

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

<b>要望者</b> (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；特定非営利活動法人 日本肺癌学会 理事長 光富徹哉 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
<b>要望する医薬品</b>	<b>成分名</b> (一般名)	cis-diamminedichloro-platinum(II) (シスプラチン)
	<b>販売名</b>	ランダ注 10 mg、同 25 mg、同 50 mg (日本化薬株式会社)、ブリプラチン注 10 mg、同 25 mg、同 50 mg (ブリストル・マイヤーズ株式会社)
	<b>会社名</b>	日本化薬株式会社 ブリストル・マイヤーズ株式会社
	<b>国内関連学会</b>	日本肺癌学会 (選定理由) 被験薬の使用に関わる診療領域をカバーする学会と判断したため。
	<b>未承認薬・適応外薬の分類</b> (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
<b>要望内容</b>	<b>効能・効果</b> (要望する効能・効果について記載する。)	効能・効果に掲げられている疾患については変更を要望しない。
	<b>用法・用量</b> (要望する用法・用量について記載する。)	成人の場合 (ショートハイドレーション法) (1) 生理食塩液を主体とした合計 1,600 ~ 2,500 mL の補液を本剤投与日に投与する。 (2) 本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 程度の生理食塩液に混和し 1 時間で点滴静注する。 (3) 本剤投与中に、1,000 mL 程度の飲水を促すこと。 (4) 本剤投与日には、マグネシウム製剤を生理食塩水等に混和し投与すること。 (5) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

	備 考	(特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>該当性なし</p>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>成人の場合</p> <p>(1) 本剤投与前、1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。</p> <p>(2) 本剤投与时、投与量に応じて 500～1,000 mL の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。</p> <p>(3) 本剤投与終了後、1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。</p> <p>(4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載す	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>平成 25 年人口動態統計によると、日本人における悪性新生物の死因別死亡数は 36 万人であり、日本人の死因の第一位である。そのため、本剤の対象となる疾患群は予後不良な死亡率の高い悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当する。</p> <p>高齢化社会により今後の癌死亡はさらに増加することが予想され、今後のがん診療の成績向上が急務である。</p>	

<p>る。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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ールにおいて中心的薬剤として用いられている。日本の添付文書では、腎毒性を回避する処置として、2,500 ~ 5,000 mL の大量補液が推奨されているが、米国では National Comprehensive Cancer Network (NCCN) において 1,000 ~ 3,000 mL の少量短時間の補液法 (以下、「ショートハイドレーション法」) が推奨されている。近年、日本人患者に対するショートハイドレーション法の安全性が、複数の前向き忍容性試験によって示され、かつ、国内各施設において同法が日常診療で行われるようになってきている。</p>
<p>追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>約 27,000 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>肺がん：地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (2012 年) [1]によると、肺がんの年次罹患数は 113,047 人である。また、2013 年がん診療連携拠点病院がん登録全国集計[2]によると、肺癌における 4 期の割合は 34 % である。過去の臨床研究からも、シスプラチンの投与は一般的に 75 歳以下に検討されることが多く、上記を加味すると年 20,000 人程度と考えられる。</p> <p>また 2013 年がん診療連携拠点病院がん登録全国集計[2]をもとに、シスプラチンが標準治療となっている主な癌腫の 4 期 75 歳以下の推計症例数の内訳を以下に纏める。</p> <p>胃がん：年 4,500 人</p> <p>食道がん：年 1,000 人</p> <p>子宮がん：年 750 人 (子宮頸がん、子宮内膜がんを含む)</p> <p>膀胱がん：年 250 人 (腎盂尿管がんを含む)</p> <p>その他：年 500 人 (頭頸部がん、胆道がん、胚細胞腫瘍、悪性</p>

リンパ腫、骨腫瘍など) 上記により、全癌腫合計で年 27,000 人程度が見込まれる。
[1] Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Japanese journal of clinical oncology. 2015;45(9):884-91.
[2] 2013 年がん診療連携拠点病院がん登録全国集計. [Available online at: <a href="http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2013_report.pdf">http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2013_report.pdf</a> ; accessed Oct 21, 2016]

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕						
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）					
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>CISplatin Injection（WG Critical Care, LLC）</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>転移性精巣腫瘍、転移性卵巣腫瘍、進行膀胱癌</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <p>本剤は緩徐な静脈内注入によって投与する。急速静脈内注射によって本剤を投与してはならない。</p> <p>注意：針、または本剤と接触する可能性のあるアルミニウム部品を含む静注セットは、本剤の調製もしくは投与に使用してはならない。アルミニウムは本剤と反応し、沈着物の形成と本剤の効力喪失をもたらす。</p> <p>転移性精巣腫瘍 精巣癌の治療において他の既承認化学療法剤と併用する場合の本剤の用法・用量：20 mg/m<sup>2</sup>を静脈内に 1 日 1 回、5 日間連続投与し、これを 1 クールとする。</p> <p>転移性卵巣腫瘍 転移性卵巣腫瘍の治療においてシクロホスファミドと併用する場合の本剤の用法・用量：75～100 mg/m<sup>2</sup>を静脈内に 4 週間毎に 1 回（1 日目に）投与し、これを 1 クールとする。</p> <p>併用療法において、本剤とシクロホスファミド</p> </td> </tr> </table>	販売名（企業名）	CISplatin Injection（WG Critical Care, LLC）	効能・効果	転移性精巣腫瘍、転移性卵巣腫瘍、進行膀胱癌	用法・用量
販売名（企業名）	CISplatin Injection（WG Critical Care, LLC）						
効能・効果	転移性精巣腫瘍、転移性卵巣腫瘍、進行膀胱癌						
用法・用量	<p>本剤は緩徐な静脈内注入によって投与する。急速静脈内注射によって本剤を投与してはならない。</p> <p>注意：針、または本剤と接触する可能性のあるアルミニウム部品を含む静注セットは、本剤の調製もしくは投与に使用してはならない。アルミニウムは本剤と反応し、沈着物の形成と本剤の効力喪失をもたらす。</p> <p>転移性精巣腫瘍 精巣癌の治療において他の既承認化学療法剤と併用する場合の本剤の用法・用量：20 mg/m<sup>2</sup>を静脈内に 1 日 1 回、5 日間連続投与し、これを 1 クールとする。</p> <p>転移性卵巣腫瘍 転移性卵巣腫瘍の治療においてシクロホスファミドと併用する場合の本剤の用法・用量：75～100 mg/m<sup>2</sup>を静脈内に 4 週間毎に 1 回（1 日目に）投与し、これを 1 クールとする。</p> <p>併用療法において、本剤とシクロホスファミド</p>						

		<p>ドは連続して投与する。</p> <p>単剤療法としての本剤の用法・用量：100 mg/m<sup>2</sup>を静脈内に4週間毎に1回投与し、これを1クールとする。</p> <p>進行膀胱癌</p> <p>これまでに受けた放射線療法及び（又は）前化学療法の程度により単剤による、50～70 mg/m<sup>2</sup>を静脈内に、3～4週間毎に1回投与し、これを1クールとする。濃厚な前治療を受けている患者の場合、50 mg/m<sup>2</sup>を初回用量とする1クールを4週間ごとに繰り返すことを推奨する。</p> <p>全患者</p> <p>本剤の投与に先立ち、投与前に1,000～2,000 mLの輸液を8～12時間かけて投与する行うことを推奨する。その後、本剤をマンニトール37.5g含有の1/2又は1/3濃度の生理食塩液を含む5%ブドウ糖2,000 mLに希釈し、この溶液を6～8時間かけて注入する。希釈液を、6時間以内に使用しない場合は遮光すること。その後、24時間にわたり、適切な輸液及び尿量確保を維持しなければならない。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Cisplatin 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion（Accord Healthcare Limited）
	効能・効果	<p>本剤は次に示すものに使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・進行・再発精巣癌</li> <li>・進行・再発卵巣癌</li> <li>・進行・再発膀胱癌</li> <li>・進行・再発頭頸部扁平上皮癌</li> <li>・進行・再発非小細胞肺癌</li> <li>・進行・再発小細胞肺癌</li> </ul> <p>本剤は他の化学療法剤、または放射線療法との併用で子宮頸癌の治療に適応される。</p> <p>本剤は単独療法として、および併用療法において使用することができる。</p>
	用法・用量	<p>本剤は投与前に希釈される。</p> <p>希釈された溶液は静脈内にのみ投与される。</p>

			<p>アルミニウムを含有する静脈内注入セット、針、カテーテル、注射器は使用しないこと。</p> <p>成人および小児 本剤の用量は原発巣、期待される効果、単剤または併用されるかどうかにより決定される。用量は成人および小児に適応される。</p> <p>単剤治療の場合の推奨用量は次の二つである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3～4 週間ごとに 50～100 mg/m<sup>2</sup> を単回投与</li> <li>・ 3～4 週間ごとに 15～20 mg/m<sup>2</sup>/day を 5 日間連日投与</li> </ul> <p>本剤を他の化学療法剤と併用する場合は、減量が必要である。通常用量は、3～4 週間ごとに 20 mg/m<sup>2</sup>、またはそれ以上である。</p> <p>子宮頸癌の場合、本剤は放射線療法と併用して投与される。通常用量は、6 週間 40 mg/m<sup>2</sup> を毎週投与する。</p> <p>本剤投与の 2～12 時間前から本剤投与後、最低 6 時間までは十分な水分負荷を維持する。水分負荷は以下の通り行う。</p> <p>0.9%生理食塩液または 5%ブドウ糖溶液との混合液 (1:1) を使用。</p> <p>本剤投与前：6～12 時間前から 100～200 mL/時の点滴静注 (少なくとも合計 1,000 mL) 本剤投与後：6～12 時間、100～200 mL/時の点滴静注</p> <p>水分負荷終了後の尿量が 100～200 mL/時未満の場合は強制利尿が必要となる。 腎機能が正常の場合、マンニトール 37.5 g の 10%溶液、または、利尿剤の経口投与によって強制利尿を行う。</p>
--	--	--	--

		本剤投与後、十分な尿量を確保にするために24時間の大量飲水液が必要。
	備考	
独国	販売名（企業名）	Cisplatin Teva 1mg/ml（Teva）
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 進行又は転移性の精巣癌</li> <li>・ 進行又は転移性の卵巣癌</li> <li>・ 進行又は転移性の膀胱癌</li> <li>・ 進行又は転移性の頭頸部の扁平上皮癌</li> <li>・ 進行又は転移性の非小細胞肺癌</li> <li>・ 進行又は転移性の小細胞肺癌</li> </ul> <p>本剤は子宮頸癌の治療には放射線治療と併用する。</p> <p>本剤は単独又は併用療法にて使用する。</p>
	用法・用量	<p>本剤は使用前に希釈する。</p> <p>希釈した溶液は静脈内注入液（以下を参照）としてのみ使用する。使用の際には、アルミニウム含有の器具（静脈内注入液セット、注射針、カテーテル、注射器）がシスプラチンと接触しないように注意する必要がある。</p> <p>成人及び小児：</p> <p>本剤の用量は、基礎疾患及び予測される反応のほか、本剤が単独療法または併用療法のいずれで使用されるかによっても左右される。この用量に関する注意は、成人でも小児でも同じである。</p> <p>単独治療の場合には、次の2通りの用量が推奨される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50～120 mg/m<sup>2</sup>を3～4週間ごとに単回投与</li> <li>・ 15～20 mg/m<sup>2</sup>/日 × 5日間の投与を3～4週間ごと</li> </ul> <p>本剤を併用化学療法として使用する場合は、シスプラチンを減量する。常用量が20 mg/m<sup>2</sup>以上である場合は3～4週間ごとに1回とする。</p> <p>子宮頸癌の治療では、シスプラチンは放射線療法と併用する。常用量は40 mg/m<sup>2</sup>/週とし、投与間隔は6週間以上とする。</p> <p>腎機能障害又は骨髄抑制のみられる患者に</p>

		<p>については、適切な用量に減量する。</p> <p>調製されたシスプラチン注入液については、取扱い注意に従い、調製後 6～8 時間以内に静注投与する。</p> <p>本剤を使用する 2～12 時間前及び使用后 6 時間以降に、適切な水分負荷を考慮する。シスプラチンの治療中及び治療後に十分な尿量を確保するためには、水分負荷が必要である。</p> <p>このような目的のために、以下の溶液を静注投与する：</p> <p>0.9%塩化ナトリウム液、 0.9%塩化ナトリウム液と 5%ブドウ糖液（1：1）の混合液。</p> <p>本剤投与前の水分負荷：</p> <p>100～200 mL/時間の静脈内注入を 6～12 時間かけて行い、少なくとも合計 1,000 mL を注入する。</p> <p>本剤投与後の水分負荷：</p> <p>さらに 2,000 mL の静脈内注入を 100～200 mL/時の速度で 6～12 時間かけて行う。</p> <p>水分負荷後の尿排泄量が 100～200 mL/時より少ない場合は、場合によっては、さらに利尿が必要となる。この場合は、37.5 g の 10%マンニトール溶液（375 mL の 10%マンニトール溶液）の静注投与または利尿薬の投与によって正常な腎機能を維持することが可能である。マンニトールまたは利尿薬の使用は、本剤の用量が 60 mg/m<sup>2</sup> を超える場合に、特に必要となる。</p> <p>本剤の注入後は、十分な尿排泄量を確保するために、24 時間にわたって患者に多量の水を摂取させる必要がある。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml (ansm)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣癌</li> <li>・ 卵巣癌</li> <li>・ 耳鼻咽喉部の癌</li> <li>・ 食道癌</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮頸癌</li> <li>・子宮内膜癌</li> <li>・膀胱癌</li> <li>・扁平上皮癌</li> </ul> <p>本剤は通常、他の抗悪性腫瘍剤と併用し、多剤併用化学療法として投与されている薬剤である。</p>
	用法・用量	<p>シスプラチン単独療法</p> <p>用量は成人、小児ともに共通の 50 ~ 120 mg/m<sup>2</sup> であり、静脈内投与に限る。3 ~ 6 週間を 1 クールとする。採用される頻度が最も高い方法は以下の 2 通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・単回注入</li> <li>・5 日間にわたって分割投与</li> </ul> <p>本剤投与前に、5 %ブドウ糖溶液を少なくとも 1,000 ~ 2,000 mL、8 ~ 12 時間かけてあらかじめ点滴する。</p> <p>その後、本剤投与は 1 回あたり 30 分 ~ 2 時間かけて実施すること。</p> <p>本剤投与後 24 時間は、十分な体液量を維持し、十分な利尿を確保すること。</p> <p>治療実施サイクルは、3 ~ 6 週間間隔をおくこと。</p> <p>併用療法</p> <p>併用する各製剤の性状とその製剤によって引き起こされる毒性を単独投与した場合及び併用投与した場合のいずれも明らかにし、そのデータに基づいて本剤の用量を調節すること。</p> <p>注：シスプラチンはアルミニウムに強く反応して沈殿物を生成し、本剤の作用が消失する。このため、注射針など、アルミニウムを含有している可能性のある注射用具を使用する場合には特に注意を払う必要がある。</p> <p>投与経路</p> <p>希釈調製した注射剤を静脈内投与すること。血管外漏出が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。</p>
	備考	

加国	販売名（企業名）	CISPLATIN INJECTION, BP 1.0 mg/mL (Hospira Healthcare Corporation)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 転移性精巣腫瘍：手術および/または放射線治療および/または化学療法を受けた患者</li> <li>・ 転移性卵巣癌：標準療法に再発した患者の二次治療</li> <li>・ 膀胱癌：移行上皮癌患者に対する単剤</li> </ul>
	用法・用量	<p>本剤の成人と小児に対する単剤治療の推奨用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50 ~ 75 mg/m<sup>2</sup> 単回静脈内投与 3 ~ 4 週ごと</li> <li>・ 15 ~ 20 mg/m<sup>2</sup> 5 日間連日 3 ~ 4 週ごと</li> </ul> <p>本剤の投与に先立ち、投与前に 1,000 ~ 2,000 mL の輸液を 8 ~ 12 時間かけて投与する行うことを推奨する。その後、本剤をマンニトール 37.5 g 含有の 1/2 又は 1/3 濃度の生理食塩液を含む 5 %ブドウ糖 2,000 mL に希釈し、この溶液を 6 ~ 8 時間かけて注入する。その後、24 時間にわたり、適切な輸液及び尿量確保を維持しなければならない。</p>
	備考	
豪州	販売名（企業名）	CISPLATIN INJECTION (Pfizer Australia Pty Ltd)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 転移性非セミノーマ精巣胚細胞腫瘍</li> <li>・ 進行・再発卵巣癌</li> <li>・ 進行膀胱癌</li> <li>・ 再発扁平上皮頭頸部癌</li> </ul>
	用法・用量	<p>成人および小児の単剤治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50 ~ 100 mg/m<sup>2</sup> 単回静脈内投与 3 ~ 4 週ごと</li> <li>・ 15 ~ 20 mg/m<sup>2</sup> 5 日間連日 3 ~ 4 週ごと</li> </ul> <p>骨髄機能が低下した患者には本剤を減量すること。</p> <p>併用療法 本剤は一般的に下記の抗がん剤と併用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣腫瘍：ビンブラスチン、ブレオマイシン、アクチノマイシン D</li> <li>・ 卵巣癌：シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ヘキサメチルメラミン、5-フルオロウラシル</li> </ul>

			<p>・頭頸部癌：ブレオマイシン、メトトレキサート</p> <p>尿量を確保し、腎毒性を最少にするため、本剤投与前後 24 時間に十分な水分負荷を行う。</p> <p>・投与前水分負荷：本剤の投与に先立ち、投与前に 1,000 ~ 2,000 mL の輸液を 2 ~ 4 時間かけて投与する行う。</p> <p>・投与时水分負荷：1,000 mL の生理食塩液に希釈する。</p> <p>・投与後水分負荷：投与後 24 時間の十分な水分負荷と尿量の確保は重要である。</p>												
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)に下線</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名 NCCN オーダーテンプレート (National Comprehensive Cancer Network Order Template®) [3]</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td>シスプラチンを投与する際に投与を推奨する補液例: 塩化カリウム 20 mEq/L 及び硫酸マグネシウム 8 mEq (1g) /L を含む 0.9 % 生理食塩液を、シスプラチン投与前後に 1 時間あたり 250 ~ 500 mL、合計 1,000 ~ 3,000 mL を投与する。 For CISplatin: Example of recommended hydration: 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.</td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)に下線		米国	ガイドライン名 NCCN オーダーテンプレート (National Comprehensive Cancer Network Order Template®) [3]	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	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	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	シスプラチンを投与する際に投与を推奨する補液例: 塩化カリウム 20 mEq/L 及び硫酸マグネシウム 8 mEq (1g) /L を含む 0.9 % 生理食塩液を、シスプラチン投与前後に 1 時間あたり 250 ~ 500 mL、合計 1,000 ~ 3,000 mL を投与する。 For CISplatin: Example of recommended hydration: 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.	ガイドラインの根拠論文	該当なし	備考		<p>備考</p>
欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)に下線															
米国	ガイドライン名 NCCN オーダーテンプレート (National Comprehensive Cancer Network Order Template®) [3]														
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	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														
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	シスプラチンを投与する際に投与を推奨する補液例: 塩化カリウム 20 mEq/L 及び硫酸マグネシウム 8 mEq (1g) /L を含む 0.9 % 生理食塩液を、シスプラチン投与前後に 1 時間あたり 250 ~ 500 mL、合計 1,000 ~ 3,000 mL を投与する。 For CISplatin: Example of recommended hydration: 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.														
ガイドラインの根拠論文	該当なし														
備考															

	英国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		ガイドライン の根拠論文	該当なし
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		ガイドライン の根拠論文	該当なし
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		ガイドライン の根拠論文	該当なし
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当なし
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当なし

		ガイドラインの根拠論文	該当なし
		備考	
	豪州	ガイドライン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	該当なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	該当なし
		ガイドラインの根拠論文	該当なし
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMedにて、cisplatin, cis-diamminedichloro-platinum(II), nephrotoxicity, hydrationのキーワードを用いて検索した(検索日：2016/10/21)。その他、各文献の参考文献をもとに作成した。

#### <海外における臨床試験等>

承認当時（1980年代）は、シスプラチン投与前後に3,000 mL以上の補液が10時間以上かけて行われていた。その後、肺癌を主とした複数の癌腫を対象としたシスプラチン投与の際に2,000 mL/日以上以上の補液により腎障害が有意に改善しなかったとの報告[4]や、婦人科癌を主とした複数の癌腫に対して2,000 mL/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との報告がなされた[5,6]。また、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、経口補液と点滴補液で腎障害の発現頻度は変わらないと報告された[7]。さらに、肺癌もしくは悪性中皮腫症例を対象に、約2,000 mL、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）であり、忍容可能であると報告された[8]。

また、ショートハイドレーション法を用いたシスプラチン投与の大規模な後方視的検討が仏国から報告されている。357例において2,300 mL、6時間以内のショートハイドレーション法が評価され、グレード2以上の腎障害は1例のみであった[9]。

[4] Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, et al. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient

characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40(4): 293-308.

[5] 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.

[6] Brock J, Alberts DS. Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatient clinic. *Cancer Treat Rep.* 1986; 70(12): 1409-14.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Lavolé A, Danel S, Baudrin L, Gounant V, Ruppert AM, Epaud C, Belmont L, Rosencher L, Cadranet J, Milleron B. Routine administration of a single dose of cisplatin  $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup> after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull Cancer.* 2012 Apr 1;99(4):E43-8.

#### <日本における臨床試験等\* >

シスプラチン（ $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup>、あるいは $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>）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の忍容性評価を主眼とする小規模な前向き試験が2つ行われた[10,11]。両者はほぼ同時期に実施されており、其々の試験における登録基準や患者数設定は類似している。登録基準として重要なのは両試験とも、①PS 0～1であること、および、②ベースラインのクレアチニン値は施設基準範囲内であること、かつ、クレアチニンクリアランス（Ccr）値は60 mL/min以上という点である（但、前者[10]では蓄尿Ccr 24時間値もしくはCockcroft & Gaultの式を用いた推定値のいずれかで評価され、後者[11]では蓄尿Ccr 24時間値でのみ評価された）。合計1,600 mL～2,500 mL、4時間～4時間30分のショートハイドレーション法が検討された。

実際に投与されたシスプラチンは75～80 mg/m<sup>2</sup> [10]と60～80 mg/m<sup>2</sup>（中央値；80 mg/m<sup>2</sup>） [11]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；CTCAE ver 3.0）は、それぞれの試験において0/44例と0/46例であり、全サイクルでのグレード2以上の腎障害は、1/44例（2%）と0/46例であった（表2）。全サイクルにおけるグレード1の腎障害の発現状況はそれぞれ7/44（16%）例と7/46例（15%）と試験間で類似していた。後者の試験[11]では、グレード1の腎障害が生じた7例全例において、発現後4日（中央値）で腎障害からの回復が認められた。それぞれの試験で13/44例（30%）および10/46例（22%）に追加の補液が必要であり、その主たる理由は消化器毒性であった。また、追加された補液量（中央値）は500 mL/日で、補液総投与日数（中央値）は3日間であり、外来加療及び患者の日常生活に支障を来す事象ではなかった。以上、独立した2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ている。

2014年以降には、肺癌患者を対象として60 mg/m<sup>2</sup>以上のシスプラチン投与

の際の 1,700 mL, 3 時間のショートハイドレーション法の安全性に関する前向き試験が報告された[12]。上記の 2 試験と同じく第 1 サイクル目におけるグレード 2 以上の腎障害が主要評価項目として設定され、その頻度はそれぞれ 1 例 / 45 例 (2%) で、結論としてショートハイドレーション法は忍容可能であることが探索的に示されている。

また、60 mg/m<sup>2</sup> のシスプラチンを投与予定の胃癌患者 32 例を対象として、ショートハイドレーション法の忍容性評価を主目的とする前向き試験が行われた[13]。2,300 mL、2.5 時間の短時間でのショートハイドレーション法が評価され、主要評価項目である 2 コース完遂率は 78% と既報告 (70%) [14] と比較し遜色ない結果であり、グレード 3 以上の腎障害は認めず、同毒性による中止例も認めず、忍容可能とされた。

[10] Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin ( $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup>) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(11): 1105-9.

[11] 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.

[12] 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: 81-7.

[13] Okazaki S, Nakajima T, Hashimoto J, Yamamoto S, Takahari D, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Tamura K. A feasibility study of outpatient chemotherapy with S-1 + cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013; 16: 41-47.

[14] Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:215-21.

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

該当なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

Uptodate®[15] : Cisplatin Nephrotoxicity

推奨例：塩化カリウム 20 mEq/L 及び、硫酸マグネシウム 2 g/L を加えた生理食塩液を本剤投与 2～3 時間前に最低 1,000 mL、本剤投与後に 500 mL 静脈内投与を行い、2 時間程度の経過観察を行う。本剤投与中は最低 100 mL/h の尿量の確保を行うこと。

We prepare a solution consisting of 1000 mL of isotonic saline plus 20 mEq of potassium chloride and 2 grams of magnesium sulfate. Although there is no standard approach, we administer intravenously a minimum of 1000 mL of this solution over the two to three hours prior to, and 500 mL over the two hours following, the cisplatin administration to maintain a urine flow of at least 100 mL/hour for two hours before and two hours after drug administration. Among patients in whom this regimen is contraindicated, therapeutic regimens that do not include cisplatin should be encouraged.

[15] Portilla D, Safar AM, Shannon ML, et al. Cisplatin Nephrotoxicity. Uptodate® [Available online at: <http://www.uptodate.com/>; accessed May 18, 2016].

<日本における教科書等>  
該当なし

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline Order Template®[3]

シスプラチンを投与する際の推奨補液法として NCCN ガイドラインでは、以下が記載されている：

塩化カリウム 20 mEq/L 及び硫酸マグネシウム 8 mEq (1g) /L を含む 0.9% 生理食塩液を、シスプラチン投与前後に 1 時間あたり 250 ~ 500 mL、合計 1,000 ~ 3,000 mL を投与する。

(以下原文)

For CISplatin:

Example of recommended hydration: 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.

なお、50 mg/m<sup>2</sup> 以上のシスプラチンを単回投与するレジメンの場合、がん腫を問わず、いずれのテンプレートも統一的に記載されている。

[3] National Comprehensive Cancer Network Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®). [Available online at: <http://www.nccn.org/ordertemplates/>; accessed Oct 21, 2014].

<日本におけるガイドライン等>

1) 「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・日本臨床腫瘍学会編 (2015年8月3日) [16]

シスプラチンを投与する際に補液に含める内容として、

- ・ シスプラチン投与前後に、生理食塩液を含めた合計 1.6 ~ 2.5 L の補液を 4 時間 ~ 4 時間 30 分かけて投与すること。
- ・ 上記の補液には、合計 8 mEq のマグネシウムを含めること。



- ・ 強制利尿薬として、20 %マンニトール 150 ~ 200 mL 又はフロセミド 20 mg の投与を行うこと。
- ・ 経口補液として、当日シスプラチン投与終了までに 1L 程度の飲水を促すこと。

2) 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」日本腎臓学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本腎臓病薬物療法学会編[17]

CQ7：シスプラチンの投与時の short hydration は推奨されるか？

推奨グレード C 行うことを弱く推奨する（提案する）

外来でシスプラチンを投与する際は、腎機能・PS・年齢を考慮したうえで short hydration を推奨する。ただし、short hydration を安全に行うには、十分な経口水分補給と尿量確保が必須であり、化学療法施行当日から 3 日目まで、食事など通常の摂取量に加えて、1 日あたり 1,000 mL 程度の追加補給が可能な症例が対象となる。また、経口水分補液が不十分となった場合、迅速に点滴による水分補給が行える環境が整えられていることが必要である。

[16] 堀田勝幸, 二宮貴一朗, 近藤征史, 他. 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・日本臨床腫瘍学会編 (2015 年 8 月 3 日) [Available online at: <http://www.haigan.gr.jp/>; accessed August 11, 2015].

[17] 日本腎臓学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本腎臓病薬物療法学会編 がん薬物療法における腎障害診療ガイドライン 2016 ライフサイエンス出版 [Available online at: <http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/2016-cancer-guideline.pdf>; accessed Oct 21, 2016]

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

ショートハイドレーション法を用いたシスプラチン投与による後方視的検討も複数報告されている。肺癌[18,20,21,23,24,25,27]、胃癌[18,19,21,27]、食道癌[18]、胸膜悪性中皮腫[20,25]、尿路上皮癌[21,24,26]、悪性リンパ腫[22]、頭頸部癌[24]、原発不明癌[24]、胸腺癌[24]、メルケル細胞癌[24]、腎神経内分泌腫瘍[24]、子宮頸癌[27]、胆道癌[27]、子宮体癌[27]、十二指腸乳頭部癌[27]など、幅広く複数の癌腫が対象とされた。いずれも従来の補液法と比較し腎障害及びその他の毒性は同等であった。これらはそれぞれ日常臨床で行われた診療実態を反映した報告と捉えられる。[別紙 1]

ショートハイドレーション法を用いたシスプラチン投与の全国状況を把握するため、2010 年に呼吸器学会認定施設へアンケート調査が実施された[28]。686 施設へアンケート調査を行い、うち 355 施設から回答が得られた。そのうち、13 %がショートハイドレーション法に類似した投与法を施行していた。2015 年 8 月、日本肺癌学会より「シスプラチン投与におけるショートハイドレーションの手引き」[16]が公表され、ショートハイドレーション法の使用が広がりつつある。

2015 年 12 月、株式会社アンテリオにより本邦においてシスプラチンを日

常診療で使用している医師 243 名に WEB アンケート調査を行ったところ、そのうち 49 %の医師がショートハイドレーション法を実施していると回答した[29]。

[18] 秦明登, 片上信之, 増田義雄, 他. Short Hydration(4 時間以内)を用いたシスプラチン外来投与の検討. 癌と化学療法 2012; 39(9): 1385-1388.

[19] 岸本朋乃, 今村博司, 川端良平, 他. 進行再発胃癌の SP療法における外来 CDDP 投与の認容性に関する検討. 癌と化学療法 2012; 39(12): 2304-2306.

[20] 興梠陽平, 吉岡弘鎮, 國政啓, 他. ショートハイドレーション法によるシスプラチン併用化学療法の検討. 日本呼吸器学会誌 2013; 2(6): 730-736.

[21] Ouchi A, Asano M, Aono K, et al. Comparison of short and continuous hydration regimen in chemotherapy containing intermediate- to high-dose Cisplatin. J Oncol. 2014; 767652.

[22] 青田泰雄, 田中勝, 渡邊直紀, 他. 再発・難治性悪性リンパ腫における外来 Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin (GDP) 療法の検討. 癌と化学療法 2015; 42(1): 51-55.

[23] 大原克仁, 磯部宏, 伊藤健一郎, 他. 肺癌患者に対するシスプラチン投与時の短期輸液療法の忍容性の検討. 癌と化学療法 2015; 42(1): 57-61.

[24] Sakaida E, Iwasawa S, Kurimoto R, et al. Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method-a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46(4): 370-7.

[25] Sato J, Morikawa N, Nitani H, et al. Feasibility study of short hydration using oral rehydration solution in cisplatin including chemotherapy of lung cancer. J Pharm Health Care Sci. 2016; 2: 6.

[26] Azuma T, Matayoshi Y, Sato Y, et al. The safety and effect of chemotherapy with short hydration for urothelial cancer on patients' quality of life. Jpn J Clin Oncol. 2016; (online first).

[27] 吉田弘樹, 木全司, 鈴木雅人, 他. シスプラチンの外来投与での Short Hydration 法の安全性評価. 癌と化学療法 2016; 43(9): 1081-5.

[28] Yamada K, Yoshida T, Zaizen Y, et al. Clinical practice in management of hydration for lung cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy in Japan: a questionnaire survey. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41(11): 1308-11.

[29] アンテリオ株式会社. Web アンケート 2015.

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

該当なし

<要望用法・用量について>

(1) 生理食塩液を主体とした 1,600 ~ 2,500 mL の補液を本剤投与日に投与する。

シスプラチンの投与におけるショートハードレーション法の忍容性を前向き試験で評価した国内の 4 試験[10-13]によると、シスプラチン投与日における

補液内容は生理食塩液を中心としてそれぞれ 1,600 mL、2,500 mL、2,300 mL、1,700 mL と規定され施行された。4 試験ともに腎障害の発現は既存の方法と比較し遜色ない結果であり忍容性があると結論づけられている。このことにより、推奨される補液量は 1,600 mL ~ 2,500 mL と設定した。また、NCCN オーダーテンプレートでは、50 mg/m<sup>2</sup> を超えるシスプラチンレジメンのすべてにおいて「投与総計 1,000 ~ 3,000 mL (a total of 1000 – 3000 mL to be infused)」という表記で統一されており、上記要望用法を支持するものとする。

(2) 本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 程度の生理食塩液に混和し 1 時間で点滴静注する。

上述したショートハイドレーション法の前向き忍容性試験のうち国内 4 試験 [10-13] すべてにおいて、シスプラチンは 250 mL の生理食塩液に混和されていることから設定した。

(3) 本剤投与中に、1,000 mL 程度の飲水を促すこと。

上述したショートハイドレーション法の前向き忍容性試験のうち国内 3 試験 [11-13] において、シスプラチン投与中に食事などからの摂取に加え 1,000 mL ~ 1,500 mL 程度の飲水を促すように規定されている。また、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を評価した後方視的検討においても、1,000 mL 程度の飲水を促すよう記載あるものが多くみられることにより、「本剤投与中に、1,000 mL 程度の飲水を促すこと。」を設定した。

(4) 本剤投与日には、マグネシウム製剤を生理食塩水等に混和し投与すること。

上述したショートハイドレーション法の前向き忍容性試験のうち国内 4 試験 [10-13] すべてにおいて、シスプラチン投与日に行う補液にマグネシウム製剤を混和するよう規定されており、マグネシウム製剤を用いないショートハイドレーション法の報告は無い。また、シスプラチン投与におけるマグネシウム製剤の使用に関して、腎保護作用を示す無作為化比較試験結果 [30,31] が報告されている。以上から、ショートハイドレーション法においてはマグネシウム製剤を用いることが安全性を担保する上で重要と考えられ、「本剤投与日には、マグネシウム製剤を生理食塩水等に混和し投与すること。」を設定した。

[30] 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.

[31] Bodnar L, Wcislo 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.

(5) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

上述したショートハイドレーション法の前向き忍容性試験のうち国内4試験[10-13]すべてにおいて、尿量確保に際しマンニトールを用いると規定している。また現在までに、マンニトールとフロセミドとの間で、シスプラチン投与に伴う腎障害の発症予防効果の優劣を明確に示したエビデンスの追加報告はない。そのため、現行の添付文書上の記載内容をそのまま踏襲した。

#### <臨床的位置づけについて>

日本人のシスプラチン投与患者に対するショートハイドレーション法の安全性・有効性は、日本肺癌学会・日本臨床腫瘍学会から示された手引きにより広く認知されていくものと考ええる。

また、ショートハイドレーション法における、海外の前向き忍容性試験や国内の複数の前向き忍容性試験の結果より、従来行われていた補液法と比較し安全性のプロファイルに大きな差はないと考えられたことから、がん化学療法に精通した医師により、必要に応じて適切な追加補液等の対処により、適切に副作用が管理されるのであれば、日本人に対する本剤のショートハイドレーションを用いた投与法は、実践可能と考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特段の該当なし

#### 5. 備考

<実務担当者氏名及び連絡先>

#### 6. 参考文献一覧

- 1). Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Japanese journal of clinical oncology. 2015;45(9):884-91.
- 2). 2013年がん診療連携拠点病院がん登録全国集計. [Available online at: [http://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/brochure/2013\\_report.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2013_report.pdf); accessed Oct 21, 2016]
- 3). National Comprehensive Cancer Network Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®). [Available online at: <http://www.nccn.org/ordertemplates/>; accessed December 26, 2014].
- 4). Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, et al. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. Cancer Chemother Pharmacol. 1997; 40(4): 293-308.
- 5). 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.
- 6). Brock J, Alberts DS. Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatient clinic. Cancer Treat Rep. 1986; 70(12): 1409-14.
- 7). 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.
- 8). 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.
  - 9). Lavolé A, Danel S, Baudrin L, Gounant V, Ruppert AM, Epaud C, Belmont L, Rosencher L, Cadranel J, Milleron B. Routine administration of a single dose of cisplatin  $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup> after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull Cancer*. 2012 Apr 1;99(4):E43-8.
  - 10). Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin ( $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup>) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(11): 1105-9.
  - 11). 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.
  - 12). 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: 81-7.
  - 13). Okazaki S, Nakajima T, Hashimoto J, Yamamoto S, Takahari D, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Tamura K. A feasibility study of outpatient chemotherapy with S-1 + cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2013; 16: 41-47.
  - 14). Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215-21.
  - 15). Portilla D, Safar AM, Shannon ML, et al. Cisplatin Nephrotoxicity. Uptodate<sup>®</sup> [Available online at: <http://www.uptodate.com/>; accessed August 10, 2015].
  - 16). 堀田勝幸, 二宮貴一朗, 近藤征史, 他. 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・日本臨床腫瘍学会編 (2015年8月3日) [Available online at: <http://www.haigan.gr.jp/>; accessed August 11, 2015].
  - 17). 日本腎臓学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本腎臓病薬物療法学会編 がん薬物療法における腎障害診療ガイドライン 2016 ライフサイエンス出版 [Available online at: <http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/2016-cancer-guideline.pdf>; accessed Oct 21, 2016]
  - 18). 秦明登, 片上信之, 増田義雄, 他. Short Hydration(4時間以内)を用いたシスプラチン外来投与の検討. *癌と化学療法* 2012; 39(9): 1385-1388.
  - 19). 岸本朋乃, 今村博司, 川端良平, 他. 進行再発胃癌のSP療法における外来CDDP投与の認容性に関する検討. *癌と化学療法* 2012; 39(12): 2304-2306.
  - 20). 興梶陽平, 吉岡弘鎮, 國政啓, 他. ショートハイドレーション法によるシスプラチン併用化学療法の検討. *日本呼吸器学会誌* 2013; 2(6): 730-736.
  - 21). Ouchi A, Asano M, Aono K, et al. Comparison of short and continuous hydration regimen in chemotherapy containing intermediate- to high-dose Cisplatin. *J Oncol*. 2014: 767652.
  - 22). 青田泰雄, 田中勝, 渡邊直紀, 他. 再発・難治性悪性リンパ腫における外来 Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin (GDP) 療法の検討. *癌と化学療法* 2015; 42(1): 51-55.

- 23). 大原克仁, 磯部宏, 伊藤健一郎, 他. 肺癌患者に対するシスプラチン投与時の短期輸液療法の忍容性の検討. 癌と化学療法 2015; 42(1): 57-61.
- 24). Sakaida E, Iwasawa S, Kurimoto R, et al. Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method-a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46(4): 370-7.
- 25). Sato J, Morikawa N, Nitani H, et al. Feasibility study of short hydration using oral rehydration solution in cisplatin including chemotherapy of lung cancer. J Pharm Health Care Sci. 2016; 2: 6.
- 26). Azuma T, Matayoshi Y, Sato Y, et al. The safety and effect of chemotherapy with short hydration for urothelial cancer on patients' quality of life. Jpn J Clin Oncol. 2016; (online first).
- 27). 吉田弘樹, 木全司, 鈴木雅人, 他. シスプラチンの外来投与での Short Hydration 法の安全性評価. 癌と化学療法 2016; 43(9): 1081-5.
- 28). Yamada K, Yoshida T, Zaizen Y, et al. Clinical practice in management of hydration for lung cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy in Japan: a questionnaire survey. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41(11): 1308-11.
- 29). アンテリオ株式会社. Web アンケート 2015.
- 30). 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.
- 31). Bodnar L, Wcislo 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.

別紙1 (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

癌腫	n	報告年	シスプラチン		投与時間	≥Grade 2 腎障害 出現例 (%)	文献
			投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	補液用量			
肺癌、胃癌、食道癌	22	2012	50 ~ 75	1,300 ~ 2,000 mL	3 ~ 4 hrs	0 %	[18]
胃癌	23	2012	60	2,550 mL	4.9 hrs	0 %*	[19]
肺癌、悪性胸膜中皮腫	71	2013	60 ~ 80	1,600 ~ 2,100 mL	3.7 ~ 4.7 hrs	5 (7.0 %)	[20]
胃癌、尿路上皮癌、肺癌	13	2014	60 ~ 80	約 2,500 mL	4.25 hrs	1 (8 %)	[21]
悪性リンパ腫	5	2015	75	2,340 mL	5.25 hrs	明らかな障害なし	[22]
肺癌	12	2015	60 ~ 80	約 2,000 mL	4 hrs	0 %	[23]
肺癌、頭頸部癌、原発不明癌 胸腺癌、メルケル細胞癌 膀胱癌、腎内分泌腫瘍	74	2016	60 ~ 80	1,750 ~ 2,250 mL	3.75 ~ 4.75 hrs	3 (4.1 %)	[24]
肺癌、悪性胸膜中皮腫	35	2016	60 ~ 80	1,750 ~ 2,150 mL	4.75 ~ 6 hrs	2 (5.7 %)	[25]
尿路上皮癌	61	2016	56 ~ 70	約 2,700 mL	6.5 hrs	血清クレアチニン値 の有意な変動はなし	[26]
肺癌、胃癌、子宮頸癌 胆道癌、子宮体癌 十二指腸乳頭部癌	60	2016	25 ~ 80	約 2,100 ~ 2,600 mL	5.25 ~ 6.25 hrs	1 (1.7 %)	[27]

\*Grade 3 ~ 4 の割合