

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 3월 16일

담당자	연구관	과 장
배수영	이윤숙	서경원

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20140182791(2014.10.23.), 20140182780(2014.10.23.)
③ 제품명	밀타오디정15mg(미르타자핀) 밀타오디정30mg(미르타자핀)
④ 원료약품 분량	1정(153.0mg) 중 미르타자핀(USP) 15.0mg 1정(306.0mg) 중 미르타자핀(USP) 30.0mg
⑤ 효능·효과	주요 우울증
⑥ 용법·용량	<p>이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다.</p> <p>1. 성인 미르타자핀으로서 초기용량은 1일 15 mg이며 적절한 임상효과가 나타날 때까지 용량을 증가시킬 필요가 있다. 1일 유효용량은 보통 이 약으로서 15~45 mg이다.</p> <p>2. 특이집단에서의 투여</p> <p>1) 신장애 환자: 중등도에서 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 40 mL/분)에서 이 약의 청소율이 감소할 수 있으므로 처방 시 주의해야 한다.</p> <p>2) 간장애 환자: 간장애 환자에서 이 약의 청소율이 감소할 수 있으므로 처방 시 주의한다. 특히, 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았으므로 처방 시 주의해야 한다.</p> <p>3) 고령자: 추천용량은 성인과 동일하다. 용량을 증가시킬 때에는 만족스럽고 안전한 효과를 얻기 위해 세심한 관찰이 필요하다.</p>

4) 소아 및 18 세 미만의 청소년: 두 개의 단기 임상시험을 통해 그 유효성이 입증되지 않았고, 안전성의 우려가 있으므로 소아 및 18세 미만의 청소년에 이 약을 사용하지 않는다 (사용상 주의사항 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.

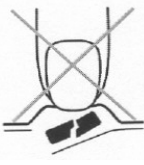
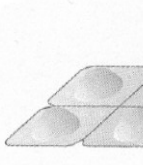
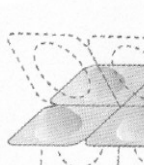


4. 리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제

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 임상적은 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.

이 약의 반감기는 20~40시간이므로 1일 1회 복용으로 충분하며

	<p>가능하면 저녁 취침 전 일정 시간에 복용한다. 또한 이 약은 1일 복용량을 아침과 저녁에 각 1회씩 동일한 투여량으로 나누어 복용할 수 있다.</p> <p>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.</p> <p>치료는 환자의 증상이 완전히 없어질 때까지 최소 4~6개월 동안 계속되어야 한다. 이후 치료는 금단 증상이 없도록 점진적으로 중단할 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 꺼내어 혀에 올려놓는다. 이 약은 혀 위에서 신속하게 녹으며, 물 없이 삼킬 수 있다.</p> <p>이 약의 깨짐을 방지하기 위해서 이 약 포장의 정제를 눌러서는 안 된다(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.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>그림 1</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 2</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 3</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 4</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 5</p> </div> </div>
<p>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</p>	<p>기밀용기, 30℃이하 보관, 제조일로부터 36개월</p>
<p>⑧ 관련조항</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-151호, 2014.9.2.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-150호, 2014.9.2.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
<p>⑩ 제출자료</p>	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p>

	(대조약: 한국엠에스디(유), 레메론솔탭정15밀리그램(제피미르타자편)) 비교용출시험자료 (대조약: 명인제약(주), 밀타오디정15mg(미르타자편))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 미르타자편: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표 2]고가의약품 105번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-151호, 2014.9.2.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-150호, 2014.9.2.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료(기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 명인제약(주) 밀타오디정15mg(미르타자핀)은 공고대조약인 한국엠에스디(유) 레메론솔탭정15밀리그램(제피미르타자핀)과 생물학적동등성을 입증하였고, 밀타오디정30mg(미르타자핀)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 밀타오디정15mg(미르타자핀)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 밀타오디정15mg(명인제약(주))과 대조약 레메론솔탭정15밀리그램(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 미르타자핀을 측정된 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 _{0-96hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	레메론솔탭정15밀리그램 (한국엠에스디(유))	380.60±99.42	42.75±11.70	1.63±0.76	24.80±6.58
시험약	밀타오디정15mg (명인제약(주))	373.21±94.65	39.22±9.25	2.00±1.21	24.85±8.63
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.95~1.02</i>	<i>log 0.85~0.99</i>	-	-

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 15mg ~ 30mg 용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태가 입증되었으므로, 비교용출시험 자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.

[생동성시험을 위한 권고사항(약효동등성과) 참조]

2) 비교용출시험자료

- 시험약 밀타오디정30mg(명인제약(주))은 대조약 밀타오디정15mg(명인제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.