

Medicinal Product Safety Rules
Annex 3-3 "Good Manufacturing Practice for Medicinal Gases"

KOREAN GOOD MANUFACTURING PRACTICE REGULATION FOR MEDICINAL GASES

Note: This English version translated by **gmpeye** is not officially approved or accepted by the Korean regulatory authority, the Ministry of Food and Drug Safety.

[Annex 3-3]

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL GASES

(Article 4, Paragraph ④, Sub-paragraph 6, Item 5, Article 48, Sub-paragraph 5, Item 5, and Article 48, Sub-paragraph 9 of the Medicinal Product Safety Rules)

1. 용어의 정의

이 기준에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

- 가. "의료용 고압가스"란 의료용제품에 해당하는 가스 또는 가스의 혼합물을 말한다.
- 나. "주성분 가스"란 의료용 고압가스의 주성분이 되는 가스를 말한다.
- 다. "초저온 가스"란 섭씨 영하 150도 이하의 온도와 1.013바아(bar)의 압력에서 액화된 가스를 말한다.
- 라. "실린더(Cylinder)"란 압축, 액화 또는 용해된 가스에 적합한 원통형 용기로서 대기압과 실온에서 가스의 자연적인 유출을 조절하기 위한 장치가 설치되어 있는 것을 말한다.
- 마. "매니폴드(Manifold)"란 동시에 하나 이상의 가스 용기를 비우거나 충전할 수 있도록 설계된 설비나 장치를 말한다.
- 바. "실린더 번들(Cylinder Bundle)"이란 실린더를 매니폴더로 서로 연결하여 함께 고정한 것으로서 하나의 장치로 운반·사용되는 실린더의 집합체를 말한다.

1. Definitions

Terms used in this Regulation have the following meanings:

- A. "Medicinal gas" means any gas or mixture of gases classified as a medicinal product.
- B. "Active substance gas" means any gas intended to be an active substance for a medicinal gas.
- C. "Cryogenic gas" means a gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below -150°C.
- D. "Cylinder" means a 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.
- E. "Manifold" means equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at the same time.
- F. "Cylinder bundle" means an assembly of cylinders that are fastened together, interconnected by a manifold and transported and used as a unit.

- 사. "가정용 초저온 용기(Home Cryogenic Vessel)"란 가정에서 액화 산소를 기화하여 사용할 수 있도록 설계된 이동식 초저온 용기를 말한다.
- 아. "이동식 초저온 용기(Mobile Cryogenic Vessel)"란 이동식 단열용기로서 액체 상태에서 내용물을 유지할 수 있도록 설계된 것을 말하며, 탱커는 이에 해당되지 않는다.
- 자. "역류방지 밸브"란 단일 방향의 흐름만 가능하도록 설계된 밸브를 말한다.
- 차. "탱크(Tank)"란 고정된 단열용기로서 액화 또는 초저온 가스의 저장을 위하여 설계된 것을 말하며, "고정식 초저온 용기"라고도 한다.
- 카. "탱커(Tanker)"란 단열용기로서 액화 또는 초저온 가스의 운송을 위하여 차량에 고정 설치된 용기를 말한다.

2. 목적

이 기준은 주성분 가스 및 의료용 고압가스의 제조 및 품질관리기준을 정하는 것을 목적으로 한다.

2.1 주성분 가스의 제조

- 가. 주성분 가스는 화학적 합성 또는 천연 자원을 정제하여 제조할 수 있다.
- 나. 외부 공기의 품질 변화가 주성분 가스의 품질에 영향을

- G. "Home cryogenic vessel" means a mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home.
- H. "Mobile cryogenic vessel" means a mobile thermally insulated containers designed to maintain the contents in a liquid state. This term does not include the tankers.
- I. "Non-return valve" means a valve designed to permit flow in one direction only.
- J. "Tank" means a static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. It is also called "Fixed Cryogenic Vessel".
- K. "Tanker" means a thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

2. Purpose

The purpose of this Regulation is to prescribe requirements for production and quality control of active substance gases and medicinal gases.

2.1 Manufacture of Active Substance Gases

- A. Active substance gases may be prepared by chemical synthesis or be obtained from purification of natural resources.
- B. Any change in the quality of ambient air should not affect

미치지 않도록 하여야 한다.

다. 최초 안정성 시험을 문헌자료로 대체한 경우 시판 후 안정성 시험을 갈음할 수 있다.

라. 보관용 검체에 관한 사항은 적용하지 않는다.

마. 연속공정으로 주성분 가스를 생산할 경우 품질을 위하여 연속적으로 모니터링한다.

바. 주성분 가스를 운송하는 경우에는 의료용 고압가스에 관한 사항을 따른다

사. 주성분 가스를 실린더나 이동식 초저온 용기에 충전하는 경우에는 의료용 고압가스에 관한 사항을 따른다.

2.2 의료용 고압가스의 제조 및 제조위생관리

가. 의료용 고압가스는 일반적으로 밀폐된 설비에서 제조한다.

나. 실린더에 적용되는 사항은 실린더 번들에도 적용한다.

다. 작업원, 작업소 및 제조설비 등은 청결하고 위생적으로 관리하여야 한다.

3. 작업원

the quality of the active substance gas.

C. If initial stability studies have been replaced by bibliographic data, the requirements regarding on-going stability studies may not apply.

D. Requirements regarding reserve samples should not apply to active substance gases.

E. If active substance gases are produced through a continuous process, it should be continuously monitored for quality.

F. Delivery of active substance gases should comply with the requirements for medicinal gases.

G. Filling of active substance gases into cylinders or mobile cryogenic vessels should comply with the requirements for medicinal gases.

2.2 Production and Hygiene Controls of Medicinal Gases

A. Production of medicinal gases should be generally carried out in closed equipment.

B. Requirements applying to cylinders should also apply to cylinders bundles.

C. Personnel, production area, production equipment and others should be controlled in a clean and sanitary manner.

3. Personnel

3.1 작업원은 적절한 교육·훈련을 받아야 한다.

3.1 Personnel should receive appropriate training.

3.2 의료용 고압가스 품질에 영향을 줄 수 있는 유지·보수 등 외부업체의 작업원은 적절한 교육·훈련을 받아야 한다.

3.2 Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases, such as personnel in charge of maintenance•repair, should be appropriately trained.

4. 시설 및 설비관리

4. Premises and Equipment

4.1 시설관리

4.1 Premises

가. 실린더와 이동식 초저온 용기는 비의료용 고압가스와의 분리된 구역에서 검사, 준비, 충전, 저장되어야 한다. 다만, 비의료용 고압가스가 의료용 고압가스의 규격을 따르고 제조 작업이 이 기준에 따라 이행되는 경우에는 그러하지 않을 수 있다.

A. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in separate areas from non-medicinal gases. However, this requirement may not apply, provided that non-medicinal gases comply with the specifications of medicinal gases and that production operations are performed according to requirements in this document.

나. 혼동의 위험을 피하기 위하여 시설 내에 제조, 시험, 저장을 위한 충분한 공간을 마련하여야 하며, 다음 사항을 충족하여야 한다.

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

- 1) 가스 종류 별로 별도의 표시가 된 구역
- 2) 다양한 공정 단계마다 실린더, 이동식 초저온 용기의 명료한 확인 및 분리

- 1) separate marked areas for different gases;
- 2) clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing.

다. 빈 실린더·가정용 초저온 용기 및 충전된 실린더·가정용 초저온 용기는 부적절한 외부 조건으로부터 보호하기 위하여 덮개를 덮은 상태로 보관하여야 한다.

4.2 설비관리

가. 설비는 적합한 가스가 적합한 용기에 충전될 수 있도록 설계되어야 한다. 일반적으로 다른 가스들을 이동시키는 배관 간에 교차연결은 없어야 한다. 다만, 교차 연결이 필요한 경우에는 교차 오염의 위험이 없다는 것을 보증하여야 한다.

나. 탱크와 탱커는 규정된 품질의 단일 가스 전용으로 사용하여야 한다. 다만, 비의료용 고압가스의 품질이 의료용 고압가스와 동등하고 이 기준에 따른 경우에는 그러하지 않을 수 있다.

다. 의료용 고압가스와 비의료용 고압가스의 매니폴드에 가스를 공급하는 시스템을 공유할 경우에는 비의료용 고압가스 배관에서 의료용 고압가스 배관으로의 역류가 방지됨을 검증하여야 한다.

라. 충전 매니폴드는 단일 의료용 고압가스나 특정 혼합 의료용 고압가스 전용으로 사용되어야 한다. 다만, 비의료용 고압가스의 품질이 의료용 고압가스와 동등하고 이 기준에 따른 경우 그러하지 않을 수 있으며, 이 경우 충전은 연속생산(Campaign)에 의해 수행되어야 한다.

C. Empty cylinders/home cryogenic vessels and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover for protection from inappropriate external conditions.

4.2 Equipment

A. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct containers. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. If cross connections are needed, it should be ensured that there is no risk of cross contamination.

B. Tanks and takers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However, this requirement may not apply, if the quality of non-medicinal gas is at least equal to the quality of medicinal gas and GMP requirements are followed.

C. 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.

D. Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. This requirement may not apply, if the quality of the non-medicinal gas is at least equal to the quality of medicinal gas and GMP requirements are followed. In such instances,

- 마. 설비의 수리 및 유지·보수 작업이 의료용 고압가스의 품질에 나쁜 영향을 주어서는 안 된다.
- 바. 탱커가 비의료용 고압가스의 이송 후 또는 유지·보수 작업 이후에 다시 의료용 고압가스의 작업에 사용될 경우 분석 등 조치방법을 문서화하여야 한다.

5. 문서

- 5.1 실린더, 이동식 초저온 용기의 제조단위별 제조지시 및 기록서에는 다음 사항을 포함하여야 하며, 제조관리자가 승인하여야 한다.
- 가. 제품명
 - 나. 제조번호
 - 다. 충전작업 연월일 및 작업시간
 - 라. 작업원
 - 마. 충전작업에 사용된 가스들의 제조단위에 대한 정보
 - 바. 사용설비
 - 사. 식별정보 및 제조수량
 - 아. 충전 사전작업
 - 자. 적정 충전 확인을 위한 주요지표
 - 차. 충전완료에 대한 점검결과
 - 카. 표시기재 견본

filling should be carried out by campaigns.

- E. Repair and maintenance operations of equipment should not adversely affect the quality of medicinal gases.
- F. A procedure should describe the measures to be taken, including analytical testing, when a tanker is back into medicinal gas service after transporting non-medicinal gas or after a maintenance•repair operation.

5. Documentation

- 5.1 Production instructions and records for each batch of cylinders/mobile cryogenic vessels should include the following information and they should be approved by Qualified Person.
- A. Product name
 - B. Batch number
 - C. Date and time of filling operation
 - D. Identification of personnel
 - E. Information on batches of gases used for filling operation
 - F. Equipment used
 - G. Identification information and production quantity
 - H. Pre-filling operations
 - I. Key parameters needed to ensure correct filling
 - J. Results of appropriate checks for completion of filling
 - K. Sample of labeling material

타. 완제품에 대한 규격서와 시험결과

파. 부적합 판정 수량 및 사유

하. 일탈관리에 관한 기록

L. Specification for the finished product and quality control test results

M. Quantity of rejected products, with reasons for rejections

N. Deviation control data

5.2 의료기관 탱크로 공급하는 가스의 경우 제조단위별 제조지시 및 기록서에는 5.1에서 정하는 사항 외에 다음사항을 포함하여야 한다.

가. 탱크(탱커)에 대한 식별 정보

나. 탱크(탱커) 충전 작업원

다. 공급탱크(공급탱커)에 대한 정보

5.2 Production instructions and records for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks should include the following information, in addition to information prescribed in Section 5.1:

A. Identification of tank (tanker)

B. Personnel carrying out filling of tank (tanker)

C. Reference to the supplying tank (tanker)

6. 제조관리

6.1 초저온 가스 및 액화가스의 이송·운송

가. 초저온 가스 및 액화 가스의 이송은 모든 오염을 피할 수 있도록 검증된 절차에 따라야 한다. 이송배관에는 역류방지밸브 등 적절한 장치가 있어야 한다.

나. 탱크와 탱커를 충전하는 데 사용하는 이송 호스는 특정가스의 연결 전용으로 사용하여야 한다. 탱크 및 탱커의 연결에 사용되는 연결장치가 동일한 가스 전용이

6. Production Control

6.1 Transfer and delivery of cryogenic and liquefied gas

A. Transfer of cryogenic and liquefied gases should be conducted according to validated procedures to avoid the possibility of contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives.

B. Transfer hoses used to fill tanks and tankers should be dedicated to specific gases. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the

아닐 경우 적절히 관리하여야 한다.

- 다. 운송된 가스를 동일한 가스를 담고 있는 탱크에 추가할 경우 가스의 품질을 확인하기 위하여 검체를 채취하여 시험하여야 한다.

6.2 실린더 및 이동식 초저온 용기의 충전 및 표시기재

- 가. 충전하기 전에 제조단위를 정하고 관련 규격 및 허가(신고)사항에 따라 관리하여야 한다.

- 나. 연속공정의 경우 가스가 정해진 규격에 적합하도록 공정관리를 하여야 한다.

- 다. 실린더, 이동식 초저온 용기, 밸브는 생산에서 최초로 사용하기 전에 검사하고, 유지·관리하여야 하며, 단일 의료용 고압가스나 특정 혼합 의료용 고압가스 전용으로 사용하여야 한다.

- 라. 검사 및 유지·보수 작업이 의약품의 품질과 안전성에 영향을 미쳐서는 아니 된다.

- 마. 다음과 같은 경우에 실린더의 오염 여부를 확인하기 위하여 밸브를 설치하기 전에 내부 육안검사를 실시하여야 하며, 설치 후에는 잠금 상태를 유지하여 오염을 방지하여야 한다.

- 1) 최초로 사용되는 실린더
- 2) 밸브가 제거되는 경우

same gases should be adequately controlled.

- C. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same gas, provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable.

6.2 Filling and labeling of cylinders and mobile cryogenic vessels

- A. Prior to filling, a batch of gas should be determined and controlled according to specifications and requirements of the Product Approval (Registration).

- B. In the case of continuous processes, there should be adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications.

- C. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production and should be maintained. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases.

- D. Checks and maintenance•repair operations should not affect the quality and safety of the medicinal product.

- E. For the following cases, cylinders should be subject to internal visual inspection before fitting the valve, to make sure that they are not contaminated. After fitting, the valve should be kept closed to prevent contamination.

- 1) when cylinders are firstly used;
- 2) when the valve is removed;

- | | |
|---|--|
| 3) 밸브가 교체될 때 마다 | 3) whenever the valve is replaced. |
| 바. 실린더, 이동식 초저온 용기는 추적성이 보장되어야 하며, 적정하게 유지·보수하여야 한다. | F. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be traceable and appropriately maintained•repaired. |
| 사. 충전하기 전에 다음과 같은 사항을 확인하여야 한다. | G. The following checks should be conducted before filling: |
| 1) 실린더 내부의 양압검사 | 1) a check to ensure there is a positive pressure in each cylinder; |
| 2) 이전의 제조단위와 관련된 표시사항 제거 확인 검사 | 2) a check to ensure that all previous batch labels have been removed; |
| 3) 훼손된 표시사항 제거 및 교체 확인 검사 | 3) a check that any damaged product labels have been removed and replaced; |
| 4) 실린더, 이동식 초저온 용기, 밸브에 대한 육안 외관검사 및 배출구 연결장치 검사 | 4) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel and valve and a check of outlet connection; |
| 5) 실린더 및 이동식 초저온 용기에 대한 관련 법령에 따른 시험실시 확인 | 5) a check of cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that tests required by applicable regulations have been conducted. |
| 아. 재충전을 목적으로 회수된 실린더 및 이동식 초저온 용기는 오염되지 않도록 관리하여야 한다. | H. Cylinders and mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be controlled to prevent potential contamination. |
| 자. 실린더 및 이동식 초저온 용기가 적절히 충전되었다는 것을 확인하여야 한다. | I. Appropriate checks should be conducted to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled. |
| 차. 충전된 각각의 실린더는 봉인하기 전에 누출 시험을 하여야 한다. | J. Each filled cylinder should be tested for leak before sealing. |

- 카. 충전 이후 실린더 밸브에는 배출구의 오염 방지를 위하여 덮개를 씌워야 한다.
- 타. 실린더 및 이동식 초저온 용기에는 표시사항을 부착하여야 한다. 제조번호와 사용기한은 별도로 표시할 수 있다.
- 파. 두 가지 이상의 다른 종류의 가스를 혼합하여 제조한 의료용 고압가스의 경우 혼합물이 균질하다는 것을 입증하여야 한다.

7. 품질관리

- 7.1 의료용 고압가스의 각각의 제조단위는 품목 허가(신고) 기준에 따라 시험하여야 한다.
- 7.2 품목허가(신고) 기준에서 별도로 정하지 않는 한 검체 채취 계획 및 시험은 다음 사항을 따라야 하며, 별도로 타당성을 입증한 경우를 제외하고는 함수량 시험을 실시하여야 한다.
 - 가. 실린더
 - 1) 매니폴드를 통해 충전되는 단일 의료용 고압가스의 경우 각각의 매니폴드 충전주기 마다 최소 하나 이상의 실린더에서 나오는 가스에 대하여 매니폴드의 실린더가 교체될 때 마다 확인 및 함량시험을

- K. After filling, cylinder valves should be fitted with covers to protect outlets from contamination.
- L. Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labeled. The batch number and expiry date may be separately indicated.
- M. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases, actions should be taken to ensure that the mixture is homogeneous.

7. Quality Control

- 7.1 Each batch of medicinal gas should be tested in accordance with the requirements of the Product Approval (Registration).
- 7.2 Unless different provisions are required in the Product Approval (Registration), the sampling plan and the analysis to be performed should comply with the following requirements. Testing for water content should be performed unless otherwise justified.
 - A. Cylinders
 - 1) In the case of a single medicinal gas filled into cylinders via a manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and assay each time cylinders are

실시하여야 한다.

- 2) 단일 의료용 고압가스를 한 번에 하나의 실린더에 충전하는 경우 각각의 연속 충전주기마다 최소 하나의 실린더에서 나오는 가스에 대하여 확인 및 함량 시험을 실시하여야 한다.
- 3) 동일한 매니폴드로 실린더에 두 가지 이상의 가스를 혼합하여 제조한 의료용 고압가스의 경우에는 각각의 실린더 별로 함량 및 확인시험을 하여야 한다.
- 4) 사전 혼합된 가스의 경우 충전되는 혼합물에 대한 배관 내 연속시험을 하는 경우에는 단일 의료용 고압가스와 동일한 기준을 따르고, 그렇지 않을 경우에는 혼합 의료용 고압가스와 동일한 기준을 따라야 한다.

나. 이동식 초저온 용기

- 1) 최종 시험은 각각의 용기 별로 함량 및 확인시험을 포함하여야 한다.
- 2) 재충전하기 전에 각각의 용기에 남아 있는 가스의 중요 특성이 확인된 경우에는 제조단위별로 시험할 수 있다.

다. 의료기관 탱크 및 가정용 초저온 용기

- 1) 전용의 탱크로부터 재충전되는 의료기관 탱크 또는 가정용 초저온 용기는 탱크의 내용물에 대한 시험성적서가 운송 시 함께 제공될 경우에는 충전 후

changed on the manifold.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Premixed gases should follow the same principles as single medicinal gases when continuous in-line testing of the mixture to be filled is performed. Otherwise, the same principles as the mixture of medicinal gases should be followed.

B. Mobile cryogenic vessels

- 1) Final testing should include a test for assay and identity on each vessel.
- 2) Testing by batches should only be carried out if critical attributes of gas remaining in each vessel have been confirmed before refilling.

C. Hospital tanks or home cryogenic vessels

- 1) Hospital tanks or home cryogenic vessels, which are refilled from dedicated tankers, do not need to be sampled after filling, provided that a certificate of

검체채취를 하지 않을 수 있다.

- 2) 이러한 경우 연속적인 재충전에 따른 용기 내 가스의 규격이 유지된다는 것을 입증하여야 한다.

analysis on the contents of the tanker accompanies the delivery.

- 2) In such instance, it should be demonstrated that the specification of the gas in the vessels is maintained over successive refilling operations.

7.3 보관용 검체는 별도로 정하지 않은 경우 보관하지 아니한다.

7.3 Unless otherwise specified, reserve samples are not required.

7.4 의료용 고압가스의 최초 안정성 시험을 문헌자료로 대체한 경우 시판 후 안정성 시험을 갈음할 수 있다.

7.4 On-going stability studies are not required in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data.

8. 포장된 의료용 고압가스의 운송

충전된 실린더 및 가정용 초저온 용기는 안전하게 취급하고 청결한 상태로 사용할 수 있도록 운송하여야 한다.

8. Transportation of packaged gases

Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be transported in a manner to ensure safe handling and clean conditions.