생물학적동등성시험 심사결과

2017년 6월 16일

담당자	연구관	과 장
홍윤미	이견신	박상애

① 신청자	명문제약(주)
② 접수번호	20170093249 (2017.4.21)
③ 제품명	명문미르타오디정15밀리그램(미르타자핀)
④ 원료약품 분량	1정(256밀리그램) 중 미르타자핀(EP) 15밀리그램
⑤ 효능・효과	주요 우울증
⑥ 용법·용량	이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어져야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다. 1. 성인 미르타자핀으로서 초기용량은 1일 15mg 이며 적절한 임상효과가 나타날 때까지 용량을 증가시킬 필요가 있다. 1일 유효용량은 보통 이 약으로서 15~45 mg 이다. 2. 특이집단에서의 투여 1) 신장애 환자 중등도에서 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 40 mL/분)에서 이 약의 청소율이 감소할 수 있으므로 처방 시 주의해야 한다. 2) 간장애 환자 간장애 환자에서 이 약의 청소율이 감소할 수 있으므로 처방 시 주의한다. 특히, 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았으므로 처방 시 주의해야 한다. 3) 고령자 추천용량은 성인과 동일하다. 용량을 증가 시킬 때 에는 만족스럽고 안전한 효과를 얻기 위해 세심한 관찰이 필요하다. 4) 소아 및 18세미만의 청소년

	두 개의 단기 임상시험을 통해 그 유효성이 입증되지 않았고, 안전성의 우려가 있으므로 소아 및 18세 미만의 청소년에 이 약을 사용하지 않는다. (사용상주의사항 중 4. 이상반응 및 8. 소아 및 청소년에 대한 투여 참조) 3. 정신질환 치료를 하기 위한 MAO저해제 전환 관련 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 14일이 경과해야 한다. 4. 리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려해야 한다. 이미 동 제제를 투여받는 환자에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메칠렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여한 지 2주 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다. 비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메칠렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상의는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다. 이 약의 반감기는 20~40시간이므로 1일 1회 복용으로 충분하며 가능하면 저녁 취침 전 일정 시간에 복용한다. 또한 이 약은 1일 복용량을

	아침과 저녁에 각 1회씩 동일한 투여량으로 나누어 복용할 수 있다. 이 약의 투여용량에 대한 치료효과반응을 충분한 시간을 갖고 평가하기 위해 1～2주 미만 간격으로 용량을 변화시키지 않도록 해야 한다. 적절한 용량으로 치료하면 2～4주 이내에 치료효과가 나타나며 치료효과가 불충분 하면 최대용량까지 용량을 증가시킬 수 있다. 2～4주 더 치료를 계속하여도 효과가 없으면 치료를 중단하도록 한다. 치료는 환자의 증상이 완전히 없어질 때까지 최소 4～6개월 동안 계속되어야 한다. 이후 치료는 금단 증상이 없도록 점진적으로 중단할 것이 권장된다. 이 약을 꺼내어 혀에 올려놓는다. 이 약은 혀 위에서 신속하게 녹으며, 물 없이 삼킬 수 있다. 이 약의 깨짐을 방지하기 위해서 이 약 포장의 정제를 눌러서는 안된다(그림1). 각 포장에는 6개의 정제가 들어 있는데, 이는 절제선으로 나누어 졌다. 이 포장은 그림 2와 3과 같이 절제선을 따라 구부려 각 정제를 자르고, 한 정제를 잘라낸다. 그림 4와 5와 같이 뒷면의 표시부분을 잡고 화살표 방향으로 조심스럽게 정제 뒷면의 표지를 벗겨낸다. 건조한 손으로 정제를 꺼내고 정제를 혀에 올려놓는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 30℃ 이하 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.05.23.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.) ·의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시 제2016-136호, 2016.12.8.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국엠에스디(유), 레메론솔탭정15밀리그램(제피미르타자핀))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 미르타자핀 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표 2]고가의약품 105번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.05.23.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.)
- 제17조제3항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
- 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 명문제약(주) 명문미르타오디정15밀리그램(미르타자핀)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국엠에스디(유) 레메론솔탭정15밀리그램(제피미르타자핀)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

· 시험약 명문미르타오디정15밀리그램(명문제약(주))과 대조약 레메론솔탭정15밀리그램(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 미르타자핀을 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_{0-72hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	레메론솔탭정15밀리그램 (한국엠에스디(유))	320.9±92.4	36.20±11.79	1.50 (0.75~6.00)	20.91±4.88
시험약	미르타자핀오디정15밀리그램 (명문제약㈜)	344.5±113.8	39.04±12.37	1.25 (0.50~3.00)	21.41±5.39
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0241 ~ 1.1073	log 0.9858 ~ 1.2002	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=32)

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