

EUROPEAN COMMISSION

ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

2010년 2월 3일, 브뤼셀

ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 6

Manufacture of Medicinal Gases

문서 변경 내역	
<p>The Annex was revised as a consequence of the restructuring of the GMP Guide and the need to modify the requirements of Part II of the Guide for applicability to medicinal gases. There was a need to define more clearly what should be considered as a starting material as opposed to a bulk pharmaceutical product.</p> <p>The opportunity was also been taken to update the annex in general.</p> <p>GMP 가이드의 재구성과 파트 II의 기준을 변형해 의료용 가스에도 적용할 필요성에 따라 이 부록을 개정했다. 또한 벌크 의약품이 아니라 출발 물질로 간주되어야 하는 것을 보다 명확히 규정할 필요가 있었다.</p> <p>이외에도 부록을 전반적으로 개정했다.</p>	February 2007
Public consultation	July 2007 until December 2007
Adopted by European Commission	31 January 2010
Deadline for coming into operation	31 July 2010

원칙(Principle)

Gases which fulfil the definition of medicinal product of Directive 2001/83/EC or Directive 2001/82/EC (hereinafter, medicinal gases) are subject to the requirements laid down in these Directives, including the requirements on manufacturing. In this regard, this Annex deals with the manufacture of active substance gases and with the manufacture of medicinal gases.

디렉티브 2001/83/EC 또는 디렉티브 2001/82/EC의 의약품 정의에 부합하는 가스("의료용 가스")에, 제조 기준을 포함하여 이 디렉티브의 기준이 적용된다. 이 부록에서는 활성 성분 가스와 의료용 가스의 제조에 관한 기준을 규정한다.

The delineation between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product should be clearly defined in each Marketing Authorisation dossier. Normally, the production and purification steps of the gas belong to the field of manufacture of active substances. Gases enter the pharmaceutical field from the first storage of gas intended for such use.

활성 성분 제조와 의약품 제조 방법을 각 판매 허가 문서에 명확히 규정한다. 일반적으로 가스 생산 및 정제 단계는 활성 성분 제조에 해당된다. 의약품 제조에 사용될 목적에서 처음으로 가스를 보관하는 시점부터 가스는 의약품 영역에 들어간다.

Manufacture of active substance gases should comply with the Basic Requirements of this guide (Part II), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the guide if relevant.

활성 성분 가스 제조는 이 가이드의 기본 기준(파트 II)과 이 부록의 관련 부분, 그리고 관련성이 있는 경우에는 다른 부록의 기준에 부합해야 한다.

Manufacture of medicinal gases should comply with the Basic Requirements of this guide (Part I), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the guide if relevant.

의료용 가스 제조는 이 가이드의 기본 기준(파트 I)과 이 부록의 관련 부분, 그리고 관련성이 있는 경우에는 다른 부록의 기준에 부합해야 한다.

In the exceptional cases of continuous processes where no intermediate storage of gas between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product is possible, the whole process (from starting materials of active substance to medicinal finished product) should be considered as belonging to the

pharmaceutical field. This should be clearly stated in the Marketing Authorisation dossier.

활성 성분 제조와 의약품 제조 사이에 가스를 저장할 수 없는 연속 공정 같은 예외적인 경우에는, 전체 공정(활성 성분의 출발 물질부터 완제 의약품까지)이 의약품 영역에 속하는 것으로 간주한다. 이 부분을 판매 허가 문서에 명확히 기술한다.

The Annex does not cover the manufacture and handling of medicinal gases in hospitals unless this is considered industrial preparation or manufacturing. However, relevant parts of this Annex may be used as a basis for such activities.

산업적 조제나 제조로 간주되지 않으면, 병원에서 의료용 가스를 제조하고 취급하는 경우에는 이 부록이 적용되지 않는다. 하지만 그와 같은 업무를 할 때, 이 부록의 관련 부분을 참고할 수 있다.

활성 성분 가스 제조(MANUFACTURE OF ACTIVE SUBSTANCE GASES)

Active substance gases can be prepared by chemical synthesis or be obtained from natural sources followed by purification steps, if necessary (as for example in an air separation plant).

활성 성분 가스를 화학적 합성으로 제조하거나 자연에서 확보하고 필요하면 정제하여 생산한다(예, 공기 분리 시설).

1. The processes corresponding to these two methods of manufacturing active substance gases should comply with Part II of the Basic Requirements. However:

활성 성분 가스를 제조하는 2가지 방법에 해당되는 공정은 파트 II의 기본 기준에 부합해야 한다.

- (a) the requirements regarding starting materials for active substances (Part II Chapter 7) do not apply to the production of active substance gases by air separation (however, the manufacturer should ensure that the quality of ambient air is suitable for the established process and any changes in the quality of ambient air do not affect the quality of the active substance gas);

다만 활성 성분의 출발 물질과 관련된 기준(파트 II, 7장)은 공기 분리에 의한 활성 성분 가스 생산에 적용되지 않는다. (하지만 제조업체는 외부 공기의 품질이 지정 공정에 적합하며, 외부 공기의 품질이 변하더라도 활성 성분

가스의 품질에 영향이 없음을 보장해야 한다.)

- (b) the requirements regarding on-going stability studies (Part II chapter 11.5), which are used to confirm storage conditions and expiry/retest dates (Part II chapter 11.6), do not apply in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data (see Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00); and

초기 안정성 시험을 참고 문헌의 데이터로 대체한 경우에는 보관 조건과 유효일자/재시험일자의 확인을 위한(파트 II, 11.6) 시판후 안정성 시험 관련 기준(파트 II, 11.5)을 적용하지 않는다(CPMP/QWP/1719/00 가이드라인 참조).

- (c) the requirements regarding reserve/retention samples (Part II chapter 11.7) do not apply to active substance gases, unless otherwise specified.

별도로 규정되어 있지 않으면, 보관 검체와 관련된 기준(파트 II, 11.7)을 활성 성분 가스에 적용하지 않는다.

2. The production of active substance gases through a continuous process (e.g. air separation) should be continuously monitored for quality. The results of this monitoring should be kept in a manner permitting trend evaluation.

연속 공정으로 활성 성분 가스를 생산하는 경우(예, 공기 분리)에 품질을 연속으로 모니터링한다. 경향 평가가 가능한 방식으로 이 모니터링 결과를 관리한다.

3. In addition:

이외에도 다음 기준을 준수한다.

- (a) transfers and deliveries of active substance gases in bulk should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 19 to 21 of this Annex);

활성 성분 가스 벌크의 이송 및 운송 시에는 아래에서 의료용 가스에 대해 규정한 것과 동일한 기준을 준수해야 한다(이 부록의 19~21).

- (b) filling of active substance gases into cylinders or into mobile cryogenic vessels should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 22 to 37 of this Annex) as well

as Part II Chapter 9.

활성 성분 가스를 실린더나 이동식 저온 용기에 충전할 때는, 파트 II의 9장에 규정된 기준과 아래에서 의료용 가스에 대해 규정한 것(이 부록의 22~37)과 동일한 기준을 준수해야 한다.

의료용 가스의 제조(MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES)

Manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, risks of contamination (or cross contamination with other gases) may arise, in particular because of the reuse of containers.

일반적으로 폐쇄식 설비를 이용해 의료용 가스를 제조한다. 그러므로 제품의 환경 오염이 최소화된다. 하지만 특히 컨테이너의 재사용 때문에 오염 리스크(또는 다른 가스의 교차 오염 리스크)가 발생할 수 있다.

4. Requirements applying to cylinders should also apply to cylinders bundles (except storage and transportation under cover).

실린더에 적용되는 기준을 실린더 번들에도 적용한다(덮개를 덮은 상태의 보관과 운송은 예외).

작업자(Personnel)

5. All personnel involved in manufacture and distribution of medicinal gases should receive an appropriate GMP training specifically applying to this type of products. They should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from these products. The training programs should include the tanker lorries drivers.

의료용 가스 제조 및 유통에 관련된 모든 작업자는 이러한 종류의 제품에 관한 GMP 교육 훈련을 적절하게 받아야 한다. 중요 측면과 환자에 대한 잠재 위해 요소를 작업자가 인식해야 한다. 탱크로리 운전자도 교육 훈련 프로그램에 포함시킨다.

6. Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases (such as personnel in charge of maintenance of cylinders or valves) should be appropriately trained.

의료용 가스의 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 계약업체 작업자(예, 실린더나

밸브의 유지 관리 담당자)도 적절하게 교육 훈련을 받아야 한다.

시설 및 설비(Premises and equipment)

시설(Premises)

7. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in separate areas from non-medicinal gases, and there should be no exchange of cylinders / mobile cryogenic vessels between these areas. However, it could be accepted to check, prepare, fill and store other gases in the same areas, provided they comply with the specifications of medicinal gases and that the manufacturing operations are performed according to GMP standards.

비의료용 가스와 분리된 지역에서 실린더와 이동식 저온 용기를 점검하고 준비하고 충전하고 보관하며, 이들 지역 사이에 실린더/이동식 저온 용기를 교환해서는 안 된다. 하지만 의료용 가스 규격에 부합하고 제조 작업을 GMP 기준에 따라 실시한다면, 동일 지역에서 다른 가스의 점검, 준비, 충전, 보관을 할 수 있다.

8. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations in order to prevent any risk of mix-up. Premises should be designed to provide:

혼입 리스크를 방지하기 위하여 제조, 시험, 보관 작업에 충분한 공간을 구비해야 한다. 다음 기준에 부합되게 시설을 설계한다.

- (a) separate marked areas for different gases;

서로 다른 가스를 위한 별도 표시 지역

- (b) clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing (e.g. "waiting checking" "awaiting filling", "quarantine", "certified", "rejected" "prepared deliveries").

공정 단계별 실린더/이동식 저온 용기의 명확한 식별과 구분(예, "점검 대기", "충전 대기", "격리 보관", "증명", "부적합", "출하 대기")

The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation. Marked-out

floor areas, partitions, barriers, signs, labels or other appropriate means could be used.

이와 같은 다양한 수준의 구분을 달성하기 위한 방법은 전체 공정의 특성, 범위, 복잡성에 따라 다를 수 있다. 바닥 표시 구역, 파티션, 배리어, 게시물, 라벨 또는 기타 적절한 수단을 사용할 수 있다.

9. Empty cylinders/home cryogenic vessels after sorting or maintenance, and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover, protected from adverse weather conditions. Filled cylinders/mobile cryogenic vessels should be stored in a manner that ensures that they will be delivered in a clean state, compatible with the environment in which they will be used.
분류 또는 유지 관리 작업 이후 빈 상태의 실린더/가정용 저온 용기와 충전한 실린더/가정용 저온 용기를 덮개를 덮어 보관하고 바람직하지 않은 기후 조건으로부터 보호한다. 충전한 실린더/이동식 저온 용기를 깨끗한 상태로 공급할 수 있고 사용 예정 환경과 조화되는 방식으로 보관한다.
10. Specific storage conditions should be provided as required by the Marketing Authorisation (e.g. for gas mixtures where phase separation occurs on freezing).
판매 허가 문서에 규정된 바와 같은 특정 보관 조건을 구비한다(예, 동결 시에 상 분리가 발생하는 가스 혼합물인 경우).

설비(Equipment)

11. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct container. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. If cross connections are needed (e.g. filling equipment of mixtures), qualification should ensure that there is no risk of cross contamination between the different gases. In addition, the manifolds should be equipped with specific connections. These connections may be subject to national or international standards. The use of connections meeting different standards at the same filling site should be carefully controlled, as well as the use of adaptors needed in some situations to bypass the specific fill connection systems.
지정 컨테이너에 해당 가스가 정확히 충전되도록 설비를 설계한다. 서로 다른 가스를 운반하는 파이프라인 사이에 교차 연결이 없어야 한다. 교차 연결이

필요하면(예, 혼합물의 충전 설비), 적격성평가를 실시하여 서로 다른 가스 사이의 교차 오염 리스크가 없음을 확인한다. 또한 특정 연결 장치를 매니폴드에 장착한다. 국가 또는 국제 표준이 이 연결 장치에 적용될 수 있다. 서로 다른 표준에 부합하는 연결 장치를 동일 충전 장소에서 사용하는 경우에는 주의하여 관리하며, 특정 충전 연결 시스템을 우회하기 위하여 어댑터를 사용하는 경우도 있다.

12. Tanks and tankers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However medicinal gases may be stored or transported in the same tanks, other containers used for intermediate storage, or tankers, as the same non-medicinal gas, provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas and that GMP standards are maintained. In such cases, quality risk management should be performed and documented.

탱크와 탱커는 지정 품질의 단일 가스에 전용으로 사용한다. 하지만 비의료용 가스의 품질이 의료용 가스의 품질과 동등 이상이고 GMP 기준을 준수한다면, 의료용 가스를 비의료용 가스와 같은 탱크, 중간 보관 용도의 다른 컨테이너 또는 탱커에 보관하거나 운반할 수 있다. 이러한 경우에는 품질 리스크 관리 방법을 적용하고 문서화한다.

13. A common system supplying gas to medicinal and non-medicinal gas manifolds is only acceptable if there is a validated method to prevent backflow from the non-medicinal gas line to the medicinal gas line.

의료용/비의료용 가스 매니폴드에 공통 시스템을 사용하여 가스를 공급하는 방식도 가능하지만, 비의료용 가스 라인에서 의료용 가스 라인으로 역류되지 않게 하는 밸리데이션된 방법이 있어야 한다.

14. Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. In exceptional cases, filling gases used for other medical purposes on manifolds dedicated to medicinal gases may be acceptable if justified and performed under control. In these cases, the quality of the non-medicinal gas should be at least equal to the required quality of the medicinal gas and GMP standards should be maintained. Filling should then be carried out by campaigns.

충전 매니폴드는 단일 의료용 가스나 특정 의료용 가스 혼합물에 전용으로 사용한다. 예외적인 경우에는 의료용 가스 전용 매니폴드를 사용해 다른 의료 목적의 가스를 충전할 수 있으나, 타당성을 증명하고 관리 상태에서 실시해야 한다. 이러한 경우에는 비의료용 가스의 품질이 의료용 가스의 지정 품질과 동등

이상이어야 하고, GMP 기준을 준수해야 한다. 캠페인 방식으로 충전을 실시한다.

15. Repair and maintenance operations (including cleaning and purging) of equipment, should not adversely affect the quality of medicinal gases. In particular, procedures should describe the measures to be taken after repair and maintenance operations involving breaches of the system's integrity. Specifically it should be demonstrated that the equipment is free from any contamination that may adversely affect the quality of the finished product before releasing it for use. Records should be maintained.

설비 보수와 유지관리 작업(세척과 퍼징 포함)이 의료용 가스의 품질에 부정적인 영향을 미치지 않아야 한다. 특히 시스템의 완전성을 침해하는 보수/유지관리 작업 이후의 조치 사항을 기술한 절차가 있어야 한다. 최종 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 오염이 설비에 없음을 증명한 다음에 사용을 승인한다. 관련 기록을 유지한다.

16. A procedure should describe the measures to be taken when a tanker is back into medicinal gas service (after transporting non-medicinal gas in the conditions mentioned in section 12, or after a maintenance operation). This should include analytical testing.

탱커를 의료용 가스 용도로 되돌린 다음에(12번 항목에 기술한 조건에서 비의료용 가스를 운반한 다음이나 유지관리 작업 이후) 분석 시험을 포함하여 조치 사항을 기술한 절차가 있어야 한다.

문서(Documentation)

17. Data included in the records for each batch of cylinders/mobile cryogenic vessels must ensure that each filled container is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:

실린더/이동식 저온 용기 배치별 기록서의 데이터를 통해, 각 충전 컨테이너의 중요 충전 공정 부분을 추적할 수 있어야 한다. 적절한 경우에 다음 정보를 기록한다.

- (a) name of the product;
제품 명칭
- (b) batch number;
배치 번호

- (c) date and time of the filling operation;
충전 일자/시간
- (d) identification of the person(s) carrying out each significant step (e.g. line clearance, receipt, preparation before filling, filling etc.);
각 중요 단계(예, 라인 클리어런스, 접수, 충전 준비, 충전 등)를 실시한 자에 관한 정보
- (e) batch(es) reference(s) for the gas(es) used for the filling operation as referred to in section 22, including status;
상태를 포함하여 22번 항목의 충전 공정에 사용되는 가스의 배치 정보
- (f) equipment used (e.g. filling manifold);
사용 설비(예, 충전 매니폴드)
- (g) quantity of cylinders/mobile cryogenic vessels before filling, including individual identification references and water capacity(ies);
개별 식별 정보와 수용량을 포함하여, 충전하기 전의 실린더/이동식 저온 용기 수량
- (h) pre-filling operations performed (see section 30);
충전 이전의 준비 작업(30번 항목 참조)
- (i) key parameters that are needed to ensure correct filling at standard conditions;
표준 조건에서 충전의 정확성을 확보하기 위한 중요 파라미터
- (j) results of appropriate checks to ensure the cylinders/mobile cryogenic vessels have been filled;
실린더/이동식 저온 용기가 제대로 충전되었음을 확인하기 위해 실시한 점검 결과
- (k) a sample of the batch label;
배치 라벨 견본

- (l) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);
최종 제품 규격 및 품질 관리 시험 결과(시험 설비의 교정 상태 정보 포함)
 - (m) quantity of rejected cylinders/mobile cryogenic vessels, with individual identification references and reasons for rejections;
개별 식별 정보와 부적합 이유를 포함하여, 부적합 판정된 실린더/이동식 저온 용기 수량
 - (n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and
문제 또는 비정상 상황에 관한 세부 정보와 충전 지시 사항 일탈에 대한 승인
 - (o) certification statement by the Qualified Person, date and signature.
QP의 증명, 일자, 서명
18. Records should be maintained for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks. These records should, as appropriate, include the following (items to be recorded may vary depending on local legislation):
병원 탱크로 공급할 가스 배치별로 기록서를 구비한다. 이 기록서에 다음 항목을 적절하게 포함시킨다(기록 대상 항목은 국가 법률에 따라 다를 수 있다).
- (a) name of the product;
제품 명칭
 - (b) batch number;
배치 번호
 - (c) identification reference for the tank (tanker) in which the batch is certified;
증명된 배치가 들어있는 탱크(탱커)의 식별 정보
 - (d) date and time of the filling operation;
충전 작업 일자와 시간
 - (e) identification of the person(s) carrying out the filling of the tank

(tanker);

탱크(탱커) 충전 업무를 실시한 자에 관한 정보

- (f) reference to the supplying tanker (tank), reference to the source gas as applicable;

공급 탱커(탱크)에 관한 참고 정보나 가스 출처에 관한 참고 정보

- (g) relevant details concerning the filling operation;

충전 작업과 관련된 세부 정보

- (h) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);

최종 제품 규격과 품질 관리 시험 결과(시험 설비의 교정 상태에 관한 정보 포함)

- (i) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and

문제 또는 비정상 상황에 관한 세부 정보와 충전 지시 사항 일탈에 대한 승인

- (j) certification statement by the Qualified Person, date and signature.

QP의 증명, 일자, 서명

생산(Production)

저온 및 액화 가스의 이송 및 공급(Transfers and deliveries of cryogenic and liquefied gas)

19. The transfers of cryogenic or liquefied gases from primary storage, including controls before transfers, should be in accordance with validated procedures designed to avoid the possibility of contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives. Flexible connections, coupling hoses and connectors should be flushed with the relevant gas before use.

이송하기 전의 관리를 포함하여 저온 또는 액화 가스를 일차 저장 시설에서 이송할 때는, 오염 가능성을 방지할 수 있게 설계된 밸리데이션된 절차를 따라야 한다. 이송 라인에 역류 방지 밸브 또는 기타 적합한 장치를 구비한다. 플렉서블 연결

장치, 커플링 호스, 커넥터를 사용하기 전에 관련 가스로 플러싱한다.

20. The transfer hoses used to fill tanks and tankers should be equipped with product-specific connections. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the same gases should be adequately controlled.

탱크와 탱커를 충전하는데 사용하는 이송 호스에 제품 특이적인 연결 장치를 장착한다. 동일 가스에 전용으로 사용하지 않는 탱크와 탱커의 연결에 어댑터를 사용하는 경우에는 적절하게 관리해야 한다.

21. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same defined quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable. This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery.

동일한 지정 품질의 가스가 들어 있는 탱크에 가스를 추가로 공급할 수 있다. 다만 검체를 시험하여 가스의 품질이 적합한지 확인해야 한다. 공급할 가스에서 검체를 채취하거나 가스를 공급한 다음에 해당 탱크에서 채취할 수 있다.

Note: See specific arrangements in section 42 for filling of tanks retained by customers at the customer's premises.

주: 고객의 시설에서 고객이 보유하고 있는 탱크의 충전에 관한 42번 항목의 기준을 참조한다.

실린더와 이동식 저온 용기의 충전 및 라벨링(Filling and labelling of cylinders and mobile cryogenic vessels)

22. Before filling cylinders and mobile cryogenic vessels, a batch (batches) of gas(es) should be determined, controlled according to specifications and approved for filling.

실린더와 이동식 저온 용기를 충전하기 전에, 가스 배치를 결정하고 규격에 따라 관리하며 충전을 승인한다.

23. In the case of continuous processes as those mentioned in 'Principle', there should be adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications.

"원칙" 부분에서 설명한 것과 같은 연속 공정인 경우에는, 가스가 규격에 부합함을

확인하기 위한 IPC를 적절하게 실시한다.

24. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should conform to appropriate technical specifications and any relevant requirements of the Marketing Authorisation. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. Cylinders should be colour-coded according to relevant standards. They should preferably be fitted with minimum pressure retention valves with non-return mechanism in order to provide adequate protection against contamination.

실린더, 이동식 저온 용기, 밸브는 판매 허가 문서의 관련 기준과 적절한 기술 규격에 부합해야 한다. 또한 단일 의료용 가스나 지정 의료용 가스 혼합물에 전용으로 사용한다. 관련 표준에 따라 실린더에 색상 코드를 부여하여 관리한다. 오염이 발생하지 않도록 적절하게 보호하기 위하여, 역류 방지 기능을 갖춘 최소 압력 유지 밸브를 장착하는 것이 바람직하다.

25. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production, and should be properly maintained. Where CE marked medical devices are used, the maintenance should address the medical device manufacturer's instructions.

실린더, 이동식 저온 용기, 밸브를 생산에 처음 사용하기 전에 점검하고, 적절하게 유지관리를 한다. CE 마크가 표시된 의료기기를 사용한다면, 의료기기 제조업체가 제공한 설명서를 참고하여 유지관리를 실시한다.

26. Checks and maintenance operations should not affect the quality and the safety of the medicinal product. The water used for the hydrostatic pressure testing carried out on cylinders should be at least of drinking quality.

점검과 유지관리 행위가 의약품의 안전성과 품질에 영향을 주지 않아야 한다. 실린더의 수압 검사에 사용하는 물은 적어도 음용수 품질 수준이어야 한다.

27. As part of the checks and maintenance operations, cylinders should be subject to an internal visual inspection before fitting the valve, to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. This should be done:

점검과 유지관리 업무의 일환으로, 밸브 장착에 앞서 실린더 내부를 육안으로 검사하여, 물이나 기타 오염 물질이 있는지 확인한다. 이와 같은 육안 검사를 다음과 같은 경우에 실시한다.

- when they are new and initially put into medicinal gas service;
의료용 가스 용도로 처음 사용하는 새로운 실린더인 경우
- following any hydrostatic statutory pressure test or equivalent test where the valve is removed;
밸브를 제거하고 수압 검사나 이와 동등한 검사를 실시한 다음
- whenever the valve is replaced.
밸브 교체 시

After fitting, the valve should be kept closed to prevent any contamination from entering the cylinder. If there is any doubt about the internal condition of the cylinder, the valve should be removed and the cylinder internally inspected to ensure it has not been contaminated.

밸브를 장착한 다음에 밸브를 밀폐 상태로 유지하여 오염 물질이 실린더에 유입되지 않게 한다. 실린더의 내부 상태가 의심스러운 경우에는, 밸브를 제거하고 실린더 내부를 검사하여 오염되지 않았는지 확인한다.

28. Maintenance and repair operations of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves are the responsibility of the manufacturer of the medicinal product. If subcontracted, they should only be carried out by approved subcontractors, and contracts including technical agreements should be established. Subcontractors should be audited to ensure that appropriate standards are maintained.

실린더, 이동식 저온 용기, 밸브의 유지관리 및 보수 작업은 의약품 제조업체의 책임이다. 이 업무를 계약업체에 맡긴다면, 승인 받은 계약업체가 유지관리 및 보수 작업을 실시해야 하며, 기술 협약을 포함하여 계약서를 체결한다. 계약업체를 감사하여 적절한 표준을 유지하고 있는지 확인한다.

29. There should be a system to ensure the traceability of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves.

실린더, 이동식 저온 용기, 밸브의 추적 관리 시스템을 구비한다.

30. Checks to be performed before filling should include:

충전하기 전에 다음과 같은 점검을 실시한다.

- (a) in the case of cylinders, a check, carried out according to defined procedure, to ensure there is a positive residual pressure in each cylinder;

지정 절차에 따라 실린더를 점검하여 잔류 양압이 각 실린더에 존재하는지 확인한다.

- if the cylinder is fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no signal indicating there is a positive residual pressure, the correct functioning of the valve should be checked, and if the valve is shown not to function properly the cylinder should be sent to maintenance,

실린더에 최소 압력 유지 밸브가 장착된 경우, 잔류 양압이 존재함을 보여주는 징후가 없다면, 밸브가 제대로 작동하는지 점검한다. 밸브가 적절하게 작동되지 않는 것으로 나타나면, 실린더의 유지 관리 작업을 실시한다.

- if the cylinder is not fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no positive residual pressure the cylinder should be put aside for additional measures, to make sure it is not contaminated with water or other contaminants; additional measures could consist of internal visual inspection followed by cleaning using a validated method;

실린더에 최소 압력 유지 밸브가 장착되어 있지 않은 경우, 잔류 양압이 없으면 실린더가 물이나 다른 오염 물질에 오염되지 않았음을 확인하기 위한 추가적인 조치를 추진한다. 내부 육안 검사 다음에 밸리데이션된 방법으로 세척하는 식으로 추가 조치를 구성할 수 있다.

- (b) a check to ensure that all previous batch labels have been removed;
이전 배치의 라벨이 모두 제거되었는지 검사한다.

- (c) a check that any damaged product labels have been removed and replaced;
손상된 제품 라벨을 제거하고 교체했는지 검사한다.

- (d) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel

and valve for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cleaning should be done if necessary;
실린더, 이동식 저온 용기, 밸브의 외관을 육안으로 검사하여, 덴트, 아크 연소 자국, 잔해물, 기타 손상과 오일이나 그리스 오염 등이 있는지 확인한다. 필요하다면 세척을 실시한다.

- (e) a check of each cylinder or mobile cryogenic vessel outlet connection to determine that it is the proper type for the particular gas involved;
실린더나 이동식 저온 용기 배출구 연결 부위를 검사하여, 해당 가스에 맞는 적절한 것인지 확인한다.
- (f) a check of the date of the next test to be performed on the valve (in the case of valves that need to be periodically tested);
밸브의 다음 시험 일자를 검사한다(주기적으로 시험할 필요가 있는 밸브인 경우).
- (g) a check of the cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that any tests required by national or international regulations (e.g. hydrostatic pressure test or equivalent for cylinders) have been conducted and are still valid; and
실린더 또는 이동식 저온 용기를 검사하여, 국가 또는 국제 규정에 따른 시험을 실시했고 유효한 상태인지 확인한다(예, 실린더의 수압 시험 또는 이와 동등한 시험).
- (h) a check to determine that each cylinder is colour-coded as specified in the Marketing Authorisation (colour-coding of the relevant national / international standards).
판매 허가 문서에 규정된 바에 따른 색상 코드가 각 실린더에 부여되어 있는지 검사한다(관련 국가/국제 표준의 색상 코드).

31. A batch should be defined for filling operations.

충전 작업의 배치 기준을 규정한다.

32. Cylinders that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. These procedures, which should

include evacuation and/or purging operations, should be validated.

재충전을 위해 실린더가 반환되는 경우, 판매 허가 문서에 규정된 절차에 따라 오염 리스크를 최소화할 수 있게 주의하여 실린더를 처리한다. 배출 및/또는 퍼징 작업을 포함해 반환된 실린더의 처리 절차를 밸리데이션한다.

Note: For compressed gases, a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar at 15°C (and equivalent for other filling pressures).

주: 압축 가스인 경우에는 15°C와 200 bar의 충전 압력 조건에서 최대 이론 불순물 수준이 500 ppm v/v여야 한다(다른 충전 압력 조건인 경우에는 이와 동등한 수준).

33. Mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. In particular, mobile vessels with no residual pressure should be prepared using a validated method.

재충전을 위해 이동식 저온 용기가 반환되는 경우, 판매 허가 문서에 규정된 절차에 따라 오염 리스크를 최소화할 수 있게 주의하여 처리한다. 특히 잔류 압력이 없는 이동식 용기를 밸리데이션된 방법으로 준비한다.

34. There should be appropriate checks to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled.

실린더/이동식 저온 용기 각각을 적절하게 충전했는지 확인하기 위한 검사를 적절하게 실시한다.

35. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal (see section 36). The test method should not introduce any contaminant into the valve outlet and, if applicable, should be performed after any quality sample is taken.

충전을 마친 실린더 각각에 대하여 적절한 방법으로 누출 검사를 실시한 다음에, 훼손 방지 밀봉 장치를 장착한다(36번 항목 참조). 밸브 배출구에 오염 물질을 유입시키지 않는 방법으로 시험하며, 해당되는 경우에는 품질 검사용 검체를 채취한 다음에 누출 검사를 실시한다.

36. After filling, cylinders valves should be fitted with covers to protect the

outlets from contamination. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be fitted with tamper-evident seals.

충전을 한 다음에 실린더 밸브에 덮개를 장착하여 배출구가 오염되지 않게 한다. 실린더와 이동식 저온 용기에 훼손 방지 밀봉 장치를 장착한다.

37. Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labelled. The batch number and the expiry date may be on a separate label.

실린더나 이동식 저온 용기 각각에 라벨을 부착한다. 배치 번호와 유효일자를 별도 라벨에 표시할 수 있다.

38. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases (in-line before filling or directly into the cylinders); the mixing process should be validated to ensure that the gases are properly mixed in every cylinder and that the mixture is homogeneous.

2개 이상의 가스를 혼합하여 의료용 가스를 생산하는 경우(충전하기 전에 혼합하거나 실린더에 직접 충전하며 혼합), 혼합 공정을 밸리데이션하여, 가스가 적절하게 혼합되며 혼합물이 균질함을 증명한다.

품질 관리(Quality Control)

39. Each batch of medicinal gas (cylinders, mobile cryogenic vessels, hospital tanks) should be tested in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and certified.

의료용 가스 각 배치(실린더, 이동식 저온 용기, 병원 탱크)를 판매 허가 기준에 따라 시험하고 증명한다.

40. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, the sampling plan and the analysis to be performed should comply, in the case of cylinders with the following requirements.

판매 허가 문서에 다르게 규정되어 있지 않으면, 실린더인 경우에는 검체 채취 계획과 시험이 다음 기준에 부합해야 한다.

- (a) In the case of a single medicinal gas filled into cylinders via a multi-cylinder manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and assay each time the cylinders are changed on the manifold.

다중 실린더 매니폴드를 통해 단일 의료용 가스를 실린더에 충전하는 경우, 매니폴드의 실린더를 교체할 때마다 각 매니폴드 충전 사이클에서 최소 1개 실린더로부터 가스 검체를 채취하여 확인 시험과 함량 시험을 실시한다.

- (b) In the case of a single medicinal gas filled into cylinders one at a time, the gas from at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of gas to be filled.

한 번에 하나씩 실린더에 단일 의료용 가스를 충전하는 경우, 중단 없이 진행되는 각 충전 사이클에서 최소 1개 실린더로부터 가스 검체를 채취하여 확인 시험과 함량 시험을 실시한다. 동일한 작업자, 설비, 충전 대상 가스 배치를 이용한 1회 생산 작업을 중단 없는 충전 사이클의 예로 들 수 있다.

- (c) In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more gases in a cylinder from the same manifold, the gas from every cylinder should be tested for assay and identity of each component gas. For excipients, if any, testing on identity could be performed on one cylinder per manifold filling cycle (or per uninterrupted filling cycle in case of cylinders filled one at a time). Fewer cylinders may be tested in case of validated automated filling system.

동일한 매니폴드를 이용하여 실린더에서 2개 이상의 가스를 혼합해 의료용 가스를 생산하는 경우, 각 실린더의 가스에 대해 구성 가스 각각의 확인 시험과 함량 시험을 실시한다. 첨가제가 있는 경우에는 매니폴드 충전 사이클별로(또는 한 번에 하나씩 실린더를 충전하는 경우에는 중단 없는 충전 사이클별로) 1개 실린더에 대하여 확인 시험을 실시한다. 밸리데이션된 자동화 충전 시스템인 경우에는 시험 대상 실린더의 수를 줄일 수 있다.

- (d) Premixed gases should follow the same principles as single gases when continuous in-line testing of the mixture to be filled is performed. Premixed gases should follow the same principle as medicinal gases produced by mixing gases in the cylinders when there is no continuous in-line testing of the mixture to be filled.

충전할 혼합물의 연속 인라인 시험을 실시할 때, 단일 가스와 동일한 원칙을 프리믹스 가스에 적용한다. 충전할 혼합물의 연속 인라인 시험을 하지 않는 경우에는, 실린더에서 가스를 혼합하여 의료용 가스를 생산하는 경우의

원칙을 프리믹스 가스에 동일하게 적용한다.

Testing for water content should be performed unless otherwise justified
달리 타당성을 증명하지 못하면, 수분 함량 시험을 실시한다.

Other sampling and testing procedures that provide at least equivalent level
of quality assurance may be justified.

동등 이상의 품질 보증 수준을 확보할 수 있다면, 다른 검체 채취 및 시험 절차의
타당성을 증명하고 채택할 수 있다.

41. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, final
testing on mobile cryogenic vessels should include a test for assay and
identity on each vessel. Testing by batches should only be carried out if it
has been demonstrated that the critical attributes of the gas remaining in
each vessel before refilling have been maintained.

판매 허가 문서에 달리 규정되어 있지 않으면, 이동식 저온 용기의 최종 시험 시에
각 용기별 함량 시험과 확인 시험을 실시한다. 재충전하기 전의 각 용기에 남은
가스의 중요 특성이 유지되었음이 증명된 경우에만 배치별 시험을 실시한다.

42. Cryogenic vessels retained by customers (hospital tanks or home cryogenic
vessels), which are refilled in place from dedicated tankers do not need to be
sampled after filling provided that a certificate of analysis on the contents of
the tanker accompanies the delivery. However, it should be demonstrated
that the specification of the gas in the vessels is maintained over the
successive refillings.

고객이 보유하고 있는 저온 용기(병원 탱크나 가정용 저온 용기)는 전용 탱커로
현장에서 재충전을 하며, 충전 이후에 검체를 채취할 필요가 없다. 다만 탱커의
내용물에 대한 시험 성적서를 제공해야 한다. 또한 계속해서 재충전을 하더라도
용기에 담긴 가스의 규격이 유지됨을 증명해야 한다.

43. Reference and retention samples are not required, unless otherwise specified.
별도로 규정된 경우가 아니면, 참조 검체와 보관 검체의 보관은 요구되지 않는다.

44. On-going stability studies are not required in case initial stability studies
have been replaced by bibliographic data (see Note for Guidance
CPMP/QWP/1719/00).

초기 안정성 시험을 참고 문헌의 데이터로 대체한 경우에는 시판후 안정성 시험이 요구되지 않는다(CPMP/QWP/1719/00 가이드라인 참조).

포장 가스의 운반(Transportation of packaged gases)

45. Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be protected during transportation, so that, in particular, they are delivered to customers in a clean state compatible with the environment in which they will be used.

충전된 가스 실린더와 가정용 저온 용기를 사용 예정 환경에 부합하는 깨끗한 상태로 고객에게 제공할 수 있게, 운반 시에 가스 실린더와 가정용 저온 용기를 보호한다.

용어 정의(GLOSSARY)

활성 성분 가스(Active substance gas)

Any gas intended to be an active substance for a medicinal product.

의약품의 활성 성분으로 사용하는 가스.

공기 분리(Air separation)

Separation of atmospheric air into its constituent gases using fractional distillation at cryogenic temperatures.

저온에서 분별 증류하여 대기를 구성 가스로 분리하는 것.

압축 가스(Compressed gas)

Gas which, when packaged under pressure for transport, is entirely gaseous at all temperatures above -50°C .

운반을 위하여 가압 상태로 포장할 때, -50°C 이상 온도에서 항상 완전한 기체 상태로 있는 가스.

컨테이너(Container)

A container is a cryogenic vessel (tank, tanker or other type of mobile cryogenic vessel) a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the gas.

저온 용기(탱크, 탱커 또는 기타 유형의 이동식 저온 용기), 실린더, 실린더 번들 또는 가스와 직접 접촉하는 기타 포장 용기.

저온 가스(Cryogenic gas)

A gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below -150°C .

-150°C 이하 온도와 1.013 bar에서 액화 상태인 가스.

실린더(Cylinder)

Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature.

대기압과 실온에서 자연적인 가스 유출을 조절하는 장치를 구비하며, 압축 가스, 액화 가스, 용해 가스에 적합한 원통형 용기.

실린더 번들(Cylinder bundle)

An assembly of cylinders that are fastened together, interconnected by a manifold and transported and used as a unit.

여러 실린더를 함께 묶고 매니폴드로 서로 연결하며, 그 상태로 운반하여 사용하는 것.

배출(Evacuate)

To remove the residual gas from a container / system to a pressure less than 1.013 bar, using a vacuum system.

진공 시스템을 이용하여 1.013 bar 미만의 압력까지, 컨테이너/시스템의 잔류 가스를 제거하는 행위.

가스(Gas)

Any substance that is completely gaseous at 1.013 bar and $+20^{\circ}\text{C}$ or has a vapour pressure exceeding 3 bar at $+50^{\circ}\text{C}$.

1.013 bar와 $+20^{\circ}\text{C}$ 에서 완전하게 기체 상태이거나 $+50^{\circ}\text{C}$ 에서 3 bar를 초과하는 증기 압력을 갖는 성분.

가정용 저온 용기(Home cryogenic vessel)

Mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home.

액체 산소를 담아 환자의 집에서 산소 기체를 공급하도록 설계된 이동식 저온 용기.

수압 시험(Hydrostatic pressure test)

Test performed as required by national or international regulations, in order to ensure that pressure containers are able to withstand pressures up to the

container's design pressure.

압력 용기가 용기의 설계 압력 수준까지 압력을 견딜 수 있는지 확인하기 위해 국가 또는 국제 규정에 따라 실시하는 시험.

액화 가스(Liquefied gas)

A gas which, when packaged for transport, is partially liquid (or solid) at a temperature above -50°C .

운반을 위하여 포장할 때, -50°C 이상 온도에서 부분적으로 액체(또는 고체) 상태로 있는 가스.

매니폴드(Manifold)

Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at the same time.

하나 이상의 가스 컨테이너를 동시에 비우고 충전할 수 있게 설계된 설비나 장치.

최대 이론 잔류 불순물(Maximum theoretical residual impurity)

Gaseous impurity from a possible backflow that remains after the cylinder pre-treatment process before filling. The calculation of the maximum theoretical residual impurity is only relevant for compressed gases and assumes that the gases behave as perfect gases.

충전 이전의 실린더 전처리 이후에 잔류하는 역류에 따른 기체상 불순물. 압축 가스인 경우에만 최대 이론 잔류 불순물 계산이 의미가 있으며, 이때 가스가 이상 기체의 동태를 보인다고 가정한다.

의료용 가스(Medicinal gas)

Any gas or mixture of gases classified as a medicinal product (as defined in Directives 2001/83/EC and 2001/82/EC).

의약품으로 분류되는 가스 또는 가스 혼합물(디렉티브 2001/83/EC와 2001/82/EC)

최소 압력 유지 밸브(Minimum pressure retention valve)

A cylinder valve, which maintains a positive pressure above atmospheric pressure in a gas cylinder after use, in order to prevent internal contamination of the cylinder.

실린더의 내부 오염을 방지하기 위해, 가스 실린더를 사용한 다음에도 내부 압력을 대기압보다 높게 유지하는 실린더 밸브.

이동식 저온 용기(Mobile cryogenic vessel)

Mobile thermally insulated container designed to maintain the contents in a liquid state. In the Annex, this term does not include the tankers.

내용물을 액체 상태로 유지하게 설계된 이동식 단열 컨테이너. 이 부록에서는 이 용어에 탱커가 포함되지 않는다.

역류 방지 밸브(Non-return valve)

Valve, which permits flow in one direction only.

한 방향으로만 흐르게 하는 밸브.

퍼지(Purge)

To remove the residual gas from a container / system by first pressurising and then venting the gas used for purging to 1.013 bar.

퍼징에 사용하는 가스를 우선 1.013 bar로 가압하고 배출하여 컨테이너/시스템의 잔류 가스를 제거하는 행위.

탱크(Tank)

Static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. They are also called "Fixed cryogenic vessels".

액화 가스나 저온 가스의 보관 용도로 설계된 정적 단열 컨테이너. "고정식 저온 용기"라고 부르기도 한다.

탱커(Tanker)

In the context of the Annex, thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

이 부록에서 탱커는 액화 가스나 저온 가스를 운반하는 차량에 장착된 단열 컨테이너를 의미한다.

밸브(Valve)

Device for opening and closing containers.

컨테이너를 열고 닫기 위한 장치.

벤트(Vent)

To remove the residual gas from a container / system down to 1.013 bar, by opening the container / system to atmosphere.

컨테이너/시스템을 열어 1.013 bar까지 컨테이너/시스템의 잔류 가스를 제거하는 행위.