의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.7.10.</td><td>접수번호</td><td>20250118825</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)퓨쳐켐</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">프로스타뷰주사액(플로라스타민(18F))</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">플로라스타민(18F)</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/ 1mL 중 370~3700 MBq</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.4.30.</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">외국의약품집, 관련 CPP 등을 통하여 공식적으로 허가사항이 확인된 경우에만 기재</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>곽민영 주무관, 이근아 사무관
김남수 과장, 신준수 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사2과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 권준엽 주무관, 송현 연구관, 안미령 과장, 강주혜 부장
(기시) 이성원 심사원, 임대곤 심사원, 권경진 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>서울청 의약품안전관리과
부산청 의료제품안전과</td><td>GMP
담당자</td><td>(서울청) 이지윤 심사원, 성주희 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. - 기존 영상검사에서 이상 소견이 확인되는 재발 또는 전이성 전립선암 환자 기존 영상검사에서 이상 소견이 확인되지 않고 혈청 전립선 특이 항원(PSA) 수치 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우는 해당하지 않는다.

○ 용법·용량

1. 방사선 안전 의약품 관리

1) 이 약은 방사성 핵종 사용 허가 권한이 있는 관련 정부 기관이 승인한 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 투여 중 방사선 노출을 최소화하기 위하여 적절한 안전조치가 필요하다. 따라서 취급 시 방수장갑과 주사기 쉴드를 포함한 효율적인 차폐도구를 사용해야 한다.

2. 권장용량 및 투여방법

1) 권장용량

- 이 약의 적정 투여 용량은 370 MBq이다.
- 적절하게 교정된 방사선 계측 장비를 사용하여 방사선량을 계산하여 투여량을 정하며, 이 약의 최대 투여량은 10 mL를 초과하지 않아야 한다.

2) 투여방법

- 투여 전 육안으로 미립자와 변색여부를 확인한다. 만약 의약품이 미립자가 있거나 또는 변색이 확인되면 투여를 즉시 중지한다.
- 이 약은 정맥주사로 단회투여한다.
- 이 약을 투여한 후 전체 투여량이 인체에 주입될 수 있도록 0.9% 생리식염 주사액으로 관류할 수 있다.
- 투여량은 적절한 붕괴상수를 사용하여 계산해야 한다.

표 1. 플루오르(18F)의 반감기: 110 분

분(minutes)	잔존분율
0	1.00
15	0.909
30	0.826
60	0.683
110	0.500
220	0.250
440	0.060

3. 영상 획득

1) 사용 전 주의사항

- 이 약을 투여하기 전/후에 환자가 충분히 수분을 섭취하고 배뇨하도록 권장하며, 이를 통해 정상 장기에 대한 방사선 노출 및 방광내 잔존 약물로 인한 영상 저해를 최소화할 수 있다.

2) 영상 획득 안내사항

- 영상 획득은 이 약을 투여하고 105 ± 15 분에 시작하며 환자는 누운 자세로 팔을 머리 위로 올리고 촬영을 진행하고 영상의 획득은 두경부부터 대퇴부까지 촬영하는 것을 권장한다. 촬영 시간은 촬영 장비의 성능마다 상이하지만 Bed당 일반적으로 3분으로 권장하며 이에 따라 대략 20분이 소요된다.

4. 영상 해석

1) 영상은 PET 영상 판독과 관련하여 적절한 자격을 갖춘 전문가가 해석해야 한다.

2) 이 약은 PSMA와 결합하기 때문에 PET 영상에서 양성으로 판독된 경우 조직내 PSMA가 존재하는 것으로 해석될 수 있다. 이 약에 대한 PET 영상은 시각적으로 해석되어야 하며 양성 판정은 배경 조직의 흡수량보다 의심 부위에서의 이 약의 흡수량이 높은 경우로 하며 이미 알려진 생리학적 흡수를 고려하여 판독하여야 한다.

5. 방사선량

이 약을 370 MBq 투여하였을 때 성인 환자에 대한 예상 흡수선량은 다음의 표 2와 같다. 흡수선량이 가장 높은 장기는 신장 및 방광이었으며 흡수량은 각각 0.062와 0.032 mGy/MBq이었다. 전신의 유효선량은 0.0049 mSv/Mbq로 산출되었고, 권장되는 투여량인 370 MBq 투여 시 유효선량은 1.8 mSv에 해당된다.

표 2. 이 약 투여 시 성인에서 장기/조직의 예상 흡수선량

기관	흡수선량 (mGy/MBq)
폐 (Lung)	0.0037
심장 (Heart)	0.0075
간 (Liver)	0.0220
비장 (Spleen)	0.0150
위 (Stomach)	0.0043
뇌 (Brain)	0.0012
방광 (Urinary Bladder)	0.0320

침샘 (Salivary gland)	0.0180
신장 (Kidney)	0.0620
유효선량 (mSv/MBq)	0.0049

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제에 대해 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

이 약은 2건의 3상 임상시험을 통해 안전성이 평가되었다.

① Study FC303-3-2

재발 또는 전이가 의심되는 전립선암 환자 대상으로 실시된 3상 임상시험에서 총 138명에게 이 약이 투여되었고 이를 기반으로 안전성을 평가하였다.

이 약을 투여한 시험대상자에서 발생한 약물이상반응(ADR)은 총 4명에서 4건으로, 이상사례(PT명)는 '문합부 합병증' 2명(1.45%)에서 2건, '복통' 및 '혈관 외 유출' 각각 1명(0.72%)에서 1건으로 확인되었다. 다만, 중대한 약물이상반응(SADR)이나 사망을 초래하는 이상사례는 발생하지 않았다.

표 3. 이 약을 투여한 시험대상자에서 발생한 약물이상반응

기관계 대분류 (System Organ Class) 대표 용어 (Preferred Term)	시험군 (N=138) (환자수(%), [발생건수])
전체	4(2.90), [4]
손상, 중독 및 시술 합병증	2(1.45), [2]
문합부 합병증	2(1.45), [2]
각종 위장관 장애	1(0.72), [1]
복통	1(0.72), [1]
전신 장애 및 투여 부위 병태	1(0.72), [1]
혈관 외 유출	1(0.72), [1]

② Study FC303-3

전립선암 위험군 환자들을 대상으로 실시된 3상 임상시험에서, 총 392명의 환자에게 이 약이 투여되었고 이를 기반으로 안전성이 평가되었다. 이 약을 투여한 시험대상자에서 약물이상반응(ADR)은 없었으며, 임상시험 기간 동안 발생한 이상사례는, '혈뇨', '소변 정체'가 각 9명 (2.30%, 각 9건)으로 가장 많았고, 'COVID-19' 3명 (0.77%, 3건), '알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 증가', '아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가' 각 2명 (0.51%, 각 2건) 순이었다. 대부분의 이상사례가 조직검사 절차와 관련된 것으로 판단되었으며, 모든 이상사례는 이 약과 인과관계가 없는 것으로 평가되었다.

표 4. 이 약을 투여한 시험대상자에서 발생한 이상사례

기관계 대분류 (System Organ Class) 대표 용어 (Preferred Term)	시험군 (N=392) (환자수(%), [발생건수])

전체	28(7.14), [33]
신장 및 요로 장애	17(4.34), [19]
혈뇨	9(2.30), [9]
소변 정체	9(2.30), [9]
배뇨 곤란	1(0.26), [1]
임상 검사	4(1.02), [6]
ALT 증가	2(0.51), [2]
AST 증가	2(0.51), [2]
혈액 크레아티닌 증가	1(0.26), [1]
혈액 요소 증가	1(0.26), [1]
감염 및 기생충 감염	3(0.77), [3]
COVID-19	3(0.77), [3]
각종 심장 장애	1(0.26), [1]
관상 동맥 질환	1(0.26), [1]
각종 면역계 장애	1(0.26), [1]
아나필락시스 반응	1(0.26), [1]
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	1(0.26), [1]
악성 폐 신생물	1(0.26), [1]
각종 신경계 장애	1(0.26), [1]
거미막 낭종	1(0.26), [1]
생식계 및 유방 장애	1(0.26), [1]
고환 출혈	1(0.26), [1]

3. 일반적 주의

1) 진단상의 유익성이 방사선 노출에 의한 불이익을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하고 투여량은 필요한 진단 정보를 얻기 위한 최소 한도로 한다.

2) 이 약은 방사성의약품이므로 방사선 노출에 대해 주의하여 다루어야 하며, 방사선에 노출되는 환자 및 의료인을 안전하게 보호해야 한다.

3) 전리방사선에 노출되면 암 및 유전적 결함이 발생할 가능성이 있다. 다만 핵의학의 진단적 사용 방사능량은 대부분 20 mSv이하이고, 이 약의 경우 권장 투여량인 370 MBq를 인체에 주입할 때 예상 유효선량은 1.8 mSv이다.

4) 방사성 핵종의 사용 및 취급 허가가 있는 사람만이 방사성의약품을 사용할 수 있으며 이 약의 수령, 보관, 사용, 이동 및 폐기 등은 관련 법규 또는 규정을 따른다.

5) 주입 후 24시간 동안 영유아 및 임산부와의 밀접한 접촉을 피해야 한다.

6) 이 약은 10% (v/v) 에탄올을 함유하고 있으므로 간부전 환자 및 뇌전증 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

7) 영상 판독시 주의사항 : 이 약의 흡수는 전립선암에 특이적이지 않으며, 정상 조직에서도 나타날 수 있어 PET 영상에서 해석 오류가 발생할 수 있다.

4. 상호작용
이 약과 다른 약과의 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약은 여성에 대해 허가되지 않았다.

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

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여
간장애 및 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약은 고령자에 대해 용량 조절이 요구되지 않는다.

9. 과량 투여시의 처치
이 약을 과량 투여 시 방사선 노출을 최소화하기 위해 환자가 수분을 충분히 섭취하고 잦은 배뇨, 배변을 통한 방사성핵종의 배설이 증가되도록 한다. 또한 환자에서 제거된 방사능핵종에 의한 오염이 발생하지 않도록 주의하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 방사성의약품으로 밀봉용기에 담아 방사능 차폐용기 내에서 보관한다.

2) 이 약의 보관 온도 조건은 실온 (1~30℃)이며, 사용 기한은 제조 후 10시간이다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 전립선 특이 세포막항원(Prostate-Specific Membrane Antigen, PSMA)에 선택적으로 결합하는 [^{18}F]플로라스타민이 포함된 방사성의약품으로, PSMA가 과발현된 전립선암 세포에 특이적으로 결합한다.

2) 약동학적 정보
분포
이 약을 주입 후 시간이 경과하면 PSMA가 발현된다고 알려진 침샘과 눈물샘에는 섭취가 증가하지만 그 외 정상 장기들은 섭취가 감소되는 경향성을 보인다. 정상 장기 중 가장 높은 방사능 분포를 보였던 장기는 방광과 신장이었고 이를 통해 이 약은 신장을 통하여 배설되는 것으로 확인되었다. 또한 소장의 흡수 강도는 시간의 경과에 따라 약간의 증가를 보였고 이를 통해 이 약의 일부는 간을 통해 소장으로 배설되는 것으로 확인되었다.

전립선암 병변의 흡수 강도는 시간이 지남에 따라 증가되었고 전립선내 1차 종양 병변의 SUVmax는 10.14±2.64, 전이성 뼈 병변의 SUVmax는 12.48±4.91, 전이성 림프절 병변의 SUVmax는 4.00±0.88로 확인되었다. 종양 병변의 SUVmax는 정상 전립선의 SUVmax (1.52±0.22)보다 높은 평

균값을 보였다.

3) 임상시험 정보
전향적, 다기관, 단일군, 공개, 3상 임상시험에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

이 연구는 MRI, CT 또는 뼈 스캔 검사 결과에서 확인된 1개 이상의 국소적인 재발, 새로운 또는 진행성 전이 병변 부위에 대하여 경피적 생검 또는 골반 림프절 절제술(PLND)이 가능한 전립선암 환자 138명을 대상으로 하였다.

일차 유효성 평가변수는 [^{18}F]Florastamin PET/CT 영상검사의 양성예측도(Positive predictive value, PPV)이며, 86.96% [95% CI: 79.01, 94.90]으로 95% 신뢰구간의 하한값이 사전 설정된 기준인 60.6%를 초과하였다.

표 5. 유효성 평가 결과 (FAS군, 환자 수준)

	조직병리학적 검사		
	양성	음성	합계
[^{18}F]Florastamin PET/CT			
양성	60 (47.62%)	9 (7.14%)	69 (54.76%)
음성	16 (12.70%)	41 (32.54%)	57 (45.24%)
합계	76 (60.32%)	50 (39.68%)	126 (100.00%)
양성예측도 (%), [95% CI]	86.96 [79.01, 94.90]		
민감도 (%), [95% CI]	78.95 [69.78, 88.11]		

○ 저장방법 및 사용기간

실온보관(1~30℃) 및 밀봉용기, 차폐용기(원자력법령에 의함)에 보관, 제조일로부터 10시간

○ 제조원

자사제조: (주)퓨쳐켐, 부산광역시 기장군 장안읍 의과학2로 27-6 부산기장센터
(주)퓨쳐켐, 서울특별시 강서구 공항대로 260 이화의대부속서울병원 지하1층(방사성의약품)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 원료의약품 등록 대상이 아님

1.4 허가조건

○ **(신약)**

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2025.07.10.	2025.07.10.	2025.07.10.	2025.07.10.	2025.07.10.
보완요청 일자	(1차)2025.10.02. (2차)2026.04.02.	(1차)2025.09.17.	(1차)2025.09.24. (2차)2026.03.31.	(1차)2025.09.25. (2차)2026.03.31.	(1차)2025.09.23.
보완접수 일자	(1차)2026.02.27. (2차)2026.04.13.	(1차)2026.02.27.	(1차)2026.02.27. (2차)2026.04.13.	(1차)2026.02.27. (2차)2026.04.13.	2025.10.21.
최종처리 일자	2026.04.30.	2026.03.25.	2026.04.30.	2026.04.30.	2025.10.21.

[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(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

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

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

3) 약동학(PK) 시험보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 전립선암의 진단을 위해 개발된 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 중 방사성의약품에 해당함

- 독성에 관한 자료
  - 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 1]에 따라 독성시험자료로서 단회투여 독성시험 2건을 제출하였음
  - 랫드 및 비글견 대상 확대된 단회투여 독성시험 2건에서 투여 후 14일까지 이상소견 및 사망은 관찰되지 않았음

- 약리작용에 관한 자료
  - 시험관 내/생체 내 효력시험: 플로라스타민의 PSMA(Prostate-specific membrane antigen; 전립선 특이 막 항원) 결합능 및 PSMA를 발현하는 전립선암 세포에 대한 특이적 섭취가 확인되었음
  - 안전성약리시험: 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않았음
  - 흡수·분포·대사·배설: 체내 분포 시험 결과 신청 품목은 PSMA 양성 전립선암, 신장 및 방광에서 다른 장기나 혈액에 비해 높은 분포를 보였으며 투여 방사능의 99% 이상은 신장을 통해 소변으로 배설되었음

- 임상시험 성적에 관한 자료는 총 5건(0상 1건, 1상 2건, 3상 2건)을 제출하였음
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 FC303-3-2(3상)에서는 'MRI 또는 CT' 또는 '전신 Bone scan' 검사 결과 확인된 1개 이상의 국소적인 재발, 새로운 또는 진행성 전이 병변에 대하여 경피적 생검 또는 골반 림프절 절제술(PLND)이 가능한 전립선암 환자를 대상으로 [18F]플로라스타민 PET/CT의 진단 유효성 및 안전성을 평가하였음. 1차 유효성 평가 변수인 양성 예측도는 86.96% [95% CI: 79.01, 94.90]였고 약물이상반응은 4건(2.9%; 문합부 합병증 2건, 복통, 혈관 외 유출)으로 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음
  - 제출된 3상 임상시험 2건에서 약물이상반응 및 중대한 이상사례의 빈도는 낮았으며 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음. 실험실적 검사 및 활력 징후에서 투여 전후 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.

- 신청 품목은 기존 영상검사에서 이상 소견이 확인되는 재발 또는 전립선암 환자 대상으로 진단능을 입증하였다고 판단됨. 다만 기존 영상검사에서 이상 소견이 확인되지 않았으나 PSA 수치가 상승하여 전립선암의 재발이 의심되는 환자 대상으로는 진단능을 평가하지 않았음

[약어 및 정의]

- CI: 신뢰구간(Confidence interval)
- CT: 컴퓨터 단층촬영(Computed tomography)
- EBRT: 체외 방사선 치료(External beam radiation therapy)
- MRI: 자기 공명 영상(Magnetic resonance imaging)
- NPV: 음성 예측도(Negative predictive value; 영상 검사에서 전립선암 음성인 시험대상자 중 조직병리학 검사 결과 전립선암 음성인 비율)
- 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; 영상 검사에서 전립선암 양성인 시험대상자 중 조직병리학 검사 결과 전립선암 양성인 비율)
- PSA: 전립선 특이 항원(Prostate-specific antigen)

- PSMA: 전립선 특이 막 항원(Prostate-specific membrane antigen)
- RP: 근치적 전립선 절제술(Radical prostatectomy)
- 민감도(Sensitivity); 조직병리학 검사 결과 전립선암 양성인 시험대상자 중 영상 검사에서 전립선암 양성인 비율
- 정확도(Accuracy); 조직병리학 검사 결과와 영상 검사 결과가 일치하는 시험대상자 비율
- 특이도(Specificity); 조직병리학 검사 결과 전립선암 음성인 시험대상자 중 영상 검사에서 전립선암 음성인 비율

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 프로스타뷰주사액(플로라스타민(18F))
- 약리작용에 따른 분류: [431] 방사성의약품
- 약리작용 기전: 방사성동위원소(18F)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 전립선암 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 세포막 단백질임. 방사성동위원소를 표지한 PSMA 리간드는 PSMA를 과발현하는 전립선암 세포에 결합하여 PET 영상에서 PSMA 양성 전립선암 병변이 검출되도록 함
- 신청 품목은 전립선암 진단을 위한 PET용 진단용 방사성의약품으로 PSMA에 특이적으로 결합하는 GUL(Glutamate-Urea-Lysine) 구조를 포함하고 있으며, 친수성 잔기로 이루어진 링커 말단에 양전자를 방출하는 방사성 동위원소인 플루오린-18(18F)이 결합되어 있는 구조임
- 신청 효능·효과를 뒷받침하는 임상시험으로 기존 영상학적 검사에서 전립선암의 전이 또는 재발이 확인된 환자 대상으로 신청 품목의 전립선암 진단 유효성 및 안전성을 평가한 3상 임상시험 1건(FC303-3-2)이 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 추세로 60세 이후부터 발생률이 급격하게 증가하며 고령으로 갈수록 발생률이 높아짐
- 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 분류함
- 전립선암의 임상 병기는 T(원발 종양), N(주변 림프절 전이), M(원격 전이) 단계, 조직병리학 등급 및 PSA 수치에 따라 I~IV기로 구분함
- 비호의적 중등도 이상의 위험도를 가진 국소 전립선암 환자는 전이 여부를 평가하기 위한 영상학적 검사(CT, MRI, Bone scan, PSMA PET)가 권고됨
- 근치적 치료 전립선 절제술 후 PSA 수치가 유지·증가하거나, 방사선 치료 후 2회 이상 연속하여 PSA가 최저치 대비 2 ng/mL 이상 증가하는 경우 전립선암의 재발을 의심하여 재발 여부를 영상 검사로 평가함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

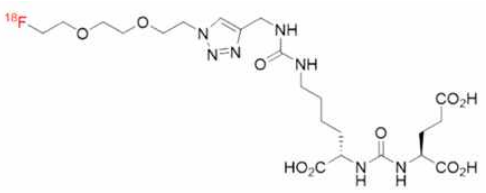
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 연구자 주도 임상시험 0상 1건 승인
- 의뢰자 주도 임상시험: 1상 2건, 3상 3건 승인

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
플로라스타민(18F)	Florastamin(18F)	$C_{22}H_{36}{}^{18}FN_7O_{10}$ (576.57g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 원료의약품은 자동화 합성 장치로 제조되어 해당사항 없음

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 무수에탄올, 생리식염 주사액

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

- 원료의약품은 자동화 합성장비로 제조되어 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함.
- 신청 사용기간 10시간 동안의 안정성 시험자료 제출함. 원료약품 및 그 분량, 포장용기는 동일함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알 (USP Type Ⅰ), 클로로부틸 고무마개(EP), 알루미늄 크림프 덮개	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 실온보관(1~30℃) 및 밀봉용기, 차폐용기(원자력법령에 의함)에 보관, 제조시간으로부터 10시간

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 완제의약품 제조원별 3배치에 대하여 신청 사용기간(10시간) 동안 수행한 안정성시험결과 제출하였으며, 기준 내 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 1]에 따른 독성시험자료로서 랫드 및 비글견 대상 확대된 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	B18219	SD 랫드 (M5, F5)	IV	단회	0, 19 μg/kg	○	투여 후 14일까지 이상 소견은 관찰되지 않았음
	B18220	비글견 (M3, F3)	IV	단회	0, 1.9, 9.5, 19 μg/kg	○	투여 후 14일까지 이상 소견은 관찰되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 비글견 대상 확대된 단회투여 독성시험 2건에서 FC303 콜드 화합물(방사성 동위원소가 표지되지 않은 플로라스타민) 19 μg/kg 투여 후 14일까지 증상, 투여에 의한 변화, 이상소견 및 사망은 관찰되지 않았음
- 단회투여 독성시험의 최고 용량 19 μg/kg는 인체 등가 용량 기준으로 임상 예정 투여 용량인 1.16 μg의 160배(랫드 기준)~540배(비글견 기준)에 해당하는 용량임

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 플로라스타민(18F)의 비임상 효력시험 결과 보고서 제출됨(시험번호 KIRAMS-20-01-28. 시험기관: 한국원자력의학원)

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험

- In vitro 결합능 시험
  - 22RV1(PSMA 발현 전립선암) 세포주에서 PSMA에 특이적으로 결합하는 억제제인 MIP-1095에 대한 플로라스타민의 IC50은 265.82±14.46 nM이었음
- 전립선암 세포주 섭취능 평가
  - PSMA를 과발현하는 PC3-PIP 세포주와 PSMA 음성 PC3-flu 세포주에 [18F]플로라스타민을 넣고 240분까지 세포 내 섭취를 평가하였음. PSMA가 과발현된 PC3-PIP 세포주에서 PC3-flu에 비해 섭취가 더 많았음

5.2.1. 생체 내 시험

- 마우스 MicroPET/CT 영상 평가
  - 수컷 누드마우스의 오른쪽 뒷다리에 PSMA를 과발현하는 PC3-PIP 세포주를 피하 주사하고, 왼쪽 뒷다리에 PSMA 음성인 PC3-flu 세포주를 피하 주사함. 3주 후 [18F]플로라스타민 5.55 MBq IV 주사 후 90분간 PET 영상을 획득하였음
  - [^{18}F]플로라스타민은 신장-방광을 통해 배설되며 신장에서 높은 섭취를 보였음
  - PSMA 양성 종양(PC3-PIP)는 시간에 따라 섭취가 증가하였으나, PSMA 음성 종양(PC3-flu)에서는 섭취가 증가하지 않았음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 대한 영향이 관찰되지 않았음

시험항목	세부종류	종 및 계통	투여방법	투여량(μg/kg)/적용농도(mM)	GLP 여부	study #	주요 결과
심혈관계	*in vivo* (Telemetry)	비글견 (4M, 용량 교차투여)	IV	0, 1.9, 9.5, 19 μg/kg	O	B18225	투여 후 24시간까지 대조군과 비교하여 유의한 변화는 없었음
	in vitro (hERG assay)	인간 배아 신장 세포(HEK293)	-	0.03, 0.1, 0.3, 1 mM	O	B18226	0.03, 0.1, 0.3, 1 mM 에서 hERG 억제율은 각각 2.1%, 4.7%, 12.3%, 31.0%였음
중추신경계	Functional Observation Battery (FOB)	SD랫드 (8M/group)	단회	0, 1.9, 9.5, 19 μg/kg	○	B18223	투여 후 24시간까지 대조군과 비교하여 유의한 변화는 없었음
호흡기계	호흡 기능검사	SD랫드 (6M/group)	단회	0, 1.9, 9.5, 19 μg/kg	○	B18224	투여 후 24시간까지 대조군과 비교하여 유의한 변화는 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- [^{18}F]플로라스타민의 대사 및 체내동태연구 보고서가 제출됨

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 해당 없음(신청 품목은 정맥주사로 투여됨)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 전립선암 모델(PC3-PIP) 마우스의 생체 분포도 시험
  - PSMA 양성 전립선암 세포주 PC3-PIP를 누드마우스 4마리의 오른쪽 뒷다리에 피하 주사하고 대조군으로 PSMA 음성 전립선암 세포주 PC3-flu를 동일 마우스 왼쪽 뒷다리에 피하 주사함. 3주 후 [^{18}F]플로라스타민 3.7 MBq을 꼬리 정맥에 주사하여 30분, 1시간, 2시간, 4시간 후 희생시켜 장기의 무게 및 각 조직의 방사선량을 측정하였음
  - 시간에 따른 조직별 [^{18}F]플로라스타민 섭취량: PSMA 양성 종양(PC3-PIP)에서 PSMA 음성 종양(PC3-flu)에 비해 높은 섭취를 보였으며, 투여 후 4시간까지 감소하지 않고 유지되었음. 신장에서 다른 정상 장기 대비 높은 섭취를 보였으며 투여 4시간 후 감소하였음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 정상 마우스 셍체 내 대사
  - 4마리의 수컷 Balb/c 마우스에 [^{18}F]플로라스타민 1 mCi IV 투여 후 60분, 120분 후 혈액, 소변, 간 조직을 채취하여 분석하였음
  - Radio-TLC(Thin Layer Chromatography) 분석 결과, [^{18}F]플로라스타민은 간에 비해 소변에서 더 높게 검출되었음
- 사람 혈청을 이용한 *in vitro* 안정성 시험
  - [^{18}F]플로라스타민이 용해된 에탄올 용액 10 µL을 사람 혈청 90 µL과 혼합하여, 37℃ 인큐베이터에 넣고 60분, 120분, 180분, 240분 후 HPLC로 분석하였음
  - 시험 결과, 240분까지 [^{18}F]플로라스타민이 99% 이상 안정하게 유지되었음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 정상 마우스 생체 내 배설
  - 6마리의 수컷 Balb/C 마우스에 [^{18}F]플로라스타민 1 mCi 정맥 주사 후 1시간 간격으로 4시간까지 소변 및 대변을 통해 배출된 방사선량을 측정함
  - 주입한 [^{18}F]플로라스타민은 소변을 통해 투여 1시간 후 약 56%, 투여 2시간 후 약 93%이 배설되었으며, 대변을 통해 배출된 [^{18}F]플로라스타민은 투여량의 1% 미만이었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 시험관 내 시험에서 플로라스타민은 PSMA에 특이적으로 결합하였고, PSMA를 과발현하는 전립선암 세포주에서 높은 섭취를 나타냈음
  - 마우스 종양 모델 시험에서 [^{18}F]플로라스타민은 PSMA 양성 전립선암에 대하여 높은 섭취를 보였으며, PSMA 음성 전립선암에 대해서는 정상 조직과 유사한 섭취를 보였음

- 안전성 약리시험: 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 유의한 영향은 관찰되지 않았음

- 흡수·분포·대사·배설
  - [^{18}F]플로라스타민은 신장과 전립선암 종양 조직에서 다른 장기 대비 높은 분포를 나타냈으며, 정상 조직에서는 시간에 따라 감소하였으나 PSMA 양성 종양 조직에서는 4시간까지 감소하지 않고 유지되었음
  - [^{18}F]플로라스타민은 신장을 통해 소변으로 빠르게 배설됨. 소변에 비해 간 조직에서는 낮은 양이 검출되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험(FC303-3-2)에 대해 임상시험 실시기관 두 곳과 의뢰자 및 수탁기관에 대해 임상시험 관리 기준(GCP) 실태조사가 수행되었음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 5건(0상 1건, 1상 2건, 3상 2건) 제출

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 임상시험 1건(FC303-3-2)임

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 전립선암에서 플로라스타민(18F)의 약물동태학적 특성 평가 마이크로도즈 PET 임상시험

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
전립선암에서 [^{18}F]플로라스타민의 약물동태학적 특성 평가 마이크로도즈 PET 임상시험 (실시기관: 한국원자력의학원)						
0상	KCCHNM201812	전립선암 환자 및 정상인에서 [^{18}F]플로라스타민의 약동학적 특성 평가	공개 라벨, 단회 투여	건강한 자원자 5명, 전립선암 환자 10명 (n=15)	370 MBq, IV 단회 투여	**약동학 평가** - 시간대별 [^{18}F]플로라스타민의 섭취 **안전성 평가**: 신체 검진, 활력 징후, EKG, 흉부 X선, 실험실 평가, 이상사례, 유효선량

약동학 평가

1) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상의 육안적 분석 결과: 370 MBq IV 투여 후 0, 10, 30, 70, 120분 후 촬영한 PET/CT 영상을 핵의학 전문의가 육안으로 분석함
- (건강한 자원자) [^{18}F]플로라스타민은 시간에 따라 신장과 방광을 통해 배설되었으며, PSMA가 발현된다고 알려진 침샘, 눈물샘 등에서 섭취가 관찰됨
- (전립선암 환자) 10명 중 5명에서 원발성 전립선암, 3명에서 림프절 전이, 3명에서 뼈 전이 부위에서 [^{18}F]플로라스타민 섭취가 확인됨

2) [^{18}F]플로라스타민의 약동학적 정보
- PSMA가 발현되는 것으로 알려진 침샘 및 눈물샘의 [^{18}F]플로라스타민 섭취는 투여 후 120분까지 증가하거나 유지된 반면, 혈액 및 다른 정상 기관에서는 시간에 따라 섭취가 감소하였음
- 소장에서 [^{18}F]플로라스타민 섭취가 투여 120분까지 유지되었으며 이는 소장을 통해 일부 배설되는 것으로 보임

3) 전립선 및 병변의 SUV값
- 투여 120분 후 SUVmax: 정상 전립선 1.52±0.22, 원발성 전립선암 10.14±2.64, 뼈 전이 12.48±4.91, 림프절 전이 4.00±0.88. 림프절 전이 병변의 SUVmax는 정상 전립선에 비해 높았으나 원발성 전립선암보다 낮았음
- 배경 대비 대조도: 120분 영상에서 정상 전립선은 9.84±1.98이었으나, 원발성 전립선암은 44.74±11.33이었고 전이성 뼈 병변은 63.40±26.31이었음. 다만 전이성 림프절 병변의 경우 8.18±6.95로 낮았음

안전성 평가

1) 이상사례 및 활력징후: 이상사례는 보고되지 않았으며 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
2) 흡수선량 및 유효선량
- 시간에 따라 획득된 [^{18}F]플로라스타민 전신 PET 영상을 이용하여 각 장기의 흡수선량 및 유효선량을 계산함
- 흡수선량이 가장 높은 장기는 신장 및 방광이었고, 흡수선량은 각각 0.0624±0.015, 0.0321±0.0128 mGy/MBq이었음
- 유효선량은 4.90×10^{-3} mSv/MBq으로 [^{18}F]플로라스타민 370 MBq 투여 시 예상되는 유효선량은 1.813 mSv임

6.4.2. PSA가 증가된 환자에서 플로라스타민(18F) 섭취 평가를 위한 제1상 PET 임상시험

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
PSA가 증가된 환자에서 [^{18}F]플로라스타민 섭취 평가를 위한 제1상 PET 임상시험						
1상	2019-2701-0001	전립선암 위험군에서 [^{18}F]플로라스타민의 섭취 특성 평가	공개 라벨, 단회 투여	PSA ≥3ng/mL 으로 전립선 조직검사가 필요한 대상자 (n=21)	296 MBq (n=10) 370 MBq (n=11) IV, 단회 투여 주사 후 90분, 120분 후 PET/CT 촬영	**약동학 평가** - 시간대별 [^{18}F]플로라스타민의 섭취 **안전성 평가**: 신체 검진, 활력 징후, EKG, 흉부 X선, 실험실 평가, 이상사례

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
	약동학 평가 1) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상의 육안적 분석 결과 - 조직검사 양성인 시험대상자 12명 중 PET 양성인 시험대상자: 90분 영상 10명, 120분 영상 11명 - 296 MBq 투여군 중 1명이 120분 영상에서만 양성 소견을 보였음 2) [^{18}F]플로라스타민의 약동학적 정보 - 장기별 SUVmean 값: 간, 혈액 및 비장에 비해 종양에서 높은 섭취를 보임 - 방광 및 신장에서 높은 섭취를 보였으나 이는 신장을 통한 배설 과정에 의한 영향으로 보임 - 두 투여군에서 종양에서의 섭취는 유사하였으며 120분 영상에서 더 높은 섭취를 나타냈음 · 370 MBq 투여군의 SUVmean: 90분 7.12, 120분 7.67 · 296 MBq 투여군의 SUVmean: 90분 7.39, 120분 8.01 3) 종양의 대조도 - T/L Ratio(종양 대 간 섭취 비율) · 370 MBq 투여군: 90분 2.91, 120분 3.13 · 296 MBq 투여군: 90분 3.28, 120분 3.31 - T/B Ratio(종양 대 혈액 섭취 비율) · 370 MBq 투여군: 90분 5.49, 120분 5.86 · 296 MBq 투여군: 90분 6.32, 120분 6.24 4) MRI와 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 진단능 비교 <병변별 평가> - MRI: 민감도 50.0%(10/20), 특이도 97.14%(136/140), 정확도 91.25%(146/150) - [^{18}F]플로라스타민 PET/CT: 민감도 85.0%(17/20), 특이도 99.29%(139/140), 정확도 97.5%(156/160) <대상자별 평가> - MRI: 민감도 66.7%(8/12), 특이도 .37.5%(3/8), 정확도 55.0%(11/20) - [^{18}F]플로라스타민 PET/CT(90분): 민감도 83.3%(10/12), 특이도 100.0%(8/8), 정확도 90.0%(18/20) - [^{18}F]플로라스타민 PET/CT(120분): 민감도 91.6%(11/12), 특이도 100.0%(8/8), 정확도 95.0%(19/20) **안전성 평가** 1) 이상사례: 약물이상반응 및 중대한 이상사례는 보고되지 않았음 - 370 MBq: 63.64%(7/11), 9건(경증 1건, 중등도 8건) · 악성남성생식기신생물 5건, 전립선 장애 2건, 배뇨질환 1건, 혈뇨 1건 - 296 MBq: 100.0%(10/10), 10건(중등도 10건) · 악성남성생식기신생물 6건, 전립선 장애 4건					

6.4.3. 전립선암 진단용 플로라스타민(18F) 방사성의약품의 안전성과 약물동태학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
전립선암 진단용 [^{18}F]플로라스타민 방사성의약품의 안전성과 약물동태학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험						
1상	KCCHN M201908	전립선암 환자에서 안전성과 [^{18}F]플로라스타민의 약동학적 특성 평가	공개 라벨, 단회 투여	조직학적으로 진단된 전립선암 환자 (n=10)	370 MBq, IV 단회 투여	**약동학 평가** - 시간대별 [^{18}F]플로라스타민의 섭취 **안전성 평가**: 신체 검진, 활력 징후, EKG, 흉부 X선, 실험실 평가, 이상사례,

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목
	약동학 평가 1) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상의 육안적 분석 결과 - [^{18}F]플로라스타민은 주로 신장과 방광을 통해 배설되며, 일부는 간과 소장으로 배설되는 양상을 나타냈으며 PSMA가 발현되는 것으로 알려진 침샘, 눈물샘에서 섭취가 확인됨 - 전립선암 환자 10명 중 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT에서 양성으로 평가된 대상자는 4명이었으며, 2명은 전립선 부위, 1명은 전립선, 뼈, 폐, 1명은 근육에서 섭취가 확인되었음 2) [^{18}F]플로라스타민의 약동학적 정보 - 투여 70분, 120분 후 영상에서 종양의 [^{18}F]플로라스타민 섭취는 간, 혈액, 비장에 비해 높았으며 PSMA가 발현되는 귀밑샘과 유사하였음 - 정상 기관에서 [^{18}F]플로라스타민의 체류 시간은 간, 신장, 방광 순이었음 3) 종양의 대조도 - T/L Ratio(종양 대 간 섭취 비율): 70분 2.40, 120분 2.21 - T/B Ratio(종양 대 혈액 섭취 비율): 70분 4.56, 120분 5.97 3) 전립선 및 병변의 SUV값 - 시간에 따른 장기에서의 [^{18}F]플로라스타민 섭취 (1) 종양(SUVmax): 70분 5.67±2.32, 120분 5.32±1.94 (2) 간(SUVmean): 70분 2.10±0.38, 120분 2.12±0.40 (3) 혈액(SUVmean): 70분 1.30±0.33, 120분 0.96±0.31 (4) 신장(SUVmean): 70분 14.17±4.75, 120분 12.92±4.44 (5) 비장(SUVmean): 70분 1.91±0.33, 120분 1.49±0.38 (6) 귀밑샘(SUVmean): 70분 5.26±1.57, 120분 5.28±1.58 - 시간에 따른 종양부위 병변에서의 [^{18}F]플로라스타민 섭취(SUVmax) (1) 전립선: 70분 6.66±1.76, 120분 6.29±1.11 (2) 뼈: 70분 6.40±0.11 120분 7.22±0.20 (3) 폐: 70분 4.18, 120분 3.64 (4) 근육: 70분 2.64, 120분 2.40 **안전성 평가** 1) 이상사례: 10.0%(1/10), 2건(1등급 요로장애, 1등급 혈뇨) - 약물이상반응 및 중대한 이상사례는 보고되지 않았음						

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 3상 임상시험 2건 수행. 신청 효능·효과를 뒷받침하는 핵심 임상시험은 FC303-3-2 시험임

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목	결과
[FC303-3-2] 재발 또는 전이가 의심되는 환자에서의 [^{18}F]Florastamin PET/CT 영상검사의 진단 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 공개, 제3상 임상시험							
3상	FC303 -3-2	일차 목적 시험대상자에서 재발 또는 전이성 전립선암	다기관, 단일군, 공개	기존 영상검사(CT, MRI 또는 Bone scan)에서	[^{18}F]플로라스타민 370MBq IV 단회 투여	**일차 유효성 평가변수** 1) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 양성예측도 (PPV)	**일차 유효성 평가변수** - 양성 예측도: 86.96% (60/69) [95% CI: 79.01, 94.90]

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목	결과
		검출을 위해 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상검사의 양성예측도를 통하여 진단 유효성 및 안전성 평가		확인된 1개 이상의 국소적인 재발, 새로운 또는 진행성 전이 병변 부위에 대하여 경피적 생검 또는 PLND가 가능한 환자 (N=138, FAS군 126명)	90~120분 후 PET/CT 영상 획득	**이차 유효성 평가변수** 1) 병변 부위에서 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 검출률 2) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 민감도 3) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT와 통상적인 영상학적 검사의 PPV 비교 4) 각 병변 부위에 대한 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 표준화 섭취 계수(SUV) 5) 통상적인 영상학적 검사에서 확인되지 않은 다른 부위의 병변이 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT에서 확인되고, 생검에서 병변이 확인된 비율 **안전성 평가** - 이상사례, 실험실적 검사, 신체 검사, 활력징후 및 심전도	**이차 유효성 평가변수** 1) 병변 부위 검출률 - 전체: 65.08% (82/126) - 전립선: 11.90% (15/126) - 골반 림프절: 42.86% (54/126) - 골반 외(내장/연조직): 9.52% (12/126) - 골반 외(림프절): 9.52% (12/126) - 골반 외(뼈): 16.67% (21/126) 2) 민감도: 78.95% (60/76) 3) 양성예측도 비교 - [18F]플로라스타민 PET/CT 86.96% (60/69) - 통상적인 영상학적 검사: 60.16%(74/123) - 차이: 26.79% (P=0.0001) 4) 표준화 섭취 계수(SUV) - 우측 골반 림프절을 제외하고 대부분의 병변 부위에서 조직병리학적 검사 양성 병변의 SUV값이 높게 나타났음 5) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT에서 새로운 병변 확인 - 골반 림프절: 1명 (0.79%) - 골반 외(뼈): 1명 (0.79%) **안전성 평가 (SAS군, N=138)** - TEAE: 34.06%(47/138), 112건 - SAE: 3.62%(5/138), 6건 - ADR: 2.90%(4/138), 4건 - 중대한 약물이상반응: 없음
[FC303-3] 전립선암 위험군을 대상으로 MRI 영상 진단과 비교하여 [F-18]Florastamin PET/CT 영상 진단의 임상적 유용성 평가를 위한 다기관, 비무작위배정, 공개, 제3상 임상시험							
3상	FC303-3	**일차 목적** MRI 영상 진단 대비 [F-18]Florastamin PET/CT 영상 진단의 환자 기준 민감도 및 특이도의 우월성 확인	전향적, 다기관, 비무작위, 공개	전립선암 위험군(DRE 시 단단한 결절이 만져지거나 PSA >3.0 ng/mL 이며, 이전에 전립선암을	[^{18}F]플로라스타민 370MBq IV 단회 투여	**일차 유효성 평가변수** 1) 민감도 (환자 기준) 2) 특이도 (환자 기준) **이차 유효성 평가변수** 1) 민감도 (병변 기준) 2) 특이도 (병변 기준) 3) NPV (환자 기준) 4) PPV (환자 기준) 5) NPV (병변 기준)	**일차 유효성 평가변수** 1) 민감도(환자 기준): MRI 61.18% (104/170), PET/CT 75.88% (129/170); P=0.0005 2) 특이도(환자 기준): MRI 90.45% (180/199), PET/CT 55.28% (110/199); P<0.0001 **이차 유효성 평가변수** 1) NPV(환자 기준): MRI 73.17%

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목	결과
				진단받지 않은 자) (N=392, FAS군 369명)		6) PPV (병변 기준) 7) 정확도 (환자 기준) 8) 정확도 (병변 기준) 9) MRI 양성이었으나 PET/CT 음성이고, 조직검사 음성인 비율 **안전성 평가** - 이상사례, 활력징후, 실험실적 검사, 신체검진	(180/246), PET/CT 72.85% (110/151), P=0.9148 2) PPV(환자 기준): MRI 84.55% (104/123), PET/CT 59.17% (129/218), P<0.0001 3) 정확도(환자 기준): MRI 76.96% (284/369), PET/CT 64.77% (239/369), P=0.0002 4) MRI 진단 결과 양성 판정I(PI-RADS ≥3)을 받았으나 [18F]플로라스타민 PET/CT 진단 결과 음성 판정을 받은 대상자 중 조직 검사 결과가 음성인 시험대상자 비율: 3.48%(10/23명) **안전성 평가** - TEAE: 28명(7.2%), 33건 - SAE는 10명(2.55%)에서 11건이 보고되었으나 약물이상반응에 해당하지 않았음. 그 외 이상사례는 경미하였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. [FC303-3-2] 재발 또는 전이가 의심되는 환자에서의 [^{18}F]Florastamin PET/CT 영상검사의 진단 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 공개, 제3상 임상시험

1) 시험의 목적

- 일차 목적: 시험대상자에서 재발 또는 전이성 전립선암 검출을 위해 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상검사의 양성예측도(Positive Predictive Value, PPV)를 통하여 진단 유효성 및 안전성 평가
- 이차 목적
  ① 병변부위[전립선, 뼈, 림프절(골반내, 골반외), 연조직 등]에서 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상검사와 통상적인 영상학적 검사(Conventional imaging)의 검출률(Detection rates)을 비교 평가
  ② 시험대상자에서 재발 또는 전이성 전립선암 검출을 위해 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상검사의 민감도(Sensitivity)를 평가
  ③ 시험대상자에서 재발 또는 전이성 전립선암 검출을 위해 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상검사와 통상적인 영상학적 검사의 양성예측도(PPV) 비교 평가
  ④ 병변부위[전립선, 뼈, 림프절(골반내, 골반외), 연조직 등]에서 [^{18}F]플로라스타민의 섭취 평가
  ⑤ [^{18}F]플로라스타민 주사액을 정맥으로 단회 투여 후의 안전성 및 내약성을 평가

2) 시험의 설계

- 시험 디자인
  - 통상적인 영상학적 검사(CT, MRI, Bone scan)에서 이상 소견이 확인되는 전립선암 환자를 대상으로 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 진단 유효성을 조직병리학 검사 결과에 기반하여 평가함

- (방문 1) 스크리닝, 통상적인 영상학적 검사 수행; [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 촬영일(방문 2)로부터 60일 이내의 통상적인 영상학적 검사 결과가 있으면 이를 사용할 수 있었음
- (방문 2) 임상시험용 의약품 투여 및 PET/CT 촬영
- (방문 3) [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 촬영 후 4주 이내에 통상적인 영상학적 검사에서 확인된 1개 이상의 병변 부위에 대하여 경피적 생검 또는 골반 림프절 절제술을 동반한 전립선 절제술을 시행함
- (방문 4) 생검 또는 수술 후 2주(±7일)간 안전성 추적 관찰 진행

• 시험약 투여
- [^{18}F]플로라스타민 370 MBq 단회 정맥 투여하고 105±15분 후 두경부에서 대퇴부까지 PET 영상을 촬영함 (Bed당 3분)

3) 통계 분석
• 양성예측도의 예측값: 79.3%
• 임상적으로 기대되는 최소 기준값: 60.6%

4) 시험대상자
• 선정기준

다음의 기준에 해당하는 시험대상자를 선정하였음

① 만 19세 이상 남성
② 조직병리학적으로 전립선암으로 진단받은 환자
③ 스크리닝 시점에서 진행한 'MRI 또는 CT 중 하나의 검사 결과' 또는 '전신 Bone scan 검사 결과'에서 확인된 1개 이상의 국소적인 재발, 새로운 또는 진행성 전이 병변 부위에 대하여 경피적 생검 또는 PLND가 가능한 환자
④ ECOG(Eastern cooperative oncology group) 수행상태 ≤2로서 생존기간이 적어도 24주 이상으로 예상되는 자
⑤ 임상시험 등록 전에 시험의 목적, 내용, 임상시험용 의약품의 특징 등에 대해 시험자로부터 충분히 설명을 듣고, 동의서에 본인 또는 보호자나 법정대리인이 서명한 자

• 제외기준

다음의 기준에 해당하는 시험대상자는 제외하였음

① 스크리닝 시점 24주 이내에 다음 질환을 동반한 자
- 뉴욕심장학회(New York Heart Association, NYHA)의 심부전 분류에 의한 class III 혹은 IV 심부전
- 폐색전증, 급성 관상동맥 증후군(불안정 협심증 또는 심근경색)
- 급성 중증호흡기증후군
- 뇌졸중 등 중대한 뇌혈관 질환
- 조절되지 않는 고혈압(SBP > 160 mmHg 또는 DBP > 90 mmHg)
- 조절되지 않는 심장 부정맥
- 혈액응고장애가 있는 자

② 스크리닝 시점 12주 이내에 전립선 바닥(Prostate bed) 부위에 대하여 방사선 치료 또는 절제적 방법(Ablative therapy)으로 치료 중인 환자
③ 스크리닝 시점에서 12주 이내에 전립선암에 대한 전신적 치료(예: 호르몬 치료, 생물학적 치료, 방사선 치료, 또는 화학요법) 방법이 변경되었거나 임상시험 기간 동안(생검 또는 PLND 전까지) 전립선암에 대한 전신적 치료를 변경 또는 시작해야 하는 환자
단, 전신적 치료 방법을 대기 관찰 요법으로 변경하는 경우는 임상시험에 참여할 수 있다.
④ 실험실적 검사 결과 상, 아래 기준에 해당하는 자

- 혈소판수(PLT) < 50,000/μL
- Serum creatinine >1.8 mg/dL 또는 eGFR(or GFR) <30 mL/min/1.7 m^2
- AST 및 ALT > 2.5x 정상 상한치(ULN) (단, 간 전이가 확인된 환자의 경우 AST 및 ALT > 5x ULN)

⑤ 스크리닝 시점에 활동성 감염질환을 앓고 있는 자로, 본 임상시험에 참여할 수 없을 것으로 판단되는 자

⑥ 스크리닝 시점 3년 이내 전립선암 이외의 고형암 및 림프종을 포함한 혈액암 환자(단, 적절히 치료된 비흑색종 피부암은 등록 가능)

⑦ 스크리닝 시점에서 본 임상시험용 의약품의 반감기의 5배 기간(약 10시간) 이내에 고에너지(>300 keV) 감마 방출 방사성동위원소를 투여 받은 자

⑧ 방사성의약품에 과민 반응이 있는 자

⑨ 본 임상시험 등록 이후부터 종료까지 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상획득에 영향을 줄 수 있거나 [^{18}F]플로라스타민 정맥주사에 따른 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 타 임상시험에 참여한 자(단, 임상시험 등록 이후부터 종료까지 임상시험용 의약품을 투여 받지 않고 단순히 추적관찰 위주로 진행되는 코호트 임상시험의 경우에는 참여 가능)

⑩ 시험자의 판단 하에 신뢰할 수 있는 데이터를 생성하거나 연구를 완료하기 위해 시험대상자의 안전이나 준수 여부를 훼손하는 의료상태 또는 기타 상황(심각한 폐쇄공포증, 방사선 공포증 등) 으로 인해 필요한 영상검사를 진행할 수 없는 자

5) 유효성 평가 결과 (FAS군, N=126)

(1) 분석군

- SAS(Safety Set; N=138): 임상시험용 의약품을 투여받은 시험대상자; 안전성 평가의 주 평가군
- FAS(Full Analysis Set; N=126): 임상시험용 의약품을 투여받은 시험대상자 중, [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상 결과가 있는 시험대상자; 유효성 평가의 주 평가군
  - FAS군에서 제외된 시험대상자(n=12): 조직병리학적 검사 미실시 10명, 대상 병변에 대한 조직병리학적 검사 미실시 2명
- PPS(Per-Protocol Set; N=106): FAS에 포함되는 시험대상자 중 중대한 계획서 위반 없이 임상시험계획서에 따라 임상시험을 완료한 시험대상자
  - PPS군에서 제외된 시험대상자(n=20): Visit window 위반 9명, 선정/제외기준 부적합 6명, 병용금기약물 복용 4명, IP 투여 관련 오류 2명

(2) 인구학적 정보 및 베이스라인 특성(SAS군, N=138)

- 평균 연령: 69.40±7.33세
- 평균 PSA(ng/mL): 58.89±279.86, 중앙값 3.46

(3) 일차 유효성 평가변수: [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상 검사의 양성예측도

- (FAS군) [^{118}F]플로라스타민 PET/CT의 양성예측도: 86.96% (60/69) [95% CI: 79.01, 94.90]

  ⇒ 95% 신뢰구간 하한선은 사전에 설정된 60.6%의 기준을 초과하였음
- (PPS군) 양성예측도: 85.96% (49/57) [95% CI: 76.95, 94.98]

(4) 이차 유효성 평가변수

① [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상 검사의 민감도: 78.95% (60/76) [95% CI: 69.78, 88.11]

- (PPS군) 민감도: 76.56% (49/64) [95% CI: 66.18, 86.94]

② 병변 부위에서 PET/CT 영상 검사의 검출률(Detection rate; PET/CT 양성인 비율)

- 전체: 65.08% (82/126) [95% CI: 56.76, 73.40]
- 병변 부위별 검출률
  - 전립선: 11.90% (15/126)
  - 골반 림프절: 42.86% (54/126)
  - 골반 외(내장/연조직): 9.52% (12/126)
  - 골반 외(림프절): 9.52% (12/126)
  - 골반 외(뼈): 16.67% (21/126)

③ [^{18}F]플로라스타민 PET/CT와 통상적인 영상학적 검사의 양성예측도 비교

- [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 86.96%, 통상적인 영상학적 검사 60.16%

④ 통상적인 영상학적 검사에서 확인되지 않은 병변이 [18F]플로라스타민 PET/CT에서 발견되고 생검 결과 전립선암으로 확인된 대상자; 골반 림프절 1명(0.8%), 골반 외(뼈) 1명(0.8%)

⑤ 조직학적 검사 결과에 따른 각 병변 부위의 표준화 섭취 계수(SUVpeak, SUVmax, SUVr)

- SUVpeak

병변 부위	FAS군(N=126)		PPS군(N=106)	
	조직병리학 양성	조직병리학 음성	조직병리학 양성	조직병리학 음성
전립선				
전립선	4.75±3.90 (n=8)	2.53±0.77 (n=2)	5.11±4.54 (n=6)	2.53±0.77 (n=2)
전립선 자리(정낭 포함)	5.26±2.37 (n=2)	-	6.93 (n=1)	-
골반 림프절				
우측 골반	5.70±4.09 (n=19)	7.44±3.27 (n=3)	6.09±4.16 (n=17)	7.44±3.27 (n=3)
좌측 골반	16.02±21.41 (n=23)	1.30 (n=1)	17.48±24.07 (n=16)	1.30 (n=1)
직장/직장 주위	4.32 (n=1)	-	-	
골반 외 (내장/연조직/뼈)				
간	15.39 (n=1)	-	15.39 (n=1)	-
방광	16.81±11.20 (n=4)	-	16.81±11.20 (n=4)	-
우측 서혜부	19.88 (n=1)	-	19.88 (n=1)	-
흉추	3.53 (n=1)	6.39 (n=1)	3.53 (n=1)	6.39 (n=1)

- SUVmax

병변 부위	FAS군(N=126)		PPS군(N=106)	
	조직병리학 양성	조직병리학 음성	조직병리학 양성	조직병리학 음성
전립선				
전립선	7.09±4.97 (n=8)	3.40±0.97 (n=2)	7.34±5.81 (n=6)	3.40±0.97 (n=2)
전립선 자리(정낭 포함)	8.29±4.38 (n=2)	-	11.39 (n=1)	-
골반 림프절				
우측 골반	8.76±5.59 (n=20)	20.34±5.42 (n=4)	9.13±5.79 (n=18)	20.34±5.42 (n=4)
좌측 골반	23.60±25.45 (n=23)	3.35±1.48 (n=4)	24.34±27.96 (n=16)	3.91±1.21 (n=3)
직장/직장 주위	5.81 (n=1)	-	-	-
골반 외 (내장/연조직/뼈)				
간	19.87 (n=1)	-	19.87 (n=1)	-
방광	23.29±16.03 (n=7)	-	23.29±16.03 (n=7)	-
우측 서혜부	28.98 (n=1)	-	28.98 (n=1)	-
흉추	3.09 (n=1)	8.69 (n=1)	3.09 (n=1)	8.69 (n=1)

• SUVr

병변 부위	FAS군(N=126)		PPS군(N=106)	
	조직병리학 양성	조직병리학 음성	조직병리학 양성	조직병리학 음성
전립선				
전립선	2.10±1.29 (n=8)	0.94±0.02 (n=2)	2.18±1.51 (n=6)	0.94±0.02 (n=2)
전립선 자리(정낭 포함)	2.49±1.21 (n=2)	-	3.34 (n=1)	-
골반 림프절				
우측 골반	3.84±4.00 (n=20)	5.62±0.93 (n=4)	4.00±4.18 (n=18)	5.62±0.93 (n=4)
좌측 골반	8.03±9.69 (n=23)	1.02±0.45 (n=4)	8.29±10.60 (n=16)	1.19±0.37 (n=3)
직장/직장 주위	2.35 (n=1)	-	-	-
골반 외 (내장/연조직/뼈)				
간	4.97 (n=1)	-	4.97 (n=1)	-
방광	8.20±6.05 (n=7)	-	8.20±6.05 (n=7)	-
우측 서혜부	13.00 (n=1)	-	13.00 (n=1)	-
흉추	0.83 (n=1)	2.52 (n=1)	0.83 (n=1)	2.52 (n=1)

(5) 하위군 분석 결과

① 전립선암 전이된 대상자와 재발한 대상자 비교

• 전립선암 전이된 대상자(N=88)

		조직병리학적 검사		
		양성	음성	합계
PET/CT	양성	38(43.18)	6(6.82)	44(50.00)
	음성	10(11.36)	34(38.64)	44(50.00)
	합계	48(54.55)	40(45.45)	88(100.00)
양성예측도		86.36% (38/44); [76.22, 96.50]		
민감도		79.17% (38/48); [67.68, 90.66]		

• 전립선암 재발한 대상자(N-38)

		조직병리학적 검사		
		양성	음성	합계
PET/CT	양성	22(57.89)	3(7.89)	25(65.79)
	음성	6(15.79)	7(18.42)	13(34.21)
	합계	28(73.68)	10(26.32)	38(100.00)
양성예측도		88.00% (22/25); [75.26, 100.00]		
민감도		78.57% (22/28); [63.37, 93.37]		

② 병변 위치별 양성예측도

병변 위치	양성예측도 (FAS군)
전립선	81.82% (9/11)
골반 림프절	87.23% (41/47)
골반 외 (림프절)	100% (9/9)
골반 외 (뼈)	100% (1/1)
골반 외 (연조직)	50% (1/2)

③ [^{18}F]플로라스타민 PET/CT에 대한 독립적 평가자 간 일치도

• Fleiss's Kappa: 0.8834 [95% CI: 0.8175, 0.9494]

• 3명의 판독자의 판독 결과는 0.8 이상의 일치도를 보였음

6) 안전성 평가 결과 (SAS군, N=138)

(1) 노출

- 임상시험용 의약품은 시험대상자 138명에 대하여 370 MBq 용량으로 정맥으로 단회 투여하였음
- 평균 투여 순응도: 101.13±2.27%

(2) 이상사례

- TEAE: 34.06%(47/138); 112건
  - 가장 흔하게 보고된 TEAE는 복통 13.04%, 구역 3.62%, 직장통 2.90%, 변비 2.17% 등이었음
- 약물이상반응: 2.90%(4/138); 4건(문합부 합병증 2건, 복통 1건, 혈관 외 유출 1건)
- 중대한 이상사례: 3.62%(5/138), 6건
  - 복막염, 연쇄상 구균 폐렴, ALT 증가, AST 증가, 전신 건강 상태 악화, 신경 내분비 종양
  - 6건의 SAE 중 5건은 투여일로부터 2주 이상 경과 후 발생하였음. '연쇄상 구균 폐렴' 1건은 투여 다음 날 발생하였으나 해당 환자는 투여 이전부터 감기 증상이 있었음
  - SAE 중 약물이상반응에 해당하는 사례는 없었음

(3) 실험실적 검사

- 혈액학적 검사: 베이스라인 시점에서 정상이었으나 이후 임상적으로 유의한 변화를 나타낸 대상자가 관찰된 항목은 백혈구, 호중구, 헤모글로빈이었음. 추적 관찰 결과 정상으로 회복되었음
- 임상 화학 검사: 베이스라인 시점에서 정상이었으나 이후 시점에서 임상적으로 유의한 변화를 나타낸 대상자가 관찰된 항목은 ALT, AST이었음. 추적 관찰 결과 정상으로 회복되었음
- 뇨 검사: 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

(4) 신체 검사: 투여 후 비정상으로 평가된 대상자는 1명(두경부)이었으며, 추적 관찰 결과 정상으로 회복되었음

(5) 활력 징후 및 심전도

- 활력 징후: Day 1에서 수축기 혈압 및 이완기 혈압의 통계적으로 유의한 감소가 확인되었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었음
- 심혈관계: Day 1에서 3명, 생검 또는 PLND 시점에 7명의 결과가 있었으며 기저치와 동일하게 정상 상태를 유지하였음

6.5.2.2. [FC303-3] 전립선암 위험군을 대상으로 MRI 영상 진단과 비교하여 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상 진단의 임상적 유용성 평가를 위한 다기관, 비무작위배정, 공개, 제3상 임상시험

1) 시험의 목적

- 일차 목적: MRI 영상 진단 대비 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상 진단의 환자 기준 민감도 및 특이도의 우월성 입증
- 이차 목적: MRI 영상 진단과 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상 진단을 다음 항목에 대해 비교
  - 병변 기준 민감도/특이도
  - 환자/병변 기준 음성/양성 예측도
  - 환자/병변 기준 진단 정확도
  - 조직 검사 제외 가능한 대상자의 비율
  - 안전성

2) 시험의 설계

- 시험 디자인

- 전립선암으로 진단받지 않았으나, 비정상적인 직장 수지 검사 결과 또는 비정상적 PSA 수치(>3.0 ng/mL)로 전립선암이 의심되어 전립선 조직검사가 필요한 시험대상자에서 MRI와 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 전립선암 진단능(민감도, 특이도)을 비교 평가함(MRI 대비 우월성 입증)

- 시험약 투여
  - [^{18}F]플로라스타민 370 MBq을 단회 정맥 투여하고 110±10분 후 두경부에서 대퇴부까지 PET 영상을 촬영함 (Bed당 3~4분)

3) 판정 기준
- MRI: 눈가림된 3명의 중앙 판독자(영상의학과 전문의)가 PI-RADS 3 이상으로 평가한 병변을 전립선암 양성으로 판단
- [^{18}F]플로라스타민 PET/CT: 눈가림된 3명의 중앙 판독자(핵의학과 의사)가 배경 수치보다 높고, 생리학적 섭취 또는 알려진 pitfall과 연관이 없는 focal uptake를 양성으로 판단
- 전립선 생검 표본에 대해 각 기관의 병리과 전문의가 전립선암 여부를 평가
- 생검 결과에 기반하여 임상적으로 유의한 전립선암(Clinically significant Prostate Cancer, Grade Group ≥1) 환자에 대한 MRI와 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 환자 기준 민감도와 특이도를 비교 평가

4) 시험대상자
- 선정기준

① 스크리닝 시 비뇨의학과에서 실시하는 진단에 따라 전립선암 위험군으로 판단된 20세 이상의 성인 남성
  - 비정상적인 직장 수지 검사(Digital rectal examination, DRE) 결과 또는 비정상적인 PSA 수치 등 전립선 조직검사가 필요한 환자로 DRE 시 단단한 결절이 만져지거나 PSA >3.0 ng/mL를 만족하는 자

② 스크리닝 기준으로 이전에 전립선암으로 진단받지 않은 자

③ 전립선 조직검사가 가능한 자

④ 스크리닝 시 ECOG(Eastern cooperative oncology group) 수행 상태 ≤2

⑤ 혈액 검사, 신기능 및 간기능 검사에서 아래 조건을 만족하는 자
  - 혈소판 > 50,000/mm^3
  - BUN 및 혈청 크레아티닌 < 1.5 x 정상 상한치(ULN)
  - AST 및 ALT < 2.5 x 정상 상한치(ULN)
  - PT(INR) 또는 aPTT < 1.5 x 정상 상한치(ULN)

⑥ 스크리닝 방문 시 시험의 목적, 내용, 시험약의 특징 등에 대해 시험자로부터 충분히 설명을 듣고, 본 임상시험에 자발적으로 참여하기로 서면 동의한 자

- 제외기준

다음의 기준에 어느 하나라도 해당되는 시험대상자는 본 임상시험에 참여할 수 없었음

① 기존에 전립선암을 진단받은 경험이 있는 자

② 스크리닝 시점으로부터 4주 이내 급성 요폐, 요로 감염 및 기타 비뇨기계 감염 이력이 있는 자

③ 스크리닝 시점으로부터 4주 이내 방광경 검사, 요도 카데터 시술 또는 대장내시경 검사를 수행한 경험이 있는 자

④ 스크리닝 시점으로부터 1년 이내 전립선 조직검사 또는 전립선 수술(전립선 비대증 또는 방광 출구 폐쇄를 위한 치료는 제외) 또는 안드로겐 차단 요법을 수행한 경험이 있는 자

⑤ 스크리닝 시점으로부터 3개월 이내 5-알파 환원효소 억제제를 복용한 경험이 있거나 스크리닝 시점에 복용 중인 자

⑥ 방사성 의약품 성분에 과민반응을 가지는 자

⑦ 시험자에 의해 심각한 내과적 질환으로 임상시험 수행이 어렵다고 판단된 자
⑧ 시험자에 의해 방사선 검사(CT, MRI 등)와 관련하여 바로 누운 자세(supine potisition)으로 30~60 분간 가만히 누워 있기 어려운 자(예: 공황 장애)이거나 촬영이 어려운 정신 질환이 있다고 판단된 자
⑨ 생검 시행 5일 전부터 [방문 3 + 3일]까지 병용 금기약물(항혈소판제/항응고제, 혈전용해제 또는 혈액순환 개선제)을 복용 예정인 자
⑩ 기타 시험자의 의학적 소견에 따라 본 임상시험의 참여가 부적합하다고 판단된 자

5) 유효성 평가 결과 (FAS군, N=369)

(1) 분석군

- SAS(Safety Set): 임상시험용 의약품을 투여받은 시험대상자(N=392); 안전성 평가의 주 평가군
  - SAS군에서 제외된 시험대상자(n=6): 임상시험용 의약품 미투여 6명
- FAS(Full Analysis Set): 시험에 등록된 대상자 중 1차 유효성 평가항목에 대한 측정치가 있는 대상자(MRI, PET/CT, Biopsy 검사 결과가 모두 있는 대상자); 유효성 평가의 주 분석군
  - FAS군에서 제외된 시험대상자(n=29: 1차 유효성 평가 항목에 대한 측정치 없음 29명)
- PPS(Per-Protocol Set; N=351): FAS에 포함되는 시험대상자 중 중대한 계획서 위반 없이 임상시험계획서에 따라 임상시험을 완료한 시험대상자; 유효성 평가의 보조 분석군
  - PPS군에서 제외된 시험대상자(n=18): 중도탈락 4명, 선정/제외기준 위배 3명, 병용 금지 약물 복용 5명, 20개 미만의 zone으로 biopsy 측정 9명

(2) 인구학적 정보 및 베이스라인 특성(FAS군, N=369)

- 평균 연령: 65.61±8.30세
- 직장 수지 검사(DRE) 결과: 이상소견 없음 82.93%, 이상소견 있음(단단한 결절이 촉진됨) 12.20%, 이상소견 있음(기타) 4.88%
- 총 PSA(ng/mL): 평균 27.16±262.37; 중앙값 7.15
- 생검 결과: 전립선암 양성 46.07%(170/369), 음성 53.93%(199/369)
- 생검 결과 전립선암 양성인 시험대상자(N=170)의 Gleason Grade Group(조직학적 등급; 높을수록 고위험)
  - Grade Group 1: 45.88%(78/170)
  - Grade Group 2: 44.71%(76/170)
  - Grade Group 3: 25.88%(44/170)
  - Grade Group 4: 14.12%(24/170)
  - Grade Group 5: 8.82%(15/170)

(3) 일차 유효성 평가변수: 환자 기준 진단의 민감도 및 특이도

- 민감도: MRI 61.18% (104/170), [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 75.88% (129/170)
  ⇒ [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 민감도는 MRI에 비해 유의하게 높았음(P=0.0005)
- 특이도: MRI 90.45% (180/199), [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 55.28% (110/199)
  ⇒ [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 민감도는 MRI에 비해 유의하게 낮았음(P<0.0001)

(4) 이차 유효성 평가변수

① 병변 기준 진단의 민감도
- Right posterior apex, Left posterior base에서 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 민감도가 MRI에 비해 통계적으로 유의하게 높았으나 다른 영역에서는 유사하였음

② 병변 기준 진단의 특이도
- MRI에 비해 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 특이도가 통계적으로 유의하게 낮았던 영역: Right posterior

apex, Left posterior apex, Right posterior base, Left posterior base

③ 환자 기준 진단의 음성예측도

- MRI 73.17% (180/246), [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 72.85% (110/151)로 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 음성예측도는 MRI와 유사하였음

④ 환자 기준 진단의 양성예측도

- MRI 84.55% (104/123), [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 59.17% (129/218)로 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 양성예측도는 MRI에 비해 유의하게 낮았음(P<0.0001)

⑤ 환자 기준 진단의 정확도

- MRI 76.96% (284/369), [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 64.77% (239/369)로 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT의 정확도는 MRI에 비해 유의하게 낮았음(P=0.0002)

⑥ MRI 진단 결과 양성 판정(PI-RADS ≥3)을 받았으나 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 진단 결과 음성 판정을 받은 대상자 중 조직병리학 검사 결과가 음성인 시험대상자의 비율

- MRI에서 양성이었으나 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT에서 음성으로 평가된 시험대상자 수: 6.23%(23/369), 23명 중 조직병리학 검사 결과가 음성인 시험대상자는 10명이었음

6) 안전성 평가 결과 (SAS군, N=392)

(1) 노출

- 임상시험용 의약품은 시험대상자 392명에 대하여 370 MBq(10 mCi) 용량으로 정맥으로 단회 투여하였음
- 평균 투여량: 10.21±0.23 mCi

(2) 이상사례

- TEAE: 7.14%(28/392), 33건
  - 가장 흔하게 보고된 TEAE는 혈뇨 2.30%, 소변 정체 2.30%, COVID-19 0.77%, ALT 증가 0.51%, AST 증가 0.51% 등임
- 약물이상반응: 해당 없음
- 중대한 이상사례: 2.55%(10/138), 11건
  - 소변 정체 5건, 혈뇨 4건, 아나필락시스 반응 1건, 악성 폐 신생물 1건
  - 소변 정체 및 혈뇨는 전립선 생검 이후 발생하였음
  - 악성 폐 신생물은 투여 2주 후 확인되었음
  - 아나필락시스 반응은 병용 약물(시프로플록사신) 투여 후 발생하여 병용 약물의 영향을 배제할 수 없음

(3) 실험실적 검사

- 혈액학적 검사: 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
- 혈액화학적 검사: 시험대상자 1명(S-01-41)에서 임상시험용 의약품 투여 후 1등급 ALT 증가가 보고되었으나 관련성은 없는 것으로 보고되었음
- 뇨 검사: 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

(4) 신체 검진 및 활력 징후: 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 FC303-3-2은 'MRI, CT 또는 전신 Bone scan' 검사 결과 확인된 1개 이상의 국소적인 재발, 새로운 또는 진행성 전이 병변에 대하여 경피적 생검 또는 골반 림프절 절제술(PLND)이 가능한 전립선암 환자를 대상으로 [18F]플로라스타민 PET/CT의 진단 유효성 및 안전성을 평가하였음
  - 1차 유효성 평가변수인 [18F]플로라스타민 PET/CT의 양성 예측도(PET/CT 결과 전립선암 양성인 시험대상자 중 조직병리학 검사 결과 전립선암 양성인 환자 비율)는 86.96%(60/69) [95% 신뢰구간: 79.01, 94.90]으로 95% 신뢰구간 하한선은 사전 설정된 유효성 기준인 60.6%보다 유의하게 높았음
  - 약물이상반응은 4건(2.9%; 문합부 합병증 2건, 복통, 혈관 외 유출)으로 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음
- 임상시험 FC303-3은 직장 수지 검사 결과 또는 PSA 수치에 기반하여 전립선암이 의심되는 환자 대상으로 MRI 신청 품목의 전립선암 진단능을 평가한 임상시험으로 [18F]플로라스타민 PET/CT의 민감도는 MRI에 비해 높았으나, 특이도가 낮았음. 해당 임상시험은 전립선암이 의심되는 시험대상자에서 전립선암 진단능을 MRI와 비교 평가한 시험으로, 전립선암 음성 시험 대상자 및 저위험 국소 전립선암 환자가 포함되어 있었음
- 핵심 임상시험 FC303-3-2에서 1차 유효성 평가변수인 양성 예측도가 기준치 대비 유의하게 높았으므로, 신청 품목은 영상학적으로 이상소견이 확인되는 재발 또는 전이성 전립선암 환자에서 진단 유효성을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 3상 임상시험 2건에서 약물이상반응 및 중대한 이상사례의 빈도는 낮았으며 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음. 실험실적 검사 및 활력징후에서 투여 전후 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
- 신청 품목은 단회 투여되는 진단용 방사성의약품이며 제출된 비임상시험 및 임상시험 성적에 관한 자료에서 임상적으로 유의한 독성에 대한 증거는 없었으므로 예상하지 못한 중대한 약물이상반응이 나타날 우려는 낮다고 판단됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - 핵심 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT 영상검사의 양성예측도는 86.96% (95% CI: 79.01, 94.90)으로 나타나, 95% 신뢰구간의 하한치가 기준치인 60.6%를 상회하였음

- 위해성
  - 핵심 임상시험에서 약물이상반응은 4명(2.90%)에서 4건 보고되었고, 중대한 이상사례는 5명(3.62%)에서 5건 보고되었으나 약물이상반응에 해당하지는 않았음. 그 외 실험실적 검사 및 활력 징후 등에서 임상적으로

유의한 변화는 관찰되지 않았음

- 유익성-위해성 평가
  - 제출된 치료적 확증 임상시험(FC-303-3-2)에서 [^{18}F]플로라스타민 PET/CT은 높은 양성 예측도를 나타냈으며, 이는 기존 영상검사에서 양성으로 확인되는 환자에 대해 추가 PSMA PET 검사 결과가 양성일 경우 전립선암 양성일 가능성이 매우 높음을 시사함
  - 다만 기존 영상검사에서 전립선암의 재발 또는 전이가 확인된 환자에 대하여 신청 품목의 진단능이 평가되었으며, 기존 영상검사에서 음성인 환자 대상으로 추가 병변 탐지에 대한 진단능은 평가되지 않았음

6.6. 가교자료

- 동 규정 [별표6]에 따라 진단용의약품으로서 가교자료는 요구되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음(국내 개발 신약)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜퓨쳐켐	허가일	2026. 4. 30.
제품명	프로스타뷰주사액 (플로라스타민(18F))	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.2('26. 4. 9.)
주성분 및 함량	1밀리리터 중, 플로라스타민(18F) 370~3,700 MBq		
효능·효과	다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다. - 기존 영상검사에서 이상 소견이 확인되는 재발 또는 전이성 전립선암 환자 기존 영상검사에서 이상 소견이 확인되지 않고 혈청 전립선 특이 항원(PSA) 수치 상승으로 전립선암의 재발이 의심되는 경우는 해당하지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 해당 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 방사선 피폭에 따른 장기적 독성 여부	• 첨부문서 • 의료전문가용 사용설명서	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사(사용성적조사)
• 진단용 의약품으로 영상 판독 오류	• 첨부문서 • 의료전문가용 사용설명서 • 영상판독지침서	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사(사용성적조사)
3. 부족정보		
• 간 장애 환자 • 신 장애 환자	• 첨부문서 • 의료전문가용 사용설명서	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사(사용성적조사)

* 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)