〔一 般 論 文〕

FP 療法を用いたシスプラチン後発品の安全性の検討

Assessment of the Safety of the Generic Drugs of Cisplatin in Patients Receiving FP Chemotherapy

柳江 正嗣[a,b]，椿 正寛[a]，中尾 真理子[c]，藤原 季美子[c]，
浅野 肇[c]，森田 哲也[b]，山添 譲[c]，西田 升三*[a]
Masashi Yanae[a,b], Masanobu Tsubaki[a], Mariko Nakao[c], Kimiko Fujiwara[c],
Hajime Asano[c], Tetsuya Morita[b], Yuzuru Yamazoe[c], Shozo Nishida*[a]

[a] 近畿大学薬学部薬物治療学研究室
[b] 近畿大学医学部堺病院薬剤部
[c] 近畿大学医学部附属病院薬剤部

Received August 17, 2011
Accepted October 19, 2011

Summary：The development of substitute generic drugs is encouraged to minimize the rising costs of prescription drugs. However, many physicians doubt the efficacy and safety of certain generic drugs. Therefore, to verify their safety, the incidence of adverse events should be investigated. Cisplatin (CDDP) plays a key role in chemotherapy regimens. Generic and brand-name drugs may differ in various clinical parameters. Therefore, the safety of generic CDDP has to be assessed. To compare the generic and brand-name drugs of CDDP, the incidence of adverse events, especially those involving renal function, was investigated in patients with esophageal cancer undergoing FP therapy.

The incidence of adverse effects such as increased serum creatinine and hiccups was significantly higher in the generic group. Concerning the clinical characteristics, however, the pre-therapy BUN level was significantly higher in the generic group. No significant differences were observed in the transition in median creatinine and median BUN between the brand-name and generic groups, or in the transition of creatinine clearance and eGFR. Thus, the higher incidence of renal impairment in the generic group was not caused by differences in drug properties. The frequencies of leukopenia and neutropenia were similar in the two groups. The adverse events attributed to reduction in, or discontinuation of, the second course of FP therapy were similar in the two groups.

In our study, there were no differences in the incidence of adverse events, especially those involving renal function, between the brand-name and generic groups. Therefore, the generic CDDP can be used as an alternative to the brand-name drug of CDDP.

Key words：generic drug, safety, cisplatin, FP therapy

要旨：わが国では年々医療費が増大しており，患者負担の軽減および医療保険財政の改善を目的として後発医薬品（以下，後発品）の利用が推進されている．しかし，後発品に対する臨床試験は行われていないことから有効性や安全性の問題が指摘されているため，後発品での安全性の確立には臨床効果や有害事象発現状況を調査する必要がある．シスプラチン（以下, CDDP）はがん治療レジメンのキードラッ

* 〒577-8502　大阪府東大阪市小若江 3-4-1
近畿大学薬学部薬物治療学研究室
TEL：06-6730-5880　FAX：06-6730-1394
Email：nishida@phar.kindai.ac.jp

無断転載禁止

グである．そのため，先発品と後発品での有害事象発現の差異が治療に影響する可能性が考えられることから，CDDP 後発品の安全性を検討する必要がある．本検討では食道癌の標準レジメンである CDDP + 5FU 療法での CDDP 先発品と後発品の有害事象発現状況の実態調査，特に腎関連事象について検討を行った．

有害事象発現について比較検討した結果，血清クレアチニン（以下，CRE）上昇，しゃっくりの項目で後発品群に多く発現していた．患者背景では治療前 BUN のみ後発品群で値の高い患者が多かった．BUN および CRE の中央値の推移を検討した結果，BUN，CRE ともに先発品群と後発品群で差は認めなかった．また CDDP 投与後のクレアチニンクリアランスおよび eGFR の推移では，先発品，後発品どちらの群においても同様の減少経緯を示した．以上の結果から後発品群による腎毒性は薬剤の性質の差異ではないと考えられた．また CDDP の重篤な有害事象である白血球減少や好中球減少の重症度に差は認められず，薬剤間の有害事象における特徴は同様であると考えられた．さらに 2 コース目の投与状況を調査した結果，両群で減量および中止された割合に有意な差を認めなかった．

以上のことから，CDDP 先発品と後発品での有害事象発現，特に重篤な副作用項目である腎機能障害に有意な差はなく，臨床上先発品と同様に使用できるものと示唆された．

キーワード：ジェネリック医薬品，安全性，シスプラチン，FP 療法

緒　言

わが国では年々医療費が増大しており，患者負担の軽減および医療保険財政の改善を目的として後発医薬品（以下，後発品）の利用が推進されている[1)]．しかし，後発品に対する臨床試験は行われていないことから有効性や安全性の問題が指摘されている．後発品の安全性は先発品と同等であるという報告がある[2-4)]一方で，有害事象の発現に差があるとも報告されている[5)]．従って後発品での安全性の確立には臨床効果や有害事象発現状況を調査する必要がある．

がん治療における後発品の評価として，大腸癌患者に対する FOLFOX 療法でのレボホリナートの効果と安全性は同等である報告[6)]や患者アンケートを用いたグラニセトロン後発品に対する効果の同等性を検討した報告[7)]がある．しかし治療域が狭く毒性の強い抗がん剤の後発品に関する安全性については報告が少なく，パクリタキセル後発品で臨床使用実態下における評価に差はない報告[8)]などがあるものの，検討されている抗がん剤の種類も少ない．シスプラチン（以下，CDDP）は様々な癌種に対して使用され，がん治療レジメンのキードラッグである．しかし，嘔気・嘔吐や倦怠感，重篤なものでは腎障害や骨髄抑制など多くの有害事象を発現することが知られており，尿量確保や支持療法を組み合わせた治療を必要とする．また，CDDP は前述したようにがん治療のキードラッグであるため，先発品と後発品での有害事象発現の差異が治療に影響してしまう可能性が考えられる．そのため CDDP 後発品の安全性を検討する必要がある．

現在，CDDP 後発品製剤であるプラトシン® 注に対しては，使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施しておらず，安全性についての報告はされていない．そのため，本検討では食道癌の標準レジメンとして頻用されている CDDP + 5FU 併用療法（以下，FP 療法）での CDDP 先発品と後発品の有害事象発現状況の実態調査，特に重篤な有害事象の一つである腎関連事象について安全性の検討を行った．

方　法

1．調査対象薬

注射用シスプラチン製剤の先発品（ランダ® 注；日本化薬（株））および後発品（プラトシン® 注;ファイザー（株））を使用した．先発品および後発品の組成は共に，有効成分は日局シスプラチン，添加物は日局塩化ナトリウムと pH 調節剤（塩酸）である．

2．調査対象と調査方法

2008 年 7 月から 2010 年 6 月の期間に，近畿大学医学部附属病院で FP 療法を施行された食道癌患者を対象とし，1 コース目投与期間における患者背景お

無断転載禁止

よび有害事象の発現状況をレトロスペクティブに調査した．食道癌における FP 療法は，遠隔転移を有する症例に対しては，5-FU 800 mg/m^2/day，5 日間持続静注と CDDP 80 mg/m^2/day1 を 4 ～ 5 週ごとに投与する．術前・術後および根治的化学療法は，放射線療法と併用し，5-FU 700 mg/m^2/day，5 日間持続静注と CDDP 70 mg/m^2/day1 を 4 ～ 5 週ごとに投与する．

先発品群と後発品群での臨床検査値の血液および生化学検査データから有害事象共通用語基準（CTCAEv4.0）に基づいて評価し，有害事象発現状況を比較した．患者の自覚症状に基づく有害事象の発現状況については，診療録，看護記録および薬剤管理指導記録に記載された内容から発現頻度を評価した．

また，各 CDDP 製剤の腎関連の有害事象について調査した．BUN および血清クレアチニン（以下，CRE）はそれぞれ投与前から投与後 4 週目までの推移を調査した．推定糸球体濾過量（以下，eGFR）およびクレアチニンクリアランス（以下，CCr）についても，それぞれ投与前から投与後 4 週目までの推移を調査した．eGFR は日本腎臓学会が作成した「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」[9] に従い，以下の推算式から算出した．CCr は Cockcroft&Gault 式（以下，CG 式）を用いて算出した．

【eGFR 推算式】eGFR（mL/min/1.73 m^2）=194 × CRE（mg/mL）$^{-1.094}$ × 年齢 $^{-0.287}$（女性の場合，0.739 を乗ずる）

【CG 式】CCr（mL/min）=[（140 − 年齢）/CRE（mg/dL）] × [体重（kg）/72]（女性の場合 0.85 を乗ずる）

さらに，2 コース目投与時に CDDP が減量および中止になった患者について調査した．

3. 研究実施の可否および利益相反の有無

本研究は近畿大学医学部倫理委員会および近畿大学薬学部倫理委員会の承認を得て行った．また，本研究に関連するいずれの企業とも利益相反の関係になかった．

4. 統計解析

2 群間の標本平均の検定には t 検定を，2 × 2 分割表の検定には Fisher の直接確率検定を，1 要因に順序関係のある分割表には Mann-Whitney の U 検定を行った．それぞれの検定での有意水準を 5%とした．

結　果

1. 患者背景

対象患者の背景を Table 1 に示す．調査対象 100 例のうち，先発品群が 56 例，後発品群が 44 例であり，性別，年齢，Performance Status（以下，PS），臨床病期に差はなかった．また，FP 療法での薬剤投与量および放射線療法の有無についても差を認めなかった．

先発品と後発品での腎機能障害発現の差異を検討するために，腎機能の指標である CRE および BUN の FP 療法前の中央値を比較した結果，CRE は両群で差がなかったのに対し，BUN は後発品群で有

Table 1　患者背景

		先発品群	後発品群	p値
患者数		56	44	
性別	男性/女性	45/11	36/8	NS
年齢（歳）		64.9±6.77	67.1±6.45	NS
PS	0/1/2/3/4/No data	30/11/6/0/0/9	18/16/3/1/0/6	NS
臨床病期	Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ/No data	0/5/22/22/7	2/7/14/16/5	NS
薬剤投与量	5-FU(mg)	1083±134.0	1085±134.9	NS
	cisplatin(mg)	108±13.9	107±14.0	NS
放射線療法併用	有/無	45/11	37/7	NS
FP療法開始前の値	CRE(mg/dL)	0.69±0.17	0.73±0.17	NS
	BUN(mg/dL)	11.7±4.5	15.2±5.9	p＜0.05
	白血球数(×10^3/μL)	7.1±4.2	7.2±2.9	NS
	好中球数(×10^3/μL)	4.6±3.9	4.7±2.4	NS
CDDP投与後5日間での1日の平均尿量		3126±1290mL	3215±854mL	NS
G-CSF製剤使用患者数		7	5	NS

（平均値±標準偏差，NS:not significant）

無断転載禁止

意に値が高かった．また，腎障害発現と同様に，CDDP の重篤な有害事象の一つである骨髄抑制発現の差異は治療への影響を及ぼす可能性が考えられる．そこで FP 療法前の白血球数，好中球数を比較したが両群に差はなかった．

CDDP の腎毒性の予防として尿量を確保する必要がある．そこで投与後 5 日間の平均尿量を比較した結果，両群に差は認められず，十分に尿量を確保できていると考えられた．また，骨髄抑制に対しては初回投与から 2 コース目投与までの間に，対処療法として G-CSF 製剤が使用されていた．その使用状況は両群間で有意な差を認めなかった．

2．有害事象発現状況の比較

FP 療法 1 コース目での有害事象発現状況を調査した．血液および生化学検査データにおける有害事象の比較を Table 2-a に，患者の自覚症状に基づく有害事象の発現状況の比較を Table 2-b に示す．

血液および生化学検査データについては，両群でほとんど差が認められなかったものの，CRE のみ後発品群で有意に高かった（$p < 0.05$）．

患者の自覚症状に基づく有害事象について，しゃっくりは後発品群で有意に高発現していた（$p < 0.05$）．また，嘔気，嘔吐，食欲不振，倦怠感，便秘，口内炎はそれぞれ 40％以上の患者で発現していた．

Table 2　FP 療法 1 コース目での有害事象発現の比較

Table 2-a　血液および生化学検査データでの有害事象発現の比較

	先発品群 (n=56)				後発品群 (n=44)				p値
	Grade				Grade				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
白血球減少	15	19	11	1	9	14	12	2	0.285
好中球減少	15	14	10	3	9	7	12	3	0.753
血小板減少	9	2	1	0	8	1	2	0	0.657
ヘモグロビン減少	36	11	0	0	26	9	2	1	0.338
CRE上昇	4	2	0	0	7	4	0	1	0.041*
Na低下	15	—	5	0	13	—	6	2	0.154
K低下	6	1	4	1	6	2	2	0	0.962
K上昇	9	1	0	0	9	2	0	0	0.364
Ca低下	10	0	0	0	8	4	0	0	0.190
Ca上昇	1	0	0	0	1	0	0	0	0.854

*p＜0.05

Table 2-b　患者の自覚症状に基づく有害事象発現の比較

	先発品群 (n=56)		後発品群 (n=44)		
	発現患者数	発現率	発現患者数	発現率	p値
嘔気	42	75.0%	32	72.7%	0.487
嘔吐	29	51.8%	19	43.2%	0.257
食欲不振	38	67.9%	30	68.2%	0.573
倦怠感	38	67.9%	33	75.0%	0.289
便秘	26	46.4%	22	50.0%	0.439
下痢	7	12.5%	10	22.7%	0.139
口内炎	23	41.1%	18	40.9%	0.575
脱毛	6	10.7%	5	11.4%	0.667
しゃっくり	2	3.6%	9	20.5%	0.009*
浮腫	1	1.8%	1	2.3%	0.689
めまい	0	0.0%	2	4.5%	0.191
発熱	12	21.4%	15	34.1%	0.117
味覚障害	2	3.6%	4	9.1%	0.232
聴力障害	0	0.0%	1	2.3%	0.440
頭痛・頭重感	4	7.1%	2	4.5%	0.460

*p＜0.05

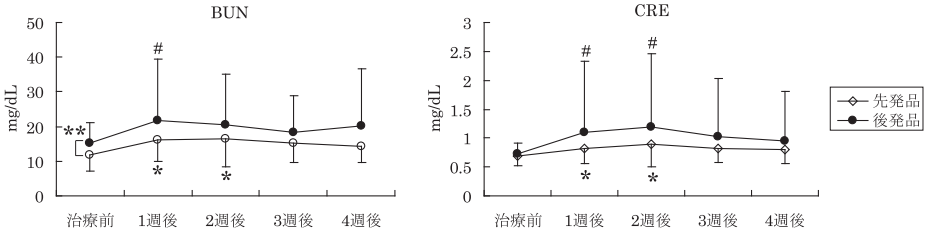
無断転載禁止

3. 腎関連項目の比較

Table 2-a で CDDP 投与後の CRE 上昇の有害事象は後発品群で有意に高いことを示した．CRE の有害事象評価は FP 療法 1 コース目期間中の最悪値を評価したものであることから，後発品群で腎機能障害を発現しやすい可能性が考えられる．しかし，CDDP 投与前の BUN が後発品群で高いことが CRE 上昇に影響している可能性も考えられた．そこで，先発品群と後発品群で 1 コース目期間中での腎機能関連項目の推移を比較した．CRE および BUN の中央値の推移を検討した結果，各測定時期で両群間に有意な差を認めなかった（Fig. 1-a）．このことから先発品群と後発品群は同様の経過を示すことが明らかになった．さらに腎機能の変化を eGFR および CCr の 2 種類の評価方法を用いて検討した．その結果，先発品群および後発品群で eGFR および CCr の中央値は有意に減少したものの，各測定時期で先発品群と後発品群に差はなかった（Fig. 1-b）．また eGFR および CCr が最小値を示すまでの期間にも差は認められなかったことから，先発品群と後発品群で同様に腎機能障害を発現していると考えられる．

さらに 2 コース目の投与量の減量および中止状況について Table 3 に示す．減量率，中止率ともに先発品群と後発品群で有意な差は認められなかった．また，減量および中止となる理由についても各項目で有意な差は認められなかったことから，CDDP の毒性は先発品群，後発品群で同様であることが示唆された．

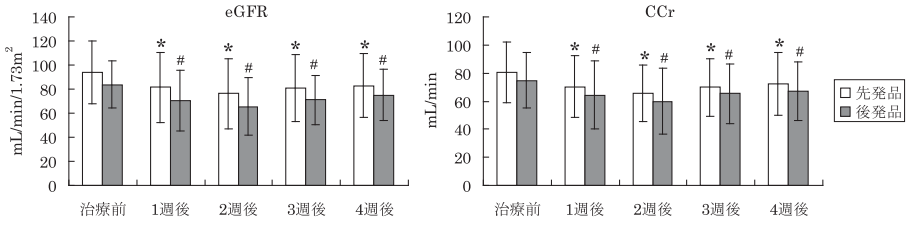
Fig. 1-a　CDDP 投与後の BUN および CRE 中央値の推移



*は先発品群でのFP療法開始前中央値に対する各測定時期で有意水準5%未満であったことを現す.
#は後発品群でのFP療法開始前中央値に対する各測定時期で有意水準5%未満であったことを現す.
**は先発品群中央値に対する後発品群中央値で有意水準5%未満であることを現す.

Fig.1-aにCDDP投与開始後から4週後までの腎機能検査値の変化について，BUNおよびCRE中央値の推移を用いて示した．BUNの治療開始前値で先発品群と後発品群の間に有意な差を認めた．また，投与後の各測定時期で両群間に有意な差は認めなかった．先発品群では1週後，2週後，後発品群では1週後にそれぞれ治療前値と比較して高値を示した．CREはどの測定時期においても両群間の差はなかった．先発品群，後発品群ともに，治療開始前値と比較し1週後，2週後で高値を示した．

Fig. 1-b　CDDP 投与後の eGFR および CCr 中央値の推移



*は先発品群でのFP療法開始前中央値に対する各測定時期で有意水準5%未満であったことを現す.
#は後発品群でのFP療法開始前中央値に対する各測定時期で有意水準5%未満であったことを現す.

Fig.1-bにCDDP投与開始後から4週後までの実際の腎機能の変化について，eGFRおよびCCr中央値の推移を用いて示した．eGFR，CCrいずれにおいても，各測定時期での先発品群と後発品群の間に差を認めなかった．また，eGFR，CCrともに投与1週後以降でFP療法開始前中央値と比較して有意な低下を認め，4週後まで低値を示した．さらに，最低値を示すまでの期間は先発品群(13.7日)と後発品群(13.5日)で差を認めなかった．

Fig. 1　CDDP 投与後の腎機能関連項目の推移

無断転載禁止

Table 3　先発品群および後発品群での２コース目中止・減量状況

		先発品群 (n=56)		後発品群 (n=44)		
		患者数	発生率	患者数	発生率	p値
中止						
	患者数	13	23.2%	6	13.6%	0.170
	腎機能低下	2	15.4%	3	50.0%	0.151
	白血球減少	5	38.5%	1	16.7%	0.348
	効果なし	3	23.1%	1	16.7%	0.627
	その他	3	23.1%	1	16.7%	0.627
減量						
	患者数	8	14.3%	10	22.7%	0.286
	腎機能低下	3	37.5%	6	60.0%	0.319
	白血球減少	1	12.5%	3	30.0%	0.382
	効果なし	0	0.0%	0	0.0%	—
	その他	4	50.0%	1	10.0%	0.088

考　察

先発品から後発品へ変更する最大のメリットは医療費の削減である．しかし，後発品は生物学的同等性試験，溶出試験，安定性試験等のデータにより評価されているため使用実態における情報は少ない．また，安全性が同等である報告[2-4]がなされているものの，後発品への切り替えにより予期せぬ有害事象の発現を認めた報告[5]があり，後発品において安全性は明確にされていない．

CDDP は肺癌[10]，胃癌[11]など，様々な癌種での化学療法におけるキードラッグである．食道癌においても CDDP を含む FP 療法は手術や放射線療法と組み合わせた集学的医療の軸となる標準レジメンであり，有害事象発現状況を含めた使用実績も多く報告されている[12]．CDDP はがん治療のキードラッグであるため，後発品の安全性を明確にする必要がある．そこで本検討において先発品と後発品での有害事象発現について比較検討した結果，CRE 上昇，しゃっくりの項目で後発品群に多く発現していた．患者背景では性別や年齢，PS，臨床病期，治療内容について両群で差を認めなかったが，治療前 BUN のみ後発品群で値の高い患者が多かった．CRE 上昇は１コース中の最悪値を CTCAEv4.0 に基づいて評価したものであり，後発品群で腎機能障害が多く発現していることを示しているため，後発品での腎機能障害リスクが高い可能性が考えられた．しかし，治療前の BUN 値に差があったことから，患者背景が先発品群と後発品群での腎機能障害の差に影響している可能性も考慮する必要があった．そこで各臨床検査値測定時期での腎機能を検討することで，CDDP 投与後の腎機能障害発現状況を比較できると考えられた．また，BUN および CRE の中央値を用いて検討することで両群での腎機能の推移を比較することができ，先発品および後発品の薬剤の性質による腎機能への影響を検討できると考えられた．BUN および CRE の中央値の推移を検討した結果，治療前値と比較して先発品群では１週後，後発品群では 1, 2 週後で有意に上昇していた．しかし，BUN，CRE ともに各測定時期における先発品群と後発品群での中央値の推移に差は認められず，３～４週後には治療前の値に対して差を認めなかった．このことから，CDDP 投与後の BUN および CRE の推移は同様であると考えられた．また，CDDP の腎機能モニタリングに用いられる CCr[13]および日本腎臓学会が日本人の腎機能評価に推奨している eGFR を用いて，CDDP 投与後の腎機能モニタリングを検討した．CDDP 投与後の CCr および eGFR の推移では，先発品，後発品どちらの群においても同様の減少経緯を示し，各測定時期で２群間に差はなかった．従って，観察期間中に両群で有意な差を認めなかったことから，先発品あるいは後発品どちらかで重篤な腎機能障害が早期に発現していないことが考えられ，腎機能は両群で同様の推移を示すことが確認できた．以上の結果から後発品群による腎機能障害は薬剤の性質の差異ではなく，患者背景の

無断転載禁止

差であると考えられた.

CDDPの重篤な有害事象の一つである骨髄抑制については，白血球減少や好中球減少の重症度に差は認められず，G-CSF製剤による処置を要した患者数にも差はなかった．以上の結果から，薬剤間の有害事象の特徴は同様であり，CDDP後発品群で腎関連の有害事象発現に有意な差は認められなかった.

上述の結果を裏付けるために2コース目の投与状況を調査した結果，先発品群および後発品群で減量および中止された割合に有意な差は認めなかった．両群ともに腎機能低下を理由に中止された患者はBUNの上昇を認めていた．CREについては後発品群でgrade4を1名認めたのに対し，先発品群ではgrade3以上の患者を認めなかった．後発品群におけるgrade4を認めた患者は治療前からBUNが軽度に高く（BUN：24），CDDPによる腎毒性が過度に発現したものと考えられた．さらに投与量が減量になった患者についてはBUN上昇およびCRE軽度上昇を減少の理由にしていたものの，先発品群および後発品群でgrade評価の差はなかった．これらの結果から，治療における先発品群および後発品群での違いは認められなかった.

最後にしゃっくりについては後発品群で多く発現していた．林らはCDDPでのしゃっくりの発現率は25%であると報告しており，他の報告から発現率に幅（1.4 ～ 89%）が存在することを考察している[14]．しゃっくりは患者の自覚症状であり，患者の訴えに依存することが原因であると考えられる．本検討もレトロスペクティブな調査であり，しゃっくりの発現頻度および重症度の評価は困難であったため今後の検討課題である.

以上のことから，今回比較したCDDP先発品と後発品での有害事象発現，特に重篤な副作用項目である腎機能障害について有意な差はなく，臨床上先発品と同様に使用できるものと示唆された.

引用文献

1）I.Sakaue, H.Sugimura, H.Ariki, M.Imai, K.Masuhara, S.Hatta, T.Zaima：Cost effectiveness of introducing generic products and current status of prescribing medications by their generic names, 日病薬誌，2006；42：755-8

2）K.Aimiya, K.Miyakawa, M.Hayashi, K.Nagaoka, Y.Abe, T.Kita：Assesment of therapeutic equivalence of original and generic preparations of sulbactum sodium-ampicilin sodium for injection：A retrospective study, *J.Pharm.Health Care Sci*. 2010；36：469-75

3）K.Tanabe, M.Takeuchi, T.Ikezaki, H.Kitazawa, T.Toyomoto and T.Nakabayashi：Assessment of therapeutic equivalence of pravastatin sodium（Mevalotin vs. Mevan）：A retrospective study, *J. Pharm. Health Care Sci*. 2008；34：347-54

4）M.Yoshida et al：Efficacy and safety of VOGLIBOSE OD tablets 0.3 mg「SAWAI」on internal comparison clinical trial with type2 diabetes mellitus, 医療と薬学，2008；59：213-23

5）大前芳男，品川丈太郎，沢丞：後発品への切り替えで重篤な副作用を経験した1例，*J. New Rem.&Clin*. 2007；56：516-7

6）H.Fujii, H.Iihara, K.Yasuda, K.Matsuura, T.Takahashi, K.Yoshida, Y.Itoh：Evaluation of efficacy and safety of generic levofolinate in patients who received colorectal cancer chemotherapy, *Med Oncol*. 2011；28：488-93

7）M.Kajizono, Y.Tsunamoto, H.Taniguchi, Y.Ogawa, C.Ogura, H.Yamashita, Y.Ichiba：An approach to introducing generic drugs in cancer chemotherapy featuring injectable granisetron, 日病薬誌，2009；45：1237-40

8）S.Takahara, H.Yamamoto, Y.Tokushima, E.Shiba：Safety evaluation of paclitaxel injection NK in adjuvant therapy for breast cancer, *J Cancer Chemother*, 2009；36：1851-6

9）社会法人日本腎臓学会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009：1-16

10）Y.Ohe, Y. Ohashi, K. Kubota, T. Tamura, K. Nakagawa, S. Negoro, Y. Nishiwaki, N. Saijo, Y. Ariyoshi, M. Fukuoka：Randamized 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, *Annals of Oncology* 2007；18：317-23

11）N.Boku：Chemotherapy for metastatic gastric cancer in Japan, *Int J Clin Oncol*, 2008；13：483-7

12）K.Ishida, N.Ando, S.Yamamoto, H.Ide, M.Shinoda：Phase Ⅱ study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Japan Esophageal Oncology Group（JEOG）/Japan Clinical Oncology Group Trial（JCOG9516）, *J. Clin Oncol*, 2004；34：615-9

13）辻中利政，城戸良弘，塩崎均，林田嘉彦，小川明孝，石田秀之，本間太郎，飯島正平，森武貞：食道癌患者におけるシスプラチン投与後の腎機能の検討，日臨外医会誌，1991；52：2811-5

14）M.Hayashi, H.Sugimura, Y.Suga, M.Kawahara, K.Aimiya, K.Miyamoto：Study of risk factors for hiccups induced by cisplatin-based chemotherapy, *J. Pharm. Health Care Sci*. 2009；35：89-95

無断転載禁止