

사용상의주의사항(전문가)

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

심혈관계 안전성을 평가하기 위하여 미국과 유럽에서 시판 후 임상시험을 각각 진행하였다.

① CARES study

이 약의 심혈관계 위험을 평가하기 위해 무작위, 이중 맹검, 알로푸리놀- 대조군 심혈관계 성과 연구 (CARES) 를 실시하였다. 이 연구는 이 약으로 치료받은 환자(3,098명)와 알로푸리놀로 치료 받은 환자 (3,092 명) 간의 MACE(Major Adverse Cardiovascular Events) 위험을 비교하였다.

1 차 평가 항목은 심혈관계 사망, 비치명적인 심근경색, 비치명적인 뇌졸중, 또는 긴급 관상동맥 재혈관화에 따른 불안정한 협심증으로 정의 된 MACE(Major Adverse Cardiovascular Events) 의 최초 발생 시점이었다. 이 연구는 MACE(Major Adverse Cardiovascular Events)의 누적위험함수비율에 대해서 위험 차이를 미리 지정된 1.3 만큼 제외하도록 설계되었다. Independent committee 는 MACE(Major Adverse Cardiovascular Events) 결정을 위해 사전 정의 된 기준에 따라 심각한 심혈관계 이상 반응에 대해 맹검 평가를 실시하였다. 이 연구는 사건 중심적이었고 충분한 수의 주요 성과 사건이 발생할 때까지 환자들을 추적하였다. 연구 중 추적 관찰 기간의 중간 값은 2.6 년이었다.

무작위로 선정된 이 약 투여군은 처음 1 일 1 회 40 mg 을 투여 받고 2 주 동안 혈청요산이 6 mg/dL 이상인 경우 80 mg 으로 1 일 1 회로 증가시켜 투여 받았다. 무작위로 선정된 알로푸리놀 투여군은, 정상 신장 기능 또는 경미한 신장 기능 장애(추정된 크레아티닌 클리어런스가 60 ml/분 이상 90 ml/minute 미만)가 있었으며 처음에 1 일 1 회 300 mg 을 투여받았고 혈청요산이 6 mg/dL 미만 또는 1 일 1 회 600 mg의 알로푸리놀 용량이 달성 될 때까지 100 mg/day 씩 매달 용량을 증가시켰다; 중증의 신부전증(크레아티닌 클리어런스가 30 ml/분 이상 60 ml/minute 미만) 환자들의 경우 처음에는 1 일 1 회 200 mg 을 투여받았고 혈청요산이 6 mg/dL 미만 또는 1 일 1 회 400 mg의 알로푸리놀 용량이 달성 될 때까지 100 mg/day 씩 매달 용량을 증가시켰다.

인구의 평균 연령은 65 세 (범위 : 44 세에서 93 세) 였다. 대부분의 환자는 남성 (84 %) 과 백인(69 %) 이었다. 환자들은 약 12 년 동안 통풍 진단을 받았고 평균 혈청요산은 8.7 mg/dL 이었고 지난해에 적어도 1 건의 통풍 발작을 경험 한 사람은 90 % 였다. 심혈관계 병력으로는 심근경색 (39 %), 불안정 협심증에 대한 입원(28 %), 심장 혈관 재시술(37 %) 및 뇌졸중(14 %) 이 포함되었다.

가장 흔한 합병증은 고혈압 (92 %), 고지혈증(87 %), 당뇨병(55 %), 미세 및/또는 거대 혈관 질환이 있는 당뇨병(39 %) 그리고 신장 손상(92 % 크레아티닌 클리어런스가 30 ~ 89 mL/분] 이었다. 심혈관계 약물

의 사용은 여러 치료군간에 균형을 이루었다. 심혈관계 질환 약물은 다음을 포함하였다: ACE 억제제 또는 ARB(70 %), 지질조절약물(74 %), 아스피린(62 %), 베타 차단제(59 %), 칼슘 채널 차단제(26 %) 및 비아스피린항혈소판제(31 %). 1차 MACE(Major Adverse Cardiovascular Events) 평가 항목 및 개별 구성 요소에 대한 연구 결과는 다음과 같다. 종합 1 차 평가 항목의 경우, 이 약 사용군은 알로푸리놀군에 비해 열등하지 않았다.

치명적이지 않은 심근경색, 뇌졸중 및 긴급 관상동맥 재혈관화에 따른 불안정한 협심증의 발생률도 비슷하였다. 이 약(심혈관계 사망 134 명, 1 년동안 환자 100 명당 1.5 명) 으로 치료받은 환자에서 알로푸리놀(심혈관계 사망 100 명, 1 년동안 환자 100 명당 1.1 명) 로 치료 한 환자보다 심혈관계 사망률이 높았다. 급성 심혈관계 사망은 알로푸리놀군(3,092 명 중 56 명, 1.8 %) 과 비교하여 이 약 사용군(3,098 명 중 83 명, 2.7 %) 에서 판결된 심혈관계 사망의 가장 흔한 원인이었다. 이 약과 관련된 심혈관계 사망의 생물학적 타당성은 불분명하다.

모든 원인 사망률은 심혈관계 사망의 높은 비율 때문에 알로푸리놀군(199 명 사망, 6.4 %, 100 명당 2.2 명) 보다 이 약 사용군(243 명 사망, 7.8 %, 100 명당 2.6 명) 에서. 높게 나왔다.[Hazard Ratio : 1.22, 95 % 신뢰구간: 1.01, 1.47]

표 4: CARES 연구의 MACE(Major Adverse Cardiovascular Events) 발생률					
	페복소스타트 N=3098		알로푸리놀 N=3092		누적위험함수비율
	발병 환자 N (%)	1년 동안 환자 100명당 N	발병 환자 N (%)	1년 동안 환자 100명당 N	95% 신뢰구간
MACE(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중 또는 급성 관상동맥 재건술을 포함한 불안정형 협심증)	335 (10.8)	3.8	321 (10.4)	3.7	1.03 (0.89, 1.21)
심혈관계 사망	134 (4.3)	1.5	100 (3.2)	1.1	1.34 (1.03, 1.73)
비치명적 MI	111 (3.6)	1.2	118 (3.8)	1.3	0.93 (0.72, 1.21)
비치명적 뇌졸중	71 (2.3)	0.8	70 (2.3)	0.8	1.01 (0.73, 1.41)
긴급 관상동맥 재혈관화에 따른 불안정한 협심증	49 (1.6)	0.5	56 (1.8)	0.6	0.86 (0.59, 1.26)

② FAST study

이 약의 심혈관계 위험을 평가하기 위해 전향적, 무작위배정, 공개, 평가변수 눈가림, 다기관, 비열등성 입증 디자인으로 설계한 후속 등록 후 연구 (FAST)를 실시하였다. 적어도 한 개 이상의 심혈관계 위험 요소가 있으며, 알로푸리놀을 복용 중인 (중위값: 6년) 60세 이상 만성 고요산혈증 환자 6,128명을 대상으로 이 약으로 치료받은 환자 3,063명, 알로푸리놀로 치료받은 환자 3,065명 간의 심혈관계 안전성을 비교하였다.

일차 평가변수는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 바이오마커-양성 급성 관동맥 증후군으로 인한 입원, 또는 비치명적 뇌졸중으로 정의된 복합평가변수의 최초 발생 시점이었으며, 비열등성 한계는 1.3이었다. Independent committee는 임상적 사건 (일차 복합 평가변수, 이차 심혈관계 평가변수, 그리고 사망)의 결정을 위해 사전 정의된 기준에 따라 평가를 실시하였다. 이 연구는 충분한 수의 일차 평가변수를 수집하기 위해 환자들을 추적하였으며, 추적 관찰 기간의 중간 값은 1,467일 (IQR 1,029-2,052)이었다.

무작위 배정 전 스크리닝 방문에서 혈청 요산 농도를 측정하였으며, 기존 복용 중인 알로푸리놀 용량에서 EULAR 목표치 (0.357mmol/L (<6mg/dL)) 미만으로 조절되지 않은 경우 환자의 요산 농도가 목표치에 도달할 때까지 또는 최대 허가 용량 (900mg/day) 또는 최대 허용 알로푸리놀 용량에 도달할 때까지 2주마다 100mg/일 용량을 증가시키는 도입기 (lead-in phase)를 실시하였다.

무작위로 선정된 이 약 투여군은 첫 2주 동안 1일 80mg을 투여 받고, 2주 후 혈청 요산이 EULAR 목표치에 도달하지 못한 경우 1일 120mg으로 증가시켜 투여 받았다. 무작위로 선정된 알로푸리놀 투여군은 무작위배정 전 결정된 최적의 용량으로 알로푸리놀을 복용하였다.

인구의 평균 연령은 71세 (표준편차: 6.4)였으며, 대부분의 환자는 남성 (85.3%)과 백인 (99.1%)이었다. 환자들은 약 6년간 통풍 치료를 위해 알로푸리놀을 복용하였고, 평균 혈청 요산은 0.297mmol/L였다. 심혈관계 병력으로는 관상동맥재개통술 (12%), 의학적 치료를 요하는 협심증 (12%), 심근경색 (11%), 급성 관동맥 증후군 (10%), 뇌졸중 (5%), 일과성 허혈 발작 (5%), 또는 심부전 (5%) 등이 포함되었다.

가장 흔한 합병증은 당뇨 (23%), 신장 질환 (16%), 천식 (11%), 그리고 만성 폐쇄성 폐질환 (7%)이었다. 심혈관계 약물의 사용은 치료군 간에 균형을 이루었다. 심혈관계 질환 약물은 다음을 포함했다: ACE 억제제 (40%), 스타틴 (59%), 아스피린을 포함한 항혈소판제 (35%), 아스피린 (30%).

일차 평가변수인 복합평가변수의 항목 및 개별 구성 요소에 대한 연구 결과는 다음과 같다. 일차 평가변수의 경우, 이 약 사용군(복합평가변수 발생 172명, 1년 동안 환자 100명당 1.723명)은 알로푸리놀군(복합평가변수 발생 241명, 1년 동안 환자 100명당 2.054명)에 비해 열등하지 않았다 [위험비: 0.85, 95% 신뢰구간: 0.70-1.03]. 이차 평가변수 중 심혈관계 사망률은 이 약 투여군(심혈관계 사망 62명, 1년 동안 환자 100명당 0.610명)이 알로푸리놀군(심혈관계 사망 82명, 1년 동안 환자 100명당 0.677명) 대비 낮았다 [위험비: 0.91, 95% 신뢰구간: 0.66, 1.27].

일차 평가변수의 개별 구성 요소인 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 바이오마커-양성 급성 관동맥 증후군으로 인한 입원, 비치명적 뇌졸중의 발생률에 대해 이 약 사용군은 알로푸리놀군에 비해 열등하지 않았다.

또한, 일차 평가변수에 대해 심근경색, 뇌졸중, 급성 관동맥 증후군의 병력이 있었던 환자를 대상으로 하위 그룹 분석을 진행한 결과, 두 군간 유사한 결과를 보였다 (이 약 투여군(65명(9.5%)), 알로푸리놀군(83명(11.8%)), [위험비: 1.02, 95% 신뢰구간: 0.74-1.42].

이전 CARES 연구와 대조적으로, 본 연구에서 이 약은 알로푸리놀에 비해 모든 원인에 의한 사망 또는 심혈관계 사망의 증가 신호를 발견하지 못했다. 전체적으로, 이 약 투여군 (심혈관계 사망 62명 및 모든 원인에 의한 사망 108명)에서 사망이 알로푸리놀군 (심혈관계 사망 82명 및 모든 원인에 의한 사망 174명)의 사망보다 적었다.

표 5: FAST 연구의 일차 평가변수 (복합평가변수) 및 심혈관계 사망률					
	페북소스타트 N=3063		알로푸리놀 N=3065		누적위험함수비 율
	발병환자 N (%)	1년동안 환자 100명당 N	발병환자 N (%)	1년동안 환자 100명당 N	95% 신뢰구간
복합평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 바이오마커-양성 급성 관동맥 증후군으로 인한 입원, 비치명적 뇌졸중)	172 (5.6)	1.723	241 (7.9)	2.054	0.85 (0.70-1.03)
심혈관계 사망	62 (2.0)	0.610	82 (2.7)	0.677	0.91 (0.66-1.27)
비치명적심근경색 또는 바이오마커-양성 급성 관동맥 증후군으로 인한 입원	77 (2.5)	0.767	98 (3.2)	0.824	0.94 (0.70-1.27)
비치명적 뇌졸중	58 (1.9)	0.574	80 (2.6)	0.670	0.87 (0.62-1.21)
모든 원인에 의한 사망	108 (3.5)	1.062	174 (5.7)	1.438	0.75 (0.59-0.95)
심부전으로 인한 입원	65 (2.1)	0.645	89 (2.9)	0.745	0.88 (0.64-1.21)
불안정, 신규 또는 악화 협심증으로 인한 입원	4 (0.1)	0.039	12 (0.4)	0.099	0.39 (0.13-1.22)

관상동맥재건술을 위한 입원	65 (2.1)	0.648	78 (2.5)	0.654	1.00 (0.72-1.39)
뇌혈관 재생을 위한 입원	2 (0.1)	0.020	8 (0.3)	0.066	0.30 (0.06-1.42)
일과성 허혈발작으로 인한 입원	18 (0.6)	0.177	23 (0.8)	0.191	0.94 (0.51-1.74)
비치명적 심정지로 인한 입원	2 (0.1)	0.020	6 (0.2)	0.050	NA
정맥 및 말초 동맥 혈관 질환증으로 인한 입원	29 (0.9)	0.287	35 (1.1)	0.291	0.99 (0.61-1.62)
허혈의 증거가 없는 부정맥으로 입원	55 (1.8)	0.546	45 (1.5)	0.375	1.47 (0.99-2.18)