

FFP-LR240 を用いたクリオプレシピテート作製プロトコール

大石 晃嗣¹⁾¹⁴⁾ 松本 剛史¹⁾¹⁴⁾ 田中 由美¹⁾ 岩尾 憲明²⁾¹⁴⁾ 加藤 栄史³⁾¹⁴⁾
 竹下 明裕⁴⁾¹⁴⁾ 玉木 茂久⁵⁾¹⁴⁾ 藤井 聡⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾ 藤盛 好啓⁸⁾¹⁴⁾ 牧野 茂義⁹⁾¹⁴⁾
 山本 晃士¹⁰⁾¹⁴⁾ 池本 純子⁸⁾ 大塚 浩平⁷⁾ 星野 鉦二¹¹⁾ 宮崎 研一¹²⁾
 森 恵子⁵⁾ 山田千亜希⁴⁾ 宮田 茂樹¹³⁾¹⁴⁾

キーワード：クリオプレシピテート，フィブリノゲン，プロトコール

はじめに

外傷に伴う大量出血では、組織損傷、血管内皮傷害、炎症による凝固障害・線溶亢進等により止血困難となりやすく、フィブリノゲンが早期に低下することが報告されている¹⁾²⁾。産科領域の弛緩出血、常位胎盤早期剝離、羊水塞栓症でも、急速に播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）を発症し早期からフィブリノゲンが低下しやすい³⁾。また、複雑な心臓血管外科手術では、輸液量の増加や長時間の体外循環に起因する希釈性凝固障害に陥りやすい⁴⁾。フィブリノゲンは凝血塊形成（clot firmness）のための重要な凝固因子であるが、大量出血時には凝固因子の中でフィブリノゲン値が、しばしば最初に臨床的に問題となるレベルまで減少する。この場合、凝固系が活性化されトロンビン産生が起こっても、凝固の最終段階となるフィブリン形成が十分に起こらず止血に至らない可能性がある。従って、高濃度フィブリノゲン製剤投与による急速なフィブリノゲン値の改善が、大量出血症例における早期止血に対して有効となる可能性がある¹⁾。大量出血に対する高濃度フィブリノゲン製剤投与の有用性については、未だ高いレベルでのエビデンスは得られていないものの、今回、日本輸血・細胞治療学会など関連学会の支援を受け、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン作成に関する研究」研究班において、「大量出血例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン」が策定され、大量出血に対する高濃度フィブリノゲン製剤の使用について、疾患別にエビデンスに基づいた推奨を提示している⁵⁾。

大量出血後の凝固障害に対し、海外の多くの国では、フィブリノゲン濃縮製剤あるいはクリオプレシピテートが使用されているが、日本ではフィブリノゲン濃縮製剤は保険適応外であるため、一部の施設においてクリオプレシピテートが院内作製され、使用されている⁶⁾。しかし、クリオプレシピテートの作製法が施設間で異なることが問題の一つとして指摘されてきた。そこで、日本輸血・細胞治療学会内にクリオプレシピテートの院内調製基準作成タ

-
- 1) 三重大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
 - 2) 順天堂大学医学部附属静岡病院血液内科
 - 3) 愛知医科大学病院輸血・細胞治療センター
 - 4) 浜松医科大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
 - 5) 伊勢赤十字病院輸血細胞治療部
 - 6) 旭川医科大学臨床検査医学講座
 - 7) 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部
 - 8) 兵庫医科大学輸血・細胞治療センター
 - 9) 虎の門病院輸血部
 - 10) 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部
 - 11) 岡崎市民病院輸血部
 - 12) 焼津市立総合病院中央検査科
 - 13) 国立循環器病研究センター臨床検査部
 - 14) 日本輸血・細胞治療学会クリオプレシピテートの院内調製基準作成タスクフォース
- 〔受付日：2018年11月30日，受理日：2019年1月4日〕

スクフォース委員会が設置され、FFP-LR480からのクリオプレシピテートの作製法を、「クリオプレシピテート作製プロトコール」として2016年10月17日に発表した⁷⁾。しかし、汎用されているAB型FFP-LR480は、供給が少なく入手が困難なことがある。一方、FFP-LR240は比較的在庫が多く、また、ほとんどが男性由来のために輸血関連急性肺傷害(transfusion-related acute lung injury: TRALI)などの有害事象の発症リスクがFFP-LR480より少ないと考えられる⁸⁾。そこで今回、FFP-LR240 2本からのクリオプレシピテートの作製法を検討し、プロトコールとして発表することとした。

しかしながら、本標準手順書は、既に報告した「クリオプレシピテート作製プロトコール」⁷⁾と同様、あくまでもクリオプレシピテートの作製上の安全性、品質向上を目的として作成されたものである。実際の調製あるいは使用にあたっては、最新のエビデンスを考慮し、適応対象症例や必要投与量などについては、各施設の輸血療法委員会、倫理委員会などで十分に検討したうえで決定し、実施していただくことを望むものである。また、施設の状況に応じた工夫あるいは改良を妨げるものではない。

プロトコールの解説

1. 作製法および変更点：

クリオプレシピテートの作製法を検討するにあたり、融解回数は、「クリオプレシピテート作製プロトコール」⁷⁾に準じて1回とした。融解時間はFFP-LR240はFFP-LR480より容量が少なく早く溶けるため18時間とした。1本のFFP-LR240からクリオプレシピテートを作製すると、バッグ内に析出するクリオプレシピテートの量が少なく、遠心後のクリオプレシピテートと上清の分離が難しくなり、フィブリノゲンの回収率が低下する可能性が懸念された。そのため、2本のFFP-LR240を融解した後、別バッグに移し1つにしてから遠心することとした。

FFP-LR240を2本にまとめて内容を測定すると、製剤により内容量の差が大きいたことが明らかとなった[468±18ml (n=40)]。そこで、FFP-LR480からクリオプレシピテートを作製するプロトコールでは、溶解したFFPから約430gの血漿を除去しクリオプレシピテート分画を回収することにしてしたが、FFP-LR240 2本から作製する場合は、約50gの内容量をバッグに残すようにして、血漿を除去するように作業手順を変更した。

2. クリオプレシピテートのフィブリノゲン回収率：

フィブリノゲンの回収率[クリオプレシピテート中のフィブリノゲン量/FFP中のフィブリノゲン量]は、フィブリノゲン量を、活性化を利用したトロンビン時間法とELISA法で行い検討したが、両者間で差がほとんどなく下記のように約60%であった。この回収率は、FFP-LR480よりクリオプレシピテート製剤を作成した時の回収率とほぼ同等であった⁷⁾。

3. 作製時の注意点：

以上のデータを基にプロトコールを作成した。今回のFFP-LR240 2本からのクリオプレシピテートの作製方法は、FFP-LR480から作製するプロトコールと異なりいくつか変更点・留意点があるため以下に挙げる。

- 1) FFP-LR240はFFP-LR480より原料製剤量が少なく解凍時間が短くなるので注意が必要である(プロトコールでは融解時間を18時間としたが、保冷庫により異なる)。
- 2) FFP-LR240はFFP-LR480より容量が少ないので、2本を1つにまとめるのに時間と手間がかかる。また、FFPを融解後1つにまとめる過程で、製剤の温度が6℃以上になると析出したクリオプレシピテートが溶解してしまう恐れがあり、一つにまとめた後に保冷庫で2時間程度静置して温度を下げってから遠心器にかけるなどの工夫が必要である。
- 3) FFP-LR240を2本にまとめた時の方がFFP-LR480より内容量の誤差は大きくなるため遠心後の濃縮操作を修正する必要がある。FFP-LR480の場合は、約430gの血漿を除去するが、FFP-LR240 2本の場合は、約50gの内容量を残すよう血漿を除去する。
- 4) 製剤管理の観点からは、2本のFFP-LR240の最終有効年月日(採血年月日)が同じものを選んだ方がよい。最終有効年月日が異なる場合は、使用期限を早いものに合わせる。
- 5) 電子管理システムによっては、血液製剤はLot番号の若い順に表示されるため、製剤のLot番号の10ケタが小さいものから一緒に組むなどの工夫が必要である。
- 6) 使用時には原料製剤2本分の製剤バーコードをクリオプレシピテート製剤バッグに貼付し、通常の血液製剤同様、照合、実施入力ができるよう配慮する必要がある。また、照合や使用時には、作製したクリオプレシピテート製剤に用いたFFP-LR240の本数だけバーコードを読み取る必要がある。

作成委員会：一般社団法人日本輸血・細胞治療学会
 クリオプレシピテートの院内調製基準作成タスクフォース委員会
 (2017年7月18日～)

担当理事 宮田茂樹 (国立循環器病研究センター)

COI 開示：講演料 (第一三共), 研究費 (第一三共, 田辺三菱製薬)

委員長：大石晃嗣 (三重大学医学部附属病院)

COI 開示：奨励寄付金 (協和発酵キリン, アステラス製薬, エーザイ, 塩野義製薬, 第一三共, 武田薬品工業)

委員：岩尾憲明 (順天堂大学医学部附属静岡病院)

COI 開示：なし

加藤栄史 (愛知医科大学病院)

COI 開示：なし

竹下明裕 (浜松医科大学)

COI 開示：なし

玉木茂久 (伊勢赤十字病院)

COI 開示：なし

藤井 聡 (旭川医科大学病院)

COI 開示：なし

藤盛好啓 (兵庫医科大学)

COI 開示：なし

牧野茂義 (虎の門病院)

COI 開示：講演料 (日本血液製剤機構)

松本剛史 (三重大学医学部附属病院)

COI 開示：講演料 (バクスアルタ)

宮田茂樹 (国立循環器病研究センター)

COI 開示：講演料 (第一三共), 研究費 (第一三共, 田辺三菱製薬)

山本晃士 (埼玉医科大学総合医療センター)

COI 開示：なし

研究協力者：田中由美 (三重大学医学部附属病院)

COI 開示：なし

池本純子 (兵庫医科大学病院)

COI 開示：なし

大塚浩平 (旭川医科大学病院)

COI 開示：なし

星野敏二 (岡崎市民病院)

COI 開示：なし

宮崎研一 (焼津市立総合病院)

COI 開示：なし

森 恵子 (伊勢赤十字病院)

COI 開示：なし

山田千亜希 (浜松医科大学医学部附属病院)

COI 開示：なし

文 献

- 1) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care, 20: 100, 2016.
- 2) Fries D, Martini WZ: Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Br J Anaesth, 105: 116—121, 2010.

- 3) Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al: The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*, 5: 266—273, 2007.
- 4) Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al: The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 18: 292—298, 2014.
- 5) 日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン作成に関する研究」研究班 (研究開発代表者 宮田茂樹): 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン. http://yuketsu.jstmct.or.jp/medical/public_comment/
- 6) 山本晃士, 前田平生: クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン製剤の使用実態について. *日本輸血細胞治療学会会誌*, 62: 751—752, 2016.
- 7) 大石晃嗣, 松本剛史, 田中由美, 他: クリオプレシピテート院内作製プロトコール. *日本輸血細胞治療学会会誌*, 62: 664—672, 2016.
- 8) Middelburg RA, Van Stein D, Zupanska B, et al: Female donors and transfusion-related acute lung injury: A case-referent study from the International TRALI Unisex Research Group. *Transfusion*, 50: 2447—2454, 2010.

FFP-LR 240 を用いたクリオプレシピテート作製プロトコール

2019年1月4日版

1.FFP-LR 240 製剤の準備と記録:

- 1-1) FFP-LR240 2本を調製用の製剤とし、ABO血液型^{*1)}、採血年月日、有効期限、Lot番号を確認し記録する。ただし、ABO血液型、採血年月日、有効期限は揃えること。
- 1-2) Lot番号シールを作業記録に貼り付ける。
- 1-3) FFP-LR240のセグメントを保管する。
- 1-4) 製剤バッグを外箱から取り出して容量(重量)を秤量し、記録した後に箱にもどす。

^{*1)}ABO血液型同型を使用することが望ましいが、クリオプレシピテートの使用頻度の少ない施設では汎用可能なAB型での作成も許容される

2.FFP-LR240 製剤の融解:

- 2-1) 2本のFFP-LR240を外箱に入れたまま4℃(2~6℃)の製剤管理用保冷庫で重ねないように18時間^{*2)}静置し融解^{*3)}する。
- 2-2) FFP-LR240が液状化していることを確認し、600mL分離バッグと無菌接合する。
- 2-3) 2本の融解したFFP-LR240を分離バッグに移動させる(以下、調製用製剤と称す)。この際、移動させたFFP-LR240についているLot番号シールを600mL分離バッグに貼っておく。
- 2-4) 調製用製剤の容量(重量)を秤量し、記録する。
「容量(重量であれば風袋分も引いておく)・50=〇〇〇」のデータを計算する。
- 2-5) ビニールのチャック付き袋に調製用製剤の入った600mL分離バッグを入れ、製剤管理用保冷庫で他の調製用製剤と重ならないように2時間静置し追加保冷する。
^{*2,3)}融解時間・回数は、「クリオプレシピテート作製プロトコール」に準じてよい。

注意:2-3)から2-5)までは、製剤の温度が6℃以上に上昇しないように注意し、一本ずつ出来る限り手際よく行う。

3.製剤ラベルの作成:

- 3-1) クリオプレシピテート作製のために使用した600mL分離バッグを、輸血実施時に照合することになるため、調製に用いたFFP-LR240の製剤バーコードを再発行して分離バッグに貼付するなど、各施設の輸血部門システム等を有効的に活用する必要がある。

4.調製用製剤の遠心:

- 4-1) 予め4℃以下^{*4)}に冷却しておいた冷却遠心機で、融解した調製用製剤を遠心^{*5)}し、クリオプレシピテートを沈殿させる。

*4)冷却遠心機の温度：冷却遠心機は予め十分に冷却することが重要である。遠心中に温度が上がると析出したクリオプレシピテートが再融解するため、回収率や精製率の低下につながる。

*5)遠心条件：遠心の回転数や時間の違いにより、クリオプレシピテート中のフィブノゲンの回収率や精製率に大きな差は認められない。施設の冷却遠心機の性能を考慮し設定する。下記に代表的な遠心条件を記載する。

(高速法) 4,500G 10分 (標準法) 3,000G 15分 (低速法) 1,500G 30分

5. 調製用製剤に上清除去用分離バッグを無菌接合：

5-1) 混合した調製用製剤に、上清除去用の 600 mL 分離バッグを無菌接合する。

注意：これ以降、次の 6-5)の工程まで、調製用製剤の温度が6℃以上に上昇しないように注意し、一本ずつ出来る限り手際よく行う。

6. 調製用製剤からのクリオプレシピテートの分離：

6-1) 調製用製剤を分離スタンドにセットし、接合した上清除去用分離バッグをはかりにのせる。

6-2) 調製用製剤の上清から 2-4)で算出した分を上清除去用分離バッグに移す。クリオプレシピテートの容量は約 50 mL となる。

6-3) 両バッグの接合されたチューブをペアンでクランプし、チューブシーラーで 3点 シールしたのち、両バッグを切り離す。

6-4) クリオプレシピテートの入った分離バッグに 3.で作製した製剤ラベルを貼付する。

6-5) クリオプレシピテートであるとはっきり区別出来るよう、本体と外箱*6)にシールを貼るなど、調製済みであることを明確にする。

*6)製剤保護用の外箱は FFP-LR480 の空箱の利用を検討するか、オリジナルの外箱作製をするなどの工夫が必要である。

7. クリオプレシピテートの保存：

7-1) クリオプレシピテートのペレットは、解凍時(使用時)にペレットが残りやすいため、水平振盪するなどして細かくしておく。クリオプレシピテートをお湯につけるなどの方法で温めてもよいが、清潔を保つこと。

7-2) クリオプレシピテートを保管箱 (FFP-LR480 などの外箱など)に入れ、-20℃以下で凍結保存する*7)。

*7)保管期間は材料とする FFP-LR240 の使用期限を超えない。

8. 解凍：

8-1) 冷凍保存しておいたクリオプレシピテートを外箱から取り出し*8)、37℃の恒温槽内でバッグを振盪させずに一気に解凍する(10分程度)*9)。

8-2) 解凍後は可能な限り速やかに使用する。輸血ルートには輸血セットを用いる。

*8) クリオプレシピテートはバッグの厚みが薄くなり、凍結すると軽い衝撃でも破損しやすいので注意する。

*9) クリオプレシピテートが十分に融解していることを確認する。

クオリティーコントロール(QC):

QCの方法は、「クリオプレシピテート作製プロトコール」⁷⁾ に準じて行う

付録:

- ◆同意については投与される患者やその家族に、クリオプレシピテート使用に対する十分な説明と同意を得ることが望ましい。
- ◆二次製剤作製の際は工程記録等を用いるべきである。参考に下記(①~③:案)を示した。各施設の現状に応じてこれらの整備をすること。

参照:

- ①フローチャート
- ②作業記録
- ③工程記録

FFP-LR240 からのクリオプレシピテート作製 フローチャート**I. FFP-LR240 の準備と記録:**

1. 記録する内容：ABO 血液型*、採血年月日、有効期限、Lot 番号、FFP-LR240 の容量を秤量した記録。セグメントの保管。

**II. FFP-LR240 からのクリオプレシピテート作製:**

2. FFP-LR240 の融解（標準法：18 時間 1 回）。2 つの FFP-LR240 を分離バッグに移し混合する。
3. 製剤ラベルの作成。追加保冷する。（2 時間 1 回）
4. 調製用製剤の遠心。（標準法：3000G, 15min, 4℃）
5. 調製用製剤に上清除去用分離バッグを無菌接合。
6. 調製用製剤からのクリオプレシピテートの分離、ラベリング。

III. クリオプレシピテートの保存:

7. クリオプレシピテートのペレットの処理後、クリオプレシピテートを調剤保護できる箱（FFP-LR480 の外箱など）に入れ封印。-20℃以下で保存する。

**IV. 解凍:**

8. 使用時、冷凍保存しておいたクリオプレシピテートを外箱から取り出し、37℃の恒温槽内でバッグを振盪させずに一気に解凍する。（10 分程度）

FFP-LR240からのクリオプレシピテート作製 作業記録 (例)

処理開始年月日時間 年 月 日 :

処理終了年月日時間 年 月 日 :

処理担当者

〈使用製剤記録〉

手順書 番号	記録項目	記録	記録項目	記録	記録項目	記録
1-1) 1-2)	製造番号 i	_____	採血年月 日	. .	有効年月 日	. .
	製造番号 ii	_____	採血年月 日	. .	有効年月 日	. .
	製造番号 iii	_____	採血年月 日	. .	有効年月 日	. .
	製造番号 iv	_____	採血年月 日	. .	有効年月 日	. .
	製造番号 v	_____	採血年月 日	. .	有効年月 日	. .
	製造番号 vi	_____	採血年月 日	. .	有効年月 日	. .

〈FFP-LRの秤量 (本体のみ) 〉

手順書 番号	記録項目	秤量	混合時の 調製製剤名	除去される上清量	
				予定量 (g)	実測量 (g)
1-4) 2-2)	製造番号 i	_____ g	i + ii = A		
	製造番号 ii	_____ g			
	製造番号 iii	_____ g	iii + iv = B		
	製造番号 iv	_____ g			
	製造番号 v	_____ g	v + vi = C		
	製造番号 vi	_____ g			

〈使用備品 Lot. 〉

手順書 番号	記録項目	記録
6-1)	分離バッグ : Lot. No.	_____ 使用製剤の番号 (○をつける)
	期限	_____ A · B · C
	分離バッグ : Lot. No.	_____ 使用製剤の番号 (○をつける)
	期限	_____ A · B · C

FFP-LR240からのクリオプレシピテート作製 工程記録 (例)

処理開始年月日時間 年 月 日 :
 処理終了年月日時間 年 月 日 :
 処理担当者

番号	作業内容	チェック
FFP-LR240の準備と記録:		
1	1-1) FFP-LR240を調製用製剤とし、採血年月日、有効期限、Lot番号を確認し記録する。	
	1-2) FFP-LR240のABO血液型を確認。Lot番号シールを作業記録に貼付する。	
	1-3) セグメントを保管する。	
	1-4) 製剤バッグを外箱から取り出して容量(重量)を秤量し、記録した後に箱にもどす。	
FFP-LR240の融解:		
2	2-1) FFP-LR240を箱ごと4℃の保冷库(2~6℃の製剤管理用保冷库)内に、重ならないように18時間静置し融解する。	
	2-2) FFP-LR240が液状化していることを確認し、600mL分離バッグと無菌接合する。	
	2-3) 融解したFFP-LR240 2つを1バッグにまとめる(以下調製用製剤)。	
	2-4) 調製用製剤の容量(重量)を秤量し記録する。1つのバッグにまとめたFFP-LR240製剤の内容量から除去する上清量を算出しておく。容量(重量であれば風袋分も引いておく)-50=〇〇」のデータを計算する。	
	2-5) 調製用製剤を再度、4℃の保冷库(2~6℃の製剤管理用保冷库)内で重ならないように2時間静置し、追加保冷する。	
【注意】	2-3)から2-5)までは、製剤の温度が6℃以上に上昇しないように注意し、一本ずつ出来る限り手際よく行う。	
製剤ラベルの作成:		
3	3-1) 分離バッグに貼付する製剤ラベルを作成する	
調製用製剤の遠心:		
4	4-1) 予め4℃以下 ^{*4)} に冷却しておいた冷却遠心機で、融解した調製用製剤を遠心 ^{*5)} し、クリオプレシピテートを沈殿させる。	
【注意】	遠心前に十分に冷却遠心器を4℃以下に冷却し、遠心中に製剤の温度が上がらないようにする。	
調製用製剤と上清除去用分離バッグの無菌接合:		
5	5-1) 混合した調製用製剤に、上清除去用分離バッグを無菌接合する。	
調製用製剤からのクリオプレシピテートの分離:		
6	6-1) 調製用製剤を分離スタンドにセットし、接合した上清除去用分離バッグをはかりにのせる。	
	6-2) 分離バッグの風袋分の重量を除いた後、クリオプレシピテートの容量が約50g(約50ml)となるよう算出した上清量(2-4)を、調製用製剤から上清除去用分離バッグに移す。	
	6-3) 両バッグの接合されたチューブをペアンでクランプし、チューブシーラーで3点シールしたのち、両バッグを切り離す	
	6-4) クリオプレシピテートの入った分離バッグに3. で作製した製剤ラベルを貼付する	
	6-5) 本体と外箱 ^{*6)} にシールを貼るなど、調製済みであることを明確にする	
クリオプレシピテートの保存:		
7	7-1) クリオプレシピテートのペレットを水平振盪し細かくする。	
	7-2) クリオプレシピテートを保管箱に入れ-20℃以下で凍結保存する。	
使用時の解凍:		
8	8-1) 使用時、冷凍保存しておいたクリオプレシピテートを外箱から取り出し、37℃の恒温槽で十分に融解する(10分程度)。	
	8-2) 輸血時には輸血セットを用いる。	
クリオフィブリノゲン中のフィブリノゲン量の測定とQC:		
付	◆ クリオプレシピテート中のフィブリノゲン量の測定をする。	
	◆ FFP-LRからのフィブリノゲン回収率によりQCを確認する。	

PROTOCOL FOR THE IN-HOUSE PRODUCTION OF FFP-LR240-DERIVED CRYOPRECIPITATE

*Kohshi Ohishi*¹⁾¹⁴⁾, *Takeshi Matsumoto*¹⁾¹⁴⁾, *Yumi Tanaka*¹⁾, *Noriaki Iwao*²⁾¹⁴⁾, *Hidefumi Kato*³⁾¹⁴⁾,
*Akihiro Takeshita*⁴⁾¹⁴⁾, *Shigehisa Tamaki*⁵⁾¹⁴⁾, *Satoshi Fujii*⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾, *Yoshihiro Fujimori*⁸⁾¹⁴⁾, *Shigeyoshi Makino*⁹⁾¹⁴⁾,
*Koji Yamamoto*¹⁰⁾¹⁴⁾, *Junko Ikemoto*⁸⁾, *Kohei Otsuka*⁷⁾, *Koji Hoshino*¹¹⁾, *Kenichi Miyazaki*¹²⁾, *Keiko Mori*⁵⁾,
*Chiaki Yamada*⁴⁾, and *Shigeki Miyata*¹³⁾¹⁴⁾

¹⁾Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital

²⁾Department of Hematology, Juntendo University Shizuoka Hospital

³⁾Department of Transfusion Medicine, Cell Therapy Center, Aichi Medical University Hospital

⁴⁾Transfusion and Cell Therapy, Hamamatsu University School of Medicine

⁵⁾Department of Blood Transfusion and Cell Therapy, Ise Red Cross Hospital

⁶⁾Department of Laboratory Medicine, Asahikawa Medical University

⁷⁾Medical Laboratory and Transfusion Center, Asahikawa Medical University Hospital

⁸⁾Center for Transfusion Medicine and Cellular Therapy, Hyogo College of Medicine Hospital

⁹⁾Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

¹⁰⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

¹¹⁾Transfusion Service, Okazaki City Hospital

¹²⁾Department of Central Clinical Laboratory, Yaizu City Hospital

¹³⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

¹⁴⁾Task Force on Standardized Methods for In-house Cryoprecipitate Production, Committee on Appropriate Blood Product Modifications. The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Keywords:

Cryoprecipitate, Fibrinogen, Protocol