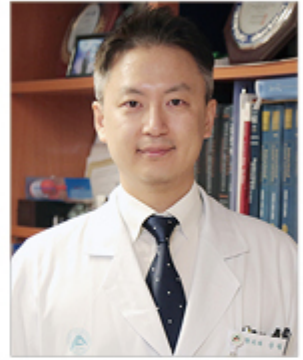


로모소주맙(Romosozumab)이 무엇인가요?



윤 필 환

울산의대 서울아산병원 / 정형외과

서론

고령화 사회가 되어가며 골다공증성 골절의 예방 및 골다공증의 치료의 중요성은 점점 더 강조되고 있습니다. 1995년에 골흡수 억제제인 알렌드로네이트(alendronate)가 비스포스포네이트(Bisphosphonate) 제제의 하나로 시판되며 골다공증 치료제의 시작을 알렸고, 이후 많은 다른 약제들이 등장하였습니다. 로모소주맙은 2019년 식품의약품안전처의 승인을 받고 국내에서도 사용이 가능하게 된 골다공증 치료제로, 골다공증 치료제 중 가장 최근에 개발된 신약입니다. 이번 칼럼에서는 로모소주맙의 여러 가지 특성에 대하여 대표적인 질문들에 대한 답변을 통해 알아보려고 합니다.

본론

1. 로모소주맙은 어떤 약제인가요?

로모소주맙은 골형성을 억제하는 스크레로스틴(sclerostin) 단백질에 대한 단세포 항체로 골형성을 촉진하고 일시적으로 골흡수를 억제하는 특성을 지닌 골형성 촉진제입니다. 기존에 사용되어 왔던 골다공증 약제인 선택적 에스트로겐수용체 조절제(SERM, Selective Estrogen Receptor Modulator), 비스포스포네이트 제제, 최근 주목받고 있는 데노수맙(denosumab)은 골형성보다는 골흡수를 억제하는 기전을 통해 골다공증에 대한 치료 효과를 나타냅니다. 기존에 쓰이고 있던 약제 중 골형성 촉진제로 분류되는 약제는 테리파라타이드(teriparatide)가 있습니다. 테리파라타이드를 투여할 경우 처음에는 골형성을 자극하지만 이후 골흡수와 골형성을 같이 자극해 전체적인 균형에서 골형성을 우세하게 유지하는 것으로 알려져 있습니다. 반면 로모소주맙은 골형성을 증가시키면서 동시에 골흡수도 억제하는 이중

효과(dual effect)를 나타낼 것이라 기대됩니다.

2. 적응증은 어떤 경우인가요?

로모소주맙은 2020년에 발표된 미국 내분비내과 진료지침에서도 고위험군이나 초고위험군의 골다공증 환자에게서 1차 선택 약제로 비스포스포네이트, 데노수맙, 테리파라타이드 제제와 함께 권고되고 있습니다(그림 1). 여기서 고위험군이란 척추 혹은 고관절 골절의 병력이 있거나, BMD상 척추나 고관절 부위의 T-score가 -2.5 이하인 경우, 10년 고관절 골절의 위험이 3% 이상인 경우, 주요 골다공증성 골절의 위험이 20% 이상인 환자군을 뜻하며, 초고위험군이란 다발성 척추 혹은 고관절 골절이 있으면서 T-score -2.5 이하인 환자군을 뜻합니다. 진료 지침에서는 고위험 혹은 초고위험군 환자에서 먼저 로모소주맙을 1년 투여한 후 비스포스포네이트 제제나 데노수맙과 같은 골흡수 억제제로의 변경하는 것이 치료법의 한 선택지로서 제시되고 있습니다.

3. 투여 방법 및 사용법, 기간은 어떻게 되나요?

한 달에 한 번 210mg을 피하주사하게 되며, 주로 어깨 부위에 주사를 놓습니다. 2개의 주사기가 한 세트 구성되어 있고, 주사 1개당 105mg의 용량이어서 투여 시에는 양쪽 어깨에 각각 주사를 맞게 됩니다. 여러 기초 및 임상 연구를 통해 가장 최적의 효과를 보이는 사용 기간으로 현재 총 12개월이 권장되고 있고, 12개월 후에는 골형성 효과가 사라지므로 12개월 사용 후에는 골흡수억제제와 같은 다른 골다공증 제제로의 변경이 권고됩니다.

4. 로모소주맙이 정말로 효과가 있는 건가요?

신약이 나왔을 때 많은 사람들이 제일 궁금해하는 것은

과연 정말로 그 약이 효과가 있을까라는 질문일 것입니다. 로모소주맴은 임상 3상 당시 크게 3개의 대규모 연구가 진행되었습니다. 연구 이름은 다음과 같습니다.

(1) ARCH(Active-ContRolled FraCture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk of Fracture)

(2) FRAME(FRActure Study in Postmenopausal WoMen with Osteoporosis)

(3) STRUCTURE(STudy Evaluating Effect of RomosozUmab Compared with Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture PReviously Treated with Bisphosphonate Therapy)

ARCH 연구에서는 폐경 후 골다공증 환자들을 대상으로 로모소주맴 1년 사용 후 알렌드로네이트를 사용하였을 때와 3년 동안 알렌드로네이트만을 사용하였을 때의 결과를 비교해 보았습니다. 그 결과 로모소주맴을 사용한 군에서 척추골절의 발생률이 알렌드로네이트만 사용한 군의 발생률보다 상대적으로 50% 감소하였고($P<0.001$), 비척추 골절의 발생도 19% 감소하였습니다($P<0.037$). 고관절 골절의 상대적 감소 효과도 38%였으나 이는 통계적으로 유의하지 않았습니다. 또한, 로모소주맴을 사용하였을 때 12개월에서 척추 골밀도(bone mineral density, BMD)가 8.7% 더 증가하였고, 고관절 골밀도는 3.3% 증가하였습니다.

FRAME 연구에서는 1년간 로모소주맴을 사용 후 테노수맴으로 변경하여 1년 더 유지한 군과 1년간 위약(placebo) 투여 후 테노수맴으로 변경한 군을 비교하였습니다. 그 결과 첫 1년간 로모소주맴 투여군의 척추 골절 발생률이 위약 투여 군의 척추 골절의 발생률에 비해 상대적으로 73% 감소하였고, 이 차이는 양 군에서 테노수맴을 1년 더 투여한 뒤에도 75%로 비슷하게 유지되었습니다. 또한 척추에서의 BMD는 12.7%, 고관절에서의 BMD는 5.8%로 로모소주맴을 투여한 군에서 위약 투여

군에 비해 증가된 소견 보였습니다.

STRUCTURE 연구는 비스포스포네이트를 3년 이상 사용한 폐경 후 골다공증 여성에서 각각 로모소주맴과 테리파라타이드를 1년간 더 사용 후 두 군을 비교하였습니다. 척추에서는 두 군 모두에서 BMD가 유의하게 증가하였는데, 로모소주맴을 사용한 군에서 테리파라타이드를 사용한 군에 비해 상대적으로 55% 더 높은 증가율을 보였습니다. 반면, 고관절의 BMD는 로모소주맴을 사용한 군에서 1년 뒤 2.9% 증가하였으나 테리파라타이드를 사용한 군에서는 오히려 0.5% 감소한 양상을 보였습니다. 정량적 컴퓨터 단층촬영법(QCT)로 평가하였을 때, 로모소주맴 사용 군에서는 고관절의 피질골과 해면골 모두에서 BMD가 증가되었으나 테리파라타이드 사용시에는 고관절의 해면골에서는 BMD가 증가한 반면 피질골에서는 상대적으로 더 큰 BMD 감소가 관찰되어 전체 고관절에서의 BMD는 감소하는 결과를 보였습니다. 이론적인 근거로 로모소주맴은 주로 모델링 표면(modelling surface)에서 골형성을 촉진하여 비스포스포네이트 사용으로 인한 리모델링 억제 효과에 영향을 받지 않기 때문에 지속적으로 골밀도를 증가시킬 수 있다고 알려져 있습니다. 반면에 테리파라타이드는 주로 리모델링 표면(remodelling surface)에서 골형성을 촉진시키기 때문에, 이전에 비스포스포네이트 사용으로 인해 리모델링 현상이 억제된 상태에서는 골형성 증가 효과를 뚜렷하게 나타내지 못하는 것으로 추정하고 있습니다. 이는 해면골의 골질이 척추 골절의 예방에 중요하다면, 피질골의 골질은 고관절 골절의 예방에 중요하다는 점에서 테리파라타이드 약제 사용 시 염두에 두어야 할 연구 결과입니다.

5. 사용 시 부작용이나 주의해야 할 점이 있을까요?

비스포스포네이트 제제 사용 후 우려되는 부작용으로 턱뼈 괴사(osteonecrosis of the jaw)나 비전형 대퇴골 골절(atypical femoral fracture)이 있다는 것은 잘 알려져 있습니다. 로모소주맴 사용 시 이와 비슷한 부작용이 있을지에 대해서도 많은 분들이 궁금해하는 사항일 것입니다. ARCH study에서는 로모소주맴을 사용한 2,040명의 환자 중 턱뼈 괴사 1례, 비전형 대퇴골 골절 2례로 대조군의 1례, 4례에 비해 비슷하거나 적은 수치를 보

였고 통계적으로는 유의한 차이가 없었습니다. FRAME study에서는 3,581명의 로모소주맙 사용 환자군 중 턱 뼈 괴사 2례, 비전형 대퇴골 골절 1례가 발생하였고, 위약 투여군에서는 발생하지 않았습니다.

심근경색이나 뇌졸중과 같은 중대한 심혈관계 부작용의 경우 ARCH study에서는 로모소주맙 사용군에서 알렌드로네이트 사용군에 비해 더 위험도가 증가하였고, FRAME study에서는 위약 투여군에 비해 위험도에 차이가 없었습니다. 두 연구 결론의 차이를, 로모소주맙이

심혈관계에 좋지 않은 영향(harmful effect)을 미친다고 해석하기보다 비스포스포네이트제제가 심혈관계 질환에 대한 보호 효과(protective effect)를 가지고 있기 때문에 나타난 결과라고 설명하기도 합니다. 또한 두 연구를 모두 포함한 메타분석에서는 로모소주맙 사용이 중대한 심혈관계 부작용에 대한 위험도를 증가시키지 않았습니다. 그럼에도 불구하고 로모소주맙을 사용하는 경우 심혈관계 부작용 여부에 대해서는 주의를 기울여야 하며, 심혈관계 병력이 있는 환자에서의 선택은 신중할 필요가 있겠습니다.

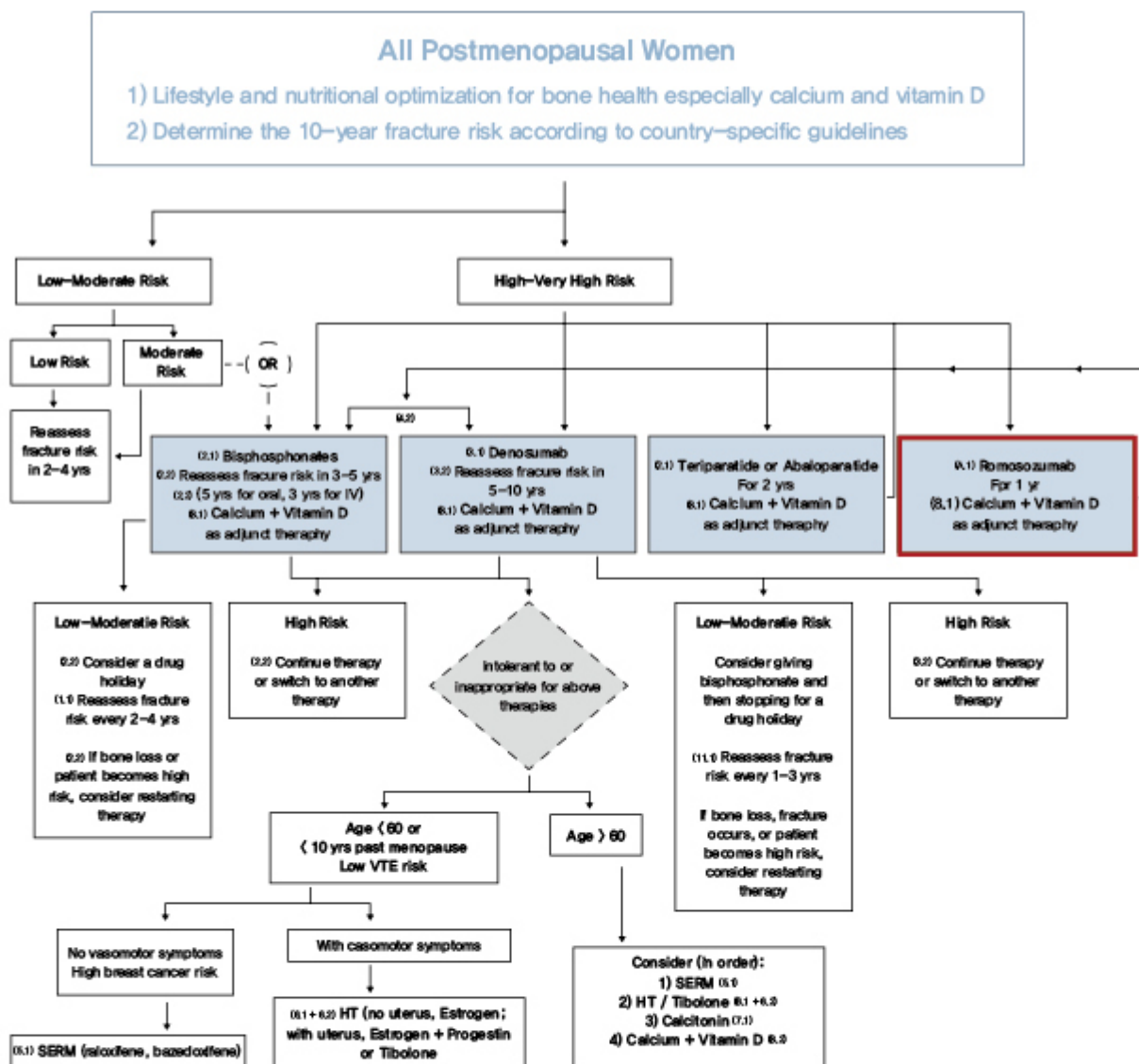


그림 1. 미국 내분비학회 2020 가이드라인

또한 로모소주맵 사용 시 비인두염, 관절통, 주사 부위에 통증이나 발적을 호소하는 환자가 있을 수 있으며 저칼슘혈증도 나타날 수 있습니다. 필자 역시 로모소주맵을 사용하며 주사 부위의 통증이나 발적을 호소하며 투약을 연기하는 경우를 경험하였고 로모소주맵 사용시 인지하고 있어야 할 사항이라고 생각합니다.

결론

로모소주맵은 골형성을 촉진함과 동시에 골흡수를 억제하는 이중 효과를 지닌 약으로써 골다공증의 고위험군, 초고위험군 환자에게 사용할 수 있는 약제입니다. 기존의 약제들로 충분한 BMD의 증가를 이루지 못하였을 때, 혹은 빠른 골형성이 요구될 때 사용할 수 있는 좋은 선택지라 생각합니다. 다만 아직 약제가 상품화된 지 오래되지 않았기에 그 부작용에 대해서는 사용 시 주의가 필요하겠습니다. Bonejour

참고문헌

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-43.
2. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 30;390(10102):1585-94.
3. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-27.
4. Koide M, Kobayashi Y. Regulatory mechanisms of sclerostin expression during bone remodeling. *J Bone Miner Metab*. 2019 Jan;37(1):9-17.
5. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, 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*. 2019 Mar;34(3):419-28.
6. Markham A. Romosozumab: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):471-6.
7. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, Nowak LL, Sancheti P, Poolman RW, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Apr 15;102(8):693-702.
8. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3).