의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.11.25.	접수번호	20190182500
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		루타테라주(루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		루테튬(177Lu)옥소도트레오타이드액		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1바이알(1밀리리터) 중 루테튬(177Lu)옥소도트레오타이드액 370MBq		
신청 사항	효능효과	.소마토스타틴 수용체 양성의 위·장·췌장계 성인 신경내분비종양의 치료 (Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET)		
	용법용량	**1. 용법** 성인에서 이 약의 권장 치료 요법은 7.4 GBq의 4회 주입으로 구성된다. 각 주입의 권장 투여 간격은 8주이다. 이 약은 약 30분에 걸쳐 천천히 정맥 주입으로 투여되어야 하며, 반대편 정맥 주입으로 아미노산 용액을 병용 투여한다. 이 약은 급속 주사해서는 안 된다. 신장 보호를 위해, 리신과 아르기닌을 포함하는 정맥용 아미노산 용액을 이 약 투여 30분 전에 개시해야 하며, 이 약을 주입 하는 동안 그리고 주입 후 최소 3시간까지 지속해야 한다. 이 약의 용량이 감소되어도 아미노산 용액의 용량을 줄여서는 안된다. 루테튬(177Lu)의 반감기는 6.647 일이다. **2. 용량 조절** 중증 또는 견딜 수 없는 약물이상반응의 관리를 위해서는 일시적 투여 중단, 8주에서 최대 16주까지의 투여 간격 연장, 용량 감소 또는 이 약 치료의 중단을 필요로 할 수 있다. 약물이상반응의 관리는 실험실 검사 결과를 근거로 한다. 이 약 투여 전 및 치료 중에 환자의 상태를 평가하기 위해 혈액학적 검사(혈소판 수, 백혈구 수 및 헤모글로빈(Hb)), 신장 기능 검사(혈청 크레아티닌) 및 간기능 검사(알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 알부민 및 빌리루빈)를 실시해야 하며, 이 약의 각 투여 직전 및 각 투여 4주 후에 실시해야 한다. 검사는 이 약의 마지막 투여 후 적어도 3개월 동안 매 4주마다 실시하는 것을 권장하는데, 이는 발생 가능성이 있는 지연된 약물이상반응(ADRs)을 발견하기 위함이다. 검사 결과를 근거로 하여 용량 조절이 필요할 수		

있고, 약물 이상반응에 대한 권장 용량 조절은 표1과 같다.

표 1 약물이상반응에 대한 권장 용량 조절

ADRs	ADRs의 중증도	용량 조절
혈소판 감소증	2 등급 (혈소판 <75 ~ 50 x 10^9/L)[1] 3 등급 (혈소판 <50 ~ 25 x 10^9/L) 4 등급 (혈소판 <25 x 10^9/L)	완전 소실 또는 부분 소실까지 투여를 보류한다 (0 내지1 등급). 완전 소실 또는 부분 소실 환자에게 루타테라 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 2, 3 또는 4 등급의 혈소판감소증이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 루타테라 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16주 이상의 치료 지연이 필요한 2 등급 이상 혈소판감소증의 경우 루타테라의 투여를 영구적으로 중단한다.
	2, 3 또는 4 등급 재발	루타테라 투여를 영구 중단한다.
빈혈 및 호중구감소증	3 등급 (Hb <8.0 g/dL)[1]; 수혈 필요 4 등급 (생명을 위협하는 결과) 3 등급 (절대호중구수 (ANC) <1.0 ~ 0.5 x 10^9/L) 4 등급 (ANC <0.5 x 10^9/L)	완전 소실 또는 부분 소실까지 투여를 보류한다 (0, 1 또는 2 등급). 완전 소실 또는 부분 소실 환자에게 루타테라 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 3 또는 4 등급의 빈혈 또는 호중구감소증이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 루타테라 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 이상의 치료 지연이 필요한 3 등급 이상의 빈혈이나 호중구감소증의 경우 루타테라의 투여를 영구적으로 중단한다.
	3 또는 4등급 재발	루타테라 투여를 영구 중단한다.
신장독성	• 실제 체중으로 Cockcroft Gault를 이용하여 계산 시 크레아티닌 청소율 40 mL/min[1] 미만, 또는 • 베이스라인 혈청 크레아티닌의 40% 증가, 또는 • 실제 체중으로 Cockcroft Gault를 이용하여 계산 시 베이스라인 크레아티닌 청소율 40% 감소	완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아올 때까지 투여를 보류한다. 완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아온 환자에게 루타테라 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 신장독성이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 루타테라 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 이상의 치료 지연이 필요한 신장독성의 경우 루타테라의 투여를 영구적으로 중단한다.
	신장독성 재발	루타테라 투여를 영구 중단한다.
간독성	• ULN을 3배 초과하는	완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아

ADRs	ADRs의 중증도	용량 조절
	빌리루빈혈증 (3 또는 4 등급)[2], 또는 • 프로트롬빈 30 g/L 미만이며, 프로트롬빈 비율 70% 미만인 저알부민혈증[2]	올 때까지 투여를 보류한다. 완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아온 환자에게 루타테라 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 간독성이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 루타테라 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 혹은 그 이상의 치료 지연이 필요한 간독성의 경우 루타테라의 투여를 영구적으로 중단한다.
	간독성 재발	루타테라 투여를 영구 중단한다.
기타 비혈액학적 독성	3 또는 4 등급	완전 소실 또는 부분 소실까지 투여를 보류한다 (0 내지 2 등급). 완전 소실 또는 부분 소실환자에게 루타테라 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 3 또는 4 등급의 독성이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 루타테라 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 혹은 그 이상의 치료 지연이 필요한 3 등급 또는 그 이상의 독성의 경우 루타테라의 투여를 영구적으로 중단한다.
	3또는 4등급 재발	루타테라 투여를 영구 중단한다.

1. 치료 시작 시점에서의 베이스라인 값에 동일한 역치가 또한 적용된다 (6항 경고 및 주의사항 참조).
2. 베이스라인 치료 시작 시 동일한 역치를 보인 경우, 유익성 위해성 평가 이후 치료 고려되어야 한다 (6항 경고 및 주의사항 참조).

3. 이전 투여 약물 및 병용 약물

소마토스타틴 유사체

- 루타테라 치료 전: 루타테라를 투여하기 전에 적어도 4주 동안 지속성 소마토스타틴 유사체(예, 지속성 옥트레오티드)의 투여를 중단한다. 필요에 따라 속효성 옥트레오티드를 투여하며, 루타테라를 치료를 시작하기 적어도 24시간 전에 중단한다.
- 루타테라 치료 중: 각 루타테라 투여 후 4시간에서 24시간 사이에 지속성 옥트레오티드 30 mg을 근육 내 투여한다. 각 루타테라 후속 투여 4주 이내에 지속성 옥트레오티드를 투여하지 않는다. 속효성 옥트레오티드는 루타테라 치료 동안 증상 관리를 위해 투여되지만, 매 루타테라 투여 전 적어도 24시간 동안은 투여를 보류해야 한다.
- 루타테라 치료 후: 매 4주마다 지속성 옥트레오티드 30 mg을 근육내 투여하며, 이는 질병이 진행될때까지 또는 치료 시작 후 18개월까지 투여한다.

항구토제

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>항구토제는 아미노산 용액을 투여하기 전에 충분한 시간을 가지고 투여해야 한다. 투여 방법에 대해서는 항구토제의 처방 정보를 참조한다.

아미노산용액
신장 보호를 위해, 리신 및 아르기닌이 포함된 정맥 주사용 아미노산 용액을 이 약 투여 30분 전에 투여해야 한다. 이 약을 투여한 팔과 동일한 팔에 아미노산 용액을 투여해서는 안된다. 아미노산용액 주입은 이 약을 주입하는 동안 및 주입 후 적어도 3시간까지 지속해야 한다. 이 약의 용량이 감소하여도 아미노산 용액의 용량을 줄여서는 안된다.

아미노산 용액은 병원의 무균 의약품 조제에 대한 우수 지침을 준수하여 표2의 조성에 따라 복합제로 조제할 수 있다.
표 2 복합 아미노산 용액의 조성
<table><tr><th>화합물</th><th>양</th></tr><tr><td>L-리신 HCl</td><td>25 g*</td></tr><tr><td>L-아르기닌 HCl</td><td>25 g**</td></tr><tr><td>염화나트륨 9mg/mL(0.9%) 주사 용액</td><td>1L</td></tr><tr><td colspan="2">* 20.0g 리신과 동등
** 20.7g 아르기닌과 동등</td></tr></table>
표3의 규격을 준수하는 경우 시판 아미노산 용액을 사용할 수 있다.
표 3 시판 아미노산 용액의 규격
<table><tr><th>화합물</th><th>양</th></tr><tr><td>L-리신 HCl 함량</td><td>18~25 g*</td></tr><tr><td>L-아르기닌 HCl 함량</td><td>18~25 g**</td></tr><tr><td>부피</td><td>1~2L</td></tr><tr><td>삼투압</td><td>< 1.200 mOsmol/kg</td></tr><tr><td colspan="2">* 14.4~20.0g 리신과 동등
** 14.9~20.7g 아르기닌과 동등</td></tr></table>
표 3에 명시되어 있는 양의 리신과 아르기닌만을 포함하는 아미노산 용액은 주입해야 하는 총 부피가 작고 삼투압이 낮기 때문에 일차적으로 선택된다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td>2020.07.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td>미국(2018.1.26.), 유럽(2017.9.26.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단(의약품)</td><td>허가담당자</td><td>김원일, 도원임, 오정원</td></tr>
</table>

심사부서	종양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 서현옥, 정명아, 김영림, 서경원 (기시) 이성원, 송영미, 김희성 (위해성) 김보라, 문성은, 김정연
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	이영재, 한혜진, 박미자, 이수정

* 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

소마토스타틴 수용체 양성의 위·장·췌장계 성인 신경내분비종양(Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET)의 치료

○ 용법·용량

이 약은 방사성 의약품이므로 취급시 방사선 피폭을 최소화하기 위해 적절한 안전 조치를 취해야 하며, 방사성 동위원소 등의 사용 및 취급에 대한 자격을 갖춘 사람이 투여(또는 이 사람의 감독 하에 투여)하여야 한다. 이 약은 원래의 용기 그대로 투여하며, 바이알을 열거나 다른 용기에 담아서는 안 된다.(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의', '10. 적용상의 주의' 참조) 이 약의 치료를 시작하기 전에 영상(섬광조영술 또는 양전자 방산 단층 촬영(PET))을 통해 종양 조직에서 정상 간에서의 흡수 이상을 보이는 소마토스타틴 수용체의 과발현이 확인되어야 한다 (tumour uptake score ≥ 2). 1. 성인 성인에서 이 약의 권장 용량은 7.4 GBq을 8주 간격으로 총 4회 투여이다. 이 약은 약 30분에 걸쳐 천천히 점적 정맥 투여(IV infusion)한다. 이 약은 정맥내 일시에 투여(IV bolus)해서는 안된다. 이 약을 투여할 때에는 중력법(gravity method)을 사용하는 것이 권장된다(사용상의 주의사항 '10. 적용상의 주의' 참조). 루테튬(177Lu)의 반감기는 6.647 일이다. 2. 투여 전 약물 및 병용 약물 1) 소마토스타틴 유사체 • 치료 전: 이 약을 투여하기 전 최소 4주 이상 지속성 소마토스타틴 유사체(예, 지속성 옥트레오티드)의 투여를 중단한다. 필요시 속효성 옥트레오티드를 투여하되, 이 약을 이용한 치료를 시작하기 적어도 24시간 전에 중단한다. • 치료 중: 이 약 투여 후 4시간에서 24시간 사이에 지속성 옥트레오티드 30 mg을 근육 내 투여한다. 다음 번 투여 전 4주 이내에는 지속성 옥트레오티드를 투여하지 않는다. 속효성 옥트레오티드는 이 약 치료 기간 중 증상 관리를 위해 투여 가능하나, 이 약 투여 전 최소 24시간 이상 투여를 중단 한다. • 치료 후: 이 약을 이용한 치료가 종료된 이후에는 매 4주마다 지속성 옥트레오티드 30 mg을 근육 내 투여하며, 이는 질병이 진행될 때까지 또는 치료 시작 후 18개월까지 투여한다. 항구토제 항구토제를 아미노산 용액 투여 30분 전에 투여한다. 아미노산용액 신장 보호를 위해 리신과 아르기닌을 포함하는 정맥용 아미노산 용액을 이 약을 투여하는 팔과 다른

팔의 정맥으로 점적 투여 한다. 아미노산 용액 투여는 이 약 투여 30분 전에 개시하여 이 약을 주입하는 동안 및 주입 후 최소 3시간 동안(총 투여시간 최소 4시간) 지속해야 한다. 이 약을 감량하는 경우에도 아미노산 용액의 투여 용량을 줄여서는 안 된다.

아미노산 용액은 병원의 무균 의약품 조제에 대한 우수 지침을 준수하여 표1의 조성에 따라 복합제로 조제할 수 있다.

표1. 복합 아미노산 용액의 조성

화합물	양
L-리신 HCl	25 g*
L-아르기닌 HCl	25 g**
염화나트륨 9mg/mL(0.9%) 주사 용액	1L
* 20.0g 리신과 동등 ** 20.7g 아르기닌과 동등	

표2의 규격에 적합한 경우 시판되는 아미노산 용액을 사용할 수 있다.

표2. 시판되는 아미노산 용액의 규격

화합물	양
L-리신 HCl 함량	18~25 g*
L-아르기닌 HCl 함량	18~25 g**
부피	1~2L
삼투압	< 1.200 mOsmol/kg
* 14.4 ~ 20.0g 리신과 동등 ** 14.9 ~ 20.7g 아르기닌과 동등	

주입해야 하는 총 부피가 작고 삼투압이 낮기 때문에 표2에 명시되어 있는 양의 리신과 아르기닌만을 포함하는 아미노산 용액을 일차적으로 선택한다.

3. 용량 조절

중증 또는 견딜 수 없는 약물이상반응의 관리를 위해서는 일시적 투여 중단, 8주에서 최대 16주까지의 투여 간격 연장, 용량 감소 또는 이 약 치료의 중단이 필요할 수 있다.

이 약 투여 전 및 치료 중에 환자의 상태를 평가하기 위해 실험실적 검사를 실시한다.

매 투여 전 실시해야 하는 최소한의 실험실적 검사는 다음과 같다.

.간기능 검사(ALT, AST, 알부민, 빌리루빈)

.신기능 검사(크레아티닌, 크레아티닌 청소율)

.혈액학적 검사(헤모글로빈, 백혈구, 혈소판 수)

이 검사는 매 투여 전 2주~4주 사이와 투여 직전에 실시해야하며, 이 약을 이용한 치료가 완료된 이후에는 지연 독성을 모니터링하기 위해 마지막 투여 후 적어도 3개월 동안 매 4주마다 실시하고 그 이후에는 6개월 주기로 실시한다.

검사 결과 및 약물이상반응에 따라 용량 조절이 필요할 수 있다(표3).

표3. 약물이상반응에 대한 권장 용량 조절

ADRs	ADRs의 중증도	용량 조절
혈소판 감소증	2 등급 (혈소판 <75 ~ 50 x 10^9/L)[1] 3 등급 (혈소판 <50 ~ 25 x 10^9/L) 4 등급 (혈소판 <25 x 10^9/L)	완전 소실 또는 부분 소실까지 투여를 보류한다 (0 내지1 등급). 완전 소실 또는 부분 소실 환자에게 이 약 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 2, 3 또는 4 등급의 혈소판감소증이 나타나지 않는 경

		우, 다음 용량으로 이 약 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16주 이상의 치료 지연이 필요한 2 등급 이상 혈소판감소증의 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
	2, 3 또는 4 등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.
빈혈 및 호중구감소증	3 등급 (Hb <8.0 g/dL)[1]; 수혈 필요 4 등급 (생명을 위협하는 결과) 3 등급 (절대호중구수 (ANC) <1.0 ~ 0.5 x 10^9/L) 4 등급 (ANC <0.5 x 10^9/L)	완전 소실 또는 부분 소실까지 투여를 보류한다 (0, 1 또는 2 등급). 완전 소실 또는 부분 소실 환자에게 이 약 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 3 또는 4 등급의 빈혈 또는 호중구감소증이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 이 약 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 이상의 치료 지연이 필요한 3 등급 이상의 빈혈이나 호중구감소증의 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
	3 또는 4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.
신장독성	·실제 체중으로 Cockcroft Gault를 이용하여 계산 시 크레아티닌 청소율 40 mL/min[1]미만, 또는 ·베이스라인 혈청 크레아티닌의 40% 증가, 또는 ·실제 체중으로 Cockcroft Gault를 이용하여 계산 시 베이스라인 크레아티닌 청소율 40% 감소	완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아올 때까지 투여를 보류한다. 완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아온 환자에게 이 약 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 신장독성이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 이 약 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 이상의 치료 지연이 필요한 신장독성의 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
	신장독성 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간독성	·ULN을 3배 초과하는 빌리루빈혈증 (3 또는 4 등급)[2], 또는 ·프로트롬빈 30 g/L 미만이며, 프로트롬빈 비율 70% 미만인 저알부민혈증[2]	완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아올 때까지 투여를 보류한다. 완전 소실 또는 베이스라인으로 돌아온 환자에게 이 약 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 간독성이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 이 약 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 혹은 그 이상의 치료 지연이 필요한 간독성의 경우 이 약의 투여를 영

		구적으로 중단한다.
	간독성 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 비혈액학적 독성	3 또는 4 등급	완전 소실 또는 부분 소실까지 투여를 보류한다 (0 내지 2 등급). 완전 소실 또는 부분 소실환자에게 이 약 3.7 GBq (100 mCi)로 투여를 재개한다. 감량한 용량에서 3 또는 4 등급의 독성이 나타나지 않는 경우, 다음 용량으로 이 약 7.4 GBq (200 mCi)를 투여한다. 16 주 혹은 그 이상의 치료 지연이 필요한 3 등급 또는 그 이상의 독성의 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
	3또는 4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 투여 금기
 1) 이 약 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
 2) 임부, 임신 가능성을 배제할 수 없는 환자
 3) 크레아티닌 청소율 < 30 mL/min인 신부전 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 요실금 환자 : 환자의 뇨를 통해 방사선에 노출될 수 있다('10. 적용상의 주의' 참조).
 2) 혈액학적 기능이 손상된 환자, 이전에 화학요법을 받았거나 외부 빔 방사선치료를 받은 환자 : 혈액학적 독성의 위험이 있으므로 투여 전 혈액학적 검사를 실시하여 투여 여부를 결정한다('용법용량' 및 '4. 일반적 주의' 참조).
 3) 신장애 환자 : 이 약은 주로 신장으로 배설되므로 신장의 방사선 노출을 감소시키기 위하여 아미노산 수액을 병용한다. 투여 전 신기능 검사를 실시하여 투여 여부를 결정하고, 신장애 환자에서는 신기능 모니터링을 더 자주 실시한다. 크레아티닌 청소율 < 40 mL/min 인 신장애 환자에서는 사용이 권장되지 않는다. 또한, 크레아티닌 청소율 < 50 mL/min인 환자는 아미노산 용액으로 인한 일시적인 고칼륨혈증 위험 증가를 고려해야 한다('용법용량' 및 '4. 일반적 주의' 참조).
 4) 간장애 환자 : 간장애가 있는 환자는 방사선 피폭으로 인해 간독성의 위험이 증가할 수 있다. 투여 전 간기능 검사를 실시하여 투여 여부를 결정한다. 정상 상한치(UNL)의 3배를 초과하는 빌리루빈혈증 또는 30 g/L 미만의 알부민혈증이며 프로트롬빈 비율이 70% 미만인 저알부민혈증 환자에서는 치료의 유익성이 간독성의 위해성을 상회한다고 평가되는 경우에만 이 약을 투여한다('용법용량' 및 '4. 일반적 주의' 참조).

3. 이상반응
 1) 안전성 프로파일의 요약
 이 약의 전반적인 안전성 평가는 임상시험(NETTER-1 제 3상 및 ERASMUS 제 1/2상) 및 동정적 사용 프로그램의 환자로부터 얻은 자료를 근거로 한다.
 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심(58.9%)과 구토(45.5%)로

주입 초기에 발생하며, 그 인과관계는 신장 보호를 위해 병용 투여되는 아미노산 용액 주입으로 인한 구토유발 효과와 구분이 어렵다.

이 약의 골수독성으로 인하여 혈액독성이 예상된다: 혈소판감소증(25%), 림프구감소증(22.3%), 빈혈(13.4%), 범혈구감소증(10.2%).

이 외에 매우 흔하게 보고된 약물이상반응으로 피로(27.7%), 식욕감퇴(13.4%) 등이 있다.

2) 약물이상반응 요약표

약물이상반응(표 4)은 MedDRA 기관계 대분류(SOC)에 따라 기재하였다.

빈도는 다음과 같이 구분한다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000), 빈도불명

표 1. 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 약물이상반응의 빈도

MedDRA 기관계 대분류 (SOC)	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염			결막염 기도감염 방광염 폐렴 대상포진 눈대상포진 인플루엔자 포도상구균 감염 포도상구균 혈증
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 용종 포함)		다계열 형성이상 불응성 혈구 감소증 (골수형성이상증후군)	급성 골수성 백혈병 급성 백혈병 만성 골수 단핵구 백혈병
혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증[2] 림프구감소증[3] 빈혈[4] 범혈구감소증	백혈구감소증[5] 호중구감소증[6]	단일계열 형성이상 불응성 혈구감소증 신원성 빈혈 골수부전 혈소판감소자색반
면역계 장애			과민증
내분비 장애		속발성 갑상샘 기능저하증	갑상샘 기능저하증 당뇨 카르시노이드 위기 부갑상샘항진증
대사 및 영양 장애	식욕 저하	과혈당증 탈수 저마그네슘혈증 저나트륨혈증	저혈당증 고나트륨혈증 저인산혈증 종양 용해 증후군 고칼슘혈증 저칼슘혈증 저알부민혈증 대사 산증
정신 장애		수면 장애	불안 환각

			지남력 장애
신경계 장애		어지럼증 미각 이상 두통[10] 기면 실신	개미기는 느낌 간성 뇌병증 지각 이상 이상후각 졸음 척수 압박
눈 장애			눈 장애
귀 및 미로 장애			현기증
심장 장애		심전도 QT 연장	심방세동 두근거림 심근경색증 협심증 심장성 쇼크
혈관 장애		고혈압 홍조 안면홍조 저혈압	혈관확장 수족냉증 창백 기립성저혈압 정맥염
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란	구인두 통증 흉막 삼출 가래 증가 숨막힘
위장관 장애	오심 구토	복부 팽만 설사 복통 변비 상복부 통증 소화 불량 위염	구갈 위창자내공기참 복수 위장관 통증 구내염 흑색변 복부 불편감 장폐색 대장염 급성 췌장염 직장 출혈 혈변 하복부 통증 토혈 출혈복수 장폐색증
간담도 장애		고빌리루빈혈증[9]	췌장 효소 감소 간세포 손상 담즙정체 간 울혈 간 부전

피부 및 피하 조직 장애		탈모	발진 건성 피부 안면부종 다한증 전신성 소양증
근골격 및 결합조직 장애		근골격계 통증[8] 근경련	
신장 및 요로 장애		급성 신장 손상 혈뇨 신부전 단백뇨	백혈구 뇨증 요실금 사구체여과율 감소 신 장애 급성 신전성 신부전 신장 장애
전신장애 및 투여부위 병태	피로[1]	주사 부위 반응[11] 말초 부종 투여 부위 통증 오한 인플루엔자 유사 증상	주사 부위 덩어리 흉부 불편감 흉통 발열 권태감 통증 사망 이상감각
임상검사		혈중 크레아티닌 증가 GGT*증가 ALT** 증가 AST***증가 혈중 ALP**** 증가	혈중 칼륨 감소 혈중 요소 증가 당화 헤모글로빈 증가 적혈구 용적률 감소 단백뇨 체중 감소 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가 혈중 젖산 탈수소효소 증가 혈중 카테콜아민 C-반응성 단백질 증가
손상, 중독 및 시술 합병증			쇄골 골절
외과적 및 내과적 시술		수혈	복강 배액 투석 위장관 튜브 삽입 스텐트 설치 농양 배액 골수 채취 용종절제
사회 환경			지체 장애

[1]무력증 및 피로 포함
[2]혈소판감소증 및 혈소판 수 감소 포함
[3]림프구감소증 및 림프구 수 감소 포함
[4]빈혈 및 헤모글로빈 감소 포함
[5]백혈구감소증 및 백혈구 수 감소 포함
[6]호중구감소증 및 호중구 수 감소 포함
[7]고혈압 및 고혈압 위기 포함
[8]관절통, 사지통증, 요통, 골통증, 옆구리통증, 근골격계 흉통 및 목 통증 포함
[9]혈중 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증 포함
[10]두통 및 편두통 포함
[11]주사부위 통증, 주사부위 과민증, 주사부위 경화, 주사부위 부종 포함
* 감마-글루타밀전이효소(Gamma-glutamyltransferase)
**알라닌 아미노 전이 효소(Alanine amino transferase)
*** 아스파르테이트 아미노 전이 효소(Aspartate amino transferase)
**** 알칼리 포스파타아제(Alkaline phosphatase)

4. 일반적 주의

1) 방사선 피폭

이 약은 환자의 전반적인 장기 방사선 피폭의 한 원인이 된다. 장기간 누적된 방사선 피폭은 암 위험의 증가와 관련이 있다. 치료의 유익성이 방사선 피폭에 의한 위해성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

이 약 투여 후 30일까지 환자의 뇨에서 방사성이 검출될 수 있다. 이 약의 소실을 용이하게 하기 위해 투여 당일 및 그 다음날 충분한 양의 물을 마시도록 하고, 매일 배변하며 필요시 하제를 사용하도록 권장한다.

이 약 치료를 받은 환자는 이 약 투여 중 및 관련 법률에서 규정하는 방사선 방출 한도에 이를 때까지, 보통 이 약 투여 후 4 ~ 5시간 동안은 다른 사람들로부터 격리되어야 한다.

이 약 치료 후 적어도 7일 동안은 환자, 의료진 및 가족에게 방사선 피폭은 최소화되어야 하며, 기관의 우수 방사선 안전 관리 기준 및 환자 관리 절차에 부합해야 한다('10. 적용상의 주의' 참조).

2) 골수억제

이 약으로 치료받은 환자의 다수에서 골수억제가 보고되었다. 혈액학적 기능이 손상된 환자뿐 만 아니라 이전에 화학요법을 받았거나 외부 빔 방사선치료를 받은 환자는 이 약 치료 동안 높은 혈액학적 독성의 위험이 있을 수 있다.

NETTER-1 시험에서 골수억제는 시험군(이 약과 지속성 옥트레오티드 병용투여)에서 대조군(고용량 지속성 옥트레오티드 투여)에 비하여 더 빈번하게 보고되었다(전체/Grade 3 또는 4): 빈혈(81/0% vs 54/1%), 혈소판 감소증(53/1% vs 17/0%), 호중구 감소증(26/3% vs 11/0%).

NETTER-1 시험에서 혈소판의 최저치 도달 시점의 중간값은 첫 번째 투여 후 5.1주였고, 혈소판 감소증을 경험한 59명의 환자 중 68%에서 혈소판 수치가 베이스라인 또는 정상치로 회복되었고, 회복까지의 소요시간 중간값은 2개월이었다. 혈소판 수치의 회복이 문서화되지 않은 19명의 환자 중 15명은 그 다음으로 낮은 혈소판 수치(post-nadir)를 보였다. 이들 15명의 환자 중, 5 명은 1 등급, 9명은 2 등급 그리고 1명은 3 등급으로 개선되었다.

환자의 혈액학적 수치를 베이스라인 및 매 투여 전에 평가하여, 혈액학적 독성의 중증도에 따라 투여 여부 및 용량을 결정하여야 한다(용법용량 참조).

이 약 투여 전 베이스라인의 혈액학적 기능이 심하게 손상된 환자에게 치료 개시는 권장되지 않는

다(예, Hb <4.9 mmol/L 또는 8 g/dL, 혈소판 <75 x 109/L 또는 75 x 103/mm3또는 백혈구 <2 x 109/L 또는 2000/mm3).

3) 이차 골수형성이상증후군 및 백혈병

이 약 치료 후 지연성 골수형성이상증후군 및 급성 백혈병이 보고된 바 있다.

추적 관찰 기간의 중앙값이 24개월인 제 3상 시험(NETTER-1)에서, 골수형성이상증후군은 시험군(이 약과 지속성 옥트레오티드 병용투여) 중 3명(2.7%)에서 보고되었고, 대조군(고용량 지속성 옥트레오티드 투여)에서는 보고되지 않았다.

ERASMUS시험에서는 16명(2.0%)에서 골수형성이상증후군이 발생하였고 4명(0.5%)에서는 급성 백혈병이 발생하였다. 발병까지 걸린 시간의 중앙값은 골수형성이상증후군은 28개월(9 ~ 41 개월), 급성 백혈병은 55 개월(32 ~ 155 개월)이었다.

4) 신장 독성

이 약의 치료 중 및 치료 후 신기능장애가 발생할 수 있다. 임상시험에서 점진적인 사구체 여과능 감소가 장기적으로 관찰되어, 이 약과 관련된 신장 질환은 치료 후 수 개월에서 수 년에 걸쳐 진행된 만성 신장 질환임을 알 수 있다.

NETTER-1 시험에서 치료 후 수 년 동안 경증 또는 중등증의 신부전 사례가 3건 보고되었다.

ERASMUS 시험에서 이 약 치료 3~36개월 후에 8명의 환자(<1%)에서 신부전이 발생하였고, 이 중 두 명은 신손상 또는 신부전의 위험인자(당뇨, 고혈압 등)를 가지고 있었고 투석이 요구되었다.

이 약은 대부분 신장을 통해 배설되므로, L-lysine과 L-arginine을 포함하는 아미노산 용액을 반드시 병용투여한다. 아미노산 용액은 신세뇨관에서 이 약의 재흡수를 억제하여 신장의 방사선 노출을 유의하게 감소시킨다. 아미노산 용액의 권장 용법용량을 투여하였을 때(이 약 투여 30분 전 개시하여 투여 완료 후 3시간 이상 투여) 신장의 방사선 노출이 평균 47% 감소되었다. 이 약의 투여 용량이 감소하여도 아미노산 용액의 양을 감소시켜서는 안된다.

아미노산 투여 중 및 투여 후에 가능한 자주 소변을 보도록 환자에게 권고한다.

혈청 크레아티닌과 크레아티닌 클리어런스를 베이스라인 및 매 투여 전에 평가하여 이 약의 투여 여부 및 용량을 결정하고, 투여 후 최소 1년간 신기능을 평가한다(용법용량 참조).

투여 전 신장애가 있거나, 신장 또는 요로관의 형태학적 이상이 있는 경우 독성이 증가할 수 있다.

5) 간 독성

이 약 치료를 받는 많은 환자들은 간 전이를 가지고 있다. ERASMUS 시험에 참여한 2명의 환자(< 1%)에서 간 종양 출혈, 부종 또는 괴사가 보고되었고, 1명의 환자가 간내 울혈 및 담즙 분비 장애를 경험하였다.

간 전이 또는 이전에 진행된 간 장애가 있는 환자는 방사선 피폭으로 인해 간독성의 위험이 증가될 수 있다.

간기능 수치(ALT, AST, 빌리루빈, 알부민)를 매 투여 전 평가하여 이 약의 투여 여부 및 용량을 결정한다(용법용량 참조).

6) 내분비 및 대사

ERASMUS에서, 홍조, 설사, 기관지 경련 및 저혈압을 비롯한 신경내분비 호르몬 위기가 2명(0.25%)의 환자에서 보고되었고, 보통 이 약 첫 투여 동안 또는 첫 투여 후 24시간 이내에 발생하였다. 2명(< 1%)의 환자에서 저칼슘혈증이 보고되었다.

홍조, 설사, 저혈압, 기관지 경련 등 종양 관련 호르몬 분비의 징후 및 증상에 대해 모니터링 한다. 일부 환자에서는(약물학적으로 증상 조절이 잘 되지 않는 환자 등) 모니터링을 위해 입원을 고려할 수 있다.

호르몬 위기가 발생한 경우에는 소마토스타틴 유사체, 수액, 코르티코스테로이드, 설사 및/또는 구토를 동반한 환자에서의 전해질 교정 등이 권장된다.

7) 종양용해증후군

루테튬(177Lu)을 함유하는 의약품을 투여받은 환자에서 종양용해증후군(tumour lysis syndrome)이 보고되었다. 신기능 부전 이력이 있거나 종양 부담이 큰 환자에서 위험성이 클 것으로 추정되므로 주의가 필요하다. 베이스라인 및 치료 기간 중 신기능과 전해질 균형을 모니터링 한다.

8) 신장 보호용 아미노산 용액 관련 주의

(1) 아미노산 용액 관련 고칼륨혈증

크레아티닌 청소율 <50 mL/min 인 환자는 아미노산용액으로 인한 일시적인 고칼륨혈증 위험 증가를 고려해야 한다.

아르기닌과 리신을 투여 받은 환자에서 발생한 혈중 칼륨 농도의 일시적 증가는 일반적으로 아미노산 용액 주입 후 24시간 내에 정상 범위로 회복된다.

매 아미노산 용액 투여 전 혈중 칼륨 농도를 검사해야 한다. 고칼륨혈 환자의 경우, 고칼륨혈증 병력과 병용투여 약물을 확인해야 한다. 고칼륨혈증은 주입 전에 교정되어야 한다.

기존에 임상적으로 유의한 고칼륨혈증을 가지고 있는 경우, 아미노산 용액 투여 전 두 번째 모니터링을 통해 고칼륨혈증이 성공적으로 교정되었는지 확인해야 한다. 이 환자는 무호흡, 쇠약, 무감각, 흉통 및 심장증상(전도 이상, 심장 부정맥)과 같은 고칼륨혈증의 증상과 징후가 면밀히 모니터링되어야 한다. 환자 퇴원 이전에 심전도 검사를 수행해야 한다.

베이스라인 혈중 칼륨 농도과 관계없이, 아미노산 용액을 주입하는 동안 활력 징후를 모니터링해야한다. 수분을 유지하고 과량의 칼륨 배설을 조절하기 위해 주입 당일 환자가 충분한 양의 물(시간 당 최소 1잔)을 섭취하도록 교육해야 한다.

아미노산을 주입하는 동안 고칼륨혈증 증상이 발현되는 경우, 적절한 조치를 취해야 한다. 심각한 고칼륨혈증 증상이 나타나는 경우 신장 보호와 급성 고칼륨혈증의 유익성-위해성을 고려하여 아미노산 용액의 투여 중단을 고려한다.

(2) 심부전

용적 과부하와 관련된 임상적 합병증의 가능성이 있으므로, NYHA(New York Heart Association) 분류의 class Ⅲ 또는 class Ⅳ로 정의된 중증 심부전 환자에서는 아르기닌 및 리신 사용 시 주의를 기울여야 한다. NYHA분류의 class Ⅲ 또는 class Ⅳ로 정의된 중증 심부전 환자에게는 유익성-위해성을 주의깊게 평가한 후 치료해야 하며, 아미노산 용액의 부피와 삼투압을 고려해야 한다.

(3) 대사성 산증

정맥 영양 프로토콜의 일환으로 복합 아미노산용액을 투여한 경우 대사성 산증이 관찰된 바 있다. 산-염기 균형의 변화는 세포 외-세포 내 칼륨 균형을 바꾸며 산증의 발현은 혈장 칼륨의 급격한 증가와 관련이 있을 수 있다.

5. 상호작용

1) 소마토스타틴 유사체

소마토스타틴 및 그 유사체는 소마토스타틴 수용체에 경쟁적으로 결합하여, 이 약의 유효성을 저해할 수 있다. 따라서, 이 약의 투여 전 최소 4주 이상 지속성 소마토스타틴 유사체 투여를 중단한다. 필요시, 속효성 소마토스타틴 유사체를 투여할 수 있으나, 이 약 투여 최소 24시간 전에는 속효성 소마토스타틴 유사체 투여를 중단한다.

2) 코르티코스테로이드

코르티코스테로이드가 소마토스타틴 수용체 아형 2 (subtype 2 somatostatin receptors, SST2)의 하향조절을 유도할 수 있다는 연구 결과가 있다. 따라서, 이 약으로 치료하는 기간에는 고용량 글루코코르티코스테로이드의 반복 투여를 피한다. 글루코코르티코스테로이드를 만성적으로 사용한 이력이 있는 환자는 소마토스타틴 수용체의 충분한 발현을 신중하게 평가해야 한다.

간헐적 글루코코르티코스테로이드의 사용이 구역/구토 예방과 관련되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 예방적 항구토제로 사용하는 것은 바람직하지 않다. 구역 및구토에 대한 이전 치료가 불충분한 경우에는 이 약 투여 종료 1시간 이상 후에 코르티코스테로이드의 단회투여는 가능하다.

3) 대사 및 수송체 기반 상호작용

루테튬(175Lu) 옥소도트레오타이드로 실시한 시험관 내 대사 시험 및 혈장 단백 결합 시험 결과, 이 약은 인간 CYP450 효소에 대한 유의미한 억제 또는 유도 효과가 없으며, P-당단백질 뿐만 아니라 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, 및 BCRP 수송체와의 상호작용 가능성이 없고, 단백결합이 높은 물질이 아님을 보였다. 그러므로 이 약은 임상적으로 관련있는 약물 상호작용을 유발할 가능성이 낮다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임신이 확인되었거나 의심되는 환자 또는 임신이 배제되지 않은 환자에게 투여해서는 안된다. 이 약은 그 작용기전을 근거로 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다.

임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 생식 및 배-태자 발달에 대한 영향을 평가하기 위해 루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드를 사용한 동물시험은 수행된 바 없다. 그러나 방사선 의약품인 이 약은 태아 손상을 유발할 가능성이 있다. 태아에 대한 위험성을 임부에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약 투여 후 루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드가 모유로 이행되는지 여부 또는 모유 수유한 영아 및 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물에서의 수유 시험은 수행되지 않았다.

모유 수유한 영아에 대한 중대한 이상반응의 잠재적인 위험성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 및 투여 종료 후 2.5개월 동안 모유 수유를 하지 않도록 한다. 모유 수유 중에 이 약 치료가 시작되었다면, 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 가임 여성 및 남성

가임 여성의 경우, 이 약의 치료를 시작하기 전에 임신 여부를 확인해야 한다. 이 약은 임부에게 투여시 태아 손상을 유발할 수 있으므로, 가임여성에게 이 약을 투여하는 경우에는 이 약을 투여받는 동안 및 투여 종료 후 7개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

가임 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 이 약을 투여하는 경우에도 이 약을 투여받는 동안 및 투여 종료 후 4개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드가 여성 및 남성의 생식능에 미치는 영향에 대해 수행된 동물시험은 없다. 이 약의 권장 누적용량인 29.6 GBq는 고환과 난소에서 외부 빔 방사선치료인 경우 일시적 또는 영구적 불임이 예상될 수 있는 범위의 방사선 흡수 선량을 초래한다.

7. 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 소아

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 고령자

임상 경험에서 고령자 및 성인 환자 간에 반응 차이가 확인되지 않았기 때문에 65세 이상 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 하지만, 고령자(70세 이상)에서는 혈액독성의 위험성이 증가하므로 필요시 즉각적인 조치가 가능하도록 면밀한 관찰이 권장된다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

1) 신장애

경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 독성 위험이 증가할 수 있으므로 신기능 모니터링을 더 빈번히 실시한다. 중증 신장애 환자(Cockcroft-Gault에 따른 크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 또는 말기 신질환 환자에서 이 약의 안전성은 평가되지 않았다.

2) 간장애

경증 또는 중등도의 간 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자(총 빌리루빈 > ULN x 3 및 임의의 AST)에서 이 약의 약동학 프로파일 및 안전성은 연구된 바 없다.

9. 과량투여시의 처치

이 약은 과량 투여가 예상되지 않는다. 이 의약품은 사전에 정해진 방사능 양을 함유하는 "단회 용량" 그리고 "사용이 준비된" 제품으로 제공되며, 방사성의약품의 안전 사용 및 취급에 있어 특정 교육 및 경험으로 자격을 갖춘 의사에 의해 혹은 그 통제 하에 사용되어야 하기 때문이다. 과량 투여가 발생한 경우, 방사능 독성과 관련된 약물이상반응의 빈도 증가가 예상된다.

이 약으로 방사선이 과량 투여되면, 주입 후 첫 48시간 동안 잦은 배뇨 또는 강제 이뇨와 방광 배뇨를 통해 체내 방사능 물질의 제거를 증가시킴으로써 환자의 흡수선량을 가능한 감소시켜야 한다. 적용된 유효 용량을 추정하는 것이 도움이 된다.

백혈구, 혈소판 및 헤모글로빈을 포함한 혈액학적 모니터링과 혈청 크레아티닌과 혈당을 포함하는 혈액 화학 모니터링을 10주 동안 매주 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 투여방법

조제 및 투여

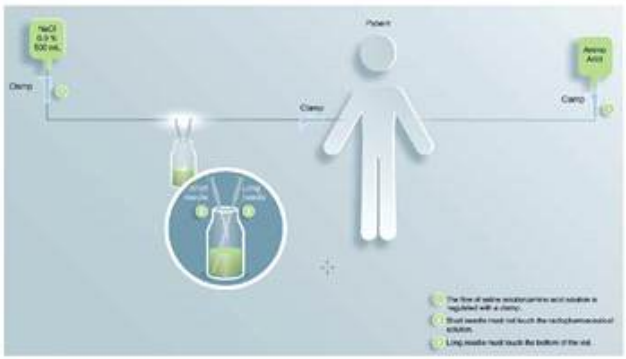
- 이 약액을 투여할 때에는 무균 기술 및 방사선 차폐가 사용되어야 한다. 방사선 피폭을 최소화하기 위해 바이알 취급 시 집게를 사용한다.
- 이 약은 다른 정맥주사 용액에 직접 주사해서는 안된다.
- 방사성 의약품 바이알에 들어있는 이 약의 방사능 양은 이 약의 투여 전과 후에 적절한 용량 측정기로 확인되어야 한다.
- 제품은 투여하기 전에 차폐된 스크린 하에서 입자상 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 바이알에 입자상 물질 또는 변색이 있는 경우, 이를 폐기해야 한다.

투여

이 약 투여 시 중력법(gravity method)을 사용하는 것이 권장된다. 특히 용량 감량이 필요한 경우, 적절하고 안전한 다른 방법(주입 펌프의 사용을 포함)을 사용할 수 있다. 사용된 투여 방법에 관계없이 방사선 안전 예방조치를 취해야 한다.

중력법

그림 1 중력법 - 튜브 연결 도식



- 2.5 cm, 20 게이지의 바늘(짧은 바늘)을 이 약 바이알에 넣고 카테터로 500 mL 0.9% 멸균 염화나트륨 용액에 연결한다(주입을 하는 동안 이 약을 이동시키는 데에 사용). 짧은 바늘이 바이알 내의 약액에 닿지 않게 하며, 이 짧은 바늘을 환자에게 직접 연결하지 않도록 한다. 이 약 주입을 시작하기 전에 이 약 바이알에 염화나트륨 용액이 흘러 들어가지 않도록 하며, 이 약을 염화나트륨에 직접 주사하지 않는다.
- 9 cm, 18 게이지(긴 바늘)의 두 번째 바늘을 이 약 바이알에 넣고 전체 주입 시간 동안 이 긴 바늘이 이 약 바이알의 바닥에 닿아 고정되도록 한다. 사전에 0.9% 멸균 염화나트륨으로 채운 정맥 카테터로 긴 바늘을 환자에게 연결하며, 이 카테터는 환자에게 이 약 주입 전용으로 사용한다.
- 클램프나 펌프를 사용하여, 짧은 바늘을 통해 이 약 바이알로 들어가는 염화나트륨 용액의 흐름을 5~10분간은 50 mL/hour ~ 100 mL/hour로, 그 이후 25 ~ 30분간은 200 mL/hour ~ 300 mL/hour로 조절한다(짧은 바늘을 통해 바이알로 유입되는 염화나트륨 용액이 이 약과 함께 긴 바늘을 통해 환자에게 총 30 ~ 40분간 주입된다).
- 주입속도는 환자의 정맥 상태에 따라 조절하고, 전체 주입시간 동안 바이알 내부의 압력을 일정하게 유지한다.
- 이 약을 급속 정맥주사로 투여하지 않는다.
- 주입하는 동안 이 약 바이알 내의 용액 수준을 일정하게 유지하여야 한다.
- 5분 이상 방사능 수준이 안정화되면 긴 바늘 라인으로부터 바이알을 분리하고 식염수 라인을 고정한다.
- 그 이후 0.9% 멸균 염화나트륨 25 mL을 정맥 주입한다.
- 사용하지 않은 약 또는 폐기물은 규정에 따라 처리한다.

주입펌프법

- 2.5 cm, 20 게이지의 바늘(짧은 바늘)을 이 약 바이알에 넣는다. 짧은 바늘이 바이알 내 약액에 닿지 않게 하며, 이 짧은 바늘 또는 주입펌프를 환자에게 직접 연결하지 않도록 한다.
- 9 cm, 18 게이지(긴 바늘)의 두 번째 바늘을 이 약 바이알에 넣고 전체 주입 시간 동안 이 긴 바늘이 이 약 바이알의 바닥에 닿아 고정되도록 한다. 이 긴 바늘과 0.9% 멸균 염화 나트륨 용액을 적절한 튜브를 통해 주사기용 3방 콕크 밸브에 연결한다.
- 제조업체의 지침에 따라 주사기용 3방 콕크 밸브의 출력 부분을 연동 주입 펌프의 주입 부분에 설치된 튜브에 연결한다.
- 주사기용 3방 콕크 밸브를 열고 약액이 튜브를 통해 밸브의 출구에 도달할 때까지 펌핑하여 라인을 청소한다.
- 0.9% 멸균 염화 나트륨 용액의 주사기용 3방 콕크 밸브를 열고 0.9% 멸균 염화 나트륨 용액이 카테터 튜브의 출구에 도달할 때까지 펌핑하여 환자와 연결된 정맥 카테터를 청소한다.
- 정맥 카테터를 환자에게 연결하고 이 약액과 주입펌프가 일직선이 되도록 주사기용 3방 콕크 밸브를 설치한다.
- 이 약액 바이알 부피의 절반을 30분간 주입한다 (약 25mL/h).
- 이 약액이 적정량 전달되면, 주입펌프를 멈추고 주사기용 3방 콕크 밸브의 위치를 바꿔서 주입펌프가 0.9% 멸균 염화나트륨 용액과 일직선이 되도록 한다. 주입펌프를 다시 시작하여 정맥 카테터를 통해 환자에게 0.9% 멸균 염화나트륨 용액 25mL을 정맥주사 한다.

방사능 선량 측정

루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드의 선량 측정 및 약동학은 제 3상 NETTER-1 하위시험에 등록된 환자 20명의 부분집합에서 연구되었다. 본 연구는 루테튬(177Lu) 옥소트레오타이드의 약동학을 정의하고 전신 및 기관의 방사능 선량을 계산하기 위해 수행되었으며, 특히 신장, 골수와 같은 주

요 기관에 흡수된 방사능 양에 초점을 맞추었다.

이 약을 투여 받은 성인환자에서 방사선 흡수 선량 추정치의 평균 및 표준편차(SD)는 표2와 같다. 조직내 침투는 최대 2.2mm, 평균 0.67mm 였다.

표2. 이 약의 방사선 흡수 선량 추정치(NETTER-1)

	단위 활성 당 흡수 선량 (Gy/GBq) (N=20)		4 x 7.4 GBq 에 대해 계산된 흡수 선량 (29.6 GBq 누적 활성) (Gy)	
기관	평균	SD	평균	SD
부신	0.037	0.016	1.1	0.5
뇌	0.027	0.016	0.8	0.5
유방	0.027	0.015	0.8	0.4
담낭 벽	0.042	0.019	1.2	0.6
심장 벽	0.032	0.015	0.9	0.4
신장	0.654	0.295	19.4	8.7
간*	0.299	0.226	8.9	6.7
하부 대장 벽	0.029	0.016	0.9	0.5
폐	0.031	0.015	0.9	0.4
근육	0.029	0.015	0.8	0.4
골형성세포	0.151	0.268	4.5	7.9
난소**	0.031	0.013	0.9	0.4
췌장	0.038	0.016	1.1	0.5
적색 골수	0.035	0.029	1.0	0.8
피부	0.027	0.015	0.8	0.4
소장	0.031	0.015	0.9	0.5
비장	0.846	0.804	25.1	23.8
위벽	0.032	0.015	0.9	0.5
고환***	0.026	0.018	0.8	0.5
가슴샘	0.028	0.015	0.8	0.5
갑상샘	0.027	0.016	0.8	0.5
전신	0.052	0.027	1.6	0.8
상부 대장 벽	0.032	0.015	0.9	0.4
방광 벽	0.437	0.176	12.8	5.3
자궁**	0.032	0.013	1.0	0.4
*N=18 (간 전이의 흡수로 인해 간 흡수 선량에 비뚤림이 발생하여 2명의 환자가 제외되었다.) **N=9 (여성 환자) ***N=11 (남성 환자)				

2) 방사선 방호 규칙

이 약은 항상 이 약 주입 전용 정맥 카테터로 주입해야 한다. 주입 전 및 주입을 하는 동안 카테터의 위치가 적절한지 점검해야 한다.

핵의학 의사는 환자가 병원의 통제 구역을 떠날 수 있는 시점, 즉 제3자에 대한 방사선 피폭이 규제 한계점을 초과하지 않는 시점을 결정해야 한다.

환자에게 이 약 투여 후 가능한 많이 소변을 보도록 독려해야 한다. 환자에게 소실을 용이하게 하기 위해 주입 당일 및 그 다음날 충분한 양의 물(시간 당 1잔)을 마시도록 지시해야 한다. 환자에게 매일 배변을 하고 필요 시 하제를 사용하도록 독려해야 한다. 소변 및 대변은 국가 규정에 따라 폐기되어야 한다.

주입 시스템의 누출 또는 요실금과 같은 이유로 환자의 피부가 오염되지 않은 한, 피부 및 토사물의 방사능 오염은 예상되지 않는다. 그러나 피부와 접촉하는 의료기기 또는 기타 기구(예, ECG)로 표준 치료 또는 검사를 수행할 때, 장갑 착용, 방사성 의약품 주입 전 물질/전극 설치, 측정 후 물질/전극 교체 및 사용 후 장비의 방사능 최종 모니터링과 같은 기본적인 보호 조치를 준수해야 한다.

환자가 퇴원하기 전에 핵 의학 의사는 가족 구성원 및 제 3자와의 교류 시 필요한 방사선 방호 규칙과 치료 후 일상 활동 중에 환자가 준수해야 하는 일반적 주의사항을 설명해야 한다.

이 약 투여 후 7일 동안 다른 사람과의 밀접한 접촉(1미터 미만)은 제한되어야 한다. 어린이 및/또는 임부와의 접촉은 1미터 이상의 거리를 유지한 채 하루에 15분 미만으로 제한한다. 환자는 루타테라주 투여 후 7일 동안 다른 사람과 별도의 침실을 사용해야 한다. 임신한 파트너 및/또는 어린이의 경우는 환자와 15일 동안 별도의 침실을 사용해야 한다.

3) 혈관 외 유출 시 권고되는 조치

일회용 방수 장갑을 착용해야 한다. 이 약의 주입을 즉시 중단하고 투여 기기(카테터 등)를 제거해야 한다. 핵의학 의사와 관련 종사자에게 알려야 한다.

모든 투여 기기 재료는 잔류 방사성 및 활성을 측정하기 위해 보관되어야 하며, 실제로 투여된 활성 및 최종 흡수량이 확인되어야 한다. 혈관 외 유출 부분은 지워지지 않는 펜으로 구분하고, 가능하면 사진을 찍어 둔다. 또한, 혈관 외 유출 시간 및 혈관 외 유출 부피를 추정하여 기록하는 것이 권장된다.

이 약 투여를 계속하기 위해서는 반드시 반대편 정맥에 새로운 카테터를 이용한다.

혈관 외 유출이 발생한 곳과 동일한 쪽에 추가로 의약품을 투여해서는 안된다.

이 약 확산을 가속화하고 조직 내 정체를 방지하기 위해 영향이 있는 팔을 들어 혈류를 증가시킬 것을 권장한다. 경우에 따라 혈관 확장을 촉진하기 위해 혈관 외 유출액의 흡인, 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사용액의 관류주사, 또는 주입 부위에 따뜻한 압박 또는 가열 패드를 적용하는 것이 고려되어야 한다.

증상, 특히 염증 및/또는 통증을 치료해야 한다. 상황에 따라 핵의학 의사는 환자에게 혈관 외 유출 손상과 관련한 위험에 대해 고지해야 하며, 잠재적 치료 및 필요한 후속요건에 대해 조언해야 한다. 혈관 외 유출 부위를 환자가 퇴원할 때까지 모니터링 해야 한다. 이 건은 중증도에 따라 이상반응으로 명시해야 한다.

4) 요실금 환자

이 약 투여 후 처음 2일 동안, 요실금 환자의 경우 방사능 오염 확산을 피하기 위해 특별한 예방조치를 취해야 한다. 이것은 소변으로 오염될 가능성이 있는 모든 물질의 취급을 포함한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~27℃에서 보관한다. 이온화 방사선으로부터 보호하기 위해 원래의 포장(납 차폐용기: 원자력법령에 의함)에 보관한다. 방사성 의약품의 보관은 방사성 물질에 대한 국가 규정에 부합해야 하며, 어린이의 시야 및 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 이 약은 교정한 날짜 및 시간으로부터 72시간 내에 사용해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차폐용기: 원자력법령에 의함 추가 기재 필요, 25±2°C 미만, 얼리지 말 것, 제조일로부터 72시간

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 : 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사대상 의약품(4년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.11.25.	2019.11.25.	2019.11.25.	2019.11.25.	
보완요청 일자	2020.02.25.	2020.02.25.	2020.02.25.	2020.04.27.	
보완접수 일자	2020.05.11.	2020.05.11.	2020.05.11.	2020.06.29.	
최종처리 일자	2020.07.09.	2020.05.14.	2020.05.14.	2020.07.01.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제7호, [별표1] 'I. 신약' "3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품 중 방사선의약품"

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 유효성
  - NETTER-1 시험에서 시험군인 옥트레오타이드 LAR 30mg과 루타테라 병용투여 환자가 대조군인 옥트레오타이드 LAR 60mg 단독투여 환자에 비해 1차 평가변수인 무진행 생존(PFS)과 2차 평가변수인 전체 생존(OS)에서 유의적 개선을 보임
- 안전성
  - NETTER-1 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 위장관계 이상반응으로, 구역(58.9%), 구토(45.5%) 순이었으나 신장 보호를 위하여 투여한 아미노산 제제의 emetic effect와 구분이 어려움. 이상반응 빈도가 높아 치료시 구역/구토를 방지하기 위하여 아미노산 수액을 투여하기 30분 전에 항구토제를 투여하도록 용법용량에 설정하였음
  - 혈액독성으로 thrombocytopenia(25%), lymphopenia(22.3%), anaemia(13.4%), pacytopenia(10.2%) 등이 보고되었고, 이 외에도 피로(27.7%), 식욕감퇴(13.4%) 등이 빈번하게 보고되었음
  - 특별관심이상반응으로 혈액독성(급성 및 만성), 신독성, 심혈관독성을 모니터링 하였는데, 급성 혈액독성과 신독성이 대조군에 비하여 현저히 높게 보고됨. 골수독성으로 가역적이고 일시적인 혈구수 감소가 나타남. 비가역적 혈액독성으로 blood neoplasm(myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukaemia 등)이 보고되었고, 지연독성으로 myelodisplastic syndrome(MDS)이 투여 종료 후 약 28(9-41)개월에, acute leukaemia가 투여 종료 후 약 55(32-125)개월에 나타남
  - 신보호와 구토 방지를 위하여 이 약 투여 전 항구토제와 아미노산 수액을 투여하도록 용법용량에 기재하였으며, 주로 신장으로 배설되는 이 약의 특성과 보고된 독성을 고려하여 매 투여 전에 신장, 간 및 혈액학적 수치를 모니터링하도록 정하였음. 또한, 혈액독성 및 신독성은 규명된 위해성으로 RMP를 통하여 관리하도록 함
- 위해성관리계획
  - 중요한 규명된 위해성으로 신독성 및 혈액독성, 생식독성과 다른 소마토스타틴 유사체와의 약물상호작용을 설정하였고, 모유수유로의 이행 여부는 확인되지 않아 중요한 부족정보로 관리하고자 함
  - 방사선 독성은 중요한 잠재적 위해성으로 관리하며, 환자용 사용설명서와 환자용 교육자료를 작성하였음
  - NETTER-1 장기 추적조사와 유럽 안전성 레지스트리가 의약품 감시계획에 포함되어 있으며, 국내에서는 시판 후 조사(전수)를 실시할 계획임

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류: 방사성의약품(431)
- 약리작용 기전
  - 177Lu 소마토스타틴 수용체 양성인 세포(악성 소마토스타틴 수용체 양성 암 등)에서 somatostatin receptor subtype 2(SSRT2)와 결합하여 내재화됨으로서 세포 내 포획되고
  - 177Lu는 β-방출 방사성핵종(β-방출의 평균 경로 길이는 약 2 mm)으로 표적 종양 세포를 효과적으로 사멸시키기에는 충분하며 인접한 비표적 세포에는 제한된 영향을 미침

1.2. 기원 및 개발경위

- 177Lu-DOTA0-Try3-Octreotate는 금속이온 킬레이트화 잔기 DOTA가 연결되고 177Lu 방사능 표지된 소마토스타틴 펩티드 유사체임
  - 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate는 소마토스타틴 수용체 작용제로 소마토스타틴 아형 2(sst2) 수용체에 높은 친화력을 가져, sst2 수용체를 과발현하는 악성 세포에 결합함
  - 177Lu는 β-방출 방사성핵종(β-방출의 평균 경로 길이는 약 2 mm)으로 표적 종양 세포를 효과적으로 사멸시키기에는 충분하며 인접한 비표적 세포에는 제한된 영향을 미침
  - 전신 순환되는 177Lu-DOTA0-Try3-Octreotate는 뇨를 통하여 신속하게 소실됨. 다만, 약리학적 효과로 일부 방사능이 신장에 체류하나, 아미노산인 리신과 아르기닌을 병용 투여시 종양 내 방사능 포집량에 영향을 주지 않으면서 신장 내 방사능 노출을 낮출 수 있음
  - 2.5% 리신/아르기닌(Lys-Arg) 아미노산 용액을 병용투여할 때 24시간 후 신장 내 방사능 노출이 약 33% 억제되며, 시판되는 아미노산 용액과 비교시 삼투압이 낮아 구역/구토에서 내약성이 더 좋음
- 루타테라 해외 허가현황: 유럽(2017.9.26.) 및 미국(2018.1.26.) 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신경 내분비 종양(NET)
  - WHO 시스템에 따라 원발 종양 부위, 크기, 유사분열 활성, 침습성 및 기능적 상태에 기반하여 위/장/췌장 신경 내분비 종양(gastroenteropancreatic NET; GEP-NET)로 분류됨
  - 배아 기원에 따라 앞창자(foregut), 중간 창자(midgut), 뒤창자(hindgut) NET로 구분되고, 원발부위, 조직학적 분화, 병기에 따라 예후 및 치료 전략이 달라짐
  - 외과적으로 절제할 수 없는 환자에 대한 치료 목표는 생존 연장과 삶의 질 개선, 종양 성장 제어, 기능성 종양인 경우 분비 증상 조절임
  - 소마토스타틴 유사체인 옥트레오티드 또는 란레오티드가 저등급 또는 중간 등급 GEP-NET 환자 치료에 사용되며, 질병이 진행된 환자에서는 mTOR 요법(에베로리무스), 티로신 키아나제 억제제(수니티닙) 및 펩티드 방사성 핵종 수용체 요법(PRRT)을 사용함
- 펩티드 방사성 핵종 수용체 요법(PRRT)
  - 방사성 핵종 수용체 영상 및 수용체 표적 방사성 핵종 요법에 대한 생물학적 토대는 방사능 표지 소마토스타틴 유사체의 수용체 매개 내재화 및 세포내 체류임
  - 종양은 비종양 조직보다 sst2 수용체의 밀도가 더 높으며 sst2 수용체는 리간드결합 후 세포 안으로 내재화되므로, PRRT는 sst2 수용체를 표적으로 함
  - 방사능 표지 펩티드에 의해 전달된 방사능은 sst2 수용체와 결합한 후 표적 세포 안으로 포획됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- PRRT
  - 골수독성이 흔하게 나타남
  - 방사성의약품은 내재적 유전독성과 발암성을 가지며 생식 세포와 배아를 손상시킴
  - 취급자 및 환자에게 방사선 노출 위험이 있어 주의가 필요함

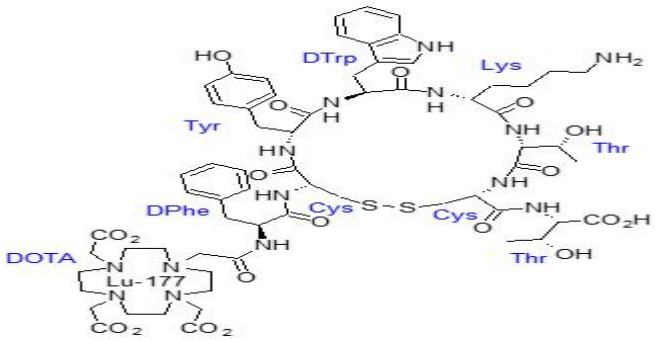
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드액
- 일반명 : Lutetium(177Lu)-N-[(4,7,10-Tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-threoninyl-L-cysteinyl-L-threonine-cyclic(2-7)disulfide
- 분자식 : $C_{65}H_{87}N_{14}O_{19}S_2{}^{177}Lu$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 : 해당없음

□ 성상 □ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 □ 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)

- 수산화나트륨(EP), 아스코르브산(EP), 펜테트산(별규), 염화나트륨(BP), 주사용수(EP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타 (비활성)) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 (필터강도시험) ■ 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 **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℃	유리바비알, 고무마개	기준 내 적합
가속시험	32℃		기준 내 적합
가혹시험	2-8℃		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀봉용기, 차폐용기: 원자력법령에 의함, 25±2℃ 미만, 얼리지 말 것, 제조일로부터 72시간
- 미국 Lutathera : 25℃ 이하 보관, 제조일로부터 72시간

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 72시간)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 동 규정 제28조제1항에 따라 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료로 갈음 가능, 동 조제2항에 따라 비임상 면제 가능

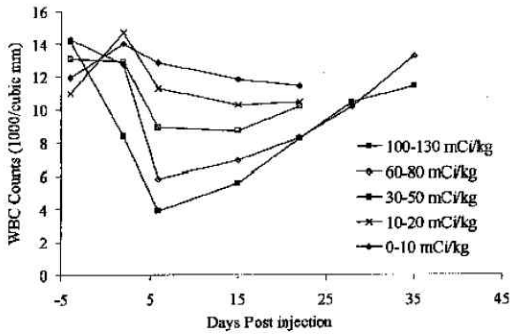
4.1. 독성시험자료 개요

^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 방사선 유도 독성

- [Lewis JS 등, 2001] 종양이식 및 정상 랫드에서 아미노산의 병용투여없이 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의

급성 방사능 독성(0~6주) 조사

- 0.19~0.23kg의 랫드에게 0~4550 MBq/kg의 용량을 투여하고 전혈구수 및 혈액 화학 변화 측정
- 용량과 관계없이 독성 징후는 관찰되지 않았고, 혈액 화학(크레아티닌, 알라닌, 아미노기전이효소, 혈중 요소질소) 및 RBC/혈소판 수치는 정상이었음
- 162.8 MBq/kg 이상에서 WBC수의 용량의존적 감소가 나타났으나, 투여 1개월 후 정상 회복됨



1.

Figure 9. White blood cell counts (10^3/mm^3) in rats after administration of ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate in doses ranging from 0 to 123 mCi/kg (Lewis JS et al., 2001)

2.

• [Forrer 등, 2007] 랫드에서 아미노산의 병용투여없이 ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate의 신장에 대한 장기 독성 조사

- 0, 278, 555 MBq의 ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate를 주사하여 신장 피질에 약 0, 46, 92 Gy의 방사선을 노출시키고, 투여 후 100일 이상 지났을 때 신장 세뇨관 손상의 표지자로 ^{99m}Tc-DMSA을 사용하여 신장 손상을 조사
- ^{99m}Tc-DMSA의 신장 흡수는 대조군, 저용량군 및 고용량군에서 각각 23.2±1.2, 9.9±6.3 및 1.4±0.5%IA로 시험물질에 의한 세뇨관 기능 손상이 시사됨
- 조직 검사시 고용량군에서 근위 및 원위 세뇨관의 뚜렷한 변화가 관찰되었고, 저용량군에서도 근위 세뇨관의 조직학적 손상이 관찰됨
- 혈청 크레아티닌 수치는 대조군, 저용량군 및 고용량군에서 각각 36.5±17.5, 129.7±79.9, 425.3±219.2 mol/L로 SPECT로 측정된 %IA와 상관관계를 보임

• [Rolleman EJ 등, 2007] 아미노산 병용시 ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate이 신장에 미치는 영향 조사

- 두 가지 종양 모델에서 용량 분할 및 리신 공동 주입의 효과를 평가
- 용량 분할 : 555 MBq 단회 vs 278 MBq 1주 간격으로 2회 vs 185 MBq 1주 간격으로 3회투여하여 비교하였을 때, 용량 분할은 혈청 크레아티닌 수치는 분할 투여시 더 낮게 나타나 유의한 영향이 관찰되었으나 조직학적 신장 손상 점수에는 유의한 영향을 미치지 않음
- 1주 간격으로 185 MBq을 투여하고 리신을 병용투여시 혈청 크레아티닌 수치와 단백뇨가 유의하게 감소하였고, ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate에 의한 신장 손상은 용량 의존적이며 투여 후 100~200일 사이에 현저하게 나타남

^{175}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate을 이용한 리간드 유도 독성(GLP)

- 독성시험 요약

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (μg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	20100179TRP	SD 랫드 (♀3/군)	단회 2주 관찰	정맥 (IV bolus)	1150, 4845, 20455 (5mL/kg)	· 투여용량: 체표면적 기반 인체 용량 대비 약 40, 170, 700배 · 사망례 없음 · 모든 용량군에서 임상적 징후 없음 (MTD > 20455 μg/kg)
	20100181TCP	비글견 (♂1♀1 /군)	단회[*1]	정맥 (IV bolus)	400, 800, 1600, 3200, 6400, 10000 (2.5mL/kg)	· 투여용량: 체표면적 기반 인체 용량 대비 약 50, 100, 200, 400, 800, 1200배 · 사망례 없음 · 연변~액변(400 이상 투여군), 사료섭취량 감소(1600F, 6400F) · 부검시 - 1단계: 공장 점막에 적색부위 확산(F) - 2단계: 공장과 십이지장 점막에 암적색 변화 (6400F, 10000M) , 직장에 암적색 변화(10000F) · 용량 설정: 80, 500, 3200
반복투여 독성시험	20100180TRP	랫드 (♂10♀10 /군)	42일 투여 3개월 관찰	정맥 (Q2W, 4회 투여)	0, 1250, 5000, 20000 (5mL/kg)	· 투여용량: 체표면적 기반 인체 용량 대비 약 140, 170, 700배 · 사망례 없음 · 시험군 수컷에서 사료섭취 감소 · 혈액검사: ALP, K 감소, 제71일에 포도당 수준 증가(췌장 샘꽈리 세포자멸사)(고용량 암컷), 칼슘 감소(모든 용량군의 수컷) · 요검사: 크레아티닌 감소(모든 용량군 수컷, 고용량 암컷), 나트륨 감소(저, 중용량 수컷), 배설량 증가(고용량 암수) · 부검시 간, 신장, 고환, 심장 및 난소의 장기 무게 감소가 관찰되었으나 용량 상관성은 없었음 · 조직병리검사시 중간용량 및 고용량군에서 췌장 샘꽈리 세포자멸사가 관찰되었고 이는 회복기 이후에도 유지됨 · NOEL 1250 μg/kg
	20100182TCP	비글견 (♂4♀4 /군)	43일 투여 3개월 관찰	정맥 (Q2W, 4회 투여)	0, 80, 500, 3200 (2.5mL/kg)	· 투여용량: 체표면적 기반 인체 용량 대비 약 10, 65, 400배 · 사망례 1례(저용량 투여군, 암컷) : D5에 사망하였으며 조직병리검사 결과 시험물질과 관련 없는 폐질병으로 인해 사망한 것으로 판단 · 침분비 증가, 발성, 연변~액변, 체온 증가 · 요검사: 소변량 증가, 크레아티닌, K 감소 · 혈액검사: 요소 증가 · 조직병리검사시 췌장 샘꽈리 세포자멸사 (중간용량 M1, 고용량 M1, F2)가 관찰되었으나 회복군에서는 관찰되지 않음 · NOAEL 3200 μg/kg
유전독성	81900	복귀돌연변이시험	in vitro	-	~ 902 μg/plate	· 음성
	81910	체외마우스림포마시험	in vitro		1.42 ~ 363 μg/mL	· 음성

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (μg/kg/day)	결과

*1 투여일정

표 11. 개에 대한 MTD 연구의 시험물질 투여 일정 – 1 단계

군	동물 수 및 성별	일일 용량 (μg/kg)				투여 용적 (mL/kg)
		D1	D4	D7	D10	
1	2M + 2F	0	0	0	0	2.5
2	1M + 1F	400	800	1,600	3,200	2.5

표 12. 개에 대한 MTD 연구의 시험물질 투여 일정 – 2 단계

군	동물 수 및 성별	용량 (μg/kg)	투여 용적 (mL/kg)
1	1M – 1F	6400	2.5
2	1M – 1F	10000	2.5

- 독성동태
  - 랫드

표 5: 랫드에 1250, 5000 및 20000 μg/kg ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 를 정맥 투여한 후 평균 독성동태 파라미터 (Study Report No. 20100180TRP, Section 4.2.3.2).

		Males			Females		
		Group 2	Group 3	Group 4	Group 2	Group 3	Group 4
Dose	*ug/kg*	1250	5000	20000	1250	5000	20000
DAY 1							
C_{max}	*ng/mL*	1580.8	7028.6	27237.7	1359.3	6931.2	28434.8
t_{max}	*min*	5	5	5	5	5	5
AUC_{all}	*ng/mL*min*	45109.6	175137.1	588731.7	40170.0	189918.9	670288.5
C_{max}/D	*(ng/mL)/(ug/kg)*	1.26	1.42	1.36	1.09	1.36	1.42
AUC_{all}/D	*(ng/mL*min)/(ug/kg)*	36.1	35.4	29.4	32.1	38.1	33.5
DAY 42							
C_{max}	*ng/mL*	2149.2	6975.0	26257.9	1863.6	6299.2	26631.7
t_{max}	*min*	5	5	5	5	5	5
AUC_{all}	*ng/mL*min*	59575.7	184100.1	687521.1	47260.2	164711.6	719279.4
C_{max}/D	*(ng/mL)/(ug/kg)*	1.72	1.40	1.31	1.49	1.26	1.33
AUC_{all}/D	*(ng/mL*min)/(ug/kg)*	47.7	36.8	34.4	37.8	32.9	36.0

BLLOQ = Below the Lower Limit of Quantification (156.2 ng/mL)

  - 비글견

표 6: 80, 500 및 3200 μg/kg 을 개에 i.v. 투여 후 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 의 독성동태 파라미터(평균 ± SD) (Study Report No. 20100182TCP, section 4.2.3.2).

		Males			Females		
Dose	*ug/kg*	80	500	3200	80	500	3200
DAY 1							
C_{max}	*ng/mL*	109.4 ± 6.0	590.3 ± 76.9	4245.1 ± 169.1	99.7 ± 6.8	681.1 ± 65.4	4340.3 ± 416.6

		Males			Females		
t_{max}	*min*	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0
AUC_{all}	*ng/mL*min*	8026.5 ± 549.4	32129.1 ± 2094.0	253960.0 ± 19696.9	6346.9 ± 269.5	40981.3 ± 3065.9	240018.1 ± 14656.1
C_{max}/D	*(ng/mL)/(ug/kg)*	1.37 ± 0.08	1.18 ± 0.15	1.33 ± 0.05	1.25 ± 0.09	1.36 ± 0.13	1.36 ± 0.13
AUC_{all}/D	*(ng/mL*min)/(ug/kg)*	100 ± 7	64 ± 4	79 ± 6	79 ± 3	82 ± 6	75 ± 5
DAY 43							
C_{max}	*ng/mL*	153.8 ± 10.5	798.7 ± 105.9	4308.6 ± 313.0	142.0 ± 7.6	648.9 ± 95.5	4642.9 ± 396.2
t_{max}	*min*	5 ± 0	9 ± 4	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0
AUC_{all}	*ng/mL*min*	6428.1 ± 647.7	41714.3 ± 4043.3	234593.4 ± 7281.8	7817.2 ± 607.6	35323.9 ± 4243.4	228920.7 ± 10396.2
C_{max}/D	*(ng/mL)/(ug/kg)*	1.92 ± 0.13	1.60 ± 0.21	1.35 ± 0.10	1.77 ± 0.10	1.30 ± 0.19	1.45 ± 0.12
AUC_{all}/D	*(ng/mL*min)/(ug/kg)*	80 ± 8	84 ± 8	73 ± 2	98 ± 7	71 ± 8	72 ± 3

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 방사선의 DNA 손상으로 내재적 유전독성과 발암성을 가지며 생식 세포와 배아를 훼손하므로, 임부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여에 관련 위험성과 피임 관련 내용을 명시함
- 용법용량이 8주마다 총 4회 투여이므로, 2주 간격으로 총 4회 투여한 반복투여 독성시험자료는 동 품목허가를 위한 충분한 자료라고 판단됨
  - 콜드 의약품(^{175}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate)의 독성 표적기관은 췌장으로, 췌장 샘꽈리 세포 자멸사가 랫드 5mg/kg, 개 0.5mg/kg이상에서 관찰됨
  - 방사선 유도 독성 표적기관은 신장으로, 투여 후 100~200일에 신장 손상이 최대치에 이르며, 아미노산(리신) 병용 투여시 신손상이 감소됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

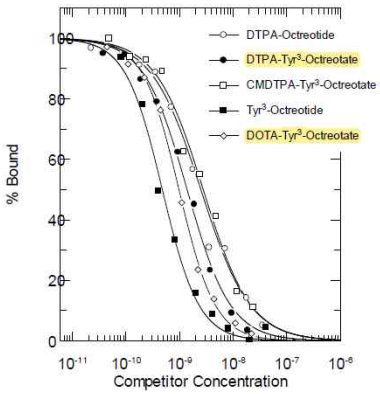
- 동 규정 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음 가능하며, 동 조제2항에 따라 비임상 면제 가능

5.2. 효력시험

***in vitro* 시험**

- 소마토스타틴 수용체 친화도 연구(랫드 종양조직 CA20948 및 AR42J) : Erion JL, 연구 보고서, 2000.8

  - ^{111}In 방사능 표지 DTPA^0-Try^3-Octreotate의 결합을 대체하기 위해 요구되는 다양항 경쟁물질의 분량을 비교평가
  - IC_{50}는 octreotate 유도체(DTPA^0-Try^3-Octreotate)가 octreotide 유도체 (DTPA^0-Octreotide)보다 낮음 : 옥트레오테이트 유도체 1.39 nM vs 옥트레오타이드 유도체 2.50 nM
  - Try^3-Octreotate에 대한 킬레이트기가 DTPA에서 DOTA로 변경되는 경우 IC_{50}값이 1.39 nM에서 0.98 nM로 감소



- 소마토스타틴 수용체 친화도 연구(사람 종양조직)

  - DTPA^0-Try^3-Octreotate는 sst2 수용체에 대한 친화도가 가장 높고, Try^3-Octreotate가 Try^3-Octreotide보다 hsst2 수용체에 대한 친화도가 약7~9배 큼

표 3. 소마토스타틴 유사체에 대한 사람 sst1-5 수용체의 친화도 프로파일 (Reubi 2000)

	IC_{50} (nM)				
펩티드	$hsst_1$	$hsst_2$	$hsst_3$	$hsst_4$	$hsst_5$
Somatostatin-28	5.2 ± 0.3	2.7 ± 0.3	7.7 ± 0.9	5.6 ± 0.4	4.0 ± 0.3
Octreotide	>10000	2.0 ± 0.7	187 ± 55	>1000	22 ± 6
DTPA^0-Octreotide	>10000	12 ± 2	376 ± 84	>1000	299 ± 50
In-DTPA^0-Octreotide	>10000	22 ± 3.6	182 ± 13	>1000	237 ± 52
DOTA^0-Tyr^3-Octreotide	>10000	14 ± 2.6	880 ± 324	>1000	393 ± 84
Y-DOTA^0-Tyr^3-Octreotide	>10000	11 ± 1.7	389 ± 135	>10000	114 ± 29
DTPA^0-Tyr^3-Octreotate	>10000	3.9 ± 1	>10000	>1000	>1000
In-DTPA^0-Tyr^3-Octreotate	>10000	1.3 ± 0.2	>10000	433 ± 16	>1000
DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	>10000	1.5 ± 0.4	>1000	453 ± 176	547 ± 160
Y-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	>10000	1.6 ± 0.4	>1000	523 ± 239	187 ± 50

- 수용체 아형의 특이성: octreotate 유도체는 hsst2 및 hsst5 수용체에 대해서만 측정 가능한 수준의 결합 친화도가 있음. octreotide 유도체는 hsst2, hsst3, hsst5 수용체와 결합하는 것으로 나타났지만 hsst3, hsst5 수용체에 대한 결합 친화도는 낮고 생리학적으로 관련성이 없다고 추정됨

* 소마토스타틴 수용체가 과발현되는 종양은 대부분 hsst2 유형임

- 세포 내재화 연구(설치류 종양조직)
  - sst2 양성 AR42J 암세포를 이용한 in vitro 연구에서 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 내재화(internalization) 및 체류(retention)가 관찰됨
  - ^{177}Lu의 초기 활성 중 27.2%가 AR42J 세포로 내재화됨(양성 대조물질인 ^{111}In-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate: 21.1% 내재화)
- 종양 사멸 활성 평가(랫드 종양 세포주)
  - DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate, ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate, ^{177}Lu-DOTA 비교시 비표지 펩티드(DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate)는 세포 생존에 거의 영향을 미치지 않았고, 펩티드 없는 킬레이트(^{177}Lu-DOTA)는 측정 가능한 수준의 세포 사멸 활성을 보였지만 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate보다 활성이 낮음
  - ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotide와 비교시, 두 화합물 모두 상당한 활성이 있는 것으로 나타났으나, 시험된 모든 농도에서 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 효력이 유의하게 더 높았으며 두 화합물 중 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate만 100% 세포 사멸에 도달하였음
  - ^{90}Y-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 ^{90}Y-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotide와 비교시, ^{90}Y-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 활성이 유의하게 높았음(약 10배)
  - ^{177}Lu-표지 유도체의 세포 사멸 활성이 시험된 모든 농도에서 ^{90}Y-표지 유사체보다 높음

***in vivo* 시험**

- 설치류 종양 모델에서 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 유효성 연구
  - 소마토스타틴 수용체 양성 췌장 종양 세포주 이식 랫드 모델에서 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 단회 또는 반복 투여하면서 종양 반응 및 장기 생존을 평가

1) 단회 용량 연구
  - 용량 탐색 연구에서 37, 92.5, 185 MBq/rat(148~740 MBq/kg)의 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 단회 투여(군당 6마리)
  - 투여 시작 후 1~3주 이내에 종양 부피가 유의하게 감소하였음. 투여 후 14일에 모든 동물의 종양이 원래 부피의 5% 미만으로 관해되었고, 중간 및 고용량 투여군의 일부는 촉진 가능한 종괴가 사라짐(모든 대조군은 동일 기간에 750% 이상 종양이 성장했고, 종양 이식 후 40일 내 안락사되었음)
  - 투여 시작 후 약 30일이 지났을 때, 37 MBq을 투여받은 모든 개체에서 종양 재성장이 관찰됨. 중간 용량 및 고용량군에서는 약 50%의 개체가 5개월 동안 무종양 상태가 유지되었고 고용량군에서는 8개월까지 50% 무종양 상태가 유지됨
  - 중간 용량 및 고용량군의 약 33%가 정상적인 수명으로 간주되는 기간 동안 생존하였고 무종양 상태를 유지함

2) 반복 용량 연구
  - 종양이식 랫드에게 92.5, 185 MBq/dose의 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 30일 간격으로 총 3회 반복 투여(군당 8마리)
  - 저용량군의 경우 종양 이식 후 3.5개월에 75%가 무종양상태에 도달하였고, 25%는 7개월까지 종양 재성장이 관찰되었으나 50%는 이식 후 8개월 동안 무종양 상태가 유지됨
  - 고용량군의 경우 첫 번째 투여 후 랫드의 50%에서 완전 종양 관해가 관찰되었고 3번째 투여 후에는 모든 동물이 무종양상태, 이식 후 12개월까지 무종양상태가 유지됨
  - 고용량 반복 투여시 투여 시작 후 약 9개월이 지났을 때 체중 감소가 발생하였고, 모든 개체가 첫 번째 투여 후 10~14개월 이내에 사망함. 신장 표면에 작고 변색된 병변이 있는 섬유성 결절을 특징으로 하는 신장 질환의 징후가 관찰되었고, 일부 사례에서 악성 상태를 나타내는 다수의 거대 종괴가 관찰됨

3) 생체내 분포 및 신장 보호 연구
  - ^{177}Lu, ^{88}Y, ^{111}In 방사능이 표지된 DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate에 대한 생체내 분포 연구에서 ^{88}Y, ^{111}In에 비하여 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate가 종양과 hsst2 양성 장기(부신, 뇌하수체, 췌장 등)에서 가장 높은 분포를 보임
  - 400 mg/kg의 D-리신을 공동 주입하면 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 신장 섭취를 약 40%까지 줄일 수 있었음

4) 방사능 표지 소마토스타틴 유사체의 방사선량 측정, 국소화 및 신장 체류 기전

- 수용체 표적 방사성 핵종 요법을 시행할 때 방사능 표지 펩티드의 재흡수 및 체류로 인해 잠재적으로 가장 중요한 장기는 신장임. 모든 방사능 표지 소마토스타틴 유사체는 신장 피질에 체류하였고 외부 수질에 보다 균질하고 더 약한 체류를 보인 반면, 내부 수질에서는 방사능이 검출되지 않음
- 방사능 표지 소마토스타틴 유사체의 신장 체류 기전에서 megalin의 역할을 확인하기 위해 ^{111}In-DOTA^{0}-Octreotate를 시험물질로 하여 megalin 억제 물질 3종(D-리신, sodium maleate, 시스플라틴)의 효과를 조사(신장의 냉동 절편에 대한 ex vivo 자동방사선사진 촬영)
- ^{111}In-DOTA^{0}-Octreotate 투여 후 24시간에 피질 방사능이 수질에 비하여 높게 관찰되었으나, D-리신, sodium maleate, 시스플라틴을 투여하였을 때 신장 흡수가 각각 대조군의 60%, 15%, 70%로 감소하였음. 따라서, ^{111}In-DOTA^{0}-Octreotate의 신장 체류는 랫드 신장의 근위 세뇨관에 국한되며 megalin aoro 세포내이입이 중요한 역할을 할 가능성이 있음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 비방사성 화합물인 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Octreotate에 대해 안전성 약리시험을 수행하였을 때, 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계에 미치는 영향은 관찰되지 않음

	종(study)	투여 경로	용량(mg/kg)	성별,수	GLP	결과	시험 번호
중추신경계	마우스(ICR)	정맥	0, 1250, 5000, 20000	M8/군	○	체온 및 전신행동 측정 결과, 시험물질과 관련된 이상변화는 관찰되지 않았다.	2010 0186 PGRP
호흡기계	랫드(SD)	정맥	0, 1250, 5000, 20000	M8/군	○	호흡수, 일회호흡량, 분당호흡량을 10분간 측정하여 부형제대조군과 비교했을 때, 시험물질과 연관된 이상변화는 관찰되지 않았다.	2010 0185 PCRP
심혈관계	사람배아신장(CHO cell) hERG tail current	in vitro	0, 12.5, 25, 50, 100 μg/mL	-	○	양성대조물질인 E-4031 100nM에 대한 hERG channel currents의 억제율은 89.18%를 나타냈다. 시험물질이 hERG channel currents에 미치는 영향은 없었다.	2010 0184 PEH PPB
	개(beagle)	정맥	80, 250, 800	M3, F3	○	혈압, 심박수, 심전도, 체온 측정 결과, 시험물질과 연관된 이상 변화는 관찰되지 않았다.	2010 0183 PCCP

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

1) ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate

<u>종양 이식 랫드에서의 분포시험(in vivo)</u>

- ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate 및 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotide의 생체 내 분포
  - DOTA 또는 DTPA가 연결된 킬레이트로 유도체화된 ^{111}In 및 ^{177}Lu표지 화합물을 CA20948 및 AR42J 세포주가 이식된 랫드모델에 투여
  - 종양 조직에의 분포 및 체류는 Try^{3}-Octreotate에서 Try^{3}-Octreotide에 비해 유의하게 높음
  - 췌장 내 분포 및 체류는 옥트레오테이트에서 옥트레오타이드보다 유의하게 높았으나 임상적 유의성은 없음

표 6. CA20948 종양 이식 Lewis 랫트에 대한 ^{177}Lu 방사능 표지 DOTA^0-Tyr^3-Octreotide 및 DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 의 생체내 분포

조직	^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotide		^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	
	4 시간	24 시간	4 시간	24 시간
혈액	0.004*	0.001*	0.005*	0.002*
신장	2.324	2.186	1.424	1.293
간	0.065	0.054	0.039	0.032
췌장	2.400	1.463	7.591	2.779
종양	1.307	0.862	4.367	2.521
소변**	NA	78.6	NA	66.6
대변**	NA	7.2	NA	6.2
총 배설량	NA	85.8	NA	72.8

* 주사된 활성의 비율/조직의 무게 (g) = %IA/g. ** 24 시간 동안 총 배설량

- ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate 및 ^{177}Lu-DTPA^0-Try^3-Octreotate의 생체 내 분포
  - DTPA 연결 펩티드에 대한 결과가 우수하였고 DOTA 연결 펩티드의 결과와 유사하였으나, DTPA를 킬레이트화 물질로 사용하였을 때 ^{177}Lu의 골 섭취가 증가한다는 증거가 있었고 과량의 유리형 DTPA에 의해 용이하게 트랜스킬레이트화될 수 있으므로 DOTA가 적합한 리간드로 판단

- ^{111}In 표지 소마토스타틴 유사체 평가
  - DTPA^0-Octreotide, DTPA^0-Try^3-Octreotide, DTPA^0-D-Try^1-Octreotide, DTPA^0-Try^3-Octreotate, DTPA^0-Try^3-Octreotide에 대해 평가
  - 모두 소마토스타틴 수용체에 높은 친화도/특이적 결합을 보였고 랫드 췌장 종양 세포에서 특이적 내재화를 보임
  - 전체/표적조직 내 섭취 수준: ^{111}In-DTPA^0-Try^3-Octreotate 최대, ^{111}In-DTPA^0-D-Try^1-Octreotide 최저
  - 4, 24, 48 hr p.i. 시점에 측정된 수용체 발현 조직 내 방사능 및 종양 대 혈액 비는 ^{111}In-DTPA^0-D-Try^1-Octreotide, ^{111}In-DTPA^0-D-Try^1-Octreotate, ^{111}In-DOTA^0-Try^3-Octreotide에서 ^{111}In-DTPA^0-Octreotide보다 유의하게 높음

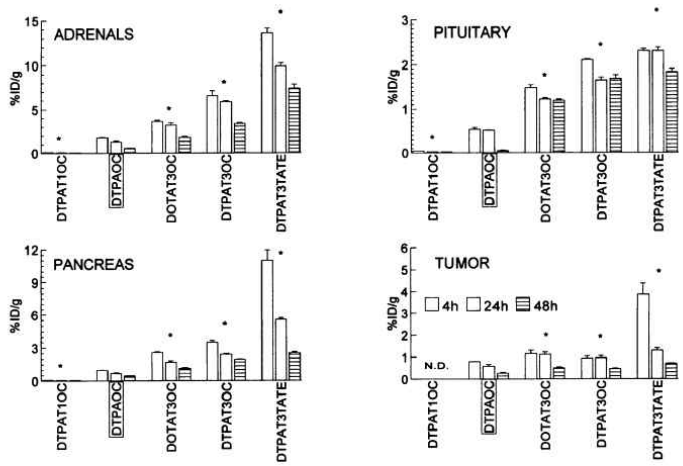


Figure 6. Radioactivity in somatostatin receptor-expressing organs at 4, 24, and 48 h p.i. of ^{111}In-labelled peptides in rats

Abbreviations and symbols: ND, not determined; DTPAT1OC, DTPA^0-Tyr^1-Octreotide; DTPAOC, DTPA^0-Octreotide; DOTAT3OC, DOTA^0-Tyr^3-Octreotide; DTPAT3OC, DTPA^0-Tyr^3-Octreotide; DTPAT3TATE, DTPA^0-Tyr^3-Octreotate; *, indicates P<0.051 versus ^{111}In-DTPA^0-Octreotide for all time-points tested.

정상 랫드에서의 분포시험(in vivo)

- ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate의 분포시험
  - IV 주사된 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate는 신장계를 통해 신속히 배설되었고, 혈중 방사능은 biphasic 감소가 관찰되었음(1기 t1/2는 약 15분, 2기 t1/2는 약 10.5 hr)
  - 다른 장기와 비교할 때 주목할 만한 분포와 긴 체류가 신장과 췌장에서 관찰됨(%ID/g은 신장이 5분 및 4시간에 각각 3.8 및 1.6%, 췌장이 5분 및 4시간에 각각 7.8 및 10.6%)
  - ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate 주사 24시간 후에는 혈액과 근육에서 극소량의 방사능이 측정(24h p.i.에서 0.002% IA/g 조직 분포) → ① 혈액 또는 다른 조직 중 금속의 트랜스킬레이트화가 검출 가능한 수준으로 존재하지 않음을 확인 ② 유리형 177Lu는 뼈에 분포한다고 예상되므로 유리형 177Lu는 매우 낮은 수준으로 형성되거나 존재하지 않는다고 추정

대사 및 소실

- ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate는 대부분 신장을 통해 배설: 24 hr 후 67%, 72 hr 후 약 70%
- 종양을 제외하고 총 분포 비율이 1%를 초과한 조직은 신장, 췌장, 뼈
- 종양이식 랫드에게 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate 투여 1시간 및 3시간 후 소변 배설을 평가하였을 때, 방사능 표지 물질의 95% 이상이 온전한 펩티드와 연관된 것으로 나타남

2) ^{175}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate

대사 및 소실

- 랫드, 개, 사람 간세포와 1 및 10 μM의 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 37℃에서 4시간 배양시 안정
- 랫드, 개, 사람의 신장 균질물과 1 및 10 μM의 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate를 37℃에서 4시간 배양
  - 1 μM 배양 검체에서 청소율 계산시 동 배양 조건에서 신속히 대사됨

표 8 랫트, 개 및 사람의 신장 균질액에서 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate + DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 에 대해 계산된 청소율 수치

	개	랫트	사람
청소율 [1]	0.0237	0.179	0.340

3. [1] 청소율 (CL) - mL/min/g 신장 (CL = k x Vd 에 기반함 ([S] < Km 이라고 가정)), 이 식에서 k = 초기 속도 상수, [S] = 기질 농도, Vd = 분포용적 및 Km = 50% 최대 속도를 유도하는 기질의 농도.

  - 10 μM 배양 검체에 대해 대사, 가수분해, 포함 등과 같은 전형적인 대사 반응을 통해 형성될 것으로 예상되거나 예측되는 대사체를 분석하였을 때, 랫드, 개 및 사람에서 각각 5종, 8종 및 7종의 대사체가 검출됨

표 9. 랫트, 개 및 사람의 신장 균질액과 함께 10 μM 의 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate + DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 를 배양한 검체에서 확인된 대사체의 요약

대사체		랫트	개	사람	대조군
M1	**Lu-DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-COOH**	**X**	√	√	**X**
M2	**DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-COOH**	**X**	√	√	**X**
M3	**Hydroxylated (Lu-DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH (no cysteine bridge))**	√	√	√	**X**
M4	**Asn-Tyr-NH-CH$_2$-CH=N**	√	√	√	**X**
M5	**Hydroxylated (DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH (no cysteine bridge))**	√	√	√	**X**
M6	**Asn-Tyr**	√	√	√	**X**
M7	**Asn-[Tyr]-Hydroxylation**	√	√	√	**X**
M8	**DOTA-Phe-Cys-Tyr-Trp-Lys-Thr-Cys-COOH**	**X**	√	**X**	**X**
-	**DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate**	**X**	√	**X**	√
-	**^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate**	**X**	√	**X**	√

3) 유리형 $^{177}Lu^{3+}$

- $^{177}LuCl_3$, ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate, ^{177}Lu-DTPA을 랫드에게 투여하여 생체 내 분포를 조사하였을 때
  - $^{177}LuCl_3$는 높은 골격 섭취를 보이고 주로 뼈 끝판에 국소화되었지만 다른 조직에서도 유의한 체류가 관찰됨. 24시간 후 총 전신 체류 비율은 IA의 80%임
  - ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate는 소마토스타틴 수용체 양성 조직에서 높고 특이적인 섭취를 보였으며 24시간 후 총 전신 체류 비율은 IA의 19%였음
  - ^{177}Lu-DTPA 복합체는 신장으로 신속히 소실되었고 24시간 후 전신 체류는 IA의 4%에 불과함
- ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate의 정맥내 투여 전에 DTPA를 첨가하는 것은 유리형 ^{177}Lu의 조직 내 침착을 방지하기 위한 안전 장치로 작용
  - ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate 제제에 $^{177}Lu^{3+}$를 첨가하면 DTPA와 복합체를 용이하게 형성함
  - 대퇴골, 혈액, 간 및 비장에서 ^{177}Lu의 과도한 축적은 주사된 검체 내에 존재하는 유리항 $^{177}Lu^{3+}$의 양에 의존적임

4) 약물상호작용시험

- 약동학적약물상호작용시험
  - ^{175}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate는 CYP 2C9에 대해 경미한 직접적 억제제로 작용 가능(10 μM: 32.9%)
- 약력학적 약물상호작용시험
  - ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate는 동일한 수용체에 대한 경쟁으로 인해 다른 소마토스타틴 유사체와 상호작용할 수 있다고 알려져 있음

5.5. 약리작용에 대한 심사자 의견

- ^{111}In-DTPA^0-Try^3-Octreotate의 ^{111}In을 ^{177}Lu로 대체하기 위한 최적의 리간드를 확인하기 위한 친화력 시험을 실시하여 주성분의 리간드(DOTA^0-Try^3-Octreotate)를 결정하였음
  - 친화력 : octreotate > octreotide, DOTA > DTPA
  - 소마토스타틴 수용체가 과발현되는 종양은 대부분 hsst2 유형이므로 octreotate가 octreotide에 비하여 더 유용함
- 소마토스타틴 수용체 양성 췌장 종양 세포주를 이식한 랫드 모델에서 효력을 입증
  - 단회투여시 37 MBq 이상의 농도에서 투여 후 1주부터 종양 부피가 유의하게 감소하였고, 14일 후 모든 개체에서 종양이 원래 부피의 5% 미만으로 관해됨. 다만, 투여 후 약 30일경부터 37 MBq 투여군의 모든 개체에서 종양 재성장이 관찰됨
  - 반복투여(30일 간격, 총 3회)시 92.5 MBq 이상에서 무종양 상태에 도달하는 것이 확인되었고, 185 MBq 투여군에서는 첫 번째 투여 후 50%가 완전 관해, 세 번째 투여 후에는 모든 동물이 무종양 상태에 이르렀으며 무종양 상태가 12개월간 유지됨
- ADME
  - ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate는 hsst2 수용체 양성조직(췌장, 신장) 및 종양 조직에 특이적으로 분포
    · ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate은 신장에 분포되나 D-리신을 공동 주입시 그 양이 약 40%까지 감소됨
    · 유리형 ^{177}Lu는 뼈에 분포하나, DTPA첨가시 ^{177}Lu-DTPA 복합체를 형성하여 신배설되므로 유리형 ^{177}Lu의 조직 내 침착을 줄일 수 있음
  - ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate는 혈청에서 안정하고 혈장 단백 결합율은 높지 않음(사람 혈장에서 비결합율 56.9~72.3%)
  - 간대사는 받지 않으며 신장에서 주로 대사(사람에서 7개의 대사체 확인)되며, 빠르게 신배설됨
- DDI
  - in vitro DDI 연구에서 비방사성 ^{175}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate는 CYP 2C9의 약한 억제제임을 확인
  - ^{177}Lu-DOTA^0-Try^3-Octreotate에 대한 약력학적 상호작용연구는 이루어지지 않았으나, 다른 소마토스타틴 유사체와

경쟁적 상호작용을 나타낼 수 있음

→ 루타테라로 치료하기 전 최소 24시간(속효성 유사체) 또는 최소 1개월(지속성 유사체) 동안 소마토스타틴 유사체 치료를 중단하는 것이 권장됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 제출자료 증명(2019.11.19.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 2건(1/2상 1건, 3상 1건) (CTD 5.2)

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Efficacy and safety	NETTER-1	Module 5.3.5.1	Primary PFS Secondary ORR OS TTP Safety and tolerability QoL	Multicentre, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group	Solution for infusion 7.4 GBq, 4 infusions at 8 week intervals	229 (116 test drug, 113 active control)	Patients with progressive midgut neuroendocrine tumours	Treatment period not fixed plus follow-up	Ongoing; Interim
Efficacy and safety	Erasmus MC centre Phase I/II study	Module 5.3.5.2	Primary ORR Safety and tolerability Secondary QoL PFS TTP OS	Single centre, open, non-randomized, single arm study	Solution for infusion 7.4 GBq, 4 infusions at 8 week intervals	1,214	Patients with somatostatin receptor positive tumours	About 24 weeks of treatment plus follow-up	Completed; Full

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- Erasmus 시험 중 분포 및 방사선량 측정

1) 분포시험

- 신장에서 산출된 방사선량은 아미노산과 병용투여시 47%(34~59%) 감소하여 4회의 7.4 GBq(누적 방사능 29.6 GBq) 치료는 수용 가능한 안전성 프로파일을 제공하였음
- ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate IV 투여시 초기 혈장 반감기는 24 min, 최종 혈장 반감기는 4.6시간으로 빠르게 배설되었으며, 조직이나 암세포로 흡수되지 않은 약물은 신장 배설됨

2) 방사선량

- 평균 골수 방사선량은 0.042±0.033 mGy/MBq로, 29.6 GBq 투여시 1.2±1.0 Gy에 해당
- 평균 신장 방사선량은 0.72±0.24 mGy/MBq로, 29.6 GBq 투여시 21±7 Gy에 해당

  * 신장 독성 역치 : 23 Gy

3) 주요기관의 독성

- 골수 방사선량과 혈중 혈소판 수치 감소 사이에 상관관계가 확인되지 않음. 골수 독성은 치료 종료 후 회복되는 양상을 보였으나, 24개월까지 완전히 회복되지는 못하였음
- 신장 방사선량과 혈중 혈소판 수치 감소 사이에 상관관계가 확인되지 않았음. 326명의 네덜란드 환자에서 Grade 3의 신기능 부전이 1건 관찰됨

- ^{177}Lu-DOTA^{0}-Try^{3}-Octreotate 치료는 갑상선, 뇌하수체, 부신, 췌장의 단기 및 장기 내분비 기능과 관련하여 안전하였고, 남성 생식샘이 일시적인 불임을 유발하는 혈청 인히빈 B 수치의 감소를 나타냈으나 24개월 후 베이스라인 수치로 회복

• NETTER-1 하위시험 중 방사선량 측정 및 PK 평가

1) 방사선량 측정

- NETTER-1 하위시험에 참여한 환자에서 신장 및 골수에 대한 평균 방사선량은 0.65±0.29 Gy/GBq 및 0.04±0.03 Gy/GBq로, 총 29.6 GBq(4회에 나누어 투여) 투여시 이 두 기관에 대한 평균 총 흡수량은 각각 19.4±8.7 Gy 및 1.0±0.8 Gy로 결정됨
- 신장, 골수, 간, 비장 및 전신에 대한 누적 기관 흡수선량 자료는 다음과 같음(CTD 2.7.2. 표3)

표 3. 7.4 GBq (총 2 9.6 GBq) ^{177}Lu- DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 의 4 회 투여에 대해 산출된, 모든 환자에 대한 정상 기관에 대해 예측된 흡수선량

Absorbed dose in normal organs for 29.6 GBq (Gy)						
Patient	**Kidneys**	**Liver**	**Spleen**	**Red marrow**	**Urinary bladder wall**	**Total body**
US05-005	22.1	5.4	18.2	1.1	16.3	1.2
DE01-006	16.6	18.6	32.0	0.7	14.9	1.8
DE04-002	34.6	6.5	26.7	1.4	11.2	2.2
UK06-003	31.1	3.8	15.4	0.5	20.4	0.8
DE01-009	20.1	23.7	14.1	0.7	9.7	2.5
BE01-002	31.7	6.8	17.0	1.2	7.6	1.6
BE01-005	28.2	5.3	24.0	1.5	5.7	1.8
DE01-010	9.6	10.4	8.6	0.6	18.7	1.0
BE01-007	26.5	15.5	27.4	1.5	12.8	2.6
UK06-006	25.6	9.7	107	4.1	15.9	2.4
US05-013	4.8	n.e.	23.2	0.7	4.5	3.1
IT06-005	12.8	n.e.	16.3	0.7	4.9	2.2
UK06-007	20.6	3.3	24.8	1.0	7.2	0.8
DE01-014	18.4	9.4	30.5	0.5	18.1	0.7
IT06-006	17.3	3.5	15.6	0.3	16.0	0.4
US11-024	25.6	11.2	69.9	0.7	22.6	1.6
US05-015	12.8	20.3	5.4	0.9	10.8	1.6
US11-026	11.1	1.6	9.9	0.5	17.2	0.7
IT06-007	7.0	1.7	9.4	0.5	11.9	0.4
US11-025	10.5	2.7	6.0	1.4	10.3	1.7
Mean	19.4	8.9	25.1	1.0	12.8	1.6
SD	8.7	6.7	23.8	0.8	5.3	0.8
Median	19.3	6.7	17.6	0.7	12.4	1.6
Min	4.8	1.6	5.4	0.3	4.5	0.4
Max	34.6	23.7	106.9	4.1	22.6	3.1

n.e.: not evaluable (due to liver metastases).

2) 독성평가

① 헤모글로빈, 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구를 모니터링하여 누적 흡수선량과 골수 독성의 관계를 평가

- 혈액학적 독성은 대부분 경증(Grade 2 이하)이었음. G4의 림프구감소증이 4명에서 관찰되었고 골전이가 두 명에서 관찰됨

② 혈청 크레아티닌 수치를 사용하여 신장독성 평가시 모든 독성은 G1이었고, 크레아티닌 청소율에서 유해한 영향을 보이지 않음

- 흡수선량과 신장독성과의 상관관계는 확인되지 않음

3) 약동학 평가

- 채혈시점: 투여 직전, 투여 중 1회, 투여 종료시, 종료 후 0.33, 0.66, 1, 2, 4, 8 hr, 투여 후 2, 3, 4, 8일에 2회/일(예: 16, 24, 40, 48, 64, 72, 160, 168 hr) (CTD 2.7.2. 표4, 5)

표 4. 정맥 투여 후 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 에 대한 노출. NETTER-1 시험의 선량 측정, 약동학 및 ECG 하위 시험.

Parameter	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	10.05 (5.05)
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (ng.h/mL)	33.91 (13.56)
AUC (ng.h/mL)	41.32 (14.71)

C_{max} = The value of the maximum blood concentration;
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ = Area under the serum concentration *vs.* time curve from time 0 up to the last measurable data point;
AUC = Area under the curve extrapolated to infinity.
Each value is the mean (with standard deviation, SD) of 19 patients.

표 5. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 의 분포 및 청소율에 대한 약동학 파라미터. NETTER-1 시험의 선량 측정, 약동학 및 ECG 하위시험.

Parameter	Mean (SD)
Vz (L)	460 (246)
Systemic Cl (L/h)	4.52 (1.40)
Terminal $t_{1/2}$ (h)	71.21 (28.12)

Vz, distribution volume during the terminal phase.
Cl, clearance.
$t_{1/2}$, half-life.
Each value is the mean (with standard deviation, SD) of 19 patients.

6.5. 유효성 및 안전성

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 2건(1/2상 1건, 3상 1건)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Efficacy and safety	NETTER-1	Module 5.3.5.1	Primary PFS Secondary ORR OS TTP Safety and tolerability QoL	Multicentre, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group	Solution for infusion 7.4 GBq, 4 infusions at 8 week intervals	229 (116 test drug, 113 active control)	Patients with progressive midgut neuroendocrine tumours	Treatment period not fixed plus follow-up	Ongoing; Interim
Efficacy and safety	Erasmus MC centre Phase I/II study	Module 5.3.5.2	Primary ORR Safety and tolerability Secondary QoL PFS TTP OS	Single centre, open, non-randomized, single arm study	Solution for infusion 7.4 GBq, 4 infusions at 8 week intervals	1,214	Patients with somatostatin receptor positive tumours	About 24 weeks of treatment plus follow-up	Completed; Full

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **[NETTER-1]**수술 불가능한, 진행성, 소마토스타틴 수용체 양성 중장 유암종 환자 229명을 대상으로 한 임상시험에서 옥트레오타이드 LAR 60mg 대비 루타테라+옥트레오타이드 LAR 30mg의 우월성 입증

  - 대부분의 환자가 진단시점에 stage Ⅳ(194명, 84.7%), 일차 종양부위는 회장(73.4%), 전이 확인(99.1%)

① 유효성

- 1차 평가변수인 PFS에서 시험군은 PFS에 도달하지 못하였고 대조군은 8.5개월(95%CI 5.8~9.1개월)로 군간 유의적 차이를 보임(cut-off 시점에 질병 진행 또는 사망 수는 시험군 21건, 대조군 70건; HR 0.177, p < 0.0001)

  * cut-off : 2015.7.24.

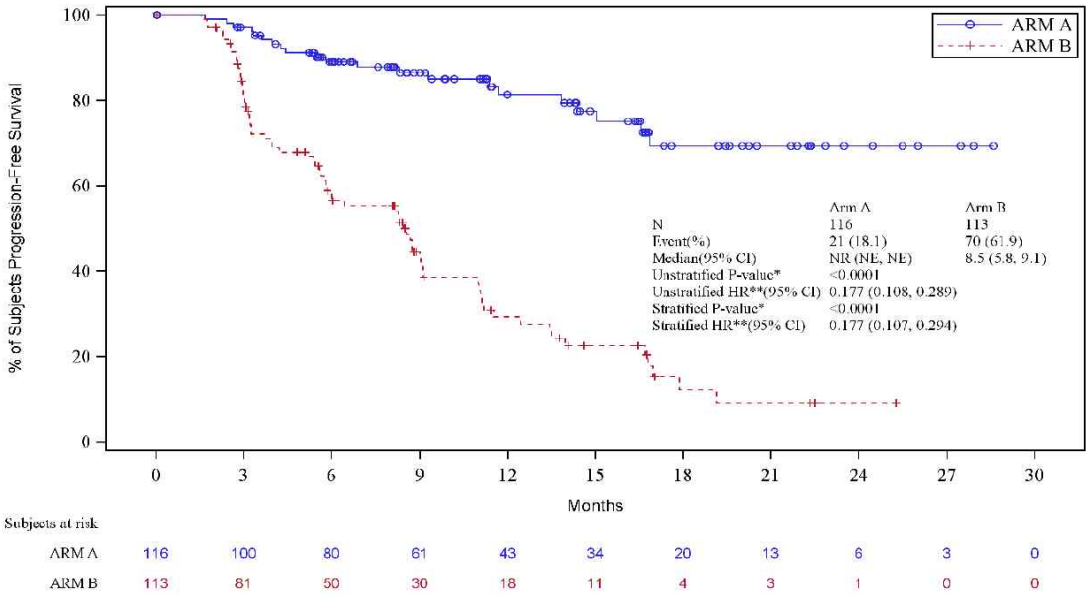


그림 3. NETTER-1 무진행 생존(PFS) – 카플란-메이어 그래프(FAS).

Source: Figure 14.2.1.1.1

- 2차 평가변수인 객관적 반응률(시험군 15명; 14.7%, 대조군 4명; 4.0%), 반응지속기간(시험군 6.38±5.24개월, 대조군 1.65±1.16개월), 전체 생존(시험군 99명; 중앙값 미도달, 대조군 82명; 중앙값 27.4개월, HR 0.459)에서도 대조군 대비 우월성 확인

② 안전성

- SAF 집단에서 시험군의 26.1%는 800mCi 이상, 79.3%는 600mCi 이상의 누적용량을 투여받았고, 대조군은 주당 평균 용량 14.8mg을 중간값 8회 투여받음(CTD 2.7.4 표1, 표2)

표 1. NETTER-1 시험에서의 누적 용량 - SAF Lutathera 군 (N: 111)

Dose range (mCi)	N	%
	111	100
≥ 800	29	26.1
≥ 600 - < 800	59	53.2
≥ 400 - < 600	9	8.1
< 400	14	12.6

Source: NETTER-1 Study, Table 14.1.3.1.3

표 2. NETTER-1 시험에서 누적 용량- SAF Octreotide 60mg 군 (N: 111)

Average weekly dose of Octreotide LAR (mg)	
Mean (SD)	14.79 (0.468)
Q1, Q3	14.63 – 15.00
Median	14.97
(Min, Max)	(12.5, 16.4)
Administrations of treatment	
Mean (SD)	9.51 (6.64)
Q1, Q3	4.00 – 15.00
Median	8.00
(Min, Max)	(1.0, 27.0)

Source: NETTER-1 Study, Table 14.1.3.2.3

- 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(TEAE)이 시험군의 98%, 대조군의 93%에서 보고됨. 시험 중단을 초래한 TEAE는 시험군의 12.5%(14명) 및 대조군의 10.8%(12명)에서 보고되었으며, 이 중 시험군 8명(7.1%), 대조군 1명(0.9%)에서 발생한 TEAE에 대하여 시험자가 시험약물과 관련이 있다고 판단(CTD 2.7.4. 표7)

- 10% 이상에서 보고된 TEAE는 다음과 같음(CTD 2.7.4. 표9)

표 9. NETTER-1 시험에서 Lutathera 를 투여 받은 환자의 10% 이상에서 보고된 SOC 및 PT 별 TEAEs – SAF (N: 223)

		Lutathera (N = 112)				Octreotide LAR (N = 111)			
		All grades		Grade 3 to 5		All grades		Grade 3 to 5	
SOC	PT	n_{pat}	%	n_{pat}	%	n_{pat}	%	n_{pat}	%
All SOCs	All PTs	102	91.1	34	30.4	45	40.5	5	4.5
Gastrointestinal disorders	Nausea	66	58.9	4	3.6	4	3.6	0	0.0
	Vomiting	51	45.5	4	3.6	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	27	24.1	0	0	5	4.5	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	15	13.4	3	2.7	0	0.0	0	0.0
	Lymphopenia	15	13.4	9	8.0	0	0.0	0	0.0
	Anaemia	14	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	15	13.4	0	0.0	2	1.8	0	0.0

N: number of patients in treatment group; n_{pat}: number of patients, PT: preferred term, SAF: Safety set, SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event.
Source: NETTER-1 Study CSR, Table 12-5

- TEAE 중 시험군의 91.1%와 대조군의 40.5%가 시험약과 관련된 TEAE(ADR)를 경험하였고, Grade 2~4 ADR의 발생률은 시험군에서 대조군보다 더 높았음
- 5% 이상에서 보고된 ADR은 다음과 같음(CTD 2.7.4. 표11). 보고된 ADR은 시험군 701건, 대조군 97건으로 시험군에서 가장 빈번한 ADR은 오심(136건)과 구토(110건)였으나, 이 중 약 81%가 아미노산 병용 주입과 관련된 것으로 판단됨

표 11. NETTER-1 시험에서 Lutathera 를 투여 받은 환자의 5% 이상에서 보고된 이상 약물 반응 – SAF (N: 223)

		Lutathera (N = 112)				Octreotide LAR (N = 111)			
		All grades		Grade 3 to 5		All grades		Grade 3 to 5	
SOC	PT	n_{pat}	%	n_{pat}	%	n_{pat}	%	n_{pat}	%
All SOCs	All PTs	102	91.1	34	30.4	45	40.5	5	4.5
Gastrointestinal disorders	Nausea	66	58.9	4	3.6	4	3.6	0	0.0
	Vomiting	51	45.5	4	3.6	0	0.0	0	0.0
	Diarrhoea	8	7.1	1	0.9	4	3.6	0	0.0
	Abdominal distension	10	8.9	0	0.0	5	4.5	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	27	24.1	0	0.0	5	4.5	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	15	13.4	3	2.7	0	0.0	0	0.0
	Lymphopenia	15	13.4	9	8.0	0	0.0	0	0.0
	Anaemia	14	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Platelet count decreased	13	11.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Lymphocyte count decreased	10	8.9	4	3.6	0	0.0	0	0.0
	White blood cell count decreased	7	6.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Neutropenia	6	5.4	1	0.9	1	0.9	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	15	13.4	0	0.0	2	1.8	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	10	8.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
Nervous system disorders	Dizziness	7	6.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Dysgeusia	6	5.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: number of patients in treatment group; SAF: Safety set; SOC: System Organ Class; PT: Preferred term; n_{pat}: patient count.
Source: NETTER-1 Study CSR, Table 12-8.

- TEAE로 인한 사망은 시험군 7명(6.3%), 대조군 9명(8.1%)이었으나, 이 중 임상시험용의약품과 관련성이 있는 TEAE는 없었음
  - 시험군: 전신상태의 악화, 장치 삽입의 합병증, 패혈증, 급성 신부전, 임상적 악화, 식도 선암종, 악성 신생물 진행/기저 중장 유암종의 진행, 심정지/급성 저산소성 호흡부전/불명확한 병인 쇼크
  - 대조군: 종양 진행, 임상상태 악화, 장복막 전이의 진행, 급성 신부전, 전신 신체 건강 악화, 구토/악성신생물 진행/기저 중장 유암종의 진행으로 인한 위장 폐색, 전신부종, 임상적 악화(전이성 악성 종양의 진행), 기저 중장 유암종의 진행

- 시험자에 의해 임상시험용의약품과 관련 있는 것으로 간주된 TESAE는 시험군 13명(11.6%), 대조군 3명(2.7%)에서 보고됨

· 시험약과 관련된 SAE: 림프구 감소증(G3), 호중구 감소증(G4), 다계열형성이상 불응성 혈구감소증(G4), 복수(G3), 장폐색(G3), 구토(G1), 주사부위 과민성(G2), 간성 뇌병증(G3), 호흡기 감염(G3), 탈수(G3), 급성 신장 손상(G1,2,3), 다계열형성이상 불응성 혈구감소증(G3), 실신(G3)

· 시험군에서 아미노산 치료와 관련된 SAE: 간성 뇌병증, 구토, 탈수, 실신

· 대조군: 주사부위 과민성(G2)

- 특별관심대상 이상반응(CTD 2.7.4 표22)

표 22. NETTER-1 시험 선택적 사후 분석에서 특별 관심 대상으로 보고된 이상반응– SAF (N: 223)

Preferred Term/*Lab abnormality	Lutathera N=112 n (%)	Octreotide LAR N=111 n (%)
Hematotoxicity	**56 (50.0%)**	**7 (6.3%)**
*Leukopaenia	50 (44.6%)	4 (3.6%)
*Thrombocytopenia	10 (8.9%)	2 (1.8%)
Haematotoxicity multilineage	4 (3.6%)	0 (0.0%)
*Anaemia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Secondary haematological malignancies	**3 (2.7%)**	**3 (2.7%)**
Leukocytosis	0 (0.0%)	3 (2.7%)
Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
White blood cell count increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nephrotoxicity	**51 (45.5%)**	**31 (27.9%)**
Radiation-induced nephropathy	38 (33.9%)	21 (18.9%)
Renal disorder	20 (17.9%)	9 (8.1%)
Acute radiation toxicity	12 (10.7%)	4 (3.6%)
Cardiovascular events	37 (33.0%)	29 (26.1%)
Hypertension	14 (12.5%)	14 (12.6%)
Arrhythmia	13 (11.6%)	9 (8.1%)
Hypotension	6 (5.4%)	2 (1.8%)
Coronary artery disease and atherosclerosis	5 (4.5%)	2 (1.8%)
Heart valve disease	2 (1.8%)	2 (1.8%)
Cardiac conduction disturbances	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Changes on electrocardiogram or echocardiography	0 (0.0%)	2 (1.8%)
Congestive heart failure	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Cardiomyopathy	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Other	1 (0.9%)	0 (0.0%)

AESI: adverse events of special interest; N: number of patients in treatment group; n: number of patients; SAF: safety set.
Source: NETTER-1 Study CSR, Table 12-3.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- **[ERASMUS]**소마토스타틴 수용체 양성 종양 환자 578명을 대상으로 한 임상시험에서 루타테라의 치료효과 확인
  - 비-네덜란드인 집단에서 추적관찰 실패율이 높고 불완전한 자료가 많아 네덜란드인 GEP-NET 환자 집단(n=360)에 대한 하위 분석 결과를 주로 고려(CTD 2.7.3. 그림 20, 21)

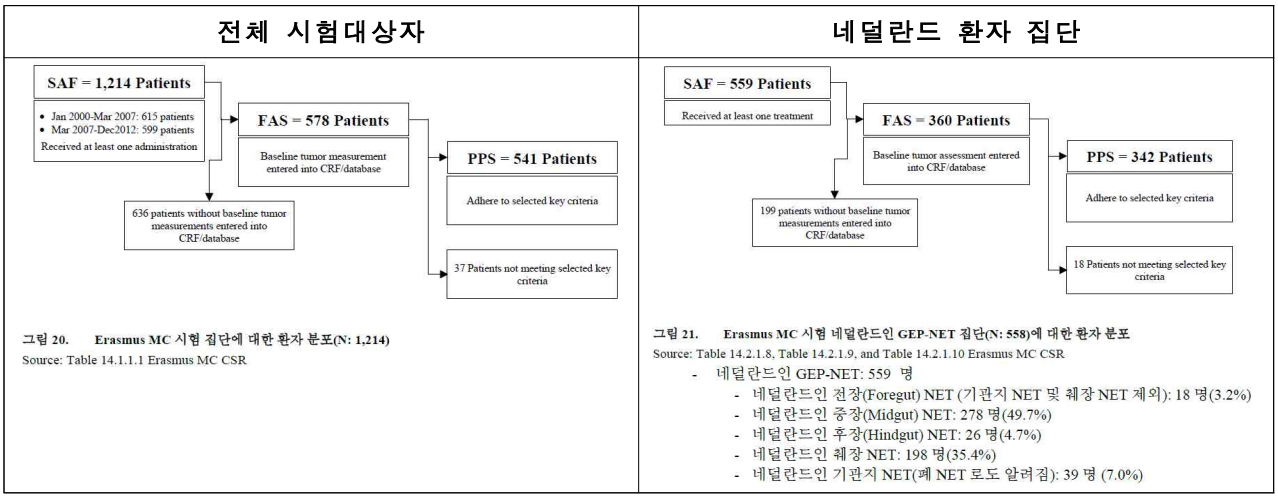


그림 20. Erasmus MC 시험 집단에 대한 환자 분포(N: 1,214)
Source: Table 14.1.1.1 Erasmus MC CSR

그림 21. Erasmus MC 시험 네덜란드인 GEP-NET 집단(N: 558)에 대한 환자 분포
Source: Table 14.2.1.8, Table 14.2.1.9, and Table 14.2.1.10 Erasmus MC CSR
- 네덜란드인 GEP-NET: 559 명
  - 네덜란드인 전장(Foregut) NET (기관지 NET 및 췌장 NET 제외): 18 명(3.2%)
  - 네덜란드인 중장(Midgut) NET: 278 명(49.7%)
  - 네덜란드인 후장(Hindgut) NET: 26 명(4.7%)
  - 네덜란드인 췌장 NET: 198 명(35.4%)
  - 네덜란드인 기관지 NET(폐 NET 로도 알려짐): 39 명 (7.0%)

① 유효성

- 1차 평가변수인 객관적 반응률은 전체 집단에서 42.7%(CR 3.5%, PR 39.3%, SD 51.7%), 네덜란드 GEP-NET 집단에서 45.0%(CR 3.1%, PR 41.9%, SD 50.8%) 였음
- 2차 평가변수인 PFS는 전체 집단에서 26.7개월(95%CI: 24.2~29.9), 네덜란드 GEP-NET 집단에서 28.5개월(95%CI: 24.8~31.4), OS는 전체 집단에서 60.1개월(95%CI: 54.4~66.1), 네덜란드 GEP-NET 집단에서 59.4개월(95%CI: 53.2~65.0)(CTD 2.7.3. 표 32, 그림 23, 24)

표 32. 1/2 상 Erasmus MC 시험에서 종양 유형별 무진행 생존 및 전체 생존 – FAS GEP-NET 네덜란드인 집단(N: 360)

	N	PFS events		PFS			OS events		OS		
Tumor type		n	%	Median	95%CI		n	%	Median	95%CI	
GEP-NET	360	235	65.3%	28.5	24.8	31.4	189	52.5%	61.2	54.8	67.4
Bronchial	19	14	73.7%	18.4	10.4	25.5	12	63.2%	50.6	31.3	85.4
Pancreatic	133	83	62.4%	30.3	24.3	36.3	57	42.9%	66.4	57.2	80.9
Foregut[$]	12	5	41.7%	43.9	10.9		3	25.0%		21.3	
Midgut	183	123	67.2%	28.5	23.9	33.3	117	63.9%	54.9	47.5	63.2
Hindgut	13	10	76.9%	29.4	18.9	35.0	0	0.0%			

Source: Table 14.2.3.1.2, Table 14.2.3.1.4, and Table 14.2.3.5.2, Table 14.2.3.5.4 Erasmus MC CSR

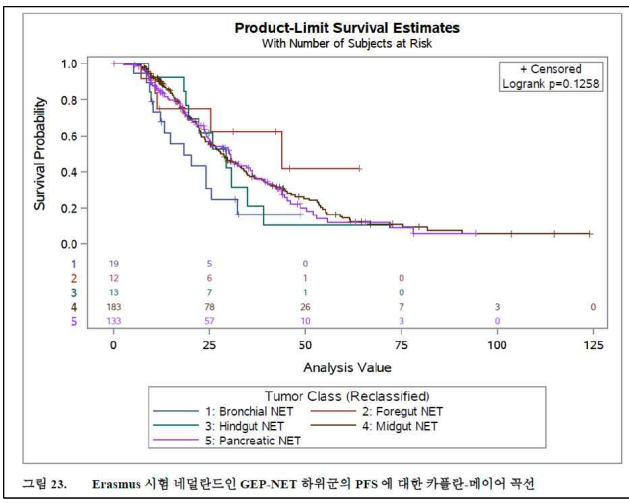


그림 23. Erasmus 시험 네덜란드인 GEP-NET 하위군의 PFS 에 대한 카플란-메이어 곡선

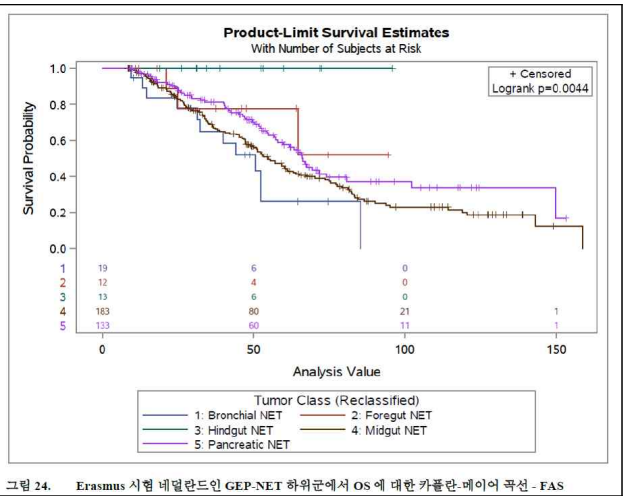


그림 24. Erasmus 시험 네덜란드인 GEP-NET 하위군에서 OS 에 대한 카플란-메이어 곡선 - FAS

- 반응지속기간은 네덜란드 GEP-NET 집단에서 22.9개월(360명 중 반응자 162명)(CTD 2.7.3. 그림 22)

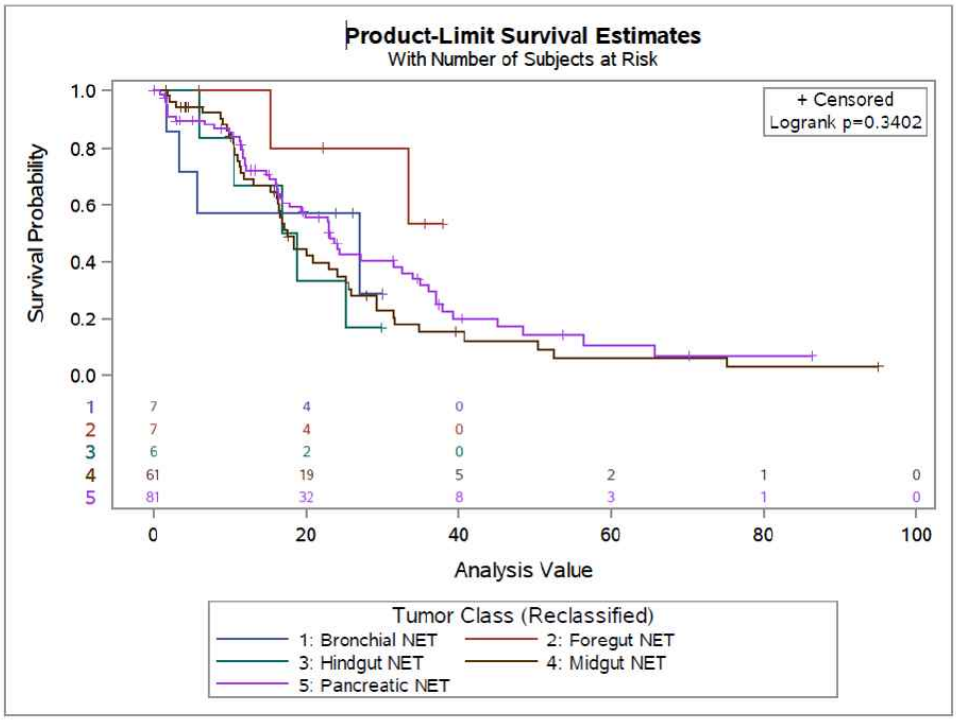


그림 22. 1/2 상 Erasmus MC 시험에서 종양 유형 별 반응 지속 기간(DoR) – 카플란-메이어 그래프(FAS), 네덜란드인 집단

② 안전성

- SAF 네덜란드 환자군 집단의 65.1%는 800mCi 이상, 81.4%는 600mCi 이상의 누적용량을 투여받음(CTD 2.7.4. 표3)

표 3. Erasmus MC 에서 누적 용량 – SAF 네덜란드 집단 (N: 811)

Dose range (mCi)	N	%
	811	100
≥ 800	528	65.1
≥ 600 - < 800	132	16.3
≥ 400 - < 600	77	9.5
< 400	74	9.1

Source: Study Erasmus, Table 14.1.4.4

- 안전성의 경우에도 비 네덜란드인의 높은 추적관찰 실패율로 인해 네덜란드인의 자료에 대하여 분석하고 있으나, GEP-NET에 국한되지 않고 모든 종양 유형을 포함하고 있음(CTD 2.7.4. 그림3)

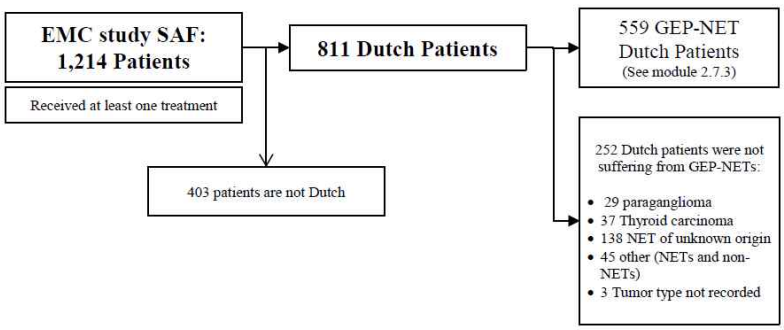


그림 3. Erasmus MC 시험 안전성 집합 집단에서의 환자 분포 (N: 1214)

GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
Source: Erasmus study, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.10 and Table 14.2.1.3.4

- 네덜란드 환자 811명에서 12년의 추적관찰 기간 동안 397건의 사망(49.0%)이 발생하였으며, 가장 높은 사망률은 기타 종양 유형 및 갑상선 암종 환자에서 나타남(CTD 2.7.4. 표 13)
- 중대한 이상반응을 독립된 CRO가 환자의 의무기록을 바탕으로 후향적으로 수집하였을 때, 총 811명 중 508명(62.6%)에서 중대한 이상반응을 경험하였음 : 범혈구 감소증(10.5%), 복통(5.8%), 설사(6.4%), 빈혈(5.3%), 사망(5.1%), 발열(4.3%), 구토(4.1%), 오심(3.6%), 혈소판 감소증(3.3%)
  · 첫 치료 후 2~4년에 골수형성이상증후군으로 진단된 사례가 14건(1.7%)였으며, 이 경우 환자는 두 가지 추가 치료(29.7 GBq 초과)를 받았고 골수형성이상증후군은 이 추가 치료와 관련된 것으로 간주됨
  · 시험약과 관련된 중대한 신장 질환 발생률은 0.4%(3건) : 신장 기능 부전, 크레아티닌 수치 증가
- 특별관심대상 이상반응 : 혈소판 감소증 129건(15.9%), 백혈구 감소증 40건(4.9%), 빈혈 33건(4.1%), 심장질환 62건(7.6%), 신장 및 비뇨기 장애 49건(6.0%), 이차 혈액 악성 종양 20건(2.5%) 순으로 나타남

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 유효성
  - 3상 NETTER-1에 배정된 환자와 1/2상 Erasmus 시험에서 수술 불가능한, 진행성, 국소 진행성 또는 전이성, 소마토스타틴 수용체 양성, 중장 유암종을 가진 네덜란드인 환자의 하위군을 포함하여 통합 유효성 분석 실시(CTD 2.7.3. 그림 26)

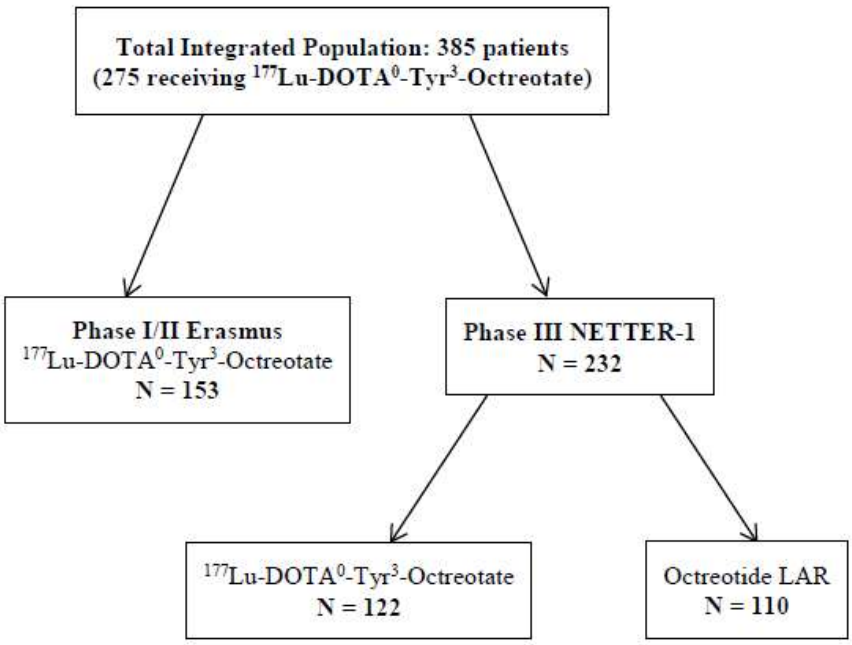


그림 26. 통합 유효성 분석 집단의 다이아그램

- OR(CR/PR)은 시험약 투여군에서 Octreotide LAR 투여군에 비하여 유의적으로 높았고, 환자의 부분/완전 반응율도 시험군 17.5%, 대조군 3.6%로 시험군에서 더 높게 나타남. 다만, Erasmus 시험과 NETTER-1 시험에서 종양 반응률은 상이하게 나타남(CTD 2.7.3. 표39, 40)

표 39. 최상의 전체 반응 분석 (RECIST) – ISE 집단

Characteristic	Parameter	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotate (N: 275)*	Octreotide LAR (N: 110)*
Best Overall Response	PD	12 (4.4%)	25 (22.7%)
	SD	146 (53.1%)	71 (64.5%)
	PR	45 (16.4%)	4 (3.6%)
	CR	3 (1.1%)	0
	NE	58 (21.1%)	0
	No post-baseline scan	11 (4.0%)	10 (9.1%)
	p-value	<0.0001	
Best Overall Response	Non Responder	227 (82.5%)	106 (96.4%)
	CR/PR	48 (17.5%)	4 (3.6%)
	95% CI for CR/PR	(13.2, 22.5)	(1.0, 9.0)
	p-value	0.0001	

*N=Number of subjects on each treatment in the population.
CR: complete response; NE: non evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.
Source: ISS Table 7.1

표 40. 최상의 전체 반응 분석 (RECIST) – ISE 집단, 시험 별

Characteristic	Parameter	ERASMUS (N=153)*	NETTER1 (N=122)*
Best Overall RECIST 1.1	PD	4 (2.6%)	8 (6.6%)
	SD	60 (39.2%)	86 (70.5%)
	PR	31 (20.3%)	14 (11.5%)
	CR	2 (1.3%)	1 (0.8%)
	NE	56 (36.6%)	2 (1.6%)
	No post-baseline scan	0	11 (9.0%)
	p-value	<0.0001	
Best Overall Response	Non Responder	120 (78.4%)	107 (87.7%)
	CR/PR	33 (21.6%)	15 (12.3%)
	95% CI for CR/PR	(15.3%, 28.9%)	(7.0%, 19.5%)
	p-value	0.0547	

*N=Number of subjects on Lutathera for the subgroup in the population.
CR: complete response; NE: non evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.
Source: ISS Table 7.2

- 반응지속시간의 중간값은 시험군에서 17.7개월, 대조군에서 1.9개월이었고, Erasmus 시험에서는 17.7개월, NETTER-1시험에서는 중간값에 도달하지 않았음(CTD 2.7.3. 표41)

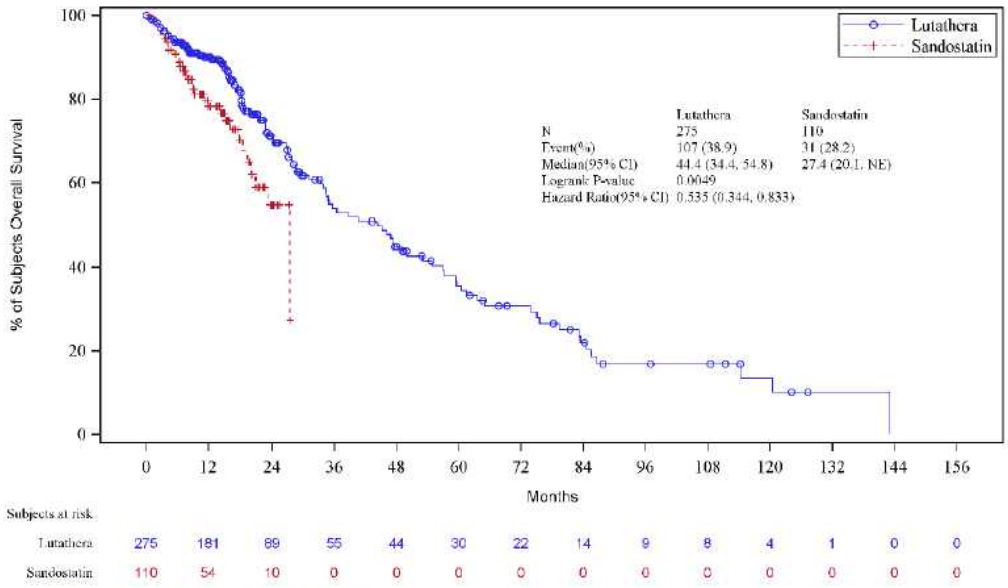
표 41. 반응 지속기간(RECIST) – ISE 집단

Characteristic	Parameter	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotate (N: 275)	Octreotide LAR (N: 110)
Duration of Response (months)	n	48	4
	Mean (sd)	12 (10.5)	1.6 (1.2)
	Median*	17.7	1.9
	(95% CI)*	(15.3, 24.1)	(1.9, ND)
	(Min, Max)	(0.03, 39.6)	(0.03, 2.8)

*Kaplan Meier estimates
ND: not determined

Source: ISS Table 8.1 and Figure 8.1

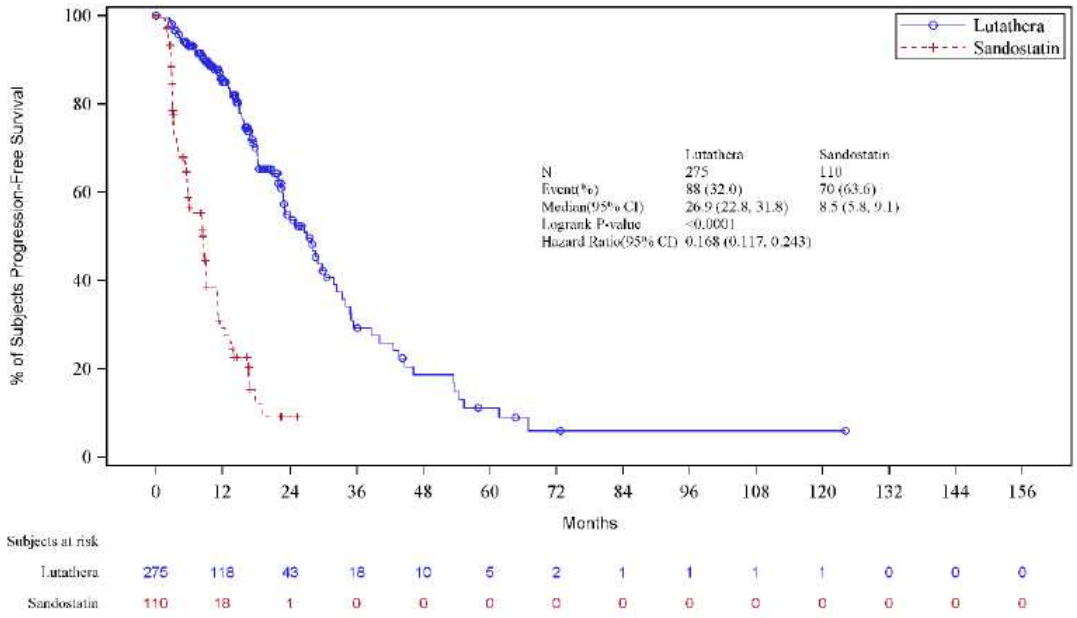
- 전체생존(OS)의 중간값은 시험군에서 44.4개월, 대조군에서 27.4개월(CTD 2.7.3. 그림27)이었고, 무진행 생존(PFS)의 중간값은 시험군에서 26.9개월, 대조군에서 8.5개월(CTD 2.7.3. 그림28)로 군간 유의적 차이를 보였으나 각 시험간에는 통계적 차이를 보이지 않았음



Data cutoff date for study AAA-III-01: 24Jul2015

Source: ISS Figure 9.1

그림 27. 전체 생존 – 카플란-메이어 그래프 – ISE 집단



Data cutoff date for study AAA-III-01: 24Jul2015

Source: ISS Figure 10.1

그림 28. 무진행 생존 – 카플란-메이어 그래프 – ISE 집단

- 유효성 평가변수에 대한 하위분석 결과, 성별, BMI, Octreoscan 흡수여부에 따른 영향은 관찰되지 않았음. 연령 구분시 50~60세 이하의 환자군에서 다른 연령군에 비해 더 긴 OS를 나타냈고 이전 치료로 수술을 받았으나 화학요법이나 방사선 요법을 받지 않은 환자에서 수술을 받지 않은 환자보다 OS가 더 길게 나타남

- 안전성
  - 통합 ISS 집단(n=945)에서 59.5%가 800mCi이상, 80.7%가 600 mCi 이상의 누적 용량을 투여받았고, 전체 평균 누적 용량은 754.1±283.06mCi, 중앙값은 800mCi였음(CTD 2.7.4. 표4)

표 4. 비-무작위배정된 NETTER-1 하위시험 환자[1]를 포함하여 통합 ISS 집단에서 누적 용량– Lutathera 치료 (N: 945)

Dose range (mCi)	N	%
	945	
800	562	59.5
≥ 600 - < 800	200	21.2
≥ 400 - < 600	90	9.5
< 400	92	9.7

[1]To facilitate the patients recruitment in the NETTER-1 Dosimetry/PK/ECG substudy, a non-randomized cohort (^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate only) was temporarily activated in order to accelerate the collection of Dosimetry/PK/ECG safety data (see NETTER-1 Protocol version 4.1).
Source: ISS Table 2.2

  - 위장장애가 가장 빈번하게 보고되었고(시험약 투여군의 21.0%), 다음으로 외과 및 내과 절차(19.0%), 혈액 및 림프계 장애(16.5%), 전신 장애 및 투여 부위 상태(15.3%) 순이었음
  - 시험군에서 보고된 SAE 중 빈번하게 보고된 이상반응(PT)은 범혈구감소증(9.0%), 설사(5.7%), 복통(5.4%), 빈혈(4.8%) 순임

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 2017.9.26.~2018.12.19.까지의 허가 후 사용에 관한 자료를 제출하였으나, 안전성 및 유효성에 대한 변경사항 없음
  - PSUR 1(2017.9.26.~2017.12.19.)
  - PSUR 2(2017.12.20.~2018.6.19.)
  - PSUR 3(2018.6.20.~2018.12.19.)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험인 NETTER-1 시험에서 수술 불가능한, 진행성, 소마토스타틴 수용체 양성 소장(midgut) 고분화 신경내분비 종양 환자를 대상으로 옥트레오타이드 LAR 30mg과 루타테라 병용투여의 유효성을 PFS, ORR(PR+CR), OS, TTP, DoR을 통하여 확인함
  - 시험 종료시점(마지막 환자의 76주 완료)에 대조군의 PFS는 8.5개월인데 반해 시험군은 PFS에 도달하지 못함
- 비핵심 임상시험인 ERASMUS 임상시험에서는 소마토스타틴 수용체 양성 종양 환자에서 루타테라의 치료효과를 확인하였음. 단독군 임상시험으로 임상시험디자인의 한계가 있으나, 네덜란드의 GEP-NET 환자 집단에서 PFS가 27.4개월로 기허가된 다른 제제에 비하여 개선된 효과를 보임
- 특수환자군(소아, 고령자, 간기능 및 신기능 장애 환자)
  - ISE 집단에서 연령별 하위분석을 수행하였을 때, ORR에서는 연령에 따른 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았고, OS 중앙값에서는 50~60세 환자에서 다른 연령군에 비하여 더 길게 나타남
  - NETTER-1 시험은 성인을 대상으로 수행되었고, ERASMUS 시험에서는 비-네덜란드인으로 16세~18세 사이의 환자가 등록된 것으로 확인되나 소아의 임상시험 참여는 제한적임
  - NETTER-1 시험에서 경증 신장애 환자(CrCl ≥ 50mL/min), ERASMUS 시험에서 CrCl ≥ 40mL/min인 환자까지 포함하였으나, 신장애 환자에 대한 하위분석은 수행되지 않음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 방사선량에 기인한 독성 표적기관은 신장과 골수임
  - 루타테라의 신장 재흡수를 억제하기 위하여 아미노산 용액을 동시에 주입하였으나, 아미노산 투여로 인한

오심과 구토가 빈번히 발생하였음(NETTER-1 시험에서는 시판용 아미노산 용액인 Aminosyn II, VAMIN-18 사용)

- 매 주입 전에 신장기능(크라에티닌, 크레아티닌 청소율)과 혈액학(Hb, WBC, platelet) 검사를 실시하도록 하며, 많은 환자에서 간전이가 일어난 상태이므로 간수치(AST, ALT, T.Bil., 혈청 알부민)에 대한 모니터링이 권장됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 유익성
  - 유익한 효과
    - GEP-NET에 대한 기존의 표준 치료는 octreotide를 투여하는 것으로, 이전 연구를 통해 octreotide는 placebo에 비해 PFS를 연장 시킨다는 점이 입증되었음(14.3개월 vs 6개월, JCO 2009 PROMID Study)
    - ^{177}Lu-Dotatate는 이에 비해 PFS를 거의 2배 가깝게 연장시키는 효과가 있다고 보이며, 특히 octreotide 치료에 실패한 midgut GEP-NET 환자에서도 ^{177}Lu-Dotatate와 octreotide 병합요법은 PFS가 중앙값에 도달하지 않을 정도로 좋은 효과를 입증함
  - 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성
    - 3상 임상연구에서 octreotide 치료에 실패한 midgut GEP-NET 경우 ^{177}Lu-Dotatate와 octreotide(30mg) 병합투여의 효과를 octreotide 고용량(60mg)과 비교하여 입증
    - 1/2상 연구에서는 ^{177}Lu-Dotatate 단독으로도 효과가 있었기 때문에, 치료효과 면에서 octreotide와의 병용이 반드시 필요한지에 대해서는 불확실하다고 판단됨
- 위해성
  - 바람직하지 않은 효과
    - 약물의 유해반응은 위장관계, 혈액학적 부작용이 주로 나타났으며 특히 골수 기능저하에 따른 백혈구, 적혈구, 혈소판 감소증 등의 유해반응이 임상적으로 중요할 것으로 판단됨
    - MDS가 1-2% 정도의 환자에서 발생하였기 때문에 이에 대해서도 주의를 요한다.
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - Phase 1/2 study와 phase 3 study를 통해 GEP-NET에서 ^{177}Lu-Dotatate의 유효성은 충분히 입증이 되었다고 판단됨. 특히 midgut GEP-NET의 경우 octreotide에 따른 PFS가 기존 연구 결과 14.3개월로 나타난 것과 비교하여 177-Lu-Dotatate의 경우 약 27개월로 2배 정도로 연장되었으며, octreotide 치료에 실패한 환자에서도 유효성이 충분히 입증되었음.
  - 안전성 측면에서 MDS의 발생 위험이 1-2% 정도 나타났지만, 치료에 따라 overall survival이 전반적으로 유의하게 연장된다는 점을 고려하였을 때 임상적으로는 유효성에 따른 이득이 안전성 측면에 따른 손해보다 크다고 판단됨
  - ^{177}Lu-Dotatate는 방사성 동위원소 물질로, 치료에 따른 방사선 선량의 노출에 대해서도 주의가 필요하며, 특히 이 치료를 받는 환자들이 약물 투여 후 일정 기간 소아나 임부 등과 접촉을 제한할 수 있도록 안내가 필요함. 실제 치료 현장에 도입될 경우 방사선 노출에 따른 2차 피해가 발생하지 않도록 관리가 필요함

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교자료 면제사유서 제출

* 동 규정 제7조제6호가목 및 [별표 6]외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 Ⅰ.대상 제2호가목

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험인 NETTER-1 시험에서 수술 불가능한, 진행성, 소마토스타틴 수용체 양성 신경내분비 종양 환자를 대상으로 옥트레오타이드 LAR 30mg과 루타테라 병용투여의 유효성을 입증하였음

- ERASMUS 임상시험에서는 소마토스타틴 유사체를 제외한 모든 치료를 병행하였으며, 단일군으로 수행되었으나 네덜란드 GEP-NET 집단(360명)에서 PFS 28.5개월로 기허가된 치료제에 비하여 개선된 효과를 확인하였음
- 이 제품은 방사선의약품으로 골수(혈액) 독성이 있고 약리학적 작용으로 인한 신장독성을 가짐. 리간드의 독성 표적기관은 췌장임
  - NETTER-1 임상시험에서 시험약물과 관련된 SAE가 총 16명(시험군 13명, 대조군 3명)에서 보고되었으며 혈액학적 이상(림프구 감소증, 호중구 감소증, 불응성 혈구감소증)과 급성 신손상 외에 간성 뇌병증, 구토, 탈수, 실신과 같은 아미노산 치료와 관련된 SAE도 보고됨
  - 특별관심대상 이상반응으로 혈액독성, 신독성, 심혈관계 사건을 모니터링하였을 때, 심혈관계 사건은 대조군과 유사한 정도로 이상반응이 발생되었으나, 혈액독성 및 신독성은 시험군에서 더 빈번하게 보고됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : Lutathera injection(lutetium Lu 177 dotatate), for IV use, Advanced Accelerator Applications USA, Inc., 2018.1.26. 허가
- EMA : Lutathera 370 MBq/mL solution for infusion(Lutetium(177Lu) oxodotreotide), Advanced Accelerator Applications, 2017.9.26. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 옥트레오티드아세트산염: 산도스타틴주사, 한국노바티스㈜
  산도스타틴라르주사, 한국노바티스㈜
- 란레오티드아세테이트: 소마툴린오토젤120mg, 입센코리아㈜
- 수니티닙: 수텐캡슐, 한국화이자제약㈜
- 에베로리무스: 아피니토정, 한국노바티스㈜

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	**허가일**	2020.07.09.
제품명	루타테라주(루테튬(177Lu) 옥소도트레오타이드)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0 / 2019.11.12.
주성분 및 함량	1바이알(1밀리리터) 중 루테튬(177Lu)옥소도트레오타이드액 370MBq		
효능·효과	소마토스타틴 수용체 양성의 위·장·췌장계 성인 신경내분비종양(Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 신기능 장애(방사선 신장병증, 만성 신질환, 경증 신기능 악화 등)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
· 골수 억제/혈구 감소증 : 초기 혈액 독성 · 성선 기능 저하증, 성기능 장애 · 소마토스타틴/소마토스타틴 유사체와의 약물상호작용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 안전성 레지스트리	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
· 골수 형성 이상 증후군(MDS)/ 급성 백혈병 : 후기 혈액 독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 안전성 레지스트리 · NETTER-1 장기 추적조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 호르몬 분비 유발 위기(HRIC) · 간독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 안전성 레지스트리	· 첨부문서
· 직업적 노출 및 우발적 노출을 포함한 방사선 독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 안전성 레지스트리	· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서 · 환자용 교육자료
3. 중요한 부족정보		
· 모유 수유 중 방사선 노출	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서
· 신장애 환자에서의 노출 · 중증 간장애 환자에서의 노출	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
· 이차성 악성 종양(고형 종양) · 장기 안전성 데이터	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 안전성 레지스트리 · NETTER-1 장기 추적조사	· 해당없음