

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508323

(P2005-508323A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/282	A 6 1 K 31/282	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C 2 O 6
A 6 1 K 38/21	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-530220 (P2003-530220)	(71) 出願人	502191619
(86) (22) 出願日	平成14年9月26日 (2002.9.26)		インターミューン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月26日 (2004.3.26)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/030621		005 プリスペン ペイショア プルバ
(87) 国際公開番号	W02003/026581		ード 3280
(87) 国際公開日	平成15年4月3日 (2003.4.3)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	60/325,246		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成13年9月26日 (2001.9.26)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100127085
			弁理士 越阪部 倫子
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌治療のための医薬組成物及び方法

## (57) 【要約】

タキサン、プラチナ配位化合物およびインターフェロン ガンマを併用して使用する、癌、特別には卵巣癌の治療方法が提供される。特別には、上記方法はパクリタキセル、カルボプラチンおよびインターフェロン ガンマの併用による、卵巣癌の治療を提供する。パクリタキセルおよびカルボプラチンを使用する標準的な化学療法へのインターフェロンガンマの追加は、改善された治療結果を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

癌に苦しむ患者における癌の治療方法であって、以下のステップ：

( i ) 有効量のプラチナ配位化合物及びタキサンを含む化学療法を、該患者に投与するステップ；及び

( i i ) 少なくとも約 0 . 1 m g の IFN を、前記化学療法の間及び前記化学療法の完了後少なくとも約 3 週間の間の毎週、1 週間に少なくとも約 3 回の頻度で投与するステップ

を含む、前記方法。

## 【請求項 2】

前記癌が卵巣癌である、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

上記プラチナ配位化合物がカルボプラチン及びシスプラチンから成る群から選ばれる、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

上記タキサンがパクリタキセル、ドセタキセル、及び脱酸素化されたパクリタキセルから成る群から選ばれる、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

上記 IFN- が IFN 1b である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 6】

上記プラチナ配位化合物がカルボプラチンであり、上記タキサンがパクリタキセルであり、上記 IFN- が IFN 1b である、請求項 2 に記載の方法。

20

## 【請求項 7】

上記 IFN- が、上記プラチナ配位化合物及び上記タキサンによる治療過程の間及び上記プラチナ配位化合物及び上記タキサンの最後の投与に続く 3 週間の間、0 . 1 m g の用量で 1 週間に 3 回皮下投与される、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 8】

上記パクリタキセルが、約 1 3 5 m g / m<sup>2</sup> ~ 約 1 7 5 m g / m<sup>2</sup> の用量で静脈内投与され、上記カルボプラチンが 5 の AUC ~ 7 の AUC で静脈内投与され、そして上記 IFN- 1b が約 0 . 1 m g ~ 約 0 . 2 m g で皮下投与される、請求項 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 9】

上記パクリタキセル及び上記カルボプラチンが同日に、そして最大 6 回まで 3 週間ごとに反復投与される、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

上記 IFN 1b が、上記カルボプラチン及び上記パクリタキセルによる治療過程の間及び上記カルボプラチン及び上記パクリタキセルの最後の投与に続く 3 週間の間、0 . 1 m g の用量で 1 週間に 3 回皮下投与される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

キットであって、以下の：滅菌水中 0 . 1 m g の IFN 1b あたり、2 0 m g のマンニトール、0 . 3 6 m g のコハク酸ナトリウム及び 0 . 0 5 m g のポリソルベート 2 0 中に製剤された、上記 IFN- 1b；及びパクリタキセルおよびカルボプラチンを用いた化学療法と併用して卵巣癌を治療するために、少なくとも約 0 . 1 m g の IFN 1b を、前記化学療法の間及び前記化学療法の完了後少なくとも約 3 週間の間の毎週、1 週間に少なくとも約 3 回の頻度で投与することによる、上記 IFN- 1b の投与のための指示書を含む、前記キット。

40

## 【請求項 12】

バイアル入りのパクリタキセルおよびバイアル入りのカルボプラチンをさらに含む、請求項 11 に記載のキット

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明は、卵巣癌を含む多様な癌を治療するための、プラチナ配位化合物であるタキサン及びインターフェロンガンマ（IFN ）の併用療法に関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

卵巣癌は米国において、婦人科の悪性腫瘍による死因の第一位であり、女性全体で肺癌、乳癌、及び結腸直腸癌に続いて第4位の死因である。2000年においては、新しい23,100例が診断され、14,000人の女性がこの病気により死亡したと推定された（Greenlee et al., Cancer Statistics, 2000, CA Cancer J Clin 50(1): 7-33, (2000)）。過去10年間で、卵巣癌の数は30%増加し、卵巣癌による死亡数は18%増加した（Wingo et al., Cancer Statistics, 1995, CA Cancer J Clin 8-30, (1995)）。 10

## 【 0 0 0 3 】

卵巣癌の治療における最近の進歩にもかかわらず、全長期生存は1960年から顕著な変化をしていない（Greenlee et al., Cancer Statistics, 2000, CA Cancer J Clin 50(1): 7-33, (2000)）。75%を超える卵巣癌患者が診断の時点で進行したステージの病気を有する（Greenlee et al., Cancer Statistics, 2000, CA Cancer J Clin 50(1): 7-33, (2000)）。化学療法に対する一時的な応答率が70%と期待されるにもかかわらず、卵巣癌は完全な応答に達する患者においてさえ再発する傾向にあり、進行性卵巣癌の患者では5年生存率が30%未満である（Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. Practice Guidelines: Ovarian Cancer. Oncology 12(1): 129-133, (1998)）。 20

## 【 0 0 0 4 】

進行性卵巣癌の患者の標準的なケアは、過去10年で数回変わった。1990年代の初期には、プラチナ化合物（シスプラチン又はカルボプラチン）とアルキル化剤（すなわち、シクロホスファミド）の併用が標準的であった。そして、1990年代の中期には、2の無作為のフェーズIII試験が、シスプラチンとパクリタキセルを併用した場合に、進行性卵巣癌患者においてシスプラチン+シクロホスファミドに比べて顕著に有利な結果を示した（McGuire et al., Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer, NEJM 334(1): 1-6, (1996); Piccart et al., Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results, J Natl Cancer Inst 92(9): 699-708, (2000)）。 30

## 【 0 0 0 5 】

カルボプラチンはシスプラチンよりも神経毒性及び腎毒性が少ないために、カルボプラチンはしばしばシスプラチンに取って代わる。カルボプラチンのさらなる利点は、外来患者への輸注として投与されることができ、静脈内水分補給を必要としないことである。最近、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用治療が米国のほとんどの医師によって標準的なケアとして承認され、80%を超える進行性卵巣癌の患者において、最初の化学療法として使用されている（McGuire, WP. Epithelial Ovarian Cancer. ASCO2000 Educational Book 541-546, (2000)）。 40

## 【 0 0 0 6 】

活性化されたT細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞によって産生されるタンパク質である、IFN は、多面的な免疫的効果を有する。さらに、IFN は卵巣癌細胞を含む腫瘍性の細胞に抗増殖性効果を示す（Saito et al., Direct and Indirect Effects of Human Recombinant  $\gamma$ -Interferon on Tumor Cells in a Clonogenic Assay, Cancer Research 46: 1142-1147, (1986)）。卵巣癌の治療についてのIFN- $\gamma$ の活性の臨床的な証拠は、14人の再発した卵巣癌の患者を日用の静脈内投与IFN- $\gamma$ （ $2\text{mg}/\text{m}^2$ ）で治療したWelanderらによって1998年に示唆された（Welander et al., A Phase II study of the Efficacy of Recombinant Interferon Gamma in Relapsing Ovarian Adenocarcinoma, Am J Clin Oncol (CCT) 11(4): 465-469, (1998)）。有効な応答が4人（29%）の患者において観察された 50

。いくつかの臨床試験が卵巣癌の治療のための腹腔内へのIFN- $\gamma$ によって行われた。限られた数の患者における初期の試験が反対の結果を得た一方、Pujade-Lauraineらは、2度目の開腹術で一連の108人の患者において全体として31%の応答率を報告した(Intra peritoneal recombinant interferon gamma in ovarian cancer patients with residual disease and second look laparotomy, J Clin Oncol 14: 343-350, (1996))。in vitroのデータは、シスプラチン及びIFN- $\gamma$ によって同時に治療された卵巣癌細胞の増殖の相乗的な阻害をさらに実証した(Nehme et al., Modulation of Cisplatin Cytotoxicity by Human Recombinant Interferon- $\gamma$  in Human Ovarian Cancer Cell Lines, Eur J Cancer 30A(4): 520-525, (1994))。

#### 【0007】

Windbichlerらは卵巣癌の最前線の治療について、IFN- $\gamma$ 1b及びシスプラチンの併用に基づく化学療法を評価した(Windbichler et al., Interferon-gamma in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial, British Journal of Cancer 82(6): 1138-1144, (2000))。この試験において、化学療法はシスプラチン及びシクロホスファミドから成り、これは該試験が1991年に開始した時点でケアの標準であった。化学療法及びインターフェロン $\gamma$ 1bに対して無作為化された患者は同じ化学療法の治療計画及びIFN- $\gamma$ 1bを受けた(1週おきに週3回の0.1mg皮下注射)。フォローアップ期間の中央値は、無進行生存(PFS)及び全生存(OS)についてそれぞれ24ヶ月及び29ヶ月であった。3年におけるPFSは、対照の38%から治療群の51%に改善し、これは進行の中央時間の17ヶ月及び48ヶ月に対応していた( $P=0.031$ 、進行の相対リスク0.48、信頼区間0.28~0.82)。3年における全生存はしたがって、58%及び74%であった(まだ中央値には達していない)。IFN- $\gamma$ 1b投与後の多くの患者が経験する、弱いインフルエンザ様症候群を除き、両群とも毒性は同程度であった。

#### 【0008】

進行性卵巣癌に対する最近の標準的な術後治療は、シクロホスファミドに代わって、パクリタキセルと併用したプラチナに基づく化学療法を含む(Partridge and Barnes CA Cancer J Clin. 1999 49:297)。化学療法の進歩にもかかわらず、卵巣癌は依然として圧倒的に多くのケースにおいて致死的である。新しい、より有効な治療法がなお必要とされている。

#### 【0009】

##### 発明の要約

本発明は、インターフェロン $\gamma$ ガンマ(“IFN $\gamma$ ”)とタキサン(taxane)及びプラチナ配位化合物との併用による癌の治療方法を提供する。該方法は卵巣癌、原発性腹膜癌、乳癌、頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び頭部及び頸部の癌の治療に特別に好適である。卵巣癌の治療が特別に好ましい。本発明の方法中での使用のためには、好ましいタキサンは、パクリタキセル、又はタキソールを含み；好ましいプラチナ配位化合物はカルボプラチン及びシスプラチンを含み；好ましいインターフェロン $\gamma$ ガンマの形態は、組み替えインターフェロン $\gamma$ ガンマ、特別にはインターフェロン $\gamma$ 1b(“IFN $\gamma$ 1b”)を含む。本発明は、卵巣癌の最近の標準的なケアの改善、インターフェロン $\gamma$ ガンマ、特別にはインターフェロン $\gamma$ 1b、の卵巣癌の化学療法による治療を行っている患者への投与を含む改善を提供する。本発明の方法は、タキサンとプラチナ配位化合物との併用のみによる化学療法により得られるよりも優れた治療結果を達成する、タキサン及びプラチナ配位化合物(“Pt化合物”)と併用したIFN $\gamma$ ガンマの投与のための特別な治療計画を提供する。特別には、本発明の方法は、化学療法の間及び最後の化学療法治療に続いて少なくとも約3週間の間に毎週、少なくとも約0.1mgの用量のIFN $\gamma$ を少なくとも1週間に約3回の頻度で投与することを含む。IFN $\gamma$ は好ましくはIFN $\gamma$ 1bである。本発明の方法において使用されるために、該方法において使用されるための指示書とともにインターフェロンガンマ1bを含む、パッケージされたキットもまた提供される。

#### 【0010】

##### 特異的な実施態様の説明

本発明は、制限されることなく卵巣癌、乳癌、頸部癌、腹膜癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌ならびに頭部および頸部の癌を含む、癌のための有益な併用療法を提供する。卵巣癌の治療は特別に好ましい。本発明はプラチナ配位化合物、タキサン、及びインターフェロンガンマ（IFN- $\gamma$ ）の組み合わせを用いて癌を治療する方法を提供する。この組み合わせはプラチナ配位化合物およびタキサンを併用して使用する最近の化学療法の治療方法よりも改善された治療方法を卵巣癌患者に提供する。特別な側面において、本発明は卵巣癌患者の改善された治療方法であって、インターフェロンガンマの投与をカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキルから選ばれるタキサンによる化学療法と併用する改善された方法を提供する。本発明の方法において投与されるのに適した形態のインターフェロンガンマを本発明の方法におけるその使用のための指示書とともに含むキットは、本発明の追加の側面である。該キットはさらに本発明の方法における投与に好適な形態で供給される、タキサン又はプラチナ配位化合物またはそれらの両方を含むことができる。

10

#### 【0011】

したがって、本発明は癌に苦しむ患者における癌の治療方法であって、そのような患者に有効量のプラチナ配位化合物、タキサンおよびIFN- $\gamma$ を投与することを含む上記方法を提供する。IFN- $\gamma$ をタキサン及びプラチナ配位化合物とともに癌の治療のために使用することは、タキサン及びプラチナ配位化合物のみによる治療を超えた進歩を示す。IFN- $\gamma$ はより優れた治療結果を達成するために、本明細書中に記載された治療計画に従って投与される。特別な側面においては、本発明は、タキサン及びプラチナ配位化合物による化学療法の進行中に有効量のインターフェロンガンマを投与することを含む、そのような治療を必要とする患者における卵巣癌の治療方法を提供する。本発明においてIFN- $\gamma$ は、タキサン及びPt化合物を併用した、慣用の化学療法を行っている患者に投与される。IFN- $\gamma$ は、少なくとも1週間に約3回、化学療法の持続する間及びその後は少なくとも約3週間の間に毎週、投与される。IFN- $\gamma$ は1週間に3回～1日おきに、少なくとも約0.1mgの用量で投与される。好ましい投与形態は、皮下注射である。特別な患者及び/又は特別な癌については、最近の標準的な化学療法へのインターフェロンガンマの追加は、インターフェロンガンマ又は化学療法単独のいずれかによる治療と比較して相乗効果を提供するだろう。

20

#### 【0012】

“インターフェロンガンマ”、“ガンマインターフェロン”及び“IFN- $\gamma$ ”という用語は、Nature, 286, p.110 (1980)中で発表され、Archives of Virology, 77, pp.283-85 (1983)中でインターフェロン命名委員会によって推奨されたインターフェロン命名法にしたがって、本出願中で交換可能に使用される。IFN- $\gamma$ は本来は“免疫インターフェロン”と呼ばれる。

30

#### 【0013】

IFN- $\gamma$ は、リンパ細胞によって他のリンホカインとともにごく少量自然に産生されるリンホカインである。それは主にTリンパ細胞によって産生され、マイトゲン、特異的な抗原又は特異的な抗体のような多様な誘発物質に応答して自発的に産生される（W. E. Stewart, II, The Interferon System, pp.148-49 (1981)）。その自然の形態においてIFN- $\gamma$ は、20,000及び25,000（又は非グリコシル化された形態では17,000）の間の分子量を有する糖タンパクである。IFN- $\gamma$ 遺伝子もまた、クローン化され、多様な宿主ベクターシステムにおいて発現される（Gray and Goeddel, Nature, 1982 298:859; Gray and Goeddel, Basic Life Sci, 1983 25:35; 米国特許第4,762,791号, 同第5,583,824号, 同第4,855,238号及び同第5,595,888号）。

40

#### 【0014】

本出願中で使用されるように、“IFN- $\gamma$ ”は、自然の又は組み替えのIFN- $\gamma$ 、或いはそれらの誘導体であるすべてのタンパク質、ポリペプチド及びペプチドを含み、悪性の、非悪性の又はウイルス性の病気に対するこれらのIFN- $\gamma$ の生理活性によって特徴付けられる。これらは、自然のIFN- $\gamma$ 、組み替えIFN- $\gamma$ 及び合成又は半合成IFN- $\gamma$ のような多様な起源からのIFN- $\gamma$ 様の化合物を含む。

50

## 【 0 0 1 5 】

インターフェロンガンマ 1b (IFN- 1b) は、本発明における IFN- の好ましい形態である。中でも IFN- 1b は周知であり、米国特許第 5,690,925 号中に記載されている。IFN- 1b は例えばアクティミューン (Actimmune) (登録商標) の商品名で商業的に入手可能である。本発明における使用のためには、IFN- は典型的には注射用滅菌水中 0.100 mg (200 万 IU) の IFN- あたり、20 mg マンニトール、0.36 mg コハク酸ナトリウム及び 0.05 mg ポリソルベート 20 中に製剤される。IFN- は、少なくとも約 0.15 mg、少なくとも約 0.20 mg、少なくとも約 0.25 mg、少なくとも約 0.50 mg、少なくとも約 0.75 mg、少なくとも約 1.0 mg、少なくとも約 1.5 mg、少なくとも約 2.0 mg、少なくとも約 3.0 mg、少なくとも約 4.0 mg、少なくとも約 5.0 mg、少なくとも約 6.0 mg、少なくとも約 7.0 mg、少なくとも約 8.0 mg、少なくとも約 9.0 mg 及び少なくとも約 10.0 mg を含む、少なくとも約 0.1 mg から少なくとも約 10 mg の量で投与されることができる。好ましくは、用量は少なくとも約 0.1 mg ~ 少なくとも約 1 mg、より好ましくは少なくとも約 0.1 mg ~ 少なくとも約 0.2 mg であり、約 0.1 mg が最も好ましい用量である。IFN- は化学療法と同時に投与され、化学療法の過程完了後も継続して投与されるだろう。一般的に、IFN- の投与はタキサン / Pt 化合物による化学療法と同日に開始されるだろう。典型的には、IFN- はタキサンおよび Pt 化合物の投与に続いて投与されるだろう。IFN- は規則的な間隔で 1 週間に少なくとも約 3 回の頻度 (例えば、ほぼ 1 日おき、又は月曜、水曜、及び金曜) ~ 少なくとも約毎日で投与される。IFN- の投与間隔は IFN- の副作用を最小化するように調節されることができる。IFN- の投与は、最後の化学療法投与後少なくとも約 3 週間は化学療法完了後も継続される。好ましい投与スケジュールは、患者がタキサン / Pt 化合物を併用した化学療法を受けている間、及び化学療法の最後の投与後の 3 週間、IFN- 0.1 mg を継続的に皮下注射で 1 週間に 3 回 (1 日おき、例えば月曜 / 水曜 / 金曜) 投与するものである。

10

20

## 【 0 0 1 6 】

本明細書中で提供された併用療法によって治療される患者は、新たに診断されたケース、再発したケース、及び転移性の卵巣癌を含む、卵巣癌と診断された患者である。本発明の治療方法から恩恵を受ける他の患者は、プラチナ配位化合物と併用したタキサンによる治療が示唆された、いずれかの癌であると診断された患者を含む。本発明の方法は、カルボプラチンと併用したパクリタキセル又はシスプラチンと併用したパクリタキセルによる治療が示唆された、いずれかの癌であると診断された患者に特別に有益である。そのような好適な患者は、転移性の乳癌を含む乳癌、進行性の又は再発性の頸部癌を含む頸部癌、腹膜癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌並びに再発性の扁平上皮癌を含む頭部及び頸部の癌と診断された患者を含む。

30

## 【 0 0 1 7 】

“ プラチナ配位化合物 ” という用語は、イオンの形態でプラチナを提供する、いずれかの腫瘍細胞成長阻害性のプラチナ配位化合物を意味する。そのような化合物は周知であり、多くは商業的に入手可能である。好ましいプラチナ配位化合物は、シス - ジアミンジクロロプラチナ (シスプラチン) ; シス - ジアミンジアクオプラチナ (II) - イオン ; クロロ (ジエチレントリアミン) - プラチナ (II) クロライド ; ジクロロ (エチレンジアミン) - プラチナ (II) ; ジアミン (1, 1 - シクロブタンジカルボキシラート) プラチナ (II) (カルボプラチン) ; スピロプラチン (Spiroplatin) ; イプロプラチン (Iprop latin) ; ジアミン (2 - エチルマロナート) - プラチナ (II) ; エチレンジアミンマロナートプラチナ (II) ; アクア (1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) - スルファートプラチナ (II) ; (1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) マロナートプラチナ (II) ; (4 - カルボキシフタレート) (1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) プラチナ (II) ; (1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) - (イソシトラート) プラチナ (II) ; (1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) シス (ピルバート) プラチナ (II) ; 及び (1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) オキサラートプラチナ (II) ; オルマプラチン (Ormaplatin) 、オキサロプラチン (Oxaloplatin) ; 及びテトラプラチン (Tetraplatin) を含む。

40

50

## 【0018】

本発明の方法及び組成物において、カルボプラチン及びシスプラチンは好ましいプラチナ配位化合物である。カルボプラチンは特別に好ましい。“カルボプラチン”という用語はジアミン(1, 1-シクロブタンジカルボキシレート)プラチナ(II)を意味する。カルボプラチンはBristol Myers Squibbからパラプラチン(Paraplatin)(登録商標)として商業的に入手可能であり、シスプラチン(シス-ジアミンジクロロプラチナ)も、Bristol Myers Squibbからプラチノール(Platinol)(登録商標)として商業的に入手可能である。本明細書において名前の挙げた他のプラチナ配位化合物は知られており、商業的に入手可能であり及び/又は慣用技術によって製造されることができる。米国特許第4,140,707号及び同第4,657,927号を参照のこと。

10

## 【0019】

本発明の方法において、プラチナ配位化合物は、一般的に有効な用量、例えば治療される特別な癌の治療のために製造者によって推奨される量で、臨床家によって適切であると見出された方法で投与されるであろう。好適な用量情報は、Physicians' Desk Reference, 53Ed. 1999, Medical Economics Co.中に見出されることができる。典型的には、シスプラチン又はカルボプラチンのようなプラチナ配位化合物の用量は、Jelliffeの式から推定された糸球体濾過速度(GFR)を用いたCalvertの式による濃度×時間の標的曲線下面積に達するように計算されるであろう。この用量計算方法は慣用されており、通常のスキルを有する医療実務者の能力に充分含まれる。本発明の目的のためには、プラチナ配位化合物の用量は以下の：用量(mg) = 標的AUC × (GRF+25)のように計算されることができる。標的AUCは4のAUC～7のAUCの範囲であり、好ましくは5のAUC～7のAUC、より好ましくは6 mg/mL × 分のAUCである。ほとんどの目的のためには、GRFはクレアチニンクリアランスに等しいと考えることができる。クレアチニンクリアランス(CCr)は以下の式： $CCr = 0.9 \times \{98 - [0.8(\text{年齢} - 20)]\} / Scr$ を使ってJelliffeの方法により推定されることができる。ここで、CCrはml/分で表した推定クレアチニンクリアランスであり、年齢は年で表した患者の年齢であり、Scrはmg/dlで表した血清クレアチニンである。

20

## 【0020】

又は、プラチナ配位化合物、特別にはシスプラチン、の用量は静脈内投与で50～100 mg/m<sup>2</sup>の範囲にあるだろう。

## 【0021】

プラチナ配位化合物は、一般的には静脈内ボラス又は約1時間にわたる高速インフュージョンにより投与されるが、他のいずれかの適切な方法で投与されることもできる。プラチナ化合物の投与方法の決定は、医療実務者の能力の範囲内に充分に含まれる。

30

## 【0022】

“タキサン”という用語は、主にイチイの木(Pacific yew tree)であるTaxus brevifoliaに由来し、一定の腫瘍、特別には乳房の腫瘍及び卵巣の腫瘍に対して活性を有するパクリタキセル及びドセタキセル(Taxotere)を含むがこれらには限定されないテルペン類のいずれかのメンバーを意味する(例えば、Pazdur et al., Cancer Treat Res. 1993 19: 351; Bissery et al., Cancer Res. 1991 51:4845を参照のこと)。本発明の方法及び組成物において、好ましいタキサンはパクリタキセル、ドセタキセル、及び脱酸素化されたパクリタキセルである。パクリタキセルが特別に好ましい。いずれかの特別な理論に限定することなく、パクリタキセルはチューブリンダイマーからの微小管の集合を促進し、脱重合を防ぐことによって微小管を安定化する、抗微小管作用物質であると考えられる。この安定性は、活動静止期及び有糸分裂の細胞機能に必須の微小管ネットワークの正常な動的再編成を阻害することとなる。“パクリタキセル”という用語は、天然の及び関連した形態並びに化学的に合成された化合物又は参考文献として本明細書中に引用されている米国特許第5,440,056号、同第4942184号に記載され、Bristol-Myers OncologyによりTAXOL(登録商標)として販売されている脱酸素化されたパクリタキセルを含む、抗悪性腫瘍性の性質を有するそれらの誘導体の両方を含む。パクリタキセルの化学式は知られており、2の先の引用文献又はそこに引用された参考文献中に見出されることができる。例えば、TA

40

50

XOL (登録商標)に加えて"Synthesis and Anticancer Activity of TAXOL other Derivatives," D.G.I. Kingston et al., "New Trends in Natural Products Chemistry"(1986)と題されたStudies in Organic Chemistry, vol. 26、Atta-ur-Rabman, P. W. le Quesne, Eds.(Elsevier, Amsterdam 1986), pp219-235 中に示された他の誘導体は明らかにここに含まれる。

【0023】

タキサンは、パクリタキセルについてPhysician Desk Reference, 53<sup>rd</sup> Ed. (1999), Publisher Medical Economics Co., New Jersey ("PDR")中に記載されるような、一般的に許容される有効な用量範囲において、臨床家によって適切と判断された方法で投与されることができる。中でもパクリタキセル又はタキソールの投与計画は、米国特許第5,641,803号中に記載されている。一般的に、タキサンは約135 ~ 300 mg/m<sup>2</sup>、好ましくは約135 ~ 175 mg/m<sup>2</sup>、そして最も好ましくは約175 mg/m<sup>2</sup>の用量で静脈内投与される。用量は約1時間 ~ 約24時間、典型的には約3時間にわたって投与されるのが好ましい。本発明の方法のためには、タキサンの用量は約3日毎 ~ 約28日毎、好ましくは約14日毎 ~ 約21日毎、より好ましくは21日(すなわち、3週間)毎に繰り返され、合計で少なくとも約15週間の期間にわたることができる。

10

【0024】

患者がパクリタキセルの他の製剤に耐容性を示すことができる場合、薬剤は注射又は経口の形態などのいずれかの他の形態で投与されることができる。例えば、リボソーム製剤が記載された。例えば、本明細書中に参考文献として援用されている米国特許第5,424,073号を参照のこと。

20

【0025】

本発明の方法の実施において、タキサン及びプラチナ配位化合物は典型的には連続的に、一般的には同日に投与される。タキサンが3 ~ 24時間、典型的には3 ~ 4時間、の時間で最初に、続いて典型的には1時間以内の時間にわたって投与されるプラチナ配位化合物が投与されるのが好ましいにもかかわらず、それらはいずれの順番で投与してもよい。卵巣癌の治療のためには特別に、例えばパクリタキセルであるタキサン、続いて例えばカルボプラチン又はシスプラチンであるプラチナ配位化合物の投与が周知であり、これらの化合物を併用するためのプロトコル及び治療計画は、慣用的なものであり且つ通常の決定のためのスキルを有する医療実施者の能力内に充分にあるものである(De Vita et al., Eds Cancer Principles and Practice of Oncology 5<sup>th</sup> Ed. 1997 Lippincott-Raven Philadelphiaを参照のこと)。典型的には、タキサン プラチナ化合物治療は3週間ごとに1回で6ラウンドの治療が行われる。特別に好ましい化学療法による治療はパクリタキセルが約135 mg/m<sup>2</sup> ~ 約175 mg/m<sup>2</sup>の用量で静脈内投与され、そしてカルボプラチンが5のAUC ~ 7のAUCで静脈内に投与されるものである。

30

【0026】

本明細書中で使用される“有効量”という用語は、癌治療のための有益な結果を得るであろう治療過程を意味する。タキサン又はPt化合物又はそれらの組み合わせに関しては、有効量は一般的に多様な医療又は医薬品の分野の取り締まり機関又は諮問機関(例えば、FDAやAMA)或いは製造者又は供給者のいずれかによって推奨又は承認された用量範囲、投与様式、製剤等を意味するであろう。タキサン及びPt化合物の有効量は、例えばPhysician's Desk Reference (上記)中に見出されることができる。IFN- $\gamma$ に関しては、有効量は本明細書中に記載された用量範囲及び投与計画である。実際の好ましい治療過程は、中でも投与様式、使用される化合物の特別な製剤、及び治療される特別な患者によって変動するだろう。所定の条件の組み合わせについての最適の治療過程は、当業者によって本明細書中に示された情報を考慮して慣用の治療決定試験を用いて確認されることができる。

40

【0027】

本明細書中で使用される“卵巣癌”という用語は卵巣の腺癌を意味し、そして原発性の腹膜癌を含む。本明細書中で使用される“卵巣癌を治療すること”という用語は、卵巣癌細胞の成長を阻害すること、病気の緩解の期間を引き伸ばすこと、無進行生存期間、全生存

50



又は有益な治療を決定するために慣用的に用いられる他の規準を増加させることを意味する。好ましくはそのような治療はまた、腫瘍の成長の退行、すなわち、測定可能な腫瘍の大きさの減少、に導く。最も好ましくは、そのような治療は腫瘍の完全な退行に導く。典型的には、治療方法の有効性は、治療完了後に無進行生存（“PFS”）を3年示す、治療された患者のパーセンテージを測定することによって決定されるが、初期の時点で得られたPFSデータ（例えば、治療完了後1年又は18ヶ月）は有意義な情報を提供することができる。本発明の治療方法により提供された進歩は、タキサン及びPt化合物のみの併用による化学療法後3年のPFSを示す患者のパーセンテージに比較した本発明による治療完了後3年のPFSを示す治療された患者のパーセンテージを測定することによって決定されることができる。PFSはまた、治療完了のより長時間の後、例えば4年又は5年後、に測定

10

されることができる。PFSの決定のためには、患者の母集団は統計的に意義のあるデータを提供するために十分に大きくなければならず、本分野で周知であるように、患者母集団は他の因子について無作為化される。“無進行生存”は、進行の測定のための判定基準のいずれによって測定された場合にも病気の進行のない患者の生存を示す。病気の進行は以下の：

治療開始から記録された標的病変の最大半径の最も小さい合計を基準とした、最大半径の合計の増加が20%以上。

治療開始から記録されたいずれかの病変の最も小さい半径を基準とした、（標的又は非標的である）いずれかの病変の半径の増加が20%以上。

20

1以上の新たな病変の出現。

起点において胸膜浸出液又は腹水の存在しない対象患者における胸膜浸出液又は腹水の発生であって、胸膜浸出液/腹水の腫瘍性の性質が細胞学的に確認されたもの。

表1の判定基準による、血清CA-125の進行性の連続的上昇。

のいずれか1の存在によって判定される。血清CA-125の上昇に基づく進行については、進行の日付は表1の判定基準に当てはまる最終的な測定の日付となるであろう。

【0028】

【表1】

表1

30

カテゴリー	治療前のCA-125	治療中の最低CA-125	進行を証明するための判定基準
I	上昇	正常化	少なくとも2x ULN
II	上昇	正常化されない	最低の測定の少なくとも2倍
III	正常	（データなし）	少なくとも2x ULN

\* 上昇した値は、少なくとも1週間の間隔をあけて得られた別々の測定値によって確認されなければならない。

40

【0029】

“投与すること”という用語は、非経口的な、腹腔内の、又は経口の投与を意味する。“非経口的な”は、静脈内の、皮下の、及び筋肉内の投与を意味する。

【0030】

本発明はさらに、癌患者の治療のためのキットであって、バイアル入りのプラチナ配位化合物、バイアル入りのタキサン及びバイアル入りのIFN- $\gamma$ を本出願において提供されたように、本発明の方法において使用するのに好適な用量で含む、上記キットを含む。そのようなキットはラベル又は本発明の方法中で構成物を使用するための他の好適な指示書を含むことができる。特別な側面において本発明は、バイアル入りのプラチナ配位化合物、バ

50

リアル入りのタキサン及びバイアル入りのIFN を本発明の方法の使用において好適な用量で含む、卵巢癌の治療のためのキットを提供する。この側面の1の実施態様は、バイアル入りのカルボプラチン、バイアル入りのパクリタキセル及びバイアル入りのIFN- 1bを含むキットを含む。または、本発明のキットは、ラベルとともに又はそうでなければ癌、特別には卵巢癌、の治療のためにタキサン及びプラチナ配位化合物を用いる化学療法と併用するための好適な指示書とともに、1以上のバイアル入りのIFN 、特別にはIFN 1b、を本出願において提供されたように本発明の方法において使用するのに好適な用量で含むことができる。特別な側面において、本発明は、滅菌水中0.1 mgのIFN 1bあたり、20 mgのマニトール、0.36 mgのコハク酸ナトリウム及び0.05 mgのポリソルベート20中に製剤した1以上のバイアル入りのIFN- 1bをパクリタキセル及びカルボプラチンを使用する化学療法と併用して卵巢癌を治療するために、少なくとも約0.1 mgの用量で毎週、少なくとも1週間に約3回の頻度で化学療法の間及び化学療法による治療の完了に続く約3週間の間使用する、IFN 1bを投与するための指示書を含むキットを提供する。

10

#### 【0031】

以下の実施例は、例示のためであり、本発明を制限するためのものではない。

#### 【実施例】

#### 【0032】

進行性卵巢癌の治療のための、カルボプラチン及びパクリタキセルと併用されるインターフェロン 1b

20

無作為化された、二重盲検の、プラセボを対照とする、多施設第3相試験により、進行性卵巢癌の最前線の治療のための、カルボプラチン及びパクリタキセルと併用されるIFN-の安全性及び有効性を評価する。主要エンドポイントは全生存であるが、無進行生存を代理エンドポイントとして使用することができる。

#### 【0033】

患者母集団

試験のための患者母集団は、FIGOステージIII又はIVの卵巢の又は原発性腹膜癌腫（PPC）を有する患者であって、近年使用される判定基準の下における最前線の化学療法の候補である上記患者であるだろう。一般的には、一次的な外科的な大きさの縮小以外の、卵巢癌又はPPCの手術を先に受けた患者又は過去5年以内に基底細胞又は扁平上皮細胞の癌以外の先の悪性腫瘍を有していた患者又は頸部のin situの腫瘍を有していた患者は試験から除外する。

30

#### 【0034】

無作為化

患者を1:1の割合で以下の2の群：(i)化学療法+IFN- 1b;及び(ii)化学療法単独に無作為化する。無作為化は、後遺症及び合間の大きさを縮小する手術の目的の範囲内で層別化する。

#### 【0035】

治療計画

患者を化学療法+IFN 1b又は化学療法+プラセボのいずれかを受容するように無作為化する。化学療法は3時間を越えるパクリタキセル(175mg/m<sup>2</sup>)、続いて同日にカルボプラチン(6のAUC)となる。化学療法の治療計画を3週間ごとに繰り返す。IFN- 1b(0.1 mg)を、患者がカルボプラチン/パクリタキセルで治療される間、化学療法の第一日に始まって化学療法の最後の用量に続いて3週間継続して、連続的に1週間に3回(例えば、月曜、水曜、金曜)皮下注射する。病気の進行又は制限的な毒性が生じるか、患者がさらなる治療を拒まない限り、合計6サイクルの化学療法を与える。

40

#### 【0036】

進行の評価

進行の立証は、先に病気の進行が証明されていない患者についての18ヶ月に設定された完全な病気の評価における“18ヶ月における生存および無進行”の二分法の結果として

50

行う。

【0037】

18ヶ月における病気の評価は、胸部/腹部/骨盤のCT又はMRIから成る。18ヶ月よりも前に臨床研究者が通常の方法論を用いて病気を評価する。

【0038】

患者が客観的な病気の進行を起こすか、又は18ヶ月目に評価された後、さらなるフォローアッププロトコルは治療に関連する有害事象及び生存に限られるであろう。すべての患者を試験の終わりまで追跡する。

【0039】

評価のための判断基準

測定可能な病気は、客観的なRECISTガイドライン(Therasse et al., Journal of the National Cancer Institute 2000 92:205)を使用して定義する。測定可能な病気とは、少なくとも1の寸法(記録される最長の寸法)で正確に測定されることのできる少なくとも1の病変が存在することである。各病変は、(触診、平面X-線、CT及びMRIを含む)慣用技術によって測定した場合、少なくとも20mm、又はスパイラルCTで測定した場合には少なくとも10mmでなければならない。

【0040】

分析のエンドポイント

主要エンドポイントは、無作為化から死亡の日又は生存が知られた最後の日までの全生存である。2次エンドポイントもまた、無進行生存、グレード3の出来事又はより大きな有害な出来事(NCI Common Toxicity Criteriaに基づく)、治療の失敗のない生存及び/又は生活の質を含むもので測定する。無進行生存は無作為化から進行の診断の日又は進行を伴わない死までの時間である。

【0041】

本明細書中に示されたすべての出版物及び特許出願は、各出版物又は特許出願が特別に及び個別に参考文献として援用されることを示すと同様に参考文献として本明細書中に援用されている。

【0042】

本発明はここに完全に記載され、当業者には多くの変更及び修飾が添付された請求項の精神又は範囲を離れることなく、そこへ行われることができることが明らかであろう。

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/026581 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K**
- (21) International Application Number: PCT/US02/30621
- (22) International Filing Date:  
26 September 2002 (26.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/325,246 26 September 2001 (26.09.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **INTERMUNE, INC.** [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **EMLEN, James, W.** [US/US]; 5469 Jasmine Street, Greenwood Village, CO 80111 (US); **TREIGER, Brent, F., G.** [US/US]; 461 Juanita Way, Los Altos, CA 94022 (US).
- (74) Agents: **LILLIS, Marcella** et al.; Cooley Godward LLP, 3000 1st Camino Real, Five Palo Alto Square, Palo Alto, CA 94306-2155 (US).
- (81) Designated States (*national*): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**  
— of inventorship (Rule 4.17(vi)) for US only  
— of inventorship (Rule 4.17(vi)) for US only
- Published:**  
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/026581 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER

(57) Abstract: A method is provided for treatment of cancer, particularly ovarian cancer, using a combination of a taxane, a platinum coordination compound and interferon-gamma. In particular, the method provides treatment of ovarian cancer with a combination of paclitaxel, carboplatin and interferon-gamma. The addition of interferon-gamma to the standard chemotherapeutic treatment using paclitaxel and carboplatin provides an improved therapeutic outcome.

WO 03/026581

PCT/US02/30621

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING  
CANCER**

**INTRODUCTION**

**Technical Field**

This invention relates to a combination therapy of a platinum coordination compound, a taxane, and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) to treat various cancers, including ovarian cancer.

**Background**

In the United States, ovarian cancer is the leading cause of death from gynecologic malignancies and is fourth overall in women behind lung, breast and colorectal cancer. In the year 2000, it was estimated that there were 23,100 new cases diagnosed and 14,000 women died of this disease (Greenlee et al., Cancer Statistics, 2000, *CA Cancer J Clin* 50 (1): 7-33, (2000)). In the past decade, the number of ovarian cancers has increased 30% and the number of ovarian cancer deaths has increased 18% (Wingo et al., Cancer Statistics, 1995, *CA Cancer J Clin* 8-30, (1995)).

Despite recent improvements in the treatment of ovarian cancer, the overall longterm survival has not changed significantly since 1960 (Greenlee et al., Cancer Statistics, 2000, *CA Cancer J Clin* 50 (1): 7-33, (2000)). Over 75% of ovarian cancer patients have advanced stage disease at the time of diagnosis (Greenlee et al., Cancer Statistics, 2000, *CA Cancer J Clin* 50 (1): 7-33, (2000)). Although a temporary response rate to chemotherapy of 70% can be anticipated, ovarian cancer tends to recur, even in patients who achieve a complete response, and the 5-year survival for patients with advanced ovarian cancer is less than 30% (Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. Practice Guidelines: Ovarian Cancer. *Oncology* 12(1): 129-133, (1998)).

The standard of care of patients with advanced ovarian cancer has changed several times over the past decade. In the early 1990s, the standard was the combination of a platinum compound (cisplatin or carboplatin) and an alkylating agent (i.e., cyclophosphamide). Then in the mid 1990s, two randomized Phase III trials showed a significant outcome advantage in patients with advanced ovarian cancer when cisplatin and

WO 03/026581

PCT/US02/30621

paclitaxel were combined compared with cisplatin plus cyclophosphamide (McGuire et al, Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer, *NEJM* 334 (1): 1-6, (1996); Piccart et al, Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results, *J Natl Cancer Inst* 92 (9): 699-708, (2000)).

Carboplatin is often substituted for cisplatin because carboplatin is associated with less neurotoxicity and nephrotoxicity than cisplatin. An additional advantage of carboplatin is that it can be administered as an outpatient infusion and does not require intravenous hydration. Currently, treatment with a combination of carboplatin and paclitaxel has been adopted by most physicians in the U.S. as the standard of care and is used in more than 80% of advanced ovarian cancer patients as initial chemotherapy (McGuire, WP. Epithelial Ovarian Cancer. ASCO 2000 Educational Book 541-546, (2000)).

IFN- $\gamma$ , which is a protein produced by activated T-cells and natural killer (NK) cells, has pleiotropic immunologic effects. In addition, IFN- $\gamma$  exerts antiproliferative effects on neoplastic cells including ovarian cancer cells (Saito et al., Direct and Indirect Effects of Human Recombinant  $\gamma$ -Interferon on Tumor Cells in a Clonogenic Assay, *Cancer Research* 46: 1142-1147, (1986)). Clinical evidence for activity of IFN- $\gamma$  for the treatment of ovarian cancer was suggested in 1998 by Welander and associates who treated 14 patients with relapsing ovarian cancer with IFN- $\gamma$  (2 mg/m<sup>2</sup>) daily intravenously (Welander et al., A Phase II Study of the Efficacy of Recombinant Interferon Gamma in Relapsing Ovarian Adenocarcinoma, *Am J Clin Oncol (CCT)* 11 (4): 465-469, (1988)). Positive responses were observed in four patients (29%). Several clinical trials have been conducted with intraperitoneal IFN- $\gamma$  for the treatment of ovarian cancer. While early trials in limited numbers of patients yielded contradictory results, Pujade-Lauraine et al. (Intraperitoneal recombinant interferon gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second look laparotomy, *J Clin Oncol* 14: 343-350, (1996)) reported an overall response rate of 31 % in a series of 108 patients with residual disease at second-look laparotomy. *In vitro* data further demonstrate synergistic inhibition of proliferation of ovarian cancer cells treated simultaneously with cisplatin and IFN- $\gamma$  (Nehme et al., Modulation of Cisplatin Cytotoxicity by Human Recombinant Interferon- $\gamma$  in Human Ovarian Cancer Cell Lines, *Eur J Cancer* 30A (4): 520-525, (1994)).

WO 03/026581

PCT/US02/30621

Windbichler and associates have evaluated the combination of IFN- $\gamma$ 1b and cisplatin based chemotherapy for first-line therapy of ovarian cancer (Windbichler et al, Interferon-gamma in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial, *British Journal of Cancer* 82 (6): 1138-1144, (2000)). In this trial, chemotherapy consisted of cisplatin and cyclophosphamide which was the standard of care at the time the trial was started in 1991. Patients randomized to chemotherapy and interferon  $\gamma$ -1b received the same chemotherapy regimen plus IFN- $\gamma$  1 b (0.1 mg s.c. three times a week every other week). Median follow-up was 24 months and 29 months for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), respectively. PFS at 3 years was improved from 38% in controls to 51 % in the treatment group corresponding to median times to progression of 17 and 48 months ( $P = 0.031$ , relative risk of progression 0.48, confidence interval 0.28 - 0.82). Three-year overall survival was 58% and 74% accordingly (n.s., median not yet reached). Toxicity was comparable in both groups except for a mild flu-like syndrome experienced by many patients after administration of IFN- $\gamma$ 1b.

The current standard post-operative therapy for advanced ovarian cancer includes platinum based chemotherapy in combination with paclitaxel, in place of cyclophosphamide (Partridge and Barnes CA Cancer J Clin. 1999 49:297). Despite advances in chemotherapy, ovarian cancer continues to be fatal in far too many cases. New, more effective therapies are still needed.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a method of treatment of cancer by administering a combination of interferon-gamma ("IFN- $\gamma$ ") with a taxane and a platinum coordination compound. The method is particularly suited for treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer, breast cancer, cervical cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and cancers of the head and neck. Treatment of ovarian cancer is particularly preferred. For use in the method of the present invention, the preferred taxanes include paclitaxel, or taxol; preferred platinum coordination compounds include carboplatin and cisplatin; preferred forms of interferon-gamma include recombinant interferon-gamma, particularly interferon-gamma 1b ("IFN- $\gamma$ 1b"). The present invention provides an improvement in the current standard of care for ovarian cancer, the improvement comprising the administration of interferon-gamma, particularly interferon-gamma 1b, to

WO 03/026581

PCT/US02/30621

patients undergoing chemotherapeutic treatment for ovarian cancer. The method of the present invention provides particular regimes for administration of IFN- $\gamma$  in combination with a taxane and a platinum coordination compound ("Pt compound") that achieve superior therapeutic results compared to those obtained by chemotherapy with a combination of a taxane and a Pt compound alone. In particular, the method of the present invention comprises administering an IFN- $\gamma$  at a dose of at least about 0.1 mg, at a frequency of at least about three times a week, every week during the chemotherapy and for at least about three weeks following the final chemotherapy treatment. The IFN- $\gamma$  is preferably IFN- $\gamma$  1b. A kit comprising interferon-gamma 1b packaged for use in the method of the present invention, together with instructions for use in the method is also provided.

#### **DESCRIPTION OF SPECIFIC EMBODIMENTS**

This invention provides advantageous combination therapies for cancers, including without limitation, ovarian cancers, breast cancers, cervical cancers, peritoneal cancers, small cell lung cancers, non-small cell lung cancers and cancers of the head and neck. Treatment of ovarian cancer is particularly preferred. The present invention provides a method for treating cancer using a combination of a platinum coordination compound, a taxane, and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ). This combination provides an improved treatment method for ovarian cancer patients over current chemotherapeutic treatment methods that use the combination of a platinum coordination compound and a taxane. In a particular aspect, the present invention provides an improved method of treatment for ovarian cancer patients which combines the administration of interferon-gamma with the presently used chemotherapeutic treatment with a taxane, selected from the group consisting of carboplatin and cisplatin, and paclitaxel. Kits comprising interferon-gamma in a form suitable for administration in the method of the present invention together with instructions for its use in the method of the present invention are an additional aspect of the invention. The kits may additionally comprise a taxane or a platinum coordination compound, or both, supplied in forms suitable for administration in the method of the present invention.

The present invention thus provides a method of treating cancer in a patient afflicted therewith which comprises administering to such patient an effective amount of a platinum coordination compound, a taxane, and IFN- $\gamma$ . The use of IFN- $\gamma$  together with a taxane and a platinum coordination compound for treatment of cancer represents an improvement over



WO 03/026581

PCT/US02/30621

the treatment with a taxane and platinum coordination compound alone. The IFN- $\gamma$  is administered in accordance with the therapeutic regimen described herein to achieve superior therapeutic results. In particular aspect, the present invention provides a method of treating ovarian cancer in a patient in need of such treatment comprising administering an effective amount of interferon-gamma during the course of chemotherapy with a taxane and a platinum coordination compound. In the method of the present invention, the IFN- $\gamma$  is administered to patients undergoing conventional chemotherapy with a combination of a taxane and a Pt compound. The IFN- $\gamma$  is administered at least about three times per week, every week for the duration of the chemotherapy and for at least about three weeks thereafter. The IFN- $\gamma$  is administered in a dose of at least about 0.1 mg, three times per week to every other day. The preferred mode of administration is subcutaneous injection. For particular patients and/or particular cancers, the addition of interferon-gamma to the current standard chemotherapy will provide a synergistic effect compared to treatment with either interferon-gamma or chemotherapy alone.

The terms "interferon gamma", "gamma-interferon" and "IFN- $\gamma$ " are used interchangeably in this application in accordance with the interferon nomenclature announced in *Nature*, 286, p. 110 (1980) and recommended by the Interferon Nomenclature Committee in *Archives of Virology*, 77, pp. 283-85 (1983). IFN- $\gamma$  was originally referred to as "immune interferon".

IFN- $\gamma$  is a lymphokine which is naturally produced in minute quantities together with other lymphokines by lymphocytes. It is primarily produced by T-lymphocytes, spontaneously or in response to various inducers such as mitogens, specific antigens or specific antibodies (W. E. Stewart, II, *The Interferon System*, pp. 148-49 (1981)). In its native form, IFN- $\gamma$  is a glycoprotein having a molecular weight between 20,000 and 25,000 (or 17,000 in non-glycosylated form). The IFN- $\gamma$  gene has also been cloned and expressed in various host-vector systems (Gray and Goeddel, *Nature*, 1982 298:859; Gray and Goeddel, *Basic Life Sci*, 1983 25:35; US Patent Nos. 4,762,791, 5,582,824, 4,855,238 and 5,595,888).

As used in this application, "IFN- $\gamma$ " includes all proteins, polypeptides and peptides which are natural or recombinant IFN- $\gamma$ s, or derivatives thereof, and which are characterized by the biological activity of those IFN- $\gamma$ s against malignant, non-malignant or viral diseases.

WO 03/026581

PCT/US02/30621

These include IFN- $\gamma$ -like compounds from a variety of sources such as natural IFN- $\gamma$ s, recombinant IFN- $\gamma$ s, and synthetic or semi-synthetic IFN- $\gamma$ s.

Interferon gamma-1b (IFN- $\gamma$ -1b) is a preferred form of IFN- $\gamma$  in the present invention. IFN- $\gamma$ -1b is well known and is described in US Patent No. 5,690,925, *inter alia*. IFN- $\gamma$ -1b is commercially available, for example, under the trade name Actimmune<sup>®</sup>. For use in the present invention, the IFN- $\gamma$  will typically be formulated in 20 mg mannitol, 0.36 mg sodium succinate, and 0.05 mg polysorbate 20, per 0.100 mg (2 million IU) of IFN- $\gamma$  in Sterile Water for Injection. The IFN- $\gamma$  can be administered in an amount from at least about 0.1 mg to at least about 10 mg, and includes at least about 0.15 mg, at least about 0.20 mg, at least about 0.25 mg, at least about 0.50 mg, at least about 0.75 mg, at least about 1.0 mg, at least about 1.5 mg, at least about 2.0 mg, at least about 3.0 mg, at least about 4.0 mg, at least about 5.0 mg, at least about 6.0 mg, at least about 7.0 mg, at least about 8.0 mg, at least about 9.0 mg, and at least about 10.0 mg. Preferably, the dosage will range from at least about 0.1 mg to at least about 1 mg, more preferably from at least about 0.1 mg to at least about 0.2 mg, with about 0.1 mg being the most preferred dose. The IFN- $\gamma$  will be administered concurrently with the chemotherapeutic treatment and will continue to be administered after completion of the chemotherapy course. Generally, administration of IFN- $\gamma$  will begin on the same day as the taxane/Pt compound chemotherapy. Typically, the IFN- $\gamma$  will be administered following the administration of the taxane and Pt compound. The IFN- $\gamma$  is administered at a frequency of at least about three times a week at regular intervals (for example, about every other day or Monday, Wednesday and Friday), to at least about every day. The interval between administration of IFN- $\gamma$  can be adjusted to minimize any adverse side effects of the IFN- $\gamma$ . Administration of the IFN- $\gamma$  is continued after the completion of the chemotherapy for at least about three weeks following the final administration of chemotherapy. The preferred dosing schedule is IFN- $\gamma$  0.1 mg, subcutaneously, 3 times per week (every other day, for example, Monday/Wednesday/Friday) continuously while the patients are receiving chemotherapy with the taxane-Pt compound combination, and for 3 weeks following the last dose of chemotherapy.

Patients to be treated with the combination therapy provided here are those that have been diagnosed with ovarian cancer, including newly diagnosed and relapsing cases and metastatic ovarian cancer. Other patients that will benefit from the treatment methods of the

WO 03/026581

PCT/US02/30621

present invention include patients who have been diagnosed with any cancer for which treatment with a taxane in combination with a platinum coordination compound is indicated. The method of the present invention is particularly beneficial for patients who have been diagnosed with any cancer for which treatment with paclitaxel in combination with carboplatin or paclitaxel in combination with cisplatin is indicated. Such suitable patients include those diagnosed with breast cancers, including metastatic breast cancer, cervical cancers, including advanced or recurrent cervical cancers, peritoneal cancers, small cell lung cancers, non-small cell lung cancers and cancers of the head and neck, including recurrent squamous cell carcinomas.

By the term "platinum coordination compound" is meant any tumor cell growth inhibiting platinum coordination compound which provides the platinum in the form of an ion. Such compounds are well known and many are commercially available. Preferred platinum coordination compounds include cis-diaminedichloroplatinum (Cisplatin); cis-diamminediaquoplatinum (II)-ion; chloro(diethylenetriamine)-platinum(II) chloride; dichloro(ethylenediamine)-platinum(II); diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) (Carboplatin); Spiroplatin; Ipropolatin; diammine(2-ethylmalonato)-platinum(II); ethylenediaminemalonatoplatinum(II); aqua(1,2-diaminocyclohexane)-sulfatoplatinum(II); (1,2-diaminocyclohexane)malonatoplatinum(II); (4-carboxyphthalato)(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II); (1,2-diaminocyclohexane)-(isocitrato)platinum(II); (1,2-diaminocyclohexane)cis(pyruvato)platinum(II); and (1,2-diaminocyclohexane)oxalatoplatinum(II); Ormaplatin; Oxaloplatin; and Tetraplatin.

In the methods and compositions of the present invention, carboplatin and cisplatin are the preferred platinum coordination compounds. Carboplatin is particularly preferred. By the term "carboplatin" is meant diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II). Carboplatin is commercially available from Bristol Myers Squibb as Paraplatin.<sup>®</sup> Cisplatin (cis-diaminedichloroplatinum) is also available commercially from Bristol Myers Squibb as Platinol<sup>®</sup>. Other platinum coordination compounds named herein are known and are available commercially and/or can be prepared by conventional techniques. See US Patents 4,140,707 and 4,657,927.

In the method of the present invention, the platinum coordination compound will be administered in a manner found appropriate by a clinician in generally efficacious doses, for example, in an amount as recommended by the manufacturer for the treatment of the particular cancer to be treated. Suitable dosage information can be found in the Physicians'

WO 03/026581

PCT/US02/30621

Desk Reference, 53Ed. 1999, Medical Economics Co. Typically, the dose of platinum coordination compounds, such as cisplatin or carboplatin, will be calculated to reach a target area under the curve (AUC) of concentration X time according to the Calvert formula using an estimated glomerular filtration rate (GFR) from the Jelliffe formula. This method of calculating dose is conventional and would be well within the competence of a medical practitioner of ordinary skill. For purposes of the present invention the dose of platinum coordination compound may be calculated as follows: Dose (mg) = target AUC X (GRF+25). Target AUC will range from AUC of 4 to AUC of 7, preferably AUC of 5 to AUC of 7, more preferably an AUC of 6 mg/mL x min. For most purposes, GRF can be considered as equivalent to creatinine clearance. Creatinine clearance (CCr) can be estimated by the method of Jelliffe using the formula :  $CCr = 0.9 \times \{98 - [0.8(\text{age} - 20)]\} / \text{Scr}$ , where CCr is the estimated creatinine clearance rate in ml/min, Age is the patient's age in years and Scr is the serum creatinine in mg/dl.

Alternatively, the dosage for platinum coordination compound, particularly cisplatin, will range from 50 to 100 mg/m<sup>2</sup> i.v.

The platinum coordination compound is generally administered as an i.v. bolus or rapid infusion over a period of approximately 1 hour but may be administered in any other appropriate manner. The manner of administration of the platinum compound is well within the competence of the medical practitioner to determine.

By the term "taxane" is meant any member of the family of terpenes, including, but not limited to paclitaxel and docetaxel (Taxotere), which were derived primarily from the Pacific yew tree, *Taxus brevifolia*, and which have activity against certain tumors, particularly breast and ovarian tumors (See, for example, Pazdur et al. Cancer Treat Res. 1993 19:351; Bissery et al. Cancer Res. 1991 51:4845). In the methods and compositions of the present invention, preferred taxanes are paclitaxel, docetaxel, and deoxygenated paclitaxel. Paclitaxel is particularly preferred. Without limitation to any particular theory, paclitaxel is thought to be an antimicrotubule agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers and stabilizes microtubules by preventing depolymerization. This stability results in the inhibition of the normal dynamic reorganization of the microtubule network that is essential for vital interphase and mitotic cellular functions. The term "paclitaxel" includes both naturally derived and related forms and chemically synthesized compounds or derivatives thereof with antineoplastic properties including deoxygenated paclitaxel compounds such as those described in U.S. Pat. No.

WO 03/026581

PCT/US02/30621

5,440,056, U.S. Patent No. 4942184, which are herein incorporated by reference, and that sold as TAXOL<sup>®</sup> by Bristol-Myers Oncology. Chemical formulas for paclitaxel are known and can be found in the two previous cited references or references cited therein. For example, in addition to TAXOL<sup>®</sup>, other derivatives are mentioned in "Synthesis and Anticancer Activity of Taxol other Derivatives," D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry, vol. 26, entitled "New Trends in Natural Products Chemistry" (1986), Atta-ur-Rabman, P. W. le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam 1986), pp 219-235 are explicitly included here.

The taxane may be administered in a manner found appropriate by a clinician in generally accepted efficacious dose ranges such as those described in the Physician Desk Reference, 53<sup>rd</sup> Ed. (1999), Publisher Medical Economics Co., New Jersey ("PDR") for paclitaxel. Regimes for administration of paclitaxel or taxol are described, inter alia, in US Patent No. 5,641,803. In general, the taxane is administered intravenously at dosages from about 135 to about 300 mg/m<sup>2</sup>, preferably from about 135 to about 175 mg/m<sup>2</sup>, and most preferably about 175 mg/m<sup>2</sup>. It is preferred that the dosages be administered over a time period of about 1 to about 24 hours, typically over a period of about 3 hours. For the method of the present invention, the taxane dosages can be repeated from about every 3 days to about every 28 days, preferably from about every 14 days to about every 21 days, more preferably every 21 days (i.e., three weeks), for a total period of at least about 15 weeks.

Provided other formulations of paclitaxel may be tolerated by a patient, the drug may be administered in any other form such as by injection or oral forms. Liposome formulations, for example, have been described. See, e.g. U.S. Pat. No. 5,424,073, which is herein incorporated by reference.

In the practice of the method of the present invention, the taxane and the platinum coordination compound are typically administered sequentially, generally on the same day. They may be administered in any order, although it is preferable that the taxane is administered first over a period of from 3 to 24 hours, typically from 3 to 4 hours, followed by the platinum compound, which is typically administered over a period of no more than 1 hour. Particularly for the treatment of ovarian cancer, the administration of a taxane, eg, paclitaxel, followed by a Pt compound, eg, carboplatin or cisplatin, is well known and the protocols and regimens for use of these compounds in combination are conventional and well within the competence of the medical practitioner of ordinary skill to determine (see,

WO 03/026581

PCT/US02/30621

DeVita et al. Eds. Cancer Principles and Practice of Oncology 5<sup>th</sup> Ed. 1997 Lippincott-Raven Philadelphia). Typically, the taxane-Pt compound therapy is administered once every three weeks for 6 rounds of therapy. A particularly preferred chemotherapeutic treatment is one wherein paclitaxel is administered intravenously at a dose of from about  
5 135 mg/m<sup>2</sup> to about 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin is administered intravenously at an AUC of 5 to an AUC of 7.

The term "effective amount" as used herein is meant a course of therapy which will result in a beneficial outcome for cancer treatment. The effective amount when referring to the taxane or the Pt compound, or the combination thereof, will generally mean the dose  
10 range(s), modes of administration, formulations, etc., that have been recommended or approved by any of the various regulatory or advisory organizations in the medical or pharmaceutical arts (eg, FDA, AMA) or by the manufacturer or supplier. Effective amounts for the taxane and the Pt compound can be found, for example, in the Physicians' Desk Reference (*supra*). When referring to the IFN- $\gamma$ , the effective amount is the dose  
15 range and administration regimen described herein. It will be appreciated that the actual preferred course of therapy will vary according to, inter alia, the mode of administration, the particular formulation of compounds being utilized, and the particular patient being treated. The optimal course of therapy for a given set of conditions can be ascertained by those skilled in the art using conventional course of therapy determination tests in view of the  
20 information set out herein.

By the term "ovarian cancer" as used herein is meant adenocarcinoma of the ovary and includes primary peritoneal cancers. By the term "treating ovarian cancer" as used herein is meant inhibiting of the growth of ovarian cancer cells, prolonging the periods of disease remission, increasing the progression-free survival time, overall survival or other  
25 measure that is conventionally used to determine beneficial therapy. Preferably such treatment also leads to the regression of tumor growth, i.e., the decrease in size of a measurable tumor. Most preferably, such treatment leads to the complete regression of the tumor. Typically, the efficacy of the treatment method is determined by measuring the percentage of treated patients exhibiting progression-free survival ("PFS") three years after  
30 completion of the treatment, but PFS data obtained at earlier time points (for example, 1 year or 18 months after treatment completion) can provide meaningful information. The improvement provided by the method of treatment of the present invention can be determined by measuring the percentage of treated patients exhibiting PFS three years after

WO 03/026581

PCT/US02/30621

completion of treatment according to the present invention compared to the percentage of patients exhibiting PFS three years after chemotherapy with a combination of taxane and Pt compound alone. PFS can also be measured at longer times after treatment completion, for example, four years or five years out. For determination of PFS, patient populations should be sufficiently large to provide statistically meaningful data and the patient population are randomized for other factors as is well known in the art. By "progression free survival" is intended survival of the patient in the absence of progression of the disease as measured by any one of the criteria for measuring progression. Progression of the disease is determined by the presence of any one of the following:

Greater than or equal to a 20% increase in the sum of the longest diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the longest diameters recorded since the treatment started.

Greater than or equal to a 20% increase in the diameter of any lesion (target or non-target), taking as reference the smallest diameter recorded since the treatment started

The appearance of one or more new lesions

In subjects who had no evidence of pleural effusion or ascites at baseline, development of pleural effusion or ascites with cytological confirmation of the neoplastic nature of the effusion/ascites.

Progressive serial elevation of serum CA-125 according to the criteria in Table 1.

For progression on the basis of elevated serum CA-125, the date of progression will be the date of the final measurement that meets the criteria in Table 1.

TABLE 1

CATEGORY	CA-125 PRIOR TO THERAPY	LOWEST CA-125 DURING THERAPY	CRITERIA TO DOCUMENT PROGRESSION*
I	Elevated	Normalized	At least 2x ULN
II	Elevated	Not normalized	At least a doubling of the lowest observed value
III	Normal	(NA)	At least 2x ULN

\* Elevated values must be confirmed by two separate measurements obtained at least one week apart

WO 03/026581

PCT/US02/30621

By the term "administering" is meant parenteral, intraperitoneal or oral administration. By "parenteral" is meant intravenous, subcutaneous and intramuscular administration.

The invention further includes a kit for the treatment of cancer patients comprising a vial of a platinum coordination compound, a vial of a taxane and a vial of IFN- $\gamma$  at doses suitable for use in the methods of the invention as provided in this application. Such kits may contain a label or other suitable instructions for use of the components in the methods of the invention. In a particular aspect, the invention provides a kit for the treatment of ovarian cancer comprising a vial of a platinum coordination compound, a vial of a taxane and a vial of IFN- $\gamma$  at doses suitable for use in the methods of the invention. One embodiment of this aspect comprises a kit comprising a vial of carboplatin, a vial of paclitaxel and a vial of IFN- $\gamma$  1b. Alternatively, the kits of the present invention can comprise one or more vials of IFN- $\gamma$ , particularly IFN- $\gamma$  1b, at doses suitable for use in the methods of the invention as provided in this application together with a label or otherwise suitable instruction for use in combination with chemotherapy using a taxane and a platinum coordination compound for treatment of cancer, particularly ovarian cancer. In a particular aspect, the invention provides a kit comprising one or more vials of IFN- $\gamma$  1b formulated in 20 mg mannitol, 0.36 mg sodium succinate and 0.05 mg polysorbate 20 per 0.1 mg of IFN- $\gamma$  1b in sterile water and instructions for administering the IFN- $\gamma$  1b to treat ovarian cancer in combination with chemotherapy using paclitaxel and carboplatin at a dose of at least about 0.1 mg at a frequency of at least about three times a week every week during the chemotherapeutic treatment and for at least about three weeks following the completion of the chemotherapeutic treatment.

The following examples are provided by way of illustration and not by way of limitation on the invention.

#### **EXAMPLE**

##### ***Interferon- $\gamma$ -1b in Combination with Carboplatin and Paclitaxel for Treatment of Advanced Ovarian Cancer***

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center Phase III trial will evaluate the safety and efficacy of IFN- $\gamma$  1b in combination with carboplatin and paclitaxel



WO 03/026581

PCT/US02/30621

for the first-line therapy of advanced ovarian cancer. The primary endpoint is overall survival, but progression-free survival may be used as a surrogate endpoint.

#### *Patient Population*

5       The patient population for the study will be patients with ovarian or primary peritoneal carcinoma (PPC), FIGO Stage III or IV, who are candidates for first-line chemotherapy under currently used criteria. Generally, patients who have had prior surgery for ovarian cancer or PPC other than primary surgical debulking or those who have had prior malignancies within the past five years other than basal cell or squamous cell  
10       carcinomas or in situ carcinoma of the cervix will be excluded from the study.

#### *Randomization*

Patients will be randomized in a 1:1 ratio, into two groups: (i) chemotherapy plus IFN- $\gamma$ 1b and (ii) chemotherapy alone. Randomization will be stratified by extent of  
15       residual disease and intent to perform interval debulking surgery.

#### *Treatment Plan*

Patients will be randomized to receive either chemotherapy plus IFN- $\gamma$ 1b or chemotherapy plus Placebo. Chemotherapy will be paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) over 3 hours,  
20       followed on the same day by carboplatin (AUC of 6). The chemotherapy regime will be repeated every 3 weeks. IFN- $\gamma$ 1b (0.1 mg) will be administered s.c. 3 times a week (for example Mon, Wed, Fri) continuously while patients are treated with carboplatin / paclitaxel beginning on the first day of chemotherapy and continuing for three weeks following the last dose of chemotherapy. A total of 6 cycles of chemotherapy will be given  
25       unless disease progression or limiting toxicity occurs or patients refuse further treatment.

#### *Progression Assessment*

The evidence for progression is implemented as a dichotomous outcome of "alive and without progression at 18 months" with a full disease assessment scheduled at 18 months  
30       for those who have not had previously documented disease progression.

The 18-month disease assessment will consist of CT or MRI of the Chest/Abdomen/Pelvis. Prior to 18 months the clinical investigator is to assess disease using usual methodology.

WO 03/026581

PCT/US02/30621

After patients develop objective disease progression or are evaluated at Month 18, further protocol follow-up will be limited to treatment-related adverse events and survival. All patients will be followed until the end of the study.

5 *Criteria for Evaluation*

Measurable disease will be defined using the objective RECIST guidelines (Therasse et al. Journal of the National Cancer Institute 2000 92:205). Measurable disease is the presence of at least one lesion that can be accurately measured in at least one dimension (longest dimension to be recorded). Each lesion must be at least 20 mm when measured by conventional techniques (including palpation, plain X-ray, CT and MRI) or at  
10 least 10 mm when measured by spiral CT.

*Analysis Endpoints*

The primary endpoint is overall survival which is the time from randomization until  
15 date of death or date last known to be alive. Secondary endpoints will also be measured including progression-free survival, incidence of grade 3 or greater adverse events (based on NCI Common Toxicity Criteria), treatment-failure-free survival and or quality of life. Progression-free survival is the time from randomization until date of diagnosis of progression or date of death without progression.

20 All publications and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

The invention now being fully described, it will be apparent to one of ordinary skill  
25 in the art that many changes and modifications can be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

WO 03/026581

PCT/US02/30621

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A method of treating cancer in a patient afflicted therewith which comprises:
  - (i) administering to such patient a chemotherapeutic treatment  
 5 comprising an effective amount of a platinum coordination compound and a taxane;  
 and
  - (ii) administering to such patient at least about 0.1 mg of IFN- $\gamma$ , at a  
 frequency of at least about three times per week, every week during said  
 chemotherapeutic treatment and for at least about three weeks after the completion  
 10 of said chemotherapeutic treatment.
2. The method of claim 1, wherein said cancer is ovarian cancer.
3. The method according to claim 2, wherein the platinum coordination compound is  
 15 selected from the group consisting of carboplatin and cisplatin.
4. The method according to claim 2, wherein the taxane is selected from the group  
 consisting of paclitaxel, docetaxel, and deoxygenated paclitaxel.
- 20 5. The method according to claim 2, wherein the IFN- $\gamma$  is IFN- $\gamma$ -1b.
6. The method according to claim 2, wherein the platinum coordination compound is  
 carboplatin, the taxane is paclitaxel and the IFN- $\gamma$  is IFN- $\gamma$ -1b.
- 25 7. The method according to claim 5, wherein the IFN- $\gamma$ -1b is administered  
 subcutaneously three times per week at a dose of 0.1 mg during the course of treatment with  
 the platinum coordination compound and the taxane, and for three weeks following the final  
 administration of the platinum coordination compound and the taxane.
- 30 8. The method of claim 6, wherein the paclitaxel is administered intravenously at a  
 dose of from about 135 mg/m<sup>2</sup> to about 175 mg/m<sup>2</sup>, the carboplatin is administered  
 intravenously at an AUC of 5 to an AUC of 7, and the IFN- $\gamma$ -1b is administered  
 subcutaneously at about 0.1 mg to about 0.2 mg.

WO 03/026581

PCT/US02/30621

9. The method of claim 8, wherein the paclitaxel and the carboplatin are administered on the same day and repeated every three weeks for up to six times.

5 10. The method of claim 9, wherein the IFN- $\gamma$ -1b is administered subcutaneously three times per week at a dose of 0.1 mg during the course of treatment with the carboplatin and the paclitaxel, and for three weeks following the final administration of carboplatin and paclitaxel.

10 11. A kit comprising a vial containing IFN- $\gamma$ -1b formulated in 20 mg mannitol, 0.36 mg sodium succinate and 0.05 mg polysorbate 20 per 0.1 mg of IFN- $\gamma$ -1b in sterile water, and instructions for administering the IFN- $\gamma$ -1b to treat ovarian cancer in combination with chemotherapy using paclitaxel and carboplatin by administering at least about 0.1 mg of IFN- $\gamma$ , at a frequency of at least about three times per week, every week during said  
15 chemotherapeutic treatment and for at least about three weeks after the completion of said chemotherapeutic treatment.

12. The kit of claim 11, also comprising a vial of paclitaxel and a vial of carboplatin.

20

PCT/US02/30621

Sheet No. 6

**Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP** (only for the purposes of the designation of the United States of America)

*The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214: see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (iv) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(i)-(v) and 51bis.1(v)(iv))**  
For the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/US (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understood the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.13, my claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: \_\_\_\_\_

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: EMLEN, James W.

Residence: 5469 Jasmine Street, Greenwood Village, Colorado 80111, US

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Same as above

Citizenship: US

Inventor's Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_  
(If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: TREIGER, Brent F.G.

Residence: 461 Juanita Way, Los Altos, California 94022, US

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Same as above

Citizenship: US

\* Inventor's Signature: Brent Treiger Date: 9.24.02  
(If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (iv)) (August 2002)

*See Notes to the request form*

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2003/026581 A3**

(51) International Patent Classification: **A61K 31/555**,  
38/16

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:  
PCT/US2002/030621

(22) International Filing Date:  
26 September 2002 (26.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/325,246 26 September 2001 (26.09.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): INTER-  
MUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Bris-  
bane, CA 94005 (US).

Declarations under Rule 4.17:  
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only  
— of inventorship (Rule 4.17(v)) for US only

(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): EMLEN, James,  
W. [US/US]; 5469 Jasmine Street, Greenwood Village,  
CO 80111 (US). TREIGER, Brent, F., G. [US/US]; 461  
Juanita Way, Los Altos, CA 94022 (US).

Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

(74) Agents: LILLIS, Marcella et al.; Cooley Godward LLP,  
3000 El Camino Real, Five Palo Alto Square, Palo Alto,  
CA 94306-2155 (US).

(88) Date of publication of the international search report:  
4 March 2004

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2003/026581 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER

(57) Abstract: A method is provided for treatment of cancer, particularly ovarian cancer, using a combination of a taxane, a platinum coordination compound and interferon-gamma. In particular, the method provides treatment of ovarian cancer with a combination of paclitaxel, carboplatin and interferon-gamma. The addition of interferon-gamma to the standard chemotherapeutic treatment using paclitaxel and carboplatin provides an improved therapeutic outcome.

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/30621				
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/555, 38/16 US CL : 424/198.1; 514/184 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/198.1; 514/184  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet						
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>						
Category #	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.				
Y	BEREK J. S. Interferon Plus Chemotherapy for Primary Treatment of Ovarian Cancer. The Lancet. 1 July 2000, Vol. 356, No. 9223, pages 6-7, see entire document.	1-12				
Y	NEHME A. et al Modulation of Cisplatin Cytotoxicity by Human Recombinant Interferon-Gamma in Human Ovarian Cancer Cell Lines. Eur. J. Cancer. 1994, Vol. 30A, No. 4, pages 520-525, see entire document.	1-3,5-7 ----- 6,8-12				
Y	SAITO T. et al Interferon-Gamma and Cytotoxic Agents Studies in Combination Using A Soft Agarose Human Tumor Clonogenic Assay. Cancer Chemother. Pharmacol. 1987, Vol. 19, No. 3, pages 233-239, see entire document.	1-3,5,7 ----- 6,8-12				
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.						
<table border="0"> <tr> <td colspan="2"> <b>* Special categories of cited documents:</b> </td> </tr> <tr> <td> <b>"A"</b> document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  <b>"E"</b> earlier application or patent published on or after the international filing date  <b>"L"</b> document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see specification)  <b>"O"</b> document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  <b>"P"</b> document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td> <b>"T"</b> later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  <b>"X"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  <b>"Y"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  <b>"&amp;"</b> documents member of the same patent family         </td> </tr> </table>			<b>* Special categories of cited documents:</b>		<b>"A"</b> document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance <b>"E"</b> earlier application or patent published on or after the international filing date <b>"L"</b> document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see specification) <b>"O"</b> document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means <b>"P"</b> document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	<b>"T"</b> later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention <b>"X"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone <b>"Y"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art <b>"&amp;"</b> documents member of the same patent family
<b>* Special categories of cited documents:</b>						
<b>"A"</b> document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance <b>"E"</b> earlier application or patent published on or after the international filing date <b>"L"</b> document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see specification) <b>"O"</b> document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means <b>"P"</b> document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	<b>"T"</b> later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention <b>"X"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone <b>"Y"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art <b>"&amp;"</b> documents member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 31 October 2003 (31.10.2003)		Date of mailing of the international search report <b>24 DEC 2003</b>				
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Chen D. Roberts for</i> Christopher Yuen Telephone No. 703-308-0196				

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/30621

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:  
STN DATABASE, MEDLINE, CANCERLIT, BIOSIS, CONFSCI, CAPLUS, EMBASE, USPATFULL, PCTFULL, SCISEARCH



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/66	G

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N,O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エムレン, ジェイムズ ダブリュ.

アメリカ合衆国,コロラド 8 0 1 1 1, グリーンウッド ビレッジ, ジャスミン ストリート  
5 4 6 9

(72)発明者 トリーガー, プレント エフ. ジー.

アメリカ合衆国,カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, ジャニタ ウェイ 4 6 1

Fターム(参考) 4C076 AA12 CC27 DD09 DD38 DD42 EE23

4C084 AA02 BA44 DA23 MA02 MA17 NA05 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 HA12 HA28 MA03 MA04 MA17 NA05 ZB26

4C206 AA01 AA02 JB17 MA03 MA04 MA37 NA05 ZB26 ZC75