

# 皮肤 T 细胞淋巴瘤靶向治疗新药——mogamulizumab

吴岳桐<sup>1,2</sup>, 陈茜<sup>1,2</sup>, 曹国颖<sup>1\*</sup>

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083)

**【摘要】** Mogamulizumab 是一种定向作用于 CC 趋化因子受体 4 的重组人源化单克隆抗体, 用于治疗至少接受过 1 次预先全身治疗后的复发性或难治性蕁样肉芽肿或 Sézary 综合征的成年患者。与伏立诺他相比, 本品可延长患者无进展生存期。本品于 2018 年 8 月获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准在美国上市。本文就其作用机制、药代动力学、临床评价、不良反应、用法用量等进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

**【关键词】** mogamulizumab; 皮肤 T 细胞淋巴瘤; 作用机制; 临床评价

**【中图分类号】** R979.19

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0004-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.002

## A new drug for targeted therapy of cutaneous T-cell lymphoma—mogamulizumab

WU Yue-tong<sup>1,2</sup>, CHEN Qian<sup>1,2</sup>, CAO Guo-ying<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China)

**【Abstract】** Mogamulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody, which is directed against CC chemokine receptor 4 for the treatment of adult patients' relapsed or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome after at least one pre-systemic treatment. Compared with vorinostat, it prolongs progression-free survival and was approved by the FDA in August 2018. This article reviewed its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical evaluation, usage, safety and drug interactions in order to provide a reference for clinical applications.

**【Key words】** mogamulizumab; cutaneous T-cell lymphoma; mechanism of action; clinical evaluation

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) 是一种非霍奇金淋巴瘤, 占有原发性皮肤淋巴瘤的 75% ~ 80%, 以恶性 T 细胞侵袭皮肤为表现, 可累及淋巴结、骨髓和内脏器官<sup>[1]</sup>。惰性的蕁样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF) 和侵袭性的 Sézary 综合征 (Sézary syndrome, SS) 是皮肤 T 细胞淋巴瘤中最常见的 2 种亚型<sup>[2]</sup>。流行病学调查显示, 1973—2002 年, 在美国最初的 9 个流行病监测与最终治疗结果 (surveillance epidemiology and end results, SEER) 数据库登记处, CTCL 年度总体调整发生率为 6.4 ppm, 占除角化细胞癌以外的所有

癌症的 0.14% 和所有非霍奇金淋巴瘤的 3.9%<sup>[3]</sup>。发病率每 10 年增加 2.9 ppm, 黑种人的发病率高于白种人, 其他种族群体的发病率较低, 发病率受地理位置和时期影响<sup>[3]</sup>。

CTCL 治疗方法有局部治疗 (如糖皮质激素、氮芥)、免疫调节剂 (如维 A 酸类、干扰素、甲氨蝶呤)、新一代化疗药物治疗 (如聚乙二醇脂质体多柔比星、吉西他滨) 及造血干细胞移植<sup>[4]</sup>。近年来, 针对 CTCL 特异性分子靶点设计的靶向药物成为研究热点, 靶向药物包括单抗 (如阿仑单抗)、免疫偶联物 (如本妥昔单抗、地尼白介素), 组蛋

[收稿日期] 2019-04-26

[作者简介] 吴岳桐, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 17600808522; E-mail: wuyt2201@163.com

[通信作者] \*曹国颖, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13611183512; E-mail: caogy\_10@126.com

白脱乙酰酶抑制剂(如伏立诺他)等<sup>[5]</sup>。Mogamulizumab 是 Kyowa Kirin 公司研发的单克隆抗体,于 2012 年 3 月首次获批在日本投入治疗复发性或难治性成人 T 细胞白血病/淋巴瘤<sup>[6]</sup>。本品于 2018 年 8 月获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准在美国上市,用于治疗复发性或难治性的 MF 或者 SS,剂型为注射剂,规格为 4 mg · mL<sup>-1</sup>,单剂量小瓶包装,呈澄清至微乳白色的无色溶液<sup>[7]</sup>。本文就其作用机制、药代动力学、临床评价、不良反应、用法用量等进行简要概述,旨在为临床用药提供参考。

## 1 作用机制

Mogamulizumab (Poteligeo<sup>®</sup>) 是去糖基化的人源化 IgG1 kappa 单克隆抗体,应用重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢细胞中获得,相对分子质量约为 149,作用于 CC 趋化因子受体 4 型(CC chemokine receptor 4, CCR4),CCR4 常见于侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL),特别是成人 T 细胞白血病/淋巴瘤和 CTCL 中<sup>[8]</sup>。Mogamulizumab 通过与靶细胞的 CCR4 结合,产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),继而对 CTCL 细胞显示出强烈的细胞毒性<sup>[9]</sup>。调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)是许多人类癌症的重要治疗靶标,参与抑制宿主抗肿瘤免疫反应,mogamulizumab 可通过耗竭 Tregs 改善肿瘤微环境而不引发临床显著自身免疫并发症<sup>[8]</sup>。

## 2 药代动力学

本品静脉输注给药,在 0.01 ~ 1.00 mg · kg<sup>-1</sup> 的剂量范围内(批准推荐剂量的 0.01 ~ 1 倍),血药浓度与给药剂量成正比<sup>[10]</sup>。推荐剂量 1.00 mg · kg<sup>-1</sup>,输注时长不少于 60 min,28 d 为 1 周期,在第 1 个周期的第 1、8、15、22 天以及随后每个周期的第 1、15 天给药。8 个剂量(12 周)后可达稳态血药浓度,蓄积比(稳态后血药浓度与单次给药血药浓度之比)为 1.6 倍。稳态下,峰浓度(peak concentration,  $C_{\max,ss}$ )为 32 μg · mL<sup>-1</sup>,谷浓度(trough concentration,  $C_{\min,ss}$ )为 11 μg · mL<sup>-1</sup>,稳态血药浓度-时间曲线下面积(area under steady-state plasma concentration-time curve, AUC<sub>ss</sub>)为

5577 μg · h · mL<sup>-1</sup>。本品中心分布容积(volume of distribution,  $V_c$ ,即最初分布容积或中心室的表观分布容积)为 3.6 L,半衰期为 17 d,清除率为 12 mL · h<sup>-1</sup>。在不同年龄(22 ~ 101 岁),性别和种族中未观察到药代动力学(pharmacokinetics, PK)参数有显著差异。肾功能不全[肌酐清除率(creatinine clearance,  $CL_{cr}$ ) < 90 mL · min<sup>-1</sup>]、轻度或中度肝功能不全[总胆红素 > 1.5 ~ 3 倍参考值上限(upper limit of normal value, ULN)和任何天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)]、不同疾病亚型(MF 或 SS)以及 CCR4 表达程度不同或美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)得分不同的患者间,PK 参数没有显著差异。严重肝功能损害患者(总胆红素 > 3 倍 ULN 和任何 AST)的 PK 参数尚不清楚。

## 3 临床评价

一项 I/II 期开放、多中心、随机临床试验(NCT00888927)<sup>[11]</sup>,对 41 例 CTCL 的患者进行研究。其中 MF 22 例,SS 19 例;26 例患者(63.4%)为 IV 期,年龄中位数 66 岁(35 ~ 85 岁)。由于 I 期临床试验未达到 mogamulizumab 的最大耐受剂量(maximal tolerate dose, MTD),在 II 期中,患者接受治疗剂量 1.0 mg · kg<sup>-1</sup>。第 1 疗程后,部分反应或病情稳定的患者继续接受该剂量,每 2 周 1 次,直至疾病进展(progressive disease, PD)或停药。Mogamulizumab 对 MF 和 SS 患者的所有疾病阶段和疾病区域均有较好的临床效果。所有可评估患者(38 例)的总体有效率(overall response rate, ORR)为 36.8% (95% CI: 21.8 ~ 54.0),SS 患者 ORR 为 47.1% (95% CI: 23.0 ~ 72.2),MF 患者 ORR 为 28.6% (95% CI: 11.3 ~ 52.2),3 例患者完全缓解(complete remission, CR),11 例患者部分缓解(partial remission, PR),中位反应时间(reaction time, RT)为 31.5 d,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为 11.4 个月,中位反应持续时间为 10.4 个月。在另 3 项针对复发或难治性 CTCL 的临床试验中<sup>[12-14]</sup>,伏立诺他、denileukindiftitox 以及 romidepsin 的 ORR 分别为 30%、30% 和 34%,均低于 mogamulizumab。

另一项开放、随机、对照的 III 期临床试验(NCT01728805)<sup>[15]</sup>,评估了 mogamulizumab 在至少

经历1次系统治疗后的成人MF或SS患者中的疗效。372例年龄>18岁的患者,平均年龄为64岁(25~101岁),全部患者中,58%为男性,70%为白种人,38%为Ib~II期患者,10%为III期患者,52%为IV期患者。所有患者未接受过mogamulizumab或伏立诺他治疗<sup>[11]</sup>。患者1:1随机分配至mogamulizumab组( $n=186$ ; 56% MF, 44% SS)和伏立诺他组( $n=186$ ; 53% MF, 47% SS)。Mogamulizumab组以 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉给药,时间不少于60 min,在第1个28 d周期的第1、8、15和22天以及每个后续周期的第1、15天给药。伏立诺他组每日口服伏立诺他400 mg,连续服用28 d。2组均持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。Mogamulizumab的中位治疗时间为5.6个月(1.0~45.3个月),48%的患者治疗时间至少6个月,23%的患者治疗时间至少12个月。伏立诺他的中位治疗时间为2.8个月(1.0~34.8个月),22%的患者治疗时间至少6个月。试验表明,相比伏立诺他,mogamulizumab显著延长了PFS,中位PFS为6.7个月(95% CI: 5.6~9.4),伏立诺他中位PFS为3.8个月(95% CI: 3.0~4.7;  $OR=0.64$ , 95% CI: 0.49~0.84),mogamulizumab的总缓解率为28%(95% CI: 21.6~35.0),高于伏立诺他5%(95% CI: 2.2~9.0;  $OR=23.1$ , 95% CI: 12.8~33.1)。Mogamulizumab在血液中的中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为25.5个月,皮肤为20.6个月,淋巴结为15.5个月,伏立诺他在皮肤的DOR为10.7个月,未能评估其在血液和淋巴结中的DOR。伏立诺他治疗的患者,疾病进展或出现不可耐受的毒性的人数均超过mogamulizumab。另有研究表明,mogamulizumab对CTCL患者的症状改善以及生活质量的提升也同样优于伏立诺他<sup>[16]</sup>。

#### 4 不良反应

本品的不良反应包括皮肤毒性、输液反应、感染、自身免疫并发症、mogamulizumab后异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)并发症,如严重(III级或IV级)急性移植物抗宿主病、类固醇难治性移植物抗宿主病以及移植相关死亡<sup>[17]</sup>。一项I/II期临床试验研究中(NCT00888927)<sup>[18]</sup>,42例患者接受了至少1倍剂量( $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )的mogamulizumab治疗。首个

疗程中,未见剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT),因此未达到MTD。33例患者(CTCL,  $n=32$ ; PTCL,  $n=1$ )按照在I期中可耐受的最大剂量水平( $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )进行治疗。结果表明,最常见的(>10%)非血液性不良事件(adverse event, AE)与治疗无关,大多数AE为I/II级,未出现IV级AE。最常见的AE是恶心(31.0%)、寒战(23.8%)、输液相关反应(21.4%)、头痛(21.4%),发热(19.0%)、疲劳(16.7%)和皮肤药疹(16.7%)。13例患者(30.9%)发生皮肤感染,其中只有1例被认为与治疗有关,所有其他感染都被认为与研究药物无关,并且没有发生显著的与治疗相关的血液学毒性。

在一项样本为484例患者的报告中<sup>[19]</sup>,74.0%的患者(358/484)报告至少出现1次药品不良反应(adverse drug reaction, ADR),常见的非血液学ADR包括输液相关反应、皮疹、红斑、发热、巨细胞病毒感染(cytomegalovirus, CMV)或病毒血症、肺炎和肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS);血液学ADR包括白细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症和血小板减少症。在全部患者中,35.7%(173/484)为严重病例,大部分来自先前调查项目,其中输液相关反应4.8%(23/484)、皮肤病10.7%(52/484)、感染13.6%(66/484)、免疫疾病3.1%(15/484),肿瘤溶解综合征1.0%(5/484)。ADR导致6.2%(30/484)患者死亡,引起死亡的ADR主要包括肺炎、脓毒血症、急性移植物抗宿主病和TLS。本药使用期间还观察到,光敏反应的发生率增加。损伤皮肤中的Tregs数量减少,表明该反应可能与自身反应性细胞毒性T细胞诱导有关<sup>[20]</sup>。

#### 5 用法用量

本品为注射剂,规格为 $4\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,根据体重给药,溶媒为0.9%氯化钠注射液,注射剂使用时在单剂量小瓶中进行稀释,然后静脉输注。稀释溶液的最终浓度为 $0.1\sim3.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。本品注入静脉注射袋后,应尽快使用,或在2~8℃冷藏条件下保存,从输液制备开始到使用不得超过4 h,储存中禁止振摇与冷冻。Mogamulizumab用于治疗CTCL推荐剂量为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,静脉内输注至少60 min,28 d为1周期,在第1个周期的第1、8、

15 和 22 天用药,随后每 28 d 周期的第 1、15 天用药,直至疾病进展或产生不可耐受的毒性反应。患者应在预定剂量的 2 d 内给予 mogamulizumab,如果错过剂量,需尽快给予下一剂,并继续以原规定给药时间间隔用药。禁止皮下或快速静脉注射。首次输注 mogamulizumab,需预先口服苯海拉明和对乙酰氨基酚,预防输液反应发生<sup>[21]</sup>。

综上所述,mogamulizumab 适用于接受过至少 1 次预先全身治疗后的复发性或难治性 MF 或 SS 的成年患者。与伏立诺他相比可有效抑制 CTCL,提高总缓解率,延长 PFS 及缓解持续时间,提升生活质量。与本品相关的不良事件大多数轻微可逆转,安全性较好。Mogamulizumab 为 MF 患者提供了一种新的治疗选择,也是第 1 个用于 SS 的治疗药物,将为 CTCL 的药物治疗开启新的篇章。

# 【参考文献】

- [1] Argnani L, Broccoli A, Zinzani P L. Cutaneous T-cell lymphomas: focusing on novel agents in relapsed and refractory disease [J]. Cancer Treat Rev, 2017, 61: 61-69.
- [2] Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification [J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44 (Suppl 3): S49-S54.
- [3] Criscione V D, Weinstock M A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973 - 2002 [J]. Arch Dermatol, 2007, 143 (7): 854-859.
- [4] 王艺萌,谷晓广,张春雷. 皮肤 T 细胞淋巴瘤的治疗选择 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33 (9): 572-576.
- [5] 罗毅鑫,刘洁. 皮肤 T 细胞淋巴瘤靶向治疗进展 [J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45 (11): 814-817.
- [6] Subramaniam J M, Whiteside G, McKeage K, et al. Mogamulizumab: first global approval [J]. Drugs, 2012, 72 (9): 1293-1298.
- [7] Food and Drug Administration. Moga [EB/OL]. (2018-08-08) [2019-01-20]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761051s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761051s0001bl.pdf).
- [8] Bagot M. New targeted treatments for cutaneous T-cell lymphomas [J]. Indian J Dermatol, 2017, 62 (2): 142-145.
- [9] Kumai T, Nagato T, Kobayashi H, et al. CCL17 and CCL22/CCR4 signaling is a strong candidate for novel targeted therapy against nasal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64 (6): 697-705.
- [10] Dai J, Almazan T H, Hong E K, et al. Potential association of anti-CCR4 antibody mogamulizumab and graft-vs-host disease in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome [J]. JAMA Dermatol, 2018, 154 (6): 728-730.
- [11] ClinicalTrials. gov. Study of KW-0761 versus vorinostat in relapsed/refractory CTCL [EB/OL]. (2019-04-11) [2019-04-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01728805?term=Mogamulizumab&draw=2&rank=13018>. 11. 192018. 8. 8.
- [12] Olsen E A, Kim Y H, Kuzel T M, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (21): 3109-3115.
- [13] Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2001, 19 (2): 376-388.
- [14] Whittaker S J, Demierre M F, Kim E J, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (29): 4485-4491.
- [15] Kim Y H, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (9): 1192-1204.
- [16] Porcu P, Hudgens S, Quagliano P, et al. Quality of life in cutaneous T-cell lymphoma subjects treated with the anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: results from phase 3 MAVORIC trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (15 Suppl): S7577.
- [17] Choy M. Pharmaceutical approval update [J]. P T, 2018, 43 (10): 599-628.
- [18] Duvic M, Pinter-Brown L C, Foss F M, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. Blood, 2015, 125 (12): 1883-1889.
- [19] Ishitsuka I K, Yurimoto S, Kawamura M, et al. Safety and efficacy of mogamulizumab in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan: interim results of postmarketing all-case surveillance [J]. Int J Hematol, 2017, 106 (4): 522-532.
- [20] Masuda Y, Tatsuno K, Kitano S, et al. Mogamulizumab-induced photosensitivity in patients with mycosis fungoides and other T-cell neoplasms [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32 (9): 1456-1460.
- [21] Kurose K, Ohue Y, Wada H, et al. Phase Ia study of FoxP3 + CD4 treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (19): 4327-4336.

(本文编辑:郭美晨)