、碳酸、苹果酸、天冬氨酸、组氨酸、硼酸、Tris缓冲剂、HEPPSO和HEPES。

[0577] 可以使用的抗氧化剂的实例是抗坏血酸、甲硫氨酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、卵磷脂、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇和酒石酸。

[0578] 可以使用的氨基酸的实例是组氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、精氨酸、赖氨酸、L-亮氨酸、三亮氨酸、丙氨酸、谷氨酸、L-苏氨酸和2-苯胺。

[0579] 可以使用的表面活性剂的实例是聚山梨醇酯(例如,聚山梨醇酯-20或聚山梨醇酯-80);泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆188);Triton;辛基糖苷钠;月桂基-、肉豆蔻基-、亚油基-或硬脂基-磺基甜菜碱;月桂基-、肉豆蔻基-、亚油基-或硬脂基-肌氨酸;亚油基-、肉豆蔻基-或鲸蜡基-甜菜碱;月桂酰胺丙基-、椰油酰胺丙基-、亚油酰胺丙基-、肉豆蔻酰胺丙基-、棕榈酰胺丙基-或异硬脂酰胺丙基-甜菜碱(例如,月桂酰胺丙基);肉豆蔻酰胺丙基-、棕榈酰胺丙基-或异硬脂酰胺丙基-二甲基胺;甲基椰油基牛磺酸钠或甲基油酰基牛磺酸二钠;和MONAQUA™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)、聚乙二醇、聚丙二醇以及乙二醇和丙二醇的共聚物(例如,PLURONICS™、PF68等)。

[0580] 可以使用的防腐剂的实例是苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苯甲醇、硝酸苯基汞、苯氧乙醇、甲醛、氯丁醇、氯化镁、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基、乙基、丙基、丁基等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或其混合物。

[0581] 可以使用的糖的实例是单糖、二糖、三糖、多糖、糖醇、还原糖、非还原糖诸如葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、果糖、麦芽糖、葡聚糖、甘油、葡聚糖、赤藓糖醇、甘油、阿糖醇、斯基醇(sylitol)、山梨糖醇、甘露醇、蜜二糖、松三糖、raffmose、甘露三糖、水苏糖、麦芽糖、乳糖、麦芽酮糖、葡萄糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇或异麦芽酮糖。

[0582] 可以使用的渗透增强剂的实例包括重组透明质酸酶或其可溶性片段,诸如rHuPH20(Halozyme)。用于皮下施用的液体配制品可以包含rHuPH20或另一种可溶性人透明质酸酶。rHuPH20可以足以导致皮下施用期间相同液体配制品中所含抗体的分散性增加的量存在。

[0583] 药物组合物中一种或多种药学上可接受的载剂的量可以基于一种或多种载剂的活性和配制品的所需特征(诸如稳定性、生物利用度和/或最小氧化)通过实验确定。

[0584] 本公开内容的方法可以使用如上所述的抗体或其抗原结合片段,单独或与其他药物活性化合物组合,以治疗病症,诸如以上本文公开的那些病症。一种或多种额外的药物活性化合物可以同时施用(以相同剂型或以单独剂型)或顺序施用。因此,在一个实施方案中,本公开内容包括用于通过向对象施用治疗有效量的本公开内容的抗体或其抗原结合片段以及一种或多种额外的药物活性化合物来治疗病症的方法。

[0585] 在一些实施方案中,本公开内容的抗体或其抗原结合片段与现有疗法组合使用,包括但不限于皮质类固醇;利妥昔单抗和其他抗CD20抗体;托珠单抗和其他抗IL-6抗体;或硒、英夫利昔单抗和其他抗TNF- α 抗体。在一些实施方案中,本公开内容的抗体或其抗原结合片段与TSHR抑制剂组合使用。

[0586] 实施例

[0587] 在以下实施例1-X中提供了示例性实施方案中。以下实施例仅通过说明的方式呈现并帮助普通技术人员使用本发明。所述实施例不旨在以任何方式另外限制本发明的范围。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂是从以下实施例中选择抗体或抗体的子集。在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂是从以下实施例中选择的小分子或小分子的子集。

[0588] 实施例A

[0589] 替妥木单抗

[0590] 首先提供了替妥木单抗(TEPEZZA),它是一种被批准用于治疗TED的IGF-1R抑制剂。替妥木单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于US 7,572,897、US20190225696和US20190270820,其特此通过引用全文并入。在某些实施方案中,替妥木单抗可以用作其他IGF-1R抑制剂的临床试验中的活性对照,例如,如在实施例31中。

[0591] 表A:替妥木单抗序列和SEQ ID号

[0592]

SEQ ID NO	描述	序列
	抗体 1 (替妥木单抗)	
84	CDRH1 aa	Ser Tyr Gly Met His
85	CDRH2 aa	Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
86	CDRH3 aa	Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu
87	CDRL1 aa	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
88	CDRL2 aa	Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
89	CDRL3 aa	Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr

[0593]

90	VH aa	Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
91	VL aa	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ser Lys
	抗体 2	
84	CDRH1 aa	Ser Tyr Gly Met His
92	CDRH2 aa	Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
86	CDRH3 aa	Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu
87	CDRL1 aa	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
93	CDRL2 aa	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
89	CDRL3 aa	Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr

[0594]

94	VH aa	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Ala Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
95	VL aa	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0595] 实施例1

[0596] 达洛妥珠单抗

[0597] 达洛妥珠单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于W0 2005/058967,其特此通过引用全文并入。

[0598] 重链CDR-达洛妥珠单抗

[0599]

HCDR1	HCDR2	HCDR3
GGYLWN (SEQ ID NO: 1)	YISYDGTNNYKPSLKD	YGRVFFDY (SEQ ID NO: 3)

[0600]

	(SEQ ID NO: 2)	
--	----------------	--

[0601] 轻链CDR-达洛妥珠单抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RSSQSIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO: 4)	KVSNRLY (SEQ ID NO: 5)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 6)

[0602]

重链(HC)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITGGYLWNW IRQPPGKGLEWIGYISYDGTNNYKPSLKDRVTISRDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYGRVFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 7)
轻链(LC)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLQ WYLQKPGQSPQQLLIYKVSNRLYGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPWTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 8)

[0603] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:1,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:3;或至少在与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0604] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:5,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:6;或至少在与SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6最佳比对之后具有至少80%同源性的

CDR。

[0605] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:7的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:7最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:8最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0606] 实施例2

[0607] 加尼妥单抗

[0608] 加尼妥单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于W0 2006/069202,其特此通过引用全文并入。

[0609] 重链CDR-加尼妥单抗

[0610]	HCDR1	HCDR2	HCDR3
	SSNWWS (SEQ ID NO: 9)	EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 10)	WTGRTDAFDI (SEQ ID NO: 11)

[0611] 轻链CDR-加尼妥单抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
ISCRSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 12)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 13)	MQGTHWPLT (SEQ ID NO: 14)

[0612]

重链(HC)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSSNWW ^{SW} VRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTSVDKS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARWTGRTDAFDI ^{WG} QGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO:15)
轻链(LC)	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYL ^D DWYLQKPGQSPQLLIYLG ^{SNRAS} GV ^{PDR} FSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQ ^{GTHWPLT} FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:16)

[0613] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:9,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:10,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:11;或至少在与SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0614] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:12,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:13,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:

14;或至少在与SEQ ID NO:12、SEQID NO:13和SEQ ID NO:14最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0615] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:15的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:15最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:16最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0616] 实施例3

[0617] 珍妥珠单抗

[0618] 珍妥珠单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于WO 2014/135611,其特此通过引用全文并入。

[0619] 重链CDR-珍妥珠单抗

[0620]	HCDR1	HCDR2	HCDR3
	SYWMS (SEQ ID NO: 17)	SITSYGSFTYADSVK (SEQ ID NO: 18)	NMYTHFDS (SEQ ID NO: 19)

[0621] 轻链CDR-珍妥珠单抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
SGSSSNIGSNSVS (SEQ ID NO: 20)	DNSKRPS (SEQ ID NO: 21)	QSRDTYGYWV (SEQ ID NO: 22)

[0622]

重链(HC)	QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYWMSW VRQAPGKGLELVSSITSYGSFTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNMYTHFDSWG QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EPTCQVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS (SEQ ID NO:23)
轻链(LC)	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNSVSWYQ QLPGTAPKLLIYDNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI TGLQSEDEADYYCQSRDTYGYWVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKGDSPPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:24)

[0623] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:17,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:18,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:19;或至少在与SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0624] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:20,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:21,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:22;或至少在与SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0625] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO: 23的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO: 23最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO: 24的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO: 24最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0626] 实施例4

[0627] AVE1642

[0628] AVE1642和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于W0 2003/106621,其特此通过引用全文并入。

[0629] 重链CDR-AVE1642

[0630]	HCDR1	HCDR2	HCDR3
	SYWMH (SEQ ID NO: 25)	EINPSNGRTNYNE KFKR (SEQ ID NO: 26)	GRPDYYGSSKWFYD V (SEQ ID NO: 27)
	GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 75)	EINPSNGRTN (SEQ ID NO: 76)	GRPDYYGSSKWFYD V (SEQ ID NO: 27)

[0631]	SYWMH (SEQ ID NO: 25)	EINPSNGRTN (SEQ ID NO: 76)	GRPDYYGSSKWFYD V (SEQ ID NO: 27)
	SYWMH (SEQ ID NO: 25)	EINPSNGRTNYNQ KFQG (SEQ ID NO: 77)	GRPDYYGSSKWFYD V (SEQ ID NO: 27)
	GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 75)	EINPSNGRTNYNQ KFQG (SEQ ID NO: 77)	GRPDYYGSSKWFYD V (SEQ ID NO: 27)

[0632] 轻链CDR-AVE1642

[0633]	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	RSSQSIVHSNVNTYLE (SEQ ID NO: 28)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 29)	FQGSHPPT (SEQ ID NO: 30)

[0634] 可变结构域-AVE1642

[0635]

重 链 (VH1)	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQGLEWIGEINPSNGRTNYNEKFKRKATLT VDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSS KWYFDVWGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 31)
重 链 (VH2)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLT VDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSS KWYFDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO: 78)
重 链 (VH3)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLT VDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSS KWYFDVWGQGT TTVTVS (SEQ ID NO: 79)
轻 链 (VL1)	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNVNTYL EWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGGTKLEIKR

[0636]

	(SEQ ID NO: 32)
轻 链 (VL2)	DVVM TQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYL EWYLQKPGQSPRL LIYKVS NRFS GVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 80)
轻 链 (VL3)	DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYL EWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 81)
轻 链 (VL4)	DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYL EWYLQKPGQSPRL LIYKVS NRFS GVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 82)
轻 链 (VL5)	DVVM TQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYL EWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 83)

[0637] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:25,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:26,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:27;或至少在与SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0638] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:28,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:29,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;或至少在与SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0639] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:31的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:31、78或79最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:32、80、81、82或83最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0640] 实施例5

[0641] 芬妥木单抗

[0642] 芬妥木单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于美国专利7,037,498,其特此通过引用全文并入。

[0643] 重链CDR-芬妥木单抗

HCDR1	HCDR2	HCDR3
[0644] GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 33)	AISGSGGTTFYADSVKG (SEQ ID NO: 34)	DLGWSDSYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 35)

[0645] 轻链CDR-芬妥木单抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 36)	AASRLHR (SEQ ID NO: 37)	LQHNSYPCS (SEQ ID NO: 38)

[0646]

重链(HC)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISR D NSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSY YYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
--------	---

[0647]	ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVDHQLDGLNGKEYKCK VSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP MLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:39)
	轻链 (LC) DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQ QKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTEFTLT SSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFQGTGLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:40)

[0648] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:33,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:34,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:35;或至少在与SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0649] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:36,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:37,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:38;或至少在与SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0650] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:39的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:39最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:40最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0651] 实施例6

[0652] 度司妥单抗

[0653] 度司妥单抗 (MEDI-573) 和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于

美国专利7,939,637,其特此通过引用全文并入。

[0654] 重链CDR-度司妥单抗

HCDR1	HCDR2	HCDR3
[0655] SYDIN (SEQ ID NO: 41)	WMNPNSGNTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 42)	DPYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 43)

[0656] 轻链CDR-度司妥单抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
SGSSSNIENNHVS (SEQ ID NO: 44)	DNNKRPS (SEQ ID NO: 45)	ETWDTSLSAGRV (SEQ ID NO: 46)

[0657] 重链(HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINW VRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRNTSISTAYMELSSLRSED ~~TA~~ VYYCARDPYYYYYG <u>MDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV ~~DH~~ KPSNTKVDKT
---------------	---

[0658]	VERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:47)
轻链(LC)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIENNHVSWY QQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLG ITGLQTGDEADYYCETWDTSLSAGRVFVGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:48)

[0659] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重

链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:41,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:42,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:43;或至少在与SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0660] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:44,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:45,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:46;或至少在与SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0661] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:39的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:47最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:48最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0662] 实施例7

[0663] 西妥木单抗

[0664] 西妥木单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于美国专利7,638,605,其特此通过引用全文并入。

[0665] 重链CDR-西妥木单抗

[0666]	HCDR1	HCDR2	HCDR3
	SYAIS (SEQ ID NO: 49)	GIIPFGTANYAQKFQ (SEQ ID NO: 50)	APLRFLEWSTQDHYYYYYMDV (SEQ ID NO: 51)

[0667] 轻链CDR-西妥木单抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
QGDSLRSYYAT (SEQ ID NO: 52)	GENKRPS (SEQ ID NO: 53)	KSRDGSQGHLV (SEQ ID NO: 54)

[0668]	重链(HC)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQD HYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
		PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLF PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:55)
[0669]	轻链(LC)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATWYQ QKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCKSRDGSQGHLVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAEC (SEQ ID NO:56)

[0670] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:49,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:50,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:51;或至少在与SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0671] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:52,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:53,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:

54;或至少在与SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0672] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:55的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:55最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:56最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0673] 实施例8

[0674] BIIB022

[0675] BIIB022和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于美国专利7,612,178,其特此通过引用全文并入。

[0676] 重链CDR-BIIB022

HCDR1	HCDR2	HCDR3
[0677] IYRMQ (SEQ ID NO: 57)	GISPSGGTTWYADSVKG (SEQ ID NO: 58)	WSGGSGYAFDI (SEQ ID NO: 59)

[0678] 轻链CDR-BIIB022

LCDR1	LCDR2	LCDR3
QASRDIRNYN (SEQ ID NO: 60)	DASSLQT (SEQ ID NO: 61)	QQFDSLPH (SEQ ID NO: 62)

[0679] 重链(HC)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYRMQWV RQAPGKGLEWVSGISPSGGTTWYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWSGGSGYAFDI WGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 63)
轻链(LC)	DIQMTQSPLSLASVVGDRVTITCQASRDIRNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLQTGVPSRFGSGSGTDFSTI GSLQPEDIATYYCQQFDSLPHFTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 64)

[0680] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:57,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:58,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:59;或至少在与SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0681] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形

成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:60,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:61,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:62;或至少在与SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0682] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:63的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:63最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:64最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0683] 实施例9

[0684] 罗妥木单抗

[0685] 罗妥木单抗的重链(HC)和轻链(LC)

[0686]

重链(HC)	EVQLVQSGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SFAM HWVRQA PGKGLEWISV IDTRGATYYADSVKGRFTI S RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARLGN F YYGMDVWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPV
--------	--

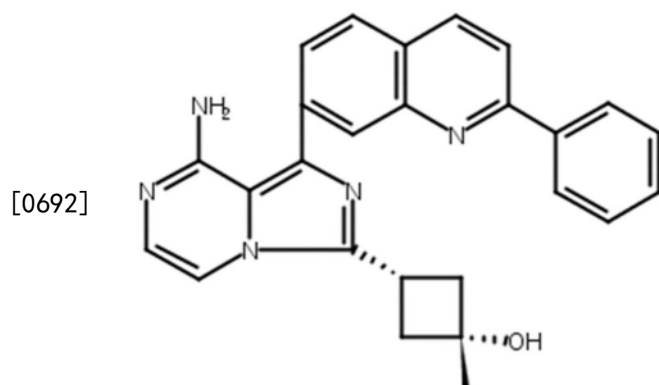
[0687]	TVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKT HTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVK FNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV L HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KG QPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKT TPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVM H EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 65)
轻链 (LC)	EIVLTQSPGTLVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYSQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 66)

[0688] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO: 65的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:65最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:66最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0689] 在一些实施方案中,所述IGF-1R抑制剂是小分子。

[0690] 实施例10

[0691] 林西替尼



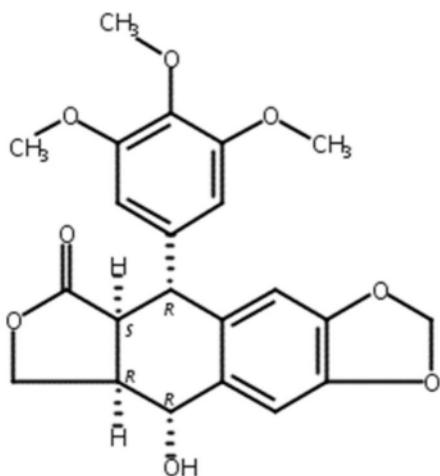
[0693] 林西替尼和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 8101613, 其特此通过引用全文并入。预测林西替尼和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述

的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0694] 实施例11

[0695] 鬼臼毒素

[0696]

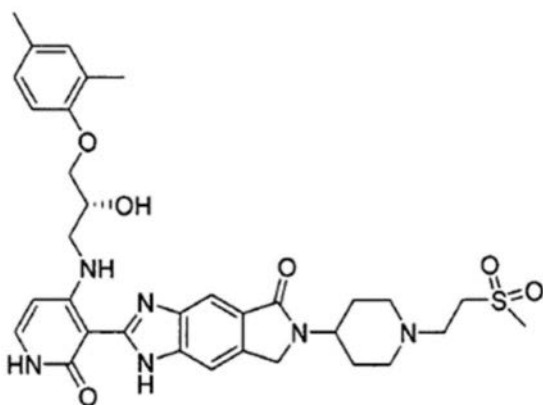


[0697] 鬼臼毒素 (AXL1717) 和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 4567253, 其特此通过引用全文并入。预测鬼臼毒素和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0698] 实施例12

[0699] GTX-134

[0700]

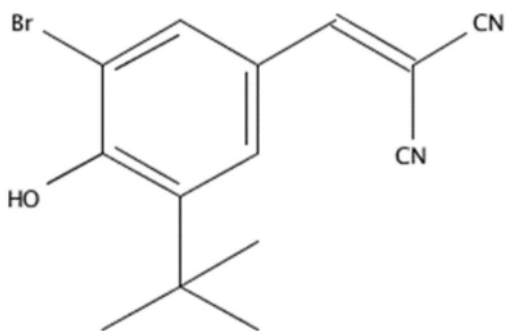


[0701] GTX-134和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 8063225, 其特此通过引用全文并入。预测GTX-134和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0702] 实施例13

[0703] AG1024

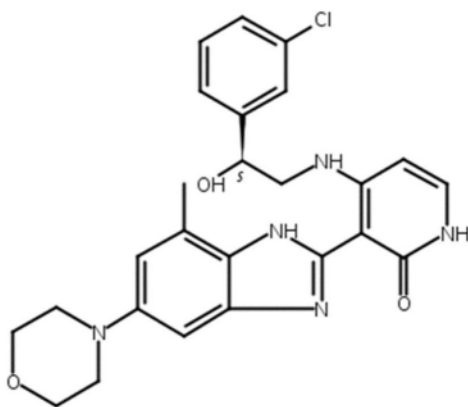
[0704]



[0705] AG1024和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于W0 1995024190,其特此通过引用全文并入。预测AG1024和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0706] 实施例14[0707] BMS-536924

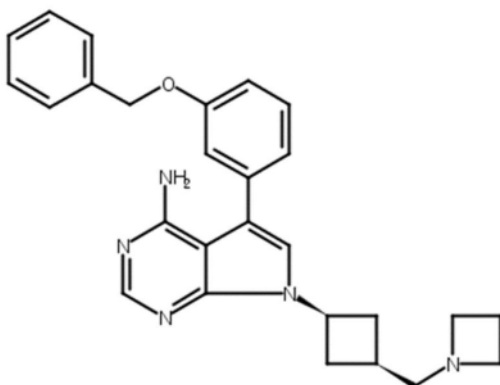
[0708]



[0709] BMS-536924和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 7081454,其特此通过引用全文并入。预测BMS-536924和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0710] 实施例15[0711] NVP-AEW541

[0712]

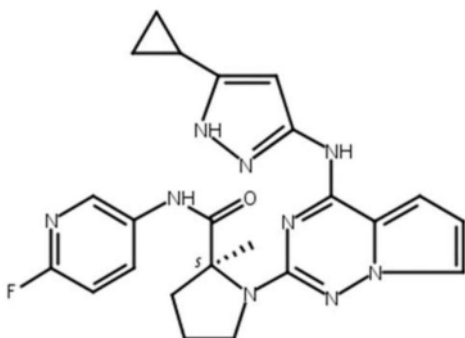


[0713] NVP-AEW541和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 7326699,其特此通过引用全文并入。预测NVP-AEW541和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0714] 实施例16

[0715] BMS-754807

[0716]

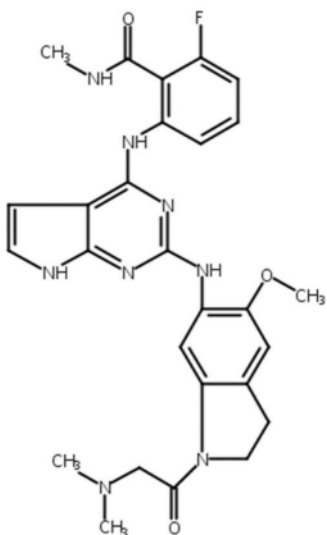


[0717] BMS-754807和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 7534792,其特此通过引用全文并入。预测BMS-754807和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0718] 实施例17

[0719] GSK1838705A

[0720]

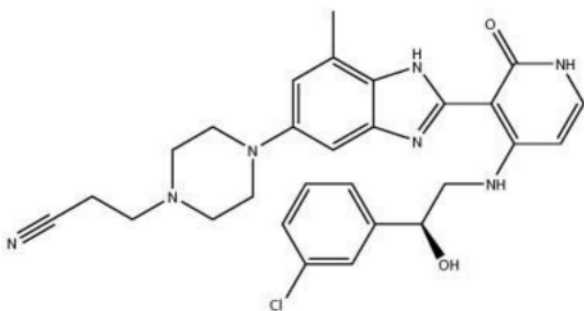


[0721] GSK1838705A和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 7981903,其特此通过引用全文并入。预测GSK1838705A和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0722] 实施例18

[0723] BMS-554417

[0724]



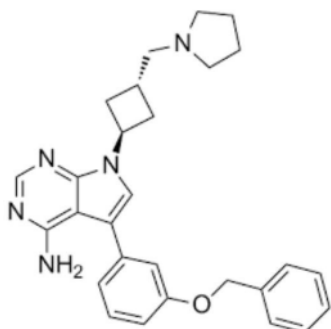
[0725] BMS-554417和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 7081454,其特此通过引用全文并入。预测BMS-554417和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治

疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0726] 实施例19

[0727] NVP-ADW742

[0728]

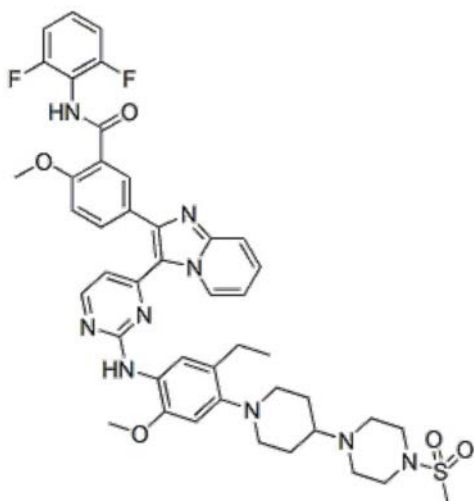


[0729] NVP-ADW742和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 7,326,699,其特此通过引用全文并入。预测NVP-ADW742和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0730] 实施例20

[0731] GSK1904529A

[0732]

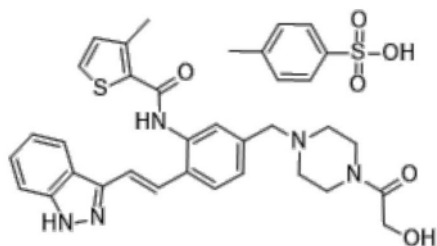


[0733] GSK1904529A和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 8,093,239,其特此通过引用全文并入。预测GSK1904529A和其中所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0734] 实施例21

[0735] KW-2450

[0736]



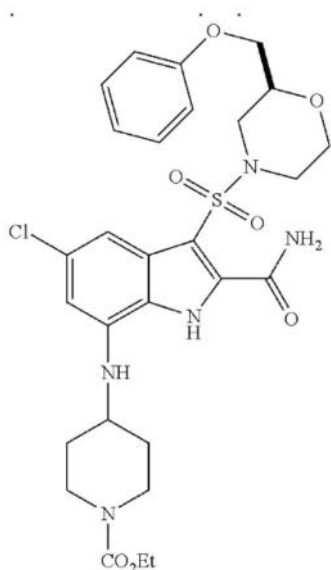
[0737] KW-2450 (以上示出为甲苯磺酸盐但不限于此) 和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于W0 2006080450、US 7605272和W0 2011158931,其特此通过引用全

文并入。预测KW-2450和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0738] 实施例22

[0739] PL-225B

[0740]

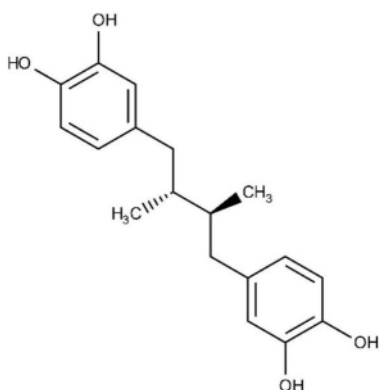


[0741] PL-225B和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于W0 2012145471和W0 2012007926,其特此通过引用全文并入。PL225B选择性地抑制IGF-1R,导致抑制肿瘤细胞增殖并诱导IGF-1R过表达肿瘤细胞的肿瘤细胞凋亡。预测PL-225B和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0742] 实施例23

[0743] INSM-18、去甲二氢愈创木酸 (NDGA)/马索罗酚、Actinex

[0744]

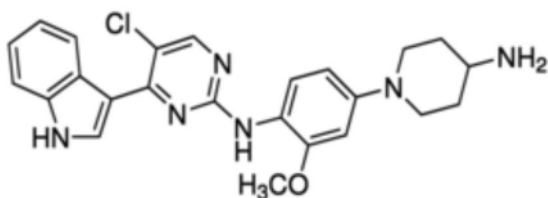


[0745] INSM-18、在此实施例中被称为INSM-18的去甲二氢愈创木酸 (NDGA) (以上通过相对立体化学示出,在这种情况下它还被称为马索罗酚或Actinex,但不限于此) 和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以至少见于US2,373,192,其特此通过引用全文并入。INSM-18直接抑制IGF-1R和c-erbB2/HER2/neu受体的激活,从而减少易受影响的肿瘤细胞群体的增殖。预测INSM-18和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0746] 实施例24

[0747] AZD3463

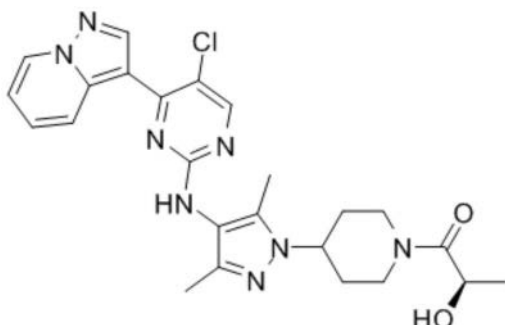
[0748]



[0749] AZD3463和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 8,461,170,其特此通过引用全文并入。AZD3463是一种有效的ALK/IGF-1R抑制剂,其通过克服克唑替尼(crizotinib)耐药性并诱导细胞凋亡来抑制神经母细胞瘤生长。预测AZD3463和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0750] 实施例25[0751] AZD9362

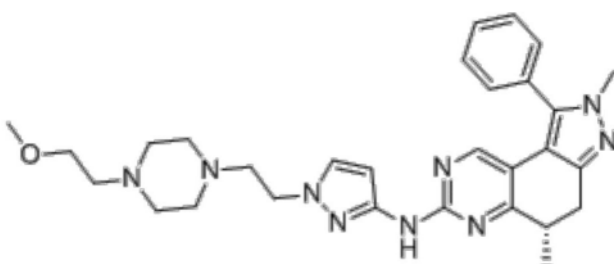
[0752]



[0753] AZD9362和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于Degorce, SL等人,“Discovery of a Potent, Selective, Orally Bioavailable, and Efficacious Novel 2-(Pyrazol-4-ylamino)-pyrimidine Inhibitor of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R),” J Med Chem (2016), 59 (10), 4859-4866.,其特此通过引用全文并入。AZD9362是IGF-1R/InsR的双重抑制剂。预测AZD9362和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0754] 实施例26[0755] BI885578

[0756]



[0757] BI885578和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 10414769、US 9150578和Sanderson MP等人,“BI 885578, a Novel IGF1R/INSR Tyrosine Kinase Inhibitor with Pharmacokinetic Properties That Dissociate Antitumor Efficacy and Perturbation of Glucose Homeostasis,” Mol Cancer Ther 2015年12月; 14 (12): 2762-72,其特此通过引用全文并入。BI885578是一种IGF1R/INSR酪氨酸激酶抑制剂,其特点是肠道吸收快速,并且由于快速代谢清除而产生短体内半衰期,从而导致抑制细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。预测BI885578和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所

述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0758] 实施例27

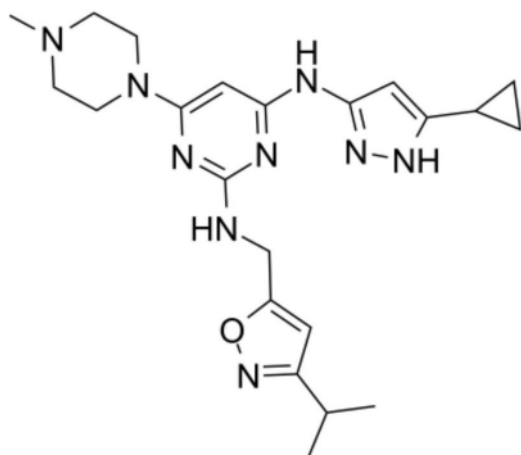
[0759] BI893923

[0760] BI893923和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 8546443和Titze MI等人,“An allometric pharmacokinetic/pharmacodynamics model for BI 893923,a novel IGF-1 receptor inhibitor,”Cancer Chemother Pharmacol 2017年3月;79(3):545-558,其特此通过引用全文并入。BI893923是一种IGF1R/INSR酪氨酸激酶抑制剂,其表现出抗肿瘤功效和良好的耐受性。预测BI893923和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0761] 实施例28

[0762] XL-228

[0763]

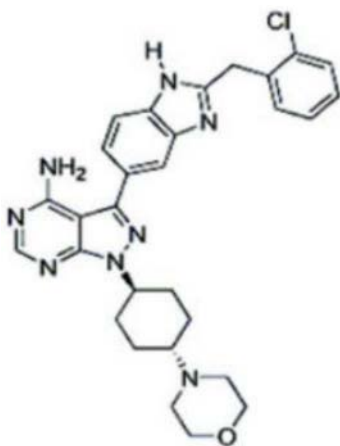


[0764] XL-228和其他相关的IGF-1R抑制剂小分子及其制备方法可以见于US 20090232828,其特此通过引用全文并入。XL-228是一种广泛的蛋白激酶抑制剂,其有助于细胞增殖、细胞存活和对细胞毒性剂的耐药性。预测XL-228和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0765] 实施例29

[0766] A-928605

[0767]



磷酸化两者的有效IGF-1R抑制剂。预测A-928605和本文所述的其他IGF-1R抑制剂在治疗本文所述的TED的活性测量或评估中具有活性。

[0769] 实施例30

[0770] 艾司妥单抗 (Istiratumab, MM-141)

[0771] 艾司妥单抗和其他相关的IGF-1R抑制剂抗体及其制备方法可以见于美国专利8,476,409,其特此通过引用全文并入。

[0772] 重链CDR-艾司妥单抗

	HCDR1	HCDR2	HCDR3
[0773]	GFMFSRYPMH (SEQ ID NO: 67)	ISGSGGATPYADSVKG (SEQ ID NO: 68)	DFYQILTGNFDY (SEQ ID NO: 69)

[0774] 轻链CDR-艾司妥单抗

	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 70)	AKSTLQS (SEQ ID NO: 71)	QQYWTFPLT (SEQ ID NO: 72)

[0775]	重链(HC)	EVQLLQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSRYPMHW VRQAPGKGLEWVGSISGSGGATPYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFYQILTGNF DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLVQSGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKG LEWVAGISWDSGSTGYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCARDLGAYQWVEGFDYWGQ GTLVTVSSASTGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSYELT
--------	--------	--

	QDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQ APVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNSASLTITGAQA EDEADYYCNSRDSPGNQWVFGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 73)
[0776]	轻链 (LC) DIQMTQSPSSLSASLGDRVITTCRASQGISSYLAWYQ QKPGKAPKLLIYAKSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDSATYYCQQYWTFPLTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 74)

[0777] 本公开内容的一些实施方案是抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含可变重链CDR1、可变重链CDR2和可变重链CDR3,其中所述可变重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:67,所述可变重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:68,并且所述可变重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:69;或至少在与SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:69最佳比对之后具有至少80%序列同一性的CDR。

[0778] 所述抗IGF-1R抑制剂mAb或抗体或其抗原结合片段可以另外包含与重链配对以形成抗原结合结构域的轻链。在一些实施方案中,所述轻链包含可变轻链CDR1、可变轻链CDR2和可变轻链CDR3,其中所述可变轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:70,所述可变轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:71,并且所述可变轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:72;或至少在与SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:72最佳比对之后具有至少80%同源性的CDR。

[0779] 在一些实施方案中,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:73的重链氨基酸序列或至少在与SEQ ID NO:73最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。可替代地或另外,所述抗IGF-1R抑制剂mAb或其抗原结合片段可以包含具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的轻链或至少在与SEQ ID NO:74最佳比对之后具有至少85%、90%、95%、97%、98%或99%序列同一性的重链。

[0780] 实施例31

[0781] 评价患有慢性/非活动性甲状腺眼病 (TED) 的对象中的IGF-1R抑制的随机化双盲安慰剂和/或活性对照并行组多中心研究的描述

[0782] 概述。可以进行多中心任选双盲的随机化并行组安慰剂和/或活性(例如,替妥木单抗)对照临床试验以确定本文公开的任何研究药物在患有活动性/急性、或非活动性/慢性中度至重度TED的患者中的功效和安全性。研究可以在18与80岁(包括端值)之间的男性和非妊娠女性患者中进行。患者将被招募并在第1天以适当的比例(例如,1:1、2:1或3:1)随机分配,以接受安慰剂或活性对照或如本文所述施用的研究药物。对象将在基线(第1天)访问之前4周内进行研究筛查。对象可以按疾病持续时间,≤2年或>2年进行分层。

[0783] 患者群体。研究可以被设计来评估在患有1) 中度至重度活动性/急性TED或2) 中度至重度非活动性/慢性TED的患者中的活性和安全性。中度至重度急性疾病可以被定义为: i) 眼球突出超出种族/性别正常值或超出患者TED前 $\geq 3\text{mm}$, ii) 临床活动性评分至少为3, 以及iii) 处于症状发作后15个月内。中度至重度慢性疾病可以被定义为: i) 眼球突出超出种族/性别正常值或超出患者TED前 $\geq 3\text{mm}$, ii) 临床活动性评分为0或1, 以及iii) 在1年内没有显著进展或炎症症状。

[0784] 治疗时间段。治疗时间段的计划持续时间可以是例如12、24或48周(3、6或12个月), 开放标签扩展研究时间段是任选的。在治疗时间段结束时(在适当的情况下, 第12周、第24周或第48周), 主要终点应答者以及选择不参加开放标签扩展研究的无应答者将进入安全性随访时间段。在治疗时间段结束时被认为是无应答者的对象可以参加开放标签扩展研究。

[0785] 所有对象将进入例如12周或24周或48周的治疗时间段。所有研究药物给药或初始研究药物给药将在诊所工作人员的监督下在诊所进行。在每个给药日, 将在研究药物给药之前完成预定的评估(AE和伴随药物使用监测除外, 这将在整个诊所访问期间进行监测)。对于经历药物相关不良事件的任何对象, 也可以进行额外的电话/电子邮件联系和门诊访问。

[0786] 研究终点。主要终点可以是眼球突出或复视, 例如在研究眼中。眼球突出可以作为应答者的比例(其中应答者被定义为经历研究眼中眼球突出相比于基线减少 $\geq 2\text{mm}$ 且对侧眼中没有恶化($\geq 2\text{mm}$ 增加)的患者)评估, 或作为连续变量(即, 相比于基线的平均值或中位数变化)评估, 使用标准化眼球突出计(例如, Hertel)测量。复视可以使用主观Gorman量表、高尔顿曼视野计(Goldman perimeter)或颈椎活动度方法中的任一种进行评估, 只要对所有患者使用相同的评估即可。

[0787] 次要终点, 作为连续变量测量, 可以包括: 眼球突出, 复视, 眼眶疼痛, 下直肌、上直肌、内直肌、外直肌和眼眶脂肪的MDI和PVR, 临床活动性评分(CAS), 小腿周长和病灶面积, 炎性和纤维化生物标志物, 与IGF-1R抑制相关联的转录组学, 以及格雷夫斯眼病特异性生活质量问卷(GO-QoL)或其外观和功能子量表的结果。还将评估不良事件。

[0788] 过早中止研究药物给药的对象将返回诊所并经历预定的治疗时间段结束评估, 并鼓励他们继续参加研究并参与随访时间段。

[0789] 纳入标准。主要纳入标准将包括以下:

[0790] - 书面知情同意书。

[0791] - 在18与80岁(包括端值)之间的男性或女性对象, 在筛查时。

[0792] - 对于慢性/非活动性TED:

[0793] o 中度至重度慢性/非活动性TED(不威胁视力, 但对日常生活有明显影响), 通常与以下中的一种或多种相关联: 眼睑回缩 $>2\text{mm}$ 、中度或重度软组织受累和/或非持续性或持续性复视。

[0794] o 筛查之前 >2 年初始诊断患有TED。如通过患者医疗记录确定的稳定、慢性/非活动性TED的临床诊断, 指示在筛查之前至少1年内两只眼睛的CAS ≤ 1 或以下所有情况: (a) 在筛查之前至少1年内眼球突出没有进展; (b) 如果对象具有由于TED引起的复视史, 则在筛查之前至少1年内复视没有进展; (c) 在筛查之前至少1年内没有炎症症状; 以及在筛查之前至少

1年内没有新的TED症状。

[0795] o在筛查和基线访问时CAS $\leq$ 1。

[0796] -对于急性/活动性TED:

[0797] o中度至重度活动性TED(不威胁视力,但对日常生活有明显影响),通常与以下中的一种或多种相关联:眼睑回缩 $\geq$ 2mm、中度或重度软组织受累和/或非持续性或持续性复视。

[0798] o在基线之前9个月内活动性TED症状发作(如通过患者记录确定)。

[0799] o筛查和基线时对于受影响最严重的眼睛CAS $\geq$ 3或 $\geq$ 4(在7项目量表上)。

[0800] o任选地,与活动性TED相关联的格雷夫斯病的临床诊断。

[0801] -研究者认为,突眼症高于种族和性别的正常值或与患者的TED前状态相比(例如,根据疾病前患者照片) $\geq$ 3mm。

[0802] -对象在筛查时必须甲状腺功能正常且基线疾病得到控制,或者具有轻度甲状腺功能减退或亢进(定义为游离甲状腺素[FT4]和游离三碘甲状腺原氨酸[FT3]水平高于或低于正常限值 $<50\%$)。应尽一切努力及时纠正轻度甲状腺功能减退或亢进,并在整个临床试验期间维持甲状腺功能正常状态。

[0803] -不需要立即进行眼科手术干预,并且在研究过程期间不计划矫正手术/放射。

[0804] -糖尿病对象必须具有HbA1c $\leq$ 8.0%。

[0805] 排除标准。如果患者符合以下标准中的任一项,则可能没有资格参与研究:

[0806] -由于视神经病变导致最佳矫正视力降低,定义为过去6个月内斯内伦视力表上的视力下降2行、新发视野缺损或继发于视神经受累的色觉缺损。

[0807] -角膜失代偿对药物管理没有应答。

[0808] -在筛查与基线之间,任一只眼睛(慢性/非活动性TED)的CAS降低 $\geq$ 1分或研究眼(急性/活动性TED)的CAS降低 $\geq$ 2分。

[0809] -在筛查与基线之间,研究眼中眼球突出减少 $\geq$ 2mm。

[0810] -既往眼眶放射、眼眶减压术或斜视手术。

[0811] -在筛查之前6个月内使用静脉内(IV)或口服类固醇治疗TED,或使用类固醇滴眼液治疗TED。

[0812] -在筛查之前4周内使用皮质类固醇用于TED之外的病症(允许使用针对皮肤病的局部类固醇和吸入类固醇)。

[0813] -既往利妥昔单抗(Rituxan®或MabThera®)治疗。

[0814] -既往替妥木单抗治疗。

[0815] -在筛查之前6个月内用托珠单抗(Actemra®或Roactemra®)或任何其他非类固醇免疫抑制剂进行治疗。

[0816] -在筛查之前60天内使用研究剂用于任何病症或在试验过程中的预期用途。

[0817] -鉴定的预先存在的眼科疾病,根据研究者的判断,所述眼科疾病将排除研究参与或使研究结果的解释复杂化。

[0818] -过去12个月的恶性病症(成功治疗的皮肤基底/鳞状细胞癌除外)。

[0819] -孕期或哺乳期女性。

[0820] -目前药物滥用或酗酒,或过去2年内具有任一种历史,研究者认为或如由对象报

告。

[0821] -活检证实或临床怀疑的炎性肠病(例如,腹泻伴或不伴与腹痛或痉挛/绞痛相关的流血或直肠出血、尿急、里急后重或尿失禁,超过4周而没有确认的替代诊断,或肠炎/结肠炎的内窥镜或放射学证据而没有确认的替代诊断)。

[0822] -已知对研究药物的任何组分的超敏反应[或先前对mAb的超敏反应]

[0823] -研究者认为将排除纳入研究的任何其他病症。

[0824] -先前参加此研究或参与过研究药物的先前临床试验。

[0825] -人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎或乙型肝炎感染。

[0826] -在筛查时丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天冬氨酸氨基转移酶 (AST) > 正常上限 (ULN) 3倍或估计肾小球滤过率 < 30mL/min/1.73m²。

[0827] 研究目标

[0828] 所述研究的总体目标是研究胰岛素样生长因子-1受体 (IGF-1R) 的单克隆抗体 (mAb) 或小分子抑制剂在治疗患有急性或慢性TED的对象中的功效、安全性和耐受性。

[0829] 主要目标是评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于患有慢性/非活动性TED的对象的研究眼中眼球突出测量或复视(通过主观Gorman量表、高尔顿曼视野计或颈椎活动度方法测量)从基线至治疗时间段结束(第12周、第24周或第48周)的平均变化的影响。

[0830] 其他目标包括以下:

[0831] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷外观和视觉功能子量表中从基线至第12周、第24周和/或第48周的平均变化的影响。

[0832] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗在第12周、第24周和/或第48周对于眼球突出应答者率(即,研究眼中眼球突出相比于基线减少 $\geq 2\text{mm}$ 且对侧眼中没有恶化[$\geq 2\text{mm}$ 增加]的对象的百分比)的影响。

[0833] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗在第12周、第24周和/或第48周对于双眼复视应答者率(即,基线复视 >0 且降低 ≥ 1 级的对象的百分比)的影响。

[0834] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于眼眶疼痛从基线至第12周、第24周和/或第48周的平均变化(在视觉模拟量表[VAS]上测量)的影响。

[0835] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于获得MRI的对象的直肌、上直肌、内直肌、外直肌和眼眶脂肪的肌肉直径指数(MDI)和像素值比(PVR)从基线至第12周、第24周和/或第48周的平均变化(通过磁共振成像[MRI]测量)的影响。

[0836] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗在第12周、第24周和/或第48周对于研究眼中临床活动性评分(CAS) ≥ 3 的对象的百分比的影响。

[0837] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于患有基线胫前黏液水肿(PTM)的对象的小腿周长和病灶面积(最大长度和病灶宽度)从基线至第12周、第24周和/或第48周的平均变化的影响。

[0838] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于炎性和纤维化生物标志物在第3、12、24和/或48周相比于基线的变化的影响。

[0839] 评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗对于与IGF-1R抑制相关联的转录组学在第3、12、24和/或48周相比于基线的变化的影响。

[0840] 药代动力学和抗药物抗体(ADA)目标包括以下:

[0841] 评价研究药物的药代动力学 (PK) 以估计暴露。

[0842] 评价研究药物的免疫原性。

[0843] 安全性和耐受性目标包括以下：

[0844] 基于不良事件 (AE) 报告、特别关注的不良事件 (AESI；高血糖、听力障碍和肌肉痉挛)、伴随药物使用、眼科检查、生命体征、临床安全性实验室评价、心电图检查 (ECG) 和免疫原性，评价研究药物相对于安慰剂或替妥木单抗的安全性和耐受性。

[0845] 研究期间的限制

[0846] 试验将包括三个阶段：筛查 (第1天之前28天)、治疗或干预时间段 (第1天至第12周、第24周和/或第48周) 以及随访，例如，治疗时间段结束之后6周或更长时间。筛查涉及一至三个访问。在治疗时间段期间，患者将在第1天/基线并且每3周一次进行评估，持续12、24或48周。可以在整个治疗时间段期间评估功效，例如：

[0847] -在具有24周治疗时间段的研究的第1天/基线和第12和24周，或针对12或48周治疗时间段调整的类似时间表的CAS；

[0848] -在具有24周治疗时间段的研究的第1天/基线和第3、6、12、18和24周，或针对12或48周治疗时间段调整的类似时间表的眼球突出和复视；

[0849] -在具有24周治疗时间段的研究的第1天/基线和第12和24周，或针对12或48周治疗时间段调整的类似时间表的PTM；以及

[0850] -在具有24周治疗时间段的研究的第1天/基线和第3、6、12、18和24周，或针对12或48周治疗时间段调整的类似时间表的眼眶疼痛。

[0851] 来自治疗时间段结束 (即，第12、24或48周) 的数据将用于评估主要和次要终点。7部分CAS中2分的变化将被认为是临床上相关的，急性/活动性TED患者的CAS达到0或1也被认为是临床上相关的。眼球突出将使用Hertel眼球突出计来评估。2mm的变化将被认为是临床上相关的。将使用格雷夫斯眼病特异性生活质量问卷 (GO-QoL) 来评估生活质量，所述问卷包括单独或组合评估的两个子量表；每个子量表的评分以及整体GO-QoL量表上的评分具有0至100分的范围，其中8分的变化被认为是临床上相关的。主观复视将通过主观Gorman量表或高尔顿曼视野计或颈椎活动度方法中的改善来评估。

[0852] 参与中心的机构审查和伦理委员会以及研究者将批准研究方案。将从所有患者获得见证书面知情同意书。数据将由研究者及其工作人员获得。

[0853] 试验中使用的部分/干预

[0854] 在本研究中用于评价TED的药物可以包括实施例1-22中列出的任何生物或小分子药物。替妥木单抗可以根据其上市配制品来提供。其他研究药物将如下按原样提供或在适当的情况下提供。安慰剂将适用于给定的研究药物，例如IV盐水或缓冲溶液或匹配的安慰剂片剂/胶囊。患者将接受表1中列出的任一种研究药物或替妥木单抗或安慰剂的相当类型和数量的施用。剂量如下提供。例如，对于分配到替妥木单抗组的对象，药物可以每3周一次施用，以10mg/千克体重的初始剂量开始，接着是20mg/千克，用于剩余的输注。施用剂量或频率可以由临床医生或研究协调员酌情改变。

[0855] 如针对表1中列出的抗IGF-R1抗体药物在本文公开的，适合在TED中使用的剂量范围的下限是从将实现如本领域公开的体外 IC_{50} 的最低浓度 (C_{min}) 估计的。如果不是最大耐受剂量 (MTD)，则估计适合在TED中使用的剂量范围的上限为推荐2期剂量 (RP2D) 的三倍，或者

如果是MTD,则估计为RP2D的2.5倍。

[0856] 如针对表1中列出的抗IGF-R1小分子药物在本文公开的,适合在TED中使用的剂量范围的下限是从将实现如本领域公开的体外IC₅₀的最大浓度(C_{max})估计的。如果不是最大耐受剂量(MTD),则估计适合在TED中使用的剂量范围的上限为推荐2期剂量(RP2D)的三倍,或者如果是MTD,则估计为RP2D的2.5倍。

[0857] 除非另外说明,否则表1中的剂量范围以3周间隔(抗体)或每天一次(小分子)的总剂量给出。

[0858] 表1.研究药物的列表。

[0859]

实 施 例	药物名称	药 物 类型	肿 瘤 学 RP2D	剂量: TED 的范围和 /或实例	途径, T _{1/2}
A	TEPEZZA (替妥木 单抗)	抗体	*	5-20 mg/kg Q3W; 例 如 10 或 20 mg/kg Q3W	IV; 8 天
1	达洛妥珠 单抗(MK- 0646)	抗体	10 mg/kg QW、 20 mg/kg Q2W、 30 mg/kg Q3W	总剂量 1-90 mg/kg 或 75-6800 mg Q3W; 或 0.6-60 mg/kg 或 45- 4500 mg Q2W; 或 0.3- 30 mg/kg 或 22-2300 mg QW	IV; 5 天
2	加尼妥单 抗(AMG 479)	抗体	12 mg/kg Q2W	总剂量 1-60 mg/kg 或 75-4500 mg Q3W; 0.6- 40 mg/kg 或 45-3000 mg Q2W ; 0.3-20	IV; 6- 9 天

[0860]

				mg/kg ; 或 22-1500 QW	
3	珍妥珠单抗 (BI 836845)	抗体	1000 mg/kg	1-112 mg/kg 或 75-8400 mg Q3W; 或 0.6-75 mg/kg 或 45-5700 mg Q2W; 或 0.3-38 mg/kg 或 22-2900 mg QW	IV
4	AVE1642	抗体	6 mg/kg Q3W	总剂量 1-60 mg/kg 或 75-4500 mg Q3W; 或 0.6-40 mg/kg 或 45-3000 mg Q2W; 或 0.3-20 mg/kg 或 22-1500 mg QW	IV, 8 天
5	芬妥木单抗 (CP-751)	抗体	20 mg/kg Q3W	总剂量 1-60 mg/kg 或 75-4500 mg Q3W; 或 0.6-40 mg/kg 或 45-3000 mg Q2W; 或 0.3-20 mg/kg 或 22-1500 mg QW	IV ; 20 天
6	度司妥单抗 (MEDI-573)	抗体	30-45 mg/kg	总剂量 1-75 mg/kg 或 75-5700 mg Q3W; 或 0.6-50 mg/kg 或 45-3800 mg Q2W; 或 0.3-25 mg/kg 或 22-1900 mg QW	IV
7	西妥木单抗 (IMC-A12)	抗体	10 mg/kg Q2W	总剂量 1-45 mg/kg 或 75-3400 mg Q3W; 或 0.6-30 mg+D2/kg 或	IV; 5 天

[0861]

				45-2300 mg Q2W; 或 0.3-15 mg/kg 或 22- 1200 mg QW	
8	BIIB022	抗体	30 mg/kg Q3W	总剂量 1-75 mg/kg 或 75-5700 mg Q3W; 或 0.6-50 mg/kg; 或 45- 3800 mg Q2W; 或 0.3- 25 mg/kg 或 22-1900 mg	IV ; 15 天
9	罗妥木单 抗 (SCH 717454)	抗体	10 mg/kg Q2W	总剂量 1-75 mg/kg 或 75-5700 mg Q3W; 或 0.6-50 mg/kg 或 45- 3800 mg Q2W; 或 0.3- 25 mg/kg 或 22-1900 mg QW	IV
10	林西替尼 (OSI- 906)	小子 分子	150 mg BID (在 Ph2 中 测 试) ; 或 600 mg QD , 对 于 14 天 周 期 的 第	QD: 10-750 mg/天, 对 于连续给药; 或 10- 1500 mg/天, 对于间歇 性给药 (每 14 天持续 至多 7 天) ; BID: 6- 500 mg, 对于连续给 药; 6-1000 mg, 对于 间歇性给药 (每 14 天 持续至多 7 天); TID: 3-250 mg, 对于连续 给药; 3-500 mg, 对于 间歇性给药 (每 14 天 持续至多 7 天)	口服; 2-4 小 时

[0862]

			1-3 天 或 第 1-7 天		
11	鬼臼毒素 (AXL171 7)	小 分 子	390 mg BID (在 Ph2 NSCL C 中 测试)	QD : 20-2000 mg ; BID: 13-1400 mg; 或 TID: 6-700 mg	口服, 例 如 悬 浮 液
12	GTx-134	小 分 子	**	1-2000 mg QD; 或 0.6- 1400 mg BID; 或 0.3- 700 mg TID。	口服
13	AG1024	小 分 子	**	1-2000 mg QD; 或 0.6- 1400 mg BID; 或 0.3- 700 mg TID。	口服
14	BMS- 536924	小 分 子	**	1-2000 mg QD; 或 0.6- 1400 mg BID; 或 0.3- 700 mg TID。	口服
15	NVP- AEW541	小 分 子	**	1-2000 mg QD; 或 0.6- 1400 mg BID; 或 0.3- 700 mg TID。	口服
16	BMS- 754807	小 分 子	**	5-600 mg QD ; 3-400 mg BID ; 1-200 mg TID	口服
17	GSK18387	小 分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-	口服

[0863]

	05A	子		1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	
18	BMS-554417	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
19	NVP-ADW742	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
20	GSK1904529A	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
21	KW-2450	小子分	**	1-100 mg QD; 0.7-70 mg BID; 0.3-30 mg TID	口服
22	PL-2258 / PL-225B	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服; 21d
23	INSM-18、 去甲二氢 愈创木酸 (NDGA) / 马索罗 酚、 Actinex、 TT-100	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
24	AZD3463	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
25	AZD9362	小子分	**	1-2000 mg QD; 或 0.6-	口服

[0864]

		子		1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	
26	BI885578	小子分	**	1-2000 mg QD;或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
27	BI893923	小子分	**	1-2000 mg QD;或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
28	XL-228	小子分	**	1-2000 mg QD;或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
29	A-928605	小子分	**	1-2000 mg QD;或 0.6-1400 mg BID; 或 0.3-700 mg TID。	口服
30	艾司妥单抗（MM-141）	抗体	2.8 g IV q2w	1-112 mg/kg 或 75-8400 mg Q3W; 或 0.7-75 mg/kg 或 45-5700 mg Q2W; 或 0.3-38 mg/kg 或 22-2900 mg QW	IV

[0865] 在以上表1中,*指示RP2D是本领域已知的;并且**指示先前使用IGF-1R抑制剂的临床经验尚未公布。

[0866] 在一些实施方案中,其他IGF-1R抗体可以是有用的,如本文所述,并涵盖在本公开内容中。在一些实施方案中,如果先前使用抗IGF-R1抗体的临床经验尚未公布,则适用于本公开内容的剂量可以是1-112mg/kg或75-8400mg,每3周一次(Q3W);或0.6-75mg/kg或45-5700mg,每2周一次(Q2W);或0.3-38mg/kg或22-2900mg,每周一次(QW)。在一些实施方案中,在以Q4W给予时,所述剂量也是有用的。

[0867] 在一些实施方案中,适合使用的本文公开的抗体的额外剂量包括:

[0868] 1-30mg/kg或75-2250mg(例如,Q3W SC);

[0869] 0.6-20mg/kg或1500mg(例如,Q2W SC);

[0870] 0.3-10mg/kg或750mg(例如,QW SC);

[0871] 和/或

[0872] 1-20mg/kg或75-1500mg(例如,Q3W SC);

[0873] 0.6-13.5mg/kg或1000mg(例如,Q2W SC);

[0874] 0.3-7mg/kg或500mg(例如,QW SC)。

[0875] 在一些实施方案中,在以1、2、3或4周间隔给药时和/或在IV或SC给药时,以上剂量也可以是适当的。

[0876] 在一些实施方案中,其他IGF-1R小分子药物可以是有用的,如本文所述,并涵盖在本公开内容中。在一些实施方案中,如果先前使用小分子IGF-1R抑制剂药物的临床经验尚未公布,则适用于本公开内容的剂量可以是1-2000mg,对于每天一次施用(QD);或0.6-1400mg,对于每天两次施用(BID);或0.3-700mg,对于每天三次施用(TID)。

[0877] 在治疗时间段的第1天,对象将以适当的比例(例如,2:1或1:1比例,任选地按疾病持续时间分层)随机分配到研究药物。因为施用时间表和/或施用方法与活性对照物不同,将使用安慰剂剂量(IV盐水或缓冲溶液或匹配的安慰剂片剂/胶囊)来维持盲法。

[0878] 详细的研究程序

[0879] 在基线(第1天)访问时,具有更显著眼球突出的眼睛可以被定义为“研究眼”。如果两只眼睛受到同等影响,则研究者可以选择“研究眼”。将评估两只眼睛的功效,但研究眼可以用于评估主要结局量度。

[0880] 功效将通过以下来评估:眼球突出(使用主办方提供的Hertel仪器作为临床严重程度量度的突眼症评估来测量,以确保测量的一致性)、生活质量(使用G0-QoL问卷)、复视(作为临床严重程度量度的一部分或使用高尔顿曼视野计或颈椎活动度方法测量)、CAS(7项目或10项目量表)、眼眶疼痛(使用10-cm VAS)、眼眶MRI和/或PTM(小腿周长和病灶面积)。

[0881] 用于研究药物PK评估的血液样品将在第1天给药之前和治疗时间段结束时,例如第12周、第24周或第48周收集。可以收集并分析血液样品的炎性和纤维化生物标志物,并在整个研究过程中在第1天治疗之前和治疗之后,例如对于24周治疗时间段在第3、12和24周评价与IGF-1R抑制相关联的转录组学。

[0882] 安全性将通过AE和伴随药物使用监测、免疫原性测试、眼科检查、生命体征、临床安全性实验室评价(全血细胞计数)和化学(包括甲状腺检查和HbA1c)、妊娠测试(如果适用的话)和ECG进行评估。

[0883] 评估时间表中提供了研究程序的总结,包括每个程序的时间安排(表2)。

[0884] 知情同意书:在筛查期间,将从每个对象获得知情同意书。

[0885] 纳入/排除标准:将在筛查和第1天/基线访问时审查每个对象的纳入/排除标准。

[0886] 人口统计数据:在筛查期间,可以从每个对象获得人口统计数据。

[0887] 医学史:在筛查和第1天/基线访问时将从每个对象获得医学史,包括甲状腺疾病史和治疗、TED病史和治疗以及烟草使用史。TED必须是i)急性/活动性TED(在基线之前9个月内症状发作)或ii)稳定、慢性/非活动性(无进展、不威胁视力但对日常生活有明显影响),在筛查之前TED诊断>2年,但不超过7年。

[0888] 体重:可以在筛查时和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第12周/第3个月和第24周/第6个月记录体重。如果在治疗时间段期间体重发生变化,则可以调整给药。研究中获得的体重可以用于以后剂量的剂量计算。

[0889] 随机化:在第1天(基线),对象将被随机化并接受第一剂量的研究药物。将在给药

之前进行基线评估。

[0890] 对象将如本文所述被随机化以接受：(a) 研究药物；或 (b) 安慰剂或 (c) 替妥木单抗-即，所述研究可以被设计有两组，以将研究药物与安慰剂或替妥木单抗进行比较，或者可以设计有三组以比较研究药物、安慰剂和替妥木单抗。研究药物将如本文所述给予。替妥木单抗输注：输注将在第1天(基线)进行，此后按上市给药进行。安慰剂施用将在适当的情况下与研究药物或替妥木单抗的施用相匹配。

[0891] 电话(电子邮件)联系以确保安全-输注之后的第二天：关注于安全性和耐受性方面的研究人员将在第一次和第二次输注(第1天/基线和第3天)的输注之后第二天进行电话(或电子邮件)联系，并且此后视情况而定。另外，在任何随后输注之后经历输注相关事件的对象也将在输注之后的第二天由研究人员通过电话(或电子邮件)联系，并且此后视情况而定。

[0892] 功效评估

[0893] 临床活动性评分(CAS)：将在筛查时、第1天/基线和整个研究过程中，例如对于24周治疗时间段，第12周/第3个月和第24周/第6个月从每个对象获得CAS。对于进入慢性/非活动性研究的患者，在筛查和基线访问时，两只眼睛的CAS必须 ≤ 1 。

[0894] 临床严重程度量度-包括眼球突出和复视：将在筛查时；第1天/基线和整个研究过程中，例如对于24周治疗时间段，治疗时间段的第3周、第6周、第12周/第3个月、第18周和第24周/第6个月；以及随访时间段的第30周获得临床严重程度量度。

[0895] 研究眼的眼球突出相比于筛查时减少 $\geq 2\text{mm}$ 的对象不符合随机化的条件。

[0896] 胫前黏液水肿(PTM)评估：可以任选地在第1天/基线和整个研究过程中，例如对于24周治疗时间段，第12周/第3个月和第24周/第6个月进行PTM评估。

[0897] 眼眶疼痛，通过10cm视觉模拟量表评估：可以在第1天/基线和整个研究过程中，例如对于24周治疗时间段，第3周、第6周、第12周/第3个月、第18周和第24周/第6个月评估眼眶疼痛。

[0898] 安全性评估

[0899] 妊娠测试：将在所有访问时进行妊娠测试。在筛查时和第48周(或者如果提前退出治疗，则在最后一次输注之后6个月)进行血清妊娠测试。在所有其他访问的给药之前进行尿妊娠测试(如适用)。对有生育能力的女性对象(包括筛查之前 < 2 年更年期发作、筛查之前 < 12 个月内具有非疗法诱导的闭经或未经手术绝育[没有卵巢和/或子宫]的那些)进行妊娠测试。

[0900] 眼科检查：将在筛查时、第1天/基线和整个研究过程中，例如对于24周治疗时间段，第6周、第12周/第3个月、第18周和第24周/第6个月进行眼科检查。

[0901] 最佳矫正视力、瞳孔检查、色觉评估、石原色板(或等同物)或相关的红色饱和度缺损、眼内压和裂隙灯检查。如果与先前访问相比发现显著异常，包括2行或更多的视力丧失、瞳孔异常的发展包括瞳孔传入障碍、眼内压升高、角膜浸润的发展或其他未在此处指定但眼科医生关注的异常，将根据眼科医生的决定进行视觉功能的进一步检查。

[0902] 由于视神经病变导致最佳矫正视力降低(定义为过去6个月内斯内伦视力表上的视力下降2行、新发视野缺损或继发于视神经受累的色觉缺损)的对象不符合随机化的条件。

[0903] 生命体征:将在所有诊所访问时测量生命体征(血压、心率、呼吸速率、体温)。将在第1天剂量前和剂量后并在其他剂量/输注日剂量前测量生命体征。如果发生输注相关AE,将监测额外的生命体征。

[0904] 12导联ECG:将在筛查时、第1天/基线和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第3周、第6周、第12周/第3个月和第24周/第6个月进行心电图检查(ECG)。

[0905] 临床实验室测试

[0906] 化学:可以在筛查时、第1天/基线和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第3周、第6周、第12周/第3个月、第18周、第24周/第6个月、第30周和第36周评估化学。

[0907] 甲状腺(FT3、FT4、THS):可以在筛查时、第1天/基线和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第3周、第6周、第12周/第3个月、第18周、第24周/第6个月、第30周和第36周评估甲状腺水平。对象必须甲状腺功能正常且基线疾病得到控制或者具有轻度甲状腺功能减退或亢进(定义为FT4和FT3水平高于或低于正常限值 $<50\%$)。应尽一切努力及时纠正轻度甲状腺功能减退或亢进,并在整个临床试验期间维持甲状腺功能正常状态。

[0908] 血液学:可以在筛查时、第1天/基线和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第3周、第6周、第12周/第3个月、第18周、第24周/第6个月、第30周和第36周评估血液学。

[0909] HbA1c:可以在筛查时和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第12周/第3个月和第24周/第6个月评估HbA1c水平。对于随机化,HbA1c必须 $\leq 8.0\%$ 。如果HbA1c在筛查之后的任何时间点升高并被认为是在临床上显著的,则大约每90天重复一次,直至恢复至正常或基线值。

[0910] ADA/Nab样品:可以在第1天/基线和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第3周、第12周/第3个月和第24周/第6个月获得抗药物抗体(ADA)/中和抗体(Nab)水平。如果样品在ADA测试中呈阳性,则在确认性和反应性滴度测试之后,将对样品进行NAb测试。如果对象的NAb测试呈阳性,则可以对他/她进行随访,直至水平恢复至基线或者对象的值降低或保持稳定。在治疗时间段(或PW)结束时NAb测试呈阳性的任何对象都可以继续随访,直至对象的值降低或保持稳定。

[0911] AE/SAE评估:AE/SAE将定期进行评估,直至并包括在每次访问时的评估。在第1天之前2周内和第1天给药之前发生的AE将被视为基线体征/症状。在第1天剂量之后到治疗时间段结束发生或恶化的AE将被视为治疗期间出现的AE(TEAE)。在随访时间段期间发生或恶化的AE将被视为剂量后AE。将记录从签署知情同意书到研究中止之后30天发生的所有SAE。

[0912] 伴随药物:伴随药物将定期进行评估,直至并包括在每次访问时的评估。

[0913] 格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷:可以在第1天/基线和定期地在整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第6周、第12周/第3个月和第24周/第6个月评估GO-QoL。

[0914] PK样品:可以在第1天给药或输注之前和结束时,和定期地在整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,治疗时间段的第3周和第12周/第3个月收集PK样品,并且可以在治疗时间段结束时收集单个样品。对于过早中止治疗时间段的对象,将不收集PK样品。

[0915] 生物标志物样品:可以在第1天和整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,治疗时间段的第3周和第12周/第3个月收集生物标志物样品,并且可以在治疗时间段结束时收集单个样品。

[0916] 磁共振成像(MRI):对象可以在第1天和在治疗时间段结束的访问时经历MRI。

[0917] 随机化和掩蔽试验

[0918] 随机化试验被设计来评估功效和安全性。对于慢性/非活动性TED的研究,患者将在(任选地)双盲治疗时间段中被随机分配到三个治疗组之一,例如,以1:1、2:1或3:1的比例分为两段,按慢性/非活动性疾病的持续时间, ≤ 2 年或 > 2 年分层。

[0919] 知道试验组分配的研究药剂师可以在需要时准备掩蔽剂量和/或输注。现场主要研究者仅在紧急情况下鉴定患者的干预或治疗组(研究药物、活性对照或安慰剂)。

[0920] 临床活动性评分(CAS)的计算

[0921] 临床活动性评分由七个部分组成:自发性球后疼痛、尝试眼球运动(向上、左右和向下凝视)时疼痛、结膜发红、眼睑发红、结膜水肿、泪阜/皱襞肿胀以及眼睑肿胀。每个部分将作为存在或不存在,1或0进行评分。每次功效评估的评分将是存在的所有项目的总和,以给出0-7的范围,其中0或1表示非活动性疾病,并且7表示重度活动性眼病。 ≥ 2 分的变化将被认为是临床上有意义的,患有急性/活动性疾病的患者实现0或1的CAS评分也被认为是临床上有意义的。格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)的评价

[0922] 将使用GO生活质量问卷来评价生活质量。问卷具有两个自我评估子量表;一个涵盖视觉功能对日常活动的影响,另一个评估自我感知外观的影响。视觉功能子量表涵盖诸如驾驶、户外散步、阅读、看电视等活动。外观子量表向对象询问问题,诸如眼病是否改变对象的外观,导致其他人对于对象产生负面反应,造成社会孤立,并导致对象试图掩盖他或她的外观。每个子量表具有8个问题,回答如下:是-非常如此;是-有一点;或否-完全没有。每个问题的评分分别为0-2,并且然后将原始总评分以数学方式转换为0-100量表,其中0表示对生活质量最负面的影响,并且100表示没有影响。0-100量表上 ≥ 8 分的变化被证明是临床上有意义的。组合评分从两个子量表获取原始评分,并再次将它们转换为单个0-100量表。

[0923] Gorman复视分级的评估

[0924] 对主观复视的Gorman评估包括四个类别:没有复视(不存在)、患者疲倦或醒来时复视(间歇性)、极端凝视时复视(非持续性)和在第一眼位或阅读位置出现持续性复视(持续性)。根据患者经历的复视等级对患者进行评分。 ≥ 1 级的改善被认为是临床上有意义的。

[0925] 心电图检查

[0926] 可以如针对所有对象的事件时间表(表2)中所述或由研究者自行决定进行12导联ECG。当对象经历疑似IR的AE时,也可以进行12导联ECG。

[0927] 可以在筛查时、基线(第1天)和定期地在整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,第3周、第6周、第12周/第3个月和第24周/第6个月,在对象处于仰卧位至少5分钟之后进行单12导联ECG记录。在筛查时允许针对资格确定进行单次重复测量。可以记录并报告以下间隔的测量值:RR间隔、PR间隔、QRS宽度、QT间隔和QTcF。评估应包括对临床显著性的评论,无论追踪结果是正常还是异常的;节奏;存在心律失常或传导缺陷;形态学;任何心肌梗塞的证据;或ST段、T波和U波异常。

[0928] 临床实验室安全性测试

[0929] 可以在筛查时;第1天/基线和定期地在整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,治疗时间段的第3周、第6周、第12周/第3个月、第18周和第24周/第6个月,以及随访时间段的第30周和第36周收集血液(用于血液学、临床化学、甲状腺测量)。

[0930] 可以在筛查时和定期地在整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,治疗时间

段的第12周/第3个月和随访时间段的第24周/第6个月测量HbA1c。对于随机化,HbA1c必须 $\leq 8.0\%$ 。如果HbA1c在筛查之后的任何时间点升高并被认为是临床上显著的,则大约每90天重复一次,直至恢复至正常或基线值。

[0931] 可以在第1天和定期地在整个研究过程中,例如对于24周治疗时间段,治疗时间段的第3周、第12周/第3个月和第24周/第6个月测量抗药物抗体(ADA)/中和抗体(Nab)。如果样品在ADA测试中呈阳性,则在确认性和反应性滴度测试之后,将对样品进行NAb测试。如果对象的NAb测试呈阳性,则可以对他/她进行随访,直至水平恢复至基线或者对象的值降低或保持稳定。在治疗时间段(或PW)结束时NAb测试呈阳性的任何对象都可以继续随访,直至对象的值降低或保持稳定。

[0932] 安全性实验室评估可以包括:

[0933] 妊娠测试:在筛查时和第48周(或在最后一个剂量或输注之后6个月)进行血清妊娠测试。在所有其他访问的给药之前进行尿妊娠测试(如适用)。对有生育能力的女性对象(包括筛查之前 <2 年更年期发作、筛查之前 <12 个月内具有非疗法诱导的闭经或未经手术绝育[没有卵巢和/或子宫]的那些)进行妊娠测试。

[0934] 眼科检查:最佳矫正视力、瞳孔检查、色觉评估、石原色板(或等同物)或相关的红色饱和度缺损、眼内压和裂隙灯检查。如果与先前访问相比发现显著异常,包括2行或更多的视力丧失、瞳孔异常的发展包括瞳孔传入障碍、眼内压升高、角膜浸润的发展或其他未在此处指定但眼科医生关注的异常,将根据眼科医生的决定进行视觉功能的进一步检查。

[0935] 生命体征:将在所有诊所访问时测量血压、心率、呼吸速率和体温。将在第1天和第3周输注前和输注后并在所有其他输注日剂量前测量生命体征。如果发生输注相关AE,将监测额外的生命体征。

[0936] 试验结局

[0937] 具有应答的患者可以被定义为在第24周达到主要终点的那些患者。此终点可以包括在非研究眼中不存在对应程度的恶化的情况下,研究眼中的眼球突出减少2mm或更多,或眼球突出相比于基线具有平均值或中位数变化,或基线复视 >0 的对象的复视降低 ≥ 1 级。次要终点可以包括眼球突出,复视和CAS(均作为随时间推移的连续变量测量),眼眶疼痛,下直肌、上直肌、内直肌、外直肌和眼眶脂肪的MDI和PVR,具有基线PTM的对象的小腿周长和病灶面积,炎性和纤维化生物标志物,与IGF-1R抑制相关联的转录组学,以及使用G0-QOL仪器评估患者的生活质量(其包括两个子量表,其测量由于身体外观改变而导致的视觉功能和心理社会功能的限制)。患者也可以根据其应答水平进行分类。将根据不良事件的发生率、严重不良事件和因不良事件而退出来评估安全性。

[0938] 结果

[0939] 预期本文所述的IGF-1R抑制剂在如本文公开的针对急性/活动性或慢性/非活性TED的临床研究中作为研究药物进行测试时,将在本文所述或由本领域技术人员修改的TED的结局测量中具有功效。

[0940] 以下表2列出了评估时间表的实例,假设治疗时间段为24周,并且使用替妥木单抗作为活性对照或模拟它,即通过输注以3周为周期给药。此表作为实例呈现,用于说明性目的,并不意味着与以上指南不一致。本领域技术人员将了解如何在不同的给药时间表或施用途径的情况下修改这种时间表,例如,如在以下研究的情况下所可以预期的:通过自动注

射器以QW或Q2W时间表施用的皮下递送产物的研究,或口服生物可利用的小分子药物QD给药并与安慰剂相对于活性替妥木单抗对照相比的研究。

[0941] 表2. 评估时间表

	筛 查 ¹	治疗时间段 ²										随访时间段 ³		随 访 联 系
研究 访问	S1/S 2/S3	1	2	3	4	5	6	7	8	9/ PW 1 ⁴	10/ PW 2 ⁵	11 ⁶		12 ⁷
周 (W) / 月 (M)	-28 天	第 1 天 ⁸	W3	W6	W9	W1 2/ M3	W1 5	W1 8	W2 1	W2 4/ M6	W3 0	W3 6 访 问	W3 6 联 系	W4 8
访问 窗口 (± 天)		(± 3)	(± 3)	(± 3)	(± 3)	(± 3)	(± 3)	(± 3)	(± 3)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)
知 情 同 意 书	X													
审 查 纳 入/ 排 除 标 准	X	X												
人 口 统 计 数 据	X													

[0942]

[0943]

医 学 史 ⁹	X ¹⁰	X												
体 重 ¹¹	X					X				X				
随 机 化 ¹²		X ⁸												
替 妥 木 单 抗、 研 究 药 物 或 安 慰 剂 输 注		X	X	X	X	X	X	X	X					
电 话 (电 子 邮 件) 联 系 以 确 保 安 全 - 输 注 之 后 的 第 二 天 ¹³		X	X											
功 效 评 估														

[0944]

CAS ₁₄	X	X				X				X				
临 床 严 重 程 度 量 度 - 包 括 眼 球 突 出 和 复 视	X	X ¹⁵	X	X		X		X		X	X			
PTM 评 估 ₁₆		X				X				X				
眼 眶 疼 痛 , 通 过 10 cm 视 觉 模 拟 量 表 评 估		X	X	X		X		X		X				
安 全 性 评 估														
妊 娠 测 试	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X

[0945]

17														
眼 科 检 查 18	X ¹⁹	X		X		X		X		X				
生 命 体 征 20	X	X ²⁰	X ²⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 导 联 ECG	X	X	X	X		X				X				
临 床 实 验 室 测 试														
化 学	X	X	X	X		X		X		X	X	X		
甲 状 腺 (FT 3 、 FT4、 TSH) ²¹	X	X	X	X		X		X		X	X	X		
血 液 学	X	X	X	X		X		X		X	X	X		
HbA 1c ²²	X					X				X				
ADA /NAb 样 品		X	X			X				X ²⁴				

[0946]

23														
AE、 SAE 评 估 25	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
伴 随 药 物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
GO- QoL 问 卷		X		X		X				X				
PK 样 品 26		X	X			X				X ²⁴				
生 物 标 志 物 样 品		X	X			X				X				
MRI 27		X								X				

[0947] ADA=抗药物抗体;AE=不良事件;AESI=特别关注的不良事件;CAS=临床活动性评分;ECG=心电图检查;FT3=游离三碘甲状腺原氨酸;FT4=游离甲状腺素;FU=随访;GO-QoL=格雷夫斯眼病生活质量问卷;HbA1c=糖化血红蛋白;M=月;MRI=磁共振成像;NAb=中和抗体;PK=药代动力学;PTM=胫前黏液水肿;PW=过早退出;q3W=每3周一次;SAE=严重不良事件;TEAE=治疗期间出现的不良事件;TED=甲状腺眼病;TSH=促甲状腺激素;W=周。

[0948] 脚注:

[0949] 1. 筛查程序可以在超过1天/诊所访问中进行,前提是首先获得同意,并且所有评估都在指定的窗口内完成。

[0950] 2. 双盲治疗时间段。在第24周无应答的眼球突出对象有资格参加开放标签扩展研究,其中所有对象都将接受研究药物(第一次输注为10mg/kg,并且剩余7次输注为20mg/kg)。

[0951] 3. 眼球突出应答者和选择不参加开放标签扩展研究的无应答者将参与为期12周的随访时间段。

[0952] 4. 如果对象在治疗时间段期间过早中止研究药物,他们将返回诊所访问并经历第

24周评估,收集血液样品进行PK和ADA评估除外。将鼓励对象在随访时间段内继续参与研究。

[0953] 5.如果对象在随访时间段的第24周与第30周之间过早中止研究,他们将返回诊所问诊并在出院之前经历第30周评估。

[0954] 6.所有对象将在第36周通过电话或电子邮件联系,在第30周访问时具有持续存在的SAE或AESI的对象除外。在第30周访问时具有持续存在的SAE或AESI的对象将在第36周返回诊所。

[0955] 7.在第48周,将通过电话或电子邮件联系有生育能力的女性,询问她们是否错过了月经周期,并且如果需要将返回诊所进行血清妊娠测试。

[0956] 8.在第1天(基线),对象将被随机化并接受第一剂量的研究药物;然而,将在给药之前进行基线评估。

[0957] 9.医学史包括甲状腺疾病史和治疗、TED病史和治疗以及烟草使用史。

[0958] 10.TED必须是稳定、慢性/非活动性(无进展、不威胁视力但对日常生活有明显影响),TED诊断在筛查之前>2年,但不超过7年。

[0959] 11.如果在治疗时间段期间体重发生变化,则将调整给药。在第12周获得的体重可以用于从第12周或第15周开始的剂量计算。

[0960] 12.对象将以1:1的比例随机化(按慢性/非活动性疾病的持续时间分层)以接受:
a) 研究药物(第1天10mg/kg,接着剩余7次输注为20mg/kg q3W)或b) 安慰剂或替妥木单抗(对于所有8次输注,q3W)。

[0961] 13.关注于安全性和耐受性方面的研究人员将在第一次和第二次输注的输注之后第二天进行电话(或电子邮件)联系,并且此后视情况而定。另外,在任何随后输注之后经历输注相关事件的对象也将在输注之后的第二天由研究人员通过电话(或电子邮件)联系,并且此后视情况而定。

[0962] 14.在筛查和基线访问时,两只眼睛的CAS必须 ≤ 1 。

[0963] 15.研究眼的眼球突出相比于筛查时减少 $\geq 2\text{mm}$ 的对象不符合随机化的条件。

[0964] 16.在第1天、第12周和第24周评估PTM的存在或不存在。如果存在,将进行小腿和病灶的测量。

[0965] 17.在筛查时和第48周(或者如果提前退出治疗,则在最后一次输注之后6个月)进行血清妊娠测试。在所有其他访问的给药之前进行尿妊娠测试(如适用)。对有生育能力的女性对象(包括筛查之前<2年更年期发作、筛查之前<12个月内具有非疗法诱导的闭经或未手术绝育[没有卵巢和/或子宫]的那些)进行妊娠测试。

[0966] 18.眼科检查:最佳矫正视力、瞳孔检查、色觉评估、石原色板(或等同物)或相关的红色饱和度缺损、眼内压和裂隙灯检查。如果与先前访问相比发现显著异常,包括2行或更多的视力丧失、瞳孔异常的发展包括瞳孔传入障碍、眼内压升高、角膜浸润的发展或其他未在此处指定但眼科医生关注的异常,将根据眼科医生的决定进行视觉功能的进一步检查。

[0967] 19.由于视神经病变导致最佳矫正视力降低(定义为过去6个月内斯内伦视力表上的视力下降2行、新发视野缺损或继发于视神经受累的色觉缺损)的对象不符合随机化的条件。

[0968] 20.将在所有诊所访问时测量生命体征(血压、心率、呼吸速率、体温)。将在第1天

和第3周输注前和输注后并在所有其他输注日剂量前测量生命体征。如果发生输注相关AE，将监测额外的生命体征。

[0969] 21. 对象必须甲状腺功能正常且基线疾病得到控制或者具有轻度甲状腺功能减退或亢进(定义为FT4和FT3水平高于或低于正常限值<50%)。应尽一切努力及时纠正轻度甲状腺功能减退或亢进，并在整个临床试验期间维持甲状腺功能正常状态。

[0970] 22. 对于随机化，HbA1c必须 $\leq 8.0\%$ 。如果HbA1c在筛查之后的任何时间点升高并被认为是临床上显著的，则大约每90天重复一次，直至恢复至正常或基线值。

[0971] 23. 如果样品在ADA测试中呈阳性，则在确认性和反应性滴度测试之后，将对样品进行NAb测试。如果对象的NAb测试呈阳性，则可以对他/她进行随访，直至水平恢复至基线或者对象的值降低或保持稳定。在第24周(或PW) NAb测试呈阳性的任何对象都可以继续随访，直至对象的值降低或保持稳定。

[0972] 24. 对于过早中止治疗时间段的对象，将不进行收集。

[0973] 25. 在第1天之前2周内和第1天给药之前发生的AE将被视为基线体征/症状。在第1天剂量之后到治疗时间段结束发生或恶化的AE将被视为治疗期间出现的AE(TEAE)。在随访时间段期间发生或恶化的AE将被视为剂量后AE。将记录从签署知情同意书到研究中止之后30天发生的所有SAE。

[0974] 26. 将在治疗时间段的第1天和第3周和第12周输注之前和结束时收集PK样品，并在第24周收集单个样品。

[0975] 27. 在一个临床研究地点的对象将在第1天和第24周访问时经历MRI。

[0976] 实施例32

[0977] 半衰期延长的AVE1642

[0978] AVE1642单克隆抗体(鼠抗体EM164的人源化形式)在实施例4中描述。在抗体的Fc部分中使用氨基酸替换(即，Fc变体)的半衰期延长版本也可以用于治疗TED，如实施例31中所述。

[0979] 例如，具有包含SYWMH(SEQ ID NO:25)的HCDR1、包含EINPSNGRTN(SEQ ID NO:76)的HCDR2、包含GRPDYYGSSKWYFDV(SEQ ID NO:27)的HCDR3、包含RSSQSIVHSNVNTYLE(SEQ ID NO:28)的LCDR1、包含KVSNRFS(SEQ ID NO:29)的LCDR2和包含FQGSHVPPT(SEQ ID NO:30)的LCDR3或实施例4中公开的替代性序列的AVE1642人源化单克隆抗体还可以包含变体Fc区，所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变，其中所述氨基酸替换编号是EU，如Kabat中所示。

[0980] 同样，具有包含SYWMH(SEQ ID NO:25)的HCDR1、包含EINPSNGRTN(SEQ ID NO:76)的HCDR2、包含GRPDYYGSSKWYFDV(SEQ ID NO:27)的HCDR3、包含RSSQSIVHSNVNTYLE(SEQ ID NO:28)的LCDR1、包含KVSNRFS(SEQ ID NO:29)的LCDR2和包含FQGSHVPPT(SEQ ID NO:30)的LCDR3或实施例4中公开的替代性序列的AVE1642人源化单克隆抗体还可以包含变体Fc区，所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变，其中所述氨基酸替换编号是EU，如Kabat中所示。

[0981] 预期这种半衰期延长的AVE1642抗体(包含M428L/N434S替换或包含M252Y/S254T/T256E替换)将在比单独的实施例4中描述的类似抗体更低的剂量和/或频率下是有效的。例

如,预期患有TED和/或眼球突出和/或复视症状的对象将以约1-5mg/kg、或约1-10mg/kg、或约1-20mg/kg、或约1-50mg/kg的剂量进行治疗。在一些实施方案中,预期用此半衰期延长抗体治疗TED将以1mg/kg、或2mg/kg、或3mg/kg、或4mg/kg、或5mg/kg、或6mg/kg、或7mg/kg、或8mg/kg、或9mg/kg、或10mg/kg的剂量发生,如本文所述。

[0982] 同样,还预期包含以上CDR和M428L/N434S Fc变体的AVE1642半衰期延长抗体将适用于通过静脉内(IV)或甚至皮下(SC)注射施用。

[0983] 实施例33

[0984] 半衰期延长的替妥木单抗

[0985] 替妥木单抗单克隆抗体在实施例A中描述。如本文所述的在抗体的Fc部分中使用氨基酸替换(即,Fc变体)的半衰期延长版本也可以用于治疗TED,如实施例31中所述。

[0986] 例如,具有包含SEQ ID NO:84的HCDR1、包含SEQ ID NO:85的HCDR2、包含SEQ ID NO:86的HCDR3、包含SEQ ID NO:87的LCDR1、包含SEQ ID NO:88的LCDR2和包含SEQ ID NO:89的LCDR3的替妥木单抗单克隆抗体还可以包含变体Fc区,所述变体Fc区包含用亮氨酸替换位置428处的甲硫氨酸(Met428Leu)并且用丝氨酸替换位置434处的天冬酰胺(Asn434Ser)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0987] 同样,具有包含SEQ ID NO:84的HCDR1、包含SEQ ID NO:85的HCDR2、包含SEQ ID NO:86的HCDR3、包含SEQ ID NO:87的LCDR1、包含SEQ ID NO:88的LCDR2和包含SEQ ID NO:89的LCDR3的替妥木单抗单克隆抗体还可以包含变体Fc区,所述变体Fc区包含替换在位置252处为酪氨酸的第一突变(Met252Tyr)、在位置254处为苏氨酸的第二突变(Ser254Thr)和在位置256处为谷氨酸的第三突变(Thr256Glu)的突变,其中所述氨基酸替换编号是EU,如Kabat中所示。

[0988] 预期包含M428L/N434S替换或M252Y/S254T/T256E替换的此类半衰期延长的替妥木单抗抗体在治疗TED方面将是有效的。此外,预期与没有此类Fc变体的替妥木单抗抗体相比,此类半衰期延长抗体将需要更低频率的给药方案。

[0989] 实施例34

[0990] 半衰期延长的抗IGF-1R抗体

[0991] 可以使用适当的结合序列制备结合和/或抑制IGF-1R的本文公开的其他抗体,诸如实施例1-3和5-10中公开并且在Fc区中包含M428L/N434S替换或M252Y/S254T/T256E替换的那些,预期在治疗TED方面将是有效的。此外,预期与没有此类Fc变体的抗体(例如,替妥木单抗)相比,此类半衰期延长抗体将需要更低频率的给药方案。

[0992] 其他实施方案

[0993] 提供以上列出的具体实施方式以帮助本领域技术人员实践本公开内容。然而,本文所述和要求保护的本公开内容在范围上不受本文所公开的具体实施方案的限制,因为这些实施方案旨在说明本公开内容的几个方面。任何等效实施方案旨在是在本公开内容的范围内。实际上,除了本文所示和描述的那些外,对于本领域的技术人员而言本公开内容的各种修改将从前述描述变得显而易见,所述修改不背离本发明的发现的精神或范围。此类修改也旨在落入所附权利要求书的范围内。

序列表

<110> 赫瑞森治疗学爱尔兰指定活动公司

<120> 用于治疗甲状腺眼病的方法

<130> HOR0135-401-PC

<150> 63/156,320

<151> 2021-03-03

<160> 95

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗HCDR1

<400> 1

Gly Gly Tyr Leu Trp Asn

1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗HCDR2

<400> 2

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu Lys Asp

1 5 10 15

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗HCDR3

<400> 3

Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗LCDR1

<400> 4

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗LCDR2

<400> 5

Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗LCDR3

<400> 6

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 达洛妥珠单抗重链

<400> 7

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Gly Gly

20 25 30

Tyr Leu Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60

Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
65					70					75					80
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95
Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Val	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
					100					105					110
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
					115					120					125
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
					130					135					140
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
					165					170					175
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
					180					185					190
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
					195					200					205
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
					210					215					220
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
					245					250					255
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
					260					265					270
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
					275					280					285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
					290					295					300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
					325					330					335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
					340					345					350
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
					355					360					365
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn

370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		400
	405	410
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		415
	420	425
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		430
	435	440
		445
<210> 8		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 达洛妥珠单抗轻链		
<400> 8		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser		15
	20	25
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		30
	35	40
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr Gly Val Pro		45
	50	55
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		60
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		80
	85	90
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
	100	105
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		110
	115	120
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		125
	130	135
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		140
145	150	155
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		160
	165	170
		175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		

180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 9		
<211> 6		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 加尼妥单抗HCDR1		
<400> 9		
Ser Ser Asn Trp Trp Ser		
1 5		
<210> 10		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 加尼妥单抗HCDR2		
<400> 10		
Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser		
1 5 10 15		
<210> 11		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 加尼妥单抗HCDR3		
<400> 11		
Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile		
1 5 10		
<210> 12		
<211> 19		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 加尼妥单抗LCDR1		
<400> 12		

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn
 1 5 10 15
 Tyr Leu Asp
 <210> 13
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 加尼妥单抗LCDR2
 <400> 13
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 <210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 加尼妥单抗LCDR3
 <400> 14
 Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 15
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 加尼妥单抗重链
 <400> 15
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

				85					90					95			
Arg	Trp	Thr	Gly	Arg	Thr	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr		
				100					105					110			
Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro		
				115					120					125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly		
				130					135					140			
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn		
145						150				155					160		
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln		
				165					170					175			
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser		
				180					185					190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser		
				195					200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr		
				210					215					220			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser		
225						230				235					240		
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg		
				245					250					255			
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro		
				260					265					270			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala		
				275					280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val		
				290					295					300			
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr		
305						310				315					320		
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr		
				325					330					335			
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu		
				340					345					350			
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys		
				355					360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser		
				370					375					380			
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp		
385						390				395					400		

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210>	16		
<211>	219		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	加尼妥单抗轻链		
<400>	16		
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser			
	20	25	30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
	35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro			
	50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly			
	85	90	95
Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
	115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
	130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
145	150	155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
	165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
	180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
	195	200	205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 珍妥珠单抗HCDR1

<400> 17

Ser Tyr Trp Met Ser

1

5

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 珍妥珠单抗HCDR2

<400> 18

Ser Ile Thr Ser Tyr Gly Ser Phe Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 珍妥珠单抗HCDR3

<400> 19

Asn Met Tyr Thr His Phe Asp Ser

1

5

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 珍妥珠单抗LCDR1

<400> 20

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val Ser

1

5

10

<210> 21

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 珍妥珠单抗LCDR2
 <400> 21
 Asp Asn Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 珍妥珠单抗LCDR3
 <400> 22
 Gln Ser Arg Asp Thr Tyr Gly Tyr Tyr Trp Val
 1 5 10
 <210> 23
 <211> 400
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 珍妥珠单抗重链
 <400> 23
 Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Thr Ser Tyr Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Met Tyr Thr His Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr	Ser Gly Gly Thr	Ala Ala Leu Gly Cys
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro	Glu Pro Val Thr	Val Ser Trp Asn Ser
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val	His Thr Phe Pro	Ala Val Leu Gln Ser
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser	Ser Val Val Thr	Val Pro Ser Ser Ser
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile	Cys Asn Val Asn His	Lys Pro Ser Asn
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val	Glu Pro Lys Ser	Cys Asp Lys Thr His
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala	Pro Glu Leu Leu Gly	Gly Pro Ser Val
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro	Lys Asp Thr Leu Met	Ile Ser Arg Thr
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val	Val Asp Val Ser His	Glu Asp Pro Glu
260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val	Asp Gly Val Glu Val	His Asn Ala Lys
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln	Tyr Asn Ser Thr Tyr	Arg Val Val Ser
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln	Asp Trp Leu Asn Gly	Lys Glu Tyr Lys
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala	Leu Pro Ala Pro Ile	Glu Lys Thr Ile
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro	Arg Glu Pro Gln Val	Tyr Thr Leu Pro
340	345	350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr	Lys Asn Gln Val Ser	Leu Thr Cys Leu
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser	Asp Ile Ala Val Glu	Trp Glu Ser Asn
370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr	Lys Thr Thr Pro Pro	Val Leu Asp Ser
385	390	395
400		
<210>	24	
<211>	216	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	

<220>

<223> 珍妥珠单抗轻链

<400> 24

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
           20           25           30
Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
           35           40           45
Ile Tyr Asp Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
           50           55           60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65           70           75           80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Arg Asp Thr Tyr Gly
           85           90           95
Tyr Tyr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
           100          105          110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
           115          120          125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
           130          135          140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val Lys
145          150          155          160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
           165          170          175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
           180          185          190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
           195          200          205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
           210          215

```

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 HCDR1

<400> 25

Ser Tyr Trp Met His

1 5
 <210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> AVE1642 HCDR2
 <400> 26
 Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Arg
 <210> 27
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> AVE1642 HCDR3
 <400> 27
 Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 28
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> AVE1642 LCDR1
 <400> 28
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu
 1 5 10 15
 <210> 29
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> AVE1642 LCDR2
 <400> 29
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5
 <210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 LCDR3

<400> 30

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 31

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 重链 (VH1)

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 32

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 轻链 (VL1)

<400> 32

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser			
20	25	30	
Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly			
85	90	95	
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

Arg

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗HCDR1

<400> 33

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn

1	5	10
---	---	----

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗HCDR2

<400> 34

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗HCDR3

<400> 35

Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗LCDR1

<400> 36

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗LCDR2

<400> 37

Ala Ala Ser Arg Leu His Arg

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗LCDR3

<400> 38

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser

1 5

<210> 39

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芬妥木单抗重链 (HC)

<400> 39

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
20				25				30							
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40				45							
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Phe	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50				55				60							
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Arg	Thr	Thr	Leu	Tyr
65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Lys	Asp	Leu	Gly	Trp	Ser	Asp	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met
100				105				110							
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
115				120				125							
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser
130				135				140							
Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145				150				155				160			
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
165				170				175							
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
180				185				190							
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys
195				200				205							
Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu
210				215				220							
Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala
225				230				235				240			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
245				250				255							
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
260				265				270							
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
275				280				285							
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe
290				295				300							
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305				310				315				320			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile

	325		330		335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
	340		345		350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser					
	355		360		365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
	370		375		380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
385		390		395	400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val					
	405		410		415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met					
	420		425		430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser					
	435		440		445
Pro Gly Lys					
450					
<210>	40				
<211>	214				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	芬妥木单抗轻链 (LC)				
<400>	40				
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
1	5		10		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp					
	20		25		30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile					
	35		40		45
Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
	50		55		60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
65		70		75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys					
	85		90		95
Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
	100		105		110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					

115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu	Leu Asn Asn Phe Tyr	Pro Arg Glu Ala
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp	Asn Ala Leu Gln Ser Gly	Asn Ser Gln
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp	Ser Lys Asp Ser Thr Tyr	Ser Leu Ser
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys	Ala Asp Tyr Glu Lys His	Lys Val Tyr
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln	Gly Leu Ser Ser Pro Val	Thr Lys Ser
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		

210

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗HCDR1

<400> 41

Ser Tyr Asp Ile Asn

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗HCDR2

<400> 42

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗HCDR3

<400> 43

Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗LCDR1

<400> 44

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn His Val Ser

1 5 10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗LCDR2

<400> 45

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗LCDR3

<400> 46

Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Gly Arg Val

1 5 10

<210> 47

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 度司妥单抗重链 (HC)

<400> 47

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20	25	30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val		
210	215	220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 48
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 度司妥单抗轻链 (LC)
 <400> 48
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn
 20 25 30
 His Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

Tyr Tyr Met Asp Val
20

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 西妥木单抗LCDR1

<400> 52

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 西妥木单抗LCDR2

<400> 53

Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 西妥木单抗LCDR3

<400> 54

Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His Leu Val

1 5 10

<210> 55

<211> 460

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 西妥木单抗重链 (HC)

<400> 55

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe	Gly Thr Ala Asn Tyr	Ala Gln Lys Phe
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr	Ala Asp Lys Ser Thr Ser	Thr Ala Tyr
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg	Ser Glu Asp Thr Ala Val	Tyr Tyr Cys
85	90	95
Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe	Leu Glu Trp Ser Thr Gln	Asp His Tyr
100	105	110
Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val	Trp Gly Lys Gly Thr Thr	Val Thr Val
115	120	125
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	Pro Ser Val Phe Pro Leu	Ala Pro Ser
130	135	140
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	Thr Ala Ala Leu Gly Cys	Leu Val Lys
145	150	155
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	Thr Val Ser Trp Asn Ser	Gly Ala Leu
165	170	175
Thr Ser Gly Val His Thr Phe	Pro Ala Val Leu Gln Ser	Ser Gly Leu
180	185	190
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	Thr Val Pro Ser Ser Ser	Leu Gly Thr
195	200	205
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	Asn His Lys Pro Ser Asn	Thr Lys Val
210	215	220
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys	Ser Cys Asp Lys Thr His	Thr Cys Pro
225	230	235
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	Leu Gly Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe
245	250	255
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg Thr	Pro Glu Val
260	265	270
Thr Cys Val Val Val Asp Val	Ser His Glu Asp Pro Glu	Val Lys Phe
275	280	285
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro
290	295	300
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val Ser	Val Leu Thr
305	310	315
Val Leu His Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	Cys Lys Val
325	330	335
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	Pro Ile Glu Lys Thr Ile	Ser Lys Ala
340	345	350

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1				5					10					15	
Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala
			20					25					30		
Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Ile	Leu	Val	Ile	Tyr
		35					40				45				
Gly	Glu	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55				60					
Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
65					70					75					80
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Lys	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Gly	Gln	His
				85					90					95	
Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys
			100					105					110		
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln
		115					120					125			
Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly
	130					135					140				

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175
 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
 195 200 205
 Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 210

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 HCDR1

<400> 57

Ile Tyr Arg Met Gln

1 5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 HCDR2

<400> 58

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 HCDR3

<400> 59

Trp Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 LCDR1

<400> 60

Gln Ala Ser Arg Asp Ile Arg Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 LCDR2

<400> 61

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 LCDR3

<400> 62

Gln Gln Phe Asp Ser Leu Pro His Thr

1 5

<210> 63

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 重链 (HC)

<400> 63

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Arg Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB022 轻链 (LC)

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Asp Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Gly Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Leu Pro His
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 65

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 罗妥木单抗重链 (HC)

<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe			
20	25	30	
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
50	55	60	
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu			
65	70	75	80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			
100	105	110	
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
115	120	125	
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
130	135	140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
165	170	175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
210	215	220	
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
340	345	350	
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
405	410	415	
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
420	425	430	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
435	440	445	
<210>	66		
<211>	214		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	罗妥木单抗轻链 (LC)		
<400>	66		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser			
20	25	30	
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
100	105	110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
115	120	125	

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗HCDR1

<400> 67

Gly Phe Met Phe Ser Arg Tyr Pro Met His
1 5 10

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗HCDR2

<400> 68

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗HCDR3

<400> 69

Asp Phe Tyr Gln Ile Leu Thr Gly Asn Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗LCDR1

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗LCDR2

<400> 71

Ala Lys Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗LCDR3

<400> 72

Gln Gln Tyr Trp Thr Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 73

<211> 720

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 艾司妥单抗重链 (HC)

<400> 73

Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Met Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
Gly Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Phe Tyr Gln Ile Leu Thr Gly Asn Ala Phe Asp Tyr Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
	405	410
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
	420	425
		430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
	435	440
		445
Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro		
465	470	475
		480
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp		
	485	490
		495
Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
	500	505
		510
Trp Val Ala Gly Ile Ser Trp Asp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp		
	515	520
		525
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser		
530	535	540
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr		
545	550	555
		560
Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Ala Tyr Gln Trp Val Glu Gly Phe Asp		
	565	570
		575
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Gly		
	580	585
		590
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	595	600
		605
Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala		
610	615	620
Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser		
625	630	635
		640
Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu		
	645	650
		655
Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe		

	660		665		670
Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala					
675		680		685	
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Pro					
690		695		700	
Gly Asn Gln Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly					
705		710		715	
720					
<210>	74				
<211>	214				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	艾司妥单抗轻链 (LC)				
<400>	74				
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly					
1	5	10	15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr					
20	25	30			
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					
35	40	45			
Tyr Ala Lys Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
50	55	60			
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
65	70	75	80		
Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Phe Pro Leu					
85	90	95			
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
100	105	110			
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					
115	120	125			
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala					
130	135	140			
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln					
145	150	155	160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser					
165	170	175			
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
180	185	190			
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					

195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 75		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AVE1642 重链 CDR		
<400> 75		
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His		
1 5 10		
<210> 76		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AVE1642 重链 CDR		
<400> 76		
Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn		
1 5 10		
<210> 77		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AVE1642 重链 CDR		
<400> 77		
Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln		
1 5 10 15		
Gly		
<210> 78		
<211> 124		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AVE1642 重链 (VH2)		
<400> 78		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala		

1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe			
85	90	95	
Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp			
100	105	110	
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210>	79		
<211>	123		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	AVE1642 重链 (VH3)		
<400>	79		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe			
85	90	95	
Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp			
100	105	110	
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser			
115	120		
<210>	80		

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 轻链 (VL2)

<400> 80

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1           5           10           15
Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
           20           25           30
Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
           35           40           45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
           50           55           60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65           70           75           80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
           85           90           95
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
           100          105          110

```

Arg

<210> 81

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 轻链 (VL3)

<400> 81

```

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1           5           10           15
Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
           20           25           30
Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
           35           40           45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
           50           55           60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65           70           75           80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

```

	85	90	95
Ser His Val	Pro Pro Thr Phe Gly	Gly Gly Thr Lys Leu	Glu Ile Lys
	100	105	110

Arg

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 轻链 (VL4)

<400> 82

Asp Val Leu Met	Thr Gln Thr Pro Leu	Ser Leu Pro Val	Ser Leu Gly
1	5	10	15

Asp Pro Ala Ser	Ile Ser Cys Arg Ser	Ser Gln Ser Ile	Val His Ser
20	25	30	

Asn Val Asn Thr	Tyr Leu Glu Trp Tyr	Leu Gln Lys Pro	Gly Gln Ser
35	40	45	

Pro Arg Leu Leu	Ile Tyr Lys Val Ser	Asn Arg Phe Ser	Gly Val Pro
50	55	60	

Asp Arg Phe Ser	Gly Ser Gly Ala Gly	Thr Asp Phe Thr	Leu Arg Ile
65	70	75	80

Ser Arg Val Glu	Ala Glu Asp Leu Gly	Ile Tyr Tyr Cys	Phe Gln Gly
85	90	95	

Ser His Val	Pro Pro Thr Phe Gly	Gly Gly Thr Lys Leu	Glu Ile Lys
100	105	110	

Arg

<210> 83

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AVE1642 轻链 (VL5)

<400> 83

Asp Val Val Met	Thr Gln Thr Pro Leu	Ser Leu Pro Val	Ser Leu Gly
1	5	10	15

Asp Pro Ala Ser	Ile Ser Cys Arg Ser	Ser Gln Ser Ile	Val His Ser
20	25	30	

Asn Val Asn Thr	Tyr Leu Glu Trp Tyr	Leu Gln Lys Pro	Gly Gln Ser
35	40	45	

Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
50						55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Arg	Ile
65					70				75					80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
			85						90					95	
Ser	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

Arg

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗CDRH1

<400> 84

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 85

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗CDRH2

<400> 85

Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗CDRH3

<400> 86

Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗CDRL1

<400> 87

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗CDRL2

<400> 88

Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗CDRL3

<400> 89

Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 90

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 替妥木单抗VH

<400> 90

Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50					55					60					
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
85					90					95					
Ala	Arg	Glu	Leu	Gly	Arg	Arg	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
100					105					110					
Leu	Val	Ser	Val	Ser	Ser										

115

<210> 91

⟨211⟩ 108

⟨212⟩ PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 替妥木单抗VL

<400> 91

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ser Lys
100 105

<210> 92

<211> 17

⟨212⟩ PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 抗体2 CDRH2

<400> 92

Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体2 CDRL2

<400> 93

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 94

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体2 VH

<400> 94

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体2 VL

<400> 95

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro
 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105