

안전성 · 유효성 검토서

(제조품목허가)

2007. 1. .

담당자	연구관	팀 장

① 신청자	종근당(주)	② 접수번호	의약품제조품목허가신청
③ 제품명	프리그렐정 (클로피도그렐레지네이트)	④ 분류번호	218
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1정(350mg) 중 클로피도그렐레지네이트(별규) 150 mg (클로피도그렐로서 75mg)		
⑥ 신청 효능·효과	1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선 2. 급성관상동맥증후군[불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에 있어서 약물치료 또는 관상중재시술(PCI)(stent 시술을 하거나 하지 않은 경우) 및 관상동맥회로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함]이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선		
⑦ 신청 용법·용량	1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환이 있는 환자에게 투여시 : 음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여한다. 2. 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에게 투여시 : 이 약 300mg을 초회 투여하고 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여한다. 이때 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다. 고령자 또는 신질환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.		
⑧ 저장방법 및 사용(유효)기간	저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 *포장용기 1) 병포장 (용기재질 : 고밀도폴리에틸렌(HDPE), 뚜껑재질 : 폴리프로필렌(PP) 또는 저밀도폴리에틸렌(LDPE)) 2) PTP 포장 (재질 : 폴리비닐리덴클로라이드(PVDC), 알루미늄 호일)		

⑨ 기원 및 개발의 경위	국내 기허가되어 있는 플라빅스정에 대한 염변경제제를 허가 받고자 함. (bisulfate → resinate)
⑩ 약리작용 기전	선택적으로 그리고 비가역적으로 혈소판에 있는 ADP 수용체를 변형시킴으로써, ADP가 ADP가 혈소판의 ADP수용체인 P2Y12에 결합하는 것을 방해하여 혈소판응집억제작용을 나타냄.
⑪ 국내외사용현황	(주)사노피-아벤티스코리아(주) “플라빅스정 75밀리그램(클로피도그렐)” - 국내허가일 : 1998.6.30.
⑫ 관련조항	- 안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 라. (유효성분의 새로운 조성 (새로운 염), 단일제→단일제) - 안유규정 제7조제6항
⑬ 검토결과	시정적합 시정사항 1. 클로피도그렐 별규 시정 2. 사용상의 주의사항 (용어수정 : 전반적으로 ‘이 약’ → ‘클로피도그렐’)
※ 참고사항 제출자료목록 : 별첨	

붙임. 시정사항

가. 클로피도그렐 별규 : 이하 생략

나. 사용상의 주의사항

1. 경고

혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 클로피도그렐 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었다. TTP는 즉시 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 중증의 상태로서, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적 혈구[절단된 적혈구]가 미세도말표본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타낸다. 임상시험에서, 클로피도그렐을 투여받은 17,500명 이상의 환자에게서 TTP는 나타나지 않았으나, 전세계적인 시판 후 사용에 의하여 클로피도그렐을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 4건의 비율 또는 백만 인년(人年) 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었다. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생율은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 투약 당시 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 위장관 출혈 환자

이 약은 출혈시간을 연장한다. 대규모 임상시험인 CAPRIE에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률이 2.7%인 반면, 클로피도그렐에 의한 위장관 출혈률은 2.0%였다. CURE 연구에서, 위약과 아스피린을 투여한 환자군에서 주요한 위장관 출혈률이 0.7%인 반면, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 1.3%로 나타났다.

2) 출혈 경향을 가진 병변(궤양 등)이 있는 환자 및 출혈 위험이 증가한 환자

이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(특히, 위장관 및 안구내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 외상, 수술 또는 다른 병리상태 등으로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 한다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드성 소염제(NSAIDs 등)과 병용시 주의하여야 한다.

3) 간기능 손상 환자

출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 클로피도그렐의 사용 경험이 제한적이다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.

4) 중증의 신기능 손상 환자

중증의 신부전 환자에 대한 클로피도그렐의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.

4. 이상반응

클로피도그렐의 안전성은 클로피도그렐을 1년 이상을 투여한 9,000명을 포함한 17,500명 이상의 환자를 대상으로 평가되었다. 클로피도그렐의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13%)였다. CAPRIE 및 CURE 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.

1) 출혈장애

- CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(9.3%), 중증의 출혈 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났다.

구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 클로피도그렐 투여군에서 2.0%이었고, 이중 0.7%가 입원을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%이었고 입원이 필요한 경우는 1.1%였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 7.3%로서, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았다. 그러나, 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/좌상(purpura/bruising)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈뇨, 안구내출혈(주로 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었다.

두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 클로피도그렐은 0.4%였다.

- CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서보다 클로피도그렐과 아스피린을 병용투여한 환자군에서 주요한 출혈 및 경미한 출혈이 증가되었다(주요한 출혈의 발생빈도 2.7% 대 3.7%, 경미한 출혈의 발생빈도 2.4% 대 5.1%). 주요한 출혈이 주로 발생하는 위치는 위장관계 및 천자(puncture) 부위 등이었다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 클로피도그렐과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았다(1.8% 대 2.2%). 두 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었다(두 군

모두 0.2%). 생명을 위협하지 않는 주요한 출혈의 발생빈도는 위약과 아스피린 투여군에 비해 **클로피도그렐**과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았고(1.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였다.

CURE 연구에서, **클로피도그렐**과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같다.

증상	Clopidogrel (+ aspirin)* (n=6,259)	위약 (+ aspirin)* (n=6,303)	P-value
주요한 출혈	3.7 ^{**} (a)	2.7 ^{**} (b)	0.001
▪생명을 위협하는 출혈	2.2	1.8	0.13
- 치명적	0.2	0.2	
- 5g/dL 헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
- 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
- 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
- 변력제 사용이 요구	0.5	0.5	
- 수혈을 요구 (≥4 units)	1.2	1.0	
▪기타 주요한 출혈	1.6	1.0	0.005
- 상당한 정도의 기능부전	0.4	0.3	
- 상당한 시력 손실을 동반한 안구내 출혈	0.05	0.03	
- 2~3 units의 수혈을 요구	1.3	0.9	
경미한 출혈 ^{***}	5.1	2.4	< 0.001

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었다.

**^(a) Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었다.

(< 100mg = 2.6%; 100 ~ 200mg = 3.5%; > 200mg = 4.9%)

**^(b) 위약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었다.

(< 100mg = 2.0%; 100 ~ 200mg = 2.3%; > 200mg = 4.0%)

*** 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었다.

CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 헤파린 및 저분자량 헤파린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 **클로피도그렐**의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 **클로피도그렐**의 투여를 중지한 환자에게서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았다(**클로피도그렐**과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%).

관상동맥회로우회술 이전 5일 이내에 **클로피도그렐**을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 **클로피도그렐**과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린

투여군에서 6.3% 였다.

2) 혈액학적 장애(호중구감소증/무과립구증 등)

- CAPRIE 연구에서, 중증의 호중구감소증(<0.450G/L)이 6례 발생하였는데, 이 중 이 클로피도그렐 투여군에서 4례(0.04%), 아스피린 투여군에서 2례(0.02%) 발생하였다. 클로피도그렐을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이였으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았다. 클로피도그렐 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 클로피도그렐의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였다.

※ 클로피도그렐과 화학적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었다(<0.450G/L).

재생불량성 빈혈이 클로피도그렐 투여군에서 1례 발생하였다. 중증의 혈소판감소증 (< 80G/L) 발생률은 클로피도그렐 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었다.

- CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났다.

클로피도그렐의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 클로피도그렐을 투여한 환자에서 열 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 한다.

3) 위장관계 증상

CAPRIE 연구에서, 전반적으로 클로피도그렐을 투여한 환자에서 위장관계 증상(예, 복부통, 소화 불량, 위장염 또는 변비)의 발생빈도는 27.1%인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8%였다. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였다.

CAPRIE 연구에서, 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 1.2%이었다. CURE 연구에서는 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였다.

CAPRIE 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%인데 비해 클로피도그렐 투여군에서는 환자의 4.5%에서 보고되었다. 하지만, 중증은 거의 나타나지 않았다(클로피도그렐 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%). CURE 연구에 의하면, 설사가 클로피도

그렐과 아스피린 투여군에서 2.1%, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2% 나타났다. CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 클로피도그렐 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서는 4.0%였다. CURE 연구에 의하면, 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 인데 비해서 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 0.9%였다.

4) 발진 및 기타 피부 질환

CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이상 반응 발생빈도는 15.8%였고(중증 이상반응 0.7%), 아스피린을 투여한 환자군 에서는 13.1%였다(중증 이상반응 0.5%). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상발생 빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였다.

CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 클로피도그렐의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 1.5%인 반면, 아스피린 투여군에서는 0.8%였다. CURE 연구에 의하면, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 발생 빈도가 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 0.7%, 위약과 아스피린 투여군에서는 0.3%였다.

5) CAPRIE의 임상 연구에서 클로피도그렐과의 관련성과 관계없이 클로피도그렐을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.5% 이상인 이상반응은 아래표와 같았다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이였다.

* CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군 에서 2.5% 이상 나타난 이상반응

증 상	%빈도(%중단)	
	Clopidogrel (n=9,599)	Aspirin (n=9,586)
<i>전신 질환</i>		
홍통	8.3(0.2)	8.3(0.3)
사고성 상해	7.9(0.1)	7.3(0.1)
인플루엔자 유사질환	7.5(<0.1)	7.0(<0.1)
통증	6.4(0.1)	6.3(0.1)
피로	3.3(0.1)	3.4(0.1)
<i>심혈관 질환</i>		
부종	4.1(<0.1)	4.5(<0.1)
고혈압	4.3(<0.1)	5.1(<0.1)
<i>중추 및 말초신경계 질환</i>		
두통	7.6(0.3)	7.2(0.1)
현기증	6.2(0.2)	6.7(0.3)

<i>위장관 질환</i>		
복부통	5.6(0.7)	7.1(1.0)
소화불량	5.2(0.6)	6.1(0.7)
설사	4.5(0.4)	3.4(0.3)
오심	3.4(0.5)	3.8(0.4)
<i>대사 및 영양질환</i>		
고콜레스테롤혈증	4.0(0)	4.4(<0.1)
<i>근육-골격기계 질환</i>		
관절통	6.3(0.1)	6.2(0.1)
요통	5.8(0.1)	5.3(<0.1)
<i>혈소판, 출혈 및 응고 질환</i>		
자반/좌상	5.3(0.3)	3.7(0.1)
비출혈	2.9(0.2)	2.5(0.1)
<i>정신질환</i>		
우울	3.6(0.1)	3.9(0.2)
<i>호흡기계 질환</i>		
상부호흡기계 감염	8.7(<0.1)	8.3(<0.1)
호흡 곤란	4.5(0.1)	4.7(0.1)
비염	4.2(0.1)	4.2(<0.1)
기관지염	3.7(0.1)	3.7 (0)
기침	3.1(<0.1)	2.7(<0.1)
<i>피부 및 부속기관 질환</i>		
발진	4.2(0.5)	3.5(0.2)
소양증	3.3(0.3)	1.6(0.1)
<i>비뇨기계 질환</i>		
요로 감염	3.1(0)	3.5(0.1)

6) CURE 연구에서, 클로피도그렐과의 관련성과 관계없이 클로피도그렐을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.0% 이상인 이상반응은 아래표와 같았다.

* CURE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군 에서 2.0% 이상 나타난 이상반응

증상	%빈도(%중단)	
	Clopidogrel (+ aspirin)* [n=6,259]	위약 (+ aspirin)* [n=6,303]
전신 질환		
홍통	2.7 (< 0.1)	2.8 (0.0)
중추 및 말초신경계 질환		
두통	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
현기증	2.4 (0.1)	2.0 (<0.1)
위장관계 질환		
복부통	2.3 (0.3)	2.8 (0.3)
소화불량	2.0 (0.1)	1.9 (<0.1)
설사	2.1 (0.1)	2.2 (0.1)

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었다.

7) 그 외에, CAPRIE 또는 CURE 연구에서 **클로피도그렐** 투여와 관련 없이 환자의 1% ~ 2.5%에서 나타난 발현 가능성이 있는 중요한 이상반응들은 다음과 같다. 일반적으로, 이 증상들의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였다.

- 자율 신경계 : 실신, 심계항진
- 전신 질환 : 무력증, 발열, 헤르니아
- 심혈관 질환 : 심부전
- 중추 및 말초 신경계 질환 : 다리 경련, 감각 감퇴증, 신경통, 감각이상증, 현훈
- 위장관 질환 : 변비, 구토
- 심박수와 심박동 질환 : 심방세동
- 간과 담즙성 질환 : 간효소의 증가
- 대사와 영양 질환 : 통풍, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NPN)의 증가
- 근골격 질환 : 관절염, 관절증
- 혈소판, 출혈과 응고 질환 : 위장관 출혈, 혈종, 혈소판 감소
- 정신 질환 : 불안, 불면증
- 적혈구 질환 : 빈혈
- 호흡기계 질환 : 폐렴, 부비동염
- 피부 및 피부 부속기관의 질환 : 습진, 피부 궤양
- 비뇨기계 질환 : 방광염
- 시각 질환 : 백내장, 결막염

8) CAPRIE 또는 CURE 연구에서, **클로피도그렐** 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 중증의 이상반응은 다음과 같

다. 일반적으로 이들 증상의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였다.

- 전신 : 알레르기 증상, 허혈성 괴사
- 심혈관 질환 : 전신 부종
- 위장관 질환 : 위염, 출혈성 위장염, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 궤양 출혈, 고창
- 간과 담즙성 질환 : 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간
- 혈소판, 출혈과 응고성 질환 : 출혈성 관절증, 혈뇨증, 객혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자반 알레르기, 혈소판감소증, 출혈시간 증가
- 적혈구 질환 : 재생불량성 빈혈, 혈색소감소 빈혈
- 생식 질환, 여성 : 월경 과다
- 호흡기계 질환 : 혈흉증
- 피부 및 피부 부속기관의 질환 : 대수포진, 홍반성 피진, 반점상구진, 두드러기
- 비뇨기계 질환 : 신기능 이상, 급성 신부전
- 백혈구 및 세망내피조직계 질환 : 무과립구증, 과립구 감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증

9) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래에 나타내었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

- 혈액 및 림프계 질환 :
 - 매우 드물게,
 - 중증의 출혈 : 주로 피부, 근골격계, 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈, 비출혈, 혈뇨 및 수술 상처의 출혈
 - 치명적인 출혈(특히, 두개골내, 위장관계 및 후복막강 출혈)
 - 매우 드물게, 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범혈구 감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : TTP는 클로피도그렐을 투여 받은 11,300명 이상의 환자가 참가한 임상연구(1년 넘게 클로피도그렐을 투여 받은 7,000명 이상의 환자 포함)에서는 관찰되지 않았다.
- 면역계 질환 :
 - 매우 드물게, 아나필락토이드 반응
- 정신계 질환 :
 - 매우 드물게, 혼동, 환각

- 신경계 질환 :
 - 매우 드물게, 미각 이상
- 혈관계 질환 :
 - 매우 드물게, 혈관염, 저혈압
- 호흡기계 질환 :
 - 매우 드물게, 기관지경련
- 위장관계 질환 :
 - 매우 드물게, 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 췌장염
- 간담도계 질환 :
 - 매우 드물게, 간염
- 피부 및 피하조직 질환 :
 - 매우 드물게, 반점상구진 또는 홍반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군 등), 습진, 편평태선
- 근골격계 질환 :
 - 매우 드물게, 관절통, 관절염, 근육통
- 신장 및 비뇨기계 질환 :
 - 매우 드물게, 사구체병증
- 전신 장애 및 투약부위 이상 :
 - 매우 드물게, 발열
- 검사치 이상 :
 - 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일 전에 이 약의 투여를 중단하여야 한다.
- 2) 이 약 투여시 출혈이 멈추는 데 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자는 수술 계획전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 한다.
- 3) 생물학적 가능성을 토대로, 신속한 전환이 필요할 경우, 이 약의 약물학적 효과를 역전시키기 위해서 혈소판의 수혈을 할 수 있다.
- 4) 출혈 및 혈액학적 이상반응의 위험성이 있으므로, 치료 도중에 이러한 이상반응으로 의심되는 임상적 증상이 나타나면 혈구수측정(blood cell count determination) 또는 다른 적절한 검사를 즉시 고려하여야 한다.

6. 상호작용

- 1) 당단백 IIb/IIIa 저해제 : 이 약과 당단백 IIb/IIIa 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다.
- 2) 아스피린 : 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다. 아스피린은 ADP-유도성 혈소판 응집에 대한 클로피도그렐의 저해 효과를 변화시키지 않았지만, 클로피도그렐은 콜라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아스피린을 클로피도그렐과 1일간 병용 투여한 경우, 클로피도그렐에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았다. 클로피도그렐과 아스피린(1일 1회 75 ~ 325mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있다.
- 3) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 클로피도그렐과 나프록센을 병용투여에 의해 잠재 위장관 출혈이 증가되었다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제와 클로피도그렐의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제가 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 확실하지 않다. 따라서, 비스테로이드성 소염제와 이 약은 신중하게 병용투여 하여야 한다.
- 4) 혈전용해제 : 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 클로피도그렐과 rt-PA 및 헤파린을 함께 병용투여했을 때의 안전성을 평가하였다. 이 때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린을 rt-PA 및 헤파린과 병용투여 했을 때에 관찰된 것과 유사하였다.
- 5) 주사용 항응고제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서, 클로피도그렐은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 헤파린 투여용량을 조절할 필요가 없었다. 헤파린의 병용투여로 클로피도그렐에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지 않았다. 그러나, 클로피도그렐과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다.
- 6) 경구용 항응고제 : 와파린과 클로피도그렐을 병용투여시 출혈의 위험성이 증가하므로, 이 두 약물은 신중하게 병용투여 하여야 한다.
- 7) 기타 병용 치료

클로피도그렐과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔다.

- (1) 클로피도그렐을 아테놀롤, 니페디핀 각각 또는 아테놀롤 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 또한 클로피도그렐의 약력학은 페노바르비탈, 시메티딘 또는 에스트로겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지 않았다. 디곡신 또는 테오필린의 약동학은 클로피도그렐과의 병용 투여로 변하지 않았다. 제산제 투여에 의해 클로피도그렐의 흡수정도는

변하지 않았다.

- (2) 인체 간 마이크로솜을 이용한 시험결과 **클로피도그렐**은 CYP450 효소중 CYP2C9의 활성을 억제한다. 비록, **클로피도그렐**은 페니토인, 타목시펜, 톨부타마이드, 와파린, 톨세미드, 플루바스타틴과 비스테로이드성 소염제등과 같이 CYP2C9에 의해 대사되는 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으나, CAPRIE 연구 결과에 의하면 **클로피도그렐**은 페니토인 또는 톨부타마이드와 안전하게 병용투여될 수 있는 것으로 나타났다.
- (3) 위에 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, **클로피도그렐**을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘길항제, 콜레스테롤 저하제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당강화제(인슐린을 포함), 항전간제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 랫트와 토끼에게 **클로피도그렐**을 500 및 300mg/kg/day 용량까지(각각 인체 치료용량의 65배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태능 이상 또는 태자 독성은 나타나지 않았다. 하지만, 임부를 대상으로는 적절한 대조시험이 시행되지 않았다. 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 분명히 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신부에게 투여해서는 안된다.
- 2) 수유부 : 랫트를 대상으로 한 시험에서 **클로피도그렐** 및/또는 그 대사체는 모두 랫트의 유즙으로 분비되었다. **클로피도그렐**이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없다. 많은 약물이 인체내 모유로 분비되며 또한, 수유중인 유아에서 중증의 이상반응을 일으킬 수 있기 때문에 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 약물 투여를 중단할 것인지 결정하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

클로피도그렐 투여에 의하여 환자의 운전 기능 또는 심리적 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

10. 고령자에 대한 투여

주요 순환 대사체의 혈장 농도는 젊고 건강한 지원자에 비해 노인 환자(≥75세)에서 유의하게 높았지만, 더 높은 혈장 농도로 인하여 혈소판응집 및 출혈 시간에 차이가 나타나지는 않았다. 따라서 노인 환자에 대한 용량 조정은 필요하지 않다.

11. 특정 환자에서의 사용

1) 신기능 손상 환자

클로피도그렐 75mg을 반복 투여하였을 때, 주요 순환 대사체의 혈장 수치는 중등도의 신기능 손상(크레아티닌 청소율 30~60mL/min) 또는 건강한 환자와 비교하여 중증의 신기능 손상 환자(크레아티닌 청소율 5~15mL/min)에서 더 낮았다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75mg의 **클로피도그렐**을 투여받은 건강한 지원자와 비슷하였다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않다.

2) 성별

남녀간에 주요 순환 대사체의 혈장 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 남녀간의 차이를 비교하는 소규모 시험에서, 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장에서는 차이가 없었다. 대규모 임상시험(허혈성질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린; CAPRIE)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였다.

3) 인종 : 인종에 따른 약동력학적 차이는 연구된 바 없다.

12. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 해독제는 아직까지 발견되지 않았다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요할 경우, 이 약의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 있다.

2) 대규모 임상시험에서 **클로피도그렐**의 과량투여가 1례 보고되었다. 34세의 여성이 **클로피도그렐** 1,050mg(**클로피도그렐** 75mg정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었다. 특정 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 후유증없이 회복되었다.

건강한 지원자에게 **클로피도그렐** 600mg(**클로피도그렐** 75mg정제로는 8정에 해당)을 1회 경구 투여시 이상반응은 나타나지 않았다. 출혈 시간은 1.7배 연장되었고, 이는 **클로피도그렐**의 1일 치료량(1일 75mg)에서 전형적으로 관찰된 것과 비슷하다.

3) **클로피도그렐** 1회 경구투여시 마우스와 랫트에서는 1,500 또는 2,000mg/kg이 치사량이었고, 비비에서는 3,000mg/kg이 치사량이었다. 급성독성 증상은 모든 종에서 구토(비비에서), 허탈, 호흡 곤란과 위장관 출혈이었다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

14. 기타

- 1) 클로피도그렐을 마우스와 랫트에 각각 78주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았다.
- 2) 4개의 시험관내 시험(Ames test, 랫트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이니즈 햄스터 섬유아세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험과 인체 임파구의 중기 염색체 분석시험)과 한개의 생체내 시험(마우스에 경구 투여후 소핵시험)에서 클로피도그렐에 의한 유전독성은 나타나지 않았다.
- 3) 클로피도그렐은 400mg/kg/day(mg/m^2 를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구 투여시 랫트의 암·수컷의 수태율에 영향을 주지 않았다.
- 4) 동물을 이용한 생식독성시험 결과 : 랫트의 수태능 및 일반생식독성 시험에서 클로피도그렐 100mg/kg/day 이상 투여시 차산자의 체중 저하가 관찰되었고(생후 5~8주), 기형발생 시험 및 주산·수유기 시험에서 클로피도그렐 400mg/kg/day이상 투여시 암컷 차산자의 체중 저하가 관찰되었다(생후 5~7주 및 5~9주).