의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.02.02.	**접수번호**	20150020082
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		린파자캡슐50밀리그램(올라파립)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		올라파립		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 1캡슐 중 올라파립 50밀리그램		
신청 사항	**효능효과**	2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법		
	용법용량	이 약은 400mg(캡슐 8개)씩 1일 2회 경구투여한다. 질환이 진행되기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. *투여 누락* 만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다. *용량 조절* 이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다. 권장되는 감량 용법은 200mg씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)이다. 추가적인 최종 감량이 필요한 경우, 100mg씩 1일 2회(총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 고려될 수 있다.		
최종 허가 사항	**허가일자**	2015.08.05.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2014.12.), 유럽(2014.12.)		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 김영주, 최영주
심사부서		종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

○ **용법·용량**

이 약은 400mg(캡슐 8개)씩 1일 2회 경구투여한다. 질환이 진행되기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. *투여 누락* 만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다. *용량 조절* 이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다. 권장되는 감량 용법은 200mg씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)이다. 추가적인 최종 감량이 필요한 경우, 100mg씩 1일 2회(총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 고려될 수 있다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고 1) 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병 이 약을 투여한 소수의 환자에서 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 이들 사례는 전형적인 이차성 골수이형성 증후군/항암제 연관 급성 골수성 백혈병이었다. 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병이 발생한 환자에서 올라파립의 치료 기간은 6개월 미만부터 2년 초과까지 다양하였다. 모든 환자는 이전에 광범위한 백금요법을 투여받아 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병 발생에 대한 잠재적 기여 인자를 가지고 있었다. 많은 환자가 또한 다른 DNA 손상 약물을 투여 받았다. 이 약 투여 중 골수이형성 증후군 또는

급성 골수성 백혈병이 확인된 경우, 환자를 적절히 치료해야 한다. 추가적인 항암 요법이 권장되는 경우 이 약을 중단해야 한다.

2) 폐렴

올라파립을 받은 환자 중 소수에서 폐렴이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 폐렴에 대한 보고는 일관된 임상 양상을 나타내지 않았고, 다수의 선행요인(폐의 암 및/또는 전이, 기저 폐질환, 흡연 이력, 및/또는 이전의 화학요법 및 방사선요법)에 의해 교란되었다. 환자에게 호흡곤란, 기침 및 열과 같은 호흡기 증상이 새로이 나타나거나 악화된 경우, 또는 방사선학적 이상이 발생한 경우에는 이 약 투여를 중단하고 즉시 검사를 시작하여야 한다. 폐렴이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단하고 적절하게 환자를 치료해야 한다.

3) 배태자 독성

이 약은 배태자 발생독성시험에서 랫드에 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 이하 용량 투여 시 배태자 독성 및 심각한 태자 기형을 유발하였다. 이 약은 임신 중 사용해서는 안된다.

2. 이상반응

1) 이상반응에 대한 전반적 요약

올라파립 단독요법은 중증도가 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE 1 또는 2)이고 치료 중단을 요하지 않는 실험실적 수치 및/또는 임상 진단과 관련되었다.

2) 임상 중 이상반응

다음 이상반응이 이 약 단독요법 투여 환자를 대상으로 한 임상시험에서 확인되었다. '표 1'에서 이상반응의 빈도를 CIOMS III 빈도 분류에 따라 표시하였고 MedDRA 기관계 및 선호 용어 수준에 따라 나열하였다. 이상반응의 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다 : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1000), 매우 드물게(< 1/10,000). 본 항은 환자 노출이 알려진 완료된 시험에서 입수된 자료만을 포함한다.

표 1. 임상 중 이상반응

MedDRA 기관계	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/ 전반적 빈도 (모든 CTCAE grade)	CTCAE grade 3 이상의 빈도
대사 및 영양	식욕부진	매우 흔하게	흔하지 않게
신경계	두통	매우 흔하게	흔하지 않게
	이상미각	매우 흔하게	해당없음

	어지러움	매우 흔하게	흔하지 않게
위장관계	구역	매우 흔하게	흔하게
	구토	매우 흔하게	흔하게
	설사	매우 흔하게	흔하게
	소화불량	매우 흔하게	보고되지 않음
	구내염	흔하게	흔하지 않게
	상복부 통증	흔하게	흔하지 않게
전신 및 투여 부위	피로(무력증 포함)	매우 흔하게	흔하게
실험실적 수치	빈혈(헤모글로빈 감소)[a, b]	매우 흔하게	매우 흔하게
	호중구 감소 (절대호중구수 감소)[a, b]	매우 흔하게	흔하게
	혈소판 감소[a, b]	흔하게	흔하게
	림프구 감소[a, b]	매우 흔하게	매우 흔하게
	평균 적혈구 용적 증가[a, c]	매우 흔하게	해당없음
	크레아티닌 증가[a, d]	매우 흔하게	흔하지 않게

[a] 검사 결과를 나타내는 것으로, 이상반응으로 보고된 것은 아니다.

[b] 헤모글로빈, 절대 호중구, 혈소판, 림프구에 대한 감소는 CTCAE grade 2 이상이었다.

[c] 베이스라인에서 정상범위의 상한치까지 평균 적혈구 용적 증가. 치료 중단 후 수치가 정상으로 돌아오는 것으로 확인되었으며 어떠한 임상적 결과가 나타나지는 않았다.

[d] 이중맹검 위약대조 시험 자료에서, 베이스라인으로부터 23%까지에 이르는 중위인상률(median increase)은 시간이 지남에 따라 일정하게 유지되고 치료 중단 이후 베이스라인으로 돌아오는 것으로 나타났으며, 뚜렷한 임상적 후유증은 없었다. 크레아티닌 수치는 베이스라인에서 환자 90%가 CTCAE grade 0 이었고 10%가 CTCAE grade 1이었다.

3. 일반적 주의

1) 이 약의 치료는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.

2) 환자는 이 약 치료 시작 전에 유방암 감수성 유전자(*BRCA*)의 변이(배선 또는 체성)가 확인되어야 한다. *BRCA* 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험 방법을 사용하여 확인되어야 한다.

3) 혈액학적 독성

올라파립 투여 환자에 대하여, 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE grade 1 또는 2)의 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증에 대한 임상 진단 및/또는 검사 결과를 포함한 혈액학적

독성이 보고되었다. 환자는 이전 항암 요법으로 유발된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지 이 약 치료를 시작하지 말아야 한다(헤모글로빈, 혈소판, 호중구 수치가 정상 범위 이내 또는 CTCAE grade 1이 되어야 함). 치료 중 지표의 임상적으로 유의한 변화를 관찰하기 위하여 전 혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

환자에서 중증 혈액학적 독성 또는 수혈 의존성이 나타난 경우, 이 약 치료는 중단되어야 하며 적절한 혈액학적 검사가 시작되어야 한다. 이 약 투여 중단 4주 후에도 혈액 지표가 임상적으로 비정상으로 유지되는 경우, 골수 분석 및/또는 혈액 세포유전학 분석이 권장된다.

4) 운전 및 기계조작 능력에 대한 올라파립의 영향을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약 투여 중 무력증, 피로, 어지러움이 보고되었으며, 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.

4. 상호작용

1) DNA 손상 약물을 비롯한 다른 항암제와 병용한 올라파립에 대한 임상 시험은 골수억제 독성의 상승 및 연장을 보여준다. 이 약 단독요법의 권장 용량은 다른 항암제와 병용하는 경우에는 적합하지 않다.

2) 올라파립은 생체외(*in vitro*)에서 CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 또는 2E1을 직접적으로 억제하지 않거나 거의 억제하지 않았다. 올라파립을 100uM 농도까지 실험하였을 때는 CYP3A4가 약간 억제되었으며 500uM 농도에서는 더 큰 억제가 나타났다. 이러한 실험 결과들은 올라파립이 간 또는 위장관에서 다른 CYP3A4 기질들과 임상적으로 연관된 상호작용을 유발할 가능성이 있음을 제시한다. 올라파립은 CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 또는 2E1에 대하여 시간 의존적인 억제를 나타내지 않았다. CYP3A에 대해서는 시간 의존적인 억제를 나타냈으나 임상적으로 유의한 영향이 있는 것으로 해석할 수준은 아니었다. 생체외에서 CYP1A2, 2B6, 3A4가 유도되었으며, 특히 CYP3A4가 임상적으로 유의한 수준까지 유도될 가능성이 있는 것으로 나타났다.

3) CYP3A4/5은 올라파립의 대사적 제거에 주로 관여하는 동종효소이다. 알려진 CYP3A 억제제와 유도제의 영향을 평가하기 위한 임상시험(정제 제형으로 실시됨)에서 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여로 올라파립의 Cmax가 1.42배(90% 신뢰구간 : 1.33-1.52) 증가하였고, 평균 AUC는 2.70배(90% 신뢰구간 : 2.44-2.97) 증가하였으며, 강력한 CYP 유도제와의 병용투여로 Cmax가 71%(투여 비율 : 0.29; 90% 신뢰구간 : 0.24-0.33) 감소하였고, 평균 AUC가 87%(투여 비율 : 0.13; 90% 신뢰구간 : 0.11-0.16) 감소하였다. 따라서 이들 동종효소의 강력한 억제제/유도제와 올라파립을 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.

4) 올라파립에 대한 음식의 영향이 시험되었다. 음식과 병용 시 흡수 속도가 낮아졌고(Tmax가 2

시간 지연), 올라파립의 흡수 정도가 증가하였다(AUC가 약 20% 증가).

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 동물시험에서 배타자독성과 기형 유발성을 나타내었다. 이 약은 임신 중 사용해서는 안 된다. 치료에 앞서 모든 폐경 전 여성을 대상으로 임신 검사가 수행되어야 하며, 이 약 투여 중에는 주기적으로 임신검사를 수행해야 한다. 만약 환자가 이 약 투여 중 임신하였다면 환자에게 태아에 대한 위해성 또는 유산 위험을 알려야 한다.

2) 랫드의 배태자 발생 독성시험에서 이 약은 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 이하 용량 투여 시 배태자 독성 및 심각한 태자 기형을 유발하였다.

3) 수유부에게 투여 시 이 약이 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 그러나 많은 약이 모유로 분비되어 신생아에 심각한 이상반응을 나타낼 위험이 존재한다는 점을 고려하여 수유 중에는 이 약 투여를 중지하거나 수유를 중단한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약 투여 시 나타난 안전성 프로파일은 65세 이하에서 나타난 것과 유사하였다. 75세 이상 환자에 대한 임상 자료는 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

제한된 연구에서 이 약 투여 시 경증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 > 50ml/min)는 정상 신기능을 가진 환자(크레아티닌 청소율 > 80ml/min)보다 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 경증 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않으나 독성발현에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다. 중등증 신장애(크레아티닌 청소율 < 50ml/min) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 < 30ml/min) 환자에 대한 자료는 제한적이며 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성이 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 특정한 치료는 존재하지 않으며, 과량투여 증상은 알려지지 않았다. 과량투여 시, 전문의는 일반적인 지지요법을 따라야 하며 대증적으로 치료하여야 한다.

11. 기타

1) 비임상 안전성 자료

① 반복독성

랫트와 개를 대상으로 한 최대 6개월 동안의 반복독성 시험에서, 올라파립 경구 일일 투여는 내약성이 우수하였다. 두 종 모두에서 독성에 대한 주요 일차 표적 기관은 골수였고, 이와 관련하여 말초 혈액학적 지표들의 변화를 동반하였다. 이러한 결과는 임상에서 나타난 것 보다 낮은 노출에서 발생하였고 투여 중단 4주 이내에 거의 회복되었다. 인간 골수 세포를 사용하는 체외(*ex vivo*) 시험에서도 올라파립이 인간 골수 세포에 대해 세포독성을 나타냄이 확인되었다.

② 유전독성

올라파립은 돌연변이 유발(mutagenic) 가능성은 나타나지 않았지만, 생체외 포유류 세포에서 염색체 이상 유발(clastogenic)이 나타났다. 랫트에게 경구투여 하였을 때 올라파립은 골수에서 소핵을 유도하였다. 이러한 염색체 변이원성은 올라파립의 일차 약리학과 일치하며, 인간에서 유전독성 가능성을 시사한다.

③ 생식독성

이 약은 수태능 및 초기 배발생시험에서 배자 치사 독성을 나타내었으나 교미와 수태율에는 영향이 없었다. 이 약은 수컷 랫트의 생식능력에는 영향을 주지 않았다.

랫드의 배태자 발생 독성시험에서 이 약은 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 이하 용량 투여 시 배태자 독성 및 심각한 태자 기형을 유발하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 및 제28조 제1항(희귀의약품)

구분 \ 제출자료	자료번호																			
	1	2		3				4						5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)														
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	X	X	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 :
-의약품등의 안전에 관한 규칙 제4조 제1항 제2호 나목에 따른 희귀의약품으로 기준 및 시험방법에 관한 자료 면제
-의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제2항에 따른 2개국 이상의 사용현황 제출에 따라 독성 및 약리시험자료 면제
-의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표6]에 따라 희귀의약품이므로 가교시험자료 면제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 가. 원료의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  2) 가혹시험자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 1상 및 2상 임상 시험보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 안유심사 검토결과, 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도장액성 난소암(난관암, 일차 복막암 포함) 환자에 투여하였을 때 위약에 비해 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음(올라파립 11.2개월, 위약 4.3개월). 관련 규정 요건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
  - 단, 짧은 추적조사 기간 등의 사유로 2차 평가변수인 OS 중간분석에서 위약군 대비 유의적인 연장을 입증하지 못한 바, OS 분석이 완료된 시점에 최종결과보고서 제출이 필요하여 허가조건 부관
- 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처 고시 제2014-178호, 2014.11.10) 제7조 제6호 마목에 근거하여, "백금기반요법에 반응한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법"에 대한 치료적 확증 임상시험자료가 제출되어야 하므로 허가조건 부관

[약어 및 정의]

- BRCA : 유방암 감수성 유전자(breast cancer susceptibility gene)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전
  - Poly adenosine diphosphate ribose polymerases(PARP) 억제제
  - 손상된 DNA 복구에 관여하는 PARP를 억제하여 DNA 오류가 발생한 세포 사멸 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암 (난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법에 사용하는 새로운 성분의 의약품

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

- 희귀의약품 이므로, 의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령, 제1098호, 2014.10.10.) 제4조 제1항 제2호 나목에 따라 면제

3. 안정성에 관한 자료

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀폐용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	적합
	30℃/65% RH	HDPE 병	적합
중간보존시험	30℃/75% RH	HDPE 병	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	적합
가혹시험	1,200,000 lux	open	적합

- 심사자의견 : 장기 36개월 및 가속 6개월간 기준 내 적합하므로 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨. 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조 제2항에 따른 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로 3년 이내 제4조 제4항에서 정한 외국 의약품집에 수재된 품목에 해당하여, '4. 독성에 관한 자료'는 면제에 해당하나 아래의 자료 제출

시험종류		종	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회투여 독성시험		랫드	PO	단회	50, 100, 200, 240, 300	○
반복투여 독성시험		랫드	PO	6개월	0, 5, 15, 30	○
		비글	PO	6개월	0, 1, 3, 10	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	쥐티푸스균	vitro	-	0~5000 ug/well	○
	체외 염색체이상	CHO cell	vitro	-	0~500 ug/mL	○
	소핵	랫드	PO	2일	100, 200, 400	○

시험종류		종	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
생식 발생 독성시험	Seg I	랫드	PO	짝짓기 전 연속 70일 이상	0, 5, 15, 40	○
	Seg II	랫드	PO	임신 6~16일	0, 0.05, 0.1, 0.5, 5, 15, 40	○

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조 제2항에 따른 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로 3년 이내 제4조 제4항에서 정한 외국 의약품집에 수재된 품목에 해당하여, '5. 약리작용에 관한 자료'는 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 1건, 2상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 D0810C00019 study이고, 기타 2상 임상시험은 D0810C00041 study임.

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목
1상	진행성 고형암이 있는 일본 환자에서 단회 및 반복 투여 후, AZD2281의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 1상, 공개, 용량 증량 임상시험	공개, 용량증량	진행성 고형암, 무작위배정 13명/투여 환자 12명	올라파립 100~400 mg, 1일 2회	안전성, 내약성, 약동학
2상	[D0810C00041 study] 백금에 민감한 진행성 장액성 난소암 환자에서 Paclitaxel + Carboplatin과 병용 투여된 Olaparib Vs Paclitaxel + Carboplatin 단독 투여의 안전성과 내약성을 비교하기 위한 제 2상, 공개, 무작위, 비교, 다기관 임상시험	제 2상, 공개, 무작위, 비교, 다기관 임상시험	이전에 ≤3회 백금 함유 처방을 받고 마지막 백금 함유 처방 완료후 최소 6개월동안 진행이 없는 환자, 162명	카보플라틴, 파클리탁셀에 올라파립(200 mg, 1일 2회)투여(6주) → 올라파립 단독 유지요법(400 mg, 1일 2회) 대조군은 올라파립 대신 위약 투여	PFS OS
2상 pivotal	[D0810C00019 study] 2개 이상의 백금 포함 요법 투여 이후의 백금 민감성 장액성 난소암 환자의 치료에 대한 AZD2281의 유효성을 평가하기 위한 제2상, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조, 다기관 임상시험	국제적, 2상, 무작위배정, 이중 맹검, 위약-대조, 다기관 임상시험	이전에 2개 이상의 백금 요법을 받은 백금 민감성 재발성 고도 장액성 난소암(HGSOC) 환자. 250명	1일 2회 400mg(8캡슐)씩 투여, 환자는 백금포함요법의 마지막 투여 후 8주 이내에 올라파립 또는 위약 투여를 시작(28일 주기)	PFS OS

6.2. 가교자료

- 희귀의약품이므로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표 6]에 따라 면제

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도장액성 난소암(난관암, 일차 복막암 포함) 환자에 투여하였을 때 위약에 비해 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음(올라파립 11.2개월, 위약 4.3개월). 관련규정 요건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.