



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202039536 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108145889

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07K14/47 (2006.01)

C07K16/30 (2006.01)

A61K38/17 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/13 美國

62/779,377

(71)申請人：美商拉比林免疫治療美國有限公司 (美國) LABYRX IMMUNOLOGIC

THERAPEUTICS (USA) LIMITED (US)

美國

(72)發明人：瑞都斯維奇 詹姆士 A RADOSEVICH, JAMES A. (US) ; 巴畢奇 麥可 BABICH, MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：3 共 146 頁

(54)名稱

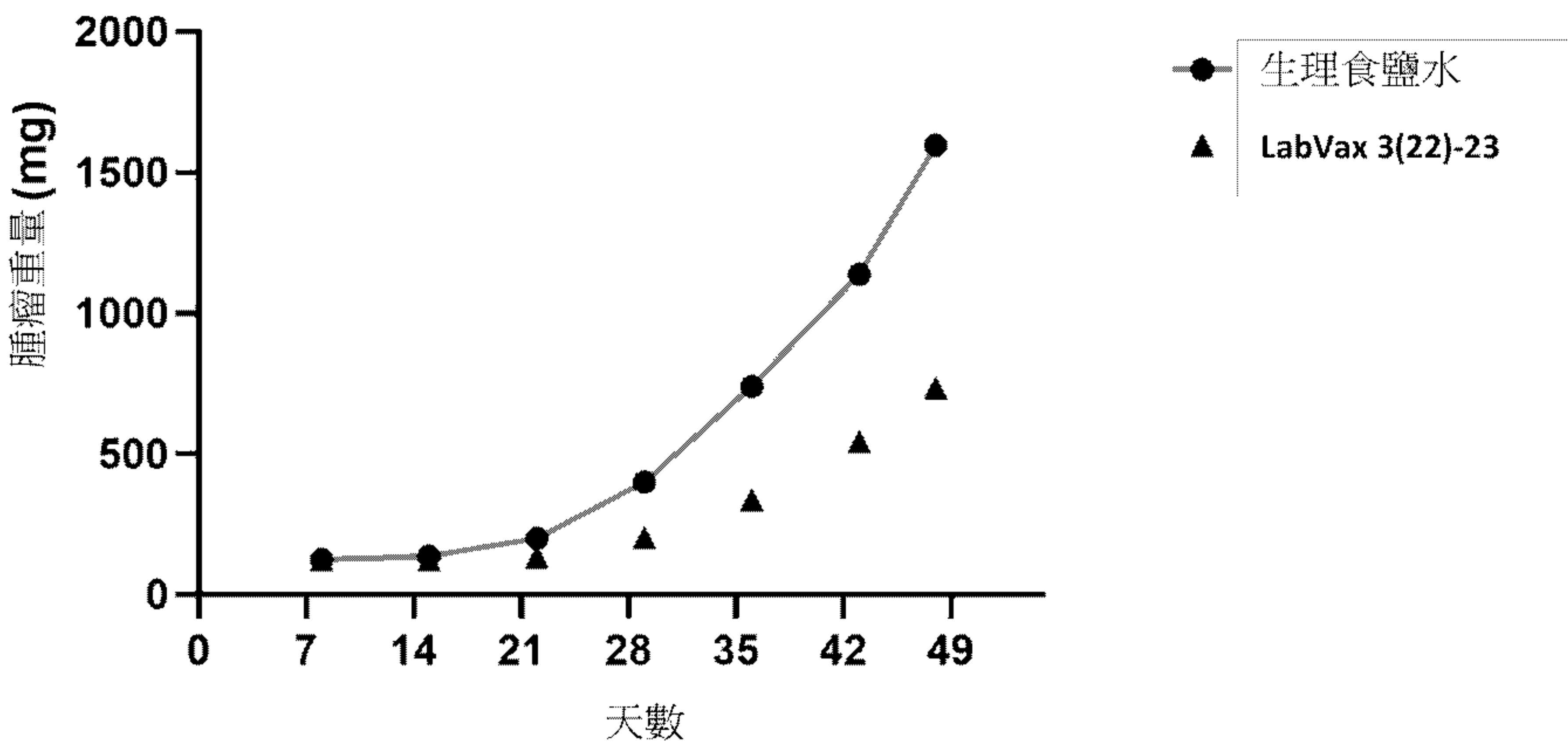
用於癌症免疫療法之基於拉比林(LABYRINTHIN)之肽及其用途

(57)摘要

本文描述包含一或多種拉比林(labyrinthin)衍生之肽之抗原組合物。在一些實施例中，該抗原組合物之各肽包含 T 細胞抗原決定基及/或 B 細胞抗原決定基。在其他態樣中，本發明提供例如包含本文所揭示之抗原組合物的疫苗組合物，包括其套組、藥品及組合物(諸如醫藥組合物及單位劑量)。亦提供使用本文所揭示之組合物的方法，諸如其治療方法，及產生針對該一或多種拉比林衍生之肽或其部分之抗體及其抗體組合物之方法。

Antigenic compositions comprising one or more labyrinthin-derived peptides are described herein. In some embodiment, each peptide of the antigenic composition comprises a T-cell epitope and/or a B-cell epitope. In other aspects, the present disclosure provides, e.g., vaccine compositions comprising an antigenic composition disclosed herein, including kits, medicines, and compositions (such as pharmaceutical compositions and unit dosages) thereof. Also provided are methods of using the compositions disclosed herein, such as methods of treatment thereof and methods of producing antibodies, and antibody compositions thereof, against the one or more labyrinthin-derived peptides or a portion thereof.

指定代表圖：



【圖3】



202039536

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於癌症免疫療法之基於拉比林(LABYRINTHIN)之肽及其用途

【英文發明名稱】

LABYRINTHIN-BASED PEPTIDES FOR CANCER IMMUNOTHERAPIES
AND USES THEREOF

【中文】

本文描述包含一或多種拉比林(labyrinthin)衍生之肽之抗原組合物。在一些實施例中，該抗原組合物之各肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在其他態樣中，本發明提供例如包含本文所揭示之抗原組合物的疫苗組合物，包括其套組、藥品及組合物(諸如醫藥組合物及單位劑量)。亦提供使用本文所揭示之組合物的方法，諸如其治療方法，及產生針對該一或多種拉比林衍生之肽或其部分之抗體及其抗體組合物之方法。

【英文】

Antigenic compositions comprising one or more labyrinthin-derived peptides are described herein. In some embodiment, each peptide of the antigenic composition comprises a T-cell epitope and/or a B-cell epitope. In other aspects, the present disclosure provides, *e.g.*, vaccine compositions comprising an antigenic composition disclosed herein, including kits, medicines, and compositions (such as pharmaceutical compositions and unit dosages) thereof. Also provided are methods of using the compositions disclosed herein, such as methods of treatment thereof and methods of producing antibodies, and antibody compositions

thereof, against the one or more labyrinthin-derived peptides or a portion thereof.

【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於癌症免疫療法之基於拉比林(LABYRINTHIN)之肽及其用途

【英文發明名稱】

LABYRINTHIN-BASED PEPTIDES FOR CANCER IMMUNOTHERAPIES
AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 在一些態樣中，本申請案係關於包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物。在其他態樣中，本申請案係關於包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物，其中各肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在其他態樣中，本申請案係關於藉由用本文所揭示之組合物對個體進行疫苗接種而產生的抗體。

【先前技術】

【0002】 歷史上，癌症已主要基於癌症所發源之組織類型或器官表徵，例如肺癌、乳癌及結腸癌。許多癌症治療亦基於癌症之基於組織或器官之分類。眾所周知，癌症之此類基於組織或器官之分類不可提供用於選擇有效治療之足夠指導。此部分地歸因於以下發現：發源自單一組織類型或器官之癌症可為高度異質的，且此類差異可需要個別化癌症治療方法。舉例而言，相對於來源之組織類型或器官，藉由生物標誌物界定癌症可允許改善之癌症治療，例如三陰性乳癌，其缺乏雌激素受體、孕酮受體及HER2/neu之表現，對靶向所鑑別受體中之任一者或多者之傳統基於激素之療法無反應且需要替代性治療。在基於生物標誌物鑑別癌症亞型之後，需要大量研究開發用於有效治療此類癌症亞型之新穎藥劑。

【0003】 一種此類所鑑別之癌症亞型為表現拉比林之癌症。拉比林為表現於一些癌症(諸如腺癌)之質膜之細胞外表面上的細胞表面蛋白質。拉比林之細胞表面表現不為細胞週期特異性的。此外，拉比林未見於正常或腫瘤攜帶患者之血清中，且不藉由拉比林陽性細胞株脫落至培養基中。因此，拉比林表示用於界定癌症之亞型(亦即，表現拉比林之癌症)之有用標誌物。

【0004】 已揭示僅經由B細胞介導之應變性免疫系統抗體產生靶向表現拉比林之癌症之癌症疫苗。參見美國專利第6,166,176號及第7,635,759號，其以全文引用的方式併入本文中。

【0005】 本文所引用之所有參考文獻，包括專利申請案及公開案以全文引用的方式併入本文中。

【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，本申請案提供包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物。在一些實施例中，本申請案提供包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物，其中各拉比林衍生之肽包含一或多種T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之各者包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽之長度在8與25個胺基酸之間。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽實質上與拉比林之部分同源。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之各者包含非末端脯胺酸殘基。

【0007】 在另一態樣中，本申請案提供抗原組合物，其包含一或多種選自由以下組成之群之拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含

SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中該一或多種拉比林衍生之肽之長度在12與25個胺基酸之間，且其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，該第一肽包含SEQ ID NO: 25。在一些實施例中，該第二肽包含SEQ ID NO: 26。在一些實施例中，該第三肽包含SEQ ID NO: 27。在一些實施例中，該第四肽包含SEQ ID NO: 28。

【0008】 在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽之長度為22或23個胺基酸。

【0009】 在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽實質上與拉比林之部分同源。

【0010】 在一些實施例中，該第一肽為SEQ ID NO: 29或相對於SEQ ID NO: 29具有1或2個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加之其變異體。在一些實施例中，該第一肽為SEQ ID NO: 29。

【0011】 在一些實施例中，該第二肽為SEQ ID NO: 30或相對於SEQ ID NO: 30具有1或2個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加之其變異體。在一些實施例中，該第二肽為SEQ ID NO: 30。

【0012】 在一些實施例中，該第三肽為SEQ ID NO: 31或相對於SEQ ID NO: 31具有1或2個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加之其變異體。在一些實施例中，該第三肽為SEQ ID NO: 31。

【0013】 在一些實施例中，該第四肽為SEQ ID NO: 32或相對於SEQ ID NO: 32具有1或2個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加之其變異體。在一些實施例中，該第四肽為SEQ ID NO: 32。

【0014】 在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之至少一者與連接子結合。

【0015】 在一些實施例中，該抗原組合物包含兩種或更多種該拉比林衍生之肽。在一些實施例中，該抗原組合物包含三種或更多種該拉比林衍生之肽。在一些實施例中，該抗原組合物包含四種拉比林衍生之肽。

【0016】 在另一態樣中，本申請案提供核酸組合物，其包含一或多種編碼包含於本文所描述之抗原組合物中之該一或多種拉比林衍生之肽中之至少一者的核酸。

【0017】 在另一態樣中，本申請案提供疫苗組合物，其包含：(a)有效量之本文中所描述之該抗原組合物；及(b)醫藥學上可接受之媒劑。在一些實施例中，該醫藥學上可接受之媒劑選自由以下組成之群：水性懸浮液、油性懸浮液、乳液、脂質體、病毒體及奈米粒子。在一些實施例中，該醫藥學上可接受之媒劑包含賦形劑。在一些實施例中，該醫藥學上可接受之媒劑包含佐劑。在一些實施例中，該佐劑為免疫增強佐劑。

【0018】 在另一態樣中，本申請案提供用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與本文所描述之疫苗組合物。在一些實施例中，該方法進一步包含向該個體投與免疫檢查點抑制劑。

【0019】 在另一態樣中，本申請案提供在宿主動物中產生抗體之方法，該方法包含向該宿主動物投與本文所描述之抗原組合物、本文所描述之核酸組合物或本文所描述之疫苗組合物，進而產生該抗體。

【圖式簡單說明】

【0020】 圖1A-1D各自顯示拉比林衍生之肽候選物之親體離子 m/z 之質譜。

【0021】 圖2顯示在isolyte (pH 7.4)或水中復原之四種拉比林衍生之肽(SEQ ID NO: 29-32)之UPLC示蹤。

【0022】 圖3顯示向皮下植入MC 38鼠類結腸(腺癌)腫瘤細胞之小鼠投與肽疫苗(LabVax 3(22)-23)或生理食鹽水對照後腫瘤重量(mg)相對於天數之圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0023】 本申請案主張2018年12月13日申請之美國臨時專利申請案第62/779,377號之優先權，其揭示內容特此以全文引用之方式併入。

序列表以ASCII正文檔案提交

【0024】 以ASCII正文檔案提交之以下內容以全文引用之方式併入本文中：電腦可讀形式(CRF)之序列表(檔案名稱：185722000141SEQLIST.TXT，記錄日期：2019年12月10日，大小：8 KB)。

【0025】 在一些態樣中，本申請案提供抗原組合物，其包含一或多種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含B細胞及T細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽之長度在8與25個胺基酸之間，諸如長度在12與25個胺基酸之間。

【0026】 本申請案之揭示部分基於如下發現：拉比林衍生之肽可經設計以包含B細胞抗原決定基及/或T細胞抗原決定基以觸發B細胞介導之

應變性免疫反應且亦引起T細胞介導之應變性免疫反應以更有效地破壞癌細胞。在一些態樣中，本申請案之揭示內容部分基於以下發現：拉比林衍生之肽可經設計以引起免疫反應以有效地破壞癌細胞。包含此類拉比林衍生之肽及包含一或多種此類拉比林衍生之肽之組合的疫苗將使得對表現拉比林之癌症之治療改善。

【0027】 設計包含B細胞抗原決定基及T細胞抗原決定基之拉比林衍生之肽具有挑戰性，因為抗原識別之機制在B細胞與T細胞之間大大不同。B細胞經由包含免疫球蛋白之抗原受體靶向經溶劑暴露之抗原，包括線性及構形抗原。相比之下，T細胞經由T細胞受體識別呈現於抗原呈遞細胞(APC)之表面上的抗原。此類抗原藉由APC處理且接著藉由例如I類主要組織相容複合體(MHCI)或II類主要組織相容複合體(MHCII)呈現於APC之表面上。參見例如Sanchez-Trincado, J. L.等人, *J Immunol*, 2017。

【0028】 B細胞及T細胞之活體內抗原識別為高度不可預測的。增加肽抗原長度增加與非目標抗原之交叉反應性。因此，產生以高目標特異性活化B細胞及T細胞免疫反應之肽為一種挑戰，該肽可合成且穩定地調配於醫藥學上可接受之媒劑中，對於活體內用途為安全的，且提高足夠的免疫原性反應以有效治療癌症。本申請案揭示拉比林衍生之肽，其包含B細胞抗原決定基及T細胞抗原決定基且適用於癌症疫苗。

【0029】 因此，在一些態樣中，本發明提供包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物，其中各拉比林衍生之肽包含一或多種T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之各者包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，

該一或多種拉比林衍生之肽之長度在8與25個胺基酸之間。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽實質上與拉比林之部分同源。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之各者包含非末端脯胺酸殘基。

【0030】 在其他態樣中，本發明提供抗原組合物，其包含一或多種選自包含以下之群之拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中該一或多種拉比林衍生之肽之長度在12與25個胺基酸之間，且其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽包含兩種或更多種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽包含三種或更多種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽包含四種拉比林衍生之肽。亦提供包含本文所揭示之抗原組合物的組合物，該抗原組合物包括套組、藥品及其組合物(諸如醫藥組合物及單位劑量)。

【0031】 在其他態樣中，本發明提供疫苗組合物，其包含：(a)本文所揭示之抗原組合物；及(b)醫藥學上可接受之媒劑。亦提供包含本文所揭示之抗原組合物的疫苗組合物，該抗原組合物包括套組、藥品及其組合物(諸如醫藥組合物及單位劑量)。

【0032】 在其他態樣中，本發明提供用於治療有需要之個體之癌症的方法，該等方法包含向該個體投與本文所描述之疫苗組合物。

【0033】 在其他態樣中，本發明提供在宿主動物中產生抗體之方法，該等方法包含向該宿主動物投與本文所描述之抗原組合物、核酸或疫苗組合物中之任一者，進而產生該抗體。

【0034】 熟習此項技術者亦將理解，可在不脫離本發明之範疇的情況下對本文中所描述之實施例的形式及細節進行改變。另外，儘管已參考各種實施例描述各種優點、態樣及目標，但本發明之範疇不應參考此等優點、態樣及目標而受限制。

定義

【0035】 如本文所用，術語「實質上同源」係指本文所揭示之序列相比於參考序列之序列相似性，其中該序列與參考或其部分具有至少約85%相似性(例如同源性)，諸如至少約86%相似性、87%相似性、88%相似性、89%相似性、90%相似性、91%相似性、92%相似性、93%相似性、94%相似性、95%相似性、96%相似性、97%相似性、98%相似性、99%相似性、100%相似性。測定序列相似性之方法為此項技術中已知的，例如如Pearson, W. R., *Curr Protoc Bioinformatics*, 2013中所述。

【0036】 如本文所用，術語「治療(treatment/treating)」為用於獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。出於本申請案之目的，有益或所需臨床結果可包括但不限於以下中之一或多者：緩解一或多種由疾病引起之症狀，降低疾病之程度，穩定疾病(例如阻止或延遲疾病之惡化)，阻止或延遲疾病之擴散(例如癌轉移)，阻止或延遲疾病之復發，延遲或減緩疾病之進展，改善疾病病況，提供疾病之緩解(例如部分或全部)，降低一或多種治療疾病所要之其他藥物之劑量，延遲疾病之進展，提高生活品質，及/或延長生存期。「治療(treatment/treating)」亦涵蓋癌症病理結果之減輕。本申請案之方法涵蓋此等治療態樣中之任何一或多者。

【0037】 如本文所用，術語「組合療法」或「組合治療」係指第一藥劑與至少一種其他藥劑結合投與。「與.....結合」係指除投與另一治療

模態之外，投與一種治療模態，諸如疫苗組合物，但不必同時投與另一治療模態。因此，「與.....結合」係指在向個體遞送一種治療模態之前、在遞送一種治療模態期間或在遞送一種治療模態之後投與另一種治療模態。

【0038】 如本文所用之術語「有效量」係指足以治療指定病症、病況或疾病，諸如改善、緩和、減輕及/或延遲其一或多種症狀的一定量之化合物或組合物。就癌症而言，有效量包含足以使腫瘤縮小及/或降低腫瘤生長速率(諸如以抑制腫瘤生長)或預防或延遲其他不合需要之癌中細胞增殖。在一些實施例中，有效量係足以延遲癌症之發展的量。在一些實施例中，有效量係足以預防或延遲復發的量。有效量可在一或多次投與中投與。在癌症之情況下，藥物或組合物之有效量可：(i)減少癌細胞之數量；(ii)減小腫瘤尺寸；(iii)在一定程度上抑制、延遲、減緩且較佳阻止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制(例如在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)防止或延遲腫瘤之出現及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解伴隨癌症之一或多種症狀。

【0039】 如本文所用，術語「同時投與」或其等同語係指以不超過約15分鐘(諸如不超過約10分鐘、5分鐘或1分鐘中之任一者)之時間間隔投與組合療法中之第一療法及第二療法。當同時投與第一及第二療法時，第一及第二療法可包含於同一組合物(例如，包含第一及第二療法兩者之組合物)或單獨組合物(例如，一種組合物中之第一療法及另一組合物中含有第二療法)中。

【0040】 如本文所用，術語「順序投與」或其等同語係指以超過約15分鐘(諸如超過約20分鐘、30分鐘、40分鐘、50分鐘或60分鐘中之任一者)之時間間隔投與組合療法中之第一療法及第二療法。本文所揭示之方

法涵蓋可首先投與第一療法或第二療法之情境。第一及第二療法一般將包含於獨立組合物中，其可包含於相同或不同包裝或套組中。

【0041】 如本文所用，術語「並行投與」或其等同語係指在組合療法中第一療法之投與及第二療法之投與彼此重疊。

【0042】 術語「個體」係指哺乳動物且包括但不限於人類、牛、馬、貓、犬、嚙齒動物或靈長類動物。

【0043】 如本文所使用，「延遲」癌症發展意謂延緩、阻礙、減緩、阻滯、穩定及/或推遲該疾病之發展。視疾病病史及/或所治療之個體而定，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不發展該疾病。「延緩」癌症發展之方法為在與不使用該方法時相比，在既定時間範圍內降低疾病發展機率及/或在既定時間範圍內減輕疾病程度之方法。該等比較典型地基於臨床研究，使用統計學上顯著之數目的個體。癌症發展可以使用標準方法偵測，包括但不限於電腦化斷層掃描(CAT掃描)、磁共振成像(MRI)、腹部超音波、凝血測試、動脈攝影術或活組織檢查。發展亦可指可能最初不可偵測之癌症進展且包括出現、復發及發作。

【0044】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」或「藥理學上相容」係指不在生物學上或另外非所需之物質，例如，該物質可併入至向患者投與之醫藥組合物中而不會引起任何顯著非所需生物效應或以有害方式與含有其之組合物的任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或鹽較佳滿足毒理學及製造測試之所需標準及/或包括於美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)製定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0045】如本文所用，術語「基於」或「……的基礎」包括評定、測定、獲得或量測個體或其中之癌症的一或多個特徵，且在一些實施例中，選擇適於接受如本文所揭示之方法中所描述之治療的個體。舉例而言，當癌症之拉比林狀態用作選擇用於本文中之治療方法之個體的基礎時，評定(或輔助評定)、量測、獲得或測定拉比林狀態可包括於如本文所描述之治療方法中，例如，拉比林狀態在治療之前及/或期間及/或之後量測，且所獲得之值由臨床醫師用於評估以下中之任一者：(a)個體最初接受(一或多種)治療之可能(probable/likely)適合性；(b)個體最初接受(一或多種)治療之可能(probable/likely)不適合性；(c)對治療之反應；(d)個體繼續接受(一或多種)治療之可能(probable/likely)適合性；(e)個體繼續接受(一或多種)治療之可能(probable/likely)不適合性；(f)調整劑量；或(g)預測臨床益處之可能性。

【0046】在一些態樣中，本文所揭示之基礎(basis或bases)與本申請案之方法一起使用，此類拉比林狀態可基於與對照之比較。在一些實施例中，對照為獲自文獻之已知標準物(例如已知基因序列、RNA序列、蛋白質序列、基因表現量)。在一些實施例中，對照為獲自待使用本文所揭示之方法治療或正使用本文所揭示之方法治療之個體(例如來自非癌性組織之對照樣品)的對照樣品。在一些實施例中，對照為獲自不同於待使用本文所揭示之方法治療或正治療之個體(例如來自健康志願者或不患有癌症之志願者之對照樣品)之個體的對照樣品。在一些實施例中，對照獲自既定患者群體。舉例而言，關於基因表現量或酶活性水準，對照水準可為該基因之中值表現量或該患者群體之酶之中值酶活性水準。且舉例而言，若確定單一患者之相關基因之表現量高於患者群體之中值表現量，則確定該

患者具有較高相關基因表現量。或者，若確定單一患者之相關基因之表現量低於患者群體之中值表現量，則確定該患者具有所關注基因之低表現量。在一些實施例中，單一患者患有疾病(諸如癌症)且患者群體不患有該疾病。在一些實施例中，單一患者及患者群體具有相同組織學類型之疾病。就所量測之個體數目而言，群體可為約或可替代地至少約以下中之任一者：2、5、10、15、20、25、30、50、60、75、100、125、150、175、200、225、250、300、400、500。較佳地，量測足夠數目之個體以提供統計學上顯著之群體，其可藉由此項技術中已知之方法測定。在一些實施例中，群體為參與臨床試驗之群。

【0047】 如本文所用，術語「包含」、「具有」、「含有」、及「包括」及其他類似形式及其語法等同語意欲意義上等效且意欲為開放的，此係因為遵循此等詞語中之任一者的一或多個項目並非意欲為此類一或多個項目之窮盡性清單，或意謂僅限於所列之一或多個項目。舉例而言，「包含」組分A、B及C之物品可由(亦即僅含有)組分A、B及C組成，或可不僅含有組分A、B及C，且亦含有一或多種其他組分。因而，意欲且理解，「包含」及其類似形式及其語法等同語，包括揭示「主要由.....組成」或「由.....組成」之實施例。

【0048】 當提供值範圍時，應理解除非上下文另外明確指示，否則在該範圍之上限與下限之間的各個中間值(至下限之單位的十分之一)及在該所陳述範圍內之任何其他所陳述值或中間值均涵蓋於本發明內，其受到所陳述範圍內之任何被排除之限制。若所規定範圍包括界限中之一者或兩者時，不包括彼等所包括之界限中之任一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

【0049】本文中，對「約」一個值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之變化。舉例而言，涉及「約X」之描述包括「X」之描述。

【0050】除非上下文另外明確指示，否則如在本文，包括所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一」、「或」及「該」包括複數個參考物。

包含拉比林衍生之肽之抗原組合物

【0051】在一些態樣中，本申請案提供包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物。拉比林為具有SEQ ID NO: 1 (如表1中所示)中所述之255胺基酸序列的蛋白質。已知與拉比林相關之轉錄變異體，包括junctate、humbug及人類天冬胺醯基β-羥化酶(HAAH) (參見例如美國專利第6,166,176號，其特此以全文引用之方式併入)。

表1. 拉比林之胺基酸序列。

	胺基酸序列
SEQ ID NO:1	Met-Val-Ile-Ala-Leu-Leu-Gly-Val-Trp-Thr-Ser-Val-Ala-Val-Val-Trp-Phe-Asp-Leu-Val-Asp-Tyr-Glu-Glu-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Gly-Ile-Tyr-Asp-Ala-Asp-Gly-Asp-Gly-Asp-Phe-Asp-Val-Asp-Asp-Ala-Lys-Val-Leu-Leu-Gly-Leu-Lys-Glu-Arg-Ser-Thr-Ser-Glu-Pro-Ala-Val-Pro-Pro-Glu-Glu-Ala-Glu-Pro-His-Thr-Glu-Pro-Glu-Glu-Gln-Val-Pro-Val-Glu-Ala-Glu-Pro-Gln-Asn-Ile-Glu-Asp-Glu-Ala-Lys-Glu-Gln-Ile-Gln-Ser-Leu-Leu-His-Glu-Met-Val-His-Ala-Glu-His-Val-Glu-Gly-Glu-Asp-Leu-Gln-Gln-Glu-Asp-Gly-Pro-Thr-Gly-Glu-Pro-Gln-Gln-Glu-Asp-Asp-Glu-Phe-Leu-Met-Ala-Thr-Asp-Val-Asp-Asp-Arg-Phe-Glu-Thr-Leu-Glu-Pro-Glu-Val-Ser-His-Glu-Glu-Thr-Glu-His-Ser-Tyr-His-Val-Glu-Glu-Thr-Val-Ser-Gln-Asp-Cys-Asn-Gln-Asp-Met-Glu-Glu-Met-Met-Ser-Glu-Gln-Glu-Asn-Pro-Asp-Ser-Ser-Glu-Pro-Val-Val-Glu-Asp-Glu-Arg-Leu-His-His-Asp-Thr-Asp-Asp-Val-Thr-Tyr-Gln-Val-Tyr-Glu-Glu-Gln-Ala-Val-Tyr-Glu-Pro-Leu-Glu-Asn-Glu-Gly-Ile-Glu-Ile-Thr-Glu-Val-Thr-Ala-Pro-Pro-Glu-Asp-Asn-Pro-Val-Glu-Asp-Ser-Gln-Val-Ile-Val-Glu-Glu-Val-Ser-Ile-Phe-Pro-Val-Glu-Glu-Gln-Gln-Glu-Val-Pro-Pro-Asp-Thr

【0052】本文揭示之抗原組合物包含一或多種本文所述之拉比林衍生之肽，其全部或部分地基於拉比林之序列(SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，該肽包含T細胞抗原決定基及/或

B細胞抗原決定基。

【0053】 在一些實施例中，抗原組合物包含至少兩種，諸如至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15種拉比林衍生之肽中之任一者。在一些實施例中，本文所描述之拉比林衍生之肽具有一或多種以下特性：可容易合成，諸如在商業規模上；為可溶的，諸如在水溶液中；具有低pI(例如小於約3.6，諸如小於約3.4或3.3中的任一者)；具有所需電荷諸如低電荷；結合至複合體，諸如至MHC；藉由用於呈遞之細胞處理；證實活體內呈現，及觸發免疫反應。另外，在一些實施例中，本文所描述之來拉比林衍生之肽及其組合物(諸如抗原組合物及/或疫苗組合物)具有凍融穩定性，例如在至少三個凍融循環之過程中降解小於15%的拉比林衍生之肽。在一些實施例中，本文所描述之來拉比林衍生之肽及其組合物(諸如抗原組合物及/或疫苗組合物)具有室溫穩定性，例如在至少6小時之室溫培育內降解小於15%之拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽為具有與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分之至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性的肽，其中拉比林衍生之肽包含至少一種末端脯胺酸殘基，諸如2、3、4或5種脯胺酸殘基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽為具有與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分之至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性的肽，其中拉比林衍生之肽不包含末端脯胺酸殘基，且其中拉比林衍生之肽包含至少一種末端脯胺酸殘基，諸如2、3、4或5種脯胺酸殘基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之長度介於約7與50個胺基酸之

間，諸如長度介於約7與25個胺基酸之間，長度介於約7與13個胺基酸之間，或長度介於約21至25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之長度為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、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個胺基酸。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列類似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽或其衍生物與拉比林衍生物(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性之序列相似性，其中拉比林衍生之肽之序列之5個胺基酸中之1、2、3、4個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽中，且其中當取代、插入及/或添加出現時，部分係經取代、插入及/或添加至序列。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之pI在約3.4至約3.1之間，諸如約3.3至約3.15。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之pI小於約3.4。

【0054】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含選自SEQ ID NO: 2-32 (表2)之序列或其變異體。在一些實施例中，包含選自SEQ ID NO: 2-32 (表2)之序列的拉比林衍生之肽或其變異體包含一個或兩個側接胺基酸序列，一個或兩個側接胺基酸序列添加於SEQ ID NO: 2-32中所提供之核心序列之末端上。在一些實施例中，包含一個或兩

個側接胺基酸序列之拉比林衍生之肽為與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性的肽。在一些實施例中，側接胺基酸序列係基於拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分之序列且係來自SEQ ID NO: 2-32中所提供之各核心序列之各別延續，諸如來自核心序列之一個或兩個末端的拉比林序列。舉例而言，對於SEQ ID NO: 3，在SEQ ID NO: 3左邊之兩個胺基酸之第一側接胺基酸序列將為Pro-Ala，且在SEQ ID NO: 3右邊之兩個胺基酸之第二側接胺基酸序列將為Glu-Ala。

表2. 拉比林衍生之肽或其部分之胺基酸序列。

	胺基酸序列
SEQ ID NO:2	Glu-Pro-Ala
SEQ ID NO:3	Val-Pro-Pro-Glu
SEQ ID NO:4	Glu-Pro-His
SEQ ID NO:5	Glu-Pro-Glu
SEQ ID NO:6	Val-Pro-Val
SEQ ID NO:7	Glu-Pro-Gln
SEQ ID NO:8	Gly-Pro-Thr
SEQ ID NO:9	Asn-Pro-Asp
SEQ ID NO:10	Glu-Pro-Val
SEQ ID NO:11	Glu-Pro-Leu
SEQ ID NO:12	Ala-Pro-Pro-Glu
SEQ ID NO:13	Asn-Pro-Val
SEQ ID NO:14	Phe-Pro-Val
SEQ ID NO:15	Val-Pro-Pro-Asp
SEQ ID NO:16	Glu-Pro-Ala-Val-Pro-Pro-Glu
SEQ ID NO:17	Val-Pro-Pro-Glu-Glu-Ala-Glu-Pro-His
SEQ ID NO:18	Glu-Pro-His-Thr-Glu-Pro-Glu
SEQ ID NO:19	Glu-Pro-Glu-Glu-Gln-Val-Pro-Val
SEQ ID NO:20	Val-Pro-Val-Glu-Ala-Glu-Pro-Gln
SEQ ID NO:21	Gly-Pro-Thr-Gly-Glu-Pro-Gln
SEQ ID NO:22	Asn-Pro-Asp-Ser-Ser-Glu-Pro-Val
SEQ ID NO:23	Ala-Pro-Pro-Glu-Asp-Asn-Pro-Val
SEQ ID NO:24	Phe-Pro-Val-Glu-Glu-Gln-Gln-Glu-Val-Pro-Pro-Asp
SEQ ID NO:25	Asp-Gly-Pro-Thr-Gly-Glu-Pro-Gln-Gln-Glu
SEQ ID NO:26	Glu-Gln-Glu-Asn-Pro-Asp-Ser-Ser-Glu-Pro-Val
SEQ ID NO:27	Ala-Pro-Pro-Glu-Asp-Asn-Pro-Val-Glu-Asp
SEQ ID NO:28	Glu-Glu-Gln-Gln-Glu-Val-Pro-Pro-Asp

SEQ ID NO:29	Gly-Glu-Asp-Leu-Gln-Gln-Glu-Asp-Gly-Pro-Thr-Gly-Glu-Pro-Gln-Gln-Glu-Asp-Asp-Glu-Phe-Leu
SEQ ID NO:30	Asp-Met-Glu-Glu-Met-Met-Ser-Glu-Gln-Glu-Asn-Pro-Asp-Ser-Ser-Glu-Pro-Val-Val-Glu-Asp-Glu
SEQ ID NO:31	Asn-Glu-Gly-Ile-Glu-Ile-Thr-Glu-Val-Thr-Ala-Pro-Pro-Glu-Asp-Asn-Pro-Val-Glu-Asp-Ser-Gln
SEQ ID NO:32	Asp-Ser-Gln-Val-Ile-Val-Glu-Glu-Val-Ser-Ile-Phe-Pro-Val-Glu-Glu-Gln-Gln-Glu-Val-Pro-Pro-Asp

【0055】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 2或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 2或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 2或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 2或其變異體，其中SEQ ID NO: 2之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如α-胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0056】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 3或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 3或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之

間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 3或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 3或其變異體，其中SEQ ID NO: 3之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0057】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 4或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 4或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 4或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 4或其變異體，其中SEQ ID NO: 4之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、

插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0058】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 5或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 5或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 5或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 5或其變異體，其中SEQ ID NO: 5之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0059】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 7或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決

定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 7或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 7或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 7或其變異體，其中SEQ ID NO: 7之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0060】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 8或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 8或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 8或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者

之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 8或其變異體，其中SEQ ID NO: 8之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0061】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 9或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 9或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 9或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 9或其變異體，其中SEQ ID NO: 9之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0062】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 10或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 10或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 10或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 10或其變異體，其中SEQ ID NO: 10之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0063】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 11或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 11或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 11或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO:

1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 11或其變異體，其中SEQ ID NO: 11之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0064】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 12或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 12或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 12或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 12或其變異體，其中SEQ ID NO: 12之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基

酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0065】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 13或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 13或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 13或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 13或其變異體，其中SEQ ID NO: 13之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0066】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 14或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 14或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，

或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 14或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 14或其變異體，其中SEQ ID NO: 14之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0067】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 15或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 15或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 15或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 15或其變異體，其中SEQ ID NO: 15之序列中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添

加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0068】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 16或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 16或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 16或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 16或其變異體，其中SEQ ID NO: 16之序列之3個胺基酸中之1或2個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0069】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 17或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含

SEQ ID NO: 17或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在9與50個胺基酸之間，諸如長度在9與25個胺基酸之間，長度在9至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 17或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 17或其變異體，其中SEQ ID NO: 17之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0070】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 18或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 18或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 18或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO:

18或其變異體，其中SEQ ID NO: 18之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0071】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 19或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 19或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在8與50個胺基酸之間，諸如長度在10與25個胺基酸之間，長度在8至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 19或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 19或其變異體，其中SEQ ID NO: 19之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0072】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包

含SEQ ID NO: 20或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 20或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在8與50個胺基酸之間，諸如長度在10與25個胺基酸之間，長度在8至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 20或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 20或其變異體，其中SEQ ID NO: 20之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0073】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 21或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 21或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在7與50個胺基酸之間，諸如長度在7與25個胺基酸之間，長度在7至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 21或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、

75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 21或其變異體，其中SEQ ID NO: 21之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0074】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 22或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 22或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在8與50個胺基酸之間，諸如長度在10與25個胺基酸之間，長度在8至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 22或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 22或其變異體，其中SEQ ID NO: 22之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為

胺基酸取代基或連接子。

【0075】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 23或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 23或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在8與50個胺基酸之間，諸如長度在10與25個胺基酸之間，長度在8至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 23或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 23或其變異體，其中SEQ ID NO: 23之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0076】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 24或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 24或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在12與50個胺基酸之間，諸如長度在12與25個胺基酸之間，長度在12至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽

包含SEQ ID NO: 24或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 24或其變異體，其中SEQ ID NO: 24之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0077】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 25或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 25或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在11與50個胺基酸之間，諸如長度在11與25個胺基酸之間，長度在12至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 25或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 25或其變異體，其中SEQ ID NO: 25之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取

代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0078】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 26或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 26或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在11與50個胺基酸之間，諸如長度在11與25個胺基酸之間，長度在12至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 26或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 26或其變異體，其中SEQ ID NO: 26之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0079】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 27或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 27或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在11與50個胺基酸之

間，諸如長度在11與25個胺基酸之間，長度在11至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 27或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 27或其變異體，其中SEQ ID NO: 27之序列中之1、2或3個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0080】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 28或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 28或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在10與50個胺基酸之間，諸如長度在10與25個胺基酸之間，長度在10至13個胺基酸之間，或長度在21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 28或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 28或其變異體，其中SEQ ID NO: 28之序列中之1、2或3個胺基酸缺

失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0081】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 29或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在22與50個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體，其中SEQ ID NO: 29之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0082】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 30或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ

ID NO: 30或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在22與50個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體，其中SEQ ID NO: 30之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0083】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 31或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在22與50個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體，其中SEQ ID NO: 31之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經

取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0084】 在一些實施例中，抗原組合物包含拉比林衍生之肽，其包含SEQ ID NO: 32或其變異體之肽，其中拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體，其中拉比林衍生之肽之長度在23與50個胺基酸之間。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體，其中拉比林衍生之肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體，其中SEQ ID NO: 32之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至拉比林衍生之肽，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0085】 在一些實施例中，抗原組合物包含一或多種選自包含以下之群的拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其

中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0086】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽的長度介於11與50個胺基酸之間，諸如長度介於11與45個胺基酸中之任一者之間，長度介於11與40個胺基酸之間，長度介於11與35個胺基酸之間，長度介於11與30個胺基酸之間，長度介於11與25個胺基酸之間，長度介於15與30個胺基酸之間，長度介於20與30個胺基酸之間，或長度介於21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽長度為至少11個胺基酸，諸如至少以下中之任一者：長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽長度係不超過50個胺基酸，諸如不超過以下中之任一者：長度為49個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度

為42個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為16個胺基酸，或長度為15個胺基酸在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽長度為11個胺基酸，長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。

【0087】 在一些實施例中，該第一肽包含SEQ ID NO: 25。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施

例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽為SEQ ID NO: 29之變異體，其中SEQ ID NO: 29之序列中之至少一個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加至第一肽中。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽為SEQ ID NO: 29之變異體，其中SEQ ID NO: 29之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至第一肽中，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0088】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分實質上同源。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，SEQ ID NO: 29之變異體與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列類似性。

【0089】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽的長度介於12與50個胺基酸之間，諸如長度介於12與45個胺基酸之間、長度介於12與40個胺基酸之間、長度介於12與35個胺基酸之間、長度介於12與30個胺基酸之間、長度介於12與25個胺基酸之間、長度介於15與30個胺基酸之間、長度介於20與30個胺基酸之間，或長度介於21與

25個胺基酸之間中之任一者。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽長度為至少12個胺基酸，諸如至少以下中之任一者：長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽長度係不超過50個胺基酸，諸如不超過以下中之任一者：長度為49個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為21個

胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為16個胺基酸，或長度為15個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。

【0090】 在一些實施例中，該第二肽包含SEQ ID NO: 26。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽為SEQ ID NO: 30之變異體，其中SEQ ID NO: 26之序列中之至少一個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加至第一肽中。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽為SEQ ID NO: 30之變異體，其中SEQ ID NO: 30之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至第一肽中，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列

中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0091】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分實質上同源。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，SEQ ID NO: 30之變異體與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列類似性。

【0092】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽的長度介於11與50個胺基酸之間，諸如長度介於11與45個胺基酸中之任一者之間，長度介於11與40個胺基酸之間，長度介於11與35個胺基酸之間，長度介於11與30個胺基酸之間，長度介於11與25個胺基酸之間，長度介於15與30個胺基酸之間，長度介於20與30個胺基酸之間，或長度介於21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽長度為至少11個胺基酸，諸如至少以下中之任一者：長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長

度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽長度係不超過50個胺基酸，諸如不超過以下中之任一者：長度為49個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為16個胺基酸，或長度為15個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽長度為11個胺基酸，長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺

基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。

【0093】 在一些實施例中，該第三肽包含SEQ ID NO: 27。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽為SEQ ID NO: 31之變異體，其中SEQ ID NO: 27之序列中之至少一個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加至第一肽中。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽為SEQ ID NO: 31之變異體，其中SEQ ID NO: 31之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至第一肽中，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0094】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分實質上同源。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有

至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，SEQ ID NO: 31之變異體與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列類似性。

【0095】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第一肽的長度介於10與50個胺基酸之間，諸如長度介於10與45個胺基酸中之任一者之間，長度介於10與40個胺基酸之間，長度介於10與35個胺基酸之間，長度介於10與30個胺基酸之間，長度介於10與25個胺基酸之間，長度介於10與30個胺基酸之間，長度介於20與30個胺基酸之間，或長度介於21與25個胺基酸之間。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽長度為至少10個胺基酸，諸如至少以下中之任一者：長度為11個胺基酸，長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺

基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽長度係不超過50個胺基酸，諸如不超過以下中之任一者：長度為49個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為40個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為16個胺基酸，或長度為15個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽長度為10個胺基酸，長度為11個胺基酸，長度為12個胺基酸，長度為13個胺基酸，長度為14個胺基酸，長度為15個胺基酸，長度為16個胺基酸，長度為17個胺基酸，長度為18個胺基酸，長度為19個胺基酸，長度為20個胺基酸，長度為21個胺基酸，長度為22個胺基酸，長度為23個胺基酸，長度為24個胺基酸，長度為25個胺基酸，長度為26個胺基酸，長度為27個胺基酸，長度為28個胺基酸，長度為29個胺基酸，長度為30個胺基酸，長度為31個胺基酸，長度為32個胺基酸，長度為33個胺基酸，長度為34個胺基酸，長度為35個胺基酸，長度為36個胺基酸，長度為37個胺基酸，長度為38個胺基酸，長度為39個胺基酸，長度

為40個胺基酸，長度為41個胺基酸，長度為42個胺基酸，長度為43個胺基酸，長度為44個胺基酸，長度為45個胺基酸，長度為46個胺基酸，長度為47個胺基酸，長度為48個胺基酸，長度為49個胺基酸，或長度為50個胺基酸。

【0096】 在一些實施例中，該第四肽包含SEQ ID NO: 28。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽為SEQ ID NO: 32之變異體，其中SEQ ID NO: 32之序列中之至少一個胺基酸經取代、缺失、插入及/或添加至第一肽中。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽為SEQ ID NO: 32之變異體，其中SEQ ID NO: 32之序列中之1、2、3、4或5個胺基酸缺失、經取代、插入及/或添加至第一肽中，且其中當存在取代、插入及/或添加時，部分經取代、插入及/或添加至序列中。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為天然胺基酸(例如 α -胺基酸或L-胺基酸或D-胺基酸)或非天然胺基酸。在一些實施例中，經取代、插入或添加之部分為胺基酸取代基或連接子。

【0097】 在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分實質上同源。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，SEQ ID NO: 32之變異體與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約60%相似性，諸如至少約65%相似性、70%相似性、75%相似性、80%相似性、85%相似性、90%相似性或95%相似性中之任

一者之序列類似性。

【0098】 在一些實施例中，對於本文所揭示之抗原組合物中之任一者，拉比林衍生之肽中之一或多者可溶於溶液中。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽在溶液中具有至少約0.1 mg/mL之溶解度，諸如至少約以下中之任一者：0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml或10 mg/ml。在一些實施例中，溶液為醫藥學上可接受之媒劑。在一些實施例中，溶液包含水、緩衝液(諸如PBS)及鹽溶液(諸如氯化鈉溶液)中之一或多者。

【0099】 在一些實施例中，對於本文所揭示之抗原組合物中之任一者，拉比林衍生之肽中之一或多者中之各者具有至少約90%，諸如至少約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者的純度。諸如使用高效液相層析技術測定肽純度之方法為此項技術中已知的。

【0100】 在一些實施例中，對於本文所揭示之抗原組合物中之任一者，其中拉比林衍生之肽中之一或多者活化T細胞及/或B細胞應變性免疫反應兩者。在一些實施例中，對於本文所揭示之抗原組合物中之任一者，各拉比林衍生之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。在一些實施例中，T細胞應變性免疫反應之活化導致產生靶向特異性受體，例如抗拉比林衍生之肽抗原決定基T細胞受體。在一些實施例中，T細胞應變性免疫反應之活化係經由I類主要組織相容複合體(MHC I)。在一些實施例中，T細胞應變性免疫反應之活化係經由II類主要組織相容複合體(MHC II)。在一些實施例中，T細胞應變性免疫反應之活化係經由MHC I及MHC II。在一些實施例中，細胞應變性免疫反應之活化導致產生靶向特異性免疫球蛋白

白，例如抗拉比林衍生之肽抗原決定基抗體。且若肽為T細胞及/或B細胞抗原決定基，用於評估T細胞及B細胞應變性免疫反應之拉比林衍生之肽活化之方法為此項技術中已知的。參見例如Bercovici, N.等人, *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000, 7, 859-864；及McAllister, E. J.等人, *J Immunol*, 2017, 199, 2998-3003。

【0101】 在一些實施例中，對於本文所揭示之抗原組合物中之任一者，抗原組合物之一或多種拉比林衍生之肽中之至少一者係結合的。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與載劑分子結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與蛋白質結合，諸如卵白蛋白、白蛋白、匙孔螺血氰蛋白(keyhole limpet haemocyanin, KLH)、白喉類毒素、破傷風類毒素或CRM197。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與脂質結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與佐劑結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與免疫有效(諸如免疫增強)佐劑結合。在一些實施例中，拉比林衍生肽與一或多種其他拉比林衍生肽結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與一或多種其他拉比林衍生肽結合，其中肽之所得序列不為拉比林之序列或其部分(SEQ ID NO: 1)。舉例而言，在一些實施例中，第一拉比林衍生之肽與第二拉比林衍生之肽結合，其中第一肽及第二肽之所得序列不為拉比林之序列或其部分(SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，拉比林衍生之肽經由連接子，諸如交聯劑結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與連接子結合。

【0102】 在一些實施例中，抗原組合物包含選自包含以下之群之一或多種拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其

中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。舉例而言，在一些實施例中，抗原組合物包含第一肽，其包含SEQ ID NO: 25或其變異體，其中第一肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第一肽，其包含SEQ ID NO: 29或其變異體，其中第一肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第一肽，其中第一肽為SEQ ID NO: 29，且其中第一肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。

【0103】 在一些實施例中，抗原組合物包含一或多種選自包含以下之群的拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異

體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中此等肽為抗原組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 25或其變異體之肽之抗原組合物包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 26或其變異體之肽之抗原組合物包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 27或其變異體之肽之抗原組合物包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 28或其變異體之肽之抗原組合物包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中此等肽為抗原組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。

【0104】 在一些實施例中，抗原組合物包含第二肽，其包含SEQ ID NO: 26或其變異體，其中第二肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或

97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第二肽，其包含SEQ ID NO: 30或其變異體，其中第二肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第二肽，其中第二肽為SEQ ID NO: 30，且其中第二肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。

【0105】 在一些實施例中，抗原組合物包含第三肽，其包含SEQ ID NO: 27或其變異體，其中第三肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第三肽，其包含SEQ ID NO: 31或其變異體，其中第三肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第三肽，其中第三肽為SEQ ID NO: 31，且其中第三肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0106】 在一些實施例中，抗原組合物包含第四肽，其包含SEQ ID

NO: 28或其變異體，其中第四肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，一或多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第四肽，其包含SEQ ID NO: 32或其變異體，其中第四肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第四肽，其中第四肽為SEQ ID NO: 32，且其中第四肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。

【0107】 在一些實施例中，抗原組合物包含兩種或更多種拉比林衍生之肽。舉例而言，在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體第二肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似

性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體第二肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；及(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。

【0108】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 27或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一

者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原性組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；及(b)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0109】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為

SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；及(b)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0110】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第

二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第二肽，其中第二肽為SEQ ID NO: 30；及(b)第三肽，其中第三肽為SEQ ID NO: 31，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0111】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四

肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；及(b)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0112】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(b)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO:

28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(b)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(b)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0113】 在一些實施例中，抗原組合物包含三種或更多種拉比林衍生之肽。舉例而言，在一些實施例中，抗原性組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID

NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原性組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；及(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0114】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基

酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；及(c)第四肽，其中該

第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0115】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例

中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(c)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0116】 在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(b)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%

相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(b)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(c)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0117】 在一些實施例中，抗原組合物包含四種或更多種拉比林衍生之肽。舉例而言，在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，四種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，

包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異

體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(d)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【0118】 在一些實施例中，其中抗原組合物包含多於一種拉比林衍生之肽，可以選擇多於一種拉比林衍生之肽中之各者之間的比率來實現所需免疫治療反應。在一些實施例中，多於一種拉比林衍生之肽，諸如2、3或4種拉比林衍生之肽，均在抗原組合物中提供約相同量。舉例而言，在一些實施例中，其中抗原組合物包含多於一種拉比林衍生之肽，第一肽與第二肽之比率為約1:10至約10:1，諸如約1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1或9:1。在一些實施例中，其中抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(d)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，該第一肽與該第二肽與該第三與該第四肽的比率為約1:1:1:1。在一些實施例中，其中抗原組合物僅含有以下肽：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(d)第四肽，其中該第四肽為

SEQ ID NO: 32，該第一肽與該第二肽與該第三與該第四肽的比率為約1:1:1:1。

【0119】 在一些實施例中，抗原組合物包含一或多種拉比林衍生之肽，其中一或多種拉比林衍生之肽中之各者之pI在約3.4至約3.1之間，諸如約3.3至約3.15。在一些實施例中，抗原組合物包含一或多種拉比林衍生之肽，其中一或多種拉比林衍生之肽中之各者之pI小於約3.4，諸如小於約3.35、3.3、3.25、3.2、3.15、3.1、3.05或3中之任一者。在一些實施例中，抗原組合物包含一或多種拉比林衍生之肽，其中該一或多種拉比林衍生之肽中之各者之pI為約3.4、約3.35、約3.3、約3.25、約3.2、約3.15、約3.1、約3.05或約3中之任一者。

包含拉比林衍生之肽之核酸組合物

【0120】 在一些實施例中，提供核酸組合物，其包含一或多種編碼本文揭示之抗原組合物中所包含之一或多種拉比林衍生之肽中之至少一者的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含編碼至少兩種或更多種拉比林衍生之肽之核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含編碼至少三種或更多種拉比林衍生之肽之核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含編碼四種拉比林衍生之肽之核酸。

【0121】 在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 25之第一肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種編碼第一肽之核酸，其中第一肽為SEQ ID NO: 29。

【0122】 在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 26之第二肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種編碼第二肽之核酸，其中第二肽為SEQ ID NO: 30。

【0123】 在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 27之第三肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種編碼第三肽之核酸，其中第三肽為SEQ ID NO: 31。

【0124】 在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 28之第四肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種對包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽進行編碼的核酸。在一些實施例中，核酸組合物包含一或多種編碼第四肽之核酸，其中第四肽為SEQ ID NO: 32。

【0125】 在一些具體實例中，核酸組合物包含編碼本文所描述之一或多種拉比林衍生之肽中之至少一者的一或多種核酸，其中一或多種核酸中之至少一者為非天然存在之序列。在一些具體實例中，核酸組合物包含編碼本文所描述之一或多種拉比林衍生之肽中之至少一者的一或多種核酸，其中一或多種核酸中之至少一者係結合的，諸如與標記結合。

包含抗原組合物之疫苗組合物

【0126】 在一些實施例中，提供疫苗組合物，其包含：(a)有效量之本文中所描述之抗原組合物中之任一者的抗原組合物；及(b)醫藥學上可接受之媒劑。

【0127】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑為水性懸浮液、油性懸浮液、乳液、脂質體、病毒體及奈米粒子中之一或多者。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑選自由以下組成之群：水性懸浮液、油性懸浮液、乳液(諸如油-水乳液)、脂質體、病毒體及奈米粒子。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑或其部分使抗原組合物或其部分穩定。在一些實施例中，相較於不含醫藥學上可接受之媒劑投與的一或多種拉比林衍生之肽之循環半衰期，醫藥學上可接受之媒劑或其部分延長一或多種拉比林衍生之肽之循環半衰期。

【0128】 在一些實施例中，該醫藥學上可接受之媒劑包含賦形劑。賦形劑為此項技術中已知的。參見Mehmood, Y.等人, *Open Science J Pharm Pharm Sci*, 3, 2015, 19-27，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，賦形劑為以下中之一或多者：溶劑、共溶劑、增溶劑、濕潤劑、懸浮劑、乳化劑、增稠劑、螯合劑、抗氧化劑、還原劑、抗微生物防腐劑、緩衝劑、pH調節劑、膨化劑、保護劑及張力劑。在一些實施例中，賦形劑包含以下中之一或多者：糖、醣類、蔗糖、乳糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖、吡哆糖、胺基酸、甘胺酸、組胺酸、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、檸檬酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、磷酸鹽、磷酸鉀、磷酸二鈉、三鹼-65、三乙酸、三HCl-65、右旋糖、聚葡萄糖、菲科爾(ficoll)、明膠、澱粉、羥乙基澱粉、硬脂酸鎂、聚乙二醇(PEG)、維生素及水。

【0129】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含少於約1%之鹽水(NaCl)，諸如少於約0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.2%、0.3%、0.2%或0.1%生理食鹽水中之任一者。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含約1%生理食鹽水、0.9%生理食鹽水、0.8%生理食鹽水、0.7%生理食鹽水、0.6%生理食鹽水、0.5%生理食鹽水、0.2%生理食鹽水、0.3%生理食鹽水、0.2%生理食鹽水或0.1%生理食鹽水。在一些實施例中，疫苗組合物包含有效量的本文所描述之抗原組合物，其中該抗原組合物用醫藥學上可接受之媒劑復原，該媒劑包含少於約1%生理食鹽水，諸如少於約0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.2%、0.3%、0.2%或0.1%生理食鹽水中之任一者。在一些實施例中，疫苗組合物包含有效量的本文所描述之抗原組合物，其中該抗原組合物經醫藥學上可接受之媒劑復原，該醫藥學上可接受之媒劑包含約1%生理食鹽水、生理食鹽水、0.9%生理食鹽水、0.8%生理食鹽水、0.7%生理食鹽水、0.6%生理食鹽水、0.5%生理食鹽水、0.2%生理食鹽水、0.3%生理食鹽水、0.2%生理食鹽水或0.1%生理食鹽水。

【0130】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含以下中之一或多者：脂質、脂多醣、單磷醯基脂質(A)、脂多醣及3-O-去醯基-4-單磷醯基脂質A。

【0131】 在一些實施例中，該醫藥學上可接受之媒劑包含佐劑。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含免疫增強劑佐劑。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含諸如免疫增強佐劑之佐劑的免疫增強量。佐劑，包括免疫增強佐劑在此項技術中已知。在一些實施例中，佐劑為顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。在一些實施例中，佐劑為在

預期(例如)人類GM-CSF中投與疫苗之有機體的GM-CSF。在一些實施例中，佐劑包含皂素。參見美國專利第5,583,112號、第5,057,540號、第7,858,589號及第US7939084號；及Alving, C. R.等人, *Curr Opin Immunol*, 2012, 24, 310-315，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，皂素係QS-21(*Quillaja saponaria* Molina，餾份21)。在一些實施例中，佐劑包含3-O-去醯基-4'-單磷醯基脂質A(MPL)。在一些實施例中，佐劑包含AS01B，其包含QS-21、MPL及包含DOPC(二油醯基磷脂醯膽鹼)之脂質體及在磷酸鹽緩衝液中之膽固醇。在一些實施例中，佐劑包含AS04。在一些實施例中，佐劑包含AS02A。在一些實施例中，佐劑包含AS01E。

【0132】 在一些實施例中，疫苗組合物包含本文中所描述之抗原組合物中之任一者，其中包含於其中之拉比林衍生之肽呈與醫藥學上可接受之鹽的鹽形式。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中已知的。參見Berge等人, *J Pharm Sci*, 66, 1977, 1-19，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為氯化鈉。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為乙酸鈉。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為氯化鉀。

【0133】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含醫藥學上可接受之酸。在一些實施例中，醫藥學上可接受之酸為乙酸。在一些實施例中，疫苗組合物中醫藥學上可接受之酸的濃度小於或約1%，諸如小於或約0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

【0134】 在一些實施例中，其中疫苗組合物包含多於一種拉比林衍生之肽，可選擇超過一種拉比林衍生之肽中之各者之間的比率以實現所需

免疫治療反應。在一些實施例中，多於一種拉比林衍生之肽，諸如2、3或4種拉比林衍生之肽均以約相同量提供於疫苗組合物中。舉例而言，在一些實施例中，其中疫苗組合物包含多於一種拉比林衍生之肽，第一肽與第二肽之比率為約1:10至約10:1，諸如約1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1或9:1。在一些實施例中，其中疫苗組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(d)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，該第一肽與該第二肽與該第三與該第四肽的比率為約1:1:1:1。在一些實施例中，其中疫苗組合物僅含有以下肽：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(d)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，該第一肽與該第二肽與該第三與該第四肽的比率為約1:1:1:1。

【0135】 在一些實施例中，疫苗組合物包含有效量的本文中所描述之抗原組合物中之任一者的抗原組合物，其中該有效量介於約1 μg 與約500 μg 之間。在一些實施例中，疫苗組合物包含有效量的本文中所描述之抗原組合物中之任一者的抗原組合物，其中該有效量為至少約1 μg 總肽，諸如至少約以下中之任一者：2 μg 、3 μg 、4 μg 、5 μg 、10 μg 、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、110 μg 、120 μg 、130 μg 、140 μg 、150 μg 、175 μg 、200 μg 、225 μg 、250 μg 、275 μg 、300 μg 、325 μg 、350 μg 、375 μg 、400 μg 、425 μg 、450 μg 、475 μg 或500 μg 。

【0136】 在一些實施例中，疫苗組合物包含有效量的本文中所描述之抗原組合物中之任一者的抗原組合物，其中該有效量介於約1 μg 與約1000 μg 之間。在一些實施例中，疫苗組合物包含有效量的本文中所描述之抗原組合物中之任一者的抗原組合物，其中該有效量為至少約1 μg 總肽，諸如至少約以下中之任一者：2 μg 、3 μg 、4 μg 、5 μg 、10 μg 、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、110 μg 、120 μg 、130 μg 、140 μg 、150 μg 、175 μg 、200 μg 、225 μg 、250 μg 、275 μg 、300 μg 、325 μg 、350 μg 、375 μg 、400 μg 、425 μg 、450 μg 、475 μg 、500 μg 、525 μg 、550 μg 、575 μg 、600 μg 、625 μg 、650 μg 、675 μg 、700 μg 、725 μg 、750 μg 、775 μg 、800 μg 、825 μg 、850 μg 、875 μg 、900 μg 、925 μg 、950 μg 、975 μg 或1000 μg 。

【0137】 在一些實施例中，其中疫苗組合物包含多於一種拉比林衍生之肽，該多於一種拉比林衍生之肽中之各者以約0.1 μg 至約500 μg 之量存在於疫苗組合物中。在一些實施例中，其中疫苗組合物包含多於一種拉比林衍生之肽，該多於一種拉比林衍生之肽中之各者以以下中之任一者之量存在於疫苗組合物中：0.1 μg 、0.5 μg 、1 μg 、2 μg 、3 μg 、4 μg 、5 μg 、6 μg 、7 μg 、8 μg 、9 μg 、10 μg 、11 μg 、12 μg 、13 μg 、14 μg 、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、110 μg 、120 μg 、130 μg 、140 μg 、150 μg 、175 μg 、200 μg 、225 μg 、250 μg 、275 μg 、300 μg 、325 μg 、350 μg 、375 μg 、400 μg 、425 μg 、450 μg 、475 μg 或500 μg 。

【0138】 在一些實施例中，疫苗組合物之pH為約5至約8.5，諸如約5.5至約7、約6至約6.75、約6.25至約6.75、約6至約7或約6.5至約7中之任一者。

【0139】 在一些實施例中，疫苗組合物之pH值為約5、5.25、5.5、5.75、6、6.25、6.5、6.75、7、7.25、7.5、7.75、8、8.25或8.5中之任一者。

【0140】 在一些實施例中，疫苗組合物包含另一治療劑，諸如免疫檢查點抑制劑。

【0141】 在一些實施例中，疫苗組合物為醫藥學上可接受的。在一些實施例中，疫苗組合物為醫藥學上無菌的。

【0142】 在一些實施例中，疫苗組合物包含：(i)有效量之本文所描述之抗原組合物；及(ii)醫藥學上可接受之媒劑。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(i)有效量之本文所描述之抗原組合物；及(ii)醫藥學上可接受之媒劑，其包含佐劑，諸如GM-CSF。在一些實施例中，抗原組合物包含一或多種拉比林衍生之肽，其中各拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基中之一或多者。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之各者包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽之長度在8與25個胺基酸之間。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽實質上與拉比林之部分同源。在一些實施例中，該一或多種拉比林衍生之肽中之各者包含非末端脯胺酸殘基。

【0143】 在一些實施例中，疫苗組合物包含：(i)有效量之抗原組合物，其中該抗原組合物包含一或多種選自包含以下之群的拉比林衍生之

肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，且其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基；及(ii)醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含第一肽，其包含SEQ ID NO: 25或其變異體，其中第一肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，第二肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第一肽，其包含SEQ ID NO: 29或其變異體，其中第一肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第一肽，其中第一肽為SEQ ID NO: 29，且其中第一肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0144】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含有包含 SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽，其中第二肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，第二肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第二肽，其包含SEQ ID NO: 30或其變異體，其中第二肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第二肽，其中第二肽為SEQ ID NO: 30，且其中第二肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0145】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含有包含 SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽，其中第三肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，第三肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO:

27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第三肽，其包含SEQ ID NO: 31或其變異體，其中第三肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第三肽，其中第三肽為SEQ ID NO: 31，且其中第三肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0146】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含有包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中第四肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，第四肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其

變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含第四肽，其包含SEQ ID NO: 32或其變異體，其中第四肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含第四肽，其中第四肽為SEQ ID NO: 32，且其中第四肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0147】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含兩種或更多種拉比林衍生之肽。舉例而言，在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。

在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體第二肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；及(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，各抗原組合物之肽活化T細胞及B細胞應變性免疫反應。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0148】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分

具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原性組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；及(b)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0149】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之

間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；及(b)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；及(b)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0150】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含

SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第二肽，其中第二肽為SEQ ID NO: 30；及(b)第三肽，其中第三肽為SEQ ID NO: 31，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25

μg與約75 μg之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0151】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(b)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；及(b)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及

B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0152】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(b)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，兩種或更多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(b)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四

肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(b)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0153】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含三種或更多種拉比林衍生之肽。舉例而言，在一些實施例中，抗原性組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相

似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，抗原性組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體第三肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；及(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0154】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含

T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；及(c)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定

基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；及(c)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0155】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似

性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(c)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0156】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(b)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，三種或更多種

拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(b)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(c)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第二肽，其中該第二肽為

SEQ ID NO: 30；(b)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(c)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。

【0157】 在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含四種或更多種拉比林衍生之肽。舉例而言，在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，且其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，四種或更多種拉比林衍生之肽中之各者之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25之第一肽為SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如

至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26之第二肽為SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27之第三肽為SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽係結合的。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽與拉比林(SEQ ID NO: 1)之部分具有至少約90%相似性，諸如至少約92%相似性、95%相似性或97%相似性中之任一者之序列相似性。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28之第四肽為SEQ ID NO: 32。在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽係結合的。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗原組合物包含：(a)第一肽，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29；(b)第二肽，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30；(c)第三肽，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31；及(d)第四肽，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32，其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合

物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑包含皂素。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。在一些實施例中，疫苗組合物為LabVax 3(22)-23。

【0158】 在一些實施例中，疫苗組合物包含一或多種選自包含以下之群之拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中此等肽為疫苗組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 25或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 26或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 27或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 28或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO:

32或其變異體。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中此等肽為疫苗組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，疫苗組合物基本上由以下組成：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中此等肽為疫苗組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。在一些實施例中，疫苗組合物為LabVax 3(22)-23。

【0159】 在一些實施例中，疫苗組合物包含四種拉比林衍生之肽，其中該拉比林衍生之肽為SEQ ID NO: 29-32，其中此等肽為疫苗組合物中唯一四種拉比林衍生之肽，其中各肽以100 μg 之量存在，且其中疫苗體積為約0.1 mL。在一些實施例中，疫苗組合物為LabVax 3(22)-23。在一些實施例中，LabVax 3(22)-23進一步包含GM-CSF。

套組、藥品及其組合物

【0160】 在一些態樣中，本揭示亦提供包含本文中所揭示之抗原組合物的組合物，該抗原組合物包括套組、藥品及其組合物(諸如醫藥組合物及單位劑量)。在一些態樣中，本揭示提供包含本文所揭示之抗原組合物的疫苗組合物，該抗原組合物包括套組、藥品及其組合物(諸如醫藥組

合物及單位劑量)。

【0161】 在一些實施例中，本發明之套組可包括一或多個容器，該等容器包含本文中所描述之抗原組合物及/或疫苗組合物(或單位劑量及/或其製品)。在一些實施例中，該套組進一步包含一或多個容器，該一或多個容器包含另一試劑(或單位劑量及/或其製造物品)，諸如佐劑，包括免疫有效佐劑，諸如GM-CSF。在一些實施例中，套組進一步包含根據本文所揭示之方法中之任一者使用的說明書。套組亦可包含選擇適於用本文所揭示之方法中之任一者治療之個體的標準之描述。本文揭示之套組中提供之說明書通常為標籤或藥品說明書(例如，套組中包括之紙片)上之書面說明書，但機器可讀說明書(例如，磁性或光學存儲盤上承載之說明書)亦為可接受的。

【0162】 在一些實施例中，包含本文所述之抗原組合物(諸如疫苗組合物)的組合物可存在於獨立容器或單一容器中。

【0163】 在一些實施例中，本發明之套組處於適合包裝中。適合的包裝包括但不限於小瓶、瓶子、罐、可撓性封裝(例如密封麥拉(Mylar)或塑膠袋)及其類似物。套組可視情況提供諸如緩衝劑之額外組分及說明性資訊。本申請案因此亦提供製品，其包括小瓶(諸如密封小瓶)、瓶子、罐、可撓性包裝及其類似物。

【0164】 本發明中亦提供適用於本文所描述之方法的藥品及組合物(諸如單位劑量)。舉例而言，在一些實施例中，提供包含抗原組合物(諸如疫苗組合物)之組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之癌症。

其使用方法

【0165】 在一些態樣中，本發明提供使用本文所描述之疫苗組合物

之方法。在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與本文所描述之疫苗組合物。在其他態樣中，本發明提供一種預防有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與本文所描述之疫苗組合物。在一些實施例中，癌症為拉比林陽性癌症。在一些實施例中，癌症為腺癌，諸如拉比林陽性腺癌。

【0166】 在一些實施例中，用於治療癌症之方法包含向個體投與疫苗組合物，其中該疫苗組合物包含：(i)有效量之包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物，該拉比林衍生之肽包含選自SEQ ID NO: 2-32之序列或其變異體；及(ii)醫藥學上可接受之媒劑。在一些實施例中，包含選自SEQ ID NO: 2-32 (表2)之序列的拉比林衍生之肽或其變異體包含SEQ ID NO: 2-32中所提供之核心序列之一或多個末端側上之側接胺基酸序列。

【0167】 在一些實施例中，用於預防癌症之方法包含向個體投與疫苗組合物，其中該疫苗組合物包含：(i)有效量之包含一或多種拉比林衍生之肽之抗原組合物，該拉比林衍生之肽包含選自SEQ ID NO: 2-32之序列或其變異體；及(ii)醫藥學上可接受之媒劑。在一些實施例中，包含選自SEQ ID NO: 2-32 (表2)之序列的拉比林衍生之肽或其變異體包含SEQ ID NO: 2-32中所提供之核心序列之一或多個末端側上之側接胺基酸序列。

【0168】 在一些實施例中，治療個體之癌症的方法包含向該個體投予本文所描述之疫苗組合物，其中該癌症之拉比林狀態用作選擇個體進行治療之基礎。在一些實施例中，癌症之拉比林狀態指示癌症中之拉比林表現(諸如相較於對照，例如個體之健康或非癌變組織之拉比林過度表現)。在一些實施例中，癌症之拉比林狀態指示癌症之細胞表面上之拉比林呈現。在一些實施例中，當來自個體之癌症樣品顯示該樣品中之癌細胞之約

10%或更高，諸如至少約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%或95%中之任一者對於拉比林為陽性，諸如使用免疫組織化學(IHC)所測定，個體經選擇用於治療。在一些實施例中，當來自個體之癌症樣品顯示約10%或更大，諸如至少約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%或95%中之任一者的樣品中之癌細胞亞群，諸如在腫瘤邊緣之細胞，對於拉比林為陽性，諸如使用免疫組織化學所測定，個體經選擇用於治療。

【0169】 在一些實施例中，本文揭示一種用於治療個體之拉比林陽性癌症之方法，該方法包含向個體投與疫苗組合物，其中該疫苗組合物包含有效量之抗原組合物，該抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽。在一些實施例中，各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，疫苗組合物為LabVax 3(22)-23。在一些實施例中，該方法進一步包含基於指示拉比林陽性癌症之癌症之拉比林狀態選擇用於治療之個體。在一些實施例中，當來自個體之樣品中約10%或更大之癌細胞對於拉比林為陽性時，諸如使用免疫組織化學(IHC)技術測定，癌症之拉比林狀態指示拉比林陽性癌症。在一些實施例中，拉比林陽性癌症為腺癌。

【0170】 本文所揭示之方法可包含經一段時間向個體投與複數個劑量之本文所描述之疫苗組合物。舉例而言，本文所描述之疫苗組合物可經一段時間反覆地投與個體直至個體對疫苗組合物之組份產生適當免疫原性反應。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，其中該個體接受疫苗組合物之約1至約10次單獨投與。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，其中該個體接受疫苗組合物之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次單獨投與。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，其中該個體接受疫苗組合物之至少1次，諸如至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次中之任一者之單獨投與。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，其中該個體經約6個月之時段接受疫苗組合物之至少1次單獨投與。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，其中該個體經約6個月之時段接受疫苗組合物之至少4次單獨投與。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，其中該個體經約6個月之時段接受疫苗組合物之至少10次單獨投與。在一些實施例中，疫苗組合物之單獨投與相隔約1週。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，諸如經由皮內投與，其中該個體經12週之時段接受疫苗組合物之至少5次單獨投與。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與疫苗組合物，諸如經由皮內投與，其中該個體經36週之時段接受疫苗組合物之至少7次單獨投與。在一些實施例中，向有需要之個體投與一或多種其他疫苗接種。在一些實施例中，該方法包含向個體投與疫苗組合物，其中調節(諸如經由投藥頻率、投藥之間的時間間隔或給藥量)疫苗組合物至個體之後續投與。在一些實施例中，疫苗組合物之給藥頻率及/或給藥量在治療

過程中基於投藥醫師之判斷進行調節。

【0171】 疫苗組合物可經由許多投與途徑投與。舉例而言，本文所述之藥劑可非經腸，包括靜脈內、動脈內、腹膜內、肺內、經口、吸入、囊泡內、肌肉內、氣管內、皮下、眼內、鞘內、皮內或經皮向個體(諸如人類)投與。在一些實施例中，本文所描述之藥劑，諸如疫苗組合物經皮內投與，諸如經由皮內注射。在一些實施例中，本文所描述之疫苗組合物經皮內投與，其中一系列疫苗接種中之各注射在不同部位(例如與先前注射相距至少3 cm)投與。在一些實施例中，其中該投與途徑為皮內投與，在注射疫苗組合物之後，將投與針或注射器保持在適當位置持續至少約3分鐘至約5分鐘。

【0172】 在一些實施例中，用於治療及/或預防個體之癌症的方法進一步包含向該個體投與另一藥劑。在一些實施例中，其他藥劑為佐劑。在一些實施例中，佐劑為顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。在一些實施例中，佐劑為在預期(例如)人類GM-CSF中投與疫苗之有機體的GM-CSF。在一些實施例中，該方法包含與疫苗組合物分開投與GM-CSF。在一些實施例中，其他藥劑為化學治療劑。在一些實施例中，GM-CSF與疫苗組合物單獨投與，諸如在投與GM-CSF之前約45分鐘至約60分鐘。在一些實施例中，其他藥劑為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，本文所描述之疫苗組合物及另一藥劑同時投與。在一些實施例中，本文所描述之疫苗組合物及另一藥劑依序投與。在一些實施例中，本文所描述之疫苗組合物與另一藥劑同時投與。

【0173】 在一些實施例中，治療及/或預防個體之拉比林陽性癌症之方法包含向個體投與：(i)疫苗組合物，其中該疫苗組合物包含有效量之抗

原組合物，該抗原組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽；及(ii)包含GM-CSF之組合物。在一些實施例中，疫苗組合物經皮內投與個體且包含GMCSF之組合物經皮下投與個體。在一些實施例中，疫苗組合物及包含GM-CSF之組合物在彼此60分鐘內投與個體。在一些實施例中，各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物之抗原組合物的有效量介於約25 μg 與約75 μg 之間。在一些實施例中，疫苗組合物為Lab Vax 3(22)-23。在一些實施例中，該方法進一步包含基於指示拉比林陽性癌症之癌症之拉比林狀態選擇用於治療之個體。在一些實施例中，當來自個體之樣品中約10%或更大之癌細胞對於拉比林為陽性時，諸如使用免疫組織化學(IHC)技術測定，癌症之拉比林狀態指示拉比林陽性癌症。在一些實施例中，拉比林陽性癌症為腺癌。

【0174】 在一些實施例中，本文所描述之治療及/或預防個體之拉比林陽性癌症之方法包含向個體投予本文所描述之疫苗組合物。在一些實施例中，該方法進一步包含投與佐劑，諸如GM-CSF。在一些實施例中，疫苗組合物包含一或多種選自包含以下之群之拉比林衍生之肽：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。

異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，其中此等肽為疫苗組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間，諸如長度為22或23個胺基酸。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 25或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 29或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 26或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 30或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 27或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 31或其變異體。在一些實施例中，包含有包含SEQ ID NO: 28或其變異體之肽之疫苗組合物包含SEQ ID NO: 32或其變異體。在一些實施例中，疫苗組合物包含：(a)包含SEQ ID NO: 29或其變異體之第一肽；(b)包含SEQ ID NO: 30或其變異體之第二肽；(c)包含SEQ ID NO: 31或其變異體之第三肽；及(d)包含SEQ ID NO: 32或其變異體之第四肽，其中此等肽為疫苗組合物中唯一四種拉比林衍生之肽。在一些實施例中，拉比林衍生之肽包含T細胞抗原決定基及/或B細胞抗原決定基。在一些實施例中，疫苗組合物中之抗原組合物的有效量介於約0.1 μg 與約1000 μg 之間，諸如約75 μg 與約150 μg 之間，諸如約100 μg 。在一些實施例中，疫苗組合物包含GM-CSF。在一些實施例中，疫苗組合物為LabVax 3(22)-23。

【0175】 本文所揭示之方法適用於治療或預防個體之增生性疾病，

諸如癌症。在一些實施例中，癌症為表現拉比林之癌症。在一些實施例中，癌症為腺癌。

【0176】 在一些實施例中，癌症為早期癌症、非轉移癌、原發癌、晚期癌症、局部晚期癌症、轉移癌、緩解型癌症、復發性癌症、耐藥性癌症或難治性癌症。在一些實施例中，癌症為局部可切除之癌症(例如腫瘤受限於允許完全手術移除之器官之一部分)、局部不可切除之癌症(例如因為關鍵血管結構不可切除之局部腫瘤)或不可切除之癌症。在一些實施例中，根據TNM分類，癌症為I期腫瘤、II期腫瘤、III期腫瘤、IV期腫瘤、N1腫瘤或M1腫瘤。

【0177】 本文所揭示之方法適用於治療或預防個體之癌症，諸如表現拉比林之癌症。在一些實施例中，個體具有以下特徵中之一或多者：(i)能夠理解並願意簽署知情同意書；(ii)至少18歲，其具有組織學上證實之腺癌及/或表現拉比林之癌症；(iii)預先用至少1次先前全身性療法(化學療法及/或生物療法)治療且在治療期間無反應/進展或在完成全身性療法或中斷所有其他療法之後有進展；(iv)如藉由石蠟嵌入存檔標本之篩選免疫組織化學評估所測定，該石蠟嵌入存檔標本展示>10%針對抗原染色之惡性細胞且強度為至少2×背景，根據單一參考病理學家之評分，(一或多個)腫瘤必須過度表現拉比林抗原；(v)先前輻射療法必須在注射第1疫苗之前至少3週完成；(vi)任何數目之先前化學療法方案；(vii)在第1疫苗注射之前遲發型超敏反應(DTH)對常見回憶抗原之反應的資料；(viii)卡諾夫斯基量表(Karnofsky scale)上之效能狀態≥60%；(ix)在第1疫苗注射時≥6個月之預期壽命；(x)可量測或可評估疾病；(xi)在第1疫苗注射之前4週內獲得之預處理絕對顆粒球數(AGC)≥ 1,000及≥75,000之預處理血小板計數；

(xii)需要 ≤ 1.5 mg/dl之預處理血清肌酐。必須在注射第1疫苗之前4週內獲得量測；及(xiii)在注射第1疫苗之前4週內獲得之血清膽紅素 ≤ 1.5 及AST $\leq 2.5 \times$ 機構正常值上限(若有肝轉移，則 $\leq 5 \times$)。

產生抗體之方法

【0178】 在一些態樣中，本發明提供在活體內，諸如在宿主動物中產生抗體之方法。在一些實施例中，該方法包含向宿主動物投與根據本文所揭示之抗原組合物。在一些實施例中，該方法包含向宿主動物投予根據本文所揭示之核酸組合物。在一些實施例中，該方法包含向宿主動物投予根據本文所揭示之疫苗組合物。

【0179】 在宿主動物中產生抗體之方法為已知的。參見例如, Lee, BS等人, *Methods Mol Biol*, 1474, 2016, 25-47。

【0180】 在一些實施例中，拉比林衍生之肽與載劑，諸如蛋白質結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與白蛋白，諸如牛血清白蛋白結合。在一些實施例中，拉比林衍生之肽與匙孔螺血氫蛋白(KLH)結合。

【0181】 在一些實施例中，抗體為多株抗體。在一些實施例中，抗體為單株抗體。

【0182】 在一些實施例中，產生抗體之方法進一步包含純化抗體。

【0183】 熟習此項技術者將認識到，在本申請案之揭示內容之範疇及精神內，若干實施例係可能的。藉由以下實例進一步說明本發明，該等實例不應理解為將本發明之範疇或精神限於其中所描述之特定程序。

實例

實例1

【0184】 此實例表明根據本文中之揭示內容之選擇拉比林衍生之肽

之設計、合成及調配。

經設計用於B細胞及T細胞免疫反應之肽

【0185】 拉比林衍生之肽經設計以產生B細胞及T細胞後天性免疫系統反應。使用拉比林胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)作為起始模板，設計13種拉比林衍生之肽，且選擇四種拉比林衍生之肽候選物以用於進一步評估及發展(SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 32)。四個所選拉比林衍生之肽候選物包含具有經由B細胞介導之應變性免疫系統之已知免疫原性的胺基酸序列，且進行研究以確認與MHC複合體凹槽之預測結合，從而亦觸發T細胞介導之應變性免疫系統反應。

【0186】 出於鑑別適用於調配及投與之肽候選物之目的，計算機測試四種拉比林衍生之肽候選物之溶解度。舉例而言，使用肽特性計算器(<<http://www.pepcalc.com/>>)測試拉比林衍生之肽候選物之水溶性。所有拉比林衍生之肽候選物經確認具有良好水溶性。

合成拉比林衍生之肽

【0187】 合成四種拉比林衍生之肽候選物(SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 32)。使用質譜分析確認各拉比林衍生之肽候選物序列。特定言之，電噴霧電離質譜分析技術用於獲得各樣品之親體離子m/z光譜(關於SEQ ID NO: 29-32之光譜分別顯示於圖1A-1D中)後接串聯質譜分析技術來收集離子片段化資料以確認各種拉比林衍生之肽候選物之肽序列(資料未示出)。

【0188】 使用在220 nm下量測吸光度之高效液相層析技術來量測各拉比林衍生之肽候選物之純度。各拉比林衍生之肽候選物之所量測純度顯示於表3中。

表3. 拉比林衍生之肽之純度。

	肽純度(%)
SEQ ID NO:29	96.289
SEQ ID NO:30	95.025
SEQ ID NO:31	95.019
SEQ ID NO:32	96.530

拉比林衍生之肽之溶解度及調配物

【0189】藉由目視檢查超純水、0.1 M PBS(PBS；pH 7.4)及二甲亞砜(DMSO；分析級)來評估各拉比林衍生之肽候選物之溶解度。如表4中所報導，小於0.1 mg/mL之溶劑的溶解度定義為「未溶解」，且大於或0.1 mg/mL之溶解度定義為「溶解」。所量測溶解度之濃度範圍提供在可獲得之「溶解」等級下(表4)。

表4. 拉比林衍生之肽之溶解度。

	超純水	PBS (pH 7.4)	DMSO
SEQ ID NO:29	溶解 ≤10 mg/mL	溶解 ≤10 mg/mL	溶解 N/A
SEQ ID NO:30	未溶解	溶解 ≤10 mg/mL	溶解 ≤10 mg/mL
SEQ ID NO:31	未溶解	未溶解	溶解 ≤5 mg/mL
SEQ ID NO:32	未溶解	未溶解	溶解 ≤10 mg/mL

【0190】如所觀測，SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 32未溶解於超純水中，其與上文所描述之計算機預測的可溶性評估相矛盾。pH緩衝液(PBS，pH 7.4)中之調配物並未改良SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 32之溶解度。

【0191】完成額外測試以試圖克服以上鑑別之溶解度問題。針對各種拉比林衍生之肽候選物(SEQ ID NO: 29-32)進行之溶解度測試之結果展示於表5中。簡而言之，所有肽再次溶解於DMSO中，證實肽具有溶解於溶液中之能力。隨後在標準生理食鹽水(0.154 M鈉(NaCl))及0.2 M鈉

(NaCl)中測試肽溶解度。標準生理食鹽水一般為作為溶劑/稀釋劑之選項，如出於此類目的所使用，其係由食品與藥品協會(Food and Drug Association)所接受。SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 32不溶解於標準生理食鹽水溶液中。測試額外溶液以測定溶解肽候選物之替代稀釋劑，如藉由目視檢查所測定。如表5中所示，將所有四種候選肽溶解於0.2 M生理食鹽水溶液中。

表5.拉比林衍生之肽之溶解度。

	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:32
DMSO	是	是	是	是
0.154 M鈉(NaCl)	是	是	否	否
0.2 M鈉(NaCl)	是	是	是	是

【0192】 在進一步溶解度測試中，將四個候選肽目標中之各者的1.1 mg肽之兩個管溶解於1 mL磷酸鹽緩衝液(pH 10)中(具有及不具有0.9% NaCl)。在測試溶解度之後，用2%乙酸連續調節pH以使pH降低至表6中所示之值。隨後在4℃下儲存肽溶液數小時以徹底溶解肽。在離心之後，量測溶液中剩餘之肽濃度。各條件之各肽候選物之溶解度(mg/mL)列於表6中。所有四種肽候選物在表6中之所有測試條件下之溶解度高於0.3 mg/mL，且對於各肽候選物，所測試pH範圍內之溶解度變化最小。

表6.拉比林衍生之肽之溶解度。

SEQ ID NO:	pH 10	pH 9	pH 8.5	pH 8	pH 7.5	pH 7	pH 6.5	pH 6	pH 5.5	pH 5	pH 4
	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL	mg/mL
29	0.765	0.757	0.762	0.756	0.757	0.748	0.753	0.742	0.738	0.738	0.731
30	0.726	0.738	0.73	0.72	0.712	0.71	0.673	0.674	0.667	0.669	0.647
31	0.849	0.857	0.854	0.847	0.812	0.825	0.769	0.773	0.819	0.802	0.777
32	0.419	0.445	0.424	0.421	0.415	0.402	0.407	0.404	0.337	0.397	0.387

無NaCl之PBS

含0.9% NaCl之PBS	29	0.708	0.707	0.702	0.707	0.703	0.701	0.706	0.695	0.695	0.694	0.687
	30	0.552	0.548	0.54	0.542	0.555	0.539	0.498	0.529	0.51	0.51	0.496
	31	0.881	0.866	0.848	0.861	0.852	0.838	0.831	0.833	0.826	0.813	0.806
	32	0.413	0.426	0.433	0.415	0.412	0.412	0.406	0.411	0.412	0.401	0.382

【0193】 四種肽(SEQ ID NO: 29-32)中之各者之組合在水(pH值為約6.7-7)或isolyte(pH 7.4)中稀釋且藉由超效能液體層析(UPLC)技術分析，開發出分析溶液中之肽用於疫苗接種。如圖2中所說明，編號1-4按次序與SEQ ID NO: 29-32之肽對應。

【0194】 各肽具有極低pI且圖2中所說明之結果顯示緩衝至生理水準導致所有四種肽中雙重峰之偵測。二重峰對於肽#1 (SEQ ID NO:29)及#2 (SEQ ID NO:30)尤其明顯。如針對各肽所設計，當用水進一步稀釋isolyte中復原之肽時，解析為單峰之各肽之UPLC示蹤(資料未提供)，諸如圖2中觀測到於水中復原之肽。此資料指示(1)肽由於其處於高於其酸性pI之若干pH單位之環境中而變成帶電，及(2)肽結構保持完整，如藉由將各肽解析成單峰且在用水連續稀釋後返回至初始滯留時間所證明(返回至更酸性pH)。

實例2

【0195】 實施例表明藉由含有四種拉比林衍生之肽(SEQ ID NO: 29-32)(LabVax 3(22)-23)之疫苗抑制腫瘤生長。

【0196】 向皮下植入有MC 38鼠類結腸(腺癌)腫瘤細胞之C57BL/6 hPD-1/PD-L1小鼠投與：(a) 40 µg LabVax (10 µg各肽，每天)與小鼠GM-CSF(1 µg，皮下注射)組合作為佐劑；或(b)在腫瘤植入後第15、26及40天時之生理食鹽水對照。在研究期間量測體重及腫瘤重量。小鼠重量及腫瘤重量之統計分析提供於表7中。

表7. 小鼠重量及腫瘤重量之統計分析。

	圖基多重比較測試 (Tukey's multiple comparisons test)	平均 差分	95.00% CI	顯著?	經調整之P值
小鼠重量 (荷瘤小鼠- 腫瘤)	生理食鹽水vs. Lab Vax	0.5757	-0.07956 至 1.231	否	0.1143
腫瘤重量	生理食鹽水vs. Lab Vax	305.5	179.8 - 431.1	是	<0.0001

【0197】 疫苗相對於生理食鹽水對照投與組之間的體重在研究過程期間不不同，且任一組未注意到不良事件。結果顯示，疫苗產生腫瘤生長之顯著減少(圖3)，且因此Lab Vax 3(22)-23在免疫健全小鼠中無毒性下具有抗腫瘤活性。

【0198】 關於安全性之結果與在Balb/C小鼠(Comparative Biosciences, Inc.; Sunnyvale, CA)中在藥物非臨床研究質量管理規範(Good Laboratory Practices)下進行之正式研究一致，該等小鼠在經49天時段注射5次(各肽50 µg)之後不顯示個別肽之毒性，亦不顯示組合[Lab Vax 3(22)-23]。

【0199】 另外，對已血清轉化之小鼠的研究與使用肽安全之發現一致。在經批准GLP動物研究下進行小鼠中之Lab Vax 3(22)-23之臨床前急性(經14天2次注射)及長期(經49天4次注射)測試。劑量為~120×預期人類劑量(每次注射400 µg)之等效物。在整個四次注射中尚未注意到臨床上觀測到之不良事件或異常。

實例3

【0200】 為了測試在投與本文所描述之肽之後製造抗體，將12隻Balb/c小鼠分成4個處理組，其中各處理組經分配接受一個SEQ ID NO: 29-32之注射。如表8中所示，在各處理組中鑑別陽性純系。

表8.針對各處理組鑑別之陽性純系之數目。

肽 SEQ ID NO.	陽性純系/融合瘤
29	3
31	8
31	10
32	3

實例4

【0201】 此實例表明患有腺癌之患者中四肽拉比林癌症疫苗 (LabVax 3(22)-23)之階段I研究。疫苗之四種肽為SEQ ID NO: 29-32。

【0202】 選擇用於階段I研究之患者(12)具有不宜手術之或轉移性實體腫瘤(腺癌)，其未能通過標準照護治療。將基於以下確定兩個處理組：組A：僅投與(每天)LabVax3(22)-23之6名患者；及組B：投與(每天)LabVax3(22)-23+GM-CSF(佐劑)之6名患者。若出現階段I擴增，則將包括以下：7名患有乳腺癌之患者；7名患有肺腺癌之患者；10名患有其他腺癌(為拉比林陽性)之患者。擴增試驗區段中之各組中將包括腺癌(全部MCA 44-3A6陽性(小鼠單株抗拉比林抗體))。

【0203】 此研究之主要目標為證明合成四肽癌症疫苗在人類中不會引起短期不良作用。

【0204】 此研究之次要目標為：(i)比較含/無GM-CSF(佐劑)之疫苗之安全性；(ii)在含或無GM-CSF(佐劑)下獲得對該疫苗之功效的初步評估；(iii)比較該疫苗(含或無GM-CSF)在拉比林陽性乳癌及肺癌患者之更特定區域以及拉比林陽性之一組其他腺癌中之安全性；及(iv)在拉比林陽性乳癌及肺癌患者之更特定區域以及拉比林陽性之一組其他腺癌中獲得疫苗(含或無GM-CSF)之初步評估。

【0205】 調配、裝瓶、QA、QC、無菌性測試及標記安排在cGMP

下進行。另外，QA/QC穩定性測試安排在Emery Pharma進行。肽將在異氰酸酯S pH 7.4中復原至400 µg/100 µl (含有100 µg四種肽中之各者)之濃度，無菌過濾。最終產物具有約6.5-7之pH。隨後將疫苗等分至小瓶中以供臨床使用，隨後儲存在-80°C下。進行中的研究已證實肽可以此方式製造且在對肽之結構完整性無任何作用的情況下復原(根據GLP檢定之UPLC分析；Emery Pharma, Alameda, CA)。

【0206】舉例而言，四種肽之基於計算機之分析由SafeBridge Consultants, Inc. (New York, NY及Mountain View, CA)，且獲得職業健康類別(Occupational Health Categorization)：4之類別2。評分指示肽為安全的且由於文獻中缺乏可用資料而僅侷限於其評分中。

【0207】對於組B，100 mcg人類GM-CSF將在LabVax 3(22)-23 (每天)注射之前45-60分鐘皮下投與。使用28規格針，GM-CSF在疫苗注射部位之3 cm內注射。

【0208】患有任何原發性部位之晚期/轉移性或復發性腺癌(IV期)之個體，重點為患有可用療法不可治癒之乳癌及非小細胞肺癌之個體將自組A及組B之加州大學戴維斯綜合癌症中心(UC Davis Comprehensive Cancer Center)招募。後續階段I擴展將向患有拉比林陽性腫瘤之早期腺癌個體開放。

【0209】患者必須符合所有以下準則才有資格進入研究：(i)能夠理解並願意簽署知情同意書；(ii)患者至少18歲，其具有組織學上證實之腺癌；(iii)患者必須預先用至少1次先前全身性療法(化學療法及/或生物療法)治療且在治療期間無反應/進展或在完成全身性療法或中斷所有其他療法之後有進展；(iv)如藉由石蠟嵌入存檔標本之篩選免疫組織化學評估所

測定，該石蠟嵌入存檔標本展示>10%針對抗原染色之惡性細胞且強度為至少2×背景，根據單一參考病理學家之評分，腫瘤必須過度表現拉比林抗原；(v)先前輻射療法必須在注射第1疫苗之前至少3週完成。患者必須無計劃接受對可量測病變之同時輻射療法。可量測病灶可在先前輻射之領域中，其限制條件為該病灶藉由CT掃描展示進展或穩定；(vi)允許任何數目之先前化學療法方案。先前化學療法必須在第1疫苗注射之前至少3週完成且患者必須在第1疫苗注射之前自先前治療之所有毒性恢復；(vii)患者必須具有在第1疫苗注射之前遲發型超敏反應(DTH)對常見回憶抗原之反應的資料；作為篩選前評估之一部分，患者將經歷DTH測試至至少一種常見回憶抗原；基於病史及生理(流行性腮腺炎、發癬菌、假絲酵母抗原、流感基質及/或PPD等)，選擇由醫師酌情處理。皮膚測試將在48小時左右讀取。若存在與10 mm或更大之紅斑相關之任何可量測的硬結，則皮膚反應將視為陽性。僅紅斑將不視為陽性DTH反應；(viii)所有患者必須具有卡諾夫斯基量表(Karnofsky scale)上之效能狀態 $\geq 60\%$ ；(ix)所有患者必須具有在第1疫苗注射時 ≥ 6 個月之預期壽命；(x)所有實驗室工作及所有放射性測試(例如x-射線、CT)必須在第1疫苗注射之前的4週內進行；(xi)患者必須具有可量測或可評估疾病(參見章節10)。所有患者必須具有在第1疫苗注射之前4週內獲得之預處理絕對顆粒球數(AGC) $\geq 1,000$ 及 $\geq 75,000$ 之預處理血小板計數；(xii)需要 ≤ 1.5 mg/dl之預處理血清肌酐。量測必須在第1疫苗注射之前的4週內獲得；(xiii)患者必須具有在第1疫苗注射之前的4週內獲得之血清膽紅素 ≤ 1.5 及AST $\leq 2.5 \times$ 機構正常值上限(若有肝轉移瘤，則 $\leq 5 \times$)；(xiv)由於其相對較短的預期壽命將排除此疫苗之活性及毒性的評估，故排除具有已知腦及/或軟腦膜癌轉移之患者；及(xv)因為疫苗對

未出生之胎兒或乳兒之作用未知，所以懷孕及哺乳女性不符合條件。具有懷孕年齡之女性必須具有陰性尿液或血清妊娠測試(HCG)。

【0210】 滿足以下準則中之任一者的患者將從研究登記排除：(i)已知活動性免疫疾病、自體免疫疾病、遺傳性或先天性免疫缺乏症、潛在免疫缺乏症或免疫功能改變(例如活動性格雷夫氏病(Grave's disease)、AIDS/HIV、阿狄森氏病(Addison's disease)、重症肌無力、嚴重異位性皮膚炎、類風濕性關節炎、濕疹硬皮病、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、僵直性脊椎炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、全身性紅斑狼瘡、自體免疫嗜中性白細胞減少症/血小板減少、免疫介導性溶血性貧血或前述需要ICU照護之全身性過敏反應病史。關於此準則之任何闡述，請聯繫首席顧問調查員；(ii)已經歷先前脾切除術之患者由於免疫功能受損而不符合條件；(iii)懷孕或哺乳期女性；(iv)任何醫學病狀，包括另外惡性疾病、實驗室異常或精神疾病將阻止個體參與及依附至研究相關程序；(v)在調查員看來，不受控併發症將干擾患者之安全性或對試驗之遵從性；及(vi)在調查員看來，在登記之前4週內嚴重感染將干擾病患安全性或對試驗之遵從性。

【0211】 既定患者中之劑量限制毒性(DLT)定義為在96小時內不可倒轉至II級或更低之任何III級非血液毒性，或任何IV級毒性。DLT係基於治療之第一療程。毒性將根據不良事件之NCI常見術語標準分級(CTCAE；5.0版)。為可評估毒性，患者必須接受至少1個完整治療過程且在開始第一療程之後至少6個月內觀測到或已經歷DLT。將置換對毒性不可評估之所有患者。

【0212】 最大耐受劑量(MTD)定義為所測試之注射之最高量，其中當至少6名患者在該劑量下治療且可評估毒性時，少於33%之患者經歷可歸因於研究藥物 (LabVax 3(22)-23±佐劑)之DLT。MTD為低於最低測試劑量之1個注射量，其中33%或更多患者經歷可歸因於研究藥物之DLT。將在MTD下治療至少6個患者。

【0213】 DLT量為所測試之最低注射量，其中33%或更多患者經歷可歸因於研究藥物之DLT；DLT量為高於MTD之1劑量。

【0214】 將以至多5至12週之預定時間間隔治療各疫苗/疫苗+GM-CSF組之六名患者。若各組中之第一患者中有0/3在第一次2次注射之後經歷DLT，則下3位患者將入選，同時初始組繼續注射時程。若恰好在1/3患者中經歷可歸因於研究藥物之DLT，則將再治療3名患者(總計6個)直至彼注射系列量。若在擴增之注射時程未觀測到額外DLT (亦即，不超過1/6具有DLT)，則注射療程將繼續。一旦2名或更多名患者經歷可歸因於研究藥物之任何DLT，則注射在既定注射頻率下終止。當已治療各組之6名患者且至多1/6名患者經歷DLT時階段I試驗將關閉。若超過1/6之患者經歷DLT，則隨後較低量之注射將用於剩餘患者中。

【0215】 在一定時間間隔下(恰好在之前)尚未經歷任何DLT之所有患者將繼續下一次注射。若未觀測到DLT且若觀測到益處，則對單獨患者之治療將根據注射時程繼續；患者將因為不可接受之毒性(如藉由治療醫師及/或患者所確定)或需要中斷治療之毒性停止治療。

【0216】 基於第一個非人類臨床試驗，在患者完成12週注射時程及1個月隨訪階段之後，將提供具有穩定或腫瘤消退之患者，停止研究，另外疫苗接種(例如，促進劑、患者血清轉化起始)。治療醫師將確定注射頻

率。

【0217】 認為用於此試驗之所有患者將在方案療法之前進行預篩選以確定腫瘤過度表現拉比林抗原，如藉由石蠟嵌入存檔標本之篩選免疫組織化學評估所測定，該石蠟嵌入存檔標本展示>10%針對抗原染色之惡性細胞。單一參考病理學家將進行此評估。

【0218】 此為在產生腫瘤相關抗原之免疫反應時引導之合成肽癌症疫苗LabVax 3(22)-23之單點、開放標記試驗。研究之設計將為檢查在腺癌患者之中試組中之疫苗($\pm$ GM-CSF作為佐劑)之安全性。將獲得關於功效之初步資訊且將作出關於血清轉化相關之後研究。

【0219】 將供應含有足夠的肽疫苗之小瓶以在Isolyte S pH 7.4中稀釋之400 μ g/100 μ l (對於四種肽中之各者為100 μ g)之注射中實現。根據製造商之資訊將使用GM-CSF (250 μ g/小瓶)。100 μ g伴隨投與將隨著各LabVax 3(22)-23注射投與。

【0220】 在第1週、第2週、第4週、第8週及第12週，0.1 ml總體積中之400 μ g肽疫苗將經皮內給予患者(在第24週及第36週給予額外疫苗接種直至臨床反應性)。疫苗將儲存在-20°C下，且在使用之前升溫至室溫。疫苗應在達至室溫之一小時內使用。

【0221】 使用具有28規格針或更小之1 ml注射器自單個小瓶中汲取0.1 ml。在針長度之60% (約4 mm)已旋擰至真皮中之後，將皮內注射總體積。

【0222】 在已注入流體之後，將針/注射器固持在適當位置5分鐘(可在適當位置黏貼)，以便防止回流。將置放注射部位上方之任何繃帶，使得壓力不施加於注射流體上。建議患者避免向注射部位施加壓力直至流體

被吸收。無菌生理食鹽水將用於復原以達成100 µg GM-CSF (當使用時)之等效共同投與且在疫苗接種一小時內投與。適當時，替代注射部位將位於腿或腹中。意欲在略微不同之部位(若可見先前注射部位，則距離最近注射部位3 cm)給予一系列疫苗接種中之各者，且記錄相對位置。將記錄部位之任何發炎(攝影及/或書面記錄)。發炎定義為在注射部位周圍持續大於1週之持續發紅及/或大於20 mm之硬結或任何皮膚潰瘍的區域。

【0223】 針對前5次免疫接種，將在免疫接種後60分鐘觀測來自各組(±GM-CSF)之前3名病患。溫度、生命徵象及反應將由工作人員在每十五分鐘免疫接種後時段結束時評估。患者將在同一個晚上採集且記錄其溫度(且若其具有發熱症狀，則在額外時間)且記錄其經歷之任何其他症狀。若患者報導任何皮膚變化，則將要求其進行評估。假設在前6名患者中經由其最初5個劑量未注意到嚴重不良作用，則將對於其注射之剩餘部分免除監測時間。患者7-12將緊接在其第一疫苗注射之後監測60分鐘；除非臨床上指示，否則後續注射將不需要疫苗後觀測。

【0224】 將在第0週、第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第14週(或在最後一次注射之後的第10至20天內，包括若額外疫苗注射，則在試驗後評估血清轉化，但若保證，則亦將可用於確定任何全身性毒性。將在各疫苗接種之前收集血清樣品。

【0225】 將每週招收最多3名患者直至前6名患者已接受5次劑量而無不良事件(>2級)。

【0226】 若皮內注射導致皮膚潰瘍，則後續注射可針對剩餘疫苗接種而皮下給予。當疫苗接種皮內投與(每天)時，若患者發展出顯著免疫反應，則DTH反應將排除進一步皮內投與。顯著DTH反應定義為在注射部

位周圍持續大於1週之持續發紅及/或大於20 mm之硬結或任何皮膚潰瘍。

【0227】 個體將在最後一次注射(或若注射較早停止，則最後一次注射)之後4週包括後續檢查評估31週。其後，其將在最後一次注射之後第4個月及第7個月評估免疫參數。

【0228】 如在整個研究中臨床上所指示，患者可接受進行中的支持性及緩解性照護(例如，營養支持、疼痛控制)。患者可能未接受任何並行腫瘤或癌症引導療法(例如化學療法、生物療法等)。允許雙膦酸鹽療法作為支持性照護之一部分。在先前記錄之疾病部位中出現緊急併發症的患者可接受緩解性放射療法。若醫學上適當，則將藉由與主持者及調查員討論來確定對方案療法之持續。

【0229】 若滿足以下條件中之任一者，則將自方案治療移除患者：
(i)不可接受之毒性(如藉由治療醫師及/或患者所確定)或需要中斷治療之毒性；(ii)患者可出於任何原因在任何時間選擇退出研究；(iii)若研究者感覺到患者對繼續方案不感興趣或若患者不遵循治療，患者可由研究者判斷自方案退出；(iv)由新病灶發展表徵之疾病進展，或若現有疾病增加超過基線或最低點(以較小)長軸一維直徑之100%；(v)根據實體腫瘤中之反應評價準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)準則之疾病進展；及(vi)如下完成方案療法：(a)完成5次計劃疫苗接種；及(b)第12名患者(階段I)或第30名患者(階段I擴增區段)之最終劑量。對於指定組開始但不完成完全注射時程之患者不根據完成各相應組所需之總計患者計數；其資料將包括於研究概述中。

【0230】 若病患由於毒性作用或「疾病進展」而未能對方案治療起反應及/或自療法移除，則進一步治療(若存在)由調查員酌情處理。

【0231】 在自方案治療移除之後，將跟蹤所有患者之毒性。將在離開療法(最後一次注射)之後4週、12週及28週見患者。若在前4週內未消退至 ≤ 1 級，則每月可見患者直至毒性消退至 ≤ 1 級。除非認為與研究者之方案治療相關，否則將報導在4週隨訪之後的新毒性。將在最終隨訪之後或在死亡時需要對所有患者之最終報導形式。

【0232】 將如上文所概述之研究招收患者。若在研究期間之任何時間，存在表明過度3級或4級毒性率之足夠證據，則將終止研究。過量3級毒性率將視為20%(或4名患者)及過量4級毒性率將視為至該日期所招收之患者的10%(或2名患者)。若用於估計毒性率之90%單側信賴區間之下限超出適當界限(3級之20%，4級之10%)，則將認為毒性率過度之證據足夠。

【0233】 在操作上，若發生以下中之任一者，則將發生此情況：(i) 3級毒性($n=20$)：前2名患者中之2名、前6名患者中之3名、前9名患者中之4名、前13名患者中之5名、前14名患者中之6名或前19名患者中之7名；或(ii) 4級毒性($n=20$)：前5名患者中之2名、前11名患者中之3名、前18名患者中之4名、或前19名患者之5名。

【0234】 各毒性水準之毒性等級、定義及特定準則將為如藉由CTCAE版本3.0定義之規範中概述之彼等。若患者罹患可能(possibly/probably)或的確與免疫相關之任何3級或更高血液或非血液毒性，則將向該患者給予其他疫苗接種且將自方案療法移除患者。將不存在被允許之疫苗劑量變體。若所觀測到之毒性 ≥ 3 級由研究者確定為與所產生之免疫反應相關，則為皮質類固醇方式。

【0235】 全面代謝組將對血清(包括總膽紅素、SGOT及肌酐)進行且在第0週、第1週、第2週、第4週、第8週及第12週監測；且若根據方案

認為有必要，則監測任何額外疫苗接種週(亦即第24週及第36週)。另外，患者將在第一次免疫接種時及隨後每次疫苗接種時進行身體檢查。將觀測到患者在正常組織中產生自體免疫性，其可表現基礎水準之拉比林，尤其在皮膚及唾液腺中。

【0236】 除非另外指出，否則在注射第1疫苗之前14天內進行基線評估。必須在第1次疫苗注射之前的28天內進行掃描及X射線。在患者病況劣化之情況下，應在開始下一個治療週期之前48小時內重複實驗室評估。

表9.研究時程。

週或事件	研究前 ^a	1	2	4	8	12	16 ^b	研究結束 ^c
LabVax 3(22)-23 ^d		X	X	X	X	X		
知情同意書	X							
人口統計	X							
病史	X							
身體檢查 ^e	X	X	X	X	X	X	X	
效能狀態 ^f	X	X	X	X	X	X	X	
對腫瘤問題之IHC	X						X	
血清抗體效價	X	X		X		X		X
CBC	X	X		X		X	X	
化學	X	X		X		X	X	
DTH ^c	X						X	
妊娠測試 ^a	X							
腫瘤評估 ^e	X					X		

- a. 研究前要求(第1疫苗注射之前4週內，除另外指示外)；DTH、妊娠測試、免疫組織化學之活檢包括於研究前檢查中。
- b. 如章節7.4.8中所定義之3次隨訪中之第一次。加強疫苗接種可由醫師及患者酌情處理投與，所提供之物質為可獲得的。
- c. 較佳地，若出於此原因自研究移除患者，則相隔4週進行的2個連

續量測值用於記錄漸進性疾病。

d. LabVax 3(22)-23 (0.1 ml，每天) ± GM-CSF。

e. 常規包括生命體徵、身高(僅預先研究需要)、體重。

f. 腫瘤評估(臨床量測；如所指示：放射線掃描、免疫組織化學之活組織檢查等)。

g. 全面代謝組(包括血清肌酐、AST、總膽紅素；在最低限度下進行預研究之CBC w/自動差分)。

【0237】 第1疫苗注射之前4週內，另外指明除外：(i)病史及身體檢查，包括：身高、體重、效能狀態、臨床腫瘤量測結果；(ii)血液學：使用自動差分之全血球計數；(iii)生物化學：血清肌酐、AST、總膽紅素；及(iv)放射學：視需要記錄疾病之掃描/X射線(在注射第1疫苗之前3個月內)。為確保可比較性，必須使用相同技術進行基線X射線/掃描及後續X射線/掃描以評估反應；亦即在使用標準對比體積、相同對比劑及較佳同一掃描器快速對比投與之後立即進行掃描。

【0238】 其他調查將包括：(i)基線血清樣品(用於抗體效價)；(ii)在注射第1疫苗之前2週內進行妊娠測試(對於有生育可能之女性)；(iii)在注射第1疫苗之前3個月內DTH至常見回憶抗原；及(iv)在注射第1疫苗之前的3個月內，應進行免疫組織化學(針對合格性，腫瘤組織必須對拉比林表現呈陽性)。

【0239】 所有患者將自藉由LabVax 3(22)-23之其第一次治療之時間可評估毒性。所有患者將可評估來自肽注射之毒性且將監測急性毒性。所有患者將在醫師之緊挨著的第一次3次注射的注射後監測1小時。

【0240】 將在此研究中使用由實體腫瘤中之反應評估準則

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)委員會所提出之新的國際準則評估反應及進展。在RECIST準則中使用腫瘤病灶之僅最大直徑(一維量測值)之變化。

【0241】可量測病灶定義為可藉由習知技術(PE、CT、XR、MRI)在至少一個維度(待記錄之最長直徑)中精確量測為 ≥ 20 mm或藉由螺旋CT掃描量測之 ≥ 10 mm之彼等病灶。所有腫瘤量測值必須以毫米(或十進位公分分率)記錄。

【0242】認為所有其他病灶(或疾病部位)，包括小病灶(藉由習知技術最長直徑 < 20 mm，或螺旋CT掃描 < 10 mm)為不可量測之疾病。骨骼病變、軟腦膜疾病、腹水、肋膜/心包積液、淋巴管炎真皮/肺、發炎性寵物疾病、腹部塊(隨後為CT或MRI)及囊性病灶均為不可量測的。前列腺癌患者亦可患有僅PSA疾病。

【0243】在基線下應鑑別代表所有涉及器官的所有可量測病灶為目標病灶，每個器官最多5個病灶且總共10個病灶，且記錄及量測。應基於尺寸(具有最長直徑之病變)及適用於準確重複量測之適合性(藉由成像技術或臨床上)，選擇目標病灶。將計算所有目標病灶之最長直徑(LD)的和且報導為基線和LD。基線總和LD將用作參考以進一步表徵疾病之可量測尺寸之客觀腫瘤反應。若存在 > 10 個可量測病灶，則未選擇作為目標病灶之彼等病灶將考慮與非可量測疾病相關作為非目標病灶。

【0244】所有可量測病灶(或疾病部位)加上超過10的任何可量測病灶作為目標病灶列出。不需要量測，但此等病灶應在基線處注意且應跟蹤為「存在」或「不存在」。

【0245】所有患者將對研究具有其最佳反應，分類如下文中所概

述：完全反應(CR)：腫瘤(目標與非目標)之所有臨床及放射學跡象消失；
部分反應(PR)：取基線總和LD作為參考之目標病灶之LD總和降低至少30%；及穩定疾病(SD)：穩態疾病。既不足夠收縮以符合PR亦不足夠增加以符合PD；漸進性疾病(PD)：採用自治療開始記錄之最小LD或出現一或多種新病灶之參考的所量測病灶之LD之總和的至少20%增加。新病灶之出現亦將構成漸進性疾病。在特殊情況下，非目標病灶之明確進展可作為疾病進展之跡象接受。在特殊情況下，非目標病灶之明確進展可作為疾病進展之跡象接受。

表10. 反應分類。

目標病灶	非 目 標 病灶	新病灶	整體反應	此類別亦需要之最佳反應
CR	CR	否	CR	≥ 4週確認
CR	非CR/非PD	否	PR	≥ 4週確認
PR	非PD	否	PR	≥ 4週確認
SD	非PD	否	SD	自基線記錄至少≥ 4週；對僅PSA疾病≥ 8週
PD	任意者	是或否	PD	無先前SD、PR或CR
任意者	PD	是或否	PD	無先前SD、PR或CR
任意者	任意者	是	PD	無先前SD、PR或CR

【0246】 反應持續時間(DOR)將自CR/PR（無論哪個第一個記錄）之量測準則首次符合標準之時間至客觀記錄復發性或漸進性疾病之第一個日期的時間量測。穩定疾病持續時間將自療法開始直至符合進展之準則之時間量測，採用自治療開始所記錄之最小量測值作為參考。

【0247】 將在此研究過程之後在所有患者中進行臨床血清學研究以評估針對基於拉比林之肽之血清抗體之任何發展。將量測抗體反應且作為對基於拉比林之肽(全部4次組合)之總免疫球蛋白(IgM、IgG、IgA、IgD

及IgE)反應進行評估。將出於研究目的量測個別IgM及IgG反應且將不用於此研究中以直接治療。亦將出於研究目的確定IgG子類別反應且將不用於直接治療。將在第4週、第9週、第12週、第15週、第19週、第23週及第27週評估此等反應。

【0248】 如上文所概述抽取10 ml之血液樣品。將各樣品收集至具有20 g或更大針之非肝素化真空管中。血液樣品將立即在濕冰(約4-8°C)上冷卻且保持在此溫度下直至處理以分離血清。血清將以疊氮化鈉作為防腐劑摻入(使用飽和疊氮化鈉溶液，最終濃度在0.05-0.1%內以上)，添加體積連同血清總量一起記錄。樣品應相等地劃分且在-80°C下儲存於兩個不同冷凍機中直至分析。

【0249】 血清決不應冷凍。樣品(10 cc)應保持在冷凍機(4°C)中，在其收集管(由LabyRx, Inc.提供；疊氮化鈉，非肝素化之具有蠟相分離器之紅頂管)中。血清樣品將在機構處保持且在試驗期間以散裝運送。血清之儲備係防護在裝運時或在後續儲存點樣品之損失。

【0250】 將請求血清轉化為1:100,000之患者(視情況；僅一次)以提供10 ml全血以便分離活淋巴細胞。將根據菲科爾梯度處理全血，細胞用漢克斯緩衝液(Hanks Buffer)洗滌3次，且細胞等分且在10% DMSO/90%胎牛血清中冷凍保存(約 5×10^6 個/小瓶)。此等細胞將提供給LabyRx (或第三方測試實驗室)用於評估細胞免疫反應及其他研究相關研究。

【0251】 在患者治療之前，必須提交具有腫瘤組織之代表性樣品的福馬林(formalin)固定石蠟嵌入之組織用於免疫組織化學染色及拉比林之檢測/評估。

【序列表】

<110> 美商拉比雷克斯免疫學療法（美國）有限公司(LABYRX IMMUNOLOGIC THERAPEUTICS (USA) LIMITED)

<120> 用於癌症免疫療法之基於拉比林(LABYRINTHIN)之肽及其用途

<130> 18572-20001.41

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/779,377

<151> 2018-12-13

<160> 32

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 255

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met	Val	Ile	Ala	Leu	Leu	Gly	Val	Trp	Thr	Ser	Val	Ala	Val	Val	Trp
1				5				10						15	
Phe	Asp	Leu	Val	Asp	Tyr	Glu	Glu	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Gly	Ile	Tyr
			20					25					30		
Asp	Ala	Asp	Gly	Asp	Gly	Asp	Phe	Asp	Val	Asp	Asp	Ala	Lys	Val	Leu
		35					40					45			
Leu	Gly	Leu	Lys	Glu	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Pro	Ala	Val	Pro	Pro	Glu
	50					55				60					
Glu	Ala	Glu	Pro	His	Thr	Glu	Pro	Glu	Glu	Gln	Val	Pro	Val	Glu	Ala
65				70				75						80	
Glu	Pro	Gln	Asn	Ile	Glu	Asp	Glu	Ala	Lys	Glu	Gln	Ile	Gln	Ser	Leu
			85					90					95		
Leu	His	Glu	Met	Val	His	Ala	Glu	His	Val	Glu	Gly	Glu	Asp	Leu	Gln
		100					105						110		
Gln	Glu	Asp	Gly	Pro	Thr	Gly	Glu	Pro	Gln	Gln	Glu	Asp	Asp	Glu	Phe
		115				120					125				
Leu	Met	Ala	Thr	Asp	Val	Asp	Asp	Arg	Phe	Glu	Thr	Leu	Glu	Pro	Glu
	130					135				140					
Val	Ser	His	Glu	Glu	Thr	Glu	His	Ser	Tyr	His	Val	Glu	Glu	Thr	Val
145				150				155						160	
Ser	Gln	Asp	Cys	Asn	Gln	Asp	Met	Glu	Glu	Met	Met	Ser	Glu	Gln	Glu
			165					170					175		
Asn	Pro	Asp	Ser	Ser	Glu	Pro	Val	Val	Glu	Asp	Glu	Arg	Leu	His	His
		180						185					190		
Asp	Thr	Asp	Asp	Val	Thr	Tyr	Gln	Val	Tyr	Glu	Glu	Gln	Ala	Val	Tyr

195					200					205						
Glu	Pro	Leu	Glu	Asn	Glu	Gly	Ile	Glu	Ile	Thr	Glu	Val	Thr	Ala	Pro	
210					215					220						
Pro	Glu	Asp	Asn	Pro	Val	Glu	Asp	Ser	Gln	Val	Ile	Val	Glu	Glu	Val	
225					230					235					240	
Ser	Ile	Phe	Pro	Val	Glu	Glu	Gln	Gln	Glu	Val	Pro	Pro	Asp	Thr		
245					250					255						

<210> 2
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2
Glu Pro Ala
1

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3
Val Pro Pro Glu
1

<210> 4
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4
Glu Pro His
1

<210> 5
<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5
Glu Pro Glu
1

<210> 6
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6
Val Pro Val
1

<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7
Glu Pro Gln
1

<210> 8
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8
Gly Pro Thr
1

<210> 9
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9
Asn Pro Asp
1

<210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10
Glu Pro Val
1

<210> 11
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11
Glu Pro Leu
1

<210> 12
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12
Ala Pro Pro Glu
1

<210> 13
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13
Asn Pro Val
1

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14
Phe Pro Val
1

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15
Val Pro Pro Asp
1

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16

Glu Pro Ala Val Pro Pro Glu
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17
Val Pro Pro Glu Glu Ala Glu Pro His
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18
Glu Pro His Thr Glu Pro Glu
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19
Glu Pro Glu Glu Gln Val Pro Val
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20
Val Pro Val Glu Ala Glu Pro Gln
1 5

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21
Gly Pro Thr Gly Glu Pro Gln
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22
Asn Pro Asp Ser Ser Glu Pro Val
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23
Ala Pro Pro Glu Asp Asn Pro Val
1 5

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 24

Phe Pro Val Glu Glu Gln Gln Glu Val Pro Pro Asp
1 5 10

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 25

Asp Gly Pro Thr Gly Glu Pro Gln Gln Glu
1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 26

Glu Gln Glu Asn Pro Asp Ser Ser Glu Pro Val
1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 27

Ala Pro Pro Glu Asp Asn Pro Val Glu Asp
1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 28

Glu Glu Gln Gln Glu Val Pro Pro Asp
1 5

<210> 29

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 29

Gly Glu Asp Leu Gln Gln Glu Asp Gly Pro Thr Gly Glu Pro Gln Gln
1 5 10 15
Glu Asp Asp Glu Phe Leu
20

<210> 30

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 30

Asp Met Glu Glu Met Met Ser Glu Gln Glu Asn Pro Asp Ser Ser Glu
1 5 10 15
Pro Val Val Glu Asp Glu
20

<210> 31

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 31

Asn Glu Gly Ile Glu Ile Thr Glu Val Thr Ala Pro Pro Glu Asp Asn

1	5	10	15
Pro	Val	Glu	Asp
Ser	Gln		
	20		

<210> 32
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32															
Asp	Ser	Gln	Val	Ile	Val	Glu	Glu	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Val	Glu	Glu
1			5					10						15	
Gln	Gln	Glu	Val	Pro	Pro	Asp									
			20												

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種抗原組合物，其包含一或多種拉比林(labyrinthin)衍生之肽，其中各拉比林衍生之肽包含一或多種T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【第2項】

如請求項1之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽各包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【第3項】

如請求項1或2之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽之長度在8與25個胺基酸之間。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽實質上與拉比林之部分同源。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽各包含非末端脯胺酸殘基。

【第6項】

一種抗原組合物，其包含一或多種選自由以下組成之群的拉比林衍生之肽：

- (a)包含SEQ ID NO: 25或其變異體之第一肽；
- (b)包含SEQ ID NO: 26或其變異體之第二肽；
- (c)包含SEQ ID NO: 27或其變異體之第三肽；及

(d)包含SEQ ID NO: 28或其變異體之第四肽，

其中該一或多種拉比林衍生之肽之長度在12與25個胺基酸之間，且

其中各肽包含T細胞抗原決定基及B細胞抗原決定基。

【第7項】

如請求項6之抗原組合物，其中該第一肽包含SEQ ID NO: 25。

【第8項】

如請求項6或7之抗原組合物，其中該第二肽包含SEQ ID NO: 26。

【第9項】

如請求項6至8中任一項之抗原組合物，其中該第三肽包含SEQ ID NO: 27。

【第10項】

如請求項6至9中任一項之抗原組合物，其中該第四肽包含SEQ ID NO: 28。

【第11項】

如請求項6至10中任一項之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽之長度在21與24個胺基酸之間。

【第12項】

如請求項6至11中任一項之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽之長度為22或23個胺基酸。

【第13項】

如請求項6至12中任一項之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽實質上與拉比林之部分同源。

【第14項】

如請求項6至13中任一項之抗原組合物，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29或其相對於SEQ ID NO: 29具有1或2個胺基酸取代、缺失、插入及/或添加之變異體。

【第15項】

如請求項6至14中任一項之抗原組合物，其中該第一肽為SEQ ID NO: 29。

【第16項】

如請求項6至15中任一項之抗原組合物，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30或其相對於SEQ ID NO: 30具有1或2個胺基酸取代、缺失、插入及/或添加的變異體。

【第17項】

如請求項6至16中任一項之抗原組合物，其中該第二肽為SEQ ID NO: 30。

【第18項】

如請求項6至17中任一項之抗原組合物，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31或其相對於SEQ ID NO: 31具有1或2個胺基酸取代、缺失、插入及/或添加的變異體。

【第19項】

如請求項6至18中任一項之抗原組合物，其中該第三肽為SEQ ID NO: 31。

【第20項】

如請求項6至19中任一項之抗原組合物，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32或其相對於SEQ ID NO: 32具有1或2個胺基酸取代、缺失、插入及

/或添加的變異體。

【第21項】

如請求項6至20中任一項之抗原組合物，其中該第四肽為SEQ ID NO: 32。

【第22項】

如請求項6至21中任一項之抗原組合物，其中該一或多種拉比林衍生之肽中至少一者與連接子結合。

【第23項】

如請求項6至22中任一項之抗原組合物，其中該抗原組合物包含該等拉比林衍生之肽中之兩種或更多種。

【第24項】

如請求項6至23中任一項之抗原組合物，其中該抗原組合物包含該等拉比林衍生之肽中之三種或更多種。

【第25項】

如請求項6至24中任一項之抗原組合物，其中該抗原組合物包含該等拉比林衍生之肽中之四種。

【第26項】

一種核酸組合物，其包含一或多種編碼包含於如請求項1至25中任一項之抗原組合物中之該一或多種拉比林衍生之肽中至少一者的核酸。

【第27項】

一種疫苗組合物，其包含：

(a)有效量之如請求項1至25中任一項之抗原組合物；及

(b)醫藥學上可接受之媒劑。

【第28項】

如請求項27之疫苗組合物，其中該醫藥學上可接受之媒劑選自由以下組成之群：水性懸浮液、油性懸浮液、乳液、脂質體、病毒體及奈米粒子。

【第29項】

如請求項27或28之疫苗組合物，其中該醫藥學上可接受之媒劑包含賦形劑。

【第30項】

如請求項27至29中任一項之疫苗組合物，其中該醫藥學上可接受之媒劑包含佐劑。

【第31項】

如請求項30之疫苗組合物，其中該佐劑為免疫增強佐劑。

【第32項】

一種用於治療有需要個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項27至31中任一項之疫苗組合物。

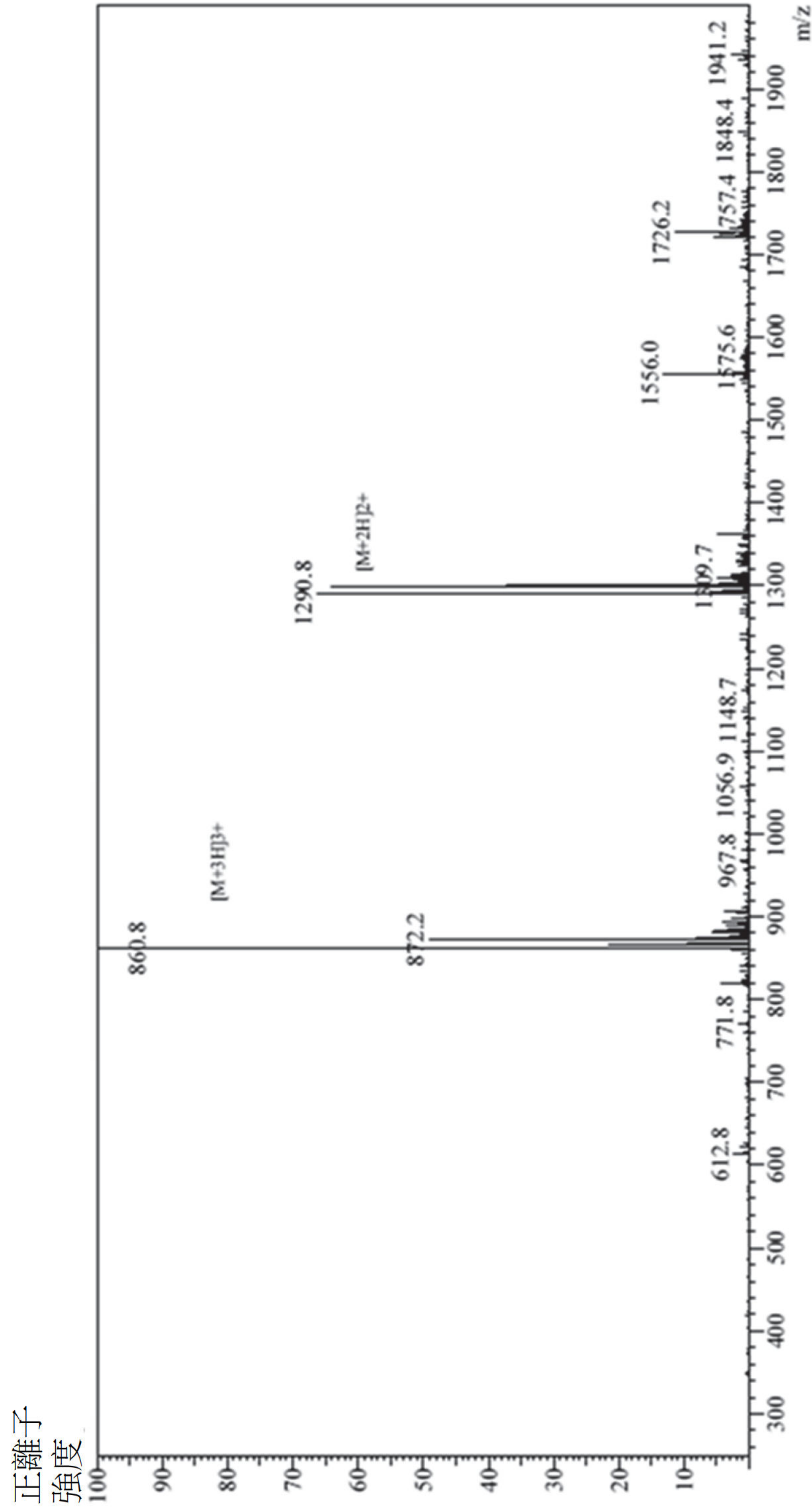
【第33項】

如請求項32之方法，其進一步包含向該個體投與免疫檢查點抑制劑。

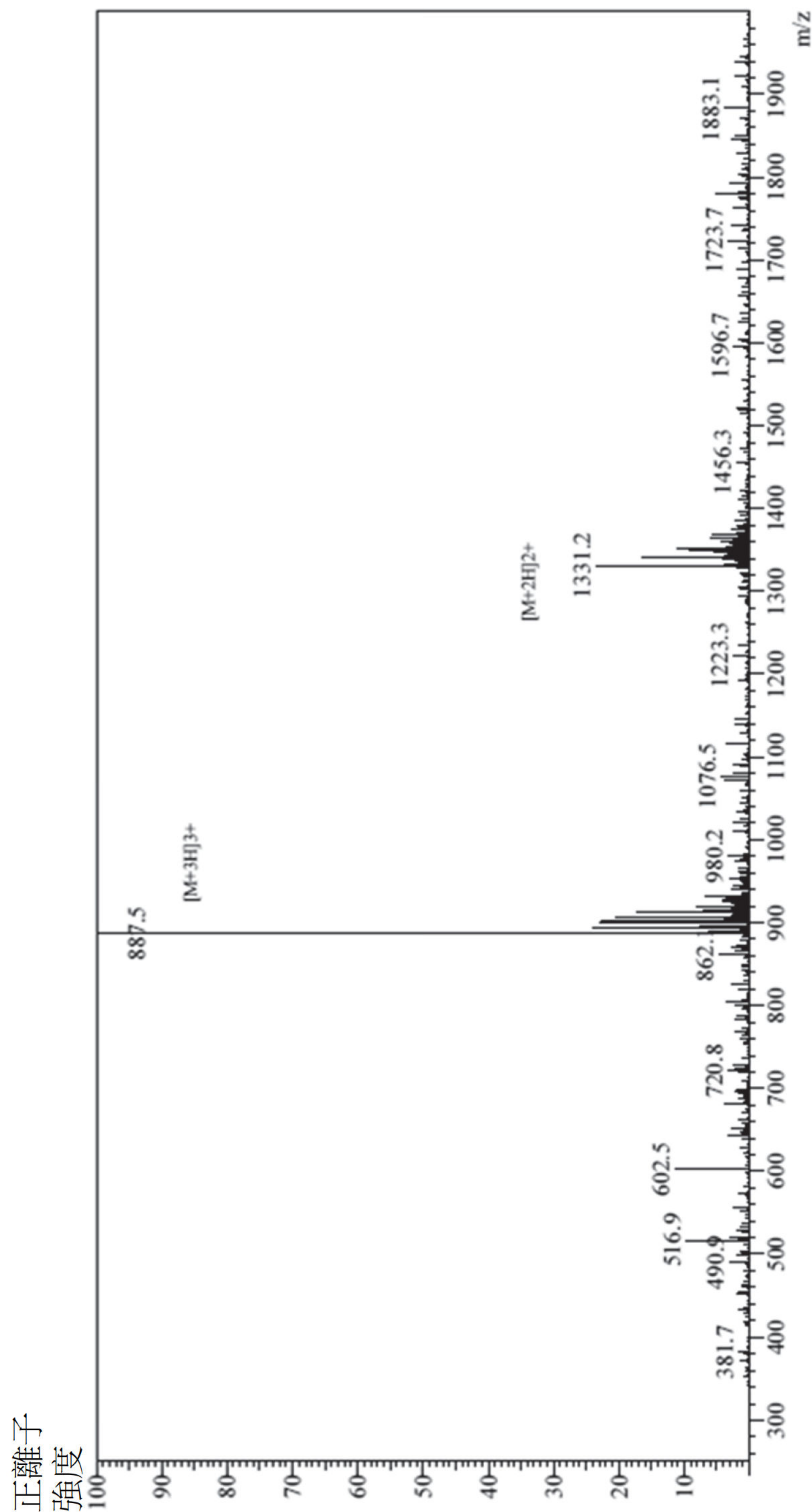
【第34項】

一種在宿主動物中產生抗體之方法，該方法包含向該宿主動物投與如請求項1至25中任一項之抗原組合物、如請求項26之核酸組合物或如請求項27至33中任一項之疫苗組合物，由此產生該抗體。

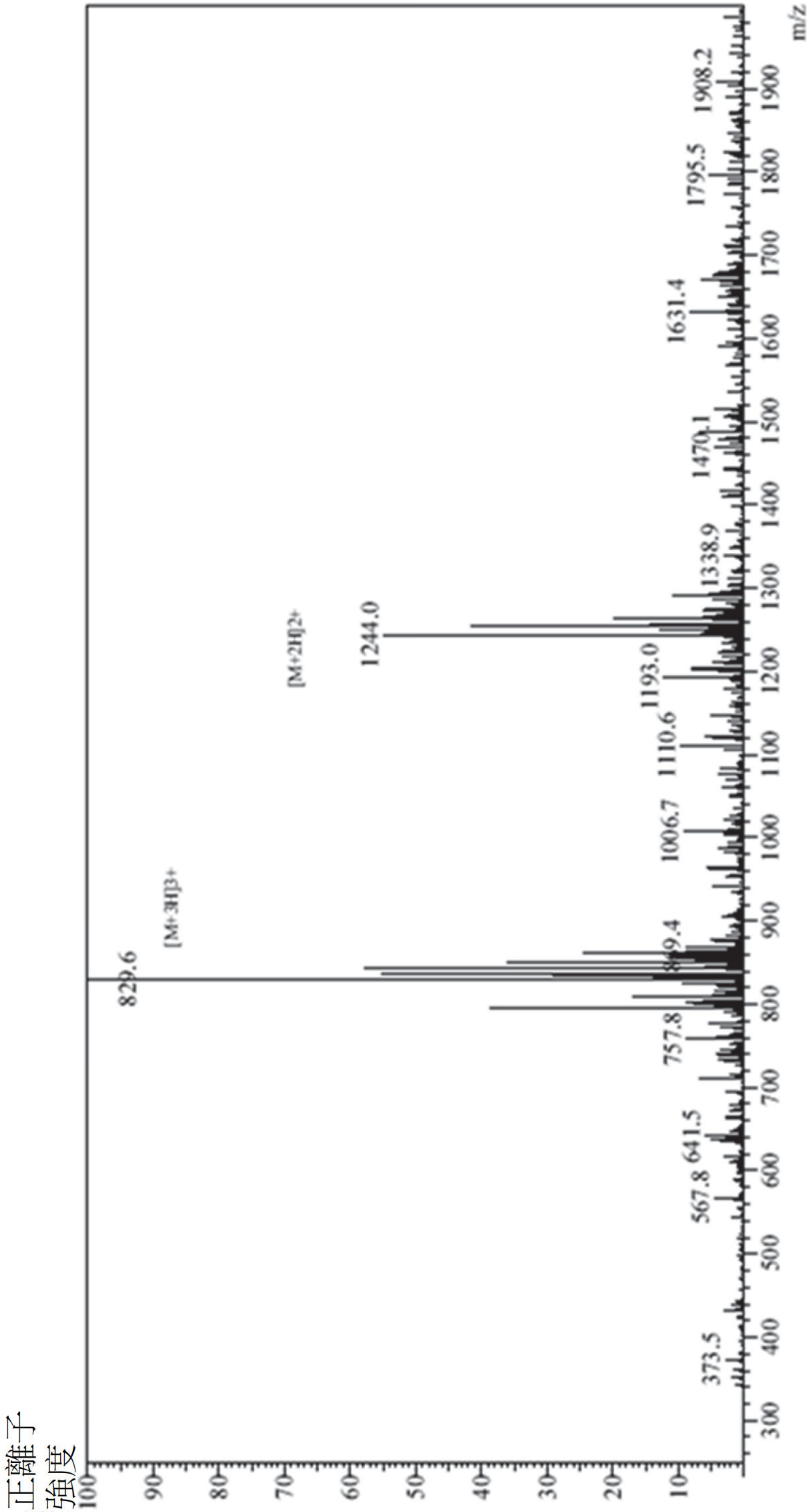
【發明圖式】



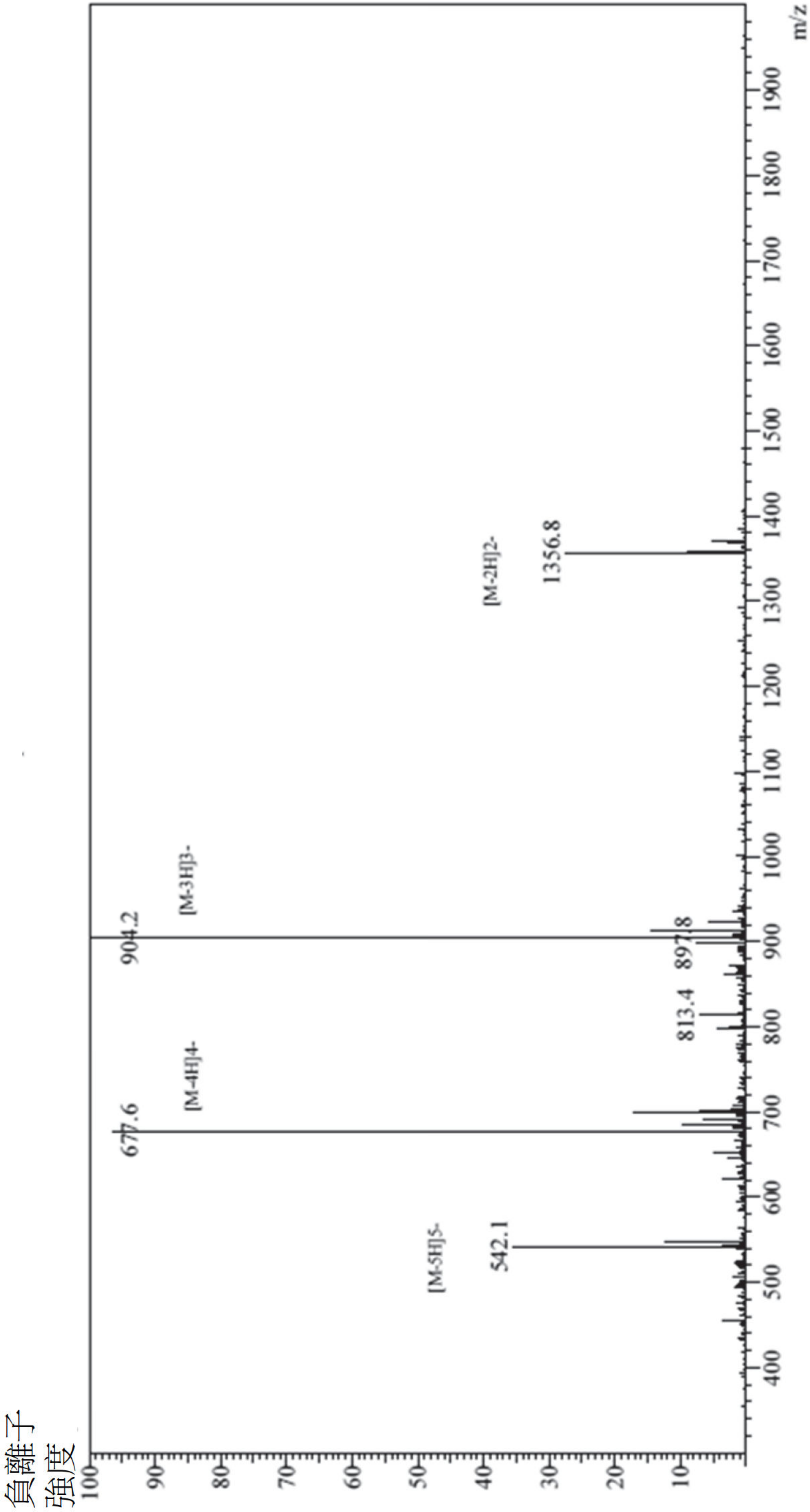
【圖1A】



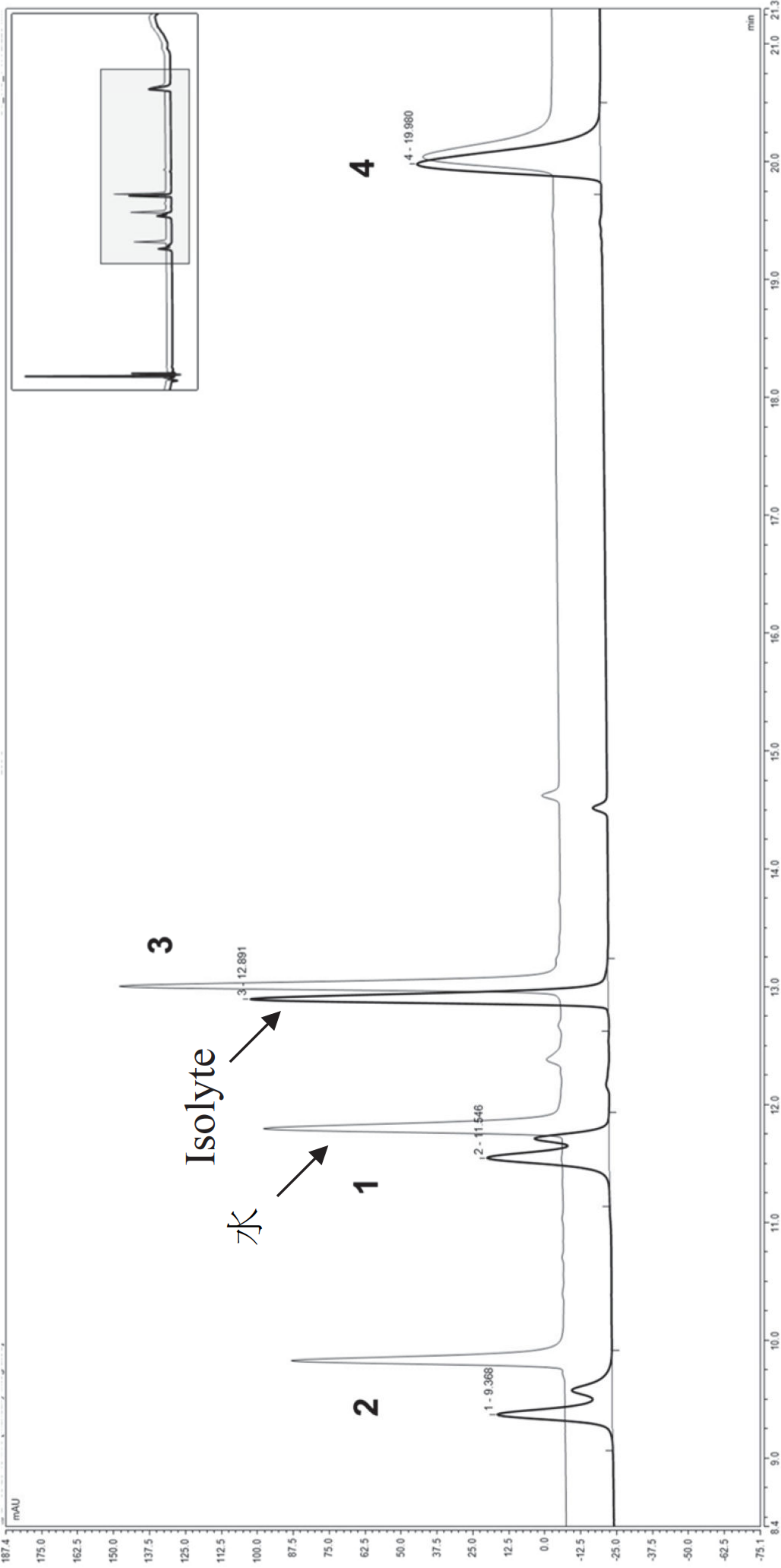
【圖1B】



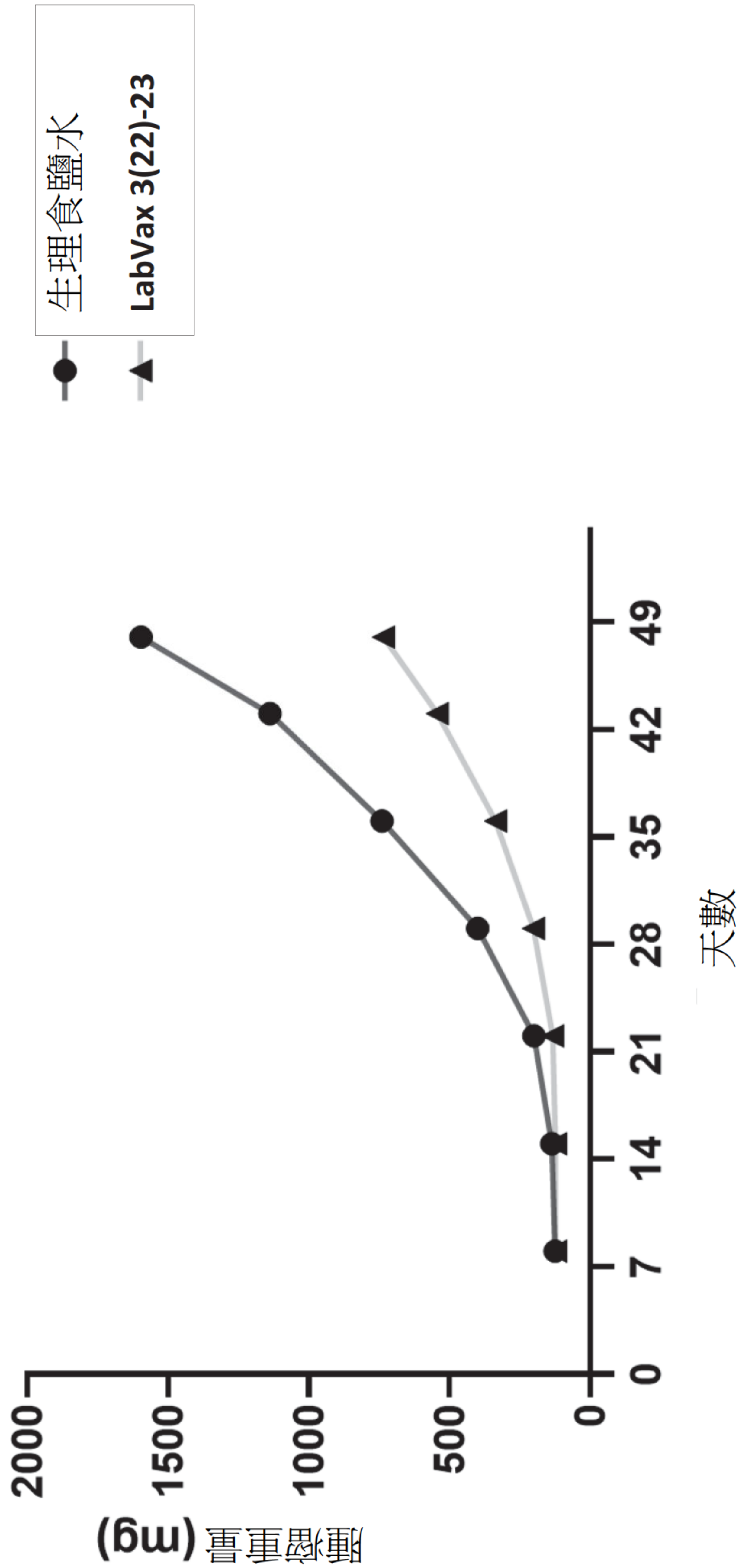
【圖1C】



【圖1D】



【圖2】



【圖3】