

## 한국인 급성 심근경색증 환자에서 Tenecteplase (TNK-tPA) 와 Alteplase (rt-PA) 의 효과 비교 (무작위, 다기관, 관상동맥 조영술을 이용한 임상 시험)

전남대학교병원,<sup>1</sup> 계명대학교 동산의료원,<sup>2</sup> 동아대학병원,<sup>3</sup> 경희대학교병원,<sup>4</sup> 서울대학교병원,<sup>5</sup> 울산의대 서울아산병원,<sup>6</sup> 아주대학교병원,<sup>7</sup> 연세의대 세브란스병원,<sup>8</sup> 원주의대 원주기독병원<sup>9</sup>

정명호<sup>1</sup> · 김 원<sup>1</sup> · 강정채<sup>1</sup> · 한성욱<sup>2</sup> · 허승호<sup>2</sup> · 김권배<sup>2</sup> · 차광수<sup>3</sup> · 김무현<sup>3</sup>  
강홍선<sup>4</sup> · 배종화<sup>4</sup> · 채인호<sup>5</sup> · 오병희<sup>5</sup> · 홍명기<sup>6</sup> · 박성욱<sup>6</sup> · 박승정<sup>6</sup> · 최소연<sup>7</sup>  
탁승제<sup>7</sup> · 최동훈<sup>8</sup> · 장양수<sup>8</sup> · 조승연<sup>8</sup> · 유병수<sup>9</sup> · 윤정환<sup>9</sup> · 최경훈<sup>9</sup>

### A Comparison of Tenecteplase(TNK-tPA) and Alteplase(rt-PA) in Korean Patients with Acute Myocardial Infarction(A Randomized, Multi-Centered Coronary Angiographic Trial)

Myung Ho Jeong, MD<sup>1</sup>, Weon Kim, MD<sup>1</sup>, Jung Chae Kang, MD<sup>1</sup>, Seong Wook Han, MD<sup>2</sup>,  
Seung Ho Hur, MD<sup>2</sup>, Kwon Bae Kim, MD<sup>2</sup>, Kwang Soo Cha, MD<sup>3</sup>, Moo Hyun Kim, MD<sup>3</sup>,  
Heung Sun Kang, MD<sup>4</sup>, Jong Hwa Bae, MD<sup>4</sup>, In Ho Chae, MD<sup>5</sup>, Byung Hee Oh, MD<sup>5</sup>,  
Myeong Ki Hong, MD<sup>6</sup>, Seong Wook Park, MD<sup>6</sup>, Seung Jung Park, MD<sup>6</sup>, So Yeon Choi, MD<sup>6</sup>,  
Seung Jae Tahk, MD<sup>7</sup>, Dong Hoon Choi, MD<sup>8</sup>, Yang Soo Jang, MD<sup>8</sup>, Seung Yun Cho, MD<sup>8</sup>,  
Byung Su Yoo, MD<sup>9</sup>, Jung Han Yoon, MD<sup>9</sup> and Kyung Hoon Choe, MD<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Chonnam National University Hospital, Gwangju, <sup>2</sup>Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, <sup>3</sup>Dong-A University Medical Center, Busan, <sup>4</sup>Kyung Hee University Medical Center, Seoul, <sup>5</sup>Seoul National University Hospital, Seoul, <sup>6</sup>Asan Medical Center, Seoul, <sup>7</sup>Ajou University Hospital, Suwon, <sup>8</sup>Yonsei University College of Medicine Severance Hospital, Seoul, <sup>9</sup>Yonsei University, Wonju College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : This is a comparative, randomized, multi-centered, angiographic trial for the comparison of TNK-tPA with rt-PA, in Korean patients with an acute myocardial infarction (AMI). **Subjects and Methods** : Fifty four patients that were eligible for thrombolysis, diagnosed with an AMI, were randomized into two groups : TNK-tPA (single bolus injection, 25-50 mg weight adjusted ; n=25) or rt-PA (accelerated intravenous infusion, up to 100 mg ; n=29) at the emergency room. The primary endpoint was the percentage of patients with a TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) III flow 90 min following the administration of the study drug. The secondary endpoints were an infarct-related artery patency at 90 min, the percentage of patients with ST segment resolution at 60 and 180 min, and at 30 days mortality. **Results** : The baseline demographic data, including age, sex and body weight, and a medical history of prior myocardial infarction and risk factors were no different between the TNK-tPA and rt-PA groups. The pain-to-needle and door-to-needle times were also no different. The ST segment resolution was no different between the two groups. A TIMI grade 3, on a coronary angiogram, 90 min following the drug administration, was observed in 19 (76.0%) of the TNK-tPA and 17 (58.6%) of the rt-PA (p=0.24) patients. However, a TIMI grade more than 2 was higher in the TNK-tPA (100% ; 25/25) than in rt-PA group (72.4% ; 21/29) (p=0.0052). The in-hospital adverse events, and clinical outcomes at 30 days, were no different between the two groups. **Conclusion** : TNK-tPA is more convenient, and may be a preferred thrombolytic agent, for the revascularization of an AMI. (Korean Circulation J 2003;33(5):362-373)

**KEY WORDS** : Coronary disease ; Myocardial infarction ; Thrombolysis, therapeutic ; Myocardial revascularization ; Survival.

논문접수일 : 2003년 2월 7일

심사완료일 : 2003년 3월 27일

교신저자 : 강정채, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 순환기내과학교실

전화 : (062) 220-6240 · 전송 : (062) 227-4760 · E-mail : jckang@chonnam.ac.kr

## 서 론

급성 심근경색증 환자에서 혈전용해제는 초기 치료제로 폐색동맥의 조기 재관류, 경색크기 감소, 좌심실 기능 개선으로 단기 및 장기 생존율 등을 개선시킴으로써, 가장 중요한 초기 치료 방법으로 알려져 있다.<sup>1-3)</sup> 많은 노력에도 혈전용해-항혈전 치료는 조기소통의 실패 및 환자의 유의한 숫자에서 재폐색이 발생하여 그 한계가 있으며, t-PA와 같은 front-loaded 혈전용해제의 치료도 여전히 15~20% 환자에서 조기 소통의 실패를 나타낸다.<sup>4-7)</sup> 생존율 개선에 중요한 투약 90분 후 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) grade 3 flow는 투여 환자의 55~60%에서 관찰되고 있다.<sup>2-9)</sup>

단일 주사요법(Bolus injection)과 같은 간단한 투여방법은 조기에 TIMI grade 3 flow를 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 신속한 치료 및 병원 도착전 치료를 가능하게 함으로써 생존율을 개선시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다.<sup>10-14)</sup> 더 효과적이면서 안전하고 투여하기 쉬운 혈전용해제를 개발하는데 최근에 관심의 초점이 되고 있다. t-PA를 모델로 1,000가지 이상 t-PA variants들이 개발되고 있으며, 그 중 TNK-tPA는 wild type t-PA와 유사하면서 3개의 위치에 다른 아미노산을 가지고 있다. 새로운 TNK-tPA는 반감기를 길게 하고 피브린 선택성을 높이고, 플라스미노겐 활성화인자 억제제(Plasminogen activator inhibitor-1)에 대한 내성을 증가시켰다.<sup>15)</sup> 급성 동맥폐색의 동물모델에서, TNK-tPA bolus는 front-loaded t-PA와 비교하여 재소통이 빠르고, 혈전용해 정도가 더 우수하게 나타났으며, 최근에 이에 대한 연구가 진행 중이다.<sup>16)17)</sup>

본 연구에서는 한국인 급성 심근경색증 환자에서 TNK-tPA와 rt-PA의 임상효과를 비교하기 위하여 약물 투여 후 90분에 관상동맥 조영술을 시행하여TIMI flow의 변화와 원내 및 30일간 안전성을 관찰하였다.

## 대상 및 방법

### 대상 환자

급성 심근경색증 환자 중에서 선정 대상은 18세 이상 75세 이하의 한국인으로서 허혈성 불쾌감(ischemic discomfort)이 30분 이상 지속되고 증상 발현이 6시간 이내인 환자이고 12 유도 심전도서 ST 분절 상승이 두

개 이상의 연속적인 사지 유도에서 0.1 mV 이상의 상승이 있거나 전흉부 유도에서 두 개 이상의 연속적인 유도에서 0.2 mV 이상의 상승이 있으며, 본인 또는 대리인에 의해 임상시험에 참가 동의할 수 있는 환자를 대상으로 하였다. 제외 기준은 관상동맥 우회술(CABG : coronary artery bypass graft) 병력이 있는 환자, 심인성 속 환자, 무작위 배정 전에 혈압 측정에서 수축기 혈압이 180 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 110 mmHg 이상인 고혈압 환자, 심도자술(cardiac catheterization)을 실시할 수 없는 경우, 지난 6개월이내 심각한 출혈 이상이 나타난 경우, 지난 3개월이내 주요한 외과수술, 장기 생검, 유의한 외상이 있는 경우, 심근경색증 발현 후 경미한 두부외상이나 다른 외상이 있는 경우, 지난 2주이내 헤파린, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제 또는 다른 항응고제를 투여 받은 환자, 뇌졸중(stroke) 또는 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attack), 중추신경계의 구조적이상(종양, 동맥류, 뇌수술 등)의 기왕력이 있는 환자, 지난 2주이내 10분을 초과하는 심폐소생술(cardiopulmonary resuscitation)을 실시한 환자, 지난 30일 이내 임신, 수유 또는 분만한 환자, 적절한 피임법(uterine device, surgical sterilization, progestogen)을 사용하고 있지 않는 가임여성으로서 임신 소변검사서 양성반응을 보이는 경우, 이전에 TNK-tPA로 치료 받은 적이 있는 환자, 시험계획서 및 추적 관찰에 순응할 수 없는 환자, 지난 1년 이내 약물남용 경험에 있는 환자, 지난 30일 이내 다른 임상시험에 참여 중인 환자, 시험자가 판단할 때 이 시험에 참여하기에 부적절하다고 판단되는 환자 등으로 하였다.

### 투여 방법

#### TNK-tPA

TNK-tPA는 체중에 따라 조정된 용량을 10초간 빠르게 bolus로 투여하였다(Table 1).

#### 대조약(rt-PA)

rt-PA는 총 투여용량이 100 mg을 초과하지 않도록 투여하였고 먼저 15 mg을 정맥내 급속 투여한 후에 30분 동안 0.75 mg/kg 속도로 정주한 후(최대량 50 mg), 60분 동안 0.5 mg/kg 속도로 정주하였다(최대량 35 mg).

**Table 1.** Adjusted dosage of TNK-tPA according to body weight

Body weight (kg)	TNK-tPA		
	Concentration	Unit	Volume
< 50	25 mg	5,000	5 mL
≥ 50 and <60	30 mg	6,000	6 mL
≥ 60 and <70	35 mg	7,000	7 mL
≥ 70 and <80	40 mg	8,000	8 mL
≥ 80 and <90	45 mg	9,000	9 mL
≥ 90	50 mg	10,000	10 mL

#### 치료군 배정방법

선정기준에 적합한 피험자에게 동의서를 얻은 후, 독일 베링거 인겔하임사에서 제공한 무작위배정을 위한 대봉투를 이용하여 무작위배정을 하였다. 제공한 대봉투에는 소봉투 6개가 들어 있었으며, 각각의 소봉투에는 봉투 번호가 부착되어 있었고 각각의 소봉투 안에 투약번호가 기록된 sticker 3개(흰색)가 들어 있으며, 시험자는 임상시험에 사용하는 의약품을 투여하기로 결정한 후에, 대봉투 안에 들어 있는 소봉투 6개 중 1개를 개봉하여 투약번호를 받으며 이에 따라 임상시험에 사용되는 의약품을 처방하였다. 투약번호가 기록된 sticker 3장은 각각 case report form(CRF) 2페이지에 부착되었다. 이렇게 무작위배정을 받은 후, 시험자는 sticker가 부착된 CRF 2페이지를 한국 베링거인겔하임에 24시간이내 팩스로 전송하여 한국 베링거인겔하임에서 등록된 피험자를 알 수 있게 하였다.

#### 과거 및 병용 치료 약제

##### 헤파린

헤파린은 시험 시작 후 및 activated partial thromboplastin time (APTT)이 얻어진 후 가능한 한 빨리 투여하도록 하였다. 환자는 초기 정맥 투입 후에 48시간동안 정주를 받았으며, APTT는 50내지 70초(1.6내지 2.3 배)가 유지되도록 헤파린 양을 조절하였다. APTT 측정은 baseline, 임상시험에 사용하는 의약품 투약 3, 6, 12, 24, 48시간 후에 실시하였다.

##### 아스피린

아스피린은 모든 피험자에게 병용약물로 사용하였으며, 아스피린 과민증 환자는 ticlopidine 또는 clopidogrel을

사용하도록 하였다. 모든 피험자는 시험에 참여한 후, 즉시 비장용성 아스피린 150~250 mg으로 병용 치료를 시작한 후에 최소한 추적 관찰기간 30일 동안 1일 1회 경구 아스피린 75~325 m을 투여 받도록 하였다.

##### 기타 병용약물

무작위 배정 후 24시간동안 Abciximab, Tirofiban, 또는 다른GP IIb/IIIa antagonist의 사용을 억제하였으며, 저분자량 헤파린은 헤파린 정맥주사가 중단되기 전에 시작하지 않도록 하였다. Ticlopidine, clopidogrel은 환자가 stent를 시술하거나 아스피린 과민증인 경우가 아니면, 가능한 사용을 억제하였다. Ticlopidine, clopidogrel은 혈전용해제와의 미지의 상호작용 가능성이 있기 때문에 시험자의 판단에 따라 주의 깊게 사용하도록 하였다. 베타차단제, nitrates, 칼슘통로차단제 등과 같은 항허혈 치료는 시험자의 판단에 따라 사용하였다.

##### 경피적 관상동맥 중재술(PCI : Percutaneous coronary intervention)

PCI는 시험자의 판단에 따라 90분 관상동맥 조영술 후에 실시하였다. 그러나 피험자가 90분전에 병의 악화 정도가 심한 경우에는 PCI 또는 다른 적절한 치료를 받도록 하였다. 단, 이 경우에도 해당 피험자의 혈액샘플 채취는 가능한 한 계속하도록 하였다.

##### Elective PCI 또는 CABG

90분 관상동맥 조영술 후에 시험자의 판단에 따라 PCI 혹은 CABG 등의 재관류 요법을 실시하였다.

##### 유효성 및 안전성 관련변수

##### 경색관련 관상동맥의 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow와 TIMI frame count 측정

임상시험에 사용되는 의약품 투여 90분 후에 관상동맥 조영술을 시행하여 TIMI grade flow와 TIMI frame count를 시행하여 유효성을 평가하였다. 각 임상시험실 시기관에서 TIMI grade flow와 frame count를 평가한 후, CRF에 기록을 하고 해당 결과는 중앙평가기관에서의 평가를 위해 worksheet와 함께 피험자 표지가 부착된 CD 또는 film으로 벨기에의 Leuven에 있는 University Hospital Gasthuisberg의 Leuven Coordinating Center

(LCC)로 전송하였다.

#### 심전도 결과

임상시험에 사용되는 의약품 투여 전, 투여 후 60분과 180분, 퇴원일 또는 투여 후 30일 중 먼저 발생한 일자에 심전도 검사를 시행하여 유효성 및 안전성을 평가하였고 재발성 심근경색증이 일어난 경우에도 시행하도록 하였다. 시행한 심전도 결과는 중앙평가기관에서의 평가를 위해 worksheet와 함께 피험자 라벨을 부착하여 벨기에의 LCC로 전송하였다.

#### 30일째 생존 유무

임상시험에 사용되는 의약품 투여 후 30일에 피험자가 생존하였는지 여부를 확인하였다. 또한 퇴원 후 뇌졸중이 발생하였는지 여부 및 재입원하였는지 여부도 함께 확인하였다. 피험자가 사망한 경우에는 주요 사망원인도 확인하도록 하였다.

#### 신체검사 및 이상반응

임상시험에 사용되는 의약품의 투여 전과 퇴원 시 또는 투여 후 30일 중 먼저 발생한 일에 피험자의 활력징후를 비롯한 신체검사를 시행하여 이상반응이 있었는지 확인하였다. 또한, 입원 기간 중 피험자에게 발생한 이상반응도 확인하였다. 무작위 배정 후 어느 때라도 신경기능 결손(neurologic deficit)이 나타난 피험자는 즉시(24시간 이내) computed tomographic(CT) scan 또는 magnetic resonance imaging(MRI)을 촬영하여 두개내출혈 발생여부를 확인하도록 하였다. 시험자는 두개내출혈, 뇌졸중 또는 중대한 이상반응이 발생한 경우 증례 기록서나 이상반응보고서를 사용하여 시험 기간 중 어느 때라도 모니터링 및 임상시험실시기관에 알리도록 하였다.

#### 진단의학검사

임상시험에 사용된 의약품의 투여 전과 투여 후 24~48시간 이내, 퇴원 시에 혈액학적 검사로서 hematocrit, haemoglobin, erythrocyte count, platelet count, leucocyte count 및 differential white blood cell count, 혈액생화학적 검사로서 sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, glucose, alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase(AST), alkaline phosphatase(ALP), total bilirubin, total protein, albu-

min, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein(LDL) cholesterol, triglyceride, 소변검사에서 lood, protein, ketone bodies, glucose, bilirubin, pH, APTT, CK/CK-MB 등을 측정하였고 가임 여성인 경우에 임신검사를 무작위 배정하기 전에 실시하였다. APTT는 임상시험에 사용되는 의약품 투여 전, 투여 후 3, 6, 12, 24, 48시간에 실시하였다. 헤파린 용량의 조정이 있었던 경우에는 추가적으로 APTT 측정을 하도록 하였다. 심근효소로서 CK, CK-MB는 의약품 투여 전, 투여 후 3, 8, 12, 16, 24, 48 시간에 측정하였으며, 재발성 심근경색의 증상/증후가 나타나는 경우에도 측정하도록 하였다.

#### 유효성 평가변수

주요결과변수로서 임상시험에 사용되는 의약품 투여 90분 후에 관상동맥 조영술에서 경색관련 동맥(IRA : infarct-related artery)에서 TIMI grade 3 flow 인 환자의 비율로 하였으며, 보조결과변수로서 임상시험에 사용되는 의약품 투여 90분 후 관상동맥 조영술에서 경색관련동맥의 재소통 정도(TIMI grade flow 및 TIMI frame count), 투약 60분 및 180분에 ST segment resolution 이 나타난 환자의 비율로 하였으며 ST segment resolution 은 complete resolution : a decrease of at least 70% of the baseline  $\Sigma$ ST elevation, partial resolution : a decrease of 30~70% of the baseline  $\Sigma$ ST elevation, no resolution : a decrease of less than 30% of the baseline  $\Sigma$ ST elevation 등으로 정의하였고 30일 사망률도 보조결과변수로 하였다.

#### 안전성 평가변수

임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받은 후 입원기간동안의 사망, 뇌졸중, 두개 내 뇌출혈, 심각한 출혈, 치명적은 아니지만 심각한 심장에 대한 이상증상 및 처치, 아나필락시스, 기타 이상반응의 발생 및 중증도에 의해 안전성을 평가하였다. 또한 임상시험에 사용되는 의약품 투여 전과 투여 후 24~48시간, 퇴원 시에 실험실적검사를 시행함으로써 유의한 결과가 있는지 여부를 통해서도 안전성을 평가하였다. 이러한 이상반응이 발생하였을 때에는 그 종류 및 정도, 발현시기, 시험약과의 관련성 등을 CRF에 기록하였고, 그 소실여부 등을 점검하였다.

**통계분석**

각 임상시험실시기관에서 작성된 CRF는 독일 베링거 인겔하임에 있는 DMU(Data Management Unit)로 보내져서 data entry가 이루어졌으며 통계학적인 분석도 함께 이루어졌다. 이 시험의 주요 목적은 TNK-tPA 투여 90분 후 관상동맥 조영술에서 TIMI grade 3 flow인 환자의 비율을 rt-PA와 비교 평가하였다. 주요결과변수에 대한 모든 해석은 벨기에 Leuven의 LCC에서 맹검 상태로 평가되었다.

유효성 분석은 무작위배정으로 임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받은 후 90분 심혈관조영술 평가가 가능한 피험자를 대상으로 하였으며, 안전성 분석은 투여 받은 모든 피험자를 대상으로 하였다. 피험자의 배경 등 치료 전 특성에 대해서 평가하고 투여군간 차이는 기술 통계적 분석에 의해 평가하였다. 연속변수에 대해서는 two sample t-test를 이용하여 치료군간 분석을 실시하였으며, 순위변수(ordinal variables)는 Wilcoxon test를, 이분변수(discrete variables)는 Fisher's exact test를 실시하였다. 모든 test는 양측검정, 유의수준 5%로 실시되었다. 신체검사, 실험실적 검사, 이상반응은 기술통계적으로 분석하였으며, 이상반응은 system organ classes(SOC)에 따라 기술하였다.

**결 과**

**대상환자의 임상시험 참여 상태(Disposition of patients)**

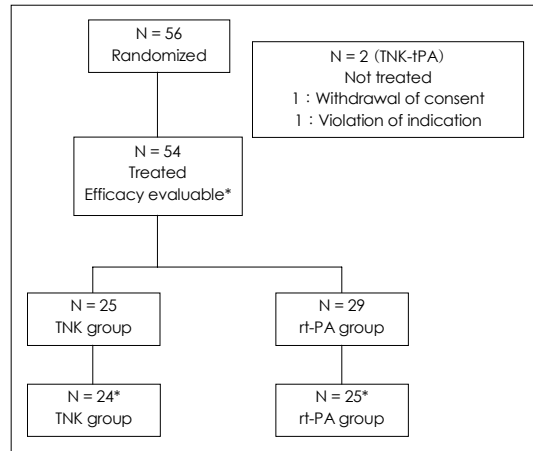
본 연구는 급성 심근경색증이 발현한 후 6시간 이내 내원한 환자 중 선정/제외기준에 적합한 피험자에게 동의서를 받고 시험약 또는 대조군에 무작위배정을 하였다. 각 피험자는 무작위배정을 통해 약물 번호를 받은 후, 그 번호에 따라 시험약 또는 대조약을 투여 받았다. 투여 90분 후에 관상동맥 조영술을 시행하였다. 그 후 입원기간동안의 이상반응을 확인하였고, 30일 추적 관찰 일에 생존여부를 확인하였다(Fig. 1).

**임상시험계획서 위반(Protocol deviations)**

임상시험을 완료한 피험자는 총 54명이었으나, 다음과 같은 임상시험 계획서 위반이 있었다.

**선정/제외기준위반**

선정기준에 위반되지만 무작위배정을 받은 피험자는



**Fig. 1.** Disposition of patients (\* : final evaluation).

총 3명 이었다. 이 중 1예는 급성 심근 경색 발현 후 6시간 이내에 내원하여 무작위배정을 받았으나 임상시험에 사용되는 의약품 투여 받기 전에 6시간이 경과하여 투여하지 않았다. 따라서 이 피험자는 안전성 평가 및 유효성 평가에 포함되지 않았다. 나머지 2명은 무작위 배정 및 대조약을 투여받았고, 투여 90분 후 관상조영술을 시행받았기 때문에 안전성 및 유효성 평가 예에 포함되었다. 1예는 내원 당시에 심전도 결과(ST segment elevation)가 선정기준에 적합하여 무작위배정을 받았으나, 대조약을 투여 받기 전에 다시 시행한 심전도에서 ST elevation 이 해결되었다. 그러나 급성 심근경색증으로 진단을 받았고, 응급상황이었기 때문에 피험자에게 대조약물이 투여되었다. 나머지 1예는 무작위배정은 급성 심근경색증이 발현된지 6시간에 실시되었지만, 대조약은 6시간 22분만에 투여되었다.

**치료군 배정 오류**

총 3명의 피험자에서 치료군 배정 오류가 있었다. 이 중 2예는 TNK tPA군에 해당하는 Medication No.를 받았으나 처방전 작성시 오기로 인해 rt-PA군을 투여 받았다. 나머지 1명은 rt-PA군을 투여 받음으로 인해 배정 오류가 발생하였다.

**대상 환자의 성별**

남성이 41명(75.9%)으로 여성 13명(24.1%)보다 많았으며, 투여군별 성별은 TNK-tPA투여군은 남성 19명(76.0%), 여성 6명(24.0%), rt-PA군은 남성 22명

(75.9%), 여성 7명(24.1%) 으로서 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

#### 흡연력

위험인자 중 흡연에 노출된 정도를 보면 과거에 흡연을 하였거나 현재도 흡연중인 피험자가 전체적으로는 39명(72.35%)였고, 투여군별로 비교해 보면 TNK-tPA군이 19명(76.0%), rt-PA군은 20명(69.0%)으로서 두 군간 유의한 차이는 없었다.

#### 연 령

전체 피험자의 평균 연령은  $56.9 \pm 9.4$ 세로서 TNK-tPA군은 평균 연령  $57.9 \pm 10.6$ 세였으며, rt-PA군은  $56.0 \pm 8.3$ 세로서 두 군간 유의한 차이는 없었다. 65세 이상의 고령자는 TNK-tPA군 8명(32.0%), rt-PA군은 4명(13.8%)으로서 두 군간 유의한 차이는 없었다.

#### 신 장

전체 피험자의 평균 신장은  $163.9 \pm 7.7$  cm였으며, TNK-tPA군은  $162.7 \pm 8.3$  cm이었고 rt-PA군은  $165.0 \pm 7.1$  cm이었으며 두 군간 유의한 차이는 없었다.

#### 체 중

전체 피험자의 평균 체중은  $63.8 \pm 9.07$  kg였으며, TNK-tPA군은  $62.4 \pm 8.53$  kg, rt-PA군은  $64.9 \pm 9.51$  kg이었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다( $p=0.3269$ ). 또한 60kg 미만, 60kg 이상~70kg 미만, 70kg 이상으로 나누어서 투여군별로 보면, TNK-tPA군이 각각 11명(44.0%), 9명(36.0%), 5명(20.0%)이었고 rt-PA군은 8명(27.6%), 13명(44.8%), 8명(27.6%)으로서 두 군간 유의한 차이는 없었다( $p=5088$ ).

#### 신체검사(혈압 및 맥박)

전체 피험자의 평균 혈압은  $128.3 \pm 18.6/79.2 \pm 12.13$  mmHg이었으며, TNK-tPA군은  $129.2 \pm 20.85/79.1 \pm 13.18$  mmHg이었고 rt-PA군은  $127.6 \pm 16.80/79.2 \pm 11.38$  mmHg이었고 양군 간에 차이는 없었다. 전체 피험자의 평균 맥박은  $71.4 \pm 16.7$ 회였으며, TNK-tPA군은  $73.2 \pm 20.0$ 회였고 rt-PA군은  $69.9 \pm 13.3$ 회로서 양군간에 차이는 없었다.

#### Killip Class와 심전도결과에 따른 경색위치

전체 대상환자의 Killip Class는 Class I인 환자가 총 49명(90.7%)이었고, Class II는 4명(7.4%), Class III는 1명(1.9%)이었다. TNK-tPA군에서는 Killip Class I, II, III에 해당하는 환자는 각각 22명(88.0%), 2명(8.0%), 1명(4.0%) 이었고 rt-PA군에서는 Killip Class I, II에 해당하는 환자는 각각 27명(93.1%), 2명(6.9%) 으로서, 두 군간 유의한 차이는 없었다( $p=0.7920$ ).

심전도 결과에 따른 경색위치는 전벽인 환자가 29명(53.7%), 하벽인 환자는 25명(46.3%)이었으며, 12명의 환자는 전벽 또는 하벽 이외에도 측벽과 후벽 등 기타 부위에 경색을 갖고 있었다. 이를 투여군별로 보면 TNK-tPA군에서는 전벽, 하벽이 각각 13명(52.0%), 12명(48.0%)이었고 rt-PA군은 전벽, 하벽이 각각 16명(55.2%), 13명(44.8%)이었다. 전벽 또는 하벽 부위 이외에 경색을 가진 경우는 TNK-tPA군이 7명, rt-PA군이 5명으로서, 전벽과 하벽 경색위치에 대해 두 군간에 차이가 없었다.

#### 기왕력

대상환자 중에서 심근경색증 과거력이 있었던 피험자는 TNK-tPA군과 rt-PA군에서 각각 1명씩(4.0%, 3.4%), 총 2명(3.7%)이었으며, CABG를 받았던 환자는 없었고 PCI를 받았던 대상환자는 총 6명(11.1%)으로서 TNK-tPA군과 rt-PA군에 각각 3명씩(12.0%, 10.3%)이었다. 심근경색증 및 PCI 병력에 대하여 두 군간에 차이가 없었다. 고혈압과 당뇨병이 있었던 환자는 각각 총 26명[48.1% ; TNK-tPA군 16명(64.0%), rt-PA군 10명(34.5%)], 9명[16.7% ; TNK-tPA군 4명(16.0%), rt-PA군 5명(17.2%)] 이었다. 당뇨병 및 고혈압에 대한 유병률은 두 군간에 차이는 없었다.

#### 급성 심근경색증 발현-입원-혈전용해제 투여간 시간

증상발현 후 입원까지의 시간은 전체 환자 54명의 평균 시간이 2시간 28분 $\pm$ 1시간 22분 이었고, TNK-tPA군은 2시간 17분 $\pm$ 1시간 16분, rt-PA군은 2시간 37분 $\pm$ 1시간 27분이었다. 입원 후 약물 투여까지 시간은 전체 환자 54명의 평균 시간이 1시간 23분 $\pm$ 40분 이었고, TNK-tPA군 1시간 27분 $\pm$ 53분, rt-PA군 1시간 20분 $\pm$ 24분이었다. 증상발현 후 혈전용해제 투여까지 시간은 전체 환자 54명의 평균 시간이 3시간 51분 $\pm$ 1

시간 51분이었고, TNK-tPA군은 3시간 44분±1시간 26분, rt-PA군은 3시간 57분±1시간 22분으로서 두 군간에 유의한 차이는 없었다(p=0.5725). 증상 발현 후 투여까지 걸린 시간을 3시간이하 및 초과로 분류하였을 때, 3시간을 초과한 피험자가 TNK-tPA군은 16명(64.0%) 이었고 rt-PA군은 22명(75.9%)로서 총 38명(70.4%) 이었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.3836).

### 유효성 평가

TIMI grade 3 flow 인 피험자의 비율

중앙평가기관(LCC)에서 평가한 TIMI grade flow 3 인 피험자는 36명(66.7%)으로서 TNK-tPA군은 19명(76.0%), rt-PA군은 17명(58.6%)으로서 양군간에 차이가 없었다. TIMI grade 2이상인 피험자는 46명(85.2%)이고 TNK-tPA군은 모든 피험자가 grade 2 이상 이었으며, rt-PA군은 21명(72.4%)로서 TNK-tPA군에서 많았다(p=0.0052, Table 2).

경색관련 동맥의 재소통 정도(TIMI frame count)

중앙평가기관에서는 TIMI frame count를 평가한 환자 중에서 TIMI frame count의 평균은 46.4±29.1이

었으며, TNK-tPA군은 39.5±23.9이었고, rt-PA군은 53.9±33.2이었다. Corrected TIMI frame count 결과에서는 54명의 환자를 대상으로 28미만인 피험자가 16명[29.6% ; TNK-tPA군 10명(40.0%), rt-PA군 6명(20.7%)] 이었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.1463). 또한 40미만인 피험자는 28명[51.9% TNK-tPA군 15명(60.0%), rt-PA군 13명(44.8%)]이었고, 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.2898). Corrected TIMI frame count의 평균은 50.8±30.9이었으며, TNK-tPA군은 40.0±23.8이었고, rt-PA군은 60.1±33.6으로서 두 군간 유의한 차이가 있었다(p=0.0157, Table 3).

**Table 2.** Thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) flow grade on 90-minute coronary angiogram

	TNK-tPA	rt-PA	Total	p
TIMI Grade	N=25 (%)	N=29 (%)	N=54	
TIMI 0	0 ( 0.0)	6 (20.7)	6 (11.1)	
TIMI 1	0 ( 0.0)	2 ( 6.9)	2 ( 3.7)	
TIMI 2	6 ( 24.0)	4 (13.8)	10 (18.5)	
TIMI 3	19 ( 76.0)	17 (58.6)	36 (66.7)	0.2491
TIMI grade in categories	N=25	N=29	N=54	
TIMI 0/1	0 ( 0.0)	8 (27.6)	8 (14.8)	
TIMI 2/3	25 (100.0)	21 (72.4)	46 (85.2)	0.0052

**Table 3.** Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame counts on coronary angiogram

	TNK-tPA	rt-PA	Total	p
TIMI frame count	N=24	N=20	N=44	
Mean ± SD	39.5±23.9	53.9±33.2	46.0±29.1	
TIMI frame count in classes	N=24	N=20	N=44	0.1463
< 28	8 (32.0)	2 ( 6.9)	10 (18.5)	
>=28	16 (64.0)	18 (62.1)	14 (63.0)	
NA	1 ( 4.0)	9 (31.0)	10 (18.5)	
TIMI frame count in classes 2	N=24	N=20	N=44	
< 40	16 (64.0)	7 (24.1)	23 (42.6)	
>=40	8 (32.0)	13 (44.8)	21 (38.9)	
NA	1 ( 4.0)	9 (31.0)	10 (18.5)	
Corrected TIMI frame count	N=25	N=29	N=54	0.0157
Mean ± SD	40.0±23.8	60.1±33.6	50.8±30.9	
Corrected TIMI frame count in classes	N=25	N=29	N=54	
< 28	10 (40.0)	6 (20.7)	16 (29.6)	
>=28	15 (60.0)	23 (79.3)	38 (70.4)	
Corrected TIMI frame count in classes 2	N=25	N=29	N=54	
< 40	15 (60.0)	13 (44.8)	28 (51.9)	
>=40	10 (40.0)	16 (55.2)	26 (48.1)	

NA : non-appreciable

투여 60분 및 180분 심전도에서 ST segment resolution 비율  
 심전도 결과는 각 임상시험 실시기관에서는 평가하지 않고, 임상시험에 사용되는 의약품 투여 전, 투여 후 60분, 180분 결과를 중앙평가기관(LCC)으로 보내어 중앙에서 평가하도록 하였으며, 부정맥이 없고 심전도가 정확한 분석이 가능한 예를 대상으로 분석하였다. 60분 심전도에서 complete ST segment resolution이 있었던 피험자는 9명(16.7% ; TNK-tPA군 6명(24.0%), rt-PA군 3명(10.3%))였고, partial resolution 이 있었던 피험자는 24명(44.4% ; TNK-tPA군 9명(36.0%), rt-PA군 15명(51.7%))였고, resolution이 되지 않은 피험자는 19명(35.2% ; TNK-tPA군 9명(36.0%), rt-PA군 10명(34.5%))였으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.3613).

180분 심전도에서 complete resolution이 있었던 피험자는 16명(29.6% ; TNK-tPA군 6명(24.0%), rt-PA군 10명(34.5%)) 이었고, partial resolution이 있었던 피험자는 25명(46.3% ; TNK-tPA군 11명(44.0%), rt-PA군 14명(48.3%)) 이었고, resolution이 되지 않은 피험자는 8명(14.8% ; TNK-tPA군 6명(24.0%), rt-PA군 2명(6.9%))이었다. 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.2157, Table 4).

### 30일 사망률

임상시험에 사용되는 의약품 투여 후 30일 추적관찰에서 피험자의 생존여부 및 재입원여부, 퇴원 후 뇌졸중 발생 여부 등을 확인하였으며, 투여 받은 54명 모든 피험자의 생존을 확인할 수 있었다. 퇴원 후 뇌졸중이 발생한 피험자는 없었다. 재입원한 피험자는 총 4명(7.4%)

있었는데, TNK-tPA군 3명, rt-PA군 1명이었고 1예는 시험약 투여 후 위장관의 출혈이 있어서 위내시경 등의 검사를 시행한 결과 위암이 있는 것을 발견하였다. 이는 그 질환의 특성상 시험약 투여 전부터 있었던 것으로 판단되었으며, 일단은 본 임상시험의 적응증인 급성 심근경색증이 안정된 후, 위암절제술을 받기로 하였고 퇴원을 하고 계획된 일자에 위암절제술을 받기 위해 재입원하였고 수술 시행 후 피험자에게 중대한 이상반응 등은 관찰되지 않았다. 그 외 환자는 각각 재심근경색증, 조기 추적관상동맥 조영술, 재발성 협심증 등으로 재입원하였으며 심근 재경색증과 협심증으로 입원한 경우 증상이 호전되어 입원 2~3일 후에 퇴원하였으며, PCI를 받은 예도 호전되어 퇴원하였다.

### 유효성에 대한 최종 결론

본 임상시험의 주 결과 변수인 TIMI grade 3 flow인 피험자의 비율은 중앙평가기관에서 평가한 결과TIMI grade 3인 피험자는 36명(66.7%)으로서 TNK-tPA군은 19명(76.0%), rt-PA군은 17명(58.6%)이었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.2491). 하지만, TIMI grade 2이상인 피험자는 46명(85.2%)이고 TNK-tPA군은 모든 피험자가 grade 2이상이었으며, rt-PA군은 21명(72.4%)으로서 두 군간 유의한 차이가 있었다(p=0.0052).

보조 결과 변수인 Corrected TIMI frame count 결과에서 54명의 피험자를 대상으로 28 미만인 피험자가 16명(29.6% ; TNK-tPA군 10명(40.0%), rt-PA군 6명(20.7%)) 이었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.1463). 또한 40미만인 피험자는 28명(51.9%),

**Table 4.** ST segment resolution after thrombolytic therapy

	TNK-tPA	rt-PA	Total	p
ECG St segment Resolution at 60 min	N=25 (%)	N=29 (%)	N=54	0.3613
Complete (>=70%)	6 (24.0)	3 (10.3)	9 (16.7)	
Partial (>=30% - < 70%)	9 (36.0)	15 (51.7)	24 (44.4)	
No resolution (< 30%)	9 (36.0)	10 (34.5)	19 (35.2)	
NA	1 ( 4.0)	1 ( 3.4)	2 ( 3.7)	
ECG St segment Resolution at 180 min	N=25 (%)	N=29 (%)	N=54	0.2157
Complete (>=70%)	6 (24.0)	10 (34.5)	16 (29.6)	
Partial (>=30% - < 70%)	11 (44.0)	14 (48.3)	25 (46.3)	
No resolution (< 30%)	6 (24.0)	2 ( 6.9)	8 (14.8)	
NA	2 ( 8.0)	3 (10.3)	5 ( 9.3)	

ECG : electrocardiography, NA : non-appreciable



TNK-tPA군 15명(60.0%), rt-PA군 13명(44.8%) 이었고, 두 군간 유의한 차이는 없었다( $p=0.2898$ ). Corrected TIMI frame count의 평균은  $50.8 \pm 30.9$ 이었으며, TNK-tPA군은  $40.0 \pm 23.8$ 이었고, rt-PA군은  $60.1 \pm 33.6$ 로서 양군간 유의한 차이가 있었다( $p=0.0157$ ).

그 외 보조 결과 변수인 심전도 결과 ST segment resolution이 일어난 피험자의 비율을 투여군 별로 비교해 보았을 때 두 군간 유의한 차이가 없었으며, 임상시험에 사용되는 의약품 투여 받은 피험자 54명 모두가 투여 후 30일 추적관찰에서 생존하고 있음을 확인할 수 있었다.

### 안전성 평가

#### 이상반응

중대한 이상반응은 총 4명에서 4건이 있었으며, TNK-tPA군에서 3명, rt-PA군에서 1명이었다. 이 중에서 입원기간 중 보고된 이상반응은 2건이며 모두 TNK-tPA군이었다. 보고된 이상반응은 균혈증 및 급성 혈전성 폐쇄였으며, 임상적 처치 후 소실되었고, 시험약과 관련성이 없는 것으로 판단되었다. 나머지 2명은 퇴원 후 보고된 것으로서 30일 추적관찰기간동안 발생하였는데 재경색 및 협심증이였다. 재경색은 TNK-tPA군에서 보고되었으며 협심증은 rt-PA군에서 보고되었고, 두 이상반응 모두 입원 치료 후 회복되었으며, 임상시험에 사용되는 의약품과 관련성이 없는 것으로 판단되었다.

입원기간동안 뇌졸중, 두개 내 출혈, 아나필락시스와 같은 이상반응은 관찰되지 않았다. 단, 주요한 심장이상 증상으로 재심근경색증이 TNK-tPA군에서 1명(1.9%, PTNO 506) 보고되었으며, 부정맥은 총 6명(11.1%)에서 관찰되었는데 TNK-tPA군에서 2명(8.0%), rt-PA군에서 4명(13.8%)이었다. 또한 심각한 출혈(두개 내 출혈이외의 중등도/중도의 출혈)이 1명(1.9%) 있었는데 해당 피험자는 TNK-tPA 군으로서 시험약 투여 전부터 있었을 것으로 판단되는 위암으로 인해 위장관 출혈이 있어 수혈을 받았으며, 처치 후 증상이 호전되었다. 출혈이 있었던 피험자는 총 29명(53.7%, 43건)이었으며 TNK-tPA군 14명(56.0%, 21건), rt-PA군 15명(51.7%, 22건)이었다. 재심근경색증, 부정맥 및 심각한 출혈을 투여군 별로 비교해 보았을 때, 두 군간 유의한 차이가 없었으며( $p=0.4630$ ,  $p=0.6746$ ,

$p=0.4630$ ), 출혈에 대해서도 두 군간 유의한 차이가 없었다( $p=0.7903$ ).

#### 진단의학검사 소견

#### 혈액학적 검사

Hematocrit, Hemoglobin 및 Erythrocyte count의 값이 임상시험에 사용하는 의약품 투여 후에 감소된 것을 제외하고, 다른 항목에서는 투여 전과 후에 두 투여군 모두에서 유의한 값의 변화는 없었다. Hematocrit, Hemoglobin 및 Erythrocyte count의 투여 전 평균값은 TNK-tPA군에서  $40.6 \pm 5.2\%$ ,  $13.9 \pm 1.6$  g/dL,  $4.5 \pm 0.6 \times 10^{12}/L$ 이었으며, 24~48시간에  $35.6 \pm 4.5\%$ ,  $12.0 \pm 1.5$  g/dL,  $3.9 \pm 0.5 \times 10^{12}/L$ 로 감소되었다. 퇴원 시에는  $35.4 \pm 3.8\%$ ,  $11.9 \pm 1.3$  g/dL,  $3.8 \pm 0.4 \times 10^{12}/L$ 이었는데 여전히 투여전보다 감소한 상태이지만 임상적으로 유의하지는 않는 것으로 판단되었다. rt-PA군에서도 투여 전에는  $42.0 \pm 4.3\%$ ,  $14.3 \pm 1.5$  g/dL,  $4.5 \pm 0.5 \times 10^{12}/L$ 이었으며, TNK-tPA군과 마찬가지로 24~48시간에  $37.3 \pm 3.9\%$ ,  $12.8 \pm 1.3$  g/dL,  $4.0 \pm 0.4 \times 10^{12}/L$ 로 감소되었고 퇴원 시에도  $35.5\% \pm 3.9$ ,  $12.1 \pm 1.3$  g/dL,  $3.8 \pm 0.4 \times 10^{12}/L$ 로 여전히 감소한 상태이지만, 유의하지는 않았다.

#### 혈액생화학적 검사

임상시험에 사용되는 의약품 투여 24내지48시간에 일시적으로 값이 상승되었던 AST와 ALT를 제외한 다른 항목에서는 투여 전과 후에 두 투여군 모두에서 유의한 값의 변화는 없었다. 일시적으로 증가를 보였던 ALT와 AST의 투여 전 평균값은 각각  $32.2 \pm 13.9$  U/L,  $60.4 \pm 50.1$  U/L이었으며, 24~48시간에  $67.9 \pm 41.3$  U/L,  $227.0 \pm 144.4$  U/L로 증가되었다. 하지만 퇴원 시에는  $36.3 \pm 21.9$  U/L,  $35.2 \pm 22.1$  U/L로서 거의 정상치로 회복되었다.

소변검사 : Blood, protein, ketone bodies, glucose, bilirubin, pH

투여 전에 TNK-tPA군과 rt-PA군의 각 항목 당 피험자의 분포는 유사한 것으로 보이며, 그 이후에도 큰 변화가 없었던 것으로 판단된다.

## CK/CK-MB

CK/CK-MB의 평균값 등 기초 통계량을 투여군별/시간별로 제시하였는데 두 투여군 모두에서 투여 후 8시간까지 CK/CK-MB값이 증가하였고 그 이후에는 감소하기 시작하였다. 즉, TNK-tPA군에서는 투여 전에는 CK/CK-MB 평균값이  $21.3 \pm 30.6$  U/L/ $346.2 \pm 465.3$  U/L 이었고, 투여 후 8시간째에는  $306.3 \pm 181.2$  U/L/ $3130.6 \pm 2538.7$  U/L으로 증가하였으며, 그 이후에는 감소하여 48시간째에는  $38.1 \pm 53.8$  U/L/ $548.7 \pm 478.9$  U/L였다. rt-PA군에서는 투여 전에는 CK/CK-MB 평균값이  $22.3 \pm 28.4$  U/L/ $358.5 \pm 692.1$  U/L 이었고, 투여 후 8시간째에는  $353.5 \pm 135.9$  U/L/ $3596.9 \pm 2019.0$  U/L으로 증가하였으며, 그 이후에는 감소하여 48시간째에는  $30.9 \pm 24.9$  U/L/ $565.0 \pm 379.5$  U/L 였다.

## APTT

TNK-tPA군에서는 투여 전에는 평균값이  $40.3 \pm 30.6$  초였고, 투여 후 3시간째에는  $101.7 \pm 49.8$  초로 증가하였으며, 그 이후에는 감소하여 48시간째에는  $62.0 \pm 36.9$  초였다. rt-PA군에서는 투여 전에는 평균값이  $36.1 \pm 22.1$  초였고, 투여 후 3시간째에는  $116.3 \pm 44.5$  초로 증가하였으며, 그 이후에는 감소하여 48시간째에는  $50.3 \pm 16.5$  초였다.

## 기타 안전성에 관해 관찰한 결과

안전성을 평가하기 위해 임상시험에 사용되는 의약품 투여 전 및 퇴원 시에 각 피험자의 혈압, 심박수 및 Killip class 등을 확인하였으며, 유의한 변화는 없었다.

## 고 찰

TNK-tPA는 급성 심근경색증과 관련된 사망을 줄이기 위하여 새로 개발된 혈전용해제의 하나로서 human tissue plasminogen activator(tPA)의 변형된 형태로 반감기를 길게 하여 single bolus로 투여가 가능하게 하였고, 피브린 특이성 및 플라스미노겐 활성화인자 억제제(plasminogen activator inhibitor-I)에 대한 내성을 증가시켰다.<sup>15)</sup> 본 임상시험의 목적은 한국인을 대상으로 급성 심근경색증 환자에서 TNK-tPA의 유효성 및 안전성을 rt-PA와 비교하여 평가하는 것이다.

제1상 임상시험(TIMI 10A)<sup>18)</sup> 및 제2상 임상시험

(TIMI 10B)에서, TNK-tPA는  $151 \pm 55$  mL/min.의 혈장 청소율 및  $17 \pm 7$ 분의 연장된 반감기를 나타냈다. Wild-type rt-PA는 각각  $572 \pm 132$  mL/min,  $3.5 \pm 1.4$ 분이었다.<sup>19)</sup> Systemic fibrinogen과 plasminogen 수치는 투약 1, 3시간에 단지 5~10% 정도 감소하였다. 따라서, TNK-tPA는 single IV bolus로서 투여할 수 있는 연장된 반감기를 가지면서 피브린 선택성이 높은 것으로 보인다.

제2상 임상시험(TIMI 10B)에서 TNK-tPA의 3개의 용량(30 mg, 40 mg 및 50 mg) 및 rt-PA accelerated infusion을 증상발현 12시간이내의 급성 심근경색증의 886명의 환자에게 투여함으로써 관상동맥 조기 소통률(early coronary patency rates)를 평가하였다. 투약 60분 및 90분에 경색관련동맥(infarct related artery)의 소통률은 관상동맥 조영술로 TIMI flow grades와 TIMI frame counts를 이용하여 측정하였고 치료군에 대해 맹검상태로 Core Angiography Laboratory에서 평가한 결과 TNK-tPA군과 rt-PA군 사이에 유의한 차이는 없었다.

TNK-tPA 30 mg 및 50 mg(체중에 따라 조정)의 전 반적인 안전성뿐만 아니라 두개내출혈의 발생을 등은 제2상 시험(ASSENT I)과 제3상 시험(ASSENT II) [20]에서 평가되었다. 제2상 시험(ASSENT I)에서는 3,235명의 환자가 참여하였는데, 두개내출혈은 30 mg에서 0.9%(16/1705), 40 mg에서 0.62%(9/1457)를 보였다. 헤파린 용량을 감소하였을 때 30 mg의 두개내출혈 발생율은 0.7%(10/1404)로 감소하였다. 30일 사망률은 30 mg이 6.9%, 40 mg이 6.0%이었고 재폐색율은 각각 8.2%, 5.9%이었다.

제3상 시험(ASSENT II)은 무작위배정, 이중맹검, 다국가, 다기관 임상 시험으로서 증상발현 6시간이내의 급성 심근경색증의 16,949 환자가 rt-PA rapid infusion 또는 TNK-tPA single bolus를 투여 받았다. 공변수를 조정한(covariate-adjusted) 사망률은 두 치료군에서 거의 동등하였다(TNK-tPA 6.18%/rt-PA 6.15%). 두개내출혈 발생율도 유사하였으나, TNK-tPA 치료군에서 뇌 이외 다른 부위의 출혈 합병증이 감소하였고 수혈률도 낮았다.

한국에서 시도되었던 본 임상시험은 TNK-tPA의 미국 FDA 승인과정에서 아시아인에 대한 임상결과를 추가적으로 요청 받은 후, 독일 본사에서 등록용 임상시험

이 필요한 아시아 국가를 중심으로 계획된 다국가, 다기관 임상시험 중의 일부이었다. 급성 심근경색증을 가진 환자를 대상으로 TNK-tPA 또는 rt-PA를 투여한 후, 90분 관상동맥 조영술 결과를 통하여 주 유효성 평가를 실시하고 입원기간동안의 안전성을 평가하여 TNK-tPA와 rt-PA의 유효성과 안전성을 비교하도록 계획되었다. 본 임상시험으로부터 얻은 유효성 결과를 보면, 주 유효성 결과 변수인 임상시험에 사용되는 의약품 투여 90분 심혈관조영술 결과로부터 TIMI grade 3인 피험자의 비율은 TNK-tPA군이 76.0%이고 rt-PA군이 58.60%이었으며, 두 군간 유의한 차이가 없었다. 또한 안전성 결과는 임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받은 총 54명의 피험자 중 49명(90.7%)의 피험자에서 이상반응이 관찰되었는데 TNK-tPA군 12명(84.0%), rt-PA군 28명(96.6%)이었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다. 중대한 이상반응은 4명의 피험자에서 4건 발생하였는데 모두 임상시험에 사용되는 의약품과 관련성이 없는 것으로 판단되었다. 보고된 이상반응 중에서 임상시험에 사용되는 의약품과 관련성이 있는 이상반응은 23명(42.6%)으로서 대부분이 출혈성 이상 반응이었다. 보고되었던 대부분의 이상반응은 경도의 이상반응(88.9%)이었으며 빠른 시일 내에 소실되었다.

본 임상시험의 결과로부터 TNK-tPA의 유효성과 안전성 측면은 rt-PA와 유사하다는 것을 알 수 있다. 이는 기존에 TNK-tPA 또는 rt-PA투여 후, TIMI grade 3인 피험자의 비율을 비교하여 그 비율이 유사하였던 TIMI 10B 임상시험 결과와 비슷한 것으로 보인다. 또한 안전성 평가에서도 본 임상시험과 마찬가지로 TIMI 10B 임상시험 및 ASSENT II 임상시험에서도 TNK-tPA군과 rt-PA군이 서로 유사하였다.<sup>20)</sup>

급성 심근경색증의 치료에서 신속한 치료가 중요하고 병원 도착 전 치료를 가능하게 하는 것이 생존률 개선에 유익할 수 있다고 알려져 있다.<sup>10-14)26)</sup> TNK-tPA는 기존에 널리 사용되고 있는 혈전 용해제와 유효성과 안전성 면에서는 동등하지만, single bolus와 같은 간편한 투여방법이기 때문에 더욱 빠른 치료를 가능하게 할 수 있으며, 응급한 상황에서는 치명적일 수 있는 투여 시 오류를 줄일 수 있으므로써 급성 심근 경색증 환자를 치료하는데 더 유익할 것으로 기대된다.<sup>25-27)</sup>

결론적으로 TNK-tPA는 기존의 혈전용해제와 동등한 임상적으로 유의한 유효성 및 안전성을 갖고 있으며,

간편한 방법으로 투여되기 때문에 신속한 혈전 용해가 관건인 환자에게 유익한 약제가 될 수 있을 것이다.

본 연구는 국내에서 시행된 다국적 연구에서 국내 9개 대학병원이 참여한 침습적인 방법인 관상동맥 조영술을 시행하여 철저한 관리 하에 진행되었던 국내 최초의 제 3 상 임상시험으로서, 급성 심근경색증 환자를 대상으로 약물 투여한 후에 완벽한 임상 시험을 할 수 있는 경험을 쌓을 수 있어서 국제적으로 한국의 임상 시험 능력을 인정 받을 수 있는 좋은 계기가 되었다고 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

급성 심근경색증 한국인 환자를 대상으로 TNK-tPA와 rt-PA의 효과를 비교하기 위한 무작위 다기관 관상동맥 조영술을 이용한 비교 연구를 하고자 하였다.

### 방 법 :

54명의 급성 심근경색증 환자를 대상으로 응급실에서 TNK-tPA군(single bolus injection, 25±50 mg weight adjusted ; n=25)과 rt-PA군(accelerated intravenous infusion, up to 100 mg ; n=29)으로 무작위 배정하였다. 일차 종결점으로는 약물 투여 후 90분 만에 시행한 관상동맥 조영술에서 TIMI(Thrombolysis In Myocardial Infarction) 3 flow로 하였다. 이차 종결점은 90분 후에 경색관련 동맥의 소통율과 60분 및 180분의 ST segment resolution, 30일째 사망률로 하였다. 모든 자료는 벨기에 Leuven Coordinating Center에서 분석하였다.

### 결 과 :

대상 환자의 나이, 성별, 체중, 과거력 및 위험인자 등에 있어서 TNK-tPA군과 rt-PA군 사이에 차이가 없었고 임상 증상 발생 후 약물 투여 시간과 응급실 도착 후 약물 투여 시간 등에 차이가 없었다. ST segment resolution은 양군 사이에 차이가 없었고 90분 관상동맥 조영술에서 TIMI 3 혈류는 TNK-tPA군 19예(76.0%), rt-PA군은 17예(58.6%)로서 양군 사이에 차이가 없었다(p=0.24). 그러나 TIMI 2 혈류 이상인 환자는 TNK군에서는 100%(25/25), rt-PA군에서는 72.4%(21/29)로서 TNK군에서 높았다(p=0.0052). 병원 입원 기간 중 경과 및 30일 동안 임상경과는 양군 사이에 차이가 없었다.

## 결론:

급성 심근경색증 환자의 치료에 있어서 TNK-tPA는 rt-PA와 비슷한 임상효과를 보여서 rt-PA보다 편리하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

**중심 단어** : 관상동맥질환 ; 심근경색증 ; 혈전용해제 ; 재관류술 ; 생존.

## REFERENCES

- 1) Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
- 2) Braunwald E. The open artery theory is alive and well again. *N Engl J Med* 1993;329:1650-2.
- 3) The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
- 4) Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, Vogt A, Roth M, Riess M, Niederer W, Forycki F, Wirtzfeld A, Maeurer W, Limbourg P, Merx W, Haerten K. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alteplase. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:885-91.
- 5) Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Teebe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1566-9.
- 6) Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, Palmeri ST, Davis V, Gibson M, Poole WK, Braunwald E. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1602-10.
- 7) The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
- 8) Cannon CP, Braunwald E. Time to reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3:117-25.
- 9) Cannon CP, Braunwald E. GUSTO, TIMI and case for rapid reperfusion. *Acta Cardiol* 1994;49:1-8.
- 10) Gruppo italiano per lo studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
- 11) Cannon CP, Antman EM, Walls R, Braunwald E. Time as an adjunctive agent to thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 1994;1:27-34.
- 12) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. *JAMA* 1993;270:1211-6.
- 13) The European Myocardial Infarction Project Group. Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
- 14) Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the grampian region early anistreplase trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1-5.
- 15) Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, Lai J, Pena L, Pater C, Ogez J. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3670-4.
- 16) Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA, Pakala R, Paoni NF, Thomas GR, Bennett WF. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995;92:3032-40.
- 17) Collen D, Stassen JM, Yasuda T, Refino C, Paoni N, Keyt B, Roskams T, Guerrero JL, Lijnen HR, Gold HK. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost* 1994;72:98-104.
- 18) Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, Ghali M, Sequeira RF, McKendall GR, Breed J, Modi NB, Fox NL, Tracy RP, Love TW, Braunwald E. TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:351-6.
- 19) Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus KL, Glasle-Schwarz L, Wojcik J, Seifried E. Pharmacokinetics and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1071-5.
- 20) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
- 21) Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
- 22) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE 3rd, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999;100:1016-30.
- 23) Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley & Sons; 1980.
- 24) Appleby MA, Michaels AD, Chen M, Michael CG. Importance of the TIMI frame count: implications for future trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:31-4.
- 25) Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus Fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001;286:442-9.