

ORIGINAL ARTICLE

術後病期 II~IIIA 期非小細胞肺癌に対する分割投与法によるシスプラチン, ビノレルビン併用術後補助化学療法の忍容性と有効性に関する後方視的検討

山口哲平¹・中西 亨¹・磯谷澄都¹・林 正道¹・星野多美¹・
魚津桜子¹・森下真梨子¹・峯澤智之¹・岡澤光芝¹・今泉和良¹

Feasibility and Efficacy of Adjuvant Chemotherapy with a Split-dose Regimen of Cisplatin Plus Vinorelbine in Japanese Patients with Completely Resected Stage II-III A Non-small Cell Lung Cancer —A Retrospective Analysis—

Teppey Yamaguchi¹; Toru Nakanishi¹; Sumito Isogai¹; Masamichi Hayashi¹; Tami Hoshino¹;
Sakurako Uozu¹; Mariko Morishita¹; Tomoyuki Minezawa¹; Mitsushi Okazawa¹; Kazuyoshi Imaizumi¹

¹Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We evaluated the safety and efficacy of adjuvant chemotherapy with a split-dose regimen of cisplatin (CDDP) plus vinorelbine (VNR) in Japanese patients with completely resected stage II-III A non-small cell lung cancer (NSCLC). **Patients and Methods.** We retrospectively analyzed patients who received adjuvant chemotherapy after undergoing complete resection of NSCLC at Fujita Health University Hospital between May 2007 and December 2011. The patients were treated with CDDP (40 mg/m²) and VNR (25 mg/m²) on days 1 and 8 every 3 weeks for 4 cycles. We examined the toxicity, compliance with chemotherapy, relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS). **Results.** The grade 3 or 4 hematological toxicities included neutropenia in 29 cases (97%), leukopenia in 18 cases (60%), anemia in 2 cases (7%) and febrile neutropenia in 3 cases (10%). The grade 3 or 4 nonhematological toxicities included infection in 5 cases (17%), transaminase increase in 1 case (3%) and injection site reaction in 1 case (3%). No treatment-related deaths were noted in this study. A total of 24 patients (80%) completed the planned 4 cycles of CDDP plus VNR. The median doses of CDDP and VNR were 320 and 178 mg/m², respectively. The 1-, 2- and 3-year RFS rates were 82%, 63% and 46%, respectively, while the 1-, 2- and 3-year OS rates were 93%, 89% and 84%, respectively. **Conclusions.** Postoperative adjuvant chemotherapy consisting of 40 mg/m² of CDDP and 25 mg/m² of VNR administered on days 1 and 8 is feasible with acceptable efficacy in Japanese patients with surgically resected stage II and III A NSCLC in the daily clinical setting.

(JLCC. 2013;53:318-323)

KEY WORDS — Lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Cisplatin, Vinorelbine, Split-dose regimen

Reprints: Teppey Yamaguchi, Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan (e-mail: yteppey@fujita-hu.ac.jp).

Received March 14, 2013; accepted July 16, 2013.

要旨 — **目的.** シスプラチン (CDDP) 分割投与によるビノレルビン (VNR) 併用術後補助化学療法の安全性および有効性を検討する。 **対象と方法.** 2007年5月~2011年12月に大細胞神経内分泌癌を除く非小細胞肺癌, 術後

病期 II~IIIA 期症例で, CDDP 40 mg/m², VNR 25 mg/m² を第 1, 8 病日に投与し 21 日間隔, 4 サイクルを術後補助化学療法として行った 30 例について, 毒性, 完遂率, 無再発生存率, 全生存率を後方視的に検討した。 **結果.**

¹藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科。

別刷請求先: 山口哲平, 藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科, 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98(e-

mail: yteppey@fujita-hu.ac.jp).

受付日: 2013年3月14日, 採択日: 2013年7月16日。

G3/4の血液毒性は、好中球減少29例(97%)、白血球減少18例(60%)、貧血2例(7%)、発熱性好中球減少症3例(10%)を認めた。G3/4の非血液毒性は、感染を5例(17%)、トランスアミナーゼ上昇、注射部位反応を1例(3%)ずつに認めた。全30例中24例(80%)で4サイクル完遂でき、治療関連死亡例は認めなかった。CDDP、VNRの総投与量中央値はそれぞれ320 mg/m²、

178 mg/m²であった。無再発生存率は1年82%、2年63%、3年46%、全生存率は1年93%、2年89%、3年84%であった。結論、CDDP分割投与によるVNR併用術後補助化学療法は、日常臨床で十分に投与可能な忍容性と有効性を有すると考えられた。

索引用語——肺癌、術後補助化学療法、シスプラチン、ビノレルビン、分割投与

はじめに

非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer: NSCLC)において、完全切除された症例の5年生存率は40~80%程度^{1,2}であり、死亡原因の多くは術後の再発による。切除後に再発する症例の多くは遠隔転移によることから、手術可能な症例であっても多くの場合で微小転移巣が存在すると考えられる。このことから、外科切除症例の生存率向上にはいかに微小転移巣を制御するかが鍵と考えられ、その手段として術後補助化学療法の研究が多く行われてきた。

2003年にInternational Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)により、シスプラチン(cisplatin: CDDP)を含む化学療法で5年生存率が4.1%向上し、術後の死亡リスクが14%低下するという結果が示され、³その後The National Cancer Institute of Canada JBR.10 trial (JBR.10)およびThe Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)においてCDDPとビノレルビン(vinorelbine: VNR)を用いた術後補助化学療法の有効性が示された。^{4,5}これらの結果を受けて、CDDPベースの術後補助化学療法が施行された5つの大規模な無作為化比較試験(The Adjuvant Lung Project Italy (ALPI), ANITA, The Big Lung Trial (BLT), IALT, JBR.10)を解析したメタアナリシスLung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)が実施され、CDDPをベースとした術後補助化学療法が手術単独群に比べて有意に死亡率を減少させることが示された(ハザード比=0.89, 95%信頼区間[0.82-0.96])。⁶その中でも特にCDDPとVNRの併用レジメンのみが、生存期間の延長に寄与することが示されている。このようにCDDP+VNRの併用レジメンが現在最もエビデンスレベルの高いレジメンとされているが、日本国内においてはCDDPとVNRを用いた術後補助化学療法における安全性および有効性に関する報告は少ない。^{7,8}

今回我々は、病理病期II~III期(肺癌取扱い規約第7版)のNSCLC完全切除症例に対し、CDDP分割投与法によるCDDP+VNR併用術後補助化学療法を行い、そ

の安全性および有効性を後方視的に検討した。本法の有効性に関しては、無再発生存期間(relapse-free survival: RFS)、および全生存期間(overall survival: OS)を評価した。

対象と方法

1. 対象

当院では2007年5月以降、大細胞神経内分泌癌を除くNSCLC術後病期IIA期以上の症例に対する術後補助化学療法として、CDDP分割投与法によるCDDP+VNR併用療法を行っている。当院での投与基準は75歳以下、Eastern Cooperative Oncology Groupのperformance status (ECOG PS) 0~1である。対象症例は2007年5月より2011年12月までに、肺癌手術症例で術後補助化学療法としてCDDP分割投与法によるCDDP+VNR併用療法を施行した症例とし、症例数は30例であった。術前に放射線照射および化学療法が施行された症例、術後に放射線照射が行われた症例、および術後12週以内の早期に再発を認めた症例は対象外とした。

2. 治療方法

CDDPは40 mg/m²を、VNRは25 mg/m²を治療開始第1, 8病日に投与した。21日間隔で投与を行い、4サイクルを目標とした。化学療法は術後3~15週目に投与を開始した。前投薬としてリン酸デキサメタゾン4~8 mg静注と5-HT₃受容体拮抗薬を生理食塩液(以下、生食)250 mlに溶解し、30分で点滴静注した。その後VNR 25 mg/m²を生食50 mlで溶解して5分で点滴静注を行い、生食250 mlを続けて15分で点滴静注、CDDP 40 mg/m²を生食500 mlに溶解して90分で点滴静注、フロセミド10 mgを生食500 mlに溶解して90分で点滴静注を行った。

投与開始当日または前日の白血球数2,500/μl未満、好中球数1,000/μl未満、血小板数7.5万/μl未満、血清クレアチニン1.5 mg/dl以上、あるいは主治医が投与を適さないと判断した場合には投与中止とした。またGrade 4の血液毒性、Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合には次回投与量を減量とした。減量した際の投与量は、

第一段階減量で CDDP 40 mg/m² + VNR 20 mg/m², 第二段階減量で CDDP 40 mg/m² + VNR 15 mg/m², 第三段階減量で CDDP 30 mg/m² + VNR 15 mg/m² とした。

3. 有害事象の評価, 投与実施回数, 用量強度

有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 JCOG 日本語版を用いた。CDDP, VNR の予定総投与量をそれぞれ 320 mg/m², 200 mg/m², 予定用量強度を CDDP 26.7 mg/m²/week, VNR 16.7 mg/m²/week とした。

Table 1. Patient Characteristics

Age	
Median	62
Range	45-75
Gender	
Male	22
Female	8
Performance status	
0	15
1	15
Stage	
IIA	9
IIB	6
IIIA	15
Histology	
Adenocarcinoma	22
Squamous cell carcinoma	5
Large cell carcinoma	1
Others	2

n = 30.

4. 有効性の評価

再発および生存の有無の確認および解析は 2013 年 1 月に行った。観察期間の中央値は 47 ヶ月であった。生存曲線, RFS, OS については Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

結 果

1. 患者背景

Table 1 に患者の背景因子を示す。年齢分布 45~75 歳(年齢中央値 62 歳), 男性 22 例, 女性 8 例。PS は 0, 1 がそれぞれ 15 例, 15 例。臨床病期は IIA 期 9 例, IIB 期 6 例, IIIA 期 15 例, 組織型は腺癌 22 例, 扁平上皮癌 5 例, 大細胞癌 1 例, その他 2 例であった。手術日から化学療法開始日までの期間の中央値は 47 日(範囲 20~104 日)であった。

2. 有害事象

有害事象の結果を Table 2 に示す。Grade 3 以上の血液毒性は好中球減少を 29 例(97%)と高頻度に認め、白血球減少を 18 例(60%), 貧血を 2 例(7%), 発熱性好中球減少を 3 例(10%)に認めた。Grade 3 以上の非血液毒性は感染を 5 例(17%), トランスアミナーゼ上昇, 注射部位反応(VNR の血管外漏出による)をそれぞれ 1 例(3%)ずつに認めた。治療に関連する死亡は認めなかった。

3. 治療完遂率および外来移行率

CDDP + VNR 投与実施回数を Table 3 に示す。30 例中 24 例(80%)で 4 サイクル完遂, 5 例(17%)で 3 サイクル, 1 例(3%)で 1 サイクルが施行された。1 サイク

Table 2. Toxicities Related to Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Vinorelbine

	Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	No. of patients	(%)	No. of patients	(%)	No. of patients	(%)
Leukopenia	10	(33)	15	(50)	3	(10)
Neutropenia	1	(3)	6	(20)	23	(77)
Thrombocytopenia	0		0		0	
Anemia	9	(30)	2	(7)	0	
Febrile neutropenia	-		3	(10)	-	
Infection	4	(13)	5	(17)	0	
Anorexia	5	(17)	0		0	
Vomiting	2	(7)	0		0	
Diarrhea	0		0		0	
Allergic reaction	0		0		0	
Injection site reaction	1	(3)	1	(3)	0	
Transaminase increase	2	(7)	1	(3)	0	
Blood bilirubin increase	1	(3)	0		0	
Creatinine increase	0		0		0	
Peripheral neuropathy	1	(3)	0		0	
Dyspnea	1	(3)	0		0	

Table 3. Compliance with Adjuvant Chemotherapy Consisting of Cisplatin and Vinorelbine

	No. of patients	(%)
Completed cycles of chemotherapy		
4	24	(80)
3	5	(17)
2	0	
1	1	(3)
Reasons of the discontinuation of adjuvant chemotherapy		
Toxicity	3	(10)
Doctor's decision	2	(7)
Patient refusal	1	(3)

Table 4. Doses of Cisplatin and Vinorelbine Received in Adjuvant Chemotherapy

	Cisplatin	Vinorelbine
Planned dose (mg/m ²)	320	200
Median total dose (mg/m ²)	320	178
Mean total dose (mg/m ²)	304	170
Planned dose intensity (mg/m ² /week)	26.7	16.7
Dose intensity (mg/m ² /week)	20.7	11.8
Relative dose intensity (%)	77.5	70.7

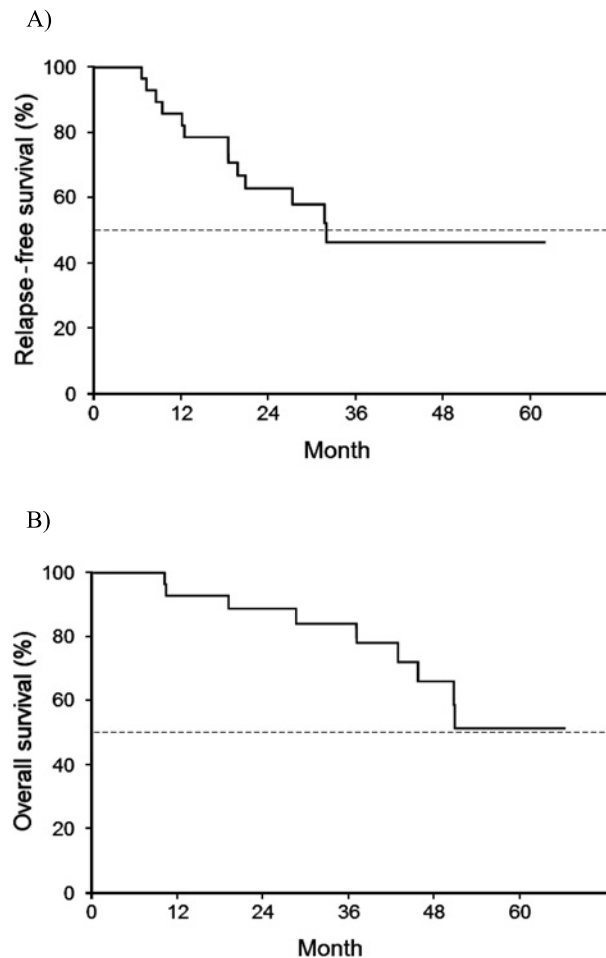
ルで終了した症例は片肺全摘症例であり、労作時の呼吸困難があり患者が治療中止を希望した。その他3例が毒性、2例が主治医判断にて3サイクルで終了となっていた。CDDP, VNRの予定総投与量、総投与量中央値、総投与量平均値、用量強度、相対用量強度をTable 4に示す。CDDP, VNRの総投与量中央値はそれぞれ320 mg/m², 178 mg/m²であり予定投与量の100%, 89%であった。相対用量強度 (relative dose intensity: RDI) はそれぞれ77.5%, 70.7%であった。外来移行率に関しては、30症例中1例は全て外来で投与、3例は全て入院して投与、26例が外来に移行して投与が行われ、30例中27例(90%)で外来投与が行われていた。

4. 臨床効果

RFSおよびOSに関するKaplan-Meier曲線をFigure 1に示す。手術日からのRFS中央値は32ヶ月、無再発生存率は、1年82%、2年63%、3年46%であった。OSは生存期間中央値 (median survival time: MST) に到達しておらず、全生存率は1年93%、2年89%、3年84%であった。

考 察

海外の第III相試験では、JBR.10とANITAでCDDP+VNRのレジメンが用いられ、JBR.10はCDDP

**Figure 1.** A) Relapse-free survival in the patients treated with cisplatin plus vinorelbine. B) Overall survival in the patients treated with cisplatin plus vinorelbine.

を day 1, 8 に 50 mg/m² ずつ分割投与を行い、ANITA では day 1 に 100 mg/m² が一括投与された。両試験とも術後化学療法群で有意な生存率の延長を認めたと、有害事象の発生率は ANITA の方が多い傾向にあり、また治療関連死も ANITA で 2%、JBR.10 で 0.8% と、ANITA で多かった。^{4,5} VNR に関しては JBR.10, ANITA 両試験とも 16 週間連続投与が予定されたが、実際には VNR の投与量は両試験とも予定投与量の約 50% に留まった。これらのことを踏まえ我々の施設では JBR.10 に準じて CDDP の分割投与を行い、予定投与量としては本邦で NSCLC に一般的に用いられる CDDP+VNR レジメンの投与量が CDDP 80 mg/m²/cycle, VNR 50 mg/m²/cycle であることから、⁹ CDDP は 40 mg/m² の day 1, 8 分割投与、VNR は 25 mg/m² の day 1, 8 分割投与を行い、3 週を 1 サイクルとして 4 サイクル繰り返す方法を選択した。日本人における CDDP 分割による CDDP+VNR 術後補助化学療法の至適投与量に関しては、船井ら

が用量漸増試験を行っており、4週ごと4サイクル施行の計画において、CDDP 40 mg/m²+VNR 25 mg/m²の day 1, 8投与が推奨投与量であることが確認された。¹⁰ 我々と投与間隔の違いはあるものの、同等の用量が至適投与量であるといえる。

CDDPを用いた2剤併用療法を行うことがエビデンスに基づいた治療である一方、CDDPの使用は毒性や安全性の面で実臨床において実際に投与可能かどうか懸念されるところがある。また術後化学療法は術後再発予防を目的として行われるものであるが、術後化学療法を行わずとも再発をきたさない症例も存在する。そのことを踏まえると、手術不能症例に対して化学療法を行う場合以上に治療関連死は避けなければならない。本検討における有害事象は、Grade 3以上の毒性として好中球減少が97%、発熱性好中球減少が10%、感染症が17%であった。好中球減少と発熱性好中球減少、感染症はJBR.10でそれぞれ73%、7%、1%、ANITAで85%、9%、11%であり、本検討では好中球減少がやや多く出現していた。治療に関連した死亡は認められなかった。一方治療に関するコンプライアンスに関しては30例中24例(80%)で4サイクル施行、29例(97%)で3サイクル以上が施行されていた。LACEメタアナリシスでは、CDDPの総投与量が300 mg/m²以上でOSが有意に良好と報告されている。⁶ 本検討におけるCDDPの総投与量中央値は320 mg/m²であり、CDDP分割投与によるCDDP+VNR併用術後化学療法は高い完遂率を持ち、比較的安全に十分量のCDDPを投与できる方法と考えられた。治療効果に関しては、無再発生存率は1年82%、2年63%、3年46%、全生存率は1年93%、2年89%、3年84%であった。LACEメタアナリシスのサブセット解析で、CDDP+VNR群における3年生存率は病理病期I期、II期、III期でそれぞれ73.1%、66.7%、48.2%と報告されており、¹¹ 今回の検討例は少数ではあるが、既存の報告と比べて遜色のない生存率を得られていた。

本邦において、II~IIIA期NSCLC症例に対する術後補助化学療法としてCDDP+VNR併用療法を行う際には、CDDP 80 mg/m²をday 1に一括投与、VNR 25 mg/m²をday 1, 8に分割投与、3週を1サイクルで行う方法が一般的であり、¹² Kenmotsuらが本邦で同投与方法を行った100例の後方視的解析を報告している。有害事象は本検討と比較しGrade 3以上の好中球減少が68%と少ないものの、クレアチニン上昇や食思不振は多い傾向にあり、特に本検討ではGrade 2以上のクレアチニン上昇は認めていないが、Kenmotsuらの方法では9%と報告されている。クレアチニン上昇はGrade 2でも施設上限の1.5倍以上の値となり、そのまま腎機能障害が遷延する症例もあるため低いグレードでも気をつけなければ

ならない有害事象であり、腎機能障害のリスクが少ないことは我々の方法の大きなメリットと考えられる。4サイクル完遂率は83%と本検討とほぼ同等であり、RFSはそれぞれ1年75%、2年62%と報告されており本検討と同等の成績だが、OSに関する記載はなく今後の追跡報告が待たれる。⁸

5-HT₃受容体拮抗薬やアプレピタントの導入により、CDDPに代表される高度嘔吐性リスク群の抗癌剤の投与において、悪心・嘔吐における対策は以前より容易となってきている。^{13,14} またCDDP投与時の補液についても、近年short hydration法が提唱され、¹⁵ CDDP投与当日に2,000~2,500 mlの輸液を行うことで、それ以上の輸液を行わずとも腎機能障害の頻度が増加しないことが報告され、本邦においてもこの補液法を用いる施設が増加している。¹⁶ それに伴いCDDPの外来投与も行われるようになってきているが、我々が行ったCDDP分割投与方法によるCDDP+VNR併用療法は輸液量約1500 mlと、通常のshort hydration法よりもさらに輸液量は少なく、外来投与も問題なく可能である。本検討でも90%の症例で外来投与に移行できており、外来治療に適したレジメンであることも確認された。

本検討は75歳以下の症例での報告であるが、肺癌患者の高齢化に伴い高齢者に対する術後補助化学療法も今後検討していく必要がある。潜在的に心機能・腎機能が低下していることの多い高齢者にとって、腎機能障害のリスクや輸液負荷の少ないCDDP分割投与方法は、メリットのある投与方法と考えられる。

結 語

II期以上の術後症例では、エビデンスに基づいてCDDP+VNR療法に代表されるCDDPを用いた2剤併用療法を着実に行うことが重要である。我々が行ったCDDP分割によるCDDP+VNR術後補助化学療法は、比較的安全にLACEメタアナリシスでOSが有意に良好と報告のある総投与量300 mg/m²以上のCDDPを投与可能な方法であることが確認された。またRFSおよびOSは既存の報告と比べて遜色のない成績であった。

CDDP分割によるCDDP+VNR術後補助化学療法は、CDDP一括投与方法に比べ腎障害のリスクが軽微で大量輸液が必要なく、外来投与にも適した方法として、CDDPを用いた術後補助化学療法を行う際の有用な選択肢の1つと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K,

- Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008;3:46-52.
2. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*. 2005;50:227-234.
 3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
 4. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
 5. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
 6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.
 7. Shukuya T, Takahashi T, Tamiya A, Ono A, Igawa S, Tsuya A, et al. Evaluation of the safety and compliance of 3-week cycles of vinorelbine on days 1 and 8 and cisplatin on day 1 as adjuvant chemotherapy in Japanese patients with completely resected pathological stage IB to III A non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:158-162.
 8. Kenmotsu H, Ohde Y, Shukuya T, Eida H, Akamatsu H, Ono A, et al. Feasibility of postoperative adjuvant chemotherapy of cisplatin plus vinorelbine for completely resected non-small-cell lung cancer: a retrospective study in Japan. *Respir Investig*. 2012;50:157-161.
 9. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.
 10. 船井和仁, 望月孝裕, 榎木 茂. Cisplatin, vinorelbine 併用療法による術後補助化学療法の日本人における用量漸増試験. *肺癌*. 2010;50:136-140.
 11. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*. 2010;5:220-228.
 12. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン(2013年版). 病理病期 I・II・III A 期術後補助化学療法. <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/624.pdf>
 13. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol*. 2001;19:1759-1767.
 14. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:4105-4111.
 15. Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, Sormani MP, Bruzzi P, Di Salvia R, et al. Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*. 2007;93:138-144.
 16. 磯崎英子, 佐藤智昭, 河崎陽一, 藤原聡子, 上島 智, 本多宣裕, 他. 肺がん患者における short hydration 法を用いたシスプラチン投与の安全性および忍容性. *医療薬学*. 2012;38:184-190.