

周術期アナフィラキシーの疫学的調査と 全国診断支援システム構築

研究計画書

研究代表医師：高澤 知規

群馬大学医学部附属病院 集中治療部

2020年08月12日 第2.0版

概要

目的	<p>周術期にアナフィラキシーを発生した患者において、皮膚テスト及び好塩基球活性化試験（BAT）を実施して原因薬剤を特定する。</p> <p>さらに、アナフィラキシーの発生頻度、重症度等のデータを解析し、日本麻酔科学会の周術期アナフィラキシーへの対応ガイドライン作成に役立つ情報を提供する。</p> <p>将来的に、全国で発生したアナフィラキシーに対応できるシステムを構築する。</p>
研究対象者	周術期に Grade 2 以上のアナフィラキシー症状を示した患者
研究方法	<p>周術期に Grade 2 以上のアナフィラキシー症状を示した患者から文書同意を得た後にアナフィラキシー発生時のデータ、発生時及び 24 時間後の血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度のデータを入手する。</p> <p>アナフィラキシー発生 4～6 週間後に皮膚テスト及び BAT を実施して原因薬剤を特定する。</p> <p>各実施医療機関の麻酔科管理症例数（手術例数）、周術期アナフィラキシー発生状況及びその内容を調査する。</p>
主要評価項目	周術期アナフィラキシーの原因薬剤の特定
副次評価項目	周術期アナフィラキシーの発生頻度、重症度 等
研究実施期間	2019 年 1 月 1 日 ～ 2023 年 10 月 31 日（4 年 10 ヶ月）
予定症例数	180 例
参加実施医療機関	30 実施医療機関（予定）

改訂履歴

文書タイプ	版	発行日	変更内容の概略
研究計画書	第 1.0 版	2018 年 11 月 16 日	—
研究計画書	第 2.0 版	2020 年 8 月 12 日	研究期間等

目次	
概要.....	1
改訂履歴.....	1
略語.....	5
1 目的	6
2 研究の背景及び研究実施の意義・必要性	6
3 研究計画・研究デザイン	6
3.1 デザイン名	6
3.2 観察・検査等の概要	7
4 本研究で用いる基準・定義.....	8
4.1 アナフィラキシーの臨床診断基準.....	8
4.2 アナフィラキシーの重症度	9
4.3 アナフィラキシー発生の判定.....	9
4.4 有害事象共通用語規準	9
5 研究対象者選択基準	9
5.1 適格基準.....	9
5.2 除外基準.....	10
6 研究対象者の登録方法.....	10
6.1 研究対象者選択基準の確認	10
6.2 登録情報の入力	10
6.3 登録システムによる登録.....	10
7 観察・検査・スケジュール.....	10
7.1 観察・検査の時期及び項目	10
7.1.1 アナフィラキシー発生時.....	10
7.1.2 アナフィラキシー発生 30 分後および 2 時間後.....	11
7.1.3 アナフィラキシー発生 24 時間後	11
7.1.4 アナフィラキシー発生 4～6 週間後	11
7.1.5 疫学研究のための患者情報収集.....	12
7.2 観察・検査の実施手順	12
7.2.1 アナフィラキシー発生 30 分後および 2 時間後の採血.....	12
7.2.2 アナフィラキシー発生 24 時間後の採血	12
7.2.3 血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度の測定	12
7.2.4 皮膚テスト	12
7.2.5 BAT	14
7.2.6 特異的 IgE 抗体価の測定.....	14

8	安全性の評価及び対応	14
8.1	有害事象の評価	14
8.2	報告対象となる有害事象等の定義	14
8.3	予測される有害事象	15
8.4	有害事象等発生時の対応	15
8.5	救済措置	16
9	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約	16
9.1	予測される利益	16
9.2	予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	16
10	研究実施期間	16
11	統計学的事項	17
11.1	主要評価項目	17
11.2	副次評価項目	17
11.3	安全性評価項目	17
11.4	予定症例数	17
12	電子的データ収集（EDC）による入力	17
12.1	EDCによる入力	17
12.2	疫学調査	17
12.3	EDCによる送信	17
13	倫理的な配慮	18
13.1	遵守すべき諸規則	18
13.2	インフォームド・コンセントの手順	18
13.3	研究対象者等に対する説明及び同意事項	18
13.4	疫学研究のための患者情報収集の研究対象者に対するオプトアウト	20
13.5	研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護	20
13.6	研究対象者に対する補償	21
13.7	研究対象者への金銭の支払い及び医療費の負担・補助	21
14	研究資金の拠出元及び利益相反管理計画	21
14.1	研究資金の拠出元	21
14.2	利益相反管理計画	21
15	モニタリング及び監査	21
15.1	モニタリング	21
15.2	監査	22
16	不適合の管理	22
17	研究計画書の改訂	22
18	研究に関する記録の保存	23
19	実施医療機関の管理者への報告	23

20	研究の中止.....	23
20.1	研究対象者ごとの中止.....	23
20.2	研究全体の中止.....	24
21	研究結果の帰属、結果の公表及びデータの二次利用.....	24
22	実施体制.....	25
22.1	研究代表医師.....	25
22.2	研究事務局.....	25
22.3	プロトコール委員.....	25
22.4	実施医療機関及び研究責任医師.....	25
22.5	データマネジメント責任者及びデータセンター.....	25
22.6	モニタリング担当者.....	25
22.7	監査担当者.....	25
23	参考資料・文献リスト.....	25

略語

略語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
BAT	Basophil Activation Test	好塩基球活性化試験
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EDC	Electronic Data Caputuring	電子的データ収集
NAP6	the 6th National Audit Project	—
SpO ₂	Saturation Pulse O ₂	経皮的動脈血酸素飽和濃度

1 目的

周術期にアナフィラキシーを発生した患者において、皮膚テスト及び好塩基球活性化試験 (BAT) を実施して原因薬剤を特定する。

さらに、アナフィラキシーの発生頻度、重症度等のデータを解析し、日本麻酔科学会の周術期アナフィラキシーへの対応ガイドライン作成に役立つ情報を提供する。

将来的に、全国で発生したアナフィラキシーに対応できるシステムを構築する。

2 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

アナフィラキシーは「重篤で命にかかわる全身性の過敏反応」と定義される。麻酔科医が遭遇する周術期のアナフィラキシーは発生頻度が 1,000～10,000 症例に 1 件程度と報告されている。しかし、全てのアナフィラキシー症例が報告されているとは限らないため、実際数はさらに多いと考えられる。アナフィラキシー時に対応を誤れば患者が死亡する可能性があり、発生した際には的確な診断と迅速な治療が求められる。

群馬大学では、フローサイトメトリーを用いたアナフィラキシーの新しい診断方法の開発に数年前から取り組んでおり^{1,2)}、具体的な症例についても数多く報告してきた^{3,4,5,6,7,8)}。自験例の集計結果から、周術期のアナフィラキシーはスガマデクス、ロクロニウム、セファゾリンが原因薬剤となるケースが多いことが示唆された (日本麻酔科学会第 63 回学術集会において発表)。

しかし、薬剤の使用頻度や地域差によるバイアスが影響する可能性を考慮すると、正確なデータを得るためには、全国の施設が参加した大規模な調査が必要である。

欧米各国の麻酔科学会は、アナフィラキシーの発生時に麻酔科医が適切な治療が行えるようにするためにガイドラインを作成している。日本アレルギー学会が 2014 年に「アナフィラキシーガイドライン」を作成したが、周術期のアナフィラキシーに関するガイドラインは日本には存在しない。

そうした背景を踏まえて、日本麻酔科学会はガイドライン作成のためのワーキンググループを立ち上げた (ワーキンググループ長：岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 麻酔・蘇生学講座 森松博史教授)。ガイドライン作成のためには、アナフィラキシーの頻度や原因薬剤を把握することが必要であるが、そのための基礎資料が日本には存在しない。日本麻酔科学会が 2009 年から 2011 年に実施した偶発症例調査においてアナフィラキシーショックの発生は 237 例と報告されているが、原因薬剤や重症度、転帰については不明である。

3 研究計画・研究デザイン

3.1 デザイン名

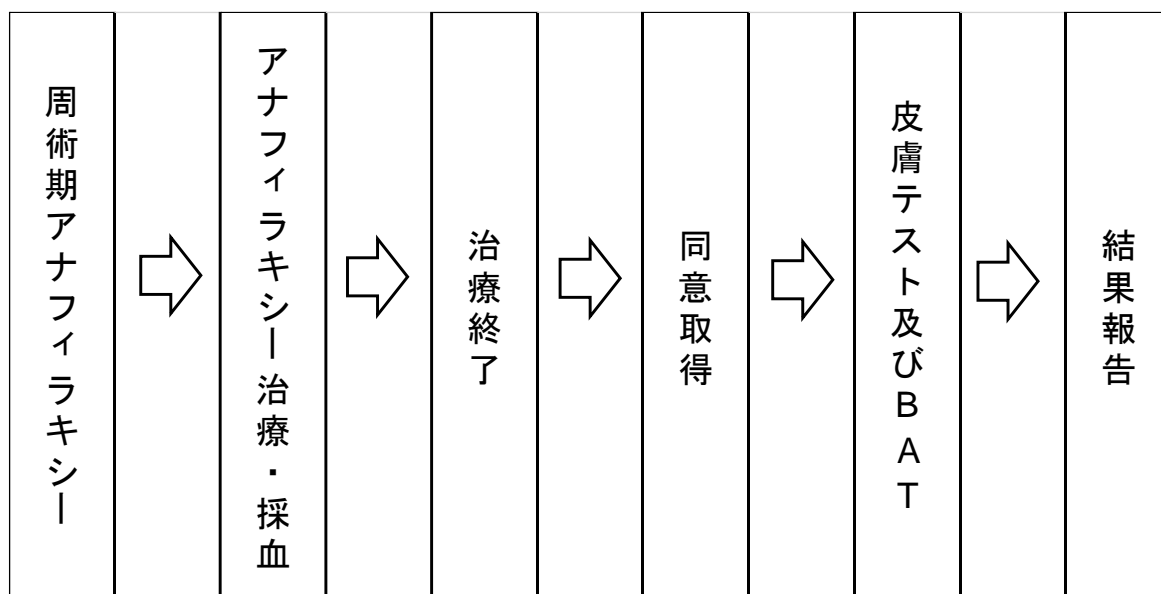
多施設共同前向き観察研究

3.2 観察・検査等の概要

周術期のアナフィラキシー原因薬剤の確定診断のため、皮膚テスト及びBATを実施する。
研究のアウトラインを図1に示す。

A 研究 (Grade 3 以上のアナフィラキシーを対象、本研究参加の全実施医療機関が必須)

B 研究 (Grade 2 のアナフィラキシーを対象、各実施機関が選択)



C 研究 (Grade 2 のアナフィラキシーを対象、各実施医療機関が選択)

D 研究(Grade 3 以上のアナフィラキシーを対象)

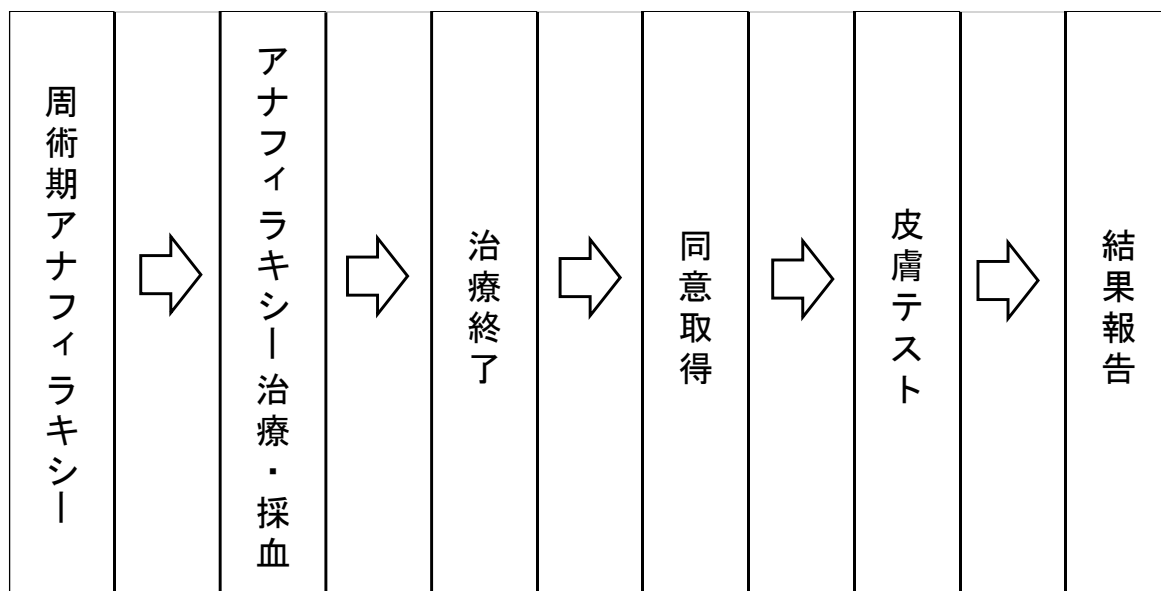


図1 研究のアウトライン

本研究参加の全実施医療機関が A 研究または D 研究を選択する。B 研究は A 研究を行う

機関が選択できる。C 研究は A 研究、D 研究いずれの研究を行う機関も選択できる。5 通り(1、2、3、4、5)の研究の選択パターンを表 1 に示す。

表 1 研究の選択パターン

研究	A 研究	B 研究	C 研究	D 研究
Grade	Grade 3 以上	Grade 2	Grade 2	Grade 3 以上
テスト	皮膚テスト・BAT	皮膚テスト・BAT	皮膚テスト	皮膚テスト
選択パターン①	○選択	○選択		
選択パターン②	○選択		○選択	
選択パターン③	○選択			
選択パターン④			○選択	○選択
選択パターン⑤				○選択

4 本研究で用いる基準・定義

4.1 アナフィラキシーの臨床診断基準

以下の 3 基準のうち 1 つが満たされれば、アナフィラキシーの可能性が高い^{9,10)}。

1. 皮膚、粘膜、又は両者の症状・所見（例：全身的な蕁麻疹、掻痒又は紅潮、口唇・舌・口蓋垂の浮腫）を伴う急性（数分から数時間）に発症する疾病。同時に少なくとも下記の 1 つがあること
 - a. 呼吸器系症状・所見（例：呼吸困難、ラ音－気管支痙攣、喘鳴、最大呼気流速度の減少、低酸素血症）
 - b. 血圧低下、それに伴う終末臓器機能不全に伴う症状 {例：筋トーンス低下（虚脱）、失神、尿失禁}
2. 患者に対しアレルゲンの可能性のある物質に暴露された後、急激（数分から数時間）に発症する 2 つ以上の下記症状
 - a. 皮膚－粘膜の所見（例：全身的な蕁麻疹、掻痒を伴う紅潮、口唇・舌・口蓋垂の浮腫）
 - b. 呼吸器系症状・所見（例：呼吸困難、ラ音－気管支痙攣、喘鳴、最大呼気流速度の減少、低酸素血症）
 - c. 血圧低下、又はそれに伴う症状 {例：筋トーンス低下（虚脱）、失神、尿失禁}
 - d. 持続的な消化器症状（痙攣様腹痛、嘔吐）
3. 患者に対し明らかな抗原物質の暴露後の血圧低下
 - a. 乳児と小児：収縮期血圧（年齢相当の）低下、又は収縮期血圧の 30%以上の低下*
 - b. 成人：収縮期血圧の 90 mmHg 以下の低下、又は個々の患者で通常血圧 30%以上の低下

*:1 ヶ月～1 歳の乳児では収縮期血圧 70mmHg 以下を、1～10 歳では収縮期血圧 {70mmHg+(2×年齢)} 以下を、11～17 歳では収縮期血圧 90mmHg 以下を血圧の低下と定義する。

4.2 アナフィラキシーの重症度

アナフィラキシーの重症度は、表 2 の重症度分類 (the 6th National Audit Project; NAP6 の定義¹¹⁾を改変) を用いる。

表2 本研究で使用するアナフィラキシーの重症度分類

グレード	徴候	症例の取り扱い
1 生命に危険を及ぼさない	皮疹、紅斑、腫脹(のいずれか)	過敏症として扱い、除外する
2 生命に危険を及ぼさない	予測しなかった重症でない低血圧、重症でない気管支けいれん、のいずれか又は両方 +/- グレード 1 の徴候	アナフィラキシーが疑われる場合に含める
3 生命に危険を及ぼす	予測しなかった重症の低血圧、重症の気管支けいれん、腫脹による気道の障害、のうち少なくとも1つ +/- グレード 1 の徴候	アナフィラキシーが疑われる場合に含める
4 生命に危険を及ぼす	心肺蘇生が必要な状態	アナフィラキシーが疑われる場合に含める
5 致命的	致命的	アナフィラキシーが疑われる場合に含める

文献11)より改変

4.3 アナフィラキシー発生の判定

上記の臨床診断基準のほか、血漿中のヒスタミン・トリプターゼ濃度がアナフィラキシー発生の重要な判断基準となる¹²⁾。プロトコール委員を中心としたメンバーによる合議で最終的な判断を行う。

4.4 有害事象共通用語規準

原則として、有害事象の評価は有害事象共通用語規準 日本語訳 JCOG/JSCO 版 {Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0} を用いる。

5 研究対象者選択基準

下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

5.1 適格基準

- 1) 本研究の参加に関して研究対象者本人または代諾者から文書で同意を得られている患者
- 2) 周術期に Grade 2 以上のアナフィラキシー症状を示した患者
(A 研究のみ実施の実施医療機関は Grade 3 以上)
- 3) 皮膚テストが診断に必要と判断される患者

5.2 除外基準

- 1) 同意を得られなかった患者
- 2) 治験薬等の未承認薬の使用（予定）患者
- 3) その他、研究対象者として医師が不相当と判断した患者

6 研究対象者の登録方法

6.1 研究対象者選択基準の確認

研究責任医師等は、研究対象者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、ACReSS（登録システム）に登録する。

登録における研究対象者登録番号（本研究で登録順に決める番号）は研究対象者識別番号（各実施医療機関で決める番号）とは別に設定する。研究対象者登録番号と研究対象者識別番号の対応表は個人情報管理者が安全管理措置を行い、厳重に取り扱う。

6.2 登録情報の入力

登録には、以下の項目を入力する。

- ・適格基準及び除外基準（アナフィラキシーの重症度を含む）
- ・研究対象者のアナフィラキシーの発生日

6.3 登録システムによる登録

研究責任医師等は、ACReSS により症例を登録する。

研究事務局が登録状況を確認する。

7 観察・検査・スケジュール

7.1 観察・検査の時期及び項目

アナフィラキシー発生時の患者背景、アナフィラキシー症状関連のデータは、研究対象者からデータ使用の同意を得たのちに使用する。

血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度測定のための血液検体がある場合、研究対象者から検体使用の同意を得たのちに使用する。

7.1.1 アナフィラキシー発生時

- 1) 患者背景：年齢、性別、アレルギー歴
- 2) アナフィラキシー症状関連のデータ
 - (1) 時間
 - ・被疑薬投与から初発症状発生までの時間
 - ・被疑薬投与からアナフィラキシーと診断するまでの時間

- ・被疑薬投与からアドレナリン投与までの時間（Grade 3 以上の場合）

(2) 症状

- ・初発症状
- ・初発症状以外の症状
- ・アナフィラキシーと診断した際に出現していた症状
- ・アナフィラキシーの重症度
- ・アナフィラキシー発生時から皮膚テスト終了までの転帰

(3) 処置

- ・初回アドレナリン投与量
- ・アドレナリン以外に投与した薬剤
- ・アナフィラキシー症状の改善に最も寄与したと担当医が判断した薬剤
- ・その他の治療の内容

(4) アドレナリン投与 5、10、15、20 分後のバイタルサイン

- ・意識
- ・血圧
- ・心拍数
- ・経皮的動脈血酸素飽和濃度（SpO₂）

(5) その他

- ・被疑薬（複数可）に関する情報

7.1.2 アナフィラキシー発生 30 分後および 2 時間後

1) 血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度

アナフィラキシーが発生すると、肥満細胞及び好塩基球からヒスタミン、肥満細胞からトリプターゼが血液中に放出される。ヒスタミンの半減期は 15～20 分、トリプターゼの半減期は 2 時間である。トリプターゼの採血のタイミングは、軽症例では 15 分から 60 分以内、重症例では 30 分から 2 時間以内に行うことが推奨されている¹³⁾。

発生から 30 分後と 2 時間後に採血する。

7.1.3 アナフィラキシー発生 24 時間後

1) 血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度

ベースラインの濃度確認のため、アナフィラキシー発生 24 時間後に採血する。発生直後と 24 時間後の値を比較することにより結果を判断する¹³⁾。

7.1.4 アナフィラキシー発生 4～6 週間後

1) 皮膚テスト（プリックテストおよび皮内テスト）

皮膚テストは発生後 4～6 週間以内に実施することが望ましい。

2) 好塩基球活性化試験 (BAT)

BAT 実施のための採血を行う。

3) 薬剤特異的 IgE 抗体価の測定

薬剤特異的 IgE 抗体価測定のための採血を行う。

7.1.5 疫学研究のための患者情報収集

1) 研究期間内の各実施医療機関の麻酔科管理症例数 (手術例数)

2) 研究期間内の各実施医療機関の麻酔科における、筋弛緩薬とその拮抗薬、抗菌薬、NSAIDs の使用状況

3) 研究期間内の各実施医療機関の麻酔科管理症例における、薬剤ごとのアナフィラキシー発生率

7.2 観察・検査の実施手順

7.2.1 アナフィラキシー発生 30 分後および 2 時間後の採血

本研究では、ヒスタミン及びトリプターゼ測定用の採血を発生から 30 分後と 2 時間後に行う。アナフィラキシーの診断や治療に時間を要した場合、この時間を過ぎても採血を行う。

採血は 10 mL 程度を EDTA-2Na 採血管を用いて採血し、特にヒスタミンは血液中の好塩基球に多量に含まれているため、採血後は採血管を低温で管理したうえ、速やかに遠心分離し、血漿を凍結保存する。

7.2.2 アナフィラキシー発生 24 時間後の採血

発生 24 時間後に 10 mL 程度を EDTA-2Na 採血管を用いて採血する。採血後は採血管を低温で管理したうえ、速やかに遠心分離し、血漿を凍結保存する。

7.2.3 血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度の測定

血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度は、LSI メディエンス株式会社が測定する。

7.2.4 皮膚テスト

1) 皮膚テスト (プリックテスト)

皮膚をプリック針で 1 回穿刺した後、穿刺部に試験薬を 1 滴滴下する。陰性対照として生理食塩水、陽性対照としてヒスタミン 10 mg/mL を使用する。当該薬投与から 20 分後に判定を行う。最高濃度 (表 3 参照) の 100 倍希釈濃度からテストを開始する。結果が陰性であれば 15～20 分間隔で試験薬の濃度を 10 倍ずつ濃くしてテストを繰り返す。陽性の結果が得られるか最高濃度に達するかのいずれかの時点でテストを終了する。偽陽性の結果が出るのを避けるため、最高濃度を超える濃度の試験薬を用いないようにする。陰性対照より 3 mm 以上大きい膨

疹が出現するか、陽性対照の半分以上の径を持つ膨疹が出現したときに陽性と判断する。

陽性対照： アレルゲンスクラッチエキスを陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩

陰性対照： 生理食塩水

試験薬： 使用する薬剤の最高濃度は海外のガイドライン^{12,14)}を参考とする。なお、ここに示されていない薬剤については、薬剤原液又は臨床使用量を皮膚テストの最高濃度とする。プリックテスト、皮内テストともに最高濃度の100倍希釈濃度からテストを開始する。

使用器具： プリックテスト用バイファケードニードル（東京 MI）、皮内テスト用 26 ゲージ針、ツベリクリン注射筒

皮膚テストに使用する試験薬の濃度の一例を表 3 に示す。

表 3. 皮膚テストに使用する試験薬の濃度の一例¹²⁾

検査薬	プリックテスト最高濃度 (mg/mL)	皮内テスト最高濃度 (μg/mL)
ロクロニウム	10	50
スキサメトニウム	10	100
ベクロニウム	4	400
プロポフォール	10	1000
ミダゾラム	5	500
チオペンタール	25	2500
フェンタニル	0.05	5
レミフェンタニル	0.05	5
モルヒネ	10	10
リドカイン	10	1000
ブピバカイン	2.5	250
メピバカイン	10	1000
ロピバカイン	2	200

2) 皮膚テスト（皮内テスト）

4 mm 以上の膨疹が生じないように 0.03~0.05 mL の希釈した試験薬を前腕内側の皮内に注射する。陰性対照として生理食塩水、陽性対照としてヒスタミン 10 μg/mL を使用する。当該

薬投与から 20 分後に判定を行う。最高濃度（表 3 参照）の 100 倍希釈濃度からテストを開始する。結果が陰性であれば 15～20 分間隔で試験薬の濃度を 10 倍ずつ濃くしてテストを繰り返す。陽性の結果が得られるか最高濃度に達するかのいずれかの時点でテストを終了する。偽陽性の結果が出るのを避けるため、最高濃度を超える濃度の薬を用いないようにする。皮内投与直後の膨疹より 2 倍以上の大きさの膨疹が出現したときに陽性と判断する。

3) 安全性のための検査

検査結果を観察し、安全のために、検査中のバイタルサインを血圧計、心電計、パルスオキシメトリーを用いて測定する。

7.2.5 BAT

BAT は、群馬大学医学部附属病院 他（10 実施医療機関）で集中測定により実施する。

バックマンコールター社製 Allergenicity kit とフローサイトメータを用い、研究対象者の血液（採血量 3.5-10ml 程度）を用いて BAT を行う。

研究対象者の血液を被疑薬暴露による抗原刺激で活性化し、好塩基球を CD3、CRTH2 で選別したのち、CD203c を用いて全好塩基球中の活性化好塩基球の比率を調査し、抗原を検索する。

7.2.6 特異的 IgE 抗体価の測定

特異的 IgE 抗体価の測定が可能な被疑薬が含まれる症例のみで実施する。採血量は 3ml 程度である。測定はサーモフィッシュャーダイアグノスティックス株式会社が行う。

8 安全性の評価及び対応

8.1 有害事象の評価

原則として、有害事象の評価には CTCAE v4.0 の日本語版を用いて、有害事象の項目を挙げ、グレードを判定する。

本研究では、投与前より発現していた事象については CTCAE v4.0 で 1 段階以上グレードが悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。なお、CTCAE v4.0 のグレーディングは Grade 1 から Grade 4 で判定する。皮膚テスト終了までの転帰で死亡を確認するため、Grade 5 については判定しない。

研究実施期間中は全ての有害事象（自覚症状や検査値異常等）について、内容・発現時期・消失時期・程度・処置・転帰・重篤性評価及び被疑薬との関連性を診療録及び EDC に記録する。必要に応じて追跡調査を行う。

8.2 報告対象となる有害事象等の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものを重篤な有害事象として「報告対象となる有害事象等」とする。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのある有害事象等

- ③ 治療のための入院又は入院の延長が必要とされる有害事象等
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのある有害事象等
- ⑥ 上記及び死亡、死亡につながるおそれのある有害事象に準じて重篤である有害事象等
- ⑦ 後世代における先天性の有害事象又は異常

8.3 予測される有害事象

本研究で予測される有害事象は、下記の2つが考えられる。

- 1) 皮膚テストにおけるアナフィラキシーの再発生
- 2) BAT ならびに特異的 IgE 抗体価測定のための採血に伴う有害事象

皮膚テストにおけるアナフィラキシー発生頻度は 0.3%以下とされている^{15,16)}。

アナフィラキシーが発生した場合、「4.1 アナフィラキシーの臨床診断基準」に示した、皮膚又は粘膜の症状、呼吸器系症状、血圧低下及びそれに伴う症状が発生し、報告対象となる有害事象等となる可能性がある。

BAT ならびに特異的 IgE 抗体価測定のための採血に伴う有害事象は、通常の注射針による採血で起こる有害事象である。

8.4 有害事象等発生時の対応

本研究は特定の医薬品を対象としていない。周術期にアナフィラキシーを発生した患者を対象として、周術期に使用した医薬品を被疑薬として、皮膚テスト及び BAT を実施してアナフィラキシーの原因薬剤を特定する。皮膚テストは通常診療のオプションとして行われるが、BAT は研究開発中の検査である。

有害事象等とは、本研究の実施に起因するものと疑われる有害事象、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。

研究責任医師は、有害事象等の発生を知ったときは、速やかにその旨を実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。

表 4. 報告対象となる有害事象等とその報告期限

有害事象等	1) 死亡 2) 死亡につながるおそれのある有害事象等	1) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要とされる有害事象等 2) 障害 3) 障害につながるおそれのある有害事象等 4) 上記及び死亡、死亡につながるおそれのある有害事象に準じて重篤である有
-------	--------------------------------	---

			害事象等 5) 後世代における先天性の有害事象又は異常
予測性	予測できないもの	予測できるもの	予測できないもの
報告期限	7 日	15 日	15 日

8.5 救済措置

1) 緊急対応及び救済薬等の準備

アナフィラキシー再現時に備えて、皮膚テスト実施場所としては緊急対応が可能な場所を使用する。皮膚テストの実施前には点滴ラインを確保し、気道確保を迅速に行えるよう挿管チューブや喉頭鏡を準備するとともに、アナフィラキシーに対応する目的でアドレナリン等も用意しておく。

皮膚テスト実施後、研究対象者には十分な時間を経てから帰宅させ、帰宅後に異常がある場合には速やかに研究責任医師等に連絡することを確実に伝える。

2) 急性増悪等緊急時の措置

上記に記した通り、アナフィラキシー再発時には蘇生処置が必要となる場合がある。状態によっては集中治療が必要になる可能性がある。

9 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

9.1 予測される利益

本研究に参加する研究対象者には直接の利益はない。

本研究の結果により周術期アナフィラキシーの原因薬剤が判明するため、将来的には多数の患者のアナフィラキシー発生リスクを軽減できる可能性がある。

9.2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

皮膚テストの実施中にアナフィラキシー症状が再発する可能性があるため、緊急対応が可能な場所で皮膚テストを実施する。

10 研究実施期間

2019 年 1 月 1 日 ～ 2023 年 10 月 31 日 (4 年 10 ヶ月)

開始日：実施計画の提出日 (登録開始)

終了日：最終登録締切日より 3 ヶ月後

11 統計学的事項

11.1 主要評価項目

周術期アナフィラキシーの原因薬剤の特定

11.2 副次評価項目

7.1 に掲げる調査項目

11.3 安全性評価項目

皮膚テスト実施中の観察項目（意識、血圧、心拍数、SpO₂）

11.4 予定症例数

予定症例数：180 症例

予定症例数設定の根拠：

4 年 7 ヶ月間の参加実施医療機関の麻酔科管理例数(総手術数)は約 90 万症例と推測され、周術期アナフィラキシーの発生頻度が 5,000 件に 1 件程度とされていることから、予定症例数は 180 症例とした。

12 電子的データ収集 (EDC) による入力

12.1 EDC による入力

EDC への入力には ACReSS を使用し、入力の際は研究対象者登録番号を用い、研究対象者識別番号は用いない。

EDC には、以下の内容を入力する。

- 1) 患者背景：年齢、性別、アレルギー歴
- 2) アナフィラキシー発生時：アナフィラキシーの重症度、被疑薬に関する情報、治療の内容、転帰、血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度の測定結果
(詳細は、7.1.1 のアナフィラキシー発生時の観察・検査項目に記載)
- 3) 皮膚テスト及び安全性観察項目の結果
- 4) BAT、特異的 IgE 抗体価測定の結果

研究責任医師は個々の研究対象者のデータが EDC に正しく入力されていることを確認する。

12.2 疫学調査

研究期間中の各実施医療機関の麻酔科管理症例数（手術例数）及びアナフィラキシー発生例数等を調査し、別に症例報告書を用意する（詳細は、7.1.5 疫学研究のための患者情報収集に記載）。

12.3 EDC による送信

研究責任医師は、送信したことによりデータを提出したこととする。

13 倫理的な配慮

13.1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重し、社会的及び学術的意義を有する臨床研究を科学的合理性、研究の質及び透明性を確保して実施する。

13.2 インフォームド・コンセントの手順

研究責任医師等は、本研究に参加する前に研究対象者に対して説明文書及び同意文書により研究の内容について平易な表現を用い、十分に時間をかけて説明する。

研究に参加するかどうかについて十分考える時間を与えた後、研究責任医師等は研究対象者本人の自由な意志による研究参加の同意を文書で得る。

研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合、或いは説明文書及び同意文書の内容の変更を伴う研究計画書の改訂が行われた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき、説明文書及び同意文書を改訂し、研究倫理審査委員会の承認を得る。また、研究責任医師等は、すでに参加している研究対象者に対して、当該情報を研究対象者に速やかに伝え、研究対象者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書及び同意文書を用いて改めて説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の同意を文書で得る。

研究対象者が次に掲げる要件のいずれかに該当する場合には、代諾者がインフォームド・コンセントを受ける。代諾者から同意を得た場合、研究責任医師等は研究対象者本人と代諾者との関係を診療録又は EDC に記録する。

1) 未成年

代諾者は、両親又は親権者とする。16 歳以上の未成年は研究対象者本人及び代諾者の両方の同意を取得する。

2) 成年であるが、インフォームド・コンセントの能力を欠くと客観的に判断される者

代諾者は、研究対象者の配偶者、親権者、後見人、その他これらに準ずる者とする。

3) 採血のための同意取得

アナフィラキシー発症直後の採血に係る同意取得は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、治療終了後速やかに行うこととする。

4) アナフィラキシーによる死亡した患者

アナフィラキシーにより死亡した患者についても、アナフィラキシー発生時のデータ及び血液検体の使用について、代諾者から同意を得る。

13.3 研究対象者等に対する説明及び同意事項

- 1) 研究の名称、当該研究の実施について実施医療機関の管理者の許可を得ている旨

- 2) 実施医療機関の名称及び研究責任医師の氏名及び職名（多施設共同研究の場合には、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名を含む）
- 3) 研究対象者として選定された理由
- 4) 研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 研究の参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 研究に関する情報公開の方法

- 9) 研究対象者又は代諾者の求めに応じて、研究計画書その他研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその方法
- 10) 研究対象者の個人情報の保護に関する事項
- 11) 試料等の保管及び廃棄の方法

- 12) 研究代表医師が定めた利益相反管理基準に従い、実施医療機関の管理者は利益相反に関する報告書を作成していること、この内容を踏まえ、研究責任医師は利益相反計画を作成し、研究倫理審査委員会に提出し、意見を聴いたうえで適切な管理をしていること
- 13) 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
- 14) 研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予測される利益及び不利益との比較
- 16) 研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- 17) 研究の審査意見業務を行う研究倫理審査委員会における審査事項その他当該研究に係る研究倫理審査委員会に関する事項
- 18) その他研究の実施に関し必要な事項

本研究特有の下記の観察・検査項目については、研究対象者が A 研究／B 研究／C 研究／**D 研究**の何れの対象か、又は研究対象者の状況（検査の実施又は血液検体の有無 等）に応じて同意を得る。

- 1) アナフィラキシー発生時のデータを使用すること
- 2) アナフィラキシー発生時の血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度測定用の血液検体がある場合、その血液検体を用いて LSI メディエンス株式会社により測定が行われること
- 3) 皮膚テスト（ブリックテスト及び皮内テスト）を実施すること
- 4) BAT 実施のための採血を実施し、その血液検体を用いて本院又は他の実施医療機関により測定が行われること
- 5) 該当症例において特異的 IgE 抗体価測定のための採血を実施し、サーモフィッシャーダイ

アグノスティックス株式会社により測定が行われること

13.4 疫学研究のための患者情報収集の研究対象者に対するオプトアウト

7.1.5 の疫学研究のための患者情報収集は、診療録等の情報を用いた臨床研究であるため、研究対象者から文書による同意取得は行わない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に示されている「インフォームド・コンセントを受けない場合において当該研究の実施について公開すべき事項」に従い、公開と研究対象者による研究参加拒否の機会を与えるため、オプトアウトについての資料を掲示し、研究対象者から研究参加拒否の申し出があった場合は研究対象者のデータを集計から削除する。

13.5 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護

個人情報の適正な取得、適切な取扱い等については次の通りとし、実施医療機関の管理者及び研究責任医師は実施医療機関の個人情報に関する規定に従う。

- 1) 本研究に従事する者は、研究の実施にあたって、偽りその他不正の手段により個人情報等を取得しない。
- 2) 本研究に従事する者は、原則として、あらかじめ研究対象者等からの同意を受けている範囲を超えて研究の実施に伴い取得した個人情報等を取り扱わない。
- 3) 研究責任医師は、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保つ。
- 4) 研究責任医師は、個人情報の漏洩、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じる。

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別番号を用い、研究対象者の個人情報を保護する。研究結果を公表する場合も研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

各実施医療機関の実施症例で、研究事務局及びデータセンターへの情報提供、並びに他の機関への血液試料の提供にあたっては、研究に必要な情報及びデータのみとし、研究対象者個人を特定できる情報は提供しない。

収集した情報を検証するために、この研究の関係者（各実施医療機関の職員、研究事務局担当者、モニタリング及び監査に従事する者等）が診療録等を調査する場合があること、また、調査の際に得られる全ての個人情報は厳重に保護し、個人情報に関する規定に従って取り扱われる旨を研究対象者に説明文書により説明する。

個人情報管理者は、匿名化作業の実施のほか、匿名化作業にあたって作成した対応表等の管理、廃棄を適切に行い、個人情報が含まれている情報が漏洩しないように厳重に管理する。

研究責任医師は、研究対象者等から当該研究責任医師及び実施医療機関が保有する個人情報について、その利用目的の通知又は開示を求められた場合、通知又は開示をしない明らかな理由がある場合を除き、遅滞なく通知又は開示をしなければならない。

研究対象者等から個人情報の訂正又は利用停止を求められ、研究責任医師がその求めを適正と認めた場合は、訂正又は利用停止を行ったことを研究対象者等に通知する。

上記の通知又は開示、訂正又は利用停止についてその措置をとらない場合は、研究対象者等にその理由を説明する。

13.6 研究対象者に対する補償

研究対象者が研究に参加したことが原因となって、重篤な有害事象などの健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に治療を行う。その際の医療費は通常の保険診療にて賄う。この研究に起因したと考えられる健康被害について後遺障害が生じた場合はその程度に応じて補償金を支払い、臨床研究に関わる補償保険にて補填する。

13.7 研究対象者への金銭の支払い及び医療費の負担・補助

血漿中ヒスタミン・トリプターゼ濃度の測定費用、BAT の試薬の購入費用は研究資金から充当する。

14 研究資金の拠出元及び利益相反管理計画

14.1 研究資金の拠出元

研究代表者である高澤知規の寄付金等にて行う。

14.2 利益相反管理計画

研究実施体制の利益相反管理については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得て行う。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公平性を保つ。

15 モニタリング及び監査

15.1 モニタリング

研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から、研究が適正に行われているかを確保するため、研究代表医師は、モニタリング手順書を作成し、モニタリング担当者（臨床研究に従事する者は除く）を指定する。

研究計画書及びモニタリング手順書に従って研究が行われていることを確認するため、データセンター及びモニタリング担当者はモニタリングを実施する。

中央モニタリングは、EDC 等に記録されたデータの整合性等をデータセンターが確認する。オンサイトモニタリングは、モニタリング担当者が実施医療機関へ訪問して EDC に記録されたデータを原資料と照合する。オンサイトモニタリングの実施に際しては、研究対象者の身元を明らかにする記録及び医療情報に関する機密を保全し、プライバシーを保護する。オンサイトモニタリングは全症例の 3%以上で実施する。

データセンター及びモニタリング担当者は、モニタリング結果をモニタリング報告書により

研究責任医師及び研究代表医師に報告する。

研究代表医師は、必要に応じて当該報告書の内容を他の研究責任医師に情報提供する。

15.2 監査

研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から、監査を行う。

研究代表医師は必要に応じて、監査手順書を作成し、監査を実施する。

臨床研究に従事する者及びモニタリング担当者は監査担当者にはなってはならない。監査の実施に際しては、研究対象者の身元を明らかにする記録及び医療情報に関する機密を保全し、プライバシーを保護する。

研究代表医師は必要に応じて、監査報告書に基づき、研究責任医師に改善の指示等を行う。

16 不適合の管理

不適合とは、規則、研究計画書、手順書等に不遵守及び研究データの改竄、捏造等をいう。

研究分担医師等は、不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。

研究責任医師は、不適合であると知ったときは、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。

研究代表医師は、本研究が不適合であると知ったときはその旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

さらに、不適合が特に重大であると知った場合は、研究代表医師は、速やかに研究倫理審査委員会に意見を聴く。重大な不適合とは、研究対象者の人権や安全性、研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものは含まない。

17 研究計画書の改訂

研究代表医師は、本研究開始後に研究計画書を改訂する場合、研究倫理審査委員会で改訂内容について再度意見を聴き、承認を得る。

以下に、研究代表医師及びプロトコール委員の承認が必要な、重大と判断される研究計画書の改訂内容を示す。

- 1) 研究デザイン
- 2) 研究対象（選択基準）
- 3) エンドポイント（主要評価項目、副次評価項目）
- 4) 予定症例数

18 研究に関する記録の保存

研究代表医師及び研究責任医師は、下記の書類や人体から取得された試料および情報等を実施医療機関の手順書に従って、研究が終了した日から 5 年間保存しなければならない。また、人体から取得された試料及び情報等を廃棄する場合には、必ず匿名化しなければならない。

- 1) 研究計画書、実施計画、説明文書及び同意文書、総括報告書、その他 研究代表医師及び研究責任医師が作成した文書又はその写し
- 2) 研究倫理審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- 3) モニタリング及び監査に関する文書
- 4) 原資料等
- 5) 本研究の実施に係る契約書
- 6) 本研究を実施するために必要な文書

19 実施医療機関の管理者への報告

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は、文書により実施医療機関の管理者に報告する。報告方法は実施医療機関の規定に従う。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 報告対象となる有害事象等が発生した場合
- 4) 研究計画書の変更を行う場合
- 5) 終了若しくは中止する場合
- 6) 研究責任医師の変更を行う場合
- 7) 研究の進捗状況（有害事象の発生状況を含む）の報告
- 8) その他

20 研究の中止

20.1 研究対象者ごとの中止

以下のような場合には、皮膚テストを中止する。中止した場合は、その理由を明らかにして診療録等に記載する。

- 1) 研究対象者又は代諾者より同意の撤回があった場合
- 2) その他、研究責任医師等が不適応と判断した場合

20.2 研究全体の中止

研究代表医師は、下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究代表医師は、研究全体の中止を研究責任医師に通知し、研究倫理審査委員会に報告するとともに、臨床研究データベース上で公表広報する。

- 1) 研究倫理審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

研究責任医師は、研究を中止した場合は、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講じる。また、研究責任医師は、実施医療機関の管理者に研究の中止を報告する。

21 研究結果の帰属、結果の公表及びデータの二次利用

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、日本麻酔科学会に帰属する。

研究代表医師は、あらかじめ、世界保健機構が公表を求める事項その他の臨床研究の透明性の確保及び国民の臨床研究への参加に関する事項を臨床研究データベース上で公表広報する。

本研究の主要評価項目のデータ収集が終了したときは、研究代表医師は原則として 1 年以内に主要評価項目報告書（研究結果の概要）を作成する。

本研究の全データ収集が終了したときは、研究代表医師は原則として 1 年以内に総括報告書を作成する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要について研究倫理審査委員会に意見を聴いたのちに臨床研究データベース上に公表する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を他の実施医療機関の管理者及び研究責任医師に提出する。

本研究の主たるデータは、全ての共著者が論文の内容を確認したのちに英文誌に投稿する。

本研究で得られたデータ及び情報等、研究対象者から取得された試料について、研究代表医師とプロトコル委員の協議を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用（メタアナリシス等）することがあり得る。

22 実施体制

22.1 研究代表医師

高澤 知規
群馬大学医学部附属病院 集中治療部
住所：371-8511 群馬県前橋市昭和町三丁目 39 番 15 号
電話：027-220-8454

22.2 研究事務局

高澤 知規
群馬大学医学部附属病院 集中治療部

22.3 プロトコール委員

高澤 知規
群馬大学医学部附属病院 集中治療部
杉山 由紀
信州大学医学部麻酔蘇生学教室
山口 正雄
帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

22.4 実施医療機関及び研究責任医師

別紙に記載

22.5 データマネジメント責任者及びデータセンター

群馬大学医学部附属病院 集中治療部

22.6 モニタリング担当者

中央モニタリング
久保田 有香
群馬大学医学部附属病院 臨床試験部
オンサイトモニタリング
高澤 知規
群馬大学医学部附属病院 集中治療部

22.7 監査担当者

必要に応じて監査を実施する場合、担当者を指名する。

23 参考資料・文献リスト

- 1) Takazawa T, Mitsuhashi H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. J Anesth.

- 2016; 30: 290-297
- 2) Takazawa T, Horiuchi T, Yoshida N, Yokohama A, Saito S. Flow cytometric investigation of sugammadex-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2015; 114(5): 858-859
 - 3) Takazawa T, Tomita Y, Yoshida N, Tomioka A, Horiuchi T, Nagata C, et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiology.* 2014; 14:92
 - 4) 坂本晋也、堀内辰男、高澤知規、星野豊、高橋健一郎、齋藤繁. 好塩基球刺激試験により原因が特定できたロクロニウムに対するアナフィラキシーの 1 症例. *麻酔* 2017; 66(4): 424-430
 - 5) 堀内辰男、高澤知規、齋藤繁. ロクロニウムによるアナフィラキシーが疑われた 1 症例. *麻酔* 2016; 65(3): 299-303
 - 6) 前原智、高澤知規、堀内辰男、吉田長英、齋藤繁. リドカインによるアナフィラキシーショックが疑われた 1 例. *臨床麻酔* 2015; 39(5): 781-783
 - 7) 堀内辰男、高澤知規. 医薬品によるアナフィラキシー. *小児科臨床* 2017; 70(12): 1931-1936
 - 8) 高橋淳子、堀内辰男、熊倉みなみ、大川牧生、富岡昭裕、高澤知規. スガマデスクが原因と思われるアナフィラキシー (Kuunis 症候群) の 1 症例. *麻酔* 2018; 67(6): 637-641
 - 9) 眼底血管造影実施基準委員会 (湯澤美都子、小椋祐一郎、高橋寛二、光畑裕正). 眼底血管造影実施基準 (改訂版). *日眼会誌* 2011; 115: 67-75
 - 10) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584-591
 - 11) Cook TM, Harper NJN, Farmer L, Garcez T, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: protocol and methods of the 6th National Audit Project (NAP6) of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2018; 121(1): 124-133
 - 12) Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, the Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(6): 442-453
 - 13) Tacquard C, Laroche D, Stenger R, Mariotte D, Uring-Lambert B, De Bley F, et al. Diagnostic procedure after an immediate hypersensitivity reaction in the operating room. *Presse Med.* 2016; 45(9): 784-790
 - 14) Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, the Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(6): 442-453
 - 15) Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68: 702-712
 - 16) 景山京子、早川由夏、中嶋康文、橋本悟. 周術期におけるアナフィラキシー—主に筋弛緩薬について—. *麻酔* 2011; 60(1): 55-66

- 17) Moneret-Vaurin DA. Skin tests for diagnosis of curare allergy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21 Suppl
1: 97s-107s

【別紙】

実施医療機関一覧

(* : BAT 集中測定実施医療機関)

実施医療機関	所属	研究責任医師	職名
群馬大学医学部附属病院*	集中治療部	高澤 知規	准教授
岡山大学大学院*	集中治療部	松岡 義和	助教
杏林大学医学部	麻酔科学教室	中澤 春政	准教授
九州大学大学院医学研究院	麻酔・蘇生学講座	藤吉 哲宏	助教
獨協医科大学	麻酔科学教室	濱口 眞輔	教授
埼玉医科大学総合医療センター	麻酔科	加藤 崇央	助教
札幌医科大学医学部*	麻酔科学講座	高橋 和伸	特任助教
福島県立医科大学大学院 医学系研究科*	麻酔科学講座	黒澤 伸	教授
信州大学医学部*	麻酔蘇生学教室	杉山 由紀	講師
大阪大学大学院医学系研究科*	麻酔集中治療医学教室	久利 道興	助教
慶應義塾大学医学部	麻酔学教室	山田 高成	講師
防衛医科大学校	麻酔学講座	川口 慎憲	学内講師
岐阜大学大学院医学系研究科*	麻酔・疼痛制御学分野	田辺 久美子	准教授
順天堂大学医学部	麻酔科学・ペインクリニック 講座	福田 征孝	助教
順天堂東京江東高齢者医療 センター	麻酔科・ペインクリニック	石橋 千佳	助教
千葉大学大学院医学研究院*	麻酔科学	村松 隆宏	助教
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科	心肺統御麻酔学分野	神山 圭	助教
東京慈恵会医科大学附属病院	麻酔科学講座	鈴木 薫	助教
名古屋大学大学院* 医学系研究科	生体管理医学講座 (麻酔・蘇生医学)	天野 靖大	病院助教
新潟大学	麻酔科	紙谷 義孝	准教授
横浜市立大学附属病院	麻酔科	水野 祐介	診療教授
昭和大学医学部	麻酔科学講座	尾頭 希代子	講師
伊勢崎市民病院	麻酔科	富田 行成	部長
済生会前橋病院	麻酔科	吉田 長英	部長
群馬中央病院	麻酔科	富岡 昭裕	部長
群馬県立がんセンター	麻酔科	高橋 利文	局長

埼玉県立がんセンター	麻酔科	内山 睦	部長
桐生厚生総合病院	麻酔科	佐藤 淳	部長
深谷赤十字病院	麻酔科	増茂 仁	部長
渋川医療センター	麻酔科	関本 研一	部長
利根中央病院	麻酔科	井出 政信	部長
荻窪病院	麻酔科	渡邊 巖	部長
日本赤十字社医療センター	麻酔科	加藤 啓一	副院長
四谷メディカルキューブ	麻酔科	白石 としえ	部長