

· 未来药物 ·

## 靶向 HER3 的在研抗体偶联药物——U3-1402

刘连奇, 潘兴泉, 苏铮, 周辛波\*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** 人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI) 是治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的一线治疗药物, 但患者在治疗过程中易出现耐药现象。目前, 对 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者尚无有效的治疗手段。U3-1402 是由日本第一三共公司开发的靶向人表皮生长因子受体 3 (human epithelial growth factor receptor 3, HER3) 的抗体偶联药物, 临床研究表明其对各种 EGFR 耐药及耐药机制不明的 NSCLC 患者均有治疗效果, 疾病控制率达 100%。该药有望为 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 患者带来新的治疗方案。本文就 U3-1402 的基本信息、作用机制、临床前研究和临床试验情况作一概述。

**【关键词】** U3-1402; 人表皮生长因子受体 3; 抗体偶联药物; 非小细胞肺癌; 耐药

**【中图分类号】** R734.2; R979.1

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)09-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.001

## HER3-targeting antibody-drug conjugate—U3-1402

LIU Lian-qi, PAN Xing-quan, SU Zheng, ZHOU Xin-bo\*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) are first-line drugs for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); However, patients could acquire resistance to EGFR-TKI with great possibilities during treatment. Unfortunately, potent treatments to acquired resistance are unavailable. U3-1402, an antibody-drug conjugate targeting HER3 antigen that is being developed by Daiichi Sankyo, has exhibited effective excellence against a variety of EGFR-TKI resistant mutations and even tumors with unknown mechanisms of resistance according to clinical studies. With a disease control rate of 100%, U3-1402 is expected to become a promising treatment for NSCLC patients with acquired resistance. The properties, mechanism, preclinical trials and clinical trials of U3-1402 was reviewed in this article.

**【Key words】** U3-1402; human epithelial growth factor receptor 3; antibody-drug conjugates; non-small cell lung cancer; resistance

肺癌的发病率和致死率在所有癌症中均居首位<sup>[1]</sup>, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌的 80% ~ 85%。目前, NSCLC 的一线治疗药物是人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI), 如厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼和奥希替尼等。然而, 非小细胞肺癌患者在接受治疗过程中肿瘤细胞易产生耐药突变<sup>[2]</sup>, 如在第二代 EGFR-TKI 治疗中产生的 EGFR-T790M 耐药突变。EGFR-TKI 在治疗中面临耐药困

境, 因此针对获得性 EGFR-TKI 耐药急需新的治疗策略。

人表皮生长因子受体 (human epithelial growth factor receptor, HER) 酪氨酸激酶家族的成员 HER3 (又称为 ERB-B3), 在 NSCLC、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌和黑素瘤等癌症中均存在过表达, 据报道, 高达 75% NSCLC 中存在 HER3 表达, HER3 在 EGFR-TKI 耐药中起重要作用<sup>[1]</sup>。MET 癌基因的扩增可诱导 HER3 活化以维持 PI3K/AKT 细胞信号传导通路激活, 最终引起肿瘤细胞耐药。以

[收稿日期] 2019-07-03

[作者简介] 刘连奇, 男, 硕士在读; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: Llianqi@126.com

[通信作者] \*周辛波, 男, 副研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: hapwave@163.com

上特征表明 HER3 是治疗 EGFR 突变 NSCLC 的潜在靶标, 目前在研 HER3 抗体药物包括 MM-121 (II 期)、CDX/KTN3379 (II 期)、MCLA-128 (HER2/3, II 期)、GSK-2849330 (I 期) 等, 但还未有靶向 HER3 的治疗药物获得批准。

U3-1402<sup>[3]</sup> 是日本第一三共公司研发的一种新型 HER3 靶向抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADC)。U3-1402 由 patritumab 单克隆抗体、小分子细胞毒素 DXd 以及四肽连接子组成, 其特点为靶向性强、毒副作用小、作用时间长、活性好等。2016 年, 由 Amgen 与第一三共公司的德国子公司 U3 Pharma 联合开发的靶向 HER3 的单克隆抗体 patritumab, 在 NSCLC 临床 I 期试验结果中显示 patritumab 无法达到预期的治疗效果, 因此第一三共公司停止 patritumab 在 NSCLC 方向的研发。而将 patritumab 作为抗体端应用于 ADC 研发, 第一三共公司研制出 U3-1402。U3-1402 目前正在进行两项临床研究评估, 包括在日本和美国开展的 HER3 阳性转移性或不可切除乳腺癌的 I/II 期临床研究, 以及在美国开展的转移性或不可切除 EGFR 突变 NSCLC 的 I 期临床研究。2019 年 5 月底召开的美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会公布了一项 U3-1402 治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的 I 期临床数据, 数据显示该药疾病控制率达到 100%, 表明其有望解决 EGFR-TKI 耐药问题, 为 EGFR-TKI 耐药患者带来新的治疗手段。

## 1 基本信息

U3-1402 是由日本第一三共公司研发的一款新型 HER3 靶向 ADC 类药物, 目前处于 I/II 期临床研究阶段。U3-1402 是由靶向 HER3 抗体 patritumab, 通过可被溶酶体酶 (如组织蛋白酶 B 和 L) 裂解的四肽连接子 [甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)] 与新型拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd 偶联而成。相对其他 ADC 的药物-抗体比值 (drug to antibody ratio, DAR) 2~4, U3-1402 的 DAR 为 8。化学结构如图 1 所示。

## 2 作用机制

U3-1402 依赖 patritumab 端高效靶向肿瘤组织, 减少药物全身暴露, 最终可实现增效减毒目的。在肿瘤组织中, U3-1402 与肿瘤细胞表面异常表达的

HER3 结合形成 HER3-U3-1402 复合物, 内吞至内涵体内, 该内涵体被溶酶体吞噬。U3-1402 被溶酶体内的组织蛋白酶切割并释放游离的拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd, 从而诱导 DNA 损伤和细胞凋亡 (作用机制见图 2)<sup>[4]</sup>。

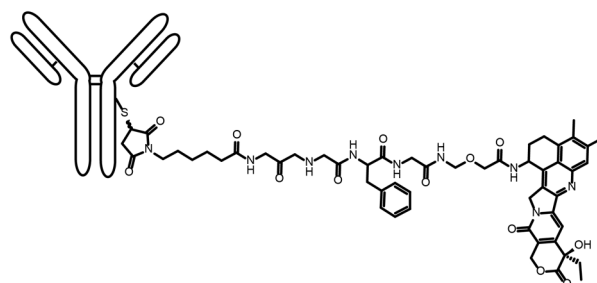


图1 U3-1402 结构式

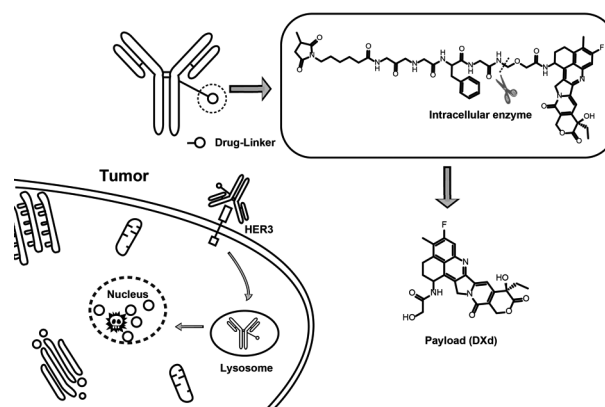


图2 U3-1402 作用机制

## 3 临床前研究

Yonesaka 等<sup>[3]</sup> 利用第一代 TKI 耐药的 HCC827GR5 细胞株和第三代 TKI 耐药的 PC9AZDR7 细胞株评估了 U3-1402 在细胞水平和小鼠模型中的药效和作用机制。

研究显示, 在体外细胞增殖抑制实验中, U3-1402 能剂量依赖地抑制 HCC827GR5 细胞增殖, 活性显著优于 patritumab 单克隆抗体。在 HCC827GR5 细胞异种移植肿瘤小鼠模型中, 给药 15 d 后, U3-1402 组治疗与对照肿瘤体积比 (treatment-to-control ratio, T/C) 达到 40%, 而 patritumab 单克隆抗体 T/C 仅为 81%。在 HCC827GR5 和 HCC827 细胞异种移植肿瘤小鼠模型中, 设置厄洛替尼组 (每日 25 mg · kg<sup>-1</sup>, 口服)、U3-1402 组 (每周 10 mg · kg<sup>-1</sup>, 腹腔注射) 和对照组, 持续给药 19 d 或

31 d。在 HCC827 细胞异种移植肿瘤小鼠模型中, 给药 19 d 后, 厄洛替尼组和 U3-1402 组的 T/C 分别为 15% 和 16%, 而在 HCC827GR5 细胞异种移植肿瘤小鼠模型中, U3-1402 治疗组在给药 17 d 后 T/C 为 12%, 厄洛替尼治疗组在给药 19 d 后 T/C 仅为 79%。在人源性组织异种移植 (patient-derived xenograft, PDX) 小鼠模型中, 设置厄洛替尼组 (每日  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 口服)、U3-1402 组 (每周  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 腹腔注射) 和对照组, 给药 18 d 后, U3-1402 组 T/C 为 7%, 而厄洛替尼组 T/C 仅为 87%。以上实验结果表明, U3-1402 在第一代 TKI 耐药的 HCC827GR5 细胞株和其异种移植肿瘤小鼠模型上均表现出治疗效果。

在 PC9 细胞和 PC9AZDR7 细胞异种移植肿瘤小鼠模型中, 设置 U3-1402 组 (每周  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 腹腔注射) 和对照组。PC9AZDR7 细胞异种移植肿瘤小鼠模型在给药 18 d 后 T/C 为 28%, 而 PC9 细胞异种移植肿瘤小鼠模型在给药 21 d 后 T/C 仅为 83%。结果表明, U3-1402 对奥希替尼获得耐药后的 PC9AZDR7 细胞异种移植肿瘤活性增强。

研究发现, patritumab 抗 EGFR 突变 NSCLC 肿瘤细胞增殖有限, 而 EGFR-TKI 与 U3-1402 联合用药比在 EGFR-TKI 耐药细胞中单独使用 U3-1402 更有效, 这可能与 EGFR-TKI 促进肿瘤细胞 HER3 表达量上调有关。在 HCC827GR5 异种移植肿瘤小鼠模型中, 设置厄洛替尼组 (每日  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 口服)、U3-1402 组 (每 3 周  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 腹腔注射)、联合给药组和对照组。给药 19 d 后联合给药组 T/C 为 48%, 而厄洛替尼组和 U3-1402 组 T/C 分别仅为 79% 和 110%。

## 4 临床研究

U3-1402 正在开展的主要临床试验情况见表 1。

### 4.1 已发表数据的 I 期临床研究

U3-1402 治疗 EGFR 突变 NSCLC 的 I 期临床研究 (NCT03260491) 分为剂量递增和剂量扩展

两部分, 其中剂量递增以连续重新评估方法为指导, 基于剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 开展。该研究旨在评估 U3-1402 在转移性或不可切割 NSCLC 患者中的安全性、耐受性以及初步活性。招募人群为: 厄洛替尼、吉非替尼、达克替尼、阿法替尼治疗后疾病进展且 T790M 突变呈阴性的 NSCLC 患者或奥希替尼治疗后疾病进展的 NSCLC 患者。

Jänne 等<sup>[5]</sup>于 2019 年 5 月公布了一项 U3-1402 治疗 EGFR-TKI 耐药突变 NSCLC 的 I 期临床数据。截至 2018 年 11 月 11 日, I 期临床试验纳入 15 例 NSCLC 患者, 6 例男性, 9 例女性, 中位年龄 63 岁, 所有患者均接受过 EGFR-TKIs 治疗, 14 例使用过二线及以上 TKI 类药物, 6 例接受过化疗。15 例患者接受 3 个剂量水平 ( $3.2$ 、 $4.8$ 、 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) U3-1402 治疗, 5 例停止治疗, 其中 4 例因疾病进展, 1 例因不良事件 (adverse events, AE)。在 13 例可评估患者中, 除 1 例外, 12 例患者肿瘤均有缩小, 中位缩小比例为 29% (肿瘤缩小范围 10% ~ 67%)。超过 20% 患者出现的治疗不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE) 为恶心 (60%)、呕吐 (40%)、疲劳 (33%)、食欲减退 (27%) 和脱发 (20%); Gr  $\geq 3$  的 TEAE 为恶心 (6.7%, Gr3)、缺氧 (6.7%, Gr3)、血小板计数减少 (13.3%, Gr4)。

Jänne 等<sup>[6]</sup>在 2019 年 5 月底召开的 ASCO 大会上更新了 U3-1402 治疗 EGFR-TKI 耐药突变 NSCLC 的 I 期临床数据。截至 2019 年 2 月 25 日, I 期临床试验纳入了 23 例 NSCLC 患者, 9 例男性, 14 例女性, 中位年龄 63 岁, 所有患者均接受过 EGFR TKI 治疗, 21 例使用过奥希替尼, 10 例接受过化疗。23 例患者接受 4 个剂量水平 ( $3.2$ 、 $4.8$ 、 $5.6$ 、 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) U3-1402 治疗, 7 例退出治疗。在 16 例可供评估患者中, 15 例使用过奥希替尼, 接受 U3-1402 治疗后, 16 例患者肿瘤均有缩小, 中位缩小比例为 29% (肿瘤缩小范围 3% ~ 80%), 疾病

表 1 U3-1402 临床试验情况

临床试验期别	编号	招募受试者数量	适应证	开始时间	预计完成时间
I 期	NCT03260491	130	非小细胞肺癌	2017 年 10 月 30 日	2023 年 10 月 31 日
I/II 期	NCT02980341	180	转移性乳腺癌	2016 年 11 月	2020 年 12 月

控制率 (disease control rate, DCR) 达 100%。23 例可供评估患者的安全性数据显示, U3-1402 具有可控的安全性, 中位治疗暴露时间为 105 d, 超过 30% 的患者出现的 TEAE 为恶心 (60.9%)、疲劳 (39.1%)、呕吐 (34.7%)、食欲下降 (30.4%) 和血小板计数减少 (30.4%)。

#### 4.2 拓展适应证临床研究

U3-1402 治疗转移性乳腺癌的 I/II 期临床研究 (NCT02980341) 分为剂量递增、剂量发现和剂量扩展三部分, 其中剂量递增基于 DLT 并由连续重新评估方法指导。该研究旨在确定 U3-1402 的安全性和耐受性, 最大耐受剂量 (maximal tolerable dose, MTD) 和第 2 阶段的推荐剂量。招募人群为局部晚期或转移性乳腺癌患者。

Kogawa 等<sup>[7]</sup>于 2018 年 6 月公布了一项转移性乳腺癌的 I/II 期临床试验数据。截至 2017 年 12 月 28 日, I/II 期临床试验纳入 21 例乳腺癌患者, 女性, 中位年龄 59 岁, ECOG 0~1。21 例患者接受 U3-1402 剂量水平介于  $1.6 \sim 8.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在 21 名可评估的患者中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 33%, DCR 为 95%。3 例患者因疾病进展 (progressive disease, PD) 停药, 1 例患者因 2 级肺炎停药。最常见的治疗相关不良反应为恶心 (71.4%)、呕吐 (47.6%) 和食欲下降 (47.6%)。

Yonemori 等<sup>[8]</sup>于 2019 年 5 月更新了一项转移性乳腺癌的 I/II 期临床试验数据。截至 2018 年 11 月 6 日, 42 例乳腺癌患者, 中位年龄 54.5 岁, 剂量递增试验 34 例, 剂量发现试验 8 例, 其中 21 例患者已停止治疗。在 42 例可评估的患者中, ORR 为 42.9%, DCR 为 90.5%。中位治疗暴露时间为 7.6 个月, 14 例患者出现严重的 TEAE, 7 例与药物有关, 1 例患者因 TEAE 而停止治疗, 没有患者因 TEAE 死亡。 $\geq 3$  级 TEAE 包括血小板减少症 (35.7%)、中性粒细胞减少症 (28.6%)、白细胞减少症 (21.4%) 和贫血症 (16.7%)。

综上所述, U3-1402 为第一三共公司靶向 HER3 的一款潜在的一类 ADC 药物, 其采用第一三共独有的 ADC 技术, 将 patritumab 单克隆抗体与拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd 通过四肽接头连接在一起。此种连接方式可以连接更多的细胞毒素 (DAR =

8), 从而具有更强的肿瘤杀伤效果。初步的临床试验结果显示, U3-1402 在表现出良好的安全性同时, 对各种 EGFR-TKI 耐药突变, 甚至耐药机制不明的患者均有一定疗效, 疾病控制率达 100%。目前, NSCLC 患者在治疗过程中一般会出现耐药现象, 第三代 EGFR-TKI 奥希替尼也面临相同的耐药困境, 而 U3-1402 积极的临床效果无疑给 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 患者带来新的希望。

#### 【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Front Oncol*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] D'Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 5): S116-S119.
- [3] Yonesaka K, Takegawa N, Watanabe S, et al. An HER3-targeting antibody-drug conjugate incorporating a DNA topoisomerase I inhibitor U3-1402 conquers EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant NSCLC [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (9): 1398-1409.
- [4] Yasuteru U, Masayo S, Nobuyuki K, et al. Rapid cancer detection by topically spraying a  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase-activated fluorescent probe [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 (110): 110ra119.
- [5] Jänne P A, Yu H A, Johnson M L, et al. Safety and preliminary antitumor activity of U3-1402; a HER3-targeted antibody drug conjugate in EGFR TKI-resistant, EGFRm NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15Suppl): S9010.
- [6] Jänne P A, Yu H A, Johnson M L, et al. Daiichi Sankyo Presents Preliminary Phase 1 Data for HER3 Targeting ADC U3-1402 in Patients with EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer at 2019 ASCO Annual Meeting [EB/OL]. (2019-06-03) [2019-07-03]. [https://www.daiichisankyo.com/media\\_investors/media\\_relations/press\\_releases/detail/007023.html](https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007023.html).
- [7] Kogawa T, Yonemori K, Masuda N, et al. Single agent activity of U3-1402, a HER3-targeting antibody-drug conjugate, in breast cancer patients: phase 1 dose escalation study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15Suppl): S2512.
- [8] Yonemori K, Masuda N, Takahashi S, et al. Single agent activity of U3-1402, a HER3-targeting antibody-drug conjugate, in HER3-overexpressing metastatic breast cancer: updated results from a phase I/II trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 3): S1510.

(本文编辑:郭美晨)