

公告本
發明專利說明書

101年2月22日修正替換頁

中文說明書替換頁(101年2月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095123235

※ 申請日期：95.6.27

※IPC 分類：A61K 38/50, 9/12, 31/39

一、發明名稱：(中文/英文)

以黏液性糖蛋白(MUC-1)疫苗治療病人之方法

METHOD OF TREATING PATIENTS WITH A MUCINOUS
GLYCOPROTEIN (MUC-1) VACCINE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安柯席爾伊恩股份有限公司

ONCOTHYREON INC.

代表人：(中文/英文)

羅伯特 科克曼

KIRKMAN, ROBERT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國華盛頓州西雅圖市第四大道2601號500室

2601 FOURTH AVENUE, SUITE 500, SEATTLE, WASHINGTON 98121,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

B 麥可 隆吉聶克

LONGENECKER, B. MICHAEL

國 籍：(中文/英文)

加拿大 CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年06月28日；60/694,233

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種藉由投用以MUC-1為基礎之調配物予身受諸如非小細胞肺癌或前列腺癌等癌症折磨之個體，以治療該個體之方法。該調配物係為以MUC-1為基礎之脂質體疫苗調配物。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種鑑定適於以黏液性糖蛋白(MUC-1)為基礎之調配物治療之患有癌症之個體的方法。此等癌症之實例係非小細胞肺癌及前列腺癌。在一些情形中，該以MUC-1為基礎之調配物係BLP25疫苗。

【先前技術】

肺癌係在北美洲男性及女性中引發癌症相關死亡率之主要原因。2004年，在美國診斷出大約174,000例肺癌(54%為男性，46%為女性)新增病例。此外，僅在美國就有約160,000人死於此種疾病。

遺憾的是，診斷時僅有25%肺癌病人有可能藉由手術治癒。而且，化學療法僅能適度提高受此種癌症折磨之個體的存活機會。

非小細胞肺癌(NSCLC)係最常見之肺癌，乃因其佔所有原發性肺癌的約75至80%。NSCLC特徵為鱗狀細胞癌、腺癌及大細胞癌。曾觀察到，黏液性糖蛋白(MUC-1)可在此等癌瘤中高水平表現，超過健康個體之表皮細胞中的正常表現水平。亦曾觀察到，許多修飾MUC-1蛋白質之碳水化合物部分要短於彼等藉助與MUC-1多肽主鏈之連接連至正常細胞MUC-1蛋白質上的部分。因此，癌細胞中MUC-1多肽主鏈較正常細胞中多肽主鏈更為暴露。

在美國前列腺癌係肺癌之後男性中第二常見之經診斷癌症。在美國約有190,000男性經診斷患有前列腺癌且每年

有將近30,000男性死於該疾病。

用於治療前列腺癌之前列腺切除術(PR)後生化失敗常係臨床失敗之前兆，其會縮短病人之預期壽命。而且，儘管存在對治療前列腺癌之額外非侵犯性方法的需求，但亦存在對治療經歷前列腺切除術後生化失敗之男性的特殊需求。

業內存在鑑定適於新穎癌症療法之病人的需求，以及需要研發此等新穎癌症療法。本發明提供一種用於鑑定適於以黏液性糖蛋白(MUC-1)為基礎之調配物治療之患有癌症之個體的方法。

【發明內容】

本發明係關於患有癌症之個體的鑑定及治療，其中該癌症適於以MUC-1為基礎之調配物治療。此等癌症之實例係NSCLC及前列腺癌。本發明亦涵蓋用所述以MUC-1為基礎之調配物治療NSCLC及前列腺癌以外的其他癌症。

在本發明一實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物可以係以MUC-1為基礎之脂質體疫苗。舉例而言，該脂質體疫苗可包含位於其脂雙層中或包裹於其囊泡結構中之MUC-1肽。該MUC-1肽亦可經脂質化以促進其與脂質體脂雙層或膜之連接。該MUC-1肽可包含示於SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或其免疫活性片段或變體(總稱為「功能變體」)；或示於SEQ ID NO: 2之胺基酸序列或其免疫活性片段或變體。MUC-1核心重複變體之特殊特徵闡述於下文。

在本發明另一態樣中，提供一種用於治療患有NSCLC或

前列腺癌受試者之方法(「方法1」)。該方法包括：(A)選擇用於治療的患有NSCLC或前列腺癌之受試者，及(B)向該受試者投與一段時間以MUC-1為基礎之調配物。在一方法1之實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物包含一脂質體，該脂質體含有至少一種具有示於SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或其免疫活性片段或變體或示於SEQ ID NO: 2之胺基酸序列或其免疫活性片段或變體的多肽。

在具體實施例中，方法1可進一步包括一步驟(C)，該步驟(C)包括評估該經治療之受試者。在各個實施例中，評估該經治療之受試者可藉由量測該經治療受試者體內之免疫反應達成。在某些實施例中，量測經治療受試者體內之免疫反應可包括量測T-細胞增殖。在另一些實施例中，評估該經治療之受試者可包括測定下列中的至少一種或多種：(a)腫瘤大小、(b)腫瘤位置、(c)淋巴結期、(d)NSCLC或前列腺癌之生長速率、(e)該受試者之存活率、(f)該受試者肺癌或前列腺癌症狀之變化、(g)該受試者PSA濃度之變化、(h)該受試者PSA濃度加倍速率之變化、(i)該受試者生活品質之變化或(j)其一組合。

在此等實施例中，評估受試者可在該段時間之前、之間或之後實施。評估受試者亦可在該段時間之前及之後實施。

在又一實施例中，該調配物係BLP25脂質體疫苗。「BLP25」係特定之經脂質化MUC-1核心重複，如下文所示。BLP25疫苗可包含含有MUC-1核心重複(例如彼等示於

SEQ ID NO: 1及2中者)之預成型脂質體。該等含有MUC-1核心重複之預成型脂質體可經凍乾。

在此方法一實施例中，該BLP25脂質體疫苗係存於一套組中且將用於製備及使用該疫苗之使用說明納入該套組中。因此，該套組可包含另一液體，例如可用於重構經凍乾材料之氯化鈉溶液(0.9%，USP)。或者，該BLP25脂質體疫苗可作為液體提供。該套組亦可包含一佐劑或若干佐劑之組合。佐劑之實例包括但不限於脂質A、胞壁醯二肽、明礬或細胞因子。因此，該套組可包含許多能夠使人員製備用於投與之BLP25疫苗的小瓶或容器。

向受試者投與該調配物之步驟可係任何適宜方法，及利用任何醫藥上可接受之劑型。投與方法之實例包括但不限於注射，其中注射係肌內注射、皮下注射、靜脈內、結節內、腫瘤內、腹膜腔內或皮內注射。或者，該疫苗或脂質體結合之MUC-1核心重複肽可藉由氣溶膠、經鼻、經口、經陰道、經直腸、經眼睛、局部(粉劑、軟膏或滴劑)、經口腔、腦池內、腹膜腔內或外敷投與及諸如此類。該疫苗或脂質體結合之MUC-1核心重複肽義亦可經由適於經皮遞送之調配物(例如經由經皮貼片)投與。

在本發明又一態樣中，闡述一種用於改善或保持患有癌症(例如NSCLC或前列腺癌)之個體生活品質的方法(「方法2」)。此方法可包括向經診斷患有對以MUC-1為基礎之調配物的治療敏感之癌症(例如NSCLC或前列腺癌)的受試者按慣例投與一定時間的一劑量之BLP25脂質體疫苗。在方

法2另一態樣中，可在一段時間之前、期間及之後計算該個體的身體良好狀態、功能良好狀態及癌症症狀的綜合評分。

在一實施例中，該劑量之BLP25脂質體疫苗提供約1,000微克之BLP25 MUC-1脂肽，分一或多次投與，但亦可如下所述投與其他劑量。參見(例如)下文BLP25劑量分佈中涵蓋之劑量。

本發明另一態樣係用於鑑定適於以MUC-1為基礎之組合物(例如BLP25疫苗)治療之受試者的方法。該方法一實施例需要測定受試者血流或血液、血漿、尿、血清或其他適宜生物樣品中循環MUC-1肽水平是正常還是異常。若循環MUC-1之水平正常，則受試者適於後續以MUC-1組合物之治療。換言之，具有正常循環MUC-1水平之受試者可接受一劑量MUC-1疫苗，例如BLP25。在一實施例中，正常循環MUC-1之水平的上限係約37.7單位/毫升。因此，具有37.7單位/毫升或更低之循環MUC-1水平之受試者適於以MUC-1組合物(例如BLP25疫苗)進行治療。然而，熟習此項技術者會清楚地瞭解需在不同個體組中測定循環MUC-1肽之臨限水平。換言之，數值「37.7單位/毫升」並不一定係適於所有可分析群體之確定臨限值。循環抗原之「正常」量可自一期望之亞群測得並用作將MUC-1量分為正常或異常之指標。

在另一實施例中，該方法需要檢測HLA A2蛋白質或編碼核酸或HLA A2 RNA轉錄物在受試者血流或血液、血

漿、尿、血清或其他適宜生物樣品中的存在。存在HLA A2蛋白質或編碼核酸或HLA A2 RNA轉錄物在生物樣品中之檢測表明，受試者係適於以MUC-1為基礎之組合物(例如BLP25疫苗)進行治療。

在一實施例中，經篩選適於以MUC-1組合物進行治療之受試者患有IIIB期或IV期非小細胞肺癌。

在本發明一態樣中係用於治療患有癌症之受試者的方法。此方法包括：(a)選擇適於治療之具有可表現MUC-1之癌細胞的受試者，及(b)向該受試者投與一段時間以MUC-1為基礎之調配物，其中該調配物包含：(i)脂質體；及(ii)至少一種多肽，該多肽含有係選自由SEQ ID NO: 1之胺基酸序列、SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的免疫活性變體、SEQ ID NO: 2之胺基酸序列及SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的免疫活性變體組成之群的胺基酸序列，且其中該受試者在受試者血清中不具有高水平之循環MUC-1。在一實施例中，該癌症係選自由卵巢癌、肝癌、結腸癌、乳癌、胰腺癌、腎癌、頭頸部癌及多發性骨髓瘤組成之群。

上述一般性說明及下文圖式簡單說明二者僅為例示性及解釋性說明且欲提供對所要求之本發明的進一步闡釋。熟習此項技術者易於自下文本發明之具體實施方式中明瞭其他目標、優點及新穎特徵。

【實施方式】

本發明提供以MUC-1為基礎之調配物及用於治療受癌症折磨之個體之方法，其中該癌症對以MUC-1調配物進行之

治療敏感。此等癌症之實例係NSCLC及前列腺癌。本發明亦涵蓋用所述以MUC-1為基礎之調配物治療除NSCLC及前列腺癌以外之其他癌症。

根據本發明，調配物可包含MUC-1核心重複。MUC-1核心重複可以係在MUC-1蛋白質中重複出現許多次之胺基酸序列。較佳地，本發明MUC-1核心重複肽可模擬癌細胞中表現之MUC-1蛋白質(具有更短的連於MUC-1蛋白質主鏈上之碳水化合物部分)的暴露性質。

在一實施例中，本發明MUC-1核心重複具有如下胺基酸序列：STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP(SEQ ID NO: 1)。

MUC-1核心重複亦可具有示於下列任一個中之胺基酸序列：

STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPK(棕櫚醯基)G(SEQ ID NO: 2)

STAPPAHGVTSAPDTRPAPG(SEQ ID NO: 3)。

在某些實施例中，此核心重複可經脂質化。一此中MUC-1核心重複脂肽在本文中係稱作BLP25。該調配物亦可與脂質體相聯合。該聯合可包括但不限於將該肽納入該脂質體中或由該脂質體包裹該肽。

含有BLP25脂肽脂質體疫苗在本文中係稱作「L-BLP25」。

本發明調配物可進一步包含一佐劑或多個佐劑之組合，例如脂質A或介白素-2(IL-2)。可用於本發明之其他例示性

佐劑在下文闡述。該以MUC-1為基礎之調配物可調配成疫苗，且該疫苗可以係與脂質體聯合之MUC-1核心重複疫苗。在若干實施例中，該疫苗調配物包含與脂質體聯合之MUC-1核心重複及一佐劑。該MUC-1核心重複可經脂質化。

本發明疫苗可包含：(a)含有SEQ ID NO: 1之序列及外源脂質的MUC-1核心重複；或(b)含有SEQ ID NO: 1之序列及一脂質體的MUC-1核心重複；或(c)含有SEQ ID NO: 1之序列及一脂質體以及一佐劑的MUC-1核心重複；或(d)含有SEQ ID NO: 1之序列及一脂質體以及一佐劑的MUC-1核心重複，其中該佐劑係脂質A。

在某些其他實施例中，本發明疫苗可包含：(a)含有SEQ ID NO: 2之序列及外源脂質的MUC-1核心重複；或(b)含有SEQ ID NO: 2之序列及一脂質體的MUC-1核心重複；或(c)含有SEQ ID NO: 2之序列及一脂質體以及一佐劑的MUC-1核心重複；或(d)含有SEQ ID NO: 2之序列及一脂質體以及一佐劑的MUC-1核心重複，其中該佐劑係脂質A。

治療患有對以MUC-1為基礎之調配物的治療敏感之癌症(例如NSCLC或前列腺癌)之個體的概念及以MUC-1為基礎之疫苗配方之組成於下文詳細闡述。

I. BLP25脂質體疫苗

在一實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物包含一定量之MUC-1脂肽BLP25及一定量之佐劑。此一調配物在本文中係稱作BLP25脂質體疫苗(「L-BLP25」)，其可存於液體

或凍乾調配物中。舉例而言，該調配物或疫苗在單個劑量中可含有約1000微克之MUC-1脂肽BLP25及約500微克之脂質A。

然而，本發明中亦涵蓋MUC-1脂肽及脂質A之其他微克量。舉例而言，BLP25脂肽之量可足以供多劑量疫苗使用。因此，該MUC-1核心重複調配物可含有(例如)約50微克、約100微克、約200微克、約300微克、約400微克、約500微克、約600微克、約700微克、約800微克、約900微克、約1,000微克、約1,010微克、約1,020微克、約1,030微克、約1,040微克、約1,050微克、約1,060微克、約1,070微克、約1,080微克、約1,090微克、約1,100微克、約1,200微克、約1,300微克、約1,400微克、約1,500微克、約1,600微克、約1,700微克、約1,800微克、約1,900微克、約2,000微克、約3000微克、約4000微克、約5000微克、約6000微克、約7000微克、約8000微克、約9000微克、約10000微克、約15000微克、約25000微克或更多之MUC-1核心重複。MUC-1核心重複之其他特定劑量係在約500微克至約1500微克、約500微克至約1500微克及約1000微克之範圍內。

類似地，脂質A之量可變更以匹配調配進疫苗之MUC-1脂肽的量。因此，脂質A之量可係約50微克、約100微克、約200微克、約300微克、約400微克、約500微克、約600微克、約700微克、約800微克、約900微克、約1,000微克、約1,010微克、約1,020微克、約1,030微克、約1,040微克、

約1,050微克、約1,060微克、約1,070微克、約1,080微克、約1,090微克、約1,100微克、1,200微克、1,300微克、1,400微克、1,500微克、1,600微克、1,700微克、1,800微克、1,900微克或約2,000微克或更多。尤其係可存在約500微克之脂質A。

該BLP25脂肽及脂質A可與乾粉複水時形成之脂質體脂雙層相聯合。

該調配物可存於小瓶中，例如存於5毫升I型硼矽酸鹽玻璃瓶中。含有MUC-1調配物之小瓶亦可含有其他疫苗成份。舉例而言，該小瓶可包含額外脂質體脂質，例如二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、膽固醇及二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油。彼等特定脂質的各個量會發生變化。因此，小瓶中二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、膽固醇及二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油中任一個之量可以係約1毫克、約2毫克、約3毫克、約4毫克、約5毫克、約6毫克、約7毫克、約8毫克、約9毫克、約10毫克、約11毫克、約12毫克、約13毫克、約14毫克、約15毫克、約16毫克、約17毫克、約18毫克、約19毫克、約20毫克、約25毫克、約30毫克、約35毫克、約40毫克、約45毫克、約50毫克、約55毫克、約60毫克、約65毫克、約70毫克、約75毫克、約80毫克、約85毫克、約90毫克、約95毫克或約100毫克或超過約100毫克。可將該等脂質體脂質納入不同於第一小瓶之另一小瓶中，而可將MUC-1調配物納入第一個小瓶中。

當然，就本發明此目的而言亦存在其他實施例。因此，

L-BLP25 中 MUC-1 脂肽 BLP25、佐劑及脂質體脂質的上述量僅作為實例給出。測定各組份之適宜量(包括 MUC-1 脂肽之量)可容易達成。在一些實施例中，MUC-1 脂肽之量會大於或小於約 300 微克。該疫苗不需要在 5 毫升 I 型硼矽酸鹽玻璃瓶中提供，而可以業內已知的任何方式提供。

在一實施例中，該 BLP25 脂肽係線性 27 殘基之肽，該肽靠近其 C 端含有經脂質化之胺基酸衍生物。具體而言，BLP25 在該多肽之 26 位離胺酸殘基上含有棕櫚醯基脂質。該 BLP25 脂肽之序列係示於 SEQ ID NO: 2 中，如下所示：

SEQ ID NO: 2: STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPK(棕櫚醯基)G。

在具有 MUC-1 核心序列之其他實施例中，可在該肽天然序列中出現之胺基酸(例如蘇胺酸、絲胺酸、離胺酸、精胺酸或半胱胺酸)會係脂質可與之連接的適宜位點。此外，可將脂質連接至合成胺基酸或並非天然存在於 MUC-1 核心序列中之胺基酸上。而且，可將一或多個天然或合成胺基酸加入任一端或 MUC-1 核心序列內以促進脂質之連接。

不欲對可加入 MUC-1 核心序列之胺基酸的數目加以限制，此乃因可加入任何數目之胺基酸，只要該肽仍可在本發明方法中起作用即可。如上所闡釋，已在 BLP25 多肽中加入了兩個額外胺基酸。換言之，MUC-1 核心序列之 C-端係以脯胺酸結尾且因此長度為 25 個殘基。然而在 BLP25 多肽之情形中，已將一離胺酸及一甘胺酸加至 C-端脯胺酸處

以促進棕櫚醯基之連接。因此，BLP25多肽之長度係27個胺基酸長。可利用習知肽合成方法將一或多個此等額外胺基酸加至肽序列中。或者，該MUC-1核心序列肽或BLP25可以重組方式生成。

在一特定實施例中，BLP25脂質體疫苗(「L-BLP25」)可包含BLP25脂肽、脂質A、膽固醇、DMPG及DPPC。該BLP25脂肽可包含SEQ ID NO: 2之序列、其免疫活性片段或免疫活性變體。一劑量此一BLP25脂質體疫苗可包含約1000微克之BLP25脂肽、約500微克之脂質A、約17.3毫克之膽固醇、約3.6毫克之DMPG及約29.1毫克之DPPC。

此特定疫苗組合物及劑量亦可以「每小瓶」量闡述。因此，一小瓶可包含約300微克之BLP25脂肽、約150微克之脂質A、約5.2毫克之膽固醇、約1.1毫克之DMPG及約8.7毫克之DPPC。

此疫苗可經凍乾且隨後在投與前重構於(例如)氯化鈉溶液中。上述BLP25脂質體疫苗之量可重構於(例如)約0.6毫升液體中，但可視所需劑量採用任一體積之液體，例如約0.1毫升、0.2毫升、0.3毫升、0.4毫升、0.5毫升、0.6毫升、0.7毫升、0.8毫升、0.9毫升、10毫升、11毫升、12毫升、13毫升、14毫升、15毫升、16毫升、17毫升、18毫升、19毫升或20毫升或超過20毫升。將經凍乾MUC-1疫苗重構於其中之液體的體積不必為投與給個體之體積。

A. MUC-1核心重複變體

作為示於SEQ ID NO: 1及2之MUC-1核心重複序列的替

代物，本發明調配物可納入該等MUC-1核心重複之免疫活性同係物或變體。因此，本發明涵蓋具有類似於但不等同於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2中所示胺基酸序列之序列的MUC-1核心重複肽之用途。因此，本發明涵蓋如下MUC-1核心重複之用途，該MUC-1核心重複與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2之序列相比具有99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%或80%之序列一致性且具有免疫活性。

本發明MUC-1核心重複蛋白質可經修飾以包含保守變異或可經修飾以改變非關鍵殘基或位於非關鍵區域之殘基。非關鍵胺基酸可藉由業內已知方法鑑定，例如定點誘變、結晶法、核磁共振、光親和性標記或丙胺酸掃描誘變(Cunningham 等人，Science，244:1081-1085 (1989)；Smith等人，J. Mol. Biol.，224:899-904 (1992)；de Vos等人，Science，255:306-312 (1992))。可經由諸如蛋白酶對受質之結合、裂解、活體外活性或活體內活性等方法測試經修飾蛋白質誘發免疫反應之活性或能力。

具體而言，MUC-1核心重複變體可納入1、2、3、4或5處可改良MUC-1核心重複穩定性之胺基酸取代或用可改良MUC-1核心重複對抗氧化之穩定性的不同疏水胺基酸進行之取代或用可改良MUC-1核心重複對抗蛋白酶之穩定性的不同胺基酸進行之取代。因此，本發明「變體」MUC-1核心重複多肽之胺基酸序列會因一或多處取代、刪除、插

入、反轉、截短或其一組合而不同於SEQ ID NO: 1或2中所示序列。可使此一變體含有用另一具有類似特徵之胺基酸取代一指定胺基酸之胺基酸取代。保守取代包括脂族胺基酸中丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸及異亮胺酸之互換、羧基殘基中絲胺酸及蘇胺酸之互換、酸性殘基中天冬胺酸及麩胺酸之交換、醯胺殘基中天冬醯胺及麩胺醯胺之間的取代、鹼性殘基中離胺酸及精胺酸之交換以及芳族殘基中苯并胺酸及酪胺酸之取代。參見Bowie等人，Science，247:1306-1310(1990)。

B. MUC-1核心重複融合蛋白

具有SEQ ID NO: 1或2之全長序列或其變體之MUC-1核心重複肽亦可與通常不與之相連的另一多肽連接。因此，MUC-1核心重複肽可在其N-端或C-端以可操作方式連接至具有與MUC-1核心重複大體不同源之胺基酸序列的異源多肽上。「以可操作方式連接」表示，該MUC-1核心重複肽與該異源多肽二者均處於框內。

融合蛋白可能會或不會影響MUC-1核心重複或其一功能變體誘發宿主系統之免疫反應之能力。舉例而言，該融合蛋白可以係谷胱甘肽S-轉移酶(GST)-融合蛋白，其中MUC-1核心重複係融合至GST序列或流感HA標記物之C-端。其他類型融合蛋白包括但不限於酵素融合蛋白，例如 β -半乳糖苷酶融合體、酵母雙雜交GAL融合體、聚組胺酸融合體以及Ig融合體。此等融合蛋白尤其係聚組胺酸融合體可簡化以重組方式產生之用於本發明之MUC-1核心重複

的純化。在某些宿主細胞中，可藉助與可將MUC-1核心重複肽運輸至胞外基質上或將MUC-1核心重複蛋白質定位至細胞膜上之蛋白酶融合之異源信號序列來增加蛋白質之表現及/或分泌。

其他融合蛋白會影響到MUC-1核心重複誘發免疫反應之能力。舉例而言，MUC-1核心重複之亞區可由(例如)相應之結構域或來自MUC-1蛋白質另一區之亞區替代。因此，可產生嵌合之MUC-1核心重複。同樣地，會改變對受質之親和性或甚至可防止受質之蛋白水解作用。因此，人們可使用具有(例如)SEQ ID NO: 1或2或其變體之序列的蛋白質以作為另一MUC-1核心重複肽之競爭抑制劑。

C. MUC-1核心重複修飾

MUC-1核心重複變體亦涵蓋衍生物或類似物，其中(i)一胺基酸由一不係由該遺傳密碼編碼之胺基酸殘基取代，(ii)該成熟多肽與另一化合物(例如聚乙二醇)融合，或(iii)額外胺基酸與MUC-1多肽融合，例如前導或分泌序列或用於純化該多肽之序列。

典型修飾包括但不限於乙醯化、醯化、ADP-核糖基化、醯胺化、黃素之共價連接、血紅素部分之共價連接、核苷酸或核苷酸衍生物之共價連接、脂質或脂質衍生物之共價連接、磷酸醯肌醇之共價連接、交聯、環化、二硫鍵形成、去甲基化、共價交聯之形成、脒胺酸之形成、焦麩胺酸之形成、甲醯化、 γ -羧基化、糖基化、GPI錨形成、羥基化、碘化、甲基化、肉豆蔻醯化、氧化、蛋白水解處

理、磷酸化、異戊二烯化、外消旋化、硒鹽化、硫酸化、經轉移RNA介導之胺基酸向蛋白質中之添加(例如精胺鹽化)及泛素化。

可應用於MUC-1核心重複之尤其常見的肽修飾包括糖基化、脂質連接、硫酸化、麩胺酸殘基之 γ -羧基化、羥基化及ADP-核糖基化。參見T. E. Creighton, *Proteins--Structure and Molecular Properties*, 第2版(W. H. Freeman and Company, New York (1993)) ; Wold, F., *Posttranslational Covalent Modification of Proteins*, B. C. Johnson編輯(Academic Press, New York 1-12 (1983)) ; Seifter等人, *Meth. Enzymol.*, 182: 626-646 (1990); 以及Rattan等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 663:48-62 (1992)。

修飾可發生於MUC-1核心重複多肽之任何地方, 包括肽主鏈、胺基酸側鏈及胺基末端或羧基末端。藉由共價修飾進行之多肽中胺基或羧基之封阻或二者之同時封阻在天然存在之多肽及合成多肽中常見。

II. BLP25劑量

當將含有MUC-1核心肽、BLP25多肽或BLP25脂質體疫苗之以MUC-1為基礎的調配物投與給受試者時, 熟習此項技術者會瞭解, 該劑量會取決於若干因素, 包括但不限於該受試者之重量、腫瘤大小或腫瘤發展情況。一般而言, 本文所用接受以MUC-1為基礎之調配物的受試者係單個生物體。在某些實施例中, 受試者可係哺乳動物。具體而言, 受試者可係人類, 包括男性或女性。在許多實施例

中，該受試者會係等待或處於醫療護理及治療中之病人或個體。

可投與給受試者一劑量約50微克、約100微克、約200微克、約300微克、約400微克、約500微克、約600微克、約700微克、約800微克、約900微克、約1,000微克、約1,010微克、約1,020微克、約1,030微克、約1,040微克、約1,050微克、約1,060微克、約1,070微克、約1,080微克、約1,090微克、約1,100微克、1,200微克、1,300微克、1,400微克、1,500微克、1,600微克、1,700微克、1,800微克、1,900微克或約2,000微克之呈BLP25脂質體疫苗形式之BLP25 MUC-1多肽，可單次或累積施用。在具體實施例中，投與給受試者之劑量係每週約1,000微克之以MUC-1為基礎之調配物。

受試者可(例如)每日多次、每日一次、每兩日一次、每週一次接受一劑量以MUC-1為基礎之調配物或採用任何其他適宜投藥方案。在一實施例中，常規投與涵蓋按每週一次投與一劑量BLP25脂質體疫苗，保持一段時間。當然，該投藥方案可包括MUC-1肽遞送之其他排列。換言之，該疫苗可每週投與一次、兩次、三次、四次、五次、六次或更多次。在一些實施例中，在一段時間內會投與給受試者至少5個劑量。在其他實施例中，會投與給受試者超過或少於5個劑量。因此，受試者每週可接受一劑量約1,000微克之MUC-1經脂質化多肽。或者，該受試者可每週兩次接受兩劑量500微克或在5天內接受100微克之日劑

量。

並不侷限於此等劑量實例而僅用其例示投與約1,000微克之MUC-1經脂質化多肽的特定投藥方案。舉例而言，若適於指定情形之適當劑量係每週1,000微克，則可將該等劑量分成許多排列。此亦適用於用於特定情形之適當劑量係大於或小於1,000微克之情形。

向受試者投與以MUC-1為基礎之調配物之一段時間可係任何適宜時間。此等適宜時間之實例包括但不限於至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約13個月、至少約14個月、至少約15個月、至少約16個月、至少約17個月、至少約18個月、至少約19個月、至少約20個月、至少約21個月、至少約22個月、至少約23個月或至少約24個月或更長。治療時間亦可持續到24個月以上，需要時持續到(例如)30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月或長於36個月。

在本發明另一實施例中，用於本文所述任一方法之投與時間係至少約2週、至少約4週、至少約8週、至少約16週、至少約17週、至少約18週、至少約19週、至少約20週、至少約24週、至少約28週、至少約32週、至少約36週、至少約40週、至少約44週、至少約48週、至少約52週、至少約60週、至少約68週、至少約72週、至少約80週、至少約88週、至少約96週或至少約104週。

該以MUC-1為基礎之調配物可在治療不同時期投與。舉例而言，該以MUC-1為基礎之調配物可在治療期及保持期二者中投與。在一些實施例中，該治療期係包括以每週劑量投與該以MUC-1為基礎之調配物，而保持期則係以較長時間間隔投與，例如約每6週、約每7週、約每8週、約每9週、約每10週、約每11週、約每12週或更長時間一次。在一些情形中，治療期投與之所給劑量會大於保持期所給之劑量。然而，治療期及保持期可經設計用於特定個體，因此治療期與保持期之間在時間及劑量上會明顯不同於上述實例。一般而言，保持期可在任何視為適宜之時間開始。舉例而言，在一些實施例中，治療期係8週而保持期則持續該個體終身。在其他實施例中，僅進行治療期或保持期。

在又一實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物係以預防性地投與。在此等實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物的投與可防止個體形成癌症(例如NSCLC或前列腺癌)。當該以MUC-1為基礎之調配物係預防性使用時，劑量及治療方案可輕易地確定。

醫師可決定受試者應維持以MUC-1為基礎之調配物之時間長短。在一些情形中，個體餘生中持續投與該以MUC-1為基礎之調配物係有利的。

III. 脂質體

在許多實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物可與脂質體一起使用。脂質體係由一或多個繞性水環室之脂雙層構

成之微觀囊泡。參見例如，Bakker-Woudenberg等人，Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 12(增刊1)：S61(1993)，及 Kim，Drugs，46：618(1993)。由於脂質體可與同樣發現於天然細胞膜中之大量脂質分子調配在一起，故脂質體一般可安全投與且可生物降解。因此，脂質體常用於藥物遞送。

端視製備方法，脂質體可係單層或多層的，且直徑大小可在約0.02微米至大於約10微米之範圍內變化。可將多種作用劑包裹至或插入脂質體中。疏水性作用劑會分配於雙分子層中而親水性作用劑會分配於內部水性空間中。參見例如，Machy等人，LIPOSOMES IN CELL BIOLOGY AND PHARMACOLOGY (John Libbey，1987)，及Ostro等人，American J. Hosp. Pharm. 46：1576 (1989)。

脂質體可吸附於近乎所有類型之細胞上且隨後釋放納入其中之作用劑。在一些情形中，該脂質體可與目標細胞融合，藉此該脂質體之內含物隨後會注入目標細胞中。或者，脂質體可由能夠吞噬細胞之細胞內吞。內吞作用之後發生脂質體脂質之脂質體內部降解並釋放所包裹之作用劑。Scherphof等人，Ann. N.Y. Acad. Sci.，446：368 (1985)。

此外，脂質體用於在其表面呈現活性劑(例如多肽)且從而誘發各種事件(例如信號級聯作用或引發生化途徑)，而無需與前述段落中提及之目標細胞或表面融合。因此，舉例而言，可將一多肽經由與該多肽連接之脂質納入(例如)

脂質體之脂雙層中。

脂質體係作為遞送囊泡與本發明以MUC-1為基礎之調配物一起使用。可用於本發明方法之例示性適宜脂質體包括多層囊泡(MLV)、寡層囊泡(OLV)、單層囊泡(UV)、小單層囊泡(SUV)、中等尺寸之單層囊泡(MUV)、大單層囊泡(LUV)、特大單層囊泡(GUV)、多囊囊泡(MVV)、由逆相蒸發法(REV)製備之單或寡層囊泡、由逆相蒸發法(MLV-REV)製備之多層囊泡、穩定之複數層囊泡(SPLV)、冷凍並解凍之MLV(FATMLV)、由擠壓成型法製備之囊泡(VET)、由法式壓法製備之囊泡(FPV)、由融合製備之囊泡(FUV)、脫水-複水囊泡(DRV)及起泡體(BSV)。然而，如熟習此項技術者所瞭解，不欲使脂質體之類型受到限制且其可包括以任何與本發明方法相容之反式製備之任何脂質體。用於製備脂質體之技術為業內熟知。參見COLLOIDAL DRUG DELIVERY SYSTEMS，第66卷(J. Kreuter編輯，Marcel Dekker公司(1994))。

IV. 脂質

在許多實施例中，該以MUC-1為基礎之調配物可經脂質化，例如用SEQ ID NO: 2。本文所用「脂質」可係能夠連接至具有氧、氮或硫官能團之胺基酸上的肉豆蔻基、棕櫚醯基或月桂基分子。此等胺基酸包括但不限於蘇胺酸、絲胺酸、離胺酸、精胺酸及半胱胺酸。

「單脂肽」係僅與一條脂質鏈連接之肽。類似地，「二脂肽」係具有連接至一或多個胺基酸上之兩條脂質鏈的

肽。如果該兩條脂質鏈係連在兩個胺基酸殘基上，則彼等殘基可由許多胺基酸間隔開。在不只連接一種脂質之情形中，該等脂質可係相同脂質或為不同脂質。類似地，若連接兩種以上之脂質，則兩個或兩個以上之脂質可相同或所有該等脂質可不同。

據信，可將一脂肽(例如 BLP25)納入脂質體中，此乃因該肽之脂質部分同時整合至該脂質體之脂雙層中。因此，在此情形中，脂肽可出現在脂質體「表面」上。或者，可將一肽包裹入脂質體中。用於製備及調配具有諸如肽等分子之脂質體的技術為人們熟知。

V. 例示性佐劑

本發明以 MUC-1 為基礎之調配物亦可包含一或多種佐劑。或者，一或多種佐劑可在投與本發明以 MUC-1 為基礎之調配物之前、同時或之後投與。

如所瞭解，佐劑係與特異性抗原刺激一起發揮作用以增強對抗原之特異反應的物質。例如，單磷醯基脂質 A(MPLA)係可使脂質體抗原對特異性 T 淋巴細胞之呈遞增強的有效佐劑。Alving, C.R., Immunobiol., 187:430-446 (1993)。MPLA 可結合 toll 樣受體，此可引起控制各種免疫反應基因表現之防禦信號轉導途徑之激活。

以脂質為基礎之佐劑(例如脂質 A 及其衍生物)適於與以 MUC-1 為基礎之調配物一起使用。當納入脂質體中時，胞壁醯二肽(MDP)業已證明可增強佐劑效用(Gupta RK 等人, Adjuvants-A balance between toxicity and adjuvancity,」

Vaccine, 11, 293-306 (1993))。

可與本發明一起使用之另一類佐劑包括刺激性細胞因子，例如介白素-2(IL-2)。因此，可與IL-2或IL-2調配在一起之本發明脂質體疫苗可分開投與以獲得最佳抗原反應。在許多實施例中，IL-2可有利地與脂質體調配在一起。

在使用以MUC-1為基礎之調配物時亦可將佐劑之合成模擬物共調配。舉例而言，脂質A模擬物可與該脂質體疫苗一同使用。一特定類型之脂質A模擬物係其中脂質A二糖糖單元中一或兩種至少由異戊四醇之碳骨架所取代之模擬物。參見例如WO 03/094850，其以引用方式併入本文中。

VI. 例示性疫苗調配物

當該以MUC-1為基礎之調配物係疫苗時，該等疫苗亦可與一或多種醫藥上可接受之賦形劑調配在一起。此等賦形劑之性質為業內熟知，但通常包括生理上耐受且呈惰性或增強本發明組合物疫苗相關性質之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑的非限制性實例包括液體媒劑，例如無菌生理鹽水。賦形劑可在調配脂質體疫苗期間之任何時間點加入或可將其與完整疫苗組合物混合。人們可容易確定加入該賦形劑之時間及可與本發明疫苗一起使用之適宜賦形劑。

一特定疫苗調配物可包含約300微克SEQ ID NO: 2之MUC-1脂肽BLP25、約150微克脂質A及約15毫克之一或多種額外脂質體脂質(例如二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、膽固醇(DPMC)以及二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油(DPMG))。

VII. 環磷醯胺

以MUC-1為基礎之調配物進行治療之前，受試者可接受環磷醯胺之「預治療」。在許多實施例中，環磷醯胺之劑量可係約300毫克/平方米、約400毫克/平方米、約500毫克/平方米或約600毫克/平方米。約300毫克/平方米範圍每之環磷醯胺劑量被視作低劑量。在某些實施例中，環磷醯胺可以單個劑量投與。在其他實施例中，環磷醯胺可在一段時間內以一個以上之劑量投與。

劑量為(例如)300毫克/平方米之環磷醯胺的使用可部分克服在某些癌症病人中所觀察到的免疫抑制。在各種動物模型中，環磷醯胺在某些受試者中已證明可增加緩髮型超敏反應、增加抗體產生、廢止耐受性及加強抗腫瘤免疫力。可以類似於環磷醯胺之方式影響免疫系統之其他藥物亦可用於本發明調配物之預治療方案中。

VIII. L-BLP25疫苗之投與途徑及靶向

本發明以MUC-1為基礎之調配物(包括疫苗)可經調配用於多種投與途徑。具體途徑包括任一醫藥上適宜之投與方法，例如經靜脈內、肌內、皮下或皮內注射、氣溶膠、皮內、肺部、經鼻、經口、經陰道、經直腸、經眼睛、局部(粉劑、軟膏或滴劑)、經口腔、腦池內、腹膜腔內或外敷投與及諸如此類或經由此等途徑之組合，同時投與或以複數個單位劑量投與。該疫苗或脂質體結合之MUC-1核心重複肽亦可經由調配物適於經皮遞送(例如經由經皮鐵片)投與。

疫苗之投與為人們熟知且最終取決於特定調配物及主治

醫師之判斷。以 MUC-1 為基礎之調配物(例如 L-BLP25)可作為懸浮液保持或其可經凍乾且隨後水合以形成可用調配物。

在一些實施例(例如實例 1 之實施例)中，可將一劑量之以 MUC-1 為基礎之調配物注射至若干不同位點。舉例而言，在實例 1 之實施例中，可將 1,000 微克之以 MUC-1 為基礎之多肽分成 4 個分別約 250 微克之子劑量投與。在注射之情形中，注射量並不重要，只要本發明組合物之適宜劑量及子劑量得到投與即可。舉例而言，一次注射量可以為 1 cc(毫升)，而具有精確相同劑量之另一次注射量可以為 5 cc(毫升)。而且，該子劑量之量僅為舉例說明且涵蓋其中子劑量多於或少於 $\frac{1}{4}$ 完整劑量之實例。

該子劑量或劑量可在上臂之三角肌或三頭肌區及腹部左及右前外測區域投與。然而，此等注射位點僅為舉例說明。在一些實施例中，僅會投與兩個子劑量且此等子劑量可在上文所示的任一區域投與。在又一實施例中，子劑量或完整劑量可在完全不同之區域投與。若該以 MUC-1 為基礎之調配物係經注射，則該適宜注射位點可易於確定。

為提供更強之特異性從而在理論上降低活體內投與期間之毒性或其他不期望作用之風險，在一本發明些實施例中，會使本發明組合物靶向如下細胞，藉助該等細胞該等組合物可按計劃發揮作用，即抗原呈遞細胞。此可方便地利用習知靶向技術達成以將含有免疫原性肽之脂質體指引至體內特定位置。為靶向抗原呈遞細胞，舉例而言，可將

甘露糖及抗體Fc部分以化學方式結合至抗原肽或可以重組方式將目標肽融合至免疫原性脂肽上。另外，類似策略為專業人員所熟悉。儘管如此，在一些實施例中，不會將本發明組合物靶向至具體細胞類型或器官。

IX. 用於治療之個體

任何經診斷患有對以MUC-1為基礎之調配物之治療敏感之癌症(例如NSCLC及前列腺癌)的受試者均可接受本文所述以MUC-1為基礎之調配物的治療。或者，任何展現對以MUC-1為基礎之調配物之治療敏感的任一階段癌症之症狀(例如任何階段NSCLC或任何階段前列腺癌之症狀)但未曾正式診斷患有該癌症的個體亦可接受以MUC-1為基礎之調配物的治療。而且，如上所述，該以MUC-1為基礎之調配物可以預防方式投與以防止受試者感染對以MUC-1為基礎之調配物的治療敏感之癌症(例如NSCLC或前列腺癌)。

在選擇患有對以MUC-1為基礎之調配物的治療敏感之癌症的受試者(例如患有NSCLC及/或前列腺癌之受試者)以用以MUC-1為基礎之調配物進行治療的過程中，有利的係可在治療之前或期間測定受試者血清中MUC-1水平。在某些癌症病人中，曾發現高血清MUC-1水平與不良預後有關。參見例如Pihl等人，Pathology，12:439-447 (1980)。因為異常的循環MUC-1之量可抑制或降低外源的以MUC-1為基礎之調配物相互作用之效力，故已知內源MUC-1之量會有助確定投與給受試者之以MUC-1為基礎之調配物的適宜劑量。

A. 腫瘤標記物 CA27.29(MUC1)

CA27.29係一抗原之名稱，該抗原係可用於鑑定MUC-1蛋白質，尤其用於鑑定循環於受試者血流或適宜生物樣品(例如血液、尿或血清樣品)中之MUC-1蛋白質片段的特別有用之靶標。該CA27.29抗原可用對MUC1產物之蛋白質核心具有特異性之單株抗體來檢測。可採用用重疊合成肽進行之最小抗原決定部位作圖來鑑定一適宜之單株抗體。此一抗體係B27.29。

若干變量(例如MUC-1串聯重複之數目及MUC-1抗原決定部位之轉錄後糖基化)會影響MUC1相關標記物之活體內檢測及定量。MUC-1及其片段之活體內檢測會因循環抗黏蛋白自身抗體之存在(偶爾發現於癌症病人中)而進一步複雜化，該等循環抗黏蛋白自身抗體之存在係宿主對改變之黏蛋白生物化學產生反應之結果。此等抗體能夠形成會影響MUC1檢測之黏蛋白-抗體黏蛋白免疫複合體，取決於分析形式。參見Gion等人，Clinical Chemistry，45：630-637(1999)，其以引用方式併入本文中。

可利用任一方法檢測或分析受試者血液樣品中CA27.29抗原之量，例如酶聯免疫吸附分析。另一分析係ACS:180 BR分析(Bayer Diagnostics)，該分析係完全自動化之競爭性化學發光免疫分析。將一小鼠單株抗體(針對該MUC-1主鏈之串聯區中肽抗原決定部位培養並用吡啶鎘酯標記)與病人樣品及共價偶聯有順磁性顆粒之純化CA27.29(固相)一起培育7.5分鐘。樣品中抗原與固相CA27.29二者可

競爭結合經標記之抗體。因此，觀察到樣品中抗原之量與由該系統檢測到之相對光單位之量間存在反比關係。該分析可根據製造商之說明書實施。

另一分析TRUQUANT BR放射免疫分析，其使用上述單株抗體B27.29來定量血清中CA27.29黏蛋白抗原。參見MacLean等人，J. Immunother.，20(1):70-8 (1997)。

通常，在實例4中例示之本發明情形中，血清或循環血液中CA27.29抗原之正常水平係約37.7單位/毫升。大於約37.7單位/毫升之血清MUC-1水平表明異常。

熟習此項技術者會清楚地瞭解需在不同個體組中測定循環MUC-1肽(例如CA27.29抗原)之臨限水平。換言之，數值「37.7單位/毫升」並不一定係適於所有可分析群體之確定臨限值。舉例而言，循環CA27.29之「正常」量可自一期望之亞群測得並用作將C27.29量分為正常或異常之指標。

在本發明情形中，循環MUC-1正常水平之上限(如由循環C27.29水平所量測)係37.7單位/毫升。因此，根據本發明，MUC-1水平係約37.7單位/毫升或低於約37.7單位/毫升之個體係適於以MUC-1為基礎之疫苗(例如以BLP25或本文所述其他MUC-1調配物之一)治療的適宜候選者。

亦根據本發明，MUC-1水平係處於或低於不同的循環MUC-1正常水平「臨限值」之受試者亦係適於以MUC-1為基礎之疫苗(例如以BLP25或本文所述其他MUC-1調配物中之一)治療的適宜候選者。

B. HLA A2分型

術語HLA係指人類白血球抗原系統(Human Leucocyte Antigen System)，該系統由6號染色體之短臂上基因控制。該HLA基因座係稱作主要組織相容性複合體(MHC)之基因區的一部分。該MHC具有免疫反應之正常功能所必需的基因(包括HLA)。HLA抗原之基本作用在於控制自身識別且從而抵禦微生物。一些HLA抗原可在所有身體組織上識別到，而非僅在血細胞上識別到。

人類白血球抗原(HLA)A2係HLA A基因座上異質性最強之等位基因，具有約56個不同之亞型。曾在世界範圍內之群體中觀察到A02分佈之大量異質性。HLA B40係最常見之與A2單體型有關的等位基因。HLA A2亦曾牽連到多種疾病中，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's)、乾癱性關節炎、白癲風及肺結核。

可能會檢測一個體之血液或組織樣品中HLA A2蛋白質或DNA或RNA之存在。因此，在後一類之分析中，可採用聚合酶鏈反應(PCR)來檢測HLA A2 DNA、RNA或cDNA。舉例而言，如以PCR為基礎之反相點漬序列特異性寡核苷酸雜交技術。或者，可採用用HLA A2特異性探針進行之南方或北方點漬分析。另一方面，可利用一抗體來檢測HLA A2蛋白質。

HLA核酸HLA A2蛋白質之存在或不存在係需在準備以MUC-1為基礎之疫苗(例如以BLP25)治療之受試者的過程中考慮之因素。

X. 患有 NSCLC 之個體

當欲用本發明以 MUC-1 為基礎之調配物治療患有 NSCLC 之受試者時，具體而言可治療經診斷患有 IIIB 期局部 (LR)、具有惡性胸膜積液之 IIIB 期或 IV 期 NSCLC 之受試者。儘管如此，本發明亦涵蓋治療患有 III 期局部、III 期胸膜積液及 IV 期疾病之個體以外的 NSCLC 個體。因此，本發明涵蓋治療經診斷患有 IA 期、IB 期、IIA 期、IIB 期、IIIA 期、IIIB 期、IIIB 期局部、IIIB 期胸膜積液及 IV 期 NSCLC 之病人。參見 Mountain C. F., Chest, 111(6):1710-7 (1997)，其以引用方式併入本文中。

A. 肺癌分期

一般而言當該等以 MUC-1 為基礎之調配物係用於患有 NSCLC 之受試者時，該個體 NSCLC 之期數可在治療之前、之後或期間確定。肺癌分期之概述係如下所示：

通常在肺癌中，增加之「期」數與惡化預後有關。為診斷處於特定時期之個體，應考慮到原發腫瘤之大小及位置（「T」值）以及淋巴結牽連程度及增加之轉移可能性（「N」值）。當診斷中個體係不存在（「M0」）或存在（「M1」）轉移時亦應注意。

1. T 類

T 類係由 T1 至 T4 亞類構成，其中由 1 至 4 增加之數字代表原發腫瘤之大小及局部侵犯之增加。T1 及 T2 主要在大小上有差異，例如，T1 係小於 3 公分而 T2 係大於 3 公分。T3 腫瘤通常牽連胸壁，且包括但不限於上肺裂、橫隔膜、縱隔

胸膜、心包膜或近端主幹支氣管，但可切除。T4腫瘤不可以手術方式切除，乃因其可能已侵入中隔膜且可能牽連心臟、大血管、氣管、隆突或食道或在惡性胸膜積液之情形中牽連胸膜。

2. N類

將淋巴結期分為N1、N2及N3。N1淋巴結通常牽連支氣管周或同側肺門淋巴結。此等淋巴結位於胸膜內適當位置。N2淋巴結通常牽連同側縱隔淋巴結或隆突下淋巴結。N3淋巴結通常牽連對側肺門淋巴結或縱隔淋巴結、任何斜角肌淋巴結或鎖骨上淋巴結。

3. NSCLC分期

因此，NSCLC「分期」代表以T、N及M值為基礎之各種排列之NSCLC的不同分類。公認之NSCLC分期如下：

隱性癌：在此類別中，將病人分為TX N0 M0，表示該等病人經檢測在其支氣管肺切片中具有惡性細胞，但藉由支氣管鏡檢查或放射照相法未檢查到腫瘤之存在。

IA期及IB期：根據其較患有IB期疾病(T2 N0 M0)之病人明顯更佳之5年存活結果將IA期分類為T1 N0 M0。對於此等病人手術係較佳治療。1997年，分期為IA期之接受手術之病人的5年存活率係67%且對IB期係57%。

IIA期及IIB期：根據手術分期將IIA期疾病定義為T1 N1 M0且具有55%之5年存活率。IIB期疾病係由T2 N1 M0及T3 N0 M0構成。T3 N0 M0之符號表示不牽連淋巴結情形下之腫瘤肺外蔓延。將分類T3 N0 M0與T2 N1 M0分在一組，

乃因其各自經手術分期之疾病的5年存活率(38%對39%)並非顯著不同。對於此等個體手術亦係主要治療手段。

IIIA期：據認為IIIA期病人之腫瘤可經切除，而 IIIB期病人不可。可藉由肺外蔓延之損害(T3)及有限之淋巴結牽連(N1或N2)來定義IIIA期病人。淋巴結牽連會延伸至同側縱隔淋巴結及/或隆突下淋巴結。此等病人經分類為T3 N1 M0或T1-3 N2 M0。如在1997年，IIIA期疾病之5年存活率係23%。

IIIB期：IIIB期分類係指具有肺外牽連之病人，該肺外牽連包括但不限於對側縱隔淋巴結或肺門淋巴結；同側或對側鎖骨上淋巴結或斜角肌淋巴結；不存在遠距離轉移之廣泛縱隔淋巴結；或細胞學陽性惡性胸膜積液。此等病人可經分類為T1-3 N3 M0或T4 N0-3 M0。1997年，使用多模式療法之情形下經臨床分期疾病之5年存活率係5%。

IV期：IV期由任一轉移牽連定義。此等病人經分類為M1具有任一T及任一N。如在1997年，四分之一以上之NSCLC病人具有臨床IV期。

XI. 患有前列腺癌之個體

與經受多模式療法之患有晚期肺癌之個體的低存活率相類似，在前列腺切除術後經歷生化失敗之患有前列腺癌之男性具有很少之治療選擇。該等病人確實具有之治療選擇係雄激素去除療法(ADT)。遺憾的是，此療法具有明顯之發病率，尤其係長期使用時。

舉例而言，在患有前列腺癌之個體中，已知血液中前列

腺特異抗原(「PSA」)水平在前列腺增大時傾向於增加。因此，PSA係良好的前列腺癌生物學標記物或腫瘤標記物。在患有更為晚期之疾病的個體中，治療誘發之PSA的降低與存活增強有關(Scher等人，J. Natl. Cancer Inst.，91(3):244-51(1999))。

XII. 患有NSCLC或前列腺癌之個體的治療

本發明涵蓋以本發明以MUC-1為基礎之調配物對處於所有NSCLC分期之NSCLC個體的治療以及患有前列腺癌之個體(包括根治性前列腺切除術後具有PSA失敗之前列腺癌個體)的治療。片語「治療」之使用意指，該調配物或疫苗可用於預防、治癒、逆轉、減弱、緩解、最小化、抑制或停止疾病狀態之有害作用、疾病加劇、疾病致病因子或其他異常狀況。

在一些實施例中，用本發明組合物治療之前患有NSCLC或前列腺癌之個體可能曾接受放射或手術之治療。個體亦可在其已接受本發明以MUC-1為基礎之調配物的治療之前、期間或其後接受化學療法、輻射或手術之治療。在此等個體之情形中，任何接受之癌症治療均可在以MUC-1為基礎之調配物進行治療之前、期間或之後給予。

在選擇擬用本發明調配物及疫苗治療之個體時，可採用納入標準及排除標準。舉例而言，在一實施例中，當NSCLC個體擬以該以MUC-1為基礎之調配物治療時，擬治療之個體可以係18歲以上疾病穩定或在其一線標準化學療法完成後已對治療產生反應之男性或女性。該等以外之個

體亦可用該等以MUC-1為基礎之調配物進行治療。事實上，某些用本發明組合物治療之個體可能在用該以MUC-1為基礎之調配物治療之前未曾接受化學療法之治療。

XIII. 用於患有NSCLC之個體之可行納入標準及排除標準

在另一實施例中，經選擇用於治療之患有NSCLC的個體具有美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 之日常體能狀態評分、 $\geq 1.5 \times 10^9$ /公升之嗜中性粒細胞數、 $\geq 100 \times 10^9$ /公升之血小板數； $\geq 2.5 \times 10^9$ /公升之WBC及90克/公升之血紅蛋白。儘管ECOG數值可用於評估用於治療之個體，但特定ECOG數值在治療之前、期間或之後並不需要。

其他納入標準可包括4個月之預期存活時間且其中該個體已瞭解並簽署書面同意。當然，此等並非對納入標準之限定且涵蓋具有更短預期壽命之個體的治疗。而且，當以MUC-1為基礎之調配物成為主流癌症治療時，個體很可能會被開以本發明組合物之處方且無需簽署書面同意。

對於會排除在治療之外的NSCLC個體，排除標準僅欲作為指導原則。在許多情形中，展現該等排除表標準(包括所有排除標準)中一或多個之個體仍可用以MUC-1為基礎之調配物治療。用於NSCLC個體之排除標準的實例包括：(a)治療前4週內接受手術或免疫療法；(b)治療前3週內服用免疫抑制藥物，包括全身性皮質類固醇；(c)具有肺癌以外之贅瘤的過往或當前病史；(d)自身免疫疾病或驗證之免疫缺陷疾病；(e)臨床上明顯之肝或腎功能障

礙；(f)明顯的心臟疾病或活動性感染或(g)已切除脾臟之個體。

XIV. 患有前列腺癌之個體的可行之納入標準及排除標準

與患有NSCLC之個體相類似，患有前列腺癌之個體亦要接受納入標準及排除標準之檢驗。此等標準亦僅係指導原則且未滿足任一納入標準或滿足任一或所有排除標準之前列腺癌個體仍可根據本發明方法進行治療。對於患有前列腺癌之個體，納入標準可包括：(a)至少治療前6個月接受根治性前列腺切除術；(b)根治性前列腺切除術後有三個連續增加之血清PSA值，其中較前列腺切除術後最低點增加至少50%；(c)治療前評估時沒有惡性疾病之跡象，如由陰性骨盆CT及骨掃描所證明；(d)0.1之ECOG日常體能狀態評分；(e)正常之血液學、肝功能及腎功能測試；(f)瞭解並簽署書面知情同意；以及(g)未曾接受前列腺癌之激素治療(即，RP前新佐劑治療)的個體須具有處於正常範圍內之血清睾酮。如上所述，此等納入標準僅係指導原則且許多複合不同標準之個體亦可用本發明方法治療。舉例而言，未曾接受根治性前列腺切除術之前列腺癌個體亦可得到治療。而且，血清PSA未增加或血清PSA未曾連續增加或與前列腺切除術後最低點相比未增加50%以上之個體亦可得到治療。

用於前列腺癌個體之可使用但並非必需者之排除標準包括：(a)治療前6個月內接受激素療法；(b)治療前4週內接受免疫療法；(c)治療前1年內接受前列腺床之輻射療法；

(d)接受免疫抑制藥物(例如環孢素或促腎上腺皮質激素(ACTH))治療或需要用皮質類固醇之慢性治療；(e)已知的自身免疫或免疫缺陷疾病或(f)臨床上明顯之心臟疾病或活動性感染。此等排除標準亦僅係實例。舉例而言，在各個情形中同時患有前列腺癌及臨床上明顯之心臟疾病的個體亦可用本發明方法治療。

XV. 治療效果

以本文所述以MUC-1為基礎之調配物之治療會產生各種效果。用以MUC-1為基礎之調配物治療經診斷有NSCLC之個體(具體而言係經診斷有IIIB期NSCLC之個體)的一效果係存活時間長度之增加。類似地，向一個體投與所述以MUC-1為基礎之調配物會影響到該個體之「生活品質」或「健康相關之生活品質」。存活時間之增加以及對生活品質之影響亦可見於經治療之前列腺癌個體中。此外，在某些前列腺癌個體中，以MUC-1為基礎之調配物的治療會產生較低之PSA、穩定之PSA或降低之PSA加倍速率。

以MUC-1為基礎之調配物之治療效果的比較可在經治療個體與目前未接受護理之個體或正接受最佳支持治療(BSC)之個體之間進行。BSC包括許多替代類型之護理，但不包括以MUC-1為基礎之調配物的治療。舉例而言，BSC可包括社會心理支持、鎮痛劑及營養支持，但通常可根據環境自由決定。在一些實施例中，該等治療效果之比較會在接受不同量之以MUC-1為基礎之調配物的個體間進行。在又一實施例中，個體會同時接受BSC及該等以

MUC-1為基礎之調配物的治療。

在用本發明以MUC-1為基礎之調配物治療個體之前，個體可接受治療前評估。治療前評估一非限制性實例包括完整之病史及身體檢查。該身體檢查包括諸如CT掃描或X-射線等事情。個體亦可在治療期間接受治療評估。治療評估會包括個體之生命指徵、檢查注射位點及分析血液樣品。

經治療個體亦可藉由測定下列各項而得到評估：(a)腫瘤大小、(b)腫瘤位置、(c)淋巴結期、(d)NSCLC或前列腺癌之生長速率、(e)個體之存活率，(f)個體肺癌或前列腺癌症狀之變化、(g)個體PSA濃度之變化、(h)個體PSA濃度加倍速率之變化或(i)個體生活品質之變化。

XVI. NSCLC個體中藉由投與以MUC-1為基礎之調配物或BLP25脂質體疫苗而增加之存活時間

以本發明以MUC-1為基礎之調配物治療患有NSCLC或前列腺癌之個體之優點之一係，該個體與未接受本發明組合物治療之個體相比會具有更長之存活時間。存活率可藉由將存活者之當前數與開始用以MUC-1為基礎之調配物治療時之個體數進行比較來確定。在其他實施例中，可將存活率與特定類型癌症之已公開存活率進行比較。一般而言，存活率可在治療開始後之任一時間量測。

舉例而言，存活率可在治療開始後少於6個月時，大於6個月但少於1年、1年或大於1年但少於2年、2年或大於2年但少於5年或5年或大於5年時量測。在一些實施例中，增

加之存活率會證明本發明以MUC-1為基礎之調配物可對特定個體有效。

XVII. 藉由投與以MUC-1為基礎之調配物保持生活品質及肺癌症狀

如上所示，用本發明以MUC-1為基礎之調配物治療患有NSCLC或前列腺癌之個體的另一優點係保持或增加個體之生活品質。臨床醫師及管理機構會認可個體之「生活品質」(「QoL」)係癌症臨床試驗中之重要終點。參見例如Plunkett等人，Clin. Lung Cancer, 5(1):28-32 (2003)，及Cella等人，J. Clin. Epidemiol., 55(3):285-95 (2002)，其各自以引用方式併入本文中。

四個最重要之生活品質指標係身體及職業功能、心理狀態、社會相互作用以及軀體感覺。在這方面，於患有NSCLC之個體中可採用兩種肺癌量表(歐洲癌症治療與研究組織(European Organization for Research and Treatment of Cancer，「EORTC」)及癌症治療功能評價(Functional Assessment of Cancer Therapy，「FACT-L」))在用本文所述以MUC-1為基礎之調配物治療之前、期間及之後評定個體，具體而言評定個體之健康相關生活品質。

預期本發明方法可與根據各種副標度進行之評定聯合使用，該等副標度可監控個體之身體良好狀態(PWB)、社會/家庭良好狀態(SWB)、情緒良好狀態(EWB)、功能良好狀態(FWB)以及肺癌症狀副標度(LCS)。儘管肺癌症狀副標度明顯係針對患有肺癌之個體特別製定的，但對於不同類

型之癌症可使用不同之副標度。因此，對於患有前列腺癌之個體可使用一不同的副標度。根據可將「良好狀態」評分合併，人們可得到「FACT-L評分」（所有副標度之總和）或「測試結果評分(TOI)」(PWB、FWB及LCS副標度之總和)。TOI係生活品質發生有意義變化之可靠指標。參見Cella等人，上述文獻。

可在用本發明以MUC-1為基礎之調配物進行治療之前、期間及之後評定個體之FACT-L及TOI評分。舉例而言，該TOI評分可在基線處(即，治療前)獲取且隨後在治療已開始後以各種間隔(即，以4週、8週、19週、31週或43週或更長)獲取。此等各種間隔僅係實例且生活品質指標可在任一適宜時間獲取。舉例而言，第一個TOI評分可在第一次治療後獲取而非在基線處獲取。然後，可計算各種時間點間評分之變化以確定與生活品質改善、惡化或保持有關之趨勢。

經計算，與LCS基線相比降低3數值點或更多係肺癌症狀臨床上有意義之惡化且增加3或更多數值點係肺癌症狀臨床上有意義之改善。同樣對於TOI評分，降低7或更多數值點表示生活品質之惡化，而增加7或更多數值點表示生活品質之改善。

在一些實施例中，肺癌症狀或生活品質之臨床改善可證明，該等以MUC-1為基礎之調配物可在特定個體中起效。

因此，投與本發明以MUC-1為基礎之調配物可用於改善或保持經治療NSCLC或前列腺癌個體之生活品質。在量測

對生活品質之作用時，可相對於基線或任一治療點來確定作用大小。在一些實施例中，0.2至<0.49之間之作用大小表示作用小；0.5至0.79表示作用中等；且0.8或更大值表示作用大。此等數值僅係實例且作用大小會隨著某些個體之治療發生變化。

投與該等以MUC-1為基礎之調配物亦可用於預防在許多癌症病人中所見的生活品質隨時間之惡化。舉例而言，在一些實施例中，投與以MUC-1為基礎之調配物(例如BLP25脂質體疫苗)可產生實質保持不變或未達到惡化或改善生活品質之水平的生活品質指數。

在一實施例中，本發明涵蓋藉由在用本文所述BLP25以MUC-1為基礎之調配物治療之前、期間及之後確定個體之TOI或LCS評分在經診斷患有NSCLC之個體中改善或保持生活品質或改善或穩定的肺癌症狀。

XVIII. 降低PSA加倍時間

在一些實施例中，用本發明以MUC-1為基礎之調配物治療患有前列腺癌之個體會導致PSA濃度降低、PSA濃度穩定或PSA加倍時間降低。一般而言，以MUC-1為基礎之調配物對PSA濃度或PSA加倍時間之作用可在任一時間量測。舉例而言，儘管治療後之PSA濃度可與基線值進行比較，但PSA濃度亦可在各治療點間或具體治療點與治療終點間進行比較。在某些實施例中，PSA反應可在治療期間確認。

XIX. 使用免疫功能進行之治療評估

在一些實施例中，個體對以MUC-1為基礎之調配物的反應可使用免疫功能測試(例如T-細胞增殖反應分析)量測。在一些實施例中，來自T-細胞增殖反應分析之結果可用來確定該以MUC-1為基礎之調配物的治療是否對個體起效。來自此等分析之結果亦可用來確定治療過程中不同時間點中個體對該等調配物之反應。

量測增殖性T-細胞之分析並未特別限制且可藉由任一業內已知的方法達成。可進行T-細胞增殖反應之比較以比較治療前對治療後反應以及比較治療內之免疫反應。

XX. 其他癌症

本發明亦涵蓋用本文所述以MUC-1為基礎之調配物治療除NSCLC及前列腺癌以外之其他癌症。

患有可表現MUC-1之癌症的任一個體均可為用該等以MUC-1為基礎之調配物進行治療之目標。舉例而言，患有可表現MUC-1蛋白質之黏液型癌症或腺癌的個體可係BLP25脂質體疫苗治療之目標。腺癌之實例包括但不限於卵巢癌、肝癌(例如，肝臟之侵犯性膽管細胞癌)、結腸癌、乳癌、胰腺癌(例如，胰腺之侵犯性導管癌)及腎癌以及多發性骨髓瘤。其他癌症包括子宮頸癌、子宮癌及白血病。另一可表現MUC-1之癌症係頭頸部癌。

下述實例意欲舉例說明本發明，而非對其加以限制。儘管該等實例特徵為如何運用本發明方法，但亦涵蓋且可使用與本發明精神相一致之其他方法。貫穿整個說明書，公開可用文件之任何及所有參考文獻(包括美國專利)均明確

以引用方式併入本文中。

實例 1

用於 NSCLC 治療之脂質體 MUC1 疫苗的 II 期研究

此實例證明 L-BLP25 疫苗對患有 IIIB 期局部或 IV 期 NSCLC 之受試者治療的影響。

以 L-BLP25 疫苗治療之病人展現出增加之存活率。而且，與單獨之最佳支持治療相比在最佳支持治療中加入 BLP25 脂質體疫苗之明顯優勢可由整個治療及療法保持期中穩定之身體良好狀態的保持及個體生活品質之保持(如由 FACT-L 整體評分及試驗結果指數所量測)證明。

方法：該受控之開放標記 IIb 期試驗募集 171 位病人。在 171 位募集之病人中有 65 位患有 IIIB 局部疾病。此等中有 35 位經隨機分配接受治療且 30 位經隨機分配接受最佳標準治療。根據年齡及種族對該等組進行了各方面之協調。相比於最佳標準治療(BSC)有更多女性及 ECOG 0 病人經隨機分配接受治療(51.4%對36.7%，以及40.0%對26.7%)，且在試驗募集之前，除化學療法之外治療組中更多病人接受放射療法來治療癌症(91.4對76.7%)。

用於此特定實驗之 L-BLP25 疫苗係凍乾製劑，該製劑由下列組成：(1)1000 微克之 BLP25 脂肽，例如，含有 SEQ ID NO: 2 之 MUC-1 肽；(2) 500 微克免疫佐劑單磷醯基脂質 A；及(3)三種脂質：(i) 17.3 毫克膽固醇，(ii) 3.6 毫克二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油，以及(iii)29.1 毫克二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼以形成脂質體產物。

所有L-BLP25組之病人均接受至少5次接種，此等病人中有96.6%完成初期且69.3%持續至治療計劃之保持期。研究時第二線療法主要由化學療法(第二線或第三線)、放射療法及手術。該研究之初始治療期期間，L-BLP25組之5位病人及BSC組之10位病人接受第二線療法。持續至研究保持期之病人中，L-BLP25組之43位病人及BSC組之45位病人接受第二線療法。

為增強眾多引流淋巴結之抗原刺激作用，將該疫苗投與至4個解剖學位點。將1000微克劑量之L-BLP25分四次0.5毫升皮下注射給予，其中每次注射含有總劑量之四分之一。該等劑量在上臂之三角肌或三頭肌區及腹部左及右前外側區域投與。

一般而言，如本實例所用，將存活時間定義為由隨即分配日期到死亡日期之時間。對於分析時追蹤調查之存活或死亡病人，計算隨機分配日期與最後一次已知該病人活著之日期間的間隔並用作該分析之設限觀察值。在此實例中，病人增加完成後以3個月為間隔監測存活12個月。

將FACT-L QoL量表在具體時間點施用給所有病人。QoL分析包括由基線至第4週及第8週之平均FACT-L個體變化評分的評估、QoL評分隨時間變化之圖示以及整個及副標度評分之曲線分析下面積。治療組間生活品質變化之作用大小相對於基線確定。0.2至<0.49間之作用大小表示作用小，0.5至0.79表示作用中等，且0.8或更大表示作用大。

結果：如圖2中所示，觀察到之IIIB期局部病人的兩年存活率係疫苗組60%而對照組為36.7%，表明預期壽命明顯增加23.3%。在整體病人群體中，兩年存活率係疫苗組43.2%而對照組為28.9%，表明預期壽命增加14.3%。參見圖1。僅接受最佳標準治療之IIIB期局部病人之中值存活期類似於接受最佳標準治療之整個組的整體中值存活期，係13.3個月。相反，接受L-BLP25治療之IIIB期局部病人的整體中值存活期已不能由24個月之最小中值滿足，表明預期壽命增加至少10.7個月。此係令人驚奇並意外的，在引入本發明MUC-1組合物之前，對此類病人而言沒有可行之治療選擇可產生此等結果。

關於生活品質，證明L-BLP25組較BSC組具有明顯優勢。與BSC組病人相比L-BLP25組有更多之病人顯示出臨床上有意義之改善或未發生改變。僅在BSC組中，有較多病人在試驗結果指數(TOI)方面展現出臨床上有意義之惡化。

方法：利用T-檢驗就FACT-L整體評分、各種副標度及TOI實施治療與僅BSC病人之間的IIIB期局部(LR)疾病及IIIB期惡性胸膜積液(PE)/IV亞組比較分析。負值整體/TOI變化評分表明QoL惡化，而正值整體/TOI變化評分表明改善。該亞組分析表明經L-BLP25治療之IIIB期LR病人具有較佳QoL。此與證明經BLP25治療之IIIB期LR病人中存活有臨床意義上之改善的先前數據相一致($p=0.0692$)。

生活品質比較之結果示於下表1中：

表1：NSCLC研究中FACT-L生活品質之比較

QoL	IIIBLR TX	IIIBLR BSC	P	IIIBPE/IV TX	IIIBPE/IV BSC	P
FACT-L整體評分						
第19週相對於基線之 Δ	0.6 $\pm$ 12.1	-7.5 $\pm$ 12.7	.027	-0.2 $\pm$ 13.2	-8.6 $\pm$ 22.2	.072
第31週相對於基線之 Δ	2.9 $\pm$ 14.2	-8.0 $\pm$ 9.0	.008	-2.4 $\pm$ 10.3	-0.7 $\pm$ 17.0	.737
TOI						
第19週相對於基線之 Δ	0.5 $\pm$ 8.2	-6.5 $\pm$ 10.9	.014	-1.0 $\pm$ 10.6	-6.6 $\pm$ 15.0	.110
第31週相對於基線之 Δ	1.2 $\pm$ 10.2	-6.5 $\pm$ 8.3	.016	-1.3 $\pm$ 8.7	-2.4 $\pm$ 10.5	.761

研究設計

第2週：FACT-L QoL量表之施用。

第2週：病人經隨機分配接受L-BLP25+最佳標準治療或僅接受最佳標準治療(最佳標準治療根據當前標準臨床實踐包括姑息性放射療法及/或第二線化學療法且亦可包括社會心理學支持、鎮痛劑及營養支持)。

第2週：治療前評估(完整病史、身體檢查及臨床實驗室研究)。臨床需要時實施其他潛在疾病位點之評估以排除其他領域之漸進性疾病。要求具有妊娠可能性之婦女在治療前具有陰性懷孕(HCG)測試。

第3天：治療組病人接受單此靜脈內300毫克/平方米劑量之環磷醯胺。

第0週至第7週：L-BLP25接種#1至#8(初始治療期)。在每次L-BLP25治療前需評定L-BLP25組病人之生命指徵並檢查先前注射位點。生命指徵亦在每次L-BLP25治療後監測1小時。每次接種後發給病人每日記錄卡以記錄任何不

良事件並在每次後續就診時評定先前注射位點。根據 CALGB 擴充標準對毒性進行分級。

第4週：對治療組病人進行治療評估及安全性與免疫學血液操作。所有病人之 FACT-L QoL 量表。

第8週：治療評估(L-BLP25組之身體檢查、ECOG狀態、生命指徵、治療位點檢查以及不良事件評定)。亦抽取血液樣品並分析標準安全性(血液學及化學)以及免疫反應。所有病人之 FACT-L QoL 量表。

第19+週：保持性接種(間隔為6週)及治療評估(間隔為12週)。在每次保持性接種時對L-BLP25組病人實施治療評估及安全性血液操作以及在首次保持性接種後一週時實施免疫學特性檢查。所有病人之 FACT-L QoL 量表。

病人群體

納入標準

1.年齡在18歲以上患有NSCLC之男性及女性，其疾病穩定或在其第一線標準化學療法完成後已對治療產生反應。

2.美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)日常體能狀態評分 ≤ 2 ；嗜中性粒細胞數 $\geq 1.5 \times 10^9$ /公升；血小板數 $\geq 100 \times 10^9$ /公升；WBC $\geq 2.5 \times 10^9$ /公升且血紅蛋白為90克/公升。

3.預期4個月之存活期。

4.瞭解並簽署書面同意。

排除標準

1. 進入研究前4週內接受手術或免疫療法。
2. 進入研究前3週內服用免疫抑制藥物，包括全身性皮質類固醇。
3. 肺癌以外之贅瘤的過往及當前病史。
4. 自身免疫疾病或驗證之免疫缺陷疾病。
6. 臨床上明顯之肝或腎功能障礙。
7. 明顯心臟疾病或活動性感染，或已接受脾切除之病人。

表2：NSCLC研究之病人特徵

	L-BLP25 + BSC N=88	BSC N=83	總數 N=171
隨機化分配時之年齡：(歲)			
中值	59.5	59	59
性別：N(%)			
女性	36(40.9)	40(48.2)	76(44.4)
男性	52(59.1)	43(51.8)	95(55.6)
ECOG日常體能狀態評分：N(%)			
0	31(35.2)	22(26.5)	53(31.0)
1	53(60.2)	57(68.7)	110(64.3)
2	4(4.5)	4(4.8)	8(4.7)
疾病期：N(%)			
IIIB LR	35(39.8)	30(36.1)	65(38)
IIIB MPE或IV	53(60.2)	53(63.9)	106(62)
對第一線療法之反應：N(%)			
穩定疾病	39(44.3)	38(45.8)	77(45.0)
臨床反應(PR或CR)	49(55.7)	45(54.2)	94(55.0)

實例 2

T-細胞增殖反應分析

此實例證明本發明MUC-1調配物係引起實例1中所示中值存活期增加之直接原因。

利用實例1研究中募集之病人實施淋巴細胞增殖分析以在各次接種前後監測MUC1抗原特異性TH反應(輔助T-細胞之增殖)從而量測病人抗-MUC1細胞免疫反應之動力學。既在免疫接種前亦在免疫接種後之若干時間點對L-BLP25組病人實施T-細胞增殖分析。

在L-BLP25組病人中，對78人評估T-細胞增殖反應。16位病人經確定具有由L-BLP25疫苗誘發之陽性MUC1特異性T-細胞增殖反應(該等反應在免疫接種前並不存在)。16位形成免疫反應之病人中有兩位患有IIIB期局部疾病，其餘病人患有IV期疾病。具有陽性增殖反應之L-BLP組病人的中值存活期係27.6個月，而彼等具有陰性增殖反應之病人具有16.7個月之中值存活期。此等結果證明，本發明MUC-1調配物係引起預期壽命中值存活期增加10.9個月之直接原因。

實例3

脂質體MUC1疫苗在根治性前列腺切除術(RP)後PSA失敗中之II期研究

此實例顯示L-BLP25疫苗對根治性前列腺切除術後PSA增加之男性中PSA水平之免疫治療作用。

在初始治療期結束時(第8週)，8/16病人具有穩定之PSA。一位病人直至研究期結束時(第49週)亦保持穩定之PSA。除1人外對其餘所有人均存在明顯之PSA加倍時間(「PSADT」)延長。該加倍時間係個體之PSA水平加倍所經歷之時間長度且係用於在手術後預測前列腺癌個體之存

活期之因素。本發明數據顯示，在6/16病人中加倍時間過剩50%。

方法：募集由前列腺切除術後PSA三次增加所證明具有生化失敗之男性。此包括16位病人，中值年齡係60，ECOG評分為0或1，且中值Gleason評分為7。主要終點係MUC1脂質體疫苗(L-BLP25)之功效(如由PSA反應所量測)及安全性。亦評估PSA加倍時間(PSADT)之變化。病人接受單次靜脈內300毫克/平方米劑量之環磷醯胺(CTX)，之後每週8次皮下接種L-含有1,000微克抗原之BLP25(治療期)。隨後接種以6週為間隔直至第49週(保持期)。PSA濃度在治療期及保持期期間量測並對此等間隔計算PSADT且與募集前之PSADT進行比較。

所有16位病人均接受CTX並由15/16完成治療期。10位病人完成保持期。治療後最常見之不良事件係噁心(31%)及疲勞(25%)；然而，此等不良反應均未惡化超過1級。

結果：誘發後8/15可評估病人之PSA保持穩定或降低(按照PSA Working Group定義)。在最後一次研究中PSA量測中，一病人保持穩定之PSA。與研究前PSADT相比6/15病人具有>50%之PSADT延長。

在此個體群體中藉助L-BLP25疫苗進行之PSA穩定性或降低的主要終點評估如下：

- 8/16個體在初始治療期後具有PSA穩定性；
- 1/16個體在保持期結束時保持PSA穩定性；及
- 在使用疫苗之14/15受試者中PSADT經延遲；6/16個體

具有>50%之PSADT延遲。

研究設計

第2週：預治療評估(身體檢查、PSA濃度測量、骨盆CT及骨掃描)。

第3天：環磷醯胺預治療。

第0至7週：L-BLP25接種#1至#8(初始治療期)。

第8週：初始治療期評估，包括PSA反應。

第13週：PSA反應之確認。

第13、19、25、31、37、43及49週：L-BLP25接種#9至#15(保持期)。

第43週：PSA反應之評估。

第49週：PSA反應之確認。

第50週：保持治療評估。

個體群體：

納入標準

- 1.進入研究前至少6個月接受根治性前列腺切除術。
- 2.血清PSA值在根治性前列腺切除術後有3次連續增加，其中至少較前列腺切除術後最低值有50%之增加。
- 3.治療前評估時如由陰性之骨盆CT及骨掃描所證明無惡性疾病之跡象。
- 4.ECOG日常體能狀態評分係0,1。
- 5.正常之血液學、肝功能及腎功能測試。
- 6.瞭解並簽署書面知情同意。
- 7.血清睪酮處於所有曾接受前列腺癌之激素療法(即

RP前新佐劑治療)治療之病人的正常範圍內。

排除標準

- 1.進入研究前6個月內接受激素療法。
- 2.進入研究前4週內接受免疫療法。
- 3.進入研究前1年內接受對前列腺床之放射療法。
- 4.接受免疫抑制藥物(例如環孢素或促腎上腺皮質激素(ACTH))之治療或所需之皮質膽固醇之慢性治療。
- 5.已知的自身免疫或免疫缺陷疾病。
- 6.臨床上明顯之心臟疾病或活動性感染。

表3：前列腺癌研究之之病人特徵

年齡(歲)：	
n	16
平均值± S.D.	60.4 ± 7.7
中值	60.0
25% / 75%	54.5 / 66.0
範圍	46.0至74.0
ECOG日常體能狀態評分：	
	n(%)
0	13(81%)
1	3(19%)
Gleason等級：	
6	3(19%)
7	10(63%)
8	3(19%)

進入研究之初始診斷(年)：

平均值±S.D.	3.8±2.5
中值	3.2
範圍	1.0至9.5

進入研究之前列腺切除術後最低值(年)：

平均值 ± S.D.	3.1±2.3
中值	2.8
範圍	0.6至9.1

基線PSA微克/公升：

平均值	3.8
中值	0.4
25%/75%	0.1/0.8

所接受之治療

接受治療之總數	(%)
環磷醯胺	16 (100.0)

初始治療期接種

1	16 (100.0)
2	16 (100.0)
3	16 (100.0)
4	16 (100.0)
5	16 (100.0)
6	16 (100.0)
7	15 (93.8)
8	15 (93.8)

保持治療期接種

9	14 (87.5)
10	14 (87.5)
11	13 (81.3)
12	12 (75.0)

13	11 (68.8)
14	10 (62.5)
15	10 (62.5)

表 4：PSA 值

基線至第8週(初始治療期)之每位病人的PSA變化

受試者 編號	基線PSA (微克/公升)	第8週時PSA (微克/公升)	第8週時 反應
001	20.00	未到達第8週	未評定
002	35.00	48.00	加劇
003	0.07	0.07	穩定PSA
004	0.47	0.46	穩定PSA
005	0.17	0.14	穩定PSA
006	0.89	0.94	穩定PSA
007	0.36	0.45	加劇
008	0.58	0.79	加劇
009	0.10	0.11	穩定PSA
010	0.08	0.10	加劇
011	0.59	0.82	加劇
012	0.11	0.18	加劇
013	0.13	0.18	加劇
014	0.71	0.64	穩定PSA
015	1.80	1.90	穩定PSA
016	0.38	0.34	穩定PSA

不良事件

具有不良事件之病人總數，n(%)14(87.5)

病人報告不良事件之頻率為10%或更高

噁心	5 (31.3)
疲勞	4 (25.0)
腹瀉NOS(除非另有說明)	3 (18.8)
流感樣疾病	3 (18.8)

鼻咽炎	3 (18.8)
便秘	2 (12.5)
頭痛 NOS	2 (12.5)
疼痛 NOS	2 (12.5)

16位病人中有6位報告無任何類型之注射位點反應。9位病人報告有紅斑。無潰瘍出現。無嚴重或阻礙進一步接種之事件出現。

表 5：PSA加倍時間

病人ID	間隔A PSADT (天)	間隔B PSADT (天)	間隔A與間隔B 之間的PSADT差
002	173	476	175%
003	133	291	119%
004	345	393	14%
005	302	342	13%
006	172	185	8%
007	309	347	12%
008	173	332	92%
009	404	637	58%
010	508	595	17%
011	165	257	56%
012	241	97	-60%
013	84	112	33%
014	479	844	76%
015	227	288	27%
016	344	385	12%
平均值	271	372	44%

間隔 A=研究前(進入研究前3次連續增加之研究前PSA中之第一次至基線)

間隔 B=保持期(由第8週至研究結束)

實例 4

腫瘤標記物 CA27.29

圖 1 列示檢查時組 (BLP25 或對照) 病人 CA27.29 數值之頻率分佈以及正常/異常水平。血清 MUC1 (CA27.29) 水平之測定在 166 位病人之基線樣品 (4 位 BLP25 組病人 (3 - 無可接受樣品; 1 - 不正確標記) 及 1 位對照組病人 (1 - 數據對於進入不可接受) 無數據產生) 及 153 位病人之 8 次免疫接種後樣品上實施。在各組之 CA27.29 水平間未發現明顯差異。

圖 5 至 9 顯示藉由 CA27.29 (MUC1) 繪製之存活時間的 Kaplan-Meier 曲線。圖 5 顯示在基線處具有正常抗原水平之病人與彼等具有異常水平之病人進行比較之存活曲線。如此分析中 (Truquant® BR 放射免疫分析, 以來自 1004 位健康女性供體之血清為基礎) 測定之正常血清 MUC1 水平之上限係 37.7 單位/毫升。將大於 37.7 單位/毫升之血清 MUC1 水平視為異常。有 124 位病人在基線處具有正常 CA27.29 水平 (BLP25 組有 63 位且對照組有 61 位) 且有 42 位病人具有異常水平 (BLP25 組有 21 位且對照組亦有 21 位)。彼等在基線處具有正常 CA27.29 水平之病人的中值存活期係 19.5 個月, 而彼等具有異常水平之病人的中值存活期係 10.5 個月 (Cox $p < 0.0001$)。

圖 6 及 7 闡明各組病人之存活, 基於其在基線處是具有正常 CA27.29 水平還是具有異常 CA27.29 水平。在 BLP25 組中 (圖 6), 彼等具有正常 CA27.29 水平之病人的中值存活期係

24.2個月而具有異常水平之病人的中值存活期係9.8個月 (Cox $p=0.0006$)。在對照組中(圖7)，與彼等具有異常CA27.29水平之病人的11.3個月之中值存活期相比，具有正常CA27.29水平之病人的中值存活期係15.1個月 (Cox $p=0.0042$)。

圖8及9顯示組A(BLP25)病人與彼等組B(對照)病人之存活差異，基於其是具有正常免疫接種前CA27.29血清水平還是具有異常免疫接種前CA27.29血清水平。如圖8中所示，與彼等具有15.1個月之中值存活期之對照組病人相比，BLP25組中具有預先存在之正常CA27.29水平的病人具有24.2個月之中值存活期 (Cox $p=0.0605$)。在圖9中，BLP25組中具有預先存在之異常CA27.29水平的病人具有9.8個月之中值存活期而彼等對照組病人具有11.3個月之中值存活期 (Cox $p=0.5234$)。

圖10顯示藉由T-細胞增殖繪製之存活時間的Kaplan-Meier曲線。於免疫接種前及免疫接種後若干時間點對組A病人(BLP25)實施T-細胞增殖分析。若一或多個時間點顯示出不同於免疫接種前時間點反應之反應則將此等病人列示為具有陽性或陰性反應。在BLP25組病人中，對78位實施T細胞增殖反應評估。16位病人經確定具有由L-BLP25疫苗誘發之MUC1特異性T-細胞增殖反應。Kaplan Meier存活曲線(圖10)顯示3個病人群體：對照組、BLP25組之陽性增殖者及BLP25組之陰性增殖者。彼等具有陽性增殖反應之BLP25組病人的中值存活期係27.6個月，而彼等具有陰

性增殖反應之病人具有16.7個月之中值存活期；且對照組病人具有13個月之中值存活期(Cox $p=0.2148$)。

實例5

HLA分型

對組A(BLP25)及組B(對照)之所有病人實施HLA分型。實施此分型以考察病人表現之HLA I類及II類等位基因對疫苗功效具有重要性之可能性。HLA分型係藉助DNA分析而非血清學實施且所用係用於DNA之術語。對每一組，確定給定等位基因之%頻率及n。對於存活分析，選擇在各組中 $n \geq 19$ 之HLA等位基因。此外，對HLA 11實施該分析，乃因對此單體型存在已知的MUC1 CTL抗原決定部位。

圖11闡明治療組間對所選HLA型實施之存活分析。該表列示單體型/等位基因、具有該單體型(每一病人具有不只一個單體型)之病人總數、BLP25及對照組中具有該類型之病人數、BLP25及對照組中具有彼等單體型之的中值存活期以及比較治療時藉助對數秩檢驗及Cox H.R.分析確定之統計學顯著性。

圖12至16闡明若干HLA等位基因之Kaplan-Meier存活分析之結果。此等分析於Cox H.R.分析中就進入研究時之反應分層及分期進行校正。圖12顯示各研究組中具有HLA A02之病人的存活情況。BLP25組中具有此型之病人有44位且對照組中有36病人。與對照組HLA A02病人11.9個月之中值存活期相比，BLP25組HLA A02病人具有22個月之

中值存活期 (Cox $p=0.0063$)。圖 13 顯示具有 DQB 1-05 等位基因之病人在兩組中之存活差異。BLP25 組中具有此等位基因之病人 ($n=25$) 中值存活期還未到達而彼等對照組 DQB 1-05 病人 ($n=27$) 中值存活期係 12.9 個月 (Cox $p=0.0213$)。圖 14 顯示兩組中具有 DRB1-04 單體型之病人的存活情況。在 BLP25 組中具有此單體型之病人有 22 位而對照組中有 23 位病人。BLP25 組中彼等病人之中值存活期係 22 個月而對照組中彼等病人之中值存活期係 11.8 個月 (Cox $p=0.0043$)。

圖 15 顯示兩組中具有 DQB 1-02 等位基因之病人的另一存活曲線。BLP25 組中具有此等位基因之病人 ($n=31$) 具有僅 9.8 個月之中值存活期而彼等對照組病人具有 16 個月之中值存活期 (Cox $p=0.0424$)。

圖 16 闡明在各治療組內對圖 17 列示之相同單體型進行之額外存活分析。該表之前半部分列示單體型、對該單體型呈陽性及陰性之 BLP25 組病人數、對數秩檢驗及 Cox H.R. p 值、以及 BLP25 組中對該單體型呈陽性及陰性之病人的中值存活期。該表之後半部分給出彼等對照組病人之相同信息。

最後一個 Kaplan-Meier 存活曲線 (圖 18) 顯示 BLP25 組中僅具有 CW07 等位基因之病人 ($n=45$) 對不具有該等位基因之病人 ($n=43$)。BLP25 組中具有 CW07 等位基因之病人具有僅 12.6 個月之中值存活期而該組中不具有該等位基因之病人具有 24.2 個月之中值存活期 (Cox $p=0.0171$)。對照組中

具有及不具有CW07等位基因之病人在存活方面不存在實際差異(曲線圖未顯示)。此外，BLP25組中具有CW07等位基因之病人與彼等對照組中具有該等位基因之病人在存活方面亦不存在實際差異(數據未顯示)。

應瞭解，本文所揭示之所有範圍亦涵蓋任一及所有可能之子範圍及其子範圍之組合。因此，任一系列示之範圍可易於理解為充分描述且能夠將相同範圍劃分成至少相等之兩部分、三部分、四部分、五部分、十部分，等等。作為非限制性實例，可容易地將本文所論述之每一範圍劃分成下三分之一、中三分之一及上三分之一，等等。亦應瞭解，所有語言，例如「至多」、「至少」、「大於」、「少於」、「多於」及諸如此類包括所引述之數值且指隨後可劃分成如上論述之子範圍的範圍。以相同方式，本文所揭示之所有比例亦包括涵蓋於更廣比例內之所有子比例。

同樣，當以常用方式將各數值集合在一起時(例如馬庫西群組)，本發明不僅涵蓋作為整體列示之整個群組，而且逐個涵蓋群組中各成員以及主群組之所有可能的子群組。因此，就所有目的而言，本發明不僅涵蓋主群組，亦涵蓋缺少一或多個群組成員之主群組。本發明亦涵蓋本發明任一群組成員中一或多個之明確排除。

本文所揭示之參考文獻、專利及出版物均明確以引用方式併入本文中。除非另有說明，否則「一」或「一個」表示「一或多個」。

熟習此項技術者會明瞭，可對本發明方法及組合物做各

種修改及改動，此並未背離本發明之精神及範疇。因此，倘若此等修改及改變屬於隨附申請專利範圍及其等效物範疇內，則本發明意欲涵蓋該等修改及改變。

【圖式簡單說明】

圖1係繪示來自一本文詳述研究之結果的曲線圖，該研究顯示研究組接受BLP25脂質體疫苗治療之病人或僅接受最佳支持治療(BSC)之病人之間的整體存活。參見上文實例1。

圖2係展現患有IIIB期局部NSCLC之病人存活分析的曲線圖。兩組病人(治療及BSC)之存活分析包括以BLP25脂質體疫苗治療之病人對比僅以最佳支持治療治療之病人的存活分佈函數。參見上文實例1。

圖3係一柱狀圖，該柱狀圖繪示已接受一劑量BLP25脂質體疫苗之不同病人的前列腺特異抗原(「PSA」)加倍時間之百分比變化。參見上文實例3。

圖4係一表格，該表格列示檢查時組(BLP25或對照)病人CA27.29值之頻率分佈及正常/異常水平。

圖5顯示基線處具有正常抗原水平之病人對比彼等具有異常水平之病人的存活曲線。

圖6顯示，彼等具有正常CA27.29水平之病人的中值存活期係24.2個月，而具有異常水平之病人的中值存活期係9.8個月(Cox $p=0.0006$)。

圖7顯示來自對照組之數據，其中具有正常CA27.29水平之病人的中值存活期係15.1個月，與之相比彼等具有異常

CA27.29 水平之病人的中值存活期係 11.3 個月 (Cox $p=0.0042$)。

圖 8 顯示如下數據：BLP25 組中具有預先存在之正常 CA27.29 水平的病人具有 24.2 個月之中值存活期，與之相比彼等對照組中病人具有 15.1 個月之中值存活期 (Cox $p=0.0605$)。

圖 9 顯示，BLP25 組中具有預先存在之異常 CA27.29 水平的病人具有 9.8 個月之中值存活期且彼等對照組中病人具有 11.3 個月之中值存活期 (Cox $p=0.5234$)。

圖 10 顯示藉由 T-細胞增殖繪製之存活持續時間的 Kaplan-Meier 曲線。

圖 11 闡明治療組間對所選 HLA 型實施之存活分析。

圖 12 顯示各研究組中具有 HLA A02 之病人的存活情況。

圖 13 展現兩組間具有 DQB 1-05 等位基因之病人的存活差異。

圖 14 展現兩組中具有 DRB1-04 單體型之病人的存活情況。

圖 15 顯示兩組中具有 DQB 1-02 等位基因之病人的另一存活曲線。

圖 16 闡明各治療組中對列示於圖 11 之相同單體型的額外存活分析。

圖 17 顯示 BLP25 組中僅具有 CW07 等位基因之病人 ($n=45$) 對比彼等不具有該等位基因之病人 ($n=43$) 的 Kaplan-Meier 存活曲線。

圖 18 顯示治療組中在加入研究時具有 IIIB 期惡性胸膜積液或 IV 期疾病之病人的存活情況。

圖 19 顯示基於基線 CA27.29 正常對異常之存活情況(對照組)。

圖 20 顯示基線 CA27.29 正常對異常之整體存活情況。

圖 21 顯示治療組之整體存活情況。

圖 22 顯示治療組中在加入研究時具有 IIIB 期局部疾病之病人的存活情況。

圖 23 基於基線 CA27.29 正常對異常之存活情況(BLP 組)。

序列表

<110> 加拿大商拜歐米拉公司

<120> 以黏液性糖蛋白(MUC-1)疫苗治療病人之方法

<130> 042881-0217

<140> TW 095123235

<141> 2006-06-27

<150> 60/694,233

<151> 2005-06-28

<160> 3

<170> PatentIn Ver. 3.3

<210> 1

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>

<400> 1

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro
20 25

<210> 2

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)

<223> 離胺酸-棕櫚醯基

<400> 2

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Lys Gly
20 25

<210> 3

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 3

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly
20

十、申請專利範圍：

公告本

(本)

1. 一種以MUC-1為基礎之調配物於製備用於治療患有非小細胞肺癌之受試者的藥物之用途，其中對該受試者進行HLA分型(HLA-typed)，該受試者具有選自以下的HLA單體型(halotype)：A02、DRB1-04及DQB1-05，且其中該受試者不具有選自以下的HLA單體型：DQB1-02及CW07，其中該調配物包含：
 - (i) 一脂質體；及
 - (ii) 至少一種多肽，該多肽含有選自由SEQ ID NO. 1之胺基酸序列與SEQ ID NO. 2之胺基酸序列組成之群的胺基酸序列。
2. 如請求項1之用途，其中該調配物進一步包含至少一種佐劑。
3. 如請求項2之用途，其中該佐劑選自由脂質A、胞壁醯二肽、明礬、細胞因子及其組合所組成之群。
4. 如請求項3之用途，其中該脂質A係單磷醯基脂質A或合成脂質A，其中該合成脂質A之雙醣的一個或兩個糖單元由至少是異戊四醇之碳骨架所取代。
5. 如請求項3之用途，其中該細胞因子係介白素-2。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該治療進一步包括評估該經治療之受試者。
7. 如請求項6之用途，其中評估該經治療之受試者係於使用以MUC-1為基礎之調配物之前、期間、之後或其組合實施。

8. 如請求項6之用途，其中評估該經治療之受試者包括量測該經治療受試者體內之免疫反應。
9. 如請求項8之用途，其中量測該經治療受試者體內之免疫反應包括量測 T-細胞增殖作用。
10. 如請求項6之用途，其中評估該經治療之受試者包括測定下列中至少一種：(a)腫瘤大小、(b)腫瘤位置、(c)淋巴結期、(d)該非小細胞肺癌之生長速率、(e)該受試者之存活率、(f)該受試者肺癌症狀之變化、或(g)該受試者生活品質之變化。
11. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該受試者經診斷具有IIIB期局部、IIIB期惡性胸膜積液或IV期非小細胞肺癌。
12. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該調配物係BLP25脂質體疫苗，該疫苗包含：
 - (a) 含有SEQ ID NO: 1或2序列之MUC-1肽；
 - (b) 一或多種佐劑，及
 - (c) 一或多種額外脂質體脂質。
13. 如請求項12之用途，其中該BLP25脂質體疫苗係以套組之形式提供。
14. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該調配物係藉由注射、氣溶膠、經鼻、經陰道、經直腸、經口腔、經眼睛、局部、外敷、腦池內、腹膜腔內、或經口投與，且其中該注射係肌內、靜脈內、皮下、結節內、腫瘤內、腹膜腔內或皮內注射。

15. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該調配物被投與一段時間，該一段時間係選自由至少約2週、至少約4週、至少約8週、至少約16週、至少約17週、至少約18週、至少約19週、至少約週、至少約24週、至少約28週、至少約32週、至少約36週、至少約40週、至少約44週、至少約48週、至少約52週、至少約60週、至少約68週、至少約72週、至少約80週、至少約88週、至少約96週及至少約104週組成之群。
16. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該個體在使用該調配物之前係經環磷醯胺治療。
17. 一種以MUC-1為基礎之調配物於製備用於改善或保持經診斷患有非小細胞肺癌之受試者之生活品質的藥物之用途，其中對該受試者進行HLA分型，該受試者具有選自以下的HLA單體型：A02、DRB1-04及DQB1-05，且其中該受試者不具有選自以下的HLA單體型：DQB1-02及CW07，其中該調配物包含：
 - (a) 含有SEQ ID NO: 1或2序列之MUC-1肽；
 - (b) 一或多種佐劑；及
 - (c) 一或多種額外脂質體脂質。
18. 如請求項17之用途，其中該改善或保持受試者之生活品質由以下來評估：該受試者已經診斷患有非小細胞肺癌的一段時間之前、期間及之後計算受試者身體良好狀態、功能良好狀態及肺癌症狀之綜合評分。
19. 如請求項18之用途，其中該一段時間係至少約6個月、至

少約12個月、個月、至少約18個月、至少約24個月、或大於約24個月。

20. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該MUC-1肽之量係約300微克。
21. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該佐劑係脂質A。
22. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該脂質A之量係約150微克。
23. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該額外脂質體脂質之量係約15毫克。
24. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該MUC-1肽包含該示於SEQ ID NO: 1之序列。
25. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該MUC-1肽包含該示於SEQ ID NO: 2之序列。
26. 如請求項1至5和請求項17中任一項之用途，其中該MUC-1肽係經脂質化。

十一、圖式：

公告本

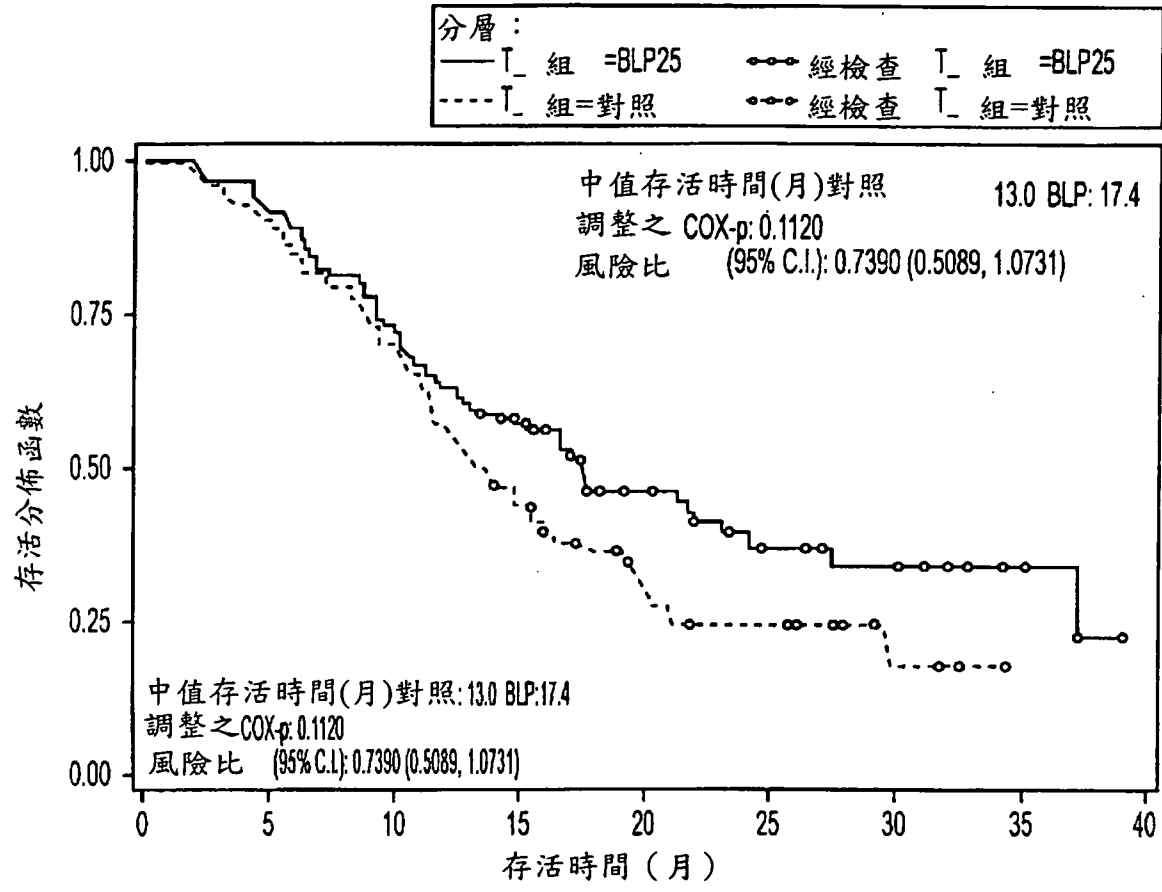


圖1

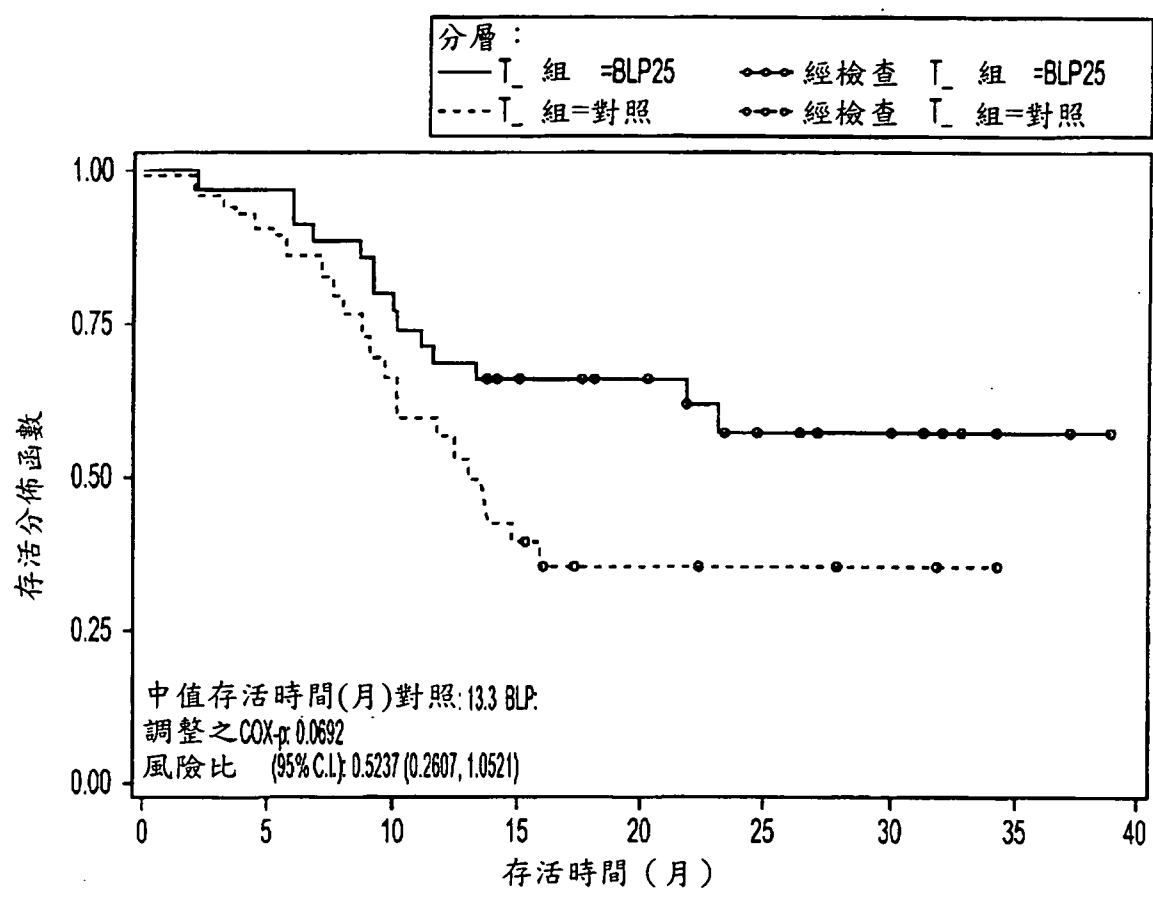


圖2

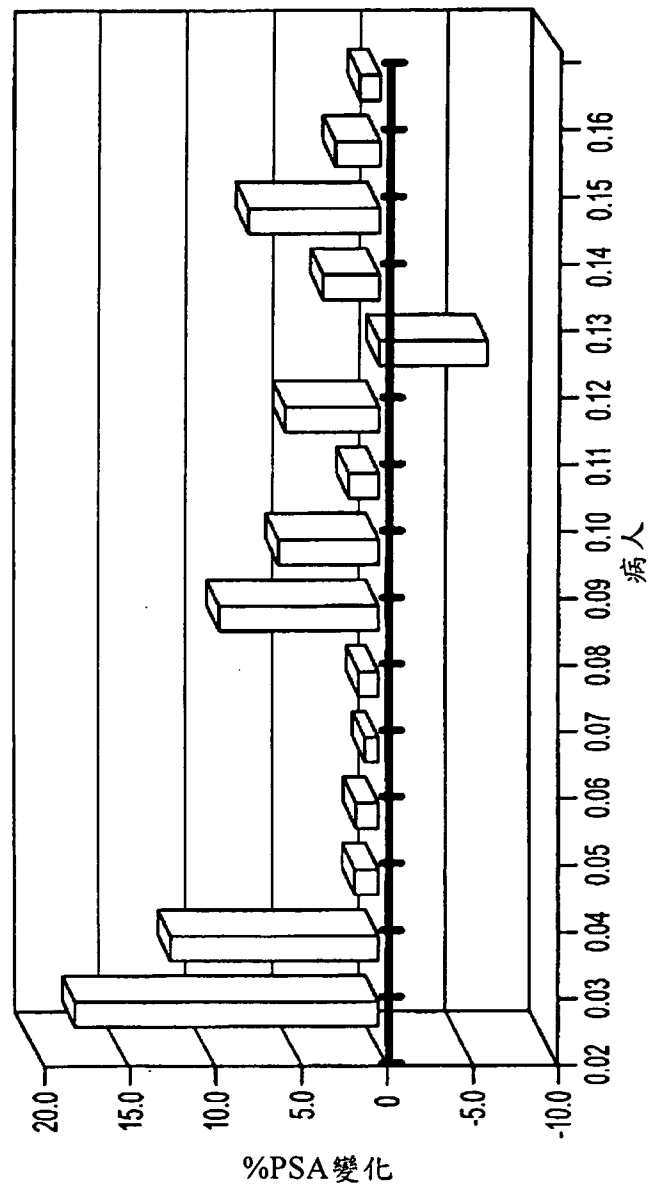


圖 3

			N	%
檢 查	組	CA27.29		
A. PRE	BLP25	正 常	63	37.95
		異 常	21	12.65
	對 照	正 常	61	36.75
		異 常	21	12.65
B. POST8	BLP25	正 常	62	40.52
		異 常	20	13.07
	對 照	正 常	53	34.64
		異 常	18	11.76

圖 4

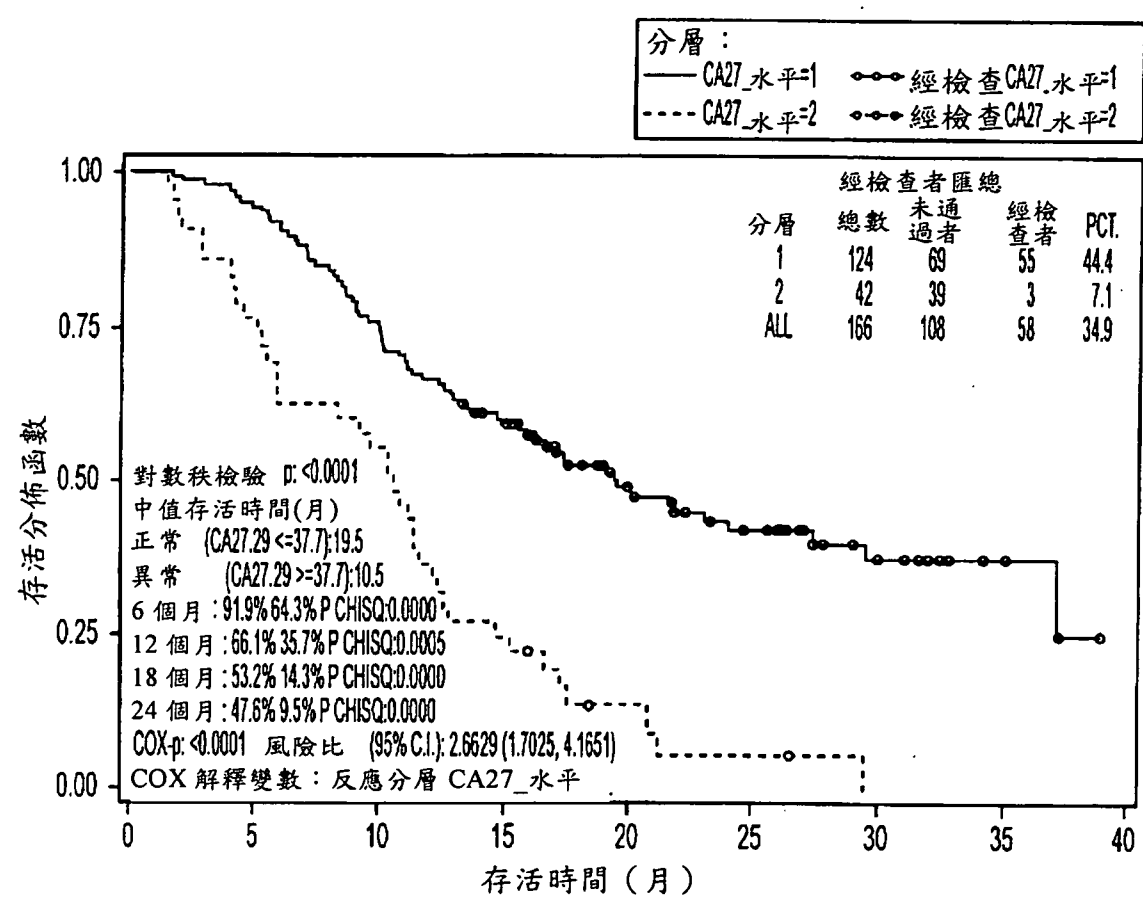


圖5

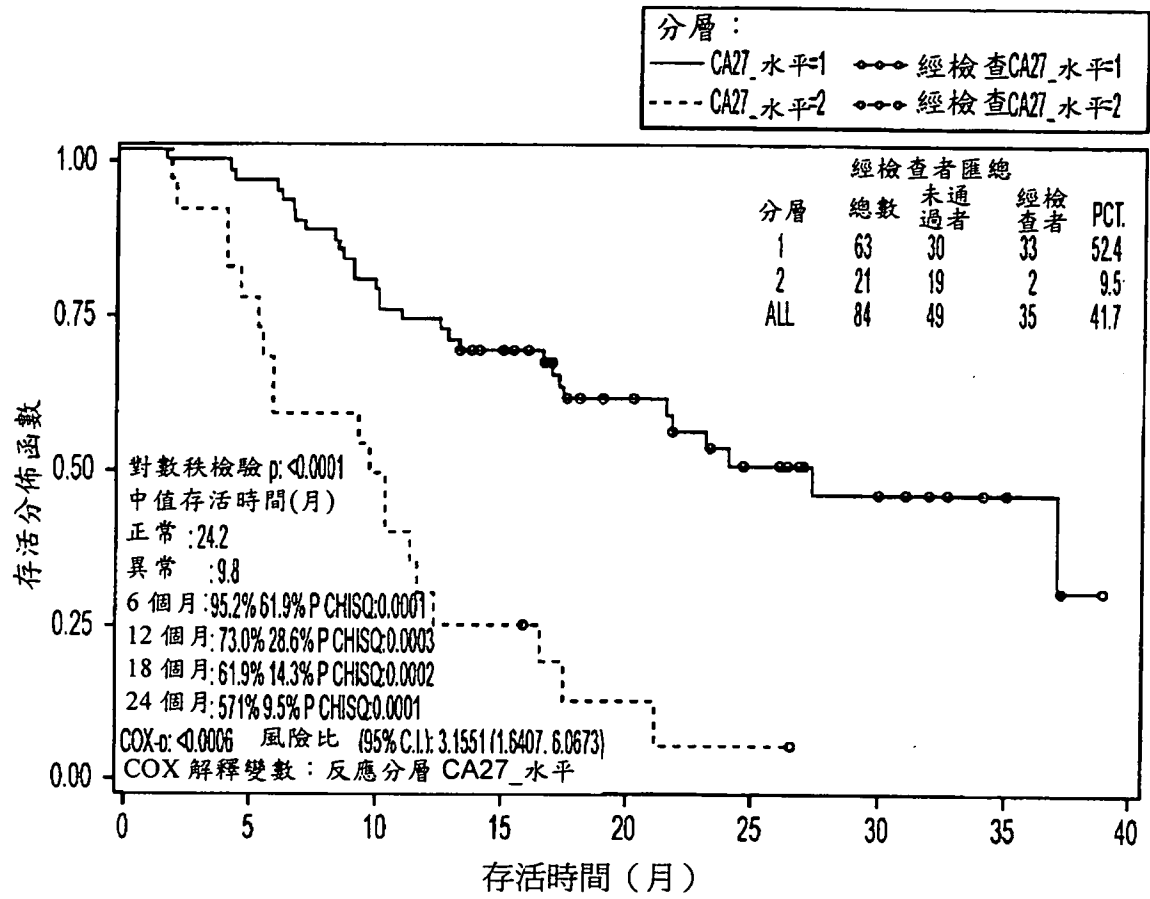


圖6

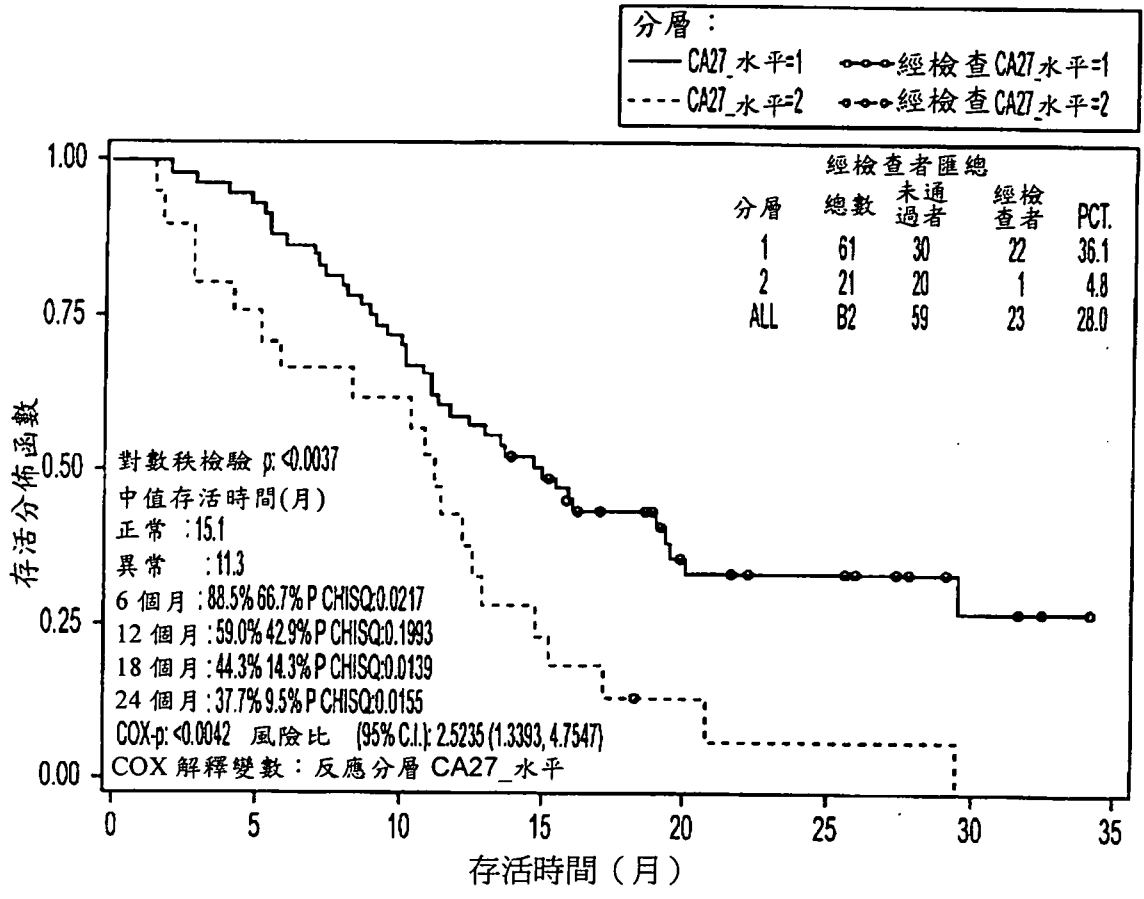


圖 7

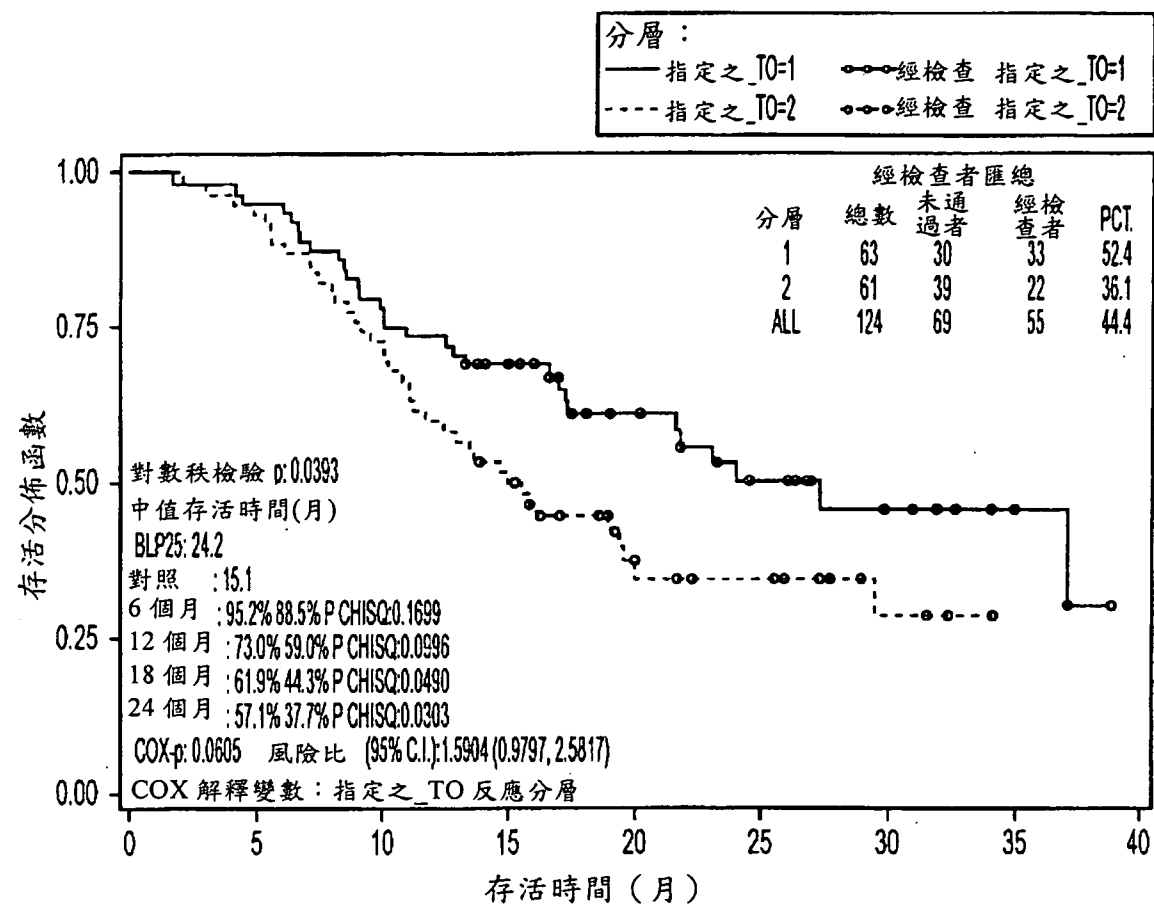


圖8

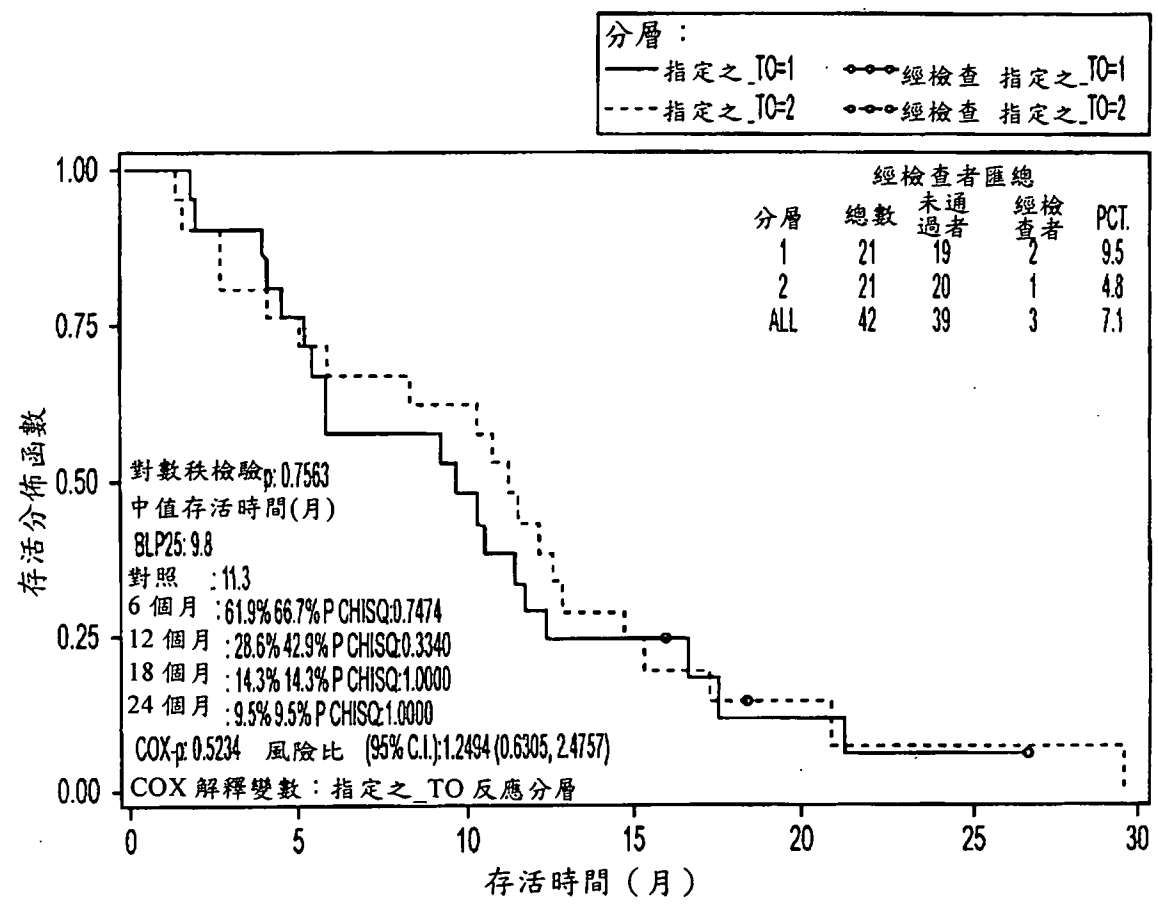


圖9

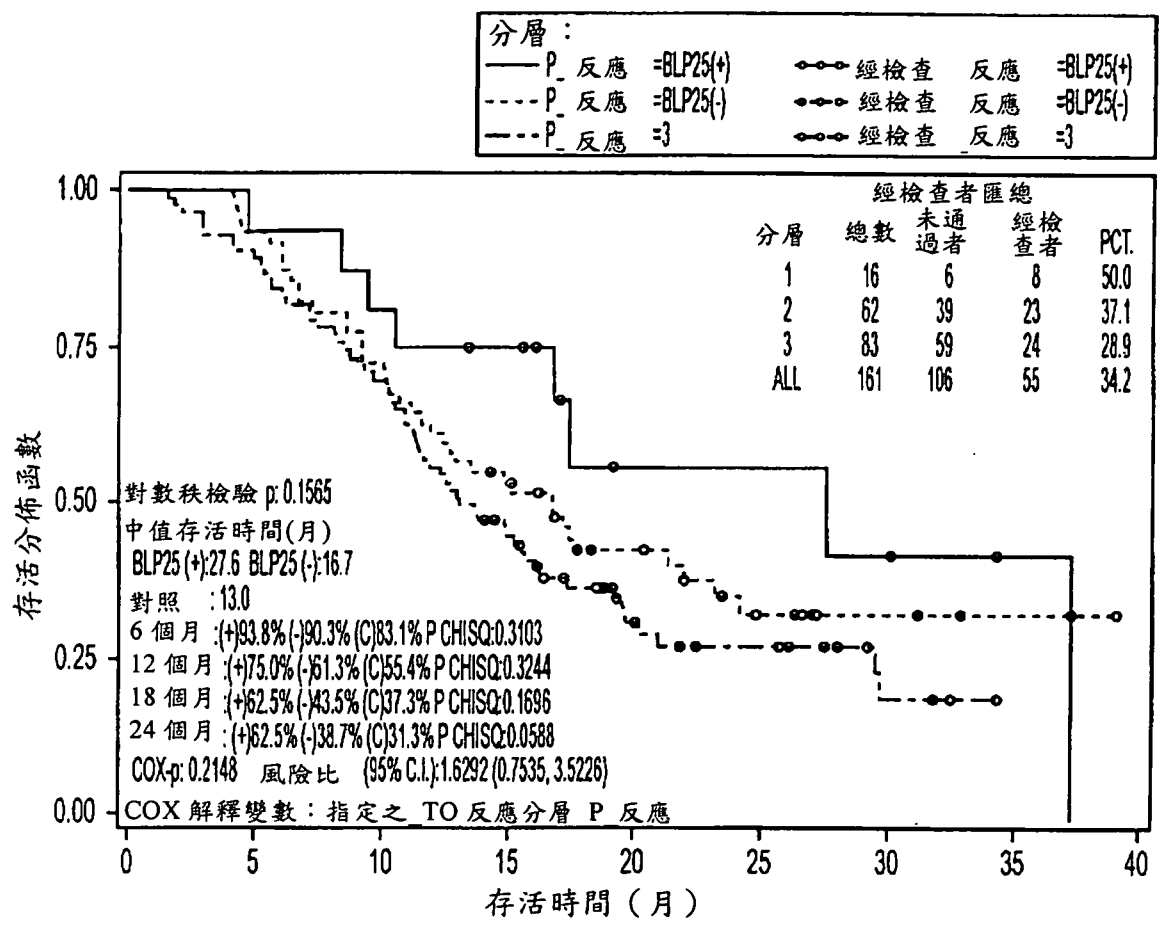


圖 10

HLA 型	N 總數	對數秩 檢驗 P	COX P	N BLP25	中值存活 時間(月) BLP25	N 對照	中值存活 時間(月) 對照
A01	45	0.6482	0.5197	19	10.4	26	15.4
A02	80	0.0067	0.0063	44	22.0	36	11.9
A03	37	0.9661	0.8780	22	14.8	15	15.6
A24	34	0.9930	0.9053	19	11.1	15	13.0
A11	27	0.0872	0.0760	11	21.3	16	11.2
B07	35	0.5329	0.6015	22	15.1	13	14.8
B08	37	0.3208	0.1925	19	9.4	18	16.0
B44	38	0.3919	0.2835	19	13.4	19	11.1
CW07	85	0.9831	0.9865	45	12.6	40	13.6
DQB1-06	78	0.3267	0.3850	40	21.3	38	14.8
DQB1-02	64	0.1465	0.0424	31	9.8	33	16.0
DRB1-04	45	0.0076	0.0043	22	22.0	23	11.8
DQB1-05	52	0.0143	0.0213	25		27	12.9
DRB1-15	45	0.2902	0.3331	25	21.3	20	12.8
DQB1-03	42	0.7678	0.7122	23	17.1	19	15.1
DRB1-07	40	0.5436	0.8318	19	27.6	21	14.8
DRB1-13	37	0.7260	0.7446	19	13.4	18	13.7
DRB3	98	0.7485	0.7871	56	15.1	42	14.8
DRB4	87	0.0505	0.1097	45	17.6	42	12.4
DRB5	47	0.1405	0.1771	25	21.7	22	12.8

圖 11



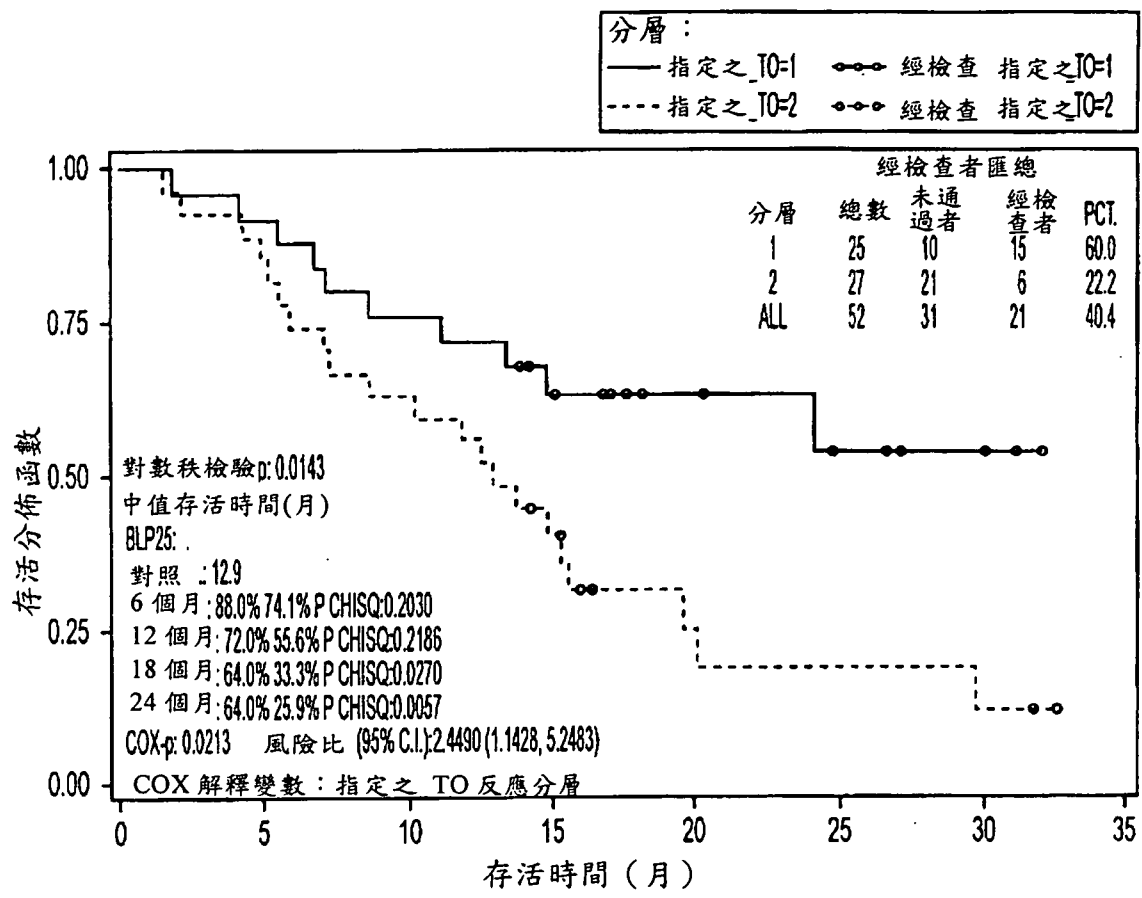


圖13

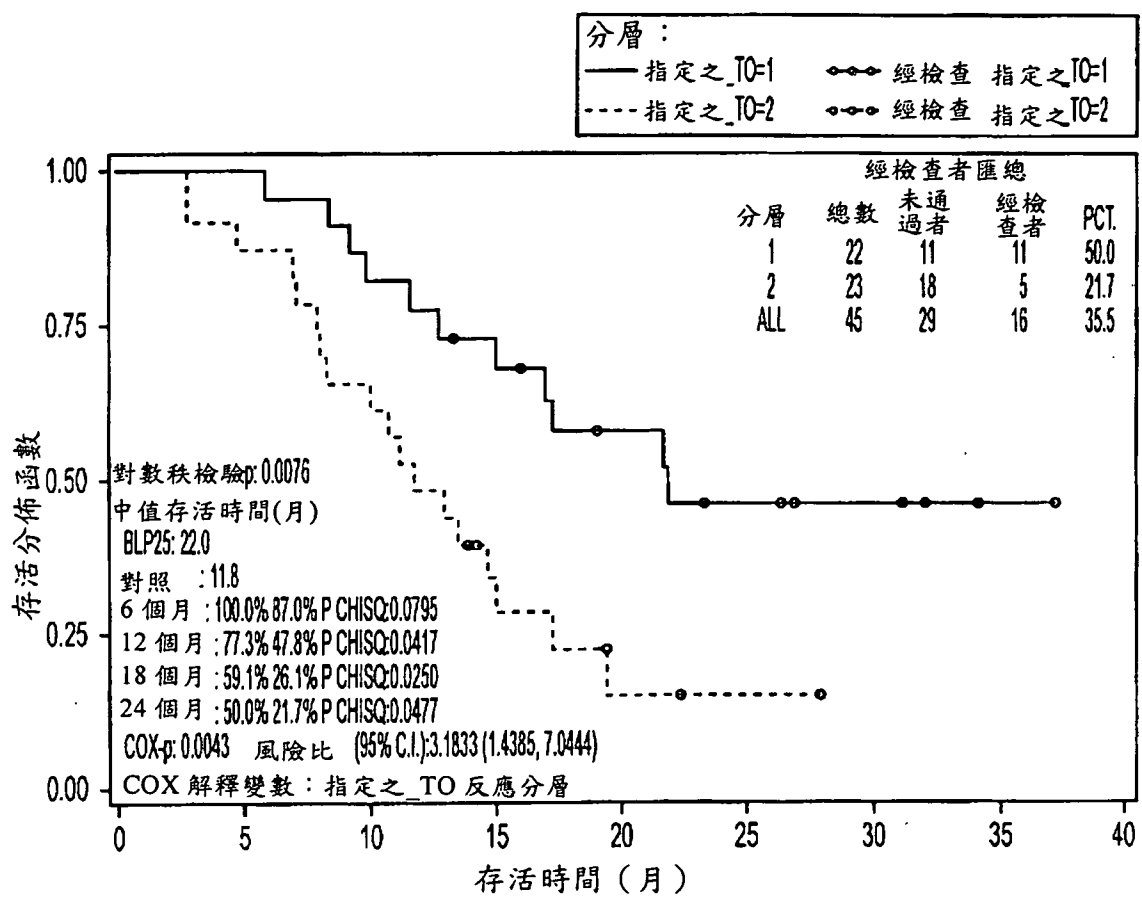


圖14

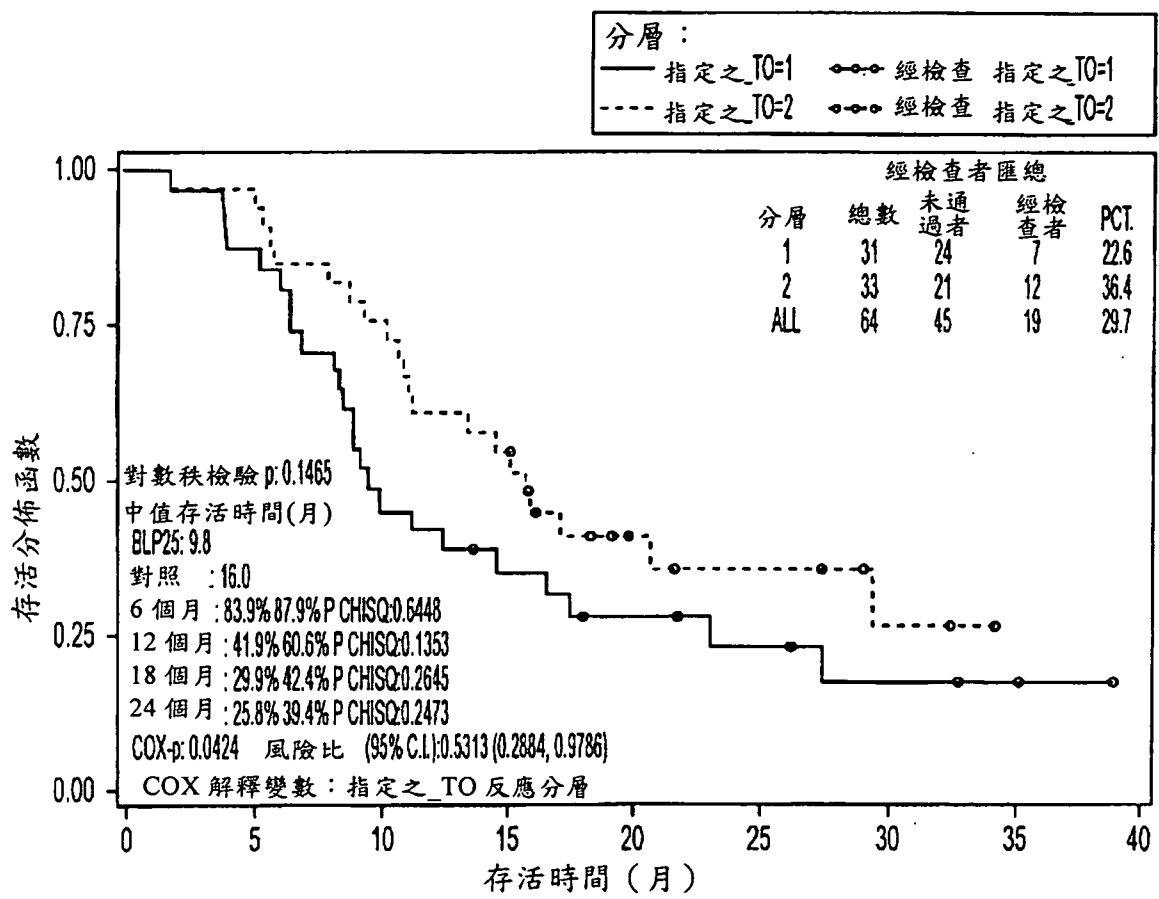


圖15

HLA 型	NPOS BLP	NNEG BLP	對數秩 檢驗 BLP	COXP BLP	中值存 活時間* POS, BLP	中值存 活時間* NEG, BLP	NPOS 對照	NNEG 對照	LOG-RANK 對照	COXP 對照	中值存 活時間* POS, 對照	中值存 活時間* NEG, 對照
A01	19	69	0.0569	0.8833	10.4	21.7	26	57	0.9522	0.1979	15.4	12.9
A02	44	44	0.0444	0.4514	22.0	14.1	36	47	0.2331	0.1674	11.9	15.6
A03	22	66	0.4581	0.6820	14.8	17.4	15	68	0.6390	0.2100	15.6	12.8
A11	11	77	0.4693	0.7931	21.3	16.7	16	67	0.2544	0.2094	11.2	14.8
A24	19	69	0.1010	0.8378	11.1	17.6	15	68	0.8730	0.2020	13.0	13.1
B07	22	66	0.8057	0.7142	15.1	17.4	13	70	0.7792	0.2076	14.8	13.0
B08	19	69	0.0290	0.7368	9.4	21.3	18	65	0.5811	0.2304	16.0	12.6
B44	19	69	0.5321	0.7242	13.4	17.5	19	64	0.3133	0.1427	11.1	14.4
CW07	45	43	0.0166	0.8470	12.6	24.2	40	43	0.9509	0.1829	13.6	12.6
DQ01-02	31	57	0.0068	0.2849	9.8	21.7	33	50	0.1359	0.1752	16.0	12.4
DQ01-03	23	69	0.9290	0.6334	17.1	17.5	19	64	0.3966	0.2273	15.1	12.8
DQ01-05	25	63	0.0920	0.8384		16.7	27	56	0.3468	0.1833	12.9	13.3
DQ01-06	40	48	0.5864	0.7416	21.3	16.7	38	45	0.3589	0.1510	14.8	12.5
DR01-03	12	76	0.0009	0.6349	9.2	21.3	11	72	0.9332	0.1915	16.0	13.0
DR01-04	22	66	0.1212	0.5386	22.0	16.7	23	60	0.1826	0.1568	11.8	14.3
DR01-07	19	69	0.6593	0.7925	27.6	16.8	21	62	0.5481	0.1381	14.8	12.8
DR01-13	19	69	0.7748	0.7546	13.4	17.4	18	65	0.8873	0.1921	13.7	13.0
DR01-15	25	63	0.9946	0.7557	21.3	16.8	20	63	0.7800	0.1939	12.8	13.6
DR03	56	32	0.6380	0.5614	15.1	17.6	42	41	0.2215	0.2449	14.8	12.5
DR04	45	44	0.3283	0.6129	17.6	16.7	42	41	0.3763	0.2280	12.4	14.8
DR05	25	63	0.3434	0.7471	21.7	15.1	22	61	0.9754	0.1950	12.8	13.6

圖 16

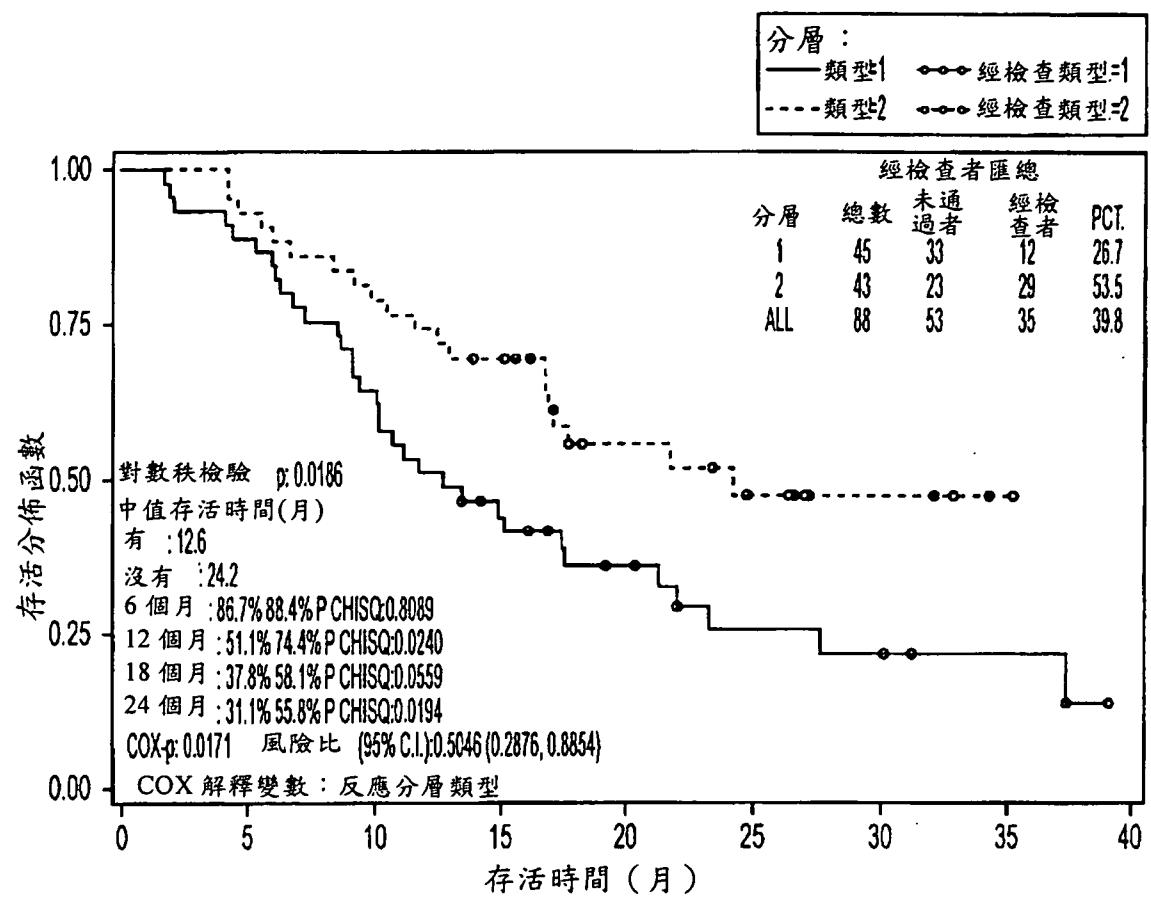


圖17

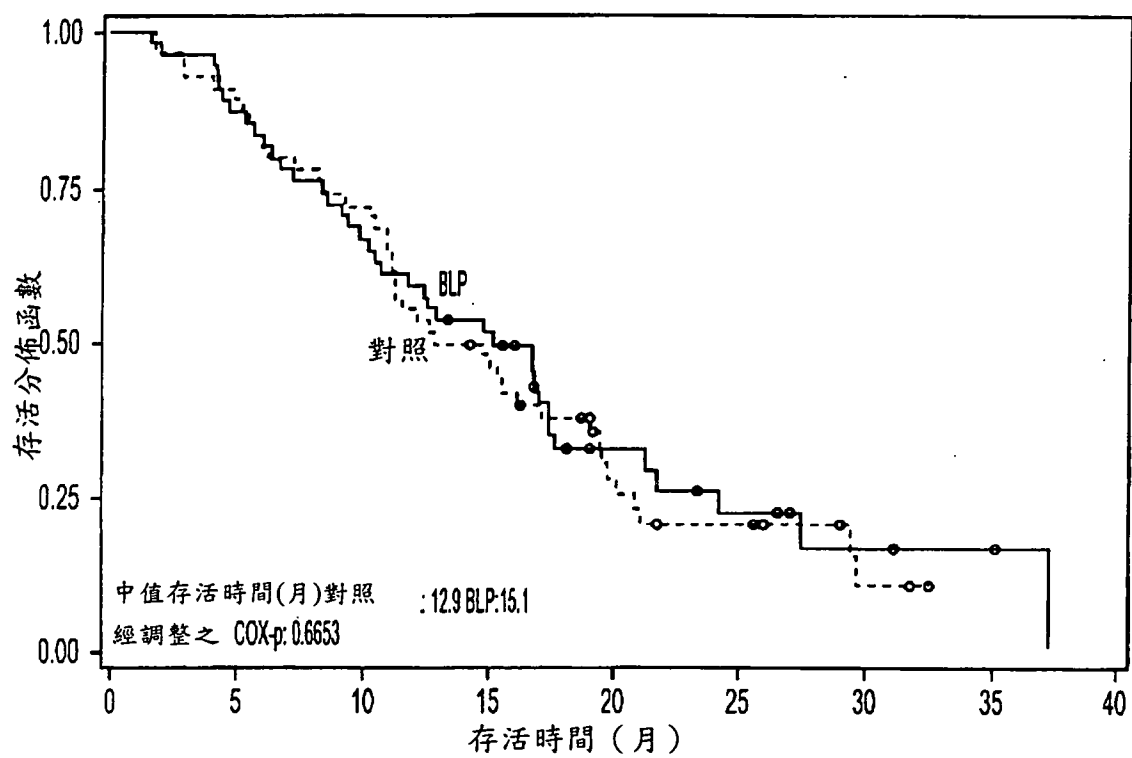


圖18

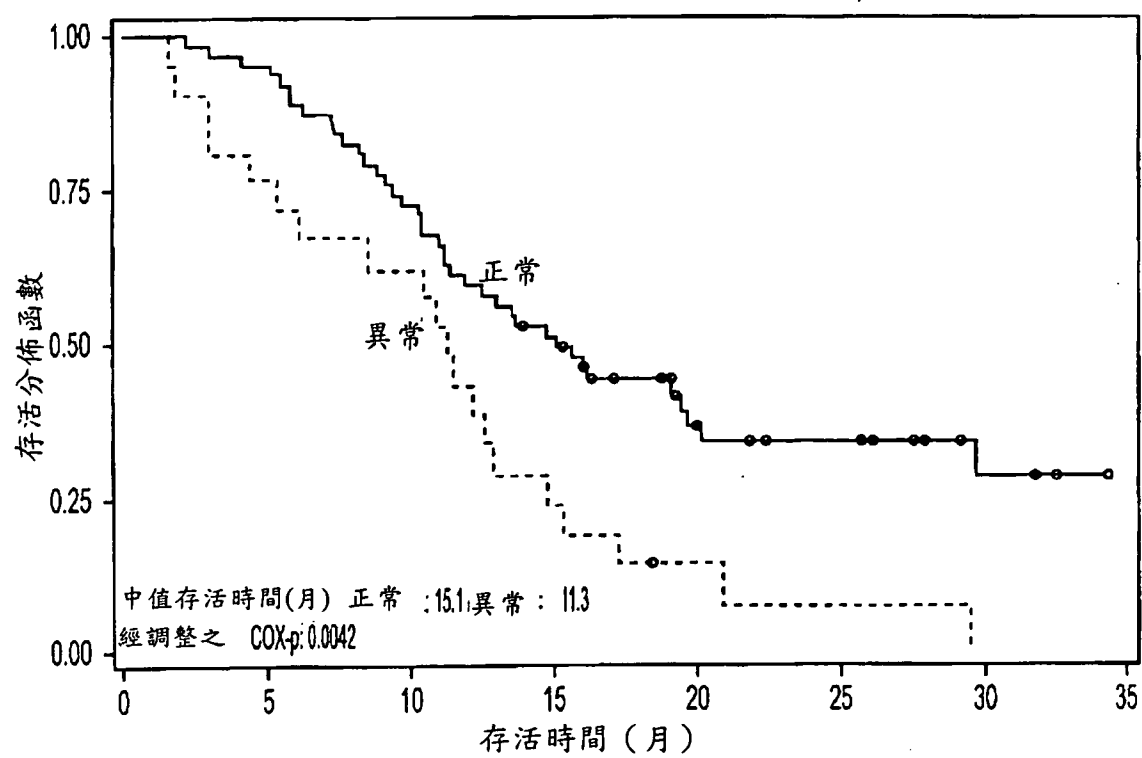


圖19

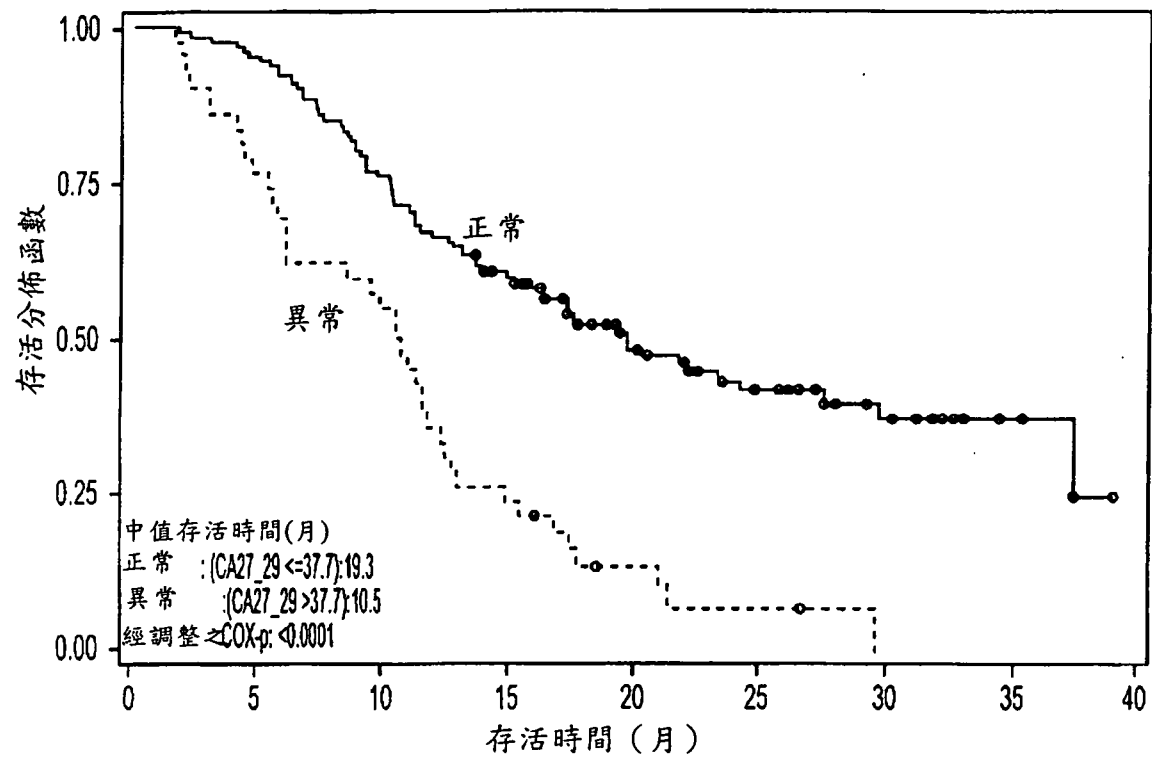


圖20

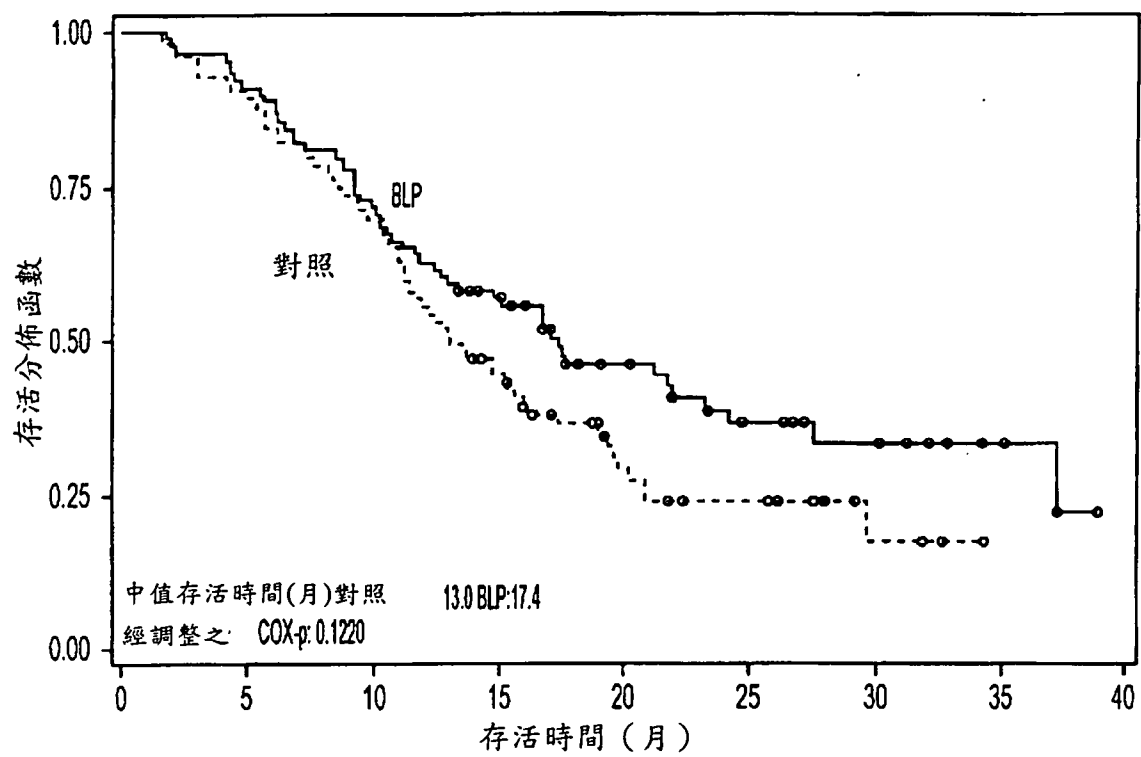


圖21

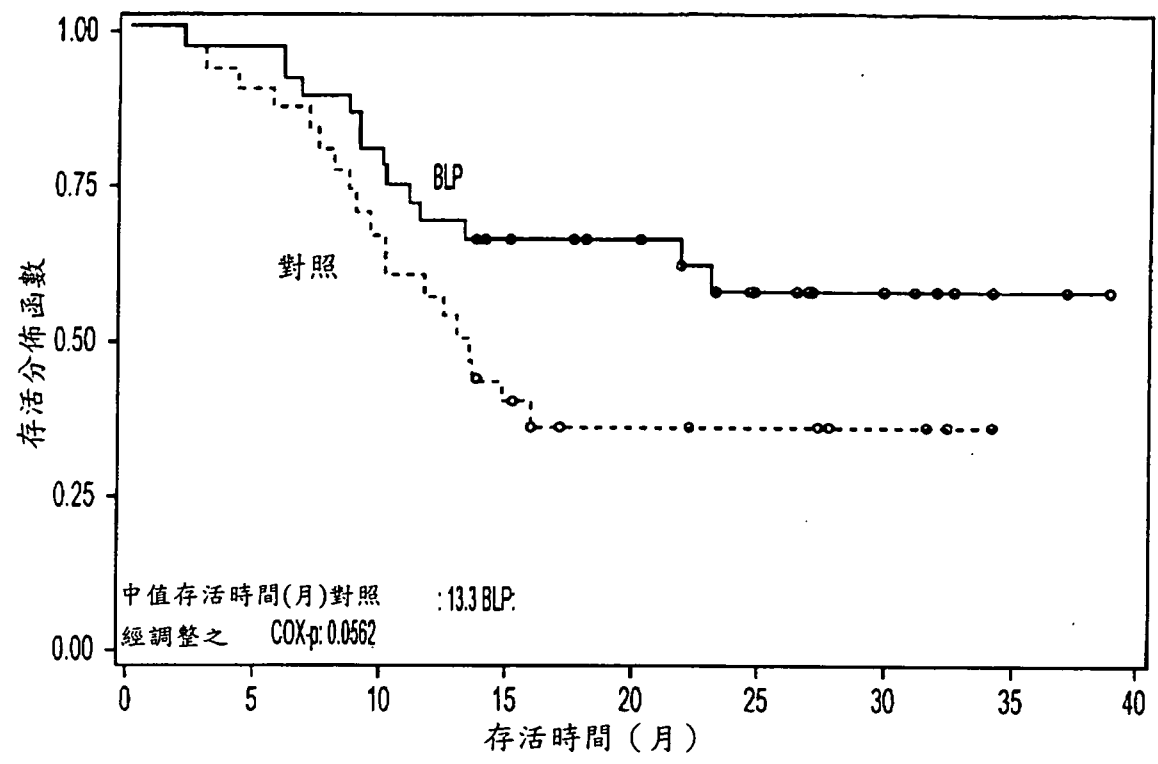


圖22

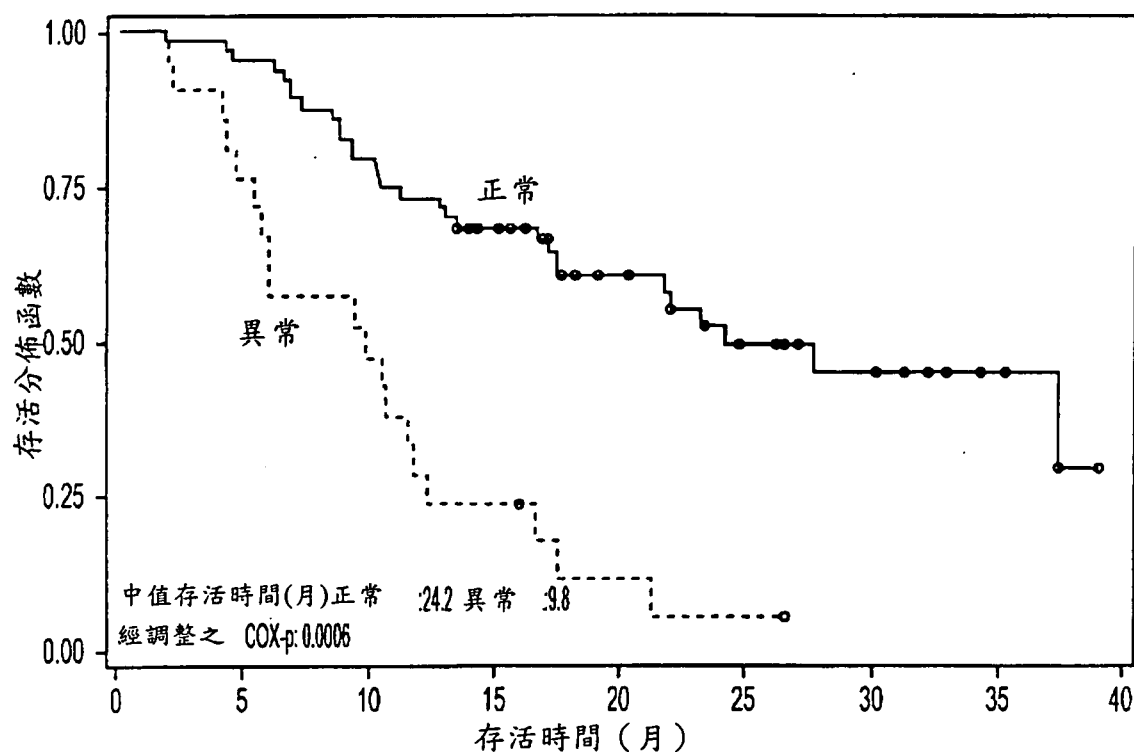


圖23