안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 10월 10일

담당자	연구관	과 장
서현옥	강주혜	최기환

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한독테바	② 문서번호	20140079010(2014.5.6) 과 처리기한: 2014.10.21. 처 처리기한: 2014.11.11.
③ 제 품 명	코팍손프리필드주40mg/mL (글라티라머아세트산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문(119), 희귀
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1mL 중, 배합 목적 / 원료명 / 규 격 / 분 량 / 단 위 주성분 / 글라티라머아세트산염 / 별규 / 40.0 / 밀리그램		
⑥ 성 상	· 무색 내지 미황색의 투명한 액이 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	· 재발성-이장성 다발성 경화증 환자의 재발빈도 감소		
⑧ 신청용법·용량	· 성인에 대한 권장용량은 글라티라머아세테이트 40mg(이 약 1 프리필드시린지)으로, 1주 3회 피하주사 한다. · 이 약의 투여는 신경과전문의 또는 다발성경화증 치료경험이 있는 의사의 감독하에 시작되어야 한다. · 현 시점에서 환자가 얼마나 오랫동안 치료받아야 하는지는 알려지지 않았다. · 이 약의 장기투여 여부에 대해서는 개별적으로 각 환자의 담당의가 결정하여야 한다. · 환자는 반드시 이 약의 자가주사방법에 대한 교육을 받아야 하며, 처음 자가주사 시 30분 동안은 전문가에 의해 감독되어야 한다. · 투여부위의 자극이나 통증을 줄이기 위해서 매일 다른 투여부위를 선택하여야 한다. 자가주사 부위는 복부, 팔, 둔부 및 허벅지를 포함한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	· 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것 · 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	· 기허가된 코팍손프리필드주20mg/mL의 투여빈도를 감소시켜 복약 순응도 개선		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성·유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사 시, ② "안전성·유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ "안전성·유효성(단독심사)" 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

⑪ 약리작용기전	면역조절제(immunomodulator)
⑫ 국내외 사용현황	▶ **국내 허가현황** - 코팍손주(글라티라머아세테이트), ㈜한독테바(2003.7.31. 허가, 희귀) - 코팍손프리필드주20mg/1mL, ㈜한독테바(2013.9.27. 허가, 희귀) ▶ **국외 허가현황** - 미국: Copaxone solution for subcutaneous injection(1996) Copaxone 20mg/mL in a single-dose prefilled syringe(2002.2.12) Copaxone 40mg/mL in a single-dose prefilled syringe(2014.1.28) - 영국: Copaxone 20mg/ml, Solution for injcetion, Pre-filled syringe (2003.4.7. 허가) ▶ **국외 희귀지정현황** - 미국: 1987.11.9. 희귀지정(다발성경화증의 치료)
⑬ 관련조항	▶ 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1022호, 2013.3.23) ・제4조제1항제1호 및 제9조(안전성・유효성의 심사) ・제4조제1항제2호에 따라 기준및시험방법에 관한 자료 면제 ▶ 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12) ・제2조제8호 및 제5조제2항 관련 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 '3. 함량만의 증감(단일제→단일제)', '5. 새로운 용법·용량의약품'
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1. 희귀의약품 지정

· 희귀의약품 지정에 관한 규정(식약처고시 제2013-127호, 2013.4.5) [별표1] 63번

- 대상질환: 다발성 경화증

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약

붙임 1. 시정사항 - 코팍손프리필드주40mg/1mL(글라티라머아세테이트), ㈜한독테바

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

1. 경고
이 약은 반드시 피하로 주사하며, 정맥이나 근육으로 주사해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
글라티라머 아세테이트 혹은 만니톨에 과민반응을 나타내는 환자.

3. 이상반응
코팍손 제품군의 대부분의 안전성 자료가 코팍손프리필드주20mg/1ml(1일 1회 피하주사)로 부터 축적되었다. 다음의 이상반응들은 코팍손프리필드주20mg/1ml(1일 1회 투여)의 위약 대조군 임상시험 4건과 코팍손프리필드주40mg/1ml(1주 3회 투여)의 위약 대조군 임상시험 1건에서 축적된 안전성 자료에 근거하였다.

① 코팍손프리필드주20mg/1ml (1일 1회 투여) 관련 이상반응
코팍손프리필드주20mg/1ml 관련 모든 임상시험에서 가장 흔한 이상 반응은 주사 부위 반응으로 코팍손프리필드주20mg/1ml를 투여한 대다수의 환자에서 보고되었다. 대조군 시험에서 1회 이상의 반응이 보고된 환자의 비율은 위약군(37%) 보다 코팍손프리필드주20mg/1ml를 투여한 군(70%)에서 더 높았다. 위약 투여군에 비해 코팍손프리필드주20mg/1ml에서 더 흔히 보고된 가장 일반적인 주사 부위 반응으로는 홍반, 통증, 종괴, 소양감, 부종, 감염, 과민 반응이 있었다.
혈관 확장, 흉통, 호흡 곤란, 심계 항진, 빈맥 중 적어도 하나 이상의 증상과 연관된 반응이 주사 후 즉시반응으로 기술되었다. 이런 반응은 코팍손프리필드주20mg/1ml 주사 후 수분 이내에 발생할 수 있다. 위약을 투여한 환자의 13%에 비해 코팍손프리필드주20mg/1ml를 투여한 환자의 31%에서 최소 1종의 이러한 주사 후 즉시반응이 1회 이상 보고되었다.[1]
위약 투여 환자에 비하여 코팍손프리필드주20mg/1ml에서 더 흔하게 보고된 모든 이상 반응을 아래 표에 나타내었다. 이 자료는 36개월 까지 코팍손프리필드주20mg/1ml를 투여한 총 512명의 환자와 위약을 투여한 509명의 환자를 대상으로 한 4건의 중요한 이중 맹검 위약 대조군 임상시험에서 도출되었다. 그 중 3건은 재발 이장성 다발성경화증(RRMS) 환자를 대상으로 35개월 까지 코팍손프리필드주20mg/1ml를 투여한 총 269 명의 환자와 위약을 투여한 271 명의 환자를 포함하였다. 처음 임상 증상을 경험하고 임상적으로 분명한 다발성경화증으로의 진행 위험이 높다고 판단된 환자를 대상으로한 4번째 시험은 36개월까지 코팍손프리필드주20mg/1ml를 투여한 243명의 환자와 위약을 투여한 238명의 환자를 포함하였다.
1 주사 후 즉시반응의 개별 요소는 그들 각각의 빈도와 함께 표에 기재하였다.

기관 분류	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 ~ <1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ <1/100)
감염	감염, 인플루엔자	기관지염, 위장염, 단순 포진, 중이염, 비염, 치주 농양, 칸디다성 질염*	농양, 봉와직염, 종기, 대상포진, 신우신염
양성, 악성, 상세 불명 종양 (낭종과 용종 포함)		피부의 양성 종양, 종양	피부암
혈액 및 림프계 장애		임파선염*	백혈구 증가증, 백혈구 감소증, 비장 비대증, 혈소판 감소증, 림프구 형태 이상
면역계 장애		과민 반응	
내분비 장애			갑상선종, 갑상선 기능 항진증
대사와 영양 장애		거식증, 체중 증가*	알코올 불내증, 통풍,고지혈증, 혈중 나트륨 증가, 혈청 페리친 감소
정신 장애	불안증*, 우울증	신경 과민	비정상적인 꿈, 혼돈 상태, 행복감, 환각, 적대감, 조증, 성격 장애, 자살 시도
신경계 장애	두통	미각 장애, 과다 근육 긴장증, 편두통, 언어 장애, 실신, 진전*	수근관 증후군, 인지 장애, 경련, 난서증, 난독증, 근긴장 이상, 운동 기능 장애, 근육간 대경련, 신경염, 신경근 차단, 안구 진탕, 마비, 비골 신경 마비, 혼미, 시야 결손
눈 장애		복시, 눈 장애*	백내장, 각막 손상, 눈 건조, 눈 출혈, 안검 하수, 산동, 시신경 위축
귀 및 미로 장애		귀 장애	
심장 장애		심계 항진*, 빈맥*	기외 수축, 동성 서맥, 발작성 빈맥
혈관 장애	혈관 확장*		하지 정맥류
호흡기, 흉부, 종격부 장애	호흡 곤란*	기침, 계절성 비염	수면중 무호흡, 질식감, 비출혈, 과호흡 증후군, 후두 경련, 폐 장애
위장관계 장애	오심*	항문과 직장 장애, 변비, 치아 우식증, 소화 불량, 연하 곤란, 분변의 실금, 구토*	대장염, 결장 용종, 장염, 트림, 식도 궤양, 치주염, 직장 출혈, 침샘 확장
간담도계 장애		간 기능 검사 이상	담석증, 간비대

기관 분류	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 ~ <1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ <1/100)
피부와 피하 조직 장애	발적*	반상 출혈, 다한증, 소양감, 피부 장애*, 두드러기	혈관 신경 부종, 접촉성 피부염, 결절성 홍반, 피부 결절
근골격과 결합 조직 장애	관절통, 등통*	목 통증	관절염, 점액낭염, 액통, 근위축, 골관절염
신장 및 비뇨기계 장애		절박뇨, 빈뇨, 요폐	혈뇨, 신장 결석증, 요도 장애, 뇨 이상
임신, 산욕기 및 주산기 상태			낙태
생식기 및 유방 장애			젖 몸살, 발기 부전, 골반 탈출증, 지속 발기증, 전립선 장애, 스미어 자궁 경부 이상, 고환 장애, 질 출혈, 외음질 장애
일반 장애 및 주사 부위 상태	무력증, 흉통*, 주사 부위 반응*§, 통증*	오한*, 안면 부종*, 주사 부위 위축♣, 국소 반응*, 말초 부종, 부종, 발열	낭종, 후유증, 저체온증, 염증, 주사 부위 괴사, 점막 장애
손상, 중독 및 절차상의 합병증			백신 접종 후 증후군

* 위약 투여군보다 코팍손프리필드주20mg/1ml 투여군에서의 발생율이 2 % (> 2/100) 이상인 경우. * 표 없는 이상 반응은 차이가 2 % 이하임을 나타낸다.
§ '주사 부위 반응' (다양한 종류) 이라는 용어는 표에 분리되어 제시된 주사 부위 위축과 주사 부위 괴사를 제외한 주사 부위에서 발생하는 모든 이상 반응을 포함한다.
♣ 주사 부위의 국소 지방 위축과 관련된 용어를 포함한다.

위에 언급한 4 번째 임상시험에서는 위약 대조기 후 공개 투여하였다. 5 년의 공개 추적 조사 기간 동안 코팍손프리필드주20mg/1ml의 알려진 위험성의 양상 변화는 관찰되지 않았다. 대조군 없는 임상시험 및 코팍손프리필드주20mg/1ml의 시판 후 조사 중 코팍손프리필드주20mg/1ml을 투여 받은 다발성경화증 환자에서 드물게 (>1/10000, <1/1000) 아나필락시스양 반응 보고가 있었다.

② 코팍손프리필드주40mg/1ml(1주 3회 투여) 관련 이상반응
이중맹검, 위약 대조군 임상시험에서 이 약을 1주 3회로 투여받은 943명의 환자 중, 약 3%의 환자가 이상반응으로 인하여 치료를 중단하였다. 가장 흔하게 나타난 이상반응은 주사 부위 반응으로, 가장 흔한 치료 중단 사유이기도 하였다.

본 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에게 치료시 나타난 이상반응 중 2% 이상인 것을 아

래 표에 나타내었다. 이러한 이상반응은 위약을 투여받은 환자보다 이 약을 투여받은 환자에서 더 흔하게 나타났으며, 대부분 경증이었다.

		시험군 (n=943)	대조군 (n=461)
일반장애 및 주사 부위 상태	주사 부위 홍반	22%	2%
	주사 부위 통증	10%	2%
	주사 부위 덩어리	6%	0%
	주사 부위 가려움	6%	0%
	주사 부위 부종	6%	0%
	발열	3%	2%
	인플루엔자 유사증상	3%	2%
	주사부위 염증	2%	0%
	오한	2%	0%
	흉통	2%	1%
감염	코인두염	11%	9%
	바이러스성 기도감염	3%	2%
호흡기, 흉부, 종격부 장애	호흡 곤란	3%	0%
혈관 장애	혈관 확장	3%	0%
위장관계 장애	오심	2%	1%
피부와 피하 조직 장애	홍반	2%	0%
	발진	2%	1%

이 약을 1주 3회 투여한 임상시험에서, 코팍손프리필드주20mg/mL의 임상시험 및 시판 후 경험에서 나타난 이상반응 이외에 새로운 이상반응은 보고되지 않았다. 통제된 임상시험에서 발생한 이상반응에 대해 성별에 따른 영향을 분석하였으나 유의한 차이는 나타나지 않았다. 본 임상시험의 시험대상자 중 98%가 백인이었으며 대부분 18~50세로, 연령에 따른 이상반응 발생률과의 관계는 분석되지 않았다.

- 이 약을 투여받은 환자에서 아나필락시스 반응이 흔하지 않게(0.3%) 보고되었으며, 아나필락시스는 코팍손프리필드주20mg/1ml의 임상시험 및 시판 후 경험 중에도 드물게 보고되었다.
- 이 약을 투여받은 환자에서 간손상과 독성 간염이 각각 한 명(0.1%)씩 보고되었으며, 이러한 이상반응은 시판 후 조사시 코팍손프리필드주20mg/1ml을 투여 받은 다발성경화증 환자에서도 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 혈관 확장(홍조), 흉통, 호흡곤란, 심계항진 혹은 빈맥이 이 약물의 투여 수분내에 나타날 수 있다. 이 반응들은 대부분 지속시간 또는 발현이 짧고 후유증 없이 자연적으로 소실된다. 만약 심한 이상반응이 관찰되면, 이 증상에 대한 대증요법을 시행하여야 한다.

이 이상반응에 의해 특별한 위험이 나타난 환자그룹은 없다. 그럼에도 불구하고, 심장이상이 존재하는 환자에 이 약 투여시 주의가 필요하다. 이런 환자들은 이 약을 투여하는 동안 정기적으로 살펴보아야 한다.

2) 경련, 아나필락시스양 반응, 알레르기반응이 드물게 보고되었다.
3) 다른 약들과 마찬가지로, 심각한 과민반응(기관지 연축, 아나필락시스 혹은 담마진)이 드물게 나타날 수 있다. 만약 반응이 심각하다면, 적절한 처치가 행해져야 하며 이 약의 투여는 중단되어야 한다.
4) 주사부위에서 국소적 지방위축증과 피부괴사가 드물게 일어날 수 있다. 지방위축증은 치료를 시작한 후 다양한 시점(가끔은 몇 개월 후)에서 나타날 수 있으며 영구적 손상을 가져올 수도 있다(현재까지 알려진 치료법이 없다). 이러한 이상반응을 최소화하기 위해 환자에게 투여방법을 설명하고, 주사부위를 변경하도록 한다.
5) 이 약을 매일 만성적으로 투여 받는 동안의 환자 혈청에서 이 약물 반응성의 항체가 검출되었다. 이는 3 ~ 4 개월의 평균 투여기간 후에 최대치에 도달하였으며, 그 후에 감소하여 최저치보다 약간 높은 수치로 안정되었다.
6) 이 약물 반응성 항체가 중화되거나 이 항체의 생성이 이 약물의 임상적 유효성에 영향을 준다는 가설에 대한 증거는 없다.

5. 상호작용

1) 다른 약물과의 상호작용에 대해 공식적으로 평가된 자료는 없다.
2) 인터페론 베타와의 약물 상호작용에 대한 자료는 없다.
3) 이 약과 병용요법으로 코르티코스테로이드를 투여 받는 환자에서 주사부위 반응의 증가가 관찰되었다.
4) In vitro의 시험에서 이 약은 혈액에서 혈장단백과 강하게 결합하여 스스로 치환되지 않고 또한 페니토인이나 카르바마제핀에 의해 치환되지 않는다는 것이 나타났다. 그럼에도 불구하고, 이 약물은 이론적으로 단백결합 약물의 분포에 영향을 줄 수 있으므로 이런 약물들과의 병용투여는 조심스럽게 모니터링 되어야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자, 신장애 환자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여: 임부에 대한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다. 이 약을 임신한 랫드 및 토끼에게 피하주사 했을 때, 배/태자 발달에 이상반응을 나타내지 않았으나, 동물 생식 실험이 항상 인체의 반응을 예측할 수 없으므로 이 약은 임신기간 동안 명백히 필요한 경우에만 사용되어야 한다.
2) 수유부에 대한 투여: 이 약의 대사체 또는 항체가 사람에서 유즙으로 분비되는지에 관한 자료는 없으나, 수유부에 대한 투여시 주의가 필요하다. 수유부에 대한 투여시 모체에 대한 치료상의 유익성과 유아에 대한 위험성이 상대적으로 고려되어야 한다.
3) 소아와 청소년: 소아나 청소년 대상의 전향적 무작위 대조군 임상시험이나 약동학적 시험은 없다. 그러나 12세~18세 청소년에게 이 약 20밀리그램을 1일 1회 피하주사로 투여할 경우 성인과 안전성 프로파일이 유사하다는 자료가 있다. 12세 미만의 소아에 대한 사용을 권장하기에 충분한 자료가 없으므로, 이 약은 12세 미만의 소아에게 사용되어서는 안된다.
4) 고령자에 대한 투여: 이 약은 특별히 고령자를 대상으로 한 자료는 없다.
5) 신장애 환자에 대한 투여: 이 약은 특별히 신장애자를 대상으로 한 자료는 없다.

7. 과량투여시의 처치

이 약물의 과량투여에 대한 몇 가지 사례가 보고되었다. 대부분의 사례에서 이 약을 80mg이상으로 투여하지는 않았으나, 두 건의 의도적인 과량투여 사례로서 이 약을 각각 280mg 또는 300mg 투여한 사례가 있다.

1일 30mg까지의 용량으로 24개월동안 투여한 임상시험에서, 이상반응 항에서 언급된 것 이외에 다른 어떤 이상반응도 나타나지 않았다.
과량 투여한 경우 환자는 모니터링 되어야 하며, 적당한 대증요법 및 과량투여에 대한 보조요법이 시행되어야 한다.

8. 운전 및 기계조작시의 영향

이 약이 운전능력이나 기계조작시에 영향을 준다는 것에 대해서는 밝혀진 바 없다.

9. 적용상의 주의사항

1) 이 약은 1회 사용 후 폐기한다.
2) 적합성 시험 자료가 없으므로, 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안된다.

10. 저장상의 주의사항

1) 이 제품은 차광을 위해 외부포장 안에 보관해야 한다.
2) 이 제품은 2 - 8 ℃ 냉장 보관시 2년간 유효하다. 얼리지 말아야 한다.
   만약 냉장 보관할 수 없다면 실온(15-25℃)에 보관할 수 있으며 1회, 1개월 까지 가능하다. 원 포장 그대로 미사용 상태인 경우, 이 1개월 이후에는 다시 냉장 보관(2-8℃) 해야 한다.
3) 모든 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 적절히 보관되어야 한다. 끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 - 코팍손프리필드주40mg/1mL (글라티라머아세트산염), ㈜한독테바

<안전성・유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)														
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	△	○	×	○	○	주4
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	

면제여부 : 동 규정 제28조제1항에 따라, 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 갈음

[목차]

[심사자 종합의견 및 행정사항] ····· 16

[약어 및 정의] ····· 17

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 ····· 18
1.1. 제품정보 ····· 18
1.2. 기원 및 개발경위 ····· 18
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법 ····· 18
1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점 ····· 20
1.5. 신청품목의 허가신청전 민원이력에 관한 사항 ····· 2
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) ····· 21
2.1. 원료의약품(Drug substance) ····· 21
2.1.1. 일반정보 ····· 21
2.1.2. 원료 규격 ····· 21
2.2. 완제의약품(Drug product) ····· 22
2.2.1. 원료약품 및 그분량 ····· 22
2.2.2. 기준 및 시험방법 ····· 22
3. 안정성에 관한 자료 ····· 22
4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) ····· 22
5. 약리작용에 관한 자료 ····· 22
6. 임상시험성적에 관한 자료 ····· 22
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수) ····· 22
6.2. 임상시험자료집 개요 ····· 22

6.3. 생물약제학시험 ····· 22
6.4. 임상약리시험 ····· 22
6.5. 유효성 및 안전성 ····· 23
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요 ····· 23
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) ····· 25
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) ····· 25
6.5.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 ····· 26
6.5.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 ····· 26
6.6. 가교자료 ····· 27
6.7. 임상에 대한 심사자의견 ····· 27
7. 외국의 사용현황에 관한 자료 ····· 27
8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 ····· 27
9. 기타 ····· 27

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 기허가 제품의 함량을 증가시켜 투여빈도를 감소시킴으로서 순응도를 높이고자 개발한 제품으로, 1편의 치료적 확증 임상시험을 바탕으로 신청 품목에 대한 안전성·유효성을 입증하였다.

[약어 및 정의]

· CDMS : Clinically Definite Multiple Sclerosis, 임상적 확진 다발성 경화증
· MS : Multiple Sclerosis, 다발성 경화증
  - RRMS : relapsing-remitting MS, 재발-관해형 다발성 경화증
  - SPMS : secondary progressive MS 이차 진행형 다발성 경화증
  - PPMS : primary progressive MS 일차 진행성 다발성 경화증
  - PRMS : progressive relapsing MS 양성형(benign) 다발성 경화증
  - CIS : Clinically Isolated Syndrome, 임상적 독립증후군
· VEP : Visual Evoked Potential, 시각유발전위검사
· SSEP : SomatoSensory Evoked Potential, 감각유발전위검사
· BAEP: Brainstem Auditory Evoked Potential, 뇌간청각 유발전위검사
· ARR : Annualized Relpse Rate, 1년당 다발성 경화증의 재발 횟수
· DIS : Dissemination in Space
· DIT : Dissemination in Time
· MAGNIMS : Magnetic Inaging in MS, MRI를 사용한 MS의 연구에 관심을 공유하는 유럽 네트워크
· EDSS: Expanded Disability Status Scale
  신경학적 검사를 통하여 0~9까지의 스코어로 장애의 정도를 나타냄
· FIS : Fatigue Impact Scale
· MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite
  leg function, hand function, cognitive function을 측정하여 MS의 진행을 측정

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 국내 기허가된 코팍손프리필드주20mg/1mL의 주성분 함량을 40mg/mL로 증량하여 투여 빈도를 1일 1회에서 1주 3회로 감소시켜 복약 순응도를 개선하였다.
- 3건의 임상시험자료에서 다발성경화증 환자에 대한 위약대비 우월성을 입증하고, 코팍손프리필드주20mg/1mL와 유사한 안전성 프로파일을 가짐을 확인하였다.
- 기존의 동결건조바이알(코팍손주)을 프리필드시린지 제형으로 개발한 코팍손프리필드주20mg/1mL는 우리나라에서는 2013.9.27에, 미국에서 2002.2.12, 영국에서 2003.4.7.에 허가받았다. 신청 품목은 기허가 된 코팍손프리필드주20mg/1mL의 단위제형당 함량을 증가시키고 이에 따라 용법용량을 변경한 제품으로 미국에서는 2014.1.28. 승인되었다.

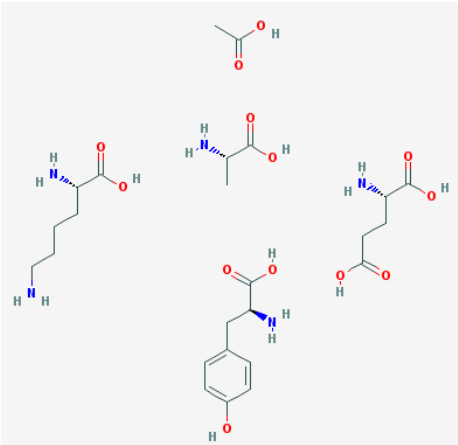
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 화학식(IUPAC)

  : Acetic acid; (2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid; (2S)-2-aminopentanedioic acid; (2S)-2-aminopropanioc acid; (2S)-2,6-diaminohexanoic acid

- 구조식



※ L-glutamic acid, L-alanin, L-tyrosine, L-lysine을 함유하는 합성 폴리펩타이드

- 분자식 및 분자량: C25H45N5O13 (MW 623.6505)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 원료약품 및 그 분량

- 이 약 1mL 중,

배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위
주성분	글라티라머아세트산염	별규	40.0	밀리그램

2.2.2. 기준 및 시험방법

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제2호나목에 따라 미제출

3. 안정성에 관한 자료

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월
- 용기형태 : 프리필드 시린지
- 신청한 저장방법(냉장보관) 및 사용기간(24개월)에 적합한 장기 24개월, 가속 6개월의 3로트 이상의 안정성시험자료 제출되었음
- 사용상 주의사항 기재내용 중 저장상의 주의사항에서 '실온보관, 1회 1개월까지 가능' 관련 제조일로부터 일정기간이 지난 후 수행한 가속시험 자료를 제출함

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 이스라엘의 허가 당시 제출자료 증명 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 2상 1건, 3상 2건
- 핵심 임상시험은 MS-GA-301이고, 비핵심 임상시험은 GA-9006, GA-9016 임

6.3. 생물약제학시험 : 해당없음

6.4. 임상약리시험 : 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">유효성·안전성 : RRMS 환자의 재발빈도 감소</td></tr>
<tr><td>MS-GA-301
; GALA
(3상)</td><td>RRMS 환자에게 글라티라머아세트산염 40mg의 주 3회 투여의 유효성, 내약성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 평행군시험(2012)</td><td>다국가
다기관
무작위배정
이중눈가림
위약대조
평행군시험</td><td>RRMS 환자
1404명 무작위배정,
·위약군: 461명
·시험군: 943명
1289명 이중눈가림기 완료,
·위약군: 430명
·시험군: 859명</td><td>·시험군과 위약군을 2:1로 무작위 배정
·시험약 또는 위약을 1주에 3회 1년간 피하주사
·1년의 이중눈가림기 후 공개연장시험 (현재 진행중)

·시험약: 코팍손프리필드주40mg/mL
·위약</td><td><유효성>
1st: 위약대조기(1년) 동안 재발 건수
2nd:
·6, 12개월에 관찰된 새로운 T2 lesion 수
·6, 12개월에 T1으로 보정된 이미지에서 증가된 lesion 수
·12개월에 측정된 뇌부피의 기저치로부터의 변화비율로 정의된 뇌위축
<안전성>
활력징후, 임상실험실적 검사, 심전도, 이상반응</td><td><유효성>
·1st : 연간 재발건수
<table><tr><th></th><th>재발건수</th></tr><tr><td>위약</td><td>0.505</td></tr><tr><td>시험약</td><td>0.331</td></tr><tr><td>RR</td><td>0.656</td></tr><tr><td>p-val.</td><td><0.0001</td></tr></table>
·2nd : 병변 수 및 뇌위축
<table><tr><th></th><th>T2</th><th>T1</th><th>뇌위축</th></tr><tr><td>위약</td><td>5.59</td><td>1.64</td><td>-0.65</td></tr><tr><td>시험약</td><td>3.65</td><td>0.91</td><td>-0.71</td></tr><tr><td>RR</td><td>0.653</td><td>0.552</td><td>-</td></tr><tr><td>p-val.</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td><td>0.2058</td></tr></table>
<안전성>
·약물이상반응은 시험군에서 높게 나타나나, 글라티라머 20mg/mL 제제와 유사하였다.
·사망 1명(P), SAE 4.6%(P), 4.5%(G)</td></tr>
<tr><td>GA-9016
; FORTE
(3상)</td><td>RRMS 환자에게 글라티라머아세트산염 20mg/mL를 하루 한 번 피하주사하는 것과 40mg/mL를 하루 한 번 피하주사하는 것의유효성, 내약성 및 안전성을</td><td>다기관
무작위배정
이중눈가림
위약대조
평행군시험</td><td>RRMS 환자
1155명 무작위배정
·대조약: 586명,
·시험약: 569명
1024명 이중눈가림</td><td>·20mg군과 40mg군을 1:1로 무작위 배정
·임상시험용의약품을 1일 1회, 1년간 피하주사
·1년의 이중눈가림기 후 6개월 공개연장시험</td><td><유효성>
1st: 위약대조기 동안 연간재발율(ARR)
2nd:
·3, 6, 9, 12개월에 T1으로 보정된 이미지에서 증가된 lesion 수(누적)
·12개월에 관찰된 새로운 T2 lesion 수</td><td><유효성>
·1st : ARR
<table><tr><th></th><th>ARR</th><th>재발건수</th></tr><tr><td>20mg군</td><td>0.33</td><td>0.28</td></tr><tr><td>40mg군</td><td>0.35</td><td>0.27</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>-</td><td>0.4859</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>비교하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군시험(2011)</td><td></td><td>기 완료,
·대조약: 534명
·시험약: 490명</td><td>·대조약: 코팍손프리필드주20mg/mL
·시험약: 코팍손프리필드주40mg/mL</td><td><안전성>
활력징후, 임상실험실적 검사, 심전도, 이상반응</td><td>·2nd : 병변 수
<table><tr><th></th><th>T1</th><th>T2</th></tr><tr><td>20mg군</td><td>2.83</td><td>2.87</td></tr><tr><td>40mg군</td><td>3.49</td><td>2.72</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.0908</td><td>-</td></tr></table>
<안전성>
·약물이상반응은 두 군에서 유사한 패턴
·두 군 모두에서 가장 빈번하게 나타나는 AE는 주사부위 반응이나, 이로 인한 탈락율은 40mg군이 높음
·사망 1명, SAE 4.3%(20mg), 4.2%(40mg)
·시험중단을 야기한 이상반응: 피부반응, 부종, 과민반응</td></tr>
<tr><td>GA-9006
(2상)</td><td>RRMS 환자에게 코팍손 40mg의 유효성, 내약성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 평행군시험(2006)</td><td>다국가
다기관
무작위배정
이중눈가림
평행군시험</td><td>RRMS 환자
90명 무작위배정
·대조약: 44명
·시험약: 46명
78명 완료
·대조약: 38명
·시험약: 40명</td><td>·20mg군과 40mg군을 1:1로 무작위 배정
·임상시험용의약품을 1일 1회, 9개월간 피하주사

·대조약: 글라티라머 20mg vial
·시험약: 글라티라머 40mg vial</td><td><유효성>
1st: 7, 8, 9개월에 측정된 T1 lesion 수

<안전성>
활력징후, 임상실험실적 검사, 심전도, 이상반응</td><td><유효성>
·1st : 병변 수
<table><tr><th></th><th>T1</th></tr><tr><td>20mg군</td><td>3.62</td></tr><tr><td>40mg군</td><td>2.26</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.0898</td></tr></table>
<안전성>
·두 군 모두에서 가장 빈번하게 나타나는 AE는 주사부위 반응이나, 발생률은 40mg군(32.6%)이 20mg군(22.7%)보다 높음
·시험중단을 야기한 이상반응: 피부반응, 부종, 과민반응
·예상하지 못한 이상반응으로 두 군 모두에서 저칼슘혈증이 약 18% 나타남</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- RRMS 환자에 대하여 실시한 1건의 위약대조 임상시험(MS-GA-301)을 통하여 동 제품에 대한 안전성·유효성을 입증하였다.
  - RRMS 환자 1404명을 대상으로 1년간 위약 또는 코팍손프리필드주40mg/mL를 주당 3회 투여하고 재발건수를 평가하여 위약대비 우월성을 입증하였다.

Table 3: GALA (MS-GA-301): Primary Endpoint and Robustness Analysis

GALA Endpoint Analyses		Treatment Effect: GA 40 mg TIW vs Placebo		
		ITT Population	CO Population	EV Population
Total No. of Confirmed Relapses: Negative Binomial Regression (Principal Model)	Risk Ratio [95% CI]	0.656 [0.539; 0.799]	0.619 [0.505; 0.759]	0.617 [0.499; 0.763]
	P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Total No. of Confirmed Relapses: Negative Binomial Regression (Unadjusted)	Risk Ratio [95% CI]	0.669 [0.546; 0.821]	0.636 [0.514; 0.786]	0.628 [0.503; 0.784]
	P-value	0.0001	<0.0001	<0.0001
Total No. of Confirmed Relapses: Quasi-Likelihood (Over-Dispersed) Poisson Regression	Risk Ratio [95% CI]	0.657 [0.553; 0.780]	0.623 [0.522; 0.744]	0.621 [0.517; 0.746]
	P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Individual Annualized Relapse Rate: ANCOVA	Adjusted Mean Difference	-0.166 [-0.262; -0.070]	-0.178 [-0.253; -0.102]	-0.173 [-0.249; -0.097]
	P-value	0.0007	<0.0001	<0.0001
Individual Annualized Relapse Rate: Wilcoxon's test	NA	NA	NA	NA
	P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; TIW, three times a week; CI, confidence interval; CO, completers; EV, evaluable; ANCOVA, analysis of covariance.

  · 시험대상자는 대부분 코카시안(97.6%)이고 평균연령은 37.6세임
  - 이중눈가림기 동안 943명에게 글라티라머아세테이트가 노출되었으며, 이상반응 발생률은 위약보다 높았으나(시험약 72.1%, 위약 61.6%) 코팍손프리필드주20mg/1mL 투여시와 유사한 양상을 보였다.
    · 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 반응
    · 주사부위 반응을 제외하고 흔하게 나타난 이상반응: 비인두염, 인플루엔자 유사반응, 호흡기감염, 발열, 구역, 오한

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- RRMS 환자에 대하여 글라티라머아세테이트 20mg 또는 40mg을 1일 1회 투여하고 그 안전성 및 유효성을 비교하는 임상시험이 2편 수행되었다.
  - 9개월간 투여하고 MRI 병변 개수를 비교한 2상 임상시험에서 90명이, 1년간 투여하고 연간재발율을 비교한 3상 임상시험에서 1155명이 글라티라머에 노출되었다.
  - 2상 임상시험(GA 9006)시험에서 40mg/mL 를 1일 1회 9개월 투여하였을 때, 20mg/mL 투여시와 안전성 프로파일은 유사하고 MRI를 통한 감염활성에서는 더 개선된 효과를 보임을 확인하였고
  - 40mg/mL제제에 대한 확증시험으로 1일 1회 12개월간 투여하고 연간재발율을 측정하는 3상 임상시험(FORTE)을 추가로 실시하였다.

6.5.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- MS-GA-301에서 글라티라머아세테이트 40mg을 1주 3회 투여한 것은 위약대조기의 재발 건수를 위약에 비하여 34.4%(p<0.0001), 새로운 T2 병변의 형성을 34.7%(p<0.0001) 감소시켰다. 이는 20mg 1일 1회 투여한 이전 임상결과와 유사한 정도의 효과이다(9001/9001E: 재발율이 위약대비 32% 감소, 9003: T2 병변 형성이 위약대비 35% 감소).
- 연간 재발율에 대하여 다른 임상시험과 간접비교한 결과는 다음과 같다.

Figure 1: GALA, FORTE, BEYOND and CONFIRM: Forest Plot for GA An Relapse Rate

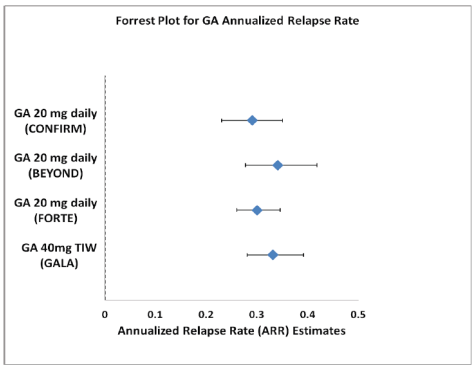


Table 4: GALA, FORTE, BEYOND and CONFIRM: GA Annualized Relapse Rate [Estimate (95% CI)]

	Annualized Relapse Rate (ARR)			
	GALA GA 40 mg TIW	FORTE GA 20 mg/day	BEYOND GA 20 mg/day	CONFIRM GA 20 mg/day
Estimate (95% CI)	0.33 (0.28; 0.39)	0.30 (0.26-0.35)	0.34 (0.28-0.42)	0.29 (0.23-0.35)

6.5.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 3건의 사망례가 있었으나, 시험약물과는 무관하였다.
- 중대한 이상반응으로는 호흡곤란(40mg/day군 5명, 0.8%, 20mg/day군 1명, 0.2%), 재발(40mg TIW군 5명, 0.5%, 위약군 1명 0.2%) 등이 이중눈가림기 동안 보고되었고, 장기연장시험에서도 호흡곤란, 유방암, 자궁근종, 간질, 뇨실금이 관찰되었다.
- 시험 중단을 야기한 이상반응으로는 주사부위 부종, 주사부위 통증, 호흡곤란 등이 있다.

Table 5: DB Phase Cohort: Summary of Adverse Events

Preferred Term/Grouped AEs n (%) of subjects	GA 9006 and GA 9016		MS-GA-301(GALA)	
	GA 20 mg/ml/day (N=630)	GA 40 mg/ml/day (N=615)	Placebo TIW (N=461)	GA 40 mg/ml TIW (N=943)
All AEs	543 (86.2)	536 (87.2)	284 (61.6)	680 (72.1)
Treatment-related AEs	424 (67.0)	440 (72.0)	71 (15.0)	450 (48.0)
Serious AEs	26 (4.1)	26 (4.2)	21 (4.6)	42 (4.5)
Deaths	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Withdrawal due to AEs	31 (4.9)	57 (9.3)	6 (1.3)	29 (3.1)

Source: SCS Post-Text Table 27 (All AEs); Post-Text Table 47 (treatment-related AEs); Post-Text Table 43 (SAEs); Post-Text Table 42 (Deaths); Post-Text Table 44 (withdrawals due to AEs).

- 가장 흔하게 나타난 이상반응은 주사부위 반응이었고, 그 외 비인두염, 피로, 구역, 극도의 통증 등이 관찰되었다.

6.6. 가교자료 : 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 글라티라머아세테이트 40mg/mL를 1주에 3회 투여하였을 때 다발성경화증 환자에서의

재발 억제에 대하여 위약대비 우월성을 입증하였으며, 그 정도는 글라티라머아세테이트 20mg/mL 1일 1회 투여시와 유사하였다.

- 다만 제출된 임상시험자료에서 '1주에 3회 투여'에 대한 구체적 방법이 제시되지 않아 복용방법을 확인하기 어렵다.

- 글라티라머아세테이트 40mg/mL를 1주에 3회 투여시 관찰된 이상반응도 글라티라머아세테이트 20mg/mL 1일 1회 투여시와 유사하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2004.11.10.), 이스라엘 허가(2014.4.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 코팍손프리필드주20mg/1mL(글라티라머아세테이트) vs 코팍손프리필드주40mg/1mL

9. 기타

- 이스라엘 자료제출증명서 제출