

(클로피도그렐황산수소염)

【성 상】 본홍색의 원형 필름코팅장

[요청·효과]

【호농·호과】

1. **회생비용** : **성인징역 또는 말소된징역집행이 있는 성인 원자에서 중상징역과 이상 징역의 기간**
2. **집단징역비용** : **집단징역집행에 합당한 모든 비형식 집단징역의 전체에 있어서 적절하고 또는 관습적으로 사용되는 집단징역을 치거나 치지 않은 경우의 중상징역과 말소된징역(CACI)을 가진 모든 환자를 포함**하는 **성인 원자에서 중상징역과 이상 징역의 기간**
3. **형기 이상징역의 열등 징역** : **형기 이상징역의 기간과 비교하여 비형식 집단징역과 유사하게 적절하거나, 출혈 위험이 높은 의사처분(성인) 환자**
4. **비모범을 포함하는 중상징역 또는 말소된징역의 기간** : **비모범을 포함하는 중상징역 또는 말소된징역의 기간**

[오법·오망]

- ④ **생인**
1. 허혈성 뇌중, 심근경색 또는 암으로역상 환자는 한자어는 클로피도그렐로서 1일 1회 75mg을 경구투여한다.
2. 급성관상동맥질환의 심혈관계 비약물 신장장애에 있는 환자에게는 약 14일째 날에 이 약으로 1일 1회 300mg을 투여하는Vascular dosing으로 시작하고 이후에 1일 1회 75mg을 유지용량으로 경구투여한다. 이 때에 1일 75-325mg을 일 1회 이 약을 병용하여야 한다.
3. 심방성 환자에게는 약 14일째 1일 1회 75mg을 경구투여한다. 이 때 1일 1회 150-100mg을 1일 1회 이 약을 병용투여하여야 한다.
- ⑤ **심방에 환자** : 신장에 한자어에서 치료 용량은 제한적이다.
- ⑥ **간장애 환자** : 출혈 체질의 증등도 간장애 환자에서 치료용량은 제한적이다.
- 이 약은 골수기능의 심하와 신장애에 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 강고
유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C19 기능을 가진 환자들과
비하여, 이 약의 활성 대사체의 전신 노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되며 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확
률이 높으므로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자로 확인된 경우 치료방법 또는 투여제료를 고려해야 한다.

2. 다음 한자에는 두어하지 말 것.
- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 출혈이 있는 환자(소화성궤양, 두개내 출혈, 혈우병, 소화관 출혈, 요로 출혈, 기혈, 유리체 출혈 등)
- 3) 동맥경화, 고혈압, 당뇨병, 신장 질환, 심장 질환

- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하여서는 안 된다.

- [illegible]

2. 간질성 환자
3. 술설상 소수 있는 증군의 간질성 환자에게는 이 약의 사용 경향이 제한된다. 이런 환자에게 이 약은 신동화제 투여하여야 한다.
4. 신장애 환자
5. 증군 신장애 환자에 대한 이 약의 사용 경향이 제한되므로, 이런 환자에게 이 약은 신동화제 투여하여야 한다.
6. 급성 뇌졸중 환자(일시적 허혈성 장애가 부족하여 투여에 권장하지 않음)
7. CYP2C19 억제제를 투여 중인 환자(약, 상호작용 항 참조)
8. 고혈압이 지속되는 환자
9. 고령자
10. 저체중 환자
11. 아세트산
12. 아세트산은 이 약을 1년 이상 투여한 12,000명을 포함한 44,000 이상의 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약의 전반적 안전성은 연령, 성별, 인종과 관련하여 어느정도와 비슷하다. 이상반응 발생으로 투여를 중단한 환자는 대략 아세트산과 같은 1% (1%)였다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.

- **출발장소**
- CAPRIE 연구에서, 이차적 스타틴인 투마제에서 전신적(총) 순혈의 발생률은 동일했으며(9.3%), 중증의 순혈 발생률은 약 1% 이상이었으나, 이차적 스타틴인 투마제에서 1.8%로 약간 낮아지다.
- 구제약에 투여한 환자군과, 전신적인 위험을 감소시키는 약 투여에서 2.0% 이었고, 이 중 0.7%가 절혈을 필요로 하였다. 반면, 이차적 스타틴에 투여한 환자군과, 전신적인 순혈 발생률은 2.7%였고 0.2%의 절혈이 필요하였으나 1.1%였다. 그 외에 기타 중증 순혈 발생률은 이차적 스타틴에 투여한 환자군에서 7.3%였다. 이차적(6.5%) 정도였다고 보고하였다. 그러나 이 중에서 중증의 순혈 발생률은 두 환자군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6%, 0.4%). 또한, 전신적/절혈/중증 순혈(risk ratio for total/major and bleeding)에 있어서 기타 중증 발생 빈도에서도, 절혈, 절혈 또는 기타 중증 순혈은 일 반 빈하게 보고되었고, 두 환자 군들의 순혈 발생률은 스타틴의 경우 0.5% 이고 이 중 0.4%였다.
- **CURE 연구에서** 위약과 스타틴을 투여받은 환자군과 스타틴을 투여받지 않은 환자군에서 주요한 순혈 및 경미한 순혈에 차이가 있었다(주요 순혈 발생률 2.7% 대 3.7%, 경미한 순혈의 발생률은 2.4% 대 5.1%). 주요 순혈에 있어 두 환자군에서 유사한 것은 혈관 막힘(plateau) 부위 중이었다. 위약과 스타틴을 투여받은 환자군과 비교하여 이차 스타틴을 투여받은 환자군에서는 순혈에서 생명을 위협하는 순혈의 발생률의 증가는 통계적으로 유의하지 않았으나, 0.2% 대 2.2%로, 위약군에서 생명을 위협하는 순혈의 발생률은 이차 스타틴에서 2.2%로, 생명을 위협하는 순혈 발생률은 두 환자군에서 유사한 것으로 나타났다(0.2% 대 0.2%). 또한, 전신적인 순혈 발생률은 이차 스타틴 투여군에서 7.3%였으며, 위약군에서 약 6.5%였다고 보고하였다. 그러나 이 중에서 중증 순혈 발생률은 두 환자군에서 유사한 것으로 나타났다(0.1% 대 0.1%). 또한, 전신적 순혈(주요 순혈 발생률은 0.1%로 동일하다).
- **COURAGE 연구에서** 이차 스타틴인 비로비타를 투여한 환자군과 위약군으로 나누어 두 환자군에서

중상	음성비교그룹 ($\pm$ asprin) (n=6,258)	위약 (n=6,303)	P-value	중상	음성비교그룹 ($\pm$ asprin) (n=6,259)	위약 (n=6,303)	P-value
주요 임상 증상							
- 혈압을 낮추는 효과	3.2	2.7	0.061	- 수축기 수축 2.1 mmHg	1.2	1.0	
- 위약	0.5	1.0	0.03	- 심박수 증가 0.3	0.1	0.1	0.665
- 30일째 재발률 증가	0.5	0.2		- 30일째 3도가까운 심부전	0.1	0.3	
- 30일째 심부전 사망률	0.7	0.1		- 30일째 심부전 사망률	0.45	0.3	
- 심부전 재입원	0.5	0.1		- 30일째 심부전 사망률	1.3	0.9	
- 변태성 사상의 요구	0.1	0.5		경련의 위험**	5.1	5.1	< 0.001

- * 작용한 다른 표준 오염제가 재료로 사용되었다.
- [a] 클로로포름 + 아스피린에 의한 유방암 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 용량 비례적이다 (100 mg = 2.5 % ; 100 - 200mg = 3.5 % ; 200 mg = 4.0 %).
- [b] 위 위 + 아스피린에 의한 유방암 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 용량 비례적이다 (100 mg = 2.0 % ; 100 - 200 mg = 2.3 % ; 200 mg = 2.0 %).
- * 다른 인공 약물의 투여가 종지되었다.
- CLUE 연구에서, 대상 환자의 50 %가 해리된 및 자연적인 해리된 투여 받았으며 이들 환자의 출혈율은 이 약의 전반적인 검출과 유사하였다. 최소한 5일 50mg 진통제 이의 투여를 중지한 환자에서 간성혈전색소성 홍역 이후 7일 이내에 재발 출혈이 주로 관찰되지 않았다(이들 환자에서 출혈률 4.4 %, 귀환자 환자에서 출혈률 5.3 %).

간질성 관절염은 주로 50대 이후에 이환을 하여 발은 전신에서, 출혈성 증상의 발현율은 이차로 아스피린 투여군에서 95.3%, 위 약제와 이차로 투여에서 56.3%였다.

CLARTY는 아사린 주요 작용제에 나일물 또는 비로콜린의 50mg, 1일 1회씩 2회씩 2주간 투여한 결과 간질성 관절염의 발현은 5% 이하에서 유해하지 나타났다. 그러나 아스피린 투여군과 위약 아사린 투여군에서 각각 13%, 0.11%의 이차 비로콜린 투여군 상용을 투여한 결과, 위약과 아사린 투여군에서 각각 3.9%와 0.11%의 발현이 있었다. 2차적인 관절염의 발현(위 아사린 투여군과 위약 아사린 투여군)은 각각 0.5%와 0.0%였다. 위 아사린 투여군에서 0.5%, 위 약제와 이차로 투여에서 0%의 발현이 나타났다.

COMMIT은 아사린 비의 주된 관절염 증상은 뇌에서의 출혈과 위 효소에서 찾아 두 그룹에서 비로 밝혀지지 않았다. COMMIT은 그러나 출혈이 발생할 수 있는 다른 것은 다음과 같다.

출혈	콜로이드군 (N=22,961)	위 약 (+ 아스피린) (N=22,891)	P-Value
주요한 뇌 이외의 출혈 또는 뇌에서의 출혈**	124 (0.53%)	125 (0.54%)	0.59
주요한 뇌 이외의 출혈	82 (0.43%)	72 (0.39%)	0.45
치명적	36 (0.20%)	57 (0.25%)	0.30
출혈성 뇌졸중	55 (0.24%)	56 (0.29%)	0.91
치명적	39 (0.22%)	41 (0.22%)	0.94
다른 뇌 이외의 출혈 (주요하지 않은)	321 (1.37%)	321 (1.37%)	0.905
그 밖의 뇌 이외의 출혈	896 (3.92%)	727 (3.18%)	0.004

- [illegible]

구분	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95% CI)	p-Value
	글로벌도구검 + 이스트핀 (N=3,772)	위약 + 이스트핀 (N=3,782)		
주요한 출혈*	251 (6.7)	182 (4.8)	1.5 (1.3 to 1.9)	<0.0001
중증의 출혈*	190 (5.0)	122 (3.2)	1.6 (1.3 to 2.0)	<0.0001
치명적인 출혈	42 (1.1)	27 (0.7)	1.6 (1.0 to 2.5)	0.0680
두개내 출혈*	54 (1.4)	29 (0.8)	1.9 (1.2 to 2.9)	0.0056
경미한 출혈	1018 (26.8)	175 (4.6)	2.4 (2.0 to 2.9)	<0.0001
모든 출혈	4014 (106.9)	651 (17.2)	1.7 (1.5 to 1.8)	<0.0001

2. 관청별 사례
 나 읍출생이 아니었으나 읍출생으로 판단된 환자 1명 포함
 다 콜레라도드브나+아스트린 군에서 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률: 65세 미만=43%, 66-75세=7.1%, 75세 이상=3%, 아스트린 군과 군에서의 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률: 65세 미만=1.9%, 66-75세=3.9%, 75세 이상=6.0%
 라 콜레라도드브나군과 아스트린 군에서 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률: 65세 미만=1.9%, 66-75세=3.9%, 75세 이상=6.0%

- ACTIVE 연구에서, 주요한 출혈의 발생은 이 약과 아스피린 병용투여군과 경구용 항응고제 투여군 간에 유의한 차이가 없었다. 치명적인 출혈은 두 군에서 모두 보고 되었고(0.21 % 대 0.35 %), 출혈의 총 발생률은 경구용 항응고제 투여군에 비해 이 약과 아스피린 병용투여군에서 유의하게 높게 나타났다.

종 류	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95% CI)	p-Value
	클로피도그렐 + 아스피린 (N=3,355)	경구용 항응고제 (N=3,371)		
심장병 증상*	101 (3.03)	93 (2.76)	1.03 (0.82, 1.45)	0.5101
뇌졸중 증상*	89 (2.67)	93 (2.87)	1.10 (0.78, 1.55)	0.5554
치명적인 증상	7 (0.21)	11 (0.33)	0.41 (0.25, 1.05)	0.3569
중대한 증상*	13 (0.39)	22 (0.66)	0.52 (0.26, 1.06)	0.1012
경미한 증상*	208 (6.24)	208 (6.19)	1.02 (0.73, 1.43)	0.1771
모든 증상*	564 (16.31)	556 (16.49)	1.32 (1.07, 1.54)	0.0075

- b. 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 진단된 환자 1명 포함

- ACTIVE 연구와 ACTIVE-W 연구는 각각 ACTIVE 프로그램에 속한 개별 연구로서, 한 가지 이상의 혈관성 사건의 위험인자를 가지고 있는 심혈관 질환자를 대상으로 하였다. 이를 한지 중, 피험자 등록 기준에 근거하여, Vismir K 길항약과 피로핀 등을 투여 받거나 적절할 한 ACTIVE-W 연구에 배정되었고, Vismir K 길항약을 투여 받거나 적절할 않은 환자(Vismir K 길항약을 투여 받을 수 없거나 환자자 하지 않는 경우)는 ACTIVE-A 연구에 배정되었다.
- ACTIVE-W 연구 결과, Vismir K 길항약이 이 약과 아스피린 병용투여군에 비해 더 효과 높았다.

- [illegible]

- ▶ **유아건강 증진**
- CAPIF 연구에서, 전반적으로 아이를 돌보는 한부모에 유망점 중에는, 복통, 소화 불량, 위장염 또는 변비의 발생률은 27.1%, 인지기능, 아스피린을 투여한 한부모는 29.8 %였다. CUIF 연구에서의 위장관 증상의 발생률은 이 약과 아스피린 투여에서 17.1%로, 위장 아스피린 투여에서 12.5 %였다.
- CAPIF 연구에서, 소화불량 또는 아로직제 복용의 발생률은 이 약 복용에서 0.7 %, 아스피린 투여에서 1.2 %였다. CUIF 연구에서는 소화불량 또는 아로직제 복용의 발생률이 이 약과 아스피린 투여에서 0.4 %, 약하지 아스피린 투여에서 0.3 %였다.
- CAPIF 연구에서, 심실세 아스피린 투여에서 34.4 %, 인지기능 이 약 투여에서는 한부모의 45 %에서 보고되었다. 또한, 중증의 뇌의 나트륨이 22.2 % 이 약 투여 0.2 %, 아스피린 투여 0.1 %, CUIF 연구에 의하면, 심장이 이 약과 아스피린 투여에서 2.1 %, 약하지 아스피린 투여에서 2.2 % 나타났다.
- CAPIF 연구에서, 유망점 이상 반응으로 투여를 중단한 한부모의 빈도는 이 약 투여에서 32.4 %, 아스피린 투여에서 4.0 %였다. CUIF 연구에 의하면, 유망점 이상 반응으로 2 배 투여에서 중단한 한부모의 빈도가 위약과 아스피린 투여에서 0.8 %는 네 배 많았다. 이 약과 아스피린 투여에서 0.8 %는 네 배 많았다.

- ▶ **발생 기타 세부 질환**
발생 기타 세부 질환은 10.5%로, 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 15.8%로, 고열을 동반한 위장도 0.7%, 소화불량 0.7%, 두통 0.7%, 설사 0.7%, 구토 0.7%, 호흡기 증상 0.7%, 피부 증상 0.7%, 기타 증상 0.7%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 1.3%로, 고열을 동반한 위장도 0.5%, C. difficile 감염에 의한 피부 및 피부 부속기관의 감염 발생률도 0.5%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 0.5%로, 위장도 0.5%, 기타 증상 0.5%로 나타났다.
- ▶ **C. difficile 감염에 의한 피부 및 피부 부속기관의 감염**
C. difficile 감염에 의한 피부 및 피부 부속기관의 감염은 위장도 0.7%, 고열을 동반한 위장도 0.7%, 소화불량 0.7%, 두통 0.7%, 설사 0.7%, 구토 0.7%, 호흡기 증상 0.7%, 피부 증상 0.7%, 기타 증상 0.7%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 0.5%로, 위장도 0.5%, 기타 증상 0.5%로 나타났다.
- ▶ **C. difficile 감염에 의한 위장도**
C. difficile 감염에 의한 위장도는 위장도 0.7%, 고열을 동반한 위장도 0.7%, 소화불량 0.7%, 두통 0.7%, 설사 0.7%, 구토 0.7%, 호흡기 증상 0.7%, 피부 증상 0.7%, 기타 증상 0.7%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 0.5%로, 위장도 0.5%, 기타 증상 0.5%로 나타났다.
- ▶ **C. difficile 감염에 의한 호흡기 증상**
C. difficile 감염에 의한 호흡기 증상은 위장도 0.7%, 고열을 동반한 위장도 0.7%, 소화불량 0.7%, 두통 0.7%, 설사 0.7%, 구토 0.7%, 호흡기 증상 0.7%, 피부 증상 0.7%, 기타 증상 0.7%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 0.5%로, 위장도 0.5%, 기타 증상 0.5%로 나타났다.
- ▶ **C. difficile 감염에 의한 피부 증상**
C. difficile 감염에 의한 피부 증상은 위장도 0.7%, 고열을 동반한 위장도 0.7%, 소화불량 0.7%, 두통 0.7%, 설사 0.7%, 구토 0.7%, 호흡기 증상 0.7%, 피부 증상 0.7%, 기타 증상 0.7%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 0.5%로, 위장도 0.5%, 기타 증상 0.5%로 나타났다.
- ▶ **C. difficile 감염에 의한 기타 증상**
C. difficile 감염에 의한 기타 증상은 위장도 0.7%, 고열을 동반한 위장도 0.7%, 소화불량 0.7%, 두통 0.7%, 설사 0.7%, 구토 0.7%, 호흡기 증상 0.7%, 피부 증상 0.7%, 기타 증상 0.7%로 나타났다. 이중에서 가장 높은 비중을 차지하고 있는 것은 0.5%로, 위장도 0.5%, 기타 증상 0.5%로 나타났다.

- * CAPRI 영국에서 이 안을 통과한 화지구에서 25% 이상 나타난 이산화

증상	%빈도(%중단)		증상	%빈도(%중단)	
	클로피도그렐 [n=5,599]	Aspirin [n=5,586]		클로피도그렐 [n=5,599]	Aspirin [n=5,586]
전신 질환			중추 및 말초신경계 질환		
두통	8,3(0.2)	8,3(0.3)	두통	7,6(0.3)	7,2(0.1)
사교성 장애	7,9(0.1)	7,5(0.1)	두통 귀각증	8,2(0.2)	6,7(0.2)
인후염 또는 인후질환	7,57(0.1)	7,97(0.1)	위장관 질환		
홍혈구	6,4(0.1)	6,3(0.1)	복통	5,6(0.7)	7,1(1.9)
피로	3,3(0.1)	2,4(0.1)	소화불량	5,2(0.6)	6,1(1.7)
심혈관 질환			장사	4,5(0.3)	3,4(0.3)
부종	4,17(0.1)	4,55(0.1)	구역	3,4(0.5)	3,8(0.4)
고혈압	4,34(0.1)	4,55(0.1)			

