

200918018A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する
臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究
(H20 - 臨床研究 - 一般 - 007)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 修一

平成22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植法の開発を 意図した多施設共同医師主導治験に関する研究.....	1
	谷口 修一

II. 研究分担報告

1. 再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植法の 開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究.....	9
	神田 善伸
2. アレムツズマブを用いた幹細胞移植後の免疫能の解析：臍帯血移植における KIR-リガンド不適合の意義.....	12
	中尾 眞二
3. 基礎医学研究成果に基づいた新たな造血幹細胞移植技術の開発.....	15
	高上 洋一
4. 再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植法の 開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究.....	20
	宮本 敏浩
5. 東海地区における対象症例リクルートと治験の実施 —当院における同種造血幹細胞移植後の早期心合併症の臨床的検討—.....	22
	宮村 耕一
6. 造血幹細胞増幅技術の開発的研究.....	24
	千葉 滋

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	27
--------------------------	----

VI. 研究成果の刊行物・別刷.....	31
----------------------	----

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

総括研究報告書

「再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植法の開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究（総括）」

研究代表者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨：骨髄移植などの同種造血幹細胞移植の課題として重要なものは移植片拒絶と移植片宿主病（GVHD）であり、特に再生不良性貧血に対する移植では顕著となる。再生不良性貧血に対する移植では、シクロホスファミドと全身放射線照射（TBI）が移植前処置法として広く用いられている。また、免疫抑制作用の強化を目的として、抗胸腺免疫グロブリン（ATG）が移植前治療に併用される。しかしながら、頻回輸血による鉄過剰症に伴う心、肝などの臓器機能障害を持つ症例が多い輸血依存性の再生不良性貧血患者においては、毒性の強いシクロホスファミドの投与量と TBI の照射量による前処置関連毒性が懸念され、また、ATG を用いた場合には、製品にロット間のばらつきがあることや EB ウイルス感染による移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）のリスクが高くなることが最大の欠点と言われている。アレムツズマブは、抗 CD52 ヒト化モノクローナル抗体であり、強力なリンパ球枯渇作用を有する。海外では B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）の治療薬として承認されている。移植領域においてはその特性を活かして「移植片拒絶」及び「GVHD」を同時に克服する有用な薬剤として、1990 年代後半より臨床研究が行われている。造血器疾患を対象とした同種造血幹細胞移植において、移植片拒絶及び重症 GVHD（grade III 以上 GVHD 発症率：0～10%）が抑えられたことが報告されている。

しかしわが国においては、移植領域という限られた分野の稀少医薬品であるために企業開発が望めず、国民医療の懸案の一つとなっている。本研究では、本剤の有用性を最も効率的に検証できる再生不良性貧血患者を対象に GCP に則った医師主導治験を実施し、アレムツズマブの移植前処置としての適応を取得すること計画した。これにより、対象を広く移植治療全般にまで拡大した新規治療の開発が可能となり、我が国の医療水準向上に大きく寄与する。さらに、本治験を通して移植領域における質の高い多施設共同臨床研究の運営体制を整備し、今後の本領域における研究発展にも貢献する。

本治験は第 I/II 相試験として実施されており、平成 16 年 12 月より登録を開始した。平成 19 年 10 月に第 II 相へ移行し、至適投与量の検討を開始した。平成 22 年 3 月末現在、第 II 相の目標症例数 11 例のうち 9 例が登録されている（第 I/II 相として、15/17 例登録完了）。登録期間は、平成 22 年 6 月までとし、症例登録の完遂を目指す。登録完了後は、全登録症例の移植後 1 年までの経過観察を行うと共に、迅速な症例報告書固定に努める。

現時点で 1 例を除く全例で主要評価項目である「移植後 60 日以内の移植片拒絶とグレード 2 以上の移植片対宿主病の発現の抑制」に成功している。分担研究者は本治験の遂行と同時に、造血幹細胞移植を安全かつ有効に行うための研究を継続する。

研究分担者

神田 善伸 治医科大学自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授
中尾 眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
高上 洋一 国立がんセンター中央病院 臨床検査部 部長
宮本 敏浩 九州大学病院 血液腫瘍内科 講師
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長
千葉 滋 筑波大学大学院 人間総合化学研究科 教授

A. 研究目的

本研究では、重症再生不良性貧血患者を対象として、本邦未承認薬であるアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植の有効性・安全性を GCP に則った多施設共同医師主導治験として検討し、本治験から得られた成績に基づいて本剤の移植前処置としての適応を取得し、白血病などを対象とする移植医療全般に用いる新規治療を提供して成績向上に寄与する。さらに、本治験を通して移植領域における質の高い多施設共同臨床研究の運営体制を整備し、今後の本領域における研究発展にも寄与する。

同種移植における移植片拒絶と移植片対宿主病 (GVHD) の制御は移植後の死亡を左右する重要な課題であり、特に重症再生不良性貧血では顕著となる。国際的に移植片拒絶を予防する目的で ATG が重要な前処置の一つとして使用されているが、ロット間の製品の差異や、T 細胞だけを抑制して生じる移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の増加が問題となる。アレムツズマブは抗 CD52 ヒト化モノクローナル抗体であり、強力なリンパ球枯渇作用を有する。海外では B 細胞慢性リンパ性白血病 (B-CLL) の治療薬として承認されている。海外では、同剤を用いて再生不良性貧血を含む造血器疾患患者を対象とした同種移植時の移植片拒絶及び GVHD の予防を検討した臨床研究が多く行われ、その良好な成績が報告されている。また、同剤は T

細胞だけでなく B 細胞をも抑制するため、二次がんともいえる PTLD のリスクが低いことが期待されている。また同剤は、ドナーリンパ球も抑制し GVHD の発症も予防するため、移植片拒絶と GVHD 発症双方の予防を可能とし、同種移植全体の安全性を画期的に向上させる可能性がある。

B. 研究方法

本研究は、多施設共同医師主導治験として実施する。対象は、免疫抑制治療が無効であった輸血依存性の 20~65 歳の再生不良性貧血患者であり、HLA 一致又は一座不一致血縁ドナー、あるいは HLA 一致又は DRB1 一座不一致非血縁ドナーを有する患者である。移植前処置は、シクロホスファミド (25 mg/kg、4 日間)、リン酸フルダラビン (30 mg/m²、6 日間) に加えて、アレムツズマブを患者体重あたり 0.16、0.2 あるいは 0.25 mg/kg を 6 日間併用 (移植 8 日前から 3 日間) する (HLA 一致血縁ドナー以外からの移植の場合は全身放射線照射 (2Gy を 1 日) を追加)。ドナーから採取した骨髄を前処置終了後に輸注し、移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行う。本治験の主要評価項目は移植後 60 日以内の生着不全およびグレード II 以上の急性 GVHD の発症率とし、副次的評価項目として、移植後 1 年後の生存率、移植前処置関連毒性、感染症発症率ならびに再生不良性貧血に対する治療効果を評価する。移植後 60 日以内に生着を確認し、かつ移植後 60 日の時点でグレード II 以上の急性 GVHD を発症していない症例を成功例と定義する。また、アレムツズマブの血清中薬物濃度の検討を行う。目標症例数は、推奨用量群として 14 例 (最小) とする (本治験全体の最小目標症例数 : 17 例)。

分担研究者は、本治験に参画するとともに、個々の分担研究を遂行した。

神田らは、同種造血幹細胞移植時に中心的に使用する免疫抑制剤であるシクロスポリンの至適投与方法を検討する一環として、持続静注から経口投与への切り替えにおけるシクロスポリン血中濃度の推移を調べ、ネオオーラルのバイオアベイラビ

リティーを検討した。また、移植合併症である慢性 GVHD 治療の研究では、宮本らは、ステロイド難反応性の慢性移植片対宿主反応病症例に対してリツキシマブ療法について検討した。中尾らは、臍帯血移植における GVHD 方向の KIR-リガンド (KIR-L) 不適合の意義を明らかにするため、臍帯血移植例を対象として、KIR-L 不適合の有無による生存率と再発率の差を比較した。高上らは、蛍光蛋白遺伝子導入マウス解析系の確立や治療患者の免疫動態解析研究などの先端的基礎研究を行うことによって、移植領域における経験的治療に対する基礎科学の根拠をまとめた。千葉らは、移植片の安定確保を目指して、造血幹細胞増幅技術の開発について検討を進めた。更に、宮村らは、シクロホスファミド 200mg/kg の移植前処置が移植後の心合併症において、どのような影響を与えるのか、他の疾患も含め同種移植後早期に発症する心合併症の頻度を後方視的に検討し、心合併症発症の危険因子および心合併症発症例の予後について検討した。

(倫理面への配慮)

医師主導治験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び ICH-GCP ガイドラインに基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(改正 GCP) に従う。

本治験への登録に先立って、担当医は患者並びにドナーに施設の治験審査委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者並びにドナーに渡し、その内容を口頭で詳しく説明するとともに、患者が治験の内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加についての意思を確認、文書による同意を得る。登録患者及びそのドナーの氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。また、モニター、監査担当者など本治験に関係する者は、本治験に関して知り得た情報は第三者に漏洩されることは禁じられている。

C. 研究結果

本治験は第 I/II 相試験である。平成 19 年 10 月に第 II 相へ移行し、至適投与量の検討を開始した。平成 22 年 3 月末現在、第 II 相の目標症例数 11 例のうち 9 例が登録されている。第 I 相及び II 相において、これまで 1 例を除く全例で主要評価項目である「移植後 60 日以内の移植片拒絶とグレード 2 以上の移植片対宿主病の発現の抑制」に成功している。

共同研究としては、神田らは、シクロスポリン持続静注とメソトレキサートで GVHD 予防を受けた造血幹細胞移植患者を対象とし、切り替え前日、切り替え日 (day0) で血中濃度の測定を行った結果、ポリコナゾール内服中の患者では、経口シクロスポリンのバイオアベイラビリティが上昇することが示された。その機序として、ポリコナゾールによって消化管 CYP3A4 が抑制され、ネオラル® の消化管からの吸収が増加し、バイオアベイラビリティが上昇するということが推測された。

宮本らによる慢性 GVHD に対するリツキシマブ療法の検討では、ステロイド治療無効、もしくはステロイド減量中に再燃した慢性 GVHD (全身型) の症例を対象にリツキシマブを一週間間隔で合計 4 回投与した。観察期間中にリツキシマブによる重篤な合併症は認めなかった。慢性 GVHD に対するリツキシマブ療法の効果は、7 例中 3 例が PR、3 例が SD、1 例が PD であった。PR および SD の 6 例中 4 例でステロイドの減量および中止が可能であった。また、リツキシマブ投与後は、免疫抑制剤の追加は必要なかった。臓器別の評価では、口腔病変および血小板減少・貧血にはリツキシマブは有効であった。

中尾らは、幹細胞移植後の免疫能の解析として、臍帯血移植における KIR-リガンド不適合の意義について検討した。KIR-L 不適合移植では、適合移植に比べて晚期再発が少なく、長期生存率が高い傾向が認められた。T 細胞輸注量の少ない臍帯血移植では NK 細胞が GVL 効果誘導に重要な役割を果たしていることから、臍帯血移植後の GVHD 予防に

は NK 細胞を抑制しない免疫抑制剤を用いることが重要と考えられた。

高上らは、同種造血幹細胞移植後の生体内でのドナー細胞の局在や浸潤を視認できる生体内蛍光イメージングシステムを構築した。また、免疫蛍光抗体法を組み合わせることにより、移植後の皮膚での免疫担当細胞の種類によってドナーキメリズムが異なることを明らかにし、移植後の2種類（T細胞と造血幹細胞など）の細胞の動態を同時に蛍光イメージングするために、EGFP-Tg マウスに加えて赤色蛍光タンパク質の一つである DsRed の Tg マウスを新たに作製し、生体内蛍光イメージングのドナーとして使用できることを確認した。更に、前年度に確立した移植後患者の免疫機能を解析するためのモニタリング系を使用し、臨床検体の測定を継続した。

千葉らは、臍帯血造血幹細胞増幅についての基盤技術を用いて臨床研究を開始するための周辺技術の確立および標準作業手順書（SOP）の準備を進め、臨床試験開始するために残された課題は、1) GMP 準拠の Delta1-Fc 作製、2) ウシアルブミンをヒトアルブミンに置き換えるべきかどうかの検討、3) 凍結保存された臍帯血を用いた培養技術の確立（先行施設における成功例の踏襲）、4) SOP の完成であり、これらを完成させた後、種々のプロセスを経て、臨床試験を開始する予定である。

宮村らは、同種移植後の心合併症発症の危険因子および心合併症発症例の予後に関して、同種造血幹細胞移植（317例）を対象に、前処置開始から day28 までの心不全について検討した。心不全の発症のリスクファクターとして再生不良性貧血、シクロホスファミド 200mg/kg 以上、左室駆出率（EF）<60% が単変量解析であげられた。移植前の EF 低下例では心不全が多いという報告があり、今回の結果はこれを支持するものであった。再生不良性貧血例に対しシクロホスファミド 200mg/kg を使用すると心嚢水貯留に伴う心不全の発現の可能性がある。

D. 考察

骨髓移植などの造血幹細胞移植では、抗癌剤の

投与量を骨髓以外の臓器に重篤な障害の発生する一歩手前の極量まで増量させる、あるいは TBI を併用するなどの、いわゆる骨髓破壊的な移植前治療を行い、それに引き続いて正常な造血幹細胞を経静脈的に輸注する。造血幹細胞はやがて骨髓に定着し、正常な造血機能を再構築する。HLA が完全又はほぼ一致した正常ドナーの幹細胞を用いる同種移植の最大の障害は、患者側の細胞がドナー由来細胞を攻撃する「移植片拒絶」や、生着したドナー由来細胞が患者側の細胞を攻撃する「GVHD」である。特に再生不良性貧血に対する移植では顕著となる。急性 GVHD の典型例では、白血球の増加がみられる移植後 14~21 日頃に、最初皮疹が出現し、次いで胆汁うっ帯性の肝障害や水様性の下痢が生ずる。GVHD の治療適応は原則として重症度 grade II 以上が対象となるが、種々の臨床的所見を総合的に判断して決定される。再生不良性貧血に対する移植では、シクロホスファミドと全身放射線照射（TBI）が移植前処置法として広く用いられている。また、免疫抑制作用の強化を目的として、抗胸腺免疫グロブリン（ATG）が移植前治療に併用される。しかしながら、頻回輸血による鉄過剰症に伴う心、肝などの臓器機能障害を持つ症例が多い輸血依存性の再生不良性貧血患者においては、毒性の強いシクロホスファミドの投与量と TBI の照射量による前処置関連毒性が懸念される。ATG を用いた場合には製品にロット間のばらつきがあることや、T 細胞だけを抑制することによって生じる EB ウイルス感染による PTLD のリスクが高くなるのが最大の欠点である。

アテムツズマブは、リンパ球枯渇による強力な免疫抑制作用を有し、同種造血幹細胞移植において、前処置に用いる他の抗癌剤と併用することによって、まず移植直後に患者のリンパ球を完全に抑制することにより、ドナーの移植片の拒絶を抑制する。更に本剤はその後も長期にわたって有効血中濃度を維持するため、やがて患者体内で増え始めるドナーのリンパ球も抑制することによって重症 GVHD の発症を予防することが可能と考えられ、移植治療成績の改善が期待できる。また、CD52

に対するモノクローナル抗体である本剤は、ロット間の品質が安定していることや、T 細胞のみならず B 細胞も抑制することから、ATG と比較して PTLD のリスクが低いことが報告されており、同種造血幹細胞移植の安全性を高めることに大きく寄与することが期待されている。海外においては、再生不良性貧血を含む造血器疾患を対象として、本剤を用いた同種造血幹細胞移植成績が報告されており、移植片拒絶及び重症 GVHD 予防に対する有効性が示されている。

本研究は、第 I / II 相多施設共同医師主導治験として実施されている。免疫抑制治療が無効であった輸血依存性の生不良性貧血患者を対象に、シクロホスファミド (25 mg/kg、4 日間)、リン酸フルダラビン (30 mg/m²、6 日間) に加えて、アテムツズマブを患者体重あたり 0.16 あるいは 0.2 mg/kg を 6 日間併用 (移植 8 日前から 3 日間) した (HLA 一致血縁ドナー以外からの移植の場合は全身放射線照射 (2Gy を 1 日) を追加)。本治験の主要評価項目は移植後 60 日以内の生着不全およびグレード II 以上の急性 GVHD の発症率である。平成 22 年 3 月現在、第 I 相及び II 相全体で 15 例が登録されている。これまでに 1 例を除く全例で主要評価項目の要件を満たし、アテムツズマブによる移植片拒絶及び GVHD の抑制効果が示唆された。

また、あらゆる治験関連業務を自ら治験を実施するものである治験責任医師が行わねばならない医師主導治験における治験業務の効率的な実施を今後検討していく必要がある。

E. 結論

医師主導治験からの結果から、アテムツズマブは、同種造血幹細胞移植において移植片拒絶及び重症 GVHD を予防するために有効な薬剤であることが示唆されている。これまでに登録された 15 例の再生不良性貧血患者に対する同種骨髄移植に際し、アテムツズマブを含む移植前処置法を用いた結果、1 例を除き、移植片拒絶および重症 GVHD の発現を抑制することが確認された。

移植前処置として ATG が用いられる再生不良性

貧血では、ATG に代わってアテムツズマブを使用することにより、PTLD のリスクを低くし、更に、移植前治療に用いられる抗癌剤、特にシクロホスファミドの投与量や TBI の照射量を減らすことによって移植関連毒性を軽減させるなど、同種造血幹細胞移植をより安全に施行するために重要な薬剤として期待される。

また、治験関連文書や手順の標準化を図ることによって、今後の造血幹細胞移植における臨床研究の発展に貢献すると考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

- 1) Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:439-446.
- 2) Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsushashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. *Am J Hematol.* 2009;84:764-766.
- 3) Wakabayashi S, Arai A, Oshikawa G, Araki A, Watanabe M, Uchida N, Taniguchi S, Miura O. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, of the small intestine diagnosed by double-balloon endoscopy. *Int J Hematol.* 2009;90:605-610.
- 4) Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsushashi Y, Kusumi E, Ota Y, Seo S,

- Matsumura T, Matsuno N, Wake A, Miyakoshi S, Makino S, Ohashi K, Yoneyama A, Taniguchi S. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol*. 2009;147:543-553.
- 5) Sawa N, Ubara Y, Katori H, Hoshino J, Suwabe T, Takemoto F, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaichi K. The long-term survival rate of catecholamine-resistant septic shock in Japanese patients who received vasopressin therapy. *Clin Nephrol*. 2009;72:129-136.
- 6) Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, Uchida N, Wake A, Taniguchi S. T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant*. (in press).
- 7) Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsushashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Makino S, Yoneyama A, Kanda Y, Taniguchi S. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood*. 2009;114:1689-1695.
- 8) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:611-617.
- 9) Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2009;113:1631-1638.
- 10) Araoka H, Baba M, Takagi S, Matsuno N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Asano-Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate'. *Scand J Infect Dis*. (in press).
- 11) Takagi S, Ota Y, Uchida N, Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. *Blood*. (in press)
- 12) Saito Y, Uchida N, Tanaka S, Suzuki N, Tomizawa-Murasawa M, Sone A, Najima Y, Takagi S, Aoki Y, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. *Nat Biotechnol* (in press)
- 13) Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, Tanaka S, Takagi S, Uchida N, Suzuki N, Sone A, Najima Y, Ozawa H, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Ishikawa F. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. *Sci Transl Med* (in press)

- 14) Morita-Hoshi Y, Mori SI, Soeda A, Wakeda T, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaue Y, Heike Y. Identification of molecular markers for pre-engraftment immune reactions after cord blood transplantation by SELDI-TOF MS. Bone Marrow Transplant. (in press)

※研究分担者分は分担報告書に準ずる

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植法の開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究」

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授

研究要旨：再生不良性貧血を含めた造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植においては、ドナー造血幹細胞の生着を確実なものにするために、そして、移植後の移植片対宿主病を抑制するために、免疫抑制剤の投与は必須である。その中心を担うシクロスポリンの至適投与方法を検討する一環として、持続静注から経口投与への切り替えにおけるシクロスポリン血中濃度の推移を調べ、ネオオーラルのバイオアベイラビリティを検討した。シクロスポリンの静注から経口投与への変換時には、大部分の患者では 1:2 の用量変換比が適切であるが、経口ポリコナゾールの投与を受けている患者ではより低い変換比が妥当と考えられた。

A. 研究目的

再生不良性貧血を含めた造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植においては、ドナー造血幹細胞の生着を確実なものにするために、そして、移植後の移植片対宿主病を抑制するために、免疫抑制剤の投与が行なわれる。シクロスポリン (CSA) はその中心を担う薬剤であるが、適切な投与方法については、投与時間、目標血中濃度などを含めて、明らかになっていないことが多い。また、CSA の経口製剤として、ネオオーラル®カプセルはかつてのサンディミュン®カプセルと比較して吸収効率が改善されているが、CSA を静注から経口に切り替える際の至適な投与変換率については知られていない。そこで、本研究では同種造血幹細胞移植後の持続静注から経口投与への切り替えにおける CSA 血中濃度の推移を調べ、ネオオーラルのバイオアベイラビリティを検討した。

B. 研究方法

CSA 持続静注とメソトレキサートで GVHD 予防を受けた造血幹細胞移植患者を対象とした。切り替え前日 (day-1) の 9:00、15:00、21:00、切り替

え日 (day0) と切り替え後 3~5 日目の濃度安定期にそれぞれ、ネオオーラル内服直前 (C_0)、内服後 1 時間 (C_1)、2 時間 (C_2)、3 時間 (C_3)、4 時間 (C_4)、6 時間 (C_6)、12 時間 (C_{12}) で血中濃度の測定を行った。

C. 研究結果

2008 年 1 月から 2009 年 4 月までの期間で 12 人が登録された。ネオオーラルは持続静注最終日の投与量の 2 倍量を 2 回に等しく分けて 12 時間ごとに投与した。実際には 3 人の患者に変換直後に (血中濃度高値のため) 減量が行われ、1 人の患者では静注量と同量への切り替えが行われたにもかかわらず、切り替え後濃度安定期の AUC (AUC_{p0}) は持続静注時の AUC (AUC_{iv}) よりも有意に高値となった (中央値 7508 vs. 6705 ng/ml x h, $P=0.050$)。 $AUC_{p0}/DOSE_{p0}$ と $AUC_{iv}/DOSE_{iv}$ の比で計算されるネオオーラルのバイオアベイラビリティは中央値で 0.685 (範囲 0.45~1.04) であった。CSA の薬物動態に影響を与えうる因子について解析を行ったところ、経口ポリコナゾールの投与を受けていた患者 ($n=4$) において、それ以外の患者 ($n=8$ 、経口

フルコナゾール、経口イトラコナゾール、ミカファンギン静注のいずれかの投与を受けていた)と比較して有意にバイオアベイラビリティが高値であった(中央値 0.87 vs. 0.54, P=0.017)。

また、持続静注時の CsA 血中濃度を 300ng/ml または 500ng/ml に設定していた場合、同等の AUC を得るために目標となる内服投与時のトラフ値は、それぞれ 250ng/ml, 150ng/ml となった。

D. 考察

同種移植後の CsA 持続静注から内服への切り替え時に、ポリコナゾール内服中の患者では、経口 CSA のバイオアベイラビリティが上昇することが示された。その機序として、ポリコナゾールによって消化管 CYP3A4 が抑制され、ネオール®の消化管からの吸収が増加し、バイオアベイラビリティが上昇するということが推測される。

E. 結論

CSA の静注から経口投与への変換時には、大部分の患者では 1:2 の用量変換比が適切であるが、経口ポリコナゾールの投与を受けている患者ではより低い変換比が妥当と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Sato M, Kako S, Oshima K, Sato K, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein (CRP) level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. Scandinavian Journal of Infectious Diseases (in press)
- 2) Kimura SI, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida

J, Kanda Y. Pharmacokinetics of cyclosporine during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation (in press)

- 3) Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M. A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus infection after unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation (in press)
- 4) Terasako K, Sato K, Sato M, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. Hematology (in press)
- 5) Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Kanda Y. Target blood concentrations of CYA and tacrolimus in randomized controlled trials for the prevention of acute GVHD after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant (in press)
- 6) Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, Sakai R, Hagihara M, Yokota A, Oshima K, Tsukada Y, Tachibana T, Nakaseko C, Fujisawa S, Yano S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S. The effect of harvest regimen on stem cell collection yield and outcome of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Am J Hematol (in press)
- 7) Okuda S, Terasako K, Oshima K, Sato M, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y,

Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y.
Fludarabine, cyclophosphamide,
anti-thymocyte globulin, and low-dose total
body irradiation conditioning enables
1-HLA-locus-mismatched hematopoietic stem
cell transplantation for very severe
aplastic anemia without affecting ovarian
function. Am J Hematol 2009;84: 167-169.

- 8) Okuda S, Sato M, Terasako K, Kako S, Oshima
K, Kanda Y. Should busulfan-containing
regimen be avoided for young female patients
undergoing hematopoietic stem cell
transplantation? Bone Marrow
Transplantation 43:261-262, 2009

学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業

分担研究報告書

「アテムツズマブを用いた幹細胞移植後の免疫能の解析： 臍帯血移植における KIR-リガンド不適合の意義」

研究分担者 中尾 眞二 金沢大学医薬保健学域医学系細胞移植学 教授

研究要旨：臍帯血移植における GVHD 方向の KIR-リガンド (KIR-L) 不適合の意義を明らかにするため、3 種類の KIR-L 不適合がすべて評価可能であった 37 例の臍帯血移植例を対象として、KIR-L 不適合の有無による生存率と再発率の差を比較した。KIR-L 不適合移植では、適合移植に比べて晩期再発が少なく、長期生存率が高い傾向が認められた。この傾向は移植時非寛解例で顕著であった。今後臨床試験による検討が必要と思われる。

A. 研究目的

2002 年、イタリアの Ruggeri らは、killer immunoglobulin-like receptor ligand (以下 KIR-L) が GVHD 方向に不適合の (KIR-L 不適合)

ドナーから CD34 陽性細胞を用いて骨髄破壊的移植を行ったところ、KIR-L 不適合のないドナーからの移植に比べて拒絶、急性 GVHD、再発が有意に少なく、生存率も有意に高いことを報告した。その結果、KIR-L 不適合のために抑制を受けないドナー由来の NK 細胞は、患者の白血病細胞に対して強い抗白血病効果を示すことが示唆された。臍帯血移植における KIR-L 不適合の影響については、再発率が低く生存率が高いという Eurocord の報告がある一方、緩和的前処置による移植では再発率は変わらず生存率はむしろ低いというミネソタ大学の報告もあり、KIR-L 不適合グラフトを選ぶことの意義は定まっていない。

アテムツズマブは CD52 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、HLA 不適合度の高い臍帯血移植においても、GVHD 予防を目的に前処置に用いられる可能性がある。しかし、CD52 は NK 細胞にも発現されているため、アテムツズマブを前処置に用いた同種移植では、移植片由来の NK 細胞が障害され、その結果 NK 細胞による GVL 効果が損なわれる可能性がある。そこでわれわれはまず、臍帯血移植における KIR-L 不適合が移植成績に好影響を

及ぼすか否かを明らかにするため、自験例を対象として KIR-L 不適合の有無と移植成績との関係を検討した。

B. 研究方法

2003 年 6 月から 2009 年 7 月までに当科で施行した臍帯血移植 42 例のうち、HLA-A3, 11、HLA-Bw4、HLA-C group1 および group2 のすべての KIR-L の解析が可能であった 37 例を対象として、KIR-L 不適合が移植後の全生存率、無増悪生存率および再発率に及ぼす影響を検討した。

C. 結果

臍帯血移植 37 例 (男性 22 例、女性 15 例、年齢中央値 57 歳)において KIR-L 不適合は 12 例 (32%) に認められた。不適合リガンドの内訳は A11 が 2 例、Bw4 が 2 例、C が 8 例であった。3 年全生存率、再発率はそれぞれ不適合あり (不適合) 群で 41%、25%、不適合なし (適合) 群で 30%、44%であり、両群間で有意差は認めなかった。移植時非寛解であった 24 例に限定すると、3 年全生存率は不適合群で 50%、適合群で 34%と、やはり有意差は認められなかった。また、500 日以上無進行生存した症例に限った場合の無進行生存率、生存率はそれぞれ不適合群で 100%、83%、適合群で 75%、63% と有意差はない ($P=0.07$, 0.09) が不適合群で高

い傾向が認められた。生着率、グレード 2 以上の急性 GVHD 発症率については両群間で有意差は認められなかった。

D. 考察

KIR-L 不適合ドナーからの臍帯血移植は KIR-L 適合ドナーからの臍帯血移植に比べ、有意差はないものの、高生存率と低再発率を示す傾向があり、特に晩期再発に好影響を与えている可能性が示唆された。これは、KIR-L 不適合による NK 細胞の GVL 効果は臍帯血移植後にも認められるという Eurocord の成績に近い成績であった。Eurocord では、移植後の免疫抑制にミコフェノール酸モフェチル (MMF) を使用した例は全体の 16%に過ぎないのに対し、ミネソタ大の移植例では過半数の症例が MMF による GVHD 予防を受けている。当院の移植症例では MMF 使用例は 27%に過ぎないことから、MMF が NK 細胞による GVL 効果を抑制している可能性が考えられた。

E. 結論

KIR-L 不適合移植では、適合移植に比べて晩期再発が少なく、長期生存率が高い傾向が認められた。T 細胞輸注量の少ない臍帯血移植では NK 細胞が GVL 効果誘導に重要な役割を果たしていることから、臍帯血移植後の GVHD 予防には NK 細胞を抑制しない免疫抑制剤を用いることが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

非血縁者間骨髄移植の前処置にアレムツズマブを用いると、GVHD は強力に抑えられる一報で混合キメラに陥りやすく、ドナー型造血が拒絶される可能性も否定できない。アレムツズマブを用いた移植後には T 細胞キメリズムを頻回にモニターする必要があると思われる。

G. 研究発表

論文発表

1) Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki

H, Okumura H, Kondo Y, Takami A, Nakao S: Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections. *Int J Hematol* 89:238-242, 2009.

- 2) Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Qi Z, Okawa K, Nakao S: Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma. *J Immunol* 182:703-710, 2009.
- 3) Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, Sugimori N, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Okumura H, Nakao S: Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *Br J Haematol* 147:102-112, 2009.
- 4) Shimizu I, Kobayashi H, Nasu K, Otsuki F, Ueki T, Sumi M, Ueno M, Ichikawa N, Nakao S: Successful engraftment of cord blood following a one-day reduced-intensity conditioning regimen in two patients suffering primary graft failure and sepsis. *Bone Marrow Transplant* 44:617-618, 2009.
- 5) Lu X, Ohata K, Kondo Y, Luis Espinoza J, Qi Z, Nakao S: Hydroxyurea upregulates NKG2D ligand expression in myeloid leukemia cells synergistically with valproic acid and potentially enhances susceptibility of leukemic cells to natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Cancer Sci*, 2009.
- 6) Ishiyama K, Takami A, Suzuki S, Konaka H, Namiki M, Ooi A, Nakao S: Relationship between tumor-infiltrating T lymphocytes and clinical response after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced renal cell carcinoma: a single center

prospective study. Jpn J Clin Oncol 39:807-812, 2009.

- 7) Ikoma T, Kyo S, Maida Y, Ozaki S, Takakura M, Nakao S, Inoue M: Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. Am J Obstet Gynecol 201:608 e601-608, 2009.
- 8) Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Kanda Y, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Koderu Y, Nakao S: NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. Haematologica 94:1427-1434, 2009.
- 9) Espinoza JL, Takamatsu H, Lu X, Qi Z, Nakao S: Anti-moesin antibodies derived from patients with aplastic anemia stimulate monocytic cells to secrete TNF-alpha through an ERK1/2-dependent pathway. Int Immunol 21:913-923, 2009.

学会発表

大畑欣也、細川晃平、清木ゆう、望月果奈子、石山謙、近藤恭夫、山崎宏人、高見昭良、奥村廣和、中尾眞二。KIR リガンドミスマッチドナーからの臍帯血移植。第71回日本血液学会学術集会、2009年10月24日。

F. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

分担研究報告書

「基礎医学研究成果に基づいた新たな造血幹細胞移植技術の開発」

研究分担者 高上 洋一 国立がんセンター中央病院 臨床検査部 部長

研究要旨：造血幹細胞移植は他領域と比較して、基礎科学的根拠に基づいた治療開発が特に遅れて新治療開発と普及の支障となっている。本研究では、探索的・希少領域における未承認薬や適応外医薬品の臨床開発手順を確立すると同時に、移植患者検体について免疫動態を詳細に解析するなどの先端的基础研究を行い、経験的に行われている治療に基礎科学の根拠を付与する。また、新規検査法の開発を目指して規制当局や企業との協働作業や国際的な標準化パネル作りを推進することで我が国の国際貢献と標準化に大きく寄与する。

A. 研究目的

骨髄移植などの同種造血幹細胞移植の課題として特に重要なものは移植片の拒絶、移植片対宿主病 (GVHD) と移植片対白血病効果 (GVL) である。本分担研究では、探索的・希少領域の治療法や薬剤の臨床根拠を専門的観点からまとめ、これに基づいてアテムツズマブなどの新規薬剤の導入を目指した医師主導治験を企画して参画し、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の治験相談などの規制当局との協議を推進する。同時に、これに関して各国の企業と規制当局を含む国際協調と情報交換を図る。

造血幹細胞移植は他の治療領域と比較して基礎科学的根拠に基づいた治療開発が遅れがちで新治療開発の支障となっている。これを克服するために造血幹細胞移植に関する基礎研究を推進し、得られる知見を未承認薬や適応外医薬品の臨床開発に役立てる。具体的には、アテムツズマブは強力なリンパ球枯渇作用を有するため、移植後の細胞動態の解明や免疫回復、特にリンパ球に与える量的、質的影響を詳細に検討する必要がある。また、輸注した後の造血幹細胞の動態や機能には未知の点が多いために、蛍光蛋白遺伝子導入マウス解析系を導入した先端的研究や治療患者の詳細な免疫動態解析研究を行う。

B. 研究方法

1) 探索的・希少領域における新薬・適応外医薬品の臨床開発手順の策定

現在までに行った① 自滅遺伝子組み込みリンパ球輸注療法の治療協議 (治験実施中)、② 同様の遺伝子治療の臨床研究申請 (患者登録中)、③ 抗ウイルス剤であるフォスカビルや移植後免疫抑制剤であるセルセプトの適応拡大などに関する PMDA や厚生労働省担当部局との協議の過程などで培った手順を基に、希少薬であるアテムツズマブ承認の手順を開発し、その成果を他の医薬品の臨床開発にも応用する。またこの点に関する国際協調と情報交換を図るために、各国からの規制当局者も含めた国際学会を国内で主催する。

2) 蛍光蛋白遺伝子導入マウス解析系の確立

輸注後の細胞動態を詳細に解明する目的で、緑色蛍光蛋白質 (EGFP) 遺伝子導入 (Tg) マウス (C57/BL6-GFP 或いは C57/BL6-RFP) をドナーとし、C57/BL6 と BDF-1 マウスをレシピエントとした移植系を用いて、様々に異なる移植条件下でのドナー細胞の生着と増殖パターンの違い、あるいは増殖後の肺・腸管等の GVHD の標的臓器における増殖形態や細胞分化を、in vivo imaging system 並びにフローサイトメトリー法を用いて解析する。

3) 治療患者の免疫動態解析研究

アレムツズマブは抗 CD52 ヒト化モノクローナル抗体であり、強力なリンパ球枯渇作用を有する。この際、T 細胞だけでなく B 細胞をも排除するため、二次がんともいえるリンパ球増殖症のリスクが低いことが期待されている。また同剤は、ドナーリンパ球も抑制し GVHD の発症も予防するため、移植片拒絶と GVHD 発症双方の予防を可能とする。一方、治療効果である GVL も抑制する懸念もあるため、移植患者の免疫学的特性を各種の最新手法を用いて詳細に検討する。

C. 研究結果

1) 希少領域における新薬・適応外医薬品の臨床開発手順の策定

PMDA との協議に基づいてアレムツズマブの臨床試験計画を策定し、医師主導臨床治験を開始した結果、患者登録も順調に進んでいる。希少医薬品・治療機器の開発・承認に関する国際的な情報交換と手順を検討するために、各国の規制当局者も参加して International Society of Cellular Therapy (ISCT) Asian-Pacific Regional Meeting を 2010 年 10 月に我が国で主催する準備を整えた。

2) 蛍光蛋白遺伝子導入マウス解析系の確立 同種造血幹細胞移植後のドナー細胞の生体内蛍光イメージング

EGFP 遺伝子導入マウスをドナーとして、同種造血幹細胞移植後の生体内でのドナー細胞の局在や浸潤を視認できる生体内蛍光イメージングシステムを構築した。さらには、免疫蛍光抗体法を組み合わせることにより、移植後の皮膚での免疫担当細胞の種類によってドナーキメリズムが異なることを明らかとした。また、移植後の 2 種類 (T 細胞と造血幹細胞など) の細胞の動態を同時に蛍光イメージングするために、EGFP-Tg マウスに加えて赤色蛍光タンパク質の一つである DsRed の Tg マウスを新たに作製し、生体内蛍光イメージングのドナーとして使用できることを確認した。これらの成果を、ビジュアルを駆使して各種会合で紹介

し啓蒙に努めた。

3) 治療患者の免疫動態解析研究

本年度は、前年に確立した移植後患者の免疫機能を解析するためのモニタリング系を使用し、臨床検体の測定を継続した。また、国際的な研究組織である Cancer Vaccine Consortium (<http://www.cvc-sabin.org/>) の抗原特異的免疫評価法の国際標準化パネルにわが国唯一の機関として継続参加し、免疫モニタリングの標準化にも力を注いでいる。

D. 考察

希少薬であるアレムツズマブを用いた造血幹細胞などの探索的治療開発のための手順開発は、より有効で安全な新薬を効率良く医療に導入するために必須であり国民医療の向上に大きく寄与する。一方、造血幹細胞移植は他の治療領域とは異なり、基礎科学的根拠に基づいた治療開発が遅れがちで新治療開発の支障となっている。本分担研究では、治療に科学的根拠を付与するために医師主導治験の推進と並行して基礎研究を行った。治療開発に直結した研究は特徴的で厚生労働科研の特性に合致したものである。その結果、蛍光蛋白遺伝子導入マウス解析系を確立し、輸注後の細胞動態と機能の解析を飛躍的に向上させた。また通常の臨床検査として行われる各免疫担当細胞の分画に加え、フローサイトメトリーを用いた詳細な免疫担当細胞分画、マルチマーを用いた抗原特異的リンパ球の解析、細胞内サイトカイン産生解析法を用いた質的解析方法を企業とも共同して確立し、国際的な標準化パネル作りにも参加して国際学会で情報を共有することは、我が国の国際貢献と標準化に大きく寄与する。

E. 結論

本研究では、探索的・希少領域における未承認薬や適応外医薬品の臨床開発手順を確立しつつあり、この手順は他の医薬品にも応用可能となることから国民医療水準の向上に大きく寄与する。また、造血幹細胞移植法の科学的根拠を示すために

先端的研究を行い、国際的な情報交換も行って経験的に行われている治療に基礎科学の根拠を付与したことの意義は大である。

F. 健康危機情報

現在までのところ、試験の中止に関わるような重大な有害事象の発生は認めていない。

G. 研究発表

本研究課題に直接関連したもののみを以下に記す。

<論文発表>

- 1) Fuji S, Kim-SW, Fukuda T, Kamiya S, Kuwahara S, Takaue Y: Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol 84:63-64, 2009.
- 2) Fuji S, Kim SW, Mori S, Kamiya S, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Fukuda T: Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. Bone Marrow Transplant 44:105-111, 2009.
- 3) Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Haradal M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R and Takaue Y: Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. Bone Marrow Transplant, 43:611-617, 2009.
- 4) Soeda A, Makiyama H, Wakeda T, Hoshi Y, Morizane C, Ueno H, Ikeda M, Okusaka T, Yamagata S, Takahashi N, Hyodo I, Takaue Y, Heike Y: Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14+ monocytes and CD11c+ dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer: implications for concurrent immunotherapy. Jp J Clin Oncol, 39:797-806, 2009.
- 5) Kurosawa S, Fukuda T, Saito B, Yokoyama H, Fuji S, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y: Outcome of 93 patients with relapse or progression following allogeneic stem cell transplantation. Am J Hematol, 84:815-820, 2009.
- 6) Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Fukuda T: Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 45:405-406, 2010.
- 7) Imataki O, Kamioka T, Fukuda T, Tanosaki R, Takaue Y: Cost and effectiveness of reduced-intensity and conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Supportive Care Cancer, 受理・印刷中.
- 8) Morita-Hoshi Y, Mori S, Soeda A, Wakeda T, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaue Y, Heike Y: Identification of molecular markers for pre-engraftment immune reactions (PIR) after cord blood transplantation (CBT) by SELDI-TOF MS. Bone Marrow Transplant, 受理・印刷中.

<学会発表>

- 1) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Sakura T, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Nannya Y, Moriuchi Y, Takaue Y, Fukuda T: Comparison