의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.12.08.</td><td>접수번호</td><td>20160308320</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아바스틴주(베바시주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록
번호)</td><td colspan="3">베바시주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액 주사
함량 : 1 약 1ml 당 베바시주맙 25밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2007.09.12. (최초허가 : 2005.03.09. -> 제품취하 2007.09.12.)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 국내 2005.03.09.(희귀), 2007.09.12.(희귀해제)
- 미국 2004.02.26.허가
- 유럽 2005.01.12.(2011.12.23. 난소암 추가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 송현, 오일웅, 서수경
(기시) 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 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 1차 요법제로 파클리탁셀과 병용투여
  - 탁산 또는 안트라싸이클린을 포함하는 화학요법이 적절하지 않은 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 카페시타빈과 병용투여. 수술 후 보조요법으로 최근 12개월 내에 탁산과 안트라싸이클린을 투여 받은 환자는 이 약과 카페시타빈을 병용투여하지 않도록 한다.

- 비소세포폐암
  - 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여
  - EGFR 활성 변이가 있는 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법제로 엘로티닙과 병용투여

- 진행성 또는 전이성 신세포암
  - 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차 요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여

- 교모세포종
  - 이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약의 단독투여

- 상피성 난소암, 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

- 백금계 약물에 감수성이 있는(platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 카보플라틴・파클리탁셀 화학요법과 병용투여
- 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여한 적이 없으면서 이전에 2가지 종류 이하의 화학요법을 투여한 환자로서 백금계 약물에 저항성이 있는(platinum-resistance) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 재발 시 파클리탁셀, 토포테칸 또는 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicin)과 병용 투여

● 자궁경부암

- 지속성(persistent), 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 파클리탁셀과 시스플라틴 병용요법 또는 파클리탁셀과 토포테칸 병용요법과 함께 투여

○ 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

-비소세포폐암의 1차 요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여

이 약은 최대 6주기 동안까지 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 함께 투여되며 이후부터 질병의 진행이 있을 때까지는 이 약 단독으로 투

여를 계속한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용 불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

-EGFR 활성 변이가 있는 비소세포폐암의 1차 요법제로 엘로티닙과 병용 투여

엘로티닙과 병용 투여 시 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. 질병의 진행이 있을 때까지 이 약과 엘로티닙 병용투여를 지속하는 것이 권장된다. 엘로티닙에 적절한 환자 선정과 용법용량은 엘로티닙의 허가사항을 참고한다.

● 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.

● 교모세포종

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

● 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암

- Front-line 요법 : 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법의 제2주기부터 시작하여 제6주기까지 함께 투여하며, 이후에는 이 약을 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.

- 백금계 약물에 감수성이 있는 재발성 질환 치료 요법 : 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-8주기까지 투여하거나 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.

- 백금계 약물에 저항성이 있는 재발성 질환 치료 요법 : 이 약은 파클리탁셀, 토포테칸(매주 1회 투여) 또는 페길화 리포좀 독소루비신 중 하나의 약물과 병용 투여한다. 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입한다. 이 약을 토포테칸(매 3주마다 제 1-5일에 투여)과 병용 시에는 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. 질병의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

● 자궁경부암

이 약은 파클리탁셀과 시스플라틴 병용요법 또는 파클리탁셀과 토포테칸 병용요법과 함께 투여 한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행이 있을 때까지 이 약 투여를 지속하는 것이 권장된다.

● 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 : 18세 미만의 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 안전성 및 유효성에 관한 자료가 부족하여 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다.
- 고령 환자 : 어떠한 용량 조절도 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 위장관계 천공 및 누공
이 약 투여 시 위장관계와 담낭 천공 발생위험이 증가될 수 있다. 전이성 직결장암 환자에서 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. 이 약을 투여 받는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자는 질과 위장관계 사이의 누공(위장-질 누공) 발생 위험이 증가할 수 있다.
2) 비위장관계 누공

이 약을 투여 받는 환자에서 누공발생 위험이 증가될 수 있다. 기관식도 누공이나 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 치유 관련 합병증

이 약은 상처 치유 과정에 유해한 영향을 미칠 수 있다. 치명적인 결과를 초래하는 중대한 상처 치유 관련 합병증이 보고되었다. 따라서 중대한 수술 후 최소 28일 동안 또는 수술부위가 완전히 치유될 때까지 이 약 투여를 시작하지 않는다. 이 약 투여 중 상처 치유 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 상처 치유 관련 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 개별 상태에 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 모니터링

이 권장된다. 임상시험에서 화학요법 단독투여 환자와 비교해 이 약과 화학요법을 병용투여한 환자에서 단백뇨 발생률이 높았다. 4등급 단백뇨(신증후군)는 이 약을 투여한 환자의 최대 1.4%에서 나타났다. 신증후군이 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. 이 약을 투여 받는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자는 정맥 혈전색전증의 위험이 증가할 수 있다.

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 좌심박출률 저하에서부터 치료나 입원이 필요한 증후성

울혈성 심부전까지 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

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

12) 호중구감소증 및 감염

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

13) 과민반응, 점적주입반응

환자에서 점적주입/과민반응 발생위험이 있을 수 있다. 다른 치료용 인간화 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 유리체내 사용에서 보고되었다. 이러한 반응으로 감염성안내염, 무균성안내염과 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염, 망막박리, 망막색소상피열상, 안압상승, 유리체출혈이나 망막출혈

과 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 인간화 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
- 비소세포폐암 환자에서 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 임상시험 중 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 기관계 내에서는 이상반응의 정도가 심한 것부터 나열하였다. 일부 이상반응은 화학요법에서 흔히 관찰되는 것이나 화학요법제와 이 약 병용 시 이러한 이상반응이 악화될 수 있다. 예를 들면 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicine) 또는 카페시타빈에 의한 수족증후군(palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), 파클리탁셀 또는 옥살리플라틴에 의한 말초 감각 신경병증, 파클리탁셀에 의한 손발톱 이상 또는 탈모, 엘로티닙에 의한 손발톱주위염이 포함된다.

기관	NCI-CTC 3-5등급	모든 등급

	(최소 1개 임상시험에서 시험군간에 2% 이상 차이를 보인 것)		(최소 1개 임상시험에서 시험군간에 10% 이상의 차이를 보인 것)
	매우 흔함	흔함	매우 흔함
감염		패혈증 농양 연조직염 감염증	손발톱주위염
혈액 및 림프계	발열성 호중구감소증 백혈구감소증 혈소판감소증 호중구감소증	빈혈 림프구감소증	
대사 및 영양		탈수 저나트륨혈증	식욕부진 저마그네슘혈증 저나트륨혈증
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 기침
위장관계	설사 구역 구토 복통	장관 천공 장폐색증 장관 폐쇄 직장질루** 위장관계 장애 구내염 직장통증	변비 구내염 직장 출혈 설사
내분비계			난소부전*
피부 및 피하조직		수족증후군	박탈성 피부염 피부건조 피부변색
근골격계		근육약화 근육통 관절통 요통	관절통
신장 및		단백뇨	단백뇨

비뇨기계		요로감염증 감염	
전신 및 투여부위	무력증 피로	통증 기면(Lethargy) 점막염증	발열 무력증 통증 점막염증
생식계 및 유방		골반통증	
신체검사			체중감소

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

** 직장질루는 위장-질 누공 카테고리에서 가장 흔한 누공이다.

3) 기타 중대한 이상반응에 대한 상세한 정보는 다음과 같다.

● 위장관계 천공 및 누공

이 약은 중대한 위장관계 천공 또는 누공과 연관이 있다. 위장관계 천공은 전이성 유방암이나 비소세포폐암 임상시험에서는 1% 미만으로, 전이성 신세포암, 새로이 진단된 교모세포종, 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.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험(GOG-0240)에서 위장관계 천공(모든 등급)은 이 약을 투여 받은 환자의 3.2%에서 보고되었으며 이 환자들은 모두 이전에 골반 방사선 조사(pelvic radiation)를 받은 적이 있었다.

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 사례에서는 위궤양 질환, 종양괴사, 게실염 또는 화학요법과 연관된 결장염 등에 의한 복부 내 농양이 나타났다.

임상시험에서 모든 등급의 위장관계 누공은 전이성 직결장암과 난소암 환자에서는 최대 2%까지 발생된 바 있으나 다른 암종 환자에서는 이보다는 덜 흔하게 보고되었다.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 위장-질 누공 발생률은 이 약 투여군에서 8.3%, 대조군에서 0.9%이었으며 이 환자들은 모두 이전에 골반 방사선 조사(pelvic radiation)를 받은 적이 있었다. 위장-질 누공이 발생한 환자는 장폐색도 있을 수 있으며 수술적 치료와 전환조루술(diverting ostomies)이 필요할 수 있다.

● 비위장관계 누공

이 약은 사망을 초래하는 사례를 포함한 심각한 누공과 연관이 있다.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험(GOG-0240)에서 이 약을 투여 받은 환자의 1.8%, 대조군 환자의 1.4%에서 비위장관계 질, 방광 또는 여성 생식기 누공이 보고되었다.

여러 암종에 걸쳐 위장관계 이외의 신체 다른 부위에서의 누공이 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만) 보고되기도 했다(예를 들면 기관지늑막루 및 담도 누공). 또한 시판 후 조사에서도 누공이 보고되었다. 이 이상반응은 이 약 투여 개시 후 1주일에서부터 1년 이상까지, 투여 중 다양한 시점에서 보고되었으나 대부분은 투여 첫 6개월 이내에 발생하였다.

● 상처 치유

이 약은 상처 치유를 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 상처 치유 관련 합병증 위험이 증가되지 않았다. 수술 시 이 약을 투여받고 있던 환자에서는 중대한 수술 후 60일 이내 수술 후 출혈 또는 상처 치유 관련 합병증 발생률의 증가가 관찰되었다. 그 발생률은 10%(4/40) 및 20%(3/15)사이에서 다양하였다. 이 약 투여 중에 중대한 상처 치유 관련 합병증이 보고되었고, 이 중 일부는 치명적인 결과를 초래하였다(사망 3례(<0.1%)).

문합부 합병증을 포함한 중대한 상처 치유 관련 합병증이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다.

국소 재발성 및 전이성 유방암 임상시험에서 3-5 등급 상처 치유 관련 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 단독치료 시 1.6%이었던데 비해 화학요법 및 방사선요법과 이 약 병용 시 3.3%이었다.

● 감염

새롭게 진단된 교모세포종 환자에 화학요법 및 방사선요법과 이 약을 병용투여한 위약대조, 이중눈가림, 무작위 다기관 3상 임상시험(BO21990)에서 이 약과 화학요법 및 방사선요법 병용군에서 모든 등급의 감염은 54.4%,

3-5등급의 감염은 12.8%이었던데 비해 화학요법 및 방사선요법 단독군에서 각각 39.1%, 7.8%이었다.

- 비중격 천공

  매우 드물게 이 약을 투여한 환자에서 비중격 천공이 보고되었다.

- 고혈압

  임상시험 JO25567을 제외하고, 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 군에서 최대 1.0%로 나타난 것에 비해 화학요법 단독군에서는 최대 0.2%까지 발생하였다.

  임상시험 JO25567에서 EGFR 활성 변이가 있는 비편평상피세포성 비소세포폐암에 대한 1차 요법제로 이 약과 엘로티닙을 병용 투여한 군 중 모든 등급 고혈압이 77.3%에서 관찰된 것과 비교하여, 엘로티닙 단독 투여군에서는 14.3%로 관찰되었다. 3등급 고혈압은 이 약과 엘로티닙 병용 투여군에서 60.0%, 엘로티닙 단독투여군에서 11.7%였다. 4 또는 5등급 고혈압 사례는 없었다.

  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 시험 시작 시 환자 특징, 기저질환 또는 병용치료법 등과는 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%-54.7%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. 고혈압 병력이 있는 환자에 이 약 투여시 단백뇨 발생 위험이 증가될 수 있다. 1등급 단백뇨가 이 약 투여와 연관이 있음을 암시하는 증거가 있다.

  이 약 투여를 시작하기 전에 단백뇨 검사를 실시하는 것이 권장된다. 대부분 임상시험에서 뇨단백수치가 2 g/24hr 이상일 경우 2 g/24hr 미만으로 수치가 떨어질 때까지 이 약 투여를 중단하였다.

- 출혈

적응증 전반에 걸친 임상시험에서 NCI-CTC 3-5등급 출혈이상반응의 전체 발생률은 화학요법 대조군이 0-4.5%인데 비해 이 약을 투여한 군은 0.4%-6.9%범위이었다. 임상시험에서 관찰된 출혈성 이상반응은 대부분이 종양과 연관된 출혈과 경미한 점막출혈(예를 들면 비출혈)이었다.

● 종양 관련 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 발생률은 화학요법 단독군이 최대 5%인데 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 9.3%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 종양 관련 출혈로 평가되었다.

또한 종양 관련 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 발생률은 무작위 임상시험에서 전향적으로 평가되지 않았다. 다양한 종양을 가진 환자들이 포함된 13개 무작위 임상시험의 탐색적 후향 분석에서 이 약을 투여 받지 않은 환자 96명 중 1명(1%)에서 중추신경계 출혈(5등급)이 발생한데 비해, 이 약을 투여 받은 뇌전이 환자의 경우 91명 중 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 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 질출혈과 같은 기타 다른 부위에서 미미한 점막출혈이 이 보다는 덜 흔하게 보고되기도 했다.

● 동맥 혈전색전증

적응증 전반에 걸쳐 뇌혈관사고, 심근경색, 일과성 허혈성 발작 및 기타 동맥 혈전색전성 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 5.9%로 나타났다. 치명적인 결과는 이 약을 투여한 군의 0.8% 및 화학요법군의 0.5%에서 보고되었다. 뇌혈관사고(일과성 허혈성 발작 포함)는 화학요법군의 최대 0.5%에 비해 이 약을 투여한 군에서 최대 2.7%까지 보고되었다. 심근경색은 화학요법군 최대 0.7%에 비해 이 약을 투여한 군의 최대 1.4%에서 보고되었다. 전이성 직결장암에 대한 임상시험(AVF2192g)에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법단독군이 5.8%(6/104)인데 비해 이 약 투여군의 경우 11%(11/100)로 나타났다. 재발성 교모세포종에 대한 임상시험(AVF3708g)에서 동맥 혈전색전증은 이 약 단독투여군에서 최대 4.8%(4/84)인데 비해 이리노테칸과 이 약 병용투여군에서 최대 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. 화학요법 단독군의 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.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험(GOG-0240)에서 3-5등급의 정맥 혈전색전증은 화학요법 단독군에서 최대 5.4%에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 최대 10.6%이었다.

새롭게 진단된 교모세포종 시험대상자를 대상으로 한 임상시험(BO21990)에서 3-5 등급의 정맥 혈전색전증은 화학요법 및 방사선요법 단독군에서 8.0%인데 비해 화학요법 및 방사선요법과 이 약 병용군에서 7.6%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 발생 비율이 베바시주맙 투여군과 대조군 모두가 다른 전이성 유방암 임상시험과 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/m^2 이상인 환자에게 베바시주맙을 투여 했을 때 울혈성 심부전 발생률 증가가 관찰 되었다. 두 투여군 모두에서 이전 독소루비신 요법에 비해 높은 비율로 울혈성 심부전이 발생했지만 베바시주맙+R-CHOP 투여군에서 더 높은 비율로 발생하였다.

- 실험실적 검사치의 이상

호중구수 감소, 백혈구수 감소 및 요단백 검출은 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, 프로트롬빈 시간 및 정상화비율(Normalized Ratio) 증가. 임상시험에서 이 약 투여와 일시적인 혈청 크레아티닌 상승간 관련성이 증명되었다(기저수치의 1.5-1.9배 범위, 단백뇨가 있는 경우와 없는 경우 모두). 이러한 혈청 크레아티닌 상승은 이 약을 투여한 환자에서 임상적 신장 손상 증상 발생률의 증가와 관련이 없었다.

- 과민증, 점적주입반응

일부 임상시험에서 아나필락시스 및 아나필락시스성 반응은 화학요법 단독군에 비해 이 약과 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 회복하였다. 베바시주맙 투여가 생식능에 미치는 장기적 영향은 알려지지 않았다.

● 시판 후 보고된 이상반응

기관	이상반응(빈도*)
선천성, 가족성, 유전성 이상	이 약 단독 또는 배아독성이 있다고 알려진 화학요법을 병용 투여한 여성에서 태아 기형 사례가 관찰되었다.
신경계	고혈압성 뇌병증(매우 드물게**) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)(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 이 약의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 관찰 연구[1]에서 이 약 투여시 안구내 염증이 높게 보고되었으며(adjusted HR 1.82, 99% CI : 1.20, 2.76/이 약은 1년에 100명 당 0.46례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 0.26례 발생), 백내장 수술 위험도 더 높게 나타났음(adjusted HR 1.11, 99% CI : 1.01, 1.23/이 약은 1년에 100명 당 6.33례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 5.64례 발생). 이 약을 혼합/조제[5]하고 보관하고 취급하는데 있어 다양한 검증되지 않은 방법의 결과로 여러 환자에게 영향을 미치는 중대한 안구 이상반응

	이 보고되었음.
전신 이상반응 (허가받지 않은 유리체내주사에 의한 보고)	습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 이 약의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 관찰 연구[1]에서 이 약 투여시 출혈성 뇌졸중 위험이 높게 보고되었으며(adjusted HR 1.57, 99% CI : 1.04, 2.37/이 약은 1년에 100명 당 0.41례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 0.26례 발생), 사망률도 더 높았다(adjusted HR 1.11, 99% CI : 1.01, 1.23/이 약은 1년에 100명 당 6.03례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 5.51례 발생). 두 번째 관찰연구에서도 모든 원인에 의한 사망률에 대해 비슷한 결과를 보였음[2]. 습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 이 약의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 무작위 대조 연구에서[3] 이 약 투여시 중대한 전신 증상에 대한 유해 사례가 증가 하였으며 대부분은 입원치료가 필요하였음(adjusted risk ratio 1.29, 95% CI : 1.01, 1.66/이 약 24.1%, 대조약 19.0%).
근골격 및 결합조직 이상	주로 이전에 비스포스포네이트 정맥 투여를 받은 적이 있거나 이 약과 비스포스포네이트를 정맥으로 병용 투여 받은 환자에서 턱의 골괴사증이 관찰되었음. 이 약을 투여한 소아환자에서 턱 이외 부위의 골괴사 사례가 관찰되었음[6].
감염 및 감염증	괴사근막염, 일반적으로 상처 치유 관련 합병증, 위장관계 천공 또는 누공형성 이후 발생(드물게)

* 명시된 빈도는 임상시험 자료에 근거함.

[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

[6] 비-자사 임상시험(non-company clinical trials)과 시판 후 조사 중 소아 환자군에서 골괴사가 관찰되었고, CTC 등급이나 보고율이 공개된 자료로부터 이용가능하지 않기에 시판 후 보고된 이상반응 항에 추가되었다.

** 매우 드물게 (<1/10,000)

*** 드물게 (≥1/10,000~<1/1,000)

**** 흔함 (≥1/100~<1/10)

4) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 6년 동안 환자 602명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 68.3%(411명/602명, 1817건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 48.8%(294명/602명, 1096건)이며, 구역 12.0%(72명/602명, 90건), 설사 11.0%(66명/602명, 78건), 식욕부진 10.6%(64명/602명, 85건), 호중구감소증 9.0%(54명/602명, 99건), 말초감각신경병증 7.0%(42명/602명, 58건), 점막염 6.6%(40명/602명, 57건), 구토 6.0%(36명/602건, 46건), 피로 5.8%(35명/602, 39건), 수족 증후군 4.8%, 복통 4.3%, 혈소판감소증 3.5%, 발열, 비출혈 각 3.3%, 신경병증 3.2%, 변비, 전신쇠약 각 2.8%, 무력증 2.3%, 구내염 2.2%, 두통 2.0%, 말초신경병증 각 1.8%, 피부과다색소침착 1.7%, 고혈압, 탈모, 기침 각 1.5%, 근육통, 가려움증 각 1.2%, 백혈구감소증, 적혈구감소증, 발진 각 1.0%, 오한 0.7% 등이 보고되었다. 중대한 유해사례는 3.3%(20명/602명, 26건)이었으며 폐렴 5건, 설사 2건, 발열성 호중구감소증 2건, 호중구감소증 2건 외 담석, 패혈성 쇼크, 패혈증, 항문주위농양, 요로감염, 복막염, 복통, 소장염, 소장천공, 장폐색증, 췌장염, 혈변, 등통증, 섬망, 호흡곤란 각각 1건이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.8%(5명/602명, 5건), 설사 2건, 소장천공 1건, 혈변 1건, 섬망 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 32.4%(195명/602명, 438건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 발현율은 18.3%(110명/602명, 207건)이었으며, 신경병증 25건, 피부과다색소침착 12건, 탈모 11건, 기침 9건, 가려움증 8건, AST 증가, 불면증 각각 6건, ALT 증가, 인후통, 무감각, 소화불량 각각 5건, 오한, 손발톱변화, 목/어깨통증, 복부팽만 각각 4건, ALP증가, 상기도감염, 다발신경병증, 쉰소리, 배뇨곤란, 딸꾹질, 옆구리통증, 부종, 사지부종, 사지통증 각각 3건, 연조직염, 묽은변, 어지러움, 피부결절, 피부질환, 가래증가, 콧물, 우울증, 등통증, 치통, 항문통증, 심계항진, 잇몸통증 각각 2건, 황달, 관절염, 뼈통증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 체중감소, 대상포진, 결막질환, 요로결석, 요저류, 잔뇨감, 배변횟수증가, 복부불편감, 치주질환, 후중감, 흑색변, 가슴긴장감, 가슴불편함, 골반통증, 눈주위부종, 다리통증, 말초부종, 복수, 흉벽통증, 발기부전, 불안, 섬망, 지남력장애, 혼돈, 감각저하, 음성변화, 이명, 두드러기, 습진, 홍반, 말초한랭, 부비동염, 폐렴 각각 1건이었다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.8%(11명/602명, 12건)이며, 폐렴 5건, 섬망, 담석, 등통증, 췌장염, 복막염, 패혈성쇼크, 소장염 각각 1건이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.2%(1명/602명, 1건)이며, 섬망 1건이었다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989-2014.2.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 피부와 부속기관 장애 : 탈모, 손발톱질환
- 근육-골격계 장애 : 골격통
- 중추 및 말초신경계 장애 : 신경통
- 위장관계 장애 : 치통, 잇몸염, 소장염
- 대사 및 영양 질환 : 고콜레스테롤혈증, 당뇨병
- 호흡기계 질환 : 기침, 가래증가, 폐렴
- 적혈구 장애 : 범혈구감소증
- 전신적 질환 : 등통증, 복수

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 시판 후 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 환자에는 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 수술 후 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 탐색적 분석 결과, 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률, 치명적 혈전색전성 이상반응 발생률 및 심혈관계 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 단독군에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에

서 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.

5) 이전 치료후 진행성 질환인 교모세포종은 객관적반응률 및 6개월 무진행 생존율에 대하여 연구되었으며 생존기간에 대한 자료는 제한적이다.

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

7) 이전에 2가지 이하의 화학요법을 투여한 백금계 약물에 저항성이 있는 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에서 이 약과 파클리탁셀, 토포테칸 또는 페길화 리포좀 독소루비신과 병용요법의 유효성은 무진행생존기간(PFS)을 근거로 하였으며 생존기간(OS)에 대한 평가는 충분히 이루어지지 않았다.

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

5. 상호작용

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

2) 항악성종양약물의 약물동태에 대한 이 약의 영향 : 이 약과 인터페론 알파-2a, 엘로티닙 (및 활성대사체 OSI-420), 또는 화학요법제 이리노테칸 (및 활성대사체 SN38), 카페시타빈, 옥살리플라틴(자유 및 총 백금량으로 측정), 시스플라틴을 병용 투여했을 때 이 약이 이들 약물의 약동학에 미치는 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 젬시타빈 약동학에 대한 이 약의 영향은 아직 결론내릴 수 없다.

3) 화학요법(테모졸로마이드), 방사선요법 및 이 약 병용 투여에 대한 안전성 및 유효성을 새롭게 진단된 교모세포종 환자 921명에 대한 위약대조, 이중눈가림, 무작위 3상 임상시험 BO21990에서 평가하였다. 이 임상시험에서 이 약과 관련된 새로운 이상반응은 보고되지 않았다. 방사선요법과 이 약의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 다른 효능효과에서는 확립되지 않았

다.

4) 말산 수니티닙과 병용 : 2개의 전이성 신세포암 임상시험에서 이 약(매 2주마다 10 mg/kg씩 투여)과 말산 수니티닙(1일 50 mg)을 병용한 환자 19명 중 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(고혈압 위기 포함), 크레아티닌 상승 및 신경계 증상 등도 관찰되었다. 이들 모두 가역적인 것으로 이 약과 말산 수니티닙 투여 중단 시 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 혈관 신생을 저해할 것으로 기대된다. 따라서 임신 중에 투여 시 심각한 선천성 결손을 유발할 수 있다. 시판 후 조사에서 이 약 단독 또는 배아독성이 있다고 알려진 화학요법을 병용 투여한 여성에서 태아 기형 사례가 관찰되었다. 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 보여 주었다. 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

18세 미만의 환자에 대한 이 약 투여는 허가되지 않았다. 이러한 환자군에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 두 개의 2상 임상시험(고등급 신경아교종 소아환자를 대상으로 한 임상시험과 전이성 횡문근육종 이나 비횡문근육종 연부조직육종 소아환자를 대상으로 한 임상시험)에서 표준요법에 이 약을 추가하는 것은 소아 환자에서 임상적 유익성을 입증하지 못하였다. 공개된 보고서에 따르면 이 약에 노출된 18세 미만의 환자에서 턱 이외 부위의 골괴사 사례가 관찰되었다.

mg/kg으로 사람 권장 용량 및 노출보다 적은 용량으로 투여한 개방 성장판을 지닌 어린 원숭이에서 성장판 이형성이 관찰되었다. 성장판 이형성의 발

생률 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. 65세 이하보다 이 환자군에서 더 높은 발생률을 보인 기타 이상반응으로는 3-4등급 백혈구감소증 및 혈소판감소증, 모든 등급 호중구감소증, 설사, 구역, 두통 및 피로가 있었다. 한 임상시험에서 65세보다 높은 연령의 환자는 3등급 이상 고혈압 발생률이 65세 미만 보다 두 배 더 높았다. 또한 백금계 약물에 저항성이 있는 재발성 난소암 환자에 대한 연구에서 화학요법과 이 약을 병용 투여한 환자군 중 65세 미만 환자와 비교시 65세 이상 환자에서 탈모, 점막염증, 말초감각신경병증, 단백뇨, 고혈압이 5% 이상 더 발생한다고 보고되었다.

전이성 직결장암 환자에 대한 임상시험(연구 AVF2107)에서 위장관계 천공, 상처치유 합병증, 울혈성 심부전 및 기타 이상반응의 경우, 65세 이하 환자에 비해 65세 보다 높은 연령의 환자에서 그 발생률이 증가되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 이 약 투여 중에 매 2주 또는 3주 마다 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 요분석으로 단백뇨의 발생이나 악화에 대해 모니터하여야 한다. 뇨 dipstick으로 2+ 이상인 환자는 24시간 요채취 등의 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 적정량을 취하여 0.9% 생리식염주사액으로 희석하며 이 때 최종 농도는 1.4-16.5 mg/ml 범위 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 48시간 동안 물리화학적으로 안정하다. 그러나, 미생물학적 측면을 고려하여 희석 후 즉시 사용하여야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 전 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 백간에 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 사용 전까지 원포장 그대로 보관하여야 한다.

13. 기타
- 26주간 시험에서 개방형 성장판을 지닌 어린 cynomolgus 원숭이에 이 약을 예상된 인체 치료 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 반복투여독성시험에서 생리주기수의 감소뿐만 아니라 난소 및 자궁 중량의 감소, 여포성숙억제 및 황체감소/무황체가 관찰되어 이 약은 암컷 수태능에 대하여 유해한 영향을 미칠 것으로 예상된다.
- 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 혈청 농도는 매 2주마다 5 mg/kg으로 투여한 사람에서의 평균 혈청농도보다 약 3배 정도 더 높은 것에 해당한다.
- 전이성 직결장암에 대한 임상시험 중 연구 AVF2107g, AVF0780g, AVF2192g, E3200, NO16966에서 이 약은 이리노테칸・5-플루오로우라실・류코보린, 5-플루오로우라실・류코보린, FOLFOX, XELOX 요법과 병용투여하였다. 1차 요법으로 이 약이 포함된 항암 요법을 투여한 후 진행된 전이성 직결장암 환자를 대상으로 한 임상시험 ML18147에서는 2차 요법제로 이 약과 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법을 병용투여하였다.
- 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포

폐암의 1차 요법에 대한 임상시험 중 연구 E4599에서 이 약은 카보플라틴・파클리탁셀과 병용투여하였고, 연구 BO17704에서는 시스플라틴・젬시타빈과 병용투여하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

(기허가사항과 동일)

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.12.08.	'17.03.03.	-	-	-	-
보완요청 일자	-	'17.03.08.	-	-	-	-
보완접수 일자	-	'17.04.28.	-	-	-	-
최종처리 일자	'17.05.08.	'17.05.01.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법용량

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																							
	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)																			
제출자료	○	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	○	○					
면제사유	* 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																							

○ 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
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 변경허가 신청사항을 검토한 결과 타당함(효능효과 문구 일부 수정)
- 최초 효능효과 신청 사항은 이전에 이 약 또는 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여 여부와 상관없이백금계 약물에 감수성이 있는(platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 기허가된 카보플라틴·젬시타빈 화학요법과의 병용투여 외에 카보플라틴·파클리탁셀 화학요법과 병용투여를 허용하는 것이었음.
- 제출 자료 검토 결과, 백금계 약물에 감수성이 있는(platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에서 베바시주맙 투여의 재투여에 대한 유효성 및 안전성이 허용가능하다고 판단되며, 해당 환자에서 첫 번째 재발 시 카보플라틴·파클리탁셀 화학요법과 병용투여의 임상적 유익성이 입증되었다고 판단됨. 다만, 기허가되어 있던 카보플라틴과 젬시타빈 병용 환자에 대해서는 재투여에 대한 난소암 환자의 직접적인 임상 자료가 없으므로 변경 신청이 타당하지 않다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 421 항악성종양제
- 아바스틴주(베바시주맙)
- 항 VEGF 수용체 단클론항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 아바스틴주는 유전공학기술을 이용하여 제조된 단클론항체(monoclonal antibody)로 종양내 혈관신생과 연관된 VEGF(혈관내피세포성장인자)와 결합. 즉, VEGF가 VEGF 수용체와 결합하는 것을 차단함으로써 종양내 혈

관 신생을 억제. 혈관신생의 억제는 종양내로 산소 및 영양소 등이 공급되는 것을 차단하여 종양 세포의 증식, 전이, 진행이 억제. 뿐만 아니라 화학요법제의 효과를 증강시키는 것으로 알려져 있음.

- front-line과 재발하는 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암의 치료로서 개발되어왔음.
- 본 신청 건은 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암의 첫 번째 재발시 카보플라틴·젬시타빈의 화학요법과 이 약을 병용 투여하던 것에 카보플라틴·파클리탁셀 화학요법을 추가하기 위한 것으로 임상시험 결과보고서 2건을 제출하였음.

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 3상 임상시험 1건
- 제출자료

  1) 3상 임상시험 1건(GOG-0212),

  2) 이전 효능 효과(난소암) 신청 시 제출하였던 임상시험(AVF4095g) 후속 연구(exploratory analysis)

  3) 후향적 차트 리뷰 논문

  McCann et. al., 2012 Gynecol Oncol. 2012 November ; 127(2) : Recurrent ovarian cancer: Is there a role for re-treatment with bevacizumab after an initial complete response to a bevacizumab-containing regimen?;

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험(GOG-0213)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	GOG-0213	카보플라틴 · 파클리탁셀와 비교	다기관, 무작위	상피성 난소암,	Regimen I. 카보플라틴	PD 또는 수	1차 평가변수 : OS	• 1차 평가변수 : OS Crb+Pac의 median OS는

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		했을 때 카보플라틴・파클리탁셀와 베바시주맙의 병용용법에서의 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에서의 유효성과 안전성을 평가	배정, 공개 1:1 무작위 배정	난관암 또는 원발성 복막암 환자 (이전에 베바시주맙에 노출된 적 있는 재발 환자들도 포함 되도록 설계) 673명	AUC5 파클리탁셀 175mg/m^2 Q3W Regimen II. 카보플라틴 AUC5 파클리탁셀 175mg/m^2 베바시주맙 15mg/kg Q3W 이후 유지요법 :PD 또는 독성 발생시까지 베바시주맙 15mg/kg 21일 주기 *연구자 재량으로 파클리탁셀 대신 도세탁셀 75mg//m2 IV 받을 수 있음.	용할 수 없는 독성 나타날 때까지 6~8주기 화학요법 치료받거나 화학요법(6~8주기) 후 베바시주맙 단독투여	2차 평가변수 : PFS	37.3개월(95% CI: 33.3; 39.8), Crb+Pac+Bev은 5.3개월 더 개선되어 42.6개월(95% CI: 37.8; 46.2) Kaplan-Meier그래프는 22개월터 Crb+Pac+Bev군 쪽을 선호하며 그래프가 분리되어 시험 전반에 걸쳐 유지 • 2차 평가변수 : PFS Crb+Pac 평균 PFS는 10.2개월 Crb+Pac+Bev 평균 PFS는 13.8개월로서 3.6개월 개선

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 카보플라틴, 파클리탁셀과 병용하는 베바시주맙의 투여가 재발성 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암환자에서 임상적 유익성(OS, PFS면)이 있다고 판단됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 허가 현황 제출

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 유사 효능・효과 가진 품목 '린파자캡슐50밀리그램(올라파립)(한국아스트라제네카(주)과의 허가사항 비교 자료 제출