

등록번호
안내서-0322-02

동등생물의약품 평가 가이드라인

[민원인안내서]

2021. 12. 23.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

생물의약품의 안정성시험기준 질의응답집(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·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"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내 서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 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 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2020 년 12 월 23 일

담당자
확 인(부서장)

김 진 아
정 지 원

이 질의응답집(민원인안내서)은 생물약품의 허가(변경) 및 임상시험계획(변경)승인을 위한 안정성시험기준 적용과 관련하여 제약업계의 자주하는 질의사항에 대한 식품약품안전처의 입장을 질의응답식으로 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 반드시 준수하여야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2021년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

이 가이드라인은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거하여 동등생물약품 평가에 대한 식품약품안전처의 최근 입장을 기술하고 있습니다. 이 가이드라인에 기술된 사항은 법적 구속력이 있는 것은 아니며, 법령이나 행정규칙 등에서 정하고 있는 사항 외에는 식품약품안전처의 권고사항입니다. 이 가이드라인은 새로운 과학적 근거가 있을 경우 개정될 수 있으므로 이러한 사항이 있을 경우 식품약품안전처에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

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

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과에 문의하시기 바랍니다.

☎ 전화번호 : 043-719-3510

☎ 팩스번호 : 043-719-3500

제·개정 이력

동등생물의약품 평가 가이드라인

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2009-3-007	2009.7	제정
2	안내서-0322-01 (기존 관리번호 B1-2014-3-016)	2014.12.	개정
3	안내서-0322-02	2021.12.	개정

목 차

1. 서론	1
2. 적용범위	2
3. 일반적 고려사항	2
4. 대조약의 선정	4
5. 품질 평가	5
5.1. 대조약과의 품질(분석적) 비교동등성 평가 ..	5
5.1.1. 구조, 물리화학적 특성	9
5.1.2. 생물학적 특성	10
5.1.3. 면역학적 특성	10
5.1.4. 순도 및 불순물	11
5.1.5. 함량	12
5.1.6. 안정성 및 분해 프로파일	12
5.2. 제조공정	12
5.3. 규격	13
5.4. 안정성시험	13

목 차

6. 비임상 평가	14
6.1. 시험관내(<i>in vitro</i>) 시험	14
6.2. 생체 내(<i>in vivo</i>) 시험 결정 시 고려사항 ...	15
6.3. 생체 내(<i>in vivo</i>) 시험	23
7. 임상 평가	17
7.1. 약동학시험	17
7.2. 약력학시험	19
7.3. 확증적 약동력학시험	20
7.4. 유효성시험	21
7.5. 안전성	22
7.6. 면역원성	23
7.7. 적응증 외삽	24
8. 용어 정의	26
9. 참고 문헌	27

동등생물의약품 평가 가이드라인

1. 서론

1982년 유전자재조합 인슐린이 최초로 미국 FDA에서 허가받은 이래 유전자 재조합의약품은 면역조절제, 항암제 등으로 그 범위를 넓혀가고 있다. 생물의약품은 합성의약품에 비해 상대적으로 약물유해반응은 적고 표적 치료 등으로 치료효과가 높은 반면 고가의 치료비용이 든다는 단점이 있었다. 그러나 생물의약품 신약에 대한 특허기간이 만료됨에 따라 오리지널 제품과 품질, 안전성, 유효성에서 비교동등성을 입증한 ‘동등생물의약품(Biosimilar products)’의 개발이 가능해졌으며, 이를 통해 더 많은 환자들의 치료기회 보장과 경제적인 부담을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

합성의약품의 경우 특허 또는 자료 보호기간이 만료된 오리지널 제품과 화학 구조가 동일한 것을 제네릭의약품으로 분류하여 관리, 사용하여 왔다. 그러나 생물의약품은 일반적으로 분자량이 크고 매우 복잡한 구조를 가진 단백질이므로 그 구조와 활성은 세포주의 종류와 제조 방법 변경에 매우 민감하며, 이러한 이유로 동일한 제조자가 동일한 제품의 제조방법을 변경한다 해도 동일한 제품이 생산된다는 것을 보장할 수는 없기 때문에 품질, 안전성, 유효성에 대한 동등성 평가를 요구하고 있다. 그러므로 기존의 제네릭 합성의약품에 대해 확립되어 있는 허가 절차나 평가 방법을 생물의약품에 그대로 적용하는 것은 적절하지 않다. 이러한 배경으로 ‘동등생물의약품’에 대한 관리 규정은 새롭게 정립되어야 했으며 2005년 유럽의약품청(EMA)의 동등생물의약품에 대한 별도의 규정 및 가이드라인 마련을 필두로 세계보건기구(WHO)에서도 2009년 동등생물의약품 평가와 관련한 국제 가이드라인을 제정하였으며 각국의 규제기관에서도 WHO 가이드라인에 준한 규정을 따로 마련하여 운영하고 있다.

국내에서도 동등생물의약품에 대한 품목허가.심사 규정을 마련함과 동시에 동등생물의약품 평가 시 고려하여야 할 사항에 대한 지침을 제공하고자 관련 협의체 운영 등 내.외부 전문가의 의견을 수렴하고 유럽 등 외국의 사례와 WHO의 가이드라인 작성 진행사항을 참고하여 2009년에 이 가이드라인을 발간한 바 있다. 이후 국내.외 동등생물의약품 개발 및 임상, 품목허가 경험 및 국제적 규제 조화 방향을 토대로 가이드라인을 발전시켜 왔고, 최근의 WHO 국제 가이드라인 개정 취지 및 방향에 맞추어 동 가이드라인을 개정하게 되었다.

2. 적용범위

동 가이드라인은 「생물학적제제 등의 품목허가.심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 중 [별표 1] 제2부. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위, II. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품의 품목허가 시, 대조약과 동등생물의약품의 비교동등성 평가와 관련한 원칙과 지침을 기술하고 있다.

원칙적으로 동등생물의약품은 모든 생물학적제제 등(이하 ‘생물의약품’이라 한다)에 적용될 수 있으나, 실질적으로는 주성분의 특성분석이 잘 된 단백질을 포함한 제제로서, 품질 및 비임상시험·임상시험 결과를 비교 평가하여 동등성을 입증할 수 있는 제품(유전자재조합의약품)에 한하여 적용이 가능하다.

임상적 동등성만을 근거로 허가받고자 하는 생물의약품은 적용 대상이 아니다.

3. 일반적 고려사항

동등생물의약품은 이미 제조판매·수입품목 허가를 받은 품목(대조약)과 품질 및 비임상·임상적 비교동등성이 입증된 생물의약품을 말하며, 동등성을 근거로 대조약의 허가된 모든 임상 적응증에 대하여 임상시험을 수행하지 않아도 대조약의 적응증 인정(외삽)이 가능하다.

동등생물의약품은 선택한 대조약과 투여경로 및 용법·용량이 동일해야 하며, 함량, 조성(composition), 용기마개시스템 및 제형(pharmaceutical form)은 반드시 대조약과 동일해야 할 필요는 없으나, 차이가 있을 경우 그 차이에 대한 타당성을 제시하여야 한다.

동등생물의약품의 개발은 대조약에 대한 품질 특성, 안전성 및 유효성에 대한 충분한 사전 지식을 토대로 이루어진다. 유전자재조합의약품은 일반적으로 크고 복잡한 구조의 단백질로, 품질 특성의 내재적 다양성을 지니고 있으며 제조공정이 품질, 약동학, 약력학, 효능 및 안전성에 크게 영향을 미칠 수 있다. 따라서 품질 비교동등성 평가만으로는 동등성을 입증하는데 한계가 있을 수 있으므로 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 광범위한 비교동등성 평가를 수행하여 동등성을 입증해야 한다.

동등생물의약품 개발의 첫 번째 단계는 대조약에 대해 알려진 정보의 심층적 이해와 다수의 대조약 배치에 대한 특성분석 평가를 통해 대조약의 광범위한 품질 특성 및 목표 품질 프로파일(quality target product profile, QTPP)을 파악하는 것이다. 이후 동등생물의약품과 대조약 간의 품질, 비임상 및 임상시험을 통한 비교동등성 평가가 수행된다.

품질 및 *In vitro* 효력시험 비교동등성 평가에서 동등생물의약품과 대조약 간 높은 수준의 유사성(구조 및 기능적 특성) 입증은 ‘동등성’의 필수적인 근거를 제공한다. 개발 초기부터 동등생물의약품과 대조약과의 광범위한 품질 비교

동등성 평가가 수행되어야 하며, 그 결과를 고려하여 비임상 및 임상시험을 포함한 개발 계획이 수립되어야 한다.

어느 단계에서든 동등생물의약품과 대조약의 차이가 관찰될 경우에는 근본적인 원인을 조사하고 되도록 완전히 이해되어야 한다. 안전성과 유효성에 미치는 영향에 대한 고찰을 토대로 차이에 대한 타당성을 입증해야 하며, 이를 위해 필요 시 추가적인 연구가 필요할 수 있다. 결국 임상적 (기능적) 동등성 측면에서 의미를 지니지 않는 차이, 예를 들면 순도나 면역원성 프로파일 등 안전성 측면에서의 개선된 차이는 허용될 수 있다.

대조약과의 동등성은 개별 분석 항목에 대해 사전에 확립된 동등성 허용기준의 충족 여부 뿐만 아니라, 품질 및 비임상, 임상 자료를 전체적으로 검토하였을 때 동등생물의약품이 대조약과 동등하다고 판단하기에 충분한지를 확인하여 (totality of evidence) 결정하게 된다.

의도적으로 유효성을 개선시킨 경우에는 동등생물의약품으로 개발하는 것이 적절하지 않다.

4. 대조약의 선정

동등생물의약품의 개발에 사용되는 대조약은 국내에서 허가되어 있는 신약, 또는 신약에 준하는 생물의약품이어야 하며, 충분한 판매 및 사용 경험으로 안전성과 유효성에 대한 자료가 축적되어 있어야 한다. 따라서 동등생물의약품으로 허가된 의약품은 대조약으로 사용할 수 없다.

동등생물의약품 개발과정 중 품질, 비임상시험 및 임상시험의 동등성 평가 전반에 걸쳐 동일한 대조약이 사용되어야 한다.

또한 국내에서 허가는 되었으나 동등성 입증에 위해 필요한 수량만큼 충분한 대조약을 국내에서 구매하기 어려운 경우 등 타당성이 인정되는 경우에 한하여, 동일한 제품을 외국에서 구매하여 개발에 사용할 수 있다. 다만, 외국에서 구매한 대조약은 한국과 동등한 수준의 과학적·규제적 기준을 갖춘 국가(예, ICH 회원국)에서 허가된 의약품이어야 한다. 비교동등성 평가에 국외 대조약 사용 및 국내 대조약과의 동등성 입증에 대한 타당성을 제공하기 위하여 적절한 가교 자료(Analytical bridging data)가 제공되어야 한다. 기본적으로 동등생물의약품, 국내 대조약 및 개발에 사용된 국외 대조약을 함께 직접적으로 비교하는 품질 비교동등성 평가 결과가 제출되어야 하며, 그 결과는 동등성 허용기준에 적합해야 한다. 대조약 간 조성의 차이가 존재하는 등 경우에 따라 세 가지 제품에 대한 비교 임상 PK 및/또는 PD 연구가 필요할 수도 있다.

아울러 대조약으로 이미 선정된 품목이 품목취소 또는 취하된 경우 품목취소 또는 취하수리와 동시에 원칙적으로 대조약으로서의 사용이 취소된 것으로 본다. 다만 품목취소 또는 취하 당시 이미 개발이 진행 중으로(기존 대조약으로 임상시험계획을 승인받았거나 계획서 승인 신청 중인 경우 등), 국내 대조약과의 충분한 가교자료가 확보되는 등 동등성의 입증이 가능한 경우에는 예외로 한다.

5. 품질 평가

동등생물의약품 허가를 위한 요건은 「생물학적제제 등의 품목 허가 심사 규정」(식품의약품안전처 고시)에서 정하고 있으며 다른 생물의약품과 같이 제품의 품질 특성에 대한 충분한 이해와 일관되고 견고한 제조능력 및 품질 관리 능력을 입증하는 완전한 품질 심사 서류와 추가적으로 동등생물의약품과 대조약 간의 품질 비교동등성 평가 자료가 제출되어야 한다.

5.1. 대조약과의 품질 비교동등성 평가

품질 비교동등성 평가는 확인, 순도, 역가 및 함량 등 대조약의 알려진 품질 특성을 충분히 파악하고 존재할 수 있는 차이를 검출할 수 있도록, 충분한 민감도와 특이성을 갖춘 다양한 종류의 분석법을 사용하여 광범위하게 수행되어야 한다.

일반적으로 동등성 평가는 대조약과 동등생물의약품의 완제의약품으로 직접적으로(head-to-head) 비교 분석하며, 그 결과는 충분한 배치의 대조약 분석 결과로부터 과학적으로 타당하게 확립된 동등성 평가 기준에 의하여 결정된다.

대조약과 동등생물의약품 간에 제제학적 형태, 조성 및 용기마개시스템 등의 차이로 인하여 품질 특성에 예상되는 차이가 존재할 수 있으며, 광범위한 품질 비교동등성 평가에서 예상하지 못한 차이가 관찰될 수 있다. 이러한 차이를 식별하고, 비교하며, 안전성 및 유효성에 미치는 잠재적인 영향을 이해하고 유의한 영향이 없음을 입증해야 한다. 이를 위해 추가적인 분석 연구, 비임상 시험 또는 임상시험이 필요할 수도 있다.

(1) 평가 항목

구조, 물리화학적 특성, 면역화학적 특성 및 생물학적 특성, 순도 및 불순물, 분해 특성 등 가능한 알려진 모든 품질 특성 및 성능 특성을 평가할 수 있어야 한다 (동 가이드라인 5.1.1~5.1.6항 참조).

단백질 의약품은 구조적 복잡성과 내재적 이질성(heterogeneity)에 의해, 잠재적으로 존재할 수 있는 모든 구조적 및 기능적 차이를 검출하거나 특성 분석하지 못할 수도 있으므로 각 분석법의 한계를 철저히 이해하는 것이 중요하며, 가능한 최신의 분석기술을 사용하고, 하나의 품질 특성에 대해 여러 가지 다른 분석기술을 상호보완적으로 포함한 방법(orthogonal methods)을 사용할 것이 권고된다.

(2) 분석되는 동등생물의약품 배치의 요건

대조약을 구비할 때는 대조약 자체가 가질 수 있는 변동성을 확인할 수 있도록 서로 다른 제조 시점(Different manufacturing campaign)의 유효기간 이내 다양한 연령의 배치가 포함될 수 있도록 해야 한다.

분석되는 동등생물의약품 배치는 원칙적으로 최종 상업용 공정, 조성 (composition) 및 용기마개시스템으로 제조된 완제의약품 배치이며, 서로 다른 원료의약품 배치로부터 제조되는 것이 바람직하다. 소규모 또는 파일럿 배치의 경우, 비교동등성이 적절히 입증되어 대표성이 인정된다면 포함할 수 있다. 또한 주요 임상에 사용된 배치가 포함되어야 한다.

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 한다.

(3) 대조약 및 동등생물의약품의 배치 수

일반적으로 다수의 배치를 평가할수록 공정 성능 및 분석법 성능에 의해 발생할 수 있는 제품의 품질 변동성 수준을 더욱 잘 이해할 수 있게 된다. 결국, 평가 항목별 대조약과 동등생물의약품의 로트 간 변동성을 이해하고, 존재하는 차이를 감지하는데 필요한 로트의 수는 제품의 특성 및 분석항목에 따라 다를 수 있다.

특히 대조약은 각 항목별 동등성 허용기준 확립에 사용한 방법(예. 통계적 접근법 등)에 의해서도 필요한 배치 수가 달라진다. 예를 들면 임상적 관련성이 높아 위험 순위(risk ranking)가 높은 함량시험이나 역가시험의 경우 다수의 대조약 분석 배치 결과를 토대로 평균값의 동등성 평가와 같은 통계적 접근법을 사용할 수 있으며, 이 경우 사용된 통계적 접근법의 신뢰성 확보를 위해서 충분한 배치수의 분석이 요구된다.

개발자는 평가에 사용된 대조약 및 동등생물의약품의 로트 수에 대한 과학적 타당성을 제시해야 한다.

(4) 동등성 허용 기준

평가되는 품질 특성에 대해 안전성 및 유효성, 약동학 및 면역원성에 미치는 영향이나 불확실성을 고려하여 위험 순위를 평가한다. 위험 순위 도구에 대해서는 국내외 관련 가이드라인을 참조한다.

위험 순위를 토대로 시험항목별 동등성 평가 방법 및 허용 기준을 결정한다. 정량적 항목에 대해서는 통계적 접근법의 사용이 권장되며, 정성적 항목의 경우 크로마토그램 등 프로파일의 직접적인 비교나 분석법 한계 등이 고려된다.

통계적 접근법의 경우 일반적으로 최소-최대 범위, 평균값의 차이에 대한 동등성 평가, 평균 \pm x·표준편차(Standard Deviation; SD), 공차 간격(tolerance interval), 예측 간격(prediction interval) 등을 이용할 수 있다. 사용된 접근법은 품질 특성의 중요도를 포함하여 과학적으로 타당성이 설명되어야 한다. 일반적으로 동등성 허용 기준은 대조약에 존재하는 배치 간 변동성보다 넓지 않아야 한다.

또한 분석법의 성능도 고려되어야 한다. 예를 들면 분석법의 변동성이 너무 넓은 세포기반분석법(cell-based bioassay)을 사용한다면 대조약과 동등생물의약품 간에 존재하는 차이를 검출할 수 없게 될 수도 있다. 따라서 적절한 정밀도, 정확성 및 감도를 갖춘 관련 생물학적 분석을 사용하는 것이 대조약과 동등생물의약품 간에 중요한 기능적 차이가 없음을 확인하는 중요한 수단이 된다.

개발자는 평가에 사용된 각 항목별 동등성 허용 기준에 대한 과학적 타당성을 제시해야 한다.

(5) 분석법

특성분석 시험법은 과학적으로 타당하고, 신뢰성 있는 결과를 도출할 수 있어야 한다. 또한 대조약과의 차이를 검출할 수 있는 정도의 충분한 민감도와 특이성을 확보해야 한다. 반드시 밸리데이션을 수행할 필요는 없으나, 적절한 정밀도, 정확성, 특이성 및 민감도 등 의도된 용도에 적합함이 확인되어야 한다. 필요 시 적합성 평가 자료의 제출이 요구될 수 있다.

일부 제품이나 품질 특성 항목은 완제의약품 수준에서 직접 비교가 어려워 대조약으로부터 주성분을 분리해야 할 수도 있다. 이 경우 시료의 준비과정을 기술하고, 이러한 절차가 분리된 주성분의 품질 특성을 변화시키지 않음을 입증하는 자료를 제출해야 한다. 이 때 활성 성분 외에도 유연물질 및 불순물의 변화나 손실 여부도 고려되어야 한다.

(6) 대조약과 동등생물의약품 간에 차이 또는 불확실성이 존재하는 경우

동등성 허용기준에 만족하지 못하거나, 허용기준 이내 일지라도 뚜렷한 경향적 차이가 관찰될 수 있다. 이러한 차이는 대조약과 동등생물의약품 간에 제제학적 형태, 조성 및 용기마개시스템 등의 차이로 인한 예상되는 결과일 수 있으나, 광범위한 품질 비교동등성 평가에서 관찰된 예상하지 못한 결과일 수도 있다.

관찰된 차이에 대해서는 그 원인이 철저하게 이해되어야 하며, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가해야 한다. 예를 들면 임상적 관련성이 낮은 항목에서 확인된 차이에 대하여 이용 가능한 참조 문헌 등을 토대로 차이에 대한 타당성을 설명할 수 있다. 중요도가 높은 항목의 경우 임상적 영향을 확인하기 위해 생물학적 활성 등에 대한 추가적인 분석 연구, 또는 임상시험의 수행이 필요할 수 있다. 또한 예상되는 불순물 등 타당성이 인정되는 경우에는 대조약과 동등생물의약품의 측정값 간의 차이가 허용될 수 있다 (예. 일반적으로 더 적은 불순물 수준은 허용됨). 최종적으로 사용 가능한 모든 데이터를 종합적으로 판단하여 결정한다.

품질 동등성에서 타당성이 설명되지 못한 차이가 확인되는 경우에는 동등생물의약품으로 인정될 수 없다.

(7) 품질 비교동등성 평가 자료의 제출

품질 비교동등성 평가 계획 및 결과에 관한 개요를 제시한다.

각 항목별 분석에 사용된 대조약 및 동등생물의약품의 배치 정보, 사용된 분석 기술 및 동등성 허용기준을 기술하며, 이 때 분석된 대조약 및 동등생물의약품의 배치 정보는 상품명, 용량, 배치번호, 제조일 또는 사용(유효)기간 만료일 및 사용목적(예. 3상 임상시험용)이 명확히 확인되어야 하며, 필요 시 제제 형태 및 조성 등의 정보도 포함한다. 평가 결과는 요약 기술 외에도 대표 크로마토그램 등 상세 결과를 포함하며, 고찰이 기술되어야 한다.

5.1.1. 구조, 물리화학적 특성

다음과 같은 구조 및 물리화학적 특성이 분석되어야 하나, 이에 국한되는 것은 아니다.

1) 구조

- 일차구조 및 말단 서열 변이체(N/C-terminal variant), 아미노산 서열 변이체(Sequence variant) 등
- 분자량
- 단백질 번역 후 변형[(탈아미드화(deamidation), isomerization, 산화(oxidation), 당화(glycosylation), Glycation 등)]
- 이황화 결합 구조, 자유설프히드릴 기(free sulphhydryl groups)
- 고차구조 [2차, 3차, 경우에 따라 4차 구조]

2) 물리화학적 특성

- 크기, 전하, 소수성 프로파일 등
- 순도, 유연물질 및 제품 유래 불순물

3) 최종 제품(완제의약품)의 주요 품질 프로파일

- 함량, pH, 불용성미립자 등

동등생물의약품의 아미노산 서열은 대조약의 서열과 동일해야 한다. 생체 내에서 일어날 수 있는 N- 또는 C- 말단 절단(예를 들어, 단클론항체의 C-말단 라이신)과 같은 사소한 변형은 제품의 활성에 영향을 일으킬 것으로 예상되지 않는 바 허용될 수 있다. 또한 의도하지 않은 서열 변이체(Sequence variant)가 낮은 수준으로 발생할 수 있으며, 존재하는 경우 이를 식별해야 한다. 이러한 변이체의 존재가 적절히 설명되고 합리적인 수준으로 제어되는 경우 허용될 수 있다. 변이체의 잠재적인 임상적 영향에 대한 평가를 고려해야 한다.

단백질은 발현될 때 고유한 수준으로 C-말단 제거, N-말단 pyroglutamation, deamidation, 산화, isomerization, fragmentation, 이황화 결합 이상 결합(disulfide bond mismatch), 자유설피하이드릴 기(free sulphhydryl groups), N/O-연결 당화, glycation 및 응집체 형성 등 구조적 이질성(microheterogeneity)이 발생한다.

특히 단클론항체의 경우 실험적으로 측정된 이황화 결합 패턴은 예측된 구조와 비교되어야 한다.

복잡한 분자의 경우 여러 가지 시험으로도 고차구조를 완전하게 확인할 수 없을 수도 있으며, 이 경우 생물학적 활성이 고차구조의 완전성 평가를 보완하는 역할을 할 수 있다. 따라서 대조약과 동등생물의약품 간의 고차구조 측정 결과에서 관찰되는 차이점은 생물학적 특성 및 안정성에 미치는 잠재적인 영향 측면에서 평가되어야 한다.

5.1.2. 생물학적 특성

대조약의 알려진 작용기전을 반영한 분석으로, 임상적 성능(기능)에 대한 분석적 척도의 역할을 하며, 제품 변형체의 활성 수준을 평가하여 유연물질이나 불순물을 확인하는데 이용된다. 또한 단백질 고차구조의 완전성 평가를 보완하는 역할을 한다.

여러 가지의 생물학적 (기능적) 활성을 보유한 제품의 경우, 관련된 모든 활성을 평가하고 비교해야 한다. 예를 들면 단클론항체의 경우 목표 항원에 대한 결합 특성 및 관련 생물학적 활성에, 추가적으로 Fc 수용체(예 : FcRn, C1q 및 FcγR)에 대한 결합 특성 및 관련 생물학적 활성(예. CDC, ADCC, ADCP 등)이 평가되어야 한다.

사용된 생물학적 활성 측정법은 과학적으로 타당하고, 일관되고 신뢰할 수 있는 결과를 제공해야 한다. 민감도, 특이성, 범위, 정확성, 정밀성 및 완전성을 포함하여 개발된 분석법의 적합성이 사용 전에 확인되어야 한다. 다수의 생물학적 활성 측정법이 대조약과 동등생물의약품 사이에 작지만 중요한 차이를 감지하지 못할 수 있을 정도로 상대적으로 높은 변동성을 가질 수 있다. 되도록 활성의 변화에 민감하고 변동성이 적은 분석법을 개발하는 것이 좋다.

5.1.3. 면역학적 특성

제품 또는 공정 관련 불순물이나, 단백질 번역 후 변형 등 구조적 변이체가 존재하게 되면 면역원성을 일으키는 원인이 될 수 있으므로, 동등생물의약품의 면역화학적 성질을 파악하는 것은 중요하며, 확인, 구조적 이질성, 또는 순도 특성의 평가와도 관련이 된다.

특히 면역화학적 특성이 활성의 일부인 제품(예 : 항체 또는 항체 기반 제품)은, 정제된 항원 및 항원결정기(epitope)에 대한 결합 특성(affinity) 및 교차 반응을 포함한 면역 반응성(immunoreactivity)을 결정하기 위해 결합 특성을 분석하고, 비교 평가해야 한다.

5.1.4 순도 및 불순물

동등생물의약품 및 대조약에 대하여 공정 및 제품 관련 불순물은 최신의 또한 상호보완적인 다양한 분석 기술로 식별하고 정량화해야 한다.

단백질 분해 (예 : 산화, 탈아미드화, 응집) 및 단백질의 번역 후 변형에서 비롯된 것과 같은 유연물질 및 제품 유래 불순물에 대해서는 대조약과 동등생물의약품을 적절히 특성분석 및 정량하여 안전성, 순도 및 역가에 미치는 잠재적 영향을 비교 평가하여야 한다.

유연물질 및 제품 유래 불순물에 대한 충분한 정보를 얻기 위해서는 가속 및/또는 분해될 수 있는 조건(가혹조건)에서 비교 연구를 수행하는 것이 유용하다. 두 제품 간에 제품 관련 불순물이 유사한 수준으로 밝혀지는 경우, 특정 불순물의 잠재적인 생물학적 영향을 특성화하기 위한 추가적인 약리학적/독성학적 연구가 필요하지 않을 수 있다. 분석 결과 차이가 드러나는 경우에는 생물학적 활성 평가를 포함하여 제품의 임상적 성능에 미치는 차이의 영향을 평가해야 한다.

공정 유래 불순물(숙주유래펩티드, 숙주유래DNA, 배양 배지 잔류물 등)에 대해서는 동등생물의약품과 대조약이 서로 다른 제조공정으로 생산되기 때문에 양적 및/또는 질적으로 다를 수 있다. 따라서 동등생물의약품과 대조약을 반드시 비교 평가할 필요는 없다. 다만 동등생물의약품에서만 식별되는 새로운 불순물의 경우 위험 기반 평가를 수행해야 하며, 만약 필요한 경우 추가 연구를 통해 안전성에 미치는 영향의 평가가 필요할 수도 있다. 공정 유래 불순물은 가능한 최신의 제조 기술을 사용하여 최소 수준으로 유지되어야 한다.

5.1.5 함량

동등생물의약품과 대조약의 제형 및 용법·용량을 고려하여 일반적으로 활성 물질의 농도 또는 함량의 동등성이 평가된다. 동일한 분석법을 사용하여 동일한 단위로 표현하여 비교한다. 필요한 경우 농도나 함량의 계산 절차 관련, 필요한 정보가 기술되어야 한다 (예. UV 흡광도 측정법의 경우, 적용한 흡광 계수 정보).

5.1.6 안정성 및 분해 프로파일

가속 및/또는 가혹 안정성 시험과 강제 분해 시험(예. 산화, 빛 노출, 동결-해동 등, 제품의 특성에 따라 조건 결정)을 통해 안정성 프로파일과 분해 경향

및 분해 속도에 대한 동등성을 평가한다. 안정성 및 분해 프로파일은 제형 (pharmaceutical form), 조성 (composition), 용량, 농도 및 용기마개시스템의 영향을 받을 수 있음을 고려해야 한다. 평가 결과에서 차이가 관찰되는 경우, 그 원인을 조사하고, 동등한 품질 및 성능을 보증하기 위하여 제조 및 보관 시 적용되어야 하는 추가적인 제어 조건을 식별하고 적용해야 한다.

장기보존시험에 대해 동등성 평가를 위한 비교 연구는 필요하지 않다.

5.2. 제조공정

대조약의 품질 프로파일에 대한 이해를 바탕으로 유사한 품질 특성의 제품을 생산할 수 있도록 동등생물의약품의 제조공정이 개발되어야 한다. 동등생물의약품이 대조약과 반드시 같은 숙주세포를 사용할 필요는 없으나 불순물 프로파일, 당 프로파일 및 생물학적 활성 등 면역원성 및 임상적 특성에 영향을 미칠 수 있는 중요 품질 특성(Critical Quality Attribute; CQA)에 중대한 차이가 존재할 가능성을 줄이기 위하여 되도록 유사한 숙주세포 유형을 사용하는 것이 유리하다. 분해 및 안정성 프로파일 등에 대한 영향을 고려하여 적절한 제제학적 형태, 조성 및 용기마개시스템을 선택한다.

확립된 제조공정은 현재의 GMP 규정을 준수하여야 하며, 일관성과 완전성을 입증해야 한다.

개발 과정 중 제조공정 변경이 발생하는 경우, ‘생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인’ 또는 ‘ICH Q5E’에 따라 비교동등성시험을 수행하고 변경 전·후의 충분한 수의 배치를 사용하여 비교동등성 평가가 수행되어야 한다. 이는 대조약과의 비교동등성 평가와는 별도이다.

5.3. 규격

기준 규격은 통상적인 품질 관리를 위한 것으로, 동등생물의약품과 대조약은 각각 제조 및 품질 관리 상황이 다르므로 개별적으로 확립된다. 그렇지만 동등생물의약품의 규격 항목 및 허용기준의 확립에는 대조약의 전반적인 분석 결과를 고려하여 알려진 중요 품질 특성이 관리될 수 있도록 검토되어야 한다. 이 때 대조약의 측정 결과 범위는 물론 품질 특성 간의 잠재적 상호 작용이 제품의 안전성, 순도 및 활성에 미치는 영향을 고려해야 한다(예. 당 프로파일 이 생물학적 활성에 영향을 미치는 경우).

기준 규격은 대표 배치에서 얻은 자료(예. 비임상시험, 임상시험, 제조공정의 일관성을 증명하기 위해 사용된 배치의 시험자료, 안정성시험자료, 제품 개발 시 수행된 자료 및 대조약과의 품질, 안전성, 유효성에 대한 비교동등성 평가 자료)를 기초로 확립하고, 사용한 분석법과 허용 기준에 대한 타당성이 제시 되어야 한다. 타당성이 적절히 입증되는 경우를 제외하고, 일반적으로 허용 기준은 대조약의 사용기간에 걸친 변동성 범위보다 유의하게 더 넓지 않아야 한다.

5.4. 안정성시험

동등생물의약품의 원료의약품과 완제의약품에 대하여 ‘안정성 시험 기준’, ‘생물의약품 안정성 시험 가이드라인’ 및 ICH Q1/Q5C에 따라 장기보존 안정성시험과, 가속 및 다양한 가혹 조건에서의 연구를 수행하여야 한다.

동등생물의약품의 사용(유효)기간과 저장조건은 수행된 장기보존 안정성시험의 결과를 고려하여 자체적으로 설정되므로 대조약과 다를 수도 있다.

6. 비임상 평가

적절한 비임상시험 설계를 위해서는 대조약의 특성이 충분한 이해가 필요하다. 대조약의 특성 및 복잡성은 대조약과 시험약 간의 생물학적 동등성을 확인하는데 필요한 비임상시험의 범위 설정에 영향을 미친다. 따라서 물리화학적 및 생물학적 특성 평가 시 대조약과 시험약 간 관찰된 차이와 대조약의 허가된 전체 효능효과에서 약물의 작용기전을 비임상시험 계획 시 고려하여야 한다.

비임상 평가에 있어서 동등생물의약품과 대조약간의 동등성을 평가하기 위해 단계적인 접근방식을 적용한다. 시험관 내(*in vitro*) 효력시험이 먼저 수행되고, 추가적인 생체 내(*in vivo*) 시험 필요성을 결정할 수 있다.

다음에서 언급되는 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험은 각 제 품별 특성에 맞게 사례별로 고려되어야 하며 시험의 타당성을 충분히 입증 하여야 한다.

6.1. 시험관 내(*in vitro*) 시험

동등생물의약품과 대조약 간의 차이를 검출하는데 있어서 시험관 내 시험은 동물을 이용한 생체 내 시험보다 더 특이적이고 민감하다고 여겨진다. 일반적으로 동등생물의약품과 대조약의 약리-독성학적 활성의 차이를 평가하기 위해 (수용체) 결합 평가나 세포 수준 평가(예. 세포 증식 시험) 및 기타 *in vitro* 시험을 수행해야 한다. 이러한 자료는 일반적으로 품질 평가의 생물학적 특성과 관련이 있으며 자료 중 일부는 품질 평가자료로 부터 이용할 수 있다.

시험관내 시험에 대해 다음의 일반적인 원칙이 적용된다.

- 동등생물의약품과 대조약간 임상적으로 관련 있는 반응성의 차이를 검출 하고 그 원인을 확인하기 위해 일련의 결합 시험 및 세포 기반 기능 시

험이 수행되어야 한다.

- 이러한 시험들은 대조약과 그 제품군에 대해 임상적으로 관련된 약리-독성의 전반적인 범위를 평가하여야 한다. 현재의 과학적 지식에 따라 임상적 상황을 대표 또는 예측할 수 있다고 간주되는 시험관내 시험의 범위에 대해 논의되어야 한다.
- 시험은 동등생물의약품과 대조약간의 약리-독성 효과에 있어서 임상적으로 관련 있는 차이를 검출할 수 있을 만큼 충분히 민감하고 특이적이며 구별할 수 있도록 비교시험으로 디자인되어야 한다.
- 시험들은 차이가 가장 민감하게 검출될 수 있는 농도범위에서 약리학적 타겟에서의 동등생물의약품과 대조약간 농도-활성/결합 관계를 비교해야 한다.

6.2. 생체 내(*in vivo*) 시험 수행여부 결정 시 고려사항

품질 및 비임상 시험관내 시험 데이터에 대한 종합적 평가 및 동등생물의약품과 대조약의 동등성에 대해 남아있는 불확실성의 정도에 기반하여 추가적인 생체 내 시험 실시 여부를 고려할 수 있다.

비임상 생체 내 시험 생략 시 다음 사항들을 고려해야 한다.

- 품질 비교동등성 시험 및 비임상 시험관내 시험이 충분하여 임상시험 수행이 가능한 경우 생체 내 시험 생략을 고려할 수 있다.
- 임상시험 전 동등생물의약품과 대조약간의 동등성과 관련하여 다음과 같은 불확실성이 남아 있는 경우 추가적인 생체 내 동물시험(관련 동물모델이 있는 경우)이 고려될 수 있다. 다만 이때는 동물시험을 통해 의미있는 정보를 얻을 수 있을 것으로 예상되는 경우에 한한다.
- 동등생물의약품과 대조약간 임상적인 영향을 미칠 수 있는 정량적 및/또는 정성적 차이(예, 단백질의 번역 후 당화에 있어서 정성적 및/또는 정량적

차이)

- 임상적인 영향을 미칠 수 있는 조성의 차이 (예, 의약품에서 널리 쓰이지 않는 부형제의 사용)

6.3. 생체 내(*in vivo*) 시험

동물실험은 시험물질에 적합한 종을 사용하고 충분한 정보를 얻을 수 있도록 디자인되어야 하며(예, 대조약이 약력학적, 독성학적 활성을 나타내는 동물 종) 최신 평가기술을 사용해야 한다. 동물모델이 대조약과 시험약 간의 차이를 확인할 만큼 민감하지 않은 경우나, 적합한 *in vivo* 동물모델이 없을 경우 생체 내 시험을 생략할 수도 있다. 일반적으로 다음과 같은 평가항목을 고려할 필요가 있다.

- 약동학 및/또는 약력학 시험

사람에서의 예상 노출 정도를 포함하는 용량-의존적 반응 평가가 가능한 모델을 이용하여 필요한 경우 동등생물의약품과 대조약의 약동학 및/또는 약력학이 정량적으로 비교되어야 한다.

- 적절한 동물 종에서 독성동태가 포함된 적어도 하나 이상의 반복투여독성시험
생체내 시험이 요구되는 경우 3R원칙을 따라야 한다. 근거가 타당할 경우 반복독성시험을 개량된 디자인으로 수행할 수 있다.

적용 가능한 경우 독성동태시험에는 항체반응에 대한 측정과 특성분석을 포함하여야 한다. 시험기간은 동등생물의약품과 대조약 간의 독성반응 및 항체반응을 관찰할 수 있도록 충분한 기간을 설정하여야 한다. 동물모델에서의 면역원성에 대한 평가로써 인체의 면역원성에 대한 예측을 하는 것에는 한계가 있을 수 있지만 독성동태자료의 해석과 전체 비교동등성시험의 결과를 평가하는데 도움이 된다.

또한, 비교 반복투여독성시험을 실시하면 동등생물의약품이 일으킬 수 있는 임상에서의 '예기치 않은' 독성을 예측하는데 도움이 된다. 임상에 사용될 최종 제형으로 실시된다면 기본적으로 주성분, 제형 및 제조공정 관련 불순물의 잠재적 독성을 모두 예측할 수 있다.

- 국소내성시험

보통 국소내성에 대한 시험은 요구되지 않는다. 해당 투여경로로 임상 경험 이 없는 부형제가 적용된 경우 국소내성 평가가 요구될 수 있다. 적용가능하다면 이 평가는 반복투여 독성시험의 부분으로서 갈음할 수 있다.

- 기타 독성시험

동등생물의약품이 대조약과의 품질 평가에서 비교동등성이 확인된 경우에는 안전성약리, 생식독성, 유전독성, 발암성 연구와 같은 추가 독성시험이 요구되지 않는다.

7. 임상 평가

주요한 임상시험은 최종 제조공정을 적용하여 생산된 의약품을 사용하여 실시하여야 하며 임상시험에 사용된 의약품과 시판허가를 받고자 하는 의약품의 제조공정에서 차이가 있을 경우 타당성이 입증되어야 하고 추가적인 자료가 요구된다.

대조약과의 비교동등성 평가를 위한 임상시험에는 약동학 시험, 약력학 시험, 유효성 시험이 있으며, 확증적 약동력학 시험 결과로 비교동등성을 입증할 수 있는 경우 유효성 시험은 생략될 수 있다.

7.1. 약동학시험

동등생물의약품 개발을 위해서는 동등생물의약품과 대조약의 주요 약동학 변수들을 포함한 약동학 양상이 유사한지를 확인할 수 있도록 디자인된 비교 약동학시험이 반드시 수행되어야 한다. 약동학시험은 원칙적으로 투여하고자 하는 모든 투여경로에 대해서 수행되어야 하고 대조약에서 권장되는 치료용량 범위 내의 용량을 사용하여 수행되어야 한다.

약동학시험은 동등생물의약품의 비교동등성 입증을 위하여 반드시 비교시험으로 수행하여야 하며 선택된 대조약과의 잠재적인 차이를 검출할 수 있도록 디자인되어야 한다. 일반적으로 차이점을 검출하기 위한 민감하고 동질한 시험군을 대상으로 민감도가 최대치인 용량을 이용하여 실시한 단회투여 약동학시험이 가장 효과적이다. 예를 들어 혈중 약물농도 측정 시 충분한 정확성과 정밀성을 가진 분석방법을 이용할 수 있는 경우 흡수에 있어 포화를 보이는 의약품에 대해서는 치료용량 중 가장 낮은 용량이 적당하다.

약동학시험의 단회투여 연구, 항정상태 연구, 약동학 변수의 반복측정, 시험대상자군 등 임상시험 방법의 선택에 대해서는 그 타당성을 제시하여야

한다. 시험군의 크기는 시험 대상에서의 약동학적 변동성을 설명하기에 적합해야 한다. 문헌으로부터 적절한 집단약동학 또는 약동학-약력학 모델을 이용할 수 있는 경우 적절한 시험디자인을 위해 모델링과 시뮬레이션을 고려될 수 있다. 일반적으로 차이점을 검출하기 위한 민감하고 동질한 시험군을 대상으로 민감도가 최대치인 용량을 이용한 단회 투여 약동학 시험이 가장 효과적이다. 또한, 한 용량에 대하여 무작위배정된 2-기간(2-period), 2-연속절차(2-sequence), 단일군, 교차 약동학 시험을 수행할 수 있다.

긴 반감기를 가지거나 의약품에 대한 항체 생성의 가능성이 높은 경우에는 교차설계 시험디자인이 적합하지 않을 수 있기 때문에 교차설계 디자인을 사용하는 경우 반감기, 항체 생성 등의 특성이 약동학시험 결과에 영향을 미치지 않음을 입증할 필요가 있다. 병행설계 시험디자인을 선택하는 경우 군 간 불균형을 피하도록 주의해야 한다. 윤리적으로 타당하다면 비교동등성 입증을 위한 약동학시험에서 건강한 자원자는 충분히 민감하고 동질한 시험대상군으로 볼 수 있다. 건강한 자원자를 대상으로 약동학시험을 할 수 없는 경우에는 환자를 대상으로 시험을 실시할 수 있으며 이 경우 주요한 시험대상자 간 변동성이나 시간 의존적 변동성을 최소화할 수 있는 가장 민감한 환자군을 대상으로 실시하여야 한다. 안전성 또는 내약성의 이유로 건강한 자원자에 대한 단회투여 시험이 실시될 수 없는 경우 환자에서 다회 투여한 핵심 약동학 시험을 수행할 수 있다. 다만, 다회 투여 약동학 시험의 경우 단회 약동학 시험보다 혈중최고농도(Cmax)의 차이를 확인하기에는 덜 민감하며 이에 대한 타당한 근거를 함께 제출해야 한다.

유효성 임상시험에서의 추가적인 약동학시험을 실시함으로써 중요 표적 매개소실(target-mediated clearance), 높은 면역원성, 약동학 변수의 높은 변동성 등의 약동학적 특성이 임상적으로 미치는 영향에 대해 평가할 수 있으며 이는 일부 환자군에서 약동학 양상을 평가하거나 집단 약동학(population PK) 평가를 통해 확인할 수 있다. 항 약물 항체는 적절한 검체 채취 시점에 약동학 평가와 병행하여 측정하여야 한다.

대조약의 허가받은 투여경로가 정맥투여 또는 피하투여 경로인 경우 피하투여에서 흡수와 배설을 모두 관찰할 수 있으므로 피하투여 경로에서 흡수와 배설에 대한 비교동등성이 입증된 경우 정맥투여의 약동학 비교는 필요하지 않을 수 있다.

동등생물의약품과 대조약의 약동학적 비교동등성의 입증을 위해 적용하는 허용기준은 미리 정의되고 타당하게 설정되어야 한다. 특별한 사유가 없는 한 표준 생물학적동등성시험에 사용되는 허용기준(80~125%)을 사용할 수 있으며 동등성 한계를 넓히려고 하는 경우 임상적 유효성과 안전성에 미치는 영향을 포함하여 허용기준 설정의 타당성을 제시하여야 한다.

약동학시험의 평가 변수는 시험디자인에 따라 고려될 수 있다. 예를 들어 단회투여 약동학시험의 경우 일차 평가 변수는 $AUC_{(0-inf)}$ 와 C_{max} 이며 정맥투여인 경우 $AUC_{(0-inf)}$ 만을 일차 평가 변수로 사용할 수 있다. t_{max} , 분포용적, 반감기 등 이차 평가 변수 역시 평가되어야 한다. 반복투여 약동학시험의 경우 일차 평가 변수는 첫 투여 이후 이차 투여 시점까지의 부분 $AUC(AUC_{(0-t)})$ 와 항정 상태 투여 간격의 $AUC(AUC_{\tau})$ 이며 이차 평가 변수는 항정 상태의 C_{trough} 와 C_{max} 등을 사용할 수 있다.

품질 및 비임상시험에서의 비교동등성을 전제로 하여 약물 상호작용 연구(병용 투여의 가능성이 높은 약물과의) 또는 특정 투약군(예를 들어 소아, 노년층, 신부전 또는 간부전 환자)을 대상으로 한 약동학시험들은 일반적으로는 요구되지 않는다.

펩타이드 또는 단백질의약품의 약동학 평가는 분석방법의 한계로 인하여 제한적으로 사용되어 왔다. 그러므로 사용된 분석방법과 분석능력에 특별히 중점을 두어야 하며 분석대상물(약물 및 대사체)을 적절한 특이성, 민감성, 정밀성 및 정확도를 가진 정량범위에서 검출할 수 있고 시간에 따른 변화의 추이를 감지할 수 있어야 한다. 시험약과 대조약의 혈중 농도 검출에 하나의 시험법을 사용해야 한다.

동등생물의약품의 주성분이 체내에 존재하는 단백질인 경우 내인성 단백질이 측정 가능한 정도로 존재하는 경우 투여된 외인성 단백질의 농도-시간 프로파일에 큰 영향을 미칠 수 있다. 이와 같은 경우 내인성 단백질의 영향을 최소화하기 위한 타당한 방법을 기술하여야 한다. 물질의 특성상, 투여경로 또는 높은 약동학적 변동성 때문에 약동학적 동등성을 확립하는 것이 가능하지 않거나 의미가 없는 경우 임상적 동등성은 약력학, 면역원성 또는 기타 임상적 지표들에 의해 뒷받침 되어야 한다.

7.2. 약력학시험

일반적으로 약력학시험은 약동학·약력학이 결합된 시험으로 수행할 수 있으며 약력학 변수의 선정은 임상적 효과와의 상관성에 근거하여야 한다. 생물의약품은 약물동태 뿐만 아니라 약물 농도-반응 관계도 제품 간에 상이할 수 있기 때문에 약동학·약력학시험 자료는 두 제품간의 동등성을 평가하는 데 유용하다. 특히 이러한 시험들은 여러 투여 용량에서 시행되는 경우, 용량·체내노출과 효과 사이의 관계에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 약동학 시험이 적절하게 수행되지 못하는 경우 약력학 지표가 더욱 중요한 역할을 수행한다.

비교동등성 입증을 위한 약력학시험은 용량-반응 곡선의 가파른 부분 내의 한 용량을 선정하여 적합한 환자 시험군을 대상으로 시험하여 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적인 차이점이 나타날 수 있도록 시험한다. 다만 건강인에서 잘 정립된 약력학 변수를 이용하여 약력학적인 효과를 비교 평가할 수 있는 경우에는 건강인을 대상으로 시험할 수 있다.

임상적 유효성과 관련성이 있는 약력학 대리변수(surrogate marker)로는 다음과 같은 예시가 있다.

- 과립구 집락 자극인자(G-CSF) : 절대 호중구 숫자
- 알파 인터페론 : 만성 C형 간염에서의 초기 바이러스 농도 감소
- 인슐린 : euglycaemic clamp 시험
- 베타-인터페론 : 병변의 자기공명영상(MRI)

7.3. 확증적 약동력학시험

일반적으로 동등생물의약품의 유효성을 입증하기 위해서는 임상시험을 실시하여야 한다. 그러나 다음과 같은 경우에는 비교 약동력학시험으로도 충분할 수 있다.

품질 및 비임상 동등성 평가에 추가하여 다음 조건 하에서는 비교 약동학 및/또는 약력학 시험으로도 시험약과 대조약의 유사한 임상적 성능을 입증하는데 적절하다.

- 약력학 지표가 약물의 작용기전을 잘 반영하는 경우
- 약력학지표가 시험약과 대조약간의 예상되는 차이들을 검출하는데 민감한 경우
- 약력학지표 시험법이 잘 검증된 경우
- 대조약의 용량-노출 관계, 약력학 변수, 반응-유효성 간의 관계가 잘 확립된 경우

대조약과 시험약간의 약력학적 특성을 평가하기 위해 보충적으로 여러 가지 약력학 지표를 사용하여 평가하는 것을 고려하여야 한다. 또한, 관련 약력학 지표를 이용할 수 없는 경우에도 민감한 약력학 지표들이 동등성에 대한 불확실성 감소에 도움을 주기 위해 평가될 수 있다.

확증적 약동력학시험에 있어서도 동등생물의약품과 대조약 간의 잠재적인 차이점을 관찰할 수 있는 민감하고 잘 알려진 시험대상군과 투여용량 등을 고려하여야 한다. 만약 그렇지 않다면 시험모델이 차이점을 관찰할 수 있다는 것을 입증하기 위해 관련된 용량범위를 조사할 필요가 있다. 또한 주요 약 동학 및 약력학 변수에서의 동등성 입증에 위한 허용기준은 미리 정의되고 타당하게 설정되어야 한다.

7.4. 유효성시험

품질, 비임상, 확증적 약동력학 시험 등 다른 비교 동등성 평가로부터 충분한 동등성 증거가 얻어진다면 비교 유효성 임상시험은 필요하지 않을 수도 있다. 유효성 임상시험을 수행할 경우 적절한 검정력을 가진 비교 임상으로서 시험약과 대조약 간의 임상적 동등성을 입증해야 한다.

동등생물의약품의 경우 대조약의 용법·용량을 적용할 것이므로 별도의 용량 설정을 위한 연구는 불필요하다.

동등생물의약품과 대조약의 비교 임상시험을 실시할 때, 임상시험은 적절한 검정력을 갖는 무작위배정, 병행설계 임상시험을 통해 입증되어야 한다. 임상시험은 이중 눈가림으로 진행하는 것이 바람직하며 불가능한 경우 최소한 평가자는 눈가림으로 수행하여야 한다. 어떠한 형태의 눈가림도 사용되지 않았을 경우 임상시험 결과에 비뚤림이 없다는 것을 입증하여야 한다.

동등생물의약품의 비교 유효성 결과를 대조약의 다른 적응증으로 외삽(다른 용량으로의 외삽 포함) 하기 위해서는 일반적으로 비열등성 보다는 동등성(equivalence) 디자인으로 입증하여야 한다. 그러나 타당한 과학적 근거가 있고 대조약의 안전성과 내약성, 용량 범위, 용량-반응 관계 등을 고려하였을 때 비열등성 디자인(non-inferiority)도 가능할 수 있다. 비열등성 디자인은 유효성이 우월할 가능성을 확실히 배제할 수 있는 경우에 한하여 적용할 수 있으며 이 경우 반드시 식약처와 사전협의를 필요하다.

임상시험의 동등성 기준(comparability margin)은 미리 정의되고 타당하게 설정되어야 하며 임상적으로 고려할 때 대조약과 임상적으로 차이가 없을 것으로 판단되는 범위 내로 설정되어야 한다.

동등생물의약품과 대조약간의 잠재적 차이점은 민감하고 잘 확립된 모델에서 연구되어야 한다. 예를 들어 호르몬의 경우 일반적으로 호르몬 결핍 장애 환자들이 최적의 시험군이 될 수 있다.

동등생물의약품의 유효성시험의 목적은 동등생물의약품 자체의 임상적 유효성을 입증하는 것이 아니라 임상적으로 유효성이 확립된 대조약과 임상적으로 유의한 차이가 있는지를 확인하는 것에 있다. 따라서 유효성 평가 변수의 설정과 관련하여 질환별로 유효성 증명을 위한 임상 기준을 제시하는 구체적인 가이드라인이 있을 수 있으나 동등생물의약품의 비교동등성 평가를 위해서는 상황에 따라 이러한 가이드라인에서 제시된 것과 다른 방법(평가 변수의 선택, 평가 변수의 분석 시점)을 적용해야 할 수 있다. 이러한 변경이 있을 경우 이에 대한 타당성을 과학적으로 제시하여야 한다.

7.5. 안전성

동등생물의약품의 안전성을 확인하기 위하여 품목허가 전에 충분한 수의 건강인 및/또는 환자를 대상으로 한 안전성 자료가 확보되어야 한다. 안전성 자료는 약동학/약력학 시험 및 임상적 유효성 시험에서 확보될 수 있다. 임상 개발이 확증적 약동/약력학 시험에 한정되는 경우 추가적인 안전성 자료 확보가 필요한지 여부를 결정하기 위해 위해성 평가를 실시해야 한다.

동등생물의약품에 대조약에 존재하지 않는 불순물이 포함된 경우 추가적인 안전성 데이터 또는 그것이 불필요함에 대한 과학적인 타당성이 입증되어야 한다.

임상시험으로부터 얻어진 안전성 자료는 주로 빈번하고 단기간 내에 발현되는 유해반응들이다. 대조약과의 비교는 유해반응의 종류, 빈도, 중증도를 포함하여야 한다. 다른 의약품과 마찬가지로 시판 후 단계에서 동등생물의약품에 대한 임상적 안전성의 모니터링이 요구된다.

7.6. 면역원성

동등생물의약품과 대조약의 안전성과 유효성이 동등하더라도 면역원성에서는 차이가 날 수 있다. 생물의약품에 의한 면역반응은 주성분의 특성, 불순물, 첨가제, 용기, 제품의 안정성, 투여경로, 투여방법(용량), 환자나 질병 인자와 같은 여러 가지 원인에 의해 일어날 수 있다.

면역원성의 결과에 있어서도 임상적 연관성이 없는 것부터 심각하고 생명을 위협하는 수준에 이르기까지 상당히 다양하다. 예를 들면 중화 항체가 생기는 경우 약력학에 영향을 주고, 결합 항체는 약동학에 영향을 줄 수 있어 항약물 항체의 형성은 제품의 안전성에 중요한 영향을 미칠 수 있다.

면역원성 평가는 시험약과 대조약간의 임상적 평가의 일부로 수행되어야 한다. 다만, 시험약과 대조약 간의 물리화학적 동등성 및 대조약의 예기치 않은 면역원성과 임상적 결과에 대한 완전한 위해 평가에 기반하여 과학적 타당성을 제시할 수 있는 경우 면역원성 시험의 생략이 가능하다.

면역원성 시험은 각 제품별 특성에 맞게 품질 및 임상적 고려사항을 종합적으로 평가해야한다. 위해도 평가시 대조약의 축적된 면역원성 정보, 품질적 측면(특성, 주성분의 복잡성, 발현 시스템, 당화 여부, 제품 공정관련 순도, 응집), 부형제, 용기, 제품 안정성, 투여경로, 투여 방법, 환자 및 질환 관련 인자(면역 상태, 면역조절제 병용 여부) 등을 포함하여야 한다. 특히 제품 관련 인자(새로운 발현 시스템에 의한 순도, 새로운 부형제)에 의한 차이는 위해 평가 시 중대한 영향을 미칠 수 있다.

또한 제품의 특성에 따라 위해 평가를 할 수 있다. 예를 들어 내인성 단백질을 가진 제제에 대해서는 위해성이 높다. 이러한 경우 면역반응이 내인성 단백질 및 그 고유의 생물학적 기능에 심각한 이상반응을 유발할 가능성에 대해서 특별히 주의해야 한다. 반대로 면역원성이 안전성 유효성에 영향을 주지 않음을 입증하는 충분한 문헌 및 임상 정보를 이용할 수 있는 특성분석이 잘 된 생물학적 제제(예, 인슐린, 소마트로핀, 필그라스티민, 테리파라타이드)의 경우, 동등생물의약품이 대조약과 매우 유사하고 위해성 평가 결과 위해도가 낮다면 면역원성 시험이 필요하지 않을 수 있다.

항체 분석 방법의 선택, 평가, 특성에 대한 정보, 적절한 혈액 시료 채취 시점, 시료의 양 및 처리·보관, 데이터 분석을 위한 통계분석방법의 선택과 같은 항체 시험전략을 구체적으로 기재할 필요가 있다. 항체분석방법은 밸리데이션되어야 하며 충분한 감도의 스크리닝 분석이 항체 탐색을 위해 이용되어야 하고 항체들의 추가적인 규명을 위해 중화항체 분석(중화항체가 존재하는 경우)이 가능해야 한다. 항체분석과 함께 순환하는 항원(circulating antigen)으로 인해 일어날 수 있는 간섭이 고려되어야 한다.

만약 대조약과 비교하여 동등생물의약품의 사용에서 항체 발생이 증가한다면 약동학과 안전성, 유효성에 미치는 잠재적 영향에 대하여 평가하여야 한다. 또한 면역반응이 내인성 단백질 자체와 내인성 단백질의 고유한 생물학적 기능과 관련된 체내 항상성에 심각한 영향을 미칠 가능성에 대해서도 특별한 주의를 기울여야 한다.

면역원성 조사를 위해 요구되는 관찰기간은 임상적으로 의미 있는 항체 생성을 관찰하기에 충분하여야 하며 약물의 투여기간과 항체 생성이 예상되는 기간을 고려하여 결정하여야 한다. 만성투여 약물의 경우 항체 생성 및 지속 여부, 시간 경과에 따른 항체가의 변화, 항체 반응의 성질 변화 여부 및 임상에 영향을 미칠 가능성 등을 평가하기에 충분한 기간 동안 조사하여야 한다.

허가 신청 시 유효성을 평가하는 임상시험 종료시점까지의 면역원성 자료를 제출하고 필요 시 추적 자료를 추가로 제출하도록 한다. 허가 전 면역원성 평가와 관련된 제출 자료는 제한되어 있으며, 특히 허가 전 조사 단계에서는 일반적으로 발견되지 않는 항체 관련 중대한 유해반응이 드물게 일어날 수 있으므로 면역원성에 대한 추가적인 자료가 시판 후에도 필요할 수 있다.

7.7. 적응증 외삽

만약 특정 적응증에서 동등생물의약품과 대조약 간에 유효성과 안전성이 동등함이 입증되었다면 이를 근거로 대조약의 재심사 기간이 종료된 다른 적응증을 외삽하는 것은 다음 사항에 모두 해당되는 경우에 가능할 수 있다.

- 작용기전 및/또는 관련 수용체에 대한 민감한 다양한 시험법들을 이용하여 품질 및 비임상 in vitro 시험을 통한 특성들이 비교될 수 있는 경우
- 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 발견할 수 있는 민감한 임상 시험모델이 사용된 경우

동등생물의약품의 적응증 외삽은 위의 조건 이외에도 대조약과의 비교동등성 결과와 잠재적 불확실성의 모든 자료를 종합하여(totality of evidence) 고려하여야 한다. 예를 들어 대조약이 동일한 수용체와 결합하는 경우 신호전달 경로의 차이에 의해 각각 다른 표적세포에서 다른 효과를 나타내더라도 적응증 외삽을 위한 추가시험은 필요하지 않다. 그러나 만약 대조약의 적응증들이 각각 다른 활성부위나 표적세포의 각각 다른 수용체를 거치거나 적응증 간의 안전성 프로파일에 차이가 난다면 적응증 외삽을 위한 타당한 근거를 추가적으로 제시해야 할 수도 있으며, 필요한 경우 신청한 개별 적응증에 대한 별도의 입증이 필요할 수 있다. 또한 안전성 외삽을 위해서는 병용약물, 동반질환, 면역상태와 같은 환자 관련 요소와 표적세포 관련 반응(예. 종양 세포 용해)과 같은 질환 관련 요소를 고려해야 한다.

8. 용어정의

이 가이드라인에서 사용되는 용어의 정의는 아래와 같으며 이 가이드라인에서 정의하지 않은 사항은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 등 관련 규정을 따른다.

- ① ‘동등생물의약품(biosimilar product)’이라 함은 이미 제조판매·수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상·임상적 비교동등성(comparability)이 입증된 생물의약품을 말한다.
- ② ‘제형(pharmaceutical form)’라 함은 동일한 제제(예, 주사제) 및 투여경로를 지닌 의약품에 대한 물리적 및 형태적 (형상) 특성에 따른 약제학적 분류를 말한다. 예를 들면 주사제 중 동일한 약액에 대한 액상주사제 및 동결건조주사제는 다른 제제형태이다.
- ③ ‘대조약(reference product)’이라 함은 허가에 필요한 모든 자료를 제출하여 허가를 받은 의약품을 말한다. 동등생물의약품의 품질, 비임상시험 및 임상시험에서 비교동등성을 입증하기 위하여 사용된다.
- ④ ‘비교동등성(comparability)’이라 함은 대조약과 동등생물의약품간에 품질, 비임상시험 및 임상시험에서 어떠한 검출 가능한 차이가 없는지를 결정하기 위하여 과학적으로 비교 평가하는 것을 말한다.
- ⑤ ‘임상적 동등성(clinical equivalence)’이라 함은 주요한 임상적 평가 변수를 근거로 평가하였을 때 동등한 것을 말하며 차이가 관찰될 지라도 임상적으로 연관성이 없는 것을 의미한다.
- ⑥ ‘면역원성(immunogenicity)’이라 함은 특정 항체의 생성, T-세포 반응, 알레르기, 아나필락시스 반응 등의 면역반응을 유발할 수 있는 물질의 능력을 말한다.

9. 참고문헌

- 1) 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전처 고시)
- 2) 대한민국약전 (식품의약품안전처 고시)
- 3) 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인
- 4) 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인 (식품의약품안전평가원)
- 5) 생물의약품 안정성시험 가이드라인 (식품의약품안전평가원)
- 6) 유전자재조합의약품의 품질, 안전성 및 유효성 평가 가이드라인 (식품의약품안전평가원)
- 7) 치료용 단백질의 항-약물 항체 검출시험법 가이드라인 (식품의약품안전평가원)
- 7) 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 적용을 위한 해설서 (식품의약품안전평가원)
- 8) 생물의약품 안정성시험 해설서 (식품의약품안전평가원)
- 9) EMA Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04)
- 10) EMA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues-(EMA/CHMP/BWP/247713/2012)
- 11) EMA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (Draft, EMEA/CHMP/BWP/42832/2005)
- 12) EMA Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins

(EMA/CHMP/BMWP/14327)

- 13) ICH Guideline on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological Products (Q5C, 1995)
- 14) ICH Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E, 2004)
- 15) ICH Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (Q6B, 1999)
- 16) ICH Guideline : Pharmaceutical Development (Q8)
- 17) ICH Guideline : Quality Risk Management (Q9)
- 18) ICH Guideline : Pharmaceutical Quality System (Q10)
- 19) ICH Guideline on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (S6)
- 20) ICH Guideline on statistical principles for clinical trials (E9)
- 21) ICH Guideline on choice of control group and related issues in clinical trials (E10)
- 22) 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)

발 행 일 2021년 12월 23일

발 행 인 서 경 원

편집위원장 박 인 숙

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

발 행 부 서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

연 락 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

전 화 번 호 043-719-3510

팩 스 번 호 043-719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대보장 하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장**, **불이익보호조치**, **신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

전화 02-360-3761/우편(120-705) 서울특별시 서대문구 통일로 81 국민권익위원회 공익보호지원과/
팩스 02-360-3567

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고