

What's new?

# RANKL 억제제의 최신 업데이트

동국대학교 일산병원 내분비내과

최 한 석

## Recent Update on RANKL Inhibitor

Han Seok Choi

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

The prevalence of osteoporosis is continuing to increase with growing elderly population. A variety of anti-osteoporotic agents have been used for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoporotic fractures. Novel therapeutic agents based on the newly discovered mechanisms in bone biology have been recently introduced. Denosmab, a fully human monoclonal antibody to the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, is a new therapeutic agent that inhibits osteoclast differentiation, activity, and survival. In the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) trial, denosumab treatment for 36 months significantly increased bone mineral density at all skeletal sites evaluated, thereby resulting in a significant reduction in the risk of vertebral, nonvertebral, and hip fractures. In the FREEDOM Extension study, in which denosumab treatment was continued for up to 10 years, denosumab showed a continued improvement in bone mineral density and a consistently low fracture risk similar to rates observed in the denosumab group during the FREEDOM trial. Denosumab also offered a favorable safety profile with generally low and stable adverse event rates. Denosumab was indicated for treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture, treatment to increase bone mass in men with osteoporosis, treatment of bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer, and treatment of bone loss in women receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. For these patients, denosumab is an important option for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoporotic fractures. (Korean J Med 2018;93:252-259)

**Keywords:** Osteoporosis; Osteoporotic fractures; Denosumab; Osteoclast; Safety

### 서 론

골다공증은 골강도의 약화로 골절의 위험성이 증가하는 골격계질환으로서 최근 전 세계적인 고령화 추세와 함께 유병률이 지속적으로 증가하고 있다. 미국과 유럽에서는 폐경

후 여성의 약 30% 정도가 골다공증을 갖고 있을 것으로 추정되며, 우리나라에서는 국민건강영양조사 결과 50세 이상 여성의 35.5%, 50세 이상 남성의 7.5%가 골다공증을 갖는 것으로 보고된 바 있다[1]. 골다공증으로 인한 주된 골절 부위는 손목, 척추, 고관절 등이 포함되는데, 특히 척추 골절이나

Correspondence to Han Seok Choi, M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7137, Fax: +82-31-961-7147, E-mail: hschoi402@dumc.or.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고관절 골절 발생 시에는 심각한 장애와 합병증이 동반되고 환자가 사망에 이르기도 한다. 우리나라의 경우 50세를 기준으로 잔여 수명 동안 골다공증성 골절을 경험할 가능성은 남성이 23.8%, 여성이 59.5%로 보고된 바 있다[2].

정상인의 경우 나이가 증가함에 따라 골의 형성 및 재형성 과정을 거치면서 골량이 변하게 된다. 일반적으로 20-30대에 일생 중 최대 골량을 갖게 되며, 이후 50세까지는 골재형성 과정인 골흡수와 골형성이 균형을 이루면서 골량이 대체로 유지되거나 약간의 골량 감소만 보이다가 여성의 경우 폐경 후부터 5년 이상 동안 1년에 2-3% 정도로 급격히 골량이 소실되는데 이는 주로 여성호르몬의 결핍으로 인해 골흡수가 증가하기 때문이고 이후 노화와 함께 골형성이 점차 감소되면서 골량 소실이 지속된다[3]. 따라서 골다공증을 예방하고 치료하기 위한 약제는 골흡수를 저하시키는 골흡수 억제제와 골형성을 증가시키는 골형성 촉진제로 크게 나눌 수 있다. 골흡수 억제제로는 비스포스포네이트와 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 등이 흔히 사용되어 왔으며, 골형성 촉진제로는 부갑상선호르몬제가 대표적이다. 최근 골대사학의 발달과 더불어 새로운 작용 기전에 기초한 골다공증 약제들이 개발되고 있다. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) ligand (RANKL) 억제제인 데노수맵은 RANKL에 대한 인간 단일클론 항체로서 파골세포의 분화와 골흡수 기능을 억제하는 새로운 골다공증 치료제이다. 데노수맵은 개발 이후 다양한 환자군을 대상으로 한 임상 연구와 경험을 통해 우수한 골절 감소 효과와 안전성을 증명하였다. 현재 데노수맵은 1) 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료, 2) 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료, 3) 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료, 4) 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료 등에 승인되었다.

### 골재형성과 데노수맵의 작용기전

우리 몸의 뼈는 일생 동안 지속적으로 흡수 및 제거되고 다시 새로운 뼈가 형성되는 골재형성 과정을 거치면서 유지된다. 골재형성은 성장뿐만 아니라 뼈의 미세한 손상을 회복시키고 뼈의 기능을 유지하는데 필수적이다. 오래된 뼈의 흡수 및 제거는 조혈모세포로부터 생성되는 파골세포에 의해 이루어지며, 새로운 뼈의 형성은 중간엽 줄기세포로부터 생성되는 조골세포가 담당한다. 대략 1년에 10% 정도의 뼈가

골재형성 과정을 거치는 것으로 알려져 있으며, 부갑상선호르몬 및 성호르몬 등의 다양한 전신 호르몬과 국소적으로 분비되는 사이토카인이 골재형성 과정을 조절한다. 파골세포의 분화와 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 RANKL은 tumor necrosis factor superfamily에 속하는 사이토카인으로서 조골세포 또는 활성화된 면역세포에서 생성되며, 파골전구세포 또는 파골세포에서 발현되는 수용체인 RANK와 결합함으로써 성숙한 파골세포로의 분화를 촉진하고 파골세포를 활성화하여 골흡수를 촉진시킨다[4]. 또한 RANKL에 대한 생체 내 길항제가 존재하는데 이를 osteoprotegerin (OPG)라고 한다. OPG는 RANKL에 대한 유인 수용체로서 RANKL과 RANK의 결합을 차단하여 결과적으로 파골세포의 분화와 활성화를 억제한다[4]. 따라서 RANKL과 OPG의 균형은 파골세포의 분화 및 활성 조절에 중요한 역할을 하며, 여성호르몬 결핍이나 부갑상선기능항진증 등의 질환은 이 균형을 깨뜨림으로써 골흡수를 촉진시킨다. 데노수맵은 RANKL에 대한 인간 단일클론 항체로서 생체내 OPG와 유사하게 RANKL과 RANK의 결합을 차단함으로써 파골세포의 분화와 활성화를 억제하여 결과적으로 골흡수는 감소하고 골강도는 개선시킨다. 또 다른 골흡수 억제제로 잘 알려진 비스포스포네이트가 골기질에 결합되어 있다가 골흡수 과정에서 성숙한 파골세포에 침입하여 farnesyl-pyrophosphate synthase의 기능을 방해함으로써 세포 내 신호전달 단백질의 프레닐레이션을 억제하여 파골세포의 생존과 기능을 떨어뜨리는 것과 달리 데노수맵은 파골전구세포 단계부터 작용하여 파골세포의 생존과 기능을 억제할뿐 아니라 성숙한 파골세포로의 분화와 형성을 차단시키게 된다[5].

### 데노수맵의 약리학적 특성

데노수맵은 피하주사로 투여시 비선형적이고 용량-의존적인 약동학적 특성을 보여준다. 건강한 사람을 대상으로 데노수맵 60 mg을 피하로 단회 투여한 연구에서 데노수맵은 투여 후 3-21일(중앙값 10일) 후에 혈청 최대 농도(maximum serum concentration, C<sub>max</sub>)에 도달하였다[6,7]. 체내에서 데노수맵은 다른 면역글로불린과 마찬가지로 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해되는 대사 과정을 거치며, 두 단계를 거쳐 제거된다. 즉 혈청 농도가 장기간에 걸쳐 서서히 감소하는  $\beta$ 단계와 이후 빠르게 감소되는 단계를 거친다. 데노수맵은 혈청 농도가 C<sub>max</sub>에 도달한 후 3개월에 걸쳐 감소하며, 평

균 반감기는 26일로 보고되었다[6]. 투여 후 6개월 후에는 53%의 환자에서 데노수맙이 검출되지 않았으며, 6개월 간격으로 60 mg을 다회 투여하여도 체내에 축적되지 않았다[6]. 임상 연구에서 데노수맙에 대한 중화 항체는 관찰되지 않았다[6,7]. 또한 데노수맙의 약동학적 특성은 신기능에 따라 변하지 않으며, 신기능이 저하된 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다[6,7].

골표지자의 변화 양상을 보면 데노수맙 60 mg 피하주사 후 골흡수 표지자인 C-telopeptide (CTX)는 투여 3일째 85% 감소하며, 투여 1개월째 최대로 억제된다[7]. 이후 약간 증가하여 투여 6개월째 CTX의 억제 정도는 45-80%를 보여 최대치에 비해 약간 완화되는 양상을 보이는데, 이는 데노수맙에 의한 골재형성 억제가 가역적임을 시사한다. 골형성 표지자는 약제 투여시 1개월 이내에 감소하지만, 골흡수 표지자의 억제에 비해 지연되어 나타나는 양상을 보인다[7]. 비스포스포네이트가 골재형성이 일어나는 부위, 특히 골재형성이 활발한 해면골의 골기질과 결합하여 장기간의 반감기로 오랫동안 작용하는 반면, 데노수맙은 혈액과 세포외액을 순환하며 해면골뿐 아니라 피질골에서 강력하지만 가역적으로 골흡수를 억제시킨다[5].

## 데노수맙의 유효성

### 폐경 후 골다공증

#### 골절률

폐경 후 골다공증 여성에서 데노수맙의 유효성을 밝힌 가장 핵심적인 연구는 fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) 연구이다[8]. FREEDOM 연구는 나이가 60-90세인 폐경 후 골다공증 여성 7,868명을 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 방식으로 3년간 진행된 제3상 임상 시험이다. 데노수맙 60 mg과 위약을 36개월 동안 6개월 간격으로 피하주사로 투여하였고, 모든 대상자에게 칼슘( $\geq 1,000$  mg/일)과 비타민D (기저 비타민D 농도에 따라서  $\geq 400$  IU/일 또는  $\geq 800$  IU/일)를 투여 후 효과와 안전성을 평가하였다. 이 연구 결과 1차 유효성 평가 변수였던 36개월 동안의 새로운 영상의학적 척추 골절 발생률은 위약 투여군과 비교하여 데노수맙 투여군에서 68% 감소하였으며, 대퇴 골절은 40%, 비척추 골절은 20% 감소하였다. 뿐만 아니라 FREEDOM 연구의 사후 분석을 통해

척추 또는 고관절 골절의 고위험군에서 골절 감소 효과를 평가한 결과 다수의 척추 골절이 있거나 중등도 또는 중증의 척추 골절이 있는 여성에서 데노수맙은 위약에 비해 새로운 척추 골절의 발생을 55% 감소시켰다[9]. 또한 데노수맙은 골밀도 T 점수가 -2.5 이하이면서 다수의 척추 골절이 있거나 중등도 또는 중증의 척추 골절이 있는 환자에서 새로운 척추 골절의 발생을 60% 감소시켰다. FREEDOM 연구는 3년 동안 진행되었으며 이후 오픈라벨로 7년을 더 연장하여 총 10년간 데노수맙의 유효성과 안전성을 평가한 FREEDOM Extension 연구가 최근 발표되었다[10]. FREEDOM 연구에 참여하였던 대상자 중 4,550명의 여성이 FREEDOM Extension 연구에 재등록되었으며, 이 중 2,626명의 여성이 연구를 완료하였다. FREEDOM 연구에서 처음 3년간 데노수맙을 투여받았던 대상자는 7년간 추가로 데노수맙을 지속하여 총 10년 동안 데노수맙을 투여받았으며, FREEDOM 연구에서 위약을 투여받았던 군은 FREEDOM Extension 연구에서 데노수맙으로 교차하여 7년 동안 데노수맙을 투여받았다. 따라서 오픈라벨로 진행된 7년간의 연장 기간 동안에는 모든 여성들이 데노수맙을 투여받았다. FREEDOM Extension 연구 결과 매년 새로운 척추 골절 발생률은 0.90-1.86%, 비척추 골절 발생률은 0.84-2.55%로 나타났는데, 이러한 결과는 FREEDOM 연구의 처음 3년 결과와 비슷한 수준으로 연장 기간 동안에도 지속적으로 낮은 골절률이 유지되었음을 보여준다.

#### 골밀도

FREEDOM 연구에서 데노수맙으로 인한 골밀도 증가 역시 골절률 감소와 마찬가지로 매우 인상적이었다. 처음 3년간 데노수맙으로 인한 골밀도 변화는 위약 투여 대비 요추에서 9.2%, 대퇴골 전체에서 6.0% 증가하였다[8]. FREEDOM Extension 연구에서는 데노수맙을 10년간 장기 투여한 군의 골밀도가 기저치 대비 요추에서 21.7%, 대퇴골 전체에서 9.2%, 대퇴 경부에서 9.0% 유의하게 증가하였으며, 교차 투여군에서는 연장시 기저치에 비해 요추에서 16.5%, 대퇴골 전체에서 7.4%, 대퇴 경부에서 7.1% 골밀도가 증가한 것으로 보고되었다[10]. 데노수맙은 흥미롭게도 비스포스포네이트의 결과와 달리 장기간의 투여 기간 동안 정체가 없이 지속적인 골밀도 증가를 보여주었다. 한국인 폐경 후 골다공증 여성 135명을 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 방식으로 진행된 처음 6개월 동안 데노수맙은 위약에 비해서 요추에서 3.2% 골밀도를 더 증가시켰다. 이 연구는 이후 오

프라벨로 변경하여 진행되었고 총 12개월 동안 테노수맙은 요추 골밀도를 기저치 대비 5.6% 증가시켰고, 대퇴부의 골밀도도 증가시켰다[11].

#### 골표지자

FREEDOM 연구 결과 테노수맙 투여군에서 골흡수 표지자인 혈청 CTX는 기저치 대비 1개월째 86% 억제되었고, 6개월째 72% 억제되었으며, 36개월째에는 72% 억제되었다. 골형성 표지자인 procollagen type I N-terminal propeptide는 각각 위약군 대비 18%, 50%, 76% 낮게 측정되었다[8]. FREEDOM Extension 연구에서 골표지자는 10년 동안 지속적으로 낮게 유지되었다[10].

#### 골미세구조 및 골강도

FREEDOM 연구에 참여하였던 92명의 환자를 대상으로 장골능에서 골조직 검사를 시행한 결과 테노수맙 투여군의 골교체율은 감소되어 있었으나 정상적인 골질을 유지하고 있었다. 또한 테노수맙은 피질골의 다공성은 감소시켰고 피질골의 골밀도는 증가시켰다[12]. FREEDOM 연구에 참여하였던 대상자 일부에서 정량적 컴퓨터단층촬영을 시행하여 골미세구조를 관찰한 결과 요골에서 측정된 피질골 직경은 변하지 않았으나 피질골의 두께는 유의하게 증가하였다[13]. 고해상도 말초 정량 컴퓨터단층촬영을 이용하여 요골과 경골을 분석한 결과 테노수맙은 피질골 두께를 증가시키고 피질골의 다공성은 감소시켰다[14]. 컴퓨터단층촬영 영상을 이용한 유한요소분석에서 테노수맙 투여군의 척추 골강도는 36개월 후 30% 증가하였으며, 대퇴골 전체의 골강도는 기저치 대비 9% 증가하였다[15].

#### 남성 골다공증

골밀도가 낮거나 골다공증성 골절의 병력이 있는 30-85세 인 남성 242명을 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 방식으로 12개월간 임상 시험을 진행하였다[16]. 이 연구의 대상자는 요추 또는 대퇴 경부에서 측정된 골밀도 T점수가 -3.5 이상이거나 -2.0 이하인 남성 또는 주요 골다공증성 골절 병력이 있는 남성을 대상으로 테노수맙 60 mg 또는 위약을 6개월 간격으로 투여하여 유효성과 안전성을 평가하였다. 이 연구의 1차 평가 변수인 12개월간 요추 골밀도 변화를 비교한 결과 테노수맙 투여군은 5.7%, 위약군은 0.9% 증가하여 테노수맙 투여군의 요추 골밀도가 4.8% 더 증가한 것으로 나타났다. 뿐만 아니라 테노수맙 군은 기저치 대비 대퇴골

전체와 대퇴 경부의 골밀도가 각각 2.4%, 2.1% 증가하였다. 이 연구는 종료 후 추가 12개월 동안 오픈라벨로 모든 대상자에게 테노수맙을 투여하였으며, 총 24개월 테노수맙 투여 시 골밀도는 요추, 대퇴골 전체 및 대퇴 경부에서 기저치 대비 각각 8.0%, 3.4%, 3.4% 증가하였다[17].

#### 아로마타제 억제제 보조요법 중인 유방암 환자

유방암으로 아로마타제 억제제로 보조요법 중인 폐경 후 여성 3,420명을 대상으로 테노수맙의 효과를 연구하고자 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 방식의 임상 시험이 진행되었다[18]. 테노수맙 투여군과 위약 투여군에서 1차 유효성 평가변수인 첫 번째 임상적 골절 발생까지의 기간을 조사한 결과 위약 투여군 대비 테노수맙 투여군의 위험비는 0.50 (95% 신뢰구간 0.39-0.65)으로 낮게 보고되었으며, 골절은 테노수맙 투여군에서 92건, 위약 투여군에서 176건 각각 발생하였다. 또한 36개월째 측정된 골밀도는 테노수맙 투여군에서 위약 투여군 대비 요추, 대퇴골 전체, 대퇴 경부에서 각각 10.02%, 7.92%, 6.51% 높게 측정되었다.

#### 안드로겐 박탈요법 중인 전립선암 환자

전립선암으로 안드로겐 박탈요법 중인 남성 1,468명을 대상으로 골밀도 변화 및 새로운 척추 골절 발생에 대한 테노수맙의 유효성을 조사하기 위하여 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 방식의 임상시험을 진행한 결과 24개월째 요추, 대퇴골 전체 및 대퇴 경부에서 측정된 골밀도는 위약 투여군 대비 테노수맙 투여군에서 각각 6.7%, 4.8%, 3.9% 더 증가하였다. 또한 36개월 시점에서 새로운 척추 골절의 발생은 위약 투여군에서 3.9%, 테노수맙 투여군에서 1.5%로 테노수맙 이 새로운 척추 골절을 62% 감소시켰다[19].

#### 테노수맙과 비스포스포네이트의 비교

기존의 대표적인 골흡수 억제제인 비스포스포네이트와 테노수맙의 효과를 비교하기 위한 다양한 임상 연구가 진행되었다. 무작위 배정, 이중맹검, 활성약 대조 방식으로 진행되었던 the determining efficacy: comparison of initiating denosumab versus alendronate (DECIDE) 연구는 요추 또는 대퇴골 전체에서 측정된 골밀도 T점수가 -2.0 이하로 낮은 골밀도를 갖는 폐경 후 여성 1,189명을 대상으로 12개월 동안 테노수맙(6개월 간격 60 mg 피하주사) 또는 알렌드로네이트(매주 70 mg 경구투여) 투여 후 골밀도를 비교하였다[20]. 골밀도

측정 결과 데노수맙 투여군이 알렌드로네이트 투여군에 비하여 요추, 대퇴 경부, 대퇴골 전체에서의 골밀도가 각각 1.1%, 0.6%, 1.0% 유의하게 더 높았다. 또한 골표지자는 알렌드로네이트 투여군에 비해 데노수맙 투여군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 폐경 후 여성을 대상으로 한 다른 연구에서 고해상도 말초 정량 컴퓨터단층촬영을 이용하여 골 미세구조의 변화를 관찰한 결과 데노수맙은 알렌드로네이트에 비하여 유의하게 피질골의 다공성을 감소시키는 것으로 나타났다[21]. 다른 비스포스포네이트 제제인 리세드로네이트, 이반드로네이트 및 졸레드론산과 비교한 임상 시험에서도 데노수맙의 골밀도 개선 효과가 더 우수한 것으로 밝혀졌다[22-24].

골절 발생을 1차 평가지표로 하는 연구로 일본에서 1-4개의 척추 골절을 갖는 폐경 후 여성 및 50세 이상의 남성 골다공증 환자 1,262명을 대상으로 denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT) 연구가 진행되었다[25]. 이 연구에는 데노수맙(6개월 간격 60 mg 피하주사) 및 위약 투여군과 함께 오피라벨로 알렌드로네이트(매주 35 mg 경구투여) 투여군이 포함되었으며, 24개월 간 진행한 결과 1차 평가지표인 새로운 또는 악화된 척추 골절 발생에 대해 위약 투여군 대비 데노수맙 투여군의 위험비는 0.416 (95% 신뢰구간 0.180-0.962)으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다.

### 데노수맙과 테리파라타이드의 비교

Denosumab and teriparatide administration (DATA) 연구는 폐경 후 골다공증 여성 94명을 대상으로 세 군으로 나누어 각각 테리파라타이드(매일 20 $\mu$ g 피하주사), 데노수맙(6개월 간격 60 mg 피하주사), 테리파라타이드와 데노수맙의 병합 요법 치료를 12개월 시행 후 골밀도와 골표지자 등을 분석하였고[26], 이후 12개월 연장하여 DATA Extension 연구 결과를 발표하였다[27]. 총 24개월 투약 후 골밀도의 변화를 분석한 결과 테리파라타이드와 데노수맙 병합요법을 시행한 군이 테리파라타이드 또는 데노수맙 단독 치료군보다 요추, 대퇴 경부 및 대퇴골 전체 등에서 골밀도가 더 높게 측정되었다. 데노수맙과 테리파라타이드 투여군 간에는 24개월째 요추, 대퇴 경부, 대퇴골 전체에서 측정된 골밀도는 유의한 차이가 없었으나, 요골 원위부에서는 테리파라타이드 투여군에 비해 데노수맙 투여군 또는 병합요법군의 골밀도가 유의하게 더 높았다. 한편 DATA Extension 연구에 참여한 대상자

들의 경골과 요골에서 고해상도 말초 정량 컴퓨터단층촬영을 시행한 결과 24개월째 테리파라타이드 투여군의 피질골 두께는 데노수맙 투여군 또는 병합요법군의 측정치에 비해 유의하게 낮았으며, 피질골 다공성은 데노수맙 투여군 또는 병합요법군에서는 변화가 없었으나 테리파라타이드 투여군에서 점진적으로 증가하는 양상을 보였다[28].

### 데노수맙의 안전성

FEEDOM 연구에서 전체적인 이상반응이나 심각한 부작용은 데노수맙 투여군과 위약 투여군에서 유의한 차이를 보이지 않았다[8]. 습진 등 피부발진의 경우 데노수맙 투여군에서 3.0%, 위약 투여군에서 1.7% 발생하여 데노수맙 투여군에서 흔히 발생한 것으로 보고되었으나 일반적으로 경미한 양상이었다. 심각한 부작용으로 연조직염이 데노수맙 투여군에서 12명, 위약 투여군에서 1명 발생하여 유의한 차이를 보였다( $p = 0.002$ ). 데노수맙이 결합하는 RANKL은 조골세포뿐 아니라 T림파구에서도 발현되므로 데노수맙 사용 시 면역기능이 떨어져 감염이 증가할 수 있다는 우려가 있었으나 FREEDOM 연구 분석에서는 감염 질환의 증가는 관찰되지 않았다. 폐경 후 여성 332명을 대상으로 2년간 진행된 denosumab fortifies bone density (DEFEND) 연구에서는 전반적인 감염 발생률은 데노수맙 투여군과 위약 투여군 간에 동일한 수준이었으나 입원 치료를 필요로 하였던 심각한 감염은 위약 투여군의 1건에 비해서 데노수맙 투여군에서 8건으로 유의하게 높았다( $p = 0.020$ ) [29]. 입원이 필요하였던 감염 질환은 폐렴, 맹장염, 게실염, 폐혈증, 신우신염, 요로감염 등으로 보고되었다. 저칼슘혈증은 드물지만 투여 후 일시적으로 발생할 수 있다. 시판 후 조사에서 증상을 동반한 심한 저칼슘혈증의 증례들이 보고된 바 있으며, 이는 주로 신기능 저하, 부갑상선기능저하증, 비타민D 결핍이 동반된 경우에 발생하였다[30-32]. 따라서 데노수맙 투여 시 저칼슘혈증 예방을 위해 칼슘과 비타민D 보충이 필요하다.

최근 발표된 FREEDOM Extension 연구는 데노수맙의 장기 안전성과 관련된 많은 정보를 제공하였다[10]. 총 10년 동안의 진행 기간 동안 전체 이상 반응은 매년 기준 100명당 165.3건에서 95.9건으로 감소하였으며, 심각한 부작용 또한 매년 기준 100명당 11.5-14.4건 사이로 10년간 비슷한 수준을 유지하였다[10]. 심각한 감염, 연조직염, 습진, 악성 종양 등 이상반응의 발생률도 낮게 유지되었다. 장기간 골흡수 억제

제 사용시 과도한 골교체를 억제로 인해 발생하는 것으로 우려되었던 비전형적 대퇴골 골절의 경우 연장 기간 동안 10년 장기 치료군과 교차 치료군에서 각각 1건씩 보고되어 발생률은 10,000명의 환자-년당 0.8건으로 매우 낮은 수준으로 나타났다. 턱뼈괴사의 경우도 FREEDOM 연구의 처음 3년 동안은 발생 건수가 보고되지 않았으나 이후 연장기간 동안 10년 장기 치료군에서 7건, 교차 치료군에서 6건 발생하였다. 이는 10,000명의 환자-년당 5.2건으로 낮은 수준이었으나 장기 치료시 턱뼈괴사의 발생 가능성은 주의해야 할 사항이다. 하지만 장기간 투여시 휴약기가 권고되는 비스포스포네이트 제제와 달리 데노수맙의 경우 휴약기는 권고되지 않는다.

## 타골다공증 억제와 데노수맙의 순차 치료

### 비스포스포네이트와 데노수맙

The study of transitioning from alendronate to denosumab (STAND) 연구는 알렌드로네이트를 최소 6개월 이상 복용 중이던 폐경 후 여성을 대상으로 데노수맙(6개월 간격 60 mg 피하주사)으로 약제를 변경한 군과 알렌드로네이트(매주 70 mg 경구투여)를 지속 투여한 군을 무작위 배정, 이중맹검 방식으로 12개월간 진행한 임상 시험이다[33]. 이 연구 결과 데노수맙으로 변경 투여한 군의 12개월 후 골밀도는 대퇴골 전체에서 1.90% 증가하였으나 알렌드로네이트로 지속한 군은 1.05% 증가하여 데노수맙으로 변경 시에 유의하게 높았다( $p < 0.0001$ ). 요추의 골밀도는 데노수맙 군에서 3.03%, 알렌드로네이트 군에서 1.85% 증가하여 1.18%의 차이를 보였다. 골흡수 표지자인 혈청 CTX은 모든 측정 시점에서 알렌드로네이트 투여군에 비해 데노수맙 투여군에서 유의하게 낮게 측정되었다. 따라서 비스포스포네이트를 사용하던 환자가 비스포스포네이트를 지속하는 것보다 데노수맙으로 약제를 변경할 경우 안전성의 차이 없이 더 높은 골밀도 증가를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

### 테리파라타이드와 데노수맙

폐경 후 골다공증 여성을 세 군으로 나누어 테리파라타이드(매일 20 $\mu$ g 피하주사), 데노수맙(6개월 간격 60mg 피하주사), 테리파라타이드와 데노수맙의 병합요법을 24개월간 진행한 DATA Extension 연구가 종료된 후 참여하였던 77명의 환자를 대상으로 약제를 변경한 후 추가로 24개월 동안 denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteopo-

rosis (DATA-Switch) 연구를 진행하였다[34]. DATA Extension 연구에서 테리파라타이드 투여군은 데노수맙으로, 데노수맙 투여군은 테리파라타이드로, 병합요법 투여군은 데노수맙으로 변경 후 효과를 분석한 결과 DATA Extension 연구에서 병합요법 또는 테리파라타이드를 투여받은 군은 데노수맙으로 변경 후 요추와 대퇴부에서 골밀도가 지속적으로 더 증가하였으나 데노수맙에서 테리파라타이드로 변경한 경우에는 요추와 대퇴부에서 6-12개월 정도까지 골밀도가 감소하는 양상을 보였고 원위부 요골에서는 지속적으로 감소하는 양상을 보였다. 즉 데노수맙을 사용 후 테리파라타이드로 변경하는 경우 데노수맙 중단 후 발생하는 골소실을 테리파라타이드가 충분히 막을 수 없는 반면 병합요법 또는 테리파라타이드 사용 후 데노수맙으로 변경하는 경우에는 추가적인 골밀도 및 골미세구조의 개선을 기대할 수 있을 것으로 보인다 [34,35].

## 데노수맙 중단시 고려할 점

골다공증은 연령이 증가함에 따라 골절 위험도가 높아지는 만성 질환으로서 장기적인 추적 관찰과 지속적인 치료를 필요로 한다. 골다공증 치료를 얼마나 오랫동안 지속할 것인가는 여전히 명확하지 않은 경우가 많으며 개인의 골절 위험도와 약제 지속시 추가적인 유용성과 안전성 등을 고려하여 약제 중단을 결정한다. 하지만 골절 발생 전까지는 별 다른 증상이 없는 골다공증의 특성상 실제 많은 환자들이 자의로 약제를 중단한다. 비스포스포네이트의 경우 체내에서 골기질과 결합함으로써 매우 긴 반감기를 갖게 되며, 이러한 특성으로 인해 장기간 비스포스포네이트를 복용한 경우 잠시 약제를 중단하더라도 골흡수 억제 및 골절 감소 효과는 수년 이상 지속되기도 한다. 하지만 비스포스포네이트와 달리 데노수맙은 매우 가역적인 특징을 갖는다. 즉 데노수맙을 중단하면 억제되었던 골흡수는 즉시 회복되며 증가된 골밀도는 빠르게 소실된다. 폐경 후 여성 256명을 대상으로 무작위 배정, 이중맹검 방식으로 진행된 임상시험에서 처음 24개월간 6개월 간격으로 데노수맙을 투여한 군에서 약제를 중단하고 다시 24개월 동안 관찰한 결과 데노수맙 투여시 억제되었던 골표지자는 약제 중단 후 3-6개월(마지막 데노수맙 투여 후 9-12개월) 이내에 기저치 이상으로 증가하여 6-9개월째 기저치 대비 최대 40-60% 이상까지 증가하였다가 점진적으로 감소하였다[36]. 골밀도 역시 약제 중단 후 급속히 소

실되어 중단 후 12개월째 요추 및 대퇴에서 측정된 골밀도는 기저치 수준으로 떨어졌다. 최근 데노수맙 중단 후 발생한 다발성 척추 골절의 증례들이 보고되면서 데노수맙 중단 시 '리바운드 효과'로 인해 골절 위험도가 더 커질 수 있다는 우려가 있다. 한편 데노수맙 중단 후 비스포스포네이트로 변경 투여시 골교체를 증가와 골밀도 감소를 일부 막을 수 있다는 보고가 있었다[37,38]. 따라서 비스포스포네이트가 데노수맙 중단시 나타나는 '리바운드 효과'를 완전히 막을 수는 없더라도 완화시킬 수는 있을 것으로 보인다. 따라서 데노수맙 중단시 비스포스포네이트를 사용하는 것은 적절한 선택이 될 것으로 판단되며, 향후 데노수맙 중단 시의 치료와 관련하여 더 많은 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

## 결 론

기존의 골다공증 약제와 달리 데노수맙은 골대사학의 발전과 함께 새롭게 밝혀진 골흡수 기전을 바탕으로 개발된 새로운 개념의 강력한 골흡수 억제제이다. 데노수맙은 폐경 후 여성 골다공증 환자, 남성 골다공증 환자, 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자, 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자 등 다양한 환자군을 대상으로 한 임상 시험에서 우수한 효과와 안정성을 입증하였으며, 기존의 골다공증 치료제와의 비교 임상 시험에서도 우수한 골밀도 및 골미세구조의 개선 효과를 보여주었다. 또한 6개월에 한번 피하로 주사하는 투여의 편리성으로 복용 순응도가 우수하며, 신장 기능이 떨어진 환자에서도 용량 조절 없이 사용할 수 있다. 최근 데노수맙을 10년까지 투여한 FREEDOM Extension 연구 결과가 발표되어 데노수맙의 장기 유용성 및 안전성을 다시 확인시켜 주었다. 비정형 대퇴골절이나 턱뼈괴사의 경우 발생률은 낮은 수준이나 데노수맙의 장기간 치료시 발생 가능성은 있으므로 주의해야 할 것이다. 데노수맙은 임상 시험을 통해 다른 골다공증 약제와의 병합 또는 순차 치료에서도 우수한 효과가 확인되어 골다공증 환자의 치료 계획을 수립하는데 있어 중요한 선택이 될 것이다.

**중심 단어:** 골다공증성 골절; 데노수맙; 파골세포; 안전성

## REFERENCES

1. Choi YJ, Oh HJ, Kim DJ, et al. The prevalence of osteoporosis in Korean adults aged 50 years or older and the higher diagnosis rates in women who were beneficiaries of a national screening program: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. *J Bone Miner Res* 2012;27:1879-1886.
2. Park C, Ha YC, Jang S, Jang S, Yoon HK, Lee YK. The incidence and residual lifetime risk of osteoporosis-related fractures in Korea. *J Bone Miner Metab* 2011;29:744-751.
3. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11:985-1009.
4. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285:25103-25108.
5. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677-692.
6. European Medicines Agency. Prolia 60 mg solution in a pre-filled syringe: summary of product characteristics [Internet]. London (UK): European Medicines Agency c2018 [cited 2018 Apr 10]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
7. Amgen Manufacturing Limited. Prolia (denosumab) injection, for subcutaneous use: Highlights of prescribing information [Internet]. Thousand Oaks (CA): Amgen, c2018 [cited 2018 Apr 10]. Available from: [https://pi.amgen.com/~media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/prolia/prolia\\_pi.pdf](https://pi.amgen.com/~media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/prolia/prolia_pi.pdf).
8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
9. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1727-1736.
10. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-523.
11. Koh JM, Chung DJ, Chung YS, et al. Assessment of denosumab in Korean postmenopausal women with osteoporosis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Yonsei Med J* 2016;57:905-914.
12. Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2010;25:2256-2265.
13. McClung MR, Zanchetta JR, Høiseth A, et al. Denosumab densitometric changes assessed by quantitative computed

- tomography at the spine and hip in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Densitom* 2013;16:250-256.
14. Zebaze R, Libanati C, McClung MR, et al. Denosumab reduces cortical porosity of the proximal femoral shaft in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016;31:1827-1834.
  15. Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* 2014;29:158-165.
  16. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161-3169.
  17. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1335-1342.
  18. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-443.
  19. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.
  20. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-161.
  21. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 2014;59:173-179.
  22. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 2014;58:48-54.
  23. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:1291-1299.
  24. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3163-3170.
  25. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Clinical trials express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2599-2607.
  26. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013;382:50-56.
  27. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1694-1700.
  28. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2023-2030.
  29. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149-2157.
  30. McLachlan JM, Marx GM, Bridgman M. Severe symptomatic hypocalcaemia following a single dose of denosumab. *Med J Aust* 2013;199:242-243.
  31. Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, et al. Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab. *Biol Pharm Bull* 2013;36:1622-1626.
  32. Killen JP, Yong K, Luxton G, Endre Z. Life-threatening hypocalcaemia associated with denosumab in advanced chronic kidney disease. *Intern Med J* 2016;46:746-747.
  33. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.
  34. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-1155.
  35. Tsai JN, Nishiyama KK, Lin D, et al. Effects of denosumab and teriparatide transitions on bone microarchitecture and estimated strength: the DATA-Switch HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 2017;32:2001-2009.
  36. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-980.
  37. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* 2017;101:371-374.
  38. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: the denosumab and teriparatide follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone* 2017;98:54-58.