

# 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

2009. 6.



# 목 차

I.	목 적	1
II.	적용범위	1
III.	제조방법 변경의 종류	1
IV.	비교동등성의 평가	2
1.	비교동등성 평가시 고려사항	2
2.	제조방법	4
3.	품질	5
3.1	특성분석	5
3.2	분석방법	6
3.3	기준규격	7
3.4	안정성	7
4.	비임상시험	8
5.	임상시험	9
V.	참고문헌	12
별첨	제조방법 변경의 중요도에 따른 분류 (예시)	14

## I. 목적

생물의약품을 생산하는 제조자는 제품의 개발 중이나 품목허가 이후에도 제조 방법 개선, 생산 규모 확대 등 여러 가지 목적으로 제조방법을 변경하게 된다. 생물의약품은 화학적으로 합성하는 저분자 의약품과 달리 제조방법 변경에 따라 목적물질 자체의 특성이 유지되는지 예측할 수 없는 경우가 많기 때문에 변경 전·후의 제품을 비교하여, 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하는 것이 반드시 필요하다.

생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성의 입증과 평가방법은 1990년대 후반부터 국제적인 논의 주제로 부각되었다. 미국, 유럽 등은 제조방법 변경의 중요도에 따라 단계별로 구분하여 사전 검토 또는 연차보고가 가능한 제도를 운영하고 있다. 또한, ICH(International Conference on Harmonization)에서도 2004년 “ICH Q5E : Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process<sup>(1)</sup>” 를 제정하였다.

이 가이드라인은 생물의약품의 제조방법 변경 관리에 대한 고려 사항을 기술한 것으로 “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정<sup>(2)</sup>”에 따른 제출자료 요건을 구체화하고, 제조자에게 제조방법의 변경으로 인한 전·후 제품의 비교동등성 평가 방법에 대한 추가적인 정보를 제공함으로써 허가·심사업무의 투명성 및 객관성을 확보하기 위하여 작성되었다.

## II. 적용범위

이 가이드라인은 적절한 분석법을 사용하여 분석할 때 그 특성을 충분히 규명할 수 있는 단백질을 주성분으로 하는 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 백신, 혈장분획제제로서, 단일 제조업자(위탁제조원을 포함)에 의해 품목허가 후 제조방법이 변경된 경우에 적용된다.

일반적으로 개발단계나, 임상시험 중에 제조방법을 변경하는 경우 비교동등성의 입증이 요구될 수 있으나, 이 가이드라인에서는 허가 후 제조방법 변경의 경우에 한하여 기술한다.

### III. 제조방법 변경의 종류

현행 “생물학적제제 등의 품목허가심사 규정<sup>(2)</sup>”에 따르면 제조방법의 변경의 범위는 숙주·백터, 세포기질, 종균 주(마스터 세포은행), 배양단위 및 배양방법, 회수방법, 정제방법, 원액이나 최종원액의 첨가제 등의 변경을 포함하고 있다. 그러나 이외에도 생물의약품의 제조과정에서 일어날 수 있는 변경 사항은 매우 다양하며, 주요 변경 항목으로는 다음과 같다. 또한, 제조방법 변경을 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향에 따라 구분할 수 있는데 별첨 1의 예시와 같다.

- 제조원 또는 제조소
- 원료물질, 시약 등
- 제조공정
  - 배양조건 : pH, 산소, 온도, 배양방법, 배양단위, 배지조성 등
  - 정제 조건 및 절차 : 칼럼 및 칼럼 충전재의 종류 및 크기, 공급자, 세척 및 보관조건 등
  - 제형화 : 첨가제, 시약 등
- 제조단위
  - 배치의 정의, 크기
- 기계설비
- 시험항목 및 기준, 시험방법
- 보관 조건 및 기간
  - 세포은행, 원액, 완제품의 저장 조건 및 기간, 수송조건 등
- 용기 시스템
- 숙주·백터계 또는 마스터 세포은행 및 제조용 세포은행

실제적으로 제조방법의 변경은 한 가지 사항만 변경되는 경우보다는 여러 가지 사항이 복합적으로 발생한다. 따라서 변경사항의 종류보다 변경사항으로 인해 발생하는 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 잠재적인 결과를 고려해서 분류하는 것이 바람직하다.

## IV. 비교동등성의 평가

비교동등성 평가는 변경 전 제조방법으로 생산된 생물약품과 변경을 의도하는 제조방법(제조지 추가나 이전 포함)으로 생산된 생물약품에 대하여 물리화학적·생물학적 특성, 품질, 공정분석, 안정성, 필요시 비임상 시험 과/또는 임상시험을 실시하여 품질, 안전성, 유효성면에서 동등함을 입증하는 것이다.

### 1. 비교동등성 평가시 고려사항

비교동등성 시험의 목적은 제조방법을 변경시 생산된 제품의 품질, 안전성 및 유효성을 확보하는 것이므로, 변경사항이 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 예측하기 위해서는 비교동등성 평가 시험을 계획할 때, 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다.

- 해당 단백질의 특성 및 분자 구조의 복잡성
- 변경사항이 발생하는 생산 단계와 변경의 종류
- 물리화학적, 생물학적 특성이나 제품의 순도 등에 미치는 잠재적인 영향
- 사용하는 시험항목, 기준, 분석 방법의 타당성 및 유용성
- 품질평가 결과와 비임상시험 및 임상시험결과와의 상관성

비교동등성 시험은 품질평가시험에서 시작하여, 필요한 경우, 비임상 시험이나 임상시험 또는 시판후 조사로 진행되는 순차적인 과정이다. 즉, 특성분석 등 품질측면에서의 시험결과에 따라 비임상시험, 임상시험의 수행여부를 결정할 수 있다. 비교동등성 평가 시 포함되어야 할 자료의 범위는 변경의 범위, 복잡성 및 단계에 따라 달라질 수 있으며, 비교동등성을 입증하기 위해서는 다음과 같은 자료가 평가될 수 있다.

- 물리화학적, 생물학적 성질 등 특성 분석 자료
- 제조공정 밸리데이션 자료
- 공정 중 관리에 대한 자료
- 생산 배치분석 시험결과
- 원료의약품 과/또는 완제의약품의 시험결과
- 원료의약품 과/또는 완제의약품의 장기보존 안정성시험 결과
- 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료(원료의약품 과/또는 완제의약품의 가속 또는 가혹시험결과)
- 비임상시험 및 임상시험을 실시하는 경우, 이에 대한 자료

대부분의 제조방법 변경에서 품질 평가에 대한 비교 자료로서 변경 전·후 제품의 비교동등성을 입증할 수 있다. 그러나 다음과 같이 제품의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 것으로 예상되는 차이점이 발견되는 경우 등에는 비교동등성시험자료를 면밀히 검토하여 동등하지 않은 경우 추가시험을 고려하고, 최종적인 판단은 품질, 비임상시험, 임상시험 결과를 종합하여 결론을 도출하는 것이 바람직하다.

▶ 변경 전·후 제품이 동등하다고 판단되는 경우

- 현재의 과학적, 기술적인 수준에서 변경 전·후 제품의 품질특성 및

제조방법이 매우 유사하고 변경사항으로 인해 안전성 및 유효성 프로파일에 어떠한 영향도 미치지 않을 경우

- 품질특성에서 약간 차이가 있지만, 매우 유사하다고 판단할 수 있고, 제조자의 축적된 경험, 적절한 정보와 자료에 기초하여 안전성 및 유효성 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 결론을 내릴 만큼 충분한 증거가 제시되었을 경우
  
- ▶ 변경 전·후 제품이 동등하지 않다고 판단되어 추가 시험이 필요한 경우
  - 변경 전·후 제품의 품질특성이 매우 유사하지만, 사용된 분석 방법이 변경에 따른 차이를 구분하기에 충분하지 못한 경우
  - 변경 전·후 제품이 매우 유사하지만, 특성 비교 결과 약간의 차이가 있어 안전성 및 유효성 프로파일에 영향을 미칠 것으로 판단된 경우
  
- ▶ 변경 전·후 제품이 동등하지 않다고 판단되는 경우
  - 변경 전·후 제품의 품질특성이 매우 현저한 차이를 나타내는 경우

## 2. 제조방법

제조방법 변경이 제품에 미치는 영향을 평가하는 것은 해당 제품에 대한 정보, 제조 방법에 대한 지식과 경험 등에 따라 달라질 수 있다. 제조방법 평가는 각 단계별로 변경사항의 중요도, 위치, 종류 및 범위와 같은 요소를 고려할 뿐만 아니라, 다른 단계에 대한 잠재적 영향, 예를 들면, 공정 중 관리 항목, 기준, 시험방법 등이 변경될 수 있는지, 변경 후에도 적절한 수준으로 유지될 수 있는지, 오염가능성은 충분히 배제할 수 있는지 등을 신중히 고려하여야 한다. 일반적으로 제조지 추가 또는 이전의 경우 제조공정 의 차이를 평가하고 제조공정 전반에 걸쳐 공정

밸리데이션을 하여야 하며, 일부 사항이 변경되었을 경우에는, 변경된 제조공정 단계에 대한 재평가 및/또는 재밸리데이션이 필요하다. 변경 전·후 제조 방법을 요약하여 기술하고, 제조방법 변경 관련 밸리데이션 자료 및 각 공정 단계와 공정관리 항목 중 변경사항을 비교하여 제출한다.

오염가능성은 가능한 배제되어야 하고 주성분 또는 완제품 공정 중 시험의 허용기준(acceptance criteria) 또는 조치 기준(action limit)은 이러한 관점에서 적절히 조절되어야 한다. 새로 오염이 발생하면 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 영향이 있는지 평가되어야 한다.

제조자는 변경된 방법이 기존의 방법과 비교하여 품질관리측면에서 더 효율적이며, 새로이 도입되는 제조방법을 사용하였을 때 동등한 제품을 생산할 수 있음을 입증하여야 한다. 품목허가 변경 신청시 일반적으로 실제 생산 규모로 생산된 3 배치 이상의 자료를 분석하여 근거자료로 제시할 수 있다. 제품의 특성이나 변경사항을 고려하여 향후 제품의 품질관리적인 측면에서 어떠한 영향을 주는지 평가하기 위하여 장기간의 제품 생산실적 자료와 비교 분석하여 제품의 품질을 일관성 있게 유지하는 것이 바람직하다.

변경된 사항에 따른 제조공정의 적합성 여부는 변경 사안의 중요도에 따라 “의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)” 및 “생물학적제제등 제조 및 품질관리기준”<sup>(3)</sup>에 따라 사전 실사 또는 GMP 보고서 등을 통해 확인할 수 있다.

### 3. 품질

#### 3.1 특성분석

특성분석 항목으로는 기본적으로 물리화학적 성질, 생물학적 성질, 면역학적 성질, 공정관련 불순물, 제품관련 불순물 등이 포함될 수 있다. 특성분석 시험은 “생명공학의약품/생물학적제제의 규격 설정에 관한 가이드”<sup>(3)</sup>에 따라 시험한다.

### 3.1.1 물리화학적 성질

물리화학적 성질, 물리화학적 성질, 1차 구조 및 고차 구조에 대한 규명을 포함하여야 하며, 제품의 허가 신청시 제출하였던 특성분석 항목시험을 참고로 하여 수행하되 변경의 종류와 범위에 따라 항목을 적절히 선택할 수 있다. 그러나, 제품의 특성분석 양상이 다른 경우, 추가적인 특성분석 시험이 필요하다.

### 3.1.2. 생물학적 성질

단백질은 복잡한 생물학적 성질을 가지고 있기 때문에 각각의 활성을 평가하기 위하여 다양한 생물학적 활성 측정법을 사용하여야 한다. 예를 들면, 어떤 단백질은 여러 개의 기능적 도메인을 가지고 있어 효소 활성과 수용체 매개 활성을 나타내는 경우도 있다. 이런 경우, 제조자는 관련된 기능적 활성을 모두 평가하는 것을 고려해야 한다.

제조 방법 변경 후에 특정한 고차 구조에 변경이 일어나지 않았음을 확인하기 위해서 생물학적 활성 분석법을 활용할 수 있는데, 물리화학적 또는 생물학적 분석방법으로 고차 구조가 유지되는지 확인하기 어려운 경우, 비임상 또는 임상시험을 수행하는 것도 고려할 수 있다.

### 3.1.3. 면역학적 성질

해당 단백질이 항체의약품 또는 면역학적 성질이 특성 분석종의 일부 항목인 경우 제조자는 변경 후 제품이 면역학적인 특성 면에서 동등함을 확인하여야 한다.

### 3.1.4. 순도, 불순물

변경 전 후의 원료의약품 및 완제의약품에 대하여 여러 가지 분석방법을 사용하여 정량적, 정성적으로 불순물, 유연물질 등의 프로파일이 변화하였는지 평가하여야 한다. 또한, 가속조건 및 분해될 수 있는 조건에 불순물의 변화, 단백질 수식 후 변형 (post-translationally modification)의 가능성을 고려하여 이에 대한 확인이 필요하다.

제조공정 또는 제품 관련 불순물이 확인된다면 이를 규명하는 것이 필요하다. 만약 고차구조에 대한 정보를 얻기 어렵다면 적절한 생물학적 활성 시험을 통해서 입체 구조가 정확한지 예측할 수 있다.

불순물은 최신 분석기술을 사용하여 분석되어야 하며, 가능한 경우 항목 당 한 가지 이상의 분석 기술을 사용하는 것이 바람직하다. 순도 등을 적절히 관리하기 위해서는 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 순도 기준을 설정하거나 공정 중 관리 항목에 해당하는 경우 조치한계를 설정하여야 한다.

변경 전·후 제품의 순도 및 불순물 프로파일이 차이가 난다면 이러한 차이가 안전성 및 유효성에 잠재적인 영향을 주는지 평가하여야 한다. 불순물의 종류와 양에 따라 제품의 안전성 또는 유효성에 유해한 영향을 없음을 확인하기 위해서 비임상시험 또는 임상시험을 고려할 수 있다.

### 3.2 분석 방법

비교동등성을 평가하기 위한 시험항목은 제조방법의 변경 후에 나타날 수 있는 제품의 품질 차이를 최대한 파악할 수 있도록 선택하여야 한다. 이미 사용하고 있는 시험방법이 물리화학적 특성 또는 생물학적 활성에서 나타나는 변화를 확인하는데 적합하지 않으면 기존의 시험방법을 변경하거나 새로운 시험방법을 도입하는 것을 고려할 수 있다.

단백질 구조의 복잡성을 고려할 때 물리화학적 및 생물학적 성질을 충분히 규명하기 위해서는 단일 시험 항목에 대하여 한 가지 이상의 분석방법을 사용하는 것이 바람직하다. 특성분석에 사용되는 시험법의 경우 반드시 밸리데이션된 시험법을 사용할 필요는 없지만, 과학적으로 타당해야 하고 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 있는 방법을 사용하여야 하며, 기준 및 시험방법에 사용되는 시험방법의 경우 밸리데이션을 수행해야 한다.

### 3.3. 기준 규격

원료의약품 또는 완제의약품의 시험항목, 분석방법 및 설정된 기준은 특성분석을 위한 것이라기보다 해당 제품의 품질을 확인하기 위해 설정되는 것이기 때문에 일반적으로 제조 방법 변경의 영향을 전반적으로 평가하기는 어렵다.

제조방법 변경 전·후의 품질의 일관성 확보 측면에서 본다면 일반적으로 제조방법 변경에 따라 원료의약품 및 완제의약품의 기준규격의 범위를 넓히는 것은 특별한 사유가 없는 한 권장되지 않는다. 변경 전 시험항목과 기준이 더 이상 변경 후 제품의 품질관리에 적절하지 않을 때 시험방법의 변경, 시험항목 삭제 또는 추가가 필요하다. 그러나 제조방법 변경 후 불순물 프로파일이 달라 새로운 불순물에 대한 추가의 시험과 기준설정이 필요한 경우 등 변경사항에 따라 제품의 시험 방법과 허용기준을 새로이 설정할 필요가 있을 때는 “생명공학 의약품 /물학적제제의 규격 설정에 관한 가이드<sup>(4)</sup>”에 따라 설정하고, 이에 대한 근거자료를 제출한다.

### 3.4. 안정성

안정성 시험은 특성분석에 의해 쉽게 검출될 수 없는 변경 전·후 제품간의 차이를 분석할 수 있다. 변경으로 원료의약품이나 완제품의약품의 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우 해당 단계에서 안정

성 시험을 실시하여 변경에 의한 영향을 조사하여야 한다. 변경 전 후 각각 3배치 이상의 원료의약품 과/또는 완제의약품에 대한 안전성 시험결과를 비교하여 각각의 기준 적합 여부를 확인한다. 필요한 경우, 가속 및 가혹 시험을 통하여 분해산물 프로파일을 비교할 수 있으며, 새로운 불순물이 발생하는 경우 이에 대한 기준의 설정 또는 변경 관리 방안을 고려하여야 한다.

일반적으로 제조방법 변경의 종류에 따라 안정성시험이 필요한 경우, 생산 규모로 생산한 3 로트 이상의 원료의약품 과/또는 완제의약품에 대한 6개월 이상의 장기보존 시험자료와 허가된 사용기간 동안의 안정성을 입증하기 위한 장기보존 안정성 시험계획서를 제출한다. 변경 허가신청 당시 생산 규모를 대표하는 3 로트 이상의 시험 생산 배치에 대한 장기보존시험자료를 제출하는 경우, 추후 상업 생산 배치에 대한 안전성시험결과를 제출한다. 또한, 제조지 추가 등 완제품 제조소가 2개 이상이 되는 경우 추가된 제조소별 1 로트 이상, 총 3 로트 이상의 안정성 시험자료를 제출할 수 있다.

생물의약품의 안정성시험에 대한 내용은 “생물의약품 안정성시험 가이드라인<sup>(5)</sup>”와 “의약품등의 안정성시험기준<sup>(6)</sup>” 또는 ICH Q1C<sup>(7)</sup> 를 참고한다.

#### 4. 비임상시험

품질 관련 물리화학적 시험과 생물학적/면역학적 시험 결과 두 제품 간의 차이가 나타나, 품질 평가 시험 자료만으로는 안전성 및 유효성과 관련하여 발생할 수 있는 영향을 배제하지 못하는 경우 비임상시험을 고려할 수 있다.

비임상시험의 종류와 범위는 해당 제품과 동일 계열의 다른 제품에 대한 정보, 물리화학적, 생물학적/면역학적 비교동등성 시험 결과 및 효능 효과에 따라 달라질 수 있다. 적절한 비임상시험 디자인을 계획하기 위해서는 제품의 구조와 활성에 대한 충분한 이해가 있어야 하며, 시험

항목의 설정은 제품의 특성과 품질특성 비교 결과에 따라 달라진다. 불순물 프로파일에 변화가 있을 경우 반드시 비임상시험을 수행할 필요는 없지만 불순물 프로파일에 변화에 대한 타당성을 제시하여야 한다.

변경전후 제품의 비교를 목적으로 하는 비임상시험은 가능하다면 동일 시험 내에서 동시에 비교할 수 있도록 한다. 비임상시험 개요 부분에서 기존의 비임상시험 결과에 대한 정보와 품질 등 다른 부분에 대한 참고 내용으로 비임상시험 디자인의 타당성을 제시하여야 한다. 관련 가이드라인으로 “생명공학의약품 비임상 안전성 평가에 관한 가이드라인(ICH S6)”<sup>(8)</sup> 을 참조할 수 있다.

일반적으로 다음과 같은 사항들을 고려하여야 하며, 이러한 사항들은 물질의 특성 및 변경 사항에 따라 적절하게 변경하여 비임상 시험을 수행할 수 있다.

#### ▶ 시험관내 시험

수용체 결합 시험이나 세포를 이용한 시험과 같이 변경 전·후 제품을 동시에 비교함으로써 반응성에 변화가 생겼는지를 평가한다. 이러한 자료는 일반적으로 품질 평가의 생물학적인 성질에서 기술되며 비임상 시험 평가에서 기초적인 참고자료로 사용할 수 있다.

#### ▶ 생체내 시험

임상 관련 약물동태학적 파라미터나 약력학적 효과 및/또는 안전성에 관련하여 불확실하거나 안전성을 우려할 만한 사항이 예상된다면, 하나 이상의 적합한 동물종에서, 적절히 검증된 실험동물 모델을 이용하여 생체내 시험을 실시하는 것을 고려해야 한다. 사람과 상관성 있는 동물종에서 변경 전 제품을 사용하여 얻은 시험결과가 있다면 시험을 계획하는데 도움이 될 수 있다. 시험수행시에는 변경 후 완제의약품 또는 최종 제형화 단계의 물질(최종원액)을 사용하는 것이 바람직하다. 최신의 평가기술을 사용해야 하며, 평가 변수로는 약력학적 파라미터의 변화(예 : 반응하는 기간), 약동학적 파라미터의 변화

(예 : 청소율(clearance)) 등을 모니터링하며 필요 시 독성학적 관찰소견, 면역반응 등을 고려한다.

## 5. 임상 시험

임상시험에는 약동/약력학, 면역원성, 안전성, 유효성 시험이 포함될 수 있으며 이는 변경의 종류, 품질의 변화에 미칠 수 있는 영향 등에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 제조방법의 변경이 약동학적 양상, 안전성, 순도, 효력 등에 영향을 줄 가능성이 있는 경우이거나, 분석시험 또는 기타 비임상시험이 유의한 변화를 확인하기에 민감도가 떨어지거나 그 범위가 충분히 넓지 않은 경우 비교 임상시험을 고려할 수 있다.

약동학, 약력학적 변화가 예상되는 변경이 있을 경우에 비교동등함을 입증하는데 약동/약력학 시험을 이용할 수 있다. 그러나, 적절한 평가지표가 없거나 약력학적 시험으로 명확히 비교동등성을 입증하지 못하는 경우, 임상적 평가변수를 이용한 임상시험이 필요할 수 있다.

임상시험의 필요성을 판단하기 위해서는 변경 전 제품으로 수행한 비임상/임상 시험정보가 중요하며, 또한 다음의 사항을 추가적으로 고려한다.

- 용량/노출과 안전성/유효성의 상관관계
- 임상적 안전성/유효성의 대리변수(surrogate marker)로서 동력학적 파라미터 수용여부
- 용량/노출과 대리변수와의 상관관계
- 약물/수용체의 상호작용
- 질환특이적 작용기전
- 약리학적 활성과 독성의 목적 장기
- 투여 경로

## ▶ 약동학 시험

임상 비교동등성 시험에서 약동학 시험의 목적은 제품 자체의 임상 약리학적 특성이 아니라 비교동등성을 입증하는 것이므로 변경 전·후의 제품을 대상으로 비교시험하는 것이 권장된다. 투여경로는 기허가된 품목의 모든 임상 투여경로와 일치하여 시험하는 것이 바람직하다. 변경 전·후 제품의 상대적인 차이를 검출하기 위하여 허가 신청시 제출한 자료를 근거로 피험자 및 투여용량을 선택하여야 한다. 교차투여 시험을 계획했을 때는 지속효과(carry-over effect)나, 면역원성 유발 가능성 등을 고려하여야 한다. 약동학 비교 시험에는 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  등을 비교하되, 흡수/생체이용률 뿐 아니라 배설 즉, 청소율/제거(clearance/elimination) 반감기를 포함하도록 한다.

## ▶ 약력학 시험

약력학적 변수는 대개 제품의 역가 변화에 더 민감하고 임상적 결과 변수에 앞서 평가될 수 있으므로, 어떤 경우에는 유효성을 비교하기에 가장 적절한 방법일 수 있다. 일반적으로, 약력학 변수는 약동학/약력학이 결합된 시험으로 확인할 수 있다. 약력학적 시험은 제품 자체의 약력학을 보여주려는 것이 아니라 변경 전·후 제품의 동등성을 입증하는 것이므로, 기본적으로 비교시험으로 수행되어야 한다.

약력학적 변수를 선정할 때 목표 피험자와의 임상적인 상관성, 약력학적 변수와 임상적 결과변수 사이의 정량적 관계를 고려하여야 한다. 또한, 약력학적 차이를 검출할 수 있도록 민감하고, 정밀성이 충분히 확보되었는지를 고려하여야 하며, 어떤 경우에는 하나 이상의 약력학적 지표를 사용하는 것이 효과적이다.

약력학적 시험은 적합한 환자 시험군을 선택하여 한 가지 이상의 투여용량으로 시험한다. 다만, 건강한 지원자에서 잘 정립된 약력학 변수를 이용하여 약력학적인 효과를 비교 평가할 수 있는 경우에는 건강한 지원자를 대상으로 조사할 수 있다. 특히 여러 투여 용량에서 시행

되는 경우, 용량/체내노출과 효과 사이의 관계에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 약력학적 시험결과, 동등성 범위는 시험실시 이전에 설정하고 타당성이 제시되어야 한다.

▶ 유효성 시험

적절한 약력학적 지표가 없거나 명확히 비교동등성을 입증하지 못하는 경우, 임상적 평가변수를 이용한 비교동등성 임상 시험을 수행할 수 있다. 시험은 원칙적으로 변경 전·후의 제품을 비교하는 시험으로 수행하여야 하며, 치료적 유효성이 동등함을 입증하여야 한다. 일반적으로, 자료의 치우침(bias)을 피하기 위하여 무작위배정, 이중 맹검을 하여야 한다. 임상적 유효성뿐만 아니라 안전성의 차이도 파악할 수 있도록 고려하여야 하며, 안전성 자료는 유효성시험의 일부분으로 수집될 수 있다

유효성 및/또는 안전성에 미치는 영향을 고려하여 감수성과 민감성에 따른 타당한 환자군을 선정한다. 유효성 평가변수는 치료적 확증 임상시험에서 선택된 것과 반드시 동일할 필요는 없으며 변경 전·후의 차이를 파악하는데 적절한 지표로 선정하고 타당성을 제시한다. 시험 기간은 평가변수 등을 고려하여 충분한 기간을 산정한다.

허용가능한 동등성 범위는 제품의 출하규격, 임상적 상관성 및 통계적인 고려사항을 고려하여 결정하고 시험 실시 이전에 미리 설정해야 한다. 안전성시험시 유해반응은 단순한 발생뿐만 아니라, 반응이 나타나는 차이(기간, 심각성 및 중증도, 가역성, 치료 시 반응 등)도 설명되어야 한다. 변경 후의 제품에서 면역원성 등 예측하지 못한 안전성 결과가 나타날 수 있기 때문에, 이미 알려진 안전성 문제만을 파악하는 것을 목적으로 시험방법을 설정하는 것은 바람직하지 않다. 면역원성의 평가는 EMEA의 ‘Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology- derived therapeutic proteins’<sup>(9)</sup>를 참고한다.

## V. 참고 문헌

1. ICH Q5E : Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process, 2004
2. 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제 2008-78호, 2008. 12. 8)
3. 약사법 시행규칙
4. 생명공학의약품/생물학적제제의 규격 설정에 관한 가이드 (행정간행물 11-1470000- 000538-01, 2004)
5. 생물학의약품 안정성시험 가이드라인 (행정간행물 11-1470000-001747-14, 2008)
6. 의약품등의 안정성시험기준 (식품의약품안전청고시 제2007-14호(2007. 3.19.))
7. ICH Q1C : Stability Testing for New Dosage Forms
8. ICH S6 : Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
9. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins'(CHMP/BMWP/14327)
10. 생물학의약품 제조공정 변경에 따른 비교동등성 평가시 고려사항 (행정간행물11-1470000-001746-14, 2008)
11. ICH Q1A(R) : Stability Testing of New Drug Substances and Products
12. ICH Q1C : Quality of Biotechnological Products : Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1995
13. ICH Q6B : Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999
14. ICH E10 : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical

Trials, 2000

15. US FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, 1996
16. US FDA Guidance For Industry: Changes to an Approved Application For Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997
17. US FDA Guidance For Industry: Changes to an Approved Application For Biological Products, 1996

( 별첨 1 )

## 제조방법 변경의 중요도에 따른 분류 (예시)

### 1) 제품의 품질 및 안전성 유효성에 중대한 영향을 미칠 가능성이 있는 경우

- 새로운 제조지가 추가 또는 이전되는 경우
- 생산용 원료물질 또는 세포주의 변경
- 새로운 생산세포주를 이용한 세포은행 확립
- 바이러스 또는 외인성 물질의 제거 또는 불활화 방법 변경
- 발효단계와 정제단계에서 배양이나 정제공정의 변경, 추가 또는 삭제(배치 크기 변경 포함)
- 무균공정 관련 변경
- 오염에 영향을 주거나 교차오염 예방조치를 취하여야 하는 생산공정 단계 위치의 변경
- 단일품목 생산에서 다품목 생산으로 생산 및 생산 관련 구역 변경
- 허가신청시 제시한 규격과 시험방법의 변경, 시험항목의 추가 또는 삭제
- 부형제를 포함하여 제형의 정성, 정량적 변경
- 유효기간이나 저장조건 변경

### 2) 제품의 품질 및 안전성 유효성에 중간 수준의 영향을 미칠 가능성이 있는 경우

- 최종 제조단계에서 생산 규모 증가나 감소를 위하여 다른 기기 사용

- 제조공정에 영향을 주지 않으며 작동 원리와 설계가 비슷한 기기의 교체
- 배양과 정제공정에서 공정 파라미터에 영향을 주지 않고 배양과 정제공정에서 단위공정 이중 반복
- 공정서에 수재된 기준 및 시험방법에 따라 시험항목의 삭제 또는 허용기준 완화

### 3) 제품의 품질 및 안전성 유효성에 경미한 영향을 미칠 가능성이 있는 경우

- 이미 승인된 마스터 세포은행에서 승인된 표준작업지침에 따라 새로운 제조용 세포은행의 확립
- 완제의약품의 성상(색)에만 영향을 주는 성분의 제거나 감소
- 공정서에 따른 시험방법 변경

이 가이드라인은 2008년도 식품의약품안전청에서 수행한 연구사업 결과와 생물 의약품 제조 관련 전문가의 의견을 반영하여 현재의 과학기술 수준에서 제조방법 변경시 비교동등성 평가에 관한 일반적인 원칙과 방법을 제시하고자 작성하였습니다. 유전자재조합의약품에 대한 심사 경험과 전문가의 의견에 근거하여 식약청의 최근 견해를 기술하였으며, 향후 과학기술의 발전에 따라 추가적으로 수정될 수 있습니다.