안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2013년 12월 19일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	접수번호: 20130057491 접수일자: 2013.04.05.
③ 제 품 명	아바스틴주 (베바시주맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 ml 중 베바시주맙(별규) 25 밀리그램		
⑥ 성 상	투명하고 무색 또는 연한 갈색액이 든 바이알		
⑦ 신청효능·효과	● 전이성 직결장암 - 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 직결장암 치료 ● 전이성 유방암 - 전이성 유방암 환자에 1차요법제로 파클리탁셀과 병용투여 ● 비소세포폐암 - 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차요법제로 platinum계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여 ● 진행성 또는 전이성 신세포암 - 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여 ● 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종 ● 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 - 진행성 (FIGO stages IIIB, IIIC 및 IV) 상피성 난소암, 난관암 또는 원		

	발성 복막암 환자에게 front-line 요법제로 카보플라틴과 파클리탁셀 화학요법에 병용투여 - 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 약물을 투여한 적이 없는 Platinum-sensitive 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발에 카보플라틴·젬시타빈 화학요법과 병용투여
⑧ 신청용법·용량	● 전이성 직결장암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5mg/kg 또는 10mg/kg을 IV infusion으로 투여하거나 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5mg/kg 또는 15mg/kg을 IV infusion으로 투여한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. 이전에 이 약을 투여했던 환자는 첫 번째 질병 진행 이후 이 약 투여를 지속할 수 있다. ● 전이성 유방암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 IV infusion으로 투여한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 비소세포폐암 이 약은 최대 6주기 동안까지 platinum계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 함께 투여되며 이후부터 질병의 진행이 있을 때까지는 이 약 단독으로 투여를 계속한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5mg/kg 또는 15mg/kg를 IV infusion으로 투여한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 진행성 또는 전이성 신세포암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10mg/kg을 IV infusion으로 투여한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10mg/kg을 IV infusion으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. ● 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 -Front-line 요법: 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법의 제2주기부터 시작하여 제6주기까지 함께 투여하며, 이후에는 이 약

	단독 투여하는 용법으로 최대 15개월까지 또는 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다(더 빨리 도달하는 시점을 기준으로). 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 IV infusion으로 투여한다. -재발성 질환 요법: 이 약은 카보플라틴과 젬시타빈을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-10주기까지 투여하며, 이후에는 이 약 단독으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 IV infusion으로 투여 한다. ● 일반적 주의사항 항암제 사용경험이 있는 전문의의 지도하에 투여하여야 한다. 처음에는 90분에 걸쳐 IV infusion으로 투여하여야 한다. 만약 첫 투여에서 내약성이 우수하면, 두 번째 infusion은 60분에 걸쳐 실시할 수 있다. 만약 60분간의 투여 시 내약성이 우수하다면, 이후에는 30분에 걸쳐 infusion으로 투여할 수 있다. 이 약을 급속정맥주입(intravenous bolus or push)으로 투여해서는 안 된다. 사용상의 주의사항 중 11. 적용상의 주의사항의 투여용 점적 주입용액의 조제를 참고하여 조제하며, 이 약과 포도당 용액을 혼합하거나 같이 투여해서는 안 된다. 이 약 투여 시 용량감소는 권장되지 않는다. 만약 필요하다면, 이 약 투여를 중단하거나 일시적으로 중지하여야 한다(사용상의 주의사항 1.경고항 참고). ● 특수 환자군 - 신장애 및 간장애 환자 : 이러한 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 연구된 바 없다. - 소아 및 청소년 : 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 안전성 및 유효성에 관한 자료가 부족하여 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다. - 고령환자 : 어떠한 용량 조절도 필요하지 않다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	종양 내 혈관신생과 연관된 VEGF와 결합하여 VEGF가 VEGF 수용체와 결합하는 것을 차단함으로써 종양 내 혈관 신생 억제, 종양세포 증식 억제, 종양의 전이·진행 억제
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2007.09.12

⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항 - 아바스틴주(베바시주맙), 한국로슈

□ 효능·효과

● 전이성 직결장암

- 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 직결장암 치료. 1차 요법에서 이 약이 포함된 항암 요법을 투여한 후 진행된 전이성 직결장암 환자에게 2차 요법제로 이 약을 투여하고자 할 경우는 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법과 병용투여

● 전이성 유방암

- 전이성 유방암 환자에 1차요법제로 파클리탁셀과 병용투여

● 비소세포폐암

- 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여

● 진행성 또는 전이성 신세포암

- 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여

● 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종

● 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암

- 진행성 (FIGO stages IIIB, IIIC 및 IV) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에게 front-line 요법제로 카보플라틴과 파클리탁셀 화학요법에 병용투여
- 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여한 적이 없으면서 백금계 약물에 감수성이 있는 (Platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 카보플라틴·젬시타빈 화학요법과 병용투여

□ 용법·용량

● 전이성 직결장암

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 10 mg/kg을 점적정맥주입(IV infusion)하거나 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

1차 요법으로 이 약이 포함된 항암요법 투여 시 질병이 진행된 환자는 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 이 약을 투여한다. 이 때 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg을 투여한다.

● 전이성 유방암

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

● 비소세포폐암

이 약은 최대 6주기 동안까지 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 함께 투여되며 이후부터 질병의 진행이 있을 때까지는 이 약 단독으로 투여를 계속한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg를 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

● 진행성 또는 전이성 신세포암

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

● 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다.

● 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암

-Front-line 요법: 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법의 제2주기부터 시작하여 제6주기까지 함께 투여하며, 이후에는 이 약 단독 투여하는 용법으로 최대 15개월까지 또는 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다(더 빨리 도달하는 시점을 기준으로). 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다.

-재발성 질환 치료 요법: 이 약은 카보플라틴과 젬시타빈을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-10주기까지 투여하며, 이후에는 이 약 단독으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다.

● 일반적 주의사항

항암제 사용경험이 있는 전문의의 지도하에 투여하여야 한다.

처음에는 90분에 걸쳐 점적정맥주입하여야 한다. 만약 첫 투여에서 내약성이 우수하면, 두 번째 주입은 60분에 걸쳐 실시할 수 있다. 만약 60분간의 투여 시 내약성이 우수하다면, 이후에는 30분에 걸쳐 주입할 수 있다.

이 약을 급속정맥주입(intravenous bolus or push)으로 투여해서는 안 된다.

사용상의 주의사항 중 11. 적용상의 주의사항의 투여용 점적 주입용액의 조제를 참고하여 조제하며, 이 약과 포도당 용액을 혼합하거나 같이 투여해서는 안 된다.

이 약 투여 시 용량감소는 권장되지 않는다. 만약 필요하다면, 이 약 투여를 중단하거나 일시적으로 중지하여야 한다(사용상의 주의사항 1.경고항 참고).

● 특수 환자군

- 신장애 및 간장애 환자 : 이러한 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 연구된 바 없다.

- 소아 및 청소년 : 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 안전성 및 유효성에 관한 자료가 부족하여 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다.
- 고령환자 : 어떠한 용량 조절도 필요하지 않다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 위장관계 천공

이 약 투여 시 위장관계와 담낭 천공 발생위험이 증가될 수 있다. 전이성 직결장암환자에서 복부내 염증반응은 위장관계 천공의 위험인자가 될 수 있으므로 이러한 환자에 투여 시 주의가 필요하다. 위장관계 천공이 발생한 환자의 경우 이 약 투여를 영구 중단하여야 한다.

2) 누공

이 약을 투여한 환자에서 누공발생 위험이 증가될 수 있다. 기관식도누공이나 4등급 누공의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다. 현재, 기타 다른 누공을 가진 환자에서 이 약 투여 지속에 대한 정보는 제한적이다. 위장관계에서 비롯되지 않은 내루의 경우, 이 약 투여 중단을 고려하여야 한다.

3) 상처 치유관련 합병증

이 약은 상처치유 과정에 유해한 영향을 미칠 수 있다. 따라서 중대한 수술 후 최소 28일 동안 또는 수술부위가 완전히 치유될 때까지 이 약 투여를 시작하지 않는다. 이 약 투여 중 상처치유 관련 합병증이 발생한 경우 상처가 치유될 때까지 투여를 중단한다. 선택적 수술에 대해서도 이 약 투여를 중단하여야 한다. 치명적인 사례를 포함한 괴사근막염이 이 약을 투여한 환자에서 드물게 보고되었다. 일반적으로 상처치유관련 합병증, 위장관계 천공, 또는 누공형성 이후 발생하였다. 괴사근막염이 발생한 환자는 이 약 투여를 중단하고, 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 고혈압

이 약을 투여한 환자에서 고혈압 발생률이 증가되었다. 임상시험의 안전성 결과는 고혈압 발생률이 용량의존적일 수 있음을 나타낸다. 이 약 투여를 시작하기 전에 기존의 고혈압을 적절히 조절하여야 한다. 투여 시작 시 조절되지 않은 고혈압을 가진 환자에서 이 약의 효과에 대한 정보는 없다. 대개 이 약 투여 중에는 혈압을 모니터하는 것이 권장된다. 대부분의 고혈압은 환자 개별상태에 따른 표준 항고혈압치료제로 잘 조절되었다. 시스플라틴을 기본으로 하는 화학요법을 받고 있는 고혈압 환자에 이뇨제를 투여하지 않는다. 고혈압 위기나 고혈압성 뇌병증이 나타난 환자 또는 고혈압치료제로 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자의 경우 이 약 투여를 영구히 중단한다.

5) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)

드물게 이 약을 투여한 환자에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군과 동일한 징후 및 증상이 나타났다는 보고가 있었다. 가역적 후두부 뇌병증 증후군은 희귀한 신경계 장애로 다음의 징후 및 증상으로 나타날 수 있다; 발작, 두통, 의식변화, 시각장애 또는 피질맹(고혈압의 여부와 상관없이). PRES의 정확한 진단을 위해 뇌영상(가급적 MRI)을 촬영한다. PRES가 나타난 환자의 경우 이 약 투여를 중단하고 고혈압 등을 포함한 특정 증상의 치료를 시작한다. 이전에 PRES를 경험한 환자에 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려져 있지 않다.

6) 단백뇨

고혈압 병력이 있는 환자에 이 약 투여 시 단백뇨 발생위험이 증가될 수 있다. 1등급 단백뇨의 경우 용량과 연관이 있음을 암시하는 증거가 있다. 이 약 투여 시작 전 및 투여 중에 뇨분석 dipstick에 의한 단백뇨 모니터링이 권장된다. 4등급 단백뇨(신증후군)가 나타난 환자의 경우 치료를 영구 중단하여야 한다.

7) 동맥 혈전색전증

5개의 무작위 임상시험에서 화학요법단독군에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 환자에서 뇌혈관사고(CVA), 일과성 허혈성 발작(TIA) 및 심근경색 등 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률이 더 높게 나타났다. 65세 이상의 연령, 당뇨병이나 동맥 혈전색전성 이상반응의 병력은 치료 중에 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생위험증가와 연관될 수 있으므로 이러한 환자에 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다. 동맥 혈전색전성 이상반응이 나타난 환자에서 이 약 투여를 영구 중단하여야 한다.

8) 정맥 혈전색전증

이 약 투여 시 폐색전증 등의 정맥 혈전색전성 이상반응이 발생할 위험이 있다. 생명을 위협하는(4등급) 폐색전증 등의 혈전색전성 이상반응이 나타난 환자는 이 약 투여를 중단하여야 한다. 3등급 이하의 혈전색전증환자에 대해서는 세심한 모니터링이 필요하다.

9) 출혈

영상 진단(Imaging Procedure)이나 징후/증상을 근거로 할 때, 대개 치료되지 않은 중추신경계전이 환자는 이 약의 임상시험에서 제외되었다. 따라서 이러한 환자에서 중추신경계 출혈의 위험성은 무작위 임상시험에서 전향적으로 평가될 수 없었다. 중추신경계 출혈의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터하고 두 개내 출혈이 발생할 경우 이 약 투여를 중단한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 출혈, 특히 종양관련 출혈 위험이 증가될 수 있다. 이 약 투여 중에 3등급 또는 4등급의 출혈이 나타난 환자의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

선천성 출혈 소인이 있는 환자, 후천성 응고병 환자, 이 약 투여 시작 전에 혈전색전증 치료를 위해 항응고제 전용량을 복용했던 환자의 경우 임상시험에서 제외되기 때문에 이러한 환자에서 이 약의 안전성 양상에 대한 정보는 없다. 따라서 이러한 환자에 이 약 투여 개시 시 주의를 기울여야 한다. 그러나 이 약 투여 중 정맥 혈전증이 나타난 환자에서는 이 약과 와파린 전용량을 동시 투여 시에도 3등급 이상인 출혈의 위험이 증가되지 않는 것으로 나타났다.

10) 울혈성 심부전

울혈성 심부전과 일치하는 이상반응들이 임상시험에서 보고되었다. 그 정도는 무증후성 좌심박출율 저하에서부터 치료나 입원이 필요한 증후성 울혈성심부전까지 다양하였다. 울혈성 심부전을 경험한 환자의 대부분은 전이성 유방암 환자이었으며 이전에 안트라싸이클린을 투여 받은 적이 있거나 이전에 좌측 흉부에 방사선을 조사받았거나 심장관상동맥질환 또는 심장독성약물 병용과 같은 기타 울혈성 심부전 위험인자를 지니고 있었다. 임상적으로 유의한 심혈관계 질환 또는 울혈성 심부전의 병력이 있는 환자에 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.

11) 폐출혈/객혈

비소세포폐암환자에 이 약 투여시 중대하고 어떤 경우에는 치명적인 폐출혈/객혈이 나타날 수 있다. 최근에 폐출혈/객혈(적혈구 2.5 ml초과)을 경험한 환자에 이 약을 투여하지 않는다.

12) 호중구감소증 및 감염

화학요법 단독군에 비해 이 약과 일부 골수독성화학요법을 병용한 환자에서 중증의 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 또는 중증의 호중구감소증(일부 치명적인 사례도 포함)이 동반되거나/동반되지 않는 감염 발생률 증가가 나타났다. 이는 주로 비소세포폐암과 전이성유방암에서 백금계 약물이나 탁산계 약물과의 병용요법에서 나타났다.

13) 과민반응, 점적주입반응

환자에서 점적주입/과민반응 발생위험이 있을 수 있다. 다른 치료용 인체화 단클론항체 점적주입시에서와 같이 이 약 투여 중 및 투여 후 환자에 대한 면밀한 관찰이 권장된다. 이러한 반응이 발생하면 주입을 중단하고 적절한 의학적 처치를 실시하여야 한다. 전신적인 전처리 약물요법이 필요하지는 않다.

14) 턱의 골괴사증

턱의 골괴사증 위험인자로 확인된 비스포스포네이트 제제의 정맥 투여를 받았던 이력이 있는 환자가 이 약을 투여 받거나 또는 이 약과 비스포스포네이트 제제를 정맥으로 병용 투여 받은 환자에게서 드물게 턱의 골괴사증 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 정맥 투여용 비스포스포네이트 제제를 동시에 또는 순차적으로 투여할 경우 주의를 기울여야 한다.

또한 침습적 치과 치료도 턱의 골 괴사의 위험인자로 확인되었다. 그러므로 이 약의 투여 전에 치과 검사 및 적절한 치과적 예방 조치를 고려하는 것이 권장된다.

이와 관련하여 가능하면 정맥 투여용 비스포스포네이트 제제를 투여 받은 경력이 있거나 투여 받고 있는 환자는 침습적인 치과 치료를 삼가야 한다.

15) 눈의 이상

이상 반응은 허가 받지 않은 유리체내사용에서 보고되었다. 이러한 반응으로, 감염성안내염, 무균성안내염과 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염, 망막박리, 망막색소상피열상, 안압상승, 유리체출혈이나 망막출혈과 결막출혈같은 안내출혈이 있었다. 이 중 몇몇 반응들은 중대한 이상반응으로 나타났다.

16) 난소부전

이 약은 여성의 생식능에 손상을 줄 수 있다. 따라서 이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신할 가능성이 있는 여성의 생식능 보존을 위한 논의가 선행 되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자
2) CHO 세포산물이나 기타 재조합 인체 또는 인체화 항체에 과민증인 환자
3) 임산부

3. 이상반응

1) 이 약의 전반적인 안전성은 여러 암종에 이 약을 단독 또는 화학요법과 병용으로 투여한 임상시험의 자료를 근거로 하고 있다. 가장 중대한 이상반응은 다음과 같다.
   - 위장관계 천공
   - 비소세포폐암환자에서 더 흔하게 발생하는 폐출혈/객혈을 포함한 출혈
   - 동맥 혈전색전성 이상반응

   임상시험 전반에 걸쳐 이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 관찰된 이상반응은 고혈압, 피로 또는 무력증, 설사 및 복통이었다. 임상시험 안전성 분석결과는 이 약 투여와 고혈압 및 단백뇨 발생률이 용량-의존적임을 나타낸다.
2) 다음 표는 다양한 암종에서 다른 화학요법과 병용시 이 약과 연관된 이상반응을 나열한 것이다. 이 이상반응들은 주요 임상시험중 최소 1개에서 대조군에 비해 최소 10%(NCI-CTC 1-5등급 이상반응)의 발생률 차이를 보이거나 대조군에 비해 최소 2%(NCI-CTC 3-5등급 이상반응)의 발생률 차이를 보인 것들이다. 이상반응들은 다음과 같은 항목으로 분류되었다;매우 흔함(≥10%) 및 흔함(≥1%-<10%). 기관별로 높은 발생률을 가진 순서로 나열하였으며 각 기관계내에서는 이상반응의 정도가 심한 것부터 나열하였다. 일부 이상반응(예를 들면, 카페시타빈에 의한 수족증후군과 파클리탁셀 또는 옥살리플라틴에 의한 말초 감각 신경병증)은 화학요법에서 흔히 관찰되는 것이나 이 약에 의한 악화를 배제할 수는 없다. 수족증후군의 위험은 이 약과 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicine) 병용 시 악화될 수 있다.

기관	NCI-CTC 3-5등급	모든 등급

	(최소 1개 임상시험에서 시험군간에 2%이상 차이를 보인)		(최소 1개 임상시험에서 시험군간에 10%이상의 차이를 보인)
	매우 흔함	흔함	매우 흔함
감염		패혈증 농양 감염증	
혈액 및 림프계	열성 호중구감소증 백혈구감소증 혈소판감소증 호중구감소증	빈혈	
대사 및 영양		탈수	식욕부진
신경계	말초감각 신경병증	뇌혈관사고 실신 혼미 두통	미각이상 두통 구음장애
눈			눈의 질환 눈물분비 증가
심장		울혈성심부전 심실상성 빈맥	
혈관계	고혈압	혈전색전증(동맥*) 심부 정맥 혈전증 출혈	고혈압
호흡기계		폐색전증 호흡곤란 저산소증 비출혈	호흡곤란 비출혈 비염
위장관계	설사 구역 구토	장관 천공 장폐색증 장관 폐쇄 복통 위장관계 장애 구내염	변비 구내염 직장 출혈 설사
내분비계			난소부전**
피부 및 피하조직		수족증후군	박탈성 피부염 피부건조 피부변색
근골격계		근육약화 근육통 관절통	관절통
신장 및 비뇨기계		단백뇨 요로감염증 감염	단백뇨
전신 및 투여부위	무력증 피로	통증 기면(Lethargy) 점막염증	발열 무력증 통증 점막염증

* 뇌혈관사고, 심근경색, 일과성 허혈성 발작 및 기타 동맥혈전색전성 이상반응등이 pooling됨

** 임상시험 AVF3077s (NSABP C-08)에 참여한 295명의 환자를 근거로 하였다.

3) 기타 중대한 이상반응에 대한 상세한 정보는 다음과 같다

- 위장관계 천공

  이 약은 중대한 위장관계 천공 또는 누공과 연관이 있다. 위장관계 천공은 전이성 유방암이나 비소세포폐암 임상시험에서는 1%미만으로, 전이성 신세포암, 새로이 진단된 교모세포종, 1차 요법으로 치료 받은 난소암 임상시험에서는 최대 2%까지, 전이성 직결장암 임상시험에서 최대 2.7%까지(위장관계 누공 및 농양 포함) 발생한 것으로 보고된 바 있다. 재발성 교모세포종 환자에서도 위장관계 천공이 관찰된 바 있다. 중대한 위장관계 천공의 약 3분의 1은 치명적인 결과를 초래하였으나 이는 이 약을 투여 받은 전체 환자의 0.2%-1%에 해당된다. 발현증상은 복부 X-ray상에 나타난 유리 공기(별다른 치료 없이 해결)에서부터 복부 농양 및 치명적인 결과를 초래하는 장관천공에 이르기까지 형태와 정도가 매우 다양하였다. 몇몇 례에서는 위궤양 질환, 종양괴사, 게실염 또는 화학요법과 연관된 결장염 등에 의한 복부내 농양이 나타났다.

- 누공

  이 약은 사망을 초래할 수 있는 것을 포함한 심각한 누공과 연관이 있다. 임상시험에서, 위장관계 누공은 전이성 직결장암과 난소암에서는 최대 2%까지 발생된 바 있으나 다른 암종에서는 이보다는 덜 흔하게 보고되었다. 여러 암종에 걸쳐 위장관계이외의 신체 다른 부위에서의 누공이 흔하지 않게(0.1%이상 1% 미만) 보고되기도 했다(예를 들면, 기관지늑막루, 비뇨생식루 및 담도누공). 또한, 시판후조사에서도 누공이 보고되었다. 이 이상반응은 이 약 투여 개시후 1주일에서부터 1년 이상까지, 투여 중 다양한 시점에서 보고되었으나 대부분은 투여 첫 6개월 이내에 발생하였다.

- 상처치유

  이 약은 상처치유를 저해할 수 있기 때문에, 28일 이내에 중대한 수술이 있는 환자는 3상 임상시험에서 제외되었다. 전이성 직결장암 임상시험에서, 이 약 투여 전 28-60일에 중대한 수술을 받았던 환자에서 수술 후 출혈이나 상처치유관련 합병증 위험이 증가되지 않았다. 수술시 이 약을 투여 받고 있던 환자에서는 중대한 수술 후 60일 이내 수술후 출혈 또는 상처치유관련 합병증 발생률의 증가가 관찰되었다. 그 발생률은 10%(4/40) 및 20%(3/15)사이에서 다양하였다.

  문합부 합병증을 포함한 중대한 상처치유관련 합병증이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다.

  국소 재발성 및 전이성 유방암 임상시험에서 3-5 등급 상처치유관련 합병증은 이 약을 투여한 군의 최대 1.1%에서 관찰되었으며 대조군의 경우 최대 0.9%에서 관찰되었다.

  난소암 임상시험에서 3-5등급 상처치유관련 합병증은 이 약을 투여한 군의 최대 1.2%에서 관찰되었으며 대조군의 경우 최대 0.1%에서 관찰되었다.

  재발성 교모세포종 임상시험(AVF3708g)에서 수술후 상처치유관련 합병증(개두술부위 열개 및 뇌척수액 유출)의 발생률은 이 약 단독요법군에서 3.6% 및 이 약과 이리노테칸 병용요법군에서 1.3%로 나타났다.

  새롭게 진단된 교모세포종 환자(BO21990)에서 Grade 3-5 수술후 상처치유관련 합병증(개두술 이후 합병증 포함)은 화학요법 및 방사선요법 단독 치료 시 0.7%이었던데 비해 화학요법 및 방사선요법과 이 약 병용 시 1.5%이었다.

- 비중격 천공

  매우 드물게 이 약을 투여한 환자에서 비중격천공이 보고되었다.

- 고혈압

  대조군에 비해 이 약을 투여한 환자에서 고혈압(모든 등급) 발생률이 증가되었다(대조군 최대 14% vs 이 약 투여군 최대 42.1%). 이 약을 투여한 환자에서 3 및 4 등급 고혈압(경구용 항고혈압 약물치료가 필요한)의 발생률은 0.4%-17.9%의 범위이었다. 4등급 고혈압(고혈압위기)은 이 약과 화학요법을 병용한 군

에서 최대 1.0%로 나타난 것에 비해 화학요법 단독군에서는 최대 0.2%까지 발생하였다.
고혈압은 대체로 ACE저해제, 이뇨제 및 칼슘채널차단제등과 같은 경구용 항고혈압제로 적절히 조절되었다. 드물게 이 약 투여 중단이나 입원을 초래하는 경우도 있었다. 매우 드물게 고혈압성 뇌병증이 보고되기도 하였으며 이들 중 일부는 치명적이었다. 이 약과 연관된 고혈압의 위험은 시험시작 시 환자 특징, 기저질환 또는 병용치료법등과는 연관되지 않았다.

- 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)
  난소암 임상시험(AVF4095g, OCEANS)에서 2명의 환자(0.8%)가 PRES로 확진되었다. 어떤 환자는 신경학적 후유증을 경험하기도 했지만 증상은 보통 수일 내에 소멸되거나 개선되었다.
- 단백뇨
  임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 0.7%-38%에서 단백뇨가 보고되었다. 정도에 있어 임상적 무증상, 일시적, 미량 단백뇨에서부터 신증후군까지 다양하였으나 대부분이 1등급이었다. 3등급 단백뇨는 투여한 환자의 최대 8.1%에서 보고되었다. 4등급 단백뇨(신증후군)는 이 약을 투여한 환자의 최대 1.4%에서 나타났다. 임상시험에서 관찰된 단백뇨는 신기능부전과 연관이 없었으며 투여를 영구 중단한 경우도 드물었다. 고혈압 병력이 있는 환자에 이약 투여시 단백뇨 발생 위험이 증가될 수 있다. 1등급 단백뇨가 이 약 투여와 연관이 있음을 암시하는 증거가 있다.
  이 약 투여를 시작하기 전에 단백뇨검사를 실시하는 것이 권장된다. 대부분 임상시험에서, 뇨단백수치가 2 g/24hr이상일 경우 2 g/24hr미만으로 수치가 떨어질 때까지 이 약 투여를 중단하였다.
- 출혈
  적응증 전반에 걸친 임상시험에서 NCI-CTC 3-5등급 출혈이상반응의 전체 발생률은 화학요법 대조군이 최대 2.9%인데 비해 이 약을 투여한 군은 0.4%-6.5%범위이었다. 임상시험에 관찰된 출혈성 이상반응은 대부분이 종양과 연관된 출혈과 경미한 점막출혈(예를 들면, 비출혈)이었다.
- 종양관련 출혈
  중대한 또는 대량 폐출혈/객혈은 주로 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 관찰되었다. 가능한 위험인자로는 편평상피세포조직, 항류마티스/항염증성 약물투여, 항응고제투여, 이전 방사선치료유무, 이 약 투여, 동맥경화증병력, 중심종양위치 및 치료 전이나 치료 중 종양 cavitation이 있다. 이 중 이 약 투여 및 편평상피세포조직인자만 출혈과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다.
  편평상피세포 또는 대부분이 편평상피세포이거나 혼합된 세포조직을 가진 비소세포폐암 환자는 이후 임상시험에서 제외되었으나 조직학적으로 분류되지 않은 종양조직을 가진 환자는 포함되었다.
  편평상피세포조직이 대부분인 환자를 제외한 비소세포폐암 환자에서 모든 등급의 이상반응의 발생율은 화학요법 단독군이 5%인데 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 9%까지 나타났다. 3-5등급 이상반응은 이 약과 화학요법을 병용한 군의 최대 2.3%에서 발생하였으며 화학요법 단독군에서는 1%미만으로 발생하였다. 중대한 또는 대량 폐출혈/객혈은 갑자기 발생하였으며 중대한 폐출혈의 3분의 2는 치명적인 결과를 초래하였다. 직장 출혈 및 혈변을 포함한 위장관계 출혈이 직결장암 환자에서 보고되었으며 종양관련 출혈로 평가되었다.
  또한, 종양관련 출혈은 드물게 다른 종양 및 다른 부위에서도 관찰되었으며 이러한 출혈로는 중추신경계 전이 환자 및 교모세포종(glioblastoma)환자에서의 중추신경계 출혈이 있었다.
  이 약을 투여 받은 치료되지 않은 중추신경계 전이 환자에서 중추신경계 출혈의 발생율은 무작위 임상시험에서 전향적으로 평가되지 않았다. 다양한 종양을 가진 환자들이 포함된 13개 무작위 임상시험의 탐험적 후향 분석에서, 이 약을 투여 받지 않은 환자 96명중 1명(1%)에서 중추신경계 출혈(5등급)이 발생한데 비해, 이 약을 투여 받은 뇌전이 환자의 경우 91명중 3명(3.3%)이 중추신경계 출혈(모두 4등급)을 경험하였다. 치료된 뇌전이 환자를 대상으로 진행한 2개 임상시험(약 800명의 환자가 포함됨)의 중간

안전성 분석 시, 이 약을 투여한 83명에서 2등급 중추신경계 출혈 1 건(1.2%)이 보고되었다.
재발성 교모세포종 환자에서 두개내 출혈이 발생할 수 있다. 임상시험 AVF3708g에서, 이 약 단독요법에서 중추신경계 출혈(1등급)은 2.4%(2/84)로 보고되었으며 이 약과 이리노테칸 병용요법군에서 중추신경계 출혈(1, 2 및 4등급)은 3.8%(3/79)로 보고되었다.
임상시험 전반에 걸쳐, 이 약을 투여한 환자의 최대 50%에서 점막 출혈이 관찰되었다. 가장 흔하게 발생한 것은 NCI-CTC 1등급 비출혈로 5분 이내에 의학적 처치 없이 해결되었으며 치료용량이나 용법에 어떠한 변화도 필요하지 않았다. 임상 안전성 데이터는 경미한 점막 출혈(예, 비출혈)은 용량의존적임을 나타낸다. 또한, 잇몸출혈 및 질 출혈과 같은 기타 다른 부위에서 미미한 점막출혈이 이 보다는 덜 흔하게 보고되기도 했다.

- 동맥 혈전색전증

적응증 전반에 걸쳐, 뇌혈관사고, 심근경색, 일과성 허혈성 발작 및 기타 동맥혈전색전성 이상반응을 포함한 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 이 약을 투여한 군에서 증가되는 것으로 나타났다.
임상시험에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률은 화학요법군에서 최대 1.7%, 이 약 투여군에서 최대 5.0%로 나타났다. 치명적인 결과는 이 약을 투여한 군의 0.8% 및 화학요법군의 0.5%에서 보고되었다. 뇌혈관사고(일과성 허혈성 발작포함)는 화학요법군의 0.5%에 비해 이 약을 투여한 군에서 최대 2.3%까지 보고되었다. 심근경색은 화학요법군 0.7%에 비해 이 약을 투여한 군의 1.4%에서 보고되었다. 전이성 직결장암에 대한 임상시험(AVF2192g)에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 단독군이 5.8%(6/104)인데 비해 이 약 투여군의 경우 11%(11/100)로 나타났다. 재발성 교모세포종에 대한 임상시험(AVF3708g)에서 동맥혈전색전증은 이 약 단독투여군에서 4.8%(4/84)인데 비해 이리노테칸과 이 약 병용투여군에서 6.3%(5/79)이었다.

- 정맥 혈전색전증

임상시험에서 정맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 대조군과 이 약과 화학요법을 병용한 군간에 유사하였다. 정맥 혈전색전성 이상반응으로는 심부 정맥 혈전증, 폐색전증 및 혈전성정맥염이 있다.
적응증 전반에 걸친 임상시험에서, 정맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률은 대조군이 3.2%-15.6%인데 비해 이 약을 투여한 군은 2.8%-17.3%이었다. 화학요법단독군의 최대 4.9%에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 최대 7.8%가 3-5등급 정맥 혈전색전성 이상반응을 보고하였다. 화학요법 단독군에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 정맥 혈전색전성 이상반응의 재발위험이 더 높을 수 있다.
새롭게 진단된 교모세포종 피험자를 대상으로 한 임상시험(BO21990)에서 3-5 등급의 정맥혈전색전증은 화학요법 및 방사선요법 단독군에서 8.1%인데 비해 화학요법 및 방사선 요법과 이 약 병용군에서 7.3%이었다.

- 울혈성 심부전

현재까지 연구된 암관련 모든 임상시험에서 울혈성 심부전이 관찰되었으나 대부분이 전이성 유방암 환자에서 발생되었다. 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g, AVF3693g)에서 3등급 이상인 울혈성 심부전 발생률 증가가 이 약 투여군에서 관찰되었다. 이 약을 투여한 군에서 울혈성 심부전 발생률은 최대 3.5%이며 대조군의 경우 최대 0.9%이었다.
AVF3694g 연구에서 안트라싸이클린과 베바시주맙을 병용 투여 받은 환자 중 3등급 이상인 울혈성 심부전 발생비율이 베바시주맙 투여군과 대조군 모두가 다른 전이성 유방암 임상 시험과 비슷하였다: 안트라싸이클린+베바시주맙:2.9%, 안트라싸이클린+위약:0%. 또한, AVF3694g 연구에서 모든 등급의 울혈성 심부전 발생 비율이 안트라싸이클린+베바시주맙 (6.2%)과 안트라싸이클린+위약 (6.0%)에서 비슷하게 보고되었다.

전이성 유방암 임상시험에서 발생된 심부전의 대부분은 적절한 의학적 처치 후 증상 및/또는 좌심실기능이 향상되었다. 기존에 NYHA II-IV의 울혈성 심부전을 지닌 환자는 이 약의 임상시험에서 제외되기 때문에 이러한 환자군에서의 울혈성 심부전의 위험에 대한 정보는 없다. 이전에 안트라싸이클린에 노출된 적이 있거나 이전에 흉부벽에 방사선을 조사받은 적이 있는 환자에서 울혈성 심부전의 발생위험이 있다 미만형 대형 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 리툭시맙/사이클로포스파마이드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손(R-CHOP) + 베바시주맙 병용 요법과 리툭시맙/사이클로포스파마이드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손(R-CHOP) 투여를 비교 한 3상 임상시험에서 독소루비신 누적 용량 300 mg/m2 이상인 환자에게 베바시주맙을 투여 했을 때 울혈성 심부전 발생률 증가가 관찰 되었다. 두 투여군 모두에서 이전 독소루비신 요법에 비해 높은 비율로 울혈성심부전이 발생 했지만, 베바시주맙+R-CHOP 투여군에서 더 높은 비율로 발생 하였다.

- 실험실적 검사치의 이상

  호중구수 감소, 백혈구수 감소 및 뇨단백검출은 이 약과 연관이 있을 수 있다. 임상시험에서 전반에 걸쳐 대조군에 비해 이 약 투여군에서 2%이상 더 높은 발생율을 가진 3 및 4등급 실험실적 이상은 다음과 같다: 과혈당증, 헤모글로빈감소, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 백혈구수감소, 프로트롬빈시간 및 정상화비율(Normalized Ratio) 증가.

- 과민증, 점적주입반응

  일부 임상시험에서 아나필락시스 및 아나필락시스성 반응은 화학요법 단독군에 비해 이약과 화학요법을 병용한 환자에서 더 자주 보고되었다. 이 약의 일부 임상시험에서 이러한 이상반응이 흔하게 발생하였다 (이 약 투여군에서 최대 5%까지)

- 난소부전

  3개월 이상의 무월경, FSH level ≥30 mIU/mL, 혈청 β-HCG 음성으로 정의 되는 난소부전이 보고되었다. 새로운 난소부전 사례가 베바시주맙 투여 그룹에서 더 빈번하게 보고되었다. 이 약 투여 중단 후, 환자는 난소기능을 회복 하였다. 베바시주맙 투여가 생식능에 미치는 장기적 영향은 알려지지 않았다.

- 시판후 보고된 이상반응

기관	이상반응(빈도)
신경계	고혈압성 뇌병증(매우 드물게) 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군(드물게)
혈관계	임상적으로 단백뇨로 발현된 신장 혈전성 미세혈관병증(빈도 알려지지 않음)
호흡기계	비중격천공(빈도 알려지지 않음) 폐고혈압(빈도 알려지지 않음) 발성장애(흔함)
위장관계	위장관 궤양(빈도 알려지지 않음)
간담도	담낭 천공(빈도 알려지지 않음)
면역계	과민증, 점적주입반응(빈도 알려지지 않음);아래 증상동반가능성이 있음: 호흡곤란/숨이 참, 홍조/발적/발진, 저혈압이나 고혈압, 산소탈포화, 흉통, 경직 및 구역/구토
눈의 이상 (허가받지 않은 유리체내 사용에서 보고됨)	감염성 안내염[4](어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음)(빈도 알려지지 않음); 무균성 안내염, 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염[1,5](어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음);망막박리(빈도 알려지지 않음); 망막색소상피열상(빈도 알려지지 않음);안압상승(빈도 알려지지 않음);유리체 출혈이나 망막 출혈과

	같은 안내 출혈(빈도 알려지지 않음);결막출혈(빈도 알려지지 않음) 습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 아바스틴 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 관찰 연구[1]에서 아바스틴의 안구 내 염증이 높게 보고되었으며 (adjusted HR: 1.82; 99% CI: 1.20, 2.76) (1년에 100명에서 0.46례로 발생; 대조약- 1년에 100명당 0.26례 발생), 백내장 수술 위험도 더 높게 나타났다 (adjusted HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (1년에 100명에서 6.33례로 발생; 대조약- 1년에 100명당 5.64례 발생). 이 약을 혼합/조제[5]하고 보관하고 취급하는데 있어, 다양한 검증되지 않은 방법의 결과로, 여러 환자에게 영향을 미치는 중대한 안구 이상반응이 보고되었다.
전신 이상반응 (허가받지 않은 유리체내주사에 의한 보고)	습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 아바스틴 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 관찰 연구[1]에서 아바스틴의 출혈성 뇌졸중 위험이 높게 보고되었으며 (adjusted HR: 1.57; 99% CI: 1.04, 2.37) (1년에 100명에서 0.41례로 발생; 대조약- 1년에 100명당 0.26례 발생), 사망률도 더 높았다 (adjusted HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (1년에 100명에서 6.03례로 발생; 대조약- 1년에 100명당 5.51례 발생). 두 번째 관찰연구에서도 모든 원인에 의한 사망률에 대해 비슷한 결과를 보였다[2]. 습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 아바스틴 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 무작위 대조 연구에서[3] 아바스틴의 중대한 전신 증상에 대한 유해 사례가 증가 하였으며, 대부분은 입원치료를 요하였다 (adjusted risk ratio 1.29; 95% CI: 1.01, 1.66) (아바스틴: 24.1%; 대조약 19.0%).
근골격계 이상	주로 이전에 비스포스포네이트 정맥 투여를 받은 적이 있거나 이 약과 비스포스포네이트를 정맥으로 병용 투여 받은 환자에서 턱의 골괴사증이 관찰되었다.
감염 및 감염증	괴사근막염, 일반적으로 상처치유관련 합병증, 위장관계 천공 또는 누공형성 이후 발생(드물게)

[1] Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file

[2] Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-1279

[3] CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673

[4] 뇌수막염을 초래하는 안구외로 확장된 감염이 1건 보고되었음

[5] 정맥내 투여의 항암화학약물을 혼합/조제한 후 실명에 이르게 하는 심각한 눈 염증 군을 포함

4. 일반적 주의

1) 점적주입관련 반응 : 임상시험에서, 이 약 첫번째 투여시 점적 주입관련 반응은 흔하지 않았으며(<3%) 중증 이상반응은 환자의 0.2%에서 발생하였다. 임상시험 및 시판후 조사에서 보고된 주입관련 이상반응으로는 고혈압, 신경계 징후 및 증상과 연관된 고혈압위기, 천명, 산소불포화, 3등급 과민반응, 흉통, 두통, 경직 및 발한이 있다. 재투여에 대한 정보는 충분하지 않다. 중증 점적주입관련 반응을 나타내는 환

자에는 이 약 점적주입을 중단하여야 하고 적절한 의학적 치료를 실시한다. 중증 점적주입관련 반응을 경험한 후 이 약을 안전하게 재투여할 수 있는 환자를 식별할 수 있는 가장 적절한 방법에 관한 자료는 없다.

2) 수술 : 중대한 수술후 최소 28일간 이 약 투여를 시작해서는 안된다. 이 약 투여 전에 수술 절개부위가 완전히 치유되어야 한다. 상처 치유를 손상시킬 가능성이 있기 때문에 선택적 수술전에 이 약 투여를 중단하여야 한다. 이 약 마지막 투여와 선택적 수술간에 적정 간격은 알려져 있지 않다. 그러나, 이 약의 반감기가 20일로 추정되므로 적정 간격의 선택시 약물의 반감기를 고려하여야 한다.

3) 심혈관계 질환 : 만약 전년도에 임상적으로 유의한 심혈관계 질환을 경험한 환자는 이 약의 임상시험에서 제외되었다. 최근에 임상적으로 유의한 심혈관계 질환의 병력이 없었던 환자를 대상으로 한 5 개의 무작위, 위약-대조 임상시험의 탐험적 분석 결과, 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생율, 치명적 혈전색전성 이상반응 발생률 및 심혈관계 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 단독군에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 증가되었다.

4) 면역원성 : 모든 치료용 단백질제제에서와 같이, 이 약 또한 면역원성의 가능성이 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서 항체 발생률은 낮은 항체농도를 검출할 정도로 시험의 감도가 충분하지 않아서 만족스러울 정도로 측정되지는 않았다. 주로 화학요법과 이 약을 병용 투여한 환자 약 500명의 혈청에 대해 ELISA시험을 실시하였다. 높은 역가의 사람 항-베바시주맙 항체는 검출되지 않았다. 면역원성 자료는 시험의 감수성 및 특이성에 따라 매우 다양하다. 또한, 시험에서 관찰된 항체 양성의 발생률은 샘플취급, 샘플채취 시점, 병용약물 및 기저질환등과 같은 여러 가지 요소에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 다른 제품의 항체 발생율과 이 약의 항체발생율의 비교는 잘못된 결과를 초래할 수 있다.

5) 이전 치료후 진행성 질환인 교모세포종은 객관적반응율 및 6개월 무진행생존율에 대하여 연구되었으며 생존기간에 대한 자료는 제한적이다.

6) 전이성 유방암 환자에 1차요법제로 이 약과 파클리탁셀과 병용요법의 유효성은 무진행생존기간(PFS)를 근거로 하였으며 생존기간(OS)에 대한 평가는 충분히 이루어지지 않았다.

7) 유리체내 투여에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

5. 상호작용

1) 이 약의 약물동태에 대한 항악성종양약물의 영향 : 집단 약물동태 분석결과, 이 약과 병용투여된 화학요법제간에 임상적으로 유의한 어떤 약물동태학적 상호작용도 관찰되지 않았다. 인터페론 알파-2a 또는 기타 화학요법제(IFL, 5-FU/LV, 카보플라틴-파클리탁셀, 카페시타빈,독소루비신 또는 시스플라틴/젬시타빈)와 이 약을 병용투여받은 환자와 이 약을 단독으로 투여받은 환자와 비교시, 이 약의 클리어런스에는 어떠한 통계학적인 유의성이나 임상적으로 연관있는 차이가 관찰되지 않았다.

2) 항악성종양 약물의 약물동태에 대한 이 약의 영향 : 약물 상호작용 시험결과, 이 약은 이리노테칸과 이의 활성형 대사체인 SN38의 약물동태에 어떤 유의한 영향도 미치지 않았다.

전이성 결장직장암 임상시험에서 이 약은 카페시타빈 및 이의 대사체와 옥살리플라틴의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

신세포암 임상시험에서 이 약은 인터페론알파-2a의 약물동태에도 유의한 영향을 미치지 않았다.

3) 비소세포폐암 환자(비편평세포)에서 시스플라틴 및 젬시타빈의 약물동태에 대한 이 약의 영향을 조사하였다. 시험결과 이 약은 시스플라틴의 약물동태에 어떤 유의한 영향도 미치지 않음이 입증되었다. 젬시타빈의 약물동태에 대한 영향은 개체간 높은 다양성과 제한적인 샘플링으로 확실한 결론에 도달하지 못했다.

4) 화학요법(테모졸로마이드), 방사선요법 및 이 약 병용 투여에 대한 안전성 및 유효성을 새롭게 진단된 교

모세포종 환자에 대한 위약대조, 이중맹검, 무작위 대규모 3상 임상시험 BO21990에서 평가하였다. 이 약의 안전성 프로파일은 다른 임상시험에서 확립된 것과 일치하였다. 방사선 요법과 이 약의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 다른 효능효과에서는 확립되지 않았다.

5) 말산 수니티닙과 병용 : 2개의 전이성 신세포암 임상시험에서 이 약(매 2주마다 10 mg/kg씩 투여)과 말산 수니티닙(1일 50 mg)을 병용한 환자 19명중 7명이 미세혈관병성 용혈성 빈혈(Microangiopathic Haemolytic Anaemia, MAHA)을 보고하였다. MAHA는 용혈성 장애로 분열적혈구 증가증, 빈혈 및 혈소판감소증으로 나타날 수 있다. 이외에, 일부 환자에서는 고혈압(고혈압위기 포함), 크레아티닌상승 및 신경계 증상등도 관찰되었다. 이들 모두 가역적인 것으로 이 약과 말산 수니티닙 투여 중단시 회복되었다.

6. 임산부 및 수유부에 대한 투여

1) 임산부 : 임산부에 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물실험에서 기형을 포함한 생식독성이 나타났다. IgG는 태반을 통과하므로 이 약도 태아의 혈관신생을 저해할 것으로 기대된다. 따라서 임신 중에 투여 시 심각한 선천성 결손을 유발할 수 있다. 임신 중에 이 약을 투여하지 않는다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약 투여 중 및 투여 후 6개월까지 효과적인 피임을 실시하여야 한다.

동물을 대상으로 반복투여 한 안전성 시험에서, 암컷 생식능에 대한 이상반응이 나타날 수 있음을 보여주었다. 폐경 전 여성 295명을 대상으로 한 소그룹 임상시험에서 베바시주맙 투여군이 대조군 보다 난소부전의 사례가 더 많이 발생 하였다. 베바시주맙 투여를 중단 하였을 때, 대부분의 환자가 난소의 기능을 회복 하였다. 베바시주맙 투여가 생식능에 미치는 장기적 영향은 알려지지 않았다.

2) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 모체 IgG가 모유로 분비되고 이 약이 유아 성장 및 발달에 유해할 수 있으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단하여야 하며 이 약 마지막 투여후 최소 6개월간은 모유수유를 하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 그러나, mg/kg으로 사람 권장 용량 및 노출보다 적은 용량으로 투여한 개방 성장판을 지닌 어린 원숭이에서 성장판 이형성이 관찰되었다. 성장판 이형성의 발생율 및 정도는 용량의존적이었으며 치료를 종료하자 부분적으로 회복되었다.

8. 고령자에 대한 투여

무작위 임상시험에서, 65세보다 높은 연령은 뇌혈관사고(CVA), 일과성 허혈성 발작(TIAs) 및 심근경색등의 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생위험 증가와 연관이 있었다. 65세이하보다 이 환자군에서 더 높은 발생율을 보인 기타 이상반응으로는 3-4등급 백혈구감소증 및 혈소판감소증, 모든 등급 호중구감소증, 설사, 구역, 두통 및 피로가 있었다. 위장관계 천공, 상처치유 합병증, 고혈압, 단백뇨, 울혈성 심부전 및 출혈등의 기타 이상반응의 경우, 65세이하 환자에 비해 65세보다 높은 연령의 환자에서 그 발생률이 증가되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 이 약 투여중에 매 2주 또는 3주마다 혈압에 대한 모니터링을 실시하여야 한다. 이 약 투여시 고혈압이 발생한 환자는 더 자주 혈압에 대한 모니터링을 실시하여야 한다. 이 약에 의해 고혈압이 발생하거나 또는 이 약에 의해 고혈압이 악화되어 이 약 투여를 중단한 환자는 규칙적으로 계속 혈압을 모니터하여야 한다.

2) 이 약을 투여중인 환자는 연속적인 뇨분석으로 단백뇨의 발생이나 악화에 대해 모니터하여야 한다. 뇨

dipstick으로 2+이상인 환자는 24시간 뇨채취등의 추가 평가를 수행하여야 한다.

10. 과량투여시 주의사항

이 약의 최대 내성 용량은 정해지지 않았다. 사람에서 시험된 최대 용량(20 mg/kg IV)은 16명중 9명에서의 두통 및 16명중 3명에서 중증 두통과 연관이 있었다.

11. 적용상의 주의사항

투여용 점적 주입용액의 조제

이 약은 전문가에 의해 무균상태에서 희석되어야 한다. 환자별로 용법용량에 따라 적정양을 취하여 0.9% 생리식염수로 희석하며 이 때 최종 농도는 1.4-16.5 mg/ml범위 이내가 되도록 하여야 한다. 이 제품은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다. 비경구투여용 제품은 투여 전에 미립자 및 변색여부를 검사하여야 한다.

이 약의 희석된 점적주입용 용액은 2-30℃에서 48시간동안 물리화학적으로 안정하다. 그러나, 미생물학적 측면을 고려하여 희석 후 즉시 사용하여야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있다. 그리고, 검증된 무균조건하에서 희석하지 않은 경우, 대개 2-8℃에서 24시간을 초과하여 보관하지 않는다

이 약과 폴리비닐클로라이드 또는 폴리올레핀 bag간에 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약과 포도당 용액을 혼합시키거나 같이 투여해서는 안된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2-8℃)하여야 한다. 이 때 얼리지 않도록 주의한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 사용전까지 원포장 그대로 보관하여야 한다.

13. 기타

- 26주간 시험에서 개방형 성장판을 지닌 어린 cynomolgus 원숭이에 이 약을 예상된 인체 치료학적 농도보다 낮은 농도로 투여 시 성장판 이형성이 관찰되었다. 제안된 임상적 용량보다 낮은 용량으로 투여한 토끼에서 상처 치유가 저해되었다. 상처 치유에 대한 영향은 완전히 가역적인 것으로 나타났다.
- 이 약의 유전독성 및 발암성을 평가하는 연구는 수행된 바 없다
- 동물의 수태능에 미치는 영향을 평가하는 연구는 수행되지 않았다. 그러나, 동물을 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 생리주기수의 감소뿐만 아니라 난소 및 자궁 중량의 감소, 여포성숙억제 및 황체감소/무황체가 관찰되어 이 약은 암컷 수태능에 대한 유해한 영향은 미칠 것으로 기대된다.
- 토끼에서 이 약은 배자독성 및 최기형성을 유발하는 것으로 나타났다. 관찰된 유해한 영향으로는 모체 및 태자 체중감소, 태자 흡수 증가 및 태자에서의 뚜렷한 전체 및 골격계 기형 발생률 증가가 있다. 이러한 태자에 대한 유해한 영향은 시험된 모든 용량에서 관찰되었으며 가장 낮은 용량으로 투여 시 평균 혈청농도는 매 2주마다 5 mg/kg으로 투여한 사람에서의 평균 혈청농도보다 약 3배정도 더 높은 것에 해당한다.

끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 전이성 직결장암(ML18147)에 대한 임상시험 결과 아바스틴 투여군은 대조군 대비 통계학적으로 유의한 결과를 보였음(1차 평가변수 OS 1.4개월, 2차 평가변수 PFS 1.6개월 연장).
- 백금 민감성 재발 난소암에 대한 임상시험 결과(AVF4095g) 아바스틴 투여군은 1차 평가변수인 PFS에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보여주었음(HR =0.484).
- 제출한 2건의 임상시험을 통해 아바스틴의 신청 적응증과 관련한 임상적 이점에 대한 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 아바스틴(주성분명: 베바시주맙)은 VEGF에 대한 단클론항체로서 전이성 직결장암와 전이성 유방암, 비소세포폐암, 진행성 또는 전이성 신세포암, 난소암에 대한 효능효과를 가지고 있으며 국내에서는 2005.03.09에 희귀의약품으로 허가, 2007.09.12에 희귀 해제되었음.
- 본 신청 건은 전이성 직결장암 및 재발성 난소암에 대하여 적응증을 추가하기 위해 화학요법과 병용하여 아바스틴을 투여했을 때 추가적인 생존/무진행생존(OS/PFS)의 개선을 확인하는 임상시험결과보고서 2건을 제출하였음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 전이성 직결정장암 및 난소암 환자를 대상으로 한 2건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 2건)
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	ML18147	무작위배정, 공개	전이성 직결장암	820	5 mg/kg Q2W 또는 7.5 mg/kg Q3W	1차 평가변수인 OS(overall survival)은 9.8개월 vs 11.2개월로 1.4개월 개선 [HR=0.81(95%CI 0.69, 0.94), p=0.0062)되었고, 2차 평가변수인 Progression Free Survival 또한 4.1개월 vs. 5.7개월(HR=0.68(95%CI 0.59, 0.78), p<0.0001)로 1.6개월로 통계적으로 유의하게 개선되었음. 두 투여군의 이상반응 발생률은 전반적으로 유사
2	3	AVF 4095g	위약대조, 맹검, 무작위배정, 다기관	백금민감성 난소암	484	15 mg/kg Q3W	화학요법 단독보다 임상적으로 의미있고, 통계적으로 유의한 PFS 향상 보임 [HR=0.484(95%CI; 0.388,0.605), p<0.001: 8.4개월 vs. 12.4개월]. 안전성 결과는 베바시주맙 투여군에서 AE 발생율 높았으나, 예측되는 프로파일 이상의 것은 아님.

6.2.1. 검토의견

- 전이성 직결장암 및 난소암 환자에 대해 임상적 유효성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 유럽 및 미국 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 해당사항 없음