

議事録 1. 平成 23 年度第 1 回班会議

平成 23 年度第 1 回 SURF trial (國土班) 班会議 議事録

■日時：2011 年 6 月 21 日 (火) 15:00-16:30

■会場：日本外科学会事務局 会議室

■出席者 (敬称略・順不同)

<研究代表者>：東京大学肝胆膵外科 國土典宏

<研究分担者>：

東京大学肝胆膵外科	國土 典宏	
日本赤十字社医療センター	高本 健史	(幕内 雅敏 代理)
山梨県立中央病院	望月 仁	(小俣 政男 代理)
東京大学消化器内科	椎名秀一朗	
東京大学生物統計学科	松山 裕	
東京大学放射線科	赤羽 正章	
東京大学肝胆膵外科	長谷川 潔	
東京女子医科大学消化器センター	斎藤 明子	
日本大学消化器外科	中山 壽之	(高山 忠利 代理)
近畿大学消化器内科	上嶋 一臣	(工藤 正俊 代理)
大阪赤十字病院第 1 消化器科	犬塚義、幡丸景一	(大崎 往夫 代理)
大阪市立大学第 2 外科・心臓血管外科	久保 正二	
大阪府立成人病センター消化器外科	山田 晃正	
九州大学消化器・総合外科	武富 紹信	(前原 喜彦 代理)
明和病院外科	山中 若樹	
東邦大学消化器センター外科	石井 淳	(金子 弘真 代理)
筑波大学消化器内科	福田 邦明	
信州大学外科	小林 聡	(宮川 眞一 代理)
信州大学内科学第 2	一條 哲也	(田中 榮司 代理)
金沢大学内科	山下 竜也	(金子 周一 代理)
大阪市立大学肝胆膵内科	岩井 秀司	(河田 則文 代理)
徳島大学消化器・移植外科	森本 慎也	(島田 光生 代理)
徳島大学消化器内科	玉木 克佳	(竹中 英喬 代理)
産業医科大学第三内科	日浦 政明	(原田 大 代理)
熊本大学消化器外科	別府 透	(馬場 秀夫 代理)
熊本大学消化器内科	田中 基彦	(佐々木 裕 代理)
岐阜市民病院内科	林 秀樹	(西垣 洋一 代理)
大分大学第一外科	岩下 幸雄	(北野 正剛 代理)
大分大学消化器内科	本田 浩一	(清家 正隆 代理)

神奈川県立がんセンター消化器外科	森永 聡一郎	
神奈川県立がんセンター消化器内科	大川 伸一	
武蔵野赤十字病院消化器科	土谷 薫	(泉 並木 代理)
帝京大学内科	高森 頼雪	(滝川 一 代理)
大阪市立十三市民病院内科	岡 博子	

<研究協力者> :

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 小菅 智男

■欠席者

東京大学消化器内科	小池 和彦
東京大学生物統計学科	大橋 靖雄
東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科	有井 滋樹
京都大学肝胆膵・移植外科	上本 伸二
東邦大学消化器センター内科	住野 泰清
筑波大学消化器外科	大河内信弘
金沢大学消化器・乳腺外科	太田 哲生
九州大学病態制御内科 (第3内科)	古藤 和浩
産業医科大学第一外科	山口 幸二
岐阜市民病院外科	足立 尊仁
武蔵野赤十字病院外科	高松 督
帝京大学外科	佐野 圭二
大阪市立十三市民病院外科	山崎 修

■陪席者

東京大学肝胆膵外科 大道 清彦、吉野 裕子
 日本臨床研究支援ユニット 早瀬 茂、相田 麗

国土：昨日まで RCT112 例、コホート 335 例と遅れながらも最近は着実に登録数が増えている。来年度以降どう継続するかという課題はあるが、まずは進捗状況のご報告をいたします。

長谷川：お暑い中お集まりいただきありがとうございます。まずは配布資料の確認（プログラム・前回議事録・関係者名簿・参加施設リスト・中間事後評価結果・登録数の推移・施設ごとの登録数）をしていただきたい。進捗状況の報告についてですが、目的・デザインについては前回同様説明を割愛する。資料にも配布しているが中間事後評価の結果は 6 点（平均 6.3 点）と若干低めであるが一応継続との評価をいただいた。

国土：詳しいことは資料にも書いてあるが、ぎりぎり継続の評価をいただいた。ウイークポ

イントは明らかであり、600例の登録目標で2月の段階で80例程度と進捗状況が遅いと評価委員会の方にその場でもコメントをいただいた。対応策としてコホートも用いるという点をご評価をいただいた。コホートをどのように活用するかというのが今後の課題でもあります。一般論でよいのでこの評価につき小菅先生にコメントをいただきたい。

小菅：点数は問題にはならない。継続となればよいのではないか。

長谷川：RCTについては2012年4月に600例の登録が目標である。現時点では、主要施設のIRBの審査が下りた時期を鑑みると半年以上はずらして考えていかないといけない。状況としては5/12に100例突破し現時点で112例である。まだまだ登録数が足りない。今回、参加施設は静岡県立総合病院が加わり97施設である。

国土：静岡県は空白県であったが静岡県立総合病院に参加いただけることになった。始まったばかりの施設も多く、東大病院はスタートして3年たったが、フルにstudyの活動が開始された時期はもう少し遅いという解釈も可能である。

長谷川：これからも参加したいという施設が増えている。登録数も少しずつ増えていくのではないか。施設別では10例という登録が2施設あり、複数登録している施設もたくさんある。コホートは着々と増えており、本日3例の登録が増えて335例となっている。月別登録はコホートに関してはばらつきがある。RCTは今月は6例。ある程度の登録数があるという実感はある。本来は10例程度必要。新たに症例をご登録いただいた施設は34施設(35%)。複数例登録は23施設とどちらも前回より増えている。コホートに関しましてはさらに10施設増えて全体の2/3の施設まで増えている。前回班会議から今回までの間で最近ご登録いただいた施設では明和病院の4例を筆頭に各施設でがんばっていただきました。感謝申し上げます。新たに登録していただいた4施設は2例を登録いただいた駒込病院・久留米大学医療センターをはじめ、東京医科歯科大学・癌研究所有明病院に登録いただいた。

国土：新たな施設が増えたことと非常に積極的に登録いただいたことを感謝いたします。特に明和病院は4例も登録いただき感謝申し上げます。またこの会議にも参加いただいた安井先生が4月に急逝されました。ご冥福お祈りいたします。また武蔵野赤十字病院・近畿大学にも複数例登録いただきありがとうございました。

長谷川：データセンターからいただいた資料ですが、去年の10月から設置したコールセンター受電状況は3件でした。そのうち患者から問い合わせが1件あったとのこと。コホートの追跡調査については第1回が今年の5月ということで登録についてよろしく願います。

報告書の受領状況ですが、RCTの半分程度が受領されている。スクリーニングに関しても重視している。RCT、コホートが初回治療の際どのように振り分けられたかを分析する上で重

要視している。

データセンター 相田：受領状況は RCT4 割、コホート 6 割程度。定期的に入力していただきたい。今回コホート追跡 1 回目で次回は 2 年後となります。スクリーニングに関しては報告時期を決めていない。症例数多い施設は大変なので適宜報告していただきたい。データ不具合等はお問い合わせください。

国土：RCT128 の 4 5 は少ないように感じたが。

データセンター 相田：まだ登録されていない施設もあるので心配している。

長谷川：USB のシステムでの登録なので不慣れな場合は連絡していただきたい。

有害事象の報告についてですが、手術群で C-tube の脱落による胆汁漏が 1 件あったので報告いたします。一定頻度で起こりうる有害事象は報告することになっております。今後も有害事象は報告しております。次に登録数促進の件についての議論・ご報告です。

国土：まずは松山先生にコメントをいただきたい。

松山：進捗状況は遅く、登録期間の延長の申請が必要である。

コホートの存在は同意取得率によるが、1/3 とすると 2000 例に声をかけると 600 例となる。

1200 例ぐらいが当初必要であるので、そこまでコホートがんばるのか。

2つのプライマリーエンドポイントがあるが、生存を見たいのであれば、600 例必要である。

再発に関してはもう少し少なくてよい。半分の 300 例でよい。

どういう方向に行くかによるがそこが一つの目安であると考えている。

国土：現時点では目標症例数を目指すという方針は変わらない。

長谷川：問題点は明らかで登録遅延である。対策としては考えうることはやってきている。

宣伝に関しては講演会を今年も行いたい。参加施設に関しては、今回倫理委員会認可施設は 97 施設に増加している。82 施設で承認を得られている。今年も肝癌研究会に合わせ 3 回目の症例検討会を行う。7/29 の朝 7 時からですが是非ご参加ください。症例提示に関しては、RFA を施行するのか内科の中でも議論が必要な症例も提示しようかと考えている。

国土：毎回朝早くて申し訳ないが、班会議と班会議の間に症例検討会を行い、皆さんとお会いしようと考えている。

長谷川：定期的な remind に関しては登録状況の報告はメールで連絡および HP で閲覧可能。

インセンティブに関しては去年と同様。研究分担者増員し 44 名となっている。昨今の事情により研究費 2 割減となってしまったことをご了承ください。

Authorship についても前回同様であるが、再発に関する第 1 報、生存に関する第 2 報を予定している。RCT の登録の上位施設を対象と考えている。

英文原著論文、学会発表およびその他付随研究についても上位施設を対象と考えている。今後の予定に関しては、先ほど述べたように症例検討会 3 回目を予定している。講演会も秋に行う予定である。研究班の班会議は 11-12 月第 2 回を予定している。今年度の報告書（最終報告書）は詳細は未定である。

國土：厚生労働科研費では最終年度となるので一つの区切りとしたい。次回班会議の終わった後に懇親会を予定している。

長谷川：来年度以降の運営が非常に重要になってくるが、データセンター、事務局については変更なく維持していく。

このような形の班会議は開けないが何らかの形でミーティングを行いたい。症例検討会についても継続したいと考えている。

運営資金の問題ですが、いろいろ模索している。また決まりましたら、お知らせする。寄付や公的研究費の可能性にもチャレンジしたい。寄付だけの場合はインセンティブも検討している。いい方法があればご教示いただきたい。

國土：具体化していないため申し上げられないが、NPO 日本臨床研究支援ユニットに依頼すればいいのではないかというお話もうかがっている。理想的には 1 症例登録あたりいくらかというインセンティブを設定するのが一番いいのではないかと考えている。少ない金額の中でがんばっていきたい。データセンターや事務局の維持については大丈夫です。

小菅：公的資金は全体の予算が減っている中では厳しい。データセンターとミーティングの資金がなんとかなれば大丈夫ではないか。

國土：(今後科研費のサポートがなくなった後の) ミーティングに関しては、肝癌関連の学会の会期中を考えている。

長谷川：症例登録の目標をどうするのか？という検討課題ですが、登録期間の延長、目標数の変更およびこの 2 つの組み合わせが候補に挙がるが、第一に延長を考慮している。次回班会議の検討課題としたい。

國土：今後の見通しのご報告である。まだ IRB を通っていない施設もあり延長がよいのではないか。次回の班会議には独立データモニタリング委員の先生にもご参加いただく予定である。

各施設からの進捗状況報告。

日赤医療センター 高本：

前回から 1 例のみの登録。院内で啓蒙活動（講演）を行った。登録は少ないが候補者に関して内科と密に連絡できるようになった。

国土：大分 PR 効果は浸透してきているように思う。

山梨県立中央病院 望月：

当院は窓口は 1 本化できている。コホート 3 例のみの登録だが、RCT 登録を目指しがんばっている。

東大消化器内科 椎名：

当院では RCT10 例となった。まったく無治療の患者が減った印象だが促進していきたい。

東大放射線科 赤羽：

引き続きご協力いたします。

女子医大 斎藤：

RCT の登録をめざしてがんばっていききたい。

日大消化器外科 中山：

RCT4 例のみだけであるのでがんばっていききたい。手術目的の紹介が多いが紹介先の先生にご理解いただきがんばっていききたい。

がんセンター 小菅：

次の申請も踏まえて、登録数について今年が重要であると考えている。

近畿大学 上嶋：

今回 2 例 RCT 登録できたので喜んでいる。今後も頑張りたい。

中間解析の予定は？

長谷川：生存の中間解析を再発と一緒に行う予定である。

近畿大学 上嶋：目標は 600 例ということによいのか？

国土：延長すると中間解析の時期も伸びると考えていただきたい。

大阪赤十字病院 幡丸：

前回より症例が増えていない。危機感を抱いて啓蒙したい。

大阪市立大学 久保：

大型・前治療が多く SURF 参加症例が 2 例と減っている。これからも継続して登録していき

たい。

大阪府立成人病センター 山田：

電子カルテ導入以降リストをもらうのにも **IRB** を通さなくてはいけなくなり、また外来診療が滞ってしまっている。そのため漏れがあるかもしれない。**Cancer Board** では年齢等で **SURF** に持ち込めなかった症例。放射線の先生にもリストアップをお願いした。

九州大学 武富：

前回から登録進んでいない。肝切除 33 例中対象は 4 例あったが切除依頼にて登録できなかった。これからもがんばっていきたい。

明和病院 山中：

3 番目の登録数であった。中間解析の連絡はどこにきているのか？

データセンター 相田：実務担当の先生に連絡している。

有害事象と合併症の違いは？

国土：区別はできない。全部報告いただきたい。

がんセンター 小菅：介入試験なので有害事象となる。**RFA** と手術でどちらが肺炎起きやすいかも見ていくことになるので、どんな有害事象でも報告いただきたい。

明和病院 山中：辺縁 **RFA** 困難で腹腔鏡に回したり、同時に脾摘をしたりするのは **OK** なのか？

長谷川：その時点で条件を満たせば **OK**。脾摘後の患者も **OK**。

明和病院 山中：**CT** でそまらないけど **CE-US** でそまるのは？

長谷川：スクリーニングの段階は **CT** の所見のみです。f/u の段階では **MRI** でも **OK**。造影剤使えない患者は対象外。

明和病院 山中：切るか切らないかを私にまかしてくださいと患者に言っている。

東邦大外科 石井：

これからも協力してきたい。

筑波大学 福田：

毎年 1 回地域連携の会で啓蒙しているが今年は震災で延期になってしまっている。前回から今回までで 1 件登録。開業医の先生から **SURF** のお話をしてくださった。それ以外は該当がない。

国土：3/12 にそちらで講演する予定でした。11 月に伺いたい。

信州大学外科 小林：

なかなか登録数が増えない。県内の関連病院にパンフレットを送っている。

信州大学内科 一條：

内科の関連病院・長野県の基幹病院に送っている。1 例反応があった。市民公開講座で PR した。CT で染まらないのが早めに見つかっていたり、nonBnonC はサイズが大きくスクリーニングの段階で適応に至っていないことが多いのが現状である。

金沢大学 山下：

今回 1 例の登録。3 例候補がいた。外来で患者に話しするときはその場で決めさせないのが重要と考えている。説明同意書が有効であると感じた。

6 月の地方会で啓蒙活動した。ベースを上げたいと考えている。

大阪市立大学肝胆膵内科 岩井：

症例が増えていない。説明をする医師サイドと患者サイドの啓蒙が必要。春から入ってきたスタッフには一から説明している。ポスターも使っている。今後も頑張りたい。

徳島大学外科 森本：

適応症例がないので頑張って探している。啓蒙活動を行っている。

徳島大学内科 玉木：

内科の治療目的紹介から SURF にもっていくのが厳しい現況。SURF にエントリーできる症例がすくない。徳島県は肝癌ワースト 1 だが啓蒙活動がんばっていききたい。

産業医科大学 日浦：

Virtual US で数が増えてしまったりで症例が増えていっていない。昨年から cancer board が始まったので各科で連携をとっていききたい。

長谷川：もともとの CT の画像が SURF 内であれば登録して OK。US で新たに見つかった病変は施設の判断で治療しても構わない。登録の時にカウントしなければかまいません。

熊本大学外科 別府：

全体で 3 例のみの登録にて啓蒙活動頑張りたい。再発の紹介例が多い。開業医の先生に講演会を行った後 SURF はどうでしょうかという紹介もあった。腹腔鏡肝切除が保険適応となったのも追い風と考えている。

熊本大学消化器内科 田中：

同門会で呼びかけをしたい。患者の同意がなかなかとれないががんばっていききたい。

岐阜市民病院 林：

2 月からコホート 1 例該当があった。患者への説明がやはり難しい。誠意をもって患者に接してきたい。

大分大学 岩下：

IRB の時に目標数 10 例の申請をして先日 10 例目と目標数突破した。5 例外科切除となった

が再発は現時点で認めていない。IRBの継続申請を準備していきたい。

大分大学 本田：

RCT10例、コホート14例の登録となっている。外科と緊密に連絡を取りたい。内科も再発していない。

神奈川県立がんセンター外科 森永：

前回も話したが、なかなか登録できる症例が少ない。取りこぼしがないようにしていきたい。

神奈川県立がんセンター内科 大川：

新規の紹介患者の半数以上が治療済み。SURFの対象患者が2割未満。想像以上に対象者が少ない。試験の重要性は非常に認識しており、スタッフに啓蒙している。

基本的にRCTを理解できている先生方が非常に少ないのでどのような肝臓の患者様でも紹介していただけるよう開業医の先生に話している。

武蔵野赤十字病院内科 土谷：

当院では泉が全例ICをとっているが若手の医師でもきちんと説明できるようがんばってきたい。切除の勉強も行っている。

帝京大学内科 高森：

RCT2例の登録。1例は長谷川先生に相談したが、CTでは染まったが、術後病理でFNHだった。RCTには乗せた。この症例を肝臓研究会で報告する予定である。

大阪市立十三市民病院内科 岡：

参加遅かったがRCT3例登録している。肝臓内科が人事異動で減ってしまったので病院内で啓蒙活動をしたい。

データセンター 早瀬：

データが返ってきていないのが1/3ほどある。連絡いただければ対応していきたい。

データセンター 相田：

研究班の最終報告にデータが必要ですので、提出よろしく願いいたします。

國土：班研究の最終年度である。登録はいいペースなので今後ともよろしく願いします。今後の予定ですが、市民公開講座は関西で行いたいと考えている。次回の最終の班会議ではいろいろご相談したいと考えている。班会議終了後の懇親会も検討しています。最後に発言のある方は？

明和病院 山中：(大分大の)継続申請とは？

國土：対象症例を10例としてIRBの申請をしたためと思われます。そのほかには？

会場：特になし

國土：本日はありがとうございました。またよろしく願いします。

議事録 2. 平成 23 年度第 2 回班会議

平成 23 年度第 2 回 SURF trial(國土班)班会議 議事録

■日時：2011 年 12 月 20 日(火)15:00-16:30

■会場：日本外科学会事務局 会議室

■出席者(敬称略・順不同)

<研究代表者>：

東京大学肝胆膵外科 國土典宏

<研究分担者>：

日本赤十字社医療センター	高本健史	(幕内雅敏 代理)
山梨県立病院機構	小俣政男	
東京大学消化器内科	建石良介	(小池和彦、椎名秀一朗 代理)
東京大学生物統計学科	松山裕	
東京大学放射線科	赤羽正章	
東京大学肝胆膵外科	長谷川潔	
東京女子医科大学消化器内科	斎藤明子	
日本大学消化器外科	中山壽之	(高山忠利 代理)
近畿大学消化器内科	上嶋一臣	(工藤正俊 代理)
大阪赤十字病院消化器科	幡丸景一	(大崎往夫 代理)
大阪市立大学肝胆膵外科	久保正二	
大阪府立成人病センター外科	山田晃正	
東邦大学大森病院外科	前田徹也	(金子弘真 代理)
東邦大学消化器内科	佐野泰清	
筑波大学消化器外科	高橋一広	(大河内信弘 代理)
筑波大学消化器内科	福田邦明	
信州大学外科	小林聡	(宮川眞一 代理)
信州大学内科学第 2	森田進	(田中栄司 代理)
金沢大学内科	山下竜也	(金子周一 代理)
徳島大学消化器・移植外科	宇都宮徹	(島田光生 代理)
徳島大学消化器内科	玉木克佳	(竹中英喬 代理)
産業医科大学第一外科	山口幸二	
熊本大学消化器外科	別府透	
熊本大学消化器内科	田中基彦	(佐々木裕 代理)
岐阜市民病院外科	足立尊仁	
岐阜市民病院消化器内科	林秀樹	(西垣洋一 代理)
大分大学第一外科	岩下幸雄	(北野正剛 代理)
大分大学消化器内科	清家正隆	
神奈川県立がんセンター消化器外科	森永聡一郎	
神奈川県立がんセンター消化器内科	大川伸一	

武蔵野赤十字病院外科	高松督		
武蔵野赤十字病院消化器科	土谷薫	(泉並木	代理)
帝京大学内科	滝川一		

<研究協力者> :

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科	小菅智男
-------------------	------

<独立データモニタリング委員会> :

社会保険病院下関厚生病院	沖田極
品川外科病院	岡崎正敏

■欠席者

東京大学生物統計学科	大橋靖雄
東京医科歯科大学肝胆膵外科	有井滋樹
京都大学肝胆膵・移植外科	上本伸二
九州大学消化器・総合外科	前原喜彦
明和病院外科	山中若樹
金沢大学消化器・乳腺外科	太田哲生
大阪市立大学肝胆膵外科	河田則文
九州大学病態制御内科(第3内科)	古藤和浩
産業医科大学第三内科	原田大
帝京大学外科	佐野圭二
大阪市立十三市民病院外科	山崎修
大阪市立十三市民病院内科	岡博子

■陪席者

東京大学肝胆膵外科	山下俊、原田庸寛
日本臨床研究支援ユニット	早瀬茂、相田麗

国土：それでは第二回班会議を始めます。本日は師走の忙しい中、お集まりいただき有難うございます。厚生科学研究費の3年目で最終年度の12月です。今後についての大事なご相談の機会です。独立データモニタリング委員会の沖田先生・岡崎先生にもご参加頂きました。

長谷川：最初に資料の確認です。データセンターの方から追加資料があります。名簿・前回議事録・参加施設名・登録数の推移を入れています。今年度は3ケ年の最後の年であり、報告書を書かなければならず、各施設にもご依頼する可能性があります。

国土：班会議は今回で最終です。前回議事録に関しお気づきの点があれば後でご指導下さい。現在進捗状況についての報告に移ります。

長谷川：本来の目標は3年で(2012年の4月で)600例を目指したが現在は154例です。現実的には600例は困難な状況です。ただし参加施設は104に増えました。開始当初は75施設でした。多くの宣伝を行い、前回班会議からも7施設増えましたが、これらは自主的なお申し出によります。今後増える予定です。もし同様の施設がありましたら皆様からもお声かけをお願いいたします。

RCTの登録は154例で、前回の班会議より42例増えました(前回は112例)。月平均7例程度です(グラフを示しながら)。6月は13例と多いときもありましたが、本来なら毎月平均10例を目指していました。明和病院や近畿大学の先生方には多くの登録を頂き有難うございました。コホートの方はRCTの約3倍の登録数で、現在430例です。

登録促進に向けて、この半年で行ったことをお示しいたします。まず、市田会長にご尽力いただき、肝癌研究会の会期中に2011/7/29、静岡県コンベンションセンター「グランシップ」にて、第3回症例検討会を行いました。朝七時からという早い時間帯でしたが、多くの方々に集まって頂きました。やはり判断に迷う症例もございますのでこのような集まりは定期的に行っていきたいと考えております。

また、一般向け講演会を今年は西日本でも行いました。11/22 大阪市立大学久保先生のご尽力にて大阪国際交流センターで行い、100名弱が集まりました。熊本大学馬場先生・別府先生にもご尽力頂き会を催し、300名の聴衆が集まりました。東京でも先日新宿NSビルで行い、泉先生や虎の門の池田先生に御講演頂き、約80名が集まりました。これら講演会は新聞にも取り上げられました。東京の会は日経新聞の夕刊に、大阪の会は地元紙に取り上げられました。

班員の方々への情報提供に関しまして、登録状況の報告はHPで情報公開をし(月1回更新)、毎月一度、各施設担当者にメールでご連絡しております。HPからは講演会で使用したスライドなど(グラフなどを含む)もダウンロードできます。医師用のホームページに入って頂き、パスワードを入れて下さい。実績・ニュースという部分から講演会資料に入っていきます。登録数やグラフ、議事録やプロトコルの原本も入手できますので、ご利用ください。

Authorshipについての確認ですが、メインの報告はSURF-RCTの第1報(再発に関する最終解析)と第2報(登録終了から5年経った段階の生存に関する解析)と2回考えています。これらをRCTの登録上位施設を対象にふりわけようと考えています。まずは英語の原著論文で、国際学会/国内学会への発表も分担するというので、これをインセンティブとして是非登録を進めて頂ければと考えています。その他の付随研究(コホートを含め)に関しては良いアイデアがありましたら、お申し出ください。

データセンターからの報告では、IRB通過施設は85/104施設です。RCTの登録施設は36でまだ低いという現状があります。こちらが増えれば登録のペースも上がるかと考えております。周囲への登録促進のお声かけをお願いいたします。試験進捗状況に関しては、追跡終了が数例報告されています。例えば転居や治療終了などの理由が考えられます。本来追跡中であるべきものでありますので事務局で調べて、場合によっては事務局の方からでも調査したいと考えております。報告書受領状況はRCTにおいては約6割となっています。日常診療で大変かとは存じますが、随時報告書の作成をお願いしたいと考えております。入力システムの変更にしまして、各施設に既に連絡はいつているかと存じますが、再度相田さんの方からご説明を頂きます。

データセンター 相田：いつもお世話になっております、データセンターの相田です。各御施設には11月の末に12月にかけてデータ入力システムの変更によるバージョンアップのお願いと併せて

データ入力をお願いをさせていただいています。おそらくこの試験が始まった当初からウィンドウズのバージョンも変わっていて、それによるエラーが確認されました。今回 RCT、コホート、スクリーニングともにプログラムのバグ・不具合に対応するバージョンアップを行いました。大きいところでは、RCT では、こちらの構築の段階で抜けていた、セカンダリエンドポイントに関する項目の追加(1、3、5 年時の child-pugh、再発時肝機能)を行いました。従って、既に確定してデータをお送りして頂いていた 12 カ月後のものに関しては、再度追加の入力をご依頼しているところです。まだお送りして頂いていない施設に関しては、御送付宜しくお願い致します。データの修正依頼という形で御連絡がいきます。現在は RCT ver1.6、Cohort ver1.3、Screening ver1.4 です。セキュリティーシステムなども各施設で差があると思います。状況に応じて代替案もありますのでお困りの際にはご相談下さい。宜しくお願い致します。引き続きデータの送信は受け付けておりますのでお願いいたします。以上です。

長谷川：有難うございました。進捗状況は以上です。宜しいでしょうか？ご質問はございますか？

国土：長谷川先生有難うございました。進捗状況は以上でありまして、PR 活動は地道ではありますが皆様のご協力のもと進めております。市民公開講座は先ほどのように、東京では通算 3 回行いました。直近では一昨日行いまして、泉先生や池田先生に御講演頂きました。今日は日赤の高本先生が来てくれていますが、その時に非常に説得力のある話をしてくれましたので、今回も最後に御披露して頂きます。熊本では 300 名の市民の方々に集まって頂き、馬場先生・別府先生有難うございました。大阪では久保先生に大変お世話になりました。同様に大阪地区の先生には大変お世話になりました。筑波では福田先生、大河内先生にお世話になり、SURF をメインとした講演会をさせていただきました。このようなかいがあつてか、今の時期に参加して下さる施設が増えてきました。まだ成長の終わっていない study なのかな、と考えております。ここまでの進捗状況に関して御質問はありますでしょうか？それでは今日のポイントに移ります。長谷川先生お願いします。

長谷川：今回、御討議頂きたい内容についてご説明します。結局は前回の班会議でも話題となりました登録ペースの問題です。今年度の厚労科研費採用時のコメントですが、やはり目標数の 600 と現状に隔たりがあるという御指摘がありました。前回班会議では以下の 3 つの対策案が検討されました。①期間の延長(3 年)：東大登録開始日が 2009 年 4 月 1 日ですので、来年の 3 月 31 日が一旦の終了日ではありますが、これを延長するかどうか。②目標数を下げるか。③①と②を組み合わせるか。事務局としては、例えば 2 年という登録期間の延長を提案させて頂きたいと考えています。理由は、臨床試験では登録期間の延長はまれでないということ(SURF ではまだ延長していません)。それから、2009 年 4 月 1 日に登録を開始したのは東大だけで、キックオフミーティングなどを含めて準備期間を要して、実際に各施設が倫理委員会などを通して、足並みがそろい始めたのは半年後ぐらいだったこと(9、10 月くらいから多施設の登録が始まりました)。その後、科研費を頂き、皆様のご協力が高まってきている現状でありますから、ここで終了とするのは避けたいというところがあります。②目標症例数を下げるということも考えられますが、グループのモチベーション低下が懸念されますし、どこまで下げるのかという根拠が難しいという点。ということで事務局と致しましては期間の延長を提案させて頂きたいと考えています。

國土：まず提案にあたって御相談申し上げた東京大学生物医学 松山先生にコメントを頂きたいと思います。

松山：東京大学の松山ですが、研究者主導の臨床試験において、登録期間を延長することは稀ではありません。特に癌分野では多々みられます。延長に関しては、我々が提案して、独立データモニタリング委員会の先生方に了承して頂き、プロトコルを修正し再度各施設の倫理委員会にかけて、続けていくというのが現実的な流れになるかと思います。このような手続きを取らざるを得ないと思います。

國土：有難うございました。今日は独立データモニタリング委員会の委員長の沖田先生と委員の岡崎先生に来て頂いております。ご発言をお願いする前に、他の先生方を含めてどういうお話を頂いたかというご紹介をさせていただきます。長谷川先生お願いします。

長谷川：独立データモニタリング委員の6名の先生方にご意見を頂きました。「このトライアルを進めるべきであろう。」「参加施設数を増やすべきであろう。」「期間の延長は良いであろう。」「妥当性の高いデータを得るために2年+ α の期間延長がよいであろう。」「延長可であるが症例の収集に努力してほしい。」などポジティブなご意見を頂きました。

國土：それでは沖田先生と岡崎先生、御発言をお願いいたします。

社会保険病院下関厚生病院 沖田：國土先生の方からご相談を頂きました。独立データモニタリング委員会の先生方のご意見は皆さん、延長可であるということでありました。そもそも SURF study の発会式の際のことを思い出して頂くと、やはりこれは日本にしか出ないデータであるというモチベーションがあり、皆様方は大いに賛成されてスタートしたのだと思います。しかし、モニタリングの方としては、情報が流れてきていませんでしたので、どれくらいの進捗状況なのかということがわからなくて、今回、症例数を見せて頂き、「これはどういうことだ」、というのが実感であります。参加施設に対して実施された施設と言うのはかなり少ないわけです。今後は参加施設も増えているので、独立モニタリング委員会としては、モニタリングをしながら、警告を発信させて頂ければと思います。それが本来のモニタリングではないかと思えます。やはり参加施設は上がっているが、症例が上がっていないところには、モニタリングの方から促していくというのが、おそらく可能と思えます。國土先生・長谷川先生の方の担当責任者と、モニタリングの方で、タイアップを行って症例数蓄積のスピードアップをしていくのが必要と考えます。日本でなかなかこのような試験ができないというのはこれまでも言われておりますが、欧米なみのしっかりとしたデータを出すには、時間をあまりかけてもおかしいですので、そういう意味で症例を収集するスピードを上げることが必要だと思います。それをモニタリングしていきたいと思えます。宜しくお願いします。

國土：有難うございました。御報告が不十分で本当に申し訳ございませんでした。岡崎先生はいかがでありましょうか？

品川外科病院 岡崎：委員長と同じ意見です。

國土：有難うございます。研究分担者の先生方にご意見・コメントを賜りたいのですが。

山梨県立病院機構 小俣：久しぶりでどうもすみません。延長するのは大変いいと思うのですが、何をどこまで明らかにするのか？例えば600という数字を300や400にした場合、どういったことが明らかとなるのか、そういう具体性があると皆頑張るのだと思います。そこで、松山先生にもご努力を頂いて、例えば300であればこのような事が分かるのではないかと等々。それから、当初國土先生にお願いした事ですが、“コホート”という形式をとっていたのですが、単にhead to headのトライアルを發表するという事にこだわりすぎず、コホート解析、即ち、何故コホートに流れたのかという解析です。そこが世界に出せるメッセージではないかとも思います。Head to headでは正直言いますと、中国や他のアジアにはかなわないと思います。桁が違うのですから。例えば普通の町に500床の感染症病院があって、その80%がB型肝炎患者というのが中国ですから、日本が出すべきなのは、もう少し地に足のついた、患者がなぜこれだけコホートに流れるのかという解析ではないでしょうか。このお願いはこの会の発足当初にもお願いした事でございますが。

國土：厳しいながらも的確な御指摘を有難うございます。確かにそのとおりでありまして、日本で行わなければいけないというのは皆様ご理解頂いていると思います。台湾を含め中国から既に3つのRCTが出ているというのですが、90%がB型肝炎で若いpopulationということでかなり異質ですし、RFAの先生方もかなり技術が違うと思っていらっしゃるでしょう。それに対し、C型がmajorで高齢化社会にある日本の肝癌の患者のpopulationでどうなのかということを追求するstudyは意義深いと思います。それから、目標の600例を何例にすると何が分かるのかということですが、重要な御指摘と思いますが、それについては松山先生どうでしょうか？

松山：400例になった時の検出力などは計算できます。

國土：大まかな目安で結構ですが。

松山：目安でございますが、当初始める時にはprimary endpointを再発にするのか死亡にするのか、ということが大きな課題でした。再発だけをみるのであれば1群150例(計300例)あれば、検出力が80%となる計算でした。8割の確率で確かめられるということでした。しかし、生存であれば300では足りないので、倍の600として、両方をみようとしたと思います。ただし、600にしたとしても生存に関してはかなり厳しく、検出力は70%程度だったと思います。つまり、生存に関しては、有意差はつかず方向性がある程度わかるという結果になるのではないかと考えられます。従って、300でやめることを提唱するわけではないのですが、1つの案としては、2年間延長しても、600は到達できなさそうではありますが、少なくとも計300まで行けば、再発に関する決着がつくといえますか統計学的な件数が確保されることになると思います。

國土：間違っているかもしれませんが、私なりにまとめてみますと、このstudyで600まで行っても有意差がなければ、生存に10%を超える差は無いということが言えるのですかね？

松山：大体そのような考え方です。

國土：再発についてはそれが 300 で言えるということですね？

松山：そうですね。

國土：それでは、300 までいった時に、生存に関してどれくらいの差があったら統計学的に有意と言えるのでしょうか？15%くらいでしょうか？

松山：15～20%くらいだと思います。それはかなり厳しい話だと思いますが。

國土：そうすると、300 で止めて生存に有意差がなかった場合は、何が言えますか？15%を超える差はない、ということですか？

松山：いえ、生存に関しては何も言えません。15%を超える差はあるかもしれないし、ないかもしれないということになります。

山梨県立病院機構 小俣：最近、薬剤のトライアルでデータのモニタリングの段階でデータが判明し途中でやめてしまったものが多数あるが、そうするとイベントはリアルタイムで起こっています。どこかで集めて把握しているのですか？例えば、2群における再発数のリアルタイムなデータですね。

長谷川：いえ、みていません。

山梨県立病院機構 小俣：全くみていないのですか？コホートを入れますと、膨大な数ですね（再発等も）？それはもう全くみていないのですか？現実には ope をしたか、ラジオ波をしたかは分かっているのですか？

長谷川：データセンターで計算をすれば分かると思いますが、こちらには入ってこない情報です。データの垣間見はしないこととしております。

山梨県立病院機構 小俣：ただ、抗癌剤では副作用という点を鑑みて途中でデータをみて、実はエビデンス的にも有意差はないであろうとして取りやめになったトライアルは結構ありますね。

長谷川：それをもし行うなら、IDMC の方で行うのだと思います。

山梨県立病院機構 小俣：それはどうなのですか？IDMC がみるというのは？

松山：抗癌剤の臨床試験では、中間解析を IDMC が行い、その先生方が結果だけを勧告することがあります。継続しなさいとか、中止しなさいとか、という勧告だけを我々は受けるということです。今回、2年延長した時に、症例がやはり足りずに 300 例でやめると考えた際には、我々が勝手に止められるわけではなく、2年後の段階でデータを一度集めて、IDMC の先生方に実際に解析

して頂いて、そしてその結果を御判断頂いて、中止するとか、継続するとか、という方向性の勧告を頂くこととなります。

山梨県立病院機構 小俣：ではやはり沖田先生・岡崎先生に行って頂くということですね。

松山：従って DMC の先生方にはリアルタイムで情報が伝わってはいなくてもはなりません。

社会保険病院下関厚生病院 沖田：結局、今小俣先生が言われたようなことはあって、薬の場合などは通常 600 を採用しますが、再発に関しては、中間解析で結果が出れば良いです、言っています。つまりできるだけ我々に情報を頂ければ、中間解析の方で話をして判断できると思います。

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 小菅：中間解析の設定は今どうなっていますか？

長谷川：設定はないですね。

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 小菅：そうしますと、一番妥当なやり方というのは、プロトコル改訂を期間延長のために行う時に、中間解析の設定を入れるということでしょう。そこで今の条件を用いて先ほどのお話で出たような結論を出すというのが、一番非難を浴びることなく進めていける方法ではないでしょうか。

松山：これまでは自然消滅する臨床試験もいくつもあったのだと思いますが、SURF trial ではそれは許されないと思います。2年後に中間解析をすると宣言することで良いと思います。プロトコルの大改訂にはなりますが。

国土：それは期間でよろしいですか？

松山：2年延長しますので期間が分かりやすく良いと思います。

社会保険病院下関厚生病院 沖田：これはしかし、医師主導型試験であって、PMDA がらみの普通の治験ではないので、大丈夫かと思います。PMDA がらみであると後付けのプロトコル変更があると問題視されることが多いのですが。

松山：2年後に一度、IDMC の先生方が解析されて、例えばその時点で 300 例として、その方々を後 3 年間追跡だけするとその時に再発に関して有意差が付く確率は出せますし、生存に関しては後残り 5 年追跡しますから 5 年追跡したら有意差が出るという確率も算出できます。それらの確率を受けて、そこで打ち切りなさいと IDMC の先生方に仰ってもらえるなら、後は追跡ベースに移すことはできると思います。逆にその段階ではまだ分からないと、もう少し後 100 例追加すべきと判断されるなら目標を 400 に修正するだとか、そういう判断を 2 年後にお願いするという動き方になると思います。それは独立モニタリング委員会の中の東北大学山口先生に依頼して、それらの確率を計算して頂くのが良いと思います。またそのような動き方をするというをプロトコルに載せて

おくのが重要と考えます。

社会保険病院下関厚生病院 沖田：中間解析と言うことになりますと、結局イベントで行くのが通常なので、症例目標数を決めておかなければならないと思います。そうでなければ中間解析のイベント数の解析の意義が不明になります。

松山：目標症例数は 300 とした時に、その時点のイベント数が何%あるかという情報の上で、その後 3 年間追跡した時の再発に有意差が付く確率は何%なのかということとはできます。

社会保険病院下関厚生病院 沖田：そのような目標数をきちんとここで決めておいて頂かないと動きが取れないというのが実際です。

長谷川：今のペースでは年間 70~80 例ですので、2 年追加すればちょうど 300 に到達するものと考えられます。

社会保険病院下関厚生病院 沖田：300 と決めておられたら、今度はイベント数がどんどん上がってきますから、IDMC の方でイベント数がある値に達したからもう打ち切っているのではないですかという風に言うこともできます。データを見てそのように言うことはできます。

國土：報告の仕組みを改善致します。まあ、300 という数字はあまり言いたくなかったのですが、中国の一番大きな数は 220 でありますので 300 いけば、凄い数とも言えます。また 300 に達した時にコホートは約 900 となっていると思います。また外科：内科は 2：1 ぐらいであります。このデータも貴重でありますから詳細に解析させて頂くつもりです。これをどういう風にサポータティブに使えるのか、松山先生にご意見頂けますか？

松山：まずコホートの方も登録を続けるのか、やめるのか、を IDMC の先生方に判断して頂くのが第 1 点です。別にコホートは継続していいというのであれば登録を続けてもよいと思います。一旦やめて良いという判断であれば解析をするかどうかを考えて、一度集めてみても良いと思います。

長谷川：コホートの数の目標はどれくらいでしょうか？

松山：IC の取得率が 30%程度としますと RCT に 600 例を入れる際には 2000 例程度に声をかけないといけないわけですので、1200 例くらいかと当初考えただけです。従ってコホートをやめる際には 1200 例くらいが基準と考えます。これで何が言えるかということとはわかりません。コホートは症例数設定のできるものではないので、数は多いほど良いとしか言えない。

國土：コホートをどこで止めるかということは決めておりませんでしたがおそらく RCT を止める時点かとは思いますが。その止めた時点で RCT、コホートともに生存曲線を描いて同様の線であれば、コホートの成績もサポータティブに考えるという発想で良いでしょうか？

松山：コホートの場合には割り付けしていますので、サブグループに分けて(様々な腫瘍条件など

で層別化した後で)、生存曲線を描いて似ていることを期待するということになると思います。

建石：コホートの場合は2群のベースラインが異なると思いますので、行うなら propensity score でマッチするか、Cox hazard にするか層別化するか、そのまま head to head で行うのは厳しいと思います。やっぱり心理的に患者は、自分はこちらの治療法に向いているかなと思って入っていますので。コホートは完全にはマッチしないと思います。

国土：解析法は今後御相談していくことと致します。

山梨県立病院機構 小俣：イベント数（再発）が重要だと思うのであまり症例数を増やさなくても良い気がします。再発に関しては少なくとも良いであろうと思います。しかし、死亡をターゲットにするなら皆様の施設は非常に成績が良いので MST が 90 カ月以上と推定されますから、たとえ 600 例であってもかなり先なのでイベント自体が集まらないのではないかとも思います。

国土：他の先生方はいかがでしょう？様々な重要な議論をさせて頂き大変勉強になりました。本日の結論としては、まずは大まかな目標症例数 300 例程度という設定を皆様の頭の中において頂き、現状の登録ペースをキープしながら登録期間を 2 年延長させて頂くという方針にさせて頂きたいと思います。宜しいでしょうか？

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 小菅：延長を考える場合は前提が必要と思います。一つはこのトライアルを囲む環境がそれほど変わっていないということ。もう一つは研究費をどれだけ確保できるかということ。つまりデータセンターの維持ができるかどうか重要。それらが担保されていれば、出る結果の信頼度は確保されると思います。

国土：データセンターの担保は 2 年間、私の責任において維持させて頂きます。その後のフォローアップも勿論ありますが。環境は変わっていないと信じておりますが患者さんはますます高齢化しております。今日の貴重な意見を参考にさせて頂き、延長の方向で決めさせて頂きましたので後ほど御報告致します。宜しくお願い致します。次の討議事項お願いします。

長谷川：沖田先生に御指摘頂いたことです。プロトコルを改訂した上で期間延長の申請をするわけですが、各施設の倫理委員会での延長承認をどうすべきか、を確認致します。基本的には医師主導型臨床試験ですので、各施設の倫理委員会の判断によりますが、メインの施設が OK なら、簡略申請でいけるのではないかと考えてはおります。これに関しては沖田先生いかがでしょうか？

社会保険病院下関厚生病院 沖田：それで良いはずですが、医師主導型臨床試験というものに慣れていない施設が圧倒的に多いので、一応施設毎に倫理委員会にご説明されてその判断ゆだねるしかありません。

国土：説明文書はこちらで準備いたします。

長谷川：申請の際に各施設の倫理医会に、「医師主導型臨床試験というのはメインの施設がOKなら、簡略申請で進められる。」と説明して良いということでもあります。

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 小菅：IRBは施設の倫理委員会なので、各IRBがどのように決めているかに依存しますよね。そのIRBがどういう場合に迅速審査で良いとしているかどうかには依存しているので、それぞれに従うしかない。

長谷川：おそらく東大は迅速審査ではありません。がんセンターはいかがですか？

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 小菅：がんセンターは迅速審査で良いと思います。

國土：宜しければ、皆様より問い合わせさせて頂き報告を頂ければと思います。各施設宜しくお願い致します。

長谷川：次も御指摘のあった問題点ですが、他の臨床試験との併存に関してです。具体的にはNIK333の臨床試験が開始予定ですが腫瘍条件などの患者条件が重複します。必ず問い合わせがあると思いますので、どのように判断し答えていくかという問題です。グループとしてのコンセンサスが必要です。これに関し主に松山先生のご意見からご紹介します。

*NIK333 試験に代表される補助療法の試験側から見ると、問題ない。SURFは治療法を割りつける試験なので、後から始まる試験にとっては影響なしと考える。

*SURF側から見た影響はどうかということですが、両群におそらく治験薬投与者が同程度入るであろうと予測し、大きな問題にはならないであろうという考え方もある(同じように割りつけられるのであれば)。

*一方では、治験薬に再発予防効果があると仮定すれば、SURF参加患者の再発というイベントが減る可能性はある。そうすると検出力が落ちるというネガティブな考え方もある。

*またNIK333がいずれ認可されたなら、それが標準療法となってくるわけですが、SURF-trialは実臨床をテーマにしたトライアルでありますので、このような治療も許容していくのが現実的という考え方もある。

今まで補助療法に関してはIFNがあったわけですが、事務局としてはSURF登録者の他試験への参加は原則お勧めしないという立場でした。ただし、患者が希望するなら禁止しないとしてきました。皆様のご意見はいかがでしょう？

建石：NIK333に入った時とフォローアッププロトコルが異なってくるのではないのでしょうか？NIK333に入ればそちら中心のフォローになると思うのですが、それで良いのでしょうか？

長谷川：その問題は確かにありますね。一応SURFでは前後2週間の検査許容期間を設定していますが、治験に入りこのフォロープロトコルに従った場合、SURFでの規定から逸脱した画像検査の日程などを許容しなければならないことも発生するかもしれません。かなり難しい問題ですね。調整が必要ですね。