



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201717954 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：105124495 (22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 02 日
 (51) Int. Cl. : *A61K31/496 (2006.01)* *G01N33/50 (2006.01)*
C12Q1/68 (2006.01)
 (30) 優先權：2015/08/03 美國 62/200,310
 (71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
 瑞士
 (72) 發明人：格雷羅 尼爾森 GUERREIRO, NELSON (AU)；米列 克里斯多福 MEILLE,
 CHRISTOPHE (FR)；沃斯那 詹斯 WUERTHNER, JENS (DE)
 (74) 代理人：陳長文
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：8 共 60 頁

(54) 名稱

作為血液學毒性生物標記之 G D F - 1 5

GDF-15 AS A HAEMATOLOGICAL TOXICITY BIOMARKER

(57) 摘要

本發明係關於一種作為安全性生物標記之 GDF-15 用於判定 Mdm2 抑制劑之毒理學效應之用途；一種用於判定 Mdm2 抑制劑於個體中之毒理學效應，特定言之用於判定個體因接受投與一定劑量之 Mdm2 抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性的離體方法；將 Mdm2 抑制劑用於治療個體之癌症之方法；一種用於預測罹患癌症之患者因接受一定劑量之 Mdm2 抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性的套組；一種用於治療罹患癌症之患者之套組及相關揭示實施例。

The present disclosure relates to use of GDF-15 as a safety biomarker for determining a toxicological effect of a Mdm2 inhibitor; an ex vivo method for determining a toxicological effect of a Mdm2 inhibitor in a subject, in particular for determining a likelihood of developing thrombocytopenia in a subject in response to administration of a dose of a Mdm2 inhibitor; methods of using a Mdm2 inhibitor in the treatment of cancer in a subject; a kit for use in predicting the likelihood that a patient having cancer will develop thrombocytopenia in response to a treatment with a dose of a Mdm2 inhibitor; a kit for use in treating a patient having cancer and related disclosure embodiments.

指定代表圖：

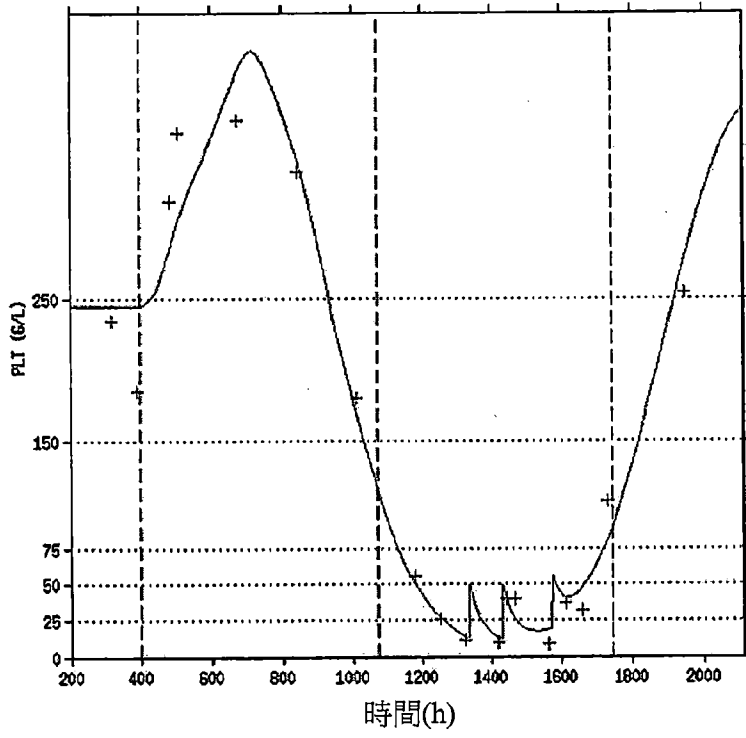


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：105124495

※ 申請日：105.8.2

※IPC 分類：A61K $\frac{31}{496}$ (2006.01)G01N $\frac{33}{6}$ (2006.01)C12Q $\frac{1}{68}$ (2006.01)

【發明名稱】

作為血液學毒性生物標記之GDF-15

GDF-15 AS A HAEMATOLOGICAL TOXICITY BIOMARKER

【中文】

本發明係關於一種作為安全性生物標記之GDF-15用於判定Mdm2抑制劑之毒理學效應之用途；一種用於判定Mdm2抑制劑於個體中之毒理學效應，特定言之用於判定個體因接受投與一定劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性的離體方法；將Mdm2抑制劑用於治療個體之癌症之方法；一種用於預測罹患癌症之患者因接受一定劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性的套組；一種用於治療罹患癌症之患者之套組及相關揭示實施例。

【英文】

The present disclosure relates to use of GDF-15 as a safety biomarker for determining a toxicological effect of a Mdm2 inhibitor; an ex vivo method for determining a toxicological effect of a Mdm2 inhibitor in a subject, in particular for determining a likelihood of developing thrombocytopenia in a subject in response to administration of a dose of a Mdm2 inhibitor; methods of using a Mdm2 inhibitor in the treatment of cancer in a subject; a kit for use in predicting the likelihood that a patient having cancer will develop thrombocytopenia in response to a treatment with a dose of a Mdm2 inhibitor; a kit for use in treating a patient having cancer and related disclosure embodiments.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為血液學毒性生物標記之GDF-15

GDF-15 AS A HAEMATOLOGICAL TOXICITY BIOMARKER

【技術領域】

本發明係關於一種安全性生物標記用於判定Mdm2抑制劑之毒理學效應之用途；一種用於判定Mdm2抑制劑於個體中之毒理學效應，特定言之用於判定個體因接受投與一定劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性的離體方法；將Mdm2抑制劑用於治療個體之癌症之方法；一種用於預測罹患癌症之患者因接受一定劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性的套組；一種用於治療罹患癌症之患者之套組及相關揭示案實施例。

【先前技術】

蛋白質p53為控制大量的涉及DNA損傷修復、細胞凋亡及細胞週期停滯之靶基因之表現的轉錄因子。導致野生型p53活性喪失之突變經常會在許多不同腫瘤類型中偵測到。TP53基因為人類癌症中最頻繁突變的基因之一。因此，在幾近50%之人類癌症中，腫瘤抑制劑p53之功能因突變或缺失而受損。在其餘人類癌症中，p53保留野生型狀態但其功能受到其初級細胞抑制劑鼠科雙微體2(Mdm2、MDM2；HDM2(鼠科雙微體2之人類同系物))抑制。Mdm2為p53腫瘤抑制劑之負調節劑。Mdm2蛋白質不但作用為導致p53之蛋白酶體降解之E3泛素連接酶，而且作用為p53轉錄活化之抑制劑。通常，發現Mdm2在p53野生型腫瘤中擴增。

因為Mdm2與p53間之相互作用係癌症中抑制p53功能之主要機

制，該等癌症係保留野生型p53，靶向Mdm2-p53相互作用，及因此再活化p53，故成為一種新的有前景之治療策略。已開發若干種抑制Mdm2-p53相互作用之Mdm2抑制劑，及因此可引發抗腫瘤效應。所報告的第一極具效能之小分子Mdm2抑制劑為Nutlin(Vassilev LT等人，*Science*.2004年2月6日；303(5659):844-8)。在發現Nutlin後，接著開發若干種其他小分子Mdm2抑制劑諸如MI-63(Ding K等人，*J Med Chem*.2006年6月15日；49(12):3432-5)及MI219(Shangary S等人，*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008年5月11日；105(10):3933-8)。

當將藥物轉到診所時，需要注意其等藥物之特定毒理學效應。某些藥物可造成發展出藥物誘發性血小板減少症，血小板減少症係個體具有血小板之相對減少之病況。自具有脂肪肉瘤之患者之單藥劑RG-7112(一種Nutlin家族中之抑制劑)之概念研究證明獲得之結果證實，40%之患者中具有RG-7112誘發性血小板減少症。該發現表明與RG7112投與相關聯之主要劑量限制毒性中之一者為血小板減少症(Ray-Coquard I等人，*Lancet Oncol*, 2012, 13:1133–1140)。基於動物模型進行之研究表明RG7112誘發性血小板減少症在治療期間發生較晚且在停用藥物後持續，這表明該藥物作用於早期造血祖細胞(Iancu-Rubun, C.等人，*Experimental Hematology* 2014;42:137–145)。其他Mdm2抑制劑(不僅僅RG-7112)可潛在性地誘發血小板減少症，及因此在此態樣應注意。

重要的是，在發展出血小板減少症之前或在血小板減少症發作極早期時藉由停止以可造成血小板減少症之特定藥物治療或藉由相應地改變治療來調整易感患者之治療。未在早期偵測到血小板減少症發作且繼續以所述藥物治療可導致致命性結果。因此，相關技術中存在用於預測、判定、監測在藥物治療後，特定言之投與Mdm2抑制劑後個體之遲發型藥物誘發性血小板減少症，及管理毒性之持續需求。

【發明內容】

本發明之一個目標係提供作為安全性生物標記之GDF-15，其用於判定Mdm2抑制劑之毒理學效應，特定言之Mdm2抑制劑之血液毒性。特定言之，本發明係關於一種作為安全性生物標記之GDF-15用於判定個體因接受投與Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性的用途。

根據本發明，已驚人地發現在(i)投與一定劑量之Mdm2抑制劑後個體之GDF-15表現程度相較於相同個體之GDF-15基線表現程度相對增加與(ii)投與該劑量之該Mdm2抑制劑之毒理學效應，特定言之Mdm2抑制劑之血液毒性之間存在關聯性。已確定，就既定給藥方案而言，在投與一定劑量之Mdm2抑制劑至個體後GDF-15表現程度與個體因接受該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性之間存在關聯性。特定言之，已確立一定劑量之Mdm2抑制劑投藥後自個體獲得之投藥後樣本中GDF-15表現相較於Mdm2抑制劑投藥前自個體獲得之投藥前樣本增加至少25%，特定言之增加至少50%時，表示患者因接受該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性增加。使用GDF-15作為安全性生物標記可幫助醫師監測以Mdm2抑制劑治療個體(患者)之過程及預測遲發型藥物誘發性血小板減少症早到足以恰當地採取措施以最小化血小板減少症或整體上預防血小板減少症。

在一個態樣中，本發明係關於一種判定個體之Mdm2抑制劑之毒理學效應之活體外方法，該方法包括以下步驟：

- (i) 提供投與該Mdm2抑制劑前自個體獲得之投藥前生物樣本；
- (ii) 測量該投藥前樣本中GDF-15之表現；
- (iii) 投與一定劑量之該Mdm2抑制劑至該個體；
- (iv) 提供投與該Mdm2抑制劑後自該個體獲得之投藥後生物樣

本；

(v) 測量該等投藥後樣本中GDF-15之表現；

(vi) 將投藥前樣本中之GDF-15表現與投藥後樣本中之GDF-15表現程度進行比較，特定言之，其中判定個體因接受投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性。

在另一個態樣中，本發明提供一種Mdm2抑制劑，其適用於治療個體中之癌症，該治療包括：

(i) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中之GDF-15表現；

(ii) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中之GDF-15表現；

(iii) 將該投藥前樣本中之GDF-15表現與該投藥後樣本中之GDF-15表現進行比較；及

(iv) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少25%，較佳高出至少50%時，修改該個體之治療；或

(v) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現程度相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出小於50%，較佳小於25%時，不改變將該Mdm2抑制劑投與至該個體之方案。

在另一個態樣中，本發明係關於一種用於預測罹患癌症之患者因接受一定劑量之Mdm2抑制劑之治療而回應發展出血小板減少症之可能性之套組，其包括：

(i) 至少一個能夠偵測GDF-15表現之探針；及

(ii) 指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書，其中

(a) 投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加

至少25%，更佳增加至少50%時，表示該患者因接受以該劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性增加，及

(b) 投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加小於50%，更佳增加小於25%時，表示該患者因接受以該劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性降低。

在又一其他態樣中，本發明係關於一種用於治療罹患癌症之患者之套組，其包括：

- (i) 治療有效量之Mdm2抑制劑；
- (ii) 至少一種能夠偵測GDF-15表現之探針；
- (iii) 指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書；及
- (iv) 若在已投與治療有效量之Mdm2抑制劑至患者後自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現相較於自該患者獲得之投藥前樣本中之GDF-15表現程度增加至少25%，更佳增加至少50%則對患者施用該方式之說明書。

具體而言，本發明提供以下分別單獨或組合之態樣、特徵及具體實施例，如以下項目中所列出：

1. 一種以GDF-15作為判定Mdm2抑制劑之毒理學效應之安全性生物標記的用途。

2. 一種判定Mdm2抑制劑於個體中之毒理學效應之活體外方法，該方法包括以下步驟：

- (iv) 提供投與該Mdm2抑制劑前自該個體獲得之投藥前生物樣本；
- (i) 測量該投藥前樣本中GDF-15之表現；
- (ii) 投與一定劑量之該Mdm2抑制劑至該個體；
- (iii) 提供投與該Mdm2抑制劑後自該個體獲得之投藥後生物樣

本；

(iv) 測量該等投藥後樣本中GDF-15之表現；

(v) 將該投藥前樣本中GDF-15之表現與該投藥後樣本中GDF-15之表現程度進行比較。

3.如項目2之方法，其中判定該個體因接受投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性。

4.如項目2或項目3中任一項之方法，其中該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加小於50%，更佳增加小於25%時，表示患者因接受投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性降低。

5.如項目2至4中任一項之方法，其中該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加至少25%，更佳增加50%時，表示患者因接受投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性增加。

6.一種Mdm2抑制劑，其適用於治療個體中之癌症，該治療包括：

(i) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中之GDF-15表現；

(ii) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中之GDF-15表現；

(iii) 將該投藥前樣本中之GDF-15表現與該投藥後樣本中之GDF-15表現進行比較；及

(iv) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少25%，較佳高出至少50%時，修改該個體之治療；或

(v) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現程度相較於該投藥前樣本

中之GDF-15表現高出小於50%，較佳小於25%時，不改變將該Mdm2抑制劑投與至該個體之方案。

7. 如項目6之Mdm2抑制劑，其中該對治療之修改包括修改將該Mdm2抑制劑投與個體之方案及/或投藥方式，以降低Mdm2抑制劑對血小板之影響。

8. 如項目6或項目7之Mdm2抑制劑，其中該對治療之修改包括減少該Mdm2抑制劑之劑量，及/或降低投與該Mdm2抑制劑之頻率。

9. 如項目6或項目8之Mdm2抑制劑，其中該用於降低Mdm2抑制劑對血小板影響之方式包括輸血小板及/或血小板生成素之投與、及/或血小板生成素受體激動劑之投與，較佳包括輸血小板。

10. 如項目6至9中任一項之Mdm2抑制劑，其中該用於降低Mdm2抑制劑對血小板影響之方式包括投與血小板生成素受體激動劑，及其中該血小板生成素受體激動劑為艾曲波帕(eltrombopag)。

11. 如項目6至10中任一項之適用於治療癌症之Mdm2抑制劑，其中該治療之修改包括中斷該Mdm2抑制劑之治療。

12. 如項目6至10中任一項之適用於治療癌症之Mdm2抑制劑，其中該治療修改包括停藥期。

13. 如項目2至5中任一項之方法或如項目6至12中任一項之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約30 min至約24小時，較佳約1小時至約12小時，約2小時至約12小時，約3小時至約12小時，約4小時至約8小時，約5小時至約8小時，約5小時至約7小時，約6小時至約7小時之時間範圍內獲得。

14. 如項目13之方法或如項目13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約30 min、約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時獲得。

15. 如項目14之方法或如項目13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約3小時獲得。

16. 如項目14之方法或如項目13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約6小時獲得。

17. 如項目14之方法或如項目13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約12小時獲得。

18. 如項目2至5、13至17中任一項之方法或如項目6至17中任一項之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15表現係藉由測量GDF-15基因轉錄來檢測。

19. 如項目18之方法或如項目18之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15基因表現係通過特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之某一區域之寡核苷酸探針來檢測。

20. 如項目2至5、13至17中任一項之方法或如項目6至17中任一項之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15表現係藉由測量生物樣本中之GDF-15蛋白質濃度來檢測。

21. 如項目20之方法或如項目20之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15蛋白質濃度係通過結合至GDF-15蛋白質之抗體來檢測。

22. 如項目20至21中任一項之方法或如項目20至21中任一項之Mdm2抑制劑，其中該生物樣本為血液、血漿、血清或尿液。

23. 如項目20至21中任一項之方法或如項目20至21中任一項之Mdm2抑制劑，其中該生物樣本為血液。

24. 如項目2至5、13至23中任一項之方法或如項目6至23中任一項之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現增加至少75%、100%或150%時，表示發展出血小板減少症之可能性增加。

25. 一種用於預測罹患癌症之患者因接受一定劑量之Mdm2抑制

劑之治療而回應發展出血小板減少症之可能性之套組，其包括：

- (i) 至少一個能夠偵測GDF-15表現之探針；及
- (ii) 指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書，其中
 - (a) 投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加至少25%，更佳增加至少50%時，表示該患者因接受以該劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性增加，及
 - (b) 投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加小於50%，更佳增加小於25%時，表示該患者因接受以該劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性降低。

26. 一種適用於治療罹患癌症之患者之套組，其包括：

- (i) 治療有效量之Mdm2抑制劑；
- (ii) 至少一種能夠偵測GDF-15表現之探針；
- (iii) 指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書；及
- (iv) 若在已投與治療有效量之Mdm2抑制劑至患者後自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現相較於自該患者獲得之投藥前樣本中之GDF-15表現程度增加至少25%，更佳增加至少50%則對患者施用該方式之說明書。

27. 如項目25至26中任一項之套組，其中該探針為特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之某一區域之寡核苷酸或結合至GDF-15蛋白質之抗體。

28. 如項目1之用途、或如項目2至5、或12至24中任一項之方法、或如項目6至24中任一項之Mdm2抑制劑、或如項目25至27中任一項之套組，其中該Mdm2抑制劑係選自由以下組成之群：

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(3-側氧基

哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基-咪唑啉-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(5-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基咪唑啉-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡嗪-2-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

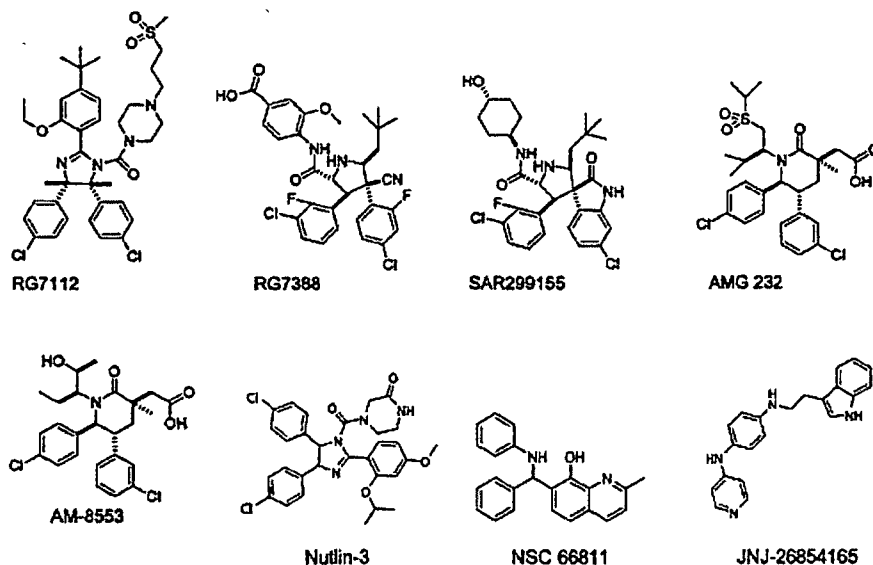
1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

4-[(S)-5-(3-氯-2-氟苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-異丙基-6-側氧基-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4-基]-苄腈；

(S)-5-(5-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

(S)-5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；



及

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基-d6-嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

29. 如項目1之用途、或如項目2至5、或12至24中任一項之方法、或如項目6至24中任一項之Mdm2抑制劑、或如項目25至27中任一項之套組，其中該Mdm2抑制劑為(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮、或其醫藥上可接受之鹽。

30. 如項目1之用途、或如項目2至5、或12至24中任一項之方法、或如項目6至24中任一項之Mdm2抑制劑、或如項目25至27中任一項之套組，其中該Mdm2抑制劑為(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮、或其醫藥上可接受之鹽。

31. 一種血小板生成素受體激動劑，其用於為投藥後樣本中之GDF-15表現相較於投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少25%，較佳高出至少50%之個體預防或治療藥物誘發性血小板減少症；

其中「投藥前樣本中之GDF-15表現」為在已投與一定劑量之可

引起發展出藥物誘發性血小板減少症之藥物至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中測得之GDF-15表現；

及其中「投藥後樣本中之GDF-15表現」為在已投與一定劑量之可引起發展出藥物誘發性血小板減少症之藥物至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中測得之GDF-15表現。

32. 如項目31或32所使用之血小板生成素受體激動劑，其中該可引起發展出藥物誘發性血小板減少症之藥物為Mdm2抑制劑。

33. 一種Mdm2抑制劑及血小板生成素受體激動劑之組合。

34. 如項目33之組合，其係用於醫學用途。

35. 如項目33之組合，其係用於治療癌症及預防或治療藥物誘發性血小板減少症。

36. 如項目31至35中任一項之血小板生成素受體激動劑、組合、或所使用之組合，其中該血小板生成素受體激動劑為艾曲波帕。

37. 如項目31至36中任一項之血小板生成素受體激動劑、組合、或所使用之組合，其中該Mdm2抑制劑為(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮或其醫藥上可接受之鹽。

38. 如項目31至36中任一項之血小板生成素受體激動劑、組合、或所使用之組合，其中該Mdm2抑制劑為(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮或其醫藥上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

圖1 基於每週三次連續口服給藥方案經(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮治療之患者之血小板計數之所觀察到且個別擬合之時間曲線。該圖中，首次投與係在時間400

h時。患者的確經歷3個輸血小板事件。

圖2 基於3qw連續給藥方案經(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮治療之患者之GDF-15蛋白質濃度之所觀察到且個別擬合之時間曲線。

圖3 21位經每週三次連續口服投與(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮治療之患者中(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮對GDF-15及血小板計數影響之初步數據分析。各個點代表個別患者；X坐標代表GDF-15自基線之變化百分比(%)之增加；Y坐標為治療過程中相同患者之所觀察到的最低血小板計數。

圖4 用於描述血小板動力學之PKPD模型。 MMT 為平均成熟時間， $E([C])$ 為藥物濃度之藥物效應函數。 $Circ.$ 方塊代表循環血小板， $Prol.$ -增殖性未成熟細胞及A2、A3、A4-成熟方塊。

圖5 用於描述GDF-15動力學之PKPD模型之概視圖。 $Tlag$ 及 ka 分別為延遲及一級藥物吸收率參數。 $k12$ 及 $k21$ 為房室間速率， ke 為清除率， Vm 及 km 為Michaelis Menten清除參數。 k 輸出為間接反應模型之轉換率及 k 輸入為零級產生。 V 為中央房室之表觀體積及 Qc/V 為藥物濃度。

圖6 既定的PKPD模型。將於GDF-15 $slGi$ 產生上之個別藥物效力與於未成熟造血細胞 $slPi$ 上之個別藥物效力作圖。

圖7及圖8 在12.5 mg (A)、25 mg (B)、50 mg (C)、100 mg (D)、200 mg (E)、250 mg (F)、350 mg (G)劑量之三週週期(本文中亦稱為方案1A或q3w)的第一天或在120 mg (I)劑量之4週週期(本文中亦稱為方

案1B)的第一及第八天接受式I之化合物之具有實體腫瘤之患者之血小板計數(圖7)及嗜中性粒細胞計數(圖8)之最大變化相對GDF-15倍數變化。左圖：最大血小板計數變化相對於GDF-15倍數變化，GDF-15係在第一週期之第1天(C1D1)進行測量。右圖：最大血小板計數變化相對於GDF-15倍數變化。

【實施方式】

投與Mdm2抑制劑至患者可引起發展出血小板減少症。以往的研究證實Mdm2抑制劑RG7112損及血小板生成。本發明者已確定GDF-15可作為用於判定Mdm2抑制劑之毒理學效應之安全性生物標記。本發明係以確定(i)投與Mdm2抑制劑後相同個體之GDF-15表現程度相較於個體之GDF-15基線表現程度相對增加與(ii)該Mdm2抑制劑之毒理學效應，特定言之Mdm2抑制劑之血液毒性之間之關聯性為基礎。相關性之斜率可根據Mdm2之效力及給藥方案而改變。特定言之，本發明者已確定，就既定給藥方案而言，投與一定劑量之Mdm2抑制劑後之GDF-15表現程度與個體因接受投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性之間存在關聯性。有利地，本發明可用於判定個體之針對既定Mdm2抑制劑給藥方案，在血小板減少症極早發作時或甚至在發展出血小板減少症之前，發展出血小板減少症之可能性。特定言之，本發明可用於判定個體之針對既定Mdm2抑制劑給藥方案，早在投與治療有效量之Mdm2抑制劑之第1個週期之第1天後，發展出血小板減少症之可能性。在另一實例中，本發明可用於判定個體之針對既定Mdm2抑制劑給藥方案，在投與治療有效量之Mdm2抑制劑之第1個週期第1天直至第1個週期第7天，特定言之在投與治療有效量之Mdm2抑制劑之第1週期第1天後、第1週期第2天後、或第1週期第3天後發展出血小板減少症之可能性。藉由應用本發明之教示，熟練技術者可在自個體獲得之投藥前及投藥後樣本中之GDF-15表現之

相對增加程度與該相同個體因接受既定Mdm2抑制劑之治療而回應發展出血小板減少症之可能性之間相關性取得相關性參數。

在一個態樣中，本發明係關於一種以GDF-15作為判定Mdm2抑制劑之毒理學效應(特定言之Mdm2抑制劑之血液毒性)之安全性生物標記之用途。在一個實施例中，本發明係關於一種以GDF-15作為安全性生物標記用於判定個體因接受投與一定劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性的用途。

「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」在本文中可互換使用，其係指脊椎動物，較佳哺乳動物，更佳人類。哺乳動物包括(但不限於)小鼠、猿、人類、農畜、運動動物及寵物。

術語「毒理學效應」如本文所使用係指對整個生物體之效應以及對生物體之子結構之效應。具體而言，該術語係指導致生物體中血小板減少症之效應。術語「血液毒性」如本文所使用係指造血體系之導致損傷血液生產組織，引起白血球計數及/或絕對嗜中性粒細胞計數減少之毒性。

術語「血小板減少症」如本文所使用係指血小板之數量減少，該數量低於正常血液血小板計數(亦即，低於150,000個血小板/微升)。其可能由於巨核細胞生成之失調所致，此導致血小板數量減少。巨核細胞生成係骨髓造血母細胞之增殖、成熟、血小板形成、及血小板釋放進入循環中之過程。成人中之正常血小板計數係在150,000至450,000個血小板/微升血液之範圍內(Ross DW; Ayscue LH; Watson J; Bentley SA (1988). 「Stability of hematologic parameters in healthy subjects. Intraindividual versus interindividual variation」. American journal of clinical pathology 90 (3):262-7)。小於150,000個血小板/微升之血小板計數低於正常值，及指示血小板減少症。血小板計數 $< 10,000/\mu\text{L}$ ，自發性出血增加。血小板計數 $< 50,000/\mu\text{L}$ ，手

術程序通常因出血而複雜化。在血小板計數 $< 100,000/\mu\text{L}$ 時，投與化學療法及輻射療法，小心避免加重血小板減少症及增加出血之風險。根據NCI常見不良事件術語標準v3.0，血小板減少症歸類為下述：級別1(輕度不良事件)之特徵係血小板計數 $< \text{LLN}$ (正常值之下限) - $75,000/\text{mm}^3$ ，級別2(中等不良事件)之特徵係血小板計數 $< 75,000/\text{mm}^3 - 50,000/\text{mm}^3$ ，級別3(重度不良事件)係在血小板計數 $< 50,000/\text{mm}^3 - 25,000/\text{mm}^3$ ，級別4(危及生命或失效之不良事件)係在血小板計數 $< 25,000/\text{mm}^3$ (常見不良事件術語標準v3.0(CTCAE), 2006年8月9日；http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)。

如本文所使用，「可能性」及「可能地」係事件發生有多少可能之測量。其可與「可能地」互換使用。可能性係指多於推測但少於確定之概率。因此，若利用常識、培訓或經驗之合理人得出給定情況則事件具可能性之結果，則事件係可能的。在一些實施例中，一旦已確定可能性，則可用化合物治療患者(或技術治療)或可能需要改變治療或停止。在一個實施例中，「可能性」及「可能地」表示事件有多少可能發生之百分比之變化。

詞語「提高之可能性」係指事件將發生之概率之增加。例如，本文之一些方法允許預測患者是否將因接受投與該Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性之增加。在一個實施例中，增加之可能性意指事件將發生之改變大於50%，改變大於60%，改變大於70%或改變大於80%。同等地，「減小之可能性」意指事件將發生之改變分別小於50%，小於60%，小於70%或小於80%。

術語「投與(administration)」、「投與(administering)」或類似係指單次投與治療劑，以及術語「投與」亦意欲包括根據完整治療方案或給藥方案投與治療劑。術語「投與」亦意欲包括治療劑不一定藉由相

同投藥途徑或在相同時間投與之治療方案。

術語「連續投與」如本文所使用係指基於既定治療劑給藥之治療方案。

如本文所使用，術語「治療方案」或「給藥方案」係指治療劑可每1天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每7天、每8天、每9天、每10天、每11天、每12天、每13天、每14..天、每21..天、每26天、每27天、每28天、每29天、每30...天、每35...天、每42...天、每49...天、每56天、每57天、每58天、每59天、每60天投與一次之給藥方案。該術語包括，例如，具有(i)範圍自約每天一次至約每60天一次之給藥週期性，(ii)範圍自約每2天一次至約每40天或每6週一次之給藥週期性，(iii)範圍自約每5天一次至約每月一次或約每4週一次或約每30天一次之給藥週期性，(iv)範圍自約每週一次或約每7天一次至約每3週一次或約每20天一次之給藥週期性，(v)範圍自約每週一次或約每7天一次至約兩週一次或每10天一次之給藥週期性，或(vi)範圍自每週2次至每週4次，特定言之每週3次之給藥週期性之給藥方案。在每一種情況中，可在停藥期後進行給藥。給藥方案每3週一次為較佳。

「治療方案」或「給藥方案」亦包括在停藥期後投與治療劑一段特定時間。例如，Mdm2抑制劑可每週3次連續地投與、或每週3次進行2週接著進行1週停藥期(3週週期)。在另一實例中，該抑制劑可每天一次、連續2週、隔2週投與。在又另一個實例中，該藥物可每天一次投與3週的時間，進行1週的停藥期(每天1次/3週；停藥期/1週)，接著進行接下來的藥物投與(每天1次/3週；停藥期/1週)週期。

術語「GDF-15」(或「GDF15」)如本文所使用係指生長分化因子15，亦稱為MIC-1、TGF-PL、PDF、PLAB及PTGFB。GDF-15之寄存編號為Q99988、BC008962、GI:38196924、AAH08962。GDF-15為轉變生長因子- β 超家族之擴展成員。GDF-15 mRNA在肝臟中最多，而

在一些其他組織中濃度較低。

如本文所使用，「GDF-15表現」、「GDF-15表現程度」或類似係指GDF-15基因轉錄或GDF-15蛋白質表現。GDF-15基因表現可例如借助於特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之區域之寡核苷酸探針檢測或測定。GDF-15蛋白質濃度可例如借助於結合至GDF-15蛋白質之抗體，例如藉由ELISA分析檢測或測定。通常，在彼此之間比較GDF-15基因或蛋白質表現測定，諸如治療前及治療後測定，及僅GDF-15基因轉錄之相對值或程度或GDF-15蛋白質表現程度可能相關。

術語「Mdm2抑制劑」或「HDM2抑制劑」如本文所使用係指抑制HDM2/p53(Mdm2/p53)相互作用締合之任何化合物。HDM2(鼠科雙微體2之人類同系物)為p53之負調節劑。Mdm2抑制劑適用於用於人類或獸醫用途之醫藥組合物，其中Mdm2/p53締合之抑制例如在處理腫瘤及/或癌細胞生長中得以指明。特定言之，Mdm2抑制劑適用於治療人類癌症，此乃因此等癌症之發展可至少部分地取決於無視p53之「閘道管理者(gatekeeper)」功能，例如，Mdm2之過度表現。

或者，替代Mdm2抑制劑或除其之外，作為其藥理學作用模式之部分之p53路徑之任何其他直接活化劑可如本文所述如p53用作p53活化之替代標記般用於本發明之態樣中。例如，作為Mdm2抑制劑之替代品或除其之外，Mdm4抑制劑可如本文所述用於本發明之態樣中。

在一較佳實施例中，「Mdm2抑制劑」或「HDM2抑制劑」如所提及以藉由時差式螢光能量轉移(TR-FRET)分析測得小於10 μ M，較佳小於1 μ M，較佳在nM範圍內之IC50抑制Mdm2/p53相互作用。螢光能量轉移(或Foerster共振能量轉移)描述供體及受體5螢光分子之間之能量轉移。就該分析而言，標記有C端生物素部分之MDM2蛋白質(胺基酸2-188)與充作供體螢光團之經銷標記之鏈黴親和素(Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA)組合使用。p53衍生之經Cy5標記之肽Cy5-

TFSDLWKLL(p53 aa18-26)為能量受體。於340 nm下激發供體10分子後，MDM2與p53肽之間之結合相互作用在665 nm之受體發射波長下引起能量轉移及增強之反應。由於抑制劑分子結合至MDM2之p53結合部位所致之p53-MDM2複合物之形成之中斷，導致在615 nm下之供體發射之增加。由在時間解析模式(計數率665 nm/計數率615 nm × 1000)中測得之兩個不同螢光信號之15個原始數據計算比例量測FRET分析讀數。該分析可根據以下程序進行：於白色1536w微量滴定盤(Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany)中以3.1 µl之總體積藉由將100 nL之稀釋於90% DMSO/10% H₂O(3.2%最終DMSO濃度)中之化合物與2 µl經鎊20標記之鏈黴親和素(最終濃度2.5 nM)在反應緩衝液(PBS, 125 mM NaCl, 0.001%之Novexin(由碳水化合物聚合物(Novexin聚合物)，設計以增加蛋白質之溶解度及穩定性；Novexin Ltd., ambridgeshire, United Kingdom組成)、明膠0.01%、0.2%普洛尼克(Pluronic)(環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物，BASF, Ludwigshafen, Germany), 1 mM DTT)中組合，接著添加稀釋於分析緩衝液中之0.5 µl MDM2-Bio或MDM4-Bio(最終濃度10 nM)進行測試。使溶液在室溫下預培養15分鐘，接著添加0.5 µl含在分析緩衝液中之Cy5-p53肽(最終濃度20 nM)。於讀取盤前在室溫下培養10分鐘。為測定樣本，使用具有以下設置30之Analyst GT多模式微板讀取器(Molecular Devices)：二向色鏡380 nm，激發330 nm，發射供體615 nm及發射受體665 nm。藉由曲線擬合使用XLfit計算得IC₅₀值。若未指定，則自Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA購買試劑。

MDM2(Mdm2)具體而言係關於如EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh等人，1991中所述之MDM2。MDM2(Mdm2)之寄存編號為Q86WA3、AJ550519、GI:29125746。MDM2(Mdm2)之變體係指其之在下文所述之分析系統中仍結合至p53之變體(例如，由於胺基酸之

一或多個，例如，1至430個之缺失、插入及/或交換所致之接合變體、同型物、片段、突變體或致癌基因)，對應於如最先所述之較佳至少具有MDM2與p53之親和力之0.5%，更佳至少具有5%、10%、20%、30%、40%或特定言之50%或以上，且具有至少20%，更佳至少25%之與MDM2或與如最先所述或如下文特定述及之HDM2之序列同一性之全長蛋白質。在未另外提及之情況下，MDM2大體上係關於MDM2、Mdm2、HDM2或Hdm2、或其各自的如剛剛定義之變體。

序列同一性百分比，通常亦稱為蛋白質與其變體之間之同源性，較佳係藉由通常用於該目的之電腦程序，諸如空位程序(Wisconsin Sequence Analysis Package, Unix第8版, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, USA，其使用Smith及Waterman演算法(Adv.Appl.Math.2:482-489(1981)，尤其使用具有空位開放罰分12及空位延伸罰分1之仿射空位研究來確定。

「其變體」在提及之處意指一或多種變體。

根據本發明，Mdm2抑制劑可為例如下式中任一者之化合物：

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基咪唑啉-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(5-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基咪唑啉-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡嗪-2-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

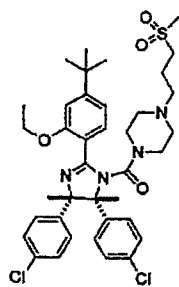
1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

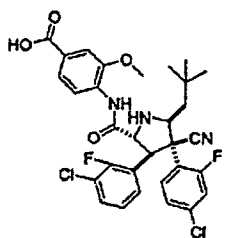
4-[(S)-5-(3-氯-2-氟苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-異丙基-6-側氧基-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4-基]-苄腈；

(S)-5-(5-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

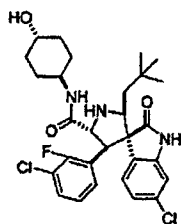
(S)-5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；



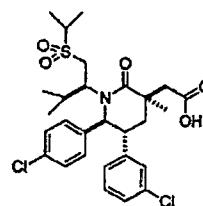
RG7112



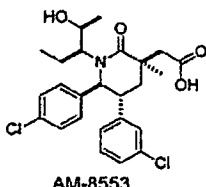
RG7388



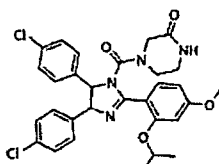
SAR299155



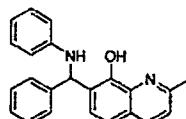
AMG 232



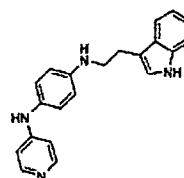
AM-8553



Nutlin-3



NSC 66811



JNJ-26854165

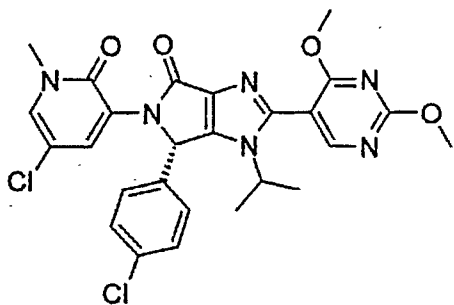
或

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-

(2,4-二甲氧基-d6-嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指在根據本發明使用時保留生物有效性及化合物之性質且通常生物上或在其他方面所不期望之鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成，例如，乙酸鹽、天冬胺酸鹽、本甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽或類似。可衍生得鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似。

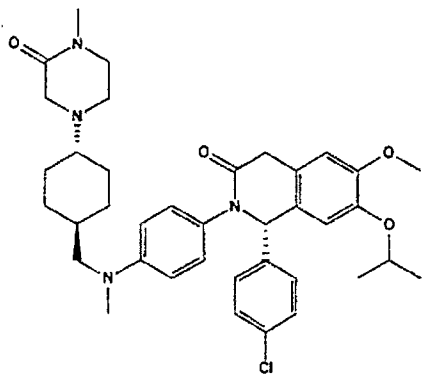
在一較佳實施例中，本發明係關於Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮或其醫藥上可接受之鹽。Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮屬於咪唑并吡咯啶酮化合物之新類別，及顯示MDM2/p53相互作用(該術語特定言之包括Hdm2/p53相互作用)之有效抑制。特定言之，該化合物充作MDM2藉由結合至MDM2與p53相互作用之抑制劑。在最佳實例中，Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮為式I之化合物，且述於WO2013/111105之實例102中：



(I)。

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮之結晶形式以EX6、EX7及EX8述於WO2013/111105中。本發明包含(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮化合物之琥珀酸共晶體。

在另一較佳實施例中，本發明係關於Mdm2抑制劑(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮或其醫藥上可接受之鹽。Mdm2抑制劑(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮為式II之化合物，且述於WO2011/076786之實例106中：



(II)。

在一個實施例中，(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-

1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮之醫藥上可接受之鹽為亞硫酸氫鹽(揭示於WO2011/076786中)。(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮之硫酸氫鹽之結晶形式述於WO2012/066095中。

術語「投與」亦意欲包括治療劑不一定藉由相同投藥途徑或在相同時間投與之治療方案。

在一個實施例中，每一個28天週期之前21天每天投與Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘓啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮。在另一實施例中，在每一個28天週期第一週投與Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘓啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮，接著停止治療3(停藥期)。在另一實施例中，每一個28天週期前兩週每天投與Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘓啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮，接著停止治療兩週(停藥期)。在又另一實施例中，每一個28天週期每天投與Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘓啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮3或5天，接著對應地停止治療25或23天(停藥期)。在又另一實施例中，每三週一次投與Mdm2抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘓啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮。

在一個實施例中，每一個21天週期前2週每週3次投與Mdm2抑制劑(S)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-

酮(2週3次/停止1週)。

術語「於投與該Mdm2抑制劑後」可指第一個週期的第一天之該Mdm2抑制劑之投與或該Mdm2抑制劑之任何連續投與。因此，術語「於投與該Mdm2抑制劑後」可指在投與週期內進行之Mdm2抑制劑之任何投與。

術語「一定劑量之Mdm2」抑制劑如本文所使用係指治療有效量之該Mdm2抑制劑。術語Mdm2抑制劑之「治療有效量」係指將引起個體生物或醫療反應，例如，改良症狀，緩解病症，減慢或延遲疾病進展，減慢腫瘤生長，或引起腫瘤退化，或類似之化合物之量。在一個實施例中，活體內治療有效量可根據投藥途徑在介於約0.1至500 mg/kg之間、或介於約1至100 mg/kg之間之範圍內。

在一個實施例中，在口服投與之情況下，(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮之治療量或劑量可在介於每三週100與1500 mg之間，特定言之介於每三週100與800 mg之間，或每天介於50與600 mg之間之範圍內。在一較佳實施例中，就每一個28天週期的前21天之每天投與而言，(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮之治療量或劑量為400 mg，更佳300 mg。或者，(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮之總治療量或總劑量為每4週期560 mg(40 mg qd 2週/停止2週，或80 mg qd 1週/停止3週)。將需要相應地減小靜脈內劑量。

在一個實施例中，在口服投與之情況下，(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己

基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮之治療量或劑量介於500與2000 mg之間，特定言之介於500與1200 mg之間。在一較佳實施例中，(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮之治療量或劑量為500 mg，更佳800 mg。將需要相應地減小靜脈內劑量。

應明瞭各治療劑可簡便地例如以單一劑量單位或分成多個劑量單位投與。應進一步明瞭各治療劑可簡便地以每天一次之劑量或多達一天四次之劑量投與。

在另一個態樣中，本發明提供一種判定Mdm2抑制劑於個體活體內之毒理學效應之活體外方法。

在一個實施例中，本發明係關於一種判定Mdm2抑制劑於個體活體內之毒理學效應之活體外方法，該方法包括以下步驟：

- (i) 提供投與該Mdm2抑制劑前自該個體獲得之投藥前生物樣本；
- (ii) 測量該投藥前樣本中GDF-15之表現；
- (iii) 投與一定劑量之該Mdm2抑制劑至該個體；
- (iv) 提供投與該Mdm2抑制劑後自該個體獲得之投藥後生物樣本；
- (v) 測量該等投藥後樣本中GDF-15之表現；
- (vi) 將該投藥前樣本中GDF-15之表現與該投藥後樣本中GDF-15之表現程度進行比較。

在一個實施例中，本發明係關於一種判定Mdm2抑制劑於個體活體內之毒理學效應之活體外方法，該方法包括以下步驟：

- (i) 提供投與該Mdm2抑制劑前自該個體獲得之投藥前生物樣本；

- (ii) 測量該投藥前樣本中GDF-15之表現；
- (iii) 投與一定劑量之該Mdm2抑制劑至該個體；
- (iv) 提供投與該Mdm2抑制劑後自該個體獲得之投藥後生物樣本；
- (v) 測量該等投藥後樣本中GDF-15之表現；
- (vi) 將該投藥前樣本中GDF-15之表現與該投藥後樣本中GDF-15之表現程度進行比較，

其中判定該個體因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性。

在一個實施例中，該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加小於50%時，表示患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性減小。在一較佳實施例中，該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加小於25%，更佳小於10%時，表示患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性降低。在一個實施例中，該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加至少10%時，表示患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性增加。在另一實施例中，該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加至少25%時，表示患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性增加。在一較佳實施例中，該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加至少50%時，表示患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性增加。在又另一實施例中，投藥後樣本中之GDF-15表現相較於投藥前樣本中之GDF-15表現增加至少75%、至少100%或至少150%時，表示發展出血小板減少症之可能性增加。

術語「生物樣本」如本文所使用係指藉由取樣取得之生物檢

體，因此可代表自檢體源取得之任何其他檢體。在一個實施例中，生物樣本為細胞、組織、血液、血漿、血清、尿液、漱口水、糞便、唾液及其組合。在另一實施例中，生物樣本為血液、血漿、血清或尿液。在一較佳實施例中，生物樣本為血液。在另一較佳實施例中，生物樣本為血清。

術語「投藥前生物樣本」如本文所使用係指投與Mdm2抑制劑前自個體獲得之生物樣本。在一個實施例中，投藥前生物樣本係在投與Mdm2抑制劑至該個體前不久才自個體獲得。或者，投藥前生物樣本係在投與Mdm2抑制劑至該個體前約10 min至投與Mdm2抑制劑至該個體前約7天自個體獲得。在另一實施例中，投藥前生物樣本係在投與Mdm2抑制劑至該個體前約10 min、或約20 min、或約30 min、或約1小時、或約2小時、或約3小時、或約5小時、或約10小時、或約15小時或約1天、或約2天、或約3天、或約4天、或約5天、或約6天、或約7天自個體獲得。

術語「投藥後生物樣本」如本文所使用係指在投與Mdm2抑制劑後自個體獲得之生物樣本。在一個實施例中，投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑至該個體後約30 min至約24小時，較佳約1小時至約12小時、約2小時至約12小時、約3小時至約12小時、約4小時至約8小時、約5小時至約8小時、約5小時至約7小時、約6小時至約7小時之時間範圍內自個體獲得。在另一實施例中，投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後30 min、約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時自個體獲得。在一較佳實施例中，投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約3小時自個體獲得。在一更佳實施例中，投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約6小時自個體獲得。在另一較佳實施例中，投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約12小時自個體獲得。

術語「約」就數值 x 而言係視需要選用的及意指例如 $x+10\%$ 。

術語「檢測」或「測定」如本文所使用係指確定、篩選、探測、判定、或測定之行為，該行為可藉由任何習知方式進行。例如，可出於特定標記物之存在而檢測樣本及該特定標記物之濃度可藉由使用ELISA分析、北方墨點法、成像等測定以偵測該標記物是否存於樣本中。術語「檢測」及「測定」包含物質之轉形，例如，生物樣本，例如，血液樣本或其他組織樣本通過使該樣本進行物理測試自一種狀態至另一種狀態之轉形。

在一些實施例中，測定GDF-15之核酸表現程度。在一些實施例中，藉由雜交測定GDF-15之核酸表現程度。在一些實施例中，藉由擴增測定GDF-15之核酸表現程度。在其他實施例中，測定GDF-15之核酸表現程度之擴增方法為RT-PCT擴增。在其他實施例中，用於測定GDF-15之核酸表現程度之方法係選自由基於核酸序列之擴增(NASBA)、轉錄介導之擴增(TMA)、定量PCR(qPCR)、即時PCT、環介導等溫擴增(LAMP)、TaqMan、Invader、InvaderPlus、滾環、鏈替代擴增(SDA)、Q- β -複製酶、解螺旋酶依賴擴增(HAD)、分支DNA、水解FRET探針、連接酶鏈反應(LCR)、簡併寡核苷酸引物PCR、或熟習此項技術者已知之其他方法組成之群。在一個實施例中，藉由測定GDF-15基因轉錄檢測GDF-15表現。在一個實施例中，可通過特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之區域之寡核苷酸探針檢測GDF-15基因表現。

在一些實施例中，測定GDF-15之蛋白質表現程度。在一些實施例中，藉由進行使用一或多種特異性結合GDF-15蛋白質或其片段之抗體之免疫分析，特定言之藉由進行ELISA測定GDF-15之蛋白質表現程度。在一些實施例中，藉由進行2D-凝膠電泳測定GDF-15之蛋白質表現程度。在一較佳實施例中，藉由測定生物樣本中之GDF-15蛋白

質濃度分析GDF-15表現。可通過結合至GDF-15蛋白質或其片段之抗體分析GDF-15蛋白質濃度。

在另一個態樣中，本發明提供一種用於治療個體之癌症之Mdm2抑制劑，該治療包括：

(i) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中之GDF-15表現；

(ii) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中之GDF-15表現；

(iii) 將該投藥前樣本中之GDF-15表現與該投藥後樣本中之GDF-15表現進行比較；及

(iv) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少25%，較佳高出至少50%時，修改該個體之治療；或

(v) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現程度相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出小於50%，較佳小於25%時，不改變將該Mdm2抑制劑投與至該個體之方案。

在一個實施例中，投藥後樣本中之GDF-15表現相較於投藥前樣本中之GDF-15表現增加至少25%，較佳至少50%時，表示發展出血小板減少症之可能性增加。

在另一實施例中，投藥後樣本中之GDF-15表現相較於投藥前樣本中之GDF-15表現增加至少75%、至少100%或至少150%時，表示發展出血小板減少症之可能性增加。

在一個實施例中，本發明提供一種用於治療個體之癌症之Mdm2抑制劑，該治療包括：

(i) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中之GDF-15表現；

(ii) 測量已投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中之GDF-15表現；

(iii) 將該投藥前樣本中之GDF-15表現與該投藥後樣本中之GDF-15表現進行比較；及

(iv) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少75%，較佳高出至少100%，更佳高出至少150%時，修改該個體之治療；或

(v) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現程度相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出小於150%，較佳小於100%，更佳小於75%時，不改變將該Mdm2抑制劑投與至該個體之方案。

如文中所使用，在一實施例中，術語「治療」任何疾病或病症係指改善該疾病或病症(即減緩或阻止或減慢該疾病或其臨床症狀中之至少一者的發展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一種物理參數(包括彼等無法被患者識別的參數)。在又一實施例中，「治療」係指以物理方式(例如穩定可識別症狀)或生理方式(例如穩定物理參數)或兩者調節該疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指預防或延緩該疾病或病症的出現或發展或進展。

術語「癌症」係指癌症疾病，包括(例如)肺、胰腺、卵巢、中樞神經系統(CNS)、子宮內膜、胃、大腸、結腸、食道、骨骼、尿道、造血、淋巴、肝臟、皮膚、黑色素瘤、腎臟、軟組織肉瘤及胸膜。

在一個實施例中，對治療之修改包括修改將該Mdm2抑制劑投與個體之方案及/或投藥方式，以降低Mdm2抑制劑對血小板之影響。在另一實施例中，對治療之修改包括減小該Mdm2抑制劑之劑量，及/或減小該Mdm2抑制劑之投與之頻率及/或停藥期及/或完全停止治療。在一較佳實施例中，用於降低於治療之血小板上之Mdm2抑制劑效應之方式包括輸血小板。在另一較佳實施例中，用於降低於血小板上之

Mdm2抑制劑效應之方式包括投與血小板生成素受體激動劑，及其中該血小板生成素受體激動劑為艾曲波帕。艾曲波帕-(rINN，代號SB-497115-GR，商標名稱：Promacta, Revolade)為c-mpl(TpoR)受體之小分子激動劑，其係激素血小板生成素之生理標靶。

在另一實施例中，對治療之修改包括停止該Mdm2抑制劑之治療。在又另一實施例中，該治療修改包括停藥期。術語「停藥期(drug holiday)」如本文所使用(有時也稱為停藥期(drug vacation)、藥療假期、結構化治療停止或策略性治療停止)係指停止治療一段時間；自數天至數月或數年之任何時間。在一個實施例中，停藥期係停止Mdm2抑制劑之治療一段1週、2週、3週或4週的時間。

在一個實施例中，生物樣本為細胞、組織、血液、血漿、血清、尿液、漱口水、糞便、唾液及其組合。在另一實施例中，生物樣本為血液、血漿、血清或尿液。在一較佳實施例中，生物樣本為血液。

在另一個態樣中，本發明係關於一種用於預測罹患癌症之患者因接受Mdm2抑制劑之連續治療而回應發展出血小板減少症之可能性之套組，其包括：

- (i) 至少一個能夠偵測GDF-15表現之探針；及
- (ii) 指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書，其中

(a) 投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加至少25%，更佳增加至少50%時，表示該患者因接受該劑量之Mdm2抑制劑連續治療而回應發展出血小板減少症之可能性增加，及

(b) 投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加小於50%，更佳增加小於25%時，表示該患者因接受該劑量之Mdm2抑制劑連續治療而回應發展出血小板減少症之可能性降低。

如本文所使用，「預測」指示本文所述之方法提供資訊以使健康照護提供者能夠判定經過治療之個體將更高可能性地發展出血小板減少症之可能性。其並非指以100%精確度預測反應之能力。相反地，熟習此項技術者應明瞭其係指增加之概率。

在一個實施例中，該套組包括探針，該探針為特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之區域之寡核苷酸或結合至GDF-15蛋白質之抗體。

在又一個態樣中，本發明係關於一種用於治療罹患癌症之患者之套組，其包括：

- (i) 治療有效量之Mdm2抑制劑；
- (ii) 至少一種能夠偵測GDF-15表現之探針；
- (iii) 指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書；及
- (iv) 若在已投與治療有效量之Mdm2抑制劑至患者後自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現相較於自該患者獲得之投藥前樣本中之GDF-15表現程度增加至少25%，更佳增加至少50%則對患者施用該方式之說明書。

在一個實施例中，該套組包括探針，該探針為特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之區域之寡核苷酸或結合至GDF-15蛋白質之抗體。

在本發明之態樣涉及醫療用途或包括活性醫藥成分(API，例如Mdm2抑制劑、血小板生成素受體激動劑)之治療之方法及適應症(例如癌症、血小板減少症)之情況下，該等態樣可以以下替代形式表示：

用於治療[INDICATION]之[API]。

治療需要此種包括投與有效量之[API]之治療之人類患者中[INDICATION]之方法。

用於製備適於治療[INDICATION]之藥物之[API]。

用於[INDICATION]之包括[API]之治療之藥物。

進一步驚人地發現GDF-15表現不僅指示罹患癌症之患者將發展出血小板減少症之可能性而且指示罹患癌症之患者將發展出中性白細胞減少症，亦即，異常低濃度之嗜中性粒細胞，例如小於 1.5×10^9 個細胞/L之嗜中性粒細胞計數之可能性[參見Hsieh MM等人(2007年4月)：「Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences」.Ann.Intern.Med.146 (7):486–92]。

基於該驚人的發現，本發明進一步提供如本文所述之就血小板/血小板計數/血小板減少症而言之亦呈對應之就嗜中性粒細胞/嗜中性粒細胞計數/嗜中性球減少症而言之替代版本之所有態樣。

以下實例說明上文所述之揭示內容，但然而並非意欲以任何方式限制本發明之範疇。其他本身為熟習相干技術者已知的測試模型亦可判定所主張發明之有益效應。

實例

實例1：

方法：

藉由(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮(化合物A)治療患者。劑量範圍為10至500 mg，每週三次(3QW)，利用連續或進行2週停止1週之給藥方案。在處理第一天於給藥前及給藥後0.5至6 h自各個體收集血清樣本。

使用酵素結合免疫吸附分析法(ELISA；R&D Systems套組DGD150)測定血清GDF-15表現程度。

在治療期過程中自所有患者收集臨床資料(包括血小板計數)。

基於可採行之血小板資料，最長觀察期為448天。

結果：

圖1表示基於一位患者之實例，基於3QW連續給藥方案經(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮處理之患者之血小板計數之典型所觀察到且經個體預測之時間曲線。該模型亦整合給藥4週後之任何給藥停止，以及輸PLT事件之影響。在顯示於圖1中之圖上，第一次投與係在時間400 h時。圖2表示基於圖1所示之相同患者之實例，基於3qw連續給藥方案之經(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮處理之患者之GDF-15蛋白質濃度之所觀察到且個別擬合之時間曲線。

針對21位經每週三次連續口服投與(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮治療之患者進行(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮對GDF-15及血小板計數影響之初步數據分析。所進行的數據分析顯示於圖3的曲線中。該圖中，各點表示個別患者。X坐標為週期1第1天GDF-15自基線增加之變化百分比(%)。Y坐標表示治療過程中對相同患者所觀察到的最低血小板計數。如該圖上所顯示，GDF-15濃度自基線增加大於25%與更高發生血小板計數降低低於150 G/L(1級血小板減少症CTCAE V4)相關聯。

實例2：**方法：**

該方法允許就給藥方案中異質性而言之數據分析及針對於GDF-15之取樣時間。已開發描述藥物濃度、GDF-15濃度及血小板(PLT)之

完整時間進程之PK/PD模型。因為高個體間變化性，故應用非線性混合效應模型化進行所有模型化分析。

· 藥物濃度(PK)與GDF-15動力學間之關係以具有刺激產生之間接反應模型(III型，Br J Clin Pharmacol 1998; 45:229-239)描述。藉由應用該方法，估計於GDF-15 sIG_i 產生上之個別藥物效力。

· PK與PLT時間進程間之關係以模擬造血之PKPD模型(Friberg L. 等人 J Clin Oncol.2002年12月15日;20(24):4713-21.)描述。該模型包括PLT生成之局部及全身性調節且應考慮輸PLT事件為PLT循環房室中之輸注。估計於未成熟造血細胞 sIP_i 上之個別藥物效力。

用於PKPD模型化之數據：

藉由(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮處理患者。總共有45位個體用於血小板減少症之PKPD模型化。劑量範圍為10至500 mg，每週3次(3QW)，利用連續或進行2W停止1W之給藥方案。在C1D1、C1D8及C2D1於給藥前及給藥後0.5至8 h自各個體收集血型樣本。使用酵素結合免疫吸附分析法(ELISA; R&D Systems kit DGD150)測定血清GDF-15蛋白質濃度。在治療期過程中自所有患者收集臨床數據(包括血小板計數)。基於可採行之血小板數據，最長觀察期為448天。

結果：

PKPD模型描述於圖4及圖5中及模型代碼報告於附錄A1中。

圖5表示用於描述GDF-15動力學之PKPD模型之示意圖。Tlag及ka分別為延遲及一級藥物吸收率參數。k12及k21為房室間速率，ke為清除率，Vm及km為Michaelis Menten清除參數。k輸出為間接反應模型之轉換率及k輸入為零級產生。V為中央房室之表觀體積及 Q_c/V 為藥物濃度。

圖4表示用於描述血小板動力學之PKPD模型。MMT為平均成熟時間， $E([C])$ 為藥物濃度之藥物效應函數。Circ.房室表示循環血小板，Prol.-增殖性未成熟細胞及A2、A3、A4-成熟房室。首先藉由對 slG_i (於GDF-15 slG_i 產生上之個別藥物效力)相對 slP_i (於未成熟造血細胞上之個別藥物效力)作圖研究經估計之於GDF-15及骨髓上之藥物效力之間之相關性。

圖6說明研究2個參數之間之相關性，亦即於GDF-15(slG_i)產生上之個別藥物效力與於未成熟造血細胞(slP_i)上之個別藥物效力之間之相關性之初步結果。利用源自45位患者之數據進行該分析。

在下面附錄A1中，呈現PKPD模型之例示性描述。使用非線性混合效應模型化軟體MONOLIX(版本4.3.2)(如例如「Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2007年4月;34(2):229-49. Lavielle M, Mentré F.」或 <http://www.lixoft.eu/>中所述)進行所有模型化。

附錄A1：以MLXTRAN語言之PKPD模型代碼於MONOLIX 4.3.2下發現

描述：PKPD模型PK、PLT及GDF-15

輸入：

參數={ ka 、 V 、 ke 、 Vm 、 $PKlag$ 、 $PLTz$ 、 $MMTP$ 、 alp 、 SEP 、 slP 、 Sg 、 sPW 、 lPW 、 $gdfZ$ 、 k 輸入G、 k 輸出G、 km 、 $k12$ 、 $k21$ }

PK：

房室($cmt=1$ ，量=Ag)

房室(cmt=2, 量=P5)

iv(adm=1, cmt=1, Tlag = PKlag)

Tk0 = 0.5

口服(adm=2, cmt=2, Tk0, p=alp)

公式：

hv=1

odeType = stiff

t0 = 0

; PK模型

Cc = max(1e-16, Ac/V)

ddt_Ag = -ka*Ag

ddt_Ac = ka*Ag - ke*Ac - k12*Ac + k21*Ad - (Vm^hv)/

((km*V)^hv + Ac^hv)*Ac

ddt_Ad = k12*Ac - k21*Ad

; PLT模型

ktrP = 4/MMTP

phiP = ktrP

EP = s1P * Cc ^SEP

sfbkP = (PLTz/P5)^sPW

lfbkP = (PLTz*phiP/ktrP/P1)^1PW

P1_0 = PLTz*phiP/ktrP

$$P2_0 = PLTz * phiP / ktrP$$

$$P3_0 = PLTz * phiP / ktrP$$

$$P4_0 = PLTz * phiP / ktrP$$

$$P5_0 = PLTz$$

$$ddt_P1 = ktrP * (sfbkP - EP) * P1 - ktrP * P1$$

$$ddt_P2 = ktrP * lfbkP * P1 - ktrP * P2$$

$$ddt_P3 = ktrP * lfbkP * P2 - ktrP * P3$$

$$ddt_P4 = ktrP * lfbkP * P3 - ktrP * P4$$

$$ddt_P5 = ktrP * lfbkP * P4 - phiP * P5$$

;GDF-15模型

$$Egdf = Sg * Cc$$

$$kin = kinG; k輸出G * gdfZ$$

$$gdf_0 = gdfZ$$

$$ddt_gdf = kin * (1 + Egdf) - k輸出G * gdf$$

輸出：

$$輸出 = \{Cc, P5, gdf\}$$

實例3

如上所述，使用PKPD血小板減少症模型以在於GDF-15及於骨髓上之化合物A藥物效力之間建立相關性。該方法進一步驗證GDF-15作為生物標記改良預測遲發型藥物誘發性血小板減少症早到足以恰當地採取措施以最小化血小板減少症或整體上防止血小板減少症之重要性。該數據亦支持其他MDM2抑制劑，包括(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧

基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮將存在GDF-15與藥物誘發性血小板減少症之間之類似相關性之概念。自化合物A學習可知，本文所述之相似方法可用作其他MDM2抑制劑可遵循之指導。例如，若使用另一種Mdm2抑制劑，投與一定劑量之Mdm2抑制劑後個體之GDF-15表現程度(亦即自個體獲得之投藥後樣本中之GDF-15表現)相較於相同個體之基線GDF-15表現程度(亦即獲自個體之投藥前樣本中之GDF-15表現)相對增加與相同個體之發展出血小板減少症之可能性之間之關聯性可藉由完成以下步驟實現：

- 1) 提供投與該Mdm2抑制劑前自個體獲得之投藥前生物樣本；
- 2) 測量該投藥前樣本中GDF-15之表現；
- 3) 投與一定劑量之該另一Mdm2抑制劑至該個體；
- 4) 提供投與該Mdm2抑制劑後自該個體獲得之投藥後生物樣本；
- 5) 測量該等投藥後樣本中GDF-15之表現；
- 6) 選擇特定於該Mdm2抑制劑且描述個別PK曲線之PK模型；
- 7) 藉由使用具有再現造血成熟過程之五個房室串之半機械模型(如附錄A1中針對化合物A所述)，同時維持模型中之一些PD參數諸如血小板之基線及其成熟時間、及與化合物A模型中所用相同的反饋參數描述該Mdm2抑制劑於血小板(PLT)計數之時間進程上之效應確定PKPD關係。藥物效力將特定於新藥物且自該模型進行估計。在PKPD模型中考慮Mdm2抑制劑給藥方案。
- 8) 確定GDF-15之PKPD關係。結構及生理參數(GDF-15之基線、轉換率)應保持與化合物A模型中相同。自該模型讀取於GDF-15產生及於血小板產生上之藥物效力為固定值，該等固定值係特定於所給定的Mdm2i及與給藥方案無關。

9) 判定於血小板產生及GDF-15個別參數上之藥物效力之間之相關性以確定引起預測遲發性血小板減少症所需要的GDF-15表現程度(早期)增加量。此外，於GDF-15上之藥物效力可視為在對PLT產生之藥物作用中以降低PLT藥物效力之個體間變化性。

最終，所確定的PKPD模型應用於定義適宜之劑量減小或任何防止血小板減少症之措施。

相關領域中的每一位專家將知曉於準備PK及PKPD模型上，例如，就最小數目之數據點及因此將需要以便達成滿意模型的患者，或所需數目之數據點(亦即患者)可如何取決於數據組之變化性、或藥物毒性(亦即，可取決於PLT數目或差別性GDF-15表現之變化之程度)而言之一般指導。所選擇的PK模型應為最佳描述各別Mdm2抑制劑之PK曲線之PK模型。其係在熟習此項技術者如何製備所給定的醫藥化合物，在本發明情況中，Mdm2抑制劑，特定言之(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮或其鹽之PK模型之一般視界內。熟習此項技術者亦可指PK模型化之一般原理，參見「Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications」，第四版，2007，Swedish Pharmaceutical Press, Johan Gabrielsson及Daniel Weiner。

實例4：

測定在三週週期的第一天(本文亦稱為方案1A或q3w)以12.5 mg (A)、25 mg (B)、50 mg (C)、100 mg (D)、200 mg (E)、250 mg (F)、350 mg (G)之劑量或在4週週期的第1天及第8天(本文亦稱為方案1B)以120 mg (I)之劑量接受式I之化合物，亦即(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮之具有實體腫瘤之患者之血小

板計數(圖7)及嗜中性粒細胞計數(圖8)之最大變化及GDF-15值。左圖顯示最大血小板計數變化相對於GDF-15倍數變化，GDF-15係在第一週期的第1天(C1D1)測定。右圖顯示最大血小板計數變化相對於GDF-15倍數變化。

在接受第一劑量(基線)前及針對方案1A(A-G)在第一及第二週期之第1天、第7天及第15天或針對方案1B(I)在第一及第二週期之第1天、第8天、第14天、第22天測定血小板/嗜中性粒細胞計數及選擇相較於基線之最大血小板變化值。「血小板/嗜中性粒細胞計數變化」值係計算為基線後值減去基線值且以每微升血液中血小板/嗜中性粒細胞之數目給出。

在接受第一劑量前(基線，C1D1給藥前)及針對方案1A(A-G)及方案1B(I)在第一週期的第一天第一次給藥後24 h(C1D1給藥後24 h)及在第二週期的第一天於給藥後24 h(C2D1給藥前24 h)測定GDF-15。對於方案1B，在第一週期的第8天於給藥後8 h(C1D8給藥後8 h)測定另一GDF-15值。「GDF-15 C1D1倍數變化」定義為C1D1 24給藥後/C1D1給藥前。「GDF-15最大倍數變化」定義為給藥後值除以C1D1給藥前值之最大值。

此點證實生物標記GDF-15之增加與藉由式I之化合物治療期間血小板及嗜中性粒細胞計數之減少相關聯。已經觀察到GDF-15 C1D1值之該種相關性，如在式I化合物之第一次給藥後24 h測定(參見圖7及圖8之左圖)。因此，藉由Mdm2抑制劑治療之早期階段中GDF-15值變大時，表示該治療期間血小板及嗜中性粒細胞計數減小。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種以GDF-15作為安全性生物標記之用途，其用於判定Mdm2抑制劑之毒理學效應。
2. 一種判定Mdm2抑制劑於個體活體內之毒理學效應之活體外方法，該方法包括以下步驟：
 - (i) 提供投與該Mdm2抑制劑前自該個體獲得之投藥前生物樣本；
 - (ii) 測量該投藥前樣本中GDF-15之表現；
 - (iii) 投與一定劑量之該Mdm2抑制劑至該個體；
 - (iv) 提供投與該Mdm2抑制劑後自該個體獲得之投藥後生物樣本；
 - (v) 測量該等投藥後樣本中GDF-15之表現；
 - (vi) 將該投藥前樣本中GDF-15之表現與該投藥後樣本中GDF-15之表現程度進行比較。
3. 如請求項2之方法，其中判定該個體因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性。
4. 如請求項2至3中任一項之方法，其中該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加小於50%，更佳增加小於25%時，表示該患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性降低。
5. 如請求項2至4中任一項之方法，其中該投藥後樣本中GDF-15表現相較於該投藥前樣本增加至少25%，更佳增加50%時，表示該患者因接受連續投與該劑量之Mdm2抑制劑而回應發展出血小板減少症之可能性增加。
6. 一種Mdm2抑制劑，其用於治療個體之癌症，該治療包括：

(i) 測量投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中之GDF-15表現；

(ii) 測量投與一定劑量之Mdm2抑制劑至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中之GDF-15表現；

(iii) 將該投藥前樣本中之GDF-15表現與該投藥後樣本中之GDF-15表現進行比較；及

(iv) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少25%，較佳高出至少50%時，修改該個體之治療；或

(v) 當該投藥後樣本中之GDF-15表現程度相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現高出小於50%，較佳小於25%時，不改變將該Mdm2抑制劑投與至該個體之方案。

7. 如請求項6之Mdm2抑制劑，其中該治療之修改包括修改該Mdm2抑制劑投與個體之方案及/或投藥方式，以降低Mdm2抑制劑對血小板之影響。
8. 如請求項6或7之Mdm2抑制劑，其中該治療之修改包括減少該Mdm2抑制劑之劑量，及/或降低投與該Mdm2抑制劑之頻率。
9. 如請求項6或8之Mdm2抑制劑，其中該用於降低Mdm2抑制劑對血小板影響之方式包括輸血小板及/或血小板生成素之投與，及/或血小板生成素受體激動劑之投與，較佳包括輸血小板。
10. 如請求項6至9中任一項之Mdm2抑制劑，其中該用於降低Mdm2抑制劑對血小板影響之方式包括投與血小板生成素受體激動劑，及其中該血小板生成素受體激動劑為艾曲波帕(eltrombopag)。
11. 如請求項6至10中任一項之用於治療癌症之Mdm2抑制劑，其中該治療之修改包括中斷該Mdm2抑制劑之治療。

12. 如請求項6至10中任一項之用於治療癌症之Mdm2抑制劑，其中該治療修改包括停藥期。
13. 如請求項2至5中任一項之方法或如請求項6至12中任一項之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約30 min至約24小時，較佳約1小時至約12小時、約2小時至約12小時、約3小時至約12小時、約4小時至約8小時、約5小時至約8小時、約5小時至約7小時、約6小時至約7小時之時間範圍內獲得。
14. 如請求項13之方法或如請求項12之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約30 min、約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時獲得。
15. 如請求項14之方法或如請求項13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約3小時獲得。
16. 如請求項14之方法或如請求項13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約6小時獲得。
17. 如請求項14之方法或如請求項13之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本係在投與Mdm2抑制劑後約12小時獲得。
18. 如請求項2至5、13至17中任一項之方法或如請求項6至17中任一項之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15表現係藉由測量GDF-15基因轉錄來檢測。
19. 如請求項18之方法或如請求項18之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15基因表現係利用特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之某一區域之寡核苷酸探針來檢測。
20. 如請求項2至5、13至17中任一項之方法或如請求項6至17中任一項之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15表現係藉由測量生物樣本中之

GDF-15蛋白質濃度來檢測。

21. 如請求項20之方法或如請求項20之Mdm2抑制劑，其中該GDF-15蛋白質濃度係利用結合至GDF-15蛋白質之抗體來檢測。
22. 如請求項20至21中任一項之方法或如請求項18至19中任一項之Mdm2抑制劑，其中該生物樣本為血液、血漿、血清或尿液。
23. 如請求項20至21中任一項之方法或如請求項20至21中任一項之Mdm2抑制劑，其中該生物樣本為血液。
24. 如請求項2至5、13至23中任一項之方法或如請求項6至23中任一項之Mdm2抑制劑，其中該投藥後樣本中之GDF-15表現相較於該投藥前樣本中之GDF-15表現增加至少75%、100%或150%時，表示發展出血小板減少症之可能性增加。
25. 一種用於預測罹患癌症之患者因接受一定劑量之Mdm2抑制劑之治療而回應發展出血小板減少症之可能性之套組，其包括：
 - (i)至少一個能夠偵測GDF-15表現之探針；及
 - (ii)指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書，其中
 - (a)投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加至少25%，更佳增加至少50%時，表示該患者因接受該劑量之Mdm2抑制劑連續治療而回應發展出血小板減少症之可能性增加，及
 - (b)投與該劑量之該Mdm2抑制劑至該患者後GDF-15表現增加小於50%，更佳增加小於25%時，表示該患者因接受該劑量之Mdm2抑制劑治療而回應發展出血小板減少症之可能性降低。
26. 一種用於治療罹患癌症之患者之套組，其包括：
 - (i)治療有效量之Mdm2抑制劑；
 - (ii)至少一種能夠偵測GDF-15表現之探針；

(iii)指示使用探針分析自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現之說明書；及

(iv)指示若在投與治療有效量之Mdm2抑制劑至患者後自患者獲得之生物樣本之GDF-15表現相較於自該患者獲得之投藥前樣本中之GDF-15表現程度增加至少25%，更佳增加至少50%時，則對患者施用該方式之說明書。

27. 如請求項25至26中任一項之套組，其中該探針為特異性雜交至編碼GDF-15之核酸之某一區域之寡核苷酸或結合至GDF-15蛋白質之抗體。
28. 如請求項1之用途、或如請求項2至5、或12至24中任一項之方法、或如請求項6至24中任一項所使用之Mdm2抑制劑、或如請求項25至27中任一項之套組，其中該Mdm2抑制劑係選自由以下組成之群：

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(6-{甲基-[4-(3-甲基-4-側氧基咪唑啶-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡啶-3-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(5-{甲基-[4-(3-甲基-

4-側氧基咪唑啉-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-吡嗪-2-基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

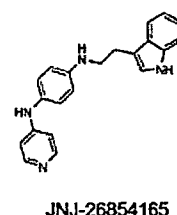
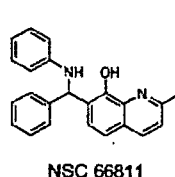
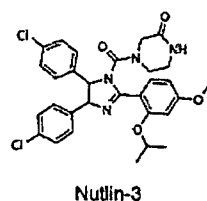
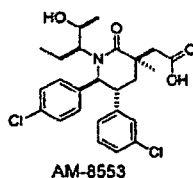
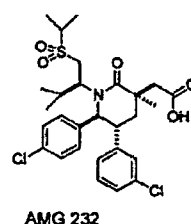
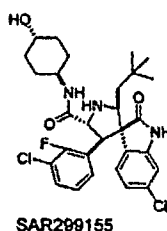
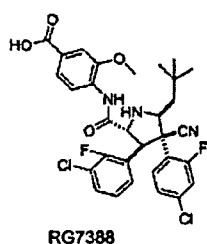
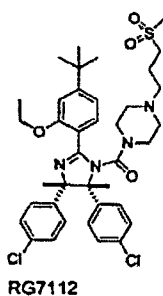
1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮；

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

4-[(S)-5-(3-氯-2-氟苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-異丙基-6-側氧基-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4-基]-苄腈；

(S)-5-(5-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮；

(S)-5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；



及

(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-

2-(2,4-二甲氧基-d6-嘧啶-5-基)-1-((R)-1-甲氧基丙-2-基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮；或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

29. 如請求項1之用途、或如請求項2至5、或12至24中任一項之方法、或如請求項6至24中任一項所使用之Mdm2抑制劑、或如請求項25至27中任一項之套組，其中該Mdm2抑制劑為(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮、或其醫藥上可接受之鹽。

30. 如請求項1之用途、或如請求項2至5、或12至24中任一項之方法、或如請求項6至24中任一項之Mdm2抑制劑、或如請求項25至27中任一項之套組，其中該Mdm2抑制劑為(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮、或其醫藥上可接受之鹽。

31. 一種血小板生成素受體激動劑，其用於為投藥後樣本中之GDF-15表現相較於投藥前樣本中之GDF-15表現高出至少25%，較佳高出至少50%之個體預防或治療藥物誘發性血小板減少症；

其中「投藥前樣本中之GDF-15表現」為在投與一定劑量之可引起發展出藥物誘發性血小板減少症之藥物至該個體前自該個體獲得之投藥前生物樣本中測得之GDF-15表現；

及其中「投藥後樣本中之GDF-15表現」為在投與一定劑量之可引起發展出藥物誘發性血小板減少症之藥物至該個體後自該個體獲得之投藥後生物樣本中測得之GDF-15表現。

32. 如請求項31或32所使用之血小板生成素受體激動劑，其中該可引起發展出藥物誘發性血小板減少症之藥物為Mdm2抑制劑。

33. 一種Mdm2抑制劑及血小板生成素受體激動劑之組合。
34. 如請求項33之組合，其係用於醫學用途。
35. 如請求項33之組合，其係用於治療癌症及預防或治療藥物誘發性血小板減少症。
36. 如請求項31至35中任一項之血小板生成素受體激動劑、組合、或所使用之組合，其中該血小板生成素受體激動劑為艾曲波帕。
37. 如請求項31至36中任一項之血小板生成素受體激動劑、組合、或所使用之組合，其中該Mdm2抑制劑為(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮或其醫藥上可接受之鹽。
38. 如請求項31至36中任一項之血小板生成素受體激動劑、組合、或所使用之組合，其中該Mdm2抑制劑為(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-反-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮或其醫藥上可接受之鹽。

圖式

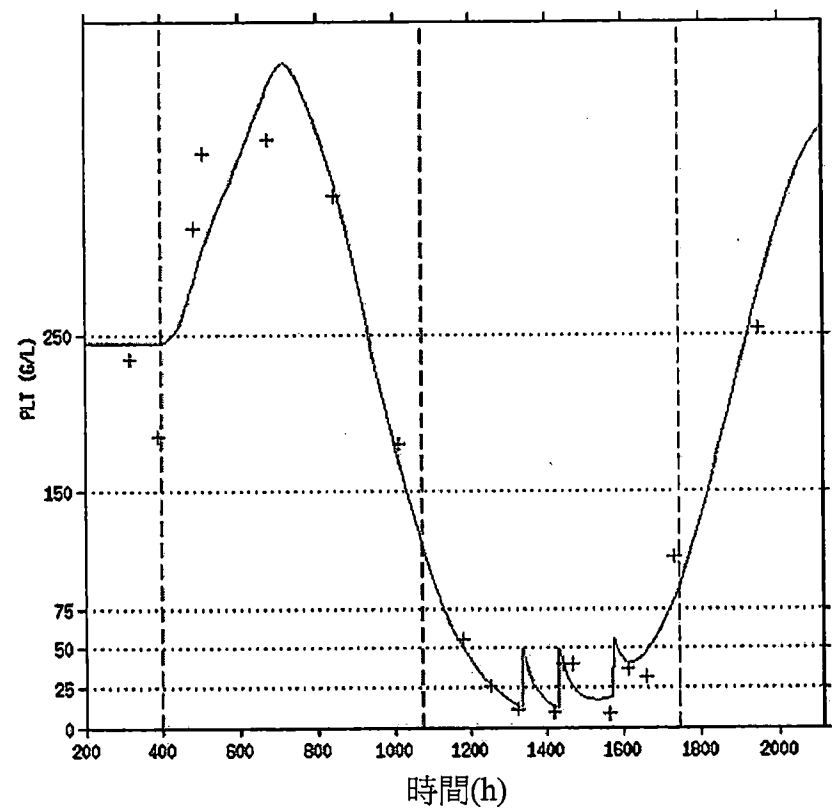


圖 1

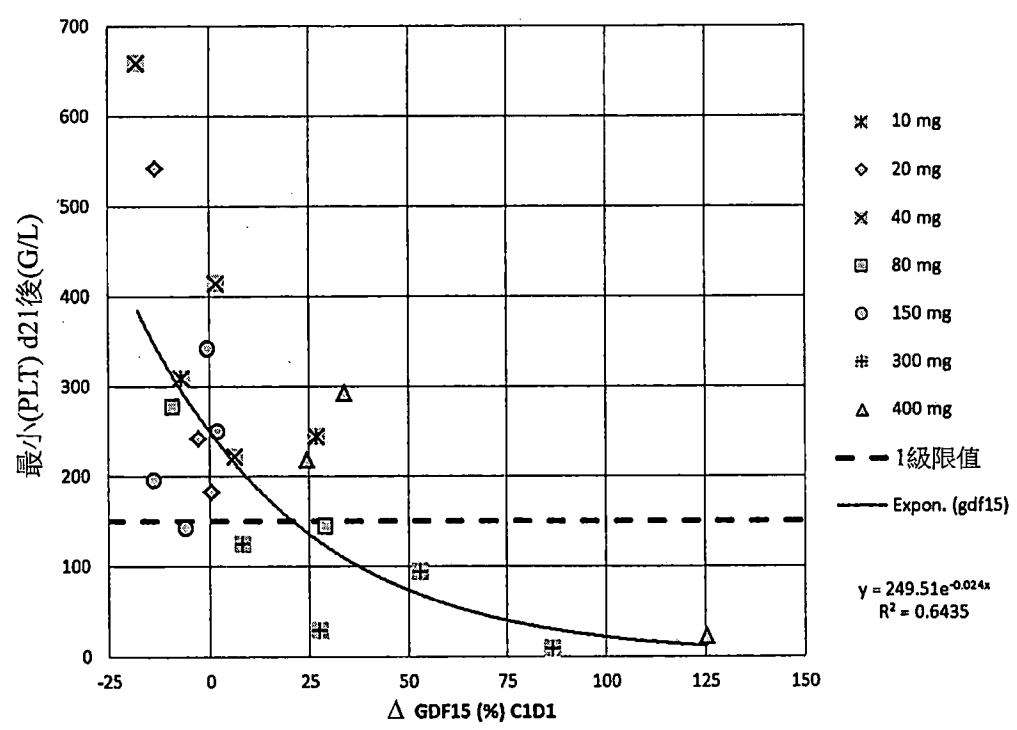


圖 3

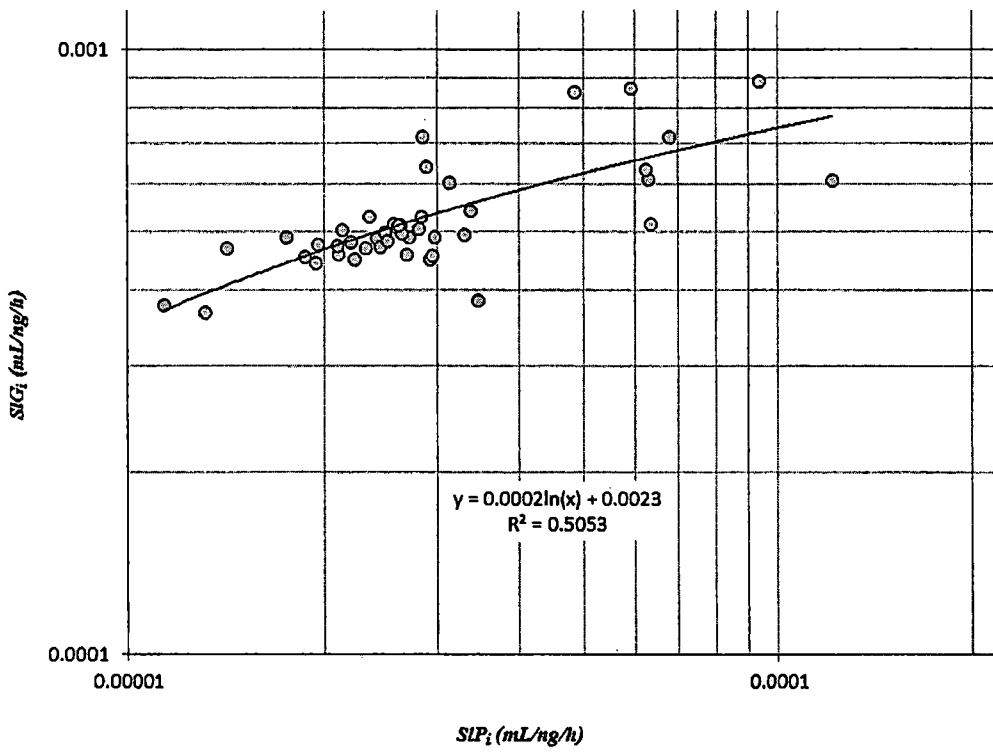


圖 6

血小板計數之最大變化相對GDF15倍數變化

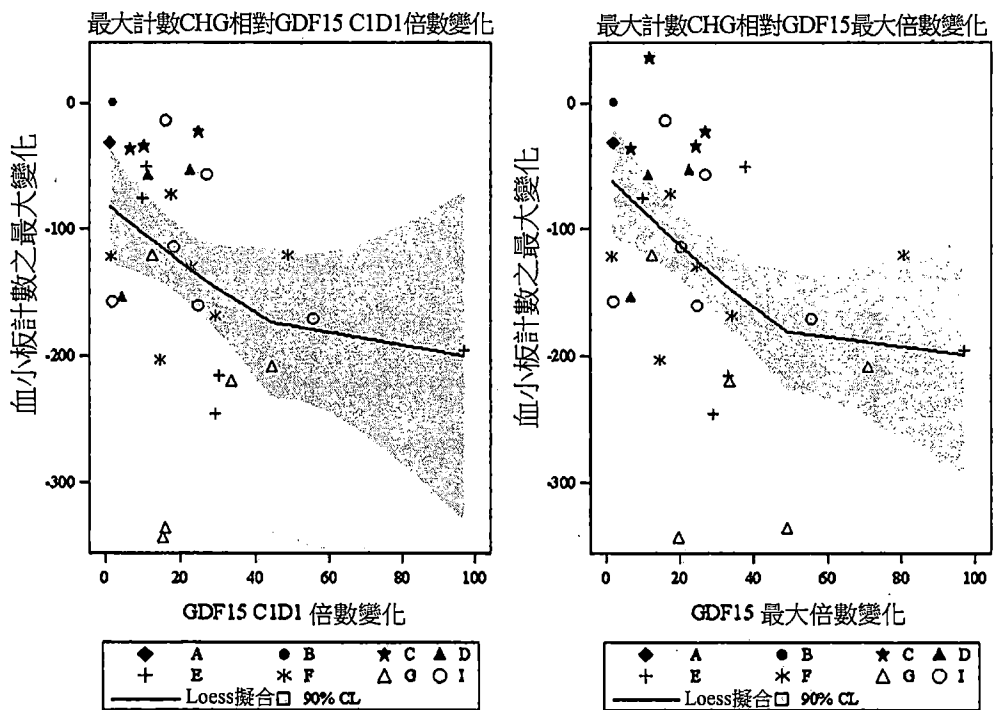


圖 7

嗜中性粒細胞計數之最大變化相對GDF15倍數變化

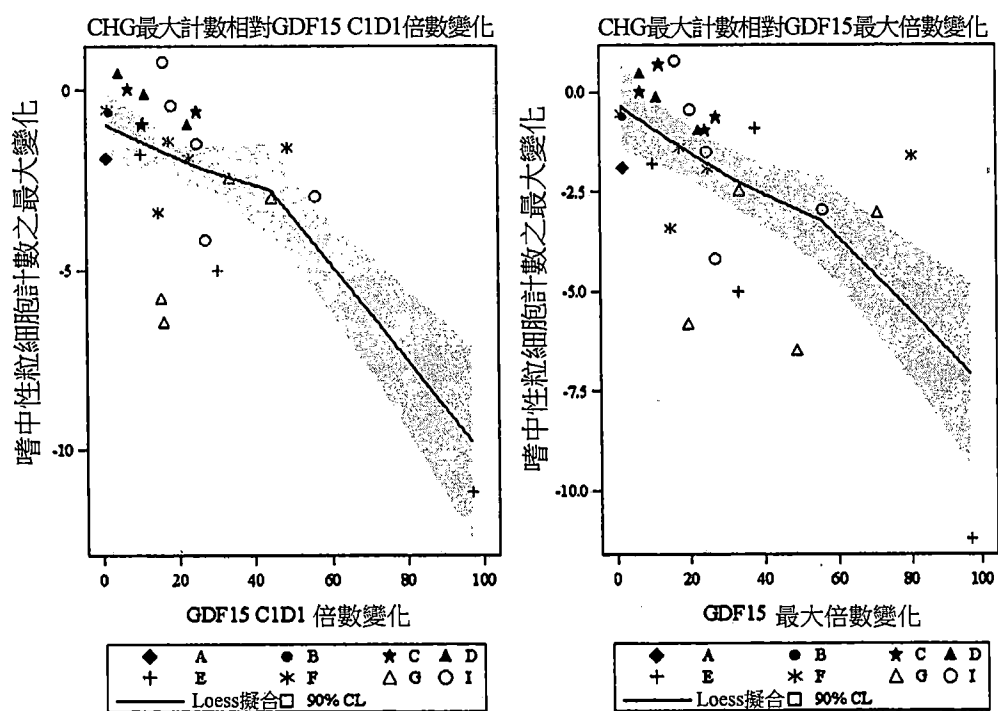


圖 8