

シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き

日本肺癌学会 ガイドライン検討委員会

ショートハイドレーションに関わる手引き第2版作成チーム

二宮貴一朗，國政啓，蔵田靖子，佐藤悠城，堀田勝幸

日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会

2024 年 11 月 21 日

1. はじめに

シスプラチンは抗腫瘍スペクトルが広く、強力な抗腫瘍効果を有するため、現在多くの癌化学療法プロトコルにおいて中心的薬剤として用いられている[1-6]。1972年に米国国立癌研究所（NCI）の指導下でシスプラチンの臨床試験が開始されたが、その強い腎毒性のため一時開発が中断された。その後、腎毒性の軽減に様々な投与方法が検討され、1977年に動物モデルにおいてシスプラチンの投与前後に大量補液を行うこと、強制利尿を行うこと、の2点により急性腎障害を回避できたとする報告がなされた[7]。これを機に再度の臨床研究により、癌患者においてもシスプラチンの安全性および有効性が立証され、1978年に米国で、1983年には日本で承認された。

一方、腎毒性を回避する目的で行う大量補液（2.5～3L以上、約10時間以上[8,9]）によって、当時のシスプラチン投与患者は必然的に入院加療を余儀なくされているのが実情であった。これは患者の生活の質を落とす要因となり得、長年、簡便かつ外来ベースでのシスプラチン投与の確立が望まれるところであった。

近年、シスプラチン化学療法に関する米国の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の化学療法オーダーテンプレートの普及、あるいは、国内での補液法に関する前向き研究の成果が複数報告され、現在国内各施設においても少量かつ短時間の補液法が日常診療で行われるようになってきた。そこで、少量かつ短時間の補液法に関するエビデンスを整理し、補液法の実際についての一定の指針を提示することの意義は大きいと考え、本手引き（初版、2015年）を作成するに至った。

第2版（2024年）では、新たに出てきた複数のエビデンスを評価・検討し、より現在の臨床現場に即した改訂を行った。本稿では、「少量かつ短時間の補液法」かつ、本手引き内で定義する投与方法を「ショートハイドレーション法」と称する。なお、本冊子は手引きであり、推奨グレードは示していない。

2. シスプラチンの腎毒性

シスプラチンの腎毒性の機序として、静脈内に投与されたシスプラチンが糸球体からろ過された後に近位尿細管へ蓄積し近位尿細管細胞を障害すると想定されている[10]。静脈内に投与されたシスプラチンは速やかに蛋白と結合し糸球体でろ過されないが、一部の蛋白と結合しない遊離型シスプラチンは糸球体でろ過され、約2時間をかけて体内から排出される[11]。24時間持続点滴静注（80 mg/body）でも、遊離型シスプラチンの濃度は、投与終了時にピークに達し、投与終了後2時間で測定限界まで低下した[12]。そのため、投与直後から約2時間において急性の腎障害が生じうると考えられている。腎障害のその他の一因として、シスプラチンによる消化器毒性（悪心・嘔吐）に伴う経口補液量の著しい低下、循環血漿量の低下といった要素も挙げられる[13]。

3. 海外における投与方法の歴史

シスプラチンの厳密な至適補液法は未だ明らかにされていない。婦人科癌を主とした複数の癌腫に対して 2 L/日以下の補液で安全にシスプラチン投与が可能であった[14,15]。また、シスプラチンを含む化学療法を 4~8 時間で投与予定の癌患者を対象に、外来と入院での治療を比較した試験において、治療の効果や副作用プロファイルに違いはなかった[16]。さらに、シスプラチンの投与を行う固形癌患者に対し点滴補液と経口補液を比較する無作為化試験が行われ、腎障害の発現頻度は変わらなかった[17]。また肺癌もしくは悪性中皮腫症例を対象に、約 2 L、4 時間のショートハイドレーション法を用いたところ、グレード 2 以上の腎障害は 4.6% (5 / 107 例) で、忍容可能であった[18]。米国の NCCN の化学療法オーダーテンプレートでは、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮体癌、胸腺腫/胸腺癌、前立腺癌、陰茎癌、膵臓癌、卵巣癌、原発不明癌、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、肝胆道癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、乳癌、骨肉腫、胆嚢癌、肛門癌等多くの癌腫において、最小 1L、最短 2 時間のショートハイドレーション法が推奨されている (表 1) [19]。

表 1 米国 NCCN の化学療法オーダーテンプレート

For CISplatin: <i>Example of recommended hydration:</i> Sodium chloride 0.9% with KCL 20 mEq per liter and magnesium sulfate 8 mEq (1 gram) per liter infused IV at a rate of 250 – 500 mL/hour pre- and post-CISplatin administration for a total of 1000 – 3000 mL to be infused.
--

文献 21 より引用。NCCN; National Comprehensive Cancer Network

4. 国内における投与方法の現状

わが国のシスプラチンの添付文書上は、計 2.5 L~5 L、10 時間以上かけて補液をシスプラチン投与前・投与中・投与後に行うこと、さらにシスプラチンは 2 時間以上かけて投与することとされている[9]。これは 1983 年に承認された当時の臨床試験成績・医療環境を反映したものである。上記の補液法に基づいた場合の国内におけるグレード 2 以上のクレアチニン値上昇は 6~7%と報告されている[20,21]。その後の四半世紀で新たな制吐療法（セロトニン拮抗薬およびニューロキニン 1 受容体阻害薬など）の開発により、シスプラチンによる消化器毒性に対する目覚ましい支持療法の改善がなされた[22,23]。これに伴い消化器毒性・経口飲水量低下・腎障害の一連の悪循環は回避されうる。

シスプラチンの投与を安全に施行するために、本邦でショートハイドレーション法を用いた 2 つの前向き試験が実施された。Horinouchi らは、十分な腎機能を有しておりシスプラチン ($\geq 75 \text{ mg/m}^2$) を投与予定の肺癌患者を対象として、ショートハイドレーション法 (約 1.6L) の忍容性評価を行った。主要評価項目の第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害 (クレアチニン値上昇; CTCAE* ver 3.0) は 0 / 44 例であり、全サイクルでみても 1 (2%) / 44 例であった[24]。Hotta らは、十分な腎機能を有しておりシスプラチン ($\geq 60 \text{ mg/m}^2$) を投与予定の肺癌患者を対象として、ショートハイドレーション法 (約 2.5L) の忍容性評価を行った。主要評価項目の第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害 (クレアチニン値上昇; CTCAE* ver 3.0) は 0 / 46 例であり、全サイクルでみても 0 / 46 例であった[25]。

その後、さらにショートハイドレーション法を簡便に用いるために投与時間を短縮した 2 つの前向き試験が実施された。Ninomiya らは、十分な腎機能を有しておりシスプラチン ($\geq 60 \text{ mg/m}^2$) を投与予定

の肺癌患者を対象として、ショートハイドレーション法（約 1.7L）の忍容性評価を行った。主要評価項目の第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害（クレアチニン値上昇; CTCAE* ver 4.0）は 1 (2%) / 45 例であり、全サイクルでみても 1 (2%) / 45 例であった[26]。Horinouchi らは、十分な腎機能を有しておりシスプラチン（ $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ ）を投与予定の肺癌患者を対象として、ショートハイドレーション法（約 1L~1.5L）+経口補水液の忍容性評価を行った。主要評価項目の第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害（クレアチニン値上昇; CTCAE* ver 4.0）は 1 (2%) / 46 例であった[27]。これらの結果から、独立した 4 つの試験間で再現性の高い結果が得られており、いずれの試験でもショートハイドレーション法は忍容可能であると結論づけられた。

*CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events

表2 国内で行われたショートハイドレーション法に関する4つの忍容性試験

	文献 24	文献 25,28	文献 26	文献 27
デザイン	単アーム、前向き忍容性試験			
対象	肺癌	進行期肺癌	進行期肺癌	肺癌
主要評価項目	1 サイクル目における $\geq \text{Gr}2$ (CTCAE) の Cr 値上昇			
登録症例数	44 例	46 例	45 例	46 例
主な登録基準				
年齢	20~74 歳	75 歳以下	75 歳以下	20~74 歳
ECOG PS	0~1			
腎機能	血清 Cr 値 $\leq$ 施設基準値上限, かつ Ccr 値** $\geq 60 \text{ mL/min}$			
シスプラチン投与量	$\geq 75 \text{ mg/m}^2$	$\geq 60 \text{ mg/m}^2$	$\geq 60 \text{ mg/m}^2$	$\geq 60 \text{ mg/m}^2$
シスプラチン投与時間	1 時間	1 時間	1 時間	1 時間
総コース中央値（幅）	4 (1~8)	3 (1~8)	4 (1~6)	4 (1~5)
1 サイクル目の Cr 値上昇 (Gr1 / $\geq \text{Gr}2$)	NE / 0 例	4 例(9%) / 0 例	4 例(9%) / 1 例(2%)	NE / 1 例(2%)
全治療期間の Cr 値上昇 (Gr1 / $\geq \text{Gr}2$)	7 例(16%) / 0 例	7 例(15%) / 0 例	7 例(16%) / 1 例(2%)	-
予定外の追加補液	13 例 (30%)	10 例 (22%)	12 例 (27%)	7 例 (15%)
奏効割合（抗腫瘍効果）	48.0%	31.1%	24%	45.0%

ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, PS; Performance Status, Cr; creatinine, Ccr; creatinine clearance, Gr; grade, NE; not evaluable.

**註; 文献 25,28: 蓄尿 Ccr 値 (24 時間値) もしくは Cockcroft & Gault の式を用いた推定値のいずれか, 文献 26,27: 蓄尿 Ccr 値 (24 時間値)

上述した 4 試験を表 2 に示す。いずれの試験でもシスプラチンの投与量は 60 mg/m^2 以上と高用量で、シスプラチンの投与時間は 1 時間であった。主要評価項目の第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害（クレアチニン値上昇）は、いずれの試験でも 0~1 例（0~2%）と低頻度であった。全サイクルにおけるグレード 1 の腎障害の発現状況は、報告のあった 3 試験で 7 例ずつ（15~16%）に認められた。文献 25 の報告では 7 例全例で腎障害からの回復が認められたが、文献 26 の報告では 7 例のうち 5 例でグレード 0 に回復し、2 例で腎障害が残存した。追加補液は、15~27%の症例で施行された。文献 25 の報

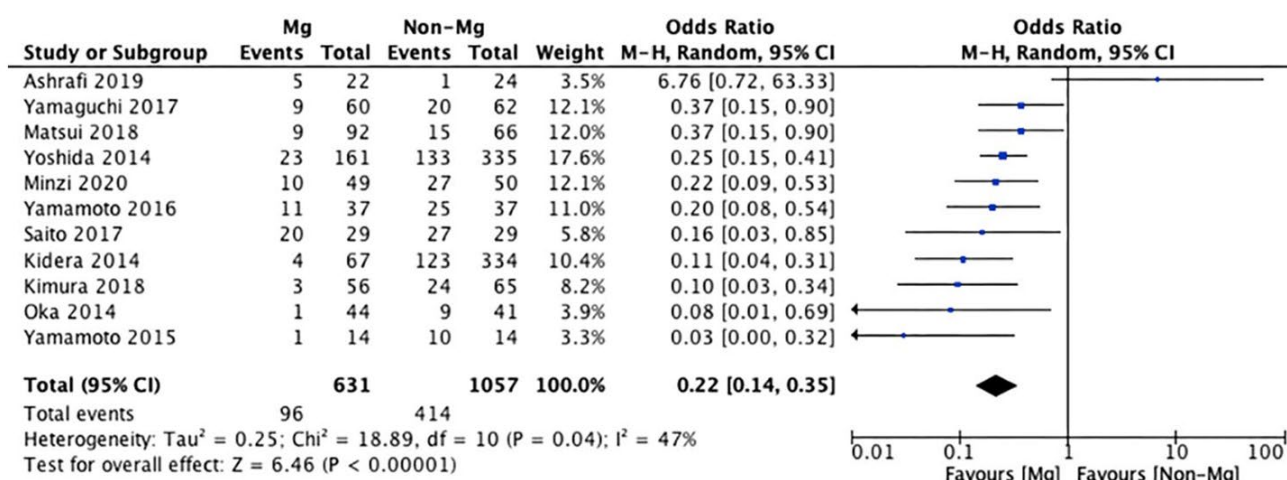
告における必要補液量（中央値）は 500 mL/日で、補液総投与日数（中央値）は 3 日間、文献 26 の報告における必要補液量（中央値）は 1,000 mL/日で、補液総投与日数（中央値）は 5 日間であった。なお、腎機能以外の有害事象が増加する傾向は見られなかった。また、同 4 試験で進行肺癌に対する奏効割合は 24%～48%であり、従前の補液法による報告と遜色ない結果が得られている[24,26-28]。

5. マグネシウム製剤

シスプラチン投与により近位尿細管等でマグネシウムの不適切な分泌が引き起こされ、低マグネシウム血症が生じうる[29]。さらに動物モデルにおいて、低マグネシウム血症によりシスプラチンの近位尿細管での再吸収が促進され、近位尿細管におけるシスプラチンの濃度が上昇することで、広範な腎障害が惹起されることが示されている[30]。

腎障害の予防を目的として、精巣癌や卵巣癌を対象にシスプラチンの投与の際にマグネシウム製剤を補充する群としない群とを比較した小規模ランダム化比較試験が行われ、補充群で腎障害の軽減がみられた[31,32]。また、シスプラチン誘発腎毒性予防に関するマグネシウムの腎保護効果を検討したシステマティックレビューでは、50 mg/m²以下のシスプラチン投与を含む 11 試験をメタ解析し、マグネシウム補充によって腎保護効果を示した[33]（図 1）。

図 1 シスプラチン誘発腎毒性に対するマグネシウムの腎保護効果：メタ解析



文献 33 より引用。

現時点では、シスプラチンの投与に際してマグネシウム製剤の補充が推奨される。しかし、マグネシウムの推奨投与量や投与の至適タイミングは未だ明らかでない。NCCN の化学療法オーダーテンプレートでは、マグネシウムの投与量に関して 8 mEq/L を推奨している（表 1）。本邦での前向き忍容性試験では、シスプラチンの投与前にマグネシウム製剤を 8 mEq 投与する方法[24,27]と、シスプラチンの投与後にマグネシウム製剤をそれぞれ 4 mEq ずつ投与する方法[25,26]が用いられた（8. ショートハイドレーションの投与例）。

6. 強制利尿薬

浸透圧利尿薬であるマンニトールやループ利尿薬であるフロセミドのいずれも尿中のプラチナ濃度を下げうる[34]。腎障害を回避する方法の一つとして、これらの強制利尿薬の使用が古くから提唱されている[7]。特にマンニトールについては癌種を問わない複数の RCT や症例対照研究を含めたメタ解析が行われており、シスプラチンの腎毒性、特にグレード 3 以上の腎障害を有意に減少させることが示されている[35]。

本邦において、ショートハイドレーションに併用する強制利尿薬について、2つのランダム化比較試験が行われた（表3）。Murakami らは、シスプラチン（ $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ ）ベースの化学療法を受ける 75 歳未満の胸部悪性腫瘍患者を対象に、強制利尿薬としてのマンニトール 60g とフロセミド 20mg を比較した。主要評価項目である 1 サイクル目のグレード 1 以上のクレアチニン値上昇はマンニトール群 17.3%、フロセミド群 24.1%であり、フロセミドのマンニトールに対する非劣性は証明されなかった。なお、静脈炎の頻度がマンニトール群で多かった（28.8% vs 16.7%）[36]。一方 Makimoto らは、シスプラチン（ $\geq 75 \text{ mg/m}^2$ ）を受ける 75 歳以下の非小細胞肺癌患者を対象に、マンニトール 30g とフロセミド 20mg を比較した。患者登録遅延のため途中終了となったが、主要評価項目である 1 サイクル目のグレード 1 以上の腎障害の発症は両群で差は認められなかった（18% vs 9%）[37]。

表3 ショートハイドレーションにおける強制利尿薬について検討した比較試験

	文献 36	文献 37
デザイン	ランダム化第Ⅱ相試験（マンニトール vs フロセミド）	
対象	胸部悪性腫瘍	進行非小細胞肺癌
主要評価項目	1 サイクル目における $\geq \text{Gr1}$ 以上（CTCAE）の Cr 値上昇	
登録症例数	106 例（52 例 vs 54 例）	44 例（22 例 vs 22 例）
主な登録基準		
年齢	20~74 歳	20~75 歳
ECOG PS	0~1	
腎機能	血清 Cr 値 $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$, かつ Ccr 値 $\geq 60 \text{ mL/min}$	血清 Cr 値 $\leq$ 施設基準値上限, かつ Ccr 値 $\geq 60 \text{ mL/min}$
シスプラチン投与量	$\geq 60 \text{ mg/m}^2$	$\geq 75 \text{ mg/m}^2$
1 サイクル目の Cr 値上昇 （ $\geq \text{Gr1}$ ）	17.3% vs 24.1%	18% vs 9%
全治療期間の Cr 値上昇 （ $\geq \text{Gr1}$ ）	23.1% vs 31.5%	27% vs 23%
予定外の追加補液	NE	32% vs 14%

以上の結果から、現時点では強制利尿薬としてどちらの薬剤を用いるべきかは明らかでなく、施設ごとに精通している薬剤を選択するのが良いと考えられる。なお、本邦での 4 つの前向き忍容性試験では、いずれもマンニトールが用いられた[24-27]（8. ショートハイドレーションの投与例）。

7. ショートハイドレーション法の実際と注意点

【適応患者の選定】

まず、シスプラチン投与自体の適応患者かどうかを見極めることが必要である。ショートハイドレーション法の使用にあたっては下記の項目にも特に留意すべきである。

- ・ 腎機能が十分に維持されていること（例：血清クレアチニン値施設基準上限値以下、かつ、クレアチニークリアランス値 ≥ 60 mL/min；ただし、筋肉量の影響を受けるため、高齢者等では正確性にかける場合があることに留意し、必要に応じて蓄尿法での測定を検討する）
- ・ 飲水指示に対して十分な理解力を有すること
- ・ 心機能が保持されていること（例：心臓超音波検査にて EF 60%以上など、1 時間あたり 500 mL の補液に耐えうると期待される場合）
- ・ 全身状態が良好であること（PS 0~1）

【サイクル内の投与の実際と観察すべき項目】

- ・ ショートハイドレーション法の導入は、その安全性を確認するため必要に応じて入院で行う。
- ・ 補液については下記を参考にする。実際の投与例は「8. ショートハイドレーションの投与例」の項も参照のこと。

表4 補液に含めるべき内容

生理食塩液を含めた補液	合計 1.5 L~2.5 L（3 時間~4 時間 30 分）
シスプラチンの投与時間	1 時間投与
経口補液	当日シスプラチン投与終了までに 500 mL~1 L 程度
マグネシウム 「5. マグネシウム製剤」の項参照	合計 8 mEq 以上
強制利尿薬 「6. 強制利尿剤」の項参照	20%マンニトール 150 mL~300 mL 程度、 または、フロセミド 20 mg 静注

- ・ シスプラチン投与が終了するまでに 1 L 程度の経口補液を心がけるよう患者に促す。
- ・ 一方、大量の水摂取により、水中毒を介した低ナトリウム血症を生じる可能性があり、過剰な飲水をしないことも患者に説明する。
- ・ 上記の 2 時間で、目安として 1 L 程度の尿量を確保する。体重変化*を用いて水分バランスを十分考慮しつつ、強制利尿薬の追加を随時行うよう検討する（*例：体重が 2 kg 程度増加した場合）。
- ・ また、シスプラチン投与後 3~5 日間で、食思不振を生じて日常的に行われる飲水が困難となった場合には、腎前性腎障害を避けるため積極的に追加点滴補液を行う。
- ・ 腎機能の評価は血清クレアチニン値を用いるのが一般的である。
- ・ 腎障害を生じた場合には補液を含めた適切な対応を早急に行い、必要に応じて腎臓内科などとの連携も行う。

【患者への説明】

ショートハイドレーション法の使用にあたっては下記の項目を十分説明する。医師・看護師・薬剤師等メディカルスタッフの各職種の専門性を生かした多方面からの指導が重要である。

- ① シスプラチン投与による腎障害発現の可能性
- ② 補液や強制利尿薬使用が腎障害回避のためのポイントであること
- ③ 経口補液が点滴補液を減ずるための代替の意味を持つこと
- ④ 抗癌薬治療開始（針穿刺）からシスプラチン投与終了までに経口補液を行うこと
- ⑤ 体重・飲水量等の測定が重要であること
- ⑥ 当日のアプレピタント内服*，第2日目以降のアプレピタントとデキサメタゾンの内服をし損なわないよう，適正な制吐薬使用**を徹底すること
*ホスアプレピタント・ホスネツピタントを使用する場合はその限りでない
**日本癌治療学会編 制吐薬適正使用ガイドライン最新版の推奨する薬剤
- ⑦ 特に外来で実施する際，シスプラチン投与終了後数日間は食思不振などの消化器毒性に留意し，食思不振が続く場合など病状変化のある場合は，すぐに医療スタッフへ連絡すること

以上，シスプラチンのショートハイドレーション法を実際に用いる際の具体的な診療フローや体制構築については，医師，看護師，薬剤師を含めた多職種で事前に検討し，施設単位で情報共有しておく。

8. ショートハイドレーションの投与例

例：文献 24 を参考

Day 1：	(約 1.6 L, 約 4 時間)
(註：飲水の規定は設けられていない)	
生理食塩液 50 mL + パロノセトロン 0.75 mg + デキサメタゾン 9.9 mg	(15 分)
併用抗癌薬 + 生理食塩液	(適時)
開始液 500 mL + 塩化カリウム 10 mEq + 硫酸マグネシウム 8 mEq	(1 時間)
20% マンニトール 200 mL	(30 分)
シスプラチン + 生理食塩液 250 mL	(1 時間)
1/4 食塩溶液 500 mL + 塩化カリウム 10 mEq	(1 時間)
経口：アプレピタント 125 mg (Day 1) アプレピタント 80 mg (Day 2-3) デキサメタゾン 8 mg (Day 2-4)	

例：文献 25 を参考

Day 1：	(約 2.5 L, 約 4 時間 30 分)
(註：血管確保用の生理食塩液 250 mL を含む, 経口補液 1 L を推奨)	
生理食塩液 100 mL + パロノセトロン 0.75 mg + デキサメタゾン 9.9 mg	(10 分)
併用抗癌薬 + 生理食塩液	(適時)
維持液 500 mL + 硫酸マグネシウム 4 mEq	(1 時間)
20% マンニトール 150 mL	(15 分)
シスプラチン + 生理食塩液 (全体で 500 mL)	(1 時間)
生理食塩液 500 mL	(1 時間)
(併用抗癌薬を生理食塩液 500 mL に溶解する場合は不要)	
維持液 500 mL + 硫酸マグネシウム 4 mEq	(1 時間)
経口：アプレピタント 125 mg (Day 1) アプレピタント 80 mg (Day 2-3) デキサメタゾン 8 mg (Day 2-4)	

例：文献 26 を参考

Day 1：	(約 1.7 L, 約 3 時間)
(註：血管確保用の生理食塩液 250 mL を含む, 経口補液 1 L を推奨)	
生理食塩液 100 mL + パロノセトロン 0.75 mg + デキサメタゾン 9.9 mg + 硫酸マグネシウム 4 mEq	(15 分)
併用抗癌薬 + 生理食塩液 (総投与量が 50~100 mL の場合は, 生理食塩液 250 mL を追加する)	(適時)
20% マンニトール 150 mL	(15 分)
シスプラチン + 生理食塩液 (全体で 500 mL)	(1 時間)
1/4 食塩溶液 250 mL + 塩化カリウム 4 mEq + 硫酸マグネシウム 4 mEq	(30 分)
経口：アプレピタント 125 mg (Day 1) アプレピタント 80 mg (Day 2-3) デキサメタゾン 8 mg (Day 2-4)	

例：文献 27 を参考

Day 1：	(約 1 L~, 約 3 時間)
(註：シスプラチン投与後に 電解質を含む経口補液 500 mL)	
生理食塩液 50 mL + パロノセトロン 0.75 mg + デキサメタゾン 9.9 mg	(10 分)
併用抗癌薬 + 生理食塩液	(適時)
1/4 食塩溶液 500 mL + 塩化カリウム 10 mEq + 硫酸マグネシウム 8 mEq	(1 時間)
20% マンニトール 200 mL	(30 分)
シスプラチン + 生理食塩液 250 mL	(1 時間)
経口：アプレピタント 125 mg (Day 1) アプレピタント 80 mg (Day 2-3) デキサメタゾン 8 mg (Day 2-4)	

9. まとめ

日常診療で実践されつつあるショートハイドレーション法について、エビデンスの整理と投与法の実際を纏めた。60~80 mg/m²のシスプラチン投与にあたり、十分な腎機能・心機能を有する全身状態良好な患者を対象に、マグネシウムや強制利尿薬を用いた短時間・少量の補液方法が勧められる。本手引きが更なるシスプラチンショートハイドレーション法普及の一助となることを期待する。

10. 引用文献

- 1). 日本肺癌学会編 (2022) 肺癌診療ガイドライン-悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む- 2022 年版, 金原出版.
- 2). 日本胃癌学会編 (2021) 胃癌治療ガイドライン 医師用 2021 年 7 月改訂 (第 6 版), 金原出版.
- 3). 日本食道学会編 (2022) 食道癌診療ガイドライン 2022 年 (第 5 版), 金原出版.
- 4). 日本頭頸部癌学会編 (2022) 頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版 (第 4 版), 金原出版.
- 5). 日本泌尿器科学会編 (2019) 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版, 医学図書出版.
- 6). 日本泌尿器科学会編 (2024) 精巣腫瘍診療ガイドライン 2024 年版 (第 3 版), 金原出版.
- 7). Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, et al. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer*. 1977; 39(4): 1357-61.
- 8). Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*. 1977; 39(4): 1372-81.
- 9). 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. [Available online at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291401A1097_1_13/; accessed May 23, 2024].
- 10). Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, et al. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 44(2): 164-72.
- 11). Sasaki Y, Tamura T, Eguchi K, et al. Pharmacokinetics of (glycolate-0,0')-diammine platinum (II), a new platinum derivative, in comparison with cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 23(4): 243-6.
- 12). 堀内正敏ほか. Cis-dichlorodiammineplatinum(II)の体内動態. *癌と化学療法* 1982; 9(4): 632-637.
- 13). Furukawa N, Kawaguchi R, Kobayashi H. Use of high-dose cisplatin with aprepitant in an outpatient setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21(4): 436-41.
- 14). Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH. Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. *Cancer*. 1980; 45(1): 11-5.
- 15). Brock J, Alberts DS. Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatient clinic. *Cancer Treat Rep*. 1986; 70(12): 1409-14.
- 16). Mor V, Stalker MZ, Gralla R, et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41(8): 771-85.
- 17). Dana R, Kachhwaha VS. Comparison of oral and intravenous hydration and diuretic, choice for protecting cisplatin induced nephrotoxicity. *Indian J Cancer*. 1996; 33(4): 168-70.
- 18). Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, 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(2): 138-44.
- 19). National Comprehensive Cancer Network Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®). [Available online at: <https://www.nccn.org/compendia-templates/nccn-templates-main>; accessed May 23, 2024].
- 20). Sekine I, Yamada K, Nokihara H, et al. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci*. 2007; 98(9): 1408-12.
- 21). Sekine I, Kubota K, Tamura Y, et al. Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity. *Cancer Sci*. 2011; 102(1): 162-5.

- 22). Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21(22): 4112-9.
- 23). Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(2): 115-24.
- 24). Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(11): 1105-9.
- 25). Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(11): 1115-23.
- 26). Ninomiya K, Hotta K, Hisamoto-Sato A, et al. Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: the second prospective feasibility study in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1201. *Int J Clin Oncol*. 2016; 21(1): 81-7.
- 27). Horinouchi H, Kubota K, Miyana A, et al. Oral hydration (OS-1) as a substitute intravenous hydration after cisplatin administration in patients with lung cancer: a prospective multicenter trial. *ESMO Open*. 2018; 3(1): e000288.
- 28). Hotta K, Ninomiya K, Takigawa N, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy; hoping for it as a public domain. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(6): 603-604.
- 29). Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev*. 1999; 25(1): 47-58.
- 30). Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, et al. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. *Clin Exp Nephrol*. 2009; 13(6): 578-84.
- 31). Willox JC, McAllister EJ, Sangster G, et al. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cisplatin: a randomised trial. *Br J Cancer*. 1986; 54(1): 19-23.
- 32). Bodnar L, Weislo G, Gasowska-Bodnar A, et al. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008; 44(17): 2608-14.
- 33). Li J, Wu Y, Chen C, et al. A systematic review for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity using different hydration protocols and meta-analysis for magnesium hydrate supplementation. *Clin Exp Nephrol*. 2024; 28(1): 1-12.
- 34). Pera MF Jr, Zook BC, Harder HC. Effects of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammineplatinum-(II) in rats. *Cancer Res*. 1979; 39(4): 1269-78.
- 35). Li S, He X, Ruan L, et al. Protective Effect of Mannitol on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11: 804685.
- 36). Murakami E, Akamatsu H, Teraoka S, et al. Mannitol versus furosemide in patients with thoracic malignancies who received cisplatin-based chemotherapy using short hydration: A randomized phase II trial. *Cancer Med*. 2024; 13(4): e6839.
- 37). Makimoto G, Hotta K, Oze I, et al. Randomized study comparing mannitol with furosemide for the prevention of cisplatin-induced renal toxicity in non-small cell lung cancer: The OLCSG1406 trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021; 17(1): 101-8.