

첨부 1.

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허안기)

① 회 사 명	동아제약(주)	② 문서번호	20120164286(2012.11.30)		
③ 제 품 명	글리넵코팅정400밀리그램 (이매티닙 메실산염)	④ 구분	제조, 전문, 421(항악성종양제)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (740.03mg) 중				
	배합목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량
	주성분	이매티닙메실산염	이매티닙으로서 400mg	별규	478
	[제조원] 자사제조, 동아제약(주), 한국, 충청남도 천안시 서북구 백석공단1로 200-23				
⑥ 성 상	진한 노란색 ~ 갈색의 타원형 필름코팅정				
⑦ 신청효능·효과	<p>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 전 반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존률(progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다.</p> <p>2. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료 제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질 환 : 성인환자에서 혈소판유도 성장인자수용체(PDGFR) 유전자 재배열이 확인된 골수 이형성증후군/골수증식질환, 성인환자에서 FIP1L1-PDGFRα 재배열이 확인된 과호산 구성증후군/만성호산구성백혈병, 성인환자에서 절제 불가능한, 재발성 또는 전이성 용 기성 피부섬유육종</p> <p>성인에서 용기성피부섬유육종의 유효성은 중앙 반응률에 기초하였으며, 골수이형성증 후군/골수증식질환의 유효성은 혈액학적 그리고 세포유전학적 반응률, 과호산구성증후 군/만성호산구성백혈병은 혈액학적 반응률에 기초하였다. 상기 질환의 환자에서 이 약 의 경험은 매우 제한적이다</p>				
⑧ 신청용법·용량	<p>1. 만성골수성백혈병(CML)</p> <p>1) 성인</p>				

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가 신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

- 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 체 표면적당 1일 340mg/m² 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 호중구감소증 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. 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 용기성 피부섬유육종 : 1일 800mg (1회 400mg씩 1일 2회 복용)

3. 기타

1) 처방된 용량은 위장장애의 위험을 최소화하기 위하여 식사와 다량의 물과 함께 복용한다. 400mg 또는 600mg 용량은 1일 1회로 복용하며 800mg 용량은 400mg 을 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 사과주스에 현탁시킬 수 있다. 필요한 수의 정제를 적절한 양의 음료에 넣어 젓는다.(100mg 정제는 약 50mL 액). 완전히 봉해된 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.

4. 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/m²에서 260mg/m² 으로, 또는 260mg/m²에서 200mg/m²으로 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

과호산구성증후군 과 만성호산구성백 혈병(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)으 로 이 약의 치료를 재개한다.
만성기 만성골수성 백혈병, 골수이형성 증후군/골수이상증 식, (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 /L 및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10 ⁹ /L 이 될 때까지 이 약의 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 반복하 고 감소된 용량 300mg으로 치료를 재개한다.
가속기 또는 급성 기만성골수성백혈병	ANC < 0.5 × 10 ⁹ /L 및/혹은 혈소판 < 10	1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확 인한다. (골수 천자 또는 생검)

	(투여개시용량 600mg)	$\times 10^9/L$	<p>2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 400mg으로 감소시킨다.</p> <p>3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 300mg까지 감소시킨다.</p> <p>4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면, $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 20 \times 10^9/L$ 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고, 그 후 300mg 용량으로 치료를 재개한다.</p>
	용기성피부섬유육종 (투여개시용량 800mg)	$ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 $< 50 \times 10^9/L$	<p>1. $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 75 \times 10^9/L$ 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다.</p> <p>2. 600mg으로 이 약의 치료를 재개한다.</p> <p>3. $ANC < 1.0 \times 10^9/L$, 및/또는 혈소판 수치 $< 50 \times 10^9/L$로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 400mg으로 치료를 재개한다.</p>
	소아 만성기 만성 골수성백혈병(투여개시용량 340mg/m ²)	$ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 $< 50 \times 10^9/L$	<p>1. $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 75 \times 10^9/L$ 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다.</p> <p>2. 원래 이전 용량으로 (중증의 이상반응이 나타나기 전) 치료를 재개한다.</p> <p>3. $ANC < 1.0 \times 10^9/L$, 및/또는 혈소판 수치 $< 50 \times 10^9/L$로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 260mg/m²로 치료를 재개한다.</p>
	소아 가속기, 급성기 만성골수성백혈병 (투여개시용량 340mg/m ²)	1) $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 $< 10 \times 10^9/L$	<p>1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다. (골수 천자 또는 생검)</p> <p>2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 260mg/m²로 감소시킨다.</p> <p>3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 200mg/m²까지 감소시킨다.</p> <p>4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면, $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 20 \times 10^9/L$ 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고, 그 후 200mg/m² 용량으로 치료를 재개한다.</p>
ANC = absolute neutrophil count (절대 호중구수)			
1) 최소 1개월간의 치료 후 발생			
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1-30℃)</p> <p>제조일로부터 30개월 → 24개월로 정정 요청</p> <p>PTP:Alu, Alu</p>		
⑩ 기원 및 개발경위	“글리벡필름코팅정 100밀리그램”의 이미 허가된 용법용량의 범위 내에서 고함량제제 개발		
⑪ 약리작용기전	tyrosine kinase inhibitor : 필라델피아 염색체에서 만들어진 BCR-ABL fusion protein을 특이적으로 억제		

<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p>*국내현황 -2001.6.20. 글리벡캡셀100밀리그램(희귀의약품)(2006.12.1. 취하) -2003.11.17. 글리벡필름코팅정100밀리그램, 400밀리그램(희귀의약품)(취하) -2006.12.1. 글리벡필름코팅정100밀리그램(신약 허가), (주)한국노바티스 (재심사기간: 2006.11.30.~2012.11.29.)(last update: 2013.2.22.)</p>
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>의약품등품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-145호(2013.04.05.)) 제2조제8호 [별표1] Ⅱ.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량 (함량증가 : 단일제 → 단일제) 제25조2항3호 가목 89년 이후 신약에 해당하는 의약품</p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p>
<p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 동아제약(주), 글리넵필름코팅정400밀리그램(이매티넵 메실산염)

1. 용법용량항의 4.용량조절항 중 ‘표1. 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 적용’에서 “위장관기질종양”은 삭제하였음.
2. 사용상 주의사항에서,
 - 1) ‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’의 5)항에서 “심장이상을 동반한”을 “심근내의 과호산구성 증후군 세포의 잠재적 침윤을 동반한” 으로, “이 약 투여 개시와 연관이 있었으며”를 “이 약 투여 개시에 따른 과호산구성증후군 세포의 탈과립과 연관이 있었으며”로 시정하고,
 - 2) ‘3. 이상반응’항에서,
 - ① 표1의 혈관이상의 ‘흔하지 않게’항에 “경막밑혈종”을 추가 기재하였으며,
 - ② 5)특정 이상반응에 대한 서술 중 ‘(3) 부종 및 체액저류’항에서 “부종과 체액 저류가 있는 환자의 대부분이 65세 이상의 고령이었다.”를 삭제하고, 동항의 ‘(9)소아의 성장지연’항을 “이 약은 소아, 특히 사춘기 이전 소아의 키에 영향을 주는 것으로 나타났다. 만성골수성백혈병에 있어서 성장 지연에 대한 사례들에 대한 정보가 제한되어있음에도 불구하고, 소아의 성장지연과 이 약 치료와의 인과관계는 배제할 수 없다.”로 시정하였음.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 동아제약(주), 글리넵필름코팅정400밀리그램(이매티닙 메실산염)

- 관련규정 : 의약품등품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-145호(2013.04.05.))
- 제2조제8호 [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량 (→ 함량증가 단일제)
- 제25조제2항제3호 가목 89년 신약과 동일한 의약품

자료 번호	2. 물리·화학적 성질		3. 안정성				4. 특성						5. 약리				6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황		
	1. 기원		가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반 약리	다. AD ME	라. 상호 작용			가. 임상	나. 가교
	가. 원료	나. 완제	1) 장기 가속	2) 가속	1) 장기 가속	2) 가속						국소	의존	항원역								
자료 범위	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제 사유	<p>주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험관리규정」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험 기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. <u>다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.</u></p>																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 3.2. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 및 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

: 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<심사자 종합적 검토의견>

- 신약 성분을 함유한 의약품이고, 이매티닙 고함량 제제인 400mg 정제를 위하여 1상 임상시험자료 제출
- 글리넵필름코팅정 400mg 1정과 글리백필름코팅정 100mg 4정을 교차투여한 결과 생물학적 동등성을 입증 하였으며, 사용기간과 관련하여 안정성시험결과에 따라 24개월 신청하였으며 신청 기간 타당함.
- 신청사항 중 사용상 주의사항은 원개발사품목인 글리백필름코팅정의 최신 허가사항을 반영하여 시정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 이매티닙메실산염(imatinib mesylate)은 글리백(Gleevec, Glivec)이라는 상품명으로 시판 중이며 만성골수성백혈병 치료제로서 세계적으로 가장 많이 사용되며 뛰어난 치료 효과를 갖는 것으로 알려져 있다. 이 전까지 만성골수성백혈병 치료는 인터페론알파(interferon alpha) 주사제를 투여하는 면역요법이 이루어 졌으나, 전신적인 부작용으로 치료에 많은 어려움을 겪었습니다. 이매티닙은 최초의 표적치료제로서 부작용

용을 최소화하고 경구제로서 환자들에게 우수한 약효와 복용편의성을 제공해왔습니다. 이매티닙이 출시된 이후 만성백혈병환자들에게 표준치료요법으로 권장되었고, 지난 10년간 백혈병치료에 혁명적 변화를 일으킨 약물로서 평가받고 있으며 상업적으로도 크게 성공을 거두었습니다. ('07년 글로벌 판매액 30억 USD)

만성기의 만성골수성백혈병 환자의 약 86%가 1차 치료제로서 이매티닙 단독요법을 사용하고 있습니다. (08년 기준 미국, 일본, 프랑스, 영국, 독일, 이탈리아, 스페인 7개국 평균) 다사티닙(Dasatinib), 닐로티닙(Nilotinib)과 같은 후속 표적치료제들이 개발되었음에도 불구하고 여전히 1차 선택약제로서 권장되고 있습니다. 국내에서는 한국노바티스를 통해 2001년 6월부터 판매 중에 있습니다. 이매티닙은 백혈병 환자들에게 유용한 치료제로서 사용되고 있으나, 현재 국내에는 400mg 제형이 허가되어 있지 않아 환자들은 복용상 불편을 감수하는 어려움을 겪고 있습니다. 만성골수성백혈병 성인 환자의 경우 1일 400mg, 또는 600mg를 복용하도록 용량이 설정되어 있고 위장관기질종양(GIST) 성인 환자의 경우에도 1일 400mg 용량이 권장됩니다. 따라서 현재 국내 환자들은 100mg 정제를 4정~6정을 복용하는 불편함을 겪고 있습니다. 폐사에서는 400mg제제를 개발함으로써, 1일 1정 복용을 통해 동등한 약효를 확보하면서도 환자들의 복용편의성을 크게 개선시키고자 합니다. 이러한 의도에서, 글리벡필름코팅정100mg을 대조약으로 하여 임상1상 시험을 실시하였습니다(임상제도와-668, 2012년 4월 6일 임상시험계획서 식약청 승인).

1.2. 약리작용기전 : tyrosine kinase (BCR-ABL) inhibitor

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 해당사항 없음

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

2.2. 기준 및 시험방법

- 기준 및 시험방법 심사

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 시험기관: 동아제약(주) 연구소
- 제조원: 동아제약(주)
- 제품명: 글리넵 필름코팅정 400mg
- 용기형태/재질: Al, Al

시험종류	시험조건	batch No	제조년월일	batch scale	측정시기
장기 보존	25±2℃ /60±5% RH	IMTH701	2011.07.05	1,500 T	0, 3, 6, 9, 12, 18 개월
		IMTH702	2011.07.06	1,500 T	
		IMTH703	2011.07.08	1,500 T	
가속	40±2℃ /75±5% RH	IMTH701	2012.05.17	1,500 T	0, 3, 6 개월
		IMTH702	2012.05.19	1,500 T	
		IMTH703	2012.05.21	1,500 T	

- 시험항목: 성상, 확인, 용출, 유연물질, 제제균일성, 함량
- 시험결과: 시험기간 동안 설정 기준에 적합
- 시험자결론: 장기보존시험 18개월 및 가속시험 6개월 시험 결과 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 30개월로 최초 신청하였으나 안정

성시험결과에 따라 24개월로 정정요청하여 이에 따라 사용기간 24개월로 설정함.

☞ PTP:AI-AI

3.4. 검토의견

- 장기보존시험 18개월, 가속시험 6개월 제출하였으며 신청기간을 안정성시험결과에 따라 제조일로부터 24개월로 정정 요청하였으며 24개월 설정은 타당하므로 신청기간을 ‘제조일로부터 24개월’로 설정함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 임상약리시험 총 1건
- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과					
§ Clinical Pharmacology									
[Imatinib_CML-I] 건강한 남성자원자에서 동아이매티닙정 400mg(동아제약) 1정의 경구투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 글리벡 필름코팅정100mg(노바티스) 4정과 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차임상시험(제1상)									
1상	-20-50세의 건강한 남성자원자 -53명(스크리닝) -36명(1기 투여) -35명(시험완료)	-시험약: 동아이매티닙정 400mg 1정 -대조약: 글리벡필름코팅정100mg 4정 -단회투여(휴약기간 14일 후 교차투여)	-이매티닙 PK : Cmax, AUC _{72h} -안전성	-생물학적동등성 입증					
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>0.9121</td> <td>0.8188~1.0161</td> </tr> <tr> <td>AUC_{t(=72)}</td> <td>0.9558</td> <td>0.8685~1.0519</td> </tr> </tbody> </table>		기하평균의 비	90% CI	Cmax	0.9121
	기하평균의 비	90% CI							
Cmax	0.9121	0.8188~1.0161							
AUC _{t(=72)}	0.9558	0.8685~1.0519							
				-AE는 총 33명에서 86건 -SAE 없음. 이상반응으로 인한 탈락 없음 -실험실검사 임상적으로 유의한 이상 없음					

※ K-BE TEST

① 평가 파라메타	AUC (µg·hr/mL)		Cmax (µg/mL)		Tmax (hr)	
	대조약	시험약	대조약	시험약	대조약	시험약
평균치	46.9±12.0	43.5±8.9	3.3±1.1	3.1±0.9	3.5±1.3	3.2±1.1
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	0.89≤δ≤0.98		0.87≤δ≤1.00		-	
ANOVA-CV(%)	-		-		-	
α	0.05		AUC _i /AUC _{inf} (%)		대조약	97.71%
					시험약	97.75%
② 검토의견	동등					

6.1.4. 검토의견

- 기허가된 용법용량의 범위내에서 고함량 제제를 개발하고자 하는 경우로, 글리넵필름코팅정 400밀리그램과 한국노바티스 글리벡필름코팅정100밀리그램과의 생물학적동등성을 입증하였음.

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류2): 안전성유효성심사(허안기)

① 회 사 명	동아제약(주)	② 문서번호	201201641099(2012.11.30)						
③ 제 품 명	글리넵필름코팅정200밀리그램(이매티닙 메실산염)	④ 구분	제조, 전문, 421(항악성종양제)						
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (370.015mg) 중								
	배합목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위	제조원	DMF	비고
	주성분	이매티닙메실산염	이매티닙으로서 200mg	별규	239	밀리그램			
[제조원] 자사제조, 동아제약(주), 한국, 충청남도 천안시 서북구 백석공단1로 200-23									
⑥ 성 상	진한 황색 - 갈색의 타원형 필름코팅정								
⑦ 신청효능·효과	<p>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.</p> <p>2. 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 용기성 피부섬유육종</p> <p>성인에서 용기성피부섬유육종의 유효성은 종양 반응률에 기초하였으며, 골수이형성증후군/골수증식질환의 유효성은 혈액학적 그리고 세포유전학적 반응률, 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병은 혈액학적 반응률에 기초하였다. 상기 질환의 환자에서 이 약의 경험은 매우 제한적이다</p>								
⑧ 신청용법·용량	<p>1. 만성골수성백혈병(CML)</p> <p>1) 성인 - 필라델피아 염색체 양성인 만성기 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 400mg 용량이 권장된다.</p>								

2) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

- 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/m² 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 호중구감소증 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. 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 용기성 피부섬유육종 : 1일 800mg (1회 400mg씩 1일 2회 복용)

3. 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 사과주스에 현탁시킬 수 있다. 필요한 수의 정제를 적절한 양의 음료에 넣어 짓는다.(100mg 정제는 약 50mL 액). 완전히 봉해된 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 클 경우 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.

4. 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/m²에서 260mg/m² 으로, 또는 260mg/m²에서 200mg/m²으로 감량한다.

2) 혈액학적 이상반응 발생 시

중증의 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 감소 또는 치료 중단은 아래 표와 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	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.

<p>/골수이상증식, (투여개시용량 400mg) 과호산구성증후 군/만성호산구 성백혈병(투여 용량 400mg)</p>		<p>2. 400mg의 원래 개시 용량으로 이 약의 치료를 재개한다. 3. ANC < $1.0 \times 10^9/L$, 및/또는 혈소판 수치가 < $50 \times 10^9/L$로 다시 떨어지면, 1단계를 반복하고 감소된 용량 300mg으로 치료를 재개한다.</p>
<p>가속기 또는 급 성기만성골수성 백혈병 (투여개시용량 600mg)</p>	<p>ANC < $0.5 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $10 \times 10^9/L$</p>	<p>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, ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 20 \times 10^9/L$ 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고, 그 후 300mg 용량으로 치료를 재개한다.</p>
<p>용기성피부섬유 육종 (투여개시용량 800mg)</p>	<p>ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $50 \times 10^9/L$</p>	<p>1. ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 75 \times 10^9/L$ 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다. 2. 600mg으로 이 약의 치료를 재개한다. 3. ANC < $1.0 \times 10^9/L$, 및/또는 혈소판 수치가 < $50 \times 10^9/L$로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 400mg으로 치료를 재개한다.</p>
<p>소아 만성기 만 성골수성백혈병 (투여개시용량 340mg/m²)</p>	<p>ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $50 \times 10^9/L$</p>	<p>1. ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 75 \times 10^9/L$ 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다. 2. 원래 이전 용량으로 (중증의 이상반응이 나타나기 전) 치료를 재개한다. 3. ANC < $1.0 \times 10^9/L$, 및/또는 혈소판 수치가 < $50 \times 10^9/L$로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 260mg/m²로 치료를 재개한다.</p>
<p>소아 가속기, 급성기 만성골 수성백혈병 (투여개시용량 340mg/m²)</p>	<p>1) ANC < $0.5 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $10 \times 10^9/L$</p>	<p>1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다. (골수 천자 또는 생검) 2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 260mg/m²로 감소시킨다. 3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 200mg/m²까지 감소시킨다.</p>

		4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면, ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수치 $\geq 20 \times 10^9/L$ 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고, 그 후 200mg/m ² 용량으로 치료를 재개한다.
	ANC = absolute neutrophil count (절대 호중구수) 1) 최소 1개월간의 치료 후 발생	
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1-30℃) 제조일로부터 30개월 → 24개월로 정정 요청	
⑩ 기원 및 개발경위	PTP : AI - AI “글리벡필름코팅정 100밀리그램”의 이미 허가된 용법용량의 범위 내에서 고함량제 제개발	
⑪ 약리작용기전	tyrosine kinase inhibitor : 필라델피아 염색체에서 만들어진 BCR-ABL fusion protein을 특이적으로 억제	
⑫ 국내외 사용현황	*국내현황 -2001.6.20. 글리벡캡셀100밀리그램(희귀의약품)(2006.12.1. 취하) -2003.11.17. 글리벡필름코팅정100밀리그램, 400밀리그램(희귀의약품)(취하) -2006.12.1. 글리벡필름코팅정100밀리그램(신약 허가), (주)한국노바티스 (재심사기간: 2006.11.30.~2012.11.29.)(last update: 2013.2.22.)	
⑬ 관련조항	의약품등품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-145호(2013.04.05.)) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량 (함량증가 : 단일제 → 단일제) 제25조2항3호 가목 89년 이후 신약에 해당하는 의약품	
⑭ 검토결과	시정적합	
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약		

<붙임 1> 시정사항 - 동아제약(주), 글리넵필름코팅정200밀리그램(이매티닙 메실산염)

1. 용법용량항의 4.용량조절항 중 ‘표1. 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 적용’에서 “위장관기질증양”은 삭제하였음.
2. 사용상 주의사항에서,
 - 1) ‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’의 5)항에서 “심장이상을 동반한”을 “심근내의 과호산구성

증후군 세포의 잠재적 침윤을 동반한” 으로, “이 약 투여 개시와 연관이 있었으며”를 “이 약 투여 개시에 따른 과호산구성증후군 세포의 탈과립과 연관이 있었으며”로 시정하고,

2) ‘3. 이상반응’항에서,

① 표1의 혈관이상항의 ‘흔하지 않게’항에 “경막밑혈종”을 추가 기재하였으며,

② 5)특정 이상반응에 대한 서술 중 ‘(3) 부종 및 체액저류’항에서 “부종과 체액 저류가 있는 환자의 대부분이 65세 이상의 고령이었다.”를 삭제하고, 동항의 ‘(9)소아의 성장지연’항을 “이 약은 소아, 특히 사춘기 이전 소아의 키에 영향을 주는 것으로 나타났다. 만성골수성백혈병에 있어서 성장 지연에 대한 사례들에 대한 정보가 제한되어있음에도 불구하고, 소아의 성장지연과 이 약 치료와의 인과관계는 배제할 수 없다.”로 시정하였음.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 동아제약(주), 글리넵필름코팅정200밀리그램(이매티닙 메실산염)

- 관련규정 : 의약품등품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-145호(2013.04.05.))
- 제2조제8호 [별표1]II.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량 (→ 함량증가 단일제)
- 제25조제2항제3호 가목 89년 신약과 동일한 의약품

자료번호	1. 기원	2. 물리·화학적 성질		3. 안정성				4. 독성						5. 약리				6. 임상		7. 외국현황	8. 국내현황		
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반약리	다. ADME	라. 상호작용			가. 임상	나. 가교
				1) 장기가속	2) 가혹	1) 장기가속	2) 가혹						국소	의존	항원역								
자료 범위	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	
제출 여부	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제 사유	주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, <u>경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고</u> , 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 3.2. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - : 비교용출시험자료

<심사자 종합적 검토의견>

- 신약 성분을 함유한 의약품이고, 이매티닙 고함량 제제인 200mg 정제를 위하여 자사 400mg정제와 비교 용출시험 실시하여 동등성을 입증하였음.
- 자사 400mg과 200mg의 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 동일하고, 선형소실이 확인되므로, 글리넵필름코팅정 100mg과 생동성을 입증한 자사 400mg 정제와 신청품목 자사 200mg 정제와의 비교용출시험으로 4~6의 자료를 갈음함.
 - : 자사 400mg 정제와 글리넵필름코팅정100mg 4정을 교차투여한 결과 생동성 입증함.
- 사용기간과 관련하여 안정성시험결과에 따라 사용기간을 24개월로 정정 요청 하였으며 이에 따라 사용기간 설정은 타당하므로 정정 요청 사항 반영하여 사용기간 설정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 이매티닙메실산염(imatinib mesylate)은 글리넵(Gleevec, Glivec)이라는 상품명으로 시판 중이며 만성골수

성백혈병 치료제로서 세계적으로 가장 많이 사용되며 뛰어난 치료 효과를 갖는 것으로 알려져 있다. 이 전까지 만성골수성백혈병 치료는 인터페론알파(interferon alpha) 주사제를 투여하는 면역요법이 이루어졌으나, 전신적인 부작용으로 치료에 많은 어려움을 겪었습니다. 이매티닙은 최초의 표적치료제로서 부작용을 최소화하고 경구제로서 환자들에게 우수한 약효와 복용편의성을 제공해왔습니다. 이매티닙이 출시된 이후 만성백혈병환자들에게 표준치료요법으로 권장되었고, 지난 10년간 백혈병치료에 혁명적 변화를 일으킨 약물로서 평가받고 있으며 상업적으로도 크게 성공을 거두었습니다. ('07년 글로벌 판매액30억 USD)

만성기의 만성골수성백혈병 환자의 약 86%가 1차 치료제로서 이매티닙 단독요법을 사용하고 있습니다. (08년 기준 미국, 일본, 프랑스, 영국, 독일, 이탈리아, 스페인 7개국 평균) 다사티닙(Dasatinib), nil로티닙(Nilotinib)과 같은 후속 표적치료제들이 개발되었음에도 불구하고 여전히 1차 선택약제로서 권장되고 있습니다. 국내에서는 한국노바티스를 통해 2001년 6월부터 판매 중에 있습니다. 이매티닙은 백혈병 환자들에게 유용한 치료제로서 사용되고 있으나, 현재 국내에는 400mg 제형이 허가되어 있지 않아 환자들은 복용상 불편을 감수하는 어려움을 겪고 있습니다. 만성골수성백혈병 성인 환자의 경우 1일 400mg, 또는 600mg를 복용하도록 용량이 설정되어 있고 위장관기질종양(GIST) 성인 환자의 경우에도 1일 400mg 용량이 권장됩니다. 따라서 현재 국내 환자들은 100mg 정제를 4정~6정을 복용하는 불편함을 겪고 있습니다. 폐사에서는 400mg제제를 개발함으로써, 1일 1정 복용을 통해 동등한 약효를 확보하면서도 환자들의 복용편의성을 크게 개선시키고자 합니다. 이러한 의도에서, 글리벡필름코팅정100mg을 대조약으로 하여 임상1상 시험을 실시하였습니다(임상제도과-668, 2012년 4월 6일 임상시험계획서 식약청 승인).

1.2. 약리작용기전 : tyrosine kinase (BCR-ABL) inhibitor

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

2.2. 기준 및 시험방법

- 기준 및 시험방법 심사

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험 :

- 시험기관: 동아제약(주) 연구소
- 제조원: 동아제약(주)
- 제품명: 글리넵필름코팅정 200mg
- 용기형태/재질: Al, Al

시험종류	시험조건	batch No	제조년월일	batch scale	측정시기
장기 보존	25±2℃ /60±5% RH	IMTT701	2011.07.11	3,000 T	0, 3, 6, 9, 12, 18 개월
		IMTT702	2011.07.13	3,000 T	
		IMTT703	2011.07.14	3,000 T	
가속	40±2℃ /75±5% RH	IMTT701	2011.07.11	3,000 T	0, 3, 6 개월
		IMTT702	2011.07.13	3,000 T	
		IMTT703	2011.07.14	3,000 T	

- 시험항목: 성장, 확인, 용출, 유연물질, 제제균일성, 함량
- 시험결과: 시험기간 동안 설정 기준에 적합함
- 시험자결론: 장기보존시험 18개월 및 가속시험 6개월 시험자료 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1 ~ 30°C), 제조일로부터 30개월로 최초 신청하였으나 안정성시험결과에 따라 24개월로 정정요청하여 이에 따라 사용기간 24개월로 설정함.

PTP:AI-AI

3.4. 검토의견

- 장기보존시험 18개월, 가속시험 6개월 제출하였으며 안정성시험결과에 따라 24개월 정정 요청하여 사용기간 설정함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- [별표1] II.자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제) 주4)에 따라, 비교용출시험자료로 임상시험자료를 갈음하고자 함
- 제출자료
 - 의약품동등성시험결과보고서: 대조약 글리넵필름코팅정 400mg과 시험약 글리넵필름코팅정 200mg의 비교용출시험자료
- 글리넵필름코팅정400mg 1정과 글리넵필름코팅정 100mg 4정의 생물학적 동등성을 입증하였음.
- 자사 400mg과 200mg의 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 동일하고, 선형소실이 확인되므로, 글리넵필름코팅정 100mg과 생동성을 입증한 자사 400mg 정제와 신청품목 자사 200mg 정제와의 비교용출시험으로 4~6의 자료를 갈음함.

6.1.2. 검토의견

- 대조약(자사 400mg 제제)과 시험약(자사 200mg 제제)의 비교용출시험결과 동등함을 입증함.

용출액	최종시험 시간(분)	대조약평균용출률 85% 도달 시간(분)	관정시점		비교시점 1		비교시점 2		관정 기준	관정
			용출률(%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
0.1N HCl	30	15	≥85	15	97.4±1.9	102.3±1.4	-	-	≥85	동등
시험결과	개별용출률(%)									
용출액	대조약평균용출률 85%이상시점 (최종 비교시점)		시험약 평균 용출률(%)		시험약 개별 용출률범위(%)		평균용출률±15% 초과개수		관정	
0.1N HCl	15		102.3		100.4~105.5		0		동등	
검토의견	동등									