

제약·바이오 뉴스 다시 읽기 - 2022년 9월

국가신약개발사업단 기획운영팀 진주연 연구원

엔허투(Enhertu); HER2 저발현 유방암 치료제 허가와 적응증 확대

유관 기사: [FDA, 엔허투 HER2 변이 폐암에 신속 승인\('22.08.13., 의약뉴스\)](#)

미국 식품의약국(FDA)이 지난 8월 12일(현지 시각) 아스트라제네카와 다이이찌산쿄가 공동 개발한 항체-약물 접합체(ADC)인 표적항암제 엔허투(Enhertu, 성분명: 트라스투주맙 데룩스테칸, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)를 HER2(휴먼 표피성장인자 수용체2) 변이 비소세포폐암 환자의 치료제로 신속 승인했다. 폐암은 엔허투에 승인된 세 번째 종양 유형으로, 앞서 미국에서 엔허투는 유방암 및 위암 치료제로 승인된 바 있다.

엔허투는 2019년 미국에서 HER2 양성 유방암 치료제(조건부)로 최초 허가되었으며, 순차적으로 HER2 양성 위암 및 HER2 저발현 유방암, HER2 변이 비소세포폐암으로 적응증의 범위를 확대했다. 특히, 지난 8월에는 HER2 저발현 유방암과 HER2 변이 비소세포폐암 치료제로 2건의 FDA의 승인을 받아 ADC 항암제 시장의 패러다임을 전환시켰다.

<표 1> FDA의 엔허투 허가 내역

연번	승인 시기	허가 내용
1	2019년 12월	HER2 양성 전이성 유방암 3차 치료제
2	2021년 1월	국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위암 또는 위식도접합부(GEJ) 선암종 치료제
3	2022년 5월	HER2 양성 전이성 유방암 2차 치료제
4	2022년 8월	HER2 저발현 전이성 유방암 치료제
5	2022년 8월	HER2 변이 비소세포폐암 치료제

대표적인 HER2 양성 유방암 표적 치료제로는 로슈의 허셉틴(Herceptin, 성분명: 트라스투주맙)과 GSK의 타이커브(Tykerb, 성분명: 라파티닙)가 있으며, 엔허투는 HER2 음성 유방암의 새로 정의된 하위 집단인 HER2 저발현 유방암 아형 환자를 대상으로 하는 최초의 치료제이다. FDA가 인용한 국립암연구소의 데이터에 따르면, 올해 미국에서 추산되는 287,850건의 유방암 사례 중 약 80~85%가 이전 정의에 따라 HER2 음성으로 간주되었으나, 이 중 60%가 현재 HER2 저발현 유방암으로 분류되어 엔허투로 치료할 수 있다.

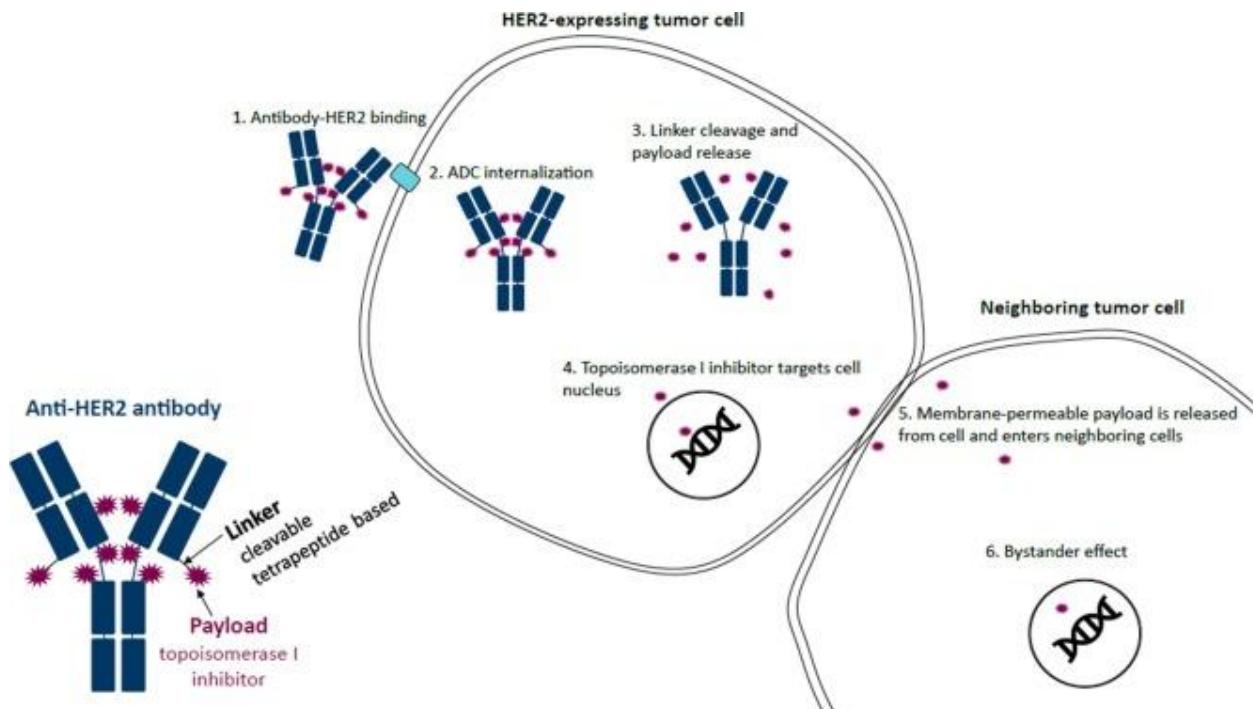
<표 1> 유방암의 종류

연번	종류	내용	치료법
1	호르몬 양성	암세포 표면에 에스트로겐(ER)/프로게스테론(PR) 수용체 발현	호르몬 요법 ± 항암제
2	HER2 양성	암세포 표면에 HER2 단백질 발현	표적 치료제
3	삼중 음성	호르몬 수용체(ER, PR)와 HER2 단백질 모두 발현하지 않음	항암제
4	HER2 저발현*	일부 HER2 단백질이 존재하지만 HER2 양성으로 분류하기에는 충분하지 않음	표적 치료제

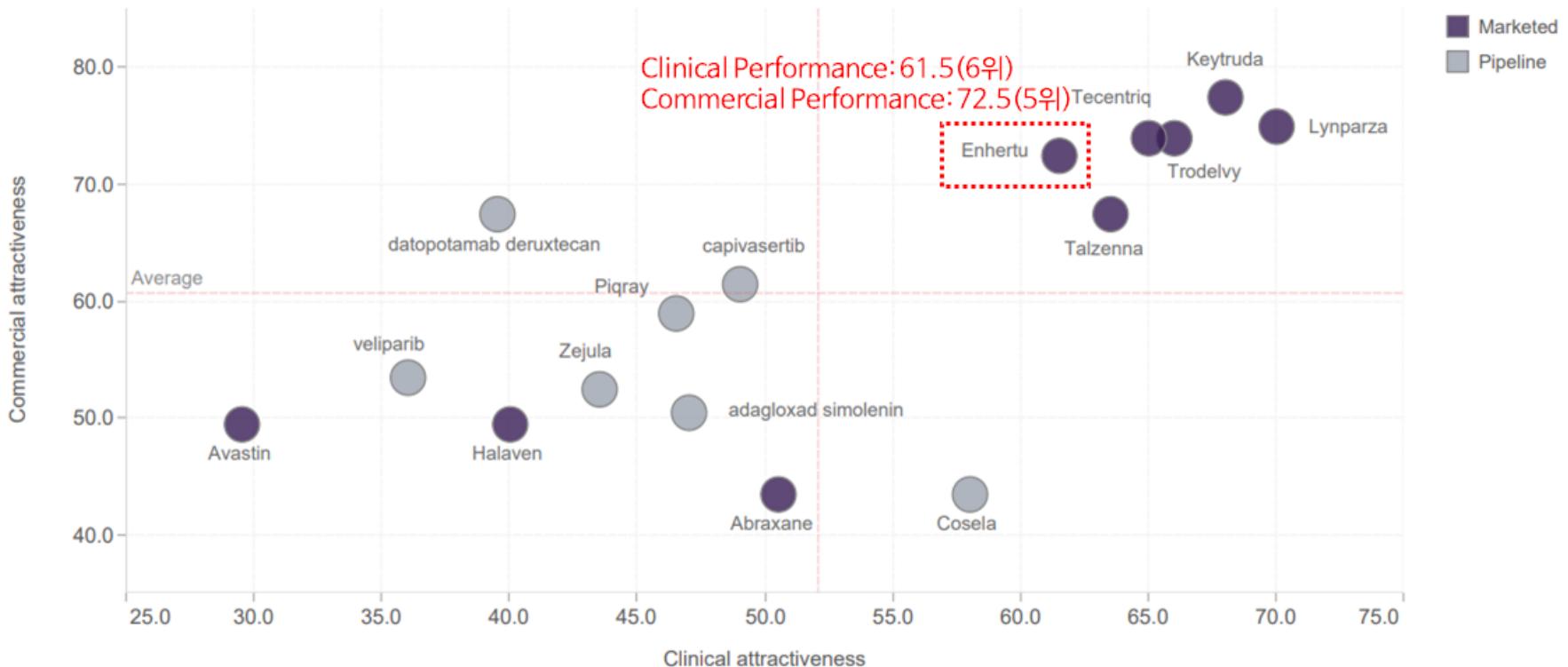
*HER2 음성 환자 중 엔허투 투약 대상이 될 수 있는 저발현 환자군으로 새롭게 분류

엔허투는 HER2 항체(Antibody)인 트拉斯투주맙에 세포독성 물질(Payload)인 데룩스테칸을 링커(Linker)로 연결한 구조로 특히 항체와 페이로드(Payload) 기술이 주목받고 있다. 엔허투는 독성이 약한 데룩스테칸을 페이로드로 채택하여 항체 1분자당 데룩스테칸 8분자를 결합하여 약효를 높이는 전략을 취했다. 항체 당 약물 결합 비율(DAR, Drug-to-antibody-ratio)을 8까지 높여 DAR0이 3.5인 HER2 표적 양성 유방암 표준 치료제인 로슈의 캐싸일라(Kadcyla, 성분명: 트拉斯투주맙 엠탄신)에 비해 매우 효과적이다.

또한, 암세포 내에서 방출되어 소수성이 증가된 데룩스테칸은 세포막을 투과하여 주변효과(bystander effect)로 인접암세포(Neighboring tumor cell)에 영향을 주어 종양 특이적 암세포 뿐만 아니라 비특이적 암세포까지 살상이 가능하므로 HER2 저발현 암세포도 제거할 수 있다.



[그림 1] 엔허투의 구조 및 작용기전



[그림 2] 삼중 음성 유방암 치료제 비교

Datamonitor Healthcare 의 삼중 음성 유방암 치료제 비교 자료에 따르면, 엔허투의 임상 성과(Clinical Performance)는 61.5 점으로 전체 6 위, 상업적 성과(Commercial Performance)는 72.5 점으로 전체 5 위를 차지했다. 2021년 엔허투 매출은 4 억 2,600 만 달러(한화 약 5,700 억 원)였으나 앞으로의 엔허투 시장규모는 더욱 확대될 것으로 기대된다. 미국 증권사 SVB Securities 는 엔허투가 2030년까지 HER2 저발현 환자 치료제로써 연간 46 억 달러(한화 약 6 조 원)에 이르는 매출액을 달성할 것으로 예측하였다. 한편, 국내 유방암 환자의 약 1,200 명이 엔허투 사용 가능 대상에 포함될 전망으로 국내 도입 시기에 대한 궁금증도 커지고 있다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획운영팀 진주연 연구원 (jyjin@kddf.org)

Reference

서울경제, 유방암 세포만 '정밀 타격'…ADC항암제 '엔허투' 상륙 임박

식품의약품안전평가원, 향체-약물 종합체(ADC)의 연구개발 및 규제 동향

팜뉴스, '엔허투' 최초 HER2 저발현 유방암 치료제로 FDA 승인, 여성암 1위 '유방암', 종류와 치료법은?

Fierce Pharma, In historic FDA nod, AstraZeneca, Daiichi's Enhertu snags ultrafast approval in broad HER2-low breast cancer use

Mechanism of Action, <https://www.enhertuhcp.com/>

Sandra M. Swain, Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis—Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management

DrugComparator:Triple-negativeBreastCancer, DatamonitorHealthcare2022