(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-531151
(P2024-531151A)
(43)公表日　令和6年8月29日(2024.8.29)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28	ＺＮＡ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全70頁）

(21)出願番号　特願2024-508012(P2024-508012)
(86)(22)出願日　令和4年8月10日(2022.8.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月22日(2024.3.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/074764
(87)国際公開番号　WO2023/019171
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　63/260,133
(32)優先日　令和3年8月10日(2021.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/261,744
(32)優先日　令和3年9月28日(2021.9.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523133605
ビリジアン セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５３， ウォルサム， クレセント ストリート ２２１， スイート ４０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　甲状腺眼疾患の処置のための組成物、用量および方法

(57)【要約】
ＩＧＦ－１Ｒに対する抗体および組成物ならびにそれらの使用が本明細書で提供される。このＩＧＦ－１Ｒ抗体および抗原結合性断片は、ＩＧＦ－１Ｒ機能を阻害するか、またはＩＧＦ－Ｉ媒介ＩＧＦ－１Ｒシグナル伝達の生物学的機能を遮断する。本発明は、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）、グレーブス眼症または眼窩疾患（ＧＯ）、甲状腺毒性眼球突出症、甲状腺異常性眼症、およびＩＧＦ－１Ｒシグナル伝達に関連する他の甲状腺眼障害としても知られている甲状腺眼症（ＴＡＯ）を処置するためのＩＧＦ－１Ｒ抗体および抗原結合性断片の使用に関する。

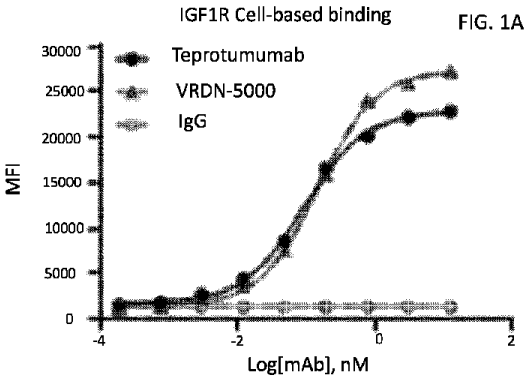


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
抗体の第１の用量を前記対象に静脈内または皮下投与するステップであって、前記第１の用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ；および
前記抗体の１または複数の後続用量を前記対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ
を含み、
前記抗体が、重鎖および軽鎖を含み、前記重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、前記軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、方法。
【請求項２】
前記軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、前記重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記１または複数の後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記１または複数の後続用量の量が、前記第１の用量の量と同じである、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記１または複数の後続用量の量が、前記第１の用量の量と異なる、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、前記第１の用量の１、２、３、４、５、６または８週間後に投与される、請求項１から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記１または複数の後続用量のうちの１または複数の後続用量が、前記第１の用量の３週間後に投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項１１】
前記後続用量が、前記第１の用量の後、３週間ごとに４、５、６、７または８サイクルにわたって投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項１２】
前記後続用量が、前記第１の用量の後、３週間ごとに５または８サイクルにわたって投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項１３】
前記対象に合計５、６、７または８用量を投与するステップを含む、請求項６に記載の

方法。
【請求項１４】
前記抗体の第１の用量の後、前記対象の臨床的活動性スコアが低減される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗体の２用量の後、前記対象の臨床的活動性スコアが低減される、請求項１から１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記１または複数の後続用量の後、前記対象の臨床的活動性スコアが、前記第１の用量から６週間以内に低減される、請求項１から１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記１または複数の後続用量の後、前記対象の臨床的活動性スコアが、最初の１または複数の後続用量から３週間以内に低減される、請求項１から１５に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗体が、４５分～約９０分かけて、または６０分～約９０分かけて、静脈内注入により投与される、請求項１から１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇであり、前記１または複数の後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
前記抗体が、前記抗体と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物の一部として投与され、医薬組成物組成物が、前記抗体を２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、請求項１から１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記医薬組成物が、前記抗体を約２５ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
処置された前記対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、請求項１から２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記眼球突出が、前記第１の用量から３週間以内に低減される、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記眼球突出が、前記第１の用量から６週間以内に低減される、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２６】
処置された前記対象が、複視の軽減を有する、請求項１から２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記複視が、前記第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、請求項１から２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】
前記対象が、前記第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する、請求項１から２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の１０ｍｇ／ｋｇの用量を、前記対象に、甲状腺眼症に関連する１つまたは複数の症状を軽減するのに十分な期間にわたって一定の間隔で静脈内投与するステップ
を含み、
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含む重鎖と、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖とを含む、方法。
【請求項３２】
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、軽鎖および重鎖を含み、前記軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、前記重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域を含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
前記重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３５】
前記重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３６】
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、静脈内経路により投与される、請求項３１から３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、３週間ごとに投与される、請求項３１から３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、５用量に十分な期間にわたって投与される、請求項３１から３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、８用量に十分な期間にわたって投与される、請求項３１から３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、３週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、１８週間、２１週間、２４週間またはそれより長い期間から選択される期間にわたって投与される、請求項３１から３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、請求項３１から４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記眼球突出が、前記第１の用量から３週間以内に低減される、請求項４１または４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記眼球突出が、前記第１の用量から６週間以内に低減される、請求項４１または４２

に記載の方法。
【請求項４５】
処置された前記対象が、複視の軽減を有する、請求項３１から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記複視が、前記第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、請求項３１から４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記対象が、前記第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する、請求項３１から４８のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本願は、２０２１年８月１０日に出願した米国仮出願第６３／２６０，１３３号および２０２１年９月２８日に出願した米国仮出願第６３／２６１，７４４号に基づく優先権を主張するものであり、これら仮出願の各々は、その全体が参考として本明細書に援用される。
【０００２】
電子的に提出した配列表への言及
本願は、ＸＭＬファイル形式で電子的に提出した配列表を含み、この配列表は、これによりその全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２２年８月１０日に作成した前記ＸＭＬコピーは、「２５７６３５＿０００４０２＿ＳＴ２６．ｘｍｌ」という名であり、サイズが１２，８５５バイトである。
【背景技術】
【０００３】
背景
甲状腺眼症（ＴＡＯ）は、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）、グレーブス眼症または眼窩疾患（ＧＯ）、甲状腺毒性眼球突出症、甲状腺異常性眼症、およびいくつかの他の用語としても知られており、甲状腺機能不全に関連する眼窩疾患である。ＴＡＯは、２つのタイプに分けられる。典型的に１～３年続く活動性ＴＡＯは、眼窩の軟部組織における継続的な自己免疫／炎症反応を特徴とする。活動性ＴＡＯは、眼の軟部組織の拡大および再構築の原因となる。活動性ＴＡＯの自己免疫／炎症反応は自然に解消し、状態は非活動性ＴＡＯへと推移する。非活動性ＴＡＯは、活動性ＴＡＯの長期／永続的後遺症を記載するために使用される用語である。ＴＡＯの原因は不明である。ＴＡＯは、典型的にはグレーブス甲状腺機能亢進症に随伴するが、甲状腺を冒し、眼窩および眼窩周囲組織の病態ならびに稀に前脛骨皮膚の病態（前脛骨粘液水腫）または指の病態（甲状腺ばち指）を生じさせる他の自己免疫状態の一部として発生することもある。ＴＡＯは、眼窩および眼窩周囲の軟部組織を主に冒し、眼および視力に対する二次的な影響を伴う自己免疫性眼窩疾患である。ＴＡＯでは、眼窩軟部組織、主として眼の筋肉および脂肪の炎症および拡大の結果として、眼がそれらの眼窩から前方に押し出される（膨張）。これは眼球突出または眼球突出症と呼ばれる現象である。ＴＡＯの大部分の症例は、視力喪失をもたらさないが、この状態は、視力を脅かす兎眼性角膜症、厄介な複視（二重視）、および圧迫性甲状腺性視神経症の原因となり得る。ＴＡＯは、甲状腺機能低下症の全身性合併症より先に起こることもあり、

それと同時に起こることもあり、またはその後に起こることもある。ＴＡＯの眼症状発現は、上眼瞼後退症、眼瞼遅滞、腫脹、発赤（紅斑症）、結膜炎、および眼球膨張（眼球突出症または眼球突出）、結膜浮腫、眼窩周囲浮腫、ならびに有意な機能的、社会的および美容的帰結を伴う眼球運動性の変化を含む。眼球突出および眼充血をはじめとする、ＴＡＯの徴候および症状の多くは、眼窩脂肪組織および眼窩周囲筋肉の拡大に起因する。一つには眼窩脂肪内での新たな脂肪細胞発生（脂肪生成）のせいで、脂肪組織体積が増加する。眼窩脂肪組織内および外眼筋線維間の筋周膜結合組織内への親水性グリコサミノグリカン、主にヒアルロン酸の蓄積は、脂肪区画をさらに拡大し、外眼筋体を増大させる。ヒアルロン酸は、眼脂肪および外眼筋内に存在する線維芽細胞により産生され、そのｉｎ ｖｉｔｒｏでの合成は、ＩＬ－１ベータ、インターフェロン－ガンマ、血小板由来増殖因子、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）およびインスリン様増殖因子Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）をはじめとする、いくつかのサイトカインおよび増殖因子により刺激される。

【０００４】

インスリン様増殖因子Ｉ受容体（ＩＧＦ－ＩＲ）を活性化する抗体も検出されており、活動性ＴＡＯに関与する。いずれかの理論に拘束されるものではないが、ＴＳＨＲおよびＩＧＦ－ＩＲは眼窩線維芽細胞において物理的および機能的複合体を形成すると考えられ、ならびにＩＧＦ－ＩＲの遮断はＩＧＦ－１依存性シグナル伝達とＴＳＨ依存性シグナル伝達の両方を弱めるようであると考えられる。抗体アンタゴニストを使用するＩＧＦ－ＩＲの遮断がＴＳＨＲ依存性シグナル伝達とＩＧＦ－Ｉ依存性シグナル伝達の両方を低減させる可能性があり、したがって、どちらかの受容体に対してアゴニストとして作用する自己抗体の病的活性を妨げる可能性があることが提案されている。

【０００５】

ＩＧＦ－ＩＲは、多くの細胞型の増殖および代謝機能の調節に関与する、広範に発現されるヘテロ四量体タンパク質である。それは、２つのサブユニットを含むチロシンキナーゼ受容体である。ＩＧＦ－ＩＲアルファは、リガンド結合ドメインを含有し、その一方でＩＧＦ－ＩＲベータは、シグナル伝達に関与し、チロシンリン酸化部位を含有する。

【０００６】

グレーブス病に起因する甲状腺機能亢進症のための現行の治療は不完全であり、なぜなら、疾患の特定の基本的な病原性自己免疫機序を標的とする治療がないからである。中等度から重度の活動性ＴＡＯの処置は、よりいっそう複雑である。近年、その発病機序のよりよい理解が見られているが、ＴＡＯには、依然として治療上の課題およびジレンマが存在する。活動性ＴＡＯを処置するための承認薬はない。グルココルチコイド静注（ｉｖＧＣ）および経口グルココルチコイドが、中等度から重度の活動性ＴＡＯを有する患者を処置するために使用されているが、結果が満足のいくものであることは滅多にない。部分奏効がよく見られ、退薬後の再発（リバウンド）は珍しくない。有害事象が起こり、多くの患者は、最終的には機能回復手術を必要とし、これは、彼らの状態が非活動性ＴＡＯに推移したときに行われる。したがって、ＴＡＯおよびその関連症状のための代替療法を提供することが今もなお必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

要旨

本開示は、一般に、ＩＧＦ－１Ｒ抗体、ならびにその抗原結合断片およびその使用に関する。ある特定のＩＧＦ－１Ｒ抗体および抗原結合性断片は、ＩＧＦ－１Ｒ機能を阻害するか、またはＩＧＦ－Ｉ媒介ＩＧＦ－１Ｒシグナル伝達の生物学的機能を遮断する。加えて、一般に、本発明は、甲状腺眼疾患（ＴＥＤ）、グレーブス眼症または眼窩疾患（ＧＯ）、甲状腺毒性眼球突出症、甲状腺異常性眼症、およびＩＧＦ－１Ｒシグナル伝達に関連する他の甲状腺眼障害としても知られている甲状腺眼症（ＴＡＯ）を処置するための方法に関する。

【０００８】

一部の実施形態では、本開示は、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置することを含む処置方法であって、抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ、および抗体の１または複数の後続用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップを含み、抗体が本明細書で規定されるとおりである、処置方法を提供する。

【０００９】

一部の実施形態では、本開示は、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量は約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ、および抗体の１または複数の後続用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量は約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップを含み、抗体が本明細書で規定されるとおりであり、１または複数の後続の用量が、臨床的活動性スコアおよび／または眼球突出の測定値により判定して、対象が１または複数の前の用量に対して適切な奏効を示さなかったときに投与される、方法を提供する。

【００１０】

一部の実施形態では、本開示は、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、または約２０ｍｇ／ｋｇの第１の用量を提供する。

【００１１】

一部の実施形態では、１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量は、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、または約２０ｍｇ／ｋｇである。

【００１２】

一部の実施形態では、第１の用量は、約１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、１または複数の後続用量は、約１０ｍｇ／ｋｇである。

【００１３】

一部の実施形態では、本開示は、第１の用量を投与する前に対象に抗体の１または複数の負荷用量を投与するステップをさらに含む方法を提供する。

【００１４】

一部の実施形態では、本開示は、第１の用量を投与する前に、対象に抗体の第１の負荷用量を投与するステップをさらに含む方法であって、第１の負荷用量が、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１２．５ｍｇ／ｋｇ、または約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、方法を提供する。

【００１５】

一部の実施形態では、第１の負荷用量は、約５ｍｇ／ｋｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、または２０ｍｇ／ｋｇである。

【００１６】
一部の実施形態では、第２の負荷用量は、約５ｍｇ／ｋｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、または２０ｍｇ／ｋｇである。
【００１７】
一部の実施形態では、本開示は、以前に１つまたは複数の処置の投与を受けた対象における甲状腺眼症の処置を改善する方法であって、抗体の、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる、少なくとも１用量を対象に静脈内または皮下投与するステップを含み、抗体が、本明細書で規定の抗体であり、例えば、抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含み；または抗体が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含む軽鎖を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含み；または抗体が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含み；少なくとも１用量が、少なくとも１用量の前の１つまたは複数の測定値と比べて１つまたは複数の測定値の改善をもたらす、方法を、提供する。
【００１８】
一部の実施形態では、１つまたは複数の測定値は、眼球突出、ＣＡＳ、他方の眼の悪化レベル、ＧＯ－ＱｏＬでのスコア、およびこれらの組合せから選択される。
【００１９】
一部の実施形態では、対象が、少なくとも１用量の後に満足のいく奏効を示さなかった場合、抗体の、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から各々選択される、１または複数の後続用量が、対象に投与される。
【００２０】
一部の実施形態では、１または複数の後続用量は、１または複数の後続用量の前と比較して、眼球突出、ＣＡＳ、他方の眼の悪化レベル、ＧＯ－ＱｏＬでのスコア、およびこれらの組合せのうちの１つまたは複数を改善する。
【００２１】
本開示は、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量が約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、または約４００ｍｇからなる群から選択される、ステップ、および抗体の１または複数の後続用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、または約４００ｍｇからなる群から選択される、ステップを含み、抗体が、本明細書で規定されるとおりである、方法を提供する。
【００２２】
本明細書で使用される場合、抗体は、本明細書で規定され、重鎖および軽鎖を含み得る。一部の実施形態では、抗体は、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、重鎖は、Ｆｃ変異、例えば、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、およびＴ２５６Ｅ変異をＦｃドメインに含み得る。一部の実施形態では、重鎖は、配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。一部の実施形態では、軽鎖は、配列番号２のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。したがって、一部の実施形態では、抗体は、配列番号２のＶＬ、および配列番号３のＶＨを含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤ

Ｒ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含む。
【００２３】
一部の実施形態では、第１の用量は、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、または４００ｍｇである。
【００２４】
一部の実施形態では、１または複数の後続用量は、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、または４００ｍｇである。
【００２５】
一部の実施形態では、本開示は、第１の用量を投与する前に対象に抗体の１または複数の負荷用量を投与するステップをさらに含む方法を提供する。
【００２６】
一部の実施形態では、本開示は、第１の用量を投与する前に、対象に抗体の第１の負荷用量を投与するステップをさらに含む方法であって、第１の負荷用量が、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、または４００ｍｇからなる群から選択される、方法を提供する。
【００２７】
一部の実施形態では、第１の負荷用量は、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、または４００ｍｇである。
【００２８】
一部の実施形態では、第２の負荷用量は、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、または４００ｍｇである。
【００２９】
一部の実施形態では、１または複数の後続用量は、第１の用量の量と同じである。
【００３０】
一部の実施形態では、１または複数の後続用量の量は、第１の用量の量と異なる。
【００３１】
一部の実施形態では、１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量は、第１の用量の１、２、３、４、５、６、または８週間後に投与される。
【００３２】
一部の実施形態では、１、２、３、４、５、６または７後続用量のみが、対象に投与される。
【００３３】
一部の実施形態では、合計２、３、４、５、６、７または８用量が、対象に投与される。
【００３４】
一部の実施形態では、抗体の２または３用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される。
【００３５】
一部の実施形態では、各後続用量は、前の用量の１、２、３、４、５、６、７または８週間後に投与される。
【００３６】
一部の実施形態では、少なくとも１用量は、４５分～約９０分かけて、または６０分～約９０分かけて、静脈内注入により投与される。
【００３７】
一部の実施形態では、皮下投与による少なくとも１用量である。一部のそのような実施形態では、皮下投与は、自己投与される。
【００３８】
一部の実施形態では、抗体の第２の負荷用量は、第１の負荷用量の後に対象に投与され、第１および第２の負荷用量は、第１の用量の前に投与される。
【００３９】

一部の実施形態では、第１の負荷用量および第２の負荷用量は、同じ用量の量である。
【００４０】
一部の実施形態では、第１の負荷用量および第２の負荷用量は、異なる用量の量である。
【００４１】
一部の実施形態では、第１の負荷用量は、第１の用量が投与される１、２、３または４週間前に対象に投与される。
【００４２】
一部の実施形態では、抗体は、抗体と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物の一部として投与され、抗体は、薬学的に許容される組成物中での少なくとも約１５０ｍｇ／ｍｌの溶解度を有する。
【００４３】
一部の実施形態では、対象は、甲状腺眼症のための過去の治療薬に対して不満足な奏効を示していた。一部のそのような実施形態では、不満足な奏効は、眼球突出を２ｍｍまたはそれより大きく低減させることができないこと；ＣＡＳを１つもしくは複数の構成要素に関して、または２点もしくはそれを超える点数、低減させることができないこと；他方の眼における２ｍｍまたはそれより大きい悪化；複視を軽減することができないこと；複視を一定期間、改善し続けることができないこと；グレーブス眼症生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価におけるスコアを、８点またはそれを超える点数、改善することができないこと；およびこれらの組合せのうちの１つまたは複数である。
【００４４】
一部の実施形態では、第１の負荷用量および第２の負荷用量は、約１、約２または約３週間の間隔を空けて投与される。
【００４５】
一部の実施形態では、第２の負荷用量は、第１の用量の約１、約２または約３週間前に投与される。
【００４６】
一部の実施形態では、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、抗体の１０ｍｇ／ｋｇの第１の用量を対象に静脈内投与するステップを含み、抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、方法が、提供される。
【００４７】
一部の実施形態では、方法は、約１０ｍｇ／ｋｇの後続用量を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、後続用量は、第１の用量の約３週間後に投与される。一部の実施形態では、方法は、第１の用量の後、約１０ｍｇ／ｋｇの後続用量を３週間ごとに投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、後続用量は、３週間ごとに合計４後続用量、投与される。一部の実施形態では、後続用量は、３週間ごとに合計７後続用量、投与される。一部の実施形態では、対象は、第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する。
【図面の簡単な説明】
【００４８】
【図１－１】図１Ａ～Ｄは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図１－２】同上。
【００４９】
【図２－１】図２Ａ～Ｂは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図２－２】同上。
【００５０】
【図３－１】図３Ａ～Ｆは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図３－２】同上。

【図３－３】同上。
【００５１】
【図４－１】図４Ａ～Ｃは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図４－２】同上。
【図４－３】同上。
【００５２】
【図５－１】図５Ａ～Ｂは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図５－２】同上。
【００５３】
【図６】図６Ａ～Ｂは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【００５４】
【図７】図７は、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【００５５】
【図８】図８は、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【００５６】
【図９】図９は、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【００５７】
【図１０－１】図１０Ａ～Ｃは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図１０－２】同上。
【図１０－３】同上。
【００５８】
【図１１】図１１は、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【００５９】
【図１２－１】図１２Ａ～Ｃは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図１２－２】同上。
【図１２－３】同上。
【００６０】
【図１３－１】図１３Ａ～Ｂは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図１３－２】同上。
【００６１】
【図１４－１】図１４Ａ～Ｂは、本明細書で規定の様々な実施形態を示す。
【図１４－２】同上。
【発明を実施するための形態】
【００６２】
詳細な説明
ＩＧＦ－１Ｒに結合し、その活性をモジュレートする抗体が、本明細書で提供される。抗体は、例えば、甲状腺眼疾患を処置するために、使用され得る。
【００６３】
本明細書で使用される場合、「甲状腺眼症」（ＴＡＯ）、「甲状腺眼疾患」（ＴＥＤ）、「グレーブス眼症」または「グレーブス眼窩疾患」（ＧＯ）は、同じ障害または状態を指し、同義で使用される。それらは全て、何らかの自己免疫性甲状腺障害に、最も一般的には「グレーブス病」（ＧＤ）に、しかしときには他の疾患、例えば橋本甲状腺炎に、関連する炎症性眼窩病態を指す。
【００６４】
用語「眼球突出（ｐｒｏｐｔｏｓｉｓ）」および「眼球突出症（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｏｓ）」（眼球突出症（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｕｓ）、眼球突出症（ｅｘｏｐｈｔｈａｌｍｉａ）、または眼球突出（ｅｘｏｒｂｉｔｉｓｍ）としても知られている）は、器官の前方突起、移動、膨張または突出を指す。本明細書で使用される場合、これらの用語は、眼窩から前側への眼の前方突起、移動、膨張または突出を指す。眼球突出および眼球突出症は、一部の当業者からは同じ意味を有すると見なされ、多くの場合、同義で使用される

が、他の者は、それらの意味の微妙な違いに起因すると考える。眼球突出症を、重度の眼球突出を指すために、または内分泌関連眼球突出を指すために、使用する者がいる。さらに、眼、例えばＴＡＯ（ＴＥＤまたはＧＯ）を有する対象の眼、に関連する眼球突出を記載する際に、眼球突出症という用語を使用する者もいる。

【００６５】

本明細書で使用される場合、用語「眼球突出」および「眼球突出症」は、同義で使用され、眼窩から前側への眼の前方突起、移動、膨張または突出を指す。拡大のために前側にしか開口していない眼窩の硬い骨の構造のため、側部からまたは背部から起こる眼窩軟部組織内容物のいずれの増加も眼球を前方移動させることになる。眼球突出または眼球突出症は、感染症、炎症、腫瘍、外傷、転移、内分泌病変、血管疾患および眼窩外病変をはじめとする、いくつかの疾患過程の結果であることもある。ＴＡＯ（ＴＥＤまたはＧＯ）は、現在は、成人における眼球突出の最も一般的な原因と見なされている。眼球突出症は、ＴＡＯ（ＴＥＤまたはＧＯ）によく見られるように両側性であることもあり、または片側性（眼窩腫瘍によく見られるように）であることもある。

【００６６】

眼球突出症の程度の測定は、例えば、眼の前方移動の程度を測定するために使用される計器である眼球突出測定計を使用して、行われ得る。このデバイスは、眼窩外側縁から角膜頂点までの前方距離の測定を可能にする。コンピューター断層撮影（ＣＴ）スキャニングおよび磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）も、眼球突出症または眼球突出の程度の評価に使用され得る。ＣＴスキャニングは、ＴＡＯの診断のための優れた画像化手法である。肥大した外眼筋の可視化を可能にすることに加えて、ＣＴスキャンは、眼窩除圧術が必要とされるときに眼窩の骨の解剖学的構造の描写を外科医または臨床医に提供する。ＭＲＩは、その多断面および固有コントラスト性能によって、ＣＴスキャン研究に付随する放射線曝露を伴うことなく眼窩内容物の優れた画像化をもたらす。ＭＲＩは、視神経、眼窩脂肪および外眼筋のよりよい画像化をもたらすが、ＣＴスキャンは、眼窩の骨構造のよりよい画像をもたらす。眼窩超音波検査法もＴＡＯの診断および評価に使用することができ、なぜなら、それを迅速にかつ高い信頼度で行うことができるからである。外眼筋の高い反射率および拡大が容易に評価され、連続超音波検査も、眼症の進行または安定性を評価するために使用され得る。現在利用可能なまたは将来利用可能になる技術に基づいて、当業者は、眼球突出または眼球突出症の程度を診断および評価する最良の手法を決定することができるであろう。

【００６７】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、所望の生物活性を示す抗体の任意の形態を指す。したがって、この用語は、最も広い意味で使用され、具体的には、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化、完全ヒト抗体、キメラ抗体およびラクダ化単一ドメイン抗体を包含するが、これらに限定されない。「親抗体」は、意図された使用のための抗体の改変、例えば、ヒト治療用抗体として使用するための抗体のヒト化の前に、免疫系の抗原への曝露により得られる抗体である。

【００６８】

本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「抗体断片」または「抗原結合断片」は、抗体の抗原結合断片、すなわち、完全長抗体が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体断片、例えば、１つまたは複数のＣＤＲ領域を保持する断片を指す。抗体結合断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、およびＦｖ断片；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子、例えば、ｓｃ－Ｆｖ；抗体断片から形成されたナノボディおよび多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６９】

「Ｆａｂ断片」は、１つの軽鎖と、１つの重鎖のＣ$_H$１および可変領域とで構成されている。Ｆａｂ分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。

【００７０】
「Ｆｃ」領域は、抗体のＣ$_H$１およびＣ$_H$２ドメインを含む２つの重鎖断片を含有する。２つの重鎖断片は、２つまたはそれより多くのジスルフィド結合により、およびＣ$_H$３ドメインの疎水性相互作用により、一緒に保持されている。
【００７１】
一部の実施形態では、本明細書における抗体、または抗原断片は、Ｆｃ領域を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｆｃ領域に連結されたときに抗体の半減期を延長する変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓ、Ｌ２３４Ｆ、Ｐ３３１Ｓ変異、またはこれらの任意の組合せを含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、およびＴ２５６Ｅ変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｓ２２８ＰおよびＬ２３５Ｅ変異を含む。一部の実施形態では、抗体は、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、およびＰ３３１Ｓ変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２２８ＰおよびＬ２３５Ｅ変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、およびＮ４３４Ｓ変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、Ｐ３３１Ｓ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、およびＴ２５６Ｅ変異を含む。Ｆｃ領域の変異は、ＵＳ２００７０４１９７２Ａ１、ＥＰ２２３５０５９Ｂ１、米国特許第８，３９４，９２５号、およびMueller et al, Mol Immunol 1997 Apr;34(6):441-52にも記載されており、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で言及される番号付けは、Ｆｃ領域についてはＫａｂａｔ番号付けシステムを指す。
【００７２】
「Ｆａｂ’断片」は、１つの軽鎖と、V$_H$ドメインおよびＣ$_H$１ドメインおよびまたＣ$_H$１ドメインとＣ$_H$２ドメイン間の領域を含有する１つの重鎖の一部分または断片とを含有し、したがって、２つのＦａｂ’断片の２つの重鎖間で鎖間ジスルフィド結合を形成してＦ（ａｂ’）$_2$分子を形成することができる。
【００７３】
「Ｆ（ａｂ’）$_2$断片」は、２つの軽鎖と、Ｃ$_H$１ドメインとＣ$_H$^{2}ドメイン間の定常領域の一部を含有する２つの重鎖とを含有し、したがって、鎖間ジスルフィド結合が２つの重鎖間に形成される。したがって、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、２つの重鎖間にジスルフィド結合により保持されている２つのＦａｂ’断片で構成される。
【００７４】
「Ｆｖ領域」は、重鎖と軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域を欠いている。
【００７５】
用語「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体は、抗体のＶ$_H$およびＶ$_L$ドメインを含む抗体断片であって、これらのドメインが単一のポリペプチド鎖内に存在する、抗体断片を指す。一般に、Ｆｖポリペプチドは、ｓｃＦｖが抗原結合に望ましい構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーをＶ$_H$ドメインとＶ$_L$ドメインの間にさらに含む。ｓｃＦｖの総説については、Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315を参照されたい。国際特許出願公開番号ＷＯ８８／０１６４９、ならびに米国特許第４，９４６，７７８号および同第５，２６０，２０３号も参照されたい。
【００７６】
「ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域および軽鎖の可変領域のみを含有する、免疫学的に機能的な免疫グロブリン断片である。一部の事例では、２つまたはそれより多くのＶ$_H$領域がペプチドリンカーによって共有結合で結合されて二価ドメイン抗体が作出される。二価ドメイン抗体の２つのＶ$_H$領域は、同じ抗原を標的とすることもあり、または異なる抗原を標的とすることもある。

【００７７】
「二価抗体」は、２つの抗原結合部位を含む。一部の事例では、２つの結合部位は、同じ抗原特異性を有する。しかし、二価抗体は、二重特異性（下記参照）であることがある。
【００７８】
ある特定の実施形態では、本明細書におけるモノクローナル抗体は、ラクダ化単一ドメイン抗体も含む。例えば、Muyldermans et al. (2001) Trends Biochem. Sci. 26:230；Reichmann et al. (1999) J. Immunol. Methods 231:25；ＷＯ９４／０４６７８；ＷＯ９４／２５５９１；米国特許第６，００５，０７９号を参照されたい）。一実施形態では、本発明は、単一ドメイン抗体が形成されるような改変を伴う２つのV_Hドメインを含む、単一ドメイン抗体を提供する。
【００７９】
本明細書で使用される場合、用語「ダイアボディ」は、２つの抗原結合部位を有する小さい抗体断片を指し、この断片は、同じポリペプチド鎖内に軽鎖可変ドメイン（V_L）に接続された重鎖可変ドメイン（V_H）（V_H-V_LまたはV_L-V_H）を含む。短すぎて同じ鎖上での２つのドメイン間の対合を可能にすることができないリンカーを使用することにより、ドメインを強いて別の鎖の相補ドメインと対合させ、２つの抗原結合部位を作出する。ダイアボディは、例えば、ＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１；およびHolliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448に、より詳細に記載されている。操作された抗体バリアントの総説については、一般に、Holliger and Hudson (2005) Nat. Biotechnol. 23:1126-1136を参照されたい。
【００８０】
典型的には、バリアント抗体、または本明細書で提供される抗体の抗原結合断片は、その活性をモルベースで表した場合、そのＩＧＦ－１Ｒ結合活性の少なくとも１０％（改変される親抗体と比較して）を保持する。一部の実施形態では、バリアント抗体（もしくはその抗原断片）、または本明細書で提供される抗体の抗原結合断片は、親抗体の場合のＩＧＦ－１Ｒ結合親和性の少なくとも２０％、５０％、７０％、８０％、９０％、９５％または１００％もしくはそれより高い％を保持する。本明細書に記載されるように、本発明の抗体または抗原結合断片は、その生物活性が実質的に変更されない、抗体の「保存的バリアント」または「機能保存型バリアント」と呼ばれることもある、保存的または非保存的アミノ酸置換を含み得ることを意図したものでもある。
【００８１】
「単離された抗体」は、結合化合物の精製状態を指し、そのような状況下で、分子が他の生体分子、例えば、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、または他の物質、例えば細胞残屑および成長培地を実質的に含まないことを意味する。一般に、用語「単離された」は、そのような物質の完全非存在、または水、緩衝液もしくは塩の非存在を指すことを、それらが、本明細書に記載の結合化合物の実験上または治療上の使用に実質的に干渉しない量で存在する限り、意図したものではない。
【００８２】
用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集団を指し、すなわち、その集団を含む抗体分子は、少量で存在することがある可能性のある天然に存在する変異を除いて、アミノ酸配列が同一である。その一方で、従来の（ポリクローナル）抗体調製物は、それらの可変ドメイン、特にそれらのＣＤＲに、異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を典型的に含み、これらの抗体は、多くの場合、異なるエピトープに特異的である。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な抗体集団から得られる場合の抗体の特徴を示し、この修飾語を、いずれかの特定の方法による抗体の産生を求めるものと見なすべきではない。例えば、本発明に従って使用されることになるモノクローナル抗体は、Kohler et al. (1975) Nature 256: 495によって最初に記載されたハイブリドーマ法により作製することができ、または組換えＤＮＡ

法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）により作製することができる。「モノクローナル」抗体は、例えば、Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628およびMarks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597に記載されている技法を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731も参照されたい。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」は、第１の抗体からの可変ドメインと第２の抗体からの定常ドメインとを有する抗体であって、第１および第２の抗体が異なる種からのものである、抗体である。（米国特許第４，８１６，５６７号；およびMorrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855）。典型的に、可変ドメインは、齧歯動物などの実験動物からの抗体（「親抗体」）から得られ、定常ドメイン配列は、ヒト抗体から得られ、したがって、結果として生ずるキメラ抗体は、親（例えば、齧歯動物）抗体よりも、ヒト対象において有害な免疫応答を惹起する可能性が低いであろう。

【００８４】

本明細書で使用される場合、用語「ヒト化抗体」は、ヒト抗体と非ヒト（例えば、マウス、ラット）抗体の両方からの配列を含有する抗体の形態を指す。一般に、ヒト化抗体は、超可変ループの全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（ＦＲ）領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである、少なくとも１つの、典型的には２つの、可変ドメインの実質的に全てを含むことになる。ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部分を必要に応じて含み得る。

【００８５】

用語「完全ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を指す。完全ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞において、またはマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生された場合、マウス糖鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。あるいは、完全ヒト抗体は、ラットにおいて、ラット細胞において、またはラット細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生された場合、ラット糖鎖を含有し得る。同様に、「ラット抗体」は、ラット免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。

【００８６】

一般に、基本抗体構造ユニットは、四量体を含む。各四量体は、各対が１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する、同一の２対のポリペプチド鎖を含む。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識に主に関与する約１００～１１０アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を規定し得る。典型的に、ヒト軽鎖は、カッパおよびラムダ軽鎖として分類される。さらに、ヒト重鎖は、典型的にミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡおよびＩｇＥとしてそれぞれ規定する。軽鎖および重鎖内の可変および定常領域は、約１２アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「Ｊ」領域により結合されており、重鎖は、さらに約１０アミノ酸の「Ｄ」領域も含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照されたい。

【００８７】

各軽／重鎖対の可変領域は抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、無傷抗体は、２つの結合部位を有する。二機能性または二重特異性の場合を除いて、２つの結合部位は、一般に、同じである。

【００８８】

典型的に、重鎖と軽鎖の両方の可変ドメインは、３つの超可変領域を含み、これらは、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも呼ばれ、比較的保存されるフレームワーク領域（ＦＲ）内

に位置する。ＣＤＲは、フレームワーク領域によって通常は整列させられており、それによって特定のエピトープへの結合が可能になる。一般に、Ｎ末端からＣ末端へ、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインの両方が、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、一般に、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.;National Institutes of Health, Bethesda, Md. ;5th ed.;NIH Publ. No. 91-3242 (1991)；Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75；Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616；Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917またはChothia, et al., (1989) Nature 342:878-883の定義に従っている。

【００８９】

本明細書で使用される場合、用語「超可変領域」は、抗原結合に関与する抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」からのアミノ酸残基（すなわち、軽鎖可変ドメインにおける残基２４～３４（ＣＤＲＬ１）、５０～５６（ＣＤＲＬ２）、および８９～９７（ＣＤＲＬ３）、ならびに重鎖可変ドメインにおける残基３１～３５（ＣＤＲＨ１）、５０～６５（ＣＤＲＨ２）、および９５～１０２（ＣＤＲＨ３）；Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.）および／または「超可変ループ」からの残基（すなわち、軽鎖可変ドメインにおける残基２６～３２（ＣＤＲＬ１）、５０～５２（ＣＤＲＬ２）、および９１～９６（ＣＤＲＬ３）、ならびに重鎖可変ドメインにおける２６～３２（ＣＤＲＨ１）、５３～５５（ＣＤＲＨ２）、および９６～１０１（ＣＤＲＨ３）；Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917）を含む。本明細書で使用される場合、用語「フレームワーク」または「ＦＲ」残基は、ＣＤＲ残基として本明細書で定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を指す。ＣＤＲは、抗原またはエピトープへの抗体の結合のための接触残基の大多数を提供する。目的のＣＤＲは、ドナー抗体可変重鎖および軽鎖配列に由来し、天然に存在するＣＤＲのアナログを含み、これらのアナログはまた、それらが由来したドナー抗体と同じ抗原結合特異性および／または中和能力を共有または保持する。

【００９０】

加えて、一部の実施形態では、抗体は、完全長抗体、単一ドメイン抗体、組換え重鎖のみ抗体（ＶＨＨ）、一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）、サメ重鎖のみ抗体（ＶＮＡＲ）、マイクロタンパク質（システインノットタンパク質、ノッチン）、ＤＡＲＰｉｎ；テトラネクチン；アフィボディ；トランスボディ；アンチカリン；ＡｄＮｅｃｔｉｎ；アフィリン；ミクロボディ；ペプチドアプタマー；アルテラーゼ；プラスチック抗体；フィロマー；ストラドボディ；マキシボディ；エビボディ；フィノマー、アルマジロリピートタンパク質、クニッツドメイン、アビマー、アトリマー、プロボディ、イムノボディ、トリオマブ、トロイボディ；ペプボディ；ワクチボディ、ＵｎｉＢｏｄｙ；アフィマー；ＤｕｏＢｏｄｙ、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ペプチドミメティック分子、または米国特許第７，４１７，１３０号、米国特許出願公開第２００４／１３２０９４号、米国特許第５，８３１，０１２号、米国特許出願公開第２００４／０２３３３４号、米国特許第７，２５０，２９７号、米国特許第６，８１８，４１８号、米国特許出願公開第２００４／２０９２４３号、米国特許第７，８３８，６２９号、米国特許第７，１８６，５２４号、米国特許第６，００４，７４６号、米国特許第５，４７５，０９６号、米国特許出願公開第２００４／１４６９３８号、米国特許出願公開第２００４／１５７２０９号、米国特許第６，９９４，９８２号、米国特許第６，７９４，１４４号、米国特許出願公開第２０１０／２３９６３３号、米国特許第７，８０３，９０７号、米国特許出願公開第２０１０／１１９４４６号、および／もしくは米国特許第７，１６６，６９７号に記載されているような合成分子の形態をとり得、前記参考特許文献の各々は、これによりそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。Storz MAbs. 2011 May-Jun；3(3): 310-317も

参照されたく、これは、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【００９１】

用語「抗原」は、本明細書で使用される場合、直接もしくは間接的にどちらかで抗体を生じさせる能力がある、または抗体に結合する、任意の分子を意味する。「抗原」の定義には、タンパク質コード核酸が含まれる。「抗原」は、抗体の結合パートナーも指し得る。一部の実施形態では、抗原は、細胞の表面に発現されるＩＧＦ－１Ｒタンパク質である。一部の実施形態では、細胞は、無傷細胞である。無傷細胞は、界面活性物質または他の試薬の使用によって溶解されても破裂されてもいない細胞である。細胞膜を破壊するまたは細胞膜に穴を開ける界面活性物質または他の試薬によって処置された細胞は、無傷細胞ではない。例えば、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する抗体を生成するための方法であって、ＩＧＦ－１Ｒ抗体をコードする核酸分子を含む細胞を培養するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「特異的結合」または「免疫特異的結合」または「免疫特異的に結合する」は、所定の抗原（例えば、ＩＧＦ－１Ｒ）に結合するまたは抗原上に存在するエピトープに結合する抗体を指す。一部の実施形態では、抗体は、10^{-7}Ｍまたはそれ未満の解離定数（K_D）で結合し、所定の抗原に、所定の抗原以外の非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン、または別の非特異的ポリペプチド）への結合についてのそのK_Dの２分の１以下であるK_Dで、結合する。句「ＩＧＦ－１Ｒを認識する抗体」および「ＩＧＦ－１Ｒに特異的な抗体」は、本明細書では、用語「ＩＧＦ－１Ｒに免疫特異的に結合する抗体」と同義で使用される。本開示ではＩＧＦ－１Ｒに言及し得る。抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体に必要な特異性の程度は、抗体の意図された使用に依存し得、いずれにせよ、意図された目的のための使用に対するその好適性により定義される。一部の実施形態では、企図される方法の、抗体、または抗体の抗原結合部位に由来する結合化合物は、その抗原（ＩＧＦ－１Ｒ）に、任意の他の抗原との親和性より少なくとも２倍大きい、少なくとも１０倍大きい、少なくとも２０倍大きい、または少なくとも１００倍大きい親和性で結合する。

【００９３】

競合阻害によりｍＡｂ特異性および親和性を決定するための方法は、Harlow, et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988)、Colligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993)、およびMuller, Meth. Enzymol. 92:589 601 (1983)において見つけることができ、これらの参考文献は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００９４】

用語「ホモログ」は、参照配列に対して４０％～１００％の間の配列相同性または同一性を有するタンパク質配列を意味する。２つのペプチド鎖間の同一性パーセントは、Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩ ｖ．９．０．０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．、Ｃａｒｓｌｂａｄ、Ｃａｌｉｆ）のＡｌｉｇｎＸモジュールのデフォルト設定を使用してペアワイズアラインメントにより決定することができる。一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、本明細書に記載の配列に対して少なくとも５０、６０、７０、８０、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％の相同性または同一性を有する。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載の配列と比較して保存的置換を有する。例示的な保存的置換は、表１に示されており、開示される主題の範囲内に包含される。保存的置換は、それらが抗体の性質に悪影響を与えない限り、フレームワーク領域にまたは抗原結合部位に存在してもよい。置換を行って、抗体の性質、例えば安定性または親和性、を改善することができる。保存的置換は、そのような改変を加えていない分子と同様の機能的および化学的特性を有する分子を生じさせることになる。例示的なアミノ酸置換は、下の表に示される。

【表１】

表: 例示的な保存的置換:	
元の残基	例示的な保存的置換
Ala	Val, Leu, Ile
Arg	Lys, Gln, Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Gln, Asn
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

【００９５】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるタンパク質およびペプチドのバリアントが、提供される。一部の実施形態では、バリアントは、置換、欠失または挿入を含む。一部の実施形態では、バリアントは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０（例えば、１～１０）の置換を含む。本明細書に記載されるように、置換は、保存的置換であることがある。一部の実施形態では、置換は、非保存的置換である。一部の実施形態では、バリアントは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０（例えば、１～１０）の欠失を含む。一部の実施形態では、バリアントは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０（例えば、１～１０）の挿入を含む。一部の実施形態では、置換、欠失または挿入は、本明細書で規定されるＣＤＲに存在する。一部の実施形態では、置換、欠失または挿入は、本明細書で規定されるＣＤＲに存在しない。

【００９６】

用語「と組み合わせて」は、本明細書で使用される場合、記載される薬剤が、動物または対象に、混合物で一緒に、単一薬剤として同時に、または単一薬剤として任意の順序で逐次的に投与され得ることを意味する。

【００９７】

小さいペプチド配列に対する抗体を生じさせるための技法であって、遊離もしくはコンジュゲート形態での、または大きいタンパク質に関連してネイティブ配列として提示されたときに、それらの配列を認識し、結合する、抗体を生じさせるための技法は、当技術分野において周知である。そのような抗体には、当技術分野において公知のハイブリドーマまたは組換え技法により産生されるマウス、マウス－ヒトおよびヒト－ヒト抗体が含まれる。抗体は、ヒト、マウス、ヒツジ、ラット、ウサギ、サメ、ラマまたはニワトリにおいても産生され得る。一部の実施形態では、抗体は、ニワトリにおいて産生される。抗体は、他の小動物においても産生され得る。

【００９８】

用語「エピトープ」は、抗体がＡｂの抗原結合領域の１つまたは複数において認識または結合し得る任意の分子の部分を指すことを意図したものである。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面の基からなり、特異的三次元構造特性はもちろん特異的電荷特性も有する。エピトープの例は、ＩＧＦ－１Ｒエピトープを形成する本明細書に記載の残基を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、

エピトープは、非変性タンパク質にのみ存在する。一部の実施形態では、エピトープは、変性タンパク質にのみ存在する。

【００９９】

一部の実施形態では、非ヒト抗体をコードするＤＮＡの供給源は、抗体を産生する細胞系、例えば、ハイブリドーマとして一般に公知のハイブリッド細胞系を含む。

【０１００】

ハイブリッド細胞は、非ヒト抗体産生細胞、典型的には、天然抗原もしくは組換え抗原のどちらか、または抗原タンパク質配列のペプチド断片、に対する免疫がある動物の脾細胞、の融合により形成される。あるいは、非ヒト抗体産生細胞は、抗原で免疫された動物の血液、脾臓、リンパ節または他の組織から得られるＢリンパ球であり得る。

【０１０１】

不死化機能をもたらす第２の融合パートナーは、リンパ芽球様細胞または形質細胞腫もしくは骨髄腫細胞であり得、これらは、それ自体は抗体産生細胞ではなく、悪性である。融合パートナー細胞は、ＳＰ２／０と略記されるハイブリドーマＳＰ２／０－Ａｇ１４（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ１５８１）、および骨髄腫Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８（ＡＴＣＣ　ＴＩＢ９）、またはその誘導体を含むが、これらに限定されない。例えば、下記のAusubel、下記のHarlowおよび下記のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０２】

抗体は本明細書で提供される例に従って生成することができる。配列が分かれば、公知の方法に従って抗体を生成することもできる。抗体は、ヒトＩｇＧなどに変換することなど、異なるタイプに変換することもできる。抗体をヒト抗体に変換することにより、ヒト対象は、抗体を異物と見なさないはずである。ヒトＩｇＧ抗体への非ヒトＩｇＧ抗体の変換は周知で有り、ネイティブ配列が分かれば常套的に行うことができる。本明細書で論じられるように、抗体は公知の方法に従って改変することができる。そのような方法は、例えば、Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". Nature 332 (6162): 332-323；Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vasquez M, Kumar S. (2004)に記載されている。キメラ抗体の抗原結合領域をコードするヌクレオチド配列に寄与する抗体産生細胞を、非ヒト、例えば霊長類、またはヒト細胞の形質転換により産生することもできる。例えば、抗体を産生するＢリンパ球は、エプスタイン・バーウイルスなどのウイルスに感染させ、形質転換して、不死抗体産生細胞を生じさせることができる（Kozbor et al., Immunol. Today 4:72 79 (1983)）。あるいは、当技術分野において周知であるように、形質変換遺伝子または形質変換遺伝子産物を提供することによりＢリンパ球を形質変換することができる。例えば、下記のAusubel、下記のHarlowおよび下記のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。細胞融合は、免疫学分野の当業者に周知の標準手順により遂行される。融合パートナー細胞系、ならびにハイブリドーマを融合および選択するための方法およびｍＡｂについてスクリーニングするための方法は、当技術分野において周知である。例えば、下記のAusubel、下記のHarlowおよび下記のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０３】

一部の実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒに結合するＭＡｂである。一部の実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒのエピトープのアミノ酸に結合する。

【０１０４】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書で規定の配列を含む。

【０１０５】

抗体の配列は、ヒトＩｇＧ抗体を産生するように改変することができる。本明細書で提供される配列の変換は、他のタイプの抗体を生じさせるように改変することができる。Ｃ

ＤＲを他の抗体、タンパク質または分子に連結させて、ＩＧＦ－１Ｒに結合する抗体断片を作出することもできる。これは、抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）、多重特異性分子、またはキメラ抗原受容体の形態のものであり得る。本明細書で提供されるＣＤＲおよび抗体配列は、公知の方法に従って、ヒト化することまたは完全ヒトにすることもできる。配列は、本明細書に記載のキメラ抗体にすることもできる。

【０１０６】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書で規定される配列またはその断片を含む、アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、本明細書で提供されるとおりの１つもしくは複数のアミノ酸配列、その抗原結合断片、またはそのヒトＩｇＧバリアントを含む。「そのヒトＩｇＧバリアント」は、出発抗体がヒトＩｇＧ抗体でない場合にヒトＩｇＧになるように改変された抗体を指す。

【０１０７】

本明細書に記載されるように、公知の配列を有する抗体の産生は常套的であり、任意の方法により行うことができる。したがって、一部の実施形態では、抗体またはその断片をコードする核酸が提供される。一部の実施形態では、核酸は、本明細書で規定される配列をコードする。抗体は、キメラ抗体またはヒト抗体になるように改変することもできる。抗体は注射可能な医薬組成物において使用することもできる。また本明細書に記載されるように、抗体は、単離された抗体または操作された抗体であることがある。

【０１０８】

一部の実施形態では、抗体の「誘導体」、その断片、領域または誘導体が提供され、この用語は、免疫グロブリン断片に機能が似ている分子種を生じさせるために短縮化または改変された遺伝子によりコードされるタンパク質を含む。改変は、植物および細菌毒素などの毒性タンパク質をコードする遺伝子配列の付加を含むが、これに限定されない。改変は、レポータータンパク質、例えば、蛍光または化学発光タグも含み得る。断片および誘導体を任意の方法で産生することができる。

【０１０９】

本明細書に記載されるＡｂにより認識されるこれらの抗原結合領域および／またはエピトープの同定によって、本願の実施形態と同等である同様の結合特性および治療的または診断的有用性を有する追加のモノクローナル抗体を生成するために必要な情報が得られる。

【０１１０】

本明細書に記載される抗体をコードする核酸配列は、本明細書に記載される可変領域の少なくとも１つをコードするゲノムＤＮＡもしくはｃＤＮＡまたはＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）であり得る。Ｖ領域抗原結合セグメントをコードするＤＮＡの供給源としての染色体遺伝子断片の使用に対する適便な代替案は、例えば、Ｌｉｕら（Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．，　ＵＳＡ　８４:３４３９　（１９８７)およびＪ．　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１３９:３５２１　（１９８７)、これらの参考文献は、これにより全体が参照により本明細書に組み込まれる）により報告されたような、キメラ免疫グロブリン遺伝子の構築のためのｃＤＮＡの使用である。ｃＤＮＡの使用は、所望のタンパク質の合成を達成するために、遺伝子と組み合せられる宿主細胞に適した遺伝子発現エレメントを必要とする。ｃＤＮＡ配列の使用は、適切なＲＮＡスプライシング系を欠いている細菌または他の宿主においてｃＤＮＡ配列を発現させることができる点で、ゲノム配列（イントロンを含有する）より有利である。

【０１１１】

例えば、ＩＧＦ－１Ｒ抗原を検出すること、それに結合すること、またはそれを中和することができるＶ領域抗原結合セグメントをコードするｃＤＮＡを、本明細書で提供されるアミノ酸配列の使用に基づいて公知の方法を使用して得ることができる。遺伝コードは縮重しているので、１つより多くのコドンが特定のアミノ酸をコードするために使用され得る（Ｗａｔｓｏｎ，　ｅｔ　ａｌ.、下記）。遺伝コードを使用して、各々がアミノ酸をコードすることができるであろう１つまたは複数の異なるオリゴヌクレオチドを同定することができる。特定のオリゴヌクレオチドが、実際に、実際のＸＸＸコード配列を構成する確率を

、異常な塩基対合関係、および抗体または断片を発現する真核または原核細胞において特定のコドンが実際に使用される（特定のアミノ酸をコードするために）頻度を考慮することにより、推定することができる。そのような「コドン使用規則」は、Lathe, et al., J. Molec. Biol. 183:1 12 (1985)により開示されている。Ｌａｔｈｅの「コドン使用規則」を使用して、抗体可変または定常領域配列をコードすることができる理論的に「最も可能性の高い」ヌクレオチド配列を含有する単一オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドセットが同定される。

【０１１２】

本明細書に記載の可変領域は、ヒト定常領域またはマウス定常領域をはじめとする任意のタイプの定常領域と組み合わせることができる。抗体、断片および領域の、定常（Ｃ）領域をコードするヒト遺伝子は、任意の方法により、ヒト胎児肝ライブラリーから導出することができる。ヒトＣ領域の遺伝子は、ヒト免疫グロブリンを発現および産生するものを含む任意のヒト細胞に由来し得る。ヒトC_H領域は、ガンマ、μ、α、δまたはεを含むヒトＨ鎖の公知のクラスまたはアイソタイプ、ならびにそのサブタイプ、例えば、Ｇ１、Ｇ２、Ｇ３およびＧ４のいずれかに由来し得る。Ｈ鎖アイソタイプは、抗体の様々なエフェクター機能に関与するので、C_H領域の選択は、所望のエフェクター機能、例えば、補体結合、または抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）の活性により導かれることになる。好ましくは、C_H領域は、ガンマ１（ＩｇＧ１）、ガンマ３（ＩｇＧ３）、ガンマ４（ＩｇＧ４）、またはμ（ＩｇＭ）に由来する。ヒトC_L領域は、ヒトＬ鎖アイソタイプ、カッパまたはラムダ、のどちらかに由来し得る。一部の実施形態では、抗体は、Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、抗体の半減期を延長する変異を含む。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、これによりその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，６７０，６００号に記載されているものなどの、変異を含む。一部の実施形態では、定常領域は、ＫａｂａｔのＥＵ番号付け指標に従って番号付けして、野生型ヒトＩｇＧ定常ドメインと比べてアミノ酸残基４２８の位置に変異を含む。いずれかの特定の理論に拘束されるものではないが、残基４２８に対応する変異を含む抗体は、野生型ヒトＩｇＧ定常ドメインを有するＩｇＧの半減期と比較して増加した半減期を有し得る。一部の実施形態では、変異は、トレオニン、ロイシン、フェニルアラニンまたはセリンでのネイティブ残基の置換である。一部の実施形態では、抗体は、対応する野生型ヒトＩｇＧ定常ドメインと比べて、Ｋａｂａｔ　ＥＵ番号付け指標に従ってアミノ酸残基２５１～２５６、２８５～２９０、３０８～３１４、３８５～３８９、および４２９～４３６のうちの１つまたは複数に１つまたは複数のアミノ酸置換をさらに含む。これらの位置における特定の変異または置換は、これによりその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，６７０，６００号に記載されている。

【０１１３】

ヒト免疫グロブリンＣ領域をコードする遺伝子は、標準的なクローニング技法（Sambrook, et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)およびAusubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology (1987 1993)）によりヒト細胞から得ることができる。ヒトＣ領域遺伝子は、Ｌ鎖の２つのクラス、Ｈ鎖の５つのクラスおよびこれらのサブクラスを代表する遺伝子を含有する公知のクローンから容易に入手可能である。キメラ抗体断片、例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$およびＦａｂは、適切に短縮化されているキメラＨ鎖遺伝子を設計することにより調製することができる。例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片のＨ鎖部分をコードするキメラ遺伝子は、Ｈ鎖のCH_1ドメインおよびヒンジ領域、続いて、短縮化分子を生じさせるための翻訳停止コドンをコードする、ＤＮＡ配列を含むことになる。

【０１１４】

一部の実施形態では、抗体、マウス、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、本明細書に記載される抗体の断片および領域は、ＩＧＦ－１Ｒ抗原特異的抗体のＨおよびＬ鎖抗原結合領域をコードするＤＮＡセグメントをクローニングし、これらのＤＮＡセグメントを、C_H

およびC$_L$領域をコードするＤＮＡセグメントにそれぞれ結合させて、マウス、ヒトまたはキメラ免疫グロブリンコード遺伝子を生成することにより、生成される。

【０１１５】

それ故、一部の実施形態では、ヒトＣ領域の少なくとも一部をコードする第２のＤＮＡセグメントに連結された、結合（Ｊ）セグメントを有する機能的に再配列されたＶ領域などの、非ヒト起源の抗原結合領域を少なくともコードする第１のＤＮＡセグメントを含む、融合キメラ遺伝子が、作出される。

【０１１６】

したがって、抗体ＶおよびＣ領域をコードするｃＤＮＡ、本明細書に記載される実施形態の一部に従って抗体を産生する方法は、下で例示されるようないくつかのステップを含む：１．抗ＩＧＦ－１Ｒ抗原抗体を産生する細胞系からの、ならびに重鎖および軽鎖定常領域を供給する必要に応じた追加の抗体からの、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）の単離；それらからのクローニングおよびｃＤＮＡの産生；２．ＬおよびＨ鎖遺伝子の適切なＶおよび／またはＣ領域遺伝子セグメントを（ｉ）適切なプローブで同定すること、（ｉｉ）シークエンシングすること、および（ｉｉｉ）キメラ抗体については別の抗体からのＣまたはＶ遺伝子セグメントと適合するものにすることができる、精製されたｍＲＮＡからの完全長ｃＤＮＡライブラリーの調製；３．上記のクローニングされたＣ領域遺伝子へのクローニングされた特定のＶ領域遺伝子セグメントの連結による、完全ＨまたはＬ鎖コード配列の構築；４．マウス－マウス、ヒト－マウス、ヒト－ヒトまたはヒトマウス抗体を提供するための、原核および真核細胞を含む選択された宿主におけるＬおよびＨ鎖の発現および産生。

【０１１７】

２つのコードＤＮＡ配列は、連結が、継続的に翻訳可能な配列を、トリプレットリーディングフレームを変更することも妨げることもなく、生じさせる結果となる場合、「作動可能に連結されている」と言われる。ＤＮＡコード配列は、連結が、コード配列の発現につながる遺伝子発現エレメントの適切な機能を生じさせる結果となる場合、その遺伝子発現エレメントに作動可能に連結されている。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、および別段の指示がない限り、用語「約」は、それが修飾する値の±５％を意味することを意図したものである。したがって、約１００は、９５～１０５を意味する。

【０１１９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、抗原の存在を検出するために使用される。抗原の存在を検出するための任意のデバイスまたは方法において本抗体を使用することができる。

【０１２０】

抗体に関して用語「精製された」は、その天然環境で分子に付随する他の物質を実質的に含まない抗体を指す。例えば、精製されたタンパク質は、それが由来する細胞または組織からの細胞物質も他のタンパク質も実質的に含まない。この用語は、単離されたタンパク質が、分析するのに十分に純粋である、または少なくとも７０％～８０％（ｗ／ｗ）純粋、少なくとも８０％～９０％（ｗ／ｗ）純粋、９０～９５％純粋；および少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％（ｗ／ｗ）純粋である、調製物を指す。一部の実施形態では、抗体は、精製されている。

【０１２１】

モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを調製するための代替案として、本明細書に記載されるポリペプチドで組換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングして、それによって、ポリペプチドに結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離することにより、ポリペプチドに対するモノクローナル抗体を同定および単離することができる。ファージディスプレイライブラリーを生成およびスクリーニングするための技法および市販のキット

は、当業者に周知である。加えて、抗体または抗原結合タンパク質ディスプレイライブラリーの生成およびスクリーニングにおける使用に特に適している方法および試薬の例は、文献で見つけることができる。したがって、本明細書に記載されるエピトープを使用して、治療に、診断に、または研究ツールとして使用することができる他の抗体についてスクリーニングすることができる。

【０１２２】

抗体コンジュゲート

【０１２３】

本明細書で規定される抗体は、化学的部分にコンジュゲートすることもできる。化学的部分は、とりわけ、ポリマー、放射性核種または細胞傷害性因子であり得る。一部の実施形態では、これは、抗体薬物コンジュゲートと呼ばれることがある。一部の実施形態では、化学的部分は、対象の体内での抗体分子の半減期を増加させるポリマーである。好適なポリマーとしては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（例えば、２ｋＤａ、５ｋＤａ、１０ｋＤａ、１２ｋＤａ、２０ｋＤａ、３０ｋＤａまたは４０ｋＤａの分子量を有するＰＥＧ）、デキストランおよびモノメトキシポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）が挙げられるが、これらに限定されない。Lee, et al., (1999) (Bioconj. Chem. 10:973-981)には、ＰＥＧコンジュゲート一本鎖抗体が開示されている。Wen, et al., (2001) (Bioconj. Chem. 12:545-553)には、放射性金属キレーター（ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ））に結合しているＰＥＧとの抗体のコンジュゲーションが開示されている。化学的部分の例としては、抗有糸分裂薬、例えば、カリケアマイシン（例えば、オゾガマイシン）、モノメチルアウリスタチンＥ、メルタンシンなどが挙げられるが、これらに限定されない。他の例としては、生物活性微小管阻害剤、アルキル化剤およびＤＮＡ副溝結合剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の例は、本明細書中で下に提供される。化学的部分を、抗体に、連結基（マレイミド）、切断可能なリンカー、例えばカテプシン切断可能なリンカー（バリン－シトルリン）、および一部の実施形態では、１つまたは複数のスペーサー（例えば、パラ－アミノベンジルカルバメート）によって連結させることができる。いずれかの特定の理論に拘束されるものではないが、抗体コンジュゲートがＩＧＦ－１Ｒに結合すると、それは内在化することができ、化学的部分は、細胞を死滅させるまたはその成長を別様に阻害することができる。一部の実施形態では、細胞は、甲状腺細胞である。

【０１２４】

本発明の抗体および抗体断片は、標識、例えば、^{99}Ｔｃ、^{90}Ｙ、^{111}Ｉｎ、^{32}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、^{131}Ｉ、^{11}Ｃ、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{51}Ｃｒ、^{57}Ｔｏ、^{226}Ｒａ、^{60}Ｃｏ、^{59}Ｆｅ、^{57}Ｓｅ、^{152}Ｅｕ、^{67}ＣＵ、^{217}Ｃｉ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{47}Ｓｃ、^{109}Ｐｄ、^{234}Ｔｈ、および^{40}Ｋ、^{157}Ｇｄ、^{55}Ｍｎ、^{52}ＴｒおよびＦｅと、コンジュゲートすることもできる。

【０１２５】

抗体および抗体断片を、フルオロフォア、例えば、希土類キレート、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアネート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド（phthaladehyde）、フルオレスカミン、^{152}Ｅｕ、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナル標識、イソルミナル標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジニウム（acridimium）塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン／アビジン、スピン標識および安定なフリーラジカルをはじめとする、蛍光または化学発光標識と、コンジュゲートすることもできる。

【０１２６】

抗体分子は、細胞傷害性因子、例えば、ジフテリア毒素、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａエキソトキシンＡ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉタンパク質および化合物（例えば、脂肪酸）、ジアンチンタンパク質、Ｐｈｙｔｏｉａｃｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパ

ク質ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、およびＰＡＰ－Ｓ、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、マイトジェリン、レストリクトシン、フェノマイシン、およびエノマイシンにコンジュゲートすることもできる。

【０１２７】

本発明の抗体分子を様々な部分にコンジュゲートするために、Hunter, et al., (1962) Nature 144:945；David, et al., (1974) Biochemistry 13:1014；Pain, et al., (1981) J. Immunol. Meth. 40:219；およびNygren, J., (1982) Histochem. and Cytochem. 30:407に記載されている方法を含む当技術分野において公知の任意の方法を、利用することができる。抗体をコンジュゲートするための方法は、従来的であり、当技術分野において非常によく知られている。

【０１２８】

キメラ抗原受容体

【０１２９】

本明細書で提供される抗体は、キメラ抗原受容体（「ＣＡＲ」）に組み込むこともでき、それを、例えばＣＡＲ－Ｔ細胞において、使用することができる。一部の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインは、本明細書で提供される抗体であり得る。一部の実施形態では、抗体は、ｓｃＦｖ形式のものである。ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＩＧＦ－１Ｒを発現する細胞をそれらが攻撃することになるように患者のＴ細胞が改変される、ある種の処置である。Ｔ細胞は、患者の血液から採取される。次いで、患者の細胞上のある特定のタンパク質に結合する特別な受容体の遺伝子が研究室で加えられる。一部の実施形態では、受容体は、本明細書で規定される抗体の結合領域を使用してＩＧＦ－１Ｒに結合する。次いで、ＩＧＦ－１Ｒ抗体を含むＣＡＲ－Ｔ細胞を使用して、本明細書で規定されるものなどの状態を処置することができる。

【０１３０】

一部の実施形態では、抗体（例えば、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体）が本明細書で提供される。一部の実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する組換え抗体である。一部の実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質は、ヒトＩＧＦ－１Ｒタンパク質である。一部の実施形態では、抗体により認識されるＩＧＦ－１Ｒタンパク質は、そのネイティブ高次構造（非変性）高次構造のものである。一部の実施形態では、抗体は、変性ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に特異的に結合しない。本明細書で使用される場合、用語「組換え抗体」は、天然に存在しない抗体を指す。一部の実施形態では、用語「組換え抗体」は、ヒト対象から単離されない抗体を指す。

【０１３１】

一部の実施形態では、抗体は、以下の配列を有する１つまたは複数のペプチド、またはそのバリアントを含む：

【表３】

AB 識別番号	AB 配列	VL 配列	VH 配列
VRDN-5000	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISC RSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPG QSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYY CFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC （配列番号 11） QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCK ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLE WIGEINPSNGRTNYNQKFQGKAT LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK （配列 番号10）	DVVMTQTPLSLPVSL GDPASISCRSSQSIV HSNVNTYLEWYLQKP GQSPRLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGI YYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR （配列番 号2）	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSC KASGYTFTSYWMHWVKQRPGQG LEWIGEINPSNGRTNYNQKFQG KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYFARGRPDYYGSSKWY FDVWGQGTTVTVSS （配列番号 NO: 3）

【０１３２】

ＶＨおよびＶＬ配列は、ＶＨおよびＶＬ領域がペプチドリンカーで連結されているｓｃＦｖ形式を含むがこれに限定されない、任意の形式のものであり得る。本明細書で規定される様々なペプチドを連結するために使用され得るペプチドリンカーの例としては、（ＧＧＧＧＳ）$_n$（配列番号１２）；（ＧＧＧＧＡ）$_n$（配列番号１３）、またはこれらの任意の組合せが挙げられるが、それらに限定されず、ここでの各ｎは、独立して１～５である。一部の実施形態では、可変領域は、ペプチドリンカーで連結されていない。一部の実施形態では、抗体は、配列番号１０および１１で示されるポリペプチドを含むかまたはそれからなる。一部の実施形態では、抗体は、配列番号３、４、５、６、７、８および９を含む、ポリペプチドを含む。

【０１３３】

一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片が提供され、抗体または抗体断片は、以下の表から選択されるペプチドを含む。

【０１３４】

【表４】

Ab 識別番号	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
VRDN-5000	RSSQSI VHSNVN TYLE （配列番 号4）	KVSNRFS （配列番号 5）	FQGSHVPPT （配列番号 6）	SYWMH （配列番号 7）	GEINPSNGRTNYNQ KFQG （配列番号 8）	GRPDYYGSSK WYFDV （配列 番号9）

【０１３５】
一部の実施形態では、抗体は、１つまたは複数の可変ドメイン（イタリック体）ＣＤＲ（イタリック体および太字）およびヒトＩｇＧ１／カッパ定常ドメイン（下線付き）を含む、以下の配列を有する１つもしくは複数のペプチド、またはそのバリアントを含む：
【表５】

VRDN-5000_HC (配列番号10)	*QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFT**SYWMH**WVKQRPGQGLEWIG**EI NPSNGRTNYNQKFQG**KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFAR**GRPD YYGSSKWYFDV**WGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
VRDN-5000_LC (配列番号11)	*DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISC**RSSQSIVHSNVNTYLE**WYLQKPGQSPRLLI Y**KVSNRFS**GVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYC**FQGSHVPPT**FGG GTKLEI*KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

【０１３６】
一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号１０および１１の配列を有する、重鎖または軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号１０の配列を有する重鎖を含む。一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号１０のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一である配列を有する重鎖を含む。一部の実施形態では、配列番号１０のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一である配列は、上に示されている配列番号７、８および／または９のＣＤＲを含む。
【０１３７】
一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号１１の配列を有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号１１のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一である配列を有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、配列番号１１のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一である配列は、上に示されている配列番号７、８および／または９のＣＤＲを含む。
【０１３８】
一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号４、５または６の配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む。一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、配列番号７、８または９の配列を有する重鎖ＣＤＲを含む。
【０１３９】
一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を有する軽鎖を含み、ＬＣＤＲ１は、配列番号４の配列を有し、ＬＣＤＲ２は、配列番号５の配列を有し、ＬＣＤＲ３は、配列番号６の配列を有する。
【０１４０】
一部の実施形態では、抗体、またはその抗体結合断片は、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を有する重鎖を含み、ＨＣＤＲ１は、配列番号７の配列を有し、ＨＣＤＲ２は、配列番号８の配列を有し、ＨＣＤＲ３は、配列番号９の配列を有する。
【０１４１】
異なるＣＤＲモチーフを、上の表に描示されていないものを含む任意の組合せで、組み合わせることができる。例えば、以下の実施形態が、そのような組合せの非限定的な例と

して提供される。

【０１４２】

一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、（ｉ）軽鎖ＣＤＲ１配列が配列番号４のアミノ酸配列を有し、軽鎖ＣＤＲ２配列が配列番号５のアミノ酸配列を有し、軽鎖ＣＤＲ３配列が配列番号６のアミノ酸配列を有する、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；および（ｉｉ）重鎖ＣＤＲ１配列が配列番号７のアミノ酸配列を有し、重鎖ＣＤＲ２配列が配列番号８のアミノ酸配列を有し、重鎖ＣＤＲ３配列が配列番号９のアミノ酸配列を有する、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；または前述のものの任意のバリアントを含む。

【０１４３】

一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、（ｉ）軽鎖ＣＤＲ１配列が配列番号４のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一であるアミノ酸配列を有し、軽鎖ＣＤＲ２が配列番号５のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一であるアミノ酸配列を有し、軽鎖ＣＤＲ３配列が配列番号６のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一であるアミノ酸配列を有する、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；および（ｉｉ）重鎖ＣＤＲ１配列が配列番号７のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一であるアミノ酸配列を有し、重鎖ＣＤＲ２配列が配列番号８のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一であるアミノ酸配列を有し、重鎖ＣＤＲ３配列が配列番号９のものと９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％または実質的に１００％同一であるアミノ酸配列を有する、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；または前述のものの任意のバリアントを含む。

【０１４４】

一部の実施形態では、配列番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０または１１のいずれかで示される配列を有するペプチドを含む、抗体、またはその抗原結合断片、またはタンパク質が、提供される。

【０１４５】

一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合断片は、上述のもののいずれかの配列、または上述のもののいずれかのバリアントを含む。

【０１４６】

医薬組成物

【０１４７】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体または本明細書で提供される他のタンパク質の、医薬組成物または滅菌組成物を調製するために、抗体もしくはその抗原結合断片または本明細書で提供される他のタンパク質は、薬学的に許容される担体または賦形剤と混合される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)を参照されたい。

【０１４８】

治療および診断剤の製剤は、許容される担体、賦形剤または安定剤と混合することにより、例えば、凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液または水性懸濁液の形態で、調製され得る（例えば、Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY；Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY；Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY；Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical

Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY；Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY；Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NYを参照されたい）。一部の実施形態では、抗体は、酢酸ナトリウム溶液ｐＨ５～６で適切な濃度に希釈され、ＮａＣｌまたはスクロースが等張性のために添加される。追加の薬剤、例えば、ポリソルベート２０またはポリソルベート８０が、安定性を増強するために添加され得る。

【０１４９】

単独でまたは別の薬剤と組み合わせて投与される、抗体組成物の毒性および治療有効性は、例えば、LD_{50}（集団の５０％にとって致死的な用量）およびED_{50}（集団の５０％において治療に有効な用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順により、決定することができる。毒性効果と治療効果の用量比が治療指数（LD_{50}／ED_{50}）である。特定の態様では、高い治療指数を示す抗体が望ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトにおける使用のための投薬量範囲の公式化に使用することができる。そのような化合物の投薬量は、好ましくは、毒性が殆どまたは全くないED_{50}を含む循環濃度の範囲内に存する。投薬量は、利用される剤形、および投与経路に依存して、この範囲内で変動し得る。

【０１５０】

一部の実施形態では、本発明の組成物は、Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002))に従って対象に投与される。

【０１５１】

投与方法は、様々であり得る。好適な投与経路としては、経口、直腸、経粘膜、腸、非経口；筋肉内、皮下、皮内、髄内、髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、眼内、吸入、通気、局所的、皮膚、経皮または動脈内経路が挙げられる。

【０１５２】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、侵襲的経路により、例えば注射により、投与することができる。一部の実施形態では、抗体もしくはその抗原結合断片、またはその医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、動脈内投与、関節内（例えば、関節炎罹患関節内に）投与され、または吸入、エアロゾル送達により投与される。非侵襲的経路による（例えば、経口での；例えば、丸剤、カプセルまたは錠剤での）投与も、本実施形態の範囲内である。

【０１５３】

一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、少なくとも１つの追加の治療剤、例えば、これらに限定されないが、甲状腺眼疾患を処置するために使用される任意の治療薬、と組み合わせて投与される。例えば、一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体、またはその抗原結合断片は、少なくとも１つの追加の治療剤、例えば、これらに限定されないが、甲状腺眼疾患またはそれに関係する状態を処置するために使用される治療薬、と組み合わせて投与される。そのような処置および治療薬の例としては、抗甲状腺薬、糖尿病薬、ベータ遮断薬、プロピルチオウラシル、メチマゾール、プロプラノロール、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、コルチコステロイド、メトホルミン、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、ＤＰＰ－４阻害剤、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＳＧＬＴ２阻害剤、レギュラーインスリン、インスリンアスパルト、インスリングルリジン、インスリンリスプロ、インスリンイソフェン、インスリンデグルデク、インスリンデテミル、インスリングラルギン、アカルボース（acerbose）、ミグリトール、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール（cartelol）、カルベジロール、エスモロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、チモロール（tomolol）点眼液、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、デュラグルチド、エキセナチド、セマグル

チド、リラグルチド、リキシセナチド、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、またはこれらの任意の組合せが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１５４】

組成物は、当技術分野において公知の医療デバイスで投与することができる。例えば、本発明の医薬組成物は、例えば、充填済み注射器または自己注射器を含む、皮下針での注射により投与することができる。

【０１５５】

医薬組成物は、無針皮下注射デバイス、例えば、米国特許第６，６２０，１３５号、同第６，０９６，００２号、同第５，３９９，１６３号、同第５，３８３，８５１号、同第５，３１２，３３５号、同第５，０６４，４１３号、同第４，９４１，８８０号、同第４，７９０，８２４号または同第４，５９６，５５６号において開示されているデバイスで、投与することもできる。

【０１５６】

医薬組成物は、注入により投与することもできる。医薬組成物を投与する周知の埋め込み装置およびモジュールの形態の例としては、制御された速度で治療薬を分注するための埋め込み型微量注入ポンプを開示している米国特許第４，４８７，６０３号；正確な注入速度で薬物を送達するための治療薬注入ポンプを開示している米国特許第４，４４７，２３３号；連続薬物送達のための可変流量埋め込み型注入装置を開示している米国特許第４，４４７，２２４号；多室区画を有する浸透圧薬物送達システムを開示している米国特許第４，４３９，１９６号が挙げられる。多くの他のそのような埋め込み装置、送達システム、およびモジュールが、当業者に公知である。

【０１５７】

あるいは、抗体を全身的にではなく局所的に、例えば、免疫学的病態を特徴とする関節炎罹患関節または病原体誘発病変への直接的な、多くの場合、デポまたは徐放性製剤での、抗体の注射によって、投与することができる。さらに、抗体を、標的化された薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームであって、組織特異的抗体が、例えば、免疫学的病態を特徴とする関節炎罹患関節または病原体誘発病変を標的とするものである、リポソームで、投与することができる。リポソームは、罹患組織に標的化され、罹患組織により選択的に取り込まれることになる。

【０１５８】

投与レジメンは、治療用抗体の血清または組織代謝回転率、症状のレベル、治療用抗体の免疫原性、および生体マトリックス内の標的細胞の接近可能性をはじめとする、いくつかの因子に依存する。好ましくは、投与レジメンは、望ましくない副作用を最小限に抑えつつ同時に標的病状の改善をもたらすために十分な治療用抗体を送達する。したがって、送達される生物製剤の量は、特定の治療用抗体、および処置される状態の重症度に、一部は依存する。治療用抗体の適切な用量の選択に関するガイダンスが利用可能である（例えば、Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK；Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY；Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY；Baert, et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608；Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973；Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792；Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619；Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32；Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602を参照されたい）。

【０１５９】

適切な用量の決定は、臨床医により、例えば、当技術分野において処置に影響を与えることが公知のまたはそう思われているパラメーターまたは因子を使用して、行われる。一般に、用量は、最適な用量より幾分少ない量で開始し、その後、任意のマイナスの副作用

と比べて所望のまたは最適な効果が達成されるまで少しずつ増加させる。重要な診断尺度は、症状についてのもの、例えば、炎症の症状についてのもの、または産生される炎症性サイトカインのレベルを含む。一般に、使用されることになる生物製剤は、処置の標的となる動物と同じ種に由来することが望ましく、それによって試薬への一切の免疫応答が最小限に抑えられる。ヒト対象の場合、例えば、キメラ、ヒト化および完全ヒト抗体が望ましい。

【０１６０】

抗体またはその抗原結合断片は、持続注入により、または例えば、１日１回、週１～７回、週１回、２週間に１回、月１回、２ヵ月に１回、年４回、年２回、年１回など、投与される用量により、提供することができる。用量は、例えば、静脈内に、皮下に、局所的に、経口で、経鼻的に、直腸に、筋肉内、脳内に、脊髄内に、または吸入により提供することができる。合計の週１回用量は、一般に、少なくとも０．０５μｇ／ｋｇ体重、より一般的には、少なくとも０．２μｇ／ｋｇ、０．５μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｍｌ、１０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇであるかまたはそれより多い（例えば、Yang, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434；Herold, et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698；Liu, et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456；Portielji, et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144を参照されたい）。対象の血清中の抗体の所定の標的濃度、例えば、０．１、０．３、１、３、１０、３０、１００、３００μｇ／ｍｌまたはそれより高い濃度、を達成するように、用量を提供することもできる。他の実施形態では、完全ヒト抗体は、週１回、２週間に１回、「４週間ごとに」、月１回、２ヵ月に１回もしくは年４回の頻度で１０、２０、５０、８０、１００、２００、５００、１０００もしくは２５００ｍｇ／対象で、または本明細書で別様に規定されるように、皮下または静脈内投与される。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、「抑制する」または「処置する」または「処置」は、障害に関連する症状の発症を遅らせること、および／またはそのような障害の症状の重症度の低下を含む。これらの用語は、既存の無制御のまたは望ましくない症状を軽快させること、追加の症状を予防すること、およびそのような症状の基礎疾患を軽快させることまたは予防することをさらに含む。したがって、これらの用語は、有益な結果が、障害、疾患もしくは症状を有する脊椎動物対象またはそのような障害、疾患もしくは症状を発症する可能性がある脊椎動物対象にもたらされたことを意味する。

【０１６２】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」、「治療有効用量」および「有効量」は、単独でまたは追加の治療剤と組み合わせて細胞、組織または対象に投与されたとき、疾患もしくは状態の１つもしくは複数の症状のまたはそのような疾患もしくは状態の進行の測定可能な改善を引き起こすのに有効である、抗体またはその抗原結合断片の量を指す。治療有効用量は、症状の少なくとも部分的軽快、例えば、関連する医学的状態の処置、治癒、予防もしくは軽快、またはそのような状態の処置率、治癒率、予防率もしくは軽快率の上昇、をもたらすのに十分な結合化合物の量を、さらに指す。単独で投与される個々の活性成分に適用されるとき、治療有効用量は、単独でのその成分を指す。組合せに適用されるとき、治療有効用量は、組み合わせて逐次的に投与されるのか同時に投与されるのかを問わず、治療効果をもたらす、活性成分の組み合わせられた量を指す。治療薬の有効量は、診断尺度またはパラメーターを少なくとも１０％、通常は少なくとも２０％、好ましくは少なくとも約３０％、より好ましくは少なくとも４０％、最も好ましくは少なくとも５０％、改善する結果となる。有効量はまた、主観的尺度が疾患重症度を評価するために使用される場合、主観的尺度を改善する結果となり得る。一部の実施形態では、量は、使用して本明細書で規定の状態を処置することまたは軽快させることができる量である場合、治療有効量である。

【０１６３】
至る所で使用されるような用語「対象」は、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）および例えばヒトをはじめとする、動物などの、任意の生物を含む。対象は、患者と呼ばれることもある。一部の実施形態では、対象は、処置を必要とする対象である。「処置を必要とする」対象は、処置されることになる状態について処置を必要とすると特定された対象であって、そのような状態を処置するという特定の意図をもって処置される対象を指す。状態は、例えば、本明細書に記載される状態のいずれかであり得る。
【０１６４】
単離された抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質または本明細書に記載される他のタンパク質上のエピトープに結合し、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよび／またはｉｎ ｖｉｖｏ ＩＧＦ－１Ｒ阻害または治療活性を提示するが、ＩＧＦ－１Ｒ機能を阻害することができる抗体またはその抗原結合断片は、ヒトにおけるＩＧＦ－１Ｒ関連状態を処置するための治療剤としても、動物におけるＩＧＦ－１Ｒ関連状態を処置するための治療剤としても、好適である。これらの状態には、甲状腺眼疾患が含まれる。したがって、そのような状態を処置する方法であって、そのような状態を有する対象に抗体またはその抗原結合断片を投与するステップを含む方法も、提供される。
【０１６５】
一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載される１つもしくは複数のモノクローナル抗体または抗体の抗原結合断片の治療または予防有効量を、感受性対象に、またはＩＧＦ－１Ｒが観察される病態を引き起こしたことが既知であるもしくは疑われる状態を示す者に、投与するステップを含む。ｓｃＦｖ、ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）２断片ならびに本明細書で規定される抗体の他の形態を含むがこれらに限定されない、抗体の任意の活性形態を投与することができる。
【０１６６】
本明細書で使用される場合、ＩＧＦ－１Ｒ関連病態は、ＩＧＦ－１Ｒのモジュレーションにより引き起こされる状態を指す。これらの状態には、甲状腺眼疾患および本明細書で規定される他の状態が含まれるが、これらに限定されない。
【０１６７】
一部の実施形態では、使用される抗体は、レシピエント種に適合し、したがって、ＭＡｂへの免疫応答は、受け入れ難いほど短い循環半減期をもたらすことも、対象におけるＭＡｂへの免疫応答を誘導することもない。
【０１６８】
個体の処置は、本明細書に記載される抗体の治療有効量の投与を含み得る。抗体は、本明細書で提供されるものなどの、キットで提供することができる。抗体は、単独で、または別の治療薬、鎮痛剤もしくは診断剤、例えば本明細書で規定されるもの、との混合物で、使用または投与することができる。ＩＧＦ－１Ｒに結合することができる抗体もしくはその断片、またはレシピエント患者におけるＩＧＦ－１Ｒ病態から保護をもたらすことができる抗体を、患者に提供する場合、投与される薬剤の投薬量は、患者の年齢、体重、身長、性別、全身病状、以前の病歴などのような因子によって変わることになる。
【０１６９】
ＩＧＦ－１Ｒ活性に関連する状態を処置することができる抗体、またはＩＧＦ－１Ｒ関連病態を処置するための使用は、ＩＧＦ－１Ｒ関連症状または病態の軽減、解消または軽快に影響を与えるのに十分な量で対象に提供されることを意図したものである。そのような病態には、甲状腺眼疾患などが含まれる。
【０１７０】
したがって、一部の実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒ関連障害を有する対象を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書で提供されるように、抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、障害は、甲状腺眼疾患である。本明細書で規定されるように、抗体またはその抗原結合断片

は、他の治療薬とともに投与することができる。これらは同時にまたは逐次的に投与することができる。

【０１７１】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、甲状腺眼疾患を処置することができる。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、甲状腺眼症（ＴＡＯ）もしくはその症状を処置することができ、またはその重症度を低下させることができる。

【０１７２】

一部の実施形態では、方法または使用は、甲状腺眼症（ＴＡＯ）を有する対象の眼における眼球突出を低減させるために提供される。

【０１７３】

一部の実施形態では、対象は、本明細書で提供されるものとは異なる抗体で以前に処置された対象である。

【０１７４】

一部の実施形態では、方法または使用は、甲状腺眼症（ＴＡＯ）を有するかまたは有する疑いがある対象における臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）に提供される。

【０１７５】

一部の実施形態では、方法または使用は、眼球突出を少なくとも２ｍｍ低減させるために提供される。一部の実施形態では、方法または使用は、眼球突出を少なくとも３ｍｍ低減させるために提供される。一部の実施形態では、方法または使用は、眼球突出を少なくとも２～３ｍｍまたは２～４ｍｍ低減させるために提供される。一部の実施形態では、眼球突出は、少なくとも２、３または４ｍｍ低減される。一部の実施形態では、眼球突出の低減は、第１の用量の投与から３週間以内に見られる。一部の実施形態では、眼球突出の低減は、第１の用量の投与から６週間以内に見られる。

【０１７６】

一部の実施形態では、対象は、甲状腺眼症（ＴＡＯ）を有する対象における臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の低減を有する。

【０１７７】

本明細書で使用される場合、臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）という用語は、表２に従って記載され、スコアが付けられるプロトコールを指す。このプロトコールに従って、下の表で評価されるパラメーターの各々の存在について１点が与えられる。全ての点数の合計によって臨床的活動性が定義され、ＣＡＳが得られ、ここで、０または１は、非活動性疾患に相当し、７は、重度の活動性眼症に相当する。

【表２】

表2	
臨床的活動性スコアを計算するためのパラメーター	
項目番号	パラメーター
1	自発性球後痛
2	眼球運動を企図したときの疼痛（上方、左右、および下方注視; 注視誘発眼窩痛と呼ばれることもある）
3	眼瞼腫脹
4	眼瞼紅斑（発赤）
5	結膜発赤
6	結膜浮腫（結膜の腫脹/浮腫）
7	涙丘またはひだの腫脹

【０１７８】
表２で提供されたように、ＣＡＳは、７つの構成要素：自発性球後痛、眼球運動（上方、左右、および下方注視）を企図したときの疼痛、結膜発赤、眼瞼の発赤、結膜浮腫、涙丘／ひだの腫脹、および眼瞼の腫脹からなる。各構成要素に、存在（１点）または非存在（０点）としてスコアが付けられる。各有効性評価におけるスコアは、存在する全ての項目の合計であり、０～７の範囲となり、ここで、０または１は、非活動性疾患に相当し、７は、重度の活動性眼症に相当する。＞２点の変化は、臨床的に有意義と見なされる。一部の実施形態では、対象のスコアは、少なくとも２、３または４点、改善する。一部の実施形態では、対象のスコアは、第１の用量から３週間以内に改善する。一部の実施形態では、対象のスコアは、第１の用量から６週間以内に改善する。

【０１７９】
項目１、自発性眼窩痛は、眼球上または内の有痛または圧迫感であり得る。この疼痛は、眼窩組織体積が、細胞外基質の過剰合成、流体蓄積ならびに細胞浸潤および拡大によって増加したときに、眼窩内圧の上昇により引き起こされ得る。項目２、注視誘発眼窩痛は、見上げた、見下ろしたもしくは横目で見たときのまたはそれを企図したときの眼の疼痛、すなわち、上方、下方もしくは側方眼球運動に伴う疼痛、または眼球運動を企図したときの疼痛であり得る。この種の疼痛は、炎症を起こした筋肉の伸張により、特に、上方視を企図したときに、生じ得る。「伸張痛」は、眼窩内圧上昇の症状発現であった場合に予想されるように眼球の指圧によって誘発されることはない。両方の種類の疼痛が抗炎症処置後に軽減され得る。したがって、これらの種類の疼痛は、眼窩内の自己免疫性炎症に直接関係し、それ故、ＴＡＯ活動性の評価に有用であると考えられる。

【０１８０】
ＴＡＯにおける腫脹は、結膜浮腫（結膜の浮腫）、表１の項目番号６、ならびに涙丘および／または半月ひだの腫脹として見られる。両方とも、ＴＡＯ活動性の徴候である。眼瞼腫脹は、浮腫、眼窩隔膜からの脂肪脱出、または線維性変性に起因し得る。腫脹に加えて、活動性ＴＡＯを示唆する他の症状は、結膜、眼瞼、涙丘および／または半月ひだの発赤および／または疼痛を含む。

【０１８１】
一部の実施形態では、処置される対象は、眼球突出を有し、それが少なくとも２ｍｍ低減される。一部の実施形態では、処置される対象は、眼球突出を有し、それが少なくとも３ｍｍ低減される。一部の実施形態では、処置される対象は、眼球突出を有し、それが少

なくとも４ｍｍ低減される。
【０１８２】
一部の実施形態では、処置される対象において、対象の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）が、少なくとも２点、低減される。一部の実施形態では、対象の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、一（１）に低減される。一部の実施形態では、対象の臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）は、ゼロ（０）に低減される。
【０１８３】
一部の実施形態では、対象における甲状腺眼症（ＴＡＯ）を処置するまたはその重症度を低下させる方法であって、前記抗体での処置が（ｉ）眼における眼球突出を少なくとも２ｍｍ低減させる；（ｉｉ）他方（または他眼）における２ｍｍのまたはそれより大きい悪化を伴わない；および（ｉｉｉ）前記対象におけるＣＡＳを一（１）またはゼロ（０）に低減させる、方法が提供される。
【０１８４】
一部の実施形態では、甲状腺眼症（ＴＡＯ、これはグレーブス眼症／グレーブス眼窩疾患とも呼ばれる）を有する対象の生活の質を改善する方法が、提供される。一部の実施形態では、生活の質は、グレーブス眼症生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価により、またはその視覚的機能もしくは外見サブスケールのどちらかにより、測定される。一部の実施形態では、処置は、ＧＯ－ＱｏＬで８点より大きいまたはそれに等しい改善を生じさせる結果となる。一部の実施形態では、処置は、ＧＯ－ＱｏＬの機能サブスケールで改善を生じさせる結果となる。一部の実施形態では、処置は、ＧＯ－ＱｏＬの外見サブスケールで改善を生じさせる結果となる。
【０１８５】
一部の実施形態では、甲状腺眼症（ＴＡＯ）を有する対象における複視を処置するまたはその重症度を低下させる方法が、提供される。一部の実施形態では、複視は、恒常的な複視である。一部の実施形態では、複視は、非恒常的な複視である。一部の実施形態では、複視は、断続的な複視である。一部の実施形態では、複視の改善またはその重症度の低下は、抗体投与の中止の少なくとも２０週間後に持続している。一部の実施形態では、複視の改善またはその重症度の低下は、抗体投与の中止の少なくとも５０週間後に持続している。一部の実施形態では、複視は、第１の用量から３週間以内または６週間以内に対象において改善される。
【０１８６】
疾患の重症度は、以下の非限定的な実施形態で測定され得る。例えば、眼瞼開口部については、眼瞼縁間の距離が、くつろいだ状態で座って、および遠方に固定した状態で、正面視で見ている患者に関して、測定される（ｍｍ単位で）。眼瞼の腫脹について、尺度／評価は、「非存在／不定」、「中等度」、または「重度」のいずれかである。眼瞼の発赤は、非存在または存在のどちらかである。結膜の発赤は、非存在または存在のどちらかである。一部の実施形態では、結膜浮腫は、非存在または存在のどちらかである。一部の実施形態では、涙丘またはひだの炎症は、非存在または存在のどちらかである。眼球突出症は、個々の患者に対して同じＨｅｒｔｅｌ眼球突出測定計および同じ内眼角間距離を使用してミリメートル単位で測定される。主観的複視は０～３のスコアが付けられる（０＝複視なし；１＝断続的、すなわち、疲労時または最初に目覚めたときの正面注視位での複視；２＝非恒常的、すなわち、極度の注視時の複視；３＝恒常的、すなわち、正面視または読書眼位で継続的な複視）。眼筋病変については、ひき運動が、度単位で測定される。角膜病変は、非存在／点状または角膜症／潰瘍のどちらかである。視神経病変、すなわち、最高矯正視力、色覚、視神経乳頭、相対的求心性瞳孔障害について、状態は、非存在または存在のどちらかである。加えて、視野は、視神経圧迫が疑われる場合にチェックされる。一部の実施形態では、患者は、次の重症度分類に従って分類され得る。例えば、視力を脅かす甲状腺眼疾患：甲状腺性視神経症（ＤＯＮ）および／または角膜破壊を有する患者。このカテゴリーは、即時介入を是認する。中等度から重度の甲状腺眼疾患：視力を脅かす疾患のない患者であって、その眼疾患が、日常生活に対して、免疫抑制（活動性の場合

）または外科的介入（非活動性の場合）のリスクを正当化するのに十分な影響を及ぼすものである、患者。中等度から重度の甲状腺眼疾患を有する患者は、通常、次のうちのいずれか１つまたは複数を有する：２ｍｍより大きいまたはそれに等しい眼瞼後退；中等度または重度の軟部組織病変；人種および性別の正常値を３ｍｍ超えて上回るまたは３ｍｍ上回る眼球突出症；非恒常的なまたは恒常的な複視。軽度の甲状腺眼疾患：甲状腺眼疾患の特徴が、日常生活に対して、免疫抑制または外科的処置を正当化するには不十分なごくわずかな影響しか及ぼさない、患者。彼らは、通常、次のうちの１つだけまたは複数を有する：わずかな眼瞼後退（＜２ｍｍ）、軽度の軟部組織病変、人種および性別の正常値を＜３ｍｍ上回る眼球突出症、一過性複視または複視なし、ならびに潤滑剤に反応する角膜露出。

【０１８７】

一部の実施形態では、患者はグレーブス眼症生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）スコアにより特徴付けることができる。眼球突出（または眼球突出症）およびＣＡＳに加えて、生活の質も、ＧＯ生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）質問票の使用によって評価される。この質問票は、本明細書で開示される方法での処置後の生活の質の改善を判定するようにデザインされる。一部の実施形態では、質問票は、グルココルチコイドでの処置と比較して、本明細書で開示される方法に従って抗体またはその抗原結合断片で処置された後の副作用の減少または欠如を判定することができる。ＧＯ－ＱｏＬは、２つのサブセットに分けられた１６項目の自己記入質問票であり、（ｉ）視覚機能に関係するような彼らの日常身体活動、および（ｉｉ）社会心理的機能に対する患者により認識されるＴＥＤの影響を評価するために使用され、生活の質はＧＯ　ＱｏＬ質問票の使用により評価される。ＧＯ－ＱｏＬ質問票［Ｃ．Ｂ．Ｔｅｒｗｅｅ　ｅｔ　ａｌ，１９９８］は、処置期間中の１日目ならびに６、１２および２４週目（またはＰＷ）に、ならびに追跡調査期間中の７および１２ヵ月目（またはＰＷ）に、記入される。ＧＯ－ＱｏＬは、一方が日常活動に対する視覚機能の影響を対象とし、他方が自己認識する外見の影響を評価する、２つの評価サブスケールに分けられた、１６項目の自己記入質問票である。視覚機能サブスケールは、運転、散歩、読書、テレビを見ることなどの、活動を対象とする。外見サブスケールは、眼症が、対象の外見を変容させたか、他の人々が対象に対して嫌な反応を示す原因となっているか、社会的孤立の原因となっているか、および対象が自分の外見を隠すように試みる原因となっているか、などの質問を対象にする。各サブスケールには、ハイ－－非常にそうです；ハイ－－若干；またはイイエ－－全くない、で回答される８問の質問がある。各質問にそれぞれ０～２のスコアが付けられ、次いで、合計生スコアが０～１００スケールに数学的に変換され、０は、生活の質に対する最も悪い影響を表し、１００は、影響がないことを表す。０～１００スケールで、＞８点の、または８点を超える、８点に等しい変化は、臨床的に有意義であることが示されている。複合スコアは、両方のサブスケールから生スコアを取り、それらを単一の０～１００スケールに再び変換する。質問票は、２つの自己評価サブスケールを有する。各サブスケールには、（ｉ）ハイ－－非常にそうです；（ｉｉ）ハイ－－若干；または（ｉｉｉ）イイエ－－全くない、で回答される８問の質問がある。各質問にそれぞれ０～２のスコアが付けられ、次いで、合計生スコアが０～１００スケールに数学的に変換され、０は、生活の質に対する最も悪い影響を表し、１００は、影響がないことを表す。０～１００スケールで、＞８点の変化は、臨床的に有意義であると見なされる。複合スコアは、両方のサブスケールから生スコアを取り、それらを単一の０～１００スケールに再び変換する。

【０１８８】

患者を、複視のゴーマングレード分類の存在または非存在により評価することもできる。主観的複視のゴーマン評価は、４つのカテゴリー：複視なし（非存在）、患者が疲れたまたは目覚めるときの複視（断続的）、極度の注視時の複視（非恒常的）、および正面視または読書眼位での継続的な複視（恒常的）を含む。患者は、彼らが経験している複視がどのグレードであるのかによってスコアが付けられる。グレード１より大きいまたはそれに等しい改善は、臨床的に有意義と見なされる。

【０１８９】
一部の実施形態では、方法は、本明細書で提供されるものなどの抗体を投与するステップを含む。一部の実施形態では、抗体は、第１の用量として約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの抗体の投薬量で投与される。一部の実施形態では、抗体は、第１の用量として約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの抗体の投薬量で投与される。一部の実施形態では、抗体は、後続用量では約５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの抗体の投薬量で投与される。一部の実施形態では、抗体は、次の量で投与される：第１の用量として約１０ｍｇ／ｋｇの抗体；および後続用量では約２０ｍｇ／ｋｇの抗体。一部の実施形態では、後続用量は、３週間ごとに少なくとも２１週間にわたって投与される。

【０１９０】
一部の実施形態では、抗体は、本明細書で提供されるものなどの医薬組成物で投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、ＴＡＯの処置のための１つもしくは複数の薬学的に活性な化合物をさらに含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、コルチコステロイド；リツキシマブもしくは他の抗ＣＤ２０抗体；トリシズマブもしくは他の抗ＩＬ－６抗体；またはセリン、インフリキシマブもしくは他のＴＮＦアルファ抗体または甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）阻害剤をさらに含む。

【０１９１】
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、ＩＧＦ－ＩＲに特異的に結合し、それを阻害する、抗体またはその抗原結合断片を、対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、抗体は、本明細書で提供されるとおりである。

【０１９２】
本明細書に記載される実施形態を行うために有用であるキットも提供される。本キットは、上記の抗体を収容しているまたはそれを伴って包装された第１の容器を含む。キットは、実施形態を行うために必要なまたは適便な溶液を収容しているまたはそれを伴って包装された別の容器も含む。容器は、ガラス製、プラスチック製またはホイル製であり得、バイアル、瓶、ポーチ、管、バッグなどであり得る。キットは、書面情報、例えば、実施形態を行うための手順、または分析情報、例えば、第１の容器手段に収容されている試薬の量も含み得る。容器は、書面情報とともに、別の容器装置、例えば、箱またはバッグの中にあることもある。

【０１９３】
本明細書で規定されるさらに別の態様は、生体試料中のＩＧＦ－１Ｒタンパク質を検出するためのキットである。キットは、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質のエピトープに結合する１つまたは複数の抗体を保持する容器と、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合して免疫学的複合体を形成すること、および免疫学的複合体の存在または非存在が試料中のＩＧＦ－１Ｒタンパク質の存在または非存在と相関するような免疫学的複合体の形成を検出することを目的とした抗体の使用についての説明書とを含む。容器の例としては、複数の試料中のＩＧＦ－１Ｒタンパク質の同時検出を可能にするマルチウェルプレートが挙げられる。

【０１９４】
一部の実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する抗体が提供される。一部の実施形態では、抗体は、単離されている。一部の実施形態では、抗体は、特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、正確に折り畳まれているＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する。一部の実施形態では、抗体は、特定のＩＧＦ－１Ｒ高次構造状態（開いているまたは閉じている）に特異的である。一部の実施形態では、抗体は、細胞膜の中のＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する。一部の実施形態では、抗体は、無傷細胞の細胞膜の中にあるＩＧＦ－１Ｒタンパク質に結合する。一部の実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の機能を阻害または中和する。本明細書で使用される場合、用語「中和する」は、タンパク質の活性または機能が阻害されることを意味する。阻害は、完全であることもあり、または部分的であることもある。一部の実施形態では、タンパク質の活性または機能は、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、９５、または９９％阻害される。阻害パーセントは、抗体の非存在下でのタンパク質の機能または活性に基

づき得る。一部の実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒにより助長されるグルコース輸送を阻害する。一部の実施形態では、抗体は、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の内在化を阻害する。

【０１９５】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書で規定の配列、またはその抗原結合断片を含む。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載される重鎖ＣＤＲまたはその抗原結合断片を含む。重鎖は、本明細書に記載される重鎖のうちの１つまたは複数であり得る。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載の軽鎖またはその抗原結合断片を含む。

【０１９６】

一部の実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒ関連病態（IGF-1R, associated pathology）を処置する、抑制するまたは軽快させる方法が、提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載される抗体または本明細書に記載される医薬組成物を対象に投与して、ＩＧＦ－１Ｒ関連病態を処置する、抑制するまたは軽快させるステップを含む。一部の実施形態では、病態は、本明細書に記載されるとおりである。

【０１９７】

一部の実施形態では、試料中のＩＧＦ－１Ｒの存在または非存在を検出する方法であって、本明細書に記載される１つまたは複数の抗体と試料を接触させ、それによって抗体によるＩＧＦ－１Ｒ抗原への結合を検出するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、結合の検出は、ＩＧＦ－１Ｒ抗原の存在を示し、またはＩＧＦ－１Ｒ抗原への結合の検出の非存在は、ＩＧＦ－１Ｒ抗原の非存在を示す。検出は、任意の公知の方法で、例えば、バイオセンサー、ＥＬＩＳＡ、サンドイッチアッセイなどを使用して、行うことができる。しかし、一部の実施形態では、方法は、非変性条件でタンパク質の存在を検出するステップを含む。非変性条件は、そのネイティブ形態または正確に折り畳まれた形態の目的のタンパク質を検出するために使用され得る。

【０１９８】

一部の実施形態では、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質上のエピトープに結合する被検抗体を同定する方法であって、被検抗体をＩＧＦ－１Ｒタンパク質上のエピトープと接触させるステップ、および被検抗体がエピトープに結合するかどうかを判定するステップを含む方法が、提供される。一部の実施形態では、判定するステップは、被検抗体が、タンパク質に結合するかどうか、および本明細書で提供されるとおりの配列を含む抗体によって競合的に阻害されるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、判定するステップは、エピトープまたはタンパク質の１つまたは複数の残基を変異させること、および変異したエピトープへの被検抗体の結合を判定することを含み、変異が、変異していないエピトープと比較して被検抗体の結合を低減した場合、被検抗体は、そのエピトープに結合すると見なされる。

【０１９９】

一部の実施形態では、細胞の表面からのＩＧＦ－１Ｒの内在化をモニターする方法が、提供される。一部の実施形態では、細胞を本明細書で提供されるとおりの抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体と接触させるステップ、および細胞内のまたは細胞の表面のＩＧＦ－１Ｒの存在を検出するステップを含む方法。細胞表面発現の差を測定することができ、内在化をモニターすることおよび測定することができる。これを使用して、例えば、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の内在化をモジュレートする被検作用因子などの別の分子の効果を測定することができる。したがって、本明細書で規定される抗体を使用して、ＩＧＦ－１Ｒタンパク質の内在化をモジュレートする（増加または減少させる）被検作用因子を同定することができる。細胞表面のＩＧＦ－１Ｒタンパク質への抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の結合の減少として測定されることになる、内在化を増加させる被検分子を、本明細書で提供される方法に従って同定することができる。細胞表面のＩＧＦ－１Ｒタンパク質への抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の結合の増加として測定されることになる、内在化を減少させる被検分子を、本明細書で提供される方法に従って同定することができる。蛍光により表面発現を測定することができ、これは、ＩＧＦ－１Ｒ抗体を認識する二次抗体によって行うことができ、または本明細書で規

定される抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体を標識することにより表面発現を測定することができる。
【０２００】
一部の実施形態では、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法が、提供される。一部の実施形態では、方法は、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の１０ｍｇ／ｋｇの用量を、対象に、甲状腺眼症に関連する１つまたは複数の症状を軽減するのに十分な期間にわたって一定の間隔で静脈内投与するステップを含み、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含む重鎖と、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖とを含む。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、重鎖は、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域を含む。一部の実施形態では、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、重鎖は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、重鎖は、配列番号１０のアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、静脈内注入により投与される。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、３週間ごとに投与される。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、５用量に十分な期間にわたって投与される。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、８用量に十分な期間にわたって投与される。一部の実施形態では、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体は、３週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、１８週間、２１週間、２４週間またはそれより長い期間から選択される期間にわたって投与される。
【０２０１】
一部の実施形態では、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法における使用のための抗体が、提供される。一部の実施形態では、甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法における使用のための抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、提供される。
【０２０２】
一部の実施形態では、本明細書で提供される実施形態は、これらに限定されないが以下のものも含む：
１．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ；および
抗体の１または複数の後続の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ
を含み、
抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む；または
抗体が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含む軽鎖を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含む；または
抗体が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、方法。
２．　第１の用量が、約２ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
３．　第１の用量が、約３ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
４．　第１の用量が、約２．５ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。

５．　第１の用量が、約５ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
６．　第１の用量が、約７．５ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
７．　第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
８．　第１の用量が、約１５ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
９．　第１の用量が、約２０ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
１０．　１または複数の後続用量の量が、第１の用量の量と同じである、請求項２から９のいずれか一項に記載の方法。
１１．　１または複数の後続用量の量が、第１の用量の量と異なる、請求項２から９のいずれか一項に記載の方法。
１２．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約２ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１３．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約３ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１４．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約５ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１５．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約７．５ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１６．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１７．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約１５ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１８．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約２０ｍｇ／ｋｇである、請求項２から１１のいずれか一項に記載の方法。
１９．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、第１の用量の１、２、３、４、５、６または８週間後に投与される、請求項１から１８のいずれか一項に記載の方法。
２０．　１、２、３、４、５、６または７後続用量のみが対象に投与される、請求項１から１９のいずれか一項に記載の方法。
２１．　対象に合計２、３、４、５、６、７または８用量を投与するステップを含む、請求項１から２０のいずれか一項に記載の方法。
２２．　抗体の２または３用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される、請求項１から２１のいずれか一項に記載の方法。
２３．　各後続用量が、前の用量の１、２、３、４、５、６、７または８週間後に投与される、請求項１から２２のいずれか一項に記載の方法。
２４．　少なくとも１用量を４５分～約９０分かけてまたは６０分～約９０分かけて静脈内注入により投与するステップを含む、請求項１から２３のいずれか一項に記載の方法。
２５．　少なくとも１用量を皮下投与により投与するステップを含む、請求項１から２４のいずれか一項に記載の方法。
２６．　皮下投与が、自己投与である、請求項２５に記載の方法。
２７．　第１の用量を投与する前に対象に抗体の１または複数の負荷用量を投与するステップをさらに含む、請求項１から２６のいずれか一項に記載の方法。
２８．　第１の用量を投与する前に、対象に抗体の第１の負荷用量を投与するステップをさらに含み、第１の負荷用量が、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１２．５ｍｇ／ｋｇ、または約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、請求項１から２６のいずれか一項に記載の方法。
２９．　抗体の第２の負荷用量が、第１の負荷用量の後に対象に投与され、第１および第２の負荷用量が、第１の用量の前に投与される、請求項２７または２８に記載の方法。
３０．　第１の負荷用量および第２の負荷用量が、同じ用量の量である、請求項２９に記載の方法。

３１．　第１の負荷用量および第２の負荷用量が、異なる用量の量である、請求項２９に記載の方法。
３２．　第１の負荷用量が、約５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３１のいずれか一項に記載の方法。
３３．　第１の負荷用量が、約７．５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３１のいずれか一項に記載の方法。
３４．　第１の負荷用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３１のいずれか一項に記載の方法。
３５．　第１の負荷用量が、約１２．５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３１のいずれか一項に記載の方法。
３６．　第１の負荷用量が、約１５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３１のいずれか一項に記載の方法。
３７．　第２の負荷用量が、約５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３６のいずれか一項に記載の方法。
３８．　第２の負荷用量が、約７．５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３６のいずれか一項に記載の方法。
３９．　第２の負荷用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３６のいずれか一項に記載の方法。
４０．　第２の負荷用量が、約１２．５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３６のいずれか一項に記載の方法。
４１．　第２の負荷用量が、約１５ｍｇ／ｋｇである、請求項２７から３６のいずれか一項に記載の方法。
４２．　第１の負荷用量が、第１の用量が投与される１、２、３または４週間前に対象に投与される、請求項２７から４１のいずれか一項に記載の方法。
４３．　抗体が、抗体と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物の一部として投与され、抗体が、薬学的に許容される組成物中での少なくとも約１５０ｍｇ／ｍｌの溶解度を有する、請求項１から４２のいずれか一項に記載の方法。
４４．　対象が、甲状腺眼症のための過去の治療薬に対して不満足な奏効を示していた、請求項１から４３のいずれか一項に記載の方法。
４５．　不満足な奏効が、眼球突出を２ｍｍまたはそれより大きく低減させることができないこと；ＣＡＳを１つもしくは複数の構成要素に関して、または２点もしくはそれを超える点数、低減させることができないこと；他方の眼における２ｍｍまたはそれより大きい悪化；複視を軽減することができないこと；複視を一定期間、改善し続けることができないこと；グレーブス眼症生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価におけるスコアを、８点またはそれを超える点数、改善することができないこと；およびこれらの組合せのうちの１つまたは複数である、請求項４４に記載の方法。
４６．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
　抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ；および
　抗体の１もしくは複数の後続の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ
を含み、抗体が、本明細書で提供されるとおりであり、これには、これらに限定されないが、

抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む；または
抗体が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含む軽鎖を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含む；または
抗体が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む
ことが含まれ、
１または複数の後続の用量が、臨床的活動性スコアおよび／または眼球突出の測定値により判定して、対象が１または複数の前の用量に対して適切な奏効を示さなかったときに投与される、方法。
４７．　以前に１つまたは複数の処置の投与を受けた対象における甲状腺眼症の処置を改善する方法であって、
抗体の、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる、少なくとも１用量を対象に静脈内または皮下投与するステップを含み、抗体が、本明細書で提供されるような抗体によって代表され、例えば、
抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含み；または
抗体が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含む軽鎖を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含み；または
抗体が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖、および配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含み、
少なくとも１用量が、少なくとも１用量の前の１つまたは複数の測定値と比べて、１つまたは複数の測定値の改善をもたらす、方法。
４８．　１つまたは複数の測定値が、眼球突出、ＣＡＳ、他方の眼の悪化レベル、ＧＯ－ＱｏＬでのスコア、およびこれらの組合せから選択される、請求項４７に記載の方法。
４９．　対象が、少なくとも１用量の後に満足のいく奏効を示さなかった場合、抗体の、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から各々選択される、１または複数の後続用量が対象に投与される、請求項４７または４８に記載の方法。
５０．　１または複数の後続用量が、１または複数の後続用量の前と比較して、眼球突出、ＣＡＳ、他方の眼の悪化レベル、ＧＯ－ＱｏＬでのスコア、およびこれらの組合せのうちの１つまたは複数を改善する、請求項４９に記載の方法。
５１．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量が約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、または約４００ｍｇからなる群から選択される、ステップ、および
抗体の、１または複数の後続用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、または約４００ｍｇからなる群から選択される、ステップ
を含み、抗体が配列番号１により表される、方法。
５２．　第１の用量が、約２５０ｍｇである、請求項５１に記載の方法。
５３．　第１の用量が、約３００ｍｇである、請求項５２に記載の方法。
５４．　第１の用量が、約３５０ｍｇである、請求項５２に記載の方法。
５５．　第１の用量が、約４００ｍｇである、請求項５２に記載の方法。

５６．　第１の用量の量および１または複数の後続用量の量が、同じ用量の量である、請求項５１から５５のいずれか一項に記載の方法。
５７．　第１の用量の量および１または複数の後続用量の量が、異なる用量の量である、請求項５１から５５のいずれか一項に記載の方法。
５８．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約２５０ｍｇである、請求項５１から５７のいずれか一項に記載の方法。
５９．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約３００ｍｇである、請求項５１から５７のいずれか一項に記載の方法。
６０．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約３５０ｍｇである、請求項５１から５７のいずれか一項に記載の方法。
６１．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、約４００ｍｇである、請求項５１から５７のいずれか一項に記載の方法。
６２．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、第１の用量の１、２、３、４、５、６または８週間後に投与される、請求項５１から６１のいずれか一項に記載の方法。
６３．　１、２、３、４、５、６または７後続用量のみが対象に投与される、請求項５１から６２のいずれか一項に記載の方法。
６４．　対象に合計２、３、４、５、６、７または８用量を投与するステップを含む、請求項５１から６３のいずれか一項に記載の方法。
６５．　抗体の２または３用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される、請求項５１から６４のいずれか一項に記載の方法。
６６．　各後続用量が、前の用量の１、２、３、４、５、６、７または８週間後に投与される、請求項５１から６５のいずれか一項に記載の方法。
６７．　少なくとも１用量を４５分～約９０分かけてまたは６０分～約９０分かけて静脈内注入により投与するステップを含む、請求項５１から６６のいずれか一項に記載の方法。
６８．　少なくとも１用量を皮下投与により投与するステップを含む、請求項５１から６７のいずれか一項に記載の方法。
６９．　皮下投与が、自己投与である、請求項６８に記載の方法。
７０．　第１の用量を投与する前に対象に抗体の１または複数の負荷用量を投与するステップをさらに含む、請求項５１から６９のいずれか一項に記載の方法。
７１．　第１の用量を投与する前に、対象に抗体の第１の負荷用量を投与するステップをさらに含み、第１の負荷用量が、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、または約４００ｍｇからなる群から選択される、請求項５１から６９のいずれか一項に記載の方法。
７２．　抗体の第２の負荷用量が、第１の負荷用量の後に対象に投与され、第１および第２の負荷用量が、第１の用量の前に投与される、請求項７０または７１に記載の方法。
７３．　第１の負荷用量および第２の負荷用量が、同じ用量の量である、請求項７２に記載の方法。
７４．　第１の負荷用量および第２の負荷用量が、異なる用量の量である、請求項７３に記載の方法。
７５．　第１の負荷用量が、約２５０ｍｇである、請求項７０から７３のいずれか一項に記載の方法。
７６．　第１の負荷用量が、約３００ｍｇである、請求項７０から７３のいずれか一項に記載の方法。
７７．　第１の負荷用量が、約３５０ｍｇである、請求項７０から７３のいずれか一項に記載の方法。
７８．　第１の負荷用量が、約４００ｍｇである、請求項７０から７３のいずれか一項に記載の方法。
７９．　第２の負荷用量が、約２５０ｍｇである、請求項７０から７８のいずれか一項に

記載の方法。
８０．　第２の負荷用量が、約３００ｍｇである、請求項７０から７８のいずれか一項に記載の方法。
８１．　第２の負荷用量が、約３５０ｍｇである、請求項７０から７８のいずれか一項に記載の方法。
８２．　第２の負荷用量が、約４００ｍｇである、請求項７０から７８のいずれか一項に記載の方法。
８３．　第１の負荷用量が、第１の用量が投与される１、２、３または４週間前に対象に投与される、請求項７０から７８のいずれか一項に記載の方法。
８４．　抗体が、抗体と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物の一部として投与され、抗体が、薬学的に許容される組成物中での少なくとも約１５０ｍｇ／ｍｌの溶解度を有する、請求項５１から８３のいずれか一項に記載の方法。
８５．　対象が、甲状腺眼症のための過去の治療薬に対して不満足な奏効を示していた、請求項５１から８４のいずれか一項に記載の方法。
８６．　不満足な奏効が、眼球突出を２ｍｍまたはそれより大きく低減させることができないこと；ＣＡＳを１つもしくは複数の構成要素に関して、または２点もしくはそれを超える点数、低減させることができないこと；他方の眼における２ｍｍまたはそれより大きい悪化；複視を軽減することができないこと；複視を一定期間、改善し続けることができないこと；グレーブス眼症生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）評価におけるスコアを、８点またはそれを超える点数、改善することができないこと；およびこれらの組合せから選択される、請求項８５に記載の方法。
８７．　第１の負荷用量および第２の負荷用量が、約１、約２または約３週間の間隔を空けて投与される、請求項２７から４５または７０から８６のいずれか一項に記載の方法。
８８．　第２の負荷用量が、第１の用量の約１、約２または約３週間前に投与される、請求項８７に記載の方法。
８９．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
　抗体の第１の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、この第１の用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ；および
　抗体の１または複数の後続の用量を対象に静脈内または皮下投与するステップであって、各後続用量が約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、ステップ
を含み、
　抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、方法。
９０．　軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含む、実施形態８９の方法。
９１．　軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態８９または９０の方法。
９２．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、実施形態８９～９１のいずれか１つの方法。
９３．　第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、実施形態８９の方法。
９４．　１または複数の後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、実施形態９３の方法。
９５．　１または複数の後続用量の量が、第１の用量の量と同じである、実施形態８９～９３のいずれか１つの方法。

９６．　１または複数の後続用量の量が、第１の用量の量と異なる、実施形態８９～９４のいずれか１つの方法。
９７．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、第１の用量の１、２、３、４、５、６または８週間後に投与される、実施形態８９～９６のいずれか１つの方法。
９８．　１または複数の後続用量のうちの１または複数の後続用量が、第１の用量の３週間後に投与される、実施形態９４の方法。
９９．　後続用量が、第１の用量の後、３週間ごとに４、５、６、７または８サイクルにわたって投与される、実施形態９４の方法。
１００．　後続用量が、第１の用量の後、３週間ごとに５または８サイクルにわたって投与される、実施形態９４の方法。
１０１．　対象に合計５、６、７または８用量を投与するステップを含む、実施形態９４の方法。
１０２．　抗体の第１の用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される、実施形態８９～１０１のいずれか１つの方法。
１０３．　抗体の２用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される、実施形態８９～１０２のいずれか１つの方法。
１０４．　１または複数の後続用量の後、対象の臨床的活動性スコアが、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態８９～１０３の方法。
１０５．　１または複数の後続用量の後、対象の臨床的活動性スコアが、最初の１または複数の後続用量から３週間以内に低減される、実施形態８９～１０３の方法。
１０６．　抗体が、４５分～約９０分かけて、または６０分～約９０分かけて、静脈内注入により投与される、実施形態８９～１０５のいずれか１つの方法。
１０７．　第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇであり、１または複数の後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、実施形態８９の方法。
１０８．　抗体が、抗体と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物の一部として投与され、医薬組成物が、抗体を２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、実施形態８９～１０６のいずれか１つの方法。
１０９．医薬組成物が、抗体を約２５ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、実施形態１０８の方法。
１１０．　処置される対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、実施形態８９～１０９のいずれか１つの方法。
１１１．　眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、実施形態１１０の方法。
１１２．　眼球突出が、第１の用量から３週間以内に低減される、実施形態１１０または１１１の方法。
１１３．　眼球突出が、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態１１０または１１１の方法。
１１４．　処置された対象が、複視の軽減を有する、実施形態８９～１１３のいずれか１つの方法。
１１５．　複視が、第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、実施形態１１４の方法。
１１６．　対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、実施形態８９～１１５のいずれか１つの方法。
１１７．　ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、実施形態３７の方法。
１１８．　対象が、第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する、実施形態８９～１１７のいずれか１つの方法。
１１９．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、
　抗体の１０ｍｇ／ｋｇの第１の用量を対象に静脈内投与するステップ
を含み、

抗体が、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、方法。

１２０．　軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含む、実施形態１１９の方法。

１２１．　軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１１９の方法。

１２２．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、実施形態１１９の方法。

１２３．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１１９の方法。

１２４．　約１０ｍｇ／ｋｇの後続用量を投与するステップをさらに含む、実施形態１１９～１２３のいずれか１つの方法。

１２５．　後続用量が、第１の用量の約３週間後に投与される、実施形態１２４の方法。

１２６．　第１の用量の後、約１０ｍｇ／ｋｇの後続用量を３週間ごとに投与するステップをさらに含む、実施形態１１９～１２５のいずれか１つの方法。

１２７．　後続用量が、３週間ごとに合計４後続用量、投与される、実施形態１２６の方法。

１２８．　後続用量が、３週間ごとに合計７後続用量、投与される、実施形態１２６の方法。

１２９．　対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、実施形態１１９～１２８のいずれか１つの方法。

１３０．　眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、実施形態１２９の方法。

１３１．　眼球突出が、第１の用量から３週間以内に低減される、実施形態１２９または１３０の方法。

１３２．　眼球突出が、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態１２９または１３０の方法。

１３３．　処置された対象が、複視の軽減を有する、実施形態１１９～１３２のいずれか１つの方法。

１３４．　複視が、第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、実施形態１３３の方法。

１３５．　対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、実施形態１１９～１３４のいずれか１つの方法。

１３６．　ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、実施形態１３５の方法。

１３７．　対象が、第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する、実施形態１１９～１３６のいずれか１つの方法。

１３８．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症を処置する方法であって、

抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の１０ｍｇ／ｋｇの用量を、対象に、甲状腺眼症に関連する１つまたは複数の症状を軽減するのに十分な期間にわたって一定の間隔で静脈内投与するステップ

を含み、

抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含む重鎖と、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖とを含む、方法。

１３９．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、軽鎖および重鎖を含み、軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域を含む、実施形態１３８の方法。

１４０．　軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１３８の方法。

１４１．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、実施形態１３８の方法。

１４２．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号１１のアミノ

酸配列を含む、実施形態１３８の方法。
１４３．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、静脈内注入により投与される、実施形態１３８～１４２のいずれか１つの方法。
１４４．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、３週間ごとに投与される、実施形態１３８～１４３のいずれか１つの方法。
１４５．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、５用量に十分な期間にわたって投与される、実施形態１３８～１４４のいずれか１つの方法。
１４６．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、８用量に十分な期間にわたって投与される、実施形態１３８～１４４のいずれか１つの方法。
１４７．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、３週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、１８週間、２１週間、２４週間またはそれより長い期間から選択される期間にわたって投与される、実施形態１３８～１４４のいずれか１つの方法。
１４８．　対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、実施形態１３８～１４７のいずれか１つの方法。
１４９．　眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、実施形態１４８の方法。
１５０．　眼球突出が、第１の用量から３週間以内に低減される、実施形態１４８または１４９の方法。
１５１．　眼球突出が、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態１４８または１４９の方法。
１５２．　処置された対象が、複視の軽減を有する、実施形態１４８～１５１のいずれか１つの方法。
１５３．　複視が、第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、実施形態１５２の方法。
１５４．　対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、実施形態１３８～１５３のいずれか１つの方法。
１５５．　ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、実施形態１５４の方法。
１５６．　対象が、第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する、実施形態１３８～１５５のいずれか１つの方法。
１５７．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症の処置における使用のための抗体であって、重鎖および軽鎖を含み、重鎖が、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含み、軽鎖が、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、
抗体が、抗体の第１の用量として対象に静脈内または皮下投与され、この第１の用量は約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択され、；
抗体が、抗体の１もしくは複数の後続の用量として対象に静脈内または皮下投与され、各後続用量は約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、抗体。
１５８．　軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含む、実施形態１５７の抗体。
１５９．　軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１５７または１５８の抗体。
１６０．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、実施形態１５７～１５９のいずれか１つの抗体。

１６１．　第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、実施形態１５７の抗体。
１６２．　１または複数の後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、実施形態１６１の抗体。
１６３．　１または複数の後続用量の量が、第１の用量の量と同じである、実施形態１５７～１６１のいずれか１つの抗体。
１６４．　１または複数の後続用量の量が、第１の用量の量と異なる、実施形態１５７～１６１のいずれか１つの抗体。
１６５．　１または複数の後続用量のうちの少なくとも１後続用量が、第１の用量の１、２、３、４、５、６または８週間後に投与される、実施形態１５７～１６４のいずれか１つの抗体。
１６６．　１または複数の後続用量のうちの１または複数の後続用量が、第１の用量の３週間後に投与される、実施形態１６５の抗体。
１６７．　後続用量が、第１の用量の後、３週間ごとに４、５、６、７または８サイクルにわたって投与される、実施形態１６５の抗体。
１６８．　後続用量が、第１の用量の後、３週間ごとに５または８サイクルにわたって投与される、実施形態１６５の抗体。
１６９．　処置が、対象に合計５、６、７または８用量を投与することを含む、実施形態１６５の抗体。
１７０．　抗体の第１の用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される、実施形態１５７～１６９のいずれか１つの抗体。
１７１．　抗体の２用量の後、対象の臨床的活動性スコアが低減される、実施形態１５７～１７０のいずれか１つの抗体。
１７２．　１または複数の後続用量の後、対象の臨床的活動性スコアが、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態１５７～１７１の抗体。
１７３．　１または複数の後続用量の後、対象の臨床的活動性スコアが、最初の１または複数の後続用量から３週間以内に低減される、実施形態１～１７１の抗体。
１７４．　抗体が、４５分～約９０分かけて、または６０分～約９０分かけて、静脈内注入により投与される、実施形態１～１７３のいずれか１つの抗体。
１７５．　第１の用量が、約１０ｍｇ／ｋｇであり、１または複数の後続用量が、約１０ｍｇ／ｋｇである、実施形態１５７の抗体。
１７６．　抗体と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的に許容される組成物の一部として投与され、医薬組成物組成物が、抗体を２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、実施形態１５７～１９のいずれか１つの抗体。
１７７．医薬組成物が、抗体を約２５ｍｇ／ｍＬの濃度で含む、実施形態１７６の抗体。
１７８．　処置される対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、実施形態１５７～１７７のいずれか１つの抗体。
１７９．　眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、実施形態１７８の抗体。
１８０．　眼球突出が、第１の用量から３週間以内に低減される、実施形態１７８または１７９の抗体。
１８１．　眼球突出が、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態１７８または１７９の抗体。
１８２．　処置された対象が、複視の軽減を有する、実施形態１５７～１８１のいずれか１つの抗体。
１８３．　複視が、第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、実施形態１８２の抗体。
１８４．　対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、実施形態１５７～１８３のいずれか１つの抗体。
１８５．　ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、実施形態１８４の抗体。
１８６．　対象が、第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減および

ＣＡＳスコアの改善を有する、実施形態１５７～１８５のいずれか１つの抗体。
１８７．　甲状腺眼症の処置の必要な対象における甲状腺眼症の処置における使用のための抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体であって、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、および配列番号９のＨＣＤＲ３を含む重鎖と、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、および配列番号６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖とを含み、
抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体の１０ｍｇ／ｋｇの用量として、対象に、甲状腺眼症に関連する１つまたは複数の症状を軽減するのに十分な期間にわたって一定の間隔で静脈内投与される、抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体。
１８８．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、軽鎖および重鎖を含み、軽鎖が、配列番号２のアミノ酸配列を有する可変領域を含み、重鎖が、配列番号３のアミノ酸配列を有する可変領域を含む、実施形態１８７の抗体。
１８９．　軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１８７の抗体。
１９０．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含む、実施形態１８７の抗体。
１９１．　重鎖が、配列番号１０のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１８７の抗体。
１９２．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、静脈内注入により投与される、実施形態１８７～１９１のいずれか１つの抗体。
１９３．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、３週間ごとに投与される、実施形態１８７～１９２のいずれか１つの抗体。
１９４．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、５用量に十分な期間にわたって投与される、実施形態１８７～１９３のいずれか１つの抗体。
１９５．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、８用量に十分な期間にわたって投与される、実施形態１８７～１９３のいずれか１つの抗体。
１９６．　抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体が、３週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、１８週間、２１週間、２４週間またはそれより長い期間から選択される期間にわたって投与される、実施形態１８７～１９５のいずれか１つの抗体。
１９７．　対象の眼球突出が、少なくとも、または約、１～４ｍｍ低減される、実施形態１８７～１９６のいずれか１つの抗体。
１９８．　眼球突出が、少なくとも、または約、２～３ｍｍ低減される、実施形態１９７の抗体。
１９９．　眼球突出が、第１の用量から３週間以内に低減される、実施形態１９７または１９８の抗体。
２００．　眼球突出が、第１の用量から６週間以内に低減される、実施形態１９７または１９８の抗体。
２０１．　処置された対象が、複視の軽減を有する、実施形態１８７～２００のいずれか１つの抗体。
２０２．　複視が、第１の用量から３週間または６週間以内に軽減される、実施形態２０１の抗体。
２０３．　対象が、３週間または６週間以内に臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）の改善を有する、実施形態１８７～２０２のいずれか１つの抗体。
２０４．　ＣＡＳスコアが、少なくとも－２、－３、または－４の改善を有する、実施形態２０３の抗体。
２０５．　対象が、第１の用量から３週間以内または６週間以内に眼球突出の低減およびＣＡＳスコアの改善を有する、実施形態１８７～２０４のいずれか１つの抗体。
【０２０３】
次に、主題が以下の実施例に関連して記載される。これらの実施例は、例証を目的としたものに過ぎず、特許請求の範囲は、これらの実施例に限定されると決して見なすべきではなく、むしろ、本明細書で提供される教示の結果として明白になる任意のおよび全ての変形形態を包含すると見なすべきである。当業者には、本質的に同様の結果を生じさせるように変化または変更することができる様々な重要でないパラメーターが分かるであろう

。

【実施例】

【０２０４】

（実施例１）

ＶＲＤＮ－５０００は、テプロツムマブと比較して、よりよく結合し、拮抗作用の増大を示す

ｉｎ ｖｉｔｒｏで細胞ベースのアッセイを２つの異なるＩＦＧ１Ｒ発現細胞系：Ａ５４９細胞（図１Ａおよび１Ｂ）およびヒト眼球脈絡膜線維芽細胞（ＨＯＣＦ）細胞（図１Ｃおよび１Ｄ）において行った。

【０２０５】

細胞ベースの抗体結合アッセイにおいて、ＶＲＤＮ－００１と呼ばれることもあるＶＲＤＮ－５０００は、テプロツムマブまたはＩｇＧ対照と比較して、抗体濃度が上昇するにつれて（平均蛍光強度により測定して）結合レベルの上昇を、Ａ５４９細胞（図１Ａ；塗りつぶした丸印：ＶＲＤＮ－００１；三角形：テプロツムマブ；中空の丸印：ＩｇＧ）においても、ＨＯＣＦ細胞（図１Ｃ；塗りつぶした丸印＝ＶＲＤＮ；三角形：テプロツムマブ；中空の丸印：ＩｇＧ）においても、一貫して示した。

【０２０６】

同様に、ＶＲＤＮ－５０００は、テプロツムマブと比較して、抗体の濃度上昇時の拮抗作用の増大を（平均蛍光強度により測定して）、Ａ５４９細胞（図１Ｂ；塗りつぶした丸印：ＶＲＤＮ－００１；三角形：テプロツムマブ）においても、ＨＯＣＦ細胞（図１Ｄ；塗りつぶした丸印＝ＶＲＤＮ；三角形：テプロツムマブ）においても、一貫して示した。

【０２０７】

ＶＲＤＮ－５０００は、抗体のピコモルおよびナノモル濃度である抗体濃度で、テプロツムマブよりもＩＧＦＲ１に強く結合し、強い拮抗効果を発揮する。

（実施例２）

甲状腺眼疾患を有する患者の処置および甲状腺目疾患に対するＩＧＦ－１Ｒ抗体の臨床的評価

【０２０８】

本明細書で開示するとおりのＶＲＤＮ－５０００の注入を対象に施す。注入数は、各々の対象個人に合わせたものであり、治験責任医師の臨床的判断に基づく。１日目の来院を、前の試験の最後の来院後１４日以内に行う。来院ウインドウは、１および４週目については±１日、ならびに３、６、９、１２、１５、１８、２１および２４週目については±３日である。追跡調査期間は、前の試験において眼球突出非奏効者であった対象のみに向けたものであり、前の試験で再発した対象は、追跡調査期間に参加しなかった。追跡調査期間中の来院ウインドウは、±７日である。

【０２０９】

処置期間は、２４週間（６ヵ月）であり、この期間中にテプロツムマブの８回の注入を投与する。

【０２１０】

眼球突出非奏効者である対象はこの延長研究における６ヵ月の追跡調査期間に参加するようにスケジュールを立て、ｌｅａｄ－ｉｎ研究中に再発し、この延長研究中に再処置した対象は、追跡調査期間に参加しないものとする。

【０２１１】

有効性評価を各評価時点で両眼について行う。「研究対象眼」（すなわち、より重度に罹患している眼）は、前の研究のベースライン（１日目）来院時に同定されたものと同じままとする。両眼を有効性について評価するが、研究対象眼を使用して主要転帰尺度を評価する。

【０２１２】

有効性は、眼球突出（測定の一貫性のためにＨｅｒｔｅｌ計器を使用して重症度の臨床的尺度の眼球突出症評価として測定する）、ＣＡＳ（７項目スケール）、複視（重症度の

臨床的尺度の一部として測定する）および重症度の臨床的尺度（運動制限評価を含む）により評価する。

【０２１３】

生活の質は、ＧＯ－ＱｏＬ質問票を使用して評価する。

【０２１４】

安全性は、ＡＥおよび併用薬使用のモニタリング、免疫原性試験、身体および眼科検査、バイタルサイン、臨床的安全性研究室評価（全血球計算、化学（甲状腺パネルおよびＨｂＡ１Ｃを含む）、および尿検査）、妊娠テスト（該当する場合）、ならびに心電図（ＥＣＧ）によって評価する。研究は、データ安全性モニタリング委員会（ＤＳＭＢ）によってもモニターされる。

【０２１５】

眼球突出評価は、測定の一貫性のためにＨｅｒｔｅｌ眼球突出測定計を使用して行い、（厳密に不可避の場合を除き）同じＨｅｒｔｅｌ計器および同じ観察者を全研究期間にわたって各評価時に使用する。加えて、同じ内眼角間距離（ＩＣＤ）を各場合に使用する。

【０２１６】

眼球突出を、各眼について、処置期間中の１日目ならびに６、１２、１８および２４週目（または早期離脱（ＰＷ））に、ならびに追跡調査期間中の７、９および１２ヵ月目（またはＰＷ）に測定する。測定値を眼球突出症の重症度の臨床的尺度ｅＣＲＦに記録する。

【０２１７】

抗体は、甲状腺眼疾患を処置する上でおよび本明細書で規定の生活の質を改善する上で有効であることが判明する。

（実施例３）

正常な健常ボランティアおよび甲状腺眼疾患を有する対象における抗ＩＧＦ－１Ｒの反復投与用量漸増安全性および有効性研究（Ｐｈ１／２研究）

【０２１８】

正常な健常ボランティア（ＮＨＶ）および甲状腺眼疾患を有する対象（ＴＥＤ対象）をＶＲＤＮ－５０００で処置して、安全性、忍容性、予備的有効性、薬物動態（ＰＫ）および薬力学（ＰＤ）プロファイルを研究する。

【０２１９】

ＮＨＶ、およびＴＥＤを有する対象を、ＮＨＶおよびＴＥＤ対象についての組み入れおよび除外基準を使用して処置開始前に参加資格についてスクリーニングする。ＶＲＤＮ－５０００（配列番号７１）の静脈内注入をＮＨＶおよびＴＥＤ対象に施す。各対象は、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇまたは２０ｍｇ／ｋｇ用量での２回の注入を、各注入を３週間離して受ける。各注入を９０分間かけて投与する。所与の対象について、第１の用量と第２の用量の量は同じである（例えば、対象は、３ｍｇ／ｋｇの第１の用量および３ｍｇ／ｋｇの第２の用量を３週間離して受けるなど）。ＮＨＶ対象は第１の用量の後に６週間モニターし、ＴＥＤ対象は第１の用量の後に６ヵ月間モニターする。

【０２２０】

ＶＲＤＮ－５０００を、ゴムのセプタムとアルミニウムシールとプラスチックキャップとを有する６ｍＬ透明単回投与用ガラスバイアル内の５．１ｍＬ充填体積中の２５ｍｇ／ｍＬの抗体の溶液として、提供する。保管は、２～８℃であるか、または－２０℃で凍結される。

【０２２１】

ＶＲＤＮ－５０００を３ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの範囲で投薬する。全ての対象（ＮＨＶ、およびＴＥＤを有する対象）を安全性、有効性および他の評価項目についてモニターする。

【０２２２】

安全性評価項目は、有害事象（ＡＥ）、重篤な有害事象（ＳＡＥ）および検査室での評価を含み、これらを、研究継続期間を通してモニターし、記録する。

【０２２３】
主要有効性評価項目は、６および１２週の時点で眼球突出奏効者率（すなわち、「研究対象」［より大きく眼球突出している］眼の中でベースラインからの眼球突出の低減≧２ｍｍ［Ｈｅｒｔｅｌ］）を含む。
【０２２４】
他の評価項目は、注入前および後の様々な時点でのＶＲＤＮ－００１、ＩＧＦ－１およびＡＤＡの血中レベル、ならびに磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）により決定した、眼窩脂肪の体積のベースラインからの変化；ＭＲＩにより決定した外眼筋の変化；臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）；主観的複視スコアの変化；プリズム偏位により５方向主要注視眼位で測定したときの眼球運動性の客観的評価の変化；およびグレーブス眼窩疾患－生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）スコアの変化を含む。
【０２２５】
投薬は、２１日間隔で行う。４８名以下の対象が、反復投与用量漸増試験（１２～１６名のＮＨＶ、およびＴＥＤを有する１６～３２名の対象が、反復投与用量漸増研究に）参加する。
【０２２６】
単回投与ＰＫ測定を２回の注入の初回の後に決定し、反復投与ＰＫを第２の用量の後に決定する。ＴＥＤ対象の必要な研究のための来院の数を最小限に抑えるために、ＮＨＶ対象においてＰＫおよびＰＤの決定を行う。２回の注入の初回の６、１２および２４週間後に、予備的な有効性データをＴＥＤ対象から収集する。ＶＲＤＮ－００１での処置後にＮＨＶとＴＥＤ対象の両方から安全性および忍容性データを収集する。ＮＨＶおよびＴＥＤ対象についての全ての測定を本明細書に記載のとおりに行う。
【０２２７】
研究は、無作為化、二重盲検（スポンサーを除外する）、プラセボ対照研究である。対象および施設職員に対して処置を盲検化する。輸液バッグを用意する薬剤師に対しては処置を盲検化せず、彼らは、ウェブ自動応答システム（ＩＷＲＳ）に従って、ＶＲＤＮ－５０００を添加したまたはしていない食塩水の２５０ｍＬバッグを支給する。２５０ｍＬバッグを９０分間にわたって注入する。
【０２２８】
３つの用量レベルを評価する：３ｍｇ／ｋｇ（「低」）、１０ｍｇ／ｋｇ（「中」）、および２０ｍｇ／ｋｇ（「高」）。各対象は、２用量を３週間の間隔を空けて受け、各用量を静脈内注入により投与する。各対象に与える用量の量は、投与間で異ならない（例えば、対象は、第１の３ｍｇ／ｋｇ用量および第２の３ｍｇ／ｋｇ用量を、３週間離して受ける、など）。
【０２２９】
低用量コホートは、３：１（ＶＲＤＮ－５０００対プラセボ）で無作為化された４名のＮＨＶを含み、中および高用量コホートは、各群が３：１（ＶＲＤＮ－５０００対プラセボ）で無作為化された４名のＮＨＶおよび８名のＴＥＤ対象を含む。
【０２３０】
低用量コホートの２名のＮＨＶ対象を処置し、彼らの第１の注入の１週間後まで追跡した後、そのコホートの第２の残りの２名の対象を処置する。用量制限毒性（ＤＬＴ）は、処置の中止を必要とするおよび／またはＶＲＤＮ－００１の用量漸増を妨げる重症度である薬物関連安全性事象である。対象がＤＬＴを経験した場合には、追加の４名のＮＨＶ対象を登録し、次の用量への漸増は、さらなる対象がＤＬＴを経験しなかった場合にのみ行う。
【０２３１】
低用量コホートの４番目のＮＨＶ対象は、彼らの第２の注入を受けた１週間後、データ安全性モニタリング委員会（ＤＳＭＢ）による安全性データの審査の後に中用量レベルへの漸増を開始する。次いで、２名のＮＨＶ対象を中用量コホートに登録し、彼らの第１の注入の１週間後まで追跡した後、さらなるＮＨＶおよびＴＥＤ対象をその用量レベルに登

録する。

【０２３２】

高用量レベルへの漸増は、中用量コホートの第４のＮＨＶ対象を彼らの第２の注入後１週間追跡したら、かつその用量で１名より多くの対象がＤＬＴを経験しなかったならば、行う。これは、ＤＳＭＢによる安全性データの審査後に行う。中用量コホートと高用量コホートの両方が、眼球突出奏効率の点から臨床的活動性の同様の証拠を示した場合、８名のＴＥＤ対象を低用量（３．０ｍｇ／ｋｇ）に登録し、１２名の対象（４名のＮＨＶおよび８名のＴＥＤ対象）のさらなるコホートを中用量（５．０ｍｇ／ｋｇ）に登録して、臨床的活動性についての用量応答曲線を作成する。

【０２３３】

ＮＨＶについての研究手順は、次のとおりである：全てのＮＨＶ対象を処置の前２８日以内にスクリーニングし、研究への参加を妨げる一切の異常を排除するために身体検査およびＥＣＧを実施する。対象は各注入の２４時間前までに臨床薬理学施設に入院させ、ＰＫ試料収集のための２回の注入の各々の後７日間、滞在する。対象のバイタルサインおよびＥＣＧ（テレメトリー）を注入中に継続的にモニターし、皮膚注入部位を局所耐性について定期的に検査する。対象は、さらなる血液試料採取および下で概要を述べる評価のために指定された時点に施設に再来する。ウェブベースの医師の監督下で行われる聴力検査を、各注入の前および３週間後に行う。

【０２３４】

ＰＫ解析およびＩＧＦ－１レベルの測定のための血液試料を、注入する腕の反対側の前腕に挿入した留置静脈カテーテルによって採取する。ＰＫ試料を、各注入を開始する前、注入終了の５分前、ならびに注入の２、４、８および１２時間後に収集し、さらなる試料を、各注入の１、３、７、１４および２１日後に収集し、最終試料を第２の注入の２８日後に収集する。ＩＧＦ－１レベルのための血液試料は、各注入の前、ならびに各注入の１、２、３、７、１４および２１日後に収集する。追加の血液試料を、ＶＲＤＮ－００１の各注入の前に抗薬物抗体（ＡＤＡ）の測定のために収集し、各注入の２１日後に再び収集する。絶食時血液および尿試料を、スクリーニング時、各注入の直前、および各注入の７日後に、血液学、化学および凝固パラメーターならびに標準尿検査のために採取する。ＮＨＶに彼らの７週目の来院時に全身の検査およびＥＣＧを実施する。

【０２３５】

ＴＥＤ対象についての研究手順は、次のとおりである：ＴＥＤ対象を、研究への組み入れ前２８日間に、参加資格、病歴およびＴＥＤの継続期間についてスクリーニングする。各注入の前日に、対象は、眼球突出測定、ＣＡＳ評価、複視スコア評価、５方向注視眼位での眼のひき運動のプリズム測定、ＧＯ－ＱｏＬ質問票の記入、眼底検査、生体顕微鏡検査、眼内圧（ＩＯＰ）および聴力検査を経る。これらの評価を４３および８５日目（６および１２週目）の追跡調査のための来院時に繰り返す。対象は全身の検査を受け、対象にＥＣＧを実施し、これをスクリーニング時に記録し、６週目の追加調査のための来院時に繰り返す。眼窩ＭＲＩを両方の注入前３日以内に行い、６および１２週目の来院の両側（±）３日以内に繰り返す。顔面写真撮影をスクリーニング時ならびに１２および２４週目の来院時に行う。注入をＴＥＤ対象に注入クリニックで施し、注入中、対象のバイタルサインおよびＥＣＧを継続的にモニターする。皮膚注入部位を局所耐性について定期的に検査する。研究施設職員は、前日の注入クリニックからの彼らの退院以降に対象の肉体的および精神的な健全性を確実にするためにならびに何らかのＡＥが起こっていないか尋ねるために、各注入の翌日にＴＥＤ対象に電話をかける。何らかの健康上の懸念があった場合には研究施設に電話するように対象に伝え、研究のための追加の来院をＰＩまたは対象のどちらかの要請に応じて調整する。全ての眼の評価を両眼に対して行う。これらの評価を、１および２１日目の各注入の直前に行い、第２の注入の３週後に再び行う。眼球突出の評価のための追跡調査のための来院を、第１の注入の１２および２４週間後に行う。ウェブベースの医師の監督下で行われる聴力検査を、各注入の前および３週間後に行う。

【０２３６】

ＰＫおよびＩＧＦ－１レベルのための血液試料を、第１の注入を開始する前、注入終了の５分前、ならびに注入の２および４時間後に、注入する腕の反対側の前腕に挿入した留置静脈カテーテルによって採取し、第２の注入について同じ時点で繰り返す。さらなる試料を４３および５０日目各々の来院時に採取する。追加の血液試料を、各注入の前にＡＤＡの測定のために採取し、第２の注入の３週間後に再び採取する。絶食時血液および尿試料を、スクリーニング時、第１の注入の３週間後（第２の注入の前日）、および第２の注入の３週間後に、血液学、化学および凝固パラメーターならびに標準尿検査のために採取する。

【０２３７】

抗体は、ＮＨＶにおいて安全であること、ＴＥＤを有する対象において甲状腺眼疾患を処置する上でおよび本明細書で規定の生活の質を改善する上で安全でも有効でもあることが判明する。

（実施例４）

甲状腺眼疾患における抗ＩＧＦ－１Ｒの、および甲状腺眼疾患を有する対象の、延長研究

【０２３８】

甲状腺眼疾患を有する対象（ＴＥＤ対象）を、安全性、忍容性、予備的有効性、薬物動態（ＰＫ）および薬力学（ＰＤ）プロファイルに関する前の研究の完了後に延長研究においてＶＲＤＮ－５０００で処置する。

【０２３９】

ＶＲＤＮ－５０００の静脈内注入をＴＥＤ対象に施す。各対象は、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇまたは２０ｍｇ／ｋｇ用量での２回の注入を、各注入を３週間離して受ける。各注入を９０分間かけて投与する。所与の対象について、第１の用量と第２の用量は同じである（例えば、３ｍｇ／ｋｇの第１および第２の用量；１０ｍｇ／ｋｇの第１および第２の用量；または２０ｍｇ／ｋｇの第１および第２の用量）。ＴＥＤ対象は、第１の用量の後、６ヵ月間モニターする。

【０２４０】

ＶＲＤＮ－５０００を、ゴムのセプタムとアルミニウムシールとプラスチックキャップとを有する６ｍＬ透明単回投与用ガラスバイアル内の５．１ｍＬ充填体積中の２５ｍｇ／ｍＬの抗体の溶液として、提供する。保管は、２～８℃であるか、または－２０℃で凍結される。

【０２４１】

ＶＲＤＮ－５０００を３ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの範囲で投薬する。全ての対象を、安全性、有効性および他の評価項目についてモニターする。

【０２４２】

安全性評価項目は、有害事象（ＡＥ）、重篤な有害事象（ＳＡＥ）および検査室での評価を含み、これらを、研究継続期間を通してモニターし、記録する。

【０２４３】

主要有効性評価項目は、２４週の時点で眼球突出奏効者率（すなわち、「研究対象」［より大きく眼球突出している］眼の中でベースラインからの眼球突出の低減≧２ｍｍ［Ｈｅｒｔｅｌ］）を含む。

【０２４４】

他の評価項目は、注入前および後の様々な時点でのＶＲＤＮ－００１、ＩＧＦ－１およびＡＤＡの血中レベル、ならびに磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）により決定した、眼窩脂肪の体積のベースラインからの変化；ＭＲＩにより決定した外眼筋の変化；臨床的活動性スコア（ＣＡＳ）；主観的複視スコアの変化；プリズム偏位により５方向主要注視眼位で測定したときの眼球運動性の客観的評価の変化；およびグレーブス眼窩疾患－生活の質（ＧＯ－ＱｏＬ）スコアの変化を含む。

【０２４５】

投薬は、２１日間隔で行う。４８名以下の対象が、延長研究に参加する。対象の合計数は、実施例３における反復投与用量漸増研究からの結果に依存する。全４８名の対象を組

み入れる場合、延長研究は、２つの実薬処置アーム（４回対８回の注入）をプラセボアームと比較する二重盲検（スポンサーを含む）プラセボ対照デザインで無作為化された３つ（１：１：１；コホート／アーム当たり１６名）を含む。

【０２４６】

プラセボに対して各実薬アームについて５０％の眼球突出の低減の差を仮定すると、延長研究にはプラセボに対して各用量レジメンを試験するための８０％検出力がある。このために、０．０２５の片側第Ｉ種過誤レベルを両方の比較に等分し（ボンフェローニ補正）、その結果、０．０１２５のペアワイズ第Ｉ種過誤レベルを得る。

【０２４７】

延長研究は、実施例３に記載した反復投与用量漸増研究の完了後に開始する。この研究は、実施例３の反復投与用量漸増研究において臨床的に有意義な有効性シグナルを実証する最低用量でＶＲＤＮ－５０００の臨床的活動性についての調査を継続し、用量応答の探究に取り組む。

【０２４８】

延長コホートにおける用量およびレジメンについての特定のパラメーターは、実施例３における反復投与用量漸増研究からの、そこで決定されるＰＫデータを含む、データにより、駆動される。実施例３における反復投与用量漸増研究で試験した用量が、同等の有効性シグナルを示した場合、追加のより低用量のコホートを探究する。示さなかった場合、１つの延長コホートは、４回の注入を、選択した用量で８回の注入を受ける別の延長コホートと比較し、全ての延長コホートにおける定義された処置継続期間は、第１の注入の時点で入手可能な毒物学データによって十分に支持される。

【０２４９】

３つ全てのコホートにおける対象は、盲検を維持するために同じ回数の注入を受ける。眼の評価を両眼に対して行い、対象は、行われる次の評価を経る：眼球突出測定、ＣＡＳ評価、複視スコア評価、５方向注視眼位での眼のひき運動のプリズム測定、ＧＯ－ＱｏＬ質問票の記入、眼底検査、生体顕微鏡検査、およびＩＯＰ。これらの評価を各注入の前日に行い、２４および５２週目の来院時に繰り返す。ウェブベースの医師の監督下で行われる聴力検査を、各注入の１日前に行い、２４週目の来院時に再び行う。眼窩ＭＲＩを第１の注入前３日以内に行い、１２、２４および５２週目の来院の（±）３日以内に繰り返す。顔面写真撮影をスクリーニング時ならびに２４および５２週目の来院時に行う。注入をＴＥＤ対象に注入クリニックで施し、注入中、対象のバイタルサインおよびＥＣＧを継続的にモニターする。皮膚注入部位を局所耐性について定期的に検査する。

【０２５０】

ＰＫおよびＩＧＦ－１レベルのための血液試料を、第１の注入を開始する前、注入終了の５分前、ならびに注入の２および４時間後に、注入する腕の反対側の前腕に挿入した留置静脈カテーテルによって採取し、さらなる試料を注入の１、３、７、１４および２１日後に採取する。これらの試料採取時を、第４の注入の直前および直後に繰り返す。単一試料を３、６、１２、１５、１８および２１週目の各注入の前に採取する。さらなる試料を２４、２５および５２週目に採取する。治験施設への来院が他の約束のため不都合であることが判明した場合にフレボトミスト／看護師による血液試料の採取を対象の家または職場で受ける選択肢を、対象に提供する。追加の血液試料を、各注入の前にＡＤＡの測定のために採取し、２４、２５および５２週目の来院時に再び採取する。

【０２５１】

絶食時血液および尿試料を、スクリーニング時に血液学、化学および凝固パラメーターならびに標準尿検査のために採取し、第４（１２週目の注入の前日の来院）および第８の注入（２４週目）の３週間後に再び採取する。研究施設職員は、前日の注入クリニックからの彼らの退院以降に対象の肉体的および精神的な健全性を確実にするためにおよび何らかのＡＥが起こっていないか尋ねるために、各注入の翌日にＴＥＤ対象に電話をかける。研究のための全ての来院時に任意のＡＥについて対象を評価し、研究中いつでも、何であれ何らかの健康上の懸念があった場合には研究施設に電話するように対象に伝える。研究

のための追加の来院をＰＩまたは対象のどちらかの要請に応じて調整する。ＤＳＭＢは、研究中、６ヵ月間隔で、安全性および検査室データを審査する。

【０２５２】

抗体は、ＴＥＤを有する対象において甲状腺眼疾患を処置する上でおよび本明細書で規定の生活の質を改善する上で有効であることが判明する。

【０２５３】

（実施例５）

ＶＲＤＮ－５０００は、甲状腺目疾患（ＴＥＤ）の処置のための開発中のインスリン様増殖因子－１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）に対するアンタゴニスト抗体である。ＴＥＤは、甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）アゴニスト自己抗体、およびＴＳＨＲとＩＧＦ－１Ｒ間のクロストークにより引き起こされる。ＴＥＤは、ＩＧＦ－１ＲおよびＴＳＨＲを発現する線維芽細胞であって、それらがヒアルロン酸の沈着ならびに眼窩筋および脂肪の拡大を媒介する線維芽細胞の、眼窩組織への動員を特徴とする１。ＩＧＦ－１Ｒ拮抗作用は、この眼窩組織拡大を逆転し、ＴＥＤ患者における症状を確実に和らげることが判明している２。

【０２５４】

ＶＲＤＮ－５０００は、ＩＧＦ－１Ｒを標的とするヒト化モノクローナル抗体である。ＶＲＤＮ－５０００のＩＧＦ－１Ｒ結合およびアンタゴニスト特性を分析した。

【０２５５】

方法

【０２５６】

表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）：抗体を固定化抗Ｆｃにより捕捉し、組換えＩＧＦ－１Ｒ細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を分析物として流した。会合および解離速度定数（それぞれ、ｋａおよびｋｄ）、ならびに平衡解離定数ＫＤを、シングルサイトモデルへのデータのグローバルフィットにより導出した。

【０２５７】

エピトープビニング：ＶＲＤＮ－５０００をアミンカップリングによりチップ表面に固定化し、それを使用してＩＧＦ－１Ｒ－ＥＣＤを捕捉し、その後、テプロツムマブをチップ上に流した。

【０２５８】

細胞結合：Ａ５４９ヒト肺腺癌細胞または初代ヒト眼球脈絡膜線維芽細胞（ＨＯＣＦ）を、様々な濃度のＶＲＤＮ－５０００またはテプロツムマブとともにインキュベートした。単一用量５０ｎＭ　ＩｇＧ１アイソタイプ対照を、陰性対照として使用した。未結合抗体を洗浄により除去し、細胞をＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８－ヤギ抗ヒト抗体および細胞不透過性色素とともにインキュベートして生細胞をゲートした。生存細胞の蛍光強度中央値（ＭＦＩ）をフローサイトメトリーにより測定し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用してデータを解析した。非線形回帰モデル；ｌｏｇ（ａｇｏｎｉｓｔ）　ｖｓ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ－ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ（ｆｏｕｒ　ｐａｒａｍｅｔｅｒｓ）を使用して、用量曲線を当てはめた。

【０２５９】

内在化：細胞を様々な濃度の目的の抗体とともに４℃および３７℃で６０分間インキュベートした。次いで、細胞を３回洗浄し、ＦＩＴＣ標識ヤギ抗ヒトＦｃ二次抗体とともに３０分間、４℃でインキュベートした。生存細胞のＭＦＩをフローサイトメトリーにより測定し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用してデータを解析した。

【０２６０】

細胞表面マーカー発現：ＨＯＣＦ細胞を、１０ｕｇ／ｍＬの直接標識した抗体またはＩｇＧアイソタイプ対照とともにインキュベートした。蛍光強度中央値（ＭＦＩ）をフローサイトメトリーにより測定し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用してデータを解析した。

【０２６１】

拮抗作用：血清飢餓Ａ５４９またはＨＯＣＦ細胞を様々な濃度の被検抗体とともに１時

間、３７℃でプレインキュベートし、次いで、７分間、３７℃で１００ｎｇ／ｍＬ（Ａ５４９）または２００ｎｇ／ｍＬ（ＨＯＣＦ）ＩＧＦ－１の添加により刺激した。生物学的二重試料のリン酸化ＩＧＦ－１Ｒ（ｐＩＧＦ１Ｒ）を、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ ｐＩＧＦ－１Ｒ ＥＬＩＳＡを製造業者のプロトコールに従って使用して測定し、ｐＩＧＦ－１Ｒ濃度を最低被検抗体濃度に正規化した。非線形回帰モデル；ｌｏｇ（ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ） ｖｓ ｒｅｓｐｏｎｓｅ－ｖａｒｉａｂｌｅ ｓｌｏｐｅ（ｆｏｕｒ ｐａｒａｍｅｔｅｒｓ））を使用して、用量曲線を当てはめた。

【０２６２】

結果

【０２６３】

ＶＲＤＮ－５０００は、サブナノモルの親和性でＩＧＦ－１Ｒに結合する。下の図、図２Ａは、抗ＦＣ捕捉ＶＲＤＮ－５０００またはテプロツムマブに結合したＩＧＦ－１Ｒ－ＥＣＤの濃度上昇が、ＳＰＲシグナルの段階的増加を明示することを示し、それによって結合モデルへのグローバルフィットが可能になる。ＩＧＦ－１Ｒのウォッシュアウト後、ＶＲＤＮ－５０００は、より持続的な結合相互作用を示す。図２Ｂは、ＩＧＦ－１Ｒ－ＥＣＤが固定化ＶＲＤＮ－５０００に強く結合したことを示す。テプロツムマブは、ＩＧＦ－１Ｒ：ＶＲＤＮ－５０００複合体への結合を示さず、これは、テプロツムマブおよびＶＲＤＮ－５０００がエピトープのオーバーラップを有さないことを示唆していた。

【０２６４】

ＶＲＤＮ－５０００は、高い親和性でＡ５４９細胞上のＩＧＦ－１Ｒに結合する。図３Ａ～Ｃに示されているように、Ａ５４９細胞へのＶＲＤＮ－５０００の結合をフローサイトメトリーにより評価し、それが３つの異なる濃度でテプロツムマブと同様の結合分布を有することが判明した。図３Ｄに示されているように、結合用量応答曲線は、ＶＲＤＮ－５０００ ＥＣ５０＝０．１ｎＭを実証した。図３Ｅに示されているように、ＶＲＤＮ－５０００、ＶＲＤＮ－２７００（ＦｃドメインにＭ２５２Ｙ、Ｓ２５４ＴおよびＴ２５６Ｅ変異を有するＶＲＤＮ－５０００）、およびテプロツムマブは、ＩＧＦ－１Ｒ受容体内在化を遮断する温度で匹敵する結合を示す。図３Ｆは、ＶＲＤＮ－５０００と、ＦｃドメインにＭ２５２Ｙ、Ｓ２５４ＴおよびＴ２５６Ｅ変異を有するＶＲＤＮ－２７００と、テプロツムマブとが、４℃に対して３７℃で膜ＩＧＦ－１Ｒ受容体レベルの低下により測定して匹敵するレベルの内在化（約５０％）を引き起こすことを示す。

【０２６５】

ＴＥＤ病態のｉｎ ｖｉｔｒｏモデルとしてのＨＯＣＦ

【０２６６】

ＣＤ３４＋、Ｔｈｙ－１＋眼窩線維芽細胞は、ＴＥＤ５における細胞外基質沈着および病因となる線維症に関与する。ここで、ＨＯＦＣが（Ａ）ＩＧＦ－１Ｒおよび（Ｂ）ＴＳＨＲ、ならびに（Ｃ）ＣＤ３４およびＴｈｙ－１を発現することを示した。これは、ＴＥＤにおけるＩＧＦ－１Ｒ機能のｉｎ ｖｉｔｒｏモデル系としてそれらを使用することができることを実証する。データを図４Ａ～Ｃに示す。

【０２６７】

ＶＲＤＮ－５０００は、高い親和性でＨＯＣＦ細胞上のＩＧＦ－１Ｒに結合する。

【０２６８】

図５Ａ～Ｂは、フローサイトメトリーにより評価し、３つの異なる濃度でテプロツムマブとほぼ同じ結合を有することが判明した、ＨＯＣＦ細胞へのＶＲＤＮ－５０００の結合を示す。パネルＤは、ＥＣ５０＝０．４ｎＭを有するＶＲＤＮ－５０００を実証した結合用量応答曲線を示す。

【０２６９】

ＶＲＤＮ－５０００はサブナノモルＩＧＦ－１Ｒアゴニストである。ＶＲＤＮ－５０００は、Ａ５４９細胞（ＩＣ５０＝０．０９ｎＭ）およびＨＯＣＦ細胞（ＩＣ５０＝０．０９ｎＭ）上でのＩＧＦ－１刺激受容体リン酸化を強力に阻害する。それを図６Ａ～Ｂに示す。

【０２７０】
（実施例６）
ＶＲＤＮ－５０００は、テプロツムマブと比較して、ＩＧＦ１ＲへのＩＧＦ－１の結合のより強力な阻害剤である。
【０２７１】
細胞の表面に存在するＩＧＦ－１ＲへのＩＧＦ－１の結合を判定した。手短に述べると、標識ＩＧＦ１をＶＲＤＮ－５０００もしくはテプロツムマブの存在下でまたは抗体の非存在下（陰性対照）で細胞とともにインキュベートした。細胞を洗浄し、次いで、細胞に結合したＩＧＦ－１を、ＩＧＦ１標識の存在を検出することにより判定した。図７に示されているように、ＶＲＤＮ－５０００は、より強力な阻害剤であることが判明した。最大阻害は、ＶＲＤＮ－５０００について９４％およびテプロツムマブについて４８％であることが判明した。
【０２７２】
阻害をＩＧＦ－１誘導ＩＧＦ１－Ｒリン酸化に関しても評価した。細胞培養物を抗体（ＶＲＤＮ－５０００またはテプロツムマブ）およびＩＧＦ１刺激物質とともにプレインキュベートした。細胞を溶解し、ｐＩＧＦ１Ｒを測定した。ＶＲＤＮ－５０００は、９６％の自己リン酸化の最大阻害を有することが判明したが、その一方で、テプロツムマブは、７６％の自己リン酸化の最大阻害を有することが判明した。これらの結果を図８に示す。
【０２７３】
ＩＧＦ１活性に対するＶＲＤＮ－５０００のより強力な阻害も、Ａｋｔリン酸化の測定で判明した。手短に述べると、細胞培養物を抗体（ＶＲＤＮ－５０００またはテプロツムマブ）とともにインキュベートし、ＩＧＦ１で刺激した。細胞を溶解し、標準アッセイを使用してｐＡＫＴを測定した。ＶＲＤＮ－５０００は、９３％のＡｋｔリン酸化の最大阻害を有することが判明したが、その一方で、テプロツムマブは、６６％のＡｋｔリン酸化の最大阻害を有することが判明した。
【０２７４】
これらの結果は、ＩＧＦ－１Ｒ上のＶＲＤＮ－５０００エピトープとテプロツムマブエピトープがオーバーラップしていること、ＶＲＤＮ－５０００がサブナノモルのＥＣ５０で細胞上のＩＧＦ－１Ｒに結合すること、ＶＲＤＮ－５０００が、ＩＧＦ－１Ｒの内在化を促進すること、およびＶＲＤＮ－５０００が、サブナノモルのＩＣ５０でＩＧＦ－１Ｒリン酸化を阻害することを実証する。したがって、ＶＲＤＮ－５０００は、サブナノモル濃度でＩＧＦ－１Ｒに結合し、拮抗し、それを内在化する。これは、ＶＲＤＮ－５０００を、ＴＥＤを引き起こす病態生理機能の潜在的な、強力な抑制に使用することができるはずであることを、示唆している。
【０２７５】
（実施例７）
ＶＲＤＮ－５０００は、対象における甲状腺眼症を処置し、眼球突出の低減が、第１の用量から３週間以内に起こる。３週間の間隔を空けて１０ｍｇ／ｋｇの用量でのＶＲＤＮ－５０００の２回の注入は、６週目に眼球突出、ＣＡＳ、および複視の迅速かつ有意な改善をもたらした。結果は、６週目に、ＶＲＤＮ－５０００で処置した患者が眼球突出奏効：５／６患者（８３％）；眼球突出奏効までの時間の中央値：３週間；ＣＡＳ奏効：６／６（１００％）ＣＡＳスコア０または１：４／６（６７％）；全奏効：５／６患者（８３％）；および複視解消：３／４（７５％）を有することを実証する。ＶＲＤＮ－５０００の第１の注入の６週間後ほどもすぐに観察された眼球突出の低減および複視の改善の平均値は、テプロツムマブについて発表されたもの（Smith et al., Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy, N Engl J Med 2017;376:1748-61；Douglas et al., Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease, N. Engl J Med 2020;382:341-52；およびDouglas et al., Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment, Ophthalmology

２０２２，ｖｏｌ　１２９，ｎｏ．４）より有意に速い。比較データを図９～１４Ｂに示す。

【０２７６】

データが実証するように、平均で対象は、眼球突出、複視およびＣＡＳスコアのうちの少なくとも２つの低減または改善を有し、これは、プラセボコホートでは観察されなかった。これらのデータは、予測することができなかった、ＶＲＤＮ－５０００が治療効果をいかに早く達成することができるか度についての予想外の結果を実証する。

【０２７７】

本明細書に引用した全ての参考文献は、各々の個々の刊行物、データベースエントリー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列もしくはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願または特許が参照により組み込まれると具体的にかつ個々に示されている場合と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。本出願人は、参照による組込みのこの陳述を、たとえそのような引用が参照による組込みの専用の陳述にすぐ隣接した箇所になかったとしてもアメリカ合衆国特許規則連邦規則法典３７巻§１．５７（ｂ）（２）に従って各々が明確に特定される、各々のおよびあらゆる個々の刊行物、データベースエントリー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列もしくはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願または特許に関連付けることを、アメリカ合衆国特許規則連邦規則法典３７巻§１．５７（ｂ）（１）に準拠して意図している。参照による組込みの専用の陳述の組み入れは、本明細書内にたとえあったとしても、参照による組み入れのこの一般的な陳述をいかなる点においても弱めるものではない。本明細書への参考文献の引用は、参考文献が関連先行技術であることの承認として意図したものではなく、これらの刊行物または文献の内容または日付についてのいかなる承認にも相当しない。

【０２７８】

本実施形態は、本明細書に記載する特定の実施形態により範囲が限定されることはない。実際、本明細書に記載するものに加えて様々な修飾形態が、上述の記載および添付の図から当業者に明らかになるだろう。そのような修飾形態は、実施形態およびいずれかの添付の請求項の範囲内に入ることを意図している。

【０２７９】

本明細書は、当業者が実施形態を実施できるようにするのに十分なものであると考えられる。本明細書に示すおよび記載するものに加えて、様々な修飾形態が上述の説明から当業者に明らかになり、本開示およびいずれかの添付の請求項の範囲内に入る。

【図面】

【図１－１】

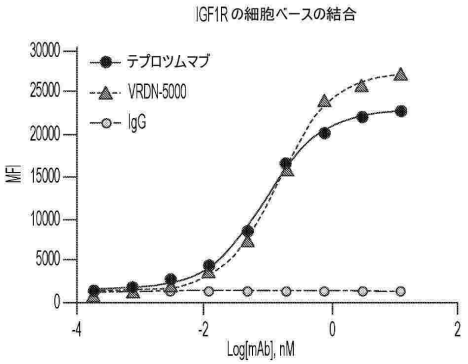


FIG. 1A

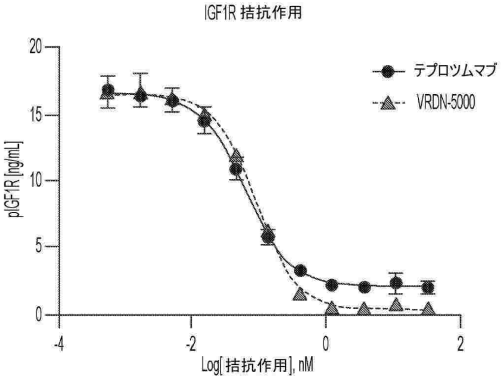


FIG. 1B

【図１－２】

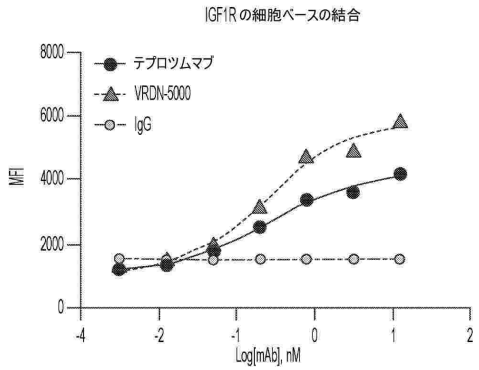


FIG. 1C

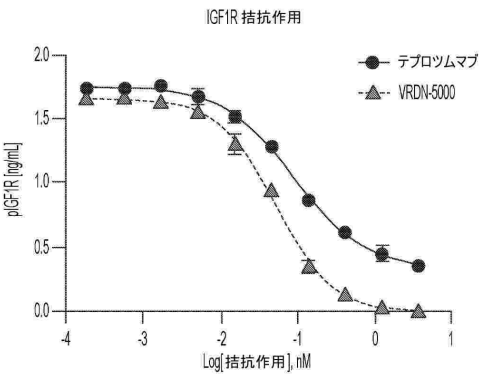


FIG. 1D

【図２－１】

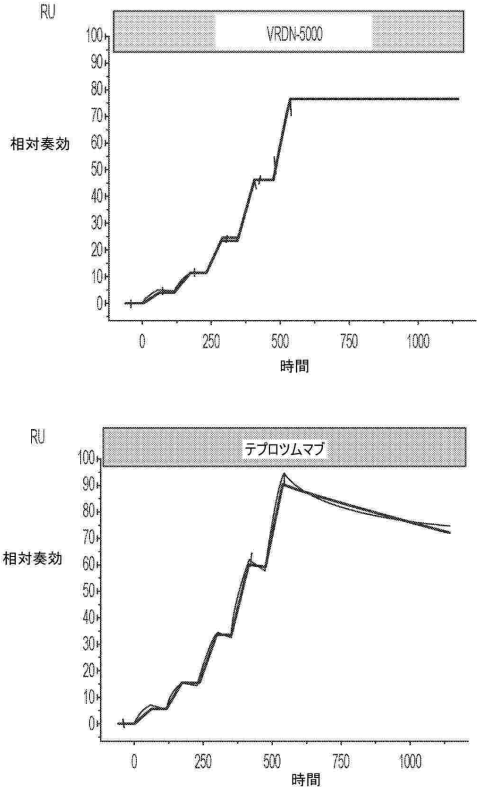
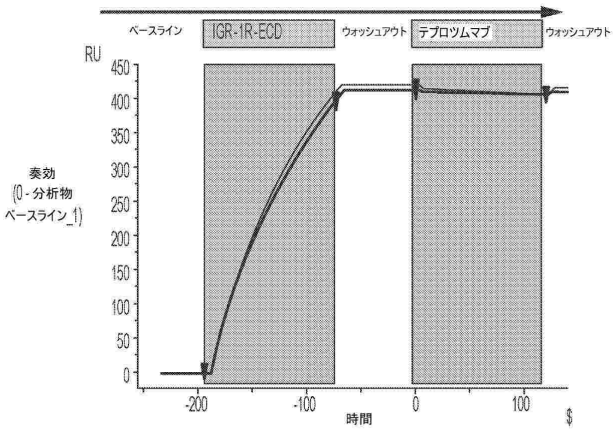


FIG. 2A

【図２－２】



	Rmax	k_aMs^{-1}	k_dS^{-1}	K_DnM
VRDN-5000	118.1	$8.8X10^4$	$5.1X10^{-5}$	0.57
テプロツムマブ	109.7	$1.8X10^5$	$3.9X10^{-4}$	2.2

FIG. 2B

【図３－１】

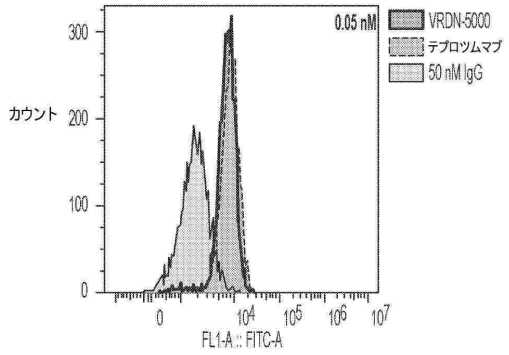


FIG. 3A

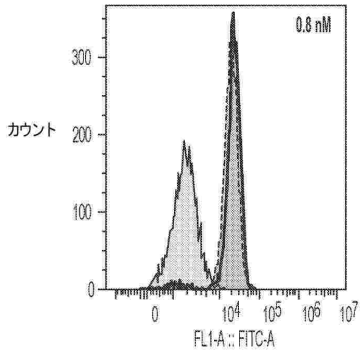


FIG. 3B

【図３－２】

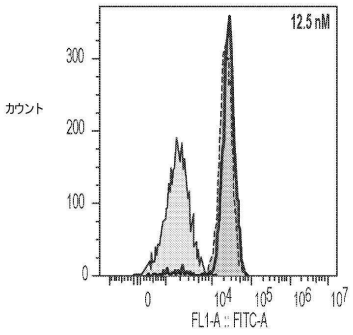


FIG. 3C

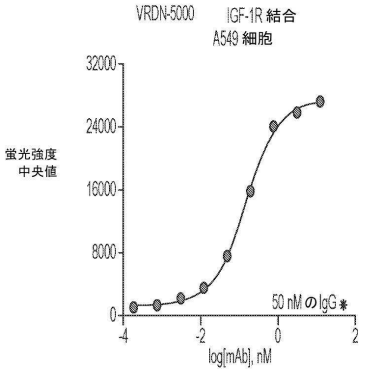


FIG. 3D

【図３－３】

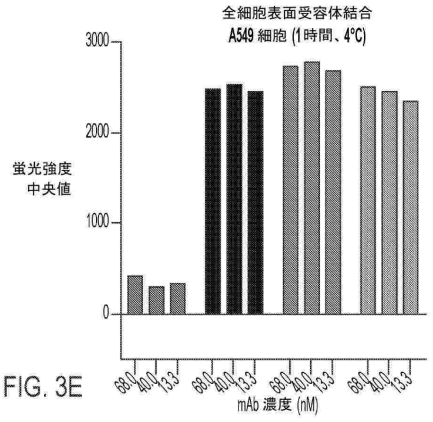


FIG. 3E

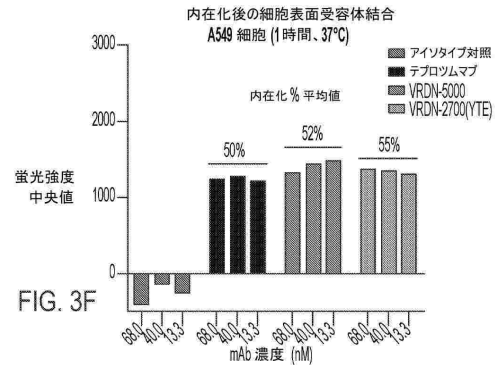


FIG. 3F

【図４－１】

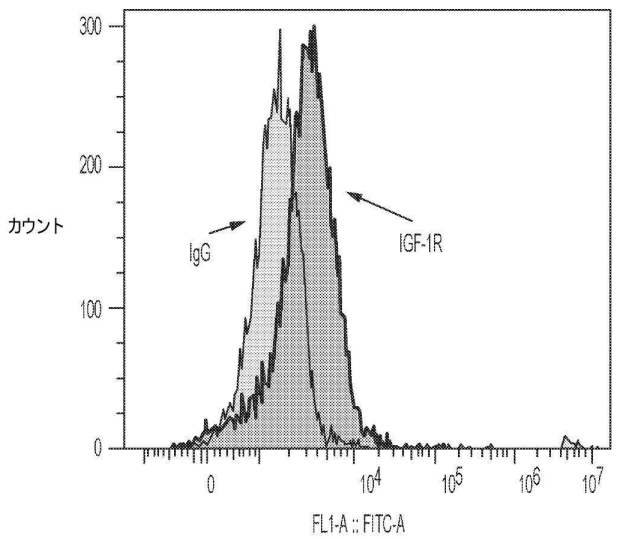


FIG. 4A

【図４－２】

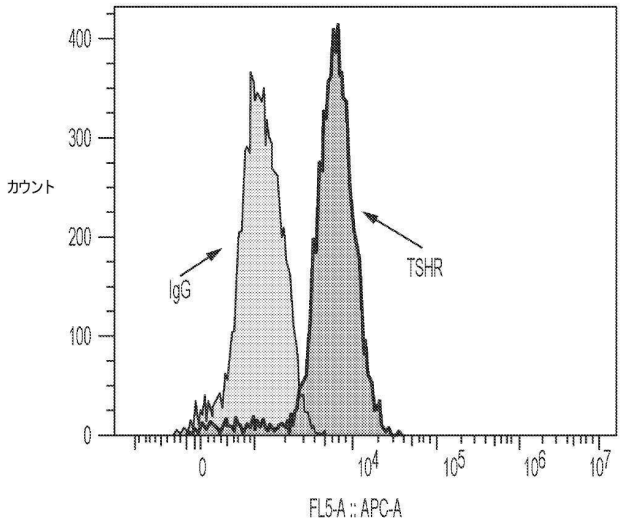


FIG. 4B

【図４－３】

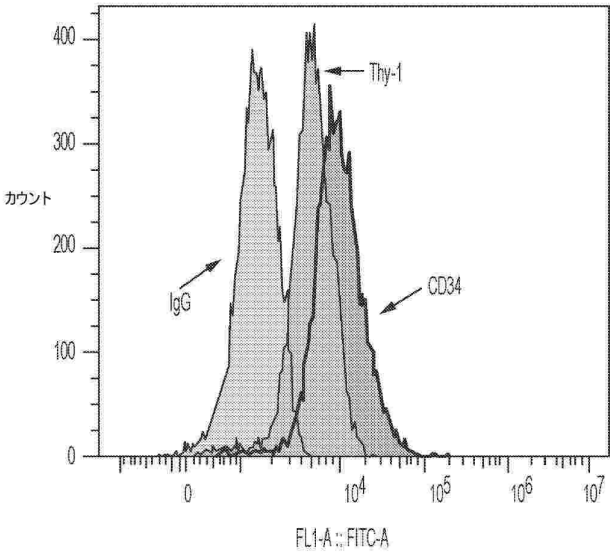


FIG. 4C

【図５－１】

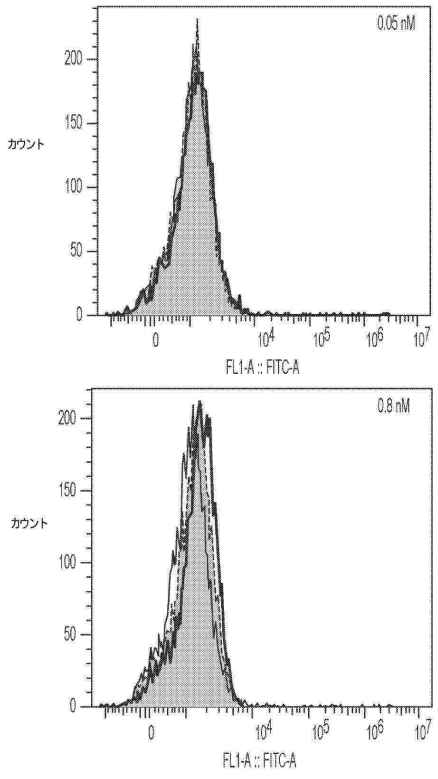


FIG. 5A

【図５－２】

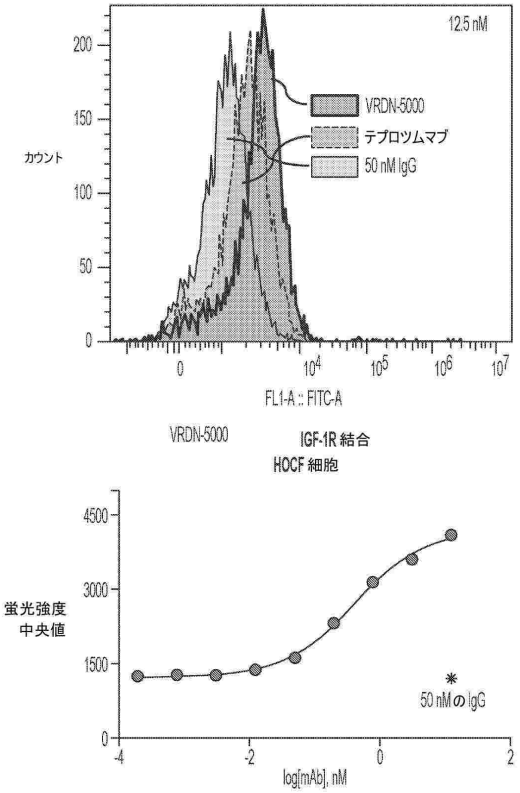


FIG. 5B

【図６】

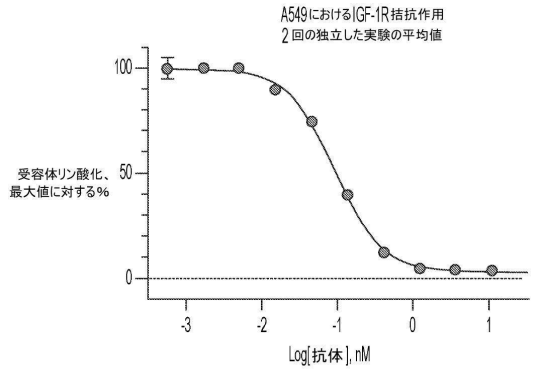


FIG. 6A

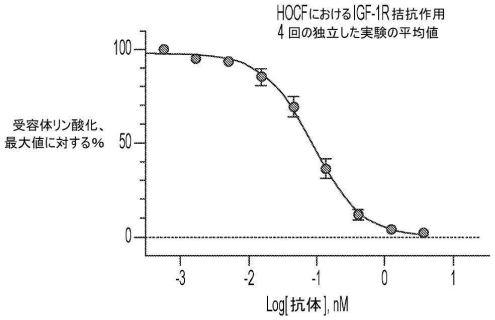


FIG. 6B

【図７】

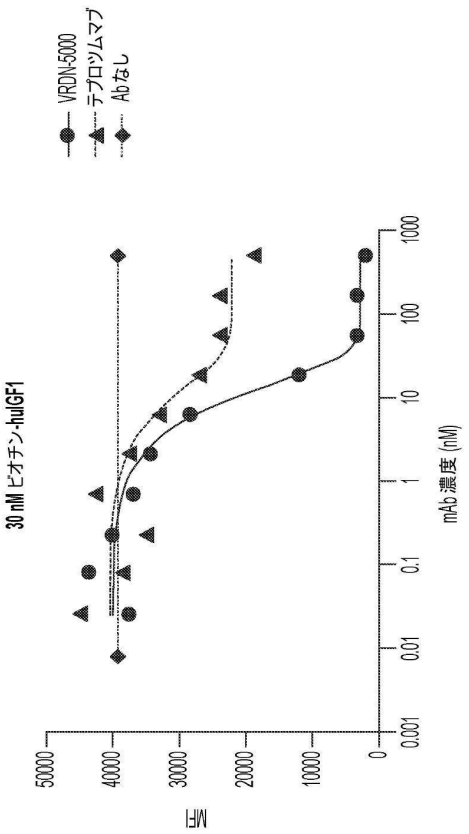


FIG. 7

【図８】

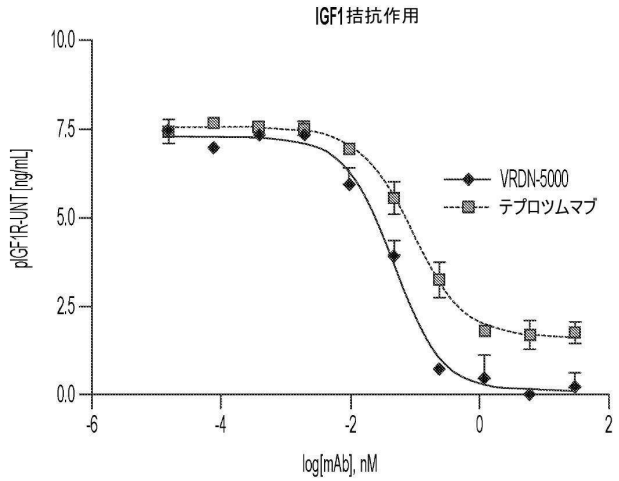


FIG. 8

【図９】

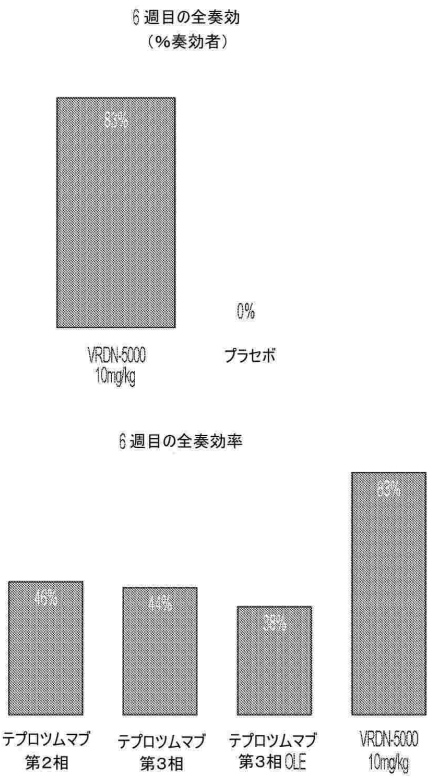


FIG. 9

【図１０－１】

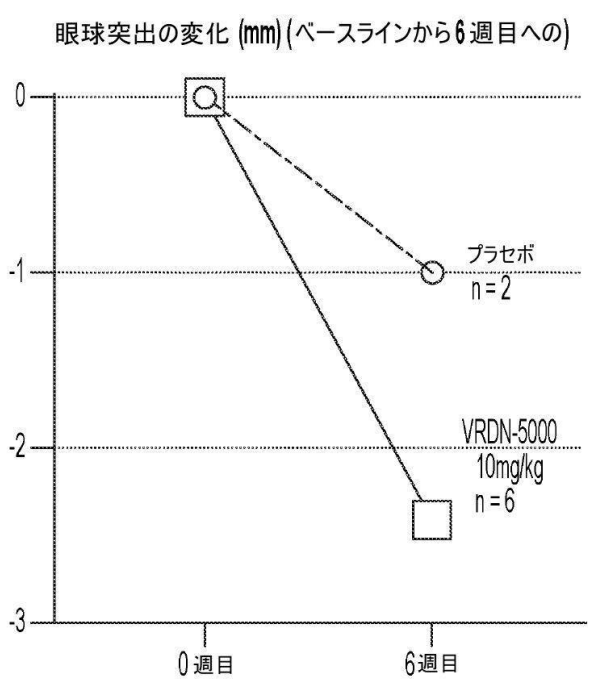


FIG. 10A

【図１０－２】

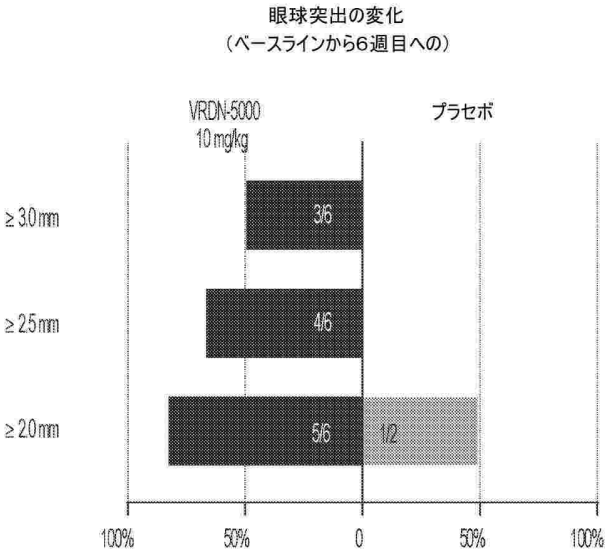


FIG. 10B

【図１０－３】

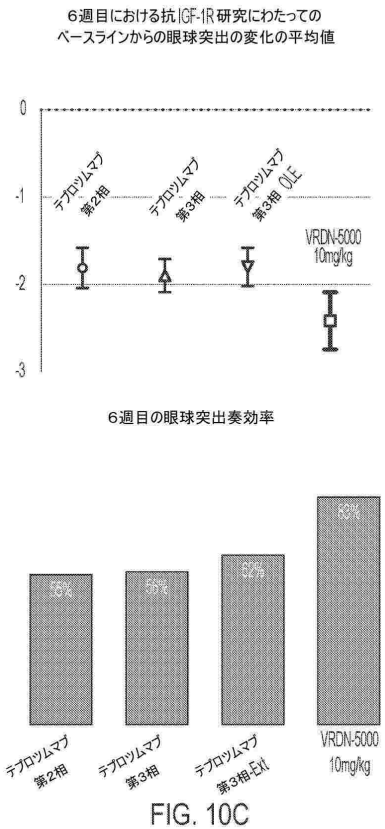
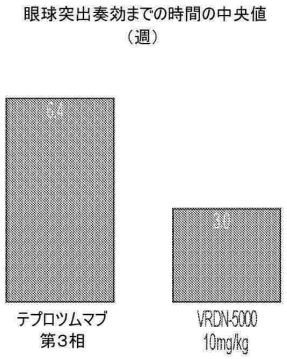


FIG. 10C

【図１１】



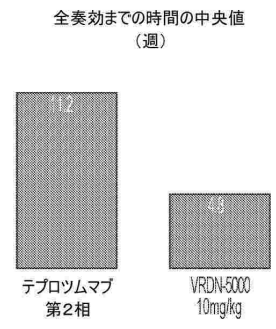


FIG. 11

【図１２－１】

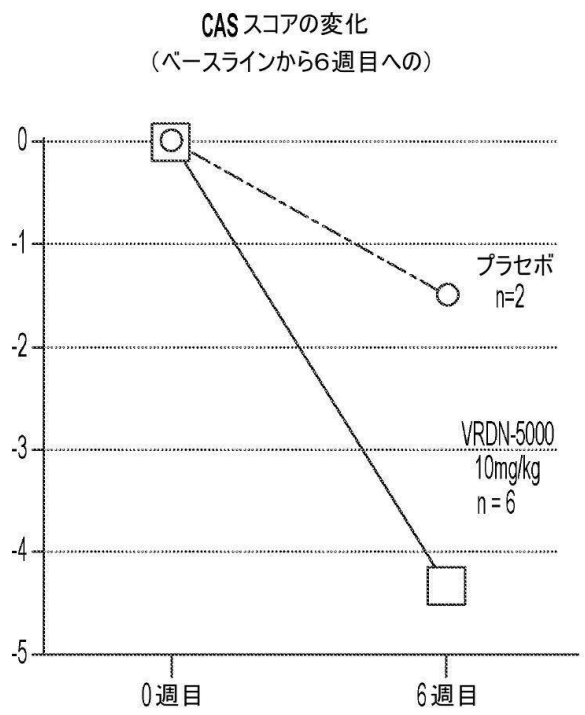


FIG. 12A

【図１２－２】

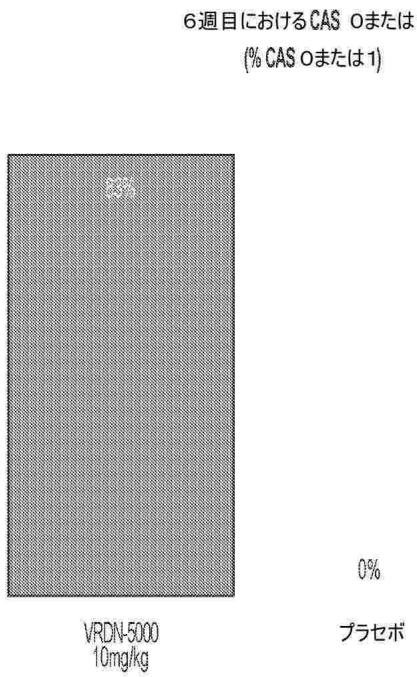


FIG. 12B

【図１２－３】

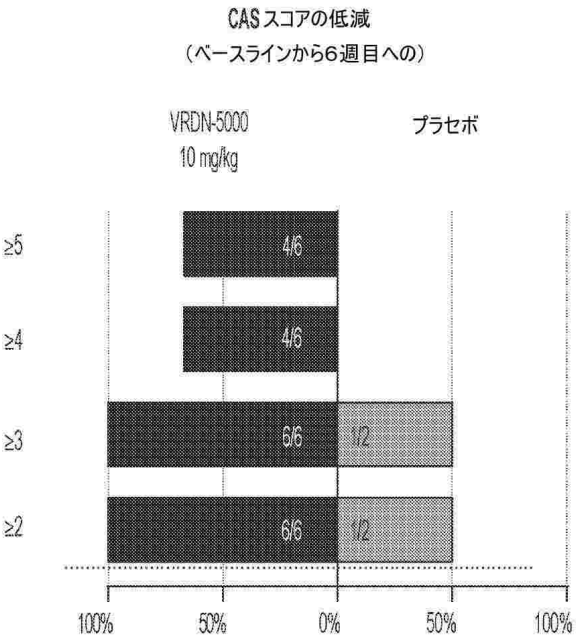


FIG. 12C

【図１３－１】

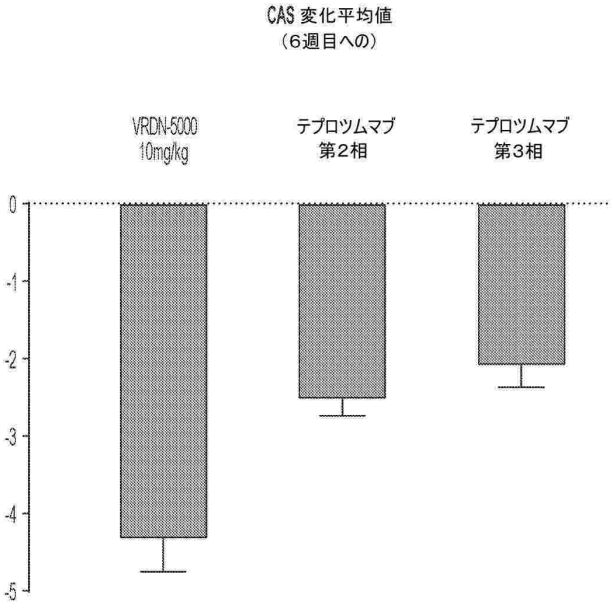


FIG. 13A

【図１３－２】

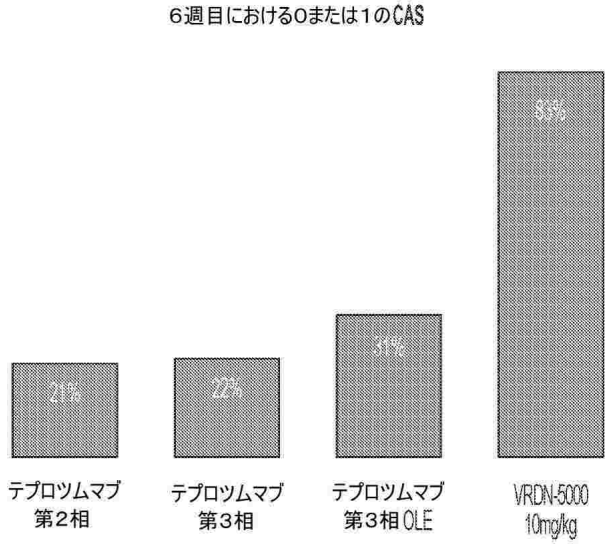


FIG. 13B

【図１４－１】

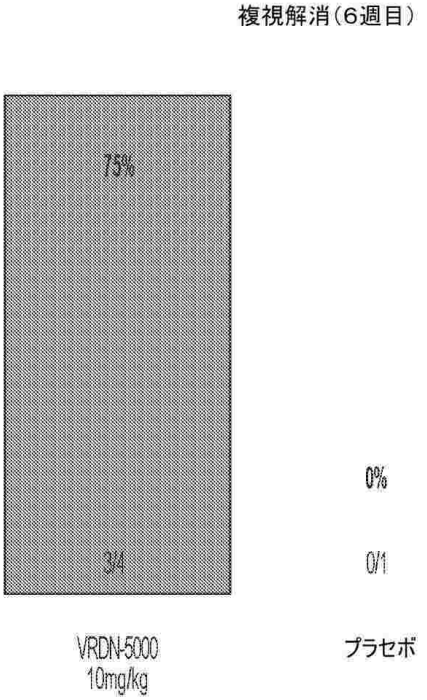


FIG. 14A

【図１４－２】

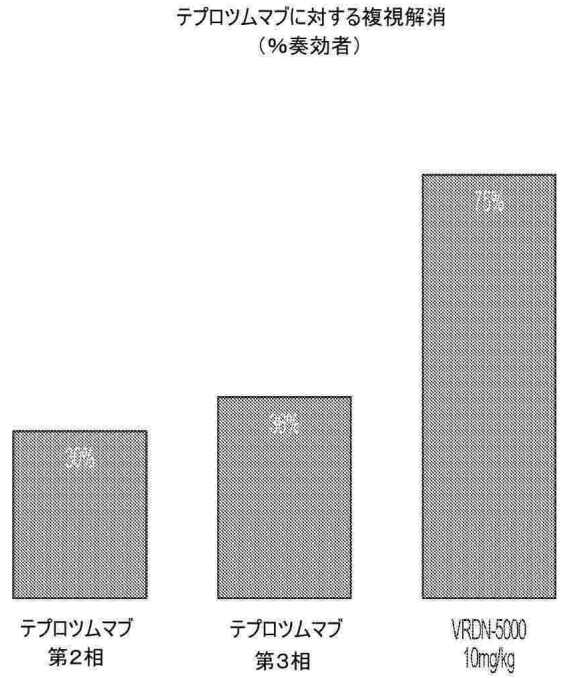


FIG. 14B

【配列表】
20245311510000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 39/395; A61P 27/02 (2022.01)
ADD. - C12N 15/09 (2022.01)

CPC - INV. - A61K 39/39541; A61P 27/02 (2022.08)
ADD. - C07K 2317/565; C07K 16/2863 (2022.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/041773 A1 (HZNP LIMITED) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1-3, 5, 6, 10-13, 19, 21, 31-36
Y	US 10,093,741 B1 (FUSION PHARMACEUTICALS INC.) 09 October 2018 (09.10.2018) entire document	1-3, 5, 6, 10-13, 19, 21, 31-36
A	WO 2019/173352 A1 (HZNP LIMITED) 12 September 2019 (12.09.2019) entire document	1-3, 5, 6, 10-13, 19, 21, 31-36
A	US 2006/0140960 A1 (WANG et al) 29 June 2006 (29.06.2006) entire document	1-3, 5, 6, 10-13, 19, 21, 31-36
P, X	WO 2022/081799 A1 (VIRIDIAN THERAPEUTICS INC.) 21 April 2022 (21.04.2022) entire document	1-3, 5, 6, 10-13, 19, 21, 31-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 October 2022	NOV 04 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074764

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☒ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:
   SEQ ID NOs: 2-11 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074764

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4, 7-9, 14-16, 20, 22-30, 37-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　オショネシー， デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５３， ウォルサム， クレセント ストリート ２２１， スイート ４０１

(72)発明者　カッツ， バレット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５３， ウォルサム， クレセント ストリート ２２１， スイート ４０１

Ｆターム（参考）　4C085　AA14 BB11 DD62 EE01 GG02
4H045　AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26