<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 6월 9일

담당자	연구관	과 장
박현주	조창희	서경원

① 신청자	보령제약(주)
② 접수번호	20120031420(2012.3.13)
③ 제품명	글리마정100밀리그램(이매티닙메실산염)
④ 원료약품 분량	1정(197.5mg) 중 이매티닙메실산염(별규) 119.50mg(이매티닙으로 100.0mg)
⑤ 효능·효과	1. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia; CML) - 필라델피아 염색체 양성인 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병 성인 및 소아 환자에서의 이 약의 효과는 만성골수성백혈병 성인 환자에서의 경우 전반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존률(progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다. 2. 위장관 기질종양(Gastrointestinal Stromal Tumors; GIST) - 성인환자에서 Kit(CD 117) 양성 절제 불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관 기질종양 - 성인환자에서 Kit(CD 117) 양성 위장관 기질종양 절제 수술 후 보조요법 위장관 기질종양 보조요법의 유효성은 무재발 생존률(recurrence-free survival)에 근거하였다. 3. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질환 : 성인환자에서 혈소판유도 성장인자수용체(PDGFR) 유전자 재배열이 확인된 골수이형성증후군/골수증식질환, 성인환자에서 FIP1L1-PDGFRα 재배열이 확인된 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병, 성인환자에서 절제 불가능한, 재발성 또는 전이성 융기성 피부섬유육종 성인에서 융기성피부섬유육종의 유효성은 종양 반응률에 기초하였으며, 골수이형성증후군/골수증식질환의 유효성은 혈액학적 그리고 세포유전학적 반응률, 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병은 혈액학적 반응률에 기초하였다. 상기 질환의 환자에서 이 약의 경험은 매우 제한적이다.

⑥ 용법・용량	**1. 만성골수성백혈병(CML)** 1) 성인 - 필라델피아 염색체 양성인 만성기 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 400mg 용량이 권장된다. - 필라델피아 염색체 양성인 가속기 또는 급성기(blast crisis) 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 600mg 용량이 권장된다. 2) 소아 - 필라델피아 염색체 양성인 만성기와 가속기, 급성기의 만성골수성백혈병 환자는 체표면적당 1일 340mg/m^2 용량이 권장된다(1일 총량이 600mg을 넘지 않는다). 1일 1회 또는 아침, 저녁으로 1일 2회 분할투여가 가능하다. 3) 다음 경우에 있어서 중증 이상반응 및 중증의 백혈병과 무관한 호중구 감소증 또는 혈소판 감소증이 없는 경우 만성기 성인 환자에서 400mg에서 600mg으로의 증량 또는 가속기 및 급성기(blast crisis) 성인 환자에서 600mg에서 800mg (400mg씩 1일 2회 투여)으로의 증량이 고려될 수 있다. (1) 질병의 진행(어느 때나) (2) 최소한 치료 3개월 후에도 만족스러운 혈액학적 반응을 얻는데 실패한 경우 (3) 치료 6-12개월 후에 세포유전학적반응을 얻는데 실패한 경우 (4) 기존에 얻은 혈액학적 반응 또는 세포유전학적 반응을 소실한 경우 **2. 위장관 기질종양 (GIST)** - Kit(CD 117) 양성 절제 불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관 기질종양(GIST) 성인환자는 1일 400mg 용량이 권장된다. - Kit(CD 117) 양성 위장관 기질종양 절제 수술 후 보조요법으로 이 약을 투여받는 성인환자는 1일 400mg 용량이 권장된다. 보조요법으로서 이 약의 최적 투여 기간은 확립되지 않았다. GIST 재발의 위험이 높은 환자들에게 이 약을 1년 및 3년 동안 투여하여 비교 연구한 임상시험에서 이 약의 투여기간을 3년으로 권장하였다. **3. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질환 :** - 골수이형성증후군/골수증식질환 : 1일 400mg 용량이 권장된다. - 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병 : 1일 100mg 용량이 권장된다. 1일 400mg 까지 증량할 수 있다. - 재발성 또는 전이성 융기성 피부섬유육종 : 1일 800mg (1회 400mg씩 1일 2회 복용)

4. 기타

1) 처방된 용량은 위장장애의 위험을 최소화하기 위하여 식사와 다량의 물과 함께 복용한다. 400mg 또는 600mg 용량은 1일 1회로 복용하며 800mg 용량은 400mg을 1일 2회 복용한다.
2) 소아 환자에서 이 약을 1일 1회 또는 선택적으로 1일 용량을 아침, 저녁 2회로 나누어 복용할 수 있다.
3) 필름코팅정을 삼킬수 없는 환자를 위해, 물 또는 사과쥬스에 현탁시킬 수 있다. 필요한 수의 정제를 적절한 양의 음료에 넣어 젓는다.(100mg 정제는 약 50mL 액). 완전히 붕해된 정제의 현탁액은 즉시 복용해야 한다.
4) 치료는 질병이 진행된다는 증거 또는 수용할 수 없는 독성이 있을 때까지 계속한다.
5) 고용량에서는 이상반응 발생율이 증가할 가능성이 있으므로 용량 증가한 환자는 면밀히 모니터링한다.
6) 이 약은 주로 간으로 대사되며 경증, 중등도, 중증의 간기능이상 환자에 대한 최소의 추천 용량은 1일 400mg이다. 내약성을 보이지 않을 경우 용량을 감소할 수 있다.

* 간기능 이상 분류

	간기능 검사
경증	총빌리루빈: = 1.5 ULN AST: > ULN (총빌리루빈이 ULN보다 클경우 정상이거나 ULN보다 낮을 수 있다)
중등도	총빌리루빈: > 1.5-3.0 ULN AST: 관계 없음
중증	총빌리루빈: > 3-10 ULN AST: 관계 없음

- ULN : 정상상한치
- AST : 아스파라진 아미노전이효소

7) 이 약과 이 약의 대사체의 신배설은 미미하다. 신기능이상 환자 또는 혈액투석을 받는 환자에서 최소의 추천 용량은 개시용량으로서 1일 400mg이다. 그러나 신기능 이상 환자들에 투여 시 주의가 요구된다. 내약성을 보이지 않는다면, 용량을 감소할 수 있고 내약성을 보이면서 유효성이 부족할 경우 용량을 증가시킬 수 있다.
8) 고령환자에서 특별히 이 약에 대한 약동학 시험을 실시하지 않았으나 임상시험에 참여한 약 20%의 65세 이상 환자에서 연령과 관계된 유의한 약동학적 차이는 없었다. 고령 환자에 대한 특별한 추천용량은 없다.

5. 용량조절

1) 비혈액학적 이상반응 발생 시

이 약 사용으로 중증 비혈액학적 이상반응이 발생하면 증상이 해결될 때까지 치료를 중단한다. 그 후 이상반응 증상의 최초 중증도에 따라 적절하게 다시 시작한다.

빌리루빈치가 정상상한치 (IULN : Institutional Upper Limit of Normal)의 3배 초과 또는 간 트랜스아미나제가 정상상한치(IULN)의 5배 초과 상승한 경우에는 빌리루빈치가 정상상한치(IULN)의 1.5배 이하, 트랜스아미나제가 정상상한치(IULN)의 2.5배 미만이 될 때까지 투약을 중단해야 한다. 그 후 1일 투여량을 감량하여 계속 치료할 수 있다. 성인용량은 400mg에서 300mg으로, 또는 600mg에서 400mg 으로, 또는 800mg에서 600mg으로 감량하고, 소아용량은 340mg/m^2에서 260mg/m^2 으로, 또는260mg/m^2에서 200mg/m^2으로 감량한다.

2) 혈액학적 이상반응 발생 시

중증의 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 감소 또는 치료 중단은 아래표와 같이 권고한다.

표 1 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 적용

과호산구성증후군과 만성호산구성백혈병 (투여개시용량 100mg)	ANC < 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 < 50 × 10^9/L	1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다. 2. 이전 투여용량(중증이상반응발생전의 용량)으로 이 약의 치료를 재개한다.
만성기 만성골수성백혈병, 골수이형성증후군/골수이상증식, (투여개시용량 400mg) 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병 (투여용량 400mg)	ANC < 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 < 50 × 10^9/L	1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이약의 치료를 중단한다. 2. 400mg의 원래 개시 용량으로 이 약의 치료를 재개한다. 3. ANC< 1.0 × 10^9/L, 및/또는 혈소판 수치가 < 50 × 10^9/L로 다시 떨어지면, 1단계를 반복하고 감소된 용량 300mg으로 치료를 재개한다.
가속기 또는 급성기 만성골수성백혈병 (투여개시용량 600mg)	ANC < 0.5 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 < 10 × 10^9/L	1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다. (골수 천자 또는 생검) 2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 400mg으로 감소시킨다. 3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 300mg까지 감소시킨다. 4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면,

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>ANC ≥ 1 × 10^9/L및 혈소판 수치 ≥ 20 × 10^9/L 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고 , 그 후 300mg 용량으로 치료를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>융기성피부섬유육종
(투여개시용량 800mg)</td><td>ANC < 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 < 50 × 10^9/L</td><td>1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다.
2. 600mg으로 이 약의 치료를 재개한다.
3. ANC< 1.0 × 10^9/L, 및/또는 혈소판 수치가 < 50 × 10^9/L로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 400mg으로 치료를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>소아 만성기 만성골수성백혈병
(투여개시용량 340mg/m^2)</td><td>ANC < 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 < 50 × 10^9/L</td><td>1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다.
2. 원래 이전 용량으로 (중증의 이상반응이 나타나기 전) 치료를 재개한다.
3. ANC < 1.0 × 10^9/L, 및/또는 혈소판 수치가 < 50 × 10^9/L로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 260mg/m^2로 치료를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>소아 가속기, 급성기 만성골수성백혈병
(투여개시용량 340mg/m^2)</td><td>1) ANC < 0.5 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 < 10 × 10^9/L</td><td>1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다. (골수 천자 또는 생검)
2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 260mg/m^2로 감소시킨다.
3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 200mg/m^2까지 감소시킨다.
4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면, ANC ≥ 1 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 20 × 10^9/L 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고 , 그 후 200mg/m^2 용량으로 치료를 재개한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">ANC = absolute neutrophil count (절대 호중구수)
1) 최소 1개월간의 치료 후 발생</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>• 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
• 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
• 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</td></tr>
</table>

⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국노바티스(주), 글리벡필름코팅정100밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항: 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 이매티닙메실산염: 의동확보 필요대상 의약품 별표2 고가의약품 82번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
· 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
· 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
   - 글리마정100밀리그램(이매티닙메실산염): 생물학적동등성시험결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 보령제약㈜ 글리마정100밀리그램은 공고대조약인 한국노바티스㈜ 글리벡필름코팅정100밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 글리마정100밀리그램(보령제약㈜)과 대조약 글리벡필름코팅정100밀리그램(한국노바티스㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 이매티닙을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	글리벡필름코팅정100밀리그램 (한국노바티스㈜)	5872.4±1875.5	464.5±147.6	2.5±1.0	12.6±3.5
시험약	글리마정100밀리그램 (보령제약㈜)	5759.1±1898.7	462.6±171.5	2.4±1.1	12.6±2.9
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.90~1.06	log 0.90~1.05	-	-

(평균값±표준편차, n=29)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간