의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.10.14.</td><td>접수번호</td><td>20240185137</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)듀켐바이오</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">프로스타시크주(플로투폴라스타트(18F)액)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">플로투폴라스타트(18F)액</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1 밀리리터 중 플로투폴라스타트(18F)액 296-4,625 MBq(8~125 mCi)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.7.22.</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>제조원</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">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>허윤정 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>약효동등성과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 권준엽 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장, 강주혜 부장
(기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과
부산청 의료제품안전과</td><td>GMP
담당자</td><td>(경인청) 박현일 주무관, 김민기 주무관, 최선옥 과장
(부산청) 강순일 주무관, 박희영 과장</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. 1) 전립선암의 최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 경우 2) 전립선암의 이전 치료 후 혈청 전립선 특이 항원(PSA) 수치 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우

○ 용법·용량

이 약은 방사성의약품으로, 방사선 피폭을 최소화하기 위해 적절한 안전 조치를 통해 취급해야 한다. 이 약 취급 시에는 방수 장갑 및 효과적인 방사선 차폐 장비를 사용해야 한다(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의', '10. 적용상의 주의' 참조).

이 약을 포함한 방사성의약품은 방사성의약품의 안전한 사용 및 취급에 대한 교육 및 경험을 통해 자격을 갖추고 있으며, 방사성의약품 사용 권한을 부여하는 정부 기관으로부터 관련 경험과 교육을 인정받은 의료진이 투여하거나 또는 이들의 통제 하에 투여해야 한다.

1.권장용량
성인에서 이 약의 권장 용량은 정맥주사로써 296 MBq(8 mCi)이다.

2. 투여방법 및 지침
이 약은 정맥 주사용이다.

- 투여 전 육안으로 미립자와 변색 여부를 확인한다. 만약 이 약에 미립자가 포함되어 있거나 변색된 경우 약물을 사용하지 않는다.
- 이 약을 바이알에서 주사기로 채취 및 투여 시 무균조작으로 진행하며, 적절한 방사선 차폐 장비를 사용한다.
- 보정 시간과 필요 용량을 기준으로 필요 부피를 계산한다.
- 희석되지 않은 이 약의 권장 최대 용량은 5 mL이다.
- 이 약은 0.9% 생리식염주사액으로 희석될 수 있다.
- 이 약을 투여하기 전에 검량기에서 용량을 분석한다.
- 이 약을 투여 후, 전체 투여용량이 투여될 수 있도록 0.9% 생리식염주사액으로

관류를 흘려 환자에게 투여되도록 한다.

- 사용하지 않은 약은 규정된 방법을 준수하여 안전하게 폐기한다.

3. 영상획득

1) 이 약을 투여하기 전 물을 마셔 적절한 수분 공급을 하여야 한다. 특히 방사선 노출을 최소화하기 위해 투여 후 처음 몇 시간 동안 자주 물을 마시고 배뇨하도록 지시한다.

2) 환자는 영상 촬영 직전에 배뇨하고, 머리 위로 팔을 올려 반듯이 눕는다. 이 약을 투여 후, 약 60분 후에 영상을 측정한다. 영상은 허벅지 중간부터 두개골 아랫부분까지 측정한다. 스캔 시간은 침대 위치 수와 위치당 획득 시간(일반적으로 3분)에 따라 약 20분이 소요된다.

4. 영상 해석

1) 이 약은 PSMA에 결합되고 이 약을 사용하여 얻은 PET 영상은 조직 내 PSMA 존재를 나타낸다. 해당 조직에서의 흡수가 생리학적 흡수보다 높거나 생리학적 흡수가 예상되지 않는 경우 주변 배경보다 높으면 병변을 의심해야 한다. PSMA를 발현하지 않는 종양은 시각화되지 않는다. 종양 내 흡수 증가는 전립선암에만 국한되지 않는다('4. 일반적 주의' 참조).

2) 방사선량

이 약을 정맥주사로 투여 시 성인 환자에 대한 흡수 방사선량 예상치는 다음의 표 1과 같다. 이 약의 권장 용량인 296 MBq 투여로 인한 유효 방사선량은 4.1 mSv이다. 권장 용량인 296 MBq에 대한 부신, 신장 및 이하선의 방사선 흡수선량은 각각 54.3 mGy, 51 mGy 및 43.8 mGy이다. PET/CT를 수행할 경우, CT 촬영 시 사용된 설정에 따라 방사선 노출이 증가한다.

표 1: 성인의 다양한 장기/조직에서의 예상 흡수선량

장기/조직	단위투여 당 평균 흡수선량(mGy/MBq)
부신 (Adrenal glands)	0.184
뇌 (Brain)	0.002
가슴 (Breasts)	0.004
담낭벽 (Gallbladder wall)	0.017
하부 대장벽 (Lower large intestine wall)	0.007
상부 대장벽 (Upper large intestine wall)	0.01
심장벽 (Heart wall)	0.02
신장 (Kidneys)	0.172

눈물샘 (Lacrimal glands)	0.08*
간 (Liver)	0.062
폐 (Lungs)	0.01
근육 (Muscle)	0.006
골원성세포 (Osteogenic cells)	0.012
난소 (Ovaries)	0.005
콩팥 (Pancreas)	0.028
이하선 (Parotid glands)	0.114*
붉은 골수 (Red bone marrow)	0.01
피부 (Skin)	0.002
소장 (Small intestine)	0.012
비장 (Spleen)	0.083
위벽 (Stomach wall)	0.012
설하선 (Sublingual glands)	0.065*
턱밑샘 (Submandibular glands)	0.148*
고환 (Testes)	0.005
흉선 (Thymus gland)	0.01
갑상선 (Thyroid)	0.01
방광벽 (Urinary bladder wall)	0.006**
자궁 (Uterus)	0.011
유효선량 Effective dose (mSv/MBq)	0.014**

*흡수선량 값은 자체 방사선 조사만을 반영한다. 다른 부위에서 분비샘에 미치는 선량은 추가되지 않았다.

**방광 배뇨 간격은 1시간으로 가정한다.

3) 반감기

이 약은 양전자 방출과 궤도 전자 포획에 의해 물리적 반감기가 110분인 방사성 핵종인 플루오린-18(F-18)이 포함되어 있다.

표 2. 플루오린-18(F-18)의 반감기: 110분

분	잔존분율
0	1
15	0.909
30	0.826
60	0.683
110	0.5
220	0.25

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 여성

3) 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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 전립선암으로 진단된 747명의 남성 환자를 대상으로 평가되었다. 모든 환자는 이 약을 1회 투여받았으며, 평균±표준편차는 307±23 MBq (8.3±0.6 mCi)였다. 0.4% 이상의 환자에게서 보고된 이상반응은 표 1에 나타나 있다.

표 1. 이 약을 투여받은 전립선암 환자 중 ≥0.4%에서 발생한 이상 반응

이상 반응	N = 747 (%)
설사	5 (0.7%)
혈압 상승	4 (0.5%)
주사 부위 통증	3 (0.4%)

4. 일반적 주의

1) 방사선 피폭 위험

이 약은 환자에서 장기적인 누적 방사선 피폭에 기여할 수 있다. 장기간 누적된 방사선 피폭은 암 위험 증가와 관련이 있다.

환자에게 투여 전후로 충분한 수분을 섭취하도록 하고, 투여 후에는 자주 배뇨하도록 권장해야 한다.

방사성의약품은 방사성 핵종의 사용 및 취급에 대한 허가가 있는 사람에 의해서만 사용될 수 있다.

환자 및 의료 서비스 제공자에게 방사선 피폭을 최소화하기 위해 안전한 취급 방법을 반드시 준수해야 한다(‘용법・용량’ 참조).

2) 영상 판독 시 주의사항

이 약을 투여 후 PET 영상 판독에서의 오류가 발생할 수 있다. 음성 영상(negative image)은 전립선암의 발현에 대한 가능성을 배제할 수 없으며, 양성 영상(positive image) 역시 전립선암의 발현에 대하여 확정할 수 없다. 최초 근치적 치료 전 환자의 전이성 골반 림프절 영상화를 위한 이 약의 성능은 혈청 PSA 수치 및 위험군에 따라 영향을 받을 수 있다. 이 약은 중등도 이상 위험군에서 평가되었다(12. 전문가를 위한 정보 참조). 생화학적 재발 전립선암 환자의 재발 병변 영상화를 위한 이 약의 진단 성능은 혈청 PSA 수치에 영향을 받을 수 있다.

플로투폴라스타트(18F)의 흡수는 전립선암에 대해서만 특이적이지 않으며, 다른 종류의 암, 비악성 과정 및 정상 조직에서도 발생할 수 있다. 임상적 판단으로써, 조직검사를 추가하여 조직병리학적 평가를 포함하는 것이 권장된다.

전립선암 재발이 의심되는 환자에서 영상 해석의 오류에 대한 위험

이 약을 사용한 PET의 영상 판독은 판독자에 따라 다를 수 있으며 특히 전립선/전립선와 영역에서 차이가 클 수 있다. 위양성 가능성을 고려하여 이 약의 섭취가 전립선/전립선와 부위에 국한되거나 경계성에 해당하는 경우, 임상적 판단을 위해 다학제 협의 및 조직병리학적 평가가 권장된다.

5. 상호작용

안드로겐 억제 요법(ADT) 및 안드로겐 수용체 길항제와 같은 안드로겐 경로를 표적으로 하는 기타

치료법은 전립선암에서 이 약의 흡수에 변화를 가져올 수 있다. 이 약의 성능에 대한 이러한 치료법의 효과는 확립된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 여성에 대한 사용이 승인되지 않았다. 이 약에 대한 생식·발생독성시험은 수행된 바 없다. 그러나 이 약을 포함한 모든 방사성의약품은 태아에게 유해할 가능성이 있다.

2) 수유부

이 약은 여성에 대한 사용이 승인되지 않았다. 이 약 투여 후 이 약이 모유로 이행되는지 여부 또는 모유 수유중인 유아 및 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험을 진행한 전체 환자 중 463 명(62%)이 65 세 이상이었으며, 118 명(16%)이 75 세 이상이었다. 젊은 층과 노인층 사이에서 안전성 및 유효성의 전반적인 차이는 나타나지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 과다복용한 임상결과는 보고되지 않았다. 이 약을 과량으로 투여하였을 경우, 환자에게 수분 섭취를 권장하여 잦은 배뇨를 통해 체내에서 약물을 배출시켜 환자의 방사선 흡수 선량을 가능한 한 줄여야 한다

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 정맥주사용으로만 사용한다('용법·용량' 참조).

2) 이 약을 다루고 투여하는 과정은 모든 멸균상태를 유지하는 무균조작으로 실시해야 한다. 각각의 바이알은 멸균상태여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 15~30℃에서 보관한다. 이온화 방사선으로부터 보호하기 위해 원래의 포장(납 차폐용기: 원자력법령에 의함)에 보관한다. 이 약은 합성 종료 후 10 시간 내에 사용해야 한다.

2) 이 약을 다룰 때는 방사성 핵종의 사용 및 취급 허가가 있는 사람만 사용할 수 있다.

방사성의약품의 수령, 보관, 사용, 이동과 폐기 등은 관련 법규 또는 규정에 따른다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

플로투폴라스타트(18F)는 전립선 특이 막 항원(PSMA)에 결합하는 방사성 동위원소로 표지된 진단제이다. PSMA는 일반적으로 전립선암 세포에서 과발현되며, 플로투폴라스타트(18F)는 전립선암 세포의 PSMA를 타겟으로 하여 암세포에 특이적으로 결합하고 내재화된다. 방사성 동위원소인 F-18은 양전자를 방출하여 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상으로 검출 가능하게 한다. 특히 고위험 전립선암 세포에서 PSMA의 발현이 높다.

2) 약동학적 정보

분포

정맥 투여 후 이 약은 간(투여 방사능의 15.8%), 혈액 저류 부위(7.4%), 신장(3.2%)으로 분포하고 혈액에서 제거된다.

대사

이 약은 투여 후 50분까지 대사되지 않고, 혈중에서 안정적으로 존재한다.

배설

이 약은 주사 후 50분까지 대사를 거치지 않는다. 배설은 소변으로 이루어지며, 투여된 활성의 약 7%가 주사 후 첫 2시간 동안 소변으로 배설되고, 주사 후 4.5시간까지 약 15%가 배설된다.

3) 임상시험 정보

① Study BED-PSMA-301(LIGHTHOUSE)

이 약의 안전성과 유효성은 LIGHTHOUSE 연구(NCT04186819)를 통해 평가되었다.

이 연구는 전향적, 다기관, 공개, 단일군 3상 임상시험으로, 근치적 치료 및 골반 림프절 절제술(PLND)이 예정된 전립선암 환자 총 356명을 대상으로 수행되었다.

이들은 다음 두 그룹으로 분류되었다. 2개 이상의 중간위험 인자(T2b-T2c, Gleason score 7, PSA 10-20), Gleason pattern 4+3=7, 또는 생검에서 50% 이상 양성 코어를 보인 그룹은 전체의 약 32%였다. 또 하나의 그룹은 T3~T4 병기, Gleason score ≥8, primary Gleason pattern 5, PSA >20 중 하나 이상을 갖는 환자로서 전체의 약 68%였다.

모든 환자에게 이 약을 단일 투여하였으며, 평균 방사능 투여량은 307 ± 23 MBq (8.3 ± 0.62 mCi)였다. 투여 후, 중간 허벅지부터 두개부까지 PET/CT 스캔을 시행하였다. 영상은 임상 정보를 알지 못하는 중앙 판독자 3명에 의해 독립적으로 판독되었고, 골반 림프절 내 전립선암 관련 병변 유무를 좌우측 및 하위 영역별로 평가하였다. 이 외에도 전립선, 골반 외 림프절, 연부조직 및 뼈 병변도 함께 기록되었다.

총 296명(전체의 약 83%)은 표준 치료 절차인 근치적 전립선 절제술 및 template PLND를 받았으며, 이 중 평가 가능한 충분한 병리학적 림프절 자료를 확보하였다.

시험 대상자의 평균 연령은 65세(범위: 46-82세)였으며, 인종 분포는 백인 82%, 흑인 8%, 기타 0.3%, 미보고 10%였다. 민족 분포는 히스패닉/라틴계 5%, 비히스패닉/ 라틴계 86%, 미보고 9%였다. 중앙값 PSA는 8.4 ng/mL, Gleason score는 7점이 45%, 8점이 26%, 9점이 25%였으며, 나머지는 6 또는 10점이었다. 병리 결과 기준으로 약 24%의 환자에게서 골반 림프절 전이가 확인되었다.

이 약의 영상 진단 정확도는 좌/우 골반 측면을 기준으로 병리조직 결과와 매칭하여 평가되었으며, 최소 하나 이상의 진성 양성 hemipelvis가 발견된 경우를 true positive로 정의하여 표 2에 보여진다.

표 2. 골반 림프절 전이(N1) 검출에 대한 환자 별 이 약의 PET 성능(LIGHTHOUSE)

N=296	판독자 1	판독자 2	판독자 3
진양성	21	19	16
위양성	16	14	7
진음성	210	212	219
위음성	49	51	54
민감도 (Sensitivity),(%) [95%CI]	30% [20-42%]	27% [17-39%]	23% [14-35%]
특이도 (Specificity),(%) [95%CI]	93% [89, 96]	94% [90, 97]	97% [94, 99]
양성예측도 (PPV), (%) [95%CI]	57% [40, 73]	58% [39, 75]	70% [47, 87]
음성예측도 (NPV), (%) [95%CI]	81% [76, 86]	81% [75, 85]	80% [75, 85]

CI: 신뢰 구간(Confidence interval)

탐색적 분석 결과에 따르면, 혈중 PSA 수치가 중앙값(8.4 ng/mL) 이상인 환자, 또는 고위험군 또는 매우 고위험군에 속한 환자들에서 민감도가 더 높은 경향을 보였다.
또한, 이 약의 PET 영상에서 전립선 및 골반 림프절을 넘어선 병변(M1, 원격전이)도 평가되었다. 총 352명의 영상 분석이 가능한 환자 중, 10%(95% CI: 7%~13%)는 영상에서 확인된 M1 병변이 별도의 참조 기준(추가 영상 또는 병리 검사로 구성된 독립 패널 평가 결과)과 일치하는 병변을 1개 이상 보유하고 있었다.
또한, M1 병변이 있는 환자 61명 중, 56%(95% CI: 42%~68%)는 이 약의 다수 판독 결과와 참조 표준 간에 적어도 하나의 병변이 일치하는 것으로 나타났다.
② Study BED-PSMA-302(SPOTLIGHT)
이 약의 안전성 및 유효성은 재발성 전립선암이 의심되는 환자들을 대상으로 한 SPOTLIGHT 연구(NCT04186845)를 통해 평가되었다.
이 연구는 다기관, 공개, 단일군 연구로, 수술 후 PSA가 0.2 ng/mL 이상이거나, 다른 치료 후 PSA가 최소 2 ng/mL 이상 증가한 경우 기준 중 하나에 해당하는 전립선암 재발이 의심되는 391명의 환자가 포함되었다.
모든 환자는 이 약은 평균 306 MBq의 방사능이 투여되었고 투여 후 허벅지 중앙부터 두개부까지 PET/CT 스캔을 시행하였다. 세명의 눈가림된 독립적 판독자가 스캔을 해석했다.
전체 389명의 환자에서 이 약의 PET 스캔 평가가 가능했으며, 환자의 평균 나이는 68세(43세에서 86세 사이)였다. 인종 분포는 백인 75%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 16%, 기타 4%, 보고되지 않음 5%였고, 민족 분포는 히스패닉/라틴계 5%, 비히스패닉/라틴계 87%, 보고되지 않음 8%였다. 기본 PSA 수치는 평균 1.1 ng/mL였으며, 60%의 환자가 PSA <2.0 ng/mL이었다. 79%의 환자는 이전에 근치적 전립선 절제술을 받았다. 전체 환자 중 366명의 환자(94%)에서 적어도 하나의 양성 병변을 발견했다. 참조 표준 정보는 영상만(n=297) 또는 조직병리(n=69)로 구성되었다.
평가 가능한 스캔이 있는 환자 중 판독자 1의 경우 51%(95% CI: 46%~56%), 판독자 2의 경우 48%(95% CI: 43%~53%), 판독자 3의 경우 49%(95% CI: 44%~54%)가 이 약의 스캔과 참조 표준 사이에 일치하는 양성 영역이 하나 이상 있었다. 전체 이 약에 대한 양성 영역 중 판독자 1의 경우 46%(95% CI: 42%~50%), 판독자 2의 경우 60%(95% CI: 55%~66%), 판독자 3의 경우 53%(95% CI: 48%~58%)가 참조 표준에 의해 양성으로 분류되었다.
표 3은 혈청 PSA 수치에 따라 계층화된 대다수 판독의 환자 수준 결과를 보여준다. 평가 가능한 PET 스캔이 있는 모든 환자 중 PET 양성률에 대한 진양성과 위양성을 나타내며 진단 성능의 척도는 아니다.
표 3. SPOTLIGHT 임상에서 환자별 PET 결과 및 혈청 PSA 수치로 계층화된 PET 양성 비율(Majority read*, N=389)

PSA (ng/mL)	N	PET 양성 비율					PET 음성 환자 수	PET 양성률 [95% CI]
		총	조직병리학		영상만**			
			PA	NPA	PA	NPA		
< 0.5	121	77	6	4	27	40	44	64% [54, 72]
≥ 0.5 및 < 1	67	51	7	3	24	17	16	76% [64, 86]
≥ 1 및 < 2	45	42	10	2	18	12	3	93% [82, 99]
≥ 2	156	152	33	3	84	32	4	97% [94, 99]
총합	389	322	56	12	153	101	67	83% [79, 86]

PSA: 전립선 특이 항원, PA: 일치: NPA: 비일치, CI: 신뢰 구간
* 3명의 판독자 중 2명 이상이 양성으로 판독한 경우 양성으로 평가함
** 영상검사는 다음 중 하나 이상으로 구성됨: CT, MRI, 99mTc 뼈 스캔, fluciclovine F18 PET

4) 독성시험 정보
이 약에 대한 발암성 및 유전독성 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약에 포함된 방사성 동위원소(^{18}F)는 돌연변이를 유발할 가능성이 있다. 이 약에 대한 생식독성 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 15~30℃, 밀봉용기, 차폐용기(원자력 법령에 따름)
사용기간: 제조시간으로부터 10시간

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	㈜듀켐바이오	대한민국	경기도 수원시 영통구 월드컵로 164 아주대학교병원 지하 2층 일부 싸이클로트론센터
자사제조	㈜듀켐바이오	대한민국	부산광역시 서구 대신공원로 26 동아대학교 병원 센터동 지하1층 싸이클로트론센터

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호

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	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2024.10.14.				
보완요청 일자	2025.02.10. 2025.07.01.	2025.02.10. 2025.07.01.	2025.02.10. 2025.07.01.	(경인청) 2024.11.15. (부산청) 2025.01.24.	2025.02.10. 2025.07.01.
보완접수 일자	2025.04.11. 2025.07.11.	2025.04.11. 2025.07.11.	2025.04.11. 2025.07.11.	2025.01.15. 2025.02.07.	2025.04.11. 2025.07.11.
최종처리 일자	2025.7.22.				

[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·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조제6호, 제7호 [별표1], I. 신약

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 프로스타시크주(플로투폴라스타트(18F)액)은 전립선 특이 막 항원(Prostate specific membrane antigen, PSMA)에 특이적으로 결합하는 리간드에 방사성 동위원소인 플루오린-18(^{18}F)을 표지한 진단용 방사성의약품으로, '최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 전립선암 환자' 및 '이전 전립선암 치료 후 혈청 PSA 상승으로 재발이 의심되는 전립선암 환자'에 대하여 양전자 방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)을 통한 진단 목적으로 사용하기 위해 허가 신청하였음
- 신청 질환에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심임상시험 2편(각 질환 각 1편씩)을 제출하였음
- 최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 전립선암 환자에 대하여,
  - 중등도~고위험 전립선암 환자 대상 다기관, 공개 3상 핵심 임상시험(BED-PSMA-301, LIGHTHOUSE)에서 공동 일차 유효성 평가 변수로 SoT(조직병리학적 결과)와 비교한 민감도와 특이도(눈가림 독립적 판독자 평가)를 평가하였으며, 민감도는 3명의 판독자에서 22.9~30%(95% CI 하한 13.7~19.6), majority read 24.3%(95%CI 하한 14.8%)였으며, 특이도는 3명의 판독자에서 92.9~96.9%(95% CI 하한 88.8~93.7%), majority read 96%(95% CI 하한 92.6%)를 보였음
  - PET에서 전이가 확인된 환자는 불필요한 근치적 치료를 받지 않게 되며 높은 특이도에 의해 전이 병변이 없는 경우 PET에서도 전이 병변이 나타나지 않아 예정된 절제술을 받게 되며, 전신 전이가 확인되는 경우 불필요한 근치적 절제술을 받지 않을 수 있음.
  - 베이스라인 영상 평가에서 전이가 확인되지 않았으나 PET를 통해 전이가 확인되어 병기가 변경된 환자의 비율은 골반 림프절 전이(N1) 3.7~5.1%, 원격 전이(M1) 8.0%~12.2%로 상향 조정되는 등 신청 품목은 전이가

의심되는 전립선암 환자에서 근치적 치료 전 전이 여부를 탐지하는 데 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨

- 혈청 PSA 상승으로 재발이 의심되는 환자에 대하여,
  - 생화학적 재발 전립선암 환자 대상 다기관, 공개 핵심 3상 임상시험(BED-PSMA-302, SPOTLIGHT)에서 공동 일차 유효성 평가변수로 SoT(조직병리학적 결과 또는 기존 영상학적 검사 결과)와 비교한 환자 수준 CDR과 영역 수준 PPV를 평가(눈가림 독립적 판독자 평가)하였으며, 환자 수준 CDR은 3명의 판독자에서 51.6~54.1%(95% CI 하한 46.4~48.8), majority read 56.8%(95% CI 하한 51.6%)였으며, 영역 수준 PPV는 3명의 판독자에서 46.2~60.3%(95% CI 하한 42.0~55.1%), majority read 59.7%(95% CI 하한 54.7%)를 보였음
  - 양성 예측도의 경우 사전 정의한 기준 보다 낮았으나 이는 SoT에서 조직병리학 검사의 비율이 낮았기 때문일 수 있으며, 조직병리학 검사가 SoT인 시험대상자에서 영역 수준 PPV는 majority read에 대해 71.6%(95% CI: 62.5%, 80.7%)로 유의성 기준(신뢰구간 하한선 ≥62.5%)을 충족하였음
- 안전성과 관련하여,
  - 2건의 의뢰자 주도 핵심 임상시험에서 rhPSMA-7.3(^{18}F)을 투여받은 747명 중 56명(7.5%)에서 1건 이상의 TEAE가 보고되었으며, 내약성은 전반적으로 양호하였으며, 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성 의약품으로 그 외 유의한 안전성 우려가 있을 것으로 예상되지 않음
  - 플루오린-18(^{18}F)의 반감기는 약 110분으로 짧으므로 연령, 인종에 따른 안전성의 차이나 유의한 약물 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않음

[약어 및 정의]

- CDR: Correct detection rate(평가 가능한 PET/CT 측정 환자 중 PET/CT와 SoT 평가 결과가 일치하는 참양성의 비율)
- CI: 신뢰구간(Confidence interval)
- CT: 컴퓨터 단층촬영(Computed tomography)
- EBRT: 외부 빔 방사선 요법(External beam radiation therapy)
- MRI: 자기 공명 영상(Magnetic resonance imaging)
- NPV: 음성 예측도(Negative predictive value)
- PET: 양전자 방출 단층촬영(Positron emission tomography)
- PLN: 골반 림프절(Pelvic lymph node)
- PLND: 골반 림프절 절제술(Pelvic lymph node dissection)
- PPV: 양성 예측도(Positive predictive value)
- PSA: 전립선 특이 항원(Prostate-specific antigen)
- PSMA: 전립선 특이 막 항원(Prostate-specific membrane antigen)
- RP: 근치적 전립선 절제술(Radical prostatectomy)
- SoT: 참 기준(Standard of truth)
- VDR: Verified detection rate (VDR은 TP/(TP+FP+Negative)로 정의되며, SoT가 없는 환자도 Negative에 포함됨)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 프로스타시크주(플로투폴라스타트(18F)액)
- 약리작용에 따른 분류: [431]방사성의약품
- 약리작용 기전: 방사성동위원소(^{18}F)을 표지한 전립선 특이 막 항원(PSMA)에 특이적으로 결합하는 리간드로 PSMA를 과발현하는 전립선암 세포 결합 후 내재화되어 양전자방출단층촬영(PET) 영상에서 종양 대비 배경 비율이 높아지게 함

1.2. 기원 및 개발경위

- 컴퓨터 단층촬영(CT) 및 자기 공명 영상(MRI)와 같은 비침습적 영상 기법은 주로 크기와 형태와 같은 특성에 기반하여 질환을 검출하는데 사용됨. 그러나 전립선암의 재발 병변에 대한 진단 정확성이 낮으며, 질병 비특이적임
- 이러한 단점을 개선하기 위해 전립선 특이 막 항원(PSMA)를 표적으로 하는 방사성의약품을 사용한 PSMA PET가 개발되었음. PSMA는 다른 조직과 비교하여 전립선암 세포에서 과발현되는 세포 단백질이며, 전립선암의 예후와도 관련되어 있음. 방사성 동위원소를 표지한 PSMA 리간드는 PSMA에 결합하여 전립선암 세포 내로 내재화되므로 전립선암을 조기 식별할 수 있음
- 플로투폴라스타트(^{18}F)는 플루오린-18(^{18}F)가 표지된 방사성 하이브리드(radiohybrid, rh) 전립선 특이 막 항원(PSMA)-7.3(rhPSMA-7.3(^{18}F))으로 PSMA 분자의 세포 외 항원 결정기(epitope)에 결합하도록 설계된 진단용 방사성의약품 제제임. 플로투폴라스타트(^{18}F)는 미국에서 2023년 5월 25일 품목 허가됨(품목명: POSLUMA)
- 핵심 임상시험으로 최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 전립선암 환자 대상 3상 임상시험 LIGHTHOUSE (BED-PSMA-301) 및 생화학적 재발(Biochemical recurrence) 환자 대상 3상 임상시험 SPOTLIGHT(BED-PSMA-302) 2건이 수행되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 개요
  - 2021년 국가암등록통계에 따르면 전립선암은 전체 암 발생의 6.7%(6위)를 차지하며, 남성에서 발생한 암의 13.0%에 해당하여 4번째로 흔하게 발생함
  - 전립선암의 발생률은 지속적으로 증가하는 추세임. 50대 이하에서는 드물게 나타나며 60세 이후부터 발생률이 급격하게 증가하여 고령으로 갈수록 발생률이 증가함
- (진단) 직장 수지 검사 또는 전립선 특이 항원(PSA) 농도 특정 결과에 따라 전립선암이 의심되는 환자는 초음파 시술을 통한 조직 생검으로 확진되며, 임상 병기는 TNM 단계, Gleason 점수, PSA 수치 등에 따라 단계적으로 분류됨
  - 국소 전립선암은 원발 종양의 국소 병기(T 단계), 조직병리학 등급(Grade group), PSA 수치에 따라 위험도를 5단계로 분류함
  - 전립선암의 임상 병기는 T(원발 종양), N(주변 림프절 전이), M(원격 전이) 단계, 조직병리학 등급 및 PSA 수치에 따라 I-IV기로 분류함
- (치료) 국소 전립선암의 표준 치료는 근치적 치료로 전립선 절제술(Radical prostatectomy, RP) 및 외부 방사선

치료(External beam radiation therapy, EBRT)을 시행함

- 암의 진행이나 암으로 인한 사망의 위험이 낮은 저위험(PSA 10 ng/mL 이하, Gleason score 6 이하, 임상병기 T2a 이하 등) 전립선암 환자의 경우 능동적 감시(Active surveillance)를 시행하여 질병의 경과를 관찰하며 진행하는 경우 치료를 시행함
- 근치적 전립선 절제술을 받는 환자 중 골반 림프절 전이의 가능성이 2% 이상일 경우 골반 림프절 절제술(Pelvic lymph node dissection, PLND)을 함께 시행함
- 중등도~고위험 전립선암의 경우 방사선 치료와 함께 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 병행할 수 있음

• 생화학적 재발(Biochemical recurrence, BCR)

- 근치적 치료(전립선 절제술, 외부 방사선 치료) 후 전립선 절제술 후 두 번 연속하여 PSA 수치가 0.2 ng/mL 이상이거나, 방사선 치료 후 2회 이상 연속하여 PSA가 최저치 대비 2 ng/mL 이상 증가하는 경우 생화학적 재발(BCR)로 정의함
- 생화학적 재발 환자의 경우 치료 효과를 극대화하기 위해 재발 부위를 조기에 식별하는 것이 매우 중요함. 전립선암 재발이 국소 병변일 때 조기 발견할 경우 국소 방사선 요법으로 치료가 가능한 반면, 원격 전이로 진행될 경우 완치 가능성이 낮아짐
- 생화학적 재발이 확인된 환자는 구제 방사선 요법 및 안드로겐 차단 요법을 단독 또는 병용하여 치료하며, PSA가 10개월 이내에 2배 이상 증가한 고위험군 환자의 경우 엔잘루타마이드를 단독 투여하거나 안드로겐 차단 요법과 병용함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 해당 없음

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)

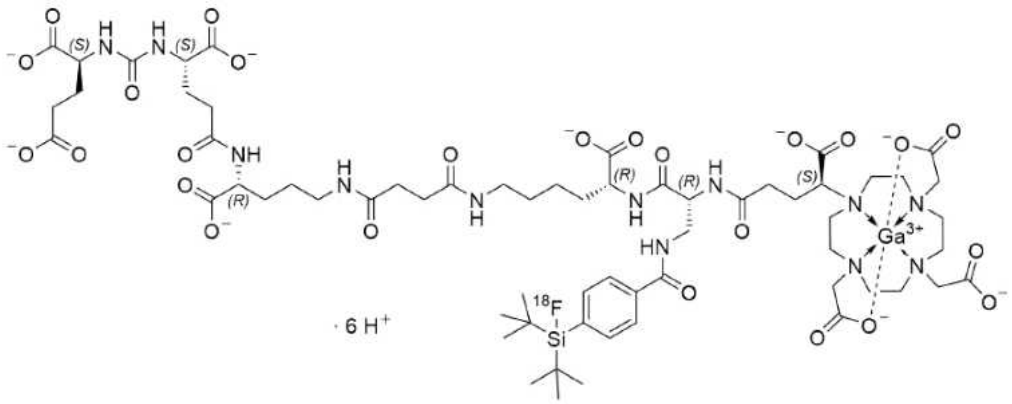
2.1.1. 일반정보

• 명칭 : 플로투폴라스타트(18F)액

• 일반명 : Gallium2,2',2''-(10-((3S,7S,12R,26R,29R,34S)-1,3,7,12,26,34-hexacarboxy-29- ((4-(di-tert-butylfluoro-18F-silyl)benzamido)methyl)-5,10,17,20,28,31-hexaoxo-4,6,11,16,21,27,30-heptaazatetratriacontan34-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate

• 분자식 : $C_{63}H_{96}{}^{18}FGaN_{12}O_{25}Si$

• 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 : 해당없음

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 생리식염주사액(USP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 15~30℃, 밀봉용기, 차폐용기(원자력법령에 따름), 제조시간으로부터 10시간

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(제조시간으로부터 10시간)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 1]에 따른 독성시험자료로 랫드 대상 단회투여독성시험을 제출함

4.2. 독성시험자료 개별 요약

시험종류	study #	종 및 계통 (군 당 수)	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	8391452	Crl:WI(Han) 랫트 (M3, F3)	IV	단회	0, 0.5, 5, 10 mg/kg	×	최대 용량까지 사망을 포함한 이상반응 없음
	8391451	Crl:WI(Han) 랫트 (M10, F10)	IV	단회	0, 0.1, 1, 10 mg/kg	○	최대 용량까지 사망을 포함한 이상반응 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성의약품으로「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 1]에 따른 독성시험자료로 랫드 대상 단회투여독성시험 2건이 제출됨. 1건은 GLP에 따라 수행되었으며, 최대 인체 투여량의 약 1,000배에 해당하는 10 mg/kg까지 사망을 포함한 이상반응이 확인되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈(투여량은 100 μg 이하) 진단용 방사선의약품에 해당하며 효력시험 제출하였음

5.2. 효력시험

- 4개의 rhPSMA-7(^{18}F) 이성질체(rhPSMA-7.1(^{18}F), rhPSMA-7.2(^{18}F), rhPSMA-7.3(^{18}F) rhPSMA-7.4(^{18}F))에 대한 비교연구에서 PSMA에 대한 IC50은 3.6~6.9 nM이었음

- PSMA가 과발현되는 LNCaP 세포주에서 내재화되는 정도는 69.6%~207.3%이었음
- *In vitro* 연구(연구번호 100045872)에서 rhPSMA-7.3에 대한 표적 외 약리학적 활성이 없는 것으로 확인되었음
  - rhPSMA-7.3 5 μg/mL 조건에서 50% 이상 억제되는 단백질은 없었으며 대부분 20% 이하였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 해당 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 3.7 mg/kg IV bolus 투여 후 평균 AUC는 15,900 ng equiv · h/g로 반감기는 약 9.5시간임
- 투여 용량은 신장, 비장, 간, 부신 및 뇌하수체 등에 축적되었고, 담도, 비장, 간, 부신 등에서도 혈장보다 높은 흡수가 확인됨

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 전립선암 환자에서 주사 후 50분까지 혈중에서 대사되지 않았음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- rhPSMA-7(^{18}F)은 주로 소변을 통해 배설됨. 소변으로 약 83%가 배설되며 담도 및 대변을 통해 약 15%가 제거됨

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- rhPSMA-7.3(^{18}F)은 PSMA 리간드로 PSMA가 과발현되는 세포에 결합하여 내재화됨
- 표적 외 약리학적 활성 및 유의한 상호작용은 예상되지 않음
- 주로 소변을 통해 배설되며 체내에서 대사는 제한적임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출된 자료가 FDA 품목허가 시 제출된 자료와 동일함을 공증한 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 3편(1상 1편, 3상 2편) 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BED-PSMA-301, BED-PSMA-302 시험임

6.3. 생물약제학시험 / 6.4. 임상약리시험

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
[BED-PSMA-101] 건강한 자원자 대상 rhPSMA-7.3(18F)의 안전성, 생체 분포, 체내 방사선 흡수를 평가하고, 전립선암 환자 대상 안전성 및 영상의 특징을 조사하기 위한 1상, 공개 라벨 연구						
1상	BED-PSMA-101	안전성, 생체 분포 및 체내 방사선 흡수 평가	공개 라벨, 단회 투여	건강한 자원자 6명, 전립선암 환자 10명 (n=16)	단회(IV bolus) 건강한 대상자: 225 MBq 전립선암 환자: 300 MBq	- 안전성 - 체내 분포 - 유효성 - 약동학
	안전성 - 16명에서 7건의 TEAE가 보고되었으며 2건이 중대하였음(소변 정체, 호중구 감소성 감염). 2건의 SAE는 시험약과 무관하였음 - 2건 이상 보고된 TEAE는 두통(3건), 빈혈(2건) 이었음 **체내 분포(건강한 자원자)** - 투여 직후(1분 후), 투여된 방사선의 양은 간(15.8%), 혈액(7.4%), 신장(3.2%) 순으로 분포함. PET 스캔 중 골격근, 간, 신장이 상대적으로 높은 분포를 보임 - 방광에도 상대적으로 높은 분포를 보였으며 주사 111분 후 평균 7.2%의 방사능이 소변으로 배설됨. 3번의 스캔 중 소변으로의 누적 배설량은 7.2%, 11.4%, 14.8%이었음 - 투여 1시간 후 유효선량은 0.0138 mSv/MBq, 3.5시간 후 유효선량은 0.0141 mSv/MBq이었음 **유효성** - 시험약 투여 60분 후 PET에서 원발 종양 및 전이 병변이 검출됨 - 주사 후 혈중 방사능은 빠르게 감소하고 조직으로 분포함 **약동학** - 혈장에서 방사성 대사체가 검출되지 않았음					

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심 임상시험(3상) 2건 제출됨

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목	결과
[BED-PSMA-301] 전이가 의심되는 중등도~고위험 전립선암 환자에서 rhPSMA-7.3(18F) PET 리간드의 안전성과 진단 성능을							

평가하기 위한 전향적, 3상, 다기관, 단일군, 영상 연구(LIGHTHOUSE)							
3상	BED-PSMA-301	**일차 목적** 환자 수준에서 N1 질환을 감지하는데 있어 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 민감도, 특이도를 골반 림프절의 조직병리학과 비교하여 평가	전향적, 다기관, 단일군, 단일 용량, 진단 영상	새로 진단된 중등도, 고위험, 초고위험 전립선암 환자 (N=356)	Day 1 rhPSMA-7.3(^{18}F) 296 MBq (8 mCi) 단회투여(IV bolus) 후 PET 촬영	**일차 유효성 평가변수** 1) 민감도 2) 특이도 **이차 유효성 평가변수** 1) VDR: 전이가 확인된 M1 병변이 탐지된 환자의 비율 2) 기존 영상에서 음성인 환자 중 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET으로 새로 병변이 확인된 비율 3) PPV(환자 수준) 4) 골반 림프절 전이에 대한 PPV(환자 수준) 5) 골반 림프절 전이에 대한 NPV(환자 수준) 6) 병기 평가 (1) N1 또는 M1으로 조정된 비율 (2) 예정된 RP를 EBRT로 전환한 비율 7) 판독자 내 일치도 및 판독자 간 일치도 (Kappa 값) **탐색적 평가변수** 1) 민감도 및 특이도 (영역 수준) **안전성 평가** - 투여 전후 활력 징후 및 이상반응	**일차 유효성 평가변수** - 민감도: 22.9~30.0% - 특이도: 92.9~96.9% **이차 유효성 평가변수** - 원격 전이 • VDR(환자 수준): 9.9~14.2% • 기존 영상학적 평가에서 음성인 환자 대상 VDR(환자 수준): 8.5~13.0% • PPV(환자 수준): 51.0~62.5% - 골반 림프절 전이 • PPV(환자 수준): 48.6~65.2% • NPV(환자 수준): 79.9~81.3% • 민감도(영역수준): 22.1~28.4% • 특이도(영역수준): 95.6~98.2% - 기존 영상학적 평가에서 음성이었으나 PET에서 전이가 탐지된 비율 • 골반 림프절 전이: 3.7~5.1% • 원격 전이: 8.0~12.2% **안전성 평가** - TEAE: 28명(7.9%), 33건 - SAE 및 사망사례 없었음
[BED-PSMA-302] 이전 치료 후 혈중 PSA가 상승하여 전립선암 재발이 의심되는 남성에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET 리간드의 안전성과 진단 성능을 조사하는 전향적, 3상, 다기관, 단일군, 영상 연구(SPOTLIGHT)							
3상	BED-PSMA-302	**일차 목적** 전립선암의 생화학적 재발에 대한	전향적, 다기관, 단일군, 단일	새로 진단된 중등도, 고위험, 초고위험	Day 1 rhPSMA-7.3(^{18}F) 296 MBq	**일차 유효성 평가변수** 1) CDR(환자 수준) 2) PPV(영역 수준)	**일차 유효성 평가변수** - CDR(환자 수준): 51.4~54.1% - PPV(영역 수준): 46.2~60.3%

		rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 CDR (환자 수준) 및 PPV(영역 수준)을 평가	용량, 진단 영상	전립선암 환자 (N=356)	(8 mCi) 단회투여(IV bolus) 후 PET 촬영	**이차 유효성 평가변수** 1) 기존 영상에서 음성인 환자의 CDR 및 PPV 2) 조직병리학적 평가 유무에 따른 CDR 및 PPV 3) CDR 및 PPV에 대한 PSA 수치별 층화 분석 4) 국소 재발, 골반 림프절에 대한 CDR 5) PET 결과에 따라 치료법을 변경한 비율 6) 판독자 내 일치도 및 판독자 간 일치도 (Kappa 값) **탐색적 평가변수** 1) 전반적 탐지율 (PET 양성 비율) 2) PPV(환자 수준) 3) PET에서 추가로 탐지된 병변의 비율 **안전성 평가** - 투여 전후 활력 징후 및 이상반응	**이차 유효성 평가변수** - 기존 영상학적 평가 음성인 환자 • CDR(환자 수준): 45.2~46.8% • PPV(영역 수준): 39.7~56.2% - SoT가 조직병리학 검사인 환자 • CDR(환자 수준): 73.9~76.8% • PPV(영역 수준): 60.9~67.0% - SoT가 영상학적 평가인 환자 • CDR(환자 수준): 45.5~49.2% • PPV(영역 수준): 42.4~57.9% - 영역별 CDR • 전립선/전립선와: 13.1~16.7% • 골반 림프절: 19.4~22.4% • 골반 외 전이: 25.7~30.6% - 전반적 탐지율: 67.9~92.0% - PPV(환자 수준): 55.5~71.5% - 영상학적 평가에서 음성이었으나 PET에서 전이가 탐지된 비율 • 이전 전립선 절제술 환자 (n=201): 6.0~26.9% • 이전 방사선 요법 환자(n=46): 6.5~43.5% **안전성 평가** - TEAE: 28명(7.2%), 33건 - 사망사례 1건이 보고되었으나 시험약 투여와 무관하였음. 그 외 이상사례는 경미하였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. [BED-PSMA-301] 전이가 의심되는 중등도~고위험 전립선암 환자에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET 리간드의 안전성과 진단 성능을 평가하기 위한 전향적, 3상, 다기관, 단일군, 영상 연구(LIGHTHOUSE)

1) 시험의 목적

- 일차 목적
  - 국소 림프절 전이에 대한 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 민감도와 특이도를 골반 림프절 절제술에서 제거된 림프절의 조직병리학적 결과와 대조하여 평가
- 이차 목적
  - M1(원격 전이) 질환에 대한 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 검증된 진단율(Verified detection rate; VDR)을 평가(환자 수준, 조직 병리 검사 또는 확증 영상(confirmatory imaging)과 비교)
  - 기존 영상에서 음성이었던 환자에서 M1 병변에 대한 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 VDR을 평가 (환자 수준)
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 N1(국소 림프절 전이) 및 M1 병변에 대한 양성 예측도(PPV) 평가
  - 1개 이상의 위양성 영역이 있는 환자에서 골반 림프절 전이에 대한 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 양성 예측도 평가(환자 수준)

2) 시험의 설계

- 시험 디자인
  - 골반 림프절 절제술을 동반한 전립선 절제술을 받을 예정인 좋지 않은(unfavorable) 중등도, 고위험, 초고위험 전립선암 환자 대상으로 시험약 단회 투여 후 PET 촬영
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET에서 원격 전이(M1)가 확인되지 않으면 예정대로 골반 림프절 절제술을 동반한 림프절 절제술을 시행함. M1 병변이 확인되면 확인을 위해 생검 또는 영상학적 평가를 수행함
- 시험약 투여
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) 296 MBq(8 mCi)±20%, 단회 투여(IV bolus)
- SOT(Standard of Truth)
  - 골반 림프절 전이: 수술적으로 절제된 림프절 조직의 조직 검사를 SOT로 평가함
  - 원격 전이: 조직병리학 평가 + 영상학적 평가(CT, MRI, 뼈 스캔)

3) 통계 분석

- 통계적 가설
  - 귀무가설(H_0): 민감도 ≤22.5%, 특이도 ≤82.5%
  - 대립가설(H_1): 민감도 >22.5%, 특이도 >82.5%
  - 3명 중 2명의 눈가림된 판독자에서 통계적 유의성($p<0.05$)이 입증되면 N1 병변 탐지에 대한 유효성을 입증한 것으로 평가함

4) 시험대상자

- 선정기준

다음의 기준을 모두 만족해야 함

① 자발적으로 시험에 참여하여 시험의 기준을 준수한 환자

② 18세 이상 남성 환자

③ 조직병리학적으로 전립선의 선암(adenocarcinoma)이 확인된 환자

④ 골반림프절절제술을 동반한 전립선 절제술 대상으로 수술 예정인 환자

⑤ 다음 기준 중 하나에 해당하는 자

a. 불량한(unfavorable) 중등도 위험(Intermediate-risk) 질환

- 글리슨 등급(Gleason grade grouping) 3 또는
- 중심부 생검에서 절반 이상이 전립선암 양성(예, 12개 중 6개 이상)인 글리슨 등급 2 및/또는 1가지 이상의 중등도 위험 요소(T2b; T2c; PSA 10-20 ng/mL)

b. 고위험(high-risk) 또는 초고위험(very high-risk) 질환 (NCCN 가이드라인 Ver 1.2020 기준)

- 제외기준

다음의 기준 중 하나라도 해당하면 시험에서 제외됨

① 조사자 판단에 따라 자료 수집에 지장을 주거나 시험의 요구 사항에 맞지 않는 모든 의학적 상태 또는 상황

② PET 스캔 전 24시간 이내에 X선 조영제 또는 다른 PET 추적자를 투여받은 환자

③ 안드로겐 차단 요법으로 치료 중이거나 이전에 치료받은 환자(예, 고환 적출술, LHRH 작용제, LHRH 길항제, 1/2세대 항안드로겐 제제)

④ 30일 이내 다른 중재적 임상시험에 참여하여 시험약을 투여받고 반감기의 5배가 경과되지 않은 환자

⑤ 시험약의 주성분 및 첨가제에 알려진 과민반응이 있는 환자

5) 유효성 평가 결과

(1) 인구학적 정보 및 베이스라인 특성(FAS군, N=356)

- 평균 연령: 64.9세(±6.98)
- 65세 이상 54.2%(193명), 75세 이상 7.9%(28명)
- 글리슨 점수: 7점 44.9%(160명), 8점 24.4%(87명), 9점 27.2%(97명)
- 위험도: 중등도 32.3%(115명), 고위험/초고위험 67.7%(241명)

(2) 일차 유효성 평가변수

- rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 골반 림프절 전이에 대한 민감도 및 특이도(환자 수준 평가)
  - 눈가림된 독립적 중앙 판독자 3명의 개별 평가 결과 및 Majority read(3명 중 2명의 평가 결과가 같은 경우) 결과
  - SOT: 절제된 골반 림프절에 대한 조직병리학 검사 결과
- 유효성 평가 기준
  - 민감도(조직병리학 검사에서 림프절 전이가 확인된 환자 중 PET 양성 비율): 95% 신뢰구간 하한선 >22.5%
  - 특이도(조직병리학 검사에서 림프절 전이가 없었던 환자 중 PET 음성 비율): 95% 신뢰구간 하한선 >82.5%
- 일차 유효성 평가 결과(EAP군; [^{18}F]rhPSMA-7.3 PET 촬영 후 골반 림프절 절제술을 동반한 근치적 전립선 절제술을 받은 환자, N=296)

- 민감도: 22.9%(95% CI: 13.7%-34.4%)~30.0%(95% CI: 19.6%-42.1%), Majority read 24.3%(95% CI: 14.8%-36.0%)
  ⇒ 눈가림된 3명의 판독자 및 Majority read의 95% 신뢰구간 하한선이 사전 설정된 유효성 기준 22.5%보다 낮았음
- 특이도: 92.9%(95% CI: 88.8%-95.9%)~96.9%(95% CI: 93.7%-98.7%), Majority read 96.0%(95% CI: 92.6%-98.2%)
  ⇒ 개별 판독자 결과 및 Majority read의 95% 신뢰구간 하한선이 모두 유효성 기준 82.5%보다 높았음

(3) 이차 유효성 평가변수

① 원격 전이에 대한 VDR(Verified Detection Rate; 전체 환자 중 원격 전이에 대해 PET와 SOT가 모두 양성인 참양성 비율) (EEP군; rhPSMA-7.3(^{18}F) PET을 촬영한 환자, N=352)

- rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 골반 림프절 전이에 대한 민감도 및 특이도(환자 수준 평가)
  - VDR: 9.9%(95% CI: 7.0%-13.6%)~14.2%(95% CI: 10.7%-18.3%), Majority read 9.7%(95% CI: 6.8%-13.2%)
- 부위별 평가
  - 골반 외 림프절: VDR 3.4%~4.3%, Majority read 3.4%
  - 연조직/실질: VDR 1.7%, Majority read 1.7%
  - 뼈: VDR 5.7%~10.5%, Majority read 6.3%

② 기존 영상학적 평가에서 전이가 확인되지 않은 환자에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET와 SOT가 일치하는 참양성 병변이 탐지된 비율(EEP군, N=352)

- 8.5%(95% CI: 5.7%-12.0%)~13.0%(95% CI: 9.6%~17.1%), Majority read 8.2%(95% CI: 5.4%-11.6%)

③ 골반 림프절 전이 및 원격 전이에 대한 환자 수준 양성 예측도

- 좌우 골반 중 한쪽이 참양성일 경우 환자 수준에서 참양성으로 평가함
- 골반 림프절 전이(N1)에 대한 양성 예측도(EAP군, N=296): 56.8%(95% CI: 39.5%-72.9%)~69.6%(95% CI: 47.1%-68.6%), Majority read 65.4%(95% CI: 44.3%-82.8%)
- 원격 전이(M1)에 대한 양성 예측도(EEP군, N=352): 51.0%(95% CI: 40.7%-61.3%)~62.5%(95% CI: 48.5%-75.1%), Majority read 55.7%(95% CI: 42.4%-68.5%)

④ 골반 림프절 전이에 대한 환자 수준 양성 예측도(EAP군, N=296)

- 좌우 골반 중 한쪽이 위양성인 경우, 다른 쪽이 참양성이더라도 환자 수준에서 위양성으로 평가
- 양성예측도: 48.6%(95% CI: 31.9%-65.6%)~65.2%(95% CI: 42.7%-83.6%), Majority read 57.7%(95% CI: 36.9%-76.6%)

⑤ 골반 림프절 전이에 대한 환자 수준 음성 예측도(EAP군, N=296)

- 좌우 골반 중 한쪽이 위음성인 경우, 다른 쪽이 참음성이더라도 환자 수준에서 위음성으로 평가
- 음성예측도: 79.9%(95% CI: 74.8%-84.4%)~81.3%(95% CI: 76.3%-85.7%), Majority read 80.1%(95% CI: 75.0%-84.6%)

⑥ 병기 상승(EEP군, N=352)

- 기존 영상학적 평가에서 N0 또는 M0였으나, rhPSMA-7.3(^{18}F) PET에서 전이가 확인되어 N1 또는 M1으로 병기가 변경된 환자의 비율
- 골반 림프절 전이(N1): 3.7%~5.1%

- 원격 전이(M1): 8.0%~12.2%

(4) 탐색적 평가변수

① 골반 림프절 전이에 대한 민감도 및 특이도(영역 수준 평가)

- 좌측 골반 및 우측 골반을 별개의 영역으로 분석함. 골반 림프절이 절제되지 않은 경우 TN으로 평가함
- 분석 결과(EAP군, N=296)
  - 민감도: 22.1%(95% CI: 12.2%-32.0%)~28.4%(95% CI: 17.8%-39.1%), Majority read 23.2%(95% CI: 13.2%-33.1%)
  - 특이도: 95.6%(95% CI: 93.5%-97.6%)~98.2%(95% CI: 95.8%-99.0%), Majority read 97.4%(95% CI: 95.8%-99.0%)

6) 안전성 평가 결과

(1) 노출

- 시험약을 1회 이상 투여받은 안전성 평가군(FSP, n=356)에서 평균 투여량은 306.937±22.98 MBq(범위: 213.5~397.8)로 8.3±0.62 mCi에 해당함
- 분석군 별 투여량의 차이는 유의하지 않았음

(2) 이상반응

- 356명 중 28명(7.9%)에서 33건의 TEAE가 보고되었으며 31건(93.9%)이 1~2등급이었음
  - 3등급 복부 대동맥류, 4등급 고칼륨혈증이 각 1건 보고되었으나, SAE의 기준에 해당되지 않았음
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 두통(1.4%, 5건), 오심(0.8%, 3건), 주사 부위 통증(0.8%, 3건), 고혈압(0.6%, 2건) 순이었음
- 9명(2.5%)의 환자에서 시험약과 연관된 TEAE 10건이 보고되었음
  - 주사 부위 통증(3건, 0.8%), 말초 종창, 설사, 오심, 고칼륨혈증, 관절통, 미각 이상, 고혈압(각 1건, 0.3%)
- 시험의 중단으로 이어진 TEAE는 없었고, 사망 사례는 없었음

(3) 임상검사

- 혈액학적 검사: 유의한 변화는 없었음
- 임상 화학 검사: 유의한 변화는 없었음
- 혈액 응고: 유의한 변화는 없었음
- 활력 징후: 2명에서 고혈압이 나타났으나 그 외 유의한 변화는 없었음
- 심혈관계: 1명의 환자에서 심방 세동이 나타났으나 그 외 유의한 변화는 없었음

6.5.2.2. [BED-PSMA-302] 이전 치료 후 혈중 PSA가 상승하여 전립선암 재발이 의심되는 남성에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET 리간드의 안전성과 진단 성능을 조사하는 전향적, 3상, 다기관, 단일군, 영상 연구(SPOTLIGHT)

1) 시험의 목적

- 일차 목적
  - 생화학적 재발 전립선암 환자에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 환자 수준 CDR* 및 영역 수준 PPV**를 평가 (SoT: 조직병리학 검사 및 영상학적 평가)

    * CDR(병변 탐지율): SOT와 PET에서 모두 양성인 참양성(.TP) 병변이 있는 환자의 비율

    ** PPV(양성 예측도): PET에서 확인된 양성 병변 중 SOT와 일치하는 참양성(TP) 병변의 비율

- 이차 목적
  - 기존 영상학적 평가(CT, MRI, [^{99m}Tc]-뼈 스캔 등)에서 음성이었던 환자에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 환자 수준 CDR 및 영역 수준 PPV에 대한 하위군 분석
  - 조직병리학 검사 유무에 따른 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 환자 수준 CDR 및 영역 수준 PPV에 대한 하위군 분석
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 환자 수준 CDR 및 영역 수준 PPV의 PSA 수치에 따른 층화 분석
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 영억 수준 CDR 평가
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET가 치료에 미치는 영향 평가
  - 독립된 눈가림된 판독자의 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET 평가 결과에 대한 일치도 평가
  - rhPSMA-7.3(^{18}F)의 안전성 평가

- 탐색적 목적
  - 다음 하위군에 대한 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 전반적 탐지율(SoT 평가와 무관)

    * 베이스라인 영상학적 평가가 음성인 환자

    * 조직병리학 검사 유무 또는 베이스라인 PSA 수치에 따른 층화 분석
  - 환자 수준 PPV(참양성: 최소 1개의 TP 영역이 있는 환자)

2) 시험의 설계

- 시험 디자인
  - 근치적 치료 후 PSA가 상승하여 재발이 의심되는 생화학적 전립선암 환자 대상으로 시험약 단회 투여 후 PET 촬영
  - PSA 1 ng/mL 미만인 환자에서 PSMA PET의 진단 성능이 낮음을 고려하여 PSA 1 ng/mL 미만인 환자가 최소 40% 포함되도록 함

- 시험약 투여
  - rhPSMA-7.3(^{18}F) 296 MBq(8 mCi)±20%, 단회 투여(IV bolus)

- SOT(Standard of Truth)
  - 3명의 전문가 패널이 조직병리학 검사, 기존의 영상학적 평가 결과를 참조하여 합의하에 재발 여부를 평가함
  - 여러 개의 PET-양성 영역이 있는 환자는 SoT와 일치하는 참양성 영역이 1개 이상일 경우 환자 수준에서 참양성으로 평가

3) 통계 분석

- 통계적 가설
  - 귀무가설(H_0): 병변 탐지율(CDR) ≤36.5%, 양성 예측도(PPV) ≤62.5%
  - 대립가설(H_1): 병변 탐지율(CDR) >36.5%, 양성 예측도(PPV) >62.5%

4) 시험대상자

- 선정 기준

  다음의 기준을 모두 만족해야 함

  ① 자발적으로 시험에 참여하여 시험의 기준을 준수한 환자

  ② 18세 이상 남성 환자

  ③ 국소 전립선암 병력으로 이전에 근치적 치료(전립선 절제술, 전립선 절제술+방사선 요법, 전립선 절제술+ADT, EBRT, 초음파 치료)를 받았고, 구제 요법이 가능한 생화학적 재발 전립선암 환자
  - 전립선 절제술 후 최소 6주 경과
  - 이전에 안드로겐 차단요법(ADT)을 받았다면 스크리닝 전 최소 16주 이상 투여 중지
  - 초음파 치료 또는 방사선 치료의 경우 최소 1년 경과

  ④ PSA가 상승하여 생화학적 재발이 의심되는 환자
  - 전립선 절제술 후 두 번의 방문에서 연속하여 PSA가 0.2 ng/mL 이상인 환자
  - 방사선 치료 후 PSA가 최저점 대비 2 ng/mL 이상 증가한 환자
  - 초음파 치료 후 PSA가 2 ng/mL 이상 증가한 환자

  ⑤ 조직병리학적 확인을 위해 자발적으로 생검을 받을 환자

- 제외 기준

  다음의 기준 중 하나라도 해당되면 시험에서 제외됨

  ① 조사자 판단에 따라 자료 수집에 지장을 주거나 시험의 요구 사항에 맞지 않는 모든 의학적 상태 또는 상황

  ② PET 스캔 전 24시간 이내에 X선 조영제 또는 다른 PET 추적자를 투여받은 환자

  ③ 안드로겐 차단 요법으로 치료 중이거나 이전에 치료받은 환자(예, 고환 적출술, LHRH 작용제, LHRH 길항제, 1/2세대 항안드로겐 제제)

  ④ 30일 이내 다른 중재적 임상시험에 참여하여 시험약을 투여받고 반감기의 5배가 경과되지 않은 환자

  ⑤ 시험약의 주성분 및 첨가제에 알려진 과민반응이 있는 환자

5) 유효성 평가 결과

(1) 인구학적 정보 및 베이스라인 특성(FAS군, N=391)

- 평균 연령: 68.3세(±7.92)
- 65세 이상 69.1%(270명), 75세 이상 23.0%(90명)
- 글리슨 점수: 7점 59.3(232명), 8점 10.5%(41명), 9점 16.1%(63명)
- 베이스라인 혈중 PSA 수치: <0.5 30.9%(121명), 0.5~1.0 17.1%(67명), 1.0~2.0 11.5%(45명), 2.0~5.0 23.0%(90명)
- PSADT(혈중 PSA가 2배 상승하는 데 걸린 시간): 중앙값 9.7개월(범위: 0.7~2853.7)

(2) 일차 유효성 평가변수

- rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 재발 병변에 대한 환자 수준 CDR 및 영역 수준 PPV(환자 수준 평가)
  - 눈가림된 독립적 중앙 판독자 3명의 개별 평가 결과 및 Majority read(3명 중 2명의 평가 결과가 같은 경우)에 대한 결과를 제시함
  - SOT: 3명의 전문가 패널이 조직병리학 검사, 영상학적 평가를 참고하여 합의 하에 재발 여부를 평가함
- 유효성 평가 기준
  - 환자 수준 CDR(PET과 SOT가 모두 양성인 참양성 환자 비율): 95% 신뢰구간 하한선 >36.5%
  - 영역 수준 PPV(PET에서 재발이 확인된 영역 중 SOT와 일치하는 참양성 비율): 95% 신뢰구간 하한선 >62.5%
- 일차 유효성 평가 결과(EAP군; rhPSMA-7.3(^{18}F) PET 촬영 환자 중 SOT에 따른 재발 유무 평가가 가능한 환자, N=366)
  - CDR(환자 수준): 51.4%(95% CI: 46.1%-56.6%)~54.1%(95% CI: 48.8%-59.3%), Majority read 56.8%(95% CI: 51.6%-62.0%)

    ⇒ 모든 판독자 및 Majority read 평가 결과 유효성 기준을 만족함(P<0.0001)
  - PPV(영역 수준): 46.2%(95% CI: 42.0%-50.3%)~60.3%(95% CI: 55.1%-65.5%), Majority read 59.7%(95% CI: 54.7%-64.7%)

    ⇒ 모든 판독자 및 Majority read 평가 결과 95% 신뢰구간 하한선이 62.5%보다 낮았음
- 각 영역별 양성 예측도
  - 전립선/전립선와: 23.9%~48.0%, Majority read 39.3%
  - 골반 림프절: 59.4%~64.0%, Majority read 68.4%(95% CI: 59.9%-76.8%)
  - 골반 외: 64.8%~69.9%, Majority read 72.3%(95% CI: 65.2%-79.3%)

    ⇒ '골반 외'는 유효성 평가 기준을 만족하였으며, 골반 림프절에서 60% 이상의 양성 예측도가 확인됨

(3) 이차 유효성 평가변수

① 기존 영상학적 평가에서 재발이 확인되지 않은 환자에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 환자 수준 CDR 및 영역 수준 PPV(N=250)

- CDR(환자 수준): 45.2%~46.8%, Majority read 50.4%(95% CI: 44.0%-56.8%)
- PPV(영역 수준): 39.7%~56.2%, Majority read 54.9%(95% CI: 48.4%-61.3%)

② 조직병리학 평가 유무에 따른 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 환자 수준 CDR 및 영역 수준 PPV

- 조직병리학 검사가 SOT인 환자(N=69)
  - CDR(환자 수준): 73.9%~76.8%, Majority read 81.2%(95% CI: 69.9%-89.6%)
  - PPV(영역 수준): 69.9%~67.0%, Majority read 71.6%(95% CI: 62.5%~80.7%)
- 영상학적 평가가 SOT인 환자(N=297)
  - CDR(환자 수준): 45.5%~49.2%, Majority read 51.2%(95% CI: 45.3%-57.0%)
  - PPV(영역 수준): 42.4%~57.9%, Majority read 55.9%(95% CI: 50.0%~61.8%)

③ rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 PSA 수치별 층화 분석

- CDR(환자 수준): 전반적으로 혈청 PSA 수치에 비례하여 증가하며 PSA 1.0 ng/mL 이상에서 유효성 판정

기준(95% CI 하한선 >36.5%)을 만족함

- PPV(영역 수준): 전반적으로 혈청 PSA 수치에 비례하여 증가함

④ 각 영역에 대한 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 CDR(환자 수준)

- 전립선/전립선와: 13.1%~16.7%, Majority read 15.6%(95% CI: 12.0%-19.7%)
- 골반 림프절: 19.4%~22.4%, Majority read 21.9%(95% CI: 17.7%-26.4%)
- 골반 외: 25.7%~30.6%, Majority read 30.6%(95% CI: 25.9%-35.6%)

⑤ rhPSMA-7.3(^{18}F) PET 결과에 따라 치료 계획을 변경한 환자의 비율

- PSMA PET 촬영 전후 치료 계획이 문서화된 167명의 환자 중 46.7%(78명)이 PSMA PET 결과에 따라 주요 변경이 있었음

(4) 탐색적 평가변수

① 탐지율(Detection rate) (EPSP군; rhPSMA-7.3(^{18}F) 투여 후 PET 촬영을 받은 시험대상자, N=389)

- SOT 일치 여부와 무관하게 PET에서 양성으로 평가된 비율
- 탐지율: 67.9%~92.0%, Majority read 82.8%

② 환자 수준 양성 예측도(EAP군, N=366)

- TP 영역이 있는 경우 환자 수준에서 TP로 평가함
- 양성 예측도(환자 수준): 55.5%~71.5%, Majority read 64.8%(95% CI: 59.3%-70.0%)

③ 기존 영상학적 평가 대비 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET에서 추가로 병변을 탐지한 비율

- 이전 전립선 절제술(N=201): 전립선와 6.0%, 골반 림프절 80.9%, 골반 외 26.9%
- 이전 방사선 치료(N=46): 전립선와 43.5%, 골반 림프절 6.5%, 골반 외 28.3%

6) 안전성 평가 결과

(1) 노출

- 시험약을 1회 이상 투여받은 안전성 평가군(FSP, n=356)에서 평균 투여량은 306.94±22.45 MBq(범위: 230.14~355.20)로 8.28±0.61 mCi에 해당함
- 분석군 별 투여량의 차이는 유의하지 않았음

(2) 이상반응

- 시험 중 28명(7.2%)의 환자에서 33건의 TEAE가 보고되었으며, 2명의 환자에서 2건(0.5%)의 중대한 TEAE(급사, 폐 색전증)가 보고됨
- 사망 사례
  - 투여 3일차에 사망 사례 1건(5등급 급사)이 보고되었음. 조사자는 시험약과 관련이 있다고 평가하였으나 해당 환자는 폐 색전증 및 심혈관 질환 병력, 고령, 전립선암, 고혈압, 만성 신질환 등의 요인이 있었음
  - 투여 15일 후 사망으로 이어진 2건의 이상사례(4등급 간질성 폐질환, 폐 섬유증)가 보고되었으나 TEAE에 해당하지 않음

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 두통(1.4%, 5건), 오심(0.8%, 3건), 주사 부위 통증(0.8%, 3건), 고혈압(0.6%, 2건) 순이었음
- 16명(4.1%)의 환자에서 시험약과 연관된 TEAE 20건이 보고되었음
  - 설사(4건, 1.0%), 고혈압(3건, 0.8%), 주사 부위 반응(2건, 0.5%), 두통(2건, 0.5%), 피로, 주사 부위 불편감, 급사, 복통, 오심, 어지러움, 지각 이상, 시야 흐림, 발진
  - 1건(급사)을 제외한 나머지 사례들은 중대하지 않았음

(3) 임상검사

- 활력 징후: 고혈압 7건 중 3건이 시험약과 연관이 있었으나 그 외 유의한 변화는 없었음
- 심혈관계: 1명의 환자에서 심방 세동이 나타났으나 그 외 유의한 변화는 없었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
[BED-PSMA-402] rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 안전성 및 진단 성능 평가를 위한 후향적 차트 분석						
-	BED-PSMA-402	rhPSMA-7.3 (^{18}F) PET의 진단 성능, 생체 내 분포, 안전성 평가	후향적 분석	rhPSMA-7.3(^{18}F) PET을 촬영한 전립선암 환자 (N=1,189)	222~444 MBq, IV 주사 후 50분~111분 후 촬영	1) 영상의 품질 2) 진단 성능 3) 안전성
영상의 품질 - 222~296 MBq 투여 시 품질이 가장 좋았으나, 체중의 영향을 고려하여 297~370 MBq 투여가 권장됨 - 투여 후 50~70분 경과 시 영상의 품질이 가장 좋았음 **고위험 전립선암(n=113)** <u>림프절 전이 진단(환자 수준)</u> - Morphological imaging: 민감도 50.0%, 특이도 72.5% - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET: 민감도 72.2%, 특이도 92.5% <u>림프절 전이 진단(영역 수준)</u> - Morphological imaging: 민감도 9.6%, 특이도 95.5% - rhPSMA-7.3(^{18}F) PET: 민감도 53.8%, 특이도 96.9% **생화학적 재발(n=532)** - 탐지율: 79.5%(423/532) - PSA 층화 분석: <0.2(38.5%), 0.2~0.5(63.8%), 0.5~1(86.5%), 1~2(85.3%), ≥2(93.8%) - 국소 재발 42.1%, 림프절 전이 64.8%, 골 전이 21.1% **안전성 평가** - 투여 30일 후 의료 기록이 있는 340명의 환자에서 이상사례 73건, SAE 7건 보고됨 - 시험약과 연관된 약물이상반응은 없었고, 전반적인 내약성은 양호하였음						
[BED-PSMA-403] rhPSMA-7.3(^{18}F) PET의 안전성 및 진단 성능 평가를 위한 후향적 차트 분석						
-	BED-PSMA-403	rhPSMA-7.3 (^{18}F) PET의 진단 성능, 생체 내 분포, 안전성 평가	후향적 분석	rhPSMA-7.3(^{18}F) PET을 촬영한 전립선암 환자 (N=558)	222~444 MBq, IV 주사 후 50분~111분 후 촬영	1) 영상의 품질 2) 진단 성능 3) 안전성

영상의 품질
- 222~296 MBq 투여 시 품질이 가장 좋았으나, 체중의 영향을 고려하여 297~370 MBq 투여가 권장됨
- 투여 후 50~70분 경과 시 영상의 품질이 가장 좋았음

고위험 전립선암(n=59)
림프절 전이 진단(환자 수준)
- Morphological imaging: 민감도 20.0%, 특이도 84.6%
- rhPSMA-7.3(^{18}F) PET: 민감도 60.0%, 특이도 92.3%

림프절 전이 진단(영역 수준)
- Morphological imaging: 민감도 0.0%, 특이도 97.9%
- rhPSMA-7.3(^{18}F) PET: 민감도 60.0%, 특이도 100%

생화학적 재발(n=285)
- 탐지율: 78.9%(225/285)
- PSA 층화 분석: <0.2(45.0%), 0.2~0.5(64.7%), 0.5~1(55.6%), 1~2(82.9%), ≥2(96.9%)
- 국소 재발 44.2%, 림프절 전이 56.9%, 골 전이 22.8%

안전성 평가
- 투여 30일 후 의료 기록이 있는 146명의 환자에서 이상사례 35건, SAE 5건 보고됨
- 시험약과 연관된 약물이상반응은 없었고, 전반적인 내약성은 양호하였음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

[핵심 임상시험 2건에 대한 통합 안전성 분석]

- 시험대상자 수: 747명 (BED-PSMA-301 356명, BED-PSMA-302 391명)
- 인구학적 정보
  - 평균 연령: 66.7±7.67세 (중앙값 67.0세)
  - 고령자: 65세 이상 62.0%(463/747), 75세 이상 15.8%(118/747)
  - 인종: 코카시안 78.2%(584/747), 아프리카계 12.2%(91/747), 아시아계 1.6%(16/747)
- 평균 시험약 노출: 306.56±22.69 MBq (8.29±0.61 mCi)
- 주요 TEAE: 고혈압(9건, 1.2%), 두통(7건, 0.9%), 설사(5건, 0.7%), 오심(4건, 0.5%), 주사 부위 통증(3건, 0.4%), 주사 부위 불편감(2건, 0.3%), 불안감(2건, 0.3%) 등

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 전립선암 환자에 대하여,
  - 중등도~고위험 전립선암 환자 대상 다기관, 공개 3상 핵심 임상시험(BED-PSMA-301, LIGHTHOUSE)에서 공동 일차 유효성 평가 변수로 SoT(조직병리학적 결과)와 비교한 민감도와 특이도(눈가림 독립적 판독자 평가)를 평가하였으며, 민감도는 3명의 판독자에서 22.9~30%(95% CI 하한 13.7~19.6), majority read 24.3%(95%CI 하한 14.8%)였으며, 특이도는 3명의 판독자에서 92.9~96.9%(95% CI 하한 88.8~93.7%), majority read 96%(95% CI 하한 92.6%)를 보였음
  - 공동 일차 유효성 평가 변수인 민감도 및 특이도의 유효성 평가 기준은 유사한 PSMA PET 진단용

방사성의약품의 핵심 임상시험을 참고하여 설정되었음. 다만 해당 임상시험과 달리 신청 품목의 핵심 임상시험에서는 중등도 위험군이 32.3% 포함되었고, 시험대상자의 글리슨 점수가 더 낮았음.

- 신청 품목은 PET를 통해 치료 방침을 결정하는 데 있어 임상적 이익이 있음. PET에서 전이가 확인된 환자는 불필요한 근치적 치료를 받지 않게 되며 PET에서 전이가 확인되지 않으면 예정된 대로 국소 전립선암의 표준 치료인 근치적 치료를 받게 됨
- 또한 베이스라인 영상 평가에서 전이가 확인되지 않았으나 PET를 통해 전이가 확인되어 병기가 변경된 환자의 비율은 골반 림프절 전이(N1) 3.7~5.1%, 원격 전이(M1) 8.0%~12.2%였음.
- 공동 1차 유효성 평가 변수(민감도, 특이도) 중 민감도에 대하여 사전 설정된 유의성 기준을 달성하지는 못하였으나 높은 특이도를 통해 이를 보완할 수 있으며 치료 방침을 결정하는 데 있어 임상적 이익이 있으므로, 신청 품목은 전이가 의심되는 전립선암 환자에서 근치적 치료 전 전이 여부를 탐지하는 데 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨

- 혈청 PSA 상승으로 재발이 의심되는 환자에 대하여,
  - 생화학적 재발 전립선암 환자 대상 다기관, 공개 핵심 3상 임상시험(BED-PSMA-302, SPOTLIGHT)에서 공동 일차 유효성 평가변수로 SoT(조직병리학적 결과 또는 기존 영상학적 검사 결과)와 비교한 환자 수준 CDR과 영역 수준 PPV를 평가(눈가림 독립적 판독자 평가)하였으며, 환자 수준 CDR은 3명의 판독자에서 51.6~54.1%(95% CI 하한 46.4~48.8), majority read 56.8%(95% CI 하한 51.6%)였으며, 영역 수준 PPV는 3명의 판독자에서 46.2~60.3%(95% CI 하한 42.0~55.1%), majority read 59.7%(95% CI 하한 54.7%)를 보였음
  - 해당 임상시험에서 SoT는 조직병리 결과 또는 기존 영상학적 결과였으며 시험 수행 과정 중 원활한 조직병리학 검사 결과의 획득이 어려워 SoT로서 조직병리 결과 비율이 낮았음. 조직병리학 검사가 SoT인 시험대상자에서 영역 수준 PPV는 majority read에 대해 71.6%(95% CI: 62.5%, 80.7%)로 유의성 기준(신뢰구간 하한선 ≥62.5%)을 충족하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성과 관련하여, 2건의 의뢰자 주도 핵심 임상시험에서 rhPSMA-7.3(^{18}F)을 투여받은 747명 중 56명(7.5%)에서 1건 이상의 TEAE가 보고되었고, 투여 3일 후 사망 사례 1건(급사)이 발생하였으나 전립선암, 심혈관계 질환 병력 및 고령 등의 위험 요인을 고려하였을 때, 시험약과의 관련성은 없었음
- 제출된 자료에서 내약성은 전반적으로 양호하였으며, 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성의약품으로 그 외 유의한 안전성 우려가 있을 것으로 예상되지 않음
- 플루오린-18(^{18}F)의 반감기는 약 110분으로 짧으므로 연령, 인종에 따른 안전성의 차이나 유의한 약물 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 정상 조직 대비 전립선암에서 PSMA 발현이 높다는 점에 착안하여, PSMA를 표적하고 혈중에서 빠르게 소실되는 저분자량 전립선암 진단용 방사성의약품을 개발하는 연구가 활발히 진행됨
- 핵심 임상시험에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET는 전립선암 환자의 국소 림프절 전이 및 원격 전이 탐지에 대해 높은 특이도를 나타냈음
- 핵심 임상시험에서 rhPSMA-7.3(^{18}F) PET는 생화학적 재발 전립선암 환자에서 재발 병변 탐지에 있어 유효성 판정 기준을 만족하는 병변 탐지율을 나타냈음
  - 혈중 PSA 수치에 따른 층화 분석에서 CDR은 PSA 수치와 비례하였으며, 혈중 PSA 수치가 1 ng/mL 이하인 환자에서 6~70%의 탐지율을 나타냄

- 신청 품목은 진단용 마이크로도즈 의약품으로 투여량이 낮고 단회 투여되며 플루오린-18(^{18}F)의 반감기가 약 110분으로 짧으므로 방사성 노출에 대한 위험성은 적은 것으로 판단됨. 또한 전립선암 환자 대상으로 투여되어 소아나 임신부 등에 투여되지 않으며 핵심 임상시험에서 약물이상반응이 보고되지 않았으므로 유익성-위해성 평가는 긍정적임

6.6. 가교자료

- 신청 품목은 진단용의약품이므로 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」 [별표 6]에 근거하여 가교자료의 제출이 요구되지 않음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심임상시험 2편(각 질환 각 1편씩)을 제출하였음
- 최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 전립선암 환자에 대하여,
  - 중등도~고위험 전립선암 환자 대상 다기관, 공개 3상 핵심 임상시험(BED-PSMA-301, LIGHTHOUSE)에서 공동 일차 유효성 평가 변수로 SoT(조직병리학적 결과)와 비교한 민감도와 특이도(눈가림 독립적 판독자 평가)를 평가하였으며, 민감도는 3명의 판독자에서 22.9~30%(95% CI 하한 13.7~19.6), majority read 24.3%(95%CI 하한 14.8%)였으며, 특이도는 3명의 판독자에서 92.9~96.9%(95% CI 하한 88.8~93.7%), majority read 96%(95% CI 하한 92.6%)를 보였음
  - PET에서 전이가 확인된 환자는 불필요한 근치적 치료를 받지 않게 되며 높은 특이도에 의해 전이 병변이 없는 경우 PET에서도 전이 병변이 나타나지 않아 예정된 절제술을 받게 되며, 전신 전이가 확인되는 경우 불필요한 근치적 절제술을 받지 않을 수 있음.
  - 베이스라인 영상 평가에서 전이가 확인되지 않았으나 PET를 통해 전이가 확인되어 병기가 변경된 환자의 비율은 골반 림프절 전이(N1) 3.7~5.1%, 원격 전이(M1) 8.0%~12.2%로 상향 조정되는 등 신청 품목은 전이가 의심되는 전립선암 환자에서 근치적 치료 전 전이 여부를 탐지하는 데 임상적 유익성이 있을 것으로 판단됨
- 혈청 PSA 상승으로 재발이 의심되는 환자에 대하여,
  - 생화학적 재발 전립선암 환자 대상 다기관, 공개 핵심 3상 임상시험(BED-PSMA-302, SPOTLIGHT)에서 공동 일차 유효성 평가변수로 SoT(조직병리학적 결과 또는 기존 영상학적 검사 결과)와 비교한 환자 수준 CDR과 영역 수준 PPV를 평가(눈가림 독립적 판독자 평가)하였으며, 환자 수준 CDR은 3명의 판독자에서 51.6~54.1%(95% CI 하한 46.4~48.8), majority read 56.8%(95% CI 하한 51.6%)였으며, 영역 수준 PPV는 3명의 판독자에서 46.2~60.3%(95% CI 하한 42.0~55.1%), majority read 59.7%(95% CI 하한 54.7%)를 보였음
  - 양성 예측도의 경우 사전 정의한 기준 보다 낮았으나 이는 SoT에서 조직병리학 검사의 비율이 낮았기 때문일 수 있으며, 조직병리학 검사가 SoT인 시험대상자에서 영역 수준 PPV는 majority read에 대해 71.6%(95% CI: 62.5%, 80.7%)로 유의성 기준(신뢰구간 하한선 ≥62.5%)을 충족하였음
- 안전성과 관련하여
  - 2건의 의뢰자 주도 핵심 임상시험에서 rhPSMA-7.3(^{18}F)을 투여받은 747명 중 56명(7.5%)에서 1건 이상의 TEAE가 보고되었으며 제출된 자료에서 내약성은 전반적으로 양호하였으며, 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성 의약품으로 그 외 유의한 안전성 우려가 있을 것으로 예상되지 않음
  - 플루오린-18(^{18}F)의 반감기는 약 110분으로 짧으므로 연령, 인종에 따른 안전성의 차이나 유의한 약물 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국('23. 5.) 품목허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜듀켐바이오	**허가일**	2025.7.22.
제품명	프로스타시크주 (플로투폴라스타트(18F)액	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 01 (‘25. 7. 1.)
주성분 및 함량	1밀리리터 중, 플로투폴라스타트(18F)액 296~4,625 MBq		
효능·효과	다음 경우의 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)에 사용한다. 1) 전립선암의 최초 근치적 치료 전 전이가 의심되는 경우 2) 전립선암의 이전 치료 후 혈청 전립선 특이 항원(PSA) 수치 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
방사성의약품 투여에 의한 방사선 노출 위해성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
에탄올 성분을 포함한 첨가제에 의한 과민반응 관련 이상사례 주입오류로 인한 혈관 외 유출 PET scan 판독 오류로 인한 위해성 임신, 수유부 사용에 대한 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 부족정보		
간장애 환자 사용시 안전성 신장애 환자 사용시 안전성 약물상호작용으로 인한 이상사례	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

⇒ 첨부문서 설정