

「AHEP 改訂プロトコール（日本語）要約版」

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

AHEP0731

小児肝芽腫に対する治療プロトコール
Treatment of Children with All Stages of Hepatoblastoma

全グループ対象第Ⅲ相臨床試験 A Groupwide Phase III Study

本プロトコールは研究のみを目的としたものであり、複製、再配布またはその他のいかなる目的にも使用してはならない。本プロトコールに含まれる医学情報および科学的情報は、いかなる個人または組織による医療活動をも許可または促進するものではない。研究とは、一般化可能な知見を深めるか、またはこれに貢献することを目的としてデザインされた研究開発、試験および評価を含む体系的な調査を意味する。本プロトコールは、特定の研究問題または一連の研究問題を検討する目的で米国小児がん研究グループにより作成された研究計画書であり、いかなる個人も医療活動を指示する目的で使用してはならず、いかなる患者または被験者に対しても、個別の医療、治療または助言を提供する目的で使用してはならない。本プロトコールに記述された治療法は、綿密な計画の下で腫瘍専門医のみが使用できるものであり、標準治療より有効であることの証明はなされていない。治療が必要な場合は、かかりつけの医師または治療担当医の診察を受けるか、もしくは最寄りの病院または医療機関を受診することが勧められる。

COG STUDY CHAIR

Howard Katzenstein, MD
Ingram Cancer Center
Vanderbilt University
Division of Hematology/Oncology
2220 Pierce Avenue, Room 397 PRB
Nashville, TN 37232-6310
Phone: (615) 936-1762
Fax: (615) 936-1767
E-mail: howard.katzenstein@vanderbilt.edu

JPLT PI: Eiso Hiyama, MD, PhD

JPLT sites:
Fukushima Medical University Hospital
Hiroshima University Hospital
Kagoshima University Medical and Dental Hospital
National Cancer Center Hospital
Nihon University Itabashi Hospital
Shizuoka Cancer Center

目次（要約版）

<u>SECTION</u>	<u>PAGE</u>
STUDY COMMITTEE	省略
要約 ABSTRACT	5
臨床試験デザイン図 EXPERIMENTAL DESIGN SCHEMA	7
1.0 達成目標 GOALS AND OBJECTIVES (SCIENTIFIC AIMS)	8
1.1 仮説 Hypotheses	8
1.2 主要目的 Primary Aims	8
1.3 副次目的 Secondary Aims	9
2.0 背景 BACKGROUND	9
2.1 治療法に関する考察 Treatment Considerations	9
2.2 病理学的考察 Pathologic Considerations	10
2.3 リスク分類に基づいた層別化治療 Risk-Stratified Treatment	11
2.4 予後変数 Prognostic Variables	15
2.5 外科的考察 Surgical Considerations	15
2.6 意義 Significance	15
2.7 人種及び性別に関する陳述 Race and Gender Statement	15
2.8 日本 JPLT と COG の共同研究	15
3.0 試験への登録および被験者の適格性 STUDY ENROLLMENT AND PATIENT ELIGIBILITY	15
3.1 試験への登録 Study Enrollment	15
3.2 患者の適格基準 Patient Eligibility Criteria	17
4.0 治療計画 TREATMENT PLAN	16
4.1 治療計画の概要 Overview of Treatment Plan	17
4.2 一般的な治療ガイドライン General Therapy Guidelines	18
4.3 超低リスク患者に対する治療（第1層－無治療） Treatment for Very Low-Risk Patients (Stratum 1 – No further treatment)	19
4.4 低リスク患者に対する治療（第2層－レジメン T） Treatment for Low-Risk Patients (Stratum 2 - Regimen T)	19
4.5 中間リスク患者に対する治療（第3層－レジメン F） Treatment for Intermediate-Risk Patients (Stratum 3 - Regimen F)	19
4.6 高リスク患者に対する治療（第4層－レジメン W） Treatment for High-Risk Patients (Stratum 4) - Regimen W)	20
5.0 毒性に基づいた投与量変更 DOSE MODIFICATIONS FOR TOXICITIES	31
5.1 骨髄抑制 Myelosuppression	31
5.2 ドキソルビシン Doxorubicin	30
5.3 シスプラチン Cisplatin	31
5.4 ビンクリスチン Vincristine	31
5.5 イリノテカン Irinotecan	31
5.6 テムシロリムス Temsirolimus	30
6.0 医薬品情報 DRUG INFORMATION	35

7.0	取得すべき評価/材料およびデータ EVALUATIONS/MATERIAL AND DATA TO BE ACCESSIONED	36
7.1	低 AFP 値例 Patients with low AFP levels	省略
7.2	超低リスク例－第 1 層（病期 I 純胎児型）に必要とされる臨床的評価、臨床検査および病変評価 Required Clinical, Laboratory and Disease Evaluations for Very Low Risk Patients-Stratum 1 (Stage I PFH)	省略
7.3	低リスク例－第 2 層に必要とされる臨床的評価、臨床検査および病変評価 Required Clinical, Laboratory and Disease Evaluations for Low-Risk Patients – Stratum 2	省略
7.4	中間リスク例－第 3 層に必要とされる臨床的評価、臨床検査および病変評価 Required Clinical, Laboratory and Disease Evaluations for Intermediate-Risk Patients – Stratum 3	省略
7.5	高リスク例－第 4 層に必要とされる臨床的評価、臨床検査および病変評価 Required Clinical, Laboratory and Disease Evaluations for High-Risk Patients - Stratum 4	36
7.6	追跡調査において推奨される臨床的評価、臨床検査および病変評価 Recommended Clinical, Laboratory and Disease Evaluations in Follow-up	37
8.0	プロトコル治療の中止基準および試験中止基準 CRITERIA FOR REMOVAL FROM PROTOCOL THERAPY AND OFF STUDY CRITERIA	38
8.1	プロトコル治療の中止基準 Criteria for Removal from Protocol Therapy	38
8.2	試験中止基準 Off Study Criteria	38
9.0	統計学的考察 STATISTICAL CONSIDERATIONS	39
9.1	登録症例数および試験期間 Patient Accrual and Expected Duration of Trial	39
9.2	統計的分析手法 Statistical Analysis Methods	39
9.3	性別および少数民族ごとの推定登録症例数 Gender and Minority Accrual Estimates	省略
10.0	評価基準 EVALUATION CRITERIA	41
10.1	有害事象共通用語規準 v4.0（CTCAE） Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)	41
10.2	PRETEXT 分類（付属書 I を参照） PRETEXT GROUPING (See Appendix I)	41
10.3	固形腫瘍例に対する治療効果判定基準 Response Criteria for Patients with Solid Tumors	41
11.0	有害事象の報告義務 ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS	44
11.1	目的 Purpose	44
11.2	報告義務 Determination of Reporting Requirements	44
11.3	市販薬の有害事象報告 – AdEERS を通じた簡易報告 Reporting of Adverse Events for Commercial Agents - AdEERS abbreviated pathway	44
11.4	通常の有害事象報告 Routine Adverse Event Reporting	44
12.0	記録および報告 RECORDS AND REPORTING	45
12.1	研究記録の種類 Categories of Research Records	45
12.2	CDUS	45
13.0	手術ガイドライン SURGICAL GUIDELINES	45
13.1	外科的切除のガイドライン Surgical Resection Guidelines	45
13.2	中央外科診断 Central Surgical Review	45
13.3	肺転移の外科的管理 Surgical Management of Pulmonary Metastasis	45

13.4	肝移植または大量肝切除 Liver Transplant or Extreme Liver Resection	45
14.0	病理診断ガイドラインおよび病理サンプルの必要条件 PATHOLOGY GUIDELINES AND SPECIMEN REQUIREMENTS	45
14.1	病理学的評価 Pathology Evaluation	46
14.2	生物学的研究 Biology Studies	省略
15.0	必要とされる画像検査および画像取得のガイドライン IMAGING STUDIES REQUIRED AND GUIDELINES FOR OBTAINING	48
15.1	原発部位の画像検査 Primary Site Imaging	48
15.2	転移部位の画像検査 Metastatic Site Imaging	48
15.3	画像検査の時期 Timing of Imaging	48
15.4	画像データの提出および診断 Image Submission and Review	49
	APPENDIX I: PRETEXT 分類による外科切除ガイドライン PRETEXT SURGICAL RESECTION GUIDELINES	50
	APPENDIX II: 患児向けの説明文書 YOUTH INFORMATION SHEET	50
	APPENDIX III: 初期手術時の原発腫瘍の外科的病期分類 SURGICAL STAGING OF PRIMARY TUMOR AT TIME OF INITIAL SURGERY	52
	APPENDIX IV: CYP3A4 の誘導剤および阻害剤 CYP3A4 INDUCERS AND INHIBITORS	
	APPENDIX V: 許容されない酵素誘導性抗けいれん薬および推奨される非酵素誘導性抗けいれん薬 UNACCEPTABLE ENZYME INDUCING AND RECOMMENDED NON-ENZYME INDUCING ANTICONVULSANTS	52
	文献 REFERENCES	52
	試験治療に関する調査説明同意文書/親権者の承諾文書の見本 SAMPLE INFORMED CONSENT/PARENTAL PERMISSION FORM FOR STUDY TREATMENT	56
	添付文書 1 Attachment #1 肝芽腫の患者さんに共通する治療と処置 Treatment and Procedures Common to Patients with Hepatoblastoma	65
	添付文書 2 Attachment #2 肝芽腫の治療に用いられる化学療法薬のリスク Risks of Chemotherapy Drugs Used to Treat Hepatoblastoma	65

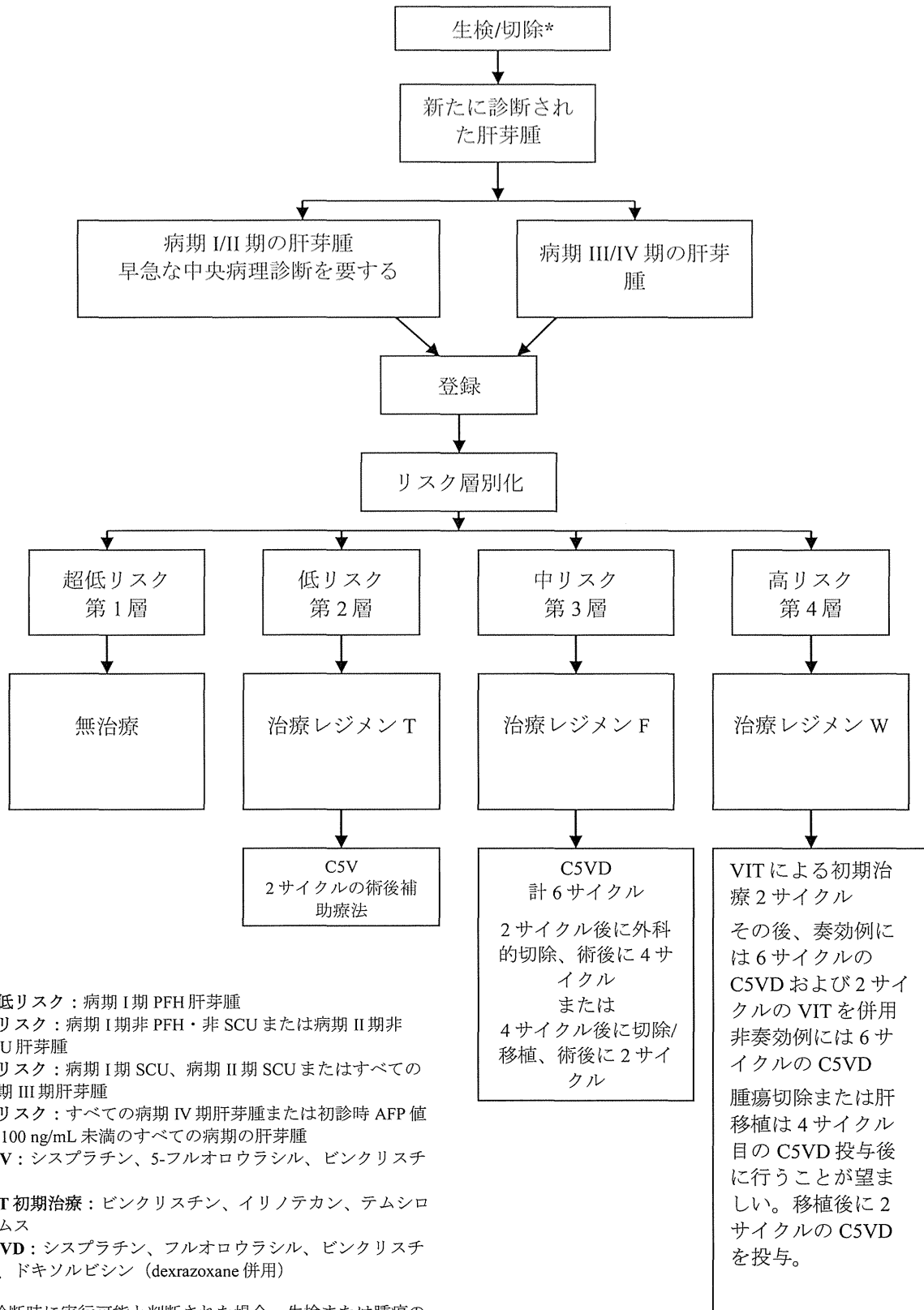
米國小児がん研究グループは、連邦政府より機密性証明書の交付を受けており、当グループにおける研究被験者のプライバシーを保護することができる。本証明書は、当グループの試験の過程で得られた被験者に関する情報の不本意な流出を防ぐものである。本試験に携わる研究者は、刑事訴訟、行政手続きまたは立法措置であるか否かにかかわらず、連邦、州または各レベルでのいかなる法的手続きにおいても、身元または本試験で得られた情報を開示する義務を有さない。しかし、ある特定の状況下では、被験者または研究者は、保護された情報を任意に開示することができる。例えば、被験者またはその保護者から文書による情報公開の要求があった場合、本証明書は、任意による開示を妨げるものではない。また、連邦機関による記録の検閲は、DHHS による監査またはプログラム評価のための情報請求、もしくは食品・医薬品・化粧品法に基づいた FDA の要求など、限られた状況下でのみ行われる。なお、研究者は、機密性証明書によっても、幼児虐待の疑い、法定伝染病、およびもしくは自己または他人に危害を加える危険性に関する情報については、開示義務を免れるものではない。

要約

肝芽腫は、小児肝がんのうち最も多くみられる悪性腫瘍である。外科的切除が肝芽腫患児に対する根治療法の中心となるが、診断時に切除可能と判断し得る症例は、新たに肝芽腫の診断を受けた患者の 3 分の 1～2 分の 1 に過ぎない。本疾患では、初期に腫瘍の完全切除を行った症例で、非常に良好な予後が得られる [無イベント生存率 (EFS) 90%]。また、化学療法の使用により、切除可能となる症例数が増加し、診断時切除不能例における生存率に改善がもたらされた。しかし、過去 10 年間に実施されたより近年の試験では、生存率の有意な改善は認められていない。このため、診断時に非転移性、切除不能の肝芽腫とされた患者群全体での EFS は、依然として最適であるとは言えず (70%未満)、新たな治療アプローチの開発が必要とされる。診断時に転移性病変の認められた患者における生存率は不良であり (20～30%)、このような症例に対する新たな治療戦略の検討も必要である。AHEP0731 試験は、過去 20 年間の肝芽腫臨床試験の結果に基づいて計画されており、約 30%を占める低リスク患者における毒性の低減、中リスク患者における生存率の増加、ならびに高リスク患者および再発患者に使用可能な新たな薬剤の同定を目的として実施するものである。診断時、リスク分類および治療決定のため、COG 病期分類ガイドラインに従って患者の病期分類を行う (付属書 III を参照のこと)。病期 I 期および II 期の患者の試験への登録は、腫瘍サンプルの早急な中央病理診断の結果に基づいて行われる。病期 I 期の純粋な胎児性組織型 (PFH) の肝芽腫例はすべて超低リスクに分類し、外科手術単独で治療を行う。病期 I 期・非 PFH・非未分化小細胞型 (SCU) 肝芽腫例または病期 II 期・非 SCU 肝芽腫例は、低リスクに分類し、シスプラチン、フルオロウラシルおよびビンクリスチン (C5V) を用いた術後補助化学療法を 2 サイクル投与するレジメン T により治療を行う (先行の COG 試験における標準 4 サイクルの化学療法を低減したレジメン)。病期 I 期 SCU、病期 II 期 SCU またはすべての病期 III 期肝芽腫例は中間リスクに分類し、レジメン F により治療を行う。この治療レジメンは、6 サイクルの C5V 療法と腫瘍の外科的切除を併用した先行 COG 試験に基づいたものであるが、切除率および生存率を改善するため、その有効性が証明されているドキシソルビシンを C5V 療法に追加する (C5VD)。治癒には外科的切除が不可欠であり、初期切除であるか同所性肝移植 (OLT) であるかを問わず、中間リスク群の治療の第 4 サイクル終了後に施行することとする。本試験では、中央外科診断および PRETEXT (診断時の腫瘍の伸展範囲) 分類システムに従った病期分類により切除不能と判断された肝芽腫患児に対し、共同グループ内での時宜を得た同所性肝移植 (OLT) の紹介 (第 2 サイクルの完了前まで) が実現可能であるか否かを評価する。AHEP0731 試験はまた、PRETEXT 分類により腫瘍の切除可能性を予測し得るか否かを明らかにするとともに、中央外科診断の結果と比較することにより、実施機関における PRETEXT 分類の信頼性を評価することも目的としている。すべての病期 IV 期肝芽腫例、および初診時 AFP 値が 100 ng/mL 未満のすべての病期の肝芽腫例は高リスクに分類し、テムシロリムス、イリノテカンおよびビンクリスチンによる新たな併用療法の奏効率を評価するため、これらの薬剤を用いたレジメン W による治療を行う。このレジメンでは、治療の最初の 6 週間にビンクリスチン/イリノテカン/テムシロリムス (VIT) による初期治療を 2 サイクル投与し、治療効果が認められた症

例にこの併用療法を継続して行う。すなわち、奏効例には、初期治療後、計 6 サイクルの C5VD および 2 サイクルの VIT（計 4 サイクル）を投与する。非奏効例に対しては、「初期治療」後、6 サイクルの C5VD のみを投与する。AHEP0731 試験の主要目的は、リスクに基づいた治療アプローチを行うことにより、無イベント生存率（EFS）が維持または改善され、化学療法の急性毒性および慢性毒性が低減し、さらに、肝芽腫患児の治療に有効な新たな薬剤を同定し得ることを証明することである。

臨床試験デザイン図 EXPERIMENTAL DESIGN SCHEMA



超低リスク：病期 I 期 PFH 肝芽腫

低リスク：病期 I 期非 PFH・非 SCU または病期 II 期非 SCU 肝芽腫

中リスク：病期 I 期 SCU、病期 II 期 SCU またはすべての病期 III 期肝芽腫

高リスク：すべての病期 IV 期肝芽腫または初診時 AFP 値が 100 ng/mL 未満のすべての病期の肝芽腫

C5V：シスプラチン、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン

VIT 初期治療：ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス

C5VD：シスプラチン、フルオロウラシル、ビンクリスチン、ドキシソルピシン（dexrazoxane 併用）

* 診断時に実行可能と判断された場合、生検または腫瘍の完全切除

1.0 達成目標（科学的目的）

1.1 仮説

1.1.1

リスクに基づいた治療アプローチを行うことにより、無イベント生存率（EFS）が維持または改善され、化学療法の急性毒性および慢性毒性が低減する。さらに、肝芽腫患児の治療に有効な新たな薬剤が同定される。

1.1.2

病期 I 期の肝芽腫 [胎児型組織型（PFH）でないもの（non-pure fetal histology）、および未分化小細胞型（SCU）でないもの（non-small cell undifferentiated）] および II 期の肝芽腫（非 SCU）は、2 サイクルのシスプラチン+フルオロウラシル+ビンクリスチン（C5V）による術後補助療法により、高い確率で治癒する疾患である。

1.1.3

中間リスクの肝芽腫患児に対しては、C5V による化学療法レジメンとドキソルビシンとの併用療法が実現可能であり、これに伴う毒性は許容範囲である。

1.1.4

高リスクの転移性肝芽腫患児に対しては、初期ウィンドウ治療にビンクリスチン、イリノテカンおよびテムシロリムスを用いることにより、同群における奏効率が上昇する。

1.1.5

中央外科診断および PRETEXT（診断時の腫瘍の伸展範囲による）分類システムに従った病期分類により切除不能と判断された肝芽腫患児については、共同グループ内で同所性肝移植（OLT）を紹介することも実施可能である。

1.2 主要目的

1.2.1

外科的切除後に C5V 療法を 2 サイクル行った病期 I 期（非 PFH、非 SCU）および II 期（非 SCU）の肝芽腫患児における EFS を評価する。

1.2.2

中間リスクの肝芽腫患児における C5V による化学療法レジメンとドキソルビシンとの併用療法の実現可能性および毒性を明らかにする。

1.2.3

未治療の高リスク転移性肝芽腫患児におけるビンクリスチン、イリノテカンおよびテムシロリムスによる奏効率を評価する。

1.2.4

治療センターと小児の大量肝切除および肝移植の専門外科医との時宜を得たコンサルテーションがなされ（診断から化学療法第 2 サイクル終了までの間）、切除不能な肝芽腫患児の 70%において移植が施行され得るか否かを明らかにする。

1.2.5

トランスレーショナル リサーチを円滑に進めるため腫瘍組織および生体サンプルの採取を促進し、後続の臨床試験におけるリスクに基づいた治療アプローチに役立つデータを提供する。

1.3 副次目的

1.3.1

手術単独療法を行った病期 I 期 PFH 患児における EFS を評価する。

1.3.2

OLT の紹介を受けることができ、化学療法の最初の 4 サイクルの完了後に施行できるか否かを明らかにする。

1.3.3

OLT 対象患者と判断された EFS 患児、移植センターに紹介されたが OLT を施行されず切除術を受けた患児、および移植センターに紹介され OLT を受けた患児における 2 年後の EFS を評価する。

1.3.4

OLT を受けた肝芽腫患児を、小児肝腫瘍患者移植症例の国際共同レジストリである PLUTO (Pediatric Liver Unresectable Tumor Observatory) に登録する。

1.3.5

PRETEXT 分類により、腫瘍の切除可能性を予測し得るか否かを明らかにする。

1.3.6

試験実施医療機関における PRETEXT 分類の評価と専門家パネルの診断による PRETEXT 分類との一致性を監視する。

1.3.7

肺転移巣の外科的切除を受けた IV 期患者の比率を評価する。

1.3.8

診断時 AFP が 100 ng/mL 未満、顕微鏡的断端陽性、手術合併症、多病巣性腫瘍、顕微鏡的血管浸潤、大索状型の組織学的サブタイプ、および SCU 型の組織学的サブタイプを含む予後不良因子を有する患者の比率を明らかにし、EFS を評価する。

2.0 背景

2.1 治療法に関する考察

肝芽腫は、小児肝がんのうち最も多くみられる悪性腫瘍である。外科的切除が肝芽腫患児に対する根治療法を中心となるが、診断時に切除可能と判断し得る症例は、新たに肝芽腫の診断を受けた患者の 3 分の 1~2 分の 1 に過ぎない^{1,2}。肝芽腫患者の臨床的転帰に影響を及ぼす主要な決定因子は、転移性病変の有無および腫瘍の切除可能性である³。また、SCU 型のような特有の組織学的サブタイプも、生存率に悪影響を及ぼすことが明らかにされている^{4,5}。

複数のシリーズ研究により、初期に腫瘍の完全切除を行った症例における予後は非常に良好（EFS90%）であることが示されている^{3,6,7}。化学療法を切除不能な肝芽腫患者に用いた場合、腫瘍が切除可能となる症例数の増加により生存率が改善されたことが報告されている^{6,8}。肝芽腫の治療においては、シスプラチン（CDDP）が最も有効な薬剤であることが確認されており^{9,10}、次に有効な薬剤はドキソルビシン（DOXO）であると考えられる。イホスファミド（IFOS）、エトポシド（ETOP）、ビンクリスチン（VCR）、フルオロウラシル（FU）、シクロホスファミド（CPM）およびカルボプラチン（CARBO）などのその他の薬剤の大部分は、肝芽腫治療における併用療法に用いられているため、これらの薬剤単剤での有効性に関しては比較的わずかな情報しか得られていない^{2,11,12}。米國小児がん研究グループ（COG）では過去 20 年にわたり、臨床試験に CDDP/5-FU/VCR（C5V）を併用する化学療法レジメンを使用し、検討を重ねてきた。ドキソルビシンを含むレジメンと比較すると、同等の有効性を示す上、毒性プロファイルも良好であることから、このレジメンを標準的な治療レジメンとして採用してきた。

1980 年代後半および 1990 年代前半に、世界各国からの参加を得て実施された共同グループ研究により、初期診断時に切除不能とされた症例における外科的切除および生存率の増加に対する化学療法の有効性が証明された^{13,14}。しかし、過去 10 年間に実施されたより近年の試験では、生存率の有意な改善は認められていない。このため、診断時に非転移性、切除不能の肝芽腫とされた患者群全体での EFS は、依然として最適であるとは言えず（70%未満）、新たな治療アプローチの開発が必要とされる。診断時に転移性病変の認められた患者における生存率は不良であり（20~30%）、このような症例に対する新たな治療戦略の検討も必要である^{2,15}。

転移性病変のない症例では、化学療法後の腫瘍切除による生存率は、診断時に初期切除を施行した患者の生存率と同等であることが示されている²。しかし、化学療法によって切除可能となるのは、診断時に切除不能と判断された症例の約 3 分の 2 に過ぎず²、腫瘍が縮小せずに残留する患児は非常に多い。初期に切除不能と考えられた腫瘍のいずれが切除可能となるかを予測するための優れたマーカーまたは方法は、見出されていない。腫瘍を完全に除去し、治癒の可能性を高めるための治療選択肢が、OLT 以外に考えられない場合もある。

加えて、生物学的要因が、腫瘍の表現型の予測に有用である可能性がある。このような生物学的変数を用いることで、より正確なリスクの同定が可能となるため、リスク分類に基づいた層別化治療に新たな改善基準を適用することができる。これにより、最も予後の良好な患者群に対しては、治療を限定することで毒性の低下を図ることができ、最も悪性度の高い腫瘍表現型に対しては、最大限の治療選択肢を提供することが可能となるであろう。染色体の数的および構造的異常を含めた肝芽腫を特徴づける複数の遺伝子マーカーが報告されており、特に、2 番、8 番および 20 番染色体のトリソミー、ならびに 1q12 を切断点とする転座が重要であると考えられる^{16~19}。このような遺伝子マーカーと転帰との相関を検討した研究は非常に少ないが、近年、いくつかの症例で、*NOTCH2* 遺伝子の 1 番染色体の転座が肝芽腫発生の重要な要素である可能性が示されている²⁰。腫瘍生物学の体系的評価を行うことにより、この小児がんにおけるリスク層別化の改善、およびより優れた標的治療の開発が可能になるものと考えられるため、AHEP0731 試験では、これらの遺伝子マーカーと転帰との関連性を明らかにすることを目的とする。

2.2 病理学的考察

切除標本に SCU 成分が認められる場合は、予後不良の組織型であり、有害事象のリスクが増加する傾向のあることが示されている（ $P = 0.15$ ）。しかし、文献中に報告されている SCU 腫瘍の症例数は、比較的少数である⁵。Haas らは、最も大規模な先行試験において、I 期腫瘍の 16 例に SCU 成分を認め

たことを記述している。このコホートでは、I期患者における再発率は予想をはるかに上回り、16例中10例に再発が認められた⁵。小さなSCU病巣を有する患者においても、再発例および死亡例が観察され、死亡例のうち1例では、検査を行った8枚のスライド中にわずか1カ所の微細なSCU病巣を認めたのみであった。このような観察所見については、さらなる検討が必要である。報告例におけるSCUの予後に及ぼす悪影響を考慮すると、いかなるSCU成分の存在も重大とみなさなければならない。CCGが行ったCCG-881試験から得られたデータの分析結果によると、生存率は、SCUのない病期I期の患者群（n = 30）で70%であったのに対し、SCUを認めた患者群（n = 4）では50%であった。INT-0098試験における同様の分析結果では、非SCU・非PFHのI期患者群（n = 35）の9%に再発が観察されたのに対し、SCU患者群（n = 8）の再発率は38%であった。また近年、SCU成分の存在は、別の予後不良変数である α -フェトプロテイン（AFP）の低値（100 ng/mL未満）と関連していること、および肝芽腫の全病期を通じて観察されることが確認された²¹。先に行なわれた細胞遺伝学的研究では、SCU肝芽腫で、染色体22q11の染色体異常が認められたことが報告されている^{22,23}。肝芽腫の生物学的試験POG 9346では、組織学的検査の行われたSCU患者1例の腫瘍組織中に、ラプトイド腫瘍の関連遺伝子であるhSNF5/INI1遺伝子の欠失が観察されている。また、最近の試験において、AFPが低値を示し治療にほとんど反応しない例が多かったSCU成分の組織像を有する病期III期およびIV期の11例で、同様の所見がみられたことが報告されている²⁴。このような患者に対しては、新たな治療アプローチが明らかに必要とされている。

2.3 リスク分類に基づいた層別化治療

2.3.1 超低リスクの患者

超低リスクの患者には、PFHの肉眼的全切除を受けており（I期）、かつ100 ng/mLを上回るAFP値の上昇が認められた患者をこの分類に含める。

病期I期のPFH肝芽腫患者は「予後良好な」サブタイプであると考えられており、・・・（省略）・・・。化学療法レジメンへの不要かつ有害な曝露が制限されることになる。

2.3.2 低リスク患者

低リスク患者には、腫瘍の肉眼的切除を受けており（I期およびII期）、なおかつ予後不良となる生物学的特徴（すなわち、SCU成分、または診断時100 ng/mL未満のAFP値の低値）を認めない患者を含める。

肝芽腫患児の約20～30%が、低リスク患者に分類されるものと予想され・・・（省略）・・・

これらのデータにより、COG試験の低リスク患者（病期I期・非PFH、病期II期）について、以下が明らかにされた。

- C5VによるCOG現行の標準治療で、良好な生存率が得られる。
- C5Vによる生存率は、他の共同グループのレジメンと同等以上である。
- アンソラサイクリン系抗がん剤およびイホスファミドの使用を避け、C5Vレジメンを用いることで、他のレジメンと比較して毒性が軽減される可能性がある。
- 初期治療にドキソルビシンを使用しないことで、再発時に、ドキソルビシンを用いたサルベージ療法が奏効する可能性がある。

上述の理由により、C5Vは、患者全体の20～25%にあたる低リスクの非PFH患者に対する最適な治療法であると言える。

2.3.3 中間リスク患者

中間リスク患者には、1) 肉眼的残存病変/切除不能病変があるか、または 2) SCU 成分を含む病変の肉眼的切除を受けたが、転移性病変はなく、診断時の AFP 値は 100 ng/mL 未満の低値を示さなかった患者を含める。・・・(省略)・・・AHEP0731 試験の目的は、中間リスク肝芽腫患児における C5V 化学療法へのドキソルビシンの追加の実現可能性および毒性を明らかにすることである。・・・(省略)・・・

2.3.4 高リスク患者

高リスク患者には、1) 転移性病変を有する患者、および 2) 病期にかかわらず診断時の AFP 値が 100 ng/mL 未満の低値を示した患者を含める（第 7.1 項を参照のこと）。

多くの共同グループ研究により得られた切除不能例および転移例における EFS はそれぞれ 40~70% および 20~40% であり、依然として最適であるとは言えない（Table 2 を参照のこと）。切除不能または転移性の病変を有する患者に対するシスプラチンの最適投与量は明らかではない。しかし、シスプラチンは肝芽腫に最も有効な薬剤であることから、シスプラチン療法の強化が治療上有益であろうと考えられる。本試験において中リスクおよび高リスクの患者に対して計画されているシスプラチンの投与量は、他の試験で使用された用量を超えている。SIOPEL では、シスプラチン 320 mg/m² の投与を受ける患者に対し、白金製剤であるカルボプラチン 3g を併用投与している。現在進行中の高リスク患者を対象とした SIOPEL-4 試験では、シスプラチン（570 mg/m²）、ドキソルビシン（300~350 mg/m²）および 2~3 コースのカルボプラチンの投与が行われている。また、HB 試験では、イホスファミド 12,000 mg/m² が投与されている。Table 3 に、現行の試験において中リスクおよび高リスク患者に投与されている化学療法剤の累積投与量の比較を示す。

Table 3. Cumulative Dosage* of Chemotherapy in Advanced-Stage Patients According to Treatment Regimen

Study	CDDP	DOXO	IFOS	CARBO	VCR	FU
AHEP0731	600	360	0	0	33-39	3600
P9645	600	0	0	0	0	0
SIOPEL-2	320	360	0	3000	0	0
SIOPEL-4	570	300-350	0	2-3 courses	0	0
HB-GPOH	400	240	12000	0	0	0
JPLT2*	480	480 (THP-ADM)	0	0	0	0

*化学療法剤投与量の単位は mg/m² *: 本邦のデータ（JPLT2 プロトコル）を付記

化学療法は、肝芽腫患者の治療における重要な要素である。しかし、白金製剤が肝芽腫の化学療法に導入されて以来、著効を示す新たな薬剤は同定されていない。小児における第 I 相および第 II 相試験では、対象となる肝腫瘍患者は 2 例未満であることが多いため、このような腫瘍に有効な薬剤を新たに同定することは困難であり、今後も大きな課題であり続けるであろう。転移のある肝芽腫患児は、本疾患の全症例の 25% を占める。SIOPEL または COG により用いられているシスプラチンおよびドキソルビシン（PLADO）を含む利用可能な最高の薬剤、もしくは POG により開発され INT-0098 試験で比較検討された C5V による強力な化学療法が行われてきたにもかかわらず、過去 30 年間、このような患児における転帰は改善されていない⁶。これらの試験における転帰はいずれも同等に不良であり（5 年後の EFS は 40% 未満）、許容範囲を下回っている^{3,6,7}。治療の初期に良好な反応を示す患者は多いが、このような初期の奏効は治癒を意味するものではない。例えば、Katzenstein らによると、カルボプラチンの単剤療法により進行期の患者の 55% で初期に部分奏効（partial responses = PRs）が認められたにもかかわらず、病期 IV 期の患者群における 5 年後の EFS はわずか 27% であった²。このような高リスクの患児群に対する新たな薬剤が、早急に必要とされる。

イリノテカン (IRIN) は、ヒト腫瘍異種移植片に対して強い抗腫瘍活性を有するトポイソメラーゼ I 阻害薬である^{34~36}。SIOPEL 試験では現在、再発例に対してイリノテカンの単剤投与またはドキソルビシンとの併用投与が行われており、このような患者は徐々に増えているが、その結果はまだ発表されていない。さまざまな投与スケジュールでイリノテカンによる治療を受けている再発性または進行性の肝芽腫患者に関し、文献中^{37,38} および肝腫瘍委員会のメンバーから、計 10 例を超える逸話的な症例データが得られている (O Beatty 医師および H Katzenstein 医師、私信)。これらの患者のうち 6 例で 3~12 ヶ月持続する PR が得られ、肺に転移のあった 2 例では肺の結節性病変の完全消失および AFP 値の正常化が認められた (6 ヶ月後および 11 ヶ月後) が、その他の 2 例は治療に全く反応しなかった。治療全体の忍容性は良好であり、最も多く認められた副作用は骨髄抑制および下痢であった。極めて多数の前治療歴のあるこれら 6 例で PR が得られたことから、イリノテカンは本疾患に有効な薬剤であり、「標準治療」では 70% が疾患のために死に至る可能性のある患者群において治療効果を評価するに値するものであることが示唆される。

AHEP0731 試験の初期治療群に対しては、ビンクリスチンとイリノテカンが併用投与された。転帰に関する情報は未だ明らかにされていないが、30 例のコホート全体を評価するに十分な治療効果が観察された。これにより、この新たな併用療法の有効性評価を継続して行うための科学的根拠が得られた。

イリノテカン/ビンクリスチン療法にテムシロリムスを追加する根拠

哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) は、細胞の栄養状態 (例えば、アミノ酸、酸素圧、グルコース、および哺乳類細胞中では増殖因子のシグナル伝達) を感知する TORC1 複合体を構成するセリン/スレオニンキナーゼであり、G1 期から S 期への移行を調節している^{39,40}。哺乳類ラパマイシン標的タンパク質はまた、HIF (低酸素誘導因子) のタンパク質合成の調節にも関与している^{41~43}。これらのタンパク質は、多くの固形腫瘍で共通してみられる低酸素条件下における腫瘍の増殖を可能にする腫瘍の血管新生および生存経路を制御するものであることから、mTOR を阻害することにより、多くの固形腫瘍の生存能力が損なわれることが示唆される。実際、ラパマイシンによる mTOR の阻害により、*in vitro* におけるヒト神経芽腫の増殖が抑制されること^{44,45}、ならびにヒト乳がん細胞⁴⁶ および髄芽腫細胞⁴⁷ において多くの標準的な化学療法薬 (パクリタキセル、カルボプラチン、ビノレルビン、シスプラチンおよび camptothecin を含む) による細胞毒性が相乗的に増強されることが報告されている。横紋筋肉腫および神経芽腫を皮下異種移植した動物実験では、担がんマウスに対し、5 日間のイリノテカン (1.25 mg/kg/日) 静脈内投与が 2 週間連続して行われた。第 21 日にも同様の治療サイクルが行われ、計 3 回のサイクルが実施された [(dx5)2]3 と指定]。また、5 日間のラパマイシン (5 mg/kg) 腹腔内投与が、最長 12 週間連続して行われた。この結果、この併用療法が横紋筋肉腫および神経芽腫の異種移植片のいずれに対しても優れた抗腫瘍活性を示すことが示された。また、イリノテカン単剤でも併用療法と同様に完全奏効が維持されるが、拮抗作用を示す証拠は認められず、併用療法により相加効果が得られたものと考えられた。これらの結果から、ラパマイシンは、イリノテカンの活性を抑制することはないが、ある種のモデルにおいてイリノテカンの抗腫瘍活性を高める可能性が示唆される (Peter Houghton、未発表データ)。残念なことに、この併用療法の試験に利用できる肝芽腫異種移植片はない。

小児がん患者におけるテムシロリムス

テムシロリムスは、FDA の承認を得た腎細胞がん治療用の mTOR 阻害薬である。本薬は、sirolimus (ラパマイシン) のエステル化合物であり、小児における第 II 相試験での単剤としての推奨投与量は決定さ

れているが、最大耐用量は決定されていない。この試験には19例の患者が登録された。150 mg/m²の投与により認められた用量制限毒性は、グレード4の血小板減少症およびグレード3の食欲不振であった。その他に観察されたグレード3またはグレード4の毒性は、白血球減少症（17%）、貧血（11%）、好中球減少症（22%）およびALT上昇であった。小児における第II相試験では、1週間に1回の75 mg/m² IV投与が推奨投与量とされた⁴⁸。難治性固形腫瘍の患児を対象としたこの第I相試験には、肝芽腫患児は登録されていなかった。しかし、多数の前治療歴のある神経芽腫患児1例でCRが得られ、その他の3例（脳室上衣細胞腫、胚細胞腫瘍および副腎皮質がんが各1例ずつ）では4ヵ月以上の病静安定がみられた⁴⁸。

セント・ジュード小児研究病院（St. Jude Children's Research Hospital）において、高リスクの神経芽腫が新たに診断された患児を対象として行われた試験では、3例に対し、テムシロリムス 50 mg/m² を1週間に1回×6週間の投与、および21日間隔で20 mg/m²/日×5日間×2回の投与2コースが実施された。3例ともに、5コースの治療中に化学療法に関連した重大な副作用は認められなかった。3例中2例では、続いて1週間に1回×2週間のテムシロリムスが投与されたが、これらの追加の導入化学療法による毒性の顕著な増加は認められなかった（W. Furman、未発表データ）。これに加え、米国小児がん研究グループでは、テムシロリムスとイリノテカンおよびテモゾロミドとの併用療法による第I相試験（ADVL0918 試験）を進行中であり、なおも症例集積中であるが、今後、イリノテカンと併用し得るテムシロリムスの安全用量が決定される予定である。

上述のように、テムシロリムスによる単剤療法は、小児に最大150 mg/m²の用量で1週間1回IV投与した場合に安全であることが示されており、多数の前治療歴のある種々の固形腫瘍患児に対して有効である証拠が得られている。また、多くの前臨床がんモデルにおいても、mTOR阻害薬と一般的に用いられているいくつかの化学療法薬（イリノテカン⁴⁹を含む）との併用により相加効果以上の効果が期待できることを示唆するデータが得られている^{46,47}。最後に、テムシロリムスのヒトにおける全身毒性は軽微であり、これらの悪影響が、イリノテカンまたはビンクリスチンによる有害影響と著しく重複することはない。また、テムシロリムスは実質臓器移植後の拒絶反応の予防に用いられていることから、肝移植を必要とする高リスクの肝芽腫患児における使用は興味深いものである。すなわち、テムシロリムスの抗腫瘍効果が証明されれば、移植片拒絶を予防するための移植後予防的投与の一部として優先的に使用し、同時に微小残存病変を治療できる可能性がある。

本試験では、ADVL0918 試験の結果に基づいて決定されたテムシロリムスおよびイリノテカンの耐用量を使用する。肝芽腫は乳幼児に発症することが多いため、経口剤であるテモゾロミドは使用せず、IV投与によりテムシロリムスとイリノテカンおよびビンクリスチンを併用する。上述のとおり、ビンクリスチンおよびテムシロリムスの毒性は重複しておらず、忍容性は良好であると考えられる。

AHEP0731 試験では、高リスクの転移性肝芽腫（病期 IV 期）患児の治療における「初期治療」としてビンクリスチン、イリノテカンおよびテムシロリムス（VIT）を2サイクル投与したときの奏効率を評価する。COGによる第I/II相試験（P9971 試験およびD9802 試験）において、VIレジメンのパイロットデータが得られている。

初回のVIT投与後に明らかな進行が認められた患者については、直ちにC5VD療法に切り替える。治療効果が認められた患者には、VITおよびC5VDによる治療を継続し、VITを計4サイクル、C5VDを計6サイクル投与する。日本で登録された患者を除き、全患者に最後の2サイクルのC5VDとともにdextrazoxaneを投与する。

2.4 予後変数

4 サイクルの化学療法後、腫瘍の外科的切除前の AFP 値の低下は、予後予測を行う上で重要な因子であることが明らかにされている⁵⁰。・・・（省略）・・・

2.5 外科的考察

・・・（省略）・・・

肝芽腫の治癒を得るためには手術が不可欠であることから、AHEP0731 試験における外科的アプローチのための具体的なガイドラインを提供する。・・・（省略）・・・

肝外転移巣のすべてが術前化学療法により消失したか、もしくは外科的に除去されたことが画像診断により明らかにされた場合を除き、病期 IV 期の症例に対しては肝移植を行わない。

・・・（省略）・・・

肝細胞がん患者では、顕微鏡的断端陽性の場合、局所再発、転移性再発および死亡のリスクが増加することが、繰り返し報告されている。しかし、肝芽腫患者の再発率および生存率に対する影響については、未だ明らかにされていない AHEP0731 試験で収集されるデータにより、この問題を探究し得るものと考えられる。

・・・（省略）・・・

2.6 意義

本試験は、過去 20 年間の肝芽腫臨床試験の結果に基づいて計画された。AHEP0731 試験では、被験者を低リスク、中間リスクおよび高リスクのコホートに分類する。本試験は、約 30%を占める低リスク患者における毒性の低減、中間リスク患者における生存率の増加、ならびに高リスク患者および再発患者に使用可能な新たな薬剤の同定を目的として実施するものである。

・・・（省略）・・・

COG の Liver Tumor Subcommittee は、無作為化試験によりこれらの問題を検討することを最終目標としている。・・・（省略）・・・

2.7 人種および性別に関する陳述

COG およびその他の組織により実施され、既に完了・報告されている先行試験の結果、人種および/または性別による転帰の差はないことが示されている。

2.8 日本（JPLT）と COG の共同研究

本プロトコルにおける Stratum 4 で日本と COG は共同研究を行う。以下の二つの理由によってこの共同研究を行う。第一に、日本は肝芽腫において秀でた経験があり、臨床研究のレコードの質も高い。希少疾患であることから、共同研究は短期間に有効なデータを得ることができる。第二に、肝芽腫においては、COG, JPLT, SIOPEL, GPOH の国際共同研究が計画されている。JPLT との共同研究の機会はこの計画を推し進める一つの段階として位置付ける。

3.0 試験への登録および被験者の適格性

3.1 試験への登録

3.1.1 患者登録

本試験への登録に先立ち、患者に COG の患者 ID 番号を付与しなければならない。この番号は、患者の保護医療情報（PHI）を開示することが承認された eRDE システムを介して取得する。COG の患者 ID 番号は、今後の COG とのやりとりのすべてにおいて、患者の識別に使用するものである。登録に際し問題が生じた場合は、オンラインヘルプを参照されたい。

試験実施医療機関が COG の会員資格を維持するためには、新たに診断された患者をすべて ACCRN07 [COG 公式レジストリへの登録プロトコル (*Protocol for the Enrollment on the Official COG Registry*) , 米国の小児がん研究ネットワーク (CCRM)] に登録する必要がある。

また、登録手続きの一環として、Biopathology Center (BPC) 番号が割り当てられる。各患者に対し、COG の患者 ID 番号につき 1 つの BPC 番号のみが付与される。サンプルのラベリングに関する詳細については、本プロトコルの病理学および/または生物学的ガイドラインを参照されたい。

3.1.2 IRB 承認

試験実施医療機関は、患者の登録に先立ち、機関内の IRB/REB による本試験実施の承認を得なければならない。また、IRB/REB 承認書を NCI の Cancer Trials Support Unit (CTSU) Regulatory Office に提出しなければならない。・・・(省略)・・・

IRB/REB 承認文書は、ファックス（1-215-569-0206）または E メール (CTSURegulatory@ctsu.coccg.org) にて送付するか、CTSU Regulatory office 宛てに郵送する。

24 時間以内に登録の必要な症例がある場合は、「緊急時」登録とみなされる。緊急時登録を行う場合は、「至急」として規定文書をファックス送信するとともに、CTSU Regulatory Helpdesk（電話番号：1-866-651-CTSU）まで連絡されたい。なお、一般的な（調整に関わるものではない）質問については、CTSU General Helpdesk（電話番号：1-888-823-5923）に問い合わせされたい。

3.1.3 試験への登録

本試験への適格性の必要条件をすべて満たしていることを確認した後に、当該患者を本試験に登録する。試験への登録は、RDE システム中の登録申請により行う。登録に関し問題が生じた場合は、COG ウェブサイト申請エリア内のオンラインヘルプを参照されたい。

3.1.4 時期

すべての患者は、プロトコル治療を開始する前に登録されなければならない。緊急状態で AHEP0731 試験の治療を開始する場合を除き、プロトコル治療の開始予定日は、生検または根治手術（いずれか遅い日）から 42 日以内（28 日以内が望ましい）でなければならない（後述の第 3.2.2.b 項を参照のこと）。試験責任医師には、組織学的診断後直ちに患者登録を行い、最初の外科的処置から 28 日以内にプロトコル治療を開始することが強く勧められる。

病期 I 期および II 期の患者（付属書 III を参照のこと）には早急な中央病理診断が必要であり、・・・(省略)・・・また、各機関の試験責任医師は、AHEP0731 試験への適格性を示す CRF に、この診断結果を記載しなければならない。

・・・(省略)・・・

3.2 患者の適格基準

重要な注意事項: 以下に示す適格基準を逐語的に解釈し守らなければならない（2001 年 5 月 11 日発表の COG 指針による）。また、本試験に登録する患者の適格性を確認するために必要とされる臨床データおよび臨床検査データはすべて、患者の医療/調査記録に記載しなければならない。この記録は、監査時に適格性確認の原資料として使用されるものである。

選択基準

3.2.1 年齢

診断時、21 歳以下の患者。

3.2.2.a 診断

組織学的に肝芽腫が証明された、新たに診断された肝芽腫患者（後述の第 3.2.2.b 項に述べられた患者を除く）。

3.2.2.b 緊急治療

・ ・ （省略） ・ ・

a. 腫瘍に起因する重大な臓器機能の解剖学的小および機械的障害（例えば、呼吸窮迫/呼吸不全、腹部コンパートメント症候群、尿路閉塞症など）

b. 回復不能な凝固障害

・ ・ （省略） ・ ・

除外基準

・ ・ （省略） ・ ・

3.2.13

すべての患者および/またはその両親もしくは法的保護者は、文書によるインフォームドコンセントに署名しなければならない。

3.2.14

各実施医療機関、FDA および NCI のヒトでの試験に関する要件のすべてを満たしていなければならない。

プロトコル治療の投与、治療効果の判定および外科的介入の時期は、実験デザインに沿ったスケジュールまたは確立された標準医療に基づいて決定する。COG 管理方針 5.14 によると、臨床材料、患者および家族に関するロジスティックス、もしくは施設、手順および/または麻酔スケジュールの問題に起因する正当な理由により不可避である場合は、プロトコルに定められた治療および/または病変評価のわずかな逸脱（最大 72 時間まで。手術については最大 1 週間まで）は許容される（プロトコルにより、明確に禁止されている場合を除く）。

4.0 治療計画

4.1 治療計画の概要

AHEP0731 試験は、過去 20 年間の肝芽腫臨床試験の結果に基づいて計画されたものであり、約 30% を占める低リスク患者における毒性の低減、中リスク患者における生存率の増加、ならびに高リスク患者および再発患者に使用可能な新たな薬剤の同定を目的としている。

病期 I 期・PFH 肝芽腫例はすべて超低リスク（第 1 層）に分類し、外科手術単独で治療を行う。病期 I 期・非 PFH・非 SCU 肝芽腫例または病期 II 期・非 SCU 肝芽腫例は、低リスク（第 2 層）に分類し、

シスプラチン、フルオロウラシルおよびビンクリスチン（C5V）を用いた術後補助化学療法を2サイクル投与するレジメン T により治療を行う（先行の COG 試験における標準4サイクルの化学療法を低減したレジメン）。病期 I 期 SCU、病期 II 期 SCU またはすべての病期 III 期肝芽腫例は中間リスク（第3層）に分類し、レジメン F により治療を行う。この治療レジメンは、6サイクルの C5V 療法と腫瘍の外科的切除を併用した先行 COG 試験に基づいたものであるが、切除率および生存率を改善するため、その有効性が証明されているドキシソルビシンを C5V 療法に追加する（C5VD）。すべての病期 IV 期肝芽腫例、および初診時 AFP 値が 100 ng/mL 未満のすべての病期の肝芽腫例は高リスク（第4層）に分類する。

高リスク患者（第4層）の初期治療計画レジメン W

当初は高リスク（第4層）患者をレジメン W で治療した。このレジメンには2サイクルの「初期治療」VIを組み込んだ。VIに反応する患者を奏効例とみなした。奏効例には計6サイクルの C5VD 療法を実施するほか、C5VD 2サイクルごとに VI 1サイクルをはさんだ。非奏効例に対しては、「初期治療」後、6サイクルの C5VD のみを投与する。

改訂#3Bの時点でレジメン W をレジメン H に置き換えた。

新たに効果的な組合せを見極めるため、改訂#3Bの時点で高リスク群（第4層）の患者をビンクリスチン、イリノテカンおよびテムシロリムス（VIT）からなるレジメン H の実験的治療で治療することになる。レジメン H に割り付けられた患者には「初期治療」VIT を2サイクル実施する。VIT に反応する患者を奏効例とみなす。その後、化学療法を継続し、奏効例には、計6サイクル（サイクル3、4、5、6、8、9）の C5VD および計4サイクル（サイクル1、2、7、10）の VIT を投与する。非奏効例に対しては、「初期治療」後、6サイクルの C5VD のみを投与する。日本で登録された患者を除き、全患者に最後の2サイクルの C5VD とともに dexrazoxane を投与する。この初期治療の試験は、30例のコホートを対象に実施する。下記の表に、治療計画の概要を示す。

Stage	Histology	AFP	Risk Stratification	Regimen	VI Response	Total Chemo Cycles
I	PFH	> 100 ng/mL	Very Low-Stratum 1	Surgery Only	-	0
I	Non-PFH Non-SCU	> 100 ng/mL	Low-Stratum 2	T	-	2 (C5V)
I	SCU	> 100 ng/mL	Intermediate-Stratum 3	F	-	6 (C5VD)
II	Non-SCU	> 100 ng/mL	Low-Stratum 2	T	-	2 (C5V)
II	SCU	> 100 ng/mL	Intermediate-Stratum 3	F	-	6 (C5VD)
III	Any	> 100 ng/mL	Intermediate-Stratum 3	F	-	6 (C5VD)
IV	Any	Any	High-Stratum 4	W	Yes	4 (VIT) + 6 (C5VD)
IV	Any	Any	High-Stratum 4	W	No	2 (VIT) + 6 (C5VD)
Any	Any	< 100 ng/mL	High-Stratum 4	W	Yes	4 (VIT) + 6 (C5VD)
Any	Any	< 100 ng/mL	High-Stratum 4	W	No	2 (VIT) + 6 (C5VD)

4.2 一般的な治療ガイドライン

4.2.1 病期分類

リスク分類および治療決定のため、診断時に付属書 III に述べられた COG 病期分類ガイドラインに従って患者の病期分類を行う。・・・（省略）・・・

4.2.2 化学療法

4.2.2.1

化学療法の各サイクルは、絶対好中球数が 750/ μ L 以上、血小板数が 75,000/ μ L 以上である場合にのみ開始すべきである。

4.2.2.2

10 kg に満たない患者に対しては、すべての薬剤の投与量を mg/kg 単位で設定する。

・・・ (省略) ・・・

4.2.5 放射線療法

肝芽腫治療における放射線療法の役割は明確に定義されておらず、一般に標準治療としては行われな
いことから、本試験では放射線療法の施行を認めない。

4.2.6 治療開始

4.2.6.1

注記：肝臓の 75% を超える切除を受けた患者に対しては、肝再生を阻害することのないよう、切除後
2 週間以上経た後にプロトコル治療を開始することが勧められる。

4.2.6.2

注記：病期 I 期および II 期の症例については、早急な中央病理診断が完了するまで、試験への登録ま
たはプロトコル治療を行ってはならない。

4.3 超低リスク患者に対する治療（第 1 層—無治療）

診断時に腫瘍の完全切除を行った症例では、本試験への登録に先立ち、早急な中央病理診断のために
腫瘍サンプルを提出しなければならない（詳細については、第 14.0 項を参照のこと）。このとき、腫
瘍サンプルの発送以前に、サンプル提出を承諾する旨の同意書に患者の署名を得ていなければならない。
なお、早急な中央病理診断の結果が通知されるまで、当該症例の本試験への登録を行うことがで
きない。超低リスクに分類された症例に対しては、診断時に腫瘍の完全切除を行い、その後は無治療
で経過を観察する。推奨される追跡調査については、第 7.6.1 項を参照されたい。

4.4 低リスク患者に対する治療（第 2 層—レジメン T）

低リスクに分類された症例では、・・・ (省略) ・・・。低リスク例に対しては、診断時に腫瘍の完全切
除を行い、その後 C5V による術後補助療法を 2 サイクル（各サイクルは 21 日間）投与する。手術合併
症の回復後、根治手術から 42 日以内にプロトコル治療を開始しなければならない。しかし、初回の手
術から 28 日以内にプロトコル治療を開始することが強く勧められる。・・・ (省略) ・・・

4.5 中間リスク患者に対する治療（第 3 層—レジメン F）

病期 I 期 SCU、病期 II 期 SCU および病期 III 期の症例のすべてに対し、レジメン F (C5VD) による治
療を行う。21 日ごとに 4 サイクルを投与した後、腫瘍の外科的切除または肝移植 (OLT) を施行する。
4 サイクル投与後、外科的切除または OLT により腫瘍が除去された症例に対しては、術後 2 サイクル
の化学療法を投与する。2 サイクルの化学療法投与後に実行可能であると判断された症例に対しては、
その時点で腫瘍の除去を行ってもよいが、この場合は術後に 4 サイクルの化学療法を投与する。この
ように、全ての中間リスク患者に、化学療法を計 6 サイクル投与する。・・・ (省略) ・・・

4.6 高リスク患者に対する治療（第 4 層－レジメン H）

高リスクの症例のすべてに対し、レジメン W の「初期治療」として、5 日間のイリノテカン投与を含めたビンクリスチン、イリノテカンおよびテムシロリムス（VIT）療法を 2 サイクル投与する。21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルを Week 1 および Week 4 に開始する。イリノテカンの投与中に、化学療法に関連する下痢が発現した症例には、抗生物質を投与する。なお、詳細については、対症療法ガイドライン中の「イリノテカンの投与に伴う下痢」〔プロトコル標準セクション（Standard Sections for Protocols）内の<https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference materials.asp>〕を参照されたい。

注記：ときに、小型の切除可能な原発腫瘍に血清中 α -フェトプロテインの低値（100 ng/ml 未満）が伴うことがある。このような症例では、中央診断により予後不良因子となる病理学的要素が認められないこと（未分化小細胞がない）が確認された場合、高リスク層ではなく低リスク層に当該患者を登録する。

2 サイクルの VIT 療法投与後に、治療効果の評価を行う。詳細については、第 10.3 項を参照されたい。

VIT 療法が奏効した症例（完全奏効または部分奏効）に対しては、その後、計 6 サイクルの C5VD 療法、およびさらに 2 サイクルの VIT 療法を投与する。血栓症および創し開といった手術合併症の発現を避けるため、最初の 2 サイクルの VIT 投与後は外科的切除/肝移植の終了まで VIT の投与を行ってはならない。1 サイクル 21 日間とし、計 10 サイクル（C5VD を 6 サイクル、VIT を「初期治療」を含めて 4 サイクル）を投与する。VIT は第 7 サイクルおよび第 10 サイクルに投与する予定とするが、治療を担当するがん専門医および外科医の判断により、最善の手術結果を得、合併症を最小限に留める目的で投与サイクルの順序を入れ替えてもよい。

VIT 療法が奏効しなかった症例に対しては、21 日ごとに C5VD 療法を 6 サイクル反復投与し、これ以降 VIT の投与は行わない。したがって、このような症例には、計 8 サイクルの化学療法（C5VD を 6 サイクル、VIT を「初期治療」を含めて 2 サイクル）が投与される。

診断時に切除不能と判断された症例は、転移病変が認められた場合でも、できるだけ早急に小児の肝移植および「大量」肝切除に関する専門知識を備えた手術センターに紹介する。最適な治療計画とするには、この肝移植のコンサルテーションを診断時に行うべきであるが、遅くとも術前化学療法の最初の第 4 サイクルが終了するまで（すなわち、2 サイクルの C5VD 療法が終了するまで）になされなければならない。肝移植施行から 1 ヶ月前以内に、PLUTO への登録に対する同意を得なければならない。なお、同意の取得は、通常、移植チームが行う。

本試験においては、以下の 2 つの方法のいずれかによりこのコンサルテーションを行う。

- 最初に、同医療機関内または他の医療機関の移植医/チームが、直接対面して患者の診察を行う。
- 最初に、X 線写真および紹介状を同医療機関内または他の医療機関の移植医/チームに送付し、正式な診断を得る。

移植医/チームは、このコンサルテーションの結果を紹介医にフィードバックする。