

## 韩国生物类似药注册管理法规体系概况

马玉琴, 张象麟\*

沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

**摘要:** 随着生物技术产业的发展, 韩国开始把重点放在提升生物医药制造和临床标准上, 逐步从生产仿制药转变为开发更多新分子实体、生物制品和生物类似药。2009年韩国发布了《生物类似药评估指南》, 2010年推行了动态药品生产管理规范(cGMP), 目前韩国大多数工厂都通过了美国FDA和欧盟药品局(EMA)检查, 韩国公司与跨国生物医药公司的合作也越来越紧密。从注册分类、注册程序和技术指南体系方面对韩国生物类似药注册管理法规体系做出框架性梳理。

**关键词:** 生物类似药; 韩国; 技术指南体系

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)06-1285-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.001

## Overview of Korean biosimilar products registration management system

MA Yu-qin, ZHANG Xiang-lin

School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

**Abstract:** With the development of biotechnology industry, South Korea has begun to focus on the promotion of biomedical manufacturing and clinical standards, and gradually from the production of generic drugs to the development of more new molecular entities, biological products, and biosimilars. In 2009, South Korea issued the "Guidelines on the Evaluation of Biosimilar Products" and introduced cGMP in 2010. Most factories in South Korea have passed inspections by the FDA and the EMA, and the cooperation between Korean companies and multinational biopharmaceutical companies is more closely. A framework review of the registration classification, registration procedures, and technical guidance system of Korean Biosimilar registration and management system are made in this article.

**Key words:** biosimilar products; South Korea; technical guidance system

自2010年3月韩国食品医药品安全部(MFDS)宣布了生物制药政策以来, 韩国监管当局相对支持生物类似药, MFDS曾尝试帮助行业将生物类似药的开发和批准时限缩减到3~4年。目前韩国已有13个生物类似药获准上市, 韩国生物制药企业领跑高研发风险的单抗生物类似药<sup>[1]</sup>, 同时本研究在前期研究中对韩国生物类似药的批准上市情况和临床试验状况进行介绍<sup>[2]</sup>。

随着生物技术的发展, 韩国政府将生物药制造和临床标准的提升作为重点大力扶持, 生物药的国际影响力逐渐增强, 临床试验中心也广受青睐, 目

前69%的国际多中心临床试验均在韩国进行<sup>[3]</sup>。在生物类似药注册管理方面, 韩国制定了明确的法律法规框架, 2003年5月23日, MFDS颁布了《生物制品审评与批准条例(MFDS通知No.2003-26)》, 旨在确保产品批准和审评的适合性, 对审查安全性和有效性、规格和分析方法、标准和要求制定详细的程序, 并根据《药事法》、《医药品等安全相关的规则》对生物类似药的制造、销售和变更事项给予批准, 该条例至今共修订23次。

本文在初步理解已实施的《生物制品审评与批准条例(MFDS通知)》、《生物类似药评估指南》及

收稿日期: 2018-02-28

作者简介: 马玉琴, 女, 研究方向为药事法规与政策。E-mail: myuqin123@163.com

\*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: xianglin\_zhang@126.com



## 2 注册程序

### 2.1 申报资料要求

韩国制定了透明的、组织良好的监管和审批途径，对申报资料有着非常细致明确的要求，很多资料要求翻译成韩文，因此需要申办方提前准备，但可以同时在电子化平台递交临床试验申请（IND）和伦理，高效而准确。按照《药事法实施细则》第24-1、29-1和30-1条的规定，对安全性、有效性、规格和检测方法进行审查应提供以下信息，关于根据药品性质提交的详细信息类型见表2。

表2 生物制品、重组DNA产品和细胞培养衍生生物的产品所需的信息类型

Table 2 Application requirements for biologics, recombinant DNA products and cell culture-derived products

编号 信息类型	要求	
1 来源或发现和药品开发	○	
2 结构确证和理化性质（质量数据）	○	
3 稳定性数据	(1)长期稳定性数据	○
	(2)加速稳定性数据	△
	(3)影响因素研究数据	△
4 毒理学数据	A.单剂量毒性数据	○
	B.重复剂量毒性数据	○
	C.遗传毒性数据	△
	D.致癌性数据	△
	E.生殖和发育毒性数据	△
	F.其他毒性数据	△
5 药理学数据	A.药效学数据	○
	B.安全性药理学数据或一般药理学数据	×
	C.吸收、分布、代谢及排泄数据	△
	D.其它药理学数据	×
6 临床研究数据	A.临床研究数据文件	○
	B.桥接研究数据	×
7 有关在韩国和/或外国使用和许可的信息（WHO指南、药典专论或其他）	○	
8 药品特征的其他信息（如证明它与天然物质完全相同的数据）	○	

○：应该提交的信息；△：如果考虑到药品的性质，提交的内容不重要或不可能的话，可以免除；×：免除

○：information that should be submitted; △：If the submission is not important or impossible, taking into account the nature of the drug, it can be absolved; ×：absolution

### 2.2 审批流程

**2.2.1 IND 申报及审批流程** 申报IND（临床研究申请）时，申请人将化学/生产/控制（CMC）数据、稳定性数据、药理学/毒性数据、临床数据，以及经伦理委员会审查的资料等提交给临床试验管理部门；由生物制品部进行审评，审评完成后，要求补充额外信息的，补充资料需在一个月內提供；审评通过的，将由临床试验管理部门通知申请人研究开始，研究完成后接受检查；申请人提供的数据不足以支持研究继续的，临床试验须暂停，整个审评过程共计30d<sup>[5]</sup>。

生物类似药申报IND时需要提交以下资料：（1）总体研究计划；（2）介绍；（3）结构测定和精神化学、生物学特性资料（包括安慰剂的数据）；（4）非临床研究资料（药理学资料、毒性资料）；（5）临床研究资料（如适用）；（6）临床研究方案；（7）参考资料；（8）研究者手册。

**2.2.2 新药申请（NDA）申报和审批流程** 生物类似药的上市许可申报和审评按基于数据评估的药品流程进行审评审批。

申请人提交NDA申请至生物制品部，包含CMC数据、稳定性数据、非临床数据、临床数据以及登记状态等信息；生物制品部对资料进行审评，如有需要，将进行咨询委员会会议；审评完成后，如要求补充额外信息或修改要求的，资料需在2个月内提供；审评通过的，进行标签审查及GMP检查，以上通过后，通知申请人NDA申请已通过，整个审评过程共计115d。

NDA中生物制品许可申请（BLA）申报资料要求：生物类似药上市许可申请的申报资料要求按基于数据评估的药品第8类的要求提交申报资料，具体要求见“基于数据评估的药品”项下的新产品。

### 2.3 审评审批时限

临床试验申请（CTA）审查为30个工作日。BLA审查中，CMC部分为120个工作日，安全性和有效性部分为85个工作日，药品生产质量管理规范（GMP）检查为120个工作日，上市许可申请（MAA）为25个工作日，一次申请CMC、安全性和有效性、GMP检查共计为145个工作日。

## 3 技术指南体系

### 3.1 技术指南

生物制品一般都是相对分子质量大、化学结构复杂的蛋白质类化合物，结构和活性很大程度上取

决于细胞系的类型和生产过程。即使同一生产商生产相同的产品，也不能保证生产方法改变时能生产出同样的产品，因此需要通过“可比性研究”来评估质量、安全性和有效性，已建立的仿制药途径并不适用于生物类似药的监管。

从这些角度，2005 年欧洲药品管理局（EMA）制定了生物类似药的法规和指南，2009 年 WHO 也发布了生物类似药评价国际指南。随后，韩国借鉴其他监管当局后，引入了 WHO 的指南，开始准备

本国生物类似药监管指南。2009 年 6 月 MFDS 参照 WHO 指南以及 EMA 指南发布了第 1 个生物类似药指南，《生物类似药评估指南》作为总体性指南，于 2010 年生效<sup>[6]</sup>。此后，基于生物类似药的研发、相关的临床和管理经验以及全球监管协调，不断在修订现有指导原则的必要性上达成共识，并陆续发布了几个辅助性专项指南<sup>[7]</sup>。目前，最新版《生物类似药评估指南》于 2015 年 10 月发布。韩国生物类似药指南体系见表 3。

表 3 韩国生物类似药指南体系

Table 3 Korean scientific guidelines for the biosimilar assessment

中文名称	英文名称	生效日期
生物类似药评估指南	Guideline on evaluation of biosimilar products	2009 年 6 月
促红细胞生成素和生长激素的生物类似药的非临床和临床评价指南	Guideline on non-clinical and clinical evaluation of erythropoietin and somatropin biosimilar products	2011 年
粒细胞集落刺激因子的生物类似药的非临床和临床评价指南	Guideline on non-clinical and clinical evaluation of G-CSF biosimilar products	2012 年
单克隆抗体生物类似药的非临床和临床评价指南	Guideline on non-clinical and clinical evaluation of monoclonal antibody biosimilar products	2013 年
生物类似药指南的问与答	Questions & answers regarding biosimilar guideline	2010 年
生物制剂的标准和规范	Standards and specifications for biologics	2010 年
重组产品的免疫原性评价指南	Guidelines on immunogenicity evaluation of recombinant products	2010 年
生物类似药特性分析方法（促红细胞生成素）	Analytical methods for characterization of biosimilar products (erythropoietin)	2010 年

《生物制品审评与批准条例（MFDS 通知）》中列出了用于评估生物类似药的资料种类（见该条例附件 1，第二章，第 1 条，第 8 款）。原则上，生物类似药的指南体系适用于所有类型的生物制品。但是生物类似药被明确地定义为其主要成分已被很好地描述的蛋白质类物质，也应是进行比较特性研究、非临床或临床研究可验证其可比性的产品。现行的指南试图描述参照药与生物类似药在质量、非临床和临床研究方面可比性研究的原则，但它并不适用于仅基于生物等效性进行批准的生物制品。

### 3.2 技术要求

**3.2.1 质量评价** 生物类似药的质量应包括两方面的评价：对生物类似药本身的质量评价和与参照药可比性的评价。两项评价均应符合《生物制品审评与批准条例（MFDS 通知）》的规定及其他相关指南<sup>[8]</sup>。

#### （1）生产过程

生物类似药的原料药和药品有着各自的生产过

程，该过程中的质量应遵循 GMP，文件应包括质量控制、生产过程管理和验证。此外，如果生物类似药生产发生变更，须符合《生物制品在制造过程中变更的可比性指南》或 ICH Q5E 的相关可比性研究。

#### （2）质量评价的可比性研究

比较生物类似药与参照药的质量特性极为重要，应采取适当的试验来考虑可能对安全性和有效性产生的影响。所有的特性分析数据，包括与参照药的可比性，都应提交监管部门。对于可比性研究，须采用生产过程一致性已被确认的具有代表性的批次。

可比性研究的目的是验证生物类似药与参照药在质量、安全性和疗效方面的可比性。质量属性若有任何差异，则需要提供合理的理由来证明这种差异不会对安全性和疗效产生影响。如果质量属性的差异影响安全性和疗效，那么相应的药物可能因难证明与参照药之间的可比性而不会被批准为生物类

似药。

生物类似药和参照药之间的可比性研究应以头对头比较的方式进行, 如果无法直接进行比较, 则可能需要将药物从药品中分离出来, 并提交相应资料来证明分离药物的特性很少变化和样品分离过程的验证。最终的可比性应考虑非临床、临床以及质量数据。

可比性的可接受范围应根据参照药的足够数据来确定, 定量范围应以测定的参照药质量属性范围为基础, 不应超出代表性参照药批次的可变性范围, 除非另有合理理由。可接受标准可能需要采用描述性统计方法来确定。参照药的制造过程可以在其生命周期中改进, 因此, 特定的质量属性可能会发生变化, 这种具有代表性的参照药质量前后变化的范围可用于可比性研究。

证明生物类似药与参照药之间的质量可比性, 应该用最先进的技术和有效的分析方法来检测其差异。此外, 也应考虑关键的工艺参数、制造过程的验证和额外的非临床或临床数据。

在提交可比性研究数据时, 必须附上可比性研究结果的概要, 还应附有分析方法、验收标准和试验材料的说明, 也应指定产品名称、配方、组分、用量、参照药来源、批次数量、批号和制造日期(或有效期)等信息。

**3.2.2 非临床评价** 生物类似药的安全性和疗效, 除综合的质量评价外, 通常还需要非临床和临床评价。

原则上, 应以具有代表性的商业批次进行非临床研究, 但是, 如果无法进行此类临床研究(毒性试验需要高剂量给药), 可以在合理范围内进行最小限度的改变, 以允许非临床研究的进行。

生物类似药的非临床研究作为可比性研究的内容之一, 应以参照药和生物类似药之间比较的方式进行, 非临床研究可按照现行指南进行(如 ICH S6)。非临床研究的设计需要对产品特性有清晰的了解, 分析可比性的结果应考虑到对疗效和安全性的潜在影响。

在质量研究、非临床和临床研究过程中, 应使用相同的参照药。体外和体内试验应根据不同情况下产品的特性来考虑, 并对研究进行充分验证。

**3.2.3 临床评价** 关键的临床数据应来源于最终生产过程中得到的产品, 如果临床研究中使用的药品的生产过程不同于提交上市批准时的生产过程, 应提供额外的数据来说明这种差异。

临床可比性研究包括药动学、药效学和有效性研究, 如果药动学/药效学数据能够证明可比性, 则可以省略有效性研究。

对于生物类似药的研发, 应进行比较性的药理学研究。一般来说, 药效学研究可以与药理学研究相结合, 药效学参数应与临床疗效相关联, 生物制品可能在剂量-反应关系及产品之间的药理学参数方面表现出可变性, 因此药效学和药理学数据有助于评估生物类似药与参照药之间的可比性, 特别是在不同剂量下, 这些研究将提供关于剂量-反应关系和体内暴露反应关系的有用信息。

**有效性研究:** 参照药的剂量学和给药途径应当被用于生物类似药的研发, 因此无需进行生物类似药的剂量探索研究。剂量学和给药途径, 以及参照药适应症的外推, 建议用等效性研究而不是非劣效性研究, 因为等效性研究比非劣效性研究更可取。只有在有效的科学证据证明了参照药的安全性和耐受性、剂量范围、剂量-反应关系合理的情况下才能考虑非劣效性研究。排除疗效优势的可能性时, 可采用非劣效性设计。进一步进行非劣效性试验设计时, 建议事先咨询 MFDS。

**安全性:** 为了确定生物类似药的安全性, 上市前应获得足够患者数量的临床试验数据, 主要基于短时间内经常发生的不良事件。

根据不良事件的类型、发生率和严重程度, 对生物类似药与参照药的安全性进行比较。一般来说, 在批准时提交临床试验的安全性数据是可以接受的, 但上市后监督(PMS)要求仔细监测安全性。

**免疫原性:** 即使生物类似药与参照药之间的安全性和疗效具有可比性, 但两者的免疫原性仍可能因药物的特性、杂质、赋形剂、产品的稳定性、给药途径、剂量以及患者或疾病相关的因素等而存在差异。

免疫原性显示出从没有临床相关性到危及生命的广泛结果, 如中和抗体和结合抗体可能分别影响产品的药动学和药效学特征, 这表明抗药物抗体可能会显著影响产品的安全性。因此, 在批准之前, 需要比较生物类似药与参照药之间免疫反应产生的抗体形成的频率、模式以及临床后果。

一般来说, 人类的免疫原性无法通过动物实验来预测, 应从临床研究的人体受试者中评估。

#### 4 结语

韩国为生物类似药搭建了良好的监管框架, 明

确了注册分类和申报资料要求,对临床研究申请和上市申请的流程和审评审批时限做了清晰的规定,在临床试验申请期间,申办方对监管机构的审评时限有着准确的可预见性。

基于生物类似药的研发、丰富的临床试验管理经验和全球监管协调, MFDS 为生物类似药的评估发布了多项指导原则。已发布的指导原则涉及针对特定产品类型的生物类似药指南、免疫原性评估的指南、生物类似药的特性分析方法等。总体的生物类似药评估指南对生物类似药的质量评价和非临床评价进行了充分的科学考量。随着现有指导原则的不断修订和完善,韩国生物类似药的发展将更加科学与规范,加之韩国政府的支持和培育,韩国生物产业以近 20% 的速度持续增长。不断进军国内外市场的生物类似药,也将引起全球更多的关注。

#### 参考文献

- [1] Sohn J Y. Korea approves Samsung Bioepis' Herceptin biosimilar [EB/OL]. (2017-11-09) [2017-12-28]. <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20171109000714>.
- [2] 马玉琴, 张象麟. 韩国生物类似药的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1291-1294.
- [3] 郭晓丹. 韩国医药市场全解 [J]. 进出口经理人, 2017(1): 41-43.
- [4] MFDS. (Biological products) regulation on approval and review of biological products [EB/OL]. (2003-05-23) [2016-07-28]. <http://www.mfds.go.kr/eng/eng/index.do?nMenuCode=166&searchKeyCode=171&page=1&mode=view&boardSeq=71480>.
- [5] MFDS. Approval process [EB/OL]. [2017-12-28]. <http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=130>.
- [6] 酒 励, 何 霞, 李 伟. 国外生物类似药监管政策发展分析及对我国的启示 [J]. 中国药房, 2016, 27(1): 8-11.
- [7] 刘 亮. 国内外生物类似药监管政策情报研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
- [8] MFDS. (Biological products) guidelines on the evaluation of biosimilar products [EB/OL]. (2010-09) [2017-10-28]. <http://www.mfds.go.kr/eng/eng/index.do?nMenuCode=166&searchKeyCode=171&page=5&mode=view&boardSeq=70199>.