

## 아발로파라티드(Abaloparatide)를 소개합니다.

이 시 훈

가천의대 가천대길병원 / 내분비대사내과



### 서론

현재까지 골다공증 치료의 중심에는 골흡수억제제가 있었는데 그 중 특히 비스포스포네이트는 척추, 고관절 및 비척추 골절의 위험을 감소시키는 효능이 입증된 가장 일반적으로 사용되는 약물이다. 핵인자  $\kappa$ B ligand의 수용체 활성화제(RANKL)에 대한 단일 클론 항체인 데노수맙은 또 다른 강력한 골흡수억제제로서, 지속적인 골밀도 증가, 골전환 마커의 억제 및 골절 위험을 감소시켰으며 10년 연속 치료에 대한 안정성을 보여주고 있다. 호르몬 대체 요법 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)와 같은 약제도 사용해 볼 수 있지만, 이들은 일반적으로 폐경 직후 골다공증이 덜 심각한 여성에게 단기간 사용으로 제한된다.

이런 골흡수억제제들은 파골 세포 생성과 기능을 억제하고 골 전환을 억제하여 뼈의 무기질화를 증가시킨다. 그러나 이러한 접근법의 효능에는 한계가 있으며 뼈의 구조적 결함은 수정되지 않는다. 따라서 심각한 형태의 골다공증이 있는 일부 환자는 골절을 예방하기 위해 보다 적극적인 접근이 필요하다.

이런 환자들에게, 부갑상선호르몬(PTH) 유사체인 테리파라티드는 골다공증 치료용으로 승인된 최초의 골형성 촉진 약물이었다. 그러나 이 약제의 적용은 최대 24개월 동안만 승인되며 매일 피하 주사가 필요하다. 유일한 골형성 촉진 약제인 테리파라티드는 골흡수억제제보다 훨씬 더 비싸므로 한정된 수의 골다공증 환자들에게만 제한적으로 사용할 수 있다. 추가적인 골형성 촉진제에 대한 확실한 미충족 필요성으로 두 가지 개선된 새로운 골형성 촉진제가 개발되었는데 그 중 부갑상선 호르몬 연관

펩티드(PTHrP) 유사체인 아발로파라티드에 대해 소개해 보고자 한다.

### 본론

#### | 뼈와 PTH 및 PTH 연관 펩티드(PTHrP) |

뼈에 대한 PTH의 작용은 조골세포와 뼈세포에서 발현되는 G-단백질 결합 수용체인 1형 부갑상선호르몬 수용체(PTH1R)를 통해 매개된다. 일차성 부갑상선 기능 항진증의 경우와 마찬가지로 PTH에 의한 수용체의 만성적이고 지속적인 활성화는 뼈에 이화 작용을 일으키고 골회전율을 향상시켜 골손실 및 골절 위험의 증가를 초래한다. 반대로 PTH에 대한 간헐적 박동성 노출은 뼈의 형성을 향상시키고, 특히 해면골 구획에서 뼈의 질량을 증가시키고 미세구조를 개선한다. 결과적으로 내인성 호르몬의 첫 34개 아미노산을 포함하는 PTH 유사체인 테리파라티드의 승인은 골다공증 치료에 중요한 발전을 이루었다. 테리파라티드는 폐경 후 골다공증, 남성 골다공증 및 스테로이드 유발 골다공증의 상황에서 척추 및 비척추 골절의 위험을 줄이면서 척추 및 엉덩이의 골밀도를 증가시키는 효능이 입증되었다. 테리파라티드의 작용 기전 중 한 가지 한계는 골형성을 자극하는 동안 골흡수가 수반되는 자극이 역시 관찰되어 유도된 순수한 골회득을 둔화시킨다는 것이다.

PTHrP의 작용 중 일부는 PTH와 겹치지만 PTHrP는 골생물학의 특정 측면에서 뚜렷한 역할을 수행하며 그 기능의 변경은 다양한 골격 질환과 관련이 있다. PTHrP는 유방 상피 세포에 의해 생리학적으로 생성되며 모유 및 전신 순환계로 분비됩니다. 수유 중에 순환하는 PTHrP는 모유 생산을 위해 유선에 필요한 모계 골격 칼슘 저

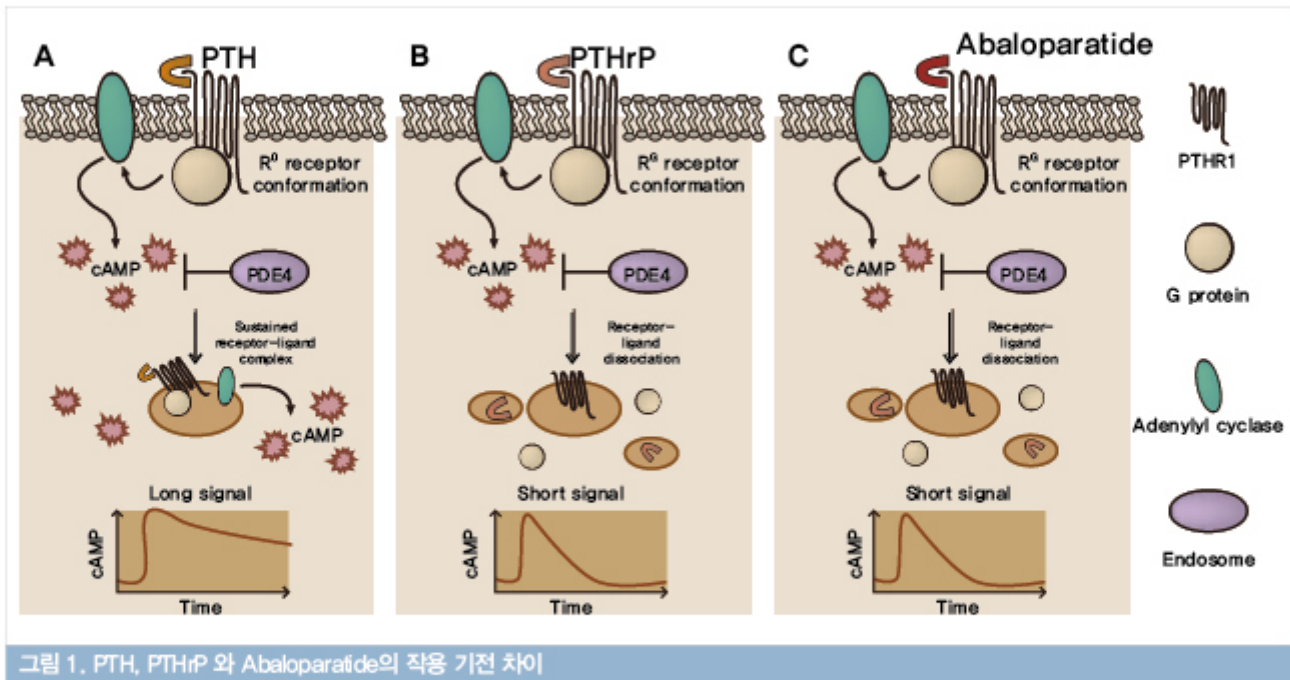


그림 1. PTH, PTHrP 와 Abaloparatide의 작용 기전 차이

장을 동원하기 위해 골흡수를 활성화한다. PTHrP는 암 유발 체액성 고칼슘 혈증의 매개체로 가장 잘 알려져 있다. 높은 수준의 순환 PTHrP는 증가된 골흡수를 매개하여 심각한 고칼슘 혈증을 유발한다.

PTH와 PTHrP는 처음 13개 아미노산 중 8개를 공유하고 다음 21개 아미노산에 대해 유사한 2차 구조를 공유하며, 이러한 서로 비슷한 서열은 이들이 동일한 수용체 PTHR1에 결합하고 활성화할 수 있도록 한다. 최근 연구에 따르면 두 가지 고친화성 PTHR1 형태, 즉 G-단백질 독립적 R0 및 G-단백질 의존적 RG 형태가 있음이 밝혀졌다(그림 1). R0 형태의 활성화는 RG 형태에서 PTHR1의 활성화보다 더 긴 신호 활성화로 이어지며, 이는 신속하지만 매우 일시적인 신호 반응을 초래한다. 이러한 결과를 토대로 R0 선택적 리간드에 비해 RG 선택적 리간드를 사용하는 더 강력한 단백질 동화 활성화가 제안되었다.

#### | 아발로파라티드 (Abaloparatide) |

아발로파라티드는 PTHrP의 34개 아미노산의 합성 유사체로, 인간 PTH(1-34)와 41% 유사하고, 인간 PTHrP(1-34)와 76% 유사하다. PTHR1에 일시적으로 결합하지만 테리파라티드보다 조골세포 및 뼈세포

표면에 있는 PTHR1의 RG 형태에 대한 선택성이 더 높다. PTHR1과의 각각의 상호 작용의 차이는 이 두 약물의 독특한 임상 효과를 매개하는 것으로 보이며, 아발로파라티드는 테리파라티드보다 골흡수에 더 적당한 효과를 나타낸다. 이는 PTHrP 투여가 골형성 마커의 용량 의존적 증가를 유발하는 반면 골흡수 마커는 사실상 변하지 않는다는 것을 보여주는 이전 임상결과와 일치한다.

난소가 제거된 쥐를 대상으로 한 전임상 연구에 따르면 12개월에 걸쳐 아발로파라티드를 사용한 치료는 골흡수를 증가시키지 않으면서 섬유주 및 피질 구획 모두에서 골형성을 향상시키는 것으로 나타났는데 이러한 효과는 이들 동물의 척추와 대퇴골에서 뼈질량과 뼈강도를 증가시키는 것으로 해석되었다. 그 후, 폐경 후 골다공증의 여러 측면을 반영하는 것으로 간주되는 모델을 구성하는 난소가 제거된 원숭이를 이용한 아발로파라티드의 치료 효과를 조사한 결과를 보면 아발로파라티드를 10개월까지 투여하면 골밀도가 증가하고 조직 형태 계측법에 의해 밝혀진 바와 같이 우선적으로 골형성이 증가했다. 16개월에 걸친 장기 효과를 평가하기 위해 고안된 최근 연구는 이러한 결과를 재현하는 동시에 아발로파라티드 치료가 더 큰 요추 강도와 관련이 있음을 보여준다.

아발로파라티드는 각종 임상 연구들을 토대로 최근 FDA에 의해 폐경기 후 골다공증 치료용으로 승인되었다. 2상 용량 측정 연구는 매일 위약을 비교하는 24주 무작위, 병렬 그룹, 이중 맹검, 위약 대조 연구였는데, 폐경기 후 골다공증이 있는 222명의 여성에서 아발로파라티드 20, 40 및 80 µg 및 테리파라티드 20mg를 투여하고 비교 분석하였는데, 24주에 아발로파라티드 80µg 투여군은 요추, 대퇴 경부 및 전체 고관절에서 위약에 비해 골밀도를 유의하게 증가시켰다. 아발로파라티드와 테리파라티드를 직접 비교한 결과, 아발로파라티드를 사용한 전체 고관절에서 골밀도가 더 뚜렷하게 증가한 반면, 요추와 대퇴 경부에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다. ACTIVE 시험은 폐경기 후 골다공증이 있는 여성 2,463명을 대상으로 아발로파라티드 80µg과 위약을 매일 주사한 군과 20µg의 테리파라티드를 매일 주사한 군을 비교한 18개월 3상 이중 맹검 무작위 임상 시험이었다. 위약과 비교할 때, 아발로파라티드는 요추, 대퇴 경부 및 전체 고관절에서 골밀도를 더 크게 증가시켰다. 테리파라티드와 비교하여 아발로파라티드는 요추 및 대퇴 경부에서 골밀도가 더 뚜렷하게 개선되었다.

이 시험의 1차 평가 변수는 척추 골절이었는데 위약에 비해 아발로파라티드를 사용한 군에서 척추 골절이 86% 감소했다. 위약과 비교하여 비척추 골절은 아발로파라티드군에서 유의하게 감소했지만 테리파라티드군은 치료효과를 입증하지 못했다. 주요 골다공증 골절에 대한 탐색적 분석은 테리파라티드에 비해 아발로파라티드가 유리한 결과를 나타냈다.

고칼슘혈증은 위약보다 테리파라티드와 아발로파라티드에서 더 빈번했으며, 아발로파라티드와 비교할 때 테리파라티드에서 더 높은 고칼슘혈증 발생 경향이 있었다. 다른 부작용은 그룹간에 유사했으며 위장 문제, 주사 부위 반응, 현기증 및 근육통이 보고되었다. 신생물과 관련하여 집단간에 현저한 경향은 없었다. 중앙 발생 보고는 쥐를 대상으로 한 연구를 기반으로 하는데 2년 동안 아발로파라티드와 테리파라티드 및 위약을 비교한 연구에서, 위약과 비교했을 때 아발로파라

티드와 테리파라티드에서 골육종 및 골 모세포종 발생률이 더 높은 것으로 나타났다. 참고로, 사용된 선량은 인간에게 처방된 일반적인 선량보다 10~25배 더 높은 노출을 초래하는 것으로 추정되었다. Osteosarcoma Surveillance Study에서 7년의 추적 조사 후 사람에서 테리파라티드와 그에 따른 골육종 사이의 연관성을 발견하지 못했다.

ACTIVE 시험의 사후 분석은 이전 골절의 유무와 관계 없이 다양한 연령과 기준 위험에 걸쳐 아발로파라티드의 골절 방지 효능을 강조했는데, 이러한 결과는 FRAX 도구를 사용하여 기준 골절 확률을 평가한 ACTIVE 시험의 또 다른 사후 분석에서 확인되었다. 또한, 뼈 생김을 받은 105명의 여성을 대상으로 한 ACTIVE 시험의 하위 연구에서 조직학적 분석을 통해 세 그룹 모두에서 정상 세포 형태를 보고한 반면, 조직 형태 측정에서는 아발로파라티드 대 위약으로 침식된 표면이 낮고 두 약물 대 위약( $P < 0.05$ )은 두 약물 모두 뼈 재형성을 유도함을 의미한다.

ACTIVEExtend 연구는 원래 ACTIVE 시험에서 아발로파라티드 또는 위약으로 치료받은 1139명의 환자를 대상으로 알렌드로네이트를 사용한 순차적 치료의 효과를 평가하기 위해 설계되었는데 발표된 6개월 중간 분석에 따르면 모든 골격 부위에서 위약-알렌드로네이트군에 비해 아발로파라티드-알렌드로네이트군에서 골밀도가 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 아발로파라티드-알렌드로네이트를 사용한 새로운 형태학적 척추 골절의 경우 87% 상대적 위험 감소, 아발로파라티드-알렌드로네이트를 사용한 비척추 골절 발생률의 52% 위험 감소가 있었다. ACTIVEExtend의 최종 결과는 43개월의 누적 치료 후 위약-알렌드로네이트에 비해 아발로파라티드-알렌드로네이트에서 새로운 척추 골절의 상대적 위험 감소가 84%임을 확인했다.

남성 골다공증 치료에서 아발로파라티드의 효능을 조사하기 위한 무작위 이중 맹검 위약 대조 3상 연구는 현재 진행 중이다. 또한 피부 패치로서 아발로파라티드의 적용도 평가 중이다.

## 결론

현재 골다공증 치료를 위한 추가적인 골형성촉진제가 충족되지 않은 분명한 필요성이 있다. 조골세포 분화 및 기능을 매개하는 세포 내 기전 및 신호 전달 경로에 대한 더 나은 이해는 새로운 골형성촉진제의 개발에 기여했다. 그 중 로모소주맵과 아발로파라티드가 폐경 후 골다공증에 대한 3상 임상 시험을 성공적으로 완료하고 FDA의 약제 승인을 받았다. 제시된 모든 임상 시험(FRAME, ARCH, ACTIVE)은 골흡수억제 순차 치료 요법으로 전환되었으며, 골형성촉진 요법에서 얻은 뼈 개선을 유지하고 안정화하기 위해 골흡수억제 요법이 필요하다는 일반적인 동의가 있다. 치료 옵션의 증가는 확실히 환자에게 도움이 될 것이다. 그러나 올바른 순서로 올바른 약물을 선택하는 것은 점점 더 복잡해지고 작용 방식에 대한 자세한 지식을 필요로 한다. 요약하자면, 아발로파라티드 등 새로운 골형성촉진제의 현재 효능 데이터는 설득력이 있어 보이며, 이러한 약물에 이어 강력한 골흡수억제제를 사용하면 중증 골다공증에 대한 기존 치료 옵션을 개선할 수 있다. 앞으로 추가 연구를 통해 폐경 후 골다공증 이외의 환경에서의 효능뿐만 아니라 이러한 약제의 안전성과 장기적인 효과를 더 잘 정의하는 데 도움이 될 것이다. Bonejour

## 참고문헌

1. Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. J Mol Endocrinol. 2019 62:R145-R154
2. Makras P, Delaroudis S, Anastasilakis AD. Novel therapies for osteoporosis. Metabolism. 2015 64:1199-1214
3. Chan CK, Mason A, Cooper C, Dennison E. Novel advances in the treatment of osteoporosis. Br Med Bull. 2016 119:129-142