

씨트렐린구강붕해정5밀리그램(탈티렐린수화물)(에이치엘비제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	재결정신청
주성분 함량	1정 중 Taltirelin hydrate 5mg
제형 및 성상	흰색의 원형 구강붕해정
효능·효과	척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선 이 약은 운동실조를 보이는 다른 유사질환이 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 붕해되므로 타액만으로(물 없이)도 복용이 가능하지만, 구강 점막의 흡수로 효과가 나타나는 제제가 아니므로 붕해 후에는 타액 또는 물로 복용한다.
의약품 분류	119(기타의 중추신경용약), 전문의약품
품목허가일	2015년 2월 6일

(1) 대상 질환의 특성

□ 소뇌성 운동실조증(Cerebellar Ataxia, CA)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

- 소뇌성 운동실조증은 소뇌 또는 소뇌 경로의 기능 이상으로 발생하는 서투름(clumsiness)의 한 형태임. 주요 증상은 균형과 보행의 어려움, 손의 서투름, 운동성 언어장애(dysarthria)임.
- (원인) 일반적으로 비유전성인 산발성 운동실조증(sporadic ataxia)과 유전적 운동실조증(genetic ataxia)으로 구분할 수 있으며, 영양결핍, 면역학적 이상, 혈관성 및 퇴행성 원인, 유전적 돌연변이 등 다양한 원인으로 발생할 수 있음.
- 척수 소뇌 운동실조증(Spinocerebellar Ataxia, SCA)은 상염색체 우성으로 유전되는 신경학적 질환군으로, 대부분의 SCA는 진행성 성인 발병 신경 퇴행성 질환으로, 운동실조를 주요 증상으로 하며, 다양한 소뇌 외 증상이 동반될 수 있음.
 - 현재까지 50가지 이상의 SCA 유전적 아형이 보고됨. 모든 아형이 소뇌성 운동실조를 주요 임상 특징으로 공유하기 때문에 임상 증상만으로 진단 내리는 것은 어렵거나 유전자 검사 없이는 불가능한 경우도 있음.
 - SCA는 진행성 질환으로, 진행속도는 아형별로 환자별로 다름. 각각의 SCA 아형은 서로 다른 진행 속도와 예후를 보임.
- (역학) 국내 소뇌성 운동실조증의 유병률(prevalence)은 8.29명/10만명으로, 유전성 소뇌성 운동실조증(hereditary CA)은 4.99명/10만명, 비유전성 소뇌성 운동실조증(non-hereditary CA)은 3.30명/10만명임.
- (진단) 가족력 여부, 발병 시점, 유전자 검사, 영상진단 검사 등 단계적 접근을 통해 진단할 수 있음.
 - 임상에서 소뇌성 운동실조의 신경학적 평가를 위해 Scale for Assessment and Rating of Ataxia(SARA)를 사용함.

1) Principles and Practice of Movement Disorders, 2e. 2022.

2) Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 8e. 2022.

3) Ferri's Clinical Advisor. 2025

4) Joo BE, et al. Prevalence Rate and Functional Status of Cerebellar Ataxia in Korea. Cerebellum. 2012;11:733-738.

5) Goldman-Cecil Medicine, 27e. 2024.

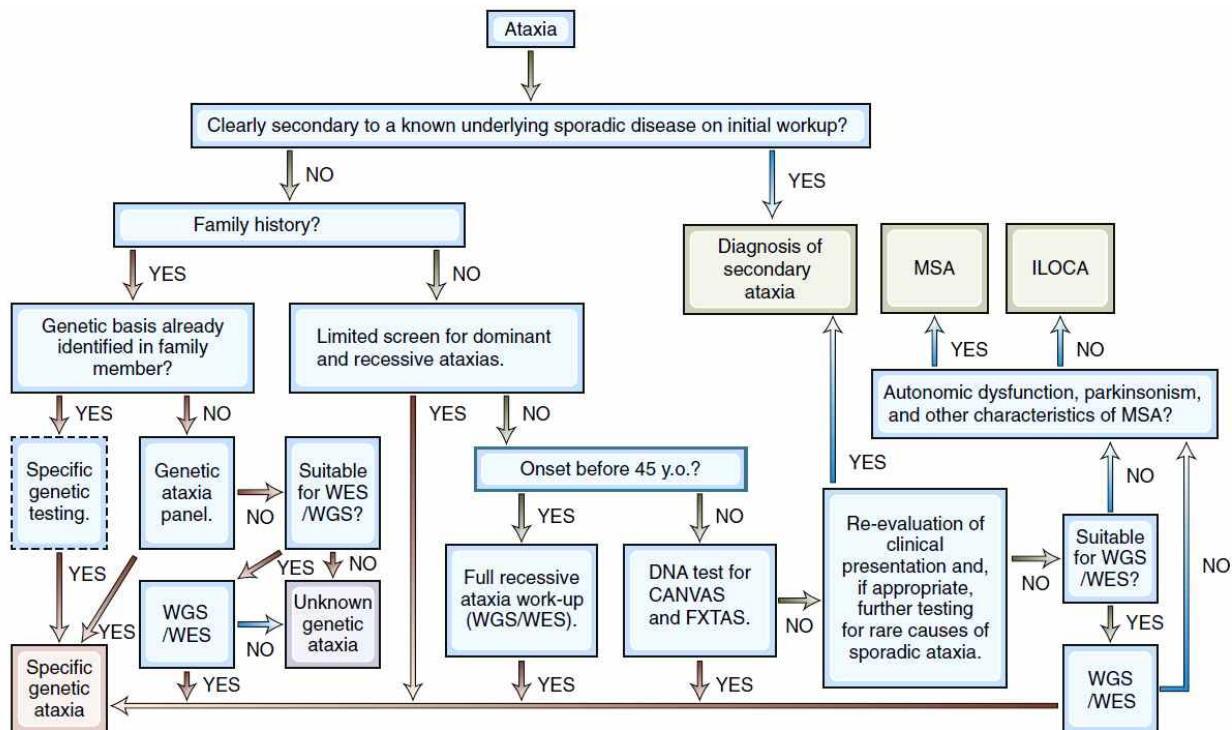


Fig. 23.1 The Diagnostic Workflow for Cerebellar Ataxia. AD, Autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CANVAS, cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome; Cbl, cerebellum; FA, Friedreich ataxia; FXTAS, fragile X-associated tremor and ataxia syndrome; GAD, glutamate decarboxylase; ILOCA, idiopathic late-onset cerebellar ataxia; MSA, multiple system atrophy; RBD, rapid eye movement behavior disorder; SCA, spinocerebellar ataxia; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing. (Modified from Continuum, 2019.)

[그림] 소뇌성 운동실조 진단 흐름도

○ 운동실조의 치료⁶⁾⁷⁾

- 대부분의 운동실조는 표준 치료법이 없으며, 증상 완화 및 지지적 치료에 중점을 둠.
 - 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 있음.
 - 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).

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

7) 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.

- ✓ 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.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가받은 갑상선 자극호르몬 방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 유사체로, 1일 2회 투여하는 경구제제임⁸⁾.
- 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

- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 소뇌성 운동 실조증에 대한 치료제로 권고되지 않음.
- 교과서 상 소뇌성 운동 실조의 표준 치료법은 없으며¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, 대부분의 치료는 대증적 또는 지지요법임. 일부 교과서에서 TRH 임상연구에 대해 근거가 제한적이라고 언급됨¹⁶⁾.
- 임상진료지침¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾에서 운동실조 증상에 따라 대증요법으로 약물을 선택 하며, 가이드라인 상 TRH는 일관적이지 않거나 미완의 자료로, 일상적으로 투여하지 않을 것을 권고하는 약제에 포함됨²⁰⁾.

8) 신청품의 의약품 품목허가 보고서

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

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. 1996;71:139-145.

11) Ferri's Clinical Advisor. 2025.

12) Goldman-Cecil Medicinie, 27e. 2024.

13) Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 8e. 2022.

14) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.

15) Principles and practice of Movement disorders, 3e. 2022.

16) Principles and practice of Movement disorders, 3e. 2022.

17) Silva RD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. Prphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14:51.

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

19) EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. European Journal of Neurology 2014;21:552-562.

20) EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. European Journal of Neurology 2014;21:552-562.

(4) 임상시험 결과

□ 신청품의 임상문헌으로 국내 4상 임상문헌 1편, 허가임상시험자료 1편을 검토함.

○ [4상, 한국인 대상]²¹⁾ 20세 이상의 필수 진단 기준²²⁾에 따라 척수소뇌변성증(SCD)으로 인한 운동실조증 한국인 환자(n=149)²³⁾를 대상으로 신청품군(n=75), 위약군(n=74)으로 1:1 무작위 배정하여, 다기관, 이중 눈가림, 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 기저치 대비 24주차 K-SARA²⁴⁾²⁵⁾ 점수 변화는 신청품군에서 -0.51 ± 2.79 대비 위약군 0.36 ± 2.62 으로 통계적으로 유의한 개선을 보임($p=0.0321$).
- 2차 평가지표인 기저치 대비 12주차 K-SARA 점수 변화, 기저치 대비 24주 CGI-S²⁶⁾, K-SCOPA-AUT²⁷⁾, EQ-5D-5L 등의 점수 변화 및 4주 대비 24주의 CGI-I, CGI-E의 변화는 신청품군과 위약군 간의 유의미한 차이 없음.

Table 2. Efficacy outcome measures of taltirelin

Outcome measures	Taltirelin group (n=75)	Control group (n=74)	p value
Primary efficacy outcome measure			
Changes in K-SARA scores at 24 weeks from baseline	-0.51±2.79	0.36±2.62	0.0321*
Secondary efficacy outcome measures			
Changes in K-SARA scores at 12 weeks from baseline	-0.47±3.05	0.05±2.66	0.1151
Changes in CGI-S scores at 24 weeks from baseline	0.08±0.56	0.03±0.47	0.4925
Changes in CGI-I scores at 24 weeks from 4 weeks	0.15±0.65	0.31±0.57	0.1170
Changes in CGI-E scores at 24 weeks from 4 weeks	-0.08±0.65	-0.16±0.57	0.3440
Changes in K-SCOPA-AUT scores at 24 weeks from baseline	-2.27±6.09	-0.45±5.34	0.2349
Changes in EQ-5D-5L scores at 24 weeks from baseline			
EQ-5D-5L descriptive system	0.00±0.16	-0.02±0.13	0.3159
EQ VAS	1.92±21.72	-3.88±18.32	0.1539
Changes in Tinetti balance and gait scores at 24 weeks from baseline	0.03±4.02	-0.34±3.25	0.5874

Values are presented as mean±standard deviation.

[그림] 1차 및 2차 유효성 평가 결과

21) Cho JW, et al. Efficacy and Safety of Taltirelin Hydrate in Patients With Ataxia Due to Spinocerebellar Degeneration. J Mov Disord. 2025;18(1):35-44.

22) 척수소뇌변성증에 의한 운동실조의 진단 검사 항목(최소 1개 이상의 검사 결과를 종합하여 시험자 판단 하에 척수소뇌변성증에 의한 운동실조를 진단)

① 병력 청취: 알코올 중독 여부, 약물 복용력, 가족력 확인

② 유전자 검사 : SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7, SCA 8, SCA 17, FA 등 검사가 가능한 항목

③ Brain MRI 검사 또는 CT 검사 : 소뇌 및 뇌교의 이상 여부, 혈관성 뇌질환, 뇌종양 발생 여부 확인

④ 망막 또는 시신경 검사

23) 유전성:비유전성=86:63

24) K-SARA: 운동실조증 평가도구인 Scale for Assessment and Rating of Ataxia(SARA) 한국어판으로 점수가 높을수록 중증도가 높음.

25) 기저치 평균 K-SARA 점수는 신청품군 13.13점, 대조군 12.49점이며, K-SARA 점수의 minimal clinically important difference(MCID)는 설정되지 않음.

26) CGI-S: Clinical Global Impression Scale-Severity

27) K-SCOPA-AUT: Korean version of Scales of Outcome in Parkinson's Disease Autonomic

- 기저치 대비 24주차 K-SARA 점수 변화의 하위그룹 분석 결과,
 - 유전성 운동실조증 환자에서 신청품군이 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임.

	유전성(n=86)		비유전성(n=63)	
	신청품군(n=41)	위약군(n=45)	신청품군(n=34)	위약군(n=29)
K-SARA 변화	-1.28±2.91	0.03±2.41	0.41±2.35	0.86±2.88
	p=0.0099		p=0.6581	

- SCA 유형 중 SCA3에서 신청품군 -2.36 ± 2.30 , 위약군 0.29 ± 1.98 로 통계적으로 유의미한 차이가 있었음($p=0.0220$).

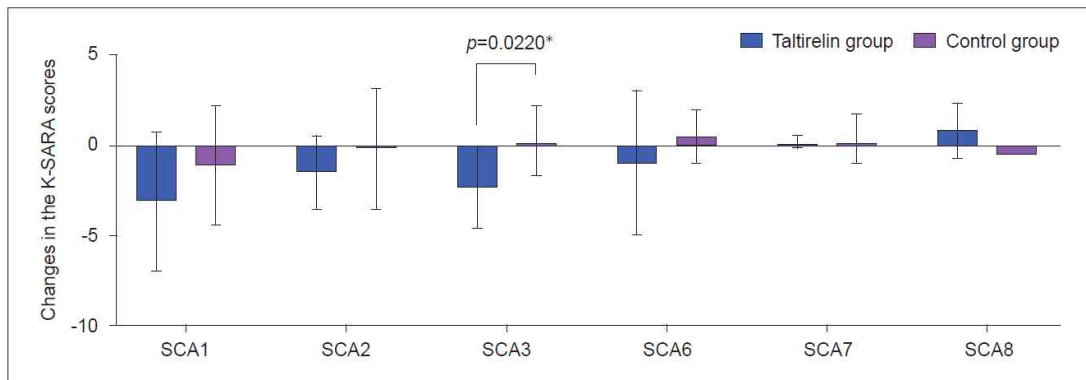


Figure 4. Changes in the K-SARA scores at 24 weeks from baseline by SCA subtype. * p value<0.05. K-SARA, Korean version of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SCA, spinocerebellar ataxia.

[그림] SCA 타입별 기저치 대비 24주차 K-SARA 변화

- 안전성 평가결과, 이상반응 발생은 신청품군 28.57%(22명), 위약군 22.5%(18명) 발생하였으며, 신청품군과 위약군 간 이상반응 발생 빈도에 유의미한 차이는 없었음($p=0.3828$).
- [3상, 허가임상]²⁸⁾ 자력으로 보행, 기립이 가능한 경증 내지 중등도 척수 소뇌변성증 일본인 환자($n=427$)를 대상으로 신청품군($n=213$)과 위약군($n=214$)으로 1:1 무작위 배정하여, 다기관, 이중 눈가림, 3상 임상시험 결과,
 - ITT군(Intent-To-Treat, 신청품군 $n=207$, 위약군 $n=213$)을 대상으로 28주 후 전반개선도²⁹⁾를 평가한 결과,
 - 7단계 평가 순서로 본 신청품의 전반 개선도는 위약군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타남($p<0.001$, wilcoxon 순위합검정). 개선률³⁰⁾은 신청품

28) 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.

29) 전반 개선도: 운동 실조 증후 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

30) 경증 개선 이상으로 평가된 환자의 비율

군이 24.2%, 위약군이 8.9%로 나타났으며(p-value not shown), 악화율³¹⁾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 개선도³²⁾를 평가한 결과

- 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).

31) 경증 악화 이하로 평가된 환자수 비율

32) **증상전반적개선도**: 운동실조증후, 일상동작의 전반적**중증도**를 투여 전과 각각 비교하여, 다음의 8단계로 평가하였다

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.

증상전반적개선도 판정은 아래 표의 기준에 따라서 실시함.

개선도 판정	운동실조증후 전반적 개선도 평가기준		일상동작 전반적 개선도 평가기준
	전반적 중증도 ^{†1} 단계의 변화	소항목 중증도 단계의 변화	전반적 중증도 ^{†1} 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(운동실조증후 전반적, 일상동작 전반적) **중증도**

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

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

- 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) 학회 의견

- 관련 학회³³⁾³⁴⁾³⁵⁾에 따르면, 신청품은 표준 치료법이 없는 현 상황에서 최근 신청품 국내 4상 임상연구를 통해 위약대비 임상적 유용성 및 안전성을 확인하였으며, 신청품은 구강 봉해정으로 연하곤란이 동반되는 질환 특성상 환자의 복약순응도에 이점이 있을 것이라는 의견임.
- 프로티렐린은 교과서 및 가이드라인에서 시험 결과가 일관되지 않거나 자료가 부족하므로 투여를 권고하지 않으나, 신청품은 K-SARA를 통해 객관적인 유효성을 입증함.
- 신청품은 프로티렐린과 동일한 합성 TRH이나, 반감기 및 효과 지속시간이 프로티렐린 대비 길고, 신청품은 구강봉해정으로 주사제인 대체약제 대비 투여 편의성이 개선됨.

33) 대한신경과학회(), ()

34) 대한파킨슨병 및 이상운동질환학회(), ()

35) 대한평형의학회(), ()

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가 받은 약제로, protirelin 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여 대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 5월 23일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[119] Taltirelin Hydrate 경구제 (품명: 씨트렐린 구강붕해정)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. <div style="text-align: center;">- 아 래 -</div> 가. 투여대상 유전자 검사 또는 Brain MRI 검사, CT 검사 등으로 척수소뇌변성증에 의한 운동실조증으로 진단된 20세 이상의 환자로서 K-SARA(Korean Version of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)가 20점 미만으로 보행이 가능한 경우 나. 평가방법 첫 투여 후 6개월, 이후 12개월마다 K-SARA 평가를 실시하여 중단기준에 해당하지 않는 경우 지속적인 투여를 인정함. 다. 중단기준 1) 매 평가 시 K-SARA가 이전 평가보다 3점 이상 증가된 증상의 악화가 있는 경우 또는 2) K-SARA가 20점 이상인 경우 2. 동 약제는 식약처 허가사항에 따라 혈중호르몬농도(갑상선자극호르몬(TSH), 프로락틴 등)와 부작용에 대한 평가가 주기적으로 이루어져야 하며, 최초 투여 시 투여 대상 및 지속투여 시 반응평가에 대한 객관적 자료(검사결과지, K-SARA 점수, 진료기록부 등)를 반드시 제출하여야 함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 1개국(일본) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

– 신청품의 제외국 평가결과는 검색되지 않음.