

「血液製剤の使用指針」（案）に対する意見募集結果について

平成 29 年 3 月
厚生労働省医薬・生活衛生局
血液対策課

「血液製剤の使用指針」（案）について、平成 29 年 1 月 26 日から平成 29 年 2 月 24 日まで電子政府の総合窓口（e-Gov）に掲載することを通じて御意見を募集したところ、18 件の御意見等をお寄せいただきました。

今般、お寄せいただいた御意見とそれに対する回答については、別添のとおりです。なお、いただいた御意見のうち、本指針に関する御意見についてのみ記載しております。

今後とも厚生労働行政の推進にご協力いただけますよう、よろしくお願いいたします。

「血液製剤の使用指針」（案）に対する御意見募集に寄せられた御意見とそれに対する考え方

○ 意見募集期間 平成 29 年 1 月 26 日～平成 29 年 2 月 24 日

○ 提出意見者数 18 件

※ご意見の全体像がわかるように、製剤毎の適正使用に関する代表的なご意見を抽出し、整理しております。

※基本的にいただいたご意見から抜粋したのですが、明かな誤字や変換ミス等はこちらで修正しております。

No.	項目	頁	ご意見	ご意見に対する考え方
総論的事項				
1			<p>○ 記載整備事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ , (カンマ) と、(点) が混在しているので、どちらかに統一すべきです。 ・ p.11 の 4) の 2 行目「平成 10 年」と p.33 の 2. の 11 行目「1985 年」について： 年号か西暦のどちらかに統一するか、両者を併記するのが適当と思います。 ・ p.21 の 15 行目等の「あたり」： p.37 の 10 行目等の「当たり」との文言の統一が必要です。 ・ p.31 の 14 行目「Transfusion associated circulatory overload」は、「Transfusion Associated Circulatory Overload」と記載したほうが適当です。 ・ p.31 の 15 行目等の「または」： p.34 の最下行から上に 1 行目等の「又は」との文言の統一が必要です。 ・ p.35 7) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法の項 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 → 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（「根」の追記） 	ご指摘を踏まえ、変更いたします。
2			<p>○ 「等張アルブミン」「高張アルブミン」という語句に関して</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血液製剤の使用指針（案）には等張アルブミン、高張アルブミンという語句が使われていますが、そもそも生体の浸透圧は晶質浸透圧 (osmotic pressure) と膠質浸透圧 (oncotic pressure) があり、膠質浸透圧(正常値 25 mmHg) と晶質浸透圧(正常値 290 mOsm/kgH₂O = 5600 mmHg) は 200 倍以上違う圧です。標的半透膜も晶質浸透圧は細胞膜、膠質浸透圧は血管内皮細胞の穴と異なります。この 2 つの浸透圧は全く異なる浸透圧ですが同じ「張」という語句を使用しています。英語ではこの 2 つは明確に語句として分けられていますが、日本語では混乱があります。「等張アルブミン」は正確には「等膠質浸透圧アルブミン」、「高張アルブミン」は「高膠質浸透圧アルブミン」とするのが適当です。長年使われてきた用語を変えるのは、難しいと思いますが、浸透圧に対する誤解を招かないためにも、何らかの注釈を使用指針に加えるべきだと思います。 	ご指摘を踏まえ、変更いたします。
はじめに				
3		p.2	<p>○ 「しかし、赤血球液、新鮮凍結血漿及び血小板濃厚液の使用量は横ばい、免疫グロブリンは適応拡大による部分もあるものの使用量が増加傾向にあるなど、十分な効果がみられているとは言い切れない状況となっている。」との記載について</p> <p>近年の日本社会の高齢化に伴い、患者背景の高リスク化（高齢、術前からの抗血小板薬、抗凝固薬の服薬など）、複雑な手術や移植の普及など、年々、出血リスクの高い症例、手術が増加しており、それを考えれば使用量が横ばいというのは、適切な使用の努力が行われていると考えられるものと思われま</p>	<p>ご指摘の点に関して、以下のとおり変更いたします。</p> <p>「使用量に関しては、高齢化の進展に伴い、増加が予想されてきたが、医療の発展および各関係者の適正使用への協力により、ここ数年赤血球液についてはやや減少してきており、新鮮凍結血漿および血小板濃厚液</p>

			量の推移のみで血液製剤の適正使用の効果を判断するのではなく、上述したこれら因子を調整したうえで、適正使用の効果を判定するべきではないかと存じます。	についてはほぼ横ばいである。アルブミン製剤については平成 11（1999）年の総使用量は 226.8 万リットルであったが、平成 17（2005）年は 165.4 万リットル、平成 27（2015）年は 125.4 万リットルと年々減少してきた。一方、免疫グロブリン製剤の使用量は、適応拡大によりやや増加傾向にあるが、諸外国と比較するとまだ少ない。」
4		p.2	<p>○「また、血漿成分製剤/赤血球成分製剤比（平成 23（2011）年）は諸外国と比べて、比率がまだ高い状況に留まっており、更なる縮減が可能と想定される。」について</p> <p>海外で広く使用されている止血に必要な製剤、クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤などが、本邦では保険適応がなく使用できない状況において、止血を新鮮凍結血漿、血小板濃厚液に頼らざるを得ない状況にある。よって、血漿成分製剤の使用量の削減を目指すのであれば、これら、止血に必要な製剤の認可、使用承認を積極的に認める必要があるとも考えられます。また、これらの状況を勘案すると、“比率がまだ高い状況に留まっており、更なる縮減が可能と想定される。”という結論は、短絡的すぎる結論ではないかと思考いたします。また、単なる血漿成分製剤/赤血球成分製剤比を適正使用の目安とすることに関して（輸血管理料の算定基準も同様ですが）、違和感を覚えます。</p> <p>海外での止血に使用できる製剤や、上述した高齢化に伴う出血リスクの高い手術等の増加など、患者背景、予後などを勘案、調整し、解析した上で、結論が導きだされるべきものと思われる。</p>	ご指摘のとおり、最近のデータでは、諸外国との比較では、いまだ高い状況にあるとは必ずしも言えないことから、今回は削除いたします。

I 血液製剤の使用の在り方

5	2. 血液製剤使用上の問題点と使用指針の在り方	p.4	<p>○「また、本指針は必ずしも医師の裁量を制約するものではない。しかし、患者への血液製剤の使用についての説明と同意（インフォームド・コンセント）*の取得に際しては、原則として本指針を踏まえた説明をすることが望まれるとともに、本指針と異なった適応・使用方針の場合には、更なる注意をもって説明を行い、患者の同意を取得することが望ましい。」について</p> <p>現在の version では、この後に「さらに、本指針は保険診療上の審査基準となることを意図するものではないが、血液製剤を用いた適正な療法の推進を目的とする観点から、保険審査の在り方を再検討する手がかりとなることを期待するものである。」と続けられていたが、今回の改訂案では、このセンテンスが削除されている。</p> <p>本改訂案「3. 今回の指針改定について」の末尾に「なお、推奨の強さ及びエビデンスの強さが示されていない多くの記述については、エビデンスがないか、あるいはあっても著しく欠乏しているものであり、その記述は、専門家としての意見に留まるものとした。」と記載されているように、現時点で、輸血の領域で、強いエビデンスで推奨できる項目は非常に限られており、未だ、どのような治療が患者予後にとって最善であるかが模索されている段階だと思われる。その意味で、医師の裁量が、患者同意のもとで容認される記載は、大変好ましいと思われる。</p> <p>現在、例えば大量出血症例に対し、患者を救うため、医師の裁量で投与された血液製剤が、保険審査に</p>	ご指摘の点に関して、今後の参考にさせていただきます。
---	-------------------------	-----	--	----------------------------

			より数多く査定され、病院経営を圧迫してきている実情もあり、上述したように、本邦において止血のために使用できる製剤は、ほぼ新鮮凍結血漿と血小板濃厚液に限られるため、患者救命のために、医師の裁量で、それらを大量に投与せざるを得ない状況についても、配慮されるべきであるとする。	
II 赤血球液の適正使用				
6	3. 使用指針	p.9	<p>3) 周術期 e)術後投与 (P.9)</p> <p>「術後の 1～2 日間は創部からの間質液の漏出やタンパク質異化の亢進により、細胞外液量減少と血清アルブミン濃度低下が起こることがある。」に対する意見：</p> <p>術後 1～2 日間は手術部位の浮腫が起こります。この浮腫は以前はサードスペースと呼ばれていましたが、非機能的細胞外液の一部と考えられます。したがって、細胞外液の減少というよりは増加、または機能的細胞外液の減少と言い換えても良いかもしれませんが。またアルブミンの異化の亢進が血清アルブミン濃度に影響を及ぼすには数週間から数か月かかり、術後早期における血清アルブミン濃度低下にはタンパク質異化の亢進よりもアルブミンの血管透過性亢進が関連していると考えられています 1)2)。原因と結果をわかりやすくして、以下に文例を示しますが、いかがでしょうか。例) 術後の 1～2 日間は創部からの間質液の漏出や手術部位の浮腫による機能的細胞外液量の減少、血管透過性亢進による血清アルブミン濃度低下が起こることがある。</p> <p>文献 1) Margaron M.P. and Soni N.: Anaesthesia 1998; 53: 789-8032) Levitt DG. and Levitt MD.: Int J Gen Med. 2016; 9: 229-255. p33</p>	ご指摘を踏まえ、変更いたします。
7	3. 使用指針	p.10	<p>4) 重症または敗血症患者の貧血</p> <p>「輸血量が少ない方が死亡率が低いか同等であり、感染症や輸血副反応の発生率も低いという報告がある。以前の定義による敗血症患者への貧血に対して、トリガー値を Hb 値 7g/dL とすることを強く推奨する。」と述べられています。</p> <p>本項タイトルの意味とともに、“以前の定義による敗血症”の示す病態も明らかではありません。明確な記載が必要であると思われる。また、推奨の根拠とされる文献 7) (N Engl J Med, 372: 997-1008, 2015) は心臓外科術後患者を対象とした RCT であり、敗血症に適用するのは科学的ではありません。</p>	ご指摘を踏まえ、タイトルから「重症または」を削除いたします。また本文から「以前の定義による」を削除します。参考文献は「日本集中治療医学会・日本救急医学会合同作成「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」といたします。
8	7. 使用上の注意点	p.12	<p>9) ABO 血液型・D (Rho) 型と交差適合試験</p> <p>「D (Rho) 陽性患者に D (Rho) 陰性赤血球製剤を使用しても抗原抗体反応をおこさない」(P.12) について</p> <p>赤血球製剤だけではなく、血漿製剤および血小板製剤についても同様の記載をお願いしたい。</p> <p>日赤では製剤の不規則抗体検査を実施しており、Rh 陰性血液であっても抗 D 抗体陽性のものは不適合品として供給されません。</p> <p>したがって、市場に流通している製剤では抗原抗体反応を起こさないため、Rh 陽性患者に使用しても問題ないと考えます。</p> <p>医療機関においては Rh 陰性患者の手術前など、血液確保が困難になることが予測される場合には多めに在庫を確保します。その血液が使用されなければ院内在庫として残ってしまい、転用先に苦慮することと</p>	ご指摘を踏まえ、IV 血小板濃厚液の適正使用 7. 使用上の注意点 7) ABO 血液型・D (Rho) 型と交差適合試験 (P.23) に「また、D (Rho) 陽性患者に D (Rho) 陰性の血小板濃厚液を使用しても抗原抗体反応をおこさないの、投与することは医学的には問題ない。」と追記いたします。 <p>V 新鮮凍結血漿の適正使用 7. 使用上の注意点 7) ABO 血液型不適合輸血の項目 (P.31) はタイトルを「7)ABO 血液型・</p>

			<p>なります。 したがって、Rh 陰性血液という限りある資源の有効利用のためにも、指針への記載をお願いしたいと考えます。 また、このことは広島大学や福井大学においても徹底していると承知しております。</p>	<p>D (Rho) 型不適合輸血」として、「なお、D (Rho) 陽性患者に D (Rho) 陰性血漿製剤を使用しても抗原抗体反応をおこさない。」「と追記いたします。</p>
9	7. 使用上の注意 点	p.12	<p>10) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球液 (P.12)</p> <p>IV 血小板濃厚液の適正使用 7. 使用上の注意 10) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液 (P.23)</p> <p>○いずれも、「CMV 抗体陰性の妊婦、あるいは極低出生体重児に赤血球 (血小板) 輸血を行う場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液 (血小板濃厚液) を使用することが望ましい。」と記載されているが、 これは、「CMV 抗体陰性の妊婦、CMV 抗体陰性妊婦の胎児もしくは同様の母体から出生した新生児、あるいは極低出生体重児に赤血球 (血小板) 輸血を行う場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液 (血小板濃厚液) を使用することが望ましい。」とすることが良いのではないかと考える。ご検討いただければ幸いです。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、科学的根拠の精査検討を引き続き行います。</p>
10	7. 使用上の注意 点	p.12	<p>造血幹細胞移植症例の CMV 陰性製剤の使用については赤血球と血小板で統一した記載にされてはいかがでしょうか？また、「造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液を使用する。」(P.12) という記載については変更が必要かと思ます。白血球除去製剤の使用でも十分に対処できると記載してはいかがでしょうか？(「保存前白血球除去赤血球液が供給されており、CMV にも有用とされている。」という記載では弱いと思ます)</p>	<p>ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液を使用する。なお、現在、全ての輸血用血液製剤は保存前白血球除去が実施されており、当該技術が CMV 感染予防に効果的とされている。実際、我が国ではこれまでに輸血による CMV 感染例は報告されていない。」</p>
IV 血小板濃厚液の適正使用				
11	3. 使用指針	p.17	<p>2) 外科手術の術前状態、侵襲的処置の施行前</p> <p>A) 「複雑な心大血管手術で長時間 (3 時間以上) の人工心肺使用例には、人工心肺使用後に血小板減少あるいは機能異常によると考えられる止血困難な出血 (oozing など) をみることがある。凝固因子の欠乏を伴わず、このような病態を呈する場合には、血小板数が 5 万/μL~10 万/μL になるように血小板輸血を行う。」「ただし、脳脊髄手術や、CABG、人工心肺を併用した心臓・大血管手術や広範な癒着剥離を要する手術、出血傾向を伴う慢性腎臓病や肝疾患を有する場合など、出血リスクの高い手術でのエビデンスは限定的である。」(P.17) について</p> <p>心臓血管外科手術と他科の手術とは区別すべきで、大量のヘパリン、プロタミンを投与、人工心肺を使用するなどにより、血小板機能異常をきたしやすいため、心臓外科手術は出血傾向が強く、心臓や大血</p>	<p>ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「複雑な心臓大血管手術で、長時間人工心肺使用例、低体温体外循環を用いた手術などでは、血小板減少あるいは機能異常によると考えられる止血困難な出血 (oozing など) をみることがある。このような病態を呈する場合には、血小板数が 5 万/μL~10 万/μL になるように、また、臨床的に血小板機能異常が強く疑われ、出血が持続する場合には、血小板数を 10 万/μL 以上にすることも考慮し、血小板輸血を行</p>

		<p>管の手術は吻合部からの出血が容易に起こりうる。出血リスクの高い心臓血管外科手術でのエビデンスが限定的である理由の一つとして、これらの手術の血小板機能異常を的確に把握できるアッセイ法が確立されていないことも大きな要因であると考えられる。一般的に人工心肺使用下ではフィブリノゲンをはじめとする凝固因子活性が低下し、血小板数も減少する。人工心肺終了時には半減またはそれ以下になっていることが多く、さらに血小板機能異常により、止血凝固異常をきたす。人工心肺時間が長時間になるほどその傾向は顕著である。そのため、血液製剤なしに吻合部からの出血などの外科的出血、骨髓や剥離面からの oozing の止血を図ることは困難であることが多い。そのなかでも血小板は最も重要なファクターであり、長時間人工心肺管理を行った手術など、ハイリスク手術においては、血小板機能を考慮せず、血小板数のみを目安にするのであれば、人工心肺終了直後は 10 万/μL 以上に維持することが望ましいと考えられる。血小板数を 10 万/μL 以下に抑えるという指針に従うと、活動性出血を伴う手術においては、しばしば、ICU 帰室時には 5 万/μL 以下となり、血小板機能異常と合わせて、再開胸などの新たな外科的侵襲を加えるリスクが高くなると思われる。特に、本邦では、血小板濃厚液の迅速な入手が困難なことを考えると、血小板減少、血小板機能異常を予測した、臨床的判断による血小板濃厚液投与も許容される必要があると考えられる。</p> <p>よって、高齢者、長時間手術、長時間人工心肺手術、大動脈手術や補助人工心臓装着手術などの大量出血が予測される手術、肝臓や腎臓などの臓器障害を有する患者、造血機能障害を有する患者、術前からの貧血を有する患者、結合織疾患を有する患者などの出血のハイリスク患者群では、人工心肺離脱直後、血小板機能異常等により出血が顕著で、十分な止血が得られるまでの間は、血小板輸血は 10 万/μL 以上を目標とすることが必要と考える。</p> <p>実際、Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB (American Association of Blood Banks)¹ では、“In contrast, we suggest that platelet transfusion should be considered in cardiac surgical patients with perioperative bleeding and thrombocytopenia and/or suspected qualitative platelet abnormalities, which often result from exposure of platelets to the CPB circuit.” と、「心臓手術では、人工心肺による血小板機能低下が疑われる場合には、(血小板数は規定されず)血小板輸血を行うことを考慮すべき」と記述されている。</p> <p>また、The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines² においても、“It is reasonable to transfuse nonred-cell hemostatic blood products based on clinical evidence of bleeding and preferably guided by point-of-care tests that assess hemostatic function in a timely and accurate manner. (Level of evidence C)” と、「(血小板数は規定されず)臨床的な出血の状態に基づいて、できれば、ベッドサイドモニタリングで機能を測定しながら、止血に必要な製剤(血小板濃厚液など)を投与することは理にかなっている。」としている。</p> <p>(文献)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. <i>Ann Intern Med.</i> 2015;162(3):205-213. 2. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2011;91(3):944-982. 	う。」
--	--	--	-----

12	3. 使用指針	p.18	2) 外科手術の術前状態, 侵襲的処置の施行前 18 ページの 7-8 行目、「トロンボポエチン受容体作動薬」、だけでは具体的にわかりにくいので、例えば、一般名「ルストロンボパグ」など明記したほうがよいと思われる。	ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「なお、血小板輸血の代替療法として、トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例（待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者）に対しては使用を考慮する。」
13	3. 使用指針	p.18	2) 外科手術の術前状態, 侵襲的処置の施行前 1. 指針案の 18 ページ 4 行目に「抜歯など局所の止血が容易な手技では、一般に血小板輸血を行わない。」と記載がありますが、歯科口腔外科医の立場として、抜歯において血小板が低下している場合は血小板輸血を行う必要があると考えており、上記記載ですと血小板の数値に関わらず血小板輸血を行わなくて良いと捉えられる可能性はないでしょうか？ 【抜歯においては血小板が 5 万/ μ L 以上であれば輸血の必要性は低いが、5 万/ μ L 未満は血小板輸血の必要性を考慮する】などの記載に変更すべきと考えます。 2. 指針案の 18 ページ 7 行目に「なお、血小板輸血にかわる代替療法が利用できる場合（トロンボポエチン受容体作動薬の適応疾患など）は、その方法も考慮する。」と記載がありますが、TPO 受容体作動薬のうち、エルトロンボパグ オラミンとロミプロスチム（遺伝子組み換え）に関しては ITP に対する適応となっており、血小板輸血の代替療法ではなく、治療薬の位置付けと考えております。上記記載のままだとこの 2 製剤を血小板輸血の代替療法として用いても良いと捉えられかねないのではないのでしょうか？ 項目としても外科手術や侵襲的措置の施行前となっておりますし、適正使用の観点または承認外使用を避けるためにも、本項目には待機的な観血的手技を予定した慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善という適応を有するルストロンボパグのみが適正ではないかと考えております。 エルトロンボパグ オラミンとロミプレートに関しては、後述の「5」血液疾患」の項目に記載するのが適切と考えます。	1. ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「一方、骨髄穿刺など局所の止血が容易な手技では、通常血小板の予防的投与は不要である。ただし、抜歯においては血小板数 1 万/ μ L 以上を目安に血小板輸血を行ってもよい。」 2. ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「なお、血小板輸血の代替療法として、トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例（待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者）に対しては使用を考慮する。」 また、ご指摘を踏まえ、5)血液疾患 c)免疫性血小板減少症 (P.19) に「なお、慢性 ITP においては他の治療にて十分な効果が得られない場合、忍容性に問題があると考えられる場合、または、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合には、適応のあるトロンボポエチン受容体作動薬の使用を考慮する」と追記いたします。
14	3. 使用指針	p.18	5) 血液疾患 a) 造血器腫瘍 (P.18) の「トリガー値を血小板数 1 万/ μ L とすることを推奨する」の表現は 1 万/ μ L 未満となったら輸血をするのか、1 万/ μ L 未満にならないように輸血をするのかを明確にするほうが良いかと思えます。 また、白血病、造血幹細胞移植ともに「安定した状態（発熱や重症感染症などを合併していない）であれば、」については、化学療法直後、あるいは移植前処置直後で、急速に血小板数が低下している場合もリスクが高い状態として不安定な状態に含めてはいかがでしょうか？	「トリガー値輸血」とは、「検査値が基準値未満に低下したら輸血する」としております。指針の中で明記いたします。 ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「安定した状態（発熱や重症感染症などを合併していない、あるいは急速な血小板数の低下がない状態）であれば、血小板数が 1 万/ μ L 未満に低下した場合、血小板輸血を予防的に行うことを推奨する [2C]」
V 新鮮凍結血漿の適正使用				

15	3. 使用指針	p.28	<p>○IV 血小板濃厚液の適正使用 p18、V 新鮮凍結血漿の適正使用 p28、II 赤血球液の適正使用 p8-9 2)急性出血に対する適応、周術期の輸血の項</p> <p>救命救急領域での外傷患者の初期対応には Damage Control Resuscitation プロトコルが注目されています。その中では病院搬送時初期より、赤血球、新鮮凍結血症、濃厚血小板を 1:1:1 で投与することが推奨されています¹⁾²⁾。そのほか産科危機的出血ガイドライン³⁾も早期の凝固因子の補充が推奨されています。本指針では血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の適正使用の欄では「大量輸血時」となっています (p18、p28)。したがって、大量に赤血球輸血を行って、凝固異常が認められれば投与するという流れですが、外傷性出血性ショック患者や産科危機的出血患者では早期の血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の投与は有効であると考えられています。このような救急時には臨床研究も難しく、エビデンスはなかなか得られないと思いますし、血液製剤の消費量減少につながる訳ではありませんが臨床的にも重要なことだと思えます。外傷性出血性ショック、産科危機的出血は項を別にして特例として血小板濃厚液や新鮮凍結血症の早期投与に言及すべきだと思いますがいかがでしょうか。</p> <p>(文献)</p> <p>1) Spinella PC, et al: Blood Rev 2009; 23(6): 231-24 2) Young PP, et al: Transfus Med Rev 2011; 25(4): 293-303 3) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科学会、日本周産期・新生児学会、日本麻酔科学会、日本輸血細胞治療学会：産科危機的出血への対応指針</p>	<p>大量出血症例に対する最適な輸血療法については、厚生労働科学研究医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「大量出血症例に対する最適輸血療法の確立に関する研究 (H24-26)」および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 (H27-29)」にてガイドライン案の作成作業が行われております。来年度末までの研究成果を踏まえて、当指針を改正してまいります。</p> <p>なお、ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を 10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率 (単位あたり) を 1/1～2.5 として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率 (単位あたり) を 1 以上/1 で投与する場合は、輸血関連循環過負荷 (TACO) などの合併症に十分留意すべきとの報告がある。</p> <p>Mavrides E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016]</p>
16	3. 使用指針	p.26 p.28	○「新鮮凍結血漿の適正使用」の“使用指針”の中で、大量輸血時の使用 (p. 28) に関する記載の修正を提案	P.26 「<フィブリノゲン値> 100mg/dL 以

		<p>します。</p> <p>大量輸血時に「希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない」となっていますが、大量輸血を必要とする主な原因である心臓血管外科手術、産科出血、重症外傷などでは、大量出血～大量輸血による希釈性凝固障害に加え、早期から微小血栓形成～線溶亢進による消費性凝固障害が先行している場合が多いとされています。希釈性凝固障害だけを標的にした新鮮凍結血漿の投与では不十分であり、全体として凝固能の改善が遅れて危機的大量出血に陥ることが危惧されます。したがって上記の3疾患では、出血傾向の出現前、あるいは出現後ただちに凝固検査（特にフィブリノゲン値測定）を行い、凝固障害の有無を診断すると同時に新鮮凍結血漿を早期投与するべきと考えます。</p> <p>なお、新鮮凍結血漿投与のトリガーとなる検査値について（p. 26）ですが、最近の多くの報告で大量出血・輸血の場合は「フィブリノゲン値 150 mg/dL 以下」とすべきとされており、この点も修正を提案します。</p>	<p>下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値> 150mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。</p> <p>ご指摘を踏まえ、iv大量輸血時 の記載「しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kg または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を1/1～2.5で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下の記載に変更します。</p> <p>「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を1/1～2.5として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を1以上/1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）などの合併症に十分留意するべきとの報告がある*」</p> <p>* Mavrides E, et al., on behalf of the</p>
--	--	---	--

				Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016
17	3. 使用指針	p.26 p.28	<p>○「産科危機的出血への対応指針 2017」との整合性について</p> <p>すでに発刊し全国の周産期施設に配布した「産科危機的出血への対応指針 2017」に掲載されている輸血療法との齟齬が目立ちます。産科危機的出血や救急医療などにおける輸血療法の実際と、本血液製剤の使用指針（案）はかけ離れたのものであると認識します。</p> <p>また、産婦人科診療ガイドライン産科編でも産科危機的出血への対応指針 2017 のフローチャートはそのまま掲載予定ですので、多くの産科医はガイドラインに準拠した管理を行うものと推察されます。</p> <p>特に気になった点を以下に記載いたしますが、産科危機的出血への対応指針 2017 との齟齬が無きよう修正加筆を要望いたします。</p> <p>1. p.26 10 行目 FFP 投与のトリガーがフィブリノゲン値 100mg/dL となっていますが、産科危機的出血への対応指針 2017 では 150mg/dL としています。産科危機的出血の際の凝固因子補充のトリガーについて明確なエビデンスはありませんが、100mg/dL からの凝固因子開始では救命率が低下することは明らかです。</p> <p>2. p.28 3 行目～ 希釈性凝固障害への FFP しか認められていないという誤解を招く恐れがあります。妊産褥婦死亡の原因として重要なのは消費性凝固障害です。消費性凝固障害につき加筆をお願いします。</p>	<p>P.26 「<フィブリノゲン値> 100mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値> 150mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。</p> <p>P.28, iv 大量輸血時 の記載「しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kg または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下の記載に変更します。</p> <p>「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を 10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1 で投</p>

				与する場合は、輸血関連循環過負荷 (TACO) などの合併症に十分留意すべきとの報告がある*」 * Mavrides E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016
18	3. 使用指針	p.26	Op.26 10 行目<フィブリノゲン値>100mg/dL 以下、又はこれ以下に進展する危険がある場合の項目に関して 意見：日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会、日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会の 5 団体によって策定された「産科危機的出血への対応指針 2017」 http://www.jaog.or.jp/all/letter_161222.pdf に記載されているように、産科出血では急速に DIC に陥るためフィブリノゲン値 100mg/dL では対応がおそくなるため「産科 DIC スコア 8 点以上（単独でフィブリノゲン 150mg/dL 以下）となれば輸血を開始する」としている。	ご指摘を踏まえ、「<フィブリノゲン値>100mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値> 150mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。
19	3. 使用指針	p.26	Op.26 10 行目「<フィブリノゲン値>100mg/dL 以下、又はこれ以下に進展する危険がある場合」の項目に関して産科出血の場合について配慮をお願いします。 理由：日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会、日本麻酔学会、日本輸血・細胞治療学会の 5 団体によって策定された「産科危機的出血への対応指針 2017」 http://www.jaog.or.jp/all/letter_161222.pdf に記載されているように、産科出血では急速に DIC に陥るためフィブリノゲン値 100mg/dL では対応がおそくなり、重大な結果につながることから、「産科 DIC スコア 8 点以上（単独でフィブリノゲン 150mg/dL 以下）となれば輸血を開始する」と規定しています。	ご指摘を踏まえ、「<フィブリノゲン値>100mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値> 150mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。
20	3. 使用指針	p.27	Op.27 1)凝固因子の補充 a) 複合型凝固障害 iii 播種性血管内凝固 (DIC)「原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリンなどによる抗凝固療法である。新鮮凍結血漿の投与は、これらの処置を前提として行われるべきである。」 iv 大量輸血時「凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。」の項目に関して 意見：産科出血では大量輸血時の希釈性凝固障害のみならず、消費性凝固障害を伴うことが多く、少量の出血からでも凝固障害（産科 DIC）が発生します。また一旦凝固障害が発生すると、子宮からの出血は著しく増加し、患者は直ちに生命の危機に晒されます。そのため先制的な新鮮凍結血漿の投与は、母体救命に必要な管理法です。 * DIC とみなした場合には抗凝固療法が必要とありますが、産科出血では出血傾向が著明であり抗凝固療法の併用を行うことはありません。 * 大量輸血を行った場合の希釈性凝固障害が発生した場合のみ新鮮凍結血漿 FFP 投与が認められているが、先制的な FFP の投与は記載されていません。分娩前出血と分娩後異常出血をあわせると、我が国の妊	iii 播種性凝固障害 (DIC) 以下の下線部を追記いたします。「DIC の治療の基本は、原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリン、 <u>アンチトロンビン製剤、タンパク分解酵素阻害薬</u> などによる抗凝固療法である。新鮮凍結血漿の投与は、これらの処置を前提として行われるべきである。しかし、 <u>出血症状が前面にでる産科的 DIC においては抗凝固療法の適応はなく、新鮮凍結血漿の投与が必須である。</u> 」 ご指摘を踏まえ、iv 大量輸血時 の記載「しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患

			<p>産婦死亡の最多原因である。発症後 1-2 時間の早期に心肺停止に陥っており、妊産婦死亡減少には新鮮凍結血漿の先制的発症早期からの FFP 投与が必要である。</p> <p>* 「母体安全への提言 2015Vol.6」平成 28 年 8 月妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医学会でも「産科危機的出血時には FFP の早期投与を行う」の提言がある。</p> <p>* 特殊な病態である産科出血を「V.」として、別項目で解説し、先制的な新鮮凍結血漿の投与を認める記載への変更を提案いたします。</p>	<p>者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kg または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下のとおり変更します。</p> <p>「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を 10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1 で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）などの合併症に十分留意するべきとの報告がある*」</p> <p>* Mavrides E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016,</p>
21	3. 使用指針	p.27	<p>Op.27 1)凝固因子の補充 a) 複合型凝固障害</p> <p>iii 播種性血管内凝固 (DIC)</p> <p>「原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリンなどによる抗凝固療法である。新鮮凍結血漿の投与は、これ</p>	<p>以下の下線部を追記いたします。「DIC の治療の基本は、原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリン、<u>アンチトロンビン製剤</u>、</p>

			<p>らの処置を前提として行われるべきである」について産科出血においては例外であることの明記を要望いたします。</p> <p>理由：DIC とみなした場合には抗凝固療法が必要とありますが、産科出血における DIC では出血傾向が著明であり、抗凝固療法を併用することはありません。</p>	<p>タンパク分解酵素阻害薬などによる抗凝固療法である。新鮮凍結血漿の投与は、これらの処置を前提として行われるべきである。しかし、<u>出血症状が前面にでる産科的 DIC においては抗凝固療法の適応はなく、新鮮凍結血漿の投与が必須である。</u>」</p>
22	3. 使用指針	p.28	<p>Op.28 の下記の文章の下線部を削除していただくことを要望します。</p> <p>「iv 大量出血等」として「通常、大量輸血時に希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、その場合、新鮮凍結血漿の使用を推奨する [2C]。しかしながら、<u>希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。</u>患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は 10~15mL/kg 又は新鮮凍結血漿／赤血球液の比率（単位当たり）を 1/1~2.5 で行うことを推奨する [2C]。」と記載されており、下線部の削除を希望します。</p> <p>理由：産科危機的出血には新鮮凍結血漿の発症早期からの投与が必要であるという、特殊性があることを御理解ください。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、削除いたします。</p>
23	3. 使用指針	p.28	<p>Op.28 に「v. 産科危機的出血」の新規項目を追加していただくことを要望いたします。</p> <p>「iv. 大量出血等」の項目の後に、新規で「v. 産科危機的出血」の項目を作っていただき、解説として「産科危機的出血に際しては凝固因子の喪失及び消費が著しいことによる止血困難がおこることから、患者の予後を考慮して新鮮凍結血漿／赤血球液の比率（単位当たり）を 1.0 以上で凝固因子の低下に見合った早期投与を行うことは許容される」と記載することを要望いたします。</p> <p>理由：産科出血では大量輸血時の希釈性凝固障害のみならず、消費性凝固障害を伴うことが多く、少量の出血からでも凝固障害（産科 DIC）が発生します。また一旦凝固障害が発生すると、子宮からの出血は著しく増加し、患者は直ちに生命の危機に晒されます。そのため、産科臨床においては先制的な新鮮凍結血漿の投与は、母体救命のためにも必要な管理法になっています。分娩時異常出血は我が国の妊産婦死亡の最多原因であり、発症後 1-2 時間の早期に心配停止に陥っています。妊産婦死亡の防止には新鮮凍結血漿の発症早期からの投与が必要であることから、「v. 産科危機的出血」の項目を設けていただく必要があります。</p> <p>* 大量輸血を行った場合の希釈性凝固障害が発生した場合のみ新鮮凍結血漿投与が認められておりますが、先制的な新鮮凍結血漿の投与は記載されていません。</p> <p>* 「母体安全への提言 2015」（平成 28 年 8 月発出：妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会）において「産科危機的出血時には新鮮凍結血漿の早期投与を行う」と提言されています。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、iv 大量輸血時 の記載「しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10~15mL/kg または新鮮凍結血漿／赤血球液の比率（単位当たり）を 1/1~2.5 で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下のとおり変更します。</p> <p>「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮</p>

				<p>凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を 10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1 で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）などの合併症に十分留意すべきとの報告がある*」</p> <p>* Mavrides E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016</p>
24	3. 使用指針	p.28 (p.9)	<p>○外傷などによる急性・大量出血を伴う病態に対する新鮮凍結血漿投与に関して：</p> <p>赤血球液輸血に関する急性出血に対する適応（p.9）においては、「大量輸血時又は 100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、血液希釈による凝固因子や血小板数の低下のため出血傾向が起こる可能性があるため凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にして新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する。……必要な血液成分を追加する。」と記されています。一方、新鮮凍結血漿の大量出血時の使用（p.28）においては、「外傷などの救急患者では希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」とされています。</p> <p>前者では必ずしも検査結果に基づくことなく臨床症状等から総合的に判断をするのに対し、後者では異なる適応が述べられています。最新知見に合致すべく修正を要するものと思われます。近年、重症外傷患者では希釈性凝固障害に先行して、外傷そのものによる線溶亢進とフィブリノゲン減少を中心とした複合性凝固障害を合併することが認識されています。本病態に対して、早期より凝固因子を積極的に補充する massive transfusion protocol が欧米などで広く採用されています。明らかな希釈性凝固障害が認められてからでは止血が困難であり、これを回避するための輸血療法は転帰改善とともに輸血量減少にも寄与することが示されています。</p> <p>https://www.facs.org/~media/files/quality%20programs/trauma/tqip/massive%20transfusion%20in%20trauma%20guidelines.ashx, Crit Care 2016;20:100.</p>	<p>ご指摘を踏まえ、iv 大量輸血時 の記載「しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kg または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下の記載に変更します。</p> <p>「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮</p>

				<p>凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を 10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1 で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）などの合併症に十分留意するべきとの報告がある*」</p> <p>* Mavrides E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016</p>
25	3. 使用指針	p.28	<p>1) 凝固因子の補充 iv. 大量輸血時</p> <p>B) 「通常、大量輸血時に希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、その場合、新鮮凍結血漿の使用を推奨する [2C]。しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kg または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」について</p> <p>重症外傷患者などによる大量出血症例に対する大量輸血時における凝固障害は、従来、希釈性凝固障害が主因とされてきたが、近年、外傷等による組織損傷、組織低灌流、血管内皮障害等によって、希釈に依らない凝固異常を早期から合併することが明らかになっている 3。また、そのような凝固異常合併例の死亡率が非常に高いことが指摘されている 4。このような場合には、希釈性凝固障害に加え、消費性凝固障害、線溶亢進が起こるとともに、ショック、低体温、アシドーシスがさらに凝固障害を悪化させる。このような凝固障害に対し、赤血球に対して高い比率で（例えば 1 : 1）で新鮮凍結血漿を投与することが、希釈性凝固障害の改善に加えて、組織損傷、組織低灌流、血管内皮障害等による凝固障害を改善させ、患者予後改善につながるということが指摘されている 5,6。</p> <p>よって、上記記載は、「大量輸血時に希釈性凝固障害による止血困難に限り新鮮凍結血漿の使用を推奨する」（希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない）との誤解を招く可能性があり、記述の再考が必要であると思われる。ご検討いただければ幸いです。</p> <p>（文献） 3. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. Br J Anaesth. 2013;111 Suppl 1:i71-82.</p>	<p>ご指摘を踏まえ、iv 大量輸血時 の記載「しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kg または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 で行うことを推奨する [2C]。外傷などの救急患者では、希釈性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下のとおり変更します。</p> <p>「ただし、産科危機的出血や外傷性出血性ショック、心臓血管外科手術などで、急速かつ大量の出血を来している症例、もしくはそのリスクの高い症例では、早期から消費性凝固障害、線溶亢進などによる凝固異常を伴うことが多い。また、凝固因子を含まない輸血、輸液による蘇生を行った場合には、希釈性凝固障害により凝固異常が増悪し、止血困難となる可能性がある。そのような症例に対し、早期から先制的に新鮮</p>

			<p>4. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma. 2003;55(1):39-44.</p> <p>5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(5):471-482.</p> <p>6. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. JAMA Surg. 2013;148(2):127-136.</p>	<p>凍結血漿の投与を行うことで、予後の改善および早期止血が期待できることから、新鮮凍結血漿投与量を 10～15mL/kg、または新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1/1～2.5 として投与することを推奨する [2C]。やむを得ず新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1 で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）などの合併症に十分留意するべきとの報告がある*」</p> <p>* Mavrides E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016</p>
VI アルブミン製剤の適正使用				
26	全般	P.33	<p>○アルブミン製剤の適正使用に関する全般的な意見</p> <p>従来、侵襲期には CRP 等の急性相タンパクが合成されるため、肝臓でのアルブミン合成は低下すると信じられています。しかし、近年の研究により、術後をはじめとする侵襲期において、アルブミンの合成は健常状態よりも亢進していることが明らかとなっています。また、アミノ酸を含む栄養管理を適切に行うことで生体内でのアルブミン合成はさらに促進されることがわかってきました。このことは欧州の学会でも取り上げられており、アルブミンの適正使用という観点からも重要な情報です。本指針においても一歩踏み込み、生体内でのアルブミン合成を見据えた適切な栄養管理を推奨することで、周術期における栄養管理の誤解を解くとともに、アルブミン製剤の不適切な使用（栄養目的）の削減につながるのではないかと考えます。</p> <p>（根拠論文等）ESPEN Congress 2016 Educational Session ALBUMIN - A MATTER OF NUTRITION http://www.espen.org/presfile/Soeters_2016.pdfHulshoff A. et al.: Nutrition 2013; 29: 703-707</p>	<p>ご指摘を踏まえ、以下の下線部を追記いたしました。</p> <p>「しかしながら投与されたアルブミンは体内で代謝され、多くは熱源となり、タンパク質合成にはほとんど資さないので、タンパク質源の補給という目的は達成し得ないばかりか、<u>アルブミン製剤の投与によって、生体内でのアルブミン合成を低下させる恐れがある。</u>なお近年の研究により、<u>周術期において、アルブミン合成が健常状態よりも亢進していること、またアミノ酸を含む適切な栄養管理により、生体内のアルブミン合成が促されることがわかってきている。</u>したがって、タンパク質源の補給のためには、経静脈栄養法や経腸栄養法による栄養状態の改善が優先されるべきである。</p>

27	全般	P.33	<p>1. 33ページのアルブミン製剤の自給推進の項で、現在は約67%に急減、自給率が56.4%であることと、「今後もアルブミン製剤の適応をより適切に行うことが重要である」とする記述の意味が理解し難い。自給率が100%になるまで適正使用として使用抑制されるのかとの印象がある。従って、この様な記述をするのであれば、目標とするアルブミンの適正使用量を示すべきである。</p> <p>2. 「適応の現状と問題点」の項でアルブミンをタンパク質源の補給にいまだにしばしば用いられている、との記載がある。これは過去に現在の3倍量を使用していた時期に指摘されたことであり、現在でも指摘されるような使用が多いとは考えにくい。</p> <p>3. アルブミンの使用指針の科学的根拠の妥当性について再検討願いたい。 ア) 評価のための考察文献の殆どが海外臨床研究で日本での臨床研究報告がない。 イ) 日本国内と海外ではアルブミン製剤を使用しない場合の代替製剤や医療環境が異なることが反映されていない。 ウ) 日本で遺伝子組み換えアルブミン製剤を開発する際に実施された臨床試験では、アルブミン製剤の有用性が評価され承認されている。それが全く引用されていない。</p>	<p>1. 「今後もアルブミン製剤の適応をより適切に行うことが重要である」の部分削除いたします。</p> <p>2. 「タンパク質源の補給にいまだに用いられている」と変更いたします。</p> <p>3. 学会のアルブミンガイドライン作成は、厚生労働科学研究費補助金事業「アルブミン製剤の適正使用に関するガイドライン作成のための文献検索事業（H24）」から開始され、「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究（H25-27）」に継続されました。学会ガイドラインは平成27年6月に公開され、すでに1年9ヶ月たっております。国内のあたらしい知見に関しては、必要に応じて、適正使用調査会で検討し、今後の指針改正に反映させてまいります。</p>
28	1. 目的	p.33	<p>「アルブミン製剤を投与する目的は、血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保すること、及び体腔内液や組織間液を血管内に移行させることによって治療抵抗性の重度の浮腫を治療することにある。」(P.33)に対する意見：</p> <p>従来は、血管内の膠質浸透圧を高めることで血管外から血管内への水の移動が起こると言われていたが、現在はこの機序は見直され、高膠質浸透圧アルブミン製剤を投与しても、血管外の体液を血管内に引き戻すわけではないと考えられています1)。従って上記後半下線部分は削除した方が良いと思われませんが、いかがでしょうか</p> <p>文献1) Woodcock T.E. and Woodcock T.M.: British Journal of Anaesthesia 2012; 108(3): 384-94</p>	<p>ご指摘を踏まえ、下線部を削除いたします。</p>
29	2. 適応の現状と問題点	p.33	<p>本文（P.33）では、アルブミン製剤使用に関して栄養面での問題点のみ語られていて、「目的」に謳われている循環血液量維持での使われ方に対する問題点が指摘されていません。特に急性期医療の現場ではどちらかといえば循環血液量維持の目的で使われることが多いと思いますので、その点の問題点を指摘した方が良いと思います。循環血液量維持の目的では細胞外液製剤や人工膠質液をうまく組み合わせる事でアルブミン製剤の適正使用に繋がる旨書き足す方が良いように思いますがいかがでしょうか。</p> <p>例文：一方、アルブミン製剤のもう一つの適応である出血性ショックでは細胞外液補充液や人工膠質液（デキストラン製剤、HES製剤）も適応となる。これらの製剤とアルブミン製剤を比較し、アルブミン製剤が有利であるとするエビデンスは乏しく、病態に応じて使い分ける必要がある。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、「循環血漿量確保の目的では、アルブミン製剤以外に、細胞外液補充液や人工膠質液（ヒドロキシエチルデンプン（HES）製剤、デキストラン製剤）があるが、これらの製剤よりもアルブミン製剤が有利であるとするエビデンスは乏しく、病態に応じて使い分ける必要がある。」と追記いたします。</p>

30	2. 適応の現状と問題点	p.33	<p>アルブミンの投与により一時的に血清アルブミン濃度をあげたり、アミノ酸バランスを崩すことで、逆に生体内でのアルブミン合成を阻む可能性もあります。高張アルブミン製剤の添付文書や同インタビューフォームでも注意喚起しているとおり、本指針においてもさらに踏み込んだ記載にされてはいかがでしょうか。</p> <p>例)「タンパク質源の補給という目的は達成し得ない」を「タンパク質源の補給という目的は達成し得ないばかりか、アルブミン製剤の投与によって、生体内でのアルブミン合成を低下させる恐れがある。」に変更。</p> <p>(根拠論文等) 高張アルブミン製剤添付文書 高張アルブミン製剤インタビューフォーム Pietrangelo A. et al.: J.Clin. Invest. 1992; 89: 1755-60 Gales B.J. and Erstad B.L.: The Annals of Pharmacotherapy 1993; 27: 87-94</p>	ご指摘を踏まえ、追記いたします。
31	2. 適応の現状と問題点	p.33	<p>静脈栄養に関しては、中心静脈に限らず末梢静脈栄養も同様にタンパク質の補給が可能です。「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも「経静脈栄養法」としているため、本指針においても中心静脈栄養と末梢静脈栄養の両方を含む「経静脈栄養法」としてはいかがでしょうか。</p> <p>例)「中心静脈栄養法や経腸栄養法による栄養状態の改善が通常優先されるべきである。」を「経静脈栄養法や経腸栄養法による栄養状態の改善が通常優先されるべきである。」に変更。</p> <p>(根拠論文等) 科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン(輸血・細胞治療学会)</p>	ご指摘を踏まえ、記載を変更いたします。
32	3. 使用指針	p.33	<p>「なお、これまでの指針においては、急性及び慢性低タンパク血症へのトリガー値を、それぞれ血清アルブミン値 2.5g/及び 3.0g/dLとしていた。」に対する意見：</p> <p>急性時と慢性時の値が入れかわっているようです。</p> <p>例) 血清アルブミン値 3.0g/dL 及び 2.5g/dLとしていた¹⁾。</p> <p>文献 1) 血液製剤使用指針 2005</p>	ご指摘を踏まえ、記載を変更いたします。
33	3. 使用指針	p.34	<p>2) 敗血症 「したがって、国際的なコンセンサスでもあるが、このような患者には細胞外液補充液を使用し、アルブミン製剤の積極的な使用を控えることを強く推奨する[1B]。なお初期治療において、アルブミン製剤投与は患者の循環動態を安定化させる作用があり推奨する[2C]。」 に対する意見：</p> <p>上記「国際的なコンセンサス」の引用文献は 2012 年 SSCG の論文で、後半の「アルブミン製剤投与は患者の循環動態を安定化させる作用があり推奨する[2C]」に関して、改訂されたガイドライン SSCG2016 および日本版敗血症診療ガイドライン 2016(日本集中治療医学会/日本救急医学会)では、初期治療に初めからアルブミンを用いることを推奨しておりません。前半の「アルブミン製剤の積極的な使用を控えることを強く推奨する」とも相反する内容で、アルブミンの投与は推奨されるのか、されないのかわかりづらくなってしまっています。本推奨は削除が妥当と考えますがいかがでしょうか。</p> <p>(参考)</p>	ご指摘を踏まえ、「初期治療において、アルブミン製剤投与は患者の循環動態を安定化させる作用があり推奨する [2C]」を削除いたします。 最新の敗血症ガイドラインを参考文献とし、「大量の細胞外液補充液を必要とする場合には、アルブミン製剤の投与を考慮してもよい。」と追記いたします。

			SSCG2016：大量の晶質液が必要な場合はアルブミン製剤を使用してもよい。 日本版敗血症診療ガイドライン 2016：初期輸液療法にアルブミンを用いないことを弱く推奨（2C）	
34	3. 使用指針	p.34	2) 敗血症に対するアルブミン製剤の使用に関して（P34）： アルブミン製剤の積極的な使用を控えることを強く推奨する一方、初期診療では推奨すると記述されています。相反する推奨であり、病態やフェーズ等、明確にすべきであると思われます。また、最近公表された敗血症診療国際ガイドライン Crit Care Med 2017;45:486-552、日本版ガイドライン http://www.jaam.jp/html/info/2016/info-20161226.htm は、科学的根拠に基づくものであり、これらも考慮されるべくお願いします。	ご指摘を踏まえ、「初期治療において、アルブミン製剤投与は患者の循環動態を安定化させる作用があり推奨する [2C]」を削除いたします。 最新の敗血症ガイドラインを参考文献とし、「大量の細胞外液補充液を必要とする場合には、アルブミン製剤の投与を考慮してもよい。」と追記いたします。
35	3. 使用指針	p.34	3) 人工心肺を使用する心臓手術 C) 「通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、主として細胞外液補充液が使用される。人工心肺実施中の血液希釈で起こった低アルブミン血症は、血清アルブミンの喪失によるものではなく一時的なものであり、利尿により術後数時間で回復することから、アルブミン製剤による補正を推奨しない [2D]」について アルブミンの使用は近年制限され、保険も厳しく査定されているが、過剰な制限ではなく適正使用されることが望ましい。心臓手術において、アルブミンを正しく使用することにより膠質浸透圧を保ち、全身の浮腫を予防し、術後の呼吸機能、腎機能の改善に寄与し、患者予後に影響し得る症例も存在すると考えらえる。実際、最近、術前に低アルブミン血症が存在する心臓手術患者において、アルブミン製剤投与が術後腎機能障害の発生を低下させるとのランダム化二重盲検比較試験の結果が報告されており7,8、極度に制限するのではなく、適切な使用についても考慮し、推奨すべきと思われる。 (文献) 7. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, et al. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. <i>Anesthesiology</i> . 2016;124(5):1001-1011. 8. Jiang Y, Shaw AD. Albumin supplementation as a therapeutic strategy in cardiac surgery: useful tool or expensive hobby? <i>Anesthesiology</i> . 2016;124(5):983-985.	ご指摘を踏まえ、「ただし、術前に低アルブミン血症が存在する心臓手術患者において、アルブミン製剤の投与が術後腎機能障害の発生を低下させるとのエビデンスが報告されている。」と追記いたします。
36	3. 使用指針	p.36	8) 重症熱傷の項 『・・・18時間以内であってもトリガー値を血清アルブミン濃度 1.5g/dL 未満とすることを推奨する [2B]』について、内容がわかりにくいため、『・・・18時間以内であってもトリガー値が血清アルブミン濃度 1.5g/dL 未満の場合、等張アルブミン製剤を投与することを推奨する [2B]』としていただきたい。	ご指摘を踏まえ、変更いたします。

37	3. 使用指針	p.36	<p>8) 重症熱傷に対するアルブミン製剤 (P36) に関して :</p> <p>「熱傷部位が体表面積の 50%以上あり、細胞外液補充液では循環血漿量の不足を是正することが困難な場合には、…等張アルブミン製剤投与による対処を推奨する。ただし、重症熱傷患者では生命予後等に対するアルブミン製剤の有効性はないことから使用しないことを強く推奨する。」と記されています。これらは相反する推奨であると思います。Burns 2017;43:17-24, J Burn Care Res 2016;37:e268-78 など、メタ解析の結論も一定ではなく、重症熱傷の標準的蘇生輸液としてのアルブミンを推奨するものではないと思いますが、どのような病態ならば推奨されるのかを明確に記載されるべくお願いいたします。根拠とされた文献 15) (Crit Care Med, 32: 2029-2038, 2004) では、「Albumin reduces morbidity in acutely ill hospitalized patients」と結論され、18) (Eur J Anaesthesiol, 20:771-779, 2003) は熱傷以外の病態に対するものであり、熱傷に関する RCT からは合併症の減少が期待されると結論しています。いずれも生命予後等に対するアルブミン製剤の有効性はないことから使用しないことを強く推奨する根拠にはならないものと考えます。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、変更いたします。</p>
38	3. 使用指針	p.36	<p>12) 他の血漿増量剤が適応とならない病態</p> <p>「他の血漿増量剤が適応とならない病態アルブミン製剤以外の代用血漿剤には、ヒドロキシエチルデンプン (HES) 製剤、デキストラン製剤があるが、血液凝固障害や急性腎不全等の問題が指摘されているため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用を検討する。」</p> <p>に対する意見 :</p> <p>現在の記載では、適正量の HES 製剤、デキストラン製剤を使用した場合においても、安全性に問題があるとの誤解を招く可能性があります。また、「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも解説が加えられているとおり、安全性の問題に配慮した新しい HES 製剤 (HES130/0.4) も発売されています。このように血漿増量剤の選択肢が増えたことは、初版の血液製剤の使用指針が作成された時点からの大きな変化であると言えます。循環血液量維持には、細胞外液補充液、人工膠質液、アルブミン製剤の適切な使い分けが必須であり、これを躊躇させるような記載は好ましくないと考えます。大量投与時にアルブミン製剤が必要とされるのは、HES 製剤、デキストラン製剤の安全性の問題への懸念というよりも、これらの製剤には使用量に上限が設けられていることを理由とする方が適切ではないでしょうか。</p> <p>例) 投与量に上限が設けられているため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用を検討する。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、「アルブミン製剤以外の代用血漿薬には、ヒドロキシエチルデンプン (HES) 製剤、デキストラン製剤があるが、血液凝固障害や急性腎不全等への注意が必要である。なお、投与量に上限が設けられているため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用を検討する。」と変更いたします。</p>
39	6. 不適切な使用	p.38	<p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38 L.16)</p> <p>高張アルブミン製剤の添付文書でも注意喚起をしているように、効果が得られないばかりか、生体内でのアルブミン合成を低下させる可能性についても言及してもよいのではないのでしょうか。</p> <p>例) 「予後を改善させる意義はなく推奨しない[2C]。」を「予後を改善させる意義はなく、生体内でのアルブミン合成を低下させる可能性もあることから推奨しない[2C]。」に変更。</p> <p>(根拠論文等)</p> <p>高張アルブミン製剤添付文書 高張アルブミン製剤インタビューフォーム Pietrangelo A. et al.: J.Clin. Invest. 1992; 89: 1755-60 Gales B.J. and Erstad B.L.: The Annals of Pharmacotherapy 1993; 27: 87-94</p>	<p>ご指摘を踏まえ、以下のとおり記載を変更いたします。</p> <p>「手術後の低タンパク血症や悪性腫瘍に使用しても、一時的に血漿タンパク濃度を上昇させて膠質浸透圧効果を示すのみで、予後を改善させる意義はなく、生体内でのアルブミン合成を低下させる可能性もあることから、推奨しない [2C] 。</p> <p>栄養補給の目的には、経静脈栄養法、経腸栄養法によるタンパク質源の投与とエネ</p>

			<p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38 L.17) 静脈栄養に関しては、中心静脈に限らず末梢静脈栄養も有効です。「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも「経静脈栄養法」としているため、本指針においても中心静脈栄養と末梢静脈栄養の両方を含む「経静脈栄養法」に合わせるはいかがでしょうか。また、経腸栄養を行う場合、タンパク源はアミノ酸だけではなくペプチドやタンパク質として投与されることが多いため、「アミノ酸」ではなく「2. 適応の現状と問題点」に書かれているように「タンパク質源」とする方がより適切であると考えます。 例)「中心静脈栄養法、経腸栄養法によるアミノ酸の投与」を「経静脈栄養法、経腸栄養法によるタンパク質源の投与」に変更。 (根拠論文等) 科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン (輸血・細胞治療学会)</p> <p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38 L.18) 栄養補給の意義として、急性期においては、アミノ酸の投与によってアルブミンの合成も促進することが示されていることを追記してはいかがでしょうか。 例)「...定説となっている。」の後に「特に急性期においては、アミノ酸の投与によってアルブミンの合成も促進することが知られており、積極的な栄養管理が推奨される。」を追記。 (根拠論文等) Schrickler T. et al.: Annals of Surgery 2008; 248(6): 1051-1059 Skillman JJ. et al.: N Engl J Med. 1976; 295: 1037-1040 Konosu M. et al.: Annals of Medicine and Surgery 2017; 14: 29-35</p>	<p>ルギーの補給が栄養学的にタンパク質の生成に有効であることが定説となっている。特に急性期においては、アミノ酸の投与によってアルブミンの合成も促進することが知られており、積極的な栄養管理が重要である。」</p>
40	6. 不適切な使用	p.38	<p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38) 静脈栄養に関しては、中心静脈に限らず末梢静脈栄養も適応に入るかと存じます。「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも、中心静脈栄養法に限らず「経静脈栄養法」としているため、合わせるはいかがでしょうか。例)「この目的のためには、中心静脈栄養法や経腸栄養法が適応である。」を「この目的のためには、経静脈栄養法や経腸栄養法が適応である。」に変更。 (根拠論文等) 科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン (輸血・細胞治療学会)</p>	<p>ご指摘を踏まえ、変更いたします。</p>
41	6. 不適切な使用	p.39	<p>4) 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症 (P.39 L.1) これまで、術後は侵襲によりアルブミンの合成が低下すると信じられてきましたが、近年、肝臓でのアルブミン合成は低下しておらずむしろ亢進していることがわかってきました。「肝臓での産生低下」という記載は誤解を招くものと思われます。 例)「周術期には、血管透過性の亢進、輸血等による体液希釈、肝臓での産生低下などが原因で低アルブミン血症が認められる。」を「周術期には、肝臓でのアルブミン産生はむしろ増加するものの、血管透過性の亢進、輸液等による体液希釈などが主な原因となり低アルブミン血症が認められる。」に変更。(根拠論文等) Hulshoff A. et al.: Nutrition 2013; 29: 703-707 Rittler P. et al.; Surgery 2007; 141: 660-6 Caso G. et al.: Clinical Science 2008; 114: 339-346</p>	<p>ご指摘を踏まえ、変更いたします。</p>

42	7. 使用上の注意 点	p.39	<p>2) 肺水腫、心不全の項</p> <p>『・・・。なお、20%アルブミン製剤 50mL (アルブミン 10g) の輸注は約 200mL の循環血漿量の増加に相当する。』</p> <p>上記について、日本の高張製剤の市場は圧倒的に 25%製剤が多いことから、なお書きの後に『25%アルブミン製剤 50mL (アルブミン 12.5g) の輸注は約 250mL の循環血漿量の増加に相当する。』を追記していただきたい。</p>	ご指摘を踏まえ、追記いたします。
43	7. 使用上の注意 点	p.39	<p>5) アルブミン合成能の低下 (P.39 L.25)</p> <p>高張アルブミン製剤のインタビューフォームにも記載があるように、アルブミン製剤の投与によりアルブミン合成能の低下を招くのは慢性病態時に限らず、急性期においても同様と考えられます。慢性の病態に対する使用に限らず、急性の病態においても注意喚起が必要な内容ではないでしょうか。また、後半部分の血清アルブミン濃度が 4g/dL 以上では合成能が抑制される、というのは慢性期に限ったことなのでしょうか。</p> <p>(根拠論文等)</p> <p>高張アルブミン製剤添付文書 高張アルブミン製剤インタビューフォーム</p>	ご指摘を踏まえ、科学的根拠の精査検討を引き続き行います。