

寄せられたパブリックコメント	回答	ガイドライン修正の必要性	修正箇所
<ul style="list-style-type: none"> ・ 各疾患における大量出血に対するフィブリノゲン製剤投与の意義/有効性に関してはまさしくその通りと、納得するものばかりでした。 ・ 「フィブリノゲン補充目的の FFP 投与」 FFP はその効能/効用に血液凝固因子の減少症又は欠乏症における出血時で、特定の血液凝固因子製剤がないか又は血液凝固因子が特定できない場合との記載があります。 ・ フィブリノゲン補充のみが目的なのであれば、FFP ではなく、フィブリノゲン製剤を投与すべきであることは明らかであると考えます。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ご指摘の通りで、大量出血症例などにおける急性低フィブリノゲン血症に起因する出血には、濃縮フィブリノゲン製剤が有効である可能性が高いと思います。（本ガイドラインでも弱いながら推奨しています。） ・ このため、日本産科婦人科学会、日本心臓血管外科学会、日本輸血・細胞治療学会の3学会合同で、フィブリノゲン濃縮製剤の「産科出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善」に対して適応外薬としての薬事承認を求める要望を厚労省医薬品審査管理課に提出しています。 	なし	
<ul style="list-style-type: none"> ・ まだ発売後年数のたっていないプロトロンビン複合体製剤、遺伝子組み換え活性型凝固第VII因子製剤についてはケイセントラ®、ノボセブン®な 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各種製剤は複数存在しますし、今後さらに開発される可能性があるため、特定の商品名を挙げるこ 	一部あり	<ul style="list-style-type: none"> ・ P18: したがって、凝固障害の原因（アシドーシス、低カルシウ

<p>ど、初出時に用語説明などで例として商品名を載せてもらう方が理解しやすい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ P17:新鮮凍結血漿による治療を基軸として、止血困難に陥るポイントで...具体的に止血困難に陥るポイントとは?? (・・・をした上でも出血傾向の持続とか、術者から何度も出血傾向を指摘されるとか、検査Fib値がなかなか改善しない時点で、... ・ 血漿：血小板：赤血球比=1：1：1という場合、単位数比ですか？容量比（mL）ですか？共通認識にするためにはこの表記をして頂きたいと思います。 ・ CQのタイトルにはmassive transfusion protocol (MTP) など略語の正式名を載せていただけると読みやすいです。よろしくお願いします。 	<p>とは、記載上必要でない限り、できるだけ避けるべきと考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「したがって、新鮮凍結血漿による治療を基軸として、止血困難に陥るポイントでフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを用いるという止血戦略が合理的であろう」を以下のように修正いたしました。 「したがって、凝固障害の原因（アシドーシス、低カルシウム血症、低体温、低血小板数）を是正し、さらには適正量の新鮮凍結血漿を投与しても制御できない人工心肺後のような止血障害に対しては、フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを適用する臨床対応が合理的と考えられる。」 ・ 単位数比として統一いたします。 ・ CQ のタイトルは、略語とフルスペルの両方を記載いたします。 	<p>ム血症、低体温、低血小板数)を是正し、さらには適正量の新鮮凍結血漿を投与しても制御できない人工心肺後のような止血障害に対しては、フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを適用する臨床対応が合理的と考えられる (16)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ P44: 早期に<u>各製剤の投与単位比として新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球投与比が1:1:1</u>となることを目標とし ・ P54: <u>各製剤の投与単位比として新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球投与比を1:1:1</u>とすることを目標とし ・ P60: <u>各製剤の投与単位比としてFFP/RCC 1以上の投与</u> ・ P44:
---	---	--

			<u>massive transfusion protocol (MTP)</u> ・ P68, P75, P81, and P86: <u>Prothrombin Complex Concentrate (PCC)</u> や <u>recombinant activated factor VII (rFVIIa)</u>
<p>【外傷】 CQ2：大量出血症例に対する MTP は推奨されるか？また、FFP:PC:RCC の最適投与比はどれくらいか？</p> <p>1) Recommendation</p> <p>大量輸血を要することが予想される外傷患者に対して、大量輸血プロトコールを用いることを強く推奨する (1C)。</p> <p>大量輸血が予想される患者の初期治療においては、早期に新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球投与比が 1:1:1 となることを目標とし、少なくとも新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球投与比 $\geq 1:1:2$ を維持できるように新鮮凍結血漿、血小板濃縮製剤を投与することを強く推奨する (1C)。</p> <p>コメント： 「2) 推奨文の具体的な解説」の中で、「唯一の質の高い</p>	<p>本邦における血小板製剤 10 単位は、10 単位の基準を満たし、15 単位の基準には満たないもの、すなわち、$3.0 \times 10^{11} >$, $\geq 2.0 \times 10^{11}$ の血小板を含む製剤を 10 単位として、供給されています。</p> <p>よって、同じ 10 単位でも血小板数の最低値と最高値には大きな差があり、同じ 10 単位でも 15 単位に近い製剤も少なからず存在することになると思います。</p> <p>また、本邦において 1:1:1 で MTP を施行する場合には、それぞれの製剤 10 単位ずつを一ブロックとして準備することが多いと思います。これは、ご指摘のように、本邦では血小</p>	なし	

RCT である PROPPR 研究」と紹介されている文献では、1:1:1 とは、FFP6 単位、血小板 6 単位、赤血球製剤 6 単位であると記されている。この臨床研究はアメリカで実施されたものであるので、アメリカと日本における単位の基準と含まれる容量を考慮する必要があると考える。

アメリカ	1 単位に含まれる量
RBC 容量	160~275mL
RBC Hb 量	50~80g
FFP 容量	200~250mL
PC 血小板数 (アフェレーシス由来 1 バッグの血小板数。アフェレーシス由来 1 バッグは、4~6 単位に相当)	>3.0×10 ¹¹ 個

Circular of information

(<http://www.aabb.org/tm/coi/Documents/coi1017.pdf>)を参考にして作成

日本	1 バッグに含まれる 容量
RBC-LR-2 容量	276.9±14.3mL

板製剤が 5 単位刻みになっていることによります。これは、日本人の平均体重は、PROPPR 研究などの海外で実施された試験の平均体重より 2、3 割軽いことを考えると妥当なことであると思われます。これらを勘案すると、PROPPR 研究での 12 単位ずつを 1 ブロックとすることと、本邦において 10 単位ずつを一ブロックとすることにおいて、赤血球数、FFP の各因子の含有量、血小板数の比において、大きな相違はないと考えられ、「各製剤の投与単位比として新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球を 1:1:1 とすることを目標とする」という表記については、本邦においても問題ないと考えます。

そもそも、PROPPR 研究に限らず、Massive transfusion protocol (MTP) のコンセプトは、大量出血症例において、早期から全血と同様の組成で輸血する（新鮮凍結血漿：血小板濃

RBC-LR-2 Hb 濃度 (Hb 量)	18.9±0.8g/dL (約 53 g)
FFP-LR-240 容量	228±13.6mL
PC-LR-10 血小板数	2.0×10 ¹¹ 個

日本赤十字社 試験成績集 参照
[\(http://www.jrc.or.jp/mr/product/list/\)](http://www.jrc.or.jp/mr/product/list/)

つまり、アメリカの FFP6 単位、血小板 6 単位、赤血球製剤 6 単位は、本邦での FFP12 単位 (FFP240 を 2 単位と換算)、血小板 15 単位、赤血球製剤 12 単位に相当すると考えられ、1:1:1 にはならない。このことについて付記する必要があるのではないかと考える。

縮製剤：赤血球投与比 1:1:1 で輸血する) ことで、患者予後を改善できるのではないかとの仮説から始まったものであり、このことを勘案しても、「各製剤の投与単位比として新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球を 1:1:1 とすることを目標とする」という表記は、理論的合理性のあるものと考えます。

また、血小板製剤のみならず、新鮮凍結血漿、赤血球製剤においてもご指摘のように製剤間に、血球、血漿の含有量、濃度にばらつきがあるため、厳密に 1:1:1 であるかどうかを計算し、投与することは困難であり、その厳密さは、臨床的にあまり意味をなさないものであると思われれます。加えて、本邦では、海外と比して、血小板製剤の保存期間が短いため、storage lesion が少なく、血小板機能的に良好である可能性も否定できません。

それよりも、いかに早期から、全血

	<p>と同様の組成(各製剤の投与単位比として新鮮凍結血漿:血小板濃縮製剤:赤血球として、ほぼ1:1:1)になるように各血液製剤を投与できる体制を構築できるかが、より重要な点であると考えます。</p> <p>また、本ガイドラインの序文の最終段落にも記載しておりますが、血液製剤の種類、単位数の規定や、その内容が各国で異なることが、このような混乱を招く一因となっております。今後、国際共同研究、臨床試験も重要になってくると考えられます。その際にも混乱を招かぬよう、このガイドラインがきっかけとなり、血液製剤の種類、単位数の規定や、その内容の国際的な、グローバルでの統一に進むことを期待します。</p>		
<p><u>日本産科婦人科学会からいただいたコメント</u></p> <p>11月6日付けでご依頼頂戴しておりました、ガイドライン(案)につきましては、常務理事会で内容を展開させて頂いておりましたが、先週まで特にご意見はございませんでした。</p>	<p>日本産科婦人科学会ならびに関連学会のご配慮、ご指導に心から御礼申し上げます。</p>	<p>なし</p>	

また、パブリックコメント募集につきましては、本会会員に対してホームページに掲載し、「日本輸血・細胞治療学会」のホームページに直接アクセスすることになっておりました。