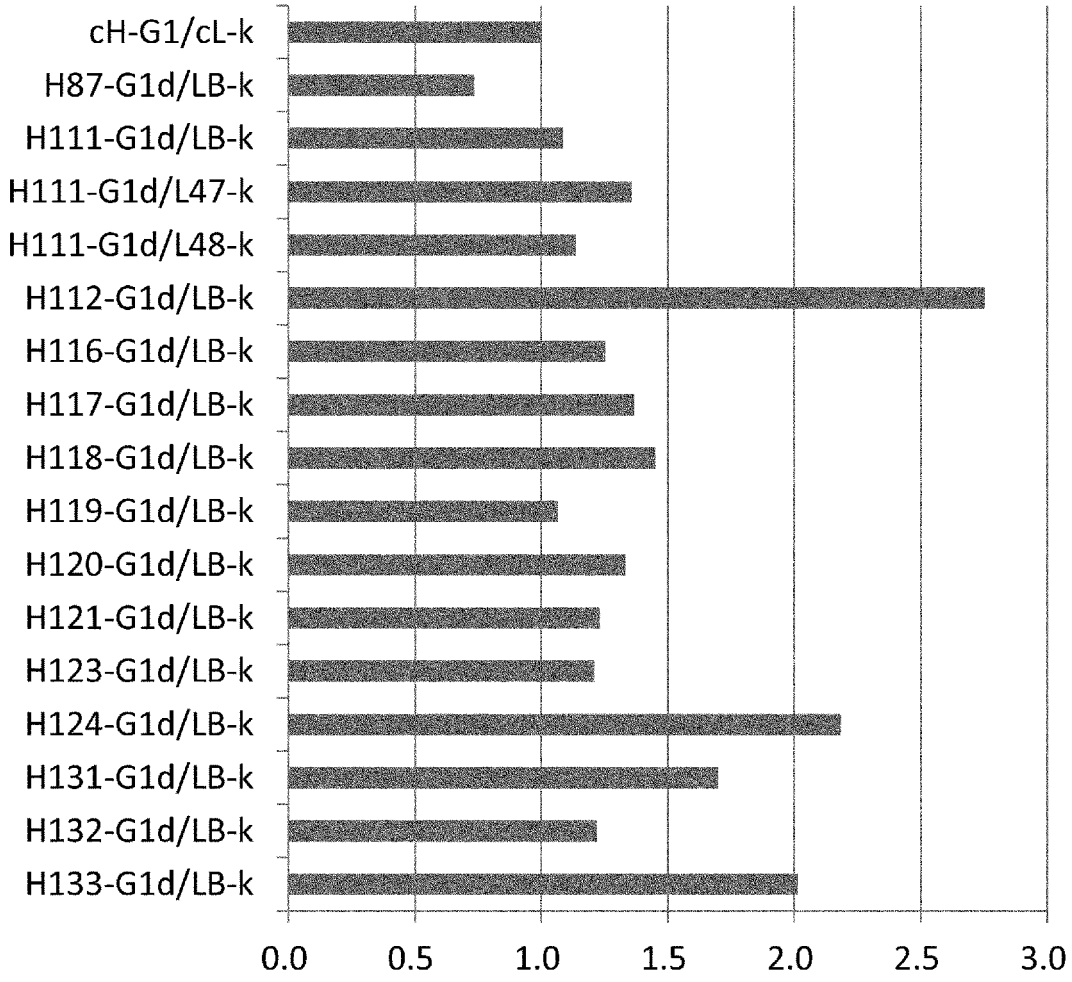
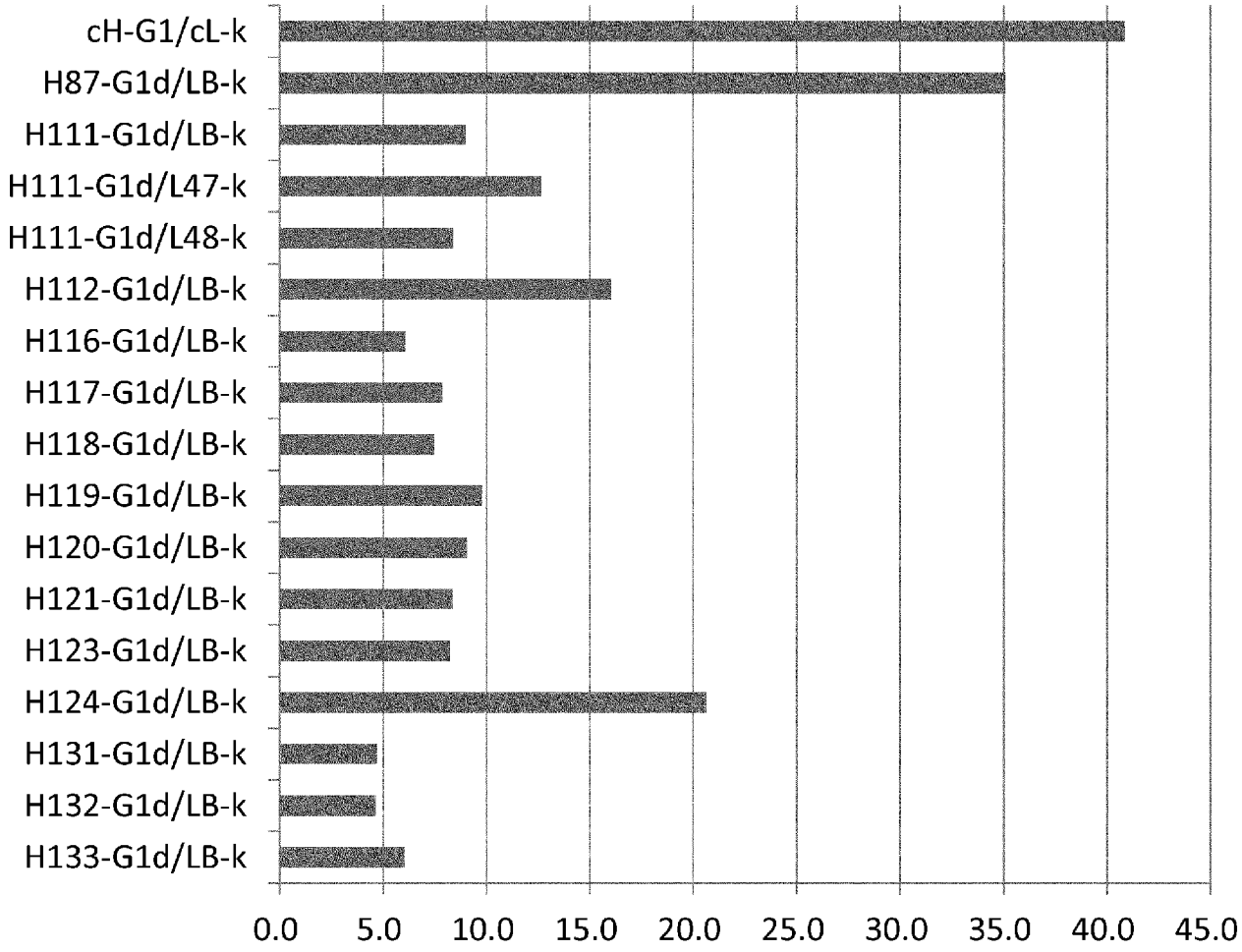
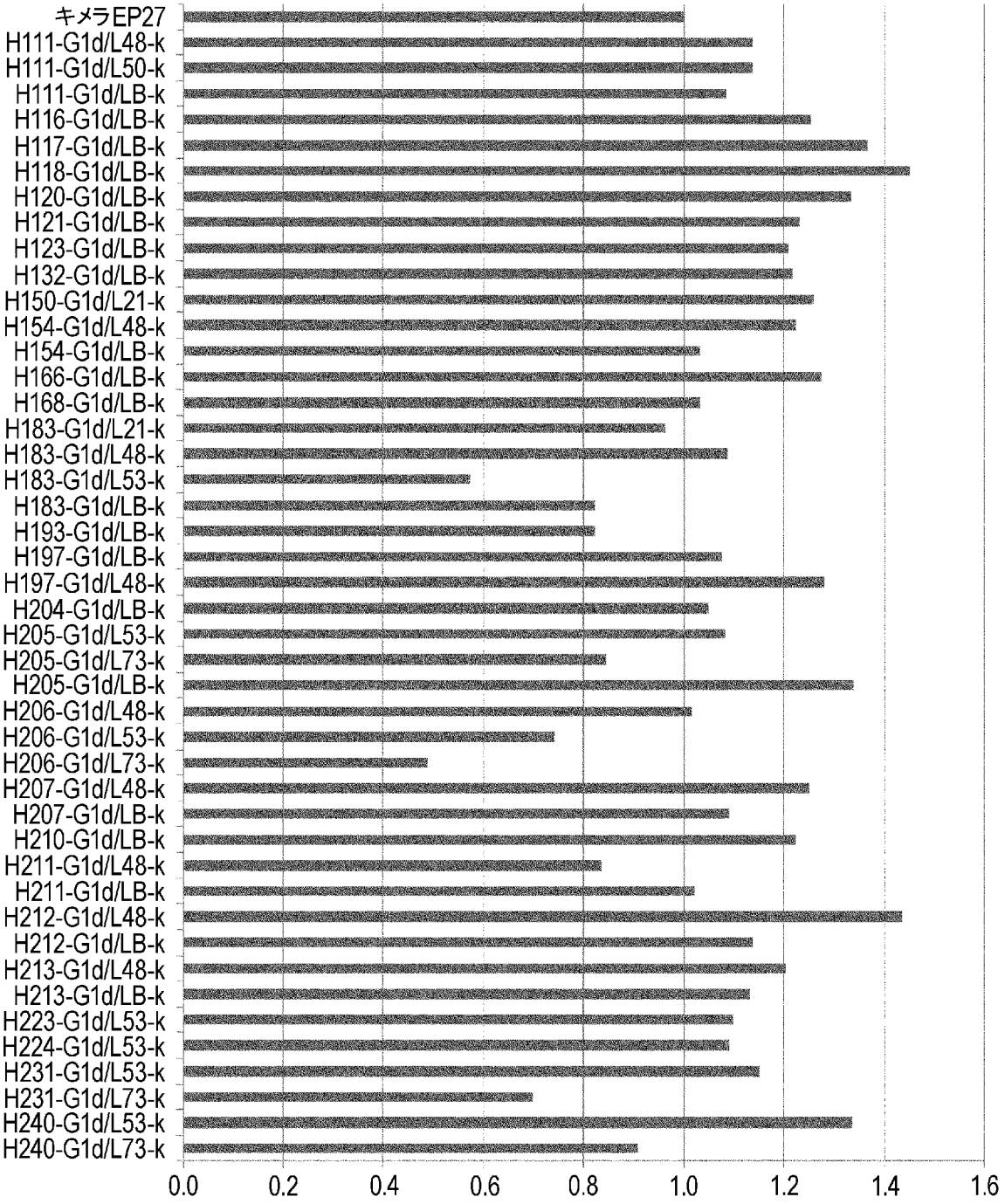
[図1]


cH-G1/cL-k
H87-G1d/LB-k
H111-G1d/LB-k
H111-G1d/L47-k
H111-G1d/L48-k
H112-G1d/LB-k
H116-G1d/LB-k
H117-G1d/LB-k
H118-G1d/LB-k
H119-G1d/LB-k
H120-G1d/LB-k
H121-G1d/LB-k
H123-G1d/LB-k
H124-G1d/LB-k
H131-G1d/LB-k
H132-G1d/LB-k
H133-G1d/LB-k
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0

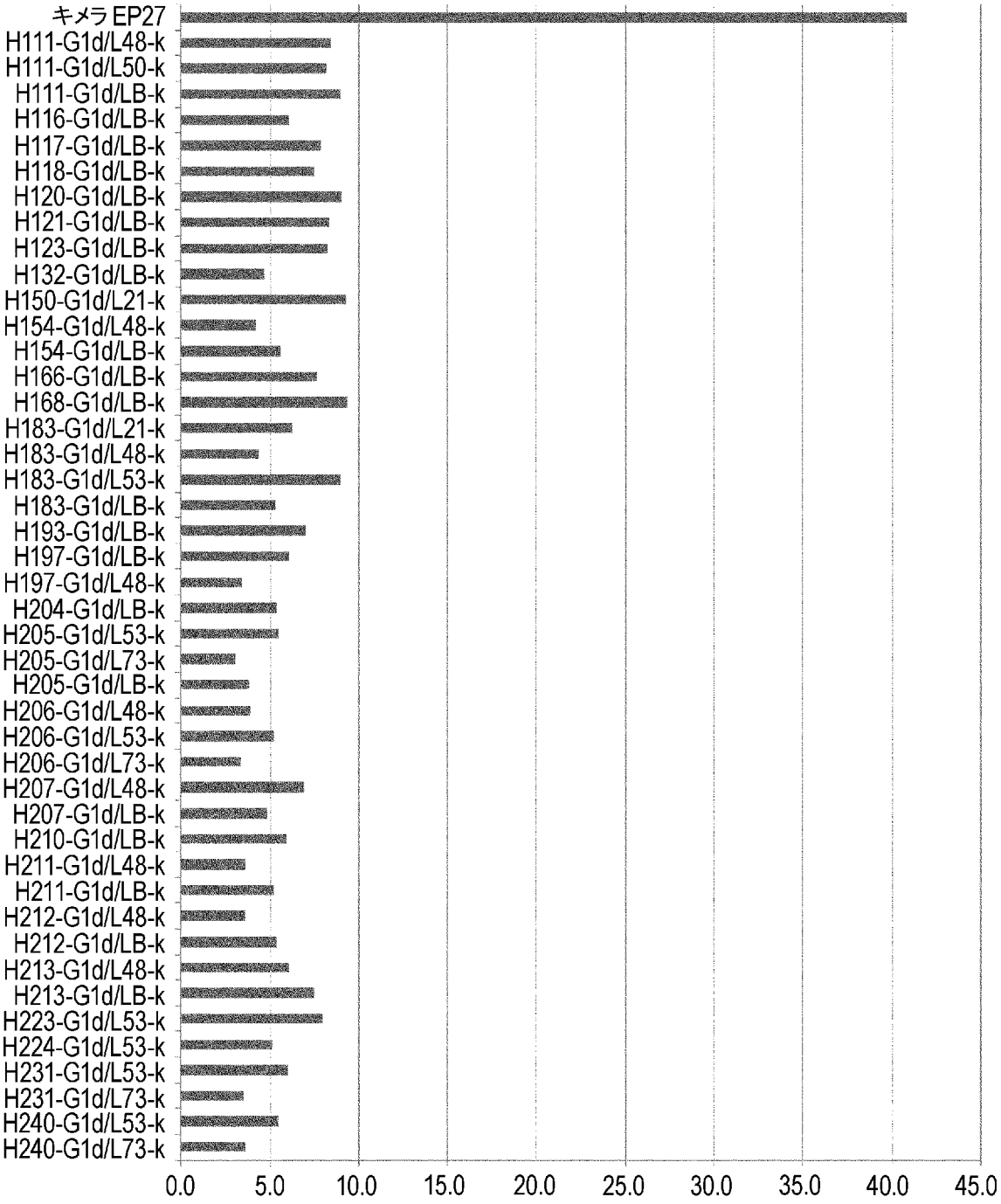
[図2]


cH-G1/cL-k
H87-G1d/LB-k
H111-G1d/LB-k
H111-G1d/L47-k
H111-G1d/L48-k
H112-G1d/LB-k
H116-G1d/LB-k
H117-G1d/LB-k
H118-G1d/LB-k
H119-G1d/LB-k
H120-G1d/LB-k
H121-G1d/LB-k
H123-G1d/LB-k
H124-G1d/LB-k
H131-G1d/LB-k
H132-G1d/LB-k
H133-G1d/LB-k
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
45.0

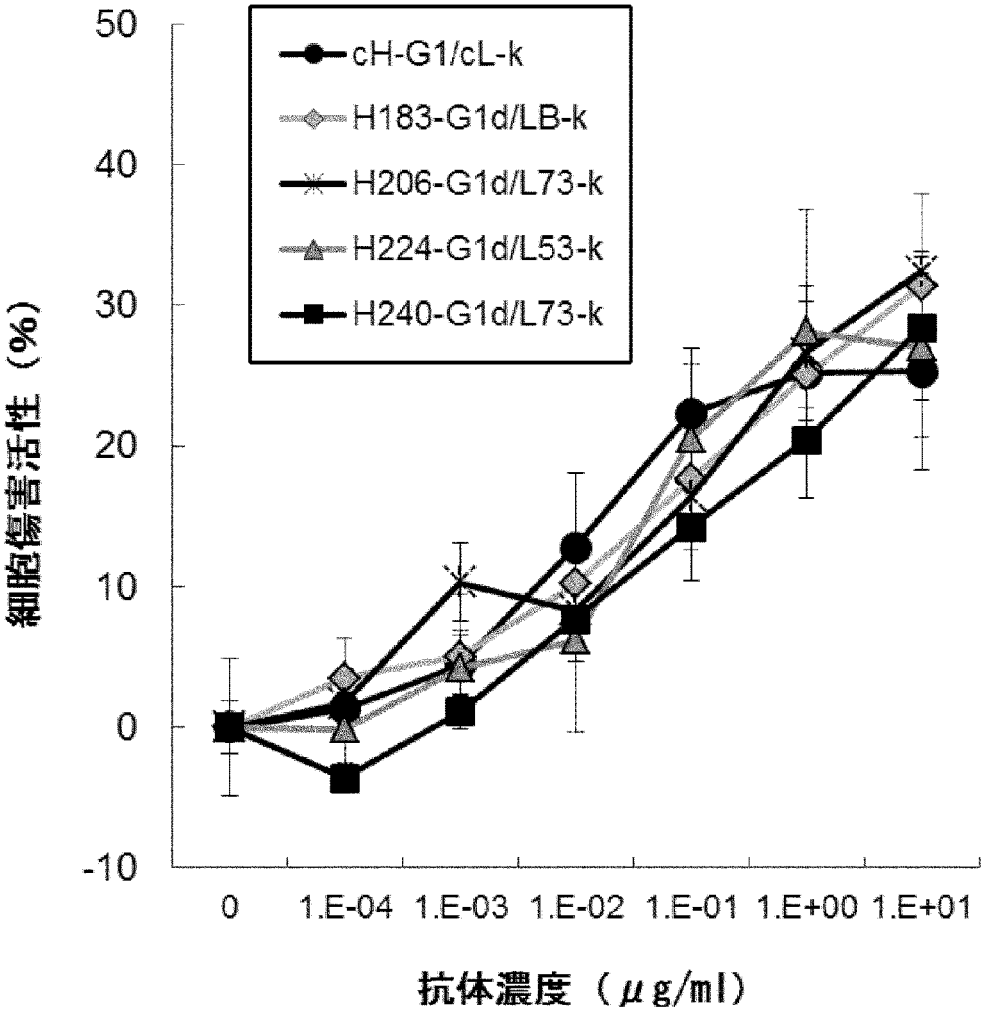
[図3]


キメラEP27
H111-G1d/L48-k
H111-G1d/L50-k
H111-G1d/LB-k
H116-G1d/LB-k
H117-G1d/LB-k
H118-G1d/LB-k
H120-G1d/LB-k
H121-G1d/LB-k
H123-G1d/LB-k
H132-G1d/LB-k
H150-G1d/L21-k
H154-G1d/L48-k
H154-G1d/LB-k
H166-G1d/LB-k
H168-G1d/LB-k
H183-G1d/L21-k
H183-G1d/L48-k
H183-G1d/L53-k
H183-G1d/LB-k
H193-G1d/LB-k
H197-G1d/LB-k
H197-G1d/L48-k
H204-G1d/LB-k
H205-G1d/L53-k
H205-G1d/L73-k
H205-G1d/LB-k
H206-G1d/L48-k
H206-G1d/L53-k
H206-G1d/L73-k
H207-G1d/L48-k
H207-G1d/LB-k
H210-G1d/LB-k
H211-G1d/L48-k
H211-G1d/LB-k
H212-G1d/L48-k
H212-G1d/LB-k
H213-G1d/L48-k
H213-G1d/LB-k
H223-G1d/L53-k
H224-G1d/L53-k
H231-G1d/L53-k
H231-G1d/L73-k
H240-G1d/L53-k
H240-G1d/L73-k
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6

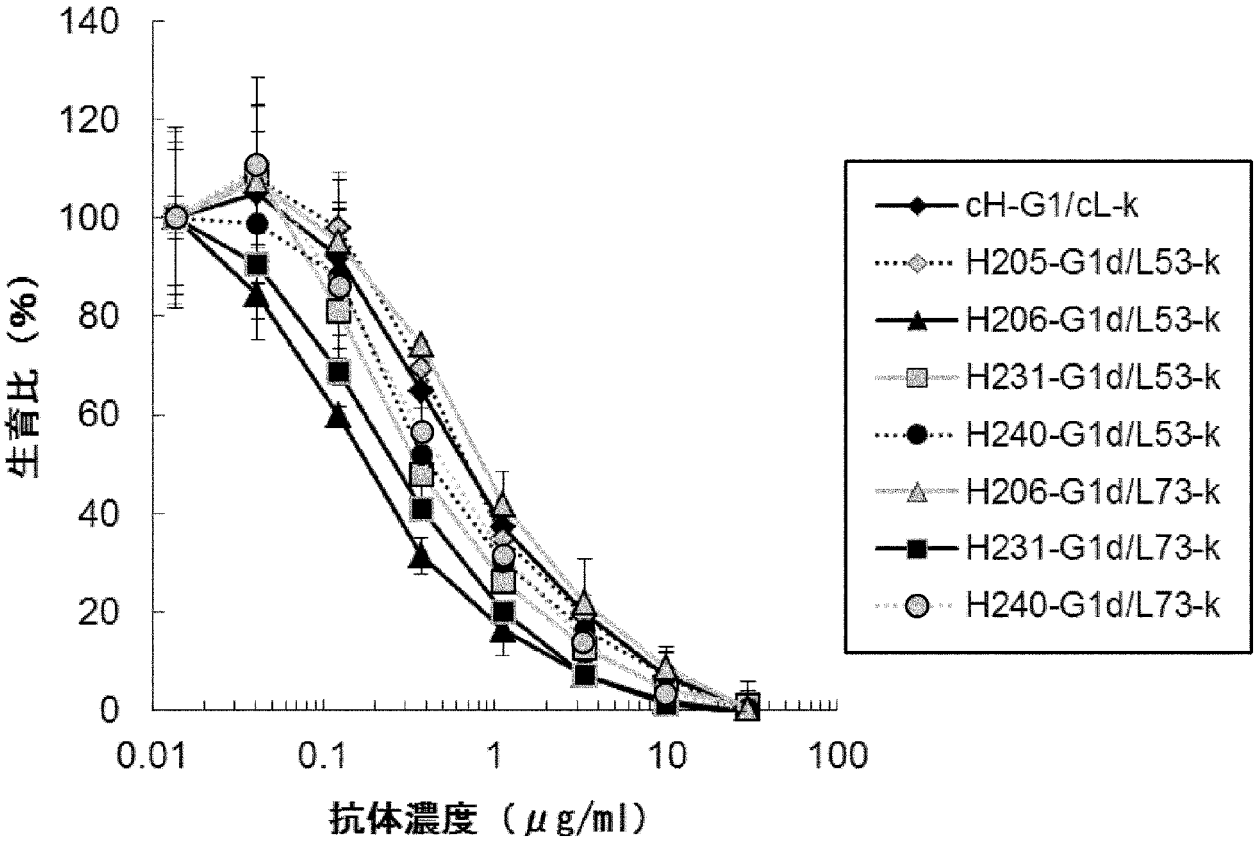
[図4]


キメラEP27
H111-G1d/L48-k
H111-G1d/L50-k
H111-G1d/LB-k
H116-G1d/LB-k
H117-G1d/LB-k
H118-G1d/LB-k
H120-G1d/LB-k
H121-G1d/LB-k
H123-G1d/LB-k
H132-G1d/LB-k
H150-G1d/L21-k
H154-G1d/L48-k
H154-G1d/LB-k
H166-G1d/LB-k
H168-G1d/LB-k
H183-G1d/L21-k
H183-G1d/L48-k
H183-G1d/L53-k
H183-G1d/LB-k
H193-G1d/LB-k
H197-G1d/LB-k
H197-G1d/L48-k
H204-G1d/LB-k
H205-G1d/L53-k
H205-G1d/L73-k
H205-G1d/LB-k
H206-G1d/L48-k
H206-G1d/L53-k
H206-G1d/L73-k
H207-G1d/L48-k
H207-G1d/LB-k
H210-G1d/LB-k
H211-G1d/L48-k
H211-G1d/LB-k
H212-G1d/L48-k
H212-G1d/LB-k
H213-G1d/L48-k
H213-G1d/LB-k
H223-G1d/L53-k
H224-G1d/L53-k
H231-G1d/L53-k
H231-G1d/L73-k
H240-G1d/L53-k
H240-G1d/L73-k
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
45.0

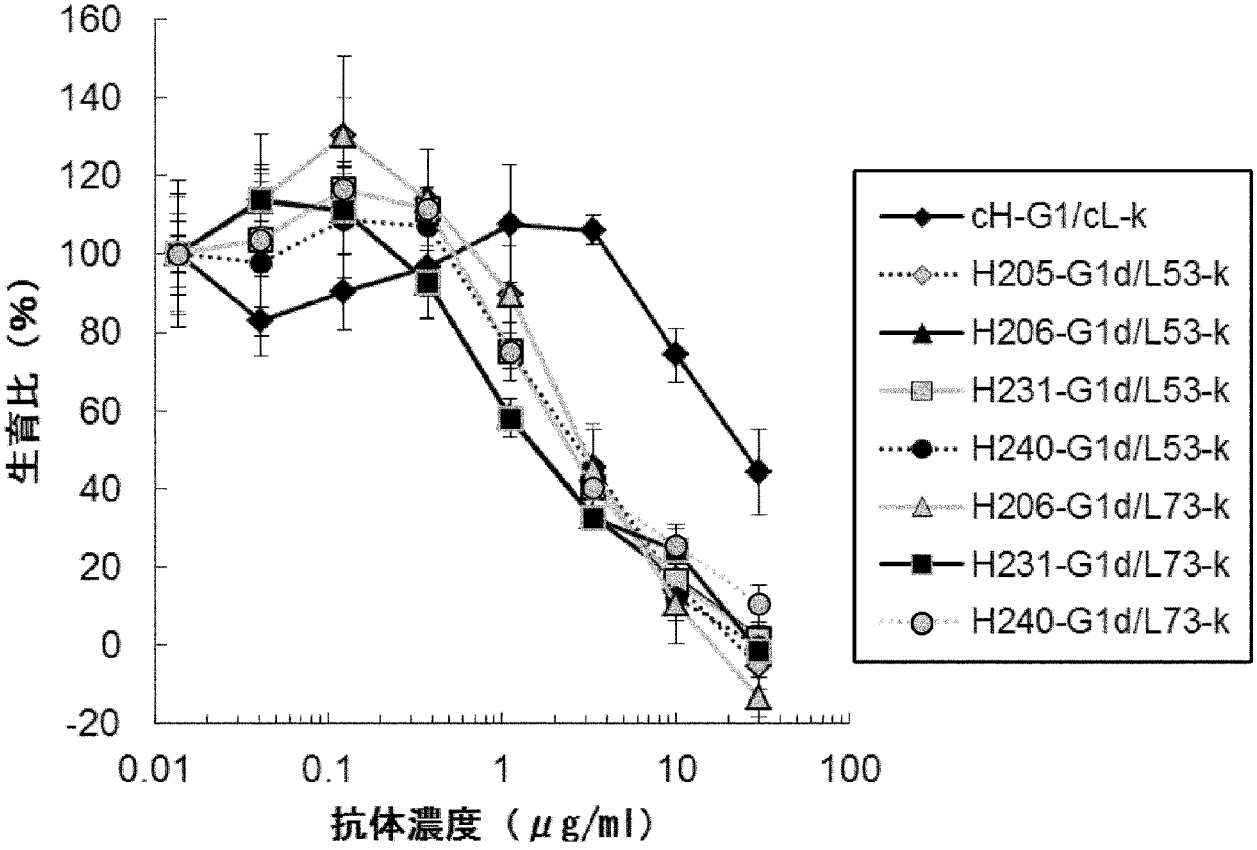
[図5]


50
40
30
20
10
0
-10
細胞傷害活性（%）
cH-G1/cL-k
H183-G1d/LB-k
H206-G1d/L73-k
H224-G1d/L53-k
H240-G1d/L73-k
0
1.E-04
1.E-03
1.E-02
1.E-01
1.E+00
1.E+01
抗体濃度（μg/ml）

[図6]

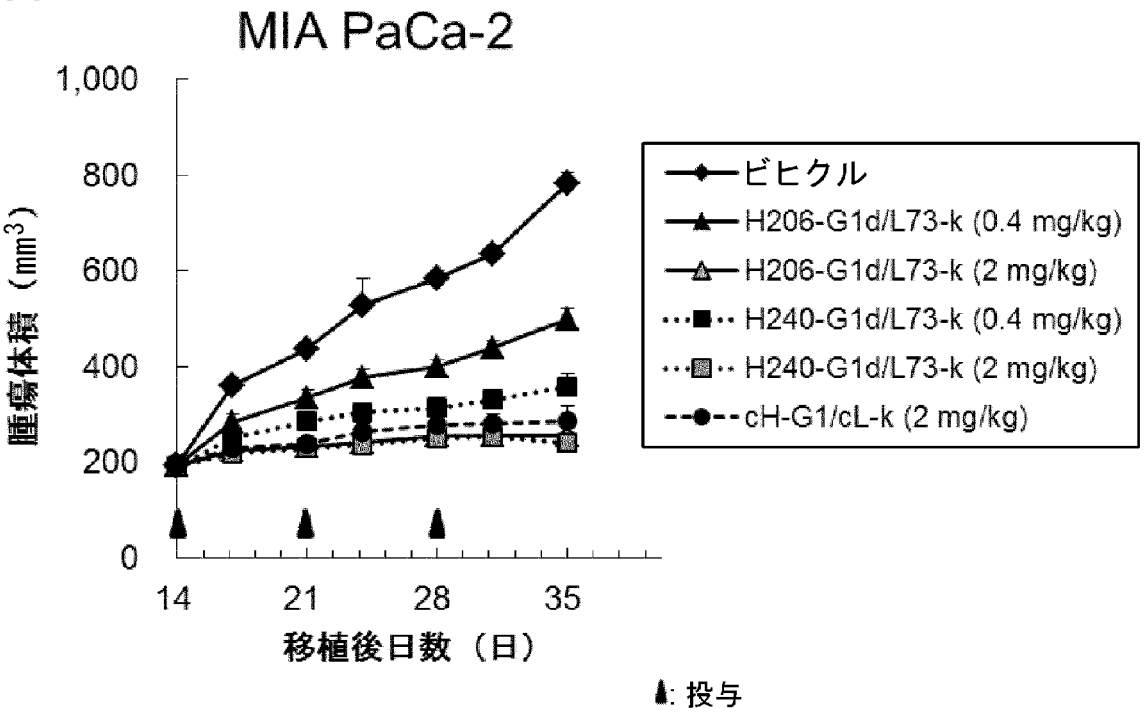

140
120
100
80
60
40
20
0
生育比（%）
cH-G1/cL-k
H205-G1d/L53-k
H206-G1d/L53-k
H231-G1d/L53-k
H240-G1d/L53-k
H206-G1d/L73-k
H231-G1d/L73-k
H240-G1d/L73-k
0.01
0.1
1
10
100
抗体濃度（μg/ml）

[図7]

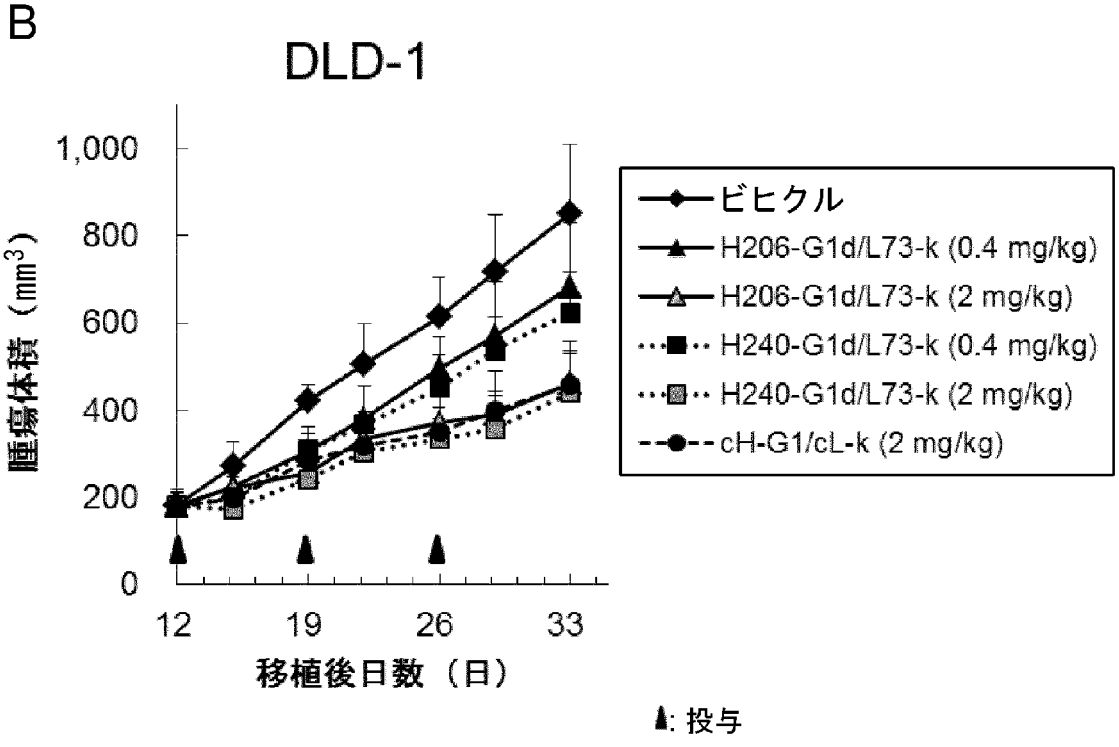

160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
生育比（%）
0.01
0.1
1
10
100
抗体濃度（μg/ml）
cH-G1/cL-k
H205-G1d/L53-k
H206-G1d/L53-k
H231-G1d/L53-k
H240-G1d/L53-k
H206-G1d/L73-k
H231-G1d/L73-k
H240-G1d/L73-k

[図8]

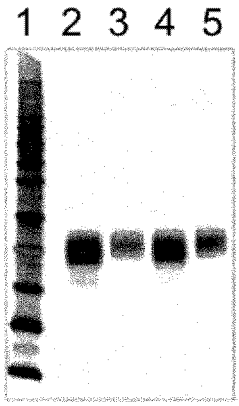
A


MIA PaCa-2
1,000
800
600
400
200
0
腫瘍体積（mm3）
14
21
28
35
移植後日数（日）
ビヒクル
H206-G1d/L73-k (0.4 mg/kg)
H206-G1d/L73-k (2 mg/kg)
H240-G1d/L73-k (0.4 mg/kg)
H240-G1d/L73-k (2 mg/kg)
cH-G1/cL-k (2 mg/kg)
: 投与

B

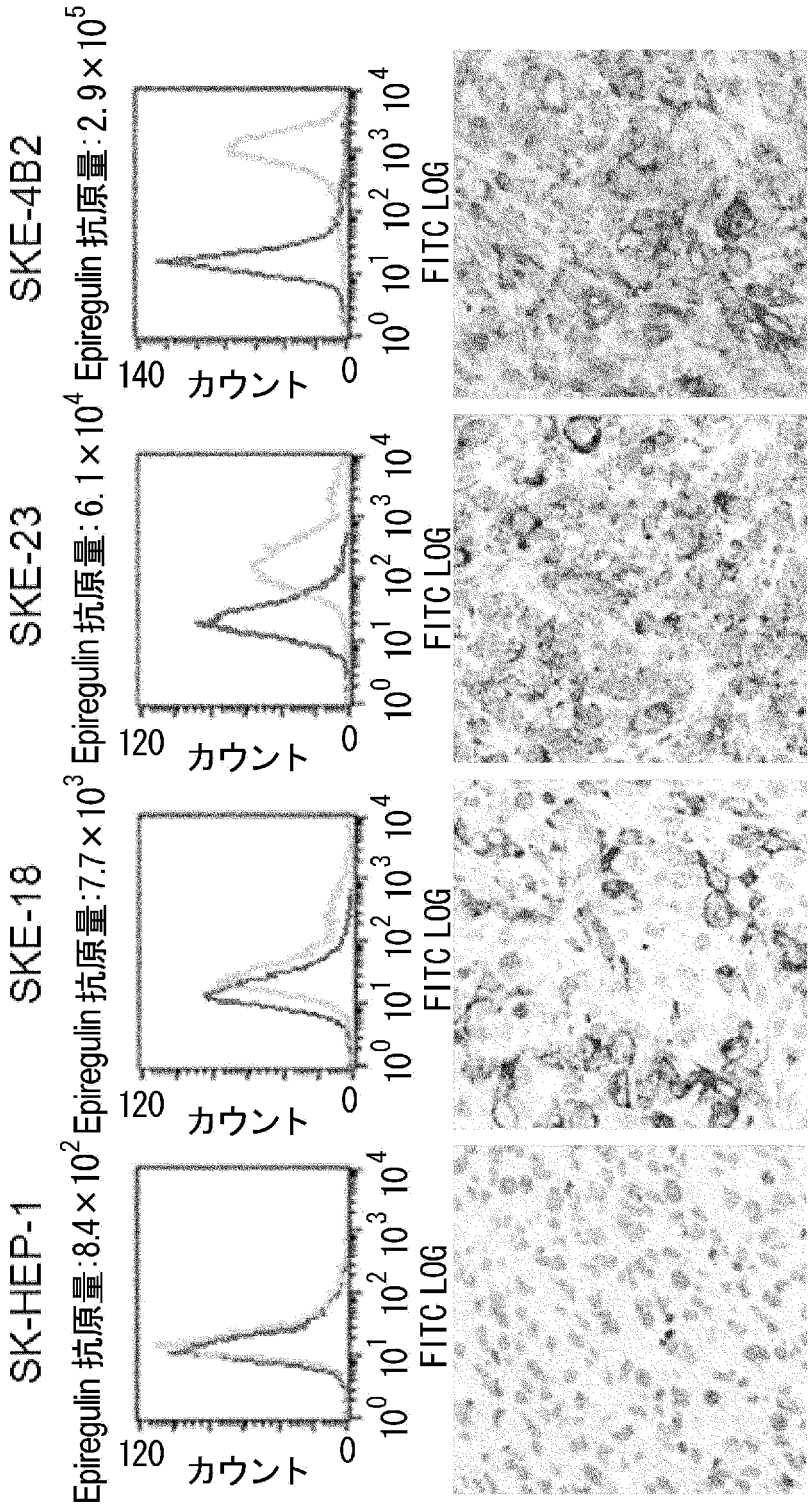

DLD-1
1,000
800
600
400
200
0
腫瘍体積（mm3）
12
19
26
33
移植後日数（日）
ビヒクル
H206-G1d/L73-k (0.4 mg/kg)
H206-G1d/L73-k (2 mg/kg)
H240-G1d/L73-k (0.4 mg/kg)
H240-G1d/L73-k (2 mg/kg)
cH-G1/cL-k (2 mg/kg)
: 投与

[図9]

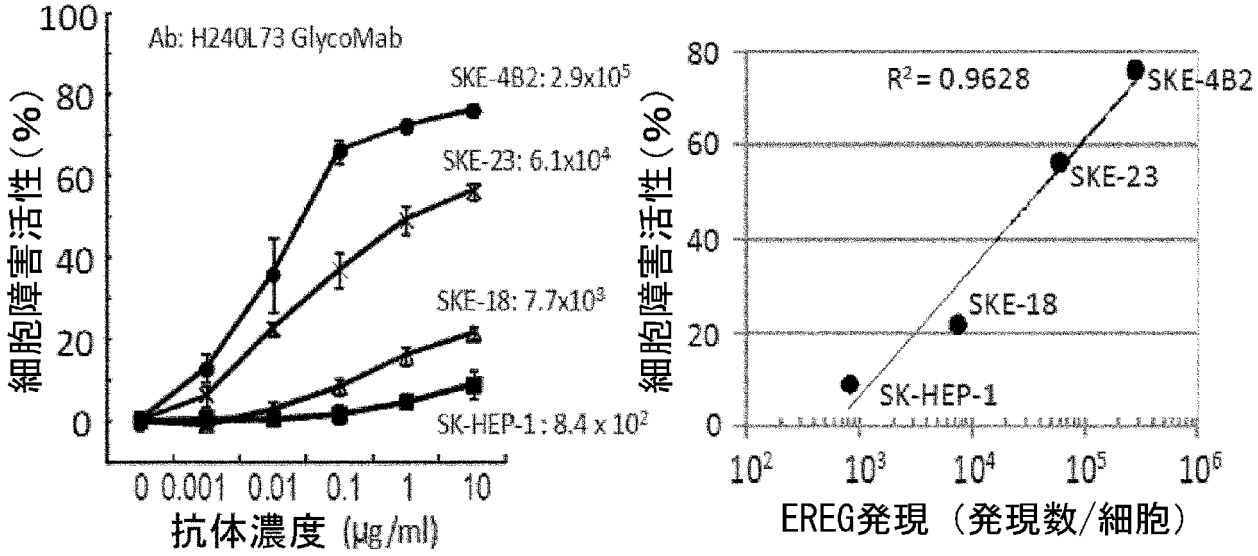


レーン1: 分子量マーカー
レーン2: ヒト成熟型EREG (溶出画分1)
レーン3: ヒト成熟型EREG (溶出画分2)
レーン4: カニクイザル成熟型EREG (溶出画分1)
レーン5: カニクイザル成熟型EREG (溶出画分2)

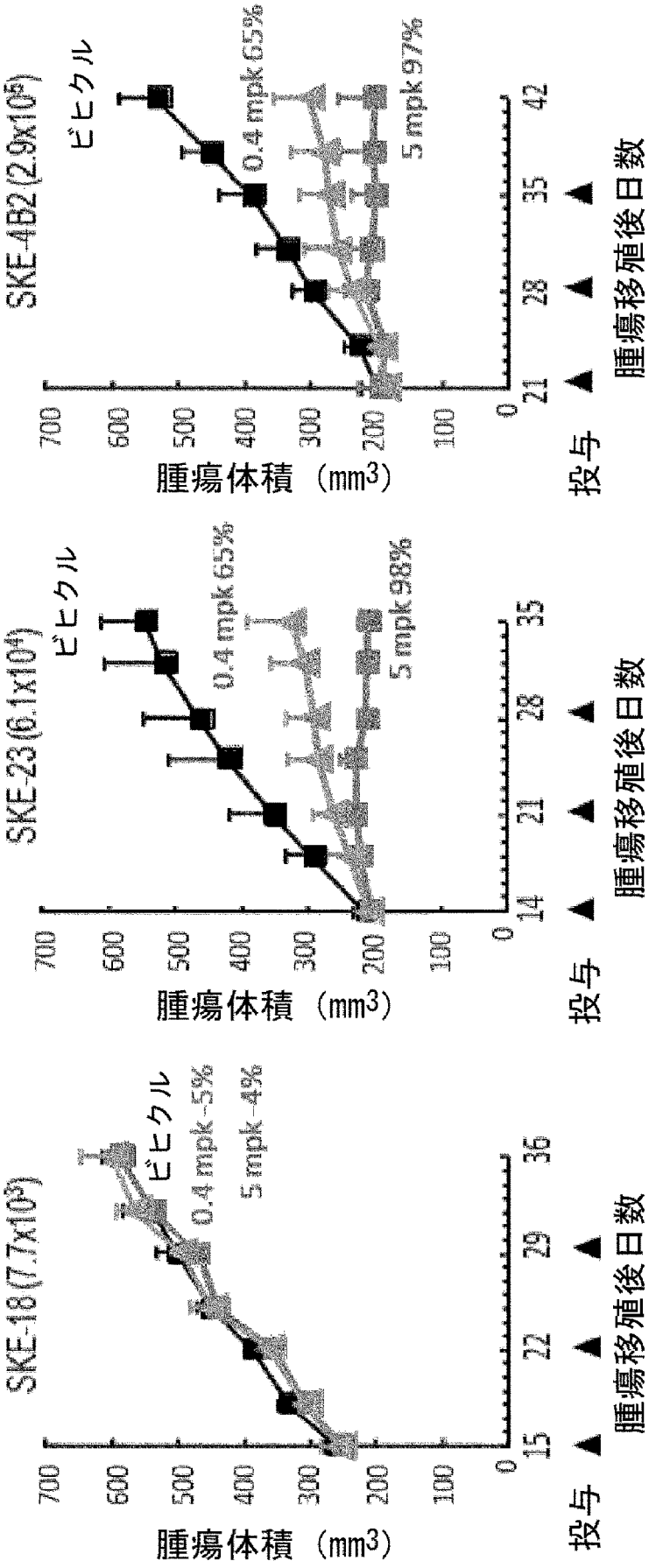
[図10]



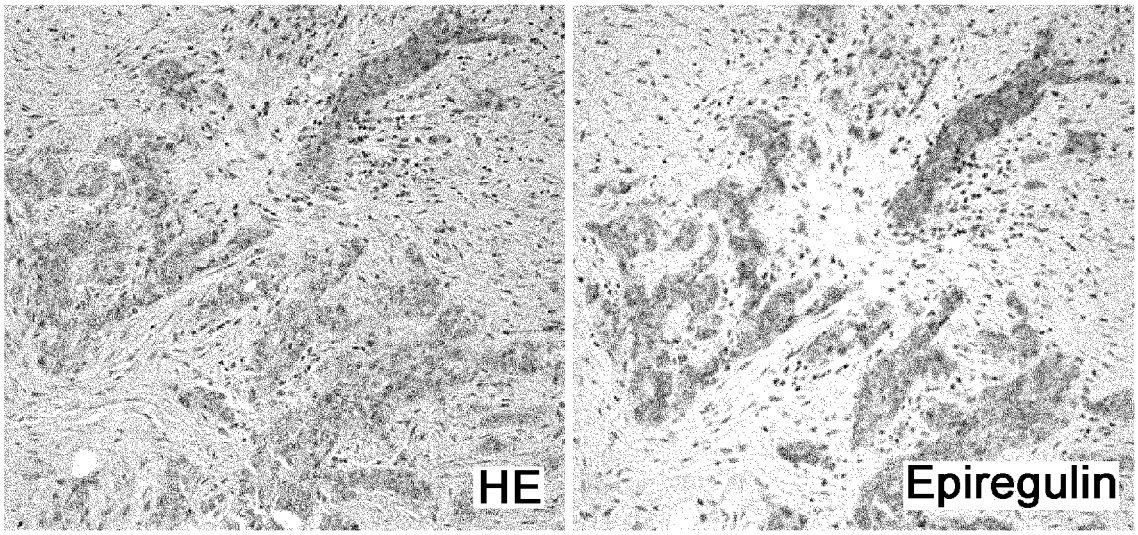
[図11]


Ab: H240L73 GlycoMab
SKE-4B2: 2.9x10^5
SKE-23: 6.1x10^4
SKE-18: 7.7x10^3
SK-HEP-1 : 8.4 x 10^2
細胞障害活性（%）
抗体濃度 (μg/ml)
0 0.001 0.01 0.1 1 10
R^2 = 0.9628
SKE-4B2
SKE-23
SKE-18
SK-HEP-1
EREG発現（発現数/細胞）

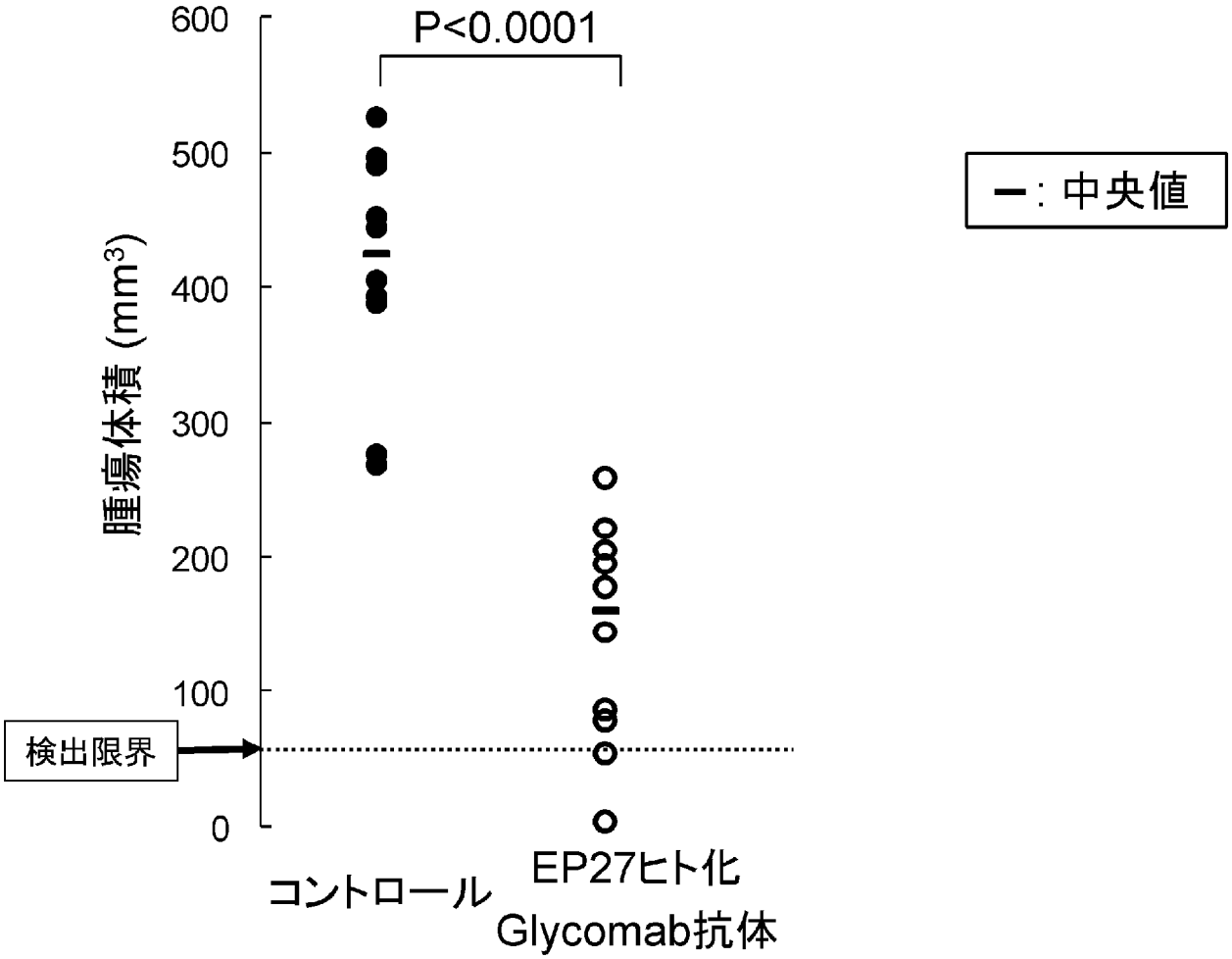
[図12]


SKE-4B2 (2.9x10⁵)
ビヒクル
0.4 mpk 65%
5 mpk 97%
腫瘍体積 (mm3)
投与
腫瘍移殖後日数
SKE-23 (6.1x10⁴)
ビヒクル
0.4 mpk 65%
5 mpk 98%
腫瘍体積 (mm3)
投与
腫瘍移殖後日数
SKE-18 (7.7x10³)
ビヒクル
0.4 mpk -5%
5 mpk -4%
腫瘍体積 (mm3)
投与
腫瘍移殖後日数

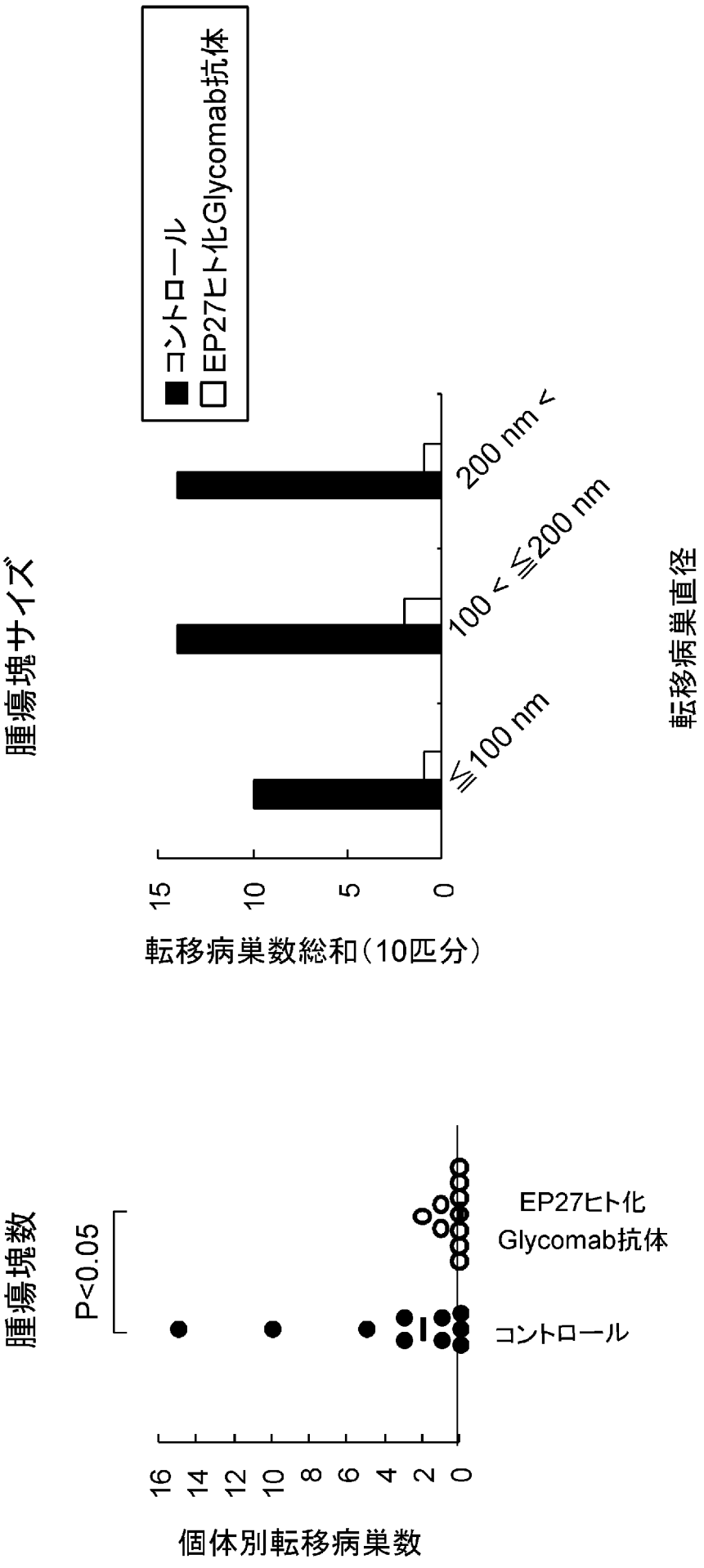
[図13]


HE
Epiregulin

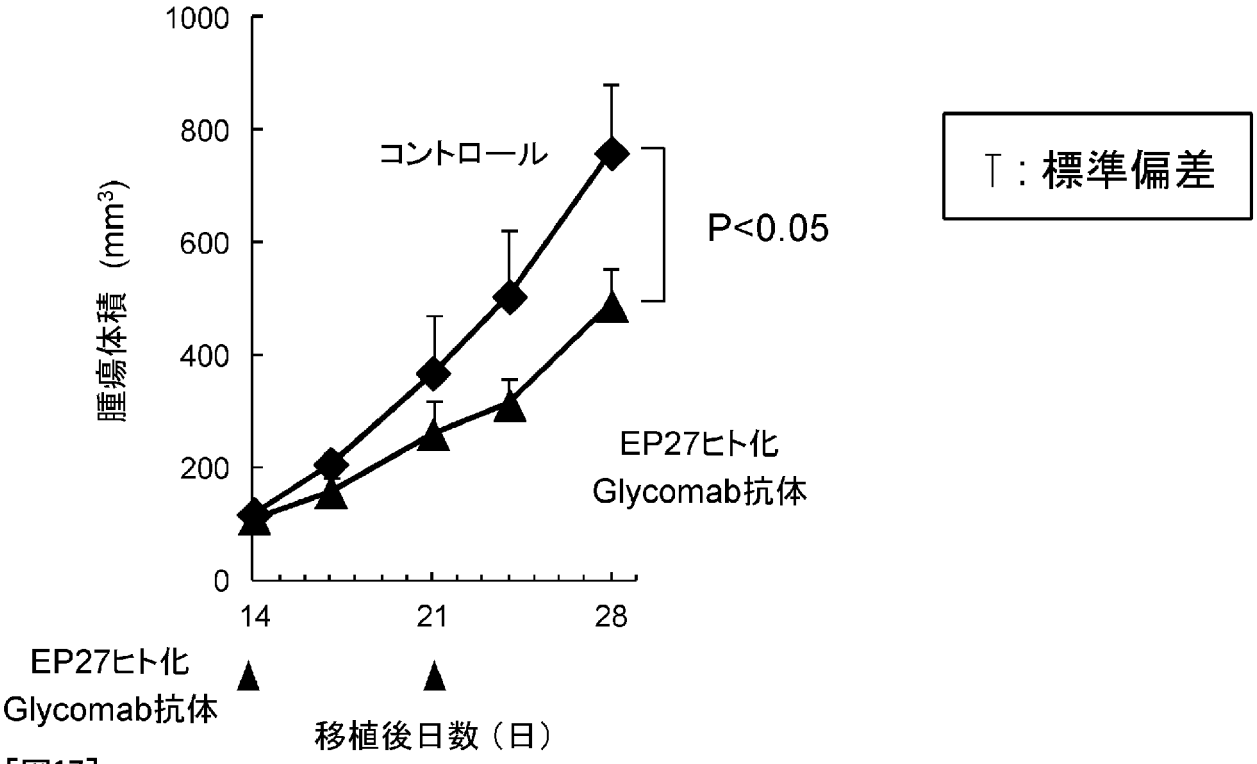
[図14]


P<0.0001
600
500
400
300
200
100
0
腫瘍体積 (mm3)
検出限界
ー: 中央値
コントロール
EP27ヒト化
Glycomab抗体

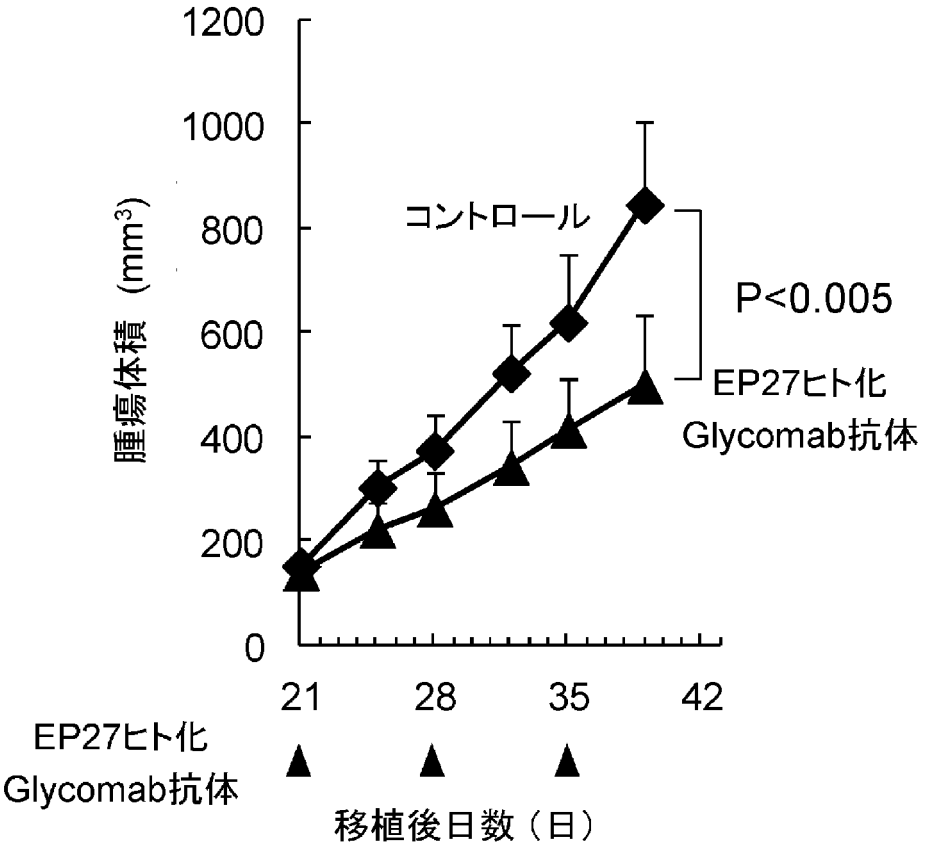
[図15]


■コントロール
□EP27ヒト化Glycomab抗体
腫瘍塊サイズ
200 nm <
100 < ≦200 nm
≦100 nm
転移病巣直径
15
10
5
0
転移病巣数総和（10匹分）
腫瘍塊数
P<0.05
EP27ヒト化
Glycomab抗体
コントロール
16
14
12
10
8
6
4
2
0
個体別転移病巣数

[図16]

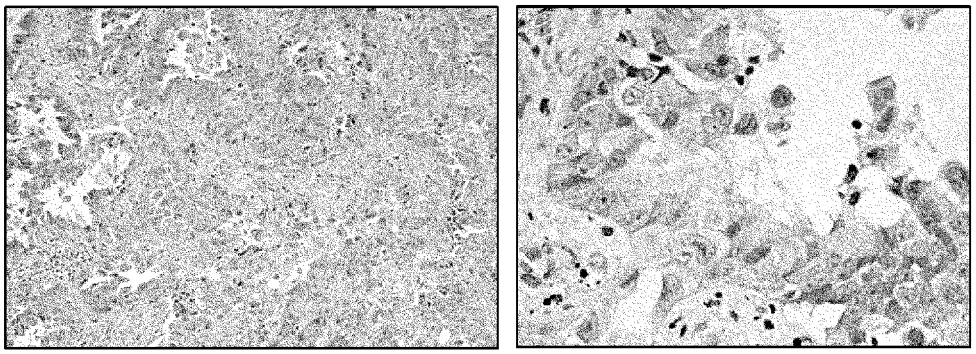

1000
800
600
400
200
0
腫瘍体積 (mm3)
コントロール
P<0.05
EP27ヒト化
Glycomab抗体
14
21
28
EP27ヒト化
Glycomab抗体
移植後日数（日）
T：標準偏差

[図17]


1200
1000
800
600
400
200
0
腫瘍体積 (mm3)
コントロール
P<0.005
EP27ヒト化
Glycomab抗体
21
28
35
42
EP27ヒト化
Glycomab抗体
移植後日数（日）

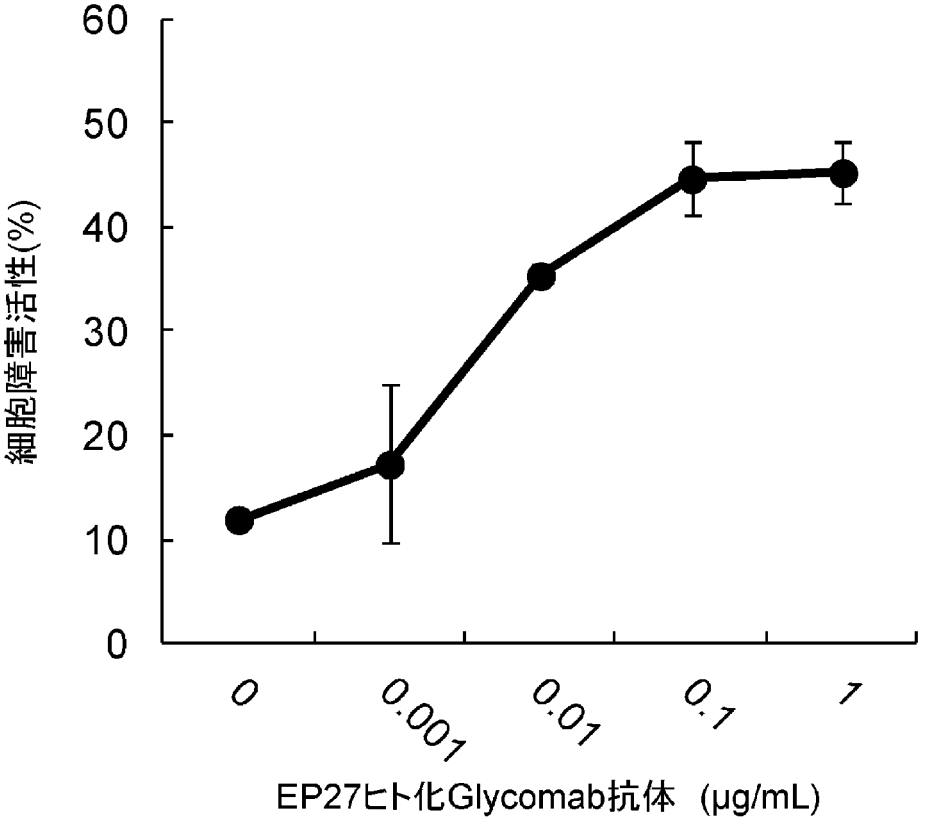
[図18]

臨床肺腺癌染色像

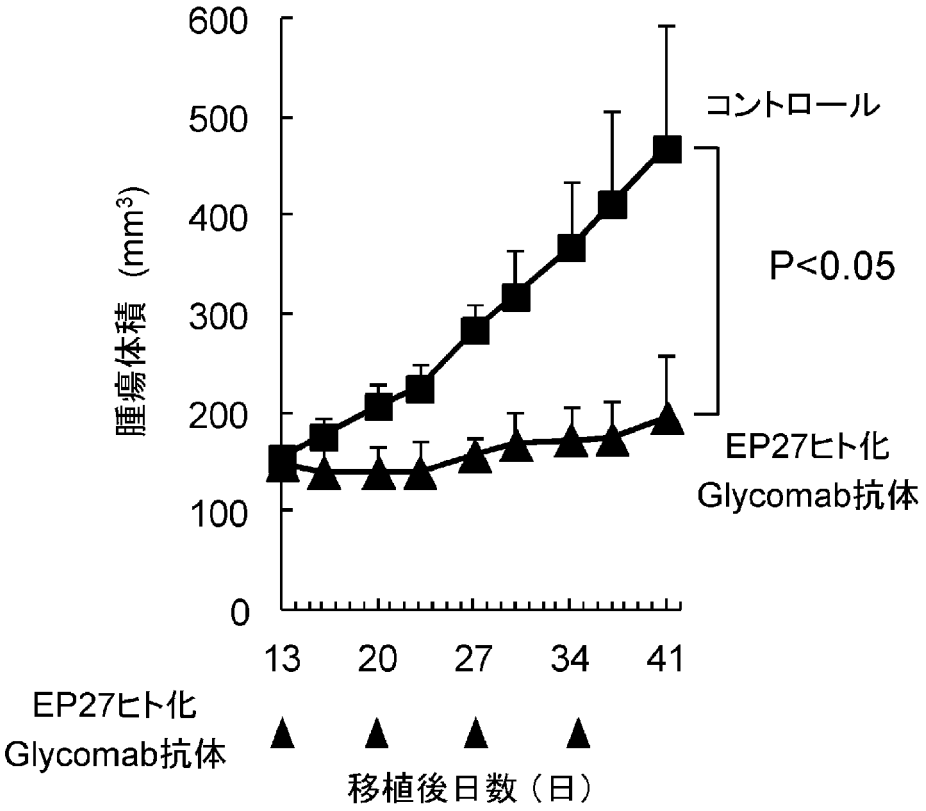


ヘマトキシリン・エオシン染色 EREG染色

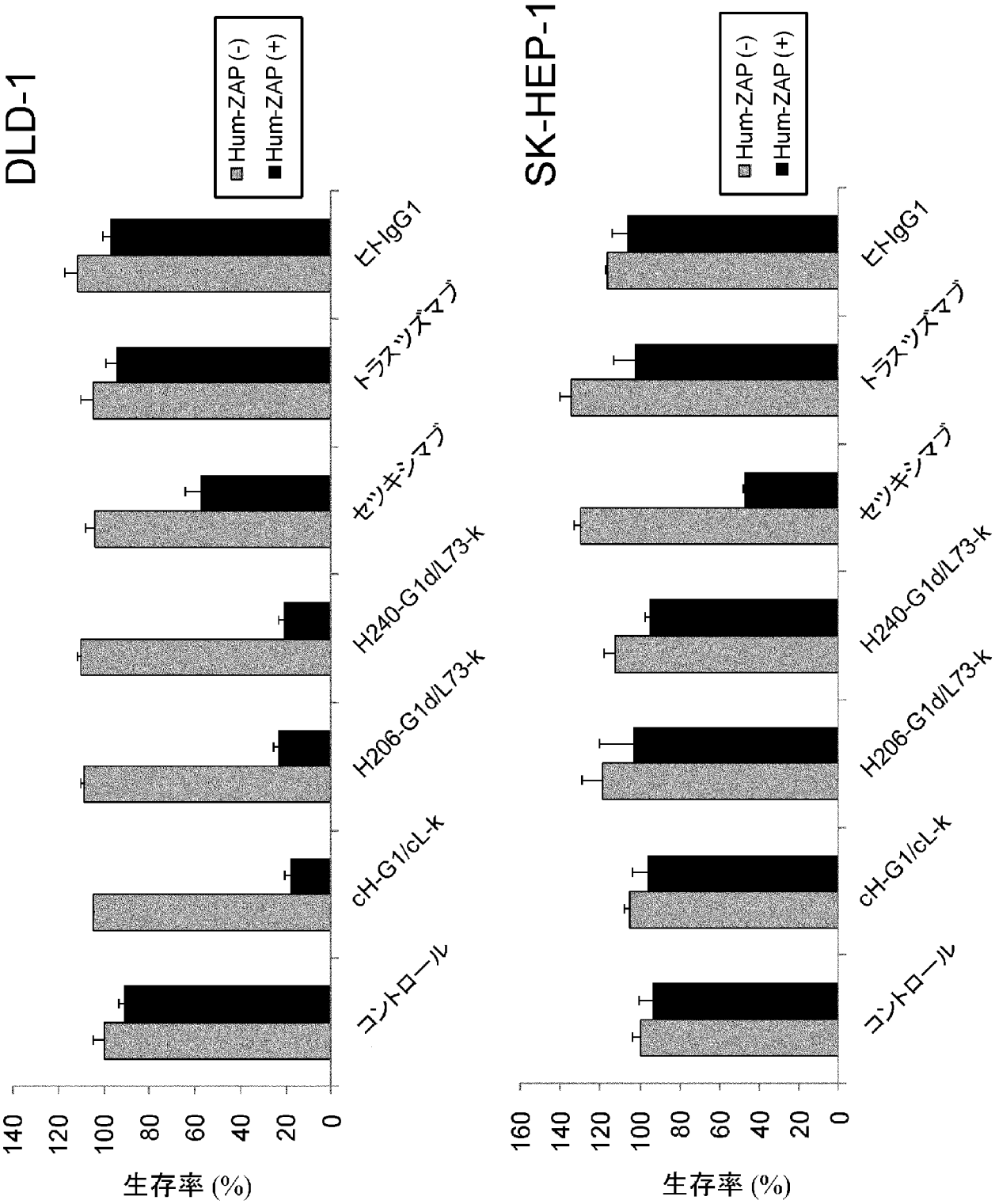
[図19]



[図20]


600
500
400
300
200
100
0
腫瘍体積（mm3）
コントロール
P<0.05
EP27ヒト化
Glycomab抗体
13
20
27
34
41
EP27ヒト化
Glycomab抗体
移植後日数（日）

[図21]


DLD-1
Hum-ZAP (-)
Hum-ZAP (+)
ヒトIgG1
トラスツズマブ
セツキシマブ
H240-G1d/L73-k
H206-G1d/L73-k
cH-G1/cL-k
コントロール
140
120
100
80
60
40
20
0
生存率 (%)
SK-HEP-1
Hum-ZAP (-)
Hum-ZAP (+)
ヒトIgG1
トラスツズマブ
セツキシマブ
H240-G1d/L73-k
H206-G1d/L73-k
cH-G1/cL-k
コントロール
160
140
120
100
80
60
40
20
0
生存率 (%)