

발간등록번호

11-1470000-002520-01

생물학적제제등의 품목허가·심사 규정 (영문)

Regulation on Review and Authorization
of Biological Products

2010. 10

Regulation on Review and Authorization of Biological Products

KFDA Notification No. 2003-26 (Established on May 23, 2003)

KFDA Notification No. 2005-29 (Amended on June 1, 2005)

KFDA Notification No. 2006-42 (Amended on September 12, 2006)

KFDA Notification No. 2007-37 (Amended on June 12, 2007)

KFDA Notification No. 2008-78 (Entirely amended on December 8, 2008)

KFDA Notification No. 2009-56 (Amended on July 15, 2009)

KFDA Notification No. 2010-6 (Amended on February 3, 2010)

KFDA Notification No. 2010-50 (Amended on June 29, 2010)

CHAPTER 1: General Rules

Article 1 (Purpose)

The purpose of this Regulation is to provide detailed procedures for review of safety, efficacy, specifications, and test methods, and criteria or requirements for granting the product authorization and to assure appropriate review and authorization process, with regard to the authorization or amendment of the authorization of the manufacture and marketing (import) of the biologics, recombinant DNA products, cell culture-derived products, cell therapy products, gene therapy products, and other similar medicinal products in accordance with Articles 31, 35, and 42 of the Pharmaceutical Affairs Act and Articles 21, 24, 28 to 30, and 88 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act.

Article 2 (Definition)

The definitions given below apply to the terms used in this Regulation.

1. "New drug" means a medicinal product in accordance with Article 2-8 of the Pharmaceuticals Affairs Act and includes a medicinal product containing a new drug substance of which chemical structure or nature is completely different from that previously authorized ones or a combination medicinal product containing such new drug substances as active ingredients.

생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정

식품의약품안전청 고시 제2003-26호(2003. 5.23,	제정)
식품의약품안전청 고시 제2005-29호(2005. 6. 1,	개정)
식품의약품안전청 고시 제2006-42호(2006. 9.12,	개정)
식품의약품안전청 고시 제2007-37호(2007. 6.12,	개정)
식품의약품안전청 고시 제2008-78호(2008.12. 8,	전부개정)
식품의약품안전청 고시 제2009-56호(2009. 7.15,	개정)
식품의약품안전청 고시 제2010- 6호(2010. 2. 3,	개정)
식품의약품안전청 고시 제2010-50호(2010. 6.29,	개정)

제1장 총칙

제1조(목적)

이 규정은 「약사법」 제31조, 제35조, 제42조 및 「약사법 시행규칙」 제21조, 제24조, 제28조부터 제30조까지, 제88조에 따라 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 및 이하 유사한 제제의 제조판매(수입)품목허가 및 변경허가에 있어 안전성·유효성과 기준 및 시험방법 심사에 관한 세부사항, 허가의 기준, 조건 등을 정함으로써 품목허가 업무에 적정을 기함을 목적으로 한다.

제2조(정의)

이 규정에서 사용하는 용어의 정의는 다음 각 호와 같다.

1. “신약”이란 「약사법」 제2조제8호에 따른 의약품으로서 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품 또는 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품을 말한다.

2. "Drug for data-based re-evaluation" means a medicinal product which is not a new drug, but requires the safety and efficacy review in accordance with this Regulation.
3. "Clinical study data file" means a file of information and data from domestic and foreign clinical studies, containing the pharmacokinetic, pharmacodynamic, dose-response, safety and efficacy data and information of a medicinal product.
4. "Foreign clinical data" mean clinical data and information that are included in the clinical study data file and were obtained in foreign countries.
5. "Bridging study data" mean clinical data obtained from studies in Koreans living in Korea or foreign countries. Such data may be excerpted or selected from the clinical study data file or obtained from bridging studies.
6. "Bridging study" means a study in Koreans performed to obtain bridging data if it is difficult to apply foreign clinical data due to ethnic differences in safety and efficacy of a medicinal product.
7. "Ethnic factor" means a factor that affects ethnic differences in safety and efficacy of a medicinal product and consists of intrinsic factors, such as genetic and physiological elements, and extrinsic factors, such as culture and environment.
8. "Acceptance of foreign clinical data" means the foreign clinical data and information may be substituted for the safety and efficacy data for Koreans.
9. "Biological product" means a medicinal product that is manufactured with raw materials or substances derived from human or other organisms and that requires special controls for protection of public health. Biological product includes the biologics, recombinant DNA product, cell culture-derived product, cell therapy product, gene therapy product, and others specified by the Commissioner of the KFDA.
10. "Biosimilar product" means a biological product of which comparability to a product already authorized for manufacture, marketing, or import is demonstrated in terms of quality, safety and efficacy.

2. “자료제출의약품”이란 신약이 아닌 의약품이면서 이 규정에 의한 안전성·유효성 심사가 필요한 품목을 말한다.
3. “임상시험자료집”이란 의약품의 약동학, 약력학, 용량반응, 안전성·유효성에 관한 정보가 포함된 국내·외 임상시험성적에 관한 자료를 말한다.
4. “외국임상자료”란 임상시험자료집 중 외국에서 얻어진 임상시험자료를 말한다.
5. “가교자료”란 국내·외에 거주하는 한국인을 대상으로 얻어진 시험자료로서 임상시험자료집에서 발췌하거나 선별한 자료 또는 가교시험으로부터 얻어진 자료를 말한다.
6. “가교시험”이란 의약품의 안전성·유효성에 관한 민족적 요인에 차이가 있어 외국임상자료를 그대로 적용하기가 어려운 경우 국내에서 한국인을 대상으로 가교자료를 얻기 위하여 실시하는 시험을 말한다.
7. “민족적 요인”이란 의약품의 안전성·유효성의 민족 간 차이에 영향을 미치는 요인으로서 유전적, 생리적 소인 등의 내적요인과 문화, 환경 등의 외적 요인을 말한다.
8. “외국임상자료의 국내 적용”이란 외국임상자료를 한국인에 대한 의약품의 안전성·유효성 자료로 같음하는 것을 말한다.
9. “생물의약품”이란 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전청장이 인정하는 제제를 포함한다.
10. “동등생물의약품”이란 이미 제조판매·수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상·임상적 비교동등성이 입증된 생물의약품을 말한다.

11. "Biologics" means a medicinal product containing a substance derived from living organisms or produced using living organisms and includes vaccines, plasma-derived products, and anti-toxins of which potency and safety cannot be sufficiently evaluated by physical and/or chemical tests.
12. "Recombinant DNA product" (hereinafter referred to as "recombinant medicinal product") means a medicinal product containing peptides or proteins produced by recombinant engineering as drug substance.
13. "Cell culture-derived product" means a medicinal product containing peptides or proteins produced by cell culture technology as drug substance.
14. "Cell therapy product" means a medicinal product manufactured through physical, chemical, and/or biological manipulation, such as in vitro culture of autologous, allogeneic, or xenogeneic cells. However, this definition does not apply to the case where a medical doctor performs minimal manipulation which does not cause safety problems of autologous or allogeneic cells in the course of surgical operation or treatment at a medical center (simple separation, washing, freezing, thawing, and other manipulations, while maintaining biological properties).
15. "Gene therapy product" means a genetic material or a medicinal product containing such genetic material intended to be administered into a human body for treatment of disease.
16. "Orphan drug" means a medicinal product that is intended to treat a rare disease or condition, and requires immediate introduction, since appropriate alternative medicinal products are not available. Orphan drugs are designated by the Commissioner of the Korea Food and Drug Administration.
17. "Accompanied material" means a material that is required for use of a medicinal product and is intended to be included in the packing for the medicinal product. Such material includes a medicinal product and a quasi-drug under the Pharmaceutical Affairs Act, and a medical device under the Medical Devices Act.
18. "Drug substance" means a substance or a group of substances expected to have intrinsic pharmacological activity and act as an active ingredient in a medicinal

11. “생물학적제제”란 생물체에서 유래된 물질이나 생물체를 이용하여 생성시킨 물질을 함유한 의약품으로서 물리적·화학적 시험만으로는 그 역가와 안전성을 평가할 수 없는 백신·혈장분획제제 및 항독소 등을 말한다.
12. “유전자재조합의약품(이하 “재조합의약품”이라 한다)”이란 유전자조작기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다.
13. “세포배양의약품”이란 세포배양기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다.
14. “세포치료제”란 살아있는 자가, 동종, 이종 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품을 말한다. 다만, 의료기관 내에서 의사가 자가 또는 동종세포를 당해 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작(생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서의 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등)만을 하는 경우는 제외한다.
15. “유전자치료제”란 질병치료 등을 목적으로 인체에 투입하는 유전물질 또는 유전물질을 포함하고 있는 의약품을 말한다.
16. “희귀의약품”이란 적용대상이 드물고 적절한 대체의약품이 없어 긴급한 도입이 요구되는 의약품으로서 식품의약품안전청장이 지정하는 것을 말한다.
17. “첨부물”이란 제품의 사용에 필요하여 동일 포장 내에 허가받고자 하는 제품 이외의 물품으로써 「약사법」에 따른 의약품, 의약외품 및 「의료기기법」에 다른 의료기기에 해당하는 품목을 말한다.
18. “유효성분”이란 내재된 약리작용에 의하여 그 의약품의 효능·효과를 직접 또는 간접적으로 발현한다고 기대되는 물질 또는 물질군으로서 주성분을 말한다.

product to realize, directly or indirectly, its efficacy.

19. "Combination medicinal product" means a medicinal product containing more than 2 active ingredients.
20. "Actual value" means a value obtained from actual measurement and used for actual statistical analysis with outliers excluded.
21. "Actual statistical value" means a value obtained from statistical analysis of actual values.
22. "Sample" means the one collected in a reasonable manner, such as random sampling.
23. "Bulk" means the one containing active ingredient prior to formulation.
24. "Final bulk" is the preparation in a single container and ready to be dispensed to final containers. It should be regarded as homogeneous in appearance and quality.
25. "Review of unit submissions" is the process of reviewing a set of documents by the Commissioner of the KFDA if a drug product manufacturer, a contract manufacturer, or an importer submits documents for individual review units necessary to get the drug product authorization, such as documents relating to toxicology, pharmacology, clinical, and quality (including the specifications and test methods), prior to the application for drug product authorization.
26. "Review unit" is a part of documents submitted when applying for the drug product authorization. It is a set of documents required to determine the suitability of individual documents as prescribed in Article 33.

CHAPTER 2: Product Authorization Application & Submissions

Article 3 (Criteria for Granting of Product Authorization)

- ① For medicinal products with the same specifications of active ingredient(s), composition, dosage form, and route of administration, they should be regarded as

19. “복합제”란 2종 이상의 주성분을 함유하는 의약품을 말한다.
20. “실측치”란 실측한 값으로서 이상치를 제거한 실제 통계분석에 사용된 측정 값을 말한다.
21. “실측 통계치”란 실측치로 분석한 통계 결과치를 말한다.
22. “검체”란 무작위 채취와 같이 합리적으로 채취된 시료를 말한다.
23. “원액”이란 주성분을 함유하는 제형화 전 상태의 것을 말한다.
24. “최종원액”이란 한 용기 내에서 조제되어 바로 분주할 수 있는 상태의 것으로서 그 내용의 어느 부분을 취하여도 정상 및 품질에 있어 균일하다고 인정되는 것을 말한다.
25. “단위별 심사”란 독성, 약리, 임상, 품질(기준 및 시험방법 포함)에 관한자료 등 의약품 품목허가에 필요한 자료를 의약품 제조업자, 위탁제조판매업자 및 수입자가 심사단위별로 품목허가 신청 전에 제출한 경우 식품의약품안전청장이 심사하는 것을 말한다.
26. “심사단위”란 의약품 품목허가 신청 시 제출하는 자료의 일부로서 독립적으로 자료의 적합성 여부를 판단할 수 있는 자료의 단위로 제33조에서 정한 제출자료 범위를 말한다.

제2장 품목허가신청서 작성 및 신청자료

제3조(품목 허가의 처리)

- ① 단위 제형 당 주성분의 규격 및 그 함량과 제형, 투여경로가 동일한 품목은

one medicinal product and the manufacture and marketing (import) authorization (including the amendment; hereinafter referred to as "product authorization") should be granted to the same manufacturer, contract manufacturer and distributor, and importer. However, it is not applied, if the unique nature of a medicinal product is recognized, if a new strain is used, or if the method of manufacture is obviously different, and if it is deemed necessary to grant a separate authorization as a different medicinal product for the protection of the public health.

- ② For gene therapy products, the product authorization should be granted if a gene therapy product is one of the following cases.
1. If it is intended for treatment of genetic disease, cancer, AIDS, or other conditions that may be life-threatening or result in serious disorders.
 2. If an appropriate therapy is not available or it is possible to predict that the effectiveness of a gene therapy product is superior to other available therapies.
 3. Others deemed necessary for prevention or treatment of diseases by the Commissioner of the KFDA.
- ③ Notwithstanding the provisions of the above ②, the product authorization should not be granted for gene therapy products that may have ethical concerns, such as those intended for genetic modification of human reproductive cells.
- ④ For imported plasma-derived products, the product authorization should be granted if it is one of the following cases.
1. If the manufacture and marketing (import) authorization of the same product is not granted.
 2. If the safety and efficacy of a product are obviously improved, compared to the previously authorized ones.
 3. If a person who has already secured the manufacture and marketing authorization intends to get the product authorization for the same product in order to prepare for the short supply.
 4. If the previously authorized product is transferred and/or assumed.

동일한 제조업자·위탁제조판매업자 및 수입자에 대하여 1개 품목으로 제조 판매(수입)품목허가(변경허가를 포함한다. 이하 “품목허가”라 한다)한다. 다만, 제제의 특성이 인정되는 경우와 새로운 균주를 사용하거나 제조방법이 명백히 다른 별도의 품목으로써 국민 보건 상 따로 허가할 필요성이 인정되는 경우에는 그러하지 아니한다.

② 유전자치료제는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에만 품목허가를 한다.

1. 유전성질환, 암, AIDS 및 기타 생명을 위협하거나 심각한 장애를 초래하는 질환에 대한 치료제의 경우
2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나, 유전자치료제의 효과가 현재 이용 가능한 다른 치료법과 비교하여 우수함을 예측할 수 있는 경우
3. 기타 식품의약품안전청장이 질병예방이나 치료를 위하여 필요하다고 인정하는 경우

③ 제2항에도 불구하고 사람 생식세포의 유전적 변형을 통하여 치료하는 등 윤리적 문제가 우려되는 유전자치료제는 허가하지 아니한다.

④ 수입혈장분획제제는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에만 품목허가를 한다.

1. 동일제제의 제조판매(수입)품목이 허가되지 아니한 경우
2. 이미 허가된 품목보다 안전성·유효성이 명백하게 개선된 경우
3. 이미 제조판매품목허가를 받은 자가 수급 차질에 대비하여 동일 제제의 품목허가를 받고자 하는 경우
4. 이미 허가받은 품목을 양도·양수하는 경우

- ⑤ For medicinal products with the same dosage (for example, 250 U, 500 U, and 1000 U of human blood coagulation factor VIII) or liquid injections with the same concentration of active ingredient (for example, 1 vial (0.8 mL) containing 400 U of recombinant insulin and 1 vial (1.6 mL) containing 800 U of recombinant insulin), they may be authorized as one medicinal product. However, the quantities of drug substance and excipients should be proportionally similar. If different, the information supporting that excipients do not affect the absorption of drug substance should be provided.
- ⑥ For accompanied materials to be mixed with medicinal products prior to use or required for the administration of medicinal products (powder injection and water for injection; prefilled syringe and needle), they may be authorized as one medicinal product.
- ⑦ For injections, product authorization should be granted by the type of containers (vial, ampoule, prefilled syringe, etc.).
- ⑧ For accompanied materials, documents demonstrating that it is an authorized product (for imported ones, documents issued by the regulatory authority of the exporting country) or documents required to get authorization should be provided.
- ⑨ For medicinal products intended only for export, the application for product authorization may be submitted only with documents required by the importer of the medicinal product, instead of information on safety, efficacy, specifications, and test methods in accordance with Article 24-1-1/2 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act. In this case, the Commissioner of the KFDA may grant the product authorization on the basis of those documents required by the importer of the medicinal product.

Article 3-2 (Processing of Changes to Product Authorization)

- ① If the product authorization granted in accordance with Article 9 is intended to be changed in accordance with Article 88①, such changes should comply with provisions of Articles 10 to 22 of this Notification. For drug products authorized in CTD (common technical document) format, the application for changes should be

- ⑤ 용법·용량 등이 동일한 품목의 경우(예 : 혈액응고 8인자 250단위, 500단위 및 1000단위) 또는 주성분의 농도가 동일한 액상주사제의 경우(예:1바이알(0.8mL)중 재조합인슐린 400단위, 1바이알(1.6mL)중 재조합인슐린 800단위의 경우)에는 이를 1개 품목으로 허가할 수 있다. 다만, 원료약품 및 그 분량 중 유효성분과 첨가제의 분량이 비율적으로 유사하여야 하며, 다른 경우에는 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는다는 입증자료를 제출하여야 한다.
- ⑥ 사용직전에 서로 혼합하여 투여하거나 사용 시에 필요하여 첨부하는 첨부물(분말주사제와 주사용수, 프리필드시린지와 주사침 등)의 경우에는 1개 품목으로 허가할 수 있다.
- ⑦ 주사제는 단위 용기(바이알, 앰플, 프리필드시린지 등)별로 각각 허가한다.
- ⑧ 첨부물의 경우 허가된 품목임을 증명하는 자료(수입품목의 경우 해당국가에서 입증하는 자료) 또는 허가에 필요한 자료를 제출하여야 한다.
- ⑨ 수출만을 목적으로 하는 의약품인 경우 「약사법 시행규칙」 제24조제1항제1호 및 제2호에 따른 안전성·유효성 또는 기준 및 시험방법에 관한 자료 대신 당해 품목의 수입자가 요구하는 사양서 등을 첨부하여 허가신청을 할 수 있으며, 이 경우 식품의약품안전청장은 사양서 등의 내용을 근거자료로 허가할 수 있다.

제3조의2(품목 변경허가의 처리)

- ① 제9조에 따라 허가 받은 사항을 「약사법 시행규칙」 제88조제1항에 따라 변경허가를 받으려는 경우 변경사항은 이 고시 제10조부터 제22조까지의 규정에 적합하여야 하고, 제8조에 따라 국제공통기술문서를 작성하여 허가 받은 품목은 국제공통기술문서로 작성하여 변경허가를 받아야 한다.

submitted in CTD format.

② Notwithstanding the provision of the above ①, for the following minor changes that do not affect the quality, the document describing changes (including electronic document) may be submitted to get granting of changes to product authorization in accordance with Article 88④ of the Enforcement Regulation of the Pharmaceutical Affairs Act.

1. Changes to the product name (limited to the cases where the preparation contains one active ingredient and the product name is used in the prescription), raw materials and their quantities, or terms used in specifications and test methods in connection with changes to terms of substances or preparations listed in the Korean Pharmacopoeia, Korean Pharmaceutical Codex, Minimum Requirements for Biological Products, and others as notified by the Commissioner of the KFDA, and foreign compendia as listed in the "Designation of Compendia and Monographs".
2. In the section of manufacturing method, changes to the containers or packaging (except immediate container or packaging) that do not affect the quality.
3. In the section of manufacturing method, changes to the manufacturer's address arising from the government's decision on change of administrative district.
4. In the sections of indications, dosage and administration, and precautions, use of easy terms in accordance with the Guidelines on Labelling of Drug Products (KFDA Notification).

③ For changes as listed in the above ②, the drug product manufacturer or importer should record the changes and date in "Changes & Regulatory Actions", the back side of the drug product authorization.

④ For all drug products changed as described in the above ②, the drug product manufacturer or importer should submit to the Commissioner of the KFDA the application for changes in accordance with Article 4①, together with the electronic media (such as CD and diskette) containing the information on changes occurred for the past 1 year from the month of submission designated for individual manufacturers or importers.

② 제1항에도 불구하고 「약사법 시행규칙」 제88조제4항에 따라 변경내용을 기재한 문서(전자문서를 포함한다)를 제출하여 변경허가받은 경우로 하는 품질에 영향을 미치지 아니하는 경미한 사항은 다음 각 호와 같다.

1. 제품명(단일제로서 주성분명, 처방명을 제품명으로 사용한 경우에 한함), 원료약품 및 그 분량 또는 기준 및 시험방법 항목의 명칭 중 식품의약품안전청장이 고시한 「대한약전」, 「대한약전외 의약품등 기준」, 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 등 기준 및 「공정서 및 의약품집 범위지정」의 외국 공정서에 수재된 성분이나 제제의 명칭 변경에 따른 변경
2. 제조방법 중 품질에 영향을 미치지 아니하는 용기·포장(직접의 용기·포장 제외)의 변경
3. 제조방법 중 행정구역 변경에 따른 제조원의 소재지 변경
4. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 중 「의약품 표시기재 지침」(식품의약품안전청 고시)에 따른 쉬운 용어를 사용하는 변경

③ 제2항 각 호에 따른 사항의 변경의 경우에는 해당 의약품 제조업자·수입자 등이 품목허가증 뒷면의 「변경 및 처분사항 등」란에 변경일자와 변경내용을 기재하여야 한다.

④ 의약품 제조업자·수입자 등은 제2항에 따른 변경사항이 있는 모든 품목에 대하여 제4조제1항의 요령에 따라 변경사항이 기재된 변경신청서에 각 제조업자·수입자 등 별로 지정된 제출월로부터 1년 전까지의 변경내용을 전자적기록매체(CD, 디스켓 등)를 첨부하여 매년 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다.

Article 4 (Preparation of Application for Product Authorization)

- ① The application for the manufacture & marketing authorization or import authorization for a medicinal product should be prepared in a suitable manner on the basis of attached documents specified in this Regulation and contain information as prescribed in Articles 10 to 22. When submitting attached documents, they should be electronically prepared using a software program designated by the Commissioner of the KFDA and the electronic media containing those files (such as CDs, diskettes) should be provided.
- ② For information in foreign languages, in principal, original documents and their summary in Korean (excerpts) should be provided. However, if the original documents cannot be sufficiently explained by the Korean summary, their full translation may be provided.
- ③ For imported products, the following certificates of manufacture and marketing authorization should be submitted and individual certificates should be issued within 2 years prior to the date of application. (Certificates issued before may be acceptable, depending on the issuance system of the exporting country.) However, if it is not possible to submit such certificates at the time of application, the applicants may indicate the expected due date for submission within the period for processing of the application and submit them by the due date.
 1. A certificate of manufacture describing the product name, composition (active ingredient and its specification, and excipients, such as additives and colorants, should be included. However, omission may be allowed if such information is included in the certificate of marketing as specified in the below No. 2.). A certificate of manufacture that includes the name and address of manufacturer which demonstrates the medicinal product is legitimately manufactured in the country of production.
 2. A certificate of marketing authorization describing the product name, composition (active ingredient and its specification, and excipients, such as additives and colorants, should be included. However, omission may be allowed if such information is included in the certificate of manufacture as specified in the above No. 1.). A certificate of marketing authorization that includes the name and address of manufacturer and issued

제4조(품목허가신청서의 작성 등)

- ① 의약품의 제조판매품목허가·수입품목허가신청서는 이 규정에서 정하는 첨부서류 등을 근거로 적합하게 작성하여야 하고, 허가항목은 항목별로 제10조부터 제22조까지의 규정에 따라 기재하여야 한다. 이 경우 첨부서류 등을 제출하는 때에는 식품의약품안전청장이 정한 전용프로그램으로 작성된 전자적기록매체(CD, 디스켓 등)를 함께 제출하여야 한다.
- ② 외국의 자료는 원칙적으로 한글요약문(주요사항 발췌) 및 원자료를 제출하여야 한다. 다만, 한글 요약문만으로 제출된 자료의 내용을 설명할 수 없는 경우 전체 번역문을 제출할 수 있다.
- ③ 수입품목의 경우에는 다음 각 호의 제조 및 판매증명서를 제출하여야 하며 각각의 서류는 신청일로부터 2년 이내에 발행된 것이어야 한다(해당 국가의 발급 관리 체계에 따라 연수의 변경은 인정 가능하다). 다만, 신청 시에 제출하기 어려운 경우에는 그 신청 민원의 처리기한 내 제출할 수 있는 기한을 기재하고 그 제출기한 내에 제출할 수 있다.
 1. 해당 품목의 제품명, 원료약품 및 그 분량(주성분 및 그 규격, 부형제, 색소 등 첨가제가 반드시 기재되어야 한다. 다만, 제2호의 판매증명서에 기재된 경우에는 생략할 수 있다), 제조원 및 소재지 등이 명기된 서류로서 해당 품목을 제조하고 있는 국가에서 적법하게 제조되고 있음을 증명하는 제조증명서
 2. 해당 품목의 제품명, 원료약품 및 그 분량(주성분 및 그 규격, 부형제, 색소 등 첨가제가 반드시 기재되어야 한다. 다만, 제1호의 제조증명서에 기재된 경우에는 생략할 수 있다), 제조원, 소재지 등이 명기된 서류로서 해당 품목을 허가하거나 등록 받은 정부 또는 공공기관이 발행한 판매증명서

by the government authority or public organization that granted the product authorization or made the product registration for the medicinal product.

- ④ Information and data required for evaluation of GMP compliance in accordance with Annex 2 and Annex 3 to Article 24-1-6-B of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act, such as the product master file, production and quality control documents, and various documents relating to the manufacture of the medicinal product, should be submitted. If it is not possible to submit some documents, a letter of explanation should be provided and they may be reviewed through site inspection. For orphan drugs, this provision does not apply.
- ⑤ If, among drug products prescribed in Article 41①-3, a vaccine is based on the previously authorized vaccine of the relevant manufacturer, contract manufacturer, or importer and the vaccine has the same dosage form, manufacturing method, and manufacturer, documents previously submitted for review and authorization of the previously authorized vaccine are regarded as documents attached to the pending application for product authorization (including changes) or the pending application for review.

Article 5 (Scope of Review)

- ① The biologics, recombinant DNA products, cell culture-derived products, cell therapy products, gene therapy products, and other similar medicinal products (hereinafter referred to as "biological products") should be subjected to the review process to evaluate the safety, efficacy, specifications, and test methods in accordance with Article 24 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act. However, one of the following items should be exempted from such review process.
 1. If a biological product has the same dosage form and the same type, specification, and quantity of drug substance (for liquid preparations, concentration) as those already authorized and its final bulk and finished product are manufactured at the same manufacturing site.
 2. If it is an influenza vaccine currently authorized and made with strains recommended by WHO for the year.

- ④ 「약사법 시행규칙」 제24조제1항제6호나목에 따른 별표 2 및 별표 3의 제조 및 품질관리기준 실시 상황 평가에 필요한 자료로서 허가받고자 하는 품목의 제품표준서, 제조 및 품질관리에 관한 기록들과 해당 품목 생산에 따른 각종 기준서 등을 제출하여야 한다. 다만, 제출서류 중 일부자료 제출이 어려운 경우에는 사유서를 첨부하고 실태조사를 받아 자료제출에 갈음할 수 있으며, 희귀의약품의 경우 동 규정을 적용하지 아니한다.
- ⑤ 제41조제1항제3호에 해당하는 의약품 중 제조업자·위탁제조판매업자 및 수입자 자신이 이미 허가받은 백신을 모형으로 하고 제형, 제조방법 및 제조원이 동일한 백신인 경우에는 이미 허가받은 백신의 허가 및 심사 당시 제출된 자료로서 품목허가신청서(변경허가를 포함한다) 또는 심사의뢰서의 제출자료 일부를 제출한 것으로 본다.

제5조(심사대상)

- ① 「약사법 시행규칙」 제24조에 따라 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 및 이하 유사한 제제(이하 “생물학적제제 등”이라 한다)은 안전성·유효성 심사, 기준 및 시험방법 심사를 받아야 한다. 다만, 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 심사대상에서 제외한다.
 1. 현재 허가되어 있는 품목과 유효성분의 종류, 규격 및 분량(액상제제의 경우 농도)과 제형이 동일하고 최종원액 및 완제품의 제조소가 동일한 생물학적제제 등
 2. 현재 허가되어 있는 인플루엔자백신으로서 해당연도 WHO에서 추천한 균주로 변경한 백신

② Notwithstanding the provision of the above ①-1, a medicinal product falling into one of the following items should be subjected to the review process to evaluate the safety, efficacy, specifications, and test methods.

1. If it is intended to cancel the designation of an orphan drug.
2. If it is intended to market a biological product domestically, which was previously authorized only for export.
3. If it is intended to amend the product authorization on the basis of clinical study reports.
4. If it is intended to amend some sections (from No. 3 to No. 13) of the product authorization under Article 9. However, if it is intended to amend the section for precautions on the basis of information and cases collected, the Regulation on Safety Information Management for Medicinal Products & Others (KFDA's Notification) should apply.

Article 6 (Types of Information Required for Review)

For review of safety, efficacy, specifications, and test methods in accordance with Articles 24-1, 29-1, and 30-1 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act, the following information should be provided. For detailed guidance on types of information to be submitted depending on the nature of medicinal products, refer to Annex 1 to 3.

1. Origin or discovery and pharmaceutical development
2. Structural determination & physicochemical characteristics (quality data)
 - A. Drug substance
 - (1) Structural characterization or constituents
 - (2) Physical and chemical characteristics
 - (3) Manufacturing method (including data on materials used in the course of manufacturing)

② 제1항제1호에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 안전성·유효성 심사 또는 기준 및 시험방법 심사를 받아야 한다.

1. 희귀의약품지정을 해제하고자 하는 경우
2. 수출용 등을 국내 시판용으로 허가조건을 변경하고자 하는 경우
3. 임상시험결과보고서 등을 근거로 허가 조건 등을 변경하고자 하는 경우
4. 이 규정 제9조에 따른 허가 항목 중 제3호부터 제13호까지의 규정에 해당하는 사항을 변경허가 받고자 하는 경우. 다만, 단순한 정보사례 등을 근거로 허가 받은 의약품 등의 사용상의 주의사항 등을 변경하고자 하는 경우에는 「의약품 등 안전성 정보관리 규정」(식품의약품안전청 고시)을 적용한다.

제6조(심사자료의 종류)

「약사법 시행규칙」 제24조제1항, 제29조제1항 및 제30조제1항에 따른 안전성·유효성과 기준 및 시험방법의 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 다음 각 호와 같으며, 자료의 범위는 별표 1부터 별표 3까지와 같다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
- (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
- (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

- (4) Specifications and test methods
- (5) Data supporting specifications and test methods
- (6) Test results
- (7) Reference standards: specifications, control methods, and data supporting their establishment
- (8) Containers and packaging materials

B. Drug product

- (1) Composition statement on raw materials and their quantities
- (2) Manufacturing method
- (3) Specifications and test methods
- (4) Data supporting specifications and test methods
- (5) Test results
- (6) Reference standards: specifications, control methods, and data supporting their establishment
- (7) Containers and packaging materials

3. Stability data

A. Drug substance

- (1) Long-term stability data
- (2) Accelerated stability data
- (3) Stress study data

B. Drug product

- (1) Long-term stability data
- (2) Accelerated stability data
- (3) Stress study data

4. Toxicological data

A. Single dose toxicity data

B. Repeat dose toxicity data

C. Genotoxicity data

D. Carcinogenic data

- (4) 기준 및 시험방법
- (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- (6) 시험성적에 관한 자료
- (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
- (8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- (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

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

- E. Reproductive and developmental toxicity data
- F. Other toxicity data
 - (1) Antigenicity
 - (2) Immunotoxicity
 - (3) Local toxicity (including local tolerance data)
 - (4) Drug dependence
 - (5) Others
- 5. Pharmacological data
 - A. Effectiveness data
 - B. Safety pharmacological data or general pharmacological data
 - C. Absorption, distribution, metabolism, and excretion data
 - D. Other pharmacological data
- 6. Clinical study data
 - A. Clinical study data file
 - B. Bridging study data
- 7. Information on use and authorization in Korea and/or foreign countries (WHO guidelines, compendial monographs, or others)
- 8. Other information on characteristics of the medicinal product (such as data demonstrating that it is identical to natural substance)

Article 7 (Requirements for Submissions)

Requirements for information as specified in Article 6 for the review process to evaluate the safety, efficacy, specifications, and test methods of the medicinal product are as follows. However, if it is intended to prepare submissions in CTD (common technical document) format as specified in Annex 4, this Article should not apply.

1. Origin or discovery and pharmaceutical development

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

- (1) 항원성시험
- (2) 면역독성시험
- (3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
- (4) 의존성
- (5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

제7조(심사자료의 요건)

의약품의 안전성·유효성과 기준 및 시험방법의 심사를 위한 제6조 심사자료의 종류에 따른 자료 요건은 다음 각 호와 같다. 다만, 별표 4의 국제공통기술문서 작성방법에서 정하는 바에 따라 제출하는 경우에는 이 조의 규정을 따르지 않을 수 있다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

This information should be clearly described according to the principles of five W's and one H to help reviewers evaluate the medicinal product (e.g.: who, when, where, and from what purified, isolated, cultured, or extracted, how a drug substance was discovered, or when and where basic studies, clinical studies, and other studies began).

2. Structural determination & physicochemical characteristics (quality data)

- (1) For effective and appropriate review of safety, efficacy, specifications, and test methods, information on the structural determination and physicochemical characteristics describing the rationale for specifications of drug substance, nature, composition, manufacturing method, contents of drug substance, purity (limits for heavy metals, such as arsenic), and others, information on biological properties describing the biological activity, contents, purity, and others, and information on specifications and test methods showing the quality level and specifications of the medicinal product, and, if the patent registration is made in Korea and/or foreign countries, information on patent, such as copies of such patent registration.
- (2) For orphan drugs, information on materials used in the manufacturing processes (such as cell substrates and media) and safety of the medicinal product, such as freedom from endogenous and/or adventitious microorganisms, viral clearance validation data, and detoxification validation data.
- (3) Justification of specifications includes actual values, actual statistical values, and detailed discussion on stability, safety and efficacy.
- (4) Actual values and actual statistical values include the information on lot number, lot size, manufacturing date, and manufacturing site.
- (5) For actual values, data obtained from testing of samples from more than 3 lots should be provided. In addition, samples of individual lots should be tested more than 3 times. For test results expressed in numerical values, detailed values should be provided. In addition, statistical procedures for processing of actual values, sampling procedures, and actual statistical values should be provided.

해당 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 육하원칙에 따라 명료하게 기재된 자료(예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리, 배양 또는 정제하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇이며, 기초시험·임상시험 등에 들어간 것은 언제, 어디서 였나 등)

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- (1) 의약품의 기본적 요건에 대한 판단에 도움이 되는 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사와 관련된 사항인 최종 원료규격의 기원, 본질, 조성, 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험(비소 등 중금속 함유기준 등) 등을 기재한 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료와 생물학적 활성, 함량, 순도 등을 기재한 생물학적 성질에 관한 자료 및 심사대상품목의 품질수준과 규격 등을 확인할 수 있는 기준 및 시험방법, 국내·외에서 특허 등을 취득한 경우에는 특허등록 사본 등을 첨부한 자료.
- (2) 희귀의약품의 경우에는 제조과정 중에 사용되는 물질(세포기질, 배지 등), 내인성·외래성 미생물 부정, 바이러스 제거 검증, 무독화 검증 등 제품의 품질(안전성)을 확보하기 위한 최소한의 자료
- (3) 기준 설정의 근거는 실측치, 실측 통계치, 안정성 시험결과 및 안전성·유효성에 관한 고찰 등에 관한 구체적인 자료를 포함한다.
- (4) 실측치 및 실측 통계치에 대한 자료는 제조번호, 로트크기, 제조년월일 및 제조장소를 포함한다.
- (5) 실측치는 실 제조공정을 반영한 3로트 이상의 검체에 대하여 1로트 당 3회 이상의 자료를 제출한다. 수치로 나타나는 시험결과는 구체적인 값을 제출하여야 하며, 검체채취, 실측치의 처리에 사용된 통계방법과 실측 통계치를 제출한다.

A. Information on drug substance

(1) Structural characterization or constituents

- (A) Major constituents and their properties
- (B) Excipients (such as stabilizers and adjuvants) and their properties
- (C) Composition and properties of accompanied reconstituting solution

(2) Physical and chemical characteristics

With regard to information on physical and chemical characteristics of active ingredient, information and data supporting the specifications and test methods should be submitted, including data on actual values.

(3) Manufacturing method (including data on materials used in the course of manufacturing)

Detailed description of production process should be provided in accordance with Article 14 and information on characteristics and control of strains (production strains), cells, plasma, and media should be provided in the appropriate one of the following items depending on the nature of the medicinal product. In this case, information may be provided as illustrated in Annex 5.

- (A) Name of strains, methods to obtain structural gene structure for target peptides or proteins, types of host vector system, names of cell lines, media composition and culture methods, purification methods, and the manufacturer.
- (B) Intended uses, names, specifications, and quantities of materials used in the course of manufacturing.
- (C) In-process tests performed at appropriate processing steps and test methods
- (D) If in-process materials are held, the holding containers, storage conditions, and holding period.

가. 원료의약품에 관한 자료

(1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

- (가) 각 제제에 따른 주요 구성성분 및 그 특성
- (나) 그 외의 부수적인 구성성분(안정제, 흡착제) 및 그 특성
- (다) 첨부용제의 성분 및 그 특성

(2) 물리화학적·생물학적성질에 관한 자료

주성분의 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료는 각 제제의 특성에 따라 기준 및 시험방법의 시험항목 설정의 근거가 되는 자료를 제출하며 실측치에 대한 자료를 포함한다.

(3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

이 규정 제14조 제조방법에 따라 단위공정별로 내용을 구체적으로 기재하고, 균주(생산균주), 배양세포, 혈장, 배지 등에 대한 특성 및 관리방법 등에 관한 내용을 각 제제 특성에 따라 다음 각 목의 어느 하나에 적합하게 기재한다. 이 경우, 별표 5 예시와 같이 작성할 수 있다.

- (가) 품목에 따라 해당 균주명, 목적하는 펩타이드 또는 단백질의 구조 유전자 획득방법, 숙주백터계의 종류, 종세포주의 명칭, 배지의 조성 등 배양방법, 정제방법, 제조원 등에 관한 자료
- (나) 제조과정 중 사용하는 물질 등의 경우에는 사용목적과 명칭, 규격, 단위제형 당 사용량 등을 기재
- (다) 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법
- (라) 제조공정 중 생산된 반제품을 보관하는 경우에는 보관용기, 보관조건, 저장기간 기재

(4) Specifications and test methods

Specifications should be established by manufacturers to assure the quality of the medicinal product on the basis of the manufacturing method, assay tolerances, stability, and other factors. However, if there are specifications authorized by the regulatory authorities of the country where the medicinal product is manufactured or originally developed, they may be acceptable.

(5) Data supporting specifications and test methods

If test data are used for this purpose, specifications may be established in consideration of actual statistical values from more than 3 tests of samples from each lot. More than 3 lots should be tested.

(6) Test results

Laboratory records with raw data, test results, and other data should be submitted.

(7) Reference standards: specifications, control methods, and data supporting their establishment

Justification of established potency (unit), specifications, and control methods of reference standard should be provided.

(8) Containers and packaging materials

- (A) Composition, specifications, and test methods of immediate containers, and other information on containers and packaging materials should be provided.
- (B) Appearance, identity, and, if necessary, appropriate drawings showing dimensions should be described and, for non-compendial test methods, validation data should be submitted.
- (C) Suitability data, including selection of construction materials, protection from moisture or light, absorption into containers, and stability of glass or construction materials, should be provided.

(4) 기준 및 시험방법

시험항목의 기준은 제조과정, 정량오차 및 안정성 등에 근거하여 품질을 보증하는데 필요한 규격 값으로서 제조사의 기준규격에 따라 설정한다. 다만, 제조국 또는 원 개발국에서 허가된 기준이 있는 경우에는 따로 설정할 수 있다.

(5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

근거자료가 시험자료인 경우 3로트 이상의 검체에 대하여 1로트 당 3 회 이상 시험한 실측 통계치를 고려하여 기준을 설정할 수 있다.

(6) 시험성적에 관한 자료

시험자료, 시험결과 등이 기재된 시험성적서를 제출한다.

(7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

표준품의 역가(단위) 설정근거 및 규격, 관리 등에 관한 자료를 첨부한다.

(8) 용기 및 포장에 관한 자료

(가) 직접용기의 구성성분과 기준 및 시험방법을 포함한 용기 및 포장재에 대해 기재한다.

(나) 성상, 확인시험 및 필요시 주요 치수를 포함한 적합한 도면을 포함하고, 공정서 이외의 시험방법은 밸리데이션 자료를 제출한다.

(다) 적합성(suitability)은 재료의 선택, 습기나 빛으로부터의 보호, 용기 흡착, 유리 또는 구성성분의 안전성 등에 대하여 기재한다.

B. Information on drug product

(1) Composition statement on raw materials and their quantities

Pharmaceutically appropriate information on purposes and quantity of active ingredient and excipients and data supporting specifications of excipients should be provided.

(2) Manufacturing method

Information as described in the above Article 7-2-A-(3) for the manufacturing method of drug substance should be provided.

(A) If necessary when considering the nature of the medicinal product, separate sub-section for product design may be added to describe the reason for selection of the dosage form, raw materials, and their quantities.

1) If any special process methods are adopted, information on the reason for selection of the dosage form, justification of selection of raw materials and their quantities, such as the reason for selection of excipients and mixing ratio, and, if necessary, the biopharmaceutical evaluation data and justification of product design should be provided.

2) If the product has a special formulation, such as controlled-release, evaluation on the design of sustained-release and its data should be submitted.

(B) If finished medicinal products are irradiated for sterilization, operating parameters (irradiation dose, time, and others) should be specified and stability data (three lots), including comparative data on degradation products detected in irradiated or non-irradiated products, should be included.

(3) Specifications and test methods

Information on specifications and test methods should be provided in

나. 완제의약품에 관한 자료

(1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

주성분과 첨가제에 대한 제제학적으로 타당한 배합목적, 사용량 등에 관한 자료를 제출하고 첨가제의 규격에 관한 근거자료를 제출한다.

(2) 제조방법에 관한 자료

이 규정 제7조제2호가목(3) 원료의약품의 제조방법에 관한 자료와 같이 기재한다.

(가) 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제설계항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료를 제출한다.

1) 특수한 제제가공법을 설정한 경우에는 제형의 선택, 의약품 첨가제의 선택 및 혼합비의 결정 등 원료약품 및 그 분량 설정 근거에 대한 자료를 제출하고, 필요에 따라 생물약제학적 평가결과자료 및 제제 설계의 타당성에 대한 자료도 제출한다.

2) 용출조절제제 등과 같이 특별한 제제기능을 갖는 경우에는 제제설계과정의 제제평가결과 등을 포함하여 서방성제제의 설계 및 평가에 대한 검토결과를 제출한다.

(나) 필요에 따라 최종제품을 방사선조사하여 멸균하는 경우에는 그 조건(방사선량, 시간 등)을 명기하되, 방사선을 조사한 제품과 조사하지 아니한 제품에 대한 분해산물 생성 유무 비교 등 안정성시험자료(3개 제조번호분)를 첨부하여야 한다.

(3) 기준 및 시험방법

accordance with Article 20.

(4) Data supporting specifications and test methods

Information and data on justification of specifications and test methods, including test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and others, should be provided.

(5) Test results

(A) Test methods performed in the course of manufacturing and validation data on major test methods.

(B) Laboratory records generated with use of validated test methods. For biologics, summary protocol for production and quality control should be additionally provided.

(6) Reference standards, specifications, control methods, and data supporting their establishment

Justification of established potency (unit), specifications, and control methods of reference standard should be provided.

(7) Containers and packaging data

Reason for selection of construction materials, protection from moisture and light, composition of immediate containers and their compatibility with medicinal products (including absorption into containers; glass), stability of construction materials for immediate containers, and performance (repeatability of drug delivery by accompanied devices) should be described.

3. Stability data

A. Data on stability of drug substance and drug product obtained from studies performed in Korea in compliance with the Regulation on Stability Studies of Medicinal Products and Other Products (KFDA's Notification) should be provided together with analytical raw data. In addition, a certificate signed by

이 규정 제20조의 기준 및 시험방법에 따른다.

(4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

기준 및 시험방법의 설정근거를 나타내기 위한 자료로서 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 밸리데이션, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료를 포함한다.

(5) 시험성적에 관한 자료

(가) 제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션 자료

(나) 제조사의 검증된 시험법(Validated methods)에 의한 시험성적서. 다만, 생물학적체제의 경우에는 제조 및 품질관리요약서(summary protocol) 추가

(6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

표준품의 역가(단위) 설정근거 및 규격, 관리 등에 관한 자료를 첨부한다.

(7) 용기 및 포장에 관한 자료

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성(용기흡착, 유리포함), 직접용기 구성 재료의 안전성, 성능(첨부한 투약용기의 재현성 등)을 기재한다.

3. 안정성에 관한 자료

가. 「의약품등의안정성시험기준」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 자료로서 국내에서 실시한 자료를 원칙으로 하

a person responsible for the studies at the laboratory should be submitted to demonstrate the reliability of analytical data. However, if stability data obtained from further studies performed in compliance with the Regulation on Stability Studies of Medicinal Products and Other Products are additionally submitted, they may be regarded as those submitted at the time of application.

B. If stability data are submitted due to the change of the manufacturing methods, the long-term stability data (at least 6 months) and the long-term stability study plan to be performed to confirm the stability of the medicinal product should be submitted to confirm the expiry period (shelf-life) authorized before the change or to get authorization of shorter expiry period (shelf-life) than the previously authorized one.

C. Notwithstanding the provision of the above A, stability data generated in foreign countries may be acceptable, provided that review of such data indicates that stability of the medicinal product is sufficient.

4. Toxicological data

Information and data generated in compliance with the Regulation on Non-Clinical Study (KFDA's Notification) and the Regulation on Toxicity Study of Medicinal Products and Other Products or other approaches of which methods and evaluation criteria are scientifically and reasonably sound should be provided.

5. Pharmacological data

Non-clinical data falling into one of the following items should be submitted, provided that the route of administration is identical to that used in clinical studies. However, depending on the nature of the study and in vivo absorption rate, other appropriate routes of administration may be used. If it is not possible to perform non-clinical studies or it is deemed meaningless, data from clinical studies may be provided.

A. Data from studies performed by domestic and/or foreign specialized organizations, such as universities or research institutes; The relevant documents should be issued by the head of the organization that performed the studies and its contents should be appropriate. (In this case, the

되 시험 기초 자료를 첨부하여야 하며, 시험자료의 신뢰성을 입증할 수 있는 시험기관의 시험관련 책임자가 서명한 증명 서류를 제출하여야 한다. 다만, 신청일 이후 「의약품등의안정성시험기준」에 따른 연구를 추가로 진행하여 자료를 제출한 경우 이를 신청 시 제출한 자료로 볼 수 있다.

나. 제조방법 변경에 따라 안정성시험자료를 제출하여야 하는 경우, 6개월 이상의 장기보존시험자료와 제품의 안정성을 입증하기 위한 장기보존시험계획서를 제출함으로써 변경 이전의 사용기간(유효기간) 또는 그 이내의 기간 범위 내에서 사용기간(유효기간)을 인정할 수 있다.

다. 가목에도 불구하고 외국에서 시험한 자료는 그 내용을 검토하여 안정성을 확보할 수 있다고 판단되는 경우 인정할 수 있다.

4. 독성에 관한 자료

「비임상시험관리기준」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 자료로서, 「의약품등의독성시험기준」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료를 제출하여야 한다.

5. 약리작용에 관한 자료

다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 비임상시험자료로서 투여경로는 임상시험의 경우와 동일하여야 한다. 다만, 시험의 종류 및 체내 흡수율 등에 따라 적절히 다른 투여경로를 이용할 수 있으며 비임상시험으로 실시가 불가능하거나 실시하는 의미가 없는 것으로 인정되는 경우에는 임상시험 결과로 갈음할 수 있다.

가. 대학 또는 연구기관 등 국내·외 전문기관에서 시험한 것으로서 기관의 장이 발급하고 그 내용(이 경우 연구기관의 시험시설개요, 주요설비, 연구인력의 구성, 시험자의 연구경력 등이 기재되어야 함)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료

organization's facilities, equipment, research personnel, and investigator's research career should be described.)

B. All pharmacological data that were submitted to and reviewed by the regulatory authority of the country that authorized the medicinal product and for which the regulatory authority (in charge of authorization or registration) of the country confirmed their submission or the authorization of the medicinal product or for which notarization is made.

C. Data published in professional journals listed in Science Citation Index.

6. Clinical study data

Data from clinical studies performed by organizations designated by the Commissioner of the KFDA and in compliance with the Regulation on Clinical Study of Medicinal Products (KFDA's Notification) should be provided together with changes to the clinical study protocol, chronological minutes of discussions by the institutional review board, and final clinical study protocol. For clinical study data obtained in foreign countries, one of the following data may be submitted.

A. Clinical study data that were submitted to the regulatory authority of the country that authorized the medicinal product and for which the regulatory authority (in charge of authorization or registration) of the country confirmed their submission or the authorization of the medicinal product or for which notarization is made, if it is demonstrated that the certificate of confirmation cannot be obtained.

B. Data published in professional journals listed in Science Citation Index.

C. Data from studies performed by reliable organization in compliance with Good Clinical Practice, for which determination of such reliability and compliance is based on review of such data.

7. Information on use and authorization in Korea and/or foreign countries

Information on use in Korea and/or foreign countries that may be helpful in determining the usefulness of the medicinal product; such as information on date

나. 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험 자료로서 허가국 정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료

다. 과학논문인용색인(Science Citation Index)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

식품의약품안전청장이 지정한 임상시험실시기관에서 실시한 것으로서 「의약품 임상시험 관리기준」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 자료로 임상시험계획서의 변경사항, 각 기관별 임상시험심사위원회 일자별 심의결과, 최종 임상시험계획서 등이 첨부된 자료를 제출하여야 한다. 다만, 외국자료의 경우에는 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 자료를 제출할 수 있다.

가. 허가신청 당시 제출되어 평가된 임상시험성적자료로서 허가국 정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 확인한 자료나 확인증명서를 발급하지 않음이 입증될 경우에는 공증 받은 자료

나. 과학논문인용색인(Science Citation Index)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

다. 그 내용을 검토하여 실시기관의 신뢰성이 인정되고 「의약품 임상시험 관리기준」에 의하여 실시한 것으로 판단되는 자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

해당 의약품의 유용성에 대한 판단에 도움을 줄 수 있는 국내·외 사용현황에 관한 자료로서, 시판허가일자, 원료약품 및 그 분량(별첨규격인 경우 규격근거자료 포함), 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간 등을 확인할 수 있는 자료와 각 국의 의약품집, WHO 가이드라

of marketing authorization, composition and specifications (including the rationale for non-compendial specifications), indications, dosage and administration, precautions, storage conditions, and expiry period (shelf-life) and information on compendial monographs, WHO guidelines, results from survey of use, and actions taken by regulatory authorities in response to safety and efficacy issues.

8. Other information on characteristics of the medicinal product

For existing medicinal products with similar efficacy (including imported products), the comparative analysis of their composition, indications, dosage and administration, precautions, pharmacological effects, side effects, or safety issues should be provided in a tabular format or other appropriate manners.

Article 8 (Common Technical Document)

① Notwithstanding the provisions of Article 6, submissions for new drugs and prescription medicinal products among drugs for data-based re-evaluations (excluding orphan drugs and medicinal products for export) should be prepared in the CTD format. In this case, guidelines on preparation of submissions are provided in Annex 4. However, applicants may prepare submissions in such CTD format for medicinal products other than new drugs and prescription medicinal products among drugs for data-based re-evaluations (excluding orphan drugs and medicinal products for export).

1. Module 1 (Administrative Information)

1.1 Table of contents of Module 1

1.2 Copy of application for manufacture & marketing (import) authorization

1.3 Signed statement by a person responsible for collection and preparation of submissions for application of product authorization

1.4 Signed statement by a person responsible for translation of submissions for application of product authorization (limited to information and data in foreign languages)

1.5 Information on use in foreign countries

인 등에서의 수재 및 사용현황 조사자료 및 기타 안전성·유효성과 관련된 각국의 조치내용 등 최신의 정보가 첨부된 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

기존의 유사효능 의약품(수입품 포함)과 원료약품 및 그 분량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등의 비교표를 작성하고 약리효과, 부작용 또는 안전성 등에 있어서 특징이나 결점 등을 비교 검토한 자료 등

제8조(국제공통기술문서 작성)

- ① 제6조에도 불구하고 신약, 자료제출의약품 중 전문의약품(희귀의약품, 수출용의약품은 제외한다)의 경우에는 의약품 국제공통기술문서(CTD, Common Technical Document)로 작성하여야 하며, 이 경우 세부 작성요령은 별표 4 국제공통기술문서 작성방법에 따른다. 다만, 신약, 자료제출의약품 중 전문의약품(희귀의약품, 수출용의약품은 제외한다) 이외의 품목은 신청인이 원하는 경우에 한하여 국제공통기술문서로 작성할 수 있다.

1. 제1부(신청내용 및 행정정보 등)

1.1 제1부의 목차

1.2 제조판매(수입)품목허가신청서 사본

1.3 품목허가신청 자료의 수집·작성 업무를 총괄하는 책임자에 대한 정보 및 진술·서명 자료

1.4 품목허가신청 자료 번역책임자의 진술 및 서명 자료(외국어 자료에 한함)

1.5 외국에서의 사용 상황 등에 관한 자료

- 1.6 Comparative analysis with similar products available in local market and information on their characteristics
 - 1.7 Certificates of manufacture and marketing for imported products (Article 4-3)
 - 1.8 Information required for evaluation of GMP compliance as specified in Annex 2 and 3 to Article 24-1-6-B of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act. However, cross-references may be made if such information is provided in appropriate sections of Modules 2 to 5.
 - 1.9 Letter of authorizing the use of information and data, contract on transfer and assumption, contract on manufacture and/or analysis, and other documents (if applicable)
 - 1.10 Certificates of submissions of information on non-clinical study and/or clinical study (if applicable)
 - 1.11 Attachments (draft)
 - 1.12 Others (if necessary, information not mentioned in the previous sections)
2. Module 2 (Common Technical Document Summaries)
 - 2.1 Table of Contents of Modules 2-5
 - 2.2 CTD Introduction
 - 2.3 Quality Overall Summary
 - 2.4 Nonclinical Overview
 - 2.5 Clinical Overview (including bridging data and description of bridging study)
 - 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries
 - 2.7 Clinical Summary
 - 2.7.R Regional Information
3. Module 3 (Quality)
 - 3.1 Table of contents of Module 3
 - 3.2 Body of Data
 - 3.2.S Drug Substance
 - 3.2.P Drug Product

- 1.6 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 1.7 수입품목의 경우에는 제4조제3항에 의한 제조 및 판매증명서
- 1.8 「약사법 시행규칙」 제24조제1항제6호나목에 따른 별표 2 및 별표 3의 제조 및 품질관리기준 실시 상황 평가에 필요한 자료. 다만, 제2부 부터 제5부까지 중에 자료 내용이 포함된 경우에는 해당 자료의 위치를 참조토록 표시할 수 있다.
- 1.9 자료사용 허락, 양도·양수 계약서, 위·수탁계약서 등 증명서류(해당되는 경우에 한함)
- 1.10 비임상시험, 임상시험 등 자료제출 증명서(해당되는 경우에 한함)
- 1.11. 첨부문서(안)
- 1.12 기타(위 각호에 해당되지 아니하나 필요한 경우에 한함)

2. 제2부(자료 개요 및 요약)

- 2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
- 2.2 머리말
- 2.3 품질평가자료 요약
- 2.4 비임상시험자료 개요
- 2.5 임상시험자료 개요(가교자료·가교설명서 포함)
- 2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
- 2.7 임상시험자료 요약
 - 2.7.R 지역별 정보

3. 제3부(품질평가 자료)

- 3.1 제3부의 목차
- 3.2 품질평가자료
 - 3.2.S 원료의약품에 관한 자료.
 - 3.2.P 완제의약품에 관한 자료

3.2.R Regional Information

3.3 Literature References

4. Module 4 (Nonclinical Study Reports)

4.1 Table of contents of Module 4

4.2 Study Reports

4.3 Literature References

5. Module 5 (Clinical Study Reports)

5.1 Table of contents of Module 5

5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies

5.3 Clinical Study Reports

5.4 Literature References

- ② Submissions according to the above ① should be regarded as information required for review as specified in Article 6 in accordance with Annex 6 "Comparison of Information Required for Review and Information Submitted in CTD Format" and the submission requirements, exemption, and others provided in Annex 1 to Annex 3 should apply.
- ③ If it is not possible that an applicant directly submit information to the KFDA because it is the trade secret, the applicant may specify the data by which such information is provided and a person who actually prepares the information may submit it to the KFDA. In this case, such information is regarded as the one submitted by the applicant.
- ④ If the Commissioner of the KFDA publishes the guidelines on preparation of CTD in electronic form, the application for product authorization prepared in accordance with Article 8 may be submitted in electronic documents according to the guidelines.

Article 9 (Authorization Items)

Authorization items to be specified in the manufacture & marketing authorization or import authorization and subjected to authorization (including authorization of amendment) are as follows:

3.2.R 지역별정보

3.3 참고문헌

4. 제4부(비임상시험 자료)

4.1 제4부의 목차

4.2 비임상시험자료

4.3 참고문헌

5. 제5부(임상시험 자료)

5.1 제5부의 목차

5.2 임상시험총괄표

5.3 임상시험자료

5.4 참고문헌

② 제1항에 따른 제출자료의 종류는 별표 6 심사자료와 국제공통기술문서 제출자료 목록 비교에 따라 제6조에서 정한 심사자료의 종류로 보고 별표 1부터 별표 3까지의 제출자료의 요건, 면제범위 등을 적용한다.

③ 영업상 기밀 등의 이유로 신청인이 직접 식품의약품안전청에 자료를 제출하기 곤란하여 별도의 제출기한을 명시하고 그 자료를 작성한 자가 직접 제출한 경우에는 이 자료는 신청인이 제출한 자료로 본다.

④ 제8조에 따라 작성하는 품목허가신청서는 식품의약품안전청장이 국제공통기술문서의 전자문서 작성요령을 공고한 경우 이 작성요령에 따라 전자문서로 제출할 수 있다.

제9조(허가항목)

의약품 제조판매품목허가증, 수입품목허가증에 기재하여 허가 또는 변경허가 대상으로 관리하는 허가항목은 다음 각 호와 같다.

1. Product name
2. Code and class (prescription or over-the-counter medicinal product)
3. Composition (list of raw materials and their quantities)
4. Appearance
5. Method of manufacture (addresses of manufacturing sites for active ingredient and all production processes)
6. Indications
7. Dosage and administration
8. Precautions in use
9. Packing units
10. Storage and expiry period (shelf-life)
11. Specifications and test methods
12. Holder of manufacture & marketing authorization (manufacturer, contract-giver for manufacture & marketing), contract-acceptor for manufacturer, and importer (including the original manufacturer)
13. Authorization conditions

Article 10 (Product Name)

- ① The product name identical to the one already authorized for other medicinal products should not be used. However, if different importers import the same medicinal product from the same manufacturer, another product name or the name of the importer should be indicated together for easy discrimination. In addition, if a person intends to get both the manufacture & marketing authorization and the import authorization, different product names should be used to avoid potential confusion.
- ② The product name should be indicated according to the following guidelines.
 1. If it is intended to indicate the brand name, the name (including a unique abbreviations or symbolic representation; also applies to the followings) of the

1. 제품명
2. 분류번호 및 분류(전문 또는 일반의약품)
3. 원료약품 및 그 분량
4. 성상
5. 제조방법(주성분의 제조소와 모든 제조공정의 소재지를 기재한다)
6. 효능·효과
7. 용법·용량
8. 사용상의 주의사항
9. 포장단위
10. 저장방법 및 사용(유효)기간
11. 기준 및 시험방법
12. 제조판매품목허가증을 보유한 자(제조업자, 위탁제조판매업자), 수탁제조업자, 수입자(제조원을 포함한다)
13. 허가조건

제10조(제품명)

- ① 제품명은 이미 허가된 다른 의약품과 동일한 명칭을 사용하여서는 안 된다. 다만, 수입품목의 경우 서로 다른 수입자가 제조원이 같은 동일 품목을 수입하는 경우에는 다른 제품명 또는 수입자명을 함께 적어 구분하도록 하고 제조판매품목과 수입품목을 함께 허가 받고자 하는 경우 혼돈의 우려가 없도록 제품명을 달리하여야 한다.
- ② 제품명은 다음 각 호에 따라 기재하는 것을 원칙으로 한다.
 1. 상표명을 기재하는 경우에는 제조업소(수입자를 포함한다. 이하 같다)명칭(고유의 약칭 또는 상징적 표현 등을 포함한다. 이하 같다)·상표명·제형의 순

manufacturer (including the importer; also applies to the followings), the brand name, and dosage form should be indicated. However, the name of the manufacturer may be omitted. Further, the name of the active ingredient for a single-component medicinal product and, if a medicinal product is specified by the notice of the Commissioner of the KFDA, the name specified in the notice should be included in parenthesis.

2. If the brand name is not indicated, the name of the manufacturer and the name of the active ingredient (for a single-component medicinal product; meaning the name of the substance for drug substance) should be indicated. However, the bulk and final bulk may be considered as a biological drug substance.
- ③ For dosage form, the term specified in the General Rules for Preparations of the Korean Pharmacopoeia should be used. However, if it is recognized that it is a new dosage form or that it is a special preparation, such as powder injection and aqueous suspension for injection or it is needed to be separately managed, such name may be indicated.
 - ④ If it is necessary to indicate the name used in exporting, it should be indicated in parenthesis as follows: "name for export: OOO."
 - ⑤ If it is intended to amend the product name, such amendment should be initiated due to one of the following reasons.
 1. If amendment to the product name is deemed necessary because trademark conflict occurs or is expected.
 2. If the Commissioner of the KFDA orders amendment to drug substance due to safety or efficacy issues.
 3. If the company name or registered trademark is changed.
 4. If the product name is based on trademark of a foreign company and the foreign trademark is changed or its use is discontinued due to unavoidable reasons.
 5. Other cases where the Commissioner of the KFDA recognize the need for amendment, such as acquisition or merger.

서로 기재한다. 다만, 제조업소명은 생략할 수 있으며, 단일제는 주성분명을, 식품의약품안전청장이 고시한 품목의 경우는 고시에 등재된 명칭을 각각 괄호로 함께 적어야 한다.

2. 상표명을 기재하지 아니하는 경우에는 제조업소명·주성분명(단일제에 한하며 원료의약품은 그 성분명을 말한다)의 순서로 기재한다. 다만, 생물학적제제의 원료의약품은 원액 또는 최종원액 등으로 갈음할 수 있다.

③ 제형은 「대한약전」 제제총칙에서 정한 제형으로 표기하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 새롭게 인정되는 제형 또는 분말주사·수성현탁주사 등과 같이 제제학적으로 특수성이 인정되거나 구분하여 관리할 필요가 있는 경우에는 이를 기재할 수 있다.

④ 수출명을 따로 기재할 필요가 있는 경우에는 수출명 : ○○○과 같은 방식으로 괄호로 함께 적는다.

⑤ 제품명을 변경하고자 하는 경우에는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하여야 한다.

1. 상표분쟁이 야기되거나 야기될 우려가 있어 변경의 필요성이 있다고 인정되는 경우

2. 안전성 또는 유효성의 문제로 인하여 식품의약품안전청장이 유효성분을 변경하도록 지시한 경우

3. 상호 또는 등록상표를 변경하였을 경우

4. 외국상표를 사용하는 제품명으로서 외국 상표가 변경되었거나 부득이한 사유로 외국 상표의 사용을 중지하고자 할 경우

5. 기업의 인수·합병 등 기타 식품의약품안전청장이 변경의 필요성이 있다고 인정할 경우

Article 11 (Code & Class)

- ① For code, the Regulation on Codes for Classification of Medicinal Products and Other Products (KFDA's Internal Rule) should be followed.
- ② When determining if a medicinal product is an OTC or a prescription medicinal product, the Regulation on Categorization of Medicinal Products (MIHWAF (Ministry of Health, Welfare and Family Affairs) Notification) should be followed. However, drug substances should be excluded from such categorization.

Article 12 (Composition)

- ① For composition (list of raw materials and their quantities), the intended purposes, names of ingredients, specifications, and quantities (weight, volume, potency, or amounts used) should be described for individual ingredients as specified in the below ②.
- ② For individual products or preparations, the intended purposes of drug substances and excipients should be clearly stated. Information should be provided in the order of active ingredients and excipients (in general, in the order of amounts or sequence added in the manufacture) as follows;
 1. For injections, content in a unit container [1 vial, ampoule, bottle, or prefilled syringe] (volume or mass)
 2. For large volume infusions for which one dose cannot be determined, content in 100 mL; for multi-dose injections for multiple administrations for vaccination or other special purposes, contents in a unit dose (1 mL or mg) (vol%, w/v, %)
 3. For other preparations, content in a unit preparation (tablets, capsules), content in one dose (powders, granules), content in 1 gram (ointments), or other appropriate manners
 4. For accompanied materials, such as reconstituting solution, information on the nature (substances, specifications) and content of the accompanied material

제11조(분류번호 및 분류)

- ① 분류번호는 「의약품등분류번호에관한규정」(식품의약품안전청 예규)에 따른다.
- ② 일반의약품 또는 전문의약품의 해당여부는 「의약품분류기준에관한규정」(보건복지가족부 고시)에 따른다. 다만, 원료의약품은 분류대상에서 제외한다.

제12조(원료약품 및 그 분량)

- ① 원료약품 및 그 분량은 제제의 특성을 고려하여 제2항의 기재요령에 따라 각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량(중량, 용량, 역가, 소요량 등)을 기재하여야 한다.
- ② 품목 또는 제제별로 유효성분과 부형제 등 성분의 배합목적을 명시하여 주 성분부터 첨가제(통상 실제 제조시의 투여량 또는 투입순서 등에 따름)의 순서로 다음 각 호의 어느 하나에 따라 기재하여야 한다.
 1. 주사제는 단위용기[1바이알, 앰플, 병 또는 프리필드시린지 등](용량 또는 질량 표기)중의 함량
 2. 제1호 중 1회 용량의 개념이 없는 대용량 수액제류는 100밀리리터 중으로, 예방접종 등 특수한 목적으로 분할 투여하는 생물학적제제 등의 주사제는 단위량(1밀리리터 또는 밀리그램)중의 함량(vol %, w/v, %)으로 각각 표기
 3. 기타 제제의 경우 단위제형의 함량(정제, 캡슐제), 1회 용량 중의 함량(산제, 과립제) 또는 1그램 중의 함량(연고제) 등으로 제품을 적절하게 표시할 수 있는 방법으로 표기
 4. 용제 등 첨부물의 경우에는 첨부물의 종류(성분, 규격)와 양을 표시

③ The names and specifications of individual raw materials should comply with the following requirements.

1. For drug substances falling into one of the below No. 2-A to F, the names listed in the relevant monographs should be indicated in Korean. For those for which attached specifications are used, common names or other appropriate name showing the nature of the substance should be indicated in Korean.

2. Specifications should be described according to one of the following methods.

A. Substances listed in the Korean Pharmacopoeia: "KP"

B. Substances listed in compendia: title of the relevant compendium (or its abbreviated title)

C. Biologics or their drug substances listed in "Minimum Requirements for Biological Products" (KFDA's Notification) in accordance with Article 52-1 of the Pharmaceutical Affairs Act: "MRBP"

D. Antibiotics and their preparations listed in "Minimum Requirements for Antibiotic Products" (KFDA's Notification) in accordance with 52-1 of the Pharmaceutical Affairs Act: "MRAP"

E. Substances listed in "Korean Herbs Pharmacopoeia" (KFDA's Notification): "KHP"

F. Substances listed in "Korean Pharmaceutical Codex": "KPC"

G. Those not listed in the compendia of the above A to F and for which specifications were developed by the applicant: "Attached Specification" or "AS"

H. Notwithstanding the provisions of the above A to G, herbs that are mainly dried, cut, or purified while maintaining their original shapes and of which quality is not validated may be indicated as "raw herb", excipients (such as colorants) in compliance with the specifications for food additives as specified in "Food Additives Specifications" may be indicated as "FAS", excipients for externally applied medicinal products listed in Annex 1 "Cosmetics Ingredients Specifications" of the "Designation of Raw Materials for Cosmetics" (KFDA's

③ 각 원료약품의 성분명과 규격은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 성분명이 제2호가목부터 바목까지에 해당하는 경우는 각 해당 규격근거에 기재된 명칭을, 별첨규격에 해당하는 경우 일반명 또는 그 성분의 본질을 대표하는 명칭을 각각 한글로 기재한다.

2. 규격은 다음 각 목의 어느 하나와 같이 표기한다.

가. 「대한약전」 수재 성분 : “약전” 또는 “KP”

나. 공정서에 수재된 성분 : 해당 공정서 등의 명칭(또는 약칭)

다. 「약사법」 제52조제1항에 따른 「생물학적제제 기준 및 시험방법」(식품의약품안전청 고시)에 수재된 생물학적제제 또는 그 원료의약품 : “생기”

라. 「약사법」 제52조제1항에 따른 「항생물질의약품기준」(식품의약품안전청 고시)에 수재된 항생물질 및 그 제제 : “항기”

마. 「대한약전외한약(생약)규격집(식품의약품안전청 고시)」에 수재된 성분 : 생규

바. 「대한약전외의약품등기준」 수재 성분 : “KPC”

사. 가목부터 바목까지에 해당하지 아니하는 것으로서 신청업소에서 직접 작성한 성분규격 : “별첨규격” 또는 “별규”

아. 가목부터 사목까지의 규정에도 불구하고 주로 원형대로 건조 절단 또는 정제되고 품질이 미리 검증되지 아니한 생약은 “원생약”으로, 「식품첨가물의 기준 및 규격」(식품의약품안전청 고시)에 따른 식품첨가물 규격을 사용할 수 있는 첨가제(착향제 등)는 “식첨”으로, 외용제제의 첨가제로서 「화장품 원료지정에 관한 기준」(식품의약품안전청 고시) 별표 1의 화장

Notification), Japanese Quasi-Drug Raw Materials Specifications, Japanese Excipients Specifications, or specifications published by CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) and of which specifications are defined may be indicated as "the name of the relevant specification", and those used in the manufacture of drug substances for which industrial standards are defined may be indicated as "the name of the relevant standard (KS, JIS, etc.)."

- ④ For active ingredient and its quantity (mass, volume, potency, or amount used), the name of strain (including virus: also applies to the followings), type of host vector, and name of cell line should be described in parenthesis below the line for active ingredient and its content.
- ⑤ Excipients and their quantities should be described as follows;
 1. In principle, quantities of all excipients should be described. However, if deemed appropriate from the perspective of pharmaceutical science (eg, seasonal (winter or summer) adjustment of added amount), quantities of some excipients may be indicated as the range. The following types of excipients may be indicated as "q.s. (quantum sufficit)."
 - A. Sweetening agent, colorant, flavoring agent
 - B. Suspending agent, emulsifier, solubilizer
 - C. Stabilizer, isotonic agent, pH adjuster, viscosity controlling agent
 - D. Solvent, carrier (including capsules)
 2. Types and contents of preservatives should meet the requirements specified in Annex 8 "Preservatives for Medicinal Products and Their Range of Use" of the Regulation on Product Authorization, Declaration, and Review of Medicinal Products" (KFDA's Notification). However, if justified, this may not apply.
 3. If it is necessary to perform manufacturing for differentiated purposes (for medical insurance, export, or military supply), such intended purpose may be added to the relevant excipients as follows; "For medical insurance", "For export", and "For military supply."

품원료기준, 일본의약부의품원료규격, 일본의약품첨가물규격, CTFA(Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) 규격집 등에 등재되어 있는 성분으로, 그 규격이 정하여져 있는 성분은 “해당규격”으로, 원료의약품의 제조를 위한 공업규격 성분은 “해당 공업규격(KS, JIS 등)”으로 각각 기재할 수 있다.

④ 주성분 및 그 분량(질량, 용량, 역가, 소요량 등)에는 품목에 따라 해당 균주명(바이러스를 포함한다. 이하 같다), 숙주 벡터계의 종류, 종세포주의 명칭 등을 괄호로 주성분 및 함량 밑에 같이 쓰는 것을 원칙으로 한다.

⑤ 첨가제 및 그 분량은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 원칙적으로 모든 첨가제의 분량을 기재하여야 한다. 다만, 제제학적으로 그 타당성이 인정(예 : 하절기 동절기에 따른 투입량 변동 등)되는 경우에는 주요 부형제 등에 대하여 일정 범위로 기재할 수 있으며, 다음 각 목과 같이 투입하는 첨가제 등은 적량으로 기재할 수 있다.

가. 감미제, 착색제, 착향제

나. 현탁화제, 유화제, 용해보조제

다. 안정제, 등장화제, pH조절제, 점도조절제

라. 용제, 기제(캡슐제 포함)

2. 보존제의 종류 및 함량은 「의약품등의 품목허가신고·심사 규정」(식품의약품안전청 고시) [별표 8] 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 적합하여야 한다. 다만, 근거자료 등에 의해 타당성이 인정되는 경우 그러하지 아니할 수 있다.

3. 의료보험용, 수출용, 군납용 등과 같이 용도를 구분하여 제조할 필요가 있는 경우에는 해당 첨가제에 대하여 “의료보험용”, “수출용”, “군납용” 등을 추가 기재할 수 있다.

Article 13 (Appearance)

- ① In order to clearly describe the characteristic appearance and shape of the medicinal product, information on color, shape, and dosage form should be provided.
- ② For injections and liquid preparations, the color and shape of immediate containers (example: vials, ampoules, bottles, plastic containers, and prefilled syringes) should be described. For injections to be reconstituted prior to use, the appearance before and after reconstitution should be indicated. (Example: injection of colorless, transparent liquid in a colorless, transparent vial, yellow suspension contained in a metered dose container for spray)
- ③ If it is necessary to perform manufacturing for differentiated purposes in accordance with Article 12-5-3, such intended purpose (for medical insurance, export, or military supply) should be additionally included.

Article 14 (Method of Manufacture)

- ① The method of manufacture should be reasonable and justifiable from the current knowledge of science and technology and the flow chart showing the whole production process and step-by-step description should be provided. If necessary, several consecutive processes may be grouped into one process or one process may be divided into several steps.
- ② Individual production processes should be described in detail as follows;
 1. The name of strain used, method to obtain the structural gene for desired peptides or proteins, type of host vector, name of cell line, name of media (including ingredients) and culture method, purification method, name of manufacturer (importer) (bulk, final bulk, or medicinal product manufacturer), and address of the manufacturer should be described in detail.
 2. For solvents and others used in the course of manufacturing, their functions, names, and specifications should be described.

제13조(성상)

- ① 성상은 그 품목의 외형적 특성과 형상이 잘 나타날 수 있도록 색, 형상 및 제형을 같이 표현하여야 한다.
- ② 주사제, 액상제제 등의 경우에는 직접용기(예 : 바이알·앰플·병·플라스틱용기·프리필드시린지 등)의 색 및 형상을 동시 기재하여야 하며, 쓸 때 녹여 쓰는 주사제의 경우 녹이기 전·후의 성상을 기재한다. (예: 무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제, 일정량씩 분무되는 용기에 든 노란색 현탁액제)
- ③ 제12조제5항제3호에 따라 용도를 구분하여 제조하는 품목의 경우에는 해당 의료보험용, 수출용 또는 군납용 등에 대한 용도를 같이 기재한다.

제14조(제조방법)

- ① 제조방법은 그 품목의 특성에 따라 현대과학기술 수준에서 합리적이고 타당하여야 하며, 전체 흐름도와 함께 순차적으로 단위공정별로 작성한다. 필요한 경우 연속되는 단위공정을 묶어서 하나의 공정으로 작성하거나 하나의 공정을 여러 단계로 나누어 표기할 수 있다.
- ② 단위 공정별로 다음 각 호의 어느 하나에 적합하게 내용을 상세히 기재하여야 한다.
 1. 품목에 따라 해당 균주명, 목적하는 펩타이드 또는 단백질의 구조 유전자 획득방법, 숙주 벡터계의 종류, 종세포주의 명칭, 배지의 명칭(성분명 포함) 등 배양방법, 정제방법, 제조(수입)원(원액, 최종원액, 완제품 제조원의 명칭), 제조소 소재지 등을 구체적으로 기재하여야 한다.
 2. 제조과정 중 사용하는 용매 등의 경우에는 사용목적과 용매의 명칭, 규격 등을 기재하여야 한다.

3. If the whole or some portion of the production processes are performed with use of facility and equipment of other manufacturer(s) under contract, the names and addresses of contract-acceptor for the relevant processes should be clearly described and the contract-acceptor should meet the requirements as specified in Article 43-6 to 43-9 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act.
- ③ If the finished product contains substances of animal origin or such substances are used in the course of manufacture, information on the animal and its parts used should be provided. If a substance of ruminant origin is used, information on the selection of the substance (the country of origin, age of the ruminant, etc.) or the processing method to prevent the infection of the transmissible spongiform encephalopathy (TSE) should be additionally provided as illustrated in the below;
1. [A substance of animal origin] derived from [the part used] of [the name of the animal] is contained or used.
 2. To prevent the infection of the transmissible spongiform encephalopathy, The [name of the substance of animal origin] obtained by collecting [the part used] from healthy [the name of the ruminant] of [age of the ruminant] from [the country of origin] and processing it by [the processing method] is used.
- ④ If it is possible to demonstrate the comparability of the finished medicinal product, more than 2 methods of manufacture may be used. In this case, the method of manufacture should be identified as follows; Method 1, Method 2, and so on.
- ⑤ If radiation irradiation of finished product is performed for sterilization, operating conditions (dose, time, etc.) should be described.

Article 15 (Indications)

Information on indications should be provided as follows;

1. Information on indications should be provided in medical terms and on the basis of obvious and clear supporting data on pharmacological activity of the product.

3. 다른 의약품 등의 제조업자 등의 시설 및 기구를 이용하여 전부 또는 일부 공정을 위탁하는 경우에는 단위 공정별로 수탁자명, 소재지 등을 명확하게 기재하여야 하며, 수탁자는 「약사법 시행규칙」 제43조제6호 및 제9호의 규정에 적합하여야 한다.

③ 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우에는 기원동물 및 사용부위를 기재하여야 하며, 반추동물유래성분의 경우에는 전염성해면상뇌증(TSE) 감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 다음 각 호의 어느 하나와 같이 추가로 기재하여야 한다.

1. [기원동물의 명칭]의 [사용부위]에서 유래된 [동물유래성분]을 함유 또는 사용한다.

2. 전염성해면상뇌증 감염을 방지하기 위하여 [반추동물의 원산국]산 [반추동물의 연령]의 건강한 [반추동물의 명칭]에서 [사용부위]를 채취하여 [처리공정] 처리한 [동물유래 성분명]을 사용한다.)

④ 최종제품의 동등성을 입증할 수 있는 범위 내에서 2가지 이상의 방법으로 제조하고자 하는 경우에는 제1법, 제2법 등으로 병기한다.

⑤ 필요에 따라 최종제품을 방사선조사하여 멸균하는 경우에는 그 조건(방사선량, 시간 등)을 명기한다.

제15조(효능 효과)

효능·효과의 기재는 다음 각 호의 어느 하나에 적합하여야 한다.

1. 해당제품의 약리작용에 따라 명확한 근거에 의하여 의학적 용어로 표시하여야 한다.

2. Terms that are vague, have wide-ranging meanings, are exaggerated, highlighted, or duplicated, or may lead to misunderstanding should not be used.
3. If the indications is limited to specific sub-populations (based on sex, age, or others), such information should be clearly described.
4. For combination medicinal products, all indications of individual drug substances should not be described, in principle. Unless otherwise justified, only the indications of the active ingredient is acceptable. For addition or potentiation effects, objective supporting data should be provided.

Article 16 (Dosage & Administration)

Information on dosage and administration should be provided as follows;

1. When considering the composition, dose, indications and patients (sex and age), the dosage should be pharmacologically sound and the administration time and frequency should be described in detail.
2. For medicinal products that may be used for children, the doses for different age groups of children should be clearly described. Except for the cases where separate establishment of doses for children is not possible, proportional reduction of adult dose should not be used.
3. For medicinal products for multiple administrations, such as pediatric products, they should be pharmaceutically appropriate products or preparations.
4. Clear expressions should be used to prevent misuse. Any terms and expressions that may cause abuse or highlight certain characteristics should not be used.

Article 17 (Precautions in Use)

- ① All information on safety and efficacy (including the accompanied materials)

2. 막연하고 광범위한 의미로 해석되는 표현이나 과대, 강조, 중복 또는 국민에게 오해를 초래할 우려가 있는 용어를 사용하여서는 안 된다.
3. 성별, 연령층 등으로 적용대상이 한정되는 경우에는 그 내용을 명시하는 것을 원칙으로 한다.
4. 복합제의 경우에는 원칙적으로 각 유효성분의 효능·효과가 망라되어서는 안 되며, 별도의 근거가 없을 때에는 주성분의 효능·효과만을 인정하고, 상승 또는 상가작용은 객관성 있는 근거자료에 의해 기재한다.

제16조(용법 용량)

용법·용량 표시는 다음 각 호의 어느 하나에 적합하여야 한다.

1. 해당제품의 성분, 분량, 효능·효과, 성별 및 연령에 따라 약리학적으로 타당성이 있어야 하고, 사용시간과 사용횟수를 구체적으로 기재하여야 한다.
2. 소아용으로 사용할 수 있는 의약품은 연령구분에 따라 복용에 편리하도록 소아 용량을 명확히 기재하여야 하며, 별도의 소아 용량을 설정하기 어려운 경우를 제외하고는 성인 용량에 대한 적의 감량 등의 표현을 하여서는 아니 된다.
3. 소아용 등 분할 복용하는 경우에는 제제학적으로 이에 적합한 제제 또는 제품이어서야 한다.
4. 오용될 여지가 없는 명확한 표현으로 기재하여야 하며, 남용을 초래할 위험성이 있거나 특성을 강조하는 표현을 하여서는 안 된다.

제17조(사용상의 주의사항)

- ① 사용상의 주의사항은 그 의약품이 안전하고 합리적으로 사용될 수 있도록

required to assure safe and reasonable use of the medicinal product should be provided according to the sequence and method as specified in Article 25-4 of this Regulation.

- ② For drug substances, if a drug substance has ever been used in the manufacture of a single-component medicinal product, all information on precautions in use should be provided. If not, only the precautions in storage and handling may be provided.

Article 18 (Packing Unit)

- ① The packing unit of the medicinal product should be consistent with its dosage and administration method.
- ② For injections, the volume or mass (or the content of active ingredient) contained in a vial, ampoule, or prefilled syringe manufactured (imported) should be described. For other dosage forms, the packing unit may be indicated as "in-house packing unit" for those manufactured or "packing unit of the manufacturer" for those imported. However, exceptions may be allowed if special characteristics are recognized when considering the dosage form or dosage or justification is recognized when considering the intended purpose.

Article 19 (Storage Condition & Expiry Period (Shelf-Life))

- ① In order to assure the stability of the medicinal product during the prescribed expiry period, the types of containers (well-closed container, tight container, and hermetic container) and specific storage conditions (temperature) should be described (eg: store at room temperature (1°C-30°C)).
- ② Expiry period for biologics or shelf-life period for other types of medicinal products should be indicated as follows: "O months from the date of manufacture." Such period should be based on stability data or other certified evidences.

필요한 최신의 안전성 유효성 관련 사항(첨가제에 관한 사항 포함)을 모두 표기하되, 이 규정 제25조제4호에서 정한 순서와 요령에 따라 기재하는 것을 원칙으로 한다.

- ② 원료의약품의 경우 단일제로 사용례가 있는 성분에는 해당 사용상의 주의사항을 모두 표기하고, 단일제로 사용례가 없는 경우에는 보관 및 취급상의 주의사항만을 기재할 수 있다.

제18조(포장단위)

- ① 의약품의 포장단위는 용법·용량에 적합하여야 한다.
- ② 주사제는 제조(수입)되는 바이알, 앰플 또는 프리필드시린지 등의 용량 또는 질량(또는 주성분의 함량)으로 기재하여야 하며 그 외의 의약품 포장단위는 제조의 경우 “자사포장단위”, 수입의 경우 “제조원 포장단위”로 기재할 수 있다. 다만, 제형이나 용법·용량 등으로 보아 특수성이 있거나 사용목적으로 보아 그 타당성이 인정되는 경우에는 예외로 할 수 있다.

제19조(저장방법 및 사용(유효)기간)

- ① 저장방법은 표기된 사용기간 동안 그 의약품의 안정성이 유지 보장될 수 있도록 밀폐용기, 기밀용기, 밀봉용기 등으로 구분하여 기재하고 동시에 구체적인 보관조건(온도명기)을 같이 기재[예 : 실온(1℃ ~ 30℃)보관 등]하여야 한다.
- ② 유효기간은 생물학적제제에 대하여, 사용기간은 그 외의 제제에 대하여 각각 기재하며 “제조일로부터 ○개월”과 같이 기재하되, 안정성시험자료 또는 기타 공인할 수 있는 명확한 입증자료를 근거로 설정한다.

Article 20 (Specifications & Test Methods)

"Specifications and test methods" should be described in a manner that assures appropriate quality control. This may be indicated as follows: "See the attached" or "Notice of Review of Specification & Test Methods (OOO-OOO, 2009. 00. 00)."

Article 21 (Manufacturer)

- ① For the manufacturer who holds the manufacture & marketing authorization, the address of the manufacturing site should be indicated. If the medicinal product is manufactured by another company under contract, the address of the contract acceptor should be provided. For dispensing of medicinal products, the address of the original manufacturer should be indicated.
- ② If it is intended to manufacture the medicinal product at more than 2 sites, addresses of individual sites should be described.
- ③ If it is intended to manufacture and/or market the medicinal product under contract, the address of the business site and the names and addresses of the sites where manufacturing or analysis is performed should be described. If it is intended to manufacture the medicinal product at more than 2 manufacturing sites under contract, addresses of individual sites should be described.
- ④ For imported products, the addresses of the manufacturer and manufacturing sites indicated on the certificate of manufacture should be provided. If the product authorization holder is different from the manufacturer at the exporting country, information on both companies should be provided. If the nationality of the product authorization holder is different from that of the exporting company, the address of the exporting company should be additionally described.

Article 22 (Authorization Conditions)

- ① For medicinal products intended for export, military supply, or government supply,

제20조(기준 및 시험방법)

“기준 및 시험방법”은 품질관리에 적정을 기할 수 있는 방법으로 작성하여야 하며, “기준 및 시험방법”란은 “별첨” 또는 “기준 및 시험방법 심사결과 통지서 통지번호(제000과-000호, 2009.00. 00)”로 기재한다.

제21조(제조원 등)

- ① 제조업자 중 제조판매품목허가증을 보유한 자의 경우에는 제조소 소재지를 기재하되, 위탁제조 시에는 수탁제조업소의 소재지, 완제소분제조 시에는 원제조업소의 소재지를 각각 기재하여야 한다.
- ② 2개소 이상의 제조소에서 제조하고자 하는 경우에는 각각의 소재지를 기재하여야 한다.
- ③ 위탁제조판매업자의 경우에는 영업소 소재지 및 해당 품목을 위탁하여 제조 또는 시험하는 제조소의 상호 및 주소를 기재하여야 하며, 2개소 이상의 제조소에 위탁 제조하고자 하는 경우에는 각각의 소재지를 기재하여야 한다.
- ④ 수입품목의 경우에는 제조증명서에 기재된 제조원 및 제조업소의 소재지를 기재하되, 수출국의 품목허가권 소유자와 제조업자가 다를 경우 이를 각각 기재하여야 하고, 품목허가권 소유국과 최종제품의 수출국이 상이한 수입품목의 경우에는 수출국의 소재지를 추가로 표기하여야 한다.

제22조(허가조건)

- ① 수출을 목적으로 하는 의약품과 군수 또는 관수를 위한 납품용의 경우에

provisions of Articles 10 to 21 of this Regulation may not apply, provided that there are procurement announcement, specifications, or other official documents. However, if it is intended to market such medicinal products authorized only for export, military supply, or government supply, such authorization conditions may be removed after review of safety, efficacy, specifications, and test methods in accordance with Article 3 and 4 of this Regulation, provided that product authorization of such products are not restricted in accordance with Article 21 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act. In such instance, such medicinal products should comply with Articles 10 to 21.

- ② If it is intended to apply for product authorization in connection with transfer and/or assumption under Article 88 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act, the amendment to the previous authorization may be granted, provided that all conditions previously imposed on the transferor are transferred.

CHAPTER 3: Review of Safety and Efficacy

Article 23 (Types of Information Required for Review)

- ① Types of information required for review of safety and efficacy are described in Article 6 of this Regulation and Annex 1 to Annex 3 summarize such information by types of medicinal products. However, if it is intended to submit only the application for review of safety and efficacy and to get review of the medicinal product, the information required under Article 6-2 of this Regulation may be submitted in summary (except for orphan drugs).
- ② If a new excipient that has never been used in Korea is intended to be used in the manufacture of the medicinal product, the following information should be additionally provided. However, for substances listed in the Korean Pharmacopoeia or other compendia, or notices announced by the Commissioner of the KFDA, substances that have ever been used in Korea or mixtures of those substances (including flavoring agent), or other cases where it is deemed appropriate when considering the route of administration, amount used, data on use, and others for

구매공고 또는 사양서 등 명확한 근거가 있을 때에는 이 규정 제10조부터 제21조까지의 규정을 적용하지 아니할 수 있다. 다만, 수출용, 군수 또는 관수용으로 허가 받은 품목을 시판하고자 할 경우에는 「약사법 시행규칙」 제21조에 따라 품목허가가 제한되어 있지 않은 품목에 한하여 이 규정 제3장 및 제4장에 따른 안전성·유효성과 기준 및 시험방법을 재검토 받아 수출용, 군수 또는 관수용의 조건을 해제할 수 있다. 이 경우 제10조부터 제21조까지의 규정에 적합하여야 한다.

- ② 「약사법 시행규칙」 제88조에 따른 양도·양수에 따라 의약품의 품목허가를 신청한 경우에는 양도자의 모든 허가사항을 승계하는 조건으로 변경허가 할 수 있다.

제3장 안전성·유효성 심사

제23조(제출자료의 범위)

- ① 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 이 규정 제6조와 같으며, 각 의약품의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 범위는 별표 1부터 별표 3까지와 같다. 다만, 의약품 등의 안전성·유효성 심사의뢰서만을 단독으로 제출하여 심사를 받고자 하는 경우에는 이 규정 제6조제2호의 자료는 요약본(희귀의약품 제외)만 제출하여 심사 받을 수 있다.
- ② 국내의 사용례가 없는 새로운 첨가제를 배합하는 경우에는 다음 각 호의 자료를 추가로 제출하여야 한다. 다만, 「대한약전」 또는 공정서에 수재된 성분, 식품의약품안전청장이 고시한 성분 및 국내에서 사용례가 있는 성분과 이들 성분들로 조합된 혼합물질(착향제 포함)의 경우나, 외국의 공인할 수 있는 자료(외국의 의약품집, 제조증명서, 판매증명서 등)를 근거로 첨가제의 투여경로, 사용량, 사용현황 등을 종합적으로 고려하여 타당하다고 인정되는 경우에는 제출 자료를 면제할 수 있다.

the substance on the basis of reliable data published in foreign countries (such as foreign compendia, certificate of manufacture, and certificate of marketing), exemption from requirements for submissions may be allowed.

1. Physical and chemical characteristics, including the origin, nature, composition, and purity (arsenic and other heavy metals)
 2. Toxicity data (for preservatives and tar, the requirements for new drugs should apply; for others, information on single dose toxicity, repeat dose toxicity, and other toxicity data). However, this should not apply to flavoring agents.
 3. Information on intended purpose and use
- ③ For medicinal products to which Article 5-2 applies, the information as specified in the above ① should be provided.
- ④ If it is intended to amend the indications of the medicinal product to which Article 5-2-3 applies, information supporting the proposed indications, such as data from clinical study on the relevant indications, should be provided. For other cases, clinical study data obtained in Korea or foreign countries, stability data, or others required for review should be submitted.

Article 24 (Exemption from Submission Requirements)

- ① Notwithstanding the provisions of Articles 6 and 23, if the study is theoretically or technically impossible or if the performance of the study is insignificant, exemption from submission of the relevant information may be allowed for the following cases.
1. Embryo-fetal toxicity study, if the pregnant women's use of the drug product is not expected.
 2. Repeat dose toxicity study, if the repeated use of the drug product is not expected.
 3. Bridging study for the autologous cell therapy products.
 4. Other studies deemed impossible or insignificant by the Commissioner of the KFDA.

1. 기원, 본질, 조성, 순도(비소 등 중금속) 등을 포함한 물리화학적 성질에 관한 자료
 2. 독성에 관한 자료(보존제 및 타르색소의 경우에는 신약의 첨부자료에 준하며 그 외에는 단회투여독성, 반복투여독성, 기타 필요한 독성시험자료) 다만, 착향료는 제외한다.
 3. 배합목적 및 용도에 관한 자료
- ③ 제5조제2항에 해당하는 경우에는 제1항에 따른 자료를 제출하여야 한다.
- ④ 제5조제2항제3호에 해당하는 의약품 중 효능·효과의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우는 해당 적응증에 대한 임상시험성적 등 관련 근거자료를 제출하여야 하며, 그 외의 경우에는 그 내용에 따라 심사에 필요한 국내·외의 새로운 임상시험성적에 관한 자료 또는 안정성에 관한 자료나 기타 충분한 근거자료를 제출하여야 한다.

제24조(제출자료의 면제 등)

- ① 제6조 및 제23조에도 불구하고 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 다음 각 호의 경우에는 해당 제출 자료를 면제할 수 있다.
1. 임부가 사용할 가능성이 없는 의약품인 경우 배·태자독성시험
 2. 반복하여 복용할 가능성이 없는 의약품인 경우 반복투여독성시험
 3. 자가유래 세포치료제의 경우 임상시험성적에 관한 자료 중 가교시험
 4. 기타 식품의약품안전청장이 실시 불가능하거나 실시하는 것이 무의미하다고 인정하는 시험

- ② For orphan drugs, the single dose toxicity data and short-term repeat dose toxicity data (1-3 months) (including target organ toxicity data) may be provided as the toxicological data, while the effectiveness study data or clinical study data may be submitted as the pharmacological data. Especially, for orphan drug used for treatment of a rare life-threatening disease or in emergency cases, exploratory study may be substituted for confirmatory study on the conditional submission of confirmatory study after authorization.
- ③ If, due to the nature of the medicinal product and the indicated disease, the design and purpose of therapeutic exploratory clinical study are similar to those of confirmatory study, data on clinical study performed using surrogate endpoints, such as tumor-response rate, may be provided in lieu of therapeutic confirmatory clinical study data, provided that data on therapeutic confirmatory clinical study performed using long-term survival rates as clinical endpoint will be submitted later. In addition, for new drugs developed in foreign countries, exemptions may be allowed, provided that bridging data are provided as soon as possible. If it is intended to add a new indications based on the same pharmacological mechanism of the medicinal product, data on therapeutic confirmatory clinical study using the surrogate endpoint may be submitted in lieu of data on therapeutic confirmatory clinical study using final clinical endpoint, provided that the surrogate endpoint is proved to be closely related with final clinical endpoint.

Article 25 (Review Criteria)

The Commissioner of the KFDA should review submissions according to the following criteria for safety and efficacy, in order to assure the safety and efficacy of biological products.

1. Composition (raw materials and their quantities)
 - A. It should be pharmaceutically reasonable and sound, assure the safety and stability, and be consistent with the indications, dosage and administration.
 - B. The content of drug substance should be reasonable and sound when considering

- ② 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.
- ③ 항암제 등과 같이 의약품 및 대상 질병의 특성상 치료적 탐색 임상시험이 치료적 확증 임상시험과 임상시험의 형태 및 목적이 유사한 경우에는 장기 생존율 등의 최종 임상적 결과변수(clinical end point, outcome)를 이용한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 종양 반응률 등과 같은 대리결과변수(surrogate endpoint)를 이용한 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험 자료로 갈음할 수 있다. 또한, 외국 개발 신약의 경우 신속한 가교자료 제출을 조건으로 한다. 다만, 해당 의약품의 동일 약리기전에 의한 적응증을 추가하고자 하는 경우, 대리결과변수가 최종 임상적 결과변수와 밀접한 관련이 있다고 입증되는 경우에 한하여 대리결과변수를 이용한 치료적 확증 임상시험을 최종 임상적 결과변수를 이용한 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

제25조(심사기준)

식품의약품안전청장은 생물학적제제 등으로서의 안전성·유효성이 확보될 수 있도록 품목별로 제출된 자료를 근거로 다음 각 호에서 정한 안전성·유효성 심사기준에 따라 심사한다.

1. 원료약품 및 그 분량

가. 제제학적으로 합리적이고 타당하여야 하며, 안전성 및 안정성이 보장되고, 효능·효과, 용법·용량 등에 적합하여야 한다.

나. 유효성분의 함량은 약리학적 자료 및 임상시험성적 등으로 보아 합리적이고

pharmacological data and clinical study report. For combination medicinal products, the purposes of individual substances should be recognizable.

- C. For excipients other than drug substance, those listed in KP or compendia, specified in the Regulation on Product Authorization, Declaration, and Review of Medicinal Products" (KFDA's Notification), or other excipients that their functions in the medicinal product are pharmaceutically appropriate when considering reliable data on their use in Korea or foreign countries, that do not exercise direct pharmacological effects, and that do not inhibit the efficacy or quality control of the medicinal product should be used. However, if an active ingredient is used as an excipient, daily intake of the excipient should not exceed 1/5 of minimum amount for one dose. If exceeded, pharmaceutically appropriate data on such formulation and references published in Korea or foreign countries should be provided.
- D. Types and contents of preservatives should meet the requirements specified in Annex 8 "Preservatives for Medicinal Products and Their Range of Use" of the Regulation on Product Authorization, Declaration, and Review of Medicinal Products" (KFDA's Notification). However, if justified, this may not apply.

2. Indications

- A. The indicated disease or symptom for which indications can be obviously demonstrated should be described in detail within the medically recognizable scope. Terms without obvious data or vague terms with wide-ranging meanings should not be used.
- B. Terms that are exaggerated, highlighted, or duplicated, or may lead to misuse or abuse should not be used.

3. Dosage and administration

- A. Dosage should be reasonable and sound on the basis of pharmacological and pharmaceutical data, and clinical study data. Dosage should be consistent with composition and indications.
- B. The dose, administration time points, and frequency should be described in detail.

타당하여야 하며, 복합제의 경우에는 각 성분의 배합의의가 인정되어야 한다.

다. 유효성분 이외의 첨가제는 「대한약전」 및 공정서에 수재된 첨가제, 「의약품등의 품목허가신고·심사 규정」(식품의약품안전청 고시)에서 정하는 제형별 의약품 첨가제 또는 그 외의 첨가제로서 국내·외의 공인할 수 있는 사용 예 등으로 배합목적이 제제학적으로 타당하고, 직접적인 약리효과가 인정되지 아니하며 제제의 유효성을 저해하거나 품질관리상 지장을 주어서는 아니 된다. 다만, 주성분으로 사용되는 성분을 첨가제로 배합하는 경우에는 사용근거자료에 따라 첨가제의 1일 사용량이 1회 최저 상용량의 5분의 1을 초과하지 아니하여야 하며, 만일 초과하는 경우에는 국내·외에서 사용된 근거와 배합근거가 제제학적으로 타당하다고 판단되는 경우에만하여 이를 인정할 수 있다.

라. 보존제의 종류 및 함량은 「의약품등의 품목허가신고·심사 규정」(식품의약품안전청 고시) [별표 8] 의약품용 보존제 및 그 사용 범위에 적합하여야 한다. 다만, 근거자료 등에 따라 타당성이 인정되는 경우 그러하지 아니할 수 있다.

2. 효능·효과

가. 유효성이 명확하게 입증될 수 있는 질환명 또는 증상명 등을 의약학적으로 인정되는 범위에서 되도록 구체적으로 표시하여야 하며 근거가 불명확하거나 막연하고 광범위한 의미의 표현을 하여서는 아니 된다.

나. 중복되거나 지나치게 강조한 표현, 오해 또는 오남용의 우려가 있는 표현 등을 하여서는 아니 된다.

3. 용법·용량

가. 약리학 및 제제학적 자료, 임상시험성적 등 명확한 근거에 따라 합리적이고 타당하여야 하며, 원료약품 및 그 분량, 효능·효과 등에 적합하여야 한다.

나. 사용량, 사용시간과 사용회수 등을 구체적으로 기재하여야 한다.

- C. Clear expressions should be used to prevent misuse. Any terms and expressions that may cause abuse or highlight certain characteristics should not be used.
 - D. If it is intended to be administered to specific sub-populations (based on sex, age, or others), inappropriate dosage information from the indications perspective should not be described. Especially, for medicinal products for infants or children, the dosage for different age groups should be clearly described. Except for certain special cases, proportional reduction of adult dose should not be used.
 - E. For medicinal products for multiple administrations, they should be pharmaceutically appropriate products or preparations.
4. Precautions: With regard to precautions, all safety-related information required for safety and reasonable use of the medicinal product (including the information relating to excipients) should be provided according to the following sequence and guidelines.
- A. Warning: Information on life-threatening, seriously poisoning or irreversible adverse reactions, adverse drug reactions, or other cases that may relate to seriously poisoning events and so, need to call attention should be described.
 - B. Do not administer this medicinal product to the following patients: List the patients to whom administration of the medicinal product is prohibited when considering the substrate disease, symptoms, complications, anamnestic, family medical history, predisposition, and others. Instead, other expressions, such as "Do not administer this medicinal product for long period (or at overdose)." or "Do not administer this medicinal product to the following parts." may be used.
 - C. Carefully administer this medicinal product to the following patients: List the patients or cases that the administration dose should be carefully determined or careful observation or performance of clinical examinations is required, due to elevated risks arising from the following adverse reactions, when considering the substrate disease, symptoms, complications, anamnestic, family medical history, predisposition, and others.

다. 오용될 여지가 없는 명확한 표현으로 기재하여야 하며, 남용을 초래할 위험성이 있거나 특성을 강조하는 표현을 하여서는 아니 된다.

라. 특정성별 또는 연령층에 한정하여 사용되는 경우에는 효능·효과를 고려하여 부적합한 용법·용량을 기재하여서는 아니 되며, 특히 유아 또는 소아에게 사용할 수 있는 의약품은 복용에 편리하도록 연령 등의 구분에 따른 용량을 명확하게 기재하는 것을 원칙으로 하고 특별한 경우를 제외하고는 성인 용량에 대한 적의 감량 등의 표현을 하여서는 아니 된다.

마. 분할 복용하는 경우에는 제제학적으로 이에 적합한 제제 또는 제품이어야 한다.

4. 사용상의 주의사항은 용법·용량 외에 안전하고 합리적인 사용에 필요한 최신의 안전성 관련사항(첨가제와 관련된 사항을 포함함)을 모두 기재하는 것을 원칙으로 하며, 다음 각 호에 따른 순서와 요령으로 기재하여야 한다.

가. 경고 : 치명적이거나 극히 중독하고 비가역적인 이상반응이 나타날 경우 또는 약물유해반응이 나타난 결과 극히 중독한 사고에 관련될 가능성이 있으므로 특히 주의를 환기할 필요가 있을 경우를 기재하여야 한다.

나. 다음 환자에는 투여하지 말 것 : 환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 투여하여서는 아니 되는 환자를 기재하여야 하며, “다음 환자에는 장기(과량)투여하지 말 것” 또는 “다음 부위에는 투여하지 말 것” 등으로도 기재할 수 있다.

다. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 : 환자의 원 질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 다음에 기술한 이상반응에 따라 위험성이 높아 투여여부의 판단, 용법·용량 등의 결정에 특히 주의할 필요가 있을 경우 또는 임상검사의 실시나 환자에 대한 세밀한 관찰이 필요한 경우를 기재한다.

- (1) If adverse drug reactions occur rapidly.
- (2) If the frequency of adverse drug reactions is high.
- (3) If serious adverse drug reactions occur.
- (4) If irreversible adverse drug reactions occur.
- (5) If adverse drug reactions arising from cumulative effect occur.
- (6) If the resistance is changed.
- (7) Others

D. Adverse drug reactions: Adverse drug reactions may be resulted from the use of a medicinal product. In general, they should be classified according to the following categories. Information on poisoning or irreversible adverse drug reactions or those requiring the reduction of dose level or discontinuance of administration should be described before anything else. Depending on the frequency, adverse drug reactions should be categorized into "rare (less than 0.1%)", "sometimes (0.1-5%)", and "not defined (more than 5% or indeterminate frequency)."

- (1) Organs: psychoneural system, sensor organ, digestive organs, circulatory system, respiratory system, blood system, urinary organs, endocrine system, autonomous nervous system, central nervous system, skin, mucous membrane, eyes, ears, gastrointestinal tract, liver, kidney, reproductive organs, site of administration.
- (2) Pharmacological activities: testosterone-like effects, estrogen-like effects, anticholinergic effects, etc.
- (3) Method of administration: intermittent administration, long-term administration, large volume administration
- (4) Mechanism: drug allergy, microbial substitution, etc.

E. General precautions: In order to prevent serious adverse drug reactions or accidents, general precautions that are highly important in determining the

- (1) 약물유해반응이 빨리 나타나는 경우
- (2) 약물유해반응 발현율이 높은 경우
- (3) 중대한 약물유해반응이 나타나는 경우
- (4) 비가역성의 약물유해반응이 나타나는 경우
- (5) 축적작용에 의해 약물유해반응이 나타나는 경우
- (6) 내성이 변화하는 경우
- (7) 기 타

라. 약물유해반응 : 의약품의 사용결과 발생할 수 있는 약물유해반응으로서 통상 아래와 같이 분류하여 기재하되 중독 또는 비가역적인 약물유해반응 또는 감량, 휴약 등의 조치를 수반하는 것은 될 수 있는 한 먼저 기재하며, 발현빈도에 따라 드물게(0.1% 미만), 때때로(0.1~5% 미만) 또는 이러한 용어가 없는 것(5% 이상이거나 빈도가 불명확한 경우)으로 구분 표현한다.

- (1) 발현부위별 : 정신신경계, 감각기계, 소화기계, 순환기계, 호흡기계, 혈액계, 비뇨기계, 내분비계, 자율신경계, 중추신경계, 피부, 점막, 눈, 귀, 위장, 간장, 신장, 생식기, 투여부위 등
- (2) 약리작용별 : 남성호르몬양작용, 여성호르몬양작용, 항콜린작용 등
- (3) 투여방법별 : 간헐투여, 장기투여, 대량투여
- (4) 발현기전별 : 약물 알레르기, 균교대현상 등

마. 일반적 주의 : 중대한 약물유해반응이나 사고를 방지하기 위하여 의약품의 사용과 관련한 용법·용량, 투여기간, 투여할 환자의 선택, 검사의 실시여부 등의 판단에 극히 중요한 내용으로서 원칙적으로 그 제제의 약효군에

dosage and administration method, administration period, selection of patients to be administered, and the need for laboratory analysis, and are common to the drug class should be described. If necessary, measure taken when adverse drug reactions occur should be also provided.

- F. Drug interaction: Information on clinically significant drug interactions, such as potentiation or attenuation of the medicinal product or other concomitant medicinal products, higher frequency of adverse drug reactions, occurrence of new drug reactions, or worsening of the substrate disease, when the medicinal product is used in parallel with other medicinal products should be provided.
- G. Pregnant or nursing women, women of child-bearing age, newborn infants, infants, children, and the aged: Any precautions required when considering the dosage form, indications, dosage, and administration should be described.
- H. Effects on results from laboratory analysis: Information on apparent fluctuation of analytical values not relating to organic or functional disorders that may result from administration of the medicinal product should be described.
- I. Measures taken against overdose: If available, measures taken when overdose is administered should be described.
- J. Precautions in administration: Information on administration methods, such as route of administration, dosage form, injection rate, site of administration, and method of reconstitution, should be provided.
- K. Precautions in storage and handling: Information on place and method for storage to prevent deterioration or degradation of the medicinal product should be described, including the followings.
 - (1) Statement requiring that the medicinal product should be stored beyond the children's reach should be provided.
 - (2) If applicable, precautions with regard to temperature, sunlight, humidity, and others should be described.
 - (3) Change of medicinal product containers may lead to accidents or quality

공통적으로 중요한 기본적 주의사항을 기재하며 필요한 경우 약물유해반응 등의 발생 시 처리방법 등도 기재한다.

바. 상호작용 : 다른 의약품과의 병용 시 해당 의약품이나 병용약의 작용을 증강 또는 감약 시키거나 약물유해반응의 증강이 일어날 경우 또는 새로운 약물유해반응이 발생하거나 원질환의 악화 등이 일어나는 경우로서 임상적으로 의의가 있는 사항을 기재한다.

사. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여 : 제형, 효능·효과, 용법·용량 등으로 볼 때 다른 환자에 비하여 특히 주의할 필요가 있다고 판단되는 사항을 기재한다.

아. 임상 검사치에의 영향 : 의약품 사용결과 명백히 기질적 또는 기능적 장애와 관련 없이 임상검사치가 외관상 변동하는 경우에 기재한다.

자. 과량투여시의 처치 : 과량투여시의 처치에 대한 사항이 설정되어 있는 경우 이를 기재한다.

차. 적용상의 주의 : 투여경로, 제형, 주사속도, 투여부위, 조제방법 등 투여에 필요한 주의사항을 기재한다.

카. 보관 및 취급상의 주의사항 : 의약품의 변질·변패를 방지할 수 있는 보관 장소 및 보관방법을 기재하여야 하며, 다음의 사항을 기재하여야 한다.

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기재한다.

(2) 온도, 햇볕, 습도 등에 관한 주의가 있으면 기재한다.

(3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 기재한다.

deterioration. Statement regarding this point should be described.

(4) If a portable container is included, statement requiring that only the container should be used should be described.

(5) Other information, if necessary.

L. Other: Information for which evaluation is not completed, doubtful information (such as side effects), or literatures may be provided.

5. Pharmacological activity

A. Effectiveness study data

Information on pharmacological activity study supporting the efficacy and effectiveness of the medicinal product should be provided, including the action mechanism of effectiveness. However, for vaccine products, information and data from challenge test performed by immunizing animals, challenging pathogens, and evaluating the protective effects or other equivalent studies may be submitted.

B. Safety pharmacological data or general pharmacological data

(1) Safety pharmacological data: Information for evaluation of undesirable, potential pharmacodynamic effects on physiological functions arising from exposure to therapeutic dose range of the medicinal product or higher level should be provided. If necessary, appropriate additional study and follow-up study should be performed.

(2) General pharmacological data (safety pharmacological data may be acceptable): Information and data on effects on body parts (systems) and functions, except for those from toxicity study, effectiveness study, and ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) study, or others obtained from studies of which methods and evaluation criteria are scientifically and reasonably appropriate should be provided.

(4) 휴대용기가 달려 있는 경우에는 그 용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의를 기재한다.

(5) 기타 필요한 사항이 있으면 기재한다.

타. 기타 : 평가가 완료되지 않거나 의심스러운 정보사항(부작용 등) 또는 학회의 문헌보고 등을 기재한다.

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

심사대상 효능을 포함한 효력을 뒷받침하는 약리작용에 관한 시험자료로서 효과발현의 작용기전이 포함된 자료. 다만, 백신의 경우에는 감수성이 있는 실험동물에서의 면역 후 공격시험(Challenge Test)을 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료 또는 이와 동등한 시험을 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료로 갈음할 수 있다.

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

(1) 안전성약리시험자료 : 의약품을 치료용량 범위 또는 그 이상의 용량으로 노출 시켰을 경우 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과를 평가하기 위한 자료로 필요시 적절한 추가시험 및 추적 시험을 수행한다.

(2) 일반약리시험자료(안전성약리시험자료로 갈음할 수 있다) : 「의약품 등의 일반약리시험 지침」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 자료로서 독성시험 및 효력시험, 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험을 제외한 신체 각 부위(계) 및 기능에 미치는 영향에 관한 시험자료 또는 시험방법 및 평가 기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료

C. ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) data

Information on absorption, distribution, metabolism, and excretion of the drug should be provided, including the analytical methods and validation reports.

D. Other data on pharmacological activity

Information on pharmacokinetic/pharmacodynamic drug interactions, other pharmacokinetics, and drug interactions.

6. Clinical study data

A. Clinical study data file

Clinical study data should be obtained from studies performed according to the scientifically and medically appropriate approaches as specified in Annex 8 and in compliance with the "Regulation on Good Clinical Practices for Medicinal Products" (KFDA's Notification) and should include one of the following items.

(1) Biopharmaceutical data

(2) Pharmacokinetic data obtained from studies in human body

(3) Pharmacokinetic data

(4) Pharmacodynamic data

(5) Safety and efficacy data

(6) Post-marketing experience data

(7) Case report form and list of patients

B. For bridging data, the applicability of foreign clinical data to Koreans should be demonstrated on the basis of the clinical study data file, as specified in Annex 9.

C. The number of subjects for clinical studies

The number of subjects for clinical studies should be reasonably determined

다. 흡수·분포·대사 및 배설시험자료

약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 내용을 포함하여야 하며, 분석방법과 밸리데이션 보고서를 제출하여야 한다.

라. 기타 약리작용에 관한 자료

약력학적/약동학적 약물상호작용에 관한 자료, 기타 약동학 시험에 관한 자료 등 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

임상시험 자료는 별표 8에서 정한 바와 같이 과학적·의학적으로 타당한 연구방법론에 의하여 「의약품 임상시험 관리기준」(식품의약품안전청 고시)에 따라 실시된 것이어야 하며, 다음의 (1)부터 (7)까지의 사항 중 어느 하나를 포함한다.

- (1) 생물약제학에 관한 자료
- (2) 인체시료를 이용한 약동학에 관한 사항
- (3) 약동학(PK)에 관한 사항
- (4) 약력학(PD)에 관한 사항
- (5) 유효성과 안전성에 관한 사항
- (6) 시판 후 사용경험에 관한 사항
- (7) 증례기록서 양식과 개별 환자 목록

나. 가교자료는 별표 9에서 정한 바와 같이 임상시험 자료집에 근거하여 외국 임상자료의 국내 적용을 타당하게 입증하여야 한다.

다. 임상시험대상 피험자 수

while considering the nature of the medicinal product and the study design. For exploratory clinical studies (e.g., single dose or repeat dose PK/PD studies, dose tolerance studies, drug interactions studies, exploratory dose-response studies, or short-term clinical studies using surrogate endpoints or pharmacologically clinical endpoints) or clinical studies performed for the purpose of collecting bridging data, the number of subjects should be reasonably determined while considering the nature of the medicinal product and the study design. For therapeutic or confirmatory clinical studies, the number of subjects should be statistically appropriate in order to demonstrate the safety and efficacy.

D. Evaluation

If review of clinical data submitted reveals that they are clinically significant for the proposed indications, they are acceptable.

CHAPTER 4: Review of Specifications & Test Methods (Review of Quality Data)

Article 26 (General Requirements)

In general, specifications and test methods should be prepared according to the following guidelines.

1. The specification and test methods should be prepared in accordance with the KP's general notices, general rules for preparations, general test methods, reference standards, reagents, test solutions, and others. For biologics, they should be prepared in accordance with the MRBP's (Minimum Requirements for Biological Products) general notices, general rules for preparations, general rules for blood products, general test methods, and appendix (reagents, test solutions, buffers, and media). All test methods, except those as specified in the below No. 2, should be described in detail.

피험자 수는 의약품의 특성과 임상시험방법 등에 따라 합리적으로 결정되어야 한다. 탐색적 임상시험(예: 단회 또는 반복투여 약동/약력학 연구, 용량 내약성 연구, 약물상호작용연구, 용량반응탐색연구, 대리결과변수 또는 약리학적 임상적 결과변수를 사용한 단기간의 임상시험) 또는 가교 자료 수집을 목적으로 하는 임상시험의 경우에는 의약품의 특성과 임상시험방법 등에 따라 임상시험의 목적에 맞게 피험자수가 합리적으로 결정되어야 하며, 치료적 또는 임상적 확증 임상시험의 경우 가능한 평가방법에 따라 안전성·유효성이 입증될 수 있도록 피험자수가 통계학적으로 타당하게 확보되어야 한다.

라. 평가

제출된 임상시험성적에 관한 자료를 검토한 결과 해당 적응증 등에 대하여 임상적 유의성이 있는 경우 이를 인정한다.

제4장 기준 및 시험방법 심사(품질에 관한 자료 심사)

제26조(일반적 사항)

일반적으로 다음 각 호의 사항에 유의하여 작성한다.

1. 기준 및 시험방법은 「대한약전」의 통칙, 제제총칙, 일반시험법, 표준품, 시약·시액 등에 따르며, 생물학적제제의 경우에는 「생물학적제제 기준 및 시험방법」의 통칙, 제제규칙, 혈액제제 총칙, 일반시험법, 부록(시약, 시약 및 완충액, 배지)등에 따르는 것을 원칙으로 하고 제2호 이외의 경우 시험방법은 상세하게 기재한다.

2. For medicinal products for which test methods are listed in the KP, MRBP, compendia, or specifications and test methods notified by the Commissioner of the KFDA ("KFDA Specifications"), their description may be omitted as a whole or in part. In this case, test methods should be described as follows:
Example) Sterility test: This product should be tested according to the sterility test method described in the General Test Methods of the KP.
3. Test methods contained in the specification and test methods should be validated in accordance with the guidelines on analytical method validation in the KP or other recognizable approaches provided in other guidelines or compendia. However, test methods listed in the KFDA Specifications may be exempted from this requirement.
4. If the reagents, test solutions, equipment, instruments, reference standards, or substances for assay not listed in the KFDA Specifications are used, the description of reagents or test solutions should include the purity, concentration, and method of preparation, the description of equipment should include the types and other information, and how to use, and the description of reference standards or substances for assay ("reference standards") should include their specifications. Reagents harmful to humans and environment (such as mercury compounds, benzene, carbon tetrachloride, and 1,4-dioxane) should not be used where possible.
5. The specification and test methods should be established on the basis of the medicinal product's clinical efficacy, stability, bioavailability, bioequivalence, and process validation data.
6. The attached specifications for drug substances should be prepared as illustrated in Annex 10 or Annex 11 and individual monographs should be followed for other tests.
7. The Korean name of the drug substance should be indicated in accordance with the guideline on naming of drugs as specified by the Commissioner of the KFDA. The English name should be indicated in accordance with the INNPS (International Non-proprietary Names for Pharmaceutical Substances) and the guideline on naming of drugs as specified by the Commissioner of the KFDA.
8. Residual solvents should be established and described for solvents used in the

2. 「대한약전」, 「생물학적제제 기준 및 시험방법」, 공정서 등 식품의약품안전청장이 기준 및 시험방법을 고시하거나 인정한 품목의 경우(이하 “식약청 규격기준”이라 한다)에는 시험방법의 전부 또는 그 일부의 기재를 생략할 수 있으며, 그 일부를 준용하는 경우 그 기재는 다음과 같다.

예) 무균시험 : 약전 일반시험법의 무균시험법에 따라 시험한다.

3. 기준 및 시험방법에 기재되는 시험방법은 「대한약전」의 의약품 등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침 또는 공정서 등에 수재된 공인된 방법에 따라 검증되어야 한다. 다만, 식약청 규격기준에 수재된 시험방법은 이 규정에서 제외된다.
4. 식약청 규격기준에 수재되지 아니한 시약시액, 기구, 기기, 표준품 또는 정량용 원료를 사용하는 경우, 시약시액은 순도, 농도 및 그 제조방법을, 기구는 그 형태 등을 표시하고 사용법을 기재하며, 표준품 또는 정량용 원료(이하 “표준품”이라 한다)는 규격 등을 기재하며, 인체 및 환경에 유해한 시약(예 : 수은화합물, 벤젠, 사염화탄소 및 1,4-디옥산 등)은 가급적 사용을 지양한다.
5. 기준 및 시험방법은 해당 의약품의 임상적 효능, 안정성, 생체이용률, 생물학적 동등성 및 공정 밸리데이션 등의 자료에 근거하여 설정한다.
6. 원료의약품의 별첨규격은 별표 10 또는 별표 11의 작성 예에 따라 작성하되, 기타 시험은 의약품 제제별 각 조에 따라 설정하도록 한다.
7. 원료의약품의 명칭 중 한글명은 식품의약품안전청장이 정하는 의약품 명명법 가이드라인에 따라 기재할 수 있으며, 영명은 국제일반명칭(INNPS: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances) 및 식품의약품안전청장이 정하는 의약품 명명법 가이드라인에 따라 기재할 수 있다.
8. 잔류용매는 제조공정 중에 사용된 용매에 대하여 「대한약전」 중 의약품잔류

manufacturing process in accordance with the KP's guideline on establishment of specification for residual solvents in drugs or other officially recognized approaches provided in compendia or other official documents.

9. The specifications and test methods for drug product should be prepared in separate according to illustrations in Annex 12 or Annex 13. The specifications and test methods should be prepared to have the same items and sequence.
10. Pharmaceutical test items required to determine the characteristics or functions of the medicinal product should be established. In principle, essential test items should be established according to the KP. Test methods not described in the KP or other compendia should be described in detail.
11. Specifications for preservatives should be established in percentage (%) for preservatives actually used and the name of the preservative should be described with molecular formula and molecular weight in parenthesis. (e.g., When tested according to the following method, OOO (molecular formula: molecular weight) should be identified and it should contain 80.0 ~ 120% of the labeled amount.) Test methods for preservatives should be described in accordance with the "General Testing Methods Not Included in the KPA" (KFDA's Notification). However, if the relevant preservative is not listed in the KFDA's Notification or supporting documents are submitted for specific test methods, the applicant's test methods may be described.
12. The composition of raw materials and their quantities should be prepared in accordance with Article 12 of this Regulation.
13. The manufacturing method should be prepared in detail in accordance with Article 7 of this Regulation and requirements for review of medicinal products. If genetically modified organisms are used to manufacture the medicinal product in Korea, the information required for risk assessment of the genetically modified organism should be provided in accordance with Annex 14.
14. The storage conditions and expiry (shelf-life) period should be described in accordance with Article 15 of this Regulation.
15. If the Commissioner of the KFDA requests the literature references, working

용매기준지침 또는 공정서 등에 수재된 공인된 방법에 따라 설정하여 기재한다.

9. 완제의약품의 기준 및 시험방법은 별표 12 또는 별표 13의 작성 예에 따라 기준과 시험방법을 분리하여 작성하되 기준의 항목과 시험방법의 항목과 순서는 동일하여야 한다.
10. 제제의 특성 또는 기능 등을 규정하기 위하여 필요한 제제학적 시험항목을 설정한다. 원칙적으로 설정할 필요가 있는 시험항목은 「대한약전」을 따르며, 「대한약전」 및 공정서 이외의 시험법은 세부사항을 자세히 작성하여 기재한다.
11. 보존제는 사용된 보존제에 대하여 백분율(%)로 표시하고 보존제명과 () 안에 분자식과 분자량을 기재한다(예 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 ○○○(분자식: 분자량)은 확인되고 표시량의 80.0 ~ 120.0% 이어야 한다). 시험방법은 「대한약전 외 일반시험법」(식품의약품안전청 고시)에 따르며, 이 고시에 포함되지 않은 보존제 또는 시험방법에 대한 근거자료를 제출한 경우에는 따로 시험방법을 작성할 수 있다.
12. 원료약품 및 그 분량은 이 규정 제12조에 따라 작성한다.
13. 제조방법은 이 규정 제7조 및 각 체제별 심사요건에 따라 상세히 작성하되, 유전자변형생물체를 이용하여 국내에서 제조하는 경우에는 해당 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 별표 14의 내용을 포함하여 작성한다.
14. 저장방법 및 사용(유효)기간은 이 규정 제15조에 따라 작성한다.
15. 식품의약품안전청장이 기준 및 시험방법 심사에 필요한 관계문헌, 상용 표준품, 제제에 사용된 원료의약품, 시험에 필요한 특수시약, 기구, 균주 및 배지 등의 제출을 요구하였을 경우 이를 제출한다.

reference standards, drug substance used in the manufacture of the medicinal product, special reagents for testing, tools, strains, or media for appropriate review of specifications and test methods, the applicant should provide them.

Article 27 (Types of Information Required for Review)

Types of information required for review of specifications and test methods are described in Article 6 of this Regulation and Annex 1 to Annex 3 summarize such information by types of medicinal products. However, if it is intended to submit only the application for review of specifications and test methods and to get review of the medicinal product, the information required under Article 6-1, 6-2, 6-7, and 6-8 of this Regulation may be submitted.

Article 28 (Review Criteria for Biologics)

Review criteria for biologics are as follows:

1. Structural determination & constituents
 - A. Structure and composition
 - (1) Major constituents and their characteristics
 - (2) Additional constituents (stabilizer, adjuvants, etc.) and their characteristics
 - (3) Composition and characteristics of accompanied reconstituting solution
2. Physical, chemical, and biological characteristics
 - A. Physical and chemical characteristics (if applicable)
 - (1) Spectroscopic characteristics (e.g., UV absorption spectrum)
 - (2) Electrophoretic characteristics (e.g., PAGE)
 - (3) Isoelectric point (e.g., sucrose density gradient, isoelectric focusing, gel isoelectric focusing)

제27조(제출자료의 범위)

기준 및 시험방법 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 이 규정 제6조와 같으며, 각 의약품의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 범위는 별표 1부터 별표 3까지와 같다. 다만, 기준 및 시험방법 심사의뢰서만을 단독으로 제출하여 심사 받고자 하는 경우에는 이 규정 제6조제1호, 제2호, 제7호 및 제8호의 자료를 제출한다.

제28조(생물학적제제의 심사기준)

생물학적제제의 심사기준은 다음 각 호와 같다.

1. 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

가. 구조 및 조성

- (1) 각 제제에 따른 주요 구성성분 및 그 특성
- (2) 그 외의 부수적 구성성분(안정제, 흡착제 등) 및 그 특성
- (3) 첨부용제의 성분 및 그 특성

2. 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

가. 물리화학적 성질(제제특성에 따라 적용한다.)

- (1) 분광학적 성질(자외부흡수스펙트럼 등)
- (2) 전기영동적 성질(폴리아크릴아마이드겔 전기영동 등)
- (3) 등전점(설탕밀도구배, 등전점전기영동 및 겔등전점전기영동 등)

(4) Molecular weight (e.g., SDS-PAGE, gel filtration chromatography, ultracentrifugation)

(5) Liquid chromatographic pattern

B. Immunological characteristics: immunochemical analysis appropriate for the nature of the medicinal product

C. Biological characteristics: biological activity, contents, purity (specific activity), etc.

3. Manufacturing method

For vaccines, the origin, characteristics, culture, maintenance, and control of microorganisms, virus, or cells used in the manufacture, and the production, isolation, and purification of target product should be described. For plasma-derived products, the collection and control of raw materials and the production processes should be described in detail.

A. Manufacturing method of bacterial products

(1) Origin and characteristics of bacterial strain

(A) Origin and history of bacterial strain. Information on origin, collection, and subculture history of bacterial strain should be described.

(B) Characteristics of bacterial strain. For example, information on morphological characteristics, biochemical characteristics, growth, cytogenetic characteristics, immunological phenotype, and/or production of target product may be provided.

(2) Culture, maintenance, and control of bacterial strain for production

(A) Preparation, maintenance, and control of master seeds

(B) Preparation, maintenance, and control of working seeds

(C) Rationale for methods of preparation of working seeds, including maximum subculturing limit

(4) 분자량(SDS-겔전기영동, 겔여과크로마토그래프법 및 초원심분리법 등)

(5) 액체 크로마토그래프법 패턴 등

나. 면역화학적 성질 : 제제의 특성에 따라 적당한 면역화학적 방법으로 검토한다.

다. 생물학적 성질 : 생물학적 활성, 함량 및 순도(비활성 등)등

3. 제조방법에 관한 자료

백신제제는 제조 시 사용된 균주, 바이러스주, 세포 등에 관한 유래, 특성, 배양, 보존방법 및 관리방법, 목적산물의 생산, 분리, 정제 등에 대하여 혈장분획제제는 원료물질의 수집 및 관리방법에 대하여 명시하고 각 제조공정에 대하여 상세히 작성한다.

가. 세균제제의 제조방법

(1) 제조용 균주의 유래 및 특성

(가) 균주의 기원과 역사. 균주의 유래, 수집방법 및 계대력에 관한 정보를 기재한다.

(나) 균주의 특성. 예로 형태학적 특성, 생화학적 특성, 증식특성, 세포유전학적 성질, 면역학적 표현형 및 목적산물의 생산능 등 제조용 균주의 성질을 기재한다.

(2) 제조용 균주의 배양, 보존방법 및 그 관리방법

(가) 마스터균주(Master seed)의 조제, 보존방법 및 그 관리방법

(나) 제조용 균주(Working seed)의 조제, 보존방법 및 그 관리방법

(다) 최대 계대력 한도 설정을 포함한 제조용 균주에 대한 제조조건 설정근거를 기재한다.

- (D) Culture conditions and media composition for individual steps should be described. If biological ingredients or others of biological origin are used, safety data, such as certificates of analysis, should be submitted.
 - (E) For master seeds (A), working seeds (B), and cultures in production process, freedom from bacteria, mycoplasma, and fungi should be confirmed.
- (3) Production, isolation, and purification of target products
- (A) Production processes should be described with use of a flow chart.
 - (B) Methods for culture, isolation, and purification of target products should be described and validation data should be provided.
 - (C) If pathogenic microorganisms are used in the manufacturing process, detoxification process (methods, steps, and process control parameters) should be described.
 - (D) If any special technology is used in the manufacturing process, validation data should be provided.

B. Manufacturing method of viral products

- (1) Origin and characteristics of viral strain
- (A) Origin and history of viral strain. Information on origin, collection, and subculture history of viral strain should be described.
 - (B) Characteristics of viral strain. For example, information on morphological characteristics, biochemical characteristics, growth, cytogenetic characteristics, immunological phenotype, and/or production of target product may be provided. For attenuated products, information on attenuation process and comparison of wild-type virus and attenuated virus should be provided.
- (2) Culture, maintenance, and control of viral strain for production

(라) 각 단계에서 균주의 배양조건 및 배지조성에 대하여 기재한다. 생물 유래 또는 생물학적 원료 성분을 사용한 경우에는 시험성적서 등 안전성 관련 자료를 제출한다.

(마) (가), (나) 및 생산단계의 균주에 대하여 세균, 마이코플라스마 및 진균에 의한 오염이 없는 것을 확인한다.

(3) 목적산물의 생산, 분리 및 정제

(가) 제조공정을 제조방법 흐름도로 설명한다.

(나) 제조과정 중 목적물의 배양, 분리 및 정제 등에 관한 방법을 기재하고 검증자료를 제출한다.

(다) 제조과정에서 원료로 병원성 미생물을 사용하여 제조할 경우 무독화 과정(방법, 실시단계, 공정관리변수)을 기재한다.

(라) 제조과정에서 특수기술을 이용하였을 경우 이에 관련된 검증자료를 제출한다.

나. 바이러스제제의 제조방법

(1) 제조용 바이러스주의 유래 및 특성

(가) 바이러스주의 기원과 역사, 바이러스주의 유래, 수집방법 및 계대력에 관한 정보를 기재한다.

(나) 바이러스주의 특성. 예로 형태학적 특성, 생화학적 특성, 증식특성, 유전학적특성, 면역학적 표현형 및 목적산물의 생산능 등 제조용 바이러스주의 성질을 기재한다. 특히 약독화 된 경우에는 약독화 과정에 관한 자료 및 야생형 바이러스와 약독화 바이러스주를 비교 분석한 자료를 제출한다.

(2) 제조용 바이러스주의 배양, 보존방법 및 그 관리방법

- (A) Preparation, maintenance, and control of master seeds
- (B) Preparation, maintenance, and control of working seeds
- (C) Rationale for methods of preparation of working seeds, including maximum subculturing limit
- (D) Culture conditions for individual steps should be described.
- (E) For master seeds (A), working seeds (B), and cultures in production process, freedom from bacteria, mycoplasma, and fungi should be confirmed.

(3) Origin and characteristics of cell lines

- (A) Origin and history of cell lines. Information on origin, collection, and subculture history of cell lines should be described.
- (B) Characteristics of cell line. For example, information on morphological characteristics, growth, cytogenetic characteristics, immunological phenotype, the presence of viral genome, tumorigenicity, and/or production of target product may be provided.

(4) Culture, maintenance, and control of cell lines

- (A) Preparation, maintenance, and control of master cell bank
- (B) Preparation, maintenance, and control of working cell bank
- (C) Rationale for methods of preparation of working cells, including maximum subculturing limit
- (D) Culture conditions and media composition for individual steps should be described. If biological ingredients or others of biological origin are used, safety data, such as certificates of analysis, should be submitted.
- (E) For master cell bank (A), working cell bank (B), and cell cultures in

(가) 마스터 바이러스주의 조제, 보존방법 및 그 관리방법

(나) 제조용 바이러스주의 조제, 보존방법 및 그 관리방법

(다) 최대 계대력 한도 설정을 포함한 제조용 바이러스주에 대한 제조조건 설정근거를 기재한다.

(라) 각 단계에서 바이러스주의 배양조건을 기재한다.

(마) (가), (나) 및 생산단계의 바이러스에 대하여 세균, 마이코플라스마 및 진균에 의한 오염이 없는 것을 확인한다.

(3) 종세포의 유래 및 특성

(가) 세포의 기원과 역사, 세포의 유래, 수집방법 및 계대력에 관한 정보를 기재한다.

(나) 세포의 특성. 예로 세포 형태학적 특성, 증식특성, 세포 유전학적 성질, 면역학적 표현형, 바이러스 유전체(genome)의 존재, 종양성 및 목적산물의 생산능 등을 기재한다.

(4) 종세포의 조제, 배양, 보존방법 및 관리방법

(가) 마스터세포은행(Master cell bank)의 조제, 보존방법 및 그 관리방법

(나) 제조용세포은행(Working cell bank)의 조제, 보존방법 및 그 관리방법

(다) 최대 계대력 한도 설정을 포함한 제조용 세포에 대한 제조조건 설정근거를 기재한다.

(라) 각 단계에서 세포의 배양조건 및 배지조성에 대하여 기재한다. 생물유래 또는 생물학적 원료 성분을 사용한 경우에는 시험성적서 등 안전성 관련 자료를 제출한다.

(마) (가), (나) 및 생산단계의 세포에 대하여 세균, 마이코플라스마 및 진균

production process, freedom from bacteria, mycoplasma, and fungi should be confirmed.

(F) For master cell bank (A), working cell bank (B), and cell cultures in production process, freedom from adventitious virus and endogenous virus in the animal from which the cell line is derived should be confirmed. However, if evidence data on clearance of such virus are available, this requirement may not apply. If cells are directly derived from animals, such as primary cells, freedom from endogenous virus in specific animal species should be demonstrated. In addition, if the primary cell in testing appeared to be infected with potential pathogenic viruses, the cells should not be used.

(G) For master cell bank (A), working cell bank (B), and cell cultures in production process, freedom from endogenous pathogens, such as retrovirus, should be confirmed by the infectivity assay, reverse transcriptase activity assay, or electron microscopic observation. Also, this test should apply to appropriately pre-treated cells.

(5) Production, isolation, and purification of target products

(A) Production processes should be described with use of a flow chart.

(B) Methods for culture, isolation, and purification of target products should be described and validation data should be provided.

(C) If pathogenic microorganisms are used in the manufacturing process, detoxification process should be described.

(D) If any special technology is used in the manufacturing process, validation data should be provided.

C. Manufacturing method of plasma-derived products

(1) Collection and control of raw materials

(A) Types of plasma-derived products manufactured from collected plasma should be described.

에 의한 오염이 없는 것을 확인한다.

(바) (가), (나) 및 생산단계의 세포에 대하여 그 세포 유래 동물종의 바이러스 및 외래성 바이러스가 없는 것을 확인한다. 다만 제거할 수 있는 방법 등의 근거자료가 있는 경우에는 제외한다. 초대배양세포와 같이 동물에서 배양세포를 제조하는 경우는 그 동물종에 있을 수 있는 바이러스가 없음을 확인한다. 또한 사람에게 병원성을 나타낼 가능성이 있는 바이러스가 존재하는 세포는 사용하지 아니한다.

(사) (가), (나) 및 생산단계에서 레트로바이러스 등의 내인성 병원체의 존재 유무를 감염성 시험법, 역전사효소 활성측정법 및 전자현미경 관찰법 등의 적절한 방법으로 확인하고 적당히 유발처리를 한 세포에 대해서도 같은 시험을 한다.

(5) 목적산물의 생산, 분리 및 정제

(가) 제조공정을 제조방법 흐름도로 설명한다.

(나) 제조과정 중 목적물의 배양, 분리 및 정제 등에 관한 방법을 기재하고 검증자료를 제출한다.

(다) 제조과정에서 원료로 병원성 미생물을 사용하여 제조할 경우 무독화 과정을 기재한다.

(라) 제조과정에서 특수기술을 이용하였을 경우 이에 관련된 검증자료를 제출한다.

다. 혈장분획제제의 제조방법

(1) 원료물질의 수집 및 관리방법에 관한 자료

(가) 수집된 혈장으로 생산되는 혈장분획제제 종류를 기재한다.

(B) Origin of plasma

- 1) Information on collection and control of plasma should be provided.
- 2) If special plasma is used, information on production of plasma, such as immunization method, should be provided.

(2) Production processes

(A) Production process flow chart: Production processes should be described with use of a flow chart.

(B) Information on starting materials

- 1) Specifications for source plasma, pooling method, storage, and other information on source plasma should be provided.
- 2) Specifications and quality controls of stabilizer and other excipients should be provided.
- 3) Specifications and quality controls of monoclonal antibody, special reagents, and others used in the manufacture should be provided.

(C) Production processes

1) Production and quality control

Production processes should be described in detail and information on quality controls performed at various processing steps should be provided.

2) Viral inactivation and/or clearance

At least one viral inactivation and/or clearance steps should be indicated in the production process flow and viral inactivation and/or clearance methods and parameters, such as temperature, pH, and time, should be described in detail.

3) Validation data relating to the above 1) and 2)

(나) 혈장의 기원

- 1) 혈장수집 및 관리방법에 대한 자료를 제출한다.
- 2) 특수혈장을 원료로 사용하는 경우 면역방법 등 혈장의 생산 경로를 기재한다.

(2) 제조공정

(가) 제조공정 흐름도 : 제조공정을 제조방법 흐름도로 설명한다.

(나) 제조용 출발물질에 관한 자료

- 1) 제조용 원료혈장의 규격, 풀링(pooling) 방법, 저장 등 제조용 원료혈장에 관한 자료를 제출한다.
- 2) 안정제, 부형제 등의 규격 및 품질관리에 관한 자료를 제출한다.
- 3) 단클론 항체, 특수 시약 등 제조에 사용되는 물질의 규격 및 품질관리에 관한 자료를 제출한다.

(다) 제조과정

1) 제조방법 및 품질관리

제조공정에 대하여 상세히 기술하고, 공정별 품질관리에 관한 자료를 제출한다.

2) 바이러스 불활화 및 제거방법

바이러스 불활화 및 제거방법은 각각 최소 1단계 이상의 공정을 포함하도록 제조공정 흐름도에 표시하고, 공정 온도, pH, 시간 등 불활화 및 제거방법 조건을 상세히 기술한다.

3) 상기 1), 2)에 관한 검증에 필요한 자료

Process validation data should include the scope, validation methods, results, and summary. Viral inactivation and/or clearance validation data should include the selection of virus, acceptance criteria, scale-down validation data, kinetic study data, and results.

4. Specifications and test methods

A. Specifications and test methods for drug substance

(1) Attached specifications for active ingredient should be prepared in accordance with Annex 11 and specifications for stabilizer, preservatives, and others should be prepared in accordance with Annex 10.

(2) Attached specifications for active ingredient should be prepared according to the following sequence.

(A) Definition: The origin, name, and appearance should be described.

(B) Production methods and testing criteria: Depending on the nature of the medicinal product, this part should be described as follows:

1) Source materials: Characteristics and controls, including establishment of test items, of strain used for production, culture cells, plasma, and media should be described.

2) Bulk (bulk powder or fraction)

2.1 Bulk (bulk powder): Information on cultivation, culture, inactivation, extraction, and purification as appropriate should be described.

2.2 Bulk fraction: Information on fractionation of source plasma as appropriate should be described.

3) Tests of bulk (bulk powder or fraction): Information on tests of bulk, such as pH, sterility, purity, inactivation, and detoxification as appropriate, should be provided.

제조공정 검증자료로는 제조공정 검증 범위, 방법, 결과, 요약 등이 포함된 자료를 제출한다. 바이러스 불활화 및 제거 검증자료로는 바이러스 선정 및 기준, scale down 검증자료, kinetic study 자료, 결과 등이 포함된 자료를 제출한다.

4. 기준 및 시험방법

가. 원료의약품 기준 및 시험방법 작성요령

(1) 원료의약품의 주성분에 해당하는 별첨 규격은 별표 11의 기재 형식에 따라 작성하며, 그 외 기타 안정제, 보존제 등은 별표 10에 따른다.

(2) 원료의약품 주성분 별첨규격의 기재는 다음에 따라 순서대로 기재한다.

(가) 정의 : 기원, 명칭 및 성상에 대하여 기재한다.

(나) 제조방법 및 시험기준 : 각 제제의 특성에 따라 아래와 같이 기재한다.

1) 재료 : 균주(생산균주), 배양세포, 혈장, 배지 등에 대한 특성 및 시험항목 설정 등 관리방법에 관한 내용을 각 제제 특성에 따라 기재한다.

2) 원액(원말 또는 원획분)

2.1 원액(원말) : 균의 배양 및 부유액, 불활화, 추출 및 정제 등 각 제제특성에 따라 기재한다.

2.2 원획분: 원혈장의 분획방법 등을 각 제제특성에 따라 기재한다.

3) 원액(원말 또는 원획분)에 대한 시험 : pH측정시험, 무균시험, 순도시험, 불활화시험, 무독화시험 등 각 제제특성에 따라 기재한다.

B. Specifications and test methods for drug product

(1) Specifications and test methods for drug product (including final bulk) should be prepared in accordance with Annex 13 and according to the following sequence.

(A) Definition: The name, appearance, and dosage form should be described.

(B) Production methods and testing criteria

1) Final bulk: Production methods, such as addition of preservatives, stabilizers, and adjuvants as appropriate, should be described.

1.1 Tests of final bulk: Information on tests of final bulk, such as sterility and preservative content as appropriate, should be provided.

2) Drug product: Information on tests of finished medicinal product, such as pH, preservative content, identification, sterility, freedom from abnormal toxicity, pyrogen or endotoxin, detoxification, purity, and potency as appropriate, should be provided.

(C) Others: Information on containers, reconstituting solution, labeling, and leaflet should be provided.

5. Information supporting the specifications and test methods

Information and data on justification of specifications and test methods, including test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and others, should be provided. Limits may be established on the basis of actual statistical values obtained from collecting samples from more than 3 lots and testing them more than 3 times.

6. Test results

A. Validation data on general and major test methods used in the manufacturing processes.

나. 완제의약품 기준 및 시험방법 작성요령

(1) 완제의약품(최종원액 포함)은 별표 13의 기재형식에 따라 작성하며 다음에 따라 순서대로 기재한다.

(가) 정의 : 명칭, 성상 및 제제에 대하여 기재한다.

(나) 제조방법 및 시험기준

1) 최종원액 : 보존제, 안정제, 흡착제 첨가 등의 제조방법을 각 제제특성에 따라 기재한다.

1.1. 최종원액에 대한 시험 : 무균시험, 보존제 함량시험 등 각 제제의 특성에 따라 기재한다.

2) 완제의약품 : pH측정시험, 보존제 함량시험, 확인시험, 무균시험, 이상독성부정시험, 발열성시험 또는 엔도톡신시험, 무독화시험, 순도시험, 역가시험 등 각 제제의 특성에 따라 기재한다.

(다) 기타 : 용기, 용제 첨부, 첨부문서 등 기재사항, 표시사항 등 기타 사항을 기재한다.

5. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

기준 및 시험방법의 설정 근거를 나타내기 위한 자료로서 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 밸리데이션, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료를 포함한다. 근거자료가 시험자료인 경우 3로트 이상의 검체에 대하여 1로트당 3회 이상 시험한 실측 통계치를 고려하여 기준을 설정할 수 있다.

6. 시험성적에 관한 자료

가. 제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션 자료

- B. Production and quality control summary and analytical test results of the bulk (bulk powder or fraction), final bulk, and drug product: Samples should be collected from more than 3 consecutive lots and tested more than 1 time by validated test methods.
7. Information on specifications, control methods, and establishment of reference standards
- A. Information on specifications, controls, and establishment of reference standards and their potency (unit) should be provided.
 - B. For reference standards (working standards) or substances for assay not listed in the KFDA's Specifications, information on establishment of specifications should be provided. If necessary, the relevant reference standards should be submitted.
8. Information on containers and packaging
- Information on selection of materials, protection from moisture and light, compatibility of construction materials of container and medicinal product, safety of construction materials, and performance should be provided.

Article 29 (Review Criteria for Recombinant DNA Products & Cell Culture-Derived Products)

Review criteria for recombinant DNA products and cell culture-derived products are as follows:

- 1. Structural determination & constituents
 - A. Structure and composition
 - (1) Amino acid composition
 - (2) Terminal amino acids
 - (3) Location of disulfide bond, if any

나. 제조사의 원액(원말 또는 원획분), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 연속 3로트 이상, 1로트당 1회 이상 제조 및 품질관리요약서 및 자사시험 성적서

7. 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

가. 표준품의 역가(단위) 설정근거 및 규격, 관리 등에 관한 자료를 첨부한다.

나. 식약청 규격기준에 수재되지 아니한 표준품(상용 표준품) 또는 정량용 원료는 규격설정 등에 관한 자료를 제출하며 필요시 해당 표준품을 제출한다.

8. 용기 및 포장에 관한 자료

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성, 직접용기 구성 재료의 안전성, 성능을 기재한다.

제29조(제조합의약품 및 세포배양의약품의 심사기준)

제조합의약품 및 세포배양의약품의 심사기준은 다음 각 호와 같다.

1. 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

가. 구조·구성

(1) 아미노산 조성

(2) 말단아미노산

(3) 디설피드 결합이 있는 경우에는 그 위치

(4) Peptide analysis

(5) Amino acid sequence (for macromolecules, terminal amino acid sequence as possible)

2. Physical, chemical, and biological characteristics

A. Physical and chemical characteristics

(1) Spectroscopic characteristics (e.g., UV absorption spectrum)

(2) Electrophoretic characteristics (e.g., PAGE)

(3) Isoelectric point (e.g., sucrose density gradient, isoelectric focusing, gel isoelectric focusing)

(4) Molecular weight (e.g., SDS-PAGE, gel filtration chromatography, ultracentrifugation)

(5) Liquid chromatographic pattern

(6) Superstructure (e.g., optical rotatory dispersion, dichroism)

B. Immunological characteristics: immunochemical analysis, immunoelectrophoresis, etc.

C. Biological characteristics

(1) Biological activity, contents, purity (specific activity), etc.

(2) For enzymes, enzyme chemical characteristics

D. Information on the following items to show that it is identical to natural substance

(1) Amino acid composition

(2) N-terminal amino acids and C-terminal amino acids

(3) Location of disulfide bond, if any

(4) Peptide mapping

(4) 펩티드 분석

(5) 아미노산 서열(고분자의 경우에는 가능한 범위에서 말단아미노산 서열)

2. 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

가. 물리화학적 성질

(1) 분광학적 성질(자외부흡수스펙트럼 등)

(2) 전기영동적 성질(폴리아크릴아미드겔 전기영동 등)

(3) 등전점(설탕밀도구배 등전점전기영동 및 겔등전점전기영동 등)

(4) 분자량(SDS-겔전기영동, 겔여과크로마토그래프법 및 초원심분리법 등)

(5) 액체크로마토그래프법 패턴

(6) 고차구조(선광분산, 원이색성 등)

나. 면역화학적 성질 : 면역화학적분석 및 면역전기영동 등

다. 생물학적 성질

(1) 생물학적 활성, 함량 및 순도(비활성 등) 등

(2) 효소의 경우에는 효소화학적 성질

라. 천연물과의 동질성을 확보할 수 있는 다음 각 사항에 관한 자료

(1) 구성아미노산 조성

(2) N-말단 아미노산과 C-말단 아미노산

(3) 디설피드 결합이 존재할 경우 그 위치

(4) 펩티드 분석도

(5) Sugar contents, if any

3. Manufacturing method

A. Manufacturing method of recombinant DNA product

(1) Structural gene of target peptide or protein

(A) Method for cloning of the structural gene should be described.

(B) Base sequence should be described.

(C) Function of cloned gene and stability of base sequence should be confirmed.

(D) If the structural gene is derived from tumor tissue, it should be confirmed that it is equivalent to the gene from normal tissue.

(2) Characteristics of host-vector system should be described.

(3) Culture

(A) Stability of recombinant organism (e.g., maintenance of recombinant organism, stability in subculturing) should be described. Stability during large-scale culture should also be considered.

(B) Information and data on method for isolation of recombinant organism should be provided.

(C) Information on media composition should be described.

(4) Purification

(A) Purification process should be described with use of a flow chart.

(B) Method for separation of target peptide from other proteins or polysaccharides derived from the microorganism should be described together with validation data.

(5) 당이 존재할 경우 당의 함량

3. 제조방법에 관한 자료

가. 재조합의약품의 제조방법

(1) 목적인 펩티드 또는 단백질의 구조유전자

(가) 해당 구조유전자를 클로닝하는 방법을 기재한다.

(나) 전체 염기서열을 기재한다.

(다) 클론화 유전자의 기능 및 염기서열의 안정성을 확인한다.

(라) 해당 구조유전자가 종양조직 유래일 경우에는 정상조직의 유전자와 동등함을 확인한다.

(2) 숙주·백터계의 여러 가지 성질을 기재한다.

(3) 배양

(가) 재조합체의 안정성(예를 들면 재조합체의 보존, 계대시의 안정성 등)을 기재하며 대량배양의 경우도 고려한다.

(나) 재조합체의 동정방법과 그에 대한 자료를 제출한다.

(다) 배지의 조성에 대하여 기재한다.

(4) 정제

(가) 정제공정은 제조방법의 흐름도의 일부로 설명한다.

(나) 목적펩티드 등과 미생물에서 유래하는 이종단백질 또는 다당류 등과의 분리방법과 검증자료를 기재한다.

- (C) If surplus peptides at N-terminal are chemically separated, such as degradation by cyanogen bromide (BrCN), for the purpose of stabilizing protein that may be easily degraded in cell, information on reagents used and removal of separated peptides, and validation data should be provided.
- (D) If target product is separated from precursor macromolecular proteins, such as proinsulin, information on enzymes used and removal of separated peptides, and validation data should be provided.
- (E) If any special technology is used in the purification process, validation data and other relevant data should be provided.

B. Manufacturing method of cell culture-derived products

(1) Origin and characteristics of cell lines

- (A) Origin and history of cell lines. Information on origin, collection, and subculture history of cell lines should be described.
- (B) Characteristics of cell line. For example, information on morphological characteristics, growth, cytogenetic characteristics, immunological phenotype, the presence of viral genome, tumorigenicity, and/or production of target product may be provided.

(2) Preparation, culture, maintenance, and control of cell lines

- (A) Preparation, maintenance, and control of master cell bank
- (B) Preparation, maintenance, and control of working cell bank
- (C) For overgrown cells beyond the established parameters, stability should be discussed on the basis of characteristics as described in the above (1)-(B).
- (D) Culture conditions and media composition for individual steps should be described. If biological ingredients or others of biological origin are used, safety data, such as certificates of analysis, should be submitted.

- (다) 세포 중에서 분해되기 쉬운 단백질의 안정화를 목적으로 N-말단에 부가된 여분의 펩티드 등을 브롬시안 분해 등 화학적으로 분리하는 경우에는 그들 시약 및 분리된 펩티드 등을 제거하는 방법과 검증자료를 기재한다.
- (라) 프로인슐린(Proinsulin) 등 전구체로서의 고분자 단백질 등에서 목적 생성물을 분리하는 경우에는 분리에 사용한 효소 및 분리된 펩티드 등을 제거하는 방법과 검증자료를 기재한다.
- (마) 정제과정에서 특수한 기술을 이용하였을 경우 검증을 포함한 관련된 자료를 기재한다.

나. 세포배양의약품의 제조방법

(1) 종세포주의 유래 및 특성

- (가) 세포의 기원과 내력 : 세포의 유래, 수집방법 및 계대력 등에 관한 정보를 기재한다.
- (나) 세포의 특성 : 예로 형태학적 특성, 증식특성, 세포유전학적 성질, 면역학적 표현형, 바이러스 유전체의 존재, 종양성 및 목적산물의 생산능 등 세포의 성질을 기재한다.

(2) 세포의 조제, 배양, 보존방법 및 그 관리방법

- (가) 마스터 세포은행의 조제, 보존방법 및 그 관리방법에 관한 자료
- (나) 제조용 세포은행의 조제, 보존방법 및 그 관리방법에 관한 자료
- (다) 의약품 제조조건을 초과하여 증식한 세포에 대해서 (1), (나)세포의 특성에 기재한 특성을 지표로 하여 안정성을 기재한다.
- (라) 각 단계의 세포의 배양조건 및 배지조성에 대하여 기재한다. 생물유래 또는 생물학적 원료 성분을 사용한 경우에는 시험성적서 등 안전성 관련 자료를 제출한다.

- (E) For master cell bank (A), working cell bank (B), and cell cultures in production process, freedom from bacteria, mycoplasma, and fungi should be confirmed.
- (F) For master cell bank (A), working cell bank (B), and cell cultures in production process, freedom from adventitious virus and endogenous virus in the animal from which the cell line is derived should be confirmed. However, if evidence data on clearance of such virus are available, this requirement may not apply. If cells are directly derived from animals, such as primary cells, freedom from endogenous virus in specific animal species should be demonstrated. In addition, if the primary cell in testing appeared to be infected with potential pathogenic viruses, the cells should not be used.
- (G) For master cell bank (A), working cell bank (B), and cell cultures in production process, freedom from endogenous pathogens, such as retrovirus, should be confirmed by the infectivity assay, reverse transcriptase activity assay, or electron microscopic observation. Also, this test should apply to appropriately pre-treated cells.

(3) Isolation and purification of target products

- (A) Production processes should be described with use of a flow chart.
- (B) Methods for separation of target products from impurities (e.g., proteins, DNA) and their efficiency, and validation data should be provided.
- (C) If virus is used in the manufacturing or if cell line may be contaminated with endogenous virus, methods for viral inactivation or clearance, their efficiency, and validation data should be provided.
- (D) Target products should be tested for freedom from retrovirus by hybridization method. For human antibodies, freedom from EB virus DNA should be confirmed. In addition, if animal is used for cell growth, freedom from virus of the animal origin should be confirmed.

(마) (가), (나) 및 생산단계의 세포에 대하여 세균, 진균 및 마이코플라스마의 오염이 없는 것을 확인한다.

(바) (가), (나) 및 생산단계의 세포에 대하여 그 세포유래동물종의 바이러스 및 외래성 바이러스가 없는 것을 확인한다. 다만, 제거할 수 있는 방법 등의 근거자료가 있는 경우에는 제외한다. 초대배양 세포와 같이 동물에서 배양세포를 조제하는 경우는 그 동물 종에 있을 수 있는 바이러스가 없음을 확인하며 사람에게 병원성을 나타낼 가능성이 있는 바이러스가 존재하는 세포는 사용하지 않는다.

(사) (가), (나) 및 생산단계에서 레트로바이러스 등의 내인성 병원체의 존재 유무를 감염성시험법, 역전사효소활성측정법 및 전자현미경관찰법 등의 적절한 방법으로 확인하고 또한, 적당히 유발처리를 한 세포에 대해서도 유사한 시험을 한다.

(3) 목적산물의 분리 및 정제

(가) 정제공정을 제조방법 흐름도의 일부로 설명한다.

(나) 목적물과 불순물(예 : 불순단백질, DNA 등)과의 분리방법, 그 효율과 검증자료를 기재한다.

(다) 제조방법에 바이러스를 이용하는 경우 및 종세포주에 내인성 바이러스 혼입의 가능성이 있는 경우에는 그 바이러스의 불활화 또는 제거방법, 그 효율과 검증자료를 기재한다.

(라) 목적산물에 대해 필요에 따라 하이브리다이제이션법에 의해 레트로바이러스가 없는 것을 확인하고, 사람 항체의 경우는 EB바이러스 DNA가 없는 것을 확인하며, 또 제조를 위한 세포의 증식에 동물을 이용하는 경우에는 목적산물 중에 동물유래 바이러스가 없는 것을 확인한다.

- (E) If any special technology is used in the manufacturing process, validation data and other information should be provided.

4. Specifications and test methods

A. Specifications and test methods for drug substance

- (1) Test items should be established on the basis of the below (2). For this drug substance (bulk or final bulk), supportive data (including certificates of analysis) should be submitted. If a drug substance is the finished product, these data should be used for specifications for the drug substance.
- (2) Test items should be listed in the following sequence.
 - (A) Definition: The name (Korean and English), origin, and content
 - (B) Molecular formula and molecular weight (except the glycosylated portion)
 - (C) Structural formula: primary structure of protein showing disulfide bond and others
 - (D) Appearance
 - (E) pH
 - (F) Sterility or microbial limit
 - (G) Pyrogen or endotoxin
 - (H) Identification: physicochemical tests (electrophoresis, isoelectric focusing, western blot, capillary electrophoresis, instrumental analysis, etc.), biological tests, immunological tests, and others to determine the molecular structural characteristics
 - (I) Purity: Process-related impurities (such as host DNA, host peptides, vector DNA, antibiotics, heavy metals, and monoclonal antibody used for purification), product-related impurities (such as oxidized, degraded, modified, or conjugated peptides), and specific activity, as appropriate,

(마) 정제과정에서 특수한 기술을 이용하였을 경우 검증을 포함한 관련된 자료를 기재한다.

4. 기준 및 시험방법

가. 원료의약품 기준 및 시험방법 작성 요령

(1) 시험항목은 (2)에 근거하여 설정한다. 이들 원료의약품(원액 또는 최종원액)에 관하여도 명확한 근거자료(시험성적서 포함)를 제출하고, 원료의약품을 최종제품으로 할 경우에는 이들 자료를 원료의약품의 기준으로 한다.

(2) 시험항목은 다음에 따라 순서대로 기재한다.

(가) 정의 : 한글명, 영명, 기원 및 성분의 함량

(나) 분자식 및 분자량(당화(Glycosylation)된 부분은 제외)

(다) 구조식 : 디설피드결합 등을 표현하는 단백질의 일차구조

(라) 성상

(마) pH

(바) 무균시험 또는 미생물한도시험

(사) 발열성물질시험 또는 엔도톡신시험

(아) 확인 : 분자구조적인 특징을 확인할 수 있도록 물리화학적 시험(전기영동, 등전집속, 웨스턴 블롯, 모세관 전기영동, 기기분석 등), 생물학적 시험, 면역학적 시험 등을 설정한다.

(자) 순도 : 숙주유래DNA, 숙주유래펩티드, 벡터유래DNA, 항생제, 중금속, 정제용 단클론항체 등 제조공정관련 불순물, 이상펩티드(산화형, 분해물, 변형체, 집합체 등) 등 제제관련 불순물과 비활성을 전기영동, 등전집속, 모세관 전기영동, 크로마토그래프법, 면역학적 측정법 등을 이용하여 제품의 특성에 따라 설정한다.

should be tested by electrophoresis, isoelectric focusing, capillary electrophoresis, chromatography, or immunological methods.

(J) Potency: In principle, test method capable of determining the biological activity should be used.

(K) Contents: Protein content and others, as appropriate, should be established.

B. Specifications and test methods for drug product

The following items should be included in the specifications and test methods for recombinant DNA products and cell culture-derived products (in the following sequence).

- (1) Name
- (2) Appearance: color, shape, and dosage form
- (3) pH
- (4) Sterility or microbial limit
- (5) Foreign insoluble matter
- (6) Insoluble particulate matter
- (7) Pyrogen or endotoxin
- (8) Freedom from abnormal toxicity: depending on the nature of the medicinal product
- (9) Loss on drying or moisture content
- (10) Identification: physicochemical tests (electrophoresis, isoelectric focusing, western blot, capillary electrophoresis, instrumental analysis, etc.), biological tests, immunological tests, and others to determine the molecular structural characteristics
- (11) Purity: Process-related impurities and product-related impurities, such as abnormal peptides, degradation products, host DNA, vector DNA, and host

(차) 역가 : 원칙적으로 생물활성을 확인할 수 있는 방법에 의한다.

(카) 함량 : 단백질함량 등을 제품의 특성에 따라 설정한다.

나. 완제의약품 기준 및 시험방법 작성요령

재조합의약품 및 세포배양의약품 제제의 기준 및 시험방법에는 다음 각 항목을 설정하며 기준의 항목과 시험방법의 항목과 순서는 동일하여야 한다.

(1) 명칭

(2) 성상 : 색, 형상 및 제형에 대하여 순서대로 기재한다.

(3) pH

(4) 무균시험 또는 미생물한도시험

(5) 불용성이물시험

(6) 불용성미립자시험

(7) 발열성물질시험 또는 엔도톡신시험

(8) 이상독성부정시험 : 제품의 특성에 따라 설정한다.

(9) 건조감량 또는 함습도

(10) 확인시험 : 분자구조적인 특징을 알 수 있도록 물리화학적(전기영동, 등전집속, 웨스턴 블롯, 모세관 전기영동, 기기분석 등), 생물학적 시험, 면역학적 시험 등을 설정한다.

(11) 순도시험 : 이상펩티드, 분해산물, 숙주유래DNA, 벡터유래DNA, 숙주유래펩티드 등을 전기영동, 등전집속, 모세관 전기영동, 크로마토그래프법, 면역학적 측정법 등을 이용하여 그 제품의 특성에 따라 공정관련불순물, 제제관련불순물 등에 대하여 설정한다.

peptides tested by electrophoresis, isoelectric focusing, capillary electrophoresis, chromatography, or immunological methods.

(12) Potency: Physical, chemical, immunological, or biological test methods should be established. If physical, chemical, or immunological tests are used, their correlation with biological activity should be confirmed.

(13) Contents: Protein content and others, as appropriate, should be established.

5. Information supporting the specifications and test methods

A. Information and data on justification of specifications and test methods for drug substances, including test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and other, should be provided.

(1) Information on identification tests: Identifications may vary depending on the nature of drug substance and will be determined on the basis of its molecular structure and characteristics. For identification, more than one test (physical, chemical, biological, or immunochemical) should be performed. Identification tests are qualitative ones.

(2) Information on purity tests: It is difficult to determine absolute purity of recombinant DNA products and cell culture-derived products. In addition, the purity test result may vary depending on the test methods. Accordingly, the purity of drug substance should be determined by combining several test methods. When selecting and optimizing test methods, considerations should be given to separation of desired substance from impurities. Impurities include process-related ones and product-related ones.

(A) Process-related impurities in drug substance include the culture media, host protein, host DNA, monoclonal antibodies or chromatography media used for purification, solvents, and buffer components. Well-controlled production process should be employed to minimize such impurities.

(B) Product-related impurities in drug substance include molecular variants that are generated in the course of manufacture or storage and have properties

(12) 역가 : 물리·화학적, 면역학적 또는 생물학적 시험방법을 설정한다. 물리·화학적 시험 및 면역학적 시험에 의해 설정한 경우에는 생물학적 활성과의 상관관계를 확인한다.

(13) 함량 : 단백질함량 등을 제품의 특성에 따라 설정한다.

5. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

가. 원료의약품의 기준 및 시험방법의 설정근거를 나타내기 위한 자료로서 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료를 포함한다.

(1) 확인시험에 관한 자료 : 확인시험은 원료의약품에 따라 다르며 원료의 분자 구조나 다른 특성에 따라 결정된다. 확인을 위해서는 하나 이상의 시험(물리화학적, 생물학적 또는 면역화학적)을 수행해야 한다. 확인시험은 본질적으로 정성적인 시험이 될 수 있다.

(2) 순도시험에 관한 자료 : 재조합의약품 및 세포배양의약품의 절대 순도를 결정하기는 어려우며, 시험방법에 따라 그 결과가 달라진다. 결과적으로, 원료의약품의 순도는 항상 여러 시험방법을 조합하여 측정한다. 시험방법의 선택과 이의 최적화(optimization)는 제제관련 물질과 불순물로부터 원하는 제제를 분리시키는 데에 초점을 맞추어야 한다. 불순물은 공정관련 불순물과 제제관련 불순물로 구분한다.

(가) 원료의약품에서 공정관련 불순물이란 세포 배양액, 숙주 유래 단백질, 숙주유래DNA, 정제에 사용된 단클론 항체 또는 칼럼 여과물질(chromatography media), 용매와 완충액 성분 등이 포함된다. 잘 관리된 제조 공정을 사용하여 이러한 불순물을 최소화 시키도록 한다.

(나) 원료의약품에서 제제관련 불순물이란 제조 과정이나 저장 기간 중 생

different from those of desired product.

- (C) When selecting and optimizing test methods for determination of such impurities, considerations should be given to separation of desired substance and product-related substances from impurities. Acceptance criteria for individual or total impurities should be established. Sometimes, acceptance criteria for certain impurities may not be required.
- (3) Information on potency tests: For recombinant DNA products and cell culture derived products, appropriate and validated potency test methods should be included. If appropriate potency tests are established for drug products, alternative quantitative methods (physicochemical, biological) may be used for drug substance. Specific activity measurement may be used.
- (4) Information on contents: For drug substance, test for protein content or other appropriate tests are generally used. If the manufacture of drug product is based on potency, the content test may not be required.
- B. Information and data on justification of specifications and test methods for drug products, including test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and other, should be provided. In addition, if indicated by the nature of the medicinal product, a separate section for product design may be included to describe the reason for selection of the dosage form, and raw materials and their quantities.
- (1) Information on identification tests: Identifications may vary depending on the nature of medicinal product and will be determined on the basis of its molecular structure and characteristics. Identification tests are qualitative ones. In most cases, one identification test is appropriate. However, more than one test (physicochemical, biological, or immunochemical) may be needed for identification purpose.
- (2) Information on purity tests: Impurities may be generated or their levels may be increased in the course of manufacture or storage. Such impurities may be similar to those found in drug substance or new impurities may be generated in the course of manufacture or storage. If it can be demonstrated

성된, 원하는 제제와는 다른 성질을 지니는 분자 변형체이다.

(다) 이러한 불순물에 대한 분석 방법의 선택과 이의 최적화는 원하는 제제와 제제관련물질을 불순물로부터 분리하는데 초점을 맞추어야 한다. 불순물에 대한 개별적 또는 종합적인 허용 기준을 세운다. 경우에 따라서는 특정 불순물에 대한 허용 기준이 필요하지 않을 수도 있다.

(3) 역가시험에 관한 자료 : 적절하고, 검증된 역가시험이 재조합의약품 및 세포배양의약품의 원료의약품에 대한 규격의 일부가 되어야 한다. 완제의약품에 대하여 적절한 역가 분석법을 사용했다면 대체 방법(물리화학적, 생물학적)을 통해 원료의약품 단계에서의 정량적 측정을 충분히 할 수 있다. 경우에 따라 비활성 측정도 가능하다.

(4) 함량시험에 관한 자료 : 원료의약품의 함량은 일반적으로 단백질 함량 등의 적절한 분석법을 이용하여 결정한다. 완제의약품의 제조가 역가에 근거를 두었을 때 함량결정은 불필요할 수 있다.

나. 완제의약품의 기준 및 시험방법의 설정근거를 나타내기 위한 자료로서 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료를 포함한다. 또한 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제 설계항을 설정하여 제형 선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료를 제출한다.

(1) 확인시험에 관한 자료 : 확인시험은 제제에 따라 다르며 분자구조나 다른 특성에 따라 결정된다. 확인시험은 본질적으로 정성적인 시험이다. 대부분의 경우에, 단일 시험이 적당하다고 알려져 있지만, 어떤 제제의 확인을 위해서는 하나 이상의 시험(물리화학적, 생물학적 또는 면역화학적)이 필요하다.

(2) 순도시험에 관한 자료 : 완제의약품의 제조 또는 저장 과정 중에 불순물이 생성되거나, 증가될 수 있다. 이러한 불순물은 원료의약품과 동일하거나 자체 공정관련 또는 제제화 또는 저장과정에서 특이하게 생기는 분해

that such impurities are quantitatively or qualitatively (relative quantity or concentration) similar to those found in drug substance, separate tests may not be required. However, if new impurities are introduced or generated in the course of manufacture or storage, their levels should be determined and acceptance criteria should be established. In order to investigate if any changes to drug substance occur during the manufacture or storage of drug substance, acceptance criteria and analytical methods should be developed and justified on the basis of prior production experience. When selecting and optimizing test methods, considerations should be given to separation of desired substance and product-related substances from degradation products, impurities, or excipients.

- (A) Justification of established limits should be provided on the basis of stability data (stress and long-term stability data) and safety.
 - (B) Tabulated summary of lot numbers, production scale, dates of manufacture, manufacturing site, production process, purposes of lots, test data on related substances, including substances of unknown chemical structure, and test methods should be provided. In this case, analytical data obtained from testing all lots used in stability studies, safety studies, and clinical studies, and lots representing actual production processes should be provided.
 - (C) If significant differences in types or levels of related substances exist between actual production lots and other lots, discussion on such differences should be provided.
 - (D) For limit tests, validation data on specificity (including the recovery rate when the analyte level is around the limit value) and detection limit should be provided. For quantitative test methods, data on specificity showing that they are able to accurately measure the quantity should be provided. For test methods that relatively measure the related substances, data on comparison of related substances and other substances used as standards should be submitted.
- (3) Information on potency tests: Appropriate potency tests suitable for the drug

물일 수 있다. 만약 불순물이 정량적이나 정성적으로(즉, 상대적인 양 또는 농도) 원료의약품속의 불순물과 동일하다면, 시험을 수행할 필요가 없으나 제제의 생산이나 저장 기간 중에 불순물이 유입되거나 생긴다면, 이러한 불순물의 수준을 결정하고, 허용기준을 설정해야 한다. 원료의약품의 제조와 저장 과정 중에 원료의약품에 변화가 있었는지를 측정해 보기 위하여, 제제에 대한 사전 경험에 기초하여 허용 기준과 분석 시험을 개발하고 타당성을 입증해야 한다. 분석 방법의 선택과 최적화는 분해물을 포함하는 불순물로부터 또 부형제로부터 원하는 제제와 제품 관련 물질을 분리하는데 초점을 맞추도록 한다.

- (가) 설정한 한도치는 실측치 및 안정성시험 중 가혹시험과 장기보존시험의 결과와 안전성을 고려하여 타당성 있는 근거를 제시한다.
 - (나) 안정성, 안전성 및 임상시험에 사용한 모든 로트 및 실 생산 공정을 반영하는 로트에 대하여 화학구조 미지의 물질을 포함한 유연물질의 양 및 분석법을 로트번호, 제조규모, 제조년월일, 제조장소, 제조공정, 로트의 용도, 일람표 등의 형식으로 기재하여 제출한다.
 - (다) 실생산 로트와 기타 로트 사이에 유연물질의 종류 또는 양에 현저한 차이가 있는 경우에는 이에 대한 검토결과를 기재하여 제출한다.
 - (라) 시험방법에서 한도시험은 특이성(한도치 부근의 존재량에서의 회수율을 포함한다)과 검출한도에 관한 검증자료를 제출한다. 정량적인 시험 방법은 그 양을 정확하게 측정할 수 있는 특이성에 대한 자료를 제출하며 상대적으로 유연물질을 측정하는 시험방법은 표준품으로 사용한 물질과 유연물질과의 검출감도를 비교한 자료를 제출한다.
- (3) 역가시험에 관한 자료 : 완제의약품에 대하여 적절한 역가시험을 설정하여야 한다. 원료의약품의 적절한 역가시험이 설정되었다면, 완제의약품에 대하여는 대체 방법(물리화학적, 생물학적)으로서 정량적 측정으로도 충분할 수 있다. 그러나 이러한 선택에 대한 근거자료를 제출하여야 한다.

product should be established. If appropriate potency tests are established for drug substances, alternative quantitative methods (physicochemical, biological) may be used for drug products. Information supporting such selection should be provided.

- (4) Information on contents tests: Appropriate test methods should be used to determine the content of drug substance in drug product that is generally based on protein content. If the manufacture of medicinal product is based on potency, the content test may not be required.

C. General test methods used in the manufacturing processes

- D. Analytical test results of the bulk (bulk powder), final bulk, and drug product: Samples should be collected from more than 3 lots and tested more than 1 time by validated test methods.

6. Test results

- A. Validation data on general and major test methods used in the manufacturing processes.
- B. Analytical test results of the bulk (bulk powder), final bulk, and drug product: Samples should be collected from more than 3 consecutive lots and tested more than 1 time by validated test methods.

7. Information on specifications, control methods, and establishment of reference standards

- A. Information on specifications, controls, and establishment of reference standards and their potency (unit) should be provided.
- B. For reference standards (working standards) not listed in the KFDA's Specifications, information on establishment of specifications should be provided. If necessary, the relevant reference standards should be submitted.

8. Information on containers and packaging

Information on choice of materials, protection from moisture and light, compatibility of construction materials of container and medicinal product, safety of construction materials, and performance should be provided.

(4) 함량시험에 관한 자료 : 일반적으로 단백질 함량에 근거하는 제제 중의 원료의약품의 함량은 적절한 분석법을 이용하여 결정한다. 완제의약품의 제조가 역가에 근거를 두었을 때 함량결정은 불필요할 수 있다.

다. 제조공정 전 단계에 걸쳐 일반적인 시험방법 자료

라. 제조사의 원액(원말), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 3 로트 이상, 1로트당 1회 이상 자가시험성적서

6. 시험성적에 관한 자료

가. 제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸 리데이션 자료

나. 제조사의 원액(원말), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 연속 3로트 이상 자사시험 성적서

7. 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

가. 표준품의 역가(단위) 설정근거 및 규격, 관리 등에 관한 자료를 첨부한다.

나. 식약청 규격기준에 수재되지 아니한 표준품(상용표준품)은 규격설정 등에 관한 자료를 제출하며 필요시 해당 표준품을 제출한다.

8. 용기 및 포장에 관한 자료

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합 성, 직접용기 구성 재료의 안전성, 성능을 기재한다.

Article 30 (Review Criteria for Cell Therapy Products)

Review criteria for cell therapy products are as follows:

1. Structural determination & constituents
 - A. Structure and composition of major components (such as scaffold) other than cells
 - B. If specific materials biosynthesized by cells are used to realize therapeutic effects, information on their structures
2. Physical and chemical characteristics
 - A. Physical, chemical, and biological characteristics
 - (1) Biological characteristics of cells
 - (2) Non-cell components: physicochemical and biological characteristics, compatibility with cells
3. Manufacturing method
 - A. Cell collection: Detailed information on cell collection should be provided as follows:
 - (1) Types of cells: origin, source, and identification of cells
 - (2) Criteria for selection of cell donors: donor characteristics, criteria for exclusion from donors, and clinical history data on donors, including serological and diagnostic data
 - (3) Tissue typing: histocompatibility antigens, tissue typing process, and acceptance criteria
 - (4) Cell collection process: collection method, collection amount, materials used, and others
 - B. Cell culture: Detailed information on cell culture should be provided as follows:

제30조(세포치료제 심사기준)

세포치료제의 심사기준은 다음 각 호와 같다.

1. 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

가. 세포외의 주요 구성성분(지지체 등)의 조성 및 구조에 관한 자료

나. 세포가 생합성하는 특정물질을 이용하여 치료효과가 나타날 경우 관련 구조에 관한 자료

2. 물리화학적 성질에 관한 자료

가. 물리화학적 또는 생물학적 성질에 관한 자료

(1) 해당 세포의 생물학적 특성

(2) 세포가 아닌 경우 : 물리화학적·생물학적 특성, 세포와의 배합 적합성

3. 제조방법에 관한 자료

가. 세포채취 : 세포채취에 대한 세부사항에 대해 아래와 같은 자료를 제출한다.

(1) 세포의 종류 : 세포의 기원, 출처, 확인

(2) 세포공여자의 선택 기준 : 공여자와 관련되는 특성, 공여자 제외기준, 공여자의 혈청학적, 진단학적 자료를 포함하여 임상력 등에 관한 자료

(3) 조직 타이핑 : 공여자와 수여자간의 조직 적합성 항원, 조직 타이핑 과정 및 적합기준

(4) 세포채취 과정 : 채취방법, 채취량, 사용한 재료 등

나. 세포배양: 세포배양에 대한 세부사항에 대해 아래와 같은 자료를 제출한다.

- (1) Quality control: cell culture method and quality control activities during cell culture
 - (2) Cell culture media: preparation method, composition, and their properties
 - (3) Test for freedom from adventitious microorganisms during cell culture: bacteria, fungi, mycoplasma, and adventitious virus
 - (4) Cell identification: acceptable range of cell composition based on quantitative investigation of cellular markers or functions during cell culture
 - (5) Stability of cell culture: analysis of major characteristics of cell culture and other data that may demonstrate the cell culture stability over times or at specified intervals
- C. Establishment of cell banks: Information on manufacturing process and characteristics of cell bank system should be provided as follows:
- (1) Information on origin and history of the cell
 - (2) Cell bank system; preparation of cell bank, freezing and thawing of cells, freezing stabilizer, the number of vials to be stored as one lot, storage conditions
 - (3) Characteristics of cell: genotypes and/or phenotypes, identification, purity
 - (4) Test for freedom from adventitious microorganisms: bacteria, fungi, mycoplasma, adventitious virus, and other contaminated organisms
 - (5) Information on expiry period of cell banks
 - (6) Test of thawed cells: identification of cells after thawing and/or propagation, tests of cellular functions, recovery of surviving cells, sterility
 - (7) Working cell bank to be used in production: identification of cells, freedom from adventitious microorganisms
 - (8) EPC (End-of-Production Cell): identification of cells, freedom from adventitious microorganisms

- (1) 품질관리 과정 : 세포배양 방법, 세포배양과정에서의 품질관리 과정
- (2) 세포배양배지 : 제조방법, 구성성분 및 그 특성에 관한 자료
- (3) 세포배양에서 외래성 미생물부정시험 : 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스 검사
- (4) 세포의 확인 : 세포배양과정에 따라, 세포의 표지물질 또는 기능을 정량적으로 조사한 세포 조성의 적합범위와 관련된 자료
- (5) 세포배양 안정성: 배양세포에 대한 주요특성 분석 등, 배양기간 중 시간 또는 주기에 따른 안정성을 입증할 수 있는 자료

다. 세포은행 과정 : 세포은행 시스템의 제조 및 특성에 대하여 다음 자료를 제출한다.

- (1) 세포의 기원 및 내력에 관한 자료
- (2) 세포은행 과정 : 세포은행 제조과정, 세포의 동결 및 해동 과정, 동결안정 화제, 단일 로트로 저장된 바이알 수, 저장조건 등
- (3) 세포의 특성 :유전자형 및/또는 표현형, 확인, 순도
- (4) 외래성 미생물부정시험 : 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스 등 오염생물체가 없다는 것을 증명
- (5) 세포은행의 동결 유효기간에 대한 자료
- (6) 해동세포에 대한 시험 : 해동 및/또는 증폭 후 세포의 확인, 세포의 기능 시험, 생존세포 회수율, 무균시험
- (7) 제조용 세포은행 : 세포의 확인, 외래성 미생물 부정시험 등
- (8) 생산종결세포(EPC) : 세포의 확인, 외래성 미생물 부정시험 등

D. Information on materials used in the course of manufacture

- (1) Information on specifications: data on identity, purity, potency and others of constituents, including source and lot numbers. For animal-derived materials, certificates of freedom from adventitious microorganisms and others proving their safety.
- (2) Information on residuals: range of residuals level, method for removal of residuals, and data showing the removal efficiency.

E. Production process flow: processing steps, time taken to complete production processes, and quality controls from collection to finished medicinal product.

4. Specifications and test methods

Specifications and test methods should be described according to the following sequence. Specifications and test methods should have the same items and sequence.

A. Name

B. Appearance

C. Sterility

D. Freedom from mycoplasma

E. Endotoxin

F. Freedom from adventitious virus: Testing frequency should be established with consideration of the nature of the medicinal product.

G. Total cell count

H. Cell survival rate

I. Identity

J. Purity: process-related impurities or mix-up cells other than active ingredient

라. 제조과정 중 사용되는 물질에 대한 자료

(1) 물질의 규격에 관한 자료: 출처 및 로트번호를 포함한 구성성분의 확인, 순도, 역가 등에 대한 자료 및 동물유래물질은 외래성 미생물이 없다는 증명을 포함한 안전성을 입증할 수 있는 자료 등

(2) 잔류물에 관한 자료: 잔류물질의 농도범위, 잔류물의 제거방법과 제거효과를 보여주는 시험 등

마. 제조공정도 : 채취부터 최종 제품화 단계까지의 제조 공정명, 소요시간, 품질관리항목 등

4. 기준 및 시험방법

기준 및 시험방법은 다음 각 항에 따라 순서대로 기재한다. 기준의 항목과 시험방법의 항목과 순서는 동일하다.

가. 명칭

나. 성상

다. 무균시험

라. 마이코플라스마 부정시험

마. 엔도톡신시험

바. 외래성 바이러스 부정시험 : 제품의 특성에 따라 시험주기를 설정한다.

사. 총세포수 측정시험

아. 세포생존율시험

자. 확인

차. 순도 : 주성분 외 혼입세포 또는 공정관련 불순물

K. Potency

- L. Frozen cell bank: to be established with consideration of the nature of the medicinal product.

5. Information supporting the specifications and test methods

Information and data on justification of specifications and test methods, including test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and other, should be provided. In addition, if necessary according to the nature of the medicinal product, a separate section for product design may be included to describe the reason for selection of the dosage form, and raw materials and their quantities.

6. Test results

- A. Validation data on general and major test methods used in the manufacturing processes.
- B. Analytical test results of the bulk (bulk powder), final bulk, and medicinal product: Samples should be collected from more than 3 lots and tested by validated test methods.

7. Information on specifications, control methods, and establishment of reference standards

- A. Information on specifications, controls, and establishment of reference standards and their potency (unit) should be provided.
- B. For reference standards (working standards) not listed in the KFDA's Specifications, information on establishment of specifications should be provided. If necessary, the relevant reference standards should be submitted.

8. Information on containers and packaging

Information on choice of materials, protection from moisture and light, compatibility of construction materials of container and medicinal product, safety of construction materials, and performance should be provided.

카. 역가

타. 동결 세포은행 : 제품의 특성에 따라 설정한다.

5. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

기준 및 시험방법의 설정근거를 나타내기 위한 자료로서 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료 포함. 또한 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제 설계항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료 제출

6. 시험성적에 관한 자료

가. 제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 자료 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션 자료

나. 제조사의 원액(원말), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 3 로트 이상 자가시험성적서

7. 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

가. 표준품의 역가(단위) 설정근거 및 규격, 관리 등에 관한 자료를 첨부한다.

나. 식약청 규격기준에 수재되지 아니한 표준품(상용표준품)은 규격설정 등에 관한 자료를 제출하며 필요시 해당 표준품을 제출한다.

8. 용기 및 포장에 관한 자료

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성, 직접용기 구성 재료의 안전성, 성능을 기재한다.

Article 31 (Review Criteria for Gene Therapy Products)

Review criteria for gene therapy products are as follows:

1. Structural determination & constituents
 - A. Major constituents and their characteristics
 - B. Additional constituents (stabilizer, adjuvants, etc.) and their characteristics
 - C. Composition and characteristics of accompanied reconstituting solution
2. Physicochemical and biological characteristics
 - A. Physicochemical characteristics
 - (1) Characteristics of vector, including the base sequence and/or restriction enzyme mapping
 - (2) Spectroscopic characteristics (such as UV absorption spectrum)
 - (3) Electrophoretic characteristics (such as PAGE)
 - B. Immunochemical characteristics: appropriate immunochemical methods
3. Manufacturing method (including information on biological characteristics)
 - A. Supportive information required when using cells
 - (1) Cell collection: Detailed information on cell collection should be provided as follows:
 - (A) Types of cells: origin, source, and identification of cells
 - (B) Criteria for selection of cell donors: donor characteristics, criteria for exclusion from donors, and clinical history data on donors, including serological and diagnostic data
 - (C) Tissue typing: histocompatibility antigens, tissue typing process, and

제31조(유전자치료제 심사기준)

유전자치료제의 심사기준은 다음 각 호와 같다.

1. 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

가. 각 제제에 따른 주요 구성성분 및 그 특성

나. 그 외의 부수적인 구성성분(안정제, 흡착제) 및 그 특성

다. 첨부용제의 성분 및 그 특성

2. 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

가. 물리화학적 성질

(1) 벡터의 염기서열 및/또는 제한효소지도 등을 포함한 벡터의 특성

(2) 자료분광학적 성질(자외부흡수스펙트럼 등)

(3) 전기영동적 성질(폴리아크릴아마이드겔 전기영동 등)

나. 면역화학적 성질 : 제제의 특성에 따라 적당한 면역화학적 방법으로 검토한다.

3. 제조방법에 관한 자료(생물학적특성에 관한 자료 포함)

가. 세포를 이용하는 경우 제출해야 할 근거자료

(1) 세포채취 : 세포채취에 대한 세부사항에 대해 아래와 같은 자료를 제출한다.

(가) 세포종류 : 세포의 기원, 출처, 확인

(나) 세포공여자의 선택기준 : 공여자와 관련되는 특성, 공여자 제외기준, 공여자의 혈청학적, 진단학적 자료를 포함하여 임상력 등에 대한 자료

(다) 조직 타이핑 : 공여자와 수여자간의 조직적합성 항원, 조직 타이핑 과정 및 적합 기준

acceptance criteria

(D) Cell collection process: collection method, collection amount, materials used, and others

(2) Cell culture: Detailed information on cell culture should be provided as follows:

(A) Quality control: cell culture method and quality control activities during cell culture

(B) Cell culture media: media composition data, including the source and lot number, and safety data

(C) Test for freedom from adventitious microorganisms during cell culture: bacteria, fungi, mycoplasma, and adventitious virus

(D) Cell identification: acceptable range of cell composition based on quantitative investigation of cellular markers or functions during cell culture

(E) Characteristics of substance with therapeutic effects: structure and biological data on specific substances biosynthesized by cells

(F) Stability of cell culture: analysis of major characteristics of cell culture and other data that may demonstrate the cell culture stability over times or at specified intervals

(3) Establishment of cell banks: Information on preparation and characteristics of cell bank system should be provided as follows:

(A) Information on origin and history of the cell: source of cell, literature references, etc.

(B) Cell bank system; Manufacturing process of cell bank, freezing and thawing of cells, freezing stabilizer, the number of vials to be stored as one lot, storage conditions

(C) Characteristics of cell: genotypes and/or phenotypes, identification, purity, identification of vector in vector-producing cells or gene-introduced cells

- (라) 세포채취 과정 : 채취방법, 채취량, 사용한 재료 등
- (2) 세포배양 : 세포배양에 대한 세부사항에 대해서 아래와 같은 자료를 제출한다.
 - (가) 품질관리 과정 : 세포배양 방법, 세포배양과정에서의 품질관리 과정
 - (나) 세포배양배지 : 출처 및 로트 번호를 포함하여 배지 구성성분 관련자료, 안전성을 입증할 수 있는 자료
 - (다) 세포배양에서 외래성 미생물부정시험 : 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스 검사
 - (라) 세포의 확인 : 세포 표면의 표지물질 또는 기능을 정량적으로 조사하여 배양세포 조성의 적합범위를 규정
 - (마) 치료효과를 갖는 물질의 특성 : 세포가 생합성하는 특정물질이 있다면 구조 및 생물학적 자료
 - (바) 세포배양 안정성 : 배양세포에 대한 주요특성 분석 등, 배양기간 중 시간 또는 주기에 따른 안정성을 입증할 수 있는 자료
- (3) 세포은행 과정 : 세포은행 시스템의 제조 및 특성에 대하여 다음 자료를 제출한다.
 - (가) 세포의 기원 및 내력에 관한 자료 : 세포의 출처 및 관련 참고 문헌 등
 - (나) 세포은행 과정 : 세포은행 제조과정, 세포의 동결 및 해동 과정, 동결안정화제, 단일 로트로 저장된 바이알 수, 저장조건 등
 - (다) 세포의 특성 : 유전자형 및/또는 표현형, 확인, 순도, 유전자 도입된 세포 또는 벡터 생산세포에서 벡터의 확인

- (D) Test for freedom from adventitious microorganisms: bacteria, fungi, mycoplasma, adventitious virus, replicable virus, and other contaminated organisms
- (E) Information on expiry period of cell banks: The accumulated data showing appropriate activity after thawing
- (F) Test of thawed cells: identification of cells after thawing and/or propagation, tests of cellular functions, recovery of surviving cells, sterility
- (G) Working cell bank to be used in production: identification of cells, identification of vector, freedom from adventitious microorganisms
- (H) EPC (End-of-Production Cell): identification of cells, identification of vector, freedom from adventitious microorganisms
- (I) If cell bank system is not used, data on characteristics of cell preparations

B. Supportive information required when using vector

(1) Manufacture and characterization of vector

(A) Origin and characteristics of vector components:

Origin, source, and characteristics of foreign gene, regulation factor, selective marker, and structural gene

(B) Characteristics of vector, including base sequence and/or restriction enzyme mapping:

Vector's base sequence and mapping data

(C) Method for construction of vector, including all vectors used, helper virus, packaging cell line, and cell line for production of final vector

(D) Stability of host/vector system: genetic stability of host-vector system and supportive data

(E) Structure and characteristics of products expressed by the introduced gene:

- (라) 외래성 미생물부정시험 : 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스, 복제 가능한 바이러스 등 오염생물체가 없다는 것을 증명
- (마) 세포은행의 동결 유효기간에 대한 자료 : 해동 후 적합한 활성을 보여주는 축적된 자료 등
- (바) 해동세포에 대한 시험 : 해동 및/또는 증폭 후 세포의 확인, 세포의 기능 시험, 생존세포 회수율, 무균시험
- (사) 제조용 세포은행 : 세포의 확인, 벡터의 확인, 외래성 미생물 부정시험 등
- (아) 생산종결세포(EPC) : 세포의 확인, 벡터의 확인, 외래성 미생물 부정시험 등
- (자) 세포은행을 사용하지 않는 경우 최종 세포제제의 특성관련 자료

나. 벡터를 이용하는 경우 제출해야 할 근거자료

(1) 벡터의 제조 및 특성결정에 관한 자료

- (가) 벡터 구성성분의 유래 및 특성 : 도입유전자, 조절인자, 선택표지인자 및 벡터구조를 형성하는 유전자의 기원, 입수방법 및 특성 등
- (나) 벡터의 염기서열 및/또는 제한효소지도 등을 포함한 벡터의 특성 : 벡터의 염기서열 및 벡터 도식화 자료
- (다) 사용된 모든 벡터, 헬퍼 바이러스, 패키징 세포주, 최종벡터 생산 세포주를 포함하여 벡터의 구축방법
- (라) 숙주/벡터 시스템의 안정성 : 숙주와 벡터간의 유전적 안정성 및 확인자료
- (마) 도입 유전자 생산물의 구조와 특성 : 생산물의 구조 및 생물학적 활성 등

structure and biological activity of products expressed by the introduced gene and other data showing their characteristics

(2) Vector production system

- (A) Selection of final vector: selection of final vector construct and identification data
- (B) Transfer of vector to host cell: rationale for the transfer method and transfer efficiency
- (C) Method for selection of recombinant host cell clone and characteristics: selection method, rationale for the method, vector copy numbers, etc.
- (D) Physical state of vector in host cell: integration into chromosome or extrachromosomal
- (E) Multiplication and propagation of recombinant host cell clone: information and data on multiplication and propagation process (amount, time, recovery, storage, etc.)
- (F) Establishment and quality control of seed stocks: methods for establishment and quality control tests of seed stocks
- (G) Cell culture and cell banking processes: Refer to the cell culture and cell bank system described in the above article for cell therapy product.

(3) Master virus bank (when virus is used as seed virus in the manufacture of therapeutic vector)

- (A) Source materials: plasmid, vector, oligomer, and others
- (B) Production of seed vector: culture scale, conditions, storage, and specifications for materials used in production
- (C) Genetic stability and biological activity of seed vector: analytical data on vector and therapeutic gene

특성을 확인할 수 있는 자료

(2) 벡터 생산시스템에 관한 자료

(가) 최종벡터의 선정과정 : 구축된 최종 벡터의 선정과정 및 확인시험자료

(나) 숙주세포로 벡터 전달방법 : 전달방법의 근거 및 전달 효율을 포함한 자료

(다) 재조합 숙주세포 클론의 선정방법 및 특성 : 선정방법, 선정근거 및 벡터의 카피수 등

(라) 숙주세포 내 벡터의 물리적 상태 : 염색체내로 삽입 또는 염색체 외부 등

(마) 재조합 숙주세포 클론의 증식 및 증폭과정 : 증식 및 증폭과정에 대한 양, 시간, 회수 저장을 포함한 설명 및 관련 자료

(바) 종세포주(seed stock) 설정 및 품질관리 : 종세포주의 설정 방법 및 품질 관리 시험에 관한 자료

(사) 세포배양 및 세포은행 과정 : 세포제제의 세포배양 과정 및 세포은행 시스템 참조

(3) 마스터 바이러스은행(바이러스가 치료벡터 제조 시 종바이러스로 사용될 경우)에 관한 자료

(가) 벡터의 기원 물질 : 플라스미드, 벡터, 올리고머 등에 대한 설명

(나) 종벡터 생산방법 : 배양 규모, 조건, 보관 관련 정보 및 생산에 사용된 원료에 대한 규격 등

(다) 종벡터의 유전적 안정성 및 생물활성 자료 : 벡터와 치료용 유전자에 대한 관련 시험 자료

- (D) Test for freedom from adventitious microorganisms: bacteria, fungi, mycoplasma, adventitious virus, and replicable virus
- (4) Nucleic acid complex: if genetic material forms the complex with cationic lipid, liposome, protein, or other macromolecules
 - (A) Theoretical rationale for vector design
 - (B) Composition, origin, manufacturing method, purification method, and quality of complex constituents
- C. Information on materials used in the course of manufacture
 - (A) Information on specifications: data on identity, purity, potency and others of constituents, including source and lot numbers. For animal-derived materials, certificates of freedom from adventitious microorganisms and others proving their safety.
 - (B) Information on residuals: range of residuals level, method for removal of residuals, and data showing the removal efficiency.

4. Specifications and test methods

Specifications for finished products and in-process materials should be established and quality control testing should be performed according to the established specifications. If the drug substance is used as the finished product, only one set of specifications may be established.

A. Specifications and test methods for drug substance

Specifications and test methods for bulk or final bulk should be described according to the following sequence.

(1) When using cells

(A) Definition

(라) 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스가 없다는 증명, 복제가능 바이러스 부정시험 등

(4) 핵산 복합체 관련자료 : 유전물질이 양이온성 지질, 리포솜, 단백질 또는 기타 고분자 물질 등과 복합체를 형성하는 경우

(가) 벡터 디자인의 이론적 근거

(나) 복합체 구성성분의 조성, 유래, 제조방법, 정제법, 품질 등에 관련하는 자료

다. 제조과정 중 사용되는 물질에 대한 자료

(가) 물질 규격에 관한 자료 : 출처 및 로트 번호를 포함한 구성성분의 확인, 순도, 역가 등에 대한 자료 및 동물유래물질은 외래성 미생물이 없다는 증명을 포함한 안전성을 입증할 수 있는 자료 등

(나) 잔류물에 관한 자료 : 잔류물질의 농도범위, 잔류물의 제거방법과 제거 효과를 보여주는 시험 등

4. 기준 및 시험방법

최종제품 및 생산과정 중에 적용되는 기준에 대하여 적합범위를 설정하고 품질관리 시험을 한다. 만약 의약품 원료와 최종의약품이 동일하다면, 한 셋트만 설정할 수 있다.

가. 원료의약품 기준 및 시험방법 작성요령

시험항목은 원액 또는 최종원액에 대하여 다음 각 항에 따라 순서대로 기재한다.

(1) 세포를 이용하는 경우

(가) 정의

(B) Appearance

(C) Sterility

(D) Freedom from mycoplasma

(E) Endotoxin

(F) Freedom from adventitious virus; Testing frequency should be established in consideration of the nature of the medicinal product.

(G) Freedom from replicable virus

(H) Total cell count

(I) Cell survival rate

(J) Identity

(K) Purity

(L) Potency

(M) Frozen cell bank: to be established with consideration of the nature of the medicinal product.

(2) When using vector

(A) Definition

(B) Appearance

(C) Sterility

(D) Freedom from mycoplasma

(E) Endotoxin: to be established while considering the nature of the medicinal product.

(나) 성장

(다) 무균시험

(라) 마이코플라스마 부정시험

(마) 엔도톡신시험

(바) 외래성 바이러스 부정시험 : 제품의 특성에 따라 시험주기를 설정한다.

(사) 복제가능 바이러스 부정시험

(아) 총세포수 측정시험

(자) 세포생존율시험

(차) 확인

(카) 순도

(타) 역가

(파) 동결 세포은행 : 제품의 특성에 따라 설정한다.

(2) 벡터를 이용하는 경우

(가) 정의

(나) 성장

(다) 무균시험

(라) 마이코플라스마 부정시험

(마) 엔도톡신시험 : 제품의 특성에 따라 설정한다.

(F) Freedom from adventitious virus

(G) Freedom from replicable virus

(H) Identity

(I) Purity

(J) Potency

B. Specifications and test methods for drug product

Specifications and test methods should be described according to the following sequence. Specifications and test methods should have the same items and sequence.

(1) When using cells

(A) Name

(B) Appearance

(C) Sterility

(D) Freedom from mycoplasma

(E) Endotoxin

(F) Freedom from adventitious virus; Testing frequency should be established while considering the nature of the medicinal product.

(G) Freedom from replicable virus

(H) Total cell count

(I) Cell survival rate

(J) Identity

(바) 외래성 바이러스 부정시험

(사) 복제가능 바이러스 부정시험

(아) 확인

(자) 순도

(차) 역가

나. 완제의약품 기준 및 시험방법 작성요령

다음 각 항을 설정하며 기준의 항목과 시험방법의 항목과 순서는 동일하다.

(1) 세포를 이용하는 경우

(가) 명칭

(나) 성상

(다) 무균시험

(라) 마이코플라스마 부정시험

(마) 엔도톡신시험

(바) 외래성 바이러스 부정시험 : 제품의 특성에 따라 시험주기를 설정한다.

(사) 복제가능 바이러스 부정시험

(아) 총세포수 측정시험

(자) 세포 생존율시험

(차) 확인

(K) Purity

(L) Potency

(M) Frozen cell bank: to be established while considering the nature of the medicinal product.

(2) When using vector

(A) Name

(B) Appearance

(C) Sterility

(D) Endotoxin

(E) Freedom from abnormal toxicity: Testing frequency should be established while considering the nature of the medicinal product.

(F) Freedom from replicable virus

(G) Identity

(H) Purity

(I) Potency

(J) Residual antibiotics, when antibiotics are used in the manufacture

(K) Residual chemicals and/or organic solvents, when toxic chemicals and/or organic solvents are used in the manufacture

(L) For nucleic acid complex preparations, identification and content of lipids or other constituents of the complex

(카) 순도

(타) 역가

(과) 동결 세포은행 : 제품의 특성에 따라 설정한다.

(2) 벡터를 이용하는 경우

(가) 명칭

(나) 성상

(다) 무균시험

(라) 엔도톡신시험

(마) 이상독성 부정시험 : 제품의 특성에 따라 시험주기를 설정한다.

(바) 복제가능 바이러스 부정시험

(사) 확인

(아) 순도

(자) 역가

(차) 제조과정 중 항생물질 사용 시 잔류 항생물질 시험

(카) 제조과정 중 유독성 화학물질 또는 유기용매 사용 시 잔류 화학물질,
잔류 유기용매 시험

(타) 핵산복합체 제제의 경우 핵산에 첨가되는 지질 등에 대한 함량, 확인

5. Information supporting the specifications and test methods

- A. Justification of specifications and test methods for drug substance: for individual test items, test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and others.
- B. Justification of specifications and test methods for drug product: for individual test items, test methods, reason for selection of test methods, reason for selection of test conditions, test method validation, actual values, rationale for establishment of limits, examples of calculations, and others. In addition, if necessary according to the nature of the medicinal product, a separate section for product design may be included to describe the reason for selection of the dosage form, and raw materials and their quantities.

6. Test results

- A. Validation data on general and major test methods used in the manufacturing processes.
- B. Analytical test results of the bulk (bulk powder), final bulk, and drug product: Samples should be collected from more than 3 lots and tested by validated test methods.

7. Information on specifications, control methods, and establishment of reference standards

- A. Information on specifications, controls, and establishment of reference standards and their potency (unit) should be provided.
- B. For reference standards (working standards) not listed in the KFDA's Specifications, information on establishment of specifications should be provided. If necessary, the relevant reference standards should be submitted.

8. Information on containers and packaging

Information on choice of materials, protection from moisture and light, compatibility of construction materials of container and medicinal product, safety of construction materials, and performance should be provided.

5. 기준 및 시험방법에 관한 자료

- 가. 원료의약품의 기준 및 시험방법의 설정근거 : 각 시험항목에 대하여 시험 방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료
- 나. 완제의약품의 기준 및 시험방법의 설정근거 : 각 시험항목에 대하여 시험 방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산 예 등에 대한 자료. 또한 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제 설계항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료를 제출한다.

6. 시험성적에 관한 자료

- 가. 제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 자료 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션 자료
- 나. 제조사의 원액(원말), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 3로트 이상 자가시험성적서

7. 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

- 가. 표준품의 역가(단위) 설정근거 및 규격, 관리 등에 관한 자료
- 나. 식약청 규격기준에 수재되지 아니한 표준품(상용표준품 등)은 규격설정 등에 관한 자료를 제출하며 필요시 해당 표준품 제출

8. 용기 및 포장에 관한 자료

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성, 직접용기 구성 재료의 안전성, 성능을 기재한다.

CHAPTER 5: Review of Unit Submissions Prior to Application for Product Authorization

Article 32 (Products Subject To Review of Unit Submissions)

The review of unit submissions will be performed if the application for review of unit submissions is filed for the following products.

1. Gene therapy products
2. Cell therapy products
3. Biosimilar products

Article 33 (Documents Required for Review of Unit Submissions)

① The review units are as follows:

1. Pharmacology and toxicology data
 - A. Pharmacology (pharmacodynamics, safety pharmacology, pharmacodynamic drug interactions)
 - B. Pharmacokinetics (adsorption, distribution, metabolism, and excretion)
 - C. Toxicology (single dose toxicity, repeat dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity, and local tolerance)
2. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics data
 - A. Biopharmaceutical data
 - B. Pharmacokinetics study report (using biological samples)
 - C. Clinical pharmacokinetics study report
 - D. Clinical pharmacodynamics study report (including PK/PD)

제5장 품목허가 신청 전 단위별 심사

제32조(단위별 심사를 신청할 수 있는 품목의 범위)

단위별 심사는 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 것으로서 단위별 심사를 신청한 품목에 적용한다.

1. 유전자치료제
2. 세포치료제
3. 동등생물의약품

제33조(심사단위별 제출자료)

① 심사의 단위는 다음 각호의 어느 하나와 같다.

1. 약리작용 및 독성에 관한 자료
 - 가. 약리자료(약리학, 안전성 약리, 약력학적 약물상호작용)
 - 나. 약동학적자료(흡수, 분포, 대사, 배설)
 - 다. 독성자료(단회투여독성, 반복투여독성, 유전독성, 발암성, 생식발생독성, 국소내성 등)
2. 임상약동학 및 약력학에 관한 자료
 - 가. 생물약제학적 자료
 - 나. 생체시료를 이용한 약동학(PK) 시험 보고서
 - 다. 임상 약동학(PK) 시험 보고서
 - 라. PK/PD를 포함한 임상 약력학(PD) 시험 보고서

3. Structural determination & physicochemical characteristics (quality data)

4. Clinical data

A. Therapeutic exploratory clinical study

B. Therapeutic confirmatory clinical study

② A person who intends to apply for review of unit submissions may submit individual documents or more than one documents of the above ①.

Article 34 (Application for Review of Unit Submissions & Processing of Such Applications)

① A person who intends to apply for review of unit submissions in accordance with Article 32 should submit to the Commissioner of the KFDA the application form of Attached Form 1 and the following documents.

1. Data on origin or discovery and development

2. Summary of structural determination, physicochemical characteristics, and biological properties

3. Plan on submission of documents by review units

4. More than one document as prescribed in Article 33

② When the review of documents as prescribed in the above ①-4, the Commissioner of the KFDA should provide to the applicant the document describing the required supplementation or comments and review results. In such instance, such notification should be made within 60 days from the receipt of the application. For review of Article 33①-3, notification should be made within 120 days.

③ On receipt of notification of the above ②, the applicant should prepare the supplementary documents or responses to comments and provide them when

3. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

4. 임상시험에 관한 자료

가. 치료적 탐색 임상시험

나. 치료적 확증 임상시험

② 단위별 심사를 신청하는 자는 위 제1항의 각 호를 각각 또는 1개 이상의 심사단위를 동시에 제출할 수 있다.

제34조(단위별 심사 신청 및 처리 절차)

① 제32조의 규정에 따라 단위별 심사를 받고자 하는 자는 별지 1호의 서식에 의한 신청서에 다음 각호의 자료를 첨부하여 식품의약품안전청에 신청 하여야 한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 요약 자료

3. 심사단위 제출 계획서

4. 제33조 각호에 따른 하나 이상의 심사단위 자료

② 식품의약품안전청장은 위 제1항제4호의 자료에 대한 심사를 완료하면 보완사항이나 검토의견을 포함한 심사결과를 신청인에게 문서로 통보하여야 한다. 이 경우 심사결과는 신청서 접수일로부터 60일 이내에, 제33조제1항제3호에 대한 심사결과는 120일 이내에 통보하여야 한다.

③ 제2항에 따른 심사결과를 통보받은 신청인은 보완사항이나 검토의견에 대한 자료를 최종 의약품의 제조판매품목허가·수입품목허가신청서 제출 시 구비

submitting the application for drug product manufacture or import authorization.

- ④ On receipt of notification of the above ②, the applicant should submit the application for drug product manufacture or import authorization within 2 years from receipt of the first notification regarding the review of unit submission.

Article 35 (Change to Results from Review of Unit Submission)

- ① Except for the following cases, the results notified after review of unit submission in accordance with Article 34② may not be supplemented or changed.
1. If the dosage form, dosage, administration method, or others of the drug product are changed.
 2. If scientific data that may greatly affect the safety and efficacy of the drug product are additionally found.
 3. If the need for change is determined after discussion between the applicant and the Commissioner of the KFDA
- ② If supplementation or change is applied for in accordance with the above ①, the Commissioner of the KFDA may review the review results notified in accordance with Article 34②.

CHAPTER 6: Supplementary Rules

Article 36 (Designation of New Drugs)

- ① For new drugs under Article 2-8 of the Pharmaceutical Affairs Act or equivalent drugs transferred and assumed, the Commissioner of the KFDA should, in granting the product authorization in accordance with Articles 31 and 42 of the Pharmaceutical Affairs Act, indicate in the product authorization that it is a new

서류로 제출하여 심사 받아야 한다.

- ④ 제2항에 따른 심사결과를 통보받은 신청인은 최초 단위별 심사결과를 통보받은 날로부터 2년 이내에 의약품의 제조판매품목허가·수입품목허가신청서를 제출하여야 한다.

제35조(단위심사결과의 변경)

- ① 제34조제2항에 의하여 문서로 통보된 심사결과는 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 경우를 제외하고는 새로운 보완이나 변경을 할 수 없다.
 - 1. 해당 의약품의 제형, 용법·용량 등의 변경이 있을 때
 - 2. 해당 의약품의 안전성과 유효성에 중대한 영향을 미치는 과학적인 자료가 추가적으로 발견된 때
 - 3. 신청인과 식품의약품안전청장이 협의한 결과 변경의 필요성이 인정될 때
- ② 제1항에 따른 보완이나 변경이 있는 경우 식품의약품안전청장은 제34조제2항에 의하여 통보된 심사결과들에 대하여 재검토 할 수 있다.

제6장 보 칙

제36조(신약의 지정 등)

- ① 식품의약품안전청장은 「약사법」 제31조 및 제42조에 따라 의약품 품목허가 시 「약사법」 제2조제8호에 해당하는 신약 및 신약과 동일한 제품을 양수·양도하는 경우 신약임을 허가증에 기재하여야 한다. 다만, 제2항에 따른 신약

drug. However, medicinal products subject to removal from new drug category, according to the below ②, should be excluded from such designation of new drug.

- ② If a new drug designated according to the above ① is listed in the KP and other compendia under Article 51 of the Pharmaceutical Affairs Act, if it was authorized as a new drug before 1989, or if its re-review period is terminated, the Commissioner of the KFDA may remove the medicinal product from the new drug category.
- ③ The Commissioner of the KFDA should review the medicinal products designated as new drugs or removed from the new drug category according to the above ① and ②, make the list of new drugs, have the consultation period of more than 20 days with relevant organizations, and publish the list every December through the KFDA's website. The medicinal product manufacturer or importer may submit a formal objection to the Commissioner of the KFDA within 10 days after the end of the consultation period. In this case, if, even though a medicinal product is indicated as a new drug in the product authorization, it is not included in the list of new drugs, it is deemed as removed from the new drug category.

Article 37 (Re-establishment of Authorization Items)

- ① The Commissioner of the KFDA may re-establish (harmonize) the authorization items (including overall safety and efficacy aspects) through re-evaluation of drugs, review of safety and efficacy, and other safety information.
- ② If, in accordance with the provision of Article 88-1 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act, the Commissioner of the KFDA re-establishes the authorization items according to the above ① and orders amendment to the authorization items of the relevant medicinal product within the specified period in accordance with Article 76-1 of the Pharmaceutical Affairs Act, formal amendment procedure should be omitted and the relevant product authorization should be deemed amended. In this case, the manufacturer or importer of the relevant medicinal product should indicate the date of amendment order, authorization items amended, and amendment order (document number and date) on the back side of the product authorization and attach the amendment to the product authorization.

해제 대상 의약품은 신약 지정에서 제외한다.

- ② 식품의약품안전청장은 제1항에 따라 지정된 신약 중 「약사법」 제51조의 규정에 의한 「대한약전」, 공정서에 수재된 품목, 1989년 이전에 신약으로 허가된 품목, 재심사기간이 종료된 품목 등에 대하여는 지정을 해제할 수 있다.
- ③ 식품의약품안전청장은 제1항 및 제2항에 따라 신약으로 지정되었거나 지정 해제된 품목을 검토하여 신약목록을 작성하고 이를 관련 협회에 20일 이상 열람을 거쳐 매년 12월 식약청 홈페이지를 통해 신약목록을 공고하여야 하며, 다만, 의약품 제조업자 또는 수입자는 열람 종료일로부터 10일 이내에 식품의약품안전청장에게 이의를 신청할 수 있다. 이 경우 허가증에 신약으로 기재된 경우라도 신약지정 목록에 포함되지 아니한 경우에는 신약지정이 해제된 것으로 본다.

제37조(허가항목의 재설정)

- ① 식품의약품안전청장은 각 제제별로 신약 등의 재심사, 의약품의 재평가, 안전성·유효성심사, 기타 안전성정보 평가 등을 통하여 허가항목(안전성·유효성 전반에 관한 사항을 포함한다)을 재설정(통일조정)할 수 있다.
- ② 「약사법 시행규칙」 제88조제1항 단서에 따라, 식품의약품안전청장이 제1항에 따른 허가사항을 재설정하고 약사법 제76조제1항에 따른 일정기한까지 해당품목의 허가항목을 변경하도록 지시한 경우에는 별도의 변경허가의 절차를 생략하고 품목에 따라 식품의약품안전청장이 변경허가 한 것으로 본다. 이 경우 해당품목의 제조업자 또는 수입자는 반드시 품목허가증의 이면에 변경지시 기한, 변경 허가항목, 변경(문서번호 및 일자)를 기재하고 변경된 내용을 첨부하여야 한다.

Article 38 (Supplementation)

- ① If one of the following cases is found during review of application for product authorization, the Commissioner of the KFDA should clearly state the required information and ask the applicants to provide supplementary documents.
1. If types, scope, or contents of documents included in the application do not satisfactorily meet the requirements specified in this Regulation.
 2. If serious safety, efficacy, and/or quality issues are found in the course of review of submissions and it is deemed necessary to provide additional information to solve such issues.
- ② Supplementary information as specified in the above ① should be provided within the period of 60 days. However, if the relevant applicant who received the supplementation request has good reasons to provide the required information within the specified period, demands the extension of the period, and proposes the desired deadline, the supplementation period may be accordingly adjusted. In this case, such extension of supplementation period should be limited to two times. If all or some supplementary information is not submitted by the specified deadline, the request for supplementation within 10 days may be made.
- ③ If the Commissioner of the KFDA finds one of the followings during or after the review process, the Commissioner of the KFDA may refuse the application and give the clear statement of reason for such rejection to the applicant.
1. If the required information is not submitted within the supplementation period specified according to the above ②.
 2. If submissions do not satisfactorily meet the review criteria of this Regulation.

Article 39 (Processing of Re-application)

- ① If the application for drug product authorization (including changes; hereinafter identically interpreted in this Article) or the application for review was rejected in

제38조(자료의 보완 등)

- ① 식품의약품안전청장은 품목허가 및 심사 신청서 중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사유가 있는 경우 필요한 사항을 구체적으로 명시하여 자료 제출자에게 보완 요구하여야 한다.
1. 신청서의 첨부자료의 종류, 범위 또는 요건 등이 이 규정에 적합하지 아니할 때
 2. 제출자료의 검토과정 중 안전성·유효성 및 품질에 대해 중대한 문제가 발생할 우려가 있어 이를 해소하기 위해 추가자료 등이 특별히 필요하다고 인정될 때
- ② 제1항에 따른 자료의 보완기간은 60일 이내로 한다. 다만, 보완요구를 받은 민원인이 보완요구를 받은 기간 내에 보완할 수 없음을 이유로 보완에 필요한 기간을 명시하여 기간 연장을 요청하는 경우에는 이를 고려하여 보완기간을 정하여야 한다. 이 경우 민원인의 기간연장 요청은 2회에 한하며, 기간 내에 보완 요구한 자료 중 일부 또는 전부의 자료가 제출되지 아니할 때에는 10일 이내에 다시 보완하도록 요구 할 수 있다.
- ③ 식품의약품안전청장은 자료의 심사 중 또는 심사결과 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 것으로 판단되는 경우 그 사유를 명시하여 자료 제출자에게 반려했 수 있다.
1. 제2항에 따른 보완 기간 내에 자료가 제출되지 아니할 때
 2. 이 규정에 따른 심사기준에 적합하지 아니할 때

제39조(재신청서류의 처리)

- ① 식품의약품안전청장은 제38조제3항 규정에 따라 품목허가신청서(변경허가를 포함한다. 이하 이 조에서 같다) 또는 심사의뢰서가 반려했 품목으로서 반려했

accordance with Article 38③ and the re-application is submitted within 2 years from the date of rejection together with supplementary documents in response to the reason for rejection, the Commissioner of the KFDA may review only documents other than those for which review was completed prior to the above rejection.

- ② If the application for drug product authorization or the application for review was withdrawn in the course of review and the re-application is submitted within 2 years from the date of withdrawal, the Commissioner of the KFDA may review only documents other than those for which review was completed prior to the above withdrawal.
- ③ Notwithstanding the provisions of the above ① and ②, if data that may have significant effects on safety and efficacy of the drug product are additionally available or additional review of documents is required, the above two paragraphs should not apply.

Article 40 (Consultation)

If deemed necessary for appropriate review of safety and efficacy of biological products, the Commissioner of the KFDA may seek advices from the Director General of the National Institute of Food & Drug Safety Evaluation or the Central Pharmaceutical Affairs Deliberation Committee.

Article 41 (Fast Track Review Process)

- ① For the following medicinal products, the Commissioner of the KFDA may allow post-marketing submission of some documents required under this Regulation or apply the fast track review process.
 1. Medicinal products that may have therapeutic effects against AIDS, cancers, or other life-threatening or serious diseases.
 2. Medicinal products of which fast introduction is deemed necessary because

사유에 해당하는 자료를 보완하여 반려일로부터 2년 이내에 재신청된 품목은 반려 전까지 심사 완료된 자료 이외의 자료만 검토하여 처리할 수 있다.

- ② 식품의약품안전청장은 품목허가신청서 또는 심사의뢰서가 심사 중에 신청 취하된 품목으로서 취하일로부터 2년 이내에 재신청된 품목은 신청 취하 전까지 심사 완료된 자료 이외의 자료만 검토하여 처리할 수 있다.
- ③ 제1항 및 제2항에도 불구하고 해당 의약품의 안전성과 유효성에 중대한 영향을 미치는 사항이 추가로 발견된 경우 등 자료의 추가검토가 필요한 경우에는 이를 적용하지 아니한다.

제40조(자문 등)

식품의약품안전청장은 이 규정에 따른 생물학적제제 등의 안전성·유효성 심사를 위해 필요하다고 인정되는 경우에는 식품의약품안전평가원장의 의견을 듣거나 중앙약사심의위원회의 자문을 받을 수 있다.

제41조(신속심사 등)

- ① 식품의약품안전청장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 이 규정에서 정하는 제출 자료의 일부를 시판 후 제출하도록 하거나, 우선적으로 신속하게 심사하여 허가할 수 있다.
 - 1. AIDS, 암 등 생명을 위협하거나 심각한 질병에 대하여 치료효과를 기대할 수 있는 의약품
 - 2. 내성이 발현되는 등 현존하는 치료법으로는 치료가 불가능하여 신속한 도입이 필요하다고 판단되는 의약품

treatment is not possible with existing therapies (due to development of resistance or other reasons)

3. Medicinal products that may have preventive or therapeutic effects against bioterror diseases and other pandemic infections

② For vaccines as described in Article 4⑤, the specifications and test methods, safety and efficacy data, and their review results for the previously authorized vaccines may be used in the fast track review process.

Article 42 (Follow-up Actions After Approval of Long-Term Storage Study Protocol in Connection with Changes to Manufacturing Method)

If the long-term storage study protocol is submitted in connection with changes to manufacturing methods and if the existing shelf-life (expiry period) or shorter shelf-life (expiry period) within the range of the existing shelf-life (expiry period) is acknowledged, studies should be carried out according to the long-term storage study protocol and the long-term storage study results should be provided to the Commissioner of the KFDA by December 31 every year. However, any unsatisfactory results should be immediately reported and submitted to the Commissioner of the KFDA.

Article 43 (Application of Foreign Regulations)

If application for production authorization of medicinal products developed on the basis of new biotechnology is reviewed and this Regulation does not have provisions for review of such products, the Commissioner of the KFDA may depend on the guidelines or other official documents published by the International Conference on Harmonization (ICH) or other foreign government authorities.

Article 44 (Follow-up Actions After Approval of Clinical Study Protocol)

① If, through prior consultation in accordance with Article 14 of the Regulation on

3. 생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대할 수 있는 의약품

② 제4조제5항에 해당하는 백신의 경우는 이미 허가된 백신의 기준 및 시험방법, 안전성·유효성 심사자료 및 심사결과 등을 종합하여 신속하게 심사할 수 있다.

제42조(제조방법변경에 따른 장기보존시험계획 승인 후속조치)

제조방법 변경에 따라 장기보존시험계획서를 제출하여 변경 이전의 사용기간(유효기간) 또는 그 이내의 기간 범위 내에서 사용기간(유효기간)을 인정받은 경우, 장기보존시험계획서에 따라 시기별 시험을 실시하고 그 결과를 매년 12월 31일까지 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다. 다만, 그 결과가 부적합한 경우에는 식품의약품안전청장에게 이를 즉시 보고·제출하여야 한다.

제43조(외국의 규정 준용)

식품의약품안전청장은 새로운 생명공학기술을 이용하여 개발된 의약품을 허가·심사함에 있어 이 규정에 정하지 아니한 경우에는 의약품 국제조화회의(ICH)의 가이드라인 등 선진외국에서 인정하는 요건을 준용할 수 있다.

제44조(임상시험계획승인 후속조치)

① 식품의약품안전청장은 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」(식품의약품안전청 고시) 제14조에 따른 사전상담결과에 따라 치료적확증임상시험 등을 실시하고 임상시험결과를 통하여 기대하는 안전성·유효성 입증에 특별한 문제가 없는

Approval of Medicinal Product Clinical Study Protocol (KFDA's Notification), therapeutic confirmatory clinical study is performed and no obvious problems in demonstrating the safety and efficacy is expected through the clinical study, the Commissioner of the KFDA may perform the safety and efficacy review process without request of additional clinical study data.

- ② If clinical study is performed according to the approved clinical study protocol and application for safety and efficacy review is submitted, the therapeutic confirmatory clinical study report and all relevant study data on the proposed indications should be provided.
- ③ Notwithstanding the above ②, if it is considered that the safety and efficacy are assured, regardless of on-going clinical study, the application for safety and efficacy review may be submitted prior to completion of the clinical study. In this case, the clinical study report should be submitted to the Commissioner of the KFDA when it is available and, if necessary, the safety and efficacy information should be reflected in the product authorization.
- ④ The Commissioner of the KFDA may inspect the performance of the clinical study in accordance with the Good Clinical Practice Regulation (KFDA's Notification). However, for clinical studies other than therapeutic confirmatory clinical study, if the sponsor submits the self-evaluation document in accordance with the Good Clinical Practice Regulation, such site inspection may not be performed. If deemed necessary by the site inspection, inspection of all factors covered in the clinical study report may be performed. If data from clinical studies performed in foreign countries are submitted, inspection of the relevant clinical study data may be performed in order to determine the compliance with Article 7-6. In this case, the expenses required for such inspection should be paid by the sponsor.

Article 45 (Review Period)

In accordance with the Regulation on Issuance and Management of Orders, Rules, and Others (Presidential Order No. 248), appropriate actions, such as repeal or amendment of this Notification, after review of laws, regulations, and circumstances changed since the publication of this Notification, should be taken by June 28, 2013.

한 추가의 임상시험자료 요구 없이 안전성·유효성 심사를 할 수 있다.

- ② 임상시험계획승인에 따라 임상시험을 실시하고 안전성·유효성 심사를 의뢰하는 경우 해당 적응증 등에 대한 치료적확증임상시험의 결과보고서와 함께 실시된 모든 임상시험자료를 제출하여야 한다.
- ③ 제2항에도 불구하고 현재 실시하고 있는 임상시험과 무관하게 안전성·유효성이 확보되었다고 판단되는 경우에는 임상시험완료 이전에 안전성·유효성 심사를 의뢰할 수 있다. 이 경우 실시중인 임상시험의 결과는 추후 식품의약품안전청장에게 제출하여야 하며, 필요한 경우 허가사항에 안전성·유효성에 관한 정보 등을 반영하여야 한다.
- ④ 식품의약품안전청장은 「의약품 임상시험 관리기준」(식품의약품안전청 고시)에 따라 임상시험에 대한 실태조사를 실시할 수 있다. 다만, 치료적 확증 임상시험 이외의 임상시험은 「의약품 임상시험 관리기준」에 따라 임상시험의뢰자가 점검확인서를 제출하는 경우 임상시험에 대한 실태조사를 실시하지 아니하며, 실태조사결과 필요하다고 인정되는 경우 전체 임상시험결과보고서에 대한 실태조사를 실시할 수 있다. 외국에서 실시한 임상시험자료를 제출하는 경우에는 제출된 자료가 제7조제6호에 해당됨을 판단하기 위하여 해당 임상시험자료에 대한 실태조사를 할 수 있으나 이 경우 실태조사에 필요한 경비는 의뢰인이 부담하여야 한다.

제45조(재검토기한)

「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」(대통령훈령 제248호)에 따라 이 고시 발령 후의 법령이나 현실여건의 변화 등을 검토하여 이 고시의 폐지, 개정 등의 조치를 하여야 하는 기한은 2013년 6월 28일까지로 한다.

Additional Rules <Notification No. 2003-26, 2003. 5. 23.>

Article 1 (Effective Date)

This Notification should be effective from the date of notification.

Article 2 (Interim Measures)

- ① Medicinal products that the manufacture & import authorization was granted or the safety and efficacy review was completed prior to the effective date of this Notification should be deemed authorized or reviewed in accordance with this Notification. Any applications for manufacture and/or import authorization (including amendment) or safety and efficacy review of biologics, recombinant DNA products, cell culture derived products, gene therapy products, or cell therapy products already submitted to the Commissioner of the KFDA should be processed in accordance with the Regulation on Review of Applications for Manufacture & Import Authorization (Declaration) of Medicinal Products and Quasi-Drugs and the Regulation on Safety and Efficacy Review of Drugs.
- ② If an investigational drug product is authorized prior to the effective date of this Notification and it is intended to delete an authorization condition, review of such application for deletion may be processed in accordance with the former notification.
- ③ If a medicinal product authorized prior to the effective date of this Notification should indicate the accompanying reconstruction diluent or devices in the composition section in accordance with Article 8-2-4, application for amendment to the product authorization in compliance with the provisions of this Notification should be submitted to the Commissioner of the KFDA within 1 years after the effective date of this Notification.
- ④ With regard to toxicological data in accordance with Annex 5 (Item No. 4) to Article 21, if the study is completed by December 31, 2002 or if, regardless of the date of completion, the study report is submitted after January 1, 2003 for the purpose of being designated as GLP organization, such data may be deemed acceptable.

부칙<제2003-26호, 2003. 5.23>

제1조(시행일)

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치)

- ① 이 고시 시행이전에 제조·수입품목허가를 받거나 안전성·유효성심사를 받은 품목은 이 고시에 의하여 허가를 받거나 심사를 받은 것으로 보며, 이 고시 시행이전에 식품의약품안전청장에게 제출되어 처리중인 생물학적제제, 재조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제의 의약품·의약외품 제조·수입품목허가(변경포함)신청서 또는 의약품등안전성·유효성심사의뢰서는 “의약품·의약외품제조·수입품목허가신청(신고)서검토에관한규정” 및 “의약품등 안전성·유효성심사에관한규정”에서 정한 바에 의한다.
- ② 이 고시 시행이전에 임상시험용의약품으로 품목허가를 득하고 허가조건을 삭제하고자 하는 품목의 경우 종전고시에 따라 검토할 수 있다.
- ③ 이 고시 시행이전에 제조(수입)품목허가를 받은 품목중 제8조제2항제4호의 규정에 따라 원료약품및그분량에 첨부물을 표시하여야 하는 경우 이 고시 시행일로부터 1년이내에 이 고시에 적합한 품목변경허가신청서를 식품의약품안전청장에게 제출하여야 한다.
- ④ 제21조 별표 5 제4호의 규정에 의한 독성에 관한 자료는 2002년 12월 31일 까지 시험이 종료된 경우 또는 종료시기와 무관하게 2003년 1월 1일 이후에 비임상시험관리기관으로 지정받고 비임상시험관리기관으로 지정받기 위해서 제출한 시험결과보고서의 경우에는 적합한 자료로 인정할 수 있다.

제3조(다른 고시와의 관계)

Article 3 (Relationship with Other Notifications)

After the effective date of this Notification, provisions regarding the biologics, recombinant DNA products, cell culture derived products, and cell therapy products in the Regulation on Review of Application for Manufacture & Import Authorization of Medicinal Products and Quasi-Drugs and the Regulation on Safety and Efficacy Review of Drugs should not apply to the abovementioned products.

Additional Rules <Notification No. 2005-29, 2005. 6. 1.>

This Notification should be effective from the date of notification.

Additional Rules <Notification No. 2006-42, 2006. 9. 12.>

This Notification should be effective from October 2, 2006.

Additional Rules <Notification No. 2007-37, 2007. 6. 12.>

This Notification should be effective from the date of notification.

Additional Rules <Notification No. 2008-78, 2008. 12. 8.>

Article 1 (Effective Date)

- ① This Notification should be effective from the date of notification.
- ② Notwithstanding the above ①, amended provision regarding medicinal products subject to preparation of submissions in CTD format as specified in Article 8-1 should be effective from March 1, 2009 for new drugs and March 1, 2010 for prescription medicinal products among drugs for data-based re-evaluation.

이 고시 시행이후에 의약품·의약외품제조·수입품목허가신청(신고)서검토에 관한 규정 및 의약품등안전성·유효성심사에 관한 규정에서 규정된 생물학적제제, 유전자 재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제에 대해서는 이를 적용하지 아니한다.

부칙<제2005-29호, 2005. 6. 1>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2006-42호, 2006. 9.12>

이 고시는 2006. 10. 2 부터 시행한다.

부칙<제2007-37호, 2007. 6.12>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2008-78호, 2008.12. 8>

제1조(시행일)

① 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

② 제1항에도 불구하고 제8조제1항의 국제공통기술문서 작성 적용대상 품목에

- ③ Notwithstanding the above ①, amended provision regarding cell therapy products of Article 2-13 should be effective from 6 months after the effective date of this Notification.

Article 2 (Interim Measures)

- ① Applications for medicinal product authorizations, safety and efficacy review, and review of specifications and test methods already submitted to the KFDA at the time of the effective date of this Notification in accordance with the former Regulation and the Regulation on Review of Specifications and Test Methods of Drugs should be processed and reviewed according to the former Notification.
- ② Medicinal products gone through the safety and efficacy review or the review of specifications and test methods in accordance with the former Regulation should be deemed meeting the requirements of this Notification.
- ③ If the manufacturing method of medicinal products to which product authorization was granted prior to effective date of this Regulation is changed, the application for amendment to product authorization should be submitted in accordance with Article 14 of this Regulation.

Article 3 (Repeal of Other Notifications)

As of the effective date of this Notification, the Regulation on Review of Specifications and Test Methods of Drugs (KFDA's Notification) should be repealed.

Additional Rules <Notification No. 2009-56, 2009. 7. 15.>

This Notification should be effective from the date of notification.

Additional Rules <Notification No. 2010-6, 2010. 2. 13.>

This Notification should be effective from the date of notification.

대한 개정 규정은 신약에 대하여 2009년 3월 1일, 자료제출의약품 중 전문의약품에 대하여는 2010년 3월 1일 이후 신청품목부터 시행한다.

- ③ 제1항에도 불구하고 제2조제12호의 세포치료제에 대한 개정 규정은 이 고시 시행일로부터 6개월이 경과한 후부터 시행한다.

제2조(경과조치)

- ① 이 고시 시행 당시 종전의 규정 및 「의약품 등 기준 및 시험방법 심사의뢰서 심사규정」에 따라 식품의약품안전청에 접수된 의약품 품목허가, 안전성·유효성 심사, 기준 및 시험방법 심사는 종전의 고시에 따른다.
- ② 종전 규정에 따라 의약품의 안전성·유효성 심사를 받거나 기준 및 시험방법 심사를 받은 의약품은 이 고시에 적합한 것으로 본다.
- ③ 이 규정 시행일 이전에 품목허가를 받은 품목은 제조방법의 변경사유가 있을 때 이 규정 제14조에 적합하게 작성하여 변경허가를 받아야 한다.

제3조(다른 고시의 폐지)

이 고시 시행과 함께 「의약품 등 기준 및 시험방법 심사의뢰서 심사규정」(식품의약품안전청 고시)은 폐지한다.

부칙<제2009-56호, 2009. 7.15>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2010- 6호, 2010. 2. 3>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

Additional Rules <Notification No. 2010-50, 2010. 6. 29.>

Article 1 (Effective Date)

This Notification should be effective from the date of notification.

Article 2 (Applicability)

This Notification should apply to those who apply for the drug product manufacture, marketing, or import (including changes), review of safety and efficacy, or specifications and test methods prior to the effective date of this Notification.

Article 3 (Interim Measures)

Any notifications previously made in accordance with the Regulations on Review of Unit Submissions Prior to Application for Biological Products Authorization (KFDA's Notification) are considered as having been made in accordance with this Notification.

Article 4 (Repeal of Other Notification)

The Regulations on Review of Unit Submissions Prior to Application for Biological Products Authorization (KFDA's Notification) should be repealed.

제1조(시행일)

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례)

이 고시는 고시 시행 전에 의약품 제조판매·수입 품목허가(변경허가를 포함한다), 안전성·유효성 심사, 기준 및 시험방법 심사를 신청한 자에 대하여도 적용한다.

제3조(경과조치)

이 고시 시행당시 종전의 「생물학적제제등 품목허가 신청 전 단위별 심사에 관한 규정」(식품의약품안전청 고시)에 따라 단위별 심사결과 통보를 받은 품목은 이 고시에 의하여 통보된 것으로 본다.

제4조(다른 고시의 폐지)

「생물학적제제등 품목허가 신청 전 단위별 심사에 관한 규정」(식품의약품안전청 고시)은 이를 폐지한다.

Annex

- [1] Types of information required for biologics, recombinant DNA products, and cell culture derived products (Article 6)
- [2] Types of information required for cell therapy products (Article 6)
- [3] Types of information required for gene therapy products (Article 6)
- [4] Preparation of common technical document (Article 8-1)
- [5] Preparation of manufacturing methods (Article 7-2)
- [6] Comparison of information required for review and information submitted in CTD format (Article 8-2)
- [7] [Deleted]
- [8] Types of clinical studies at various development stages (Article 25-6-A)
- [9] Review of foreign clinical study data and determination of bridging study (Article 25-6-B)
 - Attachment 1: Evaluation of foreign clinical data
 - Attachment 2: Flow chart - determination of bridging study
- [10] Preparation of attached specification for drug substance: example (Article 26-6)
- [11] Preparation of attached specification for drug substance of biologics: example (Article 26-6)
- [12] Preparation of specifications and test methods for drug product: example (Article 26-9)
- [13] Preparation of specifications and test methods for biologics (Article 26-9)
- [14] Information required for risk assessment of genetically modified organisms (Article 26-13)
- [Form 1] Application for Review of Unit Submission Prior to Application for Biological Product Authorization (Article 34①)

- [별표 1] 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품의 제출자료
(제6조 관련)
- [별표 2] 세포치료제의 제출자료(제6조 관련)
- [별표 3] 유전자치료제의 제출자료(제6조 관련)
- [별표 4] 국제공통기술문서 작성방법(제8조제1항 관련)
- [별표 5] 제조방법 작성요령(제7조제2호 관련)
- [별표 6] 심사자료와 국제공통기술문서 제출자료 목록 비교(제8조제2항 관련)
- [별표 7] 삭제
- [별표 8] 개발단계별 임상시험의 형태 및 종류(제25조제6호가목 관련)
- [별표 9] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법
(제25조제6호나목 관련)
- 별첨 1 외국임상자료 등의 평가방법
- 별첨 2 가교시험 결정을 위한 흐름도
- [별표 10] 원료의약품의 별첨규격 작성 예(제26조제6호 관련)
- [별표 11] 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예(제26조제6호 관련)
- [별표 12] 완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예(제26조제9호 관련)
- [별표 13] 생물학적제제 완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예(제26조제9호
관련)
- [별표 14] 유전자변형생물체 위해성 평가를 위한 자료(제26조제13호 관련)
- [서식 1] 생물학적제제 등 품목허가 신청 전 단위별 심사 신청서(제34조제1항 관련)

[Annex 1]

Types of Information Required for Biologics, Recombinant DNA Products, & Cell Culture Derived Products^{1)~5)}
(Articles 6, 23-1, & 27)

I. New drugs

Products	No.	2														3						4						5				6		7	8
		A								B						A			B			A	B	C	D	A	B								
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	A		
1. Recombinant products & cell culture derived products		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
2. Biologics																																			
A. Vaccines, antitoxins		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
B. Blood products																																			
1) Whole blood & components		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	○	○	○	
2) Plasma-derived products		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	○
C. Biologics other than those of A and B (therapeutic antigens, botulinum products, etc.)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	○	

[별표 1]

생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품의 제출자료^{1)~5)}

(제6조, 제23조제1항, 제27조 관련)

I. 신약

구 분	자료번호	2								3						4					5				6		7	8							
		가				나				가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나						
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)															(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)
1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
2. 생물학적제제																																			
가. 백신 · 항독소		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○	
나. 혈액제제																																			
1) 전혈장제제 및 성분제제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	○	○	○	
2) 혈장분획제제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	○	
다. 가목 내지 나목 이외의 생물학적제제(치료용 항원류, 보툴리눔제제 등)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	○	

II. 자료제출의약품

1) 신규 품목

구 분	자료번호	2								3						4						5				6		7	8								
		가				나				가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나										
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)															
1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	△	△	△	△	△	○	×	×	×	○	×	○	○		
2. 이미 허가된 의약품과 제조에 사용되는 숙주, 벡터계 또는 DNA 입수방법이 다른 재조합 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	△	△	△	△	△	○	×	×	×	○	×	○	○		
3. 이미 허가된 의약품과 종세포주가 같음에도 불구하고 배양방법 또는 정제방법이 다른 세포배양의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	△	△	△	△	△	○	×	×	×	○	×	○	○		
4. 이미 허가된 의약품과 종세포주가 다른 세포배양의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	△	△	△	△	△	○	△	△	×	○	×	○	○		
5. 최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목 ⁶⁾	○	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○		
6. 동일 투여경로의 새로운 제제 형태 ⁷⁾	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○
7. 동등생물의약품 ^{8), 9)} (유전자재조합의약품)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	○	△	△	△	△	○	×	△	×	○	×	○	○		
8. 기타 따로 분류되지 않은 품목	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○		

2) Amendment

Changes	No.	2														3						4						5				6		7	8
		A								B						A			B			A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	A	B		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	A		
1. New indications	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. New dosage & administration method	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	○		
3. New composition of drug substance	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	×	×	○	×	×	△	×	×	×	×	△	△	×	×	△	○	×	○	○
4. Change to content of drug substance	○	×	×	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	△	○	×	×	○	×	×	△	×	×	×	×	△	△	×	×	×	○	×	○	○
5. New administration method ⁸⁾	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	△	×	○	△	○	×	○	×	○	○
6. Change to manufacturing method ^{9), 10)}	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	×	×	△	×	×	△	△	△	△	△	△	△	×	△	×	△	×	△	△
7-1. When final bulk is the same, but the site for manufacture of medicinal product is added or moved	△	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	△	△	△	×	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
7-2. Addition or movement of manufacturing site	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×

○ : Information should be submitted.

△ : May be exempted, if submission is insignificant or impossible when considering the nature of the medicinal product.

×

- Note:
1. Information specified from No. 1 to 8 means those under Article 6-1-1 to 6-1-8. However, the information of II. Drugs for data-based re-evaluation, (2)-6-A means the therapeutic confirmatory clinical study data and, where deemed necessary when considering the nature of the medicinal product, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and dose-response data should be provided.
 2. For combination medicinal products, the information of No. 4 and No. 5 should be the one on new substance and the information on single dose toxicity, repeat dose toxicity, and pharmacological activity obtained in accordance with toxicity study methods described for individual combination products of the Regulation on Toxicity Study of Drugs should be additionally provided. However, if obvious information supporting the formulation of the combination medicinal product is provided and justification of such formulation is deemed acceptable, the pharmacological activity data may be exempted.
 3. For biologics, carcinogenic study data may not be required. However, the need for carcinogenic studies may be considered for the following cases.
 - 1) When considering the period of clinical use, target patient group, or biological activity of the product, the risk of carcinogenic effect is expected (e.g., growth hormones, immunosuppressor).
 - 2) Neoplasm, such as growth of transgenic cells, may be generated.
 - 3) Others cases where carcinogenic effect is concerned
 4. Other toxicological study data
 - 1) Antigenicity study data should be provided, if the medicinal product is systemically administered and it is a macromolecular protein product or, even though it is a low molecular substance, may act as hapten (e.g., penicillin, sulfonamide). Skin sensitization study should be performed for medicinal products that are applied to the skin.
 - 2) Immunotoxicity data may be exempted, if repeat dose toxicity study indicates that the product does not affect the immune system.

- 주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는 제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말한다. 다만, II. 자료제출의약품 (2)의 자료번호 6의 가는 원칙적으로 치료적 확증임상시험성적에 관한 자료를 말하며, 개개 의약품에 따라 판단하여 필요하다고 인정되는 경우에는 약 동학, 약리학, 용량반응시험자료를 제출하여야 한다.
2. 복합제제의약품의 경우 4 및 5의 자료는 신물질에 대한 자료로서 제출하여야 하며, 식품의약품안전청 고시 「의약품 등의 독성시험기준」 중 복합제의 제제별 독성시험방법에 의한 단회, 반복투여독성에 관한 자료와 복합제의 약리작용에 관한 자료를 추가 첨부하여야 한다. 다만, 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료를 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료를 면제할 수 있다.
3. 발암성시험자료는 생물학적 제제의 경우 반드시 제출할 필요는 없으나 다음과 같은 경우에는 발암성시험을 고려할 필요가 있다.
- 1) 임상사용 기간, 대상 환자군 또는 의약품의 생물학적 활성에 따라 발암성의 위험이 예측될 경우 (예; 성장호르몬, 면역억제제 등)
 - 2) 형질 변환된 세포의 증식 등 신생물을 생성시킬 수 있는 가능성이 있는 경우
 - 3) 기타 발암성이 의심될 경우
4. 기타 독성시험자료
- 1) 항원성시험자료는 전신적으로 투여되는 약물로서 고분자물질, 단백질의약품인 경우와 저분자물질이라 하더라도 합텐으로서 작용할 가능성이 있는 경우 (예: 페니실린, 설폰아마이드계)에 제출하여야 한다. 피부외용제의 경우는 피부감작성 시험을 실시한다.
 - 2) 면역독성시험자료는 반복투여독성시험 결과 면역계에 이상이 없는 경우 면제할 수 있다.

- 3) If the medicinal product is directly administered to the skin or mucous membrane or if it is not directly administered to the skin or mucous membrane, but it may easily contact it, local toxicity data should be provided.
5. Clinical study data should include the discussion about the potential effects of ethnic factors on safety and/or efficacy. In addition, in order to investigate the possible application of foreign clinical data to Koreans, scientific discussion on ethnic factors based on information contained in the bridging data or foreign clinical data should be provided. However, if the product is subject to the exemption from submission of bridging data, the following information should be provided to prove such exemption.
 - A. Comparison with safety and efficacy data from foreign clinical studies
 - B. Justification of exemption from requirement for submission of bridging data based on the above A (application of foreign clinical data to Koreans)
6. If a medicinal product's final bulk is the same one as those legitimately manufactured or imported and the permission for using the relevant information and data is obtained from the manufacture & marketing (import) authorization holder, the information of No. 2-A and No. 3-A may be exempted.
7. If a medicinal product has the same bulk, dosage form, and route of administration as those legitimately manufactured or imported, but its dosage form is different (e.g.: liquid injection → freeze-dried injection), the information of No. 2-A and No. 3-A may be exempted.
8. For biosimilar products, the data from comparability studies against the medicinal product already authorized for manufacture or import and specified by the Commissioner of the KFDA ("reference product") should be provided for the information of No. 2 to 6 and the following requirements should be satisfied.
 - 1) The reference product used in the comparability study should be the new drug or the medicinal product already authorized on the basis of full regulatory submissions as those for new drugs.

3) 국소독성시험자료는 피부 또는 점막에 직접 적용되거나 직접 적용되지 아니하더라도 쉽게 접촉될 수 있는 의약품의 경우 제출하여야 한다.

5. 임상시험성적에 관한 자료에는 해당 의약품에 대한 민족간 요인의 차이에 의하여 안전성과 유효성이 영향을 받을 수 있는 정도를 기술한 설명 자료로서 외국임상자료의 국내 적용에 대한 평가를 용이하게 하기 위하여 외국 임상자료 또는 가교 자료에 포함된 정보를 근거로 민족간 요인의 차이를 입증하기 위한 과학적인 설명 자료가 포함되어야 한다. 다만, 가교자료 제출면제요건에 해당하는 경우 이를 입증하기 위한 다음 자료를 첨부하여야 한다.

가. 외국임상자료에서 얻어진 안전성·유효성 관련 정보와 비교한 자료

나. 가를 이용하여 가교자료의 제출면제(외국임상자료의 국내 적용)가 타당함을 입증하는 근거

6. 현재 허가되어 있는 제조판매(수입)품목과 최종원액이 동일한 품목으로서, 제조판매(수입)품목 허가를 가진 자료부터 자료 사용의 허락을 받았을 경우에는 자료번호 2. 가, 자료번호 3. 가의 자료 제출을 면제할 수 있다.

7. 현재 허가되어 있는 제조판매(수입)품목과 원액, 제형 및 투여경로가 동일하나 제제형태가 다른 품목(예: 액상주사제 → 동결 건조주사제로 변경)에 해당하는 경우에는 자료번호 2. 가, 자료번호 3. 가의 자료 제출을 면제할 수 있다.

8. 동등생물의약품의 경우 자료번호 2내지 6호의 자료는 이미 제조 또는 수입품목허가를 득한 의약품으로서 식품의약품안전청장이 공고한 의약품(이하 대조약이라 한다)과의 비교동등성자료를 제출하여야 하며 다음의 조건을 만족하여야 한다.

1) 비교동등성시험에 사용되는 대조약은 신약 또는 신약에 준하는 자료를 제출하여 허가 받은 의약품 이어야 한다.

- 2) For structural determination and physicochemical characteristics, the information on "structure or constituents," "physicochemical and biological characteristics," and "test results" of the drug substance and the "test results" of the drug product should be provided to demonstrate the comparability with the reference product (No. 2.A.(1),(2),(6) and 2.B.(5)).
- 3) For stability, the information on "accelerated study" and "stress study" should be provided to demonstrate the comparability with the reference product (No. 3.A(2),(3) or 3.B(2),(3)).
- 4) The repeat dose toxicity study should be designed to demonstrate the comparability with the reference product and the toxicokinetic data should be included (No. 4.B). Depending on the route of administration, the local tolerance study may be performed. If appropriate, data from the repeat dose toxicity study may be used instead.
- 5) For pharmacological action, effectiveness study data should be provided to demonstrate the comparability with the reference product (No. 5.A).
- 6) In principle, clinical study data mean the PD data and confirmatory therapeutic study data and it should be possible to comparatively evaluate the immunogenicity.
9. For biosimilar products, if similar efficacy and safety of the biosimilar product and the reference product have been demonstrated for a particular clinical indications, extrapolation of these data to other indications of the reference product for which re-evaluation was completed may be possible if all of the following conditions are fulfilled:
 - 1) A sensitive clinical test model has been used that is able to detect potential differences between the biosimilar product and the reference product
 - 2) The clinically relevant mechanism of action and/or involved receptor(s) are the same

- 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 디자인 되어야 하며, 독성동태시험이 포함되어야 한다. (자료번호 4.나). 국소내성시험은 투여경로에 따라 평가되어야 하며, 반복투여독성시험의 부분으로써 같음할 수 있다.
 - 5) 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 대조약과의 비교동등성을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다.(자료번호 5.가)
 - 6) 임상시험성적에 관한 자료는 원칙적으로 약동력학 시험자료 및 치료적 확증 임상시험성적에 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 재심사 기간 종료 후에 인정할 수 있다.
- 1) 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 확인할 수 있는 민감한 시험모델이 사용된 경우
 - 2) 적응증 간의 작용기전과 관여하는 수용체가 동일한 경우

- 3) Safety and immunogenicity have been sufficiently characterized.
10. "New administration method" means the case where the composition (raw materials and their quantities), dosage form, and appearance are the same, but, owing to the change of administration method (e.g.: intravenous injection → intravenous injection, subcutaneous injection), it is intended to amend the dosage and administration method.
11. Change to manufacturing method means the case where there are any changes to the host, vector, cell substrate, cell line (master cell bank), culture scale, culture method, recovery method, purification process, and/or excipients (of bulk or final bulk). If it is intended to change only the fill volume of the drug product (1 mL → 2 mL, 3 mL added), only the information of No. 3-B(1) may be submitted.
12. If stability data are required owing to the change to manufacturing method, the long-term stability data (at least 6 months) and the long-term stability study plan to be performed to confirm the stability of the medicinal product should be submitted to confirm the expiry period (shelf-life) authorized before the change or to get authorization of shorter expiry period (shelf-life) than the previously authorized one.

3) 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우

10. 새로운 투여방법이란 원료약품 및 그 분량, 제형, 성상 등이 모두 동일하나 투여방법 변경(예: 정맥주사 → 정맥주사, 피하주사)으로 용법·용량을 변경허가 받고자 하는 경우에 해당한다.
11. 제조방법의 변경은 숙주·백터, 세포기질, 종균주(마스터세포은행), 배양단위, 배양방법, 회수방법, 정제공정, 원액·최종원액의 첨가제 등이 변경되었을 경우를 말한다. 완제의약품의 충전량만 변경(1ml → 2ml, 3ml 추가) 하고자 하는 경우에는 자료번호 3. 나(1)의 자료만을 제출할 수 있다.
12. 제조방법 변경에 따라 안정성 시험자료를 제출하여야 하는 경우, 6개월 이상의 장기보존 시험자료와 제품의 안정성을 입증하기 위한 장기보존 시험계획서를 제출함으로써 변경 이전의 사용기간(유효기간) 또는 그 이내의 기간 범위 내에서 사용기간(유효기간)을 인정할 수 있다.

[Annex 2]

Types of Information Required for Cell Therapy Products (Articles 6, 23-1, & 27)

Products	No. ¹⁾	2								3 ³⁾						4						5				6		7	8							
		A				B				A			B			A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	A	B ₅₎									
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	A	B	C	D	E			F	A	B	C	D	A	B ₅₎
Cell therapy products ^{2), 4), 6), 7)}	○	△	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	△	○	×	×	×	○	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	△	○	○

○ : Information should be submitted.

△ : May be exempted, if submission is insignificant or impossible when considering the nature of the medicinal product.

× : Exempted

Note: 1. Information specified from No. 1 to 8 means those under Article 6-1 to 6-8.

2. For cell therapy products, drug substance and drug product are not distinguished.

3. If the information cannot be submitted in compliance with the Guideline on Stability Study of Drugs (KFDA's Notification), the supportive information justifying the establishment of expiry period, in consideration of the nature of medical products, may be provided.

4. If a medicinal product has the same drug substance and route of administration as those already authorized, but its manufacturing method is improved, information demonstrating that the product manufactured under the new method is at least equivalent to the previous product may be provided in lieu of the information specified in Article 6-4 to 6-6.

[별표 2]

세포치료제의 제출자료(제6조, 제23조제1항, 제27조 관련)

구 분	자료번호 ¹⁾	2								3 ³⁾						4					5				6		7	8						
		가				나				가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나 ⁵⁾					
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라			가	나				
세포치료제 ^{2), 4), 6), 7)}		○	△	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	△	○	×	×	×	○	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	△	○	○

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

X : 자료가 면제되는 것

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는 제6조 제1호부터 제8호까지의 자료를 말한다.

2. 세포치료제의 경우 원칙적으로 원료의약품과 완제의약품을 구분하지 아니한다.

3. 「의약품등의안정성시험기준」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 자료를 제출할 수 없을 경우 제품의 특성을 고려하여 유효기간 설정의 타당한 근거자료를 제출할 수 있다.

4. 이미 허가된 품목과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제조방법을 개선한 경우 허가된 품목과의 비교시험 등을 통해 동등 이상임을 입증할 수 있는 자료로서 제6조제4호 내지 제6호의 자료를 갈음할 수 있다.

5. 자가유래세포치료제의 경우 임상시험성적에 관한 자료 중 가교자료 제출을 면제한다.

5. For autologous cell therapy products, the bridging data among clinical study data may be exempted.
6. For autologous cartilage and skin cell therapy products, the therapeutic confirmatory clinical study data may be submitted after the product is marketed. In this case, if the product has the same indications as those previously authorized (where authorization conditions regarding therapeutic confirmatory clinical study are removed) or if it is intended to include the indications similar to those of the previously authorized products in light of their causes, progress, and outcomes, information and data on clinical pharmacological study and therapeutic exploratory clinical study may not be required.
7. For autologous cell therapy products manufactured through minimal manipulation of fat cells for the purpose of the adipose tissue regeneration, the information as specified in Article 6-2 and 6-3 may be provided in lieu of all information specified in Article 6.

6. 자가유래 연골세포, 피부세포치료제의 경우 임상시험성적에 관한 자료 중 치료적확증임상시험성적에 관한 자료는 시판 후 제출하도록 할 수 있으며, 이 경우 이미 허가된 품목(치료적확증임상시험 실시에 대한 허가조건이 삭제된 경우)과 동일하거나, 이미 허가된 적응증과 발생원인, 과정, 결과가 유사한 적응증을 효능·효과에 추가하고자 하는 경우에는 임상약리시험 및 치료적탐색임상시험 성적에 관한 자료를 제출하지 아니하도록 할 수 있다.

7. “피하지방결손부위의 개선”을 목적으로 지방세포를 최소한의 조작으로 제조한 자가유래세포치료제의 경우 제6조제2호, 제3호의 자료로서 제6조의 자료를 갈음할 수 있다.

[Annex 3]

Types of Information Required for Gene Therapy Products (Articles 6, 23-1, & 27)

Products	No. ¹⁾	1 ²⁾	2														3						4 ³⁾						5				6		7	8
			A								B						A			B			A	B	C ⁵⁾	D	A	B								
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)							(3)	A	B	C	D	E		
Gene therapy products		○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	○	○	△	△	○	△	△	○	○	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	△

Note: 1. Information specified from No. 1 to 8 means those under Article 6-1-1 to 6-1-8.

2. Information on origin or discovery and development history

Brief description of indicated diseases and information specified in Article 7-1, theoretical justification of selection of the medicinal product, information on currently available therapies

3. Toxicological information

A. Single dose toxicity study

In principle, the single dose toxicity study should be performed using the intended clinical route of administration. In order to investigate the toxicity when systemic exposure is maximized, parenteral administration should be additionally employed for the single dose toxicity study. However, if it is obvious that the product does not circulate the body and it locally remains, the single dose toxicity study with parenteral route may be omitted. This study may be performed in appropriate one animal model. However, if serious toxicity occurs or if deemed necessary, additional animal species may be included in this study.

[별표 3]

유전자치료제의 제출자료 (제6조, 제23조제1항, 제27조 관련)

구 분	자료번호 ¹⁾	2								3						4 ³⁾						5			6		7	8								
		가								나						가			나			가	나	라	가	나										
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라			마	바	가 ⁴⁾	나 ⁵⁾	라	가	나	
유전자치료제		○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	△	○	○	△	△	○	△	△	○	○	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	△

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는 제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말한다.

2. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

제7조제1호 및 적용할 대상질환에 대한 간략한 소개, 신청한 의약품을 선택한 이론적 근거 및 현재 치료가능 한 방법에 대해서 기술한 자료

3. 독성시험에 관한 자료

가. 단회투여 독성시험

원칙적으로 임상적용 경로의 단회투여독성시험을 실시하여야 한다. 전신노출이 최대화 될 경우의 독성을 조사하기 위하여, 임상적용경로 외에 비경구 투여경로를 이용한 단회투여독성시험을 실시하여야 한다. 다만, 전신으로 순환되지 않고 국소적으로 잔류한다고 판단되면 비경구 단회투여 독성시험을 생략할 수 있다. 적절한 동물종 1종에 대해서 실시할 수 있으며, 중대한 독성이 발현되거나 필요하다고 판단될 경우 추가종에 대해 실시할 수 있다.

B. Repeat dose toxicity study

This study should be performed if the product is repeatedly administered. The route of administration, administration method, frequency, and period should be identical or similar to those in clinical situations. If the product is intended to be administered for long period, the repeat dose toxicity study should be generally performed for 6 months. The period for the recovery group should be based on the expression and remaining period of the gene therapy product. In order to investigate the relationship of vector, introduced nucleic acid, and gene to be expressed, it is desirable to examine the pharmacokinetic or tissue distribution indicators in the same study system. This study may be performed in appropriate one animal model. However, if serious toxicity occurs or if deemed necessary, additional animal species may be included in this study.

C. Genotoxicity study

In general, genotoxicity study is not required for gene therapy products. However, for specific impurities or constituents of the gene transfer system, genotoxicity study based on new concepts are needed. Integration of the administered gene into host chromosome and detection, expression, and persistent expression in target tissues or organs or other sites should be investigated. Cellular morphological, functional, and growth changes may indicate the integration mutation (integration of the administered gene into host chromosome). In vitro study using various cell lines developed for this purpose is required. In addition, information on gene distribution and persistent abnormal expression investigated through cytogenetic studies in bone marrow or peripheral blood is also needed.

D. Carcinogenicity study

Usual carcinogenicity study is not needed. However, for immunomodulatory agents or long-term expression of growth factors or growth factor receptors, carcinogenicity study should be considered.

나. 반복투여 독성시험

반복투여 독성시험은 환자에게 반복 투여되는 경우에 실시하여야 하며, 투여경로, 투여방법, 투여빈도 및 투여기간 등은 임상 의 경우와 동일 또는 유사하여야 한다. 임상투여기간이 장기간일 경우 일반적으로 6개월 반복투여독성시험을 실시하여야 한다. 회복군의 기간은 유전자치료제의 발현과 잔류기간에 근거하여 설정되어야 한다. 벡터, 도입된 핵산과 발현되는 유전자와의 상관성을 보기 위하여 동일한 시험 내에서 약물동태학적지표 또는 조직분포지표를 조사하는 것이 바람직하다. 적절한 동물 중 1종에 대해서 실시할 수 있으며, 중대한 독성이 발현되거나 필요하다고 판단될 경우 추가종에 대해 실시할 수 있다.

다. 유전독성시험

일반적인 유전독성시험은 유전자치료제에는 적용되지 않는다. 그러나 특정 불순물이나 유전자 전달계의 구성성분에 관하여 새로운 개념의 유전독성시험이 요구된다. 투여한 유전자의 숙주 염색체로의 삽입여부, 표적조직이나 장기 외에서의 검출, 발현, 발현의 지속여부를 확인해야 한다. 투여 유전자의 숙주염색체로의 삽입돌연변이 여부는 세포의 형태적, 기능적, 성장에 있어서의 변화를 통해 알 수 있으며 이를 위한 다양한 세포주를 사용한 생체외시험이 포함된다. 골수 또는 말초혈액에서의 세포유전학적 시험을 이용한 유전자의 분포와 이상발현지속에 관한 자료도 요구된다.

라. 발암성시험

일반적인 발암성시험을 실시할 필요는 없으나, 성장인자, 성장인자 수용체의 장기적인 발현 또는 면역조절제와 같은 경우에는 발암성시험이 고려되어야 한다.

E. Reproductive-developmental toxicity study

Information on expression and persistent expression at genital gland and genital organs is required. If it is not expressed at genital gland and genital organs, the fertility and general reproductive toxicity studies may not be needed. Instead, the histopathological data on the genital gland and genital organs (e.g.: repeat dose toxicity data) may be provided. If the gene therapy product is expressed at genital gland and genital organs, the fertility and general reproductive toxicity studies should be performed. If the product can be used in pregnant women or women of child-bearing age and it may adversely affect the pregnancy or fetal development, developmental toxicity studies (before and after embryonic and fetal development, and birth) should be performed.

F. Other toxicity study

1) Immunotoxicity study

Information on antigenicity of products expressed by the introduced gene and vector and other undesirable immune reactions should be provided. In addition, if appropriate animal models are available, information on antigenic differences between cell donor and recipient, immunological or allergic reactions against the implanted cells and effects of such reactions on safety in treatment, autoimmune reaction, and interaction between implanted cells and host cells should be submitted.

2) Local reaction study

Local reaction study in appropriate animal species may be needed to perform detailed clinical and pathological evaluation of the injected site. However, if pre-clinical studies using the intended route of administration and the medicinal product with composition for clinical use, separate study to investigate such localized reactions may be omitted.

마. 생식·발생 독성시험

생식선 및 생식기관에서 발현 및 발현지속에 관한 자료가 요구된다. 생식선 및 생식기관에서 발현되지 않는다면 수태능 및 일반생식독성시험이 필요하지 않을 수 있으며 생식선과 생식기관의 조직병리학적 자료(예 : 반복투여독성시험 자료)로서 대체할 수 있다. 유전자치료제가 생식선 및 생식기관에서 발현되는 경우에는 수태능 및 일반생식독성시험을 실시하여야 하며, 임부 및 가임여성에 사용되어 임신의 유지나 태아발생 등에 위대한 영향을 미칠 가능성이 있을 경우에는 배·태자 발생 및 출생 전·후 발생시험을 실시하여야 한다.

바. 기타독성시험

1) 면역독성시험

도입유전자의 발현산물 및 벡터에 함유되는 단백질 등에 의한 항원성 유발 및 그 외의 바람직하지 않은 면역반응을 일으킬 가능성에 관한 자료가 요구된다. 또한 적당한 동물모델이 가능한 경우에는 세포의 공여자와 수여자 간의 항원적 차이점과, 이식된 세포에 대한 면역 또는 알레르기 반응 및 이 반응이 치료의 안전성에 미치는 영향평가, 자가면역반응 및 이식 세포와 숙주세포간 반응에 관한 자료가 요구된다.

2) 국소반응성시험

적절한 동물종을 이용하여 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가등을 실시하는 국소반응성 시험이 필요할 수 있다. 그러나 임상에 적용되는 제품의 조성 및 투여경로를 이용한 전임상 시험이 이미 수행되었다면 별도의 국소반응성 시험은 생략할 수 있다.

4. Information on effectiveness studies

A. Information on studies using cell culture with the introduced gene

- 1) Overview of the study plan
- 2) Efficiency of gene introduction, and structure and stability of the introduced gene
- 3) Functional analysis of the introduced gene in cell culture and overall evaluation of the study

B. Information on studies using experimental animals

- 1) Overview of the study plan
- 2) Efficiency of gene introduction, and structure and stability of the introduced gene
- 3) Functional analysis of the introduced gene in animal and overall evaluation of the study

5. Information on ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) studies

Data on in vivo behavior of the gene therapy product (such as absorption and distribution) and survival period of cells with gene introduced. In addition, if ex-vivo gene therapy product has to reach certain tissues (cells), data showing that it is distributed at target site should be provided.

4. 효력시험 자료

가. 유전자도입 배양세포를 이용한 시험자료 :

- 1) 실험계획의 개요
- 2) 배양세포의 유전자도입효율과 도입유전자의 구조와 안정성
- 3) 배양세포에서의 도입된 유전자의 기능적 분석 및 실험의 전체적인 평가

나. 실험동물을 이용한 시험자료:

- 1) 실험 계획의 개요
- 2) 실험동물로의 유전자 도입의 효율과 도입유전자의 구조와 안정성
- 3) 실험동물에 도입된 유전자의 기능적 분석 및 실험동물에 대한 유전자 도입 실험결과에 대한 평가

5. 흡수·분포·대사·배설시험 자료

유전자치료제의 흡수, 분포 등 체내동태에 관한 실험결과와 유전자 도입세포의 생존기간을 기술한 시험자료, 또한 생체 외(ex-vivo)의 유전자치료제가 어떤 특정조직(세포)에 도달할 필요가 있을 경우에는 생체 내 목적하는 부위에 분포됨을 기술한 시험자료.

[Annex 4]

Preparation of Common Technical Document (Article 8-1)

"See the attached document"

[별표 4]

국제공통기술문서 작성방법(제8조제1항 관련)

“별첨”

[Annex 5]

Preparation of Manufacturing Methods (Article 7-2)

1. Format and contents

This part should be prepared while referring to the following format.

No.	Process ¹⁾	Raw Materials (reagents, solvents, etc.) ²⁾	Description ³⁾	Remark ⁴⁾
1	Culture of strain	a. Strain: name b. Media: name (quantity) c. Other additives: name (quantity)	Inoculate a to b, add c, and incubate at ○°C for ○ weeks. (Culture size, recovery, etc.)	Origin of raw materials ⁵⁾ IPC, names & addresses of manufacturers
2	Preparation of bulk	d. Strain of process 1 e. Names of additives (quantity) f. Names of solvents (quantity)		Origin of raw materials ⁶⁾ IPC, storage conditions ⁶⁾
	Preparation of final bulk			IPC Storage conditions
	Filling			Construction materials of immediate containers and packaging materials
	Packing			Immediate containers & closures Brown glass vial (KP) Rubber stopper (KP) PE (KP)

- 1) Detailed processing steps covering cultivation of seed strain, collection of raw materials, collection of cells, or genetic manipulation should be included.
- 2) The purposes, names, and amounts of all raw materials (reagents, solvents, and others) added or used in individual processes should be provided.
- 3) Description of the processing step, important parameters, scale, and others should be provided in detail.
- 4) In addition to the information described in 1), 2), and 3), other important information required by this Regulation should be provided.

[별표 5]

제조방법 작성요령(제7조제2호 관련)

1. 작성서식 및 항목별 기재요령

아래의 서식을 참고하여 작성한다.

공정번호	공정 명칭 ¹⁾	원료(시약·용매 등) ²⁾	공정과정 ³⁾	비고 ⁴⁾
1	균주의 배양	a. 균주: 명칭 b. 배지: 명칭(양) c. 첨가제: 명칭(양)	a를 b에 접종하고 c를 첨가하여 ○주간 ○℃에서 배양한다. (배양size, 회수량 등)	원료의 기원 ⁵⁾ 공정검사 제조자명칭, 소재지
2	원액 제조	d. 공정1의 균주 e. 첨가제 명칭(양) f. 용매 명칭(양)		원료의 기원 공정검사 보관조건 ⁶⁾
	최종원액 제조			공정검사 보관조건
	충전			직접 용기·포장 재질
	포장			직접포장용기 및 마개 갈색유리바이알(대한약전) 고무마개(대한약전) PE(대한약전)

- 1) 공정명칭은 종균주 배양, 원료수집, 세포채취 또는 유전자조작 등으로부터 시작하여 단위공정이 누락되지 않도록 구체적으로 기재한다.
- 2) 각 공정별로 투입·사용되는 모든 원료(시약, 용매 등)의 목적, 명칭, 사용량 등을 기재한다.
- 3) 공정과정은 공정 주요내용, 주요조건, 생산규모 등을 구체적으로 기재한다.
- 4) 비고에는 1), 2), 3)이외에 이 규정에 따라 기재하도록 정한 내용을 기재한다.

- 5) Raw materials mean important raw materials (reagents, solvents, and others) used in the processing step and information on the origin includes the origin of cells or strains, types of host and vector system, method to obtain structural gene, and name of media. In addition, for raw materials expected to exhibit direct or indirect efficacy and effectiveness (e.g., gamma-interferon), the information on manufacturers (including their locations) should be provided. If necessary, separate sheets may be used.
- 6) If the lot size is distinguishable or the in-process materials are held, the information on storage containers, conditions, and period should be described.
- 7) In the remark column for the process of filling into immediate containers, the material of construction of immediate container and packaging materials should be described. The final processing step should be indicated as "Packing".

- 5) 원료는 해당 공정에 사용되는 주요 원료(시약, 용매 등)를 의미하며 이러한 원료의 기원으로 세포 또는 균주의 유래, 사용 숙주 및 벡터계의 종류, 구조유전자 획득방법, 배지의 명칭 등을 구체적으로 기재한다. 아울러 효능·효과를 직·간접적으로 발현한다고 기대되는 원료(예: 인터페론 감마 등)의 경우에는 제조원(소재지 포함)을 표기한다. 필요한 경우 별첨으로 구분하여 작성한다.
- 6) 제조단위가 구분되는 경우와 공정 중 생산된 반제품을 보관하는 경우 반드시 보관 용기, 보관조건, 저장기간을 기재한다.
- 7) 직접 용기에 충전하는 공정의 「비고」란에는 직접 용기·포장의 재질을 기재하여야 하며 마지막 공정의 「공정명칭」은 “포장”으로 기재한다.

2. Example (for information)

<Vaccines>

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
1	Culture of master seed	a. Strain: ☆☆ b. Cell: △△ c. Cell culture media: ○○ d. Viral culture media: ◎◎ e. Vehicle: □□□(mL)	Inoculate b to c, incubate it at the incubator (37°C & 5% CO ₂) for ○ days, inoculate a to cell culture, incubate it, and harvest cells. Centrifuge the harvested cells, re-suspend them in storage media, perform freezing & thawing for recovery of virus, and centrifuge or filter (membrane filter) it to make ○-mL aliquots. Use them master seed (culture scale, recovery).	Origin of strain a and cell b Composition of media c and d Storage conditions of master seed Name and address of manufacturer
2	Culture of working seed	f. Strain: seed obtained from process 1 b. Cell: △△ c. Cell culture media: ○○ d. Viral culture media: ◎◎ e. Vehicle: □□□(mL)	Use ○ mL of f to prepare working seeds according to the same procedures of process 1 (scale, recovery).	Storage conditions of working seed Name and address of manufacturer
3	Culture of master cell line	g. Cell: ☆☆ h. Media: ○○ i. Solution for cell separation: △△ j. Vehicle: □□(mL)	Inoculate g to h, incubate it at the incubator (37°C & 5% CO ₂) for ○ days, separate cells using i solution, centrifuge them, take pellet of cells, re-suspend them in cell storage media, and dispense it to cryogenic vials (○ mL each). (culture scale, recovery)	Origin of cell line a Composition of media h Storage conditions of master cell lines Name and address of manufacturer
4	Culture of working cell line	k. Cell: master cell line from process 3 h. Media: ○○ i. Solution for cell separation: △△ j. Vehicle: □□(mL)	Use ○ mL of k to prepare working cell lines according to the same procedures of process 3 (scale, recovery).	Storage conditions of working cell lines Name and address of manufacturer
5	Preparation of bulk	l. Strain: working seed of process 2 m. Cell: working cell of process 4 c. Cell culture media: ○○ d. Viral culture media: ◎◎ e. Vehicle: □□□(mL)	Use l and m to prepare bulk according to the same procedures of process 1 (scale, recovery).	Storage conditions of bulk Name and address of manufacturer

2. 작성 예시(참고자료)

<백신제제류>

공정 번호	공정 명칭	원료·시약·용매 등	공정과정	비고
1	종균주 배양	a.균주: ☆☆ b.세포: △△ c.세포배양배지: ○○ d.바이러스배양배지: ◎◎ e.용제: □□□(mL)	b를 c에 접종하여 37℃ & 5% CO ₂ 배양기에서 ○일간 배양하고 a를 배양한 세포에 접종, 배양하고 세포를 수확한다. 수확된 세포를 원심분리하고 저장배지로 재부유시킨 후 Freeze-thaw을 통해 바이러스를 유리시키고, 원심분리 또는 멤브레인필터를 통해 ○mL 씩을 분주하여 종균주를 만든다(배양크기, 회수량)	a균주, b세포의 기원 c, d 배지의 조성 종균주 보관조건 제조사 명칭(소재지)
2	상용균주 배양	f.균주: 공정1의 종균 b.세포: △△ c.세포배양배지: ○○ d.바이러스배양배지: ◎◎ e.용제: □□□(mL)	○mL의 f를 이용하여 공정 1의 과정과 동일하게 제조하여 상용균주를 만든다(배양크기, 회수량)	상용균주 보관조건 제조사 명칭(소재지)
3	종세포주 배양	g.세포: ☆☆ h.배지: ○○ i.세포분리용매: △△ j.용제: □□(mL)	g를 h에 접종하여 37℃, 5% CO ₂ 배양기에서 ○일간 배양하고 i용액으로 세포를 분리, 원심분리 후 침전된 세포만을 세포저장배지로 재현탁 시키고 세포농도를 ○%로 맞추어 ○mL씩을 cryogenic vial에 넣어 보관한다.(배양크기, 회수량)	a 세포주의 기원 h 배지의 조성 종세포주 보관조건 제조사명칭(소재지)
4	상용세포주 배양	k.세포: 공정3의 종세포 h.배지: ○○ i.세포분리용매: △△ j.용제: □□(mL)	k를 공정 3의 과정과 동일하게 처리하여 상용세포주를 ○mL 씩을 cryogenic vial에 넣어 보관한다.(배양크기, 회수량)	상용세포주 보관조건 제조사명칭(소재지)
5	원액 제조	l.균주: 공정2의 상용균주 m.세포: 공정4의 상용세포 c.세포배양배지: ○○ d.바이러스배양배지: ◎◎ e.용제: □□□(mL)	l과 m을 이용하여 공정1과 동일한 공정을 거쳐 원액을 얻는다(배양크기, 회수량)	원액 보관조건 제조사 명칭(소재지)

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
6	Purification	n.main component: bulk of process 5	Ultracentrifuge n and purify it through OO column.	
7	Viral inactivation	o.main component: bulk of process 6 p.inactivating agent: □□□	Add p to make final concentration of □%, while stirring o. Then, stir it at ○℃ for ○ hours.	
8	Purification 2	q.main component: bulk of process 7	Ultracentrifuge n and purify it through OO column.	
9	Adsorption	r. main component: bulk of process 8 s. adsorbing agent: ○○	Mix r and s and allow adsorption while stirring.	
10	Preparation of final bulk	t. main component: bulk of process 9 u.diluent: ○○ v.preservative: △△ w.stabilizer: □□	Mix t and u to make final concentration of ○μg/ml, add v and w, and stir it at ○℃ for ○ hours to make final bulk. (scale, production volume)	Storage conditions of final bulk
11	Filling	x.main component: final bulk of process 10	Fill x to vials and partially seal them with rubber stoppers.	Container: borosilicate Closure: chlorobutyl rubber
12	Freeze- drying	y.main component: vials of process 11	Lyophilize y, completely seal them, and perform capping.	
13	Packing	z.vials of process 12 a. accompanied reconstituting solution: WFI mL	Pack O of z and O of a together.	Immediate containers & closures Brown glass vial (KP) Rubber stopper (KP) PE (KP)

※ In-process controls and their methods for individual processing steps are described in the remark column.

공정 번호	공정 명칭	원료·시약·용매 등	공정과정	비고
6	정제	n.주성분: 공정5의 원액	n을 초원심분리, ○○칼럼을 통해 정제한다.	
7	바이러스 불활화	o.주성분: 공정6의 원액 p.불활화제: □□□	p를 최종농도 □%가 되도록 o를 교반하면서 첨가한 다음 ○℃, ○시간동안 교반한다.	
8	정제2	q.주성분: 공정7의 원액	n을 초원심분리, ○○칼럼을 통해 정제한다.	
9	흡착	r.주성분: 공정8의 원액 s.흡착제: ○○	r을 s와 혼합하여 교반하면서 흡착시킨다.	
10	최종원액 제조	t.주성분: 공정9의 원액 u.희석액: ○○ v.보존제: △△ w.안정제: □□	t를 u와 혼합하여 최종함량이 ○μg/ml가 되도록 희석하고 v, w를 첨가하여 ○℃, ○시간 교반하여 최종원액을 얻는다.(제조크기, 제조량)	최종원액 보관조건
11	충진	x.주성분: 공정10의 최종원액	x를 바이알에 분병하여 고무전으로 타전한다.	용기:보로실리케이트 마개: 클로로 부칠 rubber
12	동결건조	y.주성분: 공정11의 바이알	y를 동결건조시킨 후 완전 타전하고 캡핑한다.	
13	포장	z.공정12의 바이알 a.첨부물: 주사용수 mL	z ○개와 a ○개를 함께 포장한다.	직접포장용기 및 마개 갈색유리바이알(대한약전) 고무마개(대한약전) PE(대한약전)

※ 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법은 비고란에 기재한다.

<Plasma-Derived Products>

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
1	Collection of source materials	a. main component: fresh frozen plasma b. vehicle: ○○(mL)	Collect O of a, open plasma bags, and take them to tank for pooling. (size of pooling tank)	Origin of source plasma Name and address of manufacturer
2	Ethanol fractionation ○	c. main component: plasma of process 1 d. solvent: ethanol e. buffer: ○○○	Add O% d and e to c, perform cold-ethanol fractionation (pH) for O hours, filter it, and take precipitates.	Name and address of manufacturer
3	Ethanol fractionation ○	f. main component: remains of process 2 d. solvent: ethanol e. buffer: ○○○	Add O% d and e to f, perform cold-ethanol fractionation (pH) for O hours, filter it, and take precipitates.	Storage condition of fraction Name and address of manufacturer
4	Dissolution	g. main component: precipitates of process 3 h. isotonic agent: ○○○ i. vehicle: ○○○	Add g to i containing O% h and stir it for O hours.	Origin of raw materials
5	Filtration	j. main component: bulk of process 4	Filter j through column.	
6	Concentration	k. main component: bulk of process 5 h. isotonic agent: ○○○ i. vehicle: ○○○	Concentrate k to OO.	
7	Purification	l. main component: bulk of process 6 m. concentrating agent: ○○○ n. pH adjuster: ○○	Add m and n to l, purify it, and recover the fraction.	Storage condition of fraction
8	Preparation of final bulk	o. main component: fraction of process 7 p. isotonic agent: ○○○ q. excipients: ○○○ r. stabilizer: ○○○ s. vehicle: ○○○	Add p-s to o and make final bulk of O%.	Storage condition of final bulk
9	Filtration	t. main component: final bulk of process 8	Perform sterile filtration of t.	IPC items (methods)
10	Filling	u. main component: final bulk of process 9	Fill u to vials.	Container: borosilicate Closure: chlorobutyl rubber
11	Viral inactivation	v. main component: vials of process 10	Perform heat treatment of v at O°C for O hours.	
12	Packing	w. vials of process 11	Pack w into box (O in a box).	Immediate containers & closures Brown glass vial (KP) Rubber stopper (KP) PE (KP)

※ In-process controls and their methods for individual processing steps are described in the remark column.

<혈장분획제제>

공정 번호	공정 명칭	원료·시약·용매 등	공정과정	비고
1	원료수집	a.주성분: 신선동결혈장 b.용제: ○○(mL)	a를 ○분을 모아 혈장백을 개봉하여 수집 탱크에 pooling한다.(pooling크기)	원료(혈장) 기원 제조소 명칭(소재지)
2	에탄올분획○	c.주성분: 공정1의 혈장 d.용매: 에탄올 e.완충제: ○○○	c에 ○% d와 e를 첨가하여 pH, ○시간동안 냉에탄올 분획법으로 분획하고 여과하여 침전물을 분리한다.	제조소 명칭(소재지)
3	에탄올분획○	f.주성분: 공정2의 여액 d.용매: 에탄올 e.완충제: ○○○	f에 ○% d와 e를 첨가하여 pH, ○시간동안 냉에탄올 분획법으로 분획하고 여과하여 침전물을 분리한다.	분획침전물 보관조건 제조소 명칭(소재지)
4	용해	g.주성분: 공정3의 침전물 h.등장화제: ○○○ i.용제: ○○○	g를 ○%의 h가 함유된 i를 첨가하여 ○시간동안 교반한다.	원료의 기원
5	여과	j.성분: 공정4의 원액	j를 칼럼을 통해 여과시킨다.	
6	농축	k.주성분: 공정5의 원액 h.등장화제: ○○○ i.용제: ○○○	k를 ○○기준으로 농축시킨다.	
7	정제	l.주성분: 공정6의 원액 m.정제 농축제: ○○○ n.pH조정제: ○○	l에 m, n을 첨가하여 정제하고 원획분을 회수한다.	원획분 보관조건
8	최종원액 제조	o.주성분: 공정7의 원획분 p.등장화제: ○○○ q.부형제: ○○○ r.안정제: ○○○ s.용제: ○○○	o에 p~s를 첨가하여 ○% 농도의 최종원액을 제조한다.	최종원액 보관조건
9	여과	t.주성분: 공정8의 최종원액	t를 제균여과한다.	공정검사 항목(방법)
10	충전	u.주성분: 공정9의 최종원액	u를 정해진 양만큼 바이알에 충전한다.	용기: 보로실리케이트 마개: 클로로 부칠 rubber
11	바이러스 불활화	v.주성분: 공정10의 바이알	v를 ○℃에서 ○시간 저온 열처리한다.	
12	포장	w.공정11의 바이알	w를 ○개 단위로 박스포장한다.	직접포장용기 및 마개 갈색유리바이알(대한약전) 고무마개(대한약전) PE(대한약전)

※ 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법은 비고란에 기재한다.

<Recombinant DNA Products-Cell Culture Derived Products>

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
1	Preparation of master cell bank	a. host: □□□ cell b. vector: ××× c. media: ○○○	Use b to transform a and make cells for production. Inoculate them to c and incubate at 37±1℃ for O hours to obtain master cell line (scale).	Origin of raw materials Name and address of manufacturer
2	Preparation of working cell bank	d. main component: cells of process 2 c. media: ○○○	Inoculate 1 vial of d to c and incubate it at 37±1℃ for O hours to obtain working cell line (scale).	Name and address of manufacturer
3	Primary culture	e. main component: cells of process 3 c. media: ○○○	Inoculate 1 vial of e to c and incubate it at 37±1℃ for O hours (scale).	
4	Main culture	f. main component: cells of process 4 g. media: ○○○	Inoculate f to g and incubate it at 37±1℃ for O hours (scale).	
5	Recovery	h. main component: culture of process 5 i. stabilizer: ○○○ j. isotonic agent: ○○○○	Perform continuous centrifuge of h to separate cells from culture solution. Add i and j to culture solution.	
6	Purification 1 (name of purification step)	k. main component: cell culture of process 6 l. solid phase: ○○○ m. buffer: m.1. equilibration buffer: ○○○○ m.2. elution buffer: ○○○○	Equilibrate the column packed with l (hydrophobic resin) with m.1, apply k, and elute OO with use of m.2.	
7	Purification 2 (name of purification step)	n. main component: ○○○ of process 7 o. solid phase: ○○○ p. buffer: p.1. equilibration buffer: ○○○○ p.2. elution buffer: ○○○○	Equilibrate the column packed with o (anion exchange resin) with p.1, apply n, and elute OO with use of p.2.	
8	Purification 3 (name of purification step)	q. main component: ○○○ of process 8 r. solid phase: ○○○○ s. buffer: ○○○○	Concentrate q, exchange it with s, and pass it through r (size exclusion resin) to separate OO.	
9	Preparation of bulk	t. main component: ○○○ of process 9	Filter t through 0.22µm sterile filter to make bulk. This bulk can be stored at 2~8℃ for O days.	Name and address of manufacturer
10	Preparation of final bulk	u. main component: bulk of process 10 v. pH adjuster: ○○○○ w. excipients: ○○○○	Add v and w to u, adjust pH to O.O, and perform sterile filtration (0.22µm).	Storage condition of final bulk Name and address of manufacturer
11	Filling & freeze- drying	x. main component: final bulk of process 11	Fill x to vials and lyophilize them.	Container: glass vial, borosilicate (KP) Closure: chlorobutyl rubber Name and address of manufacturer
12	Labelling & packing	y. main component: vials of process 12 z. accompanied reconstituting solution: WFI a'. accompanied material: syringe needle	Pack 10 units of y, z, and a' each into paper boxes.	Name and address of manufacturer

※ In-process controls and their methods for individual processing steps are described in the remark column.

<유전자재조합의약품·세포배양의약품>

공정 번호	공정 명칭	원료·시약·용매 등	공정과정	비고
1	마스터 세포은행의 제조	a.숙주: □□□세포 b.백터: ××× c.사용배지: ○○○	b를 이용하여 a를 형질전환시켜 생산세포를 만들어 c에 접종한 다음 37±1℃, ○시간동안 배양하 여 마스터 생산세포주를 얻는다 (배양크기).	원료의 기원 제조사 명칭(소재지)
2	제조용 세포은행의 제조	d.주성분: 공정2의 생산세포 c.사용배지: ○○○	1바이알의 생산세포 d를 c에 접 종하여 37±1℃, ○시간동안 배양 하여 제조용 생산세포주를 얻는 다(배양크기).	제조사 명칭(소재지)
3	종배양	e.주성분: 공정3의 생산세포 c.사용배지: ○○○	1바이알의 생산세포 e를 c에 접 종하여 37±1℃, ○시간동안 배양 한다(배양크기).	
4	본배양	f.주성분: 공정4의 세포 g.사용배지: ○○○	f를 g에 접종하여 37±1℃, ○시 간동안 배양한다(배양크기).	
5	회수	h.주성분: 공정5의 배양액 i.안정제: ○○○ j.등장화제: ○○○	h를 연속 원심분리하여 세포배양 액과 세포를 분리한다. 이 세포 배양액에 i, j를 가한다.	
6	정제 1 (정제 공정명)	k.주성분: 공정6 세포배양액 l.고정상: ○○○ m.완충액: m.1. 평형완충액: ○○○ m.2. 용리완충액: ○○○	l(소수성 수지)을 충전한 칼럼을 m.1로 평형시키고, k를 흡착시킨 뒤 m.2를 이용하여 ○○를 분리 한다.	
7	정제 2 (정제 공정명)	n.주성분: 공정7의 ○○○ o.고정상: ○○○ p.완충액: p.1. 평형완충액: ○○○ p.2. 용리완충액: ○○○	o(음이온 교환수지)를 충전한 칼 럼을 p.1로 평형시키고, n을 흡착 시킨뒤 p.2를 이용하여 ○○를 분리한다.	
8	정제 3 (정제 공정명)	q.주성분: 공정8의 ○○○ r.고정상: ○○○ s.완충액: ○○○	q를 농축하고 s로 교환한 후 r (크기배제 수지)에 통과시켜 ○ ○를 분리한다.	
9	원액의 제조	t.주성분: 공정9의 ○○○	t를 0.22µm 무균필터로 여과하여 원액을 제조한다. 이 원액은 2~ 8℃에서 ○일간 보관 가능하다.	제조사 명칭(소재지)
10	최종원액의 제조	u.주성분: 공정10의 원액 v.pH 조정제: ○○○ w.부형제: ○○○	u에 v, w를 가하여 pH를 ○.○ 로 조정하고 0.22µm 무균필터로 여과한다.	최종원액 보관조건 제조사 명칭(소재지)
11	충전 및 동결건조	x.주성분: 공정11의 최종원 액	x를 정해진 양만큼 바이알에 충 전한 후 동결 건조한다.	용기: 유리바이알, 보로실리케이트 (대한약전) 마개: 클로로부칠 rubber 제조사 명칭(소재지)
12	라벨 및 포장	y.주성분: 공정12의 바이알 z.첨부물: 주사용수 a'.첨부물: 주사침	y를 z, a'와 함께 10개 단위로 종이박스 포장한다.	제조사 명칭(소재지)

※ 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법은 비고란에 기재한다.

<Cell therapy products>

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
1	Cell collection	a.main component: ○○tissue b.solvent: ○○ buffer	Collect a from xxx into b and transfer b to the preparation room.	Origin of raw materials
2	Cell harvest	c.main component: tissue of process 1 d.cleaning sol'n: ○○ e.separating enzyme: ○○	Clean a with b several times, add c, and centrifuge it to harvest OO cells.	Name and address of manufacturer
3	Primary culture	f.main component: cells of process 2 g.culture media: ○○ h.growth factor: ○○ i. cytokine: ○○ j. antibiotics: ○○	Inoculate f to x units of g media containing h-j and incubate them at 37°C, 5% CO ₂ incubator for O weeks. Exchange media at O-hour intervals. (No. of cells grown)	Origin of raw materials
4	Secondary culture	k.main component: cell culture of process 3 g.culture media: ○○ h.growth factor: ○○ i. cytokine: ○○ j. antibiotics: ○○	Subculture k to x units of g media containing h-j and incubate them. Exchange media at O-hour intervals. (No. of subcultures, no. of cells grown)	
5	Cell harvest	l. main component: cell culture of process 4 m. cleaning sol'n: ○○ n.separating enzyme: ○○	Clean l with m, use n to separate cells, and centrifuge it to harvest cells.	
6	Filling	o.main component: cells of process 5 p.isotonic agent:○○○ q.preservative:○○○	Add p and q to o and perform filling. (no. of filled containers)	Container: borosilicate
9	Packing	r. main component: containers of process 6	Pack r together with accompanied leaflets and materials.	Immediate containers & closures Brown glass vial (KP) Rubber stopper (KP) PE (KP)

※ In-process controls and their methods for individual processing steps are described in the remark column.

<세포치료제>

공정 번호	공정 명칭	원료·시약 등	공정과정	비고
1	세포채취	a.주성분: ○○조직 b.용매: ○○버퍼용액	a를 ×××로부터 채취하여 b에 담아 제조실로 운반한다.	원료의 기원
2	세포의 수집	c.주성분: 공정1의 조직 d.세척액: ○○ e.분리효소: ○○	a를 제조실내에서 b를 이용하여 수차례 세척한 뒤, c를 가하고 원심분리하여 ○○세포를 수집 한다.	제조사(소재지)
3	일차배양	f.주성분: 공정2의 세포 g.배양배지: ○○ h.성장인자: ○○ i.싸이토카인: ○○ j.항생제: ○○	f를h-j가 들어있는 ×개의 배지 g에 접종하여 37℃, 5%CO ² 배양 기에서 ○주간 배양한다. ○시 간에 한번씩 배지를 교환한다. (증식세포수)	원료의 기원
4	이차배양	k.주성분: 공정3 배양세포 g.배양배지: ○○ h.성장인자: ○○ i.싸이토카인: ○○ j.항생제: ○○	k를 h-j가 들어있는 ×개의 배지 g에 계대하여 배양면을 채울 때 까지 배양한다. ○일에 한번씩 배지를 교환한다.(계대수, 최종 증식세포수)	
5	세포의 수집	l.주성분: 공정4 배양세포 m.세척액: ○○ n.분리효소: ○○	l을 m으로 세척한 후 n을 이용 하여 배양세포를 분리하여 원심 분리하여 세포를 수집한다.	
6	충전	o.주성분: 공정5의 세포 p.등장화제: ○○○○ q.보존제: ○○○○	o에 p와 q를 첨가하여 정해진 용량만큼 충전한다.(충전수량)	용기: 보로실리케이트
9	포장	r.주성분: 공정6의 용기	r을 첨부문서 및 첨부물과 같이 포장한다.	직접포장용기 및 마개 갈색유리바이알(대한약전) 고무마개(대한약전) PE(대한약전)

※ 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법은 비고란에 기재한
다.

<Gene therapy products - using vector>

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
1	Preparation of cell line	a. cell line: □□□ cells b. vector: ××× vector c. media: ○○○ media	Use △ng of b to transform △μℓ of a, culture it in c at 37°C for △ hours, and harvest cells to obtain cell line (culture scale).	- name and address of manufacturer - origin of raw materials - characterization of cell line
2	Establishment of cell banks (MCB, WCB)	d. cell line: cells of process 1 e. media: ○○○ media	Inoculate △ vials of d to e, incubate it at 37°C for △ hours, and prepare cell banks (culture scale).	- name and address of manufacturer - origin - characterization of cell bank
3	Primary culture	f. main component: WCB g. media: ○○○ media	Inoculate △ vials of f to g and incubate it at 37°C for △ hours (culture scale).	- name and address of manufacturer - origin - culture scale
4	Main culture	h. main component: cells of process 3 i. media: ○○○ media	Inoculate h to i and incubate it at 37°C for △ hours (culture scale).	- culture scale
5	Cell separation	j. main component: cells of process 4	Centrifuge the culture containing j to recover living cells.	
6	Cell dissolution	k. main component: cells of process 5 l. solvent: ○○○ m. neutralizing sol'n: □□□	Apply l to dissolve k and add m to neutralize the dissolution reaction.	
7	Concentration	n. main component: suspension of process 6 o. filter: ××	Centrifuge n and pass it through o to remove cell debris.	
8	Precipitation	p. main component: filtrate of process 7 q. precipitant: ○○○	Apply q to remove OO (proteins, host DNA) from p, perform precipitation for △ minutes, and centrifuge it to remove the supernatant.	
9	Purification 1	r. main component: precipitate of process 8 s. isotonic agent: △△△ t. buffer: ○○○	Use anion chromatography (xx resin) to remove OO from r. Apply s and then, t.	
10	Purification 2	u. main component: ○○○ of process 9 v. isotonic agent: △△△ w. buffer: ○○○	Use adsorption chromatography (xx resin) to remove OO from u. Apply v and then, w.	
11	Purification 3	x. main component: ○○○ of process 10 y. isotonic agent: △△△	Use ion exchange chromatography to remove OO from x. Apply y.	
12	Bulk	z. main component: ○○○ of process 11 aa. buffer: ○○○	Add ethanol for concentration of z, centrifuge it, and dissolve it with aa.	- Storage conditions of bulk
13	Final bulk	ab. main component: bulk of process 12 ac. pH adjuster: △△△ ad. excipient: ×××	Use ac to adjust pH, add ad to ab, and perform sterile filtration (△μm filter).	- Storage conditions of final bulk
14	Filling	ae. main component: final bulk of process 13	Fill ae to vials (△ mL) and seal them.	- containers & closures
15	Packing	af. main component: vials of process 14	Perform labelling of af and pack them with paper boxes (△ in a box).	- storage condition after packing

※ In-process controls and their methods for individual processing steps are described in the remark column.

<유전자치료제류 - 벡터 이용 제제>

공정 번호	공정 명칭	원료·시약·용매 등	공정과정	비고
1	종세포주 제조	a. 균주(세포)주 : □□□세포 b. 벡터 : ×××벡터 c. 사용배지 : ○○○배지	b Δng을 사용하여 a Δμl에 형질전환한 후, c에서 37℃, Δ시간 배양한 다음 세포를 수확하여 종세포주를 얻는다(배양크기).	- 제조자 명칭 및 소재지 - 원료의 기원 - 종세포주 특성분석자료
2	생산세포주 은행제조 (MCB, WCB)	d. 세포주 : 공정1의 종세포 e. 사용배지 : ○○○배지	d Δ마이알을 e에 접종하여 37℃, Δ시간 배양한 다음 세포를 배양하여 생산세포주 은행을 얻는다(배양크기).	- 제조자 명칭 및 소재지 - 세포은행 특성분석자료
3	종배양	f. 주성분 : 생산세포주의 제조용세포은행 g. 사용배지 : ○○○배지	f Δ마이알을 g에 접종하여 37℃, Δ시간 동안 배양한다(배양크기).	- 제조자 명칭 및 소재지 - 배양 크기
4	본배양	h. 주성분 : 공정3의 세포 i. 사용배지 : ○○○배지	h를 i에 접종하여 37℃, Δ시간 동안 배양한다(배양크기).	- 배양 크기
5	균체분리	j. 주성분 : 공정4의 세포	j가 포함된 배양액을 원심 분리하여 생세포를 회수한다.	
6	세포용해	k. 주성분 : 공정5의 세포 l.용해제 : ○○○ m. 중화용액 : □□□	l을 처리하여 k를 용해하고 m을 첨가하여 용해반응을 중화시킨다.	
7	정화/농축	n. 주성분 : 공정6의 현탁액 o. 사용필터 : ××	n을 원심분리한 후 o에 통과 시켜 세포 파편을 제거한다.	
8	침전	p. 주성분 : 공정7의 여과액 q. 침전제 : ○○○	p로부터 ○○제거(단백질, 숙주 DNA)를 위하여 q를 처리하여 Δ분간 침전시킨 후 원심 분리하여 상등액을 제거한다.	
9	정제1	r. 주성분 : 공정8의 침전물 s. 등장화제 : △△△ t. 완충액 : ○○○	r을 ××레진을 사용한 음이온 크로마토그래피를 사용하여 s를 흘려주어 ○○제거하고 t로 교환한다.	
10	정제2	u. 주성분 : 공정9의 ○○○ v. 등장화제 : △△△ w. 완충액 : ○○○	u를 ××레진을 사용한 흡착 크로마토그래피를 사용하여 v를 흘려주어 ○○을 제거하고 w로 교환한다.	
11	정제3	x. 주성분 : 공정10의 ○○○ y. 등장화제 : △△△	x를 ××레진을 사용한 이온 교환막 크로마토그래피를 사용하여 y를 흘려주어 ○○를 제거하고 용리한다.	
12	원액제조	z. 주성분 : 공정11의 ○○○ aa. 완충액 : ○○○	z를 농축시키기 위해 에탄올을 첨가하여 원심분리한 후 aa로 용해한다.	- 원액 보관조건
13	최종원액제조	ab. 주성분 : 공정12의 원액 ac. pH 조정제 : △△△ ad. 부형제 : ×××	ab를 ac, ad에 가하여 pH를 조정하고 Δμm 필터로 여과하여 제균 한다.	- 최종원액 보관조건
14	충전	ae. 주성분 : 공정13의 최종 원액	ae를 마이알에 Δ씩 분주하여 마개를 씌운다.	- 용기 및 마개
15	포장	af. 주성분 : 공정14의 마이알	af에 label을 부착한 후 Δ개 단위로 종이박스에 포장한다.	- 포장 후 보관조건

※ 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법은 비고란에 기재한다.

<Gene therapy products - using cells>

No.	Process	Raw materials, reagents, solvents, etc.	Description	Remark
1	Cell collection & harvest	a. main component: OO tissue or peripheral blood b. cleaning sol'n: ××× c. separating enzyme or □□ machine	Collect a from ☆☆, clean a with b, and separate cells using c.	- name and address of manufacturer - origin of raw materials - IPC (donor screening, tissue typing, etc.)
2	Preparation of cell line (viral infection, etc.)	d. cell line: cells of process 1 e. media: ○○○ media f. vector: ××× vector	Inoculate d to e, incubate it at 37°C for △ days, infect cells with f, incubate it for △ days, and then, harvest cells to obtain cell line (culture scale).	- name and address of manufacturer - origin of raw materials - characterization of cell line
3	Establishment of cell banks (MCB, WCB)	g. cell line: cells of process 2 h. media: ○○○ media	Inoculate △ vials of g to h, incubate it at 37°C for △ hours, and culture cells to make cell bank (culture scale).	- name and address of manufacturer - characterization of cell bank
4	Culture	i. main component: WCB of process 3 j. media: ○○○ media	Inoculate △ vials of i to j and incubate it at 37°C for △ hours (culture scale).	- name and address of manufacturer - culture scale
5	Subculture	k. main component: cells of process 4 l. media: ○○○ media	Inoculate k to l and incubate it at 37°C for △ hours (culture scale).	- culture scale
6	Cell harvest	m. main component: cells of process 5 n. cleaning sol'n: ☆☆☆ o. enzyme: ×××	Wash m with n, apply o to separate cells, and centrifuge.	
7	Bulk	p. main component: cells of process 6 q. suspending sol'n: ☆☆☆	Apply △mℓ of q to p to suspend cells.	- storage conditions of bulk
8	Final bulk	r. main component: bulk of process 8 s. isotonic agent: ××× t. preservative: ○○○	Apply s and t to r to make △/mℓ of cells.	- storage conditions of final bulk
9	Filling	u. main component: final bulk of process 9	Fill u to vials (△ mL) and seal them.	- containers & closure
10	Packing	v. main component: vials of process 10	Perform labelling of v and pack them with paper boxes (△ in a box).	- storage conditions after packing

※ In-process controls and their methods for individual processing steps are described in the remark column.

<유전자치료제류 - 세포이용 제제>

공정번호	공정명칭	원료·시약·용매 등	공정과정	비고
1	세포채취 및 수집	a. 주성분 : ○○조직 또는 말초혈액 등 b. 세척액 : ××× c. 분리효소 또는 □□기기	a를 ☆☆으로부터 수집하여 b를 이용하여 세척한 후 c를 이용하여 세포를 분리한다.	- 제조자 명칭 및 소재지 - 원료의 기원 - 공정 검사 항목(방법) (공여자 스크리닝, 조직 타이핑 검사 등)
2	중세포주 제조 (바이러스 감염등)	d. 세포주 : 공정1의 세포 e. 사용배지 : ○○○배지 f. 벡터 : ×××벡터	d를 e에 접종하여 37℃, △일간 배양한 다음 세포에 f를 감염시켜 △일간 배양 후 수확하여 중세포주를 얻는다(배양크기).	- 제조자 명칭 및 소재지 - 원료의 기원 - 중세포주 특성분석자료
3	생산세포주 은행제조 (MCB, WCB)	g. 세포주 : 공정2의 중세포 h. 사용배지 : ○○○배지	g △바이알을 h에 접종하여 37℃, △시간 배양한 다음 세포를 배양하여 세포주은행을 얻는다(배양크기).	- 제조자 명칭 및 소재지 - 세포은행 특성분석자료
4	배양	i. 주성분 : 공정3의 제조용 세포은행 j. 사용배지 : ○○○배지	i △바이알을 j에 접종하여 37℃, △시간 동안 배양한다(배양크기).	- 제조자 명칭 및 소재지 - 배양 크기
5	계대배양	k. 주성분 : 공정4의 세포 l. 사용배지 : ○○○배지	k를 l에 접종하여 37℃, △시간 동안 배양한다(배양크기).	- 배양 크기
6	세포수집	m. 주성분 : 공정5의 세포 n. 세척액 : ☆☆☆ o. 효소 : ×××	n을 사용하여 m를 세척한 후 o를 처리하여 세포를 떼어내어 원심분리 한다.	
7	원액제조	p. 주성분 : 공정6의 세포 q. 현탁용액 : ☆☆☆	q △ml을 p에 처리하여 세포를 현탁한다.	- 원액 보관조건
8	최종원액제조	r. 주성분 : 공정8의 원액 s. 등장화제 : ××× t. 보존제 : ○○○	세포수가 △/ml이 되도록 r에 s, t를 처리한다.	- 최종원액 보관조건
9	충전	u. 주성분 : 공정9의 최종원액	u를 바이알에 △씩 분주하여 마개를 씌운다.	- 용기 및 마개
10	포장	v. 주성분 : 공정10의 바이알	v에 label을 부착한 후 △개 단위로 종이박스에 포장한다.	- 포장 후 보관조건

※ 단위공정별로 수행되는 공정검사에 대한 주요검사항목 및 검사방법은 비고란에 기재한다.

[Annex 6]

**Comparison of Information Required for Review and Information Submitted in CTD
Format (Article 8-2)**

Types of information required for review (Article 5)	Submission in CTD format (Article 8)
1. Origin or discovery and pharmaceutical development	Module 1 (Administrative information)
	1.2. Copy of application for manufacture & marketing (import) authorization
	1.3. Signed statement by a person responsible for collection and preparation of submissions for application of product authorization
	1.4. Signed statement by a person responsible for translation of submissions for application of product authorization (limited to information and data in foreign languages)
	1.7. Submission in accordance with Article 24-1 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act
	1.10. Letter of authorizing the use of information and data, contract on transfer and assumption, contract on manufacture and/or analysis, and other documents (if applicable)
	1.11. Certificates of submissions of information on non-clinical study and/or clinical study (if applicable)
	1.12. Attachments (draft)
	1.13. Others
	Module 2 (Common Technical Document Summaries)
2. Structural determination & physicochemical characteristics (quality data)	Module 3 (Quality)
A. Drug substance	3.2.S Drug substance
1) Structural characterization or constituents	3.2.S.1 General information
2) Physical and chemical characteristics	3.2.S.1.1 Nomenclature
	3.2.S.1.2 Structure
	3.2.S.1.3 General properties
	3.2.S.3. Characterization
	3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics
	3.2.S.3.2 Impurities
3) Manufacturing method (including data	3.2.S.2. Manufacture

[별표 6] 심사자료와 국제공통기술문서 제출자료 목록 비교(제8조제2항 관련)

심사자료의 종류(제5조 관련)	국제공통기술문서의 제출자료(제8조 관련)
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료	제1부(신청내용 및 행정정보)
	1.2. 제조판매품목허가·수입품목허가신청서 사본
	1.3. 품목허가신청 자료의 수집·작성업무를 총괄하는 책임자에 대한 정보 및 진술·서명 자료
	1.4. 품목허가신청 자료의 번역책임자의 진술 및 서명 자료(외국어 자료에 한함)
	1.7. 약사법 시행규칙 제24조제1항에 의한 제출자료
	1.10. 자료사용 허락, 양도·양수 계약서, 위·수탁계약서 등 증명서류(해당되는 경우에 한함)
	1.11. 비임상시험, 임상시험 등 자료제출 증명서(해당되는 경우에 한함)
	1.12. 첨부문서(안)
	1.13. 기타
	제2부(자료개요 및 요약)
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)	제3부(품질보고서)
가. 원료의약품에 관한 자료	3.2.S 원료의약품
1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료	3.2.S.1 일반정보
2) 물리화학적 성질에 관한 자료	3.2.S.1.1 명칭
	3.2.S.1.2 구조
	3.2.S.1.3 일반적 특성
	3.2.S.3. 특성
	3.2.S.3.1 구조 및 기타특성
	3.2.S.3.2 순도
3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)	3.2.S.2.제조
(약사법 시행규칙 제23조제1항제 7호에 의한 신고대상원료의약품의	3.2.S.2.1 제조원

on materials used in the course of manufacturing)	
(For drug substances subject to declaration under Article 23-1-7 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act, attached documents)	3.2.S.2.1 Manufacturers
	3.2.S.2.2 Description of manufacturing process and process controls
	3.2.S.2.3 Control of materials
	3.2.S.2.4 Controls of critical steps and intermediates
	3.2.S.2.5 Process validation and/or evaluation
	3.2.S.2.6 Manufacturing process development
4) Specifications and test methods	3.2.S.4. Control of drug substance
5) Data supporting specifications and test methods	3.2.S.4.1 Specification
6) Test results	3.2.S.4.2 Analytical procedures
	3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures
	3.2.S.4.4 Batch analyses
	3.2.S.4.5 Justification of specification
7) Reference standards: specifications, control methods, and data supporting their establishment	3.2.S.5. Reference standards or materials
8) Containers and packaging materials	3.2.S.6. Container closure system
B. Drug product	3.2.P Drug product
1) Composition statement on raw materials and their quantities	3.2.P.1 Description and composition of the drug product
2) Manufacturing method	3.2.P.2 Pharmaceutical development
	3.2.P.2.1 Components of the drug product
	3.2.P.2.1.1 Drug substance
	3.2.P.2.1.2 Excipients
	3.2.P.2.2 Drug product
	3.2.P.2.2.1 Formulation development
	3.2.P.2.2.2 Overage
	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and biological properties
	3.2.P.2.3 Manufacturing process development

경우 첨부자료)	
	3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관리
	3.2.S.2.3 원료관리
	3.2.S.2.4 주요공정 및 중간체관리
	3.2.S.2.5 공정밸리데이션 및 평가
	3.2.S.2.6 제조공정개발
4) 기준 및 시험방법	3.2.S.4. 원료의약품의 관리
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료	3.2.S.4.1 기준
6) 시험성적에 관한 자료	3.2.S.4.2 시험방법
	3.2.S.4.3 시험방법의 밸리데이션
	3.2.S.4.4 배치분석
	3.2.S.4.5 기준설정근거
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료	3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
8) 용기 및 포장에 관한 자료	3.2.S.6. 용기 및 포장
나. 완제의약품에 관한 자료	3.2.P 완제의약품
1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료	3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성
2) 제조방법에 관한 자료	3.2.P.2 개발경위
	3.2.P.2.1 완제의약품의 조성
	3.2.P.2.1.1 원료의약품
	3.2.P.2.1.2 첨가제
	3.2.P.2.2 완제의약품
	3.2.P.2.2.1 제제개발
	3.2.P.2.2.2 과다투입량
	3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성
	3.2.P.2.3 제조공정 개발

	3.2.P.2.4 Container closure system
	3.2.P.2.6 Compatibility
(Information on GMP compliance in accordance with Article 23-1-6 of the Enforcement Rule of the Pharmaceutical Affairs Act)	3.2.P.3 Manufacture
	3.2.P.3.1 Manufacturer
	3.2.P.3.2 Batch formula
	3.2.P.3.3 Description of manufacturing process and process controls
	3.2.P.3.4 Controls of critical steps and intermediates
	3.2.P.3.5 Process validation and/or evaluation
	3.2.P.4 Control of excipients
	3.2.P.4.1 Specifications
	3.2.P.4.2 Analytical procedures
	3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures
	3.2.P.4.4 Justification of specifications
	3.2.P.4.5 Excipients of human or animal origin
	3.2.P.4.6 New excipients
3) Specifications and test methods	3.2.P.5 Control of drug product
4) Data supporting specifications and test methods	3.2.P.5.1 Specification
5) Test results	3.2.P.5.2 Analytical procedures
	3.2.P.5.3 Validation of analytical procedures
	3.2.P.5.4 Batch analyses
	3.2.P.5.5 Characterization of impurities
	3.2.P.5.6 Justification of specifications
	3.2.P.2.5 Microbiological attributes
6) Reference standards: specifications, control methods, and data supporting their establishment	3.2.P.6 Reference standards or materials
7) Containers and packaging materials	3.2.P.7 Container closure system
3. Stability data	
A. Drug substance	3.2.S.7. Stability
B. Drug product	3.2.P.8. Stability

	3.2.P.2.4 용기 및 포장
	3.2.P.2.6 적합성
(약사법 시행규칙 제23조제1항제6호에 의한 의약품 제조 및 품질관리 실시사항에 관한 자료)	3.2.P.3 제조
	3.2.P.3.1 제조원
	3.2.P.3.2 배치조성
	3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리
	3.2.P.3.4 주요공정 및 반제품 관리
	3.2.P.3.5 공정 밸리데이션 및 평가
	3.2.P.4 첨가제의 관리
	3.2.P.4.1 기준
	3.2.P.4.2 시험방법
	3.2.P.4.3 시험방법의 밸리데이션
	3.2.P.4.4 기준설정근거
	3.2.P.4.5 사람 또는 동물 유래 첨가제
	3.2.P.4.6 새로운 첨가제
3) 기준 및 시험방법	3.2.P.5 완제의약품의 품질관리
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료	3.2.P.5.1 기준
5) 시험성적에 관한 자료	3.2.P.5.2 시험방법
	3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션
	3.2.P.5.4 배치분석
	3.2.P.5.5 불순물의 특성
	3.2.P.5.6 기준설정근거
	3.2.P.2.5 미생물학적 특성
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료	3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
7) 용기 및 포장에 관한 자료	3.2.P.7 용기 및 포장
3. 안정성에 관한 자료	
가. 원료의약품	3.2.S.7. 안정성 자료
나. 완제의약품	3.2.P.8. 안정성 자료

4. Toxicological data	Module 4 Nonclinical study reports (toxicology)
	4.2.3 Toxicology
A. Single dose toxicity data	4.2.3.1 Single-dose toxicity
B. Repeat dose toxicity data	4.2.3.2 Repeat-dose toxicity
C. Genotoxicity data	4.2.3.3 Genotoxicity
D. Carcinogenic data	4.2.3.4 Carcinogenicity
E. Reproductive and developmental toxicity data	4.2.3.5 Reproductive and developmental toxicity
F. Other toxicity data	
1) Antigenicity & immunotoxicity	4.2.3.7.1 Antigenicity 4.2.3.7.2 Immunotoxicity
2) Local tolerance, local toxicity, dependence	4.2.3.6 Local tolerance
	4.2.3.7.3 Mechanistic studies
	4.2.3.7.4 Dependence
	4.2.3.7.5 Metabolites
	4.2.3.7.6 Impurities
	4.2.3.7.7 Other
5. Pharmacological data	Module 4 Nonclinical study reports (pharmacology)
	4.2.1 Pharmacology
A. Effectiveness data	4.2.1.1 Primary pharmacodynamics 4.2.1.2 Secondary pharmacodynamics
B. Safety pharmacological data or general pharmacological data	4.2.1.3 Safety pharmacology
C. Absorption, distribution, metabolism, and excretion data	4.2.2 Pharmacokinetics
1) Analytical methods and validation reports	4.2.2.1 Analytical methods and validation reports
2) Absorption	4.2.2.2 Absorption
3) Distribution	4.2.2.3 Distribution
4) Metabolism	4.2.2.4 Metabolism
5) Excretion	4.2.2.5 Excretion

4. 독성에 관한 자료	제4부 비임상시험자료(독성시험)
	4.2.3 독성시험
가. 단회투여독성시험자료	4.2.3.1 단회투여독성시험
나. 반복투여독성시험자료	4.2.3.2 반복투여독성시험
다. 유전독성시험자료	4.2.3.3 유전독성시험
라. 발암성시험자료	4.2.3.4 발암성시험
마. 생식발생독성시험자료	4.2.3.5 생식·발생독성시험
바. 기타 독성시험자료	
1) 항원성 및 면역독성시험자료	4.2.3.7.1 항원성시험 4.2.3.7.2 면역독성시험
2) 국소내성, 국소독성, 의존성 시험자료 등	4.2.3.6 국소내성시험
	4.2.3.7.3 작용기전 독성시험
	4.2.3.7.4 의존성
	4.2.3.7.5 대사물
	4.2.3.7.6 불순물
	4.2.3.7.7 기타
5. 약리작용에 관한 자료	제4부 비임상시험보고서(약리시험)
	4.2.1 약리 시험
가. 효력시험자료	4.2.1.1 1차 효력시험
	4.2.1.2 2차 효력시험
나. 안전성약리시험자료 또는 일반 약리시험자료	4.2.1.3 안전성약리시험
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료	4.2.2 약동학 시험
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서	4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수	4.2.2.2 흡수
3) 분포	4.2.2.3 분포
4) 대사	4.2.2.4 대사
5) 배설	4.2.2.5 배설

D. Other pharmacological data	4.2.1.4 Pharmacodynamic drug interactions
	4.2.2.6 Pharmacokinetic drug interactions
	4.2.2.7 Other pharmacokinetic studies
6. Clinical study data	Module 5 Clinical study reports
A. Clinical study data file	
1) Report of biopharmaceutic studies	5.3.1 Report of biopharmaceutic studies
2) Reports of studies pertinent to pharmacokinetics using human biomaterials	5.3.2 Reports of studies pertinent to pharmacokinetics using human biomaterials
3) Reports of human pharmacokinetic (PK) studies	5.3.3 Reports of human pharmacokinetic (PK) studies
4) Reports of human pharmacodynamic (PD) studies	5.3.4 Reports of human pharmacodynamic (PD) studies
5) Reports of efficacy and safety studies	5.3.5 Reports of efficacy and safety studies
6) Reports of post-marketing experiences	5.3.6 Reports of post-marketing experiences
7) Case report forms and individual patient listings	5.3.7 Case report forms and individual patient listings
B. Bridging study data	
7. Information on use and authorization in Korea and/or foreign countries	1.5. Information on use in foreign countries
8. Other information on characteristics of the medicinal product	1.6. Comparative analysis with similar products available in local market and information on their characteristics

라. 기타 약리작용에 관한 자료	4.2.1.4 약력학적 약물상호작용
	4.2.2.6 약동학적 약물상호작용
	4.2.2.7 기타 약동학시험
6. 임상시험성적에 관한 자료	제5부 임상시험결과보고서
가. 임상시험자료집	
1) 생물약제학 시험보고서	5.3.1 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서	5.3.2 인체시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서	5.3.3 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서	5.3.4 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서	5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판 후 사용경험에 대한 보고서	5.3.6 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서 양식과 개별 환자 목록	5.3.7 증례기록서 양식과 개별 환자 목록
나. 가교자료	
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료	1.5. 외국에서의 사용 상황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성에 관한 자료	1.6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[Annex 7] [Deleted]

[별표 7] 삭제

[Annex 8]

Types of Clinical Studies at Various Development Stages (Article 25-6-A)

Clinical studies should be designed, conducted, and analyzed according to the Good Clinical Practice regulations and scientific principles to assure the accomplishment of the intended purposes. The purposes of the study should be clearly described in the clinical study protocols and reports.

Types of clinical studies may be determined according to the time when the study is conducted or the purpose of the study. In addition, various kinds of clinical studies may be considered, while considering the nature of the medicinal product (Table 1). Results from the previous clinical studies will affect the next clinical study design. Further, new clinical study data may lead to modification of pharmaceutical development strategy. (For example, additional clinical pharmacology study can be performed after consideration of results from therapeutic confirmatory studies.)

Table 1. Types of clinical studies based on the purposes

Types	Purposes of Clinical Studies	Examples
Clinical pharmacology study	<ul style="list-style-type: none">• Evaluation of drug tolerance• Definition/description of PK and PD• Investigation of drug metabolism and interactions• Estimation of treatment effects	<ul style="list-style-type: none">• Dose-tolerance study• Single dose and repeat dose PK/PD study• Drug interaction study
Therapeutic exploratory clinical study	<ul style="list-style-type: none">• Exploratory investigation of target indications• Dose estimation for further studies• Offering data and information for study design, and evaluation endpoints and methods of therapeutic confirmatory clinical study	<ul style="list-style-type: none">• Initial short-term clinical study in small group of well-defined patients after alternative pharmacological evaluation or clinical evaluation• Exploratory dose-response clinical study
Therapeutic confirmatory clinical study	<ul style="list-style-type: none">• Confirmation/verification of efficacy• Establishment of safety data	<ul style="list-style-type: none">• Appropriate and well-controlled clinical study for efficacy

[별표 8]

개발단계별 임상시험의 형태 및 종류(제25조제6호가목 관련)

임상시험은 원하는 목적을 달성하기 위해 임상시험관리기준과 과학적 원칙에 따라 설계, 실시 및 분석되어야 하며, 각각의 임상시험계획서 및 결과보고서에는 그 목적을 명확하게 기술하여야 한다.

임상시험의 종류는 시험이 실시되는 시기에 따라 분류할 수도 있고, 임상시험의 목적에 따라 분류할 수도 있으며 의약품의 특성을 고려하여 다양한 형태의 임상시험으로 분류할 수 있다(표 1). 순차적으로 실시된 임상시험에서 이전에 실시된 임상시험의 결과는 추후에 실시될 임상시험의 계획에 영향을 미치며, 새로이 얻어진 임상시험의 결과에 따라 의약품의 개발 전략을 수정할 수도 있다.(예 치료적확증시험의 결과로 부가적인 임상약리시험을 실시)

표 1. 임상시험의 목적에 따른 임상시험의 종류

임상시험의 종류	임상시험의 목적	예
임상약리 시험	<ul style="list-style-type: none"> • 내약성평가 • 약동학과 약력학 정의/서술 • 약물대사와 상호작용 조사 • 치료효과 추정 	<ul style="list-style-type: none"> • 용량-내약성 임상시험 • 단독과 반복투여에 따른 약동학/약력학 임상시험 • 약물 상호작용 임상시험
치료적 탐색 임상시험	<ul style="list-style-type: none"> • 목표적응증에 대한 탐구 • 후속시험을 위한 용량추정 • 치료확증시험을 위한 시험설계, 평가항목, 평가방법에 대한 근거제공 	<ul style="list-style-type: none"> • 대리 약리학적 평가 또는 임상적 평가방법을 사용하여 잘 정의된 소수의 환자에서의 비교적 단기간에 걸친 초기 임상시험 • 용량-반응 탐색 임상시험
치료적 확증 임상시험	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 입증/확증 • 안전성 자료 확립 • 임상적용을 위한 이익과 위험의 상대평가 근거 제공 • 용량과 반응에 대한 관계 확립 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성확립을 위한 적절하고 잘 통제된 임상시험 • 무작위 배정에 의한 용량-반응 임상시험 • 안전성 임상시험 • 이환율/사망률을 위한 임상시험 • 비교적 간단한 대규모 임상시험 • 대조군을 인요한 비교 임상시험
치료적 사용 임상시험	<ul style="list-style-type: none"> • 일반 또는 특정 대상군/환경에서 이익과 위험에 대한 이해 • 흔하지 않은 이상반응 확인 • 추천되는 용량을 확인 	<ul style="list-style-type: none"> • 대조군을 이용한 유효성 임상시험 • 이환율/사망률에 대한 임상시험 • 부가적인 평가항목에 대한 임상시험 • 비교적 간단한 대규모 임상시험 • 약물경제학적 측면의 임상시험

	<ul style="list-style-type: none"> • Offering data and information for relative risks-benefits analysis of clinical application • Establishment of dose-response relationship 	<ul style="list-style-type: none"> • establishment • Randomized, dose-response clinical study • Safety clinical study • Clinical study on morbidity and mortality • Relatively simple, large-scale clinical study • Comparative, controlled clinical study
Therapeutic use clinical study	<ul style="list-style-type: none"> • Understanding the risks and benefits in general or specific populations or environments • Investigation of uncommon adverse reactions • Confirmation of recommended dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Controlled, efficacy clinical study • Clinical study on morbidity and mortality • Clinical study on additional endpoints • Relatively simple, large-scale clinical study • Pharmacoeconomic clinical study

For the dosage form of the investigational drug products, appropriate data and information, including bioavailability data, should be available and sufficient to be referenced in a series of dose-ranging studies during the development stage. If another dosage form is employed during development, bioequivalence study or other studies should be performed to investigate the correlation between dosage forms, which is important in interpreting clinical study results.

Clinical study phases

In general, clinical studies can be categorized into four phases (Phase 1 to 4). However, since the same type of clinical study can be conducted over several phases, the categorization of clinical studies based on phases may not be appropriate (Figure 1). Therefore, it is desirable to categorize clinical studies based on the above mentioned purposes of the study. It should be noted that all phases are not required and that content is more important than phase. In addition, typical phased clinical studies may not be appropriate or essential for certain medicinal products. (For example, clinical pharmacology studies are generally performed at phase 1, but many clinical pharmacology studies can be also performed at the other three phases. Such studies are also called phase 1.) As shown in Figure 1, two categorization systems are closely related, but somewhat different. Distribution of individual clinical studies (represented as circles) indicates that types of clinical studies do not equal to the phases of clinical studies.

임상시험에서 사용되는 제형은 의약품 개발 단계동안 사용가능 하도록 생체이용률을 포함한 자료를 적절히 갖추어야 하며, 용량 범위를 평가하는 일련의 시험에 사용되는데 충분해야 할 것이다. 의약품 개발 중 다른 제형이 사용된다면 생물학적 동등성 시험이나 다른 방법을 통한 제형간의 상관성은 임상시험의 결과를 해석하는데 중요하다.

단계별 임상시험

임상시험의 단계는 흔히 4개의 단계로 분류하는데(제1상 ~ 제4상), 동일분류의 임상시험이 몇 단계에 걸쳐서 수행될 수 있기 때문에 단계별 임상시험은 임상시험 분류에 부적절할 수도 있다.(그림 1) 따라서 앞에서 언급한 임상시험의 목적에 따른 분류가 바람직하며, 각 단계별 임상시험 모두가 요구되는 것이 아니라 그 내용이 중요하다는 점을 인식하여야 한다. 또한 일부 약물의 개발 계획에서 전형적인 단계별 임상시험의 순서가 적절하지 않거나 필수적이지 않기 때문에 단계별 임상시험의 고정된 순서를 꼭 밟아야 하는 것도 아니다.(예, 임상약리시험은 전형적으로 제1상 임상시험 단계에서 실시되지만 많은 임상약리시험이 다른 세 임상시험 단계에서도 실시될 수 있으며, 이러한 시험들도 제1상 임상시험으로 명명됨) 그림 1에서 두 분류체계가 서로 밀접하나 다양한 관계를 가지고 있음을 보여주고 있다. 도표상의 원으로 표시되는 개개 임상시험의 분포는 임상시험의 종류가 임상시험의 단계(상)와 같은 의미가 아님을 나타내고 있다.

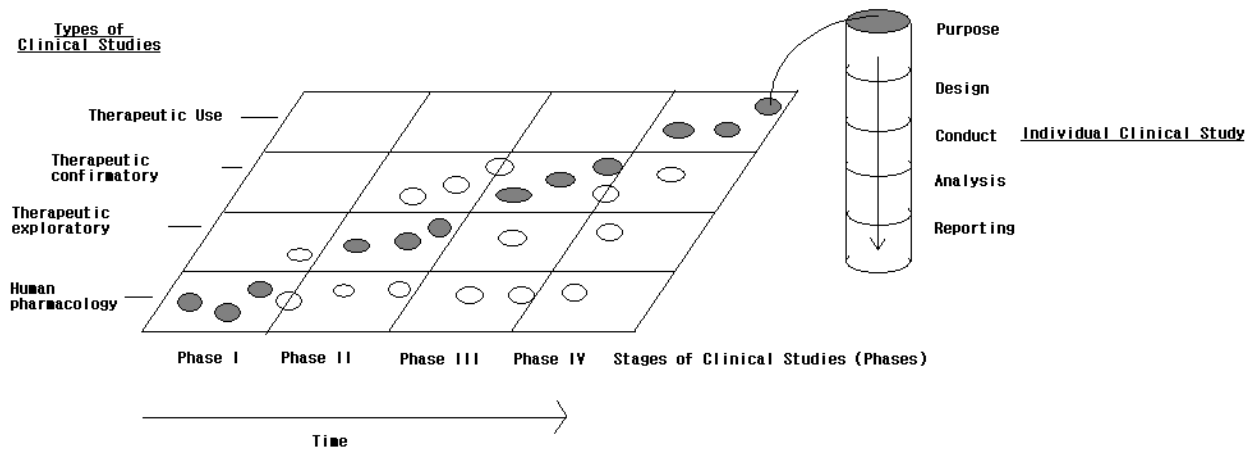


Figure 1. Relationship of clinical study phases and types during development of new drugs (Clinical studies that can be performed during development of new drugs are represented as circles. Especially, black circles represent typical clinical studies for individual phases. This does not mean that multiple clinical studies are required at individual phases.)

Ideally, it is reasonable that data and information obtained from initial, small-scale clinical studies are used in designing large-scale therapeutic confirmatory clinical studies. In order to effectively develop new drugs, characterization of medicinal products has to be performed at initial developmental phase and the information and data from such characterization have to be used in developing appropriate development plans.

Initial clinical studies should allow evaluation of short-term safety and drug tolerance, provide information on PK and PD, and offer information necessary to determine appropriate dose range and administration schedule for initial therapeutic exploratory clinical studies. Therapeutic confirmatory clinical studies are performed later in large-scale group of patients for long period. Depending on the intended indications, various patients groups can be included. Dose-response data have to be obtained from all development phases, including initial tolerance study, short-term PD study, and large-scale efficacy study.

As new information and data are obtained during development activities, the same types of clinical studies can be additionally needed. For example, data on level in blood obtained from

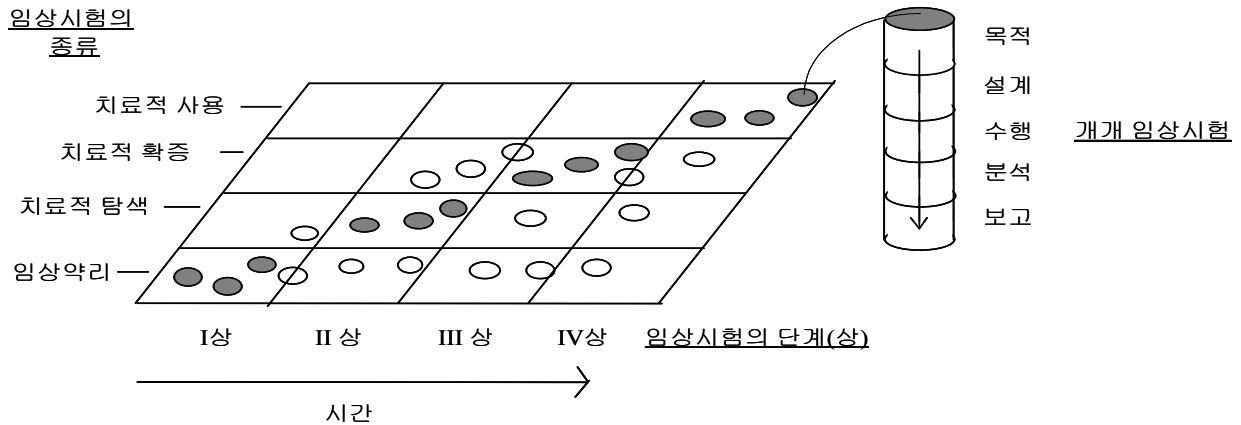


그림 1. 신약개발과정에서 임상시험의 단계(상)와 임상시험의 종류와의 관계

(신약개발과정중 수행될 수 있는 원으로 표시되는 임상시험중에서 검은색 원으로 표시된 임상시험은 단계별 임상시험의 대표적인 형태이며, 각 단계별로 복수의 임상시험이 반드시 필요하다라는 의미는 아니다.)

의약품 개발과정의 이상적인 형태는 소규모의 초기 임상시험으로부터 얻은 정보가 추후에 실시되는 대규모 치료적 확증적 임상시험을 계획하고 지원하는데 사용되는 것이 합리적이다. 신약을 효과적으로 개발하기 위해서는 개발 초기 단계에 임상시험용 의약품의 특성을 파악하고, 이에 근거하여 적절한 개발계획을 수립하여야 한다.

초기의 임상시험은 단기간의 안전성과 내약성에 대한 평가가 가능하게 하며, 약동학 및 약력학 정보를 제공하여, 초기 치료적 탐색 임상시험의 적절한 용량 범위와 투여 일정을 정하는데 필요한 정보를 제공하게 된다. 추후 치료적확증임상시험은 일반적으로 대규모 환자를 대상으로 장기간에 걸쳐 실시하며 개발하고자 하는 적응증에 따라 다양한 환자군이 포함될 수 있다. 용량-반응 정보는 모든 개발단계에서 얻어져야 하며 이는 초기 내약성 연구, 단기간의 약력학적 효과 및 대규모 유효성 임상시험등을 포함한다.

개발 중 새로이 얻어진 정보에 따라 초기 단계와 같은 형태의 임상시험이 부가적으로 필요할 수도 있다. 예를 들어 나중에 실시되는 혈중농도에 대한 자료로부터 약물상호작용에 대한 추가 연구가 필요하거나, 나중에 실시되는 이상약물반응의 발생으로 인하

studies conducted later may indicate the need for additional investigation of drug interactions. In addition, occurrence of adverse drug reactions found at later phases may indicate the need for additional non-clinical studies or new dose-ranging studies. Further, clinical studies on new indications, PK, or therapeutic confirmation may be performed at phase 1 or 2.

A. Phase 1 clinical study (clinical pharmacology studies)

Phase 1 study is the first clinical study in human subjects. Although the clinical pharmacology study is regarded as the typical phase 1 study, it may be performed at other developmental phases to obtain additional information. Clinical studies at this phase do not have the therapeutic purpose. They are performed in healthy volunteers or specific group of patients. For drugs with serious, potential toxicity, such as cytotoxic drugs (e.g., anti-cancers), clinical studies are performed in the indicated patient group. In this phase, clinical studies can be performed in a single group, open study or in a randomized, blind study. The following studies at phase 1 are performed individually or in combination.

- ① Initial evaluation of safety and drug tolerance
- ② Pharmacokinetic evaluation
- ③ Pharmacodynamic evaluation
- ④ Initial evaluation of potential therapeutic effects

B. Phase 2 clinical study (therapeutic exploratory clinical studies)

Clinical studies at phase 2 are performed to explore the therapeutic efficacy in target patient group and to obtain various data and information that can be used in determining the dose range and administration schedule. Initial therapeutic exploratory clinical studies can be performed in various designs, including comparative study employing placebo group or control group (other drugs). Then, randomized, well-controlled clinical studies can be performed to evaluate the safety and efficacy in specific indications. Clinical studies at phase 2 are performed in a group of patients recruited according to strict selection criteria. Therefore, relatively uniform and strict monitoring applies to subjects.

Principal purpose of these studies is to determine the dosage and administration method for phase 3 studies. Initial clinical studies at phase 2 are performed in the design of

여 새로운 용량설정을 위한 시험이나 비임상시험등 추가연구가 필요하게 될 수도 있다. 또한 새로운 적응증이나 약동학 또는 치료적 탐색 임상시험이 제1상 또는 제2상단계의 시기에서 이루어 질 수 있다.

가. 제1상 임상시험 단계(임상약리시험 등)

제1상 임상시험은 임상시험용 의약품을 최초로 사람에게 투여하는 것으로 시작된다. 비록 임상약리 시험이 전형적인 제1상 임상시험으로 간주되지만, 다른 개발 단계에서도 추가적인 정보를 얻기 위하여 실시될 수 있다. 본 개발 단계에서의 임상시험은 일반적으로 치료를 목적으로 하지 않으며, 건강한 지원자나 특정 환자 군에서 실시된다. 심각한 잠재적 독성을 갖고 있는 약물의 경우, 예를 들면, 항암제 등 세포독성약물은 일반적으로 환자를 대상으로 임상시험을 하게 된다. 이 단계의 임상시험은 단일군, 공개임상시험이거나 또는 관찰의 타당성을 위해 무작위 배정과 맹검법 등을 사용할 수 있다. 제1상 임상시험에서 실시되는 연구는 다음 사항 중 1개 또는 몇 개가 복합적으로 실시된다.

- ① 초기 안전성, 내약성 평가
- ② 약동학적 평가
- ③ 약력학적 평가
- ④ 초기 잠재적 치료효과 평가

나. 제2상 임상시험 단계(치료적 탐색 임상시험 등)

제2상 임상시험은 환자군에서 치료적 유효성을 탐색하여 가능한 용량과 투여기간 설정을 위한 다양한 정보수집을 목적으로 하는 임상시험으로 간주된다. 최초의 치료적 탐색 임상시험은 다양한 연구 설계를 이용할 수 있는데 다른 약물 대조군 또는 위약대조군을 통한 비교임상시험 등이 포함될 수 있다. 그 이후의 임상시험들은 일반적으로 특정 치료 적응증에 대한 의약품의 안전성·유효성을 평가하기 위해 무작위 배정되고 잘 통제된 임상시험이다. 제2상 임상시험은 비교적 철저한 선정기준에 의해 모집된 환자군에서 실시되므로 그 대상군이 비교적 균일하고 엄격한 모니터링이 적용된다.

incremental doses to estimate the dose-response. Then, later studies utilize the dose-response design to determine the dose-response relationship for the proposed indications. Clinical studies to confirm the dose-response relationship may be performed at phase 2 or 3.

Another purpose of phase 2 studies is to evaluate endpoints and obtain data and information on therapies (including concomitant drugs) and target patients (e.g., mild/serious diseases) to perform additional phase 2 studies or phase 3 studies.

C. Phase 3 clinical study (therapeutic confirmatory clinical studies)

Principal purpose of phase 3 clinical studies is to confirm the safety and efficacy of the medicinal product. Phase 3 study is performed in proposed indications and target patients and designed to confirm the safety and efficacy information obtained from phase 2 studies. For medicinal products administered for long period, long-term clinical study may begin at phase 2, but begin at phase 3 in most cases. Through phase 3 studies, information required for product authorization is finalized.

At phase 3, the dose-response relationship may be additionally evaluated. Also, studies to investigate if the medicinal product can be used for more indications or serious diseases or if it can be used with other medicinal products may be performed.

D. Phase 4 clinical study (various types of therapeutic use studies)

Phase 4 study is performed after product authorization. Phase 4 clinical study refer to all kinds of clinical studies performed within the authorized scope and is conducted after product authorization. Investigations to get data required for amendment to product authorization are not included in this category. Clinical studies at this phase should provide important and objective data for scientific verification of optimal dose level through therapeutic use. Usual clinical studies at phase 4 include studies to additionally investigate drug interactions and/or dose-response, or to track adverse reactions, and studies designed to support the use of the medicinal product within the authorized scope and indications (e.g., morbidity/mortality study, epidemiological study).

이 단계의 주된 목적은 제3상 임상시험에서 의약품의 용량 및 용법을 결정하는 것이다. 전기 제2상 임상시험은 용량 반응을 추정하기 위해서 용량의 단계적 증량 디자인을 자주 이용하고, 후기 제2상 임상시험은 용량-반응 설계를 사용하여 적응증에 대한 용량-반응 관계를 확정한다. 경우에 따라 용량반응관계를 확증하는 임상시험은 제2상 단계에서 실시되거나 제3상 단계에서 실시할 수도 있다.

제2상 임상시험의 또 다른 목적은 추가적인 제2상 임상시험이나 제3상 임상시험을 수행하기 위한 결과변수 평가와 치료요법(병용약물 포함), 적응증과 관련된 대상환자군(예, 경증/중증 질환)에 대한 정보를 얻는 것이다.

다. 제3상 임상시험 단계(치료적 확증 임상시험 등)

제3상 임상시험은 일반적으로 주 목적이 의약품의 안전성과 유효성을 확증하기 위한 임상시험으로 간주된다. 제3상 임상시험은 품목허가를 위하여 예상적응증과 대상 환자군에서 제2상 임상시험을 통하여 얻어진 의약품의 안전성과 유효성 정보를 확증하기 위해 설계된다. 장기간 투여하고자 하는 의약품의 경우, 장기 임상시험이 제2상 단계에서 시작될 수도 있으나, 대개는 제3상 단계에서 실시된다. 제3상 임상시험을 통하여 의약품의 품목허가사항에 필요한 정보를 완성하게 된다.

제3상 임상시험 단계에서는 용량-반응 관계를 추가적으로 평가하거나 더 넓은 대상이나 중증의 질환에 사용할 수 있는지의 여부 또는 다른 의약품과 병용 가능성 여부에 대한 추가적인 연구를 실시 할 수 있다.

라. 제4상 임상시험 단계(다양한 형태의 치료적 이용 임상시험 등)

제4상 임상시험은 품목허가 후에 시작한다. 제4상 임상시험은 품목허가 후 실시되는 모든 임상시험을 말하며 허가사항의 범위 이내에서 수행된다. 제4상 단계에서 수행되는 임상시험은 품목허가사항변경을 위한 연구는 아니나, 사용경험을 통한 약물 최적용량 등의 과학적 입증을 위해서 중요하며 객관성을 제시할 수 있어야 한다. 일반적으로 실시되는 임상시험은 부가적인 약물간 상호작용 용량-반응 또는 이상반응 추적관찰을 위한 임상시험, 허가사항 범위 이내의 적응증에서 의약품 사용을 뒷받침하기 위해 설계된 연구들(예 이환율/사망률 연구, 역학연구 등)이 있다.

[Annex 9]

**Review of Foreign Clinical Study Data and Determination of Bridging Study
(Article 25-6-B)**

I. Scope

1. This Annex applies to medicinal products as specified in I & II of Annex 1, Annex 2, and Annex 3.
2. Notwithstanding the above scope, the following medicinal products are excluded.
 - A. Orphan drugs (except for those of which designation is cancelled and that new indications are introduced, in addition to those authorized at the time of designation as orphan drugs)
 - B. Medicinal products intended for treatment of AIDS or life-threatening disease and medicinal products, such as anti-cancers, as specified by the Commissioner of the KFDA as follows:
 - 1) If standard therapies or other equivalent therapies are not available
 - 2) If they are used after standard therapies fail in treatment
 - C. New drugs which are under development in Korea or foreign countries and for which clinical studies in Korea are intended
 - D. Medicinal products to be locally applied and without systemic effects
 - E. Medicinal products demonstrating that ethnic factors do not exist
 - G. Others specified by the Commissioner of the KFDA

II. Requirements

1. Foreign clinical study data
2. More than one kind of information and data on PK, PD, dose-response, or safety

[별표 9]

외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법

(제25조제6호나목 관련)

I. 대상

1. 이 규정에서의 검토대상은 동 규정 [별표 1] I. 및 II. 1)의7, [별표 2], [별표 3]에 해당하는 의약품으로 한다.
2. 제1호의 규정에 불구하고 다음 각목의 1의 경우는 제외한다.
 - 가. 희귀의약품(희귀의약품 지정을 해제하고 희귀의약품 지정 당시의 효능·효과 이외의 효능·효과를 최초로 추가하는 의약품은 제외)
 - 나. 에이즈치료제, 생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제와 다음 각 호의 1에 해당하는 항암제 등 식품의약품안전청장이 인정하는 경우
 - 1) 표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없는 경우
 - 2) 표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우
 - 다. 국내외 개발 중인 신약으로 국내 임상시험을 실시하고자 하는 경우
 - 라. 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품
 - 마. 민족적 요인에 차이가 없음을 입증하는 경우
 - 바. 기타 식품의약품안전청장이 인정하는 경우

II. 자료의 요건

1. 외국임상자료
2. 국내외 거주 한국인을 대상으로 얻어진 약동학 연구, 약력학 연구자료 또는 용량·반응시험자료, 또는 안전성·유효성 확증시험자료 중 하나이상의 자료

and efficacy obtained from studies in Koreans living in Korea or foreign countries

3. If submissions do not satisfy the requirements as specified in the above 2 or if it is deemed difficult to apply foreign clinical study data to Koreans based on submissions of the above 2, the following bridging study should be performed in Koreans living in Korea.
 - A. Pharmacokinetic study
 - B. Pharmacodynamic study using pharmacological endpoints
 - C. Dose-response study
 - D. Clinical study using justified surrogate endpoints
 - E. Short-term confirmatory safety and efficacy study using clinical endpoints
 - F. Confirmatory safety and efficacy study using clinical endpoints

III. Evaluation

1. Ethnic factors - intrinsic (genetic/physiological factors)

Drug characteristics (e.g., PK, PD, safety and efficacy data)
2. Ethnic factors - extrinsic (cultural/environmental factors)

Medical practices (e.g., concomitant drugs, supportive therapies, diagnostic method, definition of disease, treatment practices, compliance)

IV. Evaluation of foreign clinical data

1. Efficacy evaluation

For efficacy evaluation of foreign clinical data and determination of bridging study, refer to Attachment No. 1 and 2.
2. Safety evaluation

3. 제출된 자료가 제2호에서 정한 자료의 요건에 적합하지 않거나 이미 제출된 제2호의 자료만으로 외국임상자료의 국내 적용이 어렵다고 판단되는 경우 다음 각목의 1에 해당하는 가교시험을 한국내 거주하는 한국인을 대상으로 실시하여야 한다.

가. 약동학시험

나. 약리학적 결과변수를 사용한 약력학시험

다. 용량·반응시험

라. 타당성이 입증된 대리결과 변수를 사용한 임상시험

마. 임상적 결과변수를 사용한 단기간의 안전성·유효성 확증시험

바. 임상적 결과변수를 사용한 안전성·유효성 확증시험

Ⅲ. 평가항목

1. 민족 내적요인(유전적·생리학적 요인 등)

약물의 특성 등(예 : 약동학, 약력학, 안전성·유효성에 대한 정보 등)

2. 민족 외적요인(문화적·환경적 요인 등)

의료행태 등(예 : 병용약물, 보조치료, 진단방법, 질병의 정의, 치료관행, 순응도 등)

Ⅳ. 외국임상자료 등의 평가방법

1. 유효성 평가

유효성에 대한 외국임상자료 등의 평가방법 및 가교시험 결정은 별첨 1 및 2에 의한다.

2. 안전성 평가

If, after evaluation of foreign clinical data and bridging studies performed in Korea, it is deemed necessary to additionally verify the safety of the medicinal product in Koreans, appropriate bridging study relating to safety may be required for the following cases.

- A. If any index cases regarding certain serious adverse reactions are found in foreign clinical data.
- B. If foreign clinical data indicate that the adverse reaction reporting system is different from that in Korea.
- C. If the bridging study performed in Korea reveals any safety issues.

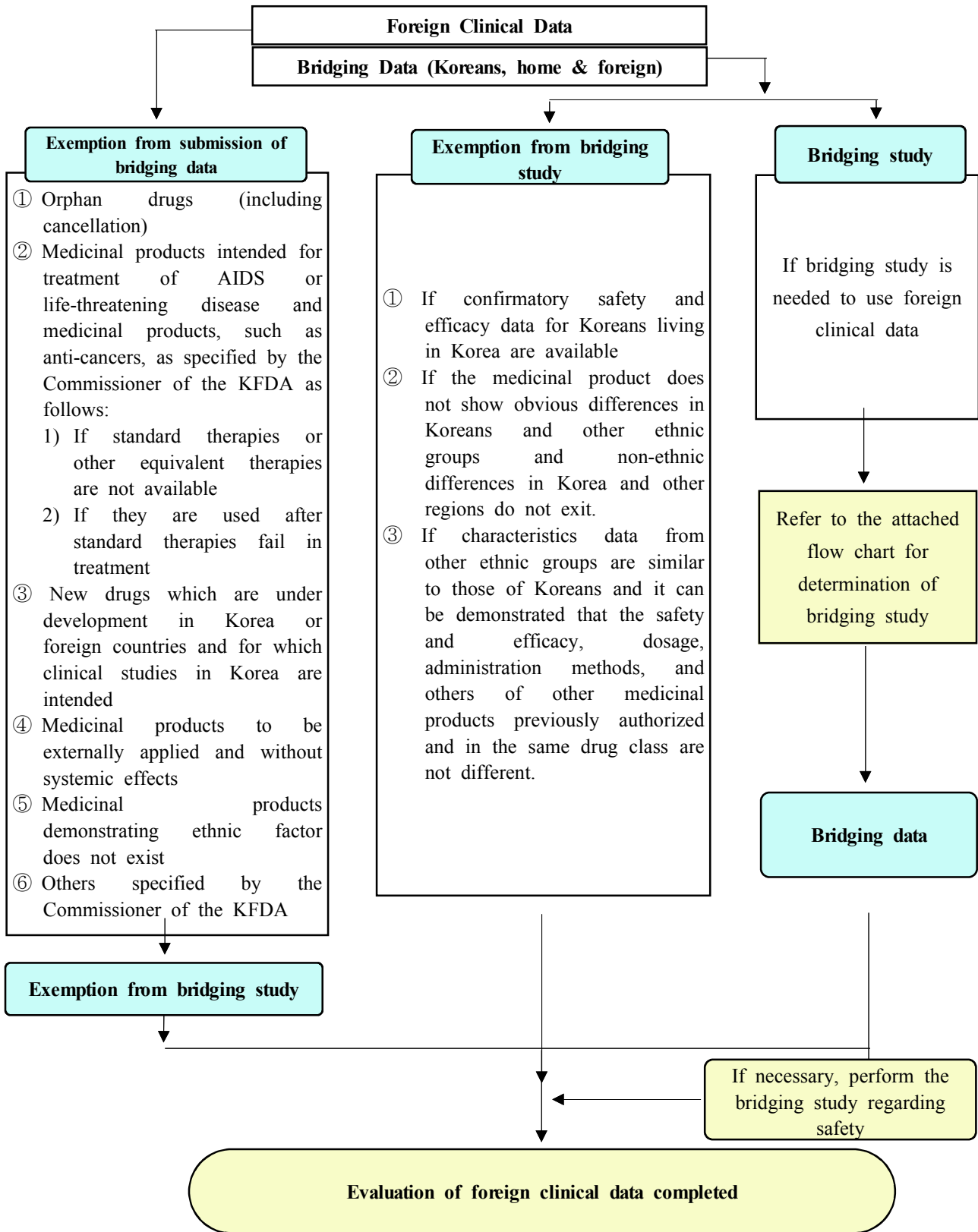
외국임상자료 또는 국내에서 실시된 가교시험의 결과 한국인에 대한 해당 약물의 안전성 양상을 추가적으로 확인해야 할 필요가 있는 다음 각목의 경우에는 안전성에 관한 적절한 가교시험을 요구할 수 있다.

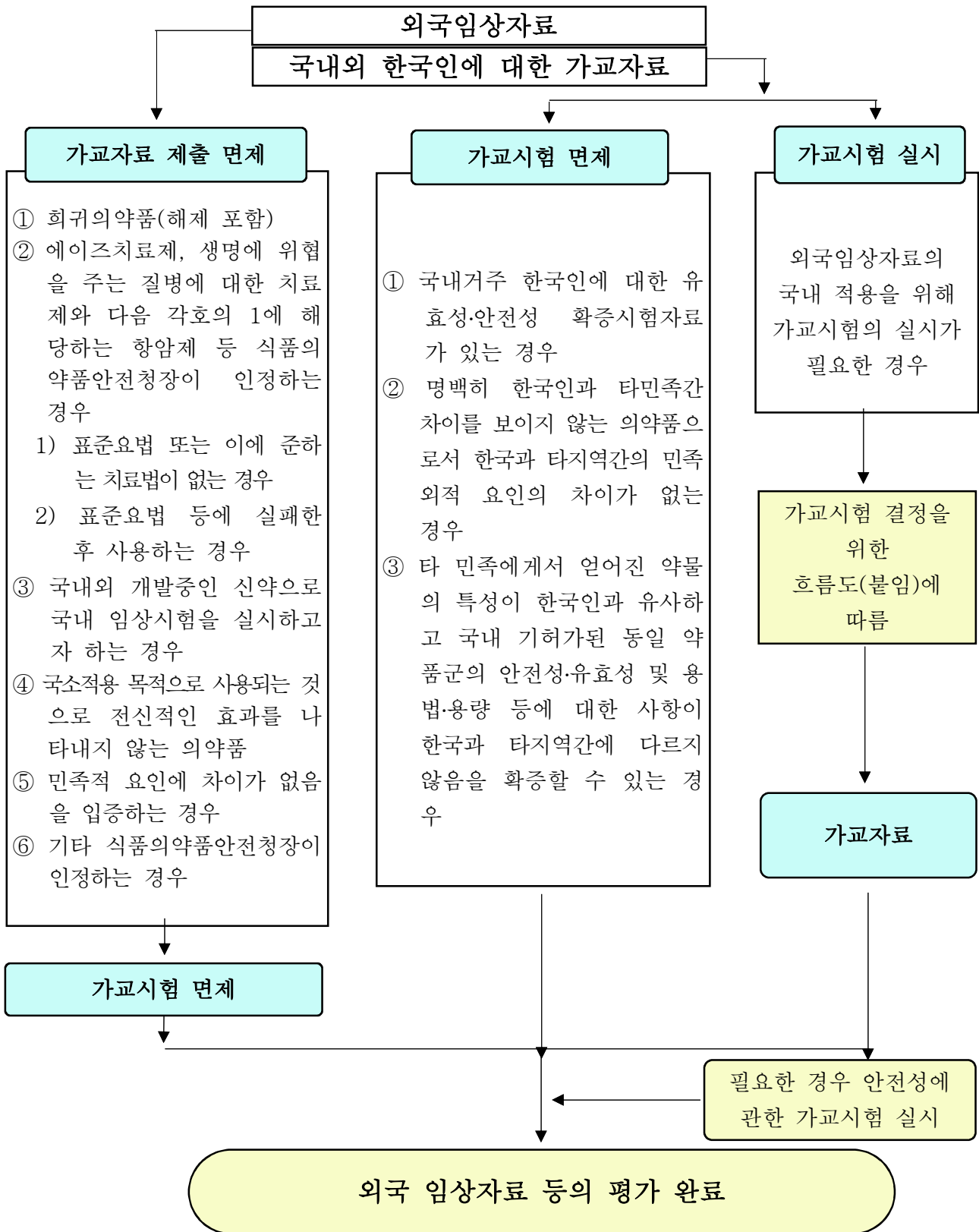
가. 외국임상자료에서 어떤 중대한 이상반응에 대한 지표증례(Index Case)가 있는 경우

나. 외국임상자료에서 이상반응을 보고하는 방법이 국내의 경우와 차이가 있는 경우

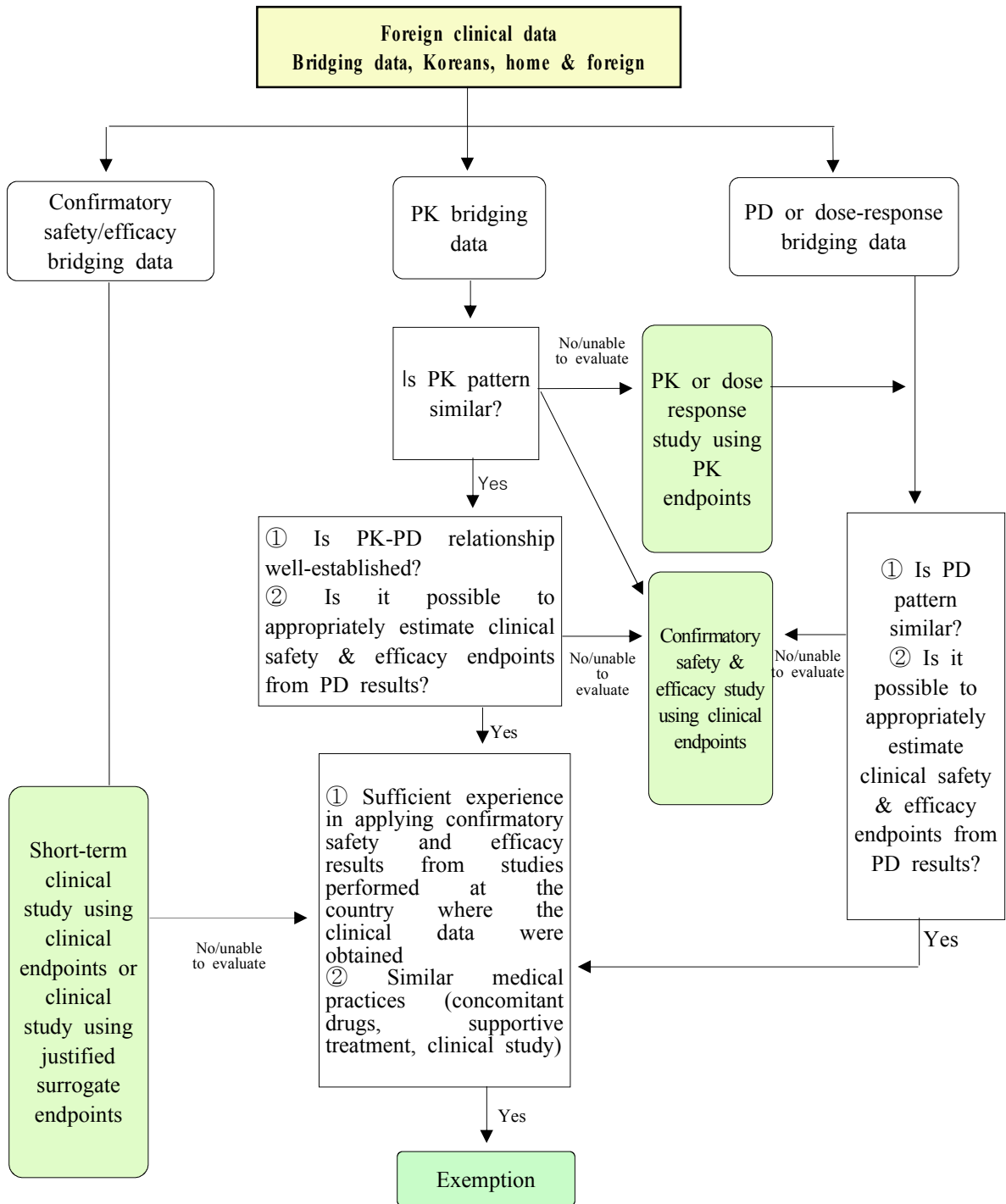
다. 국내에서 실시한 가교시험의 결과 안전성에 문제가 있다고 인정되는 경우

Evaluation of Foreign Clinical Data

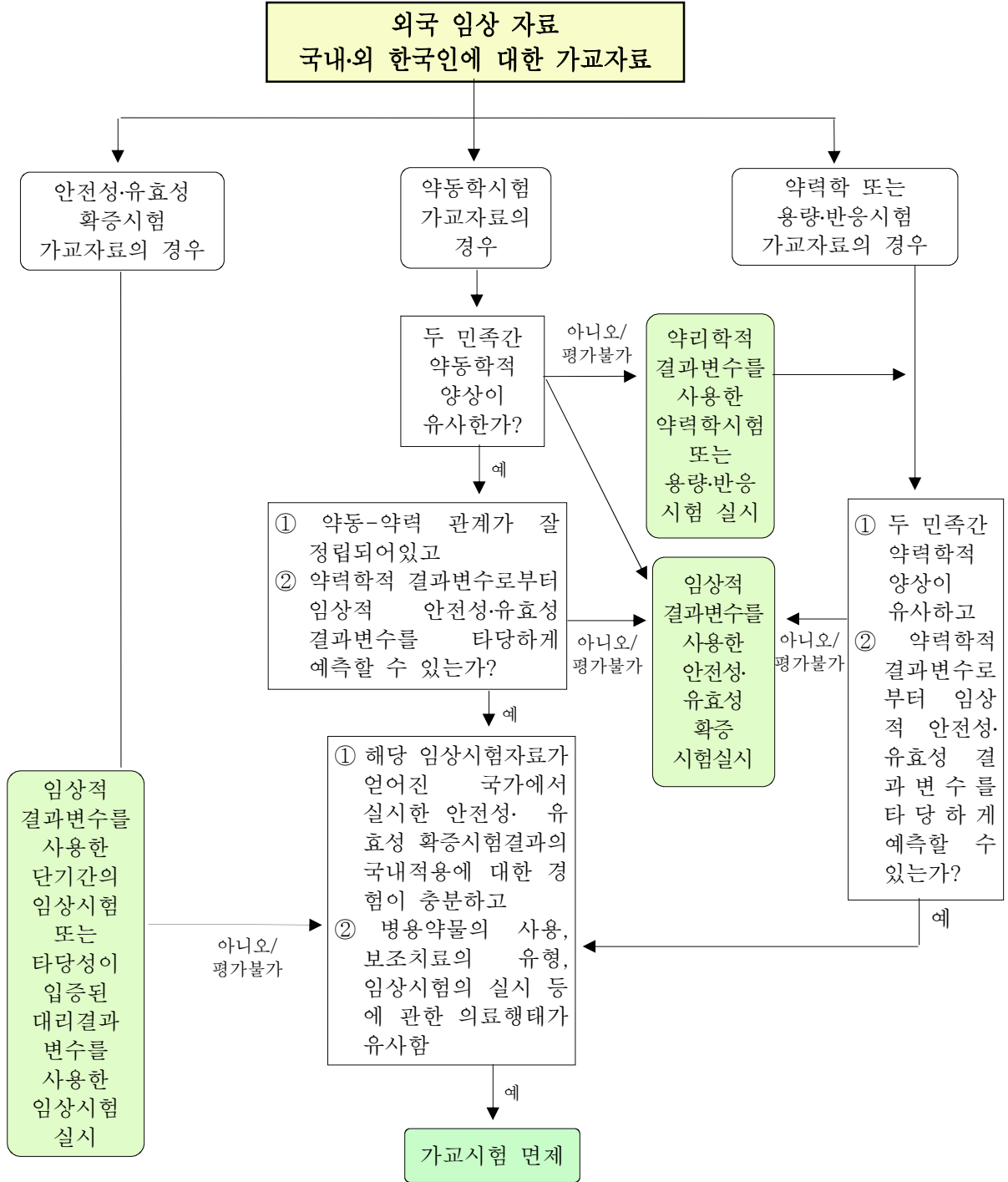




<Attachment No. 2> **Flow chart - Determination of Bridging Study**



<별첨 2>



[Annex 10]

**Preparation of Attached Specification for Drug Substance: Example
(Article 26-6)**

Attached Specifications

『 **Name in Korean** 』

『 **Name in English** 』

↑

Sinmyeongjo, 15-point, bold, center

Definition

This drug contains not less than 98.0% of "the Korean name" (molecular formula: molecular weight) as an anhydrous form when assayed.

Molecular formula : Molecular weight

Structural formula

Appearance

Identification

Purity

Potency

Other tests

※ Instructions (for information)

1. Paper: A4, margins for top, bottom, header, and footer: 12.5 mm, left and right margins: 20 mm
2. Paragraph: line space 180%, Justified alignment
3. Font: sinmyeongjo, letter space 0%, font size: 12-point

[별표 10]

원료의약품의 별첨규격 작성 예(제26조제6호 관련)

별첨규격

「한 글 명」

「영 명」

↑

신명조, 15포인트, 진하게, 가운데정렬

정 의

이 약은 정량할 때 환산한 건조물에 대하여 한글명(분자식 : 분자량) 98.0 % 이상을 함유한다.

분자식 : 분자량

구조식

성 상

확인시험

순도시험

역 가

기타 시험

※세부작성요령(참고사항)

1. 편집용지설정 : 용지종류는 A4, 여백주기는 위, 아래, 머리말, 꼬리말 12.5 mm, 오른쪽, 왼쪽 20 mm
2. 문단모양 : 줄간격 180 %, 정렬방식 양쪽정렬
3. 글자모양 : 글씨체 신명조, 자간 0 %, 크기 12포인트로 한다.

[Annex 11]

**Preparation of Attached Specification for Drug Substance of Biologics: Example
(Article 26-6)**

Attached Specifications

『 Name in Korean 』

『 Name in English 』

↑

Sinmyeongjo, 15-point, bold, center

1. Definition

1.1 Origin

1.2 Name

1.3 Appearance

2. Manufacturing methods & specifications

2.1 Source materials

2.2 Bulk (bulk powder or bulk fraction)

2.2.1 Bulk (bulk powder)

2.2.2 Bulk fraction

2.3 Control tests on bulk (bulk powder or fraction)

↑

junggothic, 13-point, bold

※ Instructions (for information)

1. Paper: A4, margins for top, bottom, header, and footer: 12.5 mm, left and right margins: 20 mm
2. Paragraph: line space 180%, Justified alignment
3. Font: sinmyeongjo, letter space 0%, font size: 12-point

[별표 11]

생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예(제26조제6호 관련)

별첨규격

『 한 글 명 』

『 영 명 』

↑

신명조, 15포인트, 진하게, 가운데정렬

1. 정의

1.1 기원

1.2 명칭

1.3 성상

2. 제조방법 및 시험기준

2.1 재료

2.2 원액(원말 또는 원획분)

2.2.1 원액(원말)

2.2.2 원획분

2.3 원액(원말 또는 원획분)에 대한 시험

↑

중고딕, 13포인트, 진하게

※세부작성요령(참고사항)

1. 편집용지설정 : 용지종류는 A4, 여백주기는 위, 아래, 머리말, 꼬리말 12.5 mm, 오른쪽, 왼쪽 20 mm
2. 문단모양 : 줄간격 180 %, 정렬방식 양쪽정렬
3. 글자모양 : 글씨체 신명조, 자간 0 %, 크기 12포인트로 한다.

[Annex 12]

**Preparation of Specifications and Test Methods for Drug Product: Example
(Article 26-9)**

Specifications

1. Appearance (Title: junggothic, 13-point, bold): OO-colored, round film-coated tablets
2. Identification: It should meet the criteria when tested according to the following method.
3. Purity:
4. Content uniformity:
5. Potency (content):

Test methods

1. Appearance: Perform visual examination.
2. Identification:
3. Purity:
4. Content uniformity:
5. Potency (content):

※ Instructions (for information)

1. Paper: A4, margins for top, bottom, header, and footer: 12.5 mm, left and right margins: 20 mm
2. Paragraph: line space 180%, Justified alignment
3. Font: sinmyeongjo, letter space 0%, font size: 12-point

[별표 12]

완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예(제26조제9호 관련)

기 준

1. 성 상(항목명은 중고딕, 13포인트, 진하게) : OO색의 원형 필름코팅정
2. 확인시험 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 이에 적합하여야 한다.
4. 순도시험 :
5. 제제균일성시험 :
6. 역가(합량)시험 :

시험방법

1. 성 상 : 육안으로 관찰한다.
2. 확인시험 :
4. 순도시험 :
5. 제제균일성시험 :
6. 역가(합량)시험 :

※ 세부작성요령(참고사항)

1. 편집용지설정 : 용지종류는 A4, 여백주기는 위, 아래, 머리말, 꼬리말 12.5 mm, 오른쪽, 왼쪽 20 mm
2. 문단모양 : 줄간격 180 %, 정렬방식 양쪽정렬
3. 글자모양 : 글씨체 신명조, 자간 0 %, 크기 12포인트로 한다.

[Annex 13]

Preparation of Specifications and Test Methods for Biologics (Article 26-9)

『 **Name in Korean** 』

『 **Name in English** 』

↑

sinmyeongjo, 15-point, bold, center

1. Definition
 - 1.1 Name
 - 1.2 Appearance
 - 1.3 Dosage form

2. Manufacturing methods & specifications
 - 2.1 Final bulk
 - 2.1.1 Control tests on final bulk
 - 2.2 Drug product

3. Others

↑

『junggothic, 13-point, bold』

※ Instructions (for information)

1. Paper: A4, margins for top, bottom, header, and footer: 12.5 mm, left and right margins: 20 mm
2. Paragraph: line space 180%, Justified alignment
3. Font: sinmyeongjo, letter space 0%, font size: 12-point

[별표 13]

생물학적제제 완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예(제26조제9호 관련)

『 한 글 명 』

『 영 명 』

↑

신명조, 15포인트, 진하게, 가운데정렬

1. 정의

1.1 명칭

1.2 성상

1.3 제제

2. 제조방법 및 시험기준

2.1 최종원액

2.1.1 최종원액에 대한 시험

2.2 완제의약품

3. 기타

↑

중고딕, 13포인트, 진하게

※세부작성요령(참고사항)

1. 편집용지설정 : 용지종류는 A4, 여백주기는 위, 아래, 머리말, 꼬리말 12.5 mm, 오른쪽, 왼쪽 20 mm
2. 문단모양 : 줄간격 180 %, 정렬방식 양쪽정렬
3. 글자모양 : 글씨체 신명조, 자간 0 %, 크기 12포인트로 한다.

[Annex 14]

**Information Required for Risk Assessment of Genetically Modified Organisms
(Article 26-13)**

1. Information on host
 - A. Name, origin, and taxonomic characteristics
 - B. Purpose of the genetically modified organism and experience of use for the same purpose
 - C. Risk reports, such as production of hazardous materials by the host or relatives

2. Information on donor
 - A. Name, origin, and taxonomic characteristics
 - B. Purpose of the genetically modified organism and experience of use for the same purpose
 - C. Risk reports, such as production of hazardous materials by the donor or relatives

3. Information on vector
 - A. Name and origin of genetic elements
 - B. Genetic elements in the vector and DNA sequence
 - C. Potential transfer of vector to other cells or host-dependency
 - D. Information on intermediate host

4. Information on genes introduced
 - A. Name, size, and function of genes introduced
 - B. Regulator (transcription initiator and terminator) and selectable marker gene
 - C. Presence or absence of other regulators and hazardous base sequences
 - D. Presence or absence and expression degree of exogenous open reading frame

5. Information on general characteristics of GMO
 - A. Information on genes introduced into GMO

[별표 14]

유전자변형생물체 위해성 평가를 위한 자료(제26조제13호 관련)

1. 숙주에 관한 자료

- 가. 명칭, 유래 및 분류학적 특성
- 나. 유전자변형생물체의 사용목적과 같은 용도로 이용된 경험
- 다. 숙주 및 근연종에서의 유해물질 생산 등 위해성 보고자료

2. 공여체에 관한 자료

- 가. 명칭, 유래 및 분류학적 특성
- 나. 유전자변형생물체의 사용목적과 같은 용도로 이용된 경험
- 다. 공여체 및 근연종에서의 유해물질 생산 등 위해성 보고자료

3. 벡터에 관한 자료

- 가. 명칭 및 유전요소의 유래
- 나. 벡터 내 유전적 요소 및 유전자 염기서열
- 다. 벡터가 다른 세포로 전달될 가능성 또는 숙주 의존성
- 라. 중간숙주에 대한 자료

4. 도입유전자에 관한 자료

- 가. 도입유전자의 명칭, 크기 및 기능
- 나. 조절인자 (전사개시인자 및 종결인자) 및 선발표지유전자
- 다. 그 밖의 조절인자 및 위해염기서열의 존재여부
- 라. 외인성(exogenous) 전사 해독프레임(open reading frame)의 유무 및 발현 정도

5. 유전자변형생물체의 일반적 특성에 관한 자료

- 가. 유전자변형생물체 내 도입된 유전자에 관한 자료

- (1) Base sequence of the positions where genes are introduced into GMO and their surroundings
 - (2) The number of positions where genes are introduced into genome of GMO and copy numbers
 - (3) Data on genetic stability and analytical procedures
- B. Information on gene products
- (1) Characteristics of gene products (protein, non-translated RNA, etc.)
 - (2) Functions of gene products
 - (3) Degree of expression of target protein modified due to introduction of genes, gene expression time course, and analytical procedure and its sensitivity
- C. Comparative information on survival and growth of host and GMO
- D. Methods for detection and identification of GMO

- (1) 유전자변형생물체 내에 도입된 유전자의 도입위치 및 주변을 포함한 염기서열
- (2) 유전자변형생물체 게놈에 도입된 유전자의 도입부위의 수 및 복제 수
- (3) 유전적 안정성 및 측정방법에 관한 자료

나. 유전자산물에 관한 자료

- (1) 유전자산물의 형질 특성(단백질, 비번역 RNA 등)
- (2) 유전자산물의 기능
- (3) 도입결과 변화되는 표적단백질의 발현 정도, 시기 및 측정방법과 이의 민감도

다. 숙주와 유전자변형생물체의 생존 및 증식의 차이를 비교한 자료

라. 유전자변형생물체의 검출 및 확인방법

[Attached Form No. 1]

Application for Review of Unit Submission Prior to Application for Biological Product Authorization				Processing Period
				60 days/120 days
Manufacturer (Importer)	Company Name		Manufacturing (Import) Authorization No.	
	Address		Telephone No.	
	Name		Resident Registration No./ Foreign Registration No.	
Original Manufacturer (For imported products)	Company Name		Country	
	Address			
Product				
Product Name				
Category		(e.g.: cell therapy, gene therapy, biosimilar)		
Indications				
Review Unit (Submission)				
Pharmacology & Toxicology Data				
Clinical PK/PD Data				
Structural Determination, Physicochemical Data (Quality Data)			(e.g.: √)	
Clinical Data				
Remark				
<p>In accordance with Article 34① of the Regulation on Review and Authorization of Biological Products, the application for review of unit submission is submitted as above:</p> <p style="text-align: right;">Date: Applicant (Signature or Seal)</p> <p>Dear the Commissioner of the KFDA</p>				
<p>※ Documents</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Data on origin or discovery and development 2. Summary of structural determination, physicochemical characteristics, and biological properties 3. Plan on submission of documents by review units 4. Documents for review 				

생물학적제제등의 품목허가심사 규정(영문) Regulation on Review and Authorization of Biological Products

발 행 일 : 2010년 10월

편 집 위 원 장 : 식품의약품안전청 바이오생약국장 이정석

편 집 위 원 : 식품의약품안전청

장승엽, 김광호, 박윤주, 신준수, 남태균, 김정연,
김은주, 남주선, 성윤선

식품의약품안전평가원

안치영, 정지원, 최금숙, 최예진

발 행 부 서 : 바이오생약국 바이오의약품정책과

Tel) 02) 380-1846~7

Fax) 02) 380-1894