등록번호
안내서-0902-01

동등생물의약품(바이오시밀러) 설명서
- 의료전문가용 -

2018. 10.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

지침 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	동등생물의약품(바이오시밀러) 설명서 - 의료전문가용 -

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

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

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2018 년 10 월 일

담당자

확 인(부서장) 오호정

이 안내서는 동등생물의약품의 정의, 개발, 허가 및 시판 후 안전성 감시에 적용되는 과학적 원칙 및 규제에 대한 참고 정보를 의료전문가들에게 제공하려는 목적으로 작성한 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 6월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 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 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3504

팩스: 043-719-3500

목 차

1. 서론 ····· 1

2. 용어 ····· 2

3. 생물의약품의 개요 ····· 5

3.1. 생물의약품의 특징 ····· 5

4. 동등생물의약품(바이오시밀러)의 정의 및 특징 ····· 8

5. 동등생물의약품이 제네릭 의약품으로 간주되지 않는 이유 ····· 10

6. 동등생물의약품의 개발 및 허가 ····· 10

6.1. 동등생물의약품에 대한 규제 체계 ····· 10

6.2. 동등생물의약품의 허가 ····· 12

6.3. 허가 관련 요구자료 ····· 13

6.4. 면역원성 ····· 21

6.5. 외삽 ····· 23

7. 동등생물의약품의 안전성 ····· 25

7.1. 동등생물의약품의 안전성에 대한 고려사항 ····· 25

7.2. 동등생물의약품을 포함한 모든 생물의약품에 대한 안전성 모니터링 · 25

7.3. 의료전문가가 생물의약품 약물감시의 개선을 도울 수 있는 방법 · 27

8. 동등생물의약품에 대한 환자와의 의사소통 ····· 27

9. 참고문헌 ····· 28

1. 서론

생물의약품은 합성의약품에 비해 상대적으로 약물이상반응이 적고 표적치료가 가능하여 치료 효과가 높은 반면 고가의 비용이 든다는 단점이 있다. 그러나 특허기간이 이미 만료되었거나 그 기간이 도래한 생물의약품 신약이 많아, 오리지널 제품과 품질, 안전성 및 유효성에서 동등성이 입증된 동등생물의약품(바이오시밀러)의 개발이 활발해졌으며, 동등생물의약품 사용으로 인한 경제적인 효과가 많은 국가에서 충분히 증명되고 있다.

식품의약품안전처(이하 식약처)에서는 동등생물의약품의 허가·심사 체계 확립을 위하여 2009년에 동등생물의약품 평가 가이드라인과 허가·심사 규정을 마련하였고, 2012년에 최초로 동등생물의약품을 허가한 이래 2018년 10월 현재까지 11종 15품목을 허가하였다. 국내 허가된 동등생물의약품 중 많은 제품들이 유럽과 미국에서도 허가되어 의약품의 수출 증대에 많은 부분을 기여하고 있으며, 주력 수출의약품으로 자리 잡을 것으로 예상된다.

우리나라는 동등생물의약품 사용 사례가 많지 않아 의료전문가들의 사용 경험이 부족한 것으로 파악되고 있다. 의료전문가들이 환자 관리의 가장 중요한 위치에 있기 때문에 동등생물의약품의 정의, 개발, 허가 및 시판 후 안전성 감시에 적용되는 과학적 원칙 등 동등생물의약품에 대한 신뢰할 수 있는 정보를 파악하는 것이 중요하다. 따라서 본 설명서는 동등생물의약품의 사용을 뒷받침하는 과학 및 규제에 대한 참고 정보를 의료전문가들에게 제공하려는 목적으로 작성되었다.

2. 용어

- **규격(Specification)** 유효성분이나 완제의약품이 충족해야 하는 품질 기준
- **당화(Glycosylation)** 당 사슬이 추가되는 단백질 생산 후 변형으로, 추가되는 당의 양과 종류에 따라 생물학적 활성이 변할 수 있다.
- **대조약(Reference product)** 동등생물의약품과의 품질, 안전성 및 유효성의 직접 비교를 위해 선택된 허가된 생물의약품
- **대체(Substitution)** 처방한 의사와 상의 없이 약국에서 동등하고 호환 가능한 다른 의약품으로 공급하는 것
- **동등생물의약품(Biosimilar)** 이미 제조판매・수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상・임상적 비교동등성이 입증된 생물의약품
- **면역원성(Immunogenicity)** 특정 항체의 생성, T-세포 반응, 알레르기, 아나필락시스 반응 등의 면역반응을 유발할 수 있는 물질의 능력
- **미세이질성(Microheterogeneity)** 생물학적 변동성과 제조방법의 변경으로 인한 생물학적 성분 간의 경미한 분자 변동성
- **배치(Batch)** 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량으로, 로트(lot) 로도 표현된다.
- **단백질 번역 후 변형(Post-translational modification)** 세포 안에서 이루어지는 과정으로, 단백질 합성 후 인이나 당의 부착을 포함한 단백질 변형
- **비교동등성(Comparability)** 구조 및 활성 측면에서 유의한 차이를 배제하기 위한 동등생물의약품과 대조약의 직접 비교로, 생명공학기술로 만든 의약품의 제조공정이 변경될 때 안전성과 유효성이 바뀌지 않는다는 것을 확인하기 위하여 일상적으로 사용되는 과학적 원칙
- **상호교환(Interchangeability)** 의약품을 동일한 임상적 영향을 가질 것으로 기대되는 다른 의약품으로 교체할 수 있는 가능성

- **생명공학(Biotechnology)** 생물학적 시스템, 생물체 또는 생물체로부터 유래한 구성 성분(유전자 또는 효소)을 이용하여 특정 제품을 만드는 기술로, 생명공학기술을 이용하여 만든 의약품은 일반적으로 원하는 단백질을 생산하기 위해 세포 내로 유전자를 삽입하여 생산된다.

- **생물의약품(Biopharmaceuticals)** 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품

- **생물학적 동등성(Bioequivalence)** 제네릭 의약품의 경우, 두 가지 의약품이 동일한 유효성분을 동일한 조건에서 동일한 속도 및 정도로 인체로 방출하는 것

- **생물학적 유사성(Biosimilarity)** 동등생물의약품의 경우, 주로 종합적인 비교 동등성 평가를 근거로 화학적 구조, 생물학적 활성, 유효성, 안전성 및 면역원성 측면에서 대조약과 높은 유사성을 입증하는 것

- **약동학(Pharmacokinetics)** 흡수, 분포, 대사 및 배설 등 인체에 의해 의약품이 가공되는 방법

- **약량학(Posology)** 약의 용량에 관하여 연구하는 임상적 약리학

- **약력학(Pharmacodynamic study)** 작용기전을 포함한 인체 내 의약품의 생화학 및 생리학적 영향

- **약물감시(Pharmacovigilance)** 사용 중인 의약품의 이상반응과 기타 영향을 평가하는 활동

- **약물이상반응(Adverse drug reaction, ADR)** 의약품 사용 후 발생하는 원치 않는 의학적 반응으로, 의심되는 약물이상반응은 규제 당국에 보고되나 반드시 그 의약품에 의해 야기되는 것은 아니다.

- **외삽(Extrapolation)** 동등생물의약품으로 시험한 적응증의 안전성 및 유효성 데이터를 대조약에 허가된 다른 적응증으로 확장하는 것

- **재조합 DNA 기술(Recombinant DNA technology)** 치료용 단백질을 생산하기 위해 유전자 삽입 등 자연적으로 발생하지 않는 DNA 서열을 재조합하는 기술

- **전환(Switching)** 의사가 하나의 의약품에서 동일한 치료 목적을 가지는 다른 의약품으로 교체하는 것
- **정기적 안전성 업데이트 보고서(Periodic safety update report, PSUR)** 의심되는 이상반응을 포함하여 의약품을 판매하는 회사가 규제 당국에 정기적으로 제출해야 하는 보고서
- **항약물 항체(Anti-drug antibody, ADA)** 유효성분(특히 단백질 등 거대분자)에 대하여 인체의 면역시스템에 의해 생산된 항체로, 의약품의 항약물 항체는 효능을 저하시키거나 면역반응을 가져올 수 있다.
- GCP(Good Clinical Practice) 의약품 임상시험 관리기준
- GMP(Good Manufacturing Practice) 의약품 제조 및 품질관리기준
- RMP(Risk Management Plan) 위해성 관리 계획
- WHO(World Health Organization) 세계보건기구

* 본 문서와 용어집에 포함된 정의는 규제적 정의가 아닌 설명이다.

3. 생물의약품의 개요

생물의약품은 살아있는 세포나 생물체와 같은 생물학적 공급원에서 유래한 유효성분을 함유한다. 생물의약품은 임상적 사용을 통해 잘 확립되어 있으며 당뇨병, 자가 면역질환, 암 등 많은 만성적 중증질환의 치료에 필수적이다.

3.1. 생물의약품의 특징

현재 임상적으로 사용되는 대부분의 생물의약품은 단백질로 만들어진 유효성분을 함유한다. 생물의약품은 인슐린이나 성장호르몬과 같이 크기가 작고 단순한 구조의 단백질에서부터 혈액응고인자 또는 항체의약품 등과 같이 복잡한 것에 이르기까지 크기와 구조적 복잡성에 차이가 있다(그림 1).



인슐린	성장호르몬	단클론항체
5,808 Da	22,000 Da	150,000 Da

그림 1. 생물의약품의 종류

1) 엄격하게 규제되는 생물의약품 제조

생물의약품의 제조는 화학의약품 보다 복잡하다. 대부분의 생물의약품은 주로 복잡한 세포 시스템과 재조합 DNA 기술을 이용하는 생명공학기술에 의해

만들어진다. 모든 생물의약품의 제조에는 다음과 같은 엄격한 필요조건이 부과된다.

- 제조사는 반드시 GMP를 법적으로 준수할 의무가 있다.
- 식약처는 GMP 준수를 점검하기 위해 정기적으로 제조소를 실태조사 한다.
- 해외 제조소 및 수입사도 동일한 조건을 준수하고 정기적으로 점검을 받아야 한다.

또한 일반의약품과 달리 생물의약품에 특이적인 일부 GMP 요구사항이 적용되어 왔다(예: 무균공정, 냉장 및 기타 저장조건, 안정성, 운반).

2) 거대 분자 구조

작은 화학의약품과 비교하여, 생물의약품은 크고 복잡한 분자 구조로 구성된다. 구조, 단백질 변형, 생물학적 활성 등의 물리화학적 및 생물학적 특성을 연구하기 위해 복잡한 분석방법(예: 펩티드 맵핑, 질량 분석 및 세포 분석)이 사용된다.

3) 고유한 변동성

생물의약품은 자연적으로 변화하는 생물체에 의해 만들어진다. 따라서 생물의약품의 유효성분은 본질적으로 경미한 변동성이 있을 수 있다(미세이질성). 이 경미한 변동성은 일관된 안전성 및 유효성을 보장하기 위해 허용범위 내에서 유지되어야 한다. 이는 유효성분이 설정된 기준에 적합하도록 보증하는 제조공정의 관리를 통해 가능하다.

이 변동성은 특히, 의약품의 제조공정이 변경되었을 때(예: 생산 규모 증가), 동일한 생물의약품의 배치 내 또는 배치 간에도 발생할 수 있다(그림 2). 이러한 변동성에도 불구하고 항상 엄격한 관리를 통해 배치 간 일관성을 확보하고 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않도록 하고 있다.



그림 2. 생물의약품의 다른 배치 간 변동성 사례

동일 생물의약품의 연속 배치에서 당화(파란색 세모)의 변동성(노란색 그림자)을 볼 수 있다. 당 사슬에는 약간의 차이가 있을 수 있지만 단백질의 아미노산 서열(동그라미)과 생물학적 활성은 모든 배치에서 동일하게 유지된다.

4) 생물의약품 품질의 엄격한 관리

품목허가 되는 모든 의약품의 품질은 철저하게 입증된다. 생물의약품의 경우, 허가 전 모든 필요조건이 충족되도록 물리화학적 성질, 생물학적 활성, 순도, 무균 및 안정성을 입증해야 한다.

5) 잠재적인 면역원성

인체의 면역시스템은 외부 단백질을 인식하고 그에 반응하는 능력을 갖고 있다. 생물의약품은 보통 면역반응을 야기하지 않거나 제한된 면역반응만을 야기하고(예: 항체의 일시적인 출현), 이상반응(예: 주입 관련 또는 주사부위 반응)은 보통 심각하지 않다. 그러나 드물게 생물의약품에 대한 면역반응은 심각하고 생명을 위협할 수도 있다. 또한 생물의약품에 대한 항체(항약물 항체)는 의약품의 활성을 중화시키고 효능을 감소시킬 수 있다. 따라서 모든 생물의약품에 대한 잠재적 면역원성 평가를 항상 수행해야 한다.

4. 동등생물의약품(바이오시밀러)의 정의 및 특징

동등생물의약품은 이미 허가를 받은 품목(대조약)과 품질 및 비임상·임상적 동등성이 입증된 생물의약품을 말한다. 동등생물의약품은 품질, 안전성 및 유효성에 대한 대조약과의 광범위한 비교동등성 평가를 통해 동등성을 증명해야 한다.

생물학적 공급원의 자연발생적 변동성과 각 제조사의 고유한 제조공정 때문에 동등생물의약품과 대조약 사이에 경미한 차이가 발생할 수 있다(표 1, 그림 3). 이러한 경미한 차이가 의약품의 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않도록 제조공정이 항상 엄격하게 관리된다. 따라서 이러한 차이는 안전성 및 유효성 측면에서 임상적으로 차이가 없어야 한다.

유효성분이 단백질일 때, 동등생물의약품과 대조약은 반드시 동일한 아미노산 서열과 3차 구조(단백질 접힘)를 가져야 한다. 아미노산 서열과 단백질 3차 구조는 생물학적 활성을 결정하는 주요 요소이며, 동등생물의약품과 대조약이 반드시 동일해야 한다.

완제의약품의 경우, 동등생물의약품과 대조약은 동일한 투여량과 투여경로를 가져야 한다. 의약품 조성(예: 첨가제), 제형(예: 녹여 쓰는 분말과 주사용액), 투여장치(예: 펜)의 차이 등 안전성과 유효성에 영향이 없는 일부 차이는 허용될 수도 있다.

지금까지 허가된 동등생물의약품은 유효성분으로 단백질을 함유하고 있다. 표 2는 우리나라에 허가된 동등생물의약품에 대한 생물의약품 분류를 나타낸다.

표 1. 동등생물의약품의 특징

대조약과 매우 유사하다	동등생물의약품은 대조약과 매우 유사한 물리, 화학 및 생물학적 특성을 갖는다. 안전성이나 유효성 측면에서 임상적으로 의미가 없는 대조약과의 경미한 차이가 있을 수 있다.
대조약과 비교하여 임상적으로 의미있는 차이가 없다	임상적 효능에서 차이가 없어야 한다. 동등생물의약품 허가를 뒷받침하는 임상시험에서 어떠한 차이도 안전성과 유효성에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인해야 한다.
엄격한 기준 내에서 동등생물의약품의 변동성이 유지된다	경미한 변동성은 과학적 증거가 동등생물의약품의 안전성과 유효성에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여줄 때만 허용된다. 동등생물의약품에 허용되는 변동성 범위는 대조약의 배치 간에 허용되는 범위와 동일하다. 이는 의약품의 모든 배치가 입증된 품질을 가지도록 보증하는 견고한 제조공정을 통해 가능하다.
품질, 안전성 및 유효성에 동일한 기준이 적용된다	동등생물의약품은 다른 의약품과 동일하게 엄격한 품질, 안전성 및 유효성 기준에 따라 허가된다.

동등생물의약품과 대조약 간의 변동성(노란색 그림자)은 동일한 생물의약품의 다른 배치 간 변동성과 비슷하다(그림 2). 단백질 아미노산 서열(원)과 생물학적 활성은 동일해야 하나 당화(파란색 세모)의 경미한 변동성이 허용될 수 있다.

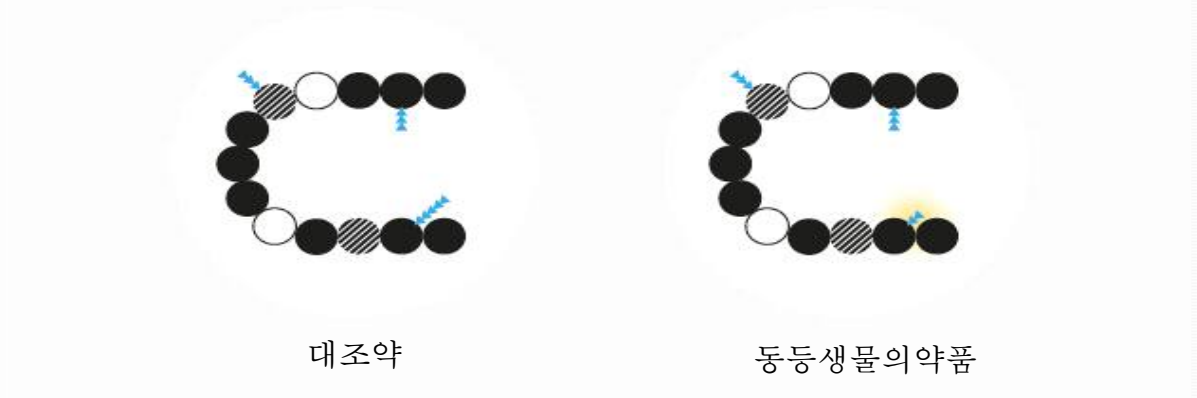


그림 3. 동등생물의약품과 대조약 사이의 변동성 사례

표 2. 허가된 동등생물의약품의 분류

생물의약품 분류	허가된 동등생물의약품
호르몬	• 소마트로핀(Somatropin) • 인슐린 글라진(Insulin glargine)
융합단백질	• 에타너셉트(Etanercept)
단클론항체	• 리툭시맙(Rituximab) • 아달리무맙(Adalimumab) • 인플릭시맵(Infliximab) • 트라스투주맙(Trastuzumab)

5. 동등생물의약품이 제네릭 의약품으로 간주되지 않는 이유

동등생물의약품은 생물의약품의 제네릭 의약품으로 간주되지 않는다. 생물의약품의 고유한 변동성과 복잡한 제조공정이 분자의 미세이질성의 복제를 허용하지 않기 때문이다.

이러한 경미한 차이가 의약품의 안전성 또는 유효성에 영향을 미치지 않는다는 것을 보장하기 위하여 제네릭 의약품에 비해 동등생물의약품의 허가에는 많은 연구가 필요하다. 표 3은 제네릭 의약품과 동등생물의약품의 비교표이다.

6. 동등생물의약품의 개발 및 허가

6.1. 동등생물의약품에 대한 규제 체계

의약품의 허가는 법적 체계를 따르게 되어 있으며, 동등생물의약품에 대한 품목 허가・심사 규정은 2009년에 마련되었다. 2012년 국내 최초로 동등생물의약품이 허가된 이래(인플릭시맵) 현재까지 15개 품목이 허가되었고, 이 중 국내 개발 제품이 10개 품목으로 허가 품목의 약 70%를 차지하고 있다.

표 3. 제네릭 의약품과 동등생물의약품의 비교

제네릭 의약품	동등생물의약품
화학합성으로 생산된다.	생물학적 공급원으로부터 획득된다.
일반적으로 정확하게 동일한 분자의 생산이 가능하다.	고유한 제조방법과 고유한 생물 변동성으로 인해 높은 수준의 동등성을 가진 분자까지 재현할 수 있다.
대부분 비교적 작은 분자로, 특성분석이 쉽다.	비교적 크고 구조적으로 복잡한 분자로서 특성 분석을 위한 여러 가지 기술이 필요하다.
품질에 대한 자료가 필요하다.	품질에 대한 자료와 대조약과 동등생물의약품의 구조 및 생물학적 활성을 비교하는 추가 품질시험이 필요하다.
생물학적 동등성(bioequivalence) 입증을 기초로 개발된다. - 제네릭 의약품과 대조약은 유사한 조건에서 동일한 속도 및 동일한 정도로 인체 내로 유효 성분을 방출한다.	생물학적 유사성(biosimilarity) 시험을 통한 유사성 입증을 기초로 개발된다. - 화학적 구조, 생물학적 활성, 유효성, 안전성 및 면역원성에서 높은 유사성을 보여주기 위한 동등생물의약품과 대조약 간의 종합적인 직접 비교가 필요하다.
임상 데이터 요구사항이 주로 약동학적 생물동등성 시험이다.	일반적으로 약동학 및 약력학 비교 자료와 더불어 안전성 및 유효성을 비교 평가한 자료가 요구된다.
추가 임상 데이터 필요 없이 생물학적 동등성 입증을 근거로 대조약에 허가된 모든 적응증이 허가될 수 있다.	각 적응증에 대한 유효성 및 안전성이 정당화되어야 한다. 그러나 동등생물의약품을 이용한 치료적 확증 임상시험이 대조약의 허가된 모든 적응증에 대해 필요하진 않으며, 생물학적 유사성 입증 후 과학적 증거가 뒷받침 될 경우 다른 적응증의 외삽이 가능하다.

식약처는 개발자들이 동등생물의약품 허가를 위한 엄격한 규제 요구사항을 준수하는데 도움이 되는 과학적 가이드라인을 발간해왔다. 2009년 외국의 사례와 WHO의 가이드라인을 참고하여 「동등생물의약품 평가 가이드라인」을 발간한 이래 에리스로포이에틴, 소마트로핀, 과립구 콜로니 자극인자(G-CSF), 단클론항체 및 인슐린의 제품 특이적인 비임상 및 임상 평가에 대한 동등생물의약품 가이드라인을 발간하였다. 이 가이드라인들은 생명공학과 분석과학 기술의 빠른 발전에 발맞추어 진화되어 왔고 증가하는 임상적 사용 경험을 반영하고 있다.

6.2. 동등생물의약품의 허가

모든 의약품은 식약처에서 허가를 받아야 한다. 동등생물의약품의 허가는 의약품의 기본적인 허가 과정과 동일하다(그림 4).

개발사에서 품목허가를 신청하면 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과에서 안전성·유효성 및 품질 자료를 심사하고 바이오심사조정과에서 허가 여부를 판단한다. 식약처는 품목허가 과정 동안 심사하였던 과학적 검토 의견을 홈페이지를 통해 국문 및 영문으로 공개하여 허가·심사 과정에 대한 투명성 강화와 허가·심사의 국제조화를 이루고자 노력하고 있다.

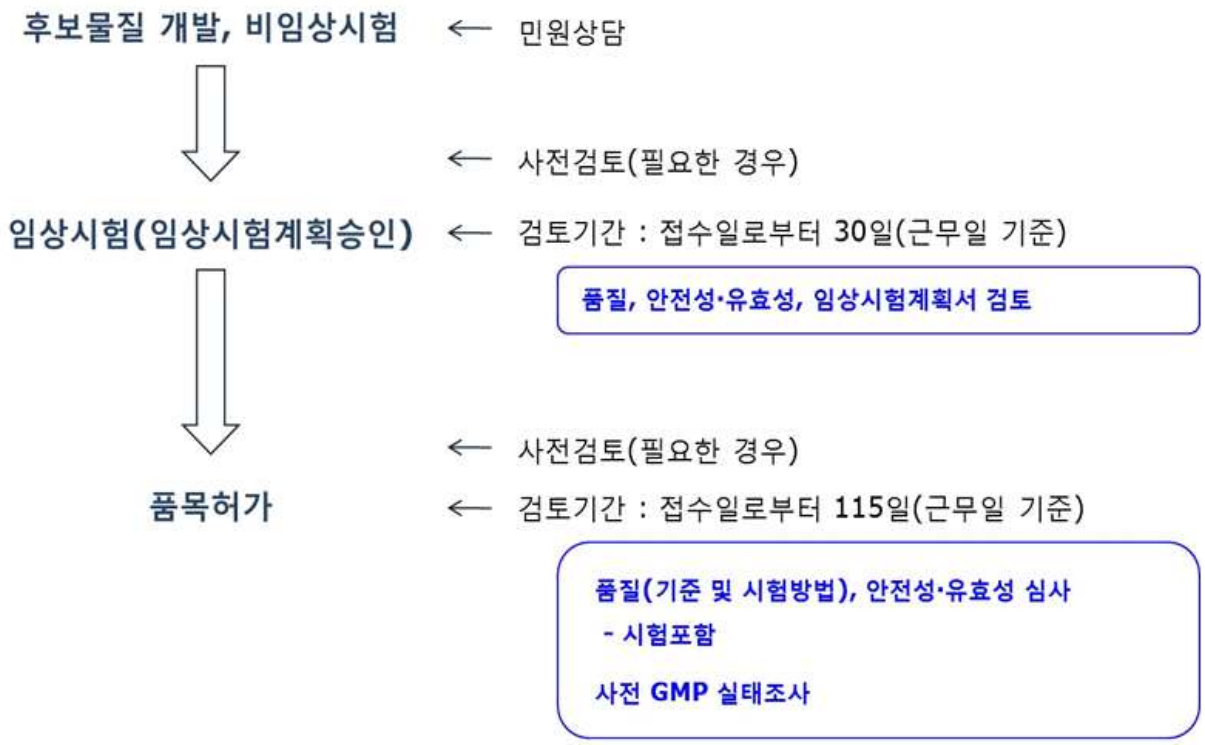


그림 4. 허가·심사 절차

6.3. 허가 관련 요구자료

품질과 안전성 및 유효성 심사 결과, 의약품의 이익이 위험보다 더 크다는 것을 확실하게 입증할 때 의약품이 허가된다. 새로운 유효성분을 갖는 생물의약품의 경우, 긍정적 이익-위험 균형은 품질 및 비임상시험 자료를 근거로 뒷받침 되는 사람을 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(그림 5)의 안전성과 유효성 증거로부터 결정된다.

동등생물의약품의 긍정적 이익-위험 균형은 유효성분과 대조약과의 생물학적 유사성 입증을 통해 결정된다. 이는 유효성분이 대조약과 매우 유사함을 보이는 비교동등성 시험과 견고한 약학적 품질 자료를 근거로 한다(그림 5). 대조약과의 높은 유사성을 입증함으로써, 동등생물의약품은 대조약의 유효성 및 안전성에 근거하여 허가될 수 있다.

대조약 개발과 비교한 동등생물의약품의 개발 개요를 표 4에 제시하였다.

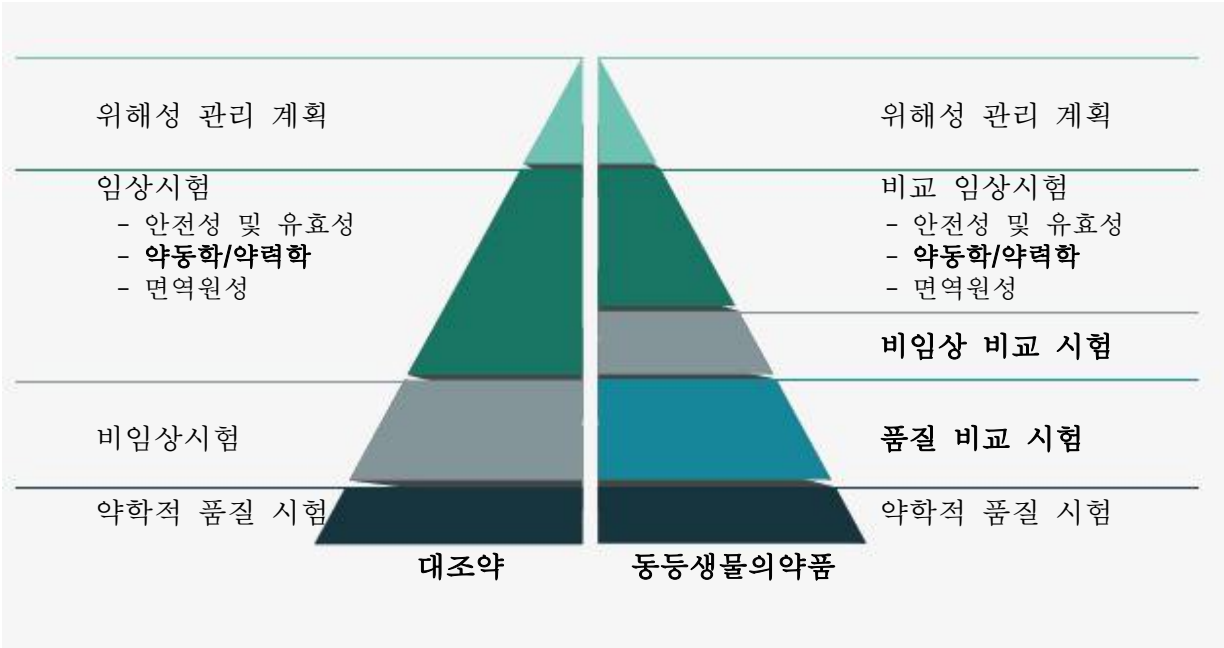


그림 5. 동등생물의약품과 대조약 허가에 대한 자료 요구사항

표 4. 대조약과 비교한 동등생물의약품 개발 개요

새로운 유효성분을 갖는 생물의약품 (예: 대조약)	동등생물의약품
안전성 및 유효성에 대한 사전 지식이 없다.	대조약의 임상적 사용으로부터 안전성과 유효성에 대한 누적된 지식이 있다.
개발 목적은 환자에게서 직접적으로 안전성 및 유효성을 입증하는 것이다.	개발 목적은 생물학적 유사성(biosimilarity) 확립을 통해 대조약과 동등한 안전성 및 유효성을 입증하는 것이다.
개발 중 제조방법 변경 시에만 비교동등성 평가를 진행한다(예: 생산 규모 확대)	대조약을 이용한 종합적인 비교동등성 평가를 진행한다.
전체 비임상시험 자료(약학 및 독성학)가 필요하다.	품질 시험 결과에 따라 비임상시험 자료의 양이 결정된다.
신청된 모든 적응증에 대한 유효성 및 안전성을 입증하기 위한 임상시험을 실시한다.	임상적으로 의미 있는 차이가 없음을 확인하기 위한 비교 임상시험을 실시한다. 일부 적응증에 대해 동등한 안전성 및 유효성 데이터를 확보할 경우, 이를 바탕으로 다른 적응증으로의 외삽을 진행한다.
관련 환자군에서 장기 결과, 사망률, 구조적 손상 등과 같은 평가변수를 사용하여 위약 또는 현재의 표준 치료 대비 이익을 입증하기 위해 임상시험을 설계한다.	주로 임상적으로 제품 차이를 확인할 수 있는 환자군에서 민감한 평가변수를 이용하여 대조약과의 임상적 동등성을 보여주기 위해 시험을 설계한다.
안전성 및 유효성을 근거로 긍정적 이익-위험이 확립된다.	비교동등성 평가를 통한 생물□□□□□ 입증을 근거로 긍정적 이익-위험이 확립된다.

1) 모든 의약품에 대한 동일한 품질 기준

동등생물작례화 비포함한 의약품을 개발하는 회밀 차합의된 기준에 따라 제조하고 임상적 밀 차적합함을 대규모 자료로 입증해야 한다.

품질 입증을 위해 다음 항목에 대한 상세한 자료를 제공해야 한다.

- 구조적 특성과 물리화학적 성질
- 순도(제조공정 관련 불순물이 허용 기준을 넘지 않도록 관리)
- 생물학적 활성
- 첨가제 및 원료물질
- 함량 및 조성
- 제조공정 관리(유효성분과 완제의약품의 규격이 허용범위 내 적합하도록 보장)
- 정해진 저장조건에서 사용(유효) 기간 중 유효성분과 완제의약품의 안정성

2) 비교동등성(Comparability) 시험 : 동등생물의약품 개발의 초석

동등생물의약품의 개발은 대조약과의 생물학적 유사성 확립을 위한 비교동등성 평가를 통해 진행되며, 동등생물의약품과 대조약 간의 종합적인 직접 비교를 포함한다(그림 6).

비교동등성 평가는 각 제품에 적합한 단계별 과정으로 진행되며(그림 6), 초기 품질 비교 동등성 시험(1 단계)으로부터 얻어진 지식은 개발의 다음 단계인 비임상시험(2 단계)과 임상시험(3 단계)의 범위와 종류를 결정하는데 사용된다. 동등성 평가는 동등생물의약품과 대조약 간의 임상적 차이가 없음을 증명하려는 목적으로 진행된다.

1 단계 품질 비교 시험

민감한 분석법을 사용하여 시험관 내(*in vitro*) 시험에서 단백질 구조와 생물학적 활성을 비교한다. 동등생물의약품과 대조약 사이에서 임상적 의미를 갖는 차이를 검출할 수 있는 분석법을 사용한다. 임상시험에 참여하는 임상시험 대상자 간의 변동성 때문에 품질 비교 시험은 제품 간 차이를 확인하는데 있어 임상시험보다



그림 6. 동등생물의약품 개발(단계별 방식)

훨씬 민감하다. 임상적 안전성, 유효성 및 면역원성에 영향을 미칠 수 있는 차이는 비교 비임상시험 및 임상시험에서 추가로 평가되어야 한다(2 단계 및 3 단계).

2 단계 비임상 비교 시험

비임상 비교 시험은 생리학적 표적의 결합 및 활성(또는 억제)과 세포에서의 생리학적 영향을 확인하는 시험관 내(*in vitro*)와 생체 내(*in vivo*) 시험을 포함한다.

비임상시험은 각 제품별 특성에 맞게 사례별로 고려되어야 하며 시험의 타당성을 충분히 입증하여야 한다.

3 단계 임상 비교 시험

임상 비교 시험의 목적은 대조약에서 이미 확립된 안전성과 유효성을 재입증

하기 위한 것이 아니다. 임상시험은 생물학적 유사성을 재확인하고 품질 비교 시험에서 발견될 수 있는 미세한 차이가 임상적으로 차이가 없음을 확인하기 위한 단계이다.

동등생물의약품의 허가는 대조약의 안전성 및 유효성을 기반으로 일부 임상시험만으로 진행되어, 불필요한 임상시험의 반복을 줄일 수 있다.

3) 비교동등성 : 시판 중인 의약품의 제조방법 변경 후에 적용되는 과학적 원칙

비교동등성은 새로운 규제 개념이 아니며 생명공학기술로 만들어진 의약품의 제조에 수십 년간 사용되어 온 잘 확립된 과학적 원칙이다. 생물의약품을 생산하는 회사는 제품의 품목허가 후 제조공정을 변경하고 개선할 가능성이 있다(예: 생산 규모 증가 등). 제조방법 변경 전과 후의 배치 비교는 일관성을 입증하여 안전성 또는 유효성에 변화가 없음을 보장하여야 한다.

제조공정의 변경은 반드시 규제기관의 허가를 받아야 한다. 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가의 범위는 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향에 따라 결정된다. 대부분 품질 비교동등성 평가로 충분하며 안전성 및 유효성을 입증하기 위한 임상시험은 필요하지 않다(표 5의 1, 2). 안전성과 유효성에 차이가 예상되는 경우에만 임상시험이 필요하다(표 5의 3).

4) 동등성 확인을 위한 비교 임상시험

대조약과 동등생물의약품의 비교는 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위한 광범위한 비교동등성 시험을 포함한다. 이 방식은 생명공학기술을 이용하여 만들어진 의약품의 제조공정에 중대한 변경이 도입 되었을 때와 동일하게 적용된다(표 5의 3).

비교 임상시험의 설계를 위해 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

- 약동학, 약력학, 유효성, 안전성 및 면역원성에 영향을 줄 수 있는 잠재적인 제품 관련 차이를 배제하는 것이 목표이다.

표 5. 생물의약품의 제조공정 변경에 따른 비교동등성 평가 자료

제조방법 변경의 종류	예상되는 영향	비교동등성 평가
1. 경미한 변경(minor) - 예: 유효성분의 특성 분석을 위해 민감한 시험방법 추가	의약품의 품질에 영향을 미치지 않음(제품 규격에 영향이 없음)	변경 전·후 배치를 비교하는 제한된 물리화학적 시험
2. 주요한 변경(significant) - 예: 유효성분 생산에 사용되는 세포은행 변경	제품 특징이나 규격에 영향을 미칠 수 있지만 안전성 또는 유효성에 영향을 주지 않음	종합적인 물리화학적 및 생물학적 *in vitro* 시험
3. 중대한 변경(major) - 예: 제형 변경	안전성 또는 유효성에 영향을 줄 수 있음	필요할 경우 비임상 및 임상시험으로 보완되는 종합적인 물리화학적 및 *in vitro* 생물학적 활성 시험

- 약동학 시험은 동등생물의약품과 대조약 간의 차이를 확인하기 위하여 균일하고 민감한 시험군(건강한 자원자 또는 환자)에서 실시되어야 한다. 건강한 자원자는 윤리적으로 타당하다면 비교동등성 입증을 위한 약동학 시험에서는 충분히 민감하고 동질한 시험대상군으로 볼 수 있다. 건강한 자원자를 대상으로 약동학 시험을 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.

- 약리학적 영향을 비교하기 위하여, 제품 특이적 차이를 확인할 수 있는 민감한 평가변수를 선택해야 한다.

- 약력학적 활성을 측정하는 평가변수는 의약품의 임상적 유효성과 관련이 있을 때 사용할 수 있다. 일반적으로 약력학 시험은 약동학·약력학이 결합된 시험으로 수행할 수 있으며, 약력학 변수의 선정은 임상적 효과와의

상관성에 근거하여야 한다. 대부분의 경우 동등생물의약품과 대조약 간의 유효성의 비교동등성은 유효성 시험에서 입증되어야 한다. 그러나 약력학 프로파일이 유사하다면 유효성 시험에서의 동등성을 예상할 수 있다. 임상적 유효성과 관련성이 있는 약력학 대리변수(surrogate marker)로는 다음과 같은 예가 있다.

- 인슐린 : 고인슐린 정상 혈당 클램프 시험(euglycaemic hyperinsulinaemic clamp study) 중 당 주입 속도

- 과립구 콜로니 자극인자(G-CSF) : 절대 호중구 수

• 유효성을 대변할 수 있는 적절한 약력학 평가변수가 없는 경우, 동등생물의약품과 대조약을 비교하는 유효성 시험이 일반적으로 필요하다. 이 시험은 적절한 검증력을 가진, 무작위배정, 병행 설계 임상시험으로서, 이중 눈가림으로 진행하는 것이 바람직하다. 이중 눈가림이 불가능할 경우 최소한 평가자는 눈가림으로 수행하여야 한다.

  동등생물의약품의 유효성 시험의 목적은 동등생물의약품 자체의 임상적 유효성을 입증하는 것이 아니라 임상적으로 유효성이 확립된 대조약과 임상적으로 유의한 차이가 있는지를 확인하는 것에 있다. 따라서 유효성 평가변수의 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(평가변수의 선택, 평가변수의 분석 시점)을 적용해야 할 수 있다. 이러한 변경이 있을 경우 이에 대한 타당성을 과학적으로 제시하여야 한다.

• 임상적으로 비견할 만한 비교동등성 범위(comparability margin)는 미리 정의되고 타당하게 설정되어야 하며, 임상적으로 고려할 때 대조약과 임상적으로 차이가 없을 것으로 판단되는 범위 내로 설정되어야 한다.

• 모든 임상시험은 법적 요구사항(예: GCP)이 충족되어야 한다.

허가를 위해 필요한 임상시험의 범위는 표 6의 다양한 요소들에 의해 결정된다.

표 6. 허가를 위한 임상시험의 수와 종류에 영향을 미치는 결정 요소

결정 요소	자료의 양/종류를 변화시키는 이유
분자의 복잡성과 비교동등성 자료	잘 확립된 작용기전을 가지며 품질 비교 자료가 견고한 단순한 분자(예: 필그라스팀)의 경우, 건강한 자원자를 대상으로 한 약동학 및 약력학 시험을 통해 동등생물의약품과 대조약 간의 비교가 충분할 수 있다. 대형 분자(예: 단클론항체)의 경우, 견고한 품질 비교 동등성 자료가 확보 되더라도 종래의 임상적 유효성 평가변수를 사용하는 환자에서의 비교 임상시험이 요구된다.
유효성과 연관된 약력학 평가변수	약력학 평가변수가 임상적 유효성과 관련성이 있는 경우, 약력학 프로파일의 유사성을 입증하다면 유효성 시험에서의 동등성을 예상할 수 있다.
대조약 또는 유사 제제의 안전성 문제	약력학 및 약동학 시험을 포함하여 임상 개발 프로그램 전체에 걸쳐 안전성 자료가 수집된다. 보통 자료의 양은 대조약에 대해 확인된 안전성 문제의 종류와 중증도에 따라 달라진다. 활성, 품질, 약동학, 약력학 및 유효성 비교동등성 자료가 견고할 경우, 작용기전과 연관된 이상반응의 빈도는 동등생물의약품과 대조약이 유사할 것으로 예상할 수 있다.
면역원성의 가능성	분석시험은 면역원성 평가에 있어서 첫 번째 단계이다. 이를 보완하기 위하여, 일반적으로 면역원성에 대한 임상시험 자료가 요구되며, 동물시험은 사람에서의 면역반응을 예측하는데 제한된 정보를 준다.
다른 적응증의 외삽 가능성	대조약의 적응증은 동등생물의약품을 이용한 임상시험 자료가 없는 상태에서 동등생물의약품에 대해 허가될 수 있다(적응증 외삽). 비교동등성 시험의 모든 과학적 증거가 생물학적 유사성을 입증하고 외삽 되는 적응증의 특정 측면을 뒷받침할 경우 인정 가능하다(예: 작용기전, 안전성, 면역원성). 만약 특정 적응증에서 동등생물의약품과 대조약 간에 유효성과 안전성이 동등함이 입증되었다면 이를 근거로 대조약의 재심사 기간이 종료된 다른 적응증을 외삽 하는 것은 다음 사항에 모두 해당되는 경우에 가능할 수 있다. - 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 발견할 수 있는 민감한 시험모델이 사용된 경우 - 적응증 간 작용기전과 관여 수용체가 동일한 경우 - 안전성과 면역원성 특성이 충분히 알려진 경우 동등생물의약품의 적응증 외삽은 위의 조건 이외에도 대조약과의 비교동등성 결과와 잠재적 불확실성의 모든 자료를 종합하여 고려한다. 다른 적응증에 대한 데이터 외삽은 모든 작용기전을 평가하는 견고한 물리화학적 및 *in vitro* 시험에 의해 항상 뒷받침된다.

6.4. 면역원성

면역원성은 생물의약품에 대하여 항상 평가된다. 단백질을 포함한 생물의약품이 원치 않는 면역반응을 야기하고, 드문 경우 중대한 이상반응(예: 아나필락시스, 지연성 과민증)과 유효성 감소를 야기할 수 있기 때문이다.

1) 생물의약품의 잠재적인 면역원성에 대한 주요 고려사항

면역원성은 그 자체로는 안전성에 대한 우려사항이 아니다

증가된 면역반응으로 인한 심한 반응은 매우 드물게 일어나고 생물의약품에 대한 면역반응은 일반적으로 임상적 결과와 항상 연관되는 것은 아니다(예: 항약물 항체는 일시적일 수 있다).

면역반응은 많은 요소들에 의해 발생한다

면역원성은 제품 특징(예: 부적절한 저장이나 운반 도중 단백질의 구조 변경이 발생 하거나 단백질이 응집체를 형성할 수 있음), 치료 관련 요소(예: 피하주사, 정맥주사 또는 지속적 치료요법, 간헐적 치료요법으로 위험도가 달라질 수 있음) 및 환자 또는 질병 관련 요소(예: 연령, 유전 및 면역상태 또는 동시 치료)에 의해 영향을 받을 수 있다.

제조방법 변경이나 교차 투여 후에 유해한 면역원성의 발생 가능성은 낮다

많은 생물의약품이 만성질환의 장기 치료를 위해 사용되므로, 시간이 지나면서 환자가 약간의 차이가 있는 생물의약품을 투여 받을 수 있다.

비교동등성 평가를 통해 새로운 공정으로 부터의 배치가 동일한 품질을 가지며 면역원성을 유도할 수 있는 불순물이나 응집물이 없다는 것을 입증하기 때문에 생물의약품의 제조공정 변경 후에 유해한 면역반응이 발생할 가능성은 낮다.

면역원성은 시판 후에도 항상 모니터링 된다

생물의약품의 면역원성은 의약품이 일단 시판되면 규제 당국에 의해 항상 모니터링 된다. 이는 다수의 환자에서 장기 추적조사 후에만 확인될 수 있는 드물게 발생하는 면역반응에 특히 중요하다.

2) 동등생물의약품 허가에 필요한 면역원성 자료

일반적으로 생물의약품에 임상적 면역원성 시험이 요구된다. 항체의약품의 경우, 원치 않는 면역원성의 발생, 면역반응의 특징 또는 임상 결과를 예측하기가 어렵기 때문에 임상적 면역원성 시험이 항상 요구된다. 장기 반응(예: 점진적으로 변화하는 면역반응으로 인한 지연성 반응) 및 단기 면역반응이 평가된다(예: 주입 관련 반응).

허가에 요구되는 면역원성 자료는 생물의약품에 대한 항체의 발생, 역가 및 지속성, 중화시험(중화항체가 의약품의 효과를 감소시킬 수 있기 때문), 임상적 영향 평가 및 면역원성의 잠재적 위험을 관리하기 위한 방안(예: 면역-매개 이상반응의 특별 감시 또는 주입 반응 완화를 위한 동시 투약) 등을 포함한다.

일반적으로 자료의 양과 종류는 다음의 요소에 의해 결정된다.

- 생물의약품의 종류와 용도
- 제품 특징 : 대부분의 면역원성 시험은 제품의 차이가 어떻게 면역반응에 영향을 주느냐에 중점을 둔다. 단백질의 구조 변화 및 경미한 변동성의 연구와 제형화 또는 포장으로부터 유래한 성분이 단백질을 응집시키는 방법을 포함한다.
- 면역원성 관련 사전 지식 : 낮은 면역원성 프로파일을 갖는 생물의약품(예: 필그라스팀)의 경우, 임상시험의 시작 및 종료 시 항체가 평가되고 잠재적 위험 관리를 위한 단기 추적조사 및 일상적인 약물감시가 진행된다. 임상적 면역원성 반응이 관찰된 경우(예: 에포에틴), 면역원성이 자주 평가되고, 강화된 임상 모니터링을 통한 장기 추적조사가 진행되며 특정 시판 후 조사가 요구된다.

6.5. 외삽

동등생물의약품이 대조약과 매우 유사하고 하나의 적응증에서 안전성 및 유효성이 동등할 경우, 대조약에 허가된 다른 적응증에 안전성 및 유효성 데이터를 외삽 할 수 있다. 이는 특정 적응증에 대해 적은 수의 임상시험이 필요하거나 또는 전혀 필요하지 않을 수 있다는 것을 의미한다. 다른 적응증에 대한 데이터 외삽은 항상 견고한 비교동등성 시험(품질, 비임상 및 임상시험)에서의 과학적 증거에 의해 뒷받침 된다.

외삽은 잘 확립된 과학적 원칙이며, 여러 해 동안 사용되어 왔다. 예를 들어 여러 적응증을 갖는 생물의약품이 제조공정에 중대한 변경(예: 새로운 제조소 추가 또는 새로운 제형 개발)을 진행할 때 사용되어 왔다. 이러한 변경의 임상적 영향은 비교동등성 시험으로 평가된다[주로 품질 및 시험관 내(*in vitro)* 시험]. 임상시험이 필요한 경우, 하나의 타당한 적응증에 대해 실시하고 모든 데이터를 바탕으로 기타 적응증의 외삽이 가능하다.

외삽은 새로운 개념이 아니고 다양한 적응증을 갖는 생물의약품이 제조공정에 중대한 변경을 할 때 일상적으로 사용되는 잘 확립된 과학적 원칙이다. 이러한 경우, 규제 당국은 비교동등성 평가를 바탕으로 제조방법 변경을 허가하고 모든 적응증에 대한 임상시험은 반복되지 않는다.

1) 외삽을 위한 기준

작용기전

유효성분의 작용기전은 초기 및 외삽 된 적응증에서 동일한 수용체에 의해 매개되어야 한다. 유효성분의 작용기전이 복잡하고 복수의 수용체 또는 결합부위를 포함하는 경우(항체의약품), 각 적응증에 대한 각 수용체 또는 결합부위의 기여도를 입증하는 것은 어렵다. 이 경우 동등생물의약품과 대조약이 외삽 된 적응증에서 유사하게 작용함을 입증하는 추가 시험(비임상 또는 임상시험)이 필요하다.

시험군

비교동등성 시험은 임상적 효능에서 잠재적인 차이가 확인될 수 있는 시험군에서 핵심 적응증에 대하여 대조약과 동등생물의약품이 매우 유사하다는 것을 보여주어야 한다(안전성, 유효성 및 면역원성 자료 이용).

다른 임상 간 외삽

하나의 적응증(예: 류마티스 관절염)에서 얻은 데이터가 작용기전, 약량학 또는 약동학이 다른 치료 영역의 적응증(예: 종양)에 안전성 또는 유효성 측면에서 적용 가능하지 않을 수도 있다. 이 경우 추가 시험이 필요할 수 있다.

안전성 데이터의 외삽

안전성 데이터는 하나의 적응증에서 동등생물의약품의 동등한 안전성 프로파일이 입증된 후에만 외삽 될 수 있다. 동등성이 구조, 활성, 약동학 및 약력학 수준에서 확인되고 유효성이 동등한 경우, 동등생물의약품으로 인한 이상반응이 동일하고 유사한 빈도로 일어날 것이라 예상할 수 있다.

면역원성 데이터의 외삽

면역원성 데이터의 외삽은 항상 정당성 입증을 요구한다. 이는 면역원성이 제품 관련 특징 뿐 아니라 환자(연령, 면역 상태), 질병(동반질환, 동시 치료) 또는 치료 관련 요소(투여 경로, 노출기간) 등에 의해 결정되기 때문이다.

※ 의약품의 모든 적응증은 과학적 증거를 근거로 허가되기 때문에, 담당 의사는 생물의약품(동등생물의약품 포함)을 사용하는 데 있어 허가된 모든 적응증에 대하여 확신을 가질 수 있다.

7. 동등생물의약품의 안전성

7.1. 동등생물의약품의 안전성에 대한 고려사항

임상적 사용에 동등생물의약품을 도입한 후, 많은 수의 동등생물의약품이 허가를 받고 안전하게 사용되어 왔다.

면역학적 반응을 제외한 대부분의 약물이상반응은 약리학적 작용으로부터 예측 가능하고 대조약과 동등생물의약품에서 모두 발생한다(예: 에포에틴의 높은 헤모글로빈 농도). 지금까지 국내에 허가된 동등생물의약품 중 안전성 또는 유효성을 이유로 품목 취하 또는 판매 중지된 제품은 없다.

7.2. 동등생물의약품을 포함한 모든 생물의약품에 대한 안전성 모니터링

1) 환자의 안전을 보호하기 위한 견고한 규제 체계

식약처는 생물의약품을 포함한 모든 의약품에 대하여 약물이상반응을 모니터링, 보고, 평가 및 예방하기 위한 잘 확립된 시스템을 갖고 있다. 공중보건을 보호하기 위해 지속적으로 모든 의약품의 이익-위험 균형을 평가하고 필요한 규제 조치를 취한다(예: 제품 정보에 새로운 경고 문구를 삽입하거나 사용을 제한).

2) 모든 생물의약품에 대한 동일한 안전성 모니터링

동등생물의약품의 안전성 모니터링은 모든 생물의약품에 적용되는 동일한 요구사항을 따른다. 동등생물의약품에만 특이적인 요건은 없다.

3) 위해성 관리를 위한 계획

품목허가를 신청하는 회사는 새로운 의약품(생물의약품 포함)에 대한 위해성 관리

계획(이하 RMP)을 제출해야 한다. RMP는 각 제품에 맞추어 적절하게 작성되며, 의약품의 중요 위험을 확인, 분석 및 최소화하기 위한 약물감시 계획과 위해성 최소화 방안을 포함한다. 동등생물의약품의 RMP는 대조약으로부터 얻은 지식과 경험을 바탕으로 한다.

제품 정보의 사용 조건과 더불어 특정 위험을 관리하기 위한 추가 방안(예: 교육 브로셔, 환자 경고 카드, 환자 등록)이 필요할 수 있다. 대조약에 추가 방안이 적용 되면(예: 교육 자료), 동등생물의약품에도 고려되어야 한다.

4) 시판 후 안전성 조사

시판 후 조사는 알려진 위해성의 모니터링과 다수의 환자가 장기간 치료를 받을 때에 발생하는 드문 약물이상반응의 확인을 가능하게 한다. 이를 위해 식약처는 허가권자로 하여금 시판 후 조사 정기보고 및 RMP 정기 이행·평가 결과를 보고하도록 하고 있다.

시판 후 안전성 조사의 필요 여부를 결정하는 기준은 동등생물의약품과 대조약을 포함한 모든 의약품이 동일하다.

5) 약물이상반응 수집 및 정기적 안전성 업데이트 보고서(PSUR) 제출

모든 의약품과 마찬가지로, 동등생물의약품을 판매하는 회사는 반드시 의심되는 약물이상반응의 모든 보고를 수집하고 시판 후 조사 정기보고서 및 RMP 정기 이행·평가 결과를 식약처에 제출해야 한다. 식약처는 보고서를 검토하고 징후가 의심스러운 경우, 어떤 조치가 필요한지 결정한다.

6) 장기 또는 긴 잠복기간의 이상사례 모니터링

생물의약품에 대한 장기 또는 긴 잠복기간의 이상사례 모니터링은 저분자 의약품과 동일한 원칙을 따른다. 그러나 생물의약품의 장기 약물이상반응 확인 및 분석은 자발적인 보고만을 이용해서는 어려울 수도 있으므로, 추가 약물감시

활동(예: 환자 등록)이 요구될 수 있다.

7.3. 의료전문가가 생물의약품 약물감시의 개선을 도울 수 있는 방법

- 의료전문가는 의약품의 불출 및 환자 투여를 포함하는 모든 단계에서 의약품의 상품명과 배치 번호를 기록하는 것이 중요하다.
- 담당의사는 처방전에 의약품의 상품명을 포함시켜야 한다.
- 의료전문가는 규정에 따라 약물이상반응이 의심될 경우, 상품명과 배치 번호를 보고해야 한다.
- 환자가 동일한 유효성분을 갖는 다른 생물의약품으로 전환하는 경우, 의약품별로 상품명과 배치 번호를 기록하는 것이 중요하다.
- 의료전문가는 약물이상반응을 보고하는 방법을 식약처에 확인해야 한다.

8. 동등생물의약품에 대한 환자와의 의사소통

환자가 특정 생물의약품이 동등생물의약품인지 궁금해 하는 경우, 해당 의료전문가는 이 정보를 식품의약품안전평가원 홈페이지(www.nifds.go.kr) [사업소개 → 생물의약품 → 허가심사 → 바이오시밀러]에서 확인할 수 있다. 또한 「동등생물의약품(바이오시밀러) 설명서 - 환자용 -」도 활용 가능하다.

임상 현장에서(예: 병원) 동등생물의약품을 투여 받는 환자가 그 동등생물의약품에 대한 정보를 원하는 경우, 의료전문가에게 설명서를 요청하거나 식품의약품안전평가원 홈페이지에서 확인할 수 있다.

동등생물의약품의 정의, 안전성과 유효성에 대한 이해를 쉽게 도울 수 있는 「동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집」도 식품의약품안전평가원 홈페이지(www.nifds.go.kr)[사업소개 → 생물의약품 → 허가심사 → 바이오시밀러] 에서 확인할 수 있다.

9. 참고문헌

1) European Medicines Agency: Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals(2017)

2) European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products(Rev.1)(2014)

3) European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues(Rev.1)(2014)

4) Weise M, Bielsky MC, De Smet K, *et al*. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*, 120(26):5111-5117(2012)

5) European Medicines Agency: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products(2004)

6) European Medicines Agency: Guideline on comparability of biotechnology -derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues(2007)

7) European Medicines Agency: Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins(2007)

8) European Medicines Agency: Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use(2012)

9) Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, *et al*. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs*, 31:83-91(2017)

10) Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, *et al*. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*, 124(22):3191-3196(2014)

11) European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products(2017)

12) IMS Health: The impact of biosimilar competition(2016)

13) European Commission: What I need to know about biosimilar medicines - Information for patients(2016)

14) 식품의약품안전처: 동등생물의약품 평가 가이드라인(2014)

15) 식품의약품안전처: 동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집(2014)

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0902-01	2018.10.	제정

동등생물의약품(바이오시밀러) 설명서 - 의료전문가용 -

발 행 일 2018년 10월

발 행 인 이선희

편 집 위 원 장 김대철

편 집 위 원 오호정, 오일웅, 김세은, 김지현, 송현, 김진아, 김지영, 권도연, 박혜원, 최경민

자 문 위 원 서창희(아주대학교병원), 유대현(한양대학교병원), 정현철(연세대학교병원)

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