혈액제제 GMP, 무엇을 알고 어떻게 준비해야 하는가?

김재현

대한적십자사 혈장분획센터

Good Manufacturing Practices (GMP) for Blood and Blood Components, What Do You Know and How to Prepare?

Jaehyun Kim, Ph.D.

Korean Red Cross Plasma Fractionation Center, Eumseong, Korea

Until recently, there was no formal regulation to cover the preparation of blood and blood components for transfusion in Korea; it was perceived as part of medical practice rather than the preparation of a biological therapeutic product. On the other hand, in accordance with the revision of the Korean Pharmaceutical Affairs Act, blood and blood components for transfusion have been under formal regulations enforced by the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) since January 2019. The regulation requires that blood establishments be licensed and subjected to regular inspection for good manufacturing practices (GMP) compliance. The preparation of blood and blood components is different from plasma-derived medicinal products (PDMPs) manufacturing and pharmaceutical medicines in general. Therefore, to accelerate the implementation of a regulatory system and reach an acceptable compliance status, blood establishments should be engaged to address the specific attributes of blood and blood components for transfusion. (*Korean J Blood Transfus* 2020;31:260-264)

Key words: Good manufacturing practices, Blood establishments, Blood and blood components

우리나라 식품의약품안전처(식약처)는 규제의 국제조화 및 혈액(성분)제제의 안전관리를 위하여 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」을 일부 개정하여 혈액제제 제조 및 품질관리기준(good manufacturing practices, GMP)을 신설하여 2019년부터 1월 1일부터 의무 적용하고 있다. 이에 저자는 최근 우리나라에 도입된 혈액(성분)제제 GMP에 대응하여 혈액사업 당사자가 알아야 할 것은 무엇이고, 제

도의 안정적 정착을 위해 필요한 보완사항은 무엇인지 검토하고자 한다.

생물의약품(biologics)은 생물체에서 유래된 물질을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품을 의미한다. 백신, 알레르기제제, 체세포, 유전자치료제, 재조합 치료 단백질 등 의약품으로 사용될 수 있는 광범위한 제품들을 포함하고 있으며, 혈액 및 혈액(성분)제제(blood and blood components)도

Received on May 6, 2020. Revised on August 5, 2020. Accepted on September 18, 2020

Correspondence to: Jaehyun Kim, Ph.D.

Korean Red Cross Plasma Fractionation Center, 16 Daehak-gil 232beon-gil, Gamgok-myeon, Eumseong 27600, Korea
Tel: 82-43-879-1351, Fax: 82-43-879-1389, E-mail: kimjh@redcross.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-156X>

© 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 ©2020 The Korean Society of Blood Transfusion

이러한 생물의약품으로 구분되고 있다. 그러나 비교적 최근까지 전 세계의 많은 국가에서 혈액원(blood establishments) 및 의료기관 혈액은행(hospital blood banks)에서 이루어지는 수혈용 혈액 및 혈액(성분)제제의 제조·공급은 생물의약품의 제조가 아니라 의료행위(medical practice)의 일부분으로 인식되었고, 따라서 각국의 규제기관에 의한 적절한 규제가 보편적으로 이루어지지 않았던 것 또한 사실이다[1]. 이에 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 혈액 및 혈액(성분)제제와 관련하여 채혈, 제조, 공급의 전 과정에 대한 신뢰성 있는 품질보증 시스템 확립의 중요성을 인정하여 2011년 혈액 및 혈액(성분)제제의 특성을 반영한 GMP를 제정하였고[2,3], 2013년에는 혈액 및 혈액(성분)제제를 필수약품(essential medicines)으로 지정함과 동시에 이들 의약품의 품질보증을 위하여 각국 규제기관과 혈액원 및 의료기관 혈액은행의 역량을 강화하기 위한 노력을 강조하였다[1,4].

2019년 1월 1일부터 우리나라에서 혈액(성분)제제 제조업소에 의무 적용된 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1576호)」의 [별표 3의4] 혈액제제 ‘제조 및 품질관리기준(GMP)’에는 혈액(성분)제제 제조와 품질관리 시 준수하여야 할 13개 분야의 내용을 담고 있다(Table 1). 이에 따라 혈액(성분)제제를 제조하는 제조소는 필요한 시설과 장비 및 조직체계를 갖추고 GMP 4대 기준서(제품표준서, 제조관리기준서, 제조위생관리기준서, 품질관리기준서)를 작성·준수하여야 한다. 또한 혈액(성분)제제 제조소는 공정, 시험방법, 세척, 컴퓨터시스템에 대한 밸리데이션(validation)과 사용하는 장비에 대해 설계, 설치, 운전, 성능에 대한 적격성평가(qualification)를 시행하여야 한다. 이들 중 특히 공정밸리데이션(process validation, PV)은 혈액(성분)제제의 제조 중요공정(공

혈자 선별, 혈액제제 제조, 공혈자의 혈액매개감염인자 검사, ABO 혈액형 검사, 농축적혈구 항체 선별 검사, 표지부착, 보관 및 출고)이 미리 설정된 기준 및 품질 특성에 맞는 혈액(성분)제제를 일관되게 제조한다는 것을 검증하고 문서화하여야 한다.

의약품의 제조 및 품질관리에서 GMP는 품질이 보증된 우수의약품을 제조·관리하기 위한 기준으로서 제조소의 구조, 설비를 비롯하여 원료의 구입부터 제조, 포장, 출하, 그리고 반품에 이르기까지 전 공정에 걸쳐 제조와 품질의 관리에 관한 조직적이고 체계적인 규정으로 고도의 품질보증체계를 확립하여 인위적인 과오를 최소화시키고, 오염으로 인한 품질변화를 방지하여 우수한 품질의 제품을 생산하고 유지하는 데 그 목적이 있다. 치료목적의 의약품으로서 혈액(성분)제제의 안전성(safety)과 유효성(efficacy)을 확보하고 품질을 보증하기 위한 GMP는 혈장유래의약품(plasma-derived medicinal products, PDMPs)을 포

Table 1. Regulation category of good manufacturing practices for blood and blood components

Category	Description
I	Facility and environment management
II	Organization
III	Standards
IV	Documentation
V	Validation
VI	Blood components manufacturing processes management
VII	Hygiene management in manufacturing
VIII	Management of blood and materials
IX	Complaints and product recall
X	Change control
XI	Look-back
XII	Self-inspection
XIII	Education and training

Table 2. Comparison of drugs in general and blood components

	Drug (chemical)	Blood and blood components
Product characteristic	Small, simple molecule	Large complex molecules, higher-order structures, post-translational modifications
Raw material	Obtained by chemical synthesis	Obtained from human origin, cannot be made or manufactured
Analytical testing	Well-defined	Heterogeneous (raw material variability, manufacturing variability), difficult to characterize
Production	Bulk (lot) production	Single collection of blood from one donor, one lot-1 product
Manufacturing	Complex manufacturing process	Simple - mostly centrifugation and transfer in a closed system

합하는 생물의약품 또는 합성의약품(synthetic drug) 등의 다른 의약품과 많은 유사점이 있다. 그러나 혈액(성분)제제는 혈장유래의약품이나 합성의약품과 다른 혈액(성분)제제만의 고유한 특성을 또한 가지고 있다(Table 2). 이러한 특성 중 하나는 일반적으로 원료 물질과 자재를 사용하여 로트(lot) 생산 시스템으로 대량 생산하는 다른 의약품과는 달리 개별 공혈자로부터 제공받은 혈액을 사용한 개별생산 시스템으로 제조되어 로트 단위가 생성되지 않는다는 것이다. 제조공정 역시 다른 의약품처럼 합성 또는 배양하는 공정이 없을 뿐만 아니라 유효성분(active pharmaceutical ingredient, API)이나 보조성분(inactive pharmaceutical ingredient, IPI)을 추가적으로 첨가하거나 기타 가공의 과정 없이 원심분리 등과 같은 비교적 단순한 과정을 통해 혈액성분을 분리하기 때문에 실제 제조된 혈액(성분)제제는 제조(manufacturing)의 개념보다 조제(preparation)의 개념으로 생성되었다고 보아야 될 것으로 생각된다.

혈액(성분)제제의 또 다른 특성으로 혈액(성분)제제의 인체 투여방식이 정맥주사(intravenous injection)이나, 주사제(parenteral injections) 등 다른 무균의약품과는 달리 제조 공정 중 멸균이나 제

균여과(sterile filtration) 과정이 없고, 공혈자로부터 채혈한 혈액이 수집된 혈액백(blood bag)을 개봉하지 않은 상태에서 혈액백 무균연결장치와 봉합기 등을 이용하여 폐쇄계(closed system)에서 공정이 진행된다는 점이다. 혈액은 사람의 생명을 유지하기 위한 불가결한 인체의 구성요소로 의료기술이 발달한 현재까지도 인공적으로 만들 수 있거나 대체할 만한 것이 존재하지 않는다. 또한 혈액(성분)제제를 환자에게 수혈하는 것은 환자에게 부족한 혈액의 혈구성분과 혈장성분을 타인으로부터 공급받아 보충해 주는 과정으로 일종의 장기이식으로도 생각할 수도 있어, 수혈의 수단이 정맥주사이나 혈액(성분)제제를 주사제와 동일한 GMP수준으로 제조·관리하기에는 어려움이 있을 것으로 생각된다.

시설 및 환경의 관리 측면에서 혈액(성분)제제 고유의 특성을 반영하여 고려해야 할 부분 중 하나는 혈액(성분)제제를 제조하는 작업소인 ‘제제실’이다. 멸균의약품 또는 무균제제 제조소에는 무균실이나 무균적 조건을 갖춘 무균시설과 그에 따른 청정도 관리가 요구되기 때문에 폐쇄계에서 단순한 공정으로 조제되는 혈액(성분)제제에 대한 적용여부에 대해서는 규제기관의 명확한 가이드

드라인이 필요할 것으로 생각된다.

또 다른 문제점으로는 완제의약품으로서 혈액(성분)제제의 출고는 출하시험(release testing)이 완료된 후 제조관리자의 승인에 의해 혈액(성분)제제를 출고하도록 되어 있어, 소량 개별생산 방식의 혈액(성분)제제 제조시스템에서는 현혈액액선별검사 결과의 검토·승인 또는 혈액백에 최종적으로 표지를 부착하는 것으로 제조관리자의 승인을 득한 것으로 인정하는 등 합리적인 대안이 필요할 것으로 생각된다. 또한 혈액(성분)제제 GMP와 관련한 용어도 전혈, 농축적혈구, 신선동결혈장, 농축혈소판과 같은 혈액제제와 혈장유래의 약품을 “혈액제제등”이라 정의하고 있어 혼용에 따른 혼란이 야기될 수 있어 이들 용어를 명확히 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

2020년 현재를 기준으로 우리나라에서 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」에 의해 식약처의 규제 대상이 되는 혈액(성분)제제 제조업체는 대한적십자사 소속 15개 혈액원과 한마음혈액원 등 16개소이다. 그러나, 혈액(성분)제제의 GMP 규제 범위가 공혈자 선별부터 혈액(성분)제제의 운송 및 보관 등을 포함한 업무 전반에 걸쳐 적용되고 있으며, 외국의 사례에서도 대표적으로 영국은 채혈, 제제 등 혈액제제 제조업무를 전히 수행하지 않고 혈액원에서 제조·공급된 혈액(성분)제제를 단순히 보관하고 수혈행위가 이루어지고 있는 의료기관 혈액은행도 GMP의 적용 대상으로 하여, 매년 「Annual Compliance Report」를 우리나라 식약처와 유사한 조직인 Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)에 의무제출하도록 하고, 이를 바탕으로 정기점검 대상 혈액은행을 결정하고 있다[5]. 따라서 우리나라에서도 규제의 국제조화 등의 사유로 혈액(성분)제제를 단순 보관을 하고 있는 의료기관 혈액은행까지 혈액(성분)제제 GMP 적용 및 정기점검 등을

확대할 가능성이 있다. 또한 현재까지는 GMP 적용 대상에서 제외되어 있으나 향후 헌혈버스 등과 같은 mobile collection site에 대한 규제와 헌혈 혈액에 대한 선별검사를 수행하고 있는 대한적십자사 혈액검사센터의 경우에도 향후 이들 기관을 혈액(성분)제제 제조업소로 간주하여 GMP를 적용하거나 「식품·의약품 시험·검사 등에 관한 법률」(법률 제15942호)에 의한 ‘의약품 등 시험·검사 기관’으로 지정을 요구할 가능성이 있으므로 이에 대한 대비가 필요하다.

혈액(성분)제제는 그 자체의 물리·화학적 특성과 제조방식이 혈장유래의약품 등과 같은 생물 의약품이나 합성의약품과 다를 뿐만 아니라, 국가의 필수적인 보건인프라의 한 부분인 혈액관리의 일환으로 비영리법인 공공기관과 의료기관 등에서 제조하고 있어 근본적으로 조직 구성 및 운영적 측면에서 영리 목적의 민간 제약기업에서 제조하는 다른 의약품과는 차이가 있다. 미국, 캐나다, EU (European Union) 등에서도 혈액(성분)제제의 고유의 특성을 반영하여 생물의약품과는 별도로 혈액(성분)제제 GMP 기준을 마련·운영하고 있으며, EU의 경우 혈액(성분)제제를 의약품으로 규정하지 않아 혈장유래의약품과는 달리 유럽약전(European Pharmacopoeia, Ph. Eur.)의 규격기준을 따르지 않으며 대신 EU Blood Safety and Quality Directives 규정을 준수하도록 되어 있다[6,7]. 따라서 우리나라에서도 혈액(성분)제제 GMP의 안정적 정착을 위하여 관리 기준을 혈액제제의 특성을 반영하여 보다 실효성 있으며 현실성 있게 정비해 나갈 필요성이 있는 것으로 생각된다.

제약산업에서 시작한 GMP는 현재에는 Good Agricultural Practice (GAP), Good Business Practice (GBP), Good Financial Practice (GFP) 등과 같이 소위 GxP 통칭되는 용어로 산업 전 분야로 확산

되어, 제품 또는 서비스가 판매되는 국가/지역에 따라 해당 조직이 준수해야 할 관련 활동을 명시하고 있다. 의료 및 과학 영역에 있어서도 의약품 임상시험관리기준(Good Clinical Practice, GCP), 비임상시험관리기준(Good Laboratory Practice, GLP) 등과 같은 규제 기준이 적용되고 있어, 수혈용 혈액 및 혈액(성분)제제에 대한 통제시스템 구축과 정부 규제기관의 통제는 거스를 수 없는 시대적 흐름이며 세계화 시대에 규제의 국제조화를 위해서도 필수적인 요소이다. 따라서 수혈용 혈액 및 혈액(성분)제제의 안전성 강화를 위한 혈액(성분)제제 GMP 제도의 안정적 정착과 실질적인 이행을 위해서 혈액관리 업무를 수행하고 있는 당사자의 인식전환과 함께 규제기관과 이해관계자간 소통 및 의견수렴을 통해 제도 개선 및 발전 방안을 지속적으로 강구해야 할 것이다.

Disclosure

본지에 실린 내용은 집필자의 개인적인 의견이며, 대한적십자사의 공식적인 견해가 아님을 밝힙니다.

References

1. World Health Organization. WHO technical report series 1004. Annex 3. Guidelines on management of blood and blood components as essential medicines. Geneva: World Health Organization, 2017
2. World Health Organization. WHO technical report series 961. Annex 4. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Geneva: World Health Organization, 2011
3. World Health Organization. WHO technical report series 840. Annex 2. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. Geneva: World Health Organization, 1994
4. Klein HG. Should blood be an essential medicine? N Engl J Med 2013;368:199-201
5. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK. <https://www.transfusionguidelines.org/red-book> [Online] (last visited on 21 April 2020)
6. European Parliament, Council of the European Union. Commission Directive 2002/98/EC. Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Council of the European Union, 2003:30-40
7. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 19th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017