

[표지]

## 임상시험 계획서

---

**전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의  
유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 무작위배정,  
제 3 상 임상시험**

A multi-center, open-label, randomized, phase 3 study to  
evaluate the efficacy and safety of [<sup>177</sup>Lu]Ludotadipeptid treatment  
for metastatic castration-resistant prostate cancer

---

임상시험 계획서 번호:

FC705-3

Version No. (version date):

3.1 (02-FEB-2026)

임상시험용 의약품:

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩

의뢰자:

(주)퓨처켐

임상시험 단계:

제 3 상

***CONFIDENTIAL***

**기밀유지:** 본 임상시험 계획서에 포함된 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험  
담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, (주)퓨처켐의 사전  
서면 동의 없이 제 3 자에게 공개될 수 없습니다.

## Protocol Agreement

---

전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 무작위배정 제 3 상 임상시험

<b>Study Title</b>	A multi-center, open-label, randomized, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of [ <sup>177</sup> Lu]Ludotadipep treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer
<b>Protocol No.</b>	FC705-3

---

본인은 본 임상시험 계획서를 읽고 검토하였고, 본 임상시험 계획서가 임상시험을 진행하는 데에 있어 필요한 모든 정보를 포함하고 있음을 이해하였으며 이에 동의합니다. 본인은 계획된 일정 내에 본 임상시험이 완료될 수 있도록 이에 합당한 노력을 기울일 것입니다. 본인은 본 임상시험을 헬싱키 선언, International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use-good clinical practice (ICH-GCP) 및 적용되는 모든 해당 국가의 관련규정에 따라 진행할 것입니다.

**Principal Investigator:**

---

Printed Name \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_ / / Date (DD-MMM-YYYY) \_\_\_\_\_

**Sponsor:**

---

Printed Name \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_ / / Date (DD-MMM-YYYY) \_\_\_\_\_

## [임상시험 계획서 제·개정 이력]

No	Version No.	Version Date	주요 변경내용
1	1.0	10-MAR-2025	해당 없음(제정)
2	2.0	03-SEP-2025	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 탐색적 평가 대상 변경</li> <li>- 탐색적 평가변수 추가</li> <li>- 층화인자 변경</li> <li>- 목표한 시험대상자의 수 변경</li> <li>- 임상시험에 사용되는 기타 의약품 정보 추가</li> <li>- 별첨 3 및 방사선 안전관리 계획 추가</li> <li>- 별첨 4 추가 및 임상시험용 의약품 투여 일시 중단 및 투여 용량 조절 기준 변경</li> <li>- 명확한 의미를 위한 문구 추가</li> <li>- 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 변경</li> </ul>
3	2.1	15-SEP-2025	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상시험용 의약품 투여 주기 window 삭제</li> <li>- CrCl 계산 방식 수정</li> <li>- 혈청학적 검사 추가</li> <li>- 본문과 통일성을 고려하여 일정표 내 표시 및 각주 수정</li> <li>- 공적 데이터베이스를 통한 최소한의 정보(예: 생존여부) 수집 가능 문구 추가</li> <li>- 질환 기초정보 수집 항목 추가</li> <li>- 영상 검사 및 표적 병변 수집 관련 문구 수정</li> <li>- 혼선을 야기할 수 있는 문구 삭제</li> <li>- 명확한 의미를 위한 문구 및 불일치 사항 문구 변경</li> <li>- 오기 정정</li> </ul>
4	2.2	15-OCT-2025	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 스크리닝 시점의 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 판독주체 변경</li> <li>- 오기 정정</li> </ul>
5	3.0	23-DEC-2025	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 및 [<sup>18</sup>F]FDG PET 검사 간 간격 조건 삭제</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 방문의 Week 표기 삭제</li> <li>- 임상시험 모식도 수정</li> <li>- 대체 허용되는 bone scan 종류 추가</li> <li>- 선정/제외기준 수정</li> <li>- PSA 평가 시기 수정</li> <li>- [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 평가 시기 수정</li> <li>- 선정/제외기준 평가 시기 수정</li> <li>- 베이스라인 검사 시 영상 촬영 규칙 및 순서 관련 문구 수정</li> <li>- 교차군의 투여 지연 관련 문구 추가</li> <li>- 안전성 보고 연락처 업데이트</li> <li>- 용어 통일을 위한 수정</li> <li>- 명확한 의미를 위한 문구 추가 및 변경</li> </ul>
6	3.1	02-FEB-2026	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 종양 반응 평가 시 부분 반응(PR), 완전 반응(CR)에 대한 confirm 절차 추가</li> <li>- [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 평가 시기 수정</li> <li>- [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 단독 촬영 방문 시, 선행/병용요법 및 안전성 평가 실시를 명확화</li> <li>- 임상시험 모식도 수정</li> <li>- 병용 허용요법 중 완화적 방사선치료 관련 문구 추가</li> <li>- 오기 정정</li> </ul>

## [임상시험 계획서 개요]

임상시험 제목	전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 [ <sup>177</sup> Lu]루도타다이펩의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 무작위배정 제 3 상 임상시험 A multi-center, open-label, randomized, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of [ <sup>177</sup> Lu]Ludotadipep treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer				
임상시험 단계	제 3 상				
임상시험 의뢰자	(주)퓨쳐켐				
임상시험실시기관 및 시험책임자 (조정자)	학교법인 가톨릭학원 가톨릭대학교 서울성모병원 비뇨의학과 이지열 교수				
임상시험 기간	임상시험심사위원회(institutional review board, IRB) 승인일로부터 약 36 개월(단, 시험대상자 등록 속도에 따라 연장될 수 있음)				
임상시험용 의약품	1) 임상시험용 의약품: [ <sup>177</sup> Lu]루도타다이펩 2) 투여 용량: 100 mCi 의 [ <sup>177</sup> Lu]루도타다이펩을 시험대상자에게 8 주 간격으로 4 회 반복 투여하고, 최대 6 회까지 반복 투여할 수 있다. 3) 투여 방법: 정맥 투여를 위해 시험대상자를 침상에 편안한 자세로 눕힌 후, catheter 를 상완부 정맥에 거치한 뒤 10mL 이상의 0.9% 멸균 염화나트륨 용액으로 관류하여 개방성을 보장하고 혈관 외 누출 여부를 미리 평가한다. 이후 임상시험용 의약품을 10 분 내지 20 분 동안 천천히 정맥 주사하며, 정맥 내 카테터를 통해 10 mL 이상의 0.9% 멸균 염화나트륨 용액으로 관류한다.				
대상질환	전이성 거세저항성 전립선암(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)				
목적 및 평가변수	<table border="1"> <thead> <tr> <th>일차 목적</th> <th>일차 평가변수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자에서 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 대비 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 병용 투여 시의</td> <td> <u>일차 유효성 평가변수</u>            • 방사선학적 무진행 생존(rPFS)            : PCWG3 modified RECIST            v1.1 에 따라 독립적            평가자(BICR)에 의해 평가된         </td> </tr> </tbody> </table>	일차 목적	일차 평가변수	전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자에서 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 대비 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 [ <sup>177</sup> Lu]루도타다이펩 병용 투여 시의	<u>일차 유효성 평가변수</u> • 방사선학적 무진행 생존(rPFS) : PCWG3 modified RECIST v1.1 에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된
일차 목적	일차 평가변수				
전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자에서 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 대비 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 [ <sup>177</sup> Lu]루도타다이펩 병용 투여 시의	<u>일차 유효성 평가변수</u> • 방사선학적 무진행 생존(rPFS) : PCWG3 modified RECIST v1.1 에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된				



		<p>: PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간</p> <p>건강 관련 삶의 질(HRQoL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) FACT-P</li> <li>(2) BPI-SF</li> </ul> <p>7) 생화학적 반응</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR) : 베이스라인 대비 PSA 수치가 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율</li> <li>(2) LDH 및 ALP 변화</li> </ul> <p><b>탐색적 평가변수</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 두번째 방사선학적 무진행 생존(rPFS2) : PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간</li> <li>2) 교차군 전체 생존기간(OS) : 첫번째 교차 투여부터 사망까지의 시간</li> <li>3) 두번째 무진행 생존(PFS2) : PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간</li> </ul>
--	--	--

		<p>4) FDG/PSMA 병변 섭취 일치 여부에 따른 다음의 평가변수</p> <p>(1) 방사선학적 무진행 생존(rPFS) (2) 전체 생존기간(OS) (3) 객관적 반응률(ORR) (4) 반응 기간(DOR) (5) 질병 조절률(DCR) (6) 무진행 생존(PFS) (7) 건강 관련 삶의 질(HRQoL)(FACT-P, BPI-SF) (8) 생화학적 반응: 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR), LDH 및 ALP 변화</p> <p><u>안전성 평가변수</u></p> <p>1) 이상사례(adverse event, AE) 2) 실험실적 검사 3) 활력징후 4) 심전도 검사</p>
		<p><b>Abbreviations:</b> mCRPC; metastatic castration-resistant prostate cancer, BSC; best supportive care, SoC; standard of care, rPFS; radiographic progression free survival, PCWG3; prostate cancer working group 3, RECIST; response evaluation criteria in solid tumors, BICR; blinded independent central review, PD; progression of disease, RECIP; response evaluation criteria in prostate-specific membrane antigen PET/CT, OS; overall survival, ORR; objective response rate, PR; partial remission, CR; complete remission, DOR; duration of response, DCR; disease control rate, PFS; progression-free survival, PSA; prostate specific antigen, HRQoL; health-related quality of life, FACT-P; functional assessment of cancer therapy – prostate, BPI-SF; brief pain inventory – short form, PSA-RR; prostate specific antigen response rate, AE; adverse event</p>
<b>시험대상자 수</b>		총 114 명 (최소 시험대상자 수 총 85 명, 중도탈락률 25% 포함하여 군당 57 명)
<b>임상시험 설계</b>		다기관, 전향적, 공개, 무작위배정, 평행, 대조, 제 3 상 임상시험
<b>임상시험 방법</b>		시험대상자가 임상시험에 참여할 것을 서면 동의한 후 스크리닝 검사를 실시한다. 스크리닝 시 $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT* 및 $[^{18}\text{F}]$ FDG PET 을 제외한

	<p>스크리닝 검사를 통하여 선정 및 제외 기준을 검토하고, 다른 스크리닝 검사 항목들을 모두 완료한 후 <math>[^{18}\text{F}]</math>PSMA PET/CT 및 <math>[^{18}\text{F}]</math>FDG PET 검사를 실시한다. <math>[^{18}\text{F}]</math>PSMA PET/CT 및 <math>[^{18}\text{F}]</math>FDG PET 검사는 치료 시작 전 4 주 이내에 각각 다른 날에 실시하여야 하며, 최종적으로 본 임상시험 참여에 적격한 시험대상자를 선별한다.</p> <p>*<math>[^{18}\text{F}]</math>Florastamin PET/CT 를 의미한다.</p> <p>최종 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 층화인자(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)를 고려하여 시험군 및 대조군에 1:1 의 비율로 무작위배정된다. 개별 시험대상자에 대하여 무작위배정 전에 시험자가 시험대상자에게 적절한 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 판단하고, 시험대상자는 C1D1 부터 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)부터 최적 지지/표준요법을 받는다. 무작위배정된 군에 따라 시험군의 경우 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 병용(add-on)하여 임상시험용 의약품을 투여한다. 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)은 시험대상자에 따라 표준요법과 지지요법을 동시에 받거나, 표준요법을 모두 소진 혹은 불내약성(intolerance) 등의 사유가 있는 경우 지지요법만 받을 수 있다. 임상시험용 의약품은 8 주 간격으로 4 회 반복 투여하고, 4 회 투여까지 완료한 후 시험자 판단에 따라 1) 반응(예: 방사선학적, PSA, 임상적 이익)의 증거를 보이고, 2) 조영증강 CT, MRI 또는 <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-methylene diphosphonate (<math>^{99\text{m}}\text{TC}</math>-MDP) bone scan 검사 상 잔존 질환(residual disease)이 확인되며, 3) 임상시험용 의약품에 양호한 내약성을 보이는 것을 모두 확인한 경우 2 회 투여를 추가하여 최대 6 회까지 반복 투여할 수 있다. 시험대상자가 모든 기준을 충족하지 못하거나 4 회 투여 이후 추가적인 임상시험용 의약품 투여에 동의하지 않는 경우, 임상시험용 의약품 투여를 종료한다. 마지막으로 임상시험용 의약품을 투여한 Cycle 이후에는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 단독으로 유지할 수 있다.</p> <p>Cycle 1 Day 1 (C1D1)은 시험군의 경우 임상시험용 의약품 첫 투여일이고, 대조군의 경우 Day 1 평가의 대부분을 수행하는 날로서 간주된다. Cycle 1 부터 Cycle 6 까지 1 주기는 8 주이며, 매 Cycle 에서 총 4 회 방문한다. 매 Cycle 의 임상시험용 의약품 첫번째 투여 방문(D1) 시 ECOG PS 확인,</p>
--	--

	<p>신체검진, 활력징후 측정, 체중 측정, 심전도 검사, 실험실적 검사, 건강 관련 삶의 질 설문지 평가를 실시하고 이상사례 및 병용요법을 확인한다. 임상시험용 의약품 투여 2 주 후(D15), 4 주 후(D29), 6 주 후(D43)에 방문하여 신체검진, 활력징후 측정, 실험실적 검사를 실시하고, 이상사례 및 병용요법을 확인한다. Cycle 7 부터 1 주기는 12 주(<math>\pm 4</math> 일)이며, 매 Cycle 에서 총 1 회 방문한다.</p> <p>종양 반응 평가를 위하여 조영증강 CT 또는 MRI, 및 <math>^{99m}\text{Tc}</math>-MDP bone scan 검사는 C1D1 을 기준으로 32 주까지는 dose delay 와 독립적으로 매 8 주(<math>\pm 7</math> 일) 간격으로, 32 주 이후 매 12 주(<math>\pm 7</math> 일) 간격으로 실시(calendar day 기준)하고, <math>[^{18}\text{F}]\text{PSMA}</math> PET/CT 검사는 C1D1 을 기준으로 매 16 주(<math>\pm 7</math> 일) 간격으로 실시(calendar day 기준)한다. 종양 반응은 PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0 에 따라 평가한다.</p> <p>임상시험 실시기관에서 bone scan 시 <math>^{99m}\text{Tc}</math>-MDP 사용이 불가능한 경우, <math>^{99m}\text{Tc}</math>-HDP bone scan 또는 <math>^{99m}\text{Tc}</math>-DPD bone scan 으로 대체할 수 있으며 시험대상자는 임상시험 기간 내 동일한 기법 및 동일한 방사성의약품 사용을 유지해야 한다.</p> <p>종료 방문(EOT)은 임상시험용 의약품의 마지막 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점으로부터 30 일 이내, 임상시험에서 허용된 치료 외의 후속 항암요법 시작 전에 수행되어야 한다. 장기 추적 관찰은 종료 방문(EOT) 이후 매 3 개월(<math>\pm 1</math> 개월) 간격으로 실시하며 이상사례, 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 시험대상자가 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우, 그리고 마지막 평가 이후 8 주 이상(32 주 이후 시점이라면 12 주 이상) 경과한 경우 장기 추적 관찰 기간 동안 질병 진행이 확인될 때까지 조영증강 CT 또는 MRI, 및 <math>^{99m}\text{Tc}</math>-MDP bone scan, <math>[^{18}\text{F}]\text{PSMA}</math> PET/CT 검사를 실시하여 종양 반응 평가할 수 있다.</p> <p>본 임상시험에서 대조군으로 참여한 시험대상자는 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT)을 완료한 경우, 별도의 동의서 취득 및 적합성 확인 후 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 병용하여 <math>[^{177}\text{Lu}]</math>루도타다이펩을 투여 받을 수 있다. 본 임상시험에서 대조군의 <math>[^{177}\text{Lu}]</math>루도타다이펩 투여를 '교차(cross-over)'로 정의하고, 교차를 진행한 시험대상자를 '교차군', 교차에 대한 적합성 확인 절차를 '교차'</p>
--	--

	<p>스크리닝'으로 정의한다. 교차 스크리닝 후 4 주 이내에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 첫 투여를 실시하여야 한다. 교차군은 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 교차 투여를 시작한 이후 시험자 판단에 따라 언제든 다른 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)으로 변경할 수 있다. 첫번째 교차 투여 이후 절차 및 평가는 모두 시험군과 동일하게 실시한다(유효성 및 안전성 평가, 4 회 투여 후 추가 투여 평가 등). 교차군의 교차 투여 종료 방문(EOT2)은 임상시험용 의약품 및 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점으로부터 30 일 이내, 임상시험에서 허용된 치료 외의 후속 항암요법 시작 전에 수행되어야 한다. 교차군의 장기 추적 관찰은 교차 투여 종료 방문(EOT2) 이후 매 3 개월(<math>\pm 1</math> 개월) 간격으로 실시하며 이상사례, 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 교차군이 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우, 그리고 마지막 평가 이후 8 주 이상(32 주 이후 시점이라면 12 주 이상) 경과한 경우 장기 추적 관찰 기간 동안 질병 진행이 확인될 때까지 조영증강 CT 또는 MRI, 및 <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scan, <sup>[18]</sup>FPSMA PET/CT 검사를 실시하여 종양 반응 평가할 수 있다.</p> <p><b>Study Schema Diagram:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Timeline:</b> Screening (-D31~), Randomization (-D28~), Treatment (D1, D15, D29, D43, D49), EOT (D85), and LTFU (Every 3 months (<math>\pm 1</math> month)).</li> <li><b>Treatment Cycles:</b> Cycle 1 ~ Cycle 6.</li> <li><b>Imaging:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CT/MRI/Bone scan (간격: C1D1~32주: 매 8주(<math>\pm 7</math>일), 32주 이후: 매 12주(<math>\pm 7</math>일))</li> <li>PSMA PET/CT scan (촬영: 매 16주(<math>\pm 7</math>일))</li> </ul> </li> <li><b>Randomization:</b> Random 1:1 (Orange circle).</li> <li><b>Interventions:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>BSC/SoC + [<sup>177</sup>Lu]Ludotadipep</b> (Blue arrow)</li> <li><b>BSC/SoC</b> (Blue arrow)</li> <li><b>Cross-over</b> (Blue arrow)</li> <li><b>BSC/SoC + [<sup>177</sup>Lu]Ludotadipep</b> (Blue arrow)</li> </ul> </li> <li><b>Note:</b> 대조군에서 방사선학적 질병 진행 시, 별도의 동의서 취득 및 적합성 확인 후 교차군으로서 BSC/SoC와 병용하여 [<sup>177</sup>Lu]Ludotadipep을 투여 받을 수 있다.</li> </ul> <p><b>Figure 1. Study Schema</b></p>
<b>선정기준</b>	<p>시험대상자는 다음의 모든 기준에 적격하여야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 서면 동의일 기준 만 19 세 이상의 성인 남성</li> </ol>

	<p>2) 소세포 특징이 없는 조직학적, 병리학적, 또는 세포학적으로 확진된 전립선 선암(adenocarcinoma)</p> <p>3) 다음의 기준 중 하나 이상에 해당하는 진행성 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자</p> <p>(1) 혈청 또는 혈장 PSA 의 진행: 최초 PSA 수치가 2.0 ng/mL 이상이고, 각 측정 간 간격이 1 주 이상이며 최소 2 회 연속 증가한 경우</p> <p>(2) 연조직 병변의 진행:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 모든 표적 병변의 직경의 합(sum of diameter, SOD)*이 치료가 시작된 이후 가장 작았던 표적 병변의 직경의 합(SOD)에 비해 20% 이상 증가한 경우, 또는</li> <li>② 하나 이상의 새로운 병변의 발생 *림프절 병변의 경우 단축, 비림프절 병변의 경우 장축</li> </ul> <p>(3) 골 병변의 진행: 골 스캔을 통해 2 개 이상의 새로운 골 병변</p> <p>4) 베이스라인 이전 4 주 이내에 CT 또는 MRI 또는 골 스캔 영상에서 1 개 이상의 전이가 확인된 자</p> <p>5) 외과적 또는 의학적으로 거세되었고 혈중 testosterone 이 50 ng/dL (또는 1.7 nmol/L) 이하인 거세저항성 환자†</p> <p>†양측 고환 절제술을 받지 않은 시험대상자로 LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) 유사체로 치료받고 있는 경우, 임상시험 전체 기간 동안 이를 지속해야 한다.</p> <p>6) 이전 치료법에 대해 다음의 기준을 모두 만족하는 자</p> <p>(1) 1 개 이상의 NAAD (novel anti-androgen drugs)(예: enzalutamide 및/또는 abiraterone). (단, 1 세대 항안드로젠포법(예: bicalutamide, flutamide, nilutamide)은 치료 개수에 포함되지 않는다.)</p> <p>(2) 1 개 이상 2 개를 초과하지 않는 taxane regimen. (단, docetaxel 이 투여된 이력이 없는 참가자는 시험자가 판단했을 때 docetaxel 치료를 받는 데 부적합하거나, 치료를 거부한 이력이 있거나 치료에 접근할 수 없는 경우(현지에서 치료가 급여 대상에 포함되지 않은 경우 등) 등록될 수 있다.)</p> <p>7) ECOG PS 가 2 점 이하인 자</p> <p>8) 기대수명이 최소 24 주 이상인 자</p>
--	--

	<p>9) 스크리닝 시점에서 의뢰자의 독립적 평가자에 의해 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT scan 으로 판정된 PSMA-positive mCRPC 환자로, 다음의 기준에 모두 해당하는 자</p> <p>(1) 1 개 이상의 PSMA-positive metastatic lesion§이 확인됨      §병변이 위치한 기관(organ system)이나 병변 크기(size)에 관계없이, 간(background)보다 높은 흡수를 보이는 전이성 병변으로 정의</p> <p>(2) PSMA-negative lesion    0  없음        간(background)과 동일하거나 낮은 흡수를 보이는, CT 에서 측정 가능한¶ 전이성 병변으로 정의</p> <p>¶① 단축(short axis) 길이 <math>\geq 1</math> cm 의 연조직 성분을 가진 전이성 골 병변(예: M1b)      ② 단축 길이 <math>\geq 1</math> cm 의 전이성 고형 장기 병변(예: M1c)      ③ 단축 길이 <math>\geq 2.5</math> cm 의 림프절 병변(예: N1 – M1a)</p> <p>10) 스크리닝 시점에 적절한 골수, 간 및 신장 기능이 확인된 자(스크리닝 기간 동안 실험실적 검사는 1 회에 한해 재검사를 시행할 수 있다.)</p>																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Laboratory endpoint#</th><th>Required limit for inclusion</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANC</td><td><math>\geq 1,500 / \mu\text{L}</math></td></tr> <tr> <td>Hemoglobin</td><td><math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></td></tr> <tr> <td>Platelet</td><td><math>\geq 100,000 / \mu\text{L}</math></td></tr> <tr> <td>Total bilirubin</td><td><math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> (알려진 길버트 증후군(Gilbert syndrome) 환자의 경우 <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>)</td></tr> <tr> <td>AST 또는 ALT</td><td><math>\leq 3 \times \text{ULN}</math> (간 전이가 확인된 경우 <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math>)</td></tr> <tr> <td>Serum albumin</td><td><math>\geq 2.5 \text{ g/dL}</math></td></tr> <tr> <td>Serum 또는 plasma creatinine</td><td><math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> (or Creatinine clearance (CrCl)** <math>\geq 50 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2</math>)</td></tr> </tbody> </table> <p>#스크리닝 기준 충족을 목적으로 수혈을 받아서는 안 된다.</p> <p>**Cockcroft-Gault equation</p>	Laboratory endpoint#	Required limit for inclusion	ANC	$\geq 1,500 / \mu\text{L}$	Hemoglobin	$\geq 9 \text{ g/dL}$	Platelet	$\geq 100,000 / \mu\text{L}$	Total bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (알려진 길버트 증후군(Gilbert syndrome) 환자의 경우 $\leq 3 \times \text{ULN}$ )	AST 또는 ALT	$\leq 3 \times \text{ULN}$ (간 전이가 확인된 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$ )	Serum albumin	$\geq 2.5 \text{ g/dL}$	Serum 또는 plasma creatinine	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (or Creatinine clearance (CrCl)** $\geq 50 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ )
Laboratory endpoint#	Required limit for inclusion																
ANC	$\geq 1,500 / \mu\text{L}$																
Hemoglobin	$\geq 9 \text{ g/dL}$																
Platelet	$\geq 100,000 / \mu\text{L}$																
Total bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (알려진 길버트 증후군(Gilbert syndrome) 환자의 경우 $\leq 3 \times \text{ULN}$ )																
AST 또는 ALT	$\leq 3 \times \text{ULN}$ (간 전이가 확인된 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$ )																
Serum albumin	$\geq 2.5 \text{ g/dL}$																
Serum 또는 plasma creatinine	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (or Creatinine clearance (CrCl)** $\geq 50 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ )																

	<p>11) 스크리닝 시점부터 마지막 임상시험용 의약품 투여 이후 24 주까지 임신 계획이 없거나 적절한 피임법<sup>††</sup> 수행 및 정자를 기증하지 않는 것에 동의하는 자</p> <p><sup>††</sup>본인 또는 배우자(또는 파트너)의 적절한 피임법은 다음과 같이 정의한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 호르몬성 피임제: 피하이식제제, 주사제, 경구 피임제 등</li> <li>(2) 자宮 내 장치(IUD) 또는 자宮 내 시스템(IUS)</li> <li>(3) 불임 시술 또는 수술(예: 정관 수술, 자宮 절제술, 양측 난소 절제술, 양측 난관 절제술 등)</li> <li>(4) 이중피임법: (1)~(3)의 피임법과 차단법<sup>##</sup>의 동시 사용 또는 이중차단법<sup>§§</sup> (자궁 경부 캡 또는 피임용 격막과 남성용 콘돔의 동시 사용)과 살정제의 동시 사용</li> <li>(5) 금욕: 절대적 금욕만 인정된다. 단, 시험자의 판단으로 시험대상자의 연령, 직업, 생활양식 또는 성적 지향이 피임을 보증하는 경우에는 성관계의 철저한 금욕도 인정된다. 주기적인 금욕(예: 월경주기법, 점액법, 증상체온법), 절제, 질외사정법은 적절한 피임법으로 인정되지 않는다.</li> </ul> <p><sup>##</sup>남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자宫 경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지 등  <sup>§§</sup>단, 남성용 콘돔과 여성용 콘돔의 동시 사용은 허용하지 않는다.</p> <p>12) 예정된 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 옵션이 본 임상시험에서 허용된 것이고, 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)만을 사용하여 질병 관리가 가능하며, 시험자와 시험대상자 모두 동의한 경우</p> <p>13) 임상시험 등록 전에 시험의 목적, 내용, 시험약의 특징 등에 대해 시험자로부터 충분히 설명을 듣고, 동의서에 본인 또는 보호자나 법정 대리인이 서명한 자</p>
제외기준	<p>다음 조건 중 어느 하나라도 해당되는 자는 본 임상시험에 참여할 수 없다.</p> <p>1) 다음의 약물/비약물 요법 치료력이 확인된 자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) PSMA-표적 방사성 리간드 치료</li> <li>(2) 첫 임상시험용 의약품 투여 전 24 주 이내의 전신 방사성 핵종(radionuclides) 투여(예: Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186, Rhenium-188, Radium-223, hemi-body irradiation)</li> <li>(3) 무작위배정 전 4 주 이내의 다른 항암요법(세포독성화학요법, 면역요법, 생물학적 치료, 표적치료 포함)</li> </ul>

	<p>2) 다음의 병력이 확인된 자</p> <p>(1) 본 임상시험용 의약품의 주성분 및 그 구성성분에 대한 과민증</p> <p>(2) 스크리닝 전 3년 이내의 다른 원발암의 병력(단, 피부 기저세포암/편평세포암, 표재성 방광암, 갑상선 유두암 또는 기타 부위의 상피내암은 3년 이내 병력이 있더라도 성공적 치료 이후 2년 이상 재발성이 없는 경우 시험자의 의학적 판단에 따라 참여 가능하다.)</p> <p>(3) 스크리닝 전 24주 이내의 임상적으로 유의한 심혈관 질환(단, 시험자 판단에 따라 다음의 기준을 포함하나 이에 국한하지 않는다.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 심근경색 및 중증 또는 불안정 협심증</li> <li>② NYHA class III/IV에 해당하는 심부전</li> <li>③ ECG 검사 상 QTcF &gt; 480 msec</li> <li>④ 임상적으로 유의한 발작 또는 발작에 취약할 수 있는 상태</li> <li>⑤ 증상성 또는 급박한 척수 압박</li> </ul> <p>(4) 알려진 인체 면역결핍 바이러스(HIV) 양성</p> <p>3) 다음의 동반질환을 보유한 자</p> <p>(1) 조절되지 않는 고혈압(SBP ≥ 160 mmHg 또는 DBP ≥ 90 mmHg)</p> <p>(2) 조절되지 않는 당뇨(HbA1c &gt; 7.0% 또는 fasting blood sugar &gt; 160 mg/dL)</p> <p>(3) 임상적으로 유의한 증상이 있거나 조절되지 않는 중추신경계 전이(단, 임상시험용 의약품 투여 전 2주 이내 항경련제나 코르티코스테로이드 투여를 중단하였고, 4주 이상 임상적 또는 영상학적 검사상 안정한 경우 참여 가능)</p> <p>(4) 면역 억제 상태(신장제거술, 조혈모세포 이식 포함), 자가면역질환(중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 류마티스관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증 포함)의 면역관련 질환 중 한 가지 이상의 질환</p> <p>(5) 시험자 판단에 따라 유효성 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 중증의 감염 또는 기타 조절되지 않는 활성 감염 질환</p> <p>(6) 활동성 B 형* 또는 C 형† 간염</p>
--	--

	<p>*스크리닝 시 HBsAg 양성으로 정의하나, HBsAg 양성인 경우 다음 기준에 모두 부합하면 참여 가능</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 스크리닝 시 HBV DNA &lt;500 IU/mL</li> <li>② 임상시험용 의약품 첫 투여일 이전 최소 2 주 동안 항바이러스 요법을 성분 변화나 용량 증량 없이 유지하였고, 임상시험 기간 및 임상시험용 의약품 최종 투여 후 최소 24 주 이상 지속할 의지가 있는 자</li> </ul> <p>†스크리닝 시 HCV Ab 양성으로 정의하나, HCV RNA 검사 결과가 음성일 경우 참여 가능</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) 베이스라인 시점 Bone scan에서 슈퍼 스캔으로 평가된 자</li> <li>5) 이전 항암요법 후 CTCAE 기준 grade 2 이상 또는 베이스라인 상태로 회복되지 않은 경우(단, 탈모(any grade) 또는 본 임상시험의 적합성 기준을 만족하는 경우 등록 가능함)</li> <li>6) 본 임상시험용 의약품 투여 전 4 주 이내에 타 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품(또는 의료기기)을 투여(또는 시술) 받은 자</li> <li>7) 기타 시험자의 판단에 따라 임상시험 참여가 불가능한 자</li> </ol>
유효성 평가 분석방법	<p><b>일차 유효성 평가변수</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 방사선학적 무진행 생존(rPFS) <ul style="list-style-type: none"> <li>: PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 무작위배정부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간</li> </ul> </li> </ul> <p>방사선학적 무진행 생존(rPFS)에 대하여 Kaplan-Meier method를 이용하여 시험군과 대조군의 중앙 생존기간(median survival time) 및 95% 양측 신뢰구간을 계산하고, Kaplan-Meier curve를 제시한다. 시험군과 대조군의 비교를 위해 층화요인(nomograms point 178점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Cox proportional hazards regression analysis를 실시하고 p-value를 제시한다. 동점자 처리는 Efron 방법을 적용한다. 대조군 대비 시험군의 hazard ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.</p> <p><b>이차 유효성 평가변수</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 방사선학적 무진행 생존(rPFS)</li> </ul>

	<p>: RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 전체 생존기간(OS)           <p>: 무작위배정부터 사망까지의 시간</p> </li> <li>■ 반응 기간(DOR)           <p>: RECIST v1.1, PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 시점부터 질병 진행(PD)까지의 시간</p> </li> <li>■ 무진행 생존(PFS)           <p>: RECIST v1.1 및 PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간</p> </li> </ul> <p>상기 생존(survival) 평가변수에 대하여 Kaplan-Meier method를 이용하여 시험군과 대조군의 중앙 생존기간(median survival time) 및 95% 양측 신뢰구간을 계산하고, Kaplan-Meier curve를 제시한다. 시험군과 대조군의 비교를 위해 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Cox proportional hazards regression analysis를 실시하고 p-value를 제시한다. 동점자 처리는 Efron 방법을 적용한다. 대조군 대비 시험군의 hazard ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 객관적 반응률(ORR)           <p>: RECIST v1.1, PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)으로 평가된 시험대상자 비율(%)</p> </li> <li>■ 질병 조절률(DCR)           <p>: RECIST v1.1, PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 또는 안정 병변(SD)으로 평가된 시험대상자 비율(%)</p> </li> </ul>
--	--

	<p>객관적 반응률(ORR)에서 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)으로 평가된 시험대상자 그리고 질병 조절률(DCR)에서 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 또는 안정 병변(SD)으로 평가된 시험대상자에 대하여, 시험군과 대조군의 빈도와 백분율 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 비교를 위해 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Logistic regression analysis 를 실시하고 p-value 를 제시한다. 대조군 대비 시험군의 odds ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 건강 관련 삶의 질(HRQoL) <ul style="list-style-type: none"> <li>● FACT-P</li> <li>● BPI-SF</li> </ul> </li> </ul> <p>FACT-P 와 BPI-SF 에 대하여, 투여군별 기저치 및 해당 시점에 대한 대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 투여 군간 비교는 해당 시점의 변화량을 종속 변수로 하고, 투여군을 고정 효과로, 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)과 기저치를 공변량으로 포함하여 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)으로 분석하고 p-value 를 제시한다. 투여군간 차이의 최소제곱평균(least square mean, LSM), 표준오차(standard error, SE), 양측 95% 신뢰구간을 제시한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 생화학적 반응 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)</li> <li>● LDH 및 ALP 변화</li> </ul> </li> </ul> <p>최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)에 대하여, 투여군별 빈도와 백분율을 제시한다. 투여 군간 비교는 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한</p>
--	--

	<p>Logistic regression analysis 를 실시하고 p-value 를 제시한다. 대조군 대비 시험군의 odds ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.</p> <p>LDH 및 ALP 변화에 대하여, 투여군별 기저치 및 해당 시점에 대한 대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 투여 군간 비교는 해당 시점의 변화량을 종속 변수로 하고, 투여군을 고정 효과로, 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)과 기저치를 공변량으로 포함하여 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)으로 분석하고 p-value 를 제시한다. 투여군간 차이의 최소제곱평균(least square mean, LSM), 표준오차(standard error, SE), 양측 95% 신뢰구간을 제시한다.</p>
<b>안전성 평가 분석방법</b>	<p><b><u>이상사례</u></b></p> <p>이상사례의 요약 및 분석은 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event, TEAE)에 대해서 분석한다. 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례란 임상시험용 의약품 투여 전에는 없었으나 투여 이후 발생한 이상사례 또는 임상시험용 의약품 투여 전에 있던 증상이 투여 이후 악화된 이상사례를 말한다.</p> <p>임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상사례(SAE), 중대한 약물이상반응(serious ADR)에 대해 시험군과 대조군 별로 시험대상자 수, 발생률, 95% 양측 신뢰구간, 발생 건수를 제시한다.</p> <p>또한 medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)의 system organ class (SOC)와 preferred term (PT)에 따라 코드화하여 시험군과 대조군 별로 시험대상자 수, 발생률, 95% 양측 신뢰구간 및 발생 건수를 제시한다.</p> <p>대조군은 교차를 진행하지 않은 기간과 교차를 진행한 기간(교차군) 별로 제시한다. 교차군의 이상사례는 임상시험용 의약품 투여 전에는 없었으나 투여 이후 발생한 이상사례 또는 임상시험용 의약품 투여 전에 있던 증상이 투여 이후 악화된 이상사례를 말한다.</p> <p><b><u>실험실적 검사, 활력징후, 심전도 검사</u></b></p>

	<p>시험군과 대조군 및 방문별로 연속형 변수는 시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시한다. 대조군은 교차를 진행하지 않은 기간과 교차를 진행한 기간(교차군) 별로 제시한다.</p> <p>실험실적 검사의 경우, 정상범위에 따라 낮은 비정상(abnormal low), 정상(normal), 높은 비정상(abnormal high)으로 분류하여 변화표(shift table)를 제시한다. 추가적으로, 실험실적 검사 및 심전도 검사 결과는 임상시험용 의약품 투여 전 '정상(normal)' 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(abnormal NCS)'에서 임상시험용 의약품 투여 후 '임상적으로 유의한 비정상(abnormal CS)'으로 한번이라도 변화한 시험대상자에 대해 비율로 요약하고, 일람표를 제시한다.</p>
<b>탐색적 평가</b> <b>분석방법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 교차군 전체 생존기간(OS)           <ul style="list-style-type: none"> <li>: 첫번째 교차 투여부터 사망까지의 시간</li> </ul> </li> <li>■ 두번째 방사선학적 무진행 생존(rPFS2)           <ul style="list-style-type: none"> <li>: RECIST v1.1, PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간</li> </ul> </li> <li>■ 두번째 무진행 생존(PFS2)           <ul style="list-style-type: none"> <li>: RECIST v1.1 및 PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간</li> </ul> </li> </ul> <p>교차군(대조군에서 교차를 진행한 시험대상자)에 대하여, 상기 생존(survival) 평가변수에 대하여 Kaplan-Meier method 를 이용하여 중앙 생존기간(median survival time) 및 95% 양측 신뢰구간을 계산하고, Kaplan-Meier curve 를 제시한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FDG/PSMA 병변 섭취 일치 여부에 따른 다음의 평가변수           <ul style="list-style-type: none"> <li>● 방사선학적 무진행 생존(rPFS)</li> <li>● 전체 생존기간(OS)</li> <li>● 객관적 반응률(ORR)</li> <li>● 반응 기간(DOR)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>● 질병 조절률(DCR)</li><li>● 무진행 생존(PFS)</li><li>● 건강 관련 삶의 질(HRQoL)(FACT-P, BPI-SF)</li><li>● 생화학적 반응: 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR), LDH 및 ALP 변화</li></ul> <p>FDG/PSMA 병변 섭취 일치 여부에 따라, 상기 평가변수에 대하여 소그룹 분석을 실시한다. 통계분석방법은 일차 및 이차 유효성 평가 변수와 동일한 방법으로 수행한다.</p>
--	--

## [임상시험 일정표 – 시험군/대조군]

Study Period	Screening	Randomization	Cycle 1 (8 weeks)*				Cycle 2-6 (8 weeks)*			After Cycle 6 (12 weeks)†	EOT‡	Long-term F/U
			D1§	D15	D29	D43	D1	D15	D29	D43		
Cycle Day	-D31~	-D28~									Every 3 months	
Visit Window	-	-	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	-	±1 month
1) 서면 동의	X											
2) 인구학적 정보	X											
3) 질환 기초정보	X											
4) 병력	X	X										
5) 선행/병용요법	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
6) ECOG PS	X		X				X				X	X
7) 신체검진	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8) 활력징후	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9) 신체계측	Ht/Wt		Wt				Wt				Wt	Wt
10) 심전도 검사(12-lead ECG)	X		X				X				X	X
11) 혈액학적 검사	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
12) 혈액화학적 검사	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
13) 혈청학적 검사	X											
14) 요 검사	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
15) 혈청/혈장 testosterone	X		X				X				X	X
16) PSA	X		X		X		X		X		X	X
17) [ <sup>18</sup> F]PSMA PET/CT		X	C1D1 기준으로, 매 16 주(±7 일) 간격(dose delay 와 독립적으로)									
18) [ <sup>18</sup> F]FDG PET		X										

Study Period	Screening	Randomization	Cycle 1 (8 weeks)*				Cycle 2-6 (8 weeks)*				After Cycle 6 (12 weeks)†	EOT‡	Long-term F/U
			D1§	D15	D29	D43	D1	D15	D29	D43			
Cycle Day	-D31~	-D28~											Every 3 months
Visit Window	-	-	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±4d	-	±1 month
19) 조영증강 CT 또는 MRI		X	C1D1 기준으로, 32 주까지는 매 8 주(±7 일) 간격(dose delay 와 독립적으로), 이후 매 12 주 간격(±7 일)									X	(X)
20) <sup>99m</sup> Tc-MDP bone scan		X	C1D1 기준으로, 32 주까지는 매 8 주(±7 일) 간격(dose delay 와 독립적으로), 이후 매 12 주 간격(±7 일)									X	(X)
21) FACT-P			X				X				X	X	
22) BPI-SF			X				X				X	X	
23) 선정/제외기준	X	X											
24) 무작위배정		X											
25) 임상시험용 의약품 투여(시험군만 해당)			X				X						
26) 최적 지지/표준요법 (BSC/SoC)			As per physician's orders										
27) 이상사례	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
28) 생존/후속 항암요법													X

**Abbreviations:** EOT; end of treatment, F/U; follow-up, D; day, Ht; height, Wt; weight, PSA; prostate-specific antigen, <sup>[18F]</sup>PSMA PET; 18-Fluoro-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography, <sup>[18F]</sup>FDG PET; 18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, C1D1; Cycle 1 Day 1, <sup>99m</sup>TC-MDP; <sup>99m</sup>TC-methylene diphosphonate, FACT-P; functional assessment of cancer therapy – prostate, BPI-SF; brief pain inventory – short form, BSC; best supportive care, SoC; standard of care

\*Cycle 1부터 Cycle 6 까지 1 주기는 8 주이다.

<sup>†</sup>Cycle 7부터는 1 주기는 12 주이다. Cycle 7 Day 1은 C6D1로부터 8 주(Cycle 6의 57 일째) 후에 시작되어야 한다. Visit window는 C7D1과 그 이후 모든 주기에 적용된다.

<sup>#</sup>임상시험의 장기 추적 관찰 시작 전에 수행된다. 투여군에 따라 임상시험용 의약품 및 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점(시험군의 경우) 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점(대조군의 경우)으로부터 30 일 이내에 수행되어야 하며, 임상시험에서 허용된 치료 외의 후속 항암요법 시작 전에 수행되어야 한다.

<sup>§</sup>최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받는 시험자들에게 있어 C1D1은 Day 1 평가의 대부분을 수행하는 날로서 간주된다.

<sup>||</sup>임상시험용 의약품 투여 시 혈액 내 방사선 방출 가능성에 있으므로, 각 Cycle의 Day1에서 수행하는 검사 항목은 임상시험용 의약품 투여 전에 시행한다.

- 1) **서면동의:** 임상시험 절차를 수행하기 전 시험대상자의 자발적인 서면 동의를 취득하여야 하며, 스크리닝 방문 이전에도 취득 가능하다.
- 2) **인구학적 정보:** 인구학적 정보(생년월일, 흡연 및 음주여부)를 조사한다.
- 3) **질환 기초정보:** 이전 전립선암 치료에 대한 다음의 정보를 수집한다: 최초 진단 날짜, 조직학적 분류(가장 최근에 실시한 병리 보고서), Gleason 점수, 전이 패턴(예: 뼈, 내장, 연조직, 림프절), 각 이전 치료의 시작일 및 종료일, 질병 진행을 확인한 방법(예: 혈청 또는 혈장 PSA, 방사선, 골 스캔 등) 및 날짜, (가능한 경우) 질병 진행 부위(새로운 병변 및/또는 기존 병변). 또한, 증화요인 중 nomograms point 확인을 위해 다음의 정보를 수집한다: 최초 진단 날짜로부터의 경과 기간(년수), 이전 화학요법 경험 여부(유/무), PSMA-PET으로 평가한 종양의 평균 표준설크게수(SUV<sub>mean</sub>), 골반 림프절 전이 여부(N1 또는 N0), 뼈 전이 여부(M1b 또는 no M1b), 간 전이 여부(유/무).
- 4) **병력:** 시험대상자의 동의 취득 전까지 관찰된 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상을 병력으로 간주한다. 동의서 취득 전 24주 이내의 병력에 대하여 조사한다. 단, 제외기준에 해당하여 24주를 초과한 기간 동안의 병력 조사가 필요한 경우, 임상시험 계획서에 따라 검토되어야 하는 기간에 준하여 모두 조사한다.
- 5) **선행/병용요법:** 스크리닝 시에는 스크리닝 전 4주 이내 사용된 약물 요법과 스크리닝 전 24주 이내 비약물 요법에 대해 조사하며, 임상시험 기간 동안에는 이전 방문 이후 변경된 요법에 대해 조사한다. 단, 제외기준에 해당하여 4주(약물 요법) 및 24주(비약물 요법)를 초과한 기간 동안의 조사가 필요한 경우, 임상시험 계획서에 따라 검토되어야 하는 기간에 준하여 모두 조사하여야 한다.
- 6) **ECOG PS:** 스크리닝 시점 및 매 Cycle day 1 (임상시험용 의약품 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 투여 전)에 실시한다.
- 7) **신체검진:** 진료기록 검토 및 문진, 시진, 촉진, 청진, 타진을 통해 전반적으로 종합하여 평가한다. 치료 기간 중 시험자 판단에 따라 추가 실시할 수 있다.
- 8) **활력징후:** 최소 5분 이상 휴식을 취한 후 가급적 계획된 다른 검사 실시 이전에 수축기/이완기 혈압, 맥박 및 체온을 측정한다. 치료 기간 중 시험자 판단에 따라 추가 실시할 수 있으며 시험군의 경우 매 Cycle Day 1에서 임상시험용 의약품 투여 15( $\pm 5$ )분 전, 30( $\pm 5$ )분 후, 60( $\pm 5$ )분 후에 필수로 측정한다.
- 9) **신체계측:** 신장(cm), 체중(kg), 체질량지수(BMI)를 조사한다.

- 10) 심전도 검사:** 충분한 휴식을 취한 후 측정하며, 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 이전에 심장 관련 질환이 있었거나 비정상 심전도 결과를 보이는 경우에는 스크리닝 시 검사를 실시하며, 스크리닝 기간 동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있다.
- 11) 혈액학적 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets, WBC Differential Count (Basophil, Eosinophil, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte), ANC. 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 스크리닝 시 검사를 실시한다. 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정·제외기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.
- 12) 혈액화학적 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: Na, K, Cl, Calcium, Phosphorus, Glucose, BUN, Uric acid, Albumin, Total Bilirubin, ALP, ALT, AST, γ-GT, Total Cholesterol, LDH, Creatinine. 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 스크리닝 시 검사를 실시한다. 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정·제외기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.
- 13) 혈청학적 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: HBsAg, Anti-HCV. 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정·제외기준 확인에 사용한다.
- 14) 요 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: pH, Specific Gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen, Nitrite. 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 스크리닝 시 검사를 실시한다. 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정·제외기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.
- 15) 혈청/혈장 testosterone:** 혈청 또는 혈장에서 testosterone 수치를 측정한다.
- 16) PSA:** 임상시험실시기관의 실험실적 검사로 PSA 수치 측정한다.
- 17) [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT:** 전신 부위에 [<sup>18</sup>F] PSMA PET/CT 촬영을 실시하며, RECIP 1.0에 따라 종양 반응 평가를 실시한다.
- 무작위배정 방문 시 검사(베이스라인 검사)는 다른 검사 항목들을 모두 완료한 후, 치료 시작 전 4주 이내 수행되어야 하며, 치료 시작 기준 6일 이전에 수행되어야 한다.
  - 무작위배정 방문 시 검사(베이스라인 검사)는 [<sup>18</sup>F]FDG PET 검사를 실시한 날과 다른 날에 실시하여야 한다.
  - 무작위배정 방문 이후부터 종료 방문(EOT) 전까지는 C1D1 기준으로 매 16주(±7일) 간격으로(dose delay와 독립적으로) 수행한다(calendar day 기준).
  - [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT만 단독으로 촬영하는 방문 시에는 선행/병용요법 확인, 신체검진, 활력징후 검사를 실시한다.
- 18) [<sup>18</sup>F]FDG PET:** 무작위배정 방문 시 검사(베이스라인 검사)는 다른 검사 항목들을 모두 완료한 후, 치료 시작 전 4주 이내에 수행되어야 한다. [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 검사를 실시한 날과 다른 날에 실시하여야 한다.

**19) 조영증강 CT 또는 MRI:** 흉부, 복부, 골반 및 기타 질환부위(의심되는 부위 포함)를 포함하여 조영증강 CT 또는 MRI 촬영을 실시하며, PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 종양 반응 평가를 실시한다.

- 기본적으로 조영증강 CT 촬영을 권장하며, 조영제에 대한 부작용 등의 이유로 시험자 판단 하에 MRI 촬영을 허용한다.
- 무작위배정 방문 시 검사(베이스라인 검사)는 치료 시작 전 4주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 무작위배정 방문 검사 시  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 검사와 동일한 날 촬영이 가능하며, 동일한 날 촬영 시 조영증강 CT 또는 MRI →  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan → [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT 또는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 순서로 진행하여야 한다. 각 촬영이 다른 날인 경우 검사 순서는 무관하다.
- 질병 진행(PD), 동의 철회 또는 후속 항암요법 시작 전까지 C1D1 기준으로 32주까지는 매 8주( $\pm 7$ 일) 간격(dose delay와 독립적으로), 이후 매 12주( $\pm 7$ 일) 간격으로 수행한다(calendar day 기준).
- 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우에는 마지막 종양 반응 평가 이후 8주 이상(32주 이후 시점이라면 12주 이상) 경과한 경우 종료 방문(EOT) 시점에 추가로 실시하고, 이후 질병 진행(PD)까지 계획된 일정에 따라 종양 반응을 평가한다.

**20)  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan:** 두개골, 전 척추, 쇄골, 늑골, 골반 및 장골을 포함하여 골 스캔 촬영을 실시하며, PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 종양 반응 평가를 실시한다. 임상시험 실시기관에서 bone scan 시  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 사용이 불가능한 경우,  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP bone scan 또는  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD bone scan으로 대체할 수 있으며, 시험대상자는 임상시험 기간 내 동일한 기법 및 동일한 방사성의약품 사용을 유지해야 한다.

- 무작위배정 방문 시 검사(베이스라인 검사)는 치료 시작 전 4주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 무작위배정 방문 검사 시 조영증강 CT 또는 MRI, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 검사와 동일한 날 촬영이 가능하며, 동일한 날 촬영 시 조영증강 CT 또는 MRI →  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan → [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT 또는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 순서로 진행하여야 한다. 각 촬영이 다른 날인 경우 검사 순서는 무관하다.
- 골 병변의 종양 반응 평가 결과로 질병 진행(PD)은 1) 치료 시작 후 첫번째 촬영한 영상에서 최소 2개의 새로운 골 병변이 관찰되고, 12주 flare window 이후에 시행한 다음 영상(confirmatory)에서 최소 2개의 추가 병변이 확인될 경우(2+2 규칙), 또는 2) 12주 flare window 이후의 영상에서는 베이스라인 대비 최소 2개의 새로운 병변이 최초로 관찰되고, 최소 6주 이후의 후속 영상(confirmatory)에서 해당 병변의 존재가 확인되어야 한다. 12주 flare window 이후의 영상과 이후 후속 영상으로 질병 진행(PD)이 확인된 경우, 질병 진행일(PD date)은 최초로 새로운 2개의 전이가 기록된 스캔의 날짜로 정의한다.
- 질병 진행(PD), 동의 철회 또는 후속 항암요법 시작 전까지 C1D1 기준으로 32주까지는 매 8주( $\pm 7$ 일) 간격(dose delay와 독립적으로), 이후 매 12주( $\pm 7$ 일) 간격으로 수행한다(calendar day 기준).
- 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우에는 마지막 종양 반응 평가 이후 8주 이상(32주 이후 시점이라면 12주 이상) 경과한 경우 종료 방문(EOT) 시점에 추가로 실시하고, 이후 질병 진행(PD)까지 계획된 일정에 따라 종양 반응을 평가한다.

**21) FACT-P:** 시험군의 경우, 매 Cycle Day 1의 임상시험용 의약품 투여 전에 설문지 평가를 완료하여야 한다. 설문지 평가는 시험대상자가 직접 작성하거나 인터뷰 형식으로 수행될 수 있으며, 간병인, 시험자 또는 시험담당자가 작성할 수 있다.

- 22) BPI-SF:** 시험군의 경우, 매 Cycle Day 1의 임상시험용 의약품 투여 전에 설문지 평가를 완료하여야 한다. 설문지 평가는 시험대상자가 직접 작성하거나 인터뷰 형식으로 수행될 수 있으며, 간병인, 시험자 또는 시험담당자가 작성할 수 있다.
- 23) 선정/제외기준:** 스크리닝 탈락된 시험대상자 일지라도 이후 재동의 및 스크리닝 이후 임상시험에 참여할 수 있으며, 재스크리닝은 1회로 제한한다.  $[^{18}\text{F}]$ FDG PET과  $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT 검사 결과를 제외한 모든 선정/제외기준은 스크리닝 시점에 적합성을 확인하고,  $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT 검사에 한하여 무작위배정 방문에 적합성을 확인한다.
- 24) 무작위배정:** 최종적으로 선정·제외기준에 적합한 시험대상자를 시험군 및 대조군에 무작위배정한다.
- 25) 임상시험용 의약품 투여:** 시험군에 한하여 임상시험용 의약품을 투여하며, 임상시험용 의약품은 8주 간격으로 최대 6회 반복 투여 가능하다. 임상시험용 의약품의 마지막 주기 이후, 시험대상자들은 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)만 지속할 수 있다.
- 26) 최적 지지/표준요법(BSC/SoC):** 무작위배정 전에 시험자가 시험대상자에게 적절한 최적 지지/표준요법을 판단하고, 시험대상자는 C1D1부터 최적 지지/표준요법을 받는다.
- 27) 이상사례:** 동의서 서명 이후부터 종료 방문(EOT) 후 12주 시점까지는 발생한 모든 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상을 수집하고, 그 이후 시점부터 임상시험 종료 시점까지는 임상시험용 의약품 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 관련성이 있는 것으로 판단되는 약물이상반응만 수집한다. 수집된 이상사례는 가능한 회복(또는 시험자가 정상화되었다고 판단)될 때까지 혹은 사망, 후속 항암요법, 추적 관찰 실패 등과 같이 더 이상의 추적 관찰이 의미 없다고 판단할 수 있을 때까지 추적 관찰하여야 한다.
- 28) 생존/후속 항암요법 확인:** 시험대상자의 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 후속 항암요법으로는 시작일, 종료일, 최대 반응, 반응 종류를 수집한다. 장기 추적 관찰 기간동안 생존/후속 항암요법 확인은 전화 방문 또는 기관 방문으로 실시할 수 있다.

### [임상시험 일정표 – 대조군에서 교차 투여하는 경우]

Study Period	Cross-over Screening	Cycle 1 (8 weeks)*				Cycle 2-6 (8 weeks)*				After Cycle 6 (12 weeks)†	EOT2‡	Long-term F/U
		D1§	D15	D29	D43	D1§	D15	D29	D43			
Cycle Day	-D28~											Every 3 months
Visit Window	-	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±4d	-	±1 month
1) 서면 동의	X											
2) 선정기준	X											
3) 병용요법	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
4) ECOG PS	X	X				X				X	X	
5) 신체검진	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
6) 활력징후	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
7) 신체계측	Wt	Wt				Wt				Wt	Wt	
8) 심전도 검사(12-lead ECG)	X	X				X				X	X	
9) 혈액학적 검사	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
10) 혈액화학적 검사	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
11) 요 검사	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12) 혈청/혈장 testosterone	X	X				X				X	X	
13) PSA	X	X		X		X		X		X	X	
14) [18F]PSMA PET/CT	(X)	C1D1 기준으로, 매 16 주(±7 일) 간격(dose delay 와 독립적으로)										
15) 조영증강 CT 또는 MRI	(X)	C1D1 기준으로, 32 주까지는 매 8 주(±7 일) 간격(dose delay 와 독립적으로), 이후 매 12 주 간격(±7 일)								X	(X)	
16) 99mTc-MDP bone scan	(X)	C1D1 기준으로, 32 주까지는 매 8 주(±7 일) 간격(dose delay 와 독립적으로), 이후 매 12 주 간격(±7 일)								X	(X)	

Study Period	Cross-over Screening	Cycle 1 (8 weeks)*				Cycle 2-6 (8 weeks)*				After Cycle 6 (12 weeks)†	EOT2‡	Long-term F/U
		D1§	D15	D29	D43	D1§	D15	D29	D43			
Cycle Day	-D28~											Every 3 months
Visit Window	-	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±3d	±4d	-	±1 month
17) FACT-P	X	X				X				X	X	
18) 임상시험용 의약품 투여		X				X						
19) 최적 지지/표준요법 (BSC/SoC)												
As per physician's orders												
20) 이상사례	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
21) 생존/후속 항암요법												X

**Abbreviations:** EOT2; secondary end of treatment, F/U; follow-up, D; day, Wt; weight, PSA; prostate-specific antigen, [<sup>18</sup>F]PSMA PET; 18-Fluoro-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography, [<sup>18</sup>F]FDG PET; 18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, C1D1; Cycle 1 Day 1, FACT-P; functional assessment of cancer therapy – prostate, BSC; best supportive care, SoC; standard of care

\*Cycle 1부터 Cycle 6 까지 1 주기는 8 주이다.

†Cycle 7부터는 1 주기는 12 주이다. Cycle 7 Day 1은 C6D1로부터 8 주(Cycle 6의 57 일째) 후에 시작되어야 한다. Visit window는 C7D1과 그 이후 모든 주기에 적용된다.

‡교차 투여를 진행하는 경우 시험대상자가 대조군으로 진행한 종료 방문(EOT)을 첫번째 종료 방문(EOT1)으로 간주하고, 교차 투여 이후 종료 방문(EOT)을 교차 투여 종료 방문(EOT2)으로 정의한다. 임상시험의 장기 추적 관찰 시작 전에 수행된다. 교차군의 임상시험용 의약품 및 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점으로부터 30 일 이내에 수행되어야 하며, 임상시험에서 허용된 치료 외의 후속 항암요법 시작 전에 수행되어야 한다.

§임상시험용 의약품 투여 시 혈액 내 방사선 방출 가능성이 있으므로, 각 Cycle의 Day1에서 수행하는 검사 항목은 임상시험용 의약품 투여 전에 시행한다.

- 1) **서면동의:** 교차 투여 절차를 수행하기 전 시험대상자의 자발적인 서면 동의를 취득하여야 하며, 대조군에서 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT1)을 완료한 이후부터 교차 스크리닝 방문 이전에도 취득 가능하다.

- 2) **선정기준:** 교차 스크리닝 시 교차 투여 선정기준에 따라 적합성을 확인한다. 교차 스크리닝에서 탈락한 시험대상자는 재스크리닝 할 수 없다.
- 3) **병용요법:** 교차 스크리닝 시에는 종료 방문(EOT1) 이후 변경된 요법에 대해 조사하며, 교차투여 기간 동안에는 이전 방문 이후 변경된 요법에 대해 조사한다.
- 4) **ECOG PS:** 스크리닝 시점 및 매 Cycle day 1 (임상시험용 의약품 및 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 투여 전)에 실시한다.
- 5) **신체검진:** 진료기록 검토 및 문진, 시진, 촉진, 청진, 타진을 통해 전반적으로 종합하여 평가한다. 치료 기간 중 시험자 판단에 따라 추가 실시할 수 있다.
- 6) **활력징후:** 최소 5분 이상 휴식을 취한 후 가급적 계획된 다른 검사 실시 이전에 수축기/이완기 혈압, 맥박 및 체온을 측정한다. 교차 투여 기간 중 시험자 판단에 따라 추가 실시할 수 있으며 매 Cycle Day 1에서 임상시험용 의약품 투여 15( $\pm 5$ )분 전, 30( $\pm 5$ )분 후, 60( $\pm 5$ )분 후에 필수로 측정한다.
- 7) **신체계측:** 체중(kg), 체질량지수(BMI)를 조사한다.
- 8) **심전도 검사:** 충분한 휴식을 취한 후 측정하며, 교차 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 이전에 심장 관련 질환이 있었거나 비정상 심전도 결과를 보이는 경우에는 교차 스크리닝 시 검사를 실시하며, 교차 스크리닝 기간 동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있다.
- 9) **혈액학적 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets, WBC Differential Count (Basophil, Eosinophil, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte), ANC. 교차 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 교차 스크리닝 시 검사를 실시한다. 교차 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.
- 10) **혈액화학적 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: Na, K, Cl, Calcium, Phosphorus, Glucose, BUN, Uric acid, Albumin, Total Bilirubin, ALP, ALT, AST,  $\gamma$ -GT, Total Cholesterol, LDH, Creatinine. 교차 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 교차 스크리닝 시 검사를 실시한다. 교차 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.
- 11) **요 검사:** 다음 항목에 대하여 검사를 수행한다: pH, Specific Gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen, Nitrite. 교차 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 교차 스크리닝 시 검사를 실시한다. 교차 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.
- 12) **혈청/혈장 testosterone:** 혈청 또는 혈장에서 testosterone 수치를 측정한다.
- 13) **PSA:** 임상시험실시기관의 실험실적 검사로 PSA 수치 측정한다.
- 14) **[<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT:** 전신 부위에 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 촬영을 실시하며, RECIP 1.0에 따라 종양 반응 평가를 실시한다.
  - 교차 스크리닝 시점으로부터 4주 이내에 촬영한 영상이 없거나, 해당 시점에 검사가 완료되지 않은 경우 새로운 방사선 영상 평가가 필요하다.

- 교차 스크리닝 시점 이후부터 교차 투여 종료 방문(EOT2) 전까지는 C1D1 기준으로 매 16주( $\pm 7$ 일) 간격으로(dose delay와 독립적으로) 수행한다(calendar day 기준).
- [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT만 단독으로 촬영하는 방문 시에는 선행/병용요법 확인, 신체검진, 활력징후 검사를 실시한다.

**15) 조영증강 CT 또는 MRI:** 흉부, 복부, 골반 및 기타 질환부위(의심되는 부위 포함)를 포함하여 조영증강 CT 또는 MRI 촬영을 실시하며, PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 종양 반응 평가를 실시한다.

- 기본적으로 조영증강 CT 촬영을 권장하며, 조영제에 대한 부작용 등의 이유로 시험자 판단 하에 MRI 촬영을 허용한다.
- 교차 스크리닝 시점으로부터 4주 이내에 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 방사선학적 질병 진행이 확인되어야 하며, 해당 시점에 검사가 완료되지 않은 경우 새로운 방사선 영상 평가가 필요하다.
- 질병 진행(PD), 동의 철회 또는 후속 항암요법 시작 전까지 C1D1 기준으로 32주까지는 매 8주( $\pm 7$ 일) 간격(dose delay와 독립적으로), 이후 매 12주( $\pm 7$ 일) 간격으로 수행한다(calendar day 기준).
- 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우에는 마지막 종양 반응 평가 이후 8주 이상(32주 이후 시점이라면 12주 이상) 경과한 경우 교차 투여 종료 방문(EOT2) 시점에 추가로 실시하고, 이후 질병 진행(PD)까지 계획된 일정에 따라 종양 반응을 평가한다.

**16) <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scan:** 두개골, 전 척추, 쇠골, 늑골, 골반 및 장골을 포함하여 골 스캔 촬영을 실시하며, PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 종양 반응 평가를 실시한다. 임상시험 실시기관에서 bone scan 시 <sup>99m</sup>Tc-MDP 사용이 불가능한 경우, <sup>99m</sup>Tc-HDP bone scan 또는 <sup>99m</sup>Tc-DPD bone scan으로 대체할 수 있으며 시험대상자는 임상시험 기간 내 동일한 기법 및 동일한 방사성의약품 사용을 유지해야 한다.

- 교차 스크리닝 시점으로부터 4주 이내에 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 방사선학적 질병 진행이 확인되어야 하며, 해당 시점에 검사가 완료되지 않은 경우 새로운 방사선 영상 평가가 필요하다.
- 질병 진행(PD), 동의 철회 또는 후속 항암요법 시작 전까지 C1D1 기준으로 32주까지는 매 8주( $\pm 7$ 일) 간격(dose delay와 독립적으로), 이후 매 12주( $\pm 7$ 일) 간격으로 수행한다(calendar day 기준).
- 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우에는 마지막 종양 반응 평가 이후 8주 이상(32주 이후 시점이라면 12주 이상) 경과한 경우 교차 투여 종료 방문(EOT2) 시점에 추가로 실시하고, 이후 질병 진행(PD)까지 계획된 일정에 따라 종양 반응을 평가한다.

**17) FACT-P:** 매 Cycle Day 1의 임상시험용 의약품 투여 전에 설문지 평가를 완료하여야 한다. 설문지 평가는 시험대상자가 직접 작성하거나 인터뷰 형식으로 수행될 수 있으며, 간병인, 시험자 또는 시험담당자가 작성할 수 있다.

**18) 임상시험용 의약품 투여:** 임상시험용 의약품을 투여하며, 임상시험용 의약품은 8주 간격으로 최대 6회 반복 투여 가능하다. 임상시험용 의약품의 마지막 주기 이후, 시험대상자들은 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)만 지속할 수 있다.

- 19) 최적 지지/표준요법(BSC/SoC):** 시험자의 판단에 따라 시험대상자에게 적절한 최적 지지/표준요법을 받는다.
- 20) 이상사례:** 교차 투여에 대한 동의서 서명 이후부터 교차 투여 종료 방문(EOT2) 후 12주 시점까지는 발생한 모든 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상을 수집하고, 그 이후 시점부터 임상시험 종료 시점까지는 임상시험용 의약품 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 관련성이 있는 것으로 판단되는 약물이상반응만 수집한다. 수집된 이상사례는 가능한 회복(또는 시험자가 정상화되었다고 판단)될 때까지 혹은 사망, 후속 항암요법, 추적 관찰 실패 등과 같이 더 이상의 추적 관찰이 의미 없다고 판단할 수 있을 때까지 추적 관찰하여야 한다.
- 21) 생존/후속 항암요법 확인:** 시험대상자의 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 후속 항암요법으로는 시작일, 종료일, 최대 반응, 반응 종류를 수집한다. 장기 추적 관찰 기간동안 생존/후속 항암요법 확인은 전화 방문 또는 기관 방문으로 실시할 수 있다.

## [약어 및 용어]

약어	용어
[ <sup>18</sup> F]FDG PET	18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography
[ <sup>18</sup> F]PSMA PET	18-Fluoro-Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography
<sup>99m</sup> Tc-HDP	<sup>99m</sup> Tc- hydroxymethylene diphosphonate
<sup>99m</sup> Tc-MDP	<sup>99m</sup> Tc-Methylene Diphosphonate
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine Transaminase
AST	Aspartate Transaminase
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body Mass Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BSC	Best Supportive Care
BUN	Blood Urine Nitrogen
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
CS	Clinically Significant
CT	Computed Tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D	Day
DBP	Diastolic Blood Pressure
DCR	Disease Control Rate
DLT	Dose Limiting Toxicity
DOA	Duration Of Response
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECG	ElectroCardioGram
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
e-CRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture

약어	용어
EOT	End Of Treatment
F/U	Follow-Up
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GCP II	Glutamate CarboxyPeptidase II
GUL	Glutamete-Urea-Lysine
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV Ab	Hepatitis C Virus Antibody
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HSPC	Hormone Sensitive Prostate Cancer
Ht	Height
IB	Investigator's Brochure
ICH-GCP	International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use-Good Clinical Practice
IRB	Institutional Review Board
IUD	Intra-Uterine Device
IUS	Intra-Uterine System
KGCP	Korea Good Clinical Practice
LDH	Lactate DeHydrogenase
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFDS	Ministry of Food and Drug Safety
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTD	Maximum Tolerated Dose
NAAD	Novel Anti-Androgen Drugs
NAAG	N-AcetylAspartyl-Glutamate

약어	용어
NCS	Not Clinically Significant
NYHA	New York Heart Association
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PD	Progression of Disease
PFS	Progression-Free Survival
PPS	Per-Protocol Set
PSA	Prostate-Specific Antigen
PSA-RR	Prostate Specific Antigen-Response Rate
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
PT	Preferred Term
RADS	Reporting And Data System
RBC	Red Blood Cell
RECIP	Response Evaluation Criteria In Prostate-specific membrane antigen
	PET/CT
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RNA	RiboNucleic Acid
rPFS	radiographic Progression Free Survival
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SAS	Statistical Analysis System
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Source Document
SOC	System Organ Class
SoC	Standard of Care
SOD	Sum of Diameter
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
U	Unit
WBC	White Blood Cell

약어

Wt

용어

Weight

**[목차]**

<b>[표지]</b> .....	<b>1</b>
<b>Protocol Agreement</b> .....	<b>2</b>
<b>[임상시험 계획서 제·개정 이력]</b> .....	<b>3</b>
<b>[임상시험 계획서 개요]</b> .....	<b>5</b>
<b>[임상시험 일정표 – 시험군/대조군]</b> .....	<b>22</b>
<b>[임상시험 일정표 – 대조군에서 교차 투여하는 경우]</b> .....	<b>28</b>
<b>[약어 및 용어]</b> .....	<b>33</b>
<b>[목차]</b> .....	<b>37</b>
<b>1 서론</b> .....	<b>43</b>
1.1    질환 및 기존 치료법에 대한 배경 .....	43
1.2    임상시험용 의약품 프로파일 .....	44
1.3    선행 비임상시험 수행 결과 .....	44
1.3.1    효능 시험 .....	45
1.3.2    약동학 시험(ADME).....	45
1.3.3    독성 시험 .....	45
1.3.4    방사선 피폭선량 .....	46
1.4    선행 임상시험 수행 결과 .....	46
1.4.1    1 상 임상시험 .....	46
1.4.2    2 상 임상시험.....	48
1.5    임상시험 수행의 이론적 근거(rationale) .....	49
1.6    유익성·위험성 평가 .....	50
<b>2 임상시험의 목적</b> .....	<b>51</b>
2.1    일차 목적 .....	51
2.2    이차 목적 .....	51
<b>3 임상시험 모집단</b> .....	<b>52</b>
3.1    목표한 시험대상자의 수 .....	52
3.2    선정기준 .....	52
3.3    제외기준 .....	54
3.4    대조군의 임상시험용 의약품 투여(교차 투여) .....	56
3.5    개별 시험대상자의 투여 중단 및 중도탈락/종료 기준 .....	57

3.5.1	개별 시험대상자의 투여 중단 .....	57
3.5.2	개별 시험대상자의 임상시험 중도탈락/종료 .....	58
3.6	시험대상자의 대체 .....	59
<b>4</b>	<b>임상시험 설계 내용 .....</b>	<b>60</b>
4.1	임상시험 기간.....	60
4.2	임상시험 설계.....	60
4.3	임상시험 설계의 근거 .....	60
4.3.1	시험대상자 선정의 근거 .....	60
4.3.2	대조군 설정의 근거 .....	61
4.3.3	용법·용량 설정의 근거 .....	61
4.3.4	유효성 평가변수 설정의 근거 .....	61
4.4	무작위배정 방법 .....	62
4.5	눈가림 방법 및 눈가림 해제 .....	63
<b>5</b>	<b>임상시험 종료 및 조기중단 기준.....</b>	<b>64</b>
5.1	예정된 종료 .....	64
5.2	조기중단 .....	64
<b>6</b>	<b>임상시험용 의약품의 정보 및 관리 .....</b>	<b>66</b>
6.1	임상시험용 의약품 .....	66
6.1.1	시험약 .....	66
6.2	임상시험에 사용되는 기타 의약품 .....	66
6.3	임상시험용 의약품의 투여량 및 투여 방법 .....	66
6.3.1	투여량 .....	66
6.3.2	조제 및 투여 준비 .....	67
6.3.3	투여 전 처치 .....	67
6.3.4	투여 방법 .....	67
6.3.5	투여 지연 및 투여 용량 조절 .....	68
6.4	임상시험용 의약품의 표시 및 포장.....	69
6.5	임상시험용 의약품의 교부, 보관, 수불관리 및 기록.....	69
6.5.1	교부 .....	69
6.5.2	공급 .....	70
6.5.3	관리 .....	71
6.5.4	수불관리 .....	71

6.5.5 회수 및 폐기 .....	72
<b>7 임상시험 방법 및 투여 계획 .....</b>	<b>73</b>
7.1 전반적 임상시험 방법 .....	73
7.2 병용 허용요법 및 금기요법 .....	75
7.2.1 병용 허용요법 .....	75
7.2.2 병용 금기요법 .....	77
<b>8 임상시험 절차 및 평가 .....</b>	<b>78</b>
8.1 방문 일정 .....	78
8.2 등록 및 전반적 절차 .....	78
8.2.1 서면 동의 및 스크리닝 번호 부여 .....	78
8.2.2 인구학적 정보 .....	79
8.2.3 질환 기초정보 .....	79
8.2.4 병력 .....	79
8.2.5 선행/병용요법 .....	80
8.2.6 ECOG PS .....	80
8.2.7 신체계측 .....	80
8.2.8 [ <sup>18</sup> F]FDG PET .....	80
8.2.9 [ <sup>18</sup> F]PSMA PET/CT .....	80
8.2.10 선정/제외기준 확인 .....	82
8.2.11 무작위배정 .....	82
8.2.12 임상시험용 의약품 투여 .....	82
8.2.13 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) .....	83
8.2.14 생존/후속 항암요법 확인 .....	83
8.3 유효성 평가 .....	83
8.3.1 유효성 평가변수 .....	83
8.3.2 유효성 평가 방법 .....	85
8.4 탐색적 평가 .....	88
8.4.1 탐색적 평가변수 .....	88
8.4.2 탐색적 평가 방법 .....	89
8.5 안전성 평가 .....	89
8.5.1 안전성 평가 변수 .....	89
8.5.2 이상사례 .....	89

8.5.3	신체검진.....	96
8.5.4	활력징후.....	96
8.5.5	심전도 검사.....	96
8.5.6	실험실적 검사.....	97
8.5.7	임신.....	97
<b>9</b>	<b>자료분석 및 통계학적 고려사항 .....</b>	<b>99</b>
9.1	분석군 .....	99
9.2	통계분석 방법.....	99
9.2.1	분석의 일반적인 원칙 .....	99
9.2.2	시험대상자 기초정보 및 질환 기초정보.....	100
9.2.3	유효성 평가변수 .....	100
9.2.4	탐색적 평가 변수.....	104
9.2.5	안전성 평가 변수.....	105
9.3	판정 기준 .....	106
9.4	분석 시기 및 시험대상자 수 설정 근거.....	106
9.4.1	분석 시기 .....	106
9.4.2	시험대상자 수 설정 근거 .....	107
<b>10</b>	<b>자료 관리(기록 수집, 접근, 보호 및 보관 등).....</b>	<b>110</b>
10.1	자료의 기록 .....	110
10.2	자료의 수집 .....	110
10.3	자료의 접근 .....	110
10.4	자료의 보호 및 보관 .....	111
<b>11</b>	<b>윤리적 고려사항 및 행정적 절차 .....</b>	<b>112</b>
11.1	임상시험 관리기준 및 헬싱키 선언.....	112
11.2	시험대상자 동의.....	112
11.3	윤리 준수 .....	113
11.4	시험대상자 안전보호 대책.....	113
11.5	임상시험 결과의 이용 및 발표.....	113
11.6	시험대상자 비밀유지.....	113
11.7	품질관리 및 신뢰성 보증.....	114
11.8	임상시험 계획서의 승인 .....	114
11.9	임상시험 계획서의 수정 .....	115

11.10	자료 안전 모니터링 .....	115
<b>12</b>	<b>임상시험을 하려는 자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책 .....</b>	<b>116</b>
12.1	임상시험 의뢰자.....	116
12.2	시험책임자 성명 및 직책.....	116
12.3	임상시험 수탁기관 .....	116
<b>13</b>	<b>그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항 .....</b>	<b>117</b>
13.1	임상시험실시기관 .....	117
13.2	시험책임자 및 시험자 .....	117
13.3	임상시험 계획서 위반 .....	117
13.4	임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료 기준 .....	117
<b>14</b>	<b>참고 문헌 .....</b>	<b>118</b>
<b>15</b>	<b>부록 .....</b>	<b>120</b>
	부록 1. ECOG Performance status scale.....	120
	부록 2. Overall Time Point Response per PCWG3 Modified RECIST v1.1 .....	121
	부록 3. Response Assessment of Metastatic Bone Lesions using Bone Scan.....	122
	부록 4. Prostate Cancer Working Group 3 Recommendations.....	124
	부록 5. RECIP 1.0 Definitions.....	128

## 그림 목차

Figure 4.2.A 임상시험 모식도 ..... 60

## 별첨 목차

별첨 1. 시험대상자 설명문 및 시험대상자 동의서 양식

별첨 2. 대조군 시험대상자의 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 관련 설명문 및 동의서 양식

별첨 3. 방사성 루도타다이펩 치료에 대한 안내와 주의사항

별첨 4. 독성 약물이상반응 관리: 투여 지연 및 용량 조정

## 1 서론

### 1.1 질환 및 기존 치료법에 대한 배경

전립선암은 전 세계적으로 흔하게 남성에서 발병하는 암으로 2022년 기준 2위의 발생률을 보이며[[WHO, 2022](#)], 국내에서도 남성 암 중 2021년 기준 4위였으나 2022년에는 14.1%로 2위로, 식생활의 서구화와 인구의 고령화로 인해 급격하게 늘어나는 추세를 보인다[[국가암정보센터, 2022](#)].

조기 발견 및 적극적인 치료로 인해 전립선암의 생존율이 점차 향상되고 있지만, 근치적 절제술이나 방사선 치료 이후에도 약 25%~30%의 재발률을 보이고 이 중 일부는 진행하여 전이암 상태에 이르게 된다[[Jang JS, 2023](#)]. 전이성 전립선암(metastatic prostate cancer)의 대표적인 치료법은 남성 호르몬을 박탈하는 호르몬 치료이다. 대부분의 전이성 전립선암은 처음에는 호르몬 치료를 잘 받아들이는 호르몬 의존성 전립선암(hormone sensitive prostate cancer, HSPC)으로 80~90%의 높은 반응률을 보이지만, 호르몬 치료를 거듭함에 따라 평균 18~24개월 이내에 재발하여 호르몬에 반응하지 않는 상태인 거세저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer, CRPC)의 상태로 진행하게 된다[[국가암정보센터, 2021](#)]. CRPC란 혈중 테스토스테론이 무고환치로 감소되어 있는 상태에서, 안드로겐 수용체를 통하여 작용을 나타내는 모든 약제를 중단한 후에도 PSA의 감소를 보이지 않으며, 의미있는 PSA의 상승 또는 방사선학적 진행을 보이는 경우로 정의된다. CRPC를 치료 없이 방치하였을 경우 평균 생존기간은 12개월 미만으로 보고되었고[[약학정보원](#)] CRPC 초기 환자의 84%에서 원격 전이가 발견되며, 원격전이가 없었던 환자의 1/3도 2년 내 골전이가 발생하는 것으로 확인되었다[[Kwon TM, 2013; Kirby M, 2011](#)]. CRPC에 대한 치료제로는 도세탁셀(docetaxel), 카바지탁셀(cabazitaxel), 시풀류셀-T (sipuleucel-T), 아비라테론(abiraterone)과 같은 항암제가 있으며 이 중 도세탁셀 기반 항암화학요법이 CRPC 치료의 일차 항암치료기법으로 받아들여지고 있다. 그러나 도세탁셀에 반응을 보였던 대부분의 환자에서 16-18개월 내에 내성이 발생하는데, 이러한 경우 추가적인 치료에 반응을 보이지 않아 예후가 불량하다[[Nelius T, 2009](#)]. 한편, 전립선암의 방사선치료는 모든 병기에 적용이 될 수 있으며, 최근 3차원 입체 조형 방사선 치료 또는 강도 조절 방사선 치료 등의 개발, 경직장초음파 및 치료계획장비의 발달로 보다 치료가 용이하고 정확해져 임상에서 활발하게 사용되고 있다[[Kim SD, 2014](#)]. 최근에는 라듐-223 (Radium-223)과 같은 주사용 방사성의약품이 출시되었는데, 이는 알파선을 방출하는 칼슘 유사체로 골전이 주위의 골형성이 촉진된 부위에 침착되어 전이성 전립선암의 치료에 이용되고 있다[[Parker C, 2013; Pandit-Taskar N, 2014](#)].

현재까지 CRPC에 대하여 다양한 약물치료에 관한 연구가 진행되고 있지만 암의 진행 속도나 생존률에 대한 결과는 명확히 알려지지 않은 상태이며, 새로운 치료제의 개발과 적용이 절실히 필요한 실정이다.

## 1.2 임상시험용 의약품 프로파일

전립선특이막항원(prostate specific membrane antigen, PSMA)은 전립선암에 과발현되는 특징이 있는 단백질로서, 질병 진행에 따라 동반 상승하는 상관관계를 갖고 있어 전립선암 진단 및 치료를 위한 바이오마커로 인식되고 있다. PSMA 단백질은 생체내에서 N-아세틸아스파ти글루타메이트(N-acetylaspartyl-glutamate, NAAG) 기질을 가수분해하여 N-아세틸아스파테이트(N-acetylaspartate)와 글루타메이트(glutamate)를 생성시키는 효소활성을 갖는다. 이러한 효소활성 때문에 글루타메이트 카복시펩티데이즈 II (glutamate carboxypeptidase II, GCP II)라고도 불린다. PSMA의 생체내 기질인 NAAG를 분해되지 않게 화학적으로 변형시킨 화합물은 PSMA를 특이적으로 표적할 수 있는 물질이 된다[[Neale JH, 2020](#)]. 글루타메이트-유레아-라이신(glutamete-urea-lysine, GUL)구조를 기반으로 하는 화합물이 많이 연구되고 있으며 특히, 방사성동위원소를 결합시킨 화합물을 이용한 전립선암 진단 및 치료 연구가 진행되고 있다. 한편, 루테튬-177은 고에너지의 베타입자를 방출하는 방사성동위원소로 세포 10-1000개에 해당하는 0.5-12 mm 정도로 이동하며 세포를 파괴하는 능력이 있다. 이것이 종양 조직에 전달되면 종양을 치료하는 효과를 나타낸다. 반감기는 6.7일이고 0.1-1 keV/um의 선형에너지를 갖는다. 또한 치료용 베타입자를 방출함과 동시에 약 16.5% 정도는 감마선으로 방출되어 SPECT 영상을 얻을 수 있고 이를 통해 약물의 분포와 대사 및 배설과정을 볼 수 있다. 본 임상시험용 의약품은 PSMA에 방사성동위원소 루테튬-177을 결합시킨 신약 후보물질로써, 거세 저항성 전립선암 환자 치료를 위한 PSMA를 표적하는 치료용 방사성의약품으로 개발되었다. 임상시험용 의약품의 프로파일과 관련하여 자세한 사항은 임상시험자 자료집(investigator's brochure, IB)을 참고한다.

## 1.3 선행 비임상시험 수행 결과

임상시험용 의약품의 선행 비임상시험 수행 결과와 관련하여 자세한 사항은 IB를 참고한다.

### 1.3.1 효능 시험

전립선암 마우스 모델에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩을 2, 4, 6 MBq (54, 108, 162 µCi) 과 생리식염수를 각각 주사하고 61일간 치료효과를 확인하였다. 치료하지 않았을 경우와 2 MBq의 투여용량으로 치료한 경우 평균 생존기간은 각각 19일과 24.5일로 확인되었으며, 4 MBq과 6 MBq로 치료하였을 경우 61일 이상의 평균생존기간이 확인되었다. 6 MBq의 경우 모니터링 기간동안 사망하는 개체 없이 생존율 100%가 확인되었다. [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 치료에 의한 종양성장 억제효과가 확인되었으며 치료에 따른 몸무게의 변화는 보이지 않았다.

### 1.3.2 약동학 시험(ADME)

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 흡수, 분포를 알아보기 위해 정상 마우스를 이용한 실험 결과 대부분의 조직에서 전반적으로 빠르게 흡수되고 빠르게 제거되는 특징을 보였으며, 특히 신장, 간, 비장에서 크게 섭취가 일어나고 시간이 지남에 따라 제거됨을 확인하였다.

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 대사를 알아보기 위해 Human serum을 이용한 *in vitro* 안정성 실험 결과 96시간 동안 변형되지 않고 99% 이상 안정하게 유지하는 것을 확인하였다. [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 serum stability가 매우 높고, 대사체가 생성되지 않음을 확인하였다.

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 배설을 알아보기 위해 정상 마우스의 소변 및 대변 샘플을 채취하여 배설 실험을 진행한 결과 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩이 24시간 뒤에 40%이상 소변으로 배설되었고 120시간 뒤에는 체내에 거의 남아있지 않은 것이 확인되었다. 또한, 배설시험을 통해 얻은 마우스 체내에 남아있는 방사능 수치를 이용하여 생물학적 반감기를 계산한 결과 12.5시간으로 산출되었고, Lu-177의 물리적 반감기 160.8시간(6.7일)에 따라 유효반감기는 11.60시간으로 확인되었다.

### 1.3.3 독성 시험

랜드에서 단회투여 독성시험 결과, 167, 840 및 1,670 µg/kg 투여군의 암수 전례에서 사망례는 관찰되지 않았다. 또한 일반증상, 체중 및 부검에서 시험물질 투여에 의한 영향은 인정되지 않았으며 개략의 치사량은 암수 모두 1,670 µg/kg을 상회하는 것으로 판단된다.

비글견에서 시험물질인 Ludotadipep authentic을 6 일 간격으로 167 → 840 → 1,670 µg/kg으로 용량 증가하여 단회 정맥투여 시 나타나는 독성반응을 평가하기 위하여 실시하였다. 실험기간 중, 암수 모두에서 사망동물은 발생하지 않았고, 일반증상에서는 시험물질 투여에 의한 어떠한 증상도 관찰되지 않았다. 체중 및 부검에서도 이상변화가 관찰되지 않았다. 이상의 결과에 의해,

본 시험조건 하에 암수 비글견에 대한 최대내성용량(maximum tolerated dose, MTD)은 1,670  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 상회하는 것으로 판단되었다.

### 1.3.4 방사선 피폭선량

정상 마우스에  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩을 주사한 뒤 시간에 따른 장기별 선량 값으로부터 방사선 피폭선량(radiation dosimetry)을 산출하였다. 실험을 통해 얻은  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩의 전신유효선량(effective dose) 값은  $7.30\text{E-}02 \pm 2.51\text{E-}03 \text{ mSv}/\text{MBq}$ 이었다. 주요 배출 장기인 신장에서의 유효선량은  $3.00\text{E-}02 \pm 3.04\text{E-}03 \text{ mSv}/\text{MBq}$ 이었다. FDA의 승인을 받은 전립선암 치료 방사성의약품인  $[^{177}\text{Lu}]$ Dotatate (Lutathera<sup>®</sup>)의 경우 신장에서  $0.39 \text{ mSv}/\text{MBq}$ 의 선량을 가지며,  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩의 경우 약 13배 낮은 선량을 보여 안전함이 확인되었다.  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩의 1상 임상시험에서 종양 흡수선량 확인 시  $10.43 \pm 7.77 \text{ Gy}/\text{GBq}$ 이고, 이는  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  (플루빅토주)의 기준 문헌 값과 비교하여 2배 이상 높았다. 이는 알부민 결합을 통해 체내 반감기가 길어지고, 표적 종양으로 약물이 더 많이 전달된 것으로 고찰되었다. 신장 및 골수에서의 선량은 각각  $0.77 \pm 0.28 \text{ Gy}/\text{GBq}$ ,  $0.07 \pm 0.02 \text{ Gy}/\text{GBq}$ 로,  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  (플루빅토주)의 신장 및 골수에서의 선량과 비슷하거나 약간 높은 수준이었고 수용 가능한 범위였다. 아울러 Lu 기반의 방사성의약품 치료 시 장기 내성(organ tolerance)을 결정하는 기준으로 [Herrmann K, 2024] 문헌을 참고하였다. 해당 문헌에서 외부 방사선 빔에 대한 한계선량과 유사하게 주요 민감 장기인 신장의 경우 한계선량으로  $23 \text{ Gy}$ 가 제안되었고, 환자에서의 최대 투여 예정 용량인  $3.7 \text{ GBp}$  ( $100 \text{ mCi}$ ) 기준으로 1회 투여당 신장의 흡수선량은  $2.85 \text{ Gy}$  ( $0.77 \text{ Gy}/\text{GBq} \times 3.7 \text{ GBq} = 2.85 \text{ Gy}$ ) 이기 때문에 안전한 용량으로 확인되었다.

## 1.4 선행 임상시험 수행 결과

임상시험용 의약품의 선행 임상시험 수행 결과와 관련하여 자세한 사항은 IB를 참고한다.

### 1.4.1 1 상 임상시험

최초 임상시험은 mCRPC 환자에 대한  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩 치료의 안전성 및 유효성 평가; 제 1 상 임상시험으로, mCRPC 환자를 대상으로  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩의 적정 용량을 결정하기 위해 용량 증량 방법을 적용하였다. 1 상 임상시험의 일차목적은 용량별 용량제한독성(dose limiting toxicity,

DLT)의 발생여부를 바탕으로 2 상 진입을 위한 MTD 를 결정하는 것이었고, 이차 목적은 안전성 평가, PSA 수치 평가, 방사선학적 평가, 약물동태학적 평가였다.

중간분석은 데이터 절단일(Data cut-off date)인 2021년 12월 9일을 기준으로 총 18명의 시험대상자에서 분석되었다. 시험대상자는 각 6명씩 50 mCi, 75 mCi, 100 mCi 용량군에 순차적으로 배정되었으며 임상시험용 의약품 단회 투여 후 최대 12주까지 추적관찰 하여 안전성 및 유효성 분석에 모두 포함되었다.

일차 안전성 평가변수는 DLT로, 루도타다이펩 50 mCi, 75 mCi 및 100 mCi 군에서 모두 DLT를 경험한 시험대상자는 없었다.

안전성 평가로, 이상사례는 총 8명(44.44%)의 시험대상자에서 12건이 발생하였고, 루도타다이펩 50 mCi 군 4명(66.67%)에서 5건, 루도타다이펩 75 mCi 군 1명(16.67%)에서 2건, 루도타다이펩 100 mCi 군 3명(50.00%)에서 5건이었다. 총 2명(11.11%)의 시험대상자에서 3건의 약물이상반응(ADR)이 발생하였고, 이는 'Nausea' 및 'Decreased appetite'로 다른 방사성의약품에서 예측되는 이상사례였다. 반면 루도타다이펩 100 mCi 군에서는 약물이상반응이 발생하지 않았다. 어느 용량군에서도 중대한 이상사례 또는 사망을 초래한 이상사례는 발생하지 않았다.

방사선학적 평가로, [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 가장 높은 흡수선량이 신장에서 관찰되었다. 본 임상시험에서 계산된 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 유효선량은 동일 경로 제제인 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617(플루빅토주) 보다 높았다. 이는 루도타다이펩이 장기간 체내 머무르면서 정상적인 기관(organ)/종양에 흡수를 증가시키는 알부민 바인더 결합물이기 때문이다. 그러나, 반대로 같은 용량에서의 종양흡수는 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617(플루빅토주)에 비해 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩에서 보다 높을 것으로 예상되며, 이는 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 최종용량이 PSMA-617에서 적용되는 200 mCi 보다 낮을 것임을 의미한다. 루도타다이펩 50 mCi, 75 mCi 및 100 mCi 군에서 3개월 이내에 신장기능(혈청 크레아티닌, 요소)의 유의한 변화는 나타나지 않았다.

PSA 수치는 루도타다이펩 50 mCi 및 75 mCi 군에서는 유의한 감소 경향을 보이지 않았으나, 루도타다이펩 100 mCi 군에서는 감소 경향을 보였다. 또한 모든 방문 시점에서 PSA가 감소한 시험대상자의 비율이 루도타다이펩 50 mCi 및 75 mCi 군보다 루도타다이펩 100 mCi 군에서 더 높았다.

요약하면, 1상 임상시험 결과 루도타다이펩 50 mCi, 75 mCi, 100 mCi 군에서 DLT가 발생하지 않았고 루도타다이펩 100 mCi 용량 수준에서 12주의 추적관찰 동안 PSA 수치가 감소하였으며 PSA 진행을 보인 시험대상자 비율 또한 감소한 것으로 나타났다.

### 1.4.2 2 상 임상시험

전이성 거세저항성 전립선암 환자에게 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩을 반복 투여한 후 치료에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 목적으로 임상 2 상이 실시되었다. [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 투여 용량은 임상 1 상에서 확인된 용량인 100 mCi ± 10%가 결정되었고, 투여 주기는 8 주 (±2 주) 간격으로 최대 6 회까지 투여 가능하도록 설계되었다. 치료군은 스크리닝 시점에 선정기준을 만족하면서 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 에서 PSMA reporting and data system (P-RADS) 4 이상의 병변을 확인된 경우로 등록되었다.

해당 임상 2 상의 1 차 목적은 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 종료 후 전립선 특이 항원 반응률(PSA-RR)을 평가하는 것이었고, 2 차 목적은 PSMA-PET 표준섭취계수를 기반으로 한 종양반응, 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR) 및 안전성 등을 평가하는 것이었다.

임상시험에 참여한 대상자는 모두 20 명이었고 Safety Set (SAS)군은 20 명, Full Analysis Set (FAS)군은 15 명이었으며, FAS 제외사유는 종료 방문 시 전립선 특이 항원(PSA) 자료를 얻지 못한 경우로 확인되었다. 또한 Per-Protocol Set (PPS)군은 12 명이었다.

1 차 평가변수인 투여 전 대비 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 종료 후 전립선 특이 항원 반응률(PSA-RR)에 대한 평가는 FAS 군(15 명)으로 분석 시 7 명(46.7%)에서 베이스라인 대비 투여 종료 시점의 PSA 가 50%이상 감소되었고, PPS 군(12 명)으로 분석 시 6 명(50.0%)의 대상자에서 PSA 가 50% 이상 감소되었다.

탐색적 평가변수로서 글로벌 임상연구에서 많이 적용되고 있는 투여 전 대비 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 후 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)을 평가하였고, FAS 군(15 명)으로 분석 시 11 명(73.3%)에서 PSA 가 50%이상 감소되었으며, PPS 군(12 명)으로 분석 시 9 명(75.0%)에서 PSA 가 50% 이상 감소되었다.

2 차 평가변수 중 투여 전 대비 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 후의 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 표준섭취계수(standardized uptake values, SUV)를 기반으로 한 종양반응 평가에서 FAS 군(15 명)에서 객관적 반응률(ORR)은 53.3%로 확인되었고, PPS 군(12 명)에 대해서는 58.3%로 확인되었다. 또한 FAS 군(15 명)에서 평가된 질병 조절률(DCR)은 73.3%, PPS 군(12 명)에서 분석된 값은 83.3%였다.

안전성 평가에서, 이상사례는 총 12 명(60%)에서 발생되었고 그 중 중대한 이상사례는 총 7 명(35%)에서 9 건으로 확인되었다. 중대한 이상사례의 분류로는 'Platelet count decreased' 2 건, 'Sepsis' 1 건, 'Urinary tract infection' 1 건, 'Acute kidney injury' 1 건, 'Hydronephrosis' 1 건, 'Nausea' 1 건, 'Muscular weakness' 1 건, 'Peripheral motor neuropathy' 1 건으로 확인되었다.

증대한 약물이상반응은 총 2 명(10.0%)의 시험대상자에서 2 건이 발생하였으며 각 'Nausea' 1 건, 'Platelet count decreased' 1 건으로 확인되었다.

### 1.5 임상시험 수행의 이론적 근거(rationale)

전립선암은 세계적으로 남성에게 발생하는 가장 흔한 암으로 암 관련 이환 및 사망의 주요 원인 중 하나이다. 특히 통증은 빈번하게 일어나는 암 관련 증상으로 환자의 삶의 질 악화의 주요 원인이다. [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩은 전립선특이막항원(PSMA)에 방사성동위원소 루테튬-177 을 결합시킨 신약 후보물질로써, PSMA 에 높은 친화력으로 결합하여 주변 정상 조직의 손상을 최소화하면서 전립선에 특이적으로 방사선을 전달하는 특징이 있다. 이는 전립선 자체를 표적할 수 있다는 점에서 라듐-223 과 차별화되며, 연조직 전이와 같이 골전이가 없는 전립선암 환자에게 독보적인 주사용 방사성의약품이 될 것이다. PSMA 는 전이성 및 거세저항성 암종에서 발현량이 더욱 증가하므로, 치료적 대안이 제한적인 거세저항성 전립선암 환자에서 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 효과가 더욱 강력할 것으로 예상된다[[Ben Jemaa A, 2010](#)].

방사선 치료는 종양을 직접적으로 치료하면서 통증을 제거한다는 장점이 있다. 항암화학요법과 비교하였을 때 환자에게 부담이 적으면서도 통증완화효과가 높은 장점이 있다. 진통제만 사용할 경우 질환이 진행되면서 진통제의 단계를 높이거나 증량해야 하지만, 방사선치료로는 통증이 완전히 소실되어 진통제를 중단하거나 감량할 수 있다는 장점이 있다[[Lee CG, 2009](#)].

현재 동일 계열의 방사성의약품인 플루빅토주의 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC) 적응증에 대한 임상시험에서 긍정적인 효과 및 안전성 결과가 보고되고 있다. 플루빅토주는 3 상 임상시험(VISION study)에서 전체 생존율(OS) 또는 방사선학적 무진행 생존(rPFS)에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 보였다[OS: 시험군 15.3 개월, 대조군 11.3 개월, HR = 0.62 (95% CI = 0.52-0.74; p<0.0001)] [rPFS: 시험군 12.0 개월, 대조군 5.6 개월, HR = 0.41 (95% CI = 0.29-0.56; p<0.0001)][[Sartor O, 2021](#)]. 이러한 결과를 바탕으로 플루빅토주는 FDA 승인을 받아 현재 안드로겐 수용체 경로 억제 및 탁산(taxane) 기반 화학요법으로 치료받은 PSMA 양성 mCRPC 환자의 치료에 사용되고 있다.

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩은 1 상 임상시험을 통해 내약성 및 설정 용량에 대한 PSA 수치 감소 효과를 확인하였고, 2 상 임상시험에서는 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자에게 8 주(±2 주) 간격으로 최대 6 회 반복 투여 후 안전성 및 유효성을 확인하였다.

따라서 본 임상시험을 통해 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 병용 시, 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서의 방사선학적 무진행 생존(rPFS) 연장을 포함한 전립선암 치료 효과를 확인할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

## 1.6 유익성·위험성 평가

본 임상시험용 의약품은 전립선특이 막항원(PSMA)에 방사성동위원소 루테튬-177 을 결합시킨 신약 후보물질로, FDA 승인을 받아 시판 중인 플루빅토주(PLUVICTO)와 동일한 계열로 작용할 것으로 기대한다.

앞서 언급한 바와 같이, 플루빅토주는 임상시험을 통해 효과 및 안전성을 입증하여 현재 시판 중이다. 3 상 임상시험(VISION study) 결과에 따르면 이상사례는 시험군 529 명 중 519 명(98.1%)에서 발생하였고, Grade 3 이상인 이상사례는 279 명(52.7%)에서 보고되었다. 전체 grade 중 발생률이 30% 이상인 이상사례로는 피로, 구강 건조, 오심, 빈혈이 보고되었고, 발생률이 5% 이상인 Grade 3 이상의 이상사례로는 빈혈, 혈소판감소증, 림프구감소증, 피로가 보고되었다[Sartor O, 2021].

이는 본 임상시험용 의약품의 선행 임상시험에서 나타난 이상사례와 유사하였다. 1 상 임상시험에서 확인된 이상사례로는 오심, 빈혈, 시술부위 통증, 식욕감퇴, 관절통이 보고되었고, 2 상 임상시험에서 확인된 이상사례로는 혈소판 수 감소, 오심, 빈혈, 입 건조, 골반 통증 등이 보고되었으며, 이 중 중대한 약물이상반응은 오심 및 혈소판 수 감소가 각 1 건이었다.

또한, 본 임상시험용 의약품은 기존 Lu-177 의약품에 비해 골수나 침샘에서의 방사선 흡수가 상대적으로 낮은 것으로 나타났다. 이는 방사선 노출을 최소화함으로써 부작용 발생 가능성을 낮출 수 있는 요인으로 작용하여 환자에게 더 안전한 치료 옵션이 될 것으로 기대된다. 본 임상시험용 의약품으로 선행된 2 상 임상시험에서 투여 전 대비 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 종료 후 PSA 가 50% 이상 감소한 시험대상자 비율(전립선 특이 항원 반응률, PSA-RR)이 FAS 군에서 46.7% (7/15 명), PPS 군에서 50.0% (6/12 명)으로 확인되었고, 투여 전 대비 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 후 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)은 FAS 군에서 73.3% (11/15 명), PPS 군에서 75.0% (9/12 명)으로 확인되었다.

본 임상시험용 의약품에 대한 비임상시험 결과 및 유사 제제의 참고문헌을 토대로 치료에 기대되는 이익이 위험을 상회하는 것으로 판단되며, 본 임상시험을 통해 항암 효과에 대한 유효성을 확증하고자 한다.

## 2 임상시험의 목적

### 2.1 일차 목적

전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자에서 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 대비 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 병용 투여 시의 방사선학적 무진행 생존(rPFS)을 비교 평가한다.

### 2.2 이차 목적

전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자에서 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 대비 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 병용 투여 시의 유효성과 안전성을 비교 평가한다.

### 3 임상시험 모집단

전이성 거세저항성 전립선암(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 환자

#### 3.1 목표한 시험대상자의 수

총 114 명

(최소 시험대상자 수 총 85 명, 중도탈락률 25% 포함하여 군당 57 명)

#### 3.2 선정기준

시험대상자는 다음의 모든 기준에 적격하여야 한다.

- 1) 서면 동의일 기준 만 19 세 이상의 성인 남성
- 2) 소세포 특징이 없는 조직학적, 병리학적, 또는 세포학적으로 확진된 전립선암(adenocarcinoma)
- 3) 다음의 기준 중 하나 이상에 해당하는 진행성 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자
  - (1) 혈청 또는 혈장 PSA의 진행: 최초 PSA 수치가 2.0 ng/mL 이상이고, 각 측정 간 간격이 1 주 이상이며 최소 2 회 연속 증가한 경우
  - (2) 연조직 병변의 진행:
    - ① 모든 표적 병변의 직경의 합(sum of diameter, SOD)<sup>\*</sup>이 치료가 시작된 이후 가장 작았던 표적 병변의 직경의 합(SOD)에 비해 20% 이상 증가한 경우, 또는
    - ② 하나 이상의 새로운 병변의 발생

\*림프절 병변의 경우 단축, 비림프절 병변의 경우 장축
  - (3) 골 병변의 진행: 골 스캔을 통해 2 개 이상의 새로운 골 병변
- 4) 베이스라인 이전 28 일 이내에 CT 또는 MRI 또는 골 스캔 영상에서 1 개 이상의 전이가 확인된 자
- 5) 외과적 또는 의학적으로 거세되었고 혈중 testosterone 이 50 ng/dL (또는 1.7 nmol/L) 이하인 거세저항성 환자†

†양측 고환 절제술을 받지 않은 시험대상자로 LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) 유사체로 치료받고 있는 경우, 임상시험 전체 기간 동안 이를 지속해야 한다.

- 6) 이전 치료법에 대해 다음의 기준을 모두 만족하는 자
- (1) 1 개 이상의 NAAD (novel anti-androgen drugs)(예: enzalutamide 및/또는 abiraterone).  
(단, 1 세대 항안드로젠포법(예: bicalutamide, flutamide, nilutamide)은 치료 개수에 포함되지 않는다.)
  - (2) 1 개 이상 2 개를 초과하지 않는 taxane regimen.  
(단, docetaxel 이 투여된 이력이 없는 참가자는 시험자가 판단했을 때 docetaxel 치료를 받는 데 부적합하거나, 치료를 거부한 이력이 있거나 치료에 접근할 수 없는 경우(현지에서 치료가 급여 대상에 포함되지 않은 경우 등) 등록될 수 있다.)
- 7) ECOG PS 가 2 점 이하인 자
- 8) 기대수명이 최소 24 주 이상인 자
- 9) 스크리닝 시점에서 의뢰자의 독립적 평가자에 의해  $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT scan 으로 판정된 PSMA-positive mCRPC 환자로, 다음의 기준에 모두 해당하는 자
- (1) 1 개 이상의 PSMA-positive metastatic lesion §이 확인됨  
§병변이 위치한 기관(organ system)이나 병변 크기(size)에 관계없이, 간(background)보다 높은 흡수를 보이는 전이성 병변으로 정의
  - (2) PSMA-negative lesion ¶이 없음  
¶간(background)과 동일하거나 낮은 흡수를 보이는, CT 에서 측정 가능한 ¶ 전이성 병변으로 정의
    - ① 단축(short axis) 길이  $\geq 1 \text{ cm}$  의 연조직 성분을 가진 전이성 골 병변(예: M1b)
    - ② 단축 길이  $\geq 1 \text{ cm}$  의 전이성 고형 장기 병변(예: M1c)
    - ③ 단축 길이  $\geq 2.5 \text{ cm}$  의 림프절 병변(예: N1 – M1a)이 양성인 자
- 10) 스크리닝 시점에 적절한 골수, 간 및 신장 기능이 확인된 자(스크리닝 기간 동안 실험실적 검사는 1 회에 한해 재검사를 시행할 수 있다.)

Laboratory endpoint#	Required limit for inclusion
ANC	$\geq 1,500 / \mu\text{L}$
Hemoglobin	$\geq 9 \text{ g/dL}$
Platelet	$\geq 100,000 / \mu\text{L}$
Total bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (알려진 길버트 증후군(Gilbert syndrome) 환자의 경우 $\leq 3 \times \text{ULN}$ )
AST 또는 ALT	$\leq 3 \times \text{ULN}$ (간 전이가 확인된 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$ )
Serum albumin	$\geq 2.5 \text{ g/dL}$

Serum 또는 plasma creatinine	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (or Creatinine clearance ( $\text{CrCl}^{**} \geq 50 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ )
----------------------------	---

#스크리닝 기준 충족을 목적으로 수혈을 받아서는 안 된다.

\*\*Cockcroft-Gault equation

- 11) 스크리닝 시점부터 마지막 임상시험용 의약품 투여 이후 24 주까지 임신 계획이 없거나 적절한 피임법†† 수행 및 정자를 기증하지 않는 것에 동의하는 자

††본인 또는 배우자(또는 파트너)의 적절한 피임법은 다음과 같이 정의한다.

- (1) 호르몬성 피임제: 피하이식제제, 주사제, 경구 피임제 등
- (2) 자궁 내 장치(IUD) 또는 자궁 내 시스템(IUS)
- (3) 불임 시술 또는 수술(예: 정관 수술, 자궁 절제술, 양측 난소 절제술, 양측 난관 절제술 등)
- (4) 이중피임법: (1)~(3)의 피임법과 차단법##의 동시 사용 또는 이중차단법## (자궁 경부 캡 또는 피임용 격막과 남성용 콘돔의 동시 사용)과 살정제의 동시 사용
- (5) 금욕: 절대적 금욕만 인정된다. 단, 시험자의 판단으로 시험대상자의 연령, 직업, 생활양식 또는 성적 지향이 피임을 보증하는 경우에는 성관계의 철저한 금욕도 인정된다. 주기적인 금욕(예: 월경주기법, 점액법, 증상체온법), 절제, 질외사정법은 적절한 피임법으로 인정되지 않는다.

##남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁 경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지 등

##단, 남성용 콘돔과 여성용 콘돔의 동시 사용은 허용하지 않는다.

- 12) 예정된 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 옵션이 본 임상시험에서 허용된 것이고, 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)만을 사용하여 질병 관리가 가능하며, 시험자와 시험대상자 모두 동의한 경우

- 13) 임상시험 등록 전에 시험의 목적, 내용, 시험약의 특징 등에 대해 시험자로부터 충분히 설명을 듣고, 동의서에 본인 또는 보호자나 법정 대리인이 서명한 자

### 3.3 제외기준

다음 조건 중 어느 하나라도 해당되는 자는 본 임상시험에 참여할 수 없다.

- 1) 다음의 약물/비약물 요법 치료력이 확인된 자
  - (1) PSMA-표적 방사성 리간드 치료
  - (2) 첫 임상시험용 의약품 투여 전 24 주 이내의 전신 방사성 핵종(radionuclides) 투여(예: Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186, Rhenium-188, Radium-223, hemi-body irradiation)

- (3) 무작위배정 전 4 주 이내의 다른 항암요법(세포독성화학요법, 면역요법, 생물학적 치료, 표적치료 포함)
- 2) 다음의 병력이 확인된 자
- (1) 본 임상시험용 의약품의 주성분 및 그 구성성분에 대한 과민증
  - (2) 스크리닝 전 3년 이내의 다른 원발암의 병력(단, 피부 기저세포암/편평세포암, 표재성 방광암, 갑상선 유두암 또는 기타 부위의 상피내암은 3년 이내 병력이 있더라도 성공적 치료 이후 2년 이상 재발생이 없는 경우 시험자의 의학적 판단에 따라 참여 가능하다.)
  - (3) 스크리닝 전 24주 이내의 임상적으로 유의한 심혈관 질환(단, 시험자 판단에 따라 다음의 기준을 포함하나 이에 국한하지 않는다.)
    - ① 심근경색 및 중증 또는 불안정 협심증
    - ② NYHA class III/IV에 해당하는 심부전
    - ③ ECG 검사 상 QTcF > 480 msec
    - ④ 임상적으로 유의한 발작 또는 발작에 취약할 수 있는 상태
    - ⑤ 증상성 또는 급박한 척수 압박
  - (4) 알려진 인체 면역결핍 바이러스(HIV) 양성
- 3) 다음의 동반질환을 보유한 자
- (1) 조절되지 않는 고혈압(SBP  $\geq$  160 mmHg 또는 DBP  $\geq$  90 mmHg)
  - (2) 조절되지 않는 당뇨(HbA1c > 7.0% 또는 fasting blood sugar > 160 mg/dL)
  - (3) 임상적으로 유의한 증상이 있거나 조절되지 않는 중추신경계 전이(단, 임상시험용 의약품 투여 전 2주 이내 항경련제나 코르티코스테로이드 투여를 종단하였고, 4주 이상 임상적 또는 영상학적 검사상 안정한 경우 참여 가능)
  - (4) 면역 억제 상태(신장제거술, 조혈모세포 이식 포함), 자가면역질환(중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 류마티스관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증 포함)의 면역관련 질환 중 한 가지 이상의 질환
  - (5) 시험자 판단에 따라 유효성 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 중증의 감염 또는 기타 조절되지 않는 활성 감염 질환
  - (6) 활동성 B 형\* 또는 C 형† 간염
 

\*스크리닝 시 HBsAg 양성으로 정의하나, HBsAg 양성인 경우 다음 기준에 모두 부합하면 참여 가능

    - ① 스크리닝 시 HBV DNA < 500 IU/mL

- ② 임상시험용 의약품 첫 투여일 이전 최소 2 주 동안 항바이러스 요법을 성분 변화나 용량 증량 없이 유지하였고, 임상시험 기간 및 임상시험용 의약품 최종 투여 후 최소 24 주 이상 지속할 의지가 있는 자

†스크리닝 시 HCV Ab 양성으로 정의하나, HCV RNA 검사 결과가 음성일 경우 참여 가능

- 4) 베이스라인 시점 Bone scan에서 슈퍼 스캔으로 평가된 자
- 5) 이전 항암요법 후 CTCAE 기준 grade 2 이상 또는 베이스라인 상태로 회복되지 않은 경우(단, 탈모(any grade) 또는 본 임상시험의 적합성 기준을 만족하는 경우 등록 가능함)
- 6) 본 임상시험용 의약품 투여 전 4 주 이내에 타 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품(또는 의료기기)을 투여(또는 시술) 받은 자
- 7) 기타 시험자의 판단에 따라 임상시험 참여가 불가능한 자

### 3.4 대조군의 임상시험용 의약품 투여(교차 투여)

본 임상시험에 대조군으로 참여한 후 PCWG3 modified RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT)을 완료한 시험대상자가 다음의 교차 선정기준에 적합한 경우, 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 병용하여 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩을 투여 받을 수 있다. 단, 적합성 확인 전에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여에 대하여 시험대상자에게 별도의 동의서를 취득하여야 한다. 본 임상시험에 대조군으로 참여한 후 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT)을 완료한 시험대상자는 임상시험용 의약품을 투여(교차 투여)하지 않더라도 다른 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 투여 받을 수 있다. 교차 투여를 진행하는 경우 투여를 진행하는 경우 시험대상자가 대조군으로 진행한 종료 방문(EOT)을 첫번째 종료 방문(EOT1)으로 간주하고, 교차 투여 이후 종료 방문(EOT)을 교차 투여 종료 방문(EOT2)으로 정의한다.

본 임상시험에서 대조군의 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여를 '교차(cross-over)'로 정의하고, 교차에 대한 적합성 확인 절차를 '교차 스크리닝'으로 정의한다.

교차 스크리닝 후 28 일 이내에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 첫 투여를 실시하여야 한다. 교차 투여하는 시험대상자는 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩교차 투여를 시작한 이후 시험자 판단에 따라 언제든 다른 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)으로 변경할 수 있다.

- 1) 교차 스크리닝 시점 4 주 이내에 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 방사선학적 질병 진행이 확인된 자(단, 해당 시점에 검사가 완료되지 않은 경우 새로운 방사선 영상 평가가 필요하다.)
- 2) 대조군에서의 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 최종 투여 후 다른 항암요법을 투여하지 않은 자

- 3) 이전 항암요법 후 CTCAE 기준 grade 1 또는 베이스라인 상태로 회복된 자
- 4) ECOG PS 가 2 점 이하인 자
- 5) 교차 스크리닝\* 시점에 적절한 골수, 간 및 신장 기능이 확인된 자

<b>Laboratory endpoint*</b>	<b>Required limit for inclusion</b>
ANC	$\geq 1,500 / \mu\text{L}$
Hemoglobin	$\geq 9 \text{ g/dL}$
Platelet	$\geq 100,000 / \mu\text{L}$
Total bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (알려진 길버트 증후군(Gilbert syndrome) 환자의 경우 $\leq 3 \times \text{ULN}$ )
AST 또는 ALT	$\leq 3 \times \text{ULN}$ (간 전이가 확인된 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$ )
Serum albumin	$\geq 2.5 \text{ g/dL}$
Serum 또는 plasma creatinine	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (or Creatinine clearance ( $\text{CrCl}^{\ddagger}$ ) $\geq 50 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ )

\*스크리닝 기준 총족을 목적으로 수혈을 받아서는 안 된다.

† Cockcroft-Gault equation

- 6) 교차 투여 전에 시험약의 특징 등에 대해 시험자로부터 충분히 설명을 듣고, 동의서에 본인 또는 보호자나 법정 대리인이 서명한 자
- 7) 기타 시험자의 판단에 따라 교차 투여가 적절한 자

### 3.5 개별 시험대상자의 투여 중단 및 중도탈락/종료 기준

#### 3.5.1 개별 시험대상자의 투여 중단

##### 개별 시험대상자의 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 중단

시험대상자는 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법 (BSC/SoC) 기간 동안 아래에 해당하는 경우 치료를 중단할 수 있다. 단, 시험대상자가 임상시험 치료로부터 계속 임상적 이익을 얻고 있으며(무증상성 또는 수행 상태나 전반적인 건강의 악화 없음) 종양 부담의 증가가 생명 장기 기능에 영향을 미치지 않는다고 시험자가 판단하는 경우, 시험대상자는 임상시험용 의약품 투여의 경우를 최대 6 cycle 까지, 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 경우 계속하여 진행할

수 있다. 그러나 이러한 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 계속하는 것이 시험대상자에게 위험하다고 시험자가 판단하는 경우에는 즉시 투여를 중단한다. 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 중단이 임상시험 중단을 의미하는 것은 아니다. 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 중단한 후에도 [임상시험 일정표]에 따라 이상사례, 종양반응 평가(필요 시), 생존 여부 등을 추적관찰한다.

- 1) PCWG3 modified RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행
- 2) 시험자 평가에 따른 임상적 진행(c clinical progression)이 발생했으며, 방사선학적 질병 진행의 확인이 의학적으로 불가능한 경우
- 3) 수용 불가능한 이상사례로 인하여 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 지속이 곤란한 경우
- 4) 본 임상시험에서 금지된 다른 항암요법의 사용이 필요한 경우
- 5) 시험군 및 교차군의 경우, 임상시험용 의약품 투여가 4 주 이상 지연되는 경우
- 6) 중도탈락 또는 종료의 기준([3.5.2 개별 시험대상자의 임상시험 중도탈락/종료 항](#))에 해당하여 임상시험을 중단하기로 결정한 경우
- 7) 기타 시험자가 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 지속이 곤란하다고 판단한 경우

### **3.5.2 개별 시험대상자의 임상시험 중도탈락/종료**

#### **개별 시험대상자의 임상시험 중도탈락**

임상시험용 의약품을 투여한 후 어떠한 이유에서든 본 임상시험 전 기간에 참여할 수 없는 시험대상자는 ‘탈락(withdrawals)’으로 분류된다. 시험대상자가 요구하거나 시험자가 시험대상자를 탈락시켜야 한다고 판단한 경우에는 어느 시기든 관계없이 시험대상자는 탈락 가능하다. 임상시험에서 탈락되는 경우, 중지 또는 탈락 시점까지 수집한 정보는 최종 평가 시 평가 가능한 항목에 대해서 검토될 수 있다.

임상시험 기간 중 다음에 해당하는 경우 해당 시험대상자의 임상시험은 중지될 수 있다.

- 1) 시험대상자 또는 보호자나 법정대리인의 동의 철회(추적관찰까지 동의 철회하는 것을 완전한 동의철회로 정의한다.)

- 2) 시험대상자의 추적관찰 실패(3회 이상 연락을 시도하였으나 실패한 경우)
- 3) 기타 시험자가 임상시험 지속이 곤란하다고 판단한 경우

임상시험 중도탈락 시점까지 수집한 모든 정보를 탈락 사유와 함께 근거문서(source document, SD)와 해당하는 전자 증례기록서(electronic case report form, e-CRF)에 기록한다. 시험자가 모르는 이상사례 발생의 누락을 방지하기 위해 방문을 거부하는 시험대상자에 대해서는 전화, 또는 이메일 등의 방법을 동원하여 시험대상자와 접촉하여야 하고 관련 기록을 남기도록 한다. 또한, 추적이 불가능한 경우에도 최대한 연락을 시도하여 추적관찰 실패를 최소화하도록 하며 관련 기록을 남긴다.

이상사례로 중도탈락하는 경우 가능한 회복(또는 시험자가 정상화되었다고 판단)될 때까지, 마지막 시험대상자의 마지막 방문 완료시까지, 혹은 더 이상의 추적관찰이 의미 없다고 판단할 수 있을 때까지 추적관찰한다. 탈락한 시험대상자는 재참여가 불가능하다.

#### 개별 시험대상자의 임상시험 종료

임상시험 기간 중 다음에 해당하는 경우 해당 시험대상자의 임상시험은 종료된다.

- 1) 전체 임상시험 종료
- 2) 시험대상자의 사망

시험대상자는 언제든지 시험 참여에 대한 동의를 철회할 수 있으며, 철회 이후에도 임상시험 목적상 필요한 최소한의 정보(예: 생존 여부)는 공적 데이터베이스를 통해 수집될 수 있다. 해당 정보는 기관이나 전문 담당자에 의해 비식별화되어 처리되며, IRB의 승인을 받은 절차에 따라 관리된다.

#### **3.6 시험대상자의 대체**

본 임상시험에서 시험대상자의 대체는 진행하지 않는다.

## 4 임상시험 설계 내용

### 4.1 임상시험 기간

IRB 승인일로부터 약 36 개월(단, 시험대상자 등록 속도에 따라 연장될 수 있음)

### 4.2 임상시험 설계

본 임상시험은 다기관, 전향적, 공개, 무작위배정, 평행, 대조, 제 3 상 임상시험이다.

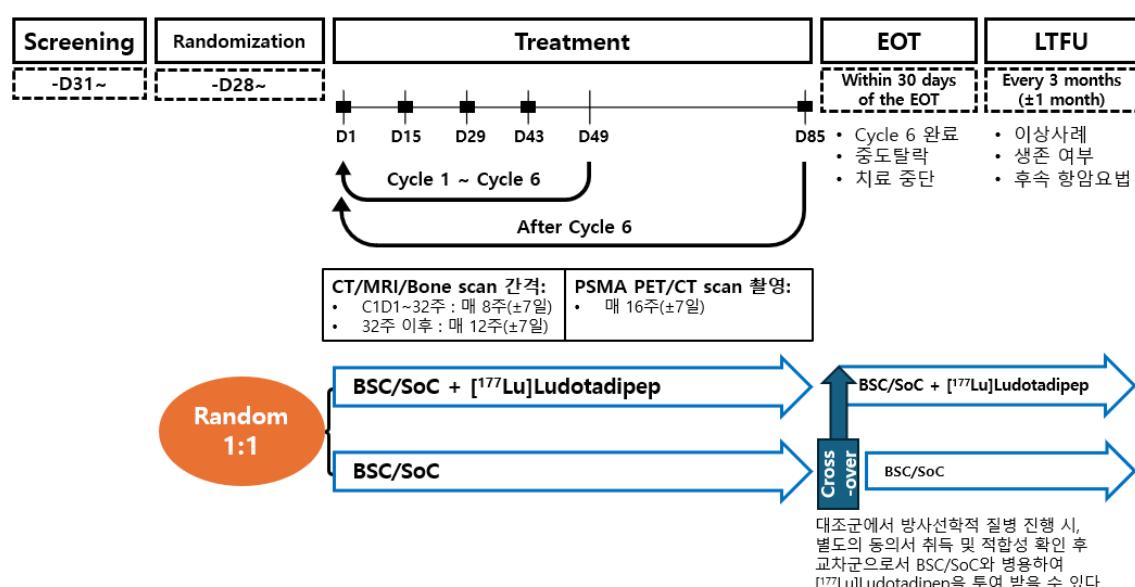


Figure 4.2.A 임상시험 모식도

### 4.3 임상시험 설계의 근거

#### 4.3.1 시험대상자 선정의 근거

본 임상시험은 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자를 대상으로 시험대상자별 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 치료용 방사성의약품인 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩을 병용하였을 때 유효성 및 안전성을 확인하고자 계획되었다.

전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC)에 대한 치료용 방사선의약품 선행 연구에서 모집하였던 시험대상자와 동일한 기준으로, 조직학적, 병리학적, 또는 세포학적으로 진단된 전립선암 환자 중 소세포 특징이 없는 경우, 혈청 또는 혈장 PSA 수치의 증가, 또는 연조직 병변이나 골 병변의

진행 등 진행성 질병이 확인된 경우, 혈중 테스토스테론이 거세 수준으로 유지되는 경우, 도세탁셀 투여가 불가능 하거나 도세탁셀 항암 치료와 더불어 1 개 이상의 항안드로젠포법을 일차 치료법으로 이미 사용하였으나 질병이 계속 진행되어 표준요법에 실패한 경우, PSMA 가 양성으로 확인된 경우에 부합하는 환자를 대상으로 수행하고자 한다.

#### 4.3.2 대조군 설정의 근거

본 임상시험에서 모든 시험대상자는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 투여하도록 하여, 대조군의 경우에도 본 임상시험 참여로 인해 다른 치료를 받지 못하는 위험은 없을 것으로 판단된다. 단, 임상시험에서 허용되지 않는 항암요법이 필요하거나 PCWG3 기준에 따른 방사선학적 질병 진행이 발생할 때까지 유효성 평가에 영향을 줄 것으로 고려되는 약물이나 요법은 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)로서 사용을 제한하였다. 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT) 이후에는 시험자의 판단에 따라 대조군도 임상시험용 의약품을 포함하여 다른 표준치료를 받을 수 있도록 하였다.

#### 4.3.3 용법·용량 설정의 근거

본 임상시험에서 설정한 용법 및 용량은 선행 임상시험에서 유효성과 안전성이 확인되었다.

1 상 임상시험(FC705-1) 결과, 루도타다이펩 50 mCi, 75 mCi, 100 mCi 군에서 모두 DLT가 발생하지 않았다. 각 용량군에서 12 주 추적관찰 결과 루도타다이펩 100 mCi 군에서 PSA 감소 경향을 보였고, PSA가 감소한 시험대상자의 비율도 50 mCi, 75 mCi 군보다 100 mCi 군에서 더 높았다. 또한 루도타다이펩 100 mCi 군에서 PSA 진행을 보인 시험대상자 비율이 감소하였으며, 특히 투여 후 4 주차 이후로는 PSA 진행이 관찰되지 않았다.

2 상 임상시험(FC705-2)에서 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 100 mCi의 용량으로 설정하였고, 안전성 및 유효성을 모두 고려한 것으로 판단되었다.

#### 4.3.4 유효성 평가변수 설정의 근거

본 임상시험은 도세탁셀 투여가 불가능 하거나 도세탁셀 항암 치료와 더불어 1 개 이상의 항안드로젠포법을 일차 치료법으로 이미 사용하였으나 질병이 계속 진행되어 표준요법에 실패한 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC) 환자를 대상으로 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 항 종양 효과를 평가하기 위해 PCWG3 modified RECIST v1.1에 근거한 방사선학적 무진행 생존(rPFS)을 1 차 평가변수로 설정하였다.

일반적인 항암 임상시험에 대해 FDA 가이던스에서는 PFS가 종양의 성장 과정을 반영하고 있으며, 생존 이익이 결정되기 전에 평가될 수 있는 변수로 고려되고 있다. PFS는 OS와 달리 후속 치료의 개입이 없다는 이점이 있다. 또한 PFS로 평가된 치료 효과는 특정 질환, 치료 효과의 규모, 전이 부위의 위치, 사용 가능한 치료요법 여부, 위험 및 이익의 상관관계, 그리고 주요 병변 부위의 진행을 자연시키거나 예방하는데 따르는 임상시험의 결과에 이익을 대표할 수 있는 평가변수임을 언급하고 있다[FDA, 2018]. 본 임상시험에서는 적응증인 전립선암의 특징으로 질병 진행 속도가 느리다는 점과 뼈 전이가 주된 진행 양상이라는 점, PCWG3 가이드라인에서 영상학적 기준을 강조하고 있으며, 방사성의약품 특성상 영상 기반 평가가 적합하는 점에서 rPFS로 대체하여 선택하였다.

본 임상시험에서는 rPFS와 함께 전체 생존기간(OS), 객관적 반응률(ORR), 반응 기간(DOR), 질병 조절률(DCR), 무진행 생존(PFS), 건강관련 삶의 질(HRQoL), 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR), LDH 및 ALP 변화를 함께 평가하여 종합적으로 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩에 대한 임상적 이익을 평가할 것이다.

#### 4.4 무작위배정 방법

본 임상시험은 시험군과 대조군에 1:1 비율로 배정하기 위하여 nomograms point 178점, ECOG PS 점수, 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부로 층화하는 층화 블록 무작위배정(stratified block randomization) 방법이 사용될 것이다. 본 임상시험과 관련이 없는 통계학자가 독립적으로 무작위배정 목록과 임상시험용 의약품 포장 목록을 작성하며 이를 위하여 SAS® (version 9.4 이상, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)의 PLAN 프로시저(proc plan procedure)를 사용한다. 생성된 무작위배정 목록 및 임상시험용 의약품 포장 목록은 interactive web response system (IWRS) 개발자와 임상시험용 의약품 포장 책임자에게 제공한다. 무작위배정 번호와 임상시험용 의약품 번호의 확인은 IWRS를 통하여 진행한다.

본 임상시험에 참여하기로 서면 동의한 시험대상자에 대해 동의일 순서대로 스크리닝 번호를 부여하고, 스크리닝 방문 검사 결과를 평가하여 선정/제외기준을 만족하고 등록을 결정한 시험대상자는 무작위배정 계획에 따라 시험군과 대조군에 1:1로 배정된다.

임상시험에서 탈락한 시험대상자의 무작위배정 코드는 계속 유지되며, 탈락하는 경우 그 번호도 함께 탈락 처리된다. 새로운 시험대상자는 반드시 새로운 스크리닝 번호와 무작위배정 코드를 할당 받아야 한다.

#### 4.5 눈가림 방법 및 눈가림 해제

본 임상시험은 공개 임상시험으로 눈가림이 이루어지지 않는다.

## 5 임상시험 종료 및 조기중단 기준

### 5.1 예정된 종료

전체 임상시험 종료일은 마지막 시험대상자 등록으로부터 24 개월 시점으로 정의한다. 단, 마지막 시험대상자의 최종 방문 시점에 이상사례가 새롭게 발생하거나 진행 중인 이상사례가 해결되지 않을 경우에는 가능한 이상사례가 해결되거나 더 이상의 추적 관찰이 의미 없다고 판단할 수 있을 때까지 추적 관찰하고 관찰 종료 시 마지막 시험대상자의 임상시험은 완료한 것으로 간주한다.

### 5.2 조기중단

의뢰자는 시험 전체 또는 특정 시험기관에서의 임상시험을 조기에 중지할 수 있다. 의뢰자에 의한 임상시험 중단 사유는 다음을 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

- 1) 전체 또는 특정 시험기관에서 목표한 수의 시험대상자 등록에 실패한 경우
- 2) 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성/안전성 정보가 발생한 경우
- 3) 임상시험 기관 또는 시험자에 의한 의약품 임상시험 관리기준(good clinical practice, GCP), 임상시험 계획서 또는 계약의 위반 정도가 임상시험 지속에 문제를 야기하는 경우
- 4) 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

시험책임자 및 IRB 는 임상시험 도중에 관찰 및 수집되는 정보에 비추어 시험대상자 개인과 사회가 얻을 수 있는 이익이 그 위험과 불편을 상회하지 않거나 이를 정당화할 수 없다고 판단되는 경우 임상시험을 중단시킬 수 있다.

임상시험을 조기중단한 경우, 다음과 같이 한다.

- 1) 시험책임자가 의뢰자와 사전합의 없이 임상시험을 조기종료하거나 중지하였을 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자 및 IRB 에 즉시 알리고, 조기종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출한다.
- 2) 의뢰자가 임상시험을 조기종료하거나 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 IRB 에 즉시 알리고, 조기종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출한다.

- 3) IRB 가 임상시험을 조기종료하거나 또는 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 즉시 알리고, 조기종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출한다.
- 4) 1)부터 3)까지의 규정에 따라 해당 임상시험이 조기종료 또는 중지된 경우 시험책임자는 시험대상자에게 이 사실을 즉시 알리고 적절한 조치와 추적조사가 이루어질 수 있도록 한다.

## 6 임상시험용 의약품의 정보 및 관리

### 6.1 임상시험용 의약품

#### 6.1.1 시험약

- 1) 의약품명 : FC705
- 2) 제조사 : (주)퓨쳐켐
- 3) 성분 및 함량 : [<sup>177</sup>Lu]Ludotadipep ([<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩) 100 mCi
- 4) 제형 : 무색 투명한 유리바이알에 든 무색의 맑은 액
- 5) 저장방법 : 밀봉용기, 차폐용기: 원자력법령에 의함, 실온(1 ~ 30 °C)보관

### 6.2 임상시험에 사용되는 기타 의약품

PSMA PET 촬영 전 투여되는 [<sup>18</sup>F]Florastamin는 진단용 방사성의약품으로 감마선을 방출하는 <sup>18</sup>F 방사성동위원소를 포함하고 있다.

- 1) 의약품명 : [<sup>18</sup>F]Florastamin
- 2) 제조사 : (주)퓨쳐켐
- 3) 성분 및 함량 : [<sup>18</sup>F]Florastamin 10 ± 1 mCi

전체단위		1 mL			
No	배합목적	원료명	규격	분량	비고
1	주성분	[ <sup>18</sup> F]Florastamin	별규	370 ~ 3700 MBq	10 ~ 100 mCi
2	용제	무수에탄올	USP	0.1 mL	
3	용제	생리식염주사액	KP	0.9 mL	

- 4) 제형 : 무색 투명한 유리바이알에 든 무색의 맑은 액
- 5) 저장방법 : 밀봉용기, 차폐용기: 원자력법령에 의함, 실온(1 ~ 30 °C)보관

### 6.3 임상시험용 의약품의 투여량 및 투여 방법

#### 6.3.1 투여량

100 mCi의 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩을 시험대상자에게 8 주 간격으로 4 회 반복 투여하고, 최대 6 회까지 반복 투여할 수 있다.

### 6.3.2 조제 및 투여 준비

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩은 주성분 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 100 mCi 의 함량으로 1 바이알 당 투여용량 기준으로 포장되어 제공된다. 본 임상시험용 의약품은 방사성의약품으로 방사선에 따라 volume 이 변하기 때문에 1바이알당 포함된 방사선량을 기준으로 포장단위로 기재하여 제공한다. 이에 total volume 은 1 바이알당 용량(mL)으로 계산된다.

[<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 100 mCi 에 해당하는 1 바이알이 준비되면, 핵의학과 의사 또는 권한을 위임받은 담당자(이하 '임상시험용 의약품 관리자')는 다음 절차에 따라 임상시험용 의약품을 준비한다.

- 1) 저장온도(1~30°C)로 배송된 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩은 기관 내의 핵의학과에 도착 후 즉시 저장온도(1~30°C)에서 납 차폐 보관한다.
- 2) 임상시험용 의약품 및 조제 물품을 확인한다.
- 3) 사용하기 직전에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 바이알의 이물과 변색 여부를 육안으로 확인한다.
- 4) [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 바이알의 주입구 주위를 alcohol swab 으로 닦고 완전히 건조시킨다.
- 5) 최종 투여용 주입용기는 20 또는 30 mL syringe 가 사용되며 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 1 바이알을 20 또는 30 mL syringe 에 주입한다.
- 6) 최종 투여용 주입 용기와 함께 시험대상자 번호, 임상시험 계획서 번호 등의 정보를 기재하여 투약 담당자에게 전달한다.

### 6.3.3 투여 전 처치

최종 등록된 시험대상자는 임상시험용 의약품을 투여받기 위하여 방문하여 투여 전, 임상시험용 의약품 투여 전용 정맥 카테터를 상완부 정맥에 미리 거치 후 10mL 이상의 0.9% 멸균 염화나트륨 용액으로 관류하여 개방성을 보장하고 catheter 거치 상태 및 누출 여부를 미리 평가하여 누출이 없음을 확인한다. 임상시험용 의약품 투여 30 분 전부터 침샘염을 방지하기 위해 침샘 부위를 아이스팩 짐질을 권고한다.

### 6.3.4 투여 방법

임상시험용 의약품 관리자는 최종 투여용 주입 용기와 함께 전달된 시험대상자 번호, 임상시험 계획서 번호 등의 내용과 처방이 일치하는지 확인하고, 임상시험용 의약품을 정맥(IV infusion)으로 투여한다. 본 임상시험의 임상시험용 의약품은 방사성의약품으로 기관

핵의학과에서 조제, 관리, 불출, 투약 등이 진행된다. 기관 EMR 시스템 상 핵의학과에서는 처방전 출력이 불가하므로 임상시험용 의약품 관리자는 시험대상자별 처방 내역을 EMR을 통해 확인 후 아래의 순서로 투약을 진행한다.

- 1) 임상시험용 의약품 투여 시에는 환자가 침상에 편안한 자세로 누운 상태에서, catheter 를 상완부 정맥에 미리 거치 후 10mL 이상의 0.9% 멸균 염화나트륨 용액으로 관류하여 개방성을 보장하고 catheter 거치 상태 및 누출 여부를 미리 평가하여 누출이 없음을 확인한다. 그러나 환자의 건강 상태에 따라, catheter 를 중심정맥관(central venous catheter)에 삽입할 수 있다.
- 2) 임상시험용 의약품은 주사기 펌프 또는 주사기 펌프없이 수동으로 사용하여 10 분 내지 20 분 동안 정맥 주입하며, 같은 주입라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 3) 투여 중에는 투여 부위의 통증 및 발적, 부종 여부를 관찰하며 이상이 있을 경우 즉시 투여를 중지하고 누출 여부를 평가한다. 또한 투여 후에는 전신적 알러지반응 등이 나타나지 않는지 면밀히 관찰한다.
- 4) 임상시험용 의약품 투여 종료 후에는 생리식염주사액을 이용해 2 회 flushing 하여 주입라인에 남아있는 임상시험용 의약품이 없도록 한다.
- 5) 사용된 최종 투여용 주입용기(syringe)와 infusion set 는 방사선 잔량을 기록하고 임상시험실시기관의 SOP 와 방사성의약품 제조 및 품질관리기준 및 방사선안전관리 감독자의 지휘에 따라 즉시 폐기한다.

아울러 다음 사항을 확인 후 source document 에 기재한다.

- 1) 투여 시작 시간: 임상시험용 의약품이 시험대상자에게 주입되기 시작한 시각
- 2) 투여 종료 시간: 임상시험용 의약품 주입이 완료된 시각

### 6.3.5 투여 지연 및 투여 용량 조절

본 임상시험의 선정/제외기준을 만족하여 최소 임상시험용 의약품을 1 회 이상 투여 받은 시험대상자는 [별첨 4](#) 에서 언급하는 독성 약물이상반응 중 한 가지 이상에 해당하는 경우에는 치료를 일시 중단하고 매주 검사를 반복하여 허용 수준으로 회복될 때까지 임상시험용 의약품 투여를 연기하거나 투여 용량을 조절한다(단, 4 주 이상 투여 지연 시 본 임상시험용 의약품을 영구 중단해야 한다.).

## 6.4 임상시험용 의약품의 표시 및 포장

임상시험용 의약품의 용기나 라벨에는 임상시험용 의약품 관련 법규에 따라 '시험대상자의 보호 및 임상시험용 의약품의 추적가능성' 확보, '임상시험과 임상시험용 의약품의 식별' 가능 및 '임상시험용 의약품의 적절한 사용'을 목적으로 다음 등과 같은 사항들이 기재되고 이 밖에 추가적인 정보 제공을 위한 항목이 포함될 수 있다.

- 1) 임상시험 목적으로만 사용가능하다는 문구(예: "임상시험용")
- 2) 임상시험용 의약품 명칭 또는 식별표시
- 3) 내용물과 포장작업을 식별할 수 있는 배치번호 또는 코드번호
- 4) 의뢰자 명칭, 주소 및 전화번호
- 5) 사용(유효)기한
- 6) 보관 조건
- 7) 임상시험을 식별할 수 있는 참조 코드(reference code).
- 8) 시험대상자 식별 번호(subject identification number), 임상약 번호(treatment number), 방문 번호(visit number).

의뢰자는 임상시험용 의약품이 운송이나 저장 과정에서 오염 또는 변질되지 않도록 포장한다.

## 6.5 임상시험용 의약품의 교부, 보관, 수불관리 및 기록

### 6.5.1 교부

시험책임자는 임상시험 교부 관련 기록의 유지를 포함하여 임상시험용 의약품의 교부 전반에 대한 책임이 있다.

- 1) 임상시험용 의약품을 수령 받게 되면 시험책임자 또는 임상시험용 의약품 관리자는 수령 내용에 대하여 확인하며, 이에 대해 서명과 확인 날짜를 의뢰자 또는 의뢰자의 업무 위임자의 양식 문서에 기록을 남기고 문서를 임상시험용 의약품 공급자에게 다시 돌려준다. 복사본은 임상시험책임자 파일에 보관한다.
- 2) 필요한 경우 임상시험용 의약품을 수령 받는 자는 운송 도중 보관 온도에 대한 기록을 함께 전달받고 이를 보관한다.

- 3) 임상시험용 의약품의 교부 내용은 시험책임자 또는 의뢰자의 임상시험용 의약품 입출고 내역양식에 정확히 기록한다. 모니터링 방문 시 모니터요원은 수불 사항이 정확한지 여부를 점검할 수 있어야 한다.

시험책임자는 필요시 아래와 같은 문서를 기록하여야 한다.

- 1) 시험대상자에게 임상시험 계획서와 변경 사항에 따라 임상시험용 의약품이 투여되었다는 확인 문서
- 2) 공급된 임상시험용 의약품이 모두 수불 상 차이 없이 적절히 관리되고 있다는 확인 문서
- 3) 임상시험용 의약품이 보관 조건(밀봉용기, 차폐용기, 1 ~ 30 °C)에 부합하게 보관되고 있다는 확인 문서
- 4) 사용되지 않은 임상시험용 의약품은 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않고 폐기될 것임을 확인하는 문서

### 6.5.2 공급

임상시험용 의약품은 방사성의약품으로, 임상시험실시기관의 관리약사 및 임상시험약국의 관리를 받지 않으며 의뢰자는 임상시험용 의약품을 핵의학과로 직접 공급한다.

- 1) 임상시험용 의약품은 투여 1 주일 전 생산을 계획하기에, 임상시험용 의약품 투여 최소 7 일 전 투여가 예정된 시험대상자 수를 파악하여 의뢰자에 전달하여야 한다.
- 2) 임상시험용 의약품 배송 시 저장온도(1~30°C)를 유지하여 배송하도록 하며, 운송 시 실시간 측정 및 기록이 저장되는 온도계를 이용하여 운송 온도 기록을 출력하여 보관되도록 한다. 임상시험용 의약품 배송 시 온도 이탈 여부는 알람 시스템으로 확인되도록 한다. 만약, 운송 중 온도이탈이 발생한 사실이 확인되는 경우 해당 임상시험용 의약품은 사용하지 않고 의뢰자에게 사용 여부에 대한 회신을 받을 때까지 별도로 보관하여야 한다.
- 3) 임상시험용 의약품 관리자는 임상시험용 의약품 도착 즉시 운송 온도기록지를 확인하여 저장온도(1~30°C) 내에서 배송되었는지 확인한다.
- 4) 운송된 임상시험용 의약품은 핵의학과 내에서 납 차폐 보관하며, 보관 장소의 저장온도(1~30°C) 및 온도 기록을 관리한다.

### 6.5.3 관리

- 1) 임상시험용 의약품은 해당 임상시험실시기관의 시험책임자와 핵의학과 의사에게 관리책임이 있다.
- 2) 임상시험용 의약품은 의뢰자가 지정한 조건과 관계 법령에 따라 보관하여야 한다.
- 3)  $[^{177}\text{Lu}]$ 루도타다이펩의 사용(유효)기간은 제조일로부터 5 일이며, 시험대상자 투여 약 5 일 전 생산되어 임상시험실시기관으로 제공된다.
- 4) 임상시험용 의약품 관리자는 임상시험용 의약품이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 하며 본 임상시험의 특성상 담당자 이외에 접근 불가한 잠금 장치가 있는 차폐용기 및 안전한 장소에 임상시험용 의약품을 보관한다.
- 5) 임상시험용 의약품 관리자는 보관 조건(밀봉용기, 차폐용기, 1 ~ 30 °C)에 충족하고 안전하며 접근이 제한된 장소에 따라 보관한다. 사용기간을 준수하고 임상시험 진행에 있어서 적절한 수량을 확보하여야 한다. 만일 임상시험용 의약품의 품질에 대한 우려가 의심되거나 문제가 발생한 경우, 임상시험용 의약품을 사용하지 않고 즉시 의뢰자에게 연락한다.
- 6) 임상시험용 의약품의 보관 온도기록지 및 온도계에 대한 교정성적서 등이 적절히 확보되어야 한다.
- 7) 임상시험용 의약품 인수, 보관, 수불 및 폐기 등과 관련된 문서들은 임상시험용 의약품 관리자에 의해 관리되며, 해당 문서들은 정확하고 시기 적절하게 기록되어야 한다. 또한 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다.

### 6.5.4 수불관리

- 1) 시험책임자는 임상시험용 의약품이 임상시험 계획서에 따라 사용되고 관리되는지를 확인해야 한다.
- 2) 임상시험용 의약품 관리자는 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 관리자로써, 임상시험용 의약품의 인수, 재고 관리, 시험대상자별 불출, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 사항을 기록하며, 진행 상황을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다.
- 3) 임상시험에 사용되는 의약품의 불출은 본 임상시험에 참여하고 있는 시험책임자 또는 시험담당자의 서명이 있는 처방전에 의해 행해져야 한다. 기관 EMR 시스템 상 핵의학과에서는 처방전 출력이 불가하므로 임상시험용 의약품 관리자는 시험대상자별 처방 내역을 EMR을 통해 확인 후 수불 및 투약을 진행한다.
- 4) 임상시험용 의약품 관리자는 의약품 수불대장에 임상시험용 의약품의 제조번호 또는 일련번호, 사용기한 또는 유효기간, 인수 날짜 및 수량, 재고 등의 정보를 기록하고 보관,

관리한다. 또한 시험대상자별 의약품 수불대장에 시험대상자 식별번호, 임상시험용 의약품을 불출한 방문 차수 및 날짜, 임상시험용 의약품 식별코드 번호 등을 기록하고 보관, 관리한다. 그리고 임상시험용 의약품의 재고가 시험대상자별 사용기록과 일치하는지 확인한다.

- 5) 임상시험 모니터요원은 모든 임상시험용 의약품의 사용 내역 및 보관상태를 확인하기 위한 목적으로 정기적으로 관리기록을 열람한다.
- 6) 시험자는 임상시험용 의약품과 이와 관련된 물품을 임상시험 계획서 상에 명시된 내용 이외의 용도로 사용해서는 안 된다.

#### 6.5.5 회수 및 폐기

사용한 임상시험용 의약품의 바이알은 임상시험실시기관의 SOP, 방사성의약품 관리기준 및 방사선 안전관리감독자의 지휘에 따라 적절히 폐기하고 폐기 날짜를 기록한다. 또한 미사용 임상시험용 의약품은 담당 모니터요원에 의해 수불관리에 대한 최종 모니터링이 완료된 후 원자력안전법에 의해 기관에서 폐기한다. 임상시험실시기관에서 임상시험용 의약품을 폐기 또는 분실하는 경우 해당 사항이 임상시험용 의약품 관리표 등에 기록되어야 한다.

## 7 임상시험 방법 및 투여 계획

### 7.1 전반적 임상시험 방법

시험대상자가 임상시험에 참여할 것을 서면 동의한 후 스크리닝 검사를 실시한다. 스크리닝 시  $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT 및  $[^{18}\text{F}]$ FDG PET을 제외한 스크리닝 검사를 통하여 선정 및 제외 기준을 검토하고, 다른 스크리닝 검사 항목들을 모두 완료한 후  $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT 및  $[^{18}\text{F}]$ FDG PET 검사를 실시한다.  $[^{18}\text{F}]$ PSMA PET/CT\* 및  $[^{18}\text{F}]$ FDG PET 검사는 치료 시작 전 4 주 이내에 각각 다른 날에 실시하여야 하며, 최종적으로 본 임상시험 참여에 적격한 시험대상자를 선별한다.

\* $[^{18}\text{F}]$ Florastamin PET/CT를 의미한다.

최종 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 충화인자(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)를 고려하여 시험군 및 대조군에 1:1의 비율로 무작위배정된다. 개별 시험대상자에 대하여 무작위배정 전에 시험자가 시험대상자에게 적절한 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 판단하고, 시험대상자는 C1D1부터 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받는다. 무작위배정된 군에 따라 시험군의 경우 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 병용(add-on)하여 임상시험용 의약품을 투여한다. 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)은 시험대상자에 따라 표준요법과 지지요법을 동시에 받거나, 표준요법을 모두 소진 혹은 불내약성(intolerance) 등의 사유가 있는 경우 지지요법만 받을 수 있다. 임상시험용 의약품은 8 주 간격으로 4 회 반복 투여하고, 4 회 투여까지 완료한 후 시험자 판단에 따라 1) 반응(예: 방사선학적, PSA, 임상적 이익)의 증거를 보이고, 2) 조영증강 CT, MRI 또는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) bone scan 검사 상 잔존 질환(residual disease)이 확인되며, 3) 임상시험용 의약품에 양호한 내약성을 보이는 것을 모두 확인한 경우 2 회 투여를 추가하여 최대 6 회까지 반복 투여할 수 있다. 시험대상자가 모든 기준을 충족하지 못하거나 4 회 투여 이후 추가적인 임상시험용 의약품 투여에 동의하지 않는 경우, 임상시험용 의약품 투여를 종료한다. 마지막으로 임상시험용 의약품을 투여한 Cycle 이후에는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 단독으로 유지할 수 있다.

C1D1은 시험군의 경우 임상시험용 의약품 첫 투여일이고, 대조군의 경우 Day 1 평가의 대부분을 수행하는 날로서 간주된다. Cycle 1부터 Cycle 6 까지 1 주기는 8 주이며, 매 Cycle에서 총 4 회 방문한다. 매 Cycle의 임상시험용 의약품 첫번째 투여 방문(D1) 시 ECOG PS 확인, 신체검진, 활력징후 측정, 체중 측정, 심전도 검사, 실험실적 검사, 건강 관련 삶의 질 설문지 평가를 실시하고 이상사례 및 병용요법을 확인한다. 임상시험용 의약품 투여 2 주 후(D15), 4 주 후(D29), 6 주 후(D43)에 방문하여 신체검진, 활력징후 측정, 실험실적 검사를 실시하고, 이상사례 및 병용요법을 확인한다. Cycle 7부터 1 주기는 12 주( $\pm 4$  일)이며, 매 Cycle에서 총 1 회 방문한다.

종양 반응 평가를 위하여 조영증강 CT 또는 MRI, 및  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan 검사는 C1D1 을 기준으로 32 주까지는 dose delay 와 독립적으로 매 8 주( $\pm 7$  일) 간격으로, 32 주 이후 매 12 주( $\pm 7$  일) 간격으로 실시(calendar day 기준)하고, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT 검사는 C1D1 을 기준으로 매 16 주( $\pm 7$  일) 간격으로 실시(calendar day 기준)한다. 종양 반응은 PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 평가한다. 임상시험 실시기관에서 bone scan 시  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 사용이 불가능한 경우,  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP bone scan 또는  $^{99m}\text{TC}$ -DPD bone scan 으로 대체할 수 있으며 시험대상자는 임상시험 기간 내 동일한 기법 및 동일한 방사성의약품 사용을 유지해야 한다.

종료 방문(EOT)은 임상시험용 의약품의 마지막 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점으로부터 30 일 이내, 임상시험에서 허용된 치료 외의 후속 항암요법 시작 전에 수행되어야 한다. 장기 추적 관찰은 종료 방문(EOT) 이후 매 3 개월( $\pm 1$  개월) 간격으로 실시하며 이상사례, 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 시험대상자가 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우, 그리고 마지막 평가 이후 8 주 이상(32 주 이후 시점이라면 12 주 이상) 경과한 경우 장기 추적 관찰 기간 동안 질병 진행이 확인될 때까지 조영증강 CT 또는 MRI, 및  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT 검사를 실시하여 종양 반응 평가할 수 있다.

본 임상시험에서 대조군으로 참여한 시험대상자는 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT)을 완료한 경우, 별도의 등의서 취득 및 적합성 확인 후 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 병용하여 [ $^{177}\text{Lu}$ ]루도타다이펩을 투여 받을 수 있다. 본 임상시험에서 대조군의 [ $^{177}\text{Lu}$ ]루도타다이펩 투여를 '교차(cross-over)'로 정의하고, 교차에 대한 적합성 확인 절차를 '교차 스크리닝'으로 정의한다. 교차 스크리닝 후 4 주 이내에 [ $^{177}\text{Lu}$ ]루도타다이펩의 첫 투여를 실시하여야 한다. 교차군은 [ $^{177}\text{Lu}$ ]루도타다이펩 투여를 시작한 이후 시험자 판단에 따라 언제든 다른 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)으로 변경할 수 있다. 첫번째 교차 투여 이후 절차 및 평가는 모두 시험군과 동일하게 실시한다(유효성 및 안전성 평가, 4 회 투여 후 추가 투여 평가 등). 교차군의 교차 투여 종료 방문(EOT2)은 임상시험용 의약품 및 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)의 마지막 투여나 투여종료가 결정된 시점으로부터 30 일 이내, 임상시험에서 허용된 치료 외의 후속 항암요법 시작 전에 수행되어야 한다. 교차군의 장기 추적 관찰은 교차 투여 종료 방문(EOT2) 이후 매 3 개월( $\pm 1$  개월) 간격으로 실시하며 이상사례, 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 교차군이 방사선학적 질병 진행이 아닌 사유로 치료를 종료한 경우, 그리고 마지막 평가 이후 8 주 이상(32 주 이후 시점이라면 12 주 이상) 경과한 경우 장기 추적 관찰 기간 동안 질병 진행이 확인될 때까지 조영증강 CT 또는 MRI, 및  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT 검사를 실시하여 종양 반응 평가할 수 있다.

## 7.2 병용 허용요법 및 금기요법

### 7.2.1 병용 허용요법

임상시험용 의약품 외의 요법(약물 및 비약물)은 의학적으로 필요한 경우 시험자의 판단에 따라 시행할 수 있다. 임상시험 기간 중 시험대상자에게 투여된 병용약물은 제품명(성분명), 용법, 용량, 투여기간, 투여 경로, 투여 목적 등을 수집하여 증례기록서에 기록하여야 한다.

전이성 거세저항성 전립선암 환자에게 다제 요법은 전체 생존율을 개선시키는 것으로 알려져 있으므로, 모든 시험대상자는 남성호르몬박탈요법(androgen deprivation therapy, ADT) 지속을 원칙으로 한다. 따라서, 외과적 또는 의학적으로 거세 수준(혈중 testosterone 50 ng/dL (또는 1.7 nmol/L) 이하)을 유지하기 위해 양측 고환 절제술을 받지 않은 시험대상자로 LHRH 유사체로 치료받고 있는 경우, 임상시험 전체 기간 동안 이를 지속해야 한다.

#### 7.2.1.1 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)

본 임상시험에서는 시험군과 대조군 모두 임상시험에서 허용하는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 시험자의 재량과 임상시험실시기관의 관행에 따라 받게 된다. 시험대상자들은 임상시험에서 허용되지 않는 항암요법이 필요하거나 PCWG3 기준에 따른 방사선학적 질병 진행이 발생할 때까지 최적 지지요법 및/또는 표준요법(BSC/SoC)을 계속 받는다. 시험대상자에 따라 표준요법과 지지요법을 동시에 받거나, 표준요법을 모두 소진 혹은 불내약성(intolerance) 등의 사유가 있는 경우 지지요법만 받을 수 있다. 임상시험에서 허용되는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)은 아래와 같으며, 이에 국한되지 않는다.

- 1) 지지요법: 진통제, 수분 공급, 수혈 등, Ketoconazole
- 2) 호르몬제제(단일 혹은 병용), Diethylstilbestrol (DES)과 Estradiol 을 포함하는 에스트로겐(Estrogens)
- 3) Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogue
- 4) Corticosteroid (예: Dexamethasone, Prednisone 등), 5-alpha reductase inhibitors (예: Finasteride, Dutasteride 등)
- 5) Abiraterone, Enzalutamide 또는 기타 국내 기허가 NAAD (국내 허가사항[효능·효과, 용법·용량 등]에 따름)

- 6) Radiation (external beam 또는 seeded form): 체부정위 방사선 치료(stereotactic body radiation therapy, SBRT), 완화 목적의 external beam 또는 seeded form 을 이용한 방사선치료가 이에 포함된다. 자세한 사항은 [7.2.1.2 완화적 방사선치료\(palliative radiotherapy\)](#) 항을 참조한다. 단, 전신 방사성의약품(systemic radiopharmaceuticals)과 hemi-body radiotherapy 의 사용은 금기한다.
- 7) 골 표적요법(예: Zoledronic acid, Denosumab, Bisphosphonates 등)

### **7.2.1.2 완화적 방사선치료(palliative radiotherapy)**

완화적 방사선치료(palliative radiotherapy)와 관련하여 다음과 같이 허용된다.

- 1) 본 임상시험에서 증상이 있는 전이성 골 병변에 대한 완화적 방사선치료를 시행할 수 있으며, 이는 금지된 치료가 아니다.
- 2) 임상시험 기간 중 완화적 방사선치료의 필요성은 임상적 진행(clinical progression)으로 간주되나 반드시 방사선학적 진행(radiographic progression)을 의미하지는 않는다. 방사선학적 진행(radiographic progression) 확인을 위해 시험자 판단에 따라 PCWG3 modified RECIST v1.1 에 따른 영상학적 평가가 실시될 수 있으며, 평가 결과에 따라 개별 시험대상자의 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)이 중단될 수 있다.
- 3) 베이스라인 이후의 첫번째 종양 반응 평가(C1D1 기준으로 8 주)보다 경과된 시점에서 골 병변에 대해 완화적 방사선치료가 필요하다고 판단될 경우, 질병의 방사선학적 진행(radiographic progression)을 의미할 수도 있으므로 PCWG3 modified RECIST v1.1 에 따라 평가되어야 한다. 평가 결과에 따라 개별 시험대상자의 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)이 중단될 수 있다.
- 4) 영상학적 진행이 없는 상태에서 완화적 방사선치료를 계획하는 경우, 시험자는 방사선요법의 잠재적인 임상적 유익(clinical benefit)과 임상시험용 의약품과의 중복 부작용 위험을 모두 고려하여 완화적 방사선치료의 시점과 용량을 결정해야 한다.
- 5) 방사선치료 시행 또는 방사선치료 관련 부작용 회복을 이유로 시험군 및 교차군에서 임상시험용 의약품 투여가 4 주 이상 지연되는 경우, 임상시험용 의약품을 영구 중단해야 한다.

### 7.2.2 병용 금기요법

임상시험용 의약품의 유효성 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 아래의 약물 및 비약물 요법은 동의서 취득 시점부터 종료 방문(EOT, 또는 교차 시험대상자의 경우 EOT2) 시까지 병용투여를 금지하는 것을 원칙으로 한다. 단, 방사선학적 질병 진행이 발생한 경우 종료 방문(EOT, 또는 교차 시험대상자의 경우 EOT2) 이후에 시험자 판단에 따라 아래의 요법이 필요한 경우 투여할 수 있다.

- 1) Radioligand Therapy, RLT (예: PLUVICTO)
- 2) Other systemic radioisotopes (예: Radium-223)
- 3) Cytotoxic chemotherapy (예: Cabazitaxel)
- 4) Immunotherapy (예: Sipuleucel-T, Pembrolizumab)
- 5) Investigational drug
- 6) Hemi-body radiotherapy.
- 7) PARP inhibitor (예: Olaparib, Rucaparib)

본 임상시험에서 대조군으로 참여한 후 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT)을 완료한 시험대상자는 별도의 선정/제외기준에 적합한 경우에 시험약인 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩을 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)로 투여 받을 수 있다. 단, 모든 절차 전에 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여에 대하여 시험대상자에게 별도의 동의서를 취득하여야 하고, [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩의 첫 투여는 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 방사선학적 질병 진행 후 4 주 이내에 실시하여야 한다. 자세한 사항은 [3.4 대조군의 임상시험용 의약품 투여\(교차 투여\)](#) 항을 참조한다.

## 8 임상시험 절차 및 평가

### 8.1 방문 일정

본 임상시험에 참여하는 시험대상자는 스크리닝 방문, 무작위배정 방문, 첫 임상시험용 의약품 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 투여 방문(C1D1)을 수행하며, 이후 임상시험용 의약품 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 투여를 종료하기 전까지 계획된 일정에 따라 시험기관에 방문하여야 한다. 또한, 투여 종료 후 종료 방문과 추적관찰 방문이 예정되어 있다. 각 방문에서 수행해야 하는 절차는 [임상시험 일정표]를 참고한다.

임상시험 진행 중 필요한 경우 시험대상자는 임상시험 계획서에 계획된 방문과는 별도로 추가적으로 예정되지 않은 방문(unscheduled visit, USV)을 할 수 있다. 예를 들어, 이상사례의 발생이 의심되는 경우 또는 이상사례 발생 후 추적 조사를 위해 임상시험실시기관을 방문하여 필요한 검사를 시행할 수 있다. 시험자는 이러한 사실을 시험대상자에게 알려야 하며, 특히 중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)의 발생 시에 시험대상자는 시험자에게 연락하도록 한다.

만약 시험대상자가 중도탈락하는 경우, 가능한 종료 방문에 예정된 절차를 수행할 수 있는 중도탈락 방문이 시행되어야 하나 중도탈락 사유를 고려하여 조정될 수 있다.

임상시험과 관련된 모든 방문은 근거문서와 e-CRF에 모두 기록한다. 그렇지만 예정되지 않은 방문으로 인해 임상시험 계획의 일정이 변경되어서는 안 된다.

### 8.2 등록 및 전반적 절차

#### 8.2.1 서면 동의 및 스크리닝 번호 부여

본 임상시험과 관련된 검사 및 절차를 수행하기 전, '시험대상자 설명문'을 통해 본 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공하고 시험대상자 및/또는 시험대상자 대리인의 성명, 서명 및 서명일자가 포함된 '시험대상자 동의서'를 받는다.

임상시험 절차를 수행하기 전 시험대상자의 자발적인 서면 동의를 취득하여야 하며, 스크리닝 방문 이전에도 취득 가능하다.

서면 동의서 취득 시 시험대상자 및/또는 시험대상자 대리인이 동의한 순서에 따라 시험대상자 식별코드인 스크리닝 번호를 부여한다.

스크리닝 탈락된 시험대상자 일지라도 이후 재동의 및 스크리닝 이후 임상시험에 참여할 수 있으며, 재스크리닝은 1회로 제한한다. 스크리닝 탈락 후 재스크리닝 시 스크리닝 번호는 새로 부여된다.

대조군의 임상시험용 의약품 투여(교차 투여)를 실시하는 경우에는 교차 투여 절차를 수행하기 전 시험대상자의 자발적인 서면 동의를 취득하여야 하며, 대조군에서 방사선학적 질병 진행이 발생하여 종료 방문(EOT1)을 완료한 이후부터 교차 스크리닝 방문 이전에도 취득 가능하다. 교차 스크리닝 시 교차 투여 선정기준에 따라 적합성을 확인한다. 교차 스크리닝에서 탈락한 시험대상자는 재스크리닝 할 수 없다.

### 8.2.2 인구학적 정보

인구학적 정보(생년월일, 흡연 및 음주여부)를 조사한다.

### 8.2.3 질환 기초정보

이전 전립선암 치료에 대한 다음의 정보를 수집한다: 최초 진단 날짜, 조직학적 분류(가장 최근에 실시한 병리 보고서), Gleason 점수, 전이 패턴(예: 뼈, 내장, 연조직, 림프절), 각 이전 치료의 시작일 및 종료일, 질병 진행을 확인한 방법(예: 혈청 또는 혈장 PSA, 방사선, 골 스캔 등) 및 날짜, (가능한 경우) 질병 진행 부위(새로운 병변 및/또는 기존 병변).

증화요인 중 nomograms point 확인을 위해 다음의 정보를 수집한다[Gafita A, 2021]: 최초 진단 날짜로부터의 경과 기간(년수), 이전 화학요법 경험 여부(유/무), PSMA-PET 으로 평가한 종양의 평균 표준섭취계수(SUV<sub>mean</sub>), 골반 림프절 전이 여부(N1 또는 N0), 뼈 전이 여부(M1b 또는 no M1b), 간 전이 여부(유/무).

### 8.2.4 병력

시험대상자의 동의 취득 전까지 관찰된 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상은 병력으로 간주한다. 동의서 취득 전 24 주 이내의 병력에 대하여 증례기록서에 진단명과 지속 여부를 기재한다. 단, 제외기준에 해당하여 24 주를 초과한 기간 동안의 병력 조사가 필요한 경우, 임상시험 계획서에 따라 검토되어야 하는 기간에 준하여 모두 조사한다.

또한 시험대상자의 동의 취득 시점을 기준으로 지속 중인 병력은 동반질환으로, 해당 시점 이전에 종료 또는 해결된 병력은 과거 병력으로 정의한다.

### 8.2.5 선행/병용요법

스크리닝 시에는 스크리닝 전 4 주 이내 사용된 약물 요법과 스크리닝 전 24 주 이내 비약물 요법(수술력 포함)에 대해 조사하며, 임상시험 기간 동안에는 이전 방문 이후 변경된 요법에 대해 조사한다. 단, 제외기준에 해당하여 4 주(약물 요법) 및 24 주(비약물 요법)를 초과한 기간 동안의 조사가 필요한 경우, 임상시험 계획서에 따라 검토되어야 하는 기간에 준하여 모두 조사하여야 한다.

교차 스크리닝 시에는 종료 방문(EOT1) 이후 변경된 요법에 대해 조사하며, 교차투여 기간 동안에는 이전 방문 이후 변경된 요법에 대해 조사한다.

e-CRF에 선행 및 병용 약물 요법의 제품명(성분명), 투여량, 투여 경로, 투여 기간 및 투여 목적을 기록하고, 선행 및 병용 비약물 요법의 치료명, 치료 부위, 적용량(해당하는 경우), 치료 기간, 치료 목적을 기록한다.

### 8.2.6 ECOG PS

ECOG는 [부록 1. ECOG Performance status scale](#)의 기준에 따라 평가한다. 스크리닝 시점 및 매 Cycle day 1 (임상시험용 의약품 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 투여 전)에 실시한다.

### 8.2.7 신체계측

신장(cm), 체중(kg), 체질량지수(BMI)를 조사한다.

### 8.2.8 [<sup>18</sup>F]FDG PET

스크리닝 시 [<sup>18</sup>F]FDG PET 검사는 다른 스크리닝 검사 항목들을 모두 완료한 후, 치료 시작 전 4 주 이내에 수행되어야 한다. [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 검사를 실시한 날과 다른 날에 실시하여야 한다. [<sup>18</sup>F]FDG PET 검사는 시험자가 평가한다.

### 8.2.9 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT

선정/제외기준 확인 시 주요 영상학적 평가로 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT를 이용한다. 무작위배정 방문 시 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 검사(베이스라인 검사)는 다른 검사 항목들을 모두 완료한 후, 치료 시작 전 4 주 이내 수행되어야 하며, 치료 시작 기준 6 일 이전에 수행되어야 한다. 무작위배정 방문 시

검사(베이스라인 검사)는 [<sup>18</sup>F]FDG PET 검사를 실시한 날과 다른 날에 실시하여야 한다. 선정기준 및 증화인자 확인을 위한 스크리닝 검사는 의뢰자의 독립적 평가자가 평가한다.

영상 판독 소견의 해석과 보고를 표준화하기 위해 RADS Version 1.0에 따라 종양 범주를 분류한다. 일반적으로 2단계 이하는 양성종양으로 분류되며, 3단계는 불분명함, 4단계 이상은 약성종양(암종)으로 분류된다. RADS v1.0에 따른 종양 범주 분류는 모든 [<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 촬영 결과에 대하여 독립적 평가자(BICR)가 실시한다.

### [Definitively benign/likely benign]

#### **PSMA-RADS-1**

**PSMA-RADS-1A:** Lesions without radiotracer uptake that are definitively benign (방사성 표지자의 섭취가 없는 확실한 양성 병변)

**PSMA-RADS-1B:** Lesions with radiotracer uptake that are definitively benign (방사성 표지자의 섭취가 있는 확실한 양성 병변)

**PSMA-RADS-2:** Low level radiotracer uptake in bone or soft tissue sites that would be atypical for metastatic Prostate cancer (전이성 전립선암에 대해 비전형적일 수 있는 뼈 또는 연조직 부위의 낮은 수준의 방사성 표지자의 섭취)

### [Equivocal]

#### **PSMA-RADS-3**

**PSMA-RADS-3A:** Equivocal radiotracer uptake in soft tissue lesions such as lymph nodes in a distribution typical for Prostate cancer (전립선암의 전형적인 분포에서 림프절과 같은 연조직 병변에 불분명한 방사성 표지자 섭취)

**PSMA-RADS-3B:** Equivocal radiotracer uptake in bone lesions that are not clearly benign (명백한 양성이 아닌 뼈 병변의 방사성 표지자 섭취)

**PSMA-RADS-3C:** Lesions that would be atypical for Prostate cancer but have high levels of uptake and may represent a non-prostate malignancy (전립선암에서는 비전형적이지만 전립선 외 악성 종양을 시사하는 높은 수준의 방사성 표지자 섭취를 동반한 병변)

**PSMA-RADS-3D:** Lesions that are concerning for the presence of Prostate cancer or a non-prostate malignancy but lack radiotracer uptake Many of the findings in the PSMA-RADS-3 category will require further work-up to definitively classify, with the nature of the work-up depending on the type of lesion (전립선암이나 전립선 외 악성 종양의 존재가 의심되지만, 방사성 표지자의 불충분한 섭취를 보이는 병변으로 종류에 따라 확실한 분류를 위한 추가 검사가 필요함)

**[Definitively cancer/likely cancer]**

**PSMA-RADS-4:** Lesions with high radiotracer uptake that would be typical for Prostate cancer but lack a definitive anatomic abnormality (전립선암에 전형적인 높은 방사성 표지자 섭취를 보이나, 확실한 해부학적 이상이 없는 병변)

**PSMA-RADS-5:** Lesions with high levels of radiotracer uptake and corresponding anatomic findings that are indicative of the presence of Prostate cancer (전립선암의 존재를 시사하는 해부학적 소견과 일치하며, 높은 수준의 방사성 표지자 섭취를 보이는 병변)

### 8.2.10 선정/제외기준 확인

스크리닝 방문 및 무작위배정 방문 시 시행된 평가 및 검사 항목을 토대로 임상시험 참여 적합성에 대한 선정/제외기준을 확인한다. 적합성이 최종 확인된 시험대상자에 한하여 본 임상시험에 참여할 수 있다.

### 8.2.11 무작위배정

최종적으로 선정·제외기준에 적합한 시험대상자를 시험군 및 대조군에 무작위배정한다.

### 8.2.12 임상시험용 의약품 투여

시험군 및 교차 투여군에서 임상시험용 의약품을 투여하며, 임상시험용 의약품은 8 주 간격으로 최대 6 회 반복 투여 가능하다. 임상시험용 의약품의 마지막 주기 이후, 시험대상자들은 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)만 지속할 수 있다.

본 임상시험에서 임상시험용 의약품을 투여한 시험대상자는 「의료분야의 방사선안전관리에 관한 기술 기준」(원자력안전위원회 고시 제 2021-17 호) 제 12 조제 2 항에 따라, 퇴원 시점에서 시험대상자의 가족이나 친지 등이 받는 개인의 유효선량이 5 mSv 이하인 경우에만 퇴원이 허용된다.

시험대상자의 퇴원 시 유효선량 확인을 위한 방사선량을 측정한다. 방사선사 또는 방사선 안전관리감독자가 임상시험 실시기관에서 관리되는 감마 선량률 측정기를 통해 확인한 결과, 시험대상자 신체 표면에서부터 1 m 거리에서 바닥으로부터 1 m 높이의 공간 선량률(주위선량당량률 또는 유효선량당량률)이 Tc-99m 기준 최대 0.58 mSv/h 미만인 경우 퇴원 가능하다.

시험자는 방사성 루도타다이펩 치료에 대한 안내와 주의사항([별첨 3](#))을 시험대상자가 준수하도록 안내해야 한다.

### 8.2.13 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)

무작위배정 전에 시험자가 시험대상자에게 적절한 최적 지지/표준요법을 판단하고, 시험대상자는 C1D1 부터 최적 지지/표준요법을 받는다.

### 8.2.14 생존/후속 항암요법 확인

시험대상자의 생존 여부 및 후속 항암요법을 확인한다. 후속 항암요법으로는 시작일, 종료일, 최대 반응, 반응 종류(방사선학적 진행, PSA 진행, 임상적 진행)를 수집한다. 장기 추적 관찰 기간동안 생존/후속 항암요법 확인은 전화 방문 또는 기관 방문으로 실시할 수 있다.

## 8.3 유효성 평가

### 8.3.1 유효성 평가변수

#### 8.3.1.1 일차 유효성 평가변수

방사선학적 무진행 생존(rPFS)

: PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 무작위배정부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간

#### 8.3.1.2 이차 유효성 평가변수

1) 방사선학적 무진행 생존(rPFS)

: RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BCIR) 및 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간

2) 전체 생존기간(OS)

: 무작위배정부터 사망까지의 시간

3) 객관적 반응률(ORR)

: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)으로 평가된 시험대상자 비율(%)

## 4) 반응 기간(DOR)

: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 시점부터 질병 진행(PD)까지의 시간

## 5) 질병 조절률(DCR)

: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 또는 안정 병변(SD)으로 평가된 시험대상자 비율(%)

## 6) 무진행 생존(PFS)

: PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행\*, 또는 임상적 진행†, 또는 사망까지의 시간

\*PSA 진행은 다음과 같이 정의된다: PSA가 감소하지 않은 경우(치료 시작 후 PSA가 baseline 보다 같거나 높기만 한 경우)에는 baseline 대비, 감소가 있었던 경우(치료 시작 후 PSA가 baseline 보다 떨어졌다가(nadir) 다시 상승하기 시작한 경우)에는 nadir 대비하여 (1) PSA가 25% 이상 증가, 그리고 (2) 2 ng/mL 이상 절대 증가, 그리고 (3) 3 주 이상 간격을 둔 두번째 PSA 측정값으로 확인(confirm) 된 경우 ([부록 4. Prostate Cancer Working Group 3 Recommendations](#) 참조)(단, PSA 감소가 있었던 경우 PSA 진행 평가는 nadir 이후 최소 12 주가 지난 후에만 수행한다.).

†임상적 진행은 다음과 같이 정의된다: (1) 암 관련 통증이 현저하게 증가(악화)되어, 시험자 판단 하에 추가적인 전신화학요법(systemic chemotherapy)이 필요한 경우, (2) 방사선학적 진행이 없더라도 종양 진행으로 인한 합병증의 치료 목적으로 즉각적인 신규 항암 치료, 수술, 또는 방사선 치료가 필요한 경우, (3) ECOG PS 가  $\geq$  grade 3으로 악화되었거나 시험자 판단에 따라 ECOG PS 악화가 임상적 진행을 의미하는 경우, (4) 시험자 판단에 따라 임상적 진행으로 인해 시험대상자의 치료 중단이 최선이라고 판단되는 경우.

## 7) 건강 관련 삶의 질(HRQoL)

(1) FACT-P

(2) BPI-SF

## 8) 생화학적 반응

(1) 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)

: 베이스라인 대비 PSA 수치가 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율

(2) LDH 및 ALP 변화

### 8.3.2 유효성 평가 방법

#### 8.3.2.1 영상검사 및 병변 측정 방법

영상학적 종양반응 평가를 위한 병변 측정은 CT 또는 MRI, bone scan, 및 PET과 같은 영상검사를 이용한다. 스크리닝 시점에서 가능한 모든 부위에 대하여 적절한 영상검사를 통해 자료를 수집한다. 스크리닝에서 선정된 병변은 전체 임상시험 동안 동일한 방법을 사용하여 측정하여야 한다.

조영증강 CT 또는 MRI에 대하여 흉부, 복부, 골반, 확인되었거나 새로 의심되는 기타 질환 부위에 대하여 CT 검사를 실시한다. 복부, 골반, 뇌 및 기타 신체 부위는 CT 대신 MRI를 실시할 수 있으나, 흉부는 해당되지 않는다.

골 스캔 시 두개골, 전 척추, 쇄골, 늑골, 골반 및 장골을 평가 대상에 포함하고, 스크리닝에서 확인된 골 전이는 문서화한다. 이후 임상시험 일정표에 명시된 기타 종양평가 시점들에 PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 평가한다.

표적 병변은 크기(최장 직경을 나타내는 병변)와 정확한 반복 측정 적합성에 근거하여 선정되어야 한다. 기타 모든 병변은 비표적 병변으로 구분되며 임상시험용 의약품 투여 전에 기록한다. 비표적 병변은 시험대상자가 임상시험에 참여하는 동안 추적조사하고 시험대상자의 종양반응을 평가할 때 고려될 것이다.

병변 측정 자료 수집 시 다음의 사항을 준수하도록 한다.

- 1) e-CRF 및 전자 문서에 임상시험용 의약품 투여 이전 측정 시 확인된 표적 병변에 대한 상세 내용을 문서화한다.
- 2) 각 종양 병변에 개별의 식별 가능한 문자나 번호를 부여한다.
- 3) 추적 관찰 기간 동안의 병변 측정 방법은 이전과 동일해야 하며 모든 표적 병변을 측정하여야 한다.
- 4) 병변이 사라진 것으로 판단되는 경우 0으로 기록한다. 기록하지 않는 경우 누락과 구별할 수 없다.
- 5) 새로운 병변의 발생 여부 및 위치를 e-CRF 및 전자 문서에 기록한다.

스크리닝에 실시하는 CT/MRI, bone scan 촬영은 C1D1을 기준으로 4주 이내에 수행되어야 한다. 질병 진행(PD), 동의 철회, 후속 항암요법 시작 중 선행되는 사건이 확인될 때까지 C1D1을 기준으로 32주까지는 매 8주( $\pm 7$ 일) 간격(dose delay와 독립적으로), 이후 매 12주( $\pm 7$ 일) 간격으로,

그리고 종료 방문 시 수행하며, 종료 방문 전 8주 이내(C1D1을 기준으로 32주 이후 시점이라면 12주 이내)에 확보된 CT/MRI, bone scan 촬영 결과가 있다면, 종료 방문 시점에는 중복하여 실시할 필요는 없다. 종양평가는 시험자 판단에 따라 임상적으로 필요한 시점(예, 질병 진행(PD)이 의심될 때)마다 수행할 수 있다. 만약, 질병 진행(PD)으로 임상시험용 의약품 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 투여를 중단하는 경우, 질병 진행(PD)을 확인한 시점 이후에는 추가적인 종양평가를 수행할 필요가 없다. 종양반응 평가 일정은 임상시험용 의약품 투여 지연(일시 중단) 등의 다른 사유로 임의로 조정되어서는 안 된다.

[<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 검사는 8.2.9항과 동일하며, 질병 진행(PD), 동의 철회 또는 후속 항암요법 시작 전까지 C1D1 기준으로 매 8주(±7일) 간격으로 수행한다.

### 8.3.2.2 종양 반응 평가: PCWG3 modified RECIST v1.1 기준

CT 또는 MRI 영상을 기반으로 한 연조직 종양 반응 평가는 RECIST v1.1 기준에 따라 시행한다. 연조직 병변은 표적 병변(target lesions)과 비표적 병변(nontarget lesions)으로 분류하며, 표적 병변은 크기(최대 직경)와 반복 측정 시 정확성을 확보할 수 있는지를 기준으로 선정하고 모든 병변 중 최대 5개(기관별 최대 2개)까지를 표적 병변으로 수집한다. 베이스라인 시점에서 모든 표적 병변의 직경(비결절(non-nodal lesion)의 경우 장축, 결절(nodal lesion)의 경우 단축)의 합이 계산되어 베이스라인 시점의 표적 병변 직경합으로 보고된다.

비표적 병변은 표적 병변의 기준을 충족하지 않는 기타 모든 병변 또는 질병 부위를 의미하며, 연구 전반에 걸쳐 각각의 존재 또는 부재와 같은 상태(status)를 기록해야 한다.

베이스라인 및 임상시험 중 확인된 각 병변의 성격을 평가하는 데 있어서 동일한 평가 방법과 기술을 사용하여야 한다. 한편, 완전반응(CR) 및 부분반응(PR) 모두는 반응 기준에 처음으로 부합한 시점부터 최소 4주가 경과한 뒤 반복 영상평가를 통해 확인되어야 한다.

Bone scan 영상을 기반으로 한 골 병변의 종양 반응 평가는 PCWG3 기준에 따라 실시한다. 골 병변의 종양 반응은 표적 병변(target lesions)과 비표적 병변(non-target lesions)으로 분류하거나 평가하지 않는다. 골 병변의 종양 반응 평가 결과로 질병 진행(PD)은 1) 치료 시작 후 첫번째 촬영한 영상에서 최소 2개의 새로운 골 병변이 관찰되고, 12주 flare window 이후에 시행한 다음 영상(confirmatory)에서 최소 2개의 추가 병변이 확인될 경우(2+2 규칙), 또는 2) 12주 flare window 이후의 영상에서는 베이스라인 대비 최소 2개의 새로운 병변이 최초로 관찰되고, 최소 6주 이후의 후속 영상(confirmatory)에서 해당 병변의 존재가 확인되어야 한다. 12주 flare

window 이후의 영상과 이후 후속 영상으로 질병 진행(PD)이 확인된 경우, 질병 진행일(PD date)은 최초로 새로운 2개의 전이가 기록된 스캔의 날짜로 정의한다.

한편, 전이성 골 병변이 CT 또는 MRI에서 표적 병변이나 비표적 병변으로 분류될 수 있는 연조직 성분(soft tissue component)을 동반한 경우, 연조직 성분은 RECIST v1.1 (CT 또는 MRI)에 따라, 뼈 성분(bone component)은 PCWG3 (bone scan)에 따라 평가한다.

평가에 대한 보다 자세한 사항은 [Scher HI, et al, 부록 2. Overall Time Point Response per PCWG3 Modified RECIST v1.1, 부록 3. Response Assessment of Metastatic Bone Lesions using Bone Scan](#) 및 [부록 4. Prostate Cancer Working Group 3 Recommendations](#)를 참고한다.

#### 8.3.2.3 종양 반응 평가: RECIST 1.1 기준

CT 또는 MRI 영상을 기반으로 한 연조직 종양 반응 평가는 RECIST v1.1 기준에 따라 시행한다.

종양 반응 평가는 [8.3.2.1항](#)과 동일하며, 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된다.

평가에 대한 보다 자세한 사항은 문헌 [Eisenhauer EA, et al.](#) 을 참고한다.

#### 8.3.2.4 종양 반응 평가: RECIP 1.0 기준

[<sup>18</sup>F]PSMA PET/CT 영상을 기반으로 한 종양 반응 평가는 RECIP (response evaluation criteria in prostate-specific membrane antigen PET/CT) 1.0 기준에 따라 실시한다. 종양 반응 평가는 베이스라인(baseline PET) 및 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 투여 후 촬영(interim PET)의 최소 2회의 영상 검사를 이용하여 PSMA-양성 병변(PSMA-positive tumor lesion)의 총 부피(PSMA-VOL)와 새로운 병변을 평가한다. 이는 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된다.

평가에 대한 보다 자세한 사항은 문헌 [Gafita A, et al.](#) 및 [부록 5. RECIP 1.0 Definitions](#)를 참고한다.

#### 8.3.2.5 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 설문지

건강 관련 삶의 질을 측정하기 위한 설문지는 전립선암 환자에 특화된 FACT-P, 통증을 평가하기 위한 BPI-SF를 포함하여 총 2 개 설문지로 평가한다. 시험군 및 교차군의 경우, 매 Cycle Day 1의 임상시험용 의약품 투여 전에 설문지 평가를 완료하여야 한다. 설문지 평가는 시험대상자가 직접 작성하거나 인터뷰 형식으로 수행될 수 있으며, 간병인, 시험자 또는 시험담당자가 작성할 수 있다.

### 8.3.2.6 PSA response

임상시험실시기관의 실험실적 검사로 PSA 수치 측정한다.

- Best PSA response rate

평가시점과 무관하게 Best PSA response (베이스라인 대비 PSA 수치가 50% 이상 감소)를 모든 시험대상자의 비율을 제시한다.

### 8.3.2.7 LDH, ALP

임상시험실시기관의 실험실적 검사로 LDH, ALP 수치 측정한다.

## 8.4 탐색적 평가

탐색적 평가는 평가변수 별로 해당 데이터가 수집된 시험대상자에 한하여 실시한다.

### 8.4.1 탐색적 평가변수

- 1) 두번째 방사선학적 무진행 생존(rPFS2)  
: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BCIR)에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간
- 2) 교차군 전체 생존기간(OS)  
: 첫번째 교차 투여부터 사망까지의 시간
- 3) 두번째 무진행 생존(PFS2)  
: PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간
- 4) FDG/PSMA 병변 섭취 일치 여부에 따른 다음의 평가변수
  - (1) 방사선학적 무진행 생존(rPFS)
  - (2) 전체 생존기간(OS)
  - (3) 객관적 반응률(ORR)
  - (4) 반응 기간(DOR)
  - (5) 질병 조절률(DCR)
  - (6) 무진행 생존(PFS)

- (7) 건강 관련 삶의 질(HRQoL)(FACT-P, BPI-SF)
- (8) 생화학적 반응: 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR), LDH 및 ALP 변화

#### 8.4.2 탐색적 평가 방법

탐색적 평가 방법은 [8.3.2 유효성 평가 방법](#) 항을 참조한다.

### 8.5 안전성 평가

#### 8.5.1 안전성 평가 변수

- 1) 이상사례(AE)
- 2) 실험실적 검사
- 3) 활력징후
- 4) 심전도 검사

#### 8.5.2 이상사례

시험대상자의 동의 취득 이후부터 관찰된 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상은 이상사례로 수집한다. 활력징후, 신체검진, 실험실적 검사, 심전도 검사 등 안전성 평가를 위한 검진 또는 검사로 관찰된 임상적으로 유의한 이상소견은 모두 이상사례로 수집한다. 병력 또는 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 전에 확인된 이상사례가 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 후 악화된 경우, 새로운 이상사례로 수집한다. 이상사례의 평가기준 및 평가방법, 추적관찰 등 상세 내용은 아래에 제시하였다.

##### 8.5.2.1 이상사례의 정의

'이상사례(adverse event, AE)'이란 임상시험용 의약품을 투여한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. '약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)'이란 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는

경우를 말한다.

'중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)·약물이상반응(serious ADR)'이란 임상시험용 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- 상기 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

단, 다음의 입원 또는 입원기간의 연장은 중대한 이상사례로 간주되지 않는다.

- 호스피스 시설, 요양, 재활을 위한 입원 또는 입원기간의 연장
- 베이스라인으로부터 악화되지 않은 병존질환에 대한 예정된 치료를 위한 입원 또는 입원기간의 연장
- 응급실 내원 시, 24 시간 이하로 응급실에 있었던 경우(즉, SAE에 해당되는 입원 또는 입원기간의 연장은 24 시간을 초과한 경우에 한함)
- 시험대상자 등으로서 서명 이전 계획된 입원 또는 입원기간의 연장
- 검사 등을 위해 사전에 계획된 입원 또는 입원기간의 연장
- 시험 참여 전에 삽입되었던 기기의 일상적인 유지(예: 건전지 교체)를 위한 입원 또는 입원기간의 연장
- 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 위한 입원 또는 입원기간의 연장
- 질병의 진행으로 인한 증상으로 입원한 경우, 또는 입원기간의 연장

'예상하지 못한 약물이상반응(unexpected ADR)'이란 임상시험자 자료집 또는 의약품의 첨부 문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

### 8.5.2.2 이상사례 평가기준 및 방법

근거문서(SD)에 기재된 이상사례의 빈도 및 정도와 그 외 임상검사를 시행한 경우 이상소견을 함께 고려하여 평가한다.

이상사례 발생여부, 이상사례명, 발생일, 결과, 소실일, SAE 여부(중대성), 중증도, 임상시험용 의약품과의 인과관계, 관련된 처치, 치료여부 등 확인된 사항들을 e-CRF에 기재한다. 만약 시험기간 중에 이상사례의 빈도 및 강도가 증가하거나 양상이 달라진다면, 모두 e-CRF에 기록한다.

#### 8.5.2.2.1 이상사례 중증도

이상사례의 중증도는 NCI-CTCAE ver 5.0에 의해 분류하며, 등급이 매겨질 수 없는 이상사례는 다음의 기준으로 평가한다.

- 1) Grade 1: 경증(mild), 증상이 없거나 경함, 임상적 혹은 진단학적으로 관찰됨, 처치 불필요
- 2) Grade 2: 중등증(moderate), 최소한의 국지적 혹은 비침습적 처치 필요, 일상생활이 제한됨
- 3) Grade 3: 중증(severe), 의학적으로 중대하나 생명을 위협하지는 않음, 입원 혹은 입원의 연장이 요구됨, 영구적인 장애 발생, 다른 사람의 도움 없이는 일상생활 수행이 불가능함
- 4) Grade 4: 생명을 위협(life-threatening consequences), 긴급한 처치가 요구됨
- 5) Grade 5: 사망(death)

#### 8.5.2.2.2 임상시험용 의약품, 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과의 인과관계

시험자는 발생한 이상사례와 임상시험용 의약품과의 인과관계를 시험대상자의 병력, 기저상태, 임상시험용 의약품의 투여시간 등 여러 측면에서 검토하여 판단한다.

##### 1) 관련성이 있음(Related)

###### (1) 관련성이 명백함:

- 임상시험용 의약품을 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받았다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 이상사례 발생의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 어떤 이유보다 해당 임상시험용 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 중단 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 중단으로(실시된

경우) 이상사례가 사라지는 경우

- 재투여/재적용(가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상사례가 임상시험용 의약품/최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 또는 동일 계열의 의약품/요법에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

(2) 관련성이 많음

- 임상시험용 의약품을 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받았다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 이상사례 발생의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 이유보다 해당 임상시험용 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 중단 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 중단으로(실시된 경우) 이상사례가 사라지는 경우

(3) 관련성이 의심됨

- 임상시험용 의약품을 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받았다는 증거가 있는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 이상사례 발생의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 임상시험용 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)에 기인한다고 판단되는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 중단 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 중단으로(실시된 경우) 이상사례가 사라지는 경우

(4) 평가 불가능

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

2) 관련성이 없음(Not related)

(1) 관련성이 적음

- 임상시험용 의약품을 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받았다는 증거가 있는 경우

- 이상사례에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 임상시험용 의약품의 투여 중단 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 재투여/재적용(가능한 경우에만 실시) 결과가 음성이거나 모호한 경우

(2) 관련성이 없음

- 시험대상자가 임상시험용 의약품을 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받지 않은 경우, 또는
- 의약품의 투여 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 이상사례 발생과의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우, 또는
- 이상사례에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

#### 8.5.2.2.3 임상시험용 의약품에 관련된 조치

- 1) 용량 유지
- 2) 용량 증량
- 3) 용량 감량
- 4) 투여 중지
- 5) 알 수 없음
- 6) 해당사항 없음

#### 8.5.2.2.4 이상사례에 대한 처치

- 1) 약물 치료
- 2) 비약물 치료
- 3) 약물치료 및 비약물 치료
- 4) 처치를 시행하지 않음
- 5) 알 수 없음

#### 8.5.2.2.5 이상사례의 결과

- 1) 회복(해결)됨
- 2) 회복(해결)중임

- 3) 회복(해결)되지 않음
- 4) 회복(해결)되었으나 후유증이 남음
- 5) 사망
- 6) 알 수 없음

#### 8.5.2.3 이상사례의 보고 방법

모든 이상사례는 근거문서를 통해 관련 정보가 수집되어야 하며, 증례기록서에 해당 내용을 작성한다.

임상시험 기간 중 발생한 '중대한 이상사례'와 관련한 각 담당자의 의무는 다음과 같다.

##### 1) 시험자의 의무

시험자는 임상시험 중 중대한 이상사례가 발생한 경우 즉시(시험자의 인지 시점으로부터 24 시간) 아래의 안전성 보고 연락처로 보고하고, 추후에 상세한 내용이 포함된 추가보고를 할 수 있다. 또한 시험자는 기관의 IRB에서 요구하고 있는 안전성 보고 기준 및 기한을 준수하여 보고해야 한다. 시험자는 보고에 대한 자료와 정보를 제공하는데 적극 협조하여야 한다.

사망 예를 보고한 경우, 시험자는 의뢰자와 IRB에게 부검소견서(부검을 수행한 경우에 한함)와 최종 의무기록(terminal medical reports) 등의 추가적인 정보를 제공하여야 한다.

의뢰자와 IRB에 대한 보고는 일차적으로 시험책임자의 역할이나 부재 시에는 시험담당자가 시험책임자를 대신하여 보고할 수 있다.

##### 2) IRB의 의무

IRB는 시험대상자의 안전성이나 임상시험의 실시에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 새로운 정보에 관한 사항이 발생한 경우 시험책임자에게 필요한 조치를하도록 하며, 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지명령을 할 수 있다.

##### 3) 의뢰자의 의무

의뢰자는 시험자로부터 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)을 보고받거나 알게 된 날로부터 15 일 이내에 식품의약품안전처(ministry of food and drug safety, MFDS)에 보고하여야 한다. 단, 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7 일 이내에 보고하고, 약물이상반응명, 최종 관찰 결과, 약물이상반응 요약서 등 약물이상반응

보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우, 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15 일 이내에 해당 약물이상반응에 대한 상세한 정보를 포함하여 추가로 보고하여야 한다.

보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우, 의뢰자는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 되는 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다.

#### 안전성 보고 연락처

전화번호 02-497-3114

Fax. 02-497-3115

E-mail pv@futurechem.co.kr

주소 서울특별시 성동구 성수일로 8 길 59 평화빌딩 B 동 3 층

#### 8.5.2.4 이상사례의 추적관찰

동의서 서명 이후부터 종료 방문(EOT) 후 12 주 시점까지는 발생한 모든 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상을 수집하고, 그 이후 시점부터 임상시험 종료 시점까지는 임상시험용 의약품 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 관련성이 있는 것으로 판단되는 약물이상반응만 수집한다. 교차군의 경우에도 동일하게 별도 동의서 서명 이후부터 교차 투여 종료 방문(EOT2) 후 12 시점까지는 발생한 모든 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상을 수집하고, 그 이후 시점부터 임상시험 종료 시점까지는 임상시험용 의약품 또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 관련성이 있는 것으로 판단되는 약물이상반응만 수집한다.

수집된 이상사례는 가능한 회복(또는 시험자가 정상화되었다고 판단)될 때까지 혹은 사망, 후속 항암요법, 추적 관찰 실패 등과 같이 더 이상의 추적 관찰이 의미 없다고 판단할 수 있을 때까지 추적 관찰하여야 한다.

#### 8.5.2.5 질병의 진행

질병의 진행은 해당 시험대상자의 기저 암에 의한 상태 악화로 간주될 수 있다. 기저 암의 예상된 진행과 명확히 일치하는 징후 및 증상은 이상사례로 보고하지 않는다. 명백히 질병의 진행 (원발암에 대한 새로운 전이 또는 기존 전이의 진행 등)으로 인한 이상사례는 이상사례 및 중대한 이상사례(명백하게 질병 진행으로 인한 사망 포함)로 보고해서는 안 된다. 질병 진행의 임상적

증상이 단지 기저 악성질환의 진행 때문인 것으로 판단될 수 없거나 임상시험 대상 질환의 진행에 대한 예상되는 패턴에 부합되지 않는 경우에는 이상사례 및 중대한 이상사례로 보고되어야 한다.

단, 명백하게 질병 진행으로 인한 사망은 e-CRF에 기록되어야 한다.

#### 8.5.3 신체검진

진료기록 검토 및, 문진, 시진, 촉진, 청진, 타진을 통해 전반적으로 종합하여 평가한다. 치료 기간 중 시험자 판단에 따라 추가 실시할 수 있다.

#### 8.5.4 활력징후

최소 5 분 이상 휴식을 취한 후 가급적 계획된 다른 검사 실시 이전에 수축기/이완기 혈압, 맥박 및 체온을 측정한다. 치료 기간 중 시험자 판단에 따라 추가 실시할 수 있으며 시험군 및 교차군의 경우 매 Cycle Day 1에서 임상시험용 의약품 투여 15( $\pm 5$ )분 전, 30( $\pm 5$ )분 후, 60( $\pm 5$ )분 후에 필수로 측정한다.

혈압은 약 5 분간 안정을 취한 후 앓은 자세에서 측정하는 것이 권장된다. 임상적으로 유의한 비정상 결과는 이상사례로 기록한다.

수집된 활력징후 결과에 대하여 시험대상자의 동의 취득 전·후 변화량 및/또는 정상·비정상 여부의 변화를 평가한다.

#### 8.5.5 심전도 검사

12-lead electrocardiogram (ECG)을 시행한다. 충분한 휴식을 취한 후 측정하며, 스크리닝 시점으로부터 3 주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 이전에 심장 관련 질환이 있었거나 비정상 심전도 결과를 보이는 경우에는 스크리닝 시 검사를 실시하며, 스크리닝 기간 동안 1 회에 한해 재검사를 시행할 수 있다.

심전도 검사 결과는 정상·비정상으로 평가 및 기록하며, 임상적으로 유의한 변화는 이상사례로 e-CRF에 기록한다.

수집된 심전도 검사 결과에 대하여 시험대상자의 동의 취득 전·후 정상·비정상 여부의 변화를 평가한다.

### 8.5.6 실험실적 검사

실험실적 검사 항목은 다음과 같다.

- 혈액학적 검사: WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets, WBC Differential Count (Basophil, Eosinophil, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte), ANC
- 혈액화학적 검사: Na, K, Cl, Calcium, Phosphorus, Glucose, BUN, Uric acid, Albumin, Total Bilirubin, ALP, ALT, AST, γ-GT, Total Cholesterol, LDH, Creatinine
- 혈청학적 검사: HBsAg, Anti-HCV (스크리닝 시에만 실시)
- 요검사: pH, Specific Gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen, Nitrite
- 혈청/혈장 testosterone

혈액학적검사, 혈액화학적 검사, 혈청학적 검사, 요검사는 스크리닝 시점으로부터 3주 이내에 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 대체하여 사용할 수 있다. 단, 혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 요검사는 임상적으로 유의한 비정상 결과가 존재하는 경우에는 스크리닝 시 검사를 실시한다. 실험실적 검사는 스크리닝 기간동안 1회에 한해 재검사를 시행할 수 있으며, 최종 검사 결과를 선정·제외기준 확인에 사용한다. 검사 전 8시간 금식이 권장된다.

시험자는 실험실적 검사 결과를 검토해야 하고, 비정상적인 결과는 그 임상적 유의성에 대해 평가 및 기록한다. 시험자의 판단에 따라 재검사 또는 추적검사를 실시하여 결과를 확인할 수 있다.

수집된 실험실적 검사 결과에 대하여 시험대상자의 동의 취득 전·후 변화량 및/또는 정상·비정상 여부의 변화를 평가한다.

### 8.5.7 임신

#### 8.5.7.1 피임기간 및 피임법

시험대상자 및 시험대상자의 배우자(또는 파트너)는 스크리닝 시점부터 마지막 임상시험용 의약품 투여 이후 24 주까지 적절한 피임법을 사용해야 한다. 본 임상시험에서 인정되는 적절한 피임법은 다음과 같다.

- 1) 호르몬성 피임제: 피하이식제제, 주사제, 경구 피임제 등
- 2) 자궁 내 장치(IUD) 또는 자궁 내 시스템(IUS)
- 3) 불임 시술 또는 수술(예: 정관 수술, 자궁 절제술, 양측 난소 절제술, 양측 난관 절제술 등)

- 4) 이중피임법: (1)~(3)의 피임법과 차단법\*의 동시 사용 또는 이중차단법† (자궁 경부 캡 또는 피임용 격막과 남성용 콘돔의 동시 사용)과 살정제의 동시 사용
- 5) 금욕: 절대적 금욕만 인정된다. 단, 시험자의 판단으로 시험대상자의 연령, 직업, 생활양식 또는 성적 지향이 피임을 보증하는 경우에는 성관계의 철저한 금욕도 인정된다. 주기적인 금욕(예: 월경주기법, 점액법, 증상체온법), 절제, 질외사정법은 적절한 피임법으로 인정되지 않는다.

\*남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁 경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지 등

†단, 남성용 콘돔과 여성용 콘돔의 동시 사용은 허용하지 않는다.

의뢰자는 임상시험 중에 발생된 임신에 대한 보고 및 추적조사의 책임이 있다. 원칙적으로 임신은 임상시험 계획서 이상사례로 고려되지 않는다.

#### 8.5.7.2 임신 관련 보고 방법

시험대상자의 배우자(또는 파트너)가 임상시험 중 임신한 경우, 시험자는 임신 사실을 인지한 시점으로부터 근무일 기준 1 일 이내에 임신 최초보고서를 작성하여 의뢰자에게 보고한다. 시험자는 시험대상자가 동의철회를 하거나 임상시험을 종료하더라도 모든 임신에 대한 과정 및 결과를 추적조사하고 문서화해야 한다. 또한, 시험자는 출산여부를 인지하거나 모든 임신의 결과를 알게 된 후로부터 24 시간 내에 임신 추적보고서를 작성하여 의뢰자에게 보고하여야 한다.

임신 중 발생한 모든 중대한 이상사례는 중대한 이상사례 보고서에 기록하고 8.5.2.3 항의 절차에 따라 의뢰자에게 보고되어야 한다.

## 9 자료분석 및 통계학적 고려사항

### 9.1 분석군

본 임상시험을 통해 시험대상자로부터 얻어진 자료는 Safety set, FAS (Full analysis set), PPS (Per-protocol set), Exploratory set에 대해 통계분석을 실시한다. 유효성 평가 시 주 평가군(Main population)은 FAS로 하고 보조 평가군은 PPS로 하며, 안전성에 대한 평가는 Safety set을 대상으로 하며, 탐색적 평가는 Exploratory set을 대상으로 분석한다.

#### Full Analysis Set

무작위배정 후 임상시험용 의약품을 한 번 이상 투여 받은 시험대상자 중, 베이스라인 후 일차 유효성평가 결과에 대한 정보를 얻을 수 있는 시험대상자를 대상으로 한다. 유효성 분석 시에는 실제 투여와 상관없이 무작위배정 받은 투여군에 포함하여 분석한다.

#### Per-Protocol Set

Full analysis set 분석 대상군 중 중대한 임상시험 계획서 위반 (major deviation) 없이 임상시험 계획서에 따라 임상시험을 종료한 시험대상자를 대상으로 한다. 주요 임상시험 계획서 위반사항은 선정/제외기준 위반, 치료 기간 중 병용금기약물 복용 또는 병용금기요법 사용 등을 포함하며, 이에 대한 최종판정은 DB Lock 전 Blind data review meeting을 통해 결정한다.

#### Safety set

임상시험용 의약품을 한 번이라도 투여 받은 시험대상자를 대상으로 한다. 안전성 분석 시에는 실제로 투여 받은 군에 포함하여 분석한다.

#### Exploratory set

Full analysis set 분석 대상군 중 탐색적 평가 결과를 수집한 시험대상자를 대상으로 한다.

### 9.2 통계분석 방법

#### 9.2.1 분석의 일반적인 원칙

모든 통계분석은 SAS® (Ver. 9.4 이상, SAS Institute, Cary, NC, USA)을 사용하며 유의수준 5%하에서 양측검정(two-sided)을 원칙으로 한다. 연속형 변수는 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 구하여 제시하고, 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시한다.

생존 기간에 대한 평가변수에 대하여 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료(또는 추적 관찰 기간 종료)되기 전에 시험대상자가 중도 탈락하는 경우에는 사건(event)까지의 시간 변수에 대하여 결측 자료는 절단(censoring)으로 처리될 것이다. 그 외 유효성 평가 변수, 안전성 평가 변수는 결측치를 대체하지 않는다.

### 9.2.2 시험대상자 기초정보 및 질환 기초정보

시험대상자의 기초정보 및 질환 기초정보 자료에 관하여 시험군, 대조군 및 교차군(대조군에서 교차를 진행한 시험대상자)별로 요약한다. 연속형 자료는 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 범주형 자료는 빈도와 백분율을 제시한다.

### 9.2.3 유효성 평가변수

#### 일차 유효성 평가변수

- 방사선학적 무진행 생존(rPFS) : PCWG3 modified RECIST v1.1에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 무작위배정부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간

방사선학적 무진행 생존(rPFS)에 대하여 Kaplan-Meier method를 이용하여 시험군과 대조군의 중앙 생존기간(median survival time) 및 95% 양측 신뢰구간을 계산하고, Kaplan-Meier curve를 제시한다. 시험군과 대조군의 비교를 위해 층화요인(nomograms point 178점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Cox proportional hazards regression analysis를 실시하고 p-value를 제시한다. 동점자 처리는 Efron 방법을 적용한다. 대조군 대비 시험군의 hazard ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 방사선학적 무진행 생존을 평가하기 위해 질병진행 시점에 대한 기준일은 원칙적으로 다음을 따른다[FDA 2015].

**Table 9.2.A 절단 규칙**

상황 (Situation)	질병 진행 또는 절단일 (Date of Progression or Censoring)	결과 (Outcome)
베이스라인 종양평가 자료가 불완전하거나 없음.	무작위배정 시점 (Randomization)	절단 (Censored)

상황 (Situation)	질병 진행 또는 절단일 (Date of Progression or Censoring)	결과 (Outcome)
(Incomplete or no baseline tumor assessments)		
예정된 종양반응평가 방문 사이에서 입증된 질병진행 (Progression documented between scheduled visits)	<p>다음 중에서 빠른 날짜(Earliest of):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>새로운 병변을 시사하는 질병진행 평가일 (새로운 병변에 근거한 질병진행일 경우) [Date of progression assessment showing new lesion (if progression is based on new lesion)] 또는</li> <li>마지막 질병진행 평가일 [Date of last progression assessment]</li> </ul>	질병진행 (Progressed)
무 질병진행 (No progression)	<p>질병진행이라는 기록이 없는 마지막 질병진행 평가일 (Date of last progression assessment with no documented progression)</p>	절단 (Censored)
입증(기록)되지 않은 질병진행으로 인한 치료 중단 (Treatment discontinuation for undocumented progression)	<p>질병진행이라는 기록이 없는 마지막 질병진행 평가일 (Date of last progression assessment with no documented progression)</p>	절단 (Censored)
이상사례 또는 기타 사유로 인한 치료 중단 (Treatment discontinuation for toxicity or other reason)	<p>질병진행이라는 기록이 없는 마지막 질병진행 평가일(Date of last progression assessment with no documented progression)</p>	절단 (Censored)
새로운 항암치료 개시 (New anticancer treatment started)	<p>새로운 치료 시작 전에 미진행으로 기록된 마지막 질병진행 평가일 (Date of last progression assessment with documented nonprogression before start of new treatment)</p>	절단 (Censored)
첫 번째 질병진행 평가 이전의 사망 (Death before first PD assessment)	<p>사망일 (Date of death)</p>	질병진행 (Progressed)

상황 (Situation)	질병 진행 또는 절단일 (Date of Progression or Censoring)	결과 (Outcome)
적절한 종양반응평가 방문 사이의 사망 (Death between adequate assessment visits)	사망일 (Date of death)	질병진행 (Progressed)
2 회 이상의 종양반응평가 방문 누락 후, 사망 또는 질병진행 (Death or progression after more than one missed visit)	미진행으로 기록된 마지막 질병진행 평가일 (Date of last progression assessment with documented nonprogression)	절단 (Censored)

### 이차 유효성 평가 변수

- 방사선학적 무진행 생존(rPFS)
  - : RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간
- 전체 생존기간(OS)
  - : 무작위배정부터 사망까지의 시간
    - (사망일이 확인되지 않은 시험대상자는 마지막 생존 확인일로 절단(censoring)한다)
- 반응 기간(DOR)
  - : PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 시점부터 질병 진행(PD)까지의 시간
- 무진행 생존(PFS)
  - : PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIST v1.1에 따라 시험자에 의해 평가된 무작위배정부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간

상기 생존(survival) 평가변수에 대하여 Kaplan-Meier method를 이용하여 시험군과 대조군의 중앙 생존기간(median survival time) 및 95% 양측 신뢰구간을 계산하고, Kaplan-Meier curve를 제시한다. 시험군과 대조군의 비교를 위해 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Cox proportional hazards regression analysis를 실시하고 p-value를

제시한다. 동점자 처리는 Efron 방법을 적용한다. 대조군 대비 시험군의 hazard ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.

#### ■ 객관적 반응률(ORR)

: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)으로 평가된 시험대상자 비율(%)

#### ■ 질병 조절률(DCR)

: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0에 따라 독립적 평가자(BICR) 및 시험자에 의해 평가된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 또는 안정 병변(SD)으로 평가된 시험대상자 비율(%)

객관적 반응률(ORR)에서 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)으로 평가된 시험대상자 그리고 질병 조절률(DCR)에서 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR) 또는 안정 병변(SD)으로 평가된 시험대상자에 대하여, 시험군과 대조군의 빈도와 백분율 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 비교를 위해 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Logistic regression analysis를 실시하고 p-value를 제시한다. 대조군 대비 시험군의 odds ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.

#### ■ 건강 관련 삶의 질(HRQoL)

- FACT-P
- BPI-SF

FACT-P와 BPI-SF에 대하여, 투여군별 기저치 및 해당 시점에 대한 대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 투여 군간 비교는 해당 시점의 변화량을 종속 변수로 하고, 투여군을 고정 효과로, 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)과 기저치를 공변량으로 포함하여 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)으로 분석하고 p-value를 제시한다. 투여군간 차이의 최소제곱평균(least square mean, LSM), 표준오차(standard error, SE), 양측 95% 신뢰구간을 제시한다.

#### ■ 생화학적 반응

- 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)  
‘베이스라인 대비 PSA 수치가 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율’로 정의
- LDH 및 ALP 변화

최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR)에 대하여, 투여군별 빈도와 백분율을 제시한다. 투여 군간 비교는 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)으로 보정한 Logistic regression analysis 를 실시하고 p-value 를 제시한다. 대조군 대비 시험군의 odds ratio 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.

LDH 및 ALP 변화에 대하여, 투여군별 기저치 및 해당 시점에 대한 대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 투여 군간 비교는 해당 시점의 변화량을 종속 변수로 하고, 투여군을 고정 효과로, 층화요인(nomograms point 178 점(초과 vs 이하), ECOG PS 점수(0 or 1 vs 2), 무작위배정 이전 치료로서 Cabazitaxel 사용 여부, 지지요법 단독 시행 여부)과 기저치를 공변량으로 포함하여 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)으로 분석하고 p-value 를 제시한다. 투여군간 차이의 최소제곱평균(least square mean, LSM), 표준오차(standard error, SE), 양측 95% 신뢰구간을 제시한다.

#### 9.2.4 탐색적 평가 변수

- 두번째 방사선학적 무진행 생존(rPFS2)  
: PCWG3 modified RECIST v1.1, RECIST v1.1 및 RECIP 1.0 에 따라 독립적 평가자(BICR)에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 질병 진행(PD) 또는 사망까지의 시간
- 교차군 전체 생존기간(OS)  
: 첫번째 교차 투여부터 사망까지의 시간  
(사망일이 확인되지 않은 시험대상자는 마지막 생존 확인일로 절단(censoring)한다)
- 두번째 무진행 생존(PFS2)  
: PCWG3 modified RECIST v1.1 및 RECIST v1.1 에 따라 시험자에 의해 평가된 첫번째 교차 투여부터 방사선학적 진행, 또는 PSA 진행, 또는 임상적 진행, 또는 사망까지의 시간

교차군(대조군에서 교차를 진행한 시험대상자)에 대하여, 상기 생존(survival) 평가변수에 대하여 Kaplan-Meier method 를 이용하여 중앙 생존기간(median survival time) 및 95% 양측 신뢰구간을 계산하고, Kaplan-Meier curve 를 제시한다.

■ FDG/PSMA 병변 섭취 일치 여부에 따른 다음의 평가변수

- 방사선학적 무진행 생존(rPFS)
- 전체 생존기간(OS)
- 객관적 반응률(ORR)
- 반응 기간(DOR)
- 질병 조절률(DCR)
- 무진행 생존(PFS)
- 건강 관련 삶의 질(HRQoL)(FACT-P, BPI-SF)
- 생화학적 반응: 최고 전립선 특이 항원 반응률(best PSA-RR), LDH 및 ALP 변화

FDG/PSMA 병변 섭취 일치 여부에 따라, 상기 평가변수에 대하여 소그룹 분석을 실시한다. 통계분석방법은 일차 및 이차 유효성 평가 변수와 동일한 방법으로 수행한다.

### 9.2.5 안전성 평가 변수

#### 이상사례

이상사례의 요약 및 분석은 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event, TEAE)에 대해서 분석한다. 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례란 임상시험용 의약품 투여 전에는 없었으나 투여 이후 발생한 이상사례 또는 임상시험용 의약품 투여 전에 있던 증상이 투여 이후 악화된 이상사례를 말한다.

임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상사례(SAE), 중대한 약물이상반응(serious ADR)에 대해 시험군과 대조군 별로 시험대상자 수, 발생률, 95% 양측 신뢰구간, 발생 건수를 제시한다.

또한 MedDRA (medical dictionary for regulatory activities)의 SOC (system organ class)와 PT (preferred term)에 따라 코드화하여 시험군과 대조군 별로 시험대상자 수, 발생률, 95% 양측 신뢰구간 및 발생 건수를 제시한다.

대조군은 교차를 진행하지 않은 기간과 교차를 진행한 기간(교차군) 별로 제시한다. 교차군의 이상사례는 임상시험용 의약품 투여 전에는 없었으나 투여 이후 발생한 이상사례 또는 임상시험용 의약품 투여 전에 있던 증상이 투여 이후 악화된 이상사례를 말한다.

### 실험실적 검사, 활력징후, 심전도 검사

시험군과 대조군 및 방문별로 연속형 변수는 시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시한다. 대조군은 교차를 진행하지 않은 기간과 교차를 진행한 기간(교차군) 별로 제시한다.

실험실적 검사의 경우, 정상범위에 따라 낮은 비정상(abnormal low), 정상(normal), 높은 비정상(abnormal high)으로 분류하여 변화표(shift table)를 제시한다. 추가적으로, 실험실적 검사 및 심전도 검사 결과는 임상시험용 의약품 투여 전 '정상(normal)' 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(abnormal NCS)'에서 임상시험용 의약품 투여 후 '임상적으로 유의한 비정상(abnormal CS)'으로 한번이라도 변화한 시험대상자에 대해 비율로 요약하고, 일람표를 제시한다.

## 9.3 판정 기준

일차 유효성 평가변수에 대해서 Cox proportional hazards regression analysis 의 시험군과 대조군 간 HR (hazard ratio)이 1 보다 작으며, p-value 가 0.05 미만이면 시험군의 우월성을 입증(임상시험 성공)했다고 판단한다.

## 9.4 분석 시기 및 시험대상자 수 설정 근거

### 9.4.1 분석 시기

본 임상시험에서 계획된 중간분석은 없으며, 일차 유효성 평가변수(rPFS)에 대한 정보가 모두 수집 완료되는 시점(방사선학적 질병 진행(PD) 또는 사망 대상자가 총 84 명 발생 시점)에 1 차 분석을 실시할 예정이며, 2 차 분석은 계획된 임상시험 기간의 종료 시점으로 마지막 시험대상자 등록으로부터 24 개월 시점에 진행하는 것으로 계획하고 있다.

#### 9.4.2 시험대상자 수 설정 근거

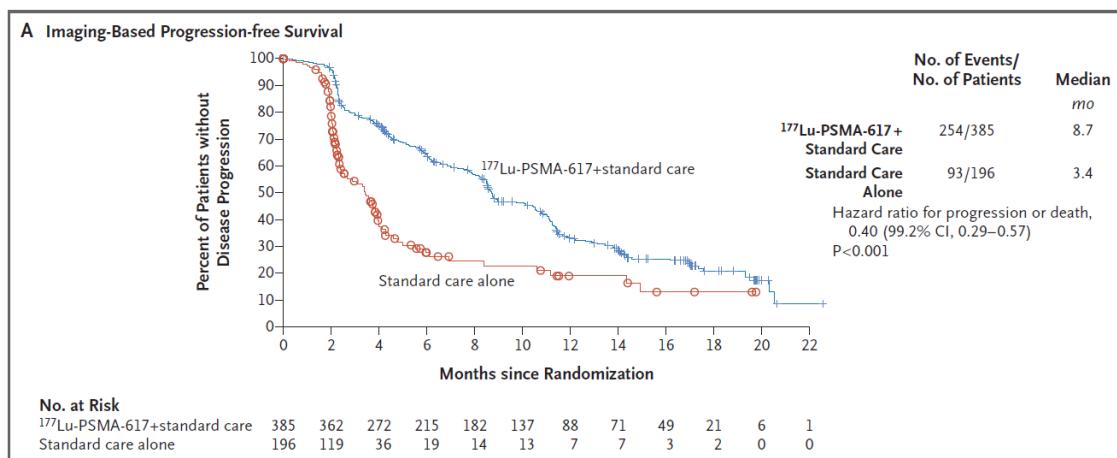
본 임상시험의 목적은 mCRPC 환자에서 최적 지지/표준요법(BSC/SoC) 대비 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)과 [<sup>177</sup>Lu]루도타다이펩 병용 투여 시의 방사선학적 무진행 생존(rPFS)의 우월성을 평가하고자 한다.

본 임상시험의 가설은 다음과 같다.

$$H_0 : HR = 1 \text{ vs } H_1 : HR \neq 1$$

HR : Hazard Ratio between two groups

시험대상자 수 산출을 위해 다음의 문헌을 참고하였다.



O. Sartor et al., Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, N Engl J Med 2021;385:1091-1103 [Figure 2]

[Sartor O, 2021] 문헌은 적어도 하나의 androgen-receptor-pathway inhibitor 와 하나 또는 두 개의 taxane regimens 으로 치료받은 전이성 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 을 평가하는 국제 공개 3 상 임상시험의 결과를 제시하였다. 환자들은 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617(4~6 주기 동안 6 주마다 7.4GBq)과 프로토콜이 허용하는 표준 치료 또는 단독 표준 치료를 받았다. 프로토콜이 허용하는 표준 치료에는 화학 요법, 면역 요법, 라듐-223(223Ra) 및 임상시험 약물이 제외되었다.

[Sartor O, 2021] 문헌에 의하면 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus Standard Care 의 median imaging-based PFS 는 8.7 개월이며, Standard Care Alone 의 median imaging-based PFS 은 3.4 개월이었으며,

대조군 대비 시험군의 HR은 0.4이며, 99.2% 양측 신뢰구간은 0.29-0.57로 조사되었다. 정규분포 양측 99.2%(단측 99.6%)의 임계값은 2.65이며, 표준오차(SE)는 신뢰구간에서 계산되는 오차보다 작지 않도록 0.14로 고려하였다( $0.57 = \exp(\ln(0.4) + 2.65 \times SE)$ ). 이에 근거한 95% 신뢰구간 ( $\exp(\ln(0.4) \pm 1.96 \times 0.14)$ )은 0.3-0.53로 계산되었다. 본 임상의 대조군 대비 시험군의 HR의 기대값은 0.4로 예측되지만, 보수적인 예측을 위해 95%의 신뢰구간 상한인 0.53으로 본 임상의 HR를 예측하였다. 이에 따라 대조군의 median survival time을 3.4 개월로 고려하면, 시험군의 median survival time은 6.4 개월( $=3.4$  개월/ $0.53$ )로 예측된다. 본 연구의 모집기간(accrual period)은 12 개월로 고려하고 있으며 추적기간(follow-up period)은 24 개월로, 총 임상기간은 36 개월로 계획하고 있다.

상기 산출근거를 바탕으로 단측 유의수준 2.5% (양측 유의수준 5%)에서 검정력 80%를 가정하면, 본 연구에서 필요한 event 수는 총 84 건으로, 이를 위해서는 총 85명이 요구되므로, 탈락률 25%를 고려하여 총 114명(각 군당 57명)을 모집하고자 한다(PASS 2025. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA). 필요한 event 수가 확보되지 않는 경우는 추가 모집을 고려할 수 있다.

#### Logrank Tests with Non-Proportional Hazards (Lakatos)

##### Numeric Results (Sample Size)

Power	Sample Size			Hazard Ratio	Median Survival Time		Accrual Pattern	Time		Proportion Lost*		Proportion Switching Groups*		
	N1	N2	N		T1	T2		Accrual	Total	Control	Treatment	Control to Treatment	Treatment to Control	Alpha
0.80142	42	43	85	0.53	3.4	6.41509	Equal	12	36	0	0	0	0	0.05

\* The reported proportions are during a single time period.

Power	The probability of rejecting a false null hypothesis when the alternative hypothesis is true.
N1, N2, and N	The sample sizes of the control group, treatment group, and both groups, respectively.
HR	Hazard Ratio. The controls group's median survival time divided by the treatment group's median survival time.
T1 and T2	The time until half the subjects fail.
Accrual Pattern	The pattern of accrual times across individual time periods.
Accrual Time	The number of time periods (years or months) during which accrual takes place.
Total Time	The total number of time periods in the study. Follow-up time = (Total Time) - (Accrual Time).
Control Lost	The proportion of the control group that is lost (drop out) during a single time period (year or month).
Treatment Lost	The proportion of the treatment group that is lost (drop out) during a single time period (year or month).
Control to Treatment	Drop In. The proportion of the control group that switch to a group with a hazard rate equal to the treatment group.
Treatment to Control	Noncompliance. The proportion of the treatment group that switch to a group with a hazard rate equal to the control group.
Alpha	The probability of rejecting a true null hypothesis.

**Numeric Results (Events)**

Solve For: Sample Size  
 Test Type: Two-Sample Logrank Test  
 Groups: 1 = Control, 2 = Treatment  
 Alternative Hypothesis: Two-Sided

Power	Number of Events			Hazard Ratio		Median Survival Time		Accrual Pattern	Time		Proportion Lost*		Proportion Switching Groups*		
	E1	E2	E	HR	T1	T2	Accrual		Accrual	Total	Control	Treatment	Control to Treatment	Treatment to Control	Alpha
0.80142	42.4	40.7	83.1	0.53	3.4	6.41509	Equal		12	36	0	0	0	0	0.05

\* The reported proportions are during a single time period.

Power	The probability of rejecting a false null hypothesis when the alternative hypothesis is true.
E1, E2, and E	The number of events in the control group, treatment group, and both groups, respectively.
HR	Hazard Ratio. The controls group's median survival time divided by the treatment group's median survival time.
T1 and T2	The time until half the subjects fail.
Accrual Pattern	The pattern of accrual times across individual time periods.
Accrual Time	The number of time periods (years or months) during which accrual takes place.
Total Time	The total number of time periods in the study. Follow-up time = (Total Time) - (Accrual Time).
Control Lost	The proportion of the control group that is lost (drop out) during a single time period (year or month).
Treatment Lost	The proportion of the treatment group that is lost (drop out) during a single time period (year or month).
Control to Treatment	Drop In. The proportion of the control group that switch to a group with a hazard rate equal to the treatment group.
Treatment to Control	Noncompliance. The proportion of the treatment group that switch to a group with a hazard rate equal to the control group.
Alpha	The probability of rejecting a true null hypothesis.

**Summary Statements**

A parallel, two-group design will be used to test whether the Group 2 (treatment) hazard rate is different from the Group 1 (control) hazard rate. The comparison will be made using a two-sided, two-sample logrank test with a Type I error rate ( $\alpha$ ) of 0.05. The total duration of the study will be 36 time periods, with subject accrual (entry) occurring in the first 12 time periods. The accrual pattern across time periods will be uniform (all periods equal). It is anticipated that no subjects will drop out of the control group. It is anticipated that no subjects will drop out of the treatment group. The proportion of subjects switching from the control group to another group with a median survival time equal to that of the treatment group is 0 (per time period). The proportion of subjects switching from the treatment group to another group with a median survival time equal to that of the control group is 0 (per time period). To detect a treatment group median survival time of 6.41509 (or hazard ratio [ $h_2 / h_1$ ] of 0.53) when the control group median survival time is 3.4, with 80% power, the number of needed subjects will be 42 in Group 1 and 43 in Group 2 (totaling 85 subjects). The corresponding required number of events is 42.4 in Group 1 and 40.7 in Group 2 (totaling 83.1 events). The number of needed subjects was computed using PASS 2025, version 25.0.2.

## 10 자료 관리(기록 수집, 접근, 보호 및 보관 등)

### 10.1 자료의 기록

시험자는 본 임상시험 중에 수집된 모든 자료를 임상시험 의뢰자가 제공한 e-CRF에 기록하여야 한다. 기록을 위해 사용하는 전자 자료 수집(electronic data capture, EDC) 시스템은 권한을 부여받은 경우에만 접속할 수 있으며, EDC 시스템을 통해 e-CRF를 입력, 수정, 저장, 삭제하는 모든 추적 사항이 기록될 것이다. 시험자는 전자서명을 통해 입력한 e-CRF의 자료가 정확하고, 완전하며, 해독이 가능하고, 시기 적절하다는 것을 보증한다.

EDC 시스템을 통해 작성된 e-CRF는 시험 종료 후, 사본을 전자 저장 매체에 담아 각 시험기관에 전달하며, 다른 기본문서들과 동일한 기준으로 보관될 것이다.

### 10.2 자료의 수집

임상시험 계획서에서 요구하는 자료는 모두 e-CRF를 통하여 수집하고 e-CRF에 기록된 모든 정보는 근거문서와 일치해야 한다.

증례기록서 상의 자료 수집은 증례기록서 작성 지침에 설명된 지시사항을 준수해야 한다. 시험자에게는 근거문서 상의 모든 임상 자료를 증례기록서를 통해 수집하고 보고할 궁극적인 책임이 있다. 증례기록서를 작성한 후 시험자는 각각의 증례기록서에 서명함으로써 증례기록서에 기록된 정보가 사실임을 보증한다. 시험책임자는 모든 경우에 있어서 증례기록서에 기록된 모든 자료의 정확성과 신뢰성에 대한 최종적인 책임을 갖는다.

### 10.3 자료의 접근

의뢰자는 인가받지 않은 사람이 자료에 접근할 수 없도록 하는 보안체계를 마련하여야 한다. 또한, 자료 수정이 인가된 사람의 명단을 갖추어 두어야 한다.

작성이 완료된 원본 증례기록서는 의뢰자의 독점적 자산이며 의뢰자의 서면 승인 없이 제3자에게 공개될 수 없다.

#### 10.4 자료의 보호 및 보관

임상시험이 완료되거나 종료되는 상황이 되더라도, 의뢰자 및 시험자는 임상시험 자료를 보관해야 할 책임이 있으며 임상시험 종료일 혹은 품목허가일 기준으로 최소 3년 동안 임상 관련 문서를 보관하는 것은 의무사항이다. 다만, 의뢰자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다.

의뢰자는 자료의 보관 필요성 및 보관기간에 대해 시험자 및 임상시험실시기관의 장에게 문서로 알려야 하고 더 이상 자료를 보관할 필요가 없다고 판단한 경우 의뢰자는 이 사실을 시험책임자 및 임상시험실시기관의 장에게 문서로 알려야 한다.

## 11 윤리적 고려사항 및 행정적 절차

### 11.1 임상시험 관리기준 및 헬싱키 선언

본 임상시험 계획서에 규정된 절차는 의뢰자 및 시험자가 이 시험을 수행, 평가하고 결과를 기록하는데 있어서 International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use-good clinical practice (ICH-GCP), 국내 의약품 임상시험 관리기준(Korean good clinical practice, KGCP) 및 헬싱키 선언의 기본정신을 준수하도록 작성되었다. 본 임상시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정, KGCP 및 관계 법령에 따라 시행될 것이다.

### 11.2 시험대상자 동의

- 1) 시험자는 시험대상자(해당하는 경우 시험대상자의 법정대리인)에게 임상시험에 관련된 모든 사항을 자세히 설명하고 모든 예측 가능한 결과에 대해 알 수 있는 충분한 기회를 주어야 한다.
- 2) 시험대상자의 이해능력·의사표현능력의 결여 등의 사유로 동의를 받을 수 없는 경우에는 법정대리인의 서면 동의를 받는다. 이 경우 대리인의 동의는 시험대상자의 의사에 어긋나서는 아니된다. 법정대리인이 없는 경우 배우자, 직계존속, 직계 비속의 순으로 하되, 직계존속 또는 직계비속이 여러 사람일 경우 협의하여 정하고, 협의가 되지 아니하면 연장자가 대리인이 된다.
- 3) 시험자는 시험대상자가 자발적으로 참여를 결정할 수 있는 충분한 시간을 제공해야 한다. 따라서 설명이 완료되면 시험대상자가 시험자 및 시험담당자가 부재한 독립적인 공간에서 결정할 수 있도록 하며 가능한 다음 방문 시에 의사결정을 할 수 있도록 권고한다.
- 4) 대상자가 동의한 내용은 반드시 문서로 기록되어야 한다.
- 5) 시험자는 시험대상자 동의서([별첨 1](#) 및 필요 시 [별첨 2](#))에 서명하여 확인을 하여야 한다. 시험자는 시험대상자로부터 동의를 얻을 때까지는 임상시험만을 목적으로 한 특정 검사를 해서는 안 된다.
- 6) 시험자는 서면 동의서 취득 후 매 방문 시 시험대상자의 임상시험 참여 지속 여부를 확인하여야 한다.
- 7) 시험대상자에게는 불이익이나 시험대상자가 원래 받기로 한 이익의 손실 없이 언제든 참여에 대한 동의를 철회할 자유가 있다는 것을 강조해야 한다.

- 8) 시험대상자의 임상시험 참여 지속 의지와 관련될 수 있는 새로운 정보에 대해 시험대상자에게 시기 적절하게 알려져야 한다.
- 9) 본 임상시험에서 임상시험용 의약품을 투여한 시험대상자는 방사선 안전관리 계획에 따라야 하며, 시험자는 방사성 루도타다이펩 치료에 대한 안내와 주의사항([별첨 3](#))을 시험대상자가 준수하도록 안내해야 한다.

### 11.3 윤리 준수

IRB 및 MFDS 가 승인한 임상시험 계획서(시험대상자 설명문 및 동의서 포함)에 따라 임상시험을 수행해야 한다. 임상시험은 KGCP, 헬싱키 선언의 근본 정신을 준수하여 수행해야 한다.

### 11.4 시험대상자 안전보호 대책

시험자 및 시험담당자는 헬싱키 선언에 입각하여 시험대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 KGCP 에 따라 임상시험을 수행하여야 하며, 모든 시험자 및 시험담당자는 임상시험 계획서를 정확히 숙지하고 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 수행하여야 한다. 시험책임자는 시험담당자에 대한 충분한 교육 등의 사전 조치 및 이상사례 발생에 대해 신속한 대처와 필요한 보고를 수행하여야 한다.

### 11.5 임상시험 결과의 이용 및 발표

본 임상시험 계획서에 서명함으로써 시험자는 본 임상시험의 결과를 등록, 발표 및 관련 전문가들을 위한 정보제공 등의 목적으로 사용하는데 동의한 것이다. 임상시험 의뢰자는 본 임상시험의 결과를 학술잡지 또는 학회지에 발표하기 전에 발표내용을 검토할 권리가 있다.

### 11.6 시험대상자 비밀유지

시험대상자의 이름은 모두 비밀로 유지하고 임상시험에서 부여한 번호에 의해 기록 및 평가하여 시험대상을 확인한다. 시험대상자에게 모든 임상시험 자료가 컴퓨터에 저장되고 엄격히 비밀사항으로 다루어진다는 것을 알려준다. 서명을 받은 시험대상자 동의서는 시험책임자가

보관한다. 시험책임자는 시험대상자 번호 및 시험대상자명이 기록된 리스트를 갖추어야 하며, 관련 기록을 보관한다.

모니터요원, 점검자, IRB 및 식품의약품안전처장은 시험대상자의 비밀보장을 침해하지 않고, 규정이 정하는 범위 내에서 자료의 신뢰성 검증을 위하여 기록의 열람이 가능하다.

## 11.7 품질관리 및 신뢰성 보증

임상시험 의뢰자는 시험대상자의 보호와 시험 결과 신뢰도를 보장하기 위해 임상시험 수행의 절차와 자료를 확인할 책임이 있다.

의뢰자는 임상시험에 앞서 사전방문을 실시하며 개시 방문 후 시험대상자를 모집한다. 임상시험이 의약품 임상시험 관리기준에 따라 수행되고 임상시험 자료가 국내·외에서 등록 시 인정될 수 있도록 하기 위해서 임상시험 의뢰자 측에서 모니터링 및 점검을 실시할 수 있다. 시험책임자는 본 임상시험 계획서에 서명함으로써 점검을 실시함에 동의한 것이다.

본 임상시험의 모니터링 시에는 임상시험이 승인된 임상시험 계획서 및 GCP 와 관련 규정에 따라 수행되고 있는지를 확인하며 증례기록이 완전하고 명확한지의 확인 및 기록원부와 대조검토를 한다. 시험자와 의료기관의 장(해당되는 경우)은 모니터요원이 관련된 모든 자료를 직접 열람하는데 동의하고 발견된 문제점 및 관련 사항을 논의하기 위하여 시험자 자신이나 관계자의 시간을 할애할 것에 동의하고 협조해야 한다.

허가당국에서도 임상시험 중 언제라도 또는 임상시험 종료 시 실태조사(inspection)를 실시할 수 있다. 점검 또는 실태조사의 경우, 시험자(와 임상시험실시기관)는 점검자와 실태조사자가 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견된 문제점 및 관련 사항을 논의하기 위하여 시험자 자신이나 관계자의 시간을 할애할 것에 동의하고 협조해야 한다.

## 11.8 임상시험 계획서의 승인

임상시험 계획서 및 관련 서류를 MFDS 및 IRB 에 제출하여 승인된 후에 임상시험을 시작할 수 있다.

## 11.9 임상시험 계획서의 수정

시험책임자나 의뢰자 어느 쪽도 상대방의 동의 없이는 시험 도중 본 임상시험 계획서의 내용을 변경할 수 없다. 일단 시험이 시작된 후에는 예외적인 경우에만 수정을 해야 한다. 임상시험 계획서 내용을 변경하는 경우에는 모든 관련 당사자들이 서명하여 서면으로 동의해야 한다. 수정된 내용은 IRB의 승인을 받아야 하며, MFDS에서 지정하는 경우에는 MFDS의 승인을 받아야 한다.

## 11.10 자료 안전 모니터링

본 임상시험에서 별도의 자료 모니터링 위원회는 구성하지 않는다. 안전성 모니터링은 시험책임자의 책임 하에 진행한다. 시험자는 시험대상자가 임상시험용 의약품 투여 및/또는 최적 지지/표준요법(BSC/SoC)을 받은 후, 매 방문 시 활력징후, 신체검사 등과 보고된 이상사례를 종합하여, 시험대상자 각각의 안전성을 평가한다. 시험대상자의 안전성에 위해가 있다고 판단되는 즉시 담당의사로부터 필요한 검사 및 치료를 받을 수 있도록 관리하며, 시험 참여 중단 등을 고려할 수 있다.

필요시 연구자 모임 등을 통하여 이상사례 발생 현황, 위험성 평가 등의 안전성 평가 진행과 임상시험 지속 혹은 중단에 대한 논의가 진행될 수 있다.

## 12 임상시험을 하려는 자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책

### 12.1 임상시험 의뢰자

(주)퓨쳐켐

대표이사: 지 대 윤

(04794) 서울특별시 성동구 성수일로 8 길 59 평화빌딩 B 동 3 층

### 12.2 시험책임자 성명 및 직책

역할	시험기관명	직책	성명
시험책임자(조정자)	학교법인 가톨릭학원 가톨릭대학교 서울성모병원	교수	이지열

### 12.3 임상시험 수탁기관

(주)씨엔알리서치

대표이사: 윤 문 태

(06199) 서울특별시 강남구 역삼로 412 씨엔알빌딩

## 13 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

### 13.1 임상시험실시기관

임상시험실시기관의 장은 단계별로 해당 임상시험의 수행에 필요한 설비와 전문인력, 독립적 윤리기관을 갖추고, 해당 임상시험을 적정하게 수행할 수 있도록 준비에 완벽을 기하여야 한다.

### 13.2 시험책임자 및 시험자

시험(책임)자는 의뢰자를 통해 제공받은 임상시험자 자료집(IB) 등의 이용가능한 임상시험용 의약품 관련 정보를 통해 예측 가능한 이상사례 및 주의사항 등에 대하여 사전에 충분히 숙지하고, 임상시험 도중 SAE 등이 발생한 경우에는 IRB 및 의뢰자에게 즉시 보고하여야 한다.

### 13.3 임상시험 계획서 위반

임상시험을 진행하는 동안 임상시험 계획서를 위반하였음이 알려진 경우, 시험자는 가능한 신속하게 의뢰자(또는 모니터요원)에게 위반 사실을 알려야 하며, 해당 시험대상자의 임상시험 참여 지속 여부를 결정하여야 한다. 임상시험 계획서 위반으로 중도탈락한 경우 그 내용은 e-CRF에 기록되어야 한다.

### 13.4 임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료 기준

임상시험을 조기 종료한 시험대상자와 임상시험을 종료한 시험대상자에 대한 차후 진료 및 치료는 일반적인 전이성 거세저항성 전립선암의 진료 및 치료기준에 따른다.

## 14 참고 문헌

- WHO Globocan 2022 (version 1.1). WHO.  
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. 20240802. 20250310.
- 2022년 암등록통계 보도자료. 국가암정보센터.  
[https://www.cancer.go.kr/lay1/bbs/S1T674C816/B/61/view.do?article\\_seq=85141&cpage=&rows=&condition=&keyword=&rn=1](https://www.cancer.go.kr/lay1/bbs/S1T674C816/B/61/view.do?article_seq=85141&cpage=&rows=&condition=&keyword=&rn=1). 20241227. 20250310.
- Jang JS, Lee AJ, Park KJ, et al. Guidelines for Evaluating Treatment Response Based on Bone Scan for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 3 Recommendations. J Korean Soc Radiol 2023;84(6):1244-1256.
- 국가암정보센터.  
[https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C218/cancer/view.do?cancer\\_seq=4949](https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C218/cancer/view.do?cancer_seq=4949).  
20210323. 20250310.
- 약학정보원. 이슈&트렌드. 전립선질환(Prostate Disease) (2)
- Kwon TM, Jeong IG. Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Korean J Urol Oncol. 2013;11(1):11-16.
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180-92.
- Nelius T, Klatte T, de Riese W, Haynes A, Filleur S. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. Med Oncol. 2009;27:363-6
- Kim SD. What's New in Radiation Therapy for High Risk Prostate Cancer. Korean J Urol Oncol 2014;12(3):106-111.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.
- Pandit-Taskar N, Steven ML, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1:  $\alpha$  therapy with 223Ra-dichloride. Journal of Nuclear Medicine, 2014, 55.2: 268-274.
- [Lu-177]Ludotadipep 임상시험자 자료집(IB). version 1.5 (2025.07.04)

- Neale JH, Yamamoto T. N-acetylaspartyglutamate (NAAG) and glutamate carboxypeptidase II: An abundant peptide neurotransmitter-enzyme system with multiple clinical applications. *Prog Neurobiol.* 2020 Jan;184:101722.
- Ha SG, O JH, Park CS, et al. Dosimetric Analysis of a Phase I Study of PSMA-Targeting Radiopharmaceutical Therapy With [<sup>177</sup>Lu]Ludotadipep in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Korean J Radiol* 2024;25(2):179-188.
- Herrmann K, Rahbar K, Eiber M, et al. Renal and multiorgan safety of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the VISION dosimetry substudy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2024, 65.1: 71-78.
- Ben Jemaa A, Bouraoui Y, Sallami S, et al. Co-expression and impact of prostate specific membrane antigen and prostate specific antigen in prostatic pathologies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010 Dec 28;29(1):171.
- Lee CG. Palliative Radiotherapy. *J Hosp Palliat Care.* 2009;12;1:1-4.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of Clinical Oncology* 34.12 (2016): 1402-1418.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of cancer.* 2009; 45.2: 228-247.
- Gafita A, Calais J, Grogan TR, et al. Nomograms to predict outcomes after <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *The Lancet Oncology*, 2021, 22.8: 1115-1125.
- Sartor O, Bono JD, Kim N. Chi, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2021; *N Engl J Med* 2021;385:1091-1103.
- FDA, U.S. Oncology Center of Excellence. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018.
- FDA, U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry – Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics, 2015.

## 15 부록

### 부록 1. ECOG Performance status scale

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Ref: Oken MM et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-655.

## 부록 2. Overall Time Point Response per PCWG3 Modified RECIST v1.1

Soft Tissue (PCWG3 modified RECIST 1.1) Time Point Response	Bone Lesion (PCWG3 modified RECIST) Time Point Response	Combined Overall PCWG3 modified RECIST 1.1 Time Point Response entered into CRF
PD	Any	PD
Any	PD	PD
Any (except PD)	PDU	PDU
NE	Non-PD or NED or NE	NE
NED <sup>1</sup>	NE	NE
NED <sup>1</sup>	Non-PD	Non-CR/Non-PD
NED <sup>1</sup>	NED	NED
SD	Non-PD or NED or NE*	SD
Non-CR/Non-PD	Non-PD or NED or NE*	Non-CR/Non-PD
PR	Non-PD or NED or NE*	PR
CR	Non-PD or NE	PR <sup>2</sup>
CR	NED	Non-CR/Non-PD <sup>3</sup>

\* If the bone scan is entirely missing or was not done, then the combined overall TPR is NE.

(1) NED for soft tissue, defined as no target or non-target soft tissue lesions identified at Screening/Baseline and no new soft tissue lesions identified.

(2) The combined overall TPR will be PR if target lesions were present at Screening/Baseline.

(3) The combined overall TPR will be Non-CR/Non-PD if no targets lesions were present at Screening/Baseline.

Abbreviations: PD; progression disease, PDU; progression disease unconfirmed, NE; not-evaluable, NED; no evidence of disease, SD; stable disease, PR; partial remission, CR; complete remission, TPR; time point response

### **부록 3. Response Assessment of Metastatic Bone Lesions using Bone Scan**

Disease progression by bone scan criteria will be met if at least 2 new bone lesions at the first “post treatment” scan that persist, with at least two additional lesions on the next (confirmatory) scan outside the 12-week flare window (2 + 2 PCWG3 criteria), (Scher et al 2016) by BICR. For scans after the 12-week flare window, the first observation of at least two new lesions relative to the baseline scan must be confirmed on a subsequent scan at least 6 weeks later (2 + 2 PCWG3 criteria).

If the second scan confirms the metastases by BICR, then the date of progression is the date of the scan when the first 2 new metastases were documented.

<b>Response</b>	<b>Description</b>
PD confirmed (PDc)*	<p>Defined if any of the following criteria are met:</p> <p>At least two new bone lesions are identified after the flare period (12 weeks <math>\pm</math> 7 days) following treatment, which continues to be observed at the subsequent visit (at least 6 weeks after the bone lesions first appear)</p> <p>Two or more new bone lesions are identified on the first post-treatment visit (8–9 weeks), and two or more additional new bone lesions are identified at the second visit (16–18 weeks) (2 + 2 rule)</p> <p>A super scan effect is observed at the follow-up visit(s) after the baseline assessment</p>
Non-PD	<p>At least one new bone lesion is identified after the flare period (12 weeks <math>\pm</math> 7 days), but it does not meet the criteria for PD</p> <p>Two or more new bone lesions are identified after the flare period, but not persistent at the subsequent visit</p>
PD unconfirmed (PDu)	At least two new bone lesions are identified after the follow-up period, but there is no subsequent bone scan available to evaluate disease progression or non-progression
No evidence of disease (NED)	<p>No bone lesions observed at each time point</p> <p>All bone lesions have disappeared after the baseline assessment</p>

Not-evaluable (NE)	The bone scan images are missing or the assessment is limited due to inadequate image quality A super scan effect is observed at the baseline assessment
--------------------	---

\*The date of progression refers to the date when the new lesion first appears.

Abbreviations: PD; progressive disease

Refer to Ji Sung Jang et al 2023 for more details.

Ref: Ji Sung Jang et al. Guidelines for Evaluating Treatment Response Based on Bone Scan for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 3 Recommendations. J Korean Soc Radiol. 2023 Oct 27;84(6):1244–1256.

#### **부록 4. Prostate Cancer Working Group 3 Recommendations**

The sections that apply to this trial are the criteria for prostate-specific antigen (PSA) response and progression, and the criteria for bone lesion “prevent/delay end points” (progression). It is based on the PCWG3 recommendations. Please note that not all the recommendations listed below are applicable to this patient population or to the specifics of this study.

Variable	PCWG3 (2016)
PSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recognize that a favorable effect on PSA may be delayed for 12 weeks or more, even for a cytotoxic drug</li> <li>Monitor PSA by cycle but plan to continue through early rises for a minimum of 12 weeks unless other evidence of progression</li> <li>Ignore early rises (prior to 12 weeks) in determining PSA response</li> </ul> <p><b>For control/relieve/eliminate endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Describe absolute changes in PSA over time from baseline to best response</li> </ul> <p><b>For delay/prevent endpoints:</b></p> <p><b>Decline from baseline:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Record time from start of therapy to first PSA increase that is <math>\geq 25\%</math> and <math>\geq 2</math> ng/mL above the nadir, and which is confirmed by a second value 3 or more weeks later (ie, a confirmed rising trend)</li> </ul> <p><b>No decline from baseline:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PSA progression <math>\geq 25\%</math> and <math>\geq 2</math> ng/mL after 12 weeks</li> </ul>
Soft-tissue lesions	<p><b>For control/relieve/eliminate endpoints:</b></p> <p>Use Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) with caveats:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Record up to 5 lesions per site of disease</li> <li>Record changes in nodal, lung, liver adrenal and central nervous system (CNS) sites separately</li> <li>Only report changes in lymph nodes that were <math>\geq 1.5</math> cm in diameter in short axis at baseline</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Record changes in pelvic (regional) nodes vs extrapelvic (distant/metastatic) nodes separately</li> <li>Only report changes in visceral lesions (liver, lung, adrenal, CNS) that were <math>\geq 1.0</math> cm in the longest dimension</li> <li>Record complete elimination of disease at any site separately</li> <li>Confirm favorable change with second scan</li> <li>Record changes using waterfall plot</li> </ul> <p><b>For delay/prevent end points:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Record changes in nodal and visceral disease separately</li> <li>Record up to 5 lesions per site of spread</li> <li>Use RECIST 1.1 criteria for progression, but clearly record type of progression (growth of existing lesions vs development of new lesions) separately by site. With additional requirement that progression at first assessment be confirmed by a second scan 6 or more weeks later. (Particularly important when anticipated effect on PSA is delayed or for biologic therapies)</li> <li>Previously normal (<math>&lt;1.0</math> cm) lymph nodes must have grown by <math>\geq 5</math> mm in the short axis from baseline or nadir and be <math>\geq 1.0</math> cm in the short axis to be considered to have progressed. Nodes that have progressed to 1.0 to less than 1.5 cm are pathologic, subject to clinical discretion, and nonmeasurable. For existing pathologic adenopathy (<math>\geq 1.5</math> cm), progression is defined per RECIST 1.1</li> </ul>
Bone	<p><b>For control/relieve eliminate end points:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Record outcome as new lesions, no new lesions or resolved lesion</li> <li>First scheduled reassessment: <ul style="list-style-type: none"> <li>No new lesions: continue therapy</li> <li>New lesions: perform a confirmatory scan 6 or more weeks later</li> </ul> </li> <li>Confirmatory scan: <ul style="list-style-type: none"> <li>No new lesions: continue therapy</li> <li>Additional new lesions: progression</li> </ul> </li> <li>Subsequent scheduled reassessments:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No new lesions: continue</li> <li>- New lesions: progression</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in intensity or uptake do not constitute regression or progression</li> </ul> <p><b>For prevent/delay end points (progression):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclude pseudoprogression in the absence of symptoms or other signs of progression</li> <li>• At least two new lesions on first post-treatment scan, with at least two additional lesions on the next scan (2+2 rule)</li> <li>• If at least two additional new lesions are seen on the next (confirmatory) scan, the date of progression is the date of the first post-treatment scan, when the first two new lesions were documented</li> <li>• For scans after the first post-treatment scan, at least two new lesions relative to the first post-treatment scan confirmed on a subsequent scan</li> <li>• Date of progression is the date of the scan that first documents the second lesion</li> <li>• Changes in intensity of uptake alone do not constitute either progression or regression</li> <li>• Report the proportion of patients who have not progressed at fixed time intervals (6 and 12 months)</li> </ul>
Patient-reported outcomes	<p>Pain palliation assessment requires a patient population with clinically meaningful pain at baseline (eg, ≥4 on a 10-point pain intensity scale) and response defined as a clinically meaningful score improvement at a subsequent time point (eg, a 30% relative or 2-point absolute improvement from baseline at 12 weeks, confirmed at least 2 weeks later, without an overall increase in opiate use).</p> <p><b>For control/relieve eliminate end points:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serial (eg, daily x 7 days) assessments at each time point can improve the stability of values</li> </ul> <p>Principles may be extended for any PRO for which a clinically meaningful baseline PRO score has been determined together with a</p>

	<p>responder definition that is based on a sustained clinically meaningful score improvement.</p> <p><b>For delay/prevent end points:</b></p> <p>Patients with any level of baseline pain, including no pain, are eligible to be evaluated for prevent/delay end points; those without pain are followed for development of pain, whereas those with baseline pain are followed for progression (eg, a 2-point increase without an overall decrease in opiate use).</p> <p>Pain assessment should be administered at treatment discontinuation and once again if feasible (eg, 2 to 4 weeks later).</p> <p>Time to deterioration of physical function and/or health-related quality of life (HRQoL) scores should also be included, with a priori thresholds defining clinically meaningful deterioration score changes that are based on prior published data for the selected questionnaire.</p>
--	--

Abbreviations: CNS; central nervous system, HRQoL; health-related quality of life, PCWG3; Prostate Cancer Working Group 3, PSA; prostate-specific antigen, RECIST; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Refer to Scher et al 2016 for more details.

Ref: Scher, Howard I., et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Journal of Clinical Oncology 34.12 (2016): 1402-1418.

## 부록 5. RECIP 1.0 Definitions

Criterion	Definition
New lesion	<p>Any new focal uptake of PSMA ligand</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- That is higher than the surrounding background</li> <li>- Where the tumor SUVmax is greater than blood pool SUVmax</li> <li>- That was not present on baseline scan (tumor SUVmax less than blood pool SUVmax), with tumor uptake not attributable to physiologic uptake or pitfalls</li> </ul> <p>Any new malignant lesion detected on follow-up CT images independent of PSMA ligand uptake</p>
RECIP 1.0	
RECIP CR	Absence of any PSMA uptake on follow-up PET scan
RECIP PR	$\geq 30\%$ decrease in PSMA volume without the appearance of new lesion(s)
RECIP PD	$\geq 20\%$ increase in PSMA volume with the appearance of new lesions
RECIP SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&lt;30\%</math> decrease in PSMA volume with or without the appearance of new lesions, or</li> <li>- <math>\geq 30\%</math> decrease in PSMA volume with the appearance of new lesion(s), or</li> <li>- <math>&lt;20\%</math> increase in PSMA volume with or without the appearance of new lesions, or</li> <li>- <math>\geq 20\%</math> increase in PSMA volume without the appearance of new lesions</li> </ul>

Abbreviations: CR; complete response, PD; progressive disease, PR; partial response, PSMA; prostate-specific membrane antigen, RECIP; Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT, SD; stable disease, SUV<sub>max</sub>; maximum standardized uptake value.

Refer to Gafita A et al 2022 for more details.

Ref: Gafita A, et al. Novel framework for treatment response evaluation using PSMA PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (RECIP 1.0): an international multicenter study. Journal of Nuclear Medicine 63.11 (2022): 1651-1658.