

알러지성 비염 치료에서 Mometasone Furoate(Nasonex[®])

Mometasone furoate는 17-heterocyclic corticosteroide (Fig. 1)로 알레르기 비염치료에 비강내 사용하고, 국소적으로 피부질환에도 사용되며 천식 치료에 대한 것도 조사 중이다.

알레르기 비염(건초열)은 흡입된 특정 알레르겐에 대한 과민반응으로 나타난다. 계절성 알러지성 비염은 계절적인 항원들(목초, 잡초 혹은 꽃가루같은)이 원인이며, 통년성 알러지성 비염은 어떤 계절적인 변화가 있는게 아닌 항원들(먼지진드기, 동물의 비듬, 혹은 일상적인 증상을 나타낼 수 있는 많은 항원)을 흡입하는 것이 원인이다.

계절성 그리고 통년성 알러지성 비염의 주요한 증상은 비출혈, 비점막의 점액분비, 콧속 가려움과 재채기이다. 구개나 귀의 가려움, 안구불쾌감(눈물, 충혈, 부종 그리고 가려움)등의 증상을 동반하기도 한다.^{2,3)}

약동학적인 특성

작용기전

Mometasone furoate를 비롯한 glucocorticoids가 알러지성 비염의 증상을 감소시키는 기전은 정확하게 알려져 있지 않지만, 이러한 약들이 알러지 반응의 몇가지 현상들을 저해하는 것으로 나타났다. 알러지성 비염은 아토피 체질을 가진 사람에게 일어나는 type 1 과민반응에 속한다. 그것은 흡입된 항원이 특별히 비점막의 비만세포에 존재하는 IgE 수용체에 친화성이 높은 IgE 분자와 결합할 때 시작된다. 이 결합은 연속적으로 비만세포를 활성화시켜 비만세포들이 히스타민, 호산구 유주인자, 아라키돈산 대사물과 같은 수용성 생화학적 매개체와, interleukin-4(IL-4), IL-5, TNF- α 와 같은 cytokines을 빠르게 분비하도록 만든다. 이러한 매개체들은 주변세포, 뉴런, 혈관에 대해 다양한 영향을

준다.^{2,4)}

히스타민과 아라키돈산 대사체(leukotrienes, prostaglandins, thromboxanes)는 주로 혈관확장과 구심성 신경 말단에 대한 자극 등 알러지성 전기반응을 일으킨다.^{4,5)} 이와 같은 변화는 항원에 노출된 후 수분내에 일어나는 비출혈, 가려움, 점액분비, 재채기 등의 증상을 일으키게 된다.³⁾ Glucocorticoids로 예방치료 했을 경우 비상피 비만세포의 숫자를 줄이거나 히스타민에 반응하는 조직을 억제함으로써 전기반응을 저해할 수 있다.^{6,7)}

알러지성 전기반응에 이어 항원에 노출된지 6~12시간 후에 일어나는 비점막 중의 단핵구, T 림프구, 호염구와 호산구의 충원을 동반하는 후기 반응이 일어난다.⁷⁾ 알러지 비염에 대한 신뢰성 있는 임상적 지표는 비점막에서의 호산구 침윤의 유무이다.⁷⁾ 염증세포와 염증세포들이 분비하는 IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , 인터페론^{3,6)}과 같은 수용성 매개체들, 그리고 비만세포로부터의 leukotrienes의 계속된 방출⁴⁾은 전기반응과 연관된 증세들을 지속시킨다.³⁾ 이러한 증세들은 항원이 제거될 때 사라지지만, 반복적인 항원 노출은 후기반응이 지배하는 만성적인 비염을 야기시킨다.⁴⁾

Glucocorticoids는 염증반응의 후기단계에서 염증세포의 유입과 이러한 세포들에 의한 전 염증 매개체의 표현을 저해하여 전기반응과 연관된 증세의 지속을 방지한다.⁷⁾

가용성 매개체의 발현에 대한 영향

*In vitro*와 *in vivo* 연구는 mometasone furoate가 알러지성 전기반응과 후기반응을 통해 세포들에 의한 염증 매개체의 발현을 저해할 수 있다는 것을 보여준다. Mometasone furoate는 대체로 비만세포, 대식세포, T helper 림프구(Table 1)가 분비하는 히스타민, leukotrienes, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6 IL-8, TNF- α 와, 감마인터페론등을 억제한다.⁸⁻¹³⁾ 다른 corticosteroids와 *in vitro*상에서 비교했을 때, mometasone furoate는 IL-1 생산을 저해하는데 있어서 betamethasone이나 dexamethasone보다도 더욱 강했다.⁸⁾ 그리고 IL-4와 IL-5의 생산을 저해하는 것은 beclomethasone dipropionate, betamethasone, budesonide 혹은 triamcinolone acetonide보다 더 강하였다.^{10,15)} Mometasone furoate는 IL-6와 TNF- α 알파의 생산을 저해하는 것도 beclomethasone dipropionate,

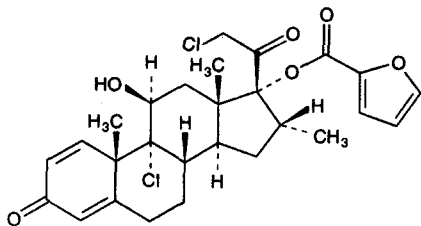


Fig. 1. Structural formula of mometasone furoate.

Table 1. Effects of mometasone furoate on the expression of soluble mediators: summary of *in vivo* and *in vitro* studies. For *in vivo* studies, mometasone furoate or placebo was administered intranasally to patients with ragweed pollen-induced allergic rhinitis (dosage not stated)^[9] or via nose-only inhalation to sensitised mice (0.5-33 µg/kg)^[11] prior to challenge with allergen. For *in vitro* studies,^[8,10,12] cells were incubated with mometasone furoate (range 0.0001 to 1 000 000 nmol/L) or vehicle for 18 to 48 hours prior to or during stimulation of mediator production

Mediator	Experimental design			Effects of mometasone furoate vs control	IC ₅₀ of mometasone furoate (nmol/L)	Reference
	<i>in vitro/in vivo</i>	human/mouse	detection method tissue or fluid tested			
Histamine	<i>in vivo</i>	Human	ELISA Nasal lavage fluid ^a	↓ histamine levels during early phase response ^b		9,14 ^c
IL-1	<i>in vitro</i> ^d	Mouse	Thymocyte costimulator assay Culture medium	↓ IL-1 levels	0.05	8
IL-4	<i>in vitro</i> ^e	Human	ELISA Culture medium	↓ IL-4 levels	0.27 or 0.007 ^f	10,15
	<i>in vivo</i>	Mouse	PCR Lung	↓ steady-state IL-4 RNA levels		11
IL-5	<i>in vitro</i> ^e	Human	ELISA Culture medium	↓ IL-5 levels	0.27 or 0.007 ^f	10,15
	<i>in vivo</i>	Mouse	PCR Lung	↓ steady-state IL-5 RNA levels		11
IL-6	<i>in vivo</i>	Human	ELISA Nasal lavage fluid ^a	↓ IL-6 levels during late phase of response		9,14 ^c
	<i>in vitro</i> ^d	Mouse	ELISA Culture medium	↓ IL-6 levels	0.15	8
IL-8	<i>in vivo</i>	Human	ELISA Nasal lavage fluid ^a	↓ IL-8 levels during late phase of response		9,14
IFN γ	<i>in vitro</i> ^e	Human	ELISA Culture medium	↓ IFN γ levels		10,15
	<i>in vivo</i>	Mouse	PCR Lung	↓ steady-state IFN γ RNA levels		11
Leukotrienes	<i>in vitro</i> ^h	Human	ELISA Culture medium	↓ leukotriene levels		12
TNF α	<i>in vitro</i> ^g	Mouse	ELISA Culture medium	↓ TNF α levels	0.25	8

a Nasal lavage fluid was collected during early (histamine) or late phase response (IL-6 and IL-8) to ragweed pollen.

b Histamine levels were 14.3 µg/L with mometasone furoate vs 20.2 µg/L with placebo; p = 0.02.

c Abstract.

d Peritoneal macrophages were stimulated with LPS.

e Peripheral T helper lymphocytes (CD4+ cells) from healthy^[10] or atopic^[15] donors were stimulated with anti-CD3 or anti-CD28 monoclonal antibodies and IL-2^[10] or phytohaemagglutinin.^[15]

f These figures correspond to the IC₅₀ of mometasone furoate in T helper lymphocytes (CD4+ cells) from healthy^[10] or atopic^[15] donors, respectively, in 2 separate studies.

g A myelomonocytic leukaemia cell line (WEHI-231) was stimulated with LPS.

h Peripheral basophil-containing mononuclear cells from patients with allergic rhinitis (n = 7) or asthma (n = 3) were stimulated with anti-immunoglobulin E antibodies or specific allergen.

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; **IC₅₀** = mean concentration required to achieve half-maximal inhibition of mediator expression; **IFN γ** = interferon- γ ; **IL** = interleukin; **LPS** = lipopolysaccharide; **PCR** = semi-quantitative polymerase chain reaction; **TNF α** = tumour necrosis factor- α ; ↓ indicates decreased.

betamethasone, dexamethasone 혹은 hydrocortisone보다 더 강했고,⁸⁾ leukotrienes의 방출 저해는 beclomethasone dipropionate보다 더 강했다.¹²⁾

Mometasone furoate와 fluticasone propionate는 IL-4와 IL-5을 생산을 저해하는데 있어 비슷한 강도를 나타내었다.¹⁰⁾ 활성화된 말초 T helper 림프구에서 IL-4 혹은 IL-5 생산을 최고의 절반을 억제하기 위해 필요한 mometasone furoate의 농도(IC₅₀)는 건강한 제공자

의 세포에 대해서는 0.27 nmol/L이지만,¹⁰⁾ 아토피 제공자의 세포에 대해서는 0.007 nmol/L였다.¹⁵⁾ 이러한 자료는 서로 다른 연구의 결과이기 때문에 왜 IC₅₀ 값이 건강한 제공자와 아토피 제공자가 그렇게 다른지를 결론짓는 것은 불가능하다. 그러나 Mometasone furoate의 경우에 비교했을 때, beclomethasone의 IL-4와 IL-5의 생산 저해 IC₅₀ 수치는 건강한 제공자에 있어서나 아토피 제공자에 있어서나 별로 다르지 않다. (각각 거의

Table 2. Effects of mometasone furoate (MF) on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in adults and children. Studies were generally placebo-controlled, randomised and single-^[21] or double-blind.^[20,23] HPA axis function was assessed based on response to ACTH stimulation^[20,21,23] or 24-hour urinary free cortisol and morning plasma cortisol^[21,24]

Reference	Study length in days (type of subject)	Treatment regimen (no. of subjects evaluated)	Overall effect
Children			
Brannan et al. ^{[21]a}	7 (6-12y, SAR)	MF 50µg od IN (12) MF 100µg od IN (12) MF 200µg od IN (12) PL (12)	MF (all doses)=PL
	14 (3-5y, SAR)	MF 50µg od IN (12) MF 100µg od IN (12) MF 200µg od IN (12) PL (12)	MF (all doses)=PL
Meltzer et al. ^{[20,25]b,c}	29 (6-11y, SAR)	MF 25µg od IN MF 100µg od IN MF 200µg od IN BDP 168µg bid IN PL	MF (all doses)=BDP=PL
Adults			
Brannan et al. ^{[23,26]b,d}	36 (adult, AR)	MF 200µg od IN (16) MF 400µg od IN (16) PRE 10mg od PO (16) PL (16)	PRE>MF (both doses)=PL
Brannan et al. ^{[24,27]b}	1 (healthy adults)	MF 1, 2, 4mg IN (8) ^e MF 2, 4, 8mg PO (8) ^e DEX 0.2, 0.4, 0.8mg PO (8) ^e	DEX≥MF IN=MF PO=PL
a	Plasma cortisol levels were measured immediately before and 30 min after intramuscular administration of tetracosactide 250µg at baseline and at 2-3h after final treatment (day 14); plasma cortisol increased from an initial ≥5 µg/dl to ≥18 µg/dl in all patients, with an increase of ≥7 µg/dl from baseline.		
b	Abstract, data on file.		
c	Total number of patients was 679; number of patients assessed per group and details of methodology for ACTH stimulation test were not stated.		
d	Plasma cortisol levels were measured before and after a 6h infusion of tetracosactide 250µg on day 36.		
e	Placebo was given randomly within each group; active treatment given as successive rising single doses; intervals between doses were not clearly stated.		
ACTH = adrenocorticotrophic hormone; AR = allergic rhinitis; BDP = beclomethasone dipropionate; bid = twice daily; DEX = dexamethasone; IN = intranasal; od = once daily; PL = placebo; PO = oral; PRE = prednisone; SAR = seasonal allergic rhinitis; = indicates similar effect (no statistics were reported); ≡ indicates equivalent effect (statistics were reported); ≥ indicates markedly greater effect (no statistics were reported); > indicates significantly greater effect (p < 0.01 vs placebo).			

9 vs 4 nmol/L)¹⁰⁾; betamethasone과 hydrocortisone의 IC₅₀수치는 건강한 T helper 림프구 제공자에게나 아토피 제공자에게나 각각 거의 50, 200 nmol/L였다.^{10,15)} Fluticasone propionate의 IC₅₀수치는, 아토피 제공자에게서 IL-5 생산저해에서는 0.19 nmol/L, IL-4 생산저해에서는 0.32 nmol/L였다.¹⁵⁾

Mouse의 골수단핵세포성 백혈병 세포에 대한 mometasone furoate의 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS) 자극성 IL-6와 TNF-알파의 표현 저해는 IC₅₀ 수치가 각각 0.15와 0.2 nmol/L(Table 1)이다. 마우스의 원생 대식세포에 대한 LPS 자극성 IL-1생산은 mometasone furoate에 의해 IC₅₀수치 0.05 nmol/L로 저해되었다.⁸⁾

염증세포 침윤에 대한 영향

Mometasone furoate의 비강내 사용은 원래 알려지지 않았던 비염에 걸려있던 환자^{13,16,17)}나 혹은 시험적으로 증세를 일으킨 환자⁹⁾의 비점막에서 염증세포의 유입을 저해한다. 비강내 조직검사에 따르면, 69명의 통년성 알러지성 환자(P<0.01 vs baseline)에게 mometasone furoate를 12개월 동안 매일 하루 한번 200 µg 사용하면 비상피세포와 고유판(lamina propria)에서 염증 세포 침윤의 정도, 특히 호산구와 비만세포의 침윤을 상당히 저해한다.¹⁷⁾ 또다른 연구에서는, 30명의 계절성 알러지성 비염을 가진 환자에게 mometasone furoate를 2주 동안 하루 한번 200 µg 사용하여 비강내 분비물의 호산구 숫자가 눈에 띄게 줄어들었다.¹⁶⁾

더하여, 비강내 mometasone furoate를 투여받은 환자는 가충화된 상피의 증가와 국소적인 성장완료기 숫자의 감소에 따라 비강내 상피의 표현형이 개선되었다.¹⁷⁾

시상하부-뇌하수체-부신(HPA)축의 기능에 대한 영향

외인성 glucocorticoids에 대한 전신적인 노출은 정상적인 시상하부-뇌하수체-부신(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal: HPA)축의 기능을 방해할 수 있다. 순환 중인 glucocorticoids의 농도가 증가하면 소아에서는 성장 지연, 성인과 소아 모두에서는 고혈압, 피로, 허약, 감염 위험의 증가와 같은 불량반응을 일으킬 수 있다.^{18,19)} 게다가, 오랫동안 외인성 glucocorticoids에 노출되었다가 중단하면 부신기능부전을 야기시키기도 한다.^{18,19)}

경구용 그리고/혹은 비강용 mometasone furoate의 HPA축 기능에 대한 영향은 알러지성 비염환자에 있어서는 소아에게 1에서 4주, randomised, parallel group 연구,²⁰⁻²²⁾ 성인에게 5주 연구,²³⁾ 건강한 성인(Table 2)에 있어서는 1일 연구²⁴⁾를 통하여 결정되었다. 두 개의 연구는 소아²²⁾와 성인²⁸⁾에 있어서 mometasone furoate의 장기간 사용시 HPA축 기능에 대해 관련된 파라미터들에 대한 영향을 조사하였다. 세 개의 연구는 요약본으로만 발표되었고,^{20,23,24)} 두 개는 아직 발표되지 않았다.^{22,28)}

모든 연구에서, mometasone furoate의 HPA축 기능에 대한 영향은 소아와 성인 양쪽 모두 placebo와 동등하였다(Table 2). 투여량 증가 연구에서는, 건강한 성인이 비강용 mometasone furoate는 1-4 mg, 경구용 mometasone furoate는 0.2-0.8 mg, 혹은 placebo를 투여 받았다.²⁴⁾ 24시간동안의 소변과, 24시간동안의 혈장, 그리고 아침시간의 혈장 중 cortisol 농도에 따르면, HPA축 기능은 mometasone furoate를 투여받은 환자나 placebo를 투여받은 환자에게 영향을 받지 않았다.^{24,29)} 또다른 연구에서는, 6-12세 소아 48명중 한명은 mometasone furoate를 7일 동안 하루 한번 50 µg 투여 받은 후 아침시간의 혈장 cortisol 농도가 정상치(10-25 µg/dl) 아래였다. 혈장 cortisol 농도는 다음날 정상치(11 µg/dl)로 돌아왔다.²¹⁾ 그러나 일과성 가변성 때문에, 아침시간의 혈장 cortisol 농도는 믿을 만한 부신억제의 지표로 고려되지 않는다.³⁰⁾ 비강용 혹은 경구용 mometasone furoate와는 대조적으로, 경구용 dexamethasone 혹은 prednisolone은 placebo와 비교해서 현저히 HPA축 기능을 억제한다.^{23,24)}

알러지성 비염은 만성적인 질병이다. 그리고, 다년성 알러지성 비염인 일부 환자는 오랜 기간의 치료를 요한다. 아직 발표되지 않은 연구에 따르면, 12개월 이하의 mometasone furoate 하루 한번 투여는 성인 혹은 소아에게서(ACTH stimulation tests에 따르면)^{22,28)} HPA

축의 기능이나 소아의 전체적인 성장률을 억제하지 않는다고 한다.²²⁾

약물동력학적인 특성

흡수 Mometasone furoate는 비강용 스프레이로 투여될 때 최소량이 흡수된다. Mometasone furoate 400 µg을 비강으로 한번 투여한 건강한 성인의 생체이용률은 0.1% 이하였다.²⁹⁾ 대부분 시점(time point)에서 환자의 다수는, mometasone furoate의 혈장 중 농도가 측정 가능한 양(50 ng/L) 이하였다.²⁹⁾ Mometasone furoate 400 µg 단독 투여 후 최고혈장농도(C_{max})도 또한 측정할 수 있는 한계량(50 ng/L) 이하였다. 알러지성 비염이 있는 48명의 소아(6-12세)에게 mometasone furoate 50, 100 혹은 200 µg을 하루 한번 비강내로 7일간 투여한 후, 1일과 7일째에 투여 0.5, 1, 2시간 후에 채취한 281샘플 중의 99%가 혈장농도(50 ng/L)를 측정할 수 없었다. 나머지 두 샘플은, mometasone furoate의 농도가 각각 50.8과 52.3 ng/L이었다.²¹⁾

분포 인체내 mometasone furoate의 분포에 관한 자료는 구할 수 없다. mometasone furoate를 단독 투여한 rat에 있어서, 가장 높은 약물농도는 식도, 기관, 비강통로와 구강에서 관찰되었다.³¹⁾

대사 흡수된 mometasone furoate는 주로 간에서 대사된다.³¹⁾ in vitro상에서 간의 microsome은 mometasone furoate를 대사하였지만, 폐의 microsome은 대사하지 않았다.³²⁾ Mometasone furoate는 건강한 성인의 몸에서 수화(아마도 6번 위치의), furoate ester의 가수분해 그리고 C-21 염소와 하이드록실 그룹의 치환을 통해 대사된다.³³⁾

배설 대사물은 담즙을 통해 배설되며, 아주 소량만 소변으로 배설된다.³¹⁾ Mometasone furoate 1mg이 정맥을 통해 투여될 때, 혈장 중 반감기는 5.8시간이다.²⁹⁾

Mometasone furoate의 약물동력학적 특성에 대한 나이, 성, 신장 혹은 간의 기능부전의 영향은 아직 알려지지 않았다.³¹⁾

알러지성 비염에 대한 치료적인 사용

Mometasone furoate의 계절성, 통년성 알러지성 비염에 대한 사용과 계절성 알러지성 비염에 대한 예방적 사용의 효력은 mometasone furoate를 투여받는 총 3000명의 성인(12세-85세)과 소아(6-11세)^{20,31)}가 참가한 임상시험에서 평가되었다. 발표된 임상시험들은 모두 multicenter, double-blind, randomised, placebo controlled 방식이었다. Mometasone furoate는 하루 한번, 대조 glucocorticoids는 하루 한번 혹은 하루 두 번

투여되었다. 모든 corticosteroids은, dose-ranging 연구를 제외하고는,^{20,34,35} 수성 비강 스프레이로 투여되었다. 용량은 생산된 제품을 따랐다. 각 용량의 절반씩이 양쪽 콧구멍으로 투여되었다.^{34,42} 경구용 loratidine 10 mg은 하루 한번, 몇가지 시험에서, 구급약^{35,37,38} 혹은 대조약³⁹으로 이용되었다.

2개의 연구에서는 객관적인 방법을 사용했지만,^{13,16} 시험에서 효력을 결정하기 위해 사용되는 방법들은 주관적이었다. 주요한 효력 파라미터는 기준치와 비교했을 때 일상적인 총 비증상 점수(Total Nasal Symptom Score: TNSS)의 평균치의 평균 개선비율이다. TNSS는 주로 4개 비증상(비출혈, 점액분비, 가려움, 재채기) 각각의 격렬함 정도의 합계로 결정된다. 4개 증상 각각의 격렬함 정도는 환자 그리고/혹은 담당의가 0에서 3까지 눈금을 두고 기재한다(0은 무증상, 그리고 1, 2, 3은 각각 약한, 보통, 격렬한 증상을 표현한다). 환자들에게는, 약을 하루 한번 투여할때라도, 예약된 치료를 받기전 아침과 저녁에 매일 증상 점수를 적도록 하였다. 그리고 일상 TNSS의 평균은 기록된 수치로부터 계산하였다. 담당의들은 예약된 치료를 하는 동안의 증상 점수를 적었다. 많은 연구에서,^{13,34,35,37-39} 4개의 non-nasal symptoms(눈의 가려움과 작열감, 눈물, 안구출혈, 귀나 구개의 가려움) 역시 같은 4-point 눈금을 이용한 평가가 이루어졌다. Non-nasal symptoms과 비증상의 총계는 총증상점수(Total Symptom Score: TSS)라고 칭해진다. 몇 개의 연구에서는^{35,37,38} 효력에 대한 2차 지표로서, 구급약 사용이 제공되었다.

대체로 환자와 담당의가 기재한 점수가 비슷하였다.^{34,35,37,38,40-42} 환자들이 더 자주 기재할 수 있으므로, 가

능한 그들이 기재한 점수를 논하겠다.

기재된 환자는 알러지성 비염 병력(대체로 2년 이상)이 있고, 피하나 피내의 스킨 테스트에 양성을 나타내는 1가지 이상의 알레르겐 있는 알러지성 체질이다. 계절성 알러지성 비염에 대한 예방 연구를 제외하고, 참가한 환자들은 보통정도에서 격렬한 정도의 증상이 있어야 한다. 환자와 의사가 기재한 TNSS는 5이상으로, 비출혈과/혹은 점액분비의 점수가 2이상이었다. 기준 TNSS 수치는 대체로 7.0에서 8.1(최대치가 12)범위이다.

통년성 알러지성 비염에 대한 관리

비증상 점수에 대한 영향

3개의 큰 12주 임상시험(Table 3)에서,³⁶⁻³⁸ 환자가 기재한 TNSS 평균 감소율에 따르면, 보통에서 심한 다년성 알러지성 비염 환자에게 mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여는 특별히 placebo군(p ≤ 0.04)보다 더욱 효과적이었다. Mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여는 beclomethasone dipropionate 168³⁶ 혹은 200 µg³⁷ 하루 두 번 투여 때나 혹은 fluticasone propionate 200 µg³⁸ 하루 한번 투여 때보다도 더 TNSS 감소에 효과적이었다.

평균 감소율은 평균 1에서 15일째 환자가 기재한 TNSS에서 구했는데 mometasone furoate의 범위는 21에서 37%였다.³⁶⁻³⁸ 그에 비해서 beclomethasone dipropionate는 평균 23일째에 30%이며^{36,37} fluticasone propionate는 39%,³⁸ placebo군은 평균 13일째에 22%였다.³⁶⁻³⁸

1의 연구에서, TNSS가 기준치보다 1.43이상 감소하

Table 3. Comparative efficacy of mometasone furoate (MF) in adults with moderate to severe perennial allergic rhinitis. All trials were 12-week, multicentre, double-blind, randomised studies and were conducted when patients were not likely to have significant exacerbations of symptoms. Medications were administered as aqueous intranasal sprays

Reference	No. of patients enrolled (no. evaluated)	Treatment regimen (no. of patients evaluated)	Mean percentage reduction in TNSS (range) ^a	Overall efficacy
Bernstein et al. ^{[36]b}	491 (476)	MF 200µg od	21	MF=BDP>PL
		BDP 168µg bid	23	
		PL	13	
Drouin et al. ^{[37]c}	427 (387)	MF 200µg od (129)	25 ^d (25-52)	MF=BDP>PL
		BDP 200µg bid (134)	30 ^d (30-56)	
		PL (124)	15 ^d (15-38)	
Mandl et al. ^{[38]c}	548 (459)	MF 200µg od	37 (37-63)	MF=FP>PL
		FP 200µg od	39 (39-60)	
		PL	22 (22-39)	

a Patient-rated scores are reported here. Mean percentage reduction in TNSS is averaged over days 1-15 vs baseline; p ≤ 0.01 for active treatments vs placebo. Range refers to mean percentage reduction in TNSS over entire study.

b Abstract.

c Oral loratidine 10mg od was available as a rescue medication.

d Estimated from graph.

BDP = beclomethasone dipropionate; **bid** = twice daily; **FP** = fluticasone propionate; **od** = once daily; **PL** = placebo; **TNSS** = total nasal symptom score; = indicates statistically equivalent efficacy; > indicates significantly greater efficacy (p ≤ 0.04).

면 임상적으로 의미있는 것으로 고려된다³⁷; 이것은 기준치 7.0으로부터 감소율이 20.4% 이상인 것과 같다. 그러므로, mometasone furoate와 beclomethasone dipropionate에 의한 TNSS 수치 감소는(각각 25, 30%) placebo에 의한 감소(15%)에 비해 임상적으로 의미가 있는 것으로 고려된다.³⁷

1의 연구에서, 아침의 TNSS수치는, 매일 mometasone furoate를 투여하기 전에 갑자기 효과가 떨어지는 일은 없는지 결정하기 위해, 아침 저녁 수치를 더한 것과 따로 평가하였다.³⁷ Mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여는 beclomethasone dipropionate 200 µg 하루 두번 투여정도의 효과만큼 아침 TNSS수치를 떨어트렸다. 그리고 양쪽 모두 모든 time-point에서 placebo군보다 유의하게 효과적이었다(P<0.03).³⁷

TNSS수치는 액티브한 치료를 받는 환자나 placebo군 양쪽 모두에서 시간이 지남에 따라 지속적인 개선을 보여주었다. 그러나, 전자쪽이 후자보다 더욱 개선 정도가 컸다. 모든 그룹에서 TNSS수치는 치료 30에서 45일 후에 명백하게 안정기에 도달하였다. 석달째에 TNSS 감소율은 2주째에 모든 그룹에서 관찰되었던 수치의 거의 두배였다.^{37,38}

1의 연구에서 mometasone furoate의 효력은 12주간의 치료 종료 일주일 후에 평가되었다. 환자가 기재한

TNSS와 비출혈, 가려움, 재채기(p<0.04)에 대한 점수에 따르면 치료종료 후 처음 한주 동안 mometasone furoate와 fluticasone propionate 200 µg 하루 한번 투여군은 placebo군에 비해 통계적으로 유의한 효과를 지속하였다. 그러나, 기준치로부터의 비증상 점수의 감소율은 액티브한 치료를 받은 양쪽 그룹 모두가 치료 마지막 주 동안 보다 치료 1주일 후가 특히 더 낮았다.

각각의 비증상 점수(비출혈, 콧물, 가려움, 재채기)는 대체로 임상실험동안 관찰되었던 TNSS수치와 비슷한 패턴을 따른다.^{37,38} 연구 1의 개개인의 비증상에 대한 자료는 그림 4에 그려놓았다.³⁸ 대부분의 time point에서 비증상 점수의 평균 감소율은 mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여군 혹은 fluticasone propionate 200 µg 하루 한번 투여군이 placebo군보다 유의하게 더 높다.³⁸ Mometasone furoate와 fluticasone propionate 투여군 사이에 비증상 점수에 있어 유의한 차이는 없었다.³⁸

구급약의 사용

연구 1의 치료 그룹들간에 loratadine을 구급약으로 사용한 정도에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.³⁷ 구급약을 사용한 환자의 비율은 mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여군이 48%, beclomethasone dipropionate 200 µg 하루 두번 투여군에서 46%, placebo군에서 56%

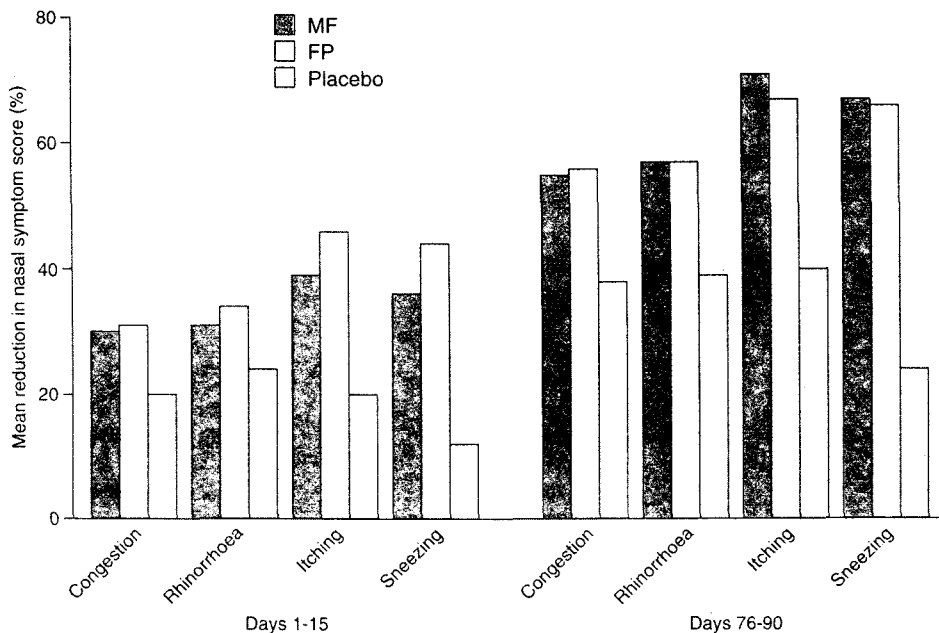


Fig. 2. Individual nasal symptom scores during intranasal administration of once-daily mometasone furoate (MF) 200µg, once-daily fluticasone propionate (FP) 200µg or placebo in patients (n = 459) with perennial allergic rhinitis. Mean percentage reduction in patient-rated scores for nasal congestion, rhinorrhoea, itching and sneezing averaged over days 1 to 15 and 76 to 90 for the efficacy population. p < 0.01 for comparison of active treatments versus placebo.^[38]

였다.³⁷⁾ 다른 연구에서는, 구급약을 사용한 환자의 비율이 mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여군에서 54%, fluticasone propionate 200 µg 하루 한번 투여군에서 57%, placebo군에서 71%였다. 그러나, 통계적인 분석은 행해지지 않았다.³⁸⁾

계절성 알러지성에 대한 관리

비증상에 대한 영향

하루 한번 mometasone furoate를 50에서 800 µg 투여하여 투여범위를 조사하는 연구에서, 환자가 기재한 TNSS는, mometasone furoate 100 µg 하루 한번 투여군에서 3일째(p=0.06 vs placebo)를 제외하고는 mometasone furoate가 투여된 모든 용량(p<0.01이하 vs placebo)과 모든 time-point에서 기준치보다 유의하게 감소하였다.³⁴⁾ Mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여군의 환자들은 치료 첫주에 환자와 담당의가 기재한 TNSS가 대부분 계속 감소하였다.³⁴⁾ Mometasone furoate 800 µg 하루 한번 투여군은 200 µg 하루 한번 투여군에 비해 어떤 time point에서도 유의하게 더 효과적이지 않았다.³⁴⁾

4개의 임상 실험에서, 보통~심한 계절성 알러지성 비염(Table 4) 성인 환자에게 mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여는 TNSS를 기준치보다 낮추는데 위약군(p≤0.05)보다 유의하게 효과적이었다.^{13,34,35,39)} 다른 약들과 비교하면, mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여는 beclomethasone dipropionate 200 µg 하루 두 번 투여와 효력이 동등하며(담당의가 기재한 TNSS)³⁵⁾, 수치상 그러나 유의하지는 않게 경구용 loratadine 10 mg 하루 한번 투여보다 더 효과적(환자가 기재한 TNSS)이었다(Table 4).³⁹⁾ 이러한 연구에서 치료 2주 후 기준치로부터의 TNSS 평균감소 비율은 하루 한번 mometasone furoate 200 µg에서 32~71%였고 하루 두 번 mometasone furoate 200 µg에서는 64%, 하루 한번 loratadine 10mg에서는 22% 그리고 위약에 대해서는 15~46%였다.^{13,34,35,39)} Mometasone furoate 200 µg과 loratadine 10 mg 공동치료는 mometasone furoate 200 µg 단독 치료보다 효과적이지 않았다(TNSS 감소 35% vs 32%).³⁹⁾

128명을 대상으로 한 이중맹검연구에서 객관적 수단들에 의한 값들은 TNSS 값과 일치하였다. Total

Table 4. Comparative efficacy of mometasone furoate (MF) in patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis. All trials were multicentre, double-blind, randomised studies conducted during the pollen season. Medications were administered as intranasal aqueous sprays, with the exception of oral loratadine (LOR)

Reference	Duration of study (wk)	No. of patients enrolled (no. evaluated)	Treatment regimen (no. of patients evaluated)	Mean percentage reduction in TNSS ^a	Overall efficacy
Bronsky et al. ^[34]	4	480 (474) ^b	MF 50µg od (94)	45	MF (all doses)>PL
			MF 100µg od (94)	46	
			MF 200µg od (96)	50	
			MF 800µg od (95)	50	
			PL (95)	27	
Hebert et al. ^[35]	4	501 (476) ^c	MF 100µg od (122) ^d	63 ^e	MF (both doses)=BDP>PL
			MF 200µg od (122) ^d	71 ^e	
			BDP 200µg bid (122) ^d	64 ^e	
			PL (110) ^d	46 ^e	
Meltzer et al. ^[13]	2	128 (121)	MF 200µg od (80)	47	MF>PL
			PL (41)	30	
Schenkel et al. ^[39]	2	704 ^{e,f}	MF 200µg od	32 ^g	MF=MF+LOR=BDP>PL
			MF 200µg od + LOR 10mg od PO	35 ^g	
			LOR 10mg od PO	22 ^g	
			PL	15 ^g	

a Because in most cases, patient-rated scores were not published, physician-rated scores are reported, except where noted. Mean percentage reduction in TNSS is from baseline to 2 weeks after the start of the study.

b Individual nasal symptoms were scored on a scale of 0 = none to 6 = severe, and baseline TNSS was ≥ 10 out of a possible 24.

c Baseline TNSS was ≥ 6 with a score of ≥ 2 for nasal congestion plus ≥ 2 for at least one other nasal symptom.

d LOR 10mg od PO permitted as rescue medication.

e Estimated from graph.

f Abstract; patient history not stated. No. of patients in each group not stated.

g Patient-rated scores; range of study days included not stated.

BDP = beclomethasone dipropionate; **bid** = twice daily; **od** = once daily; **PL** = placebo; **PO** = oral; **TNSS** = total nasal symptom score; = indicates statistically equivalent efficacy; > indicates significantly greater efficacy (p ≤ 0.05).

airway resistance, 냄새 식별, mucociliary clearance와 TNSS 값은 모두 15일째에 mometasone furoate 200 µg 하루 한번 투여군이 위약군보다 유의적으로 더 개선되었다($p < 0.05$).¹³⁾

계절성 알러지성 비염을 가진 6~11세의 어린이가 679명을 대상으로 한 연구에서 Mometasone furoate 100/200 µg 하루 한번 투여, beclomethasone dipropionate 84 µg 투여는 동일한 약효를 나타내었다. 그리고 이들은 위약군보다 유의적으로 더 효과적이었다. 29일 시험의 8일째에 각 mometasone furoate 용량이나 beclomethasone dipropionate 투여군 모두에서 평균 TNSS감소는 약 35%였으나 위약군에서는 24%였다. 대조적으로 25 µg 하루 한번 mometasone furoate 투여는 더 고용량 투여보다 later time-point에 훨씬 덜 효과적이었다.

의사들이 기록한 어른환자의 각 비증상의 심각도에 대한 점수는 TNSS의 경향을 따랐다.^{13,20,34,35)}

증상개선의 시점

비증상의 개선은 환자가 mometasone furoate 치료를 시작한 후 7시간 이하에 분명히 나타났다⁴³⁾. 그러나 최대효과는 7~14일 이후에 얻어졌다.^{34,35)} Mometasone furoate의 작용발현 시점을 확인하기 위해 239명의 계

절성 알러지성 비염환자를 대상으로 한 연구 1에서 기준치로부터 TSS나 TNSS의 평균감소는 위약군보다 mometasone furoate 200 µg에서 각각 single dose한 5 내지 7시간 후에 유의성있게 컸다. 환자들이 기재한 증상에서 중간정도의 개선이 시작된 시점의 평균은 mometasone furoate 200 µg에서 35.9시간이고 위약군에서 72시간 이상이었다. 이 연구에서 유의성 있는 개선은 mometasone furoate를 처음 투여한 후 12시간 이내였다.

다른 파라미터에 대한 효과

전체 증상 점수

유효성 판정에 인구의 총혈이나 소양증 같은 non-비 증상(non-nasal symptoms)을 포함시키기 위해 TSS를 고려하였다. 개별 안구증상을 따로 고려하지는 않았다. TSS는 임상적으로 보통 TNSS와 유사한 패턴을 보여 주었다.^{34,35)} Mometasone furoate와 beclomethasone dipropionate는 일반적으로 동등했고 위약군에 비해서는 유의성 있게 더 효과적이었다. 그러나 연구 1에서 의사가 측정한 TSS 감소는 하루 한번 mometasone furoate 100 µg과 200 µg 투여에서 차이가 없었다.³⁵⁾ 환자가 매긴 TSS를 기초로 한 다른 연구에서 하루 한번

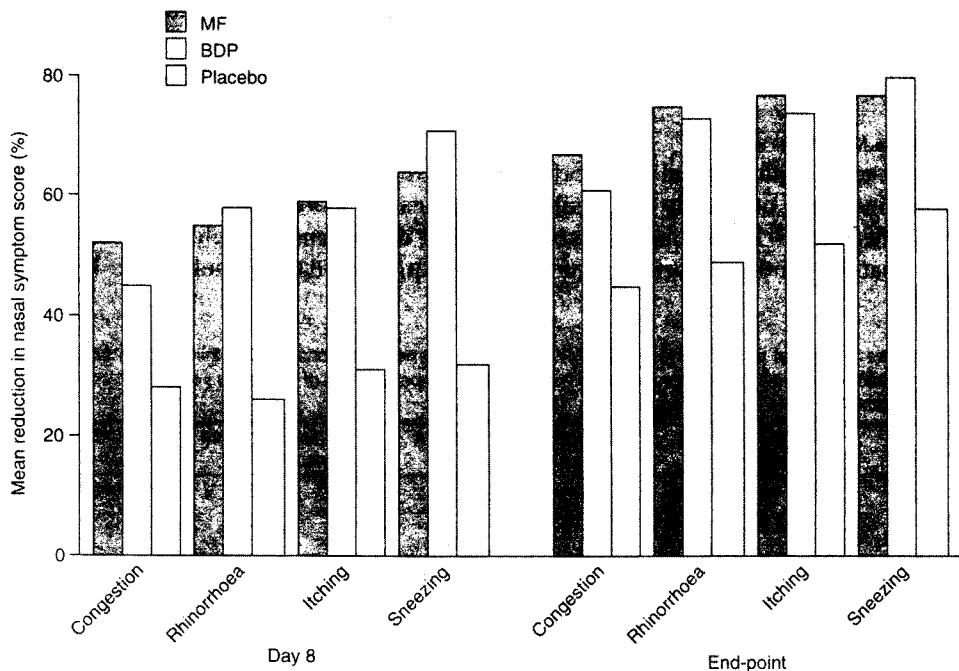


Fig. 3. Individual nasal symptom scores during intranasal administration of once-daily mometasone furoate 200µg (MF; n = 122), twice-daily beclomethasone dipropionate 200µg (BDP; n = 122) and placebo (n = 110) in patients with seasonal allergic rhinitis. Mean percentage reduction in physician-rated scores for nasal congestion, rhinorrhoea, itching and sneezing on day 8 and at end-point (last patient visit) for the efficacy population. $p \leq 0.01$ relative to placebo for active treatments for all symptoms at both time-points.³⁵⁾

mometasone furoate 200 µg 투여는 loratadine 단독 투여($p < 0.03$)보다는 유의성 있게 효과적이었으나 loratadine 과 mometasone furoate 200 µg 병용투여($p = 0.35$)와 동등하였다.

구제(rescue) 약물치료의 사용

계절성 알러지성 비염을 대상으로 한 연구 1에서 하루 한번 경구 loratadine 10 mg을 구제 약물치료로 사용하였다. Loratadine은 mometasone furoate 100, 200 µg 하루 한번 투여군이나 beclomethasone dipropionate 200 µg 하루 두 번 투여군에서 35~40%의 환자에서 사용되었다. 약물 치료 환자군에서의 전체적인 구제 약물 치료 정도는 비슷하였고 위약군보다는 낮았다.

계절성 알러지성 비염의 예방

계절성 알러지성 비염과 관련된 증상에방에서의 mometasone furoate의 효과에 대해서도 조사하였다. 2 large double-blind 시험(Table 5)^{40,41} 환자들은 계절성 알러지성 비염의 이력을 가진 성인이었고 피부테스트에서 1개 이상의 항원에 양성이었다. 이들은 개개 비증상이나 non-비증상에 대해 1이하, TNSS는 2이하로 제한한 연구시작 시점에서 무증상이었다.⁴⁰ 치료는 화분(pollen)시즌 시작 예정보다 약 4주 전에 시작되었고 8주 동안 지속되었다. 실제 화분시즌의 실제 시작점을 알기 위해 날마다 화분수를 모니터링하였다.

계절성 알러지성 비염을 예방하는데 있어서 mometasone furoate 200 µg 1일 1회 투여는 placebo에 비해 유의성있게 더 효과적이었고 beclomethasone dipropionate 168 µg 1일 2회나 budesonide 400 µg 1일 1회와 동등하였다.^{40,41} 최소증상 일수의 비율은 beclomethasone dipropionate 77%, budesonide 82%, placebo 63~64%에 비해 mometasone furoate 81~83%였다. 15% 이상

의 최소 증상 일수 비율은 임상적으로 유의한 것으로 간주되었다.

내약성

이상반응 발생은 일반적으로 mometasone furoate를 투여받는 환자에서 대조약군이나 위약군이나 모두 유사했다. 이상반응은 주로 심각성은 경미하거나 중간 정도이고 조사완료 이전에 해결되었다.

임상시험에서 전체적인 이상반응 발생률은 mometasone furoate를 200 µg 1일 1회 투여환자에서 16~41%였다. Mometasone furoate의 이상반응 빈도는 용량과 관련이 없었다. 이상반응 빈도는 mometasone furoate 50~800 µg 1일 1회 투여환자에서 26~39%였고 placebo에서 33%로 치료군 사이에 큰차이를 보이지 않았다.³⁴ Mometasone furoate와 관련한 이상반응 빈도는 비교 corticosteroid나 placebo와 유사했다. Beclomethasone dipropionate는 14~42%였고 fluticasone propionate는 38%, placebo는 19~37%였다.^{34,35,38,40}

비강내에 mometasone furoate 200 µg 1일 1회 투여 받는 알러지성 비염환자의 5%이상에서 보고된 특별한 이상반응은 비출혈, 비강의 작열감, 비강자극, 두통, 인두염이 있다(Table 6).^{34,36,40,42} 덜 흔한 이상반응은(mometasone furoate 투여환자의 2% 이상 5% 미만)이 경협) 기침, 낙루(lacrimation), 근육통, 오심, 비염/악화된 비염, 재채기, 졸음 그리고 바이러스 감염이다.

부분적인 이상반응

코분비물 중에 있는 혈반점으로 정의되는 비출혈은 위약군보다 비강내 corticosteroids (mometasone furoate, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate)를 투여받는 환자에서 더 자주 발생했다(Table 6).^{34,36} 치

Table 5. Comparative efficacy of mometasone furoate (MF) in the prophylaxis of seasonal allergic rhinitis. Both trials were multicentre, double-blind and randomised in design, were initiated 4 weeks before the expected start of the pollen season and continued for 8 weeks. Medications were administered as intranasal sprays

Reference	No. of patients evaluated	Treatment regimen (no. of patients evaluated)	Minimal symptom days (%) ^a	Overall efficacy (prevention of symptoms)
Graft et al. ^[40]	330	MF 200µg od (114)	83 ^b	MF=BDP>PL
		BDP 168µg bid (112)	77 ^b	
		PL (104)	64 ^b	
Marazzi et al. ^{[41]c}	500	MF 200µg od	81	MF=BUD>PL
		BUD 400µg od	82	
		PL	63	

a Proportion of days after the start of the pollen season when TNSS ≤ 2 with no individual nasal symptom score > 1 ; $p < 0.01$ for active treatment vs PL.

b Patient-rated TNSS.

c Abstract; not stated whether population enrolled or evaluated, nor whether TNSS patient- or physician-rated.

BDP = beclomethasone dipropionate; **bid** = twice daily; **BUD** = budesonide; **od** = once daily; **PL** = placebo; **TNSS** = total nasal symptom score; **=** indicates statistical equivalence; **>** indicates significantly greater efficacy ($p \leq 0.01$).

Table 6. Comparative tolerability of mometasone furoate (MF) in clinical trials in patients with allergic rhinitis. Adverse events reported as possibly, probably or definitely related to treatment are included. All trials were multicentre, double-blind and randomised

Reference	Duration of study (wk)	Treatment regimen (no. of patients)	Incidence [% of patients (no. of patients)] ^a			
			epistaxis ^b	nasal irritation ^c	headache	pharyngitis
Drouin et al. ^[37]	12	MF 200µg od (143)	19 (27)	6 (8)	10 (14)	4 (6)
		BDP 200µg bid (146)	23 (34)	6 (9)	7 (10)	6 (9)
		PL (138)	11 (15)	9 (13)	7 (9)	4 (5)
Hebert et al. ^[35]	4	MF 200µg od (125)	6 (8)	3 (4)	10 (12)	2 (3)
		BDP 200µg bid (125)	5 (6)	4 (5)	8 (10)	4 (5)
		PL (121)	3 (4)	5 (6)	7 (8)	4 (5)
Mandi et al. ^[38]	12	MF 200µg od (182)	17 (30)	5 (9)	6 (11)	6 (10)
		FP 200µg od (184)	17 (32)	5 (10)	9 (17)	5 (9)
		PL (184)	11 (20)	11 (21)	9 (16)	5 (10)

a Treatment-related adverse events reported by ≥5% of patients receiving MF 200µg od in ≥1 studies.

b Includes appearance of blood flecks in nasal discharge, blood-tinged mucus and nasal bleeding.

c Includes reports of nasal irritation and/or burning.

BDP = beclomethasone dipropionate; **bid** = twice daily; **FP** = fluticasone propionate; **od** = once daily; **PL** = placebo.

표기기간은 비출혈 빈도에 영향을 미치는 것으로 보이나 다른 이상반응에는 영향이 없는 것으로 보인다.^{34,35,37,38} 한 연구에서 비출혈은 치료중단을 야기하는 이상반응 중에 가장 유력한 후보였다. 143명의 mometasone furoate군 중 3명, 146명의 beclomethasone dipropionate군 중 5명, 138명의 위약군 중 0명이 비출혈로 인해 치료를 중단하였다.³⁷

비강의 작열감/찌가자극은 치료약 투약군이나 위약군 모두에서 유사하게 발생하였다. 현재까지 mometasone furoate 치료에 관해 비강의 crusting, 건조, 비강중격관통에 관련된 이상반응 발생보고는 없다. 이런 부작용들은 다른 비강내 corticosteroid와 관련되어 있다.⁴⁴

장기간 mometasone furoate 사용의 비점막에 대한 작용을 평가하기 위해 비강조직 생검을 Mometasone furoate 200 µg을 하루1번 12달 투여 받은 69명의 통년성 알러지성 비염환자에게 행하였다. Mometasone furoate 투여자들에게서 어떤 비점막위축 현상도 발견할 수 없었다.

전신적인 이상반응

두통을 호소하는 환자의 비율은 mometasone furoate,

치료약투여군, 위약군에서 일반적으로 비슷했다(Table 6).^{34,40}

비강내 mometasone furoate 임상시험에서 감염의 위험성이 증가되지는 않았다. 인두염은 모든 치료군에서 비슷한 비율로 보고되었다.

다른 내약성

일반적으로 mometasone furoate는 vital signs, ECG, 요검사, 임상검사결과에 영향을 미치지 않는다. 628명의 환자에게 행해진 skin patch 시험에서 mometasone furoate에 대한 어떤 피부반응도 나타나지 않았다.

용량/용법

펌프를 1회 누를 때마다 mometasone furoate 수성 현탁액 약 100 mg이 정량화되어 방출되며 이것은 mometasone furoate 일수화물 0.05 mg(50 µg; 무수물로서)을 함유한다.

성인 및 12세 이상의 소아에 대해서는 하루 한번 각 비공마다 2회 분사한다(일 총용량 200 µg).

3세에서 11세의 소아에 대해서는 하루한번 각 비공마다 1회 분사한다.