

## 1 目的

3 個以下、3 cm 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を評価する。

## 2 背景

### 2.1 背景

日本人の肝癌による死亡数は年々増加し、2007 年には約 3 万 3 千人が死亡しており、癌の死因の中では肺、胃に続いて第 3 位に位置する<sup>[1]</sup>。また、日本では、肝細胞癌は原発性肝癌の約 95% を占めており、主要な死因のひとつといえるが、いまだに統一した治療法は確立されていない。

肝切除およびラジオ波焼灼療法（RFA）、エタノール注入法（percutaneous ethanol injection, PEI）を代表とする経皮的局所療法は、短期的には非常に良好な成績を挙げられるようになったが、長期的にはどちらが優れているかは明らかでない。一般に肝切除は経皮的局所療法に比し、腫瘍細胞を除去する点で優れているが、患者に対する侵襲は大きいとされる。現状では、治療法の選択は各施設の得意不得意に依拠している。

2005 年に腫瘍条件と肝機能条件から治療法を選択する「肝癌診療ガイドライン」<sup>[2]</sup>が公表され、単発あるいは最大径 3 cm 以内 3 個以下の肝細胞癌に対しては肝切除と RFA を推奨している。しかし、これは日本肝癌研究会の全国追跡調査のデータを用い、肝切除と PEI を比較した結果に基づくもので<sup>[3]</sup>ある。また、PEI に対する RFA の優位性が証明された<sup>[4]</sup>現在、肝切除と RFA の有効性を再検証するべきである。

最近、肝切除と経皮的局所療法を比較した 2 つの RCT の結果が報告され<sup>[5,6]</sup>、ともに切除と経皮的局所療法は同等という結論で、evidence level は Ib に分類される。しかし、どちらの研究も、症例数が不十分、仮説が明確でない、RFA から肝切除への一方的かつ異常に高い変更率（21%）<sup>[6]</sup>など、デザインや結果に重大な問題があるため、これらの結論をそのまま evidence level の高い知見と捉えるべきではない。また、日本肝癌研究会の全国追跡調査の最新データを用いて、肝切除・RFA・PEI を比較した報告が最近発表され<sup>[7]</sup>、肝切除が再発で有意に成績が良好という結果だったが、追跡期間が 1 年弱と短く、確定的な結論とは言えない。よって、現時点で肝切除と RFA の有効性を長期成績から検証した研究は皆無である。

以上より、肝切除と RFA の有効性について長期成績を調査することは、肝細胞癌診療に関する重要な情報を提供するため、観察研究実施の意義は大きい。

### 2.2 対象に対する標準治療

当該腫瘍条件を満たす肝細胞癌に対する標準治療として、肝切除、肝移植、ラジオ波焼灼療法を代表とする 3 つの経皮的局所療法があげられる。しかし、脳死肝移植が普及していない日本では、グラフト不足や生体肝移植のドナーに伴う諸問題から、肝移植を標準治療とすることは現実的には不可能である。従って、現時点では肝切除と経皮的局所療法の 2 つが標準治療であり、どちらか 1 つに絞るこ

とはできない。

## 2.3 対象治療について

### 2.3.1 肝切除術

肝切除術は、全身麻酔下を開腹し、癌腫を肝実質とともに切除する方法で、癌腫を確実に除去するという点では最も優れている。手術技術や周術期管理法の発達により、短期的成績は良好である。術死亡率は1%前後<sup>[8]</sup>と、他の開腹手術と遜色ない。また、大きな腫瘍や腫瘍栓を伴った、いわば進行癌にも有効である。しかし、患者への侵襲は大きく、入院期間に2週間前後を要するのが欠点である。また、比較的肝機能が保たれている患者が対象となる。第17回全国原発性肝癌追跡調査<sup>[8]</sup>によると、肝細胞癌の切除成績は3年、5年生存率でそれぞれ69.2%、53.4%である。

### 2.3.2 ラジオ波焼灼療法（RFA）

ラジオ波焼灼療法は、局所麻酔下、腹部超音波検査ガイド下に針を癌腫に穿刺し、これに高周波の電流を流すことにより、癌腫を焼灼する方法である。以前は主流だったエタノール注入法（PEI）よりも広範囲の病変を確実に治療できるので、急速に普及した。まだ証明はされていないが、ある程度までの大きさまでであれば、肝切除と同等の効果があるといわれている。

ラジオ波焼灼療法の長所は、創は小さく、患者の負担が少なく、入院期間が10日前後であり、手術に比べて短いという点である。また、肝切除に比し、より肝機能が不良な患者も治療対象になる。しかし、局所再発や腹膜播種などの合併症のリスクがあり、超音波検査の死角に位置する病変、胆管や消化管の近傍の病変には適用が限定されるという問題点もある。2000年に本格的に導入されてから、約8年の歴史しかないため、まとまった集計結果はないものの、経験豊富な施設からの報告によると、治療関連死亡率は0.3%以下と良好な短期成績があげられている。第17回全国原発性肝癌追跡調査<sup>[8]</sup>によると、肝細胞癌のRFA後の長期成績は3年、5年生存率でそれぞれ76.7%、57.3%である。ただし、現時点では症例数と観察期間が不足しているため、この長期成績の評価は確定的ではない。

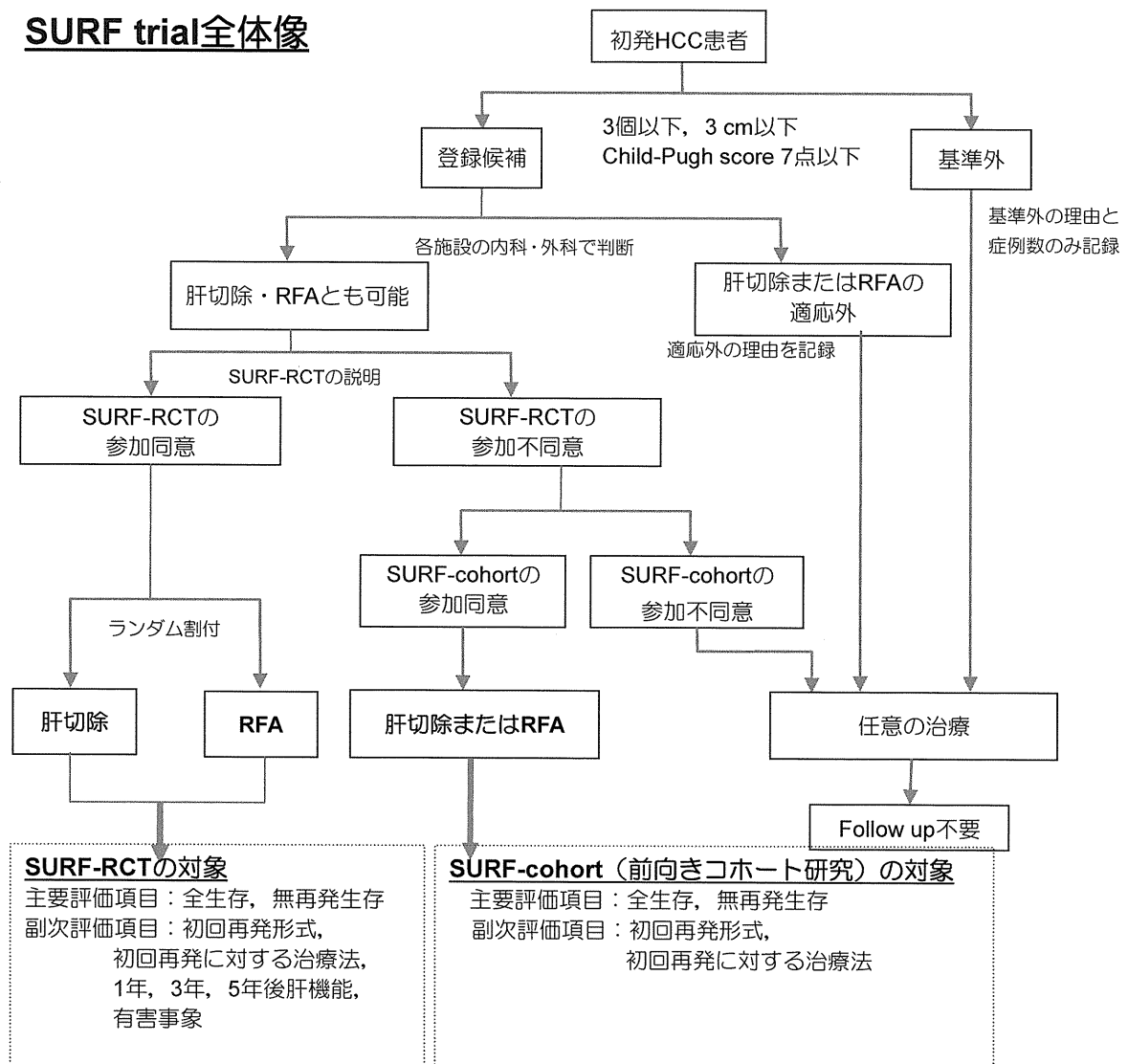
2.4 SURF trial

SURF trial は、Surgery vs RFA trial を意味しており、当該腫瘍条件、肝機能条件を満たすすべての肝細胞癌患者を追跡し、生存・再発に関するデータを収集・検討することを目的として研究グループが発足された。

SURF trial は、肝切除と RFA の有効性を比較するランダム化比較試験の「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ランダム化並行群間比較試験 (SURF-RCT)」と、同じく肝切除と RFA の有効性を比較する観察研究である本研究 (SURF-cohort) から構成される。

SURF-cohort は SURF-RCT の付随研究として行う。

**SURF trial全体像**



### 3 本研究で用いる基準・定義

#### 3.1 典型的肝細胞癌の診断基準

本研究における典型的肝細胞癌の診断基準は以下に従う。

長径 10 mm 以上の腫瘍性病変を評価対象とする。診断は、2 名以上の医師（放射線科医 1 名と担当医師 1 名など）が読影し、意見が分かれた場合は合議により決定する。

造影肝ダイナミック CT にて(1)を満たし、かつ(2a)、(2b)のいずれかを満たすものを典型的肝細胞癌とする。

(1) 動脈優位相にて周囲肝実質より強い増強効果を示す。

(2a) 門脈相や平衡相にて周囲肝実質より弱い増強効果を示す。

(2b) 門脈相や平衡相にて周囲肝実質と同程度の増強効果を示し、辺縁に被膜様の輪状増強効果を伴う。

#### 3.2 Child-Pugh 分類 『臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約（第 5 版）』<sup>[9]</sup>p.15 を引用

項目 \ ポイント	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する

Child-Pugh 分類	ポイント
A	5~6 点
B	7~9 点
C	10~15 点

#### 3.3 治癒的治療の可能性についての判断基準

腫瘍の位置に関連した治癒的治療の可能性については、明確な基準を設定しえないので、本研究実施計画書では規定しない。当該施設で肝切除と RFA がともに治癒的に施行可能と判断した患者を登録対象とする。

### 3.4 Performance Status (PS) の評価

ECOG scale<sup>[10]</sup>の日本語訳を用いる。

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。 例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。 軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

### 3.5 再発の判定

#### 3.5.1 再発の診断と定義

再発は、CT 所見をもって診断する。その際の再発日（イベント発生日）は、CT 撮像日とする。腫瘍マーカーの推移や胸部単純X線、腹部超音波検査の所見により再発が疑われた場合は、定期的な検査とは別に、適宜腹部ダイナミック CT や胸部 CT、脳 CT の検査を追加して診断する。骨転移が疑われる場合は、骨シンチを追加して診断する。

放射線科によるダイナミック CT の読影結果が再発でなくても、初回治療後に治療（手術、RFA、TAE [transcatheter arterial embolization] など）を行った場合は、再治療日をもって再発と定義する。ただし、初回 RFA 後、2 週間以内の追加 RFA は一連の治療とみなす。また、初回 RFA 後、2 週間以内に根治確認のために施行した CT 上で肝細胞癌を疑わせる病変が認められても、再発とはみなさない。経過観察中にヨードアレルギーが発生し、ダイナミック CT の施行が不可能になった場合に限り、ガドリニウムまたは EOB を用いたダイナミック MRI によるフォローアップを行うこととする。MRI による再発の診断基準は 3.5.3 および 3.5.4 に定めるとおりである。何らかの理由で MRI によるフォローアップが不能な場合、ダイナミック CT の施行が不可能になった日をもって、再発に関し、打ち切りとする。

#### 3.5.2 再発形式の診断と定義

以下に再発形式の診断の基準を定める。

局所再発：以下の(1)~(3)のいずれかを満たす。

- (1) 治療域に隣接した典型的肝細胞癌の出現
- (2) 治療域を含む門脈内腫瘍栓の出現
- (3) 治療域に隣接した腫瘍の出現、かつ肝癌系腫瘍マーカーの再上昇

腹膜播種：消化管や胆膵など他の原発巣の存在が否定されていることを前提として、以下の(1)または(2)を満たす。

- (1) 肝実質の **beak sign** を伴わない肝表の新出結節，増強効果を伴う
- (2) リンパ節とは考えがたい腹膜面に接する新出結節，増強効果を伴う

脈管侵襲：門脈・肝静脈・胆管について，以下の(1)または(2)を満たすものを腫瘍栓とする。腫瘍栓以外の様式の脈管侵襲は含めないこととする。

- (1) 脈管内に新出した鑄型状構造，増強効果を伴う
- (2) 脈管内に新出した鑄型状構造，当該領域の脈管拡張を伴う

多発肝内再発：治療域とは隣接しない肝内の新出典型的肝細胞癌とする。

肝外再発：肺，リンパ節，脳転移は CT 所見をもとに診断する。骨転移は骨シンチにより診断する。

### 3.5.3 ガドリニウムを用いたダイナミック MRI による再発の定義

(1)を満たし，かつ(2a)，(2b)，(2c)のいずれかを満たす新出病変を典型的肝細胞癌の再発とする。

- (1) 動脈優位相にて周囲肝実質より強い増強効果を示す。
- (2a) 門脈相や平衡相にて周囲肝実質より弱い増強効果を示す。
- (2b) 門脈相や平衡相にて周囲肝実質と同程度の増強効果を示し，辺縁に被膜様の輪状増強効果を伴う。
- (2c) T2 強調像にて周囲肝実質より高信号を示す。

### 3.5.4 EOB を用いたダイナミック MRI による再発の定義

(1)と(2)のいずれかを満たす新出病変を典型的肝細胞癌の再発とする。

- (1) 動脈優位相にて周囲肝実質より強い増強効果を示し，肝細胞相で周囲肝実質より低信号を示す。
- (2) 動脈優位相にて周囲肝実質より強い増強効果を示し，T2 強調像にて周囲肝実質より高信号を示す。

## 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。

### 4.1 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。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、かつ最大径 3 cm 以内、3 個以内と診断された患者  
典型的な肝細胞癌の定義は、「3.1 典型的肝細胞癌の診断基準」に従う。
- 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 /mm<sup>3</sup> 以上、かつ 10,000 /mm<sup>3</sup> 以下
  - ② 血小板数 : 50,000 /mm<sup>3</sup> 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 歳未満である患者
- 9) 本研究について患者本人から同意書（Appendix A）による同意が得られている患者

〔選択基準の設定根拠〕

- 1) ~ 7) 肝切除と RFA がともに施行しうる腫瘍条件と肝機能条件に設定した。
- 8) 本人からの同意取得が可能な 20 歳以上を対象とした。また、安全性を考慮して 80 歳未満とした。
- 9) ヘルシンキ宣言に基づく。

#### 4.1.2 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（上皮内癌）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、研究治療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

〔除外基準の設定根拠〕

- 1) 有効性評価に対する影響を考慮した。
- 2) ～ 7) 安全性を考慮した。

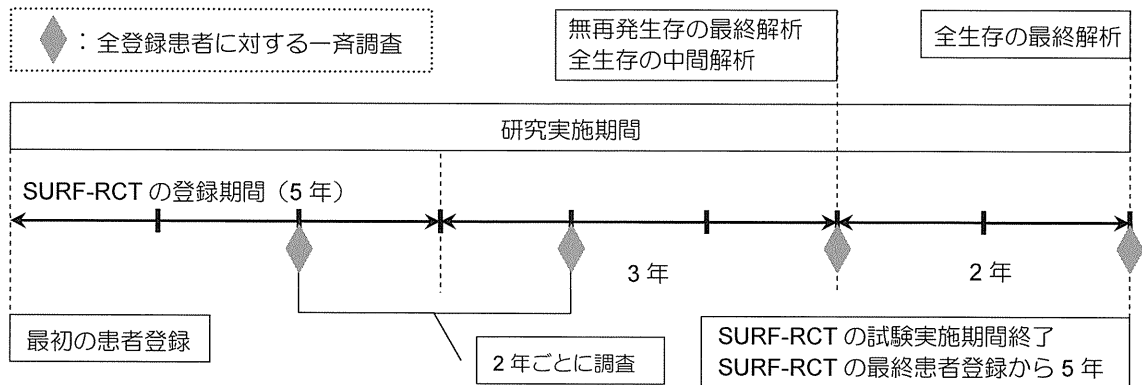


## 5 研究計画

### 5.1 研究デザイン

前向きコホート研究

#### 5.1.1 研究全体のアウトライン



対象者数：約 1000 名 （cSUR 群と cRFA 群の合計）

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

### 5.2 登録

- 1) 担当医師は、SURF-RCT の適格条件を満たすが SURF-RCT 参加の同意が取得できなかった患者に対し本研究（SURF-cohort）について説明し、同意を取得する（9.1）。
- 2) 担当医師は、SURF-cohort 登録に同意した患者について、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ことを確認し、「症例登録票」（Appendix B）に必要事項をすべて記入の上、データセンターに「症例登録票」を FAX 送信する。
- 3) データセンターは、症例登録票の内容および適格性を確認し、不備があればその内容を担当医師に確認の上、すべての基準が満たされていることを確認した後、登録を受け付ける。
- 4) データセンターは、適格・不適格の結果を「症例登録票」に記載された担当医師の FAX 番号宛に FAX 送信する。適格であれば、症例登録番号が記載された「登録確認書」（Appendix B）を発行する。登録確認書の FAX 送信をもって「登録完了」とする。不適格であれば、「不適格通知書」を担当医師宛に FAX 送信する。
- 5) 担当医師は、症例登録票の原本および登録確認書を保管する。データセンターは FAX で送付された症例登録票を写しとして保管する。

<患者登録の連絡先と受付時間>

J-CRSUデータセンター（NPO日本臨床研究支援ユニット内）

TEL：03-3254-8029, FAX：03-5298-8536

平日 10～17時（祝祭日，土曜・日曜，年末年始は受け付けない）

<適格基準に関する問い合わせ先>

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 長谷川 潔

TEL：03-3815-5411（内線 37118）， FAX：03-5684-3989

E-mail： kihase-ky@umin.ac.jp

### 5.2.2 登録に際しての注意事項

- 1) 登録日は、一連の登録手続きが完了した日とし、登録確認書に記載される。データセンターに症例登録票を FAX した時点では「登録」とはならない。
- 2) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除き、一度登録された患者は、登録取り消し（データベースから抹消）されない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（症例登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録・重複登録が判明した場合は、速やかにデータセンターに連絡する。

### 5.3 調査

本研究は観察研究であり、治療や検査等による介入は一切行わず、登録された対象患者について、通常診療の記録を用いて前向きに調査する。

#### 5.3.1 調査スケジュール

調査スケジュールを以下に示す。登録時、最初の患者登録から2年ごと、および SURF-RCT の最終患者登録から3年後、5年後の時点で調査する。

調査項目	調査時期 (許容範囲)	各患者 登録時	研究実施期間			
			SURF-RCTの最初の患者登録から		SURF-RCTの最終患者登録から	
			2年後 (±6ヶ月)	2年ごと (±6ヶ月)	3年後 (±1ヶ月)	5年後 (±1ヶ月)
患者背景		○				
初回治療： 肝切除，RFA			○			
再治療または 再発後の治療			○	○	○	○
生存			○	○	○	○
再発			○	○	○	○

### 5.3.2 患者背景

担当医師は登録時に以下を調査する。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。

被験者識別コード、生年月日、性別、PS、肝外病変や脈管侵襲の有無、腫瘍数、腫瘍径、肺合併症の有無、HBV・HCV 感染の有無、腹水の有無、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の有無、心筋梗塞・不安定狭心症の有無（登録前 6 ヶ月以内）、登録前 3 ヶ月以内の TAE の有無、その他の既往歴・合併症

### 5.3.3 初回治療

担当医師は原疾患に対して行った初回治療（肝切除または RFA）について、以下を調査する。

肝切除・RFA 以外の治療を選択した場合は調査を中止する（5.3.7）。

治療名、病理所見、治療日、入院日数（入院日・退院日）

試験治療開始後 2 週間以内の穿刺回数（RFA のみ調査）

### 5.3.4 再発

担当医師は日常診療データに基づき、定期的に対象者の再発の有無を「3.5 再発の判定」に従い確認する。再発を認めた場合は、再発日、再発形式、および判定の根拠となった情報を調査する。

### 5.3.5 再治療または再発後の治療

担当医師は再治療または再発後に行った治療について、以下を調査する。

治療日、治療名、詳細（薬剤名・術式、病理所見、治療に要した時間、入院の転帰、入院日数、等）

### 5.3.6 生存

担当医師は定期的に対象者の生存状況を確認する。死亡の場合は死亡日および原因を調査し、癌死、他癌死、他病死、その他に分類する。

### 5.3.7 調査の終了

担当医師は対象者について研究実施期間終了まで、生存、再発、（再発を認めた場合は）再発後の治療について、定期的に調査する。転院した場合も、担当医師は可能な限り調査を継続する。本研究の調査を終えた場合は、対象者の最終観察日と理由（以下の分類）を症例報告書（Appendix B）に報告する。

- 1) 調査完了：研究実施期間終了まで調査を完遂した場合
- 2) 死亡による調査完了⇒死亡原因を調査する。
- 3) 患者の希望による調査中止（同意撤回を含む）⇒理由を調査する。
- 4) 追跡不能による調査中止：転院等により経過観察が継続できなくなった場合  
⇒理由および転院先の情報を可能な限り調査する。
- 5) その他の理由による調査中止⇒理由を調査する。

## 6 データ収集

### 6.1 症例報告書 (case report form, CRF)

#### 6.1.1 データの提出

本研究では、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。担当医師等は、本研究に登録されたすべての症例を対象として、研究の進捗にあわせて 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。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。

#### 6.1.2 症例報告書の種類と提出期限

本研究で用いる 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		施設からの提出	
		手段	時期	提出	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	SURF-RCT の最初の患者登録から 2 年ごと  SURF-RCT の最終患者登録から 3 年後, 5 年後

### 6.2 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。

## 7 エンドポイント

### 7.1 エンドポイントの定義

#### 7.1.1 Primary endpoints (主要評価項目)

##### (1) 全生存期間 (Overall survival)

生存期間は初回治療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)

無再発生存期間は初回治療日から再発確認までの期間とする。再発、原病死のいずれかをもって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。

#### 7.1.2 Secondary endpoints (副次評価項目)

##### (1) 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)。

##### (2) 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。

〔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、初回再発形式、初回再発に対する治療法を secondary endpoints として設定した。

## 8 統計学的事項

### 8.1 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：全適格例のうち，初回治療（肝切除または RFA）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。

### 8.2 Primary endpoint の解析

全治療例に対し，腫瘍径，病理学的脈管侵襲，腫瘍数などの背景因子の分布を群間で比較し，アンバランスがみられた因子，臨床上予後に重要と思われる因子で層別した生存時間解析を行う。

- 0) 登録期間終了時に再発と全生存に関する中間解析を行う。
- 1) 登録終了後 3 年目で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，臨床上重要な予後因子で層別したうえで，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。さらに，群間でアンバランスが見られた背景因子 ( $P < 0.2$ )，臨床上重要と思われる因子に関して，それらを同時に考慮した Cox 回帰で調整解析を行う。

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。

本研究は疫学研究であるため，無再発生存と生存の多重性については調整しないこととする。

なお，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。

### 8.3 目標被験者数の設定根拠

SURF-RCT の目標被験者数は 600 名であり，本 RCT 参加同意取得率は約 1/3 (33%) と予想される。このことより，SURF-cohort に参加可能な潜在的被験者数は約 1400 名である。SURF-cohort への参加同意取得率を約 70%と想定すると，目標被験者数は約 1000 名となる。

### 8.4 付随研究による探索的な解析

本研究のデータを用いた付随研究を新たに提案する場合は，研究の内容を文書にまとめ，本研究代表者に提出する。研究代表者は，提案された付随研究の内容について提案者とともに検討する。

## 9 倫理

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および文部科学省、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>）に準拠して本研究を実施する。

### 9.1 患者への説明および同意の取得

担当医師は、患者を登録する前に、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、研究協力者が補足的な説明を行った場合には、当該研究協力者が、各々その日付を記入の上で記名捺印または署名し、対象者は同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは対象者に提供し、原本は施設で保存する。

### 9.2 対象者の人権に関する配慮

### 9.3 プライバシーの保護と患者識別

研究実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、対象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「対象者識別コード」により対象者を特定し、その秘密保護について配慮する。本研究で得られた対象者のデータは本研究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、研究の結果を公表する際も対象者を特定できる情報は使用しない。

### 9.4 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で承認を受ける。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。

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

本研究の開始に先立ち、各施設は必要な書類を提出し、施設の倫理審査委員会 (IRB) で本研究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。

## 10 記録の保存

研究責任医師は、研究の実施等に関わる文書を研究成果の発表後 5 年を経過するまで保管する。

## 11 研究成果の発表

研究成果の発表については、SURF-RCT の規定に準じる。

## 12 利益相反（conflict of interest）と研究資金源

本研究の計画、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。

本研究は、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。本研究の計画、実施、発表に関する意思決定は、研究代表者が行う。

## 13 研究実施計画の遵守、変更

### 13.1 研究実施計画書の遵守

本研究を行う研究者は、対象者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 13.2 研究実施計画書の変更

研究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、研究責任医師は、研究代表者との合意の上、当該施設での研究実施計画書を変更することができる。

#### 13.2.1 研究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研究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）

研究の主要評価項目に関連する研究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）

研究の主要評価項目にも関連しない研究実施計画書の変更。

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。

### 13.2.2 研究実施計画書の改正／改訂時の施設倫理委員会承認

研究中に独立データモニタリング委員会の承認を得て本研究実施計画書または対象者への説明文書・同意書の改正がなされた場合は、改正された研究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の承認が得られた場合、各施設の研究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。

## 14 研究組織

### 14.1 SURF trial 研究組織

#### 14.1.1 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）

- 研究の総括
- 研究実施体制の整備
- 研究実施計画書の決定
- 緊急時の対応

#### 14.1.2 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

#### 14.1.3 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）

- 研究実施計画書，説明文書・同意書案の策定
- 研究実施計画書，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

#### 14.1.4 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）

- 統計解析手法の決定
- データの解析

#### 14.1.5 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）

- 円滑かつ適正な研究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研究実施計画書改訂の必要性、研究継続の妥当性についての検討と研究代表者への提言

#### 14.1.6 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

## 15 研究実施施設

研究実施施設は、SURF-RCT に準じる。

## 16 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臓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臓診療ガイドライン 2005年度版. 金原出版.東京. 2005.
3. Arii 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. 日本肝臓研究会. 第17回全国原発性肝臓癌追跡調査報告(2002~2003), 2006.
9. 臨床・病理 原発性肝臓癌取扱い規約 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.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表－書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎慎太郎、 高山忠利	TMA	北島政樹、 田尻孝、 田邊稔、 谷合信彦、 水田耕一	肝移植医療 フォーラム10周 年記念誌・ 生体肝移植 難渋例への挑戦	先端 医学社	東京	2012	41 -43
大崎往夫、 中島潤	C型肝炎に対するリバビリ ン併用インターフェロン療 法— AFPは発癌抑制の Surrogate Markerとなり得る か—	犬山シンポジ ウム記録刊行会	肝炎・肝癌の 新しい診断と 治療	メディカル トリビューン	東京	2011	95 -105
福田邦明、 石毛和紀、 兵頭一之介	隣障害 (リパーゼ増加など)	西田俊郎、大 津 敦、土井 俊彦	血管新生阻害薬 のベストマネジ メント 癌治療 と副作用対策	金原出版	東京	2011	95 -98
泉並木	ウイルスおよび宿主因子に 基づいたC型肝炎の治療	森正樹、 下瀬川徹、 金子周一、 松本俊治、 寺田弘司	消化器疾患の 最新医療	先端医療 技術研究 所	東京	2011	104 -107
泉並木	健康診断で肝臓の数値が 気になるとき読む本	泉 並木	健康診断で 肝臓の数値が 気になるとき 読む本	幻冬舎	東京	2011	全部
泉並木	肝癌の治療	林紀夫、 日比紀文、 上西紀夫、 下瀬川徹	Annual Review 消化器2012	中外 医学社	東京	2012	174 -184
泉並木	ウイルス肝炎の治療戦略 序文	工藤正俊、 泉 並木	ウイルス肝炎の 治療戦略	診断と治療 社	東京	2010	vii