의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-05-31	접수번호	20240073252
신청구분		방사성의약품		
신 청 인 (회사명)		주식회사뉴큐어엠		
제 품 명		뉴큐어엠라델루민주사액(피에스엠에이1007(18F)액)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		피에스엠에이1007(^{18}F)액		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		피에스엠에이1007(^{18}F)액/3700~20000 메가베크렐		
최종 허가 사항	허가일자	2024.12.11		
	효능·효과	1.2 최종 허가사항 참조		
	용법·용량	1.2 최종 허가사항 참조		
	사용상의 주의사항	1.2 최종 허가사항 참조		
	저장방법 및 사용기간	1.2 최종 허가사항 참조		
	제조원	1.2 최종 허가사항 참조		
	허가조건	해당 없음		
국외 허가현황		프랑스('22.6.17.), 독일('23.10.23.) 등		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 권준엽 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 이나영 심사관, 권오석 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	박지원 주무관, 조철호 주무관, 최선옥 과장

* 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 양전자 방출 단층 촬영(Positron Emission Tomography, PET)에 사용한다. 전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우

○ 용법·용량

방사성의약품은 방사성 핵종 사용을 허가해주는 권한을 가진 관련 정부 기관에 의해 승인된 적격한 교육 및 경험(방사성 핵종의 안전한 사용 및 취급에 대한 경험)이 있는 의사에 의해서만 사용되어야 한다. **1. 권장 용량** 성인에서 이 약의 적정 투여 용량은 체중 당 4 MBq/kg이다. (즉, 70 kg 환자의 경우 280 MBq) 이는 사용된 장비 및 기능에 따라 달라진다. 주입된 최대 방사선량은 450 MBq를 초과하지 않아야 한다. 주사용액의 최대 용량은 10 mL를 초과하지 않아야 한다. **2. 투여 방법** 이 약은 정맥 주사용이다. 이 약의 방사선량은 투여 직전에 적당한 방사능 검정 시스템을 이용하여 측정되어야 한다. 이 약의 권장 최대 주입 용량은 10 mL이다. 이 약은 0.9% 염화나트륨 주사용액으로 희석될 수 있다. **3. 영상 획득** 1) 환자는 팔을 머리 위로 올리고 등을 바닥으로 향하여 누워야 한다. 감쇠 보정 및 해부학적 상관관계를 위해 CT 또는 MRI 스캔을 받아야 한다. 2) PET 스캔은 주사 완료 후 90분에서 120분 이내에 시작되어야 한다. 3) 이미지의 획득은 허벅지 중간부터 두개골 상단까지 측정하는 것을 권고한다. **4. 영상 해석** 1) 영상은 [^{18}F]PSMA-1007 PET에 대해 훈련받은 적절한 자격을 갖춘 전문가에 의해 해석되어야 한다. 2) [^{18}F]PSMA-1007를 사용한 PET 영상은 시각적으로 해석되어야 한다. 전립선암 재발이 일어날 수 있는 대표적인 부위에서의 암 조직의 유무는 배경 조직 대비 해당 부위에서의 [^{18}F]PSMA-1007 흡수량과 해당 CT 및/또는 MRI 정보와의 비교 및 병행 평가에 기초한다. PSMA를 표적으로 하는 추적자의 알려진 생리학적 흡수를 고려해야 한다.

3) 이 약에 의한 전립선암 재발의 감지는 전립선/전립선 부위, 국소 림프절, 원거리 림프절, 뼈, 연조직 및 내장 기관에서 보고되었다. [^{18}F]PSMA-1007 흡수량의 정량적/반정량적 측정이 이미지 해석을 돕는 데 어떻게 영향을 미치는지에 대한 평가는 이루어지지 않았다.

표 1. 플루오르-18(F^{18})의 반감기 : 110분

분	잔존분율
0	1.000
15	0.909
30	0.826
60	0.683
110	0.500
220	0.250
440	0.060

5. 방사선량

이 약의 정맥 주사 후 성인 환자에 대한 추정 흡수 방사선 선량은 표 2와 같다. 이 값은 OLINDA/EXM(장기 수준 선량 평가/지수 모델링) 소프트웨어 버전 2.1을 사용하여 인간 분포 데이터를 기반으로 계산되었다. 유효선량은 국제 방사선 방호위원회(ICRP) 출판물 103(ICRP-103)에서 정의된 장기 가중치 계수를 기준으로 계산된다.

표 2. 이 약을 투여받은 전립선암 환자의 추정 흡수 방사선 선량

기관	투여량 당 흡수선량 (mGy/MBq)
뇌	0.0030
눈	0.0072
고환	0.0074
골생성 세포	0.0101
근육	0.0103
전신	0.0103
흉선	0.0106
적골수	0.0121
직장	0.0145
폐	0.0147
갑상선	0.0151
위	0.0170
상행결장	0.0176
식도	0.0187
방광벽	0.0212
하행결장	0.0239
심장벽	0.0259
소장	0.0334
부신	0.0349
침샘	0.0642
췌장	0.0677
비장	0.0851
간	0.0883
신장	0.1030
담낭벽	0.1400
유효선량(mSv/MBq)	**0.0191**

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

이 약의 안전성은 혈중 PSA 수치가 상승하여 전립선암의 재발이 의심되는 191명의 환자 대상 핵심 임상시험 (ABX-CT-301)에서 평가되었다. 임상시험 동안 총 4명의 환자에서 4건의 이상반응이 보고되었다(치통, 설사, 가슴 불편, 동맥 고혈압 각 1건). 이 중 시험 약물과 관련이 있는 사례는 없었다.

3. 일반적 주의

1) 각 환자에 대한 방사선 노출은 진단상의 유익성이 뒷받침되어야 한다. 투여량은 필요한 진단 정보를 얻기 위한 최소한도로 한다.
2) 이온화 방사선에 노출되면 암을 유발하거나 유전적 결함이 발생할 수 있다. 이 약의 최대 권장 투여량인 450 MBq를 투여할 때 흡수량은 8.6 mSv이다.
3) 주사 후 초기 12시간 동안 영유아 및 임산부와의 밀접한 접촉을 피해야 한다.
4) 이 약은 최대 50mg의 나트륨을 포함하고 있으며, 이는 성인의 WHO 권장 최대 하루 섭취량인 2g 나트륨의 2.5%에 해당된다. 나트륨 제한 식이 요법을 받고 있는 환자는 주의해야 한다.
5) 이 약은 최대 1mg의 칼륨을 포함하며, 이는 1mmol 미만이다.
6) 이 약은 최대 800mg의 에탄올을 포함하고 있으며, 이 약 10mL의 에탄올 양은 맥주 20mL 또는 와인 8mL에 해당한다. 알코올 중독이 알려진 환자에서 이를 고려해야 한다.
7) 영상 판독시 주의사항 : PET 영상에서 해석 오류가 발생할 수 있다. 이 약의 흡수는 전립선암에 특이적이지 않으며, 정상 조직에서도 나타날 수 있다.
   다른 유형의 암 및 비악성 조직에서도 발생하여 위양성 결과를 유발할 수 있다. 중등도에서 높은 수준의 PSMA의 생리적 흡수는 신장, 눈물샘, 간, 침샘, 담낭, 비장 및 췌장에서 관찰된다. 위양성 결과는 다른 유형의 암(예: 신세포암, 간세포암, 유방암), 양성 뼈 질환(예: 파젯병), 활성화된 림프절의 염증 과정, 양성 갑상선 질환, 간 염증, 전립선염, 양성 전립선 비대증, 교모세포종 및 치유 중인 갈비뼈 골절을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 신경절은 림프절을 모방할 수 있다.
   갈비뼈에서 CT 상의 형태학적 상관관계 없이 이 약의 국소 비특이적 뼈 흡수가 보고된 사례가 있다. 비특이적 뼈 흡수의 경우 잠재적인 뼈 전이 여부를 평가하기 위해 환자의 질병 이력, 다른 검사 결과 및 CT 상관관계 여부를 신중히 고려해야 한다.
   이 약의 진단 성능은 혈청 PSA 수치, 안드로겐 수용체 표적 요법, 질병 단계 및 악성 림프절의 크기에 영향을 받을 수 있다. PET/CT의 공간 해상도가 제한적이므로 4mm 이하의 병변은 놓칠 수 있다.
   필요한 경우, 의심되는 병변에 대한 조직병리학적 평가를 포함한 추가 조사를 고려해야 한다.

4. 상호작용

상호 작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부

이 약은 여성에 대한 사용이 승인되지 않았다.

2) 생식력

생식력에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 과량 투여
이 약을 과다 투여한 경우, 검사를 담당하는 핵의학 전문가는 환자의 방사선 노출이 일반적으로 진단용 핵의학 또는 방사선학 검사에 허용된 값으로 유지되도록 필요한 조치를 취해야 한다. 이러한 조치는 환자의 임상 상태와 과량의 정도에 따라 다를 수 있으며 간단한 모니터링에 국한될 수 있다. 적용된 유효 복용량을 추정하는 것이 도움이 될 수 있다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 30℃ 이상에서 보관하지 않는다.
2) 방사성의약품의 보관은 방사성 물질에 관한 국가 규정을 준수해야 한다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
[^{18}F]PSMA-1007은 전립선 특이 막항원(Prostate- Specific Membrane Antigen, PSMA)에 선택적으로 결합하는 방사성 추적자로, PSMA가 과발현된 전립선암 세포에서 암 병변을 효과적으로 시각화한다. 양전자 방출 단층촬영(PET)을 통해 병변의 위치를 정확히 탐지할 수 있어 생화학적 재발 및 전이성 병변의 진단에 사용된다.

2) 약동학적 정보
분포
[^{18}F]PSMA-1007은 정맥 주사 후 빠르게 전신으로 분포된다. 건강한 성인에서, 주사 후 2분, 1시간, 2시간, 3시간에 주입된 방사능의 평균 76%, 22%, 12%, 8%가 혈액에 포함되어 있었다.

흡수
[^{18}F]PSMA-1007은 주변 정상 조직에 비해 전립선암 세포에 선택적으로 흡수된다. 주사 후 1시간이 지나면 종양 병변이 가시화되며, 주사 후 3시간까지 흡수가 증가한다. 생화학적 재발이 있는 환자의 전립선암 병변에서 SUVmax 중앙값은 약 4에서 40 사이로 보고되었다.

[^{18}F]PSMA-1007이 비표적 장기에 가장 많이 흡수된 장기는 신장, 침샘, 눈물샘, 간, 비장, 담낭 및 췌장으로 주사 후 3시간까지 SUVmean 중앙값이 약 5에서 30으로 보고되었다.

배출
주요 배출 경로는 간담도 경로를 통해 이루어진다.
건강한 성인 3명에서 소변을 통한 배출은 최소 수준이었으며, 주사 후 6시간 동안 투여된 방사능의 평균 2.4%가 배출되었다.
[^{18}F]PSMA-1007의 대사를 조사한 연구는 수행되지 않았다.

반감기
플루오린-18의 물리적 반감기는 약 110분이다.

3) 임상시험 정보
전립선암의 재발이 의심되는 환자
이 약의 유효성과 안전성은 무작위 배정, 공개 라벨, 교차, 3상 임상시험 ABX-CT-301에서 평가되었고, 이전에 근치적 치료를 받은 전립선암 환자 중 PSA가 증가(전립선 절제술 후 PSA가 0.2 ng/mL 이상이거나 방사선 치료 또는 냉동 치료 후 PSA가 최저점 대비 3회 연속 2.0 ng/mL 이상 증가)하여 재발이 의심되는 환자 190명을 대상으로 수행되었다.

각 투여군의 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 유사하였다.

이 연구는 활성 대조 연구로, [^{18}F]PSMA-1007 PET/CT와 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT를 비교하였다. PET/CT 이미지는 눈가림된 3명의 독립적 판독자가 평가하였고, 평가 결과를 PET/CT 결과에 눈가림된 전문가 패널의 재발 여부 평가(composite standard of truth, cSOT)와 대조하였다.

1차 유효성 평가 변수는 병변 탐지율(Correct detection rate, CDR)이었다. 병변 탐지율은 평가 가능한 PET/CT 결과 중 PET/CT와 cSOT가 모두 양성인 참양성의 비율로 정의되었다. [^{18}F]PSMA-1007와 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT의 유효성은 두 PET 검사를 완료하고 4주 추적 관찰을 마친 ITT군 190명에서 평가되었다(표 3). 병변 탐지율을 베이스라인 PSA 수치에 따라 층화하여 분석한 결과를 추가로 제시하였다.

표 3. 전립선암 병변에 대한 병변 탐지율(환자 수준)

	N	이 약	[^{18}F]Fluorocholine	오즈비
병변 탐지율	179	77.0%	56.5%	2.61 (1.97-3.45)
혈중 PSA 수치에 따른 병변 탐지율				
PSA < 0.5 ng/mL	43	56.6%	38.8%	2.10 (1.13-3.89)
0.5 ≤ PSA < 1.0 ng/mL	25	82.7%	42.7%	6.88 (3.35-14.13)
1.0 ≤ PSA < 2.0 ng/mL	33	80.8%	49.5%	4.31 (2.26-8.24)
PSA ≥ 2.0 ng/mL	78	84.6%	73.5%	2.01 (1.27-3.19)

영역 수준 분석에서 72명의 환자, 78개의 영역에서 cSOT 평가에 따라 전립선암의 재발이 확인되었다. 가장 흔하게 병변이 확인된 영역은 골반(n=59, 골반 림프절, 골반 포함), 척추(n=6) 순이었다(표 4).

표 4. 전립선암 병변에 대한 병변 탐지율(영역 수준)

	N	이 약	[^{18}F]Fluorocholine	오즈비
병변 탐지율	78	77.8%	59.0%	2.43 (1.48-4.00)
골반	59	82.5%	59.3%	
척추	6	77.8%	61.1%	

4) 독성시험 정보
단회 용량 독성 연구, 안전성 약리학 연구 및 유전독성 연구의 비임상 데이터에서는 인간에게 특별한 위험이 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기에 담아 납 차폐용기(차폐용기:원자력법령에 의함) 내에 보관, 실온(1~30℃) 보관 사용기간 : 제조시간으로부터 12시간

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	주식회사뉴큐어엠	대한민국	인천광역시 남동구 남동대로774번길 24 뇌과학연구소(구월동)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

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
신청일자	2024.05.31			
보완요청일자	2024.08.12.(1차) 2024.11.22.(2차)	2024.07.26.(1차) 2024.11.14.(2차)	2024.08.08.(1차) 2024.11.21.(2차)	2024.08.09
보완접수일자	2024.10.02.(1차) 2024.12.02.(2차)			2024.08.16
최종처리일자	2024.12.11	2024.12.02	2024.12.10	2024.09.04

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 신청 품목은 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품이나, 유럽약전 각조로 수재(PSMA-1007(18F) injection)되어 있으므로, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조제7호에 따라 신약에 해당하지 않음(재심사 및 RMP 미적용)
  - 다만 신청 품목은 EMA 허가 이력이 없으므로, 동 규정 제25조제1항2호의 '공정서에 수재된 경우 해당국 정부의 공식 홈페이지 등을 통해 허가사항 등 사용현황을 확인할 수 있는 경우'에 해당하지 않아 안전성·유효성 심사 대상임

- 신청 적응증인 '전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우'에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험으로 3상 임상시험 1건을 제출하였음
  - 신청 품목(^{18}F]PSMA-1007)의 유효성과 안전성은 무작위배정, 공개 라벨, 교차, 3상 임상시험 ABX-CT-301에서 평가되었고, 이전에 근치적 치료를 받은 전립선암 환자 중 PSA가 상승(전립선 절제술 후 PSA가 0.2 ng/mL 이상이거나, 방사선 치료 또는 냉동 치료 후 PSA가 최저점 대비 3회 연속 2.0 ng/mL 이상 증가)하여 재발이 의심되는 생화학적 재발 전립선암 환자 190명을 대상으로 수행되었음
  - 핵심 임상시험은 활성 대조 연구로 [^{18}F]PSMA-1007 PET/CT와 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT의 진단 성능을 비교하였음. PET/CT 이미지는 눈가림된 3명의 독립적 판독자가 평가하였고, 평가 결과를 PET/CT 결과에 눈가림된 전문가 패널의 재발 여부 평가(composite standard of truth, cSOT)와 대조하였음
  - 1차 유효성 평가 변수는 병변 탐지율(Correct detection rate, CDR)이었고, 평가 가능한 PET/CT 결과 중 PET/CT와 cSOT가 모두 양성인 참양성의 비율로 정의되었음. 신청 품목([^{18}F]PSMA-1007)의 환자 수준 CDR은 77.0%로 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT의 56.5%에 비해 통계적으로 유의하게 높았음(오즈비 2.61, P<0.0001)
  - 1차 유효성 평가변수인 CDR에 대하여 사전 설정된 우월성 기준(오즈비 >1)을 달성하였으나, 대조약인 [^{18}F]Fluorocholine은 국내 허가되지 않은 진단용 방사성 의약품임
  - 다만 신청 품목의 CDR은 77.0%로 대조군 대비 유의하게 높았으며, FDA 허가된 PSMA PET 의약품의 3상 임상시험(NCT04186845)에서 다른 PSMA PET의 CDR을 근거로 사전 설정된 유효성 판정기준(CDR 47~54%)을 상회하였으므로 핵심 임상시험은 신청 품목의 임상적 유익성을 뒷받침함
  - 따라서 신청 품목은 '전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 환자'에 대하여 유효성을 입증하였음

- 안전성과 관련하여,
  - 핵심 임상시험 중 4명의 환자에서 4건의 이상사례가 보고되었음(치통, 설사, 가슴 불편, 동맥 고혈압 각 1건). 해당 이상사례는 중대하지 않았으며 시험 약물과 관련이 있는 사례는 없었음
  - 신청 품목은 진단용 마이크로도즈 방사성 의약품으로 단회 투여되며, 이상사례 발생 가능성이 낮음
  - 플루오린-18(^{18}F)의 반감기는 약 110분으로 짧으므로 연령, 인종에 따른 안전성의 차이나 유의한 약물 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않음

- 비임상시험과 관련하여,
  - 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 1] 따른 독성시험자료로 랫드 대상 단회투여독성시험을 제출함. 랫드에서 NOAEL은 1,430 μg/kg으로 60 kg 체중 기준 인체 투여량의 약 800배 이상임

- 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성의약품으로 동 규정에 따라 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성 및 발암성 시험은 제출 대상이 아님

• 신청 품목은 진단용 의약품이므로 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」[별표 6]에 따라 가교 면제 대상임

[약어 및 정의]

• CDR: Correct detection rate (평가 가능한 PET/CT 측정 환자 중 PET/CT와 SoT에서 모두 재발로 평가된 참양성의 비율)
• 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: 전립선 절제술(Radical prostatectomy)
• SoT: 참 기준(Standard of truth)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• 제품명: 뉴큐어엠라델루민주사액(피에스엠에이1007(18F)액)
• 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 방사성의약품(431)
• 약리작용 기전: [^{18}F]PSMA-1007은 방사성 동위원소(^{18}F)을 표지한 전립선 특이 세포 막 항원(Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA)에 결합하는 리간드로 전립선암 세포에 과발현된 PSMA와 특이적으로 결합함

1.2. 기원 및 개발경위

• 컴퓨터 단층촬영(CT) 및 자기 공명 영상(MRI)와 같은 비침습적 영상 기법은 주로 크기와 형태와 같은 특성에 의전하여 질환을 검출하는데 사용됨. 그러나 전립선암의 재발 병변에 대한 진단 정확성이 낮으며, 경우에 따라 콜린 또는 플루시클로빈을 사용하는 PET/CT가 있으나 질병 비특이적이며 조기 진단에 한계가 있음
• 이러한 단점을 개선하기 위해 PSMA를 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
• 현재 국내에서는 [^{68}Ga]PSMA-11이 조제실 제제로 일부 병원에서 사용되고 있으나, 갈륨-68(^{68}Ga)의 경우 생산에 고가의 발생 장치가 필요하고 생산량이 제한적임. 플루오린-18(^{18}F)의 경우 1회 생산에 50명 이상의

촬영이 가능하고 반감기가 ^{68}Ga보다 길다는 장점이 있음

- [^{18}F]PSMA-1007은 프랑스('22.10.), 독일('23.6) 등에서 품목허가됨

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
  - 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

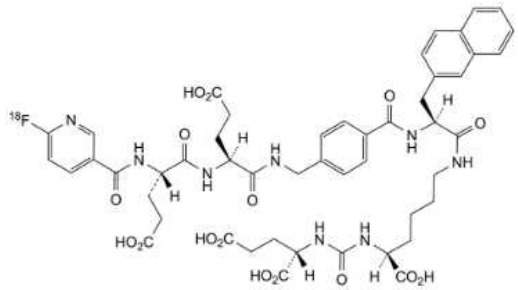
- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 피에스엠에이1007(18F)액(PSMA-1007(^{18}F))
- 일반명: (3S,10S,14S)-1-[4-[[(2S)-4-carboxy-2-[(2S)-4-carboxy-2-(6-[18F]fluoropyridin-3-amido)butanamido]butanamido]methyl]phenyl]-3-[(naphthalen-2-yl)methyl]-1,4,12-trioxo-2,5,11,13-tetraazahexadecane-10,14,16-tricarboxylicacid
- 분자식: $C_{49}H_{55}{}^{18}FN_8O_{16}$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 해당없음

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 생리식염 주사액(KP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 유럽약전(EP) 'PSMA-1007(^{18}F) injection'항에 따름

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음
- (PSMA-1007 전구체)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과

장기보존시험	-20℃	유리바이알, 고무마개	기준 내 적합
가속시험	25℃/60% RH		기준 내 적합
가혹시험	30℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기에 담아 납 차폐용기(차폐용기:원자력법령에 의함) 내에 보관, 실온(1~30℃) 보관
- 제조시간으로부터 12시간

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」[별표 1] 따른 독성시험자료로 랫드 대상 단회투여독성시험을 제출함
- 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성의약품으로 동 규정에 따라 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성 및 발암성 시험은 제출 대상이 아님

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

시험종류	종 및 계통	투여방법	결과	GLP	비고
단회투여독성시험	랫드 암수 군당 각 15마리	단회, IV PSMA-1007 36, 357, 1430㎍/kg (대조군: 식염수)	- 사망 개체 없음 - 유의한 임상적징후, 체중, 혈액화학적, 조직학적 변화는 관찰되지 않았음 1) 심장(고용량 수컷 1) : 작은 단핵 세포 군집 발견 2) 전립선(대조군 수컷 1) : 간질에서 두 개의 작은 단핵 세포 군집 발견 3) 폐(고용량 암컷 1) : 작은 혈관 주위 림프구 집합체 발견 4) 난소(대조군 암컷 1) : 난소에서 난포낭 발견 5) 신장(대조군 암컷 2, 고용량 수컷1 암컷1) : 신장의 피질에서 세뇨관 확장 및 상피 세포의 위축 발견 6) 피부(대조군 수컷1, 고용량 수컷2) : 각질층 및 진피에서 염	o	[18F]PSMA-1007에 대한 단일 투여 독성 연구가 보고된 바 없어 PSMA-1007으로 대체 제출함(Study no. 600382910)

시험종류	종 및 계통	투여방법	결과	GLP	비고
			증 세포의 군집 발견 ∴ NOAEL>1430㎍/kg (예상된 임상 사용용량의 1,000배, 70kg 성인 대상)		
반복투여 독성시험	-	-	-	-	-
유전독성시험(복귀돌연변이)	TA98, TA100, TA1535, TA1535, TA102	in vitro(PSMA-1007 :5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000ug/plate)	음성	O	비방사성 PSMA-1007사용
발암성시험	-	-	-	-	-
생식-발생 독성시험	-	-	-	-	
국소독성시험	랫드 암수 군당 각 15마리	단회, IV PSMA-1007. 35, 357, 1430㎍/kg (대조군: 식염수)	주사부위 각질층과 진피에 염증세포의 국소 삼출이 발생하였으나 정맥 투여 후 흔히 볼수 있는 소견으로 정상적인 치유 과정 동반한 반응이었음(컨트롤 그룹 수컷1마리, 고용량 투여 군 수컷 2마리에서 발생 35ug, 357ug에서는 발견되지 않음)	O	단회독성시험의 일부로 평가

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」[별표 1] 따른 독성시험자료로 랫드 대상 단회투여독성시험을 제출함
- 신청 품목은 단회 투여되는 마이크로도즈 진단용 방사성의약품으로 동 규정에 따라 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성 및 발암성 시험은 제출 대상이 아님
- 단회투여독성 시험에서 암수 랫드 각각 1,430 ㎍/kg 투여 시 이상소견이 발견되었으나 시험약과는 무관하다고 평가되었음. NOAEL에 대한 HED는 체중 60 kg 기준 신청 용법・용량에 따른 투여용량(10 ㎍/mL, 최대 10 mL)의 약 800배에 해당함
- 비방사성 PSMA-1007은 복귀돌연변이 시험에서 음성이었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- [^{18}F]PSMA-1007의 투여량은 100 ㎍ 이하이므로 「마이크로도즈 진단용 방사성의약품 비임상시험 가이드라인」에 따라 안전성 약리 시험은 권장되지 않음

5.2. 효력시험

- PSMA 양성 세포주 LNCaP에서 [^{18}F]PSMA-1007이 PSMA와 결합하여 세포 내로 내재화됨(IC_{50} 2~4. nM)
- LNCaP 이종이식 마우스에 [^{18}F]PSMA-1007 정맥 주사 후 PET 영상을 촬영하여 종양에서의 섭취를 확인함

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- [^{18}F]PSMA-1007의 투여량은 100 ㎍ 이하이므로 「마이크로도즈 진단용 방사성의약품 비임상시험 가이드라인」에 따라 안전성 약리 시험은 권장되지 않음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- LNCaP 이종이식 마우스에 [^{18}F]PSMA-1007 1~2 MBq 주사 후 10분 이내에 종양 조직에 흡수되어 60분간 농도가 유지됨을 확인하였음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- LNCaP 이종이식 마우스에서 [^{18}F]PSMA-1007 정맥 투여 1시간 후 장기별 분포를 비교한 결과, 종양 대 근육의 비율은 10.2±4.7, 종양 대 혈액의 비율은 13.2±6.1로 나타남
- 신장, 비장, 부신, 종양 순으로 분포되었고 다른 장기(심장, 폐, 간, 췌장, 위 등)에서는 낮은 분포를 보였음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 혈장 안전성 시험에서 4시간 동안 분해 반응이 관찰되지 않았음
- 대사에 대한 연구는 수행되지 않았음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 건강한 성인에서 소변을 통한 배출은 주사 후 6시간 이내 2.4%로 낮았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - [^{18}F]PSMA-1007이 전립선암 세포와 결합하여 내재화되는 것을 시험관 내, 생체 내 시험에서 확인함
- ADME
  - [^{18}F]PSMA-1007은 10분 이내 종양 조직에 흡수되고 60분간 농도가 유지됨
  - 정맥 투여 1시간 후 신장, 비장, 부신, 종양 순으로 분포가 되었고 다른 장기에서는 낮은 분포를 보임
  - 대사에 대한 연구는 수행되지 않았으며, 투여 6시간 후 소변을 통해 투여된 방사능의 2.4%가 검출됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국외 품목허가(프랑스, 독일) 시 제출된 자료와 동일함을 입증하는 letter가 제출됨
- 핵심 임상시험(ABX-CT-301)은 SCI 저널에 출판됨(Olivier et al., *J Nucl Med.* 2023;64:579-585.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 2편(2상 1편, 3상 1편) 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ABX-CT-301 시험임

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과

2상	ABX-CT-201	후향적, 다기관	전립선암을 진단 받은 176명의 남성 환자	[^{18}F]PSMA-1007 투여량: 1.73~6.07 MBq/kg 촬영 시점: 투여 후 54~257분	단회	1차 유효성 평가 변수 - 종양 판정에 대한 일치도(종양 유무, 영상 품질 등) 2차 유효성 평가 변수 - 투여량에 따른 영상 품질 - 촬영 시점에 따른 영상 품질	- 판독자 내 일치도는 0.4~0.69로 보통 수준이었음 - 4 MBq/kg 이상 투여 시 영상의 품질이 가장 좋았음 - 투여 후 90~120분 후 PET 촬영 시 영상의 품질이 가장 좋았음
3상	ABX-CT-301	무작위 배정, 공개 라벨, 교차 투여	이전에 근치적 치료를 받은 전립선암 환자 중 PSA가 상승(전립선 절제술 후 0.2 ng/mL 이상, 방사선 치료 또는 냉동 치료 후 PSA가 2 ng/mL 이상 상승)하여 전립선암의 재발이 의심되는 환자 190명	**시험약:** [^{18}F]PSMA-1007 중앙값 4 MBq/kg, 투여 90분 후 PET 촬영 **대조약** [^{18}F]Fluorocholine 24~240시간 간격을 두고 두 PET를 촬영하여 비교함	단회	1차 유효성 평가 변수 - 눈가림된 판독자 3명의 환자 수준 병변 탐지율(Correct detection rate, CDR) 2차 유효성 평가 변수 - 조사자 평가 기반 환자 수준 CDR - 영역 수준 민감도, 특이도, 정확도, PPV, NPV - 치료의사결정 변경에 대한 영향 평가 내약성 및 안전성	1차 유효성 평가 변수 - CDR(환자 수준): 시험약 0.77, 대조약 0.57, 오즈비 2.61, P<0.0001 2차 유효성 평가 변수 - CDR(환자 수준): 시험약 0.889, 대조약 0.497 - 민감도(영역 수준): 시험약 0.76, 대조약 0.57 - 특이도(영역 수준): 시험약 0.98, 대조약 0.98 - PPV(영역 수준): 시험약 0.95, 대조약 0.97 - NPV(영역 수준): 시험약 0.36, 대조약 0.35 - 정확도(영역수준): 시험약 0.81, 대조약 0.73 안전성 - 이상사례 4명, 4건 - SAE 및 ADR 없음

6.3. 생물약제학시험 / 6.4. 임상약리시험

- 체내 분포 연구(문헌)
  - 건강한 대상자 3명, 고위험 전립선암 환자 10명 대상으로 [^{18}F]PSMA-1007의 방사선량을 측정한 연구에서, 정상 장기에서의 SUV 값은 신장, 윗턱샘, 아래턱샘, 눈물샘, 간 및 비장에서 발견되었고, 평균 종양 흡수는 주입 후 1시간에 비해 3시간 후 약 50% 증가함
  - 전립선암 환자 53명 대상으로 [^{18}F]PSMA-1007 주사 후 110분에 체내 분포를 평가함. SUVmean은 소변에서 2.2, 양성 전립선 조직 2.7, 종양 병변에서 16.0이었음
  - [^{18}F]PSMA-1007는 정맥 주사 후 1시간 이내에 전립선 암병변에 축적되며, PSMA가 발현되는 비목표 장기(침샘, 신장, 소장 등)에 축적됨

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 핵심 임상시험(ABX-CT-301): [^{18}F]PSMA-1007 PET와 [^{18}F]Fluorocholine PET의 진단 성능 비교
- 비핵심 임상시험(ABX-CT-201): [^{18}F]PSMA-1007 PET의 조건(투여량, 투여 후 촬영 시간) 결정

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ABX-CT-301] 이전에 근치적 치료를 받은 생화학적 재발 전립선암 환자에서 [^{18}F]PSMA-1007과 [^{18}F]Fluorocholine의 전립선암 병변에 대한 탐지율을 비교하기 위한 3상 임상시험

① 시험의 설계

- 이전에 근치적 치료를 받고 PSA가 상승(전립선 절제술 후 0.2 ng/mL 이상이거나, 방사선 치료 또는 냉동 치료 후 3회 연속 최저점 대비 2 ng/mL 이상 증가)하여 재발이 의심되는 생화학적 재발 환자 190명을 대상으로 [^{18}F]PSMA-1007과 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT의 진단 성능을 비교 평가함
- [^{18}F]PSMA-1007 4 MBq/kg 주사 후 90분 후 PET 촬영, 24~240시간 경과 후 [^{18}F]Fluorocholine 200~400 MBq 투여 후 PET 촬영하여 두 영상을 비교 평가하고 최대 6개월간 추적 관찰을 진행함
- PET 영상은 눈가림된 독립적 판독자 3명이 평가하며 이를 전문가 패널의 재발 평가(composite Standard of Truth, cSOT)와 대조하여 재발에 대한 병변 탐지율(CDR)을 평가함
  - cSOT는 3명의 전문가 패널이 임상 정보, 추적 관찰 결과(추가 영상학적 평가, 기타 진단 검사, 생검, 치료 결과, PSA 수치) 등에 기반하여 재발 여부를 평가함

② 시험의 목적

- 주요 평가목적: 눈가림된 독립적 판독자 3명의 평가 결과를 비교하여 [^{18}F]PSMA-1007의 전립선암 병변 탐지율에 대한 [^{18}F]Fluorocholine 대비 우월성 입증(환자 기반 분석)
- 2차 평가목적
  - 조사자 평가에 따른 [^{18}F]PSMA-1007과 [^{18}F]Fluorocholine의 병변 탐지율 비교(환자 기반 분석)
  - [^{18}F]PSMA-1007과 [^{18}F]Fluorocholine의 민감도, 특이도, 정확도, 양성 예측도 및 음성 예측도(영역 수준 분석)
  - 치료 결정에 미치는 영향에 대한 평가
  - [^{18}F]PSMA-1007의 안전성 프로파일 평가
- 우월성 기준: 오즈비([^{18}F]PSMA-1007 대 [^{18}F]Fluorocholine) 1 이상

③ 선정/제외기준

- 선정기준
  - 이전에 근치적 치료를 받은 전립선암 환자
  - PSA의 상승으로 재발이 의심되는 환자(전립선 절제술 후 PSA 0.2 ng/mL 이상이거나, 방사선 치료 또는 냉동 치료 후 3회 이상 PSA가 증가하거나 최저점 대비 2 ng/mL 이상 증가)
  - 기대 여명 6개월 이상
  - 동의서에 서명하고 모든 연구에 자발적으로 참여할 의지가 있는 자
- 제외기준
  - 18세 이하
  - 시험약 및 대조약의 성분이 투여 금기인 환자
  - 다른 임상시험에 참여하여 시험약 투여 후 반감기의 5배가 경과되지 않은 환자(등록 시점 기준)
  - 조사자와 밀접한 관련이 있는 환자
  - 해당 임상시험에 등록된 적이 있는 환자

- 임상적으로 불안하거나 응급 치료가 필요한 환자

④ 분석군

- FAS(full analysis set): 적어도 하나의 PET 촬영을 완료한 시험대상자(n=191)
- ITT(intent-to-treat) 군: 두 PET 촬영을 완료하고 최소 4주 추적관찰을 완료한 시험대상자(n=190)
- PP(Per protocol) 군: 중대한 계획 위반 없이 시험을 완료한 모든 시험대상자(n=166)
- 안전성 평가군: 1회 이상 시험약을 투여받은 시험대상자(n=195)

  - ITT군이 유효성 평가의 주 분석군이며, PP군이 2차 분석군임

⑤ 유효성 평가변수

- 일차 유효성 평가변수

  - 눈가림된 3명의 독립적 판독자가 평가한 환자 수준 Correct detection rate(CDR): 눈가림된 3명의 독립적 판독자가 평가한 PET의 재발 평가와 cSOT에 따른 전문가 패널의 재발 평가가 모두 양성인 참양성의 비율

- 이차 유효성 평가변수

  - 조사자가 평가한 CDR(환자 수준)
  - 민감도, 특이도, 정확도, PPV, NPV(영역 수준)
  - 치료 결정에 미치는 영향

⑥ 인구통계학적 정보 및 베이스라인 특성

- 200명의 시험대상자가 등록되었으며, 195명이 적어도 하나의 의약품을 투여받았고, 190명은 두 의약품을 모두 투여받았음
- 평균 연령 68.7세(49-84세)
- 이전 전립선 절제술 159명(81.5%), 골반 림프절 절제술 95명(48.7%)
- 평균 PSA 수치: 3.66 ng/mL(0.13~46)

⑦ 1차 유효성 결과

- 눈가림된 독립적 판독자 3명의 평가 기반 CDR(환자 수준)

  - ITT군 190명 중, SOT에서 재발이 확인된 환자는 179명이었음
  - GEE(generalized estimating equations)을 적용하여 산출한 평균 CDR은 시험약 0.7698, 대조약 0.5651로 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 오즈비는 2.61(P<0.0001)로 우월성 기준을 만족하였음
  - 각 판독자의 CDR은 아래와 같았음

	[^{18}F]PSMA-1007	[^{18}F]Fluorocholine
SOT에서 재발이 확인된 환자	179	179
SOT와 일치하는 환자(CDR)		
판독자 1	135 (75.4%)	97 (54.2%)
판독자 2	146 (81.6%)	118 (65.9%)
판독자 3	142 (73.7%)	88 (49.2%)

  - SOT에서 재발된 영역이 확인된 72명의 환자에 대한 완건성(robustness) 분석 결과 또한 유사하였음
  - 베이스라인 PSA 수치에 따른 층화 분석 결과는 아래와 같았음

	N	[^{18}F]PSMA-1007	[^{18}F]Fluorocholine	오즈비
PSA < 0.5 ng/mL	43	56.6%	38.8%	2.10 (1.13-3.89)
0.5 ≤ PSA < 1.0 ng/mL	25	82.7%	42.7%	6.88 (3.35-14.13)
1.0 ≤ PSA < 2.0 ng/mL	33	80.8%	49.5%	4.31 (2.26-8.24)
PSA ≥ 2.0 ng/mL	78	84.6%	73.5%	2.01 (1.27-3.19)

⑧ 2차 유효성 결과

- 연구자 평가에 따른 CDR(환자 수준)
  - [^{18}F]PSMA-1007 79.9%, [^{18}F]Fluorocholine 49.7%
- 눈가림된 독립적 판독자 3명의 평가 기반 CDR(영역 수준)
  - SOT에서 72명, 78개 영역에서 전립선암의 재발이 확인되었음
  - 평균 CDR은 시험약 77.8%, 대조약 59.0%였고 오즈비 2.43(P=0.014)로 통계적으로 유의한 차이를 보였음
  - 각 판독자의 CDR은 아래와 같았음

	[^{18}F]PSMA-1007	[^{18}F]Fluorocholine
SOT에서 재발이 확인된 영역	78	78
SOT와 일치하는 영역(CDR)		
판독자 1	57 (73.1%)	44 (56.4%)
판독자 2	65 (83.3%)	53 (67.9%)
판독자 3	60 (76.9%)	41 (52.6%)

- 민감도, 특이도, 정확도, 양성 예측도, 음성 예측도(영역 수준)
  - 민감도는 [^{18}F]PSMA-1007에서 유의하게 높았으나 특이도, 정확도, 양성 예측도 및 음성예측도는 유사하였음

	[^{18}F]PSMA-1007	F-18-Fluorocholine
민감도	0.76(95% CI, 0.69-0.84)	0.57(95% CI, 0.48-0.67)
특이도	0.98(95% CI, 0.97-0.99)	0.98(95% CI, 0.97-1.00)
PPV	0.95(95% CI, 0.92-0.99)	0.97(95% CI, 0.94-1.00)
NPV	0.36((95% CI, 0.23-0.50)	0.35(95% CI, 0.21-0.48)
정확도	0.81((95% CI, 0.75-0.86)	0.73((95% CI, 9,66-0.80)

- 치료에 미치는 영향 평가

항목	시험자	
환자 상태를 더 정확하게 진단할 수 있었음	연구자	149(78.4%)
	전문가패널	145(76.3%)
PET결과로 인한 혼란이 있었음	연구자	10(5.3%)
	전문가패널	23(12.1%)
PET결과가 진단에 영향을 미치지 않음	연구자	26(13.7%)
	전문가패널	22(11.6)
알려지지않음	연구자	5(2.6%)
	전문가패널	0(0%)

- 판독자 내(Intra-reader) 일치도(Cohen’s kappa)
  - 환자 수준 평가는 전체의 10%를 무작위 선택하였고, 영역 수준 평가는 해당 환자의 부위 10곳을 분석함

	[^{18}F]PSMA-1007	[^{18}F]Fluorocholine
환자 수준 병변 탐지(n=19)		
판독자 1	0.24 / fair	0.63 / substantial
판독자 2	0.73 / substantial	0.48 / moderate
판독자 3	0.59 / moderate	0.72 / substantial
영역 수준 병변 탐지(n=190)		
판독자 1	0.62 / substantial	0.76 / substantial
판독자 2	0.70 / substantial	0.68 / substantial
판독자 3	0.72 / substantial	0.68 / substantial

- 판독자 간(Inter-reader) 일치도(Cohen’s kappa)
  - ITT군 190명에 대해 환자 수준 평가 및 10개의 부위에 대한 영역 수준 평가 비교

	[^{18}F]PSMA-1007	[^{18}F]Fluorocholine
환자 수준 병변 탐지(n=190)		
판독자 1	0.36 / fair	0.34 / fair
판독자 2	0.30 / fair	0.40 / fair
판독자 3	0.35 / fair	0.35 / fair
영역 수준 병변 탐지(n=1,900)		
판독자 1	0.70 / substantial	0.64 / substantial
판독자 2	0.75 / substantial	0.61 / substantial
판독자 3	0.70 / substantial	0.63 / substantial

⑨ 안전성 결과

- [^{18}F]PSMA-1007 투여 후 4건의 이상사례가 발생하였음(치통, 설사, 흉부 불편감, 동맥 고혈압 각 1건)
- 해당 증례는 중대하지 않았으며, 시험약과 관련이 있는 사례는 없었음

⑩ 결론

- 핵심 임상시험 ABX-CT-301에서 신청 품목([^{18}F]PSMA-1007)은 활성 대조약([^{18}F]Fluorocholine) 대비 1차 유효성 평가변수인 병변 탐지율(CDR)에 대해 우월성을 입증하였음. 대조약인 [^{18}F]Fluorocholine은 국내에서 허가되지 않은 진단용 방사성 의약품이나, 핵심 임상시험에서 신청 품목의 CDR은 약 77%로 높았음
- FDA 허가된 PSMA PET의 3상 임상시험(NCT04186845)에서 다른 PSMA PET의 CDR을 근거로 유효성 판정 기준을 CDR 47~54%로 추정하였음. 핵심 임상시험에서 확인된 CDR 77%는 다른 임상시험을 근거로 추정한 범위를 상회하므로, 핵심 임상시험은 신청 품목의 임상적 유익성을 뒷받침함
- 안전성과 관련하여, 시험약과 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았음

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

[ABX-CT-201] 전립선암 환자에서 [^{18}F]PSMA-1007 PET의 진단 성능을 평가하기 위한 후향적 연구

① 시험의 설계

- [^{18}F]PSMA-1007의 투여량 및 주사 후 PET 촬영 시점에 따른 영상의 품질을 비교하여 [^{18}F]PSMA-1007 PET의 영상 획득 조건 결정

② 시험의 목적

- 주요 평가목적: 종양 확인, 영상 품질, 배경에 대한 판독자 내, 판독자 간 일치도 평가
- 2차 평가목적
  - 최적의 투여량 결정
  - 최적의 영상 획득 시점 결정
  - 시간에 따른 영상 품질 비교

③ 선정/제외기준

- 선정기준
  - 전립선암 진단을 받은 남성 환자
  - [^{18}F]PSMA-1007 주사 후 PET/CT 검사를 받은 자
- 제외기준
  - 18세 미만

- [^{18}F]PSMA-1007의 성분이 투여 금기인 자

④ 유효성 결과

- 종양의 유무에 대한 판독자 간 일치도(Cohen’s kappa)
  - 판독자 1-판독자 2: 0.38
  - 판독자 1-판독자 3: 0.46
  - 판독자 2-판독자 3: 0.37
- 종양의 유무에 대한 판독자 내 일치도(Cohen’s kappa)
  - 판독자 1: 0.69, 판독자 2: 0.40, 판독자 3: 0.49
- 투여 후 촬영 시간별 영상 품질
  - 70분 이하: 좋음 62%, 보통 30%, 나쁨 8%
  - 70~90분: 좋음 65%, 보통 30%, 나쁨 4%
  - 90분~120분: 좋음 68%, 보통 31%, 나쁨 1%
  - 120분 이상: 좋음 52%, 보통 43%, 나쁨 5%
  - 90~120분이 영상 품질이 가장 좋았음
- 투여량별 영상 품질
  - 3 MBq/kg 이하: 좋음 62%, 보통 30%, 나쁨 8%
  - 3~4 MBq/kg: 좋음 57%, 보통 38%, 나쁨 5%
  - 4 MBq/kg 이상: 좋음 68%, 보통 32%, 나쁨 0%
  - 투여량 4 MBq/kg 이상에서 영상 품질이 가장 좋았음

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

- PSMA 기반 진단용의약품의 진단율을 통합분석한 결과 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 PSA 수치 층화 분석에서 PSA 수치에 비례하여 탐지율이 증가하였음

Reference	Treglia 2019	Tan 2019	Crocerossa 2020
환자 수	645	5113	5832
임상시험 수	6	43	43
Tracers	[18F]DCFPyl(3건) [18F]DCFBC(1건) [18F]PSMA-1007(2건)	[68Ga]Ga-PSMA-11(33건) [18F]DCFPyl(2건) [18F]DCFBC(1건) [18F]PSMA-1007(2건) [68Ga]Ga-PSMA-I&T(3건) [68Ga]Ga-THP-PSMA(1건) [64Cu]Cu-PSMA-617(1건)	[68Ga]Ga-PSMA-11(29건) [68Ga]Ga-PSMA-I&T(5건) [68Ga]Ga-THP-PSMA(1건) [18F]DCFPyl(4건) [18F]PSMA-1007(3건) [64Cu]Cu-PSMA-617(1건)
PSA value (ng/mL)	Detection rate(95% CI)		
≥2.0	92%(83-98)	93.9%(92.0-95.8)	91.7%(89.6-93.5)
1.0-<2.0	88%(73-97)	78.2%(70.8-85.6)	73.1%(66.3-79.0)
0.5-<1.0	73%(59-85)	61.3%(52.3-70.3)	62.8%(54.6-70.4)
<0.5	49%(23-74)	44.9%(36.0-53.9)	50.5%(41.6-58.3)
<0.2	N.A	N.A	33.7%(22.9-46.5)
overall	81%(71-88)	70.3%(65.0-75.4)	74.1%(692.-78.2)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험 ABX-CT-301에서 신청 품목([^{18}F]PSMA-1007)은 활성 대조약([^{18}F]Fluorocholine) 대비 1차 유효성 평가변수인 병변 탐지율(CDR)이 통계적으로 유의하게 높았음([^{18}F]PSMA-1007 77%, [^{18}F]Fluorocholine 57%, 오즈비 2.61, P<0.0001)
  - [^{18}F]PSMA-1007 PET의 민감도는 0.76으로 [^{18}F]Fluorocholine PET(0.57)에 비해 높았으며 특이도, 음성 예측도, 양성 예측도는 유사하였음
  - 신청 품목은 베이스라인 PSA 0.5~1 ng/mL인 환자에서 CDR이 82.7%로 높았음
  - 핵심 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 CDR에 대해 사전 설정된 우월성 기준(오즈비 >1)을 만족하였으나 대조약인 [^{18}F]Fluorocholine은 국내 허가되지 않은 진단용 방사성 의약품임
- FDA 허가된 PSMA PET의 3상 임상시험(NCT04186845)에서 다른 PSMA PET의 CDR을 근거로 유효성 판정 기준을 CDR 47~54%로 추정하였음. 핵심 임상시험에서 [^{18}F]PSMA-1007 PET의 CDR은 77%로 다른 임상시험을 근거로 추정한 유효성 기준의 범위를 상회하므로, 핵심 임상시험은 신청 품목의 임상적 유익성을 뒷받침함
- 따라서 신청 품목은 전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 환자에 대하여 유효성을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성과 관련하여, 시험약과 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았음
- 신청 품목은 진단용 마이크로도즈 방사성 의약품으로 단회 투여되며, 이상사례 발생 가능성이 낮음
- 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) (신약만 해당)

- 정상 조직 대비 전립선암에서 PSMA 발현이 높다는 점에 착안하여, PSMA를 표적하고 혈중에서 빠르게 소실되는 저분자량 전립선암 진단용 방사성의약품을 개발하는 연구가 활발히 진행됨
- 핵심 임상시험에서 [^{18}F]PSMA-1007 PET와 [^{18}F]Fluorocholine PET의 진단 성능을 비교하였으며, 전립선암 병변 검출에 대한 [^{18}F]PSMA-1007 PET의 우월성을 입증하였음
  - 혈중 PSA 수치에 따른 층화 분석에서 CDR은 PSA 수치와 비례하였으며, [^{18}F]PSMA-1007 PET은 PSA 수치가 0.5~1 ng/mL로 낮은 환자에서 높은 CDR을 나타냈음
- 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 적응증인 ‘전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우’에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험으로 3상 임상시험 1건을 제출하였음
  - 신청 품목([^{18}F]PSMA-1007)의 유효성과 안전성은 무작위배정, 공개 라벨, 교차, 3상 임상시험 ABX-CT-301에서 평가되었고, 이전에 근치적 치료를 받은 전립선암 환자 중 PSA가 상승(전립선 절제술 후 PSA가 0.2 ng/mL 이상이거나, 방사선 치료 또는 냉동 치료 후 PSA가 최저점 대비 3회 연속 2.0 ng/mL 이상 증가)하여 재발이 의심되는 생화학적 재발 전립선암 환자 190명을 대상으로 수행되었음
  - 핵심 임상시험은 활성 대조 연구로 [^{18}F]PSMA-1007 PET/CT와 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT의 진단 성능을 비교하였음. PET/CT 이미지는 눈가림된 3명의 독립적 판독자가 평가하였고, 평가 결과를 PET/CT 결과에 눈가림된 전문가 패널의 재발 여부 평가(composite standard of truth, cSOT)와 대조하였음
  - 1차 유효성 평가 변수는 병변 탐지율(Correct detection rate, CDR)이었고, 평가 가능한 PET/CT 결과 중 PET/CT와 cSOT가 모두 양성인 참양성의 비율로 정의되었음. 신청 품목([^{18}F]PSMA-1007)의 환자 수준 CDR은 77.0%로 [^{18}F]Fluorocholine PET/CT의 56.5%에 비해 통계적으로 유의하게 높았음(오즈비 2.61, P<0.0001)
  - 1차 유효성 평가변수인 CDR에 대하여 사전 설정된 우월성 기준(오즈비 >1)을 달성하였으나, 대조약인 [^{18}F]Fluorocholine은 국내 허가되지 않은 진단용 방사성 의약품임
  - 다만 신청 품목의 CDR은 77.0%로 대조군 대비 유의하게 높았으며, FDA 허가된 PSMA PET 의약품의 3상 임상시험(NCT04186845)에서 다른 PSMA PET의 CDR을 근거로 사전 설정된 유효성 판정기준(CDR 47~54%)을 상회하였으므로 핵심 임상시험은 신청 품목의 임상적 유익성을 뒷받침함
  - 따라서 신청 품목은 ‘전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 환자’에 대하여 유효성을 입증하였음
- 안전성과 관련하여,
  - 핵심 임상시험 중 4명의 환자에서 4건의 이상사례가 보고되었음(치통, 설사, 가슴 불편, 동맥 고혈압 각 1건). 해당 이상사례는 중대하지 않았으며 시험 약물과 관련이 있는 사례는 없었음
  - 신청 품목은 진단용 마이크로도즈 방사성 의약품으로 단회 투여되며, 이상사례 발생 가능성이 낮음
  - 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

- 프랑스(‘22.6.), 독일(’23.10.) 품목허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	뉴큐어엠라텔루민주사액(피에스엠에이1007(18F)액) (피에스엠에이1007(^{18}F)액)	에프에이씨비씨주사 (플루시클로빈(18F)액)	도파체크주사 (에프도파18F)
허가일	-	2021.9.17.	2019.10.22.
업소명	주식회사뉴큐어엠	㈜듀켐바이오	㈜듀켐바이오
주성분	피에스엠에이1007(18F)액 370-2000MBq	플루시클로빈(18F)액 333-2331MBq	에프도파18F액 296-2960MBq
효능 효과	다음 경우의 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography,	다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.	다음 경우의 양전자방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.

	PET)에 사용한다. 전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우	전립선암의 이전 치료 후 혈중 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen, PSA)의 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 성인 남성의 영상(PET) 확인	1. 종양 이 약을 이용한 PET 영상법은 아미노산인 디하이드록시페닐알라닌의 세포내 이동과 탈카르복실화가 증가된 조직 또는 장기의 병태생리학적 기능을 측정할 수 있어 다음의 적응증에서 사용할 수 있다. 2. 신경계 이 약을 이용한 PET 영상법은 뇌 선조체에 있는 도파민 신경말단부의 기능 소실을 측정하는데 사용한다. 이 검사방법은 파킨슨병의 진단 및 본태성 진전과 파킨슨 증후군을 감별하는데 사용할 수 있다. 〈중략〉