

의약품 품목허가 보고서

| | | | |
|------------------------------|--|---|--|
| 접수일자 | 2016.09.12 | 접수번호 | 20160227097 |
| 신청구분 | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약 | | |
| 신청인 (회사명) | (주)퓨처캠 | | |
| 제품명 | 알자뷰주사액(플로라프로놀(18F)액) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 플로라프로놀(18F)액 | | |
| 제조/수입 품목 | <input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반 | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 |
| 제형/함량 | 1mL 중 플로라프로놀(18F)액 370~3700 메가베크렐 | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | <p>다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.</p> <p>알츠하이머병(Alzheimer's disease) 또는 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌 베타 아밀로이드 신경반의 유·무를 추정하여 임상평가의 보조 진단으로 사용한다.</p> <p>이 약은 임상학적 평가와 함께 사용해야 한다.</p> <p>PET 검사의 음성스캔(negative scan)은 베타 아밀로이드 신경반이 희박하거나 없을 것으로 추정할 수 있으며, 양성스캔(positive scan)은 베타 아밀로이드 신경반이 있을 것으로 추정할 수 있다. (음성스캔과 양성스캔의 판정기준은 용법·용량을 참고) 이는 알츠하이머병의 신경병리학적 진단과 일치하는 것은 아니다.</p> <p>이 약에 의한 PET 영상의 민감도와 특이도는 임상진단을 기준으로 평가되었다.</p> <p>베타 아밀로이드 신경반은 정상 인지능력을 가진 고령자와 알츠하이머병 또는 다른 유형의 신경성 장애(루이 소체성 치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 이를 유의하며 이 약에 의한 검사는 다른 진단검사의 보조진단으로 사용되어야 한다.</p> <p>사용제한</p> <p>회백질 내 베타 아밀로이드 신경반은 증상 없는 노인과 알츠하이머병 및 다른 유형의 신경성 장애(루이 소체성 치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 알츠하이머병 및 다른 인지장애를 독립적으로 진단할 수 없다.</p> <p>다음 사항들에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다:</p> | |

| | | <p>- 치매나 다른 신경계질환의 발생 진행 예측</p> <p>- 치료에 대한 반응 모니터링</p> <p>타우 단백질 등 아밀로이드 신경반 외 다른 물질과의 반응은 예측할 수 없다.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|--|------------|------|---|------|----|-------|----|-------|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 용법용량 | 용법용량 | <p>신경퇴행성 질환 관련 경험이 있는 임상외과가 이 약을 이용한 PET 스캔을 다뤄야 한다.</p> <p>이 약의 영상은 플로라프로놀(18F)을 이용한 PET 영상 해석을 말하며 이것은 오직 훈련된 판독 전문가가 해석해야 한다. 이 약을 포함한 방사성의약품은 방사성핵종 사용을 허가해주는 권한을 가진 정부기관에 의해 승인된 적격한 교육 및 경험(방사성핵종 (radionuclides)의 안전한 사용 및 취급에 대한 경험)이 있는 의사에 의해서만, 또는 해당 의사의 감독 하에 사용되어야 한다.</p> <p>투여량</p> <p>플로라프로놀(18F) 370 MBq(10 mCi)에 해당하는 용량을 정맥 주사한다.</p> <p>투여방법</p> <p>이 약은 정맥주사로 단회투여한다. 최적 투여 속도와 안전한 상한 투여량 및 반복투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 투여 후 생리식염수 (9 mg/mL, 0.9%) 약 5~10 mL로 관류(flushing)한다. 이 약의 투여량이 0.5 ~ 1 mL일 경우 약 1 mL 용량의 주사기를 사용하며 생리식염수로 관류(flushing) 한다.</p> <p>이 약의 혈관 외 유출(extravasation)을 피하기 위해서 반드시 정맥내로 주사해야 한다.</p> <p>최종 투여환자(제조시간으로부터 장시간 경과한 약을 투여 받는)에 대한 최종 투여량은 적절한 붕괴상수를 사용하여 합성 후 시간(End of synthesis, EOS)으로부터 계산되어야 한다.</p> <p>이 약은 희석하여 사용하지 않는다.</p> <p><플루오르(18F)의 반감기 : 110분></p> <table border="1" data-bbox="462 1720 896 1984"> <thead> <tr> <th>분(minutes)</th> <th>잔존분율</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0.909</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>0.826</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>0.683</td> </tr> <tr> <td>110</td> <td>0.500</td> </tr> <tr> <td>220</td> <td>0.250</td> </tr> <tr> <td>440</td> <td>0.060</td> </tr> </tbody> </table> | 분(minutes) | 잔존분율 | 0 | 1.00 | 15 | 0.909 | 30 | 0.826 | 60 | 0.683 | 110 | 0.500 | 220 | 0.250 | 440 | 0.060 |
| | | 분(minutes) | 잔존분율 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 0.909 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | 0.826 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 | 0.683 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 110 | 0.500 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 220 | 0.250 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 440 | 0.060 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>영상획득</p> <p>이 약 370 MBq(10 mCi)를 정맥 주사한 후 30분부터 30분간 PET/CT 영상을 획득한다.</p> <p>PET 영상의 게시 (Image Display)</p> <p>1) 영상은 판독전용 워크스테이션에서 판독한다.</p> <p>2) 영상의 판독은 가로영상(axial image)를 기준으로 하되, 관상영상(coronal image)과 시상영상(sagittal image)을 판독에 참고한다.</p> <p>3) 시상영상에서 anterior commissure-posterior commissure line (AC-PC line)이 수평이 되도록 영상을 설정한다.</p> <p>4) 가로영상(axial image)과 관상영상(coronal image)은 양측 대뇌반구가 대칭을 이루도록 설정한다.</p> <p>5) 컬러스케일인 spectrum을 기준스케일로 이용하여 판독하되, 다른 컬러스케일(예: rainbow, hot metal 등)을 판독에 참고할 수 있다. spectrum을 포함하여 판독에 이용하는 컬러스케일은 다음 세 가지 조건을 모두 만족해야 하며 spectrum이 이 기준을 만족하지 못하면 다른 컬러스케일을 선택할 수 있다. 이상의 컬러스케일 이외에도 단색스케일(예: grey scale 등)을 판독에 참고할 수 있다.</p> <p>a. 교뇌(pons)보다 높거나 낮은 강도의 섭취영역을 구별할 수 있어야 한다.</p> <p>b. 소뇌와 같이 아밀로이드 섭취가 없거나 매우 낮은 영역이라도 강도를 조절했을 때 컬러영상이 육안적으로 확인되어야 한다.</p> <p>c. 최대섭취의 50% 이상의 섭취를 보이는 영역을 강도에 따라 5개 이상의 서로 다른 컬러로 구분할 수 있어야 한다.</p> <p>영상 해석</p> <p>이 약의 영상은 플로라프로놀(18F)를 이용한 PET 영상 해석을 말하며 오직 훈련된 판독 전문가가 해석해야 한다. 이 약의 영상해석의 목적은 임상진단이 아닌, 뇌의 베타 아밀로이드 신경반 유무를 추정하는 것으로, 임상 진단을 하는 것은 아니다. 영상해석은 환자의 임상 특징과 상관없이 수행되며, 영상 특징을 인식하는 것이다.</p> <p>1) 영상의 양성/음성 판정은 대뇌피질의 회백질(cerebral cortical grey matter)과 백질(white matter)의 방사성의약품 섭취 정도를 기준으로 평가한다. 이 때, 임상정보 또는</p> |
|--|--|---|

| | | |
|----------|-------------|--|
| | | <p>소뇌에서의 신호 흡수는 영상 해석에 반영하지 않는다.</p> <p>2) 가로영상에서 대뇌의 아래쪽부터 위로 올라가면서 대뇌피질의 회백질과 백질의 섬취정도차이를 육안적으로 비교하여, 다음의 기준에 따라 음성스캔 또는 양성스캔으로 평가한다.</p> <p>-음성스캔은 대뇌피질의 모든 영역에서 회백질의 섬취정도가 백질의 섬취정도보다 낮아서 회백질-백질의 경계가 관찰되는 경우로 정의한다.</p> <p>다만, 음성스캔은 다음과 같은 특징을 보일 수 있다.</p> <p>a. 전두엽 (frontal lobe)과 두정엽 (parietal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)가 명확히 보인다. 또는</p> <p>b. 후두엽 (occipital lobe)과 측두엽 (temporal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)가 명확히 보인다. 또는</p> <p>c. 전두엽의 백질 섬취로 인해 손가락모양이 보인다.</p> <p>-양성스캔은 대뇌피질의 회백질 중 1곳 이상에서 인접한 백질과 비교하여 같거나 높은 섬취영역이 있는 경우로 정의한다.</p> <p>다만, 양성스캔은 다음과 같은 특징을 보일 수 있다.</p> <p>a. 전두엽 (frontal lobe)과 두정엽 (parietal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)를 확인하기 어렵다. 또는</p> <p>b. 후두엽 (occipital lobe)과 측두엽 (temporal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract) 를 확인하기 어렵다. 또는</p> <p>c. 내측 두정엽 (medial parietal lobe, precuneus)의 회백질 섬취가 증가되었다.</p> |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2018.02.02 |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 |
| | 허가조건 | 붙임 참조 |
| 국외 허가현황 | | 해당없음 |

| | | | |
|----------------------|-------------------------|--------------------|--|
| 허가부서 | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 송주경 주무관, 이윤숙 연구관, 최영주 과장 |
| 심사부서 | 종양약품과 | 심사담당자 | (안유) 전설희 주무관, 윤경은 연구관, 오호정 과장 *통계: 박봉서 주무관 (기시) 하성진 심사관, 윤경은 연구관, 오호정 과장 |
| GMP* 평가부서 | 부산지방식품의약품안전청 의료제품안전과 | GMP 담당자 | 김태원 주무관, 김용훈 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 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.

알츠하이머병(Alzheimer's disease) 또는 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌 베타 아밀로이드 신경반의 유·무를 추정하여 임상평가의 보조진단으로 사용한다.

이 약은 임상학적 평가와 함께 사용해야 한다.

PET 검사의 음성스캔(negative scan)은 베타 아밀로이드 신경반이 희박하거나 없을 것으로 추정할 수 있으며, 양성스캔(positive scan)은 베타 아밀로이드 신경반이 있을 것으로 추정할 수 있다. (음성스캔과 양성스캔의 판정기준은 용법·용량을 참고) 이는 알츠하이머병의 신경병리학적 진단과 일치하는 것은 아니다.

이 약에 의한 PET 영상의 민감도와 특이도는 임상진단을 기준으로 평가되었다.

베타 아밀로이드 신경반은 정상 인지능력을 가진 고령자와 알츠하이머병 또는 다른 유형의 신경성 장애(루이 소체성 치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 이를 유의하며 이 약에 의한 검사는 다른 진단검사의 보조진단으로 사용되어야 한다.

사용제한

회백질 내 베타 아밀로이드 신경반은 증상 없는 노인과 알츠하이머병 및 다른 유형의 신경성 장애(루이 소체성 치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 알츠하이머병 및 다른 인지장애를 독립적으로 진단할 수 없다.

다음 사항들에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다:

- 치매나 다른 신경계질환의 발생 진행 예측
- 치료에 대한 반응 모니터링

타우 단백질 등 아밀로이드 신경반 외 다른 물질과의 반응은 예측할 수 없다.

○ 용법·용량

신경퇴행성 질환 관련 경험이 있는 임상외과가 이 약을 이용한 PET 스캔을 다뤄야 한다.

이 약의 영상은 플로라프로놀(18F)을 이용한 PET 영상 해석을 말하며 이것은 오직 훈련된 판독 전문가가 해석해야 한다. 이 약을 포함한 방사성의약품은 방사성핵종 사용을 허가해주는 권한을 가진 정부기관에 의해 승인된 적절한 교육 및 경험(방사성핵종(radionuclides)의 안전한 사용 및 취급에 대한 경험)이 있는 의사에 의해서만, 또는 해당 의사의 감독 하에 사용되어야 한다.

투여량

플로라프로놀(18F) 370 MBq(10 mCi)에 해당하는 용량을 정맥 주사한다.

투여방법

이 약은 정맥주사로 단회투여한다. 최적 투여 속도와 안전한 상한 투여량 및 반복투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 투여 후 생리식염수 (9 mg/mL, 0.9%) 약 5~10 mL로 관류(flushing)한다. 이 약의 투여량이 0.5 ~ 1 mL일 경우 약 1 mL 용량의 주사기를 사용하며 생리식염수로 관류(flushing)한다.

이 약의 혈관 외 유출(extravasation)을 피하기 위해서 반드시 정맥내로 주사해야 한다.

최종 투여환자(제조시간으로부터 장시간 경과한 약을 투여 받는)에 대한 최종 투여량은 적절한 붕괴상수를 사용하여 합성 후 시간(End of synthesis, EOS)으로부터 계산되어야 한다.

이 약은 희석하여 사용하지 않는다.

<플루오르(18F)의 반감기 : 110분>

110분>

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

영상획득

이 약 370 MBq(10 mCi)를 정맥 주사한 후 30분부터 30분간 PET/CT 영상을 획득한다.

PET 영상의 게시 (Image Display)

- 1) 영상은 판독전용 워크스테이션에서 판독한다.
- 2) 영상의 판독은 가로영상(axial image)를 기준으로 하되, 관상영상(coronal image)과 시상영상(sagittal image)을 판독에 참고한다.
- 3) 시상영상에서 anterior commissure-posterior commissure line (AC-PC line)이 수평이 되도록 영상을 설정한다.
- 4) 가로영상(axial image)과 관상영상(coronal image)은 양측 대뇌반구가 대칭을 이루도록 설정한다.
- 5) 컬러스케일인 spectrum을 기준스케일로 이용하여 판독하되, 다른 컬러스케일(예: rainbow, hot metal 등)을 판독에 참고할 수 있다. spectrum을 포함하여 판독에 이용하는 컬러스케일은 다음 세 가지 조건을 모두 만족해야 하며 spectrum이 이 기준을 만족하지 못하면 다른 컬러스케일을 선택할 수 있다. 이상의 컬러스케일 이외에도 단색스케일(예: grey scale 등)을 판독에 참고할 수 있다.
 - a. 교뇌(pons)보다 높거나 낮은 강도의 섭취영역을 구별할 수 있어야 한다.
 - b. 소뇌와 같이 아밀로이드 섭취가 없거나 매우 낮은 영역이라도 강도를 조절했을 때 컬러영상이 육안적으로 확인되어야 한다.
 - c. 최대섭취의 50% 이상의 섭취를 보이는 영역을 강도에 따라 5개 이상의 서로 다른 컬러로 구분할 수 있어야 한다.

영상 해석

이 약의 영상은 플로라프로놀(18F)를 이용한 PET 영상 해석을 말하며 오직 훈련된 판독 전문가가 해석해야 한다. 이 약의 영상해석의 목적은 임상진단이 아닌, 뇌의 베타 아밀로이드 신경반 유무를 추정하는 것으로, 임상 진단을 하는 것은 아니다. 영상해석은 환자의 임상 특징과 상관없이 수행되며, 영상 특징을 인식하는 것이다.

- 1) 영상의 양성/음성 판정은 대뇌피질의 회백질(cerebral cortical grey matter)과 백질(white matter)의 방사성의약품 섭취 정도를 기준으로 평가한다. 이 때, 임상정보 또는 소뇌에서의 신호 흡수는 영상 해석에 반영하지 않는다.
- 2) 가로영상에서 대뇌의 아래쪽부터 위로 올라가면서 대뇌피질의 회백질과 백질의 섭취정도차이를 육안적으로 비교하여, 다음의 기준에 따라 음성스캔 또는 양성스캔으로 평가한다.
-음성스캔은 대뇌피질의 모든 영역에서 회백질의 섭취정도가 백질의 섭취정도보다 낮아서 회백질-백질의 경계가 관찰되는 경우로 정의한다.

다만, 음성스캔은 다음과 같은 특징을 보일 수 있다.

- a. 전두엽 (frontal lobe)과 두정엽 (parietal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)가 명확히 보인다. 또는
- b. 후두엽 (occipital lobe)과 측두엽 (temporal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)가 명확히 보인다. 또는
- c. 전두엽의 백질 섭취로 인해 손가락모양이 보인다.

-양성스캔은 대뇌피질의 회백질 중 1곳 이상에서 인접한 백질과 비교하여 같거나 높은 섭취영역이 있는 경우로 정의한다.

다만, 양성스캔은 다음과 같은 특징을 보일 수 있다.

- a. 전두엽 (frontal lobe)과 두정엽 (parietal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)를 확인하기 어렵다. 또는
- b. 후두엽 (occipital lobe)과 측두엽 (temporal lobe)을 연결하는 백질 신경로 (white matter tract)를 확인하기 어렵다. 또는
- c. 내측 두정엽 (medial parietal lobe, precuneus)의 회백질 섭취가 증가되었다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제에 대해 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

총 105명을 대상으로 한 3상 임상시험결과, 6명(5.71%)에서 6건의 이상반응이 발생하였다. 오심, 구토, 걸음걸이 이상, 발열, 등 통증, 어지러움 각각 1건씩 발생하였으며 모두 경증 또는 중등증이었다. 모두 이 약과 인과관계가 없었으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았다.

3. 일반적 주의

- 1) 진단상의 유의성이 피폭에 의한 불이익을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하고, 투여량은 최소한도로 한다.
- 2) 이 약은 방사능활성제물이므로 방사능 노출에 대해 주의하여 다루어야 하며, 방사능에 노출되는 환자 및 의료를 안전하게 보호해야 한다.
- 3) 전리방사선에 노출되면 암 및 유전적 결함이 발생할 가능성이 있다. 핵의학의 진단적 사용 방사능량은 대부분 20mSv 이하로 적으며 이상반응은 드물다. 반면에 치료용량의 방사능을 사용하면 암과 돌연변이가 발생할 수 있다.
- 4) 방사성의약품은 방사성 핵종의 사용 및 취급 허가가 있는 사람에 의해서만 사용될 수 있다. 방사성의약품의 수령, 보관, 사용, 이동과 폐기 등은 관련법규 또는 규정에 따른다.
- 5) 방사성의약품은 방사선학적 안전과 약학적 품질요건을 모두 만족하는 방법으로 사용자가 조제한다.
- 6) 주입 후 24시간 동안 유아와 임산부에 접촉이 제한되어야 한다.
- 7) 이 약은 10%(v/v) 에탄올을 함유하고 있으므로 간부전 환자 및 간질 환자 투여 시 주의해야 한다.

8) 이 약은 아황산수소나트륨이 함유되어 있으므로 아황산 아나필락시스와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식 발작을 일으킬 수 있다. 일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

9) 영상 판독 시 주의사항: 뇌 베타 아밀로이드 신경반의 유무를 추정하기 위해 이 약의 PET 영상을 사용하는 동안 오류가 발생할 수 있다. 영상 해석은 환자의 임상 정보와 별도로 수행된다. 이 약의 영상 해석에서 있어서 임상 정보의 사용은 평가되지 않았으며, 임상정보는 이 약의 영상 해석에 오류를 초래할 수 있다. 움직임에 의한 잡음은 영상을 왜곡할 수 있다. 이 약의 스캔 결과는 영상 획득 시점에서의 뇌 베타 아밀로이드 신경반의 유무 추정만 나타내며, 음성스캔 결과는 향후 뇌 베타 아밀로이드 신경반 발현을 배제하는 것은 아니다.

4. 상호작용

환자 대상으로 약물상호작용연구는 수행되지 않았으며, 생체 내에서의 약물상호작용연구는 수행되지 않았다. 병용투여약물은 이 약의 영상 결과에 영향을 미칠 수도 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부에 대한 어떠한 연구도 수행되지 않았다. 임부에게 투여 시 이 약이 태아에게 해를 끼칠 수 있는지 혹은 생식능력에 영향을 미칠 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약에 대한 동물에서의 생식독성 시험은 수행되지 않았다. 이 약을 포함한 모든 방사성의약품은 태아에게 해를 끼칠 수 있는 가능성이 있다. 태아의 손상가능성은 태아 발달 단계와 방사성의약품의 투여량 정도에 따라 달라진다. 이 약은 반드시 필요한 경우에만 임부에게 제공 되어야 한다. 임신가능성이 있는 여성에게 투여하기 전 임신상태를 확인한다.

2) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려진 바 없다. 많은 약들이 모유로 분비되며 수유 중인 유아에게 이 약으로 인한 방사선 노출 위험 때문에, 수유부에서의 사용을 피하거나 이 약에 노출 후 24 시간(F18 동위원소에 대한 방사성 붕괴 반감기의 10배 이상)동안 일시적으로 수유를 중단해야 한다.

주입 후 24시간 동안은 유아와의 접촉이 제한되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서 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. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여의 임상 결과는 보고되지 않았다. 이 약의 과량 투여 시 환자에게 흡수된 방사선량을 최소화하기 위해 수분공급 및 잦은 배뇨, 배변을 권장하여 방사성핵종의 배설을 증가하도록 한다. 환자에게서 제거된 방사능에 의해 오염되지 않도록 주의하여야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의

이 약은 방사성의약품으로 밀봉용기에 담아 방사능 납 차폐용기 내에서 실온 보관한다.

10. 적용상의 주의

- 1) 이 약의 혈관 외 유출(extravasation)을 피하기 위해서 반드시 정맥내로 주사해야 한다.(투여방법은 용법용량을 참고)
- 2) 이 약을 다룰 때는 효율적인 차폐 등을 통한 적절한 안전을 통해 환자, 이를 다루는 근로자, 작업자 및 다른 사람에게 방사선이 노출되지 않도록 위험을 최소화한다.

11. 기타

1) 환자 상담 정보

- ① 방광에 대한 방사선 흡수선량을 최소화하기 위해 이 약을 정맥 투여하기 전후 수시간 동안은 자주 방광을 비울 수 있도록 수분섭취를 늘리고, 투여 후 첫 24시간 동안 배뇨를 자주 하도록 지시한다.
- ② 환자 자신과 주변사람들에 대한 방사선 피폭을 최소화하기 위해, 환자는 이 약을 투여 후 12시간 동안 수세식 화장실의 변기를 이용하여 배뇨하며, 배뇨한 후에는 여러 번 물을 내리도록 하고, 소변이나 대변을 본 후에는 철저히 손을 씻어 방사성 오염을 방지하여야 한다. 만약에 혈액, 소변, 대변으로 옷이 오염되는 경우에는 분리하여 세척하도록 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 알츠하이머 치매의 병리학적 원인으로 알려진 베타 아밀로이드 신경반에 결합하는 물질로 PET 영상 추적자(PET imaging tracer)이다.

① 시험관내 시험(In vitro study)

알츠하이머환자 뇌의 세포분쇄액(homogenate)을 이용한 베타 아밀로이드 신경반에 대한 결합력 (IC50)은 14 nM로 나타났다.

② 체외 시험(Ex vivo study)

베타 아밀로이드 신경반에 대한 선택적 표지 능력을 확인하기 위해 알츠하이머환자와 정상인에 대해 방사선사진법(autoradiography) 연구를 진행하였다. 정상인의 뇌 조직에는 이 약과의 결합이 관찰되지 않는 반면, 알츠하이머환자 뇌 조직 중 아밀로이드 플라크가 밀집된 영역에서 이 약과의 결합 증가가 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

① 비임상 시험

마우스를 사용하여 이 약의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 평가하였다. 주사 후 1 분에는 간과 신장에 비교적 높은 농도로 이 약의 흡수가 확인되었고 시간이 경과됨에 따라 대사 및 배설기관인 장에서 농도가 상대적으로 증가하는 것을 확인하였다. 주사 직후 뇌 영역은 다른 장기보다 높은 농도를 보였고 시간이 경과됨에 따라 빠르게 소실되었다. 대사 시험 결과, 뇌 영역에서 대사체 비율이 낮게 관찰되었지만 혈장에서는 주사 후 시간이 경과함에 따라 대사체 비율이 상대적으로 증가하였고 뇨와 간에서는 주사 후 1분부터 빠른 대사로 인해 대사체 비율이 증가되어 나타났다. 확인된 주요 대사체는 isopropyl group의 hydroxyl기가 인산화된 phosphate 형태였다,

방사능량 측정을 통한 배설량은 주사 후 4시간까지 측정하였으며 투여량의 15%에 해당하는 방사능이 배설되었다. 자연적으로 배설되지 못하고 잔류된 뇨와 대변이 방광과 대장에 포집되어 있는 것이 확인되었다.

② 임상시험

총 10명의 시험대상자(정상인 5명과 알츠하이머치매 환자 5명)를 대상으로 시행하였다. 뇌 부위 MRI와 정합하여 PET/CT 영상에 6개의 관심영역(전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽, 백질, 소뇌)을 설정하였다. 뇌 각 관심영역에서 시간대별로 표준화섭취계수(SUV)를 측정하고 소뇌를 기준으로 SUV_R(standrdized uptake value ratio)을 계산하였다.

지표로 대뇌피질과 소뇌의 T_{max}(뇌부위 섭취가 최대가 되는 시간), C_{max}(최대 뇌부위 섭취 표준화계수) 및 T_{1/2}(C_{max}가 절반으로 감소하는데 걸리는 시간)를 산출하였다. 10 명 모두에서 T_{max} 는 5 분 이하이었고, 대뇌피질에 이 약 섭취를 보였던 치매환자 4 명의 대뇌피질 C_{max} 및 T_{1/2} (min)는 2.54±0.43 및 16.63±10.74 이었다. 정상인 5 명에서는 대뇌피질의 C_{max} 및 T_{1/2} (min)는 3.0±0.61 및 8.55±1.64 이었다.

3) 임상시험 정보

총 105명(알츠하이머치매 환자 53명, 비알츠하이머치매 환자 16명, 정상인 36명)을 대상으로 공개, 단회투여, 평가자 눈가림, 3상 임상시험을 수행하였다. 시험약은 10 ± 1 mCi (370 ± 37 MBq) 용량으로 단회 정맥투여하였다. 평가 시 독립된 평가자가 수행하였다. 이 약 PET 영상의 육안적 분석 시 진단 민감도는 90.6%(95% CI 82.7% ~ 98.4%), 진단 특이도는 84.6%(95% CI 74.8% ~ 94.4%)이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

남으로 차폐된 밀봉용기 : 원자력법령에 의함, 실온(1~30℃) 보관, 제조시간으로부터 10시간

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음(방사성의약품)

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제2항 (신약) <붙임 2 참조>

1. 신약
2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : (6년) 허가일 ~ 허가일+6년
2018.02.02. ~ 2024.02.01.
 - 재심사신청기간 : (3개월) 2024.02.02. ~ 2024.05.01.
3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-750, 2018.02.02)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 자문 안전명 : 품목허가 신청과 관련하여 임상시험 결과를 반영한 효능·효과(안)의 타당성 자문
 - 심의결과 : 효능·효과를 '아밀로이드 신경반의 유무 추정'으로 함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|------------|------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자 | 2016.09.12 | | | | 해당없음 |
| 보완요청 일자 | | 2016.12.12 | 2016.12.12 | 2016.11.23 | |
| 보완접수 일자 | | 2017.07.10 | 2017.07.10 | 2017.08.31 | |
| 보완요청 일자 | | | | 2017.09.05 | |
| 보완접수 일자 | | | | 2017.09.12 | |
| 최종처리 일자 | 2018.02.02 | | | | |

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)

- 제2조 제7호 [별표1] I. 신약 3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품 중 방사성의약품

| 구분 | 제출자료 | | 자료 번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|------|---|-------|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|--|
| | | | 3 | | | | 4 | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 | | | |
| | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | | | | 가 | 나 | |
| | | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | X | X | X | X | X | △ | △ | ○ | ○ | ○ | X | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | X | X | X | X | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | X | ○ | ○ | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.
- 신청 품목은 진단용 방사성의약품으로 제2조 제7호[별표1] 1.신약의 3.방사성의약품에 따라 검토하였으며 별첨 1에 따라 가교 면제함.
- ‘알츠하이머와 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 환자 대상으로 뇌 베타 아밀로이드 신경반 밀도의 방사성 양전자 단층촬영 영상 확인’하기 위하여 신청하였음.
 - 현재 알츠하이머 환자의 진단 시 베타 아밀로이드가 biomarker가 될 수 있다는 가설이 있으나 연구 중이며 확립되지 않았음. 신청 효능효과에서는 가설임을 고려하여 “임상학적 평가와 같이 사용하며, 음성스캔은 알츠하이머 진단과 일치하지 않는다.”라고 명시하고 있음
- 0 및 1상을 통하여 주입량, 방사선량, 판독시간을 설정하여 3상 시험에 적용하였음.
 - 0상 임상시험 투여용량은 5mCi이었으며, 1상 임상시험 투여용량은 10mCi이었음. 3상 임상시험에서는 10mCi를 투여하므로 임상사용례 있는 용량으로 타당하며 0, 1상 임상시험을 통하여 영상 획득시간은 30-40분 사이 획득한 영상에서 최적을 보였으므로 3상 시험의 영상획득시간을 주사 후 30분부터 30분으로 설정한 것은 타당
- 주요핵심임상시험은 3상 1편을 제출하였음.
 - 유효성 측면에서 3명의 독립적 맹검 판독자가 대뇌피질의 회색질 중 1곳 이상에서 인접한 백실질과 비교하여 같거나 높은 시험약물의 섭취영역이 있는 경우를 양성으로 평가하고 1곳도 없는 경우를 음성으로 평가하였음, 소뇌는 제외, 1차 평가변수인 민감도(예민도)와 특이도 측면에서 문헌 대조값과 비교하였을 때 비열등성을 입증하였음
 - 안전성 측면에서 시험약물은 약물과의 인과관계가 있는 이상반응을 나타내지 않았음
 - 방사선 조사량 관련하여 임상 0상에서 수행한 선량평가 결과를 토대로 평균 유효선량은 5.4 mSv 였으며 임상에서 허용되는 범위 안(20mSv)이었음
 - 효능효과 부여를 위한 중앙약사심의위원회 회의를 개최하였으며 회의 결과, ‘분포’의 경우 병리학적 일치여부가 요구되므로 ‘유무’의 추정으로 제한하도록 함
- 위해성 관리계획으로 시판 후 조사 계획을 제출하였음
 - 환자용 사용설명서, 보완사항이 반영된 안전사용보장조치(시판 후 조사계획서 포함) 제출
 - 의·약사 등 전문가용 설명자료(영상판독지침, 판독자 교육자료) 제출

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 알자뷰주사액(플로라프로놀(18F)액)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 방사성의약품(431)
- 약리작용 기전 : 뇌혈관에 침투해 β 아밀로이드에 강하게 결합

1.2. 기원 및 개발경위

- 아밀로이드 단백질에 선택적으로 결합하는 구조적 성격을 갖기 때문에 알츠하이머 치매진단에 대한 임상적 유용성이 기대됨
- 마이크로도즈 0상 임상시험에서는 알츠하이머 치매환자의 뇌조직에 선택적으로 결합하는 결과를 확인할 수 있었음
- 임상1상에서는 정상인(n=5) 및 알츠하이머치매환자(n=5) 총 10명을 대상으로 뇌부위 PET 영상 결과를 획득함
- 임상3상에 진입하여 2015년 06월 30일(최초 대상자 방문일)부터 2016년 02월 03일(마지막 대상자 완료일)까지 연구가 이루어졌으며 총 105명을 대상자에게 임상시험이 시행됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 우리나라의 2012년 전국치매 역학조사 결과, 치매 환자수는 54만명으로 추정되고 향후 인구 고령화로인해 급격히 증가하여 2020년 84만명, 2030년 127만명, 2050년에는 271만명으로 추산되고 있다. 또한 이로 인한 사회적 비용 역시 2050년에는 43조 2천억원으로 급증할 것으로 전망된다.
- 하지만 치매는 뇌질환의 특징상 신경학적 검사와 인지기능 평가를 통해서 진단하게 되고 이러한 진단법의 정확도는 70% 내외로 알려져 있다. 보다 정확한 방법으로는 뇌조직의 생검이 있으나 이는 현실적으로 불가능하다.
- 국외에서 보고된 근거 문헌을 종합하면 치매의 70% 정도가 알츠하이머 치매와 연관 있으며 다국적제약회사와 연구단체들이 전세계적으로 알츠하이머 치매의 임상진단 정확도를 극복하기 위해 아밀로이드PET에 대해 연구를 집중하고 있다. 아밀로이드는 cerebral plaque와 neurofibrillary tangle로 구성된 실과 같은 형태의 단백질로 알츠하이머 치매 환자의 뇌에서 발견된다. 따라서 이에 대한 선택적인 감별이 가능하다면 알츠하이머 치매 진단에 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

| 뉴라체크 주사 | 비자밀 주사 | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|--------|----|--------|-------|--------|----|--------|----|-------|------|-------|
| <input type="checkbox"/> • 신경계(혼하지 않계): 작열감, 두통, 신경통, 수전증 <input type="checkbox"/> • 혈관계(혼하지 않계): 홍조, 혈중, 저혈압 <input type="checkbox"/> • 위장관계(혼하지 않계): 설사, 메스꺼움 <input type="checkbox"/> • 간 및 담도계(혼하지 않계): 간 기능 이상 <input type="checkbox"/> • 피부 및 피하조직(혼하지 않계): 다한증, 발진, 독성 피부 발진 <input type="checkbox"/> • 골격근 및 결합조직계(혼하지 않계): 사지 불편, 말단부 통증 | <p>표 1. 임상시험에서 보고된 이상반응(n=761)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>이상반응</th> <th>환자수(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>홍조</td> <td>16(2%)</td> </tr> <tr> <td>혈압 상승</td> <td>13(2%)</td> </tr> <tr> <td>두통</td> <td>10(1%)</td> </tr> <tr> <td>오심</td> <td>8(1%)</td> </tr> <tr> <td>아지리움</td> <td>8(1%)</td> </tr> </tbody> </table> | 이상반응 | 환자수(%) | 홍조 | 16(2%) | 혈압 상승 | 13(2%) | 두통 | 10(1%) | 오심 | 8(1%) | 아지리움 | 8(1%) |
| 이상반응 | 환자수(%) | | | | | | | | | | | | |
| 홍조 | 16(2%) | | | | | | | | | | | | |
| 혈압 상승 | 13(2%) | | | | | | | | | | | | |
| 두통 | 10(1%) | | | | | | | | | | | | |
| 오심 | 8(1%) | | | | | | | | | | | | |
| 아지리움 | 8(1%) | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| <p>□ • 전신 이상 및 투여 부위 증상</p> <ul style="list-style-type: none"> - 흔하게: 주사부위자극 및 통증 - 흔하지 않게: 홍반, 카테터 부위 통증, 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 혈종, 주사부위 작열감, 바늘삽입부위의 통증, 혈관침습부위 통증, 피로, 작열감, 발열 <p>□ • 기타</p> <ul style="list-style-type: none"> - 혈중크레아티닌 증가(흔하지 않게) <p>전리 방사선에 노출되는 것은 암 유발 및 유전적 결함의 발생 가능성이 있다. 진단 플로르베타벤(18F) 300 MBq의 최대 권장 방사능이 투여될 때 유효선량이 5.8 mSv 정도이므로, 이러한 이상반응들은 낮은 확률로 발생할 수 있다.</p> | |
|---|--|

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 수행 중인 주요 임상시험 목록

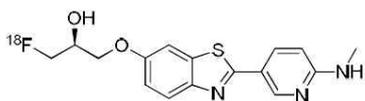
| 시험제목 | 단계 | 대상자수(국내) 단위:명 | 비고 |
|--|----|------------------|----|
| 알츠하이머 치매 진단용 [18F]FC119S 방사성의약품 약물동태 평가 마이크로도징 임상시험 | 0상 | 9 | |
| 알츠하이머 치매 진단용 [18F]FC119S 방사성의약품의 안전성과 약물동태학적 특성을 평가하기 위한 1 상 임상시험 | 1상 | 10 | |
| 치매 보조진단자료로서 [18F]FC119S PET의 임상적 유용성 평가를 위한 공개, 단회, 평가자 눈가림, 3상 임상시험 | 3상 | 105 | |

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Florapronol(18F); 2-[2-(N-monomethyl)aminopyridine-6-yl]-6-[(S)-3-[¹⁸F]fluoro-2-hydroxypropoxy]benzothiazole
- 분자식 : C₁₆H₁₆¹⁸FN₃O₂S (MW 332.38)
- 구조식



2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 무수에탄올주, 생리식염주사액, 아스코르브산주사액

2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> |
| 제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보관조건(-20℃ 이하에서)에서 순도시험을 12개월간 실시하여 기준에 적합함을 확인하였음.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험(0hr, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr), 가혹시험(pH1, 7, 9, 11, 13에서 0, 5, 10hr, 온도 50℃, 70℃에서 0, 5, 10hr) 안정성시험자료 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 남으로 차폐된 밀봉용기 : 원자력법령에 의함, 실온(1~30℃) 보관, 제조시간으로부터 10시간

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 제품에 대하여 제출된 장기보존시험(0hr, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr) 및 가혹시험(pH1, 7, 9, 11, 13에서 0, 5, 10hr, 온도 50℃, 70℃에서 0, 5, 10hr) 안정성시험자료는 적합하므로, 신청한 사용기간은 인정가능함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여독성시험자료 제출

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

I) 랫트

- 방사성동위원소가 표지되지 않은 FC-119S를 가지고 실시하였다.
- 본 시험에서 시험물질 FC-119S를 0, 0.21, 0.63 및 1.88 mg/kg/4 mL으로 군당 10마리 (암, 수 각각 5마리)에 단회 정맥투여한 후 사망률, 일반증상, 체중 및 부검소견을 관찰하여 부형제 대조군과 비교하였으며, 그 결과는 다음과 같다.
 1. 사망동물 관찰 결과, 1.88 mg/kg 투여군에서 투여직후 수컷 1례가 사망하였다.
 2. 일반증상 관찰 결과, 1.88 mg/kg 투여군 암수모두에서 투여직후 복와위, 생기저하, 혈떡거림 및 혼미가 관찰되었다.
 3. 체중변화 관찰 결과, 시험물질 투여와 관련된 체중변화의 이상은 관찰되지 않았다.
 4. 부검소견결과, 시험물질 투여와 관련된 체중변화의 이상은 관찰되지 않았다.
- 본 시험물질의 랫트에 있어서 수컷의 반수 치사량은 2.21 mg/kg (95% 신뢰한계)으로 산출되었으며, 암컷의 개략 치사량은 1.88 mg/kg을 상회하는 것으로 판단하였다.

II) 비글견

- FC-119S를 beagle dog에 dose escalating 투여법을 이용하여 단회 정맥투여 하였을 때 나타나는 독성을 조사하기 위하여 수행되었다.
- 시험물질을 0.00094 및 0.0094 mg/kg/day의 용량으로 투여하는 시험물질 투여군을 설정하여 군당 암, 수 각1마리에 단회 정맥내투여(1차)한 결과, 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 약 2일간의 회복기간을 둔 후 0.047 및 0.094 mg/kg의 용량으로 재투여 (2차) 하였다. 시험물질 투여한 후 2주간의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 부검소견을 관찰하였으며, 그 결과는 다음과 같다.
 1. 본 시험에서 사망동물은 관찰되지 않았다.
 2. 일반증상 관찰결과, 시험물질 투여와 관련된 일반증상이 관찰되지 않았다.
 3. 체중변화 결과, 시험물질 투여와 관련된 일반증상이 관찰되지 않았다.
 4. 부검소견 관찰결과, 시험물질 투여와 관련된 이상소견은 관찰되지 않았다.
- 본 시험 조건 하에서 최소치사량 (MLD, minimum lethal dose)은 암, 수 모두 0.094 mg/kg (임상예정용량의 1,000배)를 상회하는 것으로 판단하였다.

human 예정 용량을 고려할 때 1,000배 이상을 투여하여도 랫트 및 beagle dog에서 이상증상이 관찰되지 않음에 따라 안전성을 확보할 수 있었으며, 이러한 결과는 ADME 실험에서도 동일한 결과를 얻었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 진단용 방사성의약품으로 제2조 제7호[별표1] 1.신약의 3.방사성의약품에 따라 검토하였을 때 단회투여독성 시험자료 제출이 요구됨

- 제출한 자료에서 rat, 비글견에서 독성을 나타낸 용량은 임상용량 1000배 이상을 상회하는 용량인 것으로 나타남

본 임상시험에서 임상시험용의약품인 [18F]FC119S의 투여량은 10mCi를 주사하였다. 투여량에 대한 근거는 기존 문헌, 기초자료 또는 비임상시험에서 산출된 자료를 토대로 산정하였으며, 특히 방사선의약품의 경우 인체에 노출되는 방사능량을 기준으로 하였다.

선행적으로 실시한 [18F]FC119S 마이크로도즈 임상시험(임상시험계획승인번호 : 12023)에서는 [18F]FDG의 표준주사량과 동일하게 투여량을 설정하고자 [18F]FC119S 5mCi를 투여하였으나, 240분까지의 약물동태학적 평가 및 대사체 비율분석을 위해 10mCi로 용량을 증가시켜 본 임상시험을 계획하게 되었다. 인체에 노출되는 정도를 환산하기 위해 비임상시험 결과를 살펴보면 FC119S Cold compound를 설치류(랫트)에 투여한 단회독성평가에서 NOAEL(non observation adverse effect level)은 0.63mg/kg으로 판정되었고, 이는 인체에 적용했을 경우 평균체중을 60kg으로 가정하였을 때, 38mg이 된다. 이것을 FC119S의 양으로 환산하기 위해서 비방사능값(specific activity)을 이용하게 되고 [18F]FC119S의 분자량 332g/mol을 통해 산출된 비방사능값은 2196.13mCi/μmol이었다. 이를 gram 단위로 환산하면 $2196.13\text{mCi}/\mu\text{mol} \times 1\mu\text{mol}/332\mu\text{g} = 6.61\text{mCi}/\mu\text{g}$ 이 되며, 이를 이용해서 환산하면 10mCi 투여량은 약 1.5μg이 되며 NOAEL 값의 4/10,000이 되었다.

또한 앞서 기술한 이전에 수행된 임상 0 상에서의 선량평가결과에 근거하면 [18F]FC119S 10mCi 의 정맥주사로 인한 전신피폭량은 5.4 mSv 수준이며, 프로토콜에서 뇌부위 PET/CT 가 3 회 필요하므로 PET/CT 의 CT 사용에 따른 피폭량이 1 회당 4 mSv 를 추가하면 총 17.4 mSv 가 추정되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험, 흡수분포대사배설시험,

5.2. 효력시험

- In vitro study

: FC119S 화합물의 Aβ amyloid에 대한 결합력을 측정하기 위해 알츠하이머 환자 뇌의 homogenate를 이용한 측정법을 사용하였다. 이는 국내의 Aβ amyloid 단백질을 이용한 측정법이 FC119S 화합물에 적당하지 않았기 때문에 독일 Bayer Healthcare 사에 의뢰하여 환자의 뇌를 이용한 방법을 적용하였다. Competition binding assay 측정 결

과 FC119S의 알츠하이머 환자 뇌의 homogenate에 대한 결합력 (IC50)이 14 nM로 매우 높은 결합력을 갖는 것으로 확인되었다. 참고로 Bayer Healthcare에서 개발중인 Florbetaben (AV-1, 임상승인-미국, 유럽)의 결합력은 같은 방법으로 같은 연구기관에서 측정했을 때 24 nM이었고, FC119S 화합물은 이보다 2배가량 우수한 결합력을 나타내었다. : FC119S 화합물이 선택적으로 알츠하이머 환자의 Aβ amyloid plaque에 표적하는지는 알아보기 위해 Bayer Healthcare 사에 ex vivo (autoradiography) 실험을 의뢰하였다. 정상인의 뇌조직에서는 [18F]FC119S화합물의 축적이 전혀 일어나지 않는 반면 알츠하이머 환자의 뇌조직에는 Aβ amyloid plaque이 많은 부분에 [18F]FC119S화합물의 축적이 선택적으로 이루어짐을 알수 있었다. 또한 cold FC119S을 처리하여 blocking 연구를 한 결과 같은 알츠하이머 환자의 뇌조직에 [18F]FC119S화합물의 축적이 blocking 되는 것을 확인할 수 있었다 (그림 1).

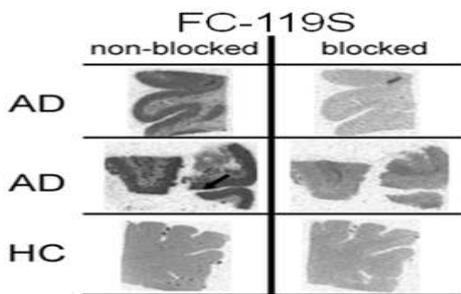


그림 1. Ex vivo Results of FC-119S with Inhibition Study

AD: Alzheimer's disease brain

HC: Healthy control brain

Blocking: 과량의 cold 물질을 사용.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계, 심혈관계, 호흡계에 미치는 영향 평가한 결과, 중추신경계, 호흡계 영향 없었으며, 심박수, 심전도, 혈압 및 hERG에 영향 없음.

| 시험종류 | | 시험계 | 투여 경로 | Study No. | GLP | 결과 |
|------|--|---|----------|-----------|-----|---|
| 신경계 | functional observation battery (FOB) stand-alone study | SD rat, 수컷 0, 0.001, 0.01, 1 mg/kg | iv | B14089 | ○ | 사망률, 체온, 체중증가, 기능관찰 종합평가 및 운동활성에 미치는 유의한 독성효과는 관찰되지 않았음 |
| 심혈관계 | hERG K+ current | hERG transfected HEK293 cells | in vitro | B14092 | ○ | 영향 없음 |
| | ECG | 의식있는 비글견 0.000094, 0.00094, 0.0094 mg/kg 군당 4마리 | iv | B14091 | ○ | -심전도 측정 및 심박수에 영향을 미치지 않았음 약물 관련 영향 없음 |
| 호흡기계 | plethysmography | SD rat, 수컷 0, 0.001, 0.01, 1 mg/kg | iv | B14090 | ○ | 약물 관련 영향 없음. |

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2), 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 먼저 absorption 및 distribution 실험은 서울아산병원 내에 있는 microPET 장비를 이용하여 얻은 영상을 이용하여 실시하였다. [18F]FC119S 0.1 mCi를 3일에 걸쳐서 세 마리의 마우스 각각 주사 후 주사 직후부터 2시간 까지 동적영상을 얻었다. 동적영상을 얻은 후 heart, cerebrum, cerebellum, bone, lung, liver gall bladder, kidney, blood에 관심영역을 설정하고 시간의 변화에 따른 방사능을 측정하여 시간-방사능 곡선을 얻었다. 이후 얻어진 자료를 가지고 각종 약리학적 상수를 구하였다. 다음의 (그림 4)에 [18F]FC-119S의 주사 직후 마우스에서의 microPET 영상이 있다. (그림 4)의 오른쪽 사진에서 볼 수 있듯이 [18F]FC-119S가 마우스의 brain 영역에 높은 섭취를 보인 것을 확인할 수 있다.

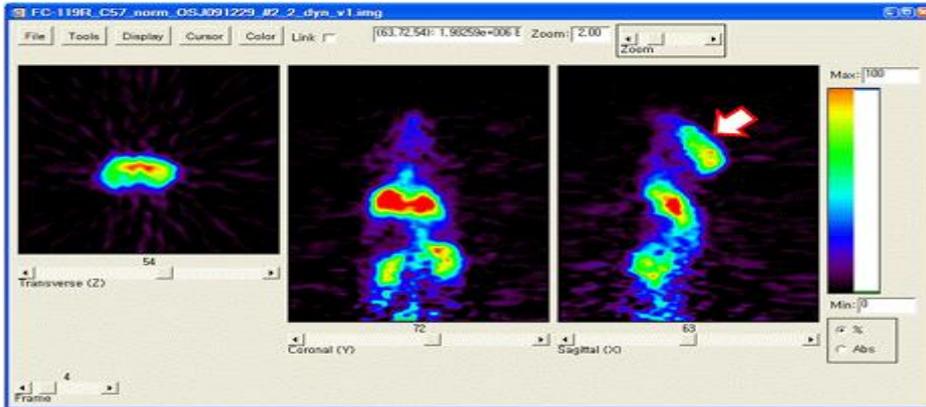


그림 4. [18F]FC-119S의 주사 직후의 microPET 영상

- 화살표 부분이 brain 영역이며 붉은색부분이 brain이다. 색이 진할수록 방사성의약품의 섭취가 높은 것을 의미하며, brain에 매우 높은 섭취가 있음을 확인할 수 있다. 그러나 이러한 brain 섭취는 매우 빠르게 소실되어 주사 후 두 시간째 영상을 보면 brain 영역에 배후 방사능이 거의 없이 매우 낮은 것을 영상에 확인할 수 있다. (그림 5)에서 보면 화살표 부분이 brain 영역이며, 주사 직후 영상과 비교하여 방사능이 거의 없음을 확인할 수 있다.

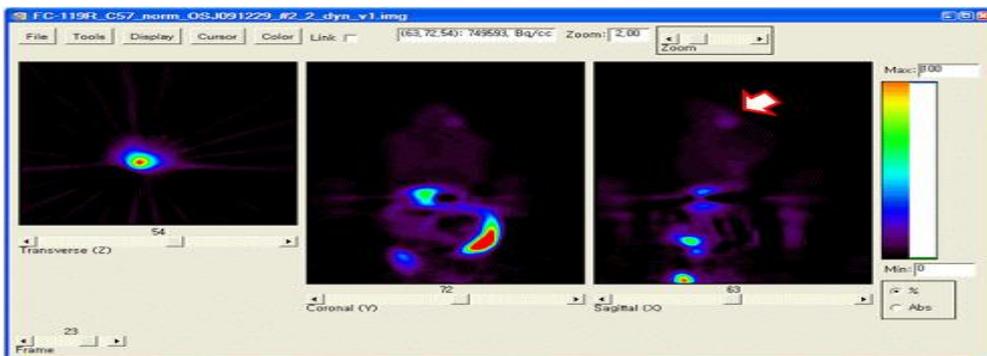


그림 5. [18F]FC-119S의 주사 후 2시간째 영상

- [18F]FC-119S는 알츠하이머 환자의 뇌에 존재하는 A β amyloid를 영상화하기 위한 방사성의약품이므로 뇌에 A β amyloid가 없는 정상 마우스에서 실험을 할 경우 뇌에 방사성의약품 섭취는 없어야 한다. 따라서 주사 직후에는 혈액의 흐름에 의하여 뇌 혈류를 따라 방사성의약품의 섭취가 발생하지만 이후 빠르게 소실되어 주사 후 2시간째에는 뇌에 방사성의약품 섭취가 없음을 확인할 수 있었으며, 이러한 영상으로부터 [18F]FC-119S가 알츠하이머 환자의 뇌에서 A β amyloid영상을 얻기 위한 후보물질로서 가능성이 있음을 확인할 수 있었다. 얻

어진 microPET 영상을 가지고 각각의장기(organ)별 시간-방사능 곡선을 구하였다. 다음의 (그림 6)에서 (그림 10)까지 heart, cerebrum, cerebellum, bone, lung, liverm gall bladder, kidney, blood의 시간-방사능 곡선의 그림이 있다.

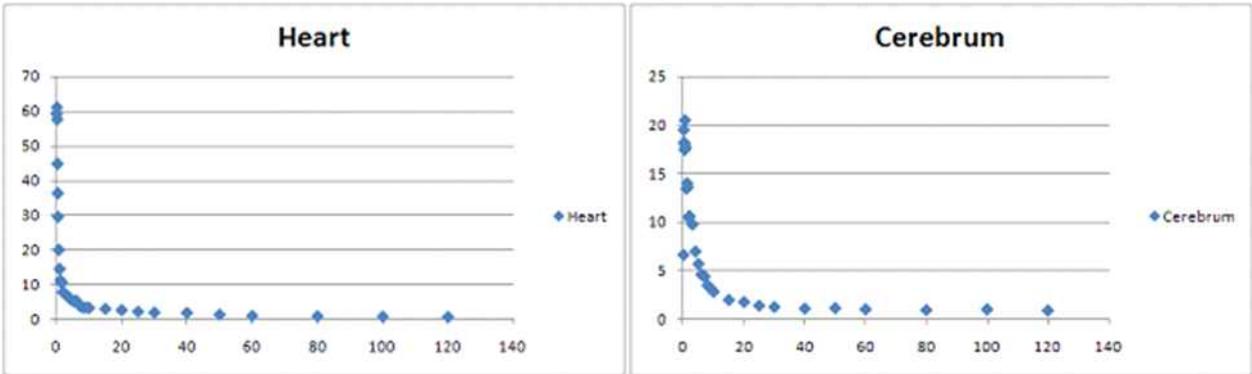


그림 6. . [18F]FC-119S의 heart와 cerebrum에서의 시간-방사능 곡선

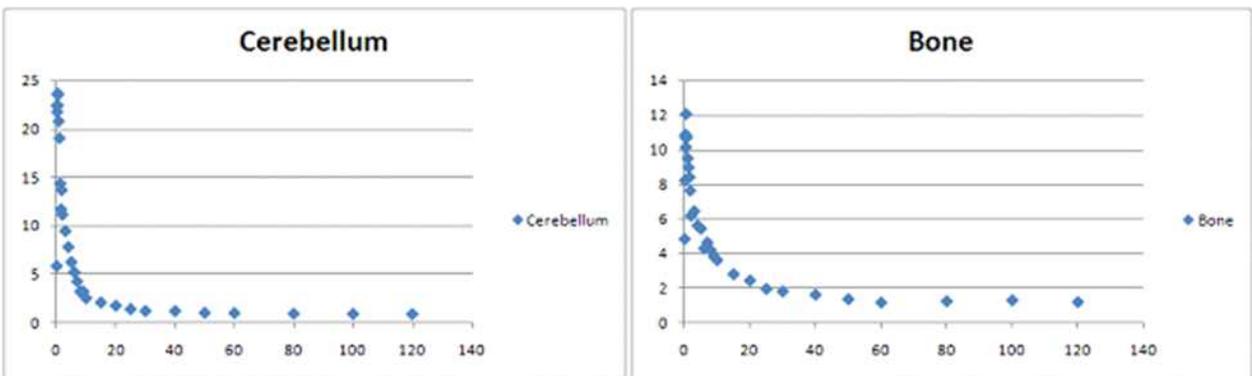


그림 7. [18F]FC-119S의 Cerebellum과 bone에서의 시간-방사능 곡선

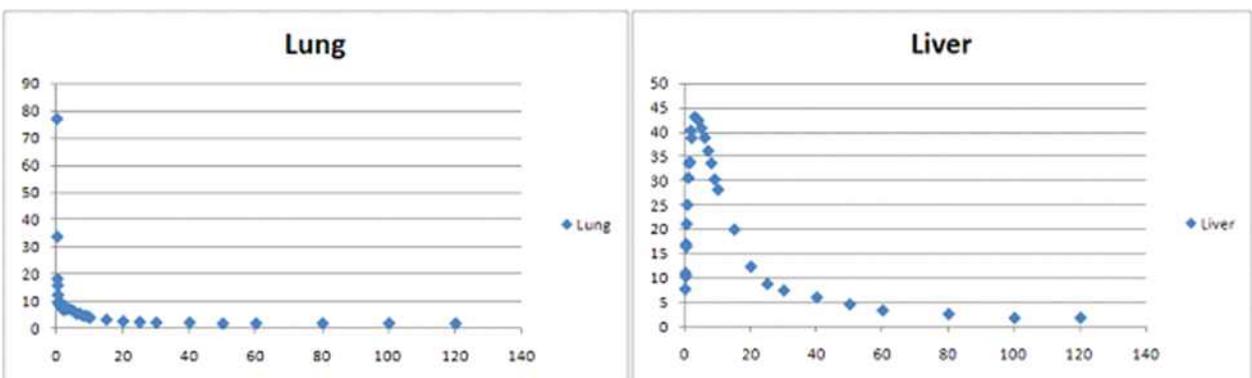


그림 8. [18F]FC-119S의 lung과 liver에서의 시간-방사능 곡선

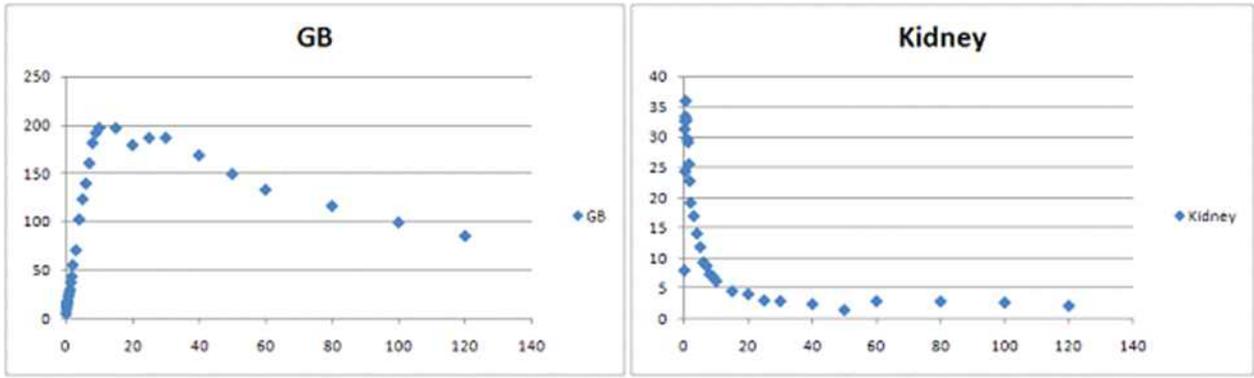


그림 9. [18F]FC-119S의 gall bladder와 kidney에서의 시간-방사능 곡선

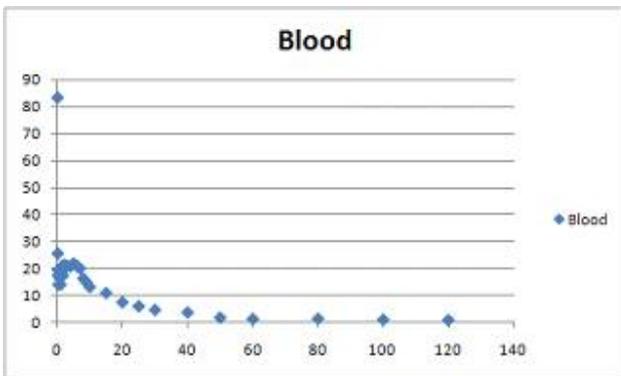


그림 10. [18F]FC-119S의 blood에서의 시간-방사능 곡선

- 배후 방사능의 기준이 될 수 있는 뇌의 cerebrum 및 cerebellum 영역과 혈액이 흐르는 heart와 blood 영역의 시간-방사능곡선을 보면 주사 직후 1-2분 경과시점에서부터 매우 빠르게 방사능 소실, 즉 장기에서 매우 빠른 방사능 소실이 발생함을 확인할 수 있다. 이러한 결과는 [18F]FC-119S를 알츠하이머병 환자에 주사 후 영상을 얻을 경우 불필요한 부분인 배후 방사능을 최소화할 수 있음을 예측할 수 있으므로 매우 우수한 결과라고 할 수 있다. 영상으로부터 얻어진 시간-방사능 곡선을 활용하여 [18F]FC-119S의 AUC, CL, T_{1/2}, T_{max}, C_{max} 상수를 각각 구하였으며, (표 2)에 이러한 상수 결과 값을 제시하였다.
- 앞부분에서 기술한 것과 같이 [18F]FC-119S는 뇌에 존재하는 Aβ amyloid를 영상화 하는 것이므로 brain 영역의 AUC와 C_{max}를 다른 장기와 비교해보면 낮은 결과 값을 가지는 것을 확인할 수 있다.

표 2. [18F]FC-119S의 장기별 약리학적 상수 결과 값

| | Heart | Lung | Liver | GB | Kidney | Bone | Muscle | Blood | Brain | |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | | | | | | cerebrum | cerebellum |
| AUC (kBq*min/cc) | 11095.0 ±2973.3 | 14836.2 ±4004.8 | 42283.1 ±18938.7 | 766846.9 ±525357.6 | 20795.5 ±11760.9 | 10594.4 ±1873.5 | 8560.9 ±1063.9 | 21675.7 ±5895.5 | 9349.7 ±2110.9 | 9814.4 ±2530.3 |
| CL (cc/min) | 0.45 ±0.11 | 0.34 ±0.1 | 0.13 ±0.05 | 0.01 ±0.01 | 0.27 ±0.12 | 0.46 ±0.07 | 0.56 ±0.07 | 0.23 ±0.07 | 0.53 ±0.1 | 0.51 ±0.11 |
| T _{1/2} (min) | 0.38 ±0.05 | 0.11 ±0.05 | 12.67 ±4.04 | 80.0 ±34.64 | 1.67 ±1.38 | 2.42 ±1.38 | 23.33 ±14.43 | 0.08 ±0.00 | 1.75 ±1.09 | 1.17 ±0.14 |
| T _{max} | 0.10 | 0.04 | 2.29 | 17.5 | 0.24 | 0.4 | 5.38 | 0.04 | 0.24 | 0.35 |

| (min) | ±0.05 | ±0.00 | ±0.36 | ±8.66 | ±0.13 | ±0.1 | ±3.68 | ±0.00 | ±0.19 | ±0.19 |
|------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| C _{max} | 3213.5 | 3732.7 | 2169.1 | 10076.8 | 2000.9 | 647.5 | 174.2 | 4058.5 | 1126.7 | 1260.0 |
| (kBq/cc) | ±1005.5 | ±723.1 | ±617.1 | ±5037.8 | ±232.0 | ±201.6 | ±40.7 | ±974.3 | ±7.4 | ±199.4 |

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

• FC-119S의 대사체 확인을 위하여 방사성동위원소가 표지되지 않은 FC-119S 50mg/kg를 정상 마우스에 주사하고 liver, plasma, urine 시료를 얻어서 LC-MS를 이용하여 대사체 구조 확인을 실시하였다. LC-MS는 퓨처캠 장비를 이용하여 얻었다. 다음의(그림 11)에 FC-119S주사 후 liver에서 얻은 시료에 대한 LC-MS HPLC chromatogram이 있다.

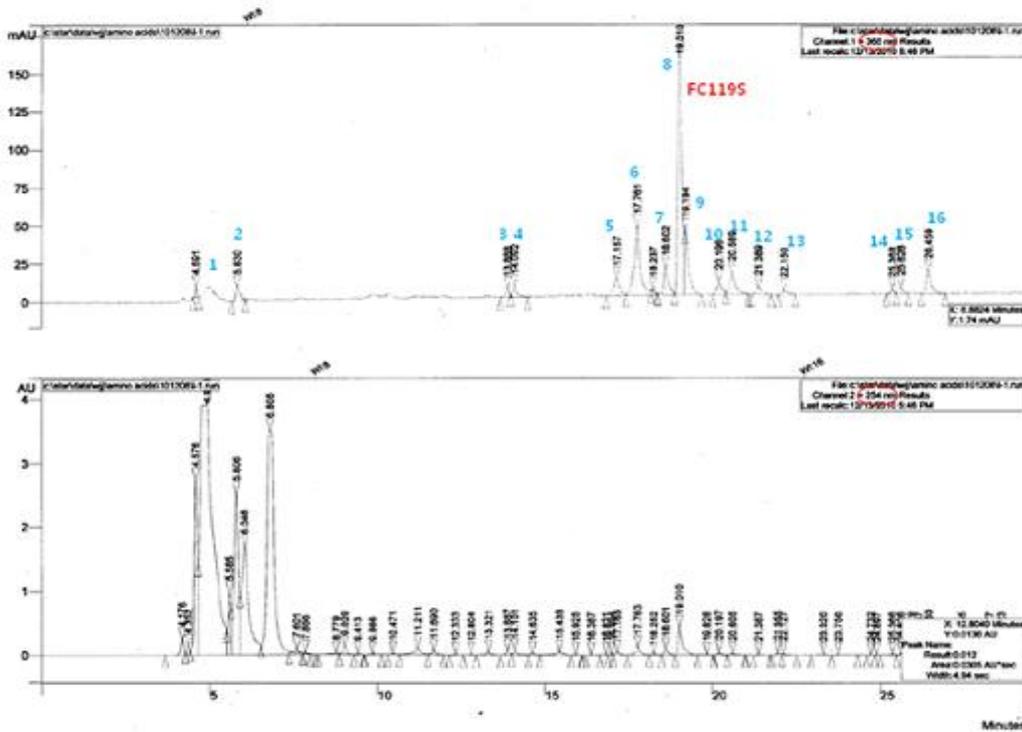


그림 11. FC-119S의 LC-MS chromatogram

상기 크로마토그램에서 1이 FC-119S의 대사체로 추정되는 피크이며, 이 피크를 보이는 대사체의 mass spectrum이 다음의 (그림 12)에 있다.

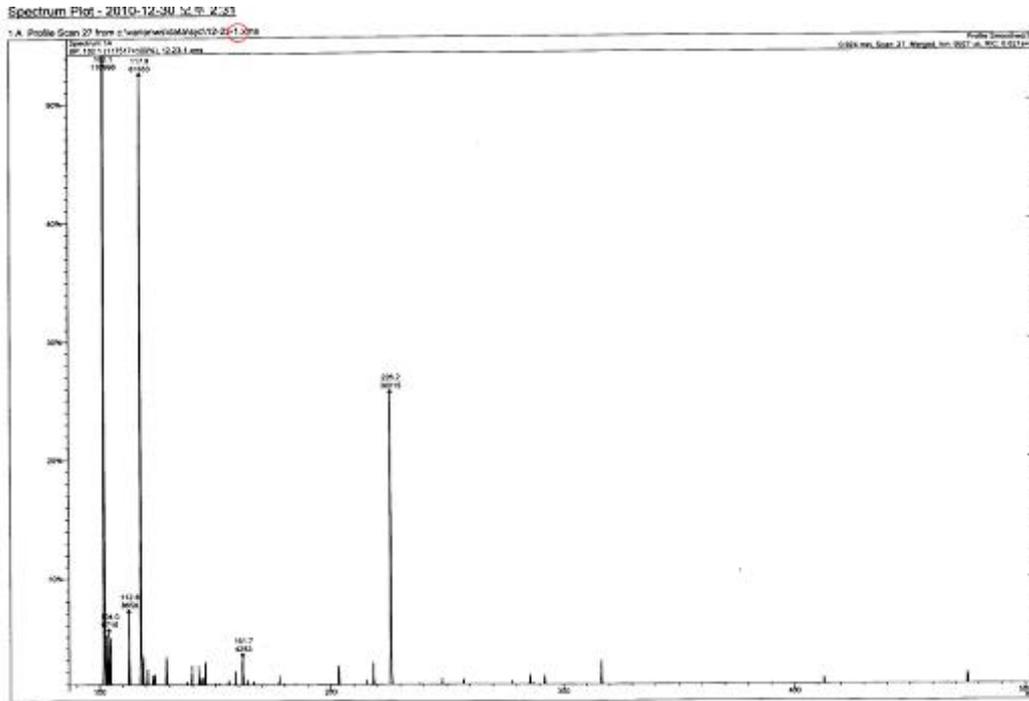


그림 12. 그림 11의 1번 피크에 해당하는 화합물의 mass spectrum

이 mass spectrum에서 추정할 때 대사체의 분자량은 413으로 얻어지며, 이러한 분자량을 가지는 대사체는 다음의 (그림 13)의 구조를 가질 것으로 예상된다. 즉, FC-119S의 isopropyl group의 hydroxy group이 인산화된 화합물이 대사체로 생성될 것으로 예상된다.

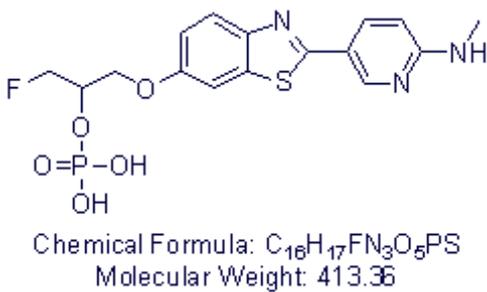


그림 13. FC-119S의 대사체 예상 구조

상기 대사체 외에 한 두가지의 추가적인 대사체가 발생할 수 있으나 F-18이 표지되지 않은 대사체는 확인이 불가능하므로 현재 단계에서 확인이 가능한 대사체는 (그림 13)의 대사체 한 가지가 확인이 가능한 대사체로 고려된다.

이러한 결과를 바탕으로 장상 마우스에 마우스당 1 mCi의 $[^{18}F]FC-119S$ 를 주사하여 plasma, urine, brain의 시료를 얻어서 대사체를 radioTLC를 이용하여 분석하였다. (그림 14)에서 (그림 16)까지 각각의 장기별 대사체 profile이 있다.

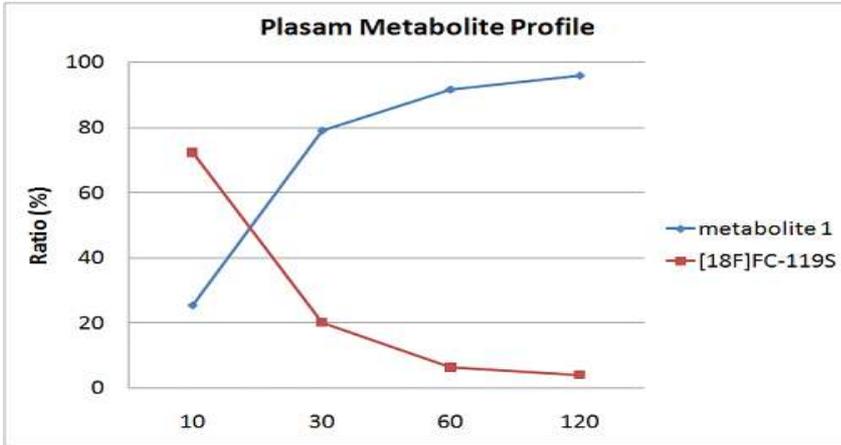


그림 14. [18F]FC-119S의 Plasma 대사체 profile

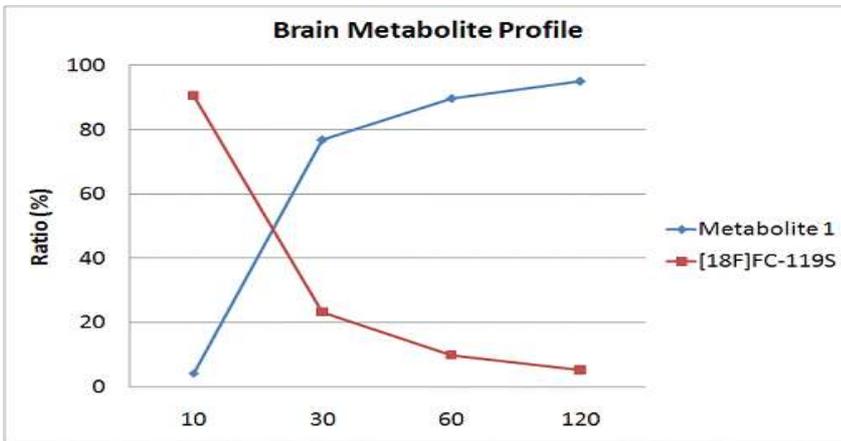


그림 15. [18F]FC-119S의 brain 대사체 profile

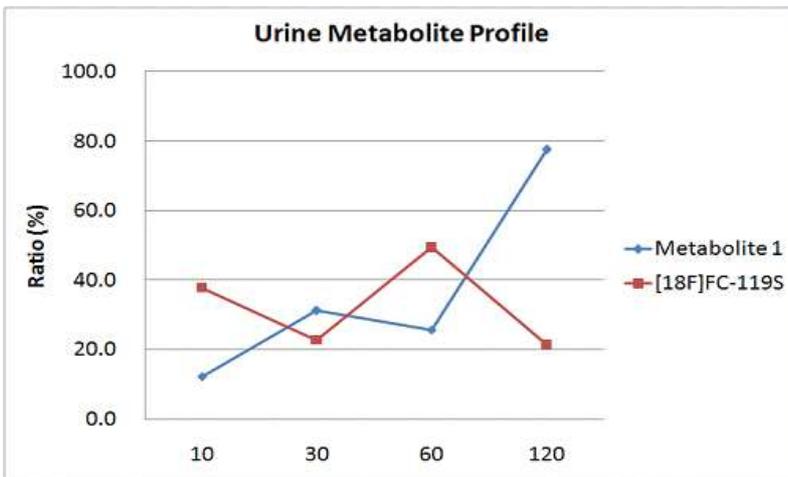


그림 16. [18F]FC-119S의 urine 대사체 profile

장기별 대사체 profile을 보면 [18F]FC-119S는 주사 직후부터 빠르게 대사체가 형성되어 주사 후 1시간이 경과하면 대부분의 방사성동위원소가 표지된 화합물은 모두 [18F]FC-119S가 아닌 대사체의 형태로 존재하는 것을 확인할 수 있었다.

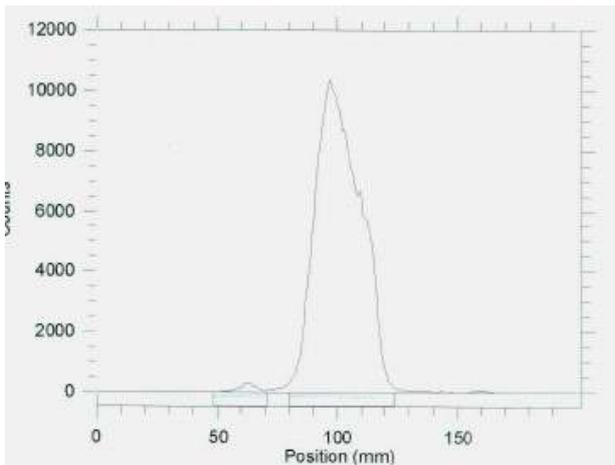
또한 (그림 13)의 대사체 구조는 [18F]FC-119S보다 극성이 높은 화합물이므로 체내 소실이 빠를 것이며, 이러한 결과는 영상에서 얻어진 빠른 배후 방사능소실의 결과와도 일치하였다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

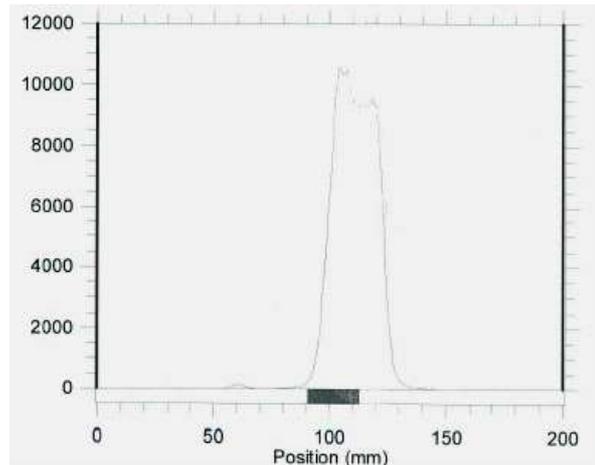
- 정상마우스를 대상으로 하여 excretion(배설)실험을 실시하였다. 이 실험은 [18F]FC-119S의 주사 후 배후방사능을 얼마나 빨리 소실시킬 수 있는가에 대한 예측뿐만 아니라 환자에게 투여 시 dosimetry의 설정에서 즉 환자 전신에 대한 방사능 피폭량을 줄이기 위해서도 빠른 배설이 이루어지는 화합물의 선정이 매우 중요하다.
- 정상 마우스에 1 mCi의 [18F]FC-119S를 주사 후 0.5, 1, 2, 3시간째 동물을 희생시켜서 urine과 feces를 수집하였다. 또한 대기시간 중에도 흡수가 가능한 물질을 이용하여 동물에서 배출되는 [18F]FC-119S를 모두 수집하였다.
- 배설량은 주사 후 30분째에 투여량의 31%가 배설되었으며, 주사 후 180분까지 95%이상의 [18F]FC-119S가 배설됨으로서 매우 우수한 배설결과를 얻었다. 이러한 원인으로는 metabolism실험결과와 같이 빠른 대사체의 생성 및 극성이 매우 높은 대사체가 생성됨에 따라 빠른 체외 배출을 유도함에 따라 높은 배설률을 기록한 것으로 예측된다.

* Human 혈장에서의 안정성 및 대사체 발생실험.

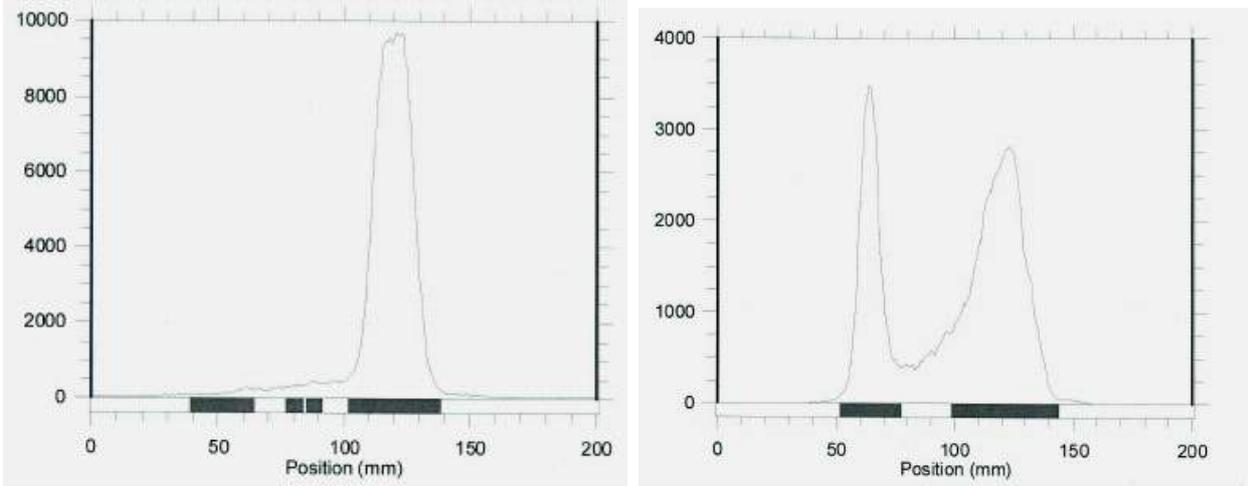
- 정상마우스에서 ADME실험 완료 후 인체에 적용하기 전에 동물과 인체가 유사한 결과를 얻는가에 대한 예측을 위하여 정상인 자원자의 혈액을 채취하여 혈장만을 얻어서 [18F]FC-119S와 섞어서 안정성 및 대사체 측정을 시도하였다.
- 실험은 혈액 1 mL에 0.1 mCi의 [18F]FC-119S를 섞은 후 0, 1, 2,4시간째 시료를 radioTLC를 이용하여 안정성 평가 및 대사체 생성 유무를 분석하였다. 다음의 그림에 radioTLC 그림이 있다.



주사 직후



주사 후 1시간 경과 후



주사 후 2시간 경과

주사 후 4시간 경과

그림 1. 사람 혈장에서 [18F]FC-119S의 안정성 및 대사체 생성 확인 실험

- 정상 마우스의 경우 주사 후 15분 만에 상당한 양의 대사체가 생성되었으나 사람 혈장에서는 주사 후 2시간이 경과하여도 대사체는 생성되지 않았다. 따라서 2시간까지는 혈장에서 매우 안정된 상태로 유지되었다고 판단된다. 반면 4시간이 경과한 시점에서는 50%의 대사체가 발생됨에 따라 대사체 생성이 동물과 달리 매우 늦거나 또는 대부분 대사체의 생성이 간에서 발생하는 것으로 예측되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 시험약은 A β amyloid plaque에 결합하는 것으로 나타났으며 안전성약리시험에서 시험한 최고 용량(임상에정용량의 1000배 이상)까지 이상반응을 유발하지 않았음
- 마우스를 이용한 ADME 시험에서 시험약물은 빠르게 뇌로 이동하여 약 1~2분의 반감기 후 빠르게 인산화되어 극성이 높은 물질로 변환 후 체외 배설되는 것으로 나타남
 - 뇌의 cerebrum 및 cerebellum 영역과 혈액이 흐르는 heart와 blood 영역의 시간-방사능곡선을 보면 주사 직후 1-2분 경과시점에서부터 매우 빠르게 방사능 소실, 즉 장기에서 매우 빠른 방사능 소실이 발생함
 - FC-119S의 isopropyl group의 hydroxy group이 인산화된 화합물이 대사체로 생성되어 주사 후 1시간이 경과하면 대부분의 방사성동위원소가 표지된 화합물은 모두 [18F]FC-119S가 아닌 대사체의 형태로 존재함, 극성이 매우 높은 대사체가 생성됨에 따라 빠른 체외 배설을 유도함
 - 배설량은 주사 후 30분제에 투여량의 31%가 배설(신배설이 주된 경로임)되었으며, 주사 후 180분까지 95%이상의 [18F]FC-119S가 배설됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상제도과-4440(2017.05.02.)호, 적합

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 0상 1건, 1상 1건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 KCCHNM201407 (3상)임

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

| 단계 | 임상시험제목 (번호/자널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용 량 및 일정 | 평가항목 | 결과 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|---|-------|------|-------|------|------|------|--|----|--|--|--|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------------------------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------------------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|-------|------|------|------|
| 0상 | 알츠하이머 치매 진단용 [18F]FC-119S 방사성의약품 약물동태 평가 마이크로도징 임상시험 | 단일기 관, 비교, 단회, 공개 | 정상인 (6), 알츠하이머 치매 환자 (3), 총9명 | 5 mCi, 유효선량 0.043 mSv/Mbq | 약동학, 안전성 | 1) [18F]FC-119S는 9명의 연구대상자들에게서 유의할만한 부작용은 없었다. 2) Initial Brain Uptake [SUV]가 대부분 3 이하이지만 SUVr이 20분부터 plateau를 이루기 때문에 20분부터 영상 획득이 가능하다. 3) 전신선량이 $14.7 \pm 0.4 \mu\text{Sv/MBq}$ 이므로 검사시간의 단축을 위해 (목표 주사 후 20-30분에 영상획득) 투여용량을 10 mCi로 한다면 전신피폭량은 5.4 mSv 정도로 추정된다. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>1). 9명 대상(3명-AD [18F]FC-119S 뇌영상 시행, 3명-정상대조군으로 [18F]FC-119S 뇌영상 시행, 3명-정상군으로 [18F]FC-119S 전신영상 시행)</p> <p>2) 약물동태학적 정보 (Tmax, Cmax, T1/2)</p> <p>6명의 연구대상자들의 FC-119S 뇌영상을 대뇌피질과 소뇌에서 VOI를 설정하고 시간대별로 SUV 변화를 측정하여 대뇌피질과 소뇌에서의 약물동태학적 정보를 산출하였을 때, 6명 모두에서 Tmax는 5분 이하이었고, 대뇌피질에서 FC-119S 섭취를 보였던 치매환자 2명에서의 대뇌피질의 Cmax 및 T1/2 (min)는 2.13 ± 0.95 및 19.88 ± 7.95이었다. 정상 뇌대조군 3명에서는 대뇌피질의 Cmax 및 T1/2 (min)는 2.71 ± 0.98 및 7.42 ± 1.26이었다. 전체 대상자들의 자료는 표 1로 요약하였다.</p> <p>표 1. 알츠하이머 치매환자와 정상인에서 대뇌피질과 소뇌의 약물학적 정보</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">대뇌피질</th> <th colspan="6">소뇌</th> </tr> <tr> <th>AD1</th> <th>AD2</th> <th>AD3</th> <th>HC1</th> <th>HC2</th> <th>HC3</th> <th>AD1</th> <th>AD2</th> <th>AD3</th> <th>HC1</th> <th>HC2</th> <th>HC3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (min)</td> <td>4.5</td> <td>3.5</td> <td>2.75</td> <td>2.25</td> <td>1.25</td> <td>2.25</td> <td>2.75</td> <td>3.5</td> <td>2.75</td> <td>1.75</td> <td>1.25</td> <td>1.75</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (SUV)</td> <td>1.46</td> <td>1.99</td> <td>2.8</td> <td>2.03</td> <td>2.27</td> <td>3.83</td> <td>1.39</td> <td>1.96</td> <td>2.41</td> <td>2.05</td> <td>2.22</td> <td>3.65</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (min)</td> <td>25.5</td> <td>12.5</td> <td>14.25</td> <td>8.75</td> <td>6.25</td> <td>7.25</td> <td>16.25</td> <td>10.5</td> <td>10.25</td> <td>7.75</td> <td>8.25</td> <td>7.75</td> </tr> </tbody> </table> <p>3) 육안적 분석결과</p> <p>: 치매 3명, 정상인 뇌대조군 3명에서 시행된 FC-119S 뇌부위 PET 자료를 40분에서 60분까지 및 90분에서 120분까지의 자료를 중첩하여 영상화하고 MRI에 정합한 영상을 핵의학 전문가가 육안적으로 분석했을 때, 2명의 치매환자에서는 백색질(white matter)에 비해 대뇌피질부(cerebral cortex)에 상대적 섭취증가가 있었으나 1명의 치매환자(AD2)에서는 백색질에 비해 대뇌피질부에 상대적 섭취감소가 있었다. 정상인 뇌대조군 3명의 영상에서는 백색질에 비해 대뇌피질부에 상대적 섭취감소가 있었다. 한명의 치매환자에서 FC-119S 대뇌피질섭취가 음성인 것은 amyloid-β를 영상화하는 다른 PET tracer 임상시험에서도 보고가 된 현상으로 임상적으로 알츠하이머 치매로 진단된 환자들에서 10-20%는 아밀로이드 플라크가 음성이기 때문이다 (J. Lister-James et al Semin Nucl Med 41:300-304 © 2011).</p> | | | | | | | | 대뇌피질 | | | | | | 소뇌 | | | | | | AD1 | AD2 | AD3 | HC1 | HC2 | HC3 | AD1 | AD2 | AD3 | HC1 | HC2 | HC3 | T _{max} (min) | 4.5 | 3.5 | 2.75 | 2.25 | 1.25 | 2.25 | 2.75 | 3.5 | 2.75 | 1.75 | 1.25 | 1.75 | C _{max} (SUV) | 1.46 | 1.99 | 2.8 | 2.03 | 2.27 | 3.83 | 1.39 | 1.96 | 2.41 | 2.05 | 2.22 | 3.65 | T _{1/2} (min) | 25.5 | 12.5 | 14.25 | 8.75 | 6.25 | 7.25 | 16.25 | 10.5 | 10.25 | 7.75 | 8.25 | 7.75 |
| | 대뇌피질 | | | | | | | 소뇌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | AD1 | AD2 | AD3 | HC1 | HC2 | HC3 | AD1 | AD2 | AD3 | HC1 | HC2 | HC3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T _{max} (min) | 4.5 | 3.5 | 2.75 | 2.25 | 1.25 | 2.25 | 2.75 | 3.5 | 2.75 | 1.75 | 1.25 | 1.75 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (SUV) | 1.46 | 1.99 | 2.8 | 2.03 | 2.27 | 3.83 | 1.39 | 1.96 | 2.41 | 2.05 | 2.22 | 3.65 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T _{1/2} (min) | 25.5 | 12.5 | 14.25 | 8.75 | 6.25 | 7.25 | 16.25 | 10.5 | 10.25 | 7.75 | 8.25 | 7.75 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

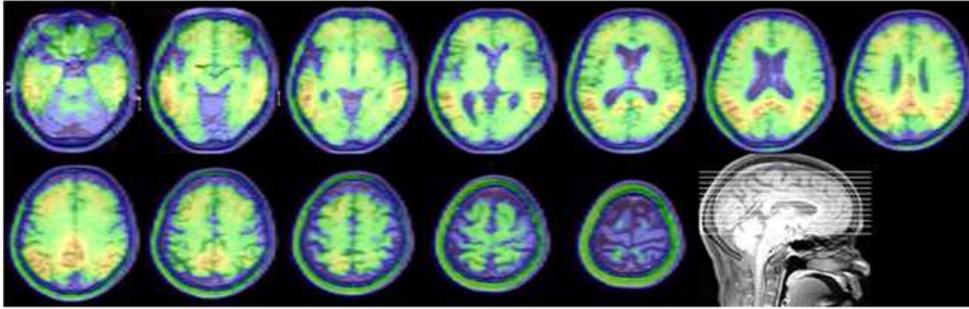


그림1. 치매환자에서 [18F]FC-119S 섭취가 백색질에 비해 대뇌피질부에 상대적으로 증가된 대표적 영상

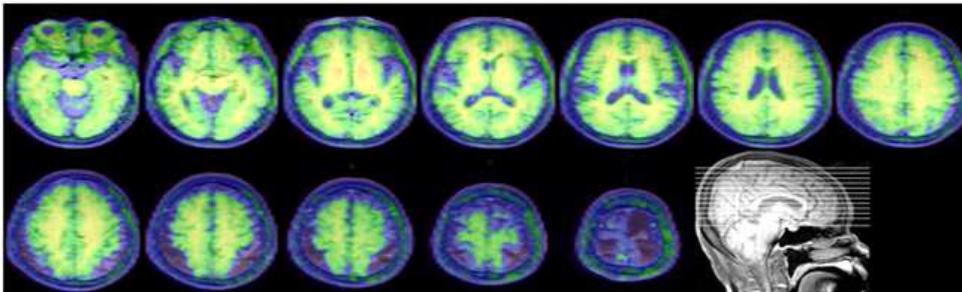


그림2. 알츠하이머 치매환자에서 [18F]FC-119S 섭취가 백색질에 비해 대뇌피질부에 상대적으로 감소된 영상

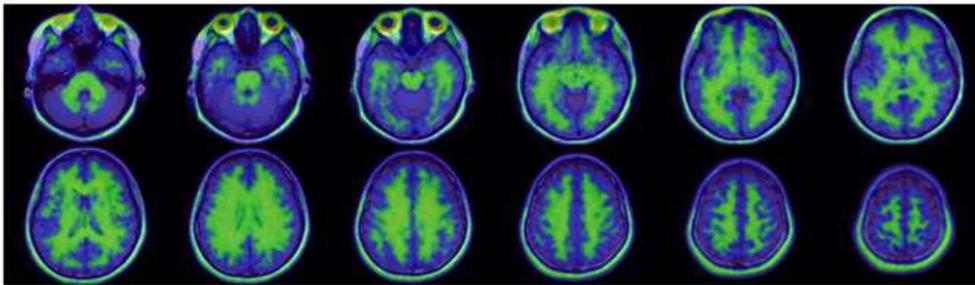


그림3. 정상 뇌대조군에서 [18F]FC-119S 섭취가 백색질에 비해 대뇌피질부에 상대적으로 감소된 영상

4) SUVR 그래프

: 6명의 연구대상자들의 FC-119S 뇌영상을 대뇌피질과 소뇌에서 VOI를 설정하고 시간대별로 SUVR의 변화를 도표하였을 때, 대뇌피질에서 FC-119S 섭취를 보였던 치매환자 2명에서의 SUVR은 주사 후 20~30분에 plateau에 이르러 plateau에서는 1.56 ± 0.03 값을 보였다. 뇌대조군 정상인 3명의 SUVR도 주사 후 20분 경에 plateau에 이르렀고 plateau에서는 1.26 ± 0.10 값을 보였다.

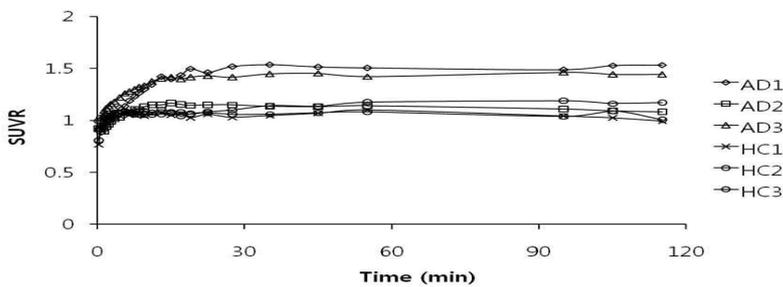


그림4. 알츠하이머치매환자군(AD)과 뇌부위정상대조군(HC)에서 [18F]FC119S의 Time-SUVR 곡선

5) 전신영상을 이용한 전신 유효선량의 산출

: 전신영상에서 뇌섭취는 초기에 관찰되었다가 빨리 제거되는 양상을 보였다. 전신에서 주요 배설경로는 간담도 및 장관과 신장이었다 (그림 11). ORINDA를 사용하여 산출한 HC4, HC5, HC6 각각의 전신선량은 14.4 μ Sv/MBq, 14.6 μ Sv/MBq, 15.2 μ Sv/MBq 이었으며 평균 14.7 ± 0.4 μ Sv/MBq 이었다. 각 장기별 선량은 표2로 제시하였다 .

표 2. Radiation Dose

| | HC4 | HC5 | HC6 |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Adrenals | 16.2 | 16.5 | 17.4 |
| Brain | 4.2 | 4.3 | 3.8 |
| Breasts | 8.4 | 9.0 | 9.1 |
| Gallbladder Wall | 41.9 | 105.0 | 47.2 |
| LLI | 10.8 | 12.5 | 11.4 |
| Small | 19.1 | 27.2 | 16.9 |
| Stomach | 12.5 | 13.6 | 13.3 |
| ULI | 22.2 | 21.0 | 17.3 |
| Heart | 10.9 | 11.2 | 11.8 |
| Kidneys | 16.9 | 16.3 | 17.0 |
| Liver | 86.7 | 73.1 | 91.2 |
| Lungs | 15.7 | 14.8 | 16.7 |
| Muscle | 9.5 | 10.5 | 10.2 |
| Ovaries | 11.7 | 13.5 | 12.0 |
| Pancreas | 16.0 | 16.9 | 17.1 |
| Red | 8.8 | 9.9 | 9.7 |
| Osteogenic Cells | 11.0 | 13.5 | 13.4 |
| Skin | 7.1 | 7.8 | 7.7 |
| Spleen | 9.1 | 10.1 | 9.9 |
| Thymus | 9.9 | 10.8 | 10.8 |
| Thyroid | 5.1 | 5.6 | 5.3 |
| Urinary Ballder Wall | 8.8 | 10.0 | 9.5 |
| Uterus | 11.5 | 13.3 | 12.0 |
| Total Body | 11.6 | 12.4 | 12.5 |
| Effective Dose Equivalent | | | |
| (μSv/MBq) | 18.8 | 22.9 | 19.5 |
| Effective Dose (μSv/MBq) | 14.4 | 14.6 | 15.2 |

| | | | | | | |
|----|---|------------------|------------------------------|----------------------|---|--|
| 1상 | 알츠하이머 치매 진단용 [18F]FC119S 방사성의약품의 안전성과 약물동태학적 특성을 평가하기 위한 1 상 임상시험 | 단일기관, 비교, 단회, 공개 | 정상인(5), 알츠하이머 치매 환자(5), 총10명 | 10 mCi, 유효선량 5.4 mSv | 정상대조군과 알츠하이머 치매 환자와의 뇌 부위 [18F]FC119S PET/CT영상에서 설정한 6개의 관심영역[(1)frontal, (2)temporal, (3)parietal, (4)occipital, (5)white matter, (6)cerebellum]의 Pharmacokinetics parameters(약물동태학적 정보 Cmax, Tmax, AUC, T1/2, SUVR) 안전성 | <p>유효성 결과: [18F]FC-119S는 대조군과는 달리 알츠하이머치매 환자들에서 대뇌피질에 선택적인 섭취를 보였으며 핵의학전문가가 육안적으로 판정할 때 섭취여부를 쉽게 판정할 수 있었다. 또한 Initial Brain Uptake [SUV]가 대부분 3 이하이지만 SUVR이 30분부터 plateau를 이루기 때문에 30분부터 영상 획득이 가능한 장점이 있다. [18F]FC-119S의 약동학적인 자들은 치매진단에 우수하여 (대조군과는 달리 알츠하이머환자의 대뇌피질의 Cmax가 높지는 않았지만 T1/2가 소뇌보다 길어서 치매진단이 가능) 임상적으로 유용할 것으로 평가되었다.</p> <p>안전성 평가 결과: 본 임상시험에서 이상반응은 전체 대상자 11명 중 치매군 6명에서 1명 (16.67%)에 대하여 1건이 발생하였다. 본 이상반응은 Metabolism and nutrition disorders 계열의 Diabetes mellitus 로서, 대상자 A011에서 기저증상 및 징후가 악화된 경우로 중증으로 나타났다.</p> |
|----|---|------------------|------------------------------|----------------------|---|--|

뇌부위 [18F]FC-119S 영상에서 관심영역에서의 약물동태학적 정보

(1) 육안적 분석결과

치매 5명, 정상인 뇌대조군 5명에서 시행된 FC-119S 뇌부위 PET 자료를 30분에서 60분까지의 자료를 중첩하여 영상화하고 MRI에 정합한 영상을 핵의학 전문의가 육안적으로 분석하였다. 4명의 치매환자에서는 백색질(white matter)과 대뇌피질부(cerebral cortex) 모두 섭취증가가 있어 구별되지 않았으나 (Figure 3) 1명의 치매환자(AD5)에서는 백색질 섭취증가가 주로 있었다 (Figure 4). 정상인 뇌대조군 5명의 영상에서는 백색질에서만 섭취증가가 있었다.

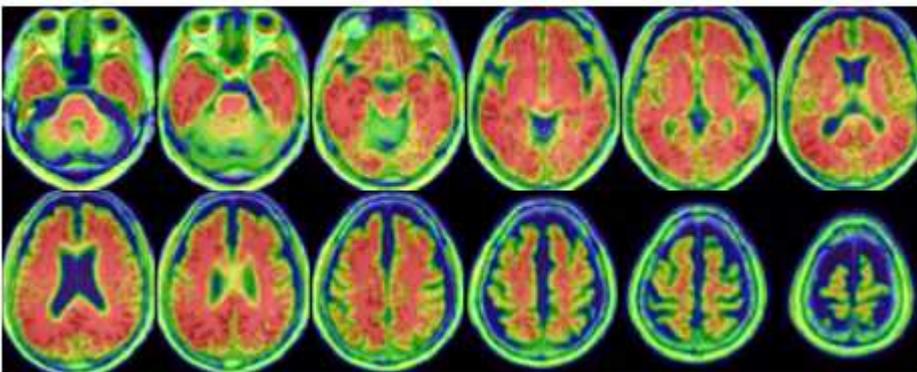


그림 5. 알츠하이머 치매환자에서 [18F]FC-119S 섭취가 백색질과 대뇌피질부 모두에 있어 구별되지 않은 대표적 영상

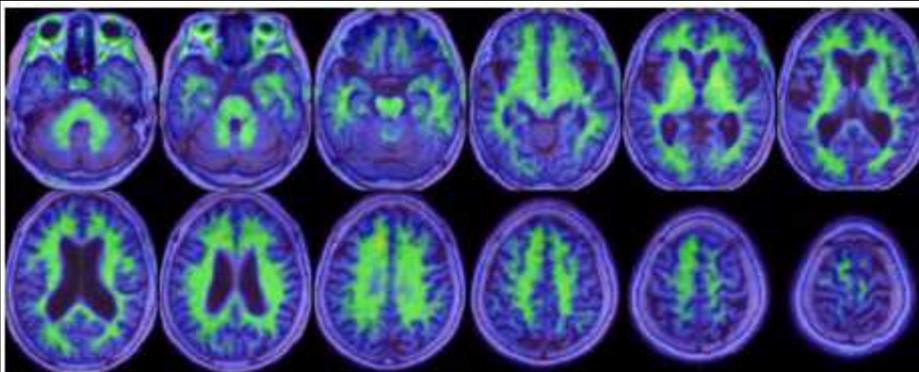


그림 6. 알츠하이머 치매환자에서 [18F]FC-119S 섭취가 백색질에만 있었던 영상

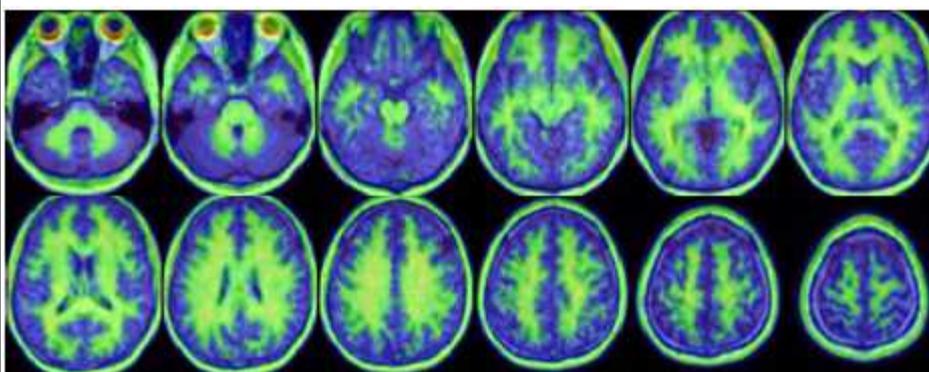


그림 7. 정상 뇌대조군에서 [18F]FC-119S 섭취가 백색질에만 있었던 대표적 영상

한명의 치매환자에서 FC-119S 대뇌피질섭취가 음성인 것은 amyloid- β 를 영상화하는 다른 PET tracer 임상시험에서도 보고가 된 현상으로 임상적으로 알츠하이머 치매로 진단된 환자들에서 10-20%는 아밀로이드 플라크가 음성이기 때문이다 (J. Lister-James et al Semin Nucl Med 41:300-304 © 2011).

(2) 약물동태학적 정보 (T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$)

10 명의 연구대상자들의 FC-119S 뇌영상을 대뇌피질과 소뇌에서 VOI 를 설정하고 시간대별로 SUV 변화를 측정하여 대뇌피질과 소뇌에서의 약물동태학적 정보를 산출하였다. 먼저 환자의 PET 영상을 MRI 영상에 정합을 하고 이를 template 로 옮겼고 AAL 로 ROI 를 설정하고 mask 를 사용하여 대뇌피질과 대뇌백질을 구별하였다. 10 명 모두에서 T_{max} 는 5 분 이하이었고, 대뇌피질에서 FC-119S 섭취를 보였던 치매환자 4 명에서의 대뇌피질의 C_{max} 및 $T_{1/2}$ (min)는 2.54 ± 0.43 및 16.63 ± 10.74 이었다. 정상 뇌대조군 5 명에서는 대뇌피질의 C_{max} 및 $T_{1/2}$ (min)는 3.0 ± 0.61 및 8.55 ± 1.64 이었다. 전체 대상자들의 결과는 다음의 표3 및 그림 8에 제시하였다.

표 3. 알츠하이머 치매환자와 정상인에서 대뇌피질과 소뇌의 약물학적 정보

| | 대뇌피질 | | | 소뇌 | | |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | T_{max} (min) | C_{max} (SUV) | $T_{1/2}$ (min) | T_{max} (min) | C_{max} (SUV) | $T_{1/2}$ (min) |
| HC1 | 1.25 | 2.23 | 8.25 | 0.75 | 2.30 | 8.75 |
| HC2 | 1.25 | 3.11 | 4.75 | 1.25 | 3.03 | 4.25 |
| HC3 | 1.25 | 2.82 | 5.25 | 0.75 | 2.65 | 5.75 |
| HC4 | 1.25 | 3.21 | 5.75 | 1.25 | 3.07 | 6.25 |
| HC5 | 1.25 | 2.86 | 5.25 | 1.25 | 2.76 | 4.25 |
| AD1 | 2.25 | 2.72 | 12.75 | 1.25 | 2.74 | 8.25 |
| AD2 | 2.75 | 1.90 | 32.25 | 1.75 | 2.50 | 9.25 |
| AD3 | 1.25 | 3.02 | 13.75 | 1.25 | 2.85 | 8.25 |
| AD4 | 3.5 | 3.79 | 15.5 | 2.25 | 4.05 | 10.75 |
| AD5 | 2.25 | 2.51 | 7.75 | 1.25 | 2.84 | 6.25 |

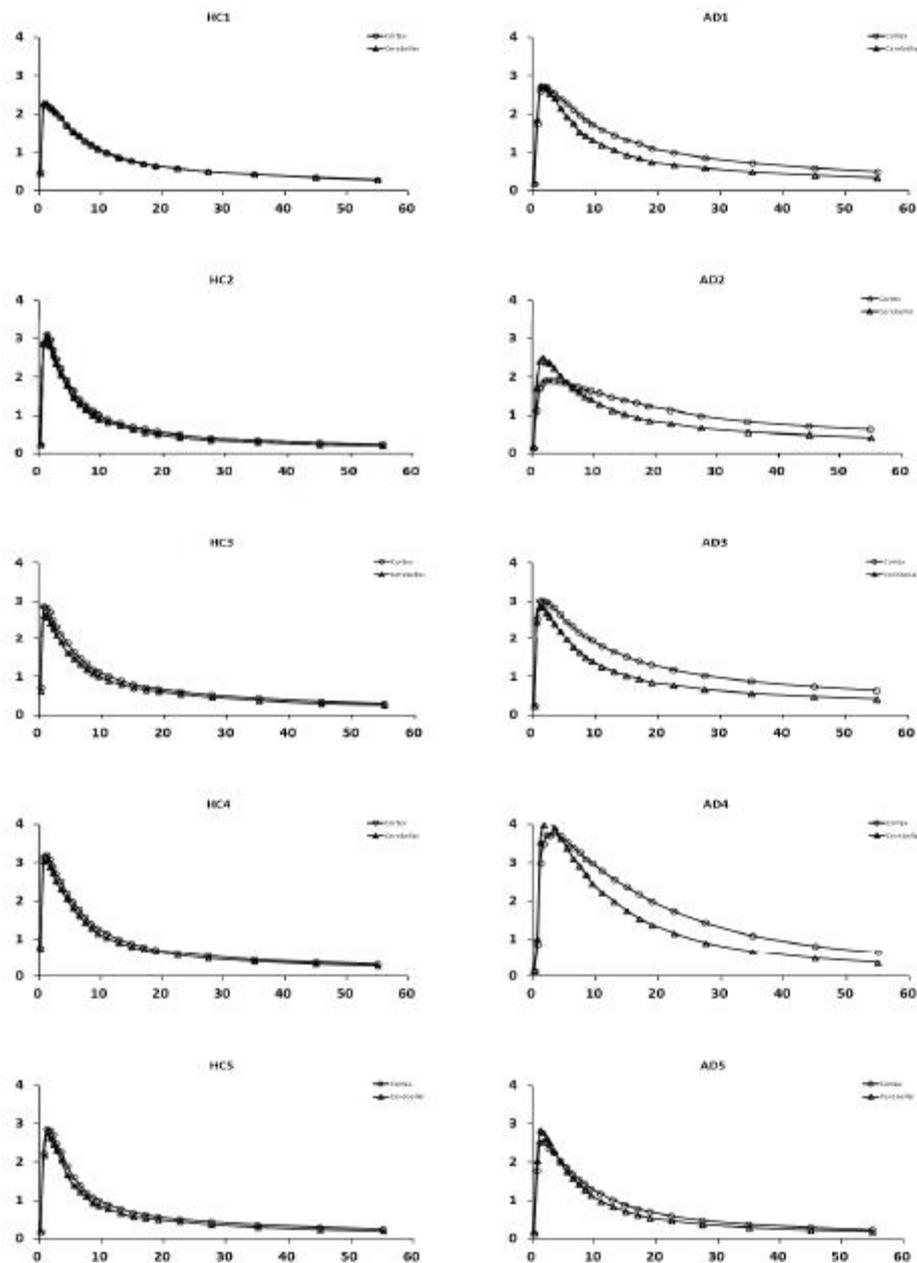


그림 8. 알츠하이머치매환자군(AD)과 뇌부위정상대조군(HC)에서 [18F]FC119S의 Time-SUV 곡선

(3) SUVR 그래프

10 명의 연구대상자들의 FC-119S 뇌영상을 대뇌피질과 소뇌에서 VOI 를 설정하고 시간대별로 SUVR 의 변화를 도표하였을 때, 대뇌피질에서 FC-119S 섭취를 보였던 치매환자 4 명에서의 SUVR 은 주사 직후 증가하였고 20 분에서부터는 완만하게 증가하였다 (20-25 분 1.48; 25-30 분 1.52; 30-40 분 1.53; 40-50 분 1.55; 50-60 분 1.58). 대조군 정상인 5 명의 SUVR 도 주사 후 5 분 이내에 plateau 에 이르렀고 plateau 에서는 1.12 ± 0.08 값을 보였다 (그림 9).

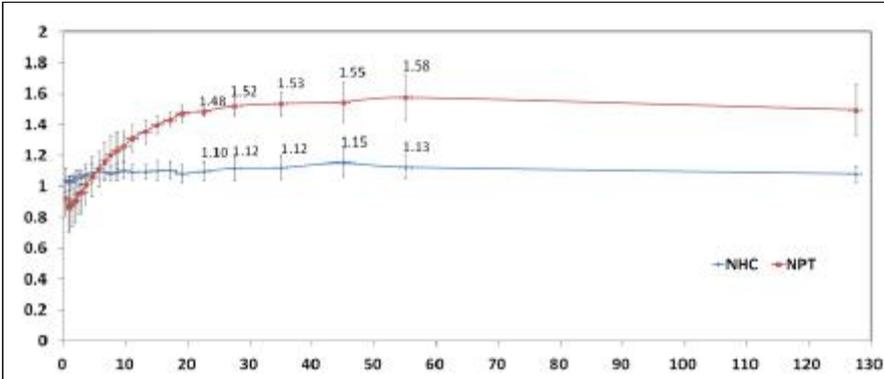


그림 9. 알츠하이머치매환자군(AD)과 뇌부위정상대조군(HC)에서 [18F]FC119S의 Time-SUVr 곡선

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계 | 임상시험제목 (번호/저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 일정 | 평가항목 | 결과 |
|----------------|---|------------|--------------------------------------|---|--------------|--|
| § 효능효과: | | | | | | |
| 3상 | KCCHNM201407 치매 보조진단자료로서 [18F]FC119S PET의 임상적 유용성 평가를 위한 공개, 단회, 3상 임상시험 | 공개, 단회, 3상 | 치매 환자(알츠하이머치매, 비알츠하이머치매), 정상인군 총118명 | [18F]FC119S는 10 ± 1 mCi (370 ± 37 MBq), [18F]FDG는 5 ± 0.5 mCi (185 ± 18.5 MBq) 용량으로, 각 단회 상완 정맥투여 | 진단의 예민도, 특이도 | 일차유효성평가변수인 [18F]FC119S PET 육안적 분석의 알츠하이머치매 환자 진단 예민도 및 특이도는 FA set에서 90.57%, 84.62%이고 95% 신뢰하한 값은 각각 82.70%(신뢰하한 값 마진: 73.1%), 74.81%(신뢰하한 값 마진: 54.5%)로 평가되어 문헌 대조군 대비 비열등성을 입증하였고, PP set에서도 유사한 경향성을 보이며 문헌대조군 대비 비열등함을 입증하였다. 안전성 분석에서는 105명 중 이상반응(AE)이 발생한 대상자는 6명(5.71%)이었으며 이 중 알츠하이머환자군 4명, 정상인군 2명, 비알츠하이머환자군은 이상반응이 발생하지 않았고, 이상약물반응(ADR) 및 중대한 이상반응(SAE)이 발생한 대상자는 없었다. |

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 환자군 분석

- 선정기준

[알츠하이머치매 환자군]

- 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 충분히 이해한 후, 대상자 또는 법정대리인이 자의로 임상시험 참여를 결정하고 서면 동의한 자
- 가임 여성의 경우 연구기간 동안 임신을 방지하기 위해 적절한 피임법 사용에 동의한 자
- 만 55세 이상 성인 남녀
- DSM-IV 기준에 따라 치매에 합당한 자
- 스크리닝 시 NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria에 근거하여 Probable Alzheimer's disease 또는 definite Alzheimer's disease의 등급을 판정 받은 자

[비알츠하이머치매 환자군]

1. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 충분히 이해한 후, 대상자 또는 법정대리인이 자의로 임상시험 참여를 결정하고 서면 동의한 자
2. 가임 여성의 경우 연구기간 동안 임신을 방지하기 위해 적절한 피임법 사용에 동의한 자
3. 만 55세 이상 성인 남녀
4. DSM-IV 기준에 따라 치매에 합당한 자
5. 스크리닝 시 NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria에 근거하여 Probable Alzheimer's disease 또는 definite Alzheimer's disease의 등급을 판정 받지 못한 자

[정상인군]

1. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 충분히 이해한 후, 대상자 또는 법정대리인이 자의로 임상시험 참여를 결정하고 서면 동의한 자
2. 가임 여성의 경우 연구기간 동안 임신을 방지하기 위해 적절한 피임법 사용에 동의한 자
3. ECOG Performance Scale 검사에서 0점인 자
4. 만 55세 이상 90세 미만의 성인 남녀
5. 스크리닝 시 신경학적 검사에서 특이소견이 없으며, K-MMSE 인지기능 검사 결과가 정상인에 합당한 자
*정상인에서 65세 이상의 아밀로이드 PET 양성율이 65세 미만보다 2배 이상 높게 나타나므로, 55세-64세의 정상인수와 65세 이상의 정상인 수의 비율은 본 임상시험에 등록되는 55세-64세의 알츠하이머치매 환자수와 65세 이상의 알츠하이머치매 환자수의 비율과 최대한 동일하게 등록하도록 했다.

- 등록된 환자

| 인구학적 정보 | 알츠하이머 환자군 n=53 | 비알츠하이머 환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 | |
|---------|-------------------|--------------------|---------------|----------------|---------------|
| 성별 | 남자, n(%) | 19(35.85) | 7(43.75) | 14(38.89) | 40(38.10) |
| | 여자, n(%) | 34(64.15) | 9(56.25) | 22(61.11) | 65(61.90) |
| 연령(세) | n | 53 | 16 | 36 | 105 |
| | Mean±SD | 76.49±6.60 | 78.13±5.04 | 70.36±5.59 | 74.64±6.78 |
| | Median | 77.00 | 80.00 | 72.00 | 74.00 |
| | Min, Max | 57.00,91.00 | 68.00,85.00 | 54.00,79.00 | 54.00,91.00 |
| 체중(kg) | n | 53 | 16 | 36 | 105 |
| | Mean±SD | 56.22±10.22 | 57.32±11.19 | 62.35±12.13 | 58.49±11.30 |
| | Median | 56.00 | 56.00 | 62.00 | 57.00 |
| | Min, Max | 35.00,78.80 | 40.00,76.00 | 44.00,99.00 | 35.00,99.00 |
| 신장(cm) | n | 53 | 16 | 36 | 105 |
| | Mean±SD | 156.02±10.22 | 153.29±10.66 | 159.58±8.19 | 156.82±9.80 |
| | Median | 155.00 | 151.50 | 157.00 | 157.00 |
| | Min, Max | 128.00,176.00 | 140.00,174.00 | 145.70,177.50 | 128.00,177.50 |

② 유효성

- 일차 유효성 평가변수는 [18F]FC119S PET 육안적 분석의 알츠하이머치매 환자 진단 예민도 및 특이도를 평가하는 것이었다. 이 연구에 포함된 대상자에 대해 평가한 [18F]FC119S PET 육안적 분석을 통한 알츠하이머치매 진단 예민도의 95% 신뢰하한 값이, 73.1% (문헌대조군의 예민도 88.1% - 비열등성 마진 15%) 보다 크면 [18F]FC119S PET의 알츠하이머치매진단 예민도가 문헌대조군의 예민도 88.1%에 비해 비열등하다고 판단하였다. 또한, 이 연구에 포함된 대상자에 대해 평가한 [18F]FC119S PET 육안적 분석을 통한 알츠하이머치매 진단 특이도의 95% 신뢰하한 값이, 54.5% (문헌대조군의 특이도 74.5% - 비열등성 마진 20%) 보다 크면 [18F]FC119S PET의 알츠하이머치매진단 특이도가 문헌대조군의 특이도 74.5%에 비해 비열등하다고 판단하였다.

표 4. [18F]FC119S PET 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (FAS)

| [18F]FC119S PET | | 알츠하이머 환자군 n=53 | 비알츠하이머 환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 |
|--|----|----------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| [18F]FC119S PET 결과 | 양성 | 48 (90.57) | 5 (31.25) | 3 (8.33) | 56 (53.33) |
| | 음성 | 5 (9.43) | 11 (68.75) | 33 (91.67) | 49 (46.67) |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | | 48 (90.57) | | | |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ 신뢰구간 하한(%) | | 82.70 | | | |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 44(84.62) | | |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ 신뢰구간 하한(%) | | | 74.81 | | |

n(%)

1) 알츠하이머치매환자 진료에 대한 [18F]FC119S PET 육안적 분석의 예민도

= 알츠하이머치매환자 중 [18F]FC119S PET 이 양성으로 나오는 비율

= (본 임상시험에 등록 된 알츠하이머치매환자 중 [18F]FC119S PET 이 양성으로 나오는 환자의 수) x 100% / (본 임상시험에 등록 된 알츠하이머치매환자의 수)

2) 알츠하이머치매환자 진료에 대한 [18F]FC119S PET 육안적 분석의 특이도

= 비알츠하이머치매환자 또는 정상인 중 [18F]FC119S PET 이 음성으로 나오는 비율

표 5. [18F]FC119S PET 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (PP)

| [18F]FC119S PET | | 알츠하이머 환자군 n=50 | 비알츠하이머 환자군 n=15 | 정상인군 n=35 | Total N=100 |
|--|----|----------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| [18F]FC119S PET 결과 | 양성 | 46(92.00) | 5(33.33) | 3(8.57) | 54(54.00) |
| | 음성 | 4(8.00) | 10(66.67) | 32(91.43) | 46(46.00) |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | | 46(92.00) | | | |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ 신뢰구간 하한(%) | | 84.48 | | | |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 42(84.00) | | |
| [18F]FC119S PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ 신뢰구간 하한(%) | | | 73.84 | | |

n(%)

- [18F]FDG PET 육안적 분석의 알츠하이머치매 환자 진단 예민도 및 특이도

표 6. [18F]FDG PET 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (FAS)

| [18F]FDG PET | | 알츠하이머환자군 n=53 | 비알츠하이머환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 |
|--|-------------------|------------------|-------------------|--------------|----------------|
| [18F]FDG PET 결과 | n | 51 | 16 | 36 | 103 |
| | 양성 | 41(80.39) | 9(56.25) | 4(11.11) | 54(52.43) |
| [18F]FDG PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | 음성 | 10(19.61) | 7(43.75) | 32(88.89) | 49(47.57) |
| | 예민도 ¹⁾ | 41(80.39) | | | |
| [18F]FDG PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 39(75.00) | | |

- MRI 육안적 분석의 알츠하이머치매 환자 진단 예민도 및 특이도

표 7. MRI 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (FAS)

| MRI 육안적분석 | | 알츠하이머 환자군 n=53 | 비알츠하이머 환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 |
|------------------------------|----|----------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| MRI 육안적분석결과 | 양성 | 52(98.11) | 15(93.75) | 11(30.56) | 78(74.29) |
| | 음성 | 1(1.89) | 1(6.25) | 25(69.44) | 27(25.71) |
| MRI 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | | 52(98.11) | | | |
| MRI 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 26(50.00) | | |

표 8. MRI 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (PP)

| MRI 육안적분석 | | 알츠하이머환자군 n=50 | 비알츠하이머 환자군 n=15 | 정상인군 n=35 | Total N=100 |
|------------------------------|----|------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| MRI 육안적분석결과 | 양성 | 49(98.00) | 14(93.33) | 11(31.43) | 74(74.00) |
| | 음성 | 1(2.00) | 1(6.67) | 24(68.57) | 26(26.00) |
| MRI 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | | 49(98.00) | | | |
| MRI 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 25(50.00) | | |

- MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적 분석의 알츠하이머치매 환자 진단 예민도 및 특이도

표 9. MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (FAS)

| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석 | | 알츠하이머 환자군 n=53 | 비알츠하이머 환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 |
|---|----|----------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석결과 | 양성 | 49(92.45) | 5(31.25) | 3(8.33) | 57(54.29) |
| | 음성 | 4(7.55) | 11(68.75) | 33(91.67) | 48(45.71) |
| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | | 49(92.45) | | | |
| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 44(84.62) | | |

표 10. MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석에서의 예민도 및 특이도 (PP)

| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석 | | 알츠하이머 환자군 n=50 | 비알츠하이머 환자군 n=15 | 정상인군 n=35 | Total N=100 |
|---|----|----------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석결과 | 양성 | 47(94.00) | 5(33.33) | 3(8.57) | 55(55.00) |
| | 음성 | 3(6.00) | 10(66.67) | 32(91.43) | 45(45.00) |
| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석의 예민도 ¹⁾ | | 47(94.00) | | | |
| MRI를 참고한 [18F]FDG PET 육안적분석의 특이도 ²⁾ | | | 42(84.00) | | |

③ 안전성

- 안전성 요약

표 11. 모든 이상반응(AE) 현황

| 이상반응현황 | | 알츠하이머환 자군 n=53 | 비알츠하이머 환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 |
|-------------------|-------|----------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| AE | 대상자수 | 4(7.55) | 0(0) | 2(5.56) | 6(5.71) |
| | 95%CI | 0.44,14.66 | - | 0.00,13.04 | 1.27,10.15 |
| ADR ¹⁾ | 대상자수 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| | 95%CI | - | - | - | - |
| SAE | 대상자수 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| | 95%CI | - | - | - | - |
| SADR | 대상자수 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| | 95%CI | - | - | - | - |

n(%)

표 12. 신체기관별 이상반응 발현율

| conditions | | | | |
|--|--------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Gait disturbance | 1(1.89),[1] | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(0.95),[1] |
| Pyrexia | 1(1.89),[1] | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(0.95),[1] |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1(1.89),[1] | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(0.95),[1] |
| Back pain | 1(1.89),[1] | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(0.95),[1] |
| Nervous system disorders | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(2.78),[1] | 1(0.95),[1] |
| Dizziness | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(2.78),[1] | 1(0.95),[1] |

n(%),[case]
1) MedDRA 18.0

| System Organ Class ¹⁾ Preferred Term ¹⁾ | 알츠하이머 환자군 n=53 | 비알츠하이머 환자군 n=16 | 정상인군 n=36 | Total N=105 |
|--|----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Gastrointestinal disorders | 1(1.89),[1] | 0(0),[0] | 1(2.78),[1] | 2(1.90),[2] |
| Nausea | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(2.78),[1] | 1(0.95),[1] |
| Vomiting | 1(1.89),[1] | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 1(0.95),[1] |
| General disorders and administration site | 2(3.77),[2] | 0(0),[0] | 0(0),[0] | 2(1.90),[2] |

Safety 분석군 105명 중 이상반응(AE)이 발생한 대상자는 6명(5.71%)이었으며 이 중 알츠하이머환자군 4명, 정상인군 2명, 비알츠하이머환자군은 이상반응이 발생하지 않았고, 이상약물반응(ADR) 및 중대한 이상반응(SAE)이 발생한 대상자는 없었다.

발생한 모든 이상반응은 기저증상 및 징후 악화와 관련성이 없었고 중증도에서는 경증 또는 중등증으로 확인되었으며, 이상반응과 관련하여 취해진 조치로서 ‘취해진 조치없음’이 3건, ‘치료약물 병용투여’가 3건이었다. 결과는 ‘회복됨/해결됨’이 5건, ‘회복중임/해결중임’이 1건, 인과관계는 ‘가능성 적음’이 4건, ‘관련성이 없음’이 2건으로 모든 이상반응은 인과관계가 없는 것으로 확인되었다. 발생한 이상반응 6건을 신체기관 별로 분류하여 SOC(System Organ Class)와 PT(Preferred Term)로 요약한 결과, Gastrointestinal disorders 계열 및 General disorders and administration site conditions 계열이 각 2건, Musculoskeletal and connective tissue disorders 계열 및 Nervous system disorders 계열이 각 1건으로 확인되었다.

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

-

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

-

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

-

6.6. 가교자료

- 진단용의약품 중 방사성의약품으로 의약품의 품목허가. 신고. 심사규정 제7조 제6호 관련 [별표 6]에 고시된 제출 면제 대상에 해당함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

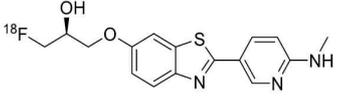
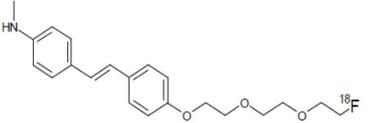
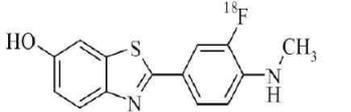
- 0 및 1상을 통하여 주입량, 방사선량, 판독시간을 설정하여 3상 시험에 적용하였음.
 - 0상 임상시험 투여용량은 5mCi이었으며, 1상 임상시험 투여용량은 10mCi이었음. 3상 임상시험에서는 10mCi를 투여하므로 임상사용례 있는 용량으로 타당하며 0, 1상 임상시험을 통하여 영상 획득 시간은 30-40분 사이 획득한 영상에서 최적을 보였으므로 3상 시험의 영상획득시간을 주사 후 30분부터 30분으로 설정한 것은 타당
- 주요핵심임상시험은 3상 1편을 제출하였음.
 - 유효성 측면에서 3명의 독립적 맹검 판독자가 대뇌피질의 회색질 중 1곳 이상에서 인접한 백실질과 비교하여 같거나 높은 시험약물의 섭취영역이 있는 경우를 양성으로 평가하고 1곳도 없는 경우를 음성으로 평가하였음, 소뇌는 제외, 1차 평가변수인 민감도(예민도)와 특이도 측면에서 문헌 대조값과 비교하였을 때 비열등성을 입증하였음
 - 안전성 측면에서 시험약물은 약물과의 인과관계가 있는 이상반응을 나타내지 않았음
 - 방사선 조사량 관련하여 임상 0상에서 수행한 선량평가 결과를 토대로 평균 유효선량은 5.4 mSv였으며 임상에서 허용되는 범위 안(20mSv)이었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음, 국내 개발 신약

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

| | | | |
|----------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 제품명 | 알자뷰주사액 (플로라프로놀(18F)) | 뉴라체크주사 (18F플로르베타벤) | 비자밀주사액 (플루트메타몰(18F)) |
| 업체명 | (주)퓨처캠 | (주)씨코헬스케어 | 케어캠프(주) |
| 허가 일자 | 2018-02-02 | 2014-12-19 | 2015-08-25 |
| 주성분 | 플로라프로놀(18F) | 18F 플로르베타벤 | 플루트메타몰(18F) |

| | | | |
|------------------|--|--|---|
| |  |  |  |
| <p>효능 효과</p> | <p>다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.</p> <p>알츠하이머병 (Alzheimer's disease) 또는 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌 베타 아밀로이드 신경반의 유·무를 추정하여 임상평가의 보조진단으로 사용한다.</p> <p>이 약은 임상학적 평가와 함께 사용해야 한다. (이하 생략)</p> | <p>다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.</p> <p>알츠하이머병 (Alzheimer's disease)과 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌의 베타 아밀로이드 신경반 밀도(β-amyloid neuritic plaque density)의 방사성 양전자 단층촬영(PET) 영상 확인</p> <p>이 약은 임상학적인 평가와 같이 사용해야 한다. (이하 생략)</p> | <p>다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.</p> <p>알츠하이머병 (Alzheimer's disease, AD) 또는 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌의 베타 아밀로이드 신경반 밀도(β-amyloid neuritic plaque density)의 양전자방출단층촬영(PET) 영상 확인</p> <p>이 약은 임상학적인 평가와 함께 사용해야 한다. (이하 생략)</p> |

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

| | | | |
|----------|--|------------------------|------------|
| 회사명 | (주)퓨처켄 | 허가일 | 2018.02.02 |
| 제품명 | 알자뷰주사액(플로라프로놀(18F)액) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | |
| 주성분 및 함량 | 1mL 중, 플로라프로놀(18F)액 370~3700 메가베크렐 | | |
| 효능·효과 | <p>다음 경우의 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.</p> <p>알츠하이머병(Alzheimer's disease) 또는 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌 베타 아밀로이드 신경반의 유·무를 추정하여 임상평가의 보조진단으로 사용한다.</p> <p>이 약은 임상학적 평가와 함께 사용해야 한다.</p> <p>PET 검사의 음성스캔(negative scan)은 베타 아밀로이드 신경반이 희박하거나 없을 것으로 추정할 수 있으며, 양성스캔(positive scan)은 베타 아밀로이드 신경반이 있을 것으로 추정할 수 있다. (음성스캔과 양성스캔의 판정기준은 용법·용량을 참고) 이는 알츠하이머병의 신경병리학적 진단과 일치하는 것은 아니다.</p> <p>이 약에 의한 PET 영상의 민감도와 특이도는 임상진단을 기준으로 평가되었다.</p> <p>베타 아밀로이드 신경반은 정상 인지능력을 가진 고령자와 알츠하이머병 또는 다른 유형의 신경성 장애(루이 소체성 치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 이를 유의하며 이 약에 의한 검사는 다른 진단검사의 보조진단으로 사용되어야 한다.</p> <p>사용제한</p> | | |

| | |
|--|--|
| | <p>회백질 내 베타 아밀로이드 신경반은 증상 없는 노인과 알츠하이머병 및 다른 유형의 신경성 장애(루이 소체성 치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 알츠하이머병 및 다른 인지장애를 독립적으로 진단할 수 없다.</p> <p>다음 사항들에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 치매나 다른 신경계질환의 발생 진행 예측 - 치료에 대한 반응 모니터링 <p>타우 단백질 등 아밀로이드 신경반 외 다른 물질과의 반응은 예측할 수 없다.</p> |
|--|--|

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|-----------------------|------------------------|-----------------|
| 1. 중요한 규명된 위해성 | | |
| 해당없음 | | |
| 2. 중요한 잠재적 위해성 | | |
| 방사선피폭에 따른 잠재된 위해성 | 일반적인 의약품 감시활동 시판후조사 | |
| PET 영상 관독 오류에 의한 위해성 | 일반적인 의약품 감시활동 시판후조사 | |
| 3. 중요한 부족정보 | | |
| 임부 및 수유부 사용 | 일반적인 의약품 감시활동 | 처방용의약품으로만 사용한다. |
| 소아 사용 | 일반적인 의약품 감시활동 | 처방용의약품으로만 사용한다. |

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