

## 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, 21.1.1)

登録手順, 報告書入力等 : SURF-trial 研究事務局 (表紙, 21.1.2), J-CRSU データセンター (21.1.6)

## 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。

### 1.1 研究仮説

3個以下、3 cm 以内の腫瘍条件と Child-Pugh score 7 点以下の肝機能条件を満たす肝細胞癌において、ラジオ波焼灼療法（RFA）群の3年無再発生存率を40%とすると、肝切除（SUR）群の3年無再発生存率は50%となり、RFA 群を10%上回る。また、RFA 群の5年生存率を60~70%とすると、SUR 群の5年生存率はRFA 群を10%上回る。

## 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<sup>[3]</sup>に基づくものである。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の長期成績に基づき有効性を検証することは肝細胞癌診療における最重要課題であり、臨床的意義は極めて大きい。また、背景因子（腫瘍条件等）による層別解析を補足的に行

うことで、各治療法の選択の根拠となる情報を得ることも重要な意義を有する。

## 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 試験治療について

### 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。

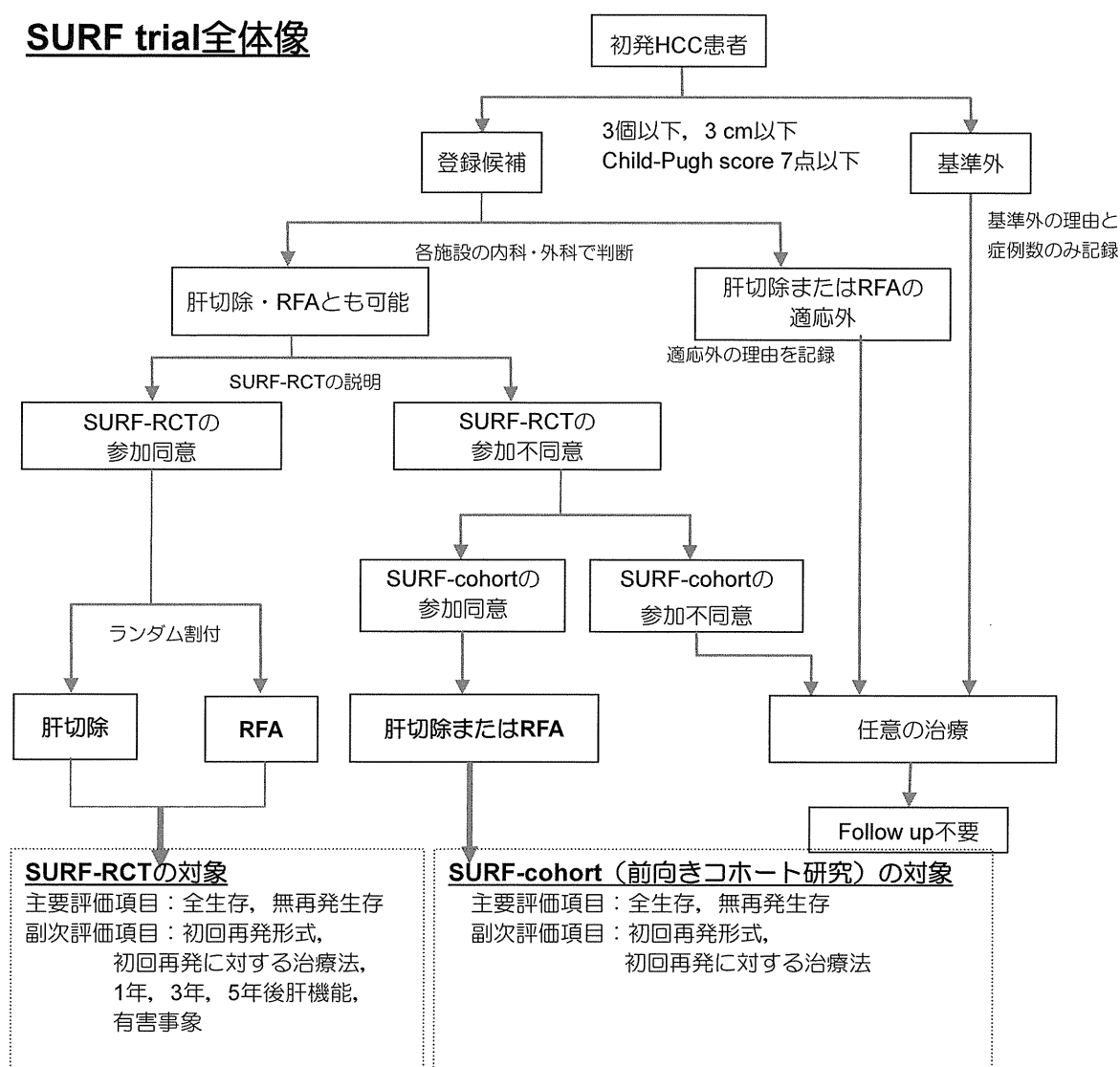
## 2.4 SURF trial

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である本研究 (SURF-RCT) と、同じく肝切除と RFA の有効性を比較する観察研究の「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前向きコホート研究 (SURF-cohort)」から構成される。

SURF-cohort は SURF-RCT の付随研究として行い、SURF-RCT の対象だが SURF-RCT 参加への同意が得られなかった患者を対象とし、全生存、再発等について前向きに定期的に調査する。担当医師は、本試験の対象となりうる患者から SURF-RCT 参加の同意を取得できない場合は、SURF-cohort への登録の可能性を検討する。

### SURF trial全体像



### 3 本試験で用いる基準・定義

#### 3.1 典型的肝細胞癌の診断基準

本試験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、本試験実施計画書では規定しない。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

### 4.1 選択基準

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

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。

- 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) 本試験参加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

選択基準を満たしていても、以下のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。

- 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、試験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、本臨床試験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適當と判断した患者

〔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 登録・割付

### 5.1 スクリーニングおよび登録の手順

- 1) 担当医師は、通常診療として受診する初発肝細胞癌患者に対し、SURF-trialのスクリーニングを行う。スクリーニングでは、以下の各段階の人数と理由を把握するための情報を記録し、定期的にデータセンターへ提出する。
  - ① 腫瘍条件（3個以下，3 cm 以内）および肝機能条件（Child-Pugh score 7点以下）を満たさない患者の人数と理由を記録し、満たす患者は「登録候補」とする。
  - ② 「登録候補」の患者に対し、肝切除および RFA の施行可能性を判断する。肝切除または RFA のいずれかが施行できない患者の人数と理由を記録し、いずれも施行可能な患者に対し本試験（SURF-RCT）について説明し、同意を取得する（12.1.1）。
  - ③ 本試験参加の同意が取得できなかった患者について、人数と不参加の理由を記録する。また、付随研究である「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（SURF-cohort）」への登録可能性を検討する。（SURF-cohort 研究実施計画書を参照）
- 2) 担当医師は、SURF-RCT 参加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、割付群が記載された「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」を発行し、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 登録から試験開始までの流れ

- 1) 登録確認書を受領したら、割り付けられた試験治療の診療科の方針に従い、登録日から60日以内に試験治療を行う。登録を行った診療科で行わない治療群に割り付けられた場合は、速やかに他方の診療科に当該患者を紹介し、登録日から60日以内に試験治療を行う。

内科または外科のみで試験に参加する施設の場合は、地理的に近い施設をまとめた診療科グループの中でペアリングを行う。自施設にない診療科の治療群に割り付けられた場合は、速やかに診療科グループ内の施設に紹介する。

- 2) 試験治療終了後は、試験治療を行った施設の診療科で経過観察を継続する。

## 5.3 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。
- 4) 担当医師は、必ず「登録」が完了している（症例登録番号が発行されている）ことを確認した上で、登録日から60日以内に試験治療を開始する。

## 5.4 ランダム割付と割付調整因子

データセンターは、以下を割付調整因子とする動的割付により、被験者の試験治療をSUR群、またはRFA群におよそ1:1の比でランダムに割り付ける。割付方法の詳細な手順は、統計解析責任者が決定し、詳細な手順は試験実施施設の担当医師には知らせない。

- 1) 年齢 (20~59歳 / 60~79歳)
- 2) HCV感染の有無 (HCV Ab陽性 / HCV Ab陰性)
- 3) 腫瘍数 (単発 / 複数)
- 4) 腫瘍径 (2 cm以下 / 2 cmを超え、3 cm以下)
- 5) 施設 (各施設または各診療科グループ)

### 〔割付調整因子の設定根拠〕

- 1) 手術適応患者の年齢の中央値が60~65歳であるため、60歳を区切りとした。
- 2) HCV感染の有無と種類による予後への影響を考慮した。
- 3) 予後への影響を考慮した。
- 4) TNM分類におけるT1とT2の基準が2 cmであることと、肝細胞癌治療アルゴリズムで試験治療を適用する腫瘍径が3 cm以下であることを考慮した。
- 5) 予後への影響を考慮した。

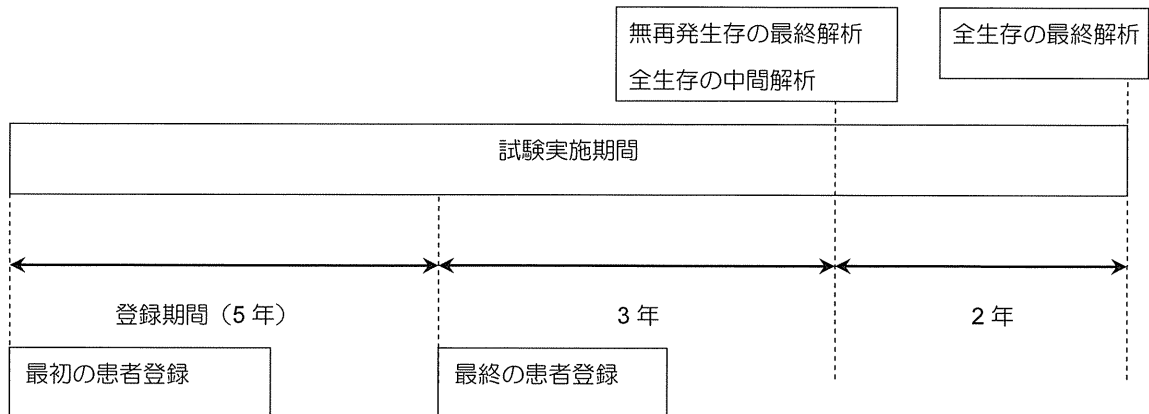
## 6 試験計画

### 6.1 試験デザイン

多施設共同ランダム化並行群間比較試験

検証的，オープンラベル，個別ランダム化，Co-primary endpoint

#### 6.1.1 試験全体のアウトライン



#### 6.1.2 目標被験者数と試験実施予定期間

目標被験者数：600名（各群300名）

登録期間：最初の患者登録から5年間

試験実施期間：最初の患者登録～最終の患者登録から5年後まで，2009年4月～2014年4月  
ただし，必要に応じて期間を短縮または延長する。

2012年4月から2年間の延長とする。2014年3月で600例の目標に至らなかった場合の再延長の可否については、SURF-cohortの中間解析結果と登録状況をあわせて、グループ内で検討し、独立データモニタリング委員会に諮り、最終決定する。

#### 6.1.3 試験デザインの設定根拠

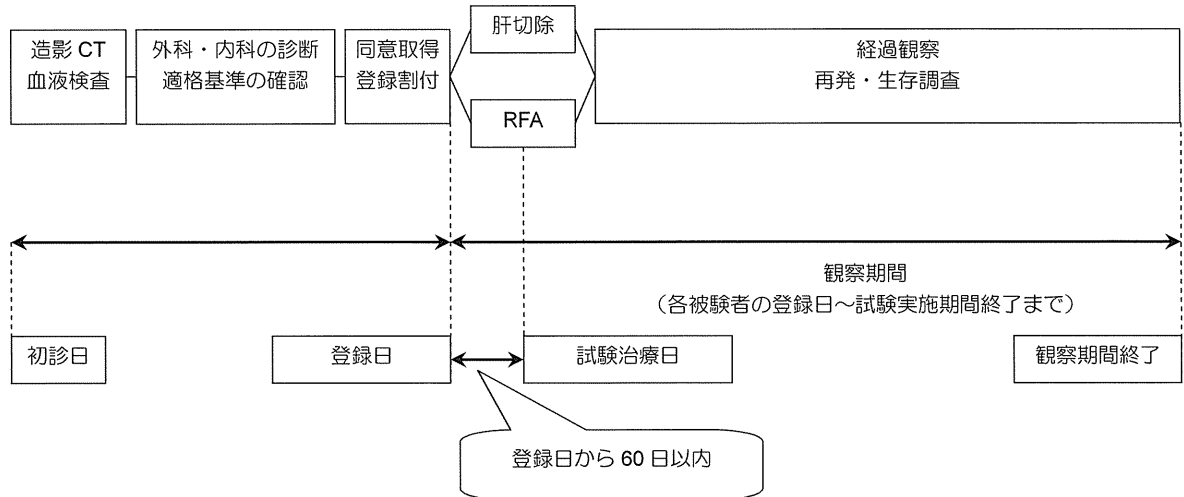
現時点で初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性を長期成績から検証した臨床試験は世界的に皆無であり，各治療法を選択する根拠となる試験を行う必要がある。そこで，患者を肝切除またはラジオ波焼灼療法のいずれかに割り付け，治療経過を観察する，オープンラベルのランダム化並行群間比較試験を計画した。比較検討に必要な症例数をより短期間で集積するため，多施設共同試験にした。

Primary endpointを2つにした理由は，真のendpointたる生存において，現時点で得られるデータでは，肝切除とRFAの長期成績に大きな差がないと考えられ，例数設計を無再発生存で行わざるを得ないからである。そうして算出された例数であれば，生存においても，10%の差が検出しようと確認できたので，生存もprimary endpointとして扱うことにした。

登録期間の設定について，東京大学にて調査したところ，本試験の対象患者数は1年間に95名（消化器内科60名，肝胆膵外科35名）であった。本試験は多施設（2012年1月現在104施設）で実施中

である。各施設の目標被験者数は20～90名/年とすると（1ヶ月1～8名）5年間で目標被験者数（600名）の登録は達成すると考えた。

## 6.2 個々の患者に対する試験のアウトライン



## 6.3 試験完了の定義

試験治療後、死亡または観察期間終了まで経過観察を完遂したた場合を「試験完了」と定義する。割り付けられた試験治療を行えなかった場合や割り付けられた治療と異なる治療を行った場合も「試験中止」とはせず、経過観察を継続する（Intention to Treatの原則に基づく）。死亡または観察期間終了の前に経過観察を中止した場合を「試験中止」とする。

## 6.4 試験治療

患者の安全が脅かされない限りにおいて、試験治療は本章の記述に従って行う。本試験実施計画書に従えば医学的に危険と判断される場合は担当医師の判断に従って試験治療の変更を行い、変更内容をすべて症例報告書（Appendix B）に報告する。

### (1) 肝切除（SUR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。

### (2) ラジオ波焼灼療法（RFA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。初回RFA後、2週間以内の追加RFAは一連の治療とみなす。

ラジオ波焼灼療法では腫瘍壊死効果TE4aをめざす。すなわち、治療前に見られたCTの後期低濃度域よりも治療後の不染低濃度域が全周にわたりやや広く出現するように治療を行うものとする。なお、治療前に認められた腫瘍濃染が消失したのみでやや広い不染域がない場合（TE4b）も、局所根治として無再発生存の解析対象とする。

## 6.5 試験治療前の中止

担当医師は患者の登録後、登録時に不適格であったことが判明した場合、患者から試験治療中止の申し出があった場合、担当医師が試験治療の実施を不適当と判断した場合などは、試験治療を中止する。試験治療の開始前に試験治療を中止した場合は、中止の理由および詳細についてカルテおよび症例報告書（Appendix B）に記録する。

担当医師は、試験治療を行わなかった場合や割り付けられた治療と異なる治療を行った場合も「試験中止」とはせず、本試験の経過観察を継続する（6.7）。

登録後の同意の撤回があった場合は、担当医師はその理由をできるだけ詳細に明らかにし、有効性・安全性の評価対象症例の採否の参考となるように症例報告書に記録すること。

## 6.6 併用療法

### 6.6.1 併用可能療法

初回治療後2週間を経た後に手術・RFA・TAEを行った場合は再発とみなす（3.5.1）。

肝炎ウィルスのコントロールを目的としたインターフェロン療法や抗ウイルス薬の投与は許容される。肝逸脱酵素の上昇（ALT 100 IU/L 以上）時には、ウルソや強力ミノファージェン C による肝庇護療法を行う。その他、合併症や有害事象の治療のための併用療法は許容される。

### 6.6.2 併用禁止療法

有効性評価への影響を除外するため、肝細胞癌の治療、再発抑制を目的とした抗癌剤投与は原則として行わないものとするが、禁止とはしない。

ただし、担当医師は観察期間中にソラフェニブを含む経口抗がん剤、または静注抗がん剤を使用した場合は、薬剤名および開始日を症例報告書（Appendix B）に報告する。

〔設定根拠〕有効性評価への影響を最小限にするため。試験実施期間中に有力な治療法が開発された場合にすべての後治療法を禁じていると、倫理的に問題があると考えられるため。

## 6.7 観察期間中の経過観察

試験治療後、担当医師は試験実施期間終了まで定期的に診療を行い、生存、再発、およびその他のエンドポイントについて経過観察する（7.1）。転院した場合も、担当医師は可能な限り経過観察を継続する。

経過観察を終えた場合は、被験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) 試験完了：試験実施期間終了まで経過観察を完遂した場合
- 2) 死亡による試験完了⇒死亡原因を調査する。
- 3) 患者の希望による試験中止（同意撤回を含む）⇒理由を調査する。
- 4) 追跡不能による試験中止：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試験中止⇒理由を調査する。



## 7.2 登録時の調査

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。

### 7.2.1 患者背景

症例識別コード，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 および 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，心筋梗塞の既往歴・不安定狭心症の有無（登録前 6 ヶ月以内），その他の既往歴・合併症，ワーファリン投与の有無，ビタミン K 投与の有無，インターフェロン投与の有無，抗ウイルス薬投与の有無，登録前 3 ヶ月以内の TAE の有無

### 7.2.2 臨床検査

- 1) 血算検査：白血球数，ヘモグロビン，血小板数
- 2) 血液生化学検査：アルブミン，AST，ALT，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルカリホスファターゼ， $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ（GGT），尿素窒素（BUN），クレアチニン
- 3) 凝固系検査：プロトロンビン時間
- 4) 腫瘍マーカー：AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画
- 5) 肝機能検査：Child-Pugh score，ICG R15 分値（省略可），肝障害度（省略可）

### 7.2.3 病変の評価

- 1) 腹部ダイナミック CT
- 2) 胸部単純 X 線；肺野条件

## 7.3 観察期間中の調査

### 7.3.1 試験治療：登録日から 2 ヶ月後（ $\pm 2$ 週間）に調査する。

試験治療：病理所見，治療日，入院日数（入院日・退院日），施術時間，治療効果（TE，RFA 群のみ）

試験治療開始後 2 週間以内の穿刺回数および TAE 併用有無（RFA 群のみ調査）

術中出血量（肝切除群のみ），術式（肝切除群のみ）

### 7.3.2 再治療または再発後の治療：治療を行った場合，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）

### 7.3.3 抗がん剤の投与：観察期間中にソラフェニブを含む経口抗がん剤，または静注抗がん剤を使用した場合は，薬剤名および開始日を調査する。

### 7.3.4 重篤な有害事象：登録日から 2 ヶ月後および 4 ヶ月後（ $\pm 2$ 週間）に調査する。

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調査する（8.1）。



### 7.3.5 臨床検査

登録日から3年後までは2ヶ月ごと、4年目から観察終了までは4ヶ月ごとに臨床検査を実施する。検査予定時期の前後2週間は許容範囲とする。

- 1) 血算検査：白血球数，ヘモグロビン，血小板数
- 2) 血液生化学検査：アルブミン，AST，ALT，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルカリホスファターゼ， $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ（GGT），尿素窒素（BUN），クレアチニン
- 3) 凝固系検査：プロトロンビン時間
- 4) 腫瘍マーカー：AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画

### 7.3.6 病変の評価

腹部ダイナミックCT検査，胸部単純X線は4ヶ月ごとに行い，再発の有無を確認する。検査予定時期の前後2週間は許容範囲とする。経過観察中にヨードアレルギーが発生し，腹部ダイナミック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を用いた腹部ダイナミックMRIによるフォローアップを行う（3.5）。

再発が疑われる場合は，適宜ダイナミックCT検査により，再発部位，その状態などを確認する。骨シンチ，胸部CT，脳CTは，肝外再発を疑わせる徴候がなければ施行しなくてよい。腹部超音波検査は，参考として適宜施行してもよいが，再発の診断はCTの所見をもとに行う。（3.5 再発の判定）

- 1) 腹部ダイナミックCT（施行不能の場合，ダイナミックMRI検査）
- 2) 胸部単純X線；肺野条件
- 3) 骨シンチ，胸部CT，脳CT （肝外再発を疑わせる徴候があれば施行）

### 7.3.7 生存調査

登録日から3年後までは2ヶ月ごと，4年目から試験終了までは4ヶ月ごとに被験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。

## 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。