[図1]

配列番号１：ヒト化抗 HER2 抗体重鎖のアミノ酸配列

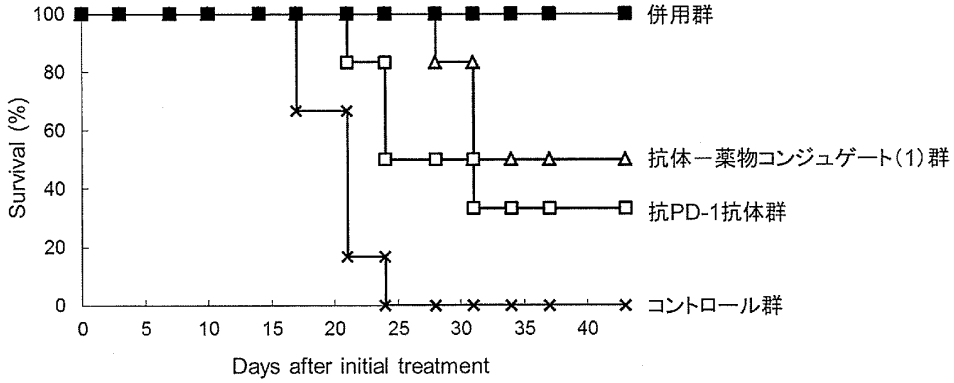
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[図2]

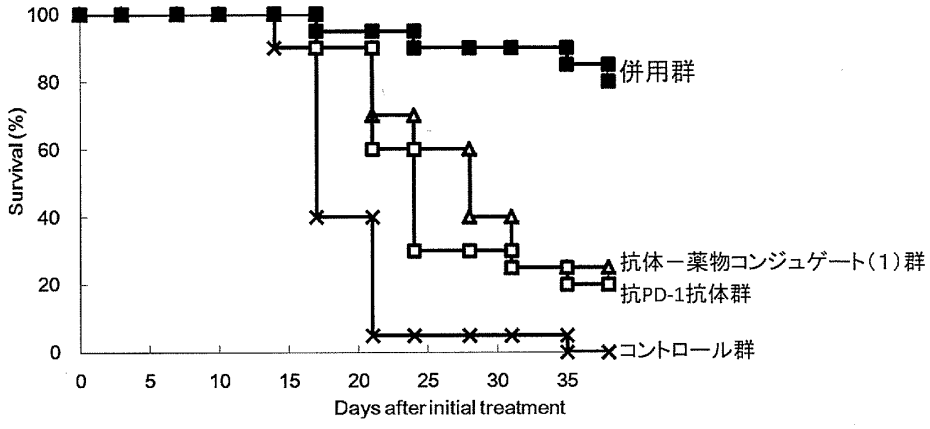
配列番号２：ヒト化抗 HER2 抗体軽鎖のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

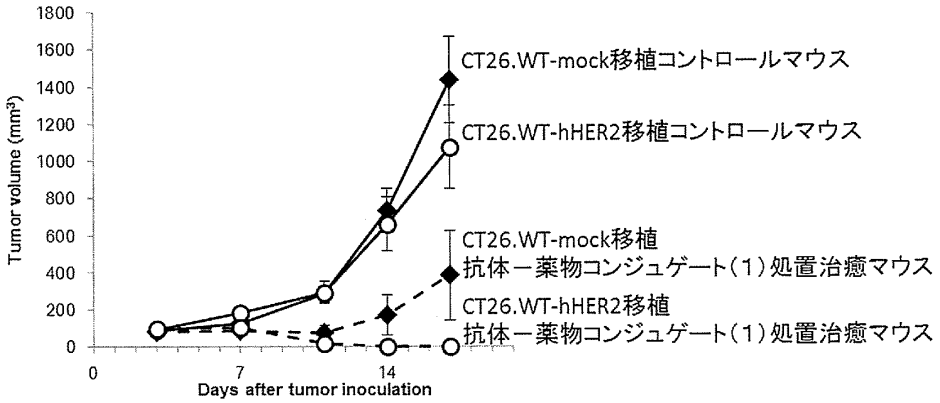
[図3]



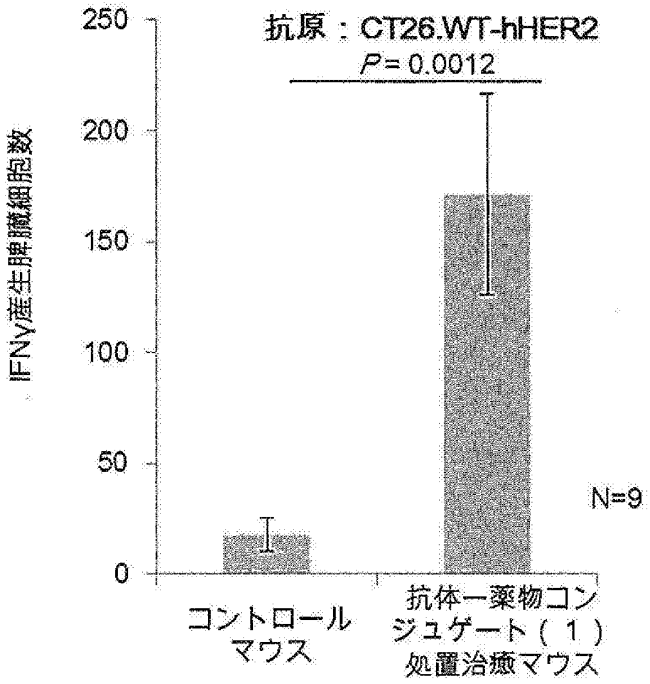
[図4]



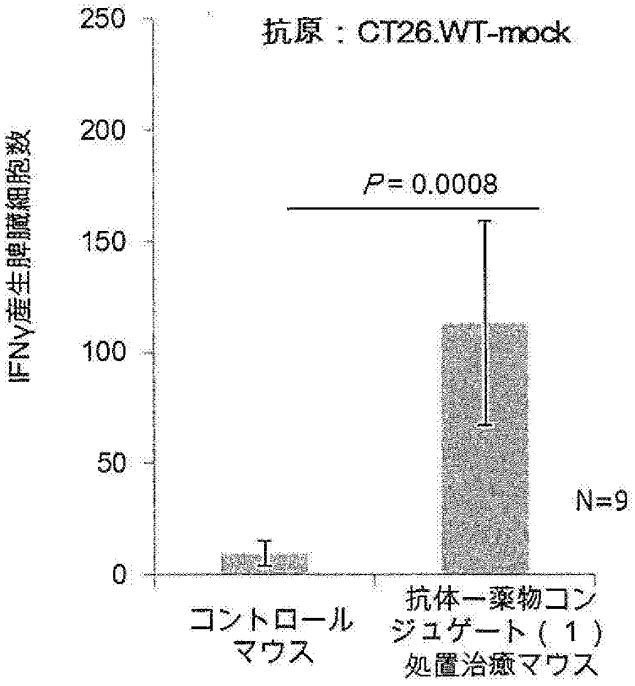
[図5]


1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Tumor volume (mm³)
0
7
14
Days after tumor inoculation
CT26.WT-mock移植コントロールマウス
CT26.WT-hHER2移植コントロールマウス
CT26.WT-mock移植
抗体ー薬物コンジュゲート(1)処置治癒マウス
CT26.WT-hHER2移植
抗体ー薬物コンジュゲート(1)処置治癒マウス

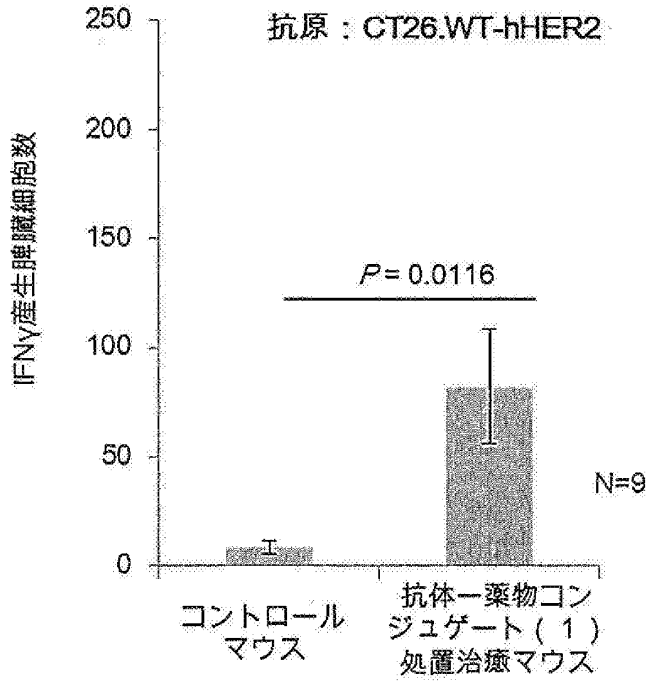
[図6]


抗原：CT26.WT-hHER2
P= 0.0012
IFNγ産生脾臓細胞数
250
200
150
100
50
0
N=9
コントロール
マウス
抗体ー薬物コン
ジュゲート（1）
処置治癒マウス

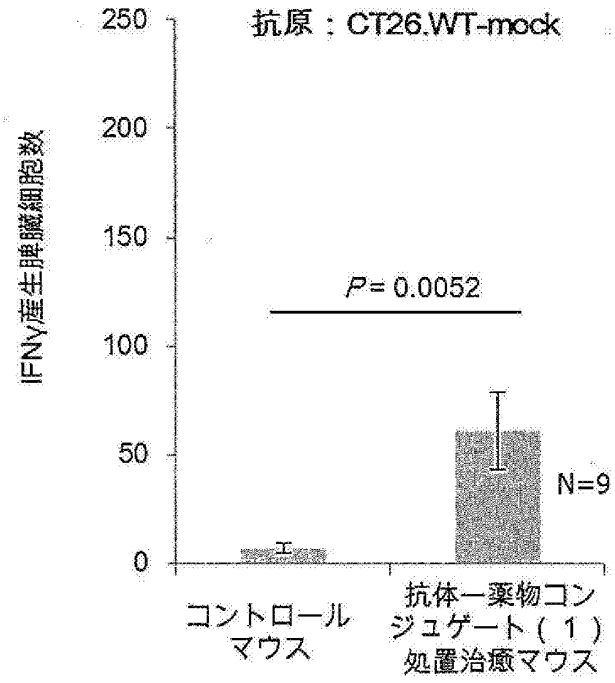
[図7]


抗原：CT26.WT-mock
IFNγ産生脾臓細胞数
250
200
150
100
50
0
P= 0.0008
N=9
コントロール
マウス
抗体ー薬物コン
ジュゲート（１）
処置治癒マウス

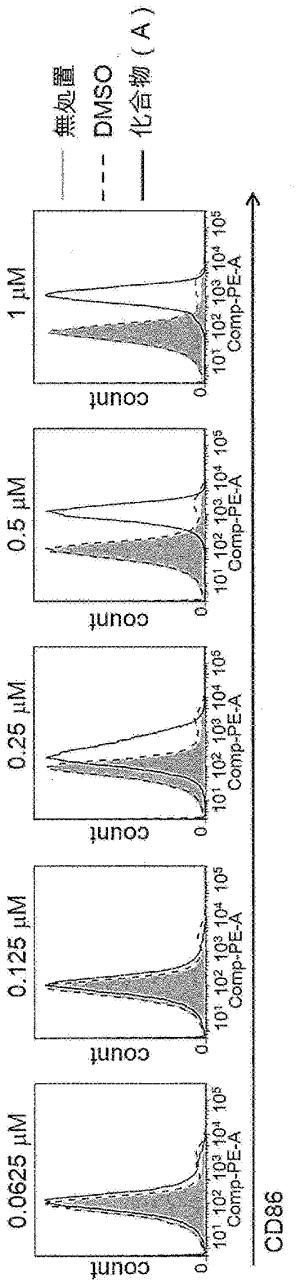
[図8]


抗原：CT26.WT-hHER2
IFNγ産生脾臓細胞数
250
200
150
100
50
0
P= 0.0116
N=9
コントロール
マウス
抗体ー薬物コン
ジュゲート（１）
処置治癒マウス

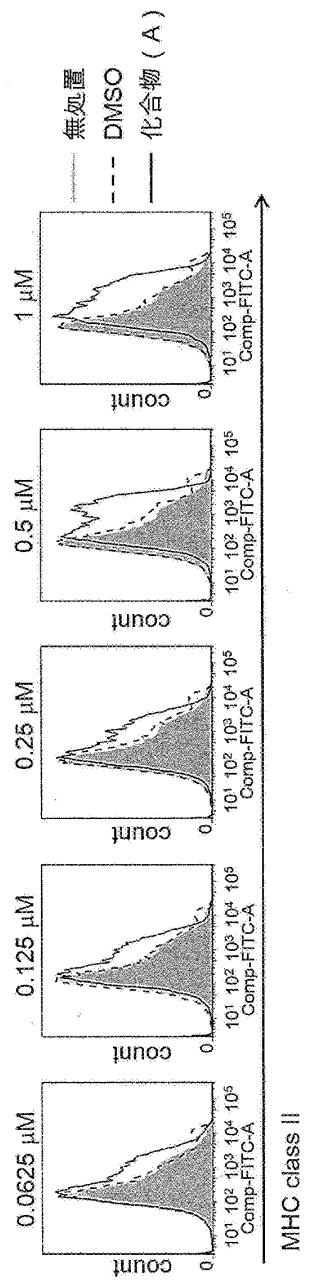
[図9]


抗原：CT26.WT-mock
IFNγ産生脾臓細胞数
250
200
150
100
50
0
P= 0.0052
N=9
コントロール
マウス
抗体一薬物コン
ジュゲート（１）
処置治癒マウス

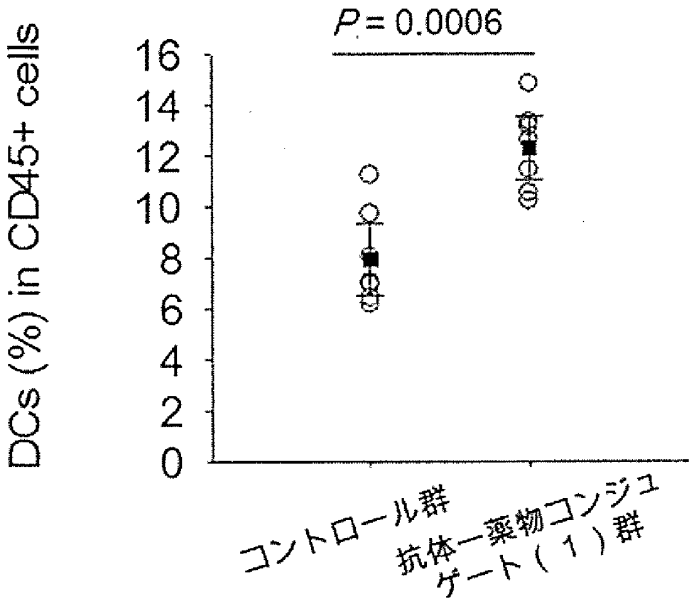
[図10]


無処置
DMSO
化合物（A）
1 μM
0.5 μM
0.25 μM
0.125 μM
0.0625 μM
count
Comp-PE-A
CD86

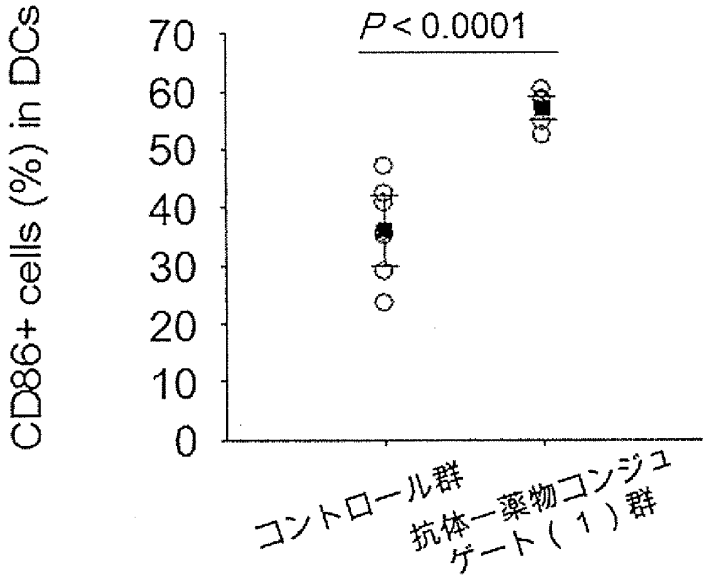
[図11]


無処置
DMSO
化合物（A）
1 μM
0.5 μM
0.25 μM
0.125 μM
0.0625 μM
count
0
Comp-FITC-A
MHC class II

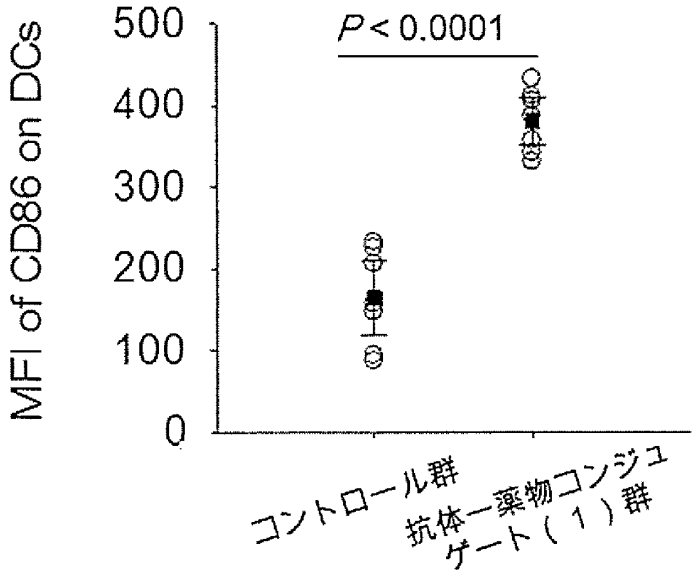
[図12]


P = 0.0006
DCs (%) in CD45+ cells
16
14
12
10
8
6
4
2
0
コントロール群
抗体一薬物コンジュゲート（１）群

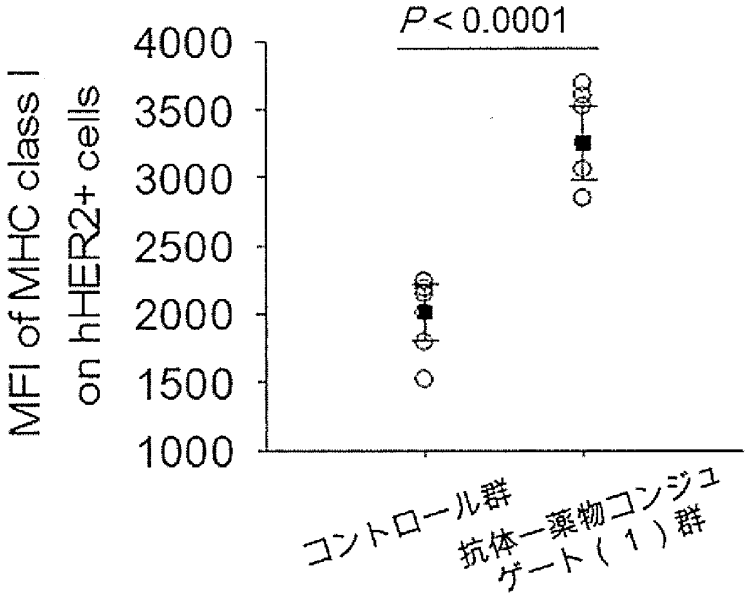
[図13]


P < 0.0001
CD86+ cells (%) in DCs
70
60
50
40
30
20
10
0
コントロール群
抗体一薬物コンジュゲート（１）群

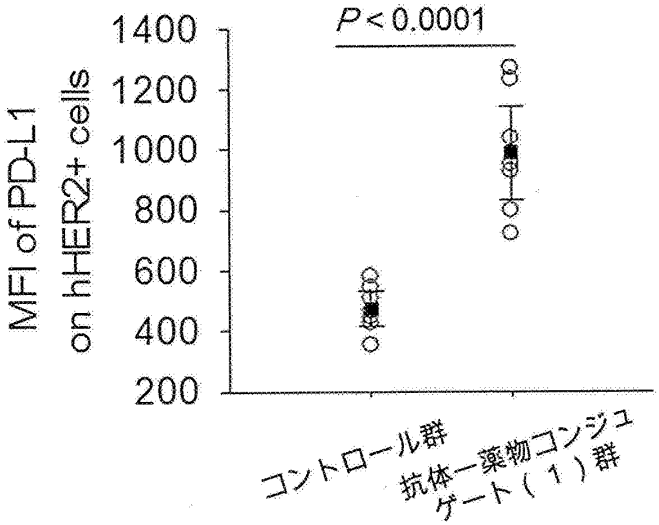
[図14]


MFI of CD86 on DCs
500
400
300
200
100
0
P < 0.0001
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

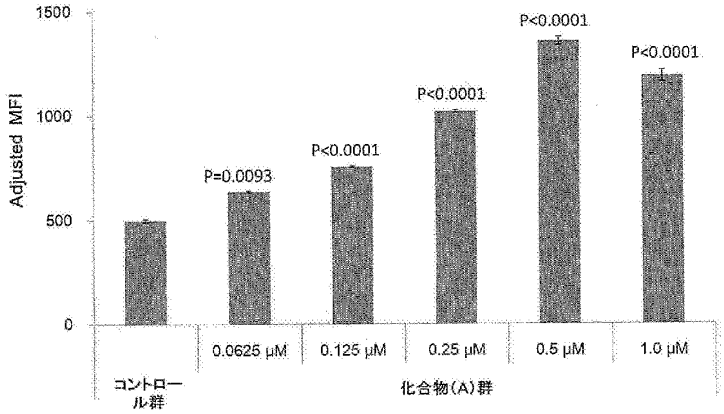
[図15]


MFI of MHC class I on hHER2+ cells
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
P < 0.0001
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

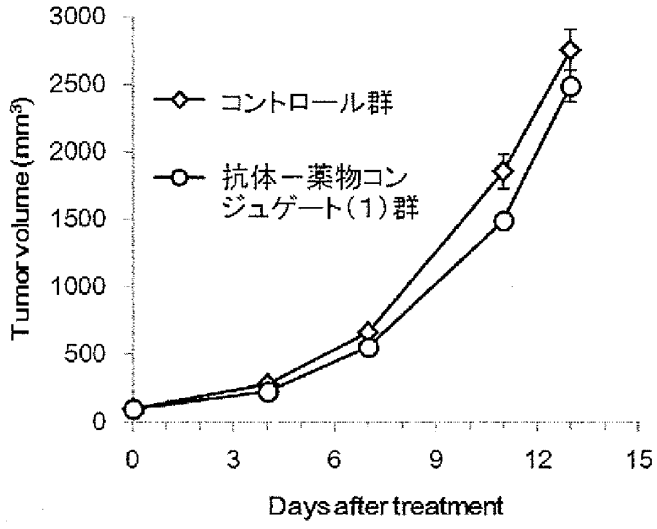
[図16]


P < 0.0001
MFI of PD-L1 on hHER2+ cells
1400
1200
1000
800
600
400
200
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

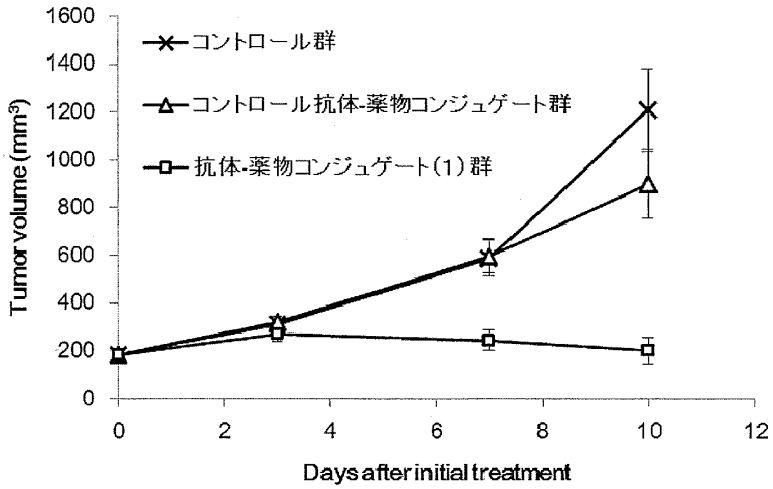
[図17]


Adjusted MFI
1500
1000
500
0
P=0.0093
P<0.0001
P<0.0001
P<0.0001
P<0.0001
0.0625 μM
0.125 μM
0.25 μM
0.5 μM
1.0 μM
コントロール群
化合物(A)群

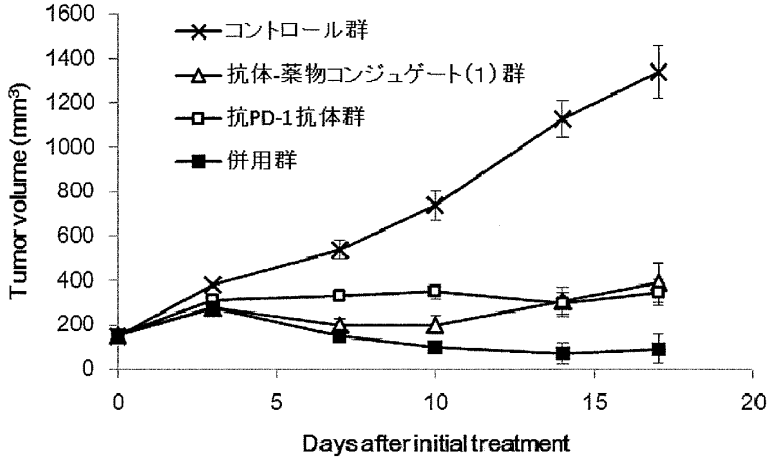
[図18]


Tumor volume (mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート(1)群
0
3
6
9
12
15
Days after treatment

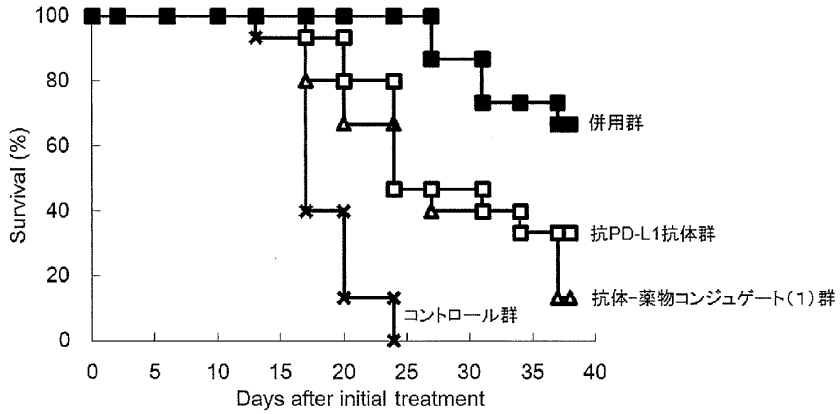
[図19]


コントロール群
コントロール抗体-薬物コンジュゲート群
抗体-薬物コンジュゲート(1)群
Tumor volume (mm3)
Days after initial treatment

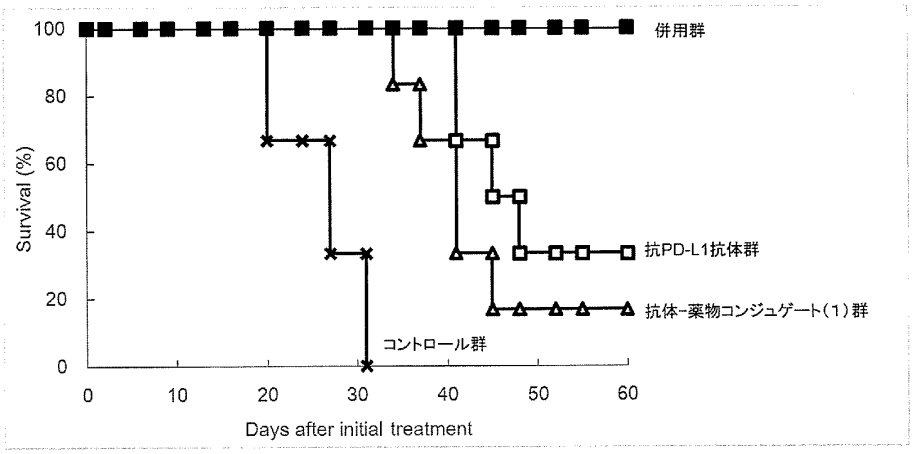
[図20]


コントロール群
抗体-薬物コンジュゲート(1)群
抗PD-1抗体群
併用群
Tumor volume (mm3)
Days after initial treatment

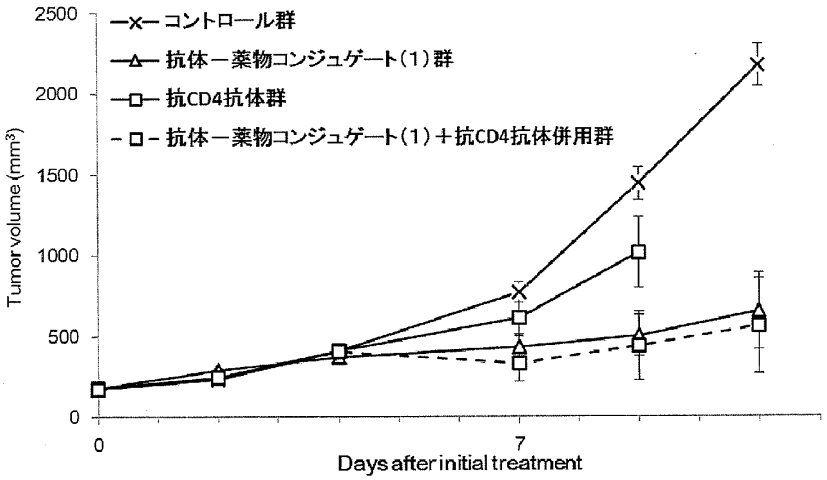
[図21]


併用群
抗PD-L1抗体群
抗体-薬物コンジュゲート(1)群
コントロール群
Survival (%)
Days after initial treatment

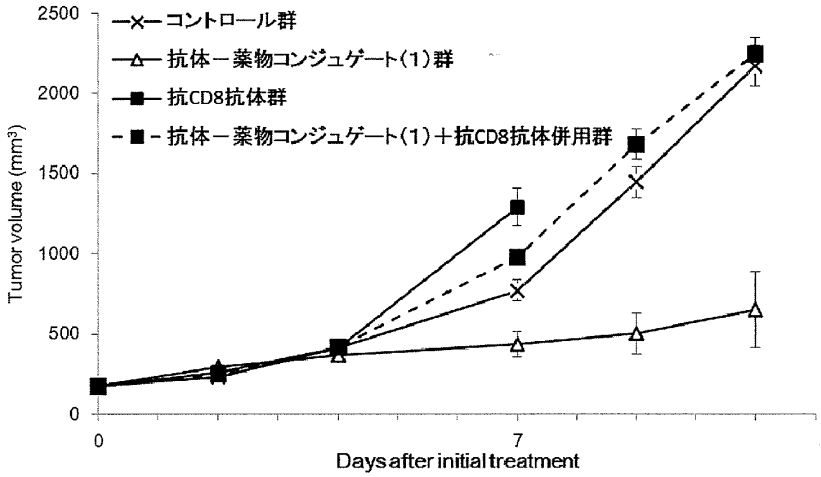
[図22]


100
80
60
40
20
0
Survival (%)
0
10
20
30
40
50
60
Days after initial treatment
併用群
抗PD-L1抗体群
抗体-薬物コンジュゲート(1)群
コントロール群

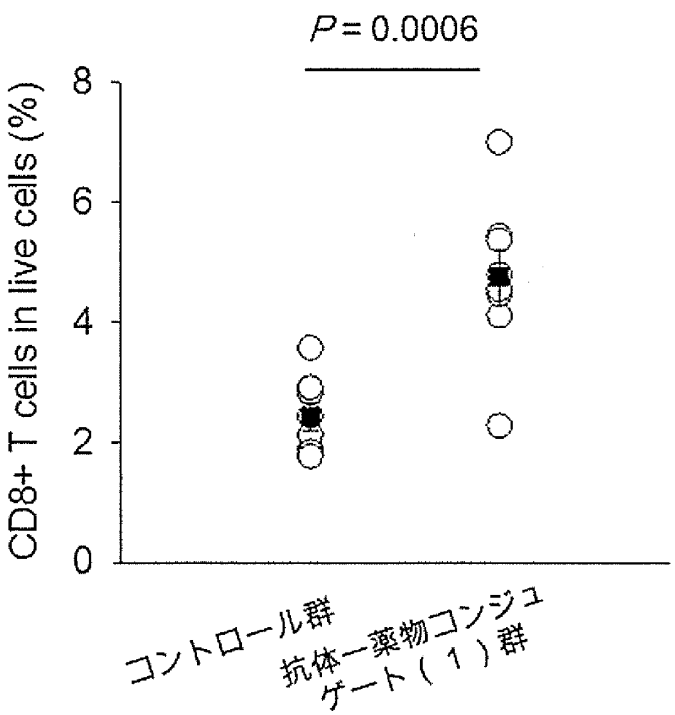
[図23]


2500
2000
1500
1000
500
0
Tumor volume (mm3)
0
7
Days after initial treatment
コントロール群
抗体－薬物コンジュゲート(1)群
抗CD4抗体群
抗体－薬物コンジュゲート(1)＋抗CD4抗体併用群

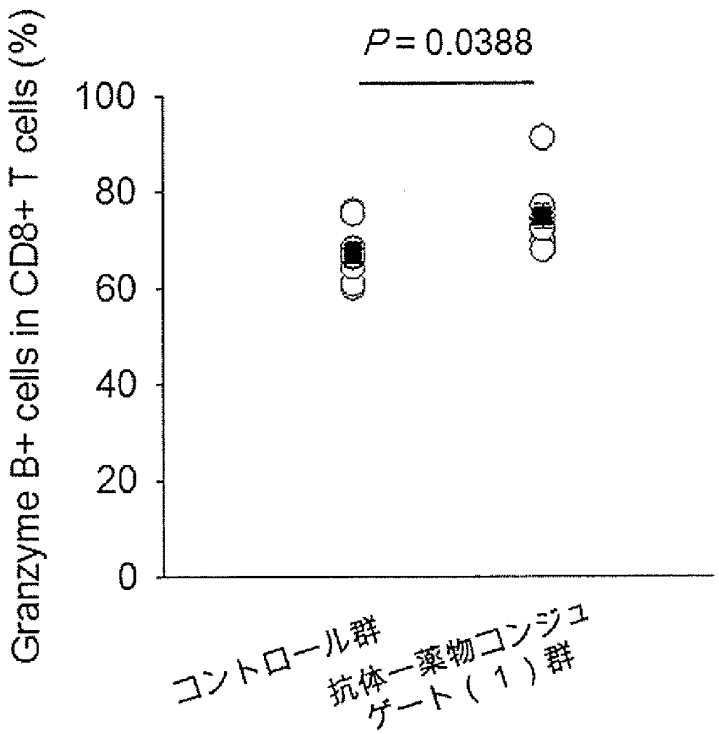
[図24]


2500
2000
1500
1000
500
0
Tumor volume (mm3)
0
7
Days after initial treatment
コントロール群
抗体－薬物コンジュゲート(1)群
抗CD8抗体群
抗体－薬物コンジュゲート(1)＋抗CD8抗体併用群

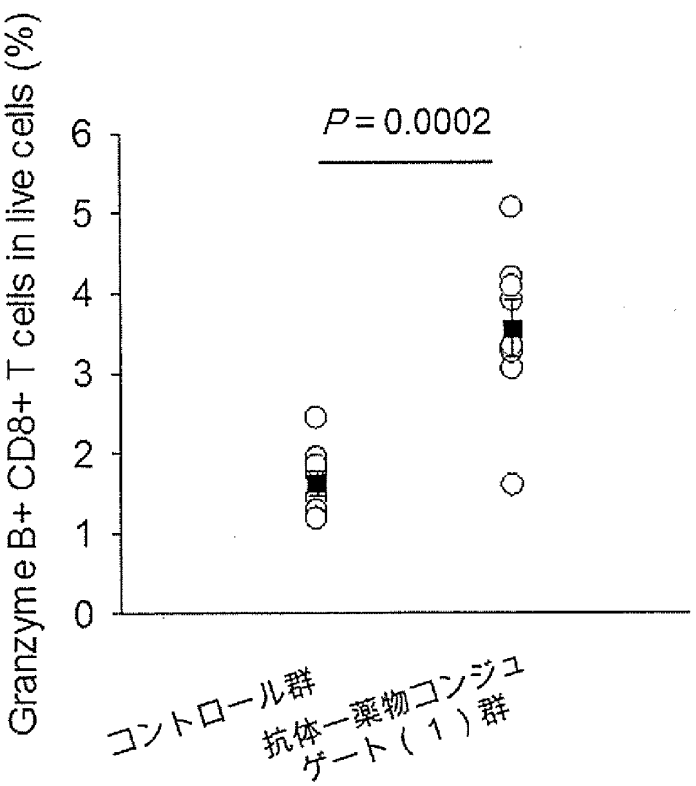
[図25]


P = 0.0006
CD8+ T cells in live cells (%)
0
2
4
6
8
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

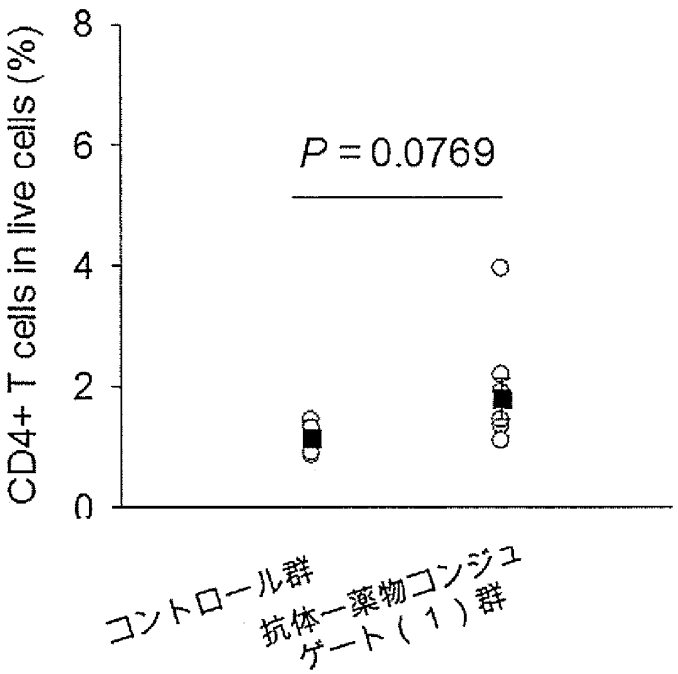
[図26]


P = 0.0388
Granzyme B+ cells in CD8+ T cells (%)
0
20
40
60
80
100
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

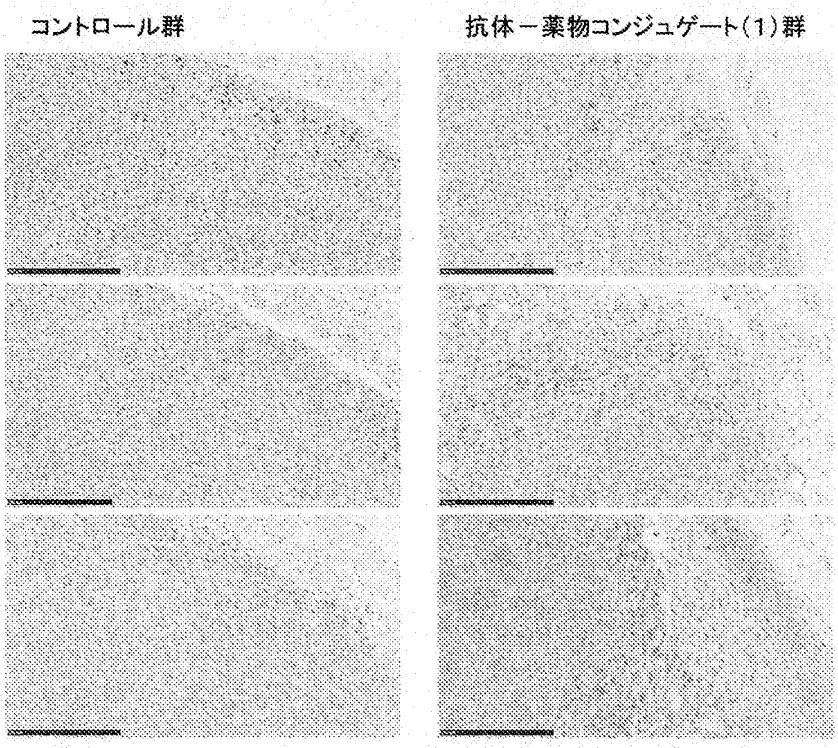
[図27]


Granzyme B+ CD8+ T cells in live cells (%)
P = 0.0002
0
1
2
3
4
5
6
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

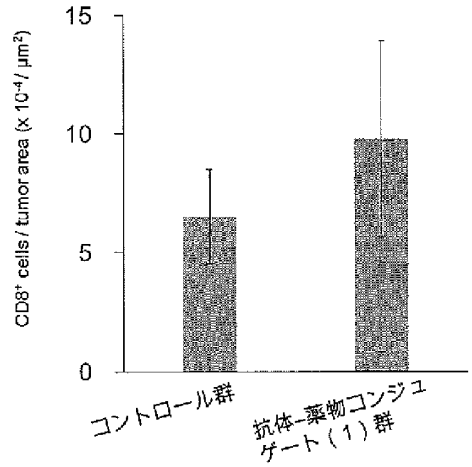
[図28]


CD4+ T cells in live cells (%)
P = 0.0769
0
2
4
6
8
コントロール群
抗体ー薬物コンジュゲート（１）群

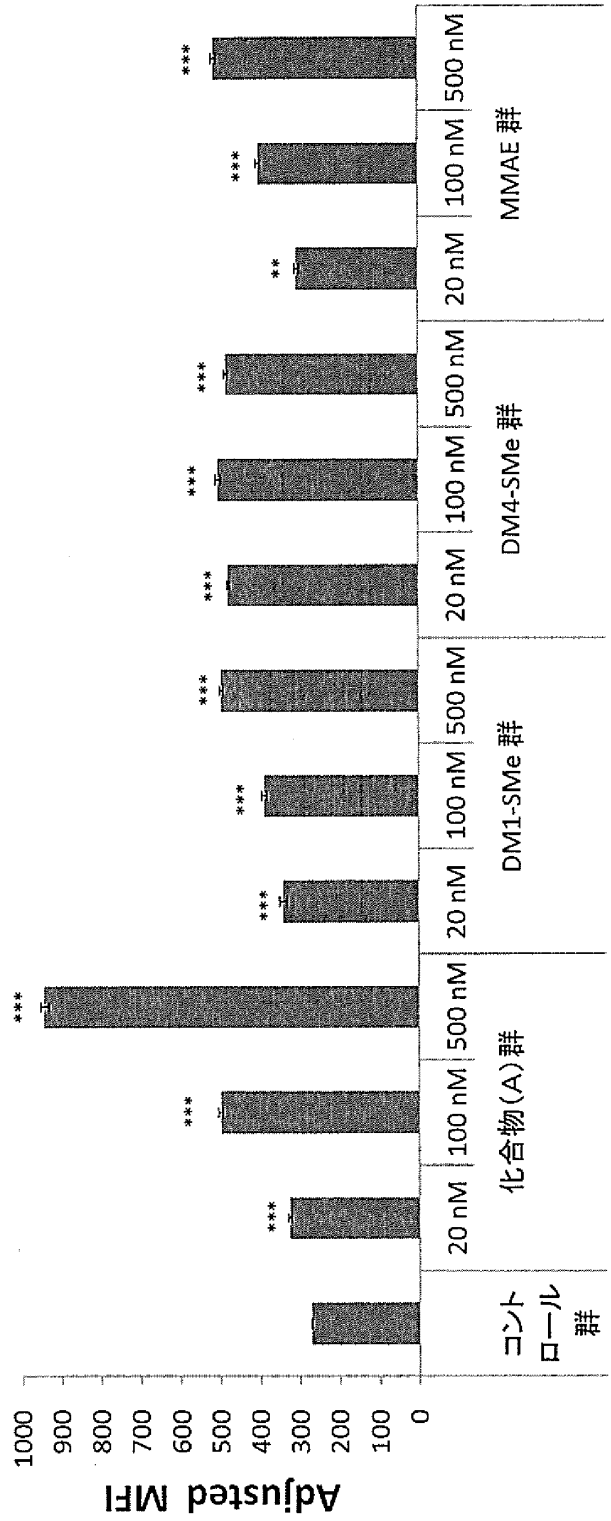
[図29]


コントロール群
抗体－薬物コンジュゲート(1)群

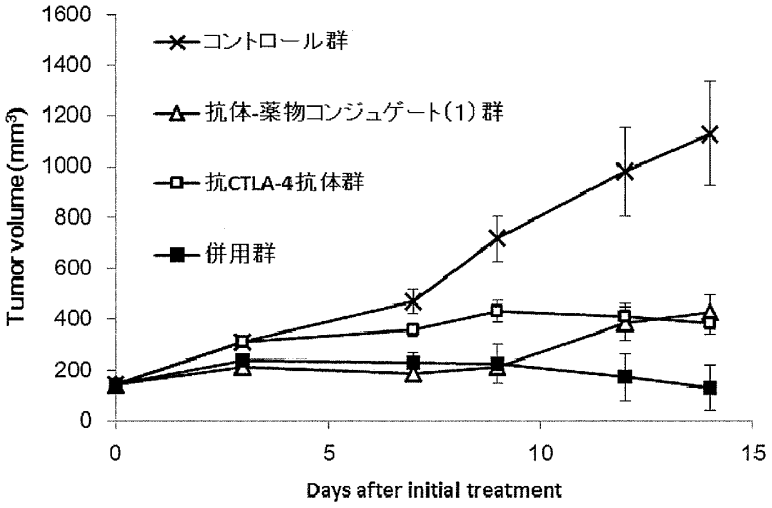
[図30]


15
10
5
0
CD8+ cells / tumor area (x 10-4 / μm2)
コントロール群
抗体-薬物コンジュゲート(1)群

[図31]


Adjusted MFI
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
コントロール群
化合物(A)群
20 nM
100 nM
500 nM
DM1-SMe 群
DM4-SMe 群
MMAE 群
***
**

[図32]


1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Tumor volume (mm3)
コントロール群
抗体-薬物コンジュゲート(1)群
抗CTLA-4抗体群
併用群
0
5
10
15
Days after initial treatment