



골다공증 치료의 시각변동 프로리아와 테리본

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

암젠의 프로리아(Prolia[®], 성분명: denosumab)는 파골세포(osteoclast)의 분화 및 활성화를 억제하는 새로운 기전을 가진 완전인간단클론항체(fully human monoclonal antibody)로서, 2014년 9월 ‘골절 발생 고위험도인 폐경 후 여성 골다공증’, ‘안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자 및 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골소실 치료’ 및 ‘골절발생 고위험도인 남성골다공증 환자의 치료’에 국내 승인을 받았다.

Prolia[®] 60 mg Denosumab테리본 피하주사 56.5 mcg
Teriparatide acetate

또한, 동아에스티의 테리본(Teribone[®], 성분명: teriparatide acetate)은 국내 두 번째 골형성촉진제로 재조합인간부갑상선호르몬 1-34 (recombinant human parathyroid hormone, rhPTH 1-34)이며, 2015년 11월 ‘폐경기 이후 여성에 있어서 골다공증의 치료’로 국내 승인을 받았다.

골다공증은 여러 가지 원인에 의하여 골질량(bone mass)이 감소하고 뼈 조직의 미세구조학적 퇴화로 골절위험이 지속적으로 증가하는 질환이다. 골다공증 치료제는 파골세포의 골흡수를 억제하는 골흡수억제제와 조골세포의 골형성을 증가시키는 골형성촉진제로 구분한다.

골흡수억제제는 bisphosphonate가 대표적이며 골절을 40~50% 감소시키는 효과가 있으나 골재형성(bone remodeling)을 과도하게 억제하여 장기 복용하는 경우 악골괴사 및 대퇴골골절 등의 문제점이 드물게 나타날 수 있다. 또한 골형성촉진제로는 teriparatide (포스테오, Forsteo[®])가 있다.

프롤리아는 골흡수억제제이고 테리본은 골형성촉진제이다. 프롤리아는 파골세포를 활성화하는 가장 중요한 cytokine인 RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)를 억제하는 약제로서 6개월마다 1회 투여한다. 한편, 테리본은 2006년 국내에 이미 동일 성분으로 소개된 1일 1회 사용하는 포스테오와 비교하여 1주 1회 사용하는 장점을 가지고 있다.

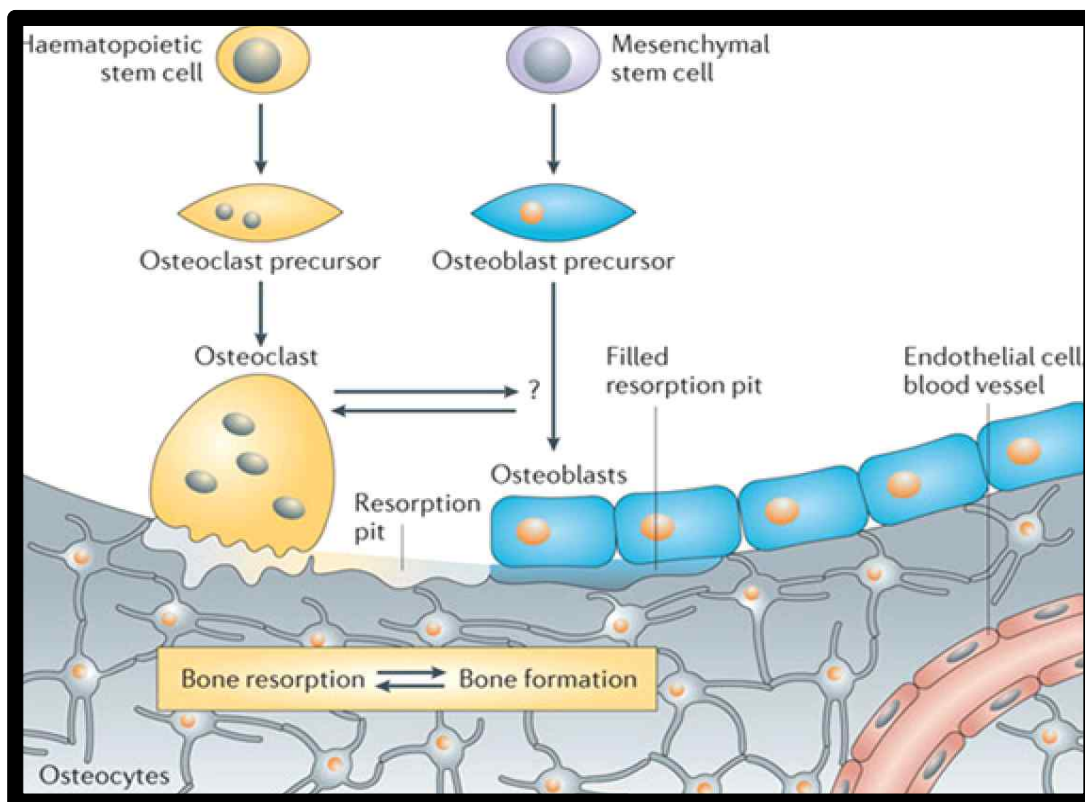
따라서, 앞으로 두 약제는 골다공증의 새로운 치료 패턴을 주도할 것으로 보인다.

골다공증(osteoporosis)이란 무엇인가?

골다공증은 여러 가지 원인에 의하여 골질량이 감소하고 뼈조직의 미세구조학적 퇴화로 골절의 위험이 지속적으로 증가한다. 골질량의 감소는 뼈를 구성하는 미네랄(특히 칼슘)과 기질이 감소하면서, 골생성과 골손실의 균형이 파괴되어 조골작용보다 파골작용이 증가된 상태이다. 뼈 조직의 미세구조학적 퇴화는 뼈 내부의 그물망처럼 치밀한 구조가 사이의 간격이 넓어지고 얇아져 약해짐으로써 작은 충격에도 뼈가 쉽게 골절되는 상태이다.

뼈는 일생동안 변화를 계속하는데 오래된 뼈는 일정한 속도로 파괴되고 다시 새로운 뼈를 만들어 내는 골재형성(bone remodeling) 과정을 거친다. 이러한 골교체(bone turnover)는 성장뿐만 아니라 지속적인 미세한 손상을 회복시키고 뼈의 기능을 유지하도록 하는데 필수적이다.

골흡수(bone resorption)와 골형성(bone formation)의 균형은 파골속도와 조골속도가 동일해야만 일정하게 골밀도(bone density)를 유지할 수 있다. 오래된 뼈의 흡수 또는 파괴는 조혈모세포(hematopoietic stem cell)에서 생성되는 파골세포(osteoclast)에 의해 이루어지며, 이는 부갑상선호르몬과 vitamin D 등에 의해 자극받으면 뼈에 있는 칼슘이 혈류로 방출되어 신체기능을 유지하는 데 사용된다. 한편 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)에서 생성되는 조골세포(osteoblast)는 새로운 뼈를 만들어 골격을 재건하는데, 이는 estrogen, calcitonin 등에 의해 자극받으면 교원질로 뼈를 채우고 칼슘과 인의 침착물(수산화인회석, hydroxyapatite)을 덮어서 단단한 뼈를 만든다.



Bone Resorption-Bone Formation Balance (출처: www.intechopen.com)

골다공증은 어떻게 분류하는가?

골다공증은 일차성(원발형)과 이차성(속발형) 골다공증으로 분류한다. 일차성 골다공증은 폐경기성(1형) 골다공증과 노인성(2형) 골다공증으로 분류하고 이차성은 특정 질병이나 수술, 약제 복용 등에 의해 골형성에 장애가 있거나 골소실이 증가되는 경우에 발생한다.

폐경기성은 estrogen 결핍으로 인해 골흡수를 촉진하는 IL-1, IL-6 및 TNF- α 의 생성이 증가되어 혈중 칼슘농도가 증가된다. 이로 인해 부갑상선호르몬 분비가 감소되고 콩팥의 1,25(OH) $_2$ vitamin D 생성이 감소되며 장관 내 칼슘 흡수가 저하된다. 또한 혈중 칼슘농도가 증가되면 골형성을 촉진하는 IGF-1과 TGF- β 의 생성이 감소되고 결국 골형성이 감소하게 된다. 이 외에도 estrogen 결핍은 파골세포의 세포사멸(apoptosis)을 억제하여 파골세포의 수명을 연장시킨다.

노인성은 70세 이후 콩팥의 1,25(OH) $_2$ vitamin D 생성이 감소되면서 부갑상선호르몬에 대한 콩팥 1 α -hydroxylase의 반응 감소와 장관 1,25(OH) $_2$ vitamin D의 감수성 저하로 조골세포의 골형성이 감소된다.

이차성은 원인이 다양하지만 임상적으로 뚜렷한 특징이 없는 경우가 많다. 가장 대표적인 것이 스테로이드로 인한 골다공증이다. 스테로이드는 조골세포의 생성을 감소시키고 성숙한 조골세포의 세포사멸도 증가시킨다. 결국, 골괴사(osteonecrosis)로 인한 대퇴골두(femoral head)의 괴사를 일으킬 수 있다.

골밀도는 어떻게 측정 및 판정하는가?

골밀도(bone density)의 평가는 골다공증성 골절 위험도의 예측과 적절한 골다공증 치료를 결정하는 중요한 과정으로, 골밀도는 골량의 측정과 골다공증 진단에 사용되는 표준 도구이다. 골밀도를 측정하는 정량적 골밀도 측정법(bone densitometry)으로는 이중에너지 방사선흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA), 정량적 전산화 단층촬영(quantitative computed tomography, QCT), 정량적 초음파(quantitative ultrasound, QUS) 등이 있으며, DXA가 골다공증의 진단에 사용되는 가장 추천되는 방법이다.

골밀도 측정부위는 중심부 골격인 요추골 및 근위 대퇴골과 말단부 골격인 원위 요골을 주로 측정한다. 말단부 DXA는 원위 요골과 종골에서 측정하며 높은 정밀도와 낮은 방사선 피폭량을 가지지만, 중심부 DXA 보다는 골절 위험도 예측능이 낮고 치료에 대한 반응이 적어서, 골다공증의 진단 및 치료를 결정하기에는 부족하다. DXA의 골밀도 측정 단위는 면적 밀도인 g/cm^2 으로 표시되지만, 골밀도는 이를 T-값이나 Z-값으로 환산하여 보고하며, 골밀도 검사의 결과는 종족, 연령, 성별에 따른 정상 대조군의 평균값과 비교하여 표시하도록 되어 있다.

골밀도 검사 결과의 T-값은 측정 대상의 골밀도 수치가 같은 성별의 젊은 집단의 평균값으로부터 몇 표준편차인지이며, Z-값은 측정 대상의 골밀도 수치가 같은 성별의 동일 연령 집단의 평균값으로부터 몇 표준편차인지를 의미한다. 골다공증의 WHO 진단 기준은 골밀도 검사 결과를 다음과 같이 분류하여 골다공증을 진단하고 있다. T-값이 -2.5 이하인 경우 골다공증을 진단하며, -2.5~-1.0 범위는 낮은 골량(골감소증), -1.0 이상은 정상 골량으로 분류한다.

골다공증 약물치료는 언제 시작하는가?

1. 골다공증성 대퇴 골절 및 척추 골절(임상적 및 영상학적 골절 모두 포함)이 있는 경우
 2. 골밀도 검사(Lumbar Spine, Femur Neck, Total Hip) T점수 -2.5 이하인 경우(QCT의 경우 요추 평균 $80 mg/cm^3$ 이하)
 3. 골밀도 검사상 T점수 -2.5 초과 -1.0 이하인 경우
 - 과거 기타 부위(상완골·요골·골반골·늑골 포함) 골다공증성 골절이 있을 때
 - 골절 위험이 증가하는 이차성 원인이 있을 때
 - WHO가 제시한 10년 내 골절 위험도 평가 도구(FRAX)를 이용해 10년 내 대퇴골 골절 위험도가 3% 이상이거나 주요 부위 골다공증 골절(척추·대퇴골·손목·상완골 포함) 위험도가 20% 이상일 때
- *2015 대한골다공증학회(골다공증 치료 지침)

골다공증에 어떤 치료약제를 사용하는가?

골다공증 치료약제는 파골세포의 골흡수를 억제하는 골흡수억제제와 조골세포의 골형성을 증가시키는 골형성촉진제로 구분한다. 대부분이 골흡수억제제이고, 부갑상선호르몬제는 골형성촉진제에 해당한다.

폐경기성 골다공증은 골교체율(bone turnover rate)이 증가한 경우로 골흡수억제제를 사용하면 골흡수가 억제되고 골형성은 지속되므로 치료효과를 높힐 수 있다. 그러나 골흡수와 골형성은 긴밀하게 연관되어 있으므로 골흡수가 억제되면 결국 골형성도 억제되기 때문에 장기간 투여하면 초기에 사용한 것만큼 효과가 크지 않다. 또한 골재형성 장애로 인한 미세골절이 발생할 수 있다.

노인성 골다공증은 골형성이 저하된 경우로 골형성촉진제를 사용하는 것이 좋다. 그러나 부갑상선호르몬의 사용이 제한적이라 골흡수억제제를 사용하는 경우가 많다. 장기간 골흡수억제제 사용에 따른 대퇴골 취약골절(fatigue fracture)의 경우 골형성촉진제의 사용이 바람직하다.

■ 칼슘 및 vitamin D

▲ 칼슘

칼슘과 인의 결정체인 hydroxyapatite [수산화인회석, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$]는 골조직의 주요 구성성분으로 칼슘이 부족하면 이들 결정체가 줄어들면서 골격강도가 저하된다. 이는 혈중칼슘은 부갑상선호르몬 등으로 인해 일정한 농도를 유지하는데, 혈중칼슘이 부족하면 골조직에서 무한정 칼슘을 유리하기 때문이다. 그러므로 골다공증 치료에서 칼슘섭취는 기본이다. 또한 bisphosphonate를 복용하는 경우 약제성분이 칼슘과 결합하여 저칼슘증을 일으킬 수 있기 때문에 칼슘섭취가 중요하다.

▲ Vitamin D

Vitamin D는 소장에서 칼슘흡수를 촉진시키고 골기질에 hydroxyapatite를 침착시키는 등 중요한 역할을 하며, 자외선 노출로 인해 생성된 내인성 vitamin D3는 간에서 25-OH vitamin D로 1차 수화(hydration)되고 콩팥에서 2차 수화되어 활성형인 1,25(OH)₂ vitamin D로 전환된다.

고용량의 vitamin D는 고칼슘혈증과 고칼슘뇨증을 일으켜 콩팥에 손상을 줄 수 있고 장기간 지속되면 신결석증이나 신석회화증이 발생할 수 있다. 또한 thiazide계 이뇨제와의 병용으로 식욕감퇴, 오심, 허약 등의 증상이 나타나면 고칼슘혈증을 의심할 수 있다.

■ 골흡수억제제

▲ Estrogen

Estrogen은 조골세포로부터 생성되는 cytokine의 생성을 억제하고 파골세포의 활동을 감소시켜 골소실을 예방한다. 폐경 이후 여성에게 estrogen의 투여는 가속화된 골소실을 방지하고 장관을 통한 칼슘의 흡수를 증가시키며 소변의 칼슘 손실을 감소시키는 효과가 있다. 그러므로 estrogen의 효과를 최대로 얻기 위해서는

estrogen의 분비가 급격히 저하되는 폐경 직후부터 사용하는 것이 좋다.

Estrogen의 장기간 사용 시 자궁내막암, 유방암, 정맥혈전증, 담낭질환, 난소암, 천식의 악화, 루푸스의 악화 등이 발생할 수 있으므로 이런 과거력이나 가족력이 있는 경우에는 여성호르몬 치료는 피하는 것이 좋다.

▲ 선택적조직에스트로겐작용조절제(selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR): tibolone

Tibolone은 norethindrone 유도체로 대사되어 estrogen, androgen 및 progesterone과 유사한 작용을 하는데, 3 α -hydroxy tibolone, 3 β -hydroxy tibolone은 estrogen과 유사한 작용을 나타내고 Δ 4-isomer는 androgen 및 progesterone과 유사한 작용을 나타낸다.

또한 각 조직에 따라 효소활성화의 차이가 있다. 즉, 골조직과 뇌에서는 estrogen과 유사한 작용을 하지만 유방과 자궁에서는 그 작용이 없거나 미미하므로 유방과 자궁 내막세포는 자극하지 않으면서 폐경기증상과 골소실을 억제한다. 따라서, 골절되기 쉬운 폐경 후 골다공증에 사용하지만, 골절의 감소와 심혈관질환의 예방, 유방암의 감소 등에 대한 효과는 아직 임상근거가 충분하지 않다.

▲ 선택적에스트로겐수용체조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM): raloxifene, bazedoxifene

SERM은 비스테로이드성 제제이지만, 선택적으로 α 수용체(골조직, 심혈관 등)에는 작용제로, β 수용체(유방, 자궁내막 등)에서는 길항제로 작용한다. 따라서 현재 1세대 tamoxifen, 2세대 raloxifene, 3세대 bazedoxifene, lasofoxifene 등이 있는데, 1세대는 유방암에 사용하며, 2, 3세대만 폐경 후 골다공증의 치료 및 예방에 사용한다.

▲ Bisphosphonate

Bisphosphonate는 pyrophosphate와 유사한 구조로 pyrophosphate의 P-O-P 구조 중 산소가 탄소로 바뀐 P-C-P 구조이며, 탄소 원소에 결합하는 두 개의 측부사슬(R1, R2)에 따라 약효의 차이를 나타내고, 골조직의 미네랄과 결합하는 정도와 파골세포 내에서 파골세포의 기능을 저하시키는 정도에 따라서도 약효가 결정된다.

이러한 bisphosphonate는 질소 함유 여부에 따라 차이가 있는데, 질소 함유 약제는 콜레스테롤 합성과정을 차단하여 파골세포의 골흡수 기능이 저하되고 세포사멸까지 이르게 한다. 한편, 질소 미함유 약제는 파골세포 내에서 세포 독성이 있는 ATP 유도체를 형성하여 파골세포의 기능을 억제하고, 세포사멸도 증가시킨다. 질소 미함유 약제는 함유 약제에 비해 약효가 떨어진다.

Bisphosphonate는 1960년 처음으로 임상에 소개된 이래, 폐경 후 골다공증, 스테로이드유발골다공증, 남성 골다공증 등의 치료에 가장 많이 사용되고 있다. 본 약제들이 사용되기 시작한 시기 및 골흡수 억제 효과 정도에 따라 1세대, 2세대 및 3세대로도 나누고, 질소 미함유 약제와 함유 약제로 나누며, 경구제와 주사제로도 나눌 수 있다. 그중 1세대 etidronate와 clodronate는 질소를 함유하지 않은 약제이다. 2세대

alendronate와 pamidronate는 질소를 함유한 약제로 etidronate에 비하여 골흡수 억제효과가 100~1,000배 정도 증가되었으며, 3세대 risedronate, ibandronate, zoledronate는 1,000~10,000배 정도 증가되었다. 그중 zoledronate가 가장 강력하다. 또한 경구용으로 alendronate, risedronate, ibandronate 등이 있고, 정맥주사로는 pamidronate, ibandronate, zoledronate 등이 있다. 다시, 1주 1회 복용하는 alendronate, risedronate, 1개월 1회 복용하는 ibandronate, 3개월 1회 주사하는 ibandronate와 pamidronate, 1년 1회 주사하는 zoledronate가 있다.

Bisphosphonate는 위장으로 흡수된 후 골조직의 무기질(hydroxyapatite)에 결합하여 침착되어 있다가 파골세포 내로 유입된 후 파골세포의 대사장애를 초래하여 파골세포의 기능을 감소시키며 결국 파골세포의 골흡수를 강력하게 억제하고 세포사멸(apoptosis)을 일으킨다.

Bisphosphonate는 생체흡수율이 매우 낮으며 음식, 칼슘, 철분 등과 함께 복용하면 흡수율이 더욱 감소되므로 공복에 충분한 양의 물과 함께 복용해야 한다. 또한 위장장애, 심방세동, 악골괴사, 비전형적 골절(장기간 사용), 몸살증세(정맥주사) 등이 나타날 수 있다.

▲ Calcitonin

Calcitonin은 갑상선의 C세포에서 생산되는 32개 아미노산으로 구성된 펩티드호르몬으로 파골세포의 활성화수를 감소시켜 골흡수를 억제하고 골소실 속도를 늦춘다. 임상에서는 비강분무제와 피하주사제가 사용되고 있으나 골밀도의 증가는 bisphosphonate에 비해 적으며 폐경 이후 여성에서 척추골절의 예방에는 어느 정도 효과적이지만 1년 이상 사용 시 항체의 발생으로 그 반응도가 저하되고 골절에 미치는 영향에 대해서는 연구가 부족하다. 2013년 3월 미 FDA 자문위원회가 '발암 잠재성'을 이유로 calcitonin을 골다공증 치료제로 사용하는 것을 금지할 것을 권고하였다.

▲ Strontium ranelate

Strontium ranelate는 2가의 양이온을 갖고 있는 점에서 칼슘과 비슷하고, hydroxyapatite에 침착하며 소변으로 배설된다. 뼈 1 g당 100 µg 정도로 매우 미량 존재하며, 칼슘과 마찬가지로 hydroxyapatite 결정에 결합하여 파골전구세포(pre-osteoclast)의 분화를 억제하여 파골세포의 수를 감소시킨다. 그러나 2012년 3월 유럽 의약품청(EMA)은 정맥혈전색전증 환자에게 투여를 금지할 것을 권고하였다.

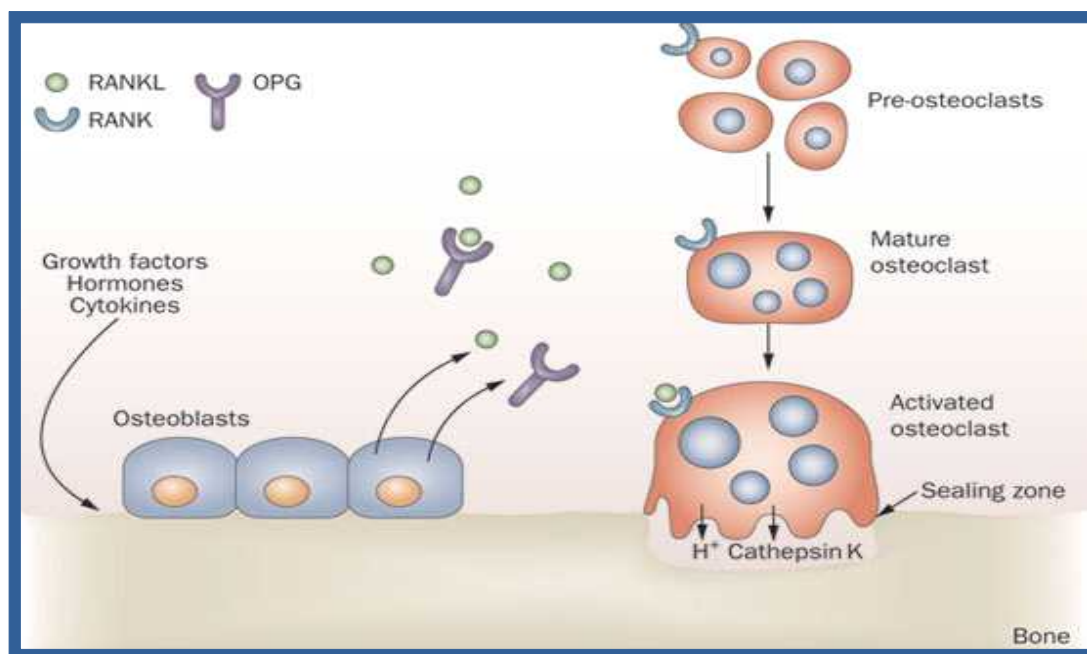
▲ RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) 억제제

RANKL는 TNF super family에 속하는 cytokine으로 파골세포를 활성화하는 데 가장 중요한 역할을 하며 조골세포 또는 활성화된 면역세포에서 생성된다.

조골세포의 표면에 RANKL가 발현되면 파골전구세포(pre-osteoclast)가 파골세포로 분화되기 시작하며, 분화가 끝난 성숙파골세포(mature osteoclast)를 거쳐 활성화된 파골세포(activated osteoclast)의 RANK 수용체에 RANKL가 결합하면서 골흡수를 증가시킨다. 또한 RANKL에 대한 생체 내의 길항제가 존재하는데 이를

OPG (osteoprotegerin)라고 한다. OPG와 RANKL과의 균형에 의하여 파골세포의 형성과 활성이 조절되게 된다.

골흡수를 자극하는 원인인 estrogen 결핍, 부갑상선호르몬항진증 등은 RANKL과 OPG와의 균형을 깨뜨려 골 흡수를 촉진시킨다. 활성화된 파골세포는 골 표면에 단단히 부착되어 부착면이 주름지면서 강한 골용해 (osteolysis) 물질인 cathepsin K를 특이적으로 분비한다.



RANKL-RANK-OPG Regulatory Pathway and Osteoclastic Bone Resorption (출처: www.nature.com)

골흡수에 관여하는 RANKL를 억제하여 골흡수를 억제시키는 방법으로 체내 OPG의 증가, OPG를 투여하는 방법, soluble RANK 또는 RANKL 항체 등과 골용해물질인 cathepsin K를 억제하는 방법 등이 향후 골다공증치료제로 고려할 수 있다.

■ 골형성촉진제

▲ 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)

PTH는 84개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로 골재형성의 주요 매개체이며 칼슘의 항상성을 유지하는 데 핵심적인 조절인자이다. PTH는 혈청 칼슘농도가 감소할 때 반응하여 부갑상선에서 분비되는 호르몬으로 정상적인 칼슘농도를 복원하기 위해 여러 가지 효과를 나타내는데, PTH이 지속적으로 높은 상태로 유지될 경우 골손실이 일어나는 반면, 일시적으로 PTH에 노출될 경우 전체적으로 뼈를 형성하는 작용을 일으키게 된다. 따라서 PTH이 가지는 골흡수와 골손실의 두 가지 작용은 투여형태에 따라 달라질 수 있다.

부갑상선기능항진증에서 PTH이 지속적으로 상승되어 있으면 골소실이 초래되지만 PTH를 간헐적으로 저용량 투여할 경우 골질량을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 직접적으로는 조골세포의 증식력을 촉진하고 세포사멸을 억제해 주며, 간접적으로는 성장호르몬인자 분비촉진 및 조골세포억제자인 sclerostin의 분비를 막아줌으로

써 골형성을 촉진하게 된다.

PTH는 우선적으로 조골세포를 활성화시키며, 이후 파골세포도 자극하게 되는 상황에서 골형성촉진기간(anabolic window)이 발생하게 된다. 이 때가 골형성수치가 최고에 이르는 기간이 된다. 즉, PTH 투여 후 골형성촉진인자가 먼저 상승하고 약 3개월 이후에 골흡수표지자가 상승하면서 전체 골질량이 증가하게 된다.

- 포스테오(Forsteo[®], 성분명: teriparatide)

포스테오는 34개 아미노산으로 이루어진 재조합인간부갑상선호르몬[recombinant human parathyroid hormone 1-34 amino acid, rhPTH (1-34)]으로서 골생성을 촉진시키는 최초의 약제이다. 본 약제는 폐경 후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증과 골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다공증의 치료에 승인되었다. 본 약제는 1일 1회 20 μ g을 대퇴부 또는 복부에 피하주사하며 한 환자의 일생에서 24개월 이상 사용할 수 없다.

프롤리아는 언제 어떻게 승인되었는가?

암젠(Amgen)의 프롤리아(Prolia[®], denosumab 60 mg)는 파골세포의 분화 및 활성화와 관련된 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand)를 억제하는 항체로서, 미 FDA는 2010년 6월 ‘골절 발생 고위험도인 폐경 후 여성골다공증’, 2011년 9월 ‘안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자 및 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골소실 치료’ 및 2012년 9월 ‘골절 발생 고위험도인 남성 골다공증 환자의 치료’에 차례로 승인하였다. 국내는 2014년 9월 ‘폐경 후 여성골다공증, 남성골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료, 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자 및 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료’에 승인받았다.

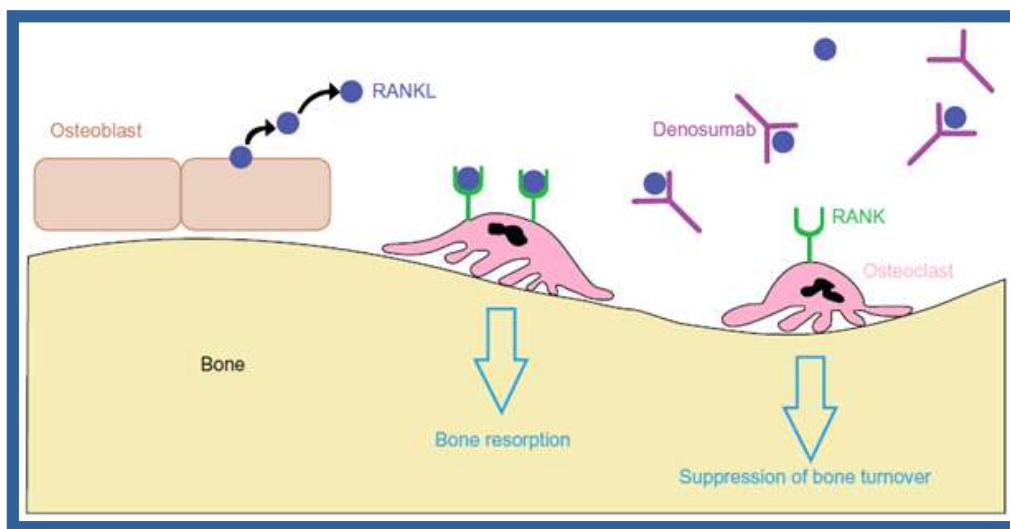
본 약제는 약 1시린지(60 mg)를 매 6개월마다 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 모든 환자는 칼슘 1,000 mg과 비타민D 400 IU 이상을 매일 복용해야 한다. 정기 투여일에 투여하지 못했을 경우 가능한 빨리 투여한다. 그 후 마지막 투여일자로부터 6개월마다 투여한다.

또한 denosumab 120 mg(엑스지바, Xgeva[®])은 미 2013년 6월, 국내는 2014년 9월 ‘고형암의 골전이 및 골거대세포종’에 승인되었다.

프롤리아는 어떤 약제인가?

프롤리아는 파골세포의 활성화(분화)를 촉진시키는 세포막 단백질 RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)을 억제하여 골파괴를 줄여주고 골질량 및 골강도를 증가시키는 작용을 한다. 즉, 조골세포 또는 활성화된 면역세포의 RANKL은 파골세포에 위치한 RANK 수용체와 결합해야 파골세포가 형성되기 때문이다.

본 약제는 6개월마다 한 번씩 피하 주사하면 요추골밀도, 전체 대퇴골, 원위 요골, 전신 골밀도가 유의하게 증가하고, 혈청 C-telopeptide 같은 골표지자들도 유의하게 감소된다.



Mechanism of Action for Denosumab (출처: www.dovepress.com)

프롤리아는 어떤 임상시험이 진행되었는가?

FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) study는 폐경 후 여성을 대상으로 대조군 대비 프롤리아 60 mg 피하주사를 6개월마다 시행하고 3년 후, 결과를 측정한 3상 임상시험이다.

연구결과, 척추골절에서 68% 감소(절대적 위험감소 4.8%), 고관절골절에서 40% 감소(절대적 위험감소 0.3%) 및 비척추골절에서 20% 감소(절대적 위험감소 1.5%)를 보였다. 또한 골밀도는 모든 부위(요추 8.8%, 고관절 6.4% 및 대퇴부 경부 5.2%)에서 증가하였다.

본 약제의 임상 시험에서 중증 감염으로 인한 입원 사례가 보고되었는데, 중증의 피부, 복부, 요로 및 귀 감염이 자주 발생하였다. 또한, 심내막염, 피부염, 발진 및 습진도 보고되었다. 따라서, 본 약제는 골재형성을 현저하게 억제하지만 장기간의 억제는 턱관절괴사(osteonecrosis of the jaw, ONJ), 비정형골절, 골절 회복 지연 등이 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다.

테리본은 어떤 약제인가?

동아에스티의 테리본(Teribone[®], 성분명: teriparatide acetate)은 2006년 국내에 소개된 포스테오와 동일한 성분(teriparatide)이며, 국내에서는 두 번째 골형성촉진제로서, 재조합 인간부갑상선호르몬 1-34 (recombinant human parathyroid hormone, rhPTH 1-34)이다. 2015년 11월 '폐경기 이후 여성에 있어서 골다공증의 치료'로 국내에서 승인을 받았다.

본 약제는 골형성에 관여하는 부갑상선호르몬의 일부를 합성한 제제로 주 1회 피하주사(최대 72주)하여 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성의 골다공증의 치료에 효과를 나타낸다. 일본에서 실시한 임상시험 결과, 테리본은 위약군에 비해 척추골절 발생률을 78.6% 감소시켰다.

결론

골다공증치료제는 골흡수억제제와 골형성촉진제로 구분한다. 골흡수억제제의 경우 1990년대 bisphosphonate가 골다공증치료제로 등장한 이후 골다공증치료의 1차 약제로 지금까지 널리 사용되고 있으나, 골재형성을 과도하게 억제하여 장기 복용하는 경우 악골괴사 및 대퇴골 피로골절과 같은 문제점이 드물게 대두되고 있어 새로운 골흡수 억제제의 등장을 기대해 왔다.

프롤리아는 새로운 개념의 골흡수억제제로 파골세포의 분화 및 활성화와 관련된 RANKL을 억제하는 항체이다. 즉, 파골세포의 활성화(분화)를 촉진시키는 세포막 단백질 RANKL을 억제하여 골파괴를 줄여주고 골질량 및 골강도를 증가시키는 작용을 한다. 본 약제는 6개월에 한 번씩 피하 주사하면 요추골밀도, 전체 대퇴골, 원위 요골, 전신 골밀도가 유의하게 증가되고, 혈청 C-telopeptide 같은 골표지자들도 유의하게 감소된다. 따라서 bisphosphonate에 부작용이나 골밀도 개선이 필요한 경우 사용할 수 있는 옵션이다.

테리본을 기존의 골형성촉진제 포스테오와 비교해 보면, 첫 번째, 임상시험에서 위약군 대비 여러 측정 항목에서 포스테오가 테리본보다 좀 더 우수한 결과가 보고되었다. 두 번째, 허가사항에서 포스테오는 여성과 남성에 모두 승인된 반면, 테리본은 여성에만 승인되었는데, 이는 테리본은 여성에만 임상효과가 확인되었기 때문이다. 세 번째, 포스테오는 1일 1회 주사하는 반면, 테리본은 1주 1회 주사한다. 또한 포스테오는 자가주사가 가능하지만, 테리본은 의료진에 의해 피하주사해야 한다. 네 번째, 포스테오는 일생 동안 24주까지만 사용할 수 있고 반복 사용이 불가능한 반면, 테리본은 72주까지 사용할 수 있다. 다섯 번째, 약가는 테리본이 포스테오에 비해 좀 더 저렴한 편이다. 따라서, 두 약제 간의 장·단점을 고려하여 약제를 신중하게 선택해야 할 것이다.

골흡수억제제는 골소실 억제 작용을 통해 골밀도가 낮아지는 것을 늦추거나 유지하는 효과가 있고, 골형성촉진제는 골형성을 증가시켜 골밀도를 높이는 효과가 있다. 따라서 최근 골흡수억제제 denosumab과 골형성촉진제 teriparatide와의 병용요법을 임상연구 중이라 하므로 그 결과를 기대해 본다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

J Korean Med Assoc 2012 November 55(11): 1083-1094

대한골절학회지 제23권 제3호 2010

대한고관절학회지 제21권 제1호 2009

기타 인터넷 자료