

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024-01-04		접수번호		20230224574	
변경신청사항		효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항, 허가조건 변경					
신 청 인 (회사명)		(주)유한양행					
제 품 명		리알트리스나잘스프레이액					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		올로파타딘염산염 XXXXXXXXXX 모메타손푸로에이트일수화물					
제 조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제 형/함량		점비액제/올로파타딘염산염 6.65밀리그램(올로파타딘(으)로서 6 밀리그램) 모메타손푸로에이트일수화물 0.259밀리그램(모메타손푸로에이트(으)로서 0.25 밀리그램)					
기 허가 사항	허가일자	2020-06-22.					
	효능·효과	성인 및 12세 이상 청소년: 계절 알레르기비염 증상의 치료					
	용법·용량	계절 알레르기 비염: 하루2회 각 비공에 2번씩 분무하십시오. 비강 내 투여로만 사용하십시오. 사용하기 전 용기를 잘 흔들어 주십시오. 처음 사용 시 6번 분무하고, 14일 이상 사용되지 않은 경우 2번 분무하거나 미세한 약액이 분무 될 때까지 분무하여 주십시오. 눈이나 구강으로는 분무하지 마십시오. 이 약은 비강 내 적용하는 점비현탁제입니다. 펌프를 1회 누를 때마다 0.1mL 현탁액이 분무되며, 올로파타딘염산염 0.665mg(올로파타딘으로서 0.6mg)과 모메타손푸로에이트 0.025mg을 포함하고 있습니다.					
변경 허가 사항	변경허가 일자	2025.02.12					
	효능·효과	불임 참조					
	용법·용량	불임 참조					
	사용상의 주의사항	불임 참조					
	허가조건	불임 참조					
국외 허가현황		-					
허가부서		의약품허가총괄과		허가담당자		김원희 심사원, 우나리 연구관, 김영주 과장	

심사부서	순환신경계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 배수영 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	-	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 변경허가사항

○ 효능·효과

6세 이상 소아 및 성인에서의 계절 알레르기비염 증상의 치료

○ 용법·용량

12세 이상 청소년 및 성인에서의 계절 알레르기 비염: 하루 2회 각 비공에 2번씩 분무한다.

6세 이상 12세 미만 소아에서의 계절 알레르기 비염: 하루 2회 각 비공에 1번씩 분무한다. (2주를 초과한 사용경험은 없다)

비강 내 투여로만 사용한다. 사용하기 전 용기를 잘 흔들어 준다. 처음 사용 시 6번 분무하고, 14일 이상 사용되지 않은 경우 2번 분무하거나 미세한 약액이 분무 될 때까지 분무한다. 눈이나 구강으로는 분무하지 않아야 한다. 이 약은 비강 내 적용하는 점비현탁제이다. 펌프를 1회 누를 때마다 0.1mL 현탁액이 분무되며, 올로파타딘염산염 0.665mg(올로파타딘으로서 0.6mg)과 모페타손푸로에이트 0.025mg을 포함하고 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 비강 궤양, 비중격 천공, 비출혈, 비강점막에 치료되지 않은 국소감염, 칸디다 알비칸스 감염
- 3) 최근에 비강의 외과수술을 받았거나 비강의 질병을 가진 환자, 비중격궤양 환자 또는 코에 외상이 있는 환자(코르티코스테로이드류의 상처치유 방해효과를 고려하여 이러한 환자는 치유가 될 때까지 비강용 코르티코스테로이드류를 사용해서는 안 된다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 녹내장 및 백내장: 시각 변화가 있거나 안구내압 증가, 녹내장 및/또는 백내장 병력이 있는 환자
- 2) 기존 결핵의 악화 가능성; 진균, 세균, 바이러스 또는 기생충 감염; 또는 안구 단순포진; 좀 더 심각하거나 치명적인 과정의 수두 또는 홍역에 취약한 환자 : 이런 감염들이 악화될 가능성이 있으므로 주의한다.
- 3) 권고 용량 이상의 용량 투여 시, 또는 일반적 용량 투여 시 나타나는 부신기능 항진증 및 부신 억제: 그러한 변화가 나타나면, 이 약을 천천히 중단한다.
- 4) 소아 : 성장 속도가 줄어 들 가능성이 있으므로 이 약을 투여받는 소아 환자들을 대상으로 성장을 정기적으로 모니터링한다.
- 5) 반복성 코피 환자(출혈을 악화시킬 수 있다.)
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 이상반응

1) 전신 또는 국소 코르티코스테로이드는 다음 부작용이 일어날 수 있다.

비강 궤양, 비중격 천공, 비출혈, 상처치유 지연, 칸디다성 감염증, 녹내장, 백내장, 면역억제, 성장 감소를 포함한 HPA축에 대한 영향, 졸립

2) 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

① 성인 및 12세 이상 청소년 대상 계절성 알레르기 비염 임상시험

성인 및 12세 이상 청소년을 대상으로 2주간의 위약 및 활성 약물 대조 임상 연구 4건에서 3062명의 계절성 알레르기 비염 환자들(36.1%는 남성, 63.9%는 여성)의 노출을 반영해주는 것으로서, 연구 전반에서 나타난 이상반응의 발생률은 이 약 치료군에서 13.9%, 올로파타딘염산염 치료군에서 13.2%, 모메타손푸로에이트 치료군에서 7.9%, 위약 치료군에서 9.5%였다. 전반적으로, 모든 치료군에서 1% 미만의 환자가 이상반응 때문에 치료를 중단했다.

표 1: 2주간 위약 대조 연구들에서 위약 투여 시보다 이 약 투여 시에 더 자주 보고되었던, 발생률 $\geq$ 1%인 이상반응

기관	이상반응	이 약 N=789 n (%)	위약 N=776 n (%)
신경계	미각이상	24 (3.0)	2 (0.3)
호흡기, 흉곽 및 종격장애	비출혈	8 (1.0)	5 (0.6)
	비강의 불편함	8 (1.0)	6 (0.8)

위의 연구들에서 졸립은 이 약으로 치료 받은 환자들 중 <1% (789명 중 2명)에서 보고되었고 위약 치료를 받은 환자들에서는 보고되지 않았다.

② 다년성 알레르기 비염에 대한 장기간 (52주) 연구

52주간의 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상 연구에서 12세 이상의 다년성 알레르기 비염 환자 593명이 (188명은 남성, 405명은 여성) 이 약 (pH 3.7), 위약 (pH 3.7), 또는 위약 (pH 7.0)군에 무작위 배정되어 1일 2회 각 비강 당 2회 분무 방식으로 투여 받았다(아침에 한 번, 저녁에 한 번). 장기간 다년성 알레르기 비염 연구에서의 안전성 결과는 2주간의 계절성 알레르기 비염 연구들에 나온 결과와 비슷했다.

전반적으로, 이상반응의 발생률은 이 약 치료군에서 51.7%, 위약 pH 3.7 치료군에서 41.4%, 위약 pH 7.0 치료군에서 53.5%였다. 치료 받은 환자 593명 중에서, 이 약을 투여 받은 환자의 3.8%가 이상반응 때문에 본 연구를 중단한 것에 비해, 위약 pH 3.7 및 pH 7.0을 투여 받은 환자들의 경우에는 각각 2.0% 및 3.0%였다.

표 2: 52주간 위약 대조 연구에서 위약 투여 시보다 이 약 투여 시에 더 자주 보고되었던, 발생률 $\geq$ 1%인 이상반응

기관	이상반응	이 약 N=393 n (%)	위약 pH3.7 N=99 n (%)	위약 pH7.0 N=101 n (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	25 (6.4)	6 (6.1)	9 (8.9)
	요로 감염	9 (2.3)	2 (2.0)	0 (0.0)
	바이러스성 상기도 감염	9 (2.3)	2 (2.0)	3 (3.0)
호흡기, 흉곽 및 종격장애	비출혈	18 (4.6)	2 (2.0)	2 (2.0)
	비강의 불편함	11 (2.8)	2 (2.0)	5 (5.0)

	기침	9 (2.3)	2 (2.0)	2 (2.0)
	기관지염	5 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.0)
	연쇄상구균 인두염	5 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.0)
신경계	미각이상	8 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	두통	16 (4.1)	3 (3.0)	5 (5.0)
근골격계	등허리 통증	5 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.0)
위장관계	오심	5 (1.3)	1 (1.0)	2 (2.0)
손상, 중독 및 시술 합병증	시술 부위 통증	6 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)

개방각 녹내장, 졸립, 비중격 천공, 과민반응, 비강 점막 장애 및 두드러기는 이 약 치료군에서 각각 1명 (0.3%), 3명 (0.8%), 1명 (0.3%), 2명 (0.5%), 1명 (0.3%) 및 3명 (0.8%)의 환자들에서 발생했다. 위약 치료군에서는 이런 이상반응이 전혀 보고되지 않았다. 이 약 치료군에서는 16명의 (4.1%) 환자들이 경증 비출혈을, 2명 (0.5%)이 중등증 비출혈을 경험했다. 각각의 위약 치료군에서는, 2명의 (2.0%) 환자들이 경증 비출혈을 경험했고 위약군 환자 중 중등증 비출혈을 경험한 환자는 없었다. 어떤 치료군에서도 중증 비출혈 사례는 보고되지 않았다. 집중적인 코 검사를 실시했고 그 결과, 비강 궤양 사례는 관찰되지 않았다.

③ 6세 이상 12세 미만 소아 대상 계절성 알레르기 비염 임상시험

14일간의 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상연구에서 계절성 알레르기 비염이 있는 6세 이상 12세 미만 소아 환자 446명(남성 238명, 여성 208명)이 이 약 또는 위약 치료군에 무작위 배정되어 1일 2회 각 비강당 1회 분무 방식으로 투여받았다(아침에 한 번, 저녁에 한 번). 전반적으로 약물 투여 후 이상반응의 발생률은 이 약 치료군에서 12.0%(27/225명)로 위약 치료군의 10.4%(23/221명)에 비해 높았다.

임상시험의 중단을 초래한 TEAE 전체 발생률은 1.12%(5/446명)로 낮았다. 무작위배정 투여 기간 동안 5명의 시험대상자가 TEAE로 인해 시험을 중단했다. 이 약 치료군에서 4명(각 1명: 천식 및 부비동염, 천식, 결막염 및 급성 중이염, 구인두 통증), 위약 치료군에서 1명(중이염 및 상기도 감염)의 시험대상자가 시험을 중단했다.

표3: 2주간 위약 대조 연구에서 위약 투여 시보다 이 약 투여 시에 더 자주 보고되었던, 발생률 $\geq 1\%$ 인 이상반응

기관	이상반응	이 약 N=225 n (%)	위약 N=221 n (%)
신경계	미각이상	3 (1.3)	0 (0.0)
	두통	3 (1.3)	1(0.5)

4. 일반적 주의

1) 코에 대한 국소 효과

항히스타민제를 비강 내로 투여한 후 환자들에서 비강 궤양 및 비중격 천공 사례가 보고되었다. 코르티코스테로이드제를 비강 내로 투여한 후에도 비중격 천공 사례가 보고되었다. 항히스타민제 및 코르티코스테로이드제를 비강 내로 투여한 후 환자들에서 비출혈 사례가 보고되었다. 코르티코스테로이드제가 상처 치유에 미치는 억제 효과 때문에, 최근에 비중격 궤양, 코 수술, 또는 코의 외상을 겪었던 환자들은 제대로 치유될 때까지 이 약을 사용하지 않아야 한다. 비강 내로 투여된 모메타손 푸로에이트에 대한 임상 연구 결과, 코와 인두 부위에서 칸디다성 국소 감염이 발생했다. 그런 감염

이 발생하는 경우, 적절한 국소요법으로 치료하고 이 약 치료를 중단할 필요가 있을 수도 있다. 수 개월 이상 동안 이 약을 사용한 환자들에게 칸디다성 감염의 증거 또는 코 점막 상의 이상반응에 대한 기타 징후가 있는지 주기적으로 검사해봐야 한다. 임상 연구에서 이 약 사용 시에 칸디다성 감염 사례는 보고되지 않았다.

2) 녹내장, 백내장, 맥락막 장애를 포함하는 시각장애

비강 및 흡입 코르티코스테로이드제를 사용하면 녹내장이나 백내장이 발생할 수 있다. 따라서, 시력 변화가 있는 환자나 안구내압 증가, 녹내장 또는 백내장 병력이 있는 환자들에서 면밀한 관찰되어야 한다.

전신 및 국소(비강내, 흡입 및 안구내 포함) 코르티코이드 사용 시 시각장애가 보고될 수 있다. 만약, 환자에서 시야흐림 또는 기타 시각장애와 같은 증상이 나타나면, 전신 및 국소 코르티코이드 사용 후에 보고되었던 백내장, 녹내장 또는 중심성장맥맥락망막병증(central serous chorioretinopathy (CSCR))과 같은 드문 질환을 포함하여 시각장애를 일으킬 수 있는 원인을 확인하기 위하여 안과전문의에게 진료받을 것을 고려해야 한다.

3) 과민 반응

모페타손푸로에이트 일수화물을 비강 내로 투여한 후에는 천명 사례를 비롯한 과민 반응이 나타날 수 있다. 그런 이상반응이 나타나면 이 약 투여를 중단한다.

4) 면역 억제

코르티코스테로이드제와 같이 면역계를 억제하는 약물을 사용하는 환자들은 건강한 사람들보다 감염에 더 취약하다. 예를 들어, 코르티코스테로이드제를 사용하는 취약한 소아 또는 성인에서는 수두 및 홍역이 좀 더 중대하거나 심지어 치명적인 경과가 초래될 수 있다. 이런 질환을 앓은 적이 없거나 제대로 예방접종을 받았던 소아나 성인의 경우, 이런 질환에 노출되지 않게 하기 위해서 특별한 주의를 기울여야 한다. 코르티코스테로이드제 투여 용량, 경로 및 기간이 파종성 감염 발생 위험도에 어떻게 영향을 미치는가는 알려져 있지 않다. 기저 질환 또는 이전 코르티코스테로이드제 치료가 위험도를 초래하는 기여 정도도 알려져 있지 않다. 기도에 활성 또는 휴지 상태의 결핵 감염, 치료되지 않은 국소 또는 전신 진균 또는 세균 감염, 전신 바이러스 또는 기생충 감염, 또는 안구 단순 포진이 발병한 환자들의 경우, 이런 감염이 악화될 가능성이 있기 때문에, 가능하면 코르티코스테로이드제를 주의하여 사용해야 한다.

5) 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축에 대한 영향

취약한 환자들에서 권고 용량보다 높은 용량으로, 또는 권고 용량으로 비강내 스테로이드를 사용하면, 부신기능 항진증 및 부신 억제와 같은 전신 코르티코스테로이드제 효과가 나타날 수 있다. 그런 변화가 나타나면, 일반적으로 용인되는 경구용 코르티코스테로이드제 요법 중단 절차에 따라, 이 약 투여를 천천히 중단해야 한다. 비강내 코르티코스테로이드제와 기타 흡입 코르티코스테로이드제를 병용하면 부신기능 항진증 및/또는 HPA축 억제의 징후나 증상 발생 위험이 증가할 수 있다. 전신 코르티코스테로이드제를 국소 코르티코스테로이드제로 대체하면 부신 기능부전 징후가 동반되어 나타날 수 있고, 일부 환자들에서는 전신 코르티코스테로이드제의 금단 증상이 (예, 관절통 및/또는 근육통, 권태 및 우울) 나타날 수 있다. 이전에 장기간 동안 전신 코르티코스테로이드제로 치료받았고 국소 코르티코스테로이드제 치료로 바꾼 환자들의 경우, 스트레스에 대한 반응으로 급성 부신 기능부전이 있는지 주의 깊게 관찰하여야 한다. 장기간 전신 코르티코스테로이드제 치료가 필요한 천식 또는 기타 임상적 질환이 있는 환자들의 경우, 전신 코르티코스테로이드제 투여량을 너무 빨리 감소시키면 그 증상이 심하게 악화될 수 있다.

6) 성장에 미치는 영향

비강내 코르티코스테로이드제를 소아 환자에게 투여하면 성장 속도가 줄어 들 수 있다. 이 약을 투여 받는 소아 환자의 성장 상태를 정기적으로 관찰하여야 한다.

7) 졸림

이 약 투여 후, 기계 조작이나 자동차 운전과 같이 완전한 정신적 각성 및 운동 협응성이 필요한 위험한 작업을 하지 않도록 환자들은 주의해야 한다. 각성 상태가 더욱 떨어지고 CNS 기능이 더 손상될 수 있기 때문에 이 약과 함께 알코올을 섭취하거나 기타 중추 신경계 (CNS) 억제제를 복용하지 않도록 한다.

임상 연구에서 이 약을 투여한 후에 졸림이 보고되었다.

- 8) 이 약은 벤잘코늄염화물을 함유하고 있어 기관지 경련을 일으킬 수 있으며, 특히 장기간 사용 시 비강 내 자극이나 종창(부기), 비강 점막의 부종을 유발할 수 있다.

5. 상호작용

- 1) 이 약으로 실시된 약물 간 상호작용 연구는 없다. 복합제에 대한 약물 상호작용은 각 단일제의 상호작용을 반영할 것으로 예상된다.

2) CYP 3A4 억제제

이 약의 성분인 모페타손푸로에이트는 주로 CYP 3A4에 의해 대사가 이루어지는 것이 확인되었다. 강력한 CYP 3A4 억제제인 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 리토나비르, 코비시스타트 함유 제품 등과 병용하면 모페타손푸로에이트의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부

위험성 요약

임산부를 대상으로 임상 연구를 실시한 바 없다. 이 약을 가지고 동물 생식 및 발달 연구를 실시한 적은 없다. 그러나 경구로 투여된 올로파타딘염산염 및 피하, 경구 또는 피부 경로를 통해 국소적으로 투여된 모페타손푸로에이트를 통해 동물 생식 및 발달 연구를 실시한 결과가 있다. 이런 동물 연구에서는 올로파타딘염산염 또는 모페타손푸로에이트에 전신적으로 노출된 후 태아 및 새끼에 미친 치료 관련 영향을 보여주었다. 모페타손푸로에이트에 전신 노출된 후 동물에서 나타난 기형은 알려져 있는 코르티코스테로이드제의 영향과 일치한다.

임상적 고려사항

동물 생식 연구로 사람에서 나타날 반응을 항상 예측 가능한 것은 아니기 때문에, 임신 기간 동안에는 잠재적인 유익성이 태아에 대한 위해성을 정당화할 수 있는 경우에만 이 약을 사용해야 한다. 임신 중 코르티코스테로이드류를 투여 받은 어머니에게서 태어난 영아는 세심하게 부신기능부전을 관찰하여야 한다.

동물시험 결과

이 약에 대하여 생식 독성 연구를 실시한 적이 없었다. 그러나, 개별 성분인 올로파타딘염산염 및 모페타손푸로에이트에 대한 연구들은 실시된 바 있다.

올로파타딘은 토끼 배태자 연구에서는 400mg/kg/일 용량으로 기관형성기에 투여시 생존 태자수가 감소하였다. 600mg/kg/일을 랫트에 경구 투여 시 모체 사망, 체중 증가량 감소의 독성이 관찰되었다. 랫트 기관형성기에 투여 시 60mg/kg/일 용량에서 구개열이, 600mg/kg/일 용량에서 배태자 생존수 및 태자 체중 감소가 관찰되었다. 또한 기관형성기에 랫트에게 600mg/kg/day의 올로파타딘을 투여하였을 때, 태자체중의 감소가 관찰되었다. 또한 임신 후기부터 수유기 동안 올로파타딘 600mg/kg/day을 랫트에 투여하였을 때, 신생자 생존율과 몸무게가 감소하였다. 임신 말기 및 수유기간 동안 랫트에 투여 시 60mg/kg/일 용량에서 신생태자의 생존 감소, 4mg/kg/일 용량에서 새끼 체중 증가량의 감소가 관찰되었다.

2) 수유부

위험성 요약

이 약이 사람의 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 것이 없다. 많은 약물들이 사람의 모유로 분비

되기 때문에, 이 약을 수유부에게 투여할 때에는 주의해야 한다.

임상적 고려사항

수유부가 이 약을 사용한 것에 대한 사람 대상 대조 연구에서 나온 데이터가 없기 때문에, 개별적 성분에 대해 얻은 데이터에 근거해볼 때, 환자에 대한 잠재적 유익성이 영아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 수유부에게 이 약을 사용한다.

동물 데이터

올로파타딘을 경구로 투여한 후 수유 중인 래트의 모유에서 이 약물이 확인되었다. 이 약물을 국소 비강 투여했을 때, 전신으로 충분히 흡수되어 사람의 모유에서도 검출 가능한 양이 나올 수 있는지에 대해서는 알려진 바가 없다.

7. 소아에 대한 투여

6세 미만 소아 환자들에서 이 약의 안전성 및 효능은 확립되지 않았다.

6세 이상 12세 미만 소아에 대해 2주를 초과하여 사용하거나 다년성 알레르기성 비염에 대한 안전성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

대조 임상 연구 결과, 비강내 코르티코스테로이드는 소아 환자들에서 성장 속도를 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다. 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 억제에 대한 증거가 관찰되지 않는 상태에서 얻어진 이러한 결과는, 성장속도가 흔히 사용되는 HPA 축 기능의 테스트보다도 전신성 코르티코스테로이드의 노출에 대해 보다 더 민감한 척도임을 시사하는 것으로 보여진다. 성인이 되었을 때의 최종 키에 대한 영향을 포함한 성장속도의 저하에 대한 장기적인 효과는 알려진 바가 없다. 비강 코르티코스테로이드 치료의 중단 시에 보상성 성장에 대한 가능성은 적절히 연구되지 않았다. 이 약을 포함한 비강 코르티코스테로이드를 투여받은 소아 환자의 성장은 정기적으로 관찰되어야 한다. 장기적인 투여 시에 얻어지는 임상적인 효과 및 다른 선택 가능한 비코르티코스테로이드 약물 치료의 안전성과 유효성을 성장에 대한 영향의 가능성과 비교하여 고려하여야 한다. 이 약을 포함한 비강 코르티코스테로이드의 전신 효과를 최소화 하기 위하여 각각의 환자에 대하여 최소 유효 용량이 처방되어야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

위약 대조 및 활성 약물 대조 연구들에서 이 약으로 치료 받은 젊은 환자들에 비해 65세 이상의 환자 145명으로부터 수집한 데이터에서 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간 손상 환자들을 대상으로 이 약에 대한 연구를 실시한 적이 없다. 모메타손푸로에이트는 간 손상의 중증도를 증가시키는 것으로 보고된 바 있다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여는 보고된 적이 없었다. 그러나, 개별 성분에 대한 과량 투여와 관련된 위해성이 이 약에 적용된다.

올로파타딘염산염: 항히스타민제 과량 투여의 증상으로는 성인의 졸림, 초기에는 초조 및 불안이 나타나고 그 후 소아의 졸림이 나타날 수 있다. 올로파타딘염산염에 대한 알려져 있는 특정 해독제는 없다. 과량 투여가 발생하면, 병용 투여되는 약물을 고려하여 대증 요법 또는 지지 요법이 권장된다.

모메타손푸로에이트: 과량 투여 시에 관찰 이외에 다른 치료가 필요하지 않다. 코르티코스테로이드제는 만성 과량 투여 시에 부신기능 항진증의 징후나 증상이 나타날 수 있다.

11. 적용상의 주의

- 1) 초회용량을 투여하기 전에 용기를 잘 흔들고 펌프를 6회 시험분사 한다. 만일 펌프를 14일 이상 사용하지 않은 경우에는 미리 2회 시험분사 하거나 미세한 약액이 분무될 때까지 시험분사 한다. 이 약은 포장에 표시된 횟수만큼 분무한 후 버려야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 냉장하거나 냉동하여 보관하지 않는다.

13. 전문가 정보

1) 약동학적 정보

- 작용기전

이 약에는 올로파타딘염산염과 모메타손푸로에이트가 모두 함유되어 있다.

올로파타딘염산염

올로파타딘은 히스타민 H₁-수용체 길항제이다. 단독 조직, 동물 모델 및 사람에서 나타난 올로파타딘의 항히스타민 작용이 보고되었다.

모메타손 푸로에이트

모메타손 푸로에이트는 강력한 항염증성 특징을 가진 것으로 입증된 코르티코스테로이드제이다. 알레르기 비염에 대한 코르티코스테로이드의 정밀한 작용 기전에 대해서는 알려진 바가 없다. 코르티코스테로이드는 여러 가지 세포 유형 (예, 비만 세포, 호산구, 호중구, 대식세포, 림프구) 및 염증에 관여하는 매개체 (예, 히스타민, 에이코사노이드, 류코트리엔, 사이토카인)에 광범위한 영향을 미치는 것으로 나타났다

- 약리학

심장에 대한 영향

이 약이 QT 간격에 미치는 영향에 대해 평가한 적이 없었다.

HPA 축에 대한 영향

이 약이 HPA 축에 미치는 영향에 대해 평가한 적이 없었다.

- 약동학

흡수

계절성 알레르기 비염 환자들에서 1일 2회 비강당 이 약을 (올로파타딘염산염 2660 mcg 및 모메타손푸로에이트 100 mcg) 2회 분무하여 비강 내로 반복 투여한 후, 평균 ($\pm$ 표준 편차) 최고 혈장 농도 (C_{max})는 올로파타딘의 경우 19.80 ± 7.01 ng/mL, 모메타손푸로에이트의 경우 9.92 ± 3.74 pg/mL 였고, 투약 요법에 대한 평균 농도는 (AUC_{tau}) 올로파타딘의 경우 88.77 ± 23.87 ng/mL*hr, 모메타손푸로에이트의 경우 58.40 ± 27.00 pg/mL*hr이다. 1회 투여한 후로부터 최고 농도에 이르기까지 걸린 시간의 중간값은 올로파타딘과 모메타손푸로에이트 모두의 경우 1시간이었다.

배설

올로파타딘과 모메타손푸로에이트 복합제를 1회 비강 내로 투여한 후, 올로파타딘과 모메타손푸로에이트의 평균 소실 반감기는 각각 8.63시간 및 18.11시간이었다.

2) 임상시험 정보

① 성인 및 12세 이상 청소년 대상 계절성 알레르기 비염 임상시험

2주간의 기간 동안 2352명의 환자들을 대상으로 하는 2개의 유사하게 설계된 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 연구 (연구 1 및 2)에서 계절성 알레르기 비염이 있는 성인 및 12세 이상 청소년 환자들을 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가해보았다. 연구 1의 대상 집단은 12-82세였다 (62.9%는 여성, 37.1%는 남성; 81.6%는 백인, 15.4%는 흑인, 1.9%는 아시아인, 1.1%는 기타). 연구 2에서 인구 통계학은 비슷했다.

환자들은 다음의 4개 치료군 중 1개에 무작위로 배정되었다: 이 약, 올로파타딘염산염 나잘 스프레이, 모페다손프로에이트 나잘 스프레이 및 위약(pH 3.7)을 각 비강 당 2회 분무로 1일 2회 투여. 환자가 보고한 반영적 총 비증상 점수 (rTNSS), 즉각적 총 비증상 점수 (iTNSS), 반영적 및 즉각적 총 눈증상 점수 (각각 rTOSS 및 iTOSS)에 근거하여 유효성을 평가했다. 4가지 개별적인 코증상 (콧물, 코막힘, 재채기, 코 가려움)에 대해 0-3의 범주 중증도 척도 (0=없음, 1=경증, 2=중등증, 3=중증)에서 환자가 보고한 증상 점수의 합으로 rTNSS와 iTNSS를 계산했다. 이와 비슷하게, 코증상이 아닌 눈과 관련된 증상 3가지인 가려운/따가운 눈, 눈물이 나는 눈, 동일한 중증도 척도를 사용하는 눈의 충혈에 따라 rTOSS 및 iTOSS를 계산했다. 환자들은 지난 12시간을 잘 생각하여 (반영적) 또는 투여 당시에 대해 (즉각적) 매일 (아침 [AM]과 저녁 [PM]) 증상 중증도를 기록해야 했다. 일차 유효성 평가변수는 2주간의 치료 기간 동안 AM과 PM에 환자가 보고한 평균 12시간 rTNSS의 기저치 대비 평균 변화였다. 평균 AM 및 PM rTNSS (최대 점수 12)를 매일의 기저치 대비 변화로 평가해 보았고 그 다음에 2주간의 치료 기간에 대해 평균을 내었다.

2개의 연구에서 이 약으로 치료한 결과, 위약 치료 시에 비해 rTNSS가 통계학적으로 유의하게 향상되었다. 연구 1에서 나온 대표적 결과는 표 4에 나와 있다.

표 4. 성인 및 12세 이상의 계절성 알레르기 비염 환자에게 2주간^a 투여하였을 때 기저치로부터 rTNSS 점수 평균 변화량(FAS)

	구분	대상자 수	기저치	기저치로부터 변화량	이 약의 치료효과 차이		
치료군 (매일 2회 비강당 2회 분무)	-	평균		LS평균	LS평균	95% 신뢰구간 (CI)	P-value*
이 약	291명	10.09		-3.52	-	-	-
위약	290명	10.32		-2.44	-1.09	(-1.49, -0.69)	<0.001

a 매일 아침, 저녁 rTNSS값의 평균(최대점수=12점) 2주 치료기간 동안의 평균임.

* 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)

이 약은 iTNSS에 대한 4개의 개별적인 비강 증상에 대해 위약 대비 통계적으로 유의적인 개선을 나타내었다. 이 약은 위약보다 기저치 대비 아침과 저녁 환자에서 보고된 12시간 rTOSS값의 평균값과 2주 치료기간 동안에서의 iTOSS값에서 통계적으로 유의적인 차이를 나타내었다. (rTOSS: 최소제곱평균 -0.52, p<0.001, iTOSS: -0.50, P=0.001)

최초 치료 이후 이 약이 위약보다 기저치 대비 iTNSS값에서 통계적으로 유의적인 차이를 나타내는 첫 시간인 최초 치료효과 발현시간은 15분 이내였다. 최초용량에 따라 iTNSS값은 일주일 이상 뚜렷하게 증가되었고 2주 치료기간 동안 유지되었다.

환자의 건강과 관련된 삶의 질에 대한 계절성 알레르기 비염에 대한 영향은 비결막염 삶의 질 문답에 의해 평가되었다.(Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)(7개 영역에서 28개 질문으로 구성되어 있다(활동, 수면, 코/눈 증상유무, 실제 문제들, 비강 증상, 눈 증상, 감정적인 부분) 7점 단계로 평가된다.(0=불편없음, 6=최대 불편) RQLQ(s)점수는 각 항목의 평균으로 계산된다. 이 임상시험들에서 이 약 치료군은 위약군 대비 기저치 대비 종합RQLQ점수가 통계적으로 유의적으로 높았다. (최소제곱 평균: -0.45(95%신뢰구간: -0.68,-0.22))

추가적으로 12세 이상의 다년성 알레르기 비염 환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 52주, 안전성 유효성 임상시험에서 24시간(오전) rTNSS와 iTNSS를 이차 유효성 평가변수로 평가하였다. 이 약 치료군(391명)은 위약 (pH 3.7)(99명) 대비 첫 6주, 30주, 52주간 오전에 보고된 환자에서의 rTNSS와 iTNSS값에서 기저치 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

② 6세 이상 12세 미만 소아 대상 계절성 알레르기 비염 임상시험

이 시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 병행군, 위약 대조 임상시험이었다. 모든 시험 기관에서 해당

사항에 따라 봄이나 가을 알레르기 계절 동안 시험대상자를 등록했다. 시험에서는 SAR(계절성 알레르기 비염)이 있는 소아 시험대상자(≥ 6 세 ~ < 12 세)에서 위약 치료군 대비 1번 분무/비공 BID로 투여한 이 약 치료군의 유효성 및 안전성을 평가했다.

시험대상자들은 다음 2개 투여군 중 하나에 1:1의 비로 무작위 배정되었다:

- 이 약 치료군 (665 μ g 올로파타딘 염산염(HCl)/25 μ g 모메타손 푸로에이트, 오전 및 오후에 1번 분무/비공 BID로 투여).
- 위약 치료군(오전 및 오후에 1번 분무/비공 BID).

무작위 배정된 시험대상자는 배정된 요법의 유효성 및 안전성 평가를 위해 2주(14일)의 무작위 배정 투여 기간 동안 위약 또는 이 약을 투여했다.

시험대상자들은 4점 중증도 척도(0 = 없음, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 중증)에 따라 반영적(즉, 점수 기록 전 지난 12시간 동안의 증상 중증도 평가) 및 즉각적(즉, 위약 또는 이 약 투여 직전[10분 이내] 증상 중증도 평가) 비강 증상(비출혈, 콧물, 코 가려움증, 재채기)이 모두 평가되었다. TNSS는 이러한 비강 증상의 점수의 합이었다. 시험대상자들은 동일한 4점 중증도 척도를 사용하여 반영적 증상과 즉각적 비-비강 증상(눈 가려움/작열감, 눈물/물기있는 눈, 안구 충혈, 귀 또는 입천장의 가려움)이 모두 평가되었다.

14일 무작위 투여 기간 동안 시험대상자가 보고한 오전 및 오후 12시간 반영적 총 비증상 점수(rTNSS) 평균의 기저치 대비 변화에 대한 1차 유효성 평가변수는 14일 무작위 배정 투여 기간 동안의 투여 후 오전 및 오후 평가를 기반으로 각 시험대상자의 평균 점수를 계산하여 도출했다.

1차 평가변수인 14일 투여 기간 동안 오전 및 오후 rTNSS 평균의 기저치 대비 변화의 경우, 위약을 투여한 시험대상자에 비해 이 약을 투여한 시험대상자에서 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선이 FAS에서 관찰되었다($P = 0.001$).

표 5: 6세 이상 12세 미만 소아의 계절성 알레르기 비염 환자에게 2주(14일)간^a 투여하였을 때 기저치로부터 rTNSS 점수 평균 변화량(FAS)

구분	대상자 수	기저치	기저치로부터 변화량	이 약의 치료효과 차이		
치료군 (매일 2회 비강당 1회 분무)	-	평균	LS 평균	LS 평균	95% 신뢰구간 (CI)	P-value*
이 약	222명	8.83	-2.2	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.001
위 약	219명	8.84	-1.6			

a 매일 아침, 저녁 rTNSS값의 평균(최대점수=12점) 2주 치료기간 동안의 평균임.

* 통계적으로 유의한 차이($p < 0.05$)

3) 약리작용·독성시험 정보

- 발암성, 돌연변이 생성, 수태력 손상

이 약과 관련하여 발암성, 돌연변이 생성, 또는 수태력 손상에 대한 연구를 실시하지 않았다. 그러나, 개별적인 활성 성분인 올로파타딘과 모메타손푸로에이트에 대한 연구를 이용할 수 있다.

올로파타딘염산염: 마우스와 랫트에서 경구로 투여된 올로파타딘은 각각 최대 500 및 200 mg/kg/일의 용량에서 발암성을 나타내지 않았다.

In vitro 박테리아 복귀돌연변이 검사(Ames), in vitro 포유류 염색체 이상 분석, 또는 in vivo 마우스 소핵시험에서 올로파타딘을 평가했을 때 변이원성 가능성은 관찰되지 않았다.

암수 랫트에 올로파타딘 400 mg/kg/day를 경구투여했을 때, 수태능 지수와 착상률이 감소하였다. 50 mg/kg/day에서는 수태력에 아무런 영향도 관찰되지 않았다.

모페타손푸로에이트: 체외 중국 햄스터 난소 세포 분석에서 염색체 이상을 증가시켰지만, 다른 체외 및 체내 유전독성 분석에서 유전독성에 대한 증거를 보여주지 않았다.

1.3 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임.
 - ① 성인 및 12세 이상 청소년
 - 재심사 기간 : 2020.06.22. ~ 2026.06.21.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2026.06.22. ~ 2026.09.22.
 - ② 6세 이상 12세 미만 소아
 - 재심사 기간 : 2025.02.12. ~ 2026.06.21.(6년잔여)
 - 재심사 신청기간 : 2026.06.22. ~ 2026.09.22.
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획에 관한 자료
신청일자	2024.01.04.		
보완요청일자	2024.04.02.	2024.04.01.	2024.04.01.
보완접수일자	2025.02.05.		
최종처리일자	2025.02.12.	2025.02.10.	2025.02.11.

[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) 제25조제2항제7호

→ 동 규정 제27조제7항에 따라, 해당 적응증 등에 대한 임상시험성적에 관한 자료 제출

○ 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

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

바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
- 3) 항원성 및 면역독성
- 5) 대사물
- 6) 불순물

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 올로파타딘염산염(항히스타민제) 0.665 mg/spray(올로파타딘 0.6 mg/spray)과 모메타손푸로에이트일수화물(코르티코스테로이드) 0.02586 mg/spray(모메타손푸로에이트 0.025 mg/spray)의 복합제로, 최초 허가 시 12세 이상 청소년 및 성인의 계절성 알레르기 비염 증상의 치료로 허가된 바 있음.
- 본 신청 건은 6세 이상 12세 미만 소아 계절 알레르기 비염 환자 대상 임상시험자료를 근거로 대상 연령을 확대하고자 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 변경하고 이에 따른 RMP, PMS 계획을 변경하고자 함.
- 따라서, 동 품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호(이미 허가 받은 사항 중 효능효과, 용법용량 등 변경허가를 받고자 하는 품목)에 해당하며, 동 규정 제27조제7항에 따라 변경 신청사항에 대한 임상시험성적에 관한 자료를 제출함.
- 변경 신청사항과 관련하여, 1건의 핵심 3상 임상시험(GSP-301-305)을 통해 계절성 알레르기 비염(SAR)이 있는 소아 환자(6세 이상 12세 미만)에서 위약 비강 분무제(나잘 스프레이)와 비교하여 고정 용량 복합제 비강 분무제인 시험약(GSP-301, 올로파타딘염산염 0.665 mg/spray + 모메타손푸로에이트 0.025 mg/spray)의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약 대조, 3상 임상시험을 진행하였으며, 투여량을 뒷받침하기 위한 소아 PK Simulation Report를 제출함.
- 핵심 3상 임상시험에서 계절성 알레르기 비염(SAR)을 가진 6세 이상 12세 미만의 소아 환자에서 일차 평가 변수인 기저치 대비 14일 치료기간 동안 오전(AM) 및 오후(PM)에 12시간 간격으로 측정된 반영적 총 비강 증상 점수(rTNSS, reflective total nasal symptom score)의 기저치 대비 변화량은 위약 대비 이 약에서 우월한 유효성이 입증되었음.
- 또한, 이차 유효성 평가변수 중 14일간 투여기간 동안 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 즉각적 총 비강 증상 점수(iTNSS)의 기저치 대비 변화량($p < 0.001$), 베이스라인에서 제15일(방문 4)까지 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지(PRQLQ) 점수의 기저치 대비 변화량($p < 0.001$)에서 위약 대비 이 약에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰되어 이 약의 1일 2회, 각 비강에 1회 요법이 소아 시험대상자의 SAR 증상을 개선하는 데 효과적임을 보임.
- 국내/외 기 허가된 각 단일제 비강 분무제에서 비강 내 모메타손푸로에이트(SAR 및 PAR이 있는 2~11세 소아에서 나조넥스나잘스프레이: 0.05% 1일 1회, 각 비강에 1회 분무) 및 비강 내 올로파타딘염산염(SAR이 있는 6~11세 소아에서 FDA 승인된 PATANASE 0.6% 1일 2회 각 비강에 1회 분무)의 투약량에만 6세 이상 12세 미만 소아에 대해 신청품목(모메타손푸로에이트 0.025%, 올로파타딘염산염 0.6%, 1일 2회 각 비강에 1회 분무)과 동일한 1일 투약량에 해당하여 설정한 용량을 뒷받침하는 것으로 사료됨.
- 참고로, 본 핵심 3상 임상시험 설계는 만 12세 이상 청소년 및 성인에서의 3상 임상시험에서와 달리 위약 외에 각 단일제 대비 우월성 입증 설계로 수행하지 않았고, 위약 대비 우월성 입증 설계로만 진행함. 만 6세 이상 12세 미만 소아에 대해서도 각 단일제 대비 우월성을 확인하는 것이 바람직하겠으나, 기 수행한 만 12세 이상 청소년 및 성인에 대한 3상 임상시험 시 각 비강에 2회 분무 요법으로 1일 2회 투여 시 각 단일제 대비 우월성이 확인된 바 있음. 또한, 기존의 1상 및 3상 임상시험을 참고하여 국소 적용 제제이긴 하나 혈장에서 소아에 대한 PK 시뮬레이션 등을 참고할 때 각 비강에 1회(BID) 분무 시 12세 이상 및 성인에서 2회 분무(BID)와 유사한 노출량이 예상되는 점 등을 고려할 수 있을 것으로 사료됨.
- 각 연령별 고른 분포가 확인되며, 연령, 성별, 인종 또는 민족이 유효성에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았음.
- 안전성, 내약성과 관련하여, 14일 동안 투여된 시험약은 양호한 내약성을 보였으며 위약과 비교하여 이상 반응 발생률 또는 기타 안전성 평가에서 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았음. 이러한 결과는 12세 이상 청소년 및 성인에 대해 수행한 제2상 및 제3상 임상시험에서 나타난 결과와 유사했으며

새로운 안전성 정보는 관찰되지 않았음.

- 전반적 임상시험 결과를 고려하여 계절성 알레르기 비염을 가진 6세 이상 12세 미만의 소아 환자에서 1일 2회 각 비강에 1회씩 사용에 대한 유효성, 안전성이 인정됨.
- 다만, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항)은 제출한 시험 결과, 해외 허가사항 및 국내외 유사제제 허가사항 등을 고려하여 시정 필요함.

[약어 및 정의]

- SAR : seasonal allergic rhinitis (계절성 알레르기 비염)
- PAR : perennial allergic rhinitis (통년성 알레르기 비염)
- GSP 301 NS: 리알트리스나잘스프레이액[1 mL 중 올로파타딘염산염 6.65 mg (올로파타딘으로서 6 mg), 모메타손푸로에이트일수화물 0.259 mg(모메타손푸로에이트로서 0.25 mg)]
- SAE : 중대한 이상사례(serious adverse event)
- ADR : 약물이상반응(Adverse Drug Reaction)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리알트리스나잘스프레이액
- 주성분: 1 mL 중 올로파타딘염산염 6.65 mg(올로파타딘으로서 6mg), 모메타손푸로에이트일수화물 0.259 mg(모메타손푸로에이트로서 0.25 mg)
- 약리작용 기전:
 - 올로파타딘염산염: 진정작용이 없는 선택적이고, 강력한 경쟁적 히스타민 H1-수용체 길항제 및 비만 세포 안정제로서 cyclooxygenase 및 5-lipoxygenase 활성에 영향을 미치지 않음
 - 모메타손푸로에이트: 강력한 항염 효과가 있는 glucocorticoid 수용체 작용제로서 호산구로부터 leukotriene 방출을 유의하게 억제함
- 신청 효능효과, 용법용량:

구분	기 허가사항	변경 신청사항
신청 효능·효과	성인 및 12세 이상 청소년: 계절 알레르기 비염 증상의 치료	6세 이상에서의 계절 알레르기비염 증상의 치료
신청 용법·용량	계절 알레르기 비염: 하루2회 각 비공에 2 번씩 분무하십시오. 비강 내 투여로만 사용하십시오. 사용하기 전 용기를 잘 흔들어 주십시오. 처음 사용 시 6번 분무하고, 14일 이상 사용되지 않은 경우 2번 분무하거나 미세한 약액이 분무 될 때까지 분무하여 주십시오. 눈이나 구강으로는 분무하지 마십시오. 이 약은 비강 내 적용하는 점비현탁제입니다. 펌프를 1회 누를 때마다 0.1mL 현탁액이 분무되며, 올로파타딘염산염 0.665mg(올로파타딘으로서 0.6mg)과 모메타손푸로에이트 0.025mg을 포함하고 있습니다.	12세 이상에서의 계절 알레르기 비염: 하루2회 각 비공에 2번씩 분무하십시오. <u>6세 이상 12세 미만에서의 계절 알레르기 비염: 하루 2회 각 비공에 1번씩 분무하십시오.</u> 비강 내 투여로만 사용하십시오. 사용하기 전 용기를 잘 흔들어 주십시오. 처음 사용 시 6번 분무하고, 14일 이상 사용되지 않은 경우 2번 분무하거나 미세한 약액이 분무 될 때까지 분무하여 주십시오. 눈이나 구강으로는 분무하지 마십시오. 이 약은 비강 내 적용하는 점비현탁제입니다. 펌프를 1회 누를 때마다 0.1mL 현탁액이 분무되며, 올로파타딘염산염 0.665mg(올로파타딘으로서 0.6mg)과 모메타손푸로에이트 0.025mg을 포함하고 있습니다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 올로파타딘염산염(항히스타민제) 0.665 mg/spray(올로파타딘 0.6 mg/spray)과 모메타손푸로에이트일수화물(코르티코스테로이드) 0.02586 mg/spray(메타손푸로에이트 0.025 mg/spray)의 복합제로, 최초 허가 시 12세 이상 청소년 및 성인의 계절성 알레르기 비염 증상의 치료 적응증으로 1일 2회 각 비강에 2번씩 분무 용법으로 허가된 바 있음.
- 본 신청 건은 6세 이상 12세 미만 소아 계절 알레르기 비염 환자 대상 1일 2회 각 비강에 1번씩 분무 용법으로 실시한 임상시험자료를 근거로 대상 연령을 확대, 변경하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

- 변경없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

- 변경허가 신청사항과 관련하여 별도의 비임상시험자료(CTD 2.4 포함)는 제출하지 않았음.
- 신청품목은 계절성 알레르기 비염 증상을 치료하기 위해 개발된 항히스타민제 올로파타딘염산염과 코르티코스테로이드 모메타손푸로에이트의 복합 점비제로서, FDA에 개별 주성분에 대한 계절성 알레르기 비염 치료에 대한 점비제 허가 품목이 있음.
- 품목허가 신청 당시 주성분 올로파타딘 또는 모메타손푸로에이트의 단일제 FDA 품목허가 시 검토되었던 비임상자료에서 독성시험 결과를 발췌하여 제출하였으며, 추가적으로 제출한 랫드 13주 비강 내 반복투여 독성시험에서 개별 주성분 대비 복합제에서 비강 점막 자극성 또는 전신 독성의 유의한 변화가 없음을 확인한 바 있음.
- 만 6세 이상 12세 미만 소아에 대한 적용 연령 확대와 관련하여, 발육기 독성 시험자료가 요구될 수 있으나 신청품목은 계절 알레르기 비염이 발생하는 시기에 증상 발현 시 단기간(예: 2주) 국소 비강 적용 목적으로 사용되어 전신 노출이 적은 제제임을 고려하여 발육기 독성 시험자료는 면제가능할 것으로 사료됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험 보고서에 ICH의 GCP 준수 명시
- 호주 허가 당시 제출자료와 동일함을 공증한 자료제출증명서 제출(CTD 1.9)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료: 총 1건(3상), 소아 PK Simulation Report 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 소아 PK 시뮬레이션(CTD 5.3.3.5 Pediatric PK Simulation Report)

SAR이 있는 6세 이상 12세 미만 환자에서 위약과 비교한 GSP 301 NS의 14일 유효성 및 안전성 시험 평가를 뒷받침하기 위해, GSP 301-305 시험에서 소아 인구(6세 이상 12세 미만)의 두 단일 성분(올로파타딘과 모메타손)에 대한 노출 추정치에 대한 시험 후 분석은 체중에 맞게 조정된 성인 시험 대상자(12세 이상)의 집단 PK 매개변수를 사용한 시뮬레이션을 기반으로 수행되었다. 이 분석의 목적은 청소년 및 성인 대상 GSP 301 NS 시험에서 모메타손과 올로파타딘에 대해 개발된 이전 집단 PK 모델을 활용하여 6세 이상 12세 미만의 소아 인구에서 상대측정 스케일링 및 임상시험 시뮬레이션을 사용하여 시뮬레이션된 PK 매개변수를 제공하는 것이었다. 시뮬레이션 결과, 소아 시험대상자의 모메타손과 올로파타딘에 대한 GSP 301 NS 비공당 1회 분무(BID) 투여 후 노출은 비공당 2회 분무(BID)의 성인 용량과 유사했다(Pediatric PK Simulation Report).

<접근법>

비교를 위해 두 단일 성분(올로파타딘과 모메타손)의 소아 노출은 GSP 301-305 시험의 시험 집단(6세 이상~12세 미만)을, 성인 집단의 노출은 GSP 301-301의 GSP 301NS의 노출을 기준으로 했다.

이 분석의 접근 방식은 소아 노출과 성인 노출을 각각의 용량 수준에서 시뮬레이션하는 것이었다.

시뮬레이션은 올로파타딘 2660ug과 모메타손 프로에이트 100ug의 일일 투여량(12세 이상 시험대상자 대상 GSP 301-305 임상시험에서와 같이 GSP-301 NS의 일일 총 투여량의 절반)으로 수행되었다.

집단 약동학 모델 시뮬레이션에 따르면 GSP 301 NS를 비공당 1회 분무(BID) 후 소아 노출은 모메타손과 올로파타딘 모두 비공당 2회 분무(BID) 후 성인 노출과 유사하다.

표 18: 소아(6세 이상~12세 미만) 및 성인(12세 이상) 시뮬레이션에서 도출된 항정상태 약동학 매개변수 요약(Pediatric PK Simulation Report)

연령(세)	올로파타딘			모메타손		
	C _{max} (ng/mL) [평균(%CV)]	AUC ₀₋₁₂ ^a (ng*hr/mL) [평균(%CV)]	T _{max} (시간) [중앙값 (최소-최대)]	C _{max} (ng/mL) [평균(%CV)]	AUC ₀₋₁₂ ^a (ng*hr/mL) [평균(%CV)]	T _{max} (시간) [중앙값 (최소-최대)]
6 ~ <12세 ¹						
12세 이상 ²						

¹입력 데이터 세트는 GSP 301-305 임상시험의 투여 시험대상자의 개별 체중을 기반으로 생성되었다. 각 가상 시험대상자의 다양한 시점에 비공당 1회 분무(12시간마다) GSP 301 NS[올로파타딘HCl 2660 μg(올로파타딘 2400 μg)과 모메타손100 μg의 일일 용량을 나타냄]을 투여한 후 시뮬레이션을 수행했다. (M5, 5.3.3.5항 참조).

²12세 이상의 성인 및 청소년 집단과의 비교를 위해 GSP 301-301 시험에서 얻은

요약하면, 제1상 임상시험과 제3상 임상시험의 PK 데이터와 노출은 제안된 BID 투여 요법과 제안된 대상 집단에서의 일일 총 투여량을 뒷받침한다.

6.5. 유효성 및 안전성

- 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요
- 1건의 치료적 확증 임상시험 실시

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
§ Efficacy : 계절 알레르기 비염						
3상	GSP 301-305 (미국) (2018.3.16~2018.11.14.)	다기관 무작위배정 이중눈가림 위약 및 활성대조평행군 시험	SAR(계절알레르기비염)이 있는 6세 이상 12세 미만의 소아 환자 446명	1) GSP 301 NS (올로파타딘 HCl 665 μg + 모메타손푸로에이트 25 μg/spray) 비강 당 1회 분사 BID 2일 올로 2660 μg 및 모메 100 μg 225명 중 215명 완료 2) GSP 301 위약 NS 비강 당 1회 분사 BID 221명 중 216명 완료	14일	<유효성 평가> 1) 1차 유효성 평가: 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 반영적 총 비강 증상 점수 (rTNSS, reflective total nasal symptom score)의 기저치 대비 변화량 (FAS) 위약 NS보다 GSP 301 NS에서 더 크게 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선(p=0.001) 보임. - GSP 301 NS와 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 -0.6으로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하여(p = 0.001) GSP 301 NS에 유리했음. 이러한 결과는 SAP에 정의된 사전 지정된 게이트키퍼 전략을 충족했음. - (PPS) FAS와 유사하였음 - GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 -0.6으로 역시 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하여 GSP 301 NS에 유리

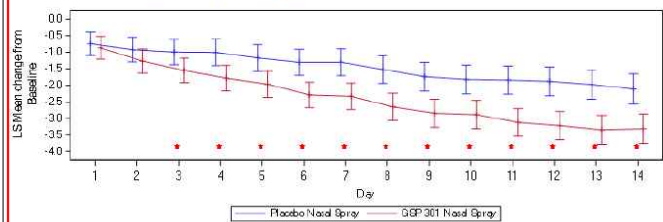
했음(p = 0.001).

<14일간의 무작위 배정 투여기간 동안 평균 AM 및 PM rTNSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과 요약(FAS 및 PPS)>

분석군	시험대상자 수		LS Mean (SE)		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	-1.6	-2.2	-0.6	-0.9, -0.2	0.001*
PPS							

AM = 아침; CI = 신뢰 구간; FAS = 전체 분석군; LS = 최소 제곱; NS = 나잘 스프레이; PM = 저녁; PPS = 임상시험계획서 순응군; rTNSS = 반영적 총 비강 증상점수, *통계적으로 유의함(p<0.05).

Figure 2: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline in Average AM and PM rTNSS for Each Day (FAS)



AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least square; PM = evening; rTNSS = Reflective Total Nasal Symptom Score.

* Statistically significant (P<0.05).

2) 2차 유효성 평가:

① 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전 (AM) 및 오후(PM) 12시간 즉각적 총 비강 증상 점수(TNSS, instantaneous TNSS)의 기저치 대비 변화량

• (FAS) 위약 NS보다 GSP 301 NS에서 더 크게 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선(p<0.001) 보임.

- GSP 301 NS와 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 ■■■으로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하여(p<0.001) GSP 301 NS에 유리했음.

• (PPS) FAS와 유사하였음

- GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 ■■■로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의(p <0.001)하여 GSP 301 NS에 유리했음.

<14일간의 무작위 배정 투여기간 동안 평균 AM 및 PM iTNSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과 요약(FAS 및 PPS)>

분석군	시험대상자 수		LS Mean (SE)		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	■■■	■■■	■■■	■■■	<0.001*
PPS	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

② 투여군 간 제15일(방문 4) 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지 (PRQLQ: Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) 점수의 기저치 대비 변화량

• (FAS) 위약 NS로 치료한 시험대상자에 비해 GSP 301 NS로 치료한 시험대상자에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨

Figure 3: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline in Average AM and PM iTNSS for Each Day (FAS)

(P<0.001). 게이트키퍼 전략이 충족되었음.

- GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 ■■■으로 통계적으로 유의하게(p<0.001) GSP 301 NS에 유리했음.

• (PPS) 이 평가변수는 PPS에서 분석되지 않았음.

<15일에 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지(PRQLQ) 점수의 기저치 대비 변화량에 대한 ██████████결과 요약(FAS)>

분석군	시험대상자 수		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	████	████████	████

- ③ 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 반영적 총 안구 증상점수(rTOSS, reflective total ocular symptom score)의 기저치 대비 변화량
- (FAS) 14일 동안 GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 **-0.2**로 수치상으로는 GSP 301 NS가 유리했지만 **통계적으로 유의하지는 않았음(p=0.233)**, 6-7일차 및 9-14일차에는 GSP 301 NS가 위약 NS보다 유의하게 우월했음(p<0.05). 게이트키퍼 평가가 충족되지 않았음
 - (PPS) FAS와 유사하였음. GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 **-0.3**으로 14일 동안 수치상으로는 GSP 301 NS가 유리했지만 **통계적으로 유의하지는 않았음(p=0.092)**, 7일, 9-14일에는 GSP 301 NS가 GSP 위약 NS보다 유의하게 더 좋았음(p<0.05).

<14일간의 무작위 배정 투여기간 동안 평균 AM 및 PM rTOSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과 요약(FAS 및 PPS)>

분석군	시험대상자 수		LS Mean (SE)		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	████	████	████	████	████
PPS	████	████	████	████	████	████	████

Figure 4: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline in Average AM and PM rTOSS for Each Day (FAS)

<14일 투여기간 동안 평균 AM 및 PM iTNSS 및 rTOSS의 반복 측정 분석 요약 및 제15일 전체 PRQLQ의 ██████████결과 요약(FAS)>

요법 비교	시험대상자(n) LS 평균 차이(95% CI) P 값		
	평균 AM 및 PM iTNSS	평균 AM 및 PM rTOSS	PRQLQ(S)

					<table><tr><td>GSP 301 NS vs GSP 301 위약 NS</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> a iTNSS 및 rTOSS의 경우, 게이트키퍼 전략 사용 시 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였음. PRQLQ의 경우, 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)가 있었음. 3) 기타 유효성 평가 - 기타 유효성 평가변수의 결과는 전반적으로 GSP 301 NS의 1차 유효성 평가변수와 GSP 301 위약 NS의 1차 유효성 평가변수를 뒷받침함. - 비강 증상 및 PRQLQ와 관련된 평가변수에 대한 치료 차이는 일반적으로 GSP 301 NS에 유리하게 통계적으로 유의했음. - 안구 증상과 관련된 치료 평가변수는 일반적으로 위약 NS 대비 GSP 301 NS의 사용을 뒷받침하는 것으로 나타났음. - GSP 301 NS를 투여한 시험대상자는 위약 NS를 투여한 시험대상에 비해 귀 및 입천장의 가려움증과 관련된 개선 효과가 나타나지 않았음. 4) 연령, 성별, 인종 또는 민족이 유효성에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았음. <안전성/내약성 평가> 위약 NS 군 221명, GSP 301 NS 군 225명 - TEAE의 전체 발생률은 낮았음(1건 이상 TEAE를 경험한 비율). · 위약 NS 군: 10.4%(23/221명) · GSP 301 NS 군: 12.0%(27/225명) - GSP 301 NS 군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(발생률 ≥1%) · 미각장애(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 0%), · 두통(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 1명, 0.5%), · 이비인후과(ENT) 검사 이상(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 3명, 1.4%) - TEAE 중증도: 1건(시험의 유일한 SAE) 제외, 모두 경중 또는 중등도 - 투여 관련 TEAE의 전체 발생률은 낮았음(약 3%). · 위약 NS 군: 2.7%(6/221명) · GSP 301 NS 군: 3.1%(7/225명, 더 높음) - GSP 301 NS 군에서 가장 빈번하게 보고된 투여 관련 TEAE(>1명이 경험) · 미각장애(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 0%), · 이비인후과(ENT) 검사 이상(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 2명, 0.9%) Table 33: Summary of Treatment-related Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) <table><tr><th rowspan="2">System Organ Class Preferred Term</th><th colspan="2">Number (%) of Subjects</th></tr><tr><th>Placebo NS (N=221)</th><th>GSP 301 NS (N=225)</th></tr><tr><td>Number of subjects with any related TEAE</td><td>6 (2.7)</td><td>7 (3.1)</td></tr><tr><td>Nervous system disorders</td><td>0</td><td>3 (1.3)</td></tr><tr><td>Dysgeusia</td><td>0</td><td>3 (1.3)</td></tr><tr><td>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</td><td>4 (1.8)</td><td>2 (0.9)</td></tr><tr><td>Epistaxis</td><td>3 (1.4)</td><td>1 (0.4)</td></tr><tr><td>Nasal discomfort</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr><tr><td>Oropharyngeal pain</td><td>0</td><td>1 (0.4)</td></tr><tr><td>Investigations</td><td>2 (0.9)</td><td>3 (1.3)</td></tr><tr><td>Ear, nose and throat examination abnormal</td><td>2 (0.9)</td><td>3 (1.3)</td></tr></table> N = number of subjects in the treatment group; NS = nasal spray; TEAE = treatment-emergent adverse event. - 사망: 발생하지 않았음. - SAE: 1명(1건) · 위약 NS 군: 바이러스성 뇌수막염(중증, 시험요법과 관련 없음), 회복 확인, 투여 중지/중단 없이 시험 완료 - TEAE로 인한 시험중단 · 위약 도입 기간 중 SAE로 인해 시험중단: 2명 · 무작위 배정 투여기간 동안 TEAE로 인해 시험중단: 5명 (위약 NS 군 1명, GSP 301 NS 군 4명) · 중단을 초래한 AE 또는 TEAE 중 중증 또는 중대한 사례는 없었음 · 모든 중단을 초래한 사례는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주됨 (GSP 301 NS 군에서 발생한 경중 구인두 통증 1건(관련있음) 제외) · 중단을 초래한 모든 사례는 해소되었거나 해소 중이었음	GSP 301 NS vs GSP 301 위약 NS				System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects		Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)	Number of subjects with any related TEAE	6 (2.7)	7 (3.1)	Nervous system disorders	0	3 (1.3)	Dysgeusia	0	3 (1.3)	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.8)	2 (0.9)	Epistaxis	3 (1.4)	1 (0.4)	Nasal discomfort	1 (0.5)	0	Oropharyngeal pain	0	1 (0.4)	Investigations	2 (0.9)	3 (1.3)	Ear, nose and throat examination abnormal	2 (0.9)	3 (1.3)
GSP 301 NS vs GSP 301 위약 NS																																									
System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects																																								
	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)																																							
Number of subjects with any related TEAE	6 (2.7)	7 (3.1)																																							
Nervous system disorders	0	3 (1.3)																																							
Dysgeusia	0	3 (1.3)																																							
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.8)	2 (0.9)																																							
Epistaxis	3 (1.4)	1 (0.4)																																							
Nasal discomfort	1 (0.5)	0																																							
Oropharyngeal pain	0	1 (0.4)																																							
Investigations	2 (0.9)	3 (1.3)																																							
Ear, nose and throat examination abnormal	2 (0.9)	3 (1.3)																																							

					- 활력 징후, 신체 검사, 이비인후과(ENT) 집중 검사, 안과 검사에서 임상적으로 유의한 소견은 관찰되지 않았음. - 시험대상자 1명(GSP 301 NS 군)에서 TEAE(천식)와 일치하는 양측 천명음이 발생하여 시험을 중단한 것을 제외하고, 임상적으로 유의한 소견은 관찰되지 않았음. <제출한 결론> - 전반적으로 이 시험에서 다양한 평가변수를 통해 GSP 301 NS가 위약 NS와 비교하여 SAR이 있는 만 6세~<만 12세 시험대상자에 대해 효과적이었으며 임상적으로 의미 있는 비강 증상 개선을 제공한 것으로 입증되었음. 14일간 투여한 GSP 301 NS는 내약성이 양호했으며 AE 발생률 또는 기타 안전성 평가에서 위약 NS 대비 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았음.
--	--	--	--	--	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[GSP 301-305(3상)]

: 계절성 알레르기성 비염(SAR)이 있는 소아 시험대상자(만 6세~만 12세 미만)에서 위약 나잘스프레이(비강 분무제) 대비 고정용량 복합제 GSP 301 나잘스프레이의 유효성, 안전성, 내약성 평가를 위한 이중 눈가림, 무작위 배정, 평행군 임상시험

<시험목적>

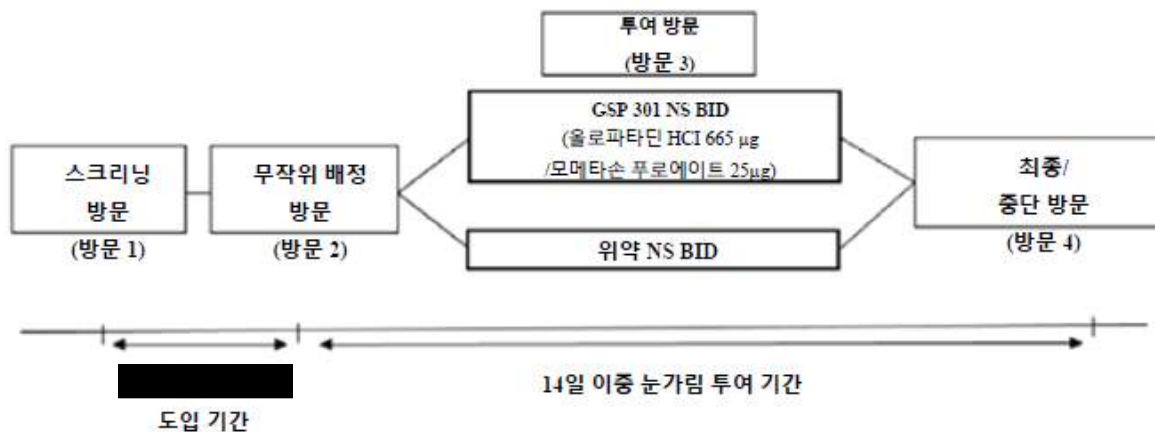
- 1차 목적: 계절성 알레르기성 비염(SAR)이 있는 소아 시험대상자(만 6세 이상 12세 미만)를 대상으로 14일 동안 시험약 나잘 스프레이(GSP 301 NS: 1일 2회 각 비강에 1번씩 분무)의 유효성을 위약 나잘 스프레이(placebo NS)와 비교하기 위한 목적임.
- 2차 목적: 계절성 알레르기성 비염(SAR)이 있는 소아 시험대상자(만 6세 이상 12세 미만)를 대상으로 14일 동안 시험약의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 목적임.

<임상시험 기관> 미국 내 32개 임상시험 실시기관(의료기관)

<시험기간> 최초 등록일 2018.3.16., 최종 관찰종료일 2018.11.14.

<시험설계>

- 임상시험 대상 환자: **계절성 알레르기성 비염(SAR)이 있는 소아 시험대상자(만 6세 이상 12세 미만)**
- 모든 시험 기관은 해당되는 경우 봄 또는 가을 알레르기 시즌에 시험대상자를 등록함
- 무작위 배정(1:1), 다기관, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 임상시험
- [REDACTED] + (무작위 배정) 14일(2주)의 치료기 (구제약 없음, 총 4회 방문)



- 투약방법:

[REDACTED]

: [REDACTED] 무작위배정, [REDACTED]

(치료기 2주) **위약 대조군**: 위약 나잘 스프레이, 1일 2회 각 비강에 1번씩 분무

시험군: 고정용량 복합제 GSP 301 나잘스프레이, 1일 2회 각 비강에 1번씩 분무(Glenmark사 제조 확인)

- 시험대상자 수: 목표 450명(실제 446명)

<선정기준>

- 스크리닝 방문(1차 방문) 당시 **6세 이상 12세 미만의 남성 또는 임신하지 않은 여성 소아**
- 현재 FDA/지역 규정의 모든 기준을 충족하는 사전 동의/승인 양식(시험대상자 및 부모/보호자/법적 보호자)에 서명 동의한 자

<평가변수>

1. 유효성 평가변수

: 사용된 유효성 평가변수는 SAR 시험에서 일반적으로 사용되는 것이며 FDA Draft Guidance for Industry, Allergic Rhinitis, 2016의 권고 사항과 일치함.

1) 1차 유효성 평가변수

: GSP 301 NS에 대한 유효성 자료를 제시하는 3상 임상시험은 적절하고 잘 대조된 시험(GSP 301-305)으로 일차 유효성 평가변수는 다음과 같았음

- 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 반영적 총 비강 증상 점수(rTNSS, reflective total nasal symptom score)의 기저치 대비 변화량

총 비증상 점수(TNSS)는 각각 0점(없음, 명백한 징후/증상 없음)부터 3점(중증, 징후/증상이 참기 어려움)까지 평가되는 콧물, 코막힘, 코 가려움 및 재채기의 개별 비증상을 기준으로 한 복합 점수임.

rTNSS의 경우, 반응 점수는 점수를 기록하기 전 지난 12시간 동안 증상 중증도를 평가했음.

2) 이차 유효성 평가변수(임상적으로 중요한 순서)는 다음과 같았다:

- 14일 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 즉각적 총 비강 증상 점수(iTNSS, instantaneous TNSS)의 기저치 대비 변화량
- 투여군 간 제15일(방문 4)에 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지(RPRQLQ: Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) 점수의 기저치 대비 변화량
- 14일 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 반영적 총 안구 증상점수(rTOSS, reflective total ocular symptom score)의 기저치 대비 변화량

3) 기타 유효성 평가변수

비강 증상

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

안구 증상

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

비강 외 증상

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. 안전성 평가변수

- 이상사례(AE) 및 중대한 이상사례(SAE)
- 활력징후
- 신체 검사
- 귀, 코, 인후(ENT) 및 안과 집중 검진

<유효성 및 안전성 분석>

1. 유효성 분석

- 14일 무작위 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전 및 오후 12시간 rTNSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 1차 유효성 평가변수는 14일 무작위 투여기간 동안의 투여 후 오전 및 오후 평가를 기반으로 각 시험대상자의 평균 점수를 계산하여 도출했음.
- 1차 평가변수에 대한 유의성 검정은 위약 NS 대비 GSP 301 NS의 우월성을 평가하기 위해 수행되었음. 이 치료 비교에 대한 우월성 입증은 요법군 간에 차이가 없다는 귀무가설과 요법군 간에 차이가 있다는 대안가설을 설정하는 가설 검정 접근법을 기반으로 이루어졌음. 이 시험에서는 귀무가설을 잘

못 거부하는 것과 관련된 양면 5%의 위험(유의 수준)이 허용 가능한 것으로 간주되었음.

- 1차 평가변수는 [REDACTED] 사용하여 평가되었음. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- 1차 분석은 FAS에 기반하여 PPS에 기반한 보조 분석(PRQLQ 제외)을 수행했음.
- 2차 평가변수는 1차 평가변수에 대해 설명한 것과 [REDACTED] iTNSS 및 rTOSS와 관련된 2차 평가변수를 분석했음. 베이스라인, 투여 후, 베이스라인 대비 변화에 대한 기술 통계(시험대상자 수, 평균, SD, 중앙값, 최소값, 최대값)가 제공되었다. 1차 분석은 FAS를 기반으로 했으며 이차 분석은 PPS를 기반으로 했음.

2. 안전성 분석

- 기술 통계는 AE, 활력 징후, 신체검사 데이터, 집중 ENT 검사 데이터 및 안과 검사 데이터를 요약하는 데 사용되었음.

<분석군 현황>

- 목표 시험대상자 수: 450명(각군 225명), 실제 대상자수 446명
- 서면동의: [REDACTED]
- 관찰기(도입기) 중지: [REDACTED]
- 무작위 배정: **446명**(위약 나팔 스프레이 221명, 시험약 나팔 스프레이(GSP 301 NS) 225명)
- 임상시험 중지: [REDACTED]명[REDACTED] 이상반응에 의한 투약중지 5명(위약 1명, 시험약 4명 - GSP 301 NS 군에서 발생한 경증 구인두 통증 1건(관련 있음) 제외하고 모두 시험약과 관련 없음), 기타 사유 1명]
- 임상시험 완료: **431명**(위약 나팔 스프레이 216명, 시험약 나팔 스프레이(GSP 301 NS) 215명)
- 주요 유효성 분석대상 집단: **FAS 441명**(위약 나팔 스프레이 219명, 시험약 나팔 스프레이(GSP 301 NS) 222명)
- **PPS: 431명**
- 안전성 분석대상 집단: **446명**

(시험대상자 증례 내역)

Status	Placebo NS	GSP 301 NS	Total
Screened	[REDACTED]		
Screen Failure			
Pre-run-in Period			
Run-in Period			
Randomization Failure			
Randomized	221	225	446
Completed Study, n(%)	216 (97.7)	215 (95.6)	431 (96.6)
Early Termination, n(%)	5 (2.3)	10 (4.4)	15 (3.4)
Withdrawal by Subject	[REDACTED]		
Investigator/Sponsor Decision			
Lost to Follow-up			
Adverse Event			
Other			

<시험대상자 분석군 현황>

Analysis Set Category	Number (%) of Subjects		
	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)	Total (N=446)
Randomized	221 (100)	225 (100)	446 (100)
Not treated as randomized	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
Did not take any study medication	0	0	0
Safety analysis set	221 (100)	225 (100)	446 (100)
Full analysis set	219 (99.1)	222 (98.7)	441 (98.9)
Randomized but excluded from FAS due to lack of post-baseline primary efficacy assessment			
Per protocol set			
In the FAS but excluded from PPS due to major protocol deviation ^a			

FAS = full analysis set; N = number of subjects in the treatment group; NS = nasal spray; PPS = per protocol set.

a: The subjects in this row are part of the FAS (ie, these are not the subjects who lacked post-baseline primary efficacy assessments).

Percentages are based on the number of randomized subjects.

- 무작위 배정 446명 중 무작위 배정과 일치하지 않은 시험대상자 2명 포함은 **안전성 분석 446명**(위약군 221명, 시험약군(GSP 301 NS) 225명)에 포함됨.
 - 위약군 1명(시험대상자 840001-048: 시험약으로 무작위 배정되었으나 위약 투약)
 - 시험약군 1명(시험대상자 840001-049: 위약으로 무작위 배정되었으나 시험약 투약)
- **FAS: 441명** (무작위 배정되어 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품 투여받고 최소 1회 기저치 측정 후 1차 유효성 평가를 받은 모든 시험대상자)
 - 무작위 배정되었지만 기저치 방문 이후 1차 유효성 평가 부족으로 5명은 FAS 제외
- PPS XXXXXXXXXX

〈PPS에서 제외된 대상자 및 제외 사유〉

[illegible]

FAS = full analysis set; IP = investigational product; NS = nasal spray; PPS = per protocol set

* Also excluded from the FAS. Note: "Did not have at least one post-baseline primary efficacy assessment" was not considered to be a major protocol deviation (Section 10.2).

- 위약군 5명: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- 시험약군 10명: [REDACTED]

<인구학적 정보>

- 시험대상자 평균 연령: 위약군 8.6세, 시험약군 8.7세
- 성별: 위약군 남 50%, 여 50%, 시험약군 남 56%, 여 44%
- 인종: 대다수 백인(두 투약군 모두 75% 초과), 히스패닉 또는 라틴계가 아님(두 투약군 모두 60% 초과)

Table 14: Summary of Demographic Data (Safety Analysis Set)

Characteristic Statistics	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)	Total (N=446)
Age (years)			
n (%)	221 (100.0)	225 (100.0)	446 (100.0)
Mean (SD)	8.6 ()	8.7 ()	8.7 ()
Median	9.0	9.0	9.0
Min, Max	6, 11	6, 11	6, 11
Age Group (years), n (%)			
6 to <9	99 (44.8)	100 (44.4)	199 (44.6)
9 to <12	122 (55.2)	125 (55.6)	247 (55.4)
Gender, n (%)			
Male	112 (50.7)	126 (56.0)	238 (53.4)
Female	109 (49.3)	99 (44.0)	208 (46.6)
Race, n (%)			
White	171 (77.4)	170 (75.6)	341 (76.5)
African American	46 (20.8)	48 (21.3)	94 (21.1)
Asian	5 (2.3)	8 (3.6)	13 (2.9)
Other	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	85 (38.5)	67 (29.8)	152 (34.1)
Not Hispanic or Latino	135 (61.1)	158 (70.2)	293 (65.7)
Missing	1 (0.5)	0	1 (0.2)

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the treatment group; n (%) = number (percentage) of subjects; NS = nasal spray; SD = standard deviation.

<투약 준용도>

- 75% 이상 125% 이하 준용률: 두 투약군 모두 약 97% 시험대상자 도달
(7명은 125% 이상의 준용도- 14일 이상 치료를 받음)

Table 15: Summary of Treatment Compliance during the Randomized Treatment Period (Safety Analysis Set)

Treatment Compliance	Number (%) of Subjects	
	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)
<75%	2 (0.9)	2 (0.9)
≥75% to ≤100%	176 (79.6)	183 (81.3)
>100% to ≤125%	39 (17.6)	35 (15.6)
>125%	3 (1.4)	4 (1.8)

BID = twice daily; N = number of subjects in the treatment group; NS = nasal spray.

Note: Treatment duration was 14 days but could have been up to 17 days based on permitted windows for study visits. Therefore, 28 doses (BID dosing for 14 days) was considered 100%. Thus, it was possible for subjects to have treatment compliance >100% and still be compliant with the protocol. This was the case for the 7 subjects with treatment compliance >125% in this table.

[유효성 결과]

: 계절성 알레르기 비염(SAR)을 가진 6세 이상 12세 미만 소아(56% 남성, 44% 여성) 환자에서 1일 2회 각 비강에 1회씩 분무한 결과, 주분석군인 FAS에서 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 14일 투여기간 동안 오전(AM) 및 오후(PM)에 12시간 간격으로 측정된 **반영적 총 비강 증상 점수(rTNSS)의 평균 변화량은 GSP 301 위약 NS 대비 GSP 301 NS에서 우월한 유효성이 입증(p=0.001)되었으며** PPS 분석결과는 FAS와 일치했음.

1) 1차 유효성 평가변수

: 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 **반영적 총 비강 증상 점수(rTNSS, reflective total nasal symptom score)의 기저치 대비 변화량**

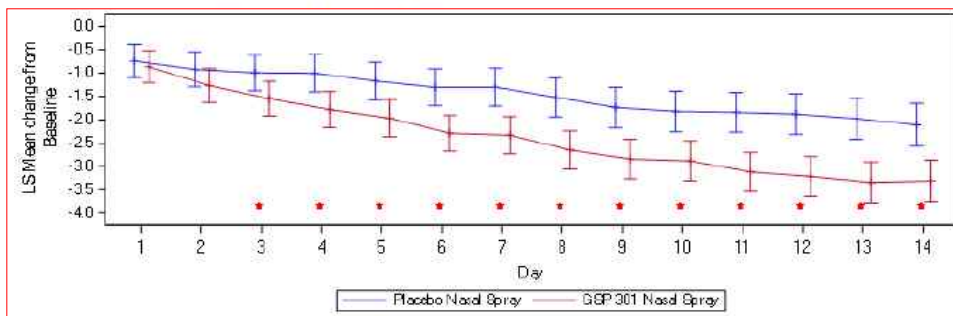
- (FAS) 위약 NS보다 GSP 301 NS에서 더 크게 임상적으로 의미있고 **통계적으로 유의한 개선(p=0.001) 보임.**
 - GSP 301 NS와 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 **-0.6**으로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하여(p = 0.001) GSP 301 NS에 유리했음. 이러한 결과는 SAP에 정의된 사전 지정된 게이트키퍼 전략을 충족했음.
- (PPS) FAS와 유사하였음
 - GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 **-0.6**으로 역시 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하여 GSP 301 NS에 유리했음(p = 0.001).

<14일간의 투여기간 동안 평균 AM 및 PM rTNSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과 요약 (FAS 및 PPS)>

분석군	시험대상자 수		LS Mean (SE)		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	-1.6 ■■■	-2.2 ■■■	-0.6 ■■■	-0.9, -0.2	0.001*
PPS	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

AM = 아침; CI = 신뢰 구간; FAS = 전체 분석군; LS = 최소 제곱; NS = 나잘 스프레이; PM = 저녁; PPS = 임상시험계획서 순응군; rTNSS = 반영적 총 비강 증상점수, *통계적으로 유의함(p<0.05).

Figure 2: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline in Average AM and PM rTNSS for Each Day (FAS)



AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least square; PM = evening;
rTNSS = Reflective Total Nasal Symptom Score.
* Statistically significant (P<0.05).

<측정일별 평균 AM 및 PM rTNSS의 요약(FAS)>

위약 NS					GSP 301 NS				
Average AM and PM rTNSS by Day					Average AM and PM rTNSS by Day				
Day	n	Mean (SD)	Median	Min, Max	Day	n	Mean (SD)	Median	Min, Max
Baseline					Baseline				
1					1				
2					2				
3					3				
4					4				
5					5				
6					6				
7					7				
8					8				
9					9				
10					10				
11					11				
12					12				
13					13				
14					14				

Change from Baseline					Change from Baseline				
Day	n	Mean (SD)	Median	Min, Max	Day	n	Mean (SD)	Median	Min, Max
Baseline					Baseline				
1					1				
2					2				
3					3				
4					4				
5					5				
6					6				
7					7				
8					8				
9					9				
10					10				
11					11				
12					12				
13					13				
14					14				

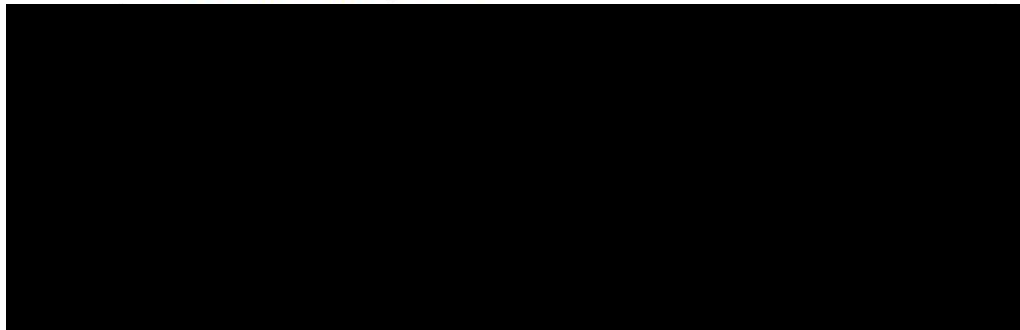
2) 2차 유효성 평가변수:

- ① 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 즉각적 총 비강 증상 점수(iTNSS, instantaneous TNSS)의 기저치 대비 변화량
- (FAS) 위약 NS보다 GSP 301 NS에서 더 크게 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선($p<0.001$) 보임.
 - GSP 301 NS와 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 [REDACTED]로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하여 ($p<0.001$) GSP 301 NS에 유리했음.
 - (PPS) FAS와 유사하였음
 - GSP 301 NS와 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 [REDACTED]로 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의($p<0.001$)하여 GSP 301 NS에 유리했음.

<14일간의 투여기간 동안 평균 AM 및 PM iTNSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과 요약 (FAS 및 PPS)>

분석군	시험대상자 수		LS Mean (SE)		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PPS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Figure 3: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline in Average AM and PM iTNSS for Each Day (FAS)



AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; iTNSS = Instantaneous Total Nasal Symptom Score; LS = least square; PM = evening.
* Statistically significant ($P < 0.05$).

- ② 투여군 간 제15일(방문 4) 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지(PRQLQ: Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) 점수의 기저치 대비 변화량
- (FAS) 위약 NS로 치료한 시험대상자에 비해 GSP 301 NS로 치료한 시험대상자에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨($P < 0.001$). 게이트키퍼 전략이 충족되었음.
 - GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 [REDACTED]으로 통계적으로 유의하게($p < 0.001$) GSP 301 NS에 유리했음.
 - (PPS) 이 평가변수는 PPS에서 분석되지 않았음.

<15일에 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지(PRQLQ) 점수의 기저치 대비 변화량에 대한 ANCOVA 결과 요약(FAS)>

분석군	시험대상자 수		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- ③ 14일 무작위배정 투여기간 동안 시험대상자가 보고한 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 반영적 총 안구 증상점수(rTOSS, reflective total ocular symptom score)의 기저치 대비 변화량
- (FAS) 14일 동안 GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 -0.2 로 수치상으로는 GSP 301 NS가 유리했지만 통계적으로 유의하지는 않았음($p = 0.233$), 6-7일차 및 9-14일차에는 GSP 301 NS가 위약 NS보다 유의하게 우월했음($p < 0.05$). 게이트키퍼 전략이 충족되지 않았음
 - (PPS) FAS와 유사하였음. GSP 301 NS와 GSP 위약 NS 간의 LS 평균 차이는 -0.3 으로 14일 동안 수치상으로는 GSP 301 NS가 유리했지만 통계적으로 유의하지는 않았음($p = 0.092$), 7일, 9-14일에는 GSP 301 NS가 GSP 위약 NS보다 유의하게 더 좋았음($p < 0.05$).

<14일간의 투여기간 동안 평균 AM 및 PM rTOSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 반복 측정 분석 결과 요약 (FAS 및 PPS)>

분석군	시험대상자 수		LS Mean (SE)		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
FAS	219	222	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PPS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Figure 4: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline in Average AM and PM rTOSS for Each Day (FAS)



AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least square; PM = evening;
rTOSS = Reflective Total Ocular Symptom Score.
* Statistically significant ($P < 0.05$).

<14일 투여기간 동안 평균 AM 및 PM iTNSS 및 rTOSS의 반복 측정 분석 요약 및 제15일 전체 PRQLQ의
결과 요약(FAS)>

요법 비교	시험대상자(n) LS 평균 차이(95% CI) P 값		
	평균 AM 및 PM iTNSS	평균 AM 및 PM rTOSS	PRQLQ(S)
GSP 301 NS vs GSP 301 위약 NS	222 vs 219 [Redacted]	222 대 219 [Redacted]	222 대 219 [Redacted]

a iTNSS 및 rTOSS의 경우, 게이트키퍼 전략 사용 시 통계적으로 유의한 차이($p < 0.05$)를 보였음.
PRQLQ의 경우, 통계적으로 유의한 차이($p < 0.05$)가 있었음.

3) 기타 유효성 평가

- 비강 증상 및 PRQLQ와 관련된 평가변수에 대한 치료 차이는 일반적으로 GSP 301 NS에 유리하게 통계적으로 유의했음.
- 안구 증상과 관련된 치료 평가변수는 일반적으로 위약 NS 대비 GSP 301 NS에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 수치적 차이에서 GSP 301 NS 사용이 유리한 것으로 나와 1차 유효성 평가 변수를 일부 뒷받침하는 것으로 보임.
- GSP 301 NS를 투여한 시험대상자는 위약 NS를 투여한 시험대상자에 비해 귀 및 입천장의 가려움증과 관련된 개선 효과가 나타나지 않았음.
- 기타 유효성 평가변수의 결과는 전체적으로 GSP 301 NS의 1차 유효성 평가변수와 GSP 301 위약 NS의 1차 유효성 평가변수를 뒷받침함. GSP 301 NS는 다음 평가변수에서 GSP 301 위약 NS와 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보였음.
- 14일간의 무작위배정 투여기간 동안 베이스라인 대비 [Redacted] 변화:
임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 치료 차이가 GSP 301 NS에 유리하게 나타났음.

(FAS)

평가변수	시험대상자 수		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
[Redacted]	219	222	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	219	222	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* Statistically significant ($P < 0.05$).

평가변수	시험대상자 수		비교 (GSP 301 NS와 위약 NS)		
	위약 NS	GSP 301 NS	LS Mean 차이	95% CI	p값
AM iTNSS	219	222	-0.7	-1.0, -0.3	<0.001*
PM iTNSS	219	222	-0.7	-1.1, -0.4	<0.001*

* Statistically significant ($P < 0.05$).

- 14일간의 무작위배정 투여기간 동안 [REDACTED]의 베이스라인 대비 변화

Table 22: Summary of Repeated Measures Analysis Results for the Change from Baseline in Average AM and PM, AM only, and PM only Reflective and Instantaneous Individual Nasal Symptoms over the 14-day Randomized Treatment Period (FAS)

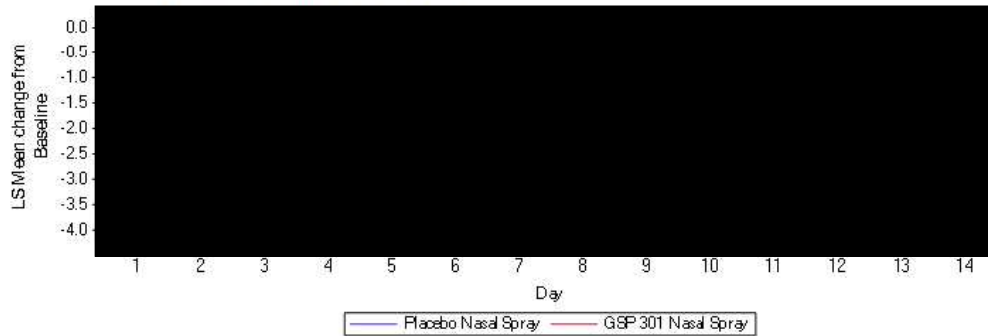
Time of Day & Assessment Type Nasal Symptom	Number of Subjects		Comparison (GSP 301 NS versus Placebo NS)		
	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	95% CI	P-value
[REDACTED]	219	222	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			

AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least squares

* Statistically significant ($P < 0.05$).

- 무작위배정 투여 기간의 [REDACTED] 치료 차이가 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하거나 적어도 수치적으로 GSP 301 NS에 유리하게 나타났음.

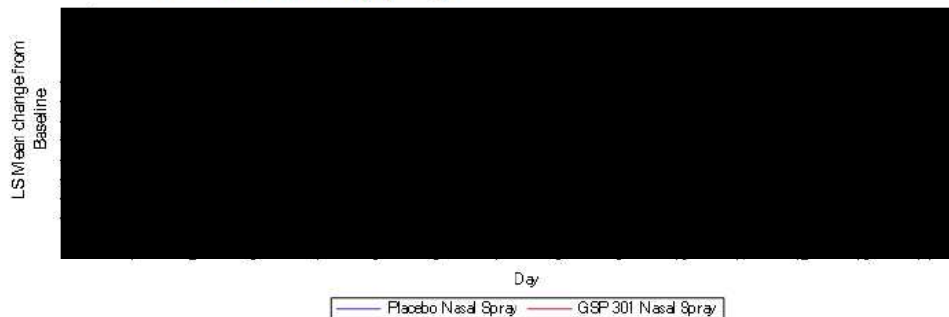
Figure 2: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline [REDACTED] (FAS)



AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least square; PM = evening; [REDACTED]

* Statistically significant ($P < 0.05$).

Figure 3: LS Means with 95% CIs of Change from Baseline [REDACTED] (FAS)



AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; [REDACTED]
Score; LS = least square; PM = evening.

* Statistically significant ($P < 0.05$).

Table 23: Summary of Repeated Measures Analysis Results for the Change from Baseline in [REDACTED] Treatment Period (FAS)

Parameter	Number of Subjects		Comparison (GSP 301 NS versus Placebo NS)		
	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	95% CI	P-value
[REDACTED]	219	222	-0.1	-0.4, 0.2	[REDACTED]

AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; [REDACTED]
LS = least square; NS = nasal spray; PM = evening.

Table 24: Summary of Repeated Measures Analysis Results for the Change from [REDACTED] 14-day Randomized Treatment Period (FAS)

Parameter	Number of Subjects		Comparison (GSP 301 NS versus Placebo NS)		
	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	95% CI	P-value
[REDACTED]	219	222	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	219	222	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least square; NS = nasal spray; PM = evening; rTOSS = Reflective Total Ocular Symptom Score.

Table 25: Summary of Repeated Measures Analysis Results for the Change from Baseline in AM iTOSS and PM iTOSS over the 14-day Randomized Treatment Period (FAS)

Parameter	Number of Subjects		Comparison (GSP 301 NS versus Placebo NS)		
	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	95% CI	P-value
AM iTOSS	219	222	-0.1	-0.4, 0.1	0.349
PM iTOSS	219	222	-0.1	-0.5, 0.2	0.454

AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; iTOSS = Instantaneous Total Ocular Symptom Score; LS = least square; NS = nasal spray; PM = evening.

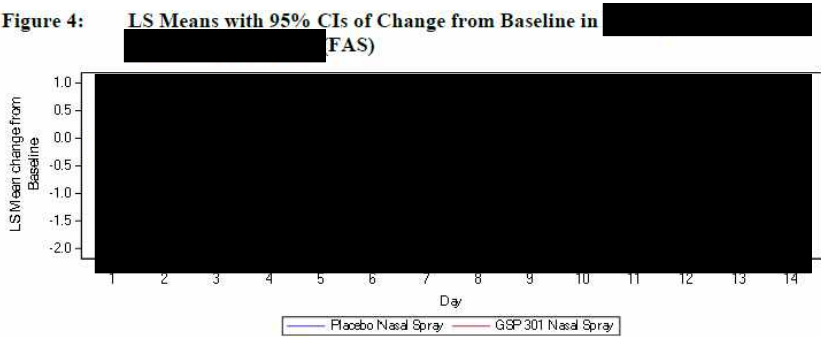
Table 26: Summary of Repeated Measures Analysis Results for the Change from Baseline in [REDACTED] Randomized Treatment Period (FAS)

Time of Day & Assessment Type Nasal Symptom	Number of Subjects		Comparison (GSP 301 NS versus Placebo NS)		
	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	95% CI	P-value
[REDACTED]	219	222		[REDACTED]	[REDACTED]
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			
	219	222			

AM = morning; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least square; NS = nasal spray; PM = evening.

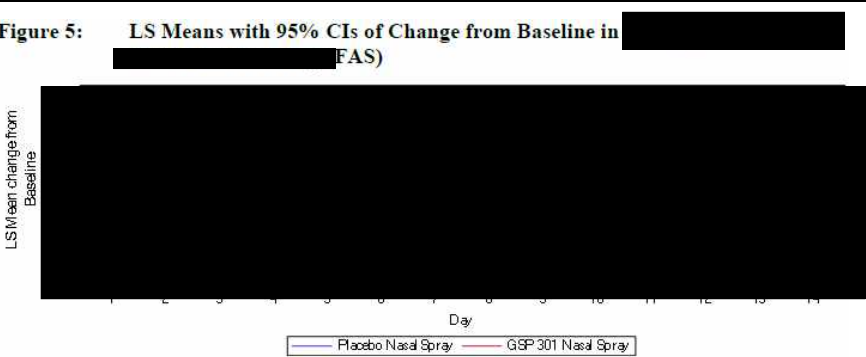
* Statistically significant ($P < 0.05$).

- 무작위배정 투여 기간의 [redacted] 치료 차이는 수치적으로 GSP 301 NS에 유리했으며 일부 치료일(무작위배정 투여 기간의 마지막 [redacted]에 통계적 유의성에 도달함)에 통계적으로 유의했음.



* Statistically significant ($P<0.05$).

- 무작위배정 투여 기간의 [redacted] 변화: 치료 차이는 수치적으로 GSP 301 NS에 유리했으며 무작위배정 투여 기간 후반의 일부 치료일에는 통계적 유의성에 도달했음.
 - [redacted] 각 날에 통계적 유의한 차이를 보이지 않았음.
 - [redacted]



Source: [Figure 11.2.1.5](#), [Table 14.2.3.11.2](#).

- [redacted] GSP 301 NS에 대한 통계적으로 유의한 치료 차이 (FAS, [redacted])

Table 14.2.3.28.2
Summary of [redacted] Analysis Results of Physician Assessment of Nasal Symptoms Score (PNSS) and individual assessments at Day 15 (Full Analysis Set)

Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	n		LS Mean (SE)		Comparison between GSP 301 NS and Placebo NS			
	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
GSP 301 NS vs. Placebo NS	[redacted]							

(FAS, ██████████)

콧물	Rhinorrhea	n		LS Mean (SE)		Comparison between GSP 301 NS and Placebo NS			
	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221	-0.6 (0.07)	-0.9 (0.07)	-0.3	0.07	(-0.4, -0.1)	< 0.001
코막힘	Nasal Congestion	n		LS Mean (SE)		Comparison between GSP 301 NS and Placebo NS			
	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	218	-0.7 (0.07)	-0.9 (0.08)	-0.2	0.11	(-0.5, 0.0)	0.022
코 가려움	Nasal Itching	n		LS Mean (SE)		Comparison between GSP 301 NS and Placebo NS			
	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221	-0.6 (0.07)	-0.9 (0.06)	-0.3	0.07	(-0.4, -0.1)	< 0.001
재채기	Sneezing	n		LS Mean (SE)		Comparison between GSP 301 NS and Placebo NS			
	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221	-0.6 (0.07)	-0.9 (0.07)	-0.2	0.07	(-0.4, -0.1)	< 0.001

- ██████████)에서 GSP 301 NS에 대한 통계적으로 유의한 치료 차이, 나머지 영역(████████)에서 GSP 301 NS에 대한 수치상 치료 차이 보임.

(FAS, ██████████)

Table 14.2.2.3.2
Summary of ANCOVA Analysis Results of the Overall PRQLQ Score and Individual Domains on Day 15
(Full Analysis Set)

Overall PRQLQ

Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	n		LS Mean (SE)		Comparison between GSP 301 NS and Placebo NS			
	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221	-0.5 (0.08)	-0.8 (0.08)	-0.3	0.09	(-0.5, -0.1)	< 0.001

(FAS, PRQLQ 개별)

████████	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221						
████████	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221						
████████	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221						
████████	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221						
████████	Treatment Group Comparison (GSP 301 NS vs. Placebo NS)	Placebo NS	GSP 301 NS	Placebo NS	GSP 301 NS	LS Mean Difference	SE of LS Mean Difference	95% CI	P-value
	GSP 301 NS vs. Placebo NS	219	221						

4) 하위분석

: 연령, 성별, 인종 또는 민족이 유효성에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았음.

[안전성 결과]

(안전성 분석군) 총 446명: 위약 NS 군 221명, GSP 301 NS 군 225명 (남성 238명, 여성 208명)

1. 전체 노출기간: 투여군 간 무작위배정 투약기간은 유사함

Table 30: Summary of Extent of Exposure during the Randomized Treatment Period (Safety Analysis Set)

Category Statistic	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)
Number of Days on Treatment		
Mean (SD)		
Median	15.0	15.0
Min, Max	1, 19	1, 19
Number of Days in the Study^a		
Mean (SD)		
Median	15.0	15.0
Min, Max	4, 54	1, 21

Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the treatment group; NS = nasal spray; SD = standard deviation.

^a Number of days on study = End of Study Date - Enrollment Date (Screening Visit) +1

2. 이상반응

- TEAE(약물 투여 후 이상사례)의 전체 발생률은 낮았음(1건 이상 TEAE를 경험한 비율).

· 위약 NS 군: 10.4%(23/221명)

· GSP 301 NS 군: 12.0%(27/225명)

Table 31: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events During the Randomized Treatment Period (Safety Analysis Set)

Category	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)
Number (%) of Subjects		
Any TEAE	23 (10.4)	27 (12.0)
Any related TEAE	6 (2.7)	7 (3.1)
Any severe TEAE	1 (0.5)	0
Any moderate TEAE	10 (4.5)	6 (2.7)
Any mild TEAE	16 (7.2)	21 (9.3)
Any fatal treatment-emergent SAE	0	0
Any treatment-emergent SAE (including fatal events)	1 (0.5)	0
Any TEAE leading to study discontinuation	1 (0.5)	4 (1.8)
Number of TEAEs		
All TEAEs	31	33
Severity		
Mild	18	25
Moderate	12	8
Severe	1	0
Relationship to Study Drug		
Related	7	9
Not Related	24	24
TEAEs leading to study discontinuation	2	6
TEAEs leading to death	0	0
Treatment-emergent SAEs (including fatal events)	1	0
Related treatment-emergent SAEs	0	0

- GSP 301 NS 군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(발생률 $\geq 1\%$)
 - 미각장애(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 0%),
 - 두통(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 1명, 0.5%),
 - 이비인후과(ENT) 검사 이상(3명, 1.3%) (위약 NS 군: 3명, 1.4%)
- TEAE 중증도: 1건(시험의 유일한 SAE) 제외, 모두 경증 또는 중등도

Table 32: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)
Number of subjects with any TEAE	23 (10.4)	27 (12.0)
Infections and infestations	10 (4.5)	5 (2.2)
Bronchitis	1 (0.5)	0
Conjunctivitis	0	2 (0.9)
Coxsackie viral infection	1 (0.5)	0
Gastroenteritis	1 (0.5)	1 (0.4)
Gastroenteritis viral	1 (0.5)	0
Meningitis viral	1 (0.5)	0
Nasopharyngitis	1 (0.5)	0
Otitis media	2 (0.9)	0
Otitis media acute	0	1 (0.4)
Sinusitis	1 (0.5)	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection	2 (0.9)	1 (0.4)
Viral infection	1 (0.5)	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.5)	0
Immune system disorders	0	1 (0.4)
Allergy to arthropod bite	0	1 (0.4)
Nervous system disorders	2 (0.9)	7 (3.1)
Dysgeusia	0	3 (1.3)
Headache	1 (0.5)	3 (1.3)
Post-traumatic headache	0	1 (0.4)
Sinus headache	1 (0.5)	0
Ear and labyrinth disorders	0	1 (0.4)
Ear pain	0	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (4.1)	5 (2.2)
Asthma	1 (0.5)	2 (0.9)
Epistaxis	5 (2.3)	2 (0.9)
Nasal discomfort	1 (0.5)	0
Oropharyngeal pain	1 (0.5)	1 (0.4)
Rhinitis perennial	1 (0.5)	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)
Gastrointestinal disorders	1 (0.5)	5 (2.2)
Abdominal discomfort	0	1 (0.4)
Abdominal pain	0	1 (0.4)
Abdominal pain upper	1 (0.5)	1 (0.4)
Diarrhoea	0	2 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.5)	0
Dermatitis	1 (0.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (0.9)
Pain in extremity	0	2 (0.9)
Investigations	3 (1.4)	3 (1.3)
Ear, nose and throat examination abnormal	3 (1.4)	3 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.5)	2 (0.9)
Ligament sprain	0	1 (0.4)
Scratch	1 (0.5)	0
Traumatic haemorrhage	0	1 (0.4)

N = number of subjects in the treatment group; NS = nasal spray; TEAE = treatment-emergent adverse event.

- 투여 관련 TEAE의 전체 발생률은 낮았음(약 3%).
 - 위약 NS 군: 2.7%(6/221명)
 - GSP 301 NS 군: 3.1%(7/225명, 더 높음)
- GSP 301 NS 군에서 가장 빈번하게 보고된 투여 관련 TEAE(>1명이 경험)
 - 미각장애: 위약 NS 군 0%, GSP 301 NS 군 1.3%(3/225명)
 - 이비인후과(ENT) 검사 이상: 위약 NS 군 0.9%(2/221명), GSP 301 NS 군 1.3%(3/225명)

Table 33: Summary of Treatment-related Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo NS (N=221)	GSP 301 NS (N=225)
Number of subjects with any related TEAE	6 (2.7)	7 (3.1)
Nervous system disorders	0	3 (1.3)
Dysgeusia	0	3 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.8)	2 (0.9)
Epistaxis	3 (1.4)	1 (0.4)
Nasal discomfort	1 (0.5)	0
Oropharyngeal pain	0	1 (0.4)
Investigations	2 (0.9)	3 (1.3)
Ear, nose and throat examination abnormal	2 (0.9)	3 (1.3)

N = number of subjects in the treatment group; NS = nasal spray; TEAE = treatment-emergent adverse event.

- 사망: 발생하지 않았음

- SAE: 1명(1건)

- 위약 NS 군: 바이러스성 뇌수막염(시험대상자 840033-025, 중증, 시험요법과 관련 없음), 회복 확인 (투약기간 10일째 발생, 12일째 해소), 투여 중지/중단 없이 시험 완료

- TEAE로 인한 시험중단 발생률(1.12%)

- 위약 도입 기간 중 SAE로 인해 시험중단: 2명
- 무작위 배정 투여기간 동안 TEAE로 인해 시험중단: 5명
(위약 NS 군) 0.45%(1명/221명) : 1명(중이염 및 URTI(상기도 감염))
(GSP 301 NS 군) 1.7%(4명/225명) : 1명(천식 및 부비동염), 1명(천식), 1명(결막염 및 급성 중이염) 1명 (구인두 통증)
- 중단을 초래한 AE 또는 TEAE 중 중증 또는 중대한 사례는 없었음
- 모든 중단을 초래한 사례는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주됨 (GSP 301 NS 군에서 발생한 경증 구인두 통증 1건(관련있음) 제외)
- 중단을 초래한 모든 사례는 해소되었거나 해소 중이었음

Table 34: Subjects Withdrawn due to an Adverse Event During the Randomized Treatment Period (Safety Analysis Set)

Subject ID	MedDRA Preferred Term	Severity	Relationship
Placebo NS Group			
840001-007	Otitis media	Moderate	Not Related
	URTI	Moderate	Not Related
GSP 301 NS Group			
840001-004	Asthma	Moderate	Not Related
	Sinusitis	Moderate	Not Related
840011-019	Asthma	Moderate	Not Related
840031-026	Conjunctivitis	Moderate	Not Related
	Otitis media acute	Moderate	Not Related
840041-023	Oropharyngeal pain	Mild	Related

ID = identification; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NS = nasal spray; URTI = upper respiratory tract infection.

- 활력 징후, 신체 검사, 이비인후과(ENT) 집중 검사, 안과 검사에서 임상적으로 유의한 소견은 관찰되지 않았음.
- 시험대상자 1명(GSP 301 NS 군, #840011-019)에서 TEAE(천식)와 일치하는 양측 천명음이 발생하여 시험을 중단(임상시험 8일, 약물 관련성 없음)한 것을 제외하고, 임상적으로 유의한 소견은 관찰되지 않았음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 2.5.5.6 참고)

- 6세 이상 12세 미만 소아의 계절 알레르기 비염에 대해 호주, 캐나다 등에서 허가된 바 있으며, 해당 연령에 대해 해외 시판 후 사용경험에 대한 누적 합산 자료를 제출함.
 - 글로벌 안전성 데이터베이스(Global Safety database)에서 추출한 리알트리스나잘스프레이와 관련된 모든 개별 이상사례 보고서(ICSRs)에서 누적 총 657례가 보고되었고, 이 중 6세 이상 12세 미만 연령에서 보고된 건은 13례(미국 4, 호주 4, 러시아/페루/케냐/아일랜드/핀란드 각 1례)였음. 자발적 보고 12례와 의뢰사 임상시험 보고 1례에 해당하며, 1례는 2건 이상의 이상반응 PT가 포함될 수 있어 보고된 이상반응은 총 24건에 해당함.
 - 가장 자주 보고된 사례(2건 이상)는 제품 사용 문제(7건). Device 막힘, 미승인 적응증(만성 비염, 알러지)에 사용(각 2건씩)으로 임상적 이상반응을 보고한 사례는 없었음.
 - 이 중 중대한(Serious) 이상사례는 1건(Meningitis viral, 바이러스성 뇌수막염)으로, 8세 환자에서 바이러스성 뇌수막염(두통, 발열 등 증상 포함)이 의심된다고 보고되었으나, 관련 실험실검사 보고서가 부족하고 약물 관련성이 없는 것으로 간주되었음.
 - 그 외의 경우, 6세 이상 12세 미만에서 리알트리스나잘스프레이의 사용경험은 기존에 알려진 약물의 안전성 프로파일과 일치함.
 - 글로벌 안전성 데이터베이스(2024.5.28. 기준)에서 누적 보고된 이상사례 중 1건의 중대한 이상반응(바이러스성 뇌수막염)은 약물 관련성이 없고, 그 외 6세 이상 12세 미만에 대한 사용경험에서 새로운 이상반응은 없었으며 기존에 알려진 안전성 프로파일 범위에 해당되어 안전성 우려는 낮을 것으로 판단됨.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 유효성 개요

SAR 이 있는 6세 이상 12세 미만 소아:

6세 이상 12세 미만 소아의 SAR 및 관련 안구 증상의 대증 치료에 대한 GSP 301 NS의 유효성은 시험 GSP 301-305(무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 시험) 결과에 의해 뒷받침됨. 이 시험에서는 GSP 301 NS(1번 분무/비공 BID로 투여)와 GSP 301 위약 NS의 유효성을 비교했으며, 14일 동안 투여했을 때 SAR이 있는 소아 시험대상자에게 임상적 유의성의 증거가 제공되었음.

제안된 $\geq$ 만 6세 ~ <만 12세 소아 SAR 적응증은 다음을 포함한 종합적인 근거를 기반으로 함:

- 수행한 2주 제3상 시험 GSP 301-305에서 입증된 만 6세 이상 만 12세 미만 SAR 소아에서 위약 대비 GSP 301 NS(제안된 용량)의 안전성 및 유효성.
- SAR이 있는 만 3~11세 소아에서 모메타손(나조넥스)의 확립된 안전성 및 유효성과 GSP 301 NS에 대해 제안된 동일한 모메타손의 총 일일 용량(즉, $100 \mu\text{g/day}$).
- SAR이 있는 만 6~11세 올로파타딘(파타나제, USA)의 확립된 안전성 및 유효성과 GSP 301 NS에 대해 제안된 동일한 올로파타딘의 총 일일 용량(즉, 올로파타딘 염산염: $2660 \mu\text{g/day}$).
- 캐나다에서 20여년 동안 시판된 개별 단일 성분(모메타손 푸로에이트 및 올로파타딘)의 안전성 프로파일은 이미 확립되어 있음.
- 시험 GSP 301-305에서 소아 집단($\geq$ 만 6세~<만 12세)의 두 단일 성분에 대한 노출 추정치에 대한 분석은 약동학 시뮬레이션과 성인 시험대상자(>만 12세)의 체중으로 환산한 집단 PK 매개변수를 사용하여 실시되었음. 시뮬레이션에서 모메타손과 올로파타딘 모두 비강 당 1번씩 분무 BID 투여 후 소아 노출은 비공 당 2번씩 분무 BID 투여 후 성인 노출과 유사한 것으로 나타났음.

- 제출한 유효성 결론

일차 평가변수인 14일의 무작위배정 투여기간 동안 평균 AM 및 PM rTNSS의 베이스라인 대비 변화의 경우, GSP 301 NS는 GSP 301 위약 NS에 비해 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선이 나타났음. GSP 301 NS와 GSP 301 위약 NS를 비교한 결과, AM rTNSS와 PM rTNSS에서도 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 나타나 1차 평가변수를 뒷받침했음. 2차 유효성 평가변수인 평균 AM 및 PM iTNSS, AM iTNSS 및 PM iTNSS에서도 GSP 301 NS가 GSP 301 위약 NS에 비해 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음(치료 차이가 임상적으로 의미 있지만 통계적 유의성에 도달하지 못한 제2일 PM iTNSS는 제외).

베이스라인에서 제15일까지의 PRQLQ 전체 점수 변화의 2차 평가변수에서 GSP 301 NS는 GSP 301 위약 NS에 비해 치료 효과가 통계적으로 유의했음.

4가지 개별 영역(활동 제한, 실용적 문제, 비강 증상, 기타 증상)에서도 통계적으로 유의한 치료 차이가 관찰되었으며, 눈 증상 영역의 치료 차이는 통계적으로 유의하지는 않았지만 수치적으로는 GSP 301 NS에 유리한 것으로 나타났음. 개별 비강 증상(비출혈, 콧물, 코 가려움증, 재채기)은 반사 점수 및 즉각 점수(AM과 PM 평균, AM만, PM만) 모두에서 GSP 301 NS가 통계적으로 유의하게 유리한 것으로 나타났음. 이러한 결과는 전체 PRQLQ로 측정된 QOL 평가의 개선으로 뒷받침됨. $\geq 6 \sim < 12$ 세 소아에서 GSP 301 NS를 투여한 후 통계적으로 유의하게 개선된 전체 PRQLQ(비결막염의 다른 증상 및 제한 사항 중 비강 및 안구 증상 포함)는 GSP 301 위약 NS와 비교하여 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났음.

14일간의 무작위배정 투여기간 동안 평균 AM 및 PM rTOSS의 베이스라인 대비 변화라는 2차 평가변수의 경우, 치료 차이는 수치적으로는 GSP 301 NS에 유리했지만 통계적으로 유의하지는 않았으며, 6-7일 및 9-14일에 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선이 GSP 301 NS가 위약 NS($p < 0.05$)에 비해 유리한 것으로 관찰되었음. 일관된(수치상으로는 GSP 301 NS에 유리하지만 통계적으로 유의하지는 않은) 결과가 AM rTOSS, PM rTOSS, 평균 AM 및 PM iTOSS, AM iTOSS 및 PM iTOSS에 대해 관찰되었음.

전반적으로 이 임상시험은 다양한 평가변수를 통해 GSP 301 NS가 GSP 301 위약 NS와 비교하여 SAR이 있는 6세 이상 12세 미만 소아 환자의 비강 증상을 임상적으로 의미 있게 개선하는 데 효과적이라는 것을 입증했음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- SAR이 있는 6세 이상 12세 미만의 소아 환자를 대상으로 한 GSP 301-305 임상시험에서 GSP 301 NS는 시험대상자(6세 이상 12세 미만)에서 내약성이 양호했으며 안전성 프로파일(TEAE, 임상실험실 수치, 활력 징후, 신체검사 결과 및 ENT 검사에 근거)에서 위약과 유사하고 임상적으로 중요한 차이가 관찰되지 않았음.
- GSP 301 NS를 투여받은 시험대상자의 $\geq 1\%$ 에서 보고된 미각장애는 위약보다 더 높은 발생률을 보인 단일 TEAE였음. 이 기준을 충족한 다른 TEAE는 없었음.
- 전반적으로 알레르기성 비염(AR)에서 시판 중인 단독요법의 확립된 안전성 프로파일과 기존 12세 이상 청소년 및 성인 대상 GSP 301 NS으로 수행한 제2상 및 제3상 임상시험에서 안전성 프로파일과 유사함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6 참고)

- 대상질환: 계절성 알레르기 비염
- 임상시험결과에 대한 유익성/위해성 평가
 - 계절성 알레르기성 비염(SAR) 있는 만 6세 이상 만 12세 미만 소아에서 2주간 1일 2회 각 비강에 1번씩 분무하는 용법용량으로 실시한 임상시험(GSP 301-305)에서 다양한 평가변수를 통해 위약과

비교하여 신청품목이 효과적이었으며 임상적으로 의미 있는 비강 증상 개선의 우월성을 입증함.

- 또한, 만 6세 이상 12세 미만 소아 시험대상자에게도 내약성이 양호했으며 안전성 프로파일에서 위약과 큰 차이가 없고, 만 12세 이상 청소년 및 성인에서 1일 2회 각 비강에 2회 분무 시 안전성 프로파일과 유사하여 6세 이상 SAR 환자에 사용 시 안전성에 큰 우려는 없을 것으로 판단됨.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 1건의 핵심 3상 임상시험을 통해, 계절성 알레르기 비염을 가진 6세 이상 12세 미만의 소아에서 일차 평가 변수인 기저치 대비 14일 치료 기간 동안 오전(AM) 및 오후(PM)에 12시간 간격으로 측정된 반영적 총 비강 증상 점수(rTNSS, reflective total nasal symptom score)의 기저치 대비 변화량은 위약과 비교하여 시험약(GSP 301 NS)에서 우월한 유효성이 입증되었음.
이차 유효성 평가변수 결과 중 14일간 투여기간 동안 평균 오전(AM) 및 오후(PM) 12시간 즉각적 총 비강 증상 점수(tTNSS)의 기저치 대비 변화량($p < 0.001$), 베이스라인에서 제15일(방문 4)까지 전체 소아 비결막염 삶의 질 설문지(PRQLQ) 점수의 기저치 대비 변화량($p < 0.001$)에서 위약 대비 시험약에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰되어 시험약의 1일 2회, 각 비강에 1회 요법이 소아 시험대상자의 SAR 증상을 개선하는 데 효과적임을 보임.
- 시험약의 유효성은 단일성분인 비강 내 모메타손푸로에이트(SAR 및 PAR이 있는 2~11세 소아에서) 및 비강 내 올로파타딘(SAR이 있는 6~11세 소아에서 FDA 승인된 PATANASE)의 확립된 안전성과 유효성도 6세 이상 12세 미만 소아에서 시험약에 제안된 것과 동일한 일일 총 활성 성분 용량으로 뒷받침됨. 시뮬레이션 결과, 시험약의 일일 총 용량의 절반을 투여한 소아(6세 이상 12세 미만) 시험대상자에서 올로파타딘과 모메타손의 약동학 추정치는 성인 시험대상자에서 권장 용량인 비공당 2회 분무 BID로 시뮬레이션 및 관찰한 자료와 유사한 것으로 나타났다.
- 각 연령별 고른 분포가 확인되며, 연령, 성별, 인종 또는 민족이 유효성에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았음.
- 안전성, 내약성과 관련하여, 14일 동안 투여된 시험약(GSP 301 NS)은 양호한 내약성을 보였으며 위약과 비교하여 AE 발생률 또는 기타 안전성 평가에서 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았음.
- 전반적 임상시험 결과를 고려하여 계절성 알레르기 비염을 가진 6세 이상 12세 미만의 환자에서 1일 2회 각 비강에 1회씩 사용에 대한 유효성, 안전성이 인정됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

: 호주, 캐나다 허가사항에는 변경 신청사항이 반영되었으나, 미국, 영국, 독일 등은 반영되지 않았음.

1) 복합제:

(호주) 허가(2019.12.11.): **RYALTRIS**[®](olopatadine hydrochloride and mometasone furoate monohydrate) Nasal Spray, Glenmark Specialty SA.

(캐나다) 허가(2022.9.21.) **PrRYALTRIS**[®](Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Nasal Spray Suspension, 665 mcg olopatadine hydrochloride and 25 mcg mometasone furoate (as monohydrate) per delivered dose; nasal spray, Glenmark Specialty SA.

(미국) 허가(2022.1.13.): **RYALTRIS**(olopatadine hydrochloride and mometasone furoate monohydrate nasal spray), Glenmark Specialty SA

(영국) 허가(2021.5.11.): **RYALTRIS**(25 micrograms/actuation+600 micrograms/actuation Nasal Spray, suspension), Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited

(독일) 허가(2021.11.21.): **Ryaltris** 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

2) 단일제:

(미국) 올로파타딘염산염, 모메타손푸로에이트 단일제로서 비강분무액 허가

- **Pantanase**(olopatadine hydrochloride) Nasal spray, Novatis, 2008.4.15. 허가(0.6%, olopatadine hydrochloride in 100-microliter spray, 30.5g/병(240회)), **0.665 mg/spray**
 - the relief of the symptoms of **seasonal allergic rhinitis** in adults and children 6 years of age and older
 - 성인 및 12세 이상 청소년: 1회 각 비공에 2번씩, 1일 2회 분무,
6세~11세 어린이: 1회 각 비공에 1번씩(665 μ g), 1일 2회 분무
- **NASONEX**[®](mometasone furoate monohydrate) Nasal Spray, 50 mcg, MSD, 1997.10.1. 허가(50 μ g mometasone furoate in 100-microliter spray, **EQ 0.05mg base/spray**)
 - Treatment of Nasal Symptoms of Allergic Rhinitis
 - : Adults & Adolescents (12 yrs. and older): 2 sprays in each nostril once daily Children (2-11 yrs.): 1 spray in each nostril once daily
 - Treatment of Nasal Congestion Associated with **Seasonal Allergic Rhinitis**
 - : Adults & Adolescents (12 yrs. and older): 2 sprays in each nostril once daily
Children (2-11 yrs.): 1 spray in each nostril once daily
 - Prophylaxis of Seasonal Allergic Rhinitis
 - : Adults & Adolescents (12 yrs. and older): 2 sprays in each nostril once daily
 - Treatment of Nasal Polyps
 - : Adults (18 yrs. and older): 2 sprays in each nostril twice daily. 2 sprays in each nostril once daily may also be effective in some patients.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 적응증 국내 기 허가품목과 허가사항 비교

품목	리알트리스나잘스프레이액	나조넥스나잘스프레이	나자플렉스나잘스프레이
업체	(주)유한양행	한국오가논(주)	한림제약(주)
허가	2020.6.22. 수입허가	1998.9.17. 수입허가	2012.11.16. 제조허가
주성분	모메타손푸로에이트일수화물 0.259 mg (모메타손푸로에이트 0.25mg/mL) 올로파타딘염산염 6.65mg (올로파타딘 6mg/mL)	모메타손푸로에이트(일수화물) 0.517 mg (모메타손푸로에이트 0.5mg/mL)	모메타손푸로에이트 0.5mg/mL 아젤라스틴염산염 1.4mg/mL

분무량	이 약으로서 0.1mL/회 분무	이 약으로서 100mg/회 분무	이 약으로서 100mg/회 분무
1일 총 투여량	모메타손푸로에이트 0.2mg(12세 이상), 0.1 mg(6세 이상 12세 미만) 올로파타틴 4.8mg(12세 이상), 2.4 mg(6세 이상 12세 미만)	모메타손푸로에이트 0.2mg(12세 이상), 0.1 mg(6세 이상 12세 미만)	모메타손푸로에이트 0.2mg(12세 이상) 아젤라스틴염산염 0.56mg
효능 효과	(기 허가) 성인 및 12세 이상 청소년: 계절 알레르 기비염 증상의 치료 → (변경 신청) 6세 이상에서의 계절 알레르기비염 증상의 치료	1. 성인 및 2세 이상의 소아 : 계절 알 레르기비염 및 연중비염. 중등도~중 증의 계절 알레르기 비염의 증상이 있었던 환자에서 예방요법은 화분기 시작 예정일(알러젠 노출예정일)의 2~4주 전에 시작할 수 있다. 2. 18세 이상의 성인 : 비염증 3. 성인 및 12세 이상의 청소년 : 중증의 세균 감염이 없는 급성 비부비동염	연중 알러지성 비염
용법 용량	(변경 전) 계절 알레르기 비염: 하루2회 각 비공 에 2번씩 분무하십시오. → (변경 신청) 12세 이상에서의 계절 알레르기 비염: 하루2회 각 비공에 2번씩 분무하십시오. 6세~11세의 계절 알레르기 비염: 하루 2회 각 비공에 1번씩 분무하십시오. (이하 생략)	1. 알레르기 비염 1) 성인 및 12세 이상 청소년 : 1일 1회 각 비공마다 2회 분무(1일 총 4회), 증상에 따라 각 비공당 1회~4회 (1 일 총 2회~8회) 사이 증감 2) 2 ~11세의 어린이 : 1일 1회, 각 비공마다 1회 분무(1일 총 2회) (이하 생략)	12세 이상의 소아 및 성인 : 1일 2회, 각 비공마다 1회 분무(1일 총 4회) (펌프를 1회 누를 때마다 이 약으로서 100mg씩 방출되며, 이것은 모메타손푸 로에이트 0.05mg과 아젤라스틴염산염 0.14mg을 포함한다. 1일 총 용량은 모 메타손푸로에이트 0.2mg과 아젤라스틴 염산염 0.56mg이다.)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)유한양행	허가일	2020-06-22
제품명	리알트리스나잘스프레이액	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP (ver2.2, 2024.5.31.)
주성분 및 함량	1 mL 중 올로파타딘염산 6.65 mg(올로파타딘으로서 6mg), 모메타손푸로에이트일수화물 0.259 mg(모메타손푸로에이트로서 0.25 mg)		
효능·효과	6세 이상 소아 및 성인에서의 계절 알레르기비염 증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당사항 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
(1) 비 중격 천공 (2) 눈 이상반응(백내장, 녹내장, 안압증가, 맥락망막 이상) (3) 면역저하 환자에서 사용 시 감염 위험 (4) 과민반응	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임신 및 수유부	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 해당 없음

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)