

등록번호

안내서-0323-03



동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집

[Questions and Answers on the Biosimilar Products]
[민원인 안내서]

2022. 04.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2022년 04월 29일

담당자
확 인(부서장)

정 지 원

이 안내서는 동등생물의약품의 품목허가와 심사에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2022년 4월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성 되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오 생약심사부 유전자재조합의약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3505

팩스번호 : 043-719-3500

목 차

I. 일반사항	1
Q1. 동등생물의약품이란 무엇인가요?	1
Q2. '동등생물의약품'과 '제네릭의약품'과의 차이는 무엇인가요?	1
Q3. '동등생물의약품'과 '자료제출의약품 1. 이미 허가된 의약품과 숙주, 벡터계 또는 제조방법이 다른 의약품'의 차이는 무엇인가요?	2
Q4. 동등생물의약품의 적용 대상은 어떻게 되나요?	3
Q5. 동등생물의약품의 허가 규정은 어떻게 되나요?	3
Q6. 비교동등성시험이란 무엇인가요?	5
Q7. 대조약이란 무엇인가요?	6
Q8. 대조약 선정 시 고려할 사항은 무엇인가요?	6
Q9. 대조약과 다른 조성(Composition)이나 제형(Pharmaceutical form)으로 개발 하여 허가를 받을 수 있나요?	7
Q10. 대조약과 다른 함량(Strength)을 개발하여 허가를 받을 수 있나요?	7
Q11. 대조약에 허가된 다수의 함량 중 일부를 대조약으로 선택하여 개발할 수 있나요?	8
Q12. 대조약이 동일한 주성분으로 다양한 용기마개시스템(Container-closure system) 또는 제형(pharmaceutical form)으로 허가된 경우, 특정 제형을 선택하여 개발할 수 있나요?	8
Q13. 대조약과 다른 용기시스템(Container-closure system) 또는 주입시스템 (Delivery device)을 개발하여 허가를 받을 수 있나요?	9
Q14. 허가 이후 다른 용기시스템(Container-closure system) 또는 주입시스템 (Delivery device)을 추가하여 허가를 받을 수 있나요?	10

- Q15. 국내에서 허가는 되었으나 판매되고 있는 대조약의 구매가 불가능한 경우나 동등성 입증에 위해 필요한 수량만큼 대조약을 국내에서 구매하기 어려워 국외에서 대조약을 구매하여 사용하고자 할 경우 고려사항은 무엇인가요? 10
- Q16. 국외에서 판매되고 있는 대조약을 구매하고자 하는 경우 절차는 어떻게 되나요? 11
- Q17. 대조약이 품목 취소 또는 취하된 경우 바이오시밀러의 개발이 가능한가요? ... 11
- Q18. 희귀의약품에 대한 동등생물의약품의 개발이 가능한가요? 12

II. 품질

- Q1. 동등생물의약품의 품질에 관한 자료제출 범위는 어떻게 되나요? 14
- Q2. 동등생물의약품의 기준규격은 대조약과 동일하여야 하나요? 15
- Q3. 동등생물의약품의 개발 과정에 있어 주요 품질 특성 항목은 어떻게 선정하나요? 16
- Q4. 동등생물의약품의 품질 비교동등성 자료 제출 시 별도의 제출자료 요건이 있나요? 16
- Q5. 동등성 허용 기준은 어떻게 설정해야 하나요? 17
- Q6. 동등생물의약품의 사용기간은 어떻게 설정하나요? 19
- Q7. 대조약과의 비교동등성 평가 시 몇 개의 배치를 분석해야 하나요? 19
- Q8. 비교동등성 평가 중 당 분석 시 고려사항은 무엇인가요? 20
- Q9. 대조약과 다른 숙주세포주를 사용할 경우 고려사항은 무엇인가요? 20
- Q10. 동등생물의약품으로 품목허가를 받은 후에도 제조방법 변경 시 대조약과 비교동등성 자료를 확보하여야 하나요? 21

III. 비임상

- Q1. 동등생물의약품에 생체내 (in vivo) 비임상 시험의 수행은 어떻게 결정해야 하나요? 22

IV. 임상

- Q1. 동등생물의약품에 대한 임상시험의 자료제출 범위는 어떻게 되나요? ... 23
- Q2. 약동학 비교 임상시험은 교차시험으로 해야 하나요? 23
- Q3. 임상시험에서 별도의 면역원성을 관찰하는 이유는 무엇인가요? 24
- Q4. 동등생물의약품은 재심사 대상인가요? 위해성관리계획 제출 대상인가요? 25
- Q5. 대조약이 위해성관리계획 제출 대상이 아닌 경우에도, 동등생물의약품은 위해성관리계획 제출 대상인가요? 25
- Q6. 국내·국외 대조약의 위해성관리계획을 근거로 동등생물의약품의 위해성 관리계획 승인·변경을 신청할 수 있나요? 추가자료가 필요하다면 어떤 자료를 제출해야 하나요? 26
- Q7. 동등생물의약품으로 허가받은 후 대조약에 적응증이 추가된 경우, 동등생물의약품도 대조약의 추가된 적응증을 그대로 인정받을 수 있나요? 26
- Q8. 허가된 동등생물의약품이 대조약에는 없는 새로운 적응증, 제형, 투여경로로 허가받을 수 있나요? 이 때 필요한 자료는 무엇인가요? 27

V. 참고문헌 29

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	C0-2009-3-001	2009.09	제정
2	C0-2014-3-003	2014.12	동등생물의약품의 대조약 구매, 품질 비교동등성 평가 관련 질의응답 추가
3	안내서-0323-01	2017.05	「식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비
4	안내서-0323-02	2018.12	동등생물의약품의 당 분석, 제조방법 변경 관련 질의응답 추가
5	안내서-0323-03	2022.04	동등생물의약품 평가 가이드라인 전면 개정에 따른 질의응답 추가 및 개정

I. 일반사항

Q1

동등생물의약품이란 무엇인가요?

동등생물의약품은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)에서 정의하고 있으며, '이미 제조판매·수입품목 허가를 받은 품목과 품질, 비임상 및 임상적으로 비교동등성이 입증된 생물의약품'을 말합니다.

☞ 생물의약품 : 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 첨단바이오의약품, 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제를 포함한다.

Q2

'동등생물의약품'과 '제네릭의약품'과의 차이는 무엇인가요?

일반적으로 제네릭의약품이란 국내에서 이미 허가된 의약품과 주성분, 함량, 제형이 동일한 의약품으로 주로 합성의약품에 대하여 사용하며 생물학적동등성시험 등으로 의약품동등성을 입증하여 허가 또는 변경허가를 받을 수 있습니다.

반면, 동등생물의약품은 대조약과 품질, 비임상, 임상적 측면에서 비교동등성을 증명한 생물의약품입니다. 생물의약품은 일반적으로 분자량이 크고 복잡한 구조로 인해 화학의약품에 비해 상대적으로 특성분석이 어려운 단백질로 구성되어 있으며, 그 구조

(structure)와 생물학적 활성(biological activity)은 생산 세포주의 종류와 제조방법 따라 매우 민감하게 바뀔 수 있습니다. 따라서 특성분석이 잘 이루어진 유전자재조합의약품이라 할지라도 생물의약품이 가지고 있는 특성으로 인해 제네릭 합성의약품에 대해 확립되어 있는 허가 절차나 평가방법을 생물의약품에 그대로 적용하는 것은 적절하지 않고, 품질, 안전성 및 유효성 전반에서 동등성을 입증하는 것이 필요합니다.

Q3

‘동등생물의약품’과 ‘자료제출의약품 1. 이미 허가된 의약품과 숙주, 벡터계 또는 제조방법이 다른 의약품’의 차이는 무엇인가요?

‘동등생물의약품’은 대조약과 철저하며 광범위한 품질, 비임상시험 및 임상시험의 비교 동등성 평가 자료를 토대로 매우 높은 수준의 동등성을 입증한 제품에 한해 허가되는 제품이므로 일반적으로 원료의약품 성분명칭도 대조약과 동일하게 부여하고 있습니다.

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)[별표1] 제2부. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위, II. 자료제출의약품 ‘1. 이미 허가된 의약품과 숙주, 벡터계 또는 제조방법이 다른 의약품’에 해당하는 제품은 기존에 허가받은 제품의 주성분과 개념적 유사성을 제한적인 품질 비교 자료로 설명하고, 개발 제품에 대한 독립적인 품질 평가, 비임상시험 및 임상시험을 수행하여 허가를 신청하는 제품이기 때문에 ‘비교 동등성’이라는 개념에 따라 허가 요건 자료가 제출되는 제품이 아닙니다. 따라서 이 규정으로 신청하는 제품은 대조약과의 동등함을 입증하지 않았으므로 일반적으로 동일한 성분명이 부여되지 않습니다.

Q4

동등생물의약품의 적용 대상은 어떻게 되나요?

이론적으로는 모든 생물의약품에 적용이 가능하나만 실질적으로는 물질의 특성분석(characterization)이 철저하고 광범위하게 수행될 수 있는 단백질 제제에 적용이 가능합니다. 따라서 현재까지는 전 세계적으로 유전자재조합의약품만을 적용 대상으로 고려하고 있습니다.

Q5

동등생물의약품의 허가 규정은 어떻게 되나요?

동등생물의약품 허가 과정은 다른 생물의약품과 같이 품질, 비임상시험 및 임상시험에 대한 제출자료를 근거로 과학적인 평가를 기반으로 이루어지며, 대조약과의 비교동등성 자료를 추가로 제출하여야 합니다. 또한 대조약과의 품질 비교동등성이 입증되었다는 것을 전제로 비임상시험과 임상시험의 일부 시험항목 제출 사항이 줄어들 수 있습니다.

☞ 주요 규정 내용

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)[별표1] 제2부. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위, II. 자료제출의약품
3. 동등생물의약품

구 분	자료번호	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)	가	나	다	라			마	바	가	나	다	라	가
3. 동등생물의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) 가. 원료의약품에 관한 자료 (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료 (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료 (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함) (4) 기준 및 시험방법 (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 (6) 시험성적에 관한 자료 (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료 (8) 용기 및 포장에 관한 자료 나. 완제의약품에 관한 자료 (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료 (2) 제조방법에 관한 자료 (3) 기준 및 시험방법 (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 (5) 시험성적에 관한 자료 (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료 (7) 용기 및 포장에 관한 자료 3. 안정성에 관한 자료 가. 원료의약품에 관한 자료 (1) 장기보존시험 (2) 가속시험자료 (3) 가혹시험자료 나. 완제의약품에 관한 자료 (1) 장기보존시험 (2) 가속시험자료 (3) 가혹시험자료	4. 독성에 관한 자료 가. 단회투여독성시험자료 나. 반복투여독성시험자료 다. 유전독성시험자료 라. 발암성시험자료 마. 생식발생독성시험자료 바. 기타 독성시험자료 (1) 항원성시험 (2) 면역독성시험 (3) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (4) 의존성 (5) 기타 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험자료 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 라. 기타 약리작용에 관한 자료 6. 임상시험성적에 관한 자료 가. 임상시험자료집 나. 가교자료 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료
---	---

<동등생물의약품 관련 각주>

8. 동등생물의약품의 경우 자료번호 2호부터 6호까지의 자료는 대조약과의 비교동등성을 입증하는 자료로서 다음 각 목의 조건에 따른 기준을 만족하여야 한다.

가. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료는 원료의약품의 ‘구조 또는 구성성분 등에 관한 자료’, ‘물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료’, ‘시험성적에 관한 자료’, 완제의약품의 ‘시험성적에 관한 자료’에 있어서 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다(자료번호 2.가.(1),(2),(6) 자료번호 2.나.(5)).

나. 안정성에 관한 자료는 ‘가속시험자료’, ‘가혹시험자료’에 있어 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다(자료번호 3.가.(2),(3) 또는 3.나.(2),(3)).

다. 반복투여독성시험자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있도록 디자인되어야 하며, 독성동태시험이 포함되어야 한다(자료번호 4.나). 국소내성시험은 투여경로에 따라 평가되어야 하며, 반복투여독성시험의 부분으로서 같음할 수 있다. 단, 반복투여독성시험에 적절한 동물종이 없는 등 수행이 불가능한 경우 면제할 수 있다.

라. 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를

제출하여야 하며, in vitro 시험자료로 볼 때 in vivo 시험이 필요 없다고 인정되는 경우에는 in vitro 시험 자료만을 제출할 수 있다(자료번호 5.가).

마. 임상시험성적에 관한 자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 하고, 면역원성의 비교 평가가 가능하여야 한다.

9. 동등생물의약품에 대한 제출자료를 통해 대조약과의 품질 및 비임상·임상적 비교동등성이 입증되고, 비교동등성 자료 중 임상시험성적에 관한 자료가 다음 각 목의 조건을 만족하는 경우 대조약의 재심사 기간 종료 후에 동등생물의약품에서 연구되지 않은 대조약의 다른 효능·효과에 대한 외삽을 인정할 수 있다.

가. 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 확인할 수 있는 민감한 시험모델이 사용된 경우
나. 적응증 간의 작용기전과 관여하는 수용체가 동일한 경우

다. 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우

Q6

비교동등성시험이란 무엇인가요?

동등생물의약품의 개발 시 대조약과 품질, 비임상시험 및 임상시험 결과를 비교하여 동등성을 평가하는 것을 말합니다. 크게 품질 특성분석·분해프로파일 평가, 비임상시험, 약동학·약력학시험, 유효성시험 분야에서 비교동등성의 평가가 이루어진다고 할 수 있습니다. 동등생물의약품이 대조약과 동등한지 여부는 품질, 비임상시험 및 임상시험 자료를 종합적으로 고려하여 최종적인 판단을 할 수 있습니다.

비교동등성 평가에서 동등생물의약품과 대조약 간에 품질 특성의 비교는 가장 중요하고 필수적인 요소입니다. 품질 비교동등성은 안전성과 유효성에 미치는 영향을 고려하여 광범위한 시험을 수행하고 시험 결과는 철저히 평가되어야 합니다.

Q7

대조약이란 무엇인가요?

동등생물의약품의 개발에 사용되는 대조약(reference product)이란 품질, 비임상시험 및 임상시험에서 비교동등성을 입증하기 위해 직접 비교대상으로 사용되는 제품으로 적절한 대조약의 선정, 충분하고 광범위한 물질의 특성분석과 안전성·유효성에 대한 정보파악은 동등생물의약품 개발에 매우 중요한 출발점이라고 할 수 있습니다.

대조약의 요건은 신약 또는 신약에 준하는 품질, 비임상 및 임상시험 성적에 관한 자료를 근거로 국내에 허가된 의약품으로, 충분한 판매 및 사용 경험으로 안전성과 유효성에 대한 자료가 축적되어 있어야 합니다. 따라서 동등생물의약품으로 허가된 의약품은 대조약으로 사용할 수 없습니다.

또한, 품목 취소/취하된 제품도 대조약으로 사용할 수 없습니다.(Q17 참고)

Q8

대조약 선정 시 고려할 사항은 무엇인가요?

동등생물의약품은 선택한 대조약과 투여경로 및 용법·용량이 동일해야 하며 전반적인 동등성 평가 과정에서 동일한 대조약을 사용하여야 합니다.

또한 선정하고자 하는 대조약이 국내에서 허가되었으나 동등성 입증에 위해 필요한 만큼 충분한 수량을 국내에서 구매하기 어려운 경우 등 타당성이 인정되는 경우에 한하여,

동일한 제품을 외국에서 구매하여 개발에 사용할 수 있습니다. 단 국외 대조약은 한국과 동등한 수준의 과학적·규제적 기준을 갖춘 국가(예, ICH 회원국)에서 허가된 의약품이어야 하며, 국외 대조약 사용 및 국내 대조약과의 동등성 입증에 대한 타당성을 입증하기 위하여 적절한 품질 가교 자료(Analytical bridging data)가 제출되어야 합니다.

Q9

대조약과 다른 조성(Composition)이나 제형(Pharmaceutical form, 용기마개시스템 포함)으로 동등생물의약품을 개발하여 허가를 받을 수 있나요?

대조약과 다른 조성이나 제형의 동등생물의약품 개발은 가능합니다. 이때 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 대조약과 비교동등성 및 그 차이가 미치는 영향에 대하여 타당성을 입증해야 합니다. 또한 자체 품질자료에서 안정성(장기보존 및 가속/가혹시험 자료 포함), 분해 프로파일, 적합성(용기 및 조성 등)이 확보되어야 합니다.

Q10

대조약과 다른 함량(Strength)의 동등생물의약품을 개발하여 허가를 받을 수 있나요?

대조약과 다른 함량(strength)의 동등생물의약품 개발은 가능합니다. 이때 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 대조약과의 비교동등성 및 그 차이가 미치는 영향에 대하여 타당성을 입증해야 합니다. 또한 자체 품질자료에서 안정성(장기보존 및 가속/가혹시험 자료 포함), 분해 프로파일 자료가 확보되어야 합니다.

Q11

대조약에 허가된 다수의 함량(Strengths) 중 일부를 대조약으로 선택하여 개발할 수 있나요?

품질, 안전성 및 유효성 측면에서 타당성을 인정할 수 있다면, 대표 함량을 선택하여 동등생물의약품을 개발할 수 있습니다.

예를 들면 대조약으로 많이 사용되는 허셉틴주의 경우 동결건조바이알 제형으로 2개의 함량(150 mg 및 440 mg)이 국내에서 허가되어 있습니다.

허셉틴주 150 mg을 대조약으로 하여 동등생물의약품 150 mg 제품의 품목의 허가를 받은 이후 440 mg 함량 제품을 추가하는 경우, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 1] 제2부 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위 II. 자료 제출의약품 6. 유효성분의 함량만의 증감'에 따라 허가 자료를 제출할 수 있습니다. 즉, 별도의 임상자료 없이 품질평가자료만으로 가능하며, 국내 허셉틴주 440밀리그램과의 비교동등성 평가도 반드시 요구되지 않습니다.

Q12

대조약이 동일한 주성분으로 다양한 용기마개시스템 및 제형(pharmaceutical form)으로 허가된 경우, 특정 제형을 선택하여 개발할 수 있나요?

품질, 안전성 및 유효성 측면에서 타당성을 인정할 수 있다면, 대표적인 용기마개시스템 또는 제형의 품목을 선택하여 동등생물의약품을 개발할 수 있습니다. 예를 들면 대조약으로 사용되는 루센티스주는 액상 바이알 제형 및 액상 프리필드시린지 제형으로 각각 국내 허가되어 있으며 먼저 액상 바이알 제형 허가 이후 프리필드시린지 제형이 동일한 용법·용량의 단위용기제형 추가의 개발 형태로 허가되었습니다.

따라서 루센티스주10밀리그램/밀리리터 품목을 대조약으로 하여 동등생물의약품 바이알 제형의 허가를 받은 이후 프리필드시린지 제형을 추가하는 경우, 「생물학적제제의 품목허가·심사 규정」 [별표 1] 제2부. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위 II. 자료제출의약품 '9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품'을 따라 허가자료를 제출할 수 있습니다. 즉, 별도의 임상자료 없이 품질평가자료만으로 가능하며, 대조약인 국내 루센티스주프리필드시린지주와의 비교동등성 평가는 반드시 요구되지 않습니다.

Q13

대조약과 다른 용기마개시스템(Container-closure system) 또는 주입시스템(Delivery device)을 개발하여 허가를 받을 수 있나요?

동등생물의약품 평가 가이드라인에 기술된 바와 같이, 대조약과 다른 용기시스템 또는 주입시스템으로 개발이 가능합니다.

대조약과 용기마개시스템을 달리 개발할 경우(예를 들어 대조약은 바이알, 동등생물의약품은 프리필드시린지) 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 대조약과 비교동등성 및 그 차이가 미치는 영향에 대하여 타당성을 입증해야 합니다. 또한 자체 품질자료에서 안정성(장기보존 및 가속/가혹시험 자료 포함), 분해 프로파일 및 용기적합성(suitability; extractable/leachable 시험자료 등) 자료가 확보되어야 합니다.

주입 시스템을 달리 개발할 경우(예를 들어 대조약은 프리필드시린지, 동등생물의약품은 프리필드펜 혹은 자동주입용 펜 등) 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 대조약과 비교동등성 및 그 차이가 미치는 영향에 대하여 타당성을 입증해야 합니다. 또한 자체 품질자료에서 안정성(장기보존 및 가속/가혹시험 자료 포함), 분해 프로파일 및 필요 시 용기적합성, 주입기 시스템의 성능(performance)에 대한 자료(functionality, 약물 전달능력 등) 자료가 확보되어야 합니다.

Q14

허가 이후 다른 용기마개시스템(Container-closure system) 또는 주입시스템(Delivery device)을 추가하여 허가를 받을 수 있나요?

투여경로 및 용법·용량에 차이가 없다면 별도의 임상자료 없이 품질평가자료만으로 최초 허가된 동등생물의약품 품목에 용기마개시스템 혹은 주입시스템을 추가하여 허가 받을 수 있습니다. 이 때 자료 요건은 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」 [별표 1] 제2부 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위 II. 자료제출 의약품 '9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품'을 따르게 됩니다.

Q15

국내에서 허가는 되었으나 판매되고 있는 대조약의 구매가 불가능한 경우나 동등성 입증에 위해 필요한 수량만큼 대조약을 국내에서 구매하기 어려워 외국에서 대조약을 구매하여 사용하고자 할 경우 고려사항은 무엇인가요?

외국에서 구매한 대조약은 한국과 동등한 수준의 과학적·규제적 기준을 갖춘 국가(예, ICH 회원국)에서 허가된 의약품이어야 합니다.

외국에서 대조약을 구매하여 사용하는 경우, 국내 대조약과의 적절한 품질 가교자료(Analytical bridging data)를 통해 국외 대조약의 타당성을 입증하여야 합니다.

외국 구매 대조약 사용 및 국내 대조약과의 동등성 입증에 위한 가교자료(bridging data)의 요건은 기본적으로 3자 간(개발하려는 동등생물의약품, 국내 구매 대조약, 외국 구매 대조약) 품질 비교동등성시험이 포함되어야 합니다. 각 제품별 3배치 이상을 사용하여 출하시험 및 특성분석 수준의 평가 결과가 제출되는 것이 원칙이나 주요 품질 특성

또는 분석법의 특성에 따라 타당성이 인정되는 경우 그 이하의 배치 수도 허용됩니다.

외국 구매 대조약과 국내 대조약 간 품질 가교 자료 결과에서 차이가 관찰되는 경우에는 3자 간의 강제분해시험(Forced degradation studies)이나 필요시 비교 약동학시험 및 약력학시험이 추가 요구될 수 있습니다.

Q16

국외에서 판매되고 있는 대조약을 구매하고자 하는 경우 절차는 어떻게 되나요?

국외에서 판매되고 있는 대조약을 연구시험용 목적으로 구매하고자 하는 경우 「수입요건 확인 면제대상 물품 중 의약품 등의 추천 요령」(식품의약품안전처 고시)에 따라 추천신청서류(연구시험용의 경우 연구 또는 시험계획서 1부)를 구비하여 관할 지방식품의약품안전청장에게 신청하여야 합니다.

기타 수입요건 확인 면제의 범위 및 추천기준 등 세부사항은 상기 고시를 참고하시기 바랍니다.

Q17

대조약이 한국에서 품목취소 또는 취하된 경우, 동등생물의약품 개발이 가능한가요?

대조약으로 선정하고자 하는 제품 자체가 한국에서 품목취소 또는 취하된 경우 원칙적으로 대조약으로 사용할 수 없습니다.

다만 이미 동등생물의약품 개발이 진행 중인 상황, 즉 품목 취소/취하 전 대조약으로 임상시험계획을 승인받았거나 계획서 승인 신청 중인 상태에서 대조약이 국내에서 품목 취소 혹은 취하될 경우 국내 대조약과의 충분한 동등성의 입증이 가능한 경우에만 허가가 가능합니다. 예를 들면, 국외에서 구입한 대조약을 이용하여 개발된 제품의 경우, 품질·비임상·임상 자료는 물론 국내 대조약과의 충분한 가교자료를 이미 확보할 수 있는 경우에만 허가 가능합니다.

단, 품목 자체가 취소/취하 된 경우가 아닌 다양한 함량, 용기마개시스템 및 제형 (pharmaceutical form)으로 허가된 대조약에서 일부 즉 특정 함량, 용기마개시스템 또는 제형이 취소·취하된 경우, 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 타당성이 충분히 인정된다면 같은 제품 중 다른 품목을 대조약으로 선택(변경)하여 개발할 수 있습니다.

이러한 사례로서 동일한 최종원액이 충전되어 있고, 용법·용량도 동일하여 임상적 성능에 차이가 없는 바이알 및 프리필드시린지 제형이 모두 허가되어 있는 대조약에 대하여, 개발을 시작할 때는 바이알 제형을 대조약으로 사용했으나 이후 해당 품목이 취하되어 프리필드시린지 제형만 남은 경우를 생각해 볼 수 있습니다. 이 때 대조약의 두 제형 간에 품질 분석 결과가 동등한 것으로 입증된다면 프리필드시린지 제형으로 대조약을 변경하여 개발할 수 있습니다 (Q10-Q14 참고).

Q18

희귀의약품에 대한 동등생물의약품 개발이 가능한가요?

희귀의약품이라고 해도 동등생물의약품으로 허가받기 위해서는 현재 요구되는 심사 요건에 맞추어 대조약 대비 품질, 안전성, 유효성 측면에서 과학적으로 타당하며 충분한 비교동등성을 입증해야 합니다.

다만 희귀의약품의 특성 상 확보할 수 있는 대조약의 수량 및 그에 따른 정보가 제한적이므로 동등성의 충분한 입증이 어려울 수 있습니다. 따라서 개발 초기부터 개발의 타당성과 적절한 개발 방향에 대해 식품의약품안전처와 논의할 것을 권고합니다.

II. 품질

Q1

동등생물의약품의 품질에 관한 자료제출 범위는 어떻게 되나요?

동등생물의약품은 대조약과 달리 자체적으로 확립한 제조공정에 따라 생산되는 것이므로, 원료의약품에서 완제의약품까지 상세한 자체 제조공정 자료가 제출되어야 하며, 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 따라 일관성 있게 생산되어 품질이 확보되었다는 것을 입증할 수 있어야 합니다.

동등생물의약품 자체의 원료의약품 및 완제의약품에 대한 품질 평가에 관한 자료가 요구되며, 품질관리를 위한 기준 및 시험방법과 이에 대한 설정 근거가 제출되어야 합니다.

추가적으로, 동등생물의약품과 대조약 간의 품질에 대한 비교동등성을 입증하기 위한 품질 비교동등성 평가 자료가 제출되어야 합니다.

품질 비교동등성 평가는 원칙적으로 완제의약품 수준에서 비교 분석되어야 합니다. 다만 원료의약품과 완제의약품의 조성 차이가 거의 없거나 완제의약품 제조공정의 영향 등에 의해 품질 특성의 변화가 유발되지 않는 항목은 원료의약품 배치를 사용하여 분석할 수도 있으며, 이런 경우 타당성을 제시해야 합니다. 또한 알부민과 같이 분석에 간섭을 유발하는 첨가제가 존재하는 경우, 대조약으로부터 주성분을 추출하여 시험하게 됩니다. 이 때 주성분의 분리방법과 과정이 적절한지 타당성이 뒷받침되어야 하며, 동등생물의약품과 대조약에 대하여 동일한 처리과정을 사용하여 분리된 주성분의 특성을 비교함으로써 특성이 변화되지 않았음을 입증할 수 있습니다.

품질 비교동등성시험은 대조약의 특성을 충분히 고려한 품질 비교항목에 대하여 직접 일대일 (direct head-to-head) 비교가 이루어져야 하며, 품질 동등성은 최신의 검증된 분석법을 사용하여 타당한 동등성 평가기준에 근거하여 평가하여야 합니다.

대조약과의 비교동등성 자료로서 특성분석 시험[구조(일차 및 고차 구조, 당화를 포함한 번역 후 변형), 물리화학적 성질, 생물학적 성질, 함량, 순도와 불순물, 불용성 미립자 등]과 강제분해시험(forced degradation assay)을 통한 안정성·분해 프로파일의 동등성 평가가 요구됩니다.

이 때 강제분해시험(forced degradation assay)은 제품의 특성에 따라 분해 경향을 확인할 수 있는 조건에서 수행되어야 합니다. 일반적으로 온도(가속 및/또는 가혹 조건), pH, 산화, 빛 노출, 동결-해동 등 해당 단백질의 특성에 따른 분해 경향 및 분해 속도에 대한 동등성을 평가해야 합니다.

Q2

동등생물의약품의 기준규격은 대조약과 동일하여야 하나요?

일반적으로 대조약은 허가 당시에 특성분석 결과를 바탕으로 기준규격이 설정되었기 때문에, 현재 동등생물의약품을 개발하는 시점에 비해 관련 정보가 제한적일 수 있습니다. 따라서 동등생물의약품의 기준 및 시험방법은 각 항목이 반드시 대조약과 동일하지 않을 수도 있습니다.

각 시험항목의 허용 기준과 시험방법을 설정할 때에는 제조공정의 일관성이 입증된 대표적인 배치에서 얻은 시험 결과를 기초로 하여야 합니다.

제품에 대한 기준규격은 통상적인 품질관리를 위한 것으로서, 기준규격에 포함될 시험 항목은 제품의 품질을 확보하는데 적절해야 하며 관련 규정이나 가이드라인에 따라 설정하면 됩니다.

Q3

동등생물의약품의 개발 과정에 있어 주요 품질특성 항목은 어떻게 선정하나요?

동등생물의약품의 주요 품질특성 항목은 선정된 대조약에서 알려진 정보와 대조약에 대한 광범위한 특성분석 시험을 통해 확인할 수 있습니다. 또한, 제품의 안전성과 유효성에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로, 개발 초기단계에서 확인이 되어야 하고 제조공정을 개발하는데 있어 기초자료로 활용할 것을 적극 권장합니다.

Q4

품질 비교동등성 자료 제출 시 별도의 제출자료 요건이 있나요?

품질 비교동등성 평가 계획 및 결과에 관한 개요를 제시합니다.

각 항목별 분석에 사용된 대조약 및 동등생물의약품의 배치 정보, 사용된 분석 기술 및 동등성 허용기준을 기술합니다. 평가 결과는 요약 기술 외에도 크로마토그램 등 상세 분석 결과를 포함하며, 동등성 또는 차이에 대한 고찰이 기술되어야 합니다.

이 때 분석된 대조약 및 동등생물의약품의 배치 정보는 다음의 정보를 포함해야 합니다.

1) 대조약 : 상품명, 사용(유효)기간 만료일, 배치번호, 용량 등 제형(Pharmaceutical form), 사용목적(예. 3상 임상시험용)

2) 동등생물의약품 : 제조일, 배치번호, 공정 번호, 용량 등 제형(Pharmaceutical form), 사용목적(예. 3상 임상시험용)

제출자료의 작성 양식은 아래 예시를 참고하시기 바랍니다.

[예시] 동등생물의약품 비교동등성 제출자료 요약

000 동등생물의약품 품질 비교동등성 시험물질 요약

구분	상품명 (구매출처)	제형	조성	용량	배치 수 (배치번호)	제조일 (사용기간)	사용 목적

000 동등생물의약품 품질 비교동등성시험 결과 요약

구분	시험항목	시험방법	동등성 허용기준	시험결과 (통계분석법)
구조결정				
물리화학적 성질				
생물학적 성질				

Q5

동등성 허용 기준은 어떻게 설정해야 하나요?

먼저 개발하시는 제품의 품질 특성에 대해 안전성 및 유효성, 약동학 및 면역원성에 미치는 영향이나 불확실성을 고려하여 위험 순위를 평가합니다. 임상적 성능에 영향을 주는 것으로 알려진 품질특성(즉, 불확실성은 낮고, 영향력은 높은 경우)은 우선적으로 높은 위험 점수가 부여될 것이며, 임상적 관련성이 알려지지 않은 품질 특성이라면(즉,

불확실성이 높음)에는 영향력이 더 낮더라도 높은 위험 점수가 부여될 것입니다. 위험 순위 도구에 대해서는 국내외 관련 가이드라인을 참조하시기 바랍니다.

위험 순위를 토대로 시험항목별 동등성 평가 방법 및 동등성 허용 기준을 결정합니다. 일반적으로 정량적 항목에 대해서는 통계적 접근법의 사용을 권장하며, 정성적 항목의 경우 크로마토그램 등 프로파일의 직접적인 비교나 분석법 한계 등을 고려합니다.

통계적 접근법을 사용한 동등성 허용 기준은 다수의 대조약 배치에서 관찰되는 변동성을 토대로 통계적으로 산출한 동등성 범위 내에 동등생물의약품 배치의 분석 결과가 존재함을 입증하는 것입니다. 통계적 범위의 경우, 평균 \pm x·표준편차(Standard Deviation; SD), 최소-최대 범위 및 공차 간격(tolerance interval)이 자주 사용되고 있습니다.

평균 \pm x·표준편차의 경우, 사용한 승수(x)는 품질 특성의 중요도 및 분석법을 성능을 고려하여 타당성이 인정되어야 합니다. 예를 들면 높은 중요도의 품질 특성 항목에는 더 작은 승수(x)가 요구될 수 있습니다.

최소-최대 범위는 실측 데이터를 기반으로 하므로 보수적인 접근방식이나, 실제 대조약과 동등생물의약품의 데이터 분포가 동등함을 뒷받침함에도 불구하고 비-동등(non-similarity) 한 것으로 결론을 내릴 위험성이 높습니다.

공차 간격의 경우, 의미 있는 범위를 설정하기 위해 일반적으로 상당히 많은 수의 대조약 배치가 필요합니다. 적은 수의 대조약을 분석할 경우 대조약의 실제 최소-최대 범위에 비해 매우 넓은 추정 범위를 초래할 수 있습니다. 따라서 실제 대조약과 동등생물의약품의 데이터 분포가 비동등함을 뒷받침함에도 불구하고 동등한 것으로 결론을 내릴 위험성이 높습니다.

또한 평균의 동등성 평가(Equivalence testing of means)와 같은 방법도 사용할 수 있습니다. 개발사는 넓은 동등성 허용 범위를 설정하기 위해 통계적 방법을 부적절하게 사용해서는 안 되며, 사용한 통계적 접근법의 장점 및 약점 등 타당성을 고찰하여 제출해야 합니다.

Q6

동등생물의약품의 사용기간은 어떻게 설정하나요?

대조약보다 긴 사용기간으로 사용기간을 설정할 수 있나요?

동등생물의약품의 사용기간은 다른 생물의약품과 마찬가지로 「의약품등의 안정성 시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제5조(사용기간등 설정기준)에 따라 자체 수행한 장기보존시험기간 이내로 설정합니다.

따라서 확보된 장기보존시험결과를 토대로 대조약보다 긴 사용기간도 설정될 수 있습니다.

Q7

대조약과의 비교동등성 평가 시 몇 개의 배치를 분석해야 하나요?

대조약과의 비교동등성 평가에 사용되는 적절한 배치 수는 일관적으로 결정하기 어려우며, 원칙적으로 동등성을 입증하기 위해 충분한 배치의 대조약을 사용해야 합니다.

동등성 평가기준 설정 및 일대일 직접 비교를 통한 품질 비교분석 시 대조약의 배치 수, 품질 특성, 분석 시점에서 대조약 제조 후 경과한 기간, 분석 중 품질 분석값의 변화 및 다양한 분석법 사용과 분석법의 변경 등을 고려하시기 바랍니다.

Q8

비교동등성 평가 중 당 분석 시 고려사항은 무엇인가요?

제조공정 중 배양조건이 당단백질의 당사슬 종류 및 수에 영향을 주므로, 동일한 세포에서 생산되더라도 당단백질의 당사슬에 배치 간 차이가 생길 수 있습니다. 대조약과 동등생물의약품은 사용하는 세포 및 제조공정에 차이가 있으므로, 당사슬 종류 및 수에 임상적으로 영향을 줄 수 있는 범위의 큰 차이가 날 수 있어 정교한 비교 당분석이 필수로 요구됩니다. 특히, 다른 종의 세포를 사용하는 경우, 전혀 다른 종류의 당사슬이 생산될 수 있으며, 인간에 존재하지 않는 당사슬의 경우, 해당 당사슬에 대한 충분한 평가자료가 제출되어야 합니다.

대조약과 동등생물의약품의 당사슬 비교 시, 당화 위치, 단당류, 당사슬 프로파일(glycan profile), 당화 위치별 당사슬 프로파일(site-specific glycosylation), 당화 점유율(site occupancy) 등을 제품의 특성에 따라 분석할 수 있습니다. 분석 범위는 대조약의 당사슬 특징과 당사슬이 생물학적 활성에 미치는 영향에 근거하여 결정될 수 있습니다. 당사슬의 차이는 구조, 생물학적 활성, 약동학, 안전성 및 유효성에 영향을 줄 수 있습니다. 예를 들어 시알산, 퓨코오즈, 만노즈 함량이 임상적으로 의미 있는 차이의 원인이 될 수 있습니다.

Q9

대조약과 다른 숙주세포주를 사용할 경우 고려사항은 무엇인가요?

동등생물의약품의 생산에 사용되는 숙주세포주 등 발현시스템은 공정 관련 불순물(예. 숙주세포단백질, 숙주유래DNA 등) 및 제품 관련 불순물·유연물질(예. 당 프로파일 등

번역후 변형, 단백질 발현 수준 및 변이체 프로파일 등)의 종류에 영향을 미치므로 대조약에 사용된 것과 다른 시스템을 사용할 경우 그 차이가 미치는 영향에 대해 신중하게 평가해야 합니다. 예를 들어 잠재적으로 면역원성을 지닐 수 있는 당 구조를 최소화하기 위해 다른 세포주를 사용하는 경우, 제품 관련 변이체 및 불순물 프로파일에 발생하는 변화에 대해 충분히 평가하여 타당성을 제시해야 합니다.

아울러 ICH Q5A, Q5B 및 Q5D 등 관련 국내외 가이드라인을 고려하여 선택된 세포주가 안전성 및 생산 측면에서 상업용 의약품의 생산에 적합함을 입증해야 합니다.

Q10

동등생물의약품으로 품목허가를 받은 이후 제조방법 등 변경 허가 시 대조약과 비교동등성 자료를 확보하여야 하나요?

동등생물의약품으로 품목허가를 받은 후 제조방법 변경 시 추가적으로 대조약과 비교동등성 자료를 반드시 확보해야 할 필요는 없고, 다른 생물의약품과 동일하게 ‘생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인’에 따라 변경 전·후 비교동등성을 입증하여야 합니다.

Ⅲ. 비임상

Q1

동등생물의약품에 대한 생체 내 (in vivo) 비임상 시험의 수행은 어떻게 결정해야 하나요?

비임상시 평가에 있어서는 동등생물의약품과 대조약간의 동등성을 평가하기 위해 단계적인 접근방식을 적용할 수 있습니다. 따라서, 먼저 품질 평가 중 광범위한 물리화학적 동등성과 생물학적 동등성(시험관 내(in vitro) 효력시험 포함) 이 수행되고 그 결과에 따라 추가적인 생체 내(in vivo) 시험 필요성을 결정할 수 있습니다. 이 때 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험은 각 제품별 특성에 맞게 고려되어야 합니다. 특히 생체 내 시험은 광범위한 물리화학적 및 생물학적 동등성(in vitro) 시험만으로는 남아있는 대조약과 동등생물의약품 간의 동등성에서 불확실성을 규명할 수 있어야 하고, 동등생물의약품과 대조약간의 차이를 확인할 수 있는 충분히 민감한 시험법임을 밝혀야 합니다. 자세한 내용은 「동등생물의약품 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

IV. 임상

Q1

동등생물의약품에 대한 임상시험의 자료제출 범위는 어떻게 되나요?

원칙적으로 약동학시험(제1상)과 치료적 확증 임상시험(제3상) 자료를 제출하여야 합니다. 다만, 다음과 같은 조건이 충족되면 비교 약동력학 임상시험만으로도 가능합니다.

- 1) 대조약의 약동학과 약력학 특성화가 잘 된 경우
- 2) 유효성을 대변할 수 있는 잘 정립된 약력학 대리변수(surrogate marker)가 하나 이상 있는 경우
- 3) 대조약의 용량-노출 관계, 약력학 변수, 반응-유효성 간의 관계가 잘 확립된 경우

또한, 임상시험은 비교동등성시험의 일부로서 수행되는 것이므로, 대조약과 비교시험을 통하여 비교동등성을 입증할 수 있도록 디자인되어야 하며, 대조약의 용법·용량과 효능 효과를 그대로 적용하기 위해서는 일반적으로 비열등성 보다는 동등성을 입증하는 것을 권고합니다.

Q2

약동학 비교 임상시험은 교차시험으로 해야 하나요?

교차시험 설계는 임상시험군 간의 불균형을 최소화하고 시험대상자 수를 줄일 수 있어 비교 약동학 임상시험에 일반적으로 사용되고 있습니다.

그러나 생물의약품처럼 반감기가 긴 경우에는 투여되었던 약물이 체내에서 완전히 소실될 때까지의 기간을 충분히 확보해야 하며, 단백질의약품의 특징 중 하나인 항체 생성으로 인해 약동력학적 평가에서 비뚤림(bias)이 생길 수 있다는 점을 고려하여야 합니다. 따라서 이러한 가능성이 있을 경우에는 교차설계 시험디자인이 적합하지 않을 수 있으며 타당성 있는 근거자료를 제출할 수 있습니다.

Q3

임상시험에서 별도의 면역원성을 관찰해야 하는 이유는 무엇인가요?

생물의약품은 내인성 단백질과는 달리 외부에서 치료의 목적으로 투여되는 단백질이기 때문에, 치료제에 대한 항약물항체 생성 등 면역반응이 생길 수 있으며 투여되는 단백질의 특성, 불순물, 첨가제, 투여경로, 투여방법, 투여용량 등에 따라 반응 정도에도 차이가 생길 수 있습니다. 항약물항체가 생기는 경우 동등생물의약품과 대조약 간에 안전성과 유효성에 영향을 미칠 가능성이 있으며 만약 유효성이 동등하더라도 제품의 안전성에 중요한 영향을 미칠 수 있습니다.

그러므로 동등생물의약품과 대조약의 항약물항체 발생 빈도와 형태, 면역반응으로 인한 임상적 영향에 대한 평가를 수행하는 것이 중요합니다.

혹시 비임상시험에서 면역원성 평가가 수행되었더라도, 이는 동물에서 수행되기 때문에 이를 통해 사람에서의 면역원성을 정확히 예측하기는 어렵습니다. 따라서 사람을 대상으로 조사하는 임상시험에서 충분한 안전성 정보를 확보하여야 하며, 시판 후에도 면역원성에 의한 이상사례의 관찰이 필요할 수 있습니다.

Q4

동등생물의약품은 재심사 대상인가요? 위해성관리계획 제출 대상인가요?

의약품은 품목허가 시 제출된 제한된 임상시험 결과만으로 안전성과 유효성에 관한 모든 정보를 얻을 수 없기 때문에, 허가 이후에 신약 및 일부 전문의약품 등에 대하여 광범위한 환자를 대상으로 장기간 관찰을 하는 것이 필요합니다.

이에 따라 의약품 개발 과정에서 나타나지 않았던 이상사례 등을 허가사항에 반영하여 충분한 안전성 정보를 제공하고자 재심사제도가 시행되고 있습니다.

동등생물의약품의 경우도 재심사 대상에 해당되며, 품목허가 후 4년의 재심사 기간을 부여하고 있습니다. 재심사 대상인 경우, 위해성관리계획 제출 대상입니다.

Q5

대조약이 위해성관리계획 제출 대상이 아닌 경우에도, 동등생물의약품은 위해성관리계획 제출 대상인가요?

위해성 관리계획의 국내 도입 이전에 허가된 품목의 경우 일부 대조약이 위해성 관리계획을 수행하고 있지 않으나, 허가받고자 하는 동등생물의약품은 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 제1항제6호 따라 에 따라 위해성관리계획 제출 대상입니다.

Q6

(국내/국외) 대조약의 위해성관리계획(RMP)을 근거로, 동등생물의약품의 위해성 관리계획 승인/변경을 신청할 수 있나요? 추가자료가 필요하다면 어떤 자료를 제출해야 하나요?

동등생물의약품의 특성상 대조약과 유사한 안전성 프로파일을 보일 것으로 예측되기 때문에 대조약의 RMP에 근거하여 승인 혹은 변경할 수 있습니다.

다만 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 별표 9의2에 따라 ‘규명된 위해성’ 및 ‘잠재적 위해성’의 경우, 약물과의 인과관계가 있다고 인정되거나 예상되는 부작용 및 이상 사례는 승인받은 RMP에 따라 지속적으로 관리하도록 되어 있습니다.

따라서 대조약의 변경상황에 따라 RMP가 변경되어야 할 경우 추가 근거자료 제출이 요구되거나, 적절한 근거가 없는 경우 대조약의 RMP와 상이하게 운영될 수도 있습니다.

Q7

동등생물의약품으로 허가받은 후 대조약에 효능효과가 추가된 경우, 동등생물의약품도 대조약의 추가된 효능효과를 인정받을 수 있나요?

동등생물의약품이 대조약과 품질, 안전성·유효성에 대한 비교동등성이 입증되었다면, 이를 근거로 대조약의 재심사 기간이 종료된 후에 다음 사항에 모두 해당되는 경우, 대조약의 추가된 효능효과를 인정받을 수 있습니다.

- 1) 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 확인할 수 있는 민감한 시험 모델이 사용된 경우
- 2) 적응증 간의 작용기전과 관여하는 수용체가 동일한 경우
- 3) 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우

Q8

허가된 동등생물의약품이 대조약에는 없는 새로운 적응증, 제형, 투여경로로 허가받을 수 있나요? 이 때 필요한 자료는 무엇인가요?

이 경우는 동등생물의약품이 아닌 자료제출의약품으로 허가가 가능합니다.

새로운 적응증, 제형, 투여경로에 대하여 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)에 따른 품질, 유효성 및 면역원성을 포함하는 안전성 자료가 필요합니다.

V. 참고문헌

동등생물의약품에 대한 주요 규정과 가이드라인은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)과 ‘동등생물의약품 평가 가이드라인’ 등이 있습니다. 관련 규정은 식품의약품안전처 홈페이지(www.mfds.go.kr) ‘법령/자료 ⇒ 고시훈령예규’, 관련 가이드라인은 식품의약품안전평가원 홈페이지(www.nifds.go.kr) ‘전자민원 ⇒ 민원인 안내서 ⇒ 공무원지침서·민원인안내서’에서 확인할 수 있습니다. 그 외에도 유럽 EMA, 미국 FDA 또는 ICH 가이드라인을 참고하실 수 있습니다.

1. 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)
2. 의약품등의 안정성시험기준(식약처 고시)
3. 동등생물의약품 평가 가이드라인(식약처, 2021)
4. 단클론항체 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인(식약처, 2013)
5. 당단백질의약품의 당구조 특성분석 및 규격설정에 관한 가이드라인(식약처, 2015)
6. 생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2014)
7. 생물의약품 안정성시험 가이드라인(식약처, 2015)
8. 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(식약처, 2019)
9. 소마트로핀 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인(식약처, 2011)
10. 에리스로포이에틴 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인(식약처, 2011)
11. 유전자재조합 과립구 집락 자극인자(G-CSF) 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인(식약처, 2012)
12. 유전자재조합의약품의 품질, 안전성 및 유효성 평가 가이드라인(식약처, 2014)
13. 재조합의약품의 면역원성 평가에 관한 가이드라인(식약처, 2010)
14. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues (CHMP/403543/2010, 2012)

15. EMA Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1, 2014)
16. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: quality issues(revision 1) (EMA/CHMP/ BWP/247713/2012, 2014)
17. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/ CHMP/BWP/42832/2005 Rev. 1, 2015)
18. EMA Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BWP/14327, 2017)
19. ICH Guideline on quality of biotechnological products : stability testing of biotechnological/biological Products (Q5C, 1995)
20. ICH Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E, 2004)
21. ICH Guideline on specifications : test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (Q6B, 1999)
22. ICH Guideline on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (S6, 2011)
23. ICH Guideline on statistical principles for clinical trials (E9, 1998)
24. ICH Guideline on choice of control group and related issues in clinical trials (E10, 2000)
25. WHO Guidelines on the evaluation of similar biotherapeutic proteins(2009)
26. WHO Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology (Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814)(2013)
27. FDA Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product (2015)
28. FDA Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the

biologics price competition and innovation act of 2009 (2015)

29. FDA Biosimilars: Additional questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009 (2015)

동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집

발 행 일 2022년 4월

발 행 인 서경원

편집위원장 박인숙

편 집 위 원 정지원, 김은경, 오우용, 도희정, 최민정, 권오석, 최예진, 권도연,
김효진, 최경민, 김지원

자문: 김진아

발 행 처 식품의약품안전처
식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너

▶공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담" 코너