

전문의약품

분류번호 : 218 동맥경화용제

클라스핀 캡슐

75/75밀리그램

(클로피도그렐, 아스피린)

CLASPIN® Caps. 75/75mg

(Clopidogrel, Aspirin)

【원료약품 및 그 분량】 175캡슐

■ 유효성분 : 클로피도그렐황산염(CSP)..... 97.875mg  
(클로피도그렐서 75mg)  
아스피린(별표)..... 75mg

■ 기타 첨가제 : 구형백당, 미결정셀룰로오스, 미형셀룰로스(상·하부), 시트르산스트리메, 오피드라이보닐색소(OZF640015), 자차하드하이드로크시페닐셀룰로오스, 클로피도그렐아신화규소, 크로스 코버드, 포비돈, 폴리비닐알코올K6000, 푸미라시스테아릴나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히포로셀룰로오스, 히포로셀룰로오스말라이트, D-만니톨

【성상】 분홍색의 경형형 필름코팅 정제와 흰색의 구형알기가 혼합되어 있는 상, 하부 미형색의 경결정셀룰로오스

【효능·효과】

다음 질환에 있는 성인 환자에서 클로피도그렐과 아스피린을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. 급성관상동맥증후군/급관상성 협심증 또는 비파괴 심근경색 환자에서 있어서, 약물치료 또는 관상동맥 시술(PCI/stent)을 시행을 하거나 하지 않은 경우 및 관상동맥혈류우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자 를 포함)이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 중증 심혈관계 이상으로 인한 심장, 심근경색, 뇌졸중 또는 뇌혈관성 허혈의 개선

- 한 가지 이상의 혈관성 위험인자를 가지고 있고, 비파괴 K 질환제(VKA) 투여가 적합하지 않음, 출혈 위험이 낮은 심방성세 환자에서 뇌졸중을 포함한 중상혈전증 및 혈전성전증의 위험성 감소

【용법·용량】 1일 1회 1캡슐(아스피린/클로피도그렐 75/75mg)을 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
- 1) 이 약을 투여해서 출혈이 멈추는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈이(출혈부위 또는 자해시간)에 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 의사에게 알려야 한다.
- 2) 혈전성 혈소판간소성 자반증(TTP) : 클로피도그렐 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으나, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었다. TTP는 즉시 혈장분리투석(혈장교환)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 증상의 상태로, 혈소판간소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분획적혈구결집전 저혈구)가 미소혈관병증과 관련, 신장학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타낸다. 임상시험에서, 클로피도그렐 단일제를 투여받은 17,500명 이상의 환자에게서 TTP가 나타나지 않았으나, 전체적적인 시판 후 사용에 의하여 클로피도그렐을 투여받은 적 이 있는 환자 백만 명 당 약 4건의 비율 또는 백만 인(인) 당 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었다. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생률은 백만 인(인) 당 단위 당 약 4건으로 추정된다.
- 3) 유전적 또는 CYP2C9의 기능이 저하된 환자 : 유전적으로 CYP2C9의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C9 기능을 가진 환자들에 비해, 클로피도그렐의 활성 대사체의 전신 노출이 적어 약 효능과 반응이 감소되어 일반적 또는 신장장애 이후 신장장애 사건이 발생할 확률이 높다.
- 4) 폐혈 폐색인 이상 정맥으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.
2. 다른 환자에서 투여하지 말 것
- 1) 기 및, 이 약의 구성성분 또는 다른 비스테로이드성 소염제에 과민증이 있는 환자
- 2) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염제/항염증제 등에 의한 천식발작의 유발) 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
- 4) 혈우병 환자
- 5) 중증의 간장애 환자
- 6) 중증의 신장애 환자
- 7) 중증의 신장기능 저하 환자
- 8) 임부 (제3기)
- 9) 수유부
3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 위장관 출혈 질환
- 이 약을 복용시간을 연장한다. 대규모 임상시험인 CAPRI에, 아스피린에 의한 위장관 출혈률은 2.7%, 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. 이 약은 소화성 궤양 또는 위궤양성 출혈 또는 상부 위장관 증상의 병행이 출혈 및 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때부터 신 속하게 철수할 수 있는 적절한 검사로 고려되어야 한다. 이 약은 출혈 이상증상 연장시키므로 출혈성 질환을 가진 환자들에게, 위장관 및 위궤양 병변에겐 주의하여 투여해야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 위장, 수술 또는 다른 병리상태(예: 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 활성 궤양성 위궤양과 혈전, 최근의 위궤양 출혈, 최근의 상경, 최근의 두개내 출혈, 세균성 삼막염)으로 인해 출혈 위험이 증가한 환자들에게 신중하게 투여하여야 한다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과와 비스테로이드성 약제에 있는 수술 5일 내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 지혈이 이루어지는 대로 이 약 투여를 재한다. 이 약과 다른 경구용 항혈전제와의 병용시 출혈의 강도가 증가할 수 있으므로 이 약과 병용투여를 권장하지 않는다. 이 약을 복용하는 환자는 위궤양과 내 병변을 야기할 수 있는 약물(비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 해마린, 당단백질 IIb/IIIa 제제) 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 한다. 특히, 투여 3주 및/또는 침습성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈상환에 대하여 환자는 신중히 관찰하여야 한다. 허혈성 사건의 재발 위험이 높은 일차성 혈관질환 환자 또는 뇌졸중 환자의 경우, 단일성 제제보다 이 약을 투여하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 이익성이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 한다(6, 상호작용 항 참조).
- 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 출혈성 소인이 있는 증상의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경향이 제한적이다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
- 3) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경향이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여해야 한다.
- 4) 급성 뇌졸중 환자(7일 이내)
- 급성 뇌졸중 환자에 대한 관련자료가 부족하므로 권장되지 않는다.
- 5) 뇌사 또는 18세 이하의 청소년
- 바이러스에 감염된 소아 또는 청소년에게 아스피린 함유제를 투여할 경우 드물지만 Reye's Syndrome(리) 증후군이 나타날 수 있다. (리) 증후군 : 소아에게서 매우 드물게 수두, 인플루엔자 등 바이러스성 질병에 투여한 소아 후, 바이러스성, 감염(급성)성, 간 이외의 장기에 지방 침착, 미용성독의 증상인, AST, ALT, LDH, CPK의 급격한 상승, 고요로니아제 증, 자르르트 혼비발죽, 저혈당 등의 증상이 단기간에 발현하는 증후로 사망률이 높음)
- 6) 천식 또는 알레르기 반응 병력이 있는 환자
- 7) 통풍환자
- 8) CYP2C9 제제제를 투여중인 환자(6, 상호작용 항 참조)
- 9) 기타 기능이상 환자
- 4) 이상반응
- 이 약은 각 단일제인 클로피도그렐 및 아스피린의 이상반응을 포함한다.
- 1) 클로피도그렐
- 클로피도그렐의 안전성은 클로피도그렐을 1년 이상을 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었다. 클로피도그렐의 전반적인 내약성은 양호, 생명, 안전과 관련이 없다(아스피린과 비슷하다). 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 0.6% (13%)였다. CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.
- 2) 출혈장애
- CAPRI 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈 발생빈도는 동일하였다(0.3%). 증상의 출혈 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났다.
- 구체적으로 심부전, 전반적인 위장관 출혈률이 클로피도그렐 투여군에서 2.0%였고, 이 중 0.7%가 입원을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%였고 입원이 필요한 경우는 1.1%였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 7.3%로, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았다. 그러나, 이 중에서 증상의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/자/혈증(purpura/bruising/ haematoma)과 비출혈(ecstoma)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈중, 혈소, 인내내출혈(주요 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었다. 두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 클로피도그렐은 0.4%였다.
- CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서도 클로피도그렐과 아스피린을 병용투여한 환자군에서 주요한 출혈 및 경미한 출혈이 증가되었다(주요한 출혈의 발생도 2.7% 대 3.7%, 경미한 출혈의 발생도 2.4% 대 5.1%). 주요한 출혈이 주로 발생되는 위치는 위궤양과 및 천자(puncture) 부위 등이었다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 클로피도그렐과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생 빈도는 증가하는 통계적으로 유의하지 않았다(1.8% 대 2.2%). 두 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었다(두 군 모두 0.2%). 생명을 위협하지 않은 주요한 출혈의 발생빈도는 위약과 아스피린 투여군에 비해 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았고(0.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였다.
- CURE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같다
- | 증상                   | 클로피도그렐<br>(+ aspirin)*<br>(n=6,259) | 위약<br>(+ aspirin)*<br>(n=6,303) | P-value |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 주요한 출혈               | 3.7** <sup>(a)</sup>                | 2.7** <sup>(a)</sup>            | 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                             |         |
| - 변색제 사용 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  |        |
| 중대한 출혈***               | 5.1  | 2.4  | <0.001 |
- \* 적정한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었다.

\*\* (a) Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 동량 비례적이었다( <100mg = 2.6% ; 100~200mg = 3.5% ; >200mg = 4.9%).

\*\* (b) 위약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 동량 비례적이었다( <100mg = 2.0% ; 100~200mg = 2.3% ; >200mg = 4.0%).

\*\*\* 이 약으로 약물의 투여가 중단되었다.

CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 해마린 및 저지방당 해마린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 클로피도그렐 투여군의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자들에게서 관상동맥혈류우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았다(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%). 관상동맥혈류우회술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였다.

- CLARITY 연구에서 주요한 출혈 투여군에 비해 높은 해마린(0.1% vs 0.1%). 이상 감소하는 것과 관련된 출혈의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났다(클로피도그렐+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%). 이는 기저적 특징과 섬유소 용해제의 유형 또는 해마린 용법에 따른 환자 그룹들에서 일관되었다. 치명적인 출혈의 발생 (클로피도그렐+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 0.8% vs 0.6%)과 두개내 출혈 (각각 0.5% vs 0.7%)은 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다.

- COMMIT 연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위약군에서 같이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다. COMMIT 연구에서 출혈이 발생한 환자수는 아래와 같다.
- | 출혈                         | 클로피도그렐<br>(+ 아스피린)<br>(N=22,961) | 위약<br>(+ 아스피린)<br>(N=22,891) | P-Value |
|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------|
| 주요한* 뇌 이외의 출혈 또는 뇌에서의 출혈** | 134 (0.6%)                       | 125 (0.5%)                   | 0.59    |
| 주요한 뇌 이외의 출혈               | 82 (0.4%)                        | 73 (0.3%)                    | 0.48    |
| 치명적                        | 38 (0.2%)                        | 37 (0.2%)                    | 0.90    |
| 출혈성 뇌졸중                    | 55 (0.2%)                        | 56 (0.2%)                    | 0.91    |
| 치명적                        | 39 (0.2%)                        | 41 (0.2%)                    | 0.81    |
| 다른 뇌 이외의 출혈(주요하지 않은)       | 831 (3.6%)                       | 721 (3.1%)                   | 0.005   |
| 그 밖에 뇌 이외의 출혈              | 896 (3.6%)                       | 777 (3.4%)                   | 0.004   |
- \* 주요한 출혈은 뇌에서의 출혈 또는 뇌 이외의 출혈로 사망에 이르거나 또는 수혈을 요하는 정도를 말함

\*\* 주요한 뇌 이외의 또는 뇌에서의 출혈의 상반변은 연령과 무관하였다. 연령에 따른 클로피도그렐+아스피린 투여군의 발현률은 60세 미만:0.3%, 60~70세: 0.7%, 70세 이상:0.8%로 나타났다. 위약+아스피린 투여군에서는 60세 미만:0.4%, 60~70세:0.6%, 70세 이상:0.7%로 나타났다.

- ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 병용투여군이 위약과 아스피린 투여군보다 높았으며 (6.7% 대 4.3%). 주요한 출혈은 대부분 두개외 출혈이었고(65.3% vs 63.5%), 주로 위궤양 출혈이었다(3.3% 대 1.8%). 두개내 출혈의 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 더 높았지만(4.4% 대 0.8%), 치명적인 출혈 및 출혈성 뇌졸중의 발생률은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(치명적인 출혈: 1.1% 대 0.7%, 출혈성 뇌졸중: 0.8% 대 0.6%).
- | 출혈                         | 발생 환자 (발생률 %)          | Hazard Ratio(%)<br>(95% CI) | p-Value          |         |
|----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------|---------|
| 클로피도그렐 + 아스피린<br>(N=3,772) | 위약 + 아스피린<br>(N=3,782) |                             |                  |         |
| 주요한 출혈 <sup>a,b</sup>      | 251 (6.7)              | 162 (4.3)                   | 1.6 (1.3 to 1.9) | <0.0001 |
| 중증의 출혈 <sup>a,b</sup>      | 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 <sup>a,b</sup>      | 54 (1.4)               | 29 (0.8)                    | 1.9 (1.2 to 2.9) | 0.0056  |
| 경미한 출혈                     | 408 (10.8)             | 175 (4.6)                   | 2.4 (2.0 to 2.9) | <0.0001 |
| 모든 출혈 <sup>a</sup>         | 1014 (26.9)            | 651 (17.2)                  | 1.7 (1.5 to 1.8) | <0.0001 |
- a) 판정된 사례

b) 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판정된 환자 1명 포함

c) 클로피도그렐+아스피린 군에서 연루에 따른 주요한 출혈의 발생률: 66세 미만:3.3%, 66~75세:7.1%, 75세 이상:8.3%, 66~75세:3.9%, 75세 이상:6.0%

발생률: 66세 미만:1.9%, 66~75세:3.9%, 75세 이상:6.0%

\* 출혈성 뇌졸중과 경막 하 혈종을 포함하는 두개내 출혈

- ACTIVE-W 연구에서 주요한 출혈 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 병용투여군과 비교하여 차이가 없었다.
- | 출혈                    | 클로피도그렐 + 아스피린<br>(n=3,335) | 경구용 위약 + 아스피린<br>(n=3,371) | Hazard Ratio (%)<br>(95% CI) | p-Value |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|---------|
| 주요한 출혈 <sup>a</sup>   | 101 (3.03)                 | 93 (2.76)                  | 1.09 (0.82 to 1.45)          | 0.5101  |
| 중증의 출혈 <sup>a</sup>   | 69 (2.07)                  | 63 (1.87)                  | 1.10 (0.78 to 1.55)          | 0.5554  |
| 치명적인 출혈               | 7 (0.21)                   | 11 (0.33)                  | 0.64 (0.25 to 1.65)          | 0.3569  |
| 두개내 출혈 <sup>a,b</sup> | 13 (0.39)                  | 23 (0.68)                  | 0.52 (0.26 to 1.05)          | 0.1012  |
| 경미한 출혈                | 208 (6.24)                 | 238 (7.06)                 | 0.88 (0.73 to 1.06)          | 0.1761  |
| 모든 출혈                 | 644(19.31)                 | 556 (16.49)                | 1.20 (1.07 to 1.34)          | 0.0026  |
- a) 판정된 사례

b) 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판정된 환자 1명 포함

ACTIVE-A 연구와 ACTIVE-W 연구는 각각 ACTIVE 프로그램에 속한 개별 연구로서, 한 가지 이상의 혈관성 사건의 위험인자를 가지고 있는 심방성세 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자 중, 피하정 등류 기준에 근거하여, Vitamin K 길항제(와파린 등)를 투여 받기에 적합한 이들은 ACTIVE-W 연구에 배정되었고, Vitamin K 길항제를 투여 받기에 적합하지 않은 환자(Vitamin K 길항제를 투여 받을 수 없거나 환자가 한하지 않는 경우는 ACTIVE-A 연구에 배정되었다).

ACTIVE-W 연구 결과, Vitamin K 길항제인 클로피도그렐과 아스피린 병용투여군에 비해 그 효과가 높았다.
- (2) 혈액학적 장애(호중구감소증/무과립구증 등)

- CAPRI 연구에서, 증상의 호중구감소증은 <0.450G/L(%) 6세 발생하였는데, 이 중 클로피도그렐 투여군에서 4.8(0.04%), 아스피린 투여군에서 2.8(0.02%) 발생하였다. 클로피도그렐을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었다. 클로피도그렐 투여군에서 9,599명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았다. 클로피도그렐 투여군의 4명의 환자 중, 3명은 세포분열 회복요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중증 후 회복없이 임상시험에 복귀하였다.

\* 클로피도그렐과 화학적으로 유사한 티몰로피딘에 의한 증상의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었다(<0.450G/L).

증상의 호중구감소증 이 약 투여군에서 1세 발생하였다. 증상의 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 골수학적 이상반응은 상당히 낮지만, 클로피도그렐을 투여한 환자에서 열 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수학적 가능성을 고려하여야 한다.

(3) 위장관계 증상

- CAPRI 연구에서, 전반적으로 클로피도그렐을 투여한 환자에서 위궤양과 관련된, 복부통, 소화 불량, 위궤양 또는 변비와 발생빈도는 27.1%(2.1) 배, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.9%였다. CURE 연구에서의 위궤양 증상의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였다.

- CURE 연구에서의 위궤양 증상의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였다.

- CAPRI 연구에서 위궤양 또는 십이지장 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군 0.7%, 아스피린 투여군 1.2%이었다. CURE 연구에서는 소화성궤양 또는 십이지장 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였다.

- CAPRI 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%(2.1) 배, 클로피도그렐 투여군에서는 환자의 4.5%에서 보고되었다. 하지만, 증상은 거의 나타나지 않았다(클로피도그렐 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%). CURE 연구에 의하면, 설사가 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 2.1%, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2% 나타났다.

- CAPRI 연구에서, 위궤양과 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 클로피도그렐 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서는 4.0%였다. CURE 연구에 의하면, 위궤양과 이반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 대비 비례하여 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 0.9%였다.

(4) 발진 및 기타 피부 질환

CAPRI 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이상반응 발생빈도는 15.8%였고(증상 이상반응 0.7%), 아스피린을 투여한 환자군에서는 13.1%였고(증상 이상반응 0.5%). CURE 연구에서 피부 및 피부 부속기관의 이상반응 빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였다.

피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 발생 빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 0.7%, 위약과 아스피린 투여군에서는 0.3%였다.

(5) CAPRI의 임상 연구에서 클로피도그렐과 관련된 심각한 클로피도그렐을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.5% 이상인 이상반응은 아래와 같다. 평균 치환기간은 20개월이었다. 최장 치환기간은 45일이었다.

\* CAPRI 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군에서 2.5% 이상 나타난 이상반응
- | 증상         | 클로피도그렐<br>(n=9,599) | Aspirin<br>(n=9,586) |
|------------|---------------------|----------------------|
| 전신 질환      |                     |                      |
| 홍통         | 8.3 (0.2)           | 8.3 (0.3)            |
| 사고성 상태     | 7.9 (0.1)           | 7.3 (0.1)            |
| 인물무연자 유사질환 | 7.5 (<0.1)          | 7.0 (<0.1)           |
| 통풍         | 6.4 (0.1)           | 6.3 (0.1)            |
| 피로         | 3.3 (0.1)           | 3.4 (0.1)            |
| 심혈관계 질환    |                     |                      |
| 부종         | 4.1 (<0.1)          | 4.5 (<0.1)           |
- |                 |            |            |
|-----------------|------------|------------|
| 고혈압             | 4.3 (<0.1) | 5.1 (<0.1) |
| 중추 및 말초신경계 질환   |            |            |
| 두통              | 7.6 (0.3)  | 7.2 (0.1)  |
| 헌기증             | 6.2 (0.2)  | 6.7 (0.3)  |
| 위궤양 질환          |            |            |
| 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)  |
| 구역              | 3.4 (0.5)  | 3.8 (0.4)  |
| 대사 및 영양질환       |            |            |
| 고콜레스테롤혈증        | 4.0 (0.1)  | 4.4 (<0.1) |
| 근육-골격기계 질환      |            |            |
| 관절통             | 6.3 (0.1)  | 6.2 (0.1)  |
| 요통              | 5.8 (0.1)  | 5.3 (<0.1) |
| 혈소판, 출혈 및 응고 질환 |            |            |
| 자반/자상           | 5.3 (0.3)  | 3.7 (0.1)  |
| 비출혈             | 2.9 (0.2)  | 2.5 (0.1)  |
| 정신질환            |            |            |
| 우울              | 3.6 (0.1)  | 3.9 (0.2)  |
| 호흡기계 질환         |            |            |
| 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) |
| 피부 및 부속기관 질환    |            |            |
| 발진              | 4.2 (0.5)  | 3.5 (0.2)  |
| 소양증             | 3.3 (0.3)  | 1.6 (0.1)  |
| 비소기계 질환         |            |            |
| 응고 감염           | 3.1 (0)    | 3.5 (0.1)  |
- (6) CURE 연구에서, 클로피도그렐과 관련된 심각한 클로피도그렐을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.0% 이상인 이상반응은 아래와 같다.

\* CURE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군에서 2.0% 이상 나타난 이상반응
- | 증상            | 클로피도그렐<br>(+ aspirin)*<br>(n=6,259) | 위약<br>(+ aspirin)*<br>(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)                       |
| 헌기증           | 2.4 (0.1)                           | 2.0 (<0.1)                      |
| 위궤양계 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)                       |
- \* 적정한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었다.

(7) 기타 장애, CAPRI 또는 CURE 연구에서 위약과 아스피린 투여 환자의 1% ~ 2.5%에 나타난 발현 가능성이 있는 중요한 이상반응들은 다음과 같다. 일반적이지, 임상적으로 빈도는 아스피린 투여군(CAPRI 연구)에서 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구)에서와 유사하였다.

- 자혈 신경계: 실신, 심계항진 - 전신 질환: 무력증, 발열, 해마린

- 심혈관 질환: 심부전

- 중추 및 말초 신경계 질환: 다리 경련, 감각 감퇴증, 신경통, 감각이상증, 현훈

- 위궤양 질환: 변비, 구토 - 삼복수와 삼복증 질환: 삼복사증

- 다리 근육성 질환: 근육소통, 비만성 근육 질환

- 대사와 영양 질환: 통풍, 고요산혈증, 비만성 근육 질환(NFPA)의 증가

- 근골격 질환: 관절염, 관절통

- 혈소판, 출혈과 응고 질환: 위궤양과 출혈, 혈중, 혈소판 감소

- 정신 질환: 불안, 불면증 - 적혈구 질환: 빈혈

- 출혈계 질환: 해마, 피부부종

- 피부 및 피부 부속기관의 질환: 습진, 피부 궤양

- 비소기계 질환: 병영염 - 시각 질환: 백내장, 결막염

(8) CAPRI 또는 CURE 연구에서, 클로피도그렐 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었던 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 증상의 이상반응은 다음과 같다. 일반적으로 이들 증상의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRI 연구)에서 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구)에서와 유사하였다.

- 전신: 알레르기 증상, 허혈성 괴사

- 심혈관 질환: 전신 부종

- 위궤양 질환: 위염, 출혈성 위궤양, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위궤양과 재발 출혈, 고장

- 간과 담낭성 질환: 비키로비리츠 바이러스 감염

- 백혈구 및 호중구감소증에 질환: 무과립구증, 과립구 감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구 감소증, 호중성 사이토페니아

(9) 약에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래와 나타났다(1): 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/1,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/1,000)

\* 혈액 및 림프계 질환:

- 매우 드물게

○ 증상의 출혈: 주로 피부(자반), 근골격계(출혈성 관절통, 혈종), 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기타 부위에서의 출혈(결막, 폐출혈, 비출혈, 혈소 및 수술 상처의 출혈

○ 치명적인 출혈(특히, 두개내, 위궤양과 및 후복막강 출혈)

- 매우 드물게 무과립구증, 재생불량성 빈혈/병후구 감소증 및 혈전성 혈소판간소성 질환(TTP)(/200,000 노출 환자, 증상의 혈소판 감소/증상 지속시간 ≤30시간 x 109/L)

- 매우 드물게:

- 위궤양 질환:

- 매우 드물게, 아니발릭산이 반응, 혈형병

- 전신계 질환:

- 매우 드물게, 혼돈, 현각

- 신장계 질환:

- 매우 드물게, 미각 이상

- 혈관계 질환:

- 매우 드물게, 혈관염, 저혈압

- 호중구계 질환:

- 매우 드물게, 기관지경련, 간질성폐렴

- 위궤양계 질환:

- 매우 드물게, 대장염/궤양성 대장염 또는 림프구 대장염 포함, 궤양성, 위염, 구내염

- 간담도계 질환:

- 매우 드물게, 간염, 금상 간부전

- 피부 및 피부하조직 질환:

- 매우 드물게, 반상상성 또는 홍반성 피부, 두드러기, 소양증, 혈관염, 수포성 피부염(타원형, 타원형-조준 증후군, 특진, 피부과적용제, 급성 전신성 발진성 농포증 (AGEP), 습진, 편평대상)

- 근골격계 질환:

- 매우 드물게, 관절통, 관절염, 근육통

- 신장 및 비소기계 질환:

- 매우 드물게, 사구체병증

- 전신 장애 및 투약부위 이상:

- 매우 드물게, 발열

- 검사치 이상:

- 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

(10) 클로피도그렐 단일제 치료 시판 후 조사결과

기. 국내에서 발생성을 위하여 6년 동안 4,265명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 재현율률은 인과관계가 확인되어 9,784/42,656(23.0%)로 보고되었. 이 중 이 약과 연관관계가 있는 것으로 조사된 것은 6,502/27,936(23.3%)이었다. 한 건(1.1%)은 52세로 가장 많았고, 그 다음은 소화불량(1.02/482), 두통(1.07/462)의 순으로 나타났다.

나. 이 외에 1% 미만으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 중추 및 말초신경계: 운동/기능성 증감, 전신, 증상성, 비정상성, 운동성, 운동성, 감각이상, 자간상

- 소화계: 변비, 구역, 설사, 궤양, 복통, 식욕부진, 구토, 딸꾹질, 구갈, 연하곤란, 기침

- 정신신경계: 불안, 우울증, 건망증, 불안, 경련, 기괴상, 비정상 행동

- 골격계: 관절통, 근육통, 요통, 관절염

- 전신질환: 홍통, 체중감소, 체중증가, 인연증, 피로, 무력, 경직, 얼굴부종, 실신

- 호흡기계: 치통, 출혈, 혈소판감소