

第16回日本乳癌学会学術総会
大阪府大阪市 大阪国際会議場
2008年9月26日

「センチネルリンパ節生検の保険診療
への移行」に関する研究報告
多施設共同臨床確認試験の
実施報告

聖路加国際病院 乳腺外科¹⁾、癌研究会癌研究所 病理部²⁾、愛知県がんセンター中央病院 乳腺科³⁾、九州がんセンター 乳腺科⁴⁾、大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌外科⁵⁾、聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター⁶⁾

中村清吾¹⁾、秋山 太²⁾、岩田広治³⁾、大野真司⁴⁾、元村和由⁵⁾、津川浩一郎⁶⁾、徳田安春⁶⁾

研究報告

- 臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床確認試験
- Phase II study about safety of sentinel lymph node biopsy for primary breast cancer without clinically axillary lymph node metastases in multicenters.

- 乳癌診療におけるセンチネルリンパ節生検は、従来の腋窩リンパ節郭清にかわり正確な進行度診断をもたらす手術手技として急速に普及し、我々の日常診療の中に確実に定着してきている。しかしながら、我が国では未だ保険適応が得られず、先進医療、研究医療などとして施行されているのが現状である。
- 今回、2008年3月末で期限切れとなった先進医療を2008年4月以降、継続するための代行措置として、高度医療評価制度が開始された。その枠組みの中で本臨床確認試験が計画され、センチネルリンパ節生検の保険診療取組実現を目指している。

- 【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
- 試験統括計画(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 乳腺外科副部長
- 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名超)
- 【データセンター】
- 症例登録業務、試験統括管理業務、モニタリング業務、データマネー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 聖 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

```

    graph TD
      A[The T3N0M0 breast cancer patients] --> B[Randomized]
      B --> C[Sentinel lymph node biopsy]
      C --> D[Clinical outcome]
    
```

- 本試験は多施設共同試験でありセンチネルリンパ節生検の安全性、同定率に関する認容性試験としてデザインされた。
- 目的は、日本で使用される色素、アイソトープ粒子でのセンチネルリンパ節生検の安全性、同定率が欧米のデータと比べ差がないことを検証することである。

- Tis-T3N0M0, stage0-IIIAが選択基準であり、除外基準は以下に従う。
- 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

Endpoints

- Primary endpoint 安全性
- Secondary endpoint 同定率

試験薬の試験薬名

- 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
 - 99mTc
- 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

- 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(インソルブアンブルー))での、軽度アレルギー反応(アナフィラキシー反応、発疹、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篤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定率である。同定率90%以上を有効とし、必要症例数を算出した。欧米の文献では同定率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、検証に必要な症例数は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1800例の症例集積を予定している。症例集積期間は2年間を予定している。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。

- 上記に該当する報告義務のある有害事象が発生した場合、研究主任医師は事務局へ報告を行う。なお、発症との因果関係が否定できない有害事象(ICH E7Aで定めるところの事件)が認められた場合には、発症時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)および発症後発症時の調作用目先報告(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薬企業への連絡は、それぞれの医療機関の規定に沿って研究主任医師の責任において適切に行う。

【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。
 - 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る。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。
 - Grade 4以上のアレルギー反応
 - 未知のGrade4の非血液毒性(CTCAE)における血脳脊髄区分以外の有害事象
- 「未知の有害事象」とは、薬添付文書に記載されていない有害事象を指す。

【データセンター】実施計画書を参加希望施設へ配布(郵送)

【参加施設】「先着把握施設」未登録の場合、所在地の社会保険事務局長庁へ届出を行う
info@jpsnb.or.jp

【参加施設】施設内IRBに使用確認依頼の参加を申請

【参加施設】以下書類をデータセンターへFAXにて送付の上、施設登録を行う
 ・「先着把握施設承認の確認書」コピー
 ・「施設IRB承認の確認書」コピー
 ・「参加施設の標準手続」

【データセンター】「患者登録用紙」「患者未登録用紙」「緊急有害事象報告書」の各用紙を参加希望施設に配布(郵送)

【参加施設】患者登録、手術前日までに、「患者登録用紙」をデータセンターへ提出(ファクス)

【参加施設】手術終了直後7日以内に、「患者未登録用紙」をデータセンターへ提出(ファクス)

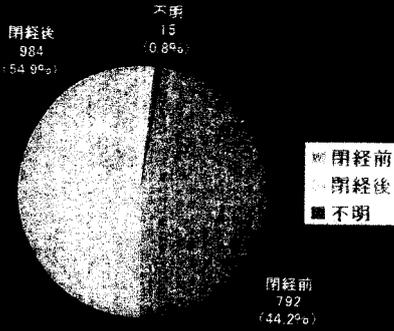
【参加施設】重篤な有害事象が発生した場合、72時間以内に「緊急有害事象報告書」をデータセンターへ提出(ファクス)

参加施設の手続き

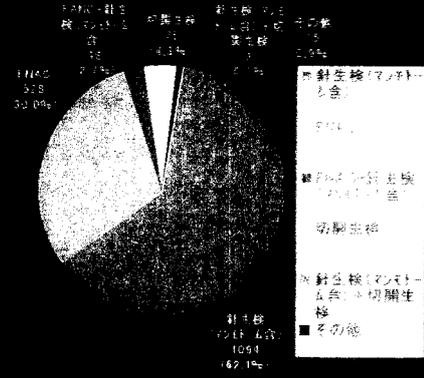


〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1
 日本神経母細胞腫瘍学会事務局
 電話: 03-5561-1111
 FAX: 03-5561-1112
www.jpsnb.or.jp

3. 閉経状況



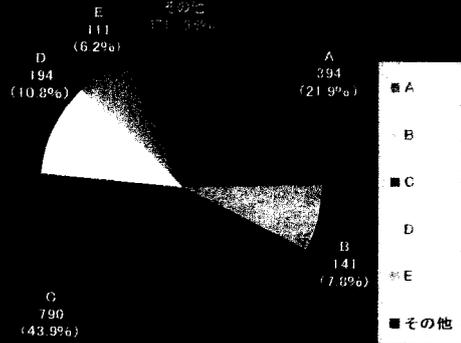
4. 原発巣の術前診断法



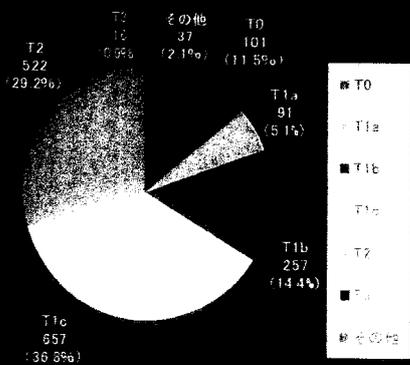
5. 術前診断は、浸潤癌 or 非浸潤癌



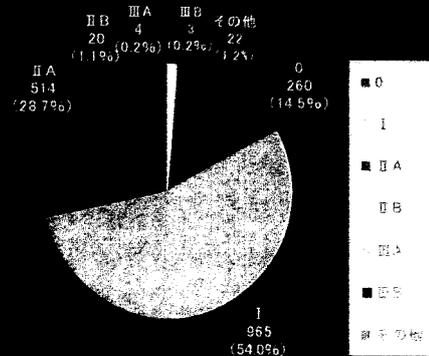
6. 原発巣主占居部位



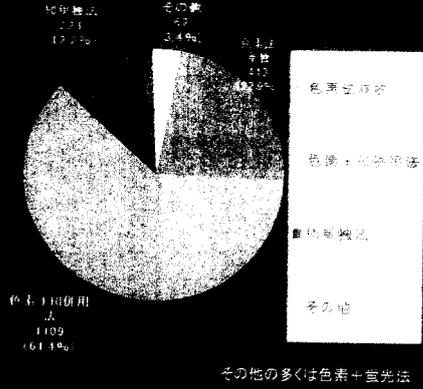
7. cT因子



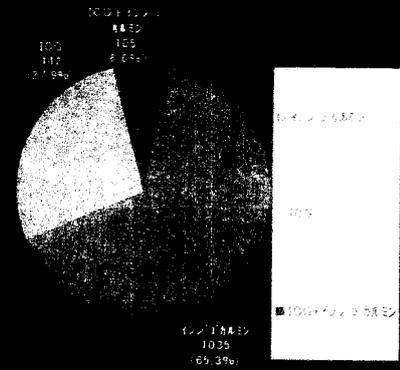
8. 臨床病期



9. 生検方法



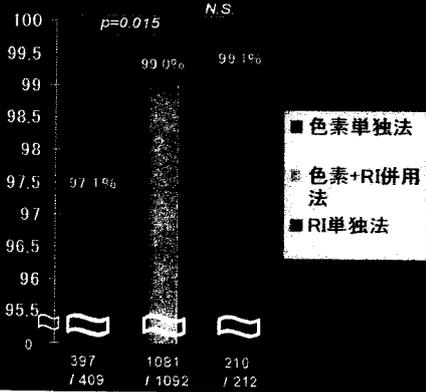
10. 色素の種類



11. 同定は成功したか？



12. 方法別同定成功率

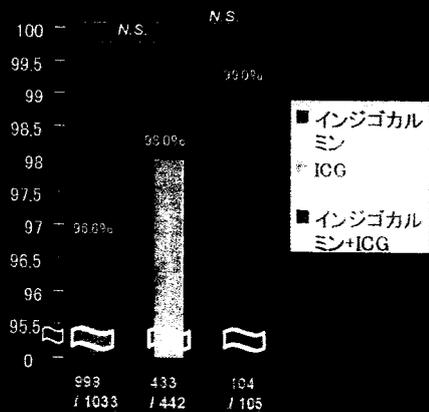


13. 方法別のSLN個数

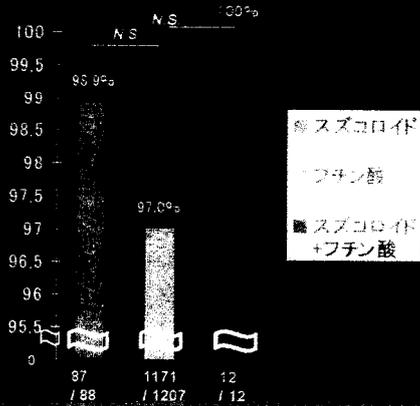
	色素法単独	色素+RI併用法	RI法単独
平均個数	2.25±1.31	1.97±1.24	1.71±0.90
範囲	1~9	1~8	1~5

$p < 0.001$ (Pigment alone vs Pigment+RI combined)
 $p < 0.002$ (Pigment+RI combined vs RI alone)
 $p < 0.001$ (Pigment alone vs RI alone)

14. 色素の種類別同定成功率



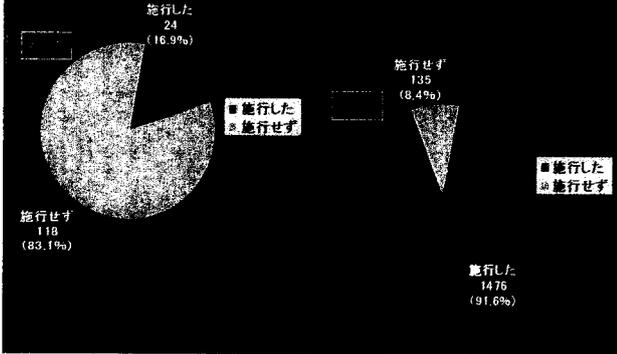
15. RI試薬の種類別同定成功率



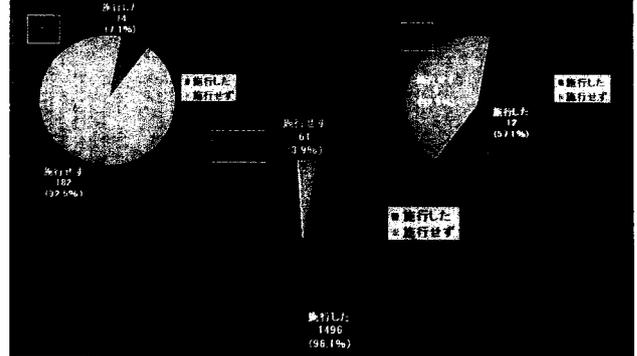
16. 迅速病理診断を行ったか



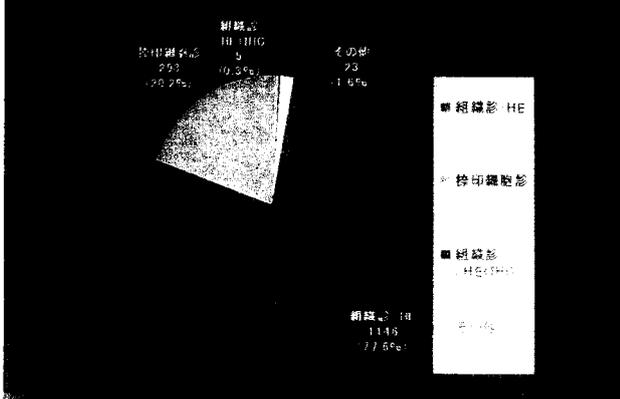
17. 迅速病理診断を行ったか 外来、入院別



18. 迅速病理診断を行ったか タイミング—乳房手術と関係別



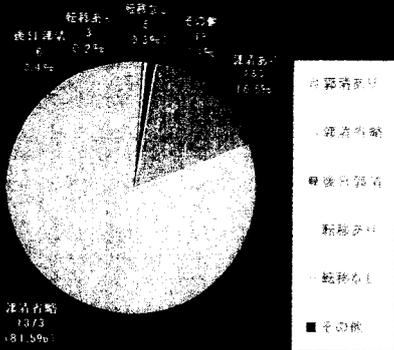
19. 迅速病理診断の方法



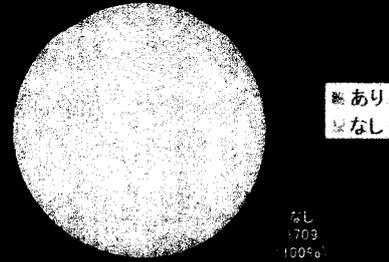
20. 迅速診断結果



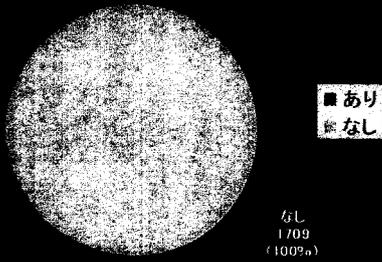
21. 同日の腋窩リンパ節郭清の有無



22. 色素注入による副作用



23. その他の副作用



術前DCISに対するSNB

- 術前DCIS、264例
- 233例に術中迅速病理診断を施行
- 9例(3.9%)に転移陽性

術前薬物療法後

- 87例

多発腫瘍

- 76例

- 術前DCIS症例
- 術前化学療法後
- 多発腫瘍

追加調査

- 追加調査用紙の作成
- pT, pNに関する情報

今後の予定

- 症例登録の継続(保険承認まで)
- 10月末までの登録症例でデータ解析
- 12月末までに追加調査回収、データ解析
- 2009年2月、ミーティング(コンセンサスマーティング)の開催

- ご登録施設の先生方
- ご登録に同意いただいた患者さん

第3項先進医療技術及び医療機関一覧

参考資料7

番号	技術名	実施医療機関名
1	内視鏡下頸部良性腫瘍摘出術 (頸部良性腫瘍に係るものに限る。)	九州大学病院
		岡山大学病院
		岩手医科大学附属病院
		自治医科大学附属病院
		日本医科大学附属病院
		長崎大学医学部附属病院
2	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の遺伝子診断	九州大学病院
		岡山大学病院
		群馬大学医学部附属病院
		東京大学医学部附属病院
		産業医科大学病院
3	腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術 (転移性脊椎骨腫瘍、骨粗鬆症による脊椎骨折又は難治性疼痛を伴う椎体圧迫骨折若しくは白蓋骨折に係るものに限る。)	金沢大学医学部附属病院
		関西医科大学附属 枚方病院
		群馬大学医学部附属病院
		三重大学医学部附属病院
		聖路加国際病院
		聖マリアンナ医科大学病院
		昭和大学横浜市北部病院
		九州大学病院
		鹿児島大学病院
		愛知県がんセンター 中央病院
		石川県立中央病院
		茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		岩手医科大学附属病院
		大阪市立大学医学部附属病院
		岡山大学病院
		癌研有明病院
		京都第一赤十字病院
		高知医療センター
		国立がんセンター 中央病院
		四国がんセンター
		静岡がんセンター
		信州大学医学部附属病院
		手稲溪仁会病院
栃木県立がんセンター		
奈良県立医科大学附属病院		
新潟県立がんセンター 新潟病院		

		旭川厚生病院
		琉球大学医学部附属病院
		徳島赤十字病院
		滋賀医科大学医学部附属病院
4	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索	信州大学医学部附属病院
		国立がんセンター 中央病院
		札幌医科大学附属病院
		新潟県立がんセンター 新潟病院
		熊本大学医学部附属病院
		東北大学病院
		神戸大学医学部附属病院
		産業医科大学病院
		名古屋大学医学部附属病院
		京都府立医科大学附属病院
5	乳がんにおけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索	聖路加国際病院
		さいたま赤十字病院
		愛知県がんセンター 中央病院
		旭川医科大学病院
		岡山大学病院
		北里大学病院
		京都府立医科大学附属病院
		近畿大学医学部附属病院
		九州中央病院
		名古屋大学医学部附属病院
		鹿児島大学病院
		社会保険久留米第一病院
		新潟大学医歯学総合病院
		神奈川県立がんセンター
		大阪市立大学医学部附属病院
		大阪府立成人病センター
		大分大学医学部附属病院
		前橋赤十字病院
		九州がんセンター
		北海道大学病院
		長野赤十字病院
		昭和大学病院
		九州医療センター
		防衛医科大学校病院
		名古屋第二赤十字病院
		関東中央病院
		和歌山県立医科大学附属病院
		仙台乳腺クリニック

NTT西日本大阪病院
NTT東日本札幌病院
相澤病院
愛知医科大学病院
朝日大学歯学部附属 村上記念病院
飯田市立病院
石切生喜病院
伊藤外科 乳腺クリニック
岩手県立中央病院
にゅうわ会 及川病院
大分県立病院
大阪けいさつ病院
大阪厚生年金病院
大阪市立総合医療センター
大阪赤十字病院
大阪大学医学部附属病院
隈病院
大阪府済生会 千里病院
大阪府済生会 富田林病院
大阪労災病院
大船中央病院
小千谷総合病院
尾道総合病院
金沢大学医学部附属病院
川口市立医療センター
川崎医科大学附属病院
癌研有明病院
関西医科大学附属 枚方病院
関西ろうさい病院
北九州市立医療センター
北里研究所病院
医学研究所 北野病院
北福島医療センター
岐阜県立多治見病院
岐阜大学医学部附属病院
九州大学病院
杏林大学医学部附属病院
熊本市立熊本市民病院
群馬県立がんセンター
群馬大学医学部附属病院
慶應義塾大学病院
高知大学医学部附属病院

松戸市立病院
国立がんセンター 中央病院
国立国際医療センター
名古屋医療センター
国立病院機構 函館病院
大阪医療センター
相模原病院
仙台医療センター
千葉医療センター
東京医療センター
西群馬病院
福山医療センター
横浜医療センター
さい医院
埼玉医科大学国際医療センター
淀川キリスト教病院
佐久総合病院
札幌ことに乳腺クリニック
札幌社会保険総合病院
自治医科大学附属病院
順天堂大学医学部附属 順天堂医院
順天堂大学医学部附属 浦安病院
順天堂大学医学部附属 練馬病院
市立池田病院
市立宇和島病院
市立堺病院
新八柱台病院
聖マリアンナ医科大学病院
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
聖隷浜松病院
仙台市立病院
総合上飯田第一病院
千鳥橋病院
千葉県がんセンター
千葉大学医学部附属病院
千葉労災病院
筑波大学附属病院
筑波メディカルセンター病院
帝京大学医学部附属病院
東海大学医学部附属病院
東京慈恵会医科大学附属第三病院
東京慈恵会医科大学附属病院

東京女子医科大学 東医療センター
東京女子医科大学病院
東邦大学医療センター 大橋病院
東邦大学医療センター 大森病院
東邦大学医療センター 佐倉病院
とくしまブレストケアクリニック
栃木県立がんセンター
鳥取大学医学部附属病院
富山県立中央病院
トヨタ記念病院
都立駒込病院
長野松代総合病院
名古屋市立大学病院
那覇市立病院
西神戸医療センター
日本医科大学付属病院
日本赤十字社 長崎原爆病院
日本大学医学部附属 板橋病院
沼津市立病院
博愛会 相良病院
医療法人財団 博愛会病院
橋本市民病院
原町赤十字病院
東札幌病院
兵庫医科大学附属病院
兵庫県立加古川病院
平塚共済病院
広島市立安佐市民病院
広島大学病院
福井赤十字病院
藤田保健衛生大学病院
船橋市立医療センター
ふるかわクリニック
星総合病院
丸茂病院
三井記念病院
宮良クリニック
八尾市立病院
乳和会 やまかわクリニック
山口県立総合医療センター
山口大学医学部附属病院
横浜旭中央総合病院

		横浜市立大学附属病院
		よこはま乳腺と胃腸の病院
		横浜南共済病院
6	カフェイン併用化学療法 (骨肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫又は明細胞肉腫その他の骨軟部悪性腫瘍に係るものに限る。)	金沢大学附属病院
		大阪市立大学医学部附属病院
		福島県立医科大学附属病院
		宮崎大学医学部附属病院
		愛媛大学医学部附属病院
		新潟大学医歯学総合病院
7	胎児尿路・羊水腔シャント術 (プルーン・ベリー症候群その他の胎児閉塞性尿路疾患に係るものに限る。)	国立循環器病センター
		筑波大学附属病院
		国立成育医療センター
8	筋過緊張に対するmuscle afferent block 治療 (ジストニア、痙性麻痺その他の局所の筋過緊張を呈する病態に係るものに限る。)	徳島大学病院
9	胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (肺がん(従来の外科的治療法の実施が困難なもの又は外科的治療法の実施により根治性が期待できないものに限る。))	岡山大学病院
		京都府立医科大学附属病院
		三重大学医学部附属病院
		国立がんセンター 中央病院
		愛知県がんセンター 中央病院
		石川県立中央病院
		茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		岩手医科大学附属病院
		大阪市立大学医学部附属病院
		金沢大学医学部附属病院
		関西医科大学附属 枚方病院
		癌研有明病院
		京都第一赤十字病院
		熊本大学医学部附属病院
		群馬大学医学部附属病院
		四国がんセンター
		手稲溪仁会病院
		栃木県立がんセンター
		敬愛会 中頭病院
		奈良県立医科大学附属病院
		防衛医科大学校病院
		旭川厚生病院
		北海道大学病院
		琉球大学医学部附属病院
		聖マリアンナ医科大学病院
		兵庫県立がんセンター
		福岡大学病院

10	胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (乳がん(従来の外科的治療法の実施が困難なもの又は外科的治療法の実施により根治性が期待できないものに限る。))	国立がんセンター 中央病院
11	腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (腎悪性腫瘍(従来の外科的治療法の実施が困難なもの又は外科的治療法の実施により根治性が期待できないものに限る。))	岡山大学病院
		京都府立医科大学附属病院
		三重大学医学部附属病院
		愛知県がんセンター 中央病院
		茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		岩手医科大学附属病院
		大阪市立大学医学部附属病院
		金沢大学医学部附属病院
		関西医科大学附属 枚方病院
		癌研有明病院
		京都第一赤十字病院
		熊本大学医学部附属病院
		群馬大学医学部附属病院
		国立がんセンター 中央病院
		敬愛会 中頭病院
栃木県立がんセンター		
旭川厚生病院		
北海道大学病院		
防衛医科大学校病院		
12	内視鏡下甲状腺がん手術(手術の実施後、予後の良い甲状腺乳頭がんに係るものに限る。)	筑波大学附属病院
13	骨腫瘍のCT透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法 (転移性骨腫瘍で既存の治療法により制御不良なものに限る。)	国立がんセンター 中央病院
		群馬大学医学部附属病院
		大阪大学医学部附属病院
		三重大学医学部附属病院
		旭川厚生病院
		岩手医科大学附属病院
		栃木県立がんセンター
		茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		聖マリアンナ医科大学病院
		京都第一赤十字病院
		関西医科大学附属 枚方病院
		大阪市立大学医学部附属病院
		岡山大学病院
		琉球大学医学部附属病院
		手稲溪仁会病院
防衛医科大学校病院		
癌研有明病院		

		静岡がんセンター
		愛知県がんセンター 中央病院
		金沢大学医学部附属病院
		奈良県立医科大学附属病院
		四国がんセンター
		高知医療センター
		福岡大学病院
		敬愛会 中頭病院
14	骨腫瘍のCT透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法 (類骨腫(診断の確実なものに限る。)に係るものに限る。)	群馬大学医学部附属病院
		大阪大学医学部附属病院
		岩手医科大学附属病院
		栃木県立がんセンター
		茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		聖マリアンナ医科大学病院
		京都第一赤十字病院
		関西医科大学附属枚方病院
		大阪市立大学医学部附属病院
		岡山大学病院
		琉球大学医学部附属病院
15	下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法 (一次性下肢静脈瘤に係るものに限る。)	高知大学医学部附属病院
		社団三記東鳳 新東京病院
16	胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術 (特発性又は既知の胎児先天性感染による胸水を主たる徴候とする非免疫性胎児水腫症(NIHF)例であって、胸腔穿刺後一週間以降に胸水の再貯留が認められるもの(妊娠二十週から三十四週未満に限る。)に係るものに限る。)	国立成育医療センター
		筑波大学附属病院
		神奈川県立こども医療センター
		国立循環器病センター
		聖隷浜松病院
		山口大学医学部附属病院
		長良医療センター
17	早期胃がんに対する腹腔鏡下センチネルリンパ節検索	慶應義塾大学病院
		三重大学医学部附属病院
		福島県立医科大学附属病院
		石川県立中央病院
		岩手医科大学附属病院
		鹿児島大学病院
		金沢大学附属病院
		埼玉社会保険病院
		千葉大学医学部附属病院
		東海大学医学部附属病院
		東京医科大学病院
		防衛医科大学校病院
18	副甲状腺内活性型ビタミンD(アナログ)直接注入療法(二次性副甲状腺機能亢進症に係るものに限る。)	昭和大学病院
		昭和大学病院横浜市北部病院

19	腹腔鏡補助下肝切除術(部分切除及び外側区域切除を除く。)	岩手医科大学附属病院
----	------------------------------	------------