



골다공증 약물 치료 골형성촉진제를 중심으로

정윤석
(아주대학교병원 내분비내과 교수)

골다공증 치료제 신규 약물이 계속 개발되고 있으나, 수년 전 Cathepsin K inhibitor (Odanacatib) 약제 개발이 중단되고 골흡수억제제는 개발이 주춤한 현실이다. 현재까지 골다공증 치료제 대부분을 차지하는 골흡수억제제는 폐경 후 골다공증 (high turnover osteoporosis) 치료에 효과적이지만, 고령사회에서 노인성 골다공증 (low turnover osteoporosis)에는 골형성촉진제가 효과적일 것으로 사료된다. 따라서 최근에는 골형성

촉진제 개발이 대세를 이루고 있다.

골형성촉진제는 부갑상선호르몬 계열 및 Wnt signal 계열 등이 다양하게 개발되고 있지만, 현재 골다공증 치료제로 정식 승인을 받은 약제는 전 세계적으로 다음의 3가지로 모두 피하주사제이다.

1. Parathyroid hormone (PTH): Teriparatide (PTH 1-34), Forsteo® 20ug daily or Teribne® 56ug weekly

	Participants With Fracture, No. (%)			Abaloparatide vs Placebo		
	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)	Risk Difference (95% CI)	RR or HR (95% CI)	P Value
New vertebral fracture	4 (0.6)	30 (4.2)	6 (0.8)	-3.64 (-5.42 to -2.10)	RR, 0.14 (0.05 to 0.39)	<.001
Nonvertebral fracture	18 (2.7)	33 (4.7)	24 (3.3)	-2.01 (-4.02 to -0.00)	HR, 0.57 (0.32 to 1.00)	.049

표1. 아발로파라타이드 투약 후 척추 및 비척추 골절 예방 효과 (자료: JAMA 316: 722, 2016)

2. Parathyroid hormone related peptide (PTHrp) analogue: Abaloparatide (34 amino acids), Tymlos® 80ug daily

3. Sclerostin inhibitor: Romosozumab, Evenity® 210mg monthly

테리파라타이드는 최근 VERO 임상시험 결과 심각한 척추 골절이 있는 골다공증 환자에서 리세드로네이트군 보다 척추골절 및 임상적 골절을 예방하는 효과가 통계적으로 유의하게 우월함을 증명하였다. 포스테오는 국내에서 약 10년 전 출시되었으나 2016년 말부터 보험급여가 되었고, 테리본은 2017년 초부터 보험급여가 가능하였다. 이들 약제는 부갑상선호르몬 작용을 보여 골 형성을 증가시키고, 이후 골 흡수가 따라서 증가하여 골 재형성을 활성화하는 약제로 알려져 있다.

PTHrp는 PTH1 수용체의 RG 형태와 친화적으로 결합하여, PTH 약제의 R0 형태 수용체 결합

과 비교하여 골 형성 촉진 효과가 좋고 혈청 칼슘을 증가시키는 cyclic AMP 형성은 적은 것으로 알려져 있다. 아발로파라타이드는 미국에서 2017년 4월에 승인되었으나 아직 다른 국가들에서 승인이 되지 않은 상황이다. 아발로파라타이드는 대규모 3상 임상시험인 ACTIVE 연구를 통해서 위약 군보다 척추 및 비척추 골절 예방 효과를 증명하였으며, 테리파라타이드와 비교하여서도 비슷하거나 좋은 효과를 보여주었다.

PTH는 2년 동안 골 형성을 증가시키는 효과가 유지되었으나, PTHrp는 1년 6개월, sclerostin inhibitor는 1년간 골 형성을 증가시키는 것이 골 형성지표(P1NP) 분석 등을 통하여 확인되었다. 현재 미국 FDA 기준으로 PTH 및 PTHrp는 안전성을 염려하여 평생동안 2년간으로 사용이 제한되어 있으며, sclerostin inhibitor는 골 형성 효과에 근거하여 1년간 투약을 권장하고 있다. 국내

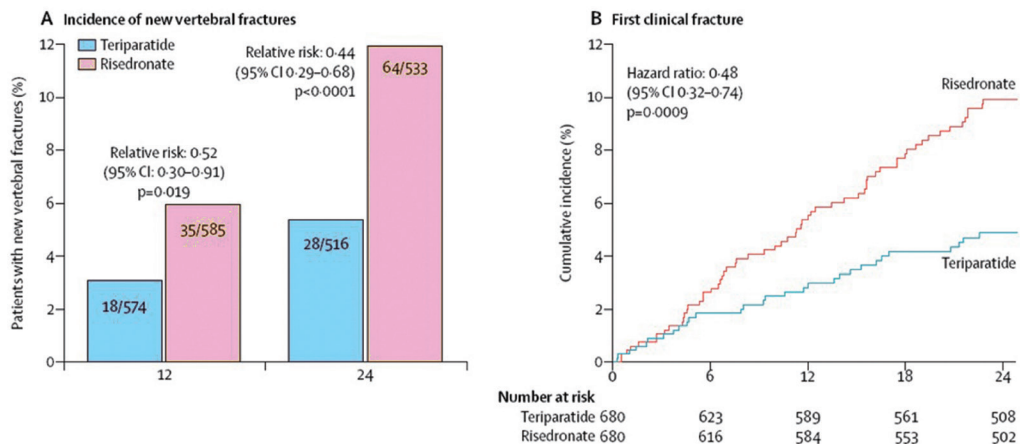
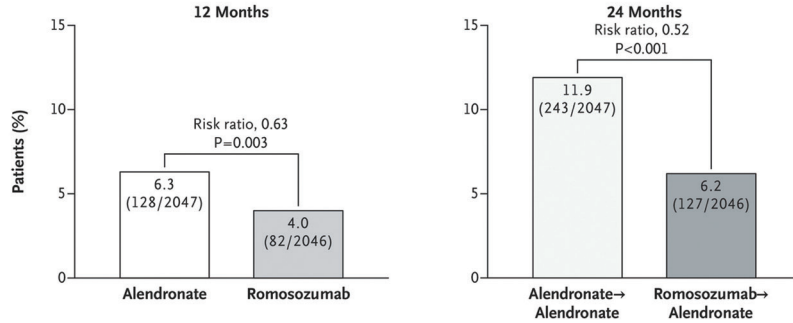
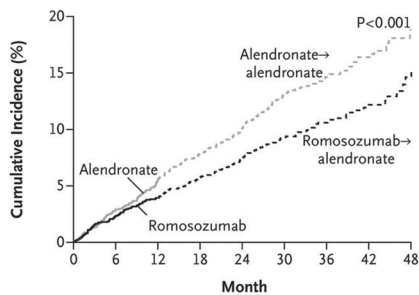


그림1. 테리파라타이드 또는 리세드로네이트 투약 후 새로운 척추골절 및 임상적 골절 발생 비교 (자료: Lancet 391: 230, 2018)

A Incidence of New Vertebral Fracture

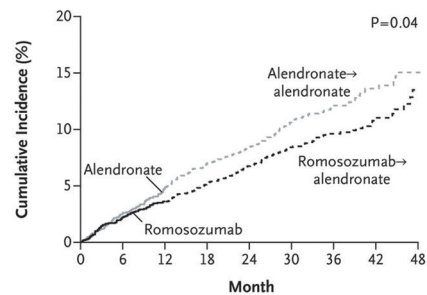


B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk	
Alendronate	2047 1868 1743
Romosozumab	2046 1865 1770
Alendronate→alendronate	1645 1564 1066 680 325 108
Romosozumab→alendronate	1683 1615 1103 705 347 109

C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk	
Alendronate	2047 1873 1755
Romosozumab	2046 1867 1776
Alendronate→alendronate	1661 1590 1097 697 330 110
Romosozumab→alendronate	1693 1627 1114 714 350 109

그림 2. 로모소주맙 또는 알렌드로네이트 투약 후 새로운 척추골절, 임상적 골절, 비척추 골절 발생 비교
(자료: N Engl J Med 377: 1417, 2017)

식약처 승인 기준으로는 포스테오는 2년간, 테리본은 여성에서만 72주까지로 사용이 제한되어 있다.

Romosozumab은 일본(2019년 1월), 미국(2019년 4월)에 이어서 한국에서 최근(2019년 5월 31일) 승인되었다. 로모소주맙은 Sclerostin 억제제로서 항체(antibody) 형태로 개발되어 1개월 1회 210mg 피하주사로 투약한다. 1년간 투약이 권고되며 1년 이후에는 골 흡수 억제제

(Denosumab 또는 Bisphosphonate) 투약이 고려될 수 있다.

로모소주맙은 modeling-based bone formation을 증가시키는 약제이다. 실제로 골조직 검사(bone biopsy histomorphometry) 연구에 따르면 teriparatide는 remodeling-based bone formation이 우세하며, romosozumab은 modeling-based bone formation이 주요 효과인 것으로 사료된다. 골

형성을 증가시키고 동시에 골 흡수를 억제하는 dual action을 보이며, PTH 계열 약물에서 보일 수 있는 골 흡수 증가를 유발하지 않는다. 즉, remodeling cavity를 증가시키지 않아 소주골 및 피질골에서 안정적으로 골밀도를 증가시킨다. 이러한 효과는 Quantitative Computed Tomography(QCT) 연구 및 골조직 검사 연구에서 확인되었다. 대퇴골(femur)에서 PTH는 골밀도 증가 효과가 적고 cortical porosity가 증가하는 반면, romosozumab은 골밀도 증가 효과가 크고 cortical porosity를 증가시키지 않으며 cortical thickness를 유지 또는 증가시킨다. 유한요소분석(finite element analysis, FEA)에서도 teriparatide보다 romosozumab의 대퇴골 골 강도(bone strength) 증가 효과가 유의하게 큰 것으로 확인되었다.

로모소주맵은 1상 및 2상 임상시험에서 안전성 및 효과가 확인되고, 2상 임상시험에서 다양한 용량 및 주기를 시도하여 가장 효과적이면서 편리한 210mg weekly 투약으로 결정되었다.

대규모 3상 임상시험 연구에서 대조군(위약군 및 활성 대조군)에 비하여 골밀도 증가 및 골절 예방 효과가 증명되었다. FRAME Study는 위약군 대비하여 전 세계에서 7천명 이상을 대상으로 임상 시험하였으며, ARCH Study는 alendronate 대비하여 전 세계에서 4천명 이상을 대상으로 임상 시험을 완료하였다. 한국에서도 Bridging Study를 수행하였으며 외국과 비슷한 효과를 보였다.

한편, 안전성 관련하여 cardiovascular risk가 있는 것으로 우려되고 있다. ARCH 연구에서 Major Adverse Cardiovascular Events(MACE) 증가하였으며, 아마도 alendronate 약물의 cardio-protective effect 비교되어 또는 sclerostin이 동맥경화에 역할을 담당하는 것에 기인할 것으로 추정하나 정확한 기전은 아직 확인되지 않았다. 현재 미국 FDA에서는 boxed warning을 제시하고 있으며 최근 심혈관 사건이 있었던 환자에게는 투약하지 않는 것을 권고하고 있다.

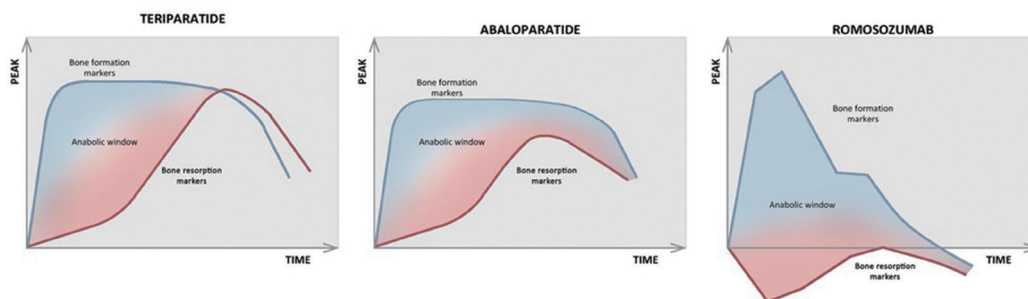


그림 3. 테리파라타이드, 아발로파라타이드, 로모소주맵 약제의 골 형성-골 흡수 차이 비교 (도식화된 모델)
(자료: Br J Clin Pharmacol 85: 1084, 2019)

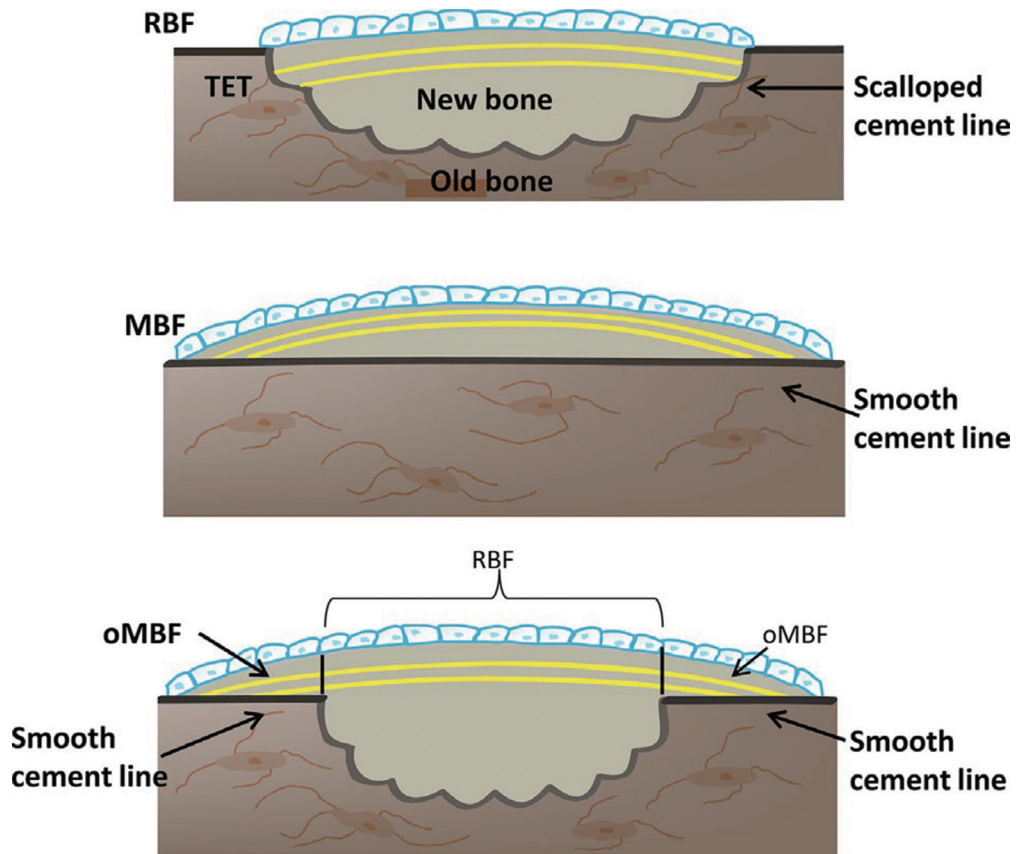


그림 4. 골 형성에 대한 도식 표현. 리모델링 기반 골 형성 RBF (Remodeling-Based Formation), 모델링 기반 골 형성 MBF (Modeling-Based Formation), 범람모델링 기반 골 형성 oMBF (overflow Modeling-Based Formation). TET: Tetracycline. (자료: J Bone Miner Res 33: 627, 2018).

■ 참고문헌

1. Cosman F et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 375: 1532, 2016
2. Saag KG et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 377: 1417, 2017
3. Lewiecki EM et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. J Bone Miner Res 34: 419, 2019
4. Lindsay R et al. A Novel Tetracycline Labeling Schedule for Longitudinal Evaluation of the Short-Term Effects of Anabolic Therapy With a Single Iliac Crest Bone Biopsy: Early Actions of Teriparatide. J Bone Miner Res 21: 366, 2006
5. Dempster DW et al. Longitudinal Effects of Teriparatide or Zoledronic Acid on Bone Modeling- and Remodeling-Based Formation in the SHOTZ Study. J Bone Miner Res 33: 627, 2018
6. Ominsky MS et al. Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. J Bone Miner Res 32: 788, 2017
7. Tabacco G and Bilezikian JP. Osteoanabolic and dual action drugs. Br J Clin Pharmacol 85: 1084, 2019
8. Miller PD et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. A Randomized Clinical Trial, JAMA 316: 722, 2016
9. Kendler DL et al. Effects of Teriparatide and Risedronate on New Vertebral Fractures in Post-menopausal Women with Severe Osteoporosis (VERO): A Multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 391: 230, 2018
10. Langdahl BL et al. Romosozumab versus Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis Transitioning from Oral Bisphosphonate Therapy: A Randomised, Open-label, Phase 3 Trial. Lancet 390: 1585, 2017