생물학적동등성시험 심사결과

2022년 7월 19일

담당자	연구관	과 장
이주현 김숙진	서현옥 안충열	김소희

① 신청자	하나제약㈜
② 접수번호	20220096285(2022.06.02.) 20220096297(2022.06.02.)
③ 제품명	알프라원정0.5밀리그램(알프라졸람) 알프라원정0.25밀리그램(알프라졸람)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(128mg) 중 알프라졸람(USP) 0.5mg 이 약 1정(128mg) 중 알프라졸람(USP) 0.25mg
⑤ 효능·효과	1. 불안장애의 치료 및 불안증상의 단기완화 2. 우울증에 수반하는 불안 3. 정신신체장애(위・십이지장궤양, 과민성대장증후군, 자율신경실조증)에서의 불안・긴장・우울・수면장애 4. 공황장애
⑥ 용법·용량	최대의 유익성을 위하여 개개인에 따라 용량을 결정한다. 아래에 기재한 상용 일일용량이 대부분의 환자에게 적합하지만 더 높은 용량이 요구될 수 있다. 이러한 경우에는 부작용을 피하기 위하여 천천히 증량한다. 의존성의 위험은 투여 용량 및 투여기간에 따라 증가할 수 있다. 따라서 가능한 최저 유효량으로 최단기간동안 투여하며, 투여유지의 필요성을 자주 재평가한다. ○ 성인 1. 알프라졸람으로서 1회 0.25-0.5㎎ 1일 3회를 개시요법으로 하고 1일 4㎎을 최대용량으로 한다. 고령자, 간장애 환자 및 쇠약환자는 1회 0.25㎎ 1일 2-3회를 개시요법으로 한다. 개시용량에서 부작용이 나타나면 감량한다. 2. 정신신체장애 이 약으로서 1일 1.2㎎을 3회 분할 경구투여한다. 증량하는 경우 1일 2.4㎎을 최대용량으로 천천히 증량하며 3-4회 분할 경구투여한다. 고령자는 1회 0.4㎎ 1일 1-2회를 개시요법으로 하고 1일 1.2㎎을 최대용량으로 한다.

	3. 공황장애 이 약으로서 0.5㎎을 초회량으로 하여 환자의 치료반응에 따라 3-4일 간격으로 1㎎이하로 증량하여 1일 평균 5-6㎎을 3-4회에 분할하여 투여한다. 치료를 중지하고자 할 경우에는 보통 3일 간격으로 0.5㎎이하로 감량하거나 더 낮은 용량이 요구되는 경우도 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 1 ~ 30℃ 차광보관/ 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험자료 [대조약 : 한국화이자제약(주), 자낙스정0.5밀리그램(알프라졸람)] 비교용출시험자료 [대조약 : 하나제약(주), 알프라원정0.5밀리그램(알프라졸람)]
⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 알프라졸람 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 1] 상용의약품 12 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
  - 제17조제3항 및 제7조제2항

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
   - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
   - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 하나제약(주) 알프라원정0.5밀리그램(알프라졸람)은 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조 제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약㈜ 자낙스정0.5밀리그램(알프라졸람)과 생물학적동등성을 입증하였고, 하나제약(주) 알프라원정0.25밀리그램(알프라졸람)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 알프라원정0.5밀리그램(알프라졸람)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 알프라원정0.5밀리그램(알프라졸람)[하나제약(주)]과 대조약 자낙스정0.5밀리그램(알프라졸람)[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 알프라졸람을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-36hr} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	자낙스정0.5밀리그램 (알프라졸람) [한국화이자제약(주)]	143.5±37.3	11.23±2.78	0.50 (0.17~3.00)	16.02±4.06

시험약	알프라원정0.5밀리그램 (알프라졸람) [하나제약(주)]	144.1±41.4	9.98±2.49	0.75 (0.33~2.50)	16.06±4.78
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9701~ log 1.0243	log 0.8129~ log 0.9719	-	-

(AUC_t, C_{max}; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 34)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당 없음

2) 비교용출시험자료

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 알프라원정0.25밀리그램(알프라졸람)[하나제약(주)]은 대조약 알프라원정0.5밀리그램(알프라졸람)[하나제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.