

# 高血圧患者におけるシスプラチニン起因性腎障害の発症に関する検討

## 研究計画書

研究代表者 北海道大学病院 薬剤部 菅原 満

作成日

2025年4月1日 計画書案 第1版作成

2025年 6月 18日 計画書案 第1.1版作成

症例登録期間：実施許可日～2025年6月30日

研究実施期間：実施許可日～2027年12月31日

## 1. 研究の背景

肺がんはわが国のがん死亡者数の第1位であり、その罹患者数も増加の一途を辿っている<sup>[1]</sup>。当疾患はその診断時点で切除不能症例であることも多く、早期がんにおいても5年生存率は16.7-51.2%である<sup>[2]</sup>。

シスプラチン(CDDP)は肺がん、胃がん、頭頸部がん、婦人科がんなど多くのがん治療に使用されるキードラッグである<sup>[3]</sup>。その有害事象として悪心・嘔吐、聴力障害、末梢神経障害、腎障害などがあげられるが、その中でも腎障害(CDDP-induced nephrotoxicity; CIN)はその代表であり、当薬剤の用量制限毒性として認識されている<sup>[4]</sup>。CINの出現機序として酸化ストレスやミトコンドリア機能障害、TNF- $\alpha$  レセプターやオートファジーの関与などが示唆されているが、十分には明らかになっていない<sup>[5-7]</sup>。CINの治療は水分負荷が臨床上実施されているが、その効果は限定的であるため、そのマネジメントにおいては予防が重要視されている。CINの予防法として水分負荷<sup>[8]</sup>、適切な利尿薬の投与<sup>[9]</sup>、マグネシウムの投与<sup>[10, 11]</sup>の有用性が報告されており、広く臨床応用されている。特に国内では直近10年でCINマネジメントが顕著に進歩し、CINの出現率は30-40%から5-20%へ低下している<sup>[10, 11, 20, 23]</sup>。

CINのリスク因子として高齢、女性、喫煙歴、飲酒歴、低アルブミン血症、腎臓への放射線照射歴、CDDPの頻回投与、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ヨード性造影剤、アミノグリコシド系抗生物質の併用、肝硬変、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患の合併が報告されている<sup>[10-21]</sup>。これら因子の中でも高血圧はいくつかの報告でリスク因子として挙げられているが<sup>[17, 18, 22-27]</sup>、いずれの検討においても現在CDDP投与時に汎用されているショートハイドレーション法を用いておらず、さらに高率で合併する糖尿病や心血管疾患による症状悪化の影響を除外できていない。Máthéらは高血圧および虚血性心疾患を含む心血管疾患を有する患者は同症状を有さない患者と比較してCINを有意に高率で発症すること、心血管疾患に糖尿病を合併する患者ではさらにCINを発症しやすいことを報告している<sup>[17]</sup>。また、我々は以前の検討で糖尿病の合併はCINの発症を顕著に増加させること、糖尿病の合併を考慮した場合、高血圧の影響は有意とならないことも報告している<sup>[28]</sup>。上記を鑑みると、既報における高血圧とCINの関連性の評価は不十分であり、また現在のCINマネジメントの状況も反映できていないと考えられる。

我が国の高血圧患者数は2019年時点では993万7000人と報告されており<sup>[29]</sup>、我々の以前の検討でもCDDPの投与を受けた全患者のうち、約30%が高血圧を合併していた<sup>[30]</sup>。人口の高齢化に伴う高血圧患者数のさらなる増加も懸念されていることから、高血圧がCINに与える影響の評価は適切なCINマネジメントに必須であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は治療開始時点での薬物療法を要する高血圧の罹患がCINの発症に与える影響の評価を目的とする。

## 3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

### (1) 対象者

2014年5月1日から2025年6月30日の間に北海道大学病院呼吸器内科あるいは腫瘍内科にて呼吸器がんに対するCDDPを含む化学療法を受けた20歳以上の者。なお併用された抗がん薬の種類は問わない。

### (2) 選択基準

- ①本研究の参加について研究対象者もしくは研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者から拒否の申出がない者。
- ②電子カルテより処方履歴、検査値、患者基本情報などの患者情報、診療記録、看護記録、薬剤管理指導記録が詳細に読み取ることが可能である者。

### (3) 除外基準

- ①治療スケジュールの大幅な変更があったなど、治療状況が他の患者から逸脱している者。
- ②1コース目の治療を完遂できなかつた者。
- ③治療終了前に転院した者。
- ④治験に参加した者。
- ⑤治療開始時点で糖尿病、高血圧以外の心血管疾患に罹患していた者。
- ⑥その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。

## 4. 研究の方法

### (1) 研究の種類・デザイン

既存の診療情報のみを用いる多機関共同観察研究である。

### (2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目

該当なし

### (3) 観察及び調査項目とその実施方法

当研究は電子カルテ上の診療記録、薬剤管理指導記録等を用いた後方視的研究である。治療開始時点で薬物療法を要する高血圧に罹患した高血圧患者群と高血圧未発症のコントロール群間でCINを比較する。有害事象の評価にはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0を用いる。

CINはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0のグレード2以上の血清クレアチニン値の上昇と定義する<sup>[10]</sup>。評価期間は全治療コースとする(最大4サイクル)。

また、必要に応じて同一の患者群を用いて傾向スコアマッチングを行い、患者背景のばらつきを補正した患者群を再形成し、検討も行う。

研究対象者について、以下の項目の調査を行う。2025年6月30日までの診療情報を収集する。

- ① CDDP を含む化学療法の投与量、スケジュール(中止・延期・減量の有無)、支持療法薬(制吐薬、マグネシウム、追加のハイドレーション)の投与有無、治療回数、放射線の併用有無
- ② 治療開始時・治療中の検査データ(腎機能、電解質、白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、肝機能、血清アルブミン、血圧)、尿検査
- ③ 治療開始時・治療中の身体情報(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、パフォーマンスステータス)
- ④ 呼吸器がんの病期・組織型・遠隔転移・治療歴(放射線、手術含む)
- ⑤ 合併症
- ⑥ 併用薬剤
- ⑦ 治療に伴う有害事象(CIN・恶心・嘔吐・食欲不振・倦怠感・聴力障害)の有無・重症度・出現期間

上記調査項目については、エクセルシートに纏めパスワードをかけたファイルをメール

で北海道科学大学へ送付するかUSBで手渡しし、解析を行う。

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者の診療情報は、2014年5月1日から2025年6月30日の期間で調査対象となる。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究用ID（情報が誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の記述等に置き換えたもの）を付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表（研究対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの）に必要な事項を記載する。

## 5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は既存の情報を用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される負担及びリスク

本研究は既存の情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考える。

本研究は研究対象者には特に不利益は発生しないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

## 6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

高血圧患者群とコントロール群間での全治療コースにおけるCIN発症率の比較

(2) 副次的評価項目

①1コース目でのCIN発症率の比較

②全治療コースにおける血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランスの変動の比較

③全治療コースにおけるCIN以外の有害事象の比較(出現率、重症度)

④全治療コースにおける血清Na、K、Cl、Ca、Mgの変動の比較

⑤傾向スコアマッチングを用いて抽出した患者群での主要評価項目及び副次的評価項目①-④の検討

⑥CIN発症のリスク因子の解析

⑦⑥で抽出された因子等特定の因子を有する患者群でのCIN発症率、血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランス、各種電解質の変動の比較

⑧高血圧発症に影響し得るベバシズマブ併用有無間でのCINの発症率、血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランスの変動の比較

⑨ベバシズマブ併用患者を除外した患者群での高血圧患者群とコントロール群間のCIN発症率の比較、血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランスの変動の比較

## 7. 個々の研究対象者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した

場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

**8. 研究により得られた結果等の取扱い**

本研究によって得られた結果は、研究対象者の健康状態等を評価するための情報として精度や確実性が不十分であるため、研究対象者に説明は行わない。なお、本研究実施に伴い、二次の結果や所見（いわゆる偶発的所見）が得られることはない。

**9. 有害事象発生時の研究対象者への対応**

該当なし

**10. 研究実施・変更の承認**

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会（以下、審査委員会）の承認を得た上で研究機関の長の許可を得る。

研究代表者はその旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

研究代表者は研究計画書等の改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

ただし、各研究機関の状況等を踏まえ、審査委員会における一括した審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことは妨げない。

**11. 研究の中止、終了**

(1) 研究の中止

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究代表者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

(2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

**12. 研究実施期間**

実施許可日～2027年12月31日（登録締切日：2025年6月30日）

### 13. 目標症例数とその設定根拠及び解析方法

#### （1）目標症例数とその設定根拠

244例(高血圧患者群61例、コントロール群183例)

##### 【設定根拠】

既報<sup>[17, 18, 22-27]</sup>を参考にコントロール群のCIN発症率を3%、高血圧患者群でのCIN発症率を15%と仮定し、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ エラー0.2、症例比率を3:1で算出するとコントロール群183例、高血圧患者群61例が必要と算出された。現在得られる適格症例数を鑑みて同症例数を設定した。

#### （2）解析方法

Fisher's exact test :

CINの発症率の比較

有害事象の出現率の比較

電解質異常の出現率の比較

Mann-WhitneyのU検定 :

血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランスの変動の比較

CINの重症度の比較

有害事象の重症度の比較

電解質の変動の比較

Logistic回帰分析を用いた単変量・多変量解析 :

CIN出現のリスク因子の解析

Fisher's exact testあるいはMann-WhitneyのU検定 :

患者背景の比較

傾向スコアマッチング :

全患者群からばらつきのない患者群への再形成

### 14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2024年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」を遵守して実施する。

### 15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は研究用IDに置き換えたうえで管理する。

対応表は、北海道大学病院の研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

## 16. 同意取得方法

本研究は自らの研究機関において保有している既存情報を研究に用い、また、共同研究機関へ既存情報を提供しようとするものである。他の研究機関に情報を提供しようとする場合、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」より、文書によるインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントをうけ、説明の方法及内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続きを行うことが困難な場合には、当該手続きを行うことを要しないとされている。本研究で用いる既存情報は、研究対象者から取得されてから相当の年月が経過したケースや、死去、退職あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れない場合が想定され、また、本研究は主として薬剤師が実施する研究であるため、現実的に研究対象者等に接して適切な同意を受ける機会がなく、同意を取得するための時間的余裕や費用等に照らし、本人の同意を得ることにより当該研究の遂行に支障を及ぼすおそれがあることから、当該手続を行うことが困難な場合に該当する。本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が当該既存情報を学術研究目的で共同研究機関に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないと判断されることから、研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院および共同研究機関のホームページ等に掲載することで研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ①情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ②利用し、又は提供する情報の項目
- ③利用又は提供を開始する予定日
- ④情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤提供する情報の取得の方法
- ⑥提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあっては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦利用する者の範囲
- ⑧情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

- ①情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該情報の提供に当たって講じた措置の内容
- ②既存情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
- ③既存情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

## 17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

該当なし

## 18. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の進捗状況について

研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。

(2) 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に報告する。

(3) 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

(4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告

研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告する。

(5) 研究に用いる情報等の管理状況

研究責任者は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

(6) 研究終了（中止）の報告

研究責任者は、研究を終了（中止）したときは、その旨及び研究結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。

## 19. 研究対象者の費用負担

研究対象者の費用負担は発生しない。

## 20. 情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 情報の授受の記録

研究責任者は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、(3) に従い保管する。

(2) 試料の保管及び廃棄の方法

該当なし

(3) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、北海道大学病院薬剤部内および北海道科学大学薬学部の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報の取り扱いに注意して行う。

#### (4) 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者情報は、本研究計画書作成時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に情報提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

なお、将来実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報については、北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者が確認する機会を設ける。

### 21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を論文及び関連学会等において発表することにより公表する。結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

### 22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が所属する診療科の研究費で実施する。利益相反審査の取り扱いは、各機関の規定に従って実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

### 23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

#### 【研究代表者】

菅原 満 北海道大学病院薬剤部長

#### 【連絡先】

薬剤部 製剤室 011-706-5683（内線 5683） 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

#### 【相談窓口】

薬剤部 製剤室 011-706-5683（内線 5683） 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

#### 【データマネジメント実施施設】

薬剤部 製剤室 011-706-5683（内線 5683） 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

#### 【統計解析責任者】

北海道科学大学 薬学部・教授 斎藤 佳敬

011-676-8741 北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1

業務内容：解析業務

### 24. 参考資料・文献リスト

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」2018年度版
2. 国立研究開発法人国立がん研究センター 全がん協生存率調査 2020年3月
3. シスプラチニ「マルコ」<sup>®</sup>、インタビューフォーム、株式会社ヤクルト本社
4. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*, 2008, 73, 994-1007.
5. Tsuruya K, Ninomiya T, Tokumoto M, Hirakawa M, Masutani K, Taniguchi M, Fukuda K, Kanai H, Kishihara K, Hirakata H, Iida M. Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in cisplatin-induced renal tubular cell death. *Kidney Int*, 2003, 63, 72-82.
6. Park MS, De Leon M, Devarajan P. Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation of mitochondrial pathways. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13, 858-65.

7. Brady HR, Kone BC, Stromski ME, Zeidel ML, Giebisch G, Gullans SR. Mitochondrial injury: an early event in cisplatin toxicity to renal proximal tubules. *Am J Physiol*, 1990, 258, F1181-7.
8. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M; European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61, 903-9.
9. McKibbin T, Cheng LL, Kim S, Steuer CE, Owonikoko TK, Khuri FR, Shin DM, Saba NF. Mannitol to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) receiving concurrent therapy. *Support Care Cancer*, 2016, 24, 1789-93.
10. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Kasashi K, Honma R, Takeuchi S, Shimizu Y, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Iseki K. Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Support Care Cancer*, 2017, 25, 481-487.
11. Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S, Matsumoto S, Ohmatsu H, Ohe Y. Protective Effect of Magnesium Preloading on Cisplatin-induced Nephrotoxicity: A Retrospective Study. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44, 346-354
12. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, Planting AS, Graveland WJ, Stoter G, Verweij J. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer*, 2003, 88, 1199–1206
13. Anand AJ, Bashey B. Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Ann Pharmacother*, 1993, 27, 1519–1525
14. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med*, 1978, 65, 307–314
15. Haas A, Anderson L, Lad T. The influence of aminoglycosides on the nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum in cancer patients. *J Infect Dis*, 1983, 147, 363
16. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer care. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61, 903–909
17. Máthé C, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy G. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *Eur Respir J*, 2011, 37, 888–894
18. Galfetti E, Cerutti A, Ghielmini M, Zucca E, Wannesson L. Risk factors for renal toxicity after inpatient cisplatin administration. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21, 19
19. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1997, 40, 293–308
20. Sato K, Watanabe S, Ohtsubo A, Shoji S, Ishikawa D, Tanaka T, Nozaki K, Kondo R, Okajima M, Miura S, Tanaka J, Sakagami T, Koya T, Kagamu H, Yoshizawa H, Narita I. Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. *BMC Cancer*, 2016, 16, 222-227
21. Okamoto K, Saito Y, Narumi K, Furugen A, Iseki K, Kobayashi M. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Are a Risk Factor for Cisplatin-induced Nephrotoxicity: A Meta-analysis of Retrospective Studies. *Anticancer Res*, 2020, 40, 1747-1751
22. Isaaka J, Degu A, Kimani LM. Assessment of cisplatin-induced nephrotoxicity and its associated factors among cervical cancer patients in the leading tertiary hospital in Kenya. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28, 1603-1608
23. Miyoshi T, Uoi M, Omura F, Tsumagari K, Maesaki S, Yokota C. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Multicenter Retrospective Study. *Oncology*, 2021, 99, 105-113
24. Prasaja Y, Sutandyo N, Andrajati R. Incidence of cisplatin-induced nephrotoxicity and associated factors among cancer patients in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16, 1117-1122
25. Takagi A, Miyoshi T, Hayashi T, Koizumi H, Tsumagari K, Yokota C, Nakano T, Matsuo K, Egawa T. Comparison of preventive effects of combined furosemide and mannitol versus single diuretics, furosemide or mannitol, on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Sci Rep*, 2024, 14, 10511
26. Lavolé A, Danel S, Baudrin L, Gounant V, Ruppert AM, Epaud C, Belmont L, Rosencher L, Cadranell 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, 99, E43-48
27. Naganuma M, Motooka Y, Sasaoka S, Hatahira H, Hasegawa S, Fukuda A, Nakao S, Shimada K, Hirade

- K, Mori T, Yoshimura T, Kato T, Nakamura M. Analysis of adverse events of renal impairment related to platinum-based compounds using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *SAGE Open Med*, 2018, 6, 2050312118772475
28. Saito Y, Sakamoto T, Takekuma Y, Kobayashi M, Okamoto K, Shinagawa N, Shimizu Y, Kinoshita I, Sugawara M. Diabetes mellitus degenerates cisplatin-induced nephrotoxicity in short hydration method: a propensity score-matching analysis. *Sci Rep*, 2022, 12, 21819
29. 厚生労働省 平成29年(2017)患者調査の概況
30. Saito Y, Takekuma Y, Kobayashi M, Shinagawa N, Noguchi T, Takeuchi S, Shimizu Y, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Sugawara M. Suitability of Oral Rehydration Solution (ORS) for Use in the Cisplatin Short Hydration Method. *Anticancer Res*, 2022, 42, 3185-3193