혈장유래의약품의 최근 세계 동향

김문정¹ · Thierry Burnouf²

서남대학교 의과대학 명지병원 진단검사의학과¹, 대만과학기술대학 의생명공학대학²

The Current Global Status and Production Trends of Plasma Fractionation

Moon-Jung Kim¹, Thierry Burnouf²

Department of Laboratory Medicine, Seonam University College of Medicine Myongji Hospital¹, Goyang, Korea, College of Biomedical Engineering, Taipei Medical University², Taipei, Taiwan

The demand for medicinal products derived from plasmas are increasing on a global scale. In particular, the demand for intravenous immunoglobulin has continuously been increasing. The increase in the capacity of commercial plasma fractionators is prominent compared with that of non-profit plasma fractionators; thus, the percentage of plasmapheresis has increased with respect to that of plasma from whole blood. The inequality between the consumption of plasma-derived medicinal products and supply of raw plasma among developed countries and developing countries is due to the direct, proportional relationship between the consumption of plasma-derived medicinal products and the size of gross domestic products. Each country decides on its own system to achieve a stable supply of plasma-derived medicinal products. Although domestic production is an ideal option, many countries establish contracts with plasma fractionators. Owing to a great ripple effect, safety measures are increasingly applied, so detailed review should be conducted with consideration given to the cost-effectiveness and the situation unique to each country. (Korean J Blood Transfus 2017;28:113-125)

Key words: Plasma-derived medicinal products, Plasma fractionation, Immunoglobulin, Coagulation factor, Albumin

서론

과학의 발전에도 불구하고 환자 치료에 필요한 혈액은 건강한 사람의 헌혈로부터만 얻을 수 있다. 헌혈자로부터 나온 혈액은 성분에 따라 나눠져 직접 환자에게 수혈되거나, 분리 및 정제 과정을

통하여 혈장유래의약품으로 만들어져 사용될 수 있다. 혈장에는 300가지 이상의 물질이 존재한다고 밝혀져 있으며, 아직까지 그 기능을 정확히 모르는 물질도 다수 존재한다[1]. 혈장은 여러 가지 우리 몸에 필요한 단백질을 포함하고 있으며, 이를 각 성분으로 분리하고 정제하여, 알부

Received on July 30, 2017. Revised on August 10, 2017. Accepted on August 10, 2017

Correspondence to: Moon-Jung Kim

Department of Laboratory Medicine, Seonam University College of Medicine Myongji Hospital, 55 Hwasu-ro, 14beon-gil, Deokyang-gu, Goyang 10475, Korea

Tel: 82-31-810-7081, Fax: 82-31-962-1352, E-mail: kimmunj@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4148-9116>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

민, 면역글로불린, 혈액응고인자 등으로 제조하여 환자 치료에 사용한다. 혈장에 존재하는 물질 중 약 80%를 차지하는 알부민과 면역글로불린은 각각 35 g/dL와 10 g/dL 정도로 존재한다[2]. WHO는 제8혈액응고인자, 제9혈액응고인자, 항-D 면역글로불린 등 다수의 혈장유래의약품을 필수 의약품으로 지정하고 있다[3]. 세계보건기구에서 혈장유래의약품의 적응증 기준을 발표한 바 있으며[4], 보험 급여 기준은 나라마다 차이가 있다.

혈장에서 치료용 혈장유래의약품을 만드는 것을 ‘혈장분획공정’이라고 한다. 전세계적으로 약 70개 이상의 혈장분획회사가 해마다 550개 이상의 혈장채집소에서 채혈된 혈장을 혈장분획공정에 투입하여, 알부민, 혈액응고인자, 단백질분해 효소억제제, 항응고제, 섬유소실린트, 면역글로불린 등 혈장유래의약품을 제조한다[5]. 현재 25가지 이상의 혈장유래의약품이 상용화되고 있으나[1], 그 중 면역글로불린, 알부민, 혈액응고인자가 약 80%를 차지하고 있다[6]. 여기에서는 혈장분획사업의 특징과 안전관리 방법 등에 대한 혈장유래의약품의 세계 동향을 정리하고 고찰하고자 한다.

본 론

1. 혈장분획사업의 역사

1940년대에 Cohn 등[7]이 혈장에서 알부민을 정제하는 기술을 개발함으로써, 알부민의 대량생산이 가능해졌으며, 분획공정의 중간산물로부터 다른 혈장유래의약품을 만들 수 있는 토대를 마련하였다. 이후 중간산물로부터 면역글로불린과 섬유소원 등의 제조로 다른 혈장유래의약품이 개발되었지만, 이후 30년간 알부민의 생산량과 매출이 차지하는 비율이 가장 높았다.

혈장을 저온에 노출시켰을 때 제8혈액응고인자가 불용성으로 침전한다는 사실을 Pool과 Shannon [8]이 발견한 이후, 혈장으로부터 제8혈액응고인자를 제조할 수 있다는 가능성이 제기되었다. 1950년 이전에 개발된 제8혈액응고인자는 분리된 혈액응고인자가 불안정하고 수용성이 낮아 혈우병 환자에게 널리 쓰이지 못했다. 이후 분획의 중간산물에서 안정된 제8혈액응고인자를 분리 추출하는 기술이 개발되어 대규모의 제8혈액응고인자가 상용화되었다. 이로써 혈우병 환자도 거의 일반인과 같은 수준의 정상생활과 평균 수명을 가능하게 해 주었다[9,10]. 제8혈액응고인자의 보급으로 인하여 혈우병 환자의 여명이 연장되면서 수요가 급격히 증가하였다. 이후로는 혈장분획사업의 주요 제품은 알부민에서 제8혈액응고인자로 옮겨갔다. 제8혈액응고인자는 채혈 후 쉽게 파괴되기 때문에 원료 혈장에 대한 시간, 채혈, 분리, 냉장과 보관에 대한 관리 강화의 계기가 되었다[11].

1970년대와 1980년대에는 혈장분획사업의 가장 중요한 혈장유래의약품이 혈액응고인자였으나, 유전자재조합 혈액응고인자의 도입 이후에는 선진국에서는 주로 이를 사용하였다. 한편, 혈장유래 혈액응고인자의 수요는 개발도상국이나 유전자재조합 혈액응고인자에 대한 억제제가 발생했을 때 사용하기 위하여 유지되었다. 혈장유래 혈액응고인자의 사용은 1980~90년대에 발생한 대규모 감염사고로 감소하기 시작했으며 1980년대 후반부터는 유전자재조합 혈액응고인자의 개발이 촉진되었다.

면역글로불린은 간염이나 태아신생아용혈성 질환 예방을 위한 근육용 면역글로불린을 주로 사용하였다. 면역저하 환자에게 정주용 면역글로불린을 주사하면 분획공정에서 생기는 응집물질로 인해 심각한 부작용이 발생하였다. 1980년대

에 이를 보완하였고, 면역글로불린의 적응증도 확대되어 현재는 면역글로불린이 혈장분획사업의 가장 중요한 의약품이 되었다[12].

2. 혈장유래의약품 종류

혈장유래의약품은 현재 약 25종 이상 존재하지만, 여기에서는 전체의 3/4 이상을 차지하는 면역글로불린, 제8혈액응고인자, 알부민에 대하여 정리하고자 한다.

1) 면역글로불린

면역글로불린은 우리 몸의 B세포에서 생산되며 세균이나 바이러스 등 병원체나 외부 항원을 인식하여 파괴하는 기능을 가지고 있다. 정주용 면역글로불린은 초기에 선천성면역결핍증 환자에게 사용되었으며, 이후 신경질환, 혈액질환, 감염성 질환에서도 효과가 있는 것이 밝혀지면서 현재 200가지가 넘는 질환에 대하여 사용하고 있다. 미국 식품의약품안전처(FDA)에서는 원발성

면역결핍증, 만성염증성탈수초성다발성신경증, 특발성저혈소판자색반병, 다초점성운동신경병증, 가와사키병증, 만성림프구성백혈병, 골수이식 후 등에 면역글로불린 투여가 가능하다고 허가 승인되어 있다[13]. 면역글로불린은 유럽과 북미에서 압도적으로 많은 양을 사용하고 있다(Fig. 1).

2) 제8혈액응고인자

혈우병은 선천적으로 혈액응고인자가 필요한 만큼 생산되지 않는 질환으로, 자연적이거나 외부 충격에 의해 출혈이 생기면 적절하게 지혈되지 않을 수 있다. 혈우병은 혈액응고인자의 결핍 정도에 따라 경증, 중증도, 중증으로 나뉘며, 중증도 이상인 경우에는 주기적으로 혈액응고인자를 외부로부터 공급받아야 한다. 1980년대 혈장유래 제8혈액응고인자로 인한 감염사고 이후 선진국에서는 유전자재조합 제8혈액응고인자를 많이 사용하고 있으나, 개발도상국에서는 경제적인 이유로 인하여 아직도 혈장유래 제8혈액응고인

Fig. 1. Consumption of albumin and intravenous immunoglobulin by countries (source: the Marketing Research Bureau with permission).

자를 많이 사용하고 있다. 인구당 제8혈액응고인자의 사용량은 지속적으로 증가하고 있으며, 이 추세는 개발도상국에서 더욱 뚜렷하다. 이는 더 많은 혈우병 환자가 치료받고 있음을 뜻하며, 2002년과 2007년 사이에 혈우병 환자 진단이 35% 증가하였으며, 제8혈액응고인자의 사용량은 인구당 0.80 IU에서 1.32 IU으로 63% 증가하였다 [1]. 그럼에도 불구하고 혈우병 환자의 70%는 진단되지 않고 있으며, 진단된 환자의 25%만이 적절한 치료를 받고 있다는 보고도 있어 [14], 향후 제8혈액응고인자의 수요는 증가할 추세이다.

유전자재조합 제8혈액응고인자의 실제 제조단가는 혈장유래 제8혈액응고인자보다 낮지만, 안전성 및 효과에서의 장점으로 인하여 선진국에서는 혈장유래 제8혈액응고인자보다 더 높은 가격으로 유통되고 있다 [15].

3) 알부민

알부민은 제2차세계대전에서 전쟁으로 부상당한 군인의 치료에 사용되기 시작하였으며 이후 수술 또는 사고로 인한 출혈에 대하여 혈액량 보충을 위하여 사용하고 있으며, 이 이외에도 패혈증, 쇼크, 치료적 혈장교환술, 화상, 신장투석 등에 사용하고 있다. 아시아 지역에서는 단백질 보충, 기력 회복과 같은 경우에 많이 사용하고 있어, 한국, 대만, 일본 등 아시아 국가에서의 소비량이 유럽이나 북미에 비하여 높다 (Fig. 1).

3. 혈장분획과정

혈장에서 혈장유래의약품을 만드는 과정을 혈장분획과정이라고 하는데, 이는 개별 혈장을 모으는 작업으로부터 시작된다. 일반적으로 혈장분획공정은 최소한 2,000~4,000 L 이상의 대용량으로 작업하게 되는데, 전통적인 분획공정방법은 혈장을 1~4°C에서 침전시켜 침전된 부분에서 제8혈액응고인자, 폴빌레브란트 인자, 섬유소원을

제조한다 [7]. 일반적으로 백신, 유전자재조합의약품이나 해독제는 3~4단계의 공정을 거치지만, 혈액유래의약품은 원료혈장에서 여러가지 제품을 생산하므로 최소한 10단계 이상의 과정이 필요하다 (Fig. 2) [2,16].

침전물을 제거한 상층액은 다시 흡착과정을 거쳐 흡착된 부분으로부터 제7혈액응고인자, 제9혈액응고인자, C단백 등을 제조한다. 흡착되고 남은 부분은 8% 에탄올 및 pH 7.2로 조절하여 -3°C로 침전시켜 섬유소원과 제9혈액응고인자, 제13혈액응고인자를 생산한다. 상층액은 다시 25% 에탄올 및 pH 6.9로 조절하여 -5°C로 침전시켜 나온 침전물로부터는 면역글로불린을 생산하고, 상층액은 다시 18% 에탄올 및 pH 5.2로 조절하여 -5°C로 침전시켜 항트롬빈, 합도글로빈을 제조하고, 마지막으로 40% 에탄올 및 pH 4.8로 조절하여 -5°C로 침전시켜 알부민을 제조한다 [17]. 제품마다의 생산과정은 모두 상호 연결되어 있으며, 한 과정에 문제가 발생하는 경우 다른 제품에도 영향을 미칠 수 있다.

4. 안전관리(바이러스 불활화)

혈장분획공정의 안전관리는 건장한 헌혈자로부터의 헌혈로부터 시작한다. 혈장은 의약품제조용으로 또는 수혈용으로 사용될 수 있다. 혈장은 수혈용 혈액제제를 제조하기 위한 전혈 채혈의 부산물로 만들어지기도 하며, 혈장 자체를 목적으로 성분채혈을 통해 얻어지기도 한다. 양질의 혈장은 채혈부터 시작되며 보관상태에 따라 큰 영향을 받을 수 있다. 의약품제조를 위한 혈장의 품질관리 기준은 수혈용 혈장의 품질관리 기준과 동일하지 않다. 우리나라에서는 혈장유래의약품을 위한 헌혈과 수혈용 혈액제제를 만들기 위한 헌혈은 대부분의 규정이 동일하게 적용되고 있으나, 일부 국가에서는 다른 규정을 적용하기도 한

Fig. 2. Plasma fractionation process: unique technology. Adapted from reference [2] and [16].

다. 의약품제조용 혈장은 수혈용 혈장과는 다른 독특한 안전관리 방법이 필요하다. 혈액을 공급하는 혈액원과의 밀접한 관련이 있으나, 이보다는 제약업의 규제와 더 유사한 측면이 있다. 그러므로, 규제와 관리 기준도 수혈용 혈액보다는 제약업 기준과 유사한 면을 상당히 가지고 있다. 혈장유래의약품의 안전을 위해서는 헌혈자 선별 및 헌혈혈액선별검사가 기본적으로 적용되지만, 이외에도 혈장분획과정 시의 병원체 불활화가 매우 중요하다. 병원체 불활화는 바이러스 자체를 물리적으로 제거하는 방법과 바이러스의 복제기능을 비활성화시키는 방법으로 나뉜다. 물리적 제거 방법에는 나노여과법, 원심분리법, 크로마토그래피법 등이 있으며, 바이러스의 복제기능을 비활성화시키는 방법에는 파스퇴르법, 낮은 pH에 노출시키거나 solvent detergent 법, caprylic acid 침전법, 고열처리법 등이 사용되고 있다. 혈장유래의약품은 한 로트에 병원체가 오염되는 경우 수천명에서 수만명에 이르는 환자에게 감염시킬 수 있고, 100% 완벽하게 병원체를 제거하거나 비활성화시키는 것이 아니기 때문에, 최소한 두 가지 이상의 방법을 사용하여야 한다. 혈장은 모두

개개의 헌혈자로부터 채혈되기 때문에 혈장마다 차이가 발생되며, 각 로트별로도 차이가 있을 수 있다. 그리고 혈장은 헌혈자로부터 나오기 때문에 언제나 감염의 위험성을 가지고 있다.

혈장유래의약품의 안전관리의 3요소는 헌혈자 선별, 헌혈혈액 선별검사, 바이러스 불활화 처리 공정으로 구성된다. 최근에는 세 가지 요소 중에서 바이러스 불활화가 가장 큰 역할을 하는 것으로 간주되고 있다. 바이러스 불활화 공정의 도입 전에는 혈장유래의약품을 통한 C형간염 감염사고가 발생하기도 하였으나 이후로는 보고되고 있지 않다[18,19].

혈장유래의약품 안전관리의 국제적인 기준은 주로 유럽약전이나 미국의 Code of Federal Regulations (CFR)이 대표적인데, 두 가지가 모두 동일하지는 않다(Table 1) [20].

5. 혈장분획제제 시장

전세계적으로 혈장유래의약품의 규모는 20조를 상회하고 있으며, 전세계적으로 4,500만 리터의 혈장유래의약품을 생산하고 있다[21]. 이 중 46%는 면역글로불린이, 17%는 알부민이, 10%는

Table 1. Plasma for fractionation-difference between the European and the USA standards

	European Pharmacopeia	Code of Federal Regulations
Pool serological testing	Mandatory for anti-HIV, anti-HCV, HBsAg	Not mentioned
Procurement method	Recovered from blood and through plasmapheresis	Restricted to plasmapheresis
Freezing	Specifies -30°C if used for labile factors, -20°C for other products	Specifies -20°C for all
Storage	-20°C-one temperature insult to -5°C≤72 h	-20°C-one temperature insult to -5°C≤72 h, ≥one temperature insult to +10°C requires relabeling
Nucleic acid testing (NAT)	Mandatory for HCV on homogenous pool	Required for HCV and HIV-focus on donation
Factor VIII level	Specified to 0.7 IU/mL	Unspecified

Adapted from reference [20].

혈액응고인자가 차지하고 있다[6]. 이런 혈장유래의약품을 제조하기 위한 혈장량은 해마다 증가하는 추세인데, 면역글로불린은 2000년 이후 해마다 7.9%씩, 알부민은 4.8%씩, 제8혈액응고인자는 4.5%씩 수요량이 증가하고 있다[22]. 최근 30년간의 혈장유래의약품 제조를 위한 혈장량 추세를 살펴보면, 알부민을 제조하기 위한 혈장량은 꾸준한 증가세를 유지하고 있으나 최근 중국의 경제성장으로 급격히 증가하는 추세이며, 면역글로불린 제조를 위한 혈장량이 최근 급격하게 증가하고 있으며, 혈액응고인자는 유전자재조합제제가 개발된 이후로는 혈장유래 제8혈액응고인자를 제조하기 위한 혈장량은 증가 추세가 주춤하고 있다(Fig. 3) [22].

혈장유래의약품을 가장 많이 소비하는 나라는 미국으로 6억 달러 이상을 소비하고 있으며, 그 뒤로 중국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국이 그 뒤를 잇고 있다[23]. 혈장유래의약품의 소비량은 그 나라의 GDP와 비례하는데, GDP가 3만 달러인 경우에는 1인당 혈장유래의약품의 소비량

이 10 달러 정도 수준으로, 대부분의 나라가 GDP가 3만 달러를 상회하는 북미와 유럽국가들은 모두 1인당 혈장유래의약품의 소비량이 10 달러를 초과하고 있다[24].

전세계적으로 혈장유래의약품을 제조하는 회사는 북미와 유럽에 집중되어 분포하고 있다. 이중 가장 큰 회사는 Baxter, CSL, Grifols로 전체의 75% 정도를 차지하고 있다[6]. 혈장을 채혈하는 혈장센터는 북미와 유럽에도 위치하고 있으나 아시아에도 많이 있다. 인구당 혈장을 가장 많이 채혈하는 나라는 미국으로 인구 천명당 66 L의 혈장을 채혈하고 있으며, 전세계적으로 가장 많이 채혈하는 나라는 미국, 오스트리아, 체코, 독일로 모두 혈장유래의약품용 헌혈 시 매혈을 허용하고 있다(Table 2) [25]. 혈장유래의약품을 위한 원료 혈장은 1990년대와 2000년대에는 전혈유래혈장과 성분채혈혈장의 비율이 1:2를 유지하고 있었

Fig. 3. Plasma requirement (million liters) for albumin, factor and intravenous immunoglobulin between 1974 and 2014 (source: the Marketing Research Bureau with permission). Adapted from reference [22].

Table 2. Plasma collections (liter) per 1,000 population by countries and donor status

Plasma production (L/1,000 population)	Country	Donor status
66.0	United States	Uncompensated and compensated
56.6	Austria	Uncompensated and compensated
33.0	Czech Republic	Uncompensated and compensated
31.6	Germany	Uncompensated and compensated
21.5	Australia	Uncompensated
18.8	Netherlands	Uncompensated
17.0	Denmark	Uncompensated
16.3	France	Uncompensated
16.1	Sweden	Uncompensated
15.5	Belgium	Uncompensated

Adapted from reference [25].

으나, 최근 2010년부터는 성분채혈혈장이 전혈유래혈장의 3배를 넘어 성분채혈혈장이 크게 증가하고 있다(Fig. 4) [6].

혈장유래의약품 시장 규모는 매해 10%씩 성장하고 있다. 그러나, 전세계적으로 원료혈장을 공급하는 지역과 이 혈장으로 만들어진 혈장유래의 약품을 사용하는 지역은 불일치를 보이고 있다. 즉, 전세계 인구의 18.8%가 분포하고 있는 북미와 유럽은 만들어진 혈장유래의약품의 75%를 소비하고 있으며, 60%의 인구인 아시아는 20% 이하의 혈장유래의 약품을 소비하고 있다[26]. 개발도상국의 경우 혈우병 환자의 적정 치료를 위한 1명 환자당 20,000 IU의 수요를 충족하지 못하고 있으며, 혈액응고인자의 소비량은 지역별로 심한 불균형을 나타내고 있다(Table 3) [27].

혈장분획사업의 공공보건에서의 역할이 증가함에 따라 세계 각국에서는 공공사업으로서의 혈장분획사업이 인식되었으며, 이는 대부분 혈액사

업의 일부로 발전하였다. 1950년대에서 1970년대에 이르기까지 유럽, 호주, 아시아 일부 국가에서는 공공사업으로서 혈장분획사업이 개발되었으며, 제약업을 확장시키는 개념으로 혈장분획사업이 진행되기도 하였다. 미국의 상업적인 혈장분획사업으로부터의 의존성 탈피와 매혈에 대한 반감 등으로 인하여 정부주도의 비영리산업에 기반한 자급자족을 목표로 하는, 전혈헌혈혈액의 부산물인 혈장을 이용하는 체계로의 흐름이 발생하였다. 1990년대부터 세계 여러 나라에서 공공기관으로서의 혈장분획사업이 정부로부터 지속적으로 분리됨에 따라 비영리 혈장분획사업자들은 해외로 눈을 돌리게 된다. 비영리 혈장분획사업자와 여기에서 파생된 영리 혈장분획사업자들은 자급자족 원칙에 따라 자국내에서는 독점적인 지위를 지키면서, 자국내의 혈장으로 혈장유래의 약품을 제조하여 국내 공급을 담당하게 된다. 이의 전형적인 예는 호주로서, 호주 정부 기관인 국가혈액관리원은 민영화를 통해 만들어진 혈장분획사업자와 계약을 통해 호주에서 필요한 혈장유래의약품 공급을 혈장분획사업자에게 위임하고

Fig. 4. Amounts (thousand liter) of global plasma collection according to the years. Amounts of global plasma collection are showing the continuous increase in apheresis collection compared with the extraction of plasma from whole blood. Adapted from reference [6].

Table 3. Factor VIII consumption and population in different regions

	Population (%)	Factor VIII consumption (%)
Asia/Pacific	59.1	11
Middle East	1.8	3
Europe	12.1	41
North America	6.7	33
Oceania	0.3	2
Africa	13.0	1
South America	6.9	9
Total	100*	100 [†]

Adapted from reference [27].

*6.1 billion; [†] 3.7 billion IU.

Fig. 5. Plasma fractionators: mergers and acquisitions 1999 (A) and 2004 (B). Adapted from reference [29].

Table 4. Global plasma fractionation plant capacity and throughput (thousand liter)

	Region	Average plant capacity	Average plant throughput (%)
Commercial	Europe	1,080	1,019 (94)
	Middle East	175	133 (76)
	Asia	423	137 (33)
	North America	1,556	1,463 (94)
	Oceania	750	700 (93)
	Subtotal	778	606 (77)
Non-profit	Europe	356	292 (73)
	Middle East	140	87 (62)
	Asia	470	200 (43)
	South America	213	121 (57)
	Oceania		
	Subtotal	358	211 (59)
Total		1,136	817 (72)

Average plant capacity 1,000 L, Average plant throughput 1,000 L (%). Adapted from reference [31].

있다[28]. 1990년대말부터 2000년대초까지 혈장분획회사는 9개의 혈장분획회사가 5개로 인수합병되었다(Fig. 5) [29]. 유전자재조합 의약품의 상용화로 인한 기존 혈장유래 의약품의 대체와 안전성을 위한 규제 강화 등으로 인하여, 혈장분획회사는 인수 및 합병 과정을 거쳤으며, 현재 전세계 혈장의 70%가 채혈되고 있는 미국만이 혈장

유래의약품의 자급자족을 달성한 나라로 평가된다.

현재 전세계적으로 분포한 혈장분획센터에서는 4,550만 톤의 혈장을 가공할 수 있으며, 실제로는 3,680만 톤의 혈장을 가공하고 있다[22]. 영리혈장분획사업의 혈장가공가능량이 비영리혈장분획사업체에 비하여 2배이며, 실제 가공량은

3배에 해당한다[30]. 각각의 가공율은 77%와 59%로 경제학에서 일반적으로 생각하는 효율적 운영의 85%에는 모두 못 미치고 있어, 향후 증가시킬 여지가 있다(Table 4) [31].

6. 혈장분획사업의 특징

혈장분획사업은 넓은 의미로는 제약업에 속하지만, 일반적인 제약업과는 다른 특징을 가지고 있다. 일반적으로 제약업에서 비용 구조를 살펴보면, 원료 및 제조비용이 차지하는 비율이 14%이므로, 홍보 및 연구개발에 많은 자본을 투입할 수 있으나, 혈장분획사업의 경우 제조비용이 가격의 65%를 차지하고, 제조비용의 45%가 원료 혈장의 비용으로, 제약업에서는 25~30% 사용하는 홍보비나 연구개발비를 10% 이하로 사용할 수 밖에 없다[1,32]. 또한 혈장분획사업은 공장을 건축하기 위한 초기투자비용이 크고, 대규모 혈장을 공정에 투입해야 하기 때문에 시장 규모가 어느 정도 이상이 되어야 한다. 또한 공장에서 생산되는 제품의 종류가 다양할수록 수익이 많이 나는 구조이므로, 여러 가지 제품을 생산하는 게 유리하다. 즉, 여러 가지의 고부가가치 제품을 생산하는 북미나 유럽에서는 1리터 혈장으로부터의 수익이 400~700 달러 정도이지만, 아시아에서는 같은 혈장으로부터 127 달러의 수익이 발생한다. 즉, 혈장분획사업의 경제성은 원료혈장으로부터 얼마나 많은 종류의 판매할 수 있는 제품을 생산하느냐에 달려있다.

7. 혈장유래의약품의 공급 체계

혈장유래의약품을 자국민에게 공급하는 체계는 정부의 결정사항으로 세 가지로 나뉜다.

1) 자체 생산

자체적으로 헌혈된 전혈헌혈혈액의 부산물로써 또는 혈장성분헌혈을 통한 혈장으로 혈장유래

의약품을 자국에서 생산하는 체계이다. 어느 나라이든 수혈을 위한 혈액의 자급자족이 달성되면, 이는 적혈구 제제를 기준으로 하기 때문에, 전혈헌혈한 혈액은 적혈구 기준으로 헌혈량이 설정되기 때문에 혈장은 남게 된다. 즉, 혈장은 적혈구제제 공급을 위한 헌혈혈액의 잉여산물로 발생되고 이 잉여의 혈장으로 혈장유래의약품을 제조하는 혈장분획사업이 발달하게 되며, 이 경우에는 혈액사업의 일부로 발전하게 된다. 이 이외에도 혈장분획사업이 제약업의 일부로 발전하는 경우인데, 이 경우에는 대부분 의약품제조용 혈장은 성분채혈을 이용하며 다량의 혈장을 채혈하게 된다. 대표적인 경우가 미국으로 상업적인 혈장분획사업이 매우 발달하였으며, 주로 매혈을 통해 채혈한다. 현재 중국이 급부상하고 있으며, 중국 역시 현재는 매혈에 의존하고 있으나 헌혈로의 전환을 시도하고 있다. 자체생산하는 나라의 경우 원료혈장을 공급하는 혈액사업 주체와의 긴밀한 연계가 매우 중요하다. 혈장유래의약품을 자체생산하는 경우 공급에 대한 안정성을 유지할 수 있다는 장점이 있지만, 이에 대한 지속적인 투자가 필요하기 때문에 소수의 나라만이 이를 유지하고 있다. 과거에는 환자에게 저렴한 가격에 의약품을 공급하기 위하여 자체 생산하는 경우도 있었지만, 최근에는 다국적기업에서 대량생산을 통한 가격 인하로 인하여 자체 생산의 경제적 이득은 사라지고 있다[1].

2) 수입

혈액응고인자는 IU당 0.15~0.25 달러로 구입이 가능하지만, 중증도의 혈우병 환자가 1년간 치료에 필요한 혈액응고인자는 수천 달러가 소요된다. 1 g 당 40~60 달러 가격인 정주용 면역글로불린을 필요로 하는 환자의 경우도 1년 치료에 최소한 수천 달러 이상의 비용이 소요된다[1]. 혈장유래의약품을 수입하는 것은 매우 손쉬운 방법

이지만, 원료혈장이나 완제품이 부족한 경우에는 혈장분획회사는 자국민 우선 정책을 적용하기 때문에, 수출 금지 등의 조치를 취하게 되면 의약품 부족 상황에 직면할 수 밖에 없다. 즉, 수입을 통한 공급은 매우 손쉬운 방법이지만 위기 상황에 대한 대처가 어렵다는 치명적인 단점으로 인하여 많은 나라에서 선택하고 있지는 않다.

3) 계약

계약을 통한 혈장유래의약품의 공급체계는 현재 많은 나라에서 시행하고 있는 방법으로 자국의 혈장을 혈장분획회사에 공급하여 이를 원료로 생산된 혈장유래의약품을 받아 자국민에게 사용하도록 공급하는 체계이다. 그러므로, 혈장유래의약품 원료용 혈장을 채혈하는 체계의 투자는 혈장유래의약품의 안정적 공급에 중요한 영향을 미친다. 일반적으로 계약은 정부와 민간혈장분획회사간에 이루어지며, 해당 나라의 역학자료, 헌혈자선별, 헌혈혈액선별검사, 헌혈방법, 냉동, 보관 조건 등이 혈장유래의약품 원료 혈장의 국제적 기준에 부합해야 하며, 이를 맞추는 과정을 통해 혈액제제의 안전성이나 질이 향상되기도 한다 [33,34]. 혈장분획사업은 초기투자비용이 엄청나고 공정의 기술력이 필요하며, 진입장벽이 높기 때문에, 기존의 혈장분획센터와 협약을 통해 자국민이 필요한 혈장유래의약품의 수요를 충족하는 방법이 많이 고려되고 있다.

결 론

혈장분획사업은 환자에게 필요한 혈장유래의 약품을 공급하는 중요한 사업이며, 제약산업 매출의 약 1/4을 차지한다. 과거 20년간 혈장유래의약품의 수요는 꾸준히 증가하였으나, 그 사용량은 혈장유래의약품의 사용량은 나라마다 큰 차이를 나타내고 있다. 알부민은 우리나라와 같은 아

시아권에서 사용량이 많은데 적절한 적응증 이외의 사용이 많아 이에 대한 개선이 필요할 것으로 생각된다. 면역글로불린은 지속적인 적응증의 확대 사용량 증가가 예상되므로 이에 대한 대책이 필요하다. 제8혈액응고인자는 유전자재조합 제품의 적정가격 산정을 통해 더 많은 환자가 적절한 치료를 받을 수 있도록 하는 것이 필요할 것이다.

전세계적으로 현재 혈장분획사업은 일부 국가에 편중되어 있으므로, 이에 대한 의존성을 탈피함으로써 위기 발생 시 적절한 대응이 가능한 체계를 만드는 것이 필요하다 하겠다. 혈장유래의약품은 필요한 환자에게는 수급에 문제가 발생하였을 때에는 매우 위험한 상황이 발생할 수 있으므로 국가에서도 이에 대해서는 올바른 대책 마련이 필요하다. 또한 현재 비영리 혈장분획회사는 혈장유래의약품 생산능력에 비해 상대적으로 적은 양의 혈장유래의약품을 생산하고 있으므로 공장의 규모를 증가시키기 보다는 기존의 시설을 효율적으로 운영하는 방안이 필요하다 하겠다. 다른 제약업체와는 다른 독특한 특징을 가지고 있다. 혈장유래의약품은 다른 의약품과는 달리고도의 전문성이 요구되며 헌혈한 혈액으로부터 제조되기 때문에 제조, 생산 및 공급에 있어서도 다른 의약품과는 다른 규제를 받고 있으며, 혈장유래의약품 관련 안전규제는 향후 더욱 엄격하게 적용될 것으로 예상되며, 이에 대해서도 적절한 대응이 필요하다 하겠다.

요 약

전세계적으로 혈장유래의약품의 수요는 꾸준히 증가하고 있다. 특히 정주용 면역글로불린의 수요가 증가하고 있으며, 비영리 혈장분획센터에 비하여 영리 혈장분획센터의 생산량의 증가가 뚜

렸하기 때문에, 전혈유래 혈장보다는 혈장성분헌혈을 통한 원료혈장 공급의 비율도 증가하고 있다. 혈장유래의약품의 소비량은 소득과 비례하는 특성을 가지고 있기 때문에 나라마다 불균형이 지속되고 있다. 각국에서는 자국민에게 혈장유래의약품을 안정적으로 공급하기 위한 체계를 선택하고 있으며, 자체 생산이 이상적이지만, 여러 가지의 문제점을 가지고 있기 때문에 혈장분획회사와의 계약을 통하여 공급하는 체계를 선택하는 나라가 증가하고 있다. 혈장분획공정에 대해서는 그 파급효과로 인하여 안전성이 강화되고 있지만, 이에 대한 비용효과측면에서의 면밀한 분석이 필요하며, 나라마다 실정에 맞는 적용이 고려되어야 한다.

References

1. Cheraghali AM, Abolghasemi H. Improving availability and affordability of plasma-derived medicines. *Biologicals* 2010;38:81-6
2. Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007;21:101-17
3. WHO. WHO model list of essential medicines. 19th ed. Geneva: WHO, 2015
4. WHO. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Geneva: WHO, 2007
5. Burnouf T. Plasma fractionation in the world: current status. *Transfus Clin Biol* 2007;14:41-50
6. The Marketing Research Bureau. The worldwide plasma proteins market 2014. Orange: The Marketing Research Bureau Inc., 2014
7. Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-75
8. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* 1965;273:1443-7
9. Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol* 1985;59:593-602
10. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, De Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5:295-300
11. Farrugia A. Manufacturing standards for plasma for fractionation-scientific relevance and regulatory requirements. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2004.
12. Farrugia A, Poulis P. Intravenous immunoglobulin: regulatory perspectives on use and supply. *Transfus Med* 2001;11:63-74
13. Food and Drug Administration. Immune globulin intravenous (IGIV) indications. Silver Spring: Food and Drug Administration, 2017
14. Skinner MW. Optimizing access to coagulation factors. Paris: International Plasma Protein Congress, 2009
15. Giangrande P. The future of hemophilia treatment: longer-acting factor concentrates versus gene therapy. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:513-7
16. Burnouf T. Current status and production trends of plasma fractionation in the world. Seoul: Global BioConference, 2017:95
17. Sakagami Y, Tsutani K. Historical changes in the list of plasma fractionation products placed on the WHO Model List of Essential Medicines. *Yakugaku Zasshi* 2014;134:237-47
18. Srivastava A. Factor replacement for haemophilia--should cryoprecipitate be used? *Haemophilia* 1999;5:301-5
19. Centers for Disease Control and Prevention.

- Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders--United States, May 1998-June 2002. *MMWR* 2003;51:1152-4
20. Farrugia A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. *Haemophilia* 2004;10:334-40
21. Robert P. Plasma industry challenges and opportunities differences between the plasma and the pharmaceutical industries. Barcelona: International Plasma Proteins Congress (IPPC), 2016
22. Robert P. Global plasma supply and product demand. IPFA/BCA global symposium on the future for blood and plasma donations. Sacramento, CA: The Marketing Research Bureau, Inc., 2014
23. Robert P. Global use of plasma-derived medicinal products. IPFA workshop on improving access to plasma and plasma products in the Southern African region. Cape Town: The Marketing Research Bureau, Inc., 2015
24. Stonebraker JS, Amand RE, Nagle AJ. A country-by-country comparison of FVIII concentrate consumption and economic capacity for the global haemophilia community. *Haemophilia* 2003;9:245-50
25. Farrugia A. Perspectives on self-sufficiency of blood-derived therapies. Global evolution and realities. Bologna: Italian Society for Blood Transfusion and the Campus Foundation, 2014
26. The Marketing Research Bureau. The worldwide plasma fractionation market 2006. Orange: The Marketing Research Bureau Inc., 2007
27. Robert P. Access to therapy. Washington, D.C.: Plasma Forum of the Plasma Protein Therapeutics Association, 2002
28. The National Blood Authority. CSL Australian fractionation agreement. Lyneham: The National Blood Authority, 2010
29. Farrugia A, Robert P. Plasma protein therapies: current and future perspectives. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:243-58
30. The Marketing Research Bureau. The international directory of plasma fractionators. Orange: The Marketing Research Bureau Inc., 2011
31. Farrugia A, Scaramuccia D. The dynamics of contract plasma fractionation. *Biologicals* 2017; 46:159-67
32. Curling J, Bryant C. The plasma fractionation industry: new opportunities to move forward? *BioProcess Int* 2005;3:18-27
33. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009;37:88-93
34. Cheraghali AM, Abolghasemi H. Plasma fractionation, a useful means to improve national transfusion system and blood safety: Iran experience. *Haemophilia* 2009;15:487-93