의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.02.17.	접수번호	20220029231
신청구분		자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)		
신 청 인 (회사명)		에스케이케미칼(주)		
제 품 명		테글루틱현탁액(리루졸)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리루졸(등록번호 : 수703-7-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		100밀리리터 중 리루졸 0.5그램		
신청 사항	효능효과	근위축성측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis) 환자의 생존기간을 연장시키거나 기관절개시점을 늦추어 준다.		
	용법용량	성인 및 노인에 대한 이 약의 권장용량은 1일 100mg/20ml이며, 매 12시간 간격으로 50mg/10ml씩 경구투여, 또는 PEG관(Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes)을 이용하여 투여한다. 용량을 증가시킴으로서 특별하게 유익성이 증가되는 것은 기대할 수 없다. 음식물로 인한 생체이용률(bioavailability)의 감소를 방지하기 위하여 최소한 식사1시간 전 또는 2시간 이후에 이 약을 복용한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.05.31.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		순환신경계약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 유한빛 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (안유) 전정륜 주무관, 이경신 연구관, 김호정 과장 (기시) 김현지 주무관, 강진욱 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김혜민 심사원, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

근위축성측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis) 환자의 생존기간을 연장시키거나 기관절개시점을 늦추어 준다.

○ 용법·용량

성인 및 노인에 대한 이 약의 권장용량은 1일 100mg/20ml이며, 매 12시간 간격으로 50mg/10ml씩 경구투여 또는 PEG관(Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes)을 이용하여 투여한다. 용량을 증가시킴으로서 특별하게 유익성이 증가되는 것은 기대할 수 없다. 음식물로 인한 생체이용률(bioavailability)의 감소를 방지하기 위하여 최소한 식사 1시간 전 또는 2시간 이후에 이 약을 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 (1) 간 손상 및 간의 화학적 모니터링 간기능 부전이 있거나 기왕력이 있어 혈청 transaminase(ALT/SGPT AST/SGOT), 빌리루빈, gamma-glutamate transferase(GGT)가 이상 수치를 나타내는 환자에게 이 약을 투여 시에는 주의를 요한다. 몇몇 LFT의 기준 수치가 상승(특히 빌리루빈의 상승) 시에는 이 약을 사용해서는 안된다. 전에 간질환이 없었던 환자에서도 혈청 aminotransferase 수치가 증가한다. ALS 환자 800명을 대상으로 한 시험으로 보아 이 약 투여 환자의 약 50%는 적어도 한번은 ALT/SGPT가 정상상한치(Upper Limit of Normal) 이상의 수치를 보일 것이며, 약 8%의 환자는 정상상한치의 3배, 2% 정도의 환자는 정상상한치의 5배까지 증가할 것이다. 간질이 있는 비 ALS 환자에게 카르바마제핀, 페노바비탈과 병용투여했을 때 투

여 4개월 후에 황달과 함께 급격한 간효소 증가(ALT 26× ULN, AST 17× ULN, 빌리루빈 11× ULN)가 나타났다. ; 이 증상은 투약 중단 7주 후에 정상으로 회복되었다.
혈청 ALT의 수치가 정상상한치의 5배 이하인 경우, 혈청ALT의 최대 증가는 대개 리루졸 투여 시작 후 3개월 이내에 나타났고, 대개는 일시적이었다. 이러한 경우, 치료는 계속되며 대개 치료가 계속된 2~6개월 이내에 ALT수치는 정상상한치의 2배 이하로 돌아왔다. ALT수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 경우에는 투약을 중단하여 치료가 계속된 적이 없었다. 이러한 증가는 황달과 관련 있을 수 있다.
간염 위험으로 인하여 ALT를 포함한 혈청 transaminase는 이 약 치료 전과 치료 중에 측정한다. 혈청 ALT는 치료 초기 3개월 동안은 매월 평가하고, 첫 해의 남은 기간 동안에는 매 3개월마다 측정하다가 그 이후에는 주기적으로 평가한다. 혈청 ALT 수치가 상승되는 환자는 더 자주 평가하여야 한다.
(2) 호중구감소증
이 약을 복용한 4,000명의 ALS환자 중 3명이 투여 2개월 이내에 현저한 호중구감소증을 나타냈다(500/mm^3이하). 그 중 한명은 투여를 계속하면서 호중구수가 증가하였고, 다른 한 명은 투여를 중단한 후에 그 수치가 증가하였으며, 나머지 한명은 빈혈을 수반한 복합적인 증상을 나타냈으나 그 병인은 명확하지 않다.
환자가 발열 증상을 나타낼 경우에는 즉시 의사에게 알리고, 백혈구 수치를 확인해야 한다. 호중구 감소의 경우 이 약의 투여를 중단하여야 한다.
(3) 간질성 폐질환
이 약을 투여 받는 환자에서 간질성 폐질환이 보고되었고, 그 중 일부는 중증이었다. 마른 기침 또는 호흡곤란과 같은 호흡기 증상이 발생할 경우, 흉부 방사선촬영이 행해져야 한다. 간질성 폐질환(예 : 양측 미만성 폐음영)이 의심될 경우에는 이약의 투여를 즉시 중단하여야 한다. 대부분의 사례는 투여를 중단하고 대증 치료를 받은 후 증상이 사라졌다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
(1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자
(2) 간질환이 있거나 transaminase 수치가 정상상한치의 3배 이상인 환자
(3) 임부 또는 수유부
(4) 희소 유전성 과당 불내증 환자(이 약은 액상의 소르비톨을 포함하고 있다.)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

간기능 및 신기능 부전 환자에 이 약을 투여 시에는 주의를 요한다. 특히 이 약에 의한 간효소 증가로 간이 손상된 경우, 간손상이 이 약 대사에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 신부전 환자에게 반복투여한 시험은 수행된 바 없다.

4. 이상반응

위약 투여 환자에서보다 이 약의 사용과 관련되어 더 자주 나타난 주된 이상반응들은 무력감, 오심, 현기증, 폐기능 저하, 설사, 복통, 폐렴, 구토, 현훈, 구강감각이상, 식욕부진, 기면 등이었다. 그 중 무력감, 오심, 현기증, 설사, 식욕부진, 현훈, 기면, 구강감각이상은 용량 의존적이었다.

임상시험에서 982명의 ALS 환자에게 이 약을 투여한 결과 약 14%(n=141)의 환자가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다. 투약을 중단한 환자에게서 주로 보고된 이상반응은 오심, 복통, 변비, ALT 증가였다. ALS 환자에 대한 용량 반응 연구에서 무력감, 오심, 복통, ALT증가로 인한 이 약 투약 중단률은 용량 의존적이었다.

통제된 ALS 임상시험에서의 발생 빈도

위약 투여군과의 비교 임상 시험시 이 약을 투여받은 ALS 환자(n=794)에서 약물투여로 인해 나타난 증상들은 표 1과 같다. 이는 적어도 2% 이상의 환자에게서 발생한 이상반응들이며, 이 약 100mg/day를 투여받은 환자에서 더 많이 발생했다.

실제 환자 개인의 특성이나 다른 요인들이 임상시험 시 우세했던 특성이나 다른 요인들과 다를 수 있으므로, 이 약을 처방 시 다음의 통계 수치를 이상반응의 발생빈도를 예측하는 절대적 기준으로 간주해서는 안된다. 그러나, 다음의 수치는 이상반응 발생의 원인이 되는 의약품 요인 또는 비의약품 요인의 상대적 기여치를 추정하는 기초가 될 수 있다.

관찰된 기타 이상반응들

이 약을 100mg/day 용량으로 투여받은 환자 중 2% 이상에서, 그러나 위약군에서 더 빈번하게 또는 동일한 정도로 나타났던 증상으로는 사고로 인한 손상, 무호흡, 기관지염, 변비, 사망, 연하곤란, 독감증상, 심박동 정지, 가래 증가, 폐렴, 호흡기 장애 등이 있었다. 이상반응에 있어서 연령, 성별에 따른 차이는 거의 없었다. 인종별 이상반응의 차이에 대한 자료는 충분치 않다. 현기증은 남성(4%)보다 여성(11%)에게서 더 자주 나타났다. 이상반응으로 인한 투약 중지율에 있어서는 남녀간의 차가 없었다.

<표 1> 위약과 비교한 임상시험에서 발생한 이상반응(발생빈도, %)

	리루졸 50mg/day (N=237)	리루졸 100mg/day (N=313)	리루졸 200mg/day (N=244)	위약군 (N=320)
전신적작용				
무력, 쇠약	14.8	19.2	20.1	12.2
두통	8.0	7.3	7.0	6.6
복통	6.8	5.1	7.8	3.8
요통	1.7	3.2	4.1	2.5
악화된 반응	0.4	1.3	2.0	0.9
권태감	0.4	0.6	1.2	0.0
소화기계				
오심	12.2	16.3	20.5	10.6
구토	4.2	4.2	4.5	1.6
소화불량	2.5	3.8	6.1	5.0
식욕부진	3.8	3.2	8.6	3.8
설사	5.5	2.9	9.0	3.1
고창	2.5	2.6	2.0	1.9
위염	0.8	1.0	1.2	0.0
치아손상	0.0	1.0	1.2	0.3
구강 모닐리아증	0.4	0.6	1.2	0.3
신경계				
긴장항진	5.9	6.1	5.3	5.9
우울	4.2	4.5	6.1	5.0
현기증	5.1	3.8	12.7	2.5
구갈	3.0	3.5	2.0	3.4
불면증	2.1	3.5	2.9	3.4
기면	0.8	1.9	4.1	1.3
현훈	2.5	1.9	4.5	0.9
입주위의 감각이상	1.3	1.6	3.3	0.0
피부 및 부속물				
소양증	3.8	3.8	2.5	3.1
습진	0.8	1.6	1.6	0.6
탈모증	0.0	1.0	1.2	0.6
박탈성 피부염	0.0	0.6	1.2	0.0
호흡기계				
폐기능 저하	13.1	10.2	16.0	9.4
비염	8.9	6.4	7.8	6.3
기침	2.1	2.6	3.7	1.6
부비강염	0.4	1.0	1.6	0.9
순환기계	6.8	5.1	3.3	4.1
고혈압	1.3	2.6	2.0	1.3

빈맥 정맥염 심계항진 기립성 저혈압	0.4 0.4 0.8	1.0 0.6 0.0	0.8 1.2 1.6	0.3 0.9 0.6
대사 및 영양장애 체중 감소 말초부종	4.6 4.2	4.8 2.9	3.7 3.3	4.7 2.2
근골격계 관절통	5.1	3.4	1.6	3.4
비뇨생식기계 요로감염증 배뇨곤란	2.5 0.0	2.6 1.0	4.5 1.2	2.2 0.3

모든 임상 시험 동안 관찰된 기타 이상반응들

이 약은 모든 임상 시험 동안 1,713명에게 투여되었다. 몇몇 시험은 위약군과의 비교 시험이었다. 이들 시험기간 동안 각 연구원들은 그들이 자의적으로 선택한 용어를 사용하여 실험도중 나타난 모든 이상반응을 기록했다. 이 이상반응들을 보다 과학적이고 유용한 이상반응 빈도 수치를 도출하기 위해, COSTART 사전의 어휘 및 용어를 사용하여 다시 몇 개의 소그룹으로 분류했다. 이 빈도 수치는 총 1,713명의 환자들이 이 약 투여기간 중 최소한 한번 이상 경험한 이상반응에 대한 통계 수치이다. 앞에서 언급한 이상반응과 분류하기가 어려울 정도의 불명확한 이상반응, 그리고 이 약의 사용과 아무런 관계가 없다고 인정되는 이상반응들은 통계 수치에서 제외되었다. 관찰된 이상반응들은 발생빈도와 신체 계통에 따라 다시 세부 분류했다. 100명중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응 발생 빈도는 '흔하게', 100명중 1명 이하 또는 1,000명중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응 발생 빈도는 '때때로', 그리고 1,000명중 1명 이하에서 관찰된 이상반응 발생 빈도는 '드물게'로 표현했다.

* = 이상반응 발생빈도 ≤위약투여군

전신

흔하게 : 적의감*

때때로 : 농양*, 패혈증, 광과민반응*, 봉소염, 안면부종*, 탈장, 복막염, 자살미수, 주사부위 반응, 오한감*, 독감증상, 의도손상, 복부확대, 종양

드물게 : 선단동통, 저체온, 모닐리아증*, 류마티스성 관절염

소화기계

때때로 : 식욕증가, 장폐쇄*, 분변매복, 위장관 출혈, 위장관 궤양, 위염*, 분실금, 황달, 간염, 설염, 잇몸출혈*, 췌장염, 후중기, 식도협착

드물게 : 구순염*, 담낭염, 토혈, 혈변*, 담도통증, 직장염, 위막성 소장결장염, 타액선

확대, 혀탈색, 치아 골절

신경계

흔하게 : 초조*, 진전

때때로 : 환각, 인격장애*, 생각이상*, 혼수, 편집반응*, 조성반응, 운동실조, 추체외로증후군, 운동기능 감소증, 뇨저류, 정서불안, 망상, 감정둔마, 감각감퇴, 부조화, 착란*, 경련, 다리경련, 건망증, 구음장애, 성욕증가, 혼미, 경막하혈종, 보행이상, 헛소리, 이인증, 안면마비, 반신불수, 성욕감퇴, 간대성 근경련

드물게 : 이상한 꿈, 급성뇌증후군, CNS억제, 치매, 대뇌색전증, 다행증*, 긴장저하, 장폐색*, 말초신경염, 정신병*, 정신병적 우울, 분열반응, 개구장애, 손처짐(수근하수)

피부와 부속기

때때로 : 피부궤양, 담마진, 건선, 지루*, 피부장애, 진균성피부염*

드물게 : 혈관부종, 접촉성피부염, 다형홍반, 절종증*, 피부모닐리아증, 피부육아종, 피부 소결절

호흡기계

때때로 : 딸꾹질, 흉막장애*, 천식, 비출혈, 객혈, 하품, 과호흡*, 폐부종*, 호흡저하*, 폐암종, 저산소증, 후두염, 흉막유출, 기흉*, 호흡성모닐리아증, 천명

심혈관계

때때로 : 실신*,저혈압, 심부전, 편두통, 말초혈관질환, 협심증*, 심근경색*, 심실성 기외수축, 대뇌출혈, 심방세동*, 각차단, 울혈성심부전, 심낭염, 하지색전, 심근허혈*, 쇼크*

드물게 : 서맥, 대뇌허혈, 출혈, 장간막동맥폐색, 거미막하출혈, 상실성빈맥증*, 혈전증, 심실세동, 심실성빈맥

대사 및 영양장애

때때로 : 통풍*, 호흡성산증, 부종, 갈증*, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 체중증가*

드물게 : 전신부종, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증

내분비계

때때로 : 당뇨병, 갑상선종

드물게 : 요붕증, 부갑상선장애

조혈계 및 림프계

때때로 : 빈혈*, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 반상출혈

드물게 : 호중구감소증, 재생불량성빈혈, 청색증, 저색소성빈혈, 철결핍성빈혈, 림프절병증, 점상출혈*, 자반

근골격계

때때로 : 관절증, 근무력증*, 골신생물

드물게 : 골괴사, 골다공증, 강축

특수감각

때때로 : 약시, 안염

드물게 : 안검염, 백내장, 난청, 복시*, 이통, 녹내장, 청각과민, 광선공포증, 미각상실, 전정장애

비뇨생식계

때때로 : 요의절박, 뇨이상, 요실금, 신장결석, 혈뇨, 발기부전, 전립선암종, 신장통, 부정자궁출혈, 지속발기

드물게 : 무월경, 유방농양, 유방통증, 신염*, 야간다뇨증, 신우신염, 자궁섬유양확대, 자궁출혈, 질모닐리아증

실험실 검사

때때로 : 감마-글루타밀 트랜스페라제 증가, 비정상적 간기능, 알칼리포스파타제 증가, 양성 크움즈시험, 감마 글로불린의 증가

드물게 : 젖산 탈수소효소가 증가

ALS환자 대상으로 실시한 3상 임상시험

가장 흔하게 보고된 이상반응은 무력감, 구역, 간 기능 검사치 이상이었다.

이상반응의 발생빈도는 '매우 흔하게'(≧10%), '흔하게'(≧1%, <10%), '때때로'(≧0.1%, <1%), '드물게'(≧0.01%, <0.1%), '매우 드물게'(<0.01%)로 나타냈고, 이용가능한 자료에서 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불분명'으로 나타냈다.

· 심장계

흔하게 : 빈맥

· 혈액 및 림프계

때때로 : 빈혈

빈도불분명 : 중증 호중구 감소

· 신경계

흔하게 : 두통, 어지러움, 구강감각이상, 졸음

· 호흡기계, 흉부 및 종격 질환

때때로 : 간질성 폐질환

· 소화기계

매우 흔하게 : 오심

흔하게 : 설사, 복통, 구토

때때로 : 췌장염

· 전신

매우 흔하게 : 무력감

흔하게 : 통증

· 면역계

때때로 : 아나필락시스양 반응, 혈관부종

· 간-담도계

매우 흔하게 : 간기능 검사치 이상

빈도불분명 : 간염

국내 시판 후 조사

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 246명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 31.30%(77/246명, 총 116건)로 보고되었다.이 중 중대한 유해사례 발현율은 17.07%(42/246명, 51건)로 호흡곤란 8.54%(21/246명, 22건), 연하곤란 4.07%(10/246명, 10건), 호흡부전 1.22%(3/246명, 3건), 질환악화 0.81%(2/246명, 2건), 골다공증성골절 0.41%(1/246명, 2건), 폐렴, 흡인성폐렴, 치질, 열, 전신쇠약, 골절, 다리골절, 팔골절, 봉소염, 안구돌출, 심정지, 뇌경색 각 0.41%(1/246명, 1건)이 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다.예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 8.13%(20/246명, 25건)로 보고되었으며, 가래, 가슴쓰림 각 1.22%(3/246명, 3건), 감기, 피로 각 0.81%(2/246명, 2건), 골다공증성골절, 시술부위반응 각 0.41%(1/246명, 2건), 구내염, 치질, 골절, 다리골절, 팔골절, 시술부위반응염증, 단순포진, 안구돌출, 입마름, 뇌경색, 폐쇄머리손상 각 0.41%(1/246명, 1건)으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.81%(2/246명, 3건)으로 가래, 가슴쓰림, 구내염 각 0.41%(1/246명, 1건)이 보고되었다.

이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신적 질환: 다리통증
- 호흡기계 질환: 인두염

5. 일반적 주의

(1) 환자는 발열 증상이 나타나면 의사에게 알려야 한다.

(2) 이 약은 지시에 따라 규칙적으로(예 : 아침, 저녁) 같은 시간에 투여해야 한다. 복용을 잊었을 시에는 계획된 대로 다음 복용을 한다.

(3) 환자들은 현기증, 현훈 또는 졸음의 가능성을 인지하여야 하며, 리루졸을 충분히 투약하여 본 약물이 정신, 운동 능력에 어떤 영향을 주는지 확인하기 전까지는 운전이나 기계적 조작을 하지 않아야 한다.

(4) 알코올이 이 약의 간독성 위험을 더 증가시키는지에 대해서는 밝혀지지 않았으므로 과음은 삼간다.

6. 약물 상호 작용

이 약과 다른 약물과의 상호 작용을 평가한 임상시험은 없었다.

모든 약물과 마찬가지로 다음과 같이 여러가지 기전에 의한 상호 작용이 가능하다.

간독성 약물 : ALS 임상 시험시 간독성이 있는 약물(예 : allopurinol, methyldopa, sulfasalazine 등)과 병용투여해야 하는 환자는 제외시켰으므로, 그 병용투여에 대한 안전성 정보는 없다. 만약 병용투여하려면 상당한 주의를 기울여야 한다.

혈장 단백 결합률이 높은 약물 : 리루졸의 단백 결합률(96%)은 매우 높다(주로 혈장 알부민과 리포 단백질에 결합). Warfarin(5mcg/mL) 결합에 대한 리루졸(5mcg/mL)의 영향으로 인해 warfarin의 치환이 일어나지 않게 된다. 반대로 리루졸의 결합은 높은 치료 농도에서 warfarin, digoxin, imipramine, quinine의 첨가에 의한 영향을 받지 않는다.

다른 약물들이 리루졸 대사에 미치는 영향 : 인체의 간 마이크로솜을 이용한 in vitro 연구 결과 CYP 1A2가 리루졸의 초기 산화적 대사 과정에 관련된 주된 동위 효소임이 밝혀졌다. 그러므로, CYP 1A2의 활성에 영향을 주는 물질과 리루졸을 동시에 투여 시 상호 작용이 일어날 것이다. CYP 1A2 유도물질(예 : 흡연, 숯불에 구운 음식, rifampicin, omeprazole)이 리루졸의 소실 속도를 증가시킬 수 있는 반면, CYP 1A2 저해제(예 : caffeine, diclofenac, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, phenacetin, theophylline, amitriptyline, quinolones)는 리루졸의 소실 속도를 감소시

킬 수 있다.
리루졸이 다른 약물의 대사에 미치는 영향 : CYP 1A2는 리루졸의 초기 산화적 대사 과정에 관련된 주된 동위 효소이다. 주로 CYP 1A2에 의해 대사되는 약물(예 : theophylline, caffeine, tacrine)과 리루졸을 병용 투여 시 상호 작용이 일어날 수 있다. 리루졸이 인체에서 효소를 유도하는지에 대해서는 알려진 바가 없다.

7. 임부에 대한 투여
임신 랫트에서 14C-리루졸은 태반을 통과하여 태아에서 관찰되었다. 랫트에서 임상치료로 사람에게 투여되는 양의 2배 이상 랫트에 투여하였을 때 수태율 감소와 착상 수 감소를 나타내었으나, 동물실험에서 최기형성은 나타나지 않았다.
임부에서 이 약의 임상경험은 부족하므로, 이 약은 임신한 여성에게 투여해서는 안된다.

8. 수유부에 대한 투여
랫트 연구에서 14C-리루졸이 모체의 유즙에서 검출되었다. 이 약이 인체의 유즙으로 배출되는지는 확실히 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 인체 유즙으로 배출되며, 유아에 대한 이 약의 심각한 이상반응 가능성이 알려지지 않았으므로 이 약 투여 중에는 수유를 하지 않아야 한다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자에게 이 약 을 투여 시에는 주의를 요한다. 이들은 간기능 및 신기능이 저하되었을 가능성이 있으므로 신, 간기능 저하가 의 소실을 감소시킬 수 있다.
임상시험에서 30%의 환자가 65세 이상이었으며, 이상반응에 있어서는 연령에 따른 차이가 없었다.

10. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

11. 임상 검사치에의 영향
ALT 농도가 정상상한치의 10배 이상이 되거나 황달이 발생하면 투약을 중단한다. ALT 농도가 정상상한치의 5배 이상이 되어 투약을 중지한 환자에게 이 약을 재투여

한 경우는 없었으므로 이런 환자에게 이 약을 재투여하는 것은 권장되지 않는다.
ALS 환자에 대한 시험에서 헤모글로빈치, 헤마토트리트치, 적혈구수가 정상하한치 보다 낮아지는 빈도가 위약군에 비하여 이 약 투여군에서 더 높았다. 그러나 이러한 증상은 경증이었고 일시적이었다. 비정상적으로 낮은 수치를 나타내는 환자의 비율은 용량 의존적이었다. 한명의 환자만이 심한 빈혈로 인해 투약을 중단하였으나 이 결과의 중요성은 밝혀져 있지 않다.

12. 과량 투여시의 처치

(1) 징후 및 증상

신경 정신학적 증상, 혼미, 혼수 등을 동반한 급성 뇌병증 및 메트헤모글로빈혈증이 단독 경우로 관찰되었다.

(2) 처치

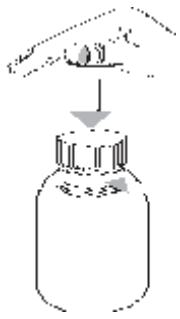
과량 투여의 치료는 증상치료와 지지요법이다. 중증의 메트헤모글로빈혈증은 메틸렌 블루 치료 후 빠르게 회복될 수 있다.

13. 적용상의 주의

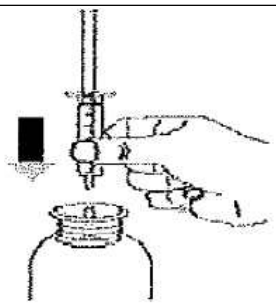
이 약은 경구투여 또는 PEG관(Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes)을 이용하여 투여하며, 눈금이 매겨진 주사기를 사용한다.
이약을 투여하기 전 병을 180° 회전하여 최소 30초 동안 손으로 부드럽게 흔들어 균질성이 육안으로 확인되어야 한다.

(1) 경구투여

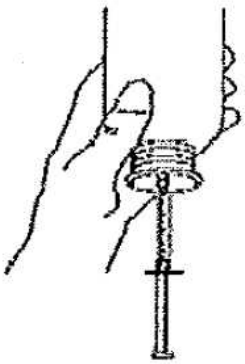
① 병 뚜껑을 누르고 시계 반대 방향으로 돌린다.



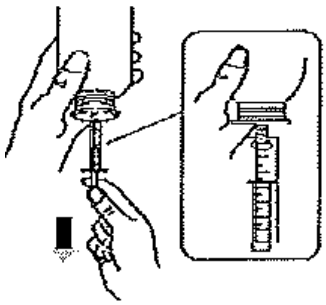
② 주사기의 팁을 제거하여 어댑터 입구에 삽입한다.



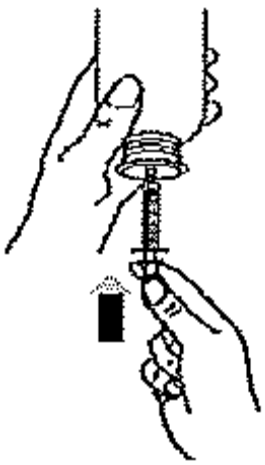
③ 주사기를 삽입한 채로 병을 뒤집는다.



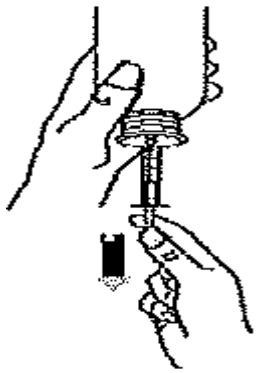
④ 피스톤을 아래로 당겨 주사기를 소량의 현탁액으로 채운다.



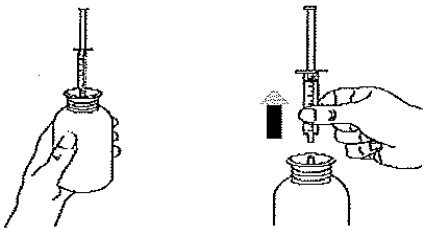
⑤ 실린더에 존재할 수 있는 기포를 제거하기 위해 피스톤을 위로 밀어 올린다.



⑥ 처방된 분량의 눈금까지 피스톤을 아래로 당긴다.

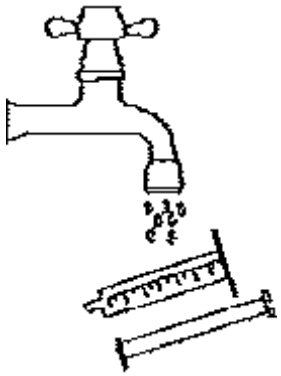


⑦ 병을 올바른 방향으로 돌린 뒤 어댑터에서 주사기를 제거한다.



⑧ 주사기의 전체 내용물을 경구 투여하며, 물에 희석하여 투여할 필요는 없다.

⑨ 병 뚜껑을 닫고, 주사기는 물로만 세척하여 건조시킨 뒤 팁을 끼워 보관한다.



(2) PEG관(Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes)을 이용한 투여

적합성은 직경이 14Fr 에서 20Fr 인 실리콘 또는 폴리우레탄 튜브로 시험되었다.

투여 전 PEG관이 막히지 않았는지 확인한다.

① 관 내부에 30 mL의 물을 흘려 씻어 내린다.

② 눈금이 있는 주사기를 이용해 필요한 용량을 투여한다.

③ 관 내부에 30 mL의 물을 흘려 씻어 내린다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

(2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한

사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

15. 전문가를 위한 정보

(1) 약동학적 정보

리루졸의 약동학은 건강한 남성 자원자를 대상으로 25~300mg의 단일 경구 투여 및 1일 2회 25~100mg의 다회 경구 투여 후 평가되었다. 혈장 농도는 투여량에 따라 선형적으로 증가하며, 약동학적 프로파일은 용량 의존적이지 않다. 다회 투여(1일 2회 리루졸 50mg 투여로 10일간 치료) 시, 혈장 내에 대사되지 않은 리루졸이 약 2배 이상 축적되고 5일 이내에 항정상태에 도달한다.

① 흡수

리루졸은 경구 투여 후 60~90분 내에 최대 혈장 농도에 도달하며 빠르게 흡수된다(Cmax = 173 ± 72(SD) ng/ml). 투여량의 약 90%가 흡수되며, 절대 생체이용률은 60±18%이다.

고지방 식단과 함께 리루졸을 투여하면 흡수율과 흡수정도가 감소한다(Cmax 44% 감소, AUC 17% 감소).

생물학적 동등성 연구에서 리루졸 50mg 정제와 리루졸 5mg/ml 경구용 현탁액의 총 노출은 동등한 수준으로 나타났다. (비: 106.84%, 90% CI: 96.98~117.71%). 리루졸은 경구용 현탁액 투여 시 더 빠르게 흡수되었으며(Tmax는 약 30분) Cmax는 리루졸 정제 투여 시보다 약 20% 높았다(비: 122.32%, 90% CI: 103.28~144.88%).

② 분포

리루졸은 몸 전체에 광범위하게 분포되어 있으며 혈액 뇌 장벽을 통과하는 것으로 나타났다. 리루졸의 분포 용적은 약 245±69 l(3.4 l/kg)이다. 리루졸은 약 97%가 단백질과 결합되며, 주로 혈청 알부민 및 지질단백질과 결합한다.

③ 대사

대사되지 않은 리루졸은 혈장의 주요 성분이며, 시토크롬 P450과 그로 인해 생성된 글루쿠론산화를 통해 광범위하게 대사된다. 인간 간 마이크로솜 제조물을 이용한 시험

관 내 연구는 P450 1A2가 리루졸의 대사와 연관된 주요 동종효소임을 보였다. 소변에서 확인된 대사산물은 세 가지 페놀 유도체, 한 가지 우레이도 유도체, 대사되지 않은 리루졸이다.
리루졸의 일차 대사 경로는 리루졸의 주요 활성 대사산물인 N-하이드록시 리루졸(RPR1 12512)을 생성하는 시토크롬 P450 1A2에 의한 초기 산화 경로이다. 이 대사산물은 O- 및 N-글루쿠로나이드에 대한 글루쿠로산 포합반응이 빠르게 일어난다.

④ 배설
제거 반감기는 9~15시간이다. 리루졸은 주로 소변에서 제거된다. 전체 소변 내 배설량은 투여량의 약 90%에 해당한다. 글루쿠로나이드는 소변 내 대사산물의 85% 이상에 해당한다. 리루졸 투여량의 2%만이 소변에서 대사되지 않은 형태로 확인되었다.

(2) 임상시험 정보
한 임상시험에서 155명의 환자를 대상으로 리루졸 1일 100mg 투여군(1일 2회 50mg) 또는 위약 투여군으로 무작위 배정하여 12~21개월간 추적관찰하였다. 위약을 투여한 환자에 비해 리루졸을 투여 받은 환자에서 생존 기간이 유의하게 연장되었다. 중앙 생존 기간은 리루졸을 투여한 경우 17.7개월, 위약을 투여한 경우 14.9개월로 나타났다.
용량-범위 임상시험에서 ALS 환자 959명을 대상으로 리루졸 1일 50mg, 100mg, 200mg 또는 위약의 4개 치료군 중 하나에 무작위 배정하고 18개월간 추적관찰하였다. 리루졸 1일 100mg으로 치료한 환자의 경우 위약을 투여한 환자에 비해 생존율이 유의하게 높았다. 리루졸 1일 50mg의 효과는 위약과 비교하였을 때 통계적으로 유의하지 않았으며, 리루졸 1일 200mg의 효과는 기본적으로 1일 100mg의 효과와 유사하였다. 중앙 생존 기간은 리루졸 1일 100mg을 투여한 경우 16.5개월, 위약의 경우 13.5개월로 나타났다.
후기 ALS 환자를 대상으로 리루졸의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계된 평행군 임상시험에서, 리루졸 투여 시 생존기간 및 운동 기능은 위약 투여와 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다. 이 연구에서 대부분의 환자는 폐활량이 60% 미만이었다.
일본인 환자를 대상으로 하여 리루졸의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 이중 눈가림 위약 대조 임상시험에서 204명의 환자를 리루졸 1일 100mg(1일 2회 50mg) 또는 위약 투여군에 무작위 배정하고 18개월간 추적관찰하였다. 이 임상시험에서는 단독 보행 불능, 상지 기능 상실, 기관절개술, 인공 환기의 필요성, 경장영양 공급 또는

사망률로 유효성을 평가하였다. 리루졸로 치료한 환자에서의 기관절개술을 시행하지 않은 생존율은 위약 투여군에 비해 유의한 차이가 없었다. 그러나 치료군 간의 차이를 감지하는 검정력은 낮았다. 이 임상시험을 포함한 메타분석 및 위에서 설명한 연구에 따르면 위약에 비해 리루졸이 생존률에 미치는영향에 대한 차이는 통계적으로 유의하였으나, 뚜렷한 차이는 아니였다.

16. 기타

(1) 인종

건강한 일본인과 코카서스 성인 남성에게 하루 2번 8일간 반복 경구투여 후 대사체인 N-hydroxyriluzole의 약동학을 평가하였다. 일본인과 코카서스인과의 대사체의 약동학적 파라미터상에서는 인종간의 차이는 없었다.

(2) 발암성, 변이원성, 수태능 손상

리루졸은 랫트 또는 마우스에서 발암 가능성을 보이지 않았다.

리루졸을 대상으로 수행된 표준 유전독성시험의 결과는 음성이었다. 리루졸의 주요 활성 대사체에 대한 검사는 두 번의 시험관 내 검사에서 양성으로 나타났다. 7가지 다른 표준 시험관 내 또는 생체 내 분석의 집중 검사에서 대사산물의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 이러한 데이터에 기초하여 마우스와 랫트를 대상으로 한 리루졸의 발암성에 대한 음성 연구를 고려하면 이 대사산물의 유전독성 효과는 사람과 연관성이 없는 것으로 간주된다.

수컷과 암컷 랫트에 교배 전과 교배시 리루졸 15mg/kg또는 mg/m3를 기준으로 한 1일 최대 용량의 1.5배를 경구 투여 시 수태능을 손상시켰다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 리루졸

○ 등록번호 : 수703-7-ND

○ 제조소 명칭 및 소재지 : ScinoPharm Taiwan, Ltd., No.1, Nan-Ke 8th road, Shan-Hua, Tainan 74144, Taiwan

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 접수번호 20200109165(접수일자 2020. 5. 27., 순환계약품과-4299(2020. 8. 26.))

- 품목허가 시 국내 추가 임상 없이 원개발사의 임상자료만으로 신청 효능·효과 및 용법·용량 인정 가능 여부

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	생물학적동등성시험 타당성 검토
신청일자	2022.02.17. (2021.02.17.)	(2021.02.22.)	(2021.02.19.)	2022.02.18. (2021.02.19.)	(2021.02.22.)
1차보완 요청일자	(2021.05.11.)	(2021.05.07.)	(2021.05.10.)	2022.03.31. (2021.03.31.)	-
1차보완 접수일자	(2021.07.12)	(2021.07.16.)	(2021.07.13.)	2022.04.13. (2021.07.21.)	-
2차보완 요청일자	-	-	-	(2022.01.18.)	-
2차보완 접수일자	-	-	-	(2022.01.28.)	-
최종처리 일자	2022.05.31. (2022.02.14.)	(2021.07.27.)	(2021.08.27.)	2022.05.17. (2022.02.09.)	(2021.04.16.)

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) [별표 1] 자료제출의약품 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	△	X	X	X	X	X	X	X	△	×	△	○	X	○	○	
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	X	X	X	X	X	주11 △	×	×	△	주9 △	X	○	○	주8
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(제품명: 테글루틱현탁액(리루졸), 성분명: 에스케이케미칼(주))은 기 허가되어 있는 정제를 현탁액제로 제형 변경하여 개발된 품목임
- 임상시험 1상 4건이 제출되어 검토됨
  - 1상; BA/BE 2건, PK 2건

[약어 및 정의]

ALS	Amyotrophic lateral sclerosis

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 테글루틱현탁액(리루졸)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약

1.2. 기원 및 개발경위

- 에스케이케미칼(주)에서는 근위축성측삭경화증 루게릭병을 앓고 있는 환자의 대부분이 연하 작용에 곤란을 겪고 있으므로 기허가되어 있는 정제를 현탁액제로 제형 변경함으로써 환자들의 복용 편의성을 증대하기 위하여 테글루틱현탁액(리루졸)을 개발하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

- (발병기전과 유전학) 약 10% 정도의 ALS가 멘델의 유전법칙을 따르는 가족성 유전을 한다고 알려져 있으며, 지금까지 10여 개의 주요 유전자*가 발견됨. 하나의 유전자 변이가 서로 다른 임상 양상을 나타내기도 하고, 다른 유전자 변이가 비슷한 임상양상을 보이기도 하는데 이는 표현형에 영향을 주는 여러 다른 기전이 있다는 것을 시사한다고 할 수 있음.

  * 유전자 종류: superoxide dismutase 1 (SOD1), transactive response DNA-binding protein (TARDBP), fused in sarcoma (FUS), chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) 등

  고령과 흡연이 산발성 ALS의 위험인자의 하나로 알려져 있음. 그 외에도 전기장, 바이러스 감염 및 여러 독성 물질들이 ALS 발병 위험도를 높이는 것으로 의심되고 있으나 아직까지 입증할만한 뚜렷한 근거자료는 없는 상태임

- (임상양상과 진단) ALS는 대뇌피질에서 시작되는 상위운동신경세포와 척수 및 연수에서 시작되는 하위운동신경세포의 진행성 퇴화를 특징으로 하므로, 운동기능과 관계된 모든 증상이 나타날 수 있음. 즉, 사지위약감, 구음장애, 연하곤란 등의 증상이 발생하고 점차 진행하여 독립보행기능을 소실하고 휠체어를 이용하여 이동하게 되며, 말기에 이르러서는 침상생활을 하게 되고 결국 호흡근 마비가 발생하여 사망에 이르게 됨. ALS의 진단은 주로 진행성 상부 및 하부운동신경 징후를 병력과 신경학적 진찰로 확인하며, 신경전도검사와 근전도검사도 중요함

- (치료) 아직까지 ALS의 완치나 진행을 멈출 수 있는 치료 방법은 없는 실정이나 많은 연구로 인하여 생존기간을 일부 연장시키거나 삶의 질을 높일 수 있는 치료방법들이 제시됨. 신경보호효과를 보이는 약물 복용, 호흡보조기 사용, 위루술 시행, 다학제적 접근을 통한 치료 등이 있음. 그 외에도 말기환자에서 통증을 완화하기 위한 진통제와 항불안제 등도 도움이 된다고 알려져 있음.
  ① Riluzole: 유일하게 미국 식품의약국에서 ALS에서의 치료효과를 공인 받은 약물로서 항글루타메이트 효과를 나타내어 ALS에서 세포흥분독성을 감소시키는 역할을 한다. 무작위배정연구에서 병의 질환을 늦추고 생존율을 증가시키는 것으로 나타남. 부작용으로는 설사, 어지럼증, 피로감 등이 있고 간혹 간효소 수치 상승 등이 나타날 수 있으나 임상적으로 의미 있는 정도의 상승은 드묾
  ② 다학제적 접근에 의한 치료
  ③ 영양공급 및 위루술
  ④ 호흡보조기
  ⑤임상시험

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

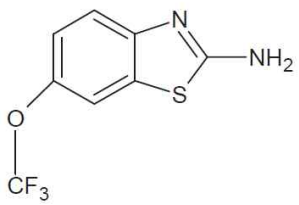
접수번호	사전검토 결과
20200109165(2020. 5. 27.)	순환계약품과-4299(2020. 8. 26.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

○ 리루졸

- 명칭: 리루졸(Riluzole)
- 일반명: 6-(trifluormethoxy)-2-benzothiazolamine
- 분자식: $C_8H_5F_3N_2OS$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 리루졸

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 ■ 기타(용해도)) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(미생물한도시험, 입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타(밀도)) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(기밀도, 점도, 실용량, 분산성) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	갈색유리병, HDPE/LDPE마개	기준 내 적합함
중간조건시험	30℃/65% RH	갈색유리병, HDPE/LDPE마개	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	갈색유리병, HDPE/LDPE마개	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : Tiglutic, riluzole, oral suspension, FDA, 2018.09.05. 허가

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 시행되었음
- 유럽의 허가 당시 제출자료 증명서(2021. 1. 27.) 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 4건(1상 4건)

6.3. 생물약제학시험

*** 생물학적동등성 시험보고서 (CTD 5.3.1.2)**

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
① Pilot bioequivalence study of a new formulation of riluzole 50mg/10 mL oral suspension vs. Rilutek® 50 mg tablets after single dose in healthy volunteers [Study CRO-PK-08-213 - Sponsor code DSC/08/2985/01]								
1상	**[디자인]** 단일기관, 단회, 공개, 무작위, 이원(two-way), 교차 **[대상환자]** 건강한 성인 남녀 **[투여용량 및 방법]** 리루텍 50mg정, 리루졸 50mg/10ml 경구 현탁액, 공복 **[투여기간]** [redacted] **[결과]** **<약동학>** - 대조약과 AUC 동등함 **<안전성>** - 약물관련 이상반응 없음, 중대한 이상반응 없음							
② Bioequivalence study of a new formulation of riluzole 50 mg/10 mL oral suspension vs. Rilutek® 50 mg tablets after single dose in healthy volunteers [Study CRO-PK-09-229 - Sponsor code DSC/09/2985/02]								
1상	**[디자인]** 단일기관, 단회, 공개, 무작위, 이원(2-sequence), 4-period, replicate two-stage, 교차 **[대상환자]** 건강한 성인 남녀 **[투여용량 및 방법]** 리루텍 50mg정, 리루졸 50mg/10ml 경구 현탁액, 공복 **[투여기간]** [redacted] **[결과]** **<약동학>** - 대조약과 AUC 동등함 **<안전성>** - 약물관련 이상반응 발생률: 총 28.6% 시험약: 14.3% 대조약: 14.3% - 가장 흔한 이상반응: (시험약) 어지러움 (대조약) 어지러움, 두통, 편두통, 전실신							
③ A pharmacokinetic comparison of riluzole 50 mg/10 mL oral suspension vs. Rilutek® 50 mg tablets after single dose in healthy volunteers [Study CRO-PK-11-251 - Sponsor code DSC/09/2985/03] * EU Pivotal								
1상	**[디자인]** 단일기관, 단회, 공개, 무작위, 이원(two-way), 교차 **[대상환자]** 건강한 성인 남녀 **[투여용량 및 방법]** 리루텍 50mg정, 리루졸 50mg/10ml 경구 현탁액, 공복 **[투여기간]** [redacted] **[결과]** **<약동학>** - 대조약과 AUC 동등함 **<안전성>**							

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	- 약물관련 이상반응 발생률: 총 36.7% 시험약: 23.3% 대조약: 16.7% - 가장 흔한 이상반응: (시험약, 대조약) 두통, 구토, 오심							

6.4. 임상약리시험

- 리루졸의 경구용 현탁액에서 얻은 약간 더 높은 Cmax가 리루텍 50mg 필름코팅정에 대해 이미 정의된 안전성의 위험을 변화시키지 않음이 예상된다는 사실을 입증하기 위해, 집단 약동학 분석을 수행함. 1일 2회 투여에 따른 항정 상태의 리루졸 경구 혼탁액 50mg/10ml과 리루텍 50mg, 100mg 코팅정을 투여한 후 혈장 농도를 모의 실험하기 위해 집단 PK 모델을 사용함
- 제출한 1상 3편을 대상으로 PK 자료를 통합하여 분석을 실시함
- 집단 PK 분석은 INTERACTION (FOCE-I) 방법을 통한 1차 조건부 추정을 사용하여 NONMEM 프로그램으로 비선형 혼합효과 모델링을 사용하여 수행함. 모델 평가 및 선정은 적합도의 적절한 도식적 표현(예: 시간에 대해 적합되고 관찰된 혈장 농도, 개인 또는 모집단 예측 대 관찰, 시간 대 잔차), 그리고 목적함수의 최소값(MOF)으로 제시된 -2×Log(가능도)의 최소화를 기반으로 함
- 단계적 회귀분석을 이용하여 체중, 키, BMI, 연령 및 성별과 PK 매개변수와 같은 공변량 간의 관계도 탐구됨.
- 항정상태의 1000명의 환자의 4회 연속적 투여에 대한 시뮬레이션 결과, 리루졸 경구 현탁액 50mg 및 50mg 경구 코팅정 투여 후 경구 현탁액의 중앙 Cmax 가 약간 높긴 하지만, 두 그룹의 Cmax, AUC가 겹침. (경구용 현탁액의 5~95 백분위수 간격은 필름코팅정의 5~95 백분위수 내에 완전히 포함됨)

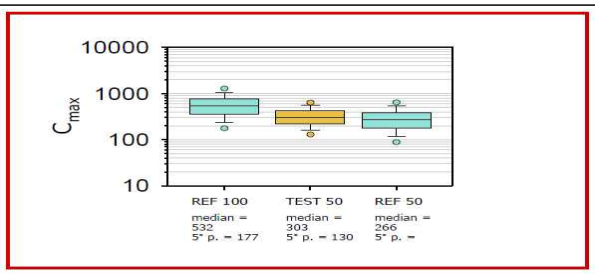


FIGURE 2: C_{max} FINAL DISTRIBUTION

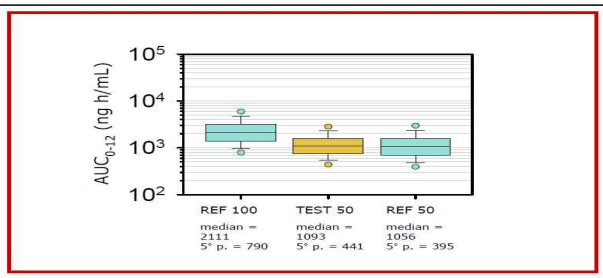


FIGURE 5: AUC_{0-12} FINAL DISTRIBUTION

* 박스 중앙의 검정선은 중앙값, 박스는 1 사분위수 - 3 사분위수를 나타내며, ㅜ는 10th, 90th 퍼센트, ㅜ 밖의 원은 5th, 95th를 나타냄

- 50mg 경구용 현탁액의 모의 혈장 농도의 스파게티 플롯에 대한 육안 검사(visual inspection)는 해당 농도가 50mg 리루텍 필름코팅정의 용량에서 산출된 농도와 중첩되었음을 나타냄. 이와 유사하게, 50mg 경구용 현탁액의 모의 혈장 농도의 스파게티 플롯에 대한 육안 검사는 해당 농도가 100mg 리루텍 필름코팅정의 용량에서 산출된 농도를 초과한 적이 없음을 나타냄

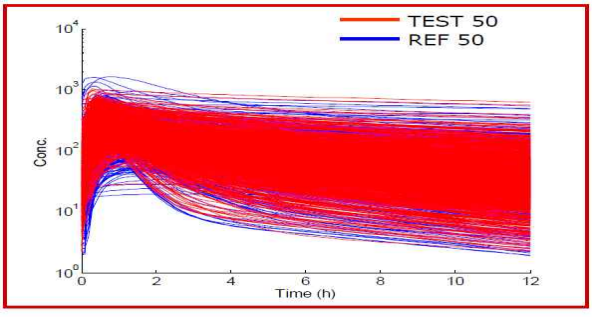


FIGURE 3: SIMULATED PLASMA CONCENTRATIONS (TEST 50 MG VS. REFERENCE 50 MG)

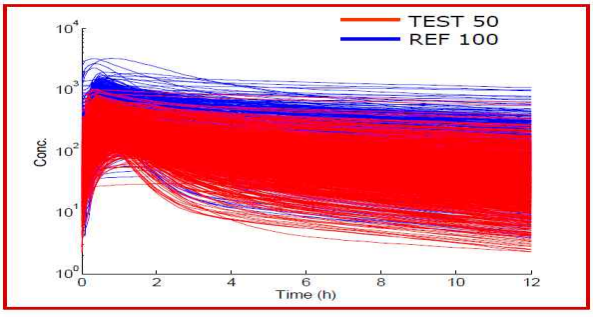


FIGURE 4: SIMULATED PLASMA CONCENTRATIONS (TEST 50 MG VS. REFERENCE 100 MG)

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

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 해당없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- Study CRO-PK-11-251 - Sponsor code DSC/09/2985/03

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- PEG를 통한 리루졸 경구용 현탁액의 투여를 위해 공복 상태의 건강한 남성 및 여성 자원자를 리루졸 50mg(10mL) 경구 현탁액 50mg의 단회투여량(10mL)을 경구 또는 위내 투여한 시험군에 무작위 배정하여 그 약동학을 비교함

  - 신청 의약품에 대해 경구 투여와 PEG관을 이용하여 투여한 것을 비교한 임상시험결과보고서 제출

  * (임상시험 제목) A RANDOMIZED, 2-WAY CROSSOVER, OPEN-LABEL, PHARMACOKINETIC COMPARISON OF RILUZOLE 50 mg/10 mL ORAL SUSPENSION (ITF2985) ADMINISTERED ORALLY OR INTRAGASTRIC FOLLOWING A SINGLE 50 mg DOSE (10 mL) IN MALE AND FEMALE HEALTHY VOLUNTEERS UNDER FASTING CONDITIONS [PROTOCOL 170049, study code: ITF/2985/05, IND No.: 123532]

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 시험결과 대조약과 AUC 동등, Cmax 비동등하였으나 안전성에 대한 고찰(유럽에서 허가 심사 당시에 집단약동학 분석 자료를 제출하고, 1일 2회 투여가 4회 진행된 뒤 항정 상태가 됨을 가정한 시뮬레이션 결과에서 테글루틱현탁액의 Cmax 5~95 백분위수 구간은 리루텍정50mg의 Cmax 5~95 백분위수 구간에 모두 포함되므로 현탁액에서의 높은 Cmax가 기허가품목인 리루텍정에서 규명된 안전성과 크게 다르지 않음을 설명)을 제출하였으며, 안전성 우려는 크지 않은 것으로 사료됨
- 제출된 임상시험자료에서 신청 효능효과 및 용법용량을 뒷받침하는 근거로서 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: TIGLUTIK (riluzole) oral suspension, ITF Pharma, Inc.
- 유럽: TEGLUTIK 5 mg/ml oral suspension, Martindale Pharma, an Ethypharm Group Company

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 테글루틱현탁액(리루졸)과의 허가사항 비교표 제출