

Fig. 9 SURF trial 記念講演会案内ポスター（一般市民対象）



Efficacy of Surgery vs. Radio-Frequency Ablation (RFA) in Primary Hepatocellular Carcinoma: a multicenter clinical trial

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験 (SURF-RCT)

SURF trial 記念 市民公開講座 - 肝癌診療の最前線

2009/
11/14 +

参加無料

共催：財団法人 日本対がん協会

14:00 - 16:35

秋葉原コンベンションホール

TEL.03-5297-0230



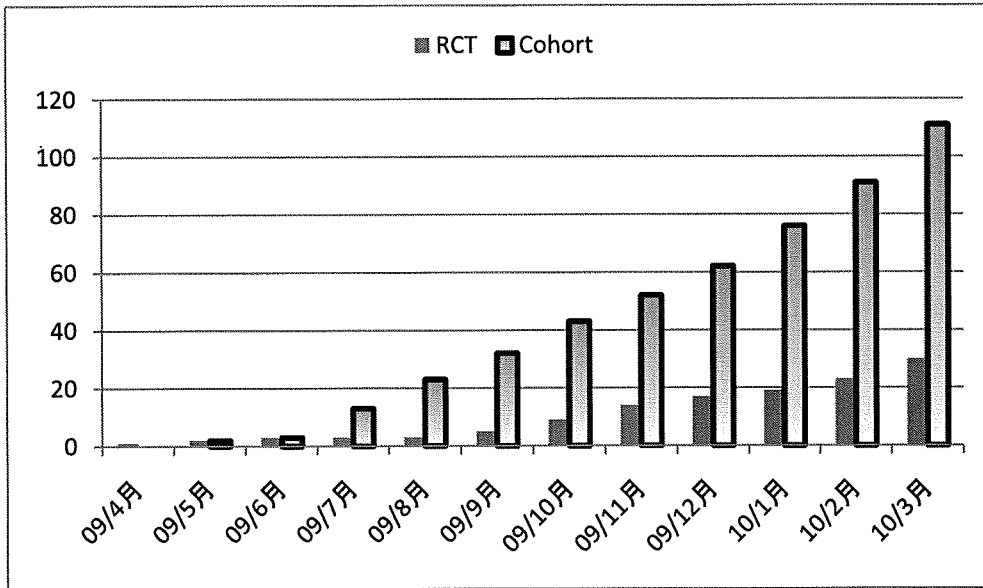
東京都千代田区外神田 1-18-13
秋葉原ダイビル

司会：東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科
教授 國土 典宏

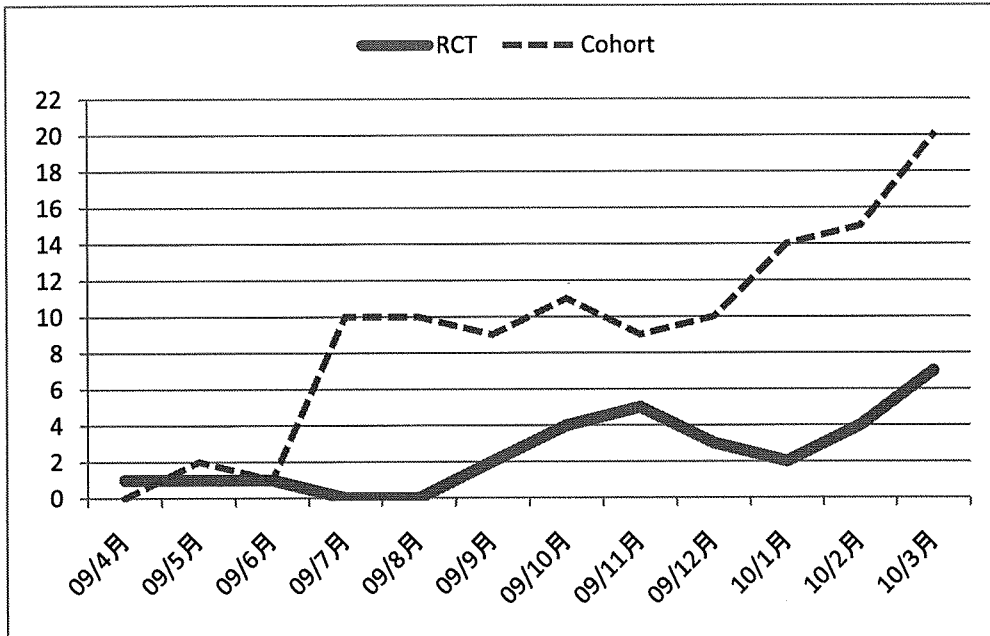
- 1 ▶ 開会挨拶**
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科 教授 國土 典宏
- 2 ▶ 肝炎からの発癌について**
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授 小池 和彦
- 3 ▶ RFA の最前線（治療の実際と成績）**
東京女子医科大学消化器病センター消化器内科 准教授 斎藤 明子
- 4 ▶ 外科治療の最前線（肝切除と移植）**
東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 教授 有井 滋樹
- 5 ▶ ガイドラインからみた肝癌治療法の選択について**
日本大学医学部消化器外科 教授 高山 忠利
- 6 ▶ SURF trial について**
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科 准教授 長谷川 潔
- 7 ▶ SURF trial の実践（東京大学での取り組み）**
東京大学医学部附属病院消化器内科 助教 建石 良介
- 8 ▶ 閉会の辞**
東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科 教授 有井 滋樹

お問い合わせ事務局：SURF-trial 事務局
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 TEL: 03-5800-8654 FAX: 03-5684-3989 E-mail: strial-t@umin.ac.jp

Fig. 10
SURF trial 登録数の推移



月別登録数の推移



第1回 SURF trial (国土班) 班会議議事録

■日時：2009年6月5日(金) 18:00-18:30

■会場：第45回日本肝臓学会会場 神戸ポートピアホテル本館 B1F 生田

■参加者(敬称略・順不同)：全18名

研究代表者 東京大学：国土典宏

研究分担者

東京大学：小池和彦、建石良介(椎名秀一朗代理)、松山裕、長谷川潔

日本赤十字社医療センター：幕内雅敏

大阪市立大学：久保正二

大阪赤十字病院：大崎往夫

大阪府立成人病センター：山田晃正

九州大学：武富紹信(前原喜彦代理)

京都大学：猪飼伊和夫(上本伸二代理)

近畿大学：工藤正俊

国立がんセンター：小菅智男

東京医科歯科大学：有井滋樹

東京女子医大：斎藤明子

日本大学：中山壽之(高山忠利代理)

明和病院：山中若樹

山梨県特別顧問：小俣政男

■欠席者 東京大学：大橋靖雄、赤羽正章

■陪席者

東京大学：進藤潤一、村岡新、井上彬

大阪赤十字病院：恵荘裕嗣、木村達

大阪府立成人病センター：後藤邦仁

京都大学：田浦康二郎

近畿大学：上嶋一臣

明和病院：飯田洋也

NPO 日本臨床研究支援ユニット：早瀬茂、相田麗

■議事録

1. 研究代表者挨拶

国土：

それではただいまより SURF trial の班会議を先に行わせていただき、その後で全体のキックオフミーティングを行いたいと思います。今回、研究代表者として申請させていただいた東京大学肝胆膵外科の国土でございます。本日の司会・進行を務めさせていただきます。宜しくお願い致します。

Study の詳細については全体会議で詳しくご紹介いたしますが、この班会議には20名の研究分担者の先生方に参加をお願い致しておりまして、SURF trial 全体としては現在のところ全体で75施設の参加

を頂く予定となっております。まず20名の研究分担者の先生方をどのような形で選ばせていただいたかということですが、最初の立案はまず東京大学から始まったわけですが、内科・外科ともにある程度症例数がないと治療のクオリティーが保てないだろうということで、マスコミ、HP等で症例数の公表されている施設のうち、症例数の多い施設に最初お声をさせて頂きまして、賛同・参加の意思表示を頂き、最初の段階から検討会にご参加いただいている施設の先生方に研究分担者となっただきまして、厚生労働科研に申請させていただいたという経緯でありますことをまずご報告申し上げます。

2. 研究分担者紹介

国土：

それでは班会議の配布資料をご覧ください。まず研究分担者の先生についてお名前をご紹介させていただきます。

(研究分担者紹介)

以上の先生方に班会議の構成メンバーとしてお願いしております。

3. これまでの経緯・進捗状況

国土：

これまでの経緯と進捗状況については全体会議で詳しくご紹介させていただきたいと思っております。お配りした資料のうち、厚生労働科学研究費補助金交付申請書様式A(3)は以前にお配りしているかと思いますがご確認下さい。今回のがん臨床研究事業の評価結果をコピーでお手元にお配りしておりますが、今回は8.0と非常に高い評価をいただき、分布内訳をみますと申請90件のうち1位か2位であったことがわかります。今回が3回目のトライでやっと承認を頂いたわけでありまして、1回目、2回目も高い評価を頂いていたのですが、3回目はさらに高い評価を頂く結果となり、おかげさまで厚生労働科学研究費の補助を受けることが決定いたしました。その他資料としては、班会議の先生方のリストと、独立データモニタリング委員の先生方のリスト。それから参加予定施設は現在75施設のリストが入っておりますのでご確認ください。

4. 今年度の計画と研究分担者の役割について

国土：

今回、初年度間接経費を除きますと2500万円くらいの科学研究費を頂くことになりました。その使い方ですが、本年度は研究分担者の先生方には非常に恐縮ですが、お配りするの20万円と少ない額であります。今年ほとんど費用をデータマネジメントの費用とそれから担当Drに対するインセンティブとしてRCT1例につき3万円を支出する予定であります。将来的にもう少し研究費が集まれば症例登録をしてもらった段階で3万円、データ入力終了の時点でいくらという形で、できるだけそういうところでインセンティブが付くように使い道を考えていきたいと思っております。それでは事務連絡について長谷川の方からご連絡いたします。

5. 分担金など、事務関係の説明

長谷川：

事務局を務めさせていただいております東京大学肝胆膵外科の長谷川でございます。少し補足を申し上げますが、今回、研究分担者の先生方には20万円ということで研究費をお配りしたいと思いますが、いろいろと手続き上の問題で消耗品のみの経費とさせていただきたいと思います。本来ならば別の使い道もあるわけですが、少額であるということで大変申し訳ありません。来年以降は希望をお聞きした上での対応とさせていただきたいと思います。また他にも旅費等、いくつか事務手続き上の問題点がそれぞれあるかと思いますが、個別の対応とさせていただきたいと思いますので、必要がありましたら後ほど私または秘書の方へご連絡いただければと思います。

国土：

事務連絡について何かご質問等はありませんでしょうか？SURF trial全体の中で、この研究分担者となった先生方の役割としては、やはり中心となってぜひ研究を推進いただきたいとそれに尽きるわけがありますけれども、特に先生方の関連の深い施設が75施設の中にございましたら、是非積極的に働きかけていただければと思います。宜しくお願い致します。

それではご質問がないようでしたら班会議はこれで終了とさせて頂き、全体のキックオフミーティングに移らせていただきたいと思います。

SURF trial キックオフミーティング議事録

- 日時：2009年6月5日（金） 18:30-20:00
- 会場：第45回日本肝臓学会会場 神戸ポートピアホテル本館 B1F 生田
- 参加施設、参加者名は別紙参照（以下敬称略）：全65施設、129名
- 独立データモニタリング委員：沖田極、中山健夫、堂園俊彦、岡崎正敏
- データセンター（NPO 日本臨床研究支援ユニット）：早瀬茂、相田麗

■議事録

1. 研究代表者挨拶

國土（東京大学）：

それでは定刻になりましたので始めさせて頂きたいと思います。「初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究」のキックオフミーティングを開催いたします。今回研究代表者を務めさせていただきます東京大学肝胆膵外科の國土でございます。本日の司会・進行を務めさせていただきますので宜しくお願い致します。

まず最初に研究発案者でいらっしゃいます、日本赤十字医療センター院長の幕内雅敏先生と東大消化器内科前教授で現在山梨県の特別顧問でいらっしゃいます小俣政男先生に一言ずつご挨拶を頂きたいと思います。それではまず幕内先生、宜しくお願い致します。

2. 研究発案者挨拶

幕内（日赤医療センター）：

今から思い出しますと15年前に私が東京大学に赴任した頃に小俣先生にお話しして、あの当時はアルコールと手術の RCT をやろうじゃないかと言ったけれども、いろいろな事情で実現しなかったのですね。それから世の中の流れはころりと RFA に変わりまして RFA が非常に広く行われるようになったわけですが、この間、RCT も非常に一般化して、薬屋さんのやるのはそれに乗っていただければいいだけだから楽ですけども、医師主導型は非常に手がかかるのでやはり大変ですね。その点では global な RCT も含めまして日本全体がかなりそういう風な環境に最近は慣れてきたと思います。

ただこの study は2つの治療が drastic に違うので、非常に一般の人たちの認識を得るのも難しいと。がんセンターもいろいろと努力されて行われたけれどもつぶれています。だから点数はいいんですけども科研費がなかなか通らないということもあったかと思います。

ともかく國土先生の非常な努力で今回実現ということになりうれしく思いますし、また私どもは非常に精神をこめて、患者さんをよく説得して600例挙げないといけないわけですから、それがなるべく短い期間で完成するように先生方ぜひともよろしく願いいたします。

國土：

幕内先生ありがとうございました。続きまして小俣政男先生宜しくお願い致します。

小俣（山梨県特別顧問）：

幕内先生の後を追うように大学を去りまして、故郷の山梨へ帰って2か月になりますが、幕内先生のおっしゃった通りでありますけれども、本来は幕内先生と私でやるべきであったことを、國土先生の activity で今回実現となることとなりまして、しかも発案が先にあつて厚労省の研究費が通ったということでもありますから國土先生の責務は非常にある意味では重いと思います。

ですから國土先生になるべく辛い思いをさせないように、できれば協力を差し上げたいと思います。私、大学を去りましたけれども、行ったところが県のがん拠点病院でありまして 所変われば品変わるで、行って5人診た患者さんのうち4人はアドバンでして、やっぱり医療というのは世の中様々な場所で様々なことが行われておると、そういう意味でこういうエビデンスをつくるというのは、これまではちょっと狭い世界でものをいっていたような気もするので、ぜひそういう意味でもご協力させていただきたいとそのように思います。宜しくお願いします。

國土：

小俣先生ありがとうございました。それでは会議を始めさせていただきたいと思います。まず配布資料について長谷川の方から御説明させていただきたいと思います。

長谷川：

(配布資料の確認)

4. 独立データモニタリング委員の紹介

國土：

資料1の最後に名簿がございますが最後のページの一番下に独立データモニタリング委員会という名簿があります。6名の先生に独立データモニタリング委員をお願いしております。

委員長に沖田先生、委員に福岡大学の岡崎先生、大阪大学の門田先生、静岡大学の堂園先生、京都大学の中山先生、東京大学の山口先生、以上の6名の先生をお願い致しております。

大変お忙しいなかご快諾頂き誠にありがとうございました、この場を借りて御礼申し上げます。

それでは大変恐縮でございますが代表致しまして委員長の沖田先生に一言頂ければと思います。宜しくお願い致します。

沖田：

沖田でございます。國土先生の方から SURF study の委員を仰せつかって、その時には楽な気持ちで引き受けたのでありますけれども、委員長になれということですので大変だと思っておりますが、この委員会は独立という言葉が示すように、実際にやっている方々とは一線を画した状況できちんと独立してやっていくとことでもありますので、時には厳しいことも言わざるを得ない場面も出てくるかもしれませんが、独立データモニタリング委員会の考え方ということでご容赦願いたいと思います。長いおつきあいになるか短いおつきあいになるかわかりませんが、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

國土：

ありがとうございました。

3. これまでの経緯・最近の進捗状況

國土：

それでは議題の3に移りたいと思います。これまでの経緯と進捗状況について東京大学の長谷川よりご報告申し上げます。

長谷川：

東京大学の長谷川と申します。よろしくお願ひ致します。この SURF trial の目的としては 3 cm 以下以下の腫瘍条件で Child-Pugh 7 以下の肝機能条件。この条件を満たす初発の典型的肝細胞癌患者を対象としてラジオ波と肝切除を比べようという試験であります。この懸案事項について RCT にて直接客観的にアクセスしようというのがこの試験の目的です。

試験を計画し始めたのは2年半前になりますが、それについて経緯と最近の状況についてご報告致したいと思います。まず東京大学の中でこの試験についての検討を始めました。平成18年の10月頃からそのような話がありまして、ある程度たたき台をつくったところで、当時はあまり時間もなかったのですが、その段階で厚労科研費に申請致しました。その当時、エンドポイントは生存率で、例数は137例。15%の差を見出すためのデザインでした。

その後院内での検討会を何度か行いましたが、プライマリエンドポイントをどうするかというところでなかなか結論が出ませんで、生存率だけでよいのか、再発についても見るべきであるのか外科の意見と内科の意見の食い違いがあり議論を重ねました。最終的には内科と外科の成績と例数を出し合っただけで検討をという形となり、その間に厚労科研費は不採択という通知が来たわけでありましてけれども、この時点で症例数を増やそうという議論になりました。

東大でも最近では Cancer board というのが整備されておりまして、放射線の先生にも入ってもらって議論に参加してもらいました。しかしやはりここでもプライマリエンドポイントについては結論が出ませんで、東大の中だけで議論するのもどうかということで、ある程度客観的な目でいろんな人の意見も聞いた方がいいのではないかということで、先ほど國土の方からも話がありましたが、比較的症例数の多い施設を中心に協力を募り、検討委員会という形を立ち上げました。この時点で13施設の賛同をいただきまして、JDDW の会期中に第1回の検討会をここポートピアホテルで行っております。

検討会での結果を元に、プライマリエンドポイントについては全生存と無再発生存の2つを見るということに、また症例も10%の差を見出すために一群300例という例数設計をいたしまして、厚生労働科研費に再度応募致しました。しかし2回目も残念ながら点数は高かったのですが再度不採択ということとなりました。

このような研究を行うためにはやはりどうしてもデータセンターを設置しなければならないのですが、通常の CRO に頼むと莫大な金がかかるということで、科研費が通らない限り、実現は厳しいかなと考えておりましたが、大橋先生と松山先生より、あとにご紹介いたしますが、NPO 日本臨床研究支援ユニットをご紹介いただき、比較的リーズナブルな経費でデータセンターを引き受けていただけるということになりました。そして第2回の検討会を肝癌研究会の会期中に行ったということでもあります。

いろいろ議論はありましたが、この時点で試験の名称も SURF trial という名前に決まりまして、学会の支援も募ろうということになり、あとで申しますが現時点で日本外科学会、日本肝臓学会の承認を頂いております。データセンターと正式契約をし、先ほど国土から紹介いたしました独立データモニタリング委員会を立ち上げました。

8月よりこのような経緯の元に全国に勧誘を始め、相当数のお返事を頂きました。ただしこの時点ではまだ確定していない懸案事項がありましたので、JDDW の会期中に第3回の検討会を行いました。ここでも実はまだ完全には確定しておりませんで、結局はアンケート調査をして決めるということになりました。その結果を元に最終案を作成致しまして、検討会の先生方の承認が得られた段階で、独立データモニタリング委員会に諮り、承認を得ました。そして厚生労働科研費に申請するという過程を経ていきます。試験の骨格についてはほとんど変わっておりませんで、症例数は1群300例。Co-primary endpoint でやっていくということになっております。

今までの反省、こういう study がなかなかうまくいかなかったという歴史的反省を踏まえまして、どうすれば IC がとれるか我々のなかでも検討いたしましたし、いろんな方のご助言をいただきまして、そのうちのひとつとして説明用のビデオを作ろうということで、これはすでにお送りしていると思いますが、草野キャスターに出演頂き、8分くらいのビデオを作成しております。また倫理委員会には今年の1月に承認を得まして、東京大学では4月1日より症例登録を開始したという格好になっております。それで今回キックオフミーティングを開催する運びになったという流れであります。

本試験のプロトコールは資料にもありますようにこれだけ沢山の方々のご協力を得て、やっと完成したプロトコールであります。また独立データモニタリング委員会の先生方にも大変お世話になっております。

5. 試験デザイン概要

長谷川（東京大学）：

デザインの概要について次にお話しします。資料にあります通りこれが SURF-trial の全体像であります。骨格となるのは RCT で、ここがほとんどすべてなわけですが、条件となるのは初発の HCC で 3cm3 個以下の患者さんを Child-Pugh 7 点以下で分けまして、ここが大切ですが、各施設の内科・外科でラジオ波と切除が”両方可能”であると、これは腫瘍の場所的な問題等いろんな問題があると思いますが、双方の治療が可能と判断された症例のみを対象といたします。そこで無作為に割り付けを行います。プライマリエンドポイントは生存と無再発生存です。今回、1つの特徴としては、SURF cohort というのを設けてあります。コホート研究を同時におこなうということですが、というもなかなか IC が取れないという可能性も考えられますので、どれぐらいの人が拒否したか、どのような population かということを追及しようということでもあります。これは RCT が完結した際の結論の一般化のため、また結果をどう解釈するかということにも重要となってくると思いますし、万が一 RCT が完成しなかった場合でもコホートのデータは非常に有用であると考えられます。ということでコホートを並行して加えることといたしました。

目標としては3年で一応600例を登録したいと考えております。最終の患者登録から無再発生存については3年後で見る予定です。その時点で無再発生存については最終解析を行って、生存率について

は中間解析を行います。この時点で生存率にも大きな差があった場合はこれについても公表をいたしますが基本的にはさらに2年観察して全生存についての最終解析は最後の登録から5年で解析し結果を報告したいと思っております。

細かい条件について再度申し上げますと、先ほど申しましたように3cm以下3個以下の腫瘍条件、Child-Pugh 7点以下の肝機能条件。さらに20歳以上80歳未満という年齢制限も設けてあります。大事なのは切除とRFAが両方可能であると判断された症例のみとしたいということです。

今回の特徴としては全生存と無再発生存を両方ともプライマリエンドポイントとした試験であります。例数設計がRCTのデザインの一つの根幹となるわけではありますが、東大の内科と外科の成績をある程度参考としたわけですけれども、今の適格条件で3年の無再発生存率が切除は45%、ラジオ波が35%と仮定したときの10%の差を見出すためには大体片群300例必要であると、それで検出力80%ということでもあります。生存については切除もラジオ波も大体70%前後でほとんど差がない可能性があるので、少なくともpreliminaryなデータからはそうですので、生存から例数計算を行うことは不可能であるということですが、生存については大体70%前後に落ち着くのなら、5年生存率で10%の差を見出せるかどうかということの計算をしていただきましたが、総数600例あれば5年生存率の差が検出力80%以上で得られるということでしたので、両方がprimary endpointとして成立するということでもあります。したがって目標は片群300例と致しました。

国土：

ここまででご質問・コメント等ございましたらお受けしたいと思います。

山中（明和病院）：

どこかにあったかと思いますがRFAで3か月以内のTAEはよいということになっていたでしょうか？

長谷川：

よいということで、プロトコールに記載してあります。

国土：

3cmくらいのRFAではほとんどの症例でTAEを先行してやっているというアンケート結果でありましたのでそのようにいたしました。

長谷川：

治療前3か月以内のTAEは一連の治療としてみなすということでもあります。

山中：

TAEはラジオ波には有利に働きますかね？

国土：

有利かどうかはわかりません。肝機能を悪くすれば全生存にどのような影響を及ぼすかはわかりません。

ラジオ波の局所コントロールには有利かもしれませんが全生存がどうなるかはわからない。

長谷川：

最近の状況をご報告致しますが、6月5日現在、内科外科ペアで参加を表明していただいているのが75施設あります。内科だけ外科だけで参加表明いただいている施設もあるのですが、今後ペアリングを考えていく必要があります。一応他施設であってもペアリングは可能ということにしております。もうひとつはクオリティコントロールということにもなるかと思いますが、客観的な基準はありませんが、ひとつの目安として切除、ラジオ波ともに20例以上の経験のある施設を対象とすることになっております。肝切除に関しては肝転移に対する切除も含めて20例以上ということにしております。

国土：

ラジオ波の先生方がクオリティについて特にご意見が強く、症例数についてはもっと多くすべきという意見もあったのですが、今回は切除もラジオ波も20例ということにさせていただきました。

それをクリアできていない施設は現時点では残念ですけれどもお断りさせていただいているという状況であります。

6. SURF の特徴、IC 取得上の注意点

長谷川：

次はSURF trialの特徴と同意を取得する際の注意点について、簡単にお話ししたいと思います。前提として最も重要なのは、この基準内のHCCに対する肝切除とRFAの優劣は明らかでないということです。これを前提にICをとっていただきたいと思います。全体像、cohortについては先ほどお示しましたが結論の一般化やその他の意義を考えております。

IC取得については、現場の先生方の負担を減らすということをいろいろ考えまして、いくつか説明用ツールを作成致しました。ひとつはまずDVD、参加を表明された施設には1枚ずつお送り致してあります。現実には1枚では足りないと思いますので、具体的に枚数を事務局の方へおっしゃっていただければ、こちらから郵送いたします。それからポケットマニュアル。胸ポケットに入るくらいのサイズでプロトコルのサマリーが記載されております。適格条件等の細かいことを忘れてもその場で確認できると。そのためのツールであります。まだ確定しておりませんが、ご覧のようなカラーの印刷で先生方にお配りしたいと考えております。医師用パンフレットはどちらかというご参加いただいている施設ではなく、そうした施設にご紹介いただく先生方に、特に肝臓専門医とは限らない先生方に見ていただきたいものであります。内容的には試験の概要が簡潔に書いてあります。現時点では2つの治療の明確な優劣がついていないといったことをご理解いただくことを目的とするツールであります。よろしければそうした関連施設に何らかのチャンスがありましたら、お配り頂きたいと考えております。

患者説明用下敷きは、実際に説明する際にその場で見せながら説明できることを目的につくっております。これは患者さんにお渡しするものではありませんで、説明で強調していただきたい点を記載しております。実際に患者さんにお渡しするのは患者説明文章ですが、その内容を外来で詳しく説明するというのは不可能ですので、少しでもお手を煩わせないということを目的に作成しております。

國土：

補足させていただきますが、過去に似たようなトライアルを日本でやられて不成功に終わったと、そうしたトライアルに参加された先生方からのアドバイスもえましてこうしたことを考えました。DVDについては幕内先生、小俣先生にも出演頂きまして、みなさんにも比較的親しみのある草野仁キャスターを起用して作りました。これについては現在交渉中ではありますが HP 上でも閲覧できるようにしたいと考えております。2 番目の医師用のパンフレット。みなさまの病院に患者さんを紹介してくれる先生がいっぱいいろと思います。紹介される時点でラジオ波やっってください、切除してくださいとムンテラされて紹介されてしまうとそれを覆すのが難しいんですね。東大でも 2 例登録できていますが、やはりそこが一番苦労致しました。そういう経験を踏まえてこうした PR 目的のパンフレットを作りましたので、是非活用いただければと思います。それから下敷きはこういうポイントを強調すれば IC が取りやすいのではないかとわれわれの経験を踏まえてつくりましたので、ご参考にしていただけて活用いただければと思います。ここまでで何か質問等ありますでしょうか？

別府（熊本大学）：

ラジオ波のアプローチとして腹腔鏡ははいるのか？

長谷川：

経皮的ということで限定しております。プロトコールに記載しております。

別府：

肝切除に関しては腹腔鏡の手術でもよいのか？

國土：

肝切除は特に規定していませんので、ラパロでも構いません。

有井：

TAE 併用はいいんですね。登録用紙にもありますが、3 か月以内に TAE をやられているのを一連の治療として考えるということですね。TAE をやって RFA ということはたぶんよくやられていますよね。コンセンサスでもありましたが。

國土：

アンケートをとりますと 3 cm くらいだとむしろそのほうが多いということが分かっておりますので、それはよいということにしております。

では他に質問がないようでしたら進めさせていただきます。

長谷川：

本試験は学会からの支援を受けておりまして現時点で外科学会と肝臓学会から正式に承認を頂いております。肝癌研究会も申請をしているところであります。

7. 症例登録の実際

長谷川：

では登録の実際について簡単にお話しします。資料にお付けしておりますが、まず適格基準について確認をし、患者さんの同意が得られたら、登録用紙をチェックし、FAX でデータセンターへ送ってもらいます。データセンターで再度内容がチェックされ、登録確認の返信が FAX で届きます。

登録確認書を確認していただきましたら、60日以内にラジオ波か肝切除の割りつけられた治療を実施していただきます。その後は定期的に EDC で報告書を入れていただきたいのですが、この詳細については後ほどデータセンターの担当者から御説明いたします。

東京大学では IC をとるまでの流れも一応大まかに決めております。一度外来で簡単に説明し、SURF に入りそうな患者さんについては CT、血液検査を一度行います。適格条件を満たす場合には DVD の閲覧、あるいはこの時点で説明同意文章を渡したり、基本的には3回目で同意を得るようにしております。

国土：

内科・外科両方が確認するというのが重要ですので、問題なのは外科だけでラジオ波も出来るだろうとあって IC を取った後に内科でできないといわれるのが一番困りますので、1回で終わらずに2回は外来に来てもらって、その間に内科・外科で一度検討を行って頂きたいということでもあります。

長谷川：

これが症例登録票になります。一つお気をつけ頂きたいのは、RCT とコホートが同じ登録票を使っています。ですのでチェック欄に RCT、コホートどちらであるのかを必ずご記入いただきたいということです。確認書はご覧のような形でデータセンターから返ってまいります。

それからもうひとつお願いしたいことは初発 HCC 全体をスクリーニングしたいというのがあります。これはコホートよりはもっと上の段階ですね。簡単な情報だけになっていますので、ぜひご協力を頂ければと思います。

9. IRB 申請にあたっての注意事項

長谷川：

倫理委員会については東大では1月に通っておりますが、既に数施設で通っているところがあります。それぞれの審査過程でいろいろと問題点がでてくることもあるのですが、1つ代表的なものをあげたいと思います。同意撤回の扱いについて IRB からクレームがついた事例がございます。撤回以前と以後のデータをどう扱うのかという問題で、撤回以前のデータも使うべきではないというコメントを頂きました。これにつきましては、もしそういうことをいたしますと結局、例えば患者さんが転居などでフォローをやめたいという選択をされたときに、それまでの手術データ、RFA データが失われてしまうこととなります。そうしますと登録したこと自体が無になってしまう、貴重な臨床データの損失につながりますので、RCT にとっては非常に致命的なことであります。ですので、撤回までの分は使わせて頂くというこ

とにさせて頂き、撤回以降のデータは使わないということで、できるだけご承認いただきたいと思えます。

それから倫理委員会を通過した後は、まずは事務局へ、メールでも結構ですのでご連絡を頂きたいと思えます。必要書類としては承認書のコピーが必要となりますので、FAXでもpdfファイルでもかまいませんので送っていただきたいと思えます。施設によってはRCTとcohortを同時に審査するということもあると思えますし、それぞれ別に審査するということもあるかと思えますが、両方とも承認書が必要となりますのでご留意頂ければと思えます。

また登録される医師のリスト、氏名・連絡先のリストをお送りいただきたいと思えます。登録された医師からFAXが送られてきているかどうかをデータセンターの方で確認を致します。いずれにしてもご一報いただければ必要書類等についてのご案内を差し上げたいと思えますので、できるだけ早く倫理委員会への申請をお願いできればと思っております。

国土：

ここまでのいかがでしょうか？

会場：

最近患者さんのデータをFAXでおくったらいけないということになっているがどうなのか？間違っ
て送って問題になったことがあったと思うがどうなのか？

長谷川：

基本的には、名前、生年月日が分からないようになっていきますので特定できないと思えますが。

会場：

こういう試験は、FAXベースでやっている試験は他にあるのでしょうか？

相田（NPO 日本臨床試験支援ユニット）：

個人情報については、氏名、イニシャルも頂かないことになっており、症例登録番号と患者識別コードで照合して識別しますので、基本的に大丈夫だと思えますが。

会場：

分かりました。

国土：

他に質問はございますでしょうか？

8. 症例報告書（CRF）とEDCの説明

相田：

それでは EDC システムについてご紹介させていただきたいと思います。

このたび、データセンターとして関わらせていただくことになりました NPO 日本臨床研究支援ユニットの相田と申します。宜しくお願ひ致します。本日は限られたお時間ですので、簡単な説明にとどめさせていただきたいと思いますのでご了承ください。

まず SURF において登録・報告の手段についてですが、先ほどお話がありましたように症例登録票は FAX でやり取りをいたします。CFR は RCT、コホートとも EDC システムを使います。重篤な有害事象の緊急報告書ですが、こちらは RCT のみ一次報告をまず FAX で頂き、あとは EDC にもご入力頂きます。

すでに他の試験でお使いになったことがあるかと思いますが、EDC システムは症例報告における電子的な情報収集管理システムになります。入力時チェック機能があることで問い合わせの減少や収集データの質の向上につながります。また保管場所の削減やタイムリーな情報収集につながるといえます。

SURF trial の EDC システムには有限会社電助システムズの Satellite という EDC システムを使用します。医療機関の方にはシステムをインストールしたシャトルという USB メモリを各診療科に 1 本ずつお渡しする予定です。

こちらの EDC システムには RCT・コホート・スクリーニング情報の 3 つが入る予定です。専用な soft のインストールは不要となっております。

また USB を刺さないとシステムを起動できない形になります。入力時はインターネットにつながっていないパソコンでも可能となっておりますので、状況によってパソコンを使い分けていただいて結構です。ただしデータ通信の際にはインターネット接続が必要となります。試験全体が終わりましたらシャトル・USB を回収することとなります。

システムの概略ですが、データセンターと医療機関とのデータのやりとりは暗号化されたデータで行われることとなります。お送りいただいたデータはすべてデータセンターのサーバーに蓄積されていきます。

セキュリティ対策ですが、まずデータはすべて暗号化されます。USB からシステムを起動しないとデータをみることができないようになっておりますので、データだけを取り出しても中身は見られません。またシステムには ID とパスワードがないと入れないようになっています。

もしデータ送信の途中で通信データをのぞかれたとしても暗号化されておりますので解読できないようになっています。先ほどお話がありましたデータ識別にはデータセンターから発行される登録番号を使用します。医療機関側では被験者識別コードで患者さんを特定していただくこととなります。

この EDC システムに適したパソコンの環境ですが、Windows 2000 以降のパソコンに対応しております。システム自体が USB メモリに入っておりますので USB メモリを使える環境が必要です。また入力の際にはキーボードだけではできないようになっておりますのでマウスの使用が必要となります。データを送信できるようなインターネット環境が必要となります。このシステムは複数のパソコンで入力することが可能ですが、違うパソコンを使うとそのつど通信の設定やバックアップが必要となりますので手間を考えると同じパソコンを使用されるほうがよろしいかと思ひます。

次に簡単に入力画面についてご紹介させていただきます。これはRCTの症例一覧の画面になります。この画面に入力対象の情報を登録すると症例報告書の画面が開けるようになります。入力の状況については色や記号で表示されます。簡単な検索機能もついています。入力画面ではいくつかのタイプの入力の方法が要求されます。各報告書の最後にはメモ欄が設けてありますのでデータに関しての特記事項をご入力いただけます。

入力についての注意ですが、このシステムでは保存と確定の2つの記録のしかたがあります。簡単に申しますと「保存」は入力途中の一時保存状態で「確定」はデータを提出できるような保存状態になっております。一度確定するとデータセンターで確定解除の処理が必要となりますのでご注意ください。RCTとスクリーニングのデータについてはこまめに送信を要求されますが、cohortについては一斉調査になりますのでこちらは時期が来ましたらまたご連絡を差し上げます。

USBの入ったshuttleは倫理審査委員会承認後の手続きが終わった後でデータセンターよりお送りさせていただきます。この際にマニュアルを同封いたしますので詳細はそちらをご参照ください。まだ現在作成段階ですので出来次第送付させていただきますので宜しくお願い致します。

国土：

ありがとうございました。ご質問ございますでしょうか。実際にやってもらってその都度ご質問いただければと思います。

10. 謝金の説明、その他連絡事項

長谷川：

では最後の方になりますが、インセンティブについてお話しします。先ほど国土の方から話がありましたが、登録1例についてインセンティブをお支払いしたいと思います。これはRCTだけです。また、これは計画中ですが将来的にもCRF作成も相当な手間だと思いますので、それに対しても1件当たりインセンティブを検討したいと思っております。やりかたにつきましては面倒な確認や事務手続きがありますので、改めてまたご連絡さしあげますが、施設によっていろいろやり方が異なると思いますが、基本的には個人の口座に支払われることになると思います。ですと確定申告が必要になるなどの状況が生じる可能性があります。今後ともご理解ご協力の程をよろしくお願ひします。

国土：

インセンティブをできるだけ重視することで実際に汗をかく先生方に還元できるようにということでこういう形をとらせていただきたいと思います。いろんな既定でできないとかいうことがありましたらまた個別にご相談いただければと思います。

小菅：

今の件についてちょっと気になったんですが、たぶん個人に現金が流れる形で研究費が使われるというのは難しいと思います、だから何らかの恰好で工夫が必要だと思います。ついでにもうひとつですが。

国土先生がご心配されていた IRB の方の手続きについてですが、この 4 月から臨床研究の指針が変わっておそらく各 IRB にも伝わっていると思いますので、こういう major な多施設研究で主要なところで IRB が通っているということであればたいていは迅速審査が可能となっていると思いますので多くの施設はそれを確認して申請していただければ速くなると思います。

(事務局より、補足説明 1)

国土：

ありがとうございました。

有井：

少し気になるところは、SURF いうかぎりは、我々は最初 RFA 単独を考えておったのですが、さっき山中先生と先生の discussion で TACE がマイナスに働くかもわからないと。でも TACE も立派な治療であって、補助的なことではなしに TACE 自体が独立した治療法になるわけですから基本的にはプラスになると思うんですが、だから最初思っていたラジオ波単独に比べるとちょっと違和感がありますが。

国土：

私の理解ではおそらく 2 cm くらいまでは RFA 単独で充分治療ができると、しかし 3 cm くらいになると TACE を併用されていることが多いと。各施設でかなりバリエーションがあると思いますので規定するのはやはり難しいと思います。

有井：

でもそうなる施設ごとの層別になりますよね。

国土：

施設は前層別因子ですが、施設ごとの層別解析は行わないことにしています。

(事務局より、補足説明 2)

会場：

個数の定義が CT でということになっていると思いますが、MRI で 4 個とかになった場合はどうなるのでしょうか？ うち MRI もルーチンでやっているのですが・・・

長谷川：

造影 CT の所見で診断するというので統一しております。

国土：

基本的には classical なパターンを示せば MRI も同じということになると思いますけれども、EOB で今問題になっているような hepatobiliary phase だけで抜けるようなものは典型像とはいえないと思いま

すので。

会場：

IC 取得後に MRI で 4 つ目が見つかった場合は？

国土：

それはやむを得ない。

(事務局より、補足説明 3)

幕内：

判定基準は contrast CT でしょ？

国土：

そうです。

長谷川：

dynamic CT が選択基準です。

MRI と一致する可能性は高いと思いますが、原則は CT での診断で行うことにしています。

国土：

各施設で放射線科の先生とご相談いただいて一定の基準でお願いできればと思います。

長谷川：

フォロー中に腎機能が落ちてきて CT が取れなくなった場合は MRI で代用することになっていますが、初めの判定は CT で行います。CT が撮れない症例は inclusion criteria から外れます。

国土：

登録の段階では CT に統一です。

国土：

大体予定の議題は終わりましたが、全体について何かコメントなどありますでしょうか？
資金計画について細かくご報告は致しませんが、先ほどご報告致しましたように厚生労働科研が通りましたので資金面ではかなり楽になりました、それ以外は NPO の方に寄付を募る形でこの研究は薬が関与していませんので特定の製薬会社から多額の資金を得ているということはまったくございません。これからいろんな会社に趣意書を作って寄付を募りたいと思っております。それによってプラス α のインセンティブが出せるかもしれませんがそれについては今後検討いたします。

それでは本日は長時間ご参加いただきありがとうございますございました。何かありましたらいつでもご連絡いただければと思います。できるだけ早い試験の開始をお願いいたします。ありがとうございます。

<事務局より補足説明>

1. 登録に対するインセンティブについて：小菅先生のご指摘をうけ、再調査を行っています。事務局で厚労科研費の窓口とやり取りし、キックオフの前に了承を得ていましたが、再度確認を要するようです。十分に検討のうえ、結果はあらためてご連絡します。
2. RFA に対する TACE の併用について：非常に重要なポイントで、第 1 回検討会で議論となり、その後のアンケート調査の項目に入れました。結果の抜粋を示します。

(以下、アンケート結果)

3) RFA 前の TAE について(○をおつけください)

- a) 原則施行しない 5
- b) 施行することがある 10

→どのような場合に施行するか、具体的な基準をお書き下さい

- ・hypervascular であり、腫瘍径 2cm 以上であれば TAE を先行して行なう。
- ・比較的腫瘍径が大きい場合(2.5 cm 以上)と多発の場合は TAE を施行する。
- ・2.0cm 以下の場合は TACE なし
- ・2.1～3.0cm は原則 TACE を行い、TACE 効果不十分と考えられる症例に RFA を実行
- ・3cm、3 個以内なら原則施行しない。この基準を超えるものは実施する。
- ・多血性の場合 2
- ・AFP 急増，L 3 分画陽性，US 上浸潤型
- ・腫瘍径 3 cm 以上、または明らかな肝外突出例（播種、出血予防）
- ・4 cm を超える場合
- ・3 cm 以上で多血性

9) 手術前の TAE について(○をおつけください)

- a) 原則施行しない 10
- b) 施行することがある 5

→どのような場合に施行するか、具体的な基準をお書き下さい

- ・手術までの待ち日数が長い場合患者さんの理解を得るために止むを得ない 特に門脈腫瘍栓がある時
- ・5cm 超症例は基本的に全例術前 TAE を施行している。また、3cm 程度でも直近に他院で TAE が行われている症例が時折あるが、これをどう扱うかは議論必要（おおよそ 1 ヶ月以内の場合、GS の使用・不使用や Lpd のみの場合は塞栓術の一種と位置づけるのか 等）
- ・時間稼ぎ
- ・1 ヶ月以上の待機期間がある場合。または担癌葉の萎縮と対側の肝腫大を期待する場合。
- ・PVTT がある場合、腫瘍径 5 cm 以上、または術前門脈塞栓術が必要な場合。

10) 肝切除や RFA の施行前後の治療はどこまで認めるべきとお考えですか？(○をおつけください)

- a) 原則禁止 8
- b) TAE 5

c) 動注 5

- ・ Lipiodol は認めたほうが良い

d) インターフェロン 5

・ IFN については evidence も発信されており、禁止することは倫理的に寛容できない。(もし IFN を禁止した場合、術後 IFN を希望された時点ですべて脱落となってしまう)

- ・ 治療前はある程度許容、治療後は原則禁止

・ 当科では 3cm³ 個以内の症例では RFA に TAE を併用することはありませんが、他施設ではしばしば RFA に TAE を併用しています。肝切除や RFA の施行前に TAE を併用している施設は現状通り併用しても良いのではないかと考えます。現実の医療とは乖離した条件で比較試験を行なって結論を得ても、現実の医療ではその結論を生かせません。なお、当科でも 3cm 超や 4 個以上の症例では原則として TAE を先行させてから RFA を実施しています。

(ここまで結果抜粋)

以上の結果をベースに再度、決をとったところ、治療前の TAE のみ許容し、治療後は行わないということに決まりました。臨床現場で一般的なやり方を比較するという考え方に基づいています。この点については、あらためてアドバイザーの松山裕先生に問い合わせ、以下のようなコメントをいただいておりますので、転記します。

(以下、松山先生)

一般に RCT には 2 種類存在します。

説明的 (explanatory) 試験と実践的 (pragmatic) 試験です。

前者は、介入法の作用機序などを明確にする目的で、実施条件をある程度厳しくして設定して実施する試験です。実験室での実験の拡張ともよべます。

一方、後者は、実施条件を緩く設定して、日常診療に近い状況で介入法を比較するために実施する試験です。治療方針選択のための試験とも呼べます。

SURF がどちらを狙いとしているかによると思います。

TACE はなしで RFA のみだと前者、ただし得られる結果は必ずしも RFA の一般的な使い方に則していないかもしれない。TACE も併用が日常診療で一般的であれば、後者になると思います。現段階で治療レジメンを変更することは避けるべきだと思います。

後者の pragmatic 試験は、臨床医にはなかなか理解されない側面があります。

その目的は、臨床実践への指針を与えるための試験であり、日常診療に即した試験を、ITT の原則で行うものです。もし RFA は TACE との併用で行うのが一般的であれば、現在のままのデザインで問題はないと思われます。つまり、TACE は RFA と併用したければ併用する、でよいのではないかと思います。得られる結果は、切除と一連の RFA 治療の比較であり、それが主流だからということだと思います。もちろん、最終的な結果では、サブグループ解析として、TACE を併用していない RFA と切除の結果も出すのだと思います。

(ここまで松山先生コメント)