

# 생물학적동등성시험 심사결과

2017년 8월 25일

담당자	연구관	과 장
신보람	이경신	박상애

① 신청자	환인제약(주)
② 접수번호	20170134415(2017.6.15.) 20170159116(2017.7.13.) 20170154137(2017.7.13.)
③ 제품명	미르젠탁정15밀리그램(미르타자핀) 미르젠탁정7.5밀리그램(미르타자핀) 미르젠탁정30밀리그램(미르타자핀)
④ 원료약품 분량	1정(155 mg) 중 미르타자핀(USP) 15.00밀리그램 1정(103 mg) 중 미르타자핀(USP) 7.50밀리그램 1정(310 mg) 중 미르타자핀(USP) 30.00밀리그램
⑤ 효능·효과	주요우울증
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 15mg 이며 적절한 임상효과가 나타날 때까지 용량을 증가시킬 필요가 있다. 1일 유효용량은 보통 이 약으로서 15~45 mg 이다.</p> <p>2. 특이집단에서의 투여</p> <p>1) 신장애 환자 중등도에서 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 &lt; 40 mL/분)에서 이 약의 소율이 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 증가 시킬 때 예는 만족스럽고 안전한 효과를 얻기 위해 세심한 관찰이 필요하다.</p>

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 임상적는 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.

	<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 약은 경구 복용하며 물과 함께 씹지 말고 삼키도록 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 차광, 습기를 피해 2-30℃ 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</li> <li>· 의약품동등성시험기준(식약처고시)</li> <li>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)</li> </ul>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험자료</p> <p>[대조약 : 한국엠에스디(유), 레메론정15밀리그램(미르타자핀)]</p> <p>비교용출시험자료</p> <p>[대조약 : 환인제약(주), 미르젠탁정15밀리그램(미르타자핀)]</p>
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 미르타자핀 : 의약품동등성 확보 필요 대상 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)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
  - 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고지)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

### ○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료
  - 비교용출시험자료
  - 유효성분의 선형소실 약물동태

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 환인제약(주) 미르젠탁정15밀리그램(미르타자핀)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국엠에스디(유) 레메론정15밀리그램(미르타자핀)과 생물학적동등성을 입증하였고, 환인제약(주) 미르젠탁정7.5밀리그램(미르타자핀) 및 미르젠탁정30밀리그램(미르타자핀)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 체제인 미르젠탁정15밀리그램(미르타자핀)과의 비교용출 시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 미르젠탁정15밀리그램[환인제약(주)]과 대조약 레메론정15밀리그램[한국엠에스디(유)]을 2×2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 미르타자핀을 측정하여 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0~72hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	레메론정15밀리그램 [한국엠에스디(유)]	399.6±90.9	54.74±20.25	1.50 (0.75~3.00)	23.72±6.56
시험약	미르젠탁정15밀리그램 [환인제약(주)]	380.0±111.4	48.58±14.77	1.50 (0.75~4.00)	23.86±6.95

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.8855 ~ 0.9911	log 0.8187 ~ 1.0174	-	-
--	------------------------	------------------------	---	---

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 34)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 미르타자핀의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.

- [REDACTED]

### 2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 미르젠탁정7.5밀리그램[환인제약(주)] 및 미르젠탁정30밀리그램[환인제약(주)]은 대조약 미르젠탁정15밀리그램[환인제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.