

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.07.04	접수번호	20160158566
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한미약품(주)		
제품명	몬테리진캡슐		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	몬테루카스트나트륨, 레보세티리진염산염 [DMF등록번호 : 20090227-40C-253-14]		
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	이 약 1캡슐 (약 302.10mg) 중몬테루카스트나트륨 10.40mg(몬테루카스트로서 10.00mg), 레보세티리진염산염 5.00mg		
신청 사항	효능효과	천식과 다년성 알레르기 비염을 동반한 환자에서 알레르기 비염 증상 완화	
	용법용량	<p>이 약은 몬테루카스트의 투여가 필요한 천식환자로서 알레르기 비염을 동반한 환자에 투여한다.</p> <p>성인 및 만15세 이상의 청소년 : 1일 1회, 1회 1캡슐을 저녁에 경구투여한다.</p> <p>몬테루카스트와 레보세티리진을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2017.05.16	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		해당사항 없음	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주

심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 박봉서, 김소희, 김희성, 오호정 (기시) 하성진, 윤경은, 오호정
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

\* 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 1캡슐을 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. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 이 약의 구성성분 및 히드록시진 또는 피페라진유도체에 과민반응 환자
- 2) 신부전 환자(CLCR < 10mL/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 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애환자(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.)

#### 3. 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 있

는 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 상관없이 전체 투여군 224명(몬테루카스트 투여군 110명, 이 약 투여군 114명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상 보고되거나, 몬테루카스트 투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

신체기관별 이상반응	몬테루카스트 투여군(n=110) N(%)	이 약 투여군(n=114) N(%)	전체 투여군(n=224) N(%)
<b>위장관 질환</b>			
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%)
<b>일반적 장애와 투여부위 상태</b>			
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%)
<b>감염</b>			
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%)
<b>검사</b>			
심전도 QT 연장	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>대사 및 영양장애</b>			
고콜레스테롤혈증	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>양성, 악성, 분류되지 않은 종양</b>			
위암	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>신경계 질환</b>			

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%)

#### 4. 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) 몬테루카스트를 투여한 환자에서 신경정신계 증상들이 보고되었다. 이러한 증상들이 몬테루카스트와 인과관계가 있는지는 알려지지 않았다. 의사는 이러한 이상반응에 대하여 환자 또는 보호자에게 이야기하여야 한다. 환자 또는 보호자는 이런 변화가 발생하면 의사에게 알리도록 하여야 한다.

(5) 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.

(6) 아스피린에 대한 과민반응을 가지고 있는 환자는 몬테루카스트를 복용하는 동안 아스

피린 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.

(7) 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 기계조작 같이 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.

5. 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 겐피프로질(CYP2C8와 CYP2C9의 저해제)의 약물 상호작용을 확인하기 위한 임상시험을 통해 겐피프로질이 몬테루카스트의 전신 노출을 4.4배 증가시키는 것으로 나타났다. 그리고 강력한 CYP3A4 저해제인 이트라코나졸을 겐피프로질 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 겐피프로질의 영향은 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 따라서, 겐피프로질과 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.



## 6. 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) 전 세계에서 실시된 시판 후 조사에서 임신기간 동안 몬테루카스트를 복용한 여성의 자녀에서 선천적인 사지결손이 드물게 보고되었다. 이 여성의 대부분은 임신기간 동안 다른 천식치료제를 복용하였으며, 이 이상반응과 몬테루카스트와의 인과관계는 확립되지 않았다.

(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.

## 7. 소아에 대한 투여

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

## 8. 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 반응성이 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.

## 9. 임상검사치에의 영향

레보세티리진은 알레르겐 피내반응을 억제하므로 알레르겐 피내반응검사를 실시하기 3-5

일 전에는 이 약을 투약하지 않는 것이 바람직하다.

#### 10. 과량투여시의 처치

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

##### ○ 몬테루카스트

(1) 몬테루카스트를 마우스에게 5,000 mg/kg 용량성인의 최대 1일 경구 투여량 AUC의 335배 노출에 해당)까지 1회 경구투여할 때, 랫트에게 5,000 mg/kg 용량성인의 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 천식 연구에서 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 정신 운동성 활동항진 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.

#### 11. 적용상의 주의

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

#### 12. 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.

13. 기타

이 약 사용 시 각 단일제의 허가사항을 참고한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 염산레보세티리진

\* 주성분 제조원 : 한미정밀화학(주)

- 주소 : 경기도 시흥시 경제로 59

- DMF 등록번호 : 20090227-40-C-253-14

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년)

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 나목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간 : 2017.05.16 ~ 2023.05.15 (6년)

- 재심사신청기간 : 2023.05.16 ~ 2022.08.15 (3개월)

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2016-97호(2016.09.06.)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성유효성에 관한 자료 사전검토(기타)

• 접수번호 : 20130106989 (접수일: 2013.06.26.)

[관련; 의약품정책과-3178 (2013.08.06.) 보완]

[관련; 의약품정책과-3500 (2013.08.21.) 결과통지]

## 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.07.04				2008.10.22
보완요청 일자		2016.10.25	2016.10.25		2009.01.09
보완접수 일자		2017.04.20	2017.04.20		2009.02.04
최종처리 일자	2017.05.16				2009.02.27

<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

구분	제출자료		자료번호																								비고											
			2																3				4					5			6		7	8				
	가								나								가		나		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)	가	나	다	라	마							1)	2)	3)	가	나	다	가	나
3. 유효성분의 새로운조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	※	X	X	X	X	△	X	X	○	※	※	○	X	○	○	○	주3,4	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 규정에 따라 비임상시험자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함
- 3상 임상시험자료 중, 유효성 측면에서
  - 일차평가변수인 3-4주 시점의 낮동안 코증상점수에서 시험군은 대조군에 비해 유의적인 증상점수의 개선을 나타냄
  - 주요 증상 중 콧물, 코막힘은 차이 없음, 재채기, 소양증은 개선을 보임, 이차 평가변수에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 경향성은 일관되게 좋은 것으로 나타남
- 3상 임상시험자료 중, 안전성 측면에서
  - 이상반응 발현율은 군간차이를 보이지 않았으며 약물과 연관된 심각한 이상반응은 나타나지 않았고 주로 나타나는 이상반응은 상기도감염으로 나타남, QT 연장 1건 발생

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 몬테리진캡슐
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 알레르기용약(149)
- 약리작용 기전 :
  - 1) 몬테루카스트  
: 선택적인 Cysteinyl leukotriene(CysLT1) receptor inhibitor로 작용  
- CysLT1 receptor에 LTD4가 작용하는 것을 길항  
- Cysteinyl leukotriene(LTC4, LTD4, LTE4)는 arachidonic acid의 대사산물로 비만세포나 호산구로부터 유리. 이들은 사람의 기도에 분포하는 CysLT1 receptor에 작용하는데 이 receptor는 천식 및 천식의 증상인 기도의 부종, 평활근 수축, 염증반응에 관계하는 것으로 알려져 있음
  - 2) 레보세티리진  
: Cetirizine의 active (R)-enantiomer인 levocetirizine은 the third-generation H1-receptor antagonist로서 위장관, 혈관, 호흡기계에 위치한 H1 - 수용체에 histamine과 경쟁적으로 길항
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특징점

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목인 몬테리진 캡슐은 몬테루카스트 10mg과 레보세티리진염산염 5mg을 함유하는 복합제로, 항류코트리엔 조절제인 몬테루카스트나트륨과 항히스타민제인 레보세티리진염산염을 병용 투약이 가능하도록 설계된 복합제이다.  
항히스타민제는 알러지성 비염의 초기 반응을 효과적으로 차단함으로써 초기반응의 주증상인 재채기나 콧물 증상의 개선을 보일 수 있지만, 후기 반응의 주증상인 비폐색에 대한 뚜렷한 개선효과가 없었다. 몬테리진 캡슐은 후기반응성 비폐색 치료가 가능한 항류코트리엔 조절제를 병합함으로써 상호보완적으로 치료효과를 기대 하는 복합제이다.  
이에 혼합정, 이층정, Polycap 등 여러가지의 복합제형에 대한 simulation을 진행하였으며, 결과 현재 기허가 제품의 처방을 활용하여 제제연구의 시간을 단축시키고 분리분석이 가능하며, 함량에 대한 균일성 및 신규한 concept의 복합제 개발을 위해 “정제+정제” type의 Polycap으로 설정하였다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 비염이란 콧물, 재채기, 가려움증, 코막힘, 후비루 등의 증상을 동반하는 비점막의 염증성 질환으로 정의하며, 이 중 감각된 비점막이 알러젠에 노출되어 IgE 매개성 염증반응이 일어나는 알레르기 비염은 전체 비염의 약 과반수를 차지하며, 전체 인구의 10~50%에서 관찰된다. 특히, 아시아에서는 성인의 10~40%, 소아의 10~46%에서 발생한다.  
천식은 여러 세포와 다양한 매체들이 관여하는 기도의 만성 염증성 알레르기 질환으로 기도의 염증은 기도과



민증과 연관되어 반복적인 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등의 증상을 일으킨다. 천식은 전 세계적으로 약 3억명 정도가 이환되어 있는 것으로 추정되며, 유병률은 국가에 따라 1-18%에 이른다. 우리나라에서도 소아에서 1983년 5.7%, 1990년 10.1%, 2000년에 초등학생 13.0%, 중학생 12.8%의 천식 증상의 빈도를 보였으며, 1998년 8,823명의 성인을 대상으로 한 천식에 대한 설문조사에서 썩썩거림 등 천식증상의 빈도는 12.8%이었고, 2001년 2,467명의 성인 대상으로 설문지 및 메타콜린 기관지유발시험을 이용하여 조사한 결과 썩썩거림과 함께 기도과민증이 있는 현증 천식이 40세 이하에서는 2%, 40-54세에서는 3.8%, 55-64세에서는 7.7%, 65세 이상의 노인에서는 12.7%의 유병률을 보였다.

이러한 알레르기 비염과 기관지 천식은 각각 상부 및 하부 기도질환으로 분류하여 서로 달리 접근하고 치료하여 왔지만, 최근의 여러 연구들에 의하면 알레르기 비염과 천식 사이에는 역학적, 임상적, 병태생리학적으로 서로 밀접한 관계가 있다고 보고되고 있다. 알레르기 비염 환자의 40%에서 천식이 발생하고 천식 환자의 80%에서 비염 증상을 동반하는 것으로 알려져 있다. 한국에서 시행한 설문조사에 의하면 천식환자의 72.6%가 비염을 동반하고 있었다. 또한, 아토피성 비염 뿐 아니라 비아토피성 비염도 천식 발생의 독립된 위험인자인 것으로 알려져 있으며, 알레르기비염 환자들은 천식 유무에 상관없이 정상 대조군에 비해 메타콜린이나 히스타민에 대한 기관지 과민성이 증가되어 있다는 연구결과도 있다.

이러한 연구들에 의하여 현재 비염과 천식은 서로 구분되는 것이 아니라 기도라는 동일한 조직에서 동일한 또는 유사한 염증 반응의 연장선상에서 서로 긴밀히 연결되어 있음이 확인되었다. 호흡기 알레르기 질환은 비강이나 기관지와 같은 특정 부위에 국한된 것이 아니라 호흡기 전체에 나타나며, 임상적으로 비염부터 천식에 이르기까지 다양한 형태를 취한다는 개념을 "united airway disease", "one airway one disease" 또는 알레르기 비기관지염(allergic rhinobronchitis) 등으로 표현하고 있다. 즉, 알레르기 비염과 천식은 같은 환자에서 동시에 존재할 뿐 아니라 이 중 하나의 질환을 치료하면 다른 질환의 경과에도 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.

특히, 천식에 동반된 알레르기비염은 천식의 예후를 불량하게 할 수 있을 뿐 아니라 사회 활동에 어려움을 초래하고 직장에서 작업 효율성을 떨어뜨리는 등 환자의 삶의 질을 저하시킨다. 천식과 알레르기비염이 동시에 있는 환자들은 천식만 있는 환자에 비해 천식 발작의 빈도가 증가하고, 예정되지 않은 병원 방문 및 응급실 방문 횟수가 유의하게 증가된다. 반면에 두 질환을 동시에 가진 환자에서 알레르기비염 증상을 조절하면 천식 증상 조절이 용이해지고, 응급실 방문 횟수를 줄일 수 있다. 그렇기 때문에, 천식환자에서 알레르기 비염 증상이 있는 경우, 천식과 함께 비염을 치료하는 것이 중요하다.

이러한 연구결과들을 근거로 ARIA와 같은 국제적인 치료지침에서는 알레르기비염 환자에서 천식의 동반 여부를 확인하고, 천식 환자에서 알레르기비염 여부를 확인한 후에, 두 질환에 대한 통합적인 접근법을 권장하고 있다.

실제로 많은 경우의 알레르기 비염 증상이 있는 천식환자에서 천식치료제와 비염치료제를 함께 병용하여 사용하고 있다. 그 중 Montelukast와 Levocetirizine의 병용요법은 현재 많이 사용되고 있으며, 2010년 Montelukast 기준 Levocetirizine과의 병용처방건수는 전체 처방건수의 35%를 기록하며 이를 입증하고 있다(Ubist data).

Montelukast는 선택적이고 상경적인 류코트리엔 길항제로서, 류코트리엔수용체 type-1과 결합하여 기도의 부종과 평활근 수축 및 호흡기계 감염을 예방하여 천식의 증상을 줄이며, 폐기능을 호전시킨다. 일반적으로 경증-중등성 천식환자에게 사용하며, 흡입용 스테로이드(Inhalent Corticosteroids; ICS)에 추가하여 사용하면 천식의 조절에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 또한, Montelukast는 비염의 후기반응에서 증가된 비점막의 류코트리엔 D4를 저해하여 코막힘 증상을 감소시키며, 알레르기 비염환자에서 낮시간 동안 및 밤 시간 동안의 코 증상을

개선시키는 효과가 있어, 천식과 알레르기 비염의 치료에 모두 사용 가능하다.

Levocetirizine은 항히스타민 약물로 알레르기 비염의 초기 반응을 억제하여 재채기, 코 가려움증, 콧물의 증상을 완화시켜서 알레르기 비염의 치료에 널리 사용되고 있다. 하지만 항히스타민제의 경우, 코막힘에는 덜 효과적이며 알레르기 후기 반응에 대한 억제 효과 및 점막의 과반응성에 대한 효과는 없는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 알레르기 비염은 히스타민뿐만 아니라 류코트리엔, 프로스타글란딘, 키닌 등의 염증매개체도 염증반응에 관여하기 때문에 항히스타민제 단독투여로 알레르기 비염의 증상이 소멸되지 않는 경우가 많이 있다.

따라서, 비염의 초기반응을 효과적으로 차단하는 Levocetirizine과 후기 반응성 비폐색 치료가 가능한 Montelukast를 병용투여 함으로써 상호보완적으로 비염의 증상을 개선시킬 수 있을 것으로 기대된다.

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 안전성유효성에 관한 자료 사전검토(접수번호 20130106989)  
[관련; 의약품정책과-3178 (2013.08.06.) 보완]  
[관련; 의약품정책과-3500 (2013.08.21.) 결과통지]

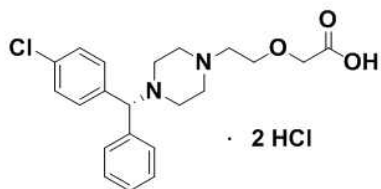
### 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

#### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 몬테루카스트나트륨(EP)
- 레보세티리진염산염(별규)

##### 2.1.1. 일반정보 : 레보세티리진염산염(별규)

- 명칭 : 레보세티리진염산염
- 일반명 : (R)-2-[2-[(4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl)ethoxy]acetic acid dihydrochloride
- 분자식 :  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ : 461.81



- 구조식

##### 2.1.2 원료의약품 시험항목 : 레보세티리진염산염

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

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 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"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	병: HDPE/ 뚜껑: PP	36개월 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		6개월 기준 내 적합

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 사용기간에 적합한 장기 및 가속 시험 결과가 제출되었음.

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

시험 항목	동물종 (시험계)	투여방법, 기간	투여량 (Montelukast sodium / Levocetirizine dihydrochloride mg/kg/day)	무작용량, 무해용량, 최대내성량	주요 시험성적
단회 투여 독성	Rat (Sprague-Dawley)	경구, 단회	500/250, 1000/500, 2000/1000, 2000/0 and 0/1000	개략의 치사량 암수 모두 Montelukast sodium 1000/ Levocetirizine dihydrochloride 500 mg/kg	복합제 투여군 (M/L) $\geq 1000/500$ mg/kg 및 Levocetirizine Dihydrochloride 1000 mg/kg 암수에서 시험물질 투여에 의한 사망이 관찰됨. 복합제 및 단독투여군 암수 모두에서 일반증상(유연, 액상변 및 활동성저하) 및 증체량 감소가 관찰됨. 부검 결과 시험물질 투여로 인해 복합제투여군 (M/L) $\geq 1000/500$ mg/kg 및 Levocetirizine Dihydrochloride 1000 mg/kg 단독투여군에서 맑거나 노란색의 위 내용물 및 부분적인 변색(Discoloration)이 폐사된 개체에서 관찰됨.
반복 투여 독성	Rat (Sprague-Dawley)	경구, 4주 + 2주 회복성	50/25, 100/50, 200/100, 200/0 and 0/100	무해용량: 암수 Montelukast sodium / Levocetirizine dihydrochloride 200/100 mg/kg/day	일반증상에서 시험물질 투여에 의한 유연(Salivation)이 관찰됨. 복합제 (M/L) 100/50 mg/kg/day 이상 수컷 및 Levocetirizine Dihydrochloride 단독제 투여군의 수컷에서 간의 절대 및 상대중량의 증가, 모든 복합제 투여군 수컷 및 Levocetirizine Dihydrochloride 단독제 투여군 수컷에서 부신의 절대 및 상대중량이 감소가 관찰됨. 모든 복합제 투여군 및 Levocetirizine Dihydrochloride 100 mg/kg/day 단독제 투여군 수컷의 간에서 소엽중심성 간세포 비대 및 중간대성 공포화 및 갑상선 소포세포 비대가 관찰됨. 모든 주요 증상은 회복기내에 회복됨. Levocetirizine Dihydrochloride에 의한 Montelukast Sodium의 체내노출의 감소가 관찰됨.
반복 투여 독성	Rat (Sprague-Dawley)	경구, 13주 + 4주 회복성	50/25, 100/50, 200/100, 200/0 and 0/100	무해용량: 암수 Montelukast sodium / Levocetirizine dihydrochloride 200/100 mg/kg/day	일반증상에서 시험물질 투여에 의한 유연(Salivation)이 관찰됨. (M/L) 200/100 mg/kg/day 복합제 투여군 암컷에서 적혈구수, 혈색소 및 헤마토크리트 수치의 감소가 관찰됨. 수컷 모든 복합제 투여군, 암컷 (M/L) 200/100 (mg/kg/day) 복합제 투여군 및 암수 Levocetirizine Dihydrochloride 100 mg/kg/day 단독제 투여군의 간(소엽중심성 간세포 비대 및 중간대성 공포화) 및 갑상선(갑상선 소포세포 비대)에서 관찰되었고 중성지방 수치 감소 및 젖산탈수소효소, 총콜레스테롤, 인지질 수치 증가와 함께 관찰됨. Levocetirizine Dihydrochloride에 의한 Montelukast Sodium의 체내노출의 감소가 관찰됨.

### 4.2. 독성시험자료 개별 요약

#### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 시험물질 Montelukast Sodium (M)과 Levocetirizine Dihydrochloride (L)를 SD 랫드에 단독제 (Montelukast Sodium 2000 및 Levocetirizine Dihydrochloride 1000 mg/kg) 및 복합제 (Montelukast Sodium / Levocetirizine Dihydrochloride (M/L)을 500/250, 1000/500 및 2000/1000 mg/kg)로 단회 경구 투여한 결과, 복합제투여군 (M/L)  $\geq 1000/500$  mg/kg 및 Levocetirizine Dihydrochloride 1000 mg/kg 암수에서 시험물질 투여에 의한 사망이 관찰되었고, 복합제 및 단독투여군 암수 모두에서 일반증상(유연(Salivation), 액상변 (Liquid feces) 및 활동성 저하(Subdued behavior)) 및 증체량 감소가 관찰되었다. 부검 결과 시험물질 투여로 인해 복합제투여군 (M/L)  $\geq 1000/500$  mg/kg 및 Levocetirizine Dihydrochloride 1000 mg/kg 단독투여군에서 맑거나 노란색의 위 내용물 및 부분적인 변색(Discoloration)이 폐사된 개체에서 관찰되었다. 일반증상에서 관

찰된 유연, 액상변 및 활동성저하와 부검소견 등을 고려할 때 복합제 투여시 단독 투여시보다 낮은 독성을 보이는 것으로 판단되며, 본 시험에서 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose)은 Montelukast Sodium과 Levocetirizine Dihydrochloride 복합제투여군 (M/L)의 경우 암수 모두 1000/500 mg/kg으로 사료된다.

#### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 복합제(Montelukast Sodium / Levocetirizine Dihydrochloride)는 랫드에서 4주 및 13주 반복투여 독성시험을 실시하였다. 랫드를 이용한 4주 반복독성시험에서 시험물질 투여와 관련하여 투여 후 유연(Salivation)이 복합제 및 단독제투여군 암수 모두에서 관찰되었고, 복합제 (M/L) 100/50 mg/kg/day 이상 수컷 및 Levocetirizine Dihydrochloride 단독제 투여군의 수컷에서 간의 절대 및 상대중량의 증가가 관찰되었고, 모든 복합제 투여군 수컷 및 Levocetirizine Dihydrochloride 단독제 투여군 수컷에서 부신의 절대 및 상대중량이 감소하였다. 모든 복합제 투여군 및 Levocetirizine Dihydrochloride 100 mg/kg/day 단독제 투여군 수컷의 간에서 소엽중심성 간세포 비대 및 중간대성 공포화가 관찰되었는데 단독제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 발생빈도 및 정도가 더 약하게 관찰되었다. 이는 간의 절대 및 상대중량 증가와 알라닌아미노전달효소(ALT), 인지질(PL) 및 총 콜레스테롤(TCHO) 수치 증가와 관련이 있는 것으로 보이며 회복기간 후에는 회복되었다. 또한 간병변이 나타난 군의 갑상선에서 갑상선 소포세포 비대가 관찰되었다. 복합제로 병용투여시에 관찰된 소견이나 변화들은 각각 단독제 투여군의 독성학적 결과와 유사하였으며, 독성학적 상가(additive) 또는 상승(synergistic) 작용은 관찰되지 않았다. 또한 독성동태분석에서도, 복합제로 병용투여시 Levocetirizine에 의한 Montelukast의 체내노출의 감소가 관찰되는 것을 제외하고는 각각 단독제 투여군과 차이가 관찰되지 않았다. 4주 반복독성시험에서 Montelukast sodium과 Levocetirizine dihydrochloride 복합제 투여군의 무해용량(NOAE, no observed adverse effect level)은 암수 모두 최고용량인(M/L) 200/100 mg/kg/day으로 판단되었다. 또한 Montelukast sodium과 Levocetirizine dihydrochloride 복합제 약물에서 복합에 의한 새로운 소견 및 상승 부작용 (synergistic adverse effect)은 관찰되지 않았다.

랫드를 이용한 13주 반복독성시험에서 시험물질과 관련하여 유연(salivation)이 모든 Montelukast Sodium / Levocetirizine Dihydrochloride 복합제 투여군, Montelukast Sodium 200 mg/kg/day 및 Levocetirizine Dihydrochloride 100 mg/kg/day 단독 투여군 암수 모두에서 관찰되었다. Montelukast Sodium 200 / Levocetirizine Dihydrochloride 100 mg/kg/day 복합제 투여군 암컷에서 적혈구수, 혈색소 및 헤마토크리트 수치의 감소가 관찰되었다. 시험물질과 관련된 소견은 수컷 모든 Montelukast Sodium / Levocetirizine Dihydrochloride 복합제 투여군, 암컷 Montelukast Sodium 200/ Levocetirizine Dihydrochloride 100 (mg/kg/day) 복합제 투여군 및 암수 Levocetirizine Dihydrochloride 100 mg/kg/day 단독제 투여군의 간(소엽중심성 간세포 비대 및 중간대성 공포화) 및 갑상선(갑상선 소포세포 비대)에서 관찰되었고 중성지방 수치 감소 및 젖산탈수소효소, 총콜레스테롤, 인지질 수치 증가와 함께 관찰되었으며 회복기간 후에는 회복되었다. 독성동태분석에서 복합제로 병용투여시 Levocetirizine Dihydrochloride에 의한 Montelukast Sodium의 체내노출의 감소가 관찰되는 것을 제외하고는 각각 단독제 투여군과 차이가 관찰되지 않았다. 이러한 Montelukast Sodium의 체내노출 감소는 Levocetirizine Dihydrochloride에 의한 enzyme induction과 관련된 것으로 판단되며 조직병리학적 결과와도 일치하였다. 13주 반복독성시험에서 암수 랫드에 Montelukast Sodium과 Levocetirizine Dihydrochloride 복합제를 병용투여시 독성학적 변화는 각각 단독제 투여군과 유사하였고, Levocetirizine Dihydrochloride에 의한 Montelukast Sodium의 전신노출 감소가 관찰되었으며, 무해용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAE)은 암수 모두 최고용량인(Montelukast Sodium / Levocetirizine Dihydrochloride) 200/100 mg/kg/day으로 판단되었다.

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 해당사항 없음

##### 4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 해당사항 없음

##### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 해당사항 없음

##### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 이미 허가된 주성분 복합제로 동물 1종에서 3개월 독성시험자료를 제출하였으며 단일제 투여와 복합제 투여 시 안전성 양상은 단일제 투여와 유사한 것으로 나타남, 제출한 자료는 타당함
- 참고 : 복합제 비임상 가이드라인 중, 제출자료의 범위 표

구분	이미 허가된 주성분 복합제	이미 허가된 주성분과 신물질들을 함유한 복합제	두 개 이상의 신물질을 함유한 복합제
관련규정 「의약품의 품 목허가신고심사 규정」 [별표1]	II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제→복합제)	I. 신약 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유하는 복합제 의약품	I. 신약 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유하는 복합제 의약품
비임상자료 제출범위		① 신물질의 전반적인 비임상자료	① 신물질의 전반적인 비임상자료

구분	이미 허가된 주성분 복합제	이미 허가된 주성분과 신물질을 함유한 복합제	두 개 이상의 신물질을 함유한 복합제
	① 복합제의 반복투여 독성 시험자료 (동물 1종, 최대 3개월)	② 복합제의 반복투여 독성 시험자료 (동물 1종, 최대 3개월)	② 복합제의 반복투여 독성 시험자료 (동물 1종, 최대 3개월)
복합제 독성시험자료 면제 여부	1. 단일제에 병용요법이 허가되어 있는 경우 : 독성시험자료 불필요  2. 단일제 병용요법이 허가되지 않은 경우 ① 병용투여경험이 충분하고, 유의한 독성학적 우려가 없는 경우 : 독성시험자료 불필요 ② 병용투여경험이 충분하지 않거나, 유의한 독성학적 우려가 있는 경우 : 독성 시험자료 필요		
<b>시험항목</b>			
유전독성	불필요	필요시1	필요시1
생식독성	불필요	필요시2	필요시2
발암성	불필요	필요시3	필요시3
안전성약리	불필요	필요시4	필요시4
PK/ADME/TK	불필요	불필요	필요5
효력시험	불필요	필요시6	필요시6
기타추가시험	불필요	필요시7	필요시7

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 복합제 비임상 가이드라인에 따라, 알려진 성분 복합제의 병용투여로 요구되지 않음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실사: 임상제도과-3772(2017.04.18.)호.

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 2상 0건, 3상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HM-MOLZ-302 study임

### 6.3. 생물약제학시험

- 복합제에 대한 생체이용률 자료

시험제목	- 시험약, 대조약 - 대상환자군 - 투여기간 - 투여환자수	평가변수																																		
(1상) 건강한 남성 자원자를 대상으로 싱글레어 정(10 mg)과 씨잘 정(5 mg)의 병용투여 및 복합제 HCP1102 캡슐 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 평가	- 싱글레어 정(10mg), 씨잘정(5mg) vs 복합제 HCP1102 cap. - 건강성인남성 28명(2군 교차) - 1회 투여	<p style="text-align: center;"><b>Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK parameters</th> <th colspan="2">Montelukast</th> <th colspan="2">Levocetirizine</th> </tr> <tr> <th>HCP1102 (n=28)</th> <th>Singulair + Xyzal (n=27)</th> <th>HCP1102 (n=28)</th> <th>Singulair + Xyzal (n=27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/L)</td> <td>557.4 (28.5)</td> <td>569.3 (28.7)</td> <td>232.8 (21.7)</td> <td>250.1 (23.6)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> (h)</td> <td>4.4 (23.2)</td> <td>3.2 (43.2.0)</td> <td>1.0 (49.3)</td> <td>0.7 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24h</sub> (h·µg/L)</td> <td>4455.7 (29.6)</td> <td>4135.7 (27.8)</td> <td>2020.5 (18.5)</td> <td>1935.4 (18.6)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub> (h·µg/L)</td> <td>4616.4 (28.6)</td> <td>4271.5 (27.4)</td> <td>2203.5 (21.6)</td> <td>2117.9 (23.9)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td>5.4 (21.9)</td> <td>5.1 (20.9)</td> <td>9.3 (21.8)</td> <td>9.3 (27.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Values represent geometric mean (coefficient of variation, %); †Median (min, max)</small></p> <p>Montelukast의 C<sub>max</sub>와 AUClast에 대한 HCP1102 투여군과 Singulair+Xyzal 병용투여군의 기하평균 비의 90% 신뢰구간은 각각 0.8910 - 1.0774, 0.9986 - 1.1510였으며, levocetirizine의 C<sub>max</sub>와 AUClast에 대한 기하평균비의 90% 신뢰구간은 각각 0.8690 - 0.9795, 1.0128 - 1.0637로서 동등성 구간인 0.8 - 1.25내에 있었다.</p>	PK parameters	Montelukast		Levocetirizine		HCP1102 (n=28)	Singulair + Xyzal (n=27)	HCP1102 (n=28)	Singulair + Xyzal (n=27)	C <sub>max</sub> (µg/L)	557.4 (28.5)	569.3 (28.7)	232.8 (21.7)	250.1 (23.6)	t <sub>max</sub> (h)	4.4 (23.2)	3.2 (43.2.0)	1.0 (49.3)	0.7 (27.3)	AUC <sub>0-24h</sub> (h·µg/L)	4455.7 (29.6)	4135.7 (27.8)	2020.5 (18.5)	1935.4 (18.6)	AUC <sub>inf</sub> (h·µg/L)	4616.4 (28.6)	4271.5 (27.4)	2203.5 (21.6)	2117.9 (23.9)	t <sub>1/2</sub> (h)	5.4 (21.9)	5.1 (20.9)	9.3 (21.8)	9.3 (27.7)
PK parameters	Montelukast			Levocetirizine																																
	HCP1102 (n=28)	Singulair + Xyzal (n=27)	HCP1102 (n=28)	Singulair + Xyzal (n=27)																																
C <sub>max</sub> (µg/L)	557.4 (28.5)	569.3 (28.7)	232.8 (21.7)	250.1 (23.6)																																
t <sub>max</sub> (h)	4.4 (23.2)	3.2 (43.2.0)	1.0 (49.3)	0.7 (27.3)																																
AUC <sub>0-24h</sub> (h·µg/L)	4455.7 (29.6)	4135.7 (27.8)	2020.5 (18.5)	1935.4 (18.6)																																
AUC <sub>inf</sub> (h·µg/L)	4616.4 (28.6)	4271.5 (27.4)	2203.5 (21.6)	2117.9 (23.9)																																
t <sub>1/2</sub> (h)	5.4 (21.9)	5.1 (20.9)	9.3 (21.8)	9.3 (27.7)																																

건강한 성인 남성에서 몬테루카스트/레보세티리진 캡슐 10/5mg(몬테리진 캡슐) 단독투여(시험약) 시와 몬테루카스트정 10mg 및 레보세티리진정 5mg의 병용투여(대조약) 시의 약동학적 특성 및 안전성을 비교하기 위한 1상 임상시험(HM-MOLZ-102)을 실시하였다. 이 임상시험은 공개, 무작위배정, 단회, 2-period, 2-treatment 교차 시험으로 진행되었다. 선정된 대상자는 입원한 상태에서 투약 순서에 따라 각 기에 임상시험용의약품을 공복 상태에서 1일 1회 투여하였다. 각 기는 7일간의 휴약기를 두었다.

약동학 분석은 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 후 약동학 평가를 위해 채혈을 시행한 모든 시험대상자를 대상으로 하였다. 무작위 배정된 28명의 대상자 중 1명이 2기의 임상시험용의약품 몬테루카스트정 10mg 및 레보세티리진정 5mg 투약 받지 않고, 중도탈락하여 몬테루카스트/레보세티리진 캡슐 10/5mg 투여군 28명, 몬테루카스트정 10mg 및 레보세티리진정 5mg 병용투여군 27명이 분석되었다. 시험약과 대조약 투여 시의 몬테루카스트 및 레보세티리진의 C<sub>max</sub> 및 AUClast의 기하평균비와 90% 신뢰구간을 [표2.7.1-7]에 제시하였다.

몬테루카스트의 C<sub>max</sub>와 AUClast에 대한 시험약과 대조약의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 각각 0.8910 - 1.0774, 0.9986 - 1.1510 이었으며, 레보세티리진의 C<sub>max</sub>와 AUClast에 대한 기하평균비의 90% 신뢰구간은 각각 0.8690 - 0.9795, 1.0128 - 1.0637로서 동등성 구간인 0.8 - 1.25 내에 포함되는 값으로, 시험약과 대조약에서 약동학적 특성이 동등함을 확인하였다.

표 2.7.1-7 생물학적동등성시험에서의 PK 파라미터

		기하평균 (CV)		기하평균비 (90% CI)
		시험약 (n=28)	대조약 (n=27)	
몬테루카스트	C <sub>max</sub> (µg/L)	557.4 (28.5)	569.3 (28.7)	0.9798 (0.8910, 1.0774)
	AUC <sub>0-24h</sub> (h·µg/L)	4455.7 (29.6)	4135.7 (27.8)	1.0721 (0.9986, 1.1510)
레보세티리진	C <sub>max</sub> (µg/L)	232.8(21.7)	250.1(23.6)	0.9226 (0.8690, 0.9795)
	AUC <sub>0-24h</sub> (h·µg/L)	2020.5(18.5)	1935.4(18.6)	1.0379 (1.0128, 1.0637)

### 6.4. 임상약리시험



- 병용 투여에 대한 약동학적 약물상호작용 자료

시험제목	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 시험약, 대조약</li> <li>- 대상환자군</li> <li>- 투여기간</li> <li>- 투여환자수</li> </ul>	평가변수																																							
(1상) 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 montelukast 및 levocetirizine의 단독 투여 및 병용투여 시 약물 상호 작용을 평가	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 싱글레어 정(10mg), 씨잘정(5mg)</li> <li>- 건강성인남성 30명(3월 교차)</li> <li>- 1회 투여</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">PK parameters</th> <th colspan="2">Montelukast</th> <th colspan="2">Levocetirizine</th> </tr> <tr> <th>Alone (N=26)</th> <th>Combination (N=27)</th> <th>Alone (N=26)</th> <th>Combination (N=27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ug/L)</td> <td>436.3 (34.4)</td> <td>429.3 (33.8)</td> <td>229.4 (22.9)</td> <td>220.6 (23.3)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub>* (h)</td> <td>2.9 (1.5, 6.0)</td> <td>3.5 (1.5, 6.0)</td> <td>0.73 (0.42, 2.4)</td> <td>0.73 (0.42, 2.0)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (h*ug/L)</td> <td>3078.2 (34.4)</td> <td>3078.1 (35.5)</td> <td>1781.2 (21.3)</td> <td>1711.1 (19.6)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub> (h*ug/L)</td> <td>3212.0 (33.5)</td> <td>3225.7 (35.0)</td> <td>1893.6 (23.3)</td> <td>1818.0 (21.9)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td>5.2 (22.2)</td> <td>5.1 (23.4)</td> <td>8.8 (20.2)</td> <td>8.5 (24.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alone: Single oral administration of Singulair tab. alone or Xyzal tab. alone Combination: Single oral co-administration of Singulair tab. and Xyzal tab. Values represent geometric mean (coefficient of variation, %); *Median (min, max)</p> <p>Montelukast의 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>0-24</sub>에 대한 단독 투여와 병용 투여시의 기하평균비의 90 % 신뢰구간은 각각 0.8969 - 1.0531, 0.9285 - 1.0713였으며, levocetirizine의 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>0-24</sub>에 대한 단독 투여와 병용 투여시의 기하평균비의 90 % 신뢰구간은 각각 0.9193 - 1.0415, 0.9464 - 1.0084로서 0.8 - 1.25내에 있었다.</p>	Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters					PK parameters	Montelukast		Levocetirizine		Alone (N=26)	Combination (N=27)	Alone (N=26)	Combination (N=27)	C <sub>max</sub> (ug/L)	436.3 (34.4)	429.3 (33.8)	229.4 (22.9)	220.6 (23.3)	t <sub>max</sub> * (h)	2.9 (1.5, 6.0)	3.5 (1.5, 6.0)	0.73 (0.42, 2.4)	0.73 (0.42, 2.0)	AUC <sub>0-24</sub> (h*ug/L)	3078.2 (34.4)	3078.1 (35.5)	1781.2 (21.3)	1711.1 (19.6)	AUC <sub>inf</sub> (h*ug/L)	3212.0 (33.5)	3225.7 (35.0)	1893.6 (23.3)	1818.0 (21.9)	t <sub>1/2</sub> (h)	5.2 (22.2)	5.1 (23.4)	8.8 (20.2)	8.5 (24.7)
Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters																																									
PK parameters	Montelukast		Levocetirizine																																						
	Alone (N=26)	Combination (N=27)	Alone (N=26)	Combination (N=27)																																					
C <sub>max</sub> (ug/L)	436.3 (34.4)	429.3 (33.8)	229.4 (22.9)	220.6 (23.3)																																					
t <sub>max</sub> * (h)	2.9 (1.5, 6.0)	3.5 (1.5, 6.0)	0.73 (0.42, 2.4)	0.73 (0.42, 2.0)																																					
AUC <sub>0-24</sub> (h*ug/L)	3078.2 (34.4)	3078.1 (35.5)	1781.2 (21.3)	1711.1 (19.6)																																					
AUC <sub>inf</sub> (h*ug/L)	3212.0 (33.5)	3225.7 (35.0)	1893.6 (23.3)	1818.0 (21.9)																																					
t <sub>1/2</sub> (h)	5.2 (22.2)	5.1 (23.4)	8.8 (20.2)	8.5 (24.7)																																					

건강한 성인 남성에서 몬테루카스트와 레보세티리진을 단독 단독으로 투여하거나 병용 투여함에 따라 각 약물의 단독 및 병용투여 시 약물간의 상호작용을 평가하기 위한 1상 임상시험(HM-MOLZ-101)을 실시하였다. 이 임상시험은 공개, 무작위배정, 단회, 3 period, 6 sequence 교차 시험으로 진행되었다. 선정된 대상자는 입원한 상태에서 투약 순서에 따라 각 기에 몬테루카스트정 10mg 단독, 레보세티리진 단독, 또는 두 약물을 병용 투여하였다. 각 기는 7일간의 휴약기를 두었다.

단독 및 병용 투여 시에서 몬테루카스트 및 레보세티리진의 혈장 중 1차 약동학 파라미터를 [표 2.7.2-1]에 제시하였다.

표 2.7.2-1 생물학적동등성시험에서의 PK 파라미터

		기하평균 (CV)		기하평균비 (90% CI)
		단독 투여 (n=26)	병용 투여 (n=27)	
몬테루카스트	C <sub>max</sub> (ug/L)	436.3(34.4)	429.3(33.8)	0.9718 (0.8969, 1.0531)
	AUC <sub>0-24</sub> (h*ug/L)	3078.2(34.4)	3078.1(35.5)	0.9973 (0.9285, 1.0713)
레보세티리진	C <sub>max</sub> (ug/L)	229.4(22.9)	220.6(23.3)	0.9785 (0.9193, 1.0415)
	AUC <sub>0-24</sub> (h*ug/L)	1781.2(21.3)	1711.1(19.6)	0.9769 (0.9464, 1.0084)

몬테루카스트의 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>0-24</sub>에 대한 단독 투여와 병용 투여 시의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 각각 0.8969 - 1.0531, 0.9285 - 1.0713 이었으며, 레보세티리진의 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>0-24</sub>에 대한 단독 투여와 병용 투여 시의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 각각 0.9193 - 1.0415, 0.9464 - 1.0084로서 모두 0.8 - 1.25 내에 포함되는 값으로, 두 약물간의 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.

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

- 해당사항 없음

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

### 6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

## 6.5. 유효성 및 안전성

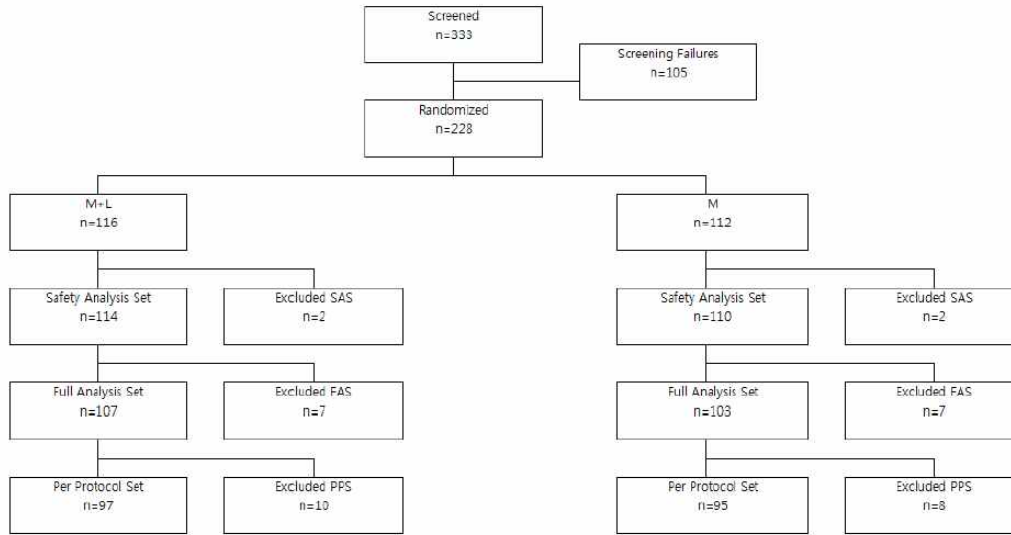
### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상 시험 제목	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
§ 효능효과: 천식과 다년성 알레르기 비염을 동반한 환자에서 알레르기 비염 증상 완화						
3상 pivotal	H M - M O L Z-302	무작위 배정, 양측눈 가림, 다기관, 제 3상 임상시험	천식과 다년성 알레르기 비염 동반 환자	Placebo run-in 1주, Treatment 기간 4주 1일 1회 저녁 경구 투여 -몬테루카스트 10mg + 레보세티리진 5mg -몬테루카스트 10mg	1) 1차 유효성 평가항목 -기저치 대비 치료 3 - 4 주 ( 2 주 ) 의 MDNSS변화 2) 2차 유효성 평가항목 -기저치 대비 치료 1 - 2 주 ( 2 주 ) 의 MDNSS변화 등	일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 3-4주(2주)의 Mean Daytime Nasal Symptom Score(MDNSS) 변화량의 최소제곱평균(LS Mean)은 Montelukast+Levocetizine 투여군 -0.98점, Montelukast 투여군에서 -0.81점으로 Montelukast+Levocetizine 투여군이 Montelukast 투여군에 비해 MDNSS 변화량이 더 컸으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하였다(p=0.0450). PPS에서도 기저치 대비 3-4주(2주)의 MDNSS 변화를 확인하였을 때, Montelukast+Levocetizine 투여군이 Montelukast 투여군보다 MDNSS 변화량이 더 컸으며, 통계적으로 유의하였다(p=0.0356).

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- ① 환자군 분석

[Figure 10.1] Subject Disposition



- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음
  - 인구학적 분석

[Table 10.4] Demographics and Baseline Characteristics, FAS

Items	M+L (N=107)	M (N=103)	Total (N=210)	p-value
<b>Age(years)<sup>a</sup></b>				
N	107	103	210	0.4488 <sup>a)</sup>
Mean (SD)	42.55(14.35)	44.13(15.71)	43.32(15.02)	
Median	41.00	46.00	43.00	
Min, Max	19.00, 76.00	16.00, 78.00	16.00, 78.00	
<b>Gender, N(%)</b>				
Male	35(32.71%)	35(33.98%)	70(33.33%)	0.8452 <sup>c)</sup>
Female	72(67.29%)	68(66.02%)	140(66.67%)	
<b>Height(cm)</b>				
N	107	103	210	0.3120 <sup>a)</sup>
Mean (SD)	163.26( 8.52)	162.09( 8.22)	162.68( 8.37)	
Median	163.00	162.00	162.00	
Min, Max	146.00,184.00	145.00,187.60	145.00,187.60	
<b>Weight(kg)</b>				
N	107	103	210	0.8142 <sup>a)</sup>
Mean (SD)	63.47(13.03)	63.90(12.84)	63.68(12.91)	
Median	63.00	61.00	61.80	
Min, Max	38.00,104.00	45.00,138.00	38.00,138.00	
<b>Smoker, N(%)</b>				
Yes	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0.6120 <sup>c)</sup>
No	81(75.70%)	81(78.64%)	162(77.14%)	
Ex-Smoker	26(24.30%)	22(21.36%)	48(22.86%)	
<b>Drinker, N(%)</b>				
Yes	39(36.45%)	27(26.21%)	66(31.43%)	0.2129 <sup>d)</sup>
No	68(61.88%)	75(72.82%)	141(67.14%)	
Ex-Drinker	2( 1.87%)	1( 0.97%)	3( 1.43%)	

- 질병상태에 따른 분석

Items	M+L (N=107)	M (N=103)	Total (N=210)	p-value
Duration of asthma (Months) <sup>†</sup>				
N	107	103	210	0.3892 <sup>ab</sup>
Mean (SD)	77.35(94.94)	87.05(77.50)	72.30(86.77)	
Median	37.42	32.10	35.25	
Min, Max	0.03,422.24	0.03,298.09	0.03,422.24	
Asthma Severity, N(%)				
Mild	98(82.24%)	89(86.41%)	177(84.29%)	0.4071 <sup>c</sup>
Moderate	19(17.76%)	14(13.59%)	33(15.71%)	
Inhaled Corticosteroid use, N(%)				
Yes	47(43.93%)	49(47.57%)	96(45.71%)	0.5958 <sup>c</sup>
No	60(56.07%)	54(52.43%)	114(54.29%)	
Montelukast administration, N(%)				
Yes	44(41.12%)	43(41.75%)	87(41.43%)	0.9286 <sup>c</sup>
No	63(58.88%)	60(58.25%)	123(58.57%)	
Newly Diagnosed asthma, N(%)				
Yes	16(14.95%)	11(10.68%)	27(12.86%)	0.3550 <sup>c</sup>
No	91(85.05%)	92(89.32%)	183(87.14%)	

Treatments: M= Montelukast; L= Levocetirizine

Note: Percentage is based on the subjects within each treatment group.

<sup>†</sup>Duration of asthma: ((Screening date - Date of asthma diagnosis date+1)/365.26)\*12

p-value: <sup>a</sup>Two-sample independent t-test; <sup>b</sup>Wilcoxon's Rank sum test; <sup>c</sup>Pearson's chi-square test; <sup>d</sup>Fisher's exact test

## ② 유효성

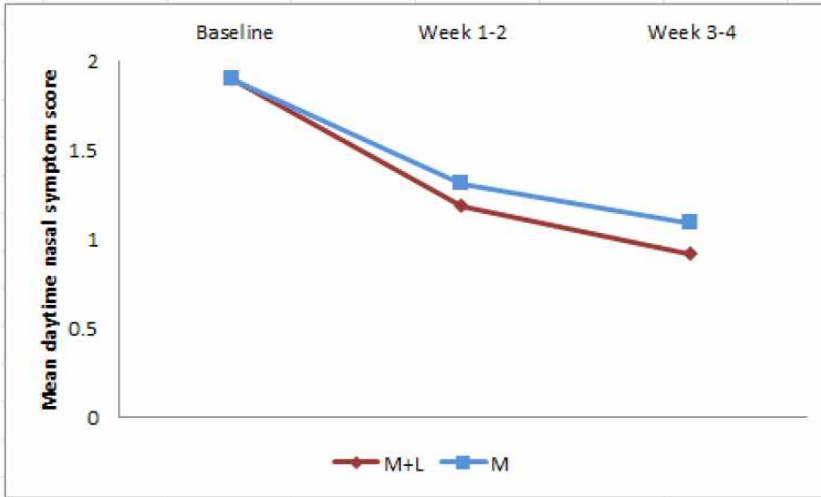
- 기저치 대비 치료 3-4주(2주)의 Mean Daytime Nasal Symptom Score 변화

표 2.7.3-9 HM-MOLZ-302 시험의 1차 유효성 평가 결과, FAS

Daytime nasal symptom score	M (N=103)	M+L (N=107)
Mean (SD)		
Baseline	1.89( 0.32)	1.89( 0.34)
Week 3-4	1.08( 0.66)	0.91( 0.55)
Change from Baseline	-0.81( 0.67)	-0.98( 0.62)
ANCOVA Result		
LS Mean(SE)	-0.81( 0.06)	-0.98( 0.06)
LS Mean difference(SE)	-	-0.17( 0.08)
95% C.I for LS Mean difference	-	(-0.33, -0.00)
p-value	-	0.0450

표 2.7.3-10 HM-MOLZ-302 시험의 1차 유효성 평가 결과, PPS

Daytime nasal symptom score	M (N=95)	M+L (N=97)
Mean (SD)		
Baseline	1.89( 0.32)	1.89( 0.34)
Week 3-4	1.05( 0.65)	0.87( 0.53)
Change from Baseline	-0.84( 0.67)	-1.01( 0.60)
ANCOVA Result		
LS Mean(SE)	-0.83( 0.06)	-1.01( 0.06)
LS Mean difference(SE)	-	-0.18( 0.08)
95% C.I for LS Mean difference	-	(-0.35, -0.01)
p-value	-	0.0356



[Figure 11.3] Mean daytime nasal symptom score, FAS

- 2차 평가변수 요약(변화량만 기재)

평가변수	시험군	대조군	P 값
치료 1-2주의 낮동안코증상점수 변화	-0.71(0.57)	-0.58(0.59)	0.0979
치료 1-2주의 밤동안코증상점수 변화	-0.39(0.55)	-0.35(0.59)	0.4536
치료 3-4주의 밤동안코증상점수 변화	-0.60(0.63)	-0.53(0.67)	0.2924
치료 1-2주의 평균복합증상점수 변화	-0.55(0.49)	-0.46(0.53)	0.1902
치료 3-4주의 평균복합증상점수 변화	-0.79(0.56)	-0.67(0.59)	0.0995
기저치 대비 4주 후 FEV1 변화량	-0.00(0.23)	-0.01(0.16)	0.6848
종료시점 ACT(천식증상에 대한 설문) 총 점수 변화량	2.30(3.57)	2.19(3.21)	0.3604
구제약물 총 사용횟수	15.62(27.15)	8.15(21.06)	0.0350
구제약물 1일 평균 사용횟수	0.53(0.93)	0.29(0.74)	0.0393

③ 안전성

- 노출량 정보

[Table 12.1] Extent of Exposure, SA set

Extent of exposure(Tab or cap)	M+L (N=114)	M (N=110)
N	114	110
Mean (SD)	26.99( 5.11)	26.24( 5.23)
Median	28.00	28.00
Min, Max	6.00, 38.00	1.00, 39.00

Treatments: M= Montelukast; L= Levocetirizine  
Data source: Listing 16.2.27

- 안전성 요약

HM-MOLZ-302 시험에서 이상반응 발현율은 16.52% 였으며, 각 투약군 별로 몬테루카스트 투여군 16.36%, 몬테리진 캡슐(M+L) 투여군 16.67% 으로 두 투여군 간의 이상반응 발현율은 유사하였다.

몬테리진 캡슐 투여 후 발현된 이상반응의 중증도는 대부분 경증(Mild)이었으며, 임상시험용 의약품과의 인과관계는 명확히 '관련 없음(Definitely not related, None)'이 가장 많았다.

HM-MOLZ-302 임상시험에서 발현한 이상반응의 종류별 분포로는 'Upper respiratory tract infection(3.57%)'이 가장 높은 발현율을 보였으며, 그 외 'Tonsillitis(1.34%)', 'Nasopharyngitis(1.34%)'이 1% 이상 발현하였다. 몬테리진 캡슐 투여군에서 1% 이상 발현한 이상반응은 'Upper respiratory tract infection(3.64%)', 'Nasopharyngitis(2.63%)', 'Gastrointestinal disorder(1.75%)', 'Tonsillitis(1.75%)'가 있었다. 상기이상반응은 각각의 단일제품의 허가사항에 제시된 예측 가능한 이상반응이었으며, 각 이상반응에 대해 복합제와 단일제간 두드러진 차이는 없었다[표2.7.4-6].

**[Table 12.2] Summary of TEAEs, SA set**

	M+L (N=114) N(%)	M (N=110) N(%)	Total (N=224) N(%)
Number of subjects with TEAEs	19(16.67%)	18(16.36%)	37(16.52%)
Intensity			
Mild	16(14.04%)	12(10.91%)	28(12.50%)
Moderate	2( 1.75%)	5( 4.55%)	7( 3.13%)
Severe	1( 0.88%)	1( 0.91%)	2( 0.89%)
Relationship			
Definitely related	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)
Probably related	0( 0.00%)	1( 0.91%)	1( 0.45%)
Possibly related	2( 1.75%)	1( 0.91%)	3( 1.34%)
Unlikely, probably not related	6( 5.26%)	1( 0.91%)	7( 3.13%)
Definitely not related, None	11( 9.65%)	15(13.64%)	26(11.61%)
Unknown, Unassessable	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)
Number of subjects with SAEs	1( 0.88%)	1( 0.91%)	2( 0.89%)
Number of subjects with TEAEs leading to IP discontinuation	4( 3.51%)	4( 3.64%)	8( 3.57%)

신체기관별 이상반응	몬테루카스트 투여군(n=110) N(%)	이 약 투여군(n=114) N(%)	전체 투여군(n=224) N(%)
<b>위장관 질환</b>			
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%)
파킨성 대장 증후군	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
대장용종	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>일반적 장애와 부여부위 상태</b>			
안면부종	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
붓음	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
구갈	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>감염</b>			
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%)
<b>검사</b>			
심전도 QT 연장	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>대사 및 영양장애</b>			
고콜레스테롤혈증	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>양성, 양성, 분류되지 않은 종양</b>			
위암	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>신경계 질환</b>			
알츠하이머 치매	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
열공성 뇌경색	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>정신 질환</b>			
불면증	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)
<b>호흡기계 질환</b>			
호흡곤란	0(0%)	1(0.88%)	1(0.45%)

- 중대한 이상반응

[Table 12.6] Serious Adverse Events

SCR No.	Preferred term (Reported term)	Start date	End date	Intensity	Relationship to study Drug	Action Taken, Study Drug	outcome
<b>Montelukast+Levocetizine 투여군</b>							
06S006	Gastric cancer (Early gastric cancer)	2014.12.19	-	Severe	Definitely not related	Dose not changed	Not recovered
<b>Montelukast 투여군</b>							
16S010	Cholelithiasis (Calculus of gallbladder with other cholecystitis)	2015.02.13	-	Moderate	Definitely not related	Dose not changed	Not recovered

- 약물이상반응

표2.7.4-9. 이상약물반응 요약			
	HM-MOLZ-302		
	M (n=110)	M+L (n=114)	합계 (n=224)
Number of subjects with TEAEs	2(1.82%)	2(1.75%)	4(1.79%)
Intensity			
Mild	1( 0.91%)	2( 1.75%)	3( 1.34%)
Moderate	1( 0.91%)	0( 0.00%)	1( 0.45%)
Severe	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)
Relationship			
Definitely related	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)
Probably related	1( 0.91%)	0( 0.00%)	1( 0.45%)

- 심전도

HM-MOLZ-302 시험에서는 Baseline은 정상이었지만, 임상시험 종료 시 비정상적으로 평가된 시험대상자는 몬테리진 캡슐(M+L) 투여군 1명(21S022), M투여군 1명(21S025) 이었다. 종료방문 심전도 검사상 21S022 대상자는 'QT Prolong', 21S025대상자는 'sinus bradycardia'이 관찰되었으며, 모두 이상반응 'Electrocardiogram QT prolonged', 'Sinus bradycardia'으로 보고되었다. 두 이상반응 모두 임상시험용 의약품과의 인과관계는 '관련 가능성이 있음(Possibly related)' 으로 평가되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당사항 없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론



- 해당사항 없음

### 6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 규정에 따라 비임상시험자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함
- 3상 임상시험자료 중, 유효성 측면에서
  - 일차평가변수인 3-4주 시점의 낮동안 코증상점수에서 시험군은 대조군에 비해 유의적인 증상점수의 개선을 나타냄
  - 주요 증상 중 콧물, 코막힘은 차이 없음, 재채기, 소양증은 개선을 보임, 이차 평가변수에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 경향성은 일관되게 좋은 것으로 나타남
- 3상 임상시험자료 중, 안전성 측면에서
  - 이상반응 발현율은 군간차이를 보이지 않았으며 약물과 연관된 심각한 이상반응은 나타나지 않았고 주로 나타나는 이상반응은 상기도감염으로 나타남, QT 연장 1건 발생

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국내개발 복합제

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	신청품목	기허가품목	
제품명	몬테리진캡슐	씨잘정5밀리그램 (레보세티리진염산염)	싱글레어정10밀리그램
회사명	한미약품(주)	한국유씨비제약(주)	한국엠에스디(유)
주성분	몬테루카스트나트륨, 레보세티리진염산염	레보세티리진염산염	몬테루카스트나트륨
허가일	2017.05.16	2006.04.26	2000.11.29.
성상	흰색 또는 연한 노란색 정제 및 베이지색의 정제를 함유하는 상,하부 베이지색의 불투명한 경질캡슐제.	흰색 또는 미황색의 타원형 필름코팅정제	모서리가 둥근 사각형 모양의 베이지색 필름코팅 정제
효능효과	천식과 다년성 알레르기 비염	다음 질환의 증상 완화 1. 계절성 알레르기성 비염 또	1. 천식의 방지 및 지속적 치료

	<p>을 동반한 환자에서 알레르기 비염 증상 완화</p>	<p>는 다년성 알레르기성 비염 (지속적 알레르기성 비염 포함)  2. 만성 특발성 두드러기  3. 가려움증을 동반한 피부염 및 습진(하이드로코티손 외용제와 병용</p>	<p>2. 계절 및 연중 알레르기비염 증상 완화</p>
--	---------------------------------	--	--------------------------------