

様式

健康危険情報通報

平成21年2月12日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿
FAX 03-3503-0183

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者

(1) 主任研究者氏名

厚生労働省がん研究助成金	指定研究 20 指-3	主任研究者	島田安博
厚生労働省がん研究助成金	指定研究 20 指-1	主任研究者	堀田知光
厚生労働省がん研究助成金	指定研究 20 指-2	主任研究者	西條長宏
厚生労働省がん研究助成金	指定研究 20 指-4	主任研究者	渋井壮一郎
厚生労働省がん研究助成金	指定研究 20 指-5	主任研究者	平岡真寛
厚生労働省がん研究助成金	指定研究 20 指-6	主任研究者	福田治彦

(2) 研究課題名

「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

(3) 所属施設名

国立がんセンターがん対策情報センター

(4) 連絡先

20 指-6 主任研究者 福田治彦
TEL 03-3542-2511 (内線 2404/JCOG 運営事務局)
FAX 03-3542-7006
E-mail JCOGoffice@ml.jco.jp

2. 報告内容

(1) 健康危険情報

「早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の妥当性に関する研究」の中間解析結果による無効中止

(2) 情報源

JCOG0302 「早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の妥当性に関する研究」試験中止報告書 (別紙参照、参考資料として審査結果報告書、中間解析レポート審査用紙、JCOG0302 「早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の妥当性に関する研究」の研究概要と研究経過、中間解析・偽陰性例追加検討レポートを添付)

(3) 情報に関する評価・コメント

評価：グレードABC情報 (A) と判断

コメント：本試験は、早期胃癌患者に対して、ICG試薬を用いて同定されたgreen node(GN)をsentinel node(SN)とみなし、GNの術中迅速病理診断でリンパ節転移が陰性の場合にリンパ節郭清を行わない胃局所切除を行うことが妥当かどうかを評価する目的で行った研究である。中間解析時に偽陰性割合 (GN迅速病理診断転移陰性例/組織学的リンパ節転移陽性例) がプロトコルで規定した10%を超えたため、効果・安全性評価委員会における審査の結果「本試験の結果はnegative」との判断により試験中止の勧告がなされ、試験中止となった。本試験の結果は、本邦において類似の臨床試験もしくは治療が実施されている場合、内容によってはその試験に影響を与える可能性も考えられるため、グレードAと判断した。

(4) その他

本試験におけるセンチネルリンパ節生検手技の特徴は

- ① ICG 試薬による色素法によりセンチネルリンパ節を同定すること
- ② 術中迅速病理診断により判断を行うこと
- ③ 迅速病理診断は最大断面 1 切片のみを用いて行うこと
- ④ 染色法は HE 染色のみであること
- ⑤ 手技慣れ期間は 5 例とする

である。

センチネル生検には様々な手技や診断法が存在するものの、少なくとも上記の方法によるセンチネル生検手技は無効であると結論づけられる。本法は特殊な装置を用いることなく一般病院でも応用可能な方法であったが、臨床応用はすべきでないことが判明した。

本試験の結果を受けて、本試験を実施した胃がん外科グループでは、術中迅速診の多切片化、手技慣れ期間の延長 (30 例)、センチネル生検実施医師の限定、小彎病変の除外など、手技上・診断上の問題点を改善した新たな方法に基づくセンチネル生検の妥当性を検討する試験を行うかどうかの議論を進めている。

類似の臨床試験が実施されている場合、本試験の結果が当該試験の実施に影響を及ぼす可能性について検討願いたい。

JCOG0302 「早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の妥当性に関する研究」

の研究概要と研究経過

研究概要

研究目的

癌原発巣からのリンパ流を直接受けるリンパ節が sentinel node (SN) である。早期胃癌患者に対して、indocyanine green (ICG) を用いて同定された green node (GN) を SN とみなし、GN の術中迅速病理診断でリンパ節転移が陰性の場合にリンパ節郭清を行わない胃局所切除を行うことが妥当であるかどうかを評価することを本研究の目的とする。SN 以外のリンパ節転移の有無を知る必要があるため、本研究では全例リンパ節郭清を伴う胃切除術を行う。

対象

〔術前〕

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) 内視鏡深達度診断・生検診断にて内視鏡的切除の対象とならない早期胃癌である。
- 3) 長径 4cm 以下の単発胃癌である。
- 4) 食道胃接合部および幽門輪から 2cm 以上離れている。
- 5) 20 歳以上、80 歳以下。
- 6) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法の既往が無く、胃癌に対して初回治療である。
- 7) 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

〔術中〕

- 1) 色素 (ICG) の注入前。
- 2) 腹腔鏡下手術ではない。
- 3) 視診・触診にて深達度が MP 以深ではない。
- 4) 視診・触診にて病巣あるいはクリップが確認できる。

エンドポイント

Primary endpoint : 偽陰性割合 (GN 迅速病理診断転移陰性例/組織学的リンパ節転移陽性例)

Secondary endpoint : GN 同定割合 (GN 同定可能例/手技慣れ後適格例)、
偽陽性割合 (GN 迅速病理診断転移陽性例/組織学的転移陰性例)、
手術合併症割合、アナフィラキシー発生割合、
組織学的リンパ節転移陽性例での無再発生存期間

研究方法

本研究は、胃癌における SN 生検の妥当性を評価する試験である。同意の得られた患者の術中に登録を行う。腫瘍部位の漿膜側から色素 ICG 25mg/5ml を注入し、GN を同定する。これを摘出して迅速病理診断に提出し、通常のリンパ節郭清を伴う胃切除術を施行する。後日、リンパ節の固定標本の病理結果と GN の結果を比較検討する。

本研究における手技については若干の習熟が必要な可能性が高いため、各施設 5 例の SN 生検を行うまでの期間を手技慣れ期間とし、偽陰性割合の分母には手技慣れ後の適格例を用いること

とした。

予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数：1,550 例。（偽陰性割合の閾値 10%、期待値 5%でサンプルサイズを設定）

登録期間：3.5 年。追跡期間：なし。集計 0.5 年。総研究期間：4.0 年。

追加追跡：登録終了後 3 年、5 年後（組織学的リンパ節転移陽性例のみ）

中間解析の方法

試験期間の途中において、偽陰性割合が臨床応用に際しての許容範囲を逸脱しているかどうか調べるためモニタリング毎に中間解析を行う。

モニタリング毎に得られた偽陰性例数をカウントし、偽陰性例が 12 例以上であった場合には、最終的な解析でも期待された偽陰性割合 (10%) を下回る見込みがないため登録を一時停止する。登録が一時停止された場合、偽陰性例の詳細について検討を加えた上で偽陰性例追加検討レポートおよび安全性・有効性情報を更新した中間解析レポートを作成し、効果安全性評価委員会に提出する。

また、必要な「GN 同定可能のうちでリンパ節転移陽性例」数の半分である 100 例が登録された次のモニタリングにて、200 例の「GN 同定可能のうちでリンパ節転移陽性例」が確保できる登録予定数の再計算を行う。

研究の経過

登録開始日

2004年5月24日

登録一時中止と偽陰性例の検討

2005年9月9日 モニタリング後の集計で偽陰性例が12例以上となった。

2005年9月30日 規定に従い、登録を一時停止。偽陰性例保存リンパ節を用いた転移詳細検索を実施。

2008年6月25日 中間解析・偽陰性例追加検討レポートを作成し、プロトコル改訂案とともに効果・安全性評価委員会に提出。

偽陰性例の詳細検討の結果

全登録数440例：手技慣れ期間中127例、手技慣れ後313例

組織学的リンパ節転移陽性例：46例（全登録数の10.5%）

GN 同定可能かつ組織学的リンパ節転移陽性例（偽陰性割合の分母）：43例（手技慣れ期間中13例、手技慣れ後30例）

表1. 偽陰性例の詳細検討結果

GN同定可能かつ 組織学的リンパ節転移陽性例 [偽陰性割合の分母]	43例		合計
	手技慣れ期間 13例	手技慣れ後 30例	
本試験定義： 迅速組織診のみ	8 (62% [8/13])	13 (43% [13/30])	21 (49% [21/43])
偽陰性例 [偽陰性割合の分子]			
本試験定義 +永久組織診	7 (54% [7/13])	6 (20% [6/30])	13 (30% [13/43])
本試験定義 +永久組織診 +多切片検索追加	6 (46% [6/13])	4 (13% [4/30])	10 (23% [10/43])

()内は偽陰性割合

中間解析時における primary endpoint（偽陰性割合）は $13/30=43\%$ となる。

偽陰性例の詳細検討結果のグループ側の解釈

表1の結果より、オリジナルの方法では当初期待していた偽陰性割合の閾値10%を下回ることができないことが明らかとなった。当初の想定より結果が大きく異なった理由としては以下が挙げられる。

- ・ 最大1割面のみの中迅速診検索では不十分であった。
- ・ 手技慣れ期間を5例としていたが不十分であった。
- ・ センチネル生検を行う医師に制限を設けなかったため、経験の浅い医師からの登録もあった。
- ・ センチネルリンパ節の同定が難しい小彎病変も対象に含めていた。

そのため、術中迅速診の多切片化、手技慣れ期間の延長（30例）、センチネル生検実施医師の制限、小彎病変の除外などの改善を図った上で再度センチネル生検の妥当性を検討するべく、プロトコル改訂を効果・安全性評価委員会へ申請し、試験の継続を予定していた。

効果・安全性評価委員会の中間解析審査

偽陰性例の詳細検討結果を記載した中間解析・偽陰性例追加検討レポートを元に、効果・安全性評価委員会において試験継続の可否について書面審査を行った。5名中4名の審査員は改訂を承認したが、primary reviewerの反対意見があったため、効果・安全性評価委員会委員長の判断により、効果・安全性評価委員会の合議形式による審査を行うこととなった。2008年9月6日に合議による中間解析審査を行った結果、全会一致でプロトコール改訂は不承認と決定され、「本試験の中止を勧告し、本試験成績を公表することを推奨する。」との審査結果となった。(審査結果報告書及び中間解析レポート審査用紙参照)

試験の中止

効果・安全性評価委員会からの試験中止勧告を受け、研究代表者から2008年11月1日付けで試験中止した旨の試験中止報告書が2008年11月11日に提出された。