

씨트렐린구강붕해정5밀리그램(탈티렐린수화물)((주)씨트리)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	taltirelin hydrate 5mg
제형 및 성상	흰색의 구강 원형붕해정
효능 · 효과	척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선 이 약은 운동실조를 보이는 다른 유사질환의 있으므로 병력 청취 및 전신의 물리적 소견에 따라 전문의의 정확한 진단 후에 투여한다.
용법 · 용량	통상, 성인은 탈티렐린수화물로서 1회 5mg을 1일 2회(아침/저녁) 식후에 경구 투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. 이 약은 구강 내에서 신속하게 봉해되므로 타액만으로(물 없이)도 복용이 가능하지만, 구강 점막의 흡수로 효과가 나타나는 제제가 아니므로 봉해 후에는 타액 또는 물로 복용한다.
의약품 분류	119(기타의 중추신경용약), 전문의약품
품목허가일	2015년 2월 6일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 소뇌성 운동실조

- 희귀난치성질환자 산정특례 대상에 해당하는 희귀질환임¹⁾.
- 유전성 운동실조의 하나로, 진전, 보행장애, 겨냥이상(dysmetria), 구음장애(dysarthria), 어지럼증 등의 운동실조증상을 나타냄²⁾.
 - 유전성 운동실조는 유전자 검사를 통해 진단 또는 아형을 알 수 있으며, 상염색체 우성 운동실조증(autosomal dominant cerebella ataxia), 상염색체 열성 운동실조증(autosomal recessive ataxia), X염색체 관련 운동실조증으로 나뉨. 참고적으로 유전성 운동실조는 열성 운동실조증 하나인 프리드리히 운동실조(Friedreich Ataxia, FA)가 가장 잘 알려져 있음.
 - 척수소뇌성 운동실조(SpiroNoCerebella Ataxia, SCA)는 상염색체 우성 운동실조증의 하나로, 30종 이상의 원인 유전자가 밝혀져 있음³⁾.
- 소뇌는 자세, 보행조절, 움직임의 조직 등을 관장하는 기관으로, 소뇌에 이상이 있을 경우 운동실조 증상을 나타낼 수 있음. 소뇌성 운동실조 환자에서는 MRI 등의 영상진단에서 소뇌의 수축이 발견될 수 있음⁴⁾.

○ 운동실조의 치료

- 대부분의 운동실조는 표준 치료법이 없으며⁵⁾⁶⁾ 근긴장이상(dystonia), 진전, 통증 등의 증상을 억제하는 대증요법을 시행함⁷⁾.
- 비타민 E 부족성 운동실조 등 유전적으로 특정 물질 대사가 과/부족하여 제거/보충을 통해 치료할 수 있는 운동실조증도 일부 있으나 소수임.
- 허가사항은 없으나, riluzole, varenicline, amantadine 등의 약제가 운동실조 증상 완화에 효과가 있음이 소규모 임상시험을 통해 알려져 있음⁸⁾.

1) V123, 일차적으로 중추신경계통에 영향을 주는 계통성 위축(G10~G13)

2) Ataxia UK, Management of ataxia, 3e, 2016

3) Principles and Practice of Movement Disorder 2e, 2011

4) Ferri's Clinical Advisor, 2018

5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015

6) Goldman-Cecil Medicine, 25e(2016)

7) Ataxia UK, Management of ataxia, 3e, 2016

8) EFNS/ENS(European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society) Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood, European Journal of Neurology 2014, 21: 552-562

- Riluzole : 운동이상 증상 감소에 효과적일 것으로 예상됨(level B).
 - ✓ 다양한 병인의 운동실조 환자 40명을 대상으로 한 위약대조 이중맹검 임상시험에서, riluzole 100mg/day 8주 투여 결과 ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)가 100점중 평균 7점 감소함.
- Varenicline : SCA3 환자에서 보행과 자세 개선에 효과적일 것으로 예상됨(level B).
 - ✓ SCA3 환자에서 varenicline 1일 2회, 1회 1mg 복용시 주로 보행과 자세가 개선됨이 무작위배정 임상시험과 몇몇 증례보고에서 나타남.
- Amantadine: 퇴행성 소뇌성 운동실조증 환자에서 functional disability 증상을 개선함(level C).
 - ✓ 퇴행성 소뇌성 운동실조증 환자를 대상으로, 최대 1일 300mg의 amantadine을 투여한 시험 결과, functional ataxia scoring scale에서 functional capacity를 지속적으로 개선함.
- EFNS/ENS(European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society)는 Riluzole, varenicline, amantadine 외의 약제 (5-HTP, acetazolamide, buspirone, tandospirone, IGF-1, TRH, 경구 아연 보충제, coenzyme Q10과 vitaminE의 복합투여)는 시험 결과가 일관되지 않거나 자료가 부족하므로 일상적으로 투여하지 않을 것을 권고함.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가받은 갑상선자극 호르몬 방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 유사체로, 1일 2회 투여하는 경구제제임.
 - TRH는 갑상선 자극 호르몬의 방출 작용 이외에도 운동 활성 등의 중추 신경계 작용을 나타낼 수 있음⁹⁾.
 - 랫트를 대상으로 한 시험에서 신청품은 세포 외 아세틸콜린 농도를 높이고 해마의 콜린 농도를 낮추는데, 이러한 효과를 TRH와 비교시 유의하게 강하고 지속적으로 나타남¹⁰⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서, 임상진료지침상 소뇌성 운동 실조의 표준 치료법은 없으며 입증된 치료약제는 매우 제한적임¹¹⁾¹²⁾. 대부분의 치료는 보조적, 대증적으로¹³⁾¹⁴⁾. 소규모 임상시험 결과를 근거로 소뇌성 운동실조 환자의 실조증상 감소, 보행장애 개선 등에 riluzole, varenicline, amantadine을 추천하고 있음¹⁵⁾.
- 교과서상 TRH에 관한 내용으로 일본의 임상시험이 소개되었으나, 효과가 크지 않고 재현성이 떨어진다고 언급됨¹⁶⁾.
- 가이드라인상 TRH는 일관적이지 않거나 미완의 자료로, 일상적으로 투여하지 않을 것을 권고하는 약제에 포함됨¹⁷⁾.

9) Horita A, Carino MA and Lai H: Pharmacology of thyrotropin-releasing hormone. Annu Rev Pharmacol Toxicol 26, 311-332 (1986)

10) Kinoshita et al, Effect of TA-0910, a Novel Thyrotropin-Releasing Hormone Analog, on In Vivo Acetylcholine Release and Turnover in Rat Brain, Jpn J. Pharmacol. 71, 139-145(1996)

11) Goldman-cecil Medicine. 25th ed. 2016.

12) Harrison's Principles of Internal Medicine. 29th ed. 2015.

13) Principles and Practice of Movement Disorders. 2th Edition. 2011.

14) Management of the ataxias towards best clinical practice, Ataxia UK, 3rd ed. 2016.

15) EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. 2014.

16) Principles and Practice of Movement Disorder 2e, 2011

17) EFNS/ENS(European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society) Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. 2014.

(4) 임상 연구 논문

□ 신청품의 임상문현으로 허가임상시험자료 1편을 분석함.

- 자력으로 보행, 기립이 가능한 경증 내지 중증 척수소뇌변성증 환자(n=427)를 대상으로 신청품군(n=213)과 위약군(n=214)으로 무작위배정, 이중맹검한 위약대조 시험에서¹⁸⁾,
 - ITT군(Intent-To-Treat, 신청품군 n=207, 위약군 n=213)을 대상으로 28주 후 전반개선도¹⁹⁾를 평가한 결과,
 - 7단계 평가 순서로 본 신청품의 전반 개선도는 위약군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타남(p<0.001, wilcoxon 순위합검정). 개선률²⁰⁾은 신청품군이 24.2%, 위약군이 8.9%로 나타났으며(p-value not shown), 악화율²¹⁾은 신청품군이 27.1%, 위약군이 42.3%로 나타남(p-value not shown).
 - 경증 악화 이하를 증상 진행으로 본 28주 후 전반개선도의 누적 악화율은 신청품군이 위약군에 비해 유의하게 낮았으나(신청품군 26.7%, 위약군 42.0%, 차이 -15.3%, 95%CI -24.9%~ -5.8%), 누적 악화율 곡선 비교시 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.078, log rank test).
- PC군(Protocol-Compatible, 신청품군 n=168, 위약군 n=170)을 대상으로 28주 후 운동실조증후 전반적 개선도²²⁾를 평가한 결과

18) Kanazawa et al. Clinical Evaluation of Taltirelin Hydrate(TA-0910) in Patients with Spinocerebellar Degeneration -A Multi-center Double-blind Comparative Study with Placebo-. 臨床医薬(Journal of Clinical Therapeutics & Medicines) 1997;13(16):4169-4224.

19) 전반적개선도: 운동실조증후 전반적 개선도를 중심으로 일상동작 전반적 개선도를 더하여 다음의 8단계로 평가함. 1: 현저히 개선, 2: 중등증 개선, 3: 경증 개선, 4: 불변(병증의 진행 없음), 5: 경증 악화, 6: 중등증 악화, 7: 현저히 악화, 8: 판정불능

20) 경증 개선 이상으로 평가된 환자의 비율

21) 경증 악화 이하로 평가된 환자수 비율

22) 증상전반적개선도: 운동실조증후, 일상동작의 전반적증증도를 투여 전과 각각 비교하여, 다음의 8단계로 평가함. 1: 현저히 개선, 2: 중등증 개선, 3: 경증 개선, 4: 불변(병증의 진행 없음), 5: 경증 악화, 6: 중등증 악화, 7: 현저히 악화 X: 시험기간 통틀어 증상 없음.

개선도	운동실조증후 전반적 개선도 평가기준		일상동작 전반적 개선도 평가기준
	전반적 중증도 ²³⁾ 단계의 변화	소항목 중증도 단계의 변화	
현저히 개선	2~3단계 이상 개선	적어도 소항목 1가지 이상으로 3단계 이상의 개선이 있는 경우	3단계 이상 개선
중등증 개선	1~2단계 이상 개선	적어도 소항목 1가지 이상으로 2단계 이상의 개선이 있는 경우	2단계 개선
경도 개선	0~1단계 이상 개선	적어도 소항목 1가지 이상으로 1단계 이상의 개선이 있는 경우	1단계 개선
불변	변화 없음	소항목이 다소 변화가 보였지만 종합적으로는 불변인 경우	변화 없음
경증 악화	0~1단계 이상 악화	적어도 소항목 1가지 이상으로 1단계 이상의 악화가 있는 경우	1단계 악화
중등증 악화	1~2단계 이상 악화	적어도 소항목 1가지 이상으로 2단계 이상의 악화가 있는 경우	2단계 악화
현저히 악화	2~3단계 이상 악화	적어도 소항목 1가지 이상으로 3단계 이상의 악화가 있는 경우	3단계 이상 악화

주1. 증상전반적(운동실조증 후 전반적, 일상동작 전반적) 중증도

: 운동실조증후의 각 증상별(보행 장애, 서자장애, 타ansom, 지비시험 등 시행) 전반적 중증도, 일상동작(증상의 정도 기록 용지로 환자 설문조사를 시행하여 평가에 참고)에 대해서는 각 평가 항목의 중증도를 하기의 7단계로 평가함.

0: 증상 없음, 1: 약간증상있음, 2: 경증, 3: 2와 4의 중간, 4: 중등증, 5: 4와 6의 중간, 6: 중증

- 7단계 평가 순서로 본 신청품군의 운동실조증후 전반 개선도는 위약군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타남(p=0.004, wilcoxon 순위합검정). 개선률은 신청품군이 19.6%, 위약군이 11.2%였고(p-value not shown), 악화율은 신청품군이 29.2%, 위약군이 41.8%로 나타남(p-value not shown).
- 경증 악화 이하를 증상 진행으로 본 28주 후 운동실조증후 전반 개선도의 누적 악화율은 신청품군이 위약군에 비해 유의하게 낮았으나(신청품군 27.1%, 위약군 39.4%, 차이 -12.3%, 95%CI -22.2%~ -2.4%), 누적 악화율 곡선 비교시 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.208, log rank test).
- PC군(Protocol-Compatible, 신청품군 n=166, 위약군 n=170)을 대상으로 28주 후 일상동작 전반적 개선도 평가 결과,
 - 7단계 평가 순서로 본 신청품의 일상동작 전반 개선도는 위약군과 유의한 차이가 나타나지 않았음(p=0.247, wilcoxon 순위합검정). 개선률은 신청품군이 15.7% 위약군은 10.0%였으며(p-value not shown), 악화율은 신청품군이 33.7% 위약군은 37.6%로 나타남(p-value not shown).
 - PC군(Protocol-Compatible, 신청품군 n=110, 위약군 n=110)을 대상으로 52주 후 전반개선도 평가 결과,
 - 7단계 평가 순서로 본 신청품의 전반 개선도는 위약군과 유의한 차이가 나타나지 않았음(p=0.134, wilcoxon 순위합검정). 개선률은 신청품군이 14.5%, 위약군이 12.7%였으며(p-value not shown), 악화율은 신청품군이 39.1%, 위약군이 47.3%로 나타남(p-value not shown)

(5) 학회의견

- 관련 학회에서는 척수소뇌변성증 진단시 뚜렷한 치료 방법이 없으므로 진단된 모든 환자가 신청품의 적용대상이 될 수 있다는 의견과²³⁾, 보험 급여는 추가 임상시험 등의 과학적인 평가가 이루어진 후 판단하는 것이 윤리적, 의학적으로 적절하다는 의견을 제시함²⁴⁾.
- 신청품의 임상시험은 일본 내에서만 시행된 소규모 연구로, 종증도를 객관적인 척도로 평가하지 않았고 주관적 증상 호전을 보고하였으며, 실조 증의 객관적 호전을 나타낸 연구는 없음.

(6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가받은 약제로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제 급여기준 소위원회 (일자: 2017년 10월 25일)
 - 국내·외 허가사항, 교과서, 가이드라인, 임상논문, 학회의견, 제외국 평가 결과 등을 참조하여 논의한 결과,
 - 교과서, 가이드라인 등 급여로 인정할만한 근거가 충분하지 않으므로 임상적 유용성에 대한 추가 자료 제출 시 진료상 필요성 여부 및 급여 인정 기준에 대해 재논의키로 함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 일본 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - 평가결과 없음

23) 대한평형의학회(_____)

24) 대한파킨슨병 및 이상운동질환학회(_____), 대한신경과학회(_____)