

첨부 1.

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허안)

① 회 사 명	보령제약(주)	② 문서번호	20130036625(2013.02.28)						
③ 제 품 명	글리마정400밀리그램 (이매티닙 메실산염)	④ 구분	제조, 전문, 421(항악성종양제)						
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (786.0mg) 중								
	배합목적	원료명	활성물질 용량	규격	분 량	단 위	제조원	DMF	비고
	주성분	이매티닙 메실산염	이매티닙 으로서 400mg	별규	478.0	밀리그램	Natco Pharma Ltd. : Chemical Division, M e k a g u d a Village, Kothur M a n d a l , Mahaboobnagar District, Andhra Pradesh, India	22-5 -ND(1)	
[제조원] 자사제조, 보령제약(주), 한국, 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109									
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 전 반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존률(progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다.</p> <p>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.</p> <p>3. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료 제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질환 : 성인환자에서 혈소판유도 성장인자수용체(PDGFR) 유전자 재배열이 확인된 골수</p>								

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

	<p>이형성증후군/골수증식질환, 성인환자에서 FIP1L1-PDGFRa 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>
<p>⑧ 신청용법·용량</p>	<p>1. 만성골수성백혈병(CML)</p> <p>1) 성인</p> <ul style="list-style-type: none"> - 필라텔피아 염색체 양성인 만성기 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 400mg 용량이 권장된다. - 필라텔피아 염색체 양성인 가속기 또는 급성기(blast crisis) 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 600mg 용량이 권장된다. <p>2) 소아</p> <ul style="list-style-type: none"> - 필라텔피아 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. <p>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.</p> <p>(1) 질병의 진행(어느 때나)</p> <p>(2) 최소한 치료 3개월 후에도 만족스러운 혈액학적 반응을 얻는데 실패한 경우</p> <p>(3) 치료 6-12개월 후에 세포유전학적반응을 얻는데 실패한 경우</p> <p>(4) 기존에 얻은 혈액학적 반응 또는 세포유전학적 반응 소실한 경우</p> <p>2. 위장관 기질종양 (GIST)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>3. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질환 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>3. 기타</p> <p>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.</p>

- 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 분해된 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 환자에게 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 증증도에 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 아래표

와 같이 권고한다.

표 1 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 적용

과호산구성증후군 과 만성호산구성백 혈병(투여개시용량 100mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $50 \times 10^9/L$	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. 이전 투여용량(중증이상반응발생전의 용량)으로 이 약의 치료를 재개한다.
만성기 만성골수성 백혈병, 골수이형성 증후군/골수이상증 식, 위장기질종양(투 여개시용량 400mg) 과호산구성증후군/ 만성호산구성백혈병 (투여용량 400mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $50 \times 10^9/L$	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. 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.
가속기 또는 급성 기만성골수성백혈병 (투여개시용량 600mg)	ANC < $0.5 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $10 \times 10^9/L$	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, 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.
용기성피부섬유육종 (투여개시용량 800mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $50 \times 10^9/L$	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 되풀이하고 감량된 용량인 400mg으로 치료를 재개한다.
소아 만성기 만성 골수성백혈병(투여 개시용량 $340mg/m^2$)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $50 \times 10^9/L$	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 $260mg/m^2$ 로 치료를 재개한다.
소아 가속기, 급성기 만성골수성백혈병 (투여개시용량 $340mg/m^2$)	1) ANC < $0.5 \times 10^9/L$ 및/혹은 혈소판 < $10 \times 10^9/L$	1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다. (골수 천자 또는 생검) 2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 $260mg/m^2$ 로 감소시킨다. 3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 $200mg/m^2$ 까지 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 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 PTP:PVC/PE/PVDC, Alu	
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	
⑫ 국내외 사용현황	*국내현황 -2001.6.20. 글리벡캡셀100밀리그램(희귀의약품)(<i>취하</i>) -2003.11.17. 글리벡필름코팅정100밀리그램, 400밀리그램(희귀의약품)(<i>취하</i>) -2006.12.1. 글리벡필름코팅정100밀리그램(신약 허가), (주)한국노바티스 (재심사기간: 2006.11.30.~2012.11.29.)(last update: 2013.2.22.)	
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 (식품의약품안전청고시 제2013-2호, 2013.1.16) 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 - 보령제약(주), 글리마정400밀리그램(이매티닙 메실산염)

1. 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 보령제약(주), 글리마정400밀리그램(이매티닙 메실산염)

- 관련규정 : 의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2013-2호, 2013.1.16.)
- 제2조제8호 [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량 (→ 함량증가 단일제)
- 제25조제2항제3호 가목 89년 신약과 동일한 의약품

자료 번호	2. 물리화학적 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. 일반약리	다. ADME	라. 상호작용			가. 임상	나. 가교
	가. 원료	나. 완제	1) 장기가속	2) 가속	1) 장기가속	2) 가속						국소	의존	항원역								
자료 범위	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제 사유	주 4. 환자의 복용 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> (예 : 100mg정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복용 순응도를 높이기 위하여 200mg정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)																					

- 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
- 글리마정 400mg 1정과 글리백필름코팅정 100mg 4정을 교차투여한 결과 생물학적 동등성을 입증하였으며 원개발사품목인 글리백필름코팅정의 최신 허가사항을 반영하여 사용상 주의사항을 시정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 1999년 스위스 노바티스사에 의해 개발된 글리백은 만성골수성 백혈병에서 특이하게 나타나는 세포성장 조절효소(Bcr-Abl 타이로신 인산효소)의 활성을 저해, 조혈모세포의 증식을 억제하여 백혈구의 증식을 효과적으로 막는 작용을 하는 만성골수성백혈병치료제로 사용되고 있으며 국내에서는 한국노바티스의 글리백필름코팅정100mg(이매티닙메실산염)이 2006.12.1일자로 품목허가되어 시판되고 있습니다.

상기 품목의 용법용량 상 주로 1일 400-800mg을 투여하게 되어 있는데 국내에는 100mg 제제만이 허가 되어 있으므로 환자는 4-8정을 복용해야 하는 불편함이 있습니다. 이에 폐사에서는 이매티닙 400mg 제제인 “글리마정400mg(이매티닙메실산염)”을 개발하여 복용 편의성을 높이고자 하였습니다. 2012.6.29일자로 임상시험계획서를 승인받아 “글리마정400mg”과 “글리백필름코팅정100mg”의 안전성 및 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차 1상 임상시험을 진행하여 2012.9.7일자로 “글리마정 400mg”의 임상시험종료보고서를 제출하였습니다.

글리백필름코팅정은 PMS 만료일이 2012.11.19, 물질특허만료일이 2013.6월인 관계로 국내 소요 전체 물량을 수입에 의존하고 있습니다. 본 제품의 개발이 완료된다면 환자들에게 복용의 편리성을 제공해 줄 수 있고 더불어 현재 수입에만 의존하는 본 품목을 국산화시킬 수 있는 좋은 계기가 될 것으로 기대합니다.

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

- 기시단독통지서 제출

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 시험기관: 보령제약(주) 품질보증부
- 제조원: 보령제약(주)
- 제품명: 글리마정 400mg
- 용기형태/재질: PVC/PE/PVDC, Al foil

시험종류	시험조건	batch No	제조년월일	batch scale	측정시기
장기 보존	25±2℃ /60±5% RH	P1001	2011.6.2	2,000 T	0, 3, 6, 9, 12, 18 (24, 36) 개월
		P1002	2011.6.2	2,000 T	
		P1003	2011.6.2	2,000 T	
가속	40±2℃ /75±5% RH	P1001	2011.6.2	2,000 T	0, 3, 6 개월
		P1002	2011.6.2	2,000 T	
		P1003	2011.6.2	2,000 T	

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 30개월
↳ PTP:PVC+ PE+ PVDC, Al

3.4. 검토의견

- 장기보존시험 18개월 및 가속시험 6개월에 대한 안정성시험결과에 따라 30개월 신청하였으며 신청 사용

기간 및 직접포장용기 설정은 타당함.

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													
1. [건강한 남성 피험자를 대상으로 단회 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 공복, 2 군, 2 기, 교차 임상시험													
1상	-20-50세의 건강 남성자원자 - 38명 (무작위배정) -38명(1기 투여) -37명(시험완료) TR01 피험자는 개인사정으로 시험 중단	-시험약 : DSIMT400mg 1정, -대조약 : 글리벡필름코팅정100mg 4정 -단회투여(휴약기간 14일 후 교차투여)	-이매티닙 PK : Cmax, AUC _{72h} -안전성	-생물학적동등성 입증 (Winolin)									
				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>제제 비교치</td> <td>90% CI</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>1.0417</td> <td>0.999~1.086</td> </tr> <tr> <td>AUC_{t(=72)}</td> <td>1.0408</td> <td>0.999~1.085</td> </tr> </table>		제제 비교치	90% CI	Cmax	1.0417	0.999~1.086	AUC _{t(=72)}	1.0408	0.999~1.085
					제제 비교치	90% CI							
				Cmax	1.0417	0.999~1.086							
AUC _{t(=72)}	1.0408	0.999~1.085											
-KBE결과													
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>기하평균의 비</td> <td>90% CI</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUC_{t(=72)}</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		기하평균의 비	90% CI	Cmax			AUC _{t(=72)}						
	기하평균의 비	90% CI											
Cmax													
AUC _{t(=72)}													

※ K-BE TEST

① 평가 파라메타	AUC (ng·hr/mL)		Cmax (ng/mL)		Tmax (hr)	
	평균치	대조약	30,560 ± 7,727	대조약	1,880 ± 477	대조약
	시험약	31,670 ± 7,104	시험약	1,943 ± 407	시험약	3.0
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	0.9990 ≤δ≤ 1.0845		0.9989 ≤δ≤ 1.0863		-	
ANOVA-CV(%)	-		-		-	
α	0.05		AUC _t /AUC _{inf} (%)		대조약	98%
					시험약	98%
② 검토의견	동등					

6.1.4. 검토의견

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