(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120051302 A
(43)申请公布日 2025.05.27

(21)申请号 202380069874.X

(22)申请日 2023.09.28

(30)优先权数据
63/377870 2022.09.30 US
63/495033 2023.04.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/000595 2023.09.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/069236 EN 2024.04.04

(71)申请人 爱尔兰好利恩治疗有限公司
地址 爱尔兰都柏林

(72)发明人 E·H·Z·汤普森 J·W·谢尔曼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 段菊兰 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 45/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

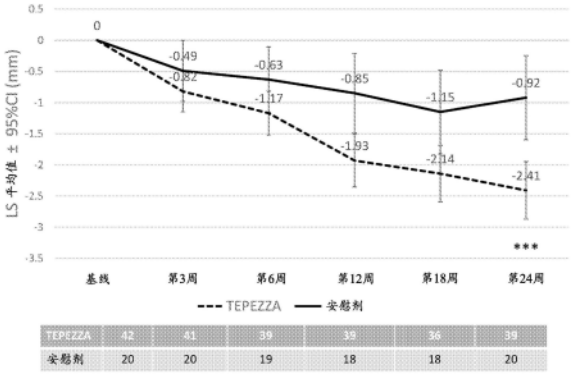
权利要求书8页 说明书57页
序列表（电子公布） 附图7页

(54)发明名称

用于治疗非活动性或慢性甲状腺眼病的方法

(57)摘要

本文描述了一种治疗患有非活动性甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED。



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

CN 120051302 A

1.一种治疗患有非活动性或慢性甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED,其中该IGF1R抑制剂不是替妥木单抗。

2.如权利要求1所述的方法,其中该非活动性或慢性TED与格雷夫斯病相关。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的临床活动性评分(CAS)为1或更小。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的临床活动性评分(CAS)为0。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中该非活动性TED是慢性TED。

6.如权利要求5所述的方法,其中该慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少6个月。

7.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少12个月。

8.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少24个月。

9.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED先前已经用IGF1R抑制剂治疗。

10.如权利要求9所述的方法,其中该IGF1R抑制剂包括加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、林西替尼、鬼臼苦素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228、A-928605、或其任何组合。

11.如权利要求9所述的方法,其中该IGF1R抑制剂包括结合IGF1R的抗体。

12.如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是嵌合的或人源化的。

13.如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是IgG抗体。

14.如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是Fab、$F(ab)_2$、单域抗体或单链可变片段(scFv)。

15.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包括以下的抗体:加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、或其任何组合。

16.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段:

a.含有SEQ ID NO:11、21、31、41、51、61、71或81中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72或82中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:13、23、33、43、53、63、73或83中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:14、24、34、44、54、64、74或84中任一个所示的氨基酸序列的免疫球

蛋白轻链CDR1(CDR-L1)；

e.含有SEQ ID NO:15、25、35、45、55、65、75或85中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2)；和/或

f.含有SEQ ID NO:16、26、36、46、56、66、76或86中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

17.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段：

a.含有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1)；

b.含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2)；

c.含有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3)；

d.含有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1)；

e.含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2)；和/或

f.含有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

18.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段：

a.含有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1)；

b.含有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2)；

c.含有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3)；

d.含有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1)；

e.含有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2)；和/或

f.含有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

19.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段：

a.含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1)；

b.含有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2)；

c.含有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3)；

d.含有SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1)；

e.含有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2)；和/或

f.含有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

20.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段：

a.含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1)；

b.含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2)；

c.含有SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3)；

d.含有SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1)；

e.含有SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2)；和/或

f.含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

21.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段：

a.含有SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

e.含有SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

f.含有SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

22.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段:

a.含有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

e.含有SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

f.含有SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

23.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段:

a.含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

e.含有SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

f.含有SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

24.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段:

a.含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

e.含有SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

f.含有SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

25.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

26.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:28中所示的氨基

酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

27.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

28.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

29.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

30.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

31.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

32.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

33.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链包含与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

34.如权利要求1至33中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂抑制IGF1R信号传导。

35.如权利要求1至34中任一项所述的方法,其中以约5mg/kg至约50mg/kg的剂量施用该IGF1R抑制剂。

36.如权利要求1至35中任一项所述的方法,其中以约10mg/kg的第一剂量并以约20mg/kg的后续剂量施用该IGF1R抑制剂。

37.如权利要求1至36中任一项所述的方法,其中每三周一次施用该IGF1R抑制剂。

38.如权利要求1至37中任一项所述的方法,其中将该IGF1R抑制剂包括在包含药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂的药物配制品中。

39.如权利要求38所述的方法,其中该药物配制品被配制用于静脉内施用。

40.如权利要求38所述的方法,其中该药物配制品被配制用于皮下施用。

41.如权利要求1至40中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中减少突眼。

42.如权利要求41所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将突眼减少至少约2mm。

43.如权利要求41所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将突眼减少至少约3mm。

44.如权利要求1至43中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中减少复视。

45.如权利要求44所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将复视评分降低至少2级。

46.如权利要求44所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将复视评分降低至0。

47.如权利要求1至46中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中减少双眼复视。

48.如权利要求47所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将双眼复视评分降低至少2级。

49.如权利要求47所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将双眼复视评分降低至0。

50.如权利要求1至49中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未用IGF1R抑制剂治疗。

51.如权利要求1至50中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历眼眶辐照。

52.如权利要求1至51中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历眼眶减压手术。

53.如权利要求1至52中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历斜视手术。

54.一种改善患有非活动性甲状腺眼病(TED)的个体的生活质量的方法,该方法包括向该患有非活动性TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而改善该患有非活动性TED的个体的生活质量,其中该生活质量通过格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷的评分增加来测量。

55.如权利要求54所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少5分。

56.如权利要求54所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少8分。

57.如权利要求54所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少10分。

58.如权利要求54所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少15分。

59.如权利要求54所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少20分。

60.如权利要求54-59中任一项所述的方法,其中该GO-QoL问卷包含视觉功能子量表。

61.如权利要求54-60中任一项所述的方法,其中该GO-QoL问卷包含外观子量表。

62.如权利要求54-61中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体的临床活动性评分(CAS)为2或更小。

63.如权利要求54-62中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体的临床活动性评分(CAS)为1或更小。

64.如权利要求54-63中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体的临床活动性评分(CAS)为0。

65.如权利要求54-64中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或其抗原结合片段:

a.含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

e.含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

f.含有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

66.如权利要求54-65中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是替妥木单抗。

67.如权利要求54-66中任一项所述的方法,其中以约5mg/kg至约50mg/kg的剂量施用该IGF1R抑制剂。

68.如权利要求54-67中任一项所述的方法,其中以约10mg/kg的第一剂量并以约20mg/kg的后续剂量施用该IGF1R抑制剂。

69.如权利要求54-68中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有非活动性TED的个体中将突眼减少至少约1mm。

70.如权利要求54-69中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有非活动性TED的个体中将突眼减少至少约2mm。

71.如权利要求54-70中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有非活动性TED的个体中将复视评分降低至少2级。

72.如权利要求54-70中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有非活动性TED的个体中将复视评分降低至少1级。

73.如权利要求54-70中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有非活动性TED的个体中将复视评分降低至0。

74.如权利要求54-73中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体先前未用IGF1R抑制剂治疗。

75.如权利要求54-74中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体先前未经历眼眶辐照。

76.如权利要求54-75中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体先前未经历眼眶减压手术。

77.如权利要求54-76中任一项所述的方法,其中该患有非活动性TED的个体先前未经历斜视手术。

78.一种改善患有慢性甲状腺眼病(TED)的个体的生活质量的方法,该方法包括向该患有慢性TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而改善该患有慢性TED的个体的生活质量,其中该生活质量通过格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷的评分增加来测量。

79.如权利要求78所述的方法,其中该患有慢性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少5分。

80.如权利要求78所述的方法,其中该患有慢性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少8分。

81.如权利要求78所述的方法,其中该患有慢性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少10分。

82.如权利要求78所述的方法,其中该患有慢性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少15分。

83.如权利要求78所述的方法,其中该患有慢性TED的个体在该GO-QoL问卷上的评分增加至少20分。

84.如权利要求78-83中任一项所述的方法,其中该GO-QoL问卷包含视觉功能子量表。

85.如权利要求78-84中任一项所述的方法,其中该GO-QoL问卷包含外观子量表。

86.如权利要求78-85中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续6个月或更长时间。

87.如权利要求78-86中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续12个月或更长时间。

88.如权利要求78-87中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续18个月或更长时间。

89.如权利要求78-88中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续24个月或更长时间。

90.如权利要求78-89中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续36个月或更长时间。

91.如权利要求78-90中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续48个月或更长时间。

92.如权利要求78-91中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体的慢性TED状态已经持续100个月或更长时间。

93.如权利要求78-92中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体或

其抗原结合片段:

a.含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

b.含有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

c.含有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

d.含有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

e.含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

f.含有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

94.如权利要求78-93中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是替妥木单抗。

95.如权利要求78-94中任一项所述的方法,其中以约5mg/kg至约50mg/kg的剂量施用该IGF1R抑制剂。

96.如权利要求78-95中任一项所述的方法,其中以约10mg/kg的第一剂量并以约20mg/kg的后续剂量施用该IGF1R抑制剂。

97.如权利要求78-96中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有慢性TED的个体中将突眼减少至少约1mm。

98.如权利要求78-97中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有慢性TED的个体中将突眼减少至少约2mm。

99.如权利要求78-98中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有慢性TED的个体中将复视评分降低至少2级。

100.如权利要求78-99中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有慢性TED的个体中将复视评分降低至少1级。

101.如权利要求78-100中任一项所述的方法,其中该IGFR抑制剂在该患有慢性TED的个体中将复视评分降低至0。

102.如权利要求78-101中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体先前未用IGF1R抑制剂治疗。

103.如权利要求78-102中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体先前未经历眼眶辐照。

104.如权利要求78-103中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体先前未经历眼眶减压手术。

105.如权利要求78-104中任一项所述的方法,其中该患有慢性TED的个体先前未经历斜视手术。

用于治疗非活动性或慢性甲状腺眼病的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年9月30日提交的美国临时申请号63/377,870和2023年4月7日提交的美国临时申请号63/495,033的权益,将这些临时申请的内容通过引用以其全文并入。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已以XML格式以电子方式提交的序列表,将该序列表通过引用以其全文特此并入。创建于2023年9月25日的所述XML副本名称为58651-826_601_SL.xml并且大小为65,042字节。

背景技术

[0005] 甲状腺眼病(TED)是一种如果不充分治疗或不治疗就可能导致眼睛凸出(突眼)、双视(复视)并最终导致失明的障碍。TED可以分为活动期(也称为急性期)和非活动期(也称为慢性期)。活动期可以持续从大约6个月至2年的任何时间。活动期之后是其中疾病进展停止的非活动期。然而,在疾病进展平稳后,症状(如复视和突眼)可能仍然存在。TED发病的主要病因机制归因于通过胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)进行的信号传导。已经证明在疾病的活动期期间IGF1R信号传导的抑制能够减少复视和突眼。

发明内容

[0006] 本文描述了使用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂治疗非活动性和/或慢性形式的甲状腺眼病(TED)的方法。这样的方法提供了潜在地延长疾病的非活动性状态和/或预防从非活动期发展成急性/活动期的益处。目前尚不清楚临床活动性评分(CAS;例如,CAS小于或等于1)低的患者或已经历慢性疾病(例如,诊断大于1年)的患者是否将从用IGF1R抑制剂(如替妥木单抗(teprotumumab))进行的治疗中获益。在某些情况下,本文所述的方法可以治疗CAS低的患者、患有慢性疾病的患者或CAS低且患有慢性疾病的患者。重要的是,本文所述的方法可以提高TED患者的生活质量,如通过GO-QoL评估所测量的。

[0007] 在一方面,本文描述了治疗患有非活动性甲状腺眼病的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性甲状腺眼病(TED)的个体施用IGF1R抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED。在某些实施例中,非活动性TED与格雷夫斯病相关。在某些实施例中,非活动性TED的临床活动性评分(CAS)为1或更小。在某些实施例中,非活动性或慢性TED的临床活动性评分(CAS)为0。在某些实施例中,非活动性TED是慢性TED。在某些实施例中,慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少6个月。在某些实施例中,非活动性或慢性TED的非活动性或慢性状态在治疗前已经持续至少12个月。在某些实施例中,非活动性或慢性TED先前已经用IGF1R抑制剂治疗。在一些情况下,非活动性或慢性TED先前未用IGF1R抑制剂治疗。在一些情况下,患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历眼眶辐照。在一些情况下,患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历眼眶减压手术。在一些情况下,患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历斜视手术。在某些实施例中,IGF1R抑制剂包括加尼妥单抗(ganitumab)、芬

妥木单抗(figitumumab)、MEDI-573、西妥木单抗(cixutumumab)、达罗托组单抗(dalotuzumab)、罗妥木单抗(robatumumab)、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗(xentuzumab)、艾司妥单抗(istiratumab)、林西替尼(linsitinib)、鬼臼苦素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228、A-928605、或其任何组合。在某些实施例中,IGF1R抑制剂包括结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是嵌合的或人源化的。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是IgG抗体。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是Fab、F(ab)$_2$、单域抗体或单链可变片段(scFv)。在某些实施例中,IGF1R抑制剂是包括以下的抗体:加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、或其任何组合。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:1、11、21、31、41、51、61、71或81中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:2、12、22、32、42、52、62、72或82中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:3、13、23、33、43、53、63、73或83中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:4、14、24、34、44、54、64、74或84中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:5、15、25、35、45、55、65、75或85中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:6、16、26、36、46、56、66、76或86中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:34中所示的

氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨

基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中该免疫球蛋白重链包含与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包括替妥木单抗。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体抑制通过IGF1R进行的信号传导。在某些实施例中,以约5mg/kg至约50mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约5mg/kg至约25mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约10mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约20mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约10mg/kg的第一剂量并以约20mg/kg的后续剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施

例中,每三周一次施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,将IGF1R抑制剂包括在包含药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂的药物配制品中。在某些实施例中,药物配制品被配制用于静脉内施用。在某些实施例中,药物配制品被配制用于皮下施用。在某些实施例中,药物配制品是减少患有慢性TED的患者的突眼的IGF1R抑制剂。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约1mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约2mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约3mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约4mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中减少复视。

[0008] 在一方面,本文描述了治疗患有非活动性甲状腺眼病的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性甲状腺眼病(TED)的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED,其中该IGF1R抑制剂不是替妥木单抗。在某些实施例中,非活动性TED与格雷夫斯病相关。在某些实施例中,非活动性TED的临床活动性评分(CAS)为1或更小。在某些实施例中,非活动性或慢性TED的临床活动性评分(CAS)为0。在某些实施例中,非活动性TED是慢性TED。在某些实施例中,慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少6个月。在某些实施例中,非活动性或慢性TED的非活动性或慢性状态在治疗前已经持续至少12个月。在某些实施例中,非活动性或慢性TED先前已经用IGF1R抑制剂治疗。在某些实施例中,IGF1R抑制剂包括加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、林西替尼、鬼臼苦素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228、A-928605、或其任何组合。在某些实施例中,IGF1R抑制剂包括结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是嵌合的或人源化的。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是IgG抗体。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是Fab、F(ab)$_2$、单域抗体或单链可变片段(scFv)。在某些实施例中,IGF1R抑制剂是包括以下的抗体:加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、或其任何组合。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:11、21、31、41、51、61、71或81中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72或82中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:13、23、33、43、53、63、73或83中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:14、24、34、44、54、64、74或84中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:15、25、35、45、55、65、75或85中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:16、26、36、46、56、66、76或86中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列

的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ IDNO:36中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:85中

所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中该免疫球蛋白重链包含与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,结合IGF1R的抗体抑制通过IGF1R进行

的信号传导。在某些实施例中,以约5mg/kg至约50mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约5mg/kg至约25mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约10mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约20mg/kg的剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,以约10mg/kg的第一剂量并以约20mg/kg的后续剂量施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,每三周一次施用结合IGF1R的抗体。在某些实施例中,将IGF1R抑制剂包括在包含药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂的药物配制品中。在某些实施例中,药物配制品被配制用于静脉内施用。在某些实施例中,药物配制品被配制用于皮下施用。在某些实施例中,药物配制品是减少患有慢性TED的患者的突眼的IGF1R抑制剂。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约1mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约2mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约3mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约4mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中减少复视。

[0009] 在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中减少复视。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视评分降低3级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视评分降低至少2级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视评分降低至少1级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视评分降低至0。

[0010] 在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中减少双眼复视。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视评分降低3级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视评分降低至少2级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视评分降低至少1级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视评分降低至0。

[0011] 在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续6个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续7个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续8个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续9个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续10个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续11个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续12个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续13个月或

更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续14个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续15个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续16个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续17个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续18个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续19个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续20个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续21个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续22个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续23个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续24个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续25个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续26个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续27个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续28个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续29个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续30个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续31个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续32个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,

该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续33个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续34个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续35个月或更长时间的小于2的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续36个月或更长时间的小于2的CAS。

[0012] 在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续6个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续7个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续8个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续9个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续10个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续11个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续12个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续13个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续14个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续15个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续16个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续17个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续18个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续19个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续20个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有

TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续21个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续22个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续23个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续24个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续25个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续26个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续27个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续28个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续29个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续30个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续31个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续32个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续33个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续34个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续35个月或更长时间的小于1的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续36个月或更长时间的小于1的CAS。

[0013] 在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续6个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续7个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续8个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的

个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续9个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续10个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续11个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续12个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续13个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续14个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续15个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续16个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续17个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续18个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续19个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续20个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续21个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续22个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续23个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续24个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续25个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续26个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续27个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续28个月或更长时间的为0的CAS。在一方

面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续29个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续30个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续31个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续32个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续33个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续34个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续35个月或更长时间的为0的CAS。在一方面,本文描述了治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用替妥木单抗,其中该患有TED的个体具有持续36个月或更长时间的为0的CAS。

附图说明

[0014] 图1展示了在临床试验期间用于评价替妥木单抗(TEPEZZA®)在治疗患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者中的功效和安全性的患者处置。

[0015] 图2展示了施用了替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者的突眼相对于基线的变化。

[0016] 图3展示了施用了替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者的突眼缓解者比率。

[0017] 图4展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者的格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)视觉功能的变化。

[0018] 图5展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者的格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)外观相对于基线的变化。

[0019] 图6展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者的复视相对于基线的变化(表示为缓解率)。

[0020] 图7展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)甲状腺眼病(TED)的患者的复视缓解者比率和完全缓解者比率。

具体实施方式

[0021] 在某些实施例中,本文描述了治疗患有非活动性甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED。

[0022] 在以下描述中,阐述某些特定细节以便提供对各种实施例的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,所提供的实施例可以在无这些细节的情况下实践。除非上下文另外要求,否则在整个本说明书和随后权利要求书中,词语“包含(comprise)”及其变体(例如“comprise”和“comprising”)应视为开放的、包括性含义,即视为“包括但不限于”。除非内容另外明确指示,否则如在本说明书和所附权利要求书中所用,单数形式“一个/一种(a/an)”以及“该/所述(the)”包括复数指示物。还应注意,除非内容另外明确指示,否则术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而采用。另外,本文所提供的标题仅为方便起见,且不解释所要求保护的实施例的范围或含义。

[0023] 如本文所用,术语“约”是指接近所述量的10%或更少的量。

[0024] 如本文所用,术语“个体”、“患者”或“受试者”是指被诊断为患有至少一种疾病、疑似患有至少一种疾病、或具有发展至少一种疾病的风险的个体,所描述的组合物和方法可用于治疗该至少一种疾病。在某些实施例中,个体是哺乳动物。在某些实施例中,哺乳动物是小鼠、大鼠、兔、狗、猫、马、牛、绵羊、猪、山羊、美洲驼、羊驼、或牦牛。在某些实施例中,个体是人。

[0025] 如本文所用,胰岛素样生长因子1受体或IGF1R是指结合胰岛素样生长因子的受体。IGF1R存在于所有哺乳动物物种中。编码人IGF1R的氨基酸序列可以在UniProt数据库(www.uniprot.org)中作为条目P08069找到。IGF1R可以通过多种信号传导通路(包括但不限于磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号传导和促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号传导)进行信号传导,以调节细胞增殖和存活。在本文所述的一些实施例中,“胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂”是指抑制IGF1R生物功能(例如,抑制MAPK信号传导)的化合物,如小分子或抗体。

[0026] 所提供的抗体包括单克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体和多反应性抗体)和抗体片段。抗体包括抗体缀合物和包含抗体的分子,例如嵌合分子。因此,抗体包括但不限于全长和天然抗体,以及保留其结合特异性的其片段和部分,例如其任何特异性结合部分,包括具有任何数量的免疫球蛋白类别和/或同种型(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA、IgD、IgE和IgM)的那些;以及其生物学上相关的(抗原结合)片段或特异性结合部分,包括但不限于Fab、F(ab')$_2$、Fv和scFv(单链或相关实体)。单克隆抗体通常是基本上同质的抗体的组合物中的一种;因此,包含在单克隆抗体组合物内的任何个体抗体是相同的,除了能以少量存在的可能的天然存在的突变以外。单克隆抗体可以包含人IgG1恒定区。单克隆抗体可以包含人IgG4恒定区。

[0027] 本文中的术语“抗体”以最广泛的意义使用并且包括单克隆抗体,并且包括完整抗体及其功能性(抗原结合)抗体片段,包括以下片段:抗原结合(Fab)片段、F(ab')$_2$片段、Fab'片段、Fv片段、重组IgG(rIgG)片段、单链抗体片段(包括单链可变片段(sFv或scFv))和单域抗体(例如,sdAb、sdFv、纳米抗体)片段。该术语涵盖免疫球蛋白的基因工程化和/或以其他方式修饰的形式,例如胞内抗体、肽体、嵌合抗体、完全人抗体、人源化抗体和异源缀合抗体、多特异性(例如,双特异性)抗体、双抗体、三抗体和四抗体、串联二-scFv、串联三-scFv。除非另有说明,否则术语“抗体”应理解为涵盖其功能性抗体片段。该术语还涵盖完整或全长抗体,包括任何类别或亚类的抗体,包括IgG及其亚类、IgM、IgE、IgA和IgD。抗体可以包含人IgG1恒定区。抗体可以包含人IgG4恒定区。

[0028] 如本文所用,术语TEPEZZA®是指替妥木单抗,并且这两个术语可以互换地使用。

[0029] 对于合适的抗体(例如重组抗体、单克隆抗体或多克隆抗体)的制备,可以使用本领域已知的许多技术(参见例如,Kohler和Milstein,Nature[自然]256:495-497(1975);Kozbor等人,Immunology Today[今日免疫学]4:72(1983);Cole等人,第77-96页于Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy[单克隆抗体与癌症疗法],奥兰李斯公司(Alan R.Liss,Inc.)(1985)中;Coligan,Current Protocols in Immunology[当前免疫学方案](1991);Harlow和Lane,Antibodies,A Laboratory Manual[抗体:实验室手册](1988);以及Goding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice[单克隆抗体:原理与实践](第2版1986))。编码目的抗体的重链和轻链的基因可以从细胞中克隆,例如,编码单克隆抗体的基因可以从杂交瘤、原代细胞、或文库或重链和轻链分子中克隆,并用于产生重组单克隆抗体。编码单克隆抗体的重链和轻链的基因文库也可以从杂交瘤或浆细胞制备。重链和轻链基因产物的随机组合生成具有不同抗原特异性的大量抗体(参见例如,Kuby,Immunology[免疫学](第3版1997))。用于产生单链抗体或重组抗体的技术(美国专利号4,946,778、4,816,567)可以适于产生本披露的抗体。此外,转基因小鼠或其他生物(如其他哺乳动物)可以用于表达人源化或人抗体(参见例如,美国专利号5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425、5,661,016,Marks等人,Bio/Technology[生物/技术]10:779-783(1992);Lonberg等人,Nature[自然]368:856-859(1994);Morrison,Nature[自然]368:812-13(1994);Fishwild等人,Nature Biotechnology[自然生物技术]14:845-51(1996);Neuberger,Nature Biotechnology[自然生物技术]14:826(1996);以及Lonberg和Huszar,Intern.Rev.Immunol.[国际免疫学评论]13:65-93(1995))。可替代地,噬菌体展示技术可以用于鉴定特异性结合所选抗原的抗体和异聚Fab片段(参见例如,McCafferty等人,Nature[自然]348:552-554(1990);Marks等人,Biotechnology[生物技术]10:779-783(1992))。抗体还可以制成双特异性的,即能够识别两种不同的抗原(参见例如,WO 93/08829,Traunecker等人,EMBO J.[欧洲分子生物学学会杂志]10:3655-3659(1991);以及Suresh等人,Methods in Enzymology[酶学方法]121:210(1986))。抗体还可以是异源缀合物,例如两个共价连接的抗体、或免疫毒素(参见例如,美国专利号4,676,980、WO 91/00360、WO 92/200373;和EP 03089)。

[0030] 术语“互补决定区”和“CDR”(其与“高变区”或“HVR”同义)在本领域中已知是指抗体可变区内的非连续氨基酸序列,其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。通常,在每个重链可变区中存在三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且在每个轻链可变区中存在三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”在本领域中已知是指重链和轻链的可变区的非CDR部分。通常,在每个全长重链可变区中存在四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且在每个全长轻链可变区中存在四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以容易地使用许多熟知的方案中的任一种来确定,包括由以下所述的那些:Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学重要性蛋白质的序列],”第5版,Public Health Service,National Institutes of Health[美国国立卫生研究院公共卫生署],马里兰州贝塞斯达市(“Kabat”编号方案),Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等人,

J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography[抗体-抗原相互作用:接触分析和结合位点形貌],”J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]262,732-745.(“Contact”编号方案);Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variabledomains and Ig superfamily V-like domains[免疫球蛋白和T细胞受体可变结构域以及Ig超家族V样结构域的IMGT独特编号],”Dev Comp Immunol[发育和比较免疫学],2003年1月;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variabledomains:an automatic modeling and analysis tool[免疫球蛋白可变结构域的又另一种编号方案:自动建模和分析工具],”J Mol Biol[分子生物学杂志],2001年6月8日;309(3):657-70(“Aho”编号方案);以及Whitelegg NR和Rees AR,“WAM:an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB[WAM:用于在WEB上对抗体进行建模的改进算法],”Protein Eng.[蛋白质工程化]2000年12月;13(12):819-24(“AbM”编号方案)。在某些实施例中,本文所述的抗体的CDR可以通过选自以下的方法来定义:Kabat、Chothia、IMGT、Aho、AbM、或其组合。

[0031] 给定CDR或FR的边界可能根据用于鉴定的方案而变化。例如,Kabat方案是基于结构比对,而Chothia方案是基于结构信息。Kabat和Chothia方案的编号均是基于最常见的抗体区域序列长度,具有通过插入字母(例如,“30a”)提供的插入和在一些抗体中出现的缺失。这两种方案将某些插入和缺失(“插入缺失(indel)”)置于不同的位置,从而产生差异编号。Contact方案是基于复杂晶体结构的分析,并且在许多方面与Chothia编号方案类似。

[0032] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原的结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为V_H和V_L)通常具有类似的结构,其中每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个CDR(参见例如,Kindt等人Kuby Immunology[Kuby免疫学],第6版,W.H.Freeman and Co.[W.H.弗里曼公司],第91页(2007))。单个V_H或V_L结构域可以足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可以如下分离:使用来自结合该抗原的抗体V_H或V_L结构域以分别筛选互补V_L或V_H结构域的文库(参见例如,Portolano等人,J.Immunol.[免疫学杂志]150:880-887(1993);Clarkson等人,Nature[自然]352:624-628(1991))。

[0033] 本文所述的抗体分子的特异性结合或结合是指由抗体的一个或多个CDR部分介导的结合。并非所有CDR都是特异性结合所必需的。特异性结合可以例如通过与同种型对照抗体相比,针对特异性靶标或抗原的ELISA显示出显著的结合增加来证明。

[0034] 在所提供的抗体中有抗体片段。“抗体片段”是指除了完整抗体之外的分子,该分子包含结合完整抗体所结合的抗原的完整抗体的一部分。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、$F(ab')_2$;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如,scFv或sFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。在特定实施例中,抗体是包含可变重链区和/或可变轻链区的单链抗体片段(例如,scFv)。

[0035] 抗体片段可以通过多种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞产生。在一些实施例中,抗体是重组产生的片段,例如包含不天然存在的重排的片段,例如具有通过合成接头(例如,多肽接头)连接的两个或更多个抗体区或链的那些,和/或不通过天然存在的完整抗体的酶消化产生的那些。在一些方面,抗体片段是scFv。

[0036] “人源化”抗体是其中所有或基本上所有CDR氨基酸残基衍生自非人CDR并且所有或基本上所有FR氨基酸残基衍生自人FR的抗体。人源化抗体任选地可以包含衍生自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。非人抗体的“人源化形式”是指已经经历人源化,典型地以降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力的非人抗体的变体。在一些实施例中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,衍生CDR残基的抗体)的对应残基取代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0037] 在所提供的抗体中有人抗体。“人抗体”是其氨基酸序列对应于由人或人细胞或利用人抗体库或其他人抗体编码序列(包括人抗体文库)的非人来源产生的抗体的氨基酸序列的抗体。该术语排除包含非人抗原结合区的非人抗体的人源化形式,例如其中所有或基本上所有CDR都是非人的那些。

[0038] 人抗体可以通过将免疫原施用于转基因动物来制备,该转基因动物已经被修饰以响应于抗原激发产生完整人抗体或具有人可变区的完整抗体。这样的动物典型地含有人免疫球蛋白基因座的全部或一部分,其替代内源性免疫球蛋白基因座,或其在染色体外存在或随机整合到动物的染色体中。在这样的转基因动物中,内源性免疫球蛋白基因座通常已经失活。人抗体还可以衍生自人抗体文库,包括噬菌体展示和无细胞文库,这些文库含有衍生自人库的抗体编码序列。

[0039] 术语“多肽”和“蛋白质”可互换地使用,是指氨基酸残基的聚合物,并且不限于最小长度。多肽(包括所提供的抗体和抗体链以及其他肽,例如接头和结合肽)可以包含氨基酸残基,包括天然和/或非天然氨基酸残基。这些术语还包括多肽的表达后修饰,例如糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化等。在一些方面,这些多肽可以含有相对于天然或自然序列的修饰,只要该蛋白质维持所需活性即可。这些修饰可能是故意的(如通过定点诱变),或者可能是偶然的(例如通过产生蛋白质的宿主的突变或由于PCR扩增引起的错误)。在一些实施例中,设想本文提供的抗体的氨基酸序列变体。变体典型地在一个或多个取代、缺失、添加和/或插入方面与本文特别披露的多肽不同。这样的变体可以是天然存在的或可以是合成生成的,例如,通过修饰本发明的以上多肽序列中的一个或多个并评价如本文所述的多肽的一种或多种生物活性和/或使用多种已知技术中的任一种。例如,可能希望改善抗体的结合亲和力和/或其他生物特性。抗体的氨基酸序列变体可以通过将适当的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中或通过肽合成来制备。这样的修饰包括例如抗体的氨基酸序列内的残基的缺失、和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以得到最终构建体,条件是最终构建体具有所需的特征,例如抗原结合。

[0040] 相对于参考多肽序列的序列同一性百分比(%)是在为实现最大序列同一性百分比并且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分而比对序列和引入缺口(如果需要)之后,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。出于确定氨基酸序列同一性百分比的目的进行的比对可以以已知的多种方式来实现,例如,使用公开可获得的计算机软件,例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR公司)软件。能够确定用于比对序列的适当参数,包括在被比较的序列的全长上实现最大比对所需的算法。然而,出于本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2生成氨基酸序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序由基因泰克公司(Genentech,Inc.)创作,并且已经将源代码与用户文档一起提交到美国版权局(U.S.Copyright Office)(华盛顿特区(Washington

D.C.),20559),并在美国版权局以美国版权注册号TXU510087进行了注册。ALIGN-2程序可从加利福尼亚州南旧金山的基因泰克公司公开获得,或者可以由源代码编译。ALIGN-2程序应当被编译成用于在UNIX操作系统(包括数字UNIX V4.0D)上使用。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置且不改变。

[0041] 在ALIGN-2用于氨基酸序列比较的情形下,给定氨基酸序列A对于、与或相对于给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其措词可以可替代地为给定氨基酸序列A具有或包含对于、与或相对于给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)如下计算:分数X/Y乘100,其中X是由序列比对程序ALIGN-2在此程序的A和B比对中评分为相同匹配的氨基酸残基数,并且其中Y是B中的氨基酸残基总数。应当理解,若氨基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不相等,则A相对于B的氨基酸序列同一性%将不等于B相对于A的氨基酸序列同一性%。除非另外特别说明,否则本文所用的全部氨基酸序列同一性%值如紧接的上一段中所述那样使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0042] 在一些实施例中,本文提供的抗体对于抗体靶标具有约1μM、100nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、5nM、2nM、1nM、0.5nM、0.1nM、0.05nM、0.01nM或更小(例如,10^{-8}M或更小,例如,10^{-8}M至10^{-13}M,例如,10^{-9}M至10^{-13}M)的解离常数(K_D)。在一些实施例中,本文提供的抗体对于抗体靶标具有约100nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、5nM、2nM、1nM、0.5nM、0.1nM、0.05nM、0.01nM或0.001nM或更大(例如,10^{-8}M或更小,例如,10^{-8}M至10^{-13}M,例如,10^{-9}M至10^{-13}M)的解离常数(K_D)。抗体靶标可以是IGF1R。可以通过任何合适的测定来测量K_D。在某些实施例中,可以使用表面等离子体共振测定(例如,使用

BIACORE®-2000、BIACORE®-3000或Octet)来测量KD。

[0043] 在一些实施例中,可将一个或多个氨基酸修饰引入本文提供的抗体的Fc区内,从而生成Fc区变体。本文的Fc区是免疫球蛋白重链中由Ig分子的CH2和CH3结构域组成的C-末端区。Fc区包括天然序列Fc区和变体Fc区。Fc区变体可以包含在一个或多个氨基酸位置处含有氨基酸修饰(例如,取代)的人Fc区序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区)。

[0044] 在一些情况下,免疫球蛋白的Fc区对于许多重要的抗体功能(例如,效应子功能)很重要,例如抗原依赖性细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP),尽管机制不同,但导致靶细胞被杀伤。因此,在一些实施例中,本文所述的抗体包含与含有不同Fc区的恒定结构域组合的本发明的可变结构域,这些不同Fc区是基于用于预期用途的抗体的生物活性选择的。在某些情况下,人IgG例如可分类为四个亚类,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,并且这些亚类中的每一个都包含Fc区,该Fc区具有与一个或多个Fcγ受体(激活受体FcγRI(CD64)、FcγRIIA、FcγRIIC(CD32);FcγRIIIA和FcγRIIIB(CD16),并且抑制受体FcγRIIB)以及补体的第一组分(C1q)结合的独特特性。人IgG1和IgG3与所有Fcγ受体结合;IgG2与$FcγRIIA_{H131}$结合,并且对$FcγRIIA_{R131}$、$FcγRIIIA_{V158}$的亲和力较低;IgG4与FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIC和$FcγRIIIA_{V158}$结合;并且抑制性受体FcγRIIB对IgG1、IgG2和IgG3的亲和力低于所有其他Fcγ受体。研究显示FcγRI不与IgG2结合,并且FcγRIIIB不与IgG2或IgG4结合。同上。一般而言,关于ADCC活性,人IgG1≥IgG3>>IgG4≥IgG2。

[0045] 在一些实施例中,本披露的抗体是具有降低的效应子功能的变体,这使其成为其中某些效应子功能(例如补体结合和ADCC)是不必要的或有害的应用的希望的候选物。这样

的抗体可以具有降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。在一些实施例中,本披露的抗体是具有增加的效应子功能的变体,用于其中增加的免疫原性将是有益的应用。这样的抗体可以具有增加的CDC、ADCC或ADCP或其组合。评估目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利号5,500,362和5,821,337中。可替代地,可以采用非放射性测定方法(例如,ACTI™和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定)。用于这样的测定的有用效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)、单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞。

[0046] 抗体可以具有增加的半衰期和改善的与新生儿Fc受体(FcRn)的结合(参见例如,US2005/0014934)。这样的抗体可以包含其中具有改善Fc区与FcRn结合的一个或多个取代的Fc区,并且包括在如下Fc区残基中的一个或多个处具有取代的那些,这些Fc区残基是根据EU编号系统的238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434(参见例如,美国专利号7,371,826)。还设想了Fc区变体的其他实例(参见例如,Duncan和Winter,Nature[自然]322:738-40(1988);美国专利号5,648,260和5,624,821;和WO 94/29351)。

[0047] 在一些实施例中,本文提供的抗体可以进一步修饰以含有已知的和可用的另外的非蛋白质部分。适用于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三氧杂环己烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)、和右旋糖酐或聚(n乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇、及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性而在制造中可以具有优势。聚合物可以具有任何分子量,并且可以是支链的或非支链的。与抗体附接的聚合物的数量可以变化,并且如果附接两个或更多个聚合物,则它们可以是相同或不同的分子。

[0048] 本文所述的抗体可以由核酸编码。核酸是一种包含两个或更多个核苷酸碱基的多核苷酸。在某些实施例中,核酸是可用于将编码多核苷酸的多肽转移到细胞中的载体的组分。如本文所用,术语“载体”是指能够转运已与其连接的另一核酸的核酸分子。一种类型的载体是基因组整合载体或“整合载体”,其可以整合到宿主细胞的染色体DNA中。另一种类型的载体是“附加型”载体,例如能够染色体外复制的核酸。能够指导与其可操作连接的基因表达的载体在本文中被称为“表达载体”。合适的载体包括质粒、细菌人工染色体、酵母人工染色体、病毒载体等。在表达载体中,用于控制转录的调节元件(如启动子、增强子、聚腺苷酸化信号)可以衍生自哺乳动物、微生物、病毒或昆虫基因。可以另外掺入通常由复制起点赋予的在宿主中复制的能力以及促进转化体识别的选择基因。可以使用衍生自病毒(例如慢病毒、逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒等)的载体。可以将质粒载体线性化以整合到基因组区域中。在某些实施例中,表达载体是质粒。在某些实施例中,表达载体是慢病毒、腺病毒或腺相关病毒。

[0049] 在某些实施例中,表达载体是腺病毒。在某些实施例中,表达载体是腺相关病毒。在某些实施例中,表达载体是慢病毒。

[0050] 如本文所用,当本文用于描述相对于参考序列的氨基酸序列或核酸序列时,术语“同源的”、“同源性”或“同源性百分比”可以使用Karlin和Altschul

(Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]87:2264-2268,1990,如Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]90:5873-5877,1993中修改)描述的式来确定。将这样的式并入Altschul等人(J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]215:403-410,1990)的基本局部比对搜索工具(BLAST)程序中。序列的同源性百分比可以使用截至本申请的申请日的最新版本的BLAST来确定。

[0051] 编码本文所述的抗体的核酸可用于感染、转染、转化或以其他方式使合适的细胞对核酸进行转基因,从而能够产生用于商业或治疗用途的抗体。用于从大规模细胞培养物产生抗体的标准细胞系和方法是本领域已知的。参见例如,Li等人,"Cell culture processes for monoclonal antibody production[用于单克隆抗体生产的细胞培养过程]."Mabs[单克隆抗体].2010年9-10月;2(5):466-477。在某些实施例中,细胞是真核细胞。在某些实施例中,真核细胞是哺乳动物细胞。在某些实施例中,哺乳动物细胞是可用于产生抗体的细胞系,是中国仓鼠卵巢细胞(CHO)细胞、NSO鼠骨髓瘤细胞或PER.C6®细胞。在某些实施例中,编码抗体的核酸整合到可用于产生抗体的细胞的基因组基因座中。在某些实施例中,本文描述了制备抗体的方法,该方法包括在足以允许产生和分泌抗体的体外条件下培养包含编码所述抗体的核酸的细胞。

[0052] 本文还描述了制备本文所述的抗体的方法。这样的方法包括在足以允许抗体表达和分泌的条件下在细胞培养基中孵育包含编码抗体的核酸的细胞或细胞系,以及进一步从细胞培养基中收获抗体。收获可以进一步包括一个或多个纯化步骤以去除活细胞、细胞碎片、非抗体蛋白质或多肽、不需要的盐、缓冲液和培养基组分。在某些实施例中,一个或多个另外的纯化步骤包括离心、超速离心、蛋白质A、蛋白质G、蛋白质A/G或蛋白质L纯化和/或离子交换色谱。

[0053] 如本文所用,"治疗(treat、treatment或treating)"是指例如对生理疾病状态的有意干预,从而使得疾病或病况的严重程度降低;病况的持续时间减少;缓和或消除与疾病或病况相关联的一种或多种症状;或向患有疾病或病况的受试者提供有益作用。治疗不需要治愈潜在的疾病或病况。

[0054] 药物或治疗剂的"治疗有效量"、"有效剂量"、"有效量"或"治疗有效剂量"是药物在单独地或与另一种治疗剂组合使用时,保护受试者免于疾病的发作或者促进疾病消退的任何量,该疾病消退由疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状时期的频率和持续时间的增加或对疾病困扰引起的损伤或残疾的预防所证实。可以使用熟练从业人员已知的各种方法评价治疗剂促进疾病消退的能力,例如在临床试验期间在人受试者中、在预测在人中的功效的动物模型系统中或通过在体外测定中测定药剂的活性来评价。

[0055] 如本文所用,"药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂"包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一些方面,载剂适用于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。取决于施用途径,活性化合物(即,抗体)可以包被在材料中以保护化合物免受酸和可以使化合物失活的其他自然条件的作用。

[0056] 本文所述的药物化合物可以包含一种或多种药学上可接受的盐。"药学上可接受的盐"是指保留母体化合物的所需生物活性且不赋予任何不希望的毒理学作用的盐(参见例如,Berge,S.M.等人(1977)J.Pharm.Sci.[药物科学杂志]66:1-19)。这样的盐的实例包

括酸加成盐和碱加成盐。酸加成盐包括衍生自以下的那些:无毒无机酸,例如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等,以及无毒有机酸,例如脂肪族一元和二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳香酸、脂肪族和芳香族磺酸等。碱加成盐包括衍生自以下的那些:碱土金属例如钠、钾、镁、钙等,以及无毒有机胺例如N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因等。

[0057] 非活动性或慢性TED的治疗

[0058] 本文描述了治疗非活动性或慢性甲状腺眼病的方法。甲状腺眼病可以通过Mourits等人,British Journal of Ophthalmology[英国眼科学杂志],1989,73,第8期,639-644所述的临床活动性评分(CAS)作为评估活动性疾病的程度的方式来评估。该基于急性炎症的典型体征(疼痛、发红、肿胀和功能受损)的评分被提议作为临床分类以区分活动性疾病和非活动性疾病,并且在1997年被修改(Mourits等人,Clinical Endocrinology[临床内分泌学],1997.47,第1期,9-14)。CAS由七个部分组成:自发性球后疼痛、尝试眼球运动(向上、左右和向下凝视)时疼痛、结膜发红、眼睑发红、结膜水肿、泪阜/皱襞肿胀、以及眼睑肿胀。每个部分被评分为存在(1分)或不存在(0分)。每次功效评估的评分是存在的所有项目的总和;给出0-7的范围,其中0或1构成非活动性疾病并且7构成重度活动性眼病。CAS评分可以区分活动性TED与非活动性TED。个体的生活质量可以使用自我评估问卷,例如用格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷来测量。参见例如,Terwee CB,Gerding MN,Dekker FW,Prummel MF,WiersingaWM.Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves'ophthalmopathy:the GO-QoL[针对患有格雷夫斯眼病的患者开发特定疾病生活质量问卷:GO-QoL].Br J Ophthalmol.[英国眼科学杂志]1998年7月;82(7):773-9。

[0059] 非活动性TED是指CAS评分小于2的TED。慢性TED是指活动性或非活动性状态已经持续超过4个月的TED。TED可以同时是非活动性的(CAS小于2)和慢性的(存在超过4个月)。

[0060] 在某些实施例中,本文描述了治疗患有非活动性或慢性甲状腺眼病的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性甲状腺眼病(TED)的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED。在某些实施例中,患有非活动性或慢性TED的个体的CAS评分为1或更低。在某些实施例中,患有非活动性或慢性TED的个体的CAS评分为0。在某些实施例中,当展现出活动性疾病状态时,患有非活动性或慢性TED的个体先前已经接受过治疗。在某些实施例中,TED的非活动性状态已经持续至少1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、48或60个月。在某些实施例中,TED的慢性状态已经持续至少4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、48或60个月或更长时间。在某些实施例中,TED的慢性和非活动性状态已经持续至少4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、48或60个月。在某些实施例中,患有非活动性或慢性TED的个体患有慢性TED。

[0061] 个体的CAS评分在个体的不同眼睛中可能是不同的。在某些情况下,如果两只眼睛的CAS评分低于2、1或更低,或为0,则可以应用用于治疗TED的方法。

[0062] 在某些实施例中,本文所述的方法导致突眼减少、复视减少、眼眶疼痛减轻、肌肉体积减少、格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷外观和/或视觉功能子量表的评分增加。在

某些实施例中,本文所述的方法导致突眼减少。在某些实施例中,本文所述的方法导致眼眶疼痛减轻。在某些实施例中,本文所述的方法导致肌肉体积减小。在某些实施例中,本文所述的方法导致格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷外观和/或视觉功能子量表的评分增加。在某些实施例中,本文所述的方法导致格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷外观和/或视觉功能子量表的评分增加至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20分或更多。

[0063] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂减少患有慢性TED的患者的突眼。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约1mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约2mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约3mm。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将突眼减少至少约4mm。

[0064] 在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视降低≥1级、≥2级或≥3级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视降低至0级。

[0065] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视减少10%、20%、30%、40%、50%或更多。在某些实施例中,IGF1R抑制剂使复视完全消退。

[0066] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中减少复视。在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将复视减少10%、20%、30%、40%、50%或更多。在某些实施例中,IGF1R抑制剂使复视完全消退。

[0067] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中减少双眼复视。当双眼睁开时就会出现双眼复视,而当任意一只眼睛闭上时双眼复视就会消退。它是由眼睛错位引起的,也称为斜视。

[0068] 可以使用范围为0-3的复视评分来测量复视(包括双眼复视)。复视量表上评定为0表示没有复视。复视量表上评定为1表示间歇性复视(即在原位注视时、疲劳时或刚睡醒时出现的复视)。复视量表上评定为2表示非持续性复视(极限方位注视时的复视)。评定为3表示持续性复视(原位或阅读位持续存在的复视)。在一些情况下,降低≥1级表示患者有缓解。

[0069] 在一些情况下,双眼复视评分基于同时对两只眼睛进行的测量。在一些情况下,双眼复视评分基于单独对每只眼睛进行的测量。在后一种情况下,可以根据两只眼睛的平均评分来计算双眼复视评分。

[0070] 在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视降低≥1级、≥2级或≥3级。在一些情况下,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视降低至0级。

[0071] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂在患有慢性TED的患者中将双眼复视减少10%、20%、30%、40%、50%或更多。在某些实施例中,IGF1R抑制剂使双眼复视完全消退。

[0072] IGF1R抑制剂

[0073] IGF1R抑制剂和包含IGF1R抑制剂的药物组合物可以用于治疗非活动性或慢性形式的TED。

[0074] 在某些实施例中,IGF1R生物功能抑制剂可以通过与IGF1R结合来发挥其抑制功能。在某些实施例中,IGF1R生物功能抑制剂可以通过抑制IGF1R信号传导来发挥其抑制功能。在某些实施例中,IGF1R生物功能抑制剂可以通过防止IGF1R自磷酸化来发挥其抑制功

能。在某些实施例中,IGF1R生物功能抑制剂可以通过抑制IGF1R下游信号传导来抑制IGF1R信号传导,从而发挥其抑制功能。在某些实施例中,IGF1R生物功能抑制剂可以在配体(例如,胰岛素或胰岛素样生长因子)的存在下发挥其抑制功能。

[0075] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂包括加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、林西替尼、鬼臼苦素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228、A-928605、或其任何组合。

[0076] 在某些实施例中,用于治疗非活动性或慢性TED的IGF1R抑制剂包含抗体。在某些实施例中,抗体包括加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、及其组合。在某些实施例中,抗体包括替妥木单抗。

[0077] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:1、11、21、31、41、51、61、71或81中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:2、12、22、32、42、52、62、72或82中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:3、13、23、33、43、53、63、73或83中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:4、14、24、34、44、54、64、74或84中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:5、15、25、35、45、55、65、75或85中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:6、16、26、36、46、56、66、76或86中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0078] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0079] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0080] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中该免疫球蛋白重链包含与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0081] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体是替妥木单抗。

[0082] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的免疫

球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0083] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0084] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0085] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0086] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0087] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0088] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0089] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列具有至

少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0090] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0091] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0092] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0093] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0094] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0095] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0096] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含:(a)含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);(b)含有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);(c)含有SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链

CDR3(CDR-H3);(d)含有SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);(e)含有SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或(f)含有SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0097] 在某些实施例中,结合IGF1R的抗体包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0098] 在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以治疗有效剂量和/或按照治疗可接受的时间表施用。在某些实施例中,治疗有效的时间表是每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、每八周一次、每九周一次、每十周一次、每十一周一次或每十二周一次。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约1mg/kg/剂量至约50mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约50mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约40mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约30mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约25mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约20mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约15mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量至约10mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约10mg/kg/剂量至约30mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约10mg/kg/剂量至约25mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约10mg/kg/剂量至约20mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约1mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约2mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约3mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约4mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约5mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约10mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约15mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约20mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约25mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约30mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约35mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约40mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约45mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约50mg/kg/剂量施用。

[0099] 在某些实施例中,本文所述的方法包括施用与后续施用的剂量不同的第一剂量。在某些实施例中,第一剂量是高于后续维持剂量的负荷剂量。在某些实施例中,第一剂量是低于后续剂量的剂量。

[0100] 在某些实施例中,第一剂量以约1mg/kg至约30mg/kg施用;并且第二剂量以约1mg/kg至约30mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量以约5mg/kg至约30mg/kg施用;并且第二剂量以约5mg/kg至约30mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量以约

5mg/kg至约25mg/kg施用;并且第二剂量以约5mg/kg至约25mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量以约10mg/kg至约20mg/kg施用;并且第二剂量以约10mg/kg至约20mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量以约15mg/kg至约25mg/kg施用;并且第二剂量以约15mg/kg至约25mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量以约10mg/kg施用;并且第二剂量以约20mg/kg施用。

[0101] 在某些实施例中,用于本披露的方法的IGF1R抑制抗体是替妥木单抗,并且以治疗有效剂量和/或按照治疗可接受的时间表施用。在某些实施例中,治疗有效的时间表是每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、每八周一次、每九周一次、每十周一次、每十一周一次或每十二周一次。在某些实施例中,治疗有效的时间表每三周一次。在某些实施例中,治疗有效的时间表每四周一次。在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制抗体以约1mg/kg/剂量至约50mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约50mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约40mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约30mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约25mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约20mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约15mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量至约10mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约10mg/kg/剂量至约30mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约10mg/kg/剂量至约25mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约10mg/kg/剂量至约20mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约1mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约2mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约3mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约4mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约5mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约10mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约15mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约20mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约25mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约30mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约35mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约40mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约45mg/kg/剂量施用。在某些实施例中,替妥木单抗以约50mg/kg/剂量施用。

[0102] 在某些实施例中,本文所述的方法包括施用与后续施用的剂量不同的第一剂量的替妥木单抗。在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗是高于后续维持剂量的负荷剂量。在某些实施例中,第一剂量是低于后续剂量的剂量。

[0103] 在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗以约1mg/kg至约30mg/kg施用;并且第二剂量的替妥木单抗以约1mg/kg至约30mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗以约5mg/kg至约30mg/kg施用;并且第二剂量的替妥木单抗以约5mg/kg至约30mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗以约5mg/kg至约25mg/kg施用;并且第二剂量的替妥木单抗以约5mg/kg至约25mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗以约10mg/kg至约20mg/kg施用;并且第二剂量的替妥木单抗以约10mg/kg至约20mg/kg的更高的量施用。在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗以约15mg/kg至约25mg/kg施用;并且第二剂量的替妥木单抗以约15mg/kg至约25mg/kg的更高的

量施用。在某些实施例中,第一剂量的替妥木单抗以约10mg/kg施用;并且第二剂量的替妥木单抗以约20mg/kg施用。

[0104] 在某些实施例中,IGF1R抑制剂包含IGF1R信号传导的非抗体小分子抑制剂。在某些实施例中,IGF1R抑制剂包括鬼臼苦素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228、A-928605、或其任何组合。

[0105] 药学上可接受的赋形剂、载剂和稀释剂

[0106] 在某些实施例中,本披露的抗IGF1R抗体包含在含有一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂和稀释剂的药物组合物中。可以包括药学上可接受的赋形剂、载剂和稀释剂以增加抗体的保质期、稳定性或可施用性。这样的化合物包括盐、pH缓冲液、洗涤剂、抗凝剂和防腐剂。在某些实施例中,本披露的抗体悬浮在无菌溶液中施用。在某些实施例中,溶液包含约0.9% NaCl。在某些实施例中,溶液包含约5.0%右旋糖。在某些实施例中,溶液进一步包含以下中的一种或多种:缓冲液,例如,乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐和羟基甲基氨基甲烷(Tris);表面活性剂,例如,聚山梨醇酯80(Tween 80)、聚山梨醇酯20(Tween 20)和泊洛沙姆188;多元醇/二糖/多糖,例如,葡萄糖、右旋糖、甘露糖、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖和右旋糖酐40;氨基酸,例如,甘氨酸或精氨酸;抗氧化剂,例如,抗坏血酸、甲硫氨酸;或螯合剂,例如,EDTA或EGTA。

[0107] 在某些实施例中,本披露的IGF1R抑制剂抗体可以冻干运输/储存并在施用前重构。在某些实施例中,冻干的抗体配制品包含膨胀剂,例如,甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、右旋糖酐40或其组合。冻干的配制品可以包含在由玻璃或其他合适的非反应性材料构成的小瓶中。抗体在配制时(无论是否重构)都可以在一定pH(通常小于7.0)下缓冲。在某些实施例中,pH可以在4.5至7.0、4.5至6.5、4.5至6.0、4.5至5.5、4.5至5.0或5.0至6.0之间。

[0108] 本文还描述了用于治疗非活动性或慢性TED的试剂盒,该试剂盒包含在合适的容器中的一种或多种本文所述的IGF1R抑制剂以及选自以下的一种或多种另外的组分:使用说明书;稀释剂、赋形剂、载剂、以及用于施用的装置。在某些实施例中,IGF1R抑制剂是本披露的抗体。在某些实施例中,抗体是替妥木单抗。

[0109] 在某些实施例中,本文描述了制备用于非活动性或慢性TED的治疗的方法,该方法包括将一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂与本披露的IGF1R抑制剂混合。在某些实施例中,本文描述了制备用于储存或运输的癌症治疗的方法,该方法包括将本披露的一种或多种抗体冻干。在某些实施例中,IGF1R抑制剂是本披露的抗体。在某些实施例中,抗体是替妥木单抗。

[0110] 实例

[0111] 以下说明性实例代表本文所述的组合物和方法的实施例,并不意味着以任何方式进行限制。

[0112] 实例1-***TEPEZZA***®(替妥木单抗-trbw)治疗患有慢性(非活动性)甲状腺眼病的患者

[0113] 以下实例的主要目的是评价TEPEZZA®(替妥木单抗-trbw,在下文中称为TEPEZZA)与安慰剂比较在治疗患有慢性(非活动性)TED的患者中的功效、安全性和耐受性。

特别地,在患有慢性(非活动性)TED的患者中进行测量以评价TEPEZZA相比于安慰剂对第24周时研究眼的突眼测量值相对于基线的变化的影响。还进行测量以确定第24周时的突眼缓解者比率(即,相对于基线减少≥2mm而对侧眼的突眼没有恶化[增加≥2mm]的患者的百分比)。该研究还用于评价TEPEZZA相比于安慰剂对第24周时格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)问卷外观和视觉功能子量表相对于基线的变化的影响。该研究还用于评价TEPEZZA相比于安慰剂对第24周时复视相对于基线的变化的影响。该研究还用于评价TEPEZZA相比于安慰剂对双眼复视缓解者比率(即,基线复视>0且降低≥1级的患者的百分比)的影响。该研究还用于评价TEPEZZA相比于安慰剂对双眼复视完全缓解者比率(即,基线复视>0且第24周时评分为0的患者的百分比)的影响。

[0114] 试验设计

[0115] 这是一项随机分配、双盲、安慰剂对照、平行组的多中心试验。在基线(第1天)访视前4周内筛选患者用于试验。在第1天以2:1的比率随机分配大约57名符合试验资格标准的患者,以接受8次TEPEZZA输注(第一次输注10mg/kg,并且其余7次输注20mg/kg)或安慰剂输注,每3周一次(q3W)。所有患者进入24周的双盲治疗期,在该治疗期期间,在第1天(基线)以及第3、6、9、12、15、18和21周输注试验药物(在24周治疗期的第24周最后一次访视)。

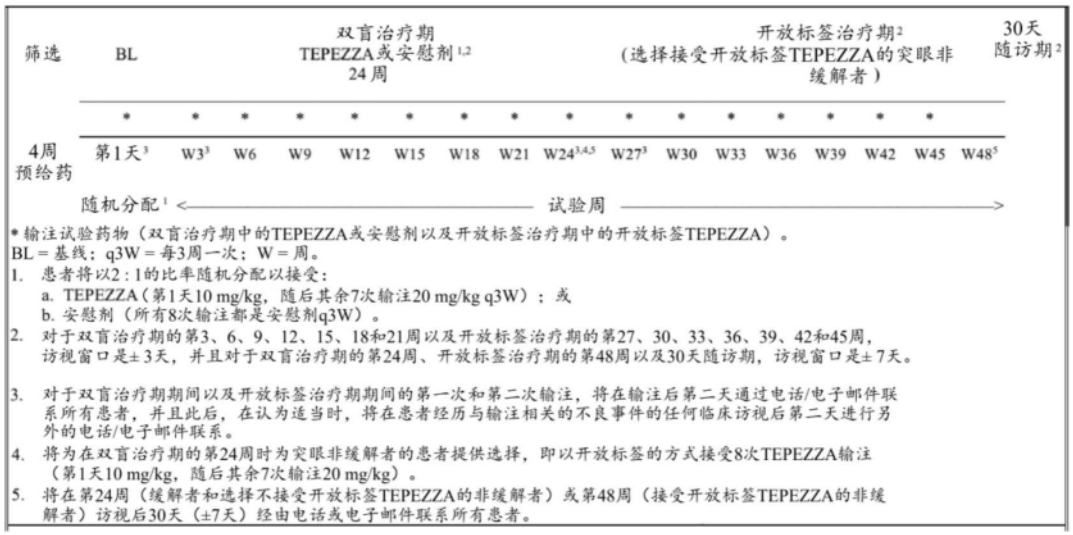
[0116] 所有试验药物的给药均在诊所或输注中心在充分的医疗专业监督下进行。在每个给药日,在给药前完成计划的评估(除不良事件(AE)和伴随药品使用监测外,对这些项目的监测贯穿临床访视)。在前2次输注中的每一次之后,在第二天通过电话/电子邮件联系患者进行安全性和耐受性评估。对经历输注相关事件的任何患者进行另外的电话/电子邮件联系和临床访视。

[0117] 在双盲治疗期结束时(第24周),评估所有患者的治疗缓解:突眼缓解者(研究眼的突眼相对于基线减少2mm而对侧眼没有恶化[突眼增加≥2mm])或突眼非缓解者(研究眼的突眼减少<2mm)。已经完成双盲治疗期的突眼非缓解者可以选择在第24、27、30、33、36、39、42和45周以开放标签方式q3W接受8次TEPEZZA输注(第一次输注10mg/kg,并且其余7次输注20mg/kg)。这些患者将在第48周返回诊所进行治疗结束评估,并且将在第48周访视后30天通过电话/电子邮件联系患者进行安全性评估。突眼缓解者以及选择不接受以开放标签方式进行的TEPEZZA的非缓解者将进入30天的随访期,在该随访期期间将不施用试验药物。在第24周访视后30天将通过电话/电子邮件联系这些患者以进行安全性评估。

[0118] 要求在双盲治疗期的第21周前或在开放标签治疗期的第45周前提前中止试验药物给药的患者返回诊所,经历计划的治疗结束评估(除了收集血液样品用于生物标志物评价之外)并进入随访期,条件是经研究者确定,这样的持续参与将不会对患者的健康、安全性和福利产生不利影响。试验设计的概述呈现在表1中。

[0119] 表1:试验设计概述

[0120]



[0121] 纳入标准

[0122] 要求符合资格的患者满足以下所有标准。

[0123] 1)书面知情同意书。

[0124] 2)筛选时至少18岁的男性或女性。

[0125] 3)筛选前TED≥2年但<10年的初始诊断。稳定的慢性(非活动性)TED的临床诊断,如通过患者医疗记录确定的,这些记录指示在筛选前持续至少1年双眼的临床活动性评分(CAS)≤1或所有以下项:

[0126] a.筛选前持续至少1年突眼没有进展

[0127] b.如果患者由于TED而具有复视史,则在筛选之前持续至少1年复视没有进展

[0128] c.筛选前持续至少1年没有新的炎症性TED症状。

[0129] 4)筛选和基线访视时CAS≤1。

[0130] 5)如由治疗医师估计的,突眼相对于患者的基线(在诊断TED前)增加≥3mm和/或突眼比正常(对于人种和性别)大≥3mm。

[0131] 6)患者必须是甲状腺功能正常的且患者的基线疾病处于控制之下,或者在筛选时具有轻度的甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进(定义为游离甲状腺素和游离三碘甲状腺原氨酸水平高于或低于正常限度的<50%)。应尽一切努力迅速纠正轻度甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进,并在整个试验期间维持甲状腺功能正常状态。

[0132] 7)不需要立即进行眼科外科手术干预,并且在试验过程期间没有矫正性外科手术/辐照的计划。

[0133] 8)糖尿病患者在筛选时必须具有HbA1c≤8.0%。

[0134] 9)有炎症性肠病、溃疡性结肠炎或克罗恩病历史的患者必须处于临床缓解持续至少3个月,在筛选前6个月内没有肠外科手术史,并且在试验期间没有计划的外科手术。允许在筛选前3个月内对炎症性肠病进行伴随稳定的疗法而没有修改。

[0135] 10)有生育潜力的妇女(包括在筛选前绝经开始<2年、筛选前非疗法诱导的闭经<12个月、或未手术绝育[不存在卵巢和/或子宫]的那些)必须在筛选时具有阴性的血清妊娠测试,并且在所有方案指定的时间点(即,在每次剂量前和整个患者参与中)具有阴性尿妊娠测试;与未切除输精管的男性伴侣一起为性活跃的患者必须同意在试验期间使用2种可

靠的避孕形式,其中1种被推荐为激素的,如口服避孕药。激素避孕必须在基线前至少1个完整周期开始,并在试验药物的末次给药后持续180天。当一致且正确使用时,高效的避孕方法(每年的失败率<1%)包括植入物、注射剂、组合口服避孕药、某些宫内节育器、性禁欲和伴侣切除输精管。

[0136] 11)愿意并且能够在试验期间遵守规定的治疗方案和评价。

[0137] 排除标准

[0138] 如果患者满足以下标准中的任一项,则他们不符合参与试验的资格:

[0139] 1)视神经病变导致最佳矫正视敏度降低,由视力在斯内伦视力表(Snellen chart)上降低2行、最近6个月内视神经受累继发的新视野缺陷或颜色缺陷定义。

[0140] 2)医疗管理未缓解研究眼的角膜代偿失调。

[0141] 3)在筛选与基线之间,研究眼的突眼增加≥2mm。

[0142] 4)研究眼睛先前进行了眼眶辐照或眼眶减压。

[0143] 5)先前进行了斜视手术

[0144] 6)筛选时丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶为正常值上限的>3倍或估计的肾小球滤过率≤30mL/min/1.73m^2。

[0145] 7)在筛选前3周内使用任何类固醇(静脉内、口服、类固醇滴眼液)治疗TED或其他病况。在试验期间不能开始使用类固醇。例外包括局部和吸入类固醇以及用于治疗输注反应的类固醇。

[0146] 8)在第一次输注试验药物前的12个月内用利妥昔单抗(Rituxan®或MabThera®)进行任何治疗,或在第一次输注试验药物前的6个月内用托珠单抗(Actemra®或Roactemra®)进行任何治疗。在第一次输注试验药物前的3个月内使用任何其他非类固醇免疫抑制剂。

[0147] 9)用TEPEZZA进行的任何先前治疗,包括先前入组参加本试验或参与先前的替妥木单抗试验。

[0148] 10)筛选前的3个月内用任何单克隆抗体进行治疗。

[0149] 11)根据研究者的判断,所鉴定的预先存在的眼科疾病将妨碍参与试验或使试验结果的解释复杂化。

[0150] 12)在筛选前的60天或5个半衰期(以较长者为准)内针对任何病况使用研究药剂,或在试验过程期间预期使用。

[0151] 13)过去12个月内的恶性病况(除了成功治疗的皮肤的基底/鳞状细胞癌或原位宫颈癌外)。

[0152] 14)妊娠或泌乳妇女。

[0153] 15)研究者认为或患者报告在前2年内的当前药物或酒精滥用或两者之一的历史。

[0154] 16)已知对TEPEZZA的任何组分具有超敏性,或先前对单克隆抗体具有超敏性反应。

[0155] 17)控制不良的人类免疫缺陷病毒感染,或者丙型肝炎或乙型肝炎感染未治疗或病毒载量呈阳性。

[0156] 18)研究者认为将妨碍纳入试验的任何其他条件。

[0157] 患者处置

[0158] 图1展示了临床试验期间的患者处置。20名患者接受安慰剂。在接受安慰剂的20名患者中,一名患者(5%)由于不良事件而在双盲治疗期早期中止。接受安慰剂的19名患者(95%)完成了双盲治疗期。42名患者接受TEPEZZA。在接受安慰剂的42名患者中,3名患者在双盲治疗期早期中止。两名患者(4.8%)失访,并且一名患者(2.4%)退出研究。接受TEPEZZA的39名患者(92.9%)完成了双盲治疗期。表2汇总了入组参加该研究的患者的人口统计学和基线特征。

[0159] 表2:研究参与者的人口统计学和基线特征汇总

[0160]

	安慰剂 (N = 20)	TEPEZZA (N = 42)
年龄(岁)		
平均值(SD)	49.0(16.45)	48.6(14.37)
性别 n(%)		
女性	18(90.0)	32(76.2)
男性	2(10.0)	10(23.8)
人种 n(%)		
亚洲人	1(5.0)	7(16.7)
黑人或非裔美国黑人	5(25.0)	10(23.8)
白种人	12(60.0)	22(52.4)

[0161]

其他	2（10.0）	3（7.1）
自诊断为甲状腺眼病的时间(年) 平均值（SD） 中位数（最小 - 最大）	 5.4（1.61） 5.8（2.7 - 7.8）	 5.1（1.88） 4.9（2.2 - 8.7）
烟草使用 n（%） 之前 现在 从未	 6（30.0） 2（10.0） 12（60.0）	 11（26.2） 6（14.3） 25（59.5）
研究眼的突眼（mm） 平均值（SD） 中位数（最小 – 最大）	 24.0（2.82） 23.0（20.0 - 28.0）	 24.6（3.01） 25.0（18.5，31.0）
对侧眼的突眼（mm） 平均值（SD） 中位数（最小 – 最大）	 22.8（3.23） 22.5（17.0 – 28.0）	 23.5（3.05） 24（17.0 – 29.0）
双眼复视评分 n（%） 0 1 2 3	 16（80.0） 2（10.0） 1（5.0） 1（5.0）	 28（66.7） 6（14.3） 2（4.8） 6（14.3）

[0162] 如表2所示,TEPEZZA在基线处具有数值上更大的突眼测量值(中位数25mm相比于23mm)。另外,TEPEZZA在基线处具有数值上更大的复视(33.3%相比于20%)。

[0163] 剂量方案/施用途径

[0164] 所有试验药物的给药均在诊所或输注中心在充分的医疗专业监督下进行。在双盲治疗期的第1天,将患者以2:1的比率随机分配以接受以下任一项的IV输注:TEPEZZA(第1天10mg/kg,随后其余7次输注20mg/kg q3W)、或安慰剂(所有8次输注都是q3W)。

[0165] 对于在完成双盲治疗期后接受开放标签治疗的非缓解者,所有患者都接受8次TEPEZZA输注(第一次输注10mg/kg,随后其余7次输注20mg/kg q3W)。

[0166] 双盲和开放标签治疗期的前2次输注在大约90分钟内(但不少于80分钟)施用。所有后续输注在大约60分钟内(但不少于50分钟)施用。对于前3次输注,在输注期间和输注完成后持续60分钟监测患者的任何AE。对于后续输注(如果先前没有输注反应),在输注期间和输注完成后持续30分钟监测患者。在任何计划的输注时,基于耐受性,输注速率可能已经降低,或者剂量被中断或保持。

[0167] 剂型和配制品规格

[0168] 将TEPEZZA 500mg作为冷冻干燥的粉末提供在单剂量20mL玻璃小瓶中。用10mL无菌注射用水重构每小瓶的TEPEZZA。所得溶液具有47.6mg/mL的替妥木单抗抗体浓度。在施用前,将重构的TEPEZZA溶液进一步稀释在0.9%(w/v)氯化钠溶液中。

[0169] 以100mL的总输注体积施用小于1800mg的剂量,并且以250mL的总输注体积施用1800mg和更高的剂量。为了在输注袋中维持恒定体积,首先使用无菌注射器和针头从输注袋中去除与待放入输注袋中的TEPEZZA的体积相等的体积。基于患者的剂量和体重从一个或多个重构的TEPEZZA小瓶中抽取适当体积的重构的TEPEZZA溶液,并转移到含有生理盐水(0.9%氯化钠)的静脉内袋中,以制备总体积为100mL(对于剂量<1800mg)或250mL(对于剂量≥1800mg)的稀释溶液。

[0170] 安慰剂输注由生理盐水(0.9% NaCl)溶液组成,并按照基于体重的给药体积在100mL或250mL(视情况而定)输注袋中施用。

[0171] 治疗和随访的持续时间

[0172] 双盲治疗期计划为24周。开放标签治疗期的持续时间为24周。患者将在双盲或开放标签治疗期结束时进入30天随访期。

[0173] 评价标准

[0174] 在基线(第1天)访视时,鉴定“研究眼”(即,突眼最显著的眼睛)。如果两只眼睛同等受累,则研究者选择一只“研究眼”。评估对两只眼睛的功效,但是使用研究眼来评估主要功效终点。

[0175] 通过以下来评估功效:突眼(为了测量一致性,使用申办方提供的Hertel仪器测量为临床严重程度测量的突眼评价)、双眼复视(作为临床严重程度测量的一部分测量)、眼眶疼痛(使用10cm视觉模拟量表(VAS))、生活质量(使用GO-QoL问卷)和眼眶MRI(对于1个研究站点的患者)。

[0176] 安全性经由以下来评估:AE(包括特别关注的不良事件(AESI))和伴随药品使用监测、免疫原性测试、最佳矫正的视敏度、生命体征、临床安全性实验室评价(全血计数和禁食化学[包括甲状腺系列和HbA1c])以及妊娠测试(如果适用)。

[0177] 功效终点分析

[0178] 第24周后,主要和次要功效终点符合统计学显著性。结果汇总在表3中。

[0179] 表3:主要终点和首批次要功效终点

[0180]

	安慰剂（N = 20）	TEPEZZA（N = 42）	差异（P 值）
第 24 周时研究眼的突眼相对于基线的平均变化，LS 平均值（SE）	-0.92（0.323）	-2.41（0.228）	-1.48 mm（0.0004）
第 24 周时的突眼缓解者比率，n（%）	5（25.0）	26（61.9）	36.9%（0.0134）
第 24 周时 GO-QoL 问卷视觉功能子量表（VF）和外观子量表（A）相对于基线的平均变化，LS 平均值（SE）	VF：2.41（2.329）A：7.19（5.069）	VF：8.73（1.661）A：10.03（3.592）	6.31（0.0318）2.85（0.6494）

[0181]

第 24 周时复视相对于基线的变化（按有序缓解类别），比值比（95% CI）		2.13（0.39，11.60）	（0.3815）
第 24 周时的双眼复视缓解者比率，n（%）	N = 4 2（50.0）	N = 14 6（42.9）	-7.1%（> 0.9999）
第 24 周时的双眼复视完全缓解者比率，n（%）	N = 4 1（25.0）	N = 14 4（28.6）	3.6%（> 0.9999）

[0182] 对意向治疗（ITT）集进行主要功效分析。使用重复测量混合模型（MMRM）分析的协方差模型（该模型拟合研究眼相对于基线评分的个体变化）来分析突眼相对于基线的变化。

该模型包括基线评分、治疗组、访视、治疗访视和基线访视评分作为协变量。使用非结构化协方差。第24周时基于估计最小二乘(LS)平均值的治疗差异(TEPEZZA减去安慰剂)将与相关的标准误差(SE)、95%置信区间(CI)和p值一起呈现。

[0183] 使用其他终点,即突眼缓解者比率、双眼复视缓解者比率和双眼复视完全缓解者比率来评估风险差异(缓解者比率的差异)。对于在治疗组之间观察到的每个风险差异,提供95%精确CI。对于缓解者分析,缺失第24周评价的患者被认为是治疗失败(非缓解者)。基于试验中所有随机分配的患者,通过比例优势模型分析复视在第24周时相对于基线的变化(按有序缓解类别)。如果比例优势模型的假设不成立,则将使用Fisher精确检验来分析第24周时复视相对于基线的变化。表4示出了第24周时复视相对于基线的变化(按有序缓解类别)。

[0184] 表4:第24周时复视相对于基线的变化(按有序缓解类别)

[0185]

	安慰剂 (N = 20)	TEPEZZA (N = 42)
显著改善	1 (5.0%)	2 (4.8%)
改善	1 (5.0%)	4 (9.5%)
无变化	17 (85.0%)	36 (85.7%)
恶化	1 (5.0%)	0
显著恶化	0	0

[0186] 分析相对于基线的变化的其余其他终点或探索性终点(即,GQ-QoL、通过VAS进行的眼眶疼痛、和MRI)使用指定用于主要功效终点的相同MMRM方法。在每次计划的访视时,按照治疗组汇总了疾病生物标志物的观察值和相对于基线的变化值的描述性汇总,其可以在CSR、独立生物标志物报告或出版物中报告。

[0187] 图2展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)TED的患者的突眼相对于基线的变化。如图2所示,TEPEZZA组在第24周时的突眼(相对于基线)的平均变化为-2.41mm。安慰剂组在第24周时的突眼(相对于基线)的平均变化为-0.92mm。

[0188] 图3展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)TED的患者的突眼缓解者比率。在第24周,与安慰剂组25.0%的缓解者比率相比,TEPEZZA组具有61.9%的缓解者比率。

[0189] 图4展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)TED的患者的GO-QoL视觉功能的变化。如图4所示,TEPEZZA组第24周时的GO-QoL视觉功能(相对于基线)的平均变化为8.73。安慰剂组在第24周时的GO-QoL视觉功能(相对于基线)的平均变化为2.41mm。

[0190] 图5展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)TED的患者的GO-QoL外观相对于基线的变化。如图5所示,TEPEZZA组在第24周时的GO-QoL外观(相对于基线)的平均变化为10.03。安慰剂组在第24周时的GO-QoL外观(相对于基线)的平均变化为7.19。

[0191] 图6展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)TED的患者的复视相对于基线的变化(表示为缓解变化)。

[0192] 图7展示了施用替妥木单抗(TEPEZZA®)或安慰剂的患有慢性(非活动性)TED的患者的复视缓解者比率和完全缓解者比率。如图7所示,TEPEZZA组中的6/14名患者被分类为复视缓解者,其中4名被分类为复视完全缓解者(复视评分为0)。对于安慰剂组,2/4名患者被分类为复视缓解者,其中1名被分类为复视完全缓解者(复视评分为0)。

[0193] 安全性和耐受性

[0194] 针对每个独特的系统器官类别和优选术语,按治疗组汇总了经历以下中的至少1种的发生的患者数量和百分比:治疗中出现的不良事件(TEAE)、重度不良事件(SAE)、导致治疗提前中止的TEAE以及特别关注的不良事件(AESI)。如研究者所评估的,按照严重程度和与试验药物的关系汇总了TEAE和SAE。还针对每个独特的系统器官类别和优选术语汇总了如由美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,NCI-CTCAE)分级的3级和更高级别的TEAE。

[0195] 按照解剖学治疗化学第4层级术语和优选术语汇总了每个治疗组中使用伴随药物的患者的数量和百分比。对于最佳矫正视敏度,呈现了转变表,这些转变表提供每个治疗组中具有每种结果类型(正常、异常-临床上不显著、或异常-临床上显著)的患者计数(基线时与每次基线后访视相比)。对于每个生命体征参数,按治疗组和访视呈现了观察值和相对于基线的变化值的描述性汇总。将按治疗组生成按NCI-CTCAE分级和访视的生命体征的转变表。

[0196] 使用描述性统计按照访视和治疗组汇总了安全性实验室(血液学和禁食化学[包括甲状腺系列和HbA1c])值和相对于基线的变化。基于正常范围将实验室评估分类为低、正常或高,并且在可用时,使用NCI-CTCAE分级量表进行分级。按治疗组生成从基线到每次访视的转变表,使用的类别为低、正常和高。另外,将按治疗组生成按NCI-CTCAE分级和访视的葡萄糖的转变表。单独提供高血糖的汇总。

[0197] 使用描述性统计按访视和治疗组汇总了阳性抗药物抗体(ADA)样品的速率和滴度。使用描述性统计按访视汇总了替妥木单抗的峰浓度和谷(即,在给药前)浓度。

[0198] 不良事件的记录汇总在表5、6和7中。

[0199] 表5:治疗中出现的不良事件的总体汇总

[0200]

双盲治疗期期间 n（%）	安慰剂（N = 20）	TEPEZZA（N = 41）
TEAE	16（80.0）	33（80.5）
与治疗相关的 TEAE	12（60.0）	31（75.6）
CTCAE 标准 3 级或更高级别的 TEAE	1（5.0）	1（2.4）
重度 TEAE	1（5.0）	1（2.4）
与治疗相关的重度 TEAE	1（5.0）	1（2.4）
导致研究药物中止的 TEAE	1（5.0）	1（2.4）*
特别关注的 TEAE	7（35.0）	15（36.6）
导致死亡的 TEAE	0	0

[0201] 表6:特别关注的TEAE

[0202]

双盲治疗期期间 n（%）	安慰剂（N = 20）	TEPEZZA（N = 41）
任何特别关注的 TEAE	7（35.0）	15（36.6）
输注反应	3（15.0）	2（4.9）
高血糖	2（10.0）	6（14.6）
听力损伤	2（10.0）	9（22.0）
新发性炎症性肠病和炎症性肠病加重	0	0

[0203] 表7:听力损伤事件的发生

[0204]

双盲治疗期期间 n（%）	安慰剂（N = 20） 患者	事件	TEPEZZA（N = 41） 患者	事件
听力损伤	2（10.0）	3	9（22.0）	12
自声强听	-		1（2.4）	1
传导性耳聋	-		1（2.4）	1
单侧耳聋	-		1（2.4）	2
咽鼓管功能失调	-		1（2.4）	1
听觉减退	-		4（9.8）	4
耳鸣	2（10.0）	3	2（4.9）	2
鼓膜障碍	-		1 （2.4）	1

[0205] 实施例

[0206] 本文提供了用于治疗甲状腺眼病和相关病况的方法和组合物,如以下实施例所示。

[0207] 实施例1.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续6个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0208] 实施例2.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续7个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0209] 实施例3.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续8个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0210] 实施例4.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续9个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0211] 实施例5.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续10个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0212] 实施例6.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续11个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0213] 实施例7.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续12个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0214] 实施例8.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续13个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0215] 实施例9.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续14个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0216] 实施例10.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续15个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0217] 实施例11.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续16个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0218] 实施例12.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续17个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0219] 实施例13.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续18个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0220] 实施例14.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续19个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0221] 实施例15.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续20个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0222] 实施例16.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续21个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0223] 实施例17.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续22个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0224] 实施例18.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续23个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0225] 实施例19.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续24个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0226] 实施例20.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续25个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0227] 实施例21.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续26个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0228] 实施例22.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续27个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0229] 实施例23.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续28个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0230] 实施例24.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续29个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0231] 实施例25.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续30个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0232] 实施例26.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续31个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0233] 实施例27.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续32个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0234] 实施例28.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续33个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0235] 实施例29.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续34个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0236] 实施例30.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续35个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0237] 实施例31.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续36个月或更长时间的小于2的临床活动性评分(CAS)。

[0238] 实施例32.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续6个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0239] 实施例33.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续7个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0240] 实施例34.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续8个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0241] 实施例35.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续9个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0242] 实施例36.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续10个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0243] 实施例37.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续11个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0244] 实施例38.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续12个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0245] 实施例39.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续13个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0246] 实施例40.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续14个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0247] 实施例41.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续15个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0248] 实施例42.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续16个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0249] 实施例43.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续17个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0250] 实施例44.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续18个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0251] 实施例45.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续19个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0252] 实施例46.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续20个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0253] 实施例47.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续21个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0254] 实施例48.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续22个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0255] 实施例49.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续23个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0256] 实施例50.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续24个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0257] 实施例51.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续25个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0258] 实施例52.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续26个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0259] 实施例53.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续27个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0260] 实施例54.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续28个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0261] 实施例55.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续29个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0262] 实施例56.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续30个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0263] 实施例57.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续31个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0264] 实施例58.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续32个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0265] 实施例59.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续33个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0266] 实施例60.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续34个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0267] 实施例61.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续35个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0268] 实施例62.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续36个月或更长时间的小于1的临床活动性评分(CAS)。

[0269] 实施例63.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续6个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0270] 实施例64.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续7个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0271] 实施例65.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续8个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0272] 实施例66.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续9个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0273] 实施例67.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续10个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0274] 实施例68.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续11个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0275] 实施例69.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续12个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0276] 实施例70.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续13个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0277] 实施例71.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续14个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0278] 实施例72.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续15个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0279] 实施例73.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续16个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0280] 实施例74.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续17个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0281] 实施例75.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续18个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0282] 实施例76.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续19个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0283] 实施例77.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续20个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0284] 实施例78.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续21个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0285] 实施例79.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续22个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0286] 实施例80.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续23个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0287] 实施例81.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续24个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0288] 实施例82.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续25个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0289] 实施例83.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续26个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0290] 实施例84.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续27个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0291] 实施例85.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续28个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0292] 实施例86.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续29个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0293] 实施例87.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续30个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0294] 实施例88.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续31个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0295] 实施例89.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续32个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0296] 实施例90.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续33个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0297] 实施例91.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续34个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0298] 实施例92.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续35个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0299] 实施例93.一种治疗患有甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向该患有TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,其中该患有TED的个体具有持续36个月或更长时间的为0的临床活动性评分(CAS)。

[0300] 实施例94.一种治疗患有非活动性或慢性甲状腺眼病(TED)的个体的方法,该方法包括向患有非活动性或慢性TED的个体施用胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)抑制剂,从而治疗该非活动性或慢性TED,任选地其中该IGF1R抑制剂不是替妥木单抗。

[0301] 实施例95.如实施例94所述的方法,其中该非活动性或慢性TED与格雷夫斯病相关。

[0302] 实施例96.如实施例94或95所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的临床活动性评分(CAS)为1或更小。

[0303] 实施例97.如实施例94至96中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的临床活动性评分(CAS)为0。

[0304] 实施例98.如实施例94至97中任一项所述的方法,其中该非活动性TED是慢性TED。

[0305] 实施例99.如实施例98所述的方法,其中该慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少6个月。

[0306] 实施例100.如实施例94至97中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少12个月。

[0307] 实施例101.如实施例94至97中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED的非活动性状态在治疗前已经持续至少24个月。

[0308] 实施例102.如实施例94至101中任一项所述的方法,其中该非活动性或慢性TED先前已用IGF1R抑制剂治疗。

[0309] 实施例103.如实施例102所述的方法,其中该IGF1R抑制剂包括加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、林西替尼、鬼臼苦素、BMS-754807、BMS-536924、BMS-554417、GSK1838705A、GSK1904529A、NVP-AEW541、NVP-ADW742、GTx-134、AG1024、KW-2450、PL-2258、NVP-AEW541、NSM-18、AZD3463、AZD9362、BI885578、BI893923、TT-100、XL-228、A-928605、或其任何组合。

[0310] 实施例104.如实施例94至103中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂包括结合IGF1R的抗体。

[0311] 实施例105.如实施例94至104中任一项所述的方法,其中该结合IGF1R的抗体是嵌合的或人源化的。

[0312] 实施例106.如实施例94至105中任一项所述的方法,其中该结合IGF1R的抗体是IgG抗体。

[0313] 实施例107.如实施例94至106中任一项所述的方法,其中该结合IGF1R的抗体是Fab、$F(ab)_2$、单域抗体或单链可变片段(scFv)。

[0314] 实施例108.如实施例94至107中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包括以下的抗体:加尼妥单抗、芬妥木单抗、MEDI-573、西妥木单抗、达罗托组单抗、罗妥木单抗、罗妥木单抗、AVE1642、BIIB022、珍妥珠单抗、艾司妥单抗、或其任何组合。

[0315] 实施例109.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0316] a.含有SEQ ID NO:11、21、31、41、51、61、71或81中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0317] b.含有SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72或82中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0318] c.含有SEQ ID NO:13、23、33、43、53、63、73或83中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0319] d.含有SEQ ID NO:14、24、34、44、54、64、74或84中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0320] e.含有SEQ ID NO:15、25、35、45、55、65、75或85中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0321] f.含有SEQ ID NO:16、26、36、46、56、66、76或86中任一个所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0322] 实施例110.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0323] a.含有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0324] b.含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0325] c.含有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0326] d.含有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0327] e.含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0328] f.含有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0329] 实施例111.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0330] a.含有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0331] b.含有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0332] c.含有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0333] d.含有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0334] e.含有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0335] f.含有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0336] 实施例112.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0337] a.含有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0338] b.含有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0339] c.含有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0340] d.含有SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0341] e.含有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0342] f.含有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0343] 实施例113.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0344] a.含有SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0345] b.含有SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0346] c.含有SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0347] d.含有SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0348] e.含有SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0349] f.含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0350] 实施例114.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0351] a.含有SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0352] b.含有SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0353] c.含有SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0354] d.含有SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0355] e.含有SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0356] f.含有SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0357] 实施例115.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0358] a.含有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0359] b.含有SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0360] c.含有SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0361] d.含有SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0362] e.含有SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0363] f.含有SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0364] 实施例116.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0365] a.含有SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0366] b.含有SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0367] c.含有SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0368] d.含有SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0369] e.含有SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0370] f.含有SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0371] 实施例117.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含以下的抗体:

[0372] a.含有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1);

[0373] b.含有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2);

[0374] c.含有SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3);

[0375] d.含有SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1);

[0376] e.含有SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2);和/或

[0377] f.含有SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3)。

[0378] 实施例118.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0379] 实施例119.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列具有至少约90%、95%、97%、99%或100%同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:28中

所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0380] 实施例120.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0381] 实施例121.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0382] 实施例122.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0383] 实施例123.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0384] 实施例124.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0385] 实施例125.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0386] 实施例126.如实施例94至108中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂是包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链的抗体或其抗原结合片段,其中该免疫球蛋白重链包含与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列;并且其中该免疫球蛋白轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少约90％、95％、97％、99％或100％同一性的氨基酸序列。

[0387] 实施例127.如实施例94至126中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂抑制IGF1R信号传导。

[0388] 实施例128.如实施例94至127中任一项所述的方法,其中以约5mg/kg至约50mg/kg

的剂量施用该IGF1R抑制剂。

[0389] 实施例129.如实施例94至128中任一项所述的方法,其中以约10mg/kg的第一剂量并以约20mg/kg的后续剂量施用该IGF1R抑制剂。

[0390] 实施例130.如实施例94至129中任一项所述的方法,其中每三周一次施用该IGF1R抑制剂。

[0391] 实施例131.如实施例94至130中任一项所述的方法,其中将该IGF1R抑制剂包括在包含药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂的药物配制品中。

[0392] 实施例132.如实施例131所述的方法,其中该药物配制品被配制用于静脉内施用。

[0393] 实施例133.如实施例131所述的方法,其中该药物配制品被配制用于皮下施用。

[0394] 实施例134.如实施例94至133中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中减少突眼。

[0395] 实施例135.如实施例134所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将突眼减少至少约2mm。

[0396] 实施例136.如实施例134所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将突眼减少至少约3mm。

[0397] 实施例137.如实施例94至136中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中减少复视。

[0398] 实施例138.如实施例137所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将复视评分降低至少2级。

[0399] 实施例139.如实施例137所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将复视评分降低至0。

[0400] 实施例140.如实施例94至139中任一项所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中减少双眼复视。

[0401] 实施例141.如实施例140所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将双眼复视评分降低至少2级。

[0402] 实施例142.如实施例140所述的方法,其中该IGF1R抑制剂在该患有非活动性或慢性TED的个体中将双眼复视评分降低至0。

[0403] 实施例143.如实施例94至142中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未用IGF1R抑制剂治疗。

[0404] 实施例144.如实施例94至143中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历眼眶辐照。

[0405] 实施例145.如实施例94至144中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历眼眶减压手术。

[0406] 实施例146.如实施例94至145中任一项所述的方法,其中该患有非活动性或慢性TED的个体先前未经历斜视手术。

[0407] 尽管本文已示出和描述了本发明的优选的实施例,但对于本领域的技术人员来说将显而易见,这样的实施例仅作为实例提供。众多变化、改变和替代在不脱离本发明的情况下现将被本领域技术人员所想到。应理解,本文所述的本发明的实施例的各种替代方案可以用于实践本发明。

[0408] 将本说明书中提及的所有出版物、专利申请、发布的专利和其他文件通过引用并入本文，如同每个单独的出版物、专利申请、发布的专利或其他文件特别地且单独地指示通过引用以其全文并入。通过引用并入的文本中包含的定义如果与本披露中的定义相矛盾则被排除在外。

[0409] 表8：本文所述的序列

[0410]

SEQ ID NO:	序列	来源
1	SYGMH	
2	IIWFDGSSTYYADSVRG	
3	ELGRRYFDL	
4	RASQSVSSYLA	
5	DASKRAT	
6	QQRSKWPPWTF	
7	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAIIWFDGSSTYYADSVR GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAR ELGRRYFDLWGRGTLVSVSS	
8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSKWPPWTFGQ GTKVESK	
9	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAIIWFDGSSTYYADSVR	

[0411]

	GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAR ELGRRYFDLWGRGTLVSVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSKWPPWTFGQ GTKVESKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	
11	GYTFTSYW	
12	INPSNGRT	
13	ARGRPDYYGSSKWYFDV	
14	QSIVHSNVNTY	
15	KVS	
16	FQGSHVPPT	
17	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSY WMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKF QGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFA RGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSS	
18	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNV NTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFS	

[0412]

	GSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPT FGGGTKLEIKR	
19		
20		
21	GYSITGGYL	
22	ISYDGTN	
23	ARYGRVFFDY	
24	QSIVHSNGNTY	
25	KVS	
26	FQGSHVPWT	
27	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITGGYL WNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGTNNYKPSLKDR VTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYG RVFFDYWGQGTLVTVSS	
28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGN TYLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLYGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPW TFGQGTKVEIKR	
29		
30		
31	GGTFSSYA	
32	IIPIFGTA	
33	ARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDV	
34	SLRSYY	
35	GEN	
36	KSRDGSGQHLV	
37	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAP LRFLEWSTQDHYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	
38	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAT	

	WYQQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSG NTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSGQHLVFG GGTKLTVLGQPK	
39		
40		
41	GFTFSSYA	
42	ISGSGGTT	
43	AKDLGWSDSYYYYYGMDV	
44	QGIRND	
45	AAS	
46	LQHNSYPCS	
47	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAM NWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD LGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	
[0413] 48	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFGQG TKLEIK	
49		
50		
51	GGSISSSNW	
52	IYHSGST	
53	ARWTGRTDAFDI	
54	QSLLHSNGYNY	
55	LGS	
56	MQGTHWPLT	
57	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNW WSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSR VTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARWT GRTDAFDIWGQGTMVTVSS	

[0414]

58	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWP LTFGQGTKVEIK	
59		
60		
61	GFTFSSFA	
62	IDTRGAT	
63	ARLGNFYYGMDV	
64	QSIGSS	
65	YAS	
66	HQSSRLPHT	
67	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFA MHWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARL GNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	
68	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLHW YQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTK VEIK	
69		
70		
71	GFTFSIYR	
72	ISPSGGTT	
73	ARWSGGSGYAFDI	
74	RDIRNY	
75	DAS	
76	QQFDSLPHT	
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYRM QWVRQAPGKGLEWVSGISPSGGTTWYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARW	

	SGGSGYAFDIWGQGTMVTVSS	
78	DIQMTQSPLSLSASVGDRVTITCQASRDIRNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASSLQTGVPSRFGGSGS GTDFSFTIGSLQPEDIATYYCQQFDSLPHTFGQGT KLEIK	
79		
80		
81	GFTFSSYA	
82	ISGSGGTT	
83	AKDLGWSDSYYYYYGMDV	
84	QGIRND	
85	AAS	
86	LQHNSYPSS	
87	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAM NWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD LGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	
88	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPSSFGQGT KLEIK	

[0415]

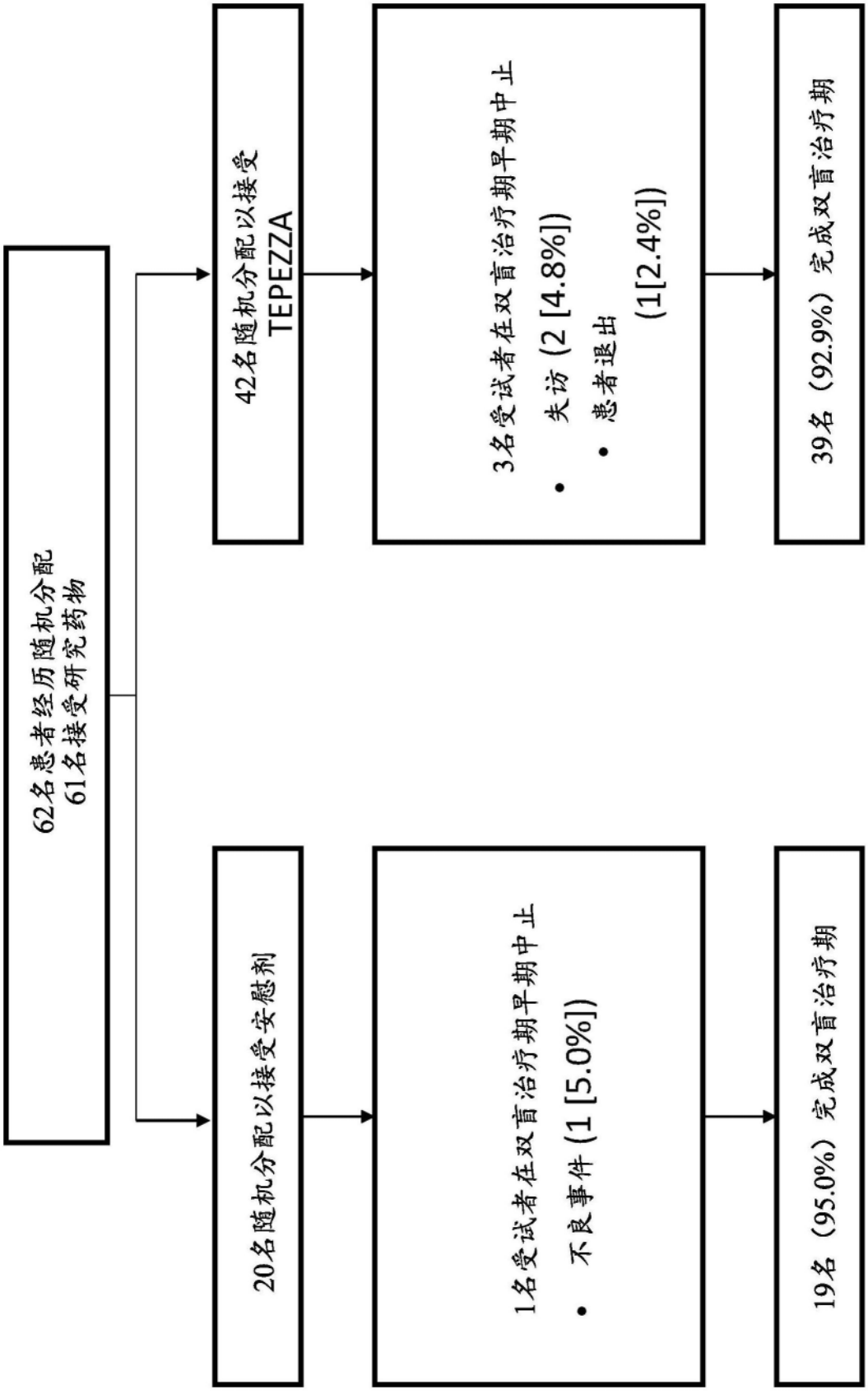

62名患者经历随机分配
61名接受研究药物
42名随机分配以接受
TEPEZZA
3名受试者在双盲治疗期早期中止
• 失访 (2 [4.8%])
• 患者退出
(1[2.4%])
39名（92.9%）完成双盲治疗期
20名随机分配以接受安慰剂
1名受试者在双盲治疗期早期中止
• 不良事件 (1 [5.0%])
19名（95.0%）完成双盲治疗期

图1

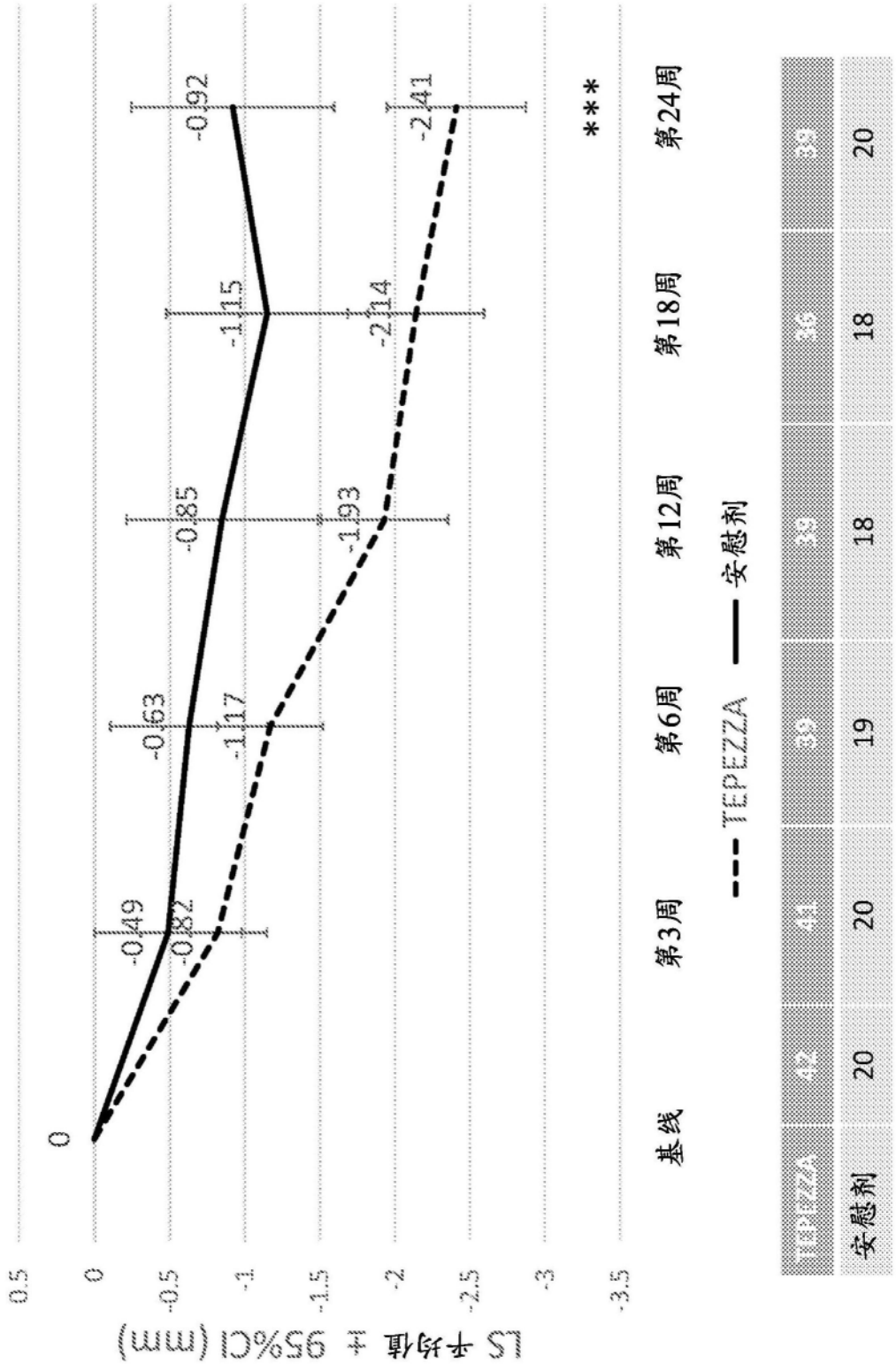

LS 平均值 ± 95%CI (mm)
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
-3
-3.5
0
-0.49
-0.82
-0.63
-1.17
-0.85
-1.93
-1.15
-2.14
-0.92
-2.41
***
基线
第3周
第6周
第12周
第18周
第24周
TEPEZZA
安慰剂
TEPEZZA 42 44 39 39 36 39
安慰剂 20 20 19 18 18 20

图2

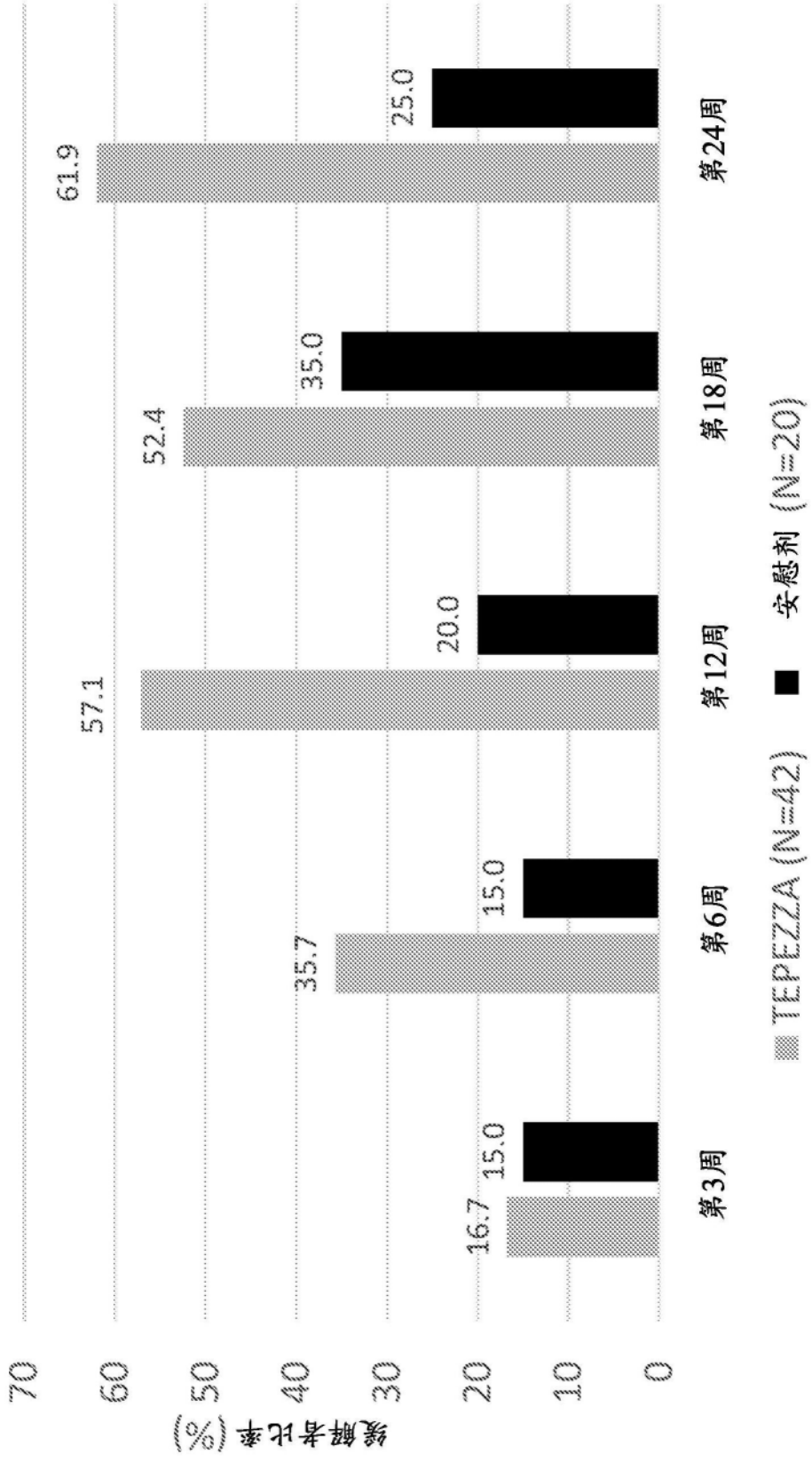

缓解者比率 (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
16.7
15.0
35.7
15.0
57.1
20.0
52.4
35.0
61.9
25.0
第3周
第6周
第12周
第18周
第24周
TEPEZZA (N=42)
安慰剂 (N=20)

图3

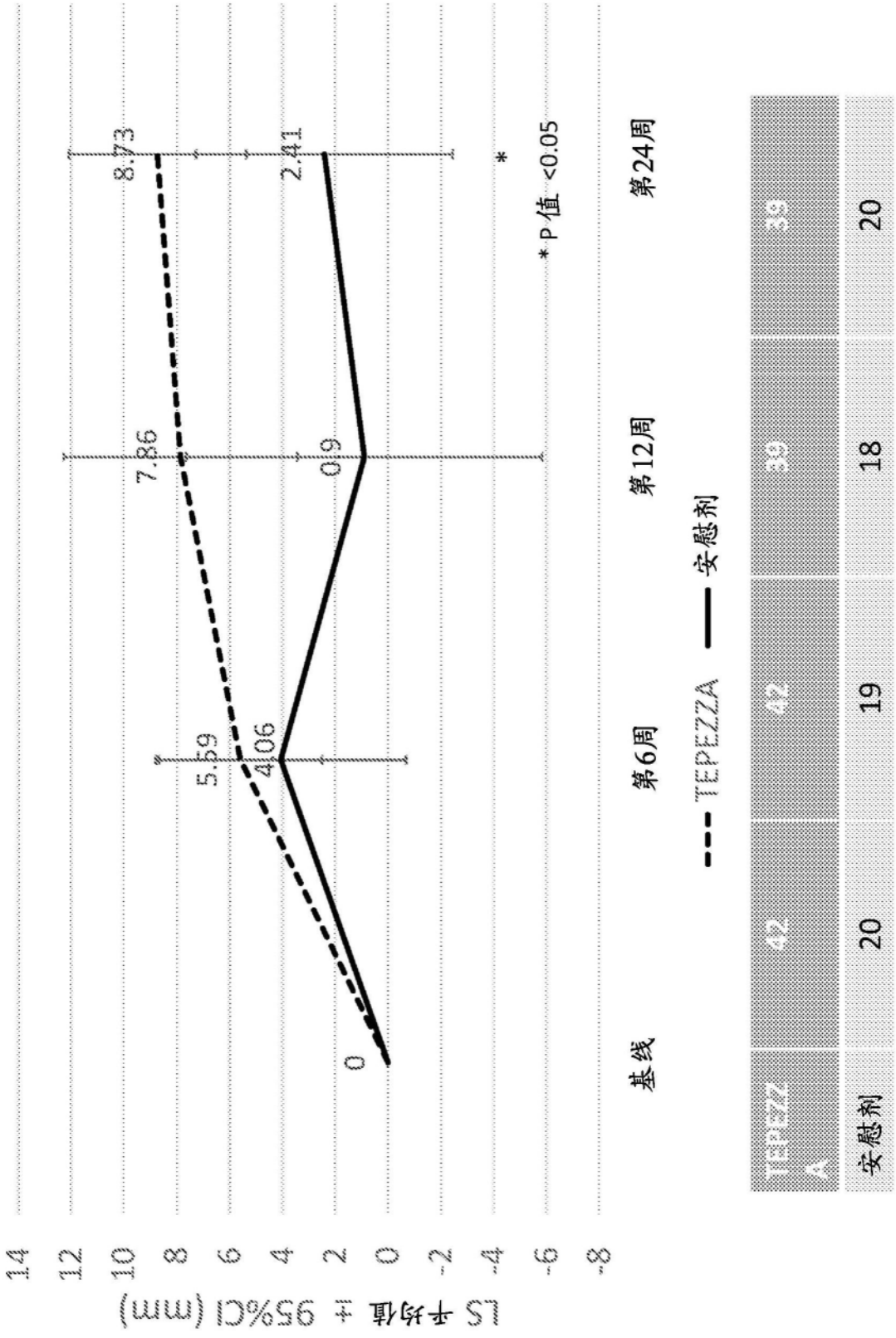

LS 平均值 ± 95%CI (mm)
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
基线
第6周
第12周
第24周
TEPEZZA
安慰剂
* P值 <0.05
8.73
7.86
5.59
4.06
2.41
0.9
0
*
TEPEZZA
42
42
39
39
安慰剂
20
19
18
20

图4

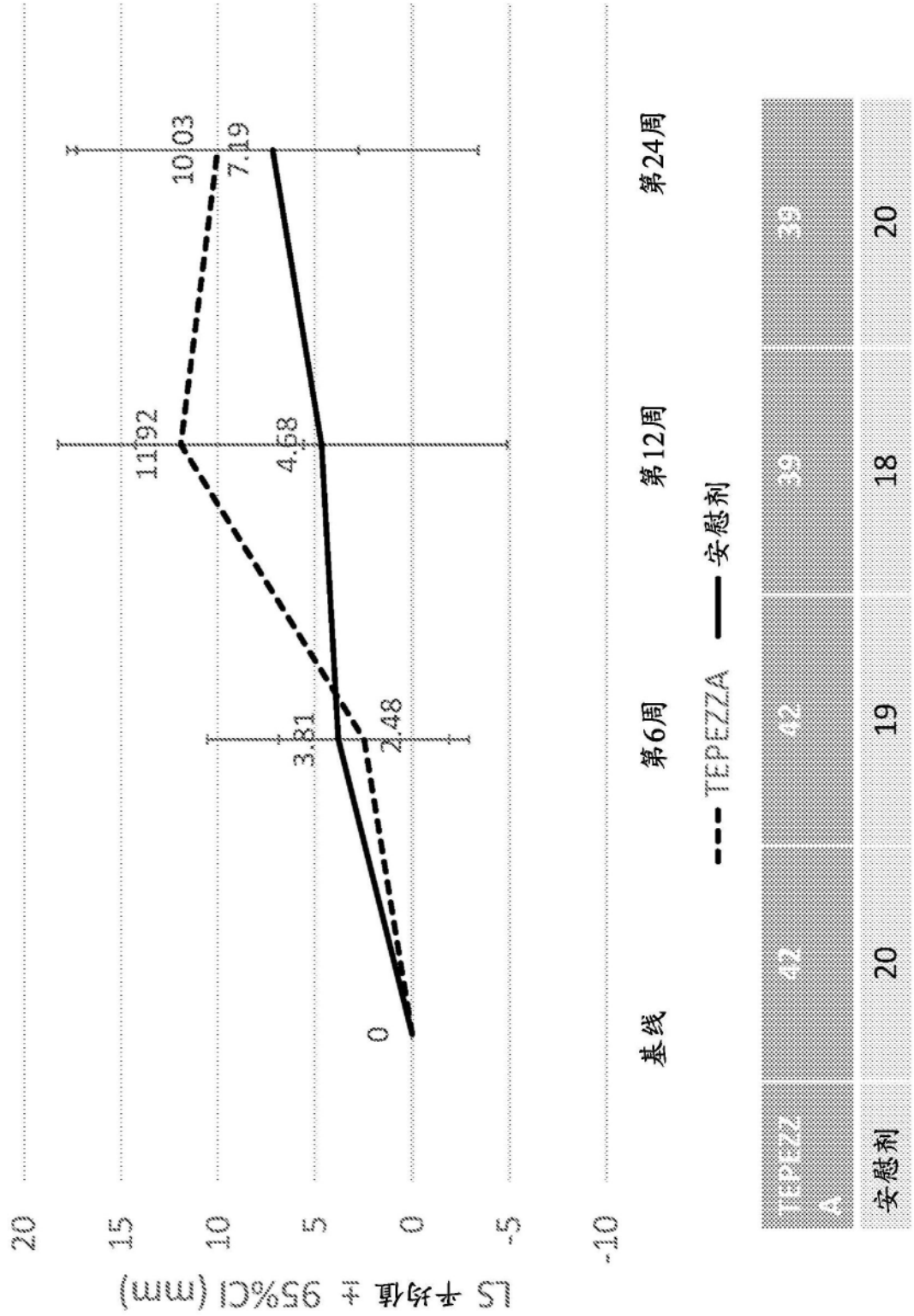

LS 平均值 ± 95%CI (mm)
20
15
10
5
0
-5
-10
10.03
7.19
11.92
4.68
3.81
2.48
0
基线
第6周
第12周
第24周
TEPEZZA
安慰剂
TEPEZZA
42
42
39
39
安慰剂
20
19
18
20

图5

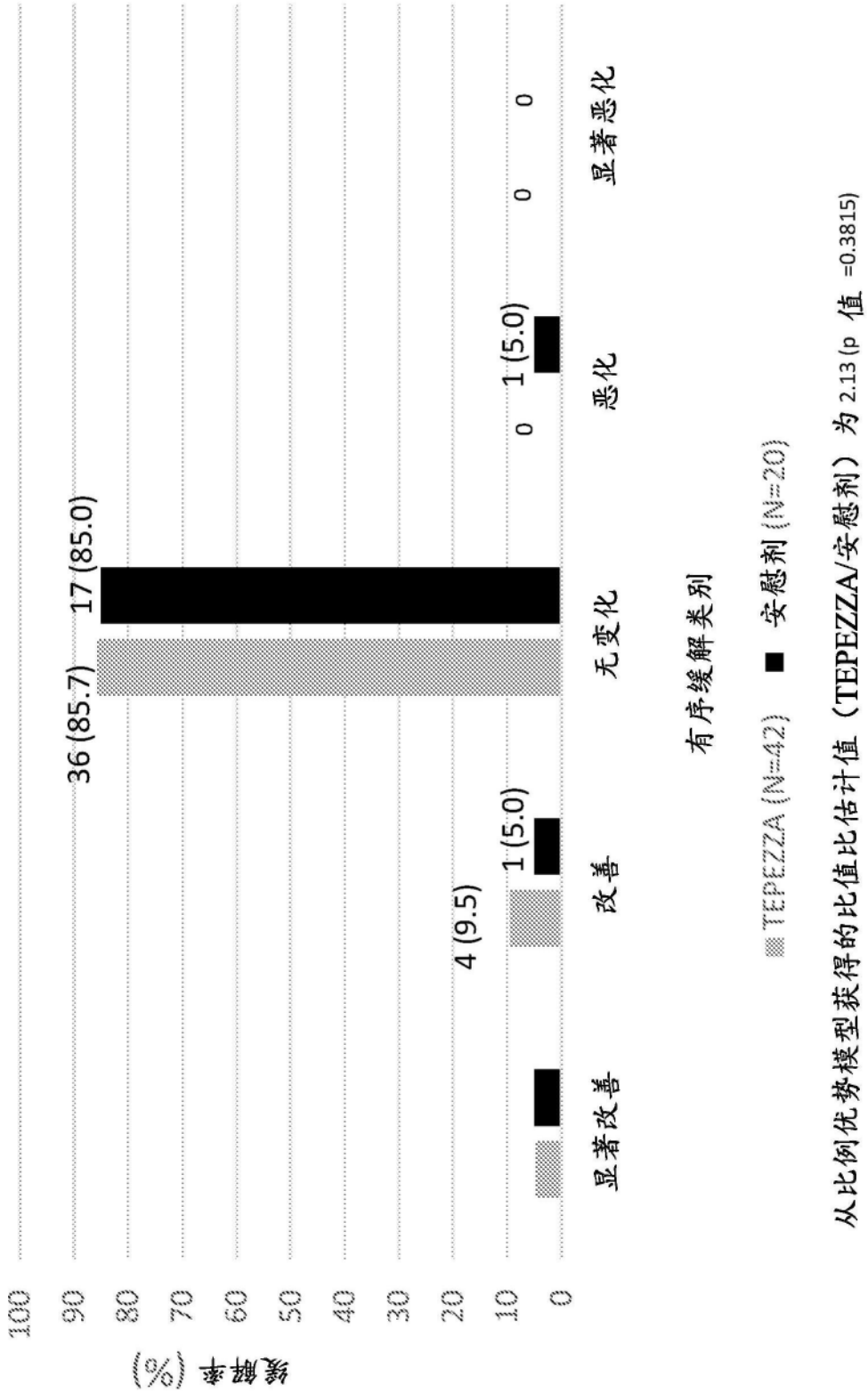

缓解率 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
36 (85.7)
17 (85.0)
4 (9.5)
1 (5.0)
0
1 (5.0)
0
0
显著改善
改善
无变化
恶化
显著恶化
有序缓解类别
TEPEZZA (N=42)
安慰剂 (N=20)
从比例优势模型获得的比值比估计值（TEPEZZA/安慰剂）为 2.13 (p 值 =0.3815)

图6

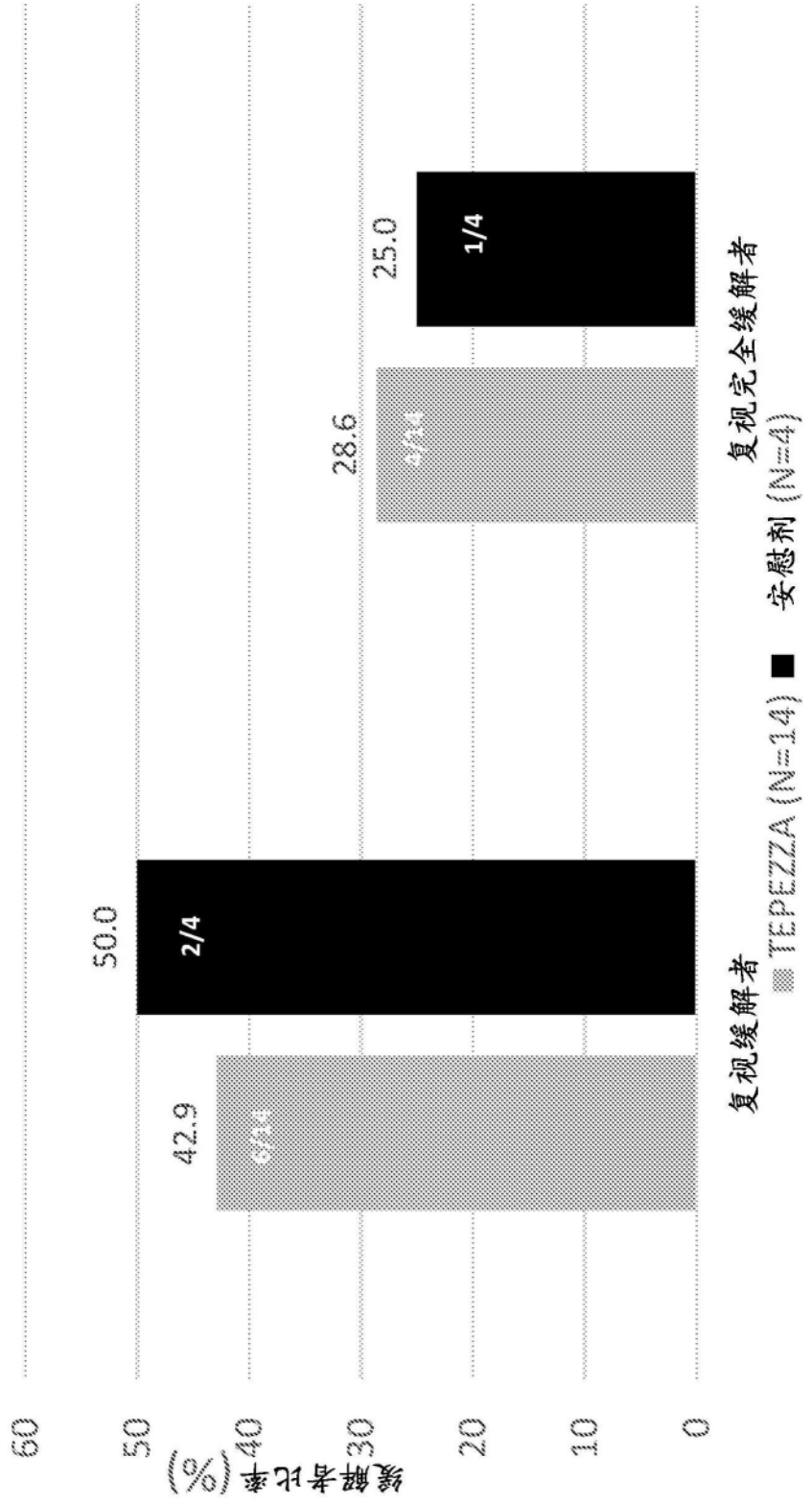

60
50
40
30
20
10
0
缓解者比率 (%)
50.0
2/4
42.9
6/14
28.6
4/14
25.0
1/4
复视缓解者
复视完全缓解者
TEPEZZA (N=14)
安慰剂 (N=4)

图7