

本試験における操作特性の概要を以下に示す。

Response Probability	Early Progression Probability	Probability of Stopping at First Stage	Response Probability	Progression Probability	Probability Accept Regimen	Probability Reject Regimen
0.350	0.15	0.35258	0.350	0.15	0.06461	0.93539
0.600	0.15	0.01218	0.600	0.15	0.89940	0.10060
0.475	0.25	0.11966	0.475	0.25	0.45123	0.54877
0.350	0.35	0.43713	0.350	0.35	0.06094	0.93906
0.600	0.35	0.24521	0.600	0.35	0.59219	0.40781

仮説 2.0：患者紹介の実行可能性

計画中の COG 第 III 層肝芽腫試験（AHEP0731 試験）に登録された病期 III 期例および病期 IV 期例で、腫瘍の PRETEXT が PRETEXT 2~4 重度の多発性、PRETEXT 3 +V、PRETEXT 3 +P または PRETEXT 4 に該当する症例を、本試験の本項における評価可能例とする。近年行われた INT-0098 試験データの後ろ向き解析では、病期 III 期例および病期 IV 期例における腫瘍の PRETEXT 分類について検討を行った。INT-0098 試験の実施以来、欧州での肝芽腫患児を対象とした SIOPEL 試験において、切除可能性を定義する目的で PRETEXT システムが用いられることが多くなっている。

・・・（省略）・・・

10.0 評価基準

10.1 有害事象共通用語規準 v4.0（CTCAE）

2011 年 7 月 1 日からの有害事象報告には、NCI の有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.0 の改訂版に示された記述およびグレード分類を使用する。すべての該当する治療施設は CTCAE バージョン 4.0 の写しを入手できなければならず、この写しは CTEP のウェブサイト（<http://ctep.cancer.gov>）からダウンロード可能である。

10.2 PRETEXT 分類（付属書 I を参照のこと）

診断時、およびそれ以降の術前に実施する腹部スキャン時に、PRETEXT 分類を行う。なお、化学療法の第 2 サイクル後（および該当する場合は第 4 サイクル後）に行われた分類は、POST-TEXT と称する。

・・・（省略）・・・

10.3 固形腫瘍例に対する治療効果判定基準

本試験では、NCI が提唱する固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）を用い、放射線画像診断により治療効果を評価する。また、初診時に腫瘍マーカーである α -フェトプロテインの上昇が認められた症例に対しては、この腫瘍マーカーを用いた評価も行う。初期の治療介入の前に α -フェトプロテインの測定が行われなかった症例については、AFP を治療効果判定基準として用いることはできない。

10.3.1 測定可能な疾患

測定可能な疾患とは、少なくとも一次元で最長径 20 mm 以上の正確に測定できる病変を 1 つ以上有する場合をいう。なお、スパイラル CT では、10 mm 以上の病変を測定可能病変とする。試験責任医師は、治療効果を追跡するための測定可能病変を最高 10 個まで特定する。

CT または MRI により、経時的に病変を測定する。評価のために特定・報告された各病変の測定には、ベースライン時および追跡調査期間中ともに同一の評価法を用いなければならない。

病変量の定量化

すべての標的病変の最長径（LD）の和を算出し、これを病変測定値として報告する。

完全奏効（CR）

すべての標的病変の消失。初診時に血清中 α -フェトプロテインの上昇が認められた症例、および初期治療前に測定が行われなかった症例については、このマーカーが年齢ごとの正常値を示していなければならない。

部分奏効（PR）

試験登録時に測定可能病変を確認した際の病変測定値と比較して、病変測定値が 30%以上減少した場合

または

初診時に血清中 α -フェトプロテイン濃度の上昇が認められた症例では、疾患の進行が認められず、治療開始前の AFP 最高値の 50%以上減少した場合。

Recist に基づいた測定値 = $\frac{\text{診断時の各測定可能病変の最長径の和}}{\text{化学療法後の各測定可能病変の最長径の和}}$

RECIST に基づいた計算には、20 mm 超の肝病変および 10 mm 超の肺病変のみを含める。

$$\text{AFP 減少} = \frac{\text{化学療法後の AFP の最高値}}{\text{化学療法開始前の AFP の最高値}} \times 100\%$$

初期ウィンドウ治療への反応性の評価

化学療法開始前の AFP の最高値を用いる。

診断のために生検を実施する場合は、化学療法の開始直前に AFP の再検査を行う。AFP の半減期は 5~7 日であるため、（例えば）生検の 1 週間後までに治療が開始されなければ、AFP 値が 2 倍となる可能性がある。

第 3 サイクル開始直前の Week 6/7 に、初期ウィンドウ治療後の AFP 値を評価する。

進行（PD）

治療開始以降に報告された最小の病変測定値と比較して、病変測定値が 20%以上増加した場合、または 1 つ以上の新病変の出現を認めた場合。

安定（SD）

治療開始以降に報告された最小の病変測定値と比較して、PR とするには病変の縮小が不十分であり、PD とするには腫瘍の増大が不十分である場合。初診時に血清中 α -フェトプロテイン濃度の上昇が認められた症例では、このマーカーの増加が認められてはならない。

治療効果の評価

治療効果を分析するため、各症例をそれぞれの「最良」効果に基づいて分類する。最良効果は、上述の客観的状态により決定する。

10.3.2 測定不能病変

非標的病変：測定可能病変以外のすべての病変が含まれる（20 mm未満の病変、骨病変、アデノパシーを含む）。このような病変を確認して記録し、改善、変化なしまたは悪化として治療効果を評価する。

10.3.3 総合効果の評価

下表に示す基準に従い、測定可能病変および測定不能病変に対する治療効果、新病変の出現ならびに該当する場合は α -フェトプロテインの減少を考慮し、総合効果の評価を行う。

Target Lesions	Non-target Lesions	New Lesions	Tumor Markers	Overall Response
CR	CR	No	Normalized ¹	CR ¹
CR	Incomplete response/SD	No	Decreased	PR
PR	Non-PD	No	Decreased	PR
NON-PD	Non-PD	No	$\geq 50\%$ decrease from highest AFP prior to treatment	PR
SD	Non-PD	No	Stable	SD
PD	Any	Yes or No	Any	PD
Any	PD	Yes or No	Any	PD
Any	Any	Yes	Any	PD

¹総合効果を CR とするには、AFP が正常値を示していなくてはならない。AFP が正常化していない症例は、PR 以下とみなされる。

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。

11.0 有害事象の報告義務

11.1 目的

有害事象データの収集および報告は、いずれの臨床試験においても必要とされるものである。本試験においても、本試験に登録された患者、および類似の薬剤を用いた今後の試験に登録される患者の安全を保证するため、これを行う。

11.2 報告義務

報告要件には、1) グレード（重症度）を含めた有害事象の特徴、2) 試験治療との関連性（因果関係）および3) 既知の有害事象であるか否か（予測性）についての考察が含まれる。

市販薬とは、INDとして提供されたものではなく、商業的な供給元から入手した薬剤である。場合により、市販されている薬剤を、ラベルに記載されていない適応症に使用することがある。また、試験用の薬剤を NCI から購入する場合もある。このような場合でも当該薬剤は市販薬とみなされ、以下に述べる手順に従わなければならない。

既知であるか否かの決定 予期されるイベントとは、当該薬剤の投与により発生することが既に知られている有害事象を指す。イベントの種類または重症度が以下に記載されていない場合、報告目的に限り、当該イベントを予期されないイベントとみなす。

- COG ウェブサイトに掲載されている米小児がん研究グループで使用する市販薬の医薬品情報 (Drug Information for Commercial Agents Used by the Children's Oncology Group) または
- 当該薬剤の添付文書に記載されている、各市販薬について現在知られている毒性。

11.3 市販薬の有害事象報告 – AdEERS を通じた簡易報告

市販薬に関する報告義務を Table B に示す。本試験で使用される市販薬は、本プロトコルの最初の部分、試験委員会名簿の後に記載されている。

- COG は、イベントの発見から 5 暦日以内に AdEERS 報告書を提出することを要求する。
 - すべての報告書に、NCI のプロトコル番号および試験登録時に付与された固有の患者 ID を使用すること。
- ・・・ (省略) ・・・

11.4 通常の有害事象報告

注記：以下は、試験ごとのCOG症例報告書に記載する通常の有害事象報告に関するガイドラインであり、AdEERS報告の要件には適用されない。

NCIでは、有害事象報告について、通常報告および急送報告の定義を明らかにしている。通常報告は、試験データベースの有害事象 (AE) 症例報告書 (CRF) を用いて行う。本試験における通常報告には、グレード3以上の非血液毒性（因果関係は問わない）、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のすべてを含める。

12.0 記録および報告

12.1 研究記録の種類

本試験の研究記録は、以下の3種に分類される。

1. 非電子化情報：病理診断の記述報告書および手術報告書：これらの報告書は、eRDES の文書画像変換システムにより提出する。
2. 認定検査機関に要求される報告書および QARC データ：このデータはこれらのセンターに提出する。診断結果は、各センターにより COG Statistics and Data Center に電子的に送付される。
3. 電子的に提出される電子化情報：その他のすべての電子化情報は、データフォームパッケージにある予定表および症例報告書（RDE 画面を印刷）を用いて COG Remote Data Entry System に入力する。このパッケージは、COG ウェブサイトの「データ収集/検体（Data Collection/Specimens）」内の各プロトコルに掲載されている。

12.2 CDUS

本試験は、Clinical Data Update System (CDUS) により監視されている。累積された CDUS データは、3 ヶ月ごとに電子的手段により CTEP に提出される。この報告は、1 月 31 日、4 月 30 日、7 月 31 日および 10 月 31 日に行われる予定である。これについては、本試験に参加している実施医療施設が責任を負うものではない。

13.0 手術ガイドライン

13.1 外科的切除のガイドライン

・・・（省略）・・・

13.2 中央外科診断

PRETEXT システムの臨床における的中率および再現性を評価するため、診断時（PRETEXT）および化学療法の第 2 サイクル後（POST-TEXT）に行われたスキャン結果のすべてについて、中央診断が行われる。中央外科診断は、研究外科医チームにより、年に 1 回実施される。これは、QARC によるコーディネートの下で外科医・放射線科医チームが行う審査である。

13.3 肺転移の外科的管理

・・・（省略）・・・

13.4 肝移植または大量肝切除

・・・（省略）・・・

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

臨床医は、本試験に患者を組み入れる前に、病理学者に本プロトコルを説明し、プロトコルの病理学関連項および提出に必要とされる材料の一覧を提供しなければならない [必要条件は、CRF パッケージ内のデータ提出スケジュール（Data Submission Schedule）に記載されている]。

各実施施設の主任試験責任医師は、AHEP0731 に登録された各症例の情報を確実に病理学者に伝え、必要に応じて COG Biopathology Center (BPC) への患者材料の送付を依頼しなければならない。なお、BPC から材料の提出を要求することはない。

14.1 病理学的評価

肝腫瘍の病理学的分類は、ますます複雑なものになっている。診断のための生検サンプルが限られているため、肝芽腫の診断が困難な場合がある。したがって、正確な診断を下し、患者に適切な治療を行うためには、中央診断が極めて重要である。中央病理診断は、すべての診断用サンプル（切除サンプル、生検サンプル）について行われる。早急な中央病理診断を受けた病期 I 期例および II 期例の診断結果は、治療を行っている実施施設のみに通知される。

病期 I 期例および II 期例に対する各実施施設の診断と中央診断とに相違があった場合は、・・・
(省略) ・・・

材料のすべてに、当該患者の COG 患者 ID 番号、および実施施設の病理報告書に対応する外科病理番号を明記されたい。

研究病理学者は、以下の 2 名と JPLT の病理担当医である。

Milton Finegold 医師および Sarangarajan Ranganathan 医師

JPLT の病理担当医：堀江弘医師及び田中祐吉医師

14.1.1 中央病理診断

すべての切除/生検サンプル（肝臓および/または肺）に対し、切除断端陽性、顕微鏡的衛星結節および顕微鏡的血管浸潤の有無を評価するため、中央病理診断を実施する。診断時、およびその後実施されるすべての生検、切除または組織片培養時に、サンプルを提出しなければならない。

- 診断時の病期 I 期および II 期サンプル

・・・ (省略) ・・・

- 他のすべてのサンプル (病期 I 期および II 期の初回手術以外のすべての手術)

その他のすべての病理サンプルの組織切片を BPC に送付する（送付先は以下を参照のこと）。

以下の処置を含む他のすべての外科的生検/切除後にスライド標本を提出しなければならない。

- 病期 I 期または II 期ではない診断的生検
- 初期切除
- 化学療法後の外科的切除
- 同所性肝移植時の肝組織片培養
- 肺転移巣切除

スライド標本の提出は、外科的処置の施行から **4 週間**以内に行わなければならない。すべての外科的処置（病期 I 期および II 期の初回手術を除く）において必要とされる材料は、以下のとおりである。

パラフィン包埋ブロックが望ましい。腫瘍のブロックすべてを提出できない場合は、ブロックごとにHE染色標本2枚および無染色標本2枚を送付すること。

- 最大腫瘍径 1 cm 以上の腫瘍のそれぞれにつき、組織ブロックを 1 つ以上採取する。
- 各パラフィンブロックの腫瘍切片は、約 **2.5×1.5 cm** でなければならない。
- 切除縁を含める（切除縁 1 cm ごとに 1 切片）。
- 肝門部周囲または内部の門脈を含める。
- 血管内増殖を示唆する境界明瞭な被包性の円形腫瘍病変があれば、これを含める。
- 肉眼的に異なる所見を呈する領域の代表的な切片（正常な肝臓に最も類似しておりやや硬い領域では「胎児型」の組織像を、より軟らかく淡色、淡紅色で湿潤な領域では「胎児性」または「小細胞」成分を、より硬く時に石灰化が認められる領域では線維性または「類骨様」の中胚葉由来組織を、暗褐色の病巣では黒色の類奇形腫成分を確認する）。これらの切片のいくつか、またはすべては、切除縁検査用の材料としての必要条件も満たしている可能性がある。肉眼標本の写真を撮り、サンプル採取領域の正確な位置を図示（マッピング）することが非常に望ましい。

14.1.2 病理標本の提出要件

提出するすべての材料に、以下の識別番号を明示しなければならない。

- 試験ID番号
- COG登録番号
- 外科病理 ID (SPID) 番号

提出に際しては、それぞれの外科的処置に関する以下の文書を添付しなければならない。

- 病理報告書
- 病理診断チェックリスト
- 手術報告書
- サンプル送付状（病期I期およびII期の腫瘍についてはCOGウェブサイトのAHEP0731試験プロトコルページにある早急診断提出用の送付状を使用し、他のすべての提出にはCOGの一般サンプル用送付状を使用すること）
- 実施した場合は、マッピングを行った肉眼画像

14.1.3 送付先

早急な中央病理診断の材料は、COG のアカウント（2504-6481-9）を使用して Federal Express Priority Overnight にて送付すること。その他の材料はすべて、普通郵便または所有の宅配便アカウントを使用して送付する。

BPC 送付先：

COG Biopathology Center
Nationwide Children's Hospital
700 Children's Drive, Room WA 1340
Columbus, OH 43205
電話番号：(614) 722-2894

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

研究放射線科医は、以下の2名と JPLT 画像診断医4名である。

Beth McCarville 医師および Alexander Towbin 医師

15.1 原発部位の画像検査

追跡画像検査では、常にベースライン時に使用したものと同一のモダリティを使用する。

15.1.1 原発部位のコンピュータ断層撮影

1. いかなるCTスキャンも、可能な限り被曝量を最小限とし（ALARA原則）、最適な画質が得られる技術的要素を用いて実施する。
2. CTのスライス取得厚は、1.5 mm以下とする。
3. 血管造影後、増強された門脈相で横隔膜直上から恥骨結合まで腹部および骨盤のCT検査を行う。腹部の2相撮影（動脈相および門脈相）が強く推奨される。
4. 経口造影剤の併用が、強く推奨される。

15.1.2 原発部位の磁気共鳴画像診断

2つ以上のパルスシーケンス（T1および脂肪抑制T2、STIRまたは脂肪抑制高速/ターボ）を用いて、肝腫瘍の軸位断像および冠状断像を取得する。腎機能が正常であれば、適宜ガドリニウムを投与する。造影剤投与後に、脂肪抑制T1W軸位断像を取得する。患児の年齢に応じ、呼吸同期を含め、自由呼吸下または呼吸停止下で実施してもよい。

各実施施設の放射線科医の判断により、2相撮影を行ってもよい。MRで2相撮影を行うには、ガドリニウム造影法にダイナミックグラジェントエコーシーケンスを併用する。造影剤を投与した後、動脈相（注入後20～30秒後）、門脈相（注入後60～80秒後）および平衡相（注入後3～5分）で肝臓の断面画像を撮影する。さらに病変の評価を行うために必要であれば、遅延像を撮影する。

15.2 転移部位の画像検査

転移病変を評価するには、胸部CT検査を行う必要がある。胸部CT検査は、血管造影剤を用いないで実施する。「測定可能」な結節の径は、再構成スライス厚の2倍以上でなければならない。より小型の結節も検出可能と考えられるが、「測定不能」病変とみなされる。骨のスキャンは必須ではないが、骨痛または骨病変の症候性患者に対しては施行を検討しなければならない。骨または骨髄への転移が起こることは極めて稀であり、患者が原因不明の骨痛または原因不明の血球減少症の症状を示した場合のみ、これを考慮する。

15.3 画像検査の時期

初期に切除を行うすべての症例に対し、初期の診断的CT検査（造影および非造影）を施行し、なおかつ、門脈相のCT再構成画像（MIPまたはVRT）で血栓の存在を除外できない場合は、診断的超音波検査（IVCおよび門脈の評価）を施行する。これらの検査結果は、診断から1ヵ月以内にQARCに提出しなければならない。初期切除を施行された超低リスク例については、これ以降の放射線検査結果は提出しなくてもよいが、低リスク例では、治療終了時に再度画像検査を行わなければならない。

初期に生検のみを行う腫瘍例に対しては、診断時に CT スキャンを施行し、その後、中間リスク例では第 2 サイクル後、第 4 サイクル後および治療終了時、高リスク奏効例では第 2 サイクル後、第 4 サイクル後、第 7 サイクル後および治療終了時、高リスク非奏効例では第 2 サイクル後、第 4 サイクル後、第 6 サイクル後および治療終了時に再度スキャンを実施する。これらの症例はすべて、門脈相の CT 再構成画像（MIP または VRT）で血栓の存在を除外できない場合、診断時に腹部超音波検査（IVC および門脈の評価）を施行する。診断時、血管内に腫瘍/血栓が認められた症例に対しては、C5VD 療法の第 2 サイクル後および第 4 サイクル後に、同一の画像診断法により確認検査を行う。CT スキャンおよび超音波検査の結果はすべて、施行後それぞれ 1 ヶ月以内に QARC に提出する。また、高リスク例に対しても、VIT 療法の第 2 サイクル後に CT スキャンおよび超音波検査を施行する。

・・・（一部省略）・・・

15.4 画像データの提出および診断

すべてのスキャン・データを、Quality Assurance Review Center（QARC）に提出する。このとき、ハードコピーは提出することができない。画像診断は Dicom フォーマットのデジタルデータを用いて行われるため、このファイルを CD に焼いて提出する。なお、PACS システムを使用している実施施設は、QARC に連絡し、診断用画像を電子メールで送信できる COG の Dicomunicator ソフトウェアをインストールすることができる。COG-Japan においては、JPLT の中央画像診断システムに匿名化して提出する。

CT 画像は、月に 1 回 QARC から専門の放射線科医に割り当てられ、診断および PRETEXT 分類が行われる。中央放射線診断は、少なくとも 1 年に 1 回、中央検討委員会により行われる。中央放射線診断では、以下の事項の検討がなされる。

- 診断時の PRETEXT（実施施設による分類と中央診断との一致性の確認）
- 病期 III 期例および IV 期例の化学療法第 2 サイクル後および第 4 サイクル後の POST-TEXT（実施施設による分類と中央診断との一致性の比較および外科的/病理学的分類の比較）
- 初期治療を受けた症例については、ベースライン時および初期治療終了時の RECIST に基づいた効果判定

付属書 I: PRETEXT 分類による外科切除ガイドライン

・ ・ (省略) ・ ・

付属書 II : 患児向けの説明文書

調査研究 AHEP0731 試験についてのご説明
(7 歳～12 歳の患者さん用)

肝芽腫と呼ばれる肝腫瘍とその治療法を調べる臨床試験

1. この文書は、肝芽腫の患者さんを対象とした説明文書です。肝芽腫は、おなかの右上部にある肝臓にできるがん（腫瘍）の一種です。検査の結果、あなたの病気はこのがんであることがわかりました。
2. 肝芽腫の患者さんには、調査研究への参加をお願いしています。調査研究では、多くの医師が協力して、病気の患者さんを助けるための新しい方法を用いて治療を行います。この試験では、肝芽腫の患者さんに必要な治療薬の量を安全に減らすことができるかどうかを調べます。これが、この試験を行っている理由です。
3. 手術によって腫瘍全体が取り除かれた患者さんには他の治療は必要ありませんが、それ以外の患者さんには化学療法による治療が必要です（化学療法とは、がん細胞を破壊する強力なお薬です）。がんが最初に発見された時に取り除くことができなかった場合や、ほかの臓器に広がってしまった場合には、より長期間にわたるより多くの化学療法が必要になります。
4. この試験に参加していただいた場合、手術を受けた後、経過が良好であることを確認するために時々血液検査を受ける必要のあることがあります。また、化学療法による治療を受けていただく場合もあります。化学療法は、がんの特性によって 2 ヶ月～8 ヶ月間継続して投与されます。がんが最初に発見された時に取り除くことができなかった場合は、化学療法による治療が行われ、腫瘍が小さくなっていることを確認するための血液検査とスキャンを、頻繁に受けていただくことになります。
5. 調査研究に参加している間に、良いことが起こる可能性があります。このような良いことは、「利益」と呼ばれます。この試験に参加することによって、あなたに利益がもたらされることを願っています。
6. また、調査研究に参加している間に、悪いことが起こる可能性もあります。このような悪いことは、「リスク」と呼ばれます。まだ知られていない別のことが起こる可能性もあります。担当の医師は、あなたの腫瘍の種類に応じて、これまで肝芽腫の患者さんに投与されてきた標準的な治療よりも少ない量の治療薬を投与します。治療薬の量を減らして治療を行うため、癌の除去がうまくいかない可能性があります。
7. この試験に参加するかどうかは、あなたのご家族の自由意思で決めることができます。試験が開始された後も、いつでも試験の中止を申し入れることができ、試験が中止された場合は、別な治療を受けることができます。これについては、担当の医師から説明がありますので、ご質問がある場合は、担当医師にお尋ねください。

調査研究 AHEP0731 試験についてのご説明
(13 歳～17 歳の患者さん用)

肝芽腫と呼ばれる肝腫瘍とその治療法を調べる臨床試験

1. この文書は、肝芽腫の患者さんを対象とした説明文書です。肝芽腫は、腹部の右上部にある肝臓にできるがんの一種です。検査の結果、あなたの病気はこのがんであることがわかりました。
2. 肝芽腫の患者さんには、調査研究への参加をお願いしています。調査研究では、多くの医師が協力して、病気の患者さんを助けるための新しい方法を用いて治療を行います。この試験では、肝芽腫の患者さんに必要な治療薬の量を安全に減らすことができるかどうかを調べます。これが、この試験を行っている理由です。
3. 手術によって腫瘍全体が除去された患者さんには他の治療は必要ありませんが、それ以外の患者さんには化学療法による治療が必要です（化学療法とは、がん細胞を破壊する強力な薬剤です）。がんが最初に発見された時に除去することができなかった場合や、ほかの臓器に広がってしまった場合には、より長期間にわたるより多くの化学療法が必要になります。診断時にすべての腫瘍を除去できなかった場合、2 度目の手術または肝移植が必要となるかもしれません。その場合は、肝臓手術や肝移植を専門とする医師がいる別の病院に紹介されることがあります。
4. この試験に参加していただいた場合、手術を受けた後、経過が良好であることを確認するために時々血液検査を受ける必要のあることがあります。また、化学療法による治療を受けていただく場合もあります。化学療法は、がんの特性によって約 2 ヶ月～8 ヶ月間継続して投与されます。がんが最初に発見された時に取り除くことができなかった場合は、化学療法による治療が行われ、腫瘍が小さくなっていることを確認するための血液検査とスキャンを、頻繁に受けていただくことになります。
5. 調査研究に参加している間に、良いことが起こる可能性があります。このような良いことは、「利益」と呼ばれます。この試験に参加することによって、あなたに利益がもたらされることを願っています。この試験に参加することによって得られる利益については、まだはっきりとは分かっていません。
6. また、調査研究に参加している間に、悪いことが起こる可能性もあります。このような悪いことは、「リスク」と呼ばれます。まだ知られていない別のことが起こる可能性もあります。担当の医師は、あなたの腫瘍の種類に応じて、これまで肝芽腫の患者さんに投与されてきた標準的な治療よりも少ない量の治療薬を投与します。治療薬の量を減らして治療を行うため、癌の除去がうまくいかない可能性があります。
7. この試験に参加するかどうかは、あなたのご家族の自由意思で決めることができます。試験が開始された後も、いつでも試験の中止を申し入れることができ、試験が中止された場合は、別な治療を受けることができます。これについては、担当の医師から説明がありますので、ご質問がある場合は、担当医師にお尋ねください。

付属書 III：初期手術時の原発腫瘍の外科的病期分類

リスク分類および治療の決定のため、以下に示す COG 病期分類ガイドラインを用いて患者の病期分類を行う。患者の病期分類

・・・（省略）・・・

付属書IV：CYP3A4の誘導剤および阻害剤

以下の薬剤は、プロトコル治療の開始前に休薬しなければならない。

また、妥当な代替薬がある場合は、プロトコル治療中も使用を避けるべきである。

・・・（省略）・・・

付属書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

・・・（省略）・・・

REFERENCES

1. Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL: Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey--1974. *J Pediatr Surg* 10:329-37, 1975
2. Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al: Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol* 20:3438-44, 2002
3. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al: Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *European journal of cancer* 40:411-21, 2004
4. Haas JE, Muczynski KA, Krailo M, et al: Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer* 64:1082-95, 1989
5. Haas JE, Feusner JH, Finegold MJ: Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. *Cancer* 92:3130-4, 2001
6. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 18:2665-75, 2000
7. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al: Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 95:172-82, 2002
8. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al: Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18:3819-28, 2000
9. Douglass EC, Green AA, Wrenn E, et al: Effective cisplatin (DDP) based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 13:187-90, 1985
10. Black CT, Cangir A, Choroszy M, et al: Marked response to preoperative high-dose cisplatin in children with unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 26:1070-3, 1991
11. Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, et al: Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr* 211:305-9, 1999
12. Evans AE, Land VJ, Newton WA, et al: Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer* 50:821-6, 1982

13. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, et al: Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 9:2167-76, 1991
14. Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al: Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 36:1418-25, 2000
15. Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al: Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. *Cancer* 89:1845-53, 2000
16. Tomlinson GE, Douglass EC, Pollock BH, et al: Cytogenetic evaluation of a large series of hepatoblastoma: numerical abnormalities with recurring aberrations involving 1q12-q21. *Genes Chromosomes Cancer* 44(2):177-84, 2005
17. Terracciano LM, Bernasconi B, Ruck P, et al: Comparative genomic hybridization analysis of hepatoblastoma reveals high frequency of X-chromosome gains and similarities between epithelial and stromal components. *Hum Pathol* 34(9):864-71, 2003
18. Surace C, Leszl A, Perilongo G, et al: Fluorescent in situ hybridization (FISH) reveals frequent and recurrent numerical and structural abnormalities in hepatoblastoma with no informative karyotype. *Med Pediatr Oncol* 39(5):536-9, 2002
19. Yeh YA, Rao PH, Cigna CT, et al: Trisomy 1q, 2, and 20 in a case of hepatoblastoma: possible significance of 2q35-q37 and 1q12-q21 rearrangements. *Cancer Genet Cytogenet* 123(2):140-3, 2000
20. Tomlinson GE, Chen T, Zhang J, et al: NOTCH2, a developmental gene involved in hepatic maturation, is disrupted in hepatoblastoma. *AACR Ann. Meeting*, 2006
21. Zsiros J, Maibach R, Brock P, et al: Initial low AFP level predicts a bad prognosis in high-risk hepatoblastoma: Treatment results of two consecutive Trials – SIOPEL-2 and 3. 37th annual meeting of SIOP. 2005
22. Hansen K, Bagtas J, Mark HF, et al: Undifferentiated small cell hepatoblastoma with a unique chromosomal translocation: a case report. *Pediatr Pathol* 12:457-62, 1992
23. Gunawan B, Schafer KL, Sattler B, et al: Undifferentiated small cell hepatoblastoma with a chromosomal translocation t(22;22)(q11;q13). *Histopathology* 40:485-7, 2002
24. Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, et al: Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: Adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Ped Blood Cancer* 2008
25. Stringer MD, Hennayake S, Howard ER, et al: Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 82:386-91, 1995
26. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al: Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 24:2879-84, 2006
27. von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al: Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 33:1243-9, 1997
28. Simpson C, Herr H, Courville KA: Concurrent therapies that protect against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Clin J Oncol Nurs* 8:497-501, 2004
29. Wexler LH: Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: clinical trials with dexrazoxane. *Semin Oncol* 25:86-92, 1998
30. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al: Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 20:1677-82, 2002

31. von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al: Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 30:845-52, 1995
32. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, et al: Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28:2584-90, 2010
33. Fuchs J, Wenderoth M, von Schweinitz D, et al: Comparative activity of cisplatin, ifosfamide, doxorubicin, carboplatin, and etoposide in heterotransplanted hepatoblastoma. *Cancer* 83:2400-7, 1998
34. Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al: Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17:1815-24, 1999
35. Rodriguez-Galindo C, Radomski K, Stewart CF, et al: Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med Pediatr Oncol* 35:385-402, 2000
36. Ma MK, Zamboni WC, Radomski KM, et al: Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites SN-38 and APC in children with recurrent solid tumors after protracted low-dose irinotecan. *Clin Cancer Res* 6:813-9, 2000
37. Palmer RD, Williams DM: Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). *Med Pediatr Oncol* 41:78-80, 2003
38. Katzenstein HM, Rigsby C, Shaw PH, et al: Novel therapeutic approaches in the treatment of children with hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:751-5, 2002
39. Bjornsti MA, Houghton PJ: The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nature reviews. Cancer* 4:335-48, 2004
40. Jacinto E, Hall MN: Tor signalling in bugs, brain and brawn. *Nature reviews. Molecular cell biology* 4:117-26, 2003
41. Wan X, Shen N, Mendoza A, et al: CCI-779 inhibits rhabdomyosarcoma xenograft growth by an antiangiogenic mechanism linked to the targeting of mTOR/Hif-1alpha/VEGF signaling. *Neoplasia* 8:394-401, 2006
42. Land SC, Tee AR: Hypoxia-inducible factor 1alpha is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif. *The Journal of biological chemistry* 282:20534-43, 2007
43. Abraham RT: mTOR as a positive regulator of tumor cell responses to hypoxia. *Current topics in microbiology and immunology* 279:299-319, 2004
44. Hosoi H, Dilling MB, Liu LN, et al: Studies on the mechanism of resistance to rapamycin in human cancer cells. *Molecular pharmacology* 54:815-24, 1998
45. Misawa A, Hosoi H, Tsuchiya K, et al: Rapamycin inhibits proliferation of human neuroblastoma cells without suppression of MycN. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 104:233-7, 2003
46. Mondesire WH, Jian W, Zhang H, et al: Targeting mammalian target of rapamycin synergistically enhances chemotherapy-induced cytotoxicity in breast cancer cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10:7031-42, 2004
47. Georger B, Kerr K, Tang CB, et al: Antitumor activity of the rapamycin analog CCI-779 in human primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma models as single agent and in combination chemotherapy. *Cancer research* 61:1527-32, 2001
48. Spunt SL, Grupp SA, Vik TA, et al: Phase I Study of Temsirolimus in Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2011
49. Pencreach E, Guerin E, Nicolet C, et al: Marked activity of irinotecan and rapamycin combination toward colon cancer cells in vivo and in vitro is mediated through cooperative modulation of

the mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor-1alpha axis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15:1297-307, 2009

50. Van Tornout JM, Buckley JD, Quinn JJ, et al: Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 15:1190-7, 1997

51. von Schweinitz D: Identification of risk groups in hepatoblastoma--another step in optimising therapy. *Eur J Cancer* 36:1343-6, 2000

52. von Schweinitz D: Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 15:17-24, 2006

53. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al: Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 23:1245-52, 2005

54. Dicken BJ, Bigam DL, Lees GM: Association between surgical margins and long-term outcome in advanced hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 39:721-5, 2004

55. Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al: The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation. *J Pediatr* 146:204-11, 2005

56. Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al: The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 12:255-61, 2002

57. Towu E, Kiely E, Pierro A, et al: Outcome and complications after resection of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 39:199-202; discussion 199-202, 2004

58. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al: Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 41:1031-6, 2005

59. Reynolds M, Douglass EC, Finegold M, et al: Chemotherapy can convert unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 27:1080-3; discussion 1083-4, 1992

60. Ehrlich PF, Greenberg ML, Filler RM: Improved long-term survival with preoperative chemotherapy for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 32:999-1002; discussion 1002-3, 1997

61. Seo T, Ando H, Watanabe Y, et al: Treatment of hepatoblastoma: less extensive hepatectomy after effective preoperative chemotherapy with cisplatin and adriamycin. *Surgery* 123:407-14, 1998

62. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R, et al: Living related donor liver transplantation in children: the Brussels experience. *Transplant Proc* 28:2378-9, 1996

63. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 42:74-83, 2004

64. Pimpalwar AP, Sharif K, Ramani P, et al: Strategy for hepatoblastoma management: Transplant versus nontransplant surgery. *J Pediatr Surg* 37:240-5, 2002

65. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al: Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 94:1111-20, 2002

66. Vos A: Primary liver tumours in children. *Eur J Surg Oncol* 21:101-5, 1995

67. Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, et al: Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 71:859-64, 1993

68. Jassem N, Jones CM, Briscoe T, et al: The hook effect: a need for constant vigilance. *Ann Clin Biochem* 43:314-317, 2006

69. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc* 53 (282):457-481, 1958

この説明同意文書の見本は、DCT/NCIによる検閲済みであり、本試験の正式な同意文書として使用されるものである。各試験実施施設は、本文書の太字で書かれたセクション全体をそのまま使用すべきである。これらのセクションに対する編集上の変更は、情報または意図に変化のない場合に限り認められる。また、各施設内のIRBから、削除または太字で書かれたセクションの実質的な修正を強く要求された場合は、施設監査時に試験責任医師が文書によりその正当性を示さなければならない。

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

AHEP0731 試験

全病期の肝芽腫患児に対する治療

お子さんが本試験に参加するためには、親権者または法的保護者の承諾とお子さんの同意の両方が必要です。この同意文書中の「あなた (you)」は親権者または法的保護者もしくはお子さんを指し、「私達 (we)」は医師とその他のスタッフを指します。

この試験への参加をお願いする理由について

この試験は、臨床試験と呼ばれる試験です。臨床試験は、ヒトの患者さんにおける疾患の治療に関する調査研究です。この試験は、米小児がん研究グループ (COG) により計画されました。COG は、がんのお子さんのための臨床試験を運営している国際的な研究グループで、北米、オーストラリア、ニュージーランド、および欧州の 200 を超える病院が COG に参加しています。さらに、日本の施設もいくつか参加しています。

あなたの病気は肝芽腫と診断されたので、この調査研究へのご参加をお願いします。肝芽腫は肝臓にできる腫瘍で、おもに 3 歳以下のお子さんに発生します。治療せずに放置すると、肝芽腫は、肝臓からリンパ節や肺などの体内の他の臓器に広がる（転移）可能性があります。

この数年間、北米で、また国際的にも、肝芽腫のお子さんを対象とした試験が行われています。どの試験からも肝芽腫についての新しい知見が得られており、腫瘍に対する医師の治療計画作成に役立っています。

現在では、お子さんへの治療効果を予測することができる肝芽腫の特徴がいくつか知られています。以下に示す要因が、肝芽腫のお子さんの経過に影響を与えることがわかっています。

- 1) 手術によって、腫瘍が完全に除去できるかどうか
- 2) 腫瘍またはがん細胞が、体の他の部分に広がっているかどうか（転移の有無）
- 3) 肝芽腫の治療中に、 α -フェトプロテイン (AFP) と呼ばれる血液中のタンパク質が、どれくらい早く減少するか。AFP は、肝芽腫のようなある種のがんで非常に高い値を示すことの多いタンパク質です。
- 4) 顕微鏡下での腫瘍細胞の外観

肝芽腫のお子さんの治療にあたっては、腫瘍に関連するこれらの要因に基づいたさまざまな治療法が必要であることがわかっています。また、これらの要因によって腫瘍再発のリスクが異なることから、患者さんを超低リスク、低リスク、中リスクまたは高リスクのグループに分けて試験を行います。この試験は、お子さんの回復の可能性（予後）に影響を及ぼす要因 につい

ての知識をより深めることによって、全体の成功率を高め、治療の副作用を軽減する有効な治療法を開発することを目的としています。

がんのお子さんや青年患者さんは、がんの治療法を向上させることを目的とした長期間の臨床試験に登録することが一般的ですが、臨床試験には、参加を希望する患者さんだけが登録されます。あなたは、肝芽腫のほかの治療を受けるか、この臨床試験に登録するかを、自由意思で選択することができます。

この試験への参加については、ご友人やご家族と話し合い、時間をかけてご検討ください。お子さんが理解でき、参加できる範囲内で、お子さんを含めて話し合い、決断されることをお奨めします。

この病気に対して現在行われている標準的な治療について

手術と化学療法薬（抗がん剤）に加え、必要な場合は肝移植を行うことが、現在、肝移植に対して行われている主な治療法です。がんの病期は、最善の治療法を決定するために用いられる要素の一つです。

肝芽腫に対する最善の治療法は、腫瘍全体を摘出するための手術です。けれども、残念なことに、手術によって除去できる腫瘍をもつお子さんは、新たに肝芽腫の診断を受けたお子さんの 3 分の 1~2 分の 1 に過ぎません。腫瘍が手術で除去できない（切除不能といいます）場合は、化学療法によって腫瘍を小さくできる可能性があります。こうして腫瘍が小さくなれば、手術によって腫瘍を除去することが可能になります。

診断時にも化学療法後にも手術による腫瘍の除去ができない場合は、腫瘍とともに肝臓全体を摘出し、取り出された病気の肝臓の代わりに新しい健康な肝臓を移植できるように、肝移植のための評価が行われます。

超低リスクの肝芽腫：

・・・（省略）・・・

低リスクの肝芽腫：

・・・（省略）・・・

中間リスクの肝芽腫：

・・・（省略）・・・

高リスクの肝芽腫：

病期 IV 期には、肝臓から体の別の部分に腫瘍が広がったお子さんが含まれます。病期 IV 期の肝芽腫や診断時の AFP が低い値を示す患者さんに対する有効な治療法は発見されていませんが、一般に手術と化学療法との併用により治療が行われます。この肝芽腫が手術によって除去できない場合、腫瘍が肝臓以外に転移していなければ、数サイクルの化学療法を投与した後に肝移植が行われます。

試験の目的について

この試験の全体的な目的は、より多くの肝芽腫のお子さんの腫瘍を除去して再発を防ぎ、なおかつ、化学療法の副作用を軽減することです。

この試験では、治療後に病気が再発するリスクのレベルを、非常に低い、低い、中程度、高いに分けて考えます。被験者さんまたは参加者さん（試験に登録されている人）の治療は、分類されたリスクグループに基づいて行われます。

この試験では、以下の問題についても検討が行われます。

- 手術によって腫瘍が除去できるかどうかの判定に、診断時の腫瘍の伸展範囲（または **PRETEXT**）と呼ばれる評価システムが有効であるかどうか。また、同一の腫瘍のスキャン結果による **PRETEXT** の評価を別の医師が行った場合に、同じ評価が得られるかどうか。
- 肝芽腫のお子さんに、より良い治療を開発するために用いることができる別の要因があるかどうか。
- • （省略） • •
- 高リスクの肝芽腫について：ピンクリスチンとイリノテカン、およびテルシロリムス（**VIT** 療法として知られている化学療法）は、高リスクの肝芽腫患者さんの治療に有効な化学療法薬であるかどうか。

試験への参加人数について

この試験に登録される患者さんの合計は約 216 人（高リスク群は 30 人）を予定しています。

試験の内容について

医師は最初に、手術によってできるだけ多くの腫瘍を除去することを試みます。腫瘍が手術で除去できるかどうかを判断するために用いられるのは、**PRETEXT** と呼ばれる評価システムです。これは、腫瘍の画像検査（**CT** や **MRI** など）で得られた情報に基づいて行われる評価で、腫瘍に冒されている肝臓の量によって **PRETEXT** 評価を決定するものです。この評価は、診断時と、化学療法後の手術前のスキャン検査時に行われます（評価が化学療法の前に行われた場合は **PRETEXT**、化学療法後に行われた場合は **POST-TEXT** と呼びます）。**PRETEXT** 評価システムは、他の国々では多く用いられていますが、米国内ではこれまであまり用いられておらず、この試験の研究対象の一つとされています。この試験では、現在米国内の多くの医師に用いられている標準的な病期分類システムとリスク評価システムを用い、これと併せて **PRETEXT** 評価システムを使用します。

この試験の外科審査委員会には、小児肝腫瘍の専門家である外科医師が所属しています。あなたの担当医師は、このような専門外科医の一人に連絡を取り、あなたの腫瘍の除去の時期について臨床的なコンサルテーションを受けることができます。あなたの治療について最終的な判断を下すのはあなたの担当医師ですが、このような任意のコンサルテーションでの専門家の意見を参考にして決定がなされることがあります。

治療計画

肝芽腫の標準的な治療法は、この文書の冒頭部分に記述されています。また、要約については、添付文書 1 をご覧ください。

この試験での治療計画には、手術と、化学療法と呼ばれる抗がん剤の投与が含まれます。あなたの担当医師は、画像検査、手術、病理検査（顕微鏡下で腫瘍を観察する検査）、さらに特殊な生物学的検査の結果に基づいて、あなたが該当するリスク群を決定します。

・・・（省略）・・・

高リスク群に対する治療計画（体の他の部分への転移がある場合、または診断時の AFP が低い値を示した場合）

高リスクの患者さんに対する治療計画は、レジメン H と呼ばれます。このレジメンでは、高リスク群のすべての患者さんに対して、最初に、化学療法薬ビンクリスチンとイリノテカン、テムシロリムスを 2 サイクル投与します。1 サイクルに要する期間は 3 週間です。この化学療法を 2 サイクル投与した後、腫瘍が小さくなったかどうかを確認するために画像検査が行われます。ビンクリスチンは肝芽腫の治療に一般的に使用される化学療法薬ですが、イリノテカンは、標準的な治療の後に肝芽腫が再発した少数のお子さんに使用されたことがあるだけです。イリノテカンとテムシロリムスは、この試験の研究対象の一部です。これは、イリノテカンとテムシロリムスの投与によって、高リスクの肝芽腫患者さんの奏効率が改善されるかどうかを調べるために行うものです。

ビンクリスチンとイリノテカン、テムシロリムスを 2 サイクル投与した後、あなたの腫瘍が小さくなっていれば（奏効）、さらに 2 サイクルのビンクリスチン・イリノテカンと 6 サイクルの C5VD 療法が投与されます（以下の表をご覧ください）。ビンクリスチンとイリノテカン、テムシロリムスがあなたの腫瘍に奏効しなかった場合は、これらの組み合わせによる投与は中止され、6 サイクルの C5VD だけが投与されます。肝芽腫に対する標準的な化学療法薬であるビンクリスチンのリスクに関する情報については、添付文書 2 をご覧ください。また、イリノテカンやテムシロリムスによって生じる可能性のある副作用については、この同意文書中の「試験のリスクについて」の項をお読みください。

あなたが肝移植を受けた場合、Pediatric Liver Unresectable Tumor Observatory (PLUTO) と呼ばれる多施設共同国際データベースまたは患者レジストリへの参加が求められます。このレジストリでは、肝芽腫のような切除のできない腫瘍の治療として肝移植を受けたお子さんに関する情報と統計データを収集しています。PLUTO のレジストリへの参加をお願いする場合は、個別の同意文書をお渡しし、このレジストリについての詳しい説明を行います。

高リスク群に対する治療：レジメン H（8～10 サイクル）

この試験で使用される薬剤の大部分は、静脈内（IV）に挿入した針またはチューブを用いて投与されます。

高リスク群のすべての患者さんに対する治療：レジメン W（第 1 サイクル～第 2 サイクル）

Drug	How the Drug Will Be Given	Days
<i>Irinotecan*</i>	<i>IV over 90 minutes</i>	<i>Days 1-5</i>
<i>Vincristine</i>	<i>IV over 1 minute or may be given by a longer infusion</i>	<i>Days 1 & 8</i>
<i>Temsirolimus</i>	<i>IV over 30 minutes</i>	<i>Days 1 & 8</i>

* イリノテカンの副作用によって下痢を生じることがあります。下痢が起こった場合は、下痢の量を減らすために有効な抗生物質の服用が勧められます。

最初の 2 サイクルが奏効した高リスク群の患者さんへの治療（第 3 サイクル～第 10 サイクル）

Drug	How the Drug Will Be Given	Days
<i>Cisplatin</i>	<i>IV over 6 hours</i>	<i>Day 1 (Cycles 3, 4, 6, 7, 9, 10)</i>
<i>5-Fluorouracil</i>	<i>IV over 2-4 minutes</i>	<i>Day 2 (Cycles 3, 4, 6, 7, 9, 10)</i>
<i>Vincristine</i>	<i>IV over 1 minute or may be given by a longer infusion</i>	<i>Days 2, 9, 16 (Cycles 3, 4, 6, 7, 9, 10) and Days 1 & 8 (Cycles 5 and 8)</i>
<i>Irinotecan*</i>	<i>IV over 90 minutes</i>	<i>Days 1-5 (Cycles 5 and 8)</i>
<i>Temsirolimus</i>	<i>IV over 30 minutes</i>	<i>Days 1 & 8 (Cycles 5 and 8)</i>
<i>Doxorubicin</i>	<i>IV over 15 minutes</i>	<i>Days 1, 2 (Cycles 3, 4, 6, 7, 9, 10)</i>
<i>Dexrazoxane**</i>	<i>IV over 5-15 minutes just before the Doxorubicin infusion</i>	<i>Days 1, 2 (Cycles 9 and 10)</i>

* イリノテカンの副作用によって下痢を生じることがあります。下痢が起こった場合は、下痢の量を減らすために有効な抗生物質の服用が勧められます。

** Dexrazoxane はドキソルビシンの作用から心筋を保護するための薬剤です。化学療法の第 9 サイクルと第 10 サイクルで、ドキソルビシンの各投与前にこの薬剤が投与されます。

最初の 2 サイクルが奏効しなかった高リスク群の患者さんへの治療（第 3 サイクル～第 8 サイクル）

Drug	How the Drug Will Be Given	Days
<i>Cisplatin</i>	<i>IV over 6 hours</i>	<i>Day 1</i>
<i>5-Fluorouracil</i>	<i>IV over 2-4 minutes</i>	<i>Day 2</i>
<i>Vincristine</i>	<i>IV over 1 minute or may be given by a longer infusion</i>	<i>Days 2, 9, 16</i>
<i>Doxorubicin</i>	<i>IV over 15 minutes</i>	<i>Days 1, 2</i>
<i>Dexrazoxane*</i>	<i>IV over 5-15 minutes just before the Doxorubicin infusion</i>	<i>Days 1, 2 (Cycles 7 and 8)</i>

* Dexrazoxane はドキソルビシンの作用から心筋を保護するための薬剤です。化学療法の第 7 サイクルと第 8 サイクルで、ドキソルビシンの各投与前にこの薬剤が投与されます。