

8 有害事象の評価と報告

有害事象とは、被験者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療との因果関係の有無を問わない。有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。また、以下に定める手順に従い有害事象の評価および報告を行う。

8.1 有害事象の評価

8.1.1 評価対象有害事象

本試験では、試験治療開始以降～試験治療後 30 日以内に発現した重篤な有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないものを評価対象とする。ただし、原疾患の悪化は除く。

8.1.2 調査項目

担当医師は評価対象有害事象の発現の有無を調査する。以下の項目を調査し、カルテおよび症例報告書（Appendix B）に記入する。

事象名（原則として診断名）、発現日、重篤度（重篤、非重篤）、処置の有無、程度（軽度、中等度、重度）、経過（消失、軽減、不変、悪化を観察した日）、試験治療との因果関係（関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし）およびその判定理由

8.1.3 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する場合は重篤な有害事象とする。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合）
- (3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態（即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象）

8.1.4 程度

- (1) 軽度：無処置で試験継続可能な程度あるいは日常生活に支障とならないもの
- (2) 中等度：処置は必要であるが試験継続可能な程度あるいは日常生活に支障を与えるもの
- (3) 重度：試験継続不可能な程度（被験者の申し出による中止は除く）あるいは日常生活を不可能にするもの

8.1.5 経過

症例報告書には判定日を記入し、可能な限り「消失」まで経過を追跡する。

- (1) 消失：症状が消失した場合
- (2) 軽減：症状が軽減した場合
- (3) 不変：症状が不変の場合
- (4) 悪化：症状が悪化した場合
- (5) 不明

8.1.6 試験治療との因果関係の基準

以下の要因をもとに、試験治療により有害事象が引き起こされたと考えられる合理的可能性の有無について5段階（関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし）で判定する。

合理的可能性の要因

- (1) 時間経過：当該試験治療と有害事象の発現に合理的時間関係がある。
- (2) 既知治療特性：当該試験治療の既知情報と一致、または、当該試験治療の特性から予測し得る。
- (3) 他の原因の存在：他の理由に加え、他の治療、原疾患、基礎疾患、宿主要因、環境因子などで合理的説明が出来る。
- (4) 特定の検査：特定の検査により因果関係が証明される。

8.2 有害事象の報告

各施設の担当医師は、評価対象有害事象（試験治療開始以降～試験治療後30日以内に発現した重篤な有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないもの）を認めた場合、速やかに重篤有害事象緊急報告書（Appendix B）により速やかにデータセンターへFAX送信するとともに、EDC内の症例報告書（Appendix B）に報告する。データセンターは評価対象有害事象の発生について定期的に研究代表者に報告する。研究代表者は評価対象有害事象の発生について研究グループおよび試験実施施設と情報共有する。

8.2.1 独立データモニタリング委員会への報告

- (1) 研究代表者は、各施設から報告された評価対象有害事象について定期的に独立データモニタリング委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。
- (2) 独立データモニタリング委員会は報告内容を審査し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。
- (3) 独立データモニタリング委員会は、報告内容を審査し、症例の取扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について文書で勧告する。

9 データ収集

9.1 症例報告書 (case report form, CRF)

9.1.1 データの提出

本試験では、症例登録票は FAX により提出し、それ以外の症例報告書データは EDC (electronic data capturing) システムによって提出する。担当医師または臨床試験コーディネーター (clinical research coordinator, CRC) 等は、本試験に登録されたすべての症例を対象として試験完了まで、試験の進捗にあわせて J-CRSU データセンターに EDC システムを用いてデータの提出を行う。CRC 等が記入あるいは入力を行う場合には担当医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出の手段および提出時期を以下に示す。

9.1.2 症例報告書の種類と提出期限

本試験で用いる CRF の種類、送付・提出の手段および時期を以下に示す。

No.	種類	施設への送付手段, 時期	提出手段, 時期
1	症例登録票 (Appendix B)	郵送 施設登録後ただちに	FAX 送信 登録時
2	症例報告書 (Appendix B)	郵送 (EDC に含まれる) 施設登録後ただちに	EDC データ送信 各調査時点より 1 ヶ月以内
3	重篤有害事象緊急報告書 (Appendix B)	院内書式の使用も可 参加施設へ予め郵送	FAX 送信 緊急報告対象有害事象の発現 を知ってから速やかに

9.2 データマネジメント

データセンターは、別に定めるデータマネジメント計画 (standard operating procedure とマニュアル) に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データセンターは、モニタリング用の資料および統計解析用データセットを作成する。

10 エンドポイント

10.1 エンドポイントの定義

10.1.1 Primary endpoints (主要評価項目)

(1) 全生存期間 (Overall survival)

生存期間は登録日から死亡までの期間とする。原病死および他病死をイベントとする。生存例・生存不明例は、生存が確認された時点をもって打ち切りとする。ただし、補助的な解析として、他病死を打ち切りとみなした解析を行う。

(2) 無再発生存期間 (Recurrence-free survival)

無再発生存期間は、登録日から再発確認までの期間とする。再発、原病死のいずれかのもっとも早く発現したものをイベントとする。それ以外の症例は無再発生存が確認された最終確認日を打ち切りとする。無再発での他病死は打ち切りとする。

〔設定根拠〕

治療から死亡までの期間とする生存期間および治療から再発確認までの期間とする無再発生存期間を co-primary endpoint として設定した。

10.1.2 Secondary endpoints (副次評価項目)

(1) 治療1年, 3年, 5年後肝機能

血清アルブミン値, 総ビリルビン値, ALT 値, プロトロンビン時間, Child-Pugh 分類により, 肝機能を評価する。ただし, それ以前に再発した症例については, 評価しない。

(2) 再発形式

初回再発病変の部位や種類を記録する。肝外, 多発, 脈管侵襲, 腹膜播種, 局所再発について判断する (3.5.2 再発形式の診断と定義)。

(3) 再発時の肝機能

再発と診断した CT 撮像直後の血清アルブミン値, 総ビリルビン値, ALT 値, プロトロンビン時間, Child-Pugh 分類により, 再発時の肝機能を評価する。ただし, 無再発生存または無再発のまま死亡した症例については評価しない。

(4) 初回再発時の治療

初回再発時に行われた治療を記録する。

(5) 重篤な有害事象発現率

評価対象有害事象 (8.1.1) について, 発現例数を分子, 全治療例数を分母として割合を算出する。

〔設定根拠〕

Primary endpoint である生存期間において両群が同等であった場合に, どちらを選択するかの判断基準となり得る, 治療1年, 3年, 5年後肝機能, 初回再発形式, 初回再発時の肝機能, 初回再発に対する治療法, 有害事象を secondary endpoints として設定した。

11 統計学的事項

11.1 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

- (1) 全登録例：登録手順に沿って登録・割付されたすべての患者を「全登録例」とする。
- (2) 不適格例：登録された患者のうち、登録の基準を満たしていない（合致していないことが後から判明した）患者を「不適格例」とする。
- (3) 全適格例：全登録例から「研究グループで適切に決定した不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。
- (4) 全治療例：全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

11.2 Primary endpoint の解析

全適格例に対し、Intention to Treat (ITT) の原則に基づいて解析を行う。独立データモニタリング委員会は、エンドポイントに関して、log-rank 検定を行い群間の比較を行う。

割付後、治療前の腫瘍条件または肝機能条件の変化により治療法が変更された場合は、再発に関し変更日をイベントとみなす。生存については変更された治療を施行された後も観察を継続し、Intention to Treat (ITT) の原則に従い、割り付けられた治療群のまま解析する。

- 1) 登録終了後 3 年目で全生存期間に関する中間解析、および再発に関する最終解析を行う。
- 2) 登録終了後 5 年目で全生存期間に関する多重性を調整した最終解析を行う。

1) と 2) のいずれにおいても、無再発生存期間と全生存期間に関して、Kaplan-Meier 法で生存曲線を描き、log-rank 検定で比較する。群間の比例ハザード性を確認した上で、群間差の大きさ（ハザード比）とその 95%信頼区間および P 値を Cox 回帰から算出する。なお、補助的解析として、群間でアンバランスが見られた背景因子 ($P < 0.2$)、腫瘍径、病理学的脈管侵襲、腫瘍数などの臨床上予後に重要と思われる因子で層別した解析、それらの因子を同時に考慮した Cox 回帰による調整解析を行う。背景因子については、カテゴリカルデータは実数と割合で表記し、Fisher の正確な検定またはカイ 2 乗検定で比較する。数値データは中央値と範囲で表記し、Wilcoxon 順位和検定で比較する。いずれも $P < 0.2$ をもって、有意差ありと定義する。

1) の中間解析において、全生存期間について多重性を考慮したうえで一方が他方の成績を有意に上回った場合、最終解析として結果を公表する。もし、有意な差に至らなかった場合は生存に関し、経過観察を継続する。生存に関する解析結果は独立データモニタリング委員会のメンバーのみ知るものとする。

また、再発に関する最終解析では、無再発生存期間についての結果を公表する。

2) の全生存期間に関する最終解析の結果は、公表する。

なお、生存に関する中間解析を含む具体的な解析手法の詳細については、統計解析計画書で別途規定

する。

11.3 目標被験者数の設定根拠

東京大学肝胆膵外科および消化器内科において、過去の治療成績を調査した。本試験の主な適格条件である3個以下、3 cm以下の腫瘍条件、およびChild-Pugh score 7点以下の肝機能条件を満たす肝細胞癌初回治療症例の3年無再発生存率は肝切除43.3%、RFA 32.5%であり、5年生存率は肝切除67.4%、RFA 70.3%であった。

そこで3年無再発生存率を肝切除45%、RFA 35%と仮定した場合、その10%の差を統計学的に有意な差として証明するのに必要な被験者数は1群あたり285名である($\alpha=0.05$, 検出力80%, 両側検定, 登録期間3年, 合計追跡期間6年)。なお、3年無再発生存率を肝切除45%、RFA 30% (群間差15%)と仮定した場合は、必要な被験者数は1群あたり123名となる。

本試験のもう一つのprimary endpointである生存に関しては、過去の治療成績に大きな差はなく、また5年生存率を十分な精度をもって比較するだけのデータが存在しないため、生存を基礎データとして症例を見積もると膨大な被験者数が必要と予想され、試験の実施可能性は皆無となる。例えば、5年生存率の差5% (65%対70%)を統計学的に有意な差として証明するのに必要な被験者数は1群あたり1107名である($\alpha=0.05$, 検出力80%, 両側検定, 登録期間3年, 合計追跡期間8年)。そこで、生存に関する効果の違いが2治療法間に存在するとすれば、最低限10%以上の差が臨床上必要と考え、5年生存率の群間差10%、例えば、5年生存率の組み合わせ(70%, 80%), (65%, 75%), (60%, 70%)を設定し、必要な1群あたりの被験者数を求めると、順に232名、263名、286名となる。従って、目標被験者数は1群あたり300名、総数600名とする。

各生存期間に対する副次的解析の対象集団については、プロトコール作成委員会が中間解析前に確定する統計解析計画書で規定する。

11.4 付随研究による探索的な解析

本試験のデータを用いた付随研究を新たに提案する場合は、検討したい内容を文書にまとめ、本研究代表者に提出する。研究代用者は、提案のあった付随研究の内容と実施方法について提案者とともに検討する。

12 倫理

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（Appendix C）および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>）を遵守して本試験を実施する。

12.1 インフォームド・コンセント

12.1.1 患者への説明および同意の取得

担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し施設の倫理審査委員会（または Institutional Review Board, IRB）で承認の得られた説明文書（Appendix A）を渡し、口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、質問する機会と判断するのに十分な時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を同意書（Appendix A）で得るものとする。

同意書には、説明を行った担当医師のほか、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該試験協力者が、各々その日付を記入の上で記名捺印または署名し、被験者は同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、原本は施設で保存する。

12.1.2 試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

(1) 担当医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を記載した説明資料を提供し、これに基づき、以下について被験者に説明する。

- ① 当該情報について
- ② 本試験への継続参加については自由であること

(2) 説明文書・同意書には、説明を行った担当医師が、説明した日付を記入の上で記名捺印または署名し、被験者は情報受領日を記入の上記名捺印または署名する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合には当該試験協力者もその日付を記入の上で記名捺印または署名する。当該資料の写しは被験者に提供する。担当医師は、本試験に継続して参加するか否かについての意思を被験者に確認し、説明文書・同意書の原本に意思確認日およびその確認結果を記入し、保存する。

(3) 担当医師は、説明文書・同意書を改訂し、倫理審査委員会の承認を得た後、被験者に改訂された説明文書・同意書を用いて改めて説明し、本試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。その際、担当医師は、当該同意書に説明日を記入の上で記名捺印または署名し、被験者も同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、原本を施設で保存する。

12.2 被験者の人権および安全性・不利益に関する配慮

12.3 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、登録割付時に発行される「症例登録番号」と施設内で設定する「被験者識別コード」により被験者を特定し、その秘密保護について配慮する。本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない（本研究以外の目的で使用する場合は、必要に応じ別途同意を対象者から取得する）。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

12.3.1 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。

肝切除およびRFA固有の合併症のリスクを伴うが、治療関連死亡率はともに1%以下であり、安全性に大きな差はない^[8]。また、両試験治療は通常診療でも行われる標準治療であるため、得られる治療効果は同等であり、本試験への参加により、追加される検査や治療および高まる危険や不利益はないと考えられる。

12.4 独立データモニタリング委員会および中央倫理審査委員会の承認

本試験の実施については、独立データモニタリング委員会承認を受ける。また、各施設の倫理審査委員会（IRB）に先立ち、中央倫理審査として東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会で本試験の実施について承認を受ける。

12.5 施設の倫理審査委員会（Institutional Review Board, IRB）の承認

12.5.1 試験参加開始時の承認

各施設は必要な書類を提出し、施設の倫理審査委員会（IRB）で本試験への参加を承認されなければならない。倫理審査委員会（IRB）の承認が得られた場合、承認文書のコピーをJ-CRSUデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設で保管し、コピーはJ-CRSUデータセンターが保管する。

12.5.2 IRB承認の年次更新

本試験実施計画書および参加者への説明文書の倫理審査委員会（IRB）の審査承認の年次更新は各参加施設の規定に従う。

13 品質管理・品質保証

13.1 モニタリング

13.1.1 目的

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する。

13.1.2 中央モニタリング (in-house monitoring)

データセンターに収集された症例報告書の記載内容を対象とし、電子化されたデータの処理結果を参考として、データセンターが中央モニタリングを行う。なお、施設訪問モニタリングは予定していない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、独立データモニタリング委員会に提出され、検討される。

13.1.3 項目 (症例単位)

- 1) 適格性
- 2) 試験治療状況、特に中止
- 3) 重篤な有害事象とその報告状況
- 4) その他

13.1.4 項目 (群別の集積結果に基づく)

- 1) 症例集積状況
- 2) 適格性
- 3) 試験治療状況
- 4) 重篤な有害事象の発生状況
- 5) その他

14 記録の保存

試験責任医師は、試験の実施等に関わる以下の文書を保管する。保管期間は、研究成果の発表後 5 年を経過した日までとする。

- ・ 申請書類の控え
- ・ 病院長からの通知文書
- ・ 各種申請書・報告書の控え
- ・ 被検者識別コードリスト
- ・ 同意書、被験者の同意に関する記録
- ・ 症例報告書等作成のための基礎データ (検査データ等)

15 研究成果の発表

試験実施期間終了後、データ固定後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果は「最終解析結果」としてまとめ、専門学会および専門雑誌に公表する。

ただし、中間解析により公表すべき結果が得られた場合には、可及的速やかに発表を行う。試験の早期終了がなされない限り、最終解析結果の報告は試験実施期間終了後に行うこととする。

16 臨床試験登録

本試験は、最初の患者登録までに UMIN 臨床試験登録システム (UMIN Clinical Trials Registry, UMIN-CTR <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録し、情報公開する。

17 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源

本試験の計画、実施、発表に影響する可能性のある利益相反 (conflict of interest) は想定していない。利益相反 (conflict of interest) とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。

本試験は、がん集学的治療財団の研究助成、厚生労働科学研究費および東京大学肝胆膵外科の研究費により実施する。その他公的な研究助成金に申請し、それらが承認された場合は適宜当該研究費を補充しつつ、研究を実施する。

本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は、研究代表者が行う。

18 試験参加者の費用と健康被害の対応

18.1 試験参加者の費用

本試験で採用する治療法 (肝切除、ラジオ波焼灼療法) はいずれも保険適応承認が得られ、日常診療の範囲で行われていることから、試験参加中の処置 (肝切除、ラジオ波焼灼療法を含む)、入院費等を含む診療費はすべて患者の保険および自己負担により支払われる。

18.2 健康被害の対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担により支払われる。担当医師は、賠償責任に備え本試験開始前に賠償責任保険に加入する。

19 付随研究

本試験では、以下の付随研究を行う。付随研究のプロトコールは別途定める。

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前向きコホート研究

(Efficacy of surgery vs. radio frequency ablation on primary hepatocellular carcinoma: a prospective

cohort study, SURF-cohort)

20 試験実施計画の遵守, 変更

20.1 試験の終了, 中止, 中断

20.1.1 試験の終了

すべての施設において, 試験実施期間終了(最終の患者登録から5年)時までの追跡が終了した時点
を本試験終了とする。各施設での試験終了時には, 試験責任医師は, 速やかに試験終了報告書を病院
長ならびに研究代表者に終了報告書を提出する。

20.1.2 試験の中止, 中断

独立データモニタリング委員会は, 必要に応じ試験の継続の妥当性を検討する。継続が適切でないと
判断した場合には, 同委員会は, 本研究組織に試験の中止あるいは中断を勧告する。本研究組織が勧
告に従い試験の中止を決定した場合には, 研究代表者は可及的速やかに中止とその理由, 試験中の参
加者に対する対応方法を試験責任医師に伝達する。試験責任医師は経緯を倫理審査委員会(または IRB)
に報告し, 研究代表者と倫理審査委員会(IRB)の指示に従い, 試験中の参加者に対して適切な対応を
とる。

試験責任医師は, 以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- (1) 試験治療の安全性, 有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- (2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- (3) 予定症例数または予定する試験実施期間に達する前に, (中間解析等により) 試験の目的が達
成されたとき。
- (4) 倫理審査委員会(IRB)により, 実施計画等の変更の指示があり, これを受入れることが困難
と判断されたとき。

試験責任医師は, 倫理審査委員会(IRB)により中止の勧告あるいは指示があった場合は試験を中止す
る。試験の中止または中断を決定した時は, 試験責任医師は速やかに病院長(あるいは各試験実施施
設の長)にその理由とともに文書で報告する。

20.2 試験実施計画書の遵守

本試験を行う研究者は, 参加者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

20.3 試験実施計画書からの逸脱

- (1) 担当医師は, 研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承
認を得る前に, 試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 担当医師は, 緊急回避等のやむを得ない理由により, 研究代表者との事前の合意および倫理審
査委員会の事前の承認を得る前に, 試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができ

る。その際には、担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理審査委員会に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。

- (3) 担当医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録し、試験責任医師は、各施設で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

20.4 試験実施計画書の変更

試験実施計画書の変更並びに説明文書・同意書の変更あるいは改訂を行う場合は予め各施設の倫理審査委員会の承認を必要とする。また、承認を得るために本実施要項の変更を求められた場合、試験責任医師は、研究代表者との合意の上、当該施設での試験実施計画書を変更することができる。

20.4.1 試験実施計画書の変更の区分

中央倫理審査委員会の承認後の試験実施計画書の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。定義と取り扱いは下記の通り。

(1) 改正 (Amendment)

試験の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連する試験実施計画書の部分的変更。

独立データモニタリング委員会および倫理審査委員会の審査承認を要する。承認を受けた場合は、カバーページに独立データモニタリング委員会の承認日を記載する。

(2) 改訂 (Revision)

試験の参加者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない試験実施計画書の変更。

独立データモニタリング委員会の審査は不要だが、研究代表者の承認と独立データモニタリング委員会への報告を要する。倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。承認を受けた場合は、カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

20.4.2 試験実施計画書の改正／改訂時の施設倫理委員会承認

試験中に独立データモニタリング委員会の承認を得て本試験実施計画書または参加者への説明文書・同意書の改正がなされた場合は、改正された試験実施計画書および説明文書が倫理審査委員会 (IRB) で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の試験責任医師は倫理審査委員会承認文書のコピーを J-CRSU データセンターへ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は各施設が保管、コピーは J-CRSU データセンターが保管する。

21 研究組織

本試験は SURF-trial 研究組織が実施する自主臨床試験である。以下に本試験の関連組織について示す。

21.1 SURF trial 研究組織

21.1.1 研究代表者

國土 典宏（東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学）

- 臨床試験の総括
- 臨床試験実施体制の整備
- 試験実施計画書の決定
- 緊急時の対応

21.1.2 SURF-trial 研究事務局

長谷川 潔（東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学）

住所：〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

電話：03-3815-5411（内線 37118），FAX：03-5684-3989，E-mail：kihase-ky@umin.ac.jp

21.1.3 SURF-trial プロトコール作成委員会（所属は作成当時のもの、順不同、敬称略）

幕内 雅敏（日本赤十字社医療センター）

小俣 政男，椎名 秀一郎，金井 文彦，建石 良介（東京大学消化器内科）

國土 典宏，長谷川 潔，石沢 武彰，進藤 潤一（東京大学肝胆膵外科）

赤羽 正章（東京大学放射線科）

大橋 靖雄，松山 裕（東京大学生物統計学）

工藤 正俊（近畿大学消化器内科）

土師 誠二（近畿大学消化器外科）

大崎 往夫（大阪赤十字病院消化器内科）

山中 若樹（明和病院外科）

奥新 浩晃（姫路赤十字病院内科）

斎藤 明子（東京女子医科大学消化器センター）

猪飼 伊和夫（京都大学肝胆膵外科）

大村 卓味（札幌厚生病院消化器内科）

石津 寛之（札幌厚生病院 外科）

有本 明（大阪赤十字病院消化器内科）

玉井 英幸（和歌山県立医科大学消化器内科）

内山 和久（和歌山県立医科大学消化器外科）

山田 晃正，玉井 知英，今中 和穂（大阪府立成人病センター）

小菅 智男（国立がんセンター中央病院）

河田 則史，坂口 浩樹（大阪市立大学消化器内科）

久保 正二, 竹村 茂一 (大阪市立大学肝胆膵外科)
 有井 滋樹 (東京医科歯科大学肝胆膵外科)
 前原 喜彦, 武富 紹信 (九州大学消化器外科)
 高山 忠利 (日本大学消化器外科)
 田中 正俊 (久留米大学医療センター消化器内科)
 永野 浩昭 (大阪大学消化器外科)
 野浪 敏明 (愛知医科大学消化器外科)
 金子 周一 (金沢大学肝臓病センター)
 磯田 憲夫 (自治医科大学消化器内科)
 中尾 昭公 (名古屋大学消化器外科)
 須山 正文 (順天堂大学消化器内科)
 森安 史典 (東京医科大学消化器内科)

- 試験実施計画書, 説明文書・同意書案の策定
- 試験実施計画書, 説明文書・同意書案の変更の必要性の検討, 改訂案の策定, 研究代表者への提示

21.1.4 統計解析責任者

松山 裕 (東京大学大学院医学系研究科生物統計学)

- 割付のアルゴリズム作成
- 統計解析手法の決定
- データの解析

21.1.5 独立データモニタリング委員会

研究代表者や分担研究者とは独立したデータモニタリング委員会を設置する。

委員長

沖田 極 (社会保険病院下関厚生病院院長, 元山口大学医学部消化器内科教授)

委員 (50音順)

岡崎 正敏 (品川外科病院・元福岡大学医学部放射線科教授)

門田 守人 (がん研有明病院・病院長)

堂園 俊彦 (静岡大学人文学部准教授)

中山 健夫 (京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 健康情報学分野教授)

山口 拓洋 (東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授)

- 円滑かつ適正な試験実施のためのモニタリング
- 中間解析の実施
- 中間解析の実施に基づくプロトコール改訂の必要性, 試験継続の妥当性についての検討と研究代表者への提言

21.1.6 J-CRSU データセンター

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

住所: 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-12-204

電話: 03-3254-8029, FAX: 03-5298-8536, E-mail: oncolodc@crsu.org

- 症例登録業務, 試験進捗管理業務, モニタリング業務, データマネジメント業務

22 試験実施施設

本試験に参加する施設の条件は, 試験を実施する診療科で肝切除または RFA を年間 20 件以上行っていることとする。最新の試験実施施設の一覧を Appendix D に示す。

23 参考文献

1. 厚生労働省 人口動態・保健統計課. 2007 年人口動態調査.
2. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編:科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年度版. 金原出版.東京. 2005.
3. Aii S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology. 32:1224-9, 2000.
4. Shiina S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 129:122-30, 2005.
5. Huang GT, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. Ann Surg. 242: 36-42, 2005.
6. Chen MS, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 243:321-8, 2006.
7. Hasegawa K, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. J Hepatol. 49:589-94, 2008.
8. 日本肝癌研究会. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003), 2006.
9. 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 第 5 版. 金原出版. 東京. 2008.
10. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 5:649-55, 1982.

SURF-trial

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の
有効性に関する前向きコホート研究

Efficacy of **SUR**gery vs. **R**adio Frequency ablation (RFA) on
primary hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study

SURF-cohort

研究実施計画書

研究代表者: 國土 典宏

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL 03-3815-5411 (内線 33320)

FAX 03-5800-8844

E-mail KOKUDO-2SU@h.u-tokyo.ac.jp

SURF-trial 研究事務局: 長谷川 潔

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL 03-3815-5411 (内線 37118)

FAX 03-5684-3989

E-mail kihase-ky@umin.ac.jp

データセンター代表: 大橋 靖雄

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-12-204

TEL 03-3254-8029

FAX 03-5298-8536

E-mail oncolodc@crsu.org

研究実施予定期間: 2009年4月～2017年4月

原案作成: 2007年7月1日

独立データモニタリング委員会承認: 2008年12月9日

第1.0版作成: 2009年1月26日

東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会承認: 2009年1月26日

第1.1版作成: 2009年3月30日

独立データモニタリング委員会承認: 2009年4月7日

東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会承認: 2009年4月6日

第2.0版作成: 2012年3月18日

第2.0版・独立データモニタリング委員会承認: 2012年3月18日

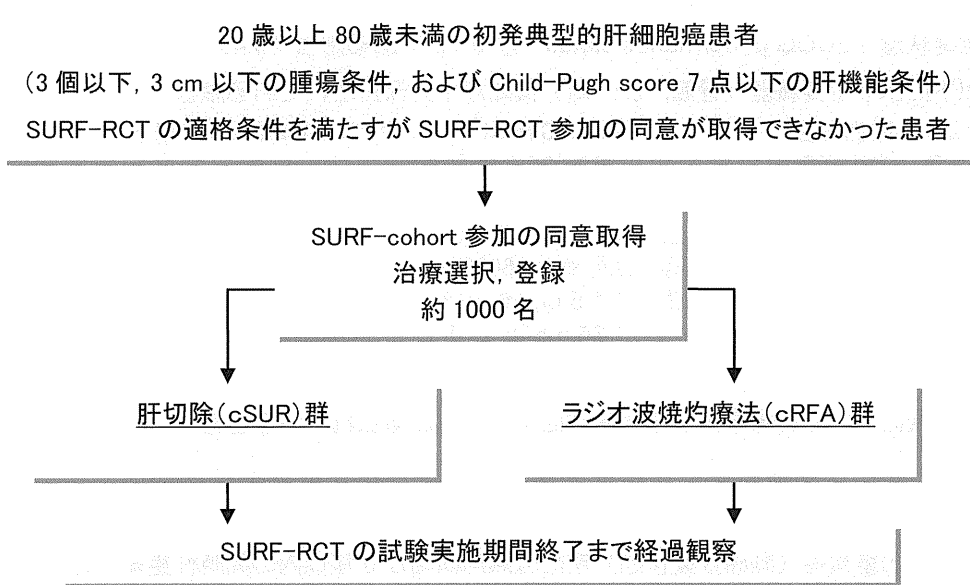
第2.0版・東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会承認: 2012年3月27日

目次	
0 概要	3
1 目的	6
2 背景	6
3 本研究で用いる基準・定義	9
4 対象	12
5 研究計画	14
6 データ収集	17
7 エンドポイント	18
8 統計学的事項	19
9 倫理	20
10 記録の保存	21
11 研究成果の発表	21
12 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	21
13 研究実施計画の遵守, 変更	21
14 研究組織	22
15 研究実施施設	24
16 参考文献	24
Appendix	
A 説明文書・同意書	
B 症例登録票, 登録確認書, 各種報告書	

0 概要

0.1 研究計画

初発典型的肝細胞癌を対象とした肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する前向きコホート研究



0.2 目的

3個以下、3cm以内の腫瘍条件と Child-Pugh score 7点以下（class A と B の一部）の肝機能条件を満たす初発典型的肝細胞癌患者を対象とし、肝切除（surgery, SUR）とラジオ波焼灼療法（radio frequency ablation, RFA）の初回治療としての有効性について評価する。

0.3 評価項目

- (1) Primary Endpoints: 全生存期間, 無再発生存期間
- (2) Secondary Endpoints: 初回再発形式, 初回再発に対する治療法

0.4 対象

SURF-RCTに参加しなかった患者で、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

(1) 選択基準

指定がない限り、検査および所見は登録前30日以内の結果を用いる。SURF-cohortにおける「登録前」とは、初回治療前に登録する場合はデータセンターでの登録前、初回治療後に登録する場合は初回治療前とする。

- 1) 肝細胞癌に対して局所的または全身的化学療法、放射線治療などの前治療を受けていない患者ただし、当該病変に対する登録前3ヶ月以内の肝動脈塞栓療法（抗癌剤投与の有無を問わない）の施行は前治療とみなさない。また、肝炎ウイルスの種類、ウイルス量や罹患の有無は問わない。
- 2) 腹部ダイナミックCTにて、早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出される典型的な肝細胞

癌の造影所見を示し（3.1）、かつ最大径 3 cm 以内、3 個以内と診断された患者

- 3) 画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲（門脈・胆管・肝静脈内の腫瘍栓）を伴わない患者
- 4) 肝機能が Child-Pugh score 7 点以下に分類される患者（3.2）
- 5) 当該施設（またはペアリングされた診療科グループ内）で肝切除と RFA がともに治癒的に施行可能と判断した患者（3.3）
- 6) 全身状態（ECOG performance status）が 0~2 である患者（3.4）
- 7) 以下に示す主要臓器（骨髄、肝、腎）機能が十分保持されている患者
 - ① 白血球数 : 2,000 /mm³ 以上、かつ 10,000 /mm³ 以下
 - ② 血小板数 : 50,000 /mm³ 以上
 - ③ ヘモグロビン : 8.0 g/dL 以上
 - ④ 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL 以下
 - ⑤ プロトロンビン時間（活性値）: 50%以上
 - ⑥ 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dL 以下
 - ⑦ BUN : 35 mg/dL 以下
- 8) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
- 9) 本研究について患者本人から同意書による同意が得られている患者

(2) 除外基準

- 1) 活動性の重複癌（同時性重複癌）または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する患者
ただし、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 2) 登録前 6 ヶ月以内に、心筋梗塞または不安定狭心症と診断された患者
- 3) 間質性肺炎、肺線維症、肝切除または RFA の実施が困難と判断される肺気腫のいずれかを合併する患者
- 4) ヨードアレルギーまたは腎機能低下（血清クレアチニン 1.5 mg/dL を越える）、他の何らかの理由のため、造影 CT を施行できない患者
- 5) 精神病または精神症状を合併しており、本研究の実施が困難と判断される患者
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- 7) その他、担当医師が登録には不相当と判断した患者

0.5 治療

本研究では以下の治療について評価する。

肝切除群（cSUR 群）：各施設の判断に従い、術前検査および処置を行い、肝切除を行う。

ラジオ波焼灼療法群（cRFA 群）：各施設の判断に従い、術前検査および処置を行い、RFA を行う。

0.6 予定する対象者数と研究実施期間

対象者数：1000 名

登録期間：SURF-RCT の登録期間に同じ

研究実施期間：SURF-RCT の試験実施期間に同じ

0.7 問い合わせ先

適格基準等, 臨床的判断を要するもの : SURF-trial 研究事務局 / 研究代表者 (表紙, 14.1.1)

登録手順, 報告書入力等 : SURF-trial 研究事務局 (表紙, 14.1.2), J-CRSU データセンター (14.1.6)