

2.3 使用される色素、アイソトープ粒子について

2006年に日本乳癌学会保険診療委員会によるアンケート調査では、国内で現在用いられる色素は、インドシアニングリーン (ICG)、インジゴカルミン、リンファズリン、パテントブルー、メチレンブルーなどであった。アイソトープ粒子も錫コロイド、フチン酸、human serum albumin、サルファコロイド、colloidal albumin 等様々だが、標識する RI には半減期の短い (6 時間) ^{99m}Tc が用いられる。

2.4 センチネルリンパ節生検の対象

原発性乳癌患者でセンチネルリンパ節生検の適応になるのは、臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない、Tis-T3,N0,M0 である stage0-III A の患者である。臨床的に腋窩リンパ節への転移を認める患者では、センチネルリンパ節が転移したがん細胞で置換されていて、色素あるいはアイソトープが正確にたどり着かない可能性が危惧される。データとして、N1 症例に対するセンチネルリンパ節の偽陰性率は高い。よって、臨床的に腋窩リンパ節転移がないと判断される症例 (N 症例) がセンチネルリンパ節生検の適応になる。腫瘍の大きさに関しては、センチネルリンパ節生検の初期のデータでは、腫瘍径 2 cm 以下を対象に行うべきで、腫瘍径の大きな腫瘍ではやはり偽陰性率が高くなることが心配されたが、現在では世界中でさらに大きな腫瘍径の T2、T3 症例で広く行われている。逆に、画像診断で狭い範囲に限局していることが予想される非浸潤癌 (術前の針生検などで診断が付いている) では、腋窩リンパ節転移の可能性が極めて低く、センチネルリンパ節生検自体が不必要である。よって、広い範囲に広がりが見込まれる Tis 症例から T3 症例で、N0 の症例が今回のセンチネルリンパ節生検の適応になる。

2.5 センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節の対処

センチネルリンパ節生検で摘出されたリンパ節の病理診断で転移陽性と判断された際には、腋窩リンパ節郭清を行うのが標準的である。しかし、術中にリンパ節転移を正確に判断するのは、時に困難を伴う場合がある。特に微小な転移の場合には、術中の切片では転移巣が同定されずに、術後の永久標本での診断で初めて転移陽性と診断されるケースもある。この場合には、転移巣の大きさなどで、腋窩郭清を追加治療としてするかどうかの判断をすることになる。一般的に微小転移であれば、腋窩リンパ節転移陽性と判断して、全身治療を行うが、腋窩郭清は行わないのが一般的である。もちろん isolated tumor cell のような 0.2mm 以下の転移巣の場合には、腋窩郭清を追加することはしない。リンパ節の Macro metastases を術中に見逃す可能性は低いと思われるが、このような場合には患者と相談の上、再度腋窩郭清を追加することもある。

2.6 センチネルリンパ節生検の安全性

センチネルリンパ節の安全性は、使用する色素、アイソトープに起因するところが大きい。海外での報告をみると、イソスルフアンブルーに関連する重度アレルギー反応は、0.7~1.1%と報告されている。また、センチネルリンパ節生検後の上肢リンパ浮腫は、腋窩郭清術後の頻度に比べ少ないものの、全く無視できるものではない。

2.7 今回の試験を計画した根拠

日本におけるセンチネルリンパ節生検は、手技自体が保険適応になっていないものであり、使用する色素やアイソトープ粒子なども、乳房内への注射に伴う安全性は確立されていない。このような背景から、現状では先進医療の承認を得て費用は患者負担で行っている施設、研究として施設の倫理審査委員会の承認を得て費用は研究費で賄って行っている施設、全く行っていない施設の 3 通りに区分される。センチネルリンパ節生検を行っている施設では、手技に習熟することでセンチネルリンパ節の同定率は

高くなり、その後の局所再発の頻度も単独施設のデータでは、非常に低く腋窩リンパ節転移を診断する有効な手技といえる。しかし、全国どこでも行える手技になってはいない。当然がん対策基本法の目的の一つである、医療の均てん化の意味から、この状態を放置しておくことは問題が大きい。

センチネルリンパ節生検の長期成績に関しては、腋窩郭清を最初から施行した症例と、センチネルリンパ節生検で転移陰性と診断された場合に郭清を省略した症例との予後の差が不明であり、本当に有効な手技であるかどうかの臨床試験としてのデータは存在しない。しかし既に欧米の各種ガイドラインでも、腋窩リンパ節転移のない患者へのセンチネルリンパ節生検は標準術式と位置づけられている。

日本と欧米の状況で異なる点は、日本で現在広くセンチネルリンパ節生検で使用している色素、アイソトープ粒子が、欧米で一般に使用されているものとは異なる点である。もちろん、保険での色素、アイソトープ粒子を乳房内に注射することは認められていない。このような現状を改善する為に、現在先進医療や、研究として日本で広く使用されている色素、アイソトープ粒子を使った際の、安全性の確認と同等率に関して、前向きに検討することにした。

3. 試験計画

3.1 試験で使用する色素、アイソトープ粒子、核種

3.1.1 使用する色素

インドシアニングリーン、インジゴカルミン

3.1.2 使用するアイソトープ粒子

スズコロイド、フチン酸、人血清アルブミン

3.1.3 使用するアイソトープ核種

^{99m}Tc

3.2 試験で使用するセンチネルリンパ節生検手技

色素法、アイソトープ法、併用法

3.3 試験デザイン

3.3.1 エンドポイントと症例数設定の根拠

Primary endpoint は安全性とした。欧米で標準的に使用している色素（リンファズリン（イソスルファンブルー））での、重度アレルギー反応（アナフィラキシー反応、薬疹、その他の治療を要する薬剤反応を含む）の頻度は0.5~1.1%と報告されている。日本で一般的に使用している色素、アイソトープでの重度な有害事象が欧米のそれと比較して変わらないことを証明するには、イベント率を1.0%未満と仮定し、アルファ・エラー5%、ベータ・エラー20%（検定力80%）とすると、検証に必要な症例数は1596例と算出される。

また、Secondary endpoint はセンチネルリンパ節の同等率である。同等率90%以上を有効とし、必要症例数を算出した。欧米の文献では同等率93%と報告されており、比較対象群のイベント率93%、研究対象群のイベント率89%、アルファ・エラー5%、ベータ・エラー20%（検定力80%）とすると、検定に必要な症例数は292例と算出される。色素法単独、色素+RI併用法でそれぞれ設定症例数以上を試験登録したいと考えられる。

したがって、設定症例数は、色素法単独で300例以上、色素+RI併用法で300例以上、最終的には

合わせて 1600 例の症例集積を予定している。症例集積期間は 2 年間で予定している。今回は予後および経過観察に関する調査は予定されていない。

3.3.2 患者集積見込み

1,600 例のセンチネルリンパ節生検症例を集積するためには、N0 症例が全体の 70%とすると、2,290 例の原発性乳癌が必要である。日本乳癌学会保険診療委員会の全国アンケート調査報告から、150 施設の参加があれば 2 年間の登録で必要症例数の集積が十分見込める。

3.4 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約

現在、先進医療として実地医療で実施している施設では、本試験に参加することでの利益、不利益は発生しないと考えられる。また施設の倫理審査委員会の承認を得て、研究として実施している施設でも、既に実地医療として行われている手技であり、新たな利益、不利益は発生しないと考えられる。現在、全く実施していない施設において、本試験に参加することに関しては、手技に習熟していないために、手術時間の延長、通常腋窩郭清を行っている方への余分な手技の追加、などの不利益が考えられる。

3.5 本試験の意義

本試験で、日本で一般的に使用している色素、アイソトープ粒子の安全性を確認し、同定率が欧米で使用している色素、アイソトープと遜色ないことを確認することは、本手技を保険適応にする意味で非常に重要である。

4. 本試験で用いる規準と定義

4.1 臨床病期（stage）分類

「乳癌取り扱い規約（第15版，2004年）」を用いる。

UICC-TNM 分類（第6版，2002年）準拠

4.1.1 T: 原発巣

		大きさ(cm)	胸壁固定 ^{注2)}	皮膚の浮腫，潰瘍 衛星皮膚結節
TX		評価不可能		
Tis		非浸潤がんあるいは腫瘤を認めない Paget 病		
T0		原発巣を認めず ^{注3,4)}		
T1 ^{注5)}		≤ 2.0	—	—
T2		2.0 < ≤ 5.0	—	—
T3		5.0 <	—	—
T4	a	大きさを問わず	+	—
	b		—	+
	c		+	+
	d	炎症性乳がん ^{注6)}		

注1：Tは視触診，画像診断により総合的に判定する。

注2：胸壁とは，肋骨，胸骨，肋間筋および前鋸筋を指し，胸筋は含まない。

注3：視触診，画像診断（マンモグラフィ，超音波）にて原発巣を確認できない。

注4：乳頭分泌例，マンモグラフィの石灰化例などはT0とはせず判定を保留し，最終病理診断によってTis，T1micなどに確定分類する。

注5：a（≤0.5），b（0.5 < ≤1.0），c（1.0 < ≤2.0）に亜分類する。

ただし，組織学的浸潤径が0.1 cm以下のものはT1micとして付記する。

注6：炎症性乳がんは通常腫瘤を認めず，皮膚のびまん性発赤，浮腫，硬結を示す。

注7：乳腺内の多発腫瘤の場合は最も高度のTを用いる。

4.1.2 N: 所属リンパ節

	同側腋窩リンパ節		胸骨傍 リンパ節 ^(注2)	同側鎖骨下 リンパ節	同側鎖骨上 リンパ節
	可動	固定 (周囲組織または リンパ節相互間)			
NX	評価不可能				
N0	—	—	—	—	—
N1	+	—	—	—	—
N2	a	+	—	—	—
	b	—	+	—	—
N3	a	+/-	+/-	+	—
	b	+ または	+	—	—
	c	+/-	+/-	+/-	+

注 1: リンパ節転移の診断は触診と画像診断などによる。

注 2: 胸骨傍リンパ節転移未検索の場合は(—)として扱う。

4.1.3 M: 遠隔転移


MX	評価不可能
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

4.1.4 TNM 分類

		T0	T1	T2	T3	T4
M0	N0		I	IIA	IIIB	IIIB
	N1	IIA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
	N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
M1		IV	IV	IV	IV	IV

病期 0: Tis 非浸潤がん

網掛けのない白い部分が本試験の対象患者

: 該当せず

(病期 I - IIA のうち T1c - 2, N0, M0)

病期 I - IV: 浸潤がん

4.2 組織学的分類

「乳癌取り扱い規約（第 15 版，2004 年）」を用いる。

- 1 非浸潤がん
 - 1a. 非浸潤性乳管がん
 - 1b. 非浸潤性小葉がん
- 2 浸潤がん
 - 2a. 浸潤性乳管がん
 - 2a 1 乳頭腺管がん
 - 2a 2 充実腺管がん
 - 2a 3 硬がん
 - 2b. 特殊型
 - 2b 1 粘液がん
 - 2b 2 髄様がん
 - 2b 3 浸潤性小葉がん
 - 2b 4 腺様嚢胞がん
 - 2b 5 扁平上皮がん
 - 2b 6 紡錘細胞がん
 - 2b 7 アボクリンがん
 - 2b 8 骨・軟骨化生を伴うがん
 - 2b 9 管状がん
 - 2b 10 分泌がん（若年性がん）
 - 2b 11 その他
- 3 Paget 病

5. 選択規準，除外規準

5.1.1 選択規準

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) TNM 分類：Tis-T3, N0, M0 (4.1 臨床病期分類)
- 2) 説明文書 (Appendix A) により、患者本人から試験参加への同意が得られている

5.1.2 除外規準

選択基準を満たしていても、以下のいずれかに該当する患者は登録の対象としない。

- 1) すでに一度センチネルリンパ節生検を施行されている
- 2) その他、担当医師が不適切と判断する場合

5.2 登録

5.2.1 仮登録票の送付

担当医師は、対象患者が登録の選択規準 (5.1.1) に該当し、除外規準 (5.1.2) に該当しないことを確認し、「仮登録票」 (Appendix C) に必要事項を記入の上、データセンターへ FAX 送信する。

5.3 データセンター

5.3.1 仮登録と本登録結果の連絡

データセンターは、受領した仮登録票に基づき登録する。

- 1) 「仮登録票」の記載が不十分な場合は、登録されない。
- 2) 一度登録がなされた症例は、登録取り消し (データベースからの抹消) は成されない。
- 3) 重複登録の場合は、初回の登録情報 (症例登録番号) を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録が判明した場合には、データベース上特殊な処理が必要なため、可及的速やかにデータセンターへ報告する。

5.3.2 登録後：プロトコル治療と報告

「仮登録票」は手術前までに提出するものとする。担当医師は、「仮登録票」を確認し、プロトコル治療を行う。担当医師または CRC 等は、プロトコル治療から 1 ヶ月以内にデータセンターに対し「本登録票」に必要事項を記入の上、データセンターへ FAX 送信する。

5.3.3 プロトコル治療

- 1) 色素、アイソトープを使用しセンチネルリンパ節を同定する。
- 2) センチネルリンパ節を摘出して、術中あるいは術後のリンパ節転移診断を行う。
- 3) センチネルリンパ節生検の安全性を確認する。

5.3.4 プロトコル治療の終了

プロトコル治療の終了理由は、以下に分類する。

プロトコル治療完了 (予定通りの色素あるいはアイソトープの注射とセンチネルリンパ節の摘出)
有害事象により担当医師がプロトコル治療を中止

5.3.5 手術

乳房に対する手術術式 (乳房部分切除術あるいは乳房切除術) は、担当医師の判断に委ねる。

5.3.6 使用する色素、アイソトープ粒子

試験薬剤1（色素）

- 1) 一般名 インドシアニングリーン
- 2) 商品名 シアグノグリーンR注（第一三共株式会社）
- 3) 使用上の注意
 - (1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
アレルギー素因のある患者
 - (2) 重要な基本的注意
ショックを起こすことがあるので、適応の選択を慎重に行い、診断上本検査が必要な場合には、使用に際して次の点に留意すること。
 - 1) ショック等の反応を予測するため、十分な問診を行うこと。
 - 2) 必ず添付の溶解液で完全に溶解し、その他の溶解液（生理食塩水）は使用しないこと。
 - 3) あらかじめ救急用の医薬品・器具を準備しておくこと
 - 4) 注入から検査終了まで、被験者に仰臥位をとらせるなど安静にさせ観察を十分に行うこと。
- 4) 副作用
 - (1) 重大な副作用
ショック
 - (2) その他の副作用
過敏症
- 5) 薬剤相互作用、薬物動態
 - (1) 代謝
インドシアニンググリーンは体内において化学的変化を受けないといわれている。
 - (2) 排泄
本剤は血中から選択的に肝に取り込まれ、腸肝循環や腎からの排泄もなく、肝より遊離型で胆汁中に高率かつ速やかに排泄されることが確かめられている。

試験薬剤2（色素）

- 1) 一般名 インジゴカルミン
- 2) 商品名 インジゴカルミン注第一（第一三共株式会社）
- 3) 使用上の注意
 - (1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) アレルギー素因のある患者
 - 2) 高齢者
 - 3) 高血圧の患者
 - (2) 重要な基本的注意
注入から検査終了まで、被験者に横臥または座位をとらせるなど安静にさせ観察を十分に行うこと。
- 4) 副作用
 - (1) 重大な副作用
ショック
 - (2) その他の副作用
 1. 過敏症：発疹等
 2. 循環器：血圧上昇、除脈
 3. 消化器：悪心・嘔吐
- 5) 薬剤相互作用、薬物動態
 - (1) 血中濃度
健康成人に本剤 20mg を静注した場合、血漿中濃度は注射直後にピークを示し、その後急速に低下して静注 2～3 時間後にほとんど認められなかった。
 - (2) 排泄
健康成人の尿中初排泄時間は静注後 3～5 分であり、5～7 分で尿中排泄最高濃度を示した。

試験薬剤 3 (RI 粒子)

- 1) 一般名 放射性医薬品基準テクネシウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液
- 2) 商品名 スズコロイド Tc-99m 注 (日本メジフィジックス株式会社)
- 3) 使用上の注意
重要な基本的注意
診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限にとどめること。
- 4) 副作用
承認までの臨床試験及び市販後の副作用頻度調査 (全 26,888 例) において副作用が認められた例はなかった。
- 5) 薬剤相互作用、薬物動態
成人患者 4 例 (男女各 2 例) について試験した結果、本剤静注後血中放射能は初期に急速な低下を示し (半減期: 約 3 分)、次第にその速さを減じるものの以後 24 時間までは漸減傾向が認められた。また、肝中放射能は血中放射能と対照的に投与後急速に上昇し (投与後 15 分で飽和)、その後 5 時間までは緩やかに増加した後、24 時間まで漸減傾向を示した。健康者では、静中された本剤の約 85% が肝に集積して、残りは主として脾と骨髄に分布する。

試験薬剤 4 (RI 粒子)

- 1) 一般名 放射性医薬品基準フチン酸テクネシウム (^{99m}Tc) 注射液 調整液
- 2) 商品名 テクネ[®]フチン酸キット (富士フィルム RI ファーマ株式会社)
- 3) 使用上の注意
重要な基本的注意
診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限にとどめること。
- 4) 副作用
(社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれに血管迷走神経反応 (顔面蒼白、冷汗など)、発熱、アレルギー反応があらわれることがあると報告されている。
- 5) 薬剤相互作用、薬物動態
肝機能正常例にフチン酸テクネチウムナトリウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc -フチン酸) を静注した場合、肝への集積は約 11 分でプラトーに達する。また、 ^{99m}Tc -フチン酸静注 20~30 分後のイメージにおける肝の集積を基点とすると、肝消失の有効半減期は約 6 時間である。

試験薬剤 5 (RI 粒子)

- 1) 一般名 放射性医薬品基準テクネチウム人血清アルブミン (^{99m}Tc) 注射液 調整液
- 2) 商品名 テクネ[®]アルブミンキット (富士フィルム RI ファーマ株式会社)
- 3) 使用上の注意
 1. 重要な基本的注意
診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限にとどめること。髄液腔内に投与しないこと。
 2. 慎重投与 (次の患者は慎重に投与すること)
薬物過敏症又はアレルギー性体質の患者。
- 4) 副作用
承認前の臨床試験では、総症例 333 例中、副作用はみとめられなかった。承認後の使用成績調査では、3,218 例中、副作用は 2 例 (0.06%) に徐脈、血圧低下、湿疹各 1 件認められた。また、分子量が大きく血管外への漏出が少ないため、組織液や貯留液への移行は少なく、1 時間程度は安定した血液プールを示す。しかし長時間となると貯留液中に滲出することもある。
- 5) 薬剤相互作用・薬物動態
テクネチウム人血清アルブミン (^{99m}Tc) 注射液は静注した場合、人血清アルブミンとほぼ同じ挙動を示す。静注後 7 分までは循環血液によって次第に希釈されその後平衡に達すると考えられる。また、分子量が大きく血管外への漏出が少ないため、組織液や貯留液への移行は少なく、1 時

間程度は安定した血液プールを示す。しかし長時間となると貯留液中に滲出することもある。

6. 有害事象の評価

有害事象とは、治療により被験者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、治療との因果関係の有無を問わない。有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な処置（検査、有害事象の治療、試験治療中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。

本試験では、以下に従い有害事象を評価する。

6.1 有害事象の評価

本試験では、プロトコール治療中に被験者に発現した有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係が完全に否定されない有害事象を評価する。

有害事象名と Grade の判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 – (日本語訳 JCOG/JSCO 版 – 2007 年 3 月 8 日) (Appendix G) に従う。

6.2 評価対象有害事象

経過報告書中に以下の区分を設ける。Grade の判定、および「その他」の場合の有害事象名は、CTCAE に従う。

6.3 既知・未知の有害事象

有害事象のうち、薬剤添付文書に副作用として記載されているものを既知の有害事象、記載されていないものを未知の有害事象とする。

7. 観察、検査、評価

7.1 登録時調査項目

- 1) 患者年齢（センチネルリンパ節生検施行時）
- 2) 患者性別
- 3) センチネルリンパ節生検施行予定日
- 4) センチネルリンパ節生検のタイミング

7.2 センチネルリンパ節生検実施報告書の調査項目

- 1) 実施したセンチネルリンパ節生検の方法（使用した色素、アイソトープ粒子）
- 2) センチネルリンパ節の同定は可能であったか？
- 3) 同定されたセンチネルリンパ節の個数
- 4) 有害事象
- 5) 術中の病理学的なセンチネルリンパ節転移の有無

8. データ収集

8.1 データの提出

本試験では、データ収集の多くをデータセンターの専用回線 FAX を用いて行う。担当医師または

CRC 等は、本試験に登録されたすべての患者を対象とし、試験完了まで試験の進捗にあわせてデータセンターにデータを提出する。CRC 等が記入または入力する場合は、担当医師の確認を得る。調査票の種類、送付・提出の手段および時期を以下に示す。

No.	種類	送付手段、時期	提出手段、時期
1	各施設の標準手技（Appendix B）の報告	データシート郵送 施設登録時	FAX 送信 施設登録直後
2	仮登録票（Appendix C）	参加施設へ予め郵送	登録時 FAX 送信
3	本登録票（センチネルリンパ節生検実施報告書）（Appendix D）	参加施設へ予め郵送	プロトコール治療実施直後 FAX 送信
4	緊急有害事象連絡（Appendix E）	院内書式の使用も可 参加施設へ予め郵送	発現を知ってから 72 時間以内に FAX 送信
5	遅発性有害事象報告（Appendix F）	院内書式の使用も可 参加施設へ予め郵送	術後発現確認時点で報告 FAX 送信

8.2 データマネージメント

データセンターは別に定めるデータマネージメント計画（Standard Operating Procedure とマニュアル）に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データセンターは入力されたデータをもとに実行委員会とともにモニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成する。

9. 有害事象の報告

下記に該当する報告義務のある有害事象が生じた場合、研究責任医師は事務局へ報告を行う。なお、薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象（ICH E2A で定めるところの重篤）が認められた場合には、医薬品等安全性情報報告制度による報告（薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項）、および製造販売業者の副作用自発報告（薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡は、それぞれの医療機関の規定に沿って、研究責任医師の責任において適切に行う。

9.1 緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は、緊急有害事象連絡書（Appendix E）により緊急報告する。

- 1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば緊急報告の対象となる。
- 2) 未知の Grade4 の非血液毒性（CTCAE における血液/骨髄区分以外の有害事象）
「未知の有害事象」とは、薬剤添付文書に記載されていない有害事象を指す。
- 3) 試薬注入部の皮膚障害など、中期～晩期の合併症

9.2 通常報告義務のある有害事象

「6.1 有害事象の評価」に通常報告する有害事象を示した。

9.3 研究責任医師の報告義務と報告手順

緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象（9.1）が発生した場合、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医は研究責任医師の責務を代行しなければならない。緊急報告の対象となる有害事象が観察された場合には、直ちに医療機関の長に報告するとともに、24 時間以内に事務局へ口頭で報告するとともに、研究責任医師は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「緊急有害事象報告書」（院内書式にて作成可）に所定事項を記入しデータセンターへ FAX 送信（03-5550-4114）する。さらに研究責任医師はより詳しい情報を記述した症例報告（A4 自由書式）を別紙として作成し両者を有害事象発生を知ってから 15 日以内にデータセンターへ FAX 送信する。

通常報告

研究責任医師は当該発生時期に対応する「経過報告書」（各施設のフォーマット）により、経過報告書の提出時期にデータセンターへ送付する。

9.4 事務局の責務

登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

研究責任医師から報告を受けた事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等について研究代表者あるいはその代行者の判断を仰ぎ、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

また、医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告及び、薬事法に基づく「企業報告制度」による

医療機関から企業への自発報告の実施を報告施設の研究責任医師に強く促す。
(☞<http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html>)

10. エンドポイント

10.1 Primary endpoint (主要評価項目)

安全性 (safety profile)

プロトコル治療期間の有害事象を CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版 (Appendix G) を用いて評価する。

10.2 Secondary endpoint (副次評価項目)

同定率 (Identification rate)

色素、アイソトープを使い術中にセンチネルリンパ節が同定可能であったかどうか

11. 統計学的事項

11.1 Primary endpoint の解析と判断基準

有害事象の頻度について Grade を考慮して集計する。頻度の高いものについては、Kaplan-Meier 法などを用いて累積状況を検討する。

11.2 目標症例数の設定根拠と予定追跡期間

Primary endpoint の安全性から目標症例数を算出した。欧米で標準的に使用している色素（リンファズリン（イソスルフアンブルー））での、重度アレルギー反応（アナフィラキシー反応、薬疹、その他の治療を要する薬剤反応を含む）の頻度は 0.5～1.1%と報告されている。日本で一般的に使用している色素、アイソトープでの重度な有害事象が欧米のそれと比較して変わらないことを証明するには、イベント率を 1.0%未満と仮定し、アルファ・エラー5%、ベータ・エラー20%（検定力 80%）とすると、検証に必要な症例数は 1596 例と算出される。

手術時（センチネルリンパ節生検施行時）の安全性確認なので、追跡調査は行わない。

11.3 Secondary endpoint の解析

色素の種別、R1 の種別にセンチネルリンパ節の同定率を算出する。

12. 倫理

12.1 患者の保護 Patient Protection

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」 (<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>) を遵守して本試験を実施する。

12.2 インフォームドコンセント Informed Consent

患者への説明

登録に先立って、担当医は施設の倫理審査委員会（もしくは Institutional Review Board:IRB）承認が得られた説明文書（Appendix A の説明文書に各施設で改訂を加えた文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病状に関する説明
- 2) 本試験が臨床確認試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠（意義、登録数、必要性、目的など）
- 4) プロトコール治療の内容
検査薬名、手術方法
- 5) プロトコール治療により期待できる効果
- 6) 予期される有害事象とその対処法について
- 7) 費用負担と補償
センチネルリンパ節生検にかかる費用は先進医療（移行措置）として患者負担でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替治療法
代替治療となるような、現在の一般的治療法について
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 10) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 11) 人権保護
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 12) データの二次利用
個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること
- 13) 質問の自由
担当医師の連絡先、および試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること

同意

試験についての説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師、説明を受け同意した患者、同意を得た日付等を各々が自署する。

同意文書は複写を2部作成し、1部は患者本人に手渡し、1部は施設で保管する。原本はカルテに保管する。

同意取得時期

同意の取得は登録の前とする。

12.3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は、参加施設からデータセンターへ知らせない。登録患者の同意や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日等を用いて行い、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録しない。施設、データセンター、事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんにかかわらず、症例登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

12.4 プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

12.5 施設の倫理審査委員会(Institutional Review Board: IRB)の承認

試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくは IRB で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、IRB 承認文書のコピーを事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設で保管、コピーは事務局が保管する。

IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会もしくは IRB の審査承認の年次更新は各参加施設の規定に従う。

13. モニタリング

目的

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する。

中央モニタリング (in-house monitoring)

データセンターに収集されたデータを対象として、電子化されたデータの処理結果を参考として、実行委員とデータセンターが協力して行う。施設訪問によるモニタリングは予定していない。

項目 (症例単位)

- 1) 適格性
- 2) プロトコル治療状況とくに中止
- 3) 有害事象とくに重篤な有害事象とその報告状況
- 4) プロトコル治療後の場合は追跡状況とくに再発状況
- 5) その他

項目 (群別の集積結果に基づく)

- 1) 症例集積状況
- 2) 適格性
- 3) プロトコル治療実施状況
- 4) 有害事象の発生状況
- 5) 追跡状況 (再発状況は集計しない)
- 6) その他

プライバシーの保護

被験者の身元を明らかにする記録および医療情報に関する機密の保全に留意する。

14. 研究成果の発表

本研究は厚生労働省支援事業 (厚生労働科学研究 医療技術実用化研究事業) の一部であり、年度末に所定の形式にて報告が行われる。。

15. 利害の衝突 (conflict of interest) と研究資金源

本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利害の衝突 (potential conflict of interest) はない。利害の衝突とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的関係を含む。本試験は、厚生労働科学研究費補助金により実施する。委員長は試験の事務的業務を担うが、試験の計画、実施、発表に関する意思決定は行わない。本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は、本試験の実行委員会が行う。

16. 研究組織

本試験は日本乳癌学会の学術委員会の一環として実施される臨床試験の一つである。最初に本試験に固有の組織である実行委員会、続いて支援事業に共通組織の委員会等について記載する。

16.1 実行委員会

委員長 中村 清吾 聖路加国際病院 乳腺外科部長

試験統計家（生物統計解析責任者） 徳田 安春
聖ルカ・ライフサイエンス研究所
臨床疫学センター 副センター長

実行委員

秋山 太	癌研究会癌研究所	病理部副部長
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院	乳腺科部長
大野 真司	九州がんセンター	乳腺科部長
津川 浩一郎	聖路加国際病院	乳腺外科副医長
元村 和由	大阪府立成人病センター	乳腺・内分泌外科副部長

(50音順)

16.2 データセンター

症例登録業務、試験進捗管理業務、モニタリング業務、データマネジメント業務を行う。

聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター

代表（副センター長）

徳田 安春	聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター 副センター長
高橋 理	同 リサーチ主任
小俣 富美雄	同 リサーチ主任
大出 幸子	同 研究員

住所：〒104-8561 東京都中央区明石町 10-1

電話：03-5550-7291

FAX：03-5550-4114

17. 参加医療機関一覧

参加予定医療機関を含む、参加医療機関の一覧を示す。

施設名	診療科	研究責任医師