

## 골다공증 치료제 Alendronate에 대하여

한국임상약학회 편집실

자료제공 : 한국 MSD(주)

자료정리 : 숙명여자대학교 의약정보연구소 - 조혜경 Pharm. D.

### Introduction

Alendronate sodium(상품명 Fosamax<sup>®</sup>, MSD(주))은 bisphosphonate 계통의 화합물로 미국 Food and Drug Administration(FDA)로부터 1995년 9월에 승인 받은 약물이다.<sup>1)</sup> Alendronate는 폐경후 여성의 골다공증 예방 및 치료와 Paget's disease 치료제로 시판을 허가 받았는데, bisphosphonate계로는 처음으로 골다공증의 치료제로 FDA의 승인을 받은 약물이라는데 그 의의를 둘 수 있다(다른 bisphosphonate계 약물인 Etidronate도 골다공증의 치료에 효과가 있음이 연구되었으나<sup>2,3)</sup> FDA로부터 승인을 받지 못하였다). Alendronate의 국내 시판이 최근 허용됨에 따라, 이 약의 임상 약물학적 특성을 평가해 보고자 한다.

### Chemistry

Alendronate의 화학식은  $C_4H_2NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ 로 분자량은 325.12이며, 구조식은 Fig. 1에 나타나 있다.<sup>4)</sup> Alendronate를 포함한 bisphosphonate계열 약물의 활성은 아미노기가 있는 side chain 말단의 aliphatic chain내 탄소의 수와 관련이 있는 것으로 알려져 있는데, 약효가 있을 최적의 탄소 수는 4이며 Alendronate도 4개의 탄소를 가진 amino side chain 을 가지고 있다.<sup>5)</sup>

Alendronate sodium염은 물과 알코올에 쉽게 용해되며 클로르포름에는 불용성이다. 5 mg, 10 mg 정제가 있으며, microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, croscarmellose sodium, magnesium stearate가 제 성분으로 들어 있다.<sup>1)</sup>

### Pharmacology

#### Mode of action

건강한 뼈의 유지는 뼈의 흡수(resorption)와 형성(formation)의 균형유지와 교체속도에 의해 조절된다.

소수골과 치밀골로 이루어지는 뼈조직은 파골세포(osteoclast)의 활성에 의해 계속적으로 파괴되고 조골세포(osteoblast)의 활성에 의해 재형성되어진다. 소아에서는 뼈의 흡수부위와 생성부위가 달라서 성장을 야기시키고, 성인의 경우에는 뼈의 흡수와 형성이 동일한 부위에서 일어난다.<sup>6)</sup> 정상적인 상태에서는 뼈의 흡수와 형성이 같은 속도로 일어나 균형이 유지되지만, 폐경이후나 신체가 하중을 충분히 받지 못하는 상태에서는 두 과정의 균형이 깨어져 뼈의 손실이 일어나게 된다. 이러한 불균형은 내인성 estrogen, 부갑상선 호르몬등과 같은 인자에 의하여서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup>

Alendronate를 포함한 bisphosphonate계열의 약물은 뼈의 흡수(resorption)를 억제한다. 이 약들의 작용기전에 대해 완전히 알려져 있지 않은데, 이들은 뼈의 형성에 필요한 Calcium hydroxyapatite 결정에 결합하여 그 활성을 떨어뜨리고, 파골세포에 의한 흡수가 활발히 일어나고 있는 뼈의 표면에 결합하여 파골세포의 형태를 변화시켜 그 흡수능력을 억제함으로써 흡수되는 뼈의 양을 감소시킨다.<sup>7)</sup> 조골세포에 의한 뼈의 형성과정은 정상적으로 일어나므로 결국 전체적인 뼈의 질량은 증가하게 된다. Alendronate는 다른 bisphosphonate계열의 약물과 비교하였을 때 100배에서 500배 이상까지 강력하고 선택적으로 뼈의 흡수를 억제한다.<sup>7)</sup>

### Clinical pharmacokinetics

#### Absorption

Alendronate의 생체이용률은 공복 복용시에도 0.7%로 매우 낮다. 음식물과 함께 또는 식후 2시간 이내에 투여하였을 때는 생체이용률이 거의 측정되지 않았다.<sup>8,9)</sup> Alendronate의 임상실험에서는 아침 식전 적어도 30분 이전에 약을 복용하였을 때에 치료효과가 관찰되었다. 커피나 오렌지 주스를 복용하였을 경우에도 약의

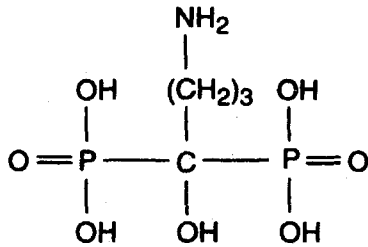


Fig. 1. Alendronate의 화학 구조.<sup>4)</sup>

생체이용률이 60% 이상 감소하는 것이 보고되었다.<sup>10)</sup>

#### Distribution

Alendronate는 신속하게 뼈조직에 분포된다. 사람에게 있어서 뼈의 항정상태 분포용적(steady-state volume of distribution)은 28 L 이상이다. 혈장에서의 단백질 결합도는 78%이다.<sup>11)</sup>

#### Metabolism

생체 내에서 특별한 대사가 일어나지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>8,11)</sup>

#### Elimination

10 mg의 Alendronate를 IV 주사한 이후 실험 측정하였을 때, 50%의 약물이 뇨에서 배출되었으며 대변으로의 배출은 거의 관찰되지 않았다. 뼈와 결합된 Alendronate가 서서히 체외로 배출되기 때문에 경구 투여시 추정되는 약의 최종반감기(terminal half-life)는 10년 이상이다.<sup>12)</sup>

## Clinical Experiences

Alendronate의 임상효과와 안전성을 증명하기 위하여 제 2상 및 3상의 임상 시험들이 여러 가지 다른 조건하에서 시행되었다.<sup>13-15)</sup>

폐경이 된지 최소 5년 이상이면서 골다공증이 있는 45세에서 80세의 여성 994명에 대하여 Alendronate를 3년 동안 5 mg을 1일 1회 투여한 경우, 10 mg을 1일 1회 투여한 경우와, 20 mg을 1일 1회 2년 투여 후에 5 mg을 1일 1회 1년 투여한 경우, 위약을 투여한 경우에서 Bone mineral density와 척추골절의 빈도, 신장감소 정도가 각각 어떻게 달라지는가 하는 비교임상연구가 시행되었다.<sup>13)</sup> 실험 결과에 따르면 위약 복용환자에서는 Bone mineral density가 감소한 반면, Alendronate 복용환자는 전신의 뼈에서 Bone

mineral density가 증가하였음이 관찰되었다. 3년 동안 약을 복용한 후 10 mg group과 위약 group을 비교하였을 때 Bone mineral density의 평균차이가 척추부에서  $8.8 \pm 0.4\%$ , 대퇴부에서는  $5.9 \pm 0.5\%$  였다( $P < 0.001$ ). Alendronate 복용의 경우 척추골절빈도가 위약에 비해 48% 감소하였고( $3.2\%$  vs.  $6.2\%$ ;  $P = 0.03$ ), 신장의 감소정도도 위약보다 적었다. 용량별로 비교하였을 때, 10 mg group이 5 mg group보다 임상효과가 좋았고, 20 mg group과 10 mg group은 큰 차이가 없었다. 복통이 가장 많이 발생한 부작용으로 Alendronate 10 mg group에서 6.6%(위약 group 4.8%) 발생하였다.<sup>13)</sup>

Alendronate 복용에 따른 척추 및 다른 부위의 골절 발생여부를 위약복용과 비교 평가한 임상시험이 2027명의 척추골절이 이미 있는 골다공증 환자에게 실시되었다.<sup>14)</sup> Alendronate의 용량은 5 mg 1일 1회 24개월 복용 후 10 mg 1일 1회 복용으로 모두 36개월 동안 시행되었다. Alendronate 복용 group에서는 23건(2.3%)의 새로운 임상적 척추골절이 일어났고, 위약 group에서는 50건(5%)의 새로운 척추골절이 발생하였다(relative hazard 0.45). Alendronate와 위약 group에서 골반골절과 손목골절의 relative hazard는 각각 0.49와 0.52로 Alendronate 복용이 척추 이외의 부위에서도 골절 예방효과를 가짐이 보여졌다. 이 연구팀은 연령이나 Bone mineral density가 기본적으로 다른 환자에게서의 상대적인 약물 효과도 분석하였는데, Alendronate는 골절가능성이 높은 75세 이상의 노인환자나, Bone mineral density가 상대적으로 낮은 심한 골다공증 환자에게도 임상적으로 유의한 골절예방의 효과가 있음이 나타났다.<sup>14)</sup>

폐경발생 6개월 이상인 60세 이하의 여성(총환자수 1174명)에게 2.5 mg과 5 mg의 Alendronate와 위약, estrogen-progestin replacement therapy를 각각 투여하여 Bone mineral density의 변화를 2년에 걸쳐 비교 측정하였다.<sup>15)</sup> 위약복용환자는 몸 전역에 걸쳐 Bone mineral density가 감소함이 관찰되었고, 5 mg 복용환자에서는 요추에서 평균  $3.5 \pm 0.2\%$ 의 Bone mineral density 증가가 관찰되었고, 요관절에서는  $1.9 \pm 0.1\%$ 의 증가가 측정되었다. 전박골에서는 Bone mineral density의 증가가 관찰되지는 않았으나 감소정도가 위약보다 적었고, 2.5 mg 복용보다 5 mg 복용이 효과가 더 좋았다. Estrogen-progestin group과 Alendronate group을 비교하였을 때는 그 효과나 부작용발현에서 결과가 유사하였다.<sup>15)</sup>

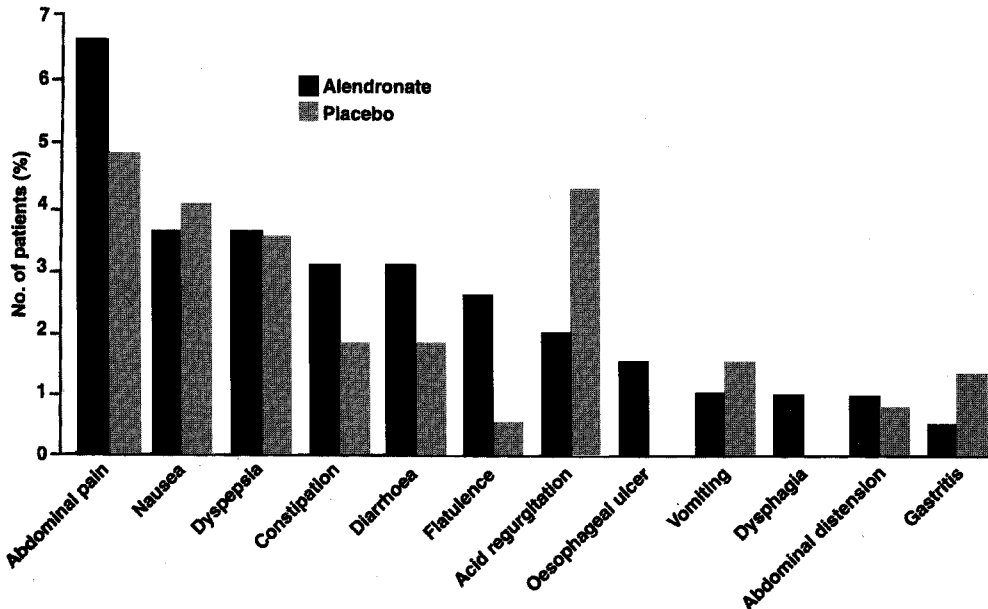


Fig. 2. Alendronate의 복용에 따른 부작용 발현.<sup>16)</sup> 폐경기 골다공증환자에게 Alendronate 10 mg(환자수=196명) 이나 위약(placebo)(환자수=397)을 투여하였을 때의 비교.

### Safety

소화기계의 부작용이 Alendronate 복용 후 가장 빈번히 발생하였다.<sup>4,16)</sup> 복부통증, 오심, 소화불량, 변비, 설사 등이 약 3~7% 정도의 환자에서 발생하였는데 위약군과 비교하여 통계적으로 유의성이 있을 정도는 아니다(Fig. 2). 비소화기계로 비교적 빈발한 부작용으로는 골근육통(위약 2.5% vs. Alendronate 4.1%), 두통(위약 1.5% vs. Alendronate 2.6%) 등이 있다. 치료 용량인 5 mg에서 20 mg 범위에서는 용량변화와 관련된 부작용의 빈도나 양상의 변화는 관찰되지 않았다.<sup>4,16)</sup>

다른 나라에서 Alendronate의 시판 이후 실시된 post-marketing survey에서 식도관련 부작용들이 보고되었는데(총 470000환자 중 199건), 그 중 30건 정도는 입원치료가 필요한 화학성분 접촉에 의한 부식성 식도염 및 궤양이었다.<sup>16,17)</sup> 대부분의 경우 복용에 따른 주의를 지키지 않았거나 원래 궤양이 있는 환자였지만 주의가 필요할 것이다.

### Clinical Uses

일반적인 폐경 후 골다공증의 치료로는 10 mg을 1일 1회 복용하는 것이 권장된다. 음식물에 의한 흡수

감소를 피하기 위해 적어도 아침식사 30분 이전 아무것도 먹지 않은 상태에서 복용할 것을 반드시 환자에게 지시하여야 하며, 소화기의 부작용을 피하기 위해 약과 함께 적어도 200 ml 이상의 물(광천수, 주스, 우유, 커피는 안됨)을 마실 것과 약을 복용한 후 자리에 다시 눕지 말 것을 환자에게 특별히 지시하여야 한다. 취침 전이나 기상 전에 Alendronate를 복용해서는 안 된다. 특별히 칼슘 결핍증을 가진 환자가 아닐 경우에는 따로 칼슘 제제를 복용할 필요가 없다고 제약회사는 제시하고 있는데, 임상시험에 따라서는 대상환자들에게 칼슘제제를 함께 복용시킨 경우도 있었다.<sup>13)</sup> 골다공증의 예방을 위해서는 5 mg 1일 1회 경구 복용하여야 하는데 복용에 따른 유의점은 10 mg과 같다. 노인환자나 약간의 신기능저하가 있는 환자(Creatinine clearance>35 ml/min)에게는 특별한 용량조절이 필요없다.<sup>16)</sup>

약의 복용기간에 대한 구체적인 연구는 되어 있지 않다. 최소한 3년은 복용해야 한다고 권장되고 있는데,<sup>16)</sup> 약의 반감기가 10년 이상임을 감안하면 평생동안 복용할 필요는 없으리라 여겨진다. 구체적인 복용기간의 산출을 위하여 약의 복용을 중단한 경우에 시간경과에 따라 뼈에 어떤 변화가 일어나는가에 대한 연구가 더 시행되어야 할 것이다.

## Conclusion

Alendronate는 폐경기 후 여성에게 빈발하는 골다공증 치료 및 예방에 효과가 있다. 일반적으로 보고된 부작용의 빈도는 위약과 비교하여 그리 높지 않으나, 입원을 요하는 부식성 식도염 발생이 보고되어 있으므로 이에 대한 환자 교육 및 대처가 필요하다. 음식물과 복용시 생체이용률의 감소가 임상적으로 유의하므로 이 부분에 대하여서도 충분한 환자 교육이 되어야 한다. 또, 기존의 다른 골다공증치료제와 비교하여 임상적인 장점이 있는지에 대한 비교연구가 더 되어야 할 것이며, 장기복용에 따른 약효와 부작용에 대해서도 더 고찰되어야 할 것이다.

Alendronate는 지난 11월 2일부터 국내시판이 허용되었으며 보험 적용이 되는 약으로 분류되어 우리나라 여성들의 폐경후 골다공증 예방 및 치료제로 쓰이게 되었다.

## References

1. 1998ed. St. Louis. Drug Facts and Comparisons. Wolters Kluwer Company. 1998: 665-79.
2. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
3. Watt NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
4. Jeal W, Barradell LB, McTavish D. Alendronate; A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 1997; 53(3): 415-34.
5. Fleisch H. New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1993; 3 (suppl. 2): 15-22.
6. Fleisch H. Bone and mineral metabolism. In: Bisphosphonates in bone disease from the laboratory to patient. 1st ed. Berne: Stampfi & Co Ltd. 1993: 8-24.
7. Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action: Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-105.
8. Gertz BJ, Kline WF, Matuzxewsk BK, et al. Oral bioavailability and dose proportionality of Alendronate(aminohydroxy-butylidene bisphosphonate) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (Suppl. 1): S281.
9. Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, et al. Rationale for the use of Alendronate in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995; 5: 1-13.
10. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Studies of the oral bioavailability of Alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 288-98.
11. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Clinical pharmacology of Alendronate sodium. *Osteoporos Int* 1993; 3 (Suppl. 3): 13-6.
12. Lin JH, Chen I-W, Deluna FA. Nonlinear kinetics of Alendronate plasma protein binding and bone uptake. *Drug Metab Dispos* 1993; 20: 608-13.
13. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
15. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with Alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485-492.
16. Merck & Co. Alendronate perescribing information. West point, Pennsylvania, USA. Sept 1995.
17. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of Alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.