

등록번호



동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집 [Questions and Answers on the Biosimilar Products] [민원인 안내서]

2018. 12.



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.

2018년 12월 일

담당자
확 인(부서장)

오 호 정

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 2018년 12월 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 허가심사 제도가 도입된 이유는 무엇인가요?	1
Q3. 동등생물의약품과 제네릭의약품과의 차이는 무엇인가요?	2
Q4. 동등생물의약품의 적용 대상은 어떻게 되나요?	2
Q5. 동등생물의약품의 허가 규정은 어떻게 되나요?	3
Q6. 이미 허가받은 생물의약품과 동일한 성분을 포함한 제품을 허가받고자 하는 경우 반드시 동등생물의약품으로 허가받아야 하나요?	5
Q7. 비교동등성시험이란 무엇인가요?	5
Q8. 대조약이란 무엇인가요?	6
Q9. 대조약 선정 시 고려할 사항은 무엇인가요?	6
Q10. 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?	7
Q11. 국외에서 판매되고 있는 대조약을 구매하고자 하는 경우 절차는 어떻게 되나요?	8
II. 품질	
Q1. 동등생물의약품의 품질에 관한 자료제출 범위는 어떻게 되나요?	9
Q2. 동등생물의약품의 완제의약품 제형(formulation)은 대조약과 동일하여야 하나요?	10
Q3. 동등생물의약품의 기준규격은 대조약과 동일하여야 하나요?	10

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		2018.12	동등생물의약품의 당 분석, 제조방법 변경 관련 질의응답 추가

- Q4. 동등생물의약품의 개발 과정에 있어 주요 품질특성 항목은 어떻게 선정 하나요?10
- Q5. 동등생물의약품의 품질 비교동등성 자료 제출 시 별도의 제출자료 요건이 있나요?11
- Q6. 동등생물의약품의 사용기간은 어떻게 설정하나요?12
- Q7. 대조약과 동일한 완제의약품 용기를 사용해야 하나요?12
- Q8. 대조약과의 비교동등성 평가 시 몇 개의 배치를 분석해야 하나요? 13
- Q9. 비교동등성 평가 중 당 분석 시 고려사항은 무엇인가요?13
- Q10. 동등생물의약품으로 품목허가를 받은 후에도 제조방법 변경 시 대조약과 비교동등성 자료를 확보하여야 하나요?14

Ⅲ. 비임상

- Q1. 동등생물의약품에 대한 비임상시험의 자료제출 범위는 어떻게 되나요? ..15

Ⅳ. 임상

- Q1. 동등생물의약품에 대한 임상시험의 자료제출 범위는 어떻게 되나요? ..16
- Q2. 약동학 비교 임상시험은 교차시험으로 해야 하나요?16
- Q3. 임상시험에서 별도의 번역원성을 관찰하는 이유는 무엇인가요?17
- Q4. 동등생물의약품은 재심사 대상인가요? 위해성관리계획 제출 대상인가요? ·17
- Q5. 동등생물의약품으로 허가받은 후 대조약에 적응증이 추가된 경우, 동등생물 의약품도 대조약의 추가된 적응증을 그대로 인정받을 수 있나요? ..18
- Q6. 허가된 동등생물의약품이 대조약에는 없는 새로운 적응증, 제형, 투여 경로로 허가받을 수 있나요? 이 때 필요한 자료는 무엇인가요?18

V. 참고문헌20

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, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제를 포함한다.

Q2

동등생물의약품 허가·심사 제도가 도입된 이유는 무엇인가요?

생물의약품은 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 생산되는 단백질의약품으로, 표적 치료가 가능하여 치료 효과가 높으나 약가가 매우 높기 때문에 환자들의 치료비 부담이 매우 큼니다. 또한, 많은 생물의약품이 호르몬제, 항암제 등으로 장기간 투여가 필요한 치료제이기 때문에 의료보험 재정에 부담을 주게 될 것으로 예상됩니다.

특히, 주요 블록버스터급 생물의약품의 특허가 최근에 만료되었거나 만료 예정이기 때문에 이러한 의약품에 대하여 동등생물의약품을 개발·제조하는 것이 가능하게 됩니다. 따라서 오리지널 의약품과 비교동등성이 입증된 동등생물의약품을 개발하여 오리지널 의약품보다 낮은 가격으로 공급할 수 있다면 의료비 부담도 줄어들 수 있고

환자들의 치료 기회도 확대될 수 있습니다.

그동안 생물의약품은 단백질의 특성상 제조방법이 달라지면 같은 제품이라고 할 수 없다는 개념이 적용되어 왔으나, 과학기술 수준이 발달함에 따라 동등한 수준의 제품을 생산할 수 있게 되어 규제적 측면에서도 이를 평가하는 과학적 근거를 마련하고 동등생물의약품에 대한 허가·심사 제도를 도입하게 되었습니다.

Q3

동등생물의약품과 제네릭의약품과의 차이는 무엇인가요?

일반적으로 제네릭의약품이라는 용어는 합성의약품에 대하여 사용하며 신약과 동일한 주성분을 포함하여 제조한 의약품으로서, 원료의약품 및 완제의약품의 규격과 생물학적 동등성시험 결과를 평가하여 허가를 받을 수 있습니다.

반면, 동등생물의약품은 이미 품목허가를 받은 생물의약품과 동등한 생물의약품으로서, 생물의약품은 일반적으로 분자량이 크고 매우 복잡한 구조를 가진 단백질이므로 그 구조와 활성은 세포주의 종류와 제조방법에 매우 민감하며, 동일한 제조자가 동일한 제품을 제조할 때도 제조방법이 변경된다면 동일한 제품이 생산된다는 것을 보장할 수는 없습니다.

따라서 기존의 제네릭 합성의약품에 대해 확립되어 있는 허가 절차나 평가방법을 생물의약품에 그대로 적용하는 것은 적절하지 않고, 품질, 안전성 및 유효성 전반에서 동등성을 입증하는 것이 필요합니다.

Q4

동등생물의약품의 적용 대상은 어떻게 되나요?

원칙적으로는 모든 생물의약품에 적용이 가능합니다.

그러나 실질적으로는 충분한 사용경험이 있으며 특성분석이 잘된 단백질을 포함한 제제에 적용이 가능합니다. 따라서 현재는 유전자재조합의약품이 이에 해당합니다.

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] II. 자료제출의약품 중 1) 신규 품목

구 분	자료번호	2								3				4				5				6				7	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		1	가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나	다	라	가	나

(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	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
---	--

주 : 8. 동등생물의약품의 경우 자료번호 2(구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료) 내지 6(임상시험성적에 관한 자료)호의 자료는 이미 제조 또는 수입품목허가를 득한 의약품으로서 식품의약품안전처장이 공고한 의약품(이하 대조약이라 한다)과의 비교동등성자료를 제출하여야 하며 다음의 조건을 만족하여야 한다.

- 1) 비교동등성시험에 사용되는 대조약은 신약 또는 신약에 준하는 자료를 제출하여 허가받은 의약품이어야 한다.
- 2) 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)).
- 3) 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)).
- 4) 반복투여독성시험 자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있도록 디자인되어야 하며, 독성동태시험이 포함되어야 한다(자료번호 4.나). 국소내성시험은 투여경로에 따라 평가되어야 하며, 반복투여독성시험의 부분으로써 같음할 수 있다. 단, 반복투여독성시험에 적절한 동물종이 없는 등 수행이 불가능한 경우 면제할 수 있다.
- 5) 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 하며, 시험관 내(in vitro) 시험자료로 볼 때 생체 내(in vivo) 시험이 필요없다고 인정되는 경우에는 시험관 내(in vitro) 시험자료만을 제출할 수 있다(자료번호 5.가).
- 6) 임상시험성적에 관한 자료는 원칙적으로 약동력학 시험자료 및 치료적 확증

임상시험에 관한 자료를 말하며, 면역원성의 비교 평가가 가능하여야 한다.

9. 동등생물의약품의 경우 대조약과의 품질 및 비임상·임상적 비교동등성이 입증되고, 비교동등성 자료 중 임상시험성적에 관한 자료가 다음의 조건을 만족하는 경우 동등생물의약품에서 연구되지 않은 대조약의 다른 효능·효과에 대한 외삽은 대조약의 제심사 기간 종료 후에 인정할 수 있다.

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

Q6

이미 허가받은 생물의약품과 동일한 성분을 포함한 제품을 허가받고자 하는 경우 반드시 동등생물의약품으로 허가받아야 하나요?

이미 허가받은 생물의약품과 동일한 성분을 포함한 품목을 허가받고자 하는 경우, 대조약과의 비교동등성을 입증하지 않는다면 신약에 준하는 허가 신청 제품의 품질 평가, 비임상시험 및 임상시험을 수행하고 이를 근거로 품목허가를 받을 수 있습니다.

이미 허가받은 제품과 비교동등성을 입증하는 경우, 동등생물의약품으로 허가받을 수 있습니다. 이 경우 품질의 동등성을 전제로 비임상 및 임상시험에 관한 허가 제출자료 중 일부 항목만 요구되며, 대조약의 대표적인 적응증에 대한 임상시험 결과로 개별 임상시험을 수행하지 않고 허가된 적응증에 대하여 인정을 받을 수 있습니다.

Q7

비교동등성시험이란 무엇인가요?

동등생물의약품의 개발 시 대조약과 품질, 비임상시험 및 임상시험 결과를 비교하여 동등성을 평가하는 것을 말합니다. 크게 특성분석, 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.

비교동등성시험은 대조약과 동등생물의약품을 비교 시험하는 것이므로 완제의약품 수준에서 이루어지게 되고 완제의약품으로 시험이 어려운 일부 항목은 대조약으로부터 주성분을 추출하여 시험하게 됩니다. 이 때 주성분의 분리방법과 과정이 적절한지 타당성이 뒷받침 되어야 하며, 동등생물의약품과 대조약에 대하여 동일한 처리과정을 사용하여 분리된 주성분의 특성을 비교함으로써 특성이 변화되지 않았음을 입증할 수 있습니다.

동등생물의약품의 허가 과정에서 동등생물의약품과 대조약 간에 품질 특성의 비교는 필수적인 요소이며, 안전성과 유효성에 미치는 영향을 고려하여 적절하게 시험을 수행하고 시험 결과는 철저히 평가되어야 합니다.

Q8

대조약이란 무엇인가요?

동등생물의약품의 개발에 사용되는 대조약(reference product)이란 품질, 비임상시험 및 임상시험에서 비교동등성을 입증하기 위해 직접 비교대상으로 사용되는 제품을 말합니다.

대조약은 신약 또는 신약에 준하는 품질, 비임상시험 및 임상시험 성적에 관한 자료를 근거로 국내에 허가된 의약품으로, 안전성과 유효성에 대한 충분한 자료가 축적되어 있어야 합니다.

Q9

대조약 선정 시 고려할 사항은 무엇인가요?

동등생물의약품과 제형(dosage form), 투여경로 및 용법·용량이 동일한 제품이 사용되어야 하며 전반적인 시험과정에서 동일한 대조약을 사용하여야 합니다.

동등생물의약품의 완제의약품 제형(formulation), 용기는 반드시 대조약과 동일할 필요는 없으나, 대조약과 차이가 있을 경우 그 차이에 대한 적절성과 타당성을 제시하여야 합니다.

동등생물의약품의 개발에 사용되는 대조약은 국내에 허가되어 있는 생물의약품이어야 합니다. 다만, 타당성이 인정되는 경우에 한하여(국내에서 허가는 되었으나 판매되고 있는 대조약의 구매가 불가능한 경우나 동등성 입증에 위해 필요한 수량만큼 충분한 대조약을 국내에서 구매하기 어려운 경우 등) 국내에 허가되어 있는 제품과 동일한 제품을 국외에서 구매하여 사용할 수 있습니다.

또한, 동등생물의약품으로 허가된 의약품은 대조약으로 사용할 수 없습니다.

Q10

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?

국외에서 대조약을 구매하여 사용하는 경우, 적절한 가교자료(bridging data)를 통해 대조약 사용의 타당성을 입증하여야 합니다.

이 때 가교자료에는 기본적으로 3 제품(개발 제품, 국내 구매 대조약, 외국 구매 대조약) 간의 품질 비교동등성시험이 포함되어야 하며, 품질 비교동등성만으로 국외 대조약의 품질 동등성을 확인하기 어려운 경우, 3 제품 간의 비교 약동학시험 및 약력학시험이 필요할 수 있습니다.

Q11

국외에서 판매되고 있는 대조약을 구매하고자 하는 경우 절차는 어떻게 되나요?

국외에서 판매되고 있는 대조약을 연구시험용 목적으로 구매하고자 하는 경우 「수입요건확인 면제대상 물품 중 의약품등의 추천요령」(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 관련 고시를 참고하시기 바랍니다.

II. 품질

Q1

동등생물의약품의 품질에 관한 자료제출 범위는 어떻게 되나요?

동등생물의약품은 대조약과는 다른 자체적으로 확립한 제조공정에 따라 생산되는 것이므로, 원료의약품에서 완제의약품까지 상세한 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 위해서 완제의약품 수준에서 대조약과 비교동등성 자료가 제출되어야 합니다 (일반사항 Q7 참조). 품질 비교동등성시험은 대조약의 특성을 충분히 고려한 품질 비교항목에 대하여 직접적 일대일 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 가속 및/또는 가혹 조건(온도, 빛, pH, 습도, 산화 등)에서 분해산물 비교시험(forced degradation assay)을 통해 해당 단백질의 특성에 따른 불순물과 제조공정에서 발생하는 불순물에 대한 순도시험이 요구됩니다.

Q2

동등생물의약품의 완제의약품 제형(formulation)은 대조약과 동일하여야 하나요?

의약품의 '원료약품 및 그 분량'은 허가사항이므로, 대조약에 대한 정보는 공개되어 있지 않습니다. 대조약과 조성이 다르더라도 동등생물의약품의 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 비교동등성을 입증할 수 있다면 조성의 차이는 인정될 수 있습니다.

Q3

동등생물의약품의 기준규격은 대조약과 동일하여야 하나요?

일반적으로 대조약은 허가 당시에 특성분석과 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 시험항목은 제품의 품질을 확보하는데 적절해야 하며 관련 규정이나 가이드라인에 따라 설정하면 됩니다.

Q4

동등생물의약품의 개발 과정에 있어 주요 품질특성 항목은 어떻게 선정하나요?

동등생물의약품의 주요 품질특성 항목(quality target product profile, QTPP)은 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.

Q5

동등생물의약품의 품질 비교동등성 자료 제출 시 별도의 제출자료 요건이 있나요?

동등생물의약품과 대조약과의 품질에 대한 비교동등성을 입증하기 위한 비교동등성 자료가 제출되어야 합니다.

품질 비교동등성 자료 제출 시에는 품질 수준에서 수행한 비교동등성시험 결과에 관한 개요를 제출하여야 하며, 시험에 사용된 물질, 비교시험 항목별 허용 기준 및 사용된 분석법에 대해 기술하여야 합니다.

또한, 비교동등성시험에 사용된 동등생물의약품과 대조약은 상품명, 제형, 조성, 용량, 대조약의 출처, 사용된 배치 수, 배치번호, 제조일(또는 사용기간) 등이 명확히 확인되어야 합니다.

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				

Q6

동등생물의약품의 사용기간은 어떻게 설정하나요?

동등생물의약품의 사용기간은 다른 생물의약품과 마찬가지로 「의약품등의 안정성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제5조(사용기간등 설정기준)에 따라 설정할 수 있습니다.

일반적으로 사용기간은 실제 수행한 장기보존시험기간 이내로 설정합니다.

Q7

대조약과 동일한 완제의약품 용기를 사용해야 하나요?

동등생물의약품의 용기는 대조약과 반드시 동일할 필요는 없습니다. 바이알 대조약에 대하여 프리필드시린지 또는 오토 인젝터 등으로 동등생물의약품이 가능합니다.

개발하는 완제의약품 제형으로 해당 용기에서 용기 마개 시스템 또는 투여 용기의 기능시험 등 용기 적합성(extractable/leachable 시험 포함), 안정성시험을 수행하여야 하며, 대조약과 품질, 비임상 및 임상 면에서 동등하여야 합니다.

Q8

대조약과의 비교동등성 평가 시 몇 개의 배치를 분석해야 하나요?

대조약과의 비교동등성 평가에 사용되는 적절한 배치 수는 정의하기 어려우며, 동등성을 입증하기 위해 충분한 수량의 대조약을 사용해야 합니다.

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

Q9

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.

Q10

동등생물의약품으로 품목허가를 받은 후에도 제조방법 변경 시 대조약과 비교동등성 자료를 확보하여야 하나요?

동등생물의약품으로 품목허가를 받은 후 제조방법 변경 시 추가적으로 대조약과 비교동등성 자료를 반드시 확보해야 할 필요는 없습니다.

그러나 동등생물의약품의 허가변경 시에는 '생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인'에 따라 변경 전·후 비교동등성을 입증하여야 합니다.

III. 비임상

Q1

동등생물의약품에 대한 비임상시험의 자료제출 범위는 어떻게 되나요?

동등생물의약품과 대조약의 생물학적·약력학적 동등성을 입증하기 위해서는 수용체 결합 시험이나 세포 수준 시험(cell-based assay)와 같은 시험관 내(*in vitro*) 시험 및 생체 내(*in vivo*) 시험을 수행하여야 합니다. 이러한 자료는 일반적으로 품질 평가의 생물학적인 성질을 규명할 때 얻어질 수 있기 때문에 비임상시험 평가에서 참고자료로 활용할 수 있습니다.

또한, 동등생물의약품의 독성시험으로써 단회 및/또는 반복투여 독성시험 자료가 필요하며, 독성동태시험과 면역원성시험이 포함되어야 합니다.

단회투여독성시험은 반복투여독성시험 자료의 예비시험 형태로 수행이 가능하며, 주사제인 경우에 필요한 국소내성시험은 반복투여독성시험 내에서 수행할 수 있습니다.

일반적으로 품질 평가에서 대조약과의 비교동등성이 확인된 경우에는 안전성약리, 생식독성, 유전독성, 발암성 연구와 같은 추가 독성시험이 요구되지 않습니다. 다만, 반복투여독성시험 결과에 따라, 또는 이미 알려진 대조약의 독성학적 특성(예를 들어 대조약의 생식 기능에 대한 알려진 이상사례)이 있다면 추가적인 독성시험이 요구될 수 있습니다.

비임상시험은 비교동등성시험의 일부로서 수행되는 것이므로, 대조약과 비교시험을 통하여 비교동등성을 입증할 수 있도록 디자인되어야 하며, 기존의 관련 가이드라인(ICH S6 등)에 따라 시험을 수행할 수 있습니다. 다만, 적절한 동물종이 없어 반복독성시험이 어려운 경우, 이에 대한 타당한 설명이 필요합니다.

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 적응증을 그대로 적용하기 위해서는 일반적으로 비열등성 보다는 동등성을 입증하는 것이 필요합니다.

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 비뮈림(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, 항체 생성 등 면역반응이 생길 수 있으며 투여되는 단백질의 특성, 불순물, 첨가제, 투여경로, 투여방법, 투여용량 등에 따라 반응 정도에도 차이가 생길 수 있습니다. 항체가 생기는 경우 동등생물의약품과 대조약 간에 안전성과 유효성이 동등하더라도 제품의 안전성에 중요한 영향을 미칠 수 있습니다.

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

그러나 허가 전 비임상시험에서 면역원성의 평가는 동물시험으로 수행되기 때문에 제한적인 정보만을 얻을 수 있으므로, 사람에서의 면역원성을 정확히 예측하기는 어렵습니다. 따라서 사람을 대상으로 조사하는 임상시험에서 충분한 안전성 정보를 확보하여야 하며, 시판 후에도 이상사례에 대한 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

동등생물의약품으로 허가받은 후 대조약에 적응증이 추가된 경우, 동등생물의약품도 대조약의 추가된 적응증을 그대로 인정받을 수 있나요?

동등생물의약품이 대조약과 품질, 비임상 및 임상에서 비교동등성이 입증되었다면, 이를 근거로 대조약의 재심사 기간이 종료된 후에 다음 사항에 모두 해당되는 경우, 대조약의 다른 적응증을 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

Q6

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, 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, 2014)
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, 2017)
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)

the biologics price competition and innovation act of 2009 (2015)

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 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)
26. FDA Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product (2015)
27. FDA Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009 (2015)
28. FDA Biosimilars: Additional questions and answers regarding implementation of

동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집

발 행 일	2018년 12월
발 행 인	이선희
편집위원장	김대철
편 집 위 원	오호정, 김지현, 오일웅, 김세은, 송현, 박혜원, 김진아, 김지영, 권도연, 최경민
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