

안내서 등록번호

안내서-0253-03



혈장분획제제 품질평가 가이드라인 [민원인 안내서]

2026. 03.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

혈장분획제제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞ 지침서) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞ 안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2026 년 3 월 30 일 담당자 확 인(부서장) 윤희성 김재욱		

이 안내서는 혈장분획제제 품질평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2026년 3월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오 생약심사부 생물제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3471

팩스번호: 043-719-3450

제·개정 이력서

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	B1-2007-3-002	2007	제정
2	안내서-0253-01	-	개정 (「혈장분획제제 품질평가 가이드[민원인 안내서]」 명칭 변경 및 제·개정 점검표 등 추가(재분류))
3	안내서-0253-02	2018.11.28	개정 (「혈장분획제제 품질평가 가이드라인 [민원인 안내서]」 명칭 변경 및 바이러스 전염 위험성 평가 관련 내용 반영)
4	안내서-0253-03	2026.03.30	개정 (품질관리 내용 중 3R 원칙 반영)

목 차

1. 서론	1
2. 적용범위	3
3. 출발물질(Starting Materials)	4
3.1. 위해인자(Risk Factors)	4
3.2. 공혈자 선별 및 출발물질의 검사	5
3.3. 추적성	6
3.4. 룩백(look back) 절차를 포함한 수집 후 정보체계	7
4. 제조	10
4.1. 공정 중의 위해요인	10
4.2. 수집혈장	11
4.3. 중간산물	11
4.4. 제조공정	12
5. 품질관리	18
5.1. 공정 중 관리(In-Process controls)	18
5.2. 제품의 품질관리	18
6. 안정성 시험	20
7. 외래성 인자	21
7.1. 제조공정 설계(Manufacturing Process Design)	21

7.2. 바이러스 불활화/제거 방법	24
7.3. 특정 혈장분획제제에서 고려할 사항	28
7.4. 밸리데이션 시험에 사용되는 바이러스의 선정	30
7.5. 바이러스 밸리데이션 시험의 설계 및 수행에서 해결하여야 할 사항	33
7.6. 바이러스의 불활화 및 제거를 위한 추가 공정의 도입 전략	34
7.7. 재밸리데이션	35
7.8. TSE 인자의 감소에 대한 조사	35
8. 바이러스 전염 위험성 평가	36
8.1. 서론	36
8.2. 위험성평가의 일반원칙	36
9. 의약품 제조 및 제형화에 사용되는 혈장분획제제	41
9.1. 수집 후 정보와의 관계	41
9.2. 품질 및 기준	41
9.3. 유효일자의 동시화(Synchronisation)	42
9.4. 알부민	42
10. 참고문헌	43

혈장분획제제 품질평가 가이드라인

1. 서론

사람의 혈장은 수많은 단백질을 함유하고 있어 혈장의 추출물과 그 정제산물인 혈장분획제제는 의학적으로 매우 유용하게 사용된다. 하지만 혈장분획제제의 제조에 사용되는 분획용 혈장의 양은 공혈자(헌혈자)의 수에 의해 제한된다. 따라서 혈장분획제제 제조업자 간에 중간산물을 교환하거나 다양한 제조공정을 이용함으로써 공여혈액 및 혈장을 잘 활용할 수 있다.

20세기 초에 수혈을 치료 목적으로 사용하기 시작했고, 1940년대 이후 혈장분획 기술이 Cohn 등에 의해 고안되어 사람혈장 유래 의약품을 널리 이용하게 되었다.

단백질 정제 및 분자 분리 기술의 개선은 다양한 제제를 이용 가능하게 했다. 하지만 많은 사람의 공혈/혈장이 합쳐서 혈장분획제제를 제조하기 때문에, 오염된 공혈/혈장이 포함된 혈장분획제제 한 배치만으로도 이를 투여 받은 다수의 환자들에게 바이러스성 질환을 전염시킬 수 있다는 사실도 알려지게 되었다.

1980년대 중반 혈장분획제제 중 특히 혈액응고인자 제제를 통해 사람 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)와 C형 간염이 전염된다는 사실이 알려졌고, 이로 인해 혈액매개 바이러스의 제거 또는 불활화를 위한 특정 공정이 도입되는 등 제조공정에 커다란 변화를 가져왔다. 1990년대와 2000년대 초에는 특정 혈장분획제제에서 감염성 비-외피 바이러스(non-enveloped virus)가 검출되어, 최근에는 A형 간염바이러스(Hepatitis A Virus, HAV)와 파보바이러스

B19(parvovirus B19)와 같은 비-외피 바이러스를 더 감소시키기 위한 공정을 개발하는데 주력하게 되었다

혈장분획제제를 통한 바이러스 감염을 막기 위해 취해야 할 조치로는 공혈자의 선별, 개별혈장 및 수집혈장에서 알려진 바이러스 지표에 대한 스크리닝 검사, 바이러스 제거/불활화 공정의 검증(밸리데이션)이 있다. 혈청학적 시험키트의 개선 및 바이러스 DNA, RNA의 검사를 위한 핵산증폭기술(NAT) 도입으로 개별혈장(출발물질)의 오염을 최소화시키고, 혈액매개 바이러스의 미검출기(window period)를 감소시킬 수 있었다.

영국에서의 수혈에 의한 변종 크로이츠펔트야콥병(vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob disease)의 감염사례는 vCJD가 수혈을 통해 감염된다는 강력한 증거이다.

이 가이드라인에서 다루는 것은 다음과 같다.

- 주성분으로 혈장유래 단백질을 포함하는 의약품(임상시험용 의약품 포함)
- 의약품(임상시험용 의약품 포함)에서 첨가제로 사용되는 혈장유래 단백질

2. 적용범위

이 가이드라인의 적용범위는 혈장분획제제로 한다. 혈장분획제제는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 '[별표5] 원료혈장 관리기준'의 정의에 따라 '혈장을 원료로 일련의 제조과정을 거쳐 얻어진 의약품'을 말한다. 「혈액관리법」 제2조제 8호에 따른 혈액제제(혈액을 원료로 하여 제조한 「약사법」 제2조에 따른 의약품)는 본 가이드라인의 적용대상이 아니다.

3. 출발물질(Starting Materials)

출발물질의 수집 및 검사는 생물학적제제의 제조에 대한 품질보증에서 중요한 요소이다. 혈장분획제제에 의한 혈액 매개 감염증의 전염 위험성을 감소시키기 위해 출발물질에 대한 철저한 관리가 필요하다.

분획용 출발물질인 혈장은 전혈로부터 얻을 수도 있고, 성분채혈을 통해서 얻을 수도 있다. 혈장분획제제 제조를 위한 출발물질의 품질 및 안전성에 관한 기준은 「혈액관리법」 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표5] 원료혈장 관리기준에 따른다.

출발물질에 대한 모든 정보는 「분획용 혈장 마스터 파일 가이드라인」에 따라 정기적으로 취합·제출하여야 한다.

3.1. 위해 인자(Risk Factors)

수혈의학에서 많은 요소들이 혈액의 안전성에 영향을 미칠 수 있지만 이런 모든 요소들이 산업용 규모로 제조되는 혈장분획제제와 관련이 있는 것은 아니다. 영향을 미치는 요소들에는 혈액 매개 감염이 있고 혈장 내에서 발견되는 B형 간염바이러스(HBV, Hepatitis B Virus), C형 간염바이러스(HCV, Hepatitis C Virus), 사람 면역결핍 바이러스(HIV, Human Immunodeficiency Virus) 1/2형, A형 간염바이러스(HAV, Hepatitis A Virus)와 파보바이러스 B19(B19V) 또는 최근에 대두되는 다른 감염성 바이러스나 변종 크로이츠펔트-야콥병(vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob disease)와 같은 다른 인자들이 포함된다. 많은 경우 이러한 바이러스는 지속적 또는 잠복성 감염을 유발할 수 있다.

혈액매개 바이러스 오염 예방을 위해 출발물질을 철저히 관리했음에도 불구하고, 혈장분획제제가 수혈자에게 바이러스를 감염시키는 사례가 드물게 발생한다. 이것은 출발물질의 특성 때문에 발생하는 문제로, 세포은행처럼 철저하게 특성 분석이 이루어진 다른 생물학적제제와 달리 출발물질이 다양한 공혈자로부터 얻어지기 때문이다.

혈장분획제제의 품질에 중요한 영향을 미치는 다른 요소들 중 예를 들어 혈액 응고인자와 면역글로불린제제의 완전성(integrity) 및 생물학적 활성과 같은 요소들은 출발물질의 수집 후 제조공정에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서 혈장분획제제 제조 시 혈전형성 및 면역원성의 위험성을 고려하여야 한다.

3.2. 공혈자 선별 및 출발물질의 검사

공혈자 선별과 공여혈액/혈장 및 수집혈장(plasma pool)의 검사는 혈장분획제제의 안전성에 매우 중요한 요소이다.

3.2.1. 선별 및 제외 기준

혈액/혈장 공혈자 선별을 위한 기준은 「혈액관리법 시행규칙」을 따른다.

3.2.2. 검사

개별 공여혈액/혈장은 「혈액관리법 시행규칙」 [별표1]에 따라 감도와 특이성이 검증된 시험법을 이용하여 HBV, HCV, HIV 등에 대한 검사를 하여야 한다.

수집혈장도 이와 동일하다.

분획용 혈장 마스터 파일(PMF)에는 시험관련 자료(제품명, 제조자, 시험차수 및 허가국) 및 수집혈장의 허용/폐기 기준(재시험 방침 포함)을 포함하여야 한다. 수집한 혈장의 스크리닝 시험법 밸리데이션에 관한 자료 요약서도 필요하다.

B19V는 혈액응고인자, 피브린 실런트와 같은 혈장분획제제에 의해 전염될 수 있다. 특이한 기저 질환이 없는 환자에 감염된 경우 보통 증상이 없거나 경미하지만, 적혈구 조혈성 장애를 가진 환자에게서는 일시적 골수 무형성발증(transient aplastic crisis)이 관찰될 수 있고 면역저하 환자에게서는 장기간 빈혈이 발생할 수도 있다. 태아에 감염된 경우, 심각한 빈혈과 비면역성 태아수종(non-immune hydrops fetalis)이 발생할 수 있다. 개별 공여혈액/혈장에 대한 핵산증폭검사(Nucleic Acid Amplification Technology, NAT)는 수집혈장의 오염을 상당히 감소시킬 수 있으며, 이를 통해 전염과 잠재적 합병 유발 위험이 감소될 수 있다. 수집혈장의 B19V 오염 기준은 각 제제별 제조공정의 B19V 감소 능력에 따라 달라진다. 어떤 제품이 B19V 감염과 관련하여 안전한 것으로 간주될 수 있다는 주장을 입증하기 위하여 본 가이드라인 8장에 따른 위험성 평가가 실시된다.

3.3. 추적성

각 공여혈액/혈장이 공혈자로부터 혈액원을 통해 최종 제품에 이르기까지 그리고 역으로 추적할 수 있는 시스템을 갖추어야 한다. 또한, 환자와 제제 배치 간의 추적성을 유지 관리하기 위해 제제를 환자에게 투여할 때마다 제품의 이름과 배치 번호를 기록할 것을 권장한다.

각 혈액원은 「혈액관리법」 및 「혈액관리법 시행규칙」에 따라 혈액관리업무에 관한 기록을 헌혈 시점 이후 10년 간 보관하여야 한다. 원료/출발물질과 비교하여 완제의약품의 추적 기간이 짧지 않다는 것을 보장하기 위해, 혈장분획제제의 제조자(제조원)는 공여혈액/공혈자로부터 최종 제품까지의 관계 자료를 헌혈 이후 최소 10년 간 보관하여야 한다. 이는 예외적인 상황에서 수집 후 정보로 인하여 제제에 관한 조치를 한 경우, 이 제제의 (제조)판매 허가자, 혈장분획제제를 제조에 이용하는 제조자(제조원) 또는 관계기관에 해당 정보가 전달될 수 있도록 보장하기 위한 것이다.

3.4. 룩백(look back) 절차를 포함한 수집 후 정보체계

수집 후 정보체계(post collection information system)는 중대한 약물이상반응(ADR)과 이상사례(AE)에 대한 보고 방법을 포함하여 갖추어야 한다. 공여혈액에 의한 중대한 이상반응 등 혈액의 품질과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 수집 후 정보의 관리에 관해서는 「약사법」, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 및 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」을 준수하여야 한다.

혈액원, 혈장분획제제 제조시설 간의 수집 후 정보 관리에 대해서는 표준운영절차서(SOP)를 확립하여, 다음과 같은 상황이 헌혈 이후 확인되는 경우 지체 없이 상호 고지하여야 한다.

- 1) 공혈자가 혈장의 안전성 또는 품질과 관련된 공혈자 건강 기준에 충족하지 못한 것으로 밝혀진 경우
- 2) 이전 바이러스 표지자(viral marker) 검사에서 음성을 나타냈던 공혈자가 추후 공혈에서 양성반응을 나타낸 경우
- 3) 바이러스 표지자 검사가 정해진 절차에 따라 실시되지 않았음이 발견된 경우
- 4) 공혈자가 혈장분획제제에 의해 전염될 가능성이 있는 인자(HBV, HCV, 기타

간염 바이러스, HIV 및 기타 현재의 지식수준에서 알려진 인자)에 의한 감염성 질환을 보인 경우

- 5) 공혈자가 크로이츠펔트-야콥병(CJD, Creutzfeldt-Jakob disease) 또는 변종 크로이츠펔트-야콥병(vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob disease)에 걸린 경우
- 6) 혈액 또는 혈액성분을 수혈 받은 자가 공혈자와 관련되었거나 공혈자에게로 역추적되는 수혈 후 감염인 경우

룩백(look-back) 절차는 마지막 음성 공여혈액/혈장 이전의 최소 6개월간의 보관된 검체를 역추적하여 추가 검사할 수 있는 체계를 말한다. 최소 6개월의 룩백기간을 벗어나는 경우에는 모두 분명히 명시하여 타당한 근거를 적절히 제시하여야 한다. 그러나 그 기간은 최소한 마지막 음성 시험결과가 나온 이전 공여혈액의 최대 바이러스 미검출기간(maximum test specific window period)과 동등하여야 하며, 다음 사항들이 고려되어야 한다.

- 혈장분획제제의 제조에 이용하지 않은 공여혈액/혈장을 확인하여 추가 조사가 있을 때까지 공정에서 제외하여야 한다. 이런 점에서 적절한 격리보관 운영 시스템(예:60일)이 유용할 수 있다.
- 공여혈액이 제조공정에 이용된 경우, 새로운 정보가 제품의 배치(batch)의 안전성을 위협하는지, 회수가 필요한지에 대한 즉각적인 평가가 이루어져야 한다. 이 평가에서는 질병, 혈청전환 유형, 공여혈액/혈장의 추가시험 결과(NAT법 포함 가능), 각 시험의 민감도(개별 공여혈액/혈장, 소량수집혈장(mini-pools), 대량수집혈장(plasma fractionation pools)), 수집혈장의 규모, 특정 배치의 누적된 룩백 정보, 제품의 특성, 제조 방법 및 제조공정의 바이러스 불활화/제거능력과 같은 기준을 고려하여야 한다.
- 모든 수집혈장에 대하여 영향을 받은 제조단위(unit)를 모을 수 있는 시스템을 구비하고, 중간산물이나 최종 제품의 출하 책임자가 이 정보를 즉시 이용할 수 있도록 영향을 받은 최종 제품의 배치기록과 각각의 분획에 사용된 수집혈장 기록을 함께 보관하여야 한다.

수집혈장과 관련된 공여혈액/혈장이 HIV, B형, C형 또는 기타 간염, CJD 또는 vCJD에 감염된 증상이 있는 경우, 해당 수집혈장에 대한 조치 및 제제의 회수 및 폐기 필요성에 대해서는 「바이러스 오염우려 혈장 및 혈장분획제제 위험인자별 처리지침」에 따르며, 필요시 관계기관과 논의하여야 한다.

혈액원 및 혈장분획제제 제조시설 간의 상호 정보공유체계에 반드시 포함하여야 할 사항으로 모든 공혈자의 CJD 또는 vCJD 발병 정보가 있다.

4. 제조

혈장분획제제의 제조는 계획에 의해 규정되고 타당한 근거가 제시되어야 하며 절차, 공정 중 관리(in-process controls) 및 최종 관리와 관련된 모든 세부사항을 기술하여야 한다.

생물의약품의 주성분 제조 시 잠재적인 병원성 외래 인자의 존재가 불가피한 경우, 해당 물질은 추가공정으로 제거/불활화되는 것이 보장될 경우에만 사용하고 이에 대해서는 검증(밸리데이션)하여야 한다.

4.1. 공정 중의 위해 요인

사람의 혈장에서 유래한 의약품의 제조 시, 다음과 같은 요인들을 고려하여야 한다.

- 미생물이 오염되어 발열성 물질을 축적할 수 있다.
- 제조공정 중 사용되는 시약(예: 조직추출물 유래 효소 또는 친화크로마토그래피용 단클론항체)에서 바이러스 및 기타 외래성 인자들이 혼입될 수 있다.
- 제조방법을 통하여 단백질, 용매, 계면활성제 및 기타 크로마토그래피 유래 항체 혹은 리간드와 같은 공정 관련 불순물이 유입될 수 있다.
- 제조방법은 제제를 변형시켜 새로운 항원(neo-antigens)과 같은 불순물을 형성하거나 주성분의 생물학적 활성을 변화시켜 환자에게 부작용을 유발할 수 있다(예 : 혈액응고인자의 활성화에 의한 혈전형성 증가). 이것은 제품의 품질이나 생산량에 영향을 미칠 수 있는 바이러스 오염 제거/불활화 단계의 공정에서 특히 중요하다. 제제의 기능적 특성이 유지되고 응집되거나 분해 혹은 변형된 형태가 적절히 관리됨을 보장하기 위하여, 최신 방법을 이용한 특성 분석을 철저히 수행하여야 한다.

4.2. 수집혈장

혈장분획제제의 제조는 특성을 규명한 수집혈장에서부터 시작된다. 각 수집혈장의 보관 검체와 관련 기록은 유효기간이 가장 긴 최종 제품의 유효기한이 만료된 이후 적어도 1년 동안 보관되어야 한다. 수집혈장의 제조 및 검체의 채취와 관련된 모든 절차에 관한 설명은 의약품 품목허가 신청 시 CTD 3.2.S에 제시하여야 하며, 「분획용 혈장 마스터 파일 가이드라인」을 참고할 수 있다.

4.3. 중간 산물

중간 혈장분획물이란 최종원액이나 최종제품이 되기 전에 반드시 추가 제조공정을 거쳐야 하는 부분적으로 분획한 물질을 말한다. 중간산물(intermediate, 추가 공정을 거쳐야 최종제품이 되는 경우)은 혈액응고인자 생산 공정과 면역글로불린 혹은 알부민(분획 II, III, IV, V) 생산과정에서 회수한 분획물로서 관련제제 제조업자가 직접 준비하여 보관하거나, 또 다른 공급자에게서 얻을 수 있다.

중간 혈장분획물의 생산에 필요한 원료물질의 수집 및 관리는 품질보증에 중요한 요소이다. 수집혈장의 생산을 포함한 최신정보는 「분획용 혈장 마스터 파일 가이드라인」에 따라 원료혈장 마스터파일(Plasma Master File, PMF) 또는 허가사항(CTD 3.2.S)에 제시하여야 한다. 이 정보와 수집혈장의 중간산물의 제조정보는 최종 제품의 제조자(제조원)에게 제공되어야 한다. 중간산물의 공급자와 최종 제품의 제조자(제조원) 간에 계약이 이루어져야 하고, 이런 계약서에는 제조공정, 혈장 및 중간산물의 추적 가능성 및 규격 그리고 중간산물의 저장 및 운반 관련 자료를 포함하여야 한다. 의약품의 품질과 안전성에 대한 최종 책임은 (제조)판매 허가자에게 있으므로 (제조)판매 허가자는 이 섹션에 기술된 모든 관련 정보를 보유하여야 한다.

중간산물의 제조공정이 변경되는 경우, 최종 제품의 제조자(제조원)는 변경된 공정에 의해 제조되는 중간산물의 사용 적합성을 확인하여야 한다. 품질에 대한 영향을 평가하기 위해 변경된 제조공정에 대하여 검증(밸리데이션)하여야 한다. 제조공정의 변경사항(예. 추가 정제/추출 단계, 공정조건, 중간산물, 자재 및 장비)은 모두 기록하여 각 제조소 별로 타당한 근거를 제시하여야 한다.

각 공정의 조합은 확인 및 검증되어야 한다. 제조공정의 변경이 최종 제품의 바이러스 안전성을 포함하여 품질 및 안전성에 영향을 미치지 않는다는 점이 입증되어야 하며, 「생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인」에 따라 비교동등성(Comparability)도 입증되어야 한다.

안정성 시험자료를 통하여 중간산물의 저장기간을 설정하고 근거를 제시하여야 한다. 저장한 중간산물을 이용하여 생산한 최종 제품의 출하 시, 제조자(제조원)는 최종 제품이 감염인자의 전염 위험성에 관련한 현재의 요구사항을 충족하고 있음을 보장하여야 한다.

4.4. 제조공정

혈장분획제제의 제조 방법은 제제의 품질, 안전성 및 유효성을 위해 매우 중요하다. 이것은 제제 및 제조자(제조원)에 따라 다양하지만, 보통 몇 단계의 분획/정제 절차를 포함하고 그 중 일부는 잠재적인 외래성인자의 불활화/제거에도 기여하게 된다. 또한 모든 혈장분획제제 제조공정에는 바이러스 오염물질을 불활화/제거하기 위한 특별 공정이 필수적이다.

공혈자 선별과 공여혈액/혈장에 대한 검사는 안전성을 확보하기 위한 필수적인 조치이지만, 바이러스 전염 사고는 이런 조치만으로는 제제의 안전성을 보장하기에는 충분하지 못함을 보여주고 있다. 혈장분획제제에서 제조 공정은 그 자체

가 중추적인 역할을 하는 중요한 부분이다. 제제가 혈액이나 혈장에서 유래한 것으로 간주되는 경우, 바이러스를 불활화하거나 제거하는 공정에 대한 연구는 특히 철저한 검증이 필요하다. 여기에는 바이러스 역가의 감소치, 불활화 정도 및 불활화 곡선의 형태, 해당 공정의 공정변수들에 대한 완전성(robustness), 그리고 바이러스 불활화/제거 공정이 특정 바이러스에만 선택적인지에 대한 사항도 포함되어야 한다.

그 외에 제조에 사용한 다양한 물질과 절차 뿐 아니라 선택된 운용조건, 매개 변수 및 허용오차 등의 적합성이 정확하게 설계 및 해석되는 연구에 의해 검증되어야 한다.

4.4.1. 분획/정제 절차

4.4.1.1. 침전법

물리적 방법

한랭침전법(cryoprecipitation)은 혈액응고 제Ⅷ인자의 생산을 위해 초기단계로 가장 흔히 사용되는 방법이다. 혈액응고 제Ⅷ인자에 대한 후속 정제기법에는 침전, 다른 응고인자의 흡착, 크로마토그래피 분리 및 최종 제품을 얻기 위한 바이러스 불활화 공정이 포함된다. 한랭침전 후 상층 혈장(cryoprecipitate-depleted plasma)은 흡착/용출 또는 크로마토그래피 절차에 의한 기타 응고인자의 제조에 사용되며, 잔여 혈장은 면역글로불린이나 알부민 생산에 사용된다.

물리/화학적 방법

알부민과 면역글로불린 제조에 있어서 Cohn의 에탄올 분획법이 가장 널리 사용되고 있다. 에탄올 분획법은 요구조건에 맞는 몇 개의 개별 단계를 통합한 것

으로, 개별 단계는 제제의 품질에 매우 중요하고, 그 중 일부는 잠재적인 바이러스 오염을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 따라서 에탄올과 단백질 농도, 온도, pH, 이온 강도 및 처리 시간 등에 대한 명확한 기준과 허용 오차범위 및 관리 방법을 갖추고 있어야 한다.

다른 정제과정과 함께 특정 혈장분획제제의 제조에 종종 사용하는 ethylacridin-lactate, caprylic(octanoic) acid, methanol, ammonium sulphate, polyethylene glycol(PEG) 및 양이온 계면활성제와 같은 다른 화학물질에 영향을 받는 방법의 경우에는 적절한 관련 데이터를 제시하여야 한다. 이 중 caprylic(octanoic) acid와 같은 일부 물질은 바이러스 안전성에 영향을 미칠 가능성이 있으며, 관련 정보는 아직 부족한 실정이다.

4.4.1.2. 크로마토그래피를 이용한 방법

혈장분획제제의 정제 및 제조에 다양한 크로마토그래피 방법이 사용될 수 있다. 각 방법의 분리 감도 및 수율은 칼럼의 능력, 제제 단백질의 특성 및 농도, 완충액의 이온 강도 및 pH, 유속, 접촉시간 및 온도와 같은 인자 뿐 아니라 크로마토그래피 수지(Chromatographic resins)의 품질에 따라 크게 좌우된다. 선택한 방법은 공정 개발 연구 데이터를 근거로 하여, 적절한 규격과 기준을 명시하고 기록, 관리하여야 한다.

칼럼의 보관조건, 보존제의 보존 및 용출, 세척 및 재생방법 등을 반드시 기술하여야 하고, 무균여과, 투석여과 또는 한외여과 방법에 대한 상세한 설명도 필요하다.

4.4.1.3. 추가 고려사항

항트롬빈과 헤파린 같은 항응고제는 응고제의 생산 시 활성을 최소화하기 위해 여러 단계에서 원료/시약으로 추가될 수 있다. 이때 물질명과 그 용도, 최종 제품에서의 잔류 농도를 문서화하여야 한다.

달리 허용되거나 일관된 결과가 입증되지 않는 한, 잔류 농도는 최종 제품에서 측정하여야 한다. 때때로 charcoal, bentonite, colloidal silica 같은 흡착제를 색소와 지질단백질 등의 불순물을 제거하기 위하여 사용한다. 이런 물질의 특성, 그들의 제거 방법 및 작업조건에 대한 상세한 설명을 제시하여야 한다.

4.4.2. 바이러스 불활화/제거 공정

대부분 혈장분획제제의 제조 방법에는 감염성 바이러스 불활화/제거 공정이 있다. 바이러스 불활화/제거 단계의 제조 공정 조건 및 공정 중 모니터링은 명확하게 규정하고 타당한 근거를 제시하여야 한다. 각 바이러스 불활화/제거 단계는 최악의 조건이 포함되어 있음을 보장할 수 있도록 주의 깊게 밸리데이션 하여야 한다. 추가 정보는 7. 외래성 인자를 참조한다.

바이러스 불활화/제거 단계 전 공정물질과 바이러스 불활화/제거 단계 후 공정물질의 교차오염을 방지하기 위하여, 공정을 구분하는 것이 중요하다.

4.4.3. 공정 밸리데이션

밸리데이션 연구(Validation study)는 각 제조자(제조원)가 사용되는 특정 공정에 대해 수행하여야 하고, 달리 타당한 근거가 없으면 각 제조소(production

site) 별로 실시하여야 한다. 또한 축소된 규모(reduced scale)로 공정을 모델링한 경우, 해당 모델링이 실생산 규모(full scale)의 조건을 충분히 반영할 수 있어야 하고, 모델링의 적합성이 입증되어야 한다.

제조공정의 개발 시, 주요 매개변수들과 중점관리사항을 확인하고 관리하여야 한다. 이것은 전통적으로 에탄올 분획법을 사용하여 제조되던 제품에 대한 새로운 설계를 포함하여, 특히 새로운 공정의 설계에 중요하다. 이때 「바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인」을 참고한다. 기대하는 품질과 생물학적 활성을 지닌 제제를 일관되게 생산할 수 있는 제조공정의 효과에 대하여 광범위한 분석법을 토대로 한 데이터와 함께 문서화하여야 한다. 분획/정제공정에서 사용되거나 이로부터 유래한 화학물질, 혈액형 관련 물질이나 활성화된 혈액응고인자 등 자연적으로 발생한 위해 우려 물질과 같은 불순물의 제거에 대한 증명은 특히 주의하여야 한다. 어떠한 잠재적 오염원에 대하여는 공정의 제거효율을 입증하기 위해 첨가 시험(Spiking experiments)이 필요할 수 있다.

밸리데이션은 선택한 운용조건 및 가혹조건을 포함하여 허용 오차를 설정한 근거를 제시하고 기대한 공정 성능 달성을 위해 그 적절성을 문서화하도록 설계되어야 한다.

크로마토그래피 칼럼을 사용할 때 특히 잠재적으로 유해한 리간드를 사용하는 친화 크로마토그래피의 경우 겔로부터의 용출이나 과부하 유발 조건에 대하여 충분히 조사하여야 한다. 칼럼의 세척 및 재생에도 주의를 기울여야 하고, 발열성물질 제거와 바이러스에 특히 주의하여야 한다. 크로마토그래피 수지의 사용 및 재사용 기준과 그 수명을 제시하여야 하며, 이것은 재사용 필터에도 적용된다.

제조사(제조원)는 실생산 규모에서의 일관성을 입증하고, 제제의 확립된 규격에 적합함을 보여주어야 한다. 공정 밸리데이션 배치(batch)들은 다른 원액(bulk)으로부터 유래하여야 한다. 제조공정이 다른 규모의 혈장으로 시작되는 경우, 공정이

적용된 조건의 범위 내에서 비교하여 동등한 제제를 생산함을 입증하여야 한다. 제조자(제조원)가 여러 제조소의 중간산물을 사용할 경우에는 비교하여 동등한 제제를 일관되게 얻을 수 있음을 증명하여야 한다. 여러 제조소가 이용될 때는 일관성을 입증하는 구체적인 밸리데이션 프로그램을 동시에 제시하여야 한다.

5. 품질관리

5.1. 공정 중 관리(In-process controls)

생산 및 시설 모니터링 절차, 공정 시험을 수행하는 생산 단계, 검체 채취 및 보관 방법, 시험 절차 등이 기술되어야 한다.

출발물질을 혼합(pooling)할 때에는 외래물질의 오염 및 혼입을 방지하기 위하여 세심한 주의가 필요하다.

세균수와 엔도톡신(endotoxin) 결과 뿐 아니라 가능한 pH, 온도 및 에탄올 농도, 단백질 함량, 역가 등과 같이 제조과정에 관련된 공정 변수에 대한 모니터링 결과도 문서화하여야 한다.

중요한 공정 중 관리사항의 확인 및 이러한 변수들에 대한 기준은 ICH 가이드라인 Q6B에 따라 타당한 근거가 제시되어야 한다.

5.2. 제품의 품질관리

최종제품 제조단위마다 모든 관련 변수를 측정하여야 한다. 이외에도 제형화 과정 또는 생산 중 사용한 물질(예: 용매/계면활성제(solvent/detergent))의 잔류 농도 등을 측정하여야 한다. 이러한 모든 매개변수들에 대한 적절한 기준은 생산 공정 능력을 반영하여 설정하여야 한다. 특정 매개변수의 경우, 원료의약품 또는 완제의약품에서의 시험을 반드시 정기적으로 실시하지 않을 수 있으며, 효과적인 관리 또는 허용할 만한 일관적인 결과가 충분히 입증된다면 규격에 포함시키지 않을 수 있다.

자사 표준물질(in house reference materials)로 사용되는 배치(batch)는 특성 분석이 충분히 이루어져야 하고, 그 용도를 명시하여야 한다. 상업생산 공정과 비교하여 제조 공정에 차이가 있는 경우에는 명확히 밝혀야 하며 표준물질의 대체 절차를 확립하여야 한다.

출발물질, 공정 중 관리, 주성분 및 의약품에 대한 시험방법 밸리데이션에서는 출발물질의 변동성(variability)과 혈장분획제제의 불균일성(heterogeneity)이 중요한 고려사항이다. 밸리데이션은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 및 「의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인」에 따라 수행되어야 한다. 자세한 사항은 「의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서」를 참고할 수 있다. 해당 시험방법의 적합성도 매트릭스 간섭(matrix interference)과 같은 제제의 특이적 측면을 감안하여 입증하여야 한다.

또한 품질관리 시험에서 동물의 윤리적 사용을 고려하여 “대체(Replacement), 감소(Reduction), 개선(Refinement)”의 3R 원칙 적용은 필수적인 과제로 인식되고 있다. 동물시험은 가능한 한 대체하거나 폐지하는 것을 목표로 하되, 불가피하게 동물시험이 필요한 경우에는 과학적으로 허용되는 범위 내에서 시험규모를 줄이고, 시험방법을 개선하려는 노력이 필요하다.

6. 안정성 시험

안정성 시험은 「의약품 등의 안정성 시험 기준」을 따르며, 「생물의약품 안정성시험 가이드라인」을 참고하여 수행하여야 한다. 다른 제조소로부터 중간산물(intermediate)이 도입되더라도 중간산물과 완제의약품에 대한 안정성 시험이 수행되도록 하여야 한다.

7. 외래성 인자

7.1. 제조공정 설계(Manufacturing Process Design)

생물학적제제의 제조 공정에 바이러스 불활화/제거 단계를 도입할 때의 일반적인 원칙은 「혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가 가이드」를 참고할 수 있다. 추가적인 바이러스 안전성을 보장하기 위해 제조 공정을 설계하거나 변경할 때에는 상기 가이드라인 및 본 가이드라인에서 제시하는 원칙을 고려하여야 한다. 또한 의도적으로 제조 공정에 포함시킨 특정 바이러스 불활화/제거 단계와 관련하여 해당 방법을 선택한 근거를 제시하여야 한다.

7.1.1. 제조공정에서 효과적인 바이러스 불활화/제거 단계 도입

모든 혈장분획제제의 제조공정에는 다양한 물리화학적 특성을 갖는 광범위한 바이러스에 대하여 효과적인 불활화/제거 공정을 포함하여야 한다. 따라서 최초의 바이러스 불활화/제거 과정에서 남아있는 바이러스를 두 번째 공정 단계에서 효과적으로 불활화/제거할 수 있도록, 상호보완적인 작용기전을 가진 두 단계의 공정을 포함하는 것이 바람직하다. 이 단계 중 최소 한 단계는 비-외피 바이러스(non-enveloped viruses)에 대하여 효과적이어야 한다.

단일 공정 단계를 사용해서 모든 알려진 비-외피 바이러스를 효과적으로 불활화 또는 제거하는 것은 어렵다고 알려져 있다. 일부 비-외피 바이러스(예: 동물 파보바이러스(parvovirus))는 여러 번의 열처리에도 안정적이고, 극히 작은 크기의 바이러스(예: 썬코바이러스(circovirus))는 파보바이러스를 제거하기 위한 작은 기공크기를 가진 필터조차도 통과할 수 있다. 제조자(제조원)에게는 광범위한 바이러스를 제거 또는 불활화 하도록 설계된 상호보완적인 공정단계를 개발/이행

하도록 권장한다. 이렇게 하면 잠재적인 신생 바이러스를 포함한 바이러스 안전성에 대한 신뢰를 강화하게 될 것이다. 다양한 물리 화학적 특성을 지닌 외피 및 비-외피 바이러스를 포함한 광범위한 바이러스에 대해 상호보완적이고 효과적인 공정을 설계하는 것은 쉽지 않다. 제조공정 단계에서 다양한 물리화학적 특성을 갖는 외피 및 비-외피 바이러스를 포함한 광범위한 영역의 바이러스에 대하여 불활화/제거 과정이 효과적이라 판단되고, 해당 공정이 바이러스의 불활화/제거에 기여할 수 있는 추가적인 단계를 포함할 경우 두 번째의 효과적인 단계는 필요하지 않을 수 있다.

이런 점에서 바이러스는 두 그룹, 즉 다양한 불활화/제거 공정에 민감한 그룹과 저항성을 갖는 그룹으로 분류할 수 있다. 또한 현재 특정 제제에 적용할 수 있는 불활화/제거방법에 저항성을 갖는 바이러스들이 혈장에 존재할 수 있다.

제조사(제조원)는 바이러스 불활화/제거를 위한 방법 개발에 최선의 노력을 기울여야 하고 이러한 노력을 지속적으로 유지하여야 한다. 이전의 경험에 비추볼 때, 출발물질이 미지의 바이러스를 포함할 수 있고, 신종 바이러스가 출현할 수 있다는 점은 분명하다. 따라서 가능한 다양한 바이러스를 불활화/제거하는 공정을 설계하여야 한다. 그러나 이런 방법들마저도 신종 또는 미지의 감염성 인자들이 바이러스 불활화/제거 공정에 저항성을 가지고 제품을 통해 전파될 가능성을 배제할 수는 없을 것이다.

7.1.2. 바이러스 제거에 대한 분배(Partition) 공정의 기여도

분획 또는 정제 공정(예: 크로마토그래피)과 같은 분배 공정(partition processes)은 바이러스 제거에 기여할 수 있다. 그러나 임상적으로 분배 공정에만 순수하게 의존했던 응고인자들과 정맥주사용 면역글로불린에서 바이러스가 전염되는 사건이 발생해 왔다. 더욱이 분배 공정의 변수들은 상당수가 관리가

어렵거나 밸리데이션 목적으로 규모를 축소(scale down)하기 어렵다. 바이러스의 미세한 물리화학적 특성의 차이는 분배 공정에 상당한 영향을 미칠 수 있고, 이로 인해 밸리데이션 시험으로부터 추정하기가 어려울 수 있다. 분배는 항체의 유·무에 의해서도 영향을 받을 수 있다. 결과적으로 분배 공정이 신뢰성 있는 효과를 갖는 지를 입증하기는 어려운 일일 것이다.

분배 공정을 통하여 바이러스 양(load)의 감소가 재현성을 보이고, 분배에 영향을 주는 제조 공정 변수들을 적절히 규정하고 관리할 수 있으며, 바이러스 오염이 예상되는 분획물에서 원하는 분획물을 확실히 분리할 수 있다면, 분배 공정은 효과적인 바이러스 제거 공정에 대한 기준에 부합할 수 있다. 분획에 의한 바이러스 제거 공정의 밸리데이션을 위한 시험을 설계하는 데는 이전의 경험이 참작될 수 있다.

분획은 바이러스 제거에 기여할 가능성이 있기 때문에, 만일 새로운 제조 공정이 표준 분획 기술과 다르다면 밸리데이션 및 임상적 안전성에 특별한 주의가 요구 된다.

7.1.3. 제제에 대한 바이러스 불활화/제거 단계의 효과

선택된 바이러스 불활화/제거 단계가 제품의 전반적인 안전성에 기여함이 입증되어야 하며, 제조 공정 단계들 간의 잠재적 상호작용이 고려되도록 하여야 한다.

혈장분획제제 구성 성분의 특성과 임상적 유효성이 유지되도록 하여야 하고 새로운 항원의 생성 가능성, 활성화된 응고인자에 의한 혈전생성 촉진 가능성 및 공정 중에 사용한 화학물질에 의한 독성물질의 잔류 가능성을 바이러스 안전성과 함께 고려하여야 한다.

7.2. 바이러스 불활화/제거 방법

이 장의 내용은 모두 적용 가능한 바이러스 불활화/제거 방법 및 고려사항은 아니지만, 특정 공정에 있어서 고려할 필요가 있는 일부 공통 기준을 나타낸 것이다.

7.2.1. 에탄올 침전법

에탄올 분획 공정은 외래성 바이러스를 불활화하기 보다는 제거함으로써 알부민과 면역글로불린의 바이러스 안전성에 기여할 수 있다. 실제로 에탄올이나 낮은 pH의 살균 효과는 대부분 실온 이상의 온도에서 나타나는 반면에, 혈장 분획 공정은 단백질을 변성을 막기 위해 저온에서 수행한다. 침전 단계 동안에 혈장 구성 성분과 바이러스의 차등분배가 발생할 경우, 이는 분획 폐기물과 함께 바이러스가 제거되는 결과를 가져올 것이다. 또한 침전된 단백질은 원심분리 또는 여과 공정에 의해 분리될 수 있다. 여과 보조제(filter aids)는 필터 막힘을 방지함으로써 바이러스 제거 능력을 향상시킬 수 있다.

7.2.2. 열처리(용액 상태)

최종 용기에서 60℃, 10시간 동안의 열처리는 알부민 제제에 대한 일반적인 바이러스 불활화 방법이다. 이 불활화 방법은 몇몇 다른 혈장분획제제의 원액 제조(bulk preparation)에도 사용되고 있다. 저온살균 공정은 외피 및 일부 비-외피 바이러스 불활화에 효과적이라고 알려져 있다. 이러한 공정의 효과는 약액의 조성, 온도 및 처리시간(incubation time)에 따라 다르다. 안정화 과정(stabilisation)은 단백질을 보호하고 새로운 항원의 형성을 최소화하기 위한 필수과정이지만,

안정화제가 바이러스의 불활화를 방해할 수 있으므로 주의하여 선택하여야 한다.

7.2.3. 열처리(동결건조 제제)

바이러스 불활화의 효과는 동결건조제제의 특성과 열처리 조건에 따라 다를 수 있다. 단백질 완전성 연구(protein integrity study) 및 응집체 형성 연구(aggregate formation study)뿐만 아니라, 바이러스 밸리데이션을 토대로 적절한 함습도(residual moisture)의 상·하한선을 설정하여야 한다. 용기에 충전한 완제품에 대하여 동결건조 공정을 적용할 경우, 제품 용기(vial) 간의 함습도 편차는 설정한 범위 이내이어야 한다. 함습도는 특히 중요한 매개변수이며, 각 용기에 대해 비파괴적 방법(예: 근적외선 분광법)으로 측정하는 것이 좋다. 공정 단계 전반에 걸쳐 열처리 온도 및 시간을 모니터링하여야 한다.

7.2.4. 용매/계면활성제(solvent/detergent) 처리

Triton X-100 또는 Tween 80 같은 비이온성 계면활성제와 병행하여 TNBP (tri-n-butyl-phosphate) 같은 용매를 처리하면 외피 바이러스를 불활화 할 수 있다. 이러한 처리 전 공정의 용액에는 큰 응집체가 없어야 한다. 만일 응집체가 존재하면 응집체가 그 속의 바이러스를 보호하여 용매/계면활성제 처리를 하여도 바이러스를 불활화/제거할 수 없기 때문이다. 응집체는 용매/계면활성제를 투입하기 전에 여과하면 제거할 수 있다. 만일 용매/계면활성제 투입 후에 여과하는 경우, 사용하는 필터가 반응 용액(incubation solution)에서의 용매/계면활성제의 농도에 영향을 주지 않는다는 점을 증명하여야 한다. 물리적 밸리데이션을 통하여 첨가제가 균질하게 섞이며 목표한 공정 온도가 정해진 반응 시간 동안에 공정 용액 전체에서 골고루 조절되고 있다는 것을 증명하여야 한다. 제조 공정 중(in-process)에 정확한 양의 용매/계면활성제를 첨가하였음을 확인하여야

한다. 용매/계면활성제의 잔류 수준은 공정처리에 의해 최소화되어야 하고, 최종제품에서 주의 깊게 모니터링하여야 한다. 비-외피 바이러스의 경우 본 공정에서는 불활화되지 않는다.

용매/계면활성제(S/D) 처리는 바이러스 불활화를 위해 확립된 방법이다. 바이러스 밸리데이션을 설계할 때에는 이전의 경험을 참고할 수 있다. 이것은 최악 조건(예:S/D 시약의 농도와 온도에 대한 제조 하한치)에서의 시간에 따른 바이러스 불활화 정도(virus inactivation kinetics)를 측정하기 위해 실시하는 제품 특이적 밸리데이션의 횟수를 제한하는 데에 도움이 될 수 있다. 지질 함량이 높으면 바이러스 불활화 효능에 영향을 미칠 수 있으므로, 지질 함량이 높은 중간산물에 대한 밸리데이션을 수행할 경우 이를 고려하여야 한다.

7.2.5. 바이러스 제거를 위한 여과 공정

혈액응고 제Ⅷ인자와 같은 고분자량 제제의 경우, 여과 공정을 통해서는 만족스러운 수율을 유지하면서 크기가 작은 바이러스를 제거하기가 어려울 수 있다. 어떤 형태의 필터는 응고인자의 활성화를 야기할 수 있는데, 이런 경우 적절한 필터의 선택으로 응고인자의 활성화를 최소화하여야 하고, 여과 전후의 활성화 정도를 모니터링하여야 한다.

선택한 특정 필터의 작용기전을 반드시 기술하여야 하고, 바이러스 제거에 중요한 매개변수(예: 필터 면적당 여과량, 이온 강도, pH, 유속, 압력 및 단백질 로딩 양)를 확인하여야 한다. 이런 중요 매개변수를 이용하여 적절한 바이러스 밸리데이션의 범위를 규정할 수 있다. 필터의 성능을 확인하기 위한 시험은 공정 관리에서 필수적인 항목이다. 또한, 바이러스 밸리데이션에 사용한 필터의 성능을 일상적인 제조에 사용한 필터와 비교하여야 한다.

바이러스가 응집하면 여과에 의한 바이러스 제거 수준에 영향을 줄 수 있다. 실험실 조건에서 바이러스를 증식하고 농축하여 바이러스 밸리데이션을 실시할 때에는 이 점을 고려하여야 하고, 이러한 바이러스의 응집 상태는 혈장에서의 바이러스 응집 상태와 다를 수 있다. 제조자(제조원)는 필터 재료의 특성 정보를 반드시 제시하여야 한다.

용액 내 단백질함량이나 막 표면에 대한 바이러스의 흡착, 중간산물 조성(예: 완충제 조성)뿐만 아니라 항체와의 복합체 형성은 바이러스 제거에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 따라서 바이러스 밸리데이션 시와 일상적인 제조 공정에서 이 점이 고려되어야 한다.

7.2.6. 낮은 pH

면역글로불린에서 낮은 pH(약 4)는 외피바이러스와 특정한 비-외피 바이러스 불활화(예: HAV 및 동물 파보바이러스는 불활화 되지 않으나, 몇몇 시험에서 B19V는 불활화 되는 것으로 확인)에 효과적일 수 있다. 추가적으로, 알부민 생산 공정에서 에탄올을 함유한 중간산물에서도 낮은 pH에 의해 외피바이러스가 불활화 될 수 있다.

외피 및 비-외피 바이러스 모두, 감소인자(reduction factor)는 정확한 조건(예: pH 값, 처리 시간 및 온도, 용액의 조성 등)과 밸리데이션에 사용된 바이러스 종에 따라 결정된다.

7.3. 특정 혈장분획제제에서 고려할 사항

7.3.1. 혈액응고인자 제제

모든 혈장분획제제에 대해서 외피 바이러스에 대한 효과적인 불활화/제거 공정의 도입은 필수적이다. HAV 및 파보바이러스 B19과 같은 비-외피 바이러스는 혈액응고인자 제제에 의해 전염되었다는 보고가 있다. 혈액응고 제Ⅸ인자 제제의 경우, HAV와 파보바이러스 B19에 효과적인 공정을 포함하여야 한다. 열처리와 같은 불활화 방법은 특정 비-외피 바이러스에 대해 일부 한계가 있을 수 있기 때문에, 제조자(제조원)는 기술적으로 실현 가능할 경우 바이러스 제거 여과(나노여과)와 같은 제거 공정을 통해 크기가 작고 열 저항성이 있는 비-외피 바이러스에 대한 안전성을 높여야 한다.

혈액응고 제Ⅷ인자(혈액응고 제Ⅷ인자/폰빌레브란트인자(von Willebrand Factor) 포함), 폰빌레브란트인자(von Willebrand Factor), 피브리노겐 제제와 같이 분자의 크기가 커서 바이러스 입자로부터 크기별로 분리하는 것이 어려운 경우, 제조공정에서 최소 한 단계는 HAV에 대해 효과적인 불활화 공정이어야 한다. 그러나 예로 동물 파보바이러스와 같은 몇몇 바이러스는 바이러스 불활화에 적용하는 물리·화학적 방법에 높은 저항성을 나타내, 이런 유형의 바이러스에 대한 효과적인 불활화/제거 공정의 개발을 어렵게 하기도 한다. 파보바이러스 B19은 세심하게 설계된 열처리 공정(적절한 매트릭스에서의 저온살균 공정 또는 적절한 함습도에서 건조열처리 공정)에 의해 불활화 될 수 있다. 파보바이러스는 혈액응고인자에 적용할 수 있는 기공크기(pore sizes)에 따라 바이러스 여과공정에 의해 제거될 수 있다.

7.3.2. 면역글로불린 제제

면역글로불린 제제는 제제 내의 항체가 비-외피 바이러스 중화에 기여하므로 알려진 비-외피 바이러스에 대해 우수한 안전성을 보인다는 기록이 있으나, 미지의 신종 비-외피 바이러스에 대한 전염 가능성이나 수집혈장에서의 항체 역가가 질병 예방 수준 이하(non-protective levels)로 감소할 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 비-외피 바이러스에 대한 최소한 한 단계의 효과적인 바이러스 불활화/제거 공정이 필요하다. 에탄올 분획/침전 공정도 적절히 관리되고 밸리데이션 된다면 비-외피 바이러스에 효과적인 것으로 생각된다. 에탄올 분획/침전 공정이 효과가 없는 것으로 확인된 경우, 비-외피 바이러스에 효과적인 다른 공정이 도입되어야 한다. 만약 크로마토그래피 정제 공정만을 토대로 할 경우, 비-외피 바이러스에 효과적인 추가 공정 도입이 필요하다.

면역글로불린 제조 공정에 바이러스 제거 여과 공정(virus reduction filtration, 기공크기 15-20nm)을 도입할 경우, 많은 비-외피 바이러스에 대해 효과적임을 보였다.

7.3.3. 알부민

알부민은 확립된 분획 공정에 따라 제조되고, 제조 후 저온 열처리 공정을 거치므로 대체로 우수한 바이러스 안전성을 나타낸다고 할 수 있다. 그러나 제조 공정 동안에 바이러스 밸리데이션을 통해 추가 정보를 확보하여야 하며, 저온살균 공정의 밸리데이션에서는 최종제품의 설정 농도(nominal concentration)를 고려하여야 한다.

7.4. 밸리데이션 시험에 사용되는 바이러스의 선정

바이러스의 선정에 관하여는 「혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가 가이드」를 참고할 수 있다. 일반적으로 바이러스 선정과 관련하여 불활화/제거 평가와 공정 특성결정 연구를 위한 바이러스는 시험 대상 제제를 오염시킬 수 있는 바이러스와 비슷하여야 하고, 바이러스 불활화/제거 체계의 능력을 검사하기 위해서는 광범위한 물리화학적 특성을 나타내는 바이러스를 선택하여야 한다. 혈장분획제제에 있어 밸리데이션 시험에 사용되는 바이러스에는 적어도 다음과 같은 바이러스를 포함하여야 한다.

7.4.1. 외피 바이러스(enveloped viruses)

HIV-1

HIV-2는 불활화 공정으로부터 HIV-1과 비슷한 영향을 받기 때문에 추가 시험을 반드시 실시할 필요는 없다. HIV-1은 SD 처리, 열처리 및 에탄올 분획 단계와 같이 확립된 바이러스 감소 공정 단계에서는 완전성 시험(robustness study)이 필요하지 않다. 그러나 새로운 바이러스 감소 공정의 경우, 완전성이 다른 외피 모델 바이러스에 의해 검증될 수 있다는 증거가 부족한 경우 HIV-1에 대한 검증을 고려하여야 한다.

C형 간염 바이러스 모델

HCV는 생화학적 특성에 따라 pestiviruses 및 flaviviruses와 관련된 Flaviviridae 속으로 분류된다. 현재는 이 바이러스를 증식시킬 수 있는 일반적인 방법이 없기 때문에 바이러스 불활화 공정을 검증하기 위해 C형간염바이러스와 공통적인 특성을 가지고 있는 pestiviruses(예: bovine viral diarrhea

virus;BVDV), flaviviruses(예: WNV, TBEV 또는 yellow fever virus), togaviruses(예: Sindbis virus)와 같은 다양한 바이러스 모델을 사용하여 왔다. 그러나 바이러스의 물리화학적 특성에서의 미세한 차이가 분배(partition) 방법에 큰 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면 pestiviruses는 Cohn Oncley 분획 공정에서 togaviruses와는 다른 분배 양상을 나타낸다는 증거가 있다. 현재 HCV 밸리데이션 시험에 있어 가장 적절한 모델 바이러스를 선정하기 위한 관련 자료가 충분하지 않기 때문에 모델 바이러스의 선정 및 밸리데이션 자료의 해석에 있어 보다 많은 주의가 요구된다. pestivirus BVDV는 일부 분배 단계에서 감소시키기가 상당히 어려울 수 있으며, 다른 모델 flaviviruses/togaviruses에 비해 낮은 pH에서 더 저항성이 있을 수 있다. 따라서 BVDV는 HCV에 대한 최악 조건의 모델 바이러스(worst case model)로 여겨진다.

외피 DNA 바이러스

현재까지 비 세포성 혈액제제 사용과 관련된 herpesvirus의 전염에 대한 보고는 없었다. 그러나 일부 herpesvirus가 바이러스 혈증을 유발할 수 있기 때문에 적절한 외피 DNA 바이러스(예: pseudorabies와 같은 herpesvirus)로 밸리데이션 시험을 실시하여야 한다.

현재 B형 간염 바이러스 밸리데이션을 위한 실제 응용 가능한 시험체계는 없다. 동물 바이러스 모델인 오리 B형 간염 바이러스(DHBV)가 사람 HBV의 모델 바이러스로 사용될 수 있으나 적정(titration)을 위해서는 자연 상태의 동물 숙주(오리 또는 주로 오리 세포)의 사용이 필요하기 때문에 바이러스 패널(virus panel)에 DHBV를 포함하여야 한다는 일반 기준은 없다. 그러나 새로운 불활화 공정(예: UV 조명)의 유효성이 외피 바이러스 종류에 따라 편차가 크고 불활화/제거 유효성을 제한된 수의 모델 바이러스로부터는 추정할 수 없는 일부 특수 상황에서는 DHBV의 사용이 요구될 수 있다.

7.4.2. 비-외피 바이러스

비-외피 바이러스 검증 연구의 종합 계획 수립 시, 불활화/제거 공정에 감수성이 있는 바이러스 범위를 확립 하고 공정의 기준을 규명하여야 한다. 예를 들어, 혈액응고인자의 제조에 사용되는 열처리 불활화 단계는 A형 간염 바이러스(HAV)에 대해 효과적일 수 있지만 다른 비-외피 바이러스에 대해서는 효과가 없을 수 있다.

A형 간염 전염은 특정 혈액응고인자와 관련이 있다고 알려져 있다. HAV는 다른 picornaviruses들과 현저히 다르기 때문에 혈액응고인자에 대한 밸리데이션 연구에 반드시 사용되어야 하고, 항체에 의한 간접 효과도 반드시 고려하여야 한다.

혈액응고인자에 대한 밸리데이션 시험에는 파보바이러스 B19에 대한 적절한 모델이 포함되어야 한다. 지금까지 개, 돼지, 쥐, 그리고 소 파보바이러스 등을 모델바이러스로 사용하여 왔다.

예방 가능한 수준의 항체가 존재할 것으로 확신되는 면역글로불린 제제의 경우에는 HAV 및 B19V를 이용한 밸리데이션을 반드시 수행할 필요는 없다. 하지만 비 항체 복합 모델 바이러스(non-antibody complexed model viruses)를 통해 확보한 데이터는 결합 항체(binding antibody)가 존재하는 중간산물에서의 HAV 또는 B19V의 감소를 적절히 반영할 수 없으므로 HAV 및/또는 B19V의 감소 능력을 명확히 하기 위해서는 밸리데이션을 수행하는 것이 도움이 될 수 있다. 각각의 상황에서 항체의 존재 여부가 불확실할 경우, 오염 가능한 미지의 비-외피 바이러스들에 대한 불활화/제거공정의 능력을 평가하기 위하여 비-외피 바이러스에 대한 밸리데이션을 수행하여야 한다

7.4.3. 바이러스 제거를 위한 여과공정(나노여과)를 위한 모델 바이러스

나노필터의 바이러스 제거 효능에 대한 지식은 제조공정에 나노여과 공정의 사용이 증가되면서 개선되었다. 어떤 나노필터를 사용하든 간에 다양한 바이러스 크기를 이용하여 각 제품에 대해 제거 효율이 입증되어야 한다. 어떤 상황(예: 면역글로불린; pH; 잔류 용매/계면활성제)에서는 오로지 필터에 의한 바이러스 제거의 정량분석이 나노여과 공정 동안에 발생할 수 있는 바이러스 불활화/중화에 의해 어려워질 수 있다. 완전성 시험(Robustness study)은 특정 필터로 제거하기가 가장 어려운 바이러스에 초점을 맞출 수 있다. HIV 및 BVDV는 여전히 바이러스 패널(virus panel)에 포함되어야 하지만, 크기가 작은 비-외피 바이러스를 위해 설계된 작은 기공크기의 필터의 완전성 시험은 크기가 작은 비-외피 바이러스에 초점을 맞출 수 있다. 예를 들어, 중간 크기 바이러스인 HIV 및 BVDV와 같은 외피 바이러스의 제거를 위해 설계된 중간 기공 크기의 필터가 밸리데이션 시험에 포함되는 경우에 완전성 시험은 BVDV에 초점을 맞출 수 있다.

7.5. 바이러스 밸리데이션 시험의 설계 및 수행에서 해결하여야 할 사항

신뢰할 수 있는 실험적 방법으로 혈장 처리 공정 중 바이러스 불활화/제거 및 데이터 해석의 효율성을 입증하는 것은 여러 요인으로 인하여 쉬운 것이 아니다. 항체가 존재하는 경우, 바이러스 분배 혹은 화학적인 방법에 의한 불활화의 감수성에 항체가 영향을 미칠 수 있고, 감염성의 중화에 따라 시험설계가 복잡해질 수 있다. 또한 희석하지 않은 혈장이나 혈장분획물에는 에탄올이나 ethylacridine lactate와 같은 화학물질이 존재하기 때문에 바이러스 검출용 배양 세포에 대개 독성을 나타낸다. 따라서 이러한 독성을 희석 및 투석 등으로 상쇄시키는 방법을 설계하여 시험을 수행하여야 할 것이다. 추가적으로 혈장분획제

제 자체에 의하여 혹은 처리과정에 사용한 화학물질 때문에 바이러스의 코팅 또는 응집이 일어나는 등 바이러스의 특성이 변화하여 바이러스의 잔존 감염성을 정확하게 정량하기 어렵게 할 수도 있다.

일부 상황에서는 NAT가 바이러스 양을 측정하고 제거 단계의 감소능력을 평가하는 감염성 시험(infectivity test)의 대체방법이 될 수 있다. NAT를 이용하여 밸리데이션 시험을 수행할 때, 온전한 입자의 감소가 측정되고 유리 핵산이나 손상된 입자의 제거가 측정되지 않음을 보장하기 위해서는 바이러스 스파이크(spike)에 대한 주의 깊은 특성 분석이 이루어져야 한다. NAT 시험은 동일한 공정 단계(예: caprylate 분획 단계)에서 발생하거나 감염성 분석시험이 실현 불가능할 경우(예: 항체에 의한 간섭을 중화하기 때문에), 불활화로부터 제거를 구분하는데 도움이 될 수 있다.

7.6. 바이러스의 불활화 및 제거를 위한 추가 공정의 도입 전략

현재 특정 바이러스 불활화/제거 단계 등은 대부분의 혈장분획제 제조공정에 포함되어 있다. 그러나 최근 특정 제제에서 외피 및 비-외피 바이러스에 의한 전염 때문에 혈장분획제에서 바이러스의 안전성을 보증하기 위한 전략이 강조되고 있다.

제조사(제조원)는 아직까지 바이러스 검증 방법이 정립되지 않았거나 현재 적용하는 공정이 불활화/제거에 있어 효과적이지 않은 경우, 외피 및 비-외피 바이러스에 대한 공정들을 검증하여야 하고 바이러스 안전성을 제고하기 위하여 추가적인 바이러스 불활화/제거 단계를 개발, 검증하여야 한다.

현재 비-외피 바이러스의 감소에 한계가 있는 제제의 경우 특히 중요하다. 특정 공정/제제의 개선이 이루어질 수 있음을 확인했다면 그러한 개발을 위한 기간

을 정하고 타당한 근거를 제시하여야 하며, 진행사항에 대해 관계기관에 정기적으로 보고하여야 한다.

7.7. 재밸리데이션

일부 혹은 전체 제조공정에 변경이 있을 경우 새로운 밸리데이션이 요구된다. 새로운 밸리데이션을 실시하지 않을 경우 타당한 근거를 충분히 제시하여야 한다. 혈장분획제제의 제조자(제조원) 및 규제기관은 임상적용 시 발생한 모든 바이러스 전염에 대하여 평가하여 적절한 조치를 취하여야 한다.

7.8. TSE 인자의 감소에 대한 조사

TSE 인자의 감소와 관련된 사항은 「혈장분획제제 제조공정 중 감염성 프리온 단백질 제거 검증 가이드라인」을 참고할 수 있다.

8. 바이러스 전염 위험성 평가

8.1. 서론

이 장은 제조자(제조원)가 혈장분획제제에 의한 바이러스 전염에 대한 위험성 평가를 수행할 때 준수하여야 하는 일반적인 원칙을 소개하기 위한 것이다. 이러한 위험성 평가를 통해 이들 제제의 제품정보에 기술(statement)된 바이러스 안전성과 잔존하는 잠재적 위험성에 대한 내용을 입증할 수 있다. 위험성 평가에는 가능할 경우 최종 제품의 정해진 용량에 존재할 수 있는 바이러스 오염확률(probability of virus contaminant)에 대한 정량적 추정(quantitative estimation)을 포함하여야 한다. 아래에 제시된 원칙들은 알려진 바이러스와 신종 바이러스에 모두 적용될 수 있다.

8.2. 위험성 평가의 일반원칙

위험성 평가 원칙에서는 최종 제품의 용량에서 감염성 바이러스 입자의 잠재적 수준에 영향을 미칠 수 있는 역학, 바이러스 혈증 정도(viremic titer), 바이러스 표지 검사, 바이러스 불활화/제거 단계 및 제품 수율과 같은 다양한 요소들을 고려하여야 한다. 위험성 평가의 신뢰성은 이러한 요소들에 대해 이용할 수 있는 정보의 규모에 따라 달라진다. 다양한 요소들의 대부분이 달라질 수 있으므로 바이러스 안전성에 대해 확실하게 보장할 수 있는 결과를 얻기 위해서는 현실적인 최악의 시나리오를 고려하여야 한다.

오염된 바이러스를 불활화 또는 제거하는 제조공정 능력(“전체 바이러스 불활화/제거 능력”)에 대한 추정치와 대비하여 출발물질에 존재할 수 있는 특정 바이러스의 잠재량(“잠재적 바이러스 투입량”)도 제시되어야 한다. 또한 제품의 단

회용량을 제조하는데 필요한 출발물질의 양을 고려함으로써, 최종 제품의 단위 용량에서 잠재적 바이러스 오염 확률을 추정할 수 있다.

8.2.1. 잠재적 바이러스 투입량(Potential virus input)

사람 혈장의 잠재적 오염물인 바이러스의 경우, 제조용 수집 혈장을 오염시킬 수 있는 바이러스의 양(‘잠재적 바이러스 투입량’)이 추정되어야 한다. ‘잠재적 바이러스 투입량’은 대량수집혈장(manufacturing pool)에 포함될 수 있는 바이러스 혈증이 있는 개별혈장의 수, 개별혈장의 용량과 바이러스 분석에서 검출되지 않을 수 있는 바이러스 혈증 정도에 의해 결정된다.

바이러스 혈증이 있는 개별혈장의 수는 공혈자 모집단에서의 역학 및 개별 공혈자의 헌혈 빈도에 따라 다르다. 격리보관조치 뿐 아니라 공혈자 선별 및 제외 기준은 대량수집혈장에 유입될 수 있는 바이러스 혈증이 있는 개별혈장의 수를 감소시키는 효과에 대해 평가되어야 한다. 혈장마스터파일(PMF)에서 특정 공혈자 모집단에 대해 이용할 수 있는 모든 정보를 위험성 평가에 포함시켜야 한다. 그러한 데이터를 이용할 수 없는 경우에는 다른 출처, 예를 들어 일반적인 역학 조사나 공혈자 모집단에 관한 조사연구에서 정보를 얻어야 한다.

바이러스 혈증 기간(viremic period)은 그 기간과 바이러스 농도를 관련시켜 기술하여야 한다. 특정 검사(혈청학적 또는 핵산증폭검사)에 의한 개별 스크리닝과 관련해서는 위와 같은 검사에서 파악되지 않은 개별혈장(예: ‘바이러스 미검출기’의 개별혈장)의 바이러스 혈증 정도를 고려하여야 한다. ‘소량수집혈장(mini-pool)’이란 개별혈장을 혈액매개바이러스 등의 검사를 위해 일정한 단위로 수집한 것이다. 소량수집혈장의 검사(예: NAT)는 바이러스 혈증이 있는 개별혈장을 확인하여 배제시킬 수 있는 매우 중요한 도구가 될 수 있다. 개별혈장 검사와 소량수집혈장 검사 두 가지 경우 모두에서 대량수집혈장의 ‘잠재적 바이러스

투입량'은 검출되지 않았으나 바이러스 혈증이 있는 개별혈장의 수와 바이러스 농도에 대한 추정치를 기반으로 추론되어야 한다. 소량수집혈장이거나 개별혈장 수준에서 오염(바이러스 등)을 확인하고 배제하는 조치는 대량수집혈장에서 검사하는 것보다 오염을 더 신속하게 탐지할 수 있으나, 대량수집혈장에서 감도가 좋은 NAT 검사를 이용하면 잠재적 바이러스 오염에 대한 관리상한을 규정할 수 있다.

8.2.2. 바이러스 불활화/제거 능력

생산 공정의 바이러스 불활화/제거 능력의 측정 및 이들 데이터의 해석은 「혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가 가이드」를 참고한다. 바이러스 밸리데이션은 정량적 데이터 외에도 정성적 측면을 고려하여 주의하여 해석하여야 하는 시험법이다. 예를 들어, 규모를 축소된 실험에서 얻은 데이터의 신뢰성과 제조공정 변수들의 변화와 관련한 바이러스 감소 인자의 신뢰성을 주의하여 고려한다. 또 다른 한계에는 공정별 로그 감소 수치(logarithmic reduction numbers)의 합산의 타당성, 밸리데이션 시험에 사용된 바이러스(모델 바이러스 또는 동일한 종의 특정 실험실 균주)의 적절성, 그리고 측정할 수 있는 불활화/제거 수준에 대한 실험실적 한계를 포함한다.

신종 바이러스(emerging virus)의 경우, 해당 바이러스의 특이적인 물리적 특성을 기 확보된 데이터가 있는 모델 바이러스들과 비교하여 논의한다. 실험실에서 신종 바이러스를 다룰 수 있다면, 이전에 확보한 데이터의 적절성 평가를 위해 조사 연구(investigational studies)을 권장한다. 실험실에서 해당 신종 바이러스를 다룰 수 없고 기존 데이터가 신종 바이러스의 적절한 모델이 아닌 바이러스 종을 이용하여 얻은 것이라면, 밀접한 관계가 있는 모델 바이러스를 이용한 조사 연구를 고려한다. 이용 가능한 데이터에 따라 좀 더 적절한 바이러스나 모델 바이러스를 이용한 추가 밸리데이션 시험을 제품 특이적 기준에서 결정한다.

8.2.3. 바이러스 안전성에 대한 특정 항체의 기여도

특정 항체는 바이러스 안전성에 기여할 수 있다. 최종 제품에서 항체 함량 기준(specification)과 그 중화 능력에 대한 밸리데이션을 통해 특정 제제의 바이러스 안전성을 보장하는 특정 항체의 역할을 입증할 수 있다. 분획용 수집혈장(pool)에서 특정 항체의 유용성은 평가하기가 어려운데, 이는 해당 제조 단계에서의 바이러스 중화 또는 후속 공정 동안 바이러스-항체 복합체의 안정성에 대한 신뢰할 만한 정보가 없기 때문이다. 중간산물에서 얻은 바이러스-항체 복합체의 제거에 대한 위험성 평가에서 제기된 내용이 있다면 적절한 밸리데이션 데이터에 의해 입증하여야 한다.

8.2.4. 최종 제품에서 바이러스 입자에 대한 평가(Estimation)

일반적으로 안전한 제품의 경우, 바이러스 불활화/제거 능력이 제조 공정에 투입될 수 있는 잠재적인 바이러스 양을 확실히 초과하여야 한다. 그러나 위에서 설명한 것처럼, 바이러스 감소 인자(reduction factor)는 해석의 다양한 정성적 측면을 따라야 하기 때문에 특정 기준이 정해져 있지 않다. 그러므로 최종 제품의 용기 당 잠재적인 바이러스 입자 수는 이러한 인자들과 관련하여 논의되어야 한다.

최종 제품의 용기 하나의 제조에 사용되는 혈장의 양은 혈장의 생산수율, 배치 크기, 한 배치에서 생산된 용기의 수를 고려하여 정한다. 공정 밸리데이션을 통해 적절한 데이터를 제공한다. 필요한 혈장의 양에 관한 정보는 바이러스 밸리데이션 시험과 용기 당 바이러스 입자 수를 추정하기 위한 잠재적 바이러스 투입량에서 얻은 데이터와 함께 사용하여야 한다. 용기 당 바이러스 입자의 추정치는 출발물질에서 최악 조건의 바이러스 농도와 한 개의 제품을 제조하는데 필요한 혈장의 양을 밸리데이션 시험에서 얻은 바이러스 감소 인자로 나눈 값으로

계산할 수 있다.

용기 당 바이러스 입자의 추정치는 최소 사람 감염 용량(minimum human infectious dose)과 일반적으로 치료에 사용되는 의약품의 양에 대해 알려진 것과 관련하여 논의할 수도 있다. 사람 감염 용량에 대한 기술(statement)은 투여 경로에 관한 데이터로 입증한다. 그러한 데이터를 이용할 수 없는 경우에는 출발물질에서 잠재적으로 감염 가능성이 있는 바이러스 입자의 지표로 바이러스 유전체(genomes)를 사용한 보수적 방법을 따라야 한다. 체외(In-vitro) 감염성 데이터는 일반적으로 권장되지 않는다.

8.2.5. 임상 경험과 감시

해당제품 또는 유사제품의 바이러스 전염 보고서를 포함하여 제품의 바이러스 전염과 관련된 임상경험을 논의한다. 바이러스 전염이 제품의 특정 배치와 관련되는 경향이 있음을 염두에 두어야 한다. 임상시험에서 조사된 환자 수는 대개 감염을 파악하기에는 너무 적고, 제한된 수의 배치만 사용된다. 바이러스 안전성에 영향을 미치는 인자(예: 역학)가 크게 변하지 않는다면, 제품의 안전성을 뒷받침하기 위해서는 장기간의 만족할 만한 임상 경험이 매우 도움이 될 수 있다. 그러나 전염이 보고되지 않았다면, 탐지되지 않은 전염이 발생하였거나 제품이 민감하지 않은 집단에서 사용되었을 수도 있기 때문에, 제품의 바이러스 안전성을 입증하지 못한다. 신종 바이러스나 감시 시스템으로 신중하게 고려하지 않은 바이러스들(예:B19V)의 경우가 특히 그렇다.

9. 의약품 제조 및 제형화에 사용되는 혈장분획제제

혈장분획제제는 원료(예, 세포 배양 배지에 사용되는 알부민), 시약(예, 혈액응고 제IX인자 농축물 생성 시에 첨가되는 항트롬빈), 활성물질(예, 방사성의약품) 또는 첨가제(예: 혈장분획제제, 백신 및 재조합 DNA 제제에 첨가된 알부민 또는 프로트롬빈 복합 농축물에 첨가된 항트롬빈)로 다른 의약품의 제조에 광범위하게 사용된다.

9.1. 수집 후 정보와의 관계

이 가이드라인에서 출발물질과 공여혈액/혈장이 공혈자로부터 최종 제품에 이르기까지 그리고 그 반대의 추적성에 대해 언급된 허가신청서류 요건은 다른 의약품의 제조와 제형화에 사용되는 혈장분획제제에도 적용된다. 이것은 혈장분획제제의 제조자(제조원)와 최종 의약품 제조자(제조원) 간의 추적성 기록을 헌혈 이후 최소 10년 동안 유지하도록 하는 계약을 포함한다.

9.2. 품질 및 기준

혈장분획제제를 의약품의 제조에 사용할 때는 항상 치료목적의 제제와 동일한 품질 및 기준을 갖춰야 한다. 제조에 사용되는 혈장분획제제는 항상 유효기간 내에, 그리고 출발물질, 중간산물 혹은 완제의약품으로 혼입되는 시점의 허가된 범위 내에서 사용되어야 한다. 이러한 경우 혈장분획제제가 사용되는 제제의 개발 및 시험(예: 의약품 개발, 공정 중 및 최종 제제에 대한 시험 및 안정성 시험) 시, 제조에 사용된 혈장분획제제의 적합성이 확인된다.

9.3. 유효일자의 동시화(Synchronisation)

혈장분획제제가 첨가제 등 다른 의약품의 제조에 사용되는 경우 다음과 같은 이유로 최종 제품과 유효기간 만기일을 동시화할 것을 권장한다.

- 1) 다른 제품의 첨가제 등으로 사용되는 혈장분획제제가 공혈자 선별, 개별혈장 스크리닝 및 수집혈장 시험에 대한 현재의 권고사항을 준수하며, 이런 목적을 위해 최신 시험 방법이 사용됨을 보장
- 2) 의약품의 특성이 현재의 요구사항에 부합함을 보장

제조사(제조원)가 첨가제 등으로 사용되는 혈장분획제제의 유효일자와 제형화된 완제의약품의 유효일자를 동시화하는 것이 어려운 경우에는 정당한 사유를 제시하도록 권장한다.

주성분 뿐만 아니라 의약품 제조에 이용하는 경우에도, 혈장분획제제 또는 출발 물질에 대한 요구사항이 변경될 때마다 안전성을 포함하여 제반 영향을 평가하여야 한다. 이런 평가를 통하여 조치 여부를 결정한다.

9.4. 알부민

확립된 공정에 따라 제조된 알부민은 혈액매개 바이러스의 전염과 관련하여 지난 50년간 우수한 임상적 안전성을 보여 왔다. 그러나 알부민 또는 다른 혈장분획제제를 의약품의 제조 및 제형에 사용하는 경우에 감염성물질 전파에 의한 감염병의 위험성을 완전히 배제할 수는 없다.

일반적으로 첨가제 등은 소량 사용되어 한 배치의 알부민이 다수의 의약품 배치를 제조하는 데 사용될 수 있으므로 공혈자의 vCJD 의심진단 등으로 인한 대량의 제품 회수(recall) 방지를 위해 제제를 신중히 선택하여야 한다.

10. 참고문헌

- 1) European Medicines Agency: Guideline on plasma-derived medicinal products(EMA/CHMP/BWP/706271/2010)
- 2) 식품의약품안전처: 혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가 가이드라인(2021)
- 3) 식품의약품안전처: 분획용 혈장 마스터 파일 가이드라인(2017)
- 4) 식품의약품안전처: 혈장분획제제 제조공정 중 감염성 프리온 단백질 제거 검증 가이드라인(2009)
- 5) 식품의약품안전처: 바이러스 오염우려 혈장 및 혈장분획제제 위험인자별 처리지침(2011)
- 6) 식품의약품안전처: 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서(2015)
- 7) 식품의약품안전처: 생물의약품 안정성시험 가이드라인(2015)
- 8) 식품의약품안전처: 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인(2016)
- 9) 식품의약품안전처: 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(2025)

혈장분획제제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행일 2026년 3월 30일

발행인 강석연

편집위원장 최영주

편집위원 김재옥 김지현 이내리 이연희 장석기 권혜진 김하은 박상미
박소영 송주경 신숙진 신진영 양미숙 윤희성 이경윤 이유진
이은경 이은조 이진무 이현 천수정 황이랑

발행처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

전화번호 043) 719-3471

팩스번호 043) 719-3450



**“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”**

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도
- ♣ 보호조치 요구 방법 : 우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 신고자보호과
전화 국번없이 110 또는 1398번 / 팩스 044-200-7949