의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-01-18	접수번호	20210007382
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		(주)듀켐바이오		
제 품 명		에프에이씨비씨주사(플루시클로빈(18F)액)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		플루시클로빈(18F)액		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1mL 중 플루시클로빈(18F)액 333-2331 MBq		
신청사항	효능효과	다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다. 1. 종양 재발또는 잔류 질병이 의심되는 경우에서 종양의 발견 1) 치료 후 혈액 수치 중 전립선특이항원(Prostate Specific Antigen, PSA)이 상승하여 전립선암의 재발이 의심되는 남자 환자에 대하여 진단에 사용된다.		
	용법용량	1. 방사선안전-의약품관리 1) 이 약은 방사성의약품으로써 투여 중 방사선 노출을 최소화하기 위하여 적절한 안전조치가 필요하다. 따라서 취급하고 투여 시 방수장갑과 주사기 쉴드를 포함한 효율적인 차폐도구를 사용한다. 2. 권장용량 및 투여방법 1) 이 약의 적정 투여용량은 정맥주사로써 370MBq(10 mCi)를 투여할 것을 권장한다. • 투여 전 육안으로 미립자와 변색여부를 확인한다. 만약 의약품이 미립자를 포함하고 있거나 또는 변색이 확인되면 투여를 중지한다. • 이 약을 바이알에서 주사기로 채취 및 투여 시 무균조작으로 진행하며, 적절한 방사선차폐를 하도록 한다. • 날짜와 시간에 대한 교정과 방사선량에 대하여 적절하게 교정된 장비를 이용하여 측정된 방사선량과 필요 부피를 계산하여 투여한다. 이 약의 권장최대투여용량은 5ml이다. • 이 약은 0.9%염화나트륨 주사용액으로 희석될 수 있다. • 이 약을 투여 후, 전체 투여용량이 투여될 수 있도록 0.9% 염화나트륨 주사용액으로 관류를 흘려 환자에게 투여되도록 한다. • 사용하지 않은 약은 규정된 방법을 준수하여 안전하게 폐기한다. 영상획득 1. 사용 전 환자 주의사항 • 이미징 촬영 적어도 하루 전에 영향을 주는 운동을 포함한 활동을 피하도록 환		

자에게 권고한다.

• 이 약을 투여 전 적어도 4시간 이상 물을 포함한 금식을 하여야 한다. 단, 약물복용을 위한 소량의 물 섭취는 허용한다.

2. 이미지 획득 안내사항

반듯이 누운 환자의 팔은 머리 위로 위치한다. 투여가 완전하게 진행된 후 3-5분 사이에 영상을 측정한다. 이미지의 획득은 허벅지 중간부터 두개골 아랫부분까지 측정을 하는 것을 권고한다. 통상적인 측정에 소요되는 총 시간은 20분에서 30분 사이이다.

3. 이미지 영상 및 해석

전립선암의 재발의 확인은 조직의 바탕값과 대비하여 플루시클로빈의 섭취가 일어난 지역을 전립선암재발 위치로 규정한다. 작은 병변(직경 1cm 미만)에 대하여 혈액 웅덩이보다 큰 병소의 섭취는 전립선암 재발의심이 반드시 고려되어야 한다.

큰 병변에 대하여 골수의 섭취크기와 동일하거나 큰 경우, 전립선암 재발의 의심을 한다.

4. 방사선량

이 약을 정맥주사로 투여 시 성인환자에 대하여 측정된 방사선량은 다음의 표 1과 같다. 측정값은 사람에 대한 생물분류학 데이터 프로그램인 OLINDA/EXM(Organ Level Internal Dose Assessment/Exponentioal Modeling)을 이용하여 계산되었다.

이 약의 (흡수된 방사선량) 유효용량은 권장되는 투여량으로 계산할 때 방사선량은 370MBq이며 이는 8미리시버트에 해당된다. 370MBq(10mCi) 투여되는 방사선량에 대하여 이자, 심장벽, 자궁벽으로 가장 높은 방사선용량이 전달되고 그 값은 각각 38mGy, 19mGy, 17mGy이다. CT 스캔이 PET 스캔과 동시에 수행되는 경우 이온화방사선에 대한 노출을 CT 이미지 획득시간에 의거하여 증가된다.

표1 : 성인의 다양한 장기/조직에서의 흡수선량 측정값

기관	단위투여 당 평균 흡수선량 (microGy/MBq)
부신(Adrenal glands)	16
뇌(Brain)	9
가슴(Breasts)	14
담낭 벽(Gallbladder wall)	17
하부 대장 벽(Lower large intestine wall)	12
소장 벽(Small intestine wall)	13
위 벽(Stomach wall)	14
상부 대장벽(Upper large intestine wall)	13
심장 벽(Heart wall)	52
신장(Kidneys)	14
간(Liver)	33
폐(Lungs)	34
근육(Muscle)	11
난소(Ovaries)	13
췌장(Pancreas)	102

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>적골수(Red bone marrow)</td><td>25</td></tr>
<tr><td>골원성세포(Osteogenic cells)</td><td>23</td></tr>
<tr><td>피부(Skin)</td><td>8</td></tr>
<tr><td>비장(Spleen)</td><td>24</td></tr>
<tr><td>고환(Testes)</td><td>17</td></tr>
<tr><td>가슴샘(Thymus gland)</td><td>12</td></tr>
<tr><td>감상선(Thyroid)</td><td>10</td></tr>
<tr><td>방광벽(Urinary bladder wall)</td><td>25</td></tr>
<tr><td>자궁(uterus)</td><td>45</td></tr>
<tr><td>총 장기(Total body)</td><td>13</td></tr>
<tr><td>유효선량(mSv/MBq)</td><td>22(microSv/MBq)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.9.17.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA 2016.05.21. / EMA 2017.05.22.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 김지선, 이수정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 구민지, 안미령, 김영림, 박윤주
(기시) 서지희, 이경신
(위해성) 김보라, 문성은, 오정원
구민지, 안미령, 김영림, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>서울청 의약품안전관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>홍혜영, 이윤제</td></tr>
</table>

* 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

다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다. 전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 성인 남성의 영상(PET) 확인

○ 용법·용량

1. 방사선 안전 의약품 관리 1) 이 약은 오직 훈련된 판독 전문가가 해석해야 한다. 이 약을 포함한 방사성 의약품은 방사성 핵종 사용을 허가해주는 권한을 가진 관련 정부 기관에 의해 승인된 적격한 교육 및 경험(방사성 핵종(radionuclides)의 안전한 사용 및 취급에 대한 경험)이 있는 의사에 의해서만, 또는 해당 의사의 감독 하에 사용되어야 한다. 2) 이 약은 방사성 의약품으로써 투여 중 방사선 노출을 최소화하기 위하여 적절한 안전조치가 필요하다. 따라서 취급하고 투여 시 방수장갑과 주사기 쉴드를 포함한 효율적인 차폐도구를 사용한다. 2. 권장용량 및 투여방법 1) 이 약의 적정 투여용량은 정맥주사로써 370MBq(10 mCi)이다. • 투여 전 육안으로 미립자와 변색여부를 확인한다. 만약 의약품이 미립자를 포함하고 있거나 또는 변색이 확인되면 투여를 중지한다. • 이 약을 바이알에서 주사기로 채취 및 투여 시 무균조작으로 진행하며, 적절한 방사선차폐를 하도록 한다. • 날짜와 시간에 대한 교정과 방사선량에 대하여 적절하게 교정된 장비를 이용하여 측정된 방사선량과 필요 부피를 계산하여 투여한다. 이 약의 권장 최대 투여용량은 5mL이다. • 이 약은 0.9% 염화나트륨 주사용액으로 희석될 수 있다. • 이 약을 투여 후, 전체 투여용량이 투여될 수 있도록 0.9% 염화나트륨 주사용액으로 관류를 흘려 환자에게 투여되도록 한다. • 사용하지 않은 약은 규정된 방법을 준수하여 안전하게 폐기한다. <u>영상획득</u> 1. 사용 전 환자 주의사항 • 이미징 촬영 적어도 하루 전에 영향을 주는 운동을 포함한 활동을 피하도록 환자에게 권고한다. • 이 약을 투여 전 적어도 4시간 이상 물을 포함한 금식을 하여야 한다. 단, 약물복용을 위한 소량의 물 섭취는 허용한다. 2. 이미지 획득 안내사항 반듯이 누운 환자의 팔은 머리 위로 위치한다. 투여가 완전하게 진행된 후 3-5분(목표 시간 4분) 사이에 영상을 측정한다. 이미지의 획득은 허벅지 중간부터 두개골 아랫부분까지 측정을 하는 것을 권고한다. 통상적인 측정에 소요되는 총 시간은 20분에서 30분 사이이다. 3. 이미지 영상 및 해석

전립선암의 재발의 확인은 조직의 바탕값과 대비하여 플루시클로빈의 섭취가 일어난 부위를 전립선암 재발 위치로 규정한다. 작은 병변(직경 1cm 미만)에 대하여 혈액 웅덩이보다 큰 병소의 섭취는 전립선암 재발의심이 반드시 고려되어야 한다.
큰 병변에 대하여 골수의 섭취크기와 동일하거나 큰 경우, 전립선암 재발의 의심을 한다.

4. 방사선량
이 약을 정맥주사로 투여 시 성인환자에 대하여 측정된 방사선량은 다음의 표 1과 같다.
측정값은 사람에 대한 생물분류학 데이터 프로그램인 OLINDA/EXM(Organ Level Internal Dose Assessment/Exponentioal Modeling)을 이용하여 계산 되었다.
이 약의 (흡수된 방사선량) 유효용량은 권장되는 투여량으로 계산할 때 방사선량은 370MBq이며 이는 8미리시버트에 해당된다. 370MBq(10mCi)투여되는 방사선량에 대하여 이자, 심장벽, 자궁벽으로 가장 높은 방사선 용량이 전달되고 그 값은 각각 38mGy, 19mGy, 17mGy이다. CT 스캔이 PET 스캔과 동시에 수행되는 경우 이온화방사선에 대한 노출을 CT 이미지 획득시간에 의거하여 증가된다.

표1 : 성인의 다양한 장기/조직에서의 흡수선량 측정값

기관	단위투여 당 평균 흡수선량 (microGy/MBq)
부신(Adrenal glands)	16
뇌(Brain)	9
가슴(Breasts)	14
담낭 벽(Gallbladder wall)	17
하부 대장 벽(Lower large intestine wall)	12
소장 벽(Small intestine wall)	13
위 벽(Stomach wall)	14
상부 대장벽(Upper large intestine wall)	13
심장 벽(Heart wall)	52
신장(Kidneys)	14
간(Liver)	33
폐(Lungs)	34
근육(Muscle)	11
난소(Ovaries)	13
췌장(Pancreas)	102
적골수(Red bone marrow)	25
골원성세포(Osteogenic cells)	23
피부(Skin)	8
비장(Spleen)	24
고환(Testes)	17
가슴샘(Thymus gland)	12
감상선(Thyroid)	10
방광벽(Urinary bladder wall)	25
자궁(uterus)	45
총 장기(Total body)	13
유효선량(mSv/MBq)	22(microSv/MBq)

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 과민증이 있는 환자
2) 여성

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 및 신장애 환자

이 약은 간장애 및 신장애 환자에서 연구되지 않았다. 간장애 및 신장애 환자에서 방사선 노출이 증가할 수 있으므로 진단적 이익과 위험성을 고려하여 투여하여야 한다.

3. 이상반응

이 약에 대한 임상시험 연구 결과는 총 877명의 지원자 중 전립선암으로 진단된 797명의 남성 환자를 포함하여 평가한 자료이다. 대부분의 환자들은 이 약을 단회 투여받았으며 소규모의 지원자들(n=50)만이 최대 5회까지 투여를 받았다. 평균 투여량은 370MBq 이다(범위, 163～485MBq).

이 약에 대하여 이상반응은 임상시험 동안 1% 이내(≤ 1%)로 보고되었다. 가장 흔하게 발생한 이상반응은 주사부위 통증, 주사부위 홍반과 일시적인 미각장애, 후각장애가 있다.

4. 일반적 주의

1) 방사선 피폭은 기대되는 진단상의 유익성을 확인할 수 있도록 하며, 투여량은 최소한도로 한다.
2) 영상 촬영 적어도 하루 전에 영향을 주는 운동을 포함한 활동을 피하도록 환자에게 권고한다.
3) 이 약의 투여 전 환자는 적어도 4 시간 이상 금식을 하여야 한다. 단, 약물복용을 위한 소량의 물 섭취는 허용한다.
4) 좋은 영상을 얻고 방광에 대한 흡수선량을 최소화하기 위하여 이 약을 정맥 투여한 후 처음 수 시간 동안은 물을 마시고 자주 방광을 비울 수 있도록 한다.
5) 방사성 의약품의 투여는 전리방사선, 소변, 구토물, 침의 오염으로 주변 사람에게 위험이 발생할 가능성이 있다. 이 약을 투여받은 환자가 소아와 12시간 이내에 가까이 접촉하는 것을 피하도록 한다.
6) 방사성 의약품은 방사성 핵종의 사용 및 취급에 대한 허가가 있는 사람에 의해서만 사용될 수 있다. 방사성 의약품의 수령, 보관, 사용, 이동과 폐기 등은 관련 법규 또는 규정에 따른다.
7) 이 약은 1회 복용량 당 나트륨 39mg이 포함되어 있다. 나트륨 조절 식이 요법을 수행 중인 환자는 주의해야 한다.
8) 영상판독 시 주의사항

이 약을 투여 후 PET 영상 판독에서의 오류가 있을 수 있다. 음성 영상(negative image)은 재발 전립선암의 발현에 대한 가능성을 배제할 수 없으며, 양성 영상(positive image) 역시 재발 전립선암의 발현에 대하여 확정할 수 없다. PSA 수치에 따라 이 약의 사용이 영향을 받을 수 있다. 플루시클로빈(18F)의 섭취는 전립선암에 대해서만 특이적이지 않으며, 다른 종류의 암 및 원발성 전립선암 중 양성 전립성 비대증에 의해서도 섭취가 발생할 수 있다. 임상적 판단으로써, 재발이 의심되는 부위에 대하여 조직검사를 추가하는 것이 권장된다.

9) 이 약을 투여받은 환자에 대하여 아낙필락시스를 포함한 과민반응은 발생할 수 있다. 즉시 사용할 수 있는 긴급 소생장비와 인력이 구비되어야 한다.
10) 이 약의 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약은 여성에 대한 사용이 승인되지 않았다. 임부 또는 임신한 동물을 이용한 플루시클로빈의 위험에 대한 연구 정보는 없다.
2) 수유부: 이 약은 여성에 대한 사용이 승인되지 않았다. 플루시클로빈 투여 시 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험을 진행한 총 환자는 21세부터 90세까지 연령대 였으며, 평균은 66세이다. 젊은 층과 노인층 사이에서 특이한 안전성 및 유효성은 나타나지 않았다. 고령자에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않으나 일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하며 투여한다.

8. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 간장애 및 신장애 환자에서 연구되지 않았다. 간장애 및 신장애 환자에서 방사선 노출이 증가할 수 있으므로 진단적 이익과 위험성을 고려하여 투여하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여의 임상결과는 보고되지 않았다. 이 약을 과량으로 투여하였을 경우 빠른 제거를 위하여 환자에게 수분 섭취를 권장하여 신장으로의 배설 촉진을 통해 피폭을 최소화 하도록 한다. 환자에게서 제거된 방사능에 의해 오염되지 않도록 주의하여야 한다. 가능할 경우 환자에서 유효선량을 측정한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 정맥주사용으로만 사용한다(용법용량 참조).
2) 이 약을 다루고 투여하는 과정은 모든 멸균상태를 유지하는 무균조작으로 실시해야 한다. 각각의 바이알은 멸균상태여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약을 다룰 때는 효율적인 차폐 등을 통한 적절한 안전을 통해 환자, 이를 다루는 근로자, 작업자 및 다른 사람에게 방사선이 노출되지 않도록 위험을 최소화한다. 방사성 핵종의 사용 및 취급 허가가 있는 사람만 사용할 수 있다. 방사성 의약품의 수령, 보관, 사용, 이동과 폐기 등은 관련 법규 또는 규정에 따른다.
2) 다인용 포장에 대한 용법 주의
(1) 다인용 바이알 용기이므로 주사침 및 주사기는 피접종자마다 반드시 바꾸어 사용한다.
(2) 용기의 마개 및 그 주위를 에탄올로 소독한 후 주사침을 찔러 소요량을 주사기 내에 흡인한다. 이 조작 시 잡균이 혼입되지 않도록 주의한다. 또한 마개를 벗기거나 다른 용기에 옮겨 사용해서는 안된다.

12. 전문가용 사용상의 주의사항

1) 약리작용

플루시클로빈(18F)은 전립선암 세포에서 상향 조절되는 LAT-1 및 ASCT2와 같은 아미노산 수송체에 의해 포유동물 세포막을 가로질러 수송되는 합성 아미노산이다. 플루시클로빈은 정상 상피세포에 비해 암세포에서 더욱 빠르게 흡수된다.

2) 약동학적 정보

플루시클로빈은 단백질 합성과정에 참여하지 않는 아미노산이며 생체 내에서 대사되지 않는다.

정맥 내 투여 후 주사 후 4분에서 10분 사이에 종양-정상 조직 비율이 가장 높았으며, 주사 후 90분에서 평균 종양 흡수가 61% 감소하였다.

분포

플루시클로빈(18F)의 분포는 투여 후 즉시 간(투여 방사선량의 14%), 췌장(3%), 폐(7%), 적색골수(12%)와 심장벽(4%)에 분포된다. 투여 후 시간의 증가와 함께 섭취에 대한 분포는 이루어지고 대부분은 골격근으로 분포된다. 투여 1시간 후 혈액 내 18F 농도는 최고치의 반값에 도달하며, 유효 반감기는 불소(18F)의 방사성 반감기와 동일하게 약 110분이다.

배설

제거에 따른 주 경로는 소변으로 이루어진다. 방광으로부터의 배설은 느리게 이루어지며, 4시간 이내에 약 3%의 투여 방사선량이 배설되며, 24시간 이내에 5%가 배설된다.

3) 임상시험 정보

주요한 유효성에 대한 데이터는 Emory 대학에서 실시한 BED-001 연구에서 115명의 환자를 통하여 확인되었다. 환자들은 고령자를 포함하는 성인 남성으로 구성되었으며, 뼈 신티그래피 음성을 가지며 국소 전립선암의 근치적 치료 후 혈액 내 PSA 레벨이 증가하여 전립선암의 재발이 의심되는 군으로 구성되었다. 환자들은 비수술적 치료를 적어도 2년 전에 수행하였다. 플루시클로빈(18F) PET-CT는 복부-골반 부위에 제한되었다.

조직학적 기준 중 사용할 수 있는 데이터는 115명의 지원자 중 99명의 결과를 사용할 수 있었다. 전립선 외 부위의 조직학적 평가(또는 림프절 또는 원거리 지역)는 양성 이미지가 발견된 부위에 대해서만 수행되었다.

재발의 검출을 위한 그리고 3개의 다른 위치(전립선/전립선 주변, 골반 림프절, 원거리 전이)에 대한 플루시클로빈(18F) PET-CT의 진단 수행이 표 1에 보여진다. 원거리 전이는 원거리 림프절, 연조직과 뼈를 포함하고 있다.

표 1. 환자와 부위 주변의 플루시클로빈 18F PET VS histopathology의 진단능력

	환자 기준	위치		
		전립선/전립선 주변	골반 림프절	원거리 전이
N	105	97	24	29
진양성 n(%)	73(69.5)	57(58.8)	23(95.8)	27(93.1)
위양성 n(%)	19(18.1)	27(27.8)	1(4.2)	2(6.9)
진음성 n(%)	12(11.4)	12(12.4)	0(0.0)	0(0.0)
위음성 n(%)	1(1.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
민감도 [95% CI]	98.6%(73/74) [92.7-100%]	98.3%(57/58) [90.8-100%]	100%(23/23) [85.2-100%]	100%(27/27) [87.2-100%]
특이도 [95% CI]	38.7%(12/31) [21.8-57.8%]	30.8%(12/39) [17.0-47.6%]	-	-
양성 가능도 비 [95% CI]	1.61 [1.22-2.13]	1.42 [1.15-1.75]	-	-
음성 가능도 비	0.03	0.06	-	-

[95% CI]	[0-0.26]	[0.01-0.41]		

모집된 모집단에서 다른 영상 기법 및 임상 추적 조사의 결과를 참조 표준으로 할 때, 전립선/전립선 주변 재발의 검출로써 플루시클로빈(18F) PET-CT의 민감도와 특이도는 각각 94.7%(89/94)(95% CI:88.0-98.3%)과 54.8%(17/31)(95% CI:36-72.7%)였다. 전립선 외 재발 구역(원거리 림프절 그리고/또는 원거리 전이)의 검출을 위한 민감도는 84.2%(32/38)(95%CI : 68.7-94%)와 특이도는 89.7%(78/87)(95%CI:81.3-95.2%) 이었다.

환자를 기반으로 한 혈액 내 PSA 레벨에 따른 플루시클로빈(18F)PET-CT의 진단 수행은 표 2에서 보여진다.

표 2. BED-001 Emory에서 진행한 환자의 혈액 내 PSA 수치를 기반으로 한 fluciclovine(18F) PET-CT 진단능력의 영향

	PSA(ng/mL)			
	≤1.05	>1.05 - ≤3.98	>3.98 - ≤8.90	>8.90
N	16	31	25	27
진양성(%)	3(18.8)	23(74.2)	20(80)	23(85.2)
위양성(%)	4(25)	5(16.1)	4(16)	4(14.8)
진음성(%)	8(50)	3(9.7)	1(4)	-
진양성(%)	1(6.3)	0(0)	0(0)	-
민감도 [95% CI]	38.7%(3/4) [19.4-99.4%]	100%(23/23) [85.2-100%]	100%(20/20) [83.2-100%]	100%(23/23) [85.2-100%]
특이도 [95% CI]	66.7%(8/12) [34.9-90.1%]	37.5%(3/8) [8.5-75.5%]	20%(1/5) [0.5-71.6%]	-

추가적인 연구로써 BED-002가 수행되었으며, 위 연구는 BED-001 연구에서 Emory 일부 데이터로부터 플루시클로빈(18F) PET-CT 이미지를 3명의 판독자를 통하여 맹검 판독 평가를 수행하였다. 맹검 판독평가는 조직병리학적 표준과 비교되었다. 환자 기반으로 한 플루시클로빈(18F)의 민감도는 3명의 모든 판독자로부터 88.6% 보다 높았고, 특이도 범위는 17.2～53.6%였다.

4) 독성시험정보

랫트와 개에 대한 급성 독성 연구에서 특별한 독성이상은 발생하지 않았다. 최대 1000μg/kg의 정맥투여를 하였고, 이에 따라 최대 비 치사량은 이보다 큰 것으로 결론을 내렸다.

유사하게, 랫트, 토끼 및 개에서 14일간의 반복 투여 독성연구는 최대 1000μg/kg까지 정맥투여 하였고, 독성을 나타내지 않았다.

급성 독성 및 반복 투여 독성 모두 최대 1000μg/kg의 플루시클로빈 투여량에 대해 평가하였고 독성이 관찰되지 않았으며, 이 용량은 인체에 적용할 경우 랫트의 결과로부터 161μg/kg, 개의 결과로부터 555μg/kg에 해당한다. 실제 인간에게 투여되는 기준으로써 2μg/mL 플루시클로빈의 양과 최대 단위투여량인 5mL를 반영하였을 때, 70kg의 사람에 대한 투여량은 약 0.14 μg/kg이다. 랫트의 NOAEL은 인간 투여량의 1,000배 이상이고, 개의 NOAEL은 인간 투여량의 거의 4,000배에 해당한다.

플루시클로빈과 주요 유연물질 OHACBC에 대하여 최대 1000μg/kg의 농도에서 In vivo 미세핵 검사 및 고농도에서 in vitro 돌연변이성 검사는 대사 활성화 유무와 관계없이 염색체의 구조적 이상성 변화 및 돌연

변이의 잠재성을 보여주지 않았다. 정맥 내 및 주사부위 자극성을 토끼에서 평가하였다. 조직 병리학적 평가에 기초하여, 플루시클로빈은 주사의 어느 경로에 의해 자극성 결과를 보이지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

15~25℃, 밀봉용기, 차폐용기(원자력법령에 따름), 제조시간으로부터 10시간

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(신약)**

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.1.18.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.4.2.	2021.4.2.	2021.4.2.	2021.4.7.	-
보완접수 일자	2021.7.26.	2021.7.26.	2021.7.26.	2021.7.26	-
최종처리 일자	2021.9.	-	-	-	-

[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(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 중 방사성의약품

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	△	△	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	×	○	×	○	○	

※ 개발국(미국)외 사용국이 있어 독성, 약리 면제 가능(관련: 허가규정 제28조제2항), [별표6]에 따라 진단용의약품의 경우 가교시험 면제 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 18F 방사성 표지 합성아미노산(플루시클로빈)으로서, 해당 성분은 LAT1 및 ASCT2 운반체에 의해 암세포로 활발히 운반됨. 또한 단밸질의 합성과정에 참여하지 않는 아미노산이며 동시에 소변으로의 대사가 제한적인 특징으로 인해 방광 내 흡수로 인하여 영상을 통한 시각화가 방해받지 않는 특징이 있음 (대표적인 PET 진단용 방사성의약품인 18F-FDG는 대부분 전립선암 세포의 느린 성장, FDG의 주된 대사 과정이 소변을 통한 대사에 의해 높은 방광 내 섭취로 인하여 전립선암 진단에 이용되지 않음)
- 신청 허가사항: 전반적으로 미국 허가사항을 바탕으로 작성됨
- 독성시험자료
  - 신청 품목은 방사선의약품(진단용)으로 '허가규정' [별표1]에 의거, 독성시험 중 단회투여독성시험자료가 제출되었으며, 랫드에서는 최소치사량은 1mg/kg 이상으로 확인됨. 랫드, 토끼 및 비글견에서 수행된 14일 반복투여 독성시험 결과에서도 최대 1mg/kg 까지 독성 양상이 관찰되지 않음. 해당 용량을 HED로 환산할 경우 랫드 기준 161.3ug/kg, 비글견 기준 555.6ug/kg에 해당하며, 신청된 용법·용량에 따른 투여용량(플루시클로빈 2ug/mL를 최대 5mL 투여) 반영할 때 60kg 체중 기준 사람 투여량은 약 0.167ug/kg임. 랫드에서의 NOAEL은 사람에서 투여량의 약 1000배에 해당하며 비글견에서의 NOAEL은 사람에서 투여량의 약 3300배에 해당함
  - 플루시클로빈과 유연물질(OHACBC)에 대한 유전독성 시험 결과 염색체의 구조적 이상성 변화 및 돌연변이의 잠재성 관찰되지 않음
  - 정맥 내 및 주사부위 자극성 평가 결과, 국소부위 자극성 없음
- 약리에 관한 자료
  - 효력시험 결과 동 주성분은 인간 전립선암 세포로 능동적으로 운반 및 섭취가 되는 것이 확인되며, 다양한 수용체에 대한 플루시클로빈 및 주요 유연물질 OHACBC의 결합을 평가한 결과 어떠한 비특이적 섭취는 관찰되지 않았음. 동 약물의 섭취에 주로 관여하는 운반체는 아미노산 운반체(AATs) 중 특히 LAT1 및 ASCT2 운반체에 의해 세포 내로 유입됨
  - 필수시험(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계)이 수행, hERG에서 미미한 영향이 관찰되었으나 in vivo 시험 결과를 종합할 때, 특별한 안전성 이슈는 확인되지 않음
  - In vitro assay에서 쥐, 비글견, 원숭이 및 인간의 간 미세체(human hepatic microsome)에서 플루시클로빈의 대사는 발생하지 않았으며, In vivo 시험에서도 대사에 대한 명확한 증거는 발견되지 않음. ADME 시험 결과 근육에서의 방사능 수준이 초기에는 높으며 피부, 혈액, 간 및 소장의 농도가 다른 장기 및 조직보다 높았음. 혈장 단백질에 결합하지 않았음. 대부분 배설은 소변으로 제거되었으며, 미량이 대변으로 배설됨
- 제출된 핵심 임상 3상 1편에서 사측은 계획된 임상시험 프로토콜에 따라 1차 유효성 평가변수의 통계적 가설을 입증하였으며, 별도의 임상(BED-002)을 통해 판독자 간 및 판독자 내 진단의 정확성을 확인하였음. 추가적으로 제출된 임상 3상 시험 결과를 검토한 결과 영상의 획득 방법, 판독자에 대한 교육이 진단에 중대한 영향을 미치는 것이 확인된 바, 추가적인 위해성 저감조치를 위해 전문가용 사용설명서와 함께 전문가용 온라인 교육 프로그램을 제출하였음
- 현재까지 전립선암 진단의 gold standard는 생검으로서 침습적인 방법이나, 동 신청품목은 PET/CT 진단의 비침습적 진단의 수단으로서 임상적 이익이 있을 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령

- 효능효과:

  다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.

  · 전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 성인 남성의 영상(PET) 확인

- 용법용량: <요약>

  · 적정 투여용량은 정맥주사로써 370MBq(10 mCi) 주사, 최대 투여 용량은 5mL

  · 이 약의 (흡수된 방사선량) 유효용량은 권장되는 투여량으로 계산할 때 방사선량은 370MBq이며 이는 8미리시버트에 해당함

- 대상환자 연령: 성인 (소아 환자에서의 안전성·유효성은 미확립)

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 FDA(2016.05.21.), 유럽 EMA (2017.05.22.) 품목 허가
- 외국 허가권자(Blue earth diagnostic, 아일랜드)와 국내 판매 계약을 맺어 안전성·유효성 및 품질 관련 자료를 허여받음

  * 18F(불소) 결합 방사성의약품의 경우 반감기가 110분이므로 수입 판매가 어려움

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전립선암의 진단 (회사 제출자료)

  - 최초 전립선암의 진단 및 치료 후 약 1/3 정도의 환자는 10-15 년 후에 재발을 경험하게됨 [Freedland, 2007, Simmons, 2007; Agarwal, 2008]. 대부분 재발의 확인은 혈액검사인 전립선 특정 항원 (PSA)의 지속적인 측정에 의한 수치 상승에 근거를 두고 있으며, 재발 위치를 확인하는 것은 최적 치료 방법의 선택을 위해 매우 중요함. 그러나 재발 부위의 식별을 위한 현재의 표준 영상진단 기술의 진단 정확도는 높지 않으며, CT/MRI 및 뼈 신티그래피를 포함하는 영상진단의 90%는 음성의 결과일 수 있음 [Choueiri, 2008]. 이러한 이유로 재발하는 전립선암의 더 정확하고 비침습적인 영상진단 기술의 개발이 필요함
  - 양전자 방출 단층 촬영 (PET)은 이미 오래전부터 사용된 비침습성, 분자영상 진단 기술임. 종양의 진단에서 기존에 사용한 PET용 방사성의약품은 주로 종양 세포의 증가된 물질의 대사 또는 수용체 분포를 영상화 하는 것임. 포도당 유사체인 [18F]플루오로-2-데옥시글루코스(FDG)는 가장 널리 사용되는 PET용 방사성의약품으로서 다양한 종양의 진단에 활용되고 있음 [FDA Review of F-18 FDG Positron Emission Tomography in the Evaluation of Malignancy, 1999]. 그러나 FDG는 일반적으로 대부분 전립선암 세포의 느린 성장, FDG의 주된 대사과정으로 소변을 통한 대사에 의한 높은 방광 내 섭취로 인하여 전립선암 진단을 위한 방사성의약품으로는 이용되지 않음
  - 이러한 문제를 해결하기 위해 정상 조직에 비해 종양 세포에서 증가된 아미노산 운반체를 영상화 할 수 있는 PET용 방사성의약품의 개발이 이루어짐 [Jager 2001; Laverman, 2002]. 광범위한 전임상 및 임상 연구를 통하여 아미노산 기반 방사성의약품을 활용한 PET 영상 기술이 전립선암의 진단에 활용이 가능함을 확인함 [Laverman, 2002; McConathy, 2012]. 이들은 다음 사항을 포함함: 불소-18로 방사성 표지되는 기능 (110분 반감기를 제공

하며, 임상 사용을 위해 더 실용적임), 암세포 또는 암의 악성 정도에 따라 증가된 아미노산 운반체 기질 여부 [Fuchs, 2005], 단백질 합성에 사용이 되지 않으며 소변으로의 배설이 제한적인 것을 포함 (단백질에 합성아미노산을 사용할 경우 발생될 수 있는 위험성의 차단)

- 플루시클로빈(18F)은 이러한 주요 특징을 모두 가지고 있는 합성 아미노산임. 아미노산 운반체(AATs), 특히 LAT1 및 ASCT2 운반체에 의해 세포로 활발히 운반되며 [Oka, 2012; Okudaira, 2011; Okudaira, 2013], 플루시클로빈(18F)은 대사되지 않고, 단백질 합성과정에 참여하지 않는 특징을 가지고 있음 [Okudaira,2011]. 플루시클로빈(18F)을 이용한 PET 영상 진단 연구는 플루시클로빈(18F)이 주변 정상 조직과 비교하여 전립선암으로 우선적으로 섭취되고, 영상을 통한 시각화가 플루시클로빈(18F)의 방광 흡수에 의해 방해받지 않는 것을 입증함 [Schuster, 2007]. 따라서 전립선암의 분자 영상진단을 위한 개발을 위한 적합한 방사성의약품으로 선택되었으며, 특히 치료 후 생화학적 재발이 있는 남성의 전립선암 진단을 위해 선택되었음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주사 부위 작용, 방사선 접촉에 따른 위험성(발암성 및 유전독성) 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 플루시클로빈 (18F)
- 일반명 : anti-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutane-1-carboxylic acid
- 분자식 : $C_5H_8F_{18}NO_2$ (132.13g/mol)
- 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)

- 멸균주사용수, 수산화나트륨, 시트르산나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 (잔류용매) ■ 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

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알, 고무마개	기준 내 적합
가혹시험	60℃		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 15~25℃, 밀봉용기, 차폐용기(원자력법령에 따름), 제조시간으로부터 10시간
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함을 확인함.
- 제출된 근거자료에 다라 신청 저장방법 및 사용기간(제조시간으로부터 10시간)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 면제 가능(미국, 유럽 허가)
- 전반적인 독성시험은 GLP에 준수하여 수행됨
- 신청 품목은 방사선의약품(진단용)으로 '허가규정' [별표1]에 의거, 독성시험 중 단회투여독성시험자료가 제출되었으며, 랫드에서는 최소치사량은 1mg/kg 이상으로 확인됨. 랫드, 토끼 및 비글견에서 수행된 14일 반복투여 독성시험 결과에서도 최대 1mg/kg 까지 독성 양상이 관찰되지 않음. 해당 용량을 HED로 환산할 경우 랫드 기준 161.3ug/kg, 비글견 기준 555.6ug/kg에 해당하며, 신청된 용법·용량에 따른 투여용량(플루시클로빈 2ug/mL를 최대 5mL 투여) 반영할 때 60kg 체중 기준 사람 투여량은 약 0.167ug/kg임. 랫드에서의 NOAEL은 사람에서의 투여량의 약 1,000배에 해당하며 비글견에서 NOAEL은 사람에서의 투여량의 약 3,300배에 해당함
- 플루시클로빈과 유연물질(OHACBC)에 대한 유전독성 시험 결과 염색체의 구조적 이상성 변화 및 돌연변이의 잠재성 관찰되지 않음
- 정맥 내 및 주사 부위 자극성 평가 결과, 국소 부위 자극성 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 면제 가능(미국, 유럽 허가)
- 효력시험

- in vitro 및 in vivo 시험에서 18F-플루시클로빈이 인간 전립선암 세포로 능동적 운반 및 섭취가 되는 것을 확인하였으며, 섭취에 주로 관여하는 운반체는 아미노산 운반체(AATs) 중 특히 LAT1 및 ASCT2 운반체에 의해 세포 내로 유입됨
- 18F-플루시클로빈은 대사되지 않으며, 단백질 합성과정에 활용되지 않음
- 정상조직과 비교할 때 전립선암 세포에 선택적으로 흡수되며 소변에 의한 방광 내 잔류로 인해 영상 판독에 영향을 미치지 않을 것으로 예측함
- 암 세포 내의 운반은 주요 유연물질인 OHACBC에 의한 영향을 받지 않을 것으로 판단됨
- 다른 약물 운반체에 의한 잠재적인 섭취 연구에서 흡수를 검토하는 연구, 특히 신장 배설 메커니즘에 관련된 운반체 연구에서 플루시클로빈은 어떠한 비특이적 운반을 보여주지 않음으로서 약리학적 약물 상호 작용에 대한 가능성은 낮을 것으로 예상됨

- 안전성약리시험

- 필수시험(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계)이 수행, hERG에서 미미한 영향이 관찰되었으나 in vivo 시험 결과를 종합할 때, 특별한 안전성 이슈는 확인되지 않음

- ADME

- In vitro assay에서 쥐, 비글견, 원숭이 및 인간 간 미세체(human hepatic microsome)에서 플루시클로빈의 대사는 발생하지 않았으며, In vivo 시험에서도 대사에 대한 명확한 증거는 발견되지 않음
- 분포시험 결과 근육에서의 방사능 수준이 초기에는 높으며 피부, 혈액, 간 및 소장의 농도가 다른 장기 및 조직보다 높았음. 난소 및 고환에 대한 분포는 상대적으로 낮았으며, 혈장 단백질에 결합하지 않았음. 성별 간의 차이가 관찰되었으나 임상적으로 남성에게 투여되는 약물인 바 유의미한 정보는 아님
- 대부분 배설은 소변으로 제거되었으며, 미량이 대변으로 배설됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출 (미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 11건 (1상 2건, 2상 5건, 3상 4건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 Emory R01임

6.3. 생물약제학시험

- 1상 2건

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
[GE148-001] A phase 1, open-label study to assess safety, biodistribution, and internal radiation dosimetry of GE-148 (18F) Injection in healthy volunteers, and to assess safety and investigate the imaging characteristics in subjects with prostate cancer						
1상	건강한 성인 및 전립선암 환자에서의 약물동태 확인	공개, 단회투여	건강한 성인 (3M, 3F) 6명, 전립선암 환자 6명	건강한 성인: 평균 154MBq 전립선암 환자: 평균 418MBq	단회	<1차> 단회 투여 시 건강한 성인 및 전립선암 환자에서의 안전성 <2차> 건강 성인에서의 IV 주사 후 분포를 확인하고 유효용량의 선정, 전립선암 환자의 생검 결과와의 대조를 통한 유효성 탐색, 전립선암 환자에서의 PK modeling, 시간에 따른 모약물의 생체 내 안정성 확인
[NMK36-P1] Open Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Radiation Dose of Single Intravenous Administration of NMK36 in Healthy Japanese Adult Male Volunteers						
1상	건강한 성인에서의 약물동태 확인	공개, 단회투여	건강한 성인(일본인, 20-35세) 6명	185MBq (평균 195.02 MBq, 174.4 ~201.4 범위)	단회	<1차> 단회 투여 시 건강한 성인에서의 안전성 확인 <2차> 건강 성인에서의 IV 주사 후 PK, 대사체 연구, OHACBC의 PK

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 2상 5건, 3상 4건

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
[GE-148-002, Oslo] A Phase 2, Open-label, Single-Center, Study to Assess GE-148 (18F) Injection Positron Emission Tomography (PET)						

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
Imaging to Detect Localized Prostate Cancer						
2상	proof of concept	공개, 단회투여	22(M) 국소 전립선암 환자	370MBq -평균 351MBq 투여	단회	플루시클로빈(18F)에 대한 소규모 파일럿 안전성 연구
	<결과 요약> -SAEs는 보고되지 않았으며, 투약을 중단하게 하는 TEAEs는 없었음. 전반적으로 내약성이 확보됨 -22명 중 3명(13.6%)에서 TEAE 보고, 소화불량 2건, 두통 1건으로 모두 경증이었음					
[NMK36-PC-P201, 일본] Open-Label Study for Initial Evaluation of the Safety and Efficacy of a Single Dose (Intravenous) of NMK36 in Patients with Prostate Cancer						
2상	안전성, 용량반응, 유효성	공개, 단회투여	10(M) 최초 전립선암 환자	87, 115, 153, 203, 270MBq 또는 185MBq	단회	플루시클로빈(18F)의 효능 및 안전성을 평가하는 소규모 파일럿 안전성 연구
	<결과 요약> -전이 부위에 대하여 기존의 진단 기법과 비교한 일치도는 용량 의존성이 확인되었으며, 전신 PET 촬영에서 203, 270MBq 용량에서 100% 일치가 확인되었으며, 골반 PET(185MBq)에서는 모두 일치함. 이는 방사선 흡수 정도(SUVmax)의 차이에 의한 것으로 판단됨 -시간에 따른 종양 부위 방사선 흡수 정도를 확인한 결과 투여 직후부터 5분 근처까지 흡수량이 증가하다가 이후 감소하는 경향이 관찰됨 -10명 중 2명(20%)에서 TEAE 보고, 증상은 졸림과 혈뇨였으나 그 증상은 경증이고 약물과 관련 없는 것으로 판단됨					
[NMK36-PC-P202, 일본] An open trial for exploratory assessment of the efficacy and safety of single administrations (intravenous) of NMK36 to prostate cancer patients						
2상	안전성, 유효성	공개, 단회투여	68(M) 생검을 통해 확진된 최초 전립선암 환자 -66명 완료	고용량군 185MBq±10% 저용량군 87MBq±10%	단회	플루시클로빈(18F) PET-CT의 진단 정확도에 대한 공개 연구 <1차 유효성 평가변수> -림프절 전이 환자에서 진단의 정확성 <2차 유효성 평가변수> -림프절 전이에서 민감도, 특이성, DR -뼈 전이에서 진단의 정확성 -림프절 전이에서 용량에 따른 진단의 정확성 등
	<결과 요약> -55건의 환자 기반 림프절 분석 set에서 플루시클로빈(18F) PET-CT과 CT의 정확성은 각각 85.5%(47건/55건), 87.3%(48건/55건)으로, 두 가지 진단 기법의 정확성은 통계적으로 유의적인 차이가 없었음. PPS 결과도 유사하였음 -환자 기반 림프절 분석에서 플루시클로빈(18F) PET-CT의 민감도와 특이성은 65.0%와 97.1%로서, CT의 민감도와 특이성인 65.0%와 100%와 비교할 때 유의적인 차이점이 관찰되지 않음 -region 기반 림프절 분석에서 플루시클로빈(18F) PET-CT의 민감도와 특이성, 진단율은 64.5%와 99.6%, 95.5%로서, CT의 71.0%, 100.0%, 96.6%와 유사하였음 -저용량군과 고용량군에서 진단의 정확성은 유의적인 차이가 확인되지 않음 -플루시클로빈(18F) PET-CT(95% CI)의 PPV, NPV, 민감도 및 특이도는 92.9%(66.1, 99.8), 82.9%(67.9, 92.8), 65%(40.8, 84.6) 및 97.1%(85.1, 99.9)였음 -99mTc-HMDP 또는 99mTc-MDP(555~740MBq)를 사용한 뼈 신티그래피 및 조영제사용 CT를 사용하여 진단된 뼈 전이 병변과 플루시클로빈(18F) PET-CT를 사용하여 확인된 뼈 전이 병변의 비교, 표준 영상 검사방법을 사용하여 얻은 결과와 비교한 결과 플루시클로빈(18F) PET-CT는 각각 뼈 전이 병변 진단을 위한 PPV, NPV, 민감도 및 특이도는 61.1%, 91.7%, 73.3%, 83.3% -68명 중 6명(8.8%)에서 TEAE 보고, 비인두염 3건(4.4%), 백혈구수 증가, 소변 중 당 수치 증가, 혈액					

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	피브리노겐 증가 및 혈뇨가 각각 1건(1.5%) 포함 -모든 증상은 경미하며 별다른 조치 없이 회복되었음					
[NMK36-BT-P201, 일본] Open exploratory study of the safety and efficacy of NMK36 single administration (intravenous) in patients clinically diagnosed with brain tumour						
2상	안전성, 유효성	공개, 단회투여	2(M), 3(F)	185MBq -200-214.9MBq 투여	단회	뇌 암 환자에서 플루시클로빈(18F) PET-CT 진단의 안전성 및 유효성의 탐색적 확인
	<결과 요약> -병리학적 진단과 MRI 진단의 일치는 82.8%(24/29), 10분, 30분, 50분 시점에서 병리학적 진단과 플루시클로빈(18F) PET-CT 진단의 일치는 86.2%(25/29), 89.7%(26/29), 93.1%(27/29) 이었음 -5명 중 2명이 3가지 부작용을 보고(2건의 두통, 1건의 몸살 기운), 모두 경증이었음					
[NMK36-BT-P202, 일본] An open trial for exploratory assessment of the efficacy and safety of single (intravenous) administrations of NMK36 to patients who were clinically suspected of having high-grade glioma or low-grade glioma						
2상	안전성, 유효성	공개, 단회투여	40명 -high-grade glioma 21명 -low-grade glioma 19명	고용량군 270MBq±10% 저용량군 127MBq±10% (1:1)	단회	신경교종 환자에서 플루시클로빈(18F) PET-CT 진단의 안전성 및 유효성의 탐색적 확인 <1차 유효성 평가변수> -플루시클로빈(18F)의 PPV
	<결과 요약> -26개 병소에서 평가된 결과 PPV는 100%(95% CI 86.8-100.0%) -40명 중 7명이 12가지 부작용을 보고(2건의 두통, 1건의 불쾌감), 심각한 이상반응은 관찰되지 않음					
[BED-001-R01, Emory] Pivotal study 18F-FACBC PET-CT for the Detection and Staging of Recurrent Prostate Carcinoma						
3상	안전성, 유효성 후향적, 관찰연구	공개, 단회투여	115(M) PSA 상승에 의해 생화학적으 재발이 의심되는 전립선암 환자	공복, 370MBq -162-485MBq 투여	단회	<1차 유효성 평가변수> -The PPV of fluciclovine (18F) PET-CT, using biopsy as SOT <2차 유효성 평가변수> -detection rate (DR), sensitivity (Sens), specificity (Spec) and NPV at patient and lesion/region level
	<결과 요약> -동 제제의 PPV는 환자별 79.3%, 부위별 전립선 67.9%, 전립선 외 95.8, 93.1% -특이성 결과: 환자별 38.7%, 병변별 61.5%, 부위별 중 전립선 부위 30.8% -1차 SOT(생검)을 기준으로한 민감도는 환자별과 부위별 모두 90%를 상위했으며 통계적으로 유의적이었음($p<0.0001$) -PSA 수치별 하위분석 결과 PSA 수치가 증가할 경우 PPV와 NPV, Sensitivity, DR은 증가하였으며, Specifity는 감소하는 경향이 관찰됨 -이상반응의 경우 115명 중 4명(5.1%) 환자에서 AE가 보고되었으며, 대부분 경증이었음					
[BED-001, Bologna] Supportive data ANTI-3-18F-FACBC(anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) in comparison to 11C-choline PET/CT in the evaluation of subjects with suspected prostate cancer relapse						
3상	안전성, 유효성 후향적, 관찰연구 (대조군: 11C Choline)	공개, 단회투여	91(M) (총 3명 제외, 2명 동의 철회, 1명 자료 접근 부족으로 총 88명 분석)	370MBq (평균 355.33, 중앙값 355.0) 11C-Choline 3.4MBq/kg	단회	PET와 11C-콜린 PET-CT와의 진단율 비교 <1차 유효성 평가변수> -The PPV of fluciclovine (18F) PET-CT, using 11C-choline imaging findings as standard of truth (SOT) <2차 유효성 평가변수>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
						-detection rate (DR), sensitivity (Sens), specificity (Spec) and NPV
	<결과 요약> -이상반응의 경우 88명 중 14명의 환자에서 15건의 AE가 보고되었으며 대부분 경증이었음					
[BED-002] A Study to Conduct a Blinded Image Evaluation of Fluciclovine (18F) PET Images and to Evaluate Reader Training for the Interpretation and Inter-Rater Reproducibility of Reading Fluciclovine (18F) PET Scans						
3상	BED-001 시험 결과 image의 이중맹검 분석	-	198(M)	-	단회	<1차 유효성 평가변수> -진단능으로서 개별 영상판독자로부터 얻어진 PPV, NPV, Sens, Spec, DR와 함께 이전 생검 결과(Emory) 또는 11C-콜린 결과(Bologna)와 비교할 때의 전반적인 일치도(2/3 readers concordance) -재현성으로서 inter-reader kappa <2차 유효성 평가변수> -판독자내 재현성으로서 intra-reader kappa -임상 Sites vs 이중맹검 판독의 일치
	<결과 요약> <유효성-Emory> -1차 SOT(생검)와 비교할 때, 전반적으로 병변 수준에서 PPV와 NPV는 모두 50%를 초과하였으며, 민감도 및 특이도는 2/3 판독자에서는 50%를 초과하였음 -2차 SOT와 비교할 때, PPV와 민감도는 부위별, 환자별 모두에서 판독자 3명 각각 모두 통계 가설 50%를 초과하였으나, NPV와 특이성은 일관된 결과가 관찰되지 않음 -판독자 간(inter) 판독의 정확성 카파는 일반적으로 3인 이상에서 Fleiss' Kappa, 2인에서 Cohen's Kappa을 활용하며 이는 본 시험에서도 동일하게 적용됨. 판독자간의 전반적인 일치도는 병변 수준에서 세 명의 판독자의 모든 판독의 결과의 비교 결과 Kappa value 0.54로, 부위별에서는 전립선 부위에서 0.50, 전립선 외 부위에서 0.57로 전반적으로 0.5 이상이 확인됨. 환자별 Kappa는 0.36이었음 -판독자 내(intra) 판독의 정확성은 3명의 판독자 모두에서 0.5 이상으로 확인됨 -이전 on site read와의 일치를 확인할 때에는 전반적으로 75% 이상의 일치도에 Kappa 0.46-0.65 <유효성-Bologna> -11C-콜린 결과와 비교할 때 모든 판독자는 병변 수준에서 98% 이상 일치율을 보였으나, Kappa 값은 0.32-0.37 수준으로 낮게 확인됨 -판독자 간(inter) 판독의 일치도는 98.7%, 51.0%, 77.1%, 50.0%로 Kappa 0.42, 0.25, 0.60 및 0.35임 -판독자 내(intra) 판독의 일치도는 100.0%, 정확성은 3명의 판독자 모두에서 0.5 이상으로 확인됨 -이전 on site read와의 일치를 확인할 때 전반적으로 74.0% 이상, Kappa 0.43-0.60 수준이었음					
[BED-007] A Study to Conduct an Image Evaluation of 11C Choline PET Images						
3상	BED-001 시험 image의 이중맹검 분석 (002 시험 결과와의 비교)	-	86(M)	-	단회	<1차 유효성 평가변수> -진단능으로서 독립된 영상판독자의 결과와 11C-콜린 결과(Bologna)와 비교할 때의 일치도 및 BED-002의 BIE 결과와의 일치도
	<결과 요약> -BED-002의 판독자 3명과의 병변 수준에서 일치도는 각각 98.62%, 98.73%, 98.81%로 높은 수준이었으나, Cohen's Kappa 0.27, 0.37, 0.23으로 전반적으로 낮은 결과를 확인함 -부위별 판독에서도 전립선 부위에서 일치도는 61.29%, 74.19%, 78.49%, Kappa는 0.21, 0.40, 0.37 이었음. 골반 림프선 부위에서 일치도는 86.02%, 86.02%, 84.95%, Kappa는 0.44, 0.51, 0.39 이었음. 뼈 또는 연조직 부위에서					

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	일치도는 84.95%, 86.02%, 86.02%, Kappa는 0.38, 0.48, 0.44 이었음. 전립선 외 부위에서 일치도는 77.42%, 78.49%, 77.42%, Kappa는 0.40, 0.48, 0.43 이었음 -환자 기준에서의 일치도는 60.22%, 69.89%, 68.82%, Kappa는 0.22, 0.41, 0.38 이었음 -BED-002의 11C-콜린 영상에 대한 판독 결과와 BED-007의 11C-콜린 영상에 대한 판독 결과의 일치도를 확인한 결과, 병변 수준과 환자수준 Kappa는 0.39, 0.47이었음 -전반적으로 BED-002 결과와 BED-007 결과의 비교 결과는 모순적으로 일치도는 높은 수준인데 반해 Kappa 값은 낮게 확인되었음					

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **(BED-001-R01, Emory)**

1) 시험목적: 국소적 전립선암의 명확한 치료 후 재발이 의심되는 환자 대상으로 한 플루시클로빈(18F)의 진단 성능에 대한 전향적, 비교연구
2) 가설: 전립선암 생검 결과와의 양성 일치도 H0(귀무가설)=0.50 및 H1(대립가설)=≥0.50
3) 선정기준
 - 18세 이상, 국소 전립선암의 치료 후 재발이 의심되는 전립선암 환자로서
 - 최초 진단 시 국소형(T1c, T2 또는 T3) 전립선암으로서 명확한 치료(definitive therapy)로서 지난 2년 이전에 brachytherapy(방사성 동위 원소를 이용한 근접치료), cryotherapy(냉동요법) 또는 external beam radiation 치료를 받은 환자
 - 전립선암의 재발이 의심되는 환자로서 아래의 PSA elevation이 있는 경우로
  ① 3번 연속 측정한 PSA 수치가 증가한 경우 및/또는
  ② 방사선요법 이후 PSA 측정값 2.0ng/mL 이상 증가한 경우 및/또는
  ③ 전립선 절제술 이후 PSA 측정값이 0.3ng/mL 이상인 경우
4) 투여방법
 - 계획된 투여량: 공복, 플루시클로빈(18F) 370 MBq를 1-2분에 걸쳐 iv 투여
 - 실제 투여량: 플루시클로빈(18F) 투여범위 161.7-484.7 MBq, 중앙값 362 MBq
5) 영상획득: 플루시클로빈을 2분에 걸쳐서 정맥주사 한 후, 3분간은 혈액 웅덩이의 방사능 소실을 진행하고, Discovery DLS 또는 690 PET-CT scanner (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin)로 복부에서 골반 부위의 PET-CT 영상 획득을 5~16분(초기), 17~28분(지연 1), 29~40분(지연 2) 실시함
6) 영상 판독방법: 판독에 관한 세부 자료 제출
 - David Schuster 또는 Schuster 교수에 의해 교육을 받은 핵의학 연구원에 의해 주로 판독되었으며, 연구 기간 동안 영상 및 조직검사 결과는 판독하는 핵의학 의사들에게 제공됨
7) 평가변수
 - 1차 유효성 평가변수: 생검 결과와의 양성 일치도(PPV)
 - 2차 유효성 평가변수: 생검 결과와의 음성 일치도(NPV), 민감도, 특이도, 진단율
  다른 진단 기법(2차 SOT, Ultrasound, CT, PET-CT(Prostascint® 등 포함), MRI, 뼈 스캔 등)과의 PPV, NPV, 민감도, 특이도, 진단율
8) 피험자수 산정 근거
 - 계획된 피험자 수: 128명

- 검정력 0.94, 플루시클로빈(18F)에 대해 예상된 민감도 및 특이도는 0.9를 상외할 것으로 예측되는 수준으로, 실제 분석이 수행된 수(105명)는 계획된 수준에서 약 15% 정도 낮은 숫자로서, 해당 수치에서는 최소 검정력 0.8, 민감도 및 특이도 0.9 이상으로 예상됨

9) 시험 결과

- 평균 66.6세, 중앙값 67세 (19% 흑인, 그 외 백인)
- 평균 PSA 수치 5.86ng/mL, 중앙값 2.92ng/mL
- 98명의 대상자에서 PSA가 2배로 증가하는 시간(PSA doubling time, PSA-DT)는 평균 12개월, 중앙값 8.69개월
- 전립선암 진단 관련: 생검 결과(1차 SOT)와 비교할 수 있는 경우 105명, 2차 SOT와 비교할 수 있는 경우 125명
- (유효성) 1차 SOT(생검)을 기준으로 한 PPV(1차 유효성 평가변수)는 통계 가설인 50%를 넘으며, 각 PPV는 환자별 79.3%, 부위별 전립선 67.9%, 전립선 외 95.8, 93.1%이었음. 민감도는 환자별과 부위별 모두 90%를 상위하였으며 통계적으로 유의적이었음($p<0.0001$). 반면 특이도 결과는 환자별 38.7%, 병변별 61.5%, 부위별 중 전립선 부위 30.8%이었음
- (안전성) 이상반응은 115명 중 4명(5.1%) 환자에서 AE가 보고되었으며, 대부분 별도의 조치 없이 해소되었으며 그 수준이 경증이었음

- **(BED-002)**

1) 시험목적: 개별 영상 판독자로부터 얻어진 PPV, NPV, Sens, Spec, DR와 함께 이전 생검 결과(Emory) 또는 11C-콜린 결과(Bologna)와 비교할 때의 전반적인 일치도(2/3 readers concordance) 확인과 함께 판독자간 및 판독자 내 판독의 정확성(Kappa) 확인
2) 가설: 이전에 플루시클로빈(18F) 판독의 경험이 없는 연구자에게 판독 교육 프로그램을 수행할 경우, 과거 임상정보를 알 수 없는 핵의학 의사(각 영상은 환자에 대한 과거의 자료 없이 독립적으로 판독)들에 의한 재판독, 이전 조직병리학(Emory), 11C-콜린(Bologna) 결과와 양성 일치도 H0(귀무가설)=0.50 및 H1(대립가설)=≥0.50
3) 분석대상: 기존 임상시험 3상 시험을 통해 수집된 이미지 중 공유가 가능한 영상으로서 Emory(BED-001-R01) 또는 Bologna(BED-001) 자료 또는 Oslo(GE-148-002) 자료
4) 영상 판독방법: 판독에 관한 세부 자료 제출

- 판독자들은 의심되는 악성종양과 관련된 생리학적 또는 비생리학적 섭취 패턴을 설명하는 판독 교육 세션에 참석, 숙련도 평가를 수행한 뒤 해당 영상 세트에 대해 80%의 일치가 되지 않을 경우, 반복 교육이 수행(3명의 판독자는 모두 1차 테스트에 달성)
- 양성 및 음성은 3명의 다른 판독자(핵의학 전문의로 독립된 평가자임)에 의한 판독 결과의 다수결(2/3 이상 일치)로 결정함

5) 평가변수

- 1차 유효성 평가변수:

  ① Diagnostic performance: 진단능으로서 개별 영상 판독자로부터 얻어진 PPV, NPV, Sens, Spec, DR와 함께 이전 생검 결과(Emory) 또는 11C-콜린 결과(Bologna)와 비교할 때의 전반적인 일치도(2/3 readers concordance)

  ② Read reproducibility: 판독자 간 재현성(inter-reader kappa)

- 2차 유효성 평가변수: 판독자 내 재현성(intra-reader kappa), 임상 Sites vs 이중맹검 판독의 일치도

6) 시험 결과

- (유효성-Emory) 1차 SOT(생검)와 비교할 때,

  ① 병변 수준에서 PPV와 NPV는 모두 50%를 초과하였으며, 민감도 및 특이도는 2/3의 판독자에서 50% 초과.

진단율은 전반적으로 38.9%이며, 가장 높은 DR은 판독자1에서 47.7%, 가장 낮은 DR은 판독자3에서 29.6%로 확인됨

② 부위별 분석에서 전립선 부위에서 PPV와 NPV는 모두 50%를 초과하는 높은 수치가 나왔으며, 민감도 또한 50% 초과. 진단율은 약 75%이었음. 그러나 특이도에서 전체 48.7%로 1/3에서만 50%를 초과하였음. 골반 림프 부위에서 PPV와 민감도는 모두 50%를 초과하였으며, NPV는 SOT 음성이 없음에 따라 분석이 불가능하였음. 전반적인 진단율은 87.5%였음. 전립선 외 부위 중 Other Nodal, Bone 또는 Soft Tissues에서 PPV와 민감도 50% 이상, 진단율 61.5%였으며, 그 밖의 전립선 외 부위는 PPV와 민감도는 모두 50%를 초과하였으며, NPV는 SOT 음성이 없음에 따라 분석이 불가능하였음

③ 환자별 분석에서 PPV, NPV 및 민감도는 50%를 월등하게 상외 하였으나, 특이도에서 전체 35.7%로 1/3에서만 50%를 초과하였음. 전반적인 진단율은 84.3%였음

- (유효성-Emory) 판독자 간(inter) 판독의 정확성 카파는 병변별, 부위별 및 환자별 결과의 일치도 모두 70% 이상이었음. 판독의 일치도 Kappa는 병변별 0.54, 부위별 0.50, 0.57로 0.5 이상이었으나, 환자별 Kappa는 0.36 이었음. 판독자 내(intra) 판독의 일치도는 모두 0.5 이상으로 확인됨

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

- 제출 (상기 요약표 참조)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 제출 (상기 요약표 참조)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- Emory에서의 시험과 Bologna에서의 시험 결과가 서로 다르게 확인된 사유를 분석한 결과, 선정기준에서 Bologna 시험의 경우 '이전에 전립선 절제술 및/또는 방사성 치료'를 받은 환자로서 전립선암의 재발이 의심되는 환자들만 연구 대상자로 선정하였기 때문에 영상의 획득 시기에 PSA 수치가 다른 연구센터에서보다 현저하게 낮았음. 이를 확인하기 위하여 PSA 수치 별로 통합하여 진단율을 비교한 결과, PSA 수치가 높아짐에 따라 진단율이 증가하였음을 확인하였음 (사용상 주의사항 중 해당 내용 기재)
- 또한 Bologna 시험에서의 영상 수집 프로토콜은 방사능 카운트가 낮았던 측면이 확인되어 낮은 수준이 영상이 얻어졌음. 따라서 해당 위해성 완화 조치로서 실제 임상 환경에서 판독자들에 대한 교육 프로그램 수행 예정

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 제출. US 시판 후 보고(4년) 자료에 따르면 동 약물을 사용한 98,583명의 환자 중 위음성, 위양성 및 비정상적 섭취에 대한 보고는 120건으로 보고된 이미지 해석 오류 중 심각한 것으로 간주된 것은 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목의 효능·효과 설정에서 일차적인 목적은 생화학적으로 재발한 전립선에서 플루시클로빈(18F)의 진단 성능의 평가임
  - Study R01은 재발성 전립선암의 부위를 식별하는 플루시클로빈(18F) PET의 정확도를 측정하고, 국소적 및 환자 전신의 수준에서 병리학적 결과와 PET 영상과의 비교연구로 수행되었으며, 이 기관에서의 결과는 플루시클로빈

(18F) PET를 다른 영상 기술과 비교한 결과 역시 포함하고 있음. 이탈리아 볼로냐 대학에서 실시한 연구는 전립선암의 생화학적인 재발 환자 대상으로 플루시클로빈(18F) PET과 11C-콜린 PET의 비교연구였음

- 연구 PET 영상의 판독을 위하여 영상 판독 평가를 수행하기 전에 교육 프로그램을 수행하였음. 이 교육은 향후 플루시클로빈(18F)이 품목허가 이후 판매되면 새로운 핵의학 전문의를 위한 판독 교육 프로그램으로 활용할 예정임. 이중맹검 재판독 수행으로부터의 결과는 과거 임상 정보를 알 수 없는 핵의학 의사들에 의한 판독 결과로서 BED-002 연구로 수집되었으며, 각각의 판독 결과는 기존의 a)조직병리학(Emory) 및 b)11C-콜린 PET(볼로냐)와 비교되었음

- 재발성 전립선암 진단을 위한 플루시클로빈(18F)의 전체적인 진단율은 67.7%(403/595)로, 볼로냐 대학의 43.3%에서 Aleris 병원의 84.1%에 이르는 진단율 범위를 보였음. 진단율의 차이는 개별 센터에서 환자 특성 및 영상획득 프로토콜의 차이에 기인된 것으로 추정됨
- Study R01에서 총 115명의 환자에서 128건의 검사가 수행되었음. 전립선 조직에서 종양의 존재 유무에 대한 기준은 직장 초음파(trans-rectal ultrasound: TRUS)에 의한 생검 조직 채취에 의해 결정되었음. 조직 생검을 못할 경우는 음성(negative)으로 간주하였으나, 이러한 결과는 전립선 또는 전립선 조직에 대해 치료 후 지속적인 PSA 혈액검사가 유지될 경우를 말함. 전립선 외 조직에 대한 질병의 기준은 림프절의 조직 생검과 적어도 2개 이상의 영상 검사(CT, MRI, bone scan)을 통해 확인하였음. 진양성(true positive)는 조직검사 결과 및 영상검사 결과가 모두 일치할 경우로 정의하였음

- 양성 및 음성 예측도 값, 민감도 및 특이도 분석의 결과는 BED-001 eCRF에 병변의 위치, 지역 및 환자정보와 같이 기록되었음. 이러한 분석의 결과 플루시클로빈(18F)은 재발한 전립선암의 진단에 충분한 결과를 보여주었음

- 볼로냐와 오슬로에서 수집된 데이터 세트의 일부 환자들은 플루시클로빈(18F) PET 시행 후 조직 생검을 받았으며, 조직 생검 결과와 영상 결과의 비교가 가능하였음. 비교를 위한 대상자 수는 충분하였으며, 이들 자료는 에모리 대학병원에서 얻어진 연구 결과의 광범위하게 일치하였으며, 특히 PPV와 민감도에서 매우 유사한 결과를 보여줌
- Study BED-002를 통해 이전에 플루시클로빈(18F) 판독의 경험이 없는 연구자에게 판독 교육 프로그램의 성공 여부와 함께 에모리와 볼로냐 대학에서 수행된 재발성 전립선암에 대한 2가지 예비 연구에 대해 이전에 수행된 프로토콜, BED-001로부터의 조직 병리 결과와의 비교 및 11C-콜린 PET-CT와의 결과 비교를 위하여 맹검법에 의한 영상판독(BIE)을 수행함. 각각의 영상은 환자에 대한 과거의 자료 없이 독립적으로 판독이 되었기 때문에, 이들 결과는 각각의 환자에 대한 정보를 알고 있는 연구사이트에서의 판독과 달리 편향된 결과 도출을 방지할 수 있음

- 에모리 대학 데이터 세트에 대한 맹검법에 의한 판독(BIE)과 조직병리학 결과 비교는 BED-001 프로토콜에서의 결과와 일치하였음. 영상의 민감도와 특이도가 전체적으로 50%를 크게 초과하고 맹검법을 적용한 판독자와의 일치가 2/3 이상이었음. 병변 부위 및 환자 전체에 대한 진단 성능 평가는 BED-001에서 판독분석 결과의 매우 유사한 결과를 보임

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목은 아래의 환자에 대한 안전성 자료를 포함함
  - 건강한 지원자 12명: 남성 9명, 여성 3명
  - 재발성 전립선암으로 진단된 596명의 남성
  - 원발성(최초로 진단된) 전립선암으로 진단된 201명의 남성
  - 다른 유형의 암 (유방암 (n=9), 부갑상선 선종 (n=3), 신경교종 (n=14) 및 기타 (n=2)로 진단된 28명의 환자
- 플루시클로빈(18F)의 투여량은 94에서 485 MBq까지 다양하며, 대다수의 피험자가 약 370 MBq의 플루시클로빈

(18F)을 투여받음. 대부분은 1회 투여, 50명의 피험자가 1회 이상의 투여를 받음

- 임상시험에서 심각한 부작용은 보고되지 않았음. BED-001에서, 2명의 환자는 플루시클로빈(18F) 투여 1달 후 심각한 부작용이 보고되었음. 한 환자의 경우 전체적인 전립선 절제술 시행 후 수혈이 필요할 정도의 출혈 및 폐색전증에 의한 재수술의 부작용을 겪었으며, 이러한 사건은 병원 입원 기간을 연장하는 원인이 되었으나, 환자는 결국 회복되었음. 그러나 어느 것도 플루시클로빈(18F)과 연관 있는 부작용으로 고려되지는 않았음. 두 번째 환자는 플루시클로빈(18F)을 투여받은 후 34일 후에 심한 고혈압을 경험한 후 병원에 입원하였으며, 과거 고혈압 병력이 있는 피험자는 병원에 입원, 회복 후 2일 이내에 퇴원하였음. 플루시클로빈(18F)과 연관 있는 부작용으로 고려되지는 않았음
- 이 연구에서 투여를 조기에 중단시킬 정도의 부작용은 보고되지 않음
- 혈액검사 결과에서 일부의 변화가 관찰되었으나 건강한 지원자 또는 전립선암 환자에게 플루시클로빈(18F) 투여에 따라 지속적인 또는 임상적으로 유의한 혈액검사 결과 수치의 변화는 관찰되지 않음. 대부분은 혈액검사 정상 범위 내에서의 변화였음. 전립선암을 가진 몇몇 환자에서 혈청 크레아티닌의 일시적인 증가(GE148-002), urea의 일시적인 증가(NMK36-PC-201)가 관찰되었음. 그러나 이러한 결과들은 신장 기능에 대한 플루시클로빈(18F)의 영향보다는 플루시클로빈(18F) 투여 이전에 환자의 탈수증상과 관련이 있는 것으로 판단되었음. 안전성 자료 수집에 보고된 사례 중 소변 검사에 이상이 발생한 경우는 없음
- 활력징후 또는 심전도에 유의한 변화는 관찰되지 않음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 개요
  - 전립선암은 남성에서 가장 흔한 악성종양으로, 일생 동안 7명의 남성 중 1명에 영향을 미치며, 폐암과 같이 암 관련 사망의 두 번째로 가장 빈번한 원인임. 미국 암 학회는 2015년에만 약 221,000건의 사례가 인식되고 이 질병으로 인한 사망자가 약 27,500명에 달할 것으로 추정하고 있음. 비록 최초 진단된 전립선암의 대부분은 성공적으로 치료되나, 전립선암의 재발은 치료 후 10-15년 기간 동안에 적어도 1번 이상의 재발을 경험하는 환자가 전체의 1/3에 도달할 정도로 일반적이며, 전립선암의 재발은 일반적으로 치료 후 혈액 중 PSA 수치의 상승으로 인식됨
  - 전체적인 전립선 절제술에 이어 PSA는 0으로 떨어지지만, 이후 점진적인 PSA의 상승은 임상적으로 유의한 것으로 간주 될 수 있음. 방사선 치료 요법 후, PSA 수치의 명확한 상승 또한 재발의 의미를 갖게 됨. 이와 같은 생화학적 전립선암 재발의 경우, 환자의 영상진단은 종양의 위치 확인을 통해 적절한 치료법의 선택을 위해 이용됨
  - 생화학적 전립선암의 재발을 가진 환자의 진단은 일반적으로 MRI 및/또는 CT 및 뼈 영상(감마-신티그라피)을 통해 이루어짐. MRI 및 CT 검사는 영상을 획득하는 방법에 따라 전립선 내, 국소 또는 원거리 림프절 및 일부 원위 전이에서 재발을 식별하는 데 기여할 수 있으며, 뼈 검사는 일반적으로 뼈 전이를 배제하는 데 사용됨. 다양한 의학 전문가 집단은 재발 부위의 검출을 위한 영상의 사용에 관한 평가지침을 제공하고 있음. 치료의 방법과 시기를 결정할 때 재발의 위치를 확인하고, 적절한 경우 조직학적 확인을 얻는 것이 중요함
- 유익성
  - 동 품목허가 신청에서 제공된 정보는 상당히 광범위하며, 추가적으로 플루시클로빈(18F) 영상과 조직병리학적 검사 결과와 비교한(에모리 대학) 두 개의 전향적 연구 결과, 11C-콜린(볼로냐 대학)과의 비교한 연구 결과가 포함되어 있으며, 추가로 노르웨이의 두 센터에서 경험에서 얻은 데이터를 식별하고 제공함(Oslo). 생화학적으로 재발한 전립선암 환자 596명의 데이터 수집하였으며, 조직병리학 결과 및 다른 영상진단 방법의 결과와 비교를

실시함. 또한 이를 맹검법에 의한 평가를 실시하여 두 연구센터의 영상 진단 성능에 대한 정보와 결과를 비교할 수 있는 정보를 제공함

- 그 결과 플루시클로빈(18F)은 생화학적으로 재발한 전립선암을 진단하기에 좋은 약리학적 특징을 가지고 있었음. 악성 조직에 빠른 섭취를 통해 주사 후 빠른 영상 획득이 가능하며, 긴 동위원소 반감기로 인하여 핵의학과 사용을 용이하게 함. 사용된 PET-CT 스캐너의 유형에 따라 영상 품질을 보장하고 판독하기 어려울 수 있는 낮은 카운트의 방사능 수집을 피하기 위해 bed당 최소 3분 이상 방사능 카운트를 수집해야 함
- 생화학적 재발 전립선암에 대해 플루시클로빈(18F) PET-CT는 병변 수준에서, 병리학적 검사 결과와 비교할 때 높은 PPV, NPV, 민감도 및 특이도를 보여줌. 임상연구 사이트에서 수행한 부분적 생검 결과와 플루시클로빈(18F) PET-CT 검사의 판독과 맹검법에 의한 평가는 모두 유사한 결과를 보였으며, 이러한 결과의 종합은 영상 판독과 진단성능에 대한 높은 재현성을 확인할 수 있었음. 에모리 대학 사이트에서 370 MBq의 플루시클로빈(18F)을 주입한 후 15분 이내에 획득한 PET-CT 영상의 판독에 대한 높은 판독자 내와 판독자 간의 일치가 있었고, 이러한 영상획득 방법이 임상 사용에 적합하다는 것을 의미함. 스캔 성능의 하위(2차) 그룹 비교는 매우 낮은 PSA(<0.79ng/mL)를 가진 환자가 더 높은 PSA 값을 가진 환자보다 낮은 진단 검출률을 가질 수 있음
- 플루시클로빈(18F)은 모든 임상 연구에서 대상자에 대해 투여 후 소수의 대상자에서만 주사 부위 통증, 홍반 등을 동반하였음(투여받은 환자의 ≤0.2%)

- 위해성
  - 플루시클로빈(18F) PET-CT와 11C-콜린에 대한 진단 성능의 비교 평가가 볼로냐 대학에서 수행되었음. 볼로냐 대학의 플루시클로빈(18F) PET-CT 영상의 맹검법에 의한 판독결과는 에모리 대학의 판독 결과 만큼 일치하지 않았음. 이러한 사항의 이유는 볼로냐 대학의 영상 획득 스캐너에서 최적의 영상 획득 프로토콜이 아닌 bed 당 짧은(2분) 영상 획득 시간의 문제일 가능성이 높다고 결론을 내렸음. 에모리와 오슬로 대학으로부터 제공된 매우 유사한 영상은 맹검법에 의한 판독자와 연구사이트에서의 판독자와의 일치가 더 높았고, 맹검법 판독에서의 어려움을 감안할 때 에모리 대학에서의 영상 획득 프로토콜이 임상 적용에 더 적합할 것으로 예상됨
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 현재까지 전립선암 진단의 gold standard는 생검으로 침습적인 방법이나, 동 신청품목은 PET/CT 진단의 비침습적 진단의 수단으로서 임상적 이익이 있을 것으로 판단됨
  - 다만 영상의 획득 방법, 판독자에 대한 교육이 진단에 중대한 영향을 미치는 것이 제출된 자료를 통해 확인된 바, 위해성 관리계획을 통해 해당 부분에 대해 보완하고자 제출됨

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당없음(방사성 의약품, '허가규정' [별표 6] 진단용 의약품 해당)

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 건강한 성인에서 수행된 2편의 임상((GE148-001; NMK36-P1)을 통하여 분포 및 방사능 피폭의 정도(Dosimetry)를 측정하여 제출함
  - 일반적으로 투여되는 방사선량 370 MBq(10 mCi)에 대하여 췌장, 심장벽, 자궁벽으로 가장 높은 방사선 용량이 전달되고 그 값은 각각 38 mGy, 19 mGy, 17 mGy이며, 유효선량은 약 22 (microSv/MBq)였음. 이는 기허가된

방사성 의약품의 노출과 비교할 때 유사한 수준임

- 기허가 진단용 PET 방사성 의약품 중 대표적인 품목 18F-FDG 주사액 70kg 기준 용량인 185-370 MBq를 고려하여 주입량을 설정하였으며, 다양한 투여용량에서 특정된 효능 평가 임상 NMK36-PC-P201에서 전이 부위에 대하여 기존의 진단 기법과 비교한 일치도는 용량 의존성이 확인되었으며, 전신 PET 촬영에서 203, 270 MBq 용량에서 100% 일치가 확인됨. 이는 방사선 흡수 정도(SUVmax)의 차이에 의한 것으로 판단됨
- 측정 방법은 기존의 비임상 및 임상 1, 2상 시험에서 동 약물이 2분 이내에 혈액 및 혈장 분포되었으며, 시간에 따른 종양 부위의 방사선 흡수 정도를 확인할 때 투여 직후부터 5분 근처까지 흡수량이 증가하다가 이후 감소하는 경향이 관찰됨에 따라 투여 이후 3-5분 사이 영상 측정을 시작함. 제출된 핵심 임상 3상(BED-001-R1)에서도 동일한 측정 방법을 선택함
- 제출된 핵심 임상 3상 1편에서 사측은 계획된 임상시험 프로토콜에 따라 1차 유효성 평가변수의 통계적 가설을 입증하였으며, 별도의 임상(BED-002)을 통해 판독자 간 및 판독자 내 진단의 정확성을 확인하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA(2016.05.21.), 유럽 EMA (2017.05.22.) 품목 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)듀켐바이오	**허가일**	2021.9.17.
제품명	에프에이씨비씨주사 (18F 플루시클로빈)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 01, 2021.5.24.
주성분 및 함량	이 약 1 mL 중, 주성분 '18F-플루시클로빈' 335-2960 MBq		
효능·효과	다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다. 전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 성인 남성의 영상(PET) 확인		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
주사 부위 작용	일반적 감시활동 시판 후 사용성적조사	일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서 반영
2. 중요한 잠재적 위해성		
PET 이미지 해석 오류 허가 외 사용 방사선 접촉에 따른 위험성	일반적 감시활동 시판 후 사용성적조사	판독자 훈련 프로그램 제공 일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서 반영
3. 중요한 부족정보		
신장애 환자 간장애 환자	일반적 감시활동 시판 후 사용성적조사	일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서 반영

끝.