

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2021.03.31.	접수번호	20210075382 20210073963		
신청구분	신약(변경허가)				
신청인(회사명)	한국아스트라제네카(주)				
제품명	린파자정100밀리그램(올라파립) 린파자정150밀리그램(올라파립)				
주성분명 (원료의약품등록 번호)	올라파립 (DMF등록번호 수248-12-ND, 수248-11-ND)				
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조	<input checked="" type="checkbox"/> 수입	<input type="checkbox"/> 전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문	<input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(414mg)중 올라파립 100.0mg 1정(618mg)중 올라파립 150.0mg				
신청 사항	효능효과	난소암			
		단독요법			
		· 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법			
		· 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법			
		베바시주맙 병용요법			
· 1차 백금 기반 항암화학요법과 베바시주맙 병용투여 요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 상동재조합결핍(HRD) 양성(BRCA변이 또는 유전체 불안정성으로 정의)인 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 병용 유지 요법					
유방암					
· 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.					
췌장암					
· 1차 백금 기반 항암화학요법 후 진행하지 않은 gBRCA 변이 전이성 췌장암 성인 환자의 유지 요법					
전립선암					
· 이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 상동재조합복구 (Homologous Recombination Repair, HRR) 유전자 변이 전이성 거세저항성전립선암 성인 환자의 치료					
용법용량	이 약은 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg).				

	<p>투여 기간</p> <p>진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함)의 단독 유지 요법 : 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 볼 때 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단하는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다.</p> <p>백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>베바시주맙 병용 유지 요법 : 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단되는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. (베바시주맙 허가사항 참조)</p> <p>HER2-음성 전이성 유방암 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>전이성 췌장암의 1차 치료 후 유지 요법 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>상동재조합복구 유전자 변이 전이성 거세저항성전립선암 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>린파자 캡슐(50 mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안 된다.</p> <p>투여 누락</p> <p>만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.</p> <p>용량 조절</p> <p>이상반응이 발현되는 경우</p> <p>이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다.</p> <p>권장되는 감량 용법은 250 mg(150mg 정제 1정과 100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500mg에 해당)이다.</p> <p>추가적인 감량이 필요한 경우, 200mg(100mg정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.</p> <p>CYP3A 억제제와 병용하는 경우</p> <p>강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법을 고려한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 100mg(100mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150mg(150mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 300mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다 (4. 상호작용 항 참고).</p> <p>투여 방법</p> <p>이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안 된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.</p>
--	---

	진단 새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암의 단독 유지 요법: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 유방암 감수성 유전자(BRCA) 변이가 확인되어야 한다 (배선 또는 종양 검사에 의해 확인). BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다. 베바시주맙 병용 유지 요법 : 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 상동재조합결핍(HRD) 양성 상태가 확인되어야 한다. 상동재조합결핍 양성 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다. 전이성 HER2-음성 유방암: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 배선(g)BRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다. 전이성 췌장암의 1차 치료 후 유지 요법 : 이 약의 투여를 시작하기 전 gBRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다. 상동재조합복구 유전자 변이 전이성 거세저항성전립선암 : 이 약의 투여를 시작하기 전 상동재조합복구 유전자 변이가 확인되어야 한다. 상동재조합복구 유전자 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.		
최종 허가 사항	(변경)허가 일자		
	2021.10.06. (최초허가일 2019.10.29.)		
	효능·효과		
	붙임 참조		
	용법·용량		
	붙임 참조		
사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간		
	붙임 참조		
허가조건			
붙임 참조			
국외 허가현황			
미국 2017.08.17. 허가, 유럽 2015.01.09. 허가			
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지, 최경숙, 김영림 (위해성) 김보라, 김명미, 오정원
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

난소암

단독요법

- 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법
- 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

베바시주맙 병용요법

- 1차 백금 기반 항암화학요법과 베바시주맙 병용투여 요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 상동재 조합결핍(HRD) 양성(BRCA변이 또는 유전체 불안정성으로 정의)인 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 병용 유지 요법

유방암

이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.

췌장암

1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주간 받은 후 진행하지 않은 gBRCA 변이 전이성 췌장암 성인 환자의 유지 요법

전립선암

이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg).

투여 기간

진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함)의 단독 유지 요법 : 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 볼 때 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단하는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다.

백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) : 기저 질환의 진행시까지 치료

를 지속하는 것이 권장된다.

베바시주맙 병용 유지 요법 : 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단되는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. (베바시주맙 허가사항 참조)

HER2-음성 전이성 유방암 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

전이성 췌장암의 1 차 치료 후 유지 요법 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

BRCA 변이 전이성 거세저항성전립선암 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

린파자 캡슐(50 mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안 된다.

투여 누락

만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.

용량 조절

이상반응이 발현되는 경우

이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다.

권장되는 감량 용법은 250 mg(150mg 정제 1정과 100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500mg에 해당)이다.

추가적인 감량이 필요한 경우, 200mg(100mg 정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.

CYP3A 억제제와 병용하는 경우

강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법을 고려한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 100mg(100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150mg(150mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 300mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다 (4. 상호작용 항 참고).

투여 방법

이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안 된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.

진단

새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암의 단독 유지 요법: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 유방암 감수성 유전자(BRCA) 변이가 확인되어야 한다 (배선 또는 종양 검사에 의해 확인). BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

베바시주맙 병용 유지 요법 : 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 상동재조합결핍 (HRD) 양성 상태가 확인되어야 한다. 상동재조합결핍 양성 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

전이성 HER2-음성 유방암: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 배선(g)BRCA 변이가 확인되어야 한다.

BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

전이성 췌장암의 1차 치료 후 유지 요법 : 이 약의 투여를 시작하기 전 gBRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 : 이 약의 투여를 시작하기 전 BRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병

장기간 생존 추적조사를 포함하여 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자의 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 발생률은 1.5% 미만이었으며 최소 2차 이상의 이전 백금 화학요법을 투여받고 5년 동안 추적 관찰된 BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 더 높은 발생율을 보였다. 대부분의 사례는 치명적 결과를 가져왔다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병이 발생한 환자에서 이 약의 치료 기간은 6개월 미만에서 4년 초과까지 다양했다. 모든 환자는 이전에 백금기반 항암화학요법을 투여 받아 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 발생에 대한 잠재적 기여 인자를 가지고 있었다. 또한 많은 환자가 DNA를 손상시킬 수 있는 다른 치료를 받았다. 대부분의 보고는 gBRCA 변이(germline BRCA mutation)를 동반한 환자들에게서 나타났고, 일부 환자들은 하나 이상의 원발성 암 또는 골수 이형성 병력이 있었다. 이 약 투여 중 골수 형성 이상 증후군 또는 급성 골수성 백혈병이 확인된 경우, 이 약을 중단하고 환자를 적절히 치료해야 한다. 추가적인 항암 요법이 권장되는 경우 이 약을 중단해야 한다.

2) 폐렴

폐렴은 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 1.0% 미만에서 나타났다. 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. 임상 시험에서 이 약을 다른 요법과 병용하였을 때, 치명적 결과를 나타낸 사례가 있었다. 환자에게 호흡곤란, 기침 및 열과 같은 호흡기 증상이 새로이 나타나거나 악화된 경우, 또는 비정상적인 흉부 방사선 소견이 관찰된 경우, 이 약의 투여를 중단하고 즉시 검사를 시작하여야 한다. 폐렴이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단하고 적절하게 환자를 치료해야 한다.

3) 배태자 독성

이 약의 약물 기전(PARP 저해)에 의해, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫드를 대상으로 수행한 비임상시험에서 올라파립은 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 1일 2회 300mg 이하 용량 투여 시 배태자 생존에 유해한 효과를 보이고 주요한 태자 기형을 유발하였다. 이 약은 임신 중 사용해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 동안 임신을 하면, 환자에게 이 약이 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험을 알려야 한다. 가임여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 남성 환자와 가임여성 파트너는 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 3개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

2. 이상반응

1) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

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

2) 임상시험에서의 약물이상반응

안전성 프로파일은 임상시험에서 권장용량으로 이 약 단독요법을 받은 고령암 환자 3077명과 베바시주맙을 병용 투여 받은 535명으로부터의 통합 자료에 근거한다.

이 약을 베바시주맙과 병용하였을 때 안전성 프로파일은 개별 약물의 안전성 프로파일과 대체로 일치한다.

다음 이상반응이 이 약 단독요법 투여 환자를 대상으로 한 환자 노출이 알려진 완료된 임상시험에서 확인되었다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 선호용어에 따라 ‘표1’에 정리하였다. 각 기관계 분류 내에서 선호 용어는 빈도가 높은 순, 중대함 순으로 정리하였다. 이상반응 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$), 그리고 매우 드물게($< 1/10,000$ 및 단일 보고 포함).

표1. 단독 요법 임상 시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/ 전반적 빈도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE grade 3 이상의 빈도
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 낭종 및 용종 포함	골수 형성 이상 증후군/ 급성 골수성 백혈병 a	흔하지 않게	흔하지 않게
혈액 및 림프계	빈혈a	매우 흔하게	매우 흔하게
	호중구 감소증a	매우 흔하게	흔하게
	백혈구 감소증a	매우 흔하게	흔하게
	혈소판 감소증a	매우 흔하게	흔하게
	림프구 감소증a	흔하게	흔하지 않게
면역계			
	과민증a	흔하지 않게	드물게
	혈관 부종a	흔하지 않게	-
대사 및 영양	식욕 부진	매우 흔하게	흔하지 않게
신경계	어지러움	매우 흔하게	흔하지 않게
	두통	매우 흔하게	흔하지 않게
	미각 이상a	매우 흔하게	-
호흡, 흉부 및 종격	기침a	매우 흔하게	흔하지 않게
	호흡곤란a	매우 흔하게	흔하게
위장관계	구토	매우 흔하게	흔하게
	설사	매우 흔하게	흔하게
	구역	매우 흔하게	흔하게
	소화불량	매우 흔하게	드물게
	구내염a	흔하게	흔하지 않게
	상복부 통증	흔하게	흔하지 않게
피부 및 피하조직	발진a	흔하게	흔하지 않게
	피부염a	흔하지 않게	-
	결절 흉반	드물게	-
전신	피로(무력증 포함)	매우 흔하게	흔하게
실험실적 수치	혈중 크레아티닌 증가	흔하게	드물게

	평균 적혈구 용적 증가	흔하지 않게	-
a 골수 형성 이상 증후군 급성 골수성 백혈병은 선호 용어 (preferred term)로 급성 골수성 백혈병, 골수 형성 이상 증후군 및 골수성 백혈병을 포함한다.			
빈혈은 선호 용어로 빈혈, 대적혈구증 빈혈, 적혈구 감소증, 헤마토크리트 감소, 혈모글로빈 감소, 정적혈구증 빈혈 및 적혈구 수 감소를 포함한다.			
호중구 감소증은 선호 용어로 열성 호중구 감소증, 호중구 감소증, 호중구 감소성 감염, 호중구 감소성 패혈증 및 호중구 수 감소를 포함한다.			
백혈구 감소증은 선호 용어로 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함한다.			
혈소판 감소증은 선호 용어로 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.			
림프구 감소증은 선호 용어로 림프구 수 감소, 림프구 감소증을 포함한다.			
과민증은 선호 용어로 약물 과민증 및 과민증을 포함한다.			
미각 이상은 선호 용어로 미각 이상 및 미각 장애를 포함한다.			
기침은 선호 용어로 기침 및 객담성 기침을 포함한다.			
호흡 곤란은 선호 용어로 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란을 포함한다.			
구내염은 선호 용어로 아프타성 궤양, 구강 궤양 및 구내염을 포함한다.			
발진은 선호 용어로 홍반, 박탈성 발진, 발진, 반점성 발진, 반점 구진성 발진, 구진성 발진 및 소양성 발진을 포함한다.			
피부염은 선호 용어로 피부염, 알러지성 피부염을 포함한다.			
* 시판 후 설정에서 관찰			
3) 일부 이상반응에 대한 설명			
골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병			
모든 적응증과 제형에 대한 임상시험에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병은 치료 중 및 30 일의 안전성 추적 관찰 도중 흔하지 않게 발생했으며, 전체 생존을 위한 장기 추적 관찰 동안의 적극적인 수집 사례를 포함하여 올라파립 시작 이후 시점에 1.5% 미만으로 발생했다. 이전에 최소 2 차 이상의 백금 기반 항암화학요법을 받고 시험약을 질병 진행 시까지 투여받은 (SOLO2 시험, 정제, 45%의 환자에서 올라파립 치료 2 년 이상) BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생률은 5 년 추적 관찰에서 올라파립을 투여받은 환자는 8%이고 위약을 받은 환자는 4%였다. 올라파립군에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 사례 16 건 중 9 건은 생존 추적 관찰 중 올라파립의 중단 후 발생했다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생율은 올라파립 군의 전체 생존 기간이 연장되고 골수 형성 이상 증후군 급성 골수성 백혈병이 늦게 발병하는 상황에서 관찰되었다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 위험은 2 년 동안의 한 차례의 백금 기반 항암화학요법 후 1 차 세팅으로 올라파립의 유지요법을 받았을 때 5 년 추적관찰에서 1.5% 미만이다.			
혈액학적 독성			
빈혈 및 다른 혈액학적 독성은 대체로 낮은 등급(CTCAE grade 1 또는 2)이었으나 CTCAE grade 3 이상의 보고가 있었다. 빈혈이 임상시험에서 보고된 가장 흔한 CTCAE grade 3 이상의 이상반응 이었고 첫 번째 발현은 일 반적으로 치료 첫 3개월 내에 보고되었다. 올라파립과 혈모글로빈 감소 사이의 노출-반응 관계가 입증되었다. 이 약의 단독요법 임상시험에서 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(감소) 발생률은 혈모글로빈이 23%, 절대 호중구가 19%, 혈소판이 6%, 림프구가 29%, 백혈구가 20%이었다 (모두 근사치 %).			
낮거나 정상인 베이스라인에서 정상의 상한을 초과하는 평균 적혈구 용적 증가의 발생률은 약 58%이었다. 치료			

중단 이후 정상 수준으로 되돌아가고 임상적 결과가 나타나지 않았다.

투여 기간 동안 투여 중단 또는 감량 및/또는 추가 투여를 필요로 할 수 있는 임상적으로 유의한 지표의 변화를 관찰하기 위해 전혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고, 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

기타 실험실적 소견

이 약의 단독요법 임상시험에서, 혈중 크레아티닌의 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(상승)를 나타낸 비율은 약 11%였다. 이중맹검 위약대조 시험에서 얻어진 자료는 베이스라인에서 최대 23%의 중간값 증가를 보였고, 이는 시간 경과에 따라 일정하게 유지되고, 치료 중단 후 임상적 후유증 없이 베이스라인으로 되돌아갔다. 베이스라인에서 크레아티닌 수치는 90%의 환자에서 CTCAE grade 0이었고, 10%에서 CTCAE grade 1이었다.

구역 및 구토

구역은 매우 초기에 일반적으로 보고되어 대부분의 환자에서 이 약 치료 첫 달에 최초 발현되었다. 구토는 초기에 보고되어, 대부분의 환자에서 이 약 투여 첫 2개월 내에 최초 발현되었다. 구역과 구토는 대부분의 환자에서 간헐적으로 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 진행성 유방암으로 백금계 항암화학요법을 받던 중 질병이 진행한 환자에서 이 약의 임상적 경험은 없다.

2) 이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 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 CTCAE grade 1 이하가 되어야 함). 치료 중 지표의 임상적으로 유의한 변화를 관찰하기 위하여 전혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

환자에서 중증의 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 세포학적 분석이 권장된다.

4) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

운전 및 기계 조작 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 단독 요법의 권장 용량은 골수억제성 항암제와 병용하는 경우에는 적합하지 않다.

2) 다른 약이 올라파립에 미치는 영향

강한~중등도의 CYP3A 억제제

CYP3A4/5는 올라파립의 대사적 제거를 주로 담당하는 동종효소이다. 올라파립과 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸)와의 병용투여는 올라파립 Cmax 를 42% 증가시키고, AUC를 170% 증가시켰다. 따라서 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 클래리스로마이신 또는 프로테아제 저해제와 병용하는 리토나비어나 코비시스타트, 인디나비어, 사

퀴나비어, 넬피나비어, 보세프레비어, 텔라프레비어와 같은 강한 CYP3A 억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

생리학 기반 약동학적 모델(Physiologically-based pharmacokinetic modelling)에 의하면, 중등도의 억제제가 올라파립의 청소율을 변화시키므로, 시프로프록사신, 에리스로마이신, 딜티아젬, 플루코나졸, 베라파밀과 같은 중등도의 CYP3A 억제제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다.

만약 강한~중등도의 CYP3A 억제제가 병용투여되어야 한다면, 이 약은 감량되어야 한다.

자동주스는 CYP3A 억제제이므로 올라파립 치료 중 자몽주스는 권장되지 않는다.

강한~중등도의 CYP3A 유도제

올라파립과 강한 CYP3A 유도제(리팜피신)와의 병용 투여는 올라파립의 Cmax 를 71% 감소시키고, AUC를 87% 감소시킨다. 따라서, CYP3A 유도제는 올라파립의 임상적 효과를 크게 감소시킬 수 있으므로, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀(리팜피신), 리파펜틴, 카바마제핀, 네비라핀, 페노바르비탈, 세인트존스워트(Hypericum perforatum) 등과 같은 강한 유도제와 올라파립의 병용 투여는 권장되지 않는다.

생리학 기반 약동학적 모델에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제는 올라파립의 AUC를 약 60% 감소시키므로, 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐 및 나프실린과 같은 중등도 CYP3A 유도제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약 중등도 CYP3A 유도제가 병용투여 되어야 한다면, 의사는 이 약의 효능 감소 가능성을 인지하고 있어야 한다.

3) 올라파립이 다른 약에 미치는 영향

CYP 상호작용

CYP3A4의 유도와 억제는 모두 *in vitro*에서 확인되었다. 하지만, 생리학 기반 약동학적 모델 시뮬레이션 및 임상 자료는 *in vivo*에서 올라파립의 순 영향이 CYP3A의 약한 억제임을 시사한다. 따라서, 민감한 CYP3A 기질 또는 좁은 치료적 마진을 가지는 기질(예. 심바스타틴, 시사프라이드, 사이클로스포린, 맥각 알칼로이드류, 펜타닐, 피모짓, 시룰리무스, 타크롤리무스, 쿠에티아핀)과 올라파립이 병용투여 될 때는 주의를 기울여야 한다. 좁은 치료적 마진을 가지는 CYP3A 기질과 올라파립이 동시에 투여될 때에는 적절한 임상적 모니터링이 권장된다. *In vitro*에서 CYP1A2 및 2B6이 유도된다고 알려져 있고, 그 중 CYP2B6이 가장 임상적으로 명백한 수준으로 유도되는 것으로 나타났다. 따라서, 올라파립과의 병용투여는 이러한 대사적 효소의 기질들에 대한 노출을 감소시킬 수 있다.

약물수송체 상호작용

올라파립은 또한 OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 및 MATE2K의 *in vitro* 억제제이다. 이것의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았으나, 올라파립이 OATP1B1의 기질 (예. 보센탄, 글리벤클라미드, 레파글리니드, 스타틴계열, 발사르탄), OCT1의 기질 (예. 메트포르민), OCT2의 기질 (예. 혈청 크레아티닌), OAT3의 기질 (예. 푸로세마이드, 메토트렉세이트), MATE1의 기질 (예. 메트포르민 및 시스플라틴), 및 MATE2K의 기질 (예. 메트포르민)에 대한 노출을 증가시킬 수 있는 가능성을 배제할 수 없다. 특히, 올라파립은 스타틴 약물과 병용투여 시 주의를 기울여야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

올라파립의 초기형성 및 유전독성 가능성으로 인해 임신 중에 올라파립을 사용해서는 안 된다. 이약을 투여하는 남성 환자의 여성 파트너도 피임을 해야 한다.

임신한 여성을 대상으로 수행한 연구는 없다.

이 약을 투여 받는 여성 환자 또는 남성 환자의 여성 파트너가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적 위험성 또는 유산의 위험에 대해 알려야 한다.

1) 피임 및 임신 검사

가임 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 치료에 앞서 모든 가임여성을 대상으로 임신 검사가 수행되어야 하며, 이 약 투여 중 주기적으로 그리고 마지막 투여 1개월 후에 임신검사를 수행해야 한다.

올라파립 또는 그 대사체가 정액에서 확인되는지 여부는 알려지지 않았다. 남성 환자는 투여 기간 및 이 약 투여 완료 후 3개월간 임신한 여성 또는 가임 여성과 성교를 할 때 콘돔을 사용해야 한다. 남성 환자의 여성 파트너도 가임 여성인 경우 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성 환자는 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 3개월간 정자를 기증해서는 안 된다.

2) 수유

수유부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 동물 또는 수유부에서 올라파립이 모유로 분비되는지는 연구되지 않았다. 수유를 받는 신생아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 수유부는 이 약 투여 기간 및 투여 기간 완료 후 1개월간 수유하지 않는 것이 권장된다.

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 유사하였으며 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 만 75세 이상의 환자에 대한 임상 자료는 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

중등증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 31 - 50 ml/min)에서, 이 약의 권장 용량은 1일 2회 200mg(100mg 정제 2정) (1일 총 400mg)이다. 이 약은 중증 또는 말기의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≤30 ml/min)에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 권장되지 않는다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 51 - 80 ml/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증 또는 중등증의 간장애 (Child-Pugh classification A 또는 B) 환자에게 용량 조절 없이 투여될 수 있다. 중증의 간장애 (Child-Pugh classification C) 환자에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여의 증상은 확립되지 않았고, 이 약의 과량투여에 대한 특정한 치료는 존재하지 않는다. 과량투여 시, 전문의는 일반적인 지지요법을 따라야 하며 대증적으로 치료하여야 한다.

11. 보관 및 취급상 주의 사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 습기로부터의 보호를 위해 원래의 용기에 보관하도록 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

올라파립은 인간 폴리(ADP 리보스) 폴리머라제 효소 (PARP 1, PARP 2, 및 PARP 3)의 강한 억제제이며, 단독 요법 또는 확립된 항암화학요법과의 병용 요법으로 *in vitro*에서 특정 종양 세포주의 증식 그리고, *in vivo*에서 종양 증식을 억제하는 것으로 확인되었다.

BRCA 결핍 *in vivo* 모델에서, 백금 치료 후 투여된 올라파립은 백금 치료만 실시한 경우에 비해 종양 진행의 지연 및 전체 생존의 증가를 보였으며, 이는 올라파립 유지 치료 기간과 상관성이 있었다.

2) 약동학적 정보

일반

300mg 정제 용량에서 올라파립의 약동학은 결보기 혈장 청소율 ~7 L/h, 결보기 분포 용적 ~158 L 및 말단 반감기 15시간의 특성을 나타내었다. 반복 투여 시, AUC 축적비 1.8이 관찰되었으며, PK는 어느 정도 시간 의존적인 것으로 보였다.

흡수

정제 제형으로(2 x 150mg) 올라파립 경구 투여 후, 흡수는 신속하였고, 최고 혈장 농도의 중앙값은 일반적으로 투여 후 1.5시간에 도달하였다.

음식과 함께 투여하였을 때, 속도는 감소하였으나(t_{max} 는 2.5시간까지 지연되고 C_{max} 는 약 21% 감소함), 올라파립의 흡수 정도에 유의한 영향이 없었다 (AUC 투여 비율: 1.08; 90% CI: 1.01, 1.16). 결과적으로, 환자들은 음식과 관계없이 이 약을 투여 받을 수 있다.

분포

in vitro 혈장 단백질 결합은 대략적인 C_{max} 인 10 µg/mL에서 약 82%이다.

*In vitro*에서, 올라파립의 인체 혈장 단백질 결합은 용량 의존적이었다. 결합 분획은 1 µg/mL에서 약 91%였으며, 10 µg/mL에서 82%로 감소하였고, 40 µg/mL에서 70%로 감소하였다. 정제 단백질 용액에서, 알부민에 결합한 올라파립 분획은 약 56%였고, 이는 올라파립 농도와 무관하였다. 동일한 분석법을 사용하였을 때, alpha-1 acid glycoprotein에 결합한 분획은 10 µg/mL에서 29%였고, 더 높은 농도에서 결합률이 감소하는 경향을 보였다.

대사

*In vitro*에서, CYP3A4/5는 올라파립의 대사를 주로 담당하는 효소로 확인되었다.

여성 환자에게 14C-올라파립을 경구 투여한 후, 미변화체 올라파립은 혈장 내 순환하는 방사능의 대부분을 차지하였으며(70%), 소변과 분변 모두에서 주요 성분으로 확인되었다 (각각 용량의 15% 및 6%). 올라파립의 대사는 광범위하며, 주요 대사 부위는 piperazine 및 fluorobenzyl 환 구조이다. 대사의 대부분은 산화 반응에 의한 것이었으며, 생성된 많은 성분들은 이후 글루쿠로나이드 또는 황산 포합 반응을 받았다. 혈장, 소변 및 분변에서 각각 최대 20, 37 및 20개의 대사체가 검출되었으며, 이들 대부분은 투여된 성분의 <1%를 차지하였다. ring-open piperazin-3-ol 모이어티 및 2개의 단일 산화 대사체(각각 ~10%)가 주요 순환 성분이었으며, 단일 산화 대사체 중 하나는 배설물에서 주요 대사체였다(소변 및 분변 방사능의 각각 6% 및 5%).

*In vitro*에서, 올라파립은 UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, 또는 CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1을 억제하지 않거나 거의 억제하지 않았으며, 이들 CYP 효소들의 임상적으로 유의한 시간 의존적 억제제로 예상되지 않는다. 올라파립은 *in vitro*에서 UGT1A1을 억제하였으나, 생리학 기반 약동학적 모델 시뮬레이션 결과, 이는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 나타났다. 효소 활성을 사용한 평가에 근거할 때, 올라파립은 CYP2C9 또는 2C19의 유도제가 아니었다. *In vitro*에서, 올라파립은 방출(efflux) 수송체 P-gp의 기질로 이를 억제하지 만($IC_{50} = 76\mu M$), 이것이 임상적으로 의미가 있을 가능성은 희박하다.

*In vitro*에서, 올라파립이 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP 또는 MRP2에 대한 기질이 아니며, BCRP의 약한

억제제이고, OATP1B3, OAT1 또는 MRP2의 억제제가 아니라는 것을 자료에서 보였다.

배설

14C-올라파립의 단회 투여 후, 투여된 방사능의 ~86%는 7일의 수집 기간 내에 회수되었고, 이 중 ~44%는 소변을 통해, ~42%는 분변을 통해 회수되었다. 물질의 대부분은 대사체로 배설되었다.

특수 집단

모집단 기반 PK 분석에서, 환자의 연령, 성별, 체중, 종양 위치 또는 인종(백인 및 일본인 환자 포함)은 유의한 공변량이 아니었다.

신장애의 영향

경증의 신장애(크레아티닌 청소율: 51-80 mL/min) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, 정상 신기능 환자에 비해 AUC는 24% 증가하였고, Cmax 는 15% 증가하였다. 경증의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

중등증의 신장애(크레아티닌 청소율 31-50mL/min) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, AUC는 44% 증가하였고, Cmax 는 26% 증가하였다. 중등증의 신장애 환자에 대해 이 약의 용량 조절이 권장된다. 올라파립은 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장병 환자(크레아티닌 청소율 ≤30 ml/min)에서 연구되지 않았다.

간장애의 영향

경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, 정상 간 기능을 가진 환자에 비해 AUC는 15% 증가하였고, Cmax 는 13% 증가하였으며, 중등증의 간장애 환자에서는 (Child-Pugh 분류 B) AUC가 8% 증가하였고, Cmax 는 13% 감소하였다. 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

올라파립은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C)에서 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

새로 진단된 진행성 난소암의 유지치료

SOLO1은 제 3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험으로, 진행성(FIGO Stage III-IV) 고도의 자궁내막양 또는 장액성 BRCA 변이 난소암 환자를 대상으로 이 약의 유지치료(300 mg [2 x 150 mg 정]을 1일 2회 투여)의 유효성을 위약과 비교하였다. 이 시험은 1차 백금 기반 항암화학요법 후 반응(CR[완전 반응] 또는 PR[부분 반응])을 나타낸 391명의 환자를 무작위 배정하였다(2:1의 무작위 배정: 올라파립 군 260명 및 위약군 131명). 환자들은 1차 백금 항암화학요법에 대한 반응(CR 또는 PR)에 따라 층화되었다. 투여는 2년간 또는 기저 질병의 진행시까지 계속되었다. 완전 임상 반응을 유지한 환자들에서(즉, 방사선적 질병 증거가 없음), 최대 투여 기간은 2년이었다; 하지만, 안정적으로 유지된 질병의 증거를 나타낸 환자들은 (즉, 질병 진행의 증거가 없음) 2년 이상 이 약의 투여를 계속할 수 있었다.

이 시험은 올라파립 투여군에서 위약군에 비해 시험자가 평가한 PFS에서 임상적으로 관련있고 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 위험비는(HR) 0.30이었다 (95% CI 0.23 – 0.41; p< 0.0001; 올라파립의 경우 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군에서의 중앙값은 13.8개월). Kaplan-Meier 평가에 근거하였을 때, 12, 24, 및 36개월에 무진행을 나타낸 환자의 비율은 올라파립 군에서 88%, 74%, 및 60%였고, 이에 비해 위약군에서는 51%, 35% 및 27%였다; 추적관찰 기간의 중앙값은 올라파립 군과 위약군 모두에서 41개월이었다. PFS의 시험자 평가는 PFS에 대해 눈가림된 독립적 중앙 방사선적(BICR) 검토로 뒷받침되었다(HR 0.28; 95% CI 0.20–0.39; p< 0.0001; 올라파립의 경우 중앙값에 도달하지 못했고, 위약군에서는 14.1개월). PFS2에서도 임상적으로 의미있고 통계적으

로 유의한 개선이 관찰되었으며, HR은 0.50으로 (95% CI 0.35–0.72; p=0.0002; 올라파립 군에서는 중앙값에 도달하지 않았고, 위약군에서는 41.9개월), 이는 올라파립 군에서 관찰된 이익이 후속 요법의 사용에도 불구하고 명백하게 유지되었음을 보여준다(표 2 참고).

PFS 분석 시점에, 중간 OS 자료는 82/391명 (21%)에서의 자료로 충분하지 않았다 (HR 0.95; 95% CI 0.60–1.53; p=0.8903; 중앙값에 도달하지 않음). TFST에서 올라파립 투여군 환자들은 임상적으로 의미있고, 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다(표 2).

표 2 SOLO1에서 새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암 환자에 대한 주요 유효성 결과의 요약

	올라파립 300 mg bd	위약
PFS (성숙도 51%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
기간의 중앙값(개월)	NR	13.8
12개월에 무진행 (%) ^a	88	51
24개월에 무진행 (%) ^a	74	35
36개월에 무진행 (%) ^a	60	27
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.23–0.41)	
P값 (양측)	p<0.0001	
PFS2 (성숙도 31%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
기간의 중앙값(개월)	NR	41.9
HR (95% CI) ^b	0.50 (0.35–0.72)	
P 값 (양측)	p=0.0002	
중간 OS (성숙도 21%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	55:260 (21)	27:131 (21) ^c
기간의 중앙값(개월)	NR	NR
HR (95% CI) ^b	0.95 (0.60–1.53)	
P 값 (양측)	p=0.8903	
TFST		
사건 수: 총 환자 수 (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
기간의 중앙값(개월)	51.8	15.1
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.22–0.40)	
P 값* (양측)	p<0.0001	

a Kaplan-Meier 평가.

b <1의 수치는 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다. 이 분석은 이전 백금 항암화학요법에 대한 반응(CR 또는 PR)을 공변량으로 포함하는 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다.

c 위약군에 속하며 후속 요법을 받은 94명 중, 49명이(52%) PARP 억제제를 투여받았다.

* 다중도에 의해 조절되지 않음.

bd 1일 2회; NR 도달되지 않음; CI 신뢰 구간

그림 1 SOLO1: 새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 51% – 시험자 평가)

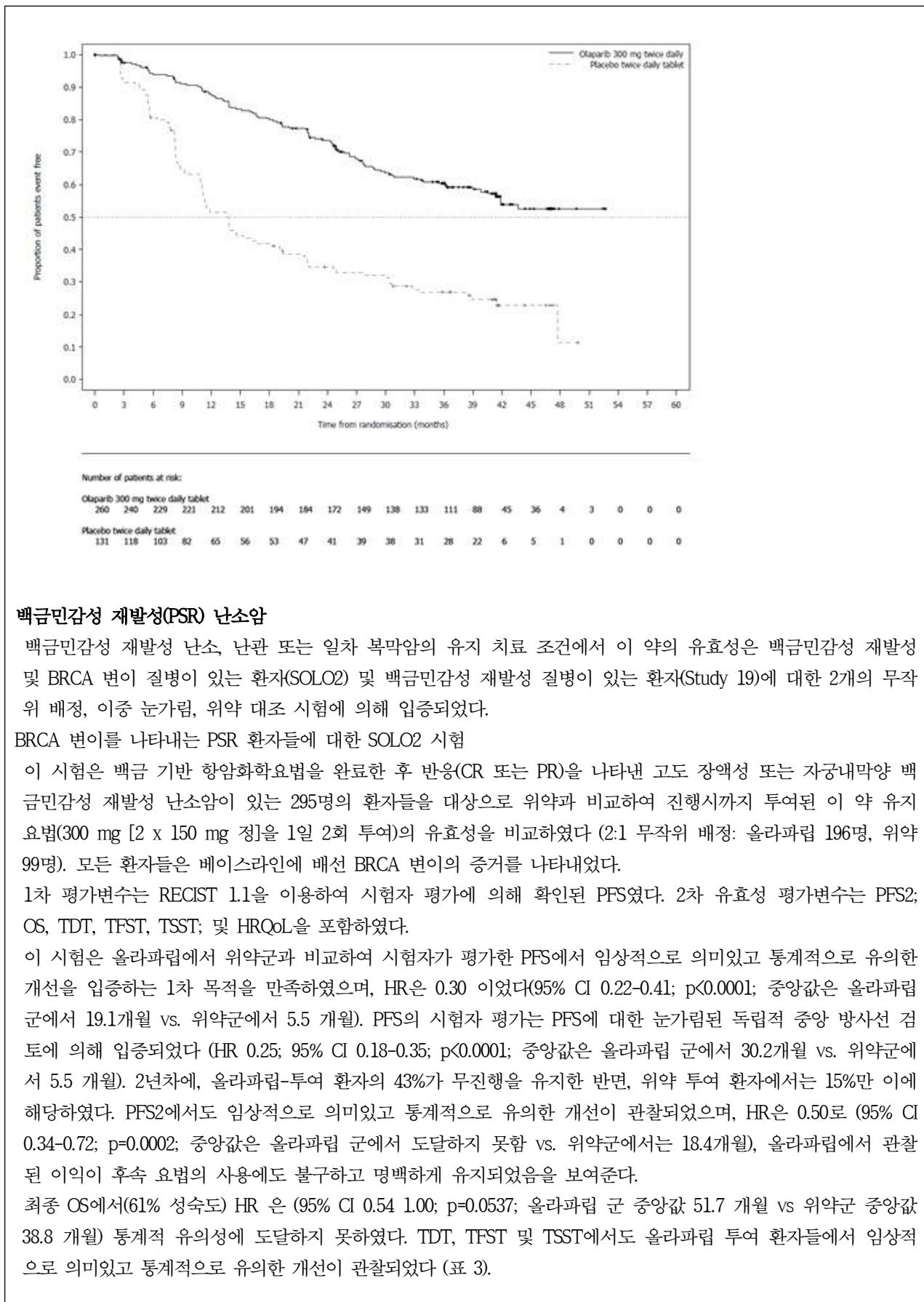


표 3 SOLO2에서 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에 대한 주요 유효성 결과의 요약

	올라파립 300 mg 정 bd	위약
PFS (성숙도 63%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
기간의 중앙값(개월)	19.1	5.5
HR (95% CI) ^a	0.30 (0.22–0.41)	
P 값 (양측)	p<0.0001	
PFS2 (성숙도 40%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
기간의 중앙값(개월)	NR	18.4
HR (95% CI) ^a	0.50 (0.34–0.72)	
P 값 (양측)	p=0.0002	
OS (성숙도 61%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	116:196 (59)	65:99 (66) ^b
기간의 중앙값 (95% CI, 개월)	51.7 (41.5, 59.1)	38.8 (31.4, 48.6)
HR (95% CI) ^a	0.74 (0.54–1.00)	
P 값 (양측)	p=0.0537	
TFST		
사건 수: 총 환자 수 (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
기간의 중앙값(개월)	27.9	7.1
HR (95% CI) ^a	0.28 (0.21–0.38)	
P 값*(양측)	p<0.0001	
TDT		
사건 수: 총 환자 수 (%)	112:196 (57)	86:99 (87)
기간의 중앙값(개월)	19.4	5.6
HR (95% CI) ^a	0.31 (0.23–0.42)	
P 값*(양측)	p<0.0001	
TSST		
사건 수: 총 환자 수 (%)	68:196 (35)	60:99 (61)
기간의 중앙값(개월)	NR	18.2
HR (95% CI) ^a	0.37 (0.26–0.53)	
P 값*(양측)	p<0.0001	

*다중도에 대해 조절하지 않음

^a<1의 수치는 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다. 이 분석은 이전 백금 항암화학요법에 대한 반응(CR 또는 PR) 및 끝에서 두 번째 백금 기반 항암화학요법에서 질병 진행까지 걸린 시간(>6–12개월 및 >12개월)을 공변량으로 포함하는 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다.

^b대략적으로 위약 투여군 환자의 약 3분의 1이 (28/99; 28.3%) 후속 PARP 억제제 치료를 받았다.

bd 1일 2회; NR 도달되지 않음; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; CI 신뢰 구간; TDT 무작위 배정 후 투여중단 또는 사망까지 걸린 시간; TFST 무작위 배정 후 최초 후속 요법 시작 또는 사망시까지 걸린 시간; PFS2 무작위 배정 후 2차 진행까지 걸린 시간; TSST 무작위 배정 후 2차 후속 요법 시작 또는 사망시까지 걸린 시간

그림2 SOLO2: 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에서 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 63%- 시험자 평가)

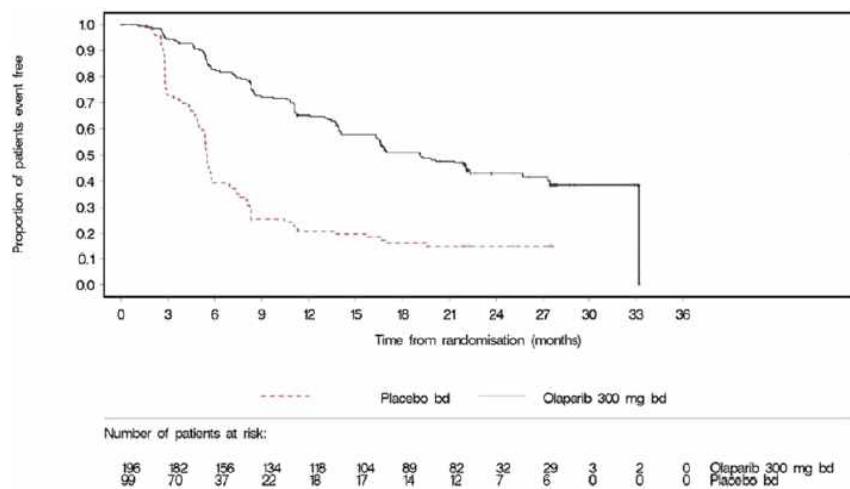
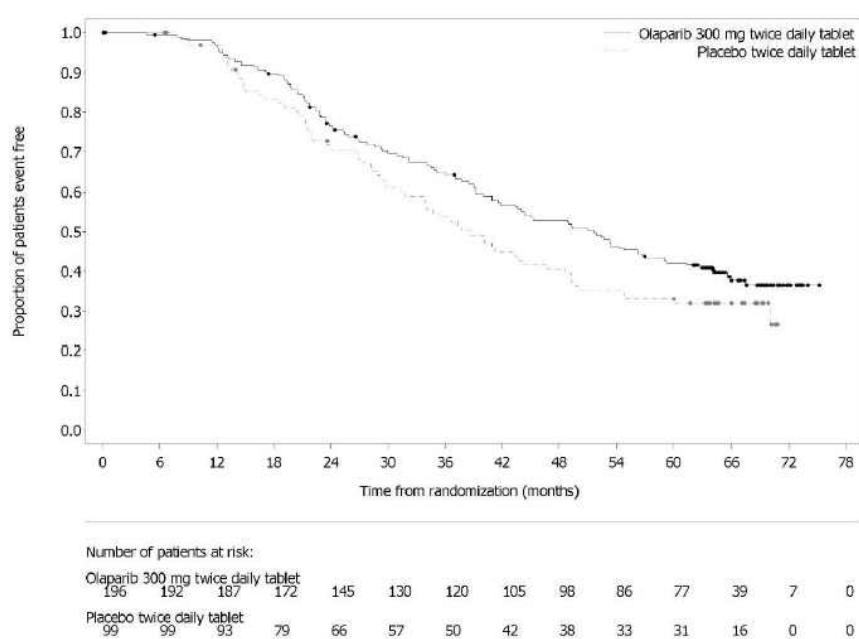


그림3 SOLO2: 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에서 OS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 61%)



PSR 환자에서의 시험 Study 19

이 시험은 백금 기반 항암화학요법을 완료한 후 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 265명(올라파립 군 136명, 위약군 129명)의 PSR 환자를 대상으로 진행시까지 투여된 린파자 캡슐 유지치료 (400 mg [8 x 50 mg 캡슐] 1일 2회)의 유효성을 위약 투여와 비교하였다. 1차 평가변수는 RECIST 1.0를 이용한 시험자 평가에 근거한 PFS였다. 2 차 유효성 평가변수는 OS, 질병 조절률(DCR), HRQoL, 및 질병과 관련된 증상을 포함하였다. 탐색적 분석 TFST 및 TSST도 실시하였다.

이 시험은 올라파립 군에서 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 PFS의 개선을 입증한 1 차 목적을 만족하였으며, HR은 0.35였다 (95% CI 0.25–0.49; p<0.00001; 중앙값은 올라파립 군에서 8.4개월 vs. 위약군에서 4.8 개월). 성숙도 79%의 OS에 대한 최종 분석에서 (자료 마감일 [DCO] 2016년 5월 9 일), 올라파립을 위약과 비교한 HR은 0.73이었다 (95% CI 0.55–0.95; p=0.02138 [전제된 유의 수준 <0.0095를 만족하지 못

함]; 중앙값은 올라파립 군에서 29.8개월 vs. 위약군에서 27.8 개월). TFST 및 TSST도 올라파립 투여군에서 더 길었다(표 4).

미리 계획된 하위군 분석 결과, 올라파립 유지 단독 요법에서 가장 큰 임상적 이익을 나타낸 하위군은 BRCA 변이 난소암 환자들로 (n=136, 51.3%) 확인되었다. 하위군 분석에서 다중도 전략은 적용되지 않았다. BRCA 변이 환자들에서, PFS 개선에 대한 HR은 0.18 이었다(95% CI 0.10–0.31; p<0.00001; 중앙값은 올라파립 군에서 11.2개월 vs. 위약군에서 4.3개월). OS의 2차 평가변수에서, 올라파립의 위약과 비교한 HR은 0.62였다 (95% CI 0.42–0.93; p=0.02140; 중앙값은 올라파립 군에서 34.9개월 vs. 위약군에서 30.2개월). 올라파립 투여군에서, 환자의 28.4%가 2년 이상 투여를 유지하였고, 14.9%가 5년 이상 투여를 유지하였다. 위약 투여군에서, 환자의 8.1%가 2년 이상 투여를 유지하였고, 1.6%가 5년 이상 투여를 유지하였다. TFST 및 TSST도 올라파립 투여 환자들에서 더 길었다(표 4).

Study 19에서 모든 환자 및 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에 대한 주요 유효성 결과는 표 4에 요약되어 있다.

표 4 Study 19에서 전체 환자 및 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에 대한 주요 유효성 결과 요약

	전체 환자		BRCA 변이	
	올라파립 400 mg 캡슐 bd	위약	올라파립 400 mg 캡슐 bd	위약
PFS – DCO 2010년 6월 30일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)
기간의 중앙값(개월)	8.4	4.8	11.2	4.3
HR (95% CI) ^a	0.35 (0.25–0.49)		0.18 (0.10–0.31)	
P 값* (양측)	p<0.00001		p<0.00001	
OS – DCO 2016년 5월 09일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b
기간의 중앙값(개월)	29.8	27.8	34.9	30.2
HR (95% CI) ^a	0.73 (0.55–0.95)		0.62 (0.42–0.93)	
P 값* (양측)	p=0.02138		p=0.02140	
TFST – DCO 2016년 5월 09일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)
기간의 중앙값(개월)	13.3	6.7	15.6	6.2
HR (95% CI) ^a	0.39 (0.30–0.52)		0.33 (0.22–0.49)	
P 값* (양측)	p<0.00001		p<0.00001	
TSST – DCO 2016년 5월 09일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	104:136 (77)	119:128 (93)	53:74 (72)	56:62 (90)
기간의 중앙값(개월)	19.1	14.8	21.4	15.3
HR (95% CI) ^a	0.53 (0.40–0.69)		0.43 (0.29–0.64)	
P 값* (양측)	p<0.00001		p=0.00003	

* 하위군 분석 또는 전체 환자 TFST 및 TSST에 대하여 다중도 전략은 적용되지 않았다.

a HR= 위험비. <1의 수치는 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다. 분석은 투여군, 인종적 기원, 백금민감도 및 최종 백금 요법에 대한 반응의 인자를 공변량으로 하는 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다.

b BRCA 변이 하위군에서 위약 투여군 환자의 약 4분의 1이 (14/62; 22.6%) 후속 PARP 억제제를 투여받았다.

bd 1일 2회; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; DCO 자료 마감일; CI 신뢰 구간; TFST 무작위 배정시점부터 최초 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간; TSST 무작위 배정 시점부터 2차 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간.

진행성 난소암의 1차 병용 유지요법

PAOLA-1은 제 3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험이다. 새로 진단된 진행성(FIGO Stage

III-IV) 고도의 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암의 유지요법으로 이 약(300mg(150mg x 2정) 1일 2회)과 베바시주맙(매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg 점적정맥주입)의 병용요법의 유효성을 위약과 베바시주맙의 병용과 비교하였다.

이 시험은 베바시주맙과 1차 백금 기반 항암화학요법을 완료한 후 완전 반응 또는 부분반응을 보였거나 완전한 수술적 절제로 질병의 증거가 없는 806명(2:1 무작위 배정: 올라파립/베바시주맙 537명 : 위약/베바시주맙 269명)의 환자를 무작위 배정하였다. 환자는 1차 치료 결과(종양감축 수술의 시기와 결과 및 백금 기반 항암화학요법에 대한 반응)와 전향적 현지 검사로 결정된 tBRCA 변이 상태에 의해 층화 되었다. 환자는 유지요법 세팅에서 베바시주맙을 계속 복용하였으며 마지막 항암화학요법 투약 완료 다음에 최소 3주부터 최대 9주 후에 이 약의 치료를 시작하였다. 이 약의 치료는 2년까지 또는 기저 질환의 진행시까지 지속하였다. 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단하는 환자는 2년이 넘어도 치료받을 수 있었다. 베바시주맙의 치료는 항암화학요법과의 병용요법 및 유지요법을 포함하여 총 최대 15개월이었다.

이 시험은 올라파립/베바시주맙과 위약/베바시주맙의 비교에서 시험자가 평가한 PFS가 임상적으로 의미있고 통계적으로 유효한 개선을 보였다(HR 0.59, 95% CI 0.49-0.72, p<0.0001 올라파립/베바시주맙 중앙값 22.1 개월 vs 위약/베바시주맙 16.6 개월). PFS에 대한 눈가림된 독립적 중앙 방사선(BICR) 검토는 시험자가 평가한 PFS의 결과를 뒷받침하였다. HRD 양성 종양 환자(BRCA변이 또는 유전체 불안정성(종합 스코어 42점 이상)으로 정의) 387명에 대한 하위군 유효성 분석 결과는 아래 표5와 그림 4에 요약되어 있다.

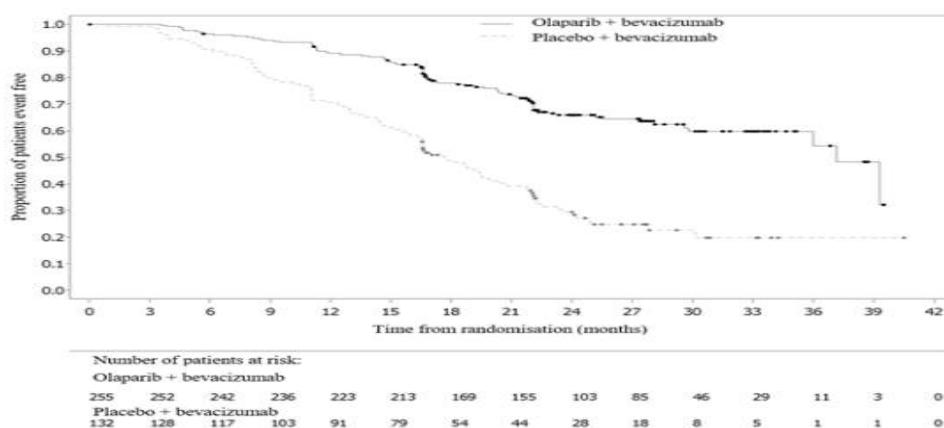
표 5 유효성 결과 - PAOLA-1 (HRD-양성*, 시험자 평가)

	올라파립/베바시주맙 (n=255)	위약/베바시주맙 (n=132)
PFS		
사건 수 (%)	87 (34%)	92 (70%)
중앙값(개월)	37.2	17.7
HRa (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)	

* 추적관찰기간의 중앙값은 올라파립/베바시주맙 군에서 27.4개월, 위약/베바시주맙 군에서 27.5개월이었다.

a 분석은 층화되지 않은 Cox 비례 분석 모델을 사용하여 수행하였다. CI 신뢰구간

그림 4 PAOLA-1: 새로 진단된 진행성 난소암 HRD 양성 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 46% - 시험자 평가)



배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암

배선 BRCA 변이가 있는 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 OlympiAD 시험

이 시험은 제 3상 무작위 배정, 공개, 대조 시험으로, 진행시점까지 투여된 올라파립 (300 mg [2 x 150 mg 정]

1일 2회 투여)의 유효성을 의사가 선택한 항암화학요법(카페시타빈, 에리볼린 또는 비노렐빈)의 비교군과 비교하였다. 이 시험에서, 이전에 전이성 질병의 치료를 위해 최대 2가지의 항암화학요법의 경험이 있는 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자 302명이 무작위 배정되었다(2:1 무작위 배정: 올라파립 군 205명, 비교군 97명). 환자들은 다음에 근거하여 총화되었다: 전이성 유방암에 대한 과거 항암화학요법 경험 여부, 에스트로겐 수용체(ER) 및/또는 프로게스테론 수용체(PgR) 양성 대 ER 및 PgR 음성, 유방암에 대한 과거 백금 요법. 1차 평가변수는 RECIST 1.1을 이용하여 BICR에 의해 평가된 PFS였다. 2차 평가변수는 PFS2, OS, 객관적 반응률(ORR) 및 HRQOL을 포함하였다.

이 시험은 올라파립 투여 환자들에서 비교군 환자들에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS의 개선을 입증하여 1차 목적을 만족하였으며, HR은 0.58이었다 (95% CI 0.43-0.80; p=0.0009; 중앙값은 올라파립 군에서 7.0개월 vs. 비교군에서 4.2개월) (표 6).

PFS2에서도 임상적으로 의미있는 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었으며, HR은 0.57로 (95% CI 0.40-0.83; p=0.0033; 중앙값은 올라파립 군에서 13.2 개월 vs 비교군에서 9.3개월), 올라파립에서 관찰된 이익이 후속 요법 사용에도 불구하고 명백하게 유지되었음을 보여주었다. 측정 가능한 질병의 환자 집단에서(77%), 올라파립 투여군 환자의 ORR은 60% (95% CI 52.0-67.4)였고, 비교성분을 투여받은 환자에서 ORR은 29%였다 (95% CI 18.3-41.3). 반응 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 올라파립 군에서 47일인 반면 비교군에서는 45일이었다. 반응 지속 기간의 중앙값은 올라파립 군에서 6.4개월인 반면, 비교군에서는 7.1개월이었다. 전체 생존은 최종 OS 분석 시점에서 성숙도 64%였다 (DCO 2017년 9월 25일). 올라파립을 비교성분과 비교한 OS HR은 0.90였다 (95% CI 0.66-1.23; p=0.5131; 중앙값은 올라파립 군에서 19.3개월 vs. 비교군에서 17.1개월). 중단된 환자들에서 추적 관찰 기간의 중앙값은 올라파립 군에서 25.3개월인 반면 비교군에서 26.3개월이었다.

환자 하위군들 간에 일관된 결과가 관찰되었다.

표 6 OlympiAD에서 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 주요 유효성 결과의 요약

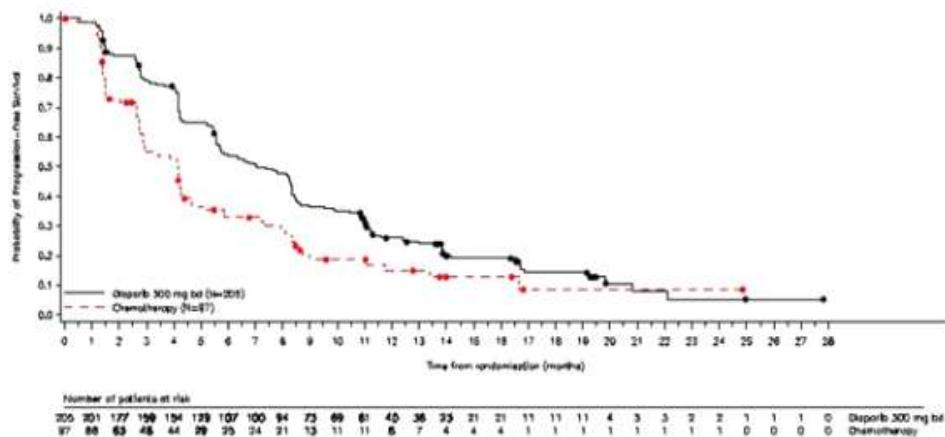
	올라파립 300 mg bd	의사가 선택한 항암화학요법 ^a
PFS (성숙도 77%) – DCO 2016년 12월 09일		
사건 수: 총 환자 수 (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
기간의 중앙값(개월)	7.0	4.2
HR (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)	
P 값 (양측)	p=0.0009	
PFS2 (성숙도 52%) – DCO 2016년 12월 09일		
사건 수: 총 환자 수 (%)	104:205 (51)	53:97 (55)
기간의 중앙값(개월)	13.2	9.3
HR (95% CI)	0.57 (0.40-0.83)	
P 값 (양측)	p=0.0033	
OS (성숙도 64%) – DCO 2017년 9월 25일		
사건 수: 총 환자 수 (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
기간의 중앙값(개월)	19.3	17.1
HR (95% CI)	0.90 (0.66-1.23)	
P 값 (양측)	p=0.5131	
ORR – DCO 2016년 12월 09일		
객관적 반응자 수: 측정 가능한 질병을 가진 총 환자 수 (%)	100:167 (60)	19:66 (29)
95% CI	52.0 to 67.4	18.3 to 41.3
완전 반응 (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
부분 반응 (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

a 의사가 선택한 항암화학요법은 카페시타빈, 에리볼린 또는 비노렐빈으로 구성되었다.

b 의사가 선택한 군에서 환자의 약 10분의 1이(8/97; 8.2%) 후속 PARP 억제제 투여를 받았다

bd 1일 2회; CI 신뢰 구간; DCO 자료 마감일; HR 위험비; ORR 객관적 반응률; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; PFS2 2차 진행 또는 사망시까지 걸린 시간.

그림 5 OlympiAD: 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 77%)



1차 치료 후 gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자의 유지 요법

이 시험(POLY)은 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 시험으로 gBRCA 변이 전이성 췌장암에서 이 약 유지요법(300mg(150mg×2) 1일 2회)의 유효성을 위약과 비교 평가하였다. 이 시험은 1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주 받은 후 질병이 진행하지 않은 154명의 환자를 무작위 배정(3:2 무작위배정 : 올라파립군 92명, 위약군 62명)하였다. 치료받은 항암화학요법 기간의 상한은 없었다. 16주 간의 연속적인 백금 기반 항암화학요법 후, 백금 요법은 독성이나 지속하는 다른 약제로 인해 언제라도 중단될 수 있었으며 환자는 항암화학요법 중 진행의 증거가 없는 한 무작위 배정되었다. 이전 항암치료의 모든 독성은 CTCAE 등급1로 해결되었어야 하나 탈모, 말초 신경병증, Hgb ≥ 9 g/dL는 예외였다. 이 약의 치료는 기저질환의 진행 시까지 계속하였다.

1차 평가변수는 PFS였으며 수정된 RECIST 1.1로 BICR에 의해 결정된 무작위배정에서 진행 시까지의 시간 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 이차 유효성 평가변수는 OS, PFS2, TFST, TDT, ORR, DoR, HRQoL을 포함한다. 환자들은 베이스라인 및 무작위 배정일을 기준으로 40주동안 매 8주마다, 이 후에 객관적 방사선학적 질병 진행까지 12주마다 종양 평가를 받았다. 중도절단으로 간주된 환자에서 PFS 추적관찰 기간 중앙값은 올라파립 군에서 9.1 개월, 위약군에서 3.8개월이었다. 중도절단으로 간주된 환자에서 OS 추적관찰 기간 중앙값은 올라파립 군에서 31.3 개월, 위약군에서 23.9개월이었다.

이 시험은 위약군 대비 올라파립 군에서 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 HR 0.53(95% CI 0.35 - 0.82; p=0.0038; 중앙값 올라파립 군 7.4 개월 vs 위약군 3.8 개월)으로 PFS 개선을 입증했다. 연구자 평가에 의한 PFS 민감도 분석(95% CI 0.35 - 0.82; p=0.0038; 중앙값 올라파립 군 7.4 개월 vs 위약군 3.8 개월)은 BICR의 PFS 분석과 일치하였다. Kaplan-Meier 추정치에 근거하여 12, 24, 36개월에 생존하고 질병의 진행이 없는 환자의 비율은 올라파립 군에서 34%, 28%, 22%였으며 위약군에서 15%, 10%, 10%였다.

PFS 분석 시, DoR 중앙값은 위약군(3.7개월) 대비 올라파립 군(24.9개월)에서 길었으며 반응 시작 중앙값도 길었다(올라파립 군 5.4개월 vs 위약군 3.6개월).

OS 최종분석(70% 성숙도)에서 OS의 HR은 0.83이었으며(95% CI 0.56 - 1.22; p=0.3487; 중앙값 올라파립 군 19.0 개월 vs 위약군 19.2개월) 통계적 유의성에 도달하지 못했다. 생존했거나 추적관찰 중인 환자의 비율은 올라파립 군이 28%, 위약군이 18%였다.

최종 OS 분석에서 PFS2의 HR은(성숙도 60%, 다중성 조절 안됨) 0.66이었으며(95% CI 0.42 - 1.02; p=0.0613) 중

양값 차이는 7.6개월로 올라파립 군에 유리하였다(중앙값 올라파립 군 16.9개월 vs 위약군 9.3개월). 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 TFST, TDT 개선이 올라파립 군에서 관찰되었다.

표 7 POLO 시험에서 gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자에 대한 주요 유효성 결과 요약

	올라파립 300mg bd	위약
PFS (성숙도 68%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
기간의 중앙값(개월)	7.4	3.8
HR (95% CI) ^{a,b}	0.53 (0.35-0.82)	
P 값 (양측)	p=0.0038	
OS (성숙도 70%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	61:92 (66)	47:62 (76) ^c
기간의 중앙값(개월)	19.0	19.2
HR (95% CI) ^{b,c}	0.83 (0.56-1.22)	
P 값 (양측)	p=0.3487	
ORR		
객관적 반응자 수: 베이스라인에 측정가능한 질병을 가진 총 환자 수(%)	18:78 (23.1)	6:52 (11.5)
완전 반응(%)	2 (2.6)	0
부분 반응(%)	16 (20.5)	6 (11.5)
Odds 비 (95% CI)	2.30 (0.89, 6.76)	
P 값*(양측)	p=0.1028	
DoR		
기간의 중앙값(개월) (95% CI)	24.9 (14.75, NC)	3.7 (2.10, NC)

^a 값이 <1이면 올라파립을 지지.

^b 분석은 log-rank 시험을 이용하여 수행함.

^c 올라파립 군의 6명(6.5%) 환자는 다음에 PARP 저해제를 받았으며 위약군의 16명(26%) 환자는 이 후의 차수 중에 PARP 저해제를 받았다.

* 다중성 조절되지 않음.

bd 1일 2회; CI 신뢰 구간; HR 위험비; ORR 객관적 반응률; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존.

그림 6 POLO: gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot(성숙도 68% - BICR)

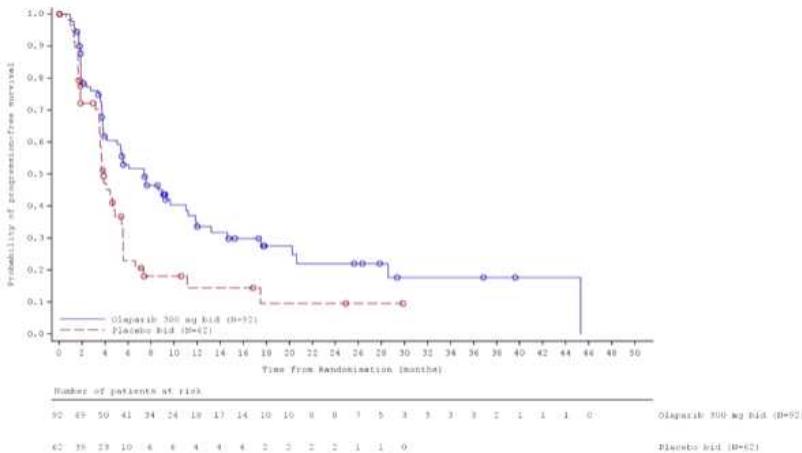
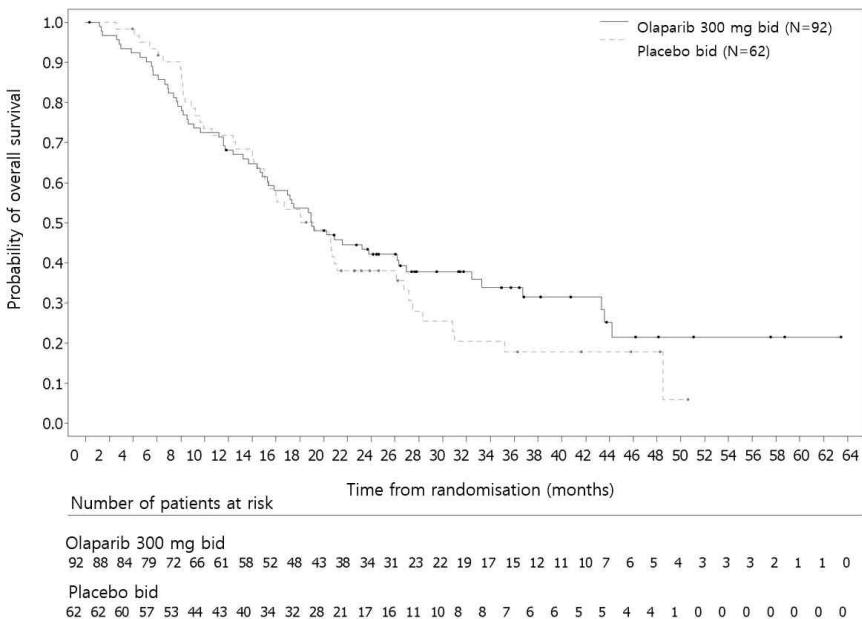


그림 7 POLO: gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자에 대한 OS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 70%)



BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암

이 시험은(POLOfound) 3상, 무작위배정, 공개, 다기관 시험으로, 전이성 거세 저항성 전립선암 남성에서 이 약의 (300mg(150mg정x 2) 1일 2회) 유효성을 대조군인 연구자 선택의 새로운 호르몬 치료제(엔잘루타마이드 또는 아비라테론아세테이트)와 비교 평가하였다. 환자들은 상동재조합복구 유전자 경로에 포함된 15개 유전자 중 하나에 변이가 있고 이전에 거세 저항성 전립선암 또는 전이성 전립선암의 치료를 목적으로 새로운 호르몬 치료제 사용 후 진행한 이력이 필요하였다. 모든 환자는 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 유사체를 지속하거나 양쪽 고환 절제술을 받았다.

환자는 HRR 유전자 변이 상태에 따라 두 집단으로 나누었다. BRCA1, BRCA2 또는 ATM에 변이가 있는 환자는 A집단에 무작위배정 되었고 HRR 경로의 다른 12 유전자(BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D or RAD54L) 중 변이가 있는 환자는 B집단에 무작위배정 되었다.

이 시험은 387명을 무작위배정(2:1 무작위배정 : 올라파립 군 256명, 대조군 131명) 했으며, A집단은 245명(올라파립 군 162명, 대조군 83명) B집단은 142명(올라파립 군 92명, 대조군 48명)이었다. 이전의 택산 사용과 측정

가능한 질병의 증거로 충화 하였다. 치료는 질병이 진행될 때까지 계속되었다. 대조군에 무작위 배정된 환자들은 방사선학적 BICR 진행이 확정되면 올라파립으로 전환할 수 있는 선택이 주어졌다.

시험의 일차 평가변수는 A집단에서 RECIST 1.1(연조직)과 PCWG3(뼈)을 이용하여 BICR에 의해 결정된 방사선학적 무진행생존(rPFS)이다. 주요 이차 평가변수는 BICR에 의해 확인된 객관적 반응률(ORR), BICR에 의한 rPFS, 통증 진행까지의 시간(TTPP) 및 전체 생존(OS)을 포함한다.

이 시험은 A집단 중 BRCA 유전자 변이가 있는 환자에서 대조약 대비 올라파립에서 BICR 평가 rPFS 및 올라파립 대 비교군에 대한 최종 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. ATM 변이가 있는 환자도 A집단에서 무작위배정 되었지만, 해당 환자 하위 집단에서는 궁정적인 유익성-위험성이 확인되지 않았다.

표 8 PROfound 시험에서 BRCA 변이 환자의 주요 유효성 결과 요약

	올라파립 300 mg bd (N=102)	연구자 선택 새로운 호르몬 치료제 (N=58)
rPFS(BICR)^{a,b,c}		
사건 수: 총 환자 수 (%)	62/102 (61) ^c	51/58 (88) ^c
기간의 중앙값(개월) (95% CI) [개월]	9.8 (7.6, 11.3)	3.0 (1.8, 3.6)
HR (95% CI) ^c		0.22 (0.15, 0.32)
P 값 (양측)		<0.0001
OS^{a,c}		
사건 수: 총 환자 수 (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
기간의 중앙값(개월) (95% CI)	20.1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)
HR (95% CI)		0.63 (0.42, 0.95)
P 값 (양측)		<0.01
확인된 ORR(BICR)		
객관적 반응자 수: 베이스라인에 측정가능한 질병을 가진 총 환자 수(%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds 비 (95% CI)		NC (NC, NC)

^a 다중성 조절되지 않음.

^b rPFS 성숙도 71%

^c HR 및 CI는 이전의 탁산 사용과 측정가능한 질병으로 조정된 콕스 비례 위험도 모델을 이용하여 계산되었다.

bd 1일 2회; BICR 맹검 독립 중앙 검토; CI 신뢰 구간; HR 위험비; ORR 객관적 반응률; OS 전체 생존; rPFS 방사선학적 무진행 생존.

그림 8 BRCA 변이 환자: rPFS의 Kaplan-Meier plot(BICR)

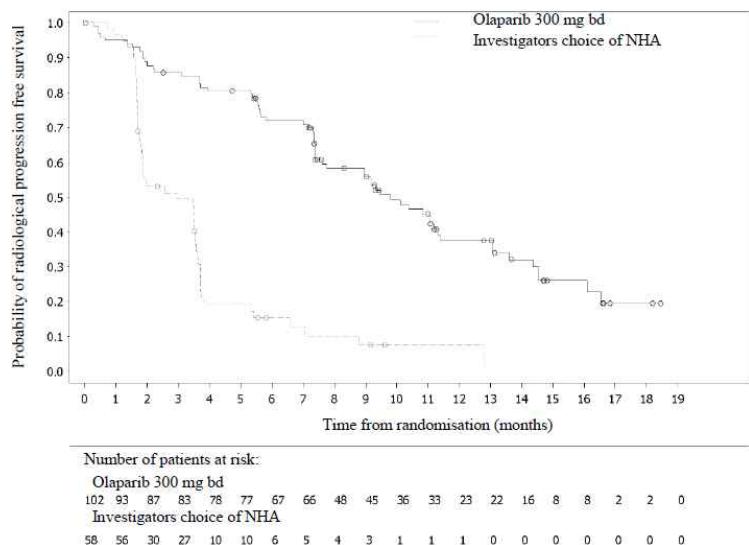
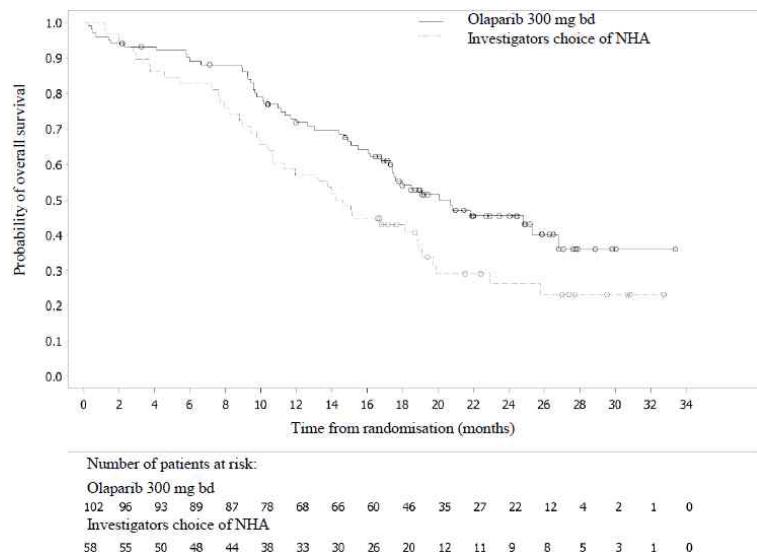


그림 9 BRCA 변이 환자: OS의 Kaplan-Meier plot



QT 간격에 대한 영향

1일 2회 300mg으로 올라파리p 반복 투여 후 심장 재분극에 대한 올라파리p의 임상적으로 관련된 영향은 없다 (QT 간격에 대한 영향으로 평가함).

4) 전임상 안전성 정보

돌연변이 성

올라파리p은 돌연변이 유발 가능성은 나타나지 않았지만, 생체 외 포유류 세포에서 염색체 이상 유발 (clastogenic)이 나타났다. 랜드에 경구 투여하였을 때, 올라파리p은 골수에서 소핵을 유도하였다. 이러한 염색체 변이원성은 올라파리p의 일차 약리학과 일치하며, 인간에서 유전독성 가능성을 시사했다.

반복 투여 독성

랫드와 개를 대상으로 한 최대 6개월 동안의 반복 독성 시험에서, 올라파립을 매일 경구 투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 두 종 모두에서 독성에 대한 주요 일차 표적 기관은 골수였고, 이와 관련하여 말초 혈액학적 지표들의 변화를 동반하였다. 이러한 결과는 임상에서 나타난 것보다 낮은 노출에서 발생하였고, 투여 중단 4주 이내에 거의 회복되었다. 인간 골수 세포를 사용하는 시험에서도 올라파립에 대한 직접적인 노출로 체외(ex vivo) 시험에서 골수 세포에 독성을 나타낼 수 있음을 보여주었다.

생식 독성

올라파립은 수컷 랫드의 수태력에 영향이 없었다. 랫드 암컷 수태력 시험에서, 교미능력과 수태력에는 영향이 없었으나, 일부 동물에서 연장된 발정기가 관찰되었다. 이 시험에서 배태자 생존은 감소하였다. 랫드 배태자 발달 시험에서, 올라파립은 유의한 모체 독성을 유도하지 않는 용량 수준에서 배태자 생존 감소, 태자 체중 감소, 및 태자 발달 이상을 나타내었다(내장 및 골격 이상, 및 주요 안구 및 척추/늑골 기형 포함).

발암성

올라파립에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 올라파립

1) 등록번호 : 수248-12-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Lonza AG, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland

2) 등록번호 : 수248-11-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Dottikon Exclusive Synthesis AG, Hembrunnstrasse 17,
CH-5605 Dottikon, Switzerland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.03.31.	-		-	-
보완요청 일자	2021.06.02. 2021.09.14.	-	2021.06.02. 2021.09.14.	-	-
보완접수 일자	2021.08.23. 2021.09.24.	-	2021.08.23. 2021.09.24.	-	-
최종처리 일자	2021.10.06.	-		-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

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

면제여부 :

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 난소암 및 유방암 치료제로서 국내 기허가 된 의약품 '린파자정 100mg, 150mg(올라파립)'의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임
- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함
- 제출된 임상시험 중 [D081FC00001]은 1차 백금 기반 화학요법에서 질병이 진행되지 않은 gBRCA 돌연변이 전이성 체장암 환자에 대한 Olaparib 유지 단독 요법의 제 III상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 올라파립은 질병 진행 또는 사망의 위험이 감소하고 rPFS 중앙값이 올라파립으로 치료받은 환자에서 위약으로 치료받은 환자에 비해 3.6개월 더 길어진 것(각각 7.4개월 대 3.8개월)을 동반하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료 유익성을 확인함
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨
- 제출된 임상시험 중 [D081DC00007]은 상동성 재조합 복구 유전자 돌연변이가 존재하고 신약 호르몬 제제의 이전 치료에 실패한, 전이성 거세 저항성 전립선암 남성 환자를 대상으로 Olaparib의 유효성과 안전성을 Enzalutamide 또는 Abiraterone Acetate와 비교하여 평가하기 위한 제 III상, 공개 라벨, 무작위배정 임상시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 올라파립은 BRCA1이나, BRCA2 돌연변이가 있는 mCRPC 환자(코호트 A)에서 질병 진행 또는 사망의 위험이 감소하고 rPFS 중앙값이 올라파립으로 치료받은 환자에서 대조약(아비라테론 아세트산 또는 엔잘루타마이드)으로 치료받은 환자에 비해 6.8개월 더 길어진 것(각각 9.8개월 대 3.0개월)을 동반하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료 유익성을 확인함
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 2015년 08월 05일 린파자캡슐 50밀리그램은 2차 이상의 백금기반요법에 반응한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암 환자의 단독 유지요법으로서 국내 수입품목허가
- 2019년 10월 29일 린파자정 100, 150밀리그램이 별도의 난소암 및 유방암 적응증으로서 수입품목허가 (별도의 임상 3상, 린파자캡슐과 생체이용률은 상이)

1.2. 기원 및 개발경위

- 올라파립은 PARP 저해제로서 세계 최초로 품목허가를 득한 항암제임
- PARP (polyadenosine 5'-diphosphoribose polymerisation)은 망가진 DNA 가닥을 수리하는 효소임. 동 효소를 저해할 경우 건강한 세포는 다양한 방법으로 DNA를 복구하나, 돌연변이가 발생한 암세포의 경우 다른 복구 방법을 상실하여 민감하게 반응하여 세포사멸이 유도됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전이성 췌장암 (회사 제출자료)
 - 췌장암은 생명을 위협하는 질환이며 서구에서 암 사망의 선도적 원인 중 하나임. 췌장암의 예후가 불량한 것은 (진단을 받은 환자의 ~90%가 질환으로 사망) 질병이 늦게 드러나고 진단 시 병기가 늦기 때문임(국소 진행성 또는 전이성)
 - 전이성 췌장암 환자에서 이용 가능한 치료 옵션은 제한적이며, 백금 기반 화학요법이 일차 요법으로 사용됨. 전이성 질환의 초기 치료에 선호되는 2가지 요법은 5-플루오로우라실(5-fluorouracil, 5-FU), 이리노테칸, 류코보린(leucovorin, LV) 및 옥살리플라틴 병용요법(FOLFIRINOX) 또는 쟈시타빈과 nab-파클리탁셀의 병용요법임 (Ducreux et al 2015, NCCN 2019). 쟈시타빈 단일요법 또는 카페시타빈 또는 얼로티닙과의 병용요법 또한 일차 치료 설정에 사용될 수 있음(Sohal et al 2018)
 - 이들 중 가장 적극적인 화학요법과 관련된 생존 중앙값이 약 1년임. 추가로, 병용 백금 기반 화학요법은 독성 악화와 관련이 있으며, 이에 따라 투여용량 조절 또는 치료 중단을 필요로 하며, 이는 질병 진행까지 사용될 수 없음을 의미함. 몇몇 이차 요법이 이용 가능하나 마찬가지로 이들 치료도 보통 정도의 유익성을 제공하고 독성 악화와 관련이 있음. 따라서, 화학요법 사용 결과를 개선할 수 있으며 수용 가능한 안전성/내약성 프로파일을 갖는 제제에 대하여 충족되지 않은 수요가 있음
- 전이성 거세 저항성 전립선암 (회사 제출자료)
 - 전이성 거세 저항성 전립선암(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRCC)이 있는 상동성 재조합 수복 유전자 돌연변이(HRR mutated, HRRm) 환자의 경우, 이용 가능한 정밀 의료가 없고 이들 환자는 비선별 집단에 비해 예후가 불량한 것으로 나타났음. 아비라테론 아세테이트 및 엔잘루타미드와 같은 새로운 호르몬 제제(new hormonal agent, NHA)가 mCRPC 환자에 대한 일차 요법에 선호되는 선택임
 - 그러나 mCRPC 환자가 NHA에 실패하게 되면 탁산을 이용하거나 다른 NHA로 전환하는 것과 같은 승인된 이차 치료 옵션의 유익성이 크게 감소하는 것으로 보이며 명확한 단일 치료 표준이 존재하지 않음. 게다가,

과민 반응 및 호중구 감소증/호중구 감소성 사망과 같은 독성이 탁산 치료와 관련됨. 현재 이용 가능한 치료를 고려할 때, 전체 생존(overall survival, OS) 또는 건강 관련 삶의 질(health-related quality of life, HRQoL)을 저하시키지 않으면서 내약성이 있고, 장기 사용에 적절하고, 투여에 편리하고, 방사선학적 무진행 생존 (radiological progression-free survival, rPFS)을 유의하게 연장시키고, 증상 진행을 지연시키는 효과적인 치료 옵션에 대하여 고도의 미충족 임상적 수요가 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병, 폐렴, 배태자 독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음
- '허가규정' 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 공증자료 제출 (미국 및 유럽 제출자료 공증, 2020.11.13.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 2편 (3상 2편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 2편으로,
 - gBRCA 돌연변이 전이성 췌장암 환자에 대한 임상 3상인 D081FC00001(POLO)은 1차 유효성 평가변수로서 위약 대비 수정된 RECIST 1.1을 사용한 BICR에 의한 무진행 생존(PFS)을 확인함
 - 상동성 재조합 복구 유전자 돌연변이가 존재하고 신약 호르몬 제제의 이전 치료에 실패한, 전이성 거세 저항성 전립선암 남성 환자에 대한 임상 3상인 D081DC00007(PROfound)은 1차 유효성 평가변수로서 활성 대조약 대비 방사선학적 무진행 생존 기간(rPFS)을 확인함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- D081FC00001(POLO)
 - 1차 백금 기반 화학요법에서 질병이 진행되지 않은 gBRCA 돌연변이 전이성 췌장암 환자에 대한 Olaparib 유지 단독 요법의 제 III상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[D081FC00001(POLO)] A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-Based Chemotherapy								
3상 001 최초 등록 '14.12.16. (일차 분석을 위한 자료 마감 (DCO) ('19.1.15.) (addendum Final OS DCO '20.7.21.)	D081FC00 일차 백금 기반 화학요법을 완료한 후에 질병이 진행되지 않은 gBRCA 변이 (m) 전이성 췌장선암 환자에서 동 약물의 단독요법에 대한 효과 및 안전성을 평가	최소 16주간 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 진행되지 않은 gBRCA 변이 (m) 전이성 췌장선암 환자에서 동 약물의 단독요법에 대한 효과 및 안전성을 평가	무작위 배정, 이중 등록 167명, 154명 무작위 배정 -시험군: 92명 중 투여 90명 -위약군: 62명 중 투여 61명 <Baseline> -OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, DCR, BoR 등	총 3315명 경구투여 중앙값: 7.5개월, 300mg -시험약 : 7.5개월, 3.7개월 -대조약 : 위약 -위약군: 투여 90명 -OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, DCR, BoR 등	1일 2회, 경구투여 -시험군 : 7.5개월, 3.7개월 -대조군 : 위약 -위약군: 투여 90명 -OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, DCR, BoR 등	투여 -시험군 : 7.5개월, 3.7개월 -대조군 : 위약 -위약군: 투여 90명 -OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, DCR, BoR 등	1차 평가변수 • 유효성 -DCO(2019년 1월 15일) 시점에 104 PFS 사건(67.5% 완성도) 발생 -PFS 중앙값은 올라파립에서 7.4개월 vs 위약에서 3.8개월 -HR 0.53 (95% CI 0.35-0.82, P=0.0038) • 안전성 -전체 올라파립군 87명(95.6%) 환자 및 위약군의 56명(93.3%) 환자가 이상반응(AE)을 보고 -올라파립군에서 가장 흔한 AE (≥20% 환자에서 보고됨)는 피로, 오심, 복통, 설사, 빈혈, 식욕 감소, 변비	2차 평가변수 • 유효성 -OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, DCR, BoR 등

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				-150명 중 BRCA1 30.0%, BRCA2 69.3%, 2가지 동시 변이 0.7%			<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 -안전성 및 내약성 등 	<ul style="list-style-type: none"> -위약군에서 가장 흔한 AE ($\geq 20\%$ 환자에서 보고됨)는 피로, 복통, 오심 -위약군보다 올라파립군에서 $\geq 5\%$ 잣은 빈도로 보고된 대부분의 사건은 올라파립에 대한 약물이상반응으로 알려져 있음(빈혈, 무력증, 기침, 식욕감소, 설사, 미각이상, 호흡곤란, 피로, 오심, 혈소판 수 감소, 발진) -CTCAE ≥ 3등급인 AE는 올라파립군 환자의 39.6%, 위약군 환자의 23.3%에서 보고됨. 환자의 $\geq 5\%$에서 보고된 유일한 CTCAE ≥ 3등급 AE는 빈혈임 -투여 중 발생하고 사망 결과를 초래한 AE는 없었음

<시험설계>

- 스크리닝 및 위약 도입기 4~6주 → 치료기(배경 약물 + 올라파립 300mg* 또는 위약 BID, 3:2 배정) → 30일 추적관찰 (*독성이 관찰되는 경우 250mg BID 및 200mg BID 까지 2단계 감량 가능)

<선정기준>

- 18세 이상 성인
- 전이성 질병에 대한 최초 (initial) 항암화학요법을 받고 있으며 치료 도중 질병 진행의 증거가 없는 조직학적 또는 세포학적으로 확진된 췌장선암 환자
- gBRCA1 또는 gBRCA2에서 유해하거나 유해성이 의심되는 문서화 된 돌연변이가 있는 경우
- 전이성 췌장암에 대한 1차 백금-기반 (시스플라틴, 카보플라틴 또는 옥살리플라틴) 용법으로 치료를 받고 있고, 최소 16주 이상 연속하여 백금 제제 치료를 받고 있으며, 시험자가 판단할 때 질병 진행의 증거가 없는 환자

<제외기준>

- 유해하지 않은 것으로 여겨지는 gBRCA1 및/또는 gBRCA2 돌연변이가 있는 환자
- 전이성 췌장암에 대한 1차 백금 기반 항암화학요법을 시작한 시점부터 무작위 배정 시점까지의 기간에 종양이 진행한 환자
- PARP 억제제 (Olaparib 포함) 치료를 받은 경험이 있는 환자
- 골수이형성 증후군/급성 골수 백혈병이 있는 환자

<1차 평가변수>

• 유효성(우월성)

- (일차 목적) PFS (무작위 배정 시점부터 환자가 무작위 배정된 치료를 중단하거나 질병 진행 전 또는 다른 항암 요법을 받았는지 여부와 상관없이 수정된 RECIST 1.1에 따른 객관적인 방사선학적 질병 진행일 또는 (질병 진행 없이 모든 원인에 의한) 사망일까지의 시간)

* 객관적 진행은 이전 최소 합과 비교할 때 표적 병변의 직경 합이 20% 이상 증가하고 >5 mm 넘게 절대 증가하거나, 또는 전체 비-표적 병변 평가에서 진행하거나 새로운 병변이 나타난 경우로 정의

<2차 평가변수>

• 유효성(우월성)

1) (OS) 무작위 배정일부터 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간

2) (PFS2) 무작위 배정일부터 일차 변수 PFS에 사용된 사건 이후 진행일 또는 사망일 중에서 가장 빠른

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		날까지의 시간으로, 객관적인 방사선학적 진행, 증상적 진행 또는 사망 중 어느 것이든 관련될 수 있음 3) (TFST) 무작위 배정일부터 임상시험 치료 중단 후 첫 후속 요법 시작일 또는 사망일 중 더 빠른 날까지의 시간 4) (TSST) 무작위 배정일부터 임상시험 치료 중단 후 두 번째 후속 요법 시작일 또는 사망일 중 더 빠른 날까지의 시간 5) (TDT) 무작위 배정일부터 임상시험 치료 중단일 또는 사망일 중 더 빠른 날까지의 시간 6) (DCR) 확인된 방문 반응이 적어도 1 회 이상 CR 또는 PR 이거나 또는 질병 진행의 증거가 나오기 전에 최소한 16 주 (즉, 17 주 ±1 주) 동안 SD 가 증명된 환자의 비율 7) (BoR) 임상시험 동안 환자가 보였던 최고 반응 (완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정적 질병 (SD), 질병의 증거 없음 (NED; 질병이 존재하지 않는 베이스라인 상태에서 임상시험에 참여한 환자만 적용됨), 질병의 진행 (PD) 및 평가 불가능 (NE). 단 무작위 배정 후 ≤ 17 주 (즉, 16 주±1주) 이내에 사망이 발생했다면 진행 (PD) 범주에 BoR을 배정하고, 평가 가능한 RECIST 평가 없이 사망한 환자가 무작위 배정 후 >17 주 (즉, 16 주 ±1주)가 지난 후 사망했다면 평가 불가능 (NE) 범주에 BoR을 배정함						

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	3) (TFST) 무작위 배정일부터 임상시험 치료 중단 후 첫 후속 요법 시작일 또는 사망일 중 더 빠른 날까지의 시간 (in addendum) → 시험군이 위약군 대비 추가적인 항암요법을 지연하는 경향이 확인							
	4) (TSST) 무작위 배정일부터 임상시험 치료 중단 후 두 번째 후속 요법 시작일 또는 사망일 중 더 빠른 날까지의 시간 (in addendum) → 시험군이 위약군 대비 추가적인 항암요법을 지연하는 경향이 확인							
	5) (TDT) 무작위 배정일부터 임상시험 치료 중단일 또는 사망일 중 더 빠른 날까지의 시간 (in addendum) → 시험군이 위약군 대비 임상시험 치료 중단 또는 사망을 지연하는 경향이 확인							
	6) (DCR) 확인된 방문 반응이 적어도 1회 이상 CR 또는 PR 이거나 또는 질병 진행의 증거가 나오기 전에 최소한 16주 (즉, 17주 ± 1주) 동안 SD가 증명된 환자의 비율 → BICR 자료에 기반하였을 때, 올라파립군 (53.3%)에서 위약군 (37.1%)에 비해 더 큰 비율의 환자가 무작위 배정 이후 16주째에 질병 통제가 확인됨							
	7) (BoR) 임상시험 동안 환자가 보였던 최고 반응 → 임상시험 동안 환자의 최고 반응 (CR/PR)의 비율은 시험군에서 18명 (19.6%), 위약군에서 6명 (9.7%)이었으며, 위약군에서는 1명도 CR 반응을 보고한 적 없음							
	8) (EORTC QLQ-C30) 삶의 질 개선 (in addendum) → 환자의 삶의 질 개선에서 임상적으로 의미있는 차이 (10점 이상)는 관찰되지 않았음							
	• 안전성 평가 개요							
	- 전체 노출 중앙값은 시험군 229.0일 (7.5개월), 위약군 113.0일 (3.7개월) (in addendum)							
	- 시간에 따른 1일 투여량 → 12개월 이상까지 관찰할 때 투여량은 전반적으로 잘 유지되었음							
	- 이상반응 평가 (FAS 분석) → 위약군 대비 시험군에서 더욱 높은 비율로 3등급 이상의 AE, 중대한 이상반응 (SAE), 중단으로 이어진 이상반응 (DAE), 투여 일시 중지로 이어진 AE 및 용량 감량으로 이어진 AE를 보고하였음							
	- 가장 흔한 AE (양쪽 군의 환자 10% 이상에서 보고) → 안전성 및 내약성 소견 및 결론은 POLO와 기존의 정제의 이상반응 프로파일과 유의적 차이가 없음							
	- 3등급 이상의 이상반응 → POLO에서 올라파립군 (48.9%)에서 위약군 (24.6%)에 비해 더 높은 백분율의 환자가 CTCAE 등급 3 이상의 AE를 보고함. 올라파립 치료에 대해 보고된 가장 흔한 CTCAE 등급 3 이상의 AE는 빈혈 (12.2 [단일 선호 용어{PT}]), 피로 (5.6%), 그리고 호중구 감소증 (4.4%)임							
	• 주요 관심 대상 이상반응							
	1) 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병: 동 임상시험에서 관찰되지 않음							
	2) 새로운 원발성 악성종양: 투약기간 및 중단 후 30일 추적기간 동안 시험군 및 위약군에서 새로운 원발성 악성종양 사건은 관찰되지 않음. 30일의 추적기간 이후 위약군에서 2명 (직장암, 난소암)이 새로운 원발성 악성종양을 보고하였음							
	3) 간질성 폐렴: 시험군에서 2명의 환자가 간질성 폐렴 AE를 보고하였으나 경증 (등급 1 및 2)으로 치료 중단 없이 해결되었음							
	• 사망							
	- DCO 기준 총 108건의 사망이 보고, 시험군 61명 (66.3%)와 위약군 47명 (75.8%)가 해당됨. 대부분의 사망은 질병의 진행으로 인하였음							
	- 1명의 환자에서 30일의 추적 기간 중 십이지장 천공 AE에 의한 사망이 발생하였으나, 해당 환자는 시험에 참여							

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		이전에 십이지장 천공 과거력이 있었으며 약물에 의한 AE가 아닌 것으로 판단됨						

- D081DC00007(Profound)

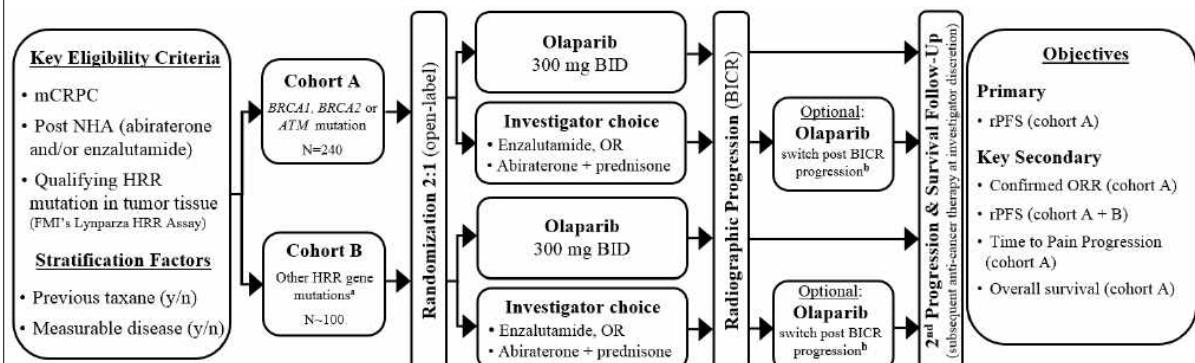
- 상동성 재조합 복구 유전자 돌연변이가 존재하고 신약 호르몬 제제의 이전 치료에 실패한, 전이성 거세 저항성 전립선암 남성 환자를 대상으로 Olaparib (Lynparza™)의 유효성과 안전성을 Enzalutamide 또는 Abiraterone Acetate와 비교하여 평가하기 위한 제 III상, 공개 라벨, 무작위 배정 임상시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	------------	------	-----	-------	--------------	----------	------	----

[D081DC0007(PRofound)] A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	(총 12개)						PSA50 반응, PFS2 등 -코호트 B에서 rPFS, ORR, 통증 악화 및 OS -코호트 A+B에서 ORR, SSRE 발생 시간, DoR, PSA50 반응, PFS2, OS 등 • 안전성 -안전성 및 내약성 등	≥3등급 AE (올라파립 투여 환자의 21.5% vs NHA 투여 환자의 5.4%) -시험 투여 중단을 초래한 가장 흔한 AE(환자의 ≥5%에서 보고됨)는 빈혈임

<시험설계>



^a Cohort B HRR genes include *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

^b Subjects randomized to investigator choice arm will be given the opportunity to begin treatment with open-label olaparib (300 mg bid) only after objective radiographic progression by blinded independent central reader (BICR). No intervening systemic anti-cancer therapy following discontinuation of randomized treatment will be permitted. Subjects may continue on olaparib as long as they show clinical benefit as judged by the investigator.

<선정기준>

- 18세 이상 성인 남성
- 전립선암으로 조직학적 확진을 받은 환자
- 전이성 전립선암 및/또는 CRPC의 치료제로서 이전의 신약 호르몬 제제 (예: 아비라테론 아세트산 및/또는 엔잘루타마이드) 투여에도 질병이 진행한 환자
- 골 스캔 또는 CT/MRI 스캔으로 입증된 전이 병변이 하나 이상인 전이 상태로 정의되는 전이성 거세 저항성 전립선암의 현재 증거가 있으며 엔잘루타마이드 또는 아비라테론 아세트산을 이용한 치료 대상인 환자
- 무작위 배정 이전 28일 이내에 혈청 테스토스테론 수치 ≤ 50 ng/dL (≤ 1.75 nmol/L)
- 이전에 거세 수술을 받은 적이 없는 환자는 현재 LHRH 동위체 (효능제 또는 길항제)를 현재 투여하고 있고 시험 치료 기간 내내 투여를 지속
- Lynparza HRR 분석으로 종양 조직에 적합한 HRR 돌연변이가 존재함이 확인된 환자

<제외기준>

- PARP 억제제 (Olaparib 포함) 치료를 받은 경험이 있는 환자
- 골수이형성 증후군/급성 골수 백혈병이 있는 환자

<1차 평가변수>

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								<p>7) (DOR) 코호트 A+B → 올라파립군에서 반응자 30명의 반응 지속 중앙값은 5.88개월 (대조군은 반응자 3명)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 안전성 평가 개요 - 전체 노출 중앙값은 시험군 227.0일 (7.6개월), 대조군 119.5일 (4.0개월) - 투여 중단을 반영한 노출 중앙값은 시험군 214.5일 (7.15개월), 대조군 119.0일 (4.0개월)로 전체 노출과 유사함 - 시험군 및 대조군 모두에서 투여 중지 및 용량 조절의 가장 큰 원인은 AEs 발생이었음 - 시간에 따른 누적 노출량 → DCO 시점에서 각각 61.7% (158/256명), 20.3% (52/256명), 3.9% (10/256명)의 환자가 6개월, 12개월, 18개월 동안 올라파립을 투여 - 이상반응 평가 (FAS 분석) → 대조군 대비 시험군에서 더욱 높은 비율로 3등급 이상의 AE, 중대한 이상반응 (SAE), 중단으로 이어진 이상반응 (DAE), 투여 일시중지로 이어진 AE 및 용량 감량으로 이어진 AE를 보고하였음 - 가장 흔한 AE (양쪽 군의 환자 10% 이상에서 보고) → 안전성 및 내약성 소견 및 결론은 PROfound와 기존의 정제의 이상반응 프로파일과 유의적 차이가 없음 → 말초 부종 발생 (올라파립 투여 환자의 12.5% vs NHA 투여 환자의 7.7%)의 불균형 (5% 이상)이 확인 → 말초 부종은 이전 임상시험에서 관찰된 바 없는 AE이나, 모두 등급 1 또는 2에 해당하는 이상반응이었으며, 노출 보정 사건율은 투여군 간에 유사하여 기저 질병에 의한 것으로 판단할 수 있음 - 3등급 이상의 이상반응 → PROfound에서 올라파립군 (50.8%)에서 대조군 (37.7%)에 비해 더 높은 백분율의 환자가 CTCAE 등급 3 이상의 AE를 보고함. 올라파립 치료에 대해 보고된 가장 흔한 CTCAE 등급 3 이상의 AE는 빈혈 (21.5%[단일 선호 용어{PT}]) 증가였음 → 노출 기간 보정 후 빈도: 각각 62.24 (1000 환자/년당) 및 17.88 (1000 환자/년당) (약 3배 이상 차이) → 올라파립군 환자 2명 및 NHA군 환자 1명에서는 치료가 일시중지, 1건의 AE는 올라파립의 중단으로 이어졌음. 올라파립군 환자 2명 (0.8%)에서 발생한 폐 색전증에 대해 시험자는 인과관계가 있는 것으로 보고했음. 11명 중 8명은 용량 변경 없이 올라파립을 지속하였음. 올라파립군의 경우 환자 4명에서는 회복되지 않은 것으로 보고되었고, NHA군 환자 1명은 회복된 것으로 보고되었음 • 주요 관심 대상 이상반응 <ol style="list-style-type: none"> 1) 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병: 동 임상시험에서 관찰되지 않음 2) 새로운 원발성 악성종양: 투약기간 및 중단 후 30일 추적기간 동안 시험군 및 대조군에서 새로운 원발성 악성종양 사건은 올라파립군에서 1건 (0.4%의 환자) 보고된 것에 비해 시험자가 선택한 NHA군에서 2건 (1.5%의 환자) 보고 (올라파립 단일요법에 대한 더 대규모의 모든 용량 통합에서, 새로운 원발성 악성종양에 대해 추정된 누적 발생률은 1.3%) 3) 간질성 폐렴: 폐장염 증례는 올라파립 투여 환자에서 5건 보고되고 시험자가 선택한 NHA 투여 환자에서 2건 보고하였으나 경증-중등증으로 치료 중단 없이 해결되었음 • 사망 <ul style="list-style-type: none"> - DCO 기준 총 160건의 사망이 보고, 올라파립 투여 환자의 37.9% (97/256명) 및 시험자가 선택한 NHA 투여 환자의 48.1% (63/131명). 보고된 사망의 대다수는 시험 대상 질병에 기인한 것이었음 • 이상반응으로 인한 중단 <ul style="list-style-type: none"> - 올라파립 투여 환자의 18.0% (46/256명) 및 시험자가 선택한 NHA 투여 환자의 8.5% (11/130명)에서 보고 - 시험 치료의 중단을 초래한 가장 흔한 AE (환자의 ≥5%에서 보고)는 빈혈이었고 (18명[7.0%]) 다른 모든 사건은 ≤ 2.0%의 환자에서 발생함 • 투여 중지 또는 용량 감량을 초래한 이상반응 <ul style="list-style-type: none"> - 시험자가 선택한 NHA군 (18.5%)과 비교하여 올라파립군 (44.9%)에서 더 높은 비율의 환자로부터 보고되었음. 올라파립군에서 투여 중지를 초래한 가장 흔한 AE (≥5%의 환자에서 보고)는 빈혈 (25.0%)과 혈소판 감소증

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	(5.5%)	- 투여 중지를 초래한 AE는 PROfound와 정제 통합에서 비슷한 빈도로 보고 (환자의 39.7%)						

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- D081FC00001(POLO)
 - 올라파립은 질병 진행 또는 사망의 위험이 감소하고 PFS 중앙값이 올라파립으로 치료받은 환자에서 위약으로 치료받은 환자에 비해 3.6개월 더 길어진 것(각각 7.4개월 대 3.8개월)을 동반하여 PFS (blinded independent central review, BICR에 따름)가 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료 유익성을 확인함. KM 추정치에 기반하였을 때, 통계적으로 유의한 PFS HR은 올라파립군에서 12개월 (33.7%), 18개월 (27.6%) 및 24개월 (22.1%)째 여전히 생존하였고 무진행이었던 환자의 백분율이 위약군에서의 각각 14.5%, 9.6% 및 9.6%와 비교하여 임상적으로 의미 있게 증가한 것으로 판단됨
- D081DC00007(PROfound)
 - 코호트 A에서, 올라파립은 방사선학적 질병 진행 또는 사망의 위험이 66% 감소하고 (HR=0.34; 95% CI 0.25, 0.47; p<0.0001) 시험자가 선택한 NHA 투여 환자에 비해 올라파립 투여 환자에서 rPFS 중앙값이 3.8개월 더 길며 (각각 3.55개월 vs 7.39개월) 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 rPFS (BICR에 따름) 개선을 제공하는 치료적 유익성을 확인함. KM 분석에 따르면 무진행 환자의 비율은 아래와 같이 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 의미있게 증가함 (HR=0.34; 95% CI 0.25, 0.47: p<0.0001)
 - 코호트 A에서 rPFS 하위그룹 분석 결과, 변이 유전자 종류(single mutation only)에 따른 경향성이 확인되었으며, 코호트 A 중 ATM 변이의 경우 위약 대비 치료적 유익성이 관찰되지 않았음. 또한 코호트 A 중 BRCA 변이만을 분석한 결과 통계적 우월성이 증가함(rPFS 6.8개월 연장, OS 5.7개월 연장). 코호트 B는 시험군에 유리한 경향성은 관찰되었으나, 대조군 대비 통계적 우월성이 확인되지 않았으며(rPFS 1.51개월 연장, OS 2.59개월 연장) 코호트 B는 확증적 평가를 위하여 계획되지 않았으므로 유효성 평가에 대한 검정력을 갖지 않는 탐색적 평가 결과로 고려해야 함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- D081FC00001(POLO)

- 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치함
 - 피로, 구역, 설사, 복통, 빈혈, 식욕 감소 및 변비를 비롯하여 올라파립의 유지요법에서 가장 흔한 AE는 대체로 중증도에서 경증 또는 중등증이었고 중대하지 않았으며 치료 중단으로 이어지지 않았음
 - 소수의 환자가 AE로 인해 시험 치료를 중단하였음(각각 올라파립군의 환자 중 5.5%, 위약군의 환자 중 1.7%)
 - 올라파립으로 치료받은 환자 2명 이상에서 보고되었고 올라파립의 중단으로 이어진 유일한 AE는 피로였음
 - 치료 중 AE로 인해 사망한 환자는 관찰되지 않음
 - 시험군에서 주요 관심 대상 이상반응의 유의적인 증가는 관찰되지 않음

- D081DC00007(PRofound)

- 가장 흔한 사건($\geq 20\%$)인 빈혈, 오심, 식욕 저하, 피로, 설사를 포함하여 올라파립 치료 시에 보고된 AE가 영구 중단을 초래한 경우는 드물었으며, 시험자가 선택한 NHA군에서, 가장 흔한 AE($\geq 20\%$ 의 환자에서 보고)는 피로였음
 - 두 군 간에 빈혈 및 오심 AE에 대한 발생률 차이가 가장 커짐 (빈혈은 시험군 46.1% vs 대조군 15.4%, 오심은 시험군 41.4% vs 대조군 19.2%). 대부분 오심 AE가 CTCAE ≤ 2 등급)(올라파립 투여 환자 3명[1.2%]만이 CTCAE 3등급 오심 AE), 빈혈의 경우 절반 이상은 CTCAE ≤ 2 등급, CTCAE ≥ 3 등급에 해당하는 빈혈 AE는 시험군 21.5% vs 대조군 5.4%였음. 빈혈 및 오심은 기존의 동 약물의 임상시험에서 매우 흔하게 보고된 AE로서 이와 같은 경향은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하다고 판단됨
 - 대조군 대비 올라파립군에서 빈번하게 발생했던 다른 AE는 기침, 이상미각, 호흡곤란, 피로, 호중구 감소증, 혈소판 감소증 및 구토로서 AE 모두 올라파립에 대해 알려진 ADR임
 - 대조군 대비 올라파립군에서 주요 관심 대상 이상반응의 유의적인 증가는 관찰되지 않았으며, 올라파립의 다른 임상시험에서의 발생률과 유사한 정도로 현재의 위해성 관리계획을 통해 관리 가능할 것으로 판단됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의 의견

- D081FC00001(POLO)

- 1차 백금 기반 화학요법에서 질병이 진행되지 않은 gBRCA 돌연변이 전이성 체장암 환자에 대한 Olaparib 유지 단독 요법의 제 III상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 올라파립은 질병 진행 또는 사망의 위험이 감소하고

PFS 중앙값이 올라파립으로 치료받은 환자에서 위약으로 치료받은 환자에 비해 3.6개월 더 길어진 것 (각각 7.4개월 대 3.8개월)을 동반하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료 유익성을 확인함

- 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨
- D081DC00007(POfound)
 - 상동성 재조합 복구 유전자 돌연변이가 존재하고 신약 호르몬 제제의 이전 치료에 실패한, 전이성 거세 저항성 전립선암 남성 환자를 대상으로 Olaparib의 유효성과 안전성을 Enzalutamide 또는 Abiraterone Acetate와 비교하여 평가하기 위한 제 III상, 공개 라벨, 무작위배정 임상시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 올라파립은 BRCA1이나, BRCA2 돌연변이가 있는 mCRPC 환자 (코호트 A)에서 질병 진행 또는 사망의 위험이 감소하고 rPFS 중앙값이 올라파립으로 치료받은 환자에서 대조약 (아비라테론 아세트산 또는 엔잘루타마이드)으로 치료받은 환자에 비해 6.8개월 더 길어진 것 (각각 9.8개월 대 3.0개월)을 동반하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료 유익성을 확인함
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 올라파립의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	(변경)허가일	2021.10.06.
제품명	린파자정 100, 150밀리그램 (올라파립)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V4.0, 2021.03.24.
주성분 및 함량	1정(414mg)중 올라파립 100.0mg 1정(618mg)중 올라파립 150.0mg		
효능·효과		<p>난소암</p> <p>단독요법</p> <ul style="list-style-type: none">1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독유지요법 <p>베바시주맙 병용요법</p> <ul style="list-style-type: none">1차 백금 기반 항암화학요법과 베바시주맙 병용투여 요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 상동재조합결핍(HRD) 양성(BRCA변이 또는 유전체 불안정성으로 정의)인 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 병용 유지 요법	
유방암		이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.	
췌장암		1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주간 받은 후 진행하지 않은 gBRCA 변이 전이성 췌장암 성인 환자의 유지 요법	
전립선암		이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료	

안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서 ·환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·새로운 원발성 악성종양 ·폐렴 ·캡슐과 정제의 이중 사용 가능성과 관련된 투약 오류로 인한 과량투여 또는 과소투여 가능성 ·배태자 생존 및 이상 발달에 미치는 영향	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서 ·환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-