

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.5.16.	접수번호	20230092342
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한화제약(주)		
제품명	싱굴리엔플러스정(몬테루카스트나트륨,레보세티리진염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	몬테루카스트나트륨(20190426-209-J-170), 레보세티리진염산염(20210827-40-C-395-22)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정 중 몬테루카스트나트륨(별규) 10.4밀리그램, 레보세티리진염산염(별규) 5.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.10.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	.		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 이소라 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장 (기시) 박한나 주무관, 권오석 연구관, 박상애 과장
GMP* 평가부서	GMP 적합판정서 제출	GMP 담당자	.

* 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

천식과 다년성 알레르기 비염을 동반한 환자에서 알레르기 비염 증상 완화

○ 용법·용량

이 약은 몬테루카스트의 투여가 필요한 천식환자로서 알레르기 비염을 동반한 환자에 투여한다.

성인 및 15세 이상의 청소년 : 1일 1회, 1회 1정을 저녁에 경구투여한다.

몬테루카스트와 레보세티리진을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 신경정신계 이상사례

몬테루카스트를 투여한 환자에서 중대한 신경정신계 이상사례가 시판 후 조사에서 보고되었다. 보고된 사례는 매우 다양하며, 초조, 공격적 행동, 불안, 우울, 지남력장애, 주의력장애, 말더듬증, 수면장애 및 환각, 불면, 기억장애, 강박증, 정신운동과다활동(과민성, 불안정, 전진 포함), 몽유병, 자살 충동 및 행동 (자살 포함), 틱 등이 포함된다. 몬테루카스트와 연관된 신경정신계 이상사례에 관한 기전은 현재 잘 알려져 있지 않다.

이 약을 처방 시, 의사는 이 약의 유익성 및 위해성에 대하여 환자 및 보호자와 논의하고, 이 약을 복용 시 새로운 신경정신계 증상 또는 행동의 변화에 대해 주의를 기울이도록 환자 및 보호자에게 설명한다. 행동의 변화가 관찰되거나 새로운 신경정신계 증상 또는 자살생각 또는 자살 행동이 발생하는 경우 이 약의 복용을 중단하고 의사에게 즉시 알리도록 하여야 한다. 대부분 이 약의 복용을 중단 후 증상이 개선되었으나, 일부에서 이 약의 복용을 중단한 후에도 증상이 지속되었다. 증상이 개선될 때까지 지속적으로 모니터링하고 대증요법을 제공하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 이 약의 구성성분 및 히드록시진 또는 피페라진유도체에 과민반응 환자
- 2) 신부전 환자($CL_{cr} < 10\text{mL/min}$), 혈액투석을 받고 있는 환자

3) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장장애환자(레보세티리진의 높은 혈중 농도가 지속될 수 있다.)
- 2) 간장애환자(레보세티리진의 높은 혈중 농도가 지속될 수 있다.)
- 3) 고령자(레보세티리진의 높은 혈중 농도가 지속될 수 있다.)

4. 이상반응

1) 15세 이상의 청소년 및 성인 다년성 알레르기 비염 증상이 있는 천식환자

이 약에 대한 안전성은 15세 이상의 청소년 및 성인으로 다년성 알레르기 비염 증상이 있는 천식환자 224명을 대상으로 한 몬테루카스트 대조 임상시험에서 평가되었다. 4주간의 치료기간 동안 이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응은 상기도감염(3.51%), 비인두염(2.63%), 위장장애(1.75%), 편도염(1.75%) 이었다. 이 약과 관련된 이상약물반응은 구갈 1건, 심전도 QT연장 1건 이었으며, 모두 경증으로 나타났다. 다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관 없이 전체 투여군 224명(몬테루카스트 투여군 110명, 이 약 투여군 114명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상 보고되거나, 몬테루카스트 투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생 빈도를 요약한 것이다.

신체기관별 이상반응	몬테루카스트 투여군(n=110) N(%)	이 약 투여군(n=114) N(%)	전체 투여군(n=224) N(%)
위장관 질환			
소화불량	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
위염	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
위장장애	0(0%)	2(1.75%)	2(0.89%)
위-식도 역류 질환	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
과민성 대장 증후군	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
대장용종	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
일반적 장애와 투여부위 상태			
안면부종	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
통증	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
구갈	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
감염			
비인두염	0(0%)	3(2.63%)	3(1.34%)
인두염	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
부비강염	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
편도염	1(0.91%)	2(1.75%)	3(1.34%)
상기도감염	4(3.64%)	4(3.51%)	8(3.57%)
검사			
심전도 QT 연장	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
대사 및 영양장애			
고콜레스테롤혈증	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
양성, 악성, 분류되지 않은 종양			
위암	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
신경계 질환			

알츠하이머 치매	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
열공성 뇌경색	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
정신 질환			
불면증	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
호흡기계 질환			
호흡곤란	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)

2) 15세 이상의 청소년 및 성인 다년성 알레르기 비염환자

이 약에 대한 안전성은 15세 이상의 청소년 및 성인으로 다년성 알레르기 비염환자 283명을 대상으로 한 몬테루카스트 및 레보세티리진 병용투여군과 개개 성분 단독투여군을 비교하는 임상시험에서 평가되었다. 4주간의 치료기간 동안 병용투여군에서 흔하게 보고된 이상반응은 상기도감염(2.20%), 두통(2.20%), 월경곤란(2.20%), 비건조(2.20%), 두드러기(2.20%), 심실성기외수축(1.10%), 안검경련(1.10%), 구순염(1.10%), 설사(1.10%), 구강건조(1.10%), 혈변(1.10%), 비인두염(1.10%), 편도염(1.10%), ALT 상승(1.10%), AST 상승(1.10%), 천식(1.10%), 구강인두 통증(1.10%), 피부병변(1.10%) 이었다. 이 약과 관련된 이상약물반응은 구강건조 1건, ALT(Alanine aminotransferase) 상승 1건, AST(Aspartate aminotransferase) 상승 1건, 비건조 2건이었으며, 모두 경증으로 나타났다. 다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 283명(몬테루카스트 투여군 98명, 레보세티리진 투여군 94명, 병용투여군 91명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상 보고되거나, 개개 성분 단독투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

신체기관별 이상반응	몬테루카스트 투여군(n=98) N(%)	레보세티리진 투여군(n=94) N(%)	병용투여군 (n=91명) N(%)	전체 투여군 (n=283) N(%)
심장 질환				
심실성기외수축	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
눈 질환				
안검경련	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
위장관 질환				
구순염	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
설사	1(1.02%)	0(0%)	1(1.10%)	2(0.71%)
구강건조	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
혈변	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
감염				
비인두염	1(1.02%)	1(1.06%)	1(1.10%)	3(1.06%)
편도염	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
상기도감염	2(2.04%)	5(5.32%)	2(2.20%)	9(3.18%)
검사				
ALT 상승	1(1.02%)	1(1.06%)	1(1.10%)	3(1.06%)
AST 상승	0(0%)	1(1.06%)	1(1.10%)	2(0.71%)
신경계 질환				
두통	0(0%)	2(2.13%)	2(2.20%)	4(1.41%)
졸림	2(2.04%)	3(3.19%)	0(0%)	5(1.77%)
생식기계 및 유방 질환				
월경곤란	2(2.04%)	0(0%)	2(2.20%)	4(1.41%)
호흡기계 질환				
천식	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
비건조	0(0%)	0(0%)	2(2.20%)	2(0.71%)

구강인두 통증	1(1.02%)	0(0%)	1(1.10%)	2(0.71%)
피부 및 피하조직 질환				
피부병변	0(0%)	0(0%)	1(1.10%)	1(0.35%)
두드러기	3(3.06%)	0(0%)	2(2.20%)	5(1.77%)

3) 이 약의 주성분인 레보세티리진 및 몬테루카스트와 관련하여 각각 수집된 이상반응은 다음과 같다.

[레보세티리진]

1) 눈 : 안 운동 발작이 나타날 수 있다.

5. 일반적주의

○ 몬테루카스트

(1) 몬테루카스트는 천식지속상태(status asthmaticus)등 급성 천식 발작시에 나타나는 기관지 경련의 치료제가 아니다.

(2) 환자들에게는 적절한 응급 약물을 소지하도록 한다. 몬테루카스트는 천식의 급성 악화 시에도 계속해서 사용할 수 있다.

(3) 의사의 감독하에 흡입용 코르티코스테로이드 제제의 투여량을 점차적으로 줄여나갈 수 있으나, 갑작스럽게 흡입용 혹은 경구용 코르티코스테로이드 제제를 몬테루카스트로 교체하여서는 안된다.

(4) 운동에 의해 유발된 기관지 경련의 치료를 위해 몬테루카스트를 단독으로 사용해서는 안된다. 운동 이후에 천식이 악화된 환자는 예방 목적으로는 흡입용 β-효능제 상용량을 계속하여 사용하여야 하며, 속효성 흡입용 β-효능제를 응급용으로 사용할 수 있다.

(5) 아스피린에 대한 과민반응을 가지고 있는 환자는 몬테루카스트를 복용하는 동안 아스피린 혹은 비스테로이드성 소염제를 복용해서는 안된다. 비록 몬테루카스트가 아스피린에 대한 과민반응 병력을 가진 환자의 천식시에 기도의 기능을 개선시켜주는데 효과적이기는 하나, 몬테루카스트가 아스피린 과민성 천식 환자에서 아스피린이나 비스테로이드성 소염제에 의해 유발된 기관지 수축을 치료할 수 있는지에 대해서는 밝혀진 바 없다.

(6) 호산구 증가

몬테루카스트를 복용한 천식 환자 중 드물게 전신호산구증가증이 나타날 수 있으며 Churg-Strauss 증후군과 동일한 임상증상의 혈관염을 나타낸다. 이러한 증상은 때로 코르티코스테로이드 전신요법으로 치료할 수 있다. 전신호산구증가증은 때때로 코르티코스테로이드 경구 투여량의 감소와 관련이 있다. 의사는 환자에서 호산구증가증, 혈관염증성 발진, 폐증상의 악화, 심장합병증 및/또는 신경병증이 발생하는 지 신중히 관찰하여야 한다. 몬테루카스트와 이러한 제증상의 인과관계는 확립되지 않았다.

○ 레보세티리진

(1) 레보세티리진은 복용 후 졸림, 피로, 무력증이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계조작같이 기민함을 요구하는 작업을 행할 경우 좀더 주의를 기울여야 한다.

(2) 기민함을 감소시키거나 중추신경계 작용을 추가로 떨어뜨릴 수 있으므로 레보세티리진과 알코올, 항우울제와 같이 복용하는 것은 피해야 한다.

(3) 레보세티리진은 요저류의 위험을 증가시킬 수 있으므로 요저류의 선행요인(예: 척수장애,

전립선 비대)이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약의 주성분인 몬테루카스트와 레보세티리진 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

2) 다른 약물들과 몬테루카스트/레보세티리진 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 각각의 단일제의 허가사항을 참고하였을 때, 약물상호작용에 대한 정보는 아래와 같다.

○ 몬테루카스트

(1) 몬테루카스트와 천식의 예방 및 장기 치료를 위해 상용되는 다른 약물을 함께 투약하였을 때 이상반응이 증가되었다는 보고는 없다. 약물상호작용 연구에서 몬테루카스트 상용량은 다음 약물들의 약동학에 임상적으로 중요한 영향을 끼치지 않았다 :

테오필린, 프레드니손, 프레드니솔론, 경구용 피임약(노르에티스테론 1 mg/에티닐에스트라디올 35 ug), 테르페나딘, 디곡신, 와르파린

(2) 추가적인 약물상호작용 연구를 실시하지는 않았지만, 임상시험에서 몬테루카스트를 흔히 처방되는 다양한 약물과 병용투여하였을 때 임상적으로 의미 있는 상호작용은 관찰되지 않았다. 임상시험시에 함께 처방되었던 약물로는 갑상선 호르몬, 진정성 최면제, 비스테로이드성 소염제, 벤조디아제핀, 충혈제거제 등이 있다.

(3) 간 대사를 유도하는 페노바르비탈은 10 mg 용량의 몬테루카스트를 1회 투여후 측정된 몬테루카스트의 AUC를 약 40% 감소시킨다. 몬테루카스트의 투여용량 조절은 필요하지 않으나, 몬테루카스트와 함께 페노바르비탈, 리팜피신 또는 페니토인과 같은 강력한 CYP-450 효소 유도제를 병용투여할 때에는 적절한 임상 모니터링을 실시하는 것이 바람직하다.

(4) In vitro 시험에서 몬테루카스트가 CYP2C8의 저해제인 것으로 나타났으나, 몬테루카스트와 로시글리타존(CYP2C8로 주로 대사되는 대표적인 약물)의 상호작용 임상시험에서 몬테루카스트는 in vivo에서는 CYP2C8을 저해하지 않는 것이 입증되었다.

따라서 몬테루카스트는 CYP2C8에 의해 주로 대사되는 약물(예, 파클리탁셀, 로시글리타존, 레파글리니드)의 대사를 저해시키지 않을 것으로 생각된다.

(5) In vitro 연구에서 몬테루카스트는 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP3A4의 기질임이 확인되었다. 몬테루카스트와 겐피브로질(CYP2C8와 CYP2C9의 저해제)의 약물 상호작용을 확인하기 위한 임상시험을 통해 겐피브로질이 몬테루카스트의 전신 노출을 4.4배 증가시키는 것으로 나타났다. 그리고 강력한 CYP3A4 저해제인 이트라코나졸을 겐피브로질 및 몬테루카스트와 병용투여했을 때에는 몬테루카스트의 전신 노출이 그 이상 증가하지 않는 것으로 확인되었다. 성인에게 허가된 용량인 10mg보다 고용량으로 투여된 안전성 임상시험 결과(예: 성인에 대하여 200mg/1일 22주, 900mg/1일까지 증량하여 약 1주 투여) 임상적으로 중요한 약물 이상반응이 관찰되지 않았고, 몬테루카스트의 전신 노출에 대한 겐피브로질의 영향은 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 따라서, 겐피브로질과 병용투여 시 몬테루카스트의 투여용량 조절은 필요하지 않다. In vitro 결과에 근거하였을 때, 몬테루카스트는 트리메토프림과 같은 다른 알려진 CYP2C8저해제와 임상적으로 중요한 약물 상호작용을 나타내지 않을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라, 몬테루카스트와 이트라코나졸만을 함께 투여했을 때도 몬테루카스트의 전신 노출의 유의한 증가는 나타나지 않았다.

○ 레보세티리진

- (1) 다른 항히스타민제와 마찬가지로 과량의 알코올과 병용투여 하지 않는다.
- (2) 라세미체(광학이성질체)인 세티리진의 경우에는 알코올의 영향을 증가시키지 않을 것으로 보여지나(0.5 g/L 혈액 수준), 레보세티리진과 알코올 또는 기타 CNS 억제제를 병용투여하는 경우 경계심이 추가로 감소될 수 있고 수행 장애를 야기할 수 있다.
- (3) 레보세티리진과의 상호작용을 분석한 연구는 없지만 이성체인 세티리진과의 상호작용을 분석한 연구가 있는데 안티피린, 슈도에페드린, 에리스로마이신, 아지스로마이신, 케토코나졸, 시메티딘과는 상호작용이 없었다. 테오필린(1일 400mg)과의 다용량 시험에서는 세티리진 클리어런스가 경미한(16%) 감소를 보였다.
- (4) 리토나비어는 세티리진의 반감기 증가(53%) 및 클리어런스 감소(29%)와 함께 혈장 AUC를 42%까지 증가시켰다. 리토나비어의 약물동태는 세티리진과의 병용투여로 인해 약간 변화(11% 감소)되었다.
- (5) 음식과 같이 복용시 흡수 속도는 떨어지지만 흡수되는 총량은 감소하지 않는다.

7. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

- (1) 몬테루카스트를 랫트에게 400 mg/kg/day 용량(성인의 최대 1일 경구 투여량 AUC의 100배 노출에 해당)까지 경구투여할 때, 토끼에게 300 mg/kg/day 용량(성인의 최대 1일 경구 투여량 AUC의 110배 노출에 해당)까지 경구투여 할 때, 기형발생을 관찰할 수 없었다. 몬테루카스트는 랫트 및 토끼에서 경구투여후 태반을 통과하는 것으로 보고되었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과가 사람에서의 결과와 항상 일치하지는 않는다.

또한 레보세티리진의 동물 실험결과 기형발생이 보고된 바 없으나, 아직 충분한 연구가 없으므로 이 약을 임부에는 투여하지 않는다.

- (2) 이 약은 반드시 필요한 경우에만 임신 중에 사용해야한다. 전향적 및 후향적인 코호트 연구로부터 얻은 데이터는 몬테루카스트를 사용하는 임부에서의 주요 선천적인 결손에 대한 약물 관련 위험성을 확립하지 못했다. 이러한 연구들은 작은 표본 크기, 경우에 따라서 후향적으로 수집된 자료와 동일하지 않은 대조군 사용 등 방법론적인 제한점이 있다.

- (3) 레보세티리진은 수태능에 미치는 영향에 관한 동물시험은 실시되지 않았다.

- (4) 랫트에서 몬테루카스트는 유즙으로 이행되는 것으로 관찰되었다. 몬테루카스트가 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않으나, 많은 약이 모유중으로 이행되므로 이 약을 수유부에게 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 15세 미만의 소아에서 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

아래에 명시된 정보는 몬테루카스트와 레보세티리진 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

○ 몬테루카스트

몬테루카스트의 전체 임상시험 대상자중 65세 이상의 노인은 3.5%였으며 75세 이상의 노인은 0.4%였다. 고령자군과 젊은 환자군간에 안전성 또는 유효성의 전체적인 차이는 관찰되지 않았으며 다른 임상적 차이도 보고되지 않았다. 그러나 고령자에서 몬테루카스트에 대한 반응

성이 증가될 가능성은 배제할 수 없다.

○ 레보세티리진

레보세티리진은 주로 신장을 통해 배설되므로 일반적으로 신기능이 저하되어 있는 고령자에서는 혈중 농도 과다 상태가 지속될 수 있으므로 저용량으로 신중히 투여를 시작하고 이상이 인정될 경우에는 감량하거나 휴약하고 적절한 처치를 한다.

10. 임상검사치에의 영향

레보세티리진은 알레르겐 피내반응을 억제하므로 알레르겐 피내반응검사를 실시하기 3-5일 전에는 이 약을 투약하지 않는 것이 바람직하다.

11. 과량투여시의 처치

아래에 명시된 정보는 몬테루카스트와 레보세티리진 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

○ 몬테루카스트

(1) 몬테루카스트를 마우스에게 5,000 mg/kg 용량(성인의 최대 1일 경구 투여량 AUC의 335배 노출에 해당)까지 1회 경구투여할 때, 랫트에게 5,000 mg/kg 용량(성인의 최대 1일 경구 투여량 AUC의 230배 노출에 해당)까지 1회 경구투여할 때, 치사된 동물은 없었다.

(2) 몬테루카스트를 과량투여했을 때 사용할 수 있는 특이적인 처치법은 없다. 장기 천식연구에서 환자들에게 22주 동안 몬테루카스트를 1일 200 mg 용량까지 투여했을 때나, 단기 연구에서 환자들에게 1주 동안 몬테루카스트를 1일 900 mg 용량까지 투여했을 때에도 임상적으로 중요한 이상반응은 관찰되지 않았다. 과량투여시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 임상 모니터링을 실시하며, 필요한 경우에는 보조적인 치료를 실시)를 하는 것이 합리적이다.

(3) 시판후 조사와 임상 시험에서 성인 및 소아가 몬테루카스트를 1,000 mg까지 과량 투여한 것이 보고되었으나, 관찰된 임상증상이나 임상검사 결과가 성인 및 소아환자의 안전성 정보와 차이가 없었다. 가장 많이 보고된 이상반응은 복통, 졸음, 갈증, 두통, 구토 및 정신운동성 활동향진 등이고, 이 약의 안전성 정보와 일치하였다.

(4) 이 약이 복막 투석이나 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

○ 레보세티리진

(1) 성인은 과량투여시 졸림이 나타나고 소아의 경우 초조와 안절부절이 선행된 후 졸림이 나타난다.

(2) 레보세티리진에 대한 특별한 해독제가 없으므로 과량투여 시 대증요법 또는 지지요법을 실시한다. 단기간 과량투여시 위 세척을 실시한다.

(3) 레보세티리진은 혈액투석에 의해 효과적으로 제거되지 않는다.

12. 적용상의 주의

1) 빛에 불안정하기 때문에 복용의 준비를 할 수 있을 때까지 개봉하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

가. 시험약 싱글리엔플러스정[한화제약(주)]과 대조약 몬테리진캡슐[한미약품(주)]을 2×2교차시험으로 각 1정 및 1 캡슐씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 몬테루카스트 및 30명의 혈중 레보세티리진을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<몬테루카스트>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	몬테리진캡슐 [한미약품(주)]	4053±1118	537.9±130. 0	4.00 (2.00 ~ 6.00)	4.51±0.53
시험약	싱글리엔플러스정 [한화제약(주)]	4004±1070	514.7±132. 2	3.75 (2.00 ~ 6.00)	4.56±0.53
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)		log 0.9407 ~ 1.0431	log 0.8848 ~ 1.0255	-	-

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

AUC_t :투약시간부터 최종혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} :최고혈중농도

T_{max} :최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} :말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

<레보세티리진>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	몬테리진캡슐 [한미약품(주)]	2056±432	238.2±61.8	1.25 (0.50 ~ 3.00)	9.08±2.32
시험약	싱글리엔플러스정 [한화제약(주)]	2031±381	222.8±63.9	0.88 (0.50 ~ 4.00)	9.18±1.98
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)		log 0.9600 ~ 1.0259	log 0.8672 ~ 0.9874	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=30)

AUC_t :투약시간부터 최종혈중농도 정량시간까지의 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, 실온(1~30°C), 제조일로부터 18개월

○ 제조원

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 몬테루카스트나트륨, 20190426-209-J-170, Laurus Labs Limited, Plot No. 21, Jawaharlal Nehru Pharma City, Parawada, Anakapalli-531 021, Andhra Pradesh, India.
- 레보세티리진염산염, 20210827-40-C-395-22, Hunan Jiudian Hongyang Pharmaceutical Co., Ltd., Tongguan Circular Economy Industrial base, WangCheng Economic and Technological Development Zone, Hunan, China

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 이 의약품은 등재의약품 ‘몬테리진캡슐’에 관한 특허 제1378973호, 제1418404호, 제1843086호 및 제2006000호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 ‘특허관계 확인서’가 제출된 의약품임
- 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,
 - 의약품 특허목록 인터넷 홈페이지(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에 공개되는 우선판매품목허가에 따른 판매금지 기간 동안 우선판매품목허가 되거나 또는 판매가 금지될 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성·유효성 자료의 적절성 검토
(접수일자 : 2022.11.17., 접수번호 : 20220219086)
- 기준 및 시험방법 자료의 적절성 검토
(접수일자 : 2022.11.17., 접수번호 : 20220219309)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.5.16.
보완요청 일자	2023.8.7. 2023.10.11.	2023.8.7. 2023.10.11.	2023.8.7. 2023.10.11.	.	.
보완접수 일자	2023.8.28. 2023.10.23.	2023.8.28. 2023.10.23.	2023.8.28. 2023.10.23.	.	.
최종처리 일자	2023.10.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로, 전문의약품)

구분	제출자료	자료번호																																				
		1	2*								3*				4						5			6		7	8	비고										
			가				나				가		나		가	나	다	라	마	바		가	나	다	가				나									
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)						5)	6)									7)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	
제출범위	○	*	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	△	△	x	x	○	x	x	x	x	x	1	x	x	x	x	x	△	주	x	○	○	주
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	-	-	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

DMF 등록 성분으로 원료의약품 자료 면제 가능(DMF 자료 공유 허여서 제출함)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 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
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 동일 투여경로 새로운 제형(캡슐제→정제)에 해당하는 자료제출의약품으로서
 - 대조약(몬테리진캡슐)과의 생물학적동등성시험 실시 결과, 대조약과 시험약의 몬테루카스트 및 레보세티리진 AUCt, Cmax 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간 log 0.8~1.25 이내를 만족하였음.
- 관련 내용은 약동학 정보로서 사용상의 주의사항 중 반영됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제 품 명: 싱굴리엔플러스정(몬테루카스트나트륨, 레보세티리진염산염)
- 분류번호: 기타의 알레르기용약(149)
- 효능효과: 천식과 다년성 알레르기 비염을 동반한 환자에서 알레르기 비염 증상 완화

1.2. 기원 및 개발경위

- 한미약품 ‘몬테리진캡슐’ 과 동일한 주성분 함량을 가지는 정제를 개발한 제품
 - 캡슐 제형 대비 안정성 및 복약 순응도 개선

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 알레르기비염은 코막힘, 재채기, 가려움증 등의 증상이 수반되는 만성질환으로 항히스타민제, 항류코트리엔 제제가 증상 개선 목적으로 사용됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 몬테루카스트 : 신경정신계 이상사례

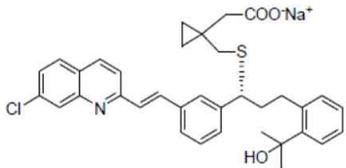
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

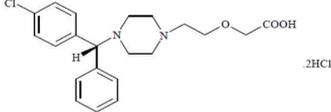
- 임상시험계획승인(2022.03.03.) : 한화제약(주) “싱굴리엔플러스정” 과 한미약품(주) “몬테리진캡슐” 의 생물학적 동등성 평가를 위한 건강한 시험대상자에서의 공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구투여, 2군, 2기, 교차시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
몬테루카스트나트륨	Montelukast sodium	$C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$ (MW 608.17)	

레보세티리진염산염	Levocetirizine Dihydrochloride	$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ (MW 461.81)	 <small>2HCl</small>
-----------	-----------------------------------	--	--

2.1.2 원료의약품 시험항목

<p><몬테루카스트나트륨></p> <p>■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i></p>
<p><레보세티리진염산염></p> <p>■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i></p>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p>■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p>
<p>제제시험</p> <p>■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	병포장/ 용기(HDPE), 캡(LDPE)	18개월 간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		6개월 간 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
 - 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 기준 내 적합하며 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간에 타당함.

4. 독성에 관한 자료 ☞ 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 ☞ 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 생물학적동등성시험 1건

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
한화제약(주) "싱굴리엔플러스정"과 한미약품(주) "몬테리진캡슐"의 생물학적 동등성 평가를 위한 건강한 시험대상자에서의 공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구투여, 2군, 2기, 교차시험							
1상	YJF-009	생동	공개, 무작위, 2군2기, 공복, 단회, 교차	건강한 성인 36명	공복, 단회 -시험약(싱굴리엔플러스정) 1정 -대조약(몬테리진캡슐) 1캡슐 (휴약기 1주)	<Levocetirizine, Montelukast의 약동학 평가> -1차 : AUCt 및 Cmax -2차 : Tmax, t1/2 등 <안전성> 이상반응, 병용약물, 진단검사, 활력징후	<약동학> <ul style="list-style-type: none"> • Levocetirizine : 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간은 AUCt의 경우 log 0.9600 ~ log 1.0259, Cmax의 경우 log 0.8672 ~ log 0.9874로 나타났다. 두 항목 (AUCt 와 Cmax) 모두 90% 신뢰구간에서 log 0.8 ~ log 1.25 평가기준을 만족하였다. • Montelukast: 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간은 AUCt의 경우 log 0.9407 ~ log 1.0431, Cmax의 경우 log 0.8848 ~ log 1.0255으로 나타났다. 두 항목 (AUCt 와 Cmax) 모두 90% 신뢰구간에서 log 0.8 ~ log 1.25 평가기준을 만족하였다. <안전성> <ul style="list-style-type: none"> • 이상반응은 시험약 투약군에서 1명(1건) 발생, 모두 회복되었으며 중대한 이상반응은 발생되지 않았음 • 이외의 진단검사, 활력징후 등 안전성 평가 결과 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

몬테리진캡슐	
효능효과	천식과 다년성 알레르기 비염을 동반한 환자에서 알레르기 비염 증상 완화
용법용량	이 약은 몬테루카스트의 투여가 필요한 천식환자로서 알레르기 비염을 동반한 환자에 투여한다. 성인 및 만15세 이상의 청소년 : 1일 1회, 1회 1캡슐을 저녁에 경구투여한다. 몬테루카스트와 레보세티리진을 병용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.