

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
がん対策のための戦略研究 課題1

「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」

研究実施計画書

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

0 . 概要

0 . 1 研究の背景及び概略

乳がんは女性がんの罹患率第1位であり、30歳代から60歳代ではがんによる死亡で乳がんの死亡率が第1位となっている。特に40歳代での乳がん発症の増加が著しいことから、死亡率減少へ向けた対策が急務である。

乳がん検診の国際的標準であるマンモグラフィ検査は乳腺密度が高い乳房での検診精度が低い。高濃度乳房は50歳未満に多く、欧米人より日本人に多い。超音波検査は高濃度乳房での乳がん検出精度が高いことから、乳がん検診に導入する試みが始まっている。しかし、機器の仕様や検査及び読影技術は標準化されておらず、超音波検査を用いた検診の精度及び有効性も検証されていない。

本研究では、乳がん死亡率減少を目標として、標準化された超音波検査とマンモグラフィの併用検診群とマンモグラフィ検診群との間で、乳がん死亡率減少効果を検証する比較試験を実施する。

超音波検査による乳がん検診の標準化と普及

対象:40歳~49歳の女性、各群6万人
比較試験:マンモグラフィ+超音波群 vs マンモグラフィ群
アウトカム:検診精度(感度、特異度)、累積進行がん罹患率

乳がん死亡率の減少

0 . 2 目的

超音波による乳がん検診の精度と有効性を検証すること

0 . 3 対象地域

日本全国の各地域で乳がん検診を行っている関係機関・団体(公募)

0 . 4 介入方法

40歳代の女性約12万人を対象に、マンモグラフィ検査に超音波検査を併用する介入群と、超音波検査を併用しない非介入群を設定する

0 . 5 評価項目

プライマリ・エンドポイント:感度・特異度及び発見率を2群間で比較する

セカンダリ・エンドポイント:追跡期間中の累積進行乳がん罹患率を2群間で比較する

0 . 6 研究期間

平成19年7月~平成23年3月

0 . 7 研究リーダー

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 教授 大内憲明

目次

0．概要	2
1．背景	4
2．目的	5
3．研究デザイン	5
4．対象者の選択基準	6
5．研究参加団体	7
6．検診方法	7
7．研究スケジュール	8
8．観察項目	9
9．追跡方法	11
10．安全管理	11
11．統計解析	12
12．研究期間	12
13．倫理的事項：インフォームドコンセント	12
14．試験の中止	13
15．記録の保存、破棄または消去	14
16．データ管理・モニタリング	14
17．研究計画の見直し、変更手続き	15
18．追加複合研究	15
19．研究結果の発表	16
20．研究参加者と研究実施体制	16
21．文献	21
22．補遺文書一覧	22

1. 背景

乳がんは1994年以降、女性がんの罹患率1位であり、特に40歳代での乳がん発症の増加は日本人のライフスタイルの変化と関連し、今後も増加が予測されている^{1,2,3)}。最近、急増している閉経前(40歳代)の乳がんは、女性ホルモンのひとつであるエストロゲンが関係している。初潮年齢が低い、出産経験がない、閉経が遅い女性はエストロゲンにさらされる期間が長いのでそれだけ乳がんになりやすいといわれている³⁾が、このような原因を取り除く「一次予防」は現実的ではない。女性の少産化が進んでいる現在、乳がん死を予防するには、がんを早期に発見する二次予防対策、すなわち、効果的な乳がん検診方法を開発し、その成果を普及・活用し、発展させることである。

マンモグラフィを用いた乳がん検診は、欧米の複数のランダム化比較試験によって、50歳以上において乳がん死亡率を減少させる効果があることが示され、国際的標準として採用されているが、40歳代に対しての効果は50歳以上に比べて低い^{4,5,6)}。また、マンモグラフィ検査は、乳腺密度が高い乳房での検診精度が低い⁷⁾。高濃度乳房は50歳未満に多く、欧米人より日本人に多い⁸⁾。更に乳がん罹患ピークは欧米の70歳代に対し日本人は40歳代でありマンモグラフィのみでは効果が期待できない^{1,2)}。

一方、超音波検査は高濃度乳房での精度が高いことから、乳がん検診に導入する試みが既に始まっている。40歳代で、マンモグラフィに超音波検査を併用することによって、乳がんの発見率が高くなることが報告されている^{9,10,11)}。しかし、機器の仕様や検査及び読影技術は標準化されておらず、死亡率減少効果も未だ検証されていない。

近年、国の内外を問わず、公的施策として行う「対策型のがん検診」は、死亡率減少効果の科学的根拠が明確であることが前提とされている^{12,13,14)}。平成19年4月から施行された、がん対策基本法の第三節「基本的施策」第十八条においても、「国及び地方公共団体は、がんの本態解明、革新的ながんの予防、診断及び治療に関する方法の開発その他のがんの罹患率及びがんによる死亡率の低下に資する事項についての研究が促進され、並びにその成果が活用されるよう必要な施策を講ずるものとする」と、死亡率の低下に資する事項についての研究の促進が謳われているところである¹⁵⁾。

わが国の乳がん検診は、昭和62年の第二次老人保健事業において、視触診による検診によりスタートしたが、視触診による乳がん検診では死亡率減少効果が認められないことから^{16,17)}、平成12年度から50歳以上に対して視触診にマンモグラフィを併用するがん検診指針の一部改正が行われた(老健第65号通達、平成12年3月31日)。40-49歳女性の乳がん検診については、従来、視触診による検診であったが、国は平成16年度の「がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正(老老発第0427001号、平成16年4月27日)により、マンモグラフィによることを原則とした。しかし欧米のランダム化比較試験の結果によれば、40歳代におけるマンモグラフィ検診の死亡率減少効果は50歳以上に比較して、低いとされる^{4,5,6)}。そこで、厚生労働省に設置された「がん検診に関する検討会」中間報告(平成16年3月)では、以下の2点が指摘された¹⁸⁾。

1. 超音波検査は、乳がんの臨床において有用な検査であるが、現在のところ検診における乳がんの死亡率減少効果について根拠となる報告はなされていない。
2. このようなことから、超音波による乳がん検診について、今後その有効性の検証を行うとともに、機器や撮影技術及び読影の技術の標準化、検診における診断基盤の確立が課題である。超音波検査については、今後、マンモグラフィで病変が描出されにくい、乳

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

腺密度が高い受診者に対しての活用を検討すべきである。

このような背景のもとに、厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）戦略的アウトカムに関する研究（主任研究者：黒川清）において平成 17 年度分担研究報告書として、「超音波検査を用いた乳がん検診に関するランダム化比較試験」を実施することが提案された¹⁹⁾。

本研究は戦略的アウトカムに関する研究班の提案に従って、超音波検査を用いた乳がん検診について、機器や撮影技術及び読影の技術の標準化を行ったうえで、その有効性を検証するための比較試験を実現することに向け、研究実施計画書を策定したものである。

2．目的

超音波による乳がん検診の標準化を図った上で、40～49歳女性を対象としてマンモグラフィ検査に超音波検査を併用する検診と超音波検査を併用しない検診を実施して、2群間において、乳がん検診の精度と有効性を比較すること。

プライマリ・エンドポイントとして、感度・特異度及び発見率を2群間で比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、追跡期間中の累積*進行乳がん罹患率を2群間で比較する。（*日本乳癌学会発行の乳癌取扱い規約によると、リンパ節や遠隔臓器に転移しているものは「進行乳がん」と定義される。）

なお、がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、乳がんの自然史を考えるに、有意な群間差を観察するには戦略研究における4年間という研究期間は短すぎる。そこで、戦略研究終了後も両群の生存死亡状況を長期にわたって追跡できる体制を整備する。

3．研究デザイン

本研究は、40～49歳女性を対象とする乳がん検診の方法として、マンモグラフィ検査に超音波検査を併用する群（介入群）と併用しない群（非介入群）との間で、その精度と有効性を検証するための比較試験である。そこで、個別またはクラスターを単位として、以下の2群を設定する。

(1) 超音波検診を併用する群：(マンモグラフィ+超音波、またはマンモグラフィ+視触診+超音波)

(2) 超音波検診を併用しない群：(マンモグラフィのみ、またはマンモグラフィ+視触診)

目標受診者数は、各群6万人、両群で12万人とする。そのうち、各群5万人については、乳がん検診を2年間隔で2回実施する。

目標受診者数の設定は、従来のマンモグラフィ検診に超音波検査を併用することによって、プライマリ・エンドポイントである感度を上げることを確認できるかどうかを根拠として行った。宮城県の地域がん登録資料を中間期がん（検診で異常なしとされた受診者の中から次回検診までの間に発見されるがん）の把握に用いた検討では、マンモグラフィと視触診の併用検診による乳がん検診の感度は、いずれの年代においても視触診単独の感度より優れていたが、40～49歳で71.4%、50～59歳で85.8%、60～69歳で87.2%であり、40歳代での感度が最も低かった⁷⁾。すなわち、40-49歳の20,587人中、検診発見乳がんを含めた受診後2年間の乳がん罹患は63例であり、このうち検診発見乳がんは45例、中間期がんは18例であった（感度 $45/63=71.4\%$ ）。さらに超音波検査を併用することで検診発見例が増加し、中間期がんが半分に減少（18例が9例）すると仮定すると、超音波併用群の感度は86%（54/63）となる。この感度の増加分を、両側5%、80%の検出力で有意とする乳がん罹患数は130例となり、受診者数に換算すると各群42,500人と推計された。従って、各群5万人の受診

者数を確保できれば、感度の増加分を検証することが可能である。

さらに、セカンダリ・エンドポイントである累積進行乳がん罹患率減少についての検討を行った。上記のマンモグラフィ検診群において、検診発見乳がんおよび中間期がんにおける進行乳がんは、それぞれ12例(27.7%)および6例(30.6%)であり、進行乳がん罹患率は10万対87(18/20587)であった。これらの進行乳がん比率が超音波併用群でも同じとすると、超音波併用群における進行乳がん罹患率は10万対74(15/20587)となる。これを両側5%、80%の検出力で有意とするには、各群76万人の受診者が必要となる。また、検診発見早期乳がん、検診発見進行乳がん、中間期早期乳がん、中間期進行乳がんの生存率を、それぞれ、96%、85%、92%、50%とすると、マンモグラフィ検診群、超音波併用群における乳がん死亡率は、それぞれ、10万対34、10万対26となる。これを両側5%、80%の検出力で有意とするにも、各群76万人の受診者が必要となる。従って、1回の検診提供で、進行乳がん罹患率、あるいは、乳がん死亡率をエンドポイントとする検討は、統計的にはほとんど意味がない。

一方、中間期がんのうち、進行がん比率を10%まで低下させることができるとすると、マンモグラフィ検診群、超音波併用群における乳がん死亡率は、それぞれ、10万対34、10万対22(死亡36%減少)となり、黒川班から示された本研究の最終的なアウトカムである、「乳がん死亡率30%減少」が達成可能となる。検診を2年に1回10年間継続すると、累積乳がん死亡率は各群で、それぞれ、10万対170、10万対110となり、これを両側5%、80%の検出力で有意とするには、各群5.5万人の受診者が必要となる。従って、検診を10年間継続できれば、各群6万人で、乳がん死亡率の減少を検証することも可能である。

科学的根拠を示す研究デザインとしては、個別ランダム化比較試験、クラスターランダム化比較試験、クラスター非ランダム化比較試験等が考えられる。質の高い研究を行う観点からは、個々の受診者の方に同意を得て、個人単位でランダムに超音波検査も受けて頂くかどうか割り付ける、個別ランダム化比較試験が最も妥当性が高い。次に妥当性の高い方法として、同じ地域の中で、町村地区や事業所別に超音波検査も実施するかしないかを、集団単位でランダムに割り付けるクラスターランダム化比較試験がある。ランダムな割り付けが難しい場合には、クラスター非ランダム化比較試験として、割り付けを行わないが非介入群との間で比較を行うという方法を検討せざるを得ない。

一方、超音波を併用する検診のみを実施する、または超音波を併用しない検診のみ実施する単一試験も考えられるが、比較試験とはいえない。そこで、本研究では、可能な限り科学的根拠を示す研究デザインが望ましく、個別ランダム化比較試験、クラスターランダム化比較試験、非ランダム化比較試験を実施するとして応募された団体の順に本研究への参加を認める。

4．対象者の選択基準

4．1 適格基準

- ．登録時点での満年齢 40 歳から 49 歳までの女性。
- ．研究への参加に関するインフォームドコンセントを得ていること。(13.2 説明と同意、別紙 1、2、3、4、5を参照)

4．2 除外基準

- ．乳がんの既往歴のある者(上皮内がんを含む)
- ．5年以内に乳がん以外の悪性腫瘍の既往のある者(上皮内がんを含む)
- ．今後5年以上の生存が期待できない重篤な全身疾患を有する者。

4.3 対象者を募集する集団

- ・ 原則として、研究参加施設で行われる乳がん検診を受診する者を対象に、受診時に募集を行う。
- ・ これまでの乳がん検診受診歴の有無については、特に限定しない。ただし、受診歴ありの場合、直近の受診年度と検診方法について記載しておく。

5. 研究参加団体

通常の検査（マンモグラフィ、またはマンモグラフィ＋視触診）に超音波検査を併用する検診と、超音波検査を併用しない検診を実施する団体を募集する。

研究参加団体は、以下の基準を満たすこととする。

- ・ 本研究の意義に賛同し、試験実施計画書に従い研究の実施に協力できること。
- ・ 40歳から49歳までの乳がん検診受診予定者数が2年間で約4,000人以上であること。
- ・ マンモグラフィ検査に関して、「マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル-第3版」²⁰⁾に準拠すること。検診の実施にあたっては、乳がん検診のための点検表（「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正について平成18年3月31日老老発第0331003号通知）の条件を満たしていること。
- ・ 超音波検査に関して、がん対策のための戦略研究「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」、日本乳癌検診学会及び日本乳腺甲状腺超音波診断会議（共編）「超音波による乳がん検診ガイドライン」²¹⁾に準拠すること。
- ・ 「6.スクリーニング方法」で定められた方法により乳がん検診を実施するとともに、「10.1施設データセンター」で定められた業務を実施することが可能であること。
- ・ 精度の高い地域がん登録との連携体制が確保されていることが望ましい。

6. 検診方法

6.1 超音波検査を併用する検診（介入群）

原則として、超音波検査とマンモグラフィ検査を同時に行なう方式（同時併用方式）とする。そのため、施設検診では実施施設が表在用探触子を接続した超音波診断装置と乳房X線装置を備えた検診センターを有し、両方の検査を同時に行なうものとする。また出張検診では、超音波診断装置及び乳房X線装置を搭載した検診車を検診会場に派遣するものとする。マンモグラフィ検査と超音波検査方法を下記に示す。超音波検査、マンモグラフィ検査の読影判定は独立して行い、いずれか一方がカテゴリー分類3以上の場合、総合判定として「要精検」とする。

6.1.1) マンモグラフィによる検診

「マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル-、第3版」に準拠した方法により行う。マンモグラフィ検査実施施設の満たすべき要件は以下のとおりである。

- ・ 乳房X線撮影装置（マンモグラフィ）は、日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たし、線量および画質基準を満たすこと。
- ・ 両側乳房について、内外斜位方向撮影と、頭尾方向撮影を行うことを原則とする。
- ・ 乳房エックス線写真の読影は、適切な読影環境の下において、二重読影（うち1名は十分な経験を有する医師であること）により行う。
- ・ 読影判定をカテゴリー分類により行う。

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

6.1.2) 超音波による検診

がん対策のための戦略研究「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」、日本乳癌検診学会及び日本乳腺甲状腺超音波診断会議(編)「超音波による乳がん検診ガイドライン」に準拠した方法により行う。超音波検査実施施設の満たすべき要件は以下のとおりである。

- ・ 超音波診断装置は、表在用探触子を接続し、記録装置を備え、画質基準を満たすこと。探触子は周波数 10MHz 程度(ただし、アニュラアレイ型探触子では 7.5MHz も可) 視野幅 35mm 以上を用いること。
- ・ 検査は、医師、臨床検査技師、診療放射線技師あるいは看護師の資格を有し、乳房の超音波検査に習熟し、かつ、乳房超音波に関する講習プログラムを修了した者が担当すること。
- ・ 乳房超音波診断に習熟した医師が超音波検査の判定を行う。
- ・ 読影判定を超音波検査におけるカテゴリー分類により行う。

6.2 超音波検査を併用しない検診(非介入群)

6.2.1) マンモグラフィによる検診

「マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル-、第3版、日本医事新報社」に準拠した方法により行う。マンモグラフ検査実施施設の満たすべき要件は以下のとおりである。

- ・ 乳房 X 線撮影装置(マンモグラフィ)が日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たし、線量および画質基準を満たすこと。
- ・ 両側乳房について、原則として内外斜位方向撮影と頭尾方向撮影を行う。
- ・ 乳房エックス線写真の読影は、適切な読影環境の下において、二重読影(うち1名は十分な経験を有する医師であること)により行う。
- ・ 読影判定をマンモグラフィ検査におけるカテゴリー分類により行う。

6.3 視触診法の実施について

40歳代の乳がん検診受診者に対して、従来から視触診による検診を実施していた施設においては、それを当該施設の従来の方法で実施してよいものとする。その場合、超音波を併用する群、及び併用しない群のいずれにおいても等しく実施する。

7. 研究スケジュール

平成 19 年度前半

- ・ 研究実施プロトコルの完成(運営委員会、倫理委員会の承認を含む)
- ・ 超音波検査の実施方法に関する標準化

平成 19 年度後半

初回検診実施：超音波検査を行う群(A1)と超音波検査を行わない群(B1)のそれぞれで、1.5万人ずつ実施

平成 20 年度

初回検診実施：超音波検査を行う群(A2)と超音波検査を行わない群(B2)のそれぞれで、3.5万人ずつ実施

平成 21 年度

- ・ 初回検診実施：超音波検査を行う群(A3)と超音波検査を行わない群(B3)のそれぞれ

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

(マンモグラフィ検査)

- ・ 病変の有無、病変の所見(腫瘍、石灰化、その他)とカテゴリ判定(1, 2, 3, 4, 5) 病変の部位
- ・ 左右を独立して判定する

(超音波検査)

- ・ 乳房病変の有無(なし、腫瘍像形成性病変、腫瘍像非形成性病変) 病変の所見、検査実施者によるカテゴリ判定(1, 2, 3, 4, 5) 判定医による総合カテゴリ判定(1, 2, 3, 4, 5)とその部位
- ・ 左右を独立して判定する

(視触診)

- 部位(A B C D E)と所見(腫瘍・硬結・圧痛・乳頭変化・皮膚変化・その他) カテゴリ判定(1, 2, 3, 4, 5)
- 左右を独立して判定する

(総合判定)

- ・ 総合カテゴリ判定(1, 2, 3, 4, 5) 指示(精検不要、要精検)
- ・ 左右を独立して判定する

8.3 精密検査受診者に関する情報(別紙7, 8, 9を参照)

1. 受診年月日
2. 受診施設名
3. 精密検査の方法と結果
 - (1) マンモグラフィ
 - (2) 乳房超音波検査
 - (3) 穿刺吸引細胞診
 - (4) 乳管造影
 - (5) 乳管内視鏡
 - (6) core needle biopsy
 - (7) マンモトーム生検
 - (8) 外科的生検
4. 最終診断
 - (1) 右乳房(正常 乳がん 線維腺腫 のう胞 乳腺症 その他)
 - (2) 左乳房(正常 乳がん 線維腺腫 のう胞 乳腺症 その他)
5. 転帰
 - (1) 異常なし(次回検診へ)
 - (2) 経過観察
 - (3) 他院紹介
 - (4) 治療
6. 最終診断が乳がんであった場合
 - (1) がんの部位 ()
 - (2) T N M病期分類 ()
 - (3) 手術日・術式 ()

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

- (4) 組織学的分類 ()
- (5) 手術以外の治療内容 ()

8.4 受診者への検診結果報告

受診者への検診結果報告は、別紙報告書に準拠して、各検診実施団体から行う（別紙 10,11 を参照）。

8.5 追跡調査

- ・ 受診者に対する聞き取り調査：平成 19 年度後半から平成 20 年度にかけて乳がん検診を受診する者については、受診 2 年後の時点で検診再受診を勧奨する。その際、第 1 回検診受診後の乳がん罹患の有無について調査する。
- ・ 住民票の照会：当該区市町村からの転出または死亡の有無、その年月日について調査する。
- ・ 人口動態調査の目的外使用：上記の住民票照合により把握できた死亡者について、人口動態調査の目的外使用を厚生労働省及び総務省に申請し、許可のもとに死亡小票またはテープを閲覧して、死亡原因を調査する。
- ・ 地域がん登録データとの照合：当該検診施設における地域がん登録機関に申請して、研究対象者における乳がん罹患の有無（罹患した場合、その年月日）を調査する。

9. 追跡方法

対象者（またはその関係者）への直接連絡（聞き取り及び郵送調査）と外部データとの照合という、2つの方法により行う。

対象者（またはその関係者）への直接連絡では、第 1 回の乳がん検診受診より 20 ヶ月を経過した時点で、封書により、当該対象者に第 2 回の乳がん検診受診を勧奨する。第 2 回の乳がん検診を受診した者に対しては、その際に、この間における乳がん診断の有無について確認する。第 2 回の乳がん検診を受診しなかった者に対しては、電話で連絡を取り、この間における乳がん診断の有無について確認する。

外部データの照合とは、住民票照会による転居または死亡の確認、死亡小票閲覧による死亡（および死亡原因）の確認、地域がん登録との照合による乳がん罹患の確認を言う。これら全てに関して、中央データセンターが所要の申請手続きを実施して、許可を得たうえで照合作業を行う（その詳細は「8.5 追跡調査」に記載済み）。

10. 安全管理

がん対策のための戦略研究倫理委員会（以下、「倫理委員会」という）は、厚生労働科学研究費補助金（第 3 次対がん総合戦略研究事業）がん対策のための戦略研究実施要項（平成 18 年 10 月 12 日健総発第 1012001 号通知）に基づき、財団法人日本対がん協会（以下、「協会」という）に設置するがん対策のための戦略研究倫理委員会規定にしたがって開催されることとなる。戦略研究リーダーは戦略研究倫理委員会に対して、研究実施計画書を提出するとともに、進捗状況や有害事象などに関する報告を定期的に行う。これらに基づいて、戦略研究倫理委員会は、研究計画の承認、変更・中止の勧告を戦略研究リーダーに対して行う。

10.1 研究参加団体（乳がん検診実施施設）責任者の責務

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

研究参加団体（乳がん検診実施施設）の責任者は、中央データセンターと密接に連携できる体制を構築し、被験者から研究内容に関する問い合わせがあった場合には、必要かつ適切な対応を行う。また、研究期間中に、今後の研究実施に影響する可能性のある重大な事象の発生により、安全管理上の問題があることが明らかになった場合、必要かつ適切な対応を施し、安全確保に努めるとともに、速やかに戦略研究リーダー及び協会へ報告する。

本研究において行う介入は、超音波による乳がん検診であり、通常行われている臨床検査の範囲である。そのため、本研究を原因とする重篤な有害事象が発生することは特に想定しない。しかし、乳がん検診の際に重篤な有害事象が発生した場合は、当該検診団体の乳がん検診担当者は、必要かつ適切な対応を施し、被験者の安全確保に努める。また、乳がん検診担当者は、当該団体の責任者へ報告し、責任者は速やかに戦略研究リーダーへ報告する。

10.2 戦略研究リーダーの責務

戦略研究リーダーは、重篤な有害事象または今後の研究実施に影響する可能性のある事象が発生した場合、その発生状況を把握し、必要に応じて当該担当する共同研究者へ指示を行うとともに、データセンター及び他の参加団体へ報告し、情報共有に努める。また、その事象について、協会、運営委員会、倫理委員会に報告する。

11. 統計解析

11.1 主要な統計解析

本研究では、介入群と非介入群との間で、プライマリ・エンドポイントとして、感度・特異度及び発見率を比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、追跡期間中の累積進行乳がん罹患率を比較する。これらの統計解析により、超音波検査による乳がん検診の精度及び有効性を検証する。そのため、中央データセンターは、統計解析計画書に基づいて、上記項目に関する統計解析を行い、研究班事務局へ報告する。統計解析計画書の策定は、生物統計学の専門家が関与しつつ、統計解析責任者が行う。

11.2 追跡調査に関する事項

乳がん検診の感度・特異度は、初回の検診結果と被験者が2回目の検診を受診する際の間期間がんの発生状況の調査によって解析が可能である。しかし、がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。介入群と非介入群において、当該がん死亡率を比較するには、地域がん登録等とのデータ照合が必要となる。そこで、中央データセンターは、住民票の照会、人口動態調査の目的外使用、地域がん登録データとの照合に関して、申請手続きを行い、データを閲覧し、照合する。

一方で、乳がんの自然史を考えるに、有意な群間差を観察するには戦略研究における4年間という研究期間は短すぎる。そこで、戦略研究終了後も両群の生存死亡状況を長期にわたって追跡できる体制を整備する。

12. 研究期間

平成19年7月1日～平成23年3月31日

13. 倫理的事項：インフォームドコンセント

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。文部科学省、

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針を遵守し、試験の倫理性、安全性及び研究成果の科学性、信頼性を確保する。

13.1 個人情報の使用について

収集したデータは、データ取扱い手順書に基づき管理される。本研究は、臨床研究の倫理指針を遵守し、個人情報保護に関してもこれに従う。研究範囲内で生じる個人情報の安全管理に関する責務については、戦略研究リーダーが担う。

13.2 説明と同意

インフォームドコンセントは、口頭かつ文書を用いて本人に説明することを原則とし、本人からの文書による同意を必須とする。

主な説明事項は、以下の通りである（別紙 1，2，3，4，5 参照）。

- ・ 本研究の目的と意義、研究の概要
- ・ 調査を行う項目、方法：検診結果、要精検の場合は精検結果
- ・ 追跡調査：検診受診後の乳がん罹患と生存状況
- ・ 本研究への参加は任意であること
- ・ 本研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- ・ 被験者又は代諾者等は、自らが与えた参加の同意について、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- ・ 被験者として選定された理由
- ・ 研究者等の氏名及び職名
- ・ 予測される本研究の結果、本研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、本研究終了後の対応
- ・ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、本研究計画及び研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- ・ 個人情報は厳重に管理され、本研究で得られた個人情報は本研究のためのみに使用されること
- ・ 被験者を特定できないようにした上で、本研究の成果が公表される可能性があること
- ・ 本研究に伴う補償の有無
- ・ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

13.3 研究計画の承認について

本研究計画は、倫理委員会にて審議、承認を受ける。

13.4 本研究における補償について

対象者に本研究に直接関連した新たな健康障害が生じた場合は、特別な補償は為されない。担当者は、保険診療の範囲で当該の健康被害に対応する。

14．試験の中止

協会が定めるがん対策のための戦略研究倫理委員会規定に従い、倫理委員会から戦略研究リーダーへ中止勧告がなされた場合、戦略研究リーダーは速やかに倫理委員会の審議結果をもとに研

究の中止について検討し、研究の中止が妥当と判断された場合はこれを決定する。

15. 記録の保存、破棄または消去

データセンターは、電子化された登録症例のデータを集中的に管理するため、データ取扱い手順書に基づき管理を行う。データ取扱い手順書は、データセンターが作成し、必要な場合、改定を行う。また、データセンターは、アクセスする者を ID/パスワード認証を用いて限定し、ファイアウォール整備により不法アクセスを防ぐなどして、セキュリティ対策を行う。データセンター、研究班事務局、及び研究参加団体の施設責任者は、研究のために作成されたデータセットまたは資料を研究終了後も保管する。いずれの参加者も個人情報保護法を遵守し、研究用データセット及び資料等の保管手順書に規定した方法で保管する。保管期間については、研究用データセット及び資料等の保管手順書に規定する。

16. データ管理・モニタリング

研究を円滑に行うために、各研究参加団体に施設データセンターを設置する。さらに中央データセンターを設置する。それぞれのデータセンターの機能は以下の通りである（別紙 12、13 を参照）。

16.1 施設データセンター

参加候補者の募集を行う（乳がん検診の受診勧奨の際に）。

検診会場において、参加候補者の適格条件を確認し、適格者に対して本研究の趣旨などを説明したうえで、研究参加の同意を書面により取る。

割り付けに従った方法による検診を実施し、その結果を研究参加者に通知する。

要精検者に精検の受診を勧奨する。精検の結果を把握する。

書類（同意書・検診結果・精検結果）を保管する。

受診者データ（個人識別情報・背景情報・検診結果・精検結果）を入力して、中央データセンターに転送する。

同意撤回書を受け付けて、それを保管する。さらにその旨を中央データセンターへ報告する。

検診の精度管理を行う。そのため、検査機器の保守点検や検査の実施方法などについて、本プロトコル及びマニュアルに記載された事項を遵守し、その状況を定期的（年 4 回）に中央データセンターに報告する。マンモグラフィ検査および超音波検査の画像評価のための抜き取り検査に協力する。

平成 19 年度後半から平成 20 年度にかけて乳がん検診を受診する者（下記の A1 群と A2 群、B1 群と B2 群）について、受診 2 年後の時点において、検診再受診を勧奨する。その際、第 1 回検診受診後の乳がん罹患の有無について調査する（その詳細は「8.5 追跡調査」および「9. 追跡方法」に記載済み）。

16.2 中央データセンター

- ・ 研究参加者に対する書類（研究に関する説明書・研究参加依頼書・同意書など）を作成し、印刷して、各検診団体へ送付する。
- ・ 各施設データセンターの説明員に対する研修会を実施する。
- ・ 説明と同意に関連する「問い合わせコールセンター」を設置して研究参加者（候補者を含む）からの質問や相談に対応する。
- ・ 個別ランダム化を行う施設に対して、無作為割付の表と割付指示書を手順書に従って別

途作成する。無作為割付の表は当該施設での研究参加者全員を対象として割付の順序を記した一覧表であり、これは中央データセンターが保管する。無作為割付の表に従って、中央データセンターは割付指示書を作成して、施設データセンターに送付する。割付指示書には「マンモグラフィおよび超音波検査」または「マンモグラフィ単独」のいずれかが記されている。研究参加者は、その指示に従って検診を受診する。割付指示書は1件ごとに封筒に厳封され、なお封筒には通し番号を記しておく。

- ・ クラスタランダム化を行う団体に対して、クラスターごとに別途に定める手順書に従って無作為割付を行い、それを施設データセンターに通知する。
- ・ 施設データセンターからデータの転送を受けて、編集・集計するためのデータベースを設計、開発し、それを管理する。
- ・ 施設データセンターから転送されたデータについて、合理チェックなどを行い、必要に応じて施設データセンターに問い合わせ、データの修正・編集を行う。
- ・ 施設の個人情報管理規定、および研究全体の情報管理である Standard Operating Procedure (SOP、標準作業手順書)にしたがう。通信に関しては、国際的に企業や政府機関等で標準的に用いられる暗号化方式を採用する(別紙14を参照)。
- ・ 上記データを定期的に集計して、その結果を戦略研究リーダー、施設データセンターに報告する。
- ・ データの品質管理・支援のため、データマネジャーを定期的に施設データセンターに派遣する。検診の精度管理のため、検査機器の保守点検や検査の実施方法などに関する施設データセンターからの報告を取りまとめるとともに、訪問監査(概ね年1回)を実施する。これらについて戦略研究リーダーと精度管理・安全性評価委員会に報告する。
- ・ 住民票の照会、人口動態調査の目的外使用、地域がん登録データとの照合に係る作業(申請事務、閲覧、検診受診者との照合)を行う。
- ・ 本研究で得られたデータをもとに、「11.統計解析」で定められた方法により統計解析を実施して、その結果を戦略研究リーダーに報告する。

なお、中央データセンターは協会が定める規定により、公募にて決定される。

17. 研究計画の見直し、変更手続き

定期モニタリングの結果として、あるいは重篤な有害事象や研究継続に影響する可能性のあるような事象が発生した場合、協会が定めるがん対策のための戦略研究倫理委員会規定に従い、倫理委員会は研究計画の変更を速やかに戦略研究リーダーに勧告する。戦略研究リーダーは、速やかに倫理委員会の審議結果をもとに研究計画の変更について検討する。検討の結果、研究計画の変更が妥当と判断された場合、戦略研究リーダーは研究計画書変更案を作成し、倫理委員会に提出する。倫理委員会は、研究計画書変更案を審査し、承認が得られたら運営委員会の審議を経てこれを採用することとなっている。

18. 追加複合研究

戦略研究リーダー及び共同研究者は必要に応じて追加複合研究を企画することができる。本研究との整合性を確保した上で、別途研究計画書を作成する。

19. 研究結果の発表

主たる結果を、最終解析終了後に査読のある英文誌に投稿する。プライマリ・エンドポイントである感度・特異度及び発見率、セカンダリ・エンドポイントである追跡期間中の累積進行乳がん罹患率については研究期間終了後数年以内の発表が可能である。

本研究の主たる目的は、超音波による乳がん検診の有効性を検証することであるが、乳がんの自然史を考えるに4年間の研究期間内で死亡率減少効果を示すデータを得ることは不可能であることから、研究期間終了後も両群の生存死亡状況を長期にわたって追跡できる体制を整備した上で、データを解析し、その研究結果を発表することとなる。

一方、超音波による乳がん検診の標準化等に関する研究結果は主たる研究結果ではないが、わが国の乳がん検診の精度向上に役立つことから、副次的な結果及び研究過程の紹介として、共同研究者は、戦略研究リーダーの了承を得た上で、医学専門雑誌に投稿、学術集会への発表などを行うことができる。

学術論文のオーサiershipについては、厚生労働省健康局総務課がん対策推進室、協会、及び研究班事務局が協議して別に定める。すべての共著者は投稿前に論文内容を確認し、発表内容に合意した者のみとする。戦略研究リーダー以外の発表者が、研究班事務局及び戦略研究リーダーの了承なく、直接データセンターから集計及び解析結果を受けとることはできない。

20. 研究参加者と研究実施体制

20.1 研究参加者

本研究の参加者は、乳がんの専門医師、看護師、診療放射線技師、臨床検査技師、疫学研究者、生物統計家、地域保健行政担当者、研究班事務局担当者、研究参加団体担当者、データセンター担当者等である。

20.2 研究実施体制と役割

試験実施体制の概要

本研究は、戦略研究リーダー、分担研究者、研究参加団体（乳がん検診実施施設）、研究班事務局、研究班運営委員会、データモニタリング委員会、教育プログラム委員会、精度管理・安全性評価委員会、及び統計解析委員会からなる（表2）。なお、厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）がん対策のための戦略研究実施要項により、運営委員会、倫理委員会、評価委員会、進捗管理委員会が設置され、その指導監督のもとに本研究班は研究計画を遂行する。

戦略研究リーダー

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 教授 大内憲明

戦略研究リーダーの責務は以下の通りとする。

- ・ 研究グループを組織し本研究計画書に従って研究を実施する。
- ・ 研究グループの事務局を設置し、本研究実施計画書に関する問い合わせへの対応、有害事象への対応、本研究実施計画書の変更への対応等の事務を行う。
- ・ 研究グループに生物統計家を指名し、解析計画の立案と最終的な統計解析を実施する。

分担研究者

本研究を円滑に遂行するため、戦略研究リーダーは分担研究者を指名する。分担研究者は、次の各研究グループのいずれかの委員として、研究計画の遂行に当たる。

1. データモニタリングに係る研究グループ：本試験の定期的なデータ管理、モニタリングを行うため、データモニタリング委員会を組織する。
2. 教育プログラム作成に係る研究グループ：超音波検診方法の標準化及び教育研修システム構築を図るため、教育プログラム委員会を組織する。
3. 精度管理及び安全性評価に関する研究グループ：研究参加団体（乳がん検診実施施設）における検診の精度及び安全性に関して評価を行うため、精度管理・安全性評価委員会を組織する。
4. 統計解析に係る研究グループ：本研究にて集積されるデータの統計解析及び追跡調査に関する計画を検討するため、統計解析委員会を組織する。

研究参加団体（乳がん検診実施施設）

- ・ 本研究に関する実務責任者を定める。
- ・ 乳がん検診を受診した40歳代の女性に、研究への参加を要請する。
- ・ 上記のうち同意の得られた者に、マンモグラフィ及び超音波検査を実施し、その結果を本研究の事務局が定める書式の検診記録報告書に記入して、中央データセンターに送付する。
- ・ 精検が必要と判定された研究参加者について、精検の受診を勧奨し、その結果を把握し、その結果を中央データセンターに送付する。
- ・ 平成19年度・同20年度に乳がん検診を受診した研究参加者について、2年後に乳がん検診の受診を勧奨するとともに、この間における乳がん罹患の有無について聞き取る。

研究班事務局

戦略研究リーダーの指示に基づき、本研究に関する手続き全般を行い、研究班運営委員会を設置し、運営する。研究参加団体からの問い合わせ等にも随時対応する。戦略研究リーダーは、研究が適正に施行され、完了するよう監督する。研究計画書に規定のない事項が発生した場合、戦略研究リーダーは緊急性のあるものは即時に判断し、対応する。戦略研究リーダーに事故がある時は、戦略研究リーダー補佐がその職務を代行する。

研究班運営委員会

研究班運営委員会は、分担研究者と研究参加団体実務責任者から組織される。戦略研究リーダーからの求めに応じて開催され、研究実施計画書の作成と修正、研究班の運営（データセンターからの報告事項に関する検討を含む）及び研究遂行に関する事項の審議を行う。

- ・ 研究班運営委員会の委員長は戦略研究リーダーが指名する。
- ・ 委員長は委員会を招集し、委員会終了後に議事録を速やかに戦略研究リーダーに提出する。

データモニタリング委員会

データモニタリング委員会は、本試験のモニタリングを行う。

- ・ データモニタリング委員会は、戦略研究リーダー及び分担研究者で構成される。
- ・ 会議以外に、電話や郵便・メール等を用いた合議に基づき運営される。
- ・ 試験の進捗状況として中央データセンターおよびモニタースタッフより、集積状況、組み入れ基準への適合性、重篤な有害事象の発生状況、の報告を受け、研究が安全に適切に実施されていることを確認する。研究を継続する上で研究の科学性や倫理性に影響する問題が発見された場合には、速やかに、中央データセンター等と解決方法を協議する。
- ・ データモニタリング委員会の委員長は戦略研究リーダーが指名する。
- ・ 委員長は委員会を招集し、委員会終了後に議事録を速やかに戦略研究リーダーに提出する。

教育プログラム委員会

戦略研究リーダーの指示のもとに設置され、本研究における超音波による乳がん検診の標準化を図り、医師及び技師を対象とした講習会を実施する。研究者が所属する（または関連する）団体等で講習会を実地に試行することにより、その妥当性・実用性を検証して、さらなる改良を加えたうえで全国に普及させる。なお、各参加団体で実施される超音波による乳がん検診では、検診従事者（医師または技師）は教育プログラム委員会が行う講習会を修了することが要件となる。

- ・ 教育プログラム委員会の委員長は戦略研究リーダーが指名する。
- ・ 委員長は委員会を招集し、委員会終了後に議事録を速やかに戦略研究リーダーに提出する。

精度管理・安全性評価委員会

- ・ 精度管理・安全性評価委員会は、研究参加団体（乳がん検診実施施設）における検診の精度に関して評価を行い、必要に応じて施設の立ち入り検査を行う。また、収集された有害事象について主任研究者から審査依頼を受け、有害事象への対応、本研究との因果関係の有無について審査し、主任研究者に報告する。
- ・ 精度管理・安全性評価委員会の委員長は戦略研究リーダーが指名する。
- ・ 委員長は委員会を招集し、委員会終了後に議事録を速やかに戦略研究リーダーに提出する。

統計解析委員会

- ・ 本研究にて集積されるデータの統計解析及び追跡調査に関する計画を検討するため、統計解析委員会を組織する。統計解析委員会は、中央データセンターで管理されたデータをもとに、乳がん検診に関する精度及び有効性などを解析し、戦略研究リーダーに報告する
- ・ 統計解析委員会の委員長は戦略研究リーダーが指名する。
- ・ 委員長は委員会を招集し、委員会終了後に議事録を速やかに戦略研究リーダーに提出する。

表2. 研究組織

戦略研究リーダー（主任研究者）

大内 憲明 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 教授

分担研究者

東野 英利子 筑波大学大学院人間総合科学研究科・放射線医学 准教授
 福田 護 聖マリアンナ医大乳腺内分泌外科 教授
 祖父江 友孝 国立がんセンター・がん対策情報センター・疫学 部長
 斎藤 博 国立がんセンター・がん予防・検診センター・消化器病学 部長
 山本 精一郎 国立がんセンター・がん対策情報センター・生物統計学 室長
 遠藤 登喜子 名古屋医療センター放射線科 部長
 植野 映 筑波大学大学院人間総合科学研究科・外科学 准教授
 角田 博子 聖路加国際病院放射線科・画像診断学 医長
 安田 秀光 国立国際医療センター第四外科・外科学 医長
 高田 悦雄 獨協医科大学光学医療センター・画像診断学 准教授
 笠原 善郎 福井県済生会病院・外科 部長
 渋谷 大助 宮城県対がん協会・がん検診センター 所長
 石田 孝宣 東北大学大学院医学系研究科・乳腺内分泌外科 講師
 中島 一毅 川崎医科大学付属病院・乳腺甲状腺外科 講師
 鈴木 昭彦 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 助手
 櫻井 遊 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 医員
 深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科・公衆衛生学講座 教授
 栗山 進一 東北大学大学院医学系研究科 准教授

研究参加団体実務責任者

箱崎 竜哉 宮城県医師会健康センター 業務部 業務部長
 内藤 隆志 財団法人筑波メディカルセンター つくば総合検診センター 所長
 海老澤 威 財団法人茨城県メディカルセンター総合健診部（技術部） 部長
 辰見 政徳 財団法人茨城県総合健診協会 経営企画室 係長
 佐野 宗明 社団法人新潟県労働衛生医学協会 新潟プレスト検診センター 所長
 渋谷 大助 財団法人宮城県対がん協会 がん検診センター 所長
 岡崎 邦泰 財団法人岡山県健康づくり財団（日本対がん協会岡山県支部） 理事
 中矢 信一 財団法人山形県結核成人病予防協会事務局 調整部長
 岨 康二 川越市総合保健センター センター長
 須田 嵩 神奈川県厚生農業協同組合連合会 保健福祉センター センター長

研究班事務局

石田 孝宣 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 講師
 栗山 進一 東北大学大学院医学系研究科 准教授
 鈴木 昭彦 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 助教
 櫻井 遊 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 医員

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

成川 洋子 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 研究員
研究リーダー補佐

研究班運営委員会

福田 護	聖マリアンナ医大乳腺内分泌外科 教授
東野 英利子	筑波大学大学院人間総合科学研究科・放射線医学 准教授
祖父江 友孝	国立がんセンター・がん対策情報センター・疫学 部長
斎藤 博	国立がんセンター・がん予防・検診センター・消化器病学 部長
山本 精一郎	国立がんセンター・がん対策情報センター・生物統計学 室長
遠藤 登喜子	名古屋医療センター放射線科 部長
植野 映	筑波大学大学院人間総合科学研究科・外科学 准教授
角田 博子	聖路加国際病院放射線科・画像診断学 医長
安田 秀光	国立国際医療センター第四外科・外科学 医長
高田 悦雄	獨協医科大学光学医療センター・画像診断学 准教授
笠原 善郎	福井県済生会病院・外科 部長
渋谷 大助	宮城県対がん協会・がん検診センター 所長
石田 孝宣	東北大学大学院医学系研究科・乳腺内分泌外科 講師
中島 一毅	川崎医科大学付属病院・乳腺甲状腺外科 講師
鈴木 昭彦	東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 助教
櫻井 遊	東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 医員
深尾 彰	山形大学大学院医学系研究科・公衆衛生学講座 教授
栗山 進一	東北大学大学院医学系研究科 准教授
光山 昌珠	北九州市立医療センター 統括副病院長
箱崎 竜哉	宮城県医師会健康センター 業務部 業務部長
内藤 隆志	財団法人筑波メディカルセンター つくば総合検診センター 所長
海老澤 威	財団法人茨城県メディカルセンター総合健診部（技術部） 部長
辰見 政徳	財団法人茨城県総合健診協会 経営企画室 係長
佐野 宗明	社団法人新潟県労働衛生医学協会 新潟プレスト検診センター 所長
渋谷 大助	財団法人宮城県対がん協会 がん検診センター 所長
岡崎 邦泰	財団法人岡山県健康づくり財団（日本対がん協会岡山県支部） 理事
中矢 信一	財団法人山形県結核成人病予防協会事務局 調整部長
岨 康二	川崎市総合保健センター センター長
須田 嵩	神奈川県厚生農業協同組合連合会 保健福祉センター センター長

委員長

データモニタリング委員会

祖父江 友孝	国立がんセンター・がん対策情報センター 部長
斎藤 博	国立がんセンター・がん予防・検診センター 部長
山本 精一郎	国立がんセンター・がん対策情報センター 室長
辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科・公衆衛生学 教授

委員長

教育プログラム委員会

東野 英利子 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授
安田 秀光 国立国際医療センター第四外科 医長
高田 悦雄 獨協医科大学光学医療センター 准教授
笠原 善郎 福井県済生会病院外科 部長
中島 一毅 川崎医科大学付属病院乳腺甲状腺外科 講師
委員長

精度管理・安全性評価委員会

遠藤 登喜子 名古屋医療センター放射線科 部長
植野 映 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授
角田 博子 聖路加国際病院放射線科 医長
委員長

統計解析委員会

深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科・公衆衛生学講座 教授
栗山 進一 東北大学大学院医学系研究科・公衆衛生学 准教授
渋谷 大助 宮城県対がん協会・がん検診センター 所長
大橋 靖雄 東京大学・日本臨床研究支援ユニット 理事長
委員長

21. 文献

1. 大島明、黒石哲生、田島和雄（編） がん・統計白書-罹患・死亡・予後-2004、篠原出版社、pp.97-160, 2004
2. 田島和雄、広瀬かおる。わが国における乳がんの疫学。日本臨床、65 (Suppl 6): 15-21, 2007
3. 南優子、角川陽一郎、大内憲明。ライフスタイルの変化と乳癌疾患。日本臨床、65 (Suppl 6): 213-219, 2007
4. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, 3rd, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. Cancer, 75: 1619-1626, 1995
5. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49 : a new meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst Monogr. 22: 87-92, 1997
6. Moss SM, Cukcle H, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 2053-60.
7. 大内憲明、内山菜智子、東野英利子、栗山進一、福田護、山田隆之。乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究。平成 18 年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告書、国立がんセンター、2007
8. 長谷川志賀子、大貫幸二、水窪純、北見淳、大山勝彦、小泉亮、大内憲明。マンモグラフィの年齢階級別、乳房の構成要素別（乳腺と脂肪の比）における乳癌描出能の検討。日乳癌検診学会誌、12 (1): 101-107, 2003.
9. 武部晃司、中村光次、三竿貴彦。40 歳代以下の若年女性における whole breast scanning を用いた乳癌検診の有用性。日本乳癌検診学会誌、9 : 155-160 , 2000

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

10. 土屋十次、浅野雅嘉、立花進、竹村茂之、西尾公利、右納隆、下川邦泰。49歳以下の乳癌検診における超音波検査の有用性について。日本乳癌検診学会誌、10：185-193，2001
11. 山崎美樹、那須繁、古賀淳、森寿治。40歳代の検診発見乳癌におけるマンモグラフィ、超音波検査の検出率。日本乳癌検診学会誌、11：265-269，2002
12. WHO. National Cancer Control Programmes: Policies and managerial guidelines. 2nd Ed. 2002. (<http://www.who.int/cancer/nccp/en/>).
13. 久道茂編。がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性評価」報告書。(財)日本公衆衛生協会、2001年。
14. 平成16年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝): 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順。2005年。
15. がん対策基本法(平成十八年法律第九十八号)
16. Ota J, Horino T, Taguchi T, Ishida T, et al. Mass screening for breast cancer: Comparison of the clinical stages and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics. Jpn J Cancer Res, 80, 1028-1034, 1989.
17. Kanemura S, Tsuji I, Ohuchi N, Takei H, Yokoe T, Koibuchi Y, Ohnuki K, Fukao A, Satomi S, Hisamichi S. A case control study on the effectiveness of breast cancer screening by clinical breast examination in Japan. Jpn J Cancer Res 90: 607-613, 1999
18. がん検診に関する検討会中間報告「老人保健事業に基づく乳がん検診及び子宮がん検診の見直しについて」。厚生労働省がん検診に関する検討会、2004年3月。
19. 平成17年度戦略的アウトカム研究策定に関する研究・研究報告書。厚生労働省科学研究費補助金(特別研究事業)戦略的アウトカム研究策定に関する研究班(主任研究者:黒川清) 2006年3月。
20. 大内憲明(編)。マンモグラフィによる乳がん検診の手引き: 精度管理マニュアル、第3版増補。日本医事新報社、2007年。
21. 厚生労働省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」、日本乳癌検診学会、日本乳腺甲状腺超音波診断会議(共編)。超音波による乳がん検診ガイドライン。2007年

22. 補遺文書一覧(別紙として添付)

1. 比較試験に関する説明書
2. 比較試験に関する同意書
3. 比較試験に関する同意撤回書
4. 住民への研究協力依頼文
5. 受診者からみた個別ランダム化フローチャート
6. 調査報告書(Case Report Form, CRF): 乳がん検診 EDC 画面
7. 精密検査依頼書1(介入群)
8. 精密検査依頼書2(非介入群)
9. 精密検査結果報告書
10. 検診結果報告書1(介入群)
11. 検診結果報告書2(非介入群)
12. データセンター業務分担
13. データ収集年次計画書
14. データ管理におけるセキュリティリスクと対策について
15. 研究経費内訳