

발 간 등 록 번 호

11-1471057-000535-01

청력^Q세상

혈액제제 규제 동향 정보집

2021. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

발 간 등 록 번 호

11-1471057-000535-01

청령[®]세상

혈액제제 규제 동향 정보집

2021. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

이 정보집은 식품의약품안전처에서 시행한 용역연구개발과제의 연구결과를 바탕으로 정보 제공을 목적으로 마련한 것입니다.

본 정보집에서 기술한 내용은 법적인 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않습니다. 또한 제시된 정보는 추후 규정 개정 및 최신의 과학의 발전으로 수정될 수 있습니다.

또한 여기에 제시된 정보는 식약처의 정책이나 심사 방향과는 다를 수 있음을 알려드립니다.

※ 과제번호/과제명/주관연구기관/총연구기간 : 20172생물안293/혈액제제 등 허가심사 관리체계 발전방안 마련/연세대학교(김현옥)/ 2020.02.01.~11.30.

※ 본 정보집에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의료제품 연구부 바이오의약품연구과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4703

팩스번호: 043-719-4700

CONTENTS

1. 개요	5
2. 혈액제제의 국내외 현황	6
2.1. 혈액제제	6
2.2. 국내외 혈액제제 현황	9
2.3. 국내 규제 현황	17
2.4. 해외 규제 현황	25
3. 혈액제제의 국제 개발 동향	78
3.1. 병원체 불활화 기술	78
3.2. 변형 혈액제제	84
4. 참고문헌	90
부록 1. EDQM “Guide to the preparation, use, and quality assurance of blood components” Chapter 5 (Blood component monographs) 번역본 (2020. 20th ed)	92
부록 2. FDA “Implementation of Pathogen Reduction Technology in the Manufacture of Blood Components in Blood Establishments : Questions and Answers” 번역본 (Draft Guidance for Industry Dec. 2017)	143



1. 개 요

혈액제제는 사람의 혈액을 원료로 하여 제조되는 의약품으로서, 다양한 분리 방법과 추가적인 공정 등의 제조과정을 거쳐 생산되고 관리되는 의약품이다. 혈액제제는 대량 생산하는 다른 의약품과 달리 헌혈자로부터 제공받은 혈액으로 제조하므로 한정된 수량을 생산하고, 혈액매개 감염인자 검사를 통해 품질관리를 하는 등 사람혈액유래의약품의 특성이 있다. 따라서 이러한 혈액제제 특성에 맞는 연구개발 및 허가관리가 필요하다.

이러한 혈액제제는 혈액사업 규제상황에 따라 관리대상 및 관리체계가 나라마다 다르고, 과학기술의 발전에 따라 혈액사업 정책의 변화가 있을 수 있으므로 이에 대한 면밀한 동향 파악이 매우 중요하며 이에 따른 법적 지원이 동반되어야 한다. 따라서 다양한 규정에서 정하고 있는 수혈용 혈액제제와 혈장분획제제의 품질관리 시 주의사항 및 제제별 제조방법 및 시험기준, 저장 방법 등에 대해 최신 기술 및 정책 동향을 반영하여 지속적인 개정이 필요한 상태이다.

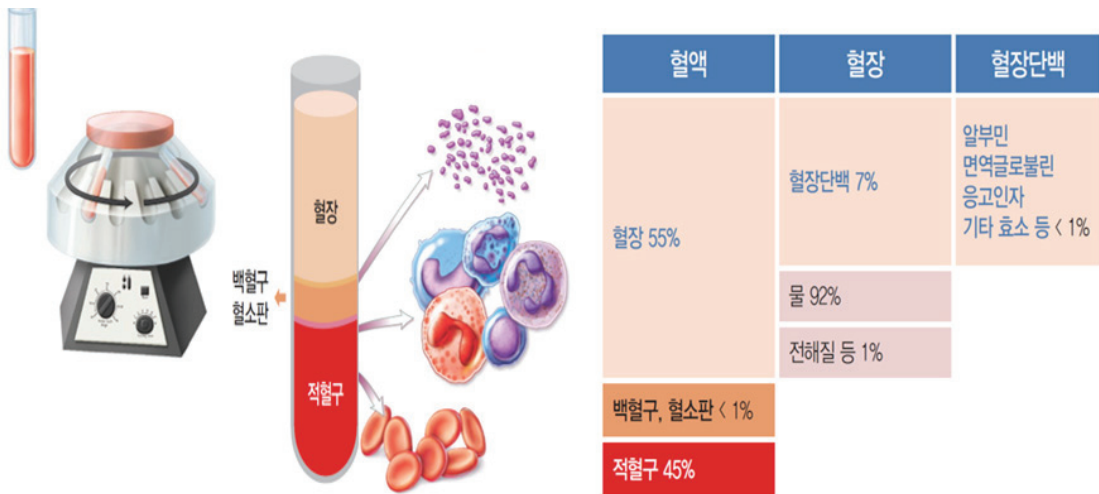
또한 최근 다양한 형태의 특수혈액제제에 대한 수요가 증가하고 있으나, 국내에서 처음 제조하여 수혈용으로 사용되는 경우 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」에 따라 신약과 동등한 수준의 허가자료 제출이 필요한 상태이며, 변형된(modified) 수혈용 혈액제제의 경우도 현 규정 적용에 따른 규제로 국내 도입이 어려운 실정이다.

본 정보집은 국내 혈액제제 허가심사 관리체계 개선 및 발전을 위하여 해외 혈액제제 허가심사 관리체계 및 새로운 혈액제제 등에 대한 해외 허가사항 및 기준에 대한 조사를 통해 국내 적용을 위한 기초자료로 활용할 수 있도록 식품의약품안전처에서 적극적으로 수행한 용역연구개발과제의 연구 결과를 바탕으로 마련되었다.

2. 혈액제제의 국내외 현황

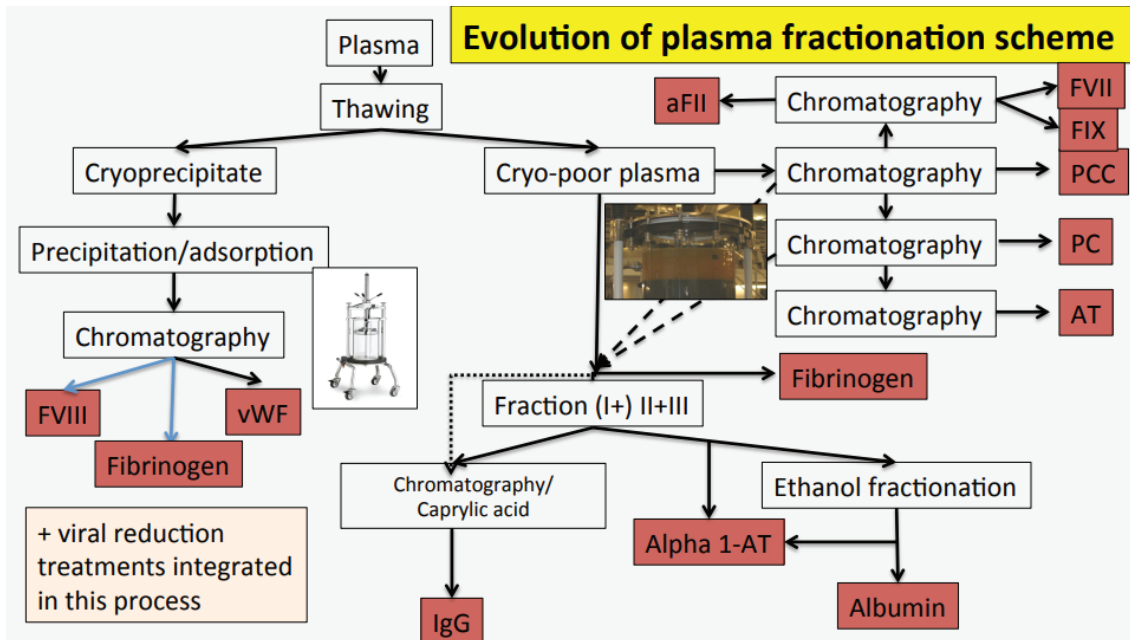
2.1. 혈액제제

혈액은 고형성분으로 적혈구, 백혈구, 혈소판이 있으며, 액상성분으로 알부민, 면역글로불린, 응고성 단백 성분 등으로 구성된 혈장이 있다. 각각의 성분들은 신체 내에서 산소운반, 신체방어, 지혈 등의 다양한 역할을 담당하고 있으며 이와 관련하여 헌혈받은 혈액은 다양한 분리 공정 등의 제조과정을 거쳐 수혈용 혈액제제(Blood components)와 혈장분획제제(Plasma Derived Medicinal Product, PDMP) 치료제 생산을 위한 분획용 혈장(원료혈장)으로 사용되고 있다.



출처: 2021 식품의약품안전백서, 식품의약품안전처 2021 등

그림 1. 혈액 성분



출처: Thierry Burnouf. Global Bio Conference Korea 2017

그림 2. 혈장분획제제의 제조 방법

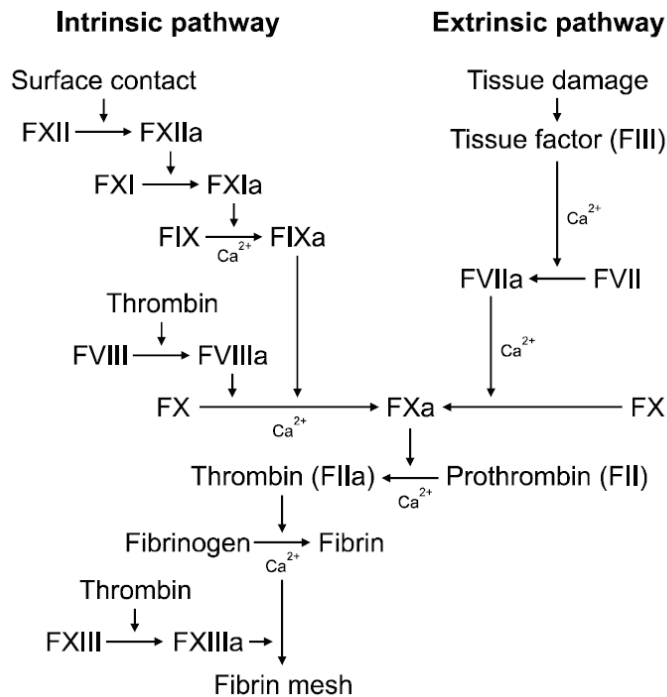
혈장¹⁾은 혈액을 원심분리한 후 혈구 성분(적혈구, 백혈구, 혈소판)을 제외한 상층액 부분으로서 300여 가지의 단백질이 함유되어 있다. 일련의 물리화학적인 방법 등의 제조과정을 거쳐 고순도로 분리한 의약품인 혈장분획제제를 생산하는데 원료로 사용된다. 이러한 혈장 성분 중 혈액응고인자 제제의 경우 선천적 또는 후천적으로 혈액응고인자가 결핍된 환자에게 부족한 인자를 보충해 주거나 정기적인 투여를 통해 출혈을 예방하기 위해 사용되었고, 특정 질병의 경우 사용할 수 있는 유일한 치료제인 경우도 있다. 혈액응고인자 제제는 사람의 혈장을 원재료로 한 혈장유래(plasma-derived) 제제 외에 유전자재조합 기술을 활용하여 제조된 유전자재조합(recombinant) 제제도 생산되고 있다.

혈액응고인자 제제로 주로 사용되는 인자들은 혈액응고 제8인자 및 폰빌레브란트인자(von Willebrand factor, vWF), 혈액응고 제9인자, 혈액응고 제7인자, 혈액응고 제11인자 및 제13인자, 피브리노겐, 프로트롬빈 복합체 농축물, 피브린 실란트 등이 있다. 혈액응고 제8인자는 폰빌레브란

1) 혈장(Plasma): 혈액을 원심분리하여 적혈구, 백혈구와 혈소판을 제외한 부분으로서 일련의 제조과정을 거쳐 의약품으로 사용되는 것

트인자와 복합체 형태로 존재하기 때문에 대부분의 경우 vWF 제제는 제8인자(FVIII)를 같이 포함하고 있다.

WHO 등에서는 혈우병 환자에 대한 최적의 치료 방법으로 혈액응고인자의 정기적인 투여를 통해 혈중 혈액응고인자의 활성도를 일정 수준 이상으로 유지하도록 하는 예방요법을 권고하고 있으며 세계적으로 혈액응고인자 제제의 사용량은 증가추세에 있다. 단백질 정제와 분자적 분리기술 및 유전자재조합 기술의 발전은 혈액응고인자 제제의 발전에 영향을 미치고 있다.



출처: Korean J Blood Transfus Vol. 32, No. 1, 11-21

그림 3. 혈액응고 기전



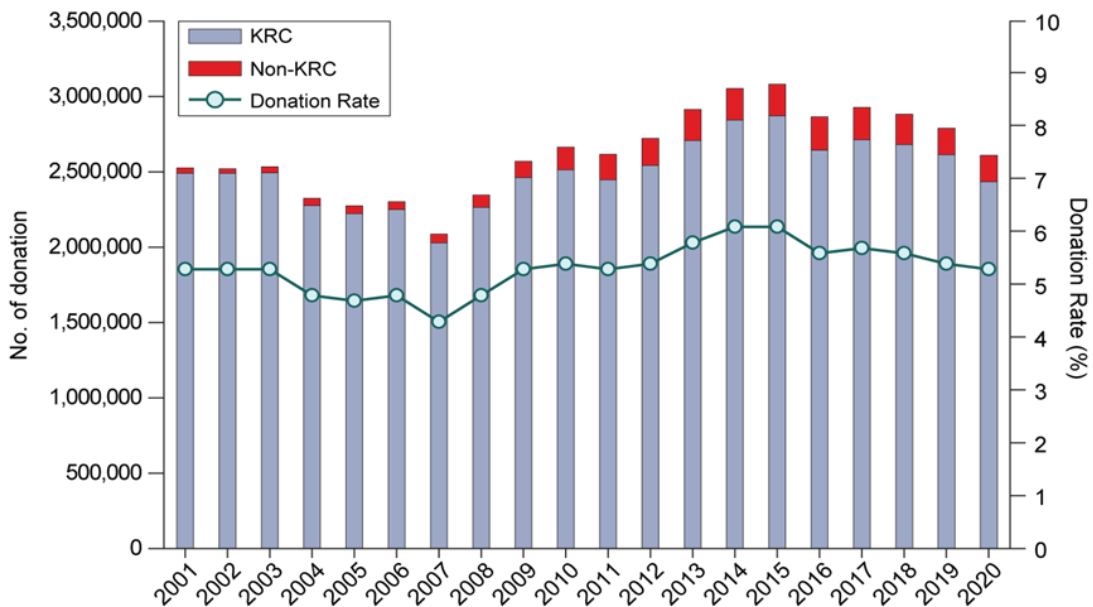
2.2. 국내외 혈액제제 현황

2.2.1. 국내 헌혈량 및 혈액제제 수혈 현황

2.2.1.1. 헌혈량

우리나라 헌혈은 대한적십자사 혈액원과 (사)대한산업보건협회한마음혈액원, 의료기관 혈액원에서 이루어지고 있으나 주로 대한적십자사 혈액원과 (사)대한산업보건협회한마음혈액원에서 헌혈의 99% 이상을 채혈하여 의료기관에 공급하고 있다. 의료기관 혈액원은 자체 소비목적으로 헌혈을 받을 수 있지만 최근에는 거의 헌혈을 받고 있지 않다.

2004년 우리나라에서 수혈로 인한 AIDS 환자가 발생하여 사회적 문제가 되었고, 이로 인해 국민들의 헌혈률이 감소하는 계기가 되었다. 그러나 차츰 회복되던 헌혈률이 2011년 세계적으로 에볼라 발생, 2016년 중동호흡기증후군(Middle East Respiratory Syndrome MERS) 그리고 2019년 COVID-19 발생으로 헌혈자가 다시 감소하고 있다. 또한 전세계적인 저출산, 고령화에



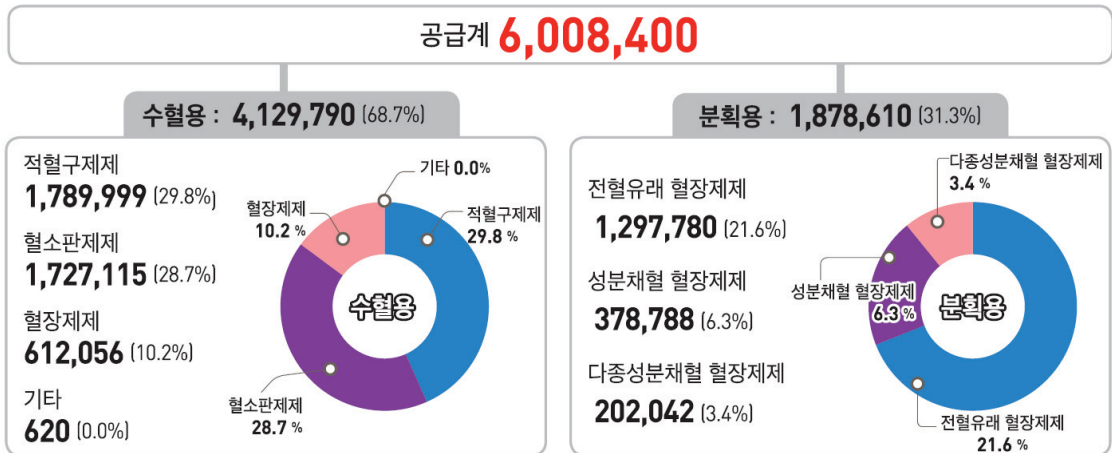
출처: Kim HO. Current State of Blood Management Services in Korea. 2021 Ann Lab Med (Publication processing)

그림 4. 최근 20년간 국내 헌혈량

따른 헌혈자 감소 현상과 함께 한국에서도 헌혈자 감소를 보여주고 있다. 2020년 국내에서 헌혈은 2,611,401건 이루어졌으며, 전체 인구 대비 5.04%로 일반적인 선진국의 헌혈률 3~4%에 비해 높은 편이다.



혈액공급 (단위: 유닛)



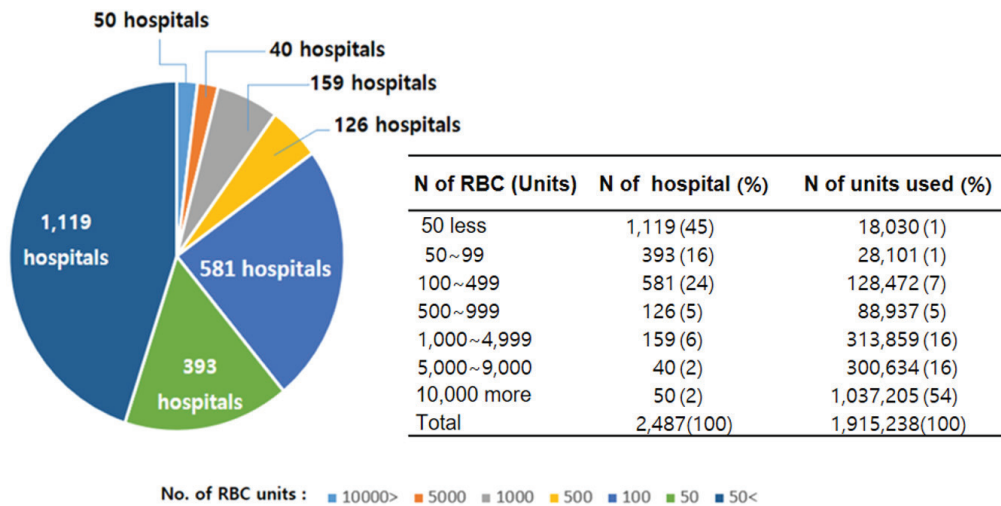
출처: 2020년도 혈액사업통계연보. 대한적십자사 2021

그림 5. 대한적십자사 혈액공급실적(2020년)



2.2.1.2. 의료기관 수혈용 혈액사용현황

2020년 2,487 개 의료기관에서는 1,915,238 단위의 혈액제제를 수혈용으로 사용하였다. 이 중 연간 10,000 단위 이상의 혈액을 사용한 기관은 50개의 의료기관이었으며, 이 기관에서 전체 혈액제제의 54%인 1,037,205 단위의 혈액을 소비하고 있었다. 또한 수혈이 이루어지는 의료기관 중 연간 50개 단위 이하의 혈액을 사용한 기관이 전체 의료기관의 45%(1,119 기관)를 차지하고 있어 소형 의료기관에서의 수혈에 대한 안전관리가 필요하다.



출처: Kim HO. Current State of Blood Management Services in Korea. 2021 Ann Lab Med(Publication processing)

그림 6. 의료기관 수혈용 혈액사용현황(2020년)

2.2.1.3. 의약품 제조용 혈장 자급률

국내 의약품 제조용 원료혈장(source plasma)은 혈장성분채혈로 헌혈받은 신선동결혈장과 미국에서 수입하는 원료혈장으로 사용하고 있다. 국내에서 헌혈 받은 혈장으로 제조된 혈장분획제제는 전량 국내에서 사용되고 있으며, 국내 소요가 충족되고 남은 면역글로불린제제 등은 수출하고 있다. WHO에서는 혈액제제는 자급자족을 원칙으로 권고하고 있으며, 국내에서도 원료혈장을 자급자족한다는 원칙에 의해 혈장 헌혈을 독려함으로써 2015년 원료혈장의 95.4%까지 국내 헌혈 신선동결혈장으로 비율을 높였으나, 전혈 헌혈이 감소되어 혈장 헌혈자를 전혈 헌혈자로 옮기게 되면서 원료혈장의 자급율은 점차 감소하여 2020년에는 국내 혈장 자급률이 55%까지 떨어졌다.

표 1. 의약품 제조용 혈장 자급률(적십자+적십자 외)

(단위:리터)

연도별	국내혈장 총사용량	국내 헌혈혈장		해외 혈장		
		사용량	자급률(%)	사용량	의존률(%)	수입량
2020	950,926	524,136	55.1	426,791	44.9	588,053
2019	897,941	561,700	62.6	336,241	37.4	495,192
2018	860,163	590,807	68.7	269,356	31.3	402,062
2017	810,504	577,842	71.3	232,662	28.7	225,856
2016	744,826	568,040	76.3	176,786	23.7	129,753
2015	672,574	641,936	95.4	30,638	4.6	258,149
2014	762,381	608,966	79.9	153,415	20.1	458,778
2013	849,997	491,121	57.8	358,876	42.2	360,294
2012	840,610	410,751	48.9	429,859	51.1	413,072
2011	770,286	443,631	57.0	334,655	43.0	339,536
2010	680,471	404,835	59.5	275,636	40.5	290,440
2009	607,907	436,277	71.8	171,630	28.2	354,519
2008	600,791	334,235	55.6	266,556	44.4	514,319
2007	651,324	300,749	46.2	350,575	53.8	188,100
2006	630,053	419,875	66.6	210,178	33.4	272,781
2005	626,625	317,329	50.6	309,296	49.4	298,627
2004	610,704	422,950	69.3	187,754	30.7	136,118

※ 국내혈장 총사용량은 국내에서 사용된 혈장분획제제(알부민 기준)를, 헌혈혈장은 1.45병/리터, 수입혈장은 1.35병/리터 기준으로 환산한 수치임.

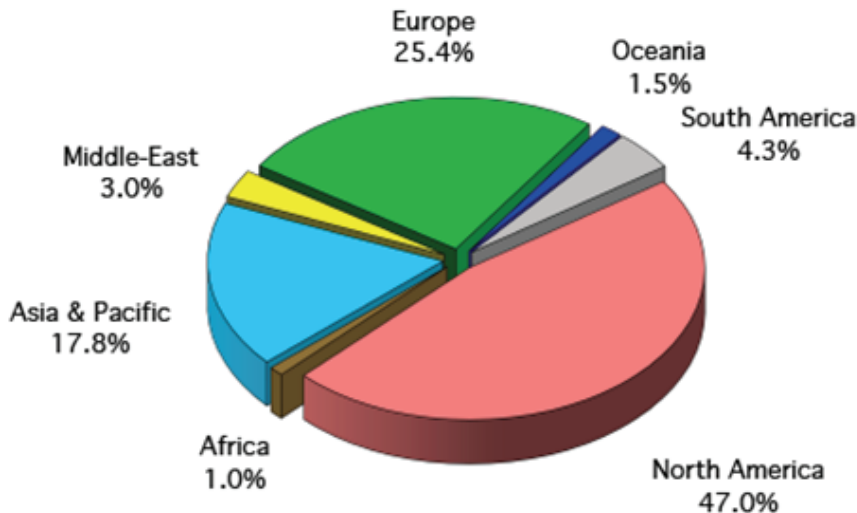
출처: 2020년도 혈액사업통계연보. 대한적십자사 2021



2.2.2. 국내외 혈장분획제제 시장 현황

1940년대 하버드 대학에서 근무하는 Cohn 박사의 분획법 개발 이후, 알부민, 글로불린, 피브리노겐 제조가 가능하게 되었고, 1960년대에 혈액응고 제8인자, 1980년대에 유전자재조합 혈액응고인자 제조를 하게 되었다. 국내의 경우 혈액 분획사업은 1971년부터 시작되었으며, 1993년 혈액의 상업적 이용을 배제하고, 국내 혈액 자급의 조기실현을 위해 1994년부터 대한적십자사를 통해 혈액제제 최종 원료는 대한적십자사 혈장분획센터에서 생산하고, 완제품은 기존 민간 업소에 위탁 생산하는 현재의 혈액분획제제 생산 라인을 구축하였다.

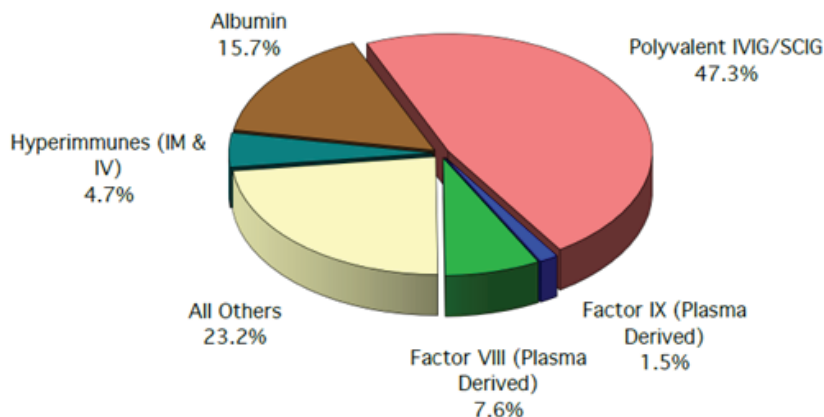
전세계 혈장분획제제는 미국, 유럽에 이어 아시아 태평양 지역에서 주로 많이 사용되고 있다.



출처: The Marketing Research Bureau, Inc

그림 7. 혈장분획제제 세계시장 현황(재조합 제제 제외)(2016년)

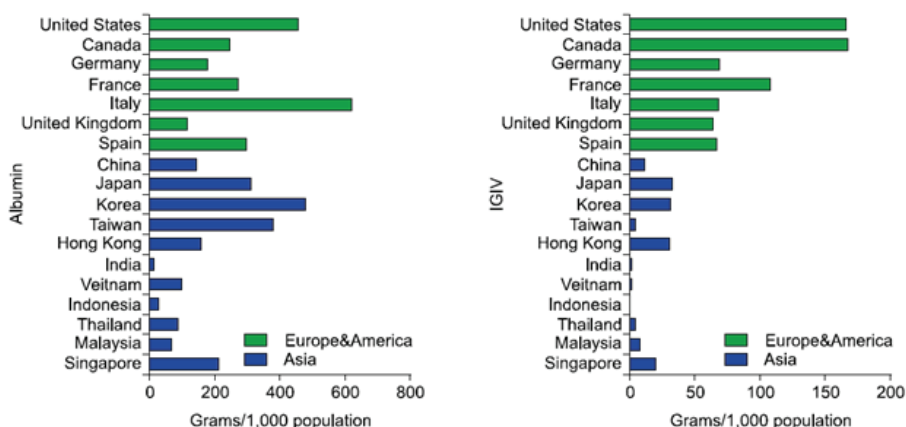
혈장분획제제로는 약 25종류가 의약품으로 개발되었으며, 이 중 알부민, 면역글로불린, 응고인자가 75%로 차지하고 있다.



출처: The Marketing Research Bureau, Inc

그림 8. 혈장유래 의약품 종류(재조합 제제 제외)(2016년)

알부민과 면역글로불린의 전세계 소비 현황은 유럽 및 미주 지역에서 대부분 소비가 되고 있으나 특히 알부민 제제의 경우 한국에서의 소비가 많은 상황이며 최근에는 면역글로불린 사용량도 점차 증가하고 있다.

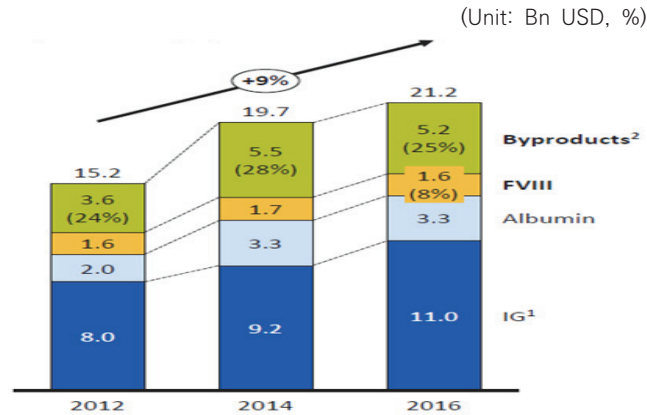


출처: Korean J Blood Transfus Vol. 28, No. 2, 113-125

그림 9. 알부민과 정맥주사용 면역글로불린의 소비 현황



최근 전세계적으로 혈장분획제제의 사용량은 증가추세에 있으며, 단백질 정제와 유전자재조합 기술의 발전은 혈장분획제제 개발에 큰 영향을 미치고 있는 상태이다.



1) IG = IVIG + SCIG + Hyperimmune IG

2) FVIII를 제외한 부산물

출처: The Plasma Protein Market(MRB); SPA team analysis

그림 10. 혈장 단백질 의약품 시장 성장세

표 2. 국내 혈액응고인자 결핍 질환별 등록환자 수(2019.12월 기준)

구분	인원	비율	2019년 신규등록 인원	비율
혈우병A	1,746	69.6%	29	50.0%
혈우병B	434	17.3%	8	13.8%
vWD	146	5.8%	11	19.0%
I인자 결핍증	49	2.0%	5	8.6%
V인자 결핍증	8	0.3%	1	1.7%
VII인자 결핍증	7	0.3%	0	0.0%
X인자 결핍증	2	0.1%	0	0.0%
XI인자 결핍증	25	1.0%	2	3.4%
XII인자 결핍증	4	0.2%	0	0.0%
XIII인자 결핍증	5	0.2%	0	0.0%
복합인자 결핍증	3	0.1%	0	0.0%
후천성 인자 결핍증	16	0.6%	0	0.0%
기타	64	2.6%	2	3.4%
계	2,509	100.0%	58	100.0%

출처: 2019 혈우재단백서, 한국혈우재단 2020

표 3. 혈액분획제제 국내 처방 현황(2019)

구분	국내 처방량	1인당 사용량
혈장분획 VIII(8)인자 제제	50,683,000	0.98
혈장분획 IX(9)인자 제제	3,183,000	0.06
혈장분획 VIII(8)인자+폰빌레브란트 제제	5,161,000	0.10
유전자재조합 VIII(8)인자 제제	240,403,000	4.64
유전자재조합 IX(9)인자 제제	68,436,000	1.32
aPCC 제제	11,965,000	0.23
rVIIa 제제	1,280,131	0.02

※ 단 rVIIa제제는 KIU(1,000IU) 단위임. 2019년 국내 총 인구는 5,180만명으로 추산(처방량 건강보험심사평가원 제공)

출처: 2019 혈우재단백서. 한국혈우재단 2020

표 4. 생물약품 국내 상위 10개 품목 중 연도별 혈장분획제제 품목 생산액

품목명	회사명	생산액(백만원)					
		2014	2015	2016	2017	2018	2019
녹십자-알부민주20% (사람혈청알부민)	(주)녹십자	86,829	75,430	72,787	81,034	77,542	6,422
아이비글로불린에스엔주5% [말토즈 첨가 사람 면역글로불린(pH4.25)]	(주)녹십자	52,596	59,897	56,096	67,355	100,213	5,876
정주용 헤파빅주 (정맥주사용 B형 간염 사람면역글로불린)	(주)녹십자	47,412	65,799	61,484	68,526	63,647	41,771
에스케이알부민20%주 (사람혈청알부민)	에스케이플라즈마(주)	37,766	28,926	26,969	39,537	46,524	47,956
사람혈청알부민20% (최종원액)	대한적십자사 혈장분획센터	36,242	36,781	37,924	36,059	36,103	32,620

출처: 식품의약품 통계연보, 2020



2.3. 국내 규제 현황

국내 혈액사업은 보건복지부와 식품의약품안전처에서 관리하고 있다. 혈액관리법에 의해 혈액관련 법령 및 혈액수가 정책 등 혈액정책에 관한 전반적인 혈액사업 업무는 보건복지부에서 담당하고 있으며, 부속 기관인 국립장기조직혈액관리원에서는 혈액안전 감시체계 운영, 혈액원 인증사업 및 특정수혈부작용 조사사업, 정책연구사업, 수혈 감염 look back 사업 등을 담당하고 있다. 식품의약품안전처와 식품의약품안전평가원은 혈액제제를 혈액 관련 의약품으로 정의함에 따라 혈액제제를 공급혈액원에서 의료기관으로 공급하기 위해 혈액관리법과 약사법에 따른 혈액제제의 품목허가 및 관리를 담당하고 있으며, 혈장분획제제 제조사와 대한적십자사 혈장분획센터에 대해 관리 감독하는 업무를 담당하고 있다.

수혈용 혈액제제는 혈액관리법상 혈액 관련 의약품으로 정의되어 있으며, 공급혈액원(대한적십자사 혈액원과 (사)대한산업보건협회한마음혈액원)인 경우 식품의약품안전처로부터 혈액제제(Blood Components)는 의약품으로 품목허가를 받아야 하나, 의료기관에서 자체 소비 목적으로 헌혈을 받아 혈액제제를 생산하는 경우 식품의약품안전처의 품목허가 없이 환자에게 수혈해 줄 수 있다 (혈액관리법 제6조제4항 참고).

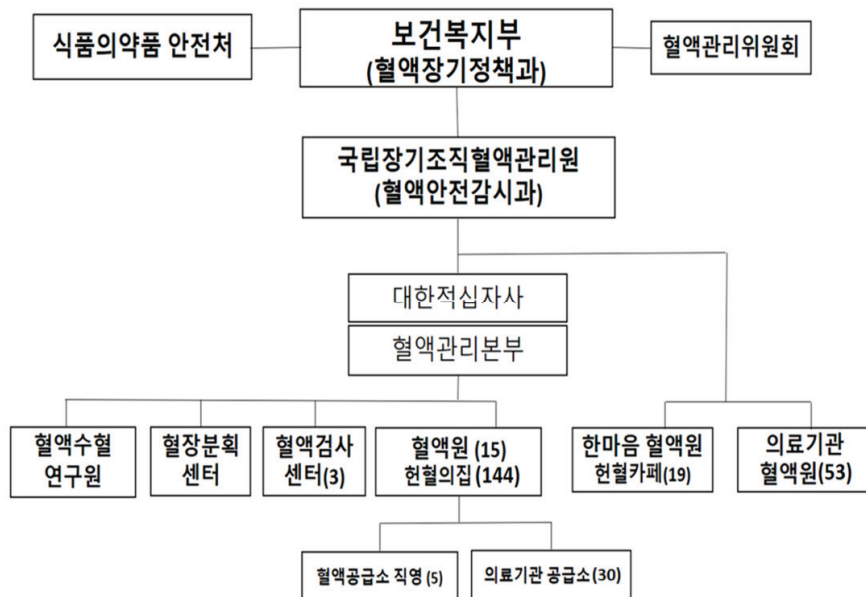


그림 11. 국내 혈액사업의 조직도 및 규제기관

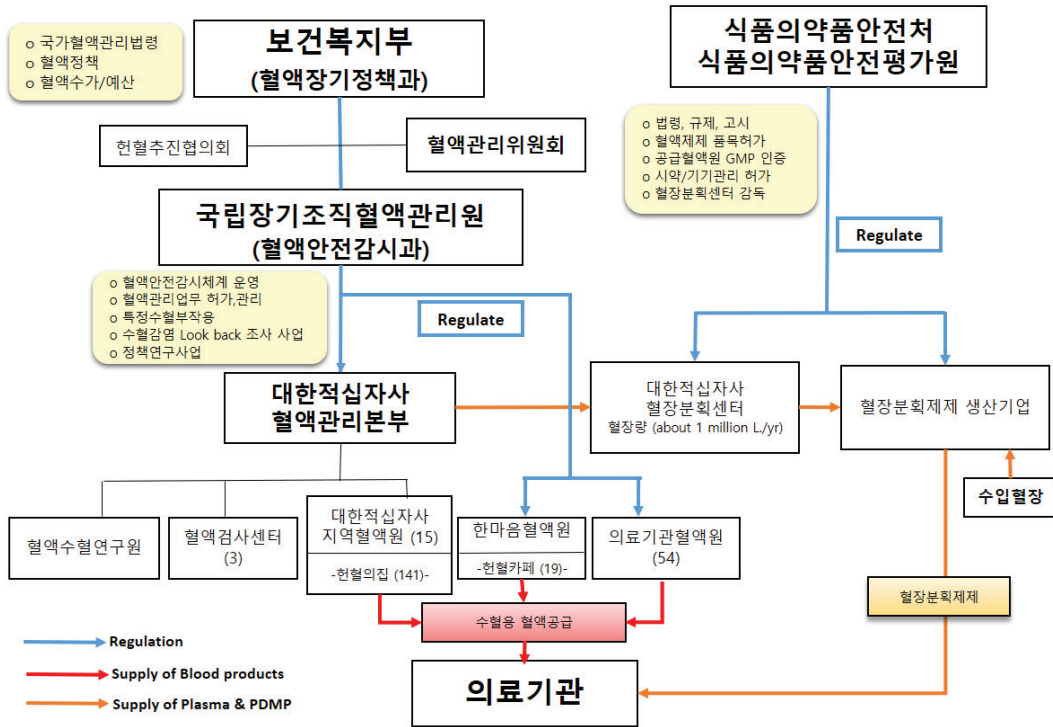


그림 12. 국내혈액사업 기관별 업무범위

표 5. 식품의약품안전처 혈액제제 품목허가 관련 부서

혈액제제 관련 부서			업무범위
식품의약품 안전처	바이오생약국	바이오의약품정책과	법령/규정/고시
		바이오의약품품질관리과	혈액제제 GMP
	첨단제품허가담당관		혈액제제 허가
식품의약품 안전평가원	바이오생약 심사부	생물제제과	혈액제제 심사
		혈액제제검정과	혈액제제 국가출하승인
	의료제품연구부	바이오의약품연구과	혈액제제 등 생물 의약품 관련 연구



표 6. 혈액을 원료로 하여 제조한 혈액제제 관련 의약품

연번	분류	제제명	비고
1	「혈액관리법」 제2조(정의)	전혈	
2		농축적혈구	
3		신선동결혈장	혈장분획제제 제조용 사용 가능
4		농축혈소판	
5	「혈액관리법 시행규칙」제4조 (혈액관련 의약품)	백혈구제거적혈구	
6		백혈구여과제거적혈구	
7		세척적혈구	
8		동결해동적혈구	
9		농축백혈구	
10		혈소판풍부혈장	
11		백혈구여과제거혈소판	
12		세척혈소판	
13		신선액상혈장	국내에서는 현재 사용하지 않음
14		동결혈장	혈장분획제제 제조용 사용 가능
15		동결침전제제	혈장분획제제 제조용 사용 가능
16		동결침전물제거혈장	혈장분획제제 제조용 사용 가능
17		성분채혈적혈구	
18		성분채혈백혈구	
19		성분채혈백혈구혈소판	
20		성분채혈혈소판	
21		백혈구여과제거 성분채혈혈소판	
22		성분채혈혈장	수혈용으로 사용하지 않으며 100% 혈장분획제제 제조용으로 사용

「혈액관리법」 및 「혈액관리법 시행규칙」에서 정하고 있는 혈액제제는 표6으로 정리하였으며, 혈액관리법에는 혈장분획제제 품목에 대해서는 등재되어 있지 않다. 「약사법」, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」, 「생물학적제제 기준 및 시험방법(이하, 생기)」에서는 혈액제제와 혈장분획제제(이하 ‘혈액제제등’)의 품목허가, 품질관리 시 주의사항 및 제제별 제조방법 및 시험기준, 저장방법 등에 대한 세부 사항 등을 정하고 있다. 또한 「국가출하 승인 의약품 지정, 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정」에 따라 혈장분획제제는 국가출하 승인 대상이며 승인을 받은 제품만이 국내에 판매를 할 수 있게 되어 있다.

생기는 생물학적제제의 성질과 상태, 품질 및 저장방법 등과 그 밖에 필요한 기준에 대한 세부 사항을 정함을 목적으로 하는 국내 규정으로, 세부사항에는 통칙, 제제규칙, 백신제제총칙, 혈액제제등총칙, 생물학적제제 각조, 일반시험법으로 구성되어 있다. 이 중 ‘혈액제제등총칙’과 ‘생물학적제제 각조’에는 혈액제제등의 품질관리 시 주의사항 및 제제별 제조방법 및 시험기준, 저장방법 등에 대한 세부 사항을 정하고 있다.

생기는 현재 지속해서 일부 개정되고 있으나, 「혈액관리법」 및 「혈액관리법 시행규칙」에 있는 항목 중 국내 허가품목인 ‘세척혈소판’과 ‘글리신첨가사람면역글로불린’ 등에 대한 기준은 현재 생기에 반영되어 있지 않은 상태이며 최신 기술 및 정책 동향을 반영하여 지속적인 개정이 필요한 상태이다.

표 7. 생물학적제제 기준 및 시험방법 상의 혈액제제등 품목

혈액제제	혈장분획제제
전혈	건조사람피브리노겐
신선액상혈장	건조농축사람혈액응고제Ⅷ인자
신선동결혈장	건조농축사람혈액응고제Ⅷ인자(건조열처리)
동결혈장	건조 단클론항체정제사람혈액응고제Ⅷ:C인자
동결침전제제	건조FⅧ:C단클론항체정제사람혈액응고제Ⅷ:C인자
동결침전물제거혈장	혈액응고제Ⅷ인자항체우회활성복합체
혈소판풍부혈장	건조사람혈액응고제Ⅸ인자복합체
성분채혈혈장	건조농축사람항트롬빈Ⅲ
농축적혈구	사람혈청알부민
세척적혈구	사람면역글로불린
동결해동적혈구	말토즈첨가사람면역글로불린(pH 4.25)
백혈구제거적혈구	항파상풍사람면역글로불린
백혈구여과제거적혈구	건조히스타민가사람면역글로불린
농축백혈구	B형간염사람면역글로불린
성분채혈백혈구	정맥주사용B형간염사람면역글로불린
농축혈소판	수두사람면역글로불린
백혈구여과제거혈소판	파상풍 항독소
성분채혈혈소판	건조 살무사 항독소
백혈구제거성분채혈혈소판	
성분채혈혈소판-백혈구	



변형 혈액제제 (Modified Blood Components)는 특수한 질환의 환자를 위하여 기존의 일반 혈액제제에 세척, 방사선 조사 등 일부 제조공정의 추가 과정을 거치거나 다른 종류의 혈액첨가제를 사용하여 제조된 의약품으로, 의료기관에서 시행하는 의료행위에 비해 과정이 단순함에도 불구하고 공급혈액원에서는 식품의약품안전처의 품목허가 절차에 따른 개별 허가를 필요로 하며, 현재는 특수혈액이 필요한 환자들은 의료기관 혈액원에서 자체 제조하여 사용하고 있는 상황이다.

2020 국가출하승인 애뉴얼 리포트에 따르면, 2020년 12월 기준으로 현재 국내 혈액제제의 제조품목으로 19개 업체의 242개 품목과 수입품목으로 4개 업체의 16개 품목이 허가되어 있다. 이 중 식품의약품안전평가원 혈액제제검정과에서 담당하고 있는 국가출하승인 대상 품목 중 혈장 분획제제는 표 8과 같으며, 사람혈장유래성분함유 복합제제 (Sealants) 7 제품이 포함되어 있다. 혈장분획제제의 제제별 국가출하승인은 매년 약 1,100여 로트에 이르고 있다(표 9).

표 8. 국가출하승인 대상 혈장분획제제

제 제	제 품 명	회 사	제조/수입
건조 사람 피브리노겐	녹십자-파이브리노겐주	(주)녹십자	제조
건조 농축 사람 혈액응고 제Ⅷ인자	그린에이트에스디주	(주)녹십자	제조
건조 농축 사람 혈액응고 제Ⅷ인자(건조열처리)	그린에이트주	(주)녹십자	제조
	에트비주250단위	에스케이플라즈마(주)	제조
건조 FⅧ:C 단클론항체 정제 사람 혈액응고 제Ⅷ:C인자	그린모노주250단위	(주)녹십자	제조
	그린모노주500단위		
혈액응고 제Ⅷ인자 항체 우회 활성 복합체	웨이바주	대한적십자사	수입
건조 사람 혈액응고 제Ⅸ인자 복합체	웨이바인주250단위	(주)녹십자	제조
건조 농축 사람 항트롬빈Ⅲ	안티트롬빈Ⅲ 주500아이유	(주)녹십자	제조
	에스케이항트롬빈Ⅲ 주 500단위	에스케이플라즈마(주)	제조
사람 혈청 알부민	녹십자-알부민주5%	(주)녹십자	제조
	녹십자-알부민주20%		
	에스케이알부민5%주	에스케이플라즈마(주)	제조
	에스케이알부민20%주		

제 제	제 품 명	회 사	제조/수입
사람 면역글로불린	감마-글로불린주	(주)녹십자	제조
말토즈 첨가 사람 면역글로불린(pH 4.25)	아이비-글로불린에스주	(주)녹십자	제조
	아이비글로불린에스엔주5%		
	리브감마에스엔주	에스케이플라즈마(주)	제조
글리신 첨가 사람면역글로불린 [pH4.8]	아이비글로불린에스엔주10%	(주)녹십자	제조
항파상풍 사람 면역글로불린	하이퍼테트주	(주)녹십자	제조
	테타불린에스엔주	에스케이플라즈마(주)	제조
	테타불린에스엔주 프리필드시린지		제조
건조 히스타민가 사람 면역글로불린	녹십자-히스토불린주	(주)녹십자	제조
B형 간염 사람 면역글로불린	헤파빅주	(주)녹십자	제조
정맥주사용 B형 간염 사람 면역글로불린	정주용헤파빅주	(주)녹십자	제조
	정주용 헤파불린에스엔주	에스케이플라즈마(주)	제조
수두 사람 면역글로불린	녹십자-수두사람면역글로불린주	(주)녹십자	제조
사람혈장유래성분함유 복합제제	그린플라스트큐 프리필드시린지키트	(주)녹십자	제조
	베리플라스트-피콤비세트(1 mL)	대한적십자사	수입
	베리플라스트-피콤비세트(3 mL)		
	타코실		
	티셀		
	플로실헤모스테틱매트릭스	(주)박스터	수입
	에비셀	한국존슨앤존슨메디칼(주)	수입

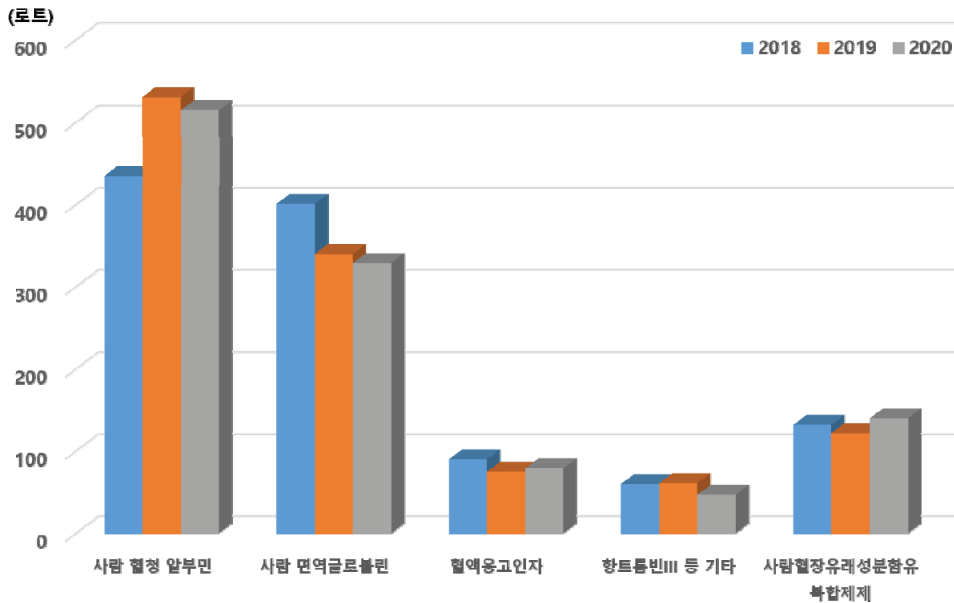
출처: 2020 국가출하승인 애뉴얼 리포트, 식품의약품안전평가원 2021



표 9. 혈장분획제제 제제별 연간 승인 로트 수

혈장분획제제	로트 수
건조 사람 피브리노겐	7
건조 농축 사람 혈액응고 제Ⅷ인자(건조열처리)	16
건조 FⅧ:C 단클론항체 정제 사람 혈액응고 제Ⅷ:C인자	44
혈액응고 제Ⅷ인자 항체 우회 활성 복합체	7
건조 사람 혈액응고 제Ⅸ인자 복합체	5
건조 농축 사람 항트롬빈 Ⅲ	47
사람 혈청 알부민	515
사람 면역글로불린	2
말토즈 첨가 사람 면역글로불린(pH 4.25)	165
글리신 첨가 사람 면역글로불린[pH 4.8]	79
항파상풍 사람 면역글로불린	38
건조 히스타민가 사람 면역글로불린	18
B형 간염 사람 면역글로불린	8
정맥주사용 B형 간염 사람 면역글로불린	15
수두 사람 면역글로불린	4
사람혈장유래성분함유 복합제제	140
	1,110

출처: 2020 국가출하승인 애뉴얼 리포트, 식품의약품안전평가원 2021



출처: 2020 국가출하승인 매뉴얼 리포트, 식품의약품안전평가원 2021

그림 13. 혈장분획제제 국가 출하승인 경향

2021년 식품의약품안전백서에 따르면, 혈장분획제제 제조용 원료 혈장 관리의 주체가 대한적십자사에서 식품의약품안전처로 변경됨에 따라 식약처는 2012년 12월부터 해외 혈장 수출업소뿐만 아니라 국내 혈장 수출업소를 포함하여 관리하고 있으며, 실태조사 및 원료혈장마스터파일(Plasma Master File, PMF)²⁾ 및 룩백 시스템(Look-back system)³⁾, 보고체계(가이드라인 및 지침 개정, 시스템 기능개선 등) 구축 등 원료혈장⁴⁾ 안전관리를 강화하고 있다.

특히 혈액제제의 특성(소량제조, 단순공정 등)을 반영한 혈액제제 GMP 가이드라인 제·개정 및 혈액제제 제조 관리에 대한 규정 개정 등을 통해 공급혈액원에서의 GMP 도입에 따라 공급혈액원에서의 조직·인력구성, 문서화, 밸리데이션, 룩백, 제조·품질관리 등 품질보증체계 강화를 통해 혈액제제의 품질 향상에 노력을 하고 있다.

2) 원료혈장 마스터 파일(Plasma Master File): 혈장의 채혈에서 수집, 보관 및 운송까지의 과정과 관련된 정보를 포함한 문서

3) 룩백 시스템(Look-back system): 현재 시점에서 위험요소가 있거나 의심되는 공혈자의 과거 헌혈 기록을 조사하여 해당 혈액이 사용되지 않도록 하는 관리절차

4) 원료혈장(Source Plasma): 전혈(whole blood)을 원심분리한 후 혈구 성분을 제외한 혈장 또는 혈장성분채혈(apheresis plasma)로 얻어진 혈장으로 혈장분획제제 생산에 사용됨.



2.4. 국외 규제 현황

2.4.1. 일본

일본은 일본적십자사가 혈액서비스를 전담하고 주감독기관은 후생노동성 의약생활위생국 내의 혈액정책과가 담당하고 있다. 혈액정책과의 주요 업무는 ① 채혈업무 감독에 관한 일, ② 헌혈의 추진에 관한 일, ③ 혈액제제의 적정 사용의 확보에 관한 일, ④ 혈액제제의 안정적 공급 확보에 관한 일, ⑤ 생물학적제제의 생산 및 유통의 증진, 개선 및 조정에 관한 것(건강국의 소관에 속하는 것을 제외한다)으로 되어 있다.

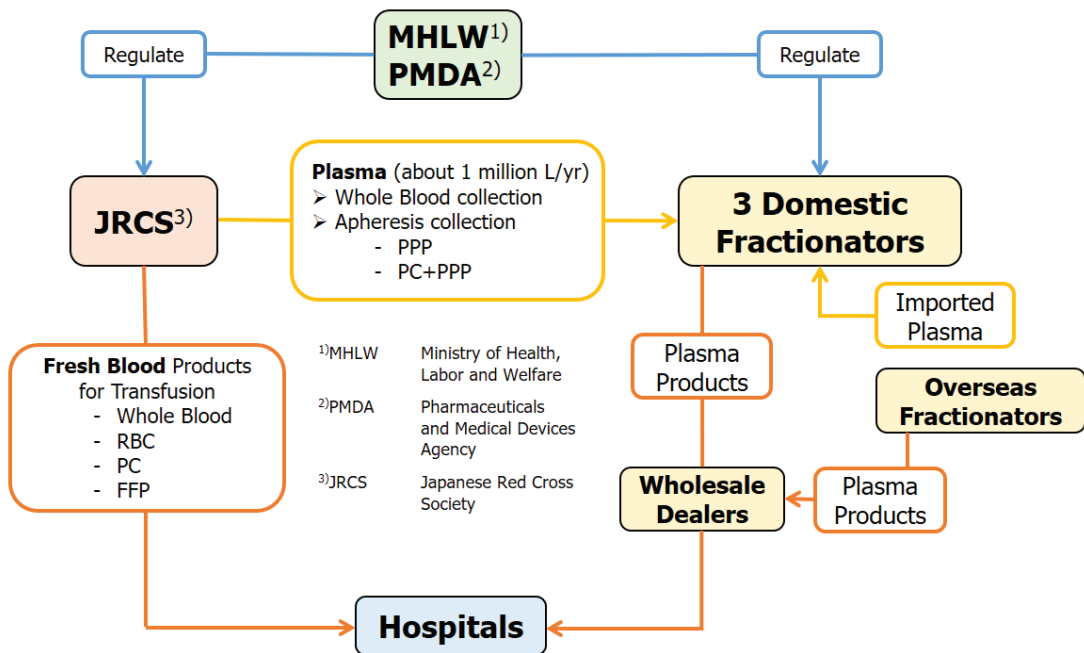


그림 14. 일본 혈액사업 조직도

일본의 의약품 심사는 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)에서 담당한다. PMDA는 2001년 12월에 내각에서 특수법인 설립의 계획에 따라 심사 센터와 의약품 및 의료기기 센터의 일부가 통합된 조직으로 2004년 4월에 국립의약품 식품위생연구소 내에 독립 행정법인으로 설립되었다. 본 조직의 설립을 통해 임상시험 전 단계에서

승인 시판 후에 이르기까지 일관된 지도·심사 체제가 구축되게 되었으며, 여기서 새로운 혈액제제에 대한 심사를 담당한다.

PMDA는 ① 의약품 및 의료기구(이하 의약품 등)의 승인 신청에 관한 심사, ② 조사 및 개발 단계의 의약품 등에 관한 시험 상담, ③ 시판되고 있는 의약품 등의 안전성 및 의약품의 부작용 피해를 받은 자들에게 보상금 교부의 3가지 업무를 행하고 있다. 의약품 등의 개발 단계부터 승인 심사, 시판 후까지 의약품 라이프 사이클 전체에 관여하고 의약품 허가 등을 관할하는 후생노동성(Ministry of Health, Labour, and Welfare, MHLW)과 연계하면서 업무를 행하고 있다.

신규 유효성분을 포함하는 의약품이나 신규 효능, 효과 등 신규 의약품의 제조판매에 관한 승인 심사는 신약심사부 및 생물계심사부(재생의료제품 등 심사부, 백신 등 심사부)가 품목허가 신청자로부터 품질, 비임상 및 임상시험 성적에 관한 자료에 기초하여 심사를 실시하고, 신뢰성 보증부가 신청자료의 신뢰성에 관한 GLP 및 GCP 적합성 심사를, 그리고 품질관리부가 제조에 관한 GMP 적합성 심사를 실시한다.

표 10. 신약심사부의 업무분장

심사부	심사팀	주요 담당 영역
신약심사 제1부	제1분야	소화기관용약, 외피용제, 기타
	제6-2분야	호르몬제, 대사성질환용 약
신약심사 제2부	제2분야	순환기용약, 항파킨슨병 약
	제5분야	비뇨기, 생식기관용 약
	체내진단, 방사성	체내진단약, 방사성 의약품
신약심사 제3부	제3-1분야	중추, 말초신경계용 약
	제3-2분야	마취용약, 감각기관용 약
신약심사 제4부	제4분야, 에이즈	항균약, 항에이즈 약
	제6-1분야	호흡기관용약, 자가면역질환용 약
신약심사 제5부	항악성종양약제분야-1	주로 고형암용 약
	항악성종양약제분야-2	주로 혈액암용 약
재생의료제품 등 심사부	재생의료제품분야	재생의료제품, 유전자치료용 의약품의 품질, 안전성, 카르타헤나법 관련 업무
	바이오품질분야	생물유래제품의 품질, 바이오후속품
백신 등 심사부	혈액제제분야	혈액제제
	백신분야	백신, 항독소



신약심사부에서는 질환 영역마다 팀으로 나누어 심사하고 있지만, 바이오의약품의 경우 그 제조 공정에서 미생물이나 세포가 사용되는 점, 원재료에 유래하는 감염성인자 전파의 위험 관리 등, 화학합성 의약품과는 다른 관점으로부터의 심사가 필요하여 품질(의약품의 제조, 품질관리)에 대해서는 바이오품질팀이 일괄적으로 담당하고 있다.

일본의 수혈용 혈액제제는 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률 (의약품 의료기기 등 법)」⁵⁾에 근거하는 의약품으로 규제를 받는다. 따라서 심사 기관인 PMDA에 신청서를 제출하여 심사를 받고 최종 승안은 후생노동성 장관이 한다.

특히 인간 혈액을 원료로 하는 의약품은 “보건위생상 특별한 주의를 요하는” “보건위생상의 위해의 발생 또는 확대를 방지하기 위한 조치를 강구하는 것이 필요한” 의약품으로 승인되므로, 일반 의약품에 비해 그 제법, 성상, 품질, 보관 등에 관하여 추가적인 기준이 요구된다.

현재 일본에서는 수혈용 혈액제제의 제조를 위한 생리식염주사액, 혈액보존용 항응고제 용액 (ACD-A액⁶⁾, CPD-A액⁷⁾, MAP액⁸⁾), 동결보호액, 혈소판 첨가제 용액(Platelet Additive Solution PAS)⁹⁾ 을 사용하고 있으며, 이들은 모두 일본에서 생산되는 제품이다. 즉 이들 주사액은 각 업체가 의약품으로 승인받은 후 판매하고 있으며, 일본적십자사가 이를 구입하여 사용하고 있다. 혈구세정액, 동결 보호액에 대해서는 의약품으로 승인받지는 않았으나, 일본적십자사가 원료로 구입하여 사용하고 있으며 수혈용 혈액제제의 승인 사항에 첨가액으로 인정되고 있다.

외국에서 새롭게 수입되는 PAS를 임상에 사용하려는 경우, 의약품으로 승인받거나 원료로 사용하여 제조한 혈액제제로서 품목허가를 받아야 한다. 또한 PAS 등에 포함된 성분은 일본약전(JP)을 준수해야 한다. 다만 수입의 경우에도 연구 취지로 사용되는 경우 승인 전이라도 사용할 수 있다.

5) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices

6) Acid Citrate Destrose (ACD-A) : 혈액보존용 항응고제 용액

7) Citrate Dextrose Adenine (CPD-A) : 혈액보존용 항응고제 용액

8) Mannitol Adenine Phosphate (MAP) : 혈액보존용 항응고제 용액

9) Platelet Additive Solution (PAS): 혈소판 보존액. 혈소판 저장을 위해 혈장 대체제로 사용되며, acetate, citrate, phosphate 등을 함유하고 있음

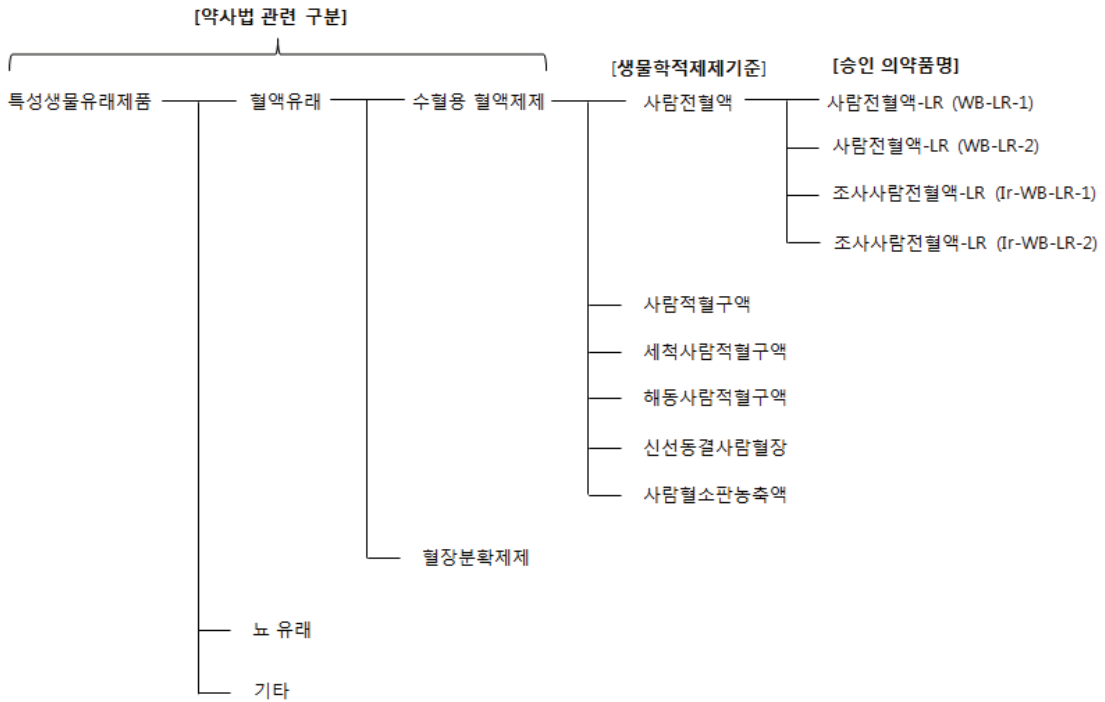


그림 15. 일본 혈액제제 생물학적제제 기준의 관리 영역

표 11. 한국 및 일본의 “생물학적제제기준” 등재 혈장분획제제

한국	일본
건조사람피브리노겐	건조사람피브리노겐
건조농축사람혈액응고제Ⅷ인자 건조농축사람혈액응고제Ⅷ인자(건조열처리) 건조 단클론항체정제사람혈액응고제Ⅷ:C인자 건조FⅧ:C단클론항체정제사람혈액응고제Ⅷ:C인자 혈액응고제Ⅷ인자항체우회활성복합체	건조사람혈액응고제Ⅷ인자 건조농축사람혈액응고제Ⅷ인자
건조사람혈액응고제Ⅸ인자복합체	건조사람혈액응고제Ⅸ인자복합체 건조농축사람혈액응고제Ⅸ인자
-	건조농축사람혈액응고X인자 가열활성화제Ⅶ인자
건조농축사람항트롬빈Ⅲ	건조농축사람안티트롬빈Ⅲ



한국	일본
사람면역글로불린 말토즈첨가사람면역글로불린(pH 4.25) 건조히스타민가사람면역글로불린	사람면역글로불린 알레르기화면역글로불린 건조이온교환수지처리사람면역글로불린 건조숯포화사람면역글로불린 pH4처리산성사람면역글로불린 pH4처리산성사람면역글로불린(피하주사) 건조pH4처리사람면역글로불린 건조플라스민처리사람면역글로불린 건조펩신처리사람면역글로불린 폴리에틸렌글리콜처리사람면역글로불린 건조폴리에틸렌글리콜처리사람면역글로불린
B형간염사람면역글로불린 정맥주사용B형간염사람면역글로불린	항HBs사람면역글로불린 건조항HBs사람면역글로불린 폴리에틸렌글리콜처리항HBs사람면역글로불린 건조폴리에틸렌글리콜처리항HBs사람면역글로불린
항파상풍사람면역글로불린	항파상풍사람면역글로불린 건조항파상풍사람면역글로불린 폴리에틸렌글리콜처리항파상풍사람면역글로불린 건조폴리에틸렌글리콜처리항파상풍사람면역글로불린
수두사람면역글로불린	-
-	가열사람혈장단백
-	건조사람프로트롬빈복합체
-	항D(Rho)사람면역글로불린 건조항D(Rho)사람면역글로불린
-	건조농축사람활성화프로틴C
-	사람합토글로빈

일본과 한국의 혈액제제에 대한 차이점은 다음과 같다.

- 한국은 전혈 용량이 320 mL와 400 mL의 두 종류인데, 일본에서의 전혈의 용량은 200 mL와 400 mL 두 종류이다.
- 일본 생물학적제제기준에는 6개의 기본 혈액제제만 등재되어 있으며 (사람전혈액, 사람적혈구액, 세척사람적혈구액, 해동사람적혈구액 신선동결사람혈장, 사람혈소판 농축액) 백혈구여과제거 사람전혈액과 방사선조사 전혈액을 의약품으로 승인하고 있으며, 그 외는 성령(省令)에 의해 지정되는 것이지 개별 품목에 관해 규제하는 법률 등은 없다. 그러나 일본적십자사는 각각의 혈액제제에 대해 품목별로 PMDA에 신청서를 제출하여 품목별 답변과 허가를 받아야 하며, 예를 들어 방사선조사혈액과 방사선조사를 시행하지 않은 혈액제제는 다른 품목으로 간주되고 있다.
- 일본의 적혈구제제는 백혈구여과제거 적혈구 형태로만 공급하고 있으며, 혈소판제제는 백혈구여과제거 성분채혈혈소판으로만 전량 공급하고 있다.
- 한국에서는 성분채혈혈장은 모두 혈장분획제제 생산을 위한 원료혈장으로 공급하고 있지만 일본은 수혈용으로도 사용하고 있다.
- 심사평가는 PMDA에서 하지만, 허가 최종승인은 후생노동성 장관이 한다. 한국에서의 혈액제제의 품목허가는 식약처에서 담당하고 있다.

표 12. 한국 및 일본의 혈액제제 차이점 비교

	한국	일본
공급혈액원	대한적십자사 (93%) 한마음 혈액원 (7%)	일본적십자사
전혈 용량	320 mL, 400 mL	200 mL, 400 mL
총 적혈구제제 공급량 중 백혈구여과제거 적혈구 공급량의 비율	20%	100%
방사선조사 적혈구	주로 의료기관에서 방사선조사기를 보유하여 사용하고 있음	100% (일본적십자혈액원에서 방사선조사 후 출고)
성분채혈 혈소판	전체 혈소판 공급량 41%	100%
농축혈소판	전체 혈소판 공급량 59%	전혈 유래 농축혈소판 미제조
성분채혈혈장	원료혈장으로 산업체에 전량 공급	수혈용으로도 사용
품목허가	식품의약품안전처	후생노동성
심사평가	식품의약품안전평가원	PMDA
생물학적제제 기준 및 시험방법 등재 혈액제제 품목수	20개	6개



2.4.2. 유럽연합

유럽연합은 1949년도에 구성되었으며, 현재 47개국이 회원국으로 참여하고 있다. 인체조직뿐만 아니라 혈액제제 등에 대한 상호교환을 위한 협조가 시작된 것은 1950년대부터이며, 특히 혈액제제와 수혈과 관련되어 위원회가 결성되었으며 2003년도에 유럽연합 규정(Directive 2002/98/EC)이 제정되면서 혈액과 혈액제제에 대한 채혈, 검사, 성분제제, 보관, 운송 등에 관한 안전성과 품질관리에 관한 규정이 제정되었다.

본 연구에서는 유럽연합의 EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)에서 발간하고 있는 “Guide to the preparation, use, and quality assurance of blood components”의 20판(2020년)에서 혈액제제의 처리, 보관 및 운송 부분(Chapter 4)과 혈액제제별 품질관리 기준이 수록된 blood component monograph 부분(Chapter 5)을 중심으로 조사되었으며, Chapter 5의 경우는 해석하여 부록 1에 첨부하였다.



그림 16. EDQM 가이드라인(2020)

다음은 EDQM 가이드라인에서 다루고 있는 Chapter 4의 목록 및 주요 내용을 해석하여 정리하였다.

1. 혈액제제의 제조 및 처리(processing)
 - 1) 일반(General consideration)
 - 2) 혈액백 시스템의 선택
 - 3) 적혈구 보존의 측면
 - 4) 전혈 유래 혈액 성분 제조를 위한 원심분리
 - 5) 백혈구 제거(Leukocyte depletion)
 - 6) 수혈용 혈장의 동결 및 해동
 - 7) 동결침전
 - 8) 개방형 및 폐쇄형 시스템 및 멸균 연결 장치(Sterile connective device)
 - 9) 혈액 라벨 및 정보
 - 10) 혈액제제의 출고
 - 11) 출고된 혈액제제의 회수 및 추적성
2. 혈액보관 및 배송(distribution)
 - 1) 일반적인 요구사항
 - 2) 장비
 - 3) 냉동혈장제제의 보관
 - 4) 혈소판제제 보관
 - 5) 적혈구제제 보관
 - 6) 과립구제제 보관
3. 혈액제제의 운송
 - 1) 일반적인 요구 사항
 - 2) 적혈구제제의 수송
 - 3) 혈소판 성분의 수송
 - 4) 동결혈장 수송
4. 추가 처리 processing
 - 1) 세포 혈액 성분에 대한 방사선 조사(Irradiation)
 - 2) 혈액제제의 박테리아 오염에 대한 안전성
 - 3) CMV(Cytomegalovirus) 전염 방지
 - 4) 병원체 비활성화 기술(Pathogen Inactivation Technologies: PIT)



개요 (Overview)

혈액제제는 원심분리, 여과 및 동결 등에 의해 수혈용 혈액으로 제조한 치료혈액제제이다. 전혈은 특수한 환경에서만 사용하지만, 일반적으로 환자는 특정 결핍된 부분만을 교정하는 데 필요한 구성 요소만 수혈받아야 한다. 적혈구는 냉장 보관 시 최적의 기능을 유지하고 혈장 성분의 품질은 냉동보관, 혈소판 보관은 실온 (20-24℃ 사이)에서 지속적으로 교반하면서 최적의 상태로 유지하는 것이 가장 좋다. 또한 다중 혈액 플라스틱 백 사용을 하게 되면서 고품질의 혈액제제 생산이 가속화되었다.

1. 혈액제제의 제조 및 처리(Processing)

1) 일반(General consideration)

혈액제제는 전혈로 헌혈을 받는 방법과 성분채집술(apheresis)에 의해 헌혈받는 두 가지 방법으로 채혈된 혈액으로 제조된다. 제조과정 중 시간이 지연되거나 보관 조건 등이 부적절했을 때는 최종 제조된 혈액제제의 품질이 떨어져 폐기되는 일이 발생한다.

기준(Standard)

- ① 모든 장비와 장치는 검증된 절차(Directive 2005/62/EC Annex 6.4.1)에 따라 사용해야 한다.
- ② 혈액 성분의 처리 과정은 오염 및 미생물 성장 위험을 방지하는 조치를 포함하여 적절하고 검증된 절차를 사용하여 수행되어야 한다.
- ③ 혈액제제는 깨끗하고 위생적인 시설에서 제조되어야 하며, 중요한 장비, 표면 및 처리 영역의 환경에 대해서는 미생물 오염 부하를 관찰해야 한다.
- ④ 절차는 최종 혈액 성분의 품질에 영향을 미치는 모든 재료의 사양을 자세히 설명해야 한다. 특히 혈액 및 혈액 성분(중간 및 최종 성분), 원료 물질, 첨가제 용액, 1차 포장재(백) 및 장비에 대한 사양이 따로 마련되어 있어야 한다.
- ⑤ 모든 처리 활동에 대해 절차를 개발하고 검증해야 하며, 여기에는 혈액제제 제조를 위한 시간 및 온도 제한이 포함되어야 한다.

2) 혈액백 시스템의 선택

혈액제제를 채혈 또는 제조할 때 사용하는 모든 일회용품은 EU 지침, 유럽약전 및 ISO 표준과 같은 관련 규정의 요구사항을 준수해야 하는 의료기기에 포함된다.

현재까지 적혈구 저장에는 폴리염화비닐(PVC) 가소제는 적합하다고 알려져 있다. 20-24℃ 사이에 혈소판을 보관하려면 특수 폴리올레핀 또는 BTHC(butryl trihexyl citrate) 가소제가 포함된 PVC와 같이 산소 투과성이 높은 플라스틱 백을 사용해야 한다.

가소제 및 기타 물질 등과 라벨 또는 기타 장치 구성 요소에서 접착제가 혈액백 내로 누출될 수 있는 경우도 있으므로 이런 항목이 허용 가능한 안전 범위 내에서 유지하도록 해야 한다. 또한 멸균(예: 에틸렌옥사이드) 후 잔류 독성 물질의 수준을 최소화하도록 주의해야 한다.

새로운 플라스틱 가소제의 사용을 고려할 때마다 성분제제 제조 및 보관에 관한 충분한 연구가 선행되어야 하며 다음과 같은 요소에 대한 검증이 필요하다.

- 적혈구 : 포도당, pH, 적혈구용적률(hematocrit), 용혈, ATP, 젖산, 세포외 K+, 2,3-di phosphoglycerate
- 혈소판 : pH, pO₂, pCO₂, bicarbonate ion, 포도당, 젖산 축적, ATP, P-selectin, LDH 방출, beta thromboglobulin 방출, hypotonic shock, swirling 현상, 형태학 점수(morphologic score) 및 형태 변화 정도
- 혈장: 혈액응고 제8인자 및 응고 활성화의 징후(예: thrombin-anti-thrombin 복합체)

3) 적혈구 보존의 측면

항응고제 용액은 혈액응고를 방지하고 적혈구를 일정 기간 보관할 수 있도록 개발되었다. 모든 용액에는 sodium citrate, citric acid 및 포도당이 포함되어 있다. 여기에 혈액의 보존 기간을 좀 더 연장할 수 있도록 아데닌과 인산염을 추가하여 포함할 수 있다.

구연산염(citrate)은 칼슘과 결합하여 혈액 응고를 방지하며, 포도당은 저장 중에 적혈구에 사용된다. 아데노신 뉴클레오타이드(ATP, ADP, AMP)의 함량은 저장 중에 감소하기 때문에 항응고제 용액에 아데닌을 첨가하여 이러한 감소를 보상하게 된다.

전혈로부터 적혈구 농축액이 제조되면서 상층의 혈장으로 포도당과 아데닌의 상당 부분이 빠져나가게 되므로 적혈구 농축액에 첨가 용액을 사용하지 않는 경우, 평균 적혈구용적률(Hematocrit)이 0.70을 초과해서는 안 된다.

첨가액

혈장의 90% 이상이 제거되는 경우 적혈구 생존력을 유지하기 위해 적혈구 농축액에 첨가액(additive solution)을 추가로 주입해 주어야 한다.



혈액제제 내에 미세응집체

혈소판과 백혈구는 냉장보관 온도에서 급격하게 그 기능을 상실한다. 혈소판-백혈구 응집체는 전혈 상태로 냉장고에서 3-4일 저장된 경우 상당한 양의 미세응집체를 형성하게 되며 적혈구 농축액에서는 훨씬 더 많이 생성된다.

미세응집체가 수혈되는 경우 폐 모세관을 막음으로써 폐 기능 저하를 유발할 수 있으며 이는 대량 수혈 시 임상적으로 더 중요할 수 있다.

혈액제제 제조 시 혈소판을 제거하는 경우 미세응집체 형성을 감소시킬 수 있다. 마찬가지로 buffy coat 제거에 의한 백혈구제거는 비용혈성 발열 이상반응의 빈도를 감소시키고, 이와 같은 목적으로 백혈구여과제거 적혈구를 생산하는 경우 훨씬 더 효과적일 수 있다.

미세응집체의 주입을 최소화하기 위해 수혈을 할 때는 반드시 표준 수혈 세트를 사용하여 수혈하여야 한다.

표 13. 세포성분의 부피와 밀도

	밀도(g/mL)	Mean Corpuscular Volume (fL)
혈장	1.026	N/A
혈소판	1.058	9
단핵구	1.062	470
림프구	1.070	230
호중구	1.082	450
적혈구	1.100	87
생리식염수/SAGM	1.003	N/A

4) 전혈 유래 혈액 성분 제조를 위한 원심분리

혈액 세포는 원심분리 시 세포의 크기와 주변 유체의 밀도 차이에 따라 분리된다(표 13). 다른 요인으로는 배지의 점도와 세포의 유연성(온도에 따라 다름)이 있는데 이러한 요인에 대한 원심분리는 20℃ 이상의 실온이 최적 온도이다.

5) 백혈구 제거

과립구를 제외하고 세포 혈액 성분 존재하는 백혈구는 수혈에서 치료적 역할을 하지 않으며 수혈부작용을 일으킬 수 있으며 백혈구 제거 방법은 여과(filtration) 또는 성분채집술(apheresis)을 사용하여 혈액 성분에서 백혈구를 제거한다.

백혈구 여과 제거는 일반적으로 저장 전 전혈에서 시행(pre-storage leucodepletion)하는 것이 저장 후 또는 병상에서 수혈을 하면서 여과하는 방법보다 백혈구 제거에 더 좋은 권장 방식이다.

겸상적혈구(Sickle cell)와 같은 적혈구 이상 질환인 경우 적혈구 모양이 비정형인 낫모양으로 생겨서 백혈구 제거가 잘 안될 수 있기 때문에 백혈구 여과 제거 후 잔여 백혈구 수를 측정하는 등 보다 상세한 품질관리 절차가 필요하다. 또한 여과 과정 중 천천히 여과가 진행된 경우에도 적혈구의 품질에 대해 추가 조사가 필요할 수 있다.

기준(Standards)

- ① 백혈구 여과 제거 방법은 검증된 방법을 사용해야 한다. 유효성 검사는 제조업체의 지침을 사용하고 백혈구제거에 대한 요구사항 및 기타 품질 측면에 대해서는 혈액원에서 수행해야 한다.
- ② 백혈구 제거 혈액 내에 포함된 백혈구 수 측정은 검증된 방법으로 시행해야 한다.

6) 수혈용 혈장의 동결 및 해동

동결은 응고인자(특히 혈액응고 제VIII인자)를 포함한 일부 혈장 단백질의 보존에 있어 중요한 단계이다. 혈장 내의 혈액응고 제VIII인자의 최고 수율을 달성하려면 냉각 속도는 가능한 한 빨라야 하고, 최적으로 혈장 중심부의 온도를 60분 이내에 -25°C 이하로 낮춰야 한다.

해동 전후에는 백이 깨진 곳은 없는지 확인하여야 한다. 누출된 용기는 폐기해야 한다.

냉동고에서 꺼낸 혈장은 37°C 의 온수조에서 검증된 절차에 따라 즉시 해동해야 한다. 냉동 혈장을 해동한 후, 내용물을 검사하여 불용성 냉동 침전물이 보이지 않을 때까지 해동 과정을 거친다. 만일 불용성 물질이 있는 경우에는 이 제제는 사용해서는 안 된다.

해동된 혈장은 불안정한 혈액응고인자의 보존을 위해 가능한 한 빨리 수혈해 주어야 하며, 일부 적응증에 대해서는 유효기간이 연장될 수 있으나 다시 냉동하여 사용할 수는 없다.

7) 동결침전(cryoprecipitation)

동결침전제제에는 냉장온도에서 용해되지 않고 침전물로 남아 있어 얻을 수 있는 혈액제제이며, 여기에는 혈액응고 제VIII인자, vWF (von Willebrand factor), fibronectin 및 fibrinogen이 포함되어 있다.

8) 개방형 및 폐쇄형 시스템 및 멸균 연결 장치(Sterile Connective Device)

개방형 시스템에서 혈액제제를 제조해야 하는 경우는 개발 단계부터 무균 상태를 유지하기 위해 집중적인 검사를 받아야 한다. 개방형 시스템에서 준비하고 4°C 에 보관된 적혈구는 처리 후



24시간 이내에 수혈되어야 하며, 개방형 시스템에서 준비된 혈소판은 처리 후 6시간 이내에 수혈되어야 한다.

기준(Standards)

- ① 혈액의 처리는 모든 단계에 폐쇄형 시스템을 사용하는 것이 좋다. 지역적 제약으로 인해 예외적으로 개방형 시스템이 필요할 수 있으며 이때는 세균 오염 위험을 최소화하도록 특별히 설계된 환경에서 수행되어야 한다.
- ② 멸균 연결 장치를 사용한 경우는 폐쇄형 시스템 처리로 간주할 수 있다.

9) 혈액 라벨 및 정보

다양한 혈액 성분에 대한 정보는 구성, 적응증, 보관 및 수혈 방법과 관련하여 임상 의에게 제공되어야 한다. 혈액백 라벨에는 안전한 수혈에 필요한 정보(눈으로 읽을 수 있는 형식)가 포함되어야 한다. 즉, 고유 식별 번호(혈액 수집 기관 코드, 헌혈 일자 및 및 혈액 번호), ABO 및 RhD 혈액형, 혈액 성분의 이름, 혈액 성분의 특성 및 취급에 관한 필수 정보 폐기일 등을 포함한다.

기준(Standard)

- ① 모든 단계에서 모든 백에는 해당 식별 정보가 포함된 레이블이 부착되어야 한다. 혈액 관리에 대한 검증된 컴퓨터 시스템을 사용하지 않는 경우, 이 없는 경우, 라벨링으로 출고된 혈액과 출고되지 않은 혈액제제 단위를 명확하게 구별할 수 있도록 만들어야 한다
- ② 처음 헌혈된 혈액, 중간 및 완제품 혈액 성분 및 혈액 샘플에 대한 라벨링 시스템은 내용물 유형을 명확하게 식별할 수 있어야 하며, Directive 2002/98/EC 및 Directive 2005/61/의 14조에 언급된 라벨링 및 추적성 요구 사항을 준수해야 한다.
- ③ 자가 혈액 및 혈액 성분의 경우 라벨은 지침 2004/33/EC의 7조와 해당 지침의 부록 IV(지침 2005/62/EC 부록 6.5.3)에 명시된 자가 기증에 대한 추가 요구 사항도 준수해야 한다.
- ④ 사용할 라벨의 유형과 라벨링 방법은 서면 절차에 따라 설정해야 하며, 중요한 정보는 필사 오류를 제거하기 위해 기계가 읽을 수 있는 형식으로 제공되어야 한다.
- ⑤ 혈액제제를 제조하는 혈액원은 혈액을 사용하는 임상 의사에게 성분 라벨에는 표시되지 않은 기타의 용도, 구성 및 특수 조건에 대한 정보를 제공해야 한다.

10) 혈액제제의 출고

기준(Standards)

- ① 혈액 출고자의 기록이 있어야 한다. 출고된 혈액에 대해서는 의료 기록 및 검사 결과가 모든 허용 기준을 충족함을 입증해야 한다.
- ② 출고될 혈액과 출고된 혈액의 관리상태는 명확하게 구분되어 있어야 한다.
- ③ 각 혈액원은 출고하는 사람에 대한 승인 기준을 문서화하여 보관하고 있어야 한다.
- ④ 자료가 컴퓨터에서 파생된 정보의 영향을 받는 경우 다음 요구사항을 충족해야 한다.
 - 컴퓨터 시스템은 기준을 충족하지 않는 혈액제제가 출고되었을 경우의 가능성에 대해 완전히 안전한지 검증되어야 한다.
 - 출고한 사람의 이름을 확인할 수 있어야 한다.
 - 컴퓨터 시스템에서 출고가 금지된 혈액제제가 출고되는 것을 차단할 수 있어야 한다.
- ⑤ 혈액출고에 전산시스템 도입이 안 된 경우는 다음 요구사항을 충족해야 한다.
 - 혈액제제의 라벨은 성분 상태를 식별할 수 있도록 고안되어 있어야 하며, 출고되지 않고 따로 보관된 혈액제제와 출고된 혈액제제를 명확하게 구분해야 한다.
 - 기록은 출고되기 전 출고자에 의해 확인되었음을 입증해야 한다.
 - 출고 전에 다회 헌혈자로부터 받은 혈액인 경우는 이전 기록과 비교해야 한다.
 - 모든 필수 요건이 충족될 때까지 방출되지 않도록 혈액 및 혈액 성분에 대한 행정 및 물리적 검역 시스템이 있어야 한다.
- ⑥ 예외적인 특정 혈액이 출고되기 위해서는 이에 대한 문서화된 기준이 있어야 하며 해당 혈액제제에 대한 출고 후 추적이 가능해야 한다.
- ⑦ B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스 또는 HIV1/2 (Directive 2002/98/EC Annex IV)에 대한 확인된 양성 감염 테스트 결과로 혈액이 출고되지 않는 경우, 같은 헌혈자로부터 제조된 다른 혈액 성분이 있는지 확인되어야 하며, 이 제제들도 모두 출고가 차단될 수 있어야 한다.
- ⑧ 환자의 안전에 잠재적인 영향을 미쳐 혈액 완제품이 출고되지 않는 경우, 헌혈자의 기록을 즉시 업데이트하여 헌혈자가 추가 헌혈을 할 수 없도록 해야 한다.

11) 출고된 혈액제제의 회수 및 추적성

기준(Standards)

- ① 혈액제제에 대해 회수 절차가 마련되어 있어야 하며, 관할 당국에 대한 통지가 포함되어 있어야 한다. (Directive 2005/62/EC Annex 9.3.2).



- ② 회수된 혈액제제에 대한 기록은 문서화해서 보관해야 한다.
- ③ 수혈 또는 폐기된 혈액제제를 포함하여 리콜된 모든 제제가 헌혈자와 연결될 수 있는 시스템이 마련되어 있어야 한다.
- ④ 혈액 회수 시 재발 방지를 위해 그 발생 원인에 대해 철저한 조사로 이어져야 한다.

2. 혈액보관 및 유통

1) 일반적인 요구 사항

혈액제제의 보관 조건은 전체 보관기간 동안 최적의 생존력과 기능을 보존하도록 해야 하며 폐쇄형 분리 및 보관 시스템만 사용한다면 세균 오염 위험은 크게 줄일 수 있다.

기준(Standards)

- ① 혈액원 시설의 품질 시스템은 의약품 제조를 위한 혈액 및 혈액 성분이 보관 및 유통 요건을 준수하는지 확인해야 한다.
- ② 보관 및 유통 절차는 전체 보관기간 동안 혈액 및 혈액 성분 품질을 보장하기 위해 검증되어야 한다. 혈액 성분의 혼합을 배제한다. 수령 및 배포를 포함한 모든 운송 및 보관 작업의 서면 절차 및 사양은 기록되어야 한다.
- ③ 보관 및 유통 방법은 전체 보관기간 동안 혈액제제의 품질을 보장하고 식별 오류의 위험을 방지하기 위해 안전하고 통제된 방식으로 수행되어야 한다.
- ④ 수령 및 배포를 포함한 모든 운송 및 보관 작업은 서면 절차 및 사양에 따라 정의되어야 한다.
- ⑤ 보관 조건은 관리되고, 모니터링 및 점검되어야 한다. 온도기록에 대한 알람이 있어야 하고 정기적으로 점검되고 이는 기록으로 보관되어야 한다. 또한 경보에 대한 적절한 조치 방법이 정의되어 있어야 한다.
- ⑥ 중간 보관 및 운송은 지정된 요구사항이 충족되도록 정의된 조건에서 수행되어야 한다.
- ⑦ 시스템이 올바르게 작동하는지 정기적으로 점검하는 재고 순환을 보장하는 시스템이 있어야 하며, 유통기한이 지난 혈액 및 혈액 성분은 사용 가능한 재고에서 분리되어 보관되어야 한다.
- ⑧ 혈액을 출고하기 전에 혈액제제에 이상 물질이 없는지를 육안으로 확인해야 한다. 혈액을 출고하는 사람과 이를 수령하는 기관을 식별하는 기록이 있어야 한다.
- ⑨ 자가 혈액과 같은 특정 목적을 위해 채혈하여 준비된 혈액 성분은 별도로 보관해야 한다.

- ⑩ 혈액을 저장할 때는 혈액성분, 출고된 성분 등에 따라 따로 분류되어 보관되어야 하며, 폐기 혈액의 보관을 위해서는 완전히 별도의 공간이 있어야 한다.
- ⑪ 재고 및 유통에 대한 적절한 기록을 보관해야 한다.
- ⑫ 포장은 유통 및 운송 중에 뜯겨 있어서는 안 되며, 보관온도를 유지해야 한다.
- ⑬ 혈액 반환을 받기 위해서는 그에 대한 품질요건 확인 및 절차에 충족된 경우에만 허용된다.
- ⑭ 혈액 반환절차에 대한 기준과 기록이 있어야 한다.
- ⑮ 혈액원 간 혈액출고장과 혈액수령장에 대한 기록이 보관되어 있어야 하며, 이 기록에는 공급일자, 고유한 성분 식별자 및 혈액성분명, 수령 또는 공급된 수량, 공급자와 수취인의 이름과 주소 및 서명 등이 표시되어있어야 한다.
- ⑯ Directive 2004/33/EC Annex V에 명시된 필수 표준에서 벗어난 혈액성분은 예외적인 상황에서만 수혈을 위해 출고되어야 하며, 처방의사와 혈액은행 의사의 기록된 동의서가 있어야 한다.

2) 장비

어떤 유형의 저장 장치를 선택하든 구매 전에 다음 사항을 고려해야 한다.

- 사용자 요구사항, 사양 및 품질기준 식별
- 냉장고와 냉동고는 보관 혈액제제 양보다 충분히 커서 빈 공간을 유지해야 한다.
- 공간은 쉽게 점검할 수 있어야 한다.
- 장치가 안정적으로 작동하고 온도 분포가 장치 내에서 균일해야 한다.
- 장비에는 온도 기록 및 경보 장치가 부착되어 작동해야 한다.
- 장비는 청소하기 쉬워야 하며 강한 세제에도 손상되지 않아야 한다.
- 장비는 현지 안전 요구사항도 준수해야 한다.

각 혈액성분 제제의 종류에 따라 보관하는 공간은 명확하게 표시되어 있어야 한다. 또한 혈액보관 저장 냉장, 냉동 장치 내의 온도는 지속적으로 기록되어야 한다. 냉장실 같은 넓은 장소에는 두 개 이상의 온도 센서를 사용해야 하며, 이것들은 최악의 조건을 나타내는 것으로 식별된 공간의 부분에 배치되어야 한다.

경보 시스템은 음향 및 광학 신호가 모두 있는 것이 바람직하며, 이 또한 정기적으로 테스트해야 한다.

장비는 주 전원뿐만 아니라 예비 전원 장치에도 연결되어 있어야 한다. 운송을 포함하여 유통 기간 동안 혈액 성분의 보관온도를 유지하고 관리할 수 있는 시스템을 갖추고 있어야 한다. 자가 혈액 및 혈액 성분은 별도로 보관해야 한다. 온도는 지속적으로 모니터링 해야 하며, 반드시 온도 일탈을



알 수 있도록 경고 시스템을 사용해야 한다. 혈액 보관 구역은 깨끗한 위생 상태가 유지되도록 보장하는 시스템이 마련되어 있어야 한다.

3) 냉동 혈장제제의 보관

자동 제상 기능이 있는 냉동고를 사용하는 경우 서리를 제거하는 동안에도 저온이 유지된다는 보장이 없다면 이 기기는 피해야 한다.

4) 혈소판제제 보관

혈소판은 생존력과 지혈 활동이 최적으로 보존되는 상태로 보관되어야 한다. 혈소판 보관용 혈액백은 산소와 이산화탄소의 확산을 보장하기 위해 가스가 충분히 투과할 수 있는 재질을 사용해야 한다. 필요한 산소의 양은 혈소판 수와 성분의 농도에 따라 달라지며, 산소 부족은 혐기성 해당 과정서 젖산의 생성을 증가시킨다. 저장 기간 동안 pH가 6.4 이상으로 유지되어야 혈소판의 품질이 보존된다. 저장 중 혈소판의 교반은 산소 가용성을 보장하기에 충분해야 하지만 활성화 및 저장 병변의 유도를 방지하기 위해 가능한 한 천천히 교반되어야 한다. 혈소판은 일반적으로 20-24℃ 사이에 보관하며, 온도 제어가 가능한 전용 혈소판 보관 장치를 권장한다. 이러한 혈소판 전용 보관 기기를 사용할 수 없는 경우 선택한 저장 위치는 필요한 일정한 온도를 유지할 수 있어야 한다. 혈소판은 교반기에 아래와 같은 기준으로 보관해야 한다.

- 혈소판 백 내의 혈소판이 서로 잘 섞이고 백의 표면을 통해 gas exchange가 잘 일어나도록 보관한다.
- 혈소판제제의 백을 접어서 보관하지 않는다.
- 거품이 발생하지 않도록 속도를 설정한다.

5) 적혈구제제 보관

각 용기에 최대 보관기간(유효기간)을 기록해야 한다. 이 기간은 제조 유형(세포 농도, 항응고제, 첨가제 용액 사용)에 따라 달라질 수 있으며 수혈 후 적혈구의 75% 이상이 수혈 후 평균 24시간 생존을 보장해야 하는 기간으로 정해진다. 적혈구는 냉장보관(2-6℃)에서 액상으로 보관되며 반드시 혈액보관 전용 냉장고에서 보관되어야 한다. 냉동 적혈구는 승인된 프로토콜에 따라 준비 및 재구성해야 하며 영하 60℃ 이하에서 보관해야 해동하여 수혈 후 생존 수치가 만족스럽게 나올 수 있다.

6) 과립구 제제 보관

일반적으로 성분채집 과립구는 측정 환자를 위해 준비되고 즉시 수혈되어야 한다. 보관이 불가피하다면 20~24℃ 사이에서 가능한 가장 짧은 기간 동안 교반없이 보관하며, 적어도 24시간 이상 보관하지 않아야 한다.

3. 혈액제제의 운송

1) 일반적인 요구사항

혈액제제의 수송에는 혈액제제의 성분 및 기능을 유지할 수 있는 최대 허용 시간과 운송 온도의 허용 범위 내에서 검증된 시스템에 의해 수송되어야 한다. 운송 중 온도를 모니터링하는데 온도 표시기를 사용하는 것이 좋으며, 수령 시 온도는 다음과 같이 모니터링할 수 있어야 한다.

- 용기에서 백 두 개를 가져온다.
- 혈액백 사이에 온도계를 놓고 고무 밴드로 함께 고정한다.
- 혈액백은 운송 박스에 다시 넣고 뚜껑을 닫는다.
- 5분 후에 온도를 읽는다.

전자 감지 장치는 혈액백의 표면으로부터 즉시 온도를 측정할 수 있다. 혈액을 받았을 때 즉시 수혈을 하지 않을 경우 제품을 권장 조건에 따라 혈액은행 보관 냉장고/냉동고로 옮겨야 한다.

기준(Standards)

- ① 지속해서 제어되거나 모니터링되는 조건 이외의 운송 중 지연, 냉각 또는 모니터링 장치 실패, 혈액 성분 감수성 및 기타 관련 요인 등 프로세스에서 변수의 영향을 고려하기 위해 위험 평가를 수행해야 한다.
- ② 운송 중에 예상되는 다양한 조건으로 인해 혈액 성분이 영향을 받을 수 있는 중요한 환경 조건에 대한 지속적인 모니터링 및 기록을 수행해야 한다.

2) 적혈구제제의 수송

적혈구제제는 2~6℃ 사이로 유지해서 수송한다. 적혈구 백의 온도는 1℃ 이하로 떨어지거나 10℃를 초과해서는 안 된다. 10℃ 이하의 온도에서 최대 24시간의 운송 시간이 권장된다. 그렇지 않으면 적혈구의 품질을 유지하기 위해 운송 조건을 확인해야 한다.



3) 혈소판 성분의 수송

혈소판 성분은 일반적으로 수송 중에 교반 되지 않으므로, 혈소판으로의 산소 전달이 감소된다. 연구에 따르면 단 한 번의 중단도 8시간 이상 지속되지 않으며, 혈소판제제의 보관 pH는 오랫동안 교반이 중지된 상태보다는 짧게 몇 번 교반이 중단되는 경우가 더 잘 보존된다. 혈소판제제는 운송 온도가 권장 보관온도에 최대한 가깝게 유지되도록 온도 안정화 요소가 있는 절연 용기에 넣어 운송해야 한다. 교반 없이 운송할 경우에는 24시간을 초과하지 않는 것이 좋다.

4) 동결혈장 수송

냉동 혈장제제는 권장 보관온도에 최대한 가깝게 냉동 상태로 운송해야 한다.

4. 추가 처리(processing)

1) 세포 혈액 성분에 대한 방사선 조사

혈액제제에 대해 방사선 조사량은 25Gy 미만 또는 50Gy 이상의 선량을 받지 않도록 해야 한다. 노출 시간은 모든 혈액 및 혈액 성분이 지정된 권장 최소 용량을 받도록 설정해야 하며, 어떤 부분도 최대 권장 용량을 초과하지 않도록 해야 한다.

장비에 대해서는 정기적인 용량 매핑을 해야 한다.

방사선이 조사된 혈액제제에 대해서는 방사선 조사가 되지 않은 혈액 및 혈액 성분과 구별하기 위해 표시되는 방법을 사용해야 한다.

방사선 조사 혈액과 조사하지 않은 혈액은 따로 분리하여 보관되어야 한다.

혈구성분은 채혈 후 28일 이내의 혈액에 조사할 수 있다. 그러나 방사선 조사가 시행된 후에는 가능한 한 빨리 수혈되어야 하며, 조사 후 14일 이내에, 어떤 경우에도 수집 후 28일 이내에 수혈되어야 한다.

2) 혈액제제의 세균 오염에 대한 안전성

혈액 수집 및 처리 절차의 박테리아 안전성을 보장하기 위한 체계적인 프로그램이 마련되어 있어야 한다. 일반적으로 성분채혈 혈소판의 오염률이 0.2% 이하로 보고되고 있지만 어떤 연구에서는 0.4%까지 높게 보고되기도 한다.

세균 배양을 위해 검체를 혈액백에서 샘플링할 때 또는 배양 접종시 오염으로 인한 위양성 결과의 위험을 최소화하기 위해 배양을 시행할 때 무균 기술이 필요하다. 또한 위음성을 배제하기

위해 반복 배양에 사용할 수 있는 샘플을 충분히 얻는 것도 유리하다.

검체를 24-48시간 뒤에 채집하는 경우는 분석에서 안정적으로 검출할 수 있는 수준으로 박테리아 성장을 가능하게 하여 낮은 오염 수준에서도 양성 결과를 얻을 가능성이 커진다.

3) Cytomegalovirus(CMV) 전염 방지

CMV 감염은 일반적으로 면역력이 정상인 사람에게는 임상적으로 중요하지 않을 수 있지만 이전에 바이러스에 노출되지 않은 특정 환자에서는 치명적인 질병을 유발할 수 있다. 이러한 환자에서 CMV 감염의 위험을 최소화하기 위해 CMV 항체가 음성인 헌혈자로부터 채혈된 혈액이나 백혈구 여과제거 혈액제제를 사용하는 경우 수혈로 인한 CMV 전파의 위험을 상당히 낮출 수는 있다. 병원체 비활성화 기술을 사용하면 CMV 전파 위험도 줄일 수 있다.

4) 병원체 불활화 기술(Pathogen Inactivation Technologies: PIT)

PIT의 목표는 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 박테리아, 바이러스 및 기생충을 제거하거나 비활성화시키는 것이다.

적혈구 및 전혈용 PIT 시스템이 개발 중이지만 현재 유럽에서는 사용되지 않고 있다.

현재 사용 가능한 시스템은 광범위한 바이러스, 박테리아, 기생충 및 백혈구를 비활성화하는 것으로 입증되었지만 프리온 단백질과 관련된 감염성을 감소시키지 않으므로 변종 크로이츠펠트-야콥병(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) 위험이 있다.

병원균 감소 혈소판 성분의 효능과 관련하여 비활성화 과정에서 혈소판이 약간 손실되는 것으로 보고되고 있다. 또한 한 연구에서는 출혈 위험의 증가를 발견했지만 다른 여러 연구에서는 발견되지 않았다. 혈소판제제에 대한 PIT는 잠재적으로 유통 기한을 7일까지 늘릴 수 있으며 결과적으로 혈소판 낭비를 줄이는 이점이 있다.

PIT를 사용할 때 혈액원은 공정의 효과를 모니터링하고 해당되는 경우 활성 물질 또는 대사 산물을 제거하기 위한 품질관리 조치를 도입해야 한다.



2.4.3. 영국

영국은 2005년 National Blood Service (NBS)와 UK Transplant를 합쳐 국가가 혈액·조직·장기 사업을 총괄 관장하는 NHSBT(National Health Service Blood and Transplant)를 구성하였으며, 혈액과 이식 장기를 묶어 운영하는 세계에서는 유일한 통합 조직으로 발전시켰다.

영국의 인구는 약 6,516만 명(2016년 기준)으로, 매주 약 28,000 units의 혈액이 채혈되고 있으며, 이는 3개의 혈액제제 제조센터에서 성분제제로 만들어져 15개의 혈액제제 보관기관을 거쳐 250여 개의 NHS trust로 배포되고 있다.

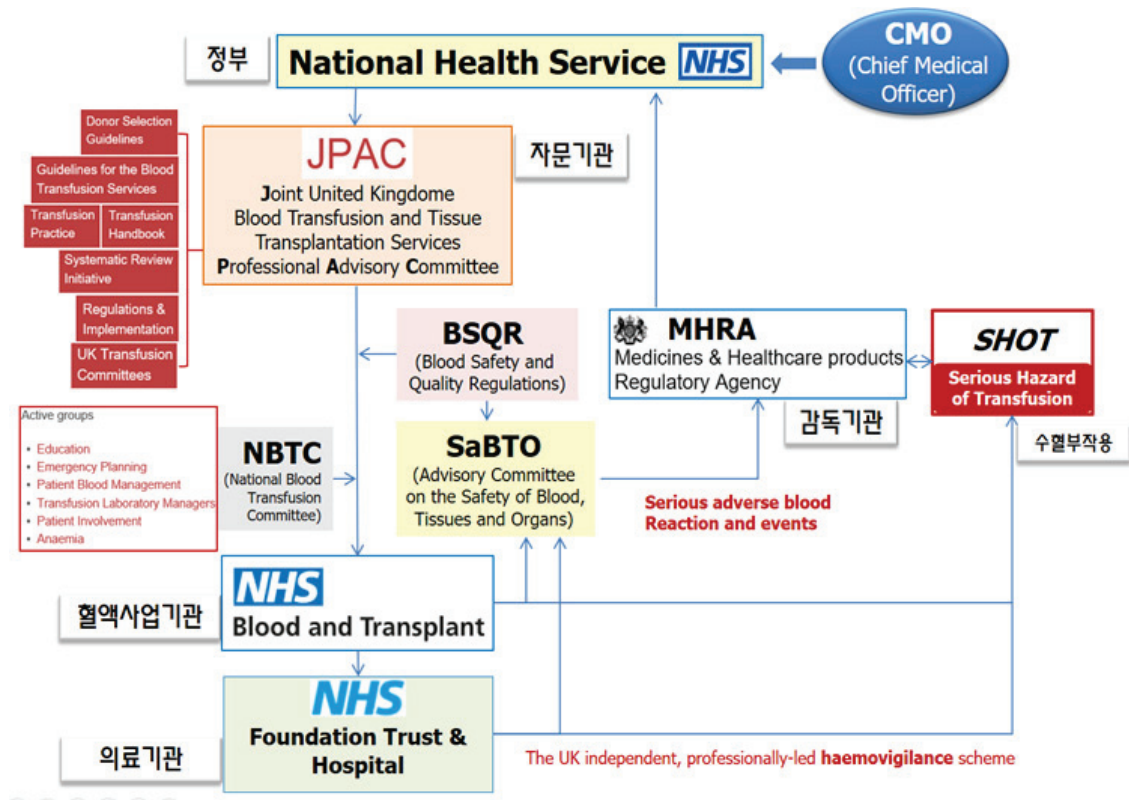


그림 17. 영국의 혈액관리 조직

JPAC (Joint United Kingdom(UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee)은 영국 혈액사업의 핵심기구로서 영국의 4개의 혈액사업기관[NHSBT (for England), SNBTS (for Scotland), WBS (for Wales), NIBTS (for

Northern Ireland)]의 협의체로서, 2002년도에 발족되어 영국 전반의 혈액정책에 대한 지침서를 발간하고 자문역할을 수행하는 기구이며, 혈액제제의 품목심사기관인 MHRA(Medicines & Healthcare products Regulatory Agency)와 같이 공조하면서 국가 혈액/조직 관리사업을 맡고 있다.

JPAC에서는 혈액관리업무의 과학적인 규제를 제안하는 가이드라인을 마련하고 있으며, British Journal of Hematology에 논문으로 게재하여 제공하고 있다.

혈액제제 관리기준은 법이 아닌 가이드라인으로서, JPAC 홈페이지에 게시하고 있으며, 영국에서 허가받아 유통되는 혈액제제에 대한 정보를 확인할 수 있다. 각 성분제제에 대한 설명은 제제명과 성상 1. Technical information 2. Labeling 3. Storage 4. Testing 5. Transportation의 순서로 정리되어 있다.

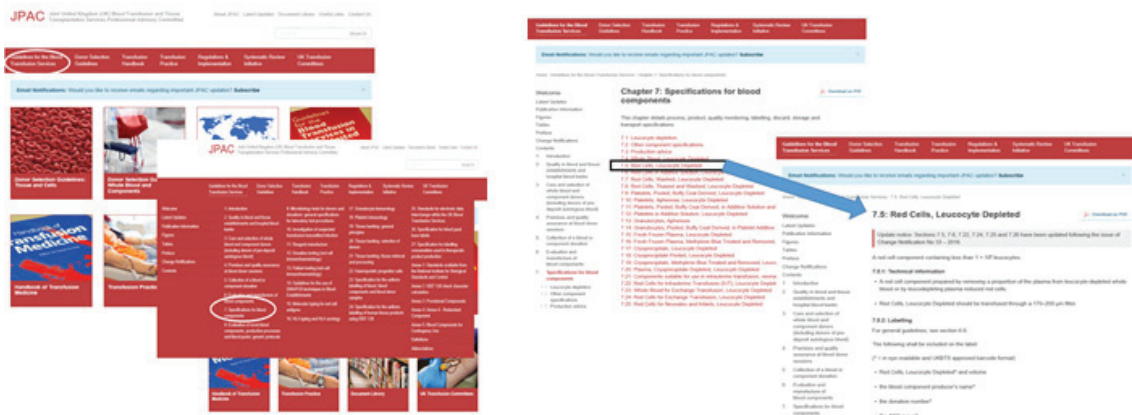


그림 18. JPAC 홈페이지의 혈액제제 제제기준 조회방법(www.transfusionguidelines.org)



2.4.4. 캐나다

2.4.4.1. 캐나다 혈액관리시스템

1) 혈액관리시스템 개요

캐나다의 혈액관리시스템은 연방정부에 속하는 Health Canada (보건국)와 Public Health Agency of Canada, Provincial/Territorial (주정부)에 속하는 보건 전문가, 의료기관 등과 혈액원, 혈장센터 및 혈장분획센터의 혈액제제 제조자, 그리고 그 외 헌혈자, 수혈자 및 민간단체가 참여하여 운영되고 있다.

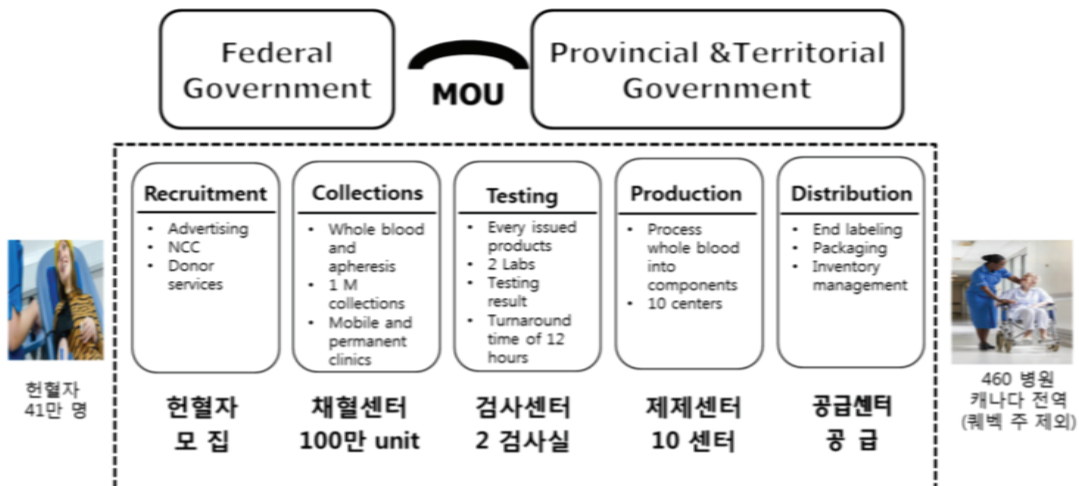


그림 19. 캐나다 혈액사업 구조

2) Health Canada

Health Canada는 캐나다의 연방정부기관으로 보건국과 같은 업무를 담당하고 캐나다 보건국 기관 중 HPFB (Health products and Food Branch)는 혈액관련 산하 부서로서 혈액 규제에 대한 책임을 맡고 있으며, 혈액제제와 혈액 관련 제품을 규제하는 업무를 담당하고 있다. 여기에는 4개의 부서가 다른 조직과 협력하여 아래와 같은 업무를 수행하고 있다.

- ① HPFB (Health Products and Food Branch) Inspectorate : 혈액원에 대한 설립 허가 및 심사(inspection)와 조사(investigation)과 같은 규정 준수 등에 대한 인증

- ② BGTD (The Biologics and Genetic Therapies Directorate) : 혈액제품, 항응고제 및 혈액 보존액 등의 규제, 기준 등의 개발, 품목허가 신청서(submission) 관리 및 심사
- ③ MHPD (Marketed Health Products Directorate): 약물 안전 감시, 부작용 사례 취합, 위험·이익 평가와 같은 시판 후 관리와 이러한 위험을 관리하기 위한 규제 결정을 내리는 증거 기반 프로그램 운영. 이러한 평가를 통해 공개적이고 투명하게 정보에 입각한 결정을 내리도록 함
- ④ MDB/TPD (Medical Devices Bureau of the Therapeutic Products Directorate) : 체외 진단제품, 채혈기구, 혈액백 시스템 등의 규제를 담당. 필요 시 전문가 자문위원회를 활용

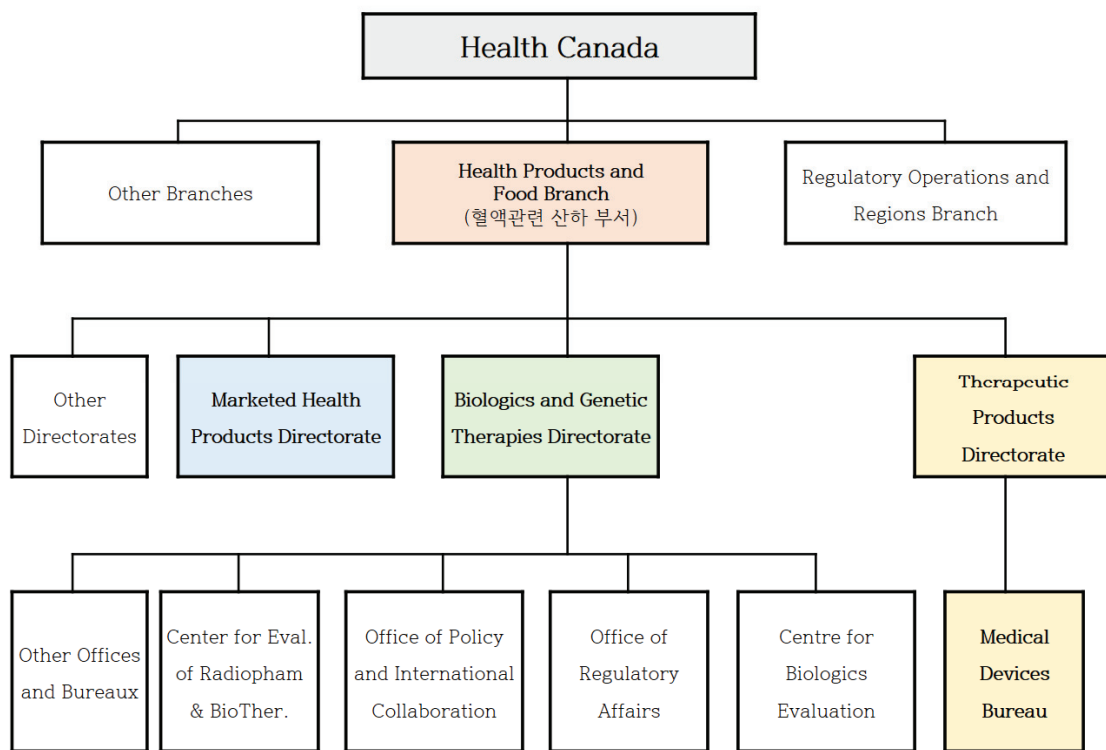


그림 20. 헬스캐나다 내 혈액제제 담당부서

3) 혈액 공급 시스템

Quebec 지역을 담당하는 Héma-Québec과 그 이외의 지역을 담당하는 Canadian Blood Services 혈액원이 운영되고 있다. 그 외에 2곳의 혈장채혈기관이 있다.



2.4.4.2. 캐나다의 혈액 관련 규제

1) 캐나다 의약품 관련 규제 체계

캐나다의 혈액제제를 포함한 약물 관련 법률은 다음의 체계를 가진다.

표 13. 캐나다의 법 체계

구분	의의
법 Statutes (Acts)	법의 범위 및 법적 권한 부여
규칙 Regulation	다양한 제품에 대한 법률의 권한 하에 제정 법률을 해석하고, 법적 효력을 갖는 정책 및 기준(standards)을 제공
정책/ 가이드라인/지침 Policies/Guidelines/Guidance	규칙을 해석하고 규칙 준수를 위한 세부사항을 제공 유연성과 변화에 대응이 가능하며 규정보다 도입하기 빠르고 수월함 법적 구속력이 없으며 법률과 대치되거나 대체될 수 없음
명령 Directives	새로운 이슈(예, vCJD, leukoreduction)에 대해 서술하거나 기술적 지침에 대해 설명함

연방정부의 식품의약품법(Food and Drug Act)의 하위법으로 다음과 같은 규칙이 있다.

① 식품의약품규칙(Food and Drug Regulations, FDR)

- 의약품 및 생물학적 제제 (항응고제 등 혈장분획제제 포함)의 규제에 관한 법률
- 생물학적제제를 포함한 모든 의약품은 이 법률로 규제됨(Part C, Division 1, 1A, 2, 4 5 and 8)

표 14. 캐나다 식품의약품규칙의 적용가능한 요구사항

구분	내용
Division 1	의약품의 금지조항 및 일반적 요구사항 (예: 표지부착, 약물 식별번호, 부작용 보고, 제품회수 등)
Division 1A	제조업 허가
Division 2	우수 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)
Division 4	- 생물학적 제제(유전자재조합의약품, 혈액유래 의약품(예, CART-T cell 등) 포함) - 전혈 및 혈액제제, 혈장성분채혈로 채집된 혈장은 Division 4에서 삭제(2014년 별도의 법률인 혈액규칙으로 신설됨)
Division 5	임상시험
Division 8	신약

② 혈액규칙 (Blood Regulations, 2014년 10월 발효)

수혈을 위한 혈액제제는 및 혈장분획제제는 오랫동안 안전성을 갖고 수혈이라는 치료 방법으로 사용되었기 때문에 새로운 신약 개념으로 개발되는 면역세포치료제 등과는 달리 이 부분을 별도로 혈액제제의 규제에 관한 법률로 제정함.

○ 별도의 법률로 제정한 배경

- Krever Commission의 권고에 따름
- 전혈과 혈액제제에 대한 구체적인 안전성 요구사항들을 규칙에 추가함
- 식품의약품규칙의 여러 부분에 포함된 기존의 혈액 안전성 규정을 혈액 안전성에 대한 독립형 규칙으로 통합하고 명확히 함
- 혈액에 일반적인 약물 규제를 적용하기보다는 독특한 치료제로서 혈액의 특정 요구사항을 기술함
- 긴급한 상황에서 빠르게 변화하는 기술, 신종 질병 및 혈액 부족에 대처함

○ 혈액규칙의 특징

- 단일 독립형 규제
- 전혈과 혈액제제의 모든 요구사항을 통합
- Canadian Standards Association(CSA)에서 개발한 혈액과 혈액제제에 대한 National Standard of Canada CAN/CSA-Z902-20을 기반으로 제정된 법률

○ 혈액규칙의 범위와 적용

- 수혈과 혈장분획제제 제조 목적으로 채혈된 혈액에 적용됨
- 의료기관을 포함하여 규제를 하는 모든 혈액원에 적용
- Health Canada Guidance: Blood Regulations에 내용이 해설됨
- 캐나다 standard medical practice에서 사용되지 않은 새로운 혈액성분은 식품의약품법의 적용을 받는 임상시험 대상일 수 있음



③ 의료기기규칙(Medical Devices Regulations)

체외진단분석기, 체외진단 검사시약, 채혈장비, 혈액백 등의 규제에 관한 법률

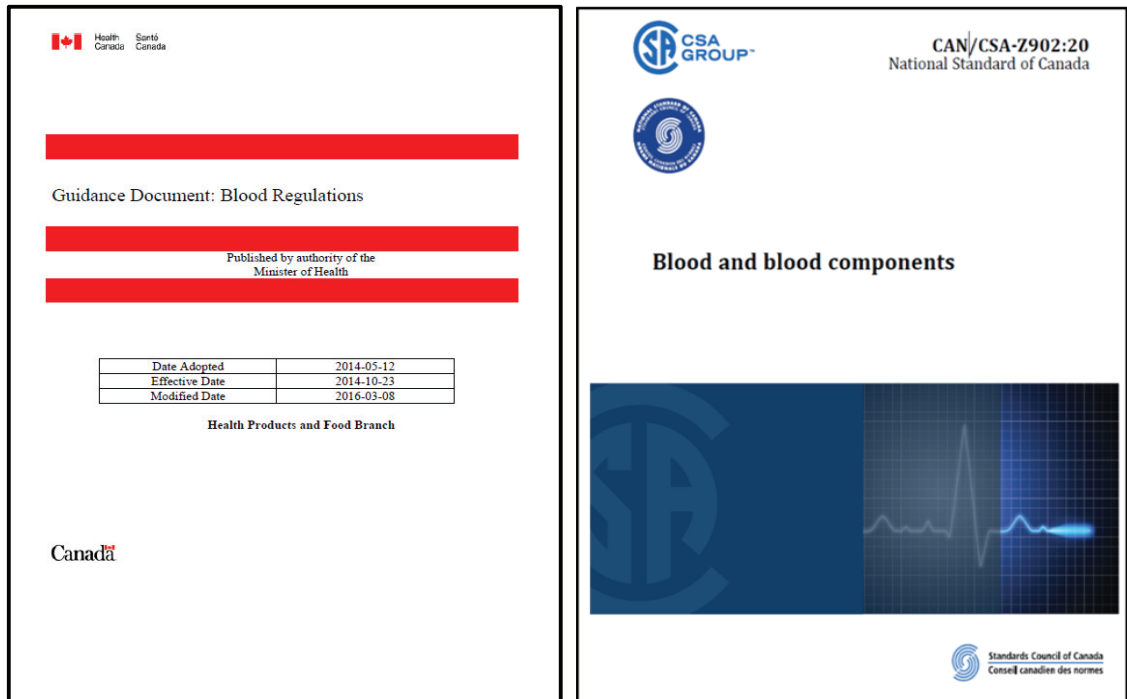


그림 21. 헬스 캐나다 관련 규정 및 캐나다 국가표준(CAN/CSA)

2) 혈액규칙(Blood Regulation)의 주요 내용

① 규정의 구성

Interpretation	
Application	
Prohibitions	
Authorizations, Establishment Licences Registrations	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Authorizations ▪ Establishment Licences ▪ Registration
Processing	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donor Suitability Assessment ▪ Collection ▪ Testing ▪ Blood Component Preparation

Labelling	
Storage	
Distribution	
Transformation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Washing, Pooling, Irradiation
Exceptional Distribution, Pre-Assessed Donor Programs and Importation in Urgent Circumstances	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exceptional Distribution ▪ Pre-assessed Donor Programs ▪ Importation in Urgent Circumstances
Quality Management	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quality Management System ▪ Operating Procedures ▪ Personnel, Facilities, Equipment and Supplies ▪ Error and Accident Investigation and Reporting ▪ Errors and Accidents ▪ Investigation and Reporting ▪ Adverse Reaction Investigation and Reporting ▪ Adverse Donor Reactions ▪ Adverse Recipient Reactions ▪ Investigation and Reporting of Adverse Recipient Reactions ▪ Records
Powers of Inspectors	
Consequential Amendment	
Transitional Provisions	
Coming into Force	

② 처리(Processing) 관련 주요내용

혈액제제 제조 (blood component preparation)
<p>57. 허가 혈액원(licensed establishment)은 허가에 따라 동종 혈액제제를 취급해야 한다.</p> <p>58. 등록 혈액원(registered establishment)은 자가수혈 혈액 취급 시 Standard 7.1.3, 7.2, 7.3.1, 7.3.2, 7.5.1.1 (표 3과는 무관), 7.5.1.2, 7.5.1.5, 7.5.2.1 (a) ~ (c) 및 7.5.2.2 항에 따라야 한다.</p>



변형(Transformation)

77. 혈액을 변형시키는 기관은 안전하고 효과적인 방법을 사용해야 한다.
78. (1) 혈액을 세척하는 기관은 Standard 7.5.2.3 및 7.5.3을 준수해야 한다.
(2) 혈액을 세척하는 기관은 세척에 대한 기재와 새로운 유효일 및 시간을 추가하기 위해 라벨을 수정해야 한다.
79. (1) 혈액 성분을 혼합하는 기관은 Standard 7.11.1 및 7.11.3을 준수해야 한다.
(2) 혈액 성분을 혼합하는 기관은 Standard 10.8.2 및 10.8.3에 명시된 모든 정보를 혼합된 혈액의 라벨에 표시해야 한다.
80. 혈액을 조사하는 시설은 Standard 7.12.2 ~ 7.12.6을 준수해야 한다.

3) National Standard of Canada, CAN/CSA Z902, Blood and blood components의 주요 내용

1) 혈액제제의 준비(Preparation of blood components)

7.1 일반사항

- 7.1.1 기관에서는 혈액제제 제조를 위한 업무지침을 가져야 한다. 지침에서는 7항의 요구사항을 만족해야 하며, 4.6.1.6항에 기술된 대로 유지되어야 한다. 업무지침은 인증(validate) 되어야 하고 제조과정에 담당자의 책임을 명확히 규정해야 한다. 혈액검사가 완료되지 않은 혈액제제는 검사가 완료되거나 최종 공급되는 혈액과 분리하여야 한다. 분리는 물리적인 분리뿐만 아니라 전산적으로 관리할 수 있다.
- 7.1.2 혈액 제조 후 혈액제제의 보관과 수송에 관한 업무지침은 인증되어야 하고 다음 사항을 포함해야 한다.
- a) 보관과 수송 하는 동안에 혈액제제의 허용 온도를 유지하기 위한 세부적인 사항
 - b) power failure 또는 냉장 또는 (가능한 경우) 교반의 작동되지 않는 경우 지침 장비 고장 시 대안적인 보관 장소가 기재되어야 한다.
- 7.1.3 작업방법은 혈액제제의 무균성을 유지해야 한다. 무균적인 장비 및 용액이 제제 과정에서 사용되어야 하며 sterile seal의 integrity가 유지되어야 한다.

7.2 개방 시스템(open system)

7.2.1 혈액제제를 담고 있는 시스템의 무균밀봉(sterile seal)이 제제 과정 어느 때라도 파괴되면 파괴된 시점부터 개방 시스템(open system)으로 취급된다. 개방 시스템인 혈액제제는 1-6℃에 보관된 경우 유효시간 24시간이며 20-24℃에 보관되는 경우 유효시간은 4시간이다.

7.2.2 냉동 예정인 혈액제제 제조과정에서 sterile seal이 파괴된 경우 6시간 이내에 혈액을 냉동 시켜야 한다. 해동 후 이 혈액제제는 20-24℃에서 보관 시 4시간 이내에, 1-6℃에서 보관 시 24시간 이내에 수혈되어야 한다. 이러한 혈액제제들은 적합하게 라벨에 표시되어야한다.

7.3 Sterile connecting device

7.3.1 기관에서는 sterile connecting devices 사용에 대한 표준지침을 가져야 한다. 표준지침은 다음 사항을 포함해야 하며 아래 사항으로 국한된 것은 아니다.

- a) 이 장비가 사용되는 구체적 조건과 승인된 프로토콜
- b) 사용방법
- c) 검사 프로토콜
- d) 기록
 - i) product tracking
 - ii) 튜브 용접 품질관리
 - iii) 소모품의 로트번호, 예, needle, wafer

7.3.2 업무지침에는 각 sterile weld의 integrity 시험방법이 포함되어야 한다. 연결부위가 integrity를 유지하는 경우 혈액제제의 유효일은 그대로 유지될 수 있다. 연결부위 integrity 유지가 안 된 경우에는 혈액제제는 open system으로 취급되어야 한다. 이 경우 다시 재연결 할 수 있으며 유효일은 7.2항에 따라 정해진다.

7.3.3 sterile connecting device가 사용된 제제에 대해 무작위 sterility check 시행하여 검증하는 체계가 있어야 한다.

7.4 Pre-storage leukoreduction

7.4.1 동종헌혈 유래한 적혈구는 잔여 백혈구가 단위 당 5×10^6 개 이하로 제거하는 방법에 따라 보관 전 백혈구 제거를 시행할 수 있다.



7.4.2 적혈구제제에 대해 사용된 백혈구제거 방법은 표10의 사항을 만족할 수 있어야 한다.

7.4.3 혈소판제제와 pooled 혈소판은 단위당 5×10^6 개 이하로 백혈구를 제거할 방법으로 적용해야 한다.

7.5 적혈구 혈액제제

7.5.1 적혈구

7.5.1.1 적혈구는 원심분리 또는 중력을 이용하여 혈장에서 세포를 분리하거나 성분채혈을 통해 제조되어야 한다. nutrient solution이 첨가된 경우를 제외하고 최적의 세포 보존을 위한 충분한 양의 혈장이 적혈구제제에 포함되어야 한다.

7.5.1.2 적혈구제제는 승인된 항응고제를 사용하여 채혈된 혈액에서 제조되어야 한다. 혈액백 라벨은 채혈 시 사용된 항응고제와 사용된 경우 nutrient solution을 명기해야 한다. 최종 적혈구 농축제제 혈액백에 붙어있는 tubing에는 항응고제 포함된 혈액으로 채운 후 sealing되어야 한다. tubing segment는 무균성을 유지하면서 떼어낼 수 있어야 한다.

7.5.1.3 적혈구제제는 최종 헤마토크릿이 0.8 L/L를 초과하지 않는 방법을 사용해서 혈장과 분리되어 제조되어야 한다.

7.5.1.4 적혈구제제는 1-6°C에서 보관되어야 한다.

7.5.1.5 additive solution에 보관된 적혈구제제의 유효기간은 additive solution 제조사에서 권장하는 시간과 온도에 따라 정해져야 한다.

7.5.2 냉동적혈구

7.5.2.1 다음 사항이 적혈구 냉동 시에 적용되어야 한다.

- a) nutrient solution에 아닌 적혈구는 rejuvenated 되지 않는 한, 채혈 후 6일 이내에 냉동하는 것이 권장된다.
- b) nutrient solution의 적혈구는 유효기간 만료 전에 냉동되어야 한다.
- c) 유효기간을 지난 적혈구는 냉동 전에 rejuvenate되어야 한다.

7.5.2.2 적혈구는 적합한 동결방지제를 첨가하여 냉동보존되도록 제조되어야 한다. 이러한 제제는 사용된 동결방지제에 따라 적합한 온도에서 냉동보관되어야 한다.

7.5.2.3 수혈 전, 냉동적혈구를 해동하고 동결방지제를 제거하기 위해 세척해야 한다. 이 때 동결방지제를 적절하게 제거해야 하고 마지막 세척액의 용혈은 3% 미만이어야 한다.

7.5.2.4 동결적혈구는 적혈구의 평균 회복율이 적어도 80% 이상이며 해동과 glycerol 제거 후에

헤마토크리트가 0.8 L/L 초과되지 않는 것으로 알려진 방법으로 준비되어야 한다.

- 7.5.2.5 동결적혈구는 자가수혈 또는 동종(allogeneic) 수혈에 사용될 수 있다. 만약 기관 정책이 자가수혈 목적으로 채혈된 혈액을 타인 수혈을 위해 사용되는 것을 허용한 경우에는 각 혈액 단위마다 사전동의서를 받는 것이 권장된다. 타인 수혈을 위해 사용되는 혈액제제는 헌혈 당시의 기준을 모두 만족해야 한다.
- 7.5.2.6 동종 수혈을 위해 수혈 기관과 냉동적혈구 수혈자는 냉동 당시에 시행된 선별절차에 대한 정보를 제공받아야 한다. 만약 추가적인 선별검사가 헌혈 뒤에 헌혈자에게 행해졌다면, 이러한 정보는 해당 혈액제제에 포함되어야 한다.
- 7.5.2.7 자가 수혈용 혈액으로 냉동한 헌혈자는 해당 혈액제제들의 해동, 수혈 및 폐기 등을 포함한 어떠한 상태 변화에 대해 정보를 제공받아야 한다. 의뢰한 transfusion service 또한 상태 변화에 대해 정보를 제공받아야 한다.
- 7.5.2.8 냉동 적혈구는 medical director의 승인을 받은 rare phenotype 혈액을 제외하고 10년 초과하여 보관되어서는 안 된다. 냉동적혈구의 보관 상태는 보관 전 기간 동안 모니터링 되고 기록되어야 한다. 온도는 기관의 업무지침에 따라 가이드라인 이내에서 유지되어야 한다.
- 7.5.2.9 냉동적혈구가 해동된 경우 1-6°C에서 보관되어야 한다. 만약 개방시스템인 경우 해동 후에 24시간을 초과하여 사용되어서는 안 된다.

7.5.3 세척적혈구

- 7.5.3.1 세척적혈구는 혈장 대부분을 제거하는 절차를 사용하여 적합한 용액을 이용하여 세척되어야 한다.
- 7.5.3.2 세척적혈구는 적혈구의 적어도 75% 이상을 유지하고 헤마토크리트는 0.8 L/L를 초과하지 않는 절차에 따라 준비되어야 한다.
- 7.5.3.3 사용되는 절차에 따라 원래 혈액의 백혈구와 혈소판은 다양한 양으로 남아 있을 수 있다.
- 7.5.3.4 개방계에서 세척된 세척적혈구는 1-6°C에서 보관되어야 하며 세척 과정 후 24시간을 초과하여 수혈되어서는 안 된다.

7.5.4 적혈구-IgA deficient

- 7.5.4.1 anti-IgA를 가지거나 IgA 결핍이면서 중증의 수혈 이상반응이 있었던 사람은 IgA 결핍 적혈구를 수혈받아야 한다.
- 7.5.4.2 적혈구 IgA 결핍은 보관과 유효기간에 대해 표9를 따라야 한다.

7.5.5 적혈구-rejuvenated

- 7.5.5.1 2,3-diphosphoglycerate와 adenosine triphosphate를 정상치로 회복시켜주는 것으로



알려진 rejuvenating solutions은 1-6℃로 보관된 적혈구의 유효기간 후 3일 이내에 첨가될 수 있다. Rejuvenating solution은 Drug Identification Number가 있어야 한다.

7.5.5.2 rejuvenation 절차 후 적혈구-rejuvenated는 세척 후 1-6℃에 보관되어야 하며 24시간 이내에 수혈될 수 있다. 대안으로, 적혈구-rejuvenated는 냉동할 수 있다.

7.5.5.3 적혈구-rejuvenated는 라벨에 명시되어야 한다.

7.5.6 적혈구-low volume

7.5.6.1 저용량 혈액 (즉, 혈액백 제조사에 의해 제시된 최소 용량보다 적게 채혈된 혈액)에 대해서는 적혈구만 수혈에 사용할 수 있다. 저용량임을 알 수 있게 “저용량: 적혈구 __ mL”와 같은 내용이 라벨에 기재되어야 한다. 저용량 혈액은 전혈 또는 적혈구 이외의 수혈용 혈액제제로 사용되어서는 안 된다.

7.5.6.2 저용량 적혈구는 1-6℃에서 보관되어야 하며, 혈액백 제조사에 의해 권장되는 유효기간을 가진다.

7.6 혈장

7.6.1 냉동하는 모든 혈장제제는 -18℃ 이하에서 냉동되고 보관되어야 한다. 유효기간은 채혈일로부터 12개월로 설정되어야 한다. 제조사에서 만약 더 낮은 온도와 더 오랜 유효기간에 대해 받는다면, cryosupernatant plasma 유효기간은 연장될 수 있다.

7.6.2 신선동결혈장, 동결혈장

7.6.2.1 신선동결혈장(FFP)은 전혈 또는 성분채혈로 채혈된 혈장으로 채혈 후 8시간 이내에 제조되어 -18℃ 이하에서 냉동 보관되어야 한다. FFP는 정도관리용으로 검사한 검체의 75% 이상에서 혈액응고 제VIII인자를 0.70 IU/mL 이상 포함해야 한다.

7.6.2.2 동결혈장(FP)은 채혈 후 8시간이 경과하고 24시간 이내에 제조된 혈장으로 -18℃ 이하에서 냉동 보관된 혈장이다. 동결혈장은 정도관리용으로 검사한 검체의 75% 이상에서 혈액응고 제VIII인자를 0.52 IU/mL 이상 포함해야 한다.

7.6.2.3 FFP와 FP는 30-37℃ 온수조 또는 해동용으로 승인받은 microwave 기기를 사용하여 해동 한다. 해동 혈장이 수혈 전에 보관될 수 있는 최대 시간은 다음과 같다.

- 만약 혈장이 closed system에서 채혈되고 해동 후 1-6℃에서 closed system을 유지하여 보관된 경우 5일까지 사용할 수 있다.
- 만약 혈장이 개방계에서 채혈되었거나 제조과정 중에 개방된 경우에는 1-6℃에서 보관한

경우에 한해 24시간까지 사용할 수 있다.

7.6.3 동결침전제제(cryoprecipitate)

- 7.6.3.1 동결침전제제의 제조는 하나 이상의 FP 또는 FFP를 1-6℃에서 보관 해동된 후 원심분리한다. 원심분리 후 불용성의 침전물은 백에 남기고 상층액(해동된 혈장)을 제거한 후 불용성 침전제제는 -18℃ 이하에서 cryoprecipitate로 재냉동되고 유효기간은 채혈로부터 12개월로 정해져야 한다.
- 7.6.3.2 cryoprecipitate의 많은 양이 FP에서 분리되고 검사되는 경우, 시험한 검체 중 75% 이상에서 fibrinogen은 150 mg/단위 이상이어야 한다.
- 7.6.3.3 cryoprecipitate는 30-37℃ 온수조에서 해동되거나 이러한 목적으로 승인받은 microwave 기기를 이용하여 해동되어야 한다.
- 7.6.3.4 해동이 되면, cryoprecipitate는 20-24℃에서 보관되어야 하며, closed system을 유지한다면 해동 후 24시간까지 수혈할 수 있다. 해동된 cryoprecipitate는 채혈 후 어느 때라도 개봉이 된 경우에는 4시간 이내에 수혈되어야 한다.

7.6.4 Cryosupernatant plasma

- 7.6.4.1 cryosupernatant plasma를 제조하기 위해 사용되는 FP 또는 FFP는 1-6℃에서 해동되어야 한다.
- 7.6.4.2 해동 완료 후 즉시 1-6℃에서 원심분리 후 혈장은 closed system을 유지하는 방법을 이용하여 냉동침전제제(Cryoprecipitate)와 분리되어야 한다.
- 7.6.4.3 cryosupernatant plasma는 -18℃ 이하에서 냉동되고 보관되어야 한다. 제조사에서 유의하게 낮은 온도 (예, -35℃ 이하)에서 더 긴 보관 기간을 제시하지 않는 한, 유효기간은 채혈로부터 12개월로 정해져야 한다. 만약 낮은 온도와 더 긴 유효기간이 사용된다면, cryosupernatant plasma는 사용 전까지 지속적으로 더 낮은 온도에서 보관되어야 한다.
- 7.6.4.4 cryosupernatant plasma는 30-37℃ 온수조에서 해동되거나 이러한 목적으로 승인받은 microwave 기기를 이용하여 해동되어야 한다.
- 7.6.4.5 한번 해동된 cryosupernatant plasma는 1-6℃에서 보관되어야 한다. 최대 보관기간은 다음과 같다.
 - a) 만약 혈장이 closed system에서 채혈되고 해동 후 1-6℃에서 closed system을 유지하고 있는 경우 5일까지 사용가능하다. 해동된 cryosupernatant plasma가 적정 온도에서 보관되고 유효기간 지나서 사용되지 않는다는 것을 보장하는 방법이 있어야 한다.
 - b) 만약 혈장이 개방계에서 채혈되었거나 제조 과정 중에 개봉된 경우에는 1-6℃에서 보관하여 24시간 내에 수혈되어야 한다.



7.7 혈소판(Platelets and platelets-pheresis)

- 7.7.1 전혈로부터 제조된 농축혈소판은 품질관리시험 대상 중 적어도 75% 이상에서 혈소판 수가 5.5×10^{10} 개 이상이어야 한다. 검사는 어느 시점에서도 행해질 수 있다
- 7.7.2 혈소판이 보관 전 혼합되는 경우(pooled pre-storage)에는 검사된 대상 중 적어도 75% 이상에서 최소 혈소판 수가 2.4×10^{11} 개 이상이어야 한다.
- 7.7.3 성분헌혈에 의해 헌혈자에게서 혈소판이 채혈된 경우에는 검사된 대상 중 적어도 75% 이상에서 최소 혈소판 수가 3×10^{11} 개 이상이어야 한다.
- 7.7.4 혈소판, 혈소판성분헌혈, 보관 전 혼합혈소판은 충분한 혈장 또는 검사대상 중 적어도 95% 이상에서 허용 보관기간 마지막에 적정 보관온도에서 측정된 pH가 6.4-7.8를 보장하는 혈소판 보관용액을 사용하여 부유되어야 한다.
- 7.7.5 농축혈소판, 성분채집혈소판, 보관 전 혼합혈소판(pooling)은 교반하여 20-24℃에서 보관되어야 한다. 유효기간은 백(Bag) 생산업체의 기준에 따라 다르며 최대 7일까지 사용할 수 있다. 풀링 시 open system에서 제조된 혈소판은 4시간내에 수혈하여야 한다.

7.8 백혈구(Granulocytes)

- 7.8.1 백혈구제제는 검사받은 대상의 적어도 75% 이상에서 최소 1.0×10^{10} 개의 granulocytes를 포함하고 있어야 한다.
- 7.8.2 백혈구는 교반없이 20-24℃에서 보관되어야 한다. 백혈구의 유효기간은 채혈 종료로부터 24시간이어야 한다.

* 7.9항, 7.10항은 Place holder로 혈액 규정과의 정렬을 위해 자리 표시로 남겨져 있는 부분으로 해당 내용은 삭제됨

7.11. 혈액제제의 혼주(pooling 또는 mixed)

- 7.11.1 농축혈소판이나 혈장을 pooling 할 때는 ABO 혈액형이 같은 것을 사용해야 한다. 단 cryoprecipitate 인 경우는 다른 혈액형으로 pooling을 할 수는 있으나 반드시 이런 사항을 labelling 해야 한다.
- 7.11.2 농축적혈구에 혈장을 혼합할 때에는 동종항체에 적합한 혈장과 적혈구에서만 가능하다.
- 7.11.3 Pooling 된 혈소판과 동결침전제제는 제조 과정 중 개방된 경우에는 실온에서 보관하여 4시간 이내에 수혈하여야 한다.

7.11.4 저장전 혈소판 pooling이 closed system에서 제조된 경우에는 제조한 혈액원의 기준에 따라 유효기간이 정해진다.

7.12 혈액제제의 방사선 조사

7.12.1 적혈구, 혈소판, 혈소판성분헌혈제제, 백혈구와 같은 세포성분제제는 위험성이 있는 환자는 수혈관련 이식편대숙주병을 예방하기 위하여 방사선 조사를 해야 한다.

7.12.2 최소 25 Gy 이상의 감마선 방사선 조사를 시행해야 하며 free-standing 방사선조사기를 사용할 때는 금속용기의 중간면을 조준하여, 방사선치료장비를 사용하는 경우 방사선 영역의 중심 중간면(central midplane)을 조준한다. 금속용기 안 또는 방사선 영역의 어느 부위에서든 최소 선량은 15 Gy 이상, 최대 선량은 50 Gy 이하이어야 한다.

7.12.3 혈액제제가 적정량의 방사선에 노출되었음을 보장하는 방법이 사용되어야 한다.

7.12.4 방사선조사기의 조사량은 매년 또는 장비 제조업자에 의해 제시되는 간격으로 검증되어야 하고 기록되어야 한다.

7.12.5 혈액백에는 혈액제제가 방사선조사 내용이 기재되어야 한다.

7.12.6 방사선 조사 혈액과 적혈구는 방사선 조사 후 최대 유효기간 28일 또는 제제의 원래 유효기간 중에서 더 짧은 기간을 유효기간으로 가진다.

7.12.7 의료기관에서 요청하는 경우 방사선 조사 시행일이 제공되어야 한다. 자궁내 수혈 또는 생후 4개월 이내인 환아에게 수혈하는 경우에는 방사선 조사 혈액을 사용한다.

7.13 동종 혈액제제의 품질관리

7.13.1 동종혈액제제는 표10에 제시된 시험항목과 기준을 이용하여 평가되어야 한다.

7.13.2 모든 동종혈액제제는 부피가 라벨 또는 정보공유시스템(circular of information)에 명시된 부피의 $\pm 10\%$ 이어야 한다.



표 15. National Standards of Canada의 Blood component storage, transportation, and expiration

Category	Storage	Transport	Expiration	Additional criteria
전혈	1-6°C	1-6°C	혈액백 제조사의 지시에 따름	보관기간은 다음 항응고제에 제시된 기간을 초과하여서는 안 된다. CPD/CP2D - 21일, CPDA-1 - 35일
적혈구 (아래 기술되어있는 제제 제외)	1-6°C	1-6°C	혈액백 제조사의 지시에 따름	보관기간은 다음 항응고제에 제시된 기간을 초과하여서는 안 된다. CPD/CP2D - 21일, CPDA-1 - 35일, AS3/SAG-M - 42일
냉동적혈구	동결보호제에 따라 적정한 온도에서 냉동	업무지침에 따라 냉동 유지	10년	희귀혈액형의 경우 medical director의 승인을 받아 유효기간을 연장할 수 있음
냉동적혈구 (해동 후)	1-6°C	1-6°C	24시간	Health Canada에서 허가받은 폐쇄 시스템을 사용하면 유효기간은 연장될 수 있음
세척적혈구	1-6°C	1-6°C	24시간	Health Canada에서 허가받은 폐쇄 시스템을 사용하면 유효기간은 연장될 수 있음
적혈구-rejuvenated	1-6°C 동결보호제에 따라 적정한 온도에서 냉동	1-6°C	24시간	Health Canada에서 허가받은 폐쇄 시스템을 사용하면 유효기간은 연장될 수 있음
혈소판 및 성분채혈혈소판	20-24°C	20-24°C	7일	수송시를 제외하고 교반 필요
폐쇄 시스템을 이용하여 보관된 혼합된 혈소판 (예: buffy coat 방법으로 제조)	20-24°C	20-24°C	7일	수송시를 제외하고 교반 필요

Category	Storage	Transport	Expiration	Additional criteria
개방 시스템으로 혼합된 혈소판	20-24℃	20-24℃	4시간	수송시를 제외하고 교반 필요
백혈구	20-24℃	20-24℃	채집 종료 후 24시간	교반 없이
신선동결혈장	-18℃ 이하	냉동 유지	12개월	채혈 후 8시간 이내에 -18℃ 이하로 냉동되어야 함
신선동결혈장 (해동 후)	1-6℃	1-6℃	5일(폐쇄 시스템) 채혈 후 어느 시점에서라도 개방 시스템이 된 경우 24시간	30-37℃ 또는 승인받은 microwave device를 사용하여 해동함
동결혈장	-18℃ 이하	냉동 유지	12개월	채혈 후 24시간 이내에 -18℃ 이하로 냉동되어야 함
동결혈장 (해동 후)	1-6℃	1-6℃	5일(폐쇄 시스템) 채혈 후 어느 시점에서라도 개방 시스템이 된 경우 24시간	30-37℃ 또는 승인받은 microwave device를 사용하여 해동함
동결침전물제거혈장	-18℃ 이하	냉동 유지	제조사의 지시에서 더 낮은 온도와 더 긴 유효기간이 제공되지 않는 경우 12개월	
동결침전물제거혈장 (해동 후)	1-6℃	1-6℃	5일(폐쇄 시스템 유지) 채혈 후 어느 시점에서라도 개방 시스템이 된 경우 24시간	30-37℃ 또는 승인받은 기기를 사용하여 해동함
동결침전제제	-18℃ 이하	냉동 유지	12개월	



Category	Storage	Transport	Expiration	Additional criteria
동결침전제제 (해동 후)	20-24°C	20-24°C	24시간(폐쇄 시스템 유지) 4시간(개방 시스템)	30-37°C 또는 승인받은 기기를 사용하여 해동함
방사선조사 혈액제제	as required	as required	방사선 후 14일 이내에 사용하며, 적혈구제제 원래의 유효기간 28일 중 더 짧은 기간	

* 운송시에는 점증된 방법으로 운송하여 최대 운송기간 중 10°C를 넘지 않도록 해야 한다.

표 16. National Standards of Canada의 제제공정 중 동종혈액제제 품질관리

※ 주의: 이 표의 시험항목과 기준은 대량 생산 공정 중 제조 품질관리를 대상으로 한다. 의료기관외의 수혈 전 혼합된 성분제제에 적용될 필요는 없다.

혈액제제	시험항목	시점	기준	빈도*	시험검체	매달 시험하는 단위 수량†
적혈구	적혈구용적	시점 무관 (at any time)	≤ 0.8 L/L	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§ (unit, representative sample, or segment)	제조량의 1%, 최소 10단위
	혈색소	시점 무관	≥ 40 g/단위	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 10단위
			≥ 35 g/단위	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	
	응혈	유효기간 만료 후	적혈구용적의 0.8% 미만	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 10단위
	전어백혈구수	백혈구 제거 후 48시간 이내	$< 5 \times 10^6$ /단위	검사 단위의 95% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 10단위
	무균성	유효기간 만료 후	음성(no growth)	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 10단위**
(글리세롤제거) 냉동적혈구	적혈구용적	시점 무관	≤ 0.8 L/L	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위
	혈색소	시점 무관	≥ 35 g/단위	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위
	응혈	시점 무관	글리세롤 제거 후 적혈구용적의 0.8% 미만	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위
	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위
세척적혈구	적혈구용적	시점 무관	≤ 0.8 L/L	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위
	혈색소	시점 무관	≥ 35 g/unit	검사 단위의 90% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위



혈액제제	시험항목	시점	기준	빈도*	시험검체	매달 시험하는 단위 수량†
신선동결혈장 또는 성분채혈 신선동결혈장	용혈	시점 무관	세척 후 적혈구용적의 0.8% 미만	검사 단위의 95% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분질§	제조량의 1%, 최소 1단위
	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분질§	제조량의 1%, 최소 1단위
	제VIII인자	시점 무관	≥ 0.70 IU/mL	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분질§	제조량의 1%, 최소 10단위
	부피	시점 무관	혈액백 표지 기재 $\pm 10\%$ 이면서 100 mL 이상	검사 단위 전체	단위혈액	제조량의 1%, 최소 10단위
동결혈장	무균성 (성분채혈만 해당)	냉동 전 채취되고 냉동 및 해동 후 배양 전 20-24°C 에서 5일 동안 유지된 검체	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분질§	제조량의 1%, 최소 10단위
	제VIII인자	시점 무관	≥ 0.52 IU/mL	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분질§	제조량의 1%, 최소 10단위
	부피	시점 무관	혈액백 표지 기재 $\pm 10\%$ 이면서 100 mL 이상	검사 단위 전체	단위혈액	제조량의 1%, 최소 10단위
	부피	시점 무관	혈액백 표지 기재 $\pm 10\%$ 이면서 100 mL 이상	검사 단위 전체	단위혈액	제조량의 1%, 최소 10단위
동결침전물 제거 혈장	피브리노겐	시점 무관	≥ 150 mg/단위	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분질§	제조량의 1%, 최소 10단위
	부피	시점 무관	5-15 mL	검사 단위 전체	단위혈액	제조량의 1%, 최소 10단위

혈액제제	시험항목	시점	기준	빈도*	시험검체	매달 시험하는 단위 수량*
혈소판	혈소판수	시점 무관	$\geq 5.5 \times 10^{10}/\text{단위}$	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	pH	유효기간 만료 후	6.4-7.8	검사 단위의 95% 이상	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	백혈구제거 후 잔여 백혈구수	백혈구 제거 후 48시간 이내	$\leq 8.3 \times 10^5/\text{단위}$	검사 단위 전체	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위**
보관전 혼합 혈소판 (백혈구 (백혈구 잔여 백혈구수 연충법))	혈소판수	시점 무관	$\geq 2.4 \times 10^{11}/\text{단위}$	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	pH	유효기간 만료 후	6.4-7.8	검사 단위의 95% 이상	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	백혈구제거 후 잔여 백혈구수	백혈구 제거 후 48시간 이내	$< 5 \times 10^6/\text{수혈 단위}$	검사 단위 전체	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
성분채혈혈소판	혈소판수	시점 무관	$\geq 2.4 \times 10^{11}/\text{단위}$	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	pH	유효기간 만료 후	6.4-7.8	검사 단위의 95% 이상	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	백혈구제거 후 잔여 백혈구수	백혈구 제거 후 48시간 이내	$< 5 \times 10^6/\text{단위}$	검사 단위 전체	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위
	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체 [†] , 또는 혈액백 분질 [§]	제조량의 1%, 최소 10단위



혈액제제	시험항목	시점	기준	빈도*	시험검체	매달 시험하는 단위 수량†
백혈구	과립구수	시점 무관	$\geq 1.0 \times 10^{10}$ /단위	검사 단위의 75% 이상	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	전체
	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위
무균봉합기를 사용한 모든 혈액제제	무균성	유효기간 만료 후	음성	검사 단위 전체	단위혈액, 검체†, 또는 혈액백 분절§	제조량의 1%, 최소 1단위

* 공정 품질관리 시험을 충족하기 위해 요구되는 혈액제제의 수

† 검체(representative sample)는 기관에서 검증되고 Health Canada의 승인을 받아야 한다.

‡ 대체 방법으로 Health Canada가 승인한 Statistical process control program을 이용하여 시험수량을 결정할 수 있다.

§ 혈액백 분절은 혈액제제 제조 과정이 아니라 이 표에서 제시한 채취 시점에 만들어져야 한다.

** 적혈구에 시행되는 시험은 수량 요구사항을 준수 여부를 결정하기 위해 혈소판에 시행되는 시험과 같이 시행될 수 있다.

2.4.4.3. 캐나다에서 공급되는 혈액제제 종류

1) 적혈구제제

	혈액제제	세부사항
1	백혈구제거 SAGM 첨가 적혈구 (Red Blood Cells, Leukocytes Reduced, SAGM added)	70 mL의 CPD 항응고제가 담긴 혈액백에 채혈된 약 480 mL의 전혈로부터 유래된 농축적혈구, 혈장 원심분리에 의해 제거됨, 혈소판은 원심분리 또는 여과 제거됨, 백혈구 여과 제거됨
2	세척 적혈구 (Washed)	대부분의 혈장이 제거됨; 세척 후 original unit의 적혈구 75% 이상 포함. 세척적혈구는 SAGM 100 mL에 재부유됨
3	추가 세척 적혈구 (Extra Wash (IgA deficient))	대부분의 혈장이 제거됨; 세척 후 original unit의 적혈구 75% 이상 포함. 세척적혈구는 SAGM 100 mL에 재부유됨
4	동결해동적혈구 (Deglycerolized (frozen/thawed))	채혈 21일 이내에 글리세롤을 첨가하여 냉동됨. 해동되면 original cryopreserved unit에서 적혈구를 평균 80% 이상 보존하고, hematocrit는 0.80 L/L 이하인 방법으로 알려진 과정으로 세척하여 글리세롤과 supernatant fluid를 제거함. 부유액은 라벨에 기재된 바대로 0.2% dextrose와 AS-3 또는 0.9% NaCl 임. 세척 후 분홍색이 도는 상층액(pink-tinged supernatant)은 수혈에 적합하며, 그렇지 않은 경우 혈액은행으로 혈액을 반납할 것.
5	방사선조사 적혈구 (Irradiation)	감마선 조사됨
6	분할적혈구 (Divided)	분할 수혈이 가능하도록 integral satellite pack이 제제에 붙어 있음
7	Pooled component for neonate exchange transfusion	다음 기준을 만족함: 5일 이내 혈액, O형, Rh음성, CMV 혈청 음성, Kell항원 음성, 모체 항체에 대한 항원 음성, 이상적으로 혈색소 S 음성(ideally negative for HbS)인 혈액을 방사선 조사하고, SAGM additive volume은 제거됨, compatible thawed plasma를 넣어 최종 hematocrit는 0.45 - 0.60 L/L임



2) 혈소판제제

	혈액제제	세부사항
1	Pooled Platelet LR CPD	CPD 항응고제 70 mL에 채혈된 약 480 mL의 전혈로부터 buffy coat layer에서 분리하여 제조된 농축혈소판임. ABO matched 농축혈소판 4단위를 혼주함. 백혈구 여과제거 되었음. 혼주혈소판제제는 모두 Rh음성 헌혈자 혈액인 경우에만 Rh 음성으로 라벨링되었음.
2	Apheresis Platelets	백혈구제거가 포함된 자동화 성분채혈기술을 이용하여 약 50 mL ACD-A 항응고제에 채혈된 혈소판임.
3	Irradiation	감마선 조사됨

3) 혈장제제

	혈액제제	세부사항
1	Apheresis Fresh Frozen Plasma (AFFP)	sodium citrate 항응고제와 전혈이 1:16 비율 또는 ACD-A 항응고제와 전혈이 1:11의 비율로 성분채혈된 후 채혈 8시간 이내에 냉동됨. 라벨에 해당 제제에 포함된 항응고제의 종류와 용량이 기재되어 있음. AFFP는 labile 응고인자 V, VIII와 non-labile 응고인자가 포함되어 있음
2	Fresh Plasma (FP)	약 70 mL의 CPD 항응고제에 채혈된 전혈로부터 유래함, 원심 분리 후 적혈구와 buffy coat로부터 분리됨. FP는 백혈구제거로 라벨되지 않으면 일부 제제는 단위 당 5×10^6 백혈구 이상을 포함되어 있을 수 있음. FP는 labile factor인 V, VIII(다소 감소되어있을 수 있음) 제외하고 모든 혈액응고인자가 AFFP의 농도와 비슷한 수치로 포함하고 있음
3	Cryosupernatant Plasma	천천히 해동된 FP를 불용성 cryoprecipitate로부터 분리하기 위해 원심분리하여 제조됨. 불용성 cryoprecipitate는 제거되고 남은 혈장을 재냉동함.
4	Cryoprecipitate	천천히 해동된 FP 불용성 cryoprecipitate로부터 분리하기 위해 원심분리하여 제조됨 불용성 cryoprecipitate를 재냉동함.
5	CPD FP Divided	혈장 1단위를 2단위로 소분함

2.4.5. 미국

미국은 수혈용 혈액제제의 공급은 미국적십자사(American Red Cross, ARC)가 46%, 지역사회에서 조직된(Community Blood Center) 혈액원들의 모임인 미국혈액센터(America's Blood Centers, ABC)가 47%. 그리고 나머지 7%는 의료기관 혈액원에서 채혈 공급하고 있다.

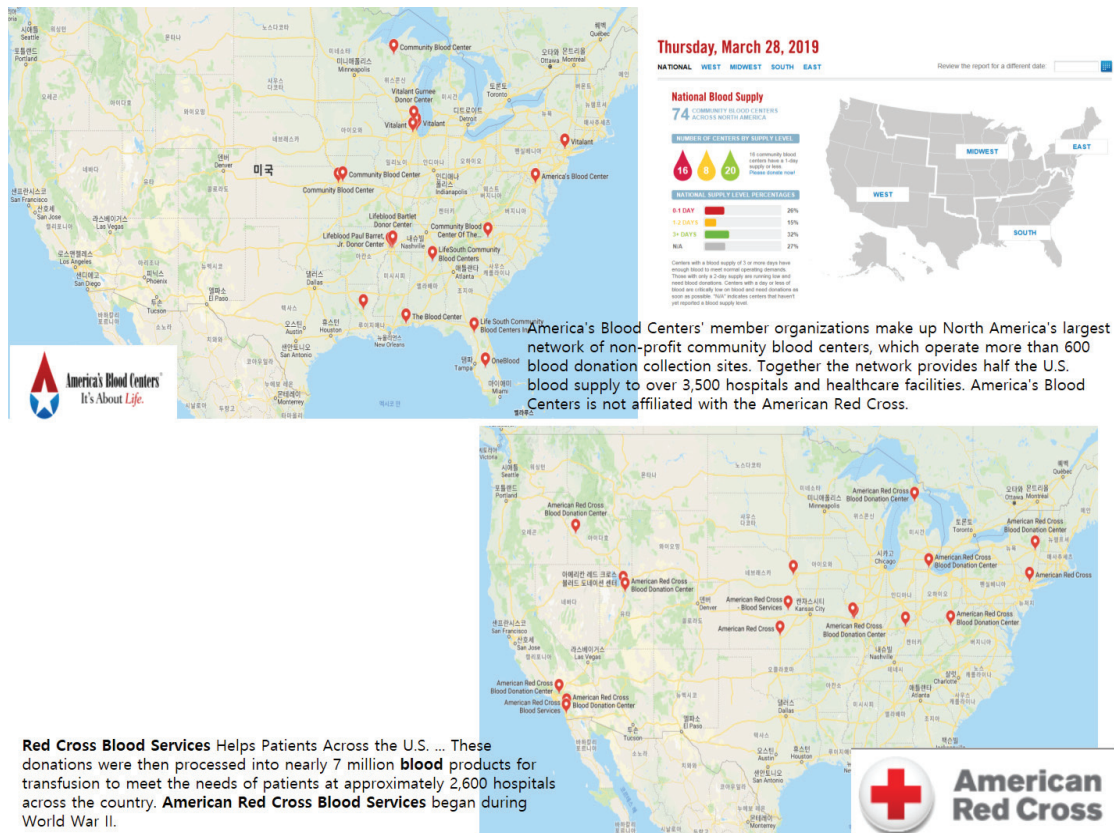


그림 22. 미국적십자사 및 미국혈액센터 분포 현황

혈액공급시스템은 자유시장경제 원리(Medicaid/Medicare의 수가만 고시됨)에 따르며, 혈장유래 의약품 원료혈장은 매혈로 공급되고 있다.

미국에서의 혈액 및 혈장에 대한 주 감독기관은 식약처(Food and Drug Administration, FDA)로, 혈액원 허가, 실사, 지침 발간, 자문위원회(BPAC; Blood Products Advisory Committee) 운영, 행정제제, 연구 등 다양한 업무를 수행하고 있다.

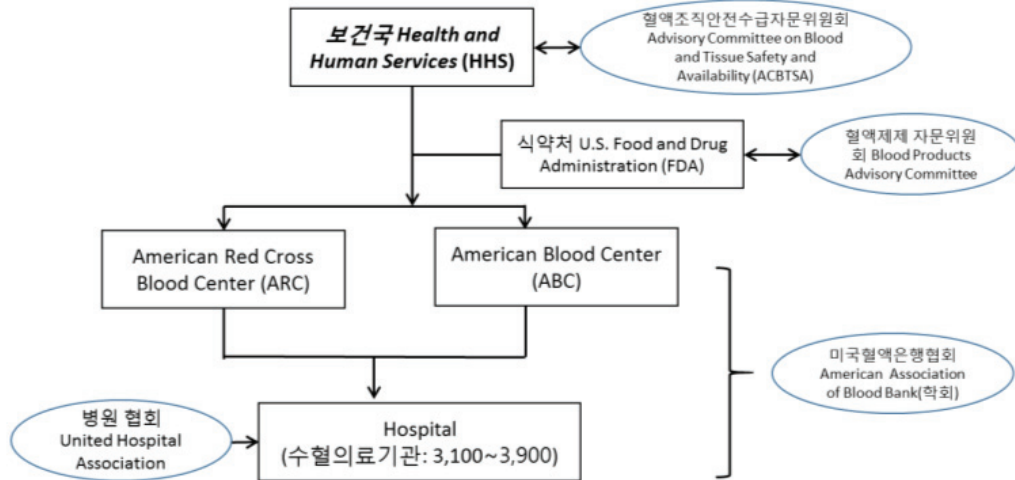


그림 23. 미국 혈액관리업무 행정 조직도

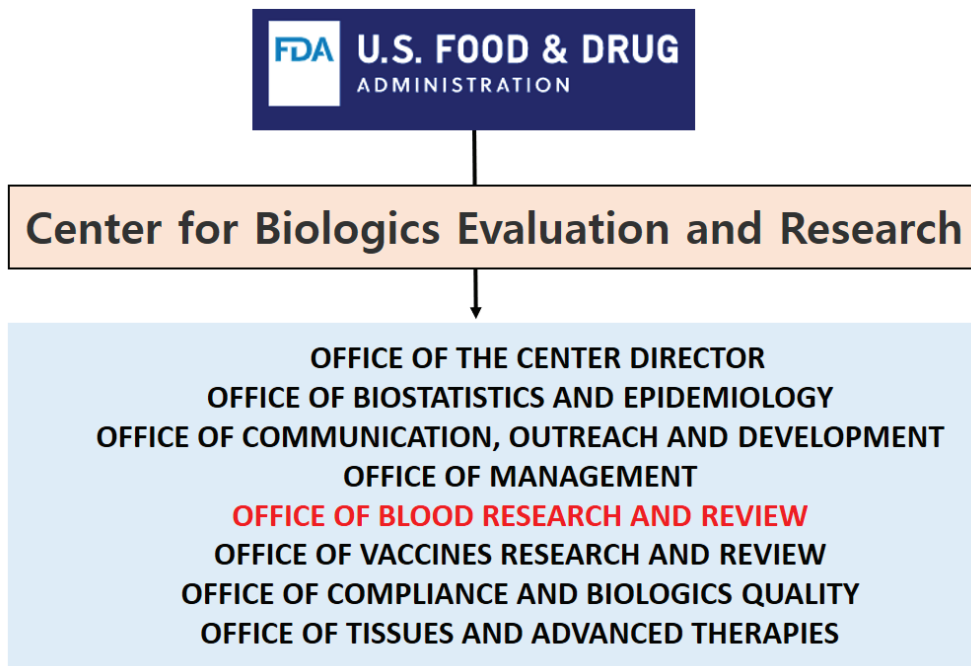


그림 24. 미국 식약처 내 혈액제제 담당부서

식약처에서의 혈액사업을 담당하는 과는 CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)로 8개의 부서를 운영하고 있으며, 이중 OBRR (Office of Blood Research and Review)에서 혈액에 대한 심사 및 평가를 시행하고 이를 허가하는 CBER에서 이 자료를 토대로 인허가를 담당하고 있다.

OBRR 에서는 아래 제제 및 기기에 대한 안전성, 유효성, 활용성에 대한 보증을 위해 심사 평가하고 있다.

- 수혈 및 혈장분획제제를 제조하는 혈액제제
- 혈장 확장제품(plasma volume expanders)
- 산소 운반체 인공혈액(Oxygen carrying solution)
- 헌혈혈액 감염 선별검사 kit
- 의료기기 및 혈액관리업무를 할 수 있는 혈액원 전용 컴퓨터 소프트웨어

혈액과 관련된 미국의 법적 규제는 주로 연방법(Code of Federal Regulations, CFR)에서 규정하고 있으며, 특히 미국 식약처 생물학적 제제 관련 연방 정부 규정인 CFR : Title 21이 적용된다. 그 외 많은 지침(Guidance)을 통해 식약처의 다양한 권고사항을 회사나 의료기관에 알려주고 있다.

CFR : Title 21의 관련 Part는 다음과 같다.

§ Part 600 – General considerations.

§ Part 601 – Licensing issues.

§ Part 606 – Current Good Manufacturing Practices.

(Additional GMPs are found in Part 210 and 211)

§ Part 607 – Registration.

§ Part 610 – General biological product standards.

§ Part 640 – Additional Standards for Blood and Blood Products



상기 규정 중 전반적인 혈액제제의 관리기준은 Part 610에서, 추가적인 관리기준은 Part 640에 규정(표 17)하고 있으며, 혈액제제 별 저장조건 및 저장기간은 Part 610.53을 참고한다.

표 17. 21 CFR Part 640 (Additional Standards for Blood and Blood Products)

Subpart A--Whole Blood	Subpart G--Source Plasma
§ 640.1 - Whole Blood.	§ 640.60 - Source Plasma.
§ 640.2 - General requirements.	§ 640.64 - Collection of blood for Source Plasma.
§ 640.4 - Collection of the blood.	§ 640.65 - Plasmapheresis.
§ 640.5 - Testing the blood.	§ 640.66 - Immunization of donors.
§ 640.6 - Modifications of Whole Blood.	§ 640.67 - Laboratory tests.
Subpart B--Red Blood Cells	§ 640.68 - Processing.
§ 640.10 - Red Blood Cells.	§ 640.69 - General requirements.
§ 640.11 - General requirements.	§ 640.71 - Manufacturing responsibility.
§ 640.12 - Eligibility of donor.	§ 640.72 - Records.
§ 640.13 - Collection of the blood.	§ 640.73 - Reporting of fatal donor reactions.
§ 640.14 - Testing the blood.	§ 640.74 - Modification of Source Plasma.
§ 640.15 - Segments for testing.	§ 640.76 - Products stored or shipped at unacceptable temperatures.
§ 640.16 - Processing.	Subpart H--Albumin (Human)
§ 640.17 - Modifications for specific products.	§ 640.80 - Albumin (Human).
Subpart C--Platelets	§ 640.81 - Processing.
§ 640.20 - Platelets.	§ 640.82 - Tests on final product.
§ 640.21 - Eligibility of donors.	§ 640.83 - General requirements.
§ 640.22 - Collection of source material.	§ 640.84 - Labeling.
§ 640.23 - Testing the blood.	Subpart I--Plasma Protein Fraction (Human)
§ 640.24 - Processing.	§ 640.90 - Plasma Protein Fraction (Human).
§ 640.25 - General requirements.	§ 640.91 - Processing.
Subpart D--Plasma	§ 640.92 - Tests on final product.
§ 640.30 - Plasma.	§ 640.93 - General requirements.
§ 640.31 - Eligibility of donors.	§ 640.94 - Labeling.
§ 640.32 - Collection of source material.	Subpart J--Immune Globulin (Human)
§ 640.33 - Testing the blood.	§ 640.100 - Immune Globulin (Human).
§ 640.34 - Processing.	§ 640.101 - General requirements.
Subpart E [Reserved]	§ 640.102 - Manufacture of Immune Globulin (Human).
Subpart F--Cryoprecipitate	§ 640.103 - The final product.
§ 640.50 - Cryoprecipitated AHF.	§ 640.104 - Potency.
§ 640.51 - Eligibility of donors.	Subpart K [Reserved]
§ 640.52 - Collection of source material.	Subpart L--Alternative Procedures
§ 640.53 - Testing the blood.	§ 640.120 - Alternative procedures.
§ 640.54 - Processing.	Subpart M--Definitions and Medical Supervision
§ 640.55 - U.S. Standard preparation.	§ 640.125 - Definitions.
§ 640.56 - Quality control test for potency	§ 640.130 - Medical supervision.

1) 혈액원 허가

혈액제제 제조를 위해서는 FDA로부터 혈액원 허가를 받아야 혈액제제를 공급할 수 있다. 허가를 받은 혈액원에서는 제조하고자 하는 혈액제제에 대하여 연방 식품, 의약품 및 화장품법(Federal Food, Drug and Cosmetic (FD & C) Act) 제510조에 의거하여 FDA에 등록하여야 하나, 21 CFR Part 607.65에서 예외로 한 경우에는 면제된다. 등록 의무가 면제되는 경우는 다음 6가지이다.

- (1) 혈액제제의 유통만 수행하는 약국
- (2) 의사가 진료를 위하여 혈액제제를 제조하는 경우
- (3) 판매를 목적으로 하는 것이 아니고 연구, 교육, 분석을 위하여 혈액제제를 제조하는 경우
- (4) 혈액제제의 운송만 수행하는 경우
- (5) 공중보건서비스법(Public Health Service Act) 제351조에 의거한 체외진단혈액제품 제조사 인가를 받은 경우
- (6) 헌혈은 받지 않고 교차시험과 수혈만 수행하는 의료기관 (응급 수혈은 허용된다.)

혈액원 등록 시에는 제조하고자 하는 모든 혈액제제의 목록이 제출되어야 한다. 혈액원 개설 5일 이내에 등록하여야 하며, 매년 10월 1일부터 12월 31일 사이에 갱신하여야 한다.




2) 혈액제제 허가신청

제조하는 혈액제제 목록은 6월과 12월에 제출하여야 하며, 미국 국내로 혈액제제를 수출하고자 하는 혈액원은 FDA에 등록해야 한다. 이 경우 수출하려는 혈액원의 미국 내 대리인과 수입업자가 모두 등록되어 있어야 한다.

FDA는 2016년 8월 31일 공보(81 FR60170)를 통해 제약업체의 등록 및 의약품 목록 규정 개정령을 발표하였고, 이중 혈액원의 등록 및 혈액제제 목록에 관해 특수한 몇몇 경우를 제외하고 21 CFR 607.22에 따라 혈액원과 혈액제제 목록이 eBER(electronic blood establishment registration)¹⁰⁾ 시스템을 이용하여 제출할 것으로 공고하였다. 따라서 2017년 11월 29일부터 모든 등록문서를 종이 문서에서 전산 등록(eBER)으로 신청받고 있으며 'Blood Establishment Registration and Product Listing Form'이라는 서식으로 등록하여야 한다. 2018년 10월 1일, eBER가 업데이트되어 혈액원의 종류(types), 혈액제제, 공정 등을 기록하는 난들이 추가되었고, 혈액원 고유번호인 DUNS (Data Universal Numbering System) number를 입력하게 되어 있다. 참고로 eBER 서버는 CBER에서 관리하고 있다.

그림 25. eBER의 등록 화면

10) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cber/CFApps/Login/Index.cfm?CFID=14371273&CFTOKEN=3bf68105249a55d0-A85D0D0F-1372-5AE1-674338933A9DF71D>


**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

[FDA Home Page](#) | [Contact eBER Technical Support](#) | [Log Out](#)

Legal Name:
Pre-Confirm Number: 57875 **Today's Date:** 05/25/2020

Blood Establishment Registration - Products

Donor Types <input type="checkbox"/> Allogeneic <input type="checkbox"/> Autologous <input type="checkbox"/> Directed	COLLECT (1)	MANUAL APHERESIS (2)	AUTOMATED APHERESIS (3)	PREPARE (4)	LEUKOCYTES REDUCED (5)	IRRADIATED (6)	DONOR RETESTED (7)	TEST (8)	STORE AND DISTRIBUTE TO OTHERS (9)	BACTERIAL TESTING (10)	PATHOGEN REDUCED (11)	POOLED (12)
(1) WHOLE BLOOD	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(2) RED BLOOD CELLS (RBC)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(3) RBC FROZEN				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(4) RBC DEGLYCEROLIZED				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(5) RBC RECONSTITUTED				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(6) RBC WASHED				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(7) RBC REJUVENATED				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(8) RBC REJUVENATED FROZEN				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(9) RBC REJUVENATED DEGLYCEROLIZED				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(10) CRYOPRECIPITATED AHF				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
(11) PLATELETS		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(12) PLATELETS PAS (PLATELETS ADDITIVE SOLUTION)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(13) PLATELETS EXTENDED DATING			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(14) PLATELETS WASHED				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
(15) GRANULOCYTES		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
(16) PLASMA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(17) PF24 PLASMA			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(18) PF24RT24 PLASMA			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(19) FRESH FROZEN PLASMA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(20) PLASMA CRYOPRECIPITATED REDUCED		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(21) LIQUID PLASMA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(22) THERAPEUTIC EXCHANGE PLASMA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
(23) SOURCE LEUKOCYTES		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

그림 26. eBER의 등록된 혈액제제 예시

대부분의 혈액제제는 eBER system에 포함되어 있으며, 동종, 자가, 지정헌혈로 채혈된 혈액을 모두 포함하고 있다. 동결해동 적혈구, 세척, 회생(rejuvenated), 냉동보존, PAS 보존 등의 제제도 포함되어 있다. 기존 양식에 포함되지 않은 혈액제제를 허가받고자 하는 경우에는 추가버튼을 사용하여 신청이 가능하나, 단순히 혈소판농축액을 pooling 하거나 소아용 혈액으로 나누는 등 단순 혼주 또는 소분은 별도의 허가 품목에 해당하지 않는다.



3) 신약의 혈액제제 허가

FDA는 혈액제제의 안전과 효능에 대한 관리 주체이며, FDA 산하기관인 생물제제 평가 및 연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)은 수혈이나 제약을 위해 혈액을 채혈하는 혈액원(blood establishment)을 규제하고 있으며, 혈액제제 허가 시 CBER에 의해 의약품에 준하는 규제를 받고 있다. 새로운 혈액제제를 사용하기 위해서는 FDA에서 IND 승인을 받아야 하며, 특정 환자에게 응급으로 사용하기 위한 Emergency Use IND도 있다.

The image shows two pages of the IND application form (FDA 1571). The left page is the front cover and the right page is the back cover. Both pages contain various fields for sponsor information, drug details, and clinical investigation information.

Page 1 of 3 (Front Cover):

- 1. Name of Sponsor:** Address 1 (Street address, P.O. box, company name, etc.), Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.), City, State/Province/Region, Country, ZIP or Postal Code.
- 2. Date of Submission (mm/dd/yyyy):**
- 3. Telephone Number (include country code if applicable and area code):**
- 4. IND Number (if previously assigned):**
- 5. Select One:** Commercial, Research
- 6. Name of Drug (include all available names: Trade, Generic, Chemical, or Code):**
- 7A. (Proposed) Indication for Use:** Is this indication for a rare disease (prevalence <200,000 in U.S.)? Yes/No. Does this product have an FDA Orphan Designation for this indication? Yes/No.
- 7B. SNOMED CT Indication Disease Term (Use continuation page for each additional indication and respective coded disease term):**
- 8. Phase of Clinical Investigation to be conducted:** Phase 1, Phase 2, Phase 3, Other (Specify).
- 9. List numbers of all Investigational New Drug Applications (INDs) (21 CFR Part 312), New Drug Applications (NDA) (21 CFR Part 314), Drug Master Files (DMFs) (21 CFR Part 314.42), and Biologics License Applications (BLAs) (21 CFR Part 314.43) referred to in this application.**
- 10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000".** Serial Number.
- 11. This submission contains the following (Select all that apply):**
 - Initial Investigational New Drug Application (IND)
 - Response to Clinical Hold
 - Request for Reevaluation or Reinstatement
 - Development Safety Update Report (DSUR)
 - Other (Specify):
 - Information Amendment
 - Request for
 - IND Safety Report
- 12. For Originals, is the product a combination product (21 CFR 312.23)?** Yes/No. Combination Product (Type (see instructions)).
- 13. Select the following only if applicable. (Justification statement must be submitted with application for any items selected below. Refer to the other CFR section for further information.)**
 - Emergency Research Exemption From Informed Consent Requirements, 21 CFR 312.23 (f)
 - Individual Patient, Emergency, 21 CFR 312.310
 - Intermediate Size Patient Population, 21 CFR 312.315
 - Charge Request, 21 CFR 312.6
 - Individual Patient, Emergency, 21 CFR 312.310
 - Treatment IND or Protocol, 21 CFR 312.320
- For FDA Use Only:** CBER/DC Receipt Stamp, DOR Receipt Stamp, Division Assignment, IND Number Assigned.

Page 2 of 3 (Back Cover):

- 14. Contents of Application - This application contains the following items (Select all that apply):**
 - 1. Form FDA 1571 (21 CFR 312.23(a)(1))
 - 2. Table of Contents (21 CFR 312.23(a)(2))
 - 3. Introductory statement (21 CFR 312.23(a)(3))
 - 4. General Investigational plan (21 CFR 312.23(a)(4))
 - 5. Investigator's brochure (21 CFR 312.23(a)(5))
 - 6. Protocol (21 CFR 312.23(a)(6))
 - 7. Study protocol (21 CFR 312.23(a)(7))
 - 8. Investigator data (21 CFR 312.23(a)(8)(i)(I)(II) or completed Form FDA 1572
 - 9. Facsimile data (21 CFR 312.23(a)(8)(i)(I)(II) or completed Form FDA 1572
 - 10. Institutional Review Board data (21 CFR 312.23(a)(9)(I) or completed Form FDA 1572
 - 11. Environmental assessment or claim for exemption (21 CFR 312.23(a)(10)(I) or completed Form FDA 1572
 - 12. Pharmacology and toxicology data (21 CFR 312.23(a)(11)(I) or completed Form FDA 1572
 - 13. Previous human experience (21 CFR 312.23(a)(12))
 - 14. Additional information (21 CFR 312.23(a)(13))
 - 15. Biologics User Fee Cover Sheet (Form FDA 3792)
 - 16. Clinical Trials Certification of Compliance (Form FDA 3874)
- 15. Is any part of the clinical study to be conducted by a contract research organization?** Yes/No. If yes, will any sponsor obligations be transferred to the contract research organization? Yes/No. If yes, provide a statement containing the name and address of the contract research organization, identification of the clinical study, and a listing of the obligations transferred (see continuation page).
- 16. Name and Title of the person responsible for monitoring the conduct and progress of the clinical investigations:**
- 17. Name and Title of the person responsible for review and evaluation of information relevant to the safety of the drug:**
- 18. I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if these studies are placed on clinical hold or financial hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 312.56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.**
- 19. Name of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative:**
- 20. Facsimile (FAX) Number (include country code if applicable and area code):**
- 21. Address:** Address 1 (Street address, P.O. box, company name, etc.), Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.), City, State/Province/Region, Country, ZIP or Postal Code.
- 22. Email Address:**
- 23. Date of Sponsor's Signature (mm/dd/yyyy):**
- 24. Name of Counter-sponsor:**
- 25. Address of Counter-sponsor:** Address 1 (Street address, P.O. box, company name, etc.), Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.), City, State/Province/Region, Country, ZIP or Postal Code.
- 26. Email Address:**
- 27. Signature of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative:** Sign.
- 28. Signature of Counter-sponsor:** Sign.

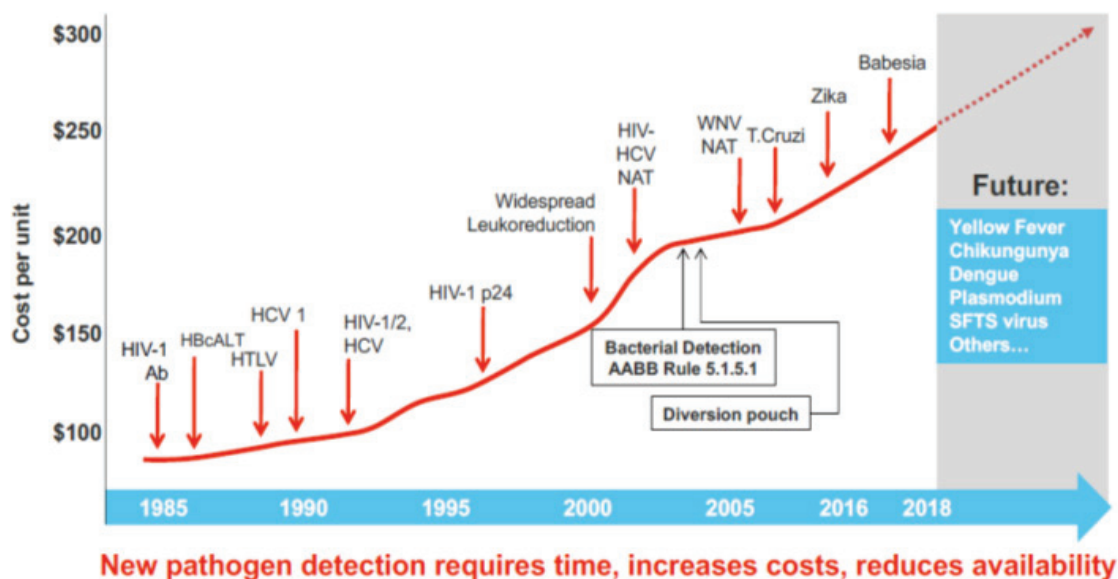
그림 27. IND 신청 화면

3. 혈액제제의 국제 개발 동향

3.1. 병원체 불활화(Pathogen Inactivation) 기술

3.1.1. 병원체 불활화 기술의 국내외 현황

수혈용 혈액에 대해 안전성을 확보하기 위해 헌혈혈액에 대한 선별검사(anti-HIV, anti-HCV, HBs 항원 검사 등)법의 개선, 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAAT)의 도입 등이 이루어졌으나 새로이 확인되는 수혈 감염 병원체가 출현하고 있어 현재 시행하고 있는 혈청학적 검사로는 한계가 있는 상황이다.



출처: Corash L. Global Bio Conference Korea 2020

그림 28. 수혈로 전파되는 것이 확인된 병원체의 발생 현황



이러한 배경하에 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 박테리아, 바이러스 및 원충을 제거하거나 비활성화시키는 병원체 불활화(Pathogen inactivation, PI) 기술이 현행 검사체계나 헌혈자 문진의 한계를 극복할 수 있는 대안으로 제시되고 있으며, 전세계적으로 병원체 불활화 기술을 도입한 나라는 30개국 이상이 넘고 있다. 병원체 불활화 기법은 특히 유럽을 중심으로 buffy coat법에 의한 혈소판제제(buffy-coat derived platelets, BCPLT) 또는 성분채혈 혈소판제제(apheresis platelets, A-PLT) 등 유럽의 혈액제제 제조 시스템에 맞추어 개발 및 사용되고 있으며, 병원체 불활화 관련하여 2019년 9월 미국 FDA에서는, 실온에서 보관하여 세균오염에 가장 취약한 혈소판 제제에 대해 병원체 불활화를 시행한 혈소판 제제는 세균배양을 생략해도 된다는 가이드라인¹¹⁾을 발표하였다.

현재 세계적으로 많이 사용되는 기술로는 INTERCEPT Blood System 제품과 Mirasol PRT System 제품이 있다.

INTERCEPT Blood System (Cerus Corporation CA, USA)은 소랄렌(psoralen) 화합물의 한 종류인 amotosalen (S-59)을 사용하고 있으며 자외선 A(UVA, 320~400 nm)를 약 4분간 조사하여 병원체의 핵산을 비가역적으로 교차결합(cross-linking)하여 병원체를 불활화시킨다. UVA 조사 후 반응하지 않은 amotosalen과 광반응물질(photoproduct)을 제거하기 위해서 불활화 처리한 혈소판제제를 compound adsorption device(CAD)를 함유하고 있는 백으로 옮겨서 혈소판 부랑기에서 16~24시간 동안 보관한 후 혈소판을 최종 백으로 옮겨 수혈할 수 있다. Cerus 사는 이 기술을 2002년 혈소판제제에 대해, 2004년 혈장제제에 대해 유럽 CE mark를 획득하였으며 미국에서는 2014년 FDA 승인을 받아 미국에서 현재 판매하고 있다.

Mirasol PRT System (Terumo BCT Inc., CO, USA)에서는 리보플라빈(riboflavin, vitamin B2)을 혈소판제제에 혼합한 후 265~370 nm 파장 영역의 자외선(UV)을 약 10분간 조사하여 병원체 핵산의 비가역적인 광-산화 손상(photo-oxidative damage)을 일으키게 된다. 이 시스템에서는 PI 처리 후 추가적인 처리과정 없이 혈소판제제를 수혈할 수 있는 장점이 있으나 그 효율은 INTERCEPT 방법에 못 미치는 것으로 보고되고 있다. Mirasol PRT system은 유럽에서 Medical Device Directive 기준으로 승인을 받았으며, 혈소판, 혈장, 전혈에 대해 CE mark를 획득하였으나 아직 미국 FDA 승인은 받지 못하여 미국내에서는 판매되고 있지 않다.

11) Impact of the FDA Guidance "Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion"

표 17. 유럽과 미국에서 현재 사용/개발중인 병원체 불활화 기법

Manufacturer	Technology	Key mechanisms	Transfusion components	Licensing	Countries
Cerus	INTERCEPT®	Amotosalen+UVA Light (320–400 nm)	Platelets (apheresis or Whole blood-derived)	CE marked (class III) 2002	22
	INTERCEPT®	Amotosalen+UVA Light (320–400 nm)	Plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class III) 2006	13
	INTERCEPT®	S-303(FRALE)	Red cells	n/a	–
	INTERCEPT®	S-303(FRALE)	Whole blood	n/a	–
Terumo Bct	Mirasol®	Riboflavin+UVB Light (280–360 nm)	Platelets (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class IIB) 2007	18
	Mirasol®	Riboflavin+UVB Light (280–360 nm)	Plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class IIB) 2008	11
	Mirasol®	Riboflavin+UVB Light (280–360 nm)	Whole blood	CE marked 2015	–
Macopharma	THERAFLEX®	UVC light	Platets	CE marked (class IIB) 2009	–
	THERAFLEX®	Filtration+Methylene Blue+visible light (400–700 nm)	Fresh frozen plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class IIB) 2004	15
Octapharma	Octaplas (S/D)	Solvent/Detergent	Large-pool of plasma (apheresis or whole blood-derived)	Licensed (in UK) 1998	32
VIPS	n/a	Solvent/Detergent	Single donation or mini-pool of plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked 2009	At least 3
Vitex	INACTINE	PEN 110	Red cells	n/a	–

출처: *Blood Transfus* 2017; 15: 512–21

현재 사용 가능한 시스템은 광범위한 바이러스, 박테리아, 기생충 및 백혈구를 비활성화하는 것으로 입증되었지만, 프리온 단백질과 관련된 감염성을 감소시키지 않으므로 vCJD 위험은 남아 있는 것으로 알려져 있다. 병원체 불활화 처리된 혈소판의 효능과 관련하여 불활화 과정에서 혈소판이 약간 손실되는 것으로 보고되고 있으며, 또한 한 연구에서는 출혈 위험의 증가를 발견했지만 다른 여러 연구에서는 발견되지 않았음이 보고되고 있다. 이러한 혈소판제제에 대한 병원체불활화 기술은




잠재적으로 유통 기한을 7일까지 늘릴 수 있으며 결과적으로 혈소판 낭비를 줄이는 이점이 있다.

국내에서도 Mirasol PRT system과 INTERCEPT에 대한 연구가 2013년도에 보고된 바 있다 (대한수혈학회지, 2013; 24: 128-139). 해당 연구 결과, 두 시스템 모두에서 병원체 불활화 후에도 혈소판 풍부 혈장 유래 혈소판제제의 품질이 유지되는 것으로 보고하였다.

3.2.2. 국내 병원체 불활화 기술 도입을 위한 관련 규정

1) 의료기기 허가

현재 의료기기에 대한 식약처 기준은 다음과 같다. 다만 이에 대한 외국의 임상연구결과, 자료, 연구논문 등에 대한 인정 범위에 대해서는 좀 더 의견 수렴이 필요하다.

제품설명	검토내용
<p>혈액저장을 목적으로 사용하는 저장용기 (제품에 아모토살렌 포함되어 있음): Intercept Platelet Processing kit</p> 	<p>「복합조합품목 처리 규정」(식약처 예규) 제4조제1항2호에 따라 의약품의료기기 복합조합품목에 해당될 것으로 생각되며, 주작용 양식에 따라 의료기기에 분류될 것으로 판단됩니다. 아울러 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(식약처 고시)에 따라 “혈액저장용기” (A66010, 01, 3등급)에 분류될 것으로 판단됩니다.</p> <p>* 참고: 의약품인 아모토살렌은 이식 후 GVHD 치료에 사용하는 photopheresis 시 사용되는 의약품으로 저장장치와 함께 사용되며 의약품으로 별도의 허가는 현재 없음</p>
<p>혈액에 UV를 조사하는 장치 (Intercept INT 100 illuminator)</p> 	<p>상기 「의료기기법」 제2조 의료기기 정의에 부합되므로 의료기기에 해당되며, 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식약처 고시)에 따라 중분류명 “자외선 조사기 (A16000, 2등급)으로 분류될 것으로 생각됩니다.</p>

2) 의약품 허가

병원체불활화법을 도입하여 제조된 혈액제제에 대한 각 혈액원별, 제제별로 품목허가가 필요하다.

- Platelet, Recovered Pooled, Pathogen-Reduced
- Platelets, Apheresis, Pathogen-Reduced

- Plasma, Fresh Frozen, Pathogen-Reduced
- Cryoprecipitate, Pathogen-Reduced

외국의 경우 병원체 불활화 제제에 대해서는 신약의 의약품에 준해서 허가 기준을 적용하고 있으며, 국내에서도 신약의 품목허가·신고·심사규정을 따라야 할 것으로 보이나, 현재 이에 대한 임상시험 성적에 관한 자료 등 국내 규정은 아직 정의된 바는 없다.

○ 심사자료의 종류

- 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
- 독성에 관한 자료
- 약리작용에 관한 자료
- 임상시험성적에 관한 자료
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료

3) 병원체 불활화 제제의 품목허가 신청을 위한 제출 서류

혈액원은 병원체 불활화 기기/제제의 의료기기 허가를 각 제조사별, 제품별로 받은 장비를 구입해서 병원체 불활화 제제에 대한 품목허가를 신청하여야 하며, 제출하여야 하는 서류로는 다음과 같다.

- 병원체불활화법을 적용하게 될 혈액제제의 종류
- 병원체불활화과정을 시행하게 될 제조시설의 주소 및 등록번호
- 병원체감소혈액제제의 제조방법. 특히 제조방법과 관련한 표준업무절차에는 다음과 같은 내용을 포함
 - ① 병원체불활화법이 성공적으로 적용되지 못한 혈액제제의 취급방법
 - ② 제조과정의 품질관리 체계
 - ③ 품질관리 절차 및 품질관리용 검체채취 계획
- 병원체불활화 혈액제제의 표지라벨
- 병원체불활화 혈액제제의 정보
- 병원체불활화법의 검증 프로토콜 및 검증 결과의 요약본
- 병원체불활화법을 적용한 각 혈소판제제 2개월간의 품질관리 결과
 - ① 병원체불활화 전후의 혈소판 수
 - ② 해당 제조시설에 제조된 병원체감소 혈소판제제의 혈소판 회수율



- ③ 품질관리 결과는 혈소판첨가용액(PAS)에 부유된 병원체감소 혈소판제제와 100% 혈장에 부유된 병원체감소 혈소판제제를 구분하여 제시
- 동일 허가번호를 가진 모든 제조시설은
 - ① 병원체감소 혈소판제제의 pH
 - ② 혈소판첨가용액(PAS)에 부유된 병원체감소 혈소판제제와 100% 혈장에 부유된 병원체감소혈소판제제를 구분하여 제시

3.2.3. 미국의 병원체 불활화 기술 도입 및 적용

미국 FDA에서는 미국 내 혈액원에서 병원체 불활화법 도입 및 적용과 관련하여 2017년 12월에 질의응답집을 마련하여 홈페이지에 게시하였다. 본 연구에서는 해당 질의응답 내용 전문을 번역하여 부록 2에 첨부하였다.

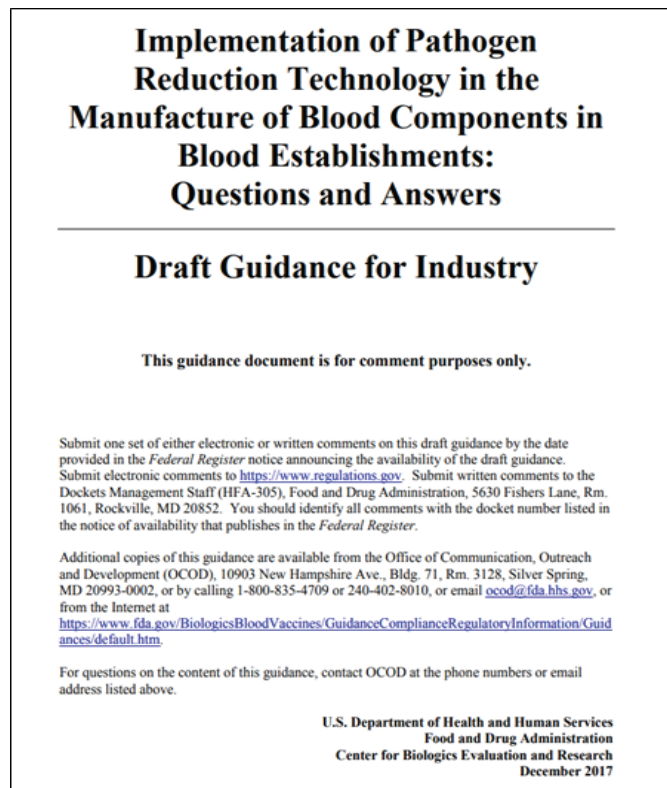


그림 29. FDA 병원체 불활화법 관련 질의응답집

3.2. 변형 혈액제제(Modified blood components)

3.2.1. 변형 혈액제제의 국내외 현황

세척 혈소판(washed platelets)은 혈장성분에 의한 알레르기반응 또는 아나필락시스반응 등의 수혈 이상반응 발생을 예방하기 위해 사용하는 제제로서, 각 나라의 의료기관에서 오래전부터 사용하고 있는 대표적인 혈액제제이다. 영국, 호주 등은 이미 혈소판제제 제조 시 혈소판 첨가제 용액(PAS)를 사용하고 있어 세척혈소판제제의 품목허가를 별도로 부여하지 않고 있다.

RED CELLS WASHED LEUCOCYTE DEPLETED

Description	Red cells leucocyte depleted (page 20) are washed with sterile SAG-M buffer additive glucose-mannitol solution using a manual process to remove the majority of unwanted plasma proteins, antibodies and erythrocytes. The washed red cells are resuspended in SAG-M2 additive solution. May be irradiated.		
Indications	See Red cells leucocyte depleted (page 20). Indicated for patients requiring red cells with a low protein supernatant, such as those experiencing reactions to transfused plasma e.g. patients who have IgA deficiency and antibodies to anti-IgA. Washed red cells may reduce the incidence of severe recurrent febrile, urticarial and possible anaphylactic reactions in multi-transfused recipients. May also be considered for patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who experience reactions despite receiving group-specific leucocyte depleted fresh red cells, and rarely for patients with T-activation when units with low anti-T titres are unavailable or severe autoimmune haemolytic anaemia where excess complement may worsen red cell destruction.		
Contraindications	See Red cells leucocyte depleted (page 20).		
Typical unit content	Parameter	Mean (s 1 SD)	Specification
Date from: 1 May 2018 to 31 December 2018	Volume (mL)	258 ± 18	> 130
	Haemoglobin (g/unit)	48 ± 5	> 37
	Haematocrit (L/L)	0.62 ± 0.03	0.50-0.70
	Haematocrit (% at expiry)	0.1 ± 0.1	< 0.8
	Leucocyte count (x10 ⁹ /unit)	N/A	Initial unit prior to splitting < 1.0
	Last wash supernatant (total protein g/unit)	0.02 ± 0.03	< 0.5
Availability	Must be requested in advance.		
Shelf life	28 days. Washed red cells may be irradiated at any time up to 14 days after collection, and thereafter post-irradiation shelf life is 14 days.		
Storage temperature	2°C to 6°C. Time outside of controlled storage conditions prior to commencing transfusion should not exceed 30 minutes.*		
Dosage	Each unit raises haemoglobin concentration by approximately 10 g/L. Transfuse one unit and reassess patient.		
Administration	Transfuse through blood administration set incorporating a standard (170-200 µm) filter. Transfusion of each unit should be completed within four hours of removal from approved controlled storage.		
Transfusion reactions	See Appendix IV: Transfusion reactions (page 49).		

PLATELETS APHERESIS IN PLATELET ADDITIVE SOLUTION LEUCOCYTE DEPLETED

Description	One, two or three adult doses of platelets prepared from a single apheresis platelet donation. The donor's blood is separated into components with retention of the platelets and a portion of plasma. Red and white blood cells and the majority of the plasma are either returned to the donor or collected for preparation of the appropriate component types. Leucocyte depletion is performed during the collection. A platelet additive solution is added to achieve the pre-determined final platelet concentration. This component is irradiated prior to issue.		
Indications	For treatment of bleeding due to either severely decreased platelet production or functionally abnormal platelets (e.g. antiplatelet agents). They may also be used in treating some patients with bleeding due to platelet consumption or dilutional thrombocytopenia. Platelets may be useful if given prophylactically to patients with rapidly falling or low platelet counts (usually < 50 x 10 ⁹ /L secondary to cancer or chemotherapy). May also be useful in selected cases of postoperative bleeding (e.g. platelet count < 50 x 10 ⁹ /L).		
Contraindications	Should not be used if bleeding is unrelated to decreased numbers of platelets or abnormally functioning platelets. Do not use in patients with destruction of endogenous and exogenous platelets, such as in immune thrombocytopenic purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) or heparin-induced thrombocytopenia (HIT), unless the patient has a life-threatening haemorrhage.		
Typical unit content	Parameter	Mean (s 1 SD)	Specification
Date from: 29 March 2019 to 21 April 2019	Volume (mL)	209 ± 21	100-400
	Platelet count (x10 ⁹ /unit)	277 ± 42	> 200 to < 450
	pH (at expiry)	7.2 ± 0.1	6.4-7.6
	Leucocyte count (x10 ⁹ /unit)	0.2 ± 0.2	< 1.0
Availability	Available in group O, A and B; and RhD positive and negative. Group AB must be requested in advance.		
Shelf life	Five days after collection.		
Storage temperature	20°C to 24°C. Platelets components must be gently and continuously agitated in a single layer on a platelet agitator.		
Dosage	One unit would be expected to increase the platelet count of a 70 kg adult by 20-40 x 10 ⁹ /L. The number of units prescribed depends on the patient's clinical situation. The usual dose in an adult is one unit. For prophylaxis, this dose may need to be repeated in one to three days because of the short life span of transfused platelets. Both immune and non-immune mechanisms may contribute to reduced platelet recovery and survival.		

그림 30. 호주의 혈액제제 품목에 세척적혈구는 있으나 세척혈소판제제는 없음



미국에서는 변형 혈액제제(modified blood component)에서 변형(modification)의 의미를 백혈구 여과제거, 방사선 조사, 혈액 냉해동, 세척 및 혈액의 용량을 줄이는 기술로 정의하고 있어 이에 대해서는 허가기준의 특별한 규제를 받고 있지 않은 것으로 보인다.

CFR - Code of Federal Regulations Title 21

FDA Home Medical Devices Databases

The information on this page is current as of April 1 2019.

For the most up-to-date version of CFR Title 21, go to the Electronic Code of Federal Regulations (eCFR).

New Search Help | More About 21CFR

TITLE 21—FOOD AND DRUGS
CHAPTER I—FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER F—BIOLOGICS

PART 640 ADDITIONAL STANDARDS FOR HUMAN BLOOD AND BLOOD PRODUCTS

Subpart A—Whole Blood
§ 640.1 - Whole Blood.
§ 640.2 - General requirements.
§ 640.4 - Collection of the blood.
§ 640.5 - Testing the blood.
§ 640.6 - Modifications of Whole Blood.

Subpart B—Red Blood Cells
§ 640.10 - Red Blood Cells.
§ 640.11 - General requirements.
§ 640.12 - Eligibility of donor.
§ 640.13 - Collection of the blood.
§ 640.14 - Testing the blood.
§ 640.15 - Segments for testing.
§ 640.16 - Processing.
§ 640.17 - Modifications for specific products.

Subpart C—Platelets
§ 640.20 - Platelets.
§ 640.21 - Eligibility of donors.
§ 640.22 - Collection of source material.
§ 640.23 - Testing the blood.
§ 640.24 - Processing.
§ 640.25 - General requirements.

Subpart D—Plasma
§ 640.30 - Plasma.
§ 640.31 - Eligibility of donors.
§ 640.32 - Collection of source material.
§ 640.33 - Testing the blood.
§ 640.34 - Processing.

Subpart E (Reserved)

Subpart F—Cryoprecipitate
§ 640.50 - Cryoprecipitated AHF.
§ 640.51 - Eligibility of donors.
§ 640.52 - Collection of source material.
§ 640.53 - Testing the blood.
§ 640.54 - Processing.
§ 640.55 - U.S. Standard preparation.
§ 640.56 - Quality control test for potency.

Subpart G—Source Plasma
§ 640.60 - Source Plasma.
§ 640.64 - Collection of blood for Source Plasma.
§ 640.65 - Plasmapheresis.
§ 640.66 - Immunization of donors.
§ 640.67 - Laboratory tests.
§ 640.68 - Processing.
§ 640.69 - General requirements.
§ 640.71 - Manufacturing responsibility.
§ 640.72 - Records.
§ 640.73 - Reporting of fatal donor reactions.
§ 640.74 - Modification of Source Plasma.
§ 640.76 - Products stored or shipped at unacceptable temperatures.

Subpart H—Albumin (Human)
§ 640.80 - Albumin (Human).

Modified Blood Components

Blood transfusion is the most common procedure performed in American hospitals. Blood component modification decreases the adverse effects of transfusion, including the transmission of disease, and facilitates the availability of rare units. Modified blood components include **leukoreduced, irradiated, frozen, washed, and volume-reduced products.**

Julie Katz Karp, MD
CAP Transfusion Medicine
Resource Committee

Authority: 21 U.S.C. 321, 351, 352, 353, 355, 360, 371; 42 U.S.C. 216, 262, 263, 263a, 264.
Source: 38 FR 32089, Nov. 20, 1973, unless otherwise noted.

Updated: 09/19/2019
If you need help accessing information in different file formats, see Instructions for Downloading Viewers and File Assistance Available: Español | 繁體中文 | Tiếng Việt | 한국어 | Tagalog | Русский | العربية | Kreyòl Ayisyen | Isha

그림 31. 미국의 변형 혈액제제 정의

일본의 경우, 의료기관에서는 자체 소비로 1990년대부터 사용하였으나 2016년 후생성에서 일본 적십자사에서 제조한 세척성분채혈혈소판에 대한 품목허가를 승인함으로써 공식적으로 일본적십자사가 의료기관에 세척성분채혈혈소판을 공급하게 되었다. 2019년도에 “Transfusion and Apheresis Science”에 해당 내용이 보고되면서 PAS 사용에 대해 언급하고 있다.

예 : Washed Platelet (세척혈소판)

Transfusion and Apheresis Science 2019;58:162-168

Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan—A retrospective multicenter study

Emi Ikebe^{a,1}, Sahoko Matsuoka^{a,1}, Asashi Tanaka^b, Yuji Yonemura^c, Yasuhiko Fujii^d, Akimichi Ohsaka^e, Hitoshi Okazaki^f, Junichi Kitazawa^{g,h}, Shinichi Ohtaniⁱ, Takayuki Nakayama^j, Shun-ya Momose^k, Izumi Miwa^l, Rikizo Taira^l, Kuro Toyota^l, Shuichi Kino^m, Hidefumi Kato^j, Isao Hamaguchi^{a,*}

In Japan, several medical institutes have been washing PCs within the facility to prevent ATRs since the early 1990s, but it has not been common. The Japanese Red Cross Society (JRCS) has developed methods of washing PCs for the productization of WPCs [12,13]. In September 2016, at the request of many Japanese medical institutes and upon approval by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, the JRCS began releasing WPCs commercially as a blood product.

Decreasing the volume of plasma by washing or by replacement with platelet additive solution (PAS) has been shown to be effective in preventing adverse transfusion reactions. As the USA and most of the countries in Europe use replaced PCs (RPCs), in which some portion of the plasma is replaced with PAS, there have been few multicenter studies on adverse transfusion reactions to washed PCs (WPCs)

출처: Transfusion and Apheresis Science 2019;58:162-168

그림 32. 일본에서 세척혈소판 품목허가 후 수혈 이상반응이 줄었다는 논문

국내에서는 혈액관리법 시행규칙에 세척혈소판이 포함되어 있으나 세척혈소판을 공급혈액원에서 최초로 품목허가를 받은 것은 2017년이었으며, 이 허가에서 일본의 세척혈소판 허가가 참조되었다. 이 품목은 대한적십자사 남부혈액원의 “대한적십자사서울남부혈액원세척혈소판(세척혈소판)”으로 백혈구제거 성분채혈혈소판을 이용해 제조한 신규 혈액제제이었다. 그 후 현재까지 국내에서 허가된 세척혈소판 제제는 총 4 품목으로 대한적십자사는 지속해서 혈액원별로 품목허가를 받고 있다.

한국에서도 일본과 마찬가지로 의료기관에서는 혈장에 의한 수혈 후 이상반응이 심한 환자에게 선별적으로 자체에서 세척하여 수혈하고 있었으며, 자체공급을 위해서는 의료기관에서의 혈액제제 품목허가가 제외한다는 법에 따라 가능한 일이었다.



표 18. 국내 허가 세척혈소판 제제 (2021.11월 기준)

순번	제조/수입	허가/신고	제품명	업소명	허가일자
1	제조	허가	대한적십자사서울동부혈액원세척혈소판 (세척혈소판)	대한적십자사서울동부혈액원	2020-03-05
2	제조	허가	대한적십자사광주광역시전라남도혈액원 세척혈소판(세척혈소판)	대한적십자사광주광역시 전라남도혈액원	2020-03-05
3	제조	허가	대한적십자사서울중앙혈액원세척혈소판 (세척혈소판)	대한적십자사서울중앙혈액원	2020-03-05
4	제조	허가	대한적십자사서울남부혈액원세척혈소판 (세척혈소판)	대한적십자사서울남부혈액원	2017-09-19

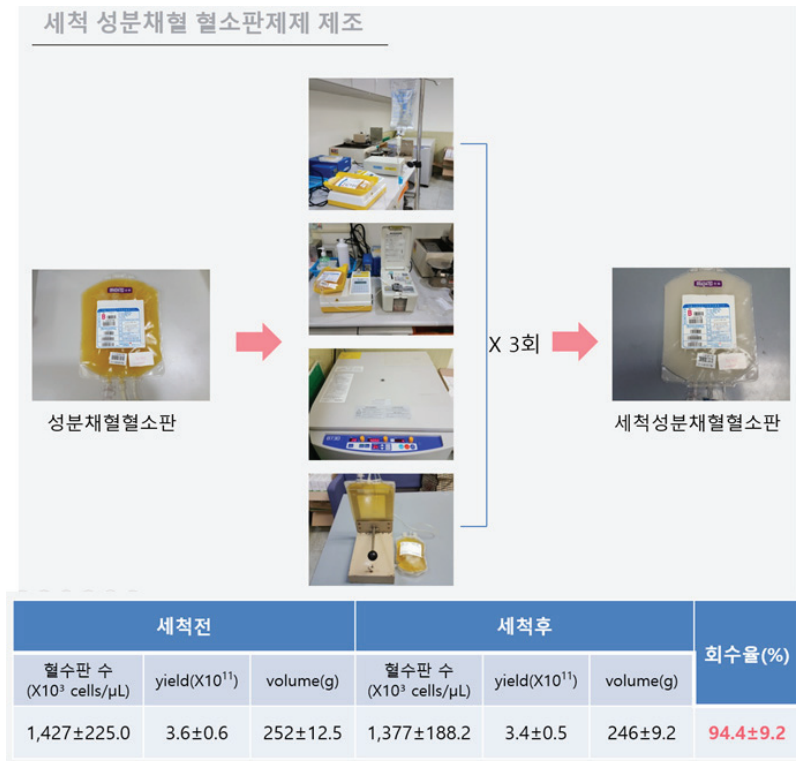


그림 33. 의료기관 자체 생산 세척혈소판과 내부 정도관리

3.2.2. 혈소판 첨가제 용액 (Platelet Additive Solution)

혈소판 첨가제 용액 (Platelet Additive Solution, PAS)는 혈장을 대체하여 혈소판을 보관하기 위해 사용되며, 병원체감소 혈소판제제를 제조하기 위해서는 필수적으로 필요한 혈소판 보존용액이다. 또한 혈소판 생존능을 높이기 위한 첨가 보존 용액으로 세척혈소판, 백혈구연충유래 혼주농축혈소판 제제 제조 등에 사용될 수 있으며, 많은 수혈 이상반응을 예방할 수 있는 용도로 사용되고 있다.

PAS는 여러 나라에서 제조 공급되고 있으며 그 내용물은 전해질의 혼합용액이며, 유럽에서는 고위험군에 속하는 Medical Device Class III로 분류되어 있으며 비임상 및 임상 자료를 요구하고 있다.

PAS 제제는 ISBT 128 표준의 관리 및 개발을 담당하는 국제표준기구인 ICCBBA (International Council for Commonality in Blood Banking Automation)에서 정하는 명명법에 따라 명칭이 부여되며 자세한 사항은 ICCBBA 홈페이지(<https://www.iccbba.org>)에서 확인할 수 있다(표 19).

표 19. 다양한 PAS 종류

New Name	Citrate	Phosphate	Acetate	Magnesium	Potassium	Gluconate	Glucose	Alternate Names	Previous ISBT 128 Name
PAS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		Not named
PAS-A	×	×			×			PAS(1)	Not named
PAS-B	×		×					PAS II, PAS-2, SSP, T-Sol	PAS II
PAS-C	×	×	×					PAS III, PAS-3, Intersol	PAS III
PAS-D	×		×	×	×	×		Composol PS	PAS III Mgk(note, Composol PS should not have been called PAS III MgK)
PAS-E	×	×	×	×	×			PAS III M, SSP+	Not named
PAS-F			×	×	×	×		PlasmaLyte A, Isoplate	Not named
PAS-G	×	×	×	×	×		×		Not named

Sourced: Ringwald, J., Zimmerman, R., and Eckstein, R; The New Generation of Platelet Additive Solution for Storage at 22°C: Development and Current Experience, Transfusion Medicine Reviews, Vol 20, No 2 (April), 2006: pp 158-164.

출처: <https://www.iccbba.org>



미국은 혈액을 헌혈 받을 때 이 용액이 사용되는 경우 신약 허가 품목에 해당하며, 혈액백에 들어 있는 용액으로 허가를 받을 때는 “Drug-Device Combination Product”로 허가하고 있다.

국내의 경우 PAS를 생산하고자 하는 기업은 없으며, 수입을 고려하고 있는 회사의 경우 식약처 질의답변에 따라 PAS 제품이 주사제 원료의약품으로 분류되고 있어 수입이 어려운 상태이다.

의약품 제조판매 수입 품목이 주사제인 경우 이에 사용되는 원료의약품은 원료의약품등록에 관한 규정 별표1의 210번에 해당하는 원료의약품 등록 대상입니다. 귀하께서 질의하신 혈소판 첨가제 용액 주사제는 영양소 보급만을 목적으로 하는 수액제제 등에 해당되지 않아 원료의약품 등록대상으로 판단됩니다.

대한적십자사에서는 아래와 같이 2013년부터 3회에 걸쳐 PAS 관련 연구를 진행하였으며, 국내에서도 PAS에 대한 논의가 지속되고 있다.

- ① 혈소판보존액에 보존된 세척혈소판의 품질 (대한수혈학회지 2017;28:67-76)
- ② 4종의 혈소판보존액을 첨가한 성분채혈혈소판의 품질평가 (대한수혈학회지 2016;27:55-67)
- ③ 혈소판 보존액 (대한수혈학회지 2013;24:207-216)

4. 참고문헌

1. 혈액관리법(법률)
2. 혈액관리법 시행령(대통령령)
3. 혈액관리법 시행규칙(보건복지부령)
4. 약사법(법률)
5. 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)
6. 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)
7. 생물학적제제 기준 및 시험방법(식약처 고시)
8. 국가출하승인의약품 지정, 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정(식약처 고시)
9. 권소영, 강재원, 조연정, 조남선, 남기열, 장윤환, 한태희, 이상원. 병원체 불활화가 혈소판 풍부 혈장 유래 혈소판제제의 품질에 미치는 영향 평가. (대한수혈학회지 2013;24:128-139)
10. 양진혁, 권소영, 이주연, 지용훈, 김명한. 혈소판 보존액. (대한수혈학회지 2013;24:207-216)
11. 김재현, 강정원, 권소영, 오덕자. 4종의 혈소판보존액을 첨가한 성분채혈혈소판의 품질평가. (대한수혈학회지 2016;27:55-67)
12. 김재현 · 강정원 · 최경영 · 허광. 혈소판보존액에 보존된 세척혈소판의 품질. (대한수혈학회지 2017;28:67-76)
13. 김문정 · Thierry Burnouf. 혈장유래의약품의 최근 세계 동향. (대한수혈학회지 2017;28:113-125)
14. 김재현. 혈액응고인자 제제와 지혈제. (대한수혈학회지 2021;32:11-21)
15. 2019 혈우재단백서. 한국혈우재단 2020
16. 2019년 대한적십자사 통계연보. 대한적십자사 2021
17. 2020년도 혈액사업통계연보. 대한적십자사 2021
18. 2020 국가출하승인 애뉴얼 리포트. 식품의약품안전평가원 2021
19. 2020 식품의약품 통계연보. 식품의약품안전처 2021



20. 2021 식품의약품안전백서. 식품의약품안전처 2021
21. 혈액제제 심사자료 작성요령[민원인 안내서]. 식품의약품안전평가원 2021
22. Futaba Honda. バイオ医薬品の承認審査について. (바이오 의약품의 승인 심사에 대해) 약제학 2014; 74:47-52
23. <https://www.iccbba.org>
24. <https://www.bloodinfo.net/>
25. <http://www.bloodguidelines.org>
26. http://www.jrc.or.jp/mr/blood_product/
27. <http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=3213&vm=04&re=01>
28. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律.
29. 日本生物學的製劑基準
30. Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components. 20th ed., 2020
31. CAN/CSA Z902: Blood and blood components “CSA Blood Standard” (February 2010)
32. THE WORLDWIDE PLASMA PROTEINS MARKET 2016 (2017 by The Marketing Research Bureau)

부록 1. EDQM “Guide to the preparation, use, and quality assurance of blood component” Chapter 5 (Blood component monographs) 번역본 (2020. 20th Edition)

PART A. 전혈 (Whole Blood Components)

1. Whole Blood (전혈)
2. Whole Blood Leucocyte-Depleted (백혈구제거 전혈)

PART B. 적혈구제제 (Red Cell Components)

1. Red Cells, Leucocyte-Depleted (백혈구여과제거 적혈구)
2. Red Cells, Leucocyte-Depleted in Additive solution (첨가제 용액이 들어 있는 백혈구여과제거 적혈구)
3. Red Cells (농축적혈구)
4. Red Cells, Buffy Coated Removed (백혈구연층제거 적혈구)
5. Red Cells, in Additive Solution (첨가제 용액이 들어 있는 적혈구)
6. Red Cells, Buffy Coated Removed, in Additive Solution (첨가제 용액이 들어 있는 백혈구연층제거 적혈구)
7. Red Cells, Apheresis (성분채혈적혈구)
8. Red Cells, Washed (세척적혈구)
9. Red Cells, Cryopreserved (동결적혈구)

PART C. 혈소판 제제 (Platelet Components)

1. Platelets, Recovered, Single Unit, in Plasma (회수 농축혈소판)
2. Platelets, Recovered, Pooled in Plasma (풀링 농축혈소판)
3. Platelets, Recovered, Pooled, Leucocyte-Depleted, in Plasma (백혈구제거 풀링 혈소판)
4. Platelets, Recovered, Pooled, in Additive Solution and Plasma (첨가제 용액이 들어 있는 풀링 혈소판)
5. Platelets, Recovered, Pooled, Leucocyte-Depleted, in Additive Solution and Plasma (첨가제 용액이 들어 있는 백혈구제거 풀링 혈소판)
6. Platelets, Recovered, Pooled, Pathogen-Reduced (병원체감소 풀링 혈소판)
7. Platelets, Apheresis (성분채혈혈소판)
8. Platelets, Apheresis, Leucocyte-Depleted (백혈구제거 성분채혈혈소판)
9. Platelets, Apheresis, in Additive Solution (첨가제 용액이 들어 있는 성분채혈혈소판)



10. Platelets, Apheresis, Leukocyte-Depleted, in Additive Solution (첨가제 용액이 들어 있는 백혈구제거 성분채혈혈소판)
11. Platelets, Apheresis, Pathogen-Reduced (병원체 불활화 처리 성분채혈혈소판)
12. Platelets, Washed (세척혈소판)
13. Platelets, Cryopreserved (동결혈소판)

PART D. 혈장 제제 (Plasma Components)

1. Plasma, Fresh Frozen (신선동결혈장)
2. Plasma, Fresh Frozen, Pathogen-Reduced (병원체 불활화 신선동결혈장)
3. Cryoprecipitate (동결침전제제)
4. Cryoprecipitate, Pathogen-Reduced (병원체 불활화 동결침전제제)
5. Plasma, Fresh Frozen, Cryoprecipitate-Depleted (동결침전제제 제거 신선동결혈장)

Part E. 백혈구제제 (Blood Cell Components)

1. Granulocytes, Apheresis (성분채혈 과립구)
2. Granulocytes, Pooled (폴링 과립구)

PART A. 전혈 (Whole Blood Components)

1. 전혈(Whole Blood)

정의와 속성

전혈은 헌혈자로부터 멸균을 통해 발열원이 없는 항응고제가 들어가 있는 혈액백을 사용하여 채혈한 혈액이다. 전혈은 혈액제제를 제조할 수 있는 원재료이며, 백혈구여과제거 전혈을 주로 사용한다. 비예기 항체(irregular antibodies)가 음성이어야 수혈용으로 사용할 수 있다.

제조

헌혈받은 전혈을 그대로 사용하는 것이기 때문에 특별한 제조 공정은 필요없다.

요구 사항 및 품질 관리

표 5A-1에는 전혈을 수혈용으로 사용할 때 검사해야 할 사항을 정리하였다. 각 국가의 규정에 따라 수혈용 혈액으로 사용하기 위해서는 이 이외의 추가 검사가 요구될 수 있다(제 9 장, 전염병 선별 기준 참조).

표 5A-1

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
ABO, RhD	혈액형 검사	모든 혈액
Anti-HIV 1 & 2	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
HBs Ag	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
Anti-HCV	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
채혈량 Volume*	항응고제를 제외한 양 : 450 mL ± 50 mL 이 표준화된 양이 아닌 경우에는 그에 따라 정확하게 라벨링되어야 한다.	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 45 g	SPC에 따라 결정
유효기간 만료일에 용혈*	적혈구 mass의 0.8% 이하	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

수혈용 전혈은 2~6℃ 온도에서 보관해야 한다. 유효기간은 사용된 항응고제 용액에 따라 다르다. 예를 들어, CPDA-1에 저장된 경우의 유효기간은 35일이다. 운송 시에는 반드시 검증된 운송 시스템을 이용해야 하며, 24시간 운송시간 동안 10℃를 초과하지 않도록 해야 한다. 혈액제제 제조용 전혈은 2~6℃에서 24시간까지 보관할 수 있으며, 혈소판 성분을 분리 제조해야 하는 선제 조건이 있는 전혈은 검증된 조건 하에서 20~24℃ 온도에서 24시간까지 보관할 수 있다.

라벨링

라벨은 관련 국가 법규와 국제협약의 기준을 준수해야 하며 다음 정보가 표시되어야 한다. 다만 아래 열거된 항목은 라벨에 반드시 포함되어 있어야 한다.

- 생산자의 신분 (Produce's identification) ;
- 고유 식별 번호;
- 혈액제제의 이름과 적용할 수 있는 product code



- ABO 및 RhD 혈액형;
- ABO 및 RhD 이외의 혈액형 표현형 (선택적);
- 채혈일 (헌혈 받은 날짜)
- 유효기간 만기일 (폐기일);
- 사용한 항응고제 용액의 이름;
- 방사선 조사 등 추가적으로 진행된 정보(적절한 경우);
- 혈액 성분의 부피 또는 무게;
- 보관온도;
- 수혈에 성분을 사용해서는 안 된다
- 비정상적인 용혈이 있거나 기타 다른 손상이 관찰되는 경우 수혈용으로 사용해서는 안된다는 문구;
- 수혈 시 적절한 수혈 set를 사용하여 수혈해야 한다는 문구

경고

전혈의 적합성 검사는 수혈을 받은 환자와의 혈액으로 수혈전 검사를 시행하여야 한다.

RhD 음성 가임여성이나 이보다 어린 나이의 여성에게 RhD 양성인 전혈을 수혈해서는 안 된다.

저장하는 동안 미세응집물이 생길 수 있다.

다음의 경우 전혈 사용은 권장되지 않는다.

- 혈액량 손실이 없는 빈혈;
- 혈장에 부작용을 보이는 경우;
- 백혈구 항원에 대한 동종 면역이 생길 수 있는 경우

수혈 이상반응은 다음과 같이 발생할 수 있다.

- 용혈성 수혈 이상 반응;
- 비용혈성 수혈 이상 반응 (주로 오한, 발열 및 두드러기);
- 아나필락시스;
- 적혈구 및 HLA 항원에 대한 동종 면역;
- 수혈 관련 급성 폐 손상 (TRALI);
- 수혈 후 자반;
- 이식편 대 숙주 질환 (TA-GvHD);
- 부주의한 박테리아 오염으로 인한 패혈증;

- 헌혈자를 신중히 선택하고 감염질환에 대한 선별절차를 시행하였지만 간염, HIV 등 수혈로 인한 바이러스 전파
- 4℃에서 96 시간 보관 이전에 사용하는 경우 매독이 전염될 수 있다.
- 드문 경우에 원생동물 전염 (예 : 말라리아)이 발생할 수 있다.
- 그 외 감염병 선별검사에 포함되지 않는 다른 병원체에 대한 전염
- 신생아 및 간 손상 환자에게 구연산염 독성
- 대량수혈에서의 대사성 불균형으로 고칼륨혈증 등이 발생할 수 있다.
- 수혈 관련 순환 과부하(TACO)
- 철분 과부하

2. 백혈구 제거 전혈(Whole blood, leucocyte-depleted)

정의와 속성

전혈에서 백혈구를 제거한 전혈로서 이 성분제제는 헤모글로빈 함량이 최소 43 g 이상이어야 하며, 백혈구수는 1.0×10^6 미만까지 제거한 제제이다. 비예기항체가 검출되어서는 안된다.

준비

일반적으로 여과 기술을 사용하여 백혈구를 제거하며, 헌혈을 받은 후 48시간 내에 백혈구를 제거하는 것이 표준방법이다.

요구사항 및 품질관리

표 5A-2에 확인해야 할 사항을 정리하였다. 각 국가의 규정에 따라 수혈용 혈액으로 사용하기 위해서는 이 이외의 추가 검사가 요구될 수 있다(제 9 장, 전염병 선별 기준 참조).

표 5A-2

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
ABO, RhD	혈액형	모든 혈액
Anti-HIV 1&2	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
HBs Ag	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
Anti-HCV	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
채혈량 Volume*	항응고제를 제외한 양 : 450 mL \pm 50 mL	SPC에 따라 결정



확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
이 표준화된 양이 아닌 경우에는 그에 따라 정확하게 라벨링되어야 한다.		
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 43 g	SPC에 따라 결정
잔여 백혈구수*	$< 1.0 \times 10^6$ 단위	SPC에 따라 결정
유효기간 만료일에 용혈*	적혈구 mass의 0.8% 이하	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

백혈구 제거 전혈은 2~6℃ 온도에서 보관해야 한다. 유효기간은 사용된 항응고제 용액에 따라 다르다. 예를 들어, CPDA-1에 저장된 경우의 유효기간은 35일이다. 운송 시에는 반드시 검증된 운송시스템을 이용해야 하며, 24 시간 운송시간동안 10℃를 초과하지 않도록 해야 한다.

라벨링

라벨은 관련 국가 법규와 국제협약의 기준을 준수해야 하며 다만 아래 열거된 항목은 라벨에 반드시 포함되어 있어야 한다.

- 생산자의 신분 (Produce's identification) ;
- 고유 식별 번호;
- 혈액제제의 이름과 적용할 수 있는 product code
- 혈액 성분의 이름;
- ABO 및 RhD 혈액형;
- ABO 및 RhD 이외의 혈액형 표현형 (선택적);
- 채혈일 (헌혈 받은 날짜)
- 유효기간 만기일 (폐기일);
- 사용한 항응고제 용액의 이름;
- 방사선 조사 등 추가적으로 진행된 정보(적절한 경우);
- 혈액 성분의 부피 또는 무게;
- 보관온도;
- 수혈에 성분을 사용해서는 안 된다
- 비정상적인 용혈이 있거나 기타 다른 손상이 관찰되는 경우 수혈용으로 사용해서는 안된다는 문구

- 수혈시 적절한 수혈 set 를 사용하여 수혈해야 한다는 문구

경고

전혈의 적합성 검사는 수혈을 받은 환자와의 혈액으로 수혈전 검사를 시행하여야 한다.

RhD 음성 가임여성이나 이보다 어린 나이의 여성에게 RhD 양성 전혈을 수혈해서는 안 된다.

저장하는 동안 미세 응집물이 생길 수 있다.

다음의 경우 전혈 사용은 권장되지 않는다.

- 혈액량 손실이 없는 빈혈;
- 혈장에 부작용을 보이는 경우;

수혈이상 반응은 다음과 같이 발생할 수 있다.

- 용혈성 수혈 이상 반응;
- 비용혈성 수혈 이상 반응 (주로 오한, 발열 및 두드러기);
- 아나필락시스;
- 적혈구 항원에 대한 동종 면역;
- 수혈 관련 급성 폐 손상 (TRALI);
- 수혈 후 자반;
- 이식편 대 숙주 질환 (TA-GvHD);
- 부주의한 박테리아 오염으로 인한 패혈증;
- 헌혈자를 신중히 선택하고 감염질환에 대한 선별절차를 시행하였지만 간염, HIV 등 수혈로 인한 바이러스 전파
- 4℃에서 96 시간 보관 이전에 사용하는 경우 매독이 전염될 수 있다.
- 드문 경우에 원생동물 전염(예 : 말라리아)이 발생할 수 있다.
- 그 외 감염병 선별검사에 포함되지 않는 다른 병원체에 대한 전염
- 신생아 및 간 손상 환자에게 구연산염 독성
- 대량수혈에서의 대사성 불균형으로 고칼륨혈증 등이 발생할 수 있다.
- 수혈 관련 순환 과부하 (TACO);
- 철분 과부하



PART B. 적혈구제제 (Red Cell Components)

1. 백혈구여과제거 적혈구 (Red Cells, Leukocyte-Depleted)

정의와 속성

본 혈액제제는 백혈구가 제거되지 않은 농축적혈구 또는 전혈로부터 백혈구와 혈장부분을 제거한 농축 적혈구이다. 최소 40g의 헤모글로빈 함량이 포함되어 있으며, 헤마토크릿은 0.65~0.75이다. 본 제제 내에는 백혈구가 1.0×10^6 개 보다 적게 포함되어 있어야 한다.

준비

일반적으로 필터를 사용하는 여과 기술을 이용하여 백혈구를 제거하여 제조된다. 백혈구 여과는 헌혈 받은 후 48 시간 이내에 시행되는 것이 표준방법이다.

제조 방법 :

- 전혈을 필터를 통해 여과한 후 원심분리한 후 혈장 제거
- 제조된 농축적혈구를 필터를 통해 여과

요구사항 및 품질관리

표 5B-1에 확인해야 할 사항을 정리하였다. 각 국가의 규정에 따라 수혈용 혈액으로 사용하기 위해서는 이 이외의 추가 검사가 요구될 수 있다(제9장, 전염병 선별 기준 참조).

표 5B-1

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	사용된 방법에 따라 그에 준해 결정	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.65~0.75	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 40 g	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

백혈구 제거 전혈과 동일

라벨링

백혈구 제거 전혈과 동일

경고

백혈구 제거 전혈과 동일

2. 첨가제 용액이 들어 있는 백혈구여과제거 적혈구(Red Cells, Leukocyte-Depleted in Additive Solution)

정의와 속성

본 혈액제제는 전혈, 첨가액이 첨가된 농축적혈구, 첨가액이 첨가된 백혈구 연층 제거 적혈구로부터 백혈구를 제거하여 제조된 혈액제제이다. 최소 40g의 헤모글로빈 함량이 포함되어 있으며, 헤마토크릿은 0.50~0.70이다. 본 제제 내에는 백혈구가 1.0×10^6 개 보다 적게 포함되어 있어야 한다.

준비

일반적으로 여과 기술을 이용하여 백혈구를 제거하여 제조하며, 백혈구 여과는 헌혈 받은 후 48 시간 이내에 시행되는 것이 표준방법이다.

제조 방법 :

- 전혈을 필터를 통해 여과한 후 원심분리한 후 혈장을 제거하고 즉시 첨가제 용액을 넣은 후 조심스럽게 혼합하여 제조
- 첨가제 용액이 첨가된 농축적혈구 제제를 필터를 통해 여과하여 제조

요구사항 및 품질관리

표 5B-2 확인해야 할 사항을 정리하였다. 각 국가의 규정에 따라 수혈용 혈액으로 사용하기 위해서는 이 이외의 추가 검사가 요구될 수 있다(제 9 장, 전염병 선별 기준 참조)



표 5B-2

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	사용된 방법에 따라 그에 준해 결정	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.50~0.70	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 40 g	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

백혈구 제거 전혈과 동일

라벨링

백혈구 제거 전혈과 동일

경고

백혈구제거 전혈과 동일하며 다음과 같은 경우의 주의사항이 추가된다.

- 신생아 교환수혈 시 5일 이내의 신선 혈액을 사용해야 하며 교환수혈할 때는 첨가액을 제거하고 신선동결혈장으로 보충해서 사용해야 한다.

3. 농축적혈구(Red Cells)

정의와 속성

전혈에서 혈장을 대부분 제거하고 얻은 제제이다. 농축 적혈구 내에는 약 $2.5 \sim 3.0 \times 10^9$ 개의 백혈구가 혼입되어 있으며, 원심분리 방법에 따라 혈소판도 다양한 양으로 포함될 수 있다.

준비

적혈구의 제조는 원심분리 과정을 거쳐 혈장이 전혈로부터 제거된다.

요구사항 및 품질 관리

표 5B-3에 확인해야 할 사항을 정리하였다. 각 국가의 규정에 따라 수혈용 혈액으로 사용하기 위해서는 이 이외의 추가 검사가 요구될 수 있다(제 9 장, 전염병 선별 기준 참조).

표 5B-3

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	280 mL ± 50 mL	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.65-0.75	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

전혈과 동일

라벨링

전혈과 동일

경고

전혈과 동일하며 다음과 같은 경우의 주의사항이 추가된다.

- 신생아 교환수혈 시 5일 이내의 신선 혈액을 사용해야 하며 교환수혈할 때는 신선동결혈장을 보충해서 사용해야 한다.

4. 백혈구연층제거 적혈구(Red Cells, Buffy Coat Removed)

정의와 속성

백혈구 연층제거 적혈구 농축액은 전혈에서 혈장의 대부분과 버피코트 층을 제거하여 제조된 적혈구 성분이다. 최소 43g의 헤모글로빈 함량이 포함되어 있으며, 헤마토크릿은 0.65~0.75이다. 백혈구 연층제거 적혈구농축액 내에는 약 1.2×10^9 개 미만의 백혈구가 혼입되어 있으며, 원심분리 방법에 따라 혈소판도 다양한 양으로 포함될 수 있다.

준비

백혈구연층제거 적혈구농축액은 원심 분리에 의해 전혈로부터 제조한다. 원심분리 후 혈장 및 버피 코트 층의 20 ~ 60 mL를 전혈로부터 제거하여, 헌혈 받은 전혈로부터 10 ~ 30 mL 정도의 적혈구의 손실이 생긴다. 0.65-0.75의 적혈구 용적을 만들기 위해서는 충분한 혈장을 포함하고 있어야 한다.



요구사항 및 품질관리

전혈과 동일하며, 이 제제에 대해 다른 항목은 표 5B-4에 요약하였다.

표 5B-4

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	250 mL \pm 50 mL	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.65~0.75	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 45 g	SPC에 따라 결정
잔여 백혈구수*	$< 1.2 \times 10^9/\text{단위}$	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

전혈과 동일하다.

라벨링

전혈과 동일하다.

경고

전혈과 동일하며 다음과 같은 경우의 주의사항이 추가된다.

- 신생아 교환수혈 시 5일 이내의 신선 혈액을 사용해야 하며 교환수혈할 때는 신선동결혈장을 보충해서 사용해야 한다.

5. 첨가제 용액이 들어 있는 적혈구(Red Cells, in Additive solution)

정의와 속성

본 농축적혈구는 전혈로부터 혈장을 제거한 후 필요한 양의 첨가제 용액을 넣은 적혈구 성분이다. 최소 45 g의 헤모글로빈 함량을 포함해야 하며, 헤마토크릿은 0.50~0.70 이다. 첨가액이 섞인 농축 적혈구 내에는 약 $2.5 \sim 3.0 \times 10^9$ 개의 백혈구가 혼입되어 있으며, 원심분리 방법에 따라 혈소판도 다양한 양으로 포함될 수 있다.

준비

CPD를 항응고제 용액이 들어있는 백으로 전혈을 채혈한 후 원심분리하여 혈장을 제거하고 첨가제 용액을 즉시 농축 적혈구에 첨가하고 조심스럽게 혼합한다.

요구사항 및 품질관리

전혈에서 기술한 내용과 동일하며 다른 부분은 표 5B-5에 요약하였다.

표 5B-5

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
Volume*	사용된 방법에 따라 그에 준해 결정	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.50-0.70	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 45 g	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

전혈과 동일하다.

라벨링

전혈과 동일하다.

경고

전혈과 동일하며 다음과 같은 경우에 주의사항이 추가된다.

- 신생아 교환수혈 시 5일 이내의 신선 혈액을 사용해야 하며 교환수혈할 때는 첨가액을 제거하고 신선동결혈장으로 보충해서 사용해야 한다.



6. 첨가제 용액이 들어 있는 백혈구연층제거 적혈구(Red Cells, Buffy Coated Removed, in Additive solution)

정의와 속성

전혈로부터 혈장과 백혈구 연층을 대부분 제거하고 보존제의 영양성분이 많은 첨가액을 추가로 넣어 제조한 농축 적혈구제제이다.

최소 43 g의 헤모글로빈 함량을 포함해야 하며, 헤마토크릿은 0.50-0.70 이다. 첨가액이 섞인 농축 적혈구 내에는 약 1.2×10^9 개의 백혈구가 혼입되어 있으며, 원심분리 방법에 따라 혈소판도 다양한 양으로 포함될 수 있다.

준비

백혈구연층제거 적혈구농축액은 원심분리에 의해 전혈로부터 제조한다. 원심분리 후 혈장 및 버피 코트 층의 20 ~ 60 mL를 전혈로부터 제거하여, 헌혈 받은 전혈로부터 10~30 mL 정도의 적혈구의 손실이 생긴다. 원심분리하여 혈장을 제거하고 첨가제 용액을 즉시 농축적혈구에 첨가하고 조심스럽게 혼합한다.

요구사항 및 품질관리

전혈에서 기술한 내용과 동일하며 다른 부분은 표 5B-6에 요약하였다.

표 5B-6

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	사용된 방법에 따라 그에 준해 결정	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.65~0.75	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 43 g	SPC에 따라 결정
잔여 백혈구수*	$< 1.2 \times 10^9$ /단위	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

전혈과 동일하다.

라벨링

전혈과 동일하다.

경고

전혈과 동일하며 다음과 같은 경우에 주의사항이 추가된다.

- 신생아 교환수혈 시 5일 이내의 신선 혈액을 사용해야 하며 교환수혈할 때는 첨가액을 제거하고 신선동결혈장으로 보충해서 사용해야 한다.

7. 성분채혈적혈구(Red cells, Apheresis)

정의와 속성

성분채혈적혈구는 자동화된 세포성분채집기를 사용하여 헌혈자로부터 적혈구 성분만을 주로 채혈하는 술식으로 얻어진 적혈구 성분이다. 본 제제는 최소 헤모글로빈 함량이 40g이어야 하며, 헤마토크릿은 0.65~0.75 (첨가 용액을 사용하는 경우 0.50~0.70)이다. 성분채혈적혈구 내의 백혈구 함량은 다양할 수 있으며, 백혈구가 제거된 경우는 보통 1.0×10^6 미만의 백혈구를 포함한다.

준비

성분채혈적혈구는 성분채집기를 사용하여 헌혈자로부터 전혈을 뽑아내고 기기 내에서 원심분리하여 적혈구를 헌혈받고 혈장은 다시 헌혈자에게 돌려주는 술식으로 헌혈자 한 명에게 한 단위 또는 두 단위의 농축적혈구 제제를 얻게 된다. 술식 중 혈액의 응고를 막기 위해 citrate 항응고제를 사용하여 채집한다. 이 과정 중에서 채혈한 성분채혈 적혈구를 그대로 수혈용으로 사용할 수 있고, 여기에 백혈구를 여과제거 한다거나 첨가제 용액을 첨가하여 제조할 수도 있다.

요구사항 및 품질관리

전혈과 동일하며, 방법에 따라 백혈구가 제거되는 술식으로 얻은 경우는 백혈구제거 전혈과 동일하고 이와 다른 항목은 표 5B-7에 요약하였다.



표 5B-7

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	사용된 방법에 따라 그에 준해 결정	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.65~0.75	SPC에 따라 결정
Hematocrit*(첨가용액)	0.50~0.70	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 40 g	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

성분채혈 농축적혈구는 폐쇄시스템에서 제조되는 것이 원칙이나 만일 백혈구 여과제거방법이나 첨가제 용액을 섞기 위해 개방된 경우에는 냉장온도(2~6℃) 에서 보관한 조건에서 24시간까지로 그 사용기간이 제한된다. 그 외는 전혈의 기준과 동일하다.

라벨링

전혈 또는 백혈구제거 전혈과 동일하다.

경고

농축적혈구와 동일하며, additive solution을 사용했는지 여부에 따라 조금 달라질 수 있다.

8. 세척적혈구(Red cells, washed)

정의와 속성

세척 적혈구는 전혈이나 적혈구로부터 2차 가공의 과정을 거쳐야 한다. 세척액으로 세척하고 다시 재부유하고 하는 과정을 반복한 후 세척(첨가제 용액)액에 재부유하여 제조하게 된다. 이 과정에서 혈장, 백혈구 및 혈소판은 대부분이 제거되며, 잔류 혈장량은 세척 프로토콜에 따라 달라진다. 헤마토크릿은 임상적 요구에 따라 달라질 수 있다.

준비

전혈이나 적혈구와 같이 1차로 제조된 성분에 세척(첨가제 용액)액을 넣은 후 원심분리하여 상층액인 혈장과 첨가제 용액(해당되는 경우 버피 코트 층까지)을 제거한다. 다시 첨가제 용액의 순차적 첨가 및 원심분리 후 제거하는 세척을 반복한다. 온도가 조절되는 원심분리기를 사용해야 한다.

요구사항 및 품질관리

전혈 또는 백혈구제거 전혈과 동일하며, 그 외의 항목은 표 5B-8에 요약하였다.

표 5B-8

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	사용된 방법에 따라 그에 준해 결정	SPC에 따라 결정
Hematocrit*	0.40~0.70	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 40 g	SPC에 따라 결정
세척 완료 후 상층액에 포함된 단백질함량	< 0.5 g/단위	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

전혈과 동일하며, 개방형에서 제조된 경우에는 세척 후 가능한 한 빨리 사용하도록 하고 최대 24 시간까지 사용할 수 있다. 만일 폐쇄시스템에서 제조된 경우는 검증시스템에서 허락하는 시간까지 사용할 수 있다.

라벨링

전혈 또는 백혈구제거 전혈과 동일하다.

경고

전혈 또는 백혈구제거 전혈과 동일하다.



9. 동결적혈구(Red Cells, Cryopreserved)

정의와 속성

동결적혈구는 농축적혈구 또는 전혈로부터 제조된 적혈구제제이다. 냉동보존 방법은 채혈 후 7일 이내의 적혈구제제를 사용하며, 동결방지제(Cryoprotectant)를 사용하여 동결한 후 -60°C 또는 그 이하의 영하 온도에서 보관한다. 해동된 농축 적혈구에는 소량의 단백질, 백혈구 및 혈소판이 있다. 동결해동 적혈구의 최소 헤모글로빈 함량은 36 g이며, 헤마토크릿은 0.35-0.70 이다.

준비

냉동 적혈구 제조에는 고농도 글리세롤법과 저농도 글리세롤법 두 방법이 사용될 수 있으며 두 방법 모두 세척과 탈글리세롤 절차가 필요하다.

요구사항 및 품질관리

전혈 또는 백혈구제거 전혈과 동일하며 그 외의 기준 항목은 5B-9에 요약하였다. 동결적혈구는 오래 보관하기 때문에 후에 새로 추가되는 감염 검사 등을 시행할 수 있으므로 검사용 혈청/혈장도 보관해야 한다.

표 5B-9

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	> 185 mL	SPC에 따라 결정
상층액의 Hb 농도**	< 0.2 g/단위	SPC에 따라 결정
헤마토크릿	0.35 ~ 0.70	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 36 g	SPC에 따라 결정
삼투압(Osmolarity)	Maximum 20 mOsm/L above osmolarity of resuspending fluid	
무균성	No growth	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

** 최종 세척 후 부유액의 농도이다.

보관 및 운송

동결적혈구

- 고농도 글리세롤 방법으로 동결된 경우에는 -60°C 와 -80°C 냉동고에 보관한다.
- 저농도 글리세롤 방법으로 동결된 경우에는 -140°C 와 150°C 액체질소탱크의 vapor phase에서 보관한다.

냉동 상태로 동결적혈구는 30 년 동안 보관할 수 있다.

해동적혈구

동결적혈구를 해동한 경우에는 $2 \sim 6^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하고 개방형에서 해동한 경우라면 세척이 완료된 후 가능한 한 빨리 수혈해 주어야 하며, 24시간을 초과해서는 안 된다. 운송 시에는 냉동상태로 운송하며, 해동 적혈구의 수송은 보관 조건을 유지하면서 짧은 시간에 해야 하는 제한이 따른다.

라벨링

전혈과 동일하나 추가하여 냉동적혈구에는 다음과 같은 정보가 같이 기록되어 있어야 한다.

- 생산자의 신분 (Produce's identification) ;
- 고유 식별 번호;
- 채혈일 (헌혈 받은 날짜)
- 유효기간 만기일 (폐기일);만기일;
- 동결 보호 용액의 명칭 및 부피;
- 추가 정보 (필요한 경우);
- 혈액 성분의 부피 또는 무게;
- 보관온도.

해동적혈구의 라벨링

해동 후에는 유효기간(시간)이 다시 재설정되어야 하면 해동할 때 사용한 용액의 이름과 용량을 변경해야 하며 필요하다면 additive solution의 첨가된 용량에 대한 정보가 적혀있어야 한다.

경고

전혈 또는 백혈구제거 전혈과 동일하며 개방형으로 해동된 경우 세균 오염의 위험성이 있으므로 수혈 중 주의 깊은 관찰이 필요하다.



PART C. 혈소판 제제 (Platelet Components)

1. 회수 농축혈소판 (Platelet, Recovered, Single Unit, in Plasma)

정의와 속성

농축 혈소판은 전혈 한 단위로부터 제조된 혈소판 성분이다. 농축 혈소판에는 60×10^9 개 이상의 혈소판이 들어 있다. 혈소판 풍부 혈장법(platelet rich plasma, PRP)으로 제조한 경우는 최대 0.2×10^9 개의 백혈구가, 버피 코트법으로 제조한 경우 최대 0.05×10^9 개의 백혈구를 함유한다. 신생아 및 유아에게는 한 단위 용량으로 수혈이 가능하며, 농축혈소판 4 ~ 6 단위가 성인용 용량이다.

준비

혈소판 풍부 혈장 (PRP) 방법

실온($20 \sim 24^\circ\text{C}$)에서 채혈 후 24시간 이내의 전혈을 원심분리하여 대부분의 혈소판은 혈장에 남기고 아래 침강된 적혈구와 백혈구층으로부터 분리하여 얻은 상층액을 혈소판 풍부 혈장으로 분리한다. 혈소판 풍부 혈장을 빠른 속도로 다시 원심 분리하면 세포성분인 혈소판이 참전된다. 혈소판이 거의 없는 상층액의 혈장을 제거하고 혈소판과 함께 혈장 50~70 mL를 남겨 혈소판을 혈장에 재부유 시킨다.

버피 코트(Buffy CoAT) 방법

실온($20 \sim 24^\circ\text{C}$)에서 보관된 헌혈 후 24시간 이내의 전혈을 원심분리하여 혈소판이 주로 백혈구와 함께 버피코트 층으로 모이게 한 후 버피 코트 층을 분리한다. 이를 추가로 처리하여 농축 혈소판을 얻는다. 혈장으로 부유한 버피 코트층을 원심 분리하면 혈소판은 상층액에 남아 있지만 적혈구와 백혈구가 백의 바닥에 가라앉기 때문에 혈소판만을 혈장에 부유하여 얻는다.

요구사항 및 품질관리

표 5C-1에는 요구사항이 나와 있다. 국가별 요구사항을 준수하기 위해 추가 테스트가 필요할 수 있다 (9 장 표준 참조)

농축 혈소판을 출고하기 전에 혈소판의 형태를 보는 움직임과 빛에 대한 산란을 기반으로 한 소용돌이 현상을 관찰해야 하며, 이것이 가장 확실하게 수혈 전에 실시할 수 있는 확인 방법이다.

표 5C-1

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
ABO, RhD	혈액형	모든 혈액
Anti-HIV 1&2	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
HBs Ag	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
Anti-HCV	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
채혈량 Volume*	> 40 mL per 60 × 10 ⁹ of platelets	SPC에 따라 결정
총 혈소판수/단위*	> 60 × 10 ⁹	SPC에 따라 결정
잔여백혈구수/단위		
Buffy Coat법	a. < 0.05 × 10 ⁹	SPC에 따라 결정
PRP 법	b. < 0.2 × 10 ⁹	
pH (유효기간 만료일)	> 6.4	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

농축 혈소판은 생존력과 지혈 기능이 최적으로 보존될 수 있는 조건에서 보관해야 하며, 일정한 속도로의 교반 하에서 20~24℃ 실온에서 보관하여야 한다. 농축혈소판의 유효기간은 5일이며, 세균 오염을 검출할 수 있거나 줄일 수 있는 방법을 사용하는 경우 유효기간을 7일까지 연장할 수 있다. 운송 중 농축 혈소판 온도는 권장 보관온도에 최대한 가깝게 유지해야 하며, 즉시 수혈용으로 사용하지 않을 때에는 권장 조건에 따라 혈소판 전용 보관고에서 보관해야 한다.

라벨링

라벨은 관련 국가 법률 및 국제 계약을 준수해야 하며, 농축혈소판의 다음 정보는 적절하게 레이블에 표시되거나 혈액제제의 정보 리플릿에 포함하여 기술되어야 한다.

- 생산자의 신분증;
- 고유 식별 번호; 혈소판이 pooling 되는 경우 각 단위에 대해 추적이 가능해야 한다.
- 혈액 성분의 이름과 적절한 product code;
- ABO 및 RhD 혈액형;
- 채혈일 (헌혈 날짜)
- 폐기일



- 사용한 항응고제 용액의 이름;
- 방사선 조사 등 추가적으로 진행된 정보(적절한 경우);
- 혈액 성분의 양;
- 혈소판 수 (평균 또는 실제)
- 검증에 통과된 수혈 set를 이용하여 수혈해 준다.

경고

가임 연령 이하의 RhD 음성 여성 수혈자인 경우에는 RhD 양성 헌혈자로부터 헌혈을 받은 혈소판을 사용하지 말아야 한다. 불가피하게 RhD 양성 혈소판을 사용해야 하는 경우, 항-D 면역글로불린의 투여를 고려해야 한다.

농축 혈소판은 다음과 같은 경우 사용을 권장하지 않는다.

- 혈장성분에 대해 이상 반응을 보이는 경우

수혈 이상반응

- ABO 부적합 혈소판 수혈로 인한 용혈성 이상반응
- 비용혈성 수혈 이상 반응 (주로 오한, 발열 및 두드러기);
- 아나필락시스;
- HLA 및 적혈구 항원에 대한 동종 면역;
- HPA 항원에 대한 동종 면역;
- 수혈 관련 급성 폐 손상 (TRALI);
- 수혈 후 자반;
- 이식편 대 숙주 질환 (TA-GvHD);
- 박테리아 오염으로 인한 패혈증;
- 헌혈자를 신중히 선택하고 감염질환에 대한 선별절차를 시행하였지만 간염, HIV 등 수혈로 인한 바이러스 전파
- 매독 전염;
- 드문 경우에 원생동물 전염 (예 : 말라리아)이 발생할 수 있다.
- 그 외 감염병 선별검사에 포함되지 않는 다른 병원체에 대한 전염
- 신생아 및 간 손상 환자에게 구연산염 독성
- 수혈 관련 순환 과부하 (TACO);

2. 폴링 농축혈소판 (Platelets, Recovered, Pooled in Plasma)

정의와 속성

성인 치료 용량으로 4~6 단위의 전혈 유래 농축혈소판을 모아서 한 단위로 만든 혈소판 성분이다. 최소 2×10^{11} 개의 혈소판이 들어 있으며 최대 1×10^9 개의 백혈구가 포함되어 있다.

준비

- 전혈 유래 버피 코트를 모아서 직접 준비
- 4~6 개의 농축혈소판을 한 백에 모으는 2차 처리

백혈구 연층(Buffy Coat)에서 준비

최대 24시간 내의 전혈을 혈소판이 백혈구와 함께 백혈구 연층에 주로 침전되도록 실온($20 \sim 24^{\circ}\text{C}$)에서 검증된 방법으로 원심분리한다. 분리된 백혈구 연층을 혈액형이 같은 4~6개를 무균 방식으로 한 백에 모아 혈장에 재부유 시킨다. 조심스럽게 혼합한 후, 모아진 버피코트를 소프트 스펀(낮은 회전 속도의 원심)으로 원심분리하여 혈소판은 상층액에 남아있지만 적혈구와 백혈구는 혈액백의 바닥에 효과적으로 침전되도록 한다. 혈소판이 포함된 상층액은 즉시 무균방식으로 혈소판 저장백으로 옮겨준다.

백혈구 풍부혈장 (PRP) 방법으로 회수된 혈소판 준비

전혈로부터 PRP 방법에 의해 제조된 농축 혈소판을 4~6 단위를 혈소판 보관백에 무균적으로 연결하여 모은다. 만일 6시간 이상 보관해야 할 경우에 polling은 반드시 무균방식으로 수행해야 한다.

요구사항 및 품질관리

농축혈소판과 동일하며 다른 항목에 대해서는 표 5C-2에 정리하였다.

표 5C-2

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
총 혈소판수 / 최종 단위*	$\geq 2.0 \times 10^{11}$	SPC에 따라 결정
잔여백혈구수		
a. Buffy coat 법	a. $\leq 0.3 \times 10^9$ / 최종 단위	SPC에 따라 결정
b. PRP 법	b. $\leq 1 \times 10^9$ / 최종 단위	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.



보관 및 운송

농축혈소판과 동일하며 다만 Pooling 하는 과정에서 개방형 시스템을 사용한 경우, 저장시간은 6 시간을 초과해서는 안 된다.

라벨링

농축혈소판과 동일하며, 다만 pooling 한 헌혈자 수는 기록되어야 한다.

경고

농축혈소판과 동일하다.

3. 백혈구제거 풀링 혈소판 (Platelets, Recovered, Pooled, Leucocyte-Depleted)

정의와 속성

신선한 전혈에서 4~6명의 헌혈자가 헌혈한 전혈로부터 제조한 백혈구제거 농축혈소판을 백 하나에 pooling 하여 제조한 혈소판제제이며 한 단위에는 최소 2×10^{11} 개의 혈소판이 들어 있으며 백혈구는 1.0×10^6 개 이하로 포함되어 있다.

준비

pooling 혈소판은 여과에 의해 백혈구를 제거한다. 수혈 중 또는 수혈 직전에 여과하는 것보다 저장전 백혈구 여과가 우선 권장된다.

- 전혈 유래 버피 코트에서 직접 준비
- 4~6 개의 혈소판 풀링 후 2차 처리

백혈구 연층(Buffy Coat)에서 준비

최대 24시간 내의 전혈을 혈소판이 백혈구와 함께 백혈구 연층에 주로 침전되도록 실온($20 \sim 24^{\circ}\text{C}$)에서 검증된 방법으로 원심분리한다. 분리된 백혈구 연층을 혈액형이 같은 4~6개를 무균 방식으로 한 백에 모아 혈장에 재부유시킨다. 조심스럽게 혼합한 후, 모아진 버피코트를 소프트 스피너로 원심분리하여, 혈소판은 상층액에 남아있지만 적혈구와 백혈구는 혈액백의 바닥에 효과적으로 침전되도록 한다. 혈소판 함유 상층액을 즉시 백혈구 여과제거 필터를 사용하여 백혈구를 제거하면서 무균 방식으로 혈소판 저장백으로 옮겨준다. 자동화 방법으로도 제조 가능하다.

혈소판 풍부 혈장(PRP) 방법으로 회수된 혈소판 준비

전혈로부터 PRP 방법에 의해 제조된 농축 혈소판 4~6 단위를 혈소판 보관백에 무균적으로 연결하여 하나의 백으로 모은 후 즉시 필터링하여 혈소판 보관백에 보관한다. 만일 6시간 이상 보관해야 할 경우에 pooling은 반드시 무균방식으로 수행해야 한다.

요구사항 및 품질관리

농축혈소판과 동일하며 다른 항목에 대해서는 표 5C-3에 정리하였다.

표 5C-3

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
총 혈소판수/최종 단위*	$\geq 2.0 \times 10^{11}$	SPC에 따라 결정
잔여백혈구수	$\leq 1 \times 10^9$ /최종 단위	SPC에 따라 결정
헤모글로빈 함량*	단위당 최소 40 g	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

농축혈소판과 동일하며 다만 개방형 시스템에서 제조된 경우, 저장 시간은 6시간을 초과해서는 안된다.

라벨링

농축혈소판과 동일하며, 그 외 백혈구여과제거 되었다는 것과 pooling 한 헌혈자 수는 기록되어야 한다.

경고

농축혈소판과 동일하다.

4. 첨가제 용액이 들어 있는 풀링 혈소판 (Platelets, Recovered, Pooled, in Additive Solution and Plasma)

정의와 속성

혈소판 함량의 대부분 갖고 있는 신선한 전혈 유래 농축혈소판을 4~6 단위 합친 혈소판 성분이다. 혈장(30~40%) 및 첨가제 용액 (60~70%)의 혼합액에 혈소판이 부유되며, 전체 합쳐진 혈소판액에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며, 백혈구는 최대 1×10^9 포함되어 있다.



5. 첨가제 용액이 들어 있는 백혈구제거 풀링 혈소판 (Platelets, Recovered, Pooled, Leucocyte-Depleted, in Additive Solution)

혈소판 함량의 대부분 갖고 있는 신선한 전혈 유래 농축혈소판을 4~6 단위 합친 혈소판 성분으로 이를 필터로 여과한 후 혈장(30~40%) 및 첨가제 용액 (60~70%)의 혼합액에 혈소판이 부유되며 전혈에 포함되어 있는 혈소판 대부분이 모아진 것이다. 전체 합쳐진 혈소판액에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며, 백혈구는 최대 1×10^6 가 포함되어 있다.

6. 병원체감소 풀링 혈소판 (Platelets, Pooled, Pathogen-Reduced)

정의와 속성

신선한 전혈로부터 혈소판을 제조하고 이를 성인치료 용량이 4~6 단위를 모아서 백혈구를 필터를 통해 제거한 후 혈장(30~50%) 및 첨가제 용액 (50~70%)의 혼합액에 혈소판이 부유된 백혈구 여과제거 혈소판 성분이다. 보관전 승인되고 검증된 병원체 불활화 방법에 의해 처리한 후 보관하게 된다.

이 제제에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며, 백혈구는 최대 1×10^6 이하의 백혈구가 포함되어 있다. 병원체 불활화 방법(Pathogen Inactivation Technology : PIT)은 전형적으로 외피 바이러스(예를 들어, HBV, HCV, HIV) 및 대부분의 박테리아 (박테리아 포자 제외)에 의한 감염 위험을 적어도 1,000배 이상 감소시킨다. 일부 PIT는 림프구를 불활성화시키는 것으로 나타났으며, 이 경우 수혈 관련 TA-GvHD를 예방하기 위한 방사선 조사는 생략할 수 있다.

준비

농축혈소판 제제와 동일하며 병원체 불활화 방법(PIT)을 이용한 제조회사 방법에 준해 실시한다.

요구사항 및 품질관리

농축혈소판과 동일하며 다른 항목에 대해서는 표 5C-6에 정리하였다.

표 5C-6

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
총 혈소판수/최종 단위*	$\geq 2.0 \times 10^{11}$	SPC에 따라 결정
잔여백혈구수	$\leq 1 \times 10^9$ /최종 단위	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

농축혈소판과 동일하며 불활화 처리와 첨가한 additive solution 의 종류에 따라 7일까지 유효기간을 연장할 수 있다.

라벨링

농축혈소판과 동일하며, 풀링된 헌혈자를 추적할 수 있는 기록이 있어야 하고 처리된 방법이 기술되어 있어야 한다.

경고

농축혈소판과 동일하며 그 외 아래와 같은 위험성이 있을 수 있다.

- 병원체 불활화 방법으로 외피 바이러스(lipid-enveloped virus : HBV, HCV, HIV) 는 바이러스 전파 예방이 가능하지만 HAV, Parvovirus 같이 외피가 없는 바이러스는 PIT 방법에 따라 불활화되지 않을 수 있어 헌혈자 선별과 screening 검사가 중요하다.

이런 환자에게는 사용하지 말아야 한다.

- 에너지 파장이 425 nm 이거나 방출량이 375 nm 이하의 빛을 내는 광치료 기기를 사용하는 신생아에서 아모토살렌(amotosalen) 치료제를 사용하는 경우
- 병원체 불활화 방법에서 사용되는 compound 에 allergy를 갖고 있는 환자

수혈 이상 반응

- PIT에 사용하는 compound에 대한 anaphylaxis와 알레르기 반응이 발생할 수 있다.



7. 성분채혈혈소판(Platelet, Apheresis)

정의와 속성

성분채혈혈소판은 자동화 세포성분 분리기를 이용하여 헌혈자로부터 얻은 혈소판제제이다. 성분채혈 혈소판 한 단위에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며 백혈구 수는 1×10^9 이하로 포함되어 있다.

준비

성분채혈혈소판은 자동 성분분리기를 이용하여 전혈을 수집하여 분리한 후 적혈구와 혈장성분은 헌혈자에게 다시 돌려주고 이를 반복하여 혈소판만 채집하며 이 과정에서 구연산염 용액을 항응고제로 사용한다. 신생아나 유아에게 사용할 때에는 무균적으로 이를 여러 백으로 나누어 한 환자에게 사용할 수 있다.

요구사항 및 품질관리

농축혈소판과 동일하며 다른 항목에 대해서는 표 5C-7에 정리하였다.

표 5C-7

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
총 혈소판수	$\geq 2.0 \times 10^{11}/\text{단위}$ 신생아 또는 유아용 $\geq 0.5 \times 10^{11}/\text{단위}$	SPC에 따라 결정
잔여백혈구수	$< 1 \times 10^9/\text{단위}$	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

농축혈소판과 동일하다. 혈소판을 6시간 이상 보관해야 하는 경우는 반드시 폐쇄형 시스템에서 수집되어야 한다.

라벨링

농축혈소판과 동일하다.

- 한 헌혈자로부터 두 단위 이상의 성분채혈혈소판을 헌혈받는 경우 각각의 다른 혈액번호를 부여해야 한다.
- 필요한 경우 HLA 또는 HPA typing을 할 수 있다.

경고

농축혈소판과 동일하다.

8. 백혈구제거 성분채혈혈소판(Platelet, Apheresis, Leukocyte-Depleted)

혈소판 자동화기기를 이용하여 한 명의 헌혈자로부터 채집한 성분채혈혈소판으로, 한 단위에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며 백혈구 수는 1×10^6 이하로 포함되어 있다.

요구사항 및 품질관리

농축혈소판과 동일하며 다른 항목에 대해서는 표 5C-8에 정리하였다.

표 5C-8

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
총 혈소판수	$\geq 2.0 \times 10^{11}$ /단위 신생아 또는 유아용 $\geq 0.5 \times 10^{11}$ /단위	SPC에 따라 결정
잔여백혈구수	$< 1 \times 10^6$ /단위	SPC에 따라 결정

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

9. 첨가제 용액이 들어 있는 성분채혈혈소판 (Platelets, Apheresis, in Additive Solution)

자동화 세포분리기를 이용하여 수집한 성분채혈혈소판을 혈장(30-40%)과 첨가제 용액 (60-70%) 혼합액에 부유한 혈소판 제제로서 한 단위에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며 백혈구 수는 1×10^9 이하로 포함되어 있다.

10. 첨가제 용액이 들어 있는 백혈구제거 성분채혈혈소판 (Platelets, Apheresis, Leukocyte-Depleted, in Additive Solution)

혈소판 자동화기기를 이용하여 한 명의 헌혈자로부터 수집한 백혈구제거 성분채혈혈소판을 혈장 (30-40%)과 첨가제 용액 (60-70%) 혼합액에 부유한 성분채혈혈소판이다. 한 단위에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며 백혈구 수는 1×10^6 이하로 포함되어 있다.



11. 병원체 불활화 처리 성분채혈혈소판((Platelet, Apheresis, Pathogen-Reduced)

정의와 속성

자동화 성분분리기를 이용하여 수집된 성분채혈 혈소판을 혈장 또는 혈장(30-50%)과 첨가제 용액(50-70%)에 부유한 백혈구제거 성분채혈 혈소판으로 보관전 승인되고 검증된 병원체 불활화 방법에 의해 처리한 후 보관하게 된다. 동일한 헌혈자로 얻은 2-3 단위의 혈소판인 경우 혼주하여 한 번에 병원체 불활화 방법을 적용할 수 있다.

이 제제에는 최소 2×10^{11} 혈소판이 들어 있으며, 백혈구는 최대 1×10^6 가 포함되어 있다. 병원체 불활화 방법은 전형적으로 외피 바이러스 (예를 들어, HBV, HCV, HIV) 및 대부분의 박테리아 (박테리아 포자 제외)에 의한 감염 위험을 적어도 1,000배 이상 감소시킨다. 일부 불활화 방법은 림프구를 불활성화시키는 것으로 나타났으며, 이 경우 수혈 관련 TA-GvHD를 예방하기 위한 방사선 조사는 생략할 수 있다.

12. 세척혈소판(Platelets, Washed)

정의와 속성

세척혈소판은 농축혈소판을 생리식염수나 혈소판첨가제용액(Platelet Additive Solution)을 사용하여 세척한 후 이 용액에 다시 재부유시킨 제제이다. 대부분의 혈장과 백혈구는 거의 제거되며, 잔여 혈장량은 세척 방법에 따라 달라진다.

준비

농축혈소판을 원심분리 후 혈장을 제거하고 혈소판은 생리식염수 또는 첨가제 용액을 첨가하여 세척한다.

요구사항 및 품질관리

세척하는 과정에서 혈소판 수의 약 15% 정도 손실이 예상된다.

보관 및 운송

- 세척혈소판은 24시간 내에 사용해야 하며, 개방형으로 제조된 경우는 6시간 내에 수혈해야 한다.

라벨링

라벨에 세척 제제라는 것과, 최종 부유된 용액의 이름에 대한 정보를 적절하게 레이블에 표시되거나 혈액제제의 정보 리플릿에 포함하여 기술되어야 한다.

경고

혈장단백에 이상반응을 보이는 경우 농축혈소판 제제를 사용하는 것을 권장하지 않는다.

13. 동결혈소판(Platelets, Cryopreserved)

정의와 속성

동결혈소판은 채혈 후 24시간 내에 제조한 혈소판제제를 동결한 제제이다.

해동 후에는 냉동 전 혈소판 수를 50% 이상을 회수할 수 있어야 한다. 혈소판을 좀 더 오래 보관해야 할 필요가 있는 특수 혈소판 헌혈자나 자가 혈소판을 냉동해야 하는 경우 사용한다.

준비

백혈구 제거 성분채혈혈소판을 얻은 후 2차 가공에 의해 제조된다. 수집 후 24시간 내에 동결보존제를 사용하여 냉동시킨다. 동결보존 방법은 일반적으로 DMSO (6% w/v) 및 매우 낮은 농도의 글리세롤 (5% w/v) 기술을 이용하는 두 가지 방법이 사용된다. 수혈 전에 혈소판을 해동시키고, 세척한 후 (자가) 혈장 또는 적합한 첨가제 용액에 부유시킨다.

요구사항 및 품질관리

성분채집혈소판과 동일하며, 그 외에 더 필요한 사항은 표 5C-12에 요약하였다.

표 5C-12

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	50-200 mL	모든 제제 unit
총 혈소판수	해동 전에 갖고 있던 혈소판수의 50% 이상 회수	모든 제제 unit

해동된 혈소판제제에서는 혈소판의 swirling은 관찰되지 않는다.



보관 및 운송

냉동 상태의 혈소판은 다음과 같이 지속적으로 유지되는 온도에서 보관되어야 한다.

- 영하 80℃ 이하의 냉동보관
- 영하 150℃이하의 액체질소탱크(Liquid Nitrogen Tank)의 상층 vapor phase 에 보관 (액체 질소에 담가져서는 안됨)

혈소판을 1년 이상 냉동 보관해야 하는 경우에는 영하 150℃ 이하 액체질소에 보관하는 것이 더 좋다. 운송을 해야 하는 경우는 냉동 조건을 유지하면서 운송해야 하며, 해동 후에는 기능이 급격히 떨어지게 되므로 가능한 한 빨리 사용해야 한다. 단기간 보관해야 하는 경우는 실온 20 ~ 24℃ 사이에서 보관한다.

라벨링

냉동 전의 성분채집혈소판에 대한 정보 외에 사용한 동결보존제의 이름과 양에 대한 정보를 레이블에 추가로 표시되거나 혈액제제의 정보 리플릿에 포함하여 기술되어야 한다.

해동 후 해동 혈소판 제제에 라벨링

해동 후 라벨링에는 유효기간 및 폐기 시간이 변경되어야 하며, 동결보존제의 이름과 용량, 첨가제 용액을 사용한 경우 이런 정보가 모두 변경되어야 한다.

경고

잔류 동결 방지제 (예 : DMSO)는 독성이 있을 수 있다

PART D. 혈장 제제 (Plasma Components)

1. 신선동결혈장 (Plasma, Fresh Frozen)

정의와 속성

신선동결혈장은 전혈이나 자동화 기기를 사용하여 채집한 성분채혈혈장을 정해진 일정 시간 내에 냉동 보관하여 기능적으로 불안정한 혈액응고인자를 보존한 상태의 혈장제제이다.

혈장분획제제용 신선동결혈장은 유럽 약전“Human plasma for fractionation (0853)”의 기준을 준수해야 한다. 수혈에 사용하는 신선동결혈장이 이 chapter에 기준을 따른다.

혈장 한 단위에는 혈액응고 제VIII 인자 값을 평균 70% 이상 포함해야 하며 다른 혈액응고인자 및 자연발생 억제인자(natural occurring inhibitor)도 적어도 이와 유사한 양을 포함하고 있어야 한다. 혈장 내에는 임상적으로 중요한 비예기 항체는 없어야 하며, 백혈구제거 혈장인 경우에는 포함된 백혈구 수가 1×10^6 보다 적어야 한다.

준비

전혈 유래 신선동결혈장

전혈을 혈액백에 받아서 고속으로 원심분리기를 사용하여 원침 시킨 후 옆에 붙어있는 빈백으로 옮겨 채혈 후 6시간 이내에 냉동을 시작한다. 혈소판 풍부 혈장을 만드는 단계를 거친 혈장도 신선 동결혈장으로 제조될 수 있다.

다른 방법의 혈장은 전혈을 받은 즉시 분리한 혈장을 20 ~ 24℃ 사이의 온도를 유지하도록 검증된 특수 장치에서 급속 냉장을 시키고 24시간까지 이 온도를 유지한다.

동결은 한 시간 내에 -25℃이하의 온도까지 완전히 동결될 수 있는 시스템에서 이루어져야 한다. 신선동결혈장(FFP)을 single pack으로 제조하는 경우 세균 오염에 대해 주의를 기울여야 한다.

성분채집 신선동결혈장

신선동결혈장은 성분채집기를 이용하여 헌혈받을 수 있다. 동결은 채혈 후 6 시간 이내에 또는 구성 성분의 특성을 충족시키는 것으로 확인된 기간 내에 시작해야 한다. 동결은 한 시간 내에 -25℃ 이하의 온도까지 완전히 동결될 수 있는 시스템에서 이루어져야 한다.

백혈구제거 제제를 원료로 사용하여 제조한 경우나 병원체 불활화 방법을 사용하는 국가에서는 이 제품은 따로 격리된 보관 공간이 필요하다.

격리보관 신선동결혈장(Quarantine FFP)

채집된 혈장은 B형 간염항원, anti-HIV, anti-HCV 잠복기 기간의 위험을 배제하도록 정의된 일정 시간이 지난 후 혈장을 사용하게 되는 것으로 일반적으로 6개월이 적용된다. NAT 검사를 수행하면 이 기간을 줄일 수 있다.

요구사항 및 품질관리

표 5D-1에는 요구사항이 나와 있다. 국가별 요구사항을 준수하기 위해 추가 테스트가 필요할 수 있다(9 장 표준 참조).



표 5D-1

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
ABO, RhD	수혈용 FFP에만 적용된다	모든 혈액
Anti-HIV 1&2	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
HBs Ag	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
Anti-HCV	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
Volume*	처음 시작한 양 \pm 10%	SPC에 따라 결정
Factor VIII	냉동하고 해동 후 측정된 Factor VIII 이 70 IU/100 mL 이상되어야 한다.	냉동 한달 뒤 해동하여 측정*
잔여 세포수/단위	적혈구 $< 6.0 \times 10^9/L$ 백혈구 $< 0.1 \times 10^9/L$ 혈소판 $< 50 \times 10^9/L$	SPC에 따라 결정
	백혈구 제거혈장인 경우 $< 1 \times 10^6$	SPC에 따라 결정
Leakage	백을 냉동하기 전에 눈으로 확인하고 extractor에 넣어 짜보는 등 백에 손상이 있어 혈액이 새지 않는지 확인한다.	모든 혈액
Visual Change	혈장내에 혈액응고가 있는지 확인한다.	모든 혈액

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

다음과 같은 보관 시간과 온도가 허용된다.

- - 25℃ 이하에서 36 개월;
- - 18~- 25℃에서 3 개월

운송 중에는 보관온도가 이 온도로 유지되어야 한다. 즉시 수혈용으로 사용하지 않는 경우는 권장 온도에서 보관해야 한다. 해동한 후에는 다시 냉동하지 말고 가능한 한 빨리 수혈되어야 한다. 수혈 지연이 불가피한 경우, $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 보관인 경우 4시간 이내에 사용해야 하며, 냉장 ($4 \pm 2^\circ\text{C}$)에서 보관하는 경우 24 시간 내에 사용한다. 주요 출혈 관리를 위해 $4 \pm 2^\circ\text{C}$ 에 보관된 해동 신선 동결혈장은 최대 5일 동안 사용할 수 있지만 해동 후 보관기간이 길어지면 불안정한 혈액 응고 인자가 감소한다는 점을 명심해야 한다.

라벨링

라벨은 관련 국가 법률 및 국제 계약을 준수해야 하며, 신선동결혈장에 다음 정보는 적절하게 레이블에 표시되거나 혈액제제의 정보 리플릿에 포함하여 기술되어야 한다.

- 생산자의 신분증;
- 고유 식별 번호; 두 단위 이상이 채집되는 경우, 각각 다른 고유번호를 부여해야 한다.
- 혈액 성분의 이름;
- ABO 및 RhD 혈액형; (수혈용으로 사용할 FFP만 해당)
- 채혈일 (헌혈 날짜)
- 폐기일
- 사용한 항응고제 용액의 이름;
- 추가 성분 정보 : 백혈구 제거, 조사, 격리 등 (적절한 경우)
- 혈액 성분의 양 또는 무게;
- 보관온도
- 수혈시 반드시 검증에 통과된 수혈 set를 이용하여 수혈해 준다.

해동 후 폐기 날짜(시간)를 해당 날짜로 변경해야 하며, 보관온도 또한 그에 따라 변경해 주어야 한다.

경고

ABO 부적합 신선동결혈장으로 수혈하는 경우 용혈성 수혈이상반응이 발생할 수 있다.

신선동결혈장은 혈장 단백질에 이상반응을 보이는 환자에게 사용해서는 안된다.

해동 후 사용하기 전에 백에 누출이 없는지를 면밀히 살펴보아야 하며, 해동되지 않은 침전물이 백 내에 남아 있어도 안된다.

신선동결혈장 수혈 시 다음과 같은 수혈이상반응이 발생할 수 있다.

- 비용혈성 수혈 이상반응 (오한, 발열, 두드러기)
- 수혈 관련 급성 폐 손상 (TRALI);
- 헌혈자를 신중히 선택하고 감염질환에 대한 선별절차를 시행하였지만 간염, HIV 등 수혈로 인한 바이러스 전파
- 세균에 의한 패혈증
- 그 외 감염병 선별검사에 포함되지 않는 다른 병원체에 대한 전염
- 신생아 및 간 손상 환자의 구연산염 독성
- 수혈 관련 순환 과부하.
- 아나필락시스와 알레르기 반응



2. 병원체 불활화 처리 신선동결혈장(Plasma, Fresh Frozen, Pathogen-Reduced)

정의와 속성

병원체 불활화 처리가 된 신선동결혈장은 전혈 또는 성분채집 혈장에 대해 공인된 방법으로 불활화 처리를 한 후 일정 정해진 시간 내에 냉동 보관하여 기능적으로 불안정한 혈액응고인자를 보존한 상태의 혈장제제이다.

이 제제는 불활화 제조업체의 사양에 따라 최대 12명의 헌혈받은 혈장을 pooling 하여 불활화를 시행할 수 있다.

수혈에 사용되기 위해서는 이 기준에서 제시한 사양을 준수해야 한다. 해동 후 동결전 포함되어 있던 불안정한 응고인자의 평균적으로 약 50-70%와 natural occurring inhibitor를 갖고 있어야 한다. 불활화를 하는 경우 전형적인 외피(enveloped virus) 바이러스(예를 들어, HBV, HCV, HIV)에 의한 감염 위험을 적어도 1,000배 이상 감소시킨다. 이 제제 내에 비예기 항체는 음성이어야 하며 백혈구 제거 혈장인 경우 1×10^6 미만의 백혈구를 포함해야 한다.

준비

병원체 불활화 처리 신선동결혈장은 전혈로부터 얻은 혈장으로부터 제조되거나 성분채집 혈장에 대해 냉동하여 준비된다. 병원체 불활화는 혈장을 동결 및 해동 전/후에 적용될 수 있으며, 이 방법은 제조업체의 지침에 따라 시행되어야 한다.

요구사항 및 품질관리

신선동결혈장과 동일하며, 그 외의 요구사항은 표 5D-2에 요약하였다.

표 5D-2

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
Factor VIII	냉동하고 해동 후 측정된 Factor VIII 이 적어도 50 IU/100 mL 보다 적어서는 안된다.	냉동 한달 뒤 해동하여 측정*
Fibrinogen	해동전과 후를 비교하여 신선혈장의 60%는 유지해야 한다.	냉동 한달 뒤 해동하여 측정*

* 검사한 단위의 90% 이상이 이 기준에 적합해야 한다.

보관 및 운송

신선동결혈장과 동일하지만 병원체 불활화 처리 신선동결혈장은 혈액응고인자의 보존을 위해 해동한 후에는 가능한 한 빨리 사용해야 하며, 재동결해서는 안된다.

라벨링

신선동결혈장과 동일하며, 그 외로 사용된 병원체 불활화 방법을 표시해주어야 한다.

경고

신선동결혈장과 동일하며, 그 외 아래와 같은 위험성이 있을 수 있다.

- 병원체 불활화 방법으로 외피 바이러스(lipid-enveloped virus : HBV, HCV, HIV)는 바이러스 전파 예방이 가능하지만 HAV, Parvovirus B19) 같이 외피가 없는 바이러스는 병원체 불활화 방법에 따라 불활화되지 않을 수 있어 헌혈자 선별과 screening 검사가 중요하다.

병원체 제거 처리를 한 신선동결혈장은 이런 환자에게 사용하지 말아야 한다.

- 에너지 파장이 425 nm 이거나 방출량이 375 nm 이하의 빛을 내는 광치료 기기를 사용하는 신생아에서 아모토살렌(amotosalen) 치료제를 사용하는 경우
- G6PD 결핍 환자에서는 Methylene blue로 불활화 시킨 FFP는 사용하지 말아야 한다.
- 병원체 불활화 방법에서 사용되는 compound 에 allergy를 갖고 있는 환자.

3. 동결침전제제 (Cryoprecipitate)

정의와 속성

동결침전제제는 냉장 온도에서는 해동되지 않는 냉글로불린 성분이다. 신선동결혈장을 냉장온도에서 해동시키는 추가 처리 후 침전물로 남아있는 성분이며, 여기에는 혈액 제8응고인자, vonWillebrand factor 그리고 fibrinogen, 혈액 제13응고인자, fibronectin이 농축된 혈액제제이다.

준비

신선동결혈장을 밤새 냉장온도(2~6℃) 또는 빠른 해동-사이펀 해동 기술 (rapid thaw-siphon thaw technique)을 사용하여 해동 후 백에 남아있는 침전물을 동일한 온도에서 고속으로 원침한 후 상층 혈장을 제거하고 침전된 침전물은 그 후 빠르게 재냉동한다. 전혈 유래 신선동결혈장에서 제조되는 경우 최대 최종 부피는 40 mL이다. 성분채집술에 의해 얻은 신선동결혈장인 경우 냉동 시작 시 혈장량에 따라 달라질 수 있으며, 냉동/해동/재냉동 방법은 전혈유래 성분과 동일하다. 원



재료에 따라 백혈구여과제거 혈장, 바이러스 불활화, 격리 기간 등에 대해 각 국가의 기준이 더 요구될 수 있다.

요구사항 및 품질관리

신선동결혈장과 동일하며 그 외 기준은 5D-3 에 요약하였다.

표 5D-3

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
Volume*	30-40 mL	모든 혈액
		2달마다 검사
혈액응고제VIII 인자*#	≥70 IU/단위	a. 저장을 시작한 첫달 동안에 있는 제제를 혈액형과 관계없이 6단위의 제제를 혼합하여 검사 b. 보관 마지막 달에 있는 제제를 혈액형과 관계없이 6단위의 제제를 혼합하여 검사
Fibrinogen*	≥140 mg/단위	한달에 최소 4단위 이상, 전체 제조단위의 1% 검사
		2달마다 검사
폰빌레브란트 인자*#	> 100 IU/단위	a. 저장을 시작한 첫달 동안에 있는 제제를 혈액형과 관계없이 6단위의 제제를 혼합하여 검사 b. 보관 마지막 달에 있는 제제를 혈액형과 관계없이 6단위의 제제를 혼합하여 검사

* 전혈 유래 신선동결혈장에서 제조된 기준이다.

이 제제는 혈우병 환자와 폰빌레브란트 질환 환자에게 사용되는 제제이다.

보관 및 운송

신선동결혈장과 동일하며 그 외 기준은 아래와 같다.

- 병원에서 받을 때는 냉동 상태임을 확인해야 한다.
- 수혈을 위해선 37℃의 환경에서 조심스럽게 조작하여 침전물의 용해를 촉진해야 한다.
- 혈액응고인자의 기능을 보존하기 위해 해동 후 가능한 한 빨리 사용하며, 다시 냉동해서는 안된다.

라벨링

신선동결혈장과 동일하다.

경고

신선동결혈장과 동일하다.

4. 병원체 불활화 동결침전제제(Cryoprecipitate, Pathogen-Reduced)

정의와 속성

신선동결혈장을 2차 처치하여 얻은 cryoglobulin fraction을 포함하는 혈액성분 농축액이다. 신선 동결혈장을 제작할 때 병원체 불활화한 신선동결혈장으로 제조된 제제이다.

경고

신선동결혈장과 동일하며, 그 외 아래와 같은 위험성이 있을 수 있다.

- 병원체 불활화 방법으로 외피 바이러스(lipid-enveloped virus : HBV, HCV, HIV) 는 바이러스 전파 예방이 가능하지만 HAV, Parvovirus B19) 같이 외피가 없는 바이러스는 불활화 방법에 따라 불활화되지 않을 수 있어 헌혈자 선별과 screening 검사가 중요하다.

병원체 제거 처리를 한 신선동결혈장은 이런 환자에게 사용하지 말아야 한다.

- 에너지 파장이 425 nm 이거나 방출량이 375 nm 이하의 빛을 내는 광치료 기기를 사용하는 신생아에서 아모토살렌(amotosalen) 치료제를 사용하는 경우
- G6PD 결핍 환자에서는 Methylene blue로 불활화시킨 신선동결혈장은 사용하지 말아야 한다.
- 병원체 불활화 방법에서 사용되는 compound 에 allergy를 갖고 있는 환자.

5. 동결침전제제 제거 신선동결혈장 (Plasma, Fresh Frozen, Cryoprecipitate-Depleted)

정의와 속성

신선동결혈장에서 동결침전제제를 제거하고 그 상층액을 냉동하여 보존한 혈액제제이다.

응고인자 V 와 VIII의 함량은 현저하게 감소하고 섬유소원 농도도 신선냉동혈장에 비해 감소되어 있다. 그 외 알부민, 면역글로불린의 함량과 다른 응고인자의 농도는 신선냉동혈장과 동일하다.

준비

동결침전제제를 제조한 후 원침하여 상층액을 얻는다. 원료 혈장이 백혈구 제거 또는 바이러스 불활화 처리를 하여 제조된 경우 나라에 따라 격리된 공간에 따로 보관한다.



요구사항 및 품질관리

혈액응고 제 VIII인자를 제외하고는 5D-1 과 동일하다.

보관 및 운송

신선동결혈장과 동일하다.

라벨링

신선동결혈장과 동일하다.

경고

신선동결혈장과 동일하다.

Part E. 백혈구제제 (Blood Cell Components)

1. 성분채혈 과립구 (Granulocyte, Apheresis)

정의와 속성

단일 헌혈자에게 백혈구를 자동화된 성분채집기를 사용하여 채집한다. 과립구의 성인 치료 용량은 수혈자의 체중 $1.5 \sim 3.0 \times 10^8$ 과립구/kg 이다. 이 제제에는 적혈구, 림프구 및 혈소판이 상당량 포함되어 있다. 사용할 때는 방사선 조사를 한 후 사용하여 한다.

중요 공지

과립구 수혈의 임상적 효능, 적응증 및 투여량은 확립되지 않았다. 과립구를 채혈하기 전에는 헌혈자에게 약물을 처치해야 하며, 성분채집술을 시행할 때 적혈구 침강제를 사용해야 하는 데 이 약물이 모두 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 반드시 헌혈자에게 동의서를 받아야 하는 것이 필수적이며, 다음과 같은 부작용이 발생할 수 있음을 인지하고 있어야 한다.

- Hydroxyl Ethyl Startch (HES)는 volume expander로서 확장된 순환량으로 말초 부종이 유발 될 수 있다. 또한 HES의 체내 축적으로 가려움증을 유발하거나 알레르기 반응이 발생할 수 있다.
- Corticosteroid : 고혈압, 당뇨병, 백내장 및 소화성 궤양의 원인이 될 수 있다.

- G-CSF : 말초 조혈모세포 헌혈자에게 G-CSF 투여 후 가장 흔한 단기 합병증은 뼈 통증이지만, 아주 드물게는 비장 파열이나 폐 손상이 발생할 수 있다. 급성 골수성 백혈병에 대한 발생 우려는 주로 화학 요법을 받은 유방암 여성이나 중증 만성 호중구 감소증 (SCN) 환자에서 치료목적으로 G-CSF를 사용한 경우 (AML)/골수 이형성증 (MDS)이 발병한 비율이 높았다는 보고에 근거한다. 그러나 현재까지 유럽과 미국의 등록 데이터는 말초조혈모세포를 기증하고 전처리로 G-CSF를 받은 10만 명 이상의 건강한 개인의 데이터를 포함하였으나 AML/MDS의 위험 증가를 확인하지 못했다. 그러나 이러한 연구의 follow up 기간은 아직 5년 미만이라 더 긴 추적 기간이 필요하다.

준비

헌혈자에게 백혈구(과립구) 성분채혈 전에 corticosteroid 와 G-CSF 전처리가 필요하다. 또한 백혈구가 좀 더 잘 채집되기 위해서는 Hydroxyl Ethyl Startch (HES) 또는 low molecular weight dextran 또는 modified fluid gelatine 과 같은 적혈구 침강제를 같이 사용해야 한다.

요구사항 및 품질관리

표 5E-1에는 요구사항이 나와 있다. 각 국가의 기준에 따라 감염병 선별검사의 종류가 추가될 수 있다.

표 5E-1

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
ABO, RhD	수혈용 FFP에만 적용된다	모든 혈액
Anti-HIV 1&2	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
HBs Ag	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
Anti-HCV	인증된 검사법으로 시행한 검사에서 음성	모든 혈액
HLA	검사(Typing)	필요한 경우
volume	500 mL 이하	모든 혈액
과립구 수	Achieve clinical dose: 임상용량에 도달해야 효과를 얻을 수 있음 e.g. adult patient of 60 kg = $0.9 \sim 1.8 \times 10^{10}$ granulocyte/단위	모든 혈액



보관 및 운송

성분채혈 백혈구는 보관하는 것은 좋지 않으며, 채혈 후 가능한 한 빨리 수혈해 주어야 한다. 피할 수 없이 보관되어야 하는 경우는 가장 짧은 시간으로 제한해야 하며, 20 ~ 24℃ 사이의 적절한 용기에서 운송해야 하지만 교반은 하지 않는다.

라벨링

라벨은 관련 국가 법규와 국제 협약을 준수해서 다음과 같은 정보가 표시되어야 한다.

- 생산자의 신분증;
- 고유 식별 번호;
- ABO 및 RhD 혈액형;
- 채혈한 날짜
- 항응고제 용액, 첨가제 용액 및 / 또는 이름
- 혈액제제의 이름과 생산 product code
- 방사선 조사되었음
- CMV 항체 음성 혈액이라는 추가 정보(적절한 경우)
- 폐기 날짜
- 백혈구 수 (과립구 수)
- 보관온도
- 검사가 되었다면 HLA typing 검사 결과
- 수혈시 반드시 검증에 통과된 수혈 set를 이용하여 수혈해 준다.

경고

과립구의 수혈은 헌혈자와 수혈자와 관련되어 심각한 수혈 이상반응의 가능성이 있기 때문에 치료 과정이 시작되기 전에 과립구 수혈의 적응증을 명확하게 정해야 한다.

수혈될 때 적혈구의 함량이 많기 때문에 교차시험이 수혈전 검사로 반드시 시행되어야 한다. 가임기 RhD 음성 여성 환자에게는 RhD 양성 공여자의 과립구 농축액을 수혈 해서는 안된다. RhD 양성인 경우 RhD immunoglobulin을 사용하여 RhD 동종면역을 예방해야 한다.

HLA compatibility도 동종면역 예방을 위해 주의를 기울여야 한다.

성분채혈 백혈구를 출고할 때는 반드시 방사선 조사 후 출고해야 한다.

CMV-seronegative 수혈자에게 CMV-seronegative 혈액 성분을 수혈해 주어야 한다.

미세응집체 또는 백혈구 감소 필터를 통하여 투여해서는 안된다.

부작용의 위험은 Amphotericin B 병용 투여로 증가한다.

부작용은 다음과 같다.

- 비용혈성 수혈 반응 (주로 오한, 발열 및 두드러기);
- 적혈구 항원, HLA, HPA 및 HNA 에 대한 동종면역 ;
- 수혈 관련 급성 폐 손상 (TRALI);
- 수혈 후 자반증
- 박테리아 오염으로 인한 패혈증;
- 신중한 공여자 선택 및 선별검사 절차를 진행하였지만 바이러스 전파(간염, HIV 등) 가능성을 완전 배제 할 수 없음
- 매독 전염;
- 원생동물 전염(예 : 말라리아, 톡소 플라즈마 증)이 발생할 수 있다
- 시험되지 않거나 인정되지 않은 다른 병원체의 전염;
- 신생아 및 간 기능이 손상된 환자의 구연산염 중독
- 다회 수혈받은 환자에서 HES 축적.

2. 풀링 과립구 (Granulocytes, Pooled)

정의와 속성

백혈구 농축액은 최대 buffy coat 방법으로 제조하여 12 단위까지 혈장 또는 혈소판 첨가제 용액에 부유하여 제조된 과립구 농축 혈액제제이다. 백혈구 혼주 농축액은 단위당 평균 11.0×10^9 과립구를 포함한다. 성인의 권장 용량은 매일 1-2 단위이고 어린이는 0.3×10^9 과립구/kg 이다. 이 제제에는 적혈구, 혈소판, 림프구의 상당량이 포함되어 있으며, 풀링한 백혈구 농축액은 반드시 방사선 조사를 한 후 수혈용으로 사용해야 한다.

준비

하나의 제조 방법 : 헌혈 받은 후 18 시간 이내에 최대 12 단위의 ABO가 동일한 buffy coat를 풀링한다. 여기에 혈소판 첨가제 용액(PAS)를 넣은 후 원심분리한다. 농축 적혈구, buffy coat 층, 상층액으로 분리된다. 이 버피 코트는 pooling 한 혈액 중 하나의 ABO 혈액형과 적합한 70 mL 혈장과 혼합한다.

대안적인 제조 방법 : 혈소판을 buffy coat 방법으로 제조한 후 남아 있는 세포 잔류물을 사용한다.



2 단위의 ABO 일치 세포 잔류 성분을 식염수에 부유시킨 후 원심분리한다. 적혈구층, buffy coat 층(granulocyte rich layer) 상층액으로 분리되며, 이 buffy coat를 그대로 사용한다. 이 제제는 가스교환이 가능한 백(혈소판 백)에 보관해야 한다.

요구사항 및 품질관리

성분채혈 과립구와 동일하며 그 외 기준은 표 5E-2에 요약하였다.

표 5E-2

확인해야 할 항목	요구 사항	대조 검사 빈도
채혈량 Volume*	각 나라별 결정한다.	모든 혈액
총 백혈구수	$> 5 \times 10^9/\text{unit}$	모든 혈액

보관 및 운송

성분채혈 과립구와 동일하며, 헌혈받아 제조한 다음 날 자정까지는 수혈을 시작해야 한다.

라벨링

성분채집 과립구와 동일하며, pooling 한 헌혈자 수를 기술해야 한다.

경고

성분채집 과립구와 동일하다.

부록 2. FDA “Implementation of Pathogen Reduction Technology in the Manufacture of Blood Components in Blood Establishments: Questions and Answers”번역본 (2017. 12. Draft Guidance)

I. 서론

본 문건에서는 혈액 및 혈액 성분을 수집 또는 처리하는 혈액원(blood establishment)에 병원체 감소혈액(pathogen reduced blood components)의 제조를 위한 병원체불활화기술의 적용 시의 권장 사항을 설명한다. 혈소판용 또는 혈장용 INTERCEPT® 시스템의 도입과 관련하여 혈액원으로 부터 질문을 받았으며, 이에 FDA는 자주 묻는 질문을 위주로 질문과 답변 형식으로 정보를 제공하고자 한다. 또한, 이 지침은 21 CFR 601.12에 따라 병원체불활화기술의 적용과 관련된 제조 변경 사항의 보고와 관련한 권장 사항을 설명한다.

본 지침의 권장 사항은 FDA로부터 승인된 병원체불활화기술을 사용하여 병원체감소 혈소판 및 혈장제제를 제조하려는 혈액원에 적용된다. 현재, INTERCEPT® 시스템은 특정 병원체감소 혈소판 및 혈장 제품의 제조에 승인되었습니다. 기존 FDA가 승인한 장치의 제품 플랫폼이 변경되거나 FDA가 향후 유사한 용도로 다른 병원체 감소 장치를 승인하는 경우, FDA는 혈액원에 추가적인 권장 사항 제공을 고려할 것이다.

이 지침을 포함한 FDA의 지침 문서는 법적으로 집행 가능한 책임을 설정하지 않습니다. 대신, 지침은 특정 주제에 대한 FDA의 현재 생각을 설명하며 특정 규제 또는 법적 요구 사항이 언급되지 않는 한 권장 사항으로 보아야 합니다.

II. 질문과 답변

A. 일반 사항

1. 혈액원이 병원체불활화기술을 도입한 이후에도 21 CFR 610.40에서 요구되는 감염성 질병 검사를 수행해야 합니까?

예. 21 CFR 610.40(a)는 예외가 적용되거나 적절한 대체 시험 절차를 FDA가 수용할 수 없는 경우라면, 관련수혈전파감염 (relevant transfusion-transmitted infections, RTTI)으로 인한 감염 여부 확인이 매 헌혈혈액에 대하여 필요합니다.

향후 21 CFR 610.40(a)(2) (iii) 및 21 CFR 610.40(a)(3) (ii))에 따라 허용 가능한 RTTI에 대한



대체 시험절차를 개발하여 발표할 예정입니다.

참고: “혈액 및 혈액성분에 의한 Zika 바이러스 전염의 위험을 줄이기 위한 개정 권장 사항” 지침에서 혈액원은 FDA 승인 병원체불활화장비를 사용하여 병원체 감소 기술을 구현하는 경우 혈소판과 혈장 기증은 Zika 바이러스에 대해 테스트할 필요가 없다고 명시하고 있습니다.

2. 혈액원이 병원체불활화기술을 도입한 이후 질병 전파 위험과 관련된 헌혈자 문진 항목을 삭제할 수 있습니까?

현재로서는 현재의 헌혈자 이력 설문지를 계속 사용하는 것이 좋습니다. 향후 권장사항을 변경할 수 있으며, 이에 대해서는 사전에 고지할 예정입니다.

3. INTERCEPT® 시스템은 어떤 혈액성분에 적용이 가능합니까?

이 장치로 제조할 수 있는 병원체감소혈액제제에 대한 정보는 제조업체의 지침을 참조하십시오.

4. INTERCEPT® 시스템을 사용한 병원체불활화 과정이 수혈관련 이식편대숙주질환 (TA-GVHD)의 위험을 예방하기 위한 혈소판제제의 방사선 조사를 대체할 수 있습니까?

제조업체에서 제시하는 정보에 따르면 INTERCEPT® 시스템으로 혈소판제제를 처리하는 경우 TA-GVHD의 위험이 잠재적으로 낮아질 수 있습니다. 수혈의학 전문가 또는 주치의가 TA-GVHD를 예방하기 위해 방사선조사를 병원체불활화기법으로 대체 할 것인지 결정해야 합니다.

5. 혈소판제제의 병원체불활화 처리가 세균오염을 감소시키기 위한 세균검출검사를 대체할 수 있습니까?

예. 21 CFR 606.145에 따라 혈액원 및 혈액은행은 혈소판제제의 세균오염 위험을 적절하게 통제하기 위하여 FDA 승인된 장치나 방법을 사용하여야 합니다. 혈소판제제의 세균오염 위험을 통제하기 위하여 INTERCEPT® 시스템의 사용은 적절한 것으로 판단합니다.

6. 병원체감소혈장은 혈장분획제제의 제조에 사용될 수 있습니까?

혈장분획제제의 제조에 있어 병원체감소혈장을 사용한 경우 제품의 질에 대한 영향이 알려져 있지 않다. 따라서 병원체감소혈장을 사용하기 전 FDA에 연락해야 합니다. (21 CFR 601.12 (b) 참조)

B. 혈액원에서의 병원체감소혈소판제제 및 혈장제제 제조

1. INTERCEPT® 시스템에 대한 제조업체 지침에 따르면 혈소판제제는 채집 후 24시간 이내에 병원체불활화과정이 완료되어야 합니다. 병원체불활화과정 전에 혈소판은 교반하면서 보관되어야 합니까?

예. 21 CFR 640.25 (a)에 따라 혈소판제제는 20 ~ 24℃에서 부드럽게 계속 교반해야 합니다. 병원체불활화 처리 전후 혈소판제제를 보관하는 과정을 모두 포함합니다.

2. 혈액원은 INTERCEPT® 시스템을 사용한 병원체감소 혈소판 및 혈장 제조에 대한 추가 사양에 대한 정보를 어디에서 찾을 수 있습니까?

혈액원은 병원체 감소 혈소판 및 혈장 제품의 제조에 관한 추가 사양에 대해서는 INTERCEPT® 시스템 제조업체의 지침을 참조 할 수 있습니다.

3. 혈액원은 INTERCEPT® 시스템을 사용하여 제조된 병원체감소성분채집혈장으로부터 Cryoprecipitated AHF를 제조할 수 있습니까?

예, 병원체감소성분채집혈장을 채집 후 8시간 이내에 냉동하거나, 21 CFR 640.54의 요구 사항에 따라 채혈, 제조, 보관되는 경우 지침에 명시된 기한에 맞게 처리되는 경우 가능합니다.

병원체감소성분채집혈장으로부터 제조된 Cryoprecipitated AHF의 허가 신청 시에는 최소한 최종 제품에서 VIII 응고인자와 피브리노겐의 허용 가능한 수준을 보여주는 데이터를 포함해야 한다(21 CFR 640.54 (b) 및 21 CFR 606.122 (n) (2)).



4. 혈액원이 INTERCEPT® 시스템을 사용하여 병원체불활화 처리된 전혈유래혼합혈장으로부터 Cryoprecipitated AHF를 제조할 수 있습니까?

예, 병원체감소전혈유래혼합혈장의 풀에서 가장 오래된 단위가 채집 후 8시간 이내에 냉동하는 경우에 가능합니다.

병원체감소전혈유래혼합혈장으로부터 제조된 Cryoprecipitated AHF의 허가 신청 시에는 최소한 최종 제품에서 VIII 응고인자와 피브리노겐의 허용 가능한 수준을 보여주는 데이터를 포함해야 한다 (21 CFR 640.54 (b) 및 21 CFR 606.122 (n) (2)).

5. INTERCEPT® 시스템을 적용하기 직전 전혈 유래 혈장을 실온에서 얼마나 오래 보관할 수 있습니까?

혈장용 INTERCEPT® 시스템에 대한 제조업체의 지침에는 병원체불활화 처리 직전 전혈 유래 혈장을 실온에서 얼마나 오래 보관할 수 있는지에 대한 정보가 포함되어 있지 않습니다. 제조하고자하는 제품의 관련 규정에 따라 실온에서의 보관가능시간이 결정되는 것이 바람직합니다. 예를 들어 병원체감소 신선동결혈장 (pathogen reduced fresh frozen plasma)을 제조하는 경우 규정에 따라 수집 후 8시간 이내에 냉동보관하여야 합니다 (21 CFR 640.34 (b)). INTERCEPT® 시스템 제조업체의 지침에 따르면, 적혈구에서 혈장을 분리하고, 병원체불활화과정을 수행하고, 병원체 감소혈장을 냉동고에 넣는 등 모든 제조 단계가 채혈 후 24 시간 이내에 완료되도록 해야 합니다.

6. INTERCEPT® 시스템에 대한 제조업체의 지침에 따르면 병원체불활화 처리전 혈소판제제 및 혈장제제 내의 적혈구 함량이 4.0×10^6 RBC/mL 미만이어야 합니다. 혈액원은 각 혈소판제제 및 혈장제제의 적혈구 함량을 매번 확인하여야 합니까?

예, 과도한 적혈구의 존재는 혈소판 및 혈장에 대한 병원체불활화의 효과에 영향을 줄 수 있습니다. 제조업체의 지침에 별도로 명시되어 있지 않은 한, 제조업체가 제공한 색상 비교기와 같은 도구를 사용하여 병원체불활화 처리 전 혈소판 및 혈장의 적혈구 함량을 추정할 수 있습니다. 제조업체의 지침에 명시된 기준을 만족하지 못하는 제제 (예: 허용되는 적혈구 함량을 초과하는 성분)는 병원체 불활화 과정을 거치지 않아야 합니다.

7. 병원체불활화를 시행하기 전 혈소판 및 혈장제제의 품질을 검증하기 위해 어떠한 검사를 수행해야 합니까?

병원체불활화 공정 전에 제조업체의 지침에 규정된 각 혈액제제의 기본 사양 (specification)에 충족하는지를 확인하여야 합니다.

8. 혈액원은 품질관리검사의 일부로 혈소판회수율을 검사해야 합니까? 그렇다면 혈소판회수율의 적정기준은 얼마입니까?

INTERCEPT[®] 시스템을 사용하여 병원체불활화 처리된 혈소판제제는 최소 80% 이상의 혈소판회수율을 보여야 합니다.

9. 병원체감소혈소판제제에 권장되는 다른 정도관리 규정은 무엇입니까?

품질관리를 위해 병원체감소혈소판제제를 일반적인 혈소판제제와 다른 제품으로 간주하는 것이 좋습니다. 병원체감소혈소판제제에 대한 품질관리시험은 일반적인 혈소판제제의 품질관리시험과 별도로 수행하여야 합니다.

또한, 혈소판첨가용액(PAS, platelet additive solution)에 부유된 병원체감소혈소판제제는 100% 혈장에 부유된 병원체감소혈소판제제와는 다른 제품으로 간주하는 것이 좋습니다. 품질관리시험은 각 유형의 병원체감소혈소판제제에 대해 별도로 수행해야 합니다.

병원체감소혈소판제제의 품질관리시험에는 과학적으로 유효한 샘플링을 사용하여 혈소판 회수율 및 pH가 포함되어야 합니다. 다만, 잔여백혈구수는 병원체불활화처리 이전에 이미 백혈구제거가 완료된 것으로 병원체불활화처리 이후의 품질관리시험에 해당하지 않습니다.



APPENDIS: FDA RECOMMENDATIONS FOR MONITORING PLATELET PERFORMANCE AFTER THE PATHOGEN REDUCTION PROCESS USING THE INTERCEPT® BLOOD SYSTEM

Specifications	Acceptable Criteria for Validation and Quality control (For Storage in Platelet Additive Solution or in 100% Plasma)	Confidence Level / Degree of Conformity
Platelet Yield ²	$\geq 3 \times 10^{11}$	95% / 75%
Percent Platelet Retention	$\geq 80\%$	95% / 95%
pH ³	≥ 6.2	95% / 95%

1. A binomial statistical sampling plan may be use for both process validation and quality control(Refs. 2. 3).
A hypergeometric statistical sampling plan can only be used for quality control(Ref.3).
2. Pathogen-reduced platelets with yields less than 3.0×10^{11} should appropriately labeled with the actual yield(Ref. 3.).
3. At issue or outdate after storage at 20–24°C (21 CFR 640.24(d)).

10. 혈액원은 병원체감소혈액제제의 라벨링을 위한 제품 코드에 대한 정보를 어디에서 찾을 수 있습니까?

FDA는 21 CFR 606.121의 혈액 및 혈액 성분에 대한 라벨링 요건을 준수하기 위해 국제혈액은행 자동화공통위원회 (ICCBBA)에서 준비한 합의 표준을 인정합니다. 병원체 감소 혈액 성분에 지정된 제품 이름 및 코드에 대해서는 ICCBBA에 문의하십시오.

C. 허가받은 혈액원에서 병원체불활화법 적용의 보고

1. 혈액원은 병원체감소혈액제제의 제조에서 병원체불활화법의 적용에 대한 보고를 어떻게 해야 합니까?

주간 상거래 (interstate commerce)에서 혈액제제를 공급하려는 혈액원은 Public Health Service Act 351조에 따라 BLA (Biologics License Application)를 보유하여야 합니다. 허가를 받은 혈액원은 “21 CFR 601.12 (b): 추가자료 제출이 필요하고, 변경사항을 적용한 제품을 공급하기전 승인이 필요한 변경 사항 (주요 변경 사항)”에 따라 사전승인자료 (Prior Approval Supplement)를

제출하여 기존 BLA에 변경 사항을 보고해야 합니다. PAS에 대한 승인을 받기 전까지는 PAS가 필요한 새로운 또는 변경된 제조 공정을 사용하여 제조된 혈액 성분을 공급해서는 안 됩니다.(21 CFR 601.12 (b) (3)).

다음과 같은 상황에서 PAS 제출을 하여야 합니다.

- a. FDA로부터 승인된 병원체불활화법을 사용하여 제조사의 지침에 따라 병원체감소혈액제제 제조를 위한 허가를 받고, 허가된 혈액제제에 대하여 병원체불활화법을 적용하고자 할 때
- b. 승인된 비교 프로토콜을 사용하지 않고 여러 곳에서 허가된 혈액제제에 대한 병원체불활화법을 적용하고자 할 때
- c. 여러 곳에서 동일한 절차를 사용하여 수집 또는 병원체불활화법을 적용할 경우 21 CFR 601.12 (e)에 따라 비교 프로토콜을 PAS로 제출하는 것을 고려할 수도 있습니다. 비교 프로토콜은 반드시 필요하지는 않지만, 승인된 비교 프로토콜은 여러 장소에서의 병원체불활화법 적용을 위한 보고의 범위를 줄일 수 있습니다.
- d. 허가를 받은 혈액원이지만 병원체불활화법에 대한 허가가 없는 경우, PAS 제출에 해당 혈액 성분의 라이선스 요청을 포함시켜야 합니다. 제출물에는 표준업무절차 (SOP), 품질관리자료 및 라벨링과 같이 제조하고자 하는 혈액 성분의 라이선스에 필요한 정보가 포함되어야 합니다.

2. 병원체불활화법의 적용을 위해서 FDA에 제출해야 하는 것은 무엇입니까?

21 CFR 601.12 (b) (3)의 요구 사항을 준수하기 위해 21 CFR 601.12 (f) (1)의 경우 PAS 제출에 다음과 같은 최소 정보를 포함해야 합니다.

- a. FDA 356h, “Application to Market a New or Abbreviated New Drug or Biologic for Human Use”
- b. 병원체불활화법을 적용하게 될 혈액제제의 종류



- c. 병원체불활화과정을 시행하게 될 제조시설의 주소 및 등록번호
- d. 병원체감소혈액제제의 제조방법. 특히 제조방법과 관련한 표준업무절차에는 다음과 같은 내용이 포함되어야 합니다. ① 병원체불활화법이 성공적으로 적용되지 못한 혈액제제의 취급방법, ② 제조과정의 품질관리 체계, ③ 품질관리 절차 및 품질관리용 검체 채취 계획
- e. 병원체감소혈액제제의 표지라벨
- f. 병원체감소혈액제제의 정보
- g. 병원체불활화법의 검증 프로토콜 및 검증 결과의 요약
- h. 병원체불활화법을 적용한 각 혈소판제제 2개월간의 품질관리 결과. 모든 제조시설은 ① 병원체 불활화 전후의 혈소판 수, ② 해당 제조시설에 제조된 병원체감소혈소판제제의 혈소판회수율, ③ 품질관리결과는 혈소판첨가용액(PAS)에 부유된 병원체감소혈소판제제와 100% 혈장에 부유된 병원체감소혈소판제제를 구분하여 제시
- i. 동일 허가번호를 가진 모든 제조시설은 ① 병원체감소혈소판제제의 pH, ② 혈소판첨가용액(PAS)에 부유된 병원체감소혈소판제제와 100% 혈장에 부유된 병원체감소혈소판제제를 구분하여 제시
- j. 비교 프로토콜 21 CFR 601.12 (e) 제출물에는 다음이 포함되어야 합니다. 여러 제조 시설에서 병원체불활화 과정을 도입하기 위한 계획. 계획에는 새로운 프로세스를 검증하는 방법과 직원 교육 방법에 대한 설명이 포함되어야 합니다.

3. 허가 요청이 승인되면, 동일한 허가번호를 가진 모든 제조시설에 승인이 적용됩니까?

아니요. “사이트 별” 승인됩니다. 이는 병원체불활화법을 수행하는 각 시설이 개별적으로 승인되어야 함을 의미합니다. 여러 시설에서 병원체불활화법을 적용하려면 위에 설명된대로 비교 프로토콜 제출을 고려할 수 있습니다.

“혈액제제 규제 동향 정보집”

발행일	2021월 11월
발행인	서경원
편집위원장	손수정
편집위원	이광문, 윤경은, 전형옥, 엄소영, 박은혜, 김지화, 박태준
발행처	식품의약품안전평가원 의료제품연구부 바이오의약품연구과

혈액제제 규제 동향 정보집



【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패 · 공익신고 상담” 코너