의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.6.1.</td><td>접수번호</td><td>20230096742</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)씨엠지제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">나라필구강용해필름2.5밀리그램(나라트립탄염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">나라트립탄염산염(20190607-209-J-362)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1매(30밀리그램) 중나라트립탄염산염(USP) 2.78밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.1.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 유한빛 주무관, 도원임 연구관
(기시) 권혁진 주무관, 권오석 연구관, 박상애 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>.</td><td>GMP
담당자</td><td>.</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

전조증이 수반되거나 수반되지 않는 편두통의 조속한 완화

○ 용법·용량

이 약은 구강용해필름제로 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용한다. 이 약을 평소에 예방 목적으로 사용해서는 안되며, 다른 편두통 치료약물과 병용하지 않고 단독요법으로 투여하는 것이 바람직하다. 1. 성인(18 ~ 65세) 나라트립탄으로서 권장 투여량은 2.5 mg, 1회 투여이다. 24시간동안 총투여량이 5.0 mg을 초과하지 않아야 한다. 이 약 2.5 mg 1회 투여 후 편투통이 재발하면, 최소 4시간의 간격을 두고 2.5 mg을 재투여한다. 이 약 투여 후 반응하지 않는 환자에게는 치료상의 이익이 없다면 동일발작에 대하여 재투여해서는 안되나 연이은 발작에는 투여 할수 있다. 2. 청소년 및 소아 1) 청소년(12 ~ 17세) 청소년을 대상으로 한 위약대조 시험에서 이 약 0.25 mg, 1.0 mg과 2.5 mg 1회 투여가 위약보다 유효함이 입증되지 않았다. 그러므로 18세 미만의 환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. 2) 소아(12세 미만) 12세 미만의 소아에 이 약을 사용한 임상자료는 충분하지 않으므로 이 약 투여는 권장되지 않는다. 3. 고령자(66세 이상) 66세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았으므로, 투여가 권장되지 않는다. 약물동력학 자료에 의하면 연령에 따라 소실율이 감소했다. 4. 신장애 환자 신장애 환자에 투여시 주의해야 한다. 24시간 동안 최대 투여량이 2.5 mg을 초과하지 않는

다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 10 mL/분)에는 투여하지 않는다.

5. 간장애 환자
간장애 환자에 투여시 주의해야 한다. 24시간동안 최대 투여량이 2.5 mg을 초과하지 않는다. 중증의 간장애 환자(Child Pugh grade C)에는 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 허혈심장병 환자
3) 심근경색증 병력이 있는 환자
4) 프린츠메탈협심증/관상혈관경련 환자
5) 말초혈관병 또는 허혈심장병과 일치하는 증상/증후를 보이는 환자
6) 뇌혈관사고(CVA) 또는 일과성허혈발작(TIA)의 병력이 있는 환자
7) 조절되지 않는 고혈압 환자
8) 중증의 신장애(크레아티닌 청소율 < 15 mL/분)또는 간장애(Child-Pugh grade C)환자
9) 다른 5-HT1 효능제 투여 후 24시간 이내인 환자
10) 편마비, 뇌기저 또는 안근마비 편두통 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
설폰아미드에 과민반응을 나타내는 환자(이 약은 설폰아미드 성분을 함유하고 있다.)

3. 이상반응
이상반응은 기관 및 빈도별로 정리하였다. 발현빈도에 따라 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, < 1/10), 때때로 (≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000)로 구분하여 아래와 같이 나타내었다. 자주 또는 때때로 나타나는 이상반응들은 나라트립탄의 임상시험으로부터 확인되었고 매우 드물게 나타난 이상반응들은 주로 나라트립탄의 자발적으로 보고된 자료들로부터 확인되었다.

1) 나라트립탄의 임상시험에서 보고된 이상반응
나라트립탄의 치료용량 임상시험에서 보고된 이상반응 빈도는 위약과 유사했다.
(1) 신경계 : 통상 일시적인 자통이 자주 보고되었는데, 간혹 심한 경우도 있고 흉부 또는 인후부 등을 포함한 신체 일부분에 영향을 미칠 수 있다. 시각장애가 드물게 보고되었다.
(2) 소화기계 : 구역과 구토가 자주 발생하였으나, 발생 빈도가 위약과 유사하거나 높았기 때문에 이 약과의 관련성은 명확하지 않다.
(3) 근골격계 : 때때로 일시적인 중압감이 보고되었는데, 간혹 심한 경우도 있고 흉부 또는 인후부 등을 포함한 신체 일부분에 영향을 미칠 수 있다.
(4) 순환기계 : 서맥, 빈맥, 심계항진이 드물게 보고되었다.
(5) 전신 및 투여부위 : 자주 피로, 권태, 어지럼, 졸음, 통증, 저림 및 열감, 때때로 압박감 또는 죄이는 듯한 느낌이 보고되었는데, 통상 일시적인 것으로 간혹 심한 경우도 있고 흉부

또는 인후부 등을 포함한 신체 일부분에 영향을 미칠 수 있다.

2) 나라트립탄의 시판 후 보고된 이상반응
(1) 면역계 : 피부 과민반응에서부터 드물게 아나필락시스에 이르는 과민반응이 매우 드물게 보고되었다.
(2) 심장 : 관상동맥 경련 및 일과성의 허혈성 심전도 변화, 협심증, 심근경색이 매우 드물게 보고되었다.
(3) 혈관계 : 말초혈관성 허혈이 매우 드물게 보고되었다.
(4) 소화기계 : 허혈성 대장염이 매우 드물게 보고되었다.
3) 나라트립탄의 국내 시판 후 보고된 이상반응
국내에서 3,070명의 편두통환자를 대상으로 실시한 6년간의 시판후 사용성적조사 결과 나타난 이상반응의 발현율은 1.34 %(41례/3,070례)이었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응(약물이상반응) 발현율은 1.27 %(39례/3,070례)이었다. 구역이 0.42 %(13례/3,070례)로 가장 많았고, 그 다음은 어지럼, 졸음이 각 0.29 %(9례/3,070례), 열감, 압박감이 각 0.20 %(6례/3,070례), 구토 0.13 %(4례/3,070례), 피로, 통증이 각 0.10 %(3례/3,070례), 중압감 0.07 %(2례/3,070명) 순이었다.

4. 일반적 주의
1) 이 약은 편두통으로 확진된 경우에만 사용한다.
2) 정해진 용량을 초과하여 투여하지 않도록 한다.
3) 편두통 또는 이 약의 복용으로 인한 졸음이 발생할 수 있으므로 숙련을 요하는 일(예, 운전 또는 기계조작)을 수행할 때, 주의하도록 한다.
4) 다른 급성 편두통 치료법과 마찬가지로, 예전에 편두통 환자로 진단된 적이 없거나 이형성 증상을 보이는 편두통 환자에 대해서는 치료 전에 다른 잠재적인 중증의 신경계 질환을 배제할 수 있도록 주의하여야 한다. 편두통 환자는 어떤 뇌혈관질환(예, CVA, TIA)의 발생 위험이 증가할 수 있음을 염두에 두어야 한다.
5) 다른 5-HT1 수용체 효능약과 마찬가지로, 심혈관 질환에 대한 사전 조사없이 확인되지 않은 심장 질환의 가능성이 있는 환자(폐경기 이후의 여성, 40세 이상의 남성, 관상동맥 질환의 위험 인자를 가진 환자)에 투여해선 안된다. 허혈성 심질환과 일치하는 증상이 있다면 평가를 해야 한다.
6) 급성 편두통 약물의 과다 사용은 민감한 환자들에서의 두통의 악화(약물과용 두통(MOH))와 관련되어 있다. 치료의 중단이 필요할 수도 있다.

5. 상호작용
1) 나라트립탄은 베타차단제, 삼환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 알코올 또는 음식과의 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.
2) 에르고타민, 에르고타민 유도체(methylsergide 포함) 및 트립탄계 약물/5-HT1 작용제와 나라트립탄의 병용 투여는 권장되지 않는다. 그럼에도 불구하고 에르고타민, 디히드로에르고타민 또는 수마트립탄과 나라트립탄의 병용 투여로 혈압, 심박 또는 심전도에 임상적으로 유

의성 있는 결과를 나타내지 않았고, 나라트립탄의 노출에도 영향이 없었다.
3) 나라트립탄은 MAO를 저해하지 않았으므로 MAO억제제와의 상호작용은 예상되지 않는다.
4) 나라트립탄의 제한적 대사 및 대사에 관여하는 다양한 CYP-450 동종효소로 볼 때, 이 약과 관련한 유의적인 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
5) 트립탄계 약물, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs)/세로토닌-노르아드레날린 재흡수 저해제(SNRIs)와 나라트립탄의 병용 투여시 세로토닌증후군(정신상태변화, 자율신경불안증, 신경근육이상 포함)이 보고되었다. 이 약과 SSRI/SNRI계 약물의 병용투여가 임상적으로 필요할 경우 계속해서 환자를 적절히 관찰해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
동물 연구에서는 생식 독성을 나타내지 않았다. 나라트립탄은 동물실험에서 직접적인 기형발생이나 출생전·후 발달 과정에 유해한 영향을 미치지 않는 것으로 평가되었다. 전향적 임신 등록(Registry) 프로그램으로부터 얻은 나라트립탄의 시판후 조사 결과는 나라트립탄에 노출된 여성에서의 임신 결과를 보여주었다. 그러나 표본의 크기가 작기 때문에, 나라트립탄에 노출된 이후 출생 결함의 위험성에 대한 확정적인 결론은 내릴 수 없다. 임신 중에는 나라트립탄의 기대되는 치료상의 유익성이 태아에 미치는 위험성을 상회하는 경우에만 투여해야 한다.
2) 수유부에 대한 투여
나라트립탄 및 관련 대사물이 랫트의 유즙으로 분비되므로 수유부에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.

7. 과량투여시의 처치
건강한 성인 남성에 나라트립탄 25 mg의 고용량 투여로 혈압이 71 mmHg까지 상승하여 경미한 두통, 경부 긴장감, 피로감, 협력작용 소실이 나타났다. 혈압은 다른 약물투여 없이 투여 후 8시간까지 정상으로 회복되었다. 혈액투석과 복막투석이 나라트립탄의 혈장농도에 어떠한 영향을 주는지는 알려져 있지 않다. 만약 이 약을 과량 투여하였다면, 환자를 최소 24시간 동안 모니터링해야 하며 필요시 표준 보조 치료를 실시하여야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

9. 기타
동물을 이용한 나라트립탄의 생식독성 실험결과 수태능 및 일반생식독성 실험에서 랫트에 340 mg/kg/day(임상 사용량의 약 125배)을 투여한 결과 수컷에서 부고환 및 전립선 무게 감소를 나타냈으며, 기형발생 실험에서는 토끼에 30 mg/kg/day을 경구 투여시 모체의 체중과 사료 섭취량 감소, 태반무게 감소 및 태자의 흉골과 요추골의 골화 지연이 관찰되었다. 또한, 주산·수유기 시험에서 랫트에 340 mg/kg/day을 경구 투여시 신생자에서 경미한 경련을

유발했다.

10. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 나라필구강용해필름2.5밀리그램(나라트립탄염산염)[(주)씨엠지제약]과 대조약 나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염)[(주)글락소스미스클라인]을 2x2 교차시험으로 각 1매/1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 나라트립탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<나라트립탄염산염>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염) (㈜글락소스미스클라인)	89.25±15.32	9.81±2.23	3.00 (0.83~6.00)	6.24±0.82
시험약	라필구강용해필름2.5밀리그램(나라트립탄염산염)[(주)씨엠지제약]	93.73±15.66	10.19±2.08	3.50 (1.00~6.00)	6.17±0.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0239~ 1.0799	log 0.9788~ 1.1146	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=28)

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 18개월

○ 제조원

자사제조, (주)씨엠지제약, 대한민국, 경기도 시흥시 공단1대로27번길 27

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 나라트립탄염산염, 20190607-209-J-362, USV PRIVATE LIMITED, B-1/8, MIDC, Lote, Parshuram, Industrial, Area, Taluka, Khed, Ratnagiri, 415722 Maharashtra State, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.6.1.	·	·	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자	2023.7.31. 2023.12.8.	2023.7.31. 2023.12.8.	2023.7.31. 2023.12.8.	·	·
보완접수 일자	2023.11.29. 2023.12.18.	2023.11.29. 2023.12.18.	2023.11.29. 2023.12.18.	·	·
최종처리 일자	2024.1.	·	·	·	·

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

- 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)(정제→구강용해필름)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료
가. 원료의약품에 관한 자료
1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료
나. 완제의약품에 관한 자료
1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 기허가된 나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염)의 제형을 정제에서 구강용해필름으로 변경한 제품임.
- 임상시험성적에 관한 자료로 1상 임상시험자료(시험번호 CMG1910) 1건을 제출하였으며, 건강한 성인에게 시험약 "나라필 구강용해필름2.5밀리그램(나라트립탄염산염)"과 대조약 ㈜글락소스미스클라인 "나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염)"을 2x2 교차시험으로 시험약 1매를 물 없이 또는 대조약 1정을 물과 함께 공복에 단회 경구 투여하여 34명의 혈중 나라트립탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였음.
- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항은 기허가된 나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염)의 허가사항을 준용하여 신청하였으며, 사용상의주의사항은 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)' 제17조제2 항에 적합하게 시정함

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제 품 명 : 나라필구강용해필름2.5밀리그램(나라트립탄염산염)
- 분류번호 : 해열, 진통, 소염제(114)
- 효능효과 : 전조증이 수반되거나 수반되지 않는 편두통의 조속한 완화
- 약리작용 : 선택적인 세로토닌 1F(5HT1F) 수용체 작용제로 뉴로펩타이드 방출을 저하시키고 삼차신경을 포함한 통증 전달로를 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 기존에 허가된 나라믹정2.5밀리그램을 대조약으로 동일한 주성분과 함량을 갖고 있으며 물 없이 복용 가능한 새로운 제형(구강용해필름)을 개발하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전조증이 수반되거나 수반되지 않는 편두통의 조속한 완화

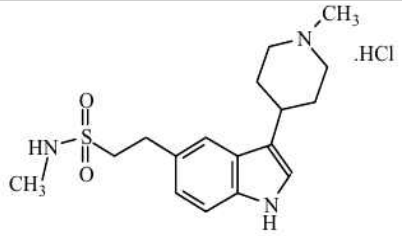
1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
나라트립탄 염산염	N-Methyl-3-(1-methyl-4-piperidyl)indol-5-ethanesulfonamide monohydrochloride	C17H25N3O2S·HCl (MW 371.9)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 나라트립탄염산염(USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	라미네이트 파우치 (PET/PE/AL/PE/PE)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건 (1상 1건)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	시험결과
	생물약제학 시험							
1상	CMG1910	건강한 성인에게 시험약인 ㈜씨엠지제약 “나라필구강용해필름2.5밀리그램(나라트립탄염산염)”과 대조약인 ㈜글락	공개, 무작위 배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군 2기, 교차	건강한 성인 남녀 (N=34)	최소 10 시간 공복을 유지한 상태에서 시험약 1 매 또는 대조약 1 정을 경구 투여 *나라트립탄(으)로서 2.5 밀리		**[평가항목]** • 유효성(약동학) 평가 - 비교 평가항목 : 나라트립탄의 AUCt, Cmax - 참고 평가항목 : 나라트립탄의 AUCinf, t1/2, Tmax, AUCt/AUCinf, Ka • 안전성평가 : 이상반응, 병용약물, 활력징후, 임상실험실검사 **[시험결과]**	

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량
및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>소스미스클라인 “나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염)”을 공복에 경구 투여 후 생물학적 동등성과 안전성을 평가함</td><td></td><td></td><td colspan="2">그램

*시험약을 복용하는 경우,
복용 전 20ml의 물을 삼켜 입안을 적신 후 복용 직전 포장에서 시험약을 꺼내 혀 위에 올려놓고 입을 다문 후 20초간 타액으로 녹여 약물을 삼킴. 입안의 약이 완전히 녹은 것을 확인 후 타액과 함께 삼키도록 함. 물은 따로 복용하지 않음
*대조약은 물 150ml와 함께 통째로 삼킴</td><td colspan="2">• 시험대상자
- 임상시험용의약품 투여 대상자: 34명
- 최종 시험 완료 시험대상자: 32명

• 약동학 결과 (N=32)
- 생물학적 동등성 비교평가항목인 AUCt와 Cmax 를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 대조약과 시험약의 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8 – log 1.25 이내에 해당함

표 9. 임상시험 통계처리 결과
(주)세계제약의 "나라필 구강용해필름 2.5밀리그램(나라트립탄염산염)"
최소자승 기하평균, 평균의 비, 90% 신뢰구간(Least Squares Geometric Means, Ratio of Means and 90% Confidence Intervals)
임상시험(CMG1910)
<table><tr><th>성분</th><th>파라미터</th><th>대조약</th><th>시험약</th><th>평균의 비</th><th>90% 신뢰구간</th><th>ANOVA-CV</th></tr><tr><td rowspan="2">Naratriptan</td><td>AUC_t</td><td>87.91</td><td>92.44</td><td>1.0515</td><td>$1.0239 \le \delta \le 1.0799$</td><td>6.28</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>9.57</td><td>9.99</td><td>1.0445</td><td>$0.9788 \le \delta \le 1.1146$</td><td>15.31</td></tr></table>
• 안전성 결과 (N=34)
- 본 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 34명의 시험대상자 중 1명의 시험대상자에서 총 1건(대조약 투여군: 1 명(1 건))의 이상반응이 발생함.

표 11 투여 후 이상반응(TEAE) 제시
<table><tr><th>시험대상자 번호</th><th>이상반응명</th><th>중증도</th><th>인과관계</th><th>결과</th></tr><tr><td>A020</td><td>AST increased</td><td>경도</td><td>관련성이 없음</td><td>회복됨/해결됨</td></tr></table>
• 구강점막 흡수 여부 흡수속도 상수 Ka
<Table 26. 대조약 / 시험약의 초기 혈중농도 및 흡수속도 상수의 기술통계량>
<table><tr><th colspan="2">Parameter</th><th>시험약군</th><th>대조약군</th><th>군간
p-value</th></tr><tr><td rowspan="6">Time 0.083hr</td><td>N</td><td>1</td><td>1</td><td rowspan="6">-</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.26</td><td>0.24</td></tr><tr><td>SD</td><td>.</td><td>.</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.26</td><td>0.24</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.26</td><td>0.24</td></tr><tr><td>Max</td><td>0.26</td><td>0.24</td></tr><tr><td rowspan="6">Time 0.167hr</td><td>N</td><td>16</td><td>15</td><td rowspan="6">0.0604**</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.91</td><td>0.65</td></tr><tr><td>SD</td><td>0.60</td><td>0.81</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.74</td><td>0.24</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.15</td><td>0.12</td></tr><tr><td>Max</td><td>2.53</td><td>3.09</td></tr><tr><td rowspan="6">Time 0.25hr</td><td>N</td><td>24</td><td>23</td><td rowspan="6">0.2131**</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1.69</td><td>1.35</td></tr><tr><td>SD</td><td>1.36</td><td>1.55</td></tr><tr><td>Median</td><td>1.77</td><td>0.72</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.12</td><td>0.16</td></tr><tr><td>Max</td><td>6.36</td><td>6.00</td></tr><tr><td rowspan="6">Absorption rate
(Estimated)</td><td>N</td><td>28</td><td>28</td><td rowspan="6">0.0047**</td></tr><tr><td>Mean</td><td>1.31</td><td>2.19</td></tr><tr><td>SD</td><td>1.37</td><td>1.38</td></tr><tr><td>Median</td><td>0.62</td><td>2.06</td></tr><tr><td>Min</td><td>0.20</td><td>0.35</td></tr><tr><td>Max</td><td>5.66</td><td>5.01</td></tr></table>** Wilcoxon's rank sum test
☞ (보완 후) 흡수속도 상수를 ‘absorption rate’ 로 표기함. 단순 오기에 해당함. 오기에 대한 회사 수정 의견을 제출함
(변경 전) Absorption rate → (변경 후) Absorption rate constant</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 생물학적 동등성시험 결과 검토 시 의약품동등성시험기준의 생물학적동등성 평가기준을 만족하여 동등으로 판정 가능함
- 구강 내 흡수 여부 관련, 초기 시점에서의 혈중 농도는 대부분 불검출로 관측되었고, 각 군의 대조약 투여 시 1명의 시험대상자에서만 혈중농도가 관측되었음. 이에 신청 구강용해필름은 구강 점막을 통한 흡수는 거의 일어나지 않는 것으로 사료됨.
- 나라트립탄염산염 경구용 고형제제에서 점막자극이 예상되지 않고, 생물학적동등성시험에서 점막자극에 대한 이상반응이 보고되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄염산염), ㈜글락소스미스클라인, (허가일자 1999-01-12)과의 허가사항 비교표