

III. 臍帯血の医薬品化に関する調査研究

平成 20 年 3 月 6 日に開催された厚生科学審議会造血幹細胞移植委員会において報告した内容を、当日使用したスライドとともに以下に掲載する。

1. 研究の経緯

臍帯血バンク事業を安定的に維持するためには健康保険の診療報酬体系の中に位置づけて運用する必要性が多く関係者から述べられてきた。厚生労働省はこのような要望に基づき、現行の薬事法の下で臍帯血を「医薬品」と位置づけられるかどうかを検討することを平成 17 年度に厚生労働科学研究・ヒトゲノム再生医療等研究事業「サイトカインによる増幅培養臍帯血による臍帯血移植の臨床試験」班（主任研究者：中畑龍俊京都大学教授）に委託した。

中畑班における調査研究は欧米などの臍帯血バンクの状況の現地調査と国内臍帯血バンクの聞き取り調査として開始され、その結果は中畑班の平成 17 年度の報告書に詳細にまとめられている。

中畑班での国外調査の結果に基づき、平成 18 年度から当研究班で調査研究を受け継ぐこととなった。調査研究は中畑班で形成されたアドバイサリー委員会を継続する形で、年間 4～7 回の委員会を開催して精力的に進められた（スライド 2）。

2. わが国における医薬品・組織・細胞の規制

わが国においては医薬品は薬事法によって一元的に規制されており、血液製剤も薬事法の枠の中で医薬品として位置づけられ、さらに血液法によってその運用が定められている。薬事法においては医薬品の製造管理と品質管理を GMP (good manufacturing practice) により実施することを義務づけている（スライド 3）。

3. GMP とは

GMP とは優れた品質の医薬品を恒常的に製造するために必要な製造所の構造設備（ハード）及び製造管理・品質管理（ソフト）の全般にわたって守るべき事項を定めたものである（スライド 4）。

GMP の組織のありかたを血液製剤の製造業者である日赤血液センターを例にして図式化したものがスライド 5 である。製剤の製造部門と並列で品質管理を行う品質部門があり、それぞれの責任者は独立して存在し、同一人が両者を兼ねることはできない。参考として、血液センターにおける血液製剤の調整工程をスライド 6 に示した。

4. 海外諸外国における臍帯血バンクに関する状況調査

2006 年 1～2 月にアドバイサリー委員である高橋恒夫教授と野村総研の研究員がアメリカ、ドイツ、イギリスの 3 カ国における臍帯血バンクの状況を視察した。3 カ国の状況をスライド 8 の表にまとめたが、臍帯血を医薬品と位置づけるかどうか、国による規制、臍帯血バンク数などのいずれにおいても各国の事情は異なり、国内的にも国際的にも統一されたものは確立されていない。

アメリカにおいては、医薬品の所轄官庁である FDA が 2007 年 2 月に「血液腫瘍患者の造血能再構築を目的とした最小限の操作を受けた非血縁、同種臍帯血のガイダンス」(Guidance for Industry: Minimally Manipulated, Unrelated, Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood for Hematopoietic Reconstitution in Patients with Hematological Malignancies) の原案を発出してパブリックコメントを求め

た。臍帯血採取については GTP (Good Tissue Practice) により、分離・調整・保存については GMP により規制するというもので、公的臍帯血バンクのみがその対象となっている。

FDA の原案に対しては、厳しすぎる規制により臍帯血移植の発展を阻害するのではないかという懸念が寄せられ、パブリックコメントを終えて原案が確定した現在においても実際の発令はされていない。1～2年の期間は米国内と国際的動向をみながら、最終的な発令時期を考慮しているとのことである。

5. 現行の薬事法下で臍帯血を「医薬品」と位置づけた場合の問題点と費用試算

臍帯血バンクは「製造業者」となるための要件として、総括製造販売責任者 (GMP 基準)、品質保証責任者 (GQP 基準)、安全管理責任者 (GVP 基準) を配置しなければならない。

血液製剤を参考にしながら、臍帯血を医薬品とした場合に求められると推定される諸条件をスライド 18～29 に示した。

また、GMP 準拠時の臍帯血バンク運営費用について河原和夫委員が試算したところ、現行の約 10 倍強の費用を必要とするという結果であった (スライド 30)。

6. 各バンクへのアンケート

アドバイサリー委員会での検討を踏まえて、日本さい帯血バンクネットワークを構成する 11 の臍帯血バンクに「組織面」、「設備面」、「技術面」、「費用面」などの観点から現行の薬事法に定める製造業者となりうるかどうかをアンケート調査した (スライド 31)。各バンクからの回答の概略をスライド 32 に示したが、ただちにすべてに対応できるというバンクは 1 つあったが、大多数のバンクは現状では対応が困難であり、将来にわたっても医薬品としての対応は難しいという回答が多かった。

7. まとめ

移植用の臍帯血を GMP、GTP のいずれで規制するについては欧米諸外国でも検討途上のところが多い。わが国で臍帯血を「医薬品」と位置づける場合には GMP 基準を適用することになり、現行のバンク数とネットワーク形態で実施する場合には現在の約 10 倍の費用が必要と試算された。

8. 提言

以上のような検討を踏まえ、当研究班として以下のような提言を行った。

「医薬品」とすると否とに関わらず、臍帯血の品質向上と安全性の確保は必要である。

現在の体制下においても、品質向上のためには製法・規格試験の統一、検査機関の集中・共用などを行う必要がある。

安全性確保のためには、検査精度の向上、記録保存と追跡調査などの管理体制強化が必要である。

現在の臍帯血バンクを GTP レベルで運用する「移行期」を経過して、将来的には GMP レベルを目指すことが望ましい。その際には、バンクの安定的な運営のために、常勤職員の確保と雇用を義務づけ、人件費補助の拡充が必要と見込まれる。

スライド 36 に現行の形態から移行期を経て最終形態までの基準と経費負担のあり方を示した。

臍帯血の医薬品化に関する研究

厚生労働科学研究・再生医療等研究事業
 「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の
 高度化と安全性確保に関する研究」班
 主任研究者 加藤俊一

1

調査研究の経緯

特別研究:臍帯血の医薬品化に関する研究

目的:臍帯血を医薬品とすることができるか否かを調査研究する
 経緯:平成17年度 中畑班にて調査開始(主に海外での調査)

平成18年度 中畑班と加藤班による合同調査に移行

平成19年度 加藤班の研究として継続

1. 法律、指針による基準との整合性 (山口一成、小澤敬也)
2. GMP基準、GTP基準適用の妥当性 (川上浩司、山口照英)
3. 国内臍帯血バンク技術水準 (高梨美乃子、甲斐俊朗)
4. GMP基準による細胞処理経費実状 (伊藤仁也、前川 平)
5. GMP基準での細胞処理の経費試算 (河原和夫)
6. 国際的な動向の調査 (高橋恒夫、川上浩司)
7. ヒト幹細胞臨床応用基準との整合性(中畑龍俊)
8. 総括 (加藤俊一)

2

医薬品・組織・細胞の規制

	医薬品		組織・細胞	
	ケミカル薬	血液製剤	自己	同種
法律・指針	薬事法・血液法		指針*	未
基準	GMP	GMP	GTP	未
ロット構成	有	有/無	(有)/無	(有)/無

*「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日)

「自己由来ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成20年2月8日)

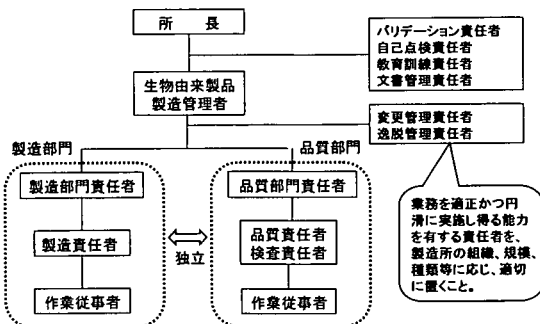
3

GMPとは

1. Good Manufacturing Practice の略称
2. 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
 - ① 優れた品質の医薬品を恒常的に製造するために、必要な製造所の構造設備や製造管理及び品質管理の全般に亘って、守るべき事項を定めたもの
 - ② 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)
 - ・医薬品製造販売の承認要件 → ソフト・ハード
 - ③ 薬局等構造設備規則
 - ・医薬品製造業の許可要件 → ハード

4

GMPの組織(血液センターの例)



5

血液製剤の調整



海外諸外国における状況調査




- 2006年1～2月に高橋恒夫教授と野村総研 研究員数名によりアメリカ、ドイツ、イギリスの 3カ国の調査が実施された。
- アメリカ: FDA: Food and Drug Administration
CBER: Center for Biologics Evaluation and Research
- ドイツ: PEI: Paul Ehrlich Institute
- イギリス: HTA: Human Tissues Authority
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

7

欧米3カ国の状況(調査時)

	アメリカ	ドイツ	イギリス
人口	約3億人	8,200万人	6,000万人
監督官庁	FDA(CBER)	PEI	MHRA,HTA
さい帯血 位置づけ	Tissue(組織) 血液・薬ではない	医薬品 血液・組織ではない	定義不明確 EU指令ではtissue
国の規制	ガイダンス広聴	ガイドライン	EU指令
さい帯血 バンク数	総数156 公22、私101、公私13	総数6～7 公3(+3)、私3～4	総数3 公3、私0
国の規制	採取はGTP 分離・保存GTP (←GMP予定)	採取は基準なし 分離・保存GMP	過渡期 英国基準 →EU指令 ⁸

さい帯血の流れ

採取	分離・保存・検査	移植
採取病院	さい帯血バンク	移植病院
		
GTP	GTP/GMP	GCP

9

アメリカFDAの臍帯血バンク規制

- FDAは、臍帯血バンクの規制(ガイダンス) (案)を2007年2月に発出して、パブリック・コメントを求めた
- 非血縁:「採取」はGTP、「分離・保存」はGMP
- 自己・血縁間:すべてGTP
- パブリック・コメントを踏まえて、最終案がまとまったが、いつ発令するか考慮中
- * 日本などの動向にも強い関心を持っている

10

米国FDAの臍帯血への規制

FDA/CBER: **Guidance for Industry Minimally Manipulated, Unrelated, Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution in Patients with Hematological Malignancies**

FDA/CBER: 産業のためのガイダンス
「血液腫瘍患者の造血能再構築を目的とした 最小限の操作を受けた非血縁、同種臍帯血」

11

cGTP

(current Good Tissue Practice)

- 米国では、ヒト由来の細胞を用いた製剤に関してcGTPが設けられている。
- また医薬品の製造に関しては21 Code of Federal Regulations Parts 210 and 211においてcGMPが制定されている。

12

臍帯血規制の中心となる法律cGTP: 要求される事項 (21 CFR Part 1271)

- ・ 採取
 - 採取における手順の明記
 - ドナーの認定とドナーの追跡
 - 混入菌の排除
 - 採取の機器の管理と適切な取扱
- ・ 細胞処理
 - 臍帯血処理の文書化
 - 適切な細胞処理施設と環境管理
 - 適切な処理機器(バリデーション、検証)
 - 品質保持のための適切な管理
 - プロセスの記録管理

13

cGTP and cGMP

- cGTPでは試薬、製品についてPHS Actに基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対してcGMPでは該当する項目はない
- cGTPではHCT/Psの使用後についても追跡が可能となるように個別化、追跡記録について明記していること、そして、これらのcGTP規則についてFDAの査察および相談ができることが定められている
- cGMPでは、品質部門を製造部門とは別に設けること、検体の採取および所定の試験検査を実施し、製品の安全性、同一性などの性状に関して品質管理を行うことを規定している

14

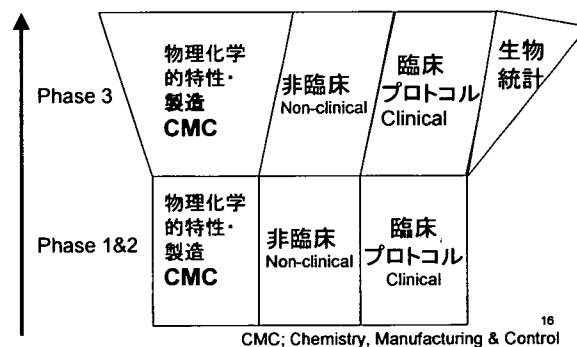
IND制度とは

- Investigational New Drug applications
- 人間(患者)にFDA未承認のいかなる医薬品を投与する場合にもINDパッケージを作成、申請することが義務付けられている



15

FDAにおける臨床試験の審査項目 と開発段階(イメージ)



CMC; Chemistry, Manufacturing & Control

16

薬事法:「製造業者」と「医薬品」

「製造業者」の要件

- 総括製造販売責任者: GMP基準
- 品質保証責任者: GQP基準
- 安全管理責任者: GVP基準

「医薬品」の製造販売承認の要件

- 申請: 名称、成分・分量、用法・用量、効能・効果、副作用等を審査
- 製造所: 製造管理・品質管理基準GMP適合性調査

17

環境・衛生管理(1)

構造設備と衛生環境区分

- ①無菌区域(安全キャビネット)
- ②清浄区域(クリーンルーム)
- ③清浄区域(三次更衣・脱衣室・無菌室前室)
- ④衛生区域(二次更衣室)
- ⑤血液曝露区域(臍帯血検査室)
- ⑥非血液曝露区域(受入、液体窒素、資材等)

18

環境・衛生管理(2)

衛生環境の管理

- ①点検項目(風量、室間差圧、温度、昆虫)
- ②点検実施
- ③判定
- ④不適事項への対処
- ⑤報告

19

環境・衛生管理(3)

環境モニタリング

- ①空中浮遊微粒子測定(パーティクルカウンター)
- ②空中浮遊菌測定(スリットサンプラー法など)
- ③表面付着菌測定(コンタクトプレート)
- ④測定結果の評価判定
- ⑤不適事項への対処
- ⑥実施報告

20

清掃管理

- ①清掃対象と清掃間隔
- ②清掃使用薬剤管理
- ③清掃使用用具の維持管理
- ④清掃方法
- ⑤血液汚染時の対応
- ⑥清掃後の点検・評価

21

その他

職員の衛生・被服の管理

- ①健康状態の管理
- ②被服の管理

入退室の管理

- ①手洗い
- ②立ち入り制限
- ③入退室管理
- ④物品搬入の管理

22

製法

臍帯血の受入

- ①受け取り:採取施設内で保管(20℃以下)
- ②搬送:専用容器(採取施設→調整施設)
- ③調整:HES法、セパックス法、AXP法)
- ④凍結:プログラムフリージング、-80℃冷凍庫
- ⑤保存:液体窒素(保存期間10年)
- ⑥移植用臍帯血としての登録
(ドナー情報:家族歴、分娩情報、問診票、6ヵ月健康調査)

23

規格試験法:保存時検査(1)

受入試験

- ①外観試験:目視
- ②容量
- ③有核細胞数検査
- ④血液型関連検査(ABO、Rh)
- ⑤感染症関連検査(HBV,HCV,HTLV-1,HIV-1,-2,ParvoB19,Syphilis,CMV,ALT)
- ⑥HLA
- ⑦無菌検査

24

規格試験法：保存時検査(2)

行程管理試験

- ①有核細胞数検査：調整開始前、濃縮後
- ②CD34+細胞数：濃縮後(7-AAD法)
- ③コロニー形成試験：濃縮後(Methocult法)
- ④無菌試験：最終産物

25

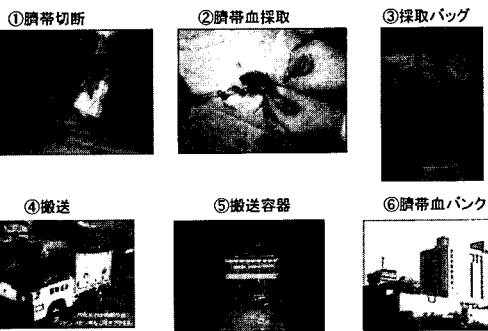
規格試験法：出庫前検査

出庫前検査

- ①HLA確認検査：最終産物、患者末梢血
- ②有核細胞数検査
- ③CD34+細胞数
- ④コロニー形成試験
- ⑤生細胞率

26

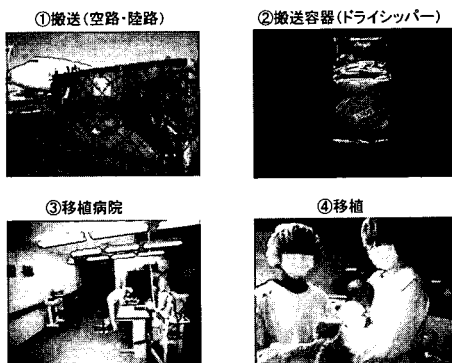
臍帯血の採取・搬送：GTP



臍帯血の分離・保存：GMP/GTP



臍帯血の搬送・移植：GCP



29

医薬品：GMP準拠時の費用試算 (医科歯科大学 河原和夫教授)

- ・「臍帯血バンク及び日本さい帯血バンクネットワークの事業・運営評価に関する分析調査」(河原和夫、平成14、15年度)
- ・「臍帯血の医薬品化に関する調査研究報告書」(野村総研、平成18年度)
- ・薬事法：GMP、GQP、GVPの要件で試算
- ・採取1件あたり 492,106円(現在 47,459円)
- ・保存1件あたり1,246,899円(現在120,251円)
- ・出庫1件あたり8,829,705円(現在851,540円)

30

各バンクへのアンケート調査

- ・ 組織面
 - ①事業体として「製造業者」となれるか
 - ②統合事業体のブランチとしての可否
- ・ 設備面
 - ③GMP基準を満たすか
- ・ 技術面
 - ④製法
 - ⑤規格試験
- ・ 費用面
 - ⑦GMP準拠の際の費用試算

31

各バンクからのアンケート結果

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
製造業者	X	X	○	X	X	X	△	-	X	X	X
ブランチ	△	△	○	△	△	X	△	-	X	△	△
GMP設備	△	X	○	○	X	X	△	-	X	△	△
製法	△	△	○	○	X	○	○	-	△	○	○
規格試験	△	△	○	○	X	△	○	-	△	○	○
費用試算*	1.9	?	1.0	1.5	?	4.8	4.0	-	?	1.8	1.7

○:可能、△:条件付き可能、X:不可能、-:回答不能
*費用試算は現在と比較して何倍となるかで表示

32

まとめ

- ・ 移植用の臍帯血をGMP、GTPのいずれで規制するかについては欧米諸外国でも検討途上のところが多い。
- ・ わが国で臍帯血を「医薬品」として位置づける場合にはGMP基準を適用することになり、現行のバンク数とネットワーク形態で行った場合には約10倍の費用が必要と試算された。

33

提言(1)

- ・ 「医薬品」であるか否とに関わらず、臍帯血の品質向上と安全性の確保は必要である。
- ・ 現在の体制下においても、品質向上のためには製法・規格試験の統一、検査機関の集中・共用などを行う必要がある。
- ・ 安全性確保のためには、検査精度の向上、記録保存と追跡・遡及調査などの管理体制強化が必要である。

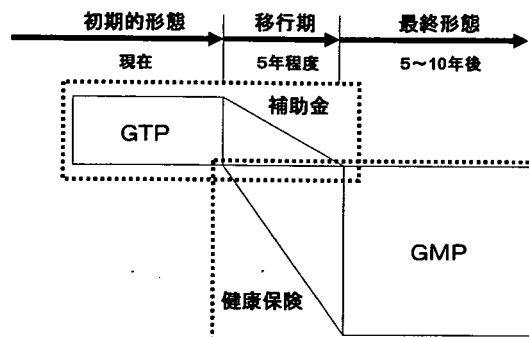
34

提言(2)

- ・ 現在の臍帯血バンクをGTPレベルで運用する「移行期」を経過して、将来的にはGMPLレベルを目指すことが望ましい。
- ・ その際には、バンクの安定的な運営のために、常勤職員の確保と雇用を義務づけ、人件費補助の拡充が必要と見込まれる

35

GMPLレベルからGMPLレベルへ



36

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

原著論文一覧 (2005～2007 年度)

(◎ : 本研究費によることが明記されているもの, ○ : 本研究と関連するもの)

加藤 俊一

- 1. Kanda Y, Sakamaki H, Sao H, Okimoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Kasai M , Hiraoka A, Takahashi S, Miyawaki S, Kawase T, Morishima Y, **Kato S**; Japan Marrow Donor Program.: Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. Biol Blood Marrow Transplant. 2005, 11: 881-9
- 2. Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, Imanaka T, **Kato S**, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S; Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. Brain & Development 2005, 27: 353-7
- 3. **Kato S**; Cord blood transplantation and cord blood banking. Hematology 2005, 10: 113-4.
- 4. Yabe H, Hattori K, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, **Kato S**, Shimamura K, Yabe M; Fatal adenovirus infection indistinguishable from thrombotic microangiopathy after allogeneic CD34+ peripheral progenitor cell transplantation. Tokai J Exp Clin Med.2005, 30: 71-5
- 5. Yabe H, Yabe M, Hattori K, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, **Kato S**; Secondary G-CSF mobilized blood stem cell transplantation without preconditioning in a patient with Gaucher disease: Report of a new approach which resulted in complete reversal of severe skeletal involvement. Tokai J Exp Clin Med. 2005, 30: 77-82
- 6. Tsuboi K, Kawada H, Toh E, Lee YH, Tsuma M, Nakamura Y, Sato T, Ando K, Mochida J, **Kato S**, Hotta T; Potential and origin of the hematopoietic population in human skeletal muscle. Leukemia Res. 2005, 29: 317-24
- 7. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, **Kato S**; Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodys-plastic syndrome. Leukemia. 2005, 19: 396-401
- 8. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, **Kato S**, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J,

- Hamajima N, Kodera Y; Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *International Journal of Hematology*. 2005, 83: 164-78
- ◎9. Ando K, Yahata T, Sato T, Miyatake H, Matsuzawa H, Oki M, Miyoshi H, Tsuji T, **Kato S**, Hotta T; Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2006, 107: 3371-7
- 10. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, Koike H, Suzuki K, **Kato S**, Kojima S, Tsuchida M, Mori T, Adachi S, Tsuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Yabe M; Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2006, 134: 208-12
- 11. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Yabe H, Nagatoshi Y, Kawa K, Tabuchi K, Tsuchida M, Miyawaki T, **Kato S**; Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *British Journal of Haematology*. 2006, 135: 362-6.
- ◎12. Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itho J, Itho M, **Kato S**, Hotta T, Ando K ; Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*, 2006, 107: 1878-87
- ◎13. Yahata T, Yumino S, Sheng Y, Miyatake H, Uno T, Muguruma Y, Ito M, Miyoshi H, **Kato S**, Hotta T, Ando K.; Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood*, 2006, 108: 2446-54
- ◎14. Kametani Y, Shiina M, Katano I, Ito R, Ando K, Toyama K, Tsukamoto H, Matsumura T, Saito Y, Ishikawa D, Taki T, Ito M, Imai K, Tokuda Y, **Kato S**, Tamaoki N, Habu S.; Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide producing B cells in the immunized NOG mouse. *Exp Hematol*. 2006, 34: 1240-8
- 15. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, **Kato S**, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective

- analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 ;13:90-9.
- 16. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, **Kato S**, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 ;13:315-28.
- ◎17. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, **Kato S**. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2007 ;39:483-90. .
- 18. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, **Kato S**, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol.* 2007 ;137:142-51.
- 19. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, **Kato S**, Juji T, Kodera Y, Sasazuki T, Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 2007 ;110:2235-41.
- ◎20. Masuda H, Kalka C, Takahasi K, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, **Kato S**, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res.* 2007 ;101:598-606.
- 21. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, **Kato S**, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int. J. Hematol.* 2007;86:269-274.
- ◎22. **Nakamura Y**, **Yahata T**, **Muguruma Y**, **Uno T**, **Sato T**, **Matsuzawa H**, **Kato S**, **Shirasugi Y**, **Hotta T**, **Ando K**. Angiopoietin-1 supports induction of hematopoietic

- activity in human CD34- bone marrow cells. Exp Hematol. 2007 ;35:1872-83
- 23. Yabe M, Ishiguro H, Yasuda Y, Takakura I, Matsuda S, Shimamura K, **Kato S**, Yabe H. Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008 ;41:93-4.

東 英一

- 1. Hirayama M. **Azuma E**, Kumamoto T, et al. Prediction of acute graft-versus-host disease and detection of distinct end-organ targets by enumeration of peripheral blood cytokine spot-forming cells. Transplantation 80: 58-65, 2005
- ◎2. Nashida Y, Kumamoto K, **Azuma E**, et al. Development of a dendritic cell vaccine against measles for patients following hematopoietic cell transplantation. Transplantation 82: 1104–1107, 2006.
- ◎3. Hirayama M. **Azuma E**, Kumamoto T, et al. Discrimination of acute graft-versus-host disease from infections by enumeration of peripheral blood IFN-g spot-forming cells. Transplantation. 81:632-635, 2006.
- ◎4. Hirayama M, **Azuma E**, et al. Evidence of graft-versus-tumor effect in refractory metastatic neuroblastoma. Transplantation. 82:142-4, 2006.
- 5. Terakura S, **Azuma E**, Murata M, Kumamoto T, Hirayama M, **Atsuta Y**, Kodera Y, Yazaki M, Naoe T, Kato K. Hematopoietic engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood is affected by the CD34+ and CD8+ cell doses. Biology of Blood and Marrow Transplantation 13: 822-830, 2007

熱田 由子

- 1. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, **Atsuta Y**, Hamajima N, Kasai M, Kato S. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2005;19:396-401.
- 2. Shimada K, Yokozawa T, **Atsuta Y**, Kohno A, Maruyama F, Yano K, Taji H, Kitaori K, Goto S, Iida H, Morishima Y, Kodera Y, Naoe T, Morishita Y. Solid tumors after

hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. Bone Marrow Transplant. 2005;36:115-21.

- 3. **Atsuta Y**, Suzuki R, Yamamoto K, Terakura S, Iida H, Kohno A, Naoe T, Yano K, Wakita A, Taji H, Hamaguchi M, Koderu Y, Sao H, Morishima Y, Hamajima N, Morishita Y. Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;37:289-96.
- 4. Terakura S, Azuma E, Murata M, Kumamoto T, Hirayama M, **Atsuta Y**, Koderu Y, Yazaki M, Naoe T, Kato K. Hematopoietic Engraftment in Recipients of Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Is Affected by the CD34(+) and CD8(+) Cell Doses. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13:822-30.
- 5. **Atsuta Y**, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, and Koderu Y. Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. Int J Hematol. 2007;86:269-74.

安藤 潔

- 1. Tsuboi K, Kawada H, Toh E, Lee YH, Tsuma M, Nakamura Y, Sato T, **Ando K**, Mochida J, Kato S, Hotta T. Potential and origin of the hematopoietic population in human skeletal muscle. Leuk Res. 2005 ;29:317-24.
- 2. Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, Morita Y, Fujita J, Fukuda K, Takagi S, Okano H, **Ando K**, Hotta T. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. Circulation 113, 701-710, 2006
- 3. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, Watanabe T, Nakai T, **Ando K**, Hotta T. Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. Biomaterials. 2006 ;27:335-45.
- 4. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, Hiyama A, Omi H, Imai M, Nakai T, **Ando K**, Hotta T. Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. Biomaterials. 2006;27:335-45.

5. Iwashina T, Mochida J, Sakai D, Yamamoto Y, Miyazaki T, **Ando K**, Hotta T. Feasibility of using a human nucleus pulposus cell line as a cell source in cell transplantation therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine*. 2006;31:1177-86.
- ◎6. Kametani Y, Shiina M, Katano I, Ito R, Ando K, Toyama K, Tsukamoto H, Matsumua T, Saito Y, Ishikawa D, Taki T, Ito M, Imai K, Tokuda Y, **Kato S**, Tamaoki N, Habu S.; Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide producing B cells in the immunized NOG mouse. *Exp Hematol*. 2006, 34: 1240-8
- ◎7. Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itho J, Itho M, Kato S, Hotta T, **Ando K**. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood* 107, 1878-1887, 2006
- ◎8. **Ando K**, Yahata T, Sato T, Miyatake H, Matsuzawa H, Oki M, Miyoshi H, Tsuji T, Kato S, Hotta T. Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood* 107, 3371-3377, 2006
- ◎9. Yahata T, Yumino S, Sheng Y, Miyatake H, Uno T, Muguruma Y, Ito M, Miyoshi H, Kato S, Hotta T, **Ando K**. Clonal analysis of thymus- repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood*, 108, 2446-2454, 2006
- 10. **Ando K**, Yahata T. Measuring human hematopoietic stem cells. *Blood* 108, 771-772, 2006
11. **Ando K**, Morita S, Higashi T, Fukuhara S, Watanabe S, Park J, Kikuchi M, Kawano K, Wasada I, Hotta T. Health-related quality of life among Japanese women with iron-deficiency anemia. *QOL Research*. 15, 1559-1563, 2006
- ◎12. Nakamura Y, Yahata T, Muguruma Y, Uno T, Sato T, Mastuzawa H, Kato S, Shirasugi Y, Hotta T, **Ando K**. Angiopoietin-1 induces SRC activity of human CD34- bone marrow cells. *Exp Hematol*, 2007 ;35:1872-83.
13. Suzuki R, Onizuka M, Kojima M, Shimada M, Fukagawa S, Tsuboi K, Kobayashi H, Shintani A, Ogawa Y, Kawada H, Hotta T, **Ando K**. Preferential hypermethylation of the Dickkopf-1 promoter in core-binding factor leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;138:624-31.
- 14. Shimada M, Onizuka M, Machida S, Suzuki R, Kojima M, Miyamura K, Kodera Y, Inoko H, **Ando K**. Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;139:458-63.

15. Suzuki R, Onizuka M, Kojima M, Shimada M, Okamura K, Fukagawa S, Tsuboi K, Kikuchi A, Kobayashi H, Shintani A, Ogawa Y, Kawada H, Hotta T, **Ando K**. Prognostic Significance of FLT3 Internal Tandem Duplication and NPM1 Mutations in Acute Myeloid Leukemia in an Unselected Patient Population. *Int J Hematol*. 2007;86:422-8.

磯山 恵一

1. Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Knight D, Sadakane Y, **Isoyama K**, Yabe H, Mizutani S, Greaves M. The association of a distinctive allele of NAD(P)H: quinone oxidoreductase with pediatric acute lymphoblastic leukemias with MLL fusion genes in Japan. *Haematologica*. 2005 ;90:1511-5.
2. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, Kamijo T, **Isoyama K**, Kajiwara M, Sotomatsu M, Sugita K, Sugita K, Maeda M, Yabe H, Kinoshita A, Kaneko T, Hayashi Y, Ikuta K, Hanada R, Tsuchida M. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol*. 2005 20;23:6489-98.
- 3. Kitazawa J, Tono C, Terui K, Kinukawa N, Oda M, **Isoyama K**, Ishii E, Ito E; Japan Infant Leukemia Study Group. Successful outcome of mismatched hematopoietic stem cell transplantation from a related donor in an infant with acute lymphoblastic leukemia and 9;11 translocation: case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2005 ;81:428-32.
4. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, **Isoyama K**, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*. 2007 ;21:2258-63.

甲斐 俊朗

1. Tabata M, **Kai S**, Satake A, Wakae T, Toda A, Chin M, Nishioka K, Tanaka H, Itsukuma T, Yamaguchi M, Okada M, Takatsuka H, Misawa M, Hara H: Relationships

- between hematological recovery and overall survival in older adults undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med.* 2005 ;44:35-40.
- 2. Misawa M, **Kai S**, Okada M, Nakajima T, Nomura K, Wakae T, Toda A, Itoi H, Takatsuka H, Itsukuma T, Nishioka K, Fujimori Y, Ogawa H Hara H: Reduced-intensity conditioning followed by unrelated umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies: Rapid engraftment in bone marrow. *Int J Hematol.*83;1: 74-79,2006.
3. Okura N, Fujimori Y, Nishioka K, **Kai S**, Hara H and Ogawa H. Adipocyte differentiation of human marrow mesenchymal stem cells reduces the supporting capacity for hematopoietic progenitors but not for severe combined immunodeficiency repopulating cells. *International J of Molecular Medicine.*19;387-392,2007.
4. Ookura N, Fujimori Y, Nishioka K, **Kai S**, Hara H, Ogawa H. Adipocyte differentiation of human marrow mesenchymal stem cells reduces the supporting capacity for hematopoietic progenitors but not for severe combined immunodeficiency repopulating cells. *Int J Mol Med.* 2007;19:387-92.
5. Itsukuma T, Ishikawa H, Misawa M, **Kai S**, Fujimori Y, Nakagawa K, Hirota S, Sugihara A, Terada N, Hara H. Familial adenomatous polyposis complicated by chronic myelogenous leukemia: response to imatinib mesylate. *J Gastroenterol.* 2007;42:402-5.
- 6. Fujibayashi Y, Fujimori Y, Kasumoto I, **Kai S**, Hara H, Okamura H, Tsutsui H, Ogawa H, Nakanishi K. Interleukin-18 regulates T helper 1 or 2 immune responses of human cord blood CD4+ V alpha 24+V beta 11+ natural killer T cells. *Int J Mol Med.* 2007;20:241-5.

加藤 剛二

- 1. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, **Kato K**, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol.* 2006;83:164-78.
- 2. Kobayashi R, Yabe H, Hara J, Morimoto A, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Tsukimoto I, **Kato K**, Kigasawa H, Tabuchi K, Nakahata T, Ohga S, Kojima S; Japan

Childhood Aplastic Anemia Study Group. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol.* 135:693-6, 2006

- 3. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T, **Kato K**, Ogawa A, Nakahata T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E; Japan Infant Leukemia Study Group. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood.* 107:4663-5, 2006 .
4. Watanabe N, Yoshimi A, Kamachi Y, Kawabe T, Muramatsu H, Matsumoto K, Manabe A, Kojima S, **Kato K**. Wiskott-Aldrich syndrome is an important differential diagnosis in male infants with juvenile myelomonocytic leukemialike features. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:836-8.
- 5. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, **Kato K**, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Koder Y. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP System. *Int J Hematol.* 2007;86:269-74.
- 6. Terakura S, Azuma E, Murata M, Kumamoto T, Hirayama M, Atsuta Y, Koder Y, Yazaki M, Naoe T, **Kato K**. Hematopoietic engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood is affected by the CD34+ and CD8+ cell doses. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:822-30.
- 7. Wada K, Kubota N, Ito Y, Yagasaki H, **Kato K**, Yoshikawa T, Ono Y, Ando H, Fujimoto Y, Kiuchi T, Kojima S, Nishiyama Y, Kimura H. Simultaneous quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 DNA in samples from transplant recipients by multiplex real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1426-32.

坂巻 壽

- 1. Kanda Y, **Sakamaki H**, Sao H, Okamoto S, Koder Y, Tanosaki R, Kasai M, Hiraoka A, Takahashi S, Miyawaki S, Kawase T, Morishima Y, Kato S; Japan Marrow Donor Program. Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:881-9.

- 2. Kojima R, Kami M, Kanda Y, Kusumi E, Kishi Y, Tanaka Y, Yoshioka S, Morishima S, Fujisawa S, Mori SI, Kasai M, Hatanaka K, Tajima K, Kasai M, Mitani K, Ichinohe T, Hirai H, Taniguchi S, **Sakamaki H**, Harada M, Takaue Y. Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36:667-74
- 3. Yanada M, Naoe T, Iida H, **Sakamaki H**, Sakura T, Kanamori H, Kodera Y, Okamoto S, Kanda Y, Sao H, Asai O, Nakai K, Maruta A, Kishi K, Furukawa T, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Takahashi S. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36:867-72.
- 4. Kobayashi T, Ohashi K, Sakai M, Yamashita T, Okuyama Y, Hiruma K, Akiyama H, **Sakamaki H**. Granulocyte colony-stimulating factor-primed donor lymphocyte infusion after salvage chemotherapy for treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2005; 82:79-81.
- 5. Sakai M, Ohashi K, Kobayashi T, Yamashita T, Akiyama H, Nemoto T, Kishida S, Kamata N, **Sakamaki H**. Meningeal hematopoiesis following radiation myelitis in a hematopoietic stem-cell transplant recipient. *Am J Hematol* 2005; 79: 291-3.
- 6. Sakai M, Ohashi K, Ohta K, Yamashita T, Akiyama H, Kisida S, Kamata N, **Sakamaki H**; Immune-mediated myelopathy following allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2006, 84: 272-5
- 7. Kanda Y, Hyo R, Yamashita T, Fujimaki K, Oshima K, Onoda M, Mori T, Sakura T, Tanaka M, Sakai M, Taguchi J, Kurakawa M, Maruta A, Okamoto S, **Sakamaki H**; Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol.* 2006, 81: 838-44
- 8. Kohno A, Morishita Y, Iida H, **Sakamaki H**, Yokozawa T, Kitaori K, Ozeki K, Matsuo K, Sao H. Low-dose cyclosporin A with short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a prospective phase II study in