ID	Lan	Authors	Title	全文	1:3	2次	エビデン	PT	デザイン	目的	対象者	サンプ	セッテ	介入	主な結果	主な有評価項目	結論	コメント(review)
															CDDPの平均血清濃度は23.3±3.7μg/ml、腎機能マーカーの変化			
9	1975905	eng	Lau L, Baribeault	A comparison of the rates of cisplatin (CDDP)-induced nephrotoxicity associated with sodium loading or sodium loading with forced diuresis as a preventative measure	×	○	○	J Oncol Pharm Pract. 2010; 16(3), 167-71	B	Journal article	後方視的コホート研究	CDDP40mg/m2 の治療を受けた癌性なの悪性癌の患者において、マイルドレーナルインパイアメントの腎機能障害に関して比較した。	さまざまな癌患者	92	CDDP :40 mg/m2, 12.5 mgマニトール投与	Cr、BUN、Cre クレアチニンクリアランス、Cr、Cr クレアチニンクリアランス	CDDPの腎毒性は用量依存性であり、Cr値が1.5mg/dl以上の患者は、Cr値が1.5mg/dl以下の患者に比べ、腎機能障害が悪化する傾向があるとされている。しかし、腎機能障害は、入院の頻度、電解質異常の頻度は差がなかった。しかし、腎障害発生までの期間は補液群で129.3日、補液＋マンニトール群で231日と長い傾向を示唆された。しかし、補液群では注ぎ込んだ分の尿量が(NC)-TC Grade0の腎障害だったのに対し、補液＋マンニトール群では半数にはいてCrade 1、2の腎障害が認められた（有意差なし）。(grade 0: Cre正常, grade1: 上限1.5倍, grade2: 1.5~3.0, grade 3: 3.0~	CDDP:40mg/m2の治療において、腎障害予防に関しては、補液群、補液＋マンニトール群において有意な差は認められなかった。	review(Morgan, KP)では補液＋マンニトール群には効能が多く、補液群には腎臓部や婦人科癌が多いことを指摘。腎障害からの回復期間はユニークな評価であるが、それは腎障害の予防効果を示すものではない。マンニトール群は治療前後に1L0の補液が入るのに比べ、補液群の多くは治療前の補液のみである。
16	1271988	eng	Santoso JT, Lucci JA	Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial.	○	○	○	Cancer Chemother Pharmacol. 2003; 52(1), 13-8	B	Journal article	ランダム化比較試験	シスプラチンによる急性腎障害を防ぐ生食、生食＋マニトール、生食＋フロセミドのいずれが最も有用かを検証するため	婦人科癌において73 mg/m2 CDDP±5FU or PTX の治療を受けた患者	49	①補液のみ :500ml(生食2h)、1L生食＋シスプラチン、500ml(生食2h)、②補液＋マンニトール :500ml(生食2h)、1L生食＋シスプラチン 50gマンニトール、500ml(生食2h)、③補液＋フロセミド :500ml(生食2h)、40mgフロセミド、1L生食＋シスプラチン、500ml(生食2h)	24時間CCr（治療から48日後）: ①CCr=87.5±26.2, 82.5±24.0, 87.4±25.8 ml/min ②CCr=81.8±23.9, 68.7±21.5, 56.4±22.8 ml/min ③CCr=81.8±23.9, 68.7±21.5, 56.4±22.8 ml/min 補液群と補液＋フロセミド群には有意差を認めなかったが=0.05)が、補液群と補液＋マンニトール群(P=0.02)、補液群＋フロセミド群と補液群＋マンニトール群(P=0.01)には有意差を認めた。初回以降も差がた治療前後126ページのCCr測定では補液のみの群はベーマ)、補液＋マンニトール群34ページ)で治療前のCCr が53.5±24.2, 100±21.3, 82±24, 治療後のCrが0.69±0.4 ~1.1±0.8, 0.1±0.1~0.3±0.3 ~0.7±0.4の結果であった。	CDDPの腎毒性は、補液群、補液＋マンニトール群において有意な差は認められなかった。	review(Morgan, KP)ではサンプルサイズが小さいためにパワーが、腎臓に毒性と治療後の水分摂取の指導をしたとされているため、正確性の問題を指摘。また、24h CCr とCrから の推定値の信頼性を指摘しているが、しかし、推定値でも補液＋マンニトール群の腎機能障害が強い傾向がある点の示唆は可能であるとしている。また、問題にしてマンニトールの量が多く、脱水が起こりやすさは可能性があるとのこと。
22	9615808	eng	Numico G, Benasso L	Hydration regimen and hematological toxicity of a cisplatin-based chemotherapy regimen. Clinical observations and pharmacokinetic analysis.	○	○	○	Anticancer Res. 1999; 19(2B), 1313-8	B	Journal article	後方視的コホート研究	頭頸部癌に対して外来治療のできるか否かを行い、フロセミド利尿の有無で臨床像と薬物動態を比較した。	頭頸部扁平上皮癌	73	CDDP 20mg/m2+5-FU 200mg/m2 day1-5 A) 2L 0.9%食塩水＋8mEq/L KCL＋2g MgSO4＋20mgフロセミド B) 1.5L 0.9%食塩水＋2g MgSO4	CDDPの薬物動態	CDDP5日間の分割投与において、フロセミド投与群は非投与群に比べ、弱いながら腎臓部が毒性であり(p=0.03)かつ57% 対27%, p=0.005)、血液に関して有意な差を認めなかった。CDDP投与2時間の薬物動態解析では、フロセミド注投群のCL/Cl: 2.5±0.1 対2.0±0.2kg/m2/min)や血中クリアランス(51.4±11.9 対45.8±13.6L/h)に差を認めなず、尿中のFL濃度は明らかに低下させた。フロセミドの投与は、CDDP日間の分割投与で、フロセミド投与群において血清濃度非検出の尿量40L以上に明らかに上昇した（別り法）。	CDDP5日間の分割投与において、フロセミド投与群は非投与群に比べ、明らかに腎臓部が毒性であった。CDDP投与2時間の薬物動態解析では、フロセミド注投群のCL/Cl: 2.5±0.1 対2.0±0.2kg/m2/min)や血中クリアランス(51.4±11.9 対45.8±13.6L/h)に差を認めなず、尿中のFL濃度は明らかに低下させた。フロセミドの投与は、CDDP日間の分割投与で、フロセミド投与群において血清濃度非検出の尿量40L以上に明らかに上昇した。腎臓部毒性の発現は不明であった。
35	2909288	eng	Dumas M, de Giolzan	Evaluation of the effect of furosemide on ultrafilterable platinum kinetics in patients treated with cis-diamminedichloroplatinum.	○	○	○	Cancer Chemother Pharmacol. 1989; 23(1), 37-40	B	Journal article	ランダム化比較試験	CDDP投与時におけるフロセミドによる薬物動態への影響を解析する	がん患者	20	単剤群 CDDP 80mg/m2, 20分点滴 ①利尿剤無し群フロセミド 20mg/m2 投与1時間前（補液：2000ml 5%ブドウ糖液 6時間間隔、1500ml0.5%ブドウ糖液 4時間間隔で	CDDPの薬物動態	血清の全体Pt、遊離Pt共にフロセミド投与群において高濃度であった(P<0.001)が、薬剤動態面に差がなかった。腎排泄量はフロセミド投与群で高かったが、尿中Pt濃度、累計尿中排泄量は両群で有意差がなかった。腎ウリアランス、総分ウリアランス(ウロクリアランス/ウォックリアランス)は両群間で差がなかった。臨床的に注目し性毒性は両群で差がなく、急性腎障害は両群共通で生じなかったが、遅延性腎障害はフロセミド非投与群で1例、投与群で4例出た。	フロセミドは投与により血清Pt濃度を上昇させた。薬物動態に関わる多くのパラメータはフロセミドにより影響を受けず、フロセミドによる腎機能保護は薬物動態の修飾による可能性は低い。フロセミドにより腎ウリアランス、総分ウリアランスは有意差がなく、Pt の排泄腎動態に影響をもたらさない。	
65	6796269	eng	Al-Sarraf M, Fletcher	Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study.	○	○	○	Cancer Treat Rep. 1982; 66(1), 31-5	B	Journal article	前向きランダム化第III相	化学療法不応となった悪性黒色腫患者に対するCDDP療法においてマンニトールによる腎機能障害軽減効果を検討する。	悪性黒色腫	67	100 mg/m2 CDDP（15分）、2週間 前日2L 5%ブドウ糖液＋5.45%食塩水) ①コントロール群：1L 5%ブドウ糖液、6時間以上 ②利尿群：CDDP直後、12.5gマニトール静注、2時マニトール 1L 5%ブドウ糖、6時間以上	Ccr, BUN, Cre（治療後3日間測定）	全ての腎障害の頻度は補液群39%(13/33)、補液＋マニトール投与群32%(11/34)であった。初回治療後の腎障害は補液群20%(10/33)、補液＋マニトール投与群15%(5/34)であり、中一重度の腎障害は補液群21%(7/33)、補液＋マニトール投与群2%(1/34)であった。最低限は補液群で12%(4例)が例であったが、マンニトール群では1%(2例)が例、P群は4例であった。マンニトール投与群では腎障害の発生率が少く、高用量で治療でき、ほとんどの腎障害は初回投与後に生じ、遅発毒性は明らかではなかった。その他の有害事象は両群で差を認めなかった。	CDDP初回投与後の中一重度の腎障害は、骨髄にマンニトール投与群で補液群より少なかった。そのため、マンニトール投与群では多くのコースの治療できた。	補液群のP群、補液＋マンニトール群の1例がコースのみのシスプラチン投与で終わっている。従って、初回以降の腎障害予防効果は不確には評価できない。コース数は両群のCCr値からの有用性はサンプルサイズが小さいことによる統一的解析考えられる。
72	6784924	eng	Ostrow S, Egorin MJ	High-dose cisplatin therapy using mannitol versus furosemide diuresis: comparative pharmacokinetics and	○	○	○	Cancer Treat Rep. 1981; 65(1-2), 73-8	B	Journal article	ランダム化比較試験	100 mg/m2 CDDP (every 21-28 days)で投与し、マンニトールあるいはフロセミドに利尿したときの、腎機能障害およびCDDPの薬動動態を比較する。	精々な固形癌	22	100 mg/m2 CDDP (every 21-28 days). 投与4時間前：1L 0.9%食塩水＋20mEq/KCL 投与、CDDP 100 mg/m2 +2L(5%ブドウ糖＋0.45%食塩水)、6時間 (T群：37人＋マニトール群(補液群)8人/コントロール群(補	腎機能障害（血清クレアチニン、Ccr）	CDDPの腎障害は濃度依存性であり、Cr値が1.5mg/dlのエピソードが、2例(Ccr)(1名分)、例(Ccr)であり、1例を除いて腎障害は可逆的であった。本法はMannisによって報告された古の補液とマンニトール、フロセミドを併用した方法を改変したものであるが、補液や利尿剤を行わなかった第1相試験やマンニトールの使用するMayesの方法を取り入れた第2相試験より(腎障害の頻度が低いとされる。	158例中9例(5.13%)において、11の腎障害(Cre>1.5 mg/dlのエピソードが、2例(Ccr)(1名分)例(Ccr)であり、1例を除いて腎障害は可逆的であった。本法はMannisによって報告された古の補液とマンニトール、フロセミドを併用した方法を改変したものであるが、補液や利尿剤を行わなかった第1相試験やマンニトールの使用するMayesの方法を取り入れた第2相試験より(腎障害の頻度が低いとされる。	review(Morgan, KP)ではサンプルサイズが小さいためにパワーが、腎臓に毒性と治療後の水分摂取の指導をしたとされているため、正確性の問題を指摘。また、24h CCr とCrからの推定値の信頼性を指摘しているが、しかし、推定値でも補液＋マンニトール群の腎機能障害が強い傾向がある点の示唆は可能であるとしている。また、問題にしてマンニトールの量が多く、脱水が起こりやすさは可能性があるとのこと。
75	7108679	eng	Vogl SE, Zaravinos T	Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration.	○	○	○	Cancer. 1980; 45(1), 11-5	B	Journal article	後方視的コホート研究	外来で利尿剤と補液を用いて外来において1時間でできるCDDP投与法に関して安全性を検討する。	婦人科癌、頭頸部など	158	頭頸癌: HD(6), HAD(23), 頭頸部、子宮頸部・食道などの扁平上皮癌; MBD(86), 肺癌, BAMP, その他 投与30分前より2L5% ブドウ糖液＋0.45%食塩水＋10mEq/dCl/L)点滴3時間、フロセミド40mg(点滴開始時)、12.3g マンニトール(CDDP直前)	BUN, Cre	158例中9例(5.13%)において、11の腎障害(Cre>1.5 mg/dlのエピソードが、2例(Ccr)(1名分)例(Ccr)であり、1例を除いて腎障害は可逆的であった。本法はMannisによって報告された古の補液とマンニトール、フロセミドを併用した方法を改変したものであるが、補液や利尿剤を行わなかった第1相試験やマンニトールの使用するMayesの方法を取り入れた第2相試験より(腎障害の頻度が低いとされる。	review(Morgan, KP)ではサンプルサイズが小さいためにパワーが、腎臓に毒性と治療後の水分摂取の指導をしたとされているため、正確性の問題を指摘。また、24h CCr とCrからの推定値の信頼性を指摘しているが、しかし、推定値でも補液＋マンニトール群の腎機能障害が強い傾向がある点の示唆は可能であるとしている。また、問題にしてマンニトールの量が多く、脱水が起こりやすさは可能性があるとのこと。
79	498151	eng	Belt RJ, Himmelstein	Pharmacokinetics of non-protein-bound platinum species following administration of cis-dichlorodiammineplatinum(II).	○	○	○	Cancer Treat Rep. 1979; 63(9-10), 1515-21	B	Journal article	ランダム化比較試験	CDDP急速静注及び持続点滴及びマンニトール利尿剤による蛋白非結合型CDDPの薬物動態を解析する		12	①群(3例) :15min CDDP点滴 ②群(4例) :15min CDDP点滴＋直前にマンニトール12.5g 直後に12.5g注射. ③群(2例) : CDDP 6時間以上かけて点滴、 ④群(3例) : CDDP 6時間以上かけて点滴＋直前にマンニトール12.5g 直後に12.5g注射	薬物動態学	急速静注(15分)後の血漿レベルの減衰は二相性であり、初期半減期は30分、後期半減期は48分であった。マンニトール併用下ではそれぞれ、28分、48分であった。6時間持続下注薬剤非結合CDDP量が高かった。マンニトールによりCDDPの血漿レベルには影響しなかった。24時間後の尿中排泄は急速静注で45%、6時間持続下で51%であったが、いずれの投与法においてもマンニトールは尿中排泄をそれぞれ18%、22%に増加した。	マンニトールはCDDPの半減期には影響を及ぼさず、血漿中のピークの上昇と尿中排泄率の低下をもたらす。	
88	856437	eng	Hayes DM, Cvitkovic	High dose cis-platinum diamine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis.	○	○	○	Cancer. 1977; 39(4), 1372-81	B	Journal article	後方視的コホート研究	マンニトール投与により高容量のCDDP治療による腎機能障害を軽減できるかを検討する。	頭頸部癌および進行胚細胞性腫瘍	52	3~5 mg/kg(120mg/m2)でのCDDP治療法 治療前夜: 2L 5%ブドウ糖液＋0.45%食塩水 投与直前: 12.5gマンニトール静脈注射 投与後: 1kg/hマンニトール持続静注 6時間 200ml/hr 0.45%食塩水 6時間	血清クレアチニン	10人(52人中)において血清クレアチニンの上昇があった。9人では可逆的であったが、1人は腎障害と骨髄抑制で死亡した。20人では複数回の反復が可能であった。		
89	851939	eng	Gonzalez-Vitale JC,	The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride.	○	○	○	Cancer. 1977; 39(4), 1362-71	B	Journal article	観察研究	CDDPによる腎の病理学的変化を解析する	固形癌	12	CDDP 0.5~2 mg/kg 1~6 days CDDP :3mg/kg 1 day マニトールによる利尿	腎の病理学的変化	低容量、高容量に関わらず、遠位尿細管、集合管における障害が生じていた。高容量＋マンニトール利尿により、近位尿よりは可逆的ないし軽度の障害であり、マンニトール利尿は高容量における腎障害予防に有用と考えられる。	
			Chary KK, Higby DJ, Henderson ES, Swinerton KD.	Phase I study of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum(II) with forced diuresis.	○	○	○	Cancer Treat Rep 1977;61(3): 367-70	C	Journal article	第I試験	補液＋利尿剤使用によるCDDPの至適用量を決定するための第I相試験	黒色腫	11	1mg/kg(または80mg/m2 CDDP隔週投与、3かいがサイクル、その後2週毎に変更 2L ブドウ糖＋0.33%食塩水+40mEq/Cl+ 37.5g マンニトール+40mg フロセミド	CDDPの至適用量	利尿剤使用により、CDDP 1mg/kg(または80mg/m2隔週投与では、問題な腎機能障害は生じなかった。	
			Higby DJ, Wallace HJ Jr., Albert DJ, Holland JF.	Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors	×	○	○	Cancer 1974;33(5): 1219-5.	B	Journal article	第I試験	CDDPの至適用量を決定するための第I相試験			スケジュールA) CDDP 50mg/m2から増量 2週毎 スケジュールB) CDDP 18mg/m2X3daysから増量 3～4週毎	CDDPの至適用量	スケジュールAでは100mgで、スケジュールBでは25m/m2で不可逆的な腎機能障害が生じる例が出現し、スケジュールAでは75mg/m2まで、スケジュールBでは20mg/m2まで忍容用量と考えられた。至適投与法として20mg/m2X5daysを選択した。	
5	2229859	eng	Morgan KP, Buie LW	The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy.	○	○	△	Ann Pharmacother. 2012; 46(2), 276-81		review								
14	1653090	eng	Ali BH, Al Moundhri	Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research.	○	○	△	Food Chem Toxicol. 2006; 44(8), 1173-83		review								
29	8375728	eng	Cornelison TL, Reed	Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin.	○	○	△	Gynecol Oncol. 1993; 50(2), 147-58		review								
			Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C,	Cisplatin and oxaliplatin nephrotoxicity: State of the art and recommendations from the	○	○	△	Cancer chemotherapy and pharmacology 2008;61:903-909.		review	ESCP-SIGのガイドライン					CDDPの腎機能障害目的での利尿剤の使用を推奨していない			