202426502

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202426502 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112137292 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P27/00 (2006.01) *A61P5/14 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/30 美國 63/377,870
2023/04/07 美國 63/495,033

(71)申請人：愛爾蘭商赫瑞森治療學愛爾蘭指定活動公司 (愛爾蘭) HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：湯普森 伊莉莎白 H Z THOMPSON, ELIZABETH H.Z. (US)；薛曼 傑佛瑞韋恩 SHERMAN, JEFFREY WAYNE (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：105 項 圖式數：7 共 180 頁

(54)名稱

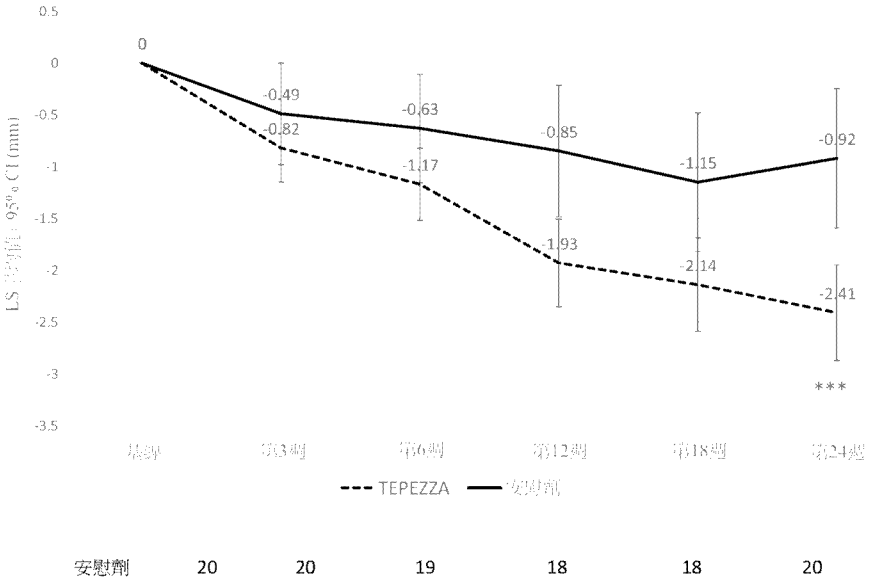
治療不活躍甲狀腺眼病之方法

(57)摘要

本文描述一種治療患有不活躍甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性 TED 之個體投與胰島素樣生長因子 1 受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性 TED。

Described herein is a method of treating an individual with inactive thyroid eye disease (TED), the method comprising administering to an individual with inactive or chronic TED an insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) inhibitor, thereby treating the inactive or chronic TED.

指定代表圖：



安慰劑	20	20	19	18	18	20

【圖2】

202426502

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療不活躍甲狀腺眼病之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING INACTIVE THYROID EYE DISEASE

【中文】

本文描述一種治療患有不活躍甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性TED。

【英文】

Described herein is a method of treating an individual with inactive thyroid eye disease (TED), the method comprising administering to an individual with inactive or chronic TED an insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) inhibitor, thereby treating the inactive or chronic TED.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療不活躍甲狀腺眼病之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING INACTIVE THYROID EYE DISEASE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 甲狀腺眼病(TED)為會引起凸眼(bulging eyes/proptosis)、複視(double vision/diplopia)及在不充分治療或不治療之情況下最終失明。TED可分為活躍期(亦稱作急性期)及不活躍期(亦稱作慢性期)。活躍期可持續大約6個月至2年之任何時間。活躍期之後為疾病進展中斷的不活躍期。然而，在疾病進展達到平穩之後，諸如複視及凸眼之症狀仍可能保留。TED發展之主要病因機制歸因於經由胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)進行之信號傳導。已顯示IGF1R信號傳導之抑制減輕了疾病活躍期期間的複視及凸眼。

【發明內容】

【0002】 本文描述使用胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑治療不活躍及/或慢性形式之甲狀腺眼病(TED)的方法。此類方法提供潛在地延長疾病之不活躍狀態及/或預防自不活躍期發展成急性/活躍期的益處。當前不清楚臨床活躍性分數低(CAS；例如CAS低於或等於1)之患者或已經歷慢性疾病(例如診斷超過1年)之患者是否將得益於IGF1R抑制劑(諸如替妥木單抗(teprotumumab))之治療。在某些情況下，本文所描述之方法可治療CAS低之患者、慢性疾病患者或CAS低及慢性疾病之患者。重要的

是，本文所描述的方法可提高TED患者之生活品質，經GO-QoL評定量測。

【0003】在一個態樣中，本文描述一種治療患有不活躍甲狀腺眼病之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性甲狀腺眼病(TED)之個體投與IGF1R抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性TED。在某些實施例中，該不活躍TED與葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)相關。在某些實施例中，該不活躍TED之臨床活躍性分數(CAS)為1或更低。在某些實施例中，該不活躍或慢性TED之臨床活躍性分數(CAS)為0。在某些實施例中，該不活躍TED為慢性TED。在某些實施例中，該慢性TED在治療之前已不活躍達至少6個月。在某些實施例中，該不活躍或慢性TED在治療之前已不活躍或呈慢性達至少12個月。在某些實施例中，該不活躍或慢性TED先前已用IGF1R抑制劑治療。在一些情況下，該不活躍或慢性TED先前未用IGF1R抑制劑治療。在一些情況下，患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行眼眶照射。在一些情況下，患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行眼眶減壓手術。在一些情況下，患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行斜視手術。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑包含甘尼妥單抗(ganitumab)、芬妥木單抗(figitumumab)、MEDI-573、西妥木單抗(cixutumumab)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、羅妥木單抗(robatumumab)、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗(xentuzumab)、艾司妥單抗(istiratumab)、林賽替尼(linsitinib)、普達非倫苦素(picropodophyllin)、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、A-928605，或其任何組合。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑包含結合IGF1R之抗體。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為嵌合或人源化的。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為IgG抗體。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為Fab、$F(ab)_2$、單域抗體或單鏈可變片段(scFv)。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑為抗體，包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗，或其任何組合。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 1、11、21、31、41、51、61、71或81中之任一者中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2、12、22、32、42、52、62、72或82中之任一者中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 3、13、23、33、43、53、63、73或83中之任一者中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 4、14、24、34、44、54、64、74或84中之任一者中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 5、15、25、35、45、55、65、75或85中之任一者中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 6、16、26、36、46、56、66、76或86中之任一者中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 1中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其

包含SEQ ID NO: 3中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 4中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 5中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 6中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 21中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 22中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 23中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 24中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 25中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 26中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 31中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 32中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包

含SEQ ID NO: 33中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 34中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 35中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 36中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 41中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 42中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 43中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 44中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 45中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 46中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 51中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 52中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 53中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 54中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 55中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 56中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 61中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 62中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包

含SEQ ID NO: 63中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 64中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 65中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 66中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 72中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 74中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 75中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 76中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 82中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 83中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 84中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 85中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 86中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 7中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與

SEQ ID NO: 8中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 17中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 18中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 27中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 28中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 37中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 38中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 47中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 48中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 57中所列之序列至少約90%、95%、

97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 58中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 67中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 68中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 77中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 78中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 87中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 88中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中該免疫球蛋白重鏈包含與SEQ ID NO: 9中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈包含與SEQ ID NO: 10中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含替妥木單抗。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體抑制經由IGF1R進行之信號傳導。在某些

實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約5 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約5 mg/kg至約25 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約10 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約20 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約10 mg/kg之第一劑量及約20 mg/kg之後續劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係每三週投與一次。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑係包括於包含醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之醫藥調配物中。在某些實施例中，該醫藥調配物經調配用於靜脈內投與。在某些實施例中，該醫藥調配物經調配用於皮下投與。在某些實施例中，該醫藥調配物為減輕罹患慢性TED之患者之凸眼的IGF1R抑制劑。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的凸眼減輕至少約1 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約2 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約3 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約4 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之複視。

【0004】 在一個態樣中，本文描述一種治療患有不活躍甲狀腺眼病之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性甲狀腺眼病(TED)之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性TED，其中該IGF1R抑制劑不為替妥木單抗。在某些實施例中，該不活躍TED與葛瑞夫茲氏病相關。在某些實施例中，該不活躍TED之臨床活躍性

分數(CAS)為1或更低。在某些實施例中，該不活躍或慢性TED之臨床活躍性分數(CAS)為0。在某些實施例中，該不活躍TED為慢性TED。在某些實施例中，該慢性TED在治療之前已不活躍達至少6個月。在某些實施例中，該不活躍或慢性TED在治療之前已不活躍或呈慢性達至少12個月。在某些實施例中，該不活躍或慢性TED先前已用IGF1R抑制劑治療。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗、林賽替尼、普達非倫苦素、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、A-928605，或其任何組合。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑包含結合IGF1R之抗體。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為嵌合或人源化的。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為IgG抗體。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為Fab、$F(ab)_2$、單域抗體或單鏈可變片段(scFv)。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑為抗體，包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗，或其任何組合。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11、21、31、41、51、61、71或81中之任一者中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12、22、32、42、52、62、72或82中之任一者中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-

H3)，其包含SEQ ID NO: 13、23、33、43、53、63、73或83中之任一者中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14、24、34、44、54、64、74或84中之任一者中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15、25、35、45、55、65、75或85中之任一者中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16、26、36、46、56、66、76或86中之任一者中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 21中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 22中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 23中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 24中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 25中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 26中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈

CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 31中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 32中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 33中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 34中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 35中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 36中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 41中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 42中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 43中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 44中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 45中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 46中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 51中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 52中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 53中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 54中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 55中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 56中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈

CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 61中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 62中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 63中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 64中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 65中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 66中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 72中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 74中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 75中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 76中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 82中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 83中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 84中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 85中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 86中所列之胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區

及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 17中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 18中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 27中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 28中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 37中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 38中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 47中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 48中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 57中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 58中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或

100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 67中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 68中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 77中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 78中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 87中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 88中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中該免疫球蛋白重鏈包含與SEQ ID NO: 9中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈包含與SEQ ID NO: 10中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體抑制經由IGF1R進行之信號傳導。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約5 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約5 mg/kg至約25 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約

10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約10 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約20 mg/kg之劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係以約10 mg/kg之第一劑量及約20 mg/kg之後續劑量投與。在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體係每三週投與一次。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑係包括於包含醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之醫藥調配物中。在某些實施例中，該醫藥調配物經調配用於靜脈內投與。在某些實施例中，該醫藥調配物經調配用於皮下投與。在某些實施例中，該醫藥調配物為減輕罹患慢性TED之患者之凸眼的IGF1R抑制劑。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的凸眼減輕至少約1 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約2 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約3 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約4 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之複視。

【0005】 在一些情況下，該IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之複視。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視分數降低3個等級。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視分數降低至少2個等級。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視分數降低至少1個等級。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視分數降低至0。

【0006】 在一些情況下，該IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之雙眼複視。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙

眼複視分數降低3個等級。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙眼複視分數降低至少2個等級。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙眼複視分數降低至少1個等級。在一些情況下，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙眼複視分數降低至0。

【0007】 在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續6個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續7個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續8個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續9個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續10個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續11個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續12個月或更長時間低於2。在一態

樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續13個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續14個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續15個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續16個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續17個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續18個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續19個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續20個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續21個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺

眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續22個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續23個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續24個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續25個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續26個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續27個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續28個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續29個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續30個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包

含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續31個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續32個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續33個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續34個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續35個月或更長時間低於2。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續36個月或更長時間低於2。

【0008】 在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續6個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續7個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續8個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之

個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續9個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續10個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續11個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續12個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續13個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續14個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續15個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續16個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續17個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有

TED之個體的CAS持續18個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續19個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續20個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續21個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續22個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續23個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續24個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續25個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續26個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續27個月或更長

時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續28個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續29個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續30個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續31個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續32個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續33個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續34個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續35個月或更長時間低於1。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續36個月或更長時間低於1。

【0009】在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續6個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續7個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續8個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續9個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續10個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續11個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續12個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續13個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續14個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病

(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續15個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續16個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續17個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續18個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續19個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續20個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續21個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續22個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續23個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該

患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續24個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續25個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續26個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續27個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續28個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續29個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續30個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續31個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續32個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，

其中該患有TED之個體的CAS持續33個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續34個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續35個月或更長時間為0。在一態樣中，本文描述一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與替妥木單抗，其中該患有TED之個體的CAS持續36個月或更長時間為0。

【圖式簡單說明】

【0010】 **圖1**繪示在用於評估替妥木單抗(TEPEZZA®)在治療慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者時之功效及安全性的臨床試驗期間的患者安置。

【0011】 **圖2**繪示經投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者之凸眼相對於基線之變化。

【0012】 **圖3**繪示經投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者之凸眼有反應者比率(responder rate)。

【0013】 **圖4**繪示經投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者之葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)視覺功能之變化。

【0014】 **圖5**繪示經投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者的葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)外觀相對於基線之變化。

【0015】 **圖6**繪示經投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者之表示為反應率(response rate)之複視相對於基線的變化。

【0016】 **圖7**繪示經投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍)甲狀腺眼病(TED)患者之複視有反應者比率及完全有反應者比率。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0017】 本申請案主張2022年9月30日申請之美國臨時申請案第63/377,870號及2023年4月7日申請之美國臨時申請案第63/495,033號之權益，該等申請案之內容以全文引用之方式併入。

序列表

【0018】 本申請案含有序列表，該序列表已呈XML以電子方式提交且特此以全文引用之方式併入。該XML複本創建於2023年9月25日，命名為58651-826_601_SL.xml且大小為65,042位元組。

【0019】 在某些實施例中，本文描述一種治療患有不活躍甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性TED。

【0020】 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對各個實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可不使用此等細節來實踐該等實施例。除非上下文另有規定，否則在通篇說明書及下文申請專利範圍中，字語「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「含(comprises)」及

「含有(comprising)」)應視為開放的包括性含義，亦即視為「包括但不限於」。如在本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非文中另有明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個提及物。亦應注意，除非上下文明確指示，否則術語「或」一般以其包括「及/或」之含義使用。此外，本文所提供之標題僅為方便起見，且不解釋所主張之實施例之範疇或含義。

【0021】 如本文所用，術語「約」係指所陳述量附近10%或更小之量。

【0022】 如本文所用，術語「個體(individual)」、「患者(patient)」或「受試者(subject)」係指診斷患有、疑似罹患或出現患上至少一種所描述組合物及方法適用於治療的疾病之風險的個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物。在某些實施例中，哺乳動物為小鼠、大鼠、兔、狗、貓、馬、奶牛、綿羊、豬、山羊、駱馬、羊駝或犛牛。在某些實施例中，個體為人類。

【0023】 如本文所用，胰島素樣生長因子1受體或IGF1R係指結合胰島素樣生長因子之受體。IGF1R存在於所有哺乳動物物種中。編碼人類IGF1R之胺基酸序列可見於UniProt資料庫(www.uniprot.org)之條目P08069中。IGF1R可經由多種信號傳導路徑傳導信號，包括但不限於磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B (PI3K/AKT)信號傳導及促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信號傳導，以調控細胞增殖及存活。在本文所描述之一些實施例中，「胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑」係指抑制IGF1R生物功能(例如抑制MAPK信號傳導)之化合物，諸如小分子或抗體。

【0024】 所提供之抗體為單株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗

體及多反應性抗體)及抗體片段。抗體包括抗體-結合物及包含抗體之分子(諸如嵌合分子)。因此，抗體包括但不限於全長及原生抗體，以及其保留其結合特異性之片段及部分，諸如其任何特異性結合部分，包括具有許多免疫球蛋白類別及/或同型(例如IgGl、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA、IgD、IgE及IgM)之彼等片段及部分；及生物學相關(抗原結合)片段或其特異性結合部分，包括但不限於Fab、F(ab')2、Fv及scFv (單鏈或相關實體)。單株抗體一般為實質上均質抗體之組合物內之一種抗體；因此，除可少量存在之可能天然存在之突變以外，單株抗體組合物內所包含之任何個別抗體為相同的。單株抗體可包含人類IgG1恆定區。單株抗體可包含人類IgG4恆定區。

【0025】 本文中之術語「抗體」係以最廣泛意義使用且包括單株抗體，且包括完整抗體及其功能性(抗原結合)抗體片段，包括抗原結合片段(Fab)片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fv片段、重組IgG (rIgG)片段、單鏈抗體片段，包括單鏈可變片段(sFv或scFv)，及單域抗體(例如sdAb、sdFv、奈米抗體)片段。該術語涵蓋免疫球蛋白之經基因工程改造及/或以其他方式修飾之形式，諸如胞內抗體、肽體(peptibody)、嵌合抗體、完全人類抗體、人源化抗體，及異結合抗體、多特異性(例如雙特異性)抗體、雙價抗體、三價抗體及四價抗體、串聯二scFv、串聯三scFv。除非另有說明，否則術語「抗體」應理解為涵蓋其功能性抗體片段。該術語亦涵蓋完整或全長抗體，包括任何種類或子類之抗體，包括IgG及其子類、IgM、IgE、IgA及IgD。抗體可包含人類IgG1恆定區。抗體可包含人類IgG4恆定區。

【0026】 如本文所用，術語TEPEZZA®係指替妥木單抗，且該等術

語可互換使用。

【0027】 對於製備適合抗體，例如重組、單株或多株抗體，可使用此項技術中已知之許多技術(參見例如Kohler及Milstein, Nature 256:495-497 (1975)；Kozbor等人, Immunology Today 4: 72 (1983)；Cole等人,第77-96頁，Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985)；Coligan, Current Protocols in Immunology (1991)；Harlow及Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988)；及Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (第2版1986))。編碼所關注抗體之重鏈及輕鏈的基因可自細胞選殖，例如編碼單株抗體之基因可自融合瘤、初代細胞或庫或重鏈及輕鏈分子選殖，且用於產生重組單株抗體。編碼單株抗體之重鏈及輕鏈的基因庫亦可由融合瘤或漿細胞製得。重鏈及輕鏈基因產物之隨機組合產生具有不同抗原特異性之大抗體池(參見例如Kuby, Immunology (第3版1997))。用於產生單鏈抗體或重組抗體之技術(美國專利第4,946,778號、第4,816,567號)可適用於產生本發明之抗體。此外，轉殖基因小鼠或其他生物體，諸如其他哺乳動物可用於表現人源化或人類抗體(參見例如美國專利第5,545,807號；第5,545,806號；第5,569,825號；第5,625,126號；第5,633,425號；第5,661,016號；Marks等人, Bio/Technology 10:779-783 (1992)；Lonberg等人, Nature 368:856-859 (1994)；Morrison, Nature 368:812-13 (1994)；Fishwild等人, Nature Biotechnology 14:845-51 (1996)；Neuberger, Nature Biotechnology 14:826 (1996)；以及Lonberg及Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995))。或者，可使用噬菌體呈現技術鑑別特異性結合於所選抗原之抗體及異質Fab片段(參見例如McCafferty等人, Nature 348:552-554

(1990)；Marks等人, Biotechnology 10:779-783 (1992))。抗體亦可製成雙特異性的，亦即能夠識別兩種不同抗原(參見例如WO 93/08829，Traunecker等人, EMBO J. 10:3655-3659 (1991)；以及Suresh等人，Methods in Enzymology 121:210 (1986))。抗體亦可為異結合物，例如兩種共價接合的抗體，或免疫毒素(參見例如美國專利第4,676,980號、WO 91/00360；WO 92/200373；及EP 03089)。

【0028】 與「高變區」或「HVR」同義之術語「互補決定區」及「CDR」為此項技術中已知的，且係指抗體可變區內之非連續胺基酸序列，其賦予抗原特異性及/或結合親和力。通常，各重鏈可變區中存在三個CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)且各輕鏈可變區中存在三個CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「構架區」及「FR」在此項技術中已知係指重鏈及輕鏈之可變區的非CDR部分。一般而言，各全長重鏈可變區中存在四個FR (FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)，且各全長輕鏈可變區中存在四個FR (FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。給定CDR或FR之精確胺基酸序列邊界可使用多種熟知方案中的任一者容易地確定，該等方案包括由以下描述之方案：Kabat等人(1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人, (1997) *JMB* 273,927-948 (「Chothia」編號方案)；MacCallum等人, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), 「Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography」, *J. Mol. Biol.* 262, 732-745. (「Contact」編號方案)；Lefranc MP等人, 「IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily

V-like domains」, Dev Comp *Immunol*, 2003年1月;27(1):55-77(「IMGT」編號方案)；Honegger A及Plückthun A, 「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool」, *J Mol Biol*, 2001年6月8日;309(3):657-70,(「Aho」編號方案)；以及Whitelegg NR及Rees AR, 「WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB」, *Protein Eng*. 2000年12月;13(12):819-24 (「AbM」編號方案)。在某些實施例中，本文所描述之抗體之CDR可由選自Kabat、Chothia、IMGT、Aho、AbM或其組合之方法定義。

【0029】 給定CDR或FR之邊界可根據用於鑑別之方案而變化。舉例而言，Kabat方案係基於結構比對，而Chothia方案係基於結構資訊。Kabat與Chothia方案兩者之編號均基於最常見抗體區序列長度，其中在一些抗體中出現由插入字母(例如「30a」)表示之插入及缺失。兩種方案使得某些插入及缺失(「插入及/或缺失(indel)」)位於不同位置，導致編號不同。Contact方案係基於複合物晶體結構之分析且在多個方面與Chothia編號方案類似。

【0030】 術語「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈中參與抗體與抗原之結合的域。原生抗體之重鏈及輕鏈之可變域(分別為V_H及V_L)通常具有類似結構，其中各域包含四個保守構架區(FR)及三個CDR(參見例如Kindt等人, Kuby *Immunology*,第6版,W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007))。單一V_H或V_L域可足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的V_H或V_L域來分別篩選互補V_L或V_H域之庫而分離(參見例如，Portolano等人, *J. Immunol*. 150:880-

887 (1993)；Clarkson等人, *Nature* 352:624-628 (1991))。

【0031】 本文所描述之抗體分子的特異性結合或結合係指由抗體之一或多個CDR部分介導的結合。並非所有CDR皆為特異性結合所需。特異性結合可例如藉由針對特定目標或抗原的ELISA顯示與同型對照抗體相比結合顯著增加來證明。

【0032】 抗體片段為所提供之抗體之一。「抗體片段」係指除完整抗體之外的分子，其包含完整抗體之一部分，結合完整抗體所結合之抗原。抗體片段之實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$；雙價抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv或sFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。在特定實施例中，抗體為包含重鏈可變區及/或輕鏈可變區之單鏈抗體片段，諸如scFv。

【0033】 抗體片段可藉由各種技術製得，包括但不限於完整抗體之蛋白分解消化以及由重組宿主細胞產生。在一些實施例中，抗體為重組產生之片段，諸如包含非天然存在之排列的片段，諸如其中兩個或更多個抗體區或鏈由合成連接子(例如多肽連接子)接合的片段，及/或天然存在之完整抗體之酶消化不能產生的片段。在一些態樣中，抗體片段為scFv。

【0034】 「人源化」抗體為其中全部或實質上全部CDR胺基酸殘基均源於非人類CDR且全部或實質上全部FR胺基酸殘基均源於人類FR的抗體。人源化抗體視情況可包括源於人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。非人類抗體之「人源化形式」係指已經歷人源化(通常用以降低對人類之免疫原性)，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力之非人類抗體變異體。在一些實施例中，人源化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，CDR殘基所源自之抗體)之對應殘基取代以例如恢復或改良抗體特

異性或親和力。

【0035】 人類抗體為所提供之抗體之一。「人類抗體」為具有對應於由人類或人類細胞所產生抗體之胺基酸序列的胺基酸序列或具有利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列(包括人類抗體庫)之非人類來源的抗體。該術語不包括包含非人類抗原結合區之非人類抗體的人源化形式，諸如其中全部或實質上全部CDR為非人類CDR的形式。

【0036】 人類抗體可藉由將免疫原投與至經修飾以回應於抗原攻毒而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物來製備。此類動物通常含有全部或一部分人類免疫球蛋白基因座，其置換內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此類轉殖基因動物中，內源性免疫球蛋白基因座一般不活化。人類抗體亦可源於人類抗體庫，包括噬菌體呈現庫及無細胞庫，其含有源於人類譜系的抗體編碼序列。

【0037】 術語「多肽」與「蛋白質」可互換使用以指代胺基酸殘基之聚合物，且不限於最小長度。多肽(包括所提供之抗體及抗體鏈以及其他肽，例如連接子及結合肽)可包括胺基酸殘基，包括天然及/或非天然胺基酸殘基。該等術語亦包括多肽之表現後修飾，例如醣基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及其類似修飾。在一些態樣中，多肽可含有相對於原生或天然序列的修飾，只要蛋白質維持所要活性即可。此等修飾可為有意的，如經由定點突變誘發；或可為偶然的，諸如經由產生蛋白質之宿主的突變或因PCR擴增所致的錯誤。在一些實施例中，考慮本文所提供之抗體的胺基酸序列變異體。變異體通常不同於本文特定揭示之多肽，其不同之處在於一或多個取代、缺失、添加及/或插入。此類變異體可天然存在或可以

合成方式產生，例如藉由修飾本發明之以上多肽序列中之一或多個且評估如本文所描述之多肽之一或多個生物活性，及/或使用多種已知技術中之任一者。舉例而言，可能需要改良抗體的結合親和力及/或其他生物特性。可藉由將適當修飾引入編碼抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變異體。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內的殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所需特徵，例如抗原結合。

【0038】 相對於參考多肽序列之「序列一致性百分比(%)」為在比對參考多肽序列與候選序列且必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將任何保守取代視為序列一致性之一部分的情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於測定胺基酸序列一致性百分比目的之比對可以已知之各種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。能夠測定用於比對序列之適當參數，包括在經比較序列之全長上達成最大比對所需要之演算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.撰寫，且原始程式碼已在U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559申請使用者文檔，其以美國版權登記號TXU510087登記。ALIGN-2程式可公開獲自Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.或可自原始程式碼編譯。ALIGN-2程式應經編譯用於UNIX作業系統，包括數位UNIX V4.0D。所有序列比較參數均由ALIGN-2程式設定且不變化。

【0039】 在ALIGN-2用於胺基酸序列比較之情形中，給定胺基酸序

列A相對於、與或針對給定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性% (其可替代性表述為給定胺基酸序列A具有或包含相對於、與或針對給定胺基酸序列B之某一胺基酸序列一致性%)計算如下：100乘以分數X/Y，其中X為序列比對程式ALIGN-2對A及B進行程式比對時評分為一致匹配之胺基酸殘基之數目，且其中Y為B中胺基酸殘基之總數目。應瞭解，在胺基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不相等之情況下，A與B之胺基酸序列一致性%將不等於B與A之胺基酸序列一致性%。除非另有具體說明，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性%值係如緊接之前一段落中所描述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

【0040】 在一些實施例中，本文所提供之抗體針對抗體目標之解離常數(K_D)為約1 μM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、5 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.1 nM、0.05 nM、0.01 nM或更小(例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。在一些實施例中，本文所提供之抗體針對抗體目標之解離常數(K_D)為約100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、5 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.1 nM、0.05 nM、0.01 nM或0.001 nM或更大(例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。抗體目標可為IGF1R。K_D可藉由任何適合的分析量測。在某些實施例中，可使用表面電漿子共振分析(例如使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000或Octet)來量測KD。

【0041】 在一些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入至本文所提供之抗體之Fc區中，進而產生Fc區變異體。本文之Fc區為由Ig分子之CH2及CH3域組成的免疫球蛋白重鏈之C端區。Fc區包括原生序列Fc區及變異Fc區。Fc區變異體可包含在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾

(例如取代)的人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)。

【0042】 在一些情況下，儘管機制不同，但免疫球蛋白之Fc區對於許多重要抗體功能(例如效應功能)(諸如抗原依賴性細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP))而言至關重要，引起目標細胞殺傷。因此，在一些實施例中，本文所描述之抗體包含本發明之可變域與包含不同Fc區之恆定域組合，Fc區係基於用於預期用途之抗體的生物活性來選擇。在某些情況下，舉例而言，人類IgG可分類成四個子類：IgG1、IgG2、IgG3及IgG4，且此等子類之各者包含具有用於結合Fcγ受體(活化受體FcγRI (CD64)、FcγRIIA、FcγRIIC (CD32)；FcγRIIIA及FcγRIIIB (CD16)及抑制受體FcγRIIB)中之一或多者以及用於補體第一組分(C1q)的獨特型態之Fc區。人類IgG1及IgG3結合於所有Fcγ受體；IgG2結合於$FcγRIIA_{H131}$，且以較低親和力結合於$FcγRIIA_{R131}$、$FcγRIIIA_{V158}$；IgG4結合於FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIC及$FcγRIIIA_{V158}$；且抑制性受體FcγRIIB對IgG1、IgG2及IgG3之親和力比所有其他Fcγ受體低。研究顯示，FcγRI不結合於IgG2，且FcγRIIIB不結合於IgG2或IgG4。同上。一般而言，關於ADCC活性，人類IgG1≥IgG3>>IgG4≥IgG2。

【0043】 在一些實施例中，本發明之抗體為具有降低之效應功能的變異體，此使得該抗體成為某些效應功能(諸如補體結合及ADCC)不必要或有害之應用的合乎需要之候選物。此類抗體可具有降低之補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞毒性(ADCC)或抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。在一些實施例中，本發明之抗體為具有提高之效應功能的變異體，用於提高之免疫原性會具有益處的應用。此類抗體可具有提高之

CDC、ADCC或ADCP，或其組合。用以評定所關注分子之ADCC活性的活體外分析的非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號及美國專利第5,821,337號中。或者，可採用非放射性分析(例如ACTI™及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析)。適用於此類分析之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)、單核球、巨噬細胞及自然殺手(NK)細胞。

【0044】 抗體可具有延長之半衰期及改良之新生Fc受體(FcRn)結合(參見例如US 2005/0014934)。此類抗體可包含其中具有改良Fc區與FcRn之結合之一或多個取代的Fc區，且包括具有根據EU編號系統(參見例如美國專利第7,371,826號)之以下一或多個Fc區殘基處之取代的Fc區：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434。亦考慮Fc區變異體之其他實例(參見例如Duncan及Winter, Nature 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號及第5,624,821號；以及WO94/29351)。

【0045】 在一些實施例中，本文所提供之抗體可進一步經修飾以含有已知且可獲得之額外非蛋白質部分。適用於抗體之衍生作用之部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及聚葡萄糖或聚(n-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如丙三醇)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其在水中之穩定性而可在製造中具有一定優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分支鏈或非分支鏈。連接至抗體之聚合物的數目可變化，且若

連接兩種或更多種聚合物，則聚合物可為相同或不同分子。

【0046】 本文所描述之抗體可由核酸編碼。核酸為包含兩個或更多個核苷酸鹼基之聚核苷酸類型。在某些實施例中，核酸為載體之組分，其可用於將編碼多肽之聚核苷酸轉移至細胞中。如本文所用，術語「載體」係指能夠轉運其已連接之另一核酸的核酸分子。一種載體類型為基因體整合載體或「整合載體」，其可整合於宿主細胞之染色體DNA中。另一載體類型為「游離型」載體，例如能夠進行染色體外複製之核酸。能夠導引其可操作地連接之基因之表現的載體在本文中稱為「表現載體」。適合載體包含質體、細菌人工染色體、酵母人工染色體、病毒載體及其類似物。在表現載體中，用於控制轉錄之調控元件(諸如啟動子、強化子、聚腺苷酸化信號)可源於哺乳動物、微生物、病毒或昆蟲基因。可另外併入通常由複製起點賦予之在宿主中複製之能力及促進識別轉化體之選擇基因。可使用源於病毒(諸如慢病毒、逆轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒及其類似病毒)之載體。質體載體可經線性化以整合至基因體區域中。在某些實施例中，表現載體為質體。在某些實施例中，表現載體為慢病毒、腺病毒或腺相關病毒。在某些實施例中，表現載體為腺病毒。在某些實施例中，表現載體為腺相關病毒。在某些實施例中，表現載體為慢病毒。

【0047】 如本文所用，術語「同源」、「同源性」或「同源百分比」當在本文中用於相對於參考序列描述胺基酸序列或核酸序列時，可使用Karlin及Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-2268, 1990, 如在Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993中所修改)所描述的式測定。將此類式併入Altschul等人(J. Mol. Biol. 215: 403-410, 1990)之鹼基局部比對檢索工具(basic local alignment search tool；BLAST)程式中。

截至本申請案之申請日，序列同源性百分比可使用BLAST之最新版本測定。

【0048】 編碼本文所描述之抗體之核酸可用於感染、轉染、轉化或以其他方式產生適合核酸之細胞轉殖基因，因此使得能夠產生用於商業或治療用途之抗體。用於自大規模細胞培養產生抗體之標準細胞株及方法為此項技術中已知的。參見例如Li等人，「Cell culture processes for monoclonal antibody production.」 Mabs. 2010年9月-10月; 2(5): 466-477。在某些實施例中，細胞為真核細胞。在某些實施例中，真核細胞為哺乳動物細胞。在某些實施例中，哺乳動物細胞為適用於產生抗體之細胞株，其為中國倉鼠卵巢細胞(Chines Hamster Ovary cell；CHO)細胞、NS0鼠骨髓瘤細胞或PER.C6®細胞。在某些實施例中，將編碼抗體之核酸整合至適用於產生抗體之細胞之基因體基因座中。在某些實施例中，本文描述一種製造抗體之方法，其包含在足以允許產生及分泌該抗體之活體外條件下培養包含編碼抗體之核酸之細胞。

【0049】 本文亦描述製備本文所描述之抗體的方法。此類方法包含在足以允許抗體表現及分泌之條件下在細胞培養基中培育包含編碼抗體之核酸的細胞或細胞株，且進一步自細胞培養基收集抗體。收集可進一步包含一或多個純化步驟以移除活細胞、細胞碎片、非抗體蛋白質或多肽、非所需鹽、緩衝劑及培養基組分。在某些實施例中，額外純化步驟包括離心、超速離心、蛋白A、蛋白G、蛋白A/G或蛋白L純化及/或離子交換層析。

【0050】 如本文所用，「治療(Treat、treatment或treating)」係指例如對生理學疾病狀態之有意干預，使得疾病或病況之嚴重程度降低、病

況之持續時間縮短、與疾病或病況相關之一或多個症狀的改善或消除、或向患有疾病或病況之受試者提供有益效果。治療不需要治癒潛在疾病或病況。

【0051】 藥物或治療劑之「治療有效量」、「有效劑量」、「有效量」或「治療有效劑量」為藥物在單獨或與另一治療劑組合使用時保護受試者免於疾病發作或促進疾病消退的任何量，該疾病消退藉由疾病症狀之嚴重強度減輕、無疾病症狀週期之頻率及持續時間增加或因疾病折磨而導致的障礙或失能之預防來證明。治療劑促進疾病消退之能力可使用熟習此項技術者已知的多種方法評估，諸如在臨床試驗期間在人類受試者中評估、在預測人體內之功效的動物模型系統中評估或藉由在活體外分析中分析藥劑活性來評估。

【0052】 如本文所用，「醫藥學上可接受」之「載劑」、「賦形劑」或「稀釋劑」包括生理學上相容之任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑以及類似物。在一些態樣中，載劑適用於靜脈內、肌肉內、皮下、非經腸、脊髓或表皮投與(例如藉由注射或輸注)。視投與途徑而定，活性化合物(亦即抗體)可用保護化合物不受酸及可能使化合物活性失活之其他天然條件之作用的材料包覆包衣。

【0053】 本文所描述之醫藥化合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」係指保留母化合物之所需生物活性且不賦予任何非所需毒理作用之鹽(參見例如Berge, S. M.等人(1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19)。該等鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括衍生自無毒無機酸(諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷

酸及其類似物)以及衍生自無毒有機酸(諸如脂族單羧酸及脂族二羧酸、苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族磺酸及芳族磺酸以及其類似物)之鹽。鹼加成鹽包括衍生自鹼土金屬(諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似物)以及衍生自無毒有機胺(諸如N,N'-二苯甲基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因(procaine)及其類似物)之鹽。

不活躍或慢性TED之治療

【0054】 本文描述治療不活躍或慢性甲狀腺眼病之方法。甲狀腺眼病可藉由Mourits等人,*British Journal of Ophthalmology,* 1989, 73, 第8期, 639-644描述之臨床活躍性分數(CAS)作為評定疾病活躍程度之方式來評定。提出將基於急性發炎之典型徵象(疼痛、發紅、腫脹及功能受損)之此分數作為區分活躍與不活躍疾病之臨床分類且在1997進行了修改(Mourits等人,Clinical Endocrinology, 1997. 47,第1期, 9-14)。CAS由七個組成部分組成：自發性球後疼痛、嘗試眼球運動(向上、左右及向下注視)時之疼痛、結膜發紅、眼瞼發紅、結膜水腫、淚阜/皺襞腫脹及眼瞼腫脹。各組成部分以存在(1分)或不存在(0分)進行評分。各功效評定之分數為所有存在項之總和；得到0至7之範圍，其中0或1視為不活躍疾病且7視為重度活躍眼病變。CAS分數可區分活躍TED於不活躍TED。個體之生活品質可使用自評問卷，諸如葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)問卷量測。參見例如Terwee CB、Gerding MN、Dekker FW、Prummel MF、Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QoL. Br J Ophthalmol. 1998年7月;82(7):773-9。

【0055】 不活躍TED係指CAS分數低於2之TED。慢性TED係指已活躍或不活躍達4個月以上之TED。TED可為不活躍(低於2之CAS)且慢性(存在4個月以上)的。

【0056】 在某些實施例中，本文描述一種治療患有不活躍或慢性甲狀腺眼病之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性甲狀腺眼病(TED)之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療不活躍或慢性TED。在某些實施例中，患有不活躍或慢性TED之個體的CAS分數為1或更低。在某些實施例中，患有不活躍或慢性TED之個體的CAS分數為0。在某些實施例中，患有不活躍或慢性TED之個體先前已在展現活躍疾病狀態時進行治療。在某些實施例中，TED已不活躍達至少1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、48或60個月。在某些實施例中，TED已呈慢性至少4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、48或60個月或更長時間。在某些實施例中，TED已呈慢性且不活躍達至少4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、48或60個月。在某些實施例中，患有不活躍或慢性TED之個體患有慢性TED。

【0057】 對於個體之不同眼睛，個體之CAS分數可不同。若雙眼之CAS分數皆低於2、1或更低，或為0，則可在某些情況下應用用以治療TED之方法。

【0058】 在某些實施例中，本文所描述的方法使得凸眼減輕、複視

減輕、眼眶疼痛減輕、肌肉體積減少、葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)問卷外觀及/或視覺功能分量表之分數提高。在某些實施例中，本文所描述的方法使得凸眼減輕。在某些實施例中，本文所描述的方法使得眼眶疼痛減輕。在某些實施例中，本文所描述的方法使得肌肉體積減少。在某些實施例中，本文所描述的方法使得葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)問卷外觀及/或視覺功能分量表之分數提高。在某些實施例中，本文所描述的方法使得葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)問卷外觀及/或視覺功能分量表之分數提高至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20或更多分。

【0059】 在某些實施例中，IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之凸眼。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的凸眼減輕至少約1 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約2 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約3 mm。在某些實施例中，該IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者之凸眼減輕至少約4 mm。

【0060】 在一些情況下，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視減輕≥ 1個等級、≥ 2個等級或≥ 3個等級。在一些情況下，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視減輕至等級0。

【0061】 在某些實施例中，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視減輕10%、20%、30%、40%、50%或更多。在某些實施例中，IGF1R抑制劑使複視完全消退。

【0062】 在某些實施例中，該IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之複視。在某些實施例中，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的複視

減輕10%、20%、30%、40%、50%或更多。在某些實施例中，IGF1R抑制劑使複視完全消退。

【0063】 在某些實施例中，該IGF1R抑制劑減輕罹患慢性TED之患者之雙眼複視。雙眼複視發生在雙眼睜開時且在眼睛閉上時消退。其由眼位不正，亦稱為斜視引起。

【0064】 複視，包括雙眼複視，可使用在0至3範圍內之複視分數量測。複視量表上之評分0指示無複視。複視量表上之評分1指示間歇性複視(在疲倦時或在第一次醒來時，第一注視眼位之複視)。複視量表上之評分2指示不長發生的複視(極限注視眼位處之複視)。評分3指示經常發生的複視(第一眼位或閱讀眼位之連續複視)。在一些情況下，降低≥ 1個等級指示患者有反應。

【0065】 在一些情況下，雙眼複視分數係基於同時對雙眼進行之量測。在一些情況下，雙眼複視分數係基於分開對每一隻眼睛進行之量測。在此後一情況下，雙眼複視分數可基於雙眼之平均分計算。

【0066】 在一些情況下，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙眼複視減輕≥ 1個等級、≥ 2個等級或≥ 3個等級。在一些情況下，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙眼複視減輕至等級0。

【0067】 在某些實施例中，IGF1R抑制劑將罹患慢性TED之患者的雙眼複視減輕10%、20%、30%、40%、50%或更多。在某些實施例中，IGF1R抑制劑使雙眼複視完全消退。

IGF1R抑制劑

【0068】 IGF1R抑制劑及包含IGF1R抑制劑之醫藥組合物可用於治療呈不活躍或慢性形式之TED。

【0069】在某些實施例中，IGF1R生物功能抑制劑可藉由結合於IGF1R發揮其抑制功能。在某些實施例中，IGF1R生物功能抑制劑可藉由抑制IGF1R信號傳導發揮其抑制功能。在某些實施例中，IGF1R生物功能抑制劑可藉由預防IGF1R自體磷酸化(autophosphorylation)發揮其抑制功能。在某些實施例中，IGF1R生物功能抑制劑可藉由經由抑制IGF1R下游之信號傳導以抑制IGF1R信號傳導來發揮其抑制功能。在某些實施例中，IGF1R生物功能抑制劑可在配體(例如胰島素或胰島素樣生長因子)存在下發揮其抑制功能。

【0070】在某些實施例中，該IGF1R抑制劑包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗、林賽替尼、普達非倫苦素、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、A-928605，或其任何組合。

【0071】在某些實施例中，用於治療不活躍或慢性TED之IGF1R抑制劑包含抗體。在某些實施例中，抗體包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗及其組合。在某些實施例中，抗體包含替妥木單抗。

【0072】在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 1、11、21、31、41、51、

61、71或81中之任一者中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2、12、22、32、42、52、62、72或82中之任一者中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 3、13、23、33、43、53、63、73或83中之任一者中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 4、14、24、34、44、54、64、74或84中之任一者中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 5、15、25、35、45、55、65、75或85中之任一者中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 6、16、26、36、46、56、66、76或86中之任一者中所列之胺基酸序列。

【0073】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 1中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 3中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 4中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 5中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 6中所列之胺基酸序列。

【0074】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 7中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 8中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0075】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中該免疫球蛋白重鏈包含與SEQ ID NO: 9中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈包含與SEQ ID NO: 10中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0076】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體為替妥木單抗。

【0077】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16中所列之胺基酸序列。

【0078】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 17中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 18中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0079】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 21中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 22中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 23

中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 24中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 25中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 26中所列之胺基酸序列。

【0080】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 27中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 28中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0081】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 31中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 32中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 33中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 34中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 35中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 36中所列之胺基酸序列。

【0082】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 37中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 38中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0083】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋

白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 41中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 42中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 43中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 44中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 45中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 46中所列之胺基酸序列。

【0084】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 47中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 48中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0085】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 51中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 52中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 53中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 54中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 55中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 56中所列之胺基酸序列。

【0086】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 57中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致

的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 58中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0087】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 61中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 62中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 63中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 64中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 65中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 66中所列之胺基酸序列。

【0088】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 67中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 68中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0089】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 72中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 74中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 75中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 76中所列之胺基酸序列。

【0090】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 77中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 78中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0091】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含：(a)免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列；(b)免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2中所列之胺基酸序列；(c)免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 83中所列之胺基酸序列；(d)免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 84中所列之胺基酸序列；(e)免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 85中所列之胺基酸序列；及/或(f)免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 86中所列之胺基酸序列。

【0092】 在某些實施例中，該結合IGF1R之抗體包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 87中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 88中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0093】 在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以治療有效劑量及/或以治療可接受時程投與。在某些實施例中，治療有效時程為每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次或每十二週一次。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約

1 mg/kg至每劑約50 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體以每劑約5 mg/kg至每劑約50 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg至每劑約40 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg至每劑約30 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg至每劑約25 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg至每劑約20 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg至每劑約15 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg至每劑約10 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約10 mg/kg至每劑約30 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約10 mg/kg至每劑約25 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約10 mg/kg至每劑約20 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約1 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約2 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約3 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約4 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約5 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約10 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約15 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約20 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約25 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約30 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之

IGF1R抑制抗體係以每劑約35 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約40 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約45 mg/kg投與。在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約50 mg/kg投與。

【0094】 在某些實施例中，本文所描述的方法包含投與不同於後續投與劑量之第一劑量。在某些實施例中，第一劑量為高於後續維持劑量之起始劑量。在某些實施例中，第一劑量為低於後續劑量之劑量。

【0095】 在某些實施例中，第一劑量係以約1 mg/kg至約30 mg/kg投與；且第二劑量係以約1 mg/kg至約30 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量係以約5 mg/kg至約30 mg/kg投與；且第二劑量係以約5 mg/kg至約30 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量係以約5 mg/kg 至約25 mg/kg投與；且第二劑量係以約5 mg/kg至約25 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量係以約10 mg/kg至約20 mg/kg投與；且第二劑量係以約10 mg/kg至約20 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量係以約15 mg/kg 至約25 mg/kg投與；且第二劑量係以約15 mg/kg至約25 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量係以約10 mg/kg投與；且第二劑量係以約20 mg/kg投與。

【0096】 在某些實施例中，適用於本發明之方法的IGF1R抑制抗體為替妥木單抗且以治療有效劑量及/或以治療可接受時程投與。在某些實施例中，治療有效時程為每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次或每十二週一次。在某些實施例中，治療有效時程為每三週一次。在某些實施例中，治療有效時程為每四週一次。在某

些實施例中，本發明之IGF1R抑制抗體係以每劑約1 mg/kg至每劑約50 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約50 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約40 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約30 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約25 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約20 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約15 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg至每劑約10 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約10 mg/kg至每劑約30 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約10 mg/kg至每劑約25 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約10 mg/kg至每劑約20 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約1 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約2 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約3 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約4 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約5 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約10 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約15 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約20 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約25 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約30 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約35 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約40 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約45 mg/kg投與。在某些實施例中，替妥木單抗係以每劑約50 mg/kg投與。

【0097】在某些實施例中，本文所描述的方法包含投與不同於後續投與劑量的第一劑量之替妥木單抗。在某些實施例中，替妥木單抗之第一劑量為高於後續維持劑量之起始劑量。在某些實施例中，第一劑量為低於後續劑量之劑量。

【0098】在某些實施例中，第一劑量之替妥木單抗係以約1 mg/kg至約30 mg/kg投與；且第二劑量之替妥木單抗係以約1 mg/kg至約30 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量之替妥木單抗係以約5 mg/kg至約30 mg/kg投與；且第二劑量之替妥木單抗係以約5 mg/kg至約30 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量之替妥木單抗係以約5 mg/kg 至約25 mg/kg投與；且第二劑量之替妥木單抗係以約5 mg/kg至約25 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量之替妥木單抗係以約10 mg/kg至約20 mg/kg投與；且第二劑量之替妥木單抗係以約10 mg/kg至約20 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量之替妥木單抗係以約15 mg/kg 至約25 mg/kg投與；且第二劑量之替妥木單抗係以約15 mg/kg至約25 mg/kg中之更高量投與。在某些實施例中，第一劑量之替妥木單抗係以約10 mg/kg投與；且第二劑量之替妥木單抗係以約20 mg/kg投與。

【0099】在某些實施例中，IGF1R抑制劑包含IGF1R信號傳導之非抗體小分子抑制劑。在某些實施例中，IGF1R抑制劑包含普達非倫苦素、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、A-928605，或其

任何組合。

醫藥學上可接受之賦形劑、載劑及稀釋劑

【0100】 在某些實施例中，本發明之抗IGF1R抗體包括於包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑及稀釋劑之醫藥組合物中。可包括醫藥學上可接受之賦形劑、載劑及稀釋劑以增加抗體之儲存壽命、穩定性或可投與性。此類化合物包括鹽、pH緩衝劑、清潔劑、抗凝劑及防腐劑。在某些實施例中，本發明之抗體係懸浮於無菌溶液中來投與。在某些實施例中，溶液包含約0.9% NaCl。在某些實施例中，溶液包含約5.0%右旋糖。在某些實施例中，溶液進一步包含以下中之一或多者：緩衝劑，例如乙酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸、琥珀酸鹽、磷酸鹽、碳酸氫鹽及羥基甲胺基甲烷(Tris)；界面活性劑，例如聚山梨醇酯80 (Tween 80)、聚山梨醇酯20 (Tween 20)及泊洛沙姆188 (poloxamer 188)；多元醇/雙醣/多醣，例如葡萄糖、右旋糖、甘露糖、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖及聚葡萄糖40；胺基酸，例如甘胺酸或精胺酸；抗氧化劑，例如抗壞血酸、甲硫胺酸；或螯合劑，例如EDTA或EGTA。

【0101】 在某些實施例中，本發明之IGF1R抑制劑抗體可經凍乾運送/儲存且在投與之前復原。在某些實施例中，凍乾抗體調配物包含增積劑，諸如甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、聚葡萄糖40或其組合。凍乾調配物可含於包含玻璃或其他合適的非反應性材料之小瓶中。抗體在調配時，不論復原或不復原，均可在某一pH下，一般在小於7.0下緩衝。在某些實施例中，pH可在4.5與7.0、4.5與6.5、4.5與6.0、4.5與5.5、4.5與5.0或5.0與6.0之間。

【0102】 本文亦描述用於治療不活躍或慢性TED之套組，其在適合

容器中包含本文所描述之一或多種IGF1R抑制劑及一或多種選自以下之額外組分：使用說明書；稀釋劑、賦形劑、載劑及投與裝置。在某些實施例中，IGF1R抑制劑為本發明之抗體。在某些實施例中，抗體為替妥木單抗。

【0103】 在某些實施例中，本文描述一種製備不活躍或慢性TED治療劑之方法，其包含摻合一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑與本發明之IGF1R抑制劑。在某些實施例中，本文描述一種製備用於儲存或運送之癌症治療劑之方法，其包含凍乾本發明之一或多種抗體。在某些實施例中，IGF1R抑制劑為本發明之抗體。在某些實施例中，抗體為替妥木單抗。

實例

【0104】 以下說明性實例代表本文所描述之組合物及方法之實施例且不意謂以任何方式限制。

實例1-*TEPEZZA*® (替妥木單抗-*trbw*)治療慢性(不活躍)甲狀腺眼病患者

【0105】 以下實例之主要目標在於評估與安慰劑相比，TEPEZZA® (替妥木單抗-trbw，在下文中稱作TEPEZZA)在治療慢性(不活躍) TED患者時的功效、安全性及耐受性。特定言之，進行量測以評估TEPEZZA對比安慰劑對於慢性(不活躍) TED患者之所研究眼睛在第24週時之凸眼量測相對於基線之變化的影響。亦進行量測以測定在第24週的凸眼有反應者比率(亦即，相對於基線減輕≥ 2 mm而對側眼之凸眼無惡化[加重≥ 2 mm]之患者的百分比)。研究亦用於評估TEPEZZA對比安慰劑對於葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(GO-QoL)問卷外觀及視覺功能分量表在第24週相對於基線之變化的影響。研究亦用於評估TEPEZZA對比安慰劑對於複視在第24週

相對於基線之變化的影響。研究亦用於評估TEPEZZA對比安慰劑對於雙眼複視有反應者比率(亦即，減輕≥ 1個等級的基線複視＞ 0之患者的百分比)的影響。研究亦用於評估TEPEZZA對比安慰劑對於完全雙眼複視有反應者比率(亦即，基線複視＞0且在第24週分數為0之患者的百分比)的影響。

試驗設計

【0106】 此為隨機、雙盲(double-masked)、安慰劑對照、平行組、多中心試驗。在基線(第1天)訪視之前4週內，篩選用於試驗之患者。在第1天將符合試驗合格準則之大約57名患者以2:1比率隨機分組以接受8次TEPEZZA輸注(第一次輸注10 mg/kg且剩餘7次輸注20 mg/kg)或安慰劑，每3週一次(q3W)。所有患者進入24週雙盲治療期，在此期間，在第1天(基線)及第3週、第6週、第9週、第12週、第15週、第18週及第21週輸注試驗藥物(在24週治療期之第24週進行最終訪視)。

【0107】 所有試驗藥物給藥均在充分的健康護理專業人員監督下於門診或輸注中心進行。在各給藥日，在給藥之前完成計劃之評定(除在整個門診訪視中監測的不良事件(AE)及伴隨藥品使用監測以外)。在前2次輸注中之各者之後，在第二天藉由電話/電子郵件聯絡患者以進行安全性及耐受性評定。對經歷輸注相關事件之所有患者進行額外電話/電子郵件聯絡及門診訪視。

【0108】 在雙盲治療期結束時(第24週)，評定所有患者的治療反應：凸眼有反應者(所研究眼睛之凸眼相對於基線減輕2-mm而對側眼無惡化[凸眼加重≥ 2-mm])或凸眼無反應者(所研究眼睛之凸眼減輕＜ 2-mm)。完成雙盲治療期之凸眼無反應者可選擇以開放標籤方式在第24週、第27週、第30週、第33週、第36週、第39週、第42週及第45週q3W接受8次

TEPEZZA輸注(第一次輸注10 mg/kg且剩餘7次輸注20 mg/kg)。此等患者將在第48週返回門診進行治療結束評定，且將在第48週訪視之後30天藉由手機/電子郵件聯絡患者進行安全性評定。凸眼有反應者以及選擇不以開放標籤方式接受TEPEZZA之無反應者將進入30天隨訪期，在此期間將不投與試驗藥物。將在第24週訪視之後30天藉由電話/電子郵件聯絡此等患者進行安全性評定。

【0109】 要求在雙盲治療期第21週之前或在開放標籤治療期第45週之前過早中斷試驗藥物給藥的患者返回門診，進行計劃之治療結束評定(除收集血液樣本進行生物標記物評估之外)且進入隨訪期，限制條件為研究者確定此類持續參與不會對患者之健康、安全性及幸福造成不利影響。試驗設計之綜述呈現於表1中。

表1：試驗設計綜述

篩選	BL		雙盲治療期 TEPEZZA或安慰劑[1,2] 24週						開放標籤治療期[2] (選擇接受開放標籤TEPEZZA之凸眼無反應者)								30天隨訪期[2]
	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
給藥前4週	第1天[3]	W3[3]	W6	W9	W12	W15	W18	W21	W24[3,4,5]	W27[3]	W30	W33	W36	W39	W42	W45	W48[5]
隨機分組[1]	<——					試驗週							——>				

* 輸注試驗藥物(在雙盲治療期為TEPEZZA或安慰劑，且在開放標籤治療期為開放標籤TEPEZZA)。BL=基線；q3W=每3週一次；W=週。

1. 患者將以2:1比率隨機分組以接受：
a. TEPEZZA (第1天10 mg/kg，之後剩餘7次輸注為20 mg/kg，q3W)；或
b. 安慰劑(全部8次輸注安慰劑，q3W)。
2. 訪視窗為雙盲治療期之第3週、第6週、第9週、第12週、第15週、第18週及第21週及開放標籤治療期之第27週、第30週、第33週、第36週、第39週、第42週及第45週的±3天，以及雙盲治療期之第24週、開放標籤治療期之第48週及30天隨訪期的±7天。
3. 在雙盲治療期期間及在開放標籤治療期期間，在針對第一次及第二次輸注進行輸注後第二天，以及此後認為適當時，將藉由電話/電子郵件聯絡所有患者；當患者經歷輸注相關不良事件時，將在任何門診訪視之後的第二天進行額外電話/電子郵件聯絡。
4. 將為在雙盲治療期第24週作為凸眼無反應者之患者提供以開放標籤方式接受8次TEPEZZA輸注(第1天10 mg/kg，之後剩餘7次輸注20 mg/kg)的選項。
5. 將在第24週(有反應者及選擇不接受開放標籤TEPEZZA之無反應者)或第48週(接受開放標籤TEPEZZA之無反應者)訪視之後30天(±7天)經由手機或電子郵件聯絡所有患者。

納入準則

【0110】 要求符合條件的患者符合所有以下準則。

1) 簽署知情同意書。

2) 在篩選時至少18歲之男性或女性。

3) 在篩選之前TED首次診斷≥ 2年但< 10年。藉由患者醫療記錄確定的穩定慢性(不活躍) TED之臨床診斷指示在篩選之前雙眼之臨床活躍性分數(CAS) ≤ 1達至少1年，或以下所有：

a. 在篩選之前凸眼無進展達至少1年

b. 若患者具有歸因於TED之複視病史，則在篩選之前複視無進展達至少1年

c. 在篩選之前無新的發炎TED症狀達至少1年。

4) 在篩選及基線訪視時CAS ≤ 1。

5) 經治療醫師估計，凸眼相對於患者之基線(在診斷TED之前)加重≥ 3-mm，及/或凸眼比人種及性別正常值高≥ 3 mm。

6) 在篩選時，患者必須甲狀腺功能正常，患者之基線疾病處於控制下，或患有輕度甲狀腺功能低下症或甲狀腺高能症(其定義為游離甲狀腺素及游離三碘甲狀腺素含量比正常限值高或低< 50%)。應儘力即時校正輕度甲狀腺功能低下症或甲狀腺高能症及使甲狀腺功能正常狀態維持整個試驗持續時間。

7) 不需要立即眼科手術干預且不在試驗過程期間規劃校正手術/照射。

8) 在篩選時，糖尿病患者之HbA1c必須≤ 8.0%。

9) 具有發炎性腸病、潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病(Crohn's disease)病史之患者必須處於臨床緩解中達至少3個月，在篩選之前6個月內無腸手

術歷史且在試驗期間未規劃手術。允許在篩選之前3個月內進行針對發炎性腸病的無修改之伴隨穩定療法。

10)有生育力之女性(包括在篩選之前發生停經＜ 2年、在篩選之前發生非治療誘發之閉經＜ 12個月或未接受手術絕育[無卵巢及/或子宮]的女性)在篩選時必須血清妊娠試驗呈陰性，且在方案規定之所有時間點(亦即每次給藥前及患者參與之整個過程)的尿液妊娠試驗呈陰性；與未進行輸精管結紮之男性伴侶發生性行為的患者必須同意在試驗期間使用2種可靠之避孕方式，其中一種推薦激素，例如經口避孕藥。激素避孕必須在基線之前至少1個完整週期開始且在最後一次劑量之試驗藥物之後繼續180天。當持續正確使用時高效之避孕方法(每年失效率＜ 1%)包括植入物、可注射劑、組合經口避孕藥、一些子宮內裝置、禁欲及輸精管結紮伴侶。

11)願意且能夠在試驗持續時間內遵照履行規定之治療方案及評估。

排除準則

【0111】 若患者符合以下準則中之任一者，則其不符合參與試驗之條件：

1) 最佳矯正視力歸因於視神經病變而下降，定義為史奈崙視力表(Snellen Chart)視力下降2行、最近6個月內繼發於視神經受累的新視野缺損或色覺缺陷。

2) 所研究眼睛之角膜代償能減退對醫療管理無反應。

3) 在篩選與基線之間，所研究眼睛之凸眼減輕≥ 2 mm。

4) 所研究眼睛先前進行過眼眶照射或眼眶減壓。

5) 先前進行過斜視手術

6) 在篩選時，丙胺酸轉胺酶或天冬胺酸轉胺酶＞ 3×正常上限，或

估計腎小球濾過率≤ 30 mL/min/1.73 m^2。

7) 在篩選之前3週內為了治療TED或其他病況而使用過任何類固醇(靜脈內、經口、類固醇滴眼劑)。不能在試驗期間啟用類固醇。例外情況包括局部及吸入型類固醇及用於治療輸注反應之類固醇。

8) 在第一次輸注試驗藥物之前12個月內，用利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®或MabThera®)進行過任何治療，或在第一次輸注試驗藥物之前6個月內用托珠單抗(tocilizumab)(Actemra®或Roactemra®)進行過治療。在第一次輸注試驗藥物之前3個月內使用過任何其他非類固醇免疫抑制劑。

9) 先前用TEPEZZA進行過任何治療，包括此試驗之先前選入或先前替妥木單抗試驗之參與。

10)在篩選之前3個月內用任何單株抗體進行過治療。

11)根據研究者判斷，經鑑別預先存在之眼病將妨礙試驗參與或使試驗結果之解譯複雜化。

12)在篩選或試驗過程期間之預期使用之前60天或5個半衰期內(以較長者為準)針對任何病況使用過研究用藥劑。

13)過去12個月存在惡性病況(除成功治療的原位皮膚基底/鱗狀細胞癌或子宮頸癌以外)。

14)妊娠或哺乳期女性。

15)在研究者看來或如患者所報告，當前濫用藥物或酒精或先前2年內有濫用歷史。

16)已知對TEPEZZA之組分中之任一者過敏或先前對單株抗體有過敏反應。

17)人類免疫缺乏病毒感染控制不良或C型肝炎或B型肝炎感染未經治療或病毒負荷陽性。

18)在研究者看來，將妨礙納入試驗之任何其他情況。

患者安置

[0112] 圖1給示在臨床試驗期間之患者安置。20名患者接受安慰劑。在接受安慰劑之20名患者中，一名患者(5%)歸因於不良事件在雙盲治療期提前中斷試驗。19 接受安慰劑之患者(95%)完成雙盲治療期。42名患者接受TEPEZZA。在接受安慰劑之42名患者中，3名患者在雙盲治療期提前中斷試驗。兩名患者(4.8%)失訪，且一名患者(2.4%)退出研究。39接受TEPEZZA之患者(92.9%)完成雙盲治療期。表2對選入研究之患者的人口統計及基線特徵進行彙總。

表2：研究參與者之人口統計及基線特徵之概述

	安慰劑 (N=20)	TEPEZZA (N=42)
年齡(歲)		
平均值(SD)	49.0 (16.45)	48.6 (14.37)
性別n (%)		
女性	18 (90.0)	32 (76.2)
男性	2 (10.0)	10 (23.8)
人種n (%)		
亞洲人	1 (5.0)	7 (16.7)
黑人或非裔美國人	5 (25.0)	10 (23.8)
白人	12 (60.0)	22 (52.4)
其他	2 (10.0)	3 (7.1)
診斷甲狀腺眼病後之時間(年)		
平均值(SD)	5.4 (1.61)	5.1 (1.88)
中值(Min - Max)	5.8 (2.7 - 7.8)	4.9 (2.2 - 8.7)
吸菸n (%)		
以前	6 (30.0)	11 (26.2)
當前	2 (10.0)	6 (14.3)
從不	12 (60.0)	25 (59.5)

所研究眼睛之眼壓(mm)		
平均值(SD)	24.0 (2.82)	24.6 (3.01)
中值(Min - Max)	23.0 (20.0 - 28.0)	25.0 (18.5, 31.0)
對側眼之眼壓(mm)		
平均值(SD)	22.8 (3.23)	23.5 (3.05)
中值(Min - Max)	22.5 (17.0 - 28.0)	24 (17.0 - 29.0)
雙眼複視分數n (%)		
0	16 (80.0)	28 (66.7)
1	2 (10.0)	6 (14.3)
2	1 (5.0)	2 (4.8)
3	1 (5.0)	6 (14.3)

〔0113〕 如表2中所示，TEPEZZA在基線時眼壓量測值之數值更大(中值25 mm對比23 mm)。另外，TEPEZZA在基線時複視之數值更大(33.3%對比20%)。

劑量方案/投與途徑

〔0114〕 所有試驗藥物給藥均在充分的健康護理專業人員監督下於門診或輸注中心進行。在雙盲治療期第1天，將患者以2:1比率隨機分組以接受以下任一者之IV輸注：TEPEZZA (第1天10 mg/kg，之後剩餘7次輸注20 mg/kg，q3W)，或安慰劑(所有8次輸注，q3W)。

〔0115〕 對於在完成雙盲治療期之後接受開放標籤治療之無反應者，所有患者接受8次TEPEZZA輸注(第一次輸注10 mg/kg，之後剩餘7次輸注20 mg/kg，q3W)。

〔0116〕 雙盲及開放標籤治療期之前2次輸注係歷經大約90分鐘(但不小於80分鐘)投與。所有後續輸注係歷經大約60分鐘(但不小於50分鐘)投與。對於前3次輸注，在輸注期間及輸注完成後60分鐘監測患者之任何AE。對於後續輸注(若無先前輸注反應)，在輸注期間及完成後30分鐘對患者進行監測。在任何計劃之輸注時，輸注速率可降低，或劑量基於耐受性中斷或保持。

劑型及調配物強度

【0117】 TEPEZZA 500 mg呈凍乾粉末形式提供於單次劑量20-mL玻璃小瓶中。各小瓶之TEPEZZA用10 mL無菌水復原以用於注射。所得溶液具有47.6 mg/mL替妥木單抗抗體之濃度。復原之TEPEZZA溶液在投與之前進一步稀釋於0.9% (w/v)氯化鈉溶液中。

【0118】 小於1800 mg之劑量係以100 mL之總輸注體積投與，且1800 mg及以上之劑量係以250 mL之總輸注體積投與。為了在輸注袋中維持恆定體積，首先使用無菌注射器及針頭自輸注袋取出等於TEPEZZA之體積的體積置放於輸注袋中。自復原TEPEZZA小瓶抽取基於患者之劑量及體重的適當體積之復原TEPEZZA溶液，且轉移至含有生理鹽水(0.9%氯化鈉)之靜脈袋中以製備總體積100 mL (用於＜1800 mg之劑量)或250 mL (用於≥ 1800 mg之劑量)的稀釋溶液。

【0119】 安慰劑輸注係由生理鹽水(0.9% NaCl)溶液組成且適當時依據基於重量之給藥體積於100 mL或250 mL輸注袋中投與。

治療及隨訪之持續時間

【0120】 規劃之雙盲治療期為24週。開放標籤治療期之持續時間為24週。患者將在雙盲或開放標籤治療期結束時進入30天隨訪期。

評估準則

【0121】 在基線(第1天)訪視時，鑑別「所研究眼睛(study eye)」(亦即最明顯凸眼之眼睛)。若雙眼同等地受影響，研究者選擇「所研究眼睛」。評定對雙眼之功效，但將所研究眼睛用於評定主要功效評估指標。

【0122】 藉由凸眼(使用為了量測一致性由試驗委託者提供之Hertel儀器作為臨床嚴重程度量測之凸眼評估進行量測)、雙眼複視(作為臨床嚴

重程度量測之部分進行量測)、眼眶疼痛(使用10-cm視覺類比量表(VAS))、生活品質(使用GO-QoL問卷)及針對在1個研究地點之患者的眼眶MRI來評定功效。

|0123| 經由AE (包括備受關注之不良事件(AESI))及伴隨藥品使用監測、免疫原性測試、最佳矯正視力、生命徵象、臨床安全性實驗室評估(全血細胞計數及空腹化學[包括甲狀腺參數組(panel)及HbA1c])及妊娠測試(若適用)來評定安全性。

功效評估指標分析

|0124| 第24週之後，主要及次要功效評估指標符合統計顯著性。結果彙總於表3中。

表3：主要及第一次要功效評估指標

	安慰劑 (N=20)	TEPEZZA (N=42)	差異 (P值)
所研究眼睛之凸眼在第24週相對於基線之平均變化，LS平均值(SE)	-0.92 (0.323)	-2.41 (0.228)	-1.48 mm (0.0004)
第24週時之凸眼有反應者比率，n (%)	5 (25.0)	26 (61.9)	36.9% (0.0134)
GO-QoL問卷視覺功能分量表(VF)及外觀分量表(A)在第24週相對於基線之平均變化，LS平均值(SE)	VF: 2.41 (2.329) A: 7.19 (5.069)	VF: 8.73 (1.661) A: 10.03 (3.592)	6.31 (0.0318) 2.85 (0.6494)
呈排序反應類別之複視在第24週相對於基線的變化，勝算比(95% CI)		2.13 (0.39, 11.60)	(0.3815)
第24週時之雙眼複視有反應者比率，n (%)	N=4 2 (50.0)	N=14 6 (42.9)	-7.1% (>0.9999)
第24週時之完全雙眼複視有反應者比率，n (%)	N=4 1 (25.0)	N=14 4 (28.6)	3.6% (>0.9999)

|0125| 對意向治療(ITT)組進行主要功效分析。將擬合至所研究眼睛相對於基線分數之個別變化的用於重複量測混合模型(Mixed-Model for Repeated-Measures；MMRM)共變異分析模型用於分析凸眼相對於基線

的變化。該模型包括基線分數、治療組、訪視、治療訪視(visit-by-treatment)及基線分數訪視(visit-by-Baseline score)作為共變異數。使用非結構化共變異數。基於在第24週之估計最小平方(LS)平均值的治療差異(TEPEZZA減安慰劑)將呈現有相關標準誤差(SE)、95%置信區間(CI)及p值。

[0126] 雙眼有反應者比率、雙眼複視有反應者比率及完全雙眼複視有反應者比率的其他評估指標用於評定風險差異(反應率差異)。提供在治療組之間觀測到之各風險差異的95%精確CI。對於有反應者分析，將錯過第24週評估之患者視為治療失敗(無反應者)。藉由基於試驗中之所有隨機分組患者的比例勝算模型分析呈排序反應類別之複視在第24週相對於基線的變化。若比例勝算模型之假設無效，則將使用費雪精確檢驗(Fisher Exact test)分析複視在第24週相對於基線的變化。表4展示呈排序反應類別之複視在第24週相對於基線的變化。

表4：呈排序反應類別之複視在第24週相對於基線的變化

	安慰劑 (N: 20)	TEPEZZA (N: 42)
顯著改善	1 (5.0%)	2 (4.8%)
改善	1 (5.0%)	4 (9.5%)
無變化	17 (85.0%)	36 (85.7%)
惡化	1 (5.0%)	0
顯著惡化	0	0

[0127] 分析相對於基線之變化的剩餘其他或探索性評估指標(亦即GQ-QoL、藉由VAS量測之眼眶疼痛及MRD)使用指定用於主要功效評估指標之相同MMRM方法。疾病生物標記物中觀測到的以及相對於基線之變化的描述性概述由治療組在每次排定訪視時進行彙總，其可報導於CSR、單獨之生物標記物報告或公佈中。

[0128] 圖2給示投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不

活躍) TED患者之凸眼相對於基線的變化。如**圖2**中所示，TEPEZZA組在第24週之凸眼平均變化(相對於基線)為-2.41 mm。安慰劑組在第24週之凸眼平均變化(相對於基線)為-0.92 mm。

【0129】 **圖3**繪示投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍) TED患者之凸眼有反應者比率。在第24週，TEPEZZA組之有反應者比率為61.9%，相比之下，安慰劑組之有反應者比率為25.0%。

【0130】 **圖4**繪示投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍) TED患者之GO-QoL視覺功能變化。如**圖4**中所示，TEPEZZA組在第24週之GO-QoL視覺功能平均變化(相對於基線)為8.73。安慰劑組在第24週之GO-QoL視覺功能平均變化(相對於基線)為2.41 mm。

【0131】 **圖5**繪示投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍) TED患者之GO-QoL外觀相對於基線之變化。如**圖5**中所示，TEPEZZA組在第24週之GO-QoL外觀平均變化(相對於基線)為10.03。安慰劑組在第24週之GO-QoL外觀平均變化(相對於基線)為7.19。

【0132】 **圖6**繪示投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍) TED患者的複視相對於基線之變化，其表示為反應變化。

【0133】 **圖7**繪示投與替妥木單抗(TEPEZZA®)或安慰劑的慢性(不活躍) TED患者之複視有反應者比率及完全有反應者比率。如圖**7**中所示，TEPEZZA組中6/14之患者分類為複視有反應者，其中4名分類為完全複視有反應者(複視分數為0)。對於安慰劑組，2/4之患者分類為複視有反應者，其中1名分類為完全複視有反應者(複視分數為0)。

安全性及耐受性

【0134】 針對各獨特系統器官類別及較佳術語，按治療組對至少1

次發生治療期出現之不良事件(TEAE)、嚴重不良事件(SAE)、導致過早中斷治療之TEAE及備受關注之不良事件(AESI)的患者之數目及百分比進行彙總。按經研究者評估之嚴重程度及試驗藥物關係對TEAE及SAE進行彙總。亦針對各獨特系統器官類別及較佳術語對經國家癌症研究所通用不良事件術語準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events；NCI-CTCAE)分級的3級及更高級TEAE進行彙總。

【0135】 各治療組中使用伴隨藥品的患者之數量及百分比藉由解剖學治療化學4級術語及較佳術語進行彙總。呈現最佳矯正視力之轉變表，提供了各治療組中與各基線後訪視相比在基線時具有各種類型之表現(正常、異常-無臨床意義或異常-有臨床意義)的患者之計數。按治療組及訪視針對各生命徵象參數呈現觀測到的及相對於基線值之變化的描述性概述。將按治療組產生依據NCI-CTCAE等級及訪視的生命徵象轉變表。

【0136】 使用描述性統計，按訪視及治療組對安全性實驗室(血液學及空腹化學[包括甲狀腺參數組及HbA1c])值及相對於基線的變化進行彙總。實驗室評定基於正常範圍分類為低、正常或高，且在可用時使用NCI-CTCAE分級量表進行分級。按治療組產生自基線至各訪視的使用低、正常及高類別之轉變表。另外，將按治療組產生依據NCI-CTCAE等級及訪視的葡萄糖轉變表。單獨提供高血糖症之概述。

【0137】 使用描述性統計，按訪視及治療組對陽性抗藥物抗體(ADA)樣本之比率及效價進行彙總。使用描述性統計，按訪視對替妥木單抗峰值及穀值(亦即給藥之前)濃度進行彙總。

【0138】 不良事件之記錄彙總於表5、表6及表7中。

表5：治療期出現之不良事件之總體概述

在雙盲治療期期間 n (%)	安慰劑 (N: 20)	TEPEZZA (N: 41)
TEAE	16 (80.0)	33 (80.5)
治療相關TEAE	12 (60.0)	31 (75.6)
CTCAE準則3級或更高級TEAE	1 (5.0)	1 (2.4)
嚴重TEAE	1 (5.0)	1 (2.4)
治療相關嚴重TEAE	1 (5.0)	1 (2.4)
研究藥物中斷導致之TEAE	1 (5.0)	1 (2.4) *
備受關注之TEAE	7 (35.0)	15 (36.6)
導致死亡之TEAE	0	0

表6：備受關注之TEAE

在雙盲治療期期間n (%)	安慰劑 (N: 20)	TEPEZZA (N: 41)
備受關注之任何TEAE	7 (35.0)	15 (36.6)
輸注反應	3 (15.0)	2 (4.9)
高血糖症	2 (10.0)	6 (14.6)
聽力受損	2 (10.0)	9 (22.0)
新發作發炎性腸病及發炎性腸病惡化	0	0

表7：發生聽力受損事件

在雙盲治療期期間n (%)	安慰劑(N: 20)		TEPEZZA (N: 41)	
	患者	事件	患者	事件
聽力受損	2 (10.0)	3	9 (22.0)	12
自聲過強	-		1 (2.4)	1
傳導性耳聾	-		1 (2.4)	1
單側耳聾	-		1 (2.4)	2
耳咽管功能異常	-		1 (2.4)	1
聽覺減退	-		4 (9.8)	4
耳鳴	2 (10.0)	3	2 (4.9)	2
鼓膜疾病	-		1 (2.4)	1

實施例

〔0139〕本文提供用於治療甲狀腺眼病及相關病況之方法及組合物，依以下實施例說明。

〔0140〕實施例1. 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑

制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續6個月或更長時間低於2。

【0141】 **實施例2.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續7個月或更長時間低於2。

【0142】 **實施例3.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續8個月或更長時間低於2。

【0143】 **實施例4.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續9個月或更長時間低於2。

【0144】 **實施例5.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續10個月或更長時間低於2。

【0145】 **實施例6.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續11個月或更長時間低於2。

【0146】 **實施例7.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，

該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續12個月或更長時間低於2。

【0147】 **實施例8.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續13個月或更長時間低於2。

【0148】 **實施例9.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續14個月或更長時間低於2。

【0149】 **實施例10.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續15個月或更長時間低於2。

【0150】 **實施例11.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續16個月或更長時間低於2。

【0151】 **實施例12.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續17個月或更長時間低於2。

【0152】 **實施例13.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續18個月或更長時間低於2。

【0153】 **實施例14.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續19個月或更長時間低於2。

【0154】 **實施例15.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續20個月或更長時間低於2。

【0155】 **實施例16.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續21個月或更長時間低於2。

【0156】 **實施例17.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續22個月或更長時間低於2。

【0157】 **實施例18.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續23個月或更長

時間低於2。

【0158】 **實施例19.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續24個月或更長時間低於2。

【0159】 **實施例20.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續25個月或更長時間低於2。

【0160】 **實施例21.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續26個月或更長時間低於2。

【0161】 **實施例22.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續27個月或更長時間低於2。

【0162】 **實施例23.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續28個月或更長時間低於2。

【0163】 **實施例24.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑

制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續29個月或更長時間低於2。

【0164】 **實施例25.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續30個月或更長時間低於2。

【0165】 **實施例26.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續31個月或更長時間低於2。

【0166】 **實施例27.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續32個月或更長時間低於2。

【0167】 **實施例28.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續33個月或更長時間低於2。

【0168】 **實施例29.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續34個月或更長時間低於2。

【0169】 **實施例30.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，

該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續35個月或更長時間低於2。

【0170】 **實施例31.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續36個月或更長時間低於2。

【0171】 **實施例32.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續6個月或更長時間低於1。

【0172】 **實施例33.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續7個月或更長時間低於1。

【0173】 **實施例34.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續8個月或更長時間低於1。

【0174】 **實施例35.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續9個月或更長時間低於1。

【0175】 **實施例36.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續10個月或更長時間低於1。

【0176】 **實施例37.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續11個月或更長時間低於1。

【0177】 **實施例38.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續12個月或更長時間低於1。

【0178】 **實施例39.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續13個月或更長時間低於1。

【0179】 **實施例40.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續14個月或更長時間低於1。

【0180】 **實施例41.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續15個月或更長

時間低於1。

【0181】 **實施例42.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續16個月或更長時間低於1。

【0182】 **實施例43.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續17個月或更長時間低於1。

【0183】 **實施例44.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續18個月或更長時間低於1。

【0184】 **實施例45.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續19個月或更長時間低於1。

【0185】 **實施例46.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續20個月或更長時間低於1。

【0186】 **實施例47.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑

制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續21個月或更長時間低於1。

【0187】 **實施例48.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續22個月或更長時間低於1。

【0188】 **實施例49.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續23個月或更長時間低於1。

【0189】 **實施例50.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續24個月或更長時間低於1。

【0190】 **實施例51.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續25個月或更長時間低於1。

【0191】 **實施例52.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續26個月或更長時間低於1。

【0192】 **實施例53.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，

該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續27個月或更長時間低於1。

【0193】 **實施例54.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續28個月或更長時間低於1。

【0194】 **實施例55.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續29個月或更長時間低於1。

【0195】 **實施例56.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續30個月或更長時間低於1。

【0196】 **實施例57.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續31個月或更長時間低於1。

【0197】 **實施例58.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續32個月或更長時間低於1。

【0198】 **實施例59.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續33個月或更長時間低於1。

【0199】 **實施例60.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續34個月或更長時間低於1。

【0200】 **實施例61.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續35個月或更長時間低於1。

【0201】 **實施例62.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續36個月或更長時間低於1。

【0202】 **實施例63.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續6個月或更長時間為0。

【0203】 **實施例64.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續7個月或更長

時間為0。

【0204】 **實施例65.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續8個月或更長時間為0。

【0205】 **實施例66.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續9個月或更長時間為0。

【0206】 **實施例67.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續10個月或更長時間為0。

【0207】 **實施例68.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續11個月或更長時間為0。

【0208】 **實施例69.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續12個月或更長時間為0。

【0209】 **實施例70.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑

制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續13個月或更長時間為0。

【0210】 **實施例71.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續14個月或更長時間為0。

【0211】 **實施例72.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續15個月或更長時間為0。

【0212】 **實施例73.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續16個月或更長時間為0。

【0213】 **實施例74.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續17個月或更長時間為0。

【0214】 **實施例75.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續18個月或更長時間為0。

【0215】 **實施例76.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，

該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續19個月或更長時間為0。

【0216】 **實施例77.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續20個月或更長時間為0。

【0217】 **實施例78.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續21個月或更長時間為0。

【0218】 **實施例79.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續22個月或更長時間為0。

【0219】 **實施例80.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續23個月或更長時間為0。

【0220】 **實施例81.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續24個月或更長時間為0。

【0221】 **實施例82.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續25個月或更長時間為0。

【0222】 **實施例83.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續26個月或更長時間為0。

【0223】 **實施例84.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續27個月或更長時間為0。

【0224】 **實施例85.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續28個月或更長時間為0。

【0225】 **實施例86.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續29個月或更長時間為0。

【0226】 **實施例87.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續30個月或更長

時間為0。

【0227】 **實施例88.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續31個月或更長時間為0。

【0228】 **實施例89.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續32個月或更長時間為0。

【0229】 **實施例90.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續33個月或更長時間為0。

【0230】 **實施例91.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續34個月或更長時間為0。

【0231】 **實施例92.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續35個月或更長時間為0。

【0232】 **實施例93.** 一種治療患有甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向該患有TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑

制劑，其中該患有TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)持續36個月或更長時間為0。

【0233】 **實施例94.** 一種治療患有不活躍或慢性甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性TED，視情況其中該IGF1R抑制劑不為替妥木單抗。

【0234】 **實施例95.** 如實施例94之方法，其中該不活躍或慢性TED與葛瑞夫茲氏病相關。

【0235】 **實施例96.** 如實施例94或95之方法，其中該不活躍或慢性TED之臨床活躍性分數(CAS)為1或更低。

【0236】 **實施例97.** 如實施例94至96中任一例之方法，其中該不活躍或慢性TED之臨床活躍性分數(CAS)為0。

【0237】 **實施例98.** 如實施例94至97中任一例之方法，其中該不活躍TED為慢性TED。

【0238】 **實施例99.** 如實施例98之方法，其中該慢性TED在治療之前已不活躍達至少6個月。

【0239】 **實施例100.** 如實施例94至97中任一例之方法，其中該不活躍或慢性TED在治療之前已不活躍達至少12個月。

【0240】 **實施例101.** 如實施例94至97中任一例之方法，其中該不活躍或慢性TED在治療之前已不活躍達至少24個月。

【0241】 **實施例102.** 如實施例94至101中任一例之方法，其中該不活躍或慢性TED先前已用IGF1R抑制劑治療。

【0242】 **實施例103.** 如實施例102之方法，其中該IGF1R抑制劑包

含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗、林賽替尼、普達非倫苦素、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、A-928605，或其任何組合。

【0243】 **實施例104.** 如實施例94至103中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑包含結合IGF1R之抗體。

【0244】 **實施例105.** 如實施例94至104中任一例之方法，其中該結合IGF1R之抗體為嵌合或人源化的。

【0245】 **實施例106.** 如實施例94至105中任一例之方法，其中該結合IGF1R之抗體為IgG抗體。

【0246】 **實施例107.** 如實施例94至106中任一例之方法，其中該結合IGF1R之抗體為Fab、$F(ab)_2$、單域抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【0247】 **實施例108.** 如實施例94至107中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為抗體，包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗，或其任何組合。

【0248】 **實施例109.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11、21、31、41、51、61、71或81中之任一者中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12、22、32、42、52、62、72或82中之任一者中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13、23、33、43、53、63、73或83中之任一者中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14、24、34、44、54、64、74或84中之任一者中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15、25、35、45、55、65、75或85中之任一者中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16、26、36、46、56、66、76或86中之任一者中所列之胺基酸序列。

【0249】 **實施例110.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16中所列

之胺基酸序列。

【0250】 **實施例111.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 21中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 22中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 23中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 24中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 25中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 26中所列之胺基酸序列。

【0251】 **實施例112.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 31中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 32中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 33中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 34中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 35中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 36中所列之胺基酸序列。

【0252】 **實施例113.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 41中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 42中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 43中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 44中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 45中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 46中所列之胺基酸序列。

【0253】 **實施例114.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 51中所列

之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 52中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 53中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 54中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 55中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 56中所列之胺基酸序列。

【0254】 **實施例115.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 61中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 62中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 63中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 64中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 65中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 66中所列之胺基酸序列。

【0255】 **實施例116.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 72中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 74中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 75中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 76中所列之胺基酸序列。

【0256】 **實施例117.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 82中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 83中所列

之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 84中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 85中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 86中所列之胺基酸序列。

【0257】 **實施例118.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 17中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 18中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0258】 **實施例119.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 27中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 28中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0259】 **實施例120.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 37中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序

列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 38中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0260】 **實施例121.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 47中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 48中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0261】 **實施例122.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 57中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 58中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0262】 **實施例123.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 67中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 68中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0263】 **實施例124.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO:

77中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 78中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0264】 **實施例125.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 87中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 88中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0265】 **實施例126.** 如實施例94至108中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈包含與SEQ ID NO: 9中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈包含與SEQ ID NO: 10中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【0266】 **實施例127.** 如實施例94至126中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑抑制IGF1R信號傳導。

【0267】 **實施例128.** 如實施例94至127中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約5 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

【0268】 **實施例129.** 如實施例94至128中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約10 mg/kg之第一劑量及約20 mg/kg之後續劑量投與。

【0269】 **實施例130.** 如實施例94至129中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑每三週投與一次。

【0270】 **實施例131.** 如實施例94至130中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑包括於包含醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥調配物中。

【0271】 **實施例132.** 如實施例131之方法，其中該醫藥調配物經調配用於靜脈內投與。

【0272】 **實施例133.** 如實施例131之方法，其中該醫藥調配物經調配用於皮下投與。

【0273】 **實施例134.** 如實施例94至133中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑減輕該患有不活躍或慢性TED之個體的凸眼。

【0274】 **實施例135.** 如實施例134之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體之凸眼減輕至少約2 mm。

【0275】 **實施例136.** 如實施例134之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體之凸眼減輕至少約3 mm。

【0276】 **實施例137.** 如實施例94至136中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑減輕該患有不活躍或慢性TED之個體的複視。

【0277】 **實施例138.** 如實施例137之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的複視分數降低至少2個等級。

【0278】 **實施例139.** 如實施例137之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的複視分數降低至0。

【0279】 **實施例140.** 如實施例94至139中任一例之方法，其中該IGF1R抑制劑減輕該患有不活躍或慢性TED之個體的雙眼複視。

【0280】 **實施例141.** 如實施例140之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的雙眼複視分數降低至少2個等級。

【0281】 **實施例142.** 如實施例140之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的雙眼複視分數降低至0。

【0282】 **實施例143.** 如實施例94至142中任一例之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未用IGF1R抑制劑治療。

【0283】 **實施例144.** 如實施例94至143中任一例之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行眼眶照射。

【0284】 **實施例145.** 如實施例94至144中任一例之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行眼眶減壓手術。

【0285】 **實施例146.** 如實施例94至145中任一例之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行斜視手術。

【0286】 儘管本文已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將顯而易見，此類實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變化形式、變化及替代。應理解，在實踐本發明時可採用對本文描述之本發明實施例的各種替代方案。

【0287】 本說明書中所提及之所有公開案、專利申請案、頒佈之專利及其他文獻均以引用之方式併入本文中，其引用程度就如同已特定地且個別地將各個公開案、專利申請案、頒佈之專利或其他文獻以全文引用的方式併入一般。在以引用之方式併入的文字中所含有的定義若與本發明中之定義相矛盾，則將其排除在外。

表8：本文所描述之序列

SEQ ID NO:	序列	來源
1	SYGMH	
2	IIWFDGSSTYYADSVRG	
3	ELGRRYFDL	
4	RASQSVSSYLA	
5	DASKRAT	
6	QQRSKWPPWTF	

7	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAIIWFDGSSTYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYFCARELGRRYFDLWGRGTLVSVSS	
8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQRSKWPPWTFGQGTKVESK	
9	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAIIWFDGSSTYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYFCARELGRRYFDLWGRGTLVSVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQRSKWPPWTFGQGTKVESKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
11	GYTFTSYW	
12	INPSNGRT	
13	ARGRPDYYGSSKWYFDV	
14	QSIVHSNVNTY	
15	KVS	
16	FQGSHVPPT	
17	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQR PGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQ LSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVS S	
18	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQ KPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAED LGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKR	
19		
20		
21	GYSITGGYL	
22	ISYDGTN	
23	ARYGRVFFDY	
24	QSIVHSNGNTY	
25	KVS	
26	FQGSHVPWT	
27	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITGGYLWNWIRQPPG KGLEWIGYISYDGTNNYKPSLKDRVTISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARYGRVFFDYWGQGTLVTVSS	
28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLQWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRLYGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKVEIKR	

29		
30		
31	GGTFSSYA	
32	IIPIFGTA	
33	ARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDV	
34	SLRSYY	
35	GEN	
36	KSRDGSGQHLV	
37	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVWGKGTT VTVSS	
38	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATWYQQKPGQA PILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYY CKSRDGSGQHLVFGGGTKLTVLGQPK	
39		
40		
41	GFTFSSYA	
42	ISGSGGTT	
43	AKDLGWSDSYYYYYGMDV	
44	QGIRND	
45	AAS	
46	LQHNSYPCS	
47	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	
48	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQHNSYPCSFGQGTKLEIK	
49		
50		
51	GGSISSSNW	
52	IYHSGST	
53	ARWTGRTDAFDI	
54	QSLLHSNGYNY	
55	LGS	
56	MQGTHWPLT	
57	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPP GKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARWTGRTDAFDIWGQGTMVTVSS	
58	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQGTHWPLTFGQGTKVEIK	
59		
60		
61	GFTFSSFA	
62	IDTRGAT	
63	ARLGNFYYGMDV	
64	QSIGSS	
65	YAS	

66	HQSSRLPHT	
67	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAP GKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	
68	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQA PRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC HQSSRLPHTFGQGTKVEIK	
69		
70		
71	GFTFSIYR	
72	ISPSGGTT	
73	ARWSGGSGYAFDI	
74	RDIRNY	
75	DAS	
76	QQFDSLPHT	
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYRMQWVRQAPG KGLEWVSGISPSGGTTWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARWSGGSGYAFDIWGQGTMVTVSS	
78	DIQMTQSPLSLSASVGDRVTITCQASRDIRNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASSLQTGVPSRFGGSGSGTDFSFTIGSLQPEDIATY YCQQFDSLPHTFGQGTKLEIK	
79		
80		
81	GFTFSSYA	
82	ISGSGGTT	
83	AKDLGWSDSYYYYYGMDV	
84	QGIRND	
85	AAS	
86	LQHNSYPSS	
87	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	
88	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQHNSYPSSFGQGTKLEIK	

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C259765SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-01-
18">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>58651-826.601</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/377,870</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-30</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">愛爾蘭商赫瑞森治療學愛爾蘭指定活動公司(HORIZON
THERAPEUTICS IRELAND DAC)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">治療不活躍甲狀腺眼病之方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>88</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IIWFDGSSTYYADSVRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELGRRYFDL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSVSSYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DASKRAT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQRSKWPPWTF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWFDGSSTYYAD
SVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARELGRRYFDLWGRGTLVSVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSKWPPWTFGQGTKVESK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWFDGSSTYYAD
SVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARELGRRYFDLWGRGTLVSVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSKWPPWTFGQGTKVESKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDS
eq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q11">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYTFTSYW</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q12">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>INPSNGRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARGRPDYYGSSKWYFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSIVHSNVNTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FQGSHVPPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQ
KFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="21">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYSITGGYL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q19">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISYDGTN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARYGRVFFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSIVHSNGNTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FQGSHVPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITGGYLWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGTNNYKP
SLKDRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYGRVFFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLYG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGTFSSYA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IIPIFGTA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q28">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SLRSYY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="35">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="36">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KSRDGSGQHLV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQ
KFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVWGKGTTVTVSS</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATWYQQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFS
GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSGQHLVFGGGTKLTVLGQPK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="39">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSSYA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISGSGGTT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AKDLGWSDSYYYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QGIRND</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="45">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="46">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LQHNSYPCS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYAD
SVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="50">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="51">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGSISSSNW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IYHSGST</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARWTGRTDAFDI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q42">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSLLHSNGYNY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MQGTHWPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNP
SLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARWTGRTDAFDIWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q45">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="60">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSSFA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IDTRGAT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARLGNFYYGMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q49">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSIGSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q50">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HQSSRLPHT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q51">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADS
VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="70">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="71">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSIYR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISPSGGTT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="73">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q55">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ARWSGGSGYAFDI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="74">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q56">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RDIRNY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="75">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="76">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q57">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQFDSLPHT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="77">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q58">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYRMQWVRQAPGKGLEWVSGISPSGGTTWYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWSGGSGYAFDIWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q59">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPLSLSASVGDRVTITCQASRDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQTGVPSRF
GGSGSGTDFSFTIGSLQPEDIATYYCQQFDSLPHTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSSYA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISGSGGTT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AKDLGWSDSYYYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QGIRND</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LQHNSYPSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYAD
SVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q66">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPSSFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有不活躍或慢性甲狀腺眼病(TED)之個體的方法，該方法包含向患有不活躍或慢性TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此治療該不活躍或慢性TED，其中該IGF1R抑制劑不為替妥木單抗(teprotumumab)。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該不活躍或慢性TED與葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)相關。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該不活躍或慢性TED之臨床活躍性分數(Clinical Activity Score；CAS)為1或更低。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該不活躍或慢性TED之臨床活躍性分數(CAS)為0。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該不活躍TED為慢性TED。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該慢性TED在治療之前已不活躍達至少6個月。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該不活躍或慢性TED在治療之前已不活躍達至少12個月。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該不活躍或慢性TED在治療之前已不活躍達至少24個月。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該不活躍或慢性TED先前已用IGF1R抑制劑治療。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該IGF1R抑制劑包含甘尼妥單抗(ganitumab)、芬妥木單抗(figitumumab)、MEDI-573、西妥木單抗(cixutumumab)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、羅妥木單抗(robatumumab)、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗(xentuzumab)、艾司妥單抗(istiratumab)、林賽替尼(linsitinib)、普達非倫苦素(picropodophyllin)、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、A-928605，或其任何組合。

【請求項11】

如請求項9之方法，其中該IGF1R抑制劑包含結合IGF1R之抗體。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為嵌合或人源化的。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為IgG抗體。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為Fab、$F(ab)_2$、單域抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為抗體，包含甘尼妥單抗、芬妥木單抗、MEDI-573、西妥木單抗、達洛珠單抗、羅妥木單抗、羅妥木單抗、AVE1642、BIIB022、新妥珠單抗、艾司妥單抗，或其任何組合。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11、21、31、41、51、61、71或81中之任一者中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12、22、32、42、52、62、72或82中之任一者中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13、23、33、43、53、63、73或83中之任一者中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14、24、34、44、54、64、74或84中之任一者中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15、25、35、45、55、65、75或85中之任一者中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16、26、

36、46、56、66、76或86中之任一者中所列之胺基酸序列。

【請求項17】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 11中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 12中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 14中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 15中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 16中所列之胺基酸序列。

【請求項18】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 21中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 22中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 23中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 24中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 25中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 26中所列之胺基酸序列。

【請求項19】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 31中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 32中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 33中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 34中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 35中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 36中所列之胺基酸序列。

【請求項20】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 41中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 42中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 43中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 44中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 45中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 46中所列之胺基酸序列。

【請求項21】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 51中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 52中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 53中所列

之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 54中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 55中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 56中所列之胺基酸序列。

【請求項22】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 61中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 62中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 63中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 64中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 65中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 66中所列之胺基酸序列。

【請求項23】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 72中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 74中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 75中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 76中所列之胺基酸序列。

【請求項24】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 82中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 83中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 84中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 85中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 86中所列之胺基酸序列。

【請求項25】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 17中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 18中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項26】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 27中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 28中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項27】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中

該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 37中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 38中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項28】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 47中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 48中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項29】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 57中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 58中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 67中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白

輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 68中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項31】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 77中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 78中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項32】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈可變區及免疫球蛋白輕鏈可變區之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 87中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 88中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項33】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈之抗體或其抗原結合片段，其中該免疫球蛋白重鏈包含與SEQ ID NO: 9中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列；且其中該免疫球蛋白輕鏈包含與SEQ ID NO: 10中所列之序列至少約90%、95%、97%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑抑制IGF1R信號傳導。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約5 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約10 mg/kg之第一劑量及約20 mg/kg之後續劑量投與。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係每三週投與一次。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係包括於包含醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥調配物中。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該醫藥調配物經調配用於靜脈內投與。

【請求項40】

如請求項38之方法，其中該醫藥調配物經調配用於皮下投與。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑減輕該患有不活躍或慢性TED之個體的凸眼(proptosis)。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性

TED之個體的凸眼減輕至少約2 mm。

【請求項43】

如請求項41之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的凸眼減輕至少約3 mm。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑減輕該患有不活躍或慢性TED之個體的複視。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的複視分數降低至少2個等級。

【請求項46】

如請求項44之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的複視分數降低至0。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑減輕該患有不活躍或慢性TED之個體的雙眼複視。

【請求項48】

如請求項47之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的雙眼複視分數降低至少2個等級。

【請求項49】

如請求項47之方法，其中該IGF1R抑制劑將該患有不活躍或慢性TED之個體的雙眼複視分數降低至0。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未用IGF1R抑制劑治療。

【請求項51】

如請求項1至50中任一項之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行眼眶照射。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行眼眶減壓手術。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之方法，其中患有該不活躍或慢性TED之該個體先前未進行斜視手術。

【請求項54】

一種改善患有不活躍甲狀腺眼病(TED)之個體之生活品質的方法，其包含向該患有不活躍TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此改善該患有不活躍TED之個體之該生活品質，其中該生活品質係藉由葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(Graves' Ophthalmopathy Quality of Life；GO-QoL)問卷之分數提高來量測。

【請求項55】

如請求項54之方法，其中該患有不活躍TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少5分。

【請求項56】

如請求項54之方法，其中該患有不活躍TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少8分。

【請求項57】

如請求項54之方法，其中該患有不活躍TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少10分。

【請求項58】

如請求項54之方法，其中該患有不活躍TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少15分。

【請求項59】

如請求項54之方法，其中該患有不活躍TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少20分。

【請求項60】

如請求項54至59中任一項之方法，其中該GO-QoL問卷包含視覺功能分量表。

【請求項61】

如請求項54至60中任一項之方法，其中該GO-QoL問卷包含外觀分量表。

【請求項62】

如請求項54至61中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)為2或更低。

【請求項63】

如請求項54至62中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體的臨床活躍性分數(CAS)為1或更低。

【請求項64】

如請求項54至63中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體的

臨床活躍性分數(CAS)為0。

【請求項65】

如請求項54至64中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 1中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 3中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 4中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 5中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 6中所列之胺基酸序列。

【請求項66】

如請求項54至65中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為替妥木單抗。

【請求項67】

如請求項54至66中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約5 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

【請求項68】

如請求項54至67中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約10 mg/kg之第一劑量及約20 mg/kg之後續劑量投與。

【請求項69】

如請求項54至68中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有不活躍TED之個體的凸眼減輕至少約1 mm。

【請求項70】

如請求項54至69中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有不活躍TED之個體的凸眼減輕至少約2 mm。

【請求項71】

如請求項54至70中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有不活躍TED之個體的複視分數降低至少2個等級。

【請求項72】

如請求項54至70中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有不活躍TED之個體的複視分數降低至少1個等級。

【請求項73】

如請求項54至70中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有不活躍TED之個體的複視分數降低至0。

【請求項74】

如請求項54至73中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體先前未用IGF1R抑制劑治療。

【請求項75】

如請求項54至74中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體先前未進行眼眶照射。

【請求項76】

如請求項54至75中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體先前未進行眼眶減壓手術。

【請求項77】

如請求項54至76中任一項之方法，其中該患有不活躍TED之個體先前未進行斜視手術。

【請求項78】

一種改善患有慢性甲狀腺眼病(TED)之個體之生活品質的方法，其包含向該患有慢性TED之個體投與胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)抑制劑，藉此改善該患有慢性TED之個體之該生活品質，其中該生活品質係藉由葛瑞夫茲氏眼病變生活品質(Graves' Ophthalmopathy Quality of Life；GO-QoL)問卷之分數提高來量測。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該患有慢性TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少5分。

【請求項80】

如請求項78之方法，其中該患有慢性TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少8分。

【請求項81】

如請求項78之方法，其中該患有慢性TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少10分。

【請求項82】

如請求項78之方法，其中該患有慢性TED之個體的該GO-QoL問卷之

分數提高至少15分。

【請求項83】

如請求項78之方法，其中該患有慢性TED之個體的該GO-QoL問卷之分數提高至少20分。

【請求項84】

如請求項78至83中任一項之方法，其中該GO-QoL問卷包含視覺功能分量表。

【請求項85】

如請求項78至84中任一項之方法，其中該GO-QoL問卷包含外觀分量表。

【請求項86】

如請求項78至85中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達6個月或更長時間。

【請求項87】

如請求項78至86中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達12個月或更長時間。

【請求項88】

如請求項78至87中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達18個月或更長時間。

【請求項89】

如請求項78至88中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達24個月或更長時間。

【請求項90】

如請求項78至89中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達36個月或更長時間。

【請求項91】

如請求項78至90中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達48個月或更長時間。

【請求項92】

如請求項78至91中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體已患該慢性TED達100個月或更長時間。

【請求項93】

如請求項78至92中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為包含以下各者之抗體或其抗原結合片段：

a. 免疫球蛋白重鏈CDR1 (CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 1中所列之胺基酸序列；

b. 免疫球蛋白重鏈CDR2 (CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 2中所列之胺基酸序列；

c. 免疫球蛋白重鏈CDR3 (CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 3中所列之胺基酸序列；

d. 免疫球蛋白輕鏈CDR1 (CDR-L1)，其包含SEQ ID NO: 4中所列之胺基酸序列；

e. 免疫球蛋白輕鏈CDR2 (CDR-L2)，其包含SEQ ID NO: 5中所列之胺基酸序列；及/或

f. 免疫球蛋白輕鏈CDR3 (CDR-L3)，其包含SEQ ID NO: 6中所列之胺基酸序列。

【請求項94】

如請求項78至93中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑為替妥木單抗。

【請求項95】

如請求項78至94中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約5 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

【請求項96】

如請求項78至95中任一項之方法，其中該IGF1R抑制劑係以約10 mg/kg之第一劑量及約20 mg/kg之後續劑量投與。

【請求項97】

如請求項78至96中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有慢性TED之個體的凸眼減輕至少約1 mm。

【請求項98】

如請求項78至97中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有慢性TED之個體的凸眼減輕至少約2 mm。

【請求項99】

如請求項78至98中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有慢性TED之個體的複視分數降低至少2個等級。

【請求項100】

如請求項78至99中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有慢性TED之個體的複視分數降低至少1個等級。

【請求項101】

如請求項78至100中任一項之方法，其中該IGFR抑制劑將該患有慢

性TED之個體的複視分數降低至0。

【請求項102】

如請求項78至101中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體先前未用IGF1R抑制劑治療。

【請求項103】

如請求項78至102中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體先前未進行眼眶照射。

【請求項104】

如請求項78至103中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體先前未進行眼眶減壓手術。

【請求項105】

如請求項78至104中任一項之方法，其中該患有慢性TED之個體先前未進行斜視手術。

62名患者進行隨機分組
61人接受研究藥物

20人經隨機分組以接受安慰劑

42人經隨機分組以接受TEPEZZA

1名受試者在雙盲治療期提前中斷試驗

- 不良事件(1人[5.0%])

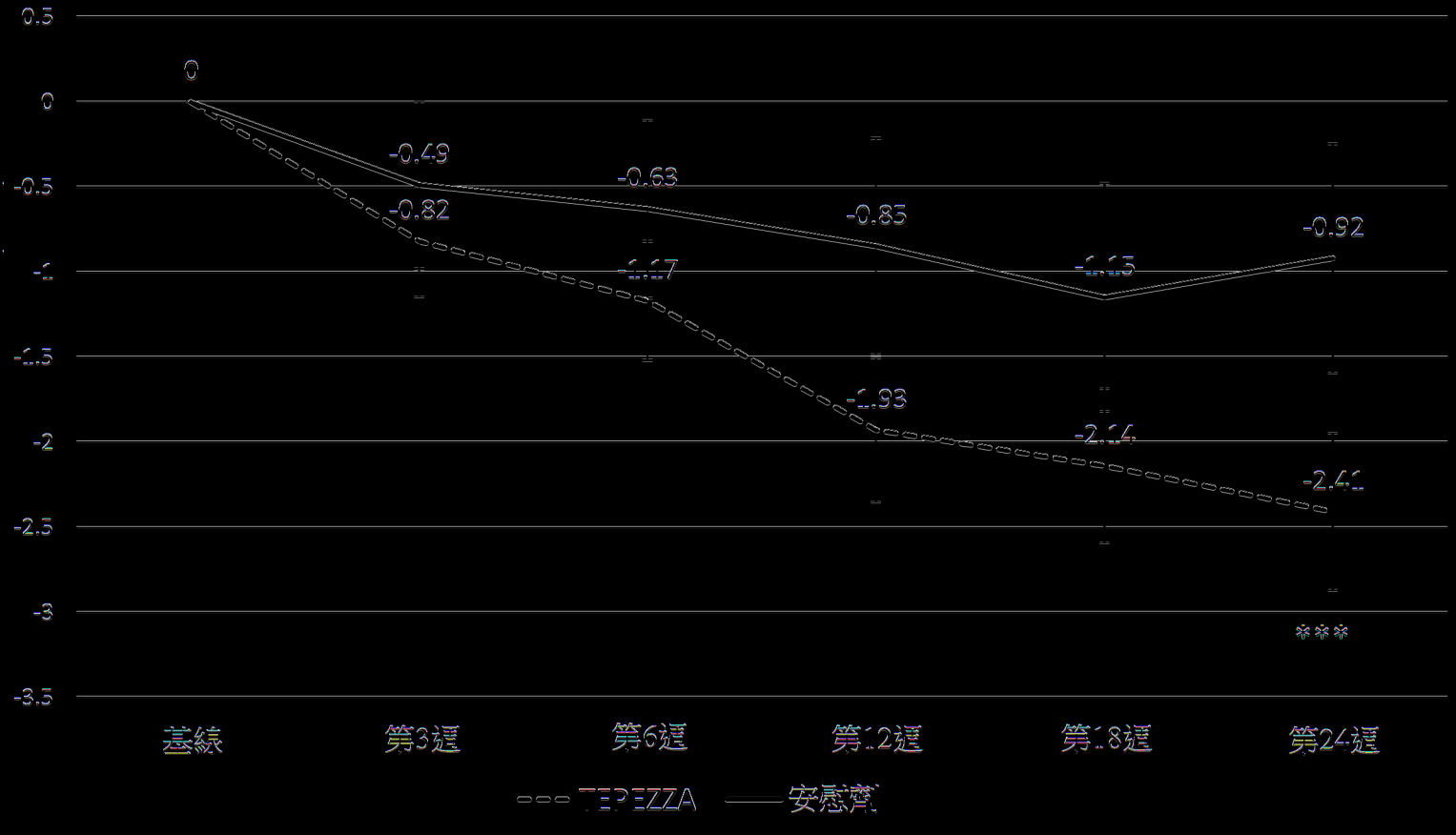
3名受試者在雙盲治療期提前中斷試驗

- 失訪(2人[4.8%])
- 患者退出(1人[2.4%])

19人(95.0%)完成雙盲治療期

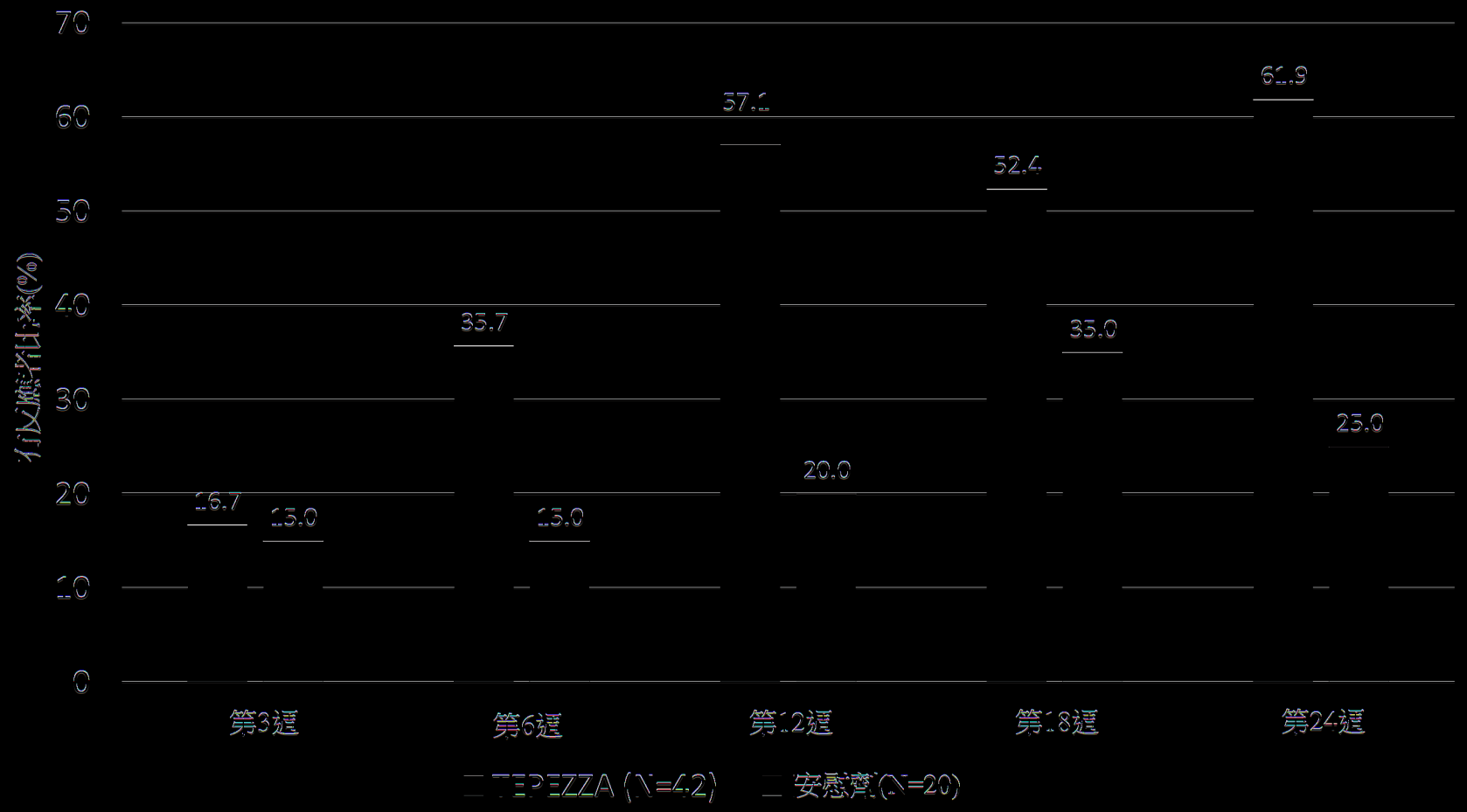
39人(92.9%)完成雙盲治療期

【圖1】

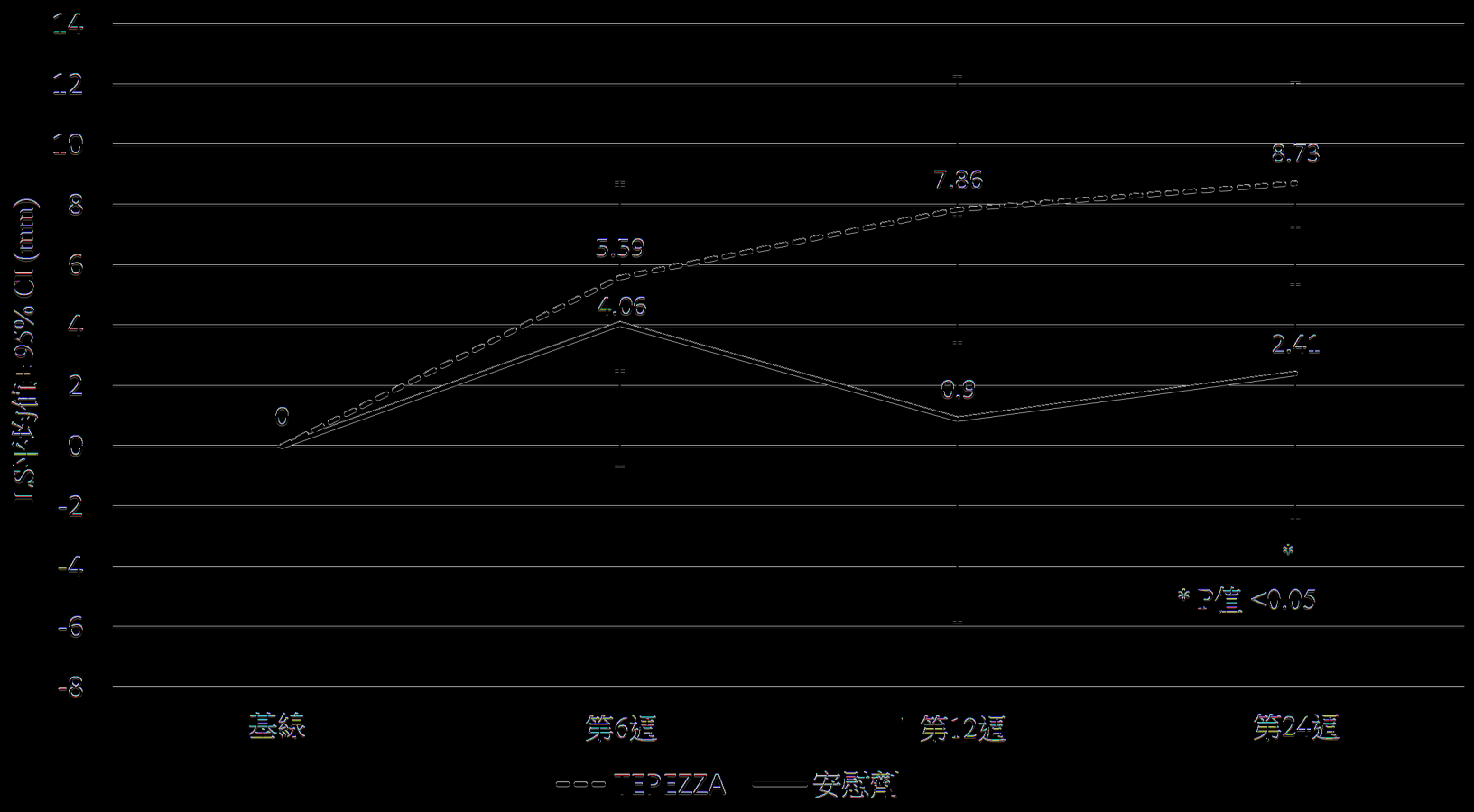


TEPEZZA	42	41	39	39	36	39
安慰劑	20	20	19	18	18	20

【圖2】

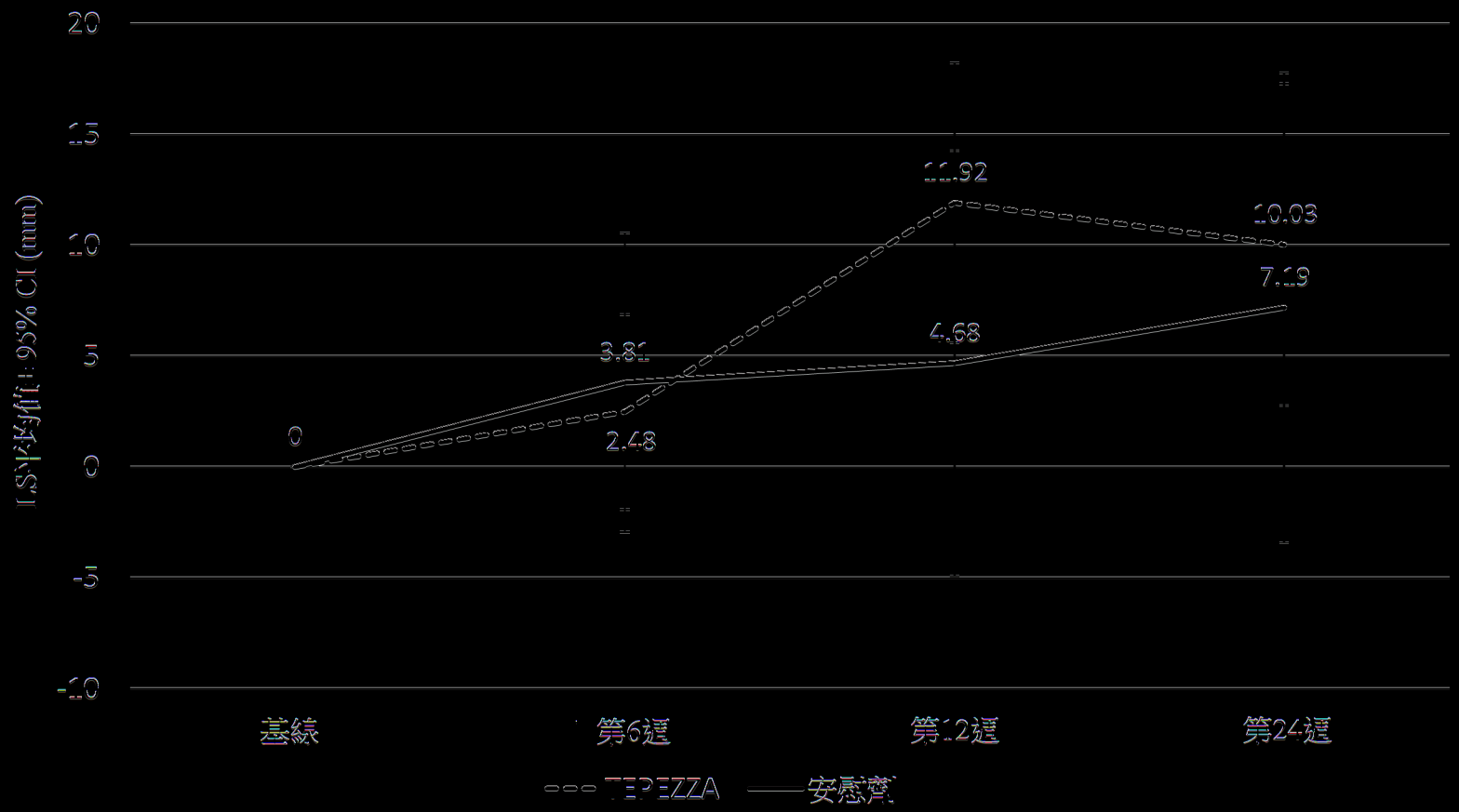

70
60
50
40
30
20
10
0
有反應者比率(%)
16.7
15.0
35.7
15.0
57.1
20.0
52.4
35.0
61.9
25.0
第3週
第6週
第12週
第18週
第24週
TEPEZZA (N=42)
安慰劑(N=20)

【圖3】



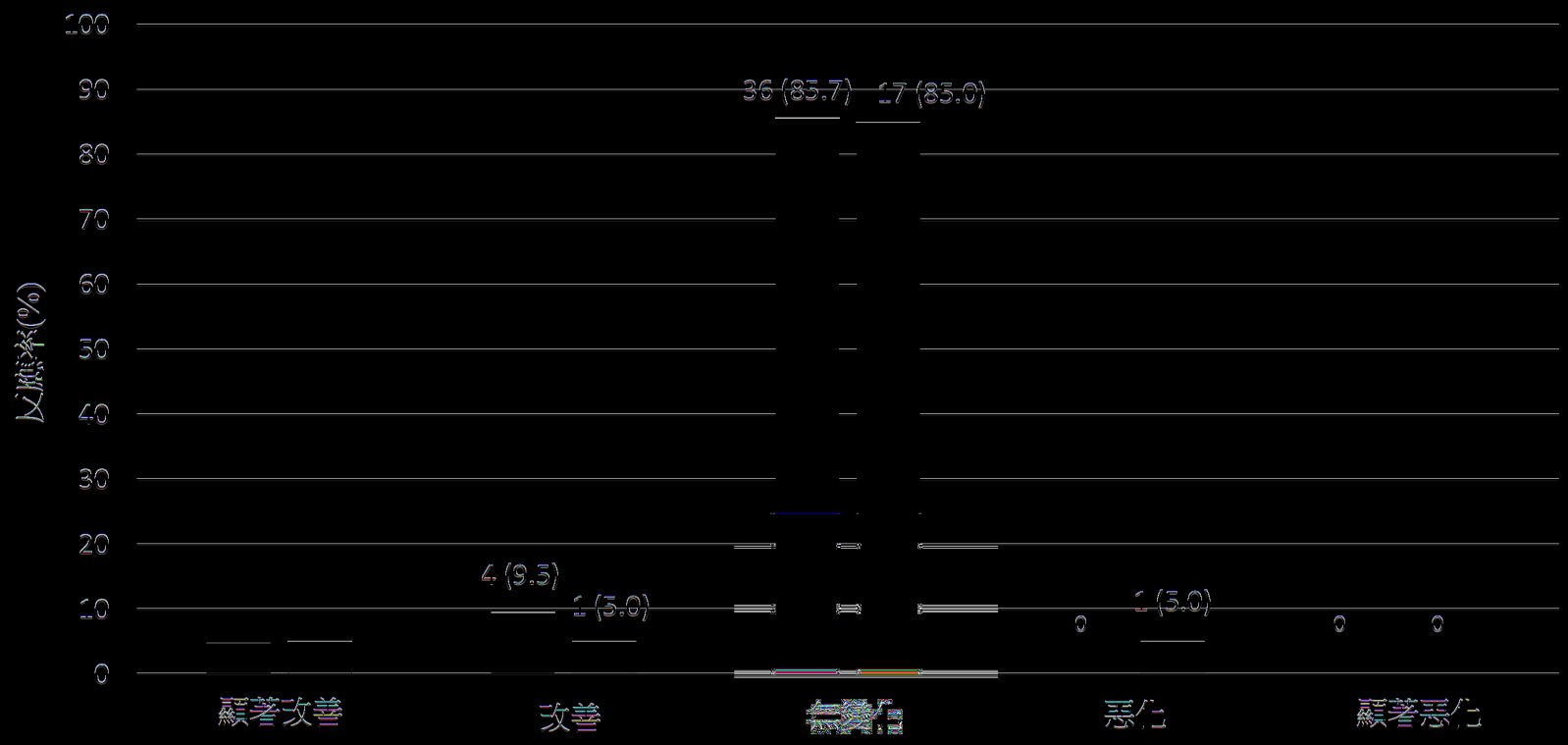
TEPEZZA	42	42	39	39
安慰劑	20	19	18	20

【圖4】



TEPEZZA	42	42	39	39
安慰劑	20	19	18	20

【圖5】

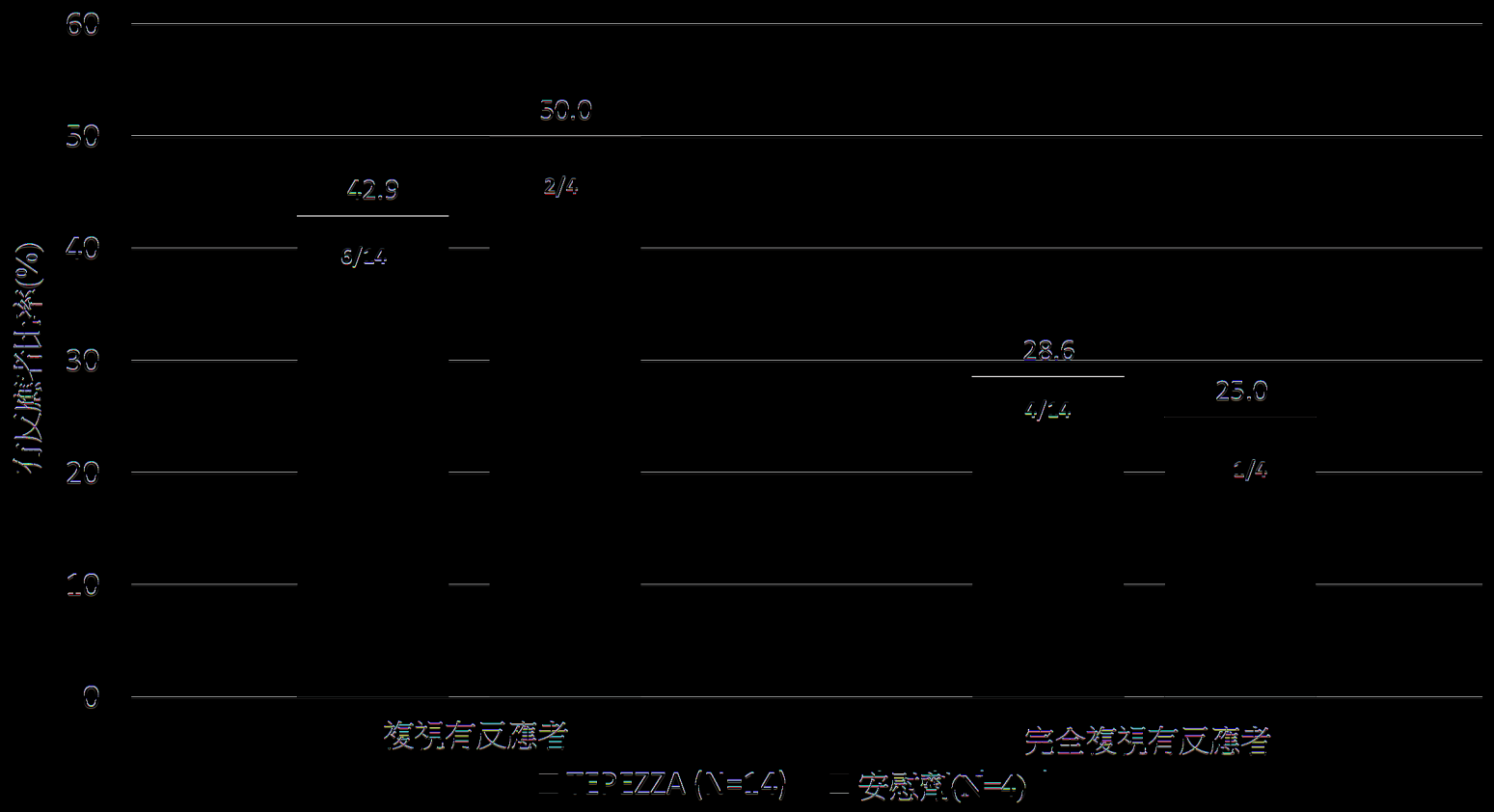


排序反應類別

□TEPEZZA (N=42)　□安慰劑(N=20)

自比例勝算模型獲得之勝算比估計值(TEPEZZA/安慰劑)為2.13 (p值=0.3815)

圖4


60
50
40
30
20
10
0
有反應者比率(%)
42.9
6/14
50.0
2/4
28.6
4/14
25.0
1/4
複視有反應者
完全複視有反應者
TEPEZZA (N=14)
安慰劑(N=4)

【圖7】