

C5VD 療法の第 4 サイクルの終了までに、切除計画を完了させる。移植または「大量」肝切除は、化学療法第 4 サイクルの終了から 4 週間以内に施行することとする。手術の詳細については、第 13.0 項の手術ガイドラインを参照されたい。

C5VD 療法の 2 サイクルごとに病変の評価を行い、実行可能であれば、いずれの時期においても原発腫瘍の除去を行ってよい。本治療法では、術後の化学療法を行えるよう、奏効例では第 7 サイクル後、非奏効例では第 6 サイクル（すなわち、C5VD の 4 サイクル目）後に外科的切除または OLT による腫瘍の除去を行うこととする。

外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。大部分の症例で、手術後おおむね 3 週間以内に化学療法を再開することが可能である。切除後 42 日以内に切除後化学療法が再開されなかった症例は、プロトコル治療逸脱例とみなされ、その後の治療は治療担当医の判断に委ねられる。この場合も、AHEP0731 試験のプロトコル治療逸脱例の追跡 CRF にて経過観察を継続する。

手術の時期を問わず、上述の合計サイクル数の化学療法を投与する。

計画された治療の完了後も腫瘍が切除不能のままである症例は、イベントの発現とみなし、EFS にカウントしない。このような症例に対するその後の治療は計画されておらず、主治医の判断により治療を行ってよい。

肺に転移のある症例に対しては、まず、上述のレジメン W の化学療法の 2 サイクルを投与し、化学療法により転移病変が消失した場合は、肺への外科的介入は行わない。計 4 サイクルの C5VD 化学療法後も転移病変が残存しており、なおかつその時点で肝移植の候補者と判断される症例では、移植の前に肝外病変のない状態にするため転移病変を切除し、その後移植を施行する。2 サイクルまたは 4 サイクルの C5VD 化学療法後、肝移植を行うことなく肝腫瘍の切除が可能な場合は、最初に肝腫瘍の切除を行い、最後の化学療法サイクルを投与する。転移病変がなおも残存する場合は、この切除を行う。なお、計画された化学療法の投与の遅延を招くことなく肺転移病変の切除が実施できる場合は、治療コースのより早い段階でこれを行ってもよい。

### Regimen H for Responders

Cycle	1	2	Eval	3	4	5	6	7	8	9	10
Week	1	4			7	10	13	16	19	22	25
Chemotherapy	VIT	VIT		C5VD	C5VD	C5VD	C5VD	VIT	C5VD+ DXRZ	C5VD+ DXRZ	VIT

Responders will receive a total of 8 cycles post VIT window.

### Regimen H for Non-Responders

Cycle	1	2	Eval	3	4	5	6	7	8
Week	1	4			7	10	13	16	19
Chemotherapy	VIT	VIT		C5VD	C5VD	C5VD	C5VD	C5VD+ DXRZ	C5VD+ DXRZ

非奏効例に対しては、VIT 投与後、C5VD を計 6 サイクル投与する。

#### 4.6.1 ビンクリスチン：：実施医療機関の方針により、1 分間で急速静注またはミニバッグを用いて点滴

##### 全高リスク症例に対する「初期治療」における投与

第1サイクル・第2サイクルの Day 1 および Day 8 に、1.5 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 0.05 mg/kg/dose） [最大投与量：2 mg]

##### 高リスク奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第4サイクル、第6サイクル～第7サイクル、第9サイクル～第10サイクルの Days 2、Days 9 および Days 16、ならびに第5サイクルおよび第8サイクルの Days 1 および Days 8 に、1.5 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 0.05 mg/kg/dose） [最大投与量：2 mg]

##### 高リスク非奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第8サイクルの Days 2、Days 9 および Days 16 に、1.5 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 0.05 mg/kg/dose） [最大投与量：2 mg]

#### 4.6.2 イリノテカン：90 分間点滴静注

以下を参照のこと：[https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp)

プロトコル標準セクション（Standard Sections for Protocols）内一予防的抗生物質およびイリノテカンの投与に伴う下痢に対する推奨治療に関する対症療法ガイドライン

#### 4.6.3 テムシロリムス：Day 1 および Day 8 に、30 分間点滴静注（ADV L0918 試験での投与量を用いる）

##### 全高リスク症例に対する「初期治療」における投与

第1サイクル・第2サイクルの Day 1 および Day 8 に、35 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 1.2 mg/kg/dose） [最大投与量：2.4 mg/m<sup>2</sup>]

テムシロリムスは、ビンクリスチンおよびイリノテカンの投与後 8 時間以内に投与する。なお、テムシロリムスの投与前にジフェンヒドラミン（1 mg/kg、最大 50 mg）を前投与すること。

##### 高リスク奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第7サイクルおよび第10サイクルの Day 1 および Day 8 に、35 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 1.2 mg/kg/dose） [最大投与量：2.4 mg/m<sup>2</sup>]。なお、治療担当医の判断により、外科的切除/肝移植後のどのサイクルにおいても投与することができる。

テムシロリムスは、ビンクリスチンおよびイリノテカンの投与後 8 時間以内に投与する。なお、テムシロリムスの投与前にジフェンヒドラミン（1 mg/kg、最大 50 mg）を前投与すること。

#### 4.6.3 シスプラチン：6 時間点滴静注

水分負荷および投与の推奨ガイドライン：

シスプラチン投与開始前の尿比重：1.010 未満

Hours -2 to 0: Prehydrate with 300 mL/m<sup>2</sup> D<sub>5</sub> ½ NS + MgSO<sub>4</sub> 8 mEq/L + KCL 20 mEq/L.

Hours 0-6: Infuse CISplatin + mannitol 8000 mg/m<sup>2</sup> in 750 mL/m<sup>2</sup> NS @ 125 mL/m<sup>2</sup>/hr.

Hours 6- 24: D<sub>5</sub>½NS+ MgSO<sub>4</sub> 8 mEq/L + KCL 20 mEq/L to run at 125 mL/m<sup>2</sup>/hr.

高リスク奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第4サイクル、第6サイクル～第7サイクル、第9サイクル～第10サイクルの Day 1 に、100 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 3.3 mg/kg/dose）

高リスク非奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第8サイクルの Day 1 に、100 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 3.3 mg/kg/dose）

#### 4.6.4 フルオロウラシル：2～4 分間で緩徐に静注

高リスク奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第4サイクル、第6サイクル～第7サイクル、第9サイクル～第10サイクルの Day 2 に、600 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 20 mg/kg/dose）

高リスク非奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第8サイクルの Day 2 に、600 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 20 mg/kg/dose）

#### 4.6.5 ドキシソルピシン：15 分間静脈内投与

高リスク奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第4サイクル、第6サイクル～第7サイクル、第9サイクル～第10サイクルの Day 1 および Day 2 に、30 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 1 mg/kg/dose）

高リスク非奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第3サイクル～第8サイクルの Day 1 および Day 2 に、30 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 1 mg/kg/dose）

#### 4.6.6 dexrazoxane：ドキシソルピシン投与の直前に 5～15 分間で緩徐に静注

dexrazoxane の投与開始からドキシソルピシンの点滴終了までの経過時間は、30 分以内とする。

高リスク奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第9サイクル～第10サイクルでのみ Day 1 および Day 2 のドキシソルピシン投与 15 分前に、300 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 10 mg/kg/dose）

高リスク非奏効例に対する「初期ウィンドウ治療」後の投与

第7サイクル～第8サイクルでのみ Day 1 および Day 2 のドキシソルピシン投与 15 分前に、300 mg/m<sup>2</sup>/dose（10 kg に満たない症例に対しては 10 mg/kg/dose）

毒性に基づいた投与量変更については、第 5.0 を参照されたい。

レジメン H の治療マップ（TDM）を、以下 8 ページに示す（第 4.6.7 項～第 4.6.9 項を参照のこと）。

4.6.7 レジメン H – 高リスク症例（第4層）（「初期ウィンドウ治療」）第1及び第2サイクル  
 高リスク症例のすべてに VIT による「初期治療」を2サイクル投与し、その後、「初期治療」サイクルへの反応性に応じた治療を行う。腫瘍組織の保存が強く勧められる（詳細については、ABTR01B1 試験またはその他の該当する試験を参照）。本コース（初期治療）は、6週間/42日間継続して行われる。各サイクルの実施時、このページのコピーを使用すること（下記のサイクル数に注意）。

患者名またはイニシャル

DOB

Begin each cycle of Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **one (1)** page.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
VinCRISTine (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 and 8	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS b. CBC (diff/plt) ( <b>Weekly</b> ) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP, triglyceride, urine glucose d. Tumor disease evaluation ( <b>End of Cycle #2 only</b> ), see Section 7.5. e. Liver transplant consult should be performed should be obtained ASAP post diagnosis but no later than end of Cycle #4. f. POST-TEXT grouping <b>End of Cycle 2</b> (see Section 7.5). <b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>
Irinotecan (IRIN)	IV over 90 minutes	50 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1.67 mg/kg/dose for < 10 kg)	1-5	<b>Maximum dose: 100 mg</b>	
Temsirolimus	IV over 30 minutes	35 mg/m <sup>2</sup> /dose OR 1.2 mg/kg for < 10 kg based on ADVL0918	1 & ,8	See Section 4.6.4 for diphenhydramine premedication administration details	

Circle Cycle #: 1 (Weeks 1-3) 2 (Weeks 4-6)

Ht \_\_\_\_\_ cm Wt \_\_\_\_\_ kg BSA \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Date Due	Date Given	Day	VCR mg	IRIN mg	Temsirolimus mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)	
			Enter calculated dose above and actual dose administered below					
		1	_____ mg	_____ mg	_____ mg	a, b, c		
		2		_____ mg				
		3		_____ mg				
		4		_____ mg				
		5		_____ mg				
		8	_____ mg		_____ mg	b		
		15				b		
		21	Repeat cycle or start post window therapy. Responders will receive 6 cycles of C5VD with 2 cycles of VIT(see Section 4.6.8.a–4.6.8.e). Non-responders will receive 6 cycles of C5VD and no further VIT (see Section 4.6.9.a and 4.6.9.b).				d, e, f	

See Section 5.0 for Dose Modifications for Toxicities and for general Supportive Care Guidelines see [https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp) under Standard Sections for Protocols

<p>4.6.8.a レジメン H – 高リスク症例（第 4 層）に対する継続治療：初期ウィンドウ治療奏効例、C5VD による第 3、第 4、第 5、第 6 サイクル</p> <p>VIT による初期治療が奏効した症例に対しては、続いて、C5VD および VIT による化学療法（C5VD を計 6 サイクル、追加の VIT を 2 サイクル）を行う。腫瘍の切除または肝移植は、可能であればいずれの時期に行なってもよいが、第 6 サイクル（C5VD の 4 サイクル目）の終了までに施行し、その後追加の VIT を投与することが望ましい。外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。多くの場合、手術後 3 週間以内に化学療法を再開することが可能であり、手術後 42 日以内に再開しなければならない。本コース（奏効例に対する初期治療後の治療）は、24 週間/168 日間継続して行われる。各サイクルの実施時、このページのコピーを使用すること（下記のサイクル数に注意）。</p>	<p>患者名またはイニシャル</p> <p>DOB</p>
---	-------------------------------

Begin each cycle of continuation on Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **five (5)** pages.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
CISplatin (CDDP)	IV over 6 hours	100 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (3.3 mg/kg/dose for < 10 kg)	1	Recommended administration guidelines: Urine S.G. should be < 1.010 prior to starting CDDP. See Section 4.6.3 for pre- and post-hydration & mannitol guidelines.	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS b. CBC (diff/plt) ( <b>Weekly</b> ) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP d. Tumor disease evaluation ( <b>End of Cycle 4 only</b> ), see Section 7.5. e. Liver transplant consult should be performed ASAP post diagnosis but no later than the end of Cycle #4. f. Consent for PLUTO registry should be obtained within one month of liver transplant, see (See Section 13.4) g. See Section 14.0 for details regarding path slides/tumor tissue. h. POST-TEXT grouping (when scans are performed - <b>End of Cycle 4 if appropriate</b> ), see Section 7.5).  <b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>
5-Fluorouracil (FU)	Slow IV push over 2-4 minutes	600 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (20 mg/kg/dose for < 10 kg)	2		
VinCRISine (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	2, 9 and 16	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	
DOXOrubicin (DOXO)	IV over 15 minutes	30 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 2		

Circle Cycle #: 3 (Wks 7-9) 4 (Wks 10-12) 5 (Wks 13-15) 6(Wks 16-18) Ht \_\_\_\_\_ cm Wt \_\_\_\_\_ kg BSA \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Date Due	Date Given	Day	CDDP mg	FU mg	VCR mg	DOXO mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)	
<b>Enter calculated dose above and actual dose administered below</b>									
		1	_____ mg			_____ mg	a, b, c		
		2		_____ mg	_____ mg	_____ mg			
		9			_____ mg		b		
		16			_____ mg		b		
		21	Start next cycle. Repeat the use of this TDM for Cycle 4; use TDM 4.6.8.b for Cycle 5 (VI chemotherapy).					d, e, f, g, h	

See Section 5.0 for Dose Modifications and for general Supportive Care Guidelines see [https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp) under Standard Sections for Protocols

<p>4.6.8.b レジメン H - 高リスク症例（第4層）に対する継続治療：初期ウィンドウ治療奏効例、VITによる第7サイクル</p> <p>VITによる初期治療が奏効した症例に対しては、続いて、C5VD および VIT による化学療法（C5VD を計 6 サイクル、追加の VIT を 2 サイクル）を行う。本 TDM は、VIT サイクルのみに関連するものである。腫瘍の切除または肝移植は、可能であればいずれの時期に行なってもよいが、第 6 サイクル（C5VD の 4 サイクル目）の終了までに施行し、その後追加の VIT を投与することが望ましい。外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。多くの場合、手術後 3 週間以内に化学療法を再開することが可能である。本コース（奏効例に対する初期治療後の治療）は、24 週間/168 日間継続して行われる。</p>	<p>患者名またはイニシャル</p> <p>DOB</p>
--	-------------------------------

Begin this cycle of Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **five (5)** pages.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
VinCRIStine (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 8	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS b. CBC (diff/plt) (Weekly) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP . triglyceride, urine glucose <b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>
Irinotecan (IRIN)	IV over 90 minutes.	50 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1.67 mg/kg/dose for < 10 kg)	1-5	<b>Maximum dose: 100 mg</b>	
Temsirolimus	IV over 30 minutes	X mg/m <sup>2</sup> /dose OR x mg/kg for < 10 kg based on ADVL0918	1 & 8	<b>Maximum dose: 2 x</b>	

Cycle #: 7 (Wks 19-21)      Ht \_\_\_\_\_ cm      Wt \_\_\_\_\_ kg      BSA \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Date Due	Date Given	Day	VCR mg	IRIN mg	Temsirolimus mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)
			Enter calculated dose above and actual dose administered below				
		1	_____ mg	_____ mg	_____ mg	a, b, c	
		2		_____ mg			
		3		_____ mg			
		4		_____ mg			
		5		_____ mg			
		8	_____ mg		_____ mg	b	
		15				b	
		21	Start next cycle; pt will get C5VD in Cycles 6 & 7, as outlined in TDM 4.6.8.c.				

See Section 5.0 for Dose Modifications for Toxicities and for general Supportive Care Guidelines see [https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp) under Standard Sections for Protocols.

レジメン W の継続治療の各サイクルは、Day 1 またはそれ以降絶対好中球数が 750/ $\mu\text{L}$  以上、血小板数が 75,000/ $\mu\text{L}$  以上となった場合にのみ（いずれか遅い日）、Day 1 以降に開始する。本治療マップは、5 ページにわたっている。

<p>4.6.8.c レジメン H - 高リスク症例 (第 4 層) に対する継続治療: 初期ウィンドウ治療奏効例、C5VD + DXRZ による第 8 サイクルおよび第 9 サイクル</p> <p>VIT による初期治療が奏効した症例に対しては、続いて、C5VD および VIT による化学療法 (C5VD を計 6 サイクル、追加の VIT を 2 サイクル) を行う。腫瘍の切除または肝移植は、可能であればいずれの時期に行なってもよいが、第 6 サイクル (C5VD の 4 サイクル目) の終了までに施行し、その後追加の VIT を投与することが望ましい。外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。多くの場合、手術後 3 週間以内に化学療法を再開することが可能であり、手術後 42 日以内に再開しなければならない。本コース (奏効例に対する初期治療後の治療) は、24 週間/168 日間継続して行われる。各サイクルの実施時、このページのコピーを使用すること (下記のサイクル数に注意)。</p>	<p>患者名またはイニシャル</p> <hr/> <p>DOB</p>
---	-------------------------------------

Begin each cycle of Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $> 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **five (5)** pages.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
CISplatin (CDDP)	IV over 6 hours	100 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (3.3 mg/kg/dose for < 10 kg)	1	Recommended administration guidelines: Urine S.G. should be <1.010 prior to starting CDDP. See Section 4.6.3 for pre- and post-hydration & mannitol guidelines.	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS ( <b>Start of each cycle and end of therapy</b> ) b. CBC (diff/plt) ( <b>Weekly &amp; end of therapy</b> ) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP ( <b>Start of each cycle &amp; end of therapy</b> ) d. Tumor disease evaluation ( <b>End of therapy only</b> ), see Section 7.5. e. Audiogram ( <b>End of therapy only</b> ) f. Echocardiogram or MUGA ( <b>End of therapy only</b> )  <b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>
5-Fluorouracil (FU)	Slow IV push over 2-4 minutes	600 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (20 mg/kg/dose for < 10 kg)	2		
VinCRISTine (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	2, 9 and 16	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	
DOXOrubicin (DOXO)	IV over 15 minutes	30 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 2		
Dexrazoxane (DXRZ)	Slow IV push over 5-15 minutes##	300 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (10 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 2	<b>## immediately prior to DOXO . The elapsed time from the beginning of the DXRZ to the end of the DOXO infusion should be 30 minutes or less.</b>	

Circle Cycle #:                      8 (Wks 22-24)      9 (Wks 25-27)                      Ht \_\_\_\_\_ cm      Wt \_\_\_\_\_ kg                      BSA \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Date Due	Date Given	Day	CDDP mg	FU mg	VCR mg	DOXO mg	DXRZ mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)	
<b>Enter calculated dose above and actual dose administered below</b>										
		1	_____ mg			_____ mg	_____ mg	a, b, c		
		2		_____ mg	_____ mg	_____ mg	_____ mg			
		9			_____ mg			b		
		16			_____ mg			b		
		21	Repeat cycle or (End therapy after Cycle 10).						*(a, b, c, d, e, f)	* End of therapy only

See Section 5.0 for Dose Modifications for Toxicities and for general Supportive Care Guidelines see [https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp) under Standard Sections for Protocols

<p>4.6.8.d レジメン H - 高リスク症例（第 4 層）に対する継続治療：初期ウィンドウ治療奏効例、VIT による第 10 サイクル</p> <p>VIT による初期治療が奏効した症例に対しては、続いて、C5VD および VIT による化学療法（C5VD を計 6 サイクル、追加の VIT を 2 サイクル）を行う。本 TDM は、VIT サイクルのみに関連するものである。腫瘍の切除または肝移植は、可能であればいずれの時期に行なってもよいが、第 6 サイクル（C5VD の 4 サイクル目）の終了までに施行し、その後追加の VIT を投与することが望ましい。外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。多くの場合、手術後 3 週間以内に化学療法を再開することが可能である。本コース（奏効例に対する初期治療後の治療）は、24 週間/168 日間継続して行われる。</p>	<p>患者名またはイニシャル</p> <p>DOB</p>
---	-------------------------------

Begin each cycle of Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **five (5)** pages.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
VinCRISTine (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 8	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS, performance status b. CBC (diff/plt) ( <b>Weekly</b> ) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP, triglyceride, urine glucose  <b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>
Irinotecan (IRIN)	IV over 90 minutes.	50 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1.67 mg/kg/dose for < 10 kg)	1-5	<b>Maximum dose: 100 mg</b>	
Temsirolimus	IV over 30 minutes	35 mg/m <sup>2</sup> /dose OR 1.2mg/kg for < 10 kg	1& 8	See Section 4.6.4 for diphenhydramine premedication administration details	

Cycle #: 108 (Wks 27-30)		Ht	cm	Wt	kg	BSA	m <sup>2</sup>	
Date Due	Date Given	Day	VCR mg	IRIN mg	Temsirolimus mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)	
			Enter calculated dose above and actual dose administered below					
		1	mg	mg	mg	a, b, c		
		2		mg				
		3		mg				
		4		mg				
		5		mg				
		8	mg		mg	b		
		15				b		
		21	Start next cycle; pt will get C5VD in Cycles 9 & 10, as outlined in TDM 4.6.8.e.					

毒性に基づいた投与量変更については第 5.0 を、一般的な対症療法ガイドラインについては、以下を参照されたい。

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](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp)



4.6.9.a レジメン H – 高リスク症例（第 4 層）：初期ウィンドウ治療非奏効例、C5VD による第 3 サイクル～第 6 サイクル

VIT による初期治療が奏効しなかった症例に対しては、続いて、C5VD による化学療法を行う。腫瘍の切除または肝移植は、可能であればいずれの時期に行なってもよいが、第 6 サイクル (C5VD の 4 サイクル目) の終了までに施行することが望ましい。外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。多くの場合、手術後 3 週間以内に化学療法を再開することが可能であり、手術後 42 日以内に再開しなければならない。本コース (非奏効例に対する初期治療後の治療) は、18 週間/126 日間継続して行われる。各サイクルの実施時、このページのコピーを使用すること (下記のサイクル数に注意)。

患者名またはイニシャル

DOB

Begin each cycle of Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **two (2)** pages.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
CISplatin (CDDP)	IV over 6 hours	100 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (3.3 mg/kg/dose for < 10 kg)	1	Recommended administration guidelines: Urine S.G. should be < 1.010 prior to starting CDDP. See Section 4.6.3 for pre- and post- hydration & mannitol guidelines.	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS b. CBC (diff/plt) ( <b>Weekly</b> ) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP d. Tumor disease evaluation ( <b>End of Cycles 4 &amp; 6 Only</b> ), see Section 7.5.
5-Fluorouracil (FU)	Slow IV push over 2-4 minutes	600 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (20 mg/kg/dose for < 10 kg)	2		e. Audiogram ( <b>End of Cycle 6 only</b> ) f. Echocardiogram or MUGA ( <b>End of Cycle 6 only</b> ) g. Liver transplant consult should be performed ASAP post diagnosis but no later than end of Cycle #4.
VinCRISline (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	2, 9 and 16	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	h. Consent for PLUTO registry should be obtained within one month of liver transplant, see Section 13.4 i. POST-TEXT grouping (when scans are performed - <b>End of Cycle 4 &amp; 6 if appropriate</b> ), see Section 7.5. j. See Section 14.0 for details regarding path slides/tumor tissue.
DOXOrubicin (DOXO)	IV over 15 minutes	30 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 2		<b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>

Circle Cycle #: 3 (Wks 7-9) 4 (Wks 10-12) 5 (Wks 13-15) 6 (Wks 16-18) Ht \_\_\_\_\_ cm Wt \_\_\_\_\_ kg BSA \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Date Due	Date Given	Day	CDDP mg	FU mg	VCR mg	DOXO mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)
			Enter calculated dose above and actual dose administered below					
		1	_____ mg			_____ mg	a, b, c	
		2		_____ mg	_____ mg	_____ mg		
		9			_____ mg		b	
		16			_____ mg		b	
		21	Begin next cycle or proceed to Cycle 7 (see TDM 4.6.9.b).					d, e, f, g, h, i, j

See Section 5.0 for Dose Modifications for Toxicities and for general Supportive Care Guidelines see [https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp) under Standard Sections for Protocols.

<p>4.6.9.b レジメン H - 高リスク症例（第 4 層）：初期ウィンドウ治療非奏効例、C5VD + DXRZ による第 7 サイクルおよび第 8 サイクル                  VIT による初期治療が奏効しなかった症例に対しては、続いて C5VD による化学療法を行い、最後の 2 サイクルでは dexrazoxane を併用する。外科的切除後は、できるだけ早期に化学療法を再開すべきである。多くの場合、手術後 3 週間以内に化学療法を再開することが可能であり、手術後 42 日以内に再開しなければならない。本コース（非奏効例に対する初期治療後の治療）は、18 週間/126 日間継続して行われる。各サイクルの実施時、このページのコピーを使用すること（下記のサイクル数に注意）。</p>	<p>患者名またはイニシャル</p> <p>DOB</p>
---	-------------------------------

Begin each cycle of Regimen W on or after Day 1 only when the absolute neutrophil count is  $\geq 750/\mu\text{L}$  and the platelet count is  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , whichever occurs later. This Therapy Delivery Map is on **two (2)** pages.

DRUG	ROUTE	DOSAGE	DAYS	IMPORTANT NOTES	OBSERVATIONS
CISplatin (CDDP)	IV over 6 hours	100 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (3.3 mg/kg/dose for < 10 kg)	1	Recommended administration guidelines: Urine S.G. should be < 1.010 prior to starting CDDP. See Section 4.6.3 for pre- and post- hydration & mannitol guidelines	a. History, physical, ht/wt, BSA, VS, performance status b. CBC (diff/plt) (Weekly) c. Electrolytes, Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , creatinine, ALT/AST, bilirubin, total protein/albumin, AFP d. Tumor/ disease evaluation (End of therapy only), see Section 7.5. e. Audiogram (End of therapy only) f. Echocardiogram or MUGA (End of therapy only)  <b>OBTAIN OTHER STUDIES AS REQUIRED FOR GOOD PATIENT CARE</b>
5-Fluorouracil (FU)	Slow IV push over 2-4 minutes	600 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (20 mg/kg/dose for < 10 kg)	2		
VinCRIStine (VCR)	IV push over 1 minute**	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (0.05 mg/kg/dose for < 10 kg)	2, 9 & 16	<b>Maximum dose: 2 mg</b> **or infusion via minibag as per institutional policy	
DOXOrubicin (DOXO)	IV over 15 minutes	30 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (1 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 2		
Dexrazoxane (DXRZ)	Slow IV push over 5-15 minutes##	300 mg/m <sup>2</sup> /dose OR (10 mg/kg/dose for < 10 kg)	1 & 2	<b>## immediately prior to DOXO. The elapsed time from the beginning of the DXRZ to the end of the DOXO infusion should be 30 minutes or less.</b>	

Circle Cycle #: 7 (Wks 19-21) 8 (Wks 22-24) Ht \_\_\_\_\_ cm Wt \_\_\_\_\_ kg BSA \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Date Due	Date Given	Day	CDDP mg	FU mg	VCR mg	DOXO mg	DXRZ mg	Studies	Comments (Include any held doses, or dose modifications)	
			Enter calculated dose above and actual dose administered below							
		1	_____ mg			_____ mg	_____ mg	a, b, c		
		2		_____ mg	_____ mg	_____ mg	_____ mg			
		9			_____ mg			b		
		16			_____ mg			b		
		21	Repeat cycle or (End therapy after Cycle 8).						*(a, b, c, d, e, f)	* End of therapy only

See Section 5.0 for Dose Modifications for Toxicities and for general Supportive Care Guidelines see [https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp) under Standard Sections for Protocols

## 5.0 毒性に基づいた投与量変更

### 5.1 骨髄抑制

#### 5.1.1 フィルグラスチム

・・・（省略）・・・

### 5.2 ドキソルビシン

#### 5.2.1 粘膜炎

・・・（省略）・・・

#### 5.2.2 左室駆出率/左室内径短縮率の変化

ドキソルビシンによるサイクル後に、心駆出率が47%未満、または短縮率が27%未満に低下し、無症状である場合は、1週間後に再検査を行う。1週間経過後も駆出率または短縮率に異常が認められる場合は、ドキソルビシンの投与を中止する。

・・・（省略）・・・

### 5.3 シスプラチン

・・・（省略）・・・

### 5.4 ビンクリスチン

・・・（省略）・・・

### 5.5 イリノテカン

#### 5.5.1 下痢

イリノテカンの投与に伴う早期および後期の下痢に関する推奨事項については、COGウェブサイト（[https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference\\_materials.asp](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp)）の「プロトコル標準セクション（Standard Sections for Protocols）」内の対症療法ガイドラインを参照されたい。

最大用量の止痢薬およびセフィキシム/セフポドキシムを用いても、イリノテカンの投与に関連したグレード3または4の下痢が認められた場合は、続くサイクルでは、イリノテカンの投与量を25%減量し、37.5 mg/m<sup>2</sup>/dose（1.25 mg/kg/dose）とすべきである。最大用量の止痢薬およびセフィキシム/セフポドキシムを用い、イリノテカンの投与量を25%減量してもグレード3または4の下痢が発現する場合は、これ以降のイリノテカンの投与を行ってはならない。イリノテカンの投与を中止する場合は、VITサイクルを省略し、C5VDによる化学療法サイクルを開始する。

### 5.6 テムシロリムス

#### 5.6.1 高血糖による投与量の変更

高血糖（随時、非空腹時血糖値に基づく）を発現した症例に対しては、以下のように投与量を変更する。

グレード1～2 テムシロリムスの投与を継続する。

グレード3

適応があれば、インスリン療法または経口糖尿病薬\*の投与を開始する。

グレード2以下に回復するまでテムシロリムスの投与を休止する。

無症状で、なおかつ糖尿を認めず、血清グルコースが250 mg/dL（グレード2）未満に維持されていれば、同量のテムシロリムスの投与を再開する。なお、テムシロリムス投与中は、高血糖管理のためのインスリンまたは経口糖尿病薬の併用を継続してよい。

テムシロリムスが細胞内へのグルコースの取り込みに影響を及ぼすことによりインスリン耐性を生じることがあるため、インスリンを継続投与しているにもかかわらずグレード3の高血糖が再度発現した場合は、経口糖尿病薬を使用する。当該症例の高血糖が治療抵抗性であると断言する前に、経口糖尿病薬による治療を試みるべきである。経口糖尿病薬を使用しても高血糖が再度発現する場合は、テムシロリムスによる治療を中止しなければならない。

インスリンおよび経口糖尿病薬を投与してもグレード3の高血糖が発現する症例は、テムシロリムス治療から除外すべきである。

グレード4.

適応があれば、インスリン療法または経口糖尿病薬\*の投与を開始する。

グレード2以下に回復するまでテムシロリムスの投与を休止する。

無症状で、なおかつ糖尿を認めず、血清グルコースが250 mg/dL（グレード2）未満に維持されていれば、投与量を1レベル減量してテムシロリムスの投与を再開する。なお、テムシロリムス投与中は、高血糖管理のためのインスリンまたは経口糖尿病薬の併用を継続してよい。

インスリンおよび経口糖尿病薬を継続投与してもグレード4の高血糖が再度発現する場合は、当該症例をプロトコル治療から除外すべきである。

**\*経口糖尿病薬の使用に関する推奨ガイドライン：**

各医療施設の小児内分泌科医の指導の下で高血糖に対する治療を開始することとし、小児内分泌科医の勧めに従い、メトホルミンまたはその他の経口血糖降下薬を使用する。インスリン療法は、空腹時血糖値126 mg/dL 未満、HgbA1C 8%未満を治療目標とし、小児糖尿病の専門医の指導の下で行う。

**5.6.2 テムシロリムスに対する注入反応による投与量の変更**

テムシロリムスに対する注入反応を発現した症例に対しては、以下のように投与量を変更する。

グレード1

一過性の潮紅または発疹、38°C未満（100.4・F未満）の薬物性発熱  
および

グレード2

発疹、潮紅、蕁麻疹、38°C以上（100.4・F以上）の薬物性発熱

ジフェンヒドラミンを前投与したにもかかわらず過敏症反応が発現した場合は、点滴を中止し、30～60分間（反応の重症度による）観察を行う。医師の判断により、点滴再開の約30分前にH2受容体拮抗薬を投与することで、治療を再開することが可能である。薬物相互作用が報告されていないことから、製造業者は、シメチジンではなくファモチジン0.5 mg/kgの静脈内投与（最大投与量20 mg）を推奨している。ファモチジンが入手不可能な場合は、ラニチジン1～2 mg/kg（最大投与量50 mg）を静脈内投与する。点滴の再開時は点滴速度を下げ、可能な限り60分以上かけて行う。

•これに続く投与時に、グレード1～2の注入反応が再度発現した場合は、デキサメタゾン0.2 mg/kg（最大投与量10mg）の静脈内投与または上述の前投薬の同等薬を追加する。

アレルギー/注入反応に対しては、投与の中断/中止を行うが、投与量の減量は不要である。

### グレード3

症候性の気管支痙攣（蕁麻疹の有無は問わない）、アレルギー性浮腫/血管浮腫、低血圧、

- 直ちに点滴を中止し、点滴チューブを抜去する。
  - ジフェンヒドラミン塩酸塩1 mg/kg（最大投与量50 mg）の静脈内投与、デキサメタゾン0.2mg/kg（最大投与量10mg）の静脈内投与（または、その同等薬）、気管支痙攣に対する気管支拡張剤、および適応があればその他の薬剤を投与する。入院を検討する。
- テムシロリムスの投与を中止する。

### グレード4

#### アナフィラキシー

- 直ちに点滴を中止し、点滴チューブを抜去する。
- ジフェンヒドラミン塩酸塩1 mg/kg（最大投与量50 mg）の静脈内投与、デキサメタゾン0.2mg/kg（最大投与量10mg）の静脈内投与（または、その同等薬）、および適応があればその他のアナフィラキシー治療薬を投与する。適応があれば、エピネフリンまたは気管支拡張剤を投与する。経過観察のための入院が必要である。
- テムシロリムスの投与を中止する。

### 5.6.3 肺炎による投与量の変更

肺炎（咳嗽、呼吸困難、発熱）が発現した場合は、テムシロリムスの投与を休止して検査を行う。このイベントが、少なくとも投与に起因する可能性があるとは判断された場合は、テムシロリムスの投与を中止する。治療担当医が呼吸器症状は薬物治療に関連したものではないと判断した場合は、同量のテムシロリムス、イリノテカンおよびテモゾロミドによる再治療を行う。

### 5.6.4 粘膜炎または発疹による投与量の変更

粘膜炎または発疹を発現した症例に対しては、以下のガイドラインを使用する。これに加え、テムシロリムスによる口内炎、粘膜炎および/または口腔内潰瘍（口腔内の炎症または潰瘍）に対し、局所の対症療法を施す。

### グレード1～2

テムシロリムスの投与を継続する。

#### グレード3～4

グレード1以下に回復するまでテムシロリムスの投与を休止する。

7日以内に回復を認めた場合は、同量のテムシロリムスの投与を再開する。

7日以内に回復が認められない場合は、テムシロリムスの投与を中止する。

21日以内に回復が認められない場合は、テムシロリムスの投与を中止する。

再治療中に、グレード3～4の毒性が再度発現し、7日以内に回復が認められない場合は、テムシロリムスの投与を中止する。

#### 5.6.5. 空腹時コレステロールの上昇による投与量の変更

コレステロールの上昇が認められた症例に対しては、以下のガイドラインを使用する。

##### グレード2

テムシロリムスの投与を継続する。施設内の高脂血症専門医の勧めがあれば、HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療を検討する。

##### グレード3

HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療を開始する。なお、投与量は、施設内の高脂血症専門医の勧めに従って調節する。

脂質降下薬の効果が最適となるのは投与開始から2～4週間後であると考えられるが、この間も、高コレステロール血症がグレード3以下に維持されていれば、テムシロリムスによる治療を継続することができる。

##### グレード4

テムシロリムスの投与を休止する。

HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療を開始する。なお、投与量は、施設内の高脂血症専門医の勧めに従って調節する。

脂質降下薬の効果が最適となるのは投与開始から2～4週間後であると考えられる。高コレステロール血症がグレード3以下に回復したとき、同量のテムシロリムスの投与を再開する。

HMG-CoA還元酵素阻害薬を併用した再治療中に、グレード4の上昇が再度発現した場合は、テムシロリムスの投与を中止する。

#### 5.6.6 空腹時トリグリセリドの上昇による投与量の変更

トリグリセリドの上昇が認められた症例に対しては、以下のガイドラインを使用する。

##### グレード2

テムシロリムスの投与を継続する。トリグリセリド値が301～400 mg/dLの場合は、施設内の高脂血症専門医の勧めがあれば、HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療を検討する。

トリグリセリド値が401～500 mg/dLの場合は、HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療を行うことが推奨される。

##### グレード3～4

グレード2以下に回復するまでテムシロリムスの投与を休止する。

HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療を開始する。なお、投与量は、施設内の高脂血症専門医の勧めに従って調節する。

同量での再治療中に、グレード3または4の毒性が再度発現した場合は、脂質降下薬の投与量を施設内の高脂血症専門医の勧めに従って調節する。

グレード2以下に回復するまでテムシロリムスの投与を休止する。

HMG-CoA還元酵素阻害薬を併用した再治療中に、グレード3または4の上昇が再度発現した場合は、テムシロリムスの投与を中止する。

## 6.0 医薬品情報

毒性については、同意書を参照されたい。その他のすべての情報は、COG ウェブサイト（）「米國小児がん研究グループで使用される市販薬の医薬品情報（Drug Information for Commercial Agents used by the Children's Oncology Group）」と題されたマニュアルにて閲覧可能である〔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](https://members.childrensoncologygroup.org/prot/reference_materials.asp)〕。

7.0 取得すべき評価/材料およびデータ

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）。

以下の記述により特に指定のない限り、ベースライン時のすべての検査は、プロトコル治療の開始前に実施しなければならない。

・ ・ (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  
とくに指示のない限り、各治療サイクルの開始前に実施する。

STUDIES TO BE OBTAINED	Baseline	Each cycle	End of Cycle 2	End of Cycle 4	End of Cycle 7 (Responders) or End of Cycle 6 (Non-Responders)	End of Therapy
History	X	X				X
Physical exam (Ht, Wt, BSA, VS)	X	X				X
CBC, differential, platelets	X	Weekly				X
Urinalysis	X					
Electrolytes including Ca <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , Mg <sup>++</sup>	X	X				X
Creatinine, ALT/AST, bilirubin	X	X				X
Total protein/albumin	X	X				X
Urine glucose	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>				
Triglycerides, Cholesterol (Total, HDL, LDL)	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>				
Primary tumor evaluation (CT and/or MRI) <sup>8</sup>	X <sup>3</sup>		X	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X
Metastatic tumor evaluation (CT chest) <sup>8</sup>	X <sup>3</sup>		X	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X
Abdominal ultrasound <sup>8</sup>	X <sup>3</sup>		X	X	X	
PRETEXT/POST-TEXT Grouping <sup>9</sup>	X		X	X	X	
Echocardiogram or MUGA <sup>10</sup>	X <sup>3</sup>				X	X
Audiogram	X <sup>3</sup>				X	X
AFP <sup>12</sup>	X <sup>12</sup>	X	X <sup>13</sup>			X
Liver transplant consult	X <sup>4</sup>		X <sup>2</sup>	X <sup>4</sup>		
PLUTO registry consent				X <sup>11</sup>		
Pathology slides	X <sup>6</sup>			X <sup>6</sup>		
Tumor tissue	X <sup>7</sup>			X <sup>7</sup>		
Pregnancy test for females of childbearing potential	X					

<sup>1</sup> 試験前に全症例で実施する。グレード2以上の高血糖を発現した症例、および多尿または多飲症の症例については、1週間に1回実施する。さらに、後続サイクルの開始前に全症例で実施し、高血糖および多尿または多飲症の症例については、プロトコル治療中も臨床的に必要であると判断された時点で実施する。

<sup>2</sup> ルーチン（非空腹時）の臨床検査において、グレード3または4の高コレステロール血症、もしくはグレード3または4の高トリグリセリド血症が発見された場合は、正確なグレードを確認するため、3日以内に空腹状態で再検査を行う。



- 3 腫瘍の評価、超音波検査、心エコー図検査（または MUGA）およびオージオグラム検査は、登録前 28 日以内に実施する。治療前に心エコー図検査（または MUGA）およびオージオグラム検査を行うことが強く推奨される。緊急治療を行う場合（第 3.2.2 項を参照のこと）は、臨床的に安定するまでこれらの検査を延期してもよいが、第 2 サイクルの開始前には実施しなければならない。
- 4 肝移植のコンサルテーションは、診断後できるだけ早期に行うべきであり、レジメンの第 4 サイクル（すなわち、C5VD の第 2 サイクル）終了までには実施する（第 13.1.3 項を参照のこと）。
- 5 腫瘍病変の評価は VIT の第 2 サイクル後に行ない、その後、腫瘍の除去が行われるまで、非奏効例では第 4 サイクル後、第 6 サイクル後および第 8 サイクル後に、奏効例では第 4 サイクル後、第 7 サイクル後および第 10 サイクル後に実施する。すべての腫瘍が除去されるか、または消失した後は、治療の終了までスキャンを実施する必要はない（第 15.3 項を参照のこと）。
- 6 外科的処置（生検/切除）後の病理標本（第 14.0 項を参照のこと）。
- 7 腫瘍組織の提出が強く勧められる。同意が得られ、ABTR01B1 試験またはその他の該当する試験に登録されていれば、提出することができる（詳細については、プロトコルを参照のこと）。
- 8 詳細については、第 15.0 項を参照のこと。超音波検査は、初回の U/S で腫瘍血栓が認められた場合にのみ再検査を行う。血栓が消失したか、または手術により除去された場合、その後実施の必要はない。
- 9 PRETEXT/POST-TEXT 分類は、診断時および術前に実施されるすべてのスキャン時に、放射線科医、外科医およびがん専門医が行う（第 10.2 項および付属書 I を参照のこと）。
- 10 一貫性を保つため、検査には、毎回同一のモダリティを使用する。
- 11 肝移植から 1 ヶ月以内に、PLUTO への登録に対する同意を得なければならない（第 13.4 項を参照のこと）。
- 12 化学療法開始前の最高値をベースライン時の AFP 値とする。診断のために生検を行った場合は、化学療法の直前に AFP の再検査を行う。
- 13 第 3 サイクル開始直前の Week 6/7 に、初期治療後の AFP 値を評価する。

本表には、主要目的および副次目的に直結する評価項目のみが記載されている。最善の治療を行うため、適宜その他の検査を実施すること。

## 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

・・・（省略）・・・

### 7.6.2 化学療法を投与された症例に推奨される追跡評価

病歴/身体検査、CBC、AFP、電解質、クレアチニン（正常化するまで）

- Year 1 off therapy (Months 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12)
- Year 2 (Months 15, 18, 21 and 24)
- Year 3 (Months 28, 32 and 36)
- Year 4 (Months 42 and 48)

Year 5 以降の追跡調査は、治療担当医師の判断により行う。推奨される治療後追跡調査については、COG の遅発効果ガイドライン（<http://www.survivorshipguidelines.org>）を参照されたい。

診断時に AFP の上昇（100 ng/mL 超）が認められた症例では、特別な画像検査は不要である。治療担当医の判断により、CT（腹部/胸部）、腹部超音波検査および/または胸部 X 線検査を行ってもよい。

診断時に AFP が低値（100 ng/mL 未満）を示した症例に対しては、治療終了後の最初の 1 年間は 3 ヶ月おきに、それ以降は上述の追跡調査時に画像検査 [CT（腹部/胸部）および/または胸部 X 線検査] を行う。

オージオグラム検査は治療終了から 1 年後に実施することとするが、この他にも、治療担当医師の判断で実施してよい。難聴が発現した症例については、1 年に 1 回のオージオグラム検査の実施を考慮する。

心エコー図検査（または MUGA）は、ドキソルビシンの投与を受けた症例に対し、治療終了後最初の 4 年間は 1 年に 1 回行うこととし、その後は治療担当医師の判断により実施してよい。

再発が疑われる場合は、CBC、AST、ALT、AFP および CT（腹部/胸部）の検査を実施する。AFP の上昇のみで進行性の疾患とみなされるわけではないが、前回に比べ AFP 値が高値を示した場合は、AFP 測定を 1 週間に 1 回行うことを考慮する。AFP の上昇が認められた症例では、疾患の進行を確認するため放射線検査（腹部および胸部 CT）を考慮すべきである。

## 8.0 プロトコル治療の中止基準および試験中止基準

### 8.1 プロトコル治療の中止基準

- a) 進行性の病変が認められた場合
- b) 中リスク例において、6 サイクルの化学療法後投与後も腫瘍が切除不能であった場合
- c) 高リスク群中の「初期治療」奏効例（RECIST による CR または PR）において、10 サイクルの化学療法投与後も腫瘍が切除不能であった場合
- d) 高リスク群中の「初期治療」非奏効例において、8 サイクルの化学療法投与後も腫瘍が切除不能であった場合
- e)
- f) 初回の生検または根治手術のいずれか遅い日から 42 日以内にプロトコル治療が開始されなかった場合
- g) 中リスク例または高リスク例において、切除後 42 日以内に切除後化学療法が再開されなかった場合
- h) 患者/患者の両親/患者の両親以外の保護者によりプロトコル治療が拒否された場合
- i) 計画された治療の完了時
- j) 医師が当該症例に対する最善の治療であると判断した場合
- k) 続発性悪性新生物の発生時

プロトコル治療逸脱例については、試験中止基準（以下を参照のこと）に合致するまで追跡調査を行う。同意の撤回のない限り、追跡データの収集が必要である。

### 8.2 試験中止基準

- a) 死亡
- b) 追跡不能
- c) 腫瘍の治療を目的とした他の COG 試験への患者登録（例えば、再発時）
- d) 今後のデータ提出に対する同意の撤回
- e) 試験登録から 10 年後
- f) 病状が重かったため最初の生検を省略して緊急登録された症例で、根治手術の結果、肝芽腫の診断が確定できないか、または他の病理診断が判明した場合

## 9.0 統計学的考察

### 9.1 登録症例数および試験期間

試験への登録期間は 3 年間、その後 2 年間の追跡期間とし、試験の主要目的に関連する解析を行う。各層の患者群の年間目標登録症例数は、以下のとおりである。

層	対象となる症例	年間目標登録症例数
1	初診時の AFP が 100 ng/mL 以上、または切除前に AFP 検査を行わなかった病期 I 期 PFH 例	3 例/年
2	病期 I 期・非 PFH・非 SCU 例または病期 II 期・非 SCU 例	17 例/年
3	中間リスク例	36 例/年
4	高リスク例（病期 IV 期例または診断時の AFP が 100 ng/mL 未満であった症例）	16 例/年（32 例/2 年）

### 9.2 統計的分析手法

#### 統計学的考察

各症例の試験への登録期間は 3 年間とし、その後 2 年間の追跡調査を行う。疾患に関連した分析対象イベントは、ほぼこの期間内に発現するものと考えられる。試験デザインの目的は、

(1) AFP が 100 ng/mL 以上、または腫瘍切除の前に AFP 検査を行わなかった病期 I 期 PFH 例（第 1 層）、(2) 病期 I 期・非 PFH・非 SCU 例または病期 II 期・非 SCU に定義された低リスク例（第 2 層）、(3) 中間リスク例（第 3 層）、および (4) 病期 IV 期例または診断時の AFP が 100 ng/mL 未満であった症例（第 4 層）の 4 つのサブグループごとに異なる。EFS は、症例登録から最後の追跡調査またはイベント発生のいずれか早い日までの期間とする。イベントには、(1) 既存の病変の進行または新病変の発現、(2) 病期 III 期例では 4 サイクルの化学療法後および導入療法後の手術（試みた場合）後の病変の存在として、病期 IV 期例では計画された化学療法（非奏効例で 8 サイクル、奏効例では 10 サイクル）後の病変の存在として定義される治療失敗、(3) 疾患の進行および続発性悪性新生物の診断以前の死亡（原因のいかんを問わない）、または (4) 続発性悪性新生物の診断を含める。生存期間は、症例登録から死亡（原因のいかんを問わない）または最後の追跡調査のいずれか早い日までの期間とする。

・・・（省略）・・・

統計分析には、実施施設での診断と中央診断とに相違があった症例、または非典型的な病理所見を呈した症例を除外することによる影響の評価を含める。この評価は、カプラン・マイヤー法<sup>69</sup>により算出した EFS および生存率を、このような症例を含めた場合と除外した場合とで比較することにより行う。これにより、このような症例が転帰評価に及ぼす影響の *ad hoc* 評価が可能となるが、この影響の統計的定量化は容易ではない。

・・・（省略）・・・

毒性については、CTCAE 基準（バージョン 4）に基づいて報告する。グレード 3～4 以上の非血液毒性、および第 11.3 項 Table B に述べられた AdeERS 報告の義務のある毒性が認められた場合は、プロトコル治療中に報告を行う。毒性の種類ごとに、該当するグレードの毒性が報告

された報告期間中の発生頻度をパーセントで示す。発生率の算出にあたっては、報告期間中に治療計画にある各薬剤を1回以上投与された症例を母集団に含める。

・・・（省略）・・・

仮説 1.3 [病期 IV 期例（第 4 層）]：予定登録症例数 16 例/年、計 32 例/年。

30 例の試験群において、併用療法の試験実施の是非を検討する。ここでは、2 サイクルの治療の終了時（病変の早期進行が認められた場合は、これ以前）の評価可能例の病態を評価項目とする。適格例のうち、試験対象の各併用薬を1回以上投与されており、治療の第1サイクル終了前に毒性または疾患の進行以外の理由によりプロトコル治療から除外されなかった症例を、評価可能例とする。評価可能例のうち、本プロトコルの第10項に述べられた基準に基づき CR または PR と判定された症例を「奏効例」とみなす。また、治療の最初の2サイクルの期間中に病変の進行が認められた症例を「早期進行例」とする。その他の評価可能例はすべて、非奏効例とみなす。以下に示す計画に従い、2期の試験に症例を登録する。

評価可能例の登録症例数	結果	決定事項
第 I 期：15 例	奏効例が 4 例以下、または早期進行例が 6 例以上	本レジメンでは疾患のコントロールが不十分であると結論し、試験を終了する
	上記以外の場合	試験を次の段階に継続し、新たに 15 例を登録する
第 II 期：15 例（第 I 期 15 例、第 II 期 15 例の計 30 例）	奏効例の累積数が 14 例以下、または早期進行例の累積数が 12 例以上	本レジメンでは疾患のコントロールが不十分であると結論し、試験を終了する
	上記以外の場合	本レジメンは併用療法の試験において十分に疾患をコントロールできるものと結論し、試験を終了する