



在多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、以及何杰金氏淋巴瘤患者中評價**TG-0054**（布利沙福，**Burixafor**）單獨使用或與白血球生長激素（**G-CSF**）併用時之造血幹細胞驅動效果和安全的II期、開放式臨床研究

Michael W. Schuster, MD¹, Nabil Hagog, Ph.D.^{1*}, Bitu Jalilizeinali, DNP^{1*}, Sharon Funkhouser, RN^{1*}, Mary Sophy Yohannan, MBBS^{1*}, Jennifer Sadler, RN^{1*}, Sylvia Wood, DNP^{1*}, Stacy Carey^{1*}, Karen Kelleher^{1*}, Chen-En Tsai, M.D., Ph.D.^{2*}, Ming-Chu Hsu, Ph.D.^{2*}, Li-Weng Chang^{2*} and Zora Hsu^{2*}

¹石溪大學醫院，石溪，美國紐約州

²太景生物科技股份有限公司，台北，台灣



Stony Brook **Medicine**

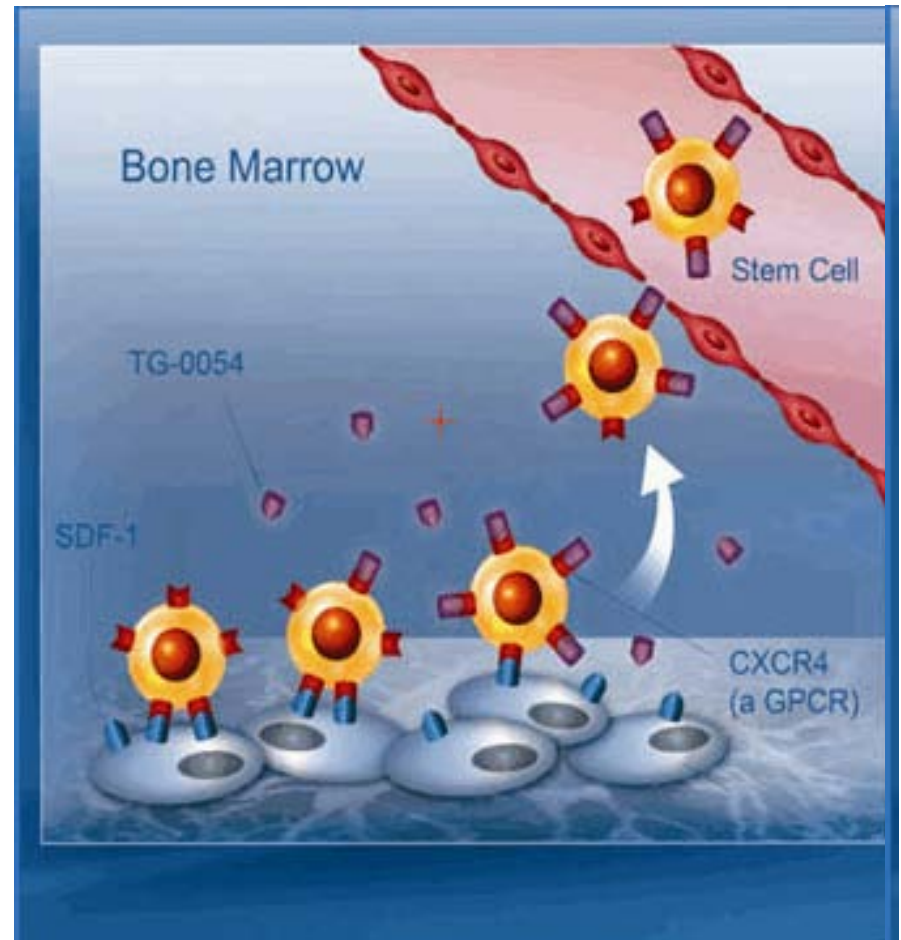


石溪大學醫院



TG-0054(布利沙福，Burixafor)

- 布利沙福是趨化因子受體 CXCR4 的有效拮抗劑，可以阻斷 CXCR4 和其唯一配體 SDF-1 之間的交互作用
- 阻斷此一交互作用，可將骨髓內之造血幹細胞迅速驅動至週邊血液中



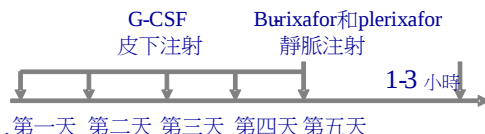


合併使用G-CSF可以加強造血幹細胞的驅動作用

- 布利沙福和G-CSF合併使用對於造血幹細胞（HSCs）的驅動作用有加成（additive）或相乘（synergistic）的效果



BALB/c 小鼠
8周大



下列細胞的數目：

- 所有白血球
- CXCR4+ 細胞
- CD34+ 細胞

配方組合	增加之倍數		
	白血球	CXCR4	CD34
G-CSF (100 微克/公斤/日)	10.3	7.9	14.8
Plerixafor (3.6 毫克/公斤)^a	2.4	6.5	2.7
G-CSF+Plerixafor	11.0	19.3^b	20.3^b
Burixafor (5毫克/公斤)	3.2	5.0	2.9
G-CSF+Burixafor (5毫克/公斤)	15.4^b	16.9^b	15.4^a
Burixafor (50毫克/公斤)	8.2	24.0	12.9
G-CSF+Burixafor (50毫克/公斤)	23.0^b	29.0^b	37.1^b

* Plerixafor靜脈注射之耐受劑量為3.6 毫克／公斤 a: 加成(additive) b: 相乘(synergistic)



非臨床之藥理學

	放射性接合劑結合部位檢測 (Radioligand-binding assay)		鎔標記三磷酸鳥苷結合部位檢測 (Eu-GTP binding assay)		鈣流動檢測 (Calcium mobilization assay)	趨化性 (Chemotaxis)
	CXCR4	CXCR3	CXCR4	CXCR3	CXCR4 (微米)	CXCR4 (微米)
Burixafor	0.01	> 30	0.006	> 10	0.059	0.043
Plerixafor	0.5	> 30	0.041	> 10	0.146	0.302

- 布利沙福是一有效的CXCR4拮抗劑，且良好的選擇性，不與其他人類趨化因子受體作用。
- 在人類肝臟微粒體細胞色素（microsomal cytochrome）P450中所進行的體外研究顯示，布利沙福並不會抑制CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、以及CYP3A4等酵素的活性。
- 在100uM的篩選下，Burixafor 與68個不同的標靶進行了測試，結果顯示其未有顯著的標靶外活性。



布利沙福於小鼠中的幹細胞驅動作用

小鼠活體實驗中，比較Burixafor和Plerixafor靜脈注射後的活性

	最小有效劑量 (毫克/公斤)	每毫克/公斤的增長倍數			最大增長倍數（耐受劑量下）		
		WBC	CXCR4+	CD34+	WBC	CXCR4+	CD34+
Plerixafor	1.0	1.9	4.8	2.1	3.3	8.0	4.8
Burixafor	1.0	2.9	3.4	5.8	6.6	28.7	14.5

對於靜脈注射的Burixafor-氫溴酸鹽，小鼠的最高耐受劑量為50毫克／公斤
對於靜脈注射的Plerixafor-鹽酸鹽，小鼠的最高耐受劑量為3.6毫克／公斤



健康受試者中所進行的I期臨床研究

研究結果



■ 研究設計

- 隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量遞增、單次連續靜脈滴注

■ 研究目的

- 安全性和耐受性；最高耐受劑量 (MTD)
- 藥物動力學與藥效學（週邊血中的CD34⁺、CD133⁺、以及白血球細胞數）

■ 研究劑量

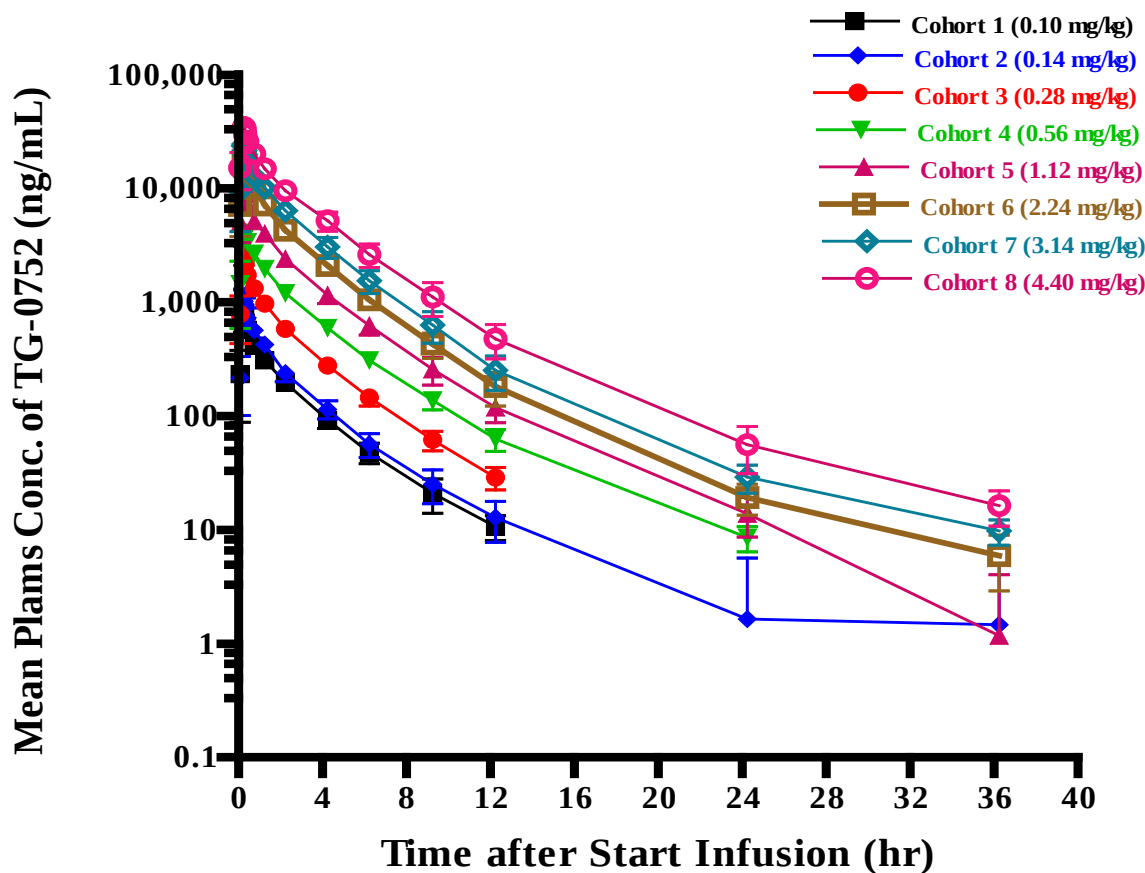
- 安慰劑、0.10、0.14、0.28、0.56、1.12、2.24、3.14、及4.40 毫克/公斤

■ 受試者數量

- 8個劑量組，每組含8例受試者，共64例受試者
- 每個劑量組中，研究藥物與安慰劑人數比例為6:2

• 研究中心

- 百瑞精鼎臨床藥理研究單位，巴爾的摩，美國馬里蘭州 (Parexel Clinical Pharmacology Research Unit, Baltimore, MD, USA)



- 藥物達峰時間 (T_{max}) 之中位數為15 至18 分鐘
- 藥物半衰期 ($t_{1/2}$) 之平均數為2.53 至5.17 小時
- 最高血中藥物濃度 (C_{max}) 與藥時曲線下面積 (AUC) 隨劑量而增加

以對數線性表示的布利沙福平均血漿濃度 (奈克/毫升) vs. 時間



臨床I 期研究：安全性綜述

- 全部受試者均完成所有研究程序，且在0.10-4.40mg/kg的研究劑量範圍內皆有良好的耐受性
- 所有不良事件均屬輕微，且未經處理即自行恢復。
- 常見的不良事件有：腹痛、腹瀉、頭暈、噁心、及流汗。
- 受試者的理學檢查、生命體徵、脈搏血氧飽和度分析、心電圖檢查、心臟遙測儀及其他安全性相關檢測皆無顯著異常。



Circulating CD34⁺ cell counts at peak time

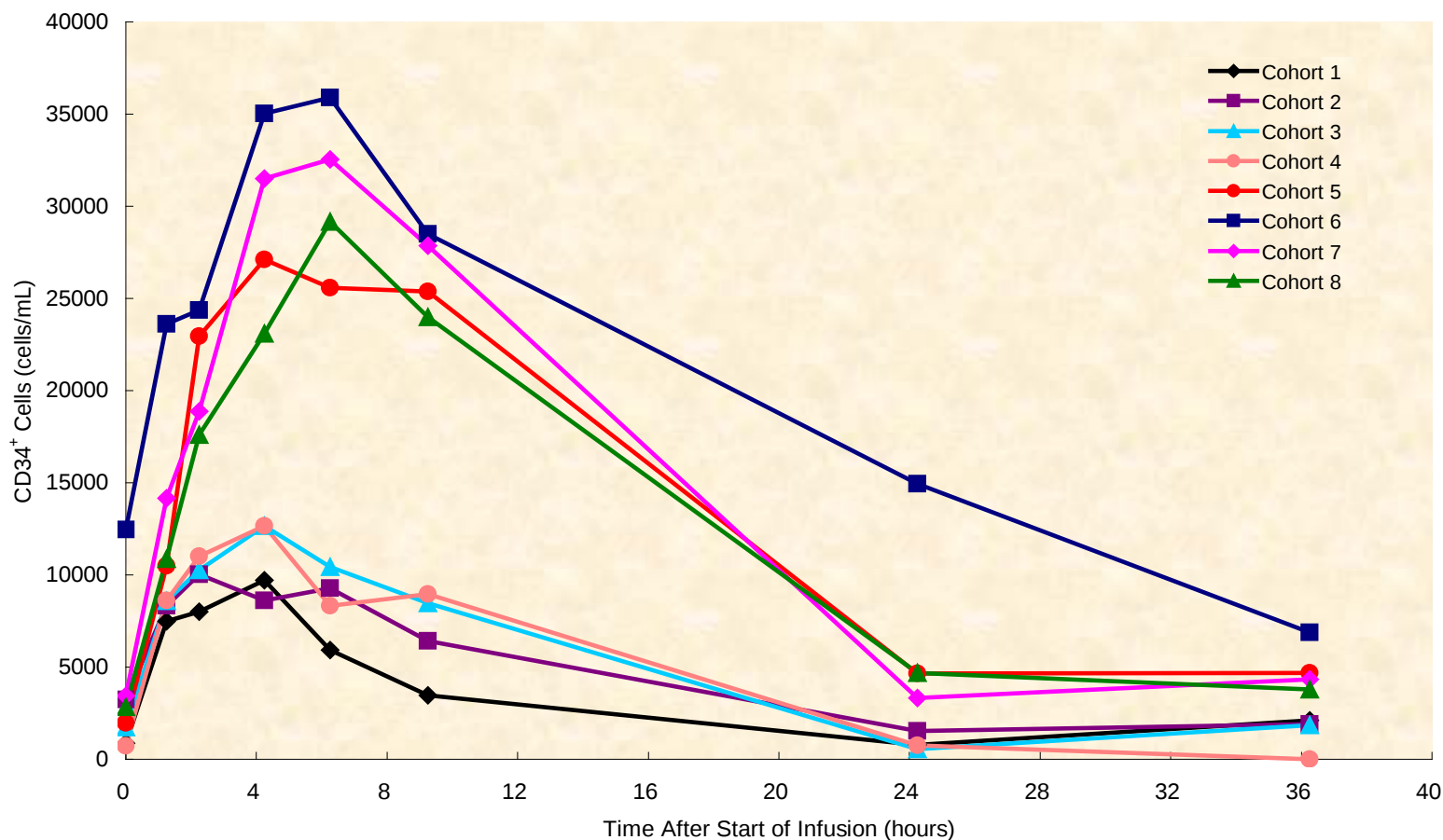
Cell Type (Units)	Mean Cell Numbers	Burixafor Dose Level (mg/kg)							
		0.10	0.14	0.28	0.56	1.12	2.24	3.14	4.40
CD34 ⁺ (cells/ μ L)	Mean ($\pm$ SD)	9.1 ($\pm$ 2.5)	10.0 ($\pm$ 3.0)	12.7 ($\pm$ 3.3)	12.7 ($\pm$ 7.7)	27.1 ($\pm$ 9.3)	35.9 ($\pm$ 27.3)	32.5 ($\pm$ 27.7)	29.2 ($\pm$ 12.9)

■ 週邊血CD34⁺ 細胞數:

- 在0.10到3.14毫克/公斤的劑量範圍內，細胞數隨著劑量的增加而增加，有明顯的劑量依存性關係
- 在2.24到3.14毫克/公斤的劑量範圍內，細胞數達到最高峰
- 在1.12到4.40毫克/公斤的劑量範圍內可達到理想的細胞驅動效果（ $p > 0.05$ ），血中的CD34⁺ 細胞數會大於 20/ μ L
- 在研究的劑量範圍內，布利沙福於達峰時間（peak time）可使血中CD34⁺ 細胞數達到基線的3至14倍



施打布利沙福後週邊血中CD34⁺的平均細胞數



CD34⁺ 細胞數在用藥後4-6小時達最高峰，並在24小時後回到基線值



週邊血中的 CD133⁺ 與白血球細胞數

細胞種類 (單位)	細胞平均數量	Burixafor 劑量 (毫克/公斤)							
		0.10	0.14	0.28	0.56	1.12	2.24	3.14	4.40
CD133 ⁺ (cells/ μ L)	平均值 ($\pm$ 標準差)	7.5 ($\pm$ 5.9)	8.5 ($\pm$ 5.1)	8.4 ($\pm$ 4.8)	10.4 ($\pm$ 9.2)	25.6 ($\pm$ 10.9)	24.6 ($\pm$ 9.4)	26.9 ($\pm$ 19.9)	23.5 ($\pm$ 9.5)
WBC (cells/ μ L)	平均值 ($\pm$ 標準差)	10467 ($\pm$ 2594)	10367 ($\pm$ 2953)	12750 ($\pm$ 3358)	12850 ($\pm$ 2574)	19383 ($\pm$ 4290)	19650 ($\pm$ 6292)	19417 ($\pm$ 3973)	19283 ($\pm$ 3797)

■ 血中的 CD133⁺ 與白血球數量：

- 兩者數量在施用布利沙福之後均上升；趨勢和在CD34⁺細胞上所觀察到的的表現是相似的
- 在1.12 和3.14 毫克/公斤劑量範圍內，兩者的細胞數均達到高峰期
- 未發生與白血球數上升相關的不良事件



臨床I 期研究：總體結論

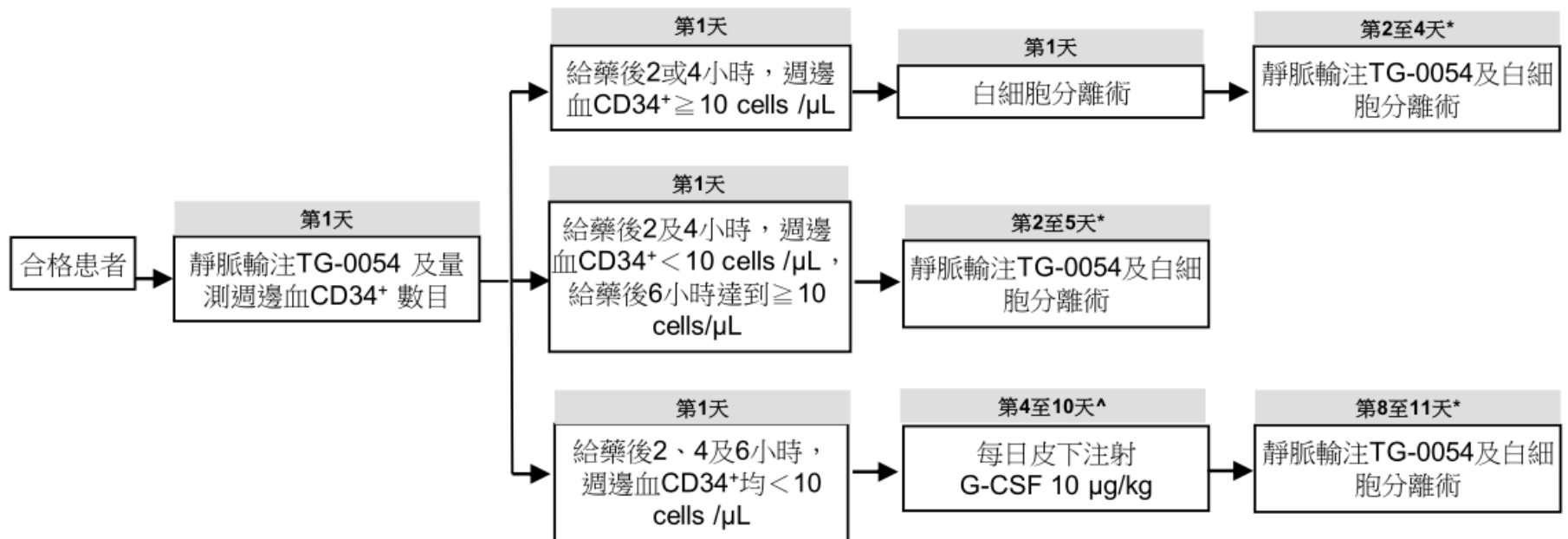
- 健康受試者單劑靜脈注射最高劑量4.40 毫克/公斤的布利沙福後，均有良好的耐受性。
- 由於在4.40 毫克/公斤的劑量下已觀察到副交感神經症狀(第一級)，故此劑量被認定為最高耐受劑量（MTD）。
- 在本研究探討之劑量範圍內，藥物動力學參數呈現出劑量比例性（dose proportionality）。
- 在0.10到3.14毫克/公斤的劑量範圍內，CD34⁺、CD133⁺ 及白血球細胞數會隨著劑量的增加而增加；在達峰時間時，布利沙福可以使血中的CD34⁺細胞數量達到基線的3-14倍。



- 12名患者（1名何杰金氏淋巴瘤，7名多重性骨髓瘤，及4名非何杰金氏淋巴瘤患者）於研究第一天靜脈注射一劑布利沙福，輸注時間為**15分鐘**
- 在施打布利沙福後**2小時、4小時、以及6小時**，量測週邊血液的**CD34⁺細胞數**
- 如果**CD34⁺細胞數** $\geq 10/\mu\text{l}$ ，開始進行幹細胞採集
- 如果**CD34⁺細胞數**無法在給藥後六小時到達**10/ μl** ，在預定幹細胞收集日前四天開始，每天注射**G-CSF**，在幹細胞收集期間，除了每天使用**G-CSF**外，合併使用布利沙福。



臨床二期研究架構(TG-0054-03)





- 被診斷出多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、或是何杰金氏淋巴瘤之病患，且需要自體幹細胞移植者
- 前一次化療與施打第一劑布利沙福間隔時間超過4 週以上
- 白血球數目 $\geq 3.0 \times 10^9/L$ 且血小板數量 $\geq 100k \times 10^9/L$
- 病人年齡：18-70歲
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織（ECOG）體能評分：0-1
- 天門冬胺酸轉胺酶（AST）和丙胺酸轉胺酶（ALT） < 2倍正常值上限
- 肌酸酐（Cr） < 2.2



- 先前接受骨盆腔的放射線治療
- 使用瑞復美（**Revlimid**）超過六個療程
- 先前接受過幹細胞移植術
- 過去有其他癌症的病史（基底細胞癌除外）
- 患有不能控制的心臟、肺臟、或感染疾病
- 有視網膜增生疾病之病史
- 已知的人類免疫不全病毒（**HIV**）疾病
- 進入研究前一個月曾使用其他研究性藥物



- 針對多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、或是何杰金氏淋巴瘤患者，單獨使用TG-0054（3.14 毫克／公斤）或與G-CSF併用進行驅動療法後，藉由4次以內的白血球分離術所收集到的造血幹細胞總數



- 測定收集到 $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ 的CD34⁺細胞數時，所需要的白血球分離術平均次數
- 評估TG-0054在多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、及何杰金氏淋巴瘤患者身上的安全性
- 評估幹細胞植入效果（engraftment）
- 藉由測定週邊血液中循環的CD34⁺細胞數目，來評估TG-0054的藥效學特性



- 7名多發性骨髓瘤患者、4名非何杰金氏淋巴瘤患者，和1名何杰金氏淋巴瘤患者
- 7名多發性骨髓瘤患者中，有5名患者曾接受過6次 lenalidomide 療程
- 4名非何杰金氏淋巴瘤患者，和1名何杰金氏淋巴瘤患者，在先前治療中曾接受過兩線藥物，包含兩次DICE救援性化療(salvage chemotherapy)的療程



- 7名病患（1名何杰金氏淋巴瘤、6名多發性骨髓瘤）在單獨使用TG-0054後，成功地驅動了幹細胞，在1~4次的白血球分離術中，共離析出**4.0 -10.4 x10⁶/kg** 的CD34⁺細胞
- 5名病患（4名非何杰金氏淋巴瘤、1名多發性骨髓瘤）無法在研究第一天布利沙福（TG-0054）注射後，達到週邊血液CD34⁺細胞數 ≥ 10 的目標，而需要接受額外的G-CSF



太景驅動劑及 CD34⁺量

病患	CD34 ⁺ 10 ⁶ /kg	白血球分離術次數
1	4.211	4
2	5.207	4
3	3.037	4
4*	21.03	2
5*	2.235	3
6	6.45	4
7	4.068	4
8*	3.253	4
9*	5.005	2
10*	7.641	1
11	9.421	4
12	10.423	4

* 表示合併使用G-CSF來驅動



- 在最後一次分離術的五周內，病患接受高劑量化療，並且使用自體的**CD34⁺**細胞進行移植
- 移植時使用的**CD34⁺**細胞，數量最少的是 2×10^6 個／公斤（以實際體重計）
- 實際的**CD34⁺**平均輸注量是 3.76×10^6 個／公斤（範圍：2.3 ~ 6.2）



受試者編號	採集次數	嗜中性球植入成功所需天數	血小板植入成功所需天數
001 A-M	4	11	21
002 H-S	4	12	23
003 E-M	4	11	22
004 A-M	2	13	16
005 M-A	3	14	27
006 J-H	4	12	17
007 B-V	4	12	23
008 T-J	4	12	37*
009 M-N	2	11	18
010 G-O	1	12	36*
011 S-B	4	12	22
012 M-B	4	11	17



- 白血球植入成功時間為**12**天（中位數）
- 血小板達到**50k**時間為**22**天（中位數）
- 所有病人均已接受六個月以上的追蹤，均觀察到穩定的植入效果



- 未發生第3~4級的毒性反應
- 最常見的不良事件為稀便（**loose stools**）和週邊神經病變的惡化（骨髓瘤病患），各4名患者
- 一名病人出現腹絞痛、噁心、鼻塞、咳嗽、以及關節痛等症狀



- 患者對於布利沙福的耐受性良好
- 7名病人單獨使用布利沙福即可成功驅動幹細胞（其中5名先前已接受六次lenalidomide療程的骨髓瘤患者）
- 先給予調理療法（conditioning regimen；淋巴瘤病人使用BEAM，骨髓瘤病人使用melphalan 200），再輸注至少 2.3×10^6 /公斤的CD34⁺細胞後，12名病患全都迅速達成植入成功
- 此研究的第二階段將評估布利沙福與G-CSF合併使用時，驅動出足量幹細胞所需施行的白血球分離術次數