

#### 研究要旨

近年、本法において上市された静注ブスルファン製剤に関する臨床試験を計画及び実施する。その目的としては、1)静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性の評価、2)静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態の解析と本薬剤の至適投与法の検討、3)静注ブスルファン製剤を用いた安全かつ有効な移植前処置法の開発とする。

#### A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は血液悪性疾患に対する根治的な治療法として確立されている。その移植前処置には、1)残存する腫瘍細胞の根絶、2)患者の免疫機能を抑制することによる移植片の生着の促進の二つの役割がある。骨髄系悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植の標準的な移植前処置法において、ブスルファンは重要な薬剤の一つである。ブスルファンは経口製剤であるためにその吸収には個体差があり、その結果として生じる血中濃度のばらつきが、生着不全や重篤な治療関連合併症の発症に関与するとされていた。近年、本邦でも静注ブスルファン製剤が上市され、薬物吸収のばらつきが改善されることが期待されている。

本研究においては、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性を評価し、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態の解析を通して本薬剤の至適投与法を検討するとともに、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置法を開発する。特に、既に海外では標準的となっている静注ブスルファン製剤の1日1回投与法の本邦への導入に資することを目的とする。これらの臨床研究を通じて、移植前処置薬剤としての静注ブスルファン製剤を安全かつ有効に使用することにより、本邦における同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に資することを目的とする。

#### B. 研究方法

移植前処置薬として使用される静注ブスルファン製剤に関する臨床試験を計画及び実施する。静注ブスルファン製剤1日1回投与法を用いた移植前処置

の安全性及び有効性を検討するにあたり、評価項目として、有害反応の発症率及び重症度、移植後早期の生存率などが挙げられる。静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態を解析するにあたり、経時的にブスルファンの血中濃度を測定するとともに、評価項目として、至適血中濃度およびAUCに到達する割合、有害反応の発症率及び重症度などが挙げられる。

#### <倫理面への配慮>

本研究において計画及び実施される臨床試験については、GCP並びに臨床試験に関する倫理指針に準拠して実施される。

#### C. 研究結果

現在の日常臨床においては、静注ブスルファン製剤は1日4回投与であるため、静注ブスルファン製剤1日1回投与とシクロフォスファミドを用いた移植前処置法による同種造血幹細胞移植の安全性と有効性を検証する臨床試験プロトコール、および、静注ブスルファン製剤1日1回投与とリン酸フルダラビンを用いた移植前処置法による同種造血幹細胞移植の安全性と有効性を検証する臨床試験プロトコールを作成した。本プロトコールは、東京都立駒込病院の倫理委員会にて承認され、症例登録が開始されている。また、多施設共同研究とするための基盤整備を実施している。

上記の臨床試験以外に、日常臨床に準じた静注ブスルファン製剤を含んだ移植前処置法において、静注ブスルファン製剤の1日1回投与法の開発に関す

る研究を進めていく予定である。

また、薬物動態試験における薬剤血中濃度測定の方法や、ブスルファンの体内薬物代謝に関する遺伝子多型に関する研究などについて検討中である。

#### D. 考察

静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置においては、ブスルファンの適正な血中濃度が得られることが期待され、移植前処置による十分な腫瘍根絶による再発率の低下につながると考えられる。また、静注ブスルファンの有害反応の発現については、今後の前方視的臨床研究によって明らかにする必要があると考えられる。

現在は1日4回投与されている静注ブスルファン製剤を1日1回投与することについては、既に海外においては、その安全性や有効性、薬物動態が同等であることが示されているが、本研究によって本邦においても同様であることを示すことができると考えられる。

また、静注ブスルファン製剤と一緒に用いる抗腫瘍薬やその他の薬剤が、ブスルファンの薬物動態にどのような影響を与えるか検証する必要もあると考えられる。

#### E. 結論

静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置による同種造血幹細胞移植に関する臨床研究を実施する。

静注ブスルファン製剤をより適切に用いることによって、再発率の低下と治療関連毒性の減少をもたらす、ひいては移植成績が向上する可能性が示唆された。静注ブスルファン製剤の1日1回投与方法を開発することによって、移植前処置をより安全に実施することが期待される。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

【学会発表】

##### 1. 山下卓也、中原あや、他

Impacts of HLA-DR mismatches on clinical outcomes of unrelated bone marrow Transplantation.

第72回日本血液学会学術集会

##### 2. 中原あや、山下卓也、他

Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myeloid leukemia.

第72回日本血液学会学術集会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

## 『 小児患者における抗がん剤の薬物動態試験の計画と実施 』

研究分担者 河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科／小児科学分野 教授

## 研究要旨

造血細胞移植術施行時の前処置としてのブスルファンは、神経学的発達障害を懸念して全身放射線照射(TBI)を回避したい乳幼児やすでにTBIを受けたことがある2回目以降の移植患者に使用されてきた。強い免疫抑制作用と抗腫瘍効果が確認され、世界中で経口的に大量投与されてきたブスルファンであるが、消化管からの吸収と体内での代謝という2つの血中濃度規定要因があり、特に小児患者ではその至適投与量の設定に種々の問題があった。本研究では経口薬に比較して理論的に血中濃度を調節できる注射用ブスルファンの小児患者における薬物動態を検討した。一部の症例で計算通りの濃度を保つことができないと予測されるので、テスト投与によるAUCの計算をして個人差を見極めるスクリーニングの意義を検討したが、成人で求められた有効血中濃度の範囲内でのばらつきにとどまる症例がほとんどであった。はあると思われた。患者自身の化学療法歴、代謝酵素の遺伝子多型、それらと血中濃度・AUCとの関係を詳細に検討して危険予測因子を決定することが重要である。

## A. 研究目的

造血器種用における造血細胞移植術の成功の鍵は2つある。一つは移植する細胞の量と質であり、もう一つは移植前処置とよばれる免疫抑制療法兼腫瘍根絶療法の選択である。免疫抑制と抗腫瘍効果のいずれに重点を置くかということは疾患によって異なる。しかし、造血細胞移植術に関連する手法の多くは臨床症例蓄積で経験的に確立されてきたものである。その代表とも言えるブスルファン大量療法(16mg/kg/body)は20年以上前から全身放射線照射(12Gy)に匹敵する免疫抑制作用と抗腫瘍効果を持つため移植前処置のキードラッグとして世界的に使用されてきた。しかし、経口薬は本来慢性骨髄性白血病のような骨髄増殖性疾患治療薬として少量を継続して投与するために開発されたもので、移植前処置として用いるために開発されたものではない。そのため市販されているブスルファン経口薬は1%散薬で、たとえば体重が30kgの小児では1回30gの粉末薬を1日4回4日間服用しなければならなかった。一般的に小児科領域で散薬を処方するときは1回量を1g程度に設定するのが常識であり、既存のブスルファン製剤の造血細胞移植時の投与方法がいかにか非現実的なものかわかる。それを解決するために長年試薬としてブスルファンが臨床的に利用されてきた。造血細胞移植の前処置を科学的

に確立することを目的に、注射用ブスルファンの薬物動態を小児患者で検討するとともに、合併症頻度が高くなる高AUC症例を排除する方法を確立する目的で本研究を実施した。

古くから知られているブスルファンの副作用は間質性肺炎などの肺傷害であるが、造血細胞移植術の前処置として短期大量療法が実施されるようになってからは、TBI併用前処置時に比較して肝静脈閉塞症VODの発症頻度が高くなると報告された。肝静脈内皮細胞障害に起因する問題であると言われているが、ブスルファン単独の毒性として発現するのではなく、種々の薬剤による障害の蓄積であるとも考えられる。本研究では本邦でオーファンドラッグとして承認された注射用ブスルファンの小児患者における薬物動態を明らかにし、難治性小児腫瘍患者の造血細胞移植術が安全かつ効率的に実施できることを目的としている。

## B. 研究方法

鹿児島大学病院小児科でブスルファンを含む移植前処置で造血細胞移植術を施行する小児患者を対象に、投与薬剤の血中モニタリングについて説明し同意が得られた患児を対象とした。投与方法は欧米での臨

床試験に準じて2時間の点滴静脈とし、投与量は欧州および国内での小児臨床試験（進行中）と同じ体重あたり0.8~1.2 mgに設定した。合計16回投与するうちの第1回目と第9回目に、ブスルファン注射薬の投与前、投与後60分、120分、150分、180分、360分にヘパリン化血として血液を採取し、直ちに遠心して血漿を分離後、-40℃に凍結保存した。血漿中のブスルファン濃度は一括して液体クロマトグラフ法を用いて測定した。標準物質として純度97%のブスルファン（和光純薬工業株式会社）を使用して検量線を作成した。自験例とは別に市販後臨床試験として実施した症例のデータも解析した。

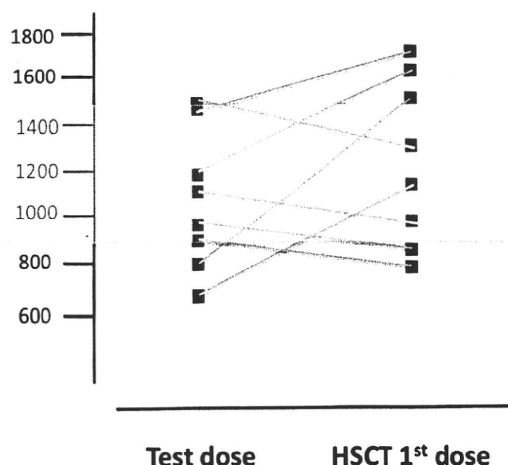
#### <倫理面への配慮>

検討対象薬剤であるブスルファンについては日常の移植治療の標準薬であることから、薬剤使用の説明は通常の治療説明の場で実施し、その薬物動態をモニターすることについて、別に実施された市販後臨床試験と同じ内容の説明をして文書による同意をえた。遺伝多型の検索については当施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

#### C. 研究結果

テストドーズと移植時の最初の投与時のAUCを図に示した。テスト投与は併用薬のない状態で移植前に実施しているので、移植前処置と全く同じ条件ではないかもしれないが、投与方法および投与量が全く同じであるにも関わらず、4例で増加し4例で減少した。結果として移植時には推奨されるレベルを超えた症例が3例あったが、全例生着して移植の合併症としてのVODの発症は認めなかった。

AUC (μmol·min/L)



GST 遺伝子多型については検索し得たすべての患者で従来報告されているタイプとの関連は認めなかった。この多型とブスルファンの代謝との関連にが諸説あるために、GST 遺伝子だけでなく他の薬物との相互作用も含めて検討すべきである。

#### D. 考察

単一薬剤で移植前処置を実施しているのではないことが判断を難しくしていると考えられた。ブスルファンとサイクロフォスマイドの併用は投与順序を入れ替えることでブスルファンに起因する合併症が減少することが最近報告されたが、移植前処置として投与した場合のAUCがテスト投与のときより減少あるいは増加する患者で共通の因子があるのかどうかを検討することで、今後の研究の方向性を見極めたいところである。

#### E. 結論

未だ少数例ながら血中濃度やAUCのばらつきは大きく、注射剤であっても薬物相互作用や臓器機能の変化で至適レベルを保つことは難しいと考えられた。しかしながら、従来のブスルファンの常識はサイクロフォスマイドとの併用で骨髓機能の破壊と移植可能な免疫機能抑制を目指したものであり、いわゆる骨髓非破壊的移植や他の薬剤との平癒夫を想定していない。データの蓄積を重ねて検討することが重要である。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 【論文発表】

1. Nishikawa T, Okamoto Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kodama Y, Higashi M, Hirano H, Arita K, Kawano Y.  
“Unexpectedly high AUC levels in a child who received intravenous busulfan before stem cell transplantation.”  
Bone Marrow Transplant. 2010;45(3):602-604
2. Ishibashi A, Ueda R, Kawano Y, Nakayama H, Matsuzaki A, Matsumura T.  
“How to improve resilience in adolescents with cancer in Japan.”  
2010 :27(2):73-93.
3. Okamoto Y, Kodama Y, Nishikawa T, Yamaki Y, Mougi H, Masamoto I, Tanabe T, Shinkoda Y, Kawano Y.  
“Successful bone marrow transplantation for children with aplastic anemia based on a best-available evidence strategy.”  
Pediatr Transplant. 14:980-5, 2010

### 【学会発表】

1. Nagatoshi Y, Okamoto Y, Kosaka Y, Kikuchi A, Kato S, Kigasawa H, Horikoshi Y, Chayama K, Kaneda M, Mori T, Mugishima H, Kawano Y.  
“Pharmacokinetic study of intravenous busulfan in hematopoietic stem cell transplantation: results of a prospective study with 25 children.”  
36th Annual Meeting of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), Vienna, Austria, 2010.3.21-24
2. Okamoto Y, Nagatoshi Y, Suminoe A, Kawakami K, Yanai F, Nakayama H, Moritake H, Ueda K, Hotta N, Fujita K, Inagaki J, Kawano Y, Okamura J.  
“Combined analysis of treatments for pediatric T-ALL in KYCCSG protocols, ALL-96 and ALL-02.”  
第72回日本血液学会学術集会 横浜 2010.9.24-26
3. 西川拓朗, 岡本康裕, 田邊貴幸, 児玉祐一, 新小田雄一, 河野嘉文.  
『Fludarabine/Melphalanの骨髄非破壊的前処理による同種造血細胞移植後に移植後早期血

球貧食症候群を合併した3例.』

第32回日本造血細胞移植学会総会浜松

2010.2.20

4. 岡本康裕, 田邊貴幸, 児玉祐一, 西川拓朗, 倉内宏一郎, 八牧愉二, 新小田雄一, 古川良尚, 政元いずみ, 河野嘉文.

『急性骨髄性白血病(AML)に対する順化 NK 細胞輸注(NK-DLI)の経験. 』

第24回日本小児血液学会総会

大阪 2010.12.17-19

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

## 『 ファーマコジェネティクスに基づく薬物療法の開発 』

研究分担者 山口 博樹 日本医科大学医学部 血液内科(病態制御腫瘍内科) 助教

## 研究要旨

造血幹細胞移植の移植前処置として広く使用されている busulfan(BU)は、肝臓に存在する Glutathione *S*-transferase(GST)によって薬物代謝が行われる。GST はいくつかの subtype が存在するが、その中でも GSTA1、M1、T1 が BU の主な代謝酵素と考えられている。この GST には遺伝子多型が存在し、BU の薬物代謝に影響を与えることが知られていた。しかし臨床的にどのような遺伝子多型の症例が poor metabolizer なのかが明らかになっていない。また GST の遺伝子多型には人種差があるとされているが、日本人を対象とした GST 遺伝子多型と BU の薬物代謝の研究も少ない。そこで本研究は日本人において GST の遺伝子多型が造血幹細胞移植における iv BU の体内動態(血中濃度)に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。

## A. 研究目的

アルキル化剤である busulfan(BU)は、造血幹細胞移植の移植前処置として広く使用されている薬剤の一つである。BUはその血中濃度の上昇と肝 veno-occlusive disease(VOD)などの治療関連毒性の関係が指摘されている(Bone Marrow Transplant. 2000;25:925)。また慢性骨髄性白血病に対する移植治療においてBUが有効血中濃度に達しなかった症例は再発率が上昇するとの報告もある(Blood. 1997; 89:3055)。

BUの主な薬物代謝は、肝臓に存在する Glutathione *S*-transferase(GST)がおこなっている。GSTはBUなどアルキル化剤に対して Glutathione 依存性に還元反応、抱合反応などの解毒系の重要な役割を果たしている(Crit Rev Biochem Mol Biol 1995; 30:445)。GSTはいくつかの subtype が存在するが、その中でも GSTA1、M1、T1がBUの主な代謝酵素と考えられている(Drug Metab Dispos 1996;24:1015)。近年GSTの遺伝子多型がその発現に影響を与えていることが報告され、GSTA1においてはそのプロモーター領域の多型によって GSTA1\*A、\*Bの haplotype に分けられ、\*A/\*A>\*A/\*B>\*B/\*Bの順に発現が低下することが示されている(Pharmacogenetics 2001;11:663)。また GSTM1や GSTT1についても deletion type(\*0)はその発現が消失しており、特に GSTT1に関しては欧米人(20%前後)と比較してアジア人(60%前後)では

deletion typeが多いと報告されている(Pharmacology 2000;61:154)。

これらの遺伝子多型とBUの血中薬物濃度の関係については、GSTA1\*A/\*Aに比べ\*A/\*BはBUのクリアランスが低下し、平均血中濃度が上昇したとの報告がある(Clinica Chimica Acta 2006;368:93)。

また GSTM1の deletion typeはBUのクリアランスが高くなり平均血中濃度が低下したなどの報告もある(Blood 2004; 104:1574)。

しかしこれらの報告ではBUが経口投与されており消化管での吸収の影響を考慮する必要がある。本邦ではこれまでBUは経口剤しか存在しなかったが2006年秋に静注製剤(iv BU)が発売されることとなり薬物代謝を考えるうえで消化管での吸収の問題は解決すると考えられる。本邦でのiv BUを用いたPhase2臨床試験では14.8%の症例において目標のarea under the plasma concentration-time curve(AUC)を逸脱したと報告されている(Bone Marrow Transplant. 2006;37:345)。また2009年ASH meetingにおいて韓国人におけるGST遺伝子多型とivBUの体内動態の解析では、GSTA1\*B+M1\*0+T1\*0の症例は GSTA1\*A+M1\*A+T1\*Aの症例と比較してBUのクリアランスの低下が認められた。そこで本研究は日本人においてGSTの遺伝子多型が造血幹細胞移植におけるiv BUの体内動態(血中濃度)に及ぼす影響を明らか

にすることを目的としている。

## B. 研究方法

### ①対象

ivBuの1日1回投与法とシクロフォスファミド (Cy) を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験(IVBU1001(BC) study)」ならびに「静注用ブスルファン製剤 (ivBu) の1日1回投与法とリン酸フルダラビン (Flu) を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を検討する多施設共同臨床試験(IVBU1002(FB4) study)」に登録した医療施設において、「静注用ブスルファン製剤 (ivBu) の1日1回投与法とシクロフォスファミド (Cy) を用いた移植前治療におけるブスルファン (Bu) の体内薬物動態に関する多施設共同観察研究 (IVBU1001(BC)-PK)」ならびに「静注用ブスルファン製剤 (ivBu) の1日1回投与法とリン酸フルダラビン (Flu) を用いた移植前治療におけるブスルファン (Bu) の体内薬物動態に関する多施設共同観察研究 (IVBU1002(FB4)-PK)」に登録された症例で、本研究の遺伝子解析研究に対する同意の得られた症例を対象とする。解析目標症例は60症例とする。

### ②データと検体の管理

末梢血 7ml 接種後、日本医科大学生命科学研究センターへ届ける。これらの検体は検体採取施設の個人情報管理者により連結可能匿名化が行われる。生命科学研究センターの所定の冷蔵庫 (-20℃) にて保存する。抽出したDNAは研究実施責任者の山口博樹が責任をもって管理する。

### ③GST遺伝子多型検索

#### 1. DNA抽出

末梢血7mlより比重遠心法にて単核球を分離し QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN)にてDNAを抽出する。

#### 2. GSTA1

GSTA1遺伝子-69C/Tの変異をPCR-restriction fragment length polymorphism(RFLP)法を用いて検索する(Clin Chem Lab Med 2004;42:560)。

#### 3. GSTM1

GSTM1遺伝子のGSTM1\*0(deletion)と

GSTM1\*Aのgenotypingをdeletion部位に設定したPCR primerで判別する(Anal Biochem 1996;236:184)。

#### 4. GSTT1

GSTT1遺伝子のGSTT1\*0(deletion)とGSTT1\*Aのgenotypingをdeletion部位に設定したPCR primerとdeletion部位を挟む部位に設定したPCR primerのPCR産物によって検索する(Pharmacogenetics 2000;10:557)。

### ④BU血中濃度測定ならびに薬物血中動態算定

IVBU1001(BC)-PKならびにIVBU1002(FB4)-PK studyの解析を利用する。

### <倫理面への配慮>

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って行う。具体的には①研究等の対象とする個人の人権擁護、②研究の対象となる者の理解と同意、③研究の対象となる者に生じる危険性と不利益に対する配慮をして研究を行う。

## C. 研究結果

### ①GST遺伝子多型検索

現在GSTA1、GSTM1、GSTT1の遺伝子多型検索の方法を確立し、日本人健常者におけるそれぞれの遺伝多型の頻度解析を施行中である。

### ②各研究施設における倫理審査

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って倫理面への配慮を行っている。このため現在各研究参加施設で倫理審査を行っている。

## D. 考察

本研究は研究中であり、結果からの考察は現時点ではない。しかし平成 23 年度 1 月 16 日の班会議でのFlu/Bu16 前処置による IvBU 投与時の薬物動態解析の結果では、全例がターゲットの AUC である 900-1500  $\mu$  M.min の範囲内におさまった。

この結果より本研究において対象症例全例で PK study と遺伝子多型の関連を検討するのは合理的ではない。そこで遺伝子多型における poor metabolizer と考えられる症例(例えば GSTA1\*B+M1\*0+T1\*0 の症例)を遺伝子多型スクリーニングで抽出し、これらの症

例の BU の AUC がターゲット範囲内におさまるかを検討する方が良いのではないかと考えている。

E. 結論

現在研究施行中である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Kimura S, Hasegawa S, Kobayashi A, Yamaguchi H, Yohda M, Kubota T.  
Novel CYP2C19 629c>a mutant gene detection in Japanese subjects and estimation of its effect on conformation.  
Drug Discoveries & Therapeutics.  
2010; 4(6):412-417.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし



『新規免疫抑制剤の造血幹細胞移植への最適化に関する研究』

研究分担者 矢野真吾 東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 講師

研究要旨

同種造血幹細胞移植の Graft versus Host Disease (GVHD) 予防に使用する、注射用 tacrolimus (TAC) から 1 日 1 回経口製剤 TAC(グラセプター®カプセル)への適切な切替え方法を検討するため、薬物動態解析を行った。同種造血幹細胞移植の適応がある 16 歳以上 65 歳以下の患者を対象とし、GVHD 予防は TAC (注射用) の 24 時間持続静注を移植前日より開始、経口投与へ切替えが適当と判断された時点で、午前 9 時に 4 倍量のグラセプター®カプセルに切り替えた。血中トラフ濃度が安定した時点で薬物動態試験を施行した。主要評価項目はグラセプター®カプセルの薬物動態、副次的評価項目は 1) 移植後 100 日時点でのグレード II-IV 急性 GVHD 発症率、2) 移植後 100 日時点での生存率・再発率、3) タクロリムスによる副作用とし、目標症例数を 10 例に設定した。

A. 研究目的

GVHDは同種造血幹細胞移植後にドナー由来の免疫細胞が宿主を異物とみなすことによつて発症し、同種造血幹細胞移植後の重要な合併症の一つである。GVHDは、移植前処置や感染症などによつて患者の組織傷害や消化管の炎症を生じ、細胞傷害性T細胞(CTL)が誘導され、GVHD標的臓器へ遊走し細胞傷害を起こすことにより発症する。GVHDの発症を予防するためには、移植直後よりドナーT細胞とホスト抗原提示細胞との相互作用を制御する必要があり、臨床では移植前日からCIが投与される。

現在本邦で使用可能なcalcineurin inhibitor (CI)は cyclosporine (CSP)とTACで、GVHD予防はCSPまたはTACとmethotrexate (MTX)の併用が行われている。CIは通常同種造血幹細胞移植を行う前日から静脈投与を開始し、患者の状態が安定し経口投与が可能になった時点で、経口投与に切替える。移植後50日を経過した時点で急性GVHDの発症を認めない場合は、2週間に10%ずつ減量することを目安として、移植後180日程度でTACの投与を終了する。しかし1日2回の服用は、ノンコンプライアンス(服用不遵守)の問題が生じてくる。臓器移植患者において、ノンコンプライアンスは拒絶反応、臓器廃絶、慢性拒絶を引き起こす主要因と考えられている。腎移植を行った患者に対して、1日2回の免疫抑制剤を投与し、服薬コンプライアンスと服薬回数に関するアンケート調査を実施した結果、

10%を超える患者に何らかのノンコンプライアンスが認められ、しかもノンコンプライアンスは夕の服用に多い傾向が認められた。患者調査の結果から、服用回数の多さはノンコンプライアンスの大きな理由として挙げられており、1日2回投与の製剤に比べて1日1回投与の製剤ではコンプライアンスの改善が期待できる。近年、TACの1日1回経口製剤であるグラセプター®カプセルが開発され、腎移植・肝移植において、従来のTAC1日2回製剤に劣らない有効性と安全性を有することが報告されている。

本邦では2008年10月から、造血幹細胞移植時のGVHD抑制に対して、グラセプター®カプセルの使用が認められており、従来製剤であるTACに劣らない有効性・安全性が期待できるが、同種造血幹細胞移植領域における国内治験の症例はわずか15人であり、薬物動態の解析を含めさらなる検討が必要と考えられる。そこで同種造血幹細胞移植において、TACの持続点滴投与から1日1回経口製剤への適切な切替え方法を、薬物動態を測定することにより検討した。

B. 研究方法

急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫を有し、HLA遺伝学的適合同胞間移植以外の同種造血幹細胞移植療法を行う、16歳以上65歳以

下の患者を対象とした。

適格基準は、1) ECOGの基準でperformance status (PS) 0-2、2) 主要臓器機能が十分保持されていること、3) 文書による患者本人から同意が得られていること(未成年者については本人および親権者からの同意を必要とする)のすべてを満たすものとした。また以下の項目に該当するものを除外した。除外基準、1) 腎、肝、肺機能に重篤な障害を有する患者、2) 重篤な心疾患を合併する症例およびその既往を有する患者、3) 膵炎、又はコントロール不良の糖尿病を合併する患者、4) コントロール不良の活動性の感染症を有する患者、5) コントロール不良の高血圧症を有する患者、6) HBs抗原陽性患者、HCV陽性患者、TPHA陽性患者、HTLV-1抗体陽性患者、HIV抗体陽性患者、7) コントロール不良な精神症状を有する患者、8) コントロール不良な重複癌を有する患者、9) 妊娠中あるいは授乳中の患者、10) その他担当医師が不適当と判断した患者。

移植の前処置法は規定せず、GVHD 予防としてTAC (注射用) 0.03 mg/kg/day の24時間持続静注を移植前日より開始した。TAC の投与量は臨床経過、血中濃度 (全血) に応じて、血中濃度を 8-15 ng/ml に保つよう調節、経口投与へ切替えが適当と判断された時点で、午前9時に持続静注を終了後、直ちにグラセプター®カプセル (その時の持続静注1日量の4倍量) に変更した。以後グラセプター®カプセルは1日1回午前9時に経口投与し、血中濃度はトラフ値を8 ng/ml 前後を目標に5-10 ng/ml に保つよう用量を調節した。移植後50-60日を過ぎた時点でGVHDの症状がなければ、TACは2週間に約10%の割合で減量し、移植後180日ごろに投与を終了することにした。血中のトラフ濃度が安定した時点で薬物動態試験を行った。血液は経口投与から0, 1, 2, 3, 6, 12, 24時間後の7ポイントで採血し、血中濃度の測定はELISA法で行った。主要評価項目はグラセプター®カプセルの薬物動態、副次的評価項目は1) 移植後100日時点でのグレードII-IV急性GVHD発症率、2) 移植後100日時点での生存率・再発率、3) タクロリムスによる副作用とし、目標症例数を10例とした。

#### <倫理面への配慮>

本プロトコルは、ヘルシンキ宣言(1964)、東京改訂(1975)、ベニス改訂(1983)、香港改訂(1989)、ソウル改訂(2008)の精神に基づいて実施する。また、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針(2008年7月31

日改正)に則り施行した。

#### C. 研究結果

8例の患者が登録された。年齢の中央値は42(23-65)歳、男性6例、女性2例、急性骨髄性白血病4例、急性リンパ性白血病1例、骨髄異形成症候群2例、悪性リンパ腫1例であった。移植時の病期は完全寛解4例、非寛解4例で、ドナーはHLA適合非血縁2例、HLA不適合非血縁4例、臍帯血2例、移植前処置は骨髄破壊の前処置3例、骨髄非破壊の前処置5例を施行した。TACの注射製剤からグラセプター®カプセルへの切替えは、静注TACの4倍量投与により、安定した血中トラフ濃度が得られた。薬物動態の解析を8例に対して行い、グラセプター®カプセルの血中濃度のピークは服用後3-6時間に認められ、12時間後の血中濃度はトラフ値の約2倍で、24時間後の血中濃度はトラフ値に戻っていた。血中のトラフ値はAUCを反映しており、トラフ値が7.5 ng/ml以上の場合にはAUCの中央値355(262-596) ng・h/ml、 $C_{max}$ 中央値26(18-45) ng/mlが得られたが、7.5 ng/ml未満の場合にはAUCの中央値184(170-230) ng・h/ml、 $C_{max}$ の中央値10(9-18) ng/mlと十分なAUCが得られなかった。

移植後の合併症はGrade 1の急性GVHDを3例に発症したが、移植後100日以内の死亡例と再発例は認めなかった。グラセプター®カプセルの副作用として、Cr 2mg/dl以上の腎障害は観察されなかったが、Cr 1.5mg/dl以上の腎障害を1例に認め減量を必要とした。肝機能障害はAST > 100 IU/lを1例、ALT > 100 IU/lを2例、T-Bil > 1.5 mg/dlを2例に認めたが、どれも一過性でグラセプター®カプセルの減量や中止の必要はなかった。肝機能障害の原因はグラセプター®カプセル以外の薬剤による影響の可能性が高いと考えられた。

#### D. 考察

TACの注射製剤からグラセプター®カプセルへの切替えは4倍量投与により、多くの症例で増量の必要がなく安定した血中濃度が得られた。薬物動態試験では、TACの血中トラフ値によりAUCが増減し、AUC値が240 ng・h/ml以上を得るためには、トラフ値が7.5 ng/ml以上必要であった。HLA不適合移植が6例に行われたが、grade 2以上の急性GVHDは認められず、グラセプター®カプセルの有効性が示唆された。副作用も比較的軽度で臨床的に管理可能であった。

#### E. 結論

TAC の注射製剤からグラセプター®カプセルへの切替えは 4 倍量以上の投与が適量である。また十分な AUC を得るためには、血中のトラフ値を 7.5 ng/ml 以上に設定する必要がある。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 【学会発表】

##### 1. Yano S, Mori S, et al.

“A pilot study of once-daily modified release formulation tacrolimus hydrate and pharmacokinetic evaluation in unrelated hematopoietic stem cell transplantation.”  
BMT Tandem Meetings 2011 at Hawaii

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

## 『 薬物血中濃度測定系の開発と薬物体内動態解析の実施 』

研究分担者 松元 加奈 同志社女子大学薬学部臨床薬剤学研究室 講師

## 研究要旨

造血幹細胞移植の前処置に用いられるブスルファンの血中濃度測定系を確立し、高齢患者（55歳以上70歳以下）17症例のブスルファン血中濃度測定を行った。それらの血中濃度データから各患者の薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）等の薬物動態パラメータを算出し、既報の若年患者の値と比較検討することにより、高齢患者におけるブスルファンの体内動態は若年患者と同等であることを明らかとした。

## A. 研究目的

造血幹細胞移植の前処置に用いられるブスルファンは、その血中濃度が効果発現と毒性に強く関連することが知られているが、近年用いられるようになったブスルファンの静注製剤は、以前の経口製剤に比べきわめて安定した血中濃度プロファイルを示し、安全性と有効性ともに高いことが国内臨床試験で認められている。しかし、当該臨床試験の対象となった最高齢者は53歳であり、より高齢者でのブスルファン血中動態ならびに安全性と有効性は確立されていない。

そこで、55歳以上70歳以下の高齢者急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群に対し、リン酸フルダラビン180 mg/m<sup>2</sup>と静注ブスルファン12.8 mg/kgによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植におけるブスルファンの血中濃度を測定し、その薬物動態を既報の若年者におけるデータと比較検討し、高齢患者における静注ブスルファンの投与指針の確立を試みた。

## B. 研究方法

ブスルファン血中ブスルファン濃度測定を測定するにあたり、高速液体クロマトグラフィーを用いた血中濃度測定系を確立した。

対象は同種造血幹細胞移植が実施された55歳以上70歳以下の急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群患者とした。静注用ブスルファンの0.8 mg/kgが2時間かけて経静脈投与され、初回投与時の点滴開始後60分、120分（点滴終了時,  $C_{max1}$ ）、240分、360分（投与2回目直前）および13回目投与時の点滴開始直前（ $C_{min}$ ）と点滴開始後120分（点滴終了時,  $C_{max13}$ ）に採血された（図1）。なお、Bu投与、採血および採血

後の検体保存が既定の条件でなされなかった症例は除外し、最終的な動態解析対象は、初回投与時については11例、13回目投与時については13例とした。

初回投与開始から次回投与直前までの各ブスルファン血中濃度測定値に基づき、最小二乗法より消失速度定数（ $k_e$ ）を求め、一次反応速度式を用いて0.693を $k_e$ で除して半減期（ $t_{1/2}$ ）を算出した。また台形公式にあてはめて薬物血中濃度-時間曲線下面積

（ $AUC_{0-\infty}$ ）を求め、これらの値と国内第Ⅲ相試験時の若年患者のデータとを比較した。また、13回目投与時の $C_{min}$ および $C_{max13}$ についても比較し、ブスルファンの蓄積性を検討した。

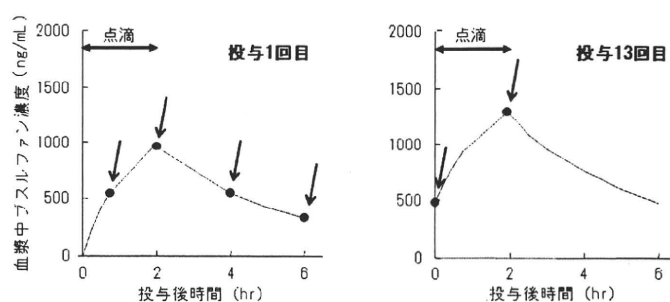


図1. ブスルファン血中濃度測定用採血ポイント

## &lt;倫理面への配慮&gt;

本研究の実施にあたり、各医療施設内の倫理委員会の承認を得た。該当患者もしくはその家族に対しては、各医療施設の主治医から本研究課題を遂行する目的ならびに患者の利益・不利益等を文書と口頭により十

分説明がなされた上で、患者本人もしくはその家族等の代諾者の同意が得られた症例を対象として実施した。また、もちこまれる患者検体ならびに診療録の記載内容は各医療施設側で匿名暗号化がなされ、医療倫理面には十分に配慮して実施された。

### C. 研究結果

分析カラムとして Inertsil ODS-3V (4.6 mm, I.D.×250 mm, 5 μm) を、移動相としてアセトニトリル：テトラヒドロフラン：水=11：4：5 の混液を用い、流速 1.0 mL/min、検出波長 254 nm の条件下で行う高速液体クロマトグラフィーによるブスルファン血中濃度測定系を確立した。

本研究の対象症例 (A) と国内第Ⅱ相試験 (B) のデータについて、静注ブスルファン初回投与時および 13 回目投与時における薬物動態をそれぞれ図 2 および 3 に示す本研究の対象である高齢患者の  $C_{max1}$  は 890~1256 ng/mL の範囲にあり (図 1-A)、かつ  $C_{max13}$  は 1140~1758 ng/mL の範囲にあった (図 2-A)。これらは若年患者の濃度範囲と比べほぼ同じ水準であった。また、 $AUC_{0-\infty}$  は 1026~1495 μmol/min/L の範囲にあり、平均  $1252 \pm 136$  μmol/min/L、 $t_{1/2}$  は 2.12~3.82 hr の範囲にあり、平均  $2.56 \pm 0.46$  hr であった。対象のうち、再発 (day 21) による生着不全が 1 例、脳出血による死亡が 1 例で認められた。しかし、これらは他の症例と比較してブスルファンの薬物動態パラメータに差はみられなかった。

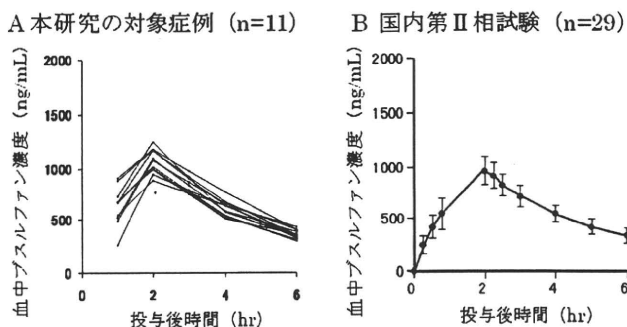


図2. 静注ブスルファン初回投与時の薬物動態

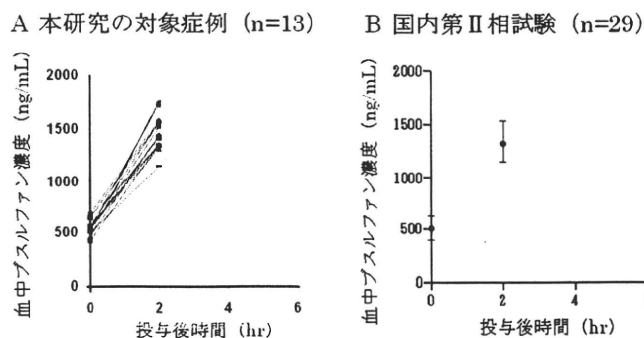


図3. 静注ブスルファン13回目投与時の薬物動態

### D. 考察

ブスルファンの安全性ならびに有効性は AUC に依存し、AUC の有効安全域 (目標 AUC) は 900~1500 μmol·min/L と報告されている。AUC が低い (<900 μmol·min/L) と生着不全 (再発) が起こる確率が高まり、AUC が高い (>1500 μmin/L) と肝中心静脈閉塞症などの移植関連毒性を合併する確率が高まるとの報告がある。今回の症例に関しては、初回投与時の  $AUC_{0-\infty}$  については全症例において上述の目標範囲内に収まっており、 $C_{max1}$  および  $t_{1/2}$  についても高齢患者の値は若年患者と同等であった。13 回目投与時の  $C_{min}$  および  $C_{max13}$  についても臨床問題となるような血中濃度の上昇は認められず、ブスルファンの蓄積性はないものと考えられる。また、再発による生着不全と脳出血による死亡が各 1 例認められたが、ブスルファンの薬物動態は若年患者と同等であり、AUC も 900~1500 μmol·min/L の範囲内であったことから、これらの有害事象はブスルファンの濃度依存性のものではないと推察される。

今回対象とした 55 歳以上 70 歳以下の高齢患者における静注ブスルファンの薬物動態は若年患者とほぼ同等であり、安全性と有効性に問題はなかったといえる。

### E. 結論

高齢患者における静注ブスルファン投与は、若年患者と比べ薬物動態面では大差がないこと、また個体間変動も少ないことが明らかとなった。

### F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 【学会発表】

1. Uchida N, Hidaka M, Sakura T, Miyamoto T, Fujisaki T, Eto T, Maeda Y, Fukuno K, Matsumoto K, Morita K, Kishimoto J, Fukuda T, Teshima T, Taniguchi S, Mori S, and Harada M.

“Prospective multicenter phase II study of myeloablative conditioning consisted of intravenous busulfan and fludarabine +/- total body irradiation for older patients (55 years and older): Results of the JSCT FB09 study.”  
2010 ASH annual meeting (Orlando, FL).

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

### Ⅲ. 研究成果（論文発表）の刊行一覧

< 研究成果（論文発表）の刊行一覧 >

著者名（研究者にアングラーライン）	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fuji S, Kim SW, <b>Mori S</b> , Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y and Fukuda T.	Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	45	405-406	2010
Yokoyama H, <b>Mori S</b> , Kobayashi Y, Kurosawa S, Saito B, Fuji S, Maruyama D, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T.	Hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients.	Int J Hematol	92(2)	334-41	2010
Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, <b>Mori S</b> , Sakamaki H, Hidaka M, Ogawa H, Kodera Y, Kanda Y, Maruta A, Mori T, Yoshiba F, Ichinohe T, Kasai M, Takatsuka Y, Kubo K, Sao H, Atsuta Y, Suzuki R, Yoshida T, Tsuchida M, Harada M.	Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry.	Int J Hematol	91(5)	855-64	2010
Morita-Hoshi Y, <b>Mori S</b> , 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	45(11)	1594-601	2010
Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, <b>Mori S</b> , 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 CMV infection after unrelated BMT.	Bone Marrow Transplant	45(8)	1325-32	2010
Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, Saito Y, Kim SW, Fukuda T, <b>Mori S</b> , Shimoda T, Tanosaki R, Saito D.	Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	World J Gastroenterol	16(23)	2907-12	2010
Masuoka K, <b>Uchida N</b> , Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.	What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML.	Bone Marrow Transplant.	46(4)	619-20	2011



著者名 (研究者にアソダライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takagi S, Ota Y, <b>Uchida N</b> , 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	116	649-52	2010
Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, Tanaka S, Takagi S, <b>Uchida N</b> , Suzuki N, Sone A, Najima Y, Ozawa H, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Ishikawa F.	Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML.	Sci Transl Med	3;2(17)	17-19	2010
Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, <b>Uchida N</b> , Wake A, Taniguchi S.	T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation.	Bone Marrow Transplant	45(8)	1372-1374	2010
Yamamoto H, Kato D, <b>Uchida N</b> , Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia	Blood	17;117 (11)	3240-2	2011
Ishiyama K, Yamazaki H, Senda Y, Yamauchi H, <b>Nakao S</b> .	Leuconostoc bacteremia in three patients with malignancies.	J Infect Chemother	Sep 14	Epub ahead of print	2010
Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, <b>Nakao S</b> .	Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	Sep 13	Epub ahead of print	2010
Ohata K, Espinoza JL, Lu X, Kondo Y, <b>Nakao S</b> .	Mycophenolic acid inhibits NK cell proliferation and cytotoxic function: A possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	17	205-13	2011

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, <b><u>Nakao S.</u></b>	A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies.	Bone Marrow Transplant	Jan 10	Epub ahead of print	2011
Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, <b><u>Nakao S.</u></b> Motoyama N, Hirao A.	TGF-β-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia.	Nature	4;463 (7281)	676-80	2010
Lu X, Ohata K, Kondo Y, Espinoza JL, Qi Z, <b><u>Nakao S.</u></b>	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	101(3)	609-15	2010
Ueki T, Sumi M, Sato K, Shimizu I, Akahane D, Ueno M, Ichikawa N, <b><u>Nakao S.</u></b> Kobayashi H.	Reduced-intensity cord blood transplantation without prior remission induction therapy induces durable remission in adult patients with relapsed acute leukemia after the first allogeneic transplantation.	Eur J Haematol	86	268-71	2011
Nishikawa T, Okamoto Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kodama Y, Higashi M, Hirano H, Arita K, <b><u>Kawano Y.</u></b>	Unexpectedly high AUC levels in a child who received intravenous busulfan before stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	45	602-604	2010
Nagatoshi Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Inada H, Ueda K, Kawakami K, Yanai F, Nakayama H, Moritake H, Itonaga N, Hotta N, Fujita K, Hidaka Y, Yamanaka T, <b><u>Kawano Y.</u></b> Okamura J.	Randomized Trial to Compare LSA2L2-Type Maintenance Therapy to Daily 6-Mercaptopurine and Weekly Methotrexate With Vincristine and Dexamethasone Pulse for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia.	Pediatr Blood Cancer	55	239-247	2010
Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, Yamakiri K, <b><u>Kawano Y.</u></b> Sakamoto T.	Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia, a possible complication.	J Graueome	19	188-190	2010
Okamoto Y, Kodama Y, Nishikawa T, Yamaki Y, Mougi H, Masamoto I, Tanabe T, Shinkoda Y, <b><u>Kawano Y.</u></b>	Successful bone marrow transplantation for children with aplastic anemia based on a best-available evidence strategy.	Pediatr Transplant	14	980-5	2010

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishibashi A, Ueda R, <u>Kawano Y</u> , Nakayama H, Matsuzaki A, Matsumura T.	How to improve resilience in adolescents with canaer in Japan.	J Pediatr Oncol Nurs	27(2)	73-93	2010
<u>Yamaguchi H</u> , Inokuchi K, Takeuchi J, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Ly H, Dan K.	Identification of TINF2 gene mutations in adult Japanese patients with acquired bone marrow failure syndromes.	Br J Haematol.	150(6)	725-7	2010
Hirakawa T, <u>Yamaguchi H</u> , Mitamura Y, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K.	No racial difference in allele frequencies of FCGR3A gene F158V polymorphisms in diffuse large B-cell lymphoma.	J Haematol.	86(2)	180-1	2011
Tajika K, <u>Yamaguchi H</u> , Mizuki T, Nakamura H, Nakayama K, Dan K.	Stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimen with fludarabine for hematological malignancies.	J Nippon Med Sch.	77(5)	254-9	2010
Hirakawa T, <u>Yamaguchi H</u> , Yokose N, Gomi S, Inokuchi K, Dan K.	Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma.	Ann Hematol.	89(9)	897-904	2010
Kimura S, Hasegawa S, Kobayashi A, <u>Yamaguchi H</u> , Yohda M, Kubota T.	Novel CYP2C19 629c>a mutant gene detection in Japanese subjects and estimation of its effect on conformation.	Drug Discoveries & Therapeutics.	4(6)	412-417	2010
<u>山口博樹</u> 、 <u>檀 和夫</u> 。	テロメア関連遺伝子異常による骨髄不全症	臨床血液.	52	646-653	2010
<u>檀 和夫</u> 、 <u>山口博樹</u> 。	本邦における真性赤血球増加症および本態性血小板血症の臨床像および遺伝子変異	臨床血液	51	508-514	2010
田近賢二、玉井勇人、 水木太郎、中山一隆、 <u>山口博樹</u> 、 <u>檀 和夫</u> 。	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma に対する臍帯血移植後早期に皮膚に発症した Epstein-Barr virus 関連 B 細胞リンパ腫	臨床血液	51(2)	138-142	2010

#### IV. 学会発表一覧