

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2012년 10월 25일

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한림제약(주)	② 문서번호	20120075562(2012.06.05)																		
③ 제 품 명	나자플렉스나잘스프레이	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 132																		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 mL 중, <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 30%;">원료명</th> <th style="width: 10%;">규 격</th> <th style="width: 10%;">분 량</th> <th style="width: 10%;">단 위</th> <th style="width: 15%;">비 고</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>모메타손푸로에이트</td> <td>EP</td> <td>0.5</td> <td>밀리그램</td> <td></td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>아젤라스틴염산염</td> <td>BP</td> <td>1.4</td> <td>밀리그램</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	비 고	주성분	모메타손푸로에이트	EP	0.5	밀리그램		주성분	아젤라스틴염산염	BP	1.4	밀리그램	
배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	비 고																
주성분	모메타손푸로에이트	EP	0.5	밀리그램																	
주성분	아젤라스틴염산염	BP	1.4	밀리그램																	
⑥ 성 상	흰색 또는 거의 흰색에 가까운 불투명한 현탁액이 일정량씩 분무되는 불투명한 플라스틱 용기에 든 비강 분무액																				
⑦ 신청효능·효과	연중 알러지성 비염																				
⑧ 신청용법·용량	12세 이상의 소아 및 성인 : 1일 2회, 각 비공마다 1회 분무 (펌프를 1회 누를 때마다 이 약으로서 100mg씩 방출되며, 이것은 모메타손푸로에이트 0.05mg과 아젤라스틴염산염 0.14mg을 포함한다. 1일 총 용량은 모메타손푸로에이트 0.2mg과 아젤라스틴염산염 0.56mg이다)																				
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃) / 제조일로부터 36개월																				
⑩ 기원 및 개발경위	복합제 개발																				
⑪ 약리작용기전	-																				
⑫ 국내외 사용현황	아젠티비액(아젤라스틴염산염 1 mg) - 부광약품(주); 1993. 02. 05. 신고 나조넥스나잘스프레이(모메타손푸로에이트 0.517 mg) - 한국엠에스디(유); 1998. 09. 17 신고																				
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011. 12. 30.)																				
⑭ 검토결과	시정적합																				
붙임 1. 시정사항 2. 안전성유효성 검토 요약																					

<붙임1> 시정사항 - 나자플렉스나잘스프레이-한림제약(주)

○ 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정할 것

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약에 함유된 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 비강점막에 치료되지 않은 국소감염이 있는 환자
- 3) 코르티코스테로이드류의 상처치유 방해효과를 고려하여, 최근에 비강의 외과수술을 받았거나 비강의 질병을 가진 환자는 치유가 될 때까지 비강용 코르티코스테로이드류를 사용해서는 안된다.
- 4) 임부 및 수유부
- 5) 6세 이하의 유·소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 호흡기도의 활동성 또는 잠복성 결핵이나 치료되지 않은 전신성 진균, 세균, 바이러스성 감염, 또는 눈에 대상포진이 있는 환자

3. 이상반응

- 1) 이 약의 주성분 중 아젤라스틴염산염과 관련하여 수집된 이상반응은 다음과 같다.
 - (1) 분무로 인한 비점막 과민증(따끔거림, 가려움, 재채기 등)과 비출혈이 나타날 수 있다.
 - (2) 바람직하지 않은 자세에서의 분무로 인한 쓴 맛 등이 나타날 수 있으며, 이는 때때로 구역을 일으킬 수 있다.
 - (3) 계절성 알레르기 비염 환자
 - ① 계절성 알레르기 비염 환자를 대상으로 아젤라스틴 비강분무제를 2-8주간 1회 2번씩 1일 2회 분무한 임상시험에서 보고된 이상반응의 발생율($\geq 2\%$) 및 양상은 다음과 같다.

이상반응 (%)	아젤라스틴 비강분무제 N=391	위약 N=353
쓴맛	19.7	0.6
두통	14.8	12.7
졸음	11.5	5.4
비작열감	4.1	1.7
인두염	3.8	2.8
구갈	2.8	1.7
발작성 재채기	3.1	1.1
구역	2.8	1.1
비염	2.3	1.4
피로	2.3	1.4
현기증	2.0	1.4
비출혈	2.0	1.4
체중증가	2.0	0.0

- ② 미국에서 실시한 임상시험 결과 이 약을 1회 또는 2회 분무하여 2% 이하로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 정신신경계 : 운동과다증, 감각저하, 현기증, 불안, 이인증, 우울증, 신경질, 수면장애, 사고

비정상

- 심혈관계 : 흉조, 고혈압, 빈맥
- 근골격계 : 근육통, 턱관절 탈골, 류마티스성 관절염
- 호흡기계 : 기관지경련, 기침, 인후작열감, 후두염, 기관지염, 인후의 건조감, 야간성 호흡 곤란, 코인두염, 코충혈, 인후두통, 부비동염, 코의 건조감, 부비동 과다분비, 후비루
- 소화기계 : 변비, 위장염, 설염, 궤양성 구내염, 아프타성 구내염, 구토, GPT 증가, 설사, 치통
- 비뇨생식기계 : 단백뇨, 무월경, 유방통증, 혈뇨, 빈뇨
- 피부 : 접촉성 피부염, 습진, 모발 및 모낭의 감염, 종기증, 피부 열창
- 전신 : 알러지 반응, 등통, 단순포진, 바이러스 감염, 권태감, 사지 통증, 복통, 발열
- 기타 : 식욕증진, 결막염, 눈의 이상, 눈의 통증, 눈물흘림, 미각 상실

(4) 혈관 운동성 비염 환자

① 혈관 운동성 비염 환자를 대상으로 아젤라스틴 비강분무제를 28일간 1회 2번씩 1일 2회 분무한 임상시험에서 보고된 이상반응의 발생율($\geq 2\%$) 및 양상은 다음과 같다.

이상반응 (%)	아젤라스틴 비강분무제 N=216	위약 N=210
쓴맛	19.4	2.4
두통	7.9	7.6
감각둔감	7.9	3.3
비염	5.6	2.4
비출혈	3.2	2.4
부비동강염	3.2	1.9
졸음	3.2	1.0

② 혈관 운동성 비염 환자에 대한 미국의 임상시험에서 2% 이하로 발생한 이상반응은 계절성 알레르기 비염환자를 대상으로 한 임상시험에서 보고된 바와 유사하였다.

2) 이 약의 주성분 중 모메타손푸로에이트와 관련하여 수집된 이상반응은 다음과 같다.

(1) 미국과 여러나라에서 실시된 임상시험에서 총 3210명의 12세 이상의 성인과 청소년 환자에게 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 1일 50-800마이크로그램 용량으로 투여하였다. 환자의 대부분(n=2103)은 1일 200마이크로그램 용량으로 투여받았다. 미국과 여러 나라에서 실시된 임상시험에서 총 990명의 소아 환자(3세~11세)에게 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 1일 25-200마이크로그램 용량으로 투여하였다. 환자의 대부분(n=720)은 1일 100마이크로그램 용량으로 투여받았다. 총 513명의 성인과 소아 환자가 1년 이상 투여 받았다. 대체적인 이상반응 발생률은 위약 투여군과 모메타손푸로에이트 나잘스프레이 투여군에서 유사하였다. 또한, 연령이나 성별 또는 인종에 따른 유의적인 차이도 나타나지 않았다. 3% 이상의 환자가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다; 이것은 위약투여군 및 활성비교군에서와 유사한 빈도이다.

12세 이상의 성인과 청소년 환자에게 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 1일 200마이크로그램 용량으로 투여한 임상시험과 3-11세의 소아 환자를 대상으로 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 1일 100마이크로그램 용량으로 투여한 임상시험에서 5% 이상 일어나고 위약군보다 빈번하게 보고된 이상반응 (약물투여와의 관련성 여부와 상관없이)은 다음 표1과 같다.

<표1>

계절성과 다년성 알러지성 비염에 대한 임상시험에서 나타난 이상 반응 (보고된 환자수에 대한 백분율(%))				
	12세 이상의 성인과 청소년 환자		3~11세의 소아환자	
	모메타손푸로에이트 200mcg (n=2103)	위약 (n=1671)	모메타손푸로에이트 100mcg (n=374)	위약 (n=3761)
두통	26	22	17	18
바이러스감염	14	11	8	9
인두염	12	10	10	10
비출혈/혈액빛깔을 띠는 점액	11	6	8	9
기침	7	6	13	15
상기도 감염	6	2	5	4
월경곤란	5	3	1	0
근골격계의 통증	5	3	1	1
부비동염	5	3	4	4
구토	1	1	5	4

- (2) 모메타손푸로에이트 200마이크로그램 용량을 투여한 성인과 청소년 환자 (12세 이상)의 2% 이상 5% 미만에서 일어나고 placebo군에서 일어난 것 보다는 빈번한 다른 이상반응은 : 관절통, 천식, 기관지염, 흉통, 결막염, 설사, 변비, 이통 (earache), 감기증상 (flu-like symptoms), 근육통, 구역, 비염이다.
모메타손푸로에이트 100마이크로그램 용량을 투여한 소아 환자 (3-11세)의 2% 이상 5% 미만에서 일어나고 placebo군에서 일어난 것 보다는 빈번한 다른 이상반응은 : 설사, 코의 염증 (nasal irritation), 중이염, 천명이다.
- (3) 2-5세의 소아 환자에게 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 1일 100마이크로그램 용량으로 투여한 56명의 환자를 대상으로 하는 (모메타손푸로에이트 투여군 28명, 위약 28명) 임상시험에서 위약군보다 빈번하게 보고된 이상반응 (약물투여와의 관련성 여부와 상관없이)은 : 상기도 감염 (각각 7% vs 0%) 이었다. 모메타손푸로에이트 100마이크로그램 용량을 투여한 2-5세의 소아 환자의 2% 이상 5% 미만에서 일어나고 위약군에서 일어난 것 보다는 빈번한 다른 이상반응은 : 피부의 외상 (skin trauma) 이다.
- (4) 4주 이상 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 투여한 군에서 코의 궤양과 코와 구강 칸디다증이 드물게 보고되었다.
- (5) 이 제품의 시판 후 조사에서, 코의 작열감과 염증, 과민반응 (anaphylaxis)과 맥관부종 (angioedema)이 보고되었고 비중격 천공 (nasal septal perforation)이 드물게 보고되었다. 미각과 후각의 이상도 아주 드물게 보고되었다.
- (6) 비용중 임상 환자에서 전반적인 이상반응 발생율은 위약과 유사했으며, 알러지성 비염 환자에서 관찰된 이상반응들과 유사했다. 비용중 임상에서 보고된 이상반응은 다음 표2에 제시되어 있다.

<표2>

비용중 임상시험에서 모메타손푸로에이트 관련 이상반응으로서 1% 이상의 피험자에서 보고된
--

것		
매우 흔하게(>1/10) ; 흔하게(>1/100, <1/10) ; 때때로(>1/1,000, <1/100) ; 드물게(>1/10,000, <1/1,000) ; 매우 드물게(<1/10,000)		
	200마이크로그램 1일 1회 투약	200마이크로그램 1일 2회 투약
호흡기, 흉부 및 중격동의 질환		
상기도 감염	흔하게	때때로
비출혈		매우 흔하게
소화기계 질환		
목의 자극감	-	흔하게
일반적 질환 및 투여부위 증상		
두통	흔하게	흔하게

- (7) 모메타손푸로에이트의 비강 내 투여 후 드물게 기관지 경련 및 호흡곤란 등의 즉시형 과민반응이 나타날 수 있다. 매우 드물게 아나필락시스 및 혈관부종이 보고되었다.
- (8) 미각 및 후각 이상이 매우 드물게 보고되었다.
- (9) 특히 장기간 고용량의 비강용 코르티코스테로이드 투여 시 전신작용이 나타날 수 있다.
- (10) 급성 비부비동염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 전반적인 이상반응 발생율은 위약과 유사했으며, 알러지성 비염 환자에서 관찰된 이상반응들과 유사했다.
- (11) 중증의 세균 감염(발열, 지속적인 중증의 지속적인 편측 안면 통증 및 치통, 눈 혹은 눈 주위의 안면부종, 혹은 최초 개선 이후 증상의 악화)의 증상이나 징후가 관찰되면 즉시 의사와 상의하여야 한다.

3) 모메타손푸로에이트 및 아젤라스틴염산염의 복합제인 이 약에 대해 통년성 알러지성 비염을 앓고 있는 12세 이상의 소아 및 성인 345명을 대상으로 4주간 실시한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 공동, 활성대조군 비교시험을 진행하였다. 이 시험에서 모메타손푸로에이트 및 아젤라스틴염산염의 복합제 군은 호흡기계(4건), 신경계(4건) 이상약물반응을 포함하여 총 17명에서 23건의 이상약물반응이 보고되었으며, 아젤라스틴염산염 군에서는 호흡기계(7건), 감염(6건) 이상약물반응을 포함하여 총 23명에서 37건의 이상약물반응이 보고되었으며, 모메타손푸로에이트 군에서는 호흡기계(8건), 신경계(8건) 이상약물반응을 포함하여 총 22명에서 28건의 이상약물반응이 보고되어 모메타손푸로에이트 및 아젤라스틴염산염의 복합제의 안전성 프로파일은 아젤라스틴염산염 단일제 및 모메타손푸로에이트 단일제와 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

모메타손푸로에이트 및 아젤라스틴염산염의 복합제 투여군(N=115)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계 없이 단 1건이라도 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 호흡기계 : 객혈, 인후두 통증, 젖은 기침
- 신경계 : 두통, 졸음
- 감염 : 비인두염
- 위장관계 : 구취, 설사, 구내 궤양
- 상해 : 화상(2°), 염좌, 상처
- 실험실 검사 : ALT 상승, AST 상승, γ-GTP 상승
- 전신 : 피로감
- 임신 : 계류 유산
- 피부 : 소양증

위 이상반응 중 시험약과의 인과관계가 있는 것으로 나타난 이상반응은 객혈, 두통, 구취, 졸음, 두통

이었다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 졸음을 유발할 수 있으므로 이약을 투여중인 환자는 자동차 운전 등 위험한 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 2) 의사와 상의 없이 다른 항히스타민제와 함께 사용하지 않는다.
- 3) 모메타손푸로에이트 치료 후 12개월 동안, 비점막의 어떠한 위축증상도 뚜렷하지 않았다. 또한, 모메타손푸로에이트는 비점막을 정상적인 조직 표현형에 가깝게 회복시키는 경향을 나타내었다. 모든 장기치료에서와 마찬가지로, 이 약을 수개월 혹은 그 이상 사용하는 환자들은 비점막의 우발적인 변화를 확인하기 위하여 정기적으로 검사를 받아야한다. 만약 비강이나 인두에 국소적인 진균감염이 나타나면, 이 약의 투여를 중단하거나 적절한 치료가 요구될 수 있다. 비인두 자극이 계속되면 이 약의 치료를 중단해야 할 수도 있다.
- 4) 대부분의 환자에게서 비증상을 경감시키므로 적절한 부가 치료약의 동시사용은 추가적으로 다른 증상들, 특히 안증상의 경감을 가져올 수 있다.
- 5) 이 약의 장기투여에 따른 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA)축 억제 증거는 없다. 그러나, 전신성 활성 코르티코스테로이드류를 장기간 투여하다가 이 약으로 변경한 환자들에게는 특별한 주의가 필요하다. 그러한 환자들에게서 전신성 코르티코스테로이드류를 중단하면 HPA축 기능이 회복될 때까지 수개월동안 부신기능부전을 나타낼 수 있다. 만일 이 환자들이 부신기능부전의 증상 및 증후를 나타내면 전신성 코르티코스테로이드의 투여를 재개하여야 하며, 다른 형태의 치료와 적절한 측정방법을 설정해야 한다.
- 6) 전신성 코르티코스테로이드류에서 이 약으로 바꾸는 동안, 일부 환자는 비증상이 경감됨에도 불구하고 전신 활성 코르티코스테로이드류의 금단증상 (예 : 관절 및 근육통, 피로감, 초기의 우울감)을 경험할 수 있으며, 이 약을 계속 사용하도록 권장이 필요하다. 이러한 타 약제로의 변경은 전신성 코르티코스테로이드 치료에 의해 이전에 억제되어 있던 알리지성 결막염과 습진과 같은 이미 존재하고 있는 알리지성 질환을 드러낼 수 있다.
- 7) 코르티코스테로이드류와 강력한 면역억제제를 투여받고 있는 환자들에게는 특정 감염들 (예 : 수두, 홍역)에 노출될 위험성과, 그러한 감염들에 노출된 경우 의학적 조언을 구할 중요성에 대해 경고해 주어야 한다. 특히, 이 약 투여중에 수두 또는 홍역에 감염되면, 치명적인 경과에 이를 수 있으므로, 다음 주의가 필요하다.
 - ① 이 약 투여전에 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종의 유무를 확인한다.
 - ② 수두 또는 홍역의 병력이 없는 환자에 대해서는 수두 또는 홍역에의 감염을 최대한 방지하여 충분한 배려와 관찰을 한다. 감염이 의심스러운 경우와 감염된 경우에는 즉시 진찰을 받아 지도하고, 적절한 처치를 한다.
 - ③ 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종을 받은 적이 있는 환자에서도 이 약 투여중에 수두 또는 홍역이 나타날 가능성이 있으므로 유의한다.
- 8) 비강 코르티코스테로이드를 소아환자에게 투여하는 경우 성장이 지연될 수 있다. 모메타손푸로에이트 나잘스프레이의 임상시험에서 코나 인두에 칸디다 (Candida albicans) 감염이 매우 드물게 나타났다. 이러한 감염이 나타난 경우, 모메타손푸로에이트 나잘스프레이의 사용을 중지하고 적절한 국소 또는 전신요법으로 대체해야 한다.
- 9) 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 1일 200마이크로그램 투여하여 12주간의 대조시험과 12개월간의 비대조시험을 통해 안내압 측정법과 세극등 검사법으로 녹내장과 백내장의 유발여부를 평가하였

다. 12주 동안 141명의 환자에게 모메타손푸로에이트 나잘스프레이를 투여하고, 141명의 위약 투여 환자와 비교하였을 때 평균 안내압은 유의적인 차이를 보이지 않았다. 어떠한 모메타손푸로에이트 투여 환자도 12주의 투여기간 동안 유의적으로 안내압이 상승하거나 백내장이 나타나지 않았다. 또한, 12개월 동안 모메타손푸로에이트를 투여한 139명의 환자에서도 안내압의 유의적인 변화를 관찰할 수 없었고, 백내장도 발생하지 않았다. 그럼에도 불구하고, 비강 또는 흡입 코르티코스테로이드는 녹내장과 백내장의 발병과 관련이 있으므로 시력의 변화 또는 녹내장 또는 백내장의 병력에 대한 면밀한 관찰이 필요하다.

- 10) 비강 코르티코스테로이드를 과량으로 사용한 경우 부신피질기능항진이나 부신기능억제 등의 전신성 코르티코스테로이드 작용이 나타날 수 있다. 이러한 경우, 경구 스테로이드의 중단과정에 상응하는 조치와 함께 국소 코르티코스테로이드의 사용을 서서히 중단하여야 한다.
- 11) 편측성 비염, 만성 습윤성 관련 비염, 비강을 완전히 폐색한 비염 등에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다. 비정상적이거나 불규칙한 모양의 편측성 비염, 특히 출혈이 있거나 궤양성일 경우는 더 상세히 평가되어야 한다.
- 12) 비강코르티코스테로이드 제제 사용 후 비중격 천공 및 안압 증가 등의 예가 드물게 보고된 바 있다.
- 13) 처음 48시간 이내에는 충분한 기대효과가 나타나지 않을 수 있다.

5. 상호작용

- 1) 알코올, 중추신경억제제 : 아젤라스틴과 알코올 또는 중추신경억제제와의 병용으로 민첩성이 추가적으로 감소하거나 중추신경 운동능력이 추가적으로 손상될 수 있으므로 아젤라스틴을 포함하는 이 약은 알코올 또는 중추신경억제제와 함께 사용하는 것을 피해야 한다.
- 2) 시메티딘 : 시메티딘(1일 2회 400mg씩)은 아젤라스틴(1일 2회 4mg씩)의 평균 C_{max}와 AUC를 약 65% 가량 증가시켰다.
- 3) 전신성 코르티코스테로이드류와 함께 사용하는 경우는 4. 일반적 주의 5)~7) 항을 참조한다.
- 4) 모메타손푸로에이트를 로라타딘과 병용투여시 혈장내 로라타딘 농도와 로라타딘의 주요대사에 영향을 미치지 않았다. 모메타손푸로에이트의 혈중농도는 검출되지 않았으며 병용요법은 내성이 좋은 것으로 나타났다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약에 대해 임부 및 수유부에 대한 투여에 관한 자료가 확립되어 있지 않으므로, 임부 및 수유부에게는 이 약을 투여하지 않는다.
- 2) 아젤라스틴은 발달상 독성을 야기하는 것으로 나타났으며, 실험동물에게 치료량 이상으로 과용량을 투여했을 때 배아-태아 사망, 기형, 골화 과정 지연, 태아 체중 감소, 유산, 모체 독성 등이 보고되었다.
- 3) 모메타손푸로에이트를 임신한 여성에게서의 적절한 연구는 없다. 임상적 최대 권장용량을 비강 내 투여한 후, 모메타손의 혈장 비율은 측정이 불가능하였다. 따라서 태아 노출은 무시할 만 하며, 생식 독성의 잠재성은 매우 낮은 것으로 기대되나, 다른 비강용 코르티코스테로이드류에서와 같이, 본제는 모체에 대한 잠재적인 유익성이 모체, 태아 및 갓난아기에 대한 잠재적인 위험성을 상회하는 경우가 아니면 임신 및 수유 중에는 사용하여서는 안 된다. 임신 중 코르티코스테로이드류를 투여 받은 어머니에게서 태어난 유아는 세심하게 부신기능부전을 관찰하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약은 12세 미만의 소아에 대한 투여 경험이 없으므로 12세 미만의 소아에 대하여는 투약하지 않도록 한다.
- 2) 소아 환자에게 비강 코르티코스테로이드의 투여에 대한 임상시험에서 성장속도가 감소될 수 있다는 결과가 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. 나조넥스 나잘스프레이를 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. 나조넥스 나잘스프레이를 포함한 비강 코르티코스테로이드의 전신 효과를 최소화 하기 위하여 각각의 환자에 대하여 최소 유효 용량이 처방되어야 한다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 비강분부에 따른 과복용의 경우는 드물지만, 아젤라스틴의 과복용으로 흥분, 전율, 경련을 일으킬 수 있다.
- 2) 모메타손푸로에이트의 경우 전신성 생체내 이용률은 무시할 만하므로 ($\leq 0.1\%$), 과량투여시는 적절한 용량의 투여 후 관찰 이외에 특별한 치료를 요구하지 않는다. 그러나, 일반적으로 과량의 코르티코스테로이드류를 흡입 또는 경구투여시 HPA축 기능의 억제가 일어날 수 있다.

9. 적용상의 주의사항

- 1) 이 약은 점비용으로만 사용한다.
- 2) 초회용량을 투여하기 전에 용기를 잘 흔들고 펌프를 10회 (균일한 분사가 확인될 때까지) 시험분사한다. 만일 펌프를 14일 이상 사용하지 않은 경우에는, 미리 2회 시험분사한다. 매 사용전에 용기를 잘 흔든다. 이 약은 포장에 표시된 횟수만큼 분무한 후 또는 처음 사용한지 2개월 후에는 버려야한다.
- 3) 이 약을 눈 또는 비중격에 직접적으로 투여 분사하지 않도록 주의한다.
- 4) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.

10. 보관 및 취급사항의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 개봉 후 2개월 이상 사용하지 않는다.
- 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약-한림제약(주), 나자플렉스나잘스프레이

○ 관련규정 :의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) 제5조 및 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제 → 복합제)

자료 번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성						5. 약리				6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황		
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반 약리	다. AD ME	라 상호 작용			가. 임상	나. 가교
				1) 장기 가속	2) 가속	1) 장기 가속	2) 가속						국소	의존	항원 면역								
자료 범위	○	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	○	×	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험
 - 나. 반복투여독성시험
 - 바. 기타독성시험
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

<심사자 종합적 검토의견>

- 모메타손푸로에이트와 아젤라스틴의 복합제 개발을 위해 단일제와 비교3상 임상시험을 12세 이상 연령군을 대상으로 실시하였으며, 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

통년성 알러지성 비염 치료제로서 나잘스프레이의 복합 제품으로는 국내 최초 개발된 제품임 알려지성 비염치료시 사용하고 있는 나잘스프레이 약물 계열은 아래와 같음

- 국소 스테로이드제
- 국소, 경구 항히스타민제
- 국소 항콜린성 약물 등

작용기전이 다른 두 약물의 조합의 단일성분의 약물 조합에 비하여 상호 보완적인 작용을 통해 환자의 치료 효과를 증가시킬 수 있을 것으로 기대됨

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	병/PE	MA-001 MA-002 MA-003	550 BTL	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	24개월간 기준내 적합
가속시험	40°C/75% RH	병/PE	MA-001 MA-002 MA-003	550 BTL	0, 1, 3, 6	6개월간 기준내 적합

3.2. 신청사항

- 기밀용기, 실온보관(1~30°C) / 제조일로부터 36개월

3.3. 검토의견

- 기밀용기, 실온보관(1~30°C) / 제조일로부터 36개월로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 단회투여독성시험

- Mometasone+ Azelastine의 SD 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험(GLP)

4.2. 반복투여독성시험

- Mometasone+ Azelastine의 SD 랫드를 이용한 2주간 반복 경구투여 DRF 독성시험(GLP)
- Mometasone+ Azelastine의 SD 랫드를 이용한 4주간 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험 (GLP)
- Mometasone+ Azelastine의 SD 랫드를 이용한 13주간 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험 (GLP)

4.3. 국소독성시험-GLP

- 점막자극독성시험(GLP)

4.4. 검토의견

- 본 제제는 비강점막에 분무하여 국소작용을 목적으로 하는 제제이며, 경구투여경로로 단회투여독성시험 및 13주 반복투여 독성시험자료, 점막자극시험자료를 제출하였으므로 타당함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료 요약

- 신청효능효과: 통년성 알러지성 비염
- 신청용법용량: 12세 이상의 소아 및 성인 : 1일 2회, 각 비공마다 1회 분무(펌프를 1회 누를 때마다 이 약으로서 100mg씩 방출되며, 이것은 모메타손푸로에이트 0.05mg과 아젤라스틴염산염 0.14mg을 포함한다. 1일 총 용량은 모메타손푸로에이트 0.2mg과 아젤라스틴염산염 0.56mg이다.)
- 3상(치료적 확증)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과	
3상	통년성 알러지성 비염; 총 347명 시험군 116명, 대조군A 115명, 대조군B 116명	-투여기간 : 4주		-베이스라인 대비 4주 임상약 투여 동안 반영적 총 비 증상점수(rTNSS; Reflective Total Nasal Symptom Score)로 평가되는 비 증상 완화 효과에 대한 시험약과 대조약의 치료적 유효성 비교	<유효성> • 베이스라인 대비 4주 rTNSS 평균 변화량의 구간 비교 분석한 결과 통계적으로 유의하게 시험군이 대조군 A(P=0.0002)와 대조군B(P=0.016)에 비해 우월함. • 시험군이 대조군 A,B에 비해 통계적으로 유의하게 우월함. - 베이스라인 대비 4주 AM rTNSS 평균 변화량 - 베이스라인 대비 4주 비총혈(코막힘) 증상 점수 평균 변화량 - 베이스라인 대비 4주 비소양증(코가려움증) 증상 평균 변화량 - 베이스라인 대비 2주 rTNSS 평균 변화량 - 치료반응에 대한 시험자의 종합적 평가결과 중등도 이상의 경감 평가 비율 • 시험약이 대조약에 비해 통년성 알러지성 증상인 비 증상 완화에 대한
		대상 약물	제품명 모메타손푸로에이트 /아젤라스틴염산염 복합제 용법·용량 1일 2회, 각 비공마다 2회 분무(펌프를 1회 누를 때마다 50mg이 방출되며, 이것은 모메타손푸로에이트 0.025mg과 아젤라스틴염산염 0.07mg을 포함. 1일 총용량은 모메타손푸로에이트 0.2mg과 아젤라스틴염산염 0.56mg)		
		치료 기간	-		
		대조 약물 A	제품명 아젤라스틴염산염 용법·용량 1일 2회, 각 비공마다 1회 분무(펌프를 1회 누를 때마다 140mg이 방출되며,		

			이것은 아젤라스틴 염산염 0.14mg을 포함. 1일 총용량은 아젤라스틴 염산염 0.56mg)		효과가 우월함. <안전성> - 시험약(모메타손푸로에이트/아젤라스틴염산염)은 통년성 알러지성 비염 환자에게 적용시 단일제인 대조약 A(아젤라스틴염산염)와 대조약 B(모메타손푸로에이트)를 비교하였을 때 안전성이 유사한 것으로 입증되었으므로 비교적 안전한 의약품이라 사료됨.
		치료 기간	-		
	대 조 약 물 B	제품명	모메타손푸로에이트		
		용법 · 용량	1일 1회, 각 비공마다 2회 분무(펄프를 1회 누를 때마다 100mg이 방출되며, 이것은 모메타손푸로에이트 0.05mg을 포함. 1일 총용량은 모메타손푸로에이트 0.2mg).		
		치료 기간	-		

6.2. 검토의견

- 단일제에 비해 복합제가 연중 알레르기 비염 치료에 우월성을 보임.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Mometasone furoate와 azelastine HCl 복합제와 동일한 조성을 지닌 의약품의 현재 해외에서 시판 중이지는 않음.
- 유사제품

제조사	1spray당 성분함량	해외 허가현황	효능효과	용법용량	비고
Cipla Meda	Fluticasone propionate 50mcg Azelastine HCl 137mcg	인도 기시판중 미국 최근 승인(제품명 Dymista nasal spray)	12세 이상의 소아 및 성인에서 계절성 알러지성 비염의 치료	1일 2회 각 비공당 1회 분사	인도 제약사인 Cipla에서 제품 개발 및 임상시험 실시 후 azelastine HCl의 원개발사인 Meda사로 판권 이전하였음

- 2012.05.01. 허가. approval history(not available); label(available).
- 복합제(Dymista): 1일 2회, 각 비공당 1회 분무
- FLONASE(Fluticasone propionate 50mcg): 1일 1회, 각 비공당 2회 분무(계절성/통년성 알러지성 비염-4세 이상)
- ASTELIN(Azelastine HCl 137mcg): 1일 2회, 각 비공당 1회 분무(계절성 알러지성 비염-5세이상)
- 임상시험자료: 1상 약동학, 3상 안전성/유효성(12세 이상; 853명; Dymista, Fluticasone propionate 단독, Azelastine HCl 단독, placebo; 복합제가 단일제 및 위약보다 유효성(2주간 rTNSS 변화)이 우월함을 입증)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 단해 의약품등의 특성에 관한 자료

주성분	Mometasone furoate Azelastine HCl	Mometasone furoate	Azelastine HCl
제품명	나자플렉스나잘스프레이	나조넥스나잘스프레이 (1998.09.17.)	아젠티비액 (1993.02.05.)
업소	한림제약	쉐링푸라우코리아	부광약품
함량	0.05mg/dose 0.14mg/dose	0.05mg/dose	0.14mg/dose
효능효과	통년성 알러지성 비염	1. 성인 및 2세 이상의 소아 : 계절성 알러지성 비염의 예방 및 치료. 다년성 비염의 치료. 예방요법은 화분기 시작예정일(알러젠 노출예정일)의 2주-4주 전에 시작할 수 있다. 2. 18세 이상의 성인에서의 비염종의 치료 3. 성인 및 12세 이상의 청소년에서의 중증의 세균 감염이 없는 급성 비부비동염의 치료	다년성 및 계절성 알레르기성 비염, 혈관운동성 비염
용법용량	성인 및 12세 이상의 소아: <u>1일 2회 각 비공당 1회 분무(펌프를 1회 누를 때마다 이 약으로서 100mg씩 방출되며, 이것은 모메타손푸로에이트 0.05mg과 아젤라스틴염산염 0.14mg을 포함한다. 1일 총 용량은 모메타손푸로에이트 0.2mg과 아젤라스틴염산염 0.56mg이다.)</u>	1. 알러지성 비염 펌프를 1회 누를 때마다 푸로산모메타손 현탁액 약 100mg이 방출되며, 이것은 푸로산모메타손 1수화물 0.05mg (무수물로서)을 함유한다. 균일한 분사를 위해 6-7번 시험분사한 후 사용하고, 만일 분무기를 14일 이상 사용하지 않았을 때에는, 다음 사용 전에 다시 시험분사해야한다. 1) 성인 (노인환자 포함) 및 12세 이상의 소아: <u>일반적으로 1일 1회 각 비공마다 2회 분사한다 (1일 총용량 0.2mg).</u> 증상이 경감되면, 유지용량으로 분사회수를 각 비공당 1회씩으로 (총 0.1mg) 줄일 수 있다. 증상이 경감되지 않으면, 1일 1회 각 비공마다 최대 4회 (총 0.4mg) 분사까지 용량을 증강시킬 수 있으며, 증상이	1. 다년성 및 계절성 알레르기성 비염 성인: 염산아젤라스틴으로서 <u>비강내 1회 1번(0.14mg)씩 1일 2회 분무한다.</u> 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. 2. 혈관운동성 비염 12세 이상의 소아 및 성인: 염산아젤라스틴으로서 비강내 1회 2번(0.28mg)씩 1일 2회 분무한다. ※사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 2) 6세 이하의 유·소아

	<p>경감되면 용량을 감소시키는 것이 권장된다. 최대의 치료유익을 얻기 위해서는 규칙적으로 사용해야 한다.</p> <p>2) 2-11세의 소아 : 일반적으로 1일 1회 각 비공마다 1회 분사한다(1일 총용량 0.1mg).</p>	
--	---	--

- Azelastine 제제 외국 허가사항

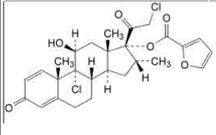
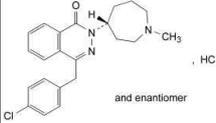
	미국		영국	프랑스	스위스	독일
제품명	Astelin	Astepro	Rhinolast	Allergodil	Allergodil	Allergodil
제조사	Meda	Meda	Meda	Meda	Meda	Meda
효능효과	5세 이상의 소아 및 성인의 계절성 알러지성 비염	12세 이상의 소아 및 성인의 계절성, 다년성 알러지성 비염	5세 이상의 소아 및 성인의 계절성, 다년성 알러지성 비염	6세 이상의 소아 및 성인의 계절성, 다년성 알러지성 비염	12세 이상의 소아 및 성인의 계절성, 다년성 알러지성 비염	6세 이상의 소아 및 성인의 계절성, 다년성 알러지성 비염
용법용량	5-11세 소아: 1일 2회, 각 비공당 1회 분무 12세 이상의 소아 및 성인: 1일 2회, 각 비공당 1~2회 분무	1일 2회, 각 비공당 2회 분무	1일 2회, 각 비공당 1회 분무	1일 2회, 각 비공당 1회 분무	1일 2회 각 비공당 1회 분무	1일 2회 각 비공당 1회 분무
소아의 주 성분 1일 총 용량	0.548mg	1.644mg	0.56mg	0.56mg	0.56mg	0.56mg

<별지2>

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

회 사	한림제약(주)	제품명	나자플렉스나잘스프레이													
성분명	모메타손푸로에이트/아젤라스틴 염산염	제 형	비강분무제													
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	132													
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>															
제출자료	구분 \ 제출자료 II. 자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성(단일제 → 복합제) 제출여부	자료 번호														
		1	가							나						
		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△
	○	×	×	×	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	9,21-Dichloro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl furan-2-carboxylate	Mometasone furoate(EP)	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ O ₅													
	4-(4-Chlorobenzyl)-2[(4RS)-1-methylhexahydro-1H-azepin-4-yl]phtalazin-1(2H)-one hydrochloride	Azelastine HCl(BP)	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ HCl													
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치(<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>															
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <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 type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>															
	제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input checked="" type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타 시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>															
종합 검토의견	적합															