

201023047A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大島 久美

平成23年(2011年)3月

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大島 久美

平成23年(2011年)3月

目 次

I. 総括研究報告

- 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究……………3
自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 大島 久美

II. 分担研究報告

1. 発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に
対する検討 ……………13
自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 大島 久美
N T T 東日本関東病院 血液内科 半下石 明
(資料1) 臨床研究計画書：発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間
点滴療法の臨床効果に対する検討
(資料2) 臨床研究計画書：発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間
点滴療法の臨床効果に対する検討／メロペネム血中濃度測定の付随研究
(資料3) 臨床研究計画書：発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間
点滴療法の臨床効果に対する検討／ドリペネム血中濃度測定の付随研究
2. イトラコナゾールの血中濃度モニタリング……………29
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 森 有紀
3. 腸管移植片対宿主病(GVHD)患者に対する経口ベクロメタゾン投与時の
血中濃度に関する検討……………33
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 山本 久史

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………39

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………43

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

研究代表者 大島 久美 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教

研究要旨

薬物治療モニタリング(TDM)は、個々の患者の血中薬物濃度を測定することにより、治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う方法である。近年、薬物血中濃度測定的重要性が認識され、多くの薬剤でTDMが一般的になっているが、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、投与方法や有効治療濃度の評価が定まっていない。同種造血幹細胞移植では、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存が多いこと、多数の薬剤を併用することから薬物体内動態が影響を受け易いこと、副作用が重篤な薬剤や有効治療濃度域が狭いと考えられる薬剤を多く使用することから、TDMを導入することによる利益が特に大きいと考えている。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にして薬剤の血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討し、移植成績の向上を目指している。

平成22年度は、平成20、21年度に立案した臨床研究計画に基づき、薬物の投与から薬物血中濃度モニタリングと臨床評価を行う症例の蓄積を行うとともに、十分な症例数が蓄積した研究についてはデータの解析と検討を行い、学会や論文で報告した。平成20、21年度に臨床研究計画の立案に至らなかった研究については、本年度に立案を行い、臨床計画を開始した。また、一部の臨床研究については、研究計画の見直しを行い、研究を継続した。3年間にすべての研究について完遂することはできなかったが、研究分担者と協力して臨床研究計画の立案と遂行に携わり、今後も継続可能であり、TDMを取り入れて造血幹細胞移植を安全かつ有効に行うための研究を続けている。

研究分担者

半下石 明

NTT東日本関東病院 血液内科 医長

森 有紀

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

血液内科 医員

山本 久史

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

血液内科 医員

A. 研究目的

薬物治療モニタリング(TDM)では、薬物による毒性を最小限に抑えつつ最も効果的な治療を行うために、個々の患者の血中薬物濃度を含み治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う。同一用量を投与しても血中薬物濃度が等しくならないのは、吸収、組織分布、蛋白結合、肝代謝、腎排泄など薬物体内動態(PK)における個人差が存在するからであり、一方、同一濃度となっても薬理効果・副作用発現の強さが異なるのは、各個人の薬に対する感受性(PD)の違いによる。

PKモデルとPDモデルを組み合わせた薬物動態学/薬力学 (PK/PD) 解析によって、血中薬物濃度の指標と効果の関係が検討されている。現在、ジギタリス製剤、抗てんかん薬、一部の抗生物質などでは既にTDMが一般的になり、血中薬物濃度の指標が定まっている。しかし、シクロスポリン (CsA) やタクロリムス (FK) などの免疫抑制剤は血中薬物濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、有効治療濃度の評価が定まっていない。

我々はこの点に着目し、適切な目標血中濃度を用いたCsAによる急性移植片対宿主病 (GVHD) の予防法を検討してきた。造血幹細胞移植後のGVHD予防としてCsAとメトトレキサートを併用する方法が標準的に用いられているが、実際の投与方法は様々である。CsAの静注方法は、12時間毎の2分割点滴静注と24時間持続点滴の2つの方法に大別される。この2つの投与方法群を後方視的に比較したところ、多変量解析で補正しても持続静注によって急性GVHDは増加することが示された。しかし、持続静注群では移植後の再発率が低下し、最終的な無病生存率が、病初期の患者では同等、進行期の患者では持続静注群が有意に優れているという結果であった。この原因として、CsAの開始用量は両群ともに3 mg/kgであるが、血中濃度をモニターしながら2分割群ではトラフ値で150~300 ng/mlを、持続静注群では250~400 ng/mlを目標として用量調整をしていたため、実際の投与量は変化し、持続静注群において実投与量は有意に低くなっていたことが考えられる。この結果に基づいて、我々は、病初期の患者においては450~550 ng/ml、進行期の患者においては250~350 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法を試みた。CsAの目標血中濃度を450~550 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名と、過去の目標血中濃度を250~350 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名を比較したところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性

GVHDの発症は有意に低下した。また、関東造血細胞移植共同研究グループにおける後方視的解析でも、移植後のCsA血中濃度が急性GVHDの発症頻度に有意に相関することが示されている。このように、至適なCsA目標濃度の設定とその維持は移植成績の向上に有用であり、そのためにTDMが必要不可欠である。

我々はこの他にも、移植前処置に免疫抑制を目的に用いたアレムツズマブ (治験施行中) や、抗ウイルス剤のガンシクロビルについての薬物血中動態を検討し、臨床所見とあわせて適切な投与量を考察してきている。

これまでに同種造血幹細胞移植におけるTDMの重要性を検討した報告は少なく、治療関連毒性の高いこの領域に個々の患者に最適な薬物投与を行うTDMを適切に導入することは、利益が特に大きいと考える。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にTDMを取り入れ、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与法の検討を行うとともに、個々の患者に対しての治療の最適化をはかることを目的とした。

B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的とし、免疫抑制剤や抗真菌剤、抗ウイルス剤を中心に、適切なタイミングで薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。

現在実施中、検討中のテーマを下記に示す。

- ① 目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ② 目標血中濃度を15 ng/mlに設定したFK持続静注の安全性と有効性の検討
- ③ 持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ④ 消化管粘膜障害時のイトラコナゾール内液の血中濃度
- ⑤ アムビゾーム血中濃度モニタリング

⑥ ガンシクロビル血中濃度と有効性、安全性の検討

⑦ 発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法

免疫抑制剤であるCsAについては、日常診療として薬物血中濃度測定が頻回に可能であるため、目標血中濃度を設定し、実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整していく。症例がある程度蓄積されたところで、安全性と有効性を評価する(①、②)。投与方法の変更時に、日常診療の範囲を超えてモニタリングのための採血が必要な場合には、臨床研究として実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行った(③)。日常診療として薬物血中濃度測定が不可能な薬剤については、臨床研究計画を立案し、測定可能な機関に委託して研究費で薬物血中濃度測定を行う(④、⑤、⑥、⑦)。

血中濃度測定のポイントは、個々の薬剤の既存の血中薬物動態データから決定する。サンプルは、薬物血中濃度測定に必要な最低量を採取し、外注検査会社等に測定を依頼する。薬物動態データの解析は、各施設の薬剤部と協力して行う。有効性や毒性の評価項目は、日常診療のデータを用いる。腎機能障害、肝機能障害、中枢神経障害などの毒性についてはCTCAEに基づいて評価する。移植成績の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータを用いる。

<倫理面への配慮>

日常診療の範囲を超えて、血中濃度測定が必要と考えられる場合には、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行する。臨床試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に従う。

担当医は患者に施設の倫理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に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意し

た場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。登録された症例は症例登録番号で識別され、検体も症例登録番号を記載して取り扱う。測定を依頼する機関には被験者が特定できないようにする。

臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

C. 研究結果

①のテーマについては、「目標血中濃度を 500 ng/ml に設定した CsA 持続静注の安全性と有効性の検討」として、口頭と原著論文で発表した。新しく蓄積した 26 症例の検討では、週 2-3 回、CsA の血中濃度を測定することにより血中濃度コントロールは良好であり、血中濃度を低く設定していた過去の症例との比較で、安全性は同等で、GVHD 予防効果は有意に優れているという結果であった。再発率、最終的な無病生存率については、主に再発の危険が少ない標準リスク症例を対象としており、現時点では変化ないという結果である。しかし、疾患が統一していないこともあり更なる症例の蓄積が必要と考える。さらに、適応疾患と病期、移植方法毎の最適な目標血中濃度の設定が検討可能であると考えている。

②の「目標血中濃度を 15 ng/ml に設定した FK 持続静注の安全性と有効性の検討」についても、ゆっくりとではあるが症例の蓄積が進んでいる。これまでに施行した 8 例については、CsA と同様に週 2-3 回の FK 血中濃度測定により、ほぼ目標血中濃度にコントロール可能であり、安全性にも

大きな問題なく経過しており、今後、まとめて検討が可能と考えている。

③の「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」については、12症例の検討を行い、口頭および原著論文で発表した。経口薬としてCsAのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルを使用した場合、大部分では1:2の用量変換比が適切であることを確認した。しかし、ポリコナゾール内服中の症例では、より低い変換比が妥当と考えられ、適切な変換比について更なる検討が必要と考える。

④のイトラコナゾールについては「自家末梢血幹細胞移植、化学療法時のイトラコナゾール内用液による真菌感染症予防における血中濃度と有効性の関係の検討」「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾールの血中濃度モニタリング」として臨床試験を実施した。「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」では、細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週1回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、薬物毒性や深在性真菌感染症の予防効果との関連性を検討することを目的とし、主に、イトラコナゾール内用液の内服が継続できる自家末梢血幹細胞移植症例を対象として、研究を開始した。これまでに、12症例に対して検討を行い、嘔気のため経過中に数日間内服困難となった症例は認められたが、ほとんどの症例で継続投与が可能であった。予防内服2週目の最も粘膜障害が著しいと考えられる時期に、血中濃度が低くなる傾向が認められた。全症例で、深在性真菌症の発症は認めていないが、血中濃度低下時に、好中球減少症時の侵襲性肺アスペルギルス症予防に必要な血中濃度としては、十分でないレベルまで低下している症例があるという結果であった。

「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾールの血中濃度モニタリング」は研究分担者の森が中

心となって行い、同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症に対するイトラコナゾール内用液の予防投与における血中濃度モニタリングの有用性を検討した。造血幹細胞移植患者に対して、イトリゾール®内用液 1%200mg (20mL) 1日1回の経口予防投与を開始し、内服困難時はイトリゾール®注 1%200mg 1日1回の静注投与に変更可として投与を継続し、移植前、移植1週間後及び1ヶ月後に高速液体クロマトグラフィーを用いてイトラコナゾールの血中濃度を測定した。イトラコナゾールの血中濃度の中央値は、移植前が 275.23ng/mL、移植1週間後が 297.88ng/mL、移植1ヶ月後が 492.89ng/mL で、症例間、また同一症例内でも移植前後の時期によってばらつきが大きく、血中濃度が有効域に達していた症例は 50-60%程度に過ぎなかった。本研究より、同種造血幹細胞移植患者における深在性真菌感染症予防としてイトラコナゾールを用いる場合は、定期的に血中濃度をモニターする必要があることが示唆された。

⑤のアムビゾーム血中濃度モニタリングについては、「注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討」として、L-AMB の血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討する臨床研究を立案した。これまで、L-AMB の血中濃度が検討された報告はほとんどなく、L-AMB の血中濃度と、L-AMB の有効性や安全性の関係は検討されていない。倫理委員会の承認を得て単施設での臨床研究を開始したが、アムビゾームの使用症例が少なく、症例の蓄積が困難であったため、他施設共同研究に切り替え、臨床研究を継続している。

⑥のガンシクロビルについては、研究分担者の森が担当しており、これまでの腎機能障害時のガンシクロビル血中濃度のデータに基づき、「投与後4時間値を用いたガンシクロビルの血中濃度下面積とサイトメガロウイルス感染症の予防効果の関係の検討」の実施計画書を作成した。現在症例登録を行っているが、症例数がまだ目標に到達していない。

⑦では、造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による好中球減少期間中の発熱に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果を検討する。公知のPK/PD研究成果に従えば、時間依存性作用を示すβラクタム系薬は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）以上の血中濃度を保っている時間（Time above MIC 以下 T>MIC）と最も相関するため、最大血中濃度を上げることより、MICを超える血中濃度を長時間維持することが重要となる。点滴投与時間を長くすることにより、MICを超える血中濃度を長時間維持し、有効性を上げることを目的としている。この際に、特にメロペメムとドリペネムについて、血中濃度測定を行い、期待したAUCが得られているかを検討する。臨床研究計画書を作成し、当院の倫理委員会の承認を得て単施設での臨床研究を開始した。

臨床計画の立案から、計画書の作成、倫理委員会の審査を経て、まだ症例を蓄積中のテーマもあるが、いくつかのテーマについては、研究期間に結果をまとめて報告することが可能であった。

D. 考察

本研究により、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投与方法が適正化される。適正化により、GVHD発症率の低下や真菌感染症・ウィルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善が期待できるだけでなく、薬剤投与による毒性の軽減が可能になる可能性があり、移植成績の向上をもたらすと考えられる。これは、移植領域における免疫抑制剤および感染症治療薬の投与方法に関するガイドライン策定にも寄与するであろう。さらには、高額な免疫抑制剤および感染症治療薬の過剰投与の抑制から、医療費の増大抑制につながる可能性も考えられる。また、造血幹細胞移植領域では様々な臓器障害や合併症が出現する上に毒性の強い薬剤の使用や適応外薬剤の使用が多いため、臓器障害時や合併症併発時の薬剤投与方法や薬剤使用による副作用対策を考える

上での基礎データを蓄積することが可能である。さらに、血中濃度測定を通じて、既存の薬剤の最適な使用法について徹底的に検討することは、新規薬剤の使用の適正化に関する基盤を形成することにつながると考える。TDMを通じた薬剤の適正使用の考え方については、移植領域にとどまらず、医療全体に応用可能であると考ええる。

E. 結論

本班研究で行った臨床研究の成果に基づき、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投与方法が適正化され、GVHD発症率の低下や真菌感染症・ウィルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善が期待できるだけでなく、薬剤投与による毒性の軽減が期待され、移植成績の向上をもたらされる。また、投与量・投与方法の適正化は、添付文書等に反映することにより、国民に利益をもたらすと考えられるし、移植領域における免疫抑制剤および感染症治療薬の投与方法に関するガイドライン策定にも寄与するであろう。さらには、高額な免疫抑制剤および感染症治療薬の過剰投与の抑制から、医療費の増大抑制につながる可能性も考えられ、公益性の高い研究である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1)国内

1. 論文発表

（研究代表者：大島久美）

1. 大島久美、神田善伸 免疫抑制剤 血液疾患最新の治療 2011-2013 2010;76-79
2. 大島久美 血液がん 各疾患領域の治療の現状とメディカルニーズ DATA BOOK 2010

2. 学会発表

（研究代表者：大島久美）

1. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura SI,

Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Nishida J, Kanda Y. Clinical course of patients with MDS or hypoplastic/secondary for whom allogeneic HSCT was planned as an initial therapy 第72回日本血液学会総会 横浜 2010年9月

2. 大島久美、神田善伸、南谷泰仁、田中正嗣、中世古知昭、矢野真吾、藤澤信、藤田浩之、高橋聡、金森平和、岡本真一郎 軽度腎障害のある患者に対する同種造血幹細胞移植についての後方視的検討 第33回日本造血細胞移植学会総会 愛媛 2011年3月

(研究分担者：森有紀)

1. 森有紀、島津浩、石綿一哉、中野伸晃、辻正徳、山本久史、和気敦、岸野 吏志、谷口修一. 同種造血幹細胞移植患者におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染予防. 第72回日本血液学会総会. 2010年9月 横浜.

(研究分担者 山本久史)

1. Yamamoto H, Matsuno N, Watanabe N, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid chimerism-switth of lymphocyte and phenotypic conversion of naïve T cells early after CB. 第72回日本血液学会総会 2010年9月 横浜

2) 海外

1. 論文発表

(研究代表者：大島久美)

1. Kimura SI, Kako S, Wada H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Watanabe T, Kanda Y. Can grapefruit juice decrease the cost of imatinib for the treatment of chronic myelogenous leukemia? Leuk Res. 2010 Oct.
2. Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura SI, Okuda S,

Kako S, Oshima K. Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing TBI: a decision analysis. Bone Marrow Transplant. 2010 Oct.

3. Ishida Y, Terasako K, Oshima K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Kikuchi M, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Nishida J, Kanda Y. Dasatinib followed by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after the first transplantation. Int J Hematol. 2010 Oct;92(3):542-6.
4. Tanaka Y, Nakasone H, Yamazaki R, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Oshima K, Tanihara A, Nishida J, Yoshikawa T, Nakatsura T, Sugiyama H, Kanda Y. Single-cell analysis of T-cell receptor repertoire of HTLV-1 Tax-specific cytotoxic T cells in allogeneic transplant recipients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Res. 2010 Aug 1;70(15):6181-92.
5. Oshima K, Takahashi T, Mori T, Matsuyama T, Usuki K, Asano-Mori Y, Nakahara F, Okamoto S, Kurokawa M, Kanda Y. One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. Transpl Infect Dis. 2010 Oct;12(5):421-7.
6. Terasako K, Sato K, Sato M, Kimura S, 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*. 2010 Jun;15(3):165-9.

7. Kimura S, Oshima K, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Retrospective evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Oct;16(10):1355-61.
8. Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, Takemoto M, Oshima K, Eizuru Y, Kanda Y, Miyawaki T, Shiraki K. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Jun;333(3):816-21.
9. Sato M, Kako S, Oshima K, Sato K, Terasako K, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(2):97-101.

(研究分担者：半下石明)

1. Ichikawa M, Hangaishi A, Nannya Y, Kurokawa M. Postremission gemtuzumab ozogamicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia with favorable characteristics and comorbid conditions. *Int J Hematol*. 2010 Nov;92(4):673-4.
2. Hangaishi A, Takahashi T, Masuda A, Okada S, Kandabashi K, Kurokawa M. Rituximab therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura in elder patients. *Int J Hematol*. 2010 Mar;91(2):336-7.

3. Asano H, Yamamoto G, Hosoi M, Takahashi T, Hangaishi A, Kurokawa M. Complete molecular remission in refractory acute myeloid leukemia with MLL/AF9 treated with gemtuzumab ozogamicin. *Leuk Res*. 2010 Jul;34(7):e152-3.
4. Takahashi T, Hangaishi A, Yamamoto G, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M. HIV-negative, HHV-8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma: report of two cases. *Am J Hematol*. 2010 Jan;85(1):85-7.
5. Shinohara A, Ichikawa M, Ueda K, Takahashi T, Hangaishi A, Kurokawa M. A novel MLL-AF1p/Eps15 fusion variant in therapy-related acute lymphoblastic leukemia, lacking the EH-domains. *Leuk Res*. 2010 Feb;34(2):e62-3.

(研究分担者：森有紀)

1. 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* 2010; 116: 649-52
2. Asano-Mori Y. Fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010; 91: 576-587

(研究分担者：山本久史)

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, 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*. in press

2. 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. 2010; 45(8): 1372-4
3. 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. 2010 Jul 29;116(4): 649-52.
4. Masuoka K, Uchida N, 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. 2010 advance online publication

2. 学会発表

(研究代表者：大島久美)

1. Oshima K, Kanda Y, Nanya Y, Tanaka M, Nakaseko C, Yano Y, Fujisawa S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mildly Reduced Renal Function BMT Tandem meeting Hawaii 2011年2月

(研究分担者：森有紀)

1. Asano-Mori Y, Kanda Y, Kandabashi K, Nanya Y, Yamamoto G, Seo S, Ichikawa M, Saito T, Kumano K, Hangaishi A, Imai

Y, Takahashi T, Kurokawa M. Impacts of diagnostic and therapeutic advances on a clinical outcome of invasive aspergillosis in haematopoietic stem cell transplantation recipients. The 36th Annual Meeting of the EBMT. 2010年3月, Wien.

2. Asano-Mori Y, Shimazu H, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S. Late Viral Infection After Cord Blood Transplantation: Comparison with Unrelated Bone Marrow Transplantation. ASH Annual Meeting and Exposition. 2010年12月, Florida

(研究分担者：山本久史)

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, 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. Unrelated cord blood transplantation using reduced-intensity conditioning may be a viable therapeutic approach for adult patients with severe aplastic anemia. Cord blood forum.
2. Yamamoto H, Uchida N, 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. Pre-engraftment donor-derived lymphocyte expansion may be a strong predictor of severe immune reactions after unrelated cord blood transplantation using reduced-intensity conditioning. Cord blood forum.

G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

Ⅱ. 分担研究報告

発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の 3時間点滴療法の臨床効果に対する検討

研究代表者 大島 久美 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科
研究分担者 半下石 明 NTT東日本関東病院 血液内科

研究要旨

造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による好中球減少期間中の発熱に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果を検討する。公知のPK/PD研究成果に従えば、時間依存性作用を示すβラクタム系薬は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）以上の血中濃度を保っている時間（Time above MIC 以下 T>MIC）と最も相関するため、最大血中濃度を上げることにより、MICを超える血中濃度を長時間維持することが重要となる。点滴投与時間を長くすることにより、MICを超える血中濃度を長時間維持し、有効性を上げることを目的としている。この際に、特にメロペメム（MEPM）とドリペネム（DRPM）について、血中濃度測定を行い、期待したAUCが得られているかを検討する。臨床研究計画書を作成し、当院の倫理委員会の承認を得て臨床研究を開始した。

A. 研究目的

血液悪性疾患に対する化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による骨髄抑制によって末梢血好中球の減少が生じる。好中球の減少は、感染症の高い発症率と関連しており、化学療法における発熱性好中球減少症は感染症において緊急を要する事態である。

感染症治療においては、宿主、病原菌、抗菌薬の関係が重要となる。そして重症感染症の治療戦略においては、特に抗菌薬の使い方が非常に重要な位置づけとなる。近年、薬物の体内動態と効果（薬力学）を包括的に考えていく Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 理論の臨床応用が抗菌薬の領域においても進んできている。公知の PK/PD 研究成

果に従えば、時間依存性作用を示すβラクタム系薬は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）以上の血中濃度を保っている時間（Time above MIC 以下 T>MIC）と最も相関する。即ち最大血中濃度を上げることにより、MICを超える血中濃度を長時間維持することが重要となる。セフェム系薬ではT>MICが40%以上で増殖抑制作用、60～70%で最大殺菌作用、カルバペネム系薬ではT>MICが20～30%で増殖抑制作用、40～50%で最大殺菌作用が得られることが報告されている。そのためには1日あたりの点滴回数をより多くするか、1回あたりの点滴時間をより長くする方法が考えられる。点滴回数を増やす方法として、三嶋らは子宮傍結合織炎に対して、カルバペネム系抗菌薬

の1日2回投与と1日3回投与の比較を行い、1日3回投与群ではより優れた効果が得られたことを報告している。同様に大槻らは血液疾患を基礎とする患者群にIPM/CSの1.0gの1日2回投与と0.5g1日4回投与を比較し後者の優越性を示している。しかし1回あたりの点滴時間を長くすることで、十分な $\%T > MIC$ を確保することの有効性を検討した報告はまだ少ない。この方法は、人手の少ない夜間の薬剤投与回数を増やさなため、医療安全の点からも利点があると考えられる。そのため、今回は長時間点滴で血中濃度を長時間維持持続させることの工夫が臨床効果に及ぼす影響を検討することとした。

セファロsporin系抗菌薬であるセフェピム(CFPM)とカルバペネム系抗菌薬であるメロペネムあるいはドリペネム(MEPM/DRPM)を3時間かけて投与し、従来の1時間投与を行った群とで治療効果を比較検討し、PK/PD論に基づいたより効果的と思われる使用方法が臨床効果を向上させることが可能であるかを検討する。

MEPM1g1日2回と0.5g1日3回投与について、血中濃度のシミュレーションを行うと0.5g3回投与の方が $\%T > MIC$ が長くなることが示されている。さらに、今回検討するメロペン1g1日2回3時間投与をシミュレーションすると投与回数を増加した場合の効果に近づけることが可能であると推測した。しかしこのシミュレーションは健常成人のデータを元に作成されたものである。そこで、MEPMとDRPMについて発熱性好中球減少症の症例においては、実際に血中濃度を測定しシミュレーション結果と比較することによって投与量、投与間隔の推定が妥当かどうかを検討する。

B. 研究方法

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu l$ でその後 $500/\mu l$ 未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 37.5 度以上の発熱を認めたと時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与として β ラクタム系薬の投与を開始する。 β ラクタム系薬はCFPM(マキシピーム)2g+生食100mlかMEPM(メロペン)1g+生食100mlあるいはDRPM(フィニボックス)0.5g+生食100mlのいずれかを用い、3時間かけて投与する。投与間隔は、12時間(± 2 時間までは許容可とする)あけて1日2回の投与とする。食事時間や看護師の勤務時間を考慮し12時間 ± 3 時間の投与間隔とする。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、発熱以外には無症状、あるいは下部消化管症状が中心の場合は①CFPM(マキシピーム)2gを、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合には②MEPM(メロペン)1g、あるいは③DRPM(フィニボックス)0.5gを優先する。

β ラクタム系薬開始の後3~5日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系(①)で投与を開始した場合には、ペネム系(②または③)への変更を検討、または抗MRSA薬の追加投与を検討する。しかし、変更または追加してもプロトコールの逸脱とはならない。①で効果なく②③に変更した場合、変更からの評価を同様に行う。変更日、変更薬剤、追加薬剤については主治医の判断に任せる。

MEPMを使用した症例については、MEPM投与開始後2日目以降troughとpeakの薬剤血中濃度を測定する。薬剤投与時間を9時~12時、19時~22時とし、trough濃度測定時間を9時と19時、peak濃度測定時間を12時とする。加えて中間の時間帯である15時に血中濃度測定を行う。9時の採血は通常の朝の採血と同時

に行う。採血は末梢ラインからあるいは中心静脈カテーテルラインからの採血でも可とする。検体は30分以内に血漿分離し、MOPS緩衝液を血清もしくは血漿に検体と当容量加えて-80度で凍結保存する。同志社女子大学薬学部へ血中濃度測定を依頼する。実際に発熱性好中球減少症の患者での血中濃度とメロペン血中濃度シミュレーションのデータとを比較することで、投与量、投与間隔の推定の妥当性を検討する。MEPMとVCMの同時投与において、相互作用がないことの確認のためMEPMとVCMを混合注射で投与していた症例はMEPM濃度測定の際に血漿を用いて同様にVCMの濃度測定も行う。

DRPMを使用した症例については、DRPM投与開始後2日目以降troughとpeakの薬剤血中濃度を測定する。薬剤投与時間を9時～12時、19時～22時とし、trough濃度測定時間を8時と18時、peak濃度測定時間を12時とする。加えて中間の時間帯である14時に血中濃度測定を行う。8時の採血は通常の朝の採血と同時に行う。採血は末梢ラインからあるいは中心静脈カテーテルラインからの採血でも可とするが、10時と12時の採血は薬剤の投与をしながらの採血となるため、末梢ルート挿入中の場合は薬剤を投与している反対側の腕から採血を、中心静脈カテーテル挿入中の場合には末梢からの採血を行う。採血用ルートを取り検体を採取してもかまわない。また血中濃度測定日は薬剤の投与と採血時間を正確に合わせるため、シリンジポンプを用いてDRPMを投与する。検体はEDTAスピッツに2～3ml採取し-80度で凍結保存する。塩野義製薬へ血中濃度測定を依頼する。実際に発熱性好中球減少症の患者での血中濃度を測定し実際に%T>MICを算出する。DRPMとVCMの同時投与において、相互作用がないことの確認のため

DRPMとVCMを混合注射で投与していた症例はDRPM濃度測定の際に血漿を用いて同様にVCMの濃度測定も行う。血中濃度測定の際に付随研究の臨床研究の同意説明文書を添付する。

<倫理面への配慮>

「発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」として造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による好中球減少期間中の発熱に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果を検討する臨床研究計画を作成し、倫理委員会の承認を得た。さらに不随意研究として、「メロペネム血中濃度測定の際に付随研究」「ドリペネム血中濃度測定の際に付随研究」の臨床研究計画を作成し、MEPMとDRPMの体動態を検討することとした。倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行している。臨床試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に従う。

担当医は患者に施設の倫理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に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。

臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォーム

ド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

C. 研究結果、進捗状況

「発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」は、以下を満たす症例を対象とする。

- ① 造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置により好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満となる期間が7日以上持続すると予想される。
- ② ECOG performance status 0または1
- ③ 推定されるクレアチニン・クリアランスが $50\sim 90\text{ml}/\text{分}$ 以上であり、腎機能に併せた投与量の変更を必要としない
- ④ 同意取得時の年齢が20歳以上かつ65歳以下
- ⑤ 以下のすべての主要臓器機能が保持されている。
 - (a) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が94%以上（非観血的測定でも可）。
 - (b) 血清クレアチニン値が $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下。
 - (c) 血清総ビリルビン値が $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下。
 - (d) GOT (AST) 及び GPT (ALT) 値が施設基準値上限の5倍以下。
- ⑥ 抗生剤、抗真菌剤予防内服の有無は問わない。
- ⑦ 発熱時の感染症評価で、臨床的に診断された感染症 (documented infection ; DI) の併発の有無は問わない。

ただし、下記のいずれかに該当する患者は除外する。

- ① 化学療法施行開始時あるいは開始前より静脈内投与の抗生剤の投与を開始してい

る症例。

- ② 耐性菌の存在が明らかである症例。
- ③ CFPM あるいは MEPM、DRPM に過敏症の既往を有する患者。
- ④ CFPM と MEPM、DRPM 以外の抗菌薬を併用した症例。ただし抗 MRSA 薬の併用は可とする。
- ⑤ 他の薬剤 (AraC など) や輸血、TBI に起因すると思われる発熱と判断できる症例。

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu\text{l}$ でその後 $500/\mu\text{l}$ 未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 37.5 度以上の発熱を認めた時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与としてβラクタム系薬の投与を開始する。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合などで、MEPM または DRPM を用いて治療を行った場合、血中濃度測定の臨床研究の対象となる。

さらに、βラクタム系薬開始の後3~5日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系 (①) で投与を開始した場合には、ペネム系 (MEPM または DRPM) への変更を検討、または抗 MRSA 薬の追加投与を検討する。①で効果なく MEPM や DRPM に変更した場合も、血中濃度測定の臨床研究の対象となる。

現在、倫理委員会の承認を受け、病棟スタッフへの臨床研究の意義や方法についての説明を行った上、対象症例に対する臨床研究を開始しているところである。これまでのところは、シュミレーションに近い結果が得られている。

D. 考察

「発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検

討」は造血器腫瘍に対する化学療法施行後の好中球減少期間の発熱において CFPM、MEPM、DRPM の 3 時間投与の臨床効果を検討するものであるため、以下のように評価項目を設定し、症例が蓄積されたのちにそれぞれについて従来の 1 時間投与群のデータと比較検討する予定である。

主要評価項目：

- ・ 最初に投与した抗生剤から薬剤の変更なしで 72 時間以内に解熱するかどうか

副次的評価項目：

- ・ 抗生剤開始時の好中球数
 - ・ 解熱までの期間（解熱とは腋窩温<37.5 度以下が 48 時間以上保つことができた初日）
 - ・ 抗生剤開始時の DI の有無とその後の経過（臨床症状の改善、原因菌の消失、新たな感染症の出現など）
 - ・ 再発熱の有無
 - ・ 再発熱から解熱までの日数
 - ・ 最初の抗生剤投与から他の抗生剤へ変更した日
 - ・ 変更後から 72 時間以内に解熱するかどうか
 - ・ 変更後から解熱までの期間
 - ・ 抗 MRSA 薬の併用の有無と併用開始日、併用期間
 - ・ 抗 MRSA 薬の併用から 72 時間以内に解熱するかどうか
 - ・ 抗 MRSA 薬の併用から解熱までの期間
 - ・ 抗真菌薬の併用の有無と併用開始日、併用期間
 - ・ 好中球<500/ μ l の日数
 - ・ G-CSF 使用の有無と使用期間
 - ・ 抗生剤開始から好中球回復(好中球>500/ μ l)までの期間
 - ・ 耐性菌の出現の有無
- 血中濃度測定が付随研究を行った症例では、

MEPM と DRPM の測定結果から実際の AUC を計算し、予測される%T>MIC を算出する。MEPM では正常人個体でのシミュレーション結果との比較検討も行う。これらにより、発熱性好中球減少症患者における MEPM と DRPM の投与量、投与間隔が妥当かどうかを検討する。

本研究により、同種造血幹細胞移植時の発熱性好中球減少症における β ラクタム系薬の 3 時間点滴療法の有効性が評価されると、時間依存性作用を示す β ラクタム系薬において MIC を超える血中濃度を長時間維持するための方法として、1 日あたりの点滴回数をより多くする方法だけでなく、1 回あたりの点滴時間をより長くする方法を採用することが可能になる。この方法は、発熱性好中球減少症の治療効果を上げるだけでなく、 β ラクタム系薬の投与量を増やさないため医療経済の点から、また人手の少ない夜間の薬剤投与回数を増やさないため、医療安全の点からも意義が大きい。

E. 研究発表

1) 国内

1. 論文発表

(研究代表者：大島久美)

1. 大島久美、神田善伸 免疫抑制剤 血液疾患最新の治療 2011-2013 2010;76-79
2. 大島久美 血液がん 各疾患領域の治療の現状とメディカルニーズ DATA BOOK 2010

2. 学会発表

(研究代表者：大島久美)

1. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Nishida J, Kanda Y. Clinical course

of patients with MDS or hypoplastic/secondary for whom allogeneic HSCT was planned as an initial therapy 第72回日本血液学会総会 横浜 2010年9月

2. 大島久美、神田善伸、南谷泰仁、田中正嗣、中世古知昭、矢野真吾、藤澤信、藤田浩之、高橋聡、金森平和、岡本真一郎 軽度腎障害のある患者に対する同種造血幹細胞移植についての後方視的検討 第33回日本造血細胞移植学会総会 愛媛 2011年3月

2)海外

1. 論文発表

(研究代表者：大島久美)

1. Kimura SI, Kako S, Wada H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Watanabe T, Kanda Y. Can grapefruit juice decrease the cost of imatinib for the treatment of chronic myelogenous leukemia? *Leuk Res.* 2010 Oct 15.
2. Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura SI, Okuda S, Kako S, Oshima K. Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing TBI: a decision analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Oct 11.
3. Ishida Y, Terasako K, Oshima K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Kikuchi M, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Nishida J, Kanda Y. Dasatinib followed by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse of Philadelphia

chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after the first transplantation. *Int J Hematol.* 2010 Oct;92(3):542-6.

4. Tanaka Y, Nakasone H, Yamazaki R, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Oshima K, Tanihara A, Nishida J, Yoshikawa T, Nakatsura T, Sugiyama H, Kanda Y. Single-cell analysis of T-cell receptor repertoire of HTLV-1 Tax-specific cytotoxic T cells in allogeneic transplant recipients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Res.* 2010 Aug 1;70(15):6181-92.
5. Oshima K, Takahashi T, Mori T, Matsuyama T, Usuki K, Asano-Mori Y, Nakahara F, Okamoto S, Kurokawa M, Kanda Y. One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis.* 2010 Oct;12(5):421-7.
6. Terasako K, Sato K, Sato M, Kimura S, 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.* 2010 Jun;15(3):165-9.
7. Kimura S, Oshima K, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Retrospective

evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Oct;16(10):1355-61.

8. Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, Takemoto M, Oshima K, Eizuru Y, Kanda Y, Miyawaki T, Shiraki K. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Jun;333(3):816-21.
9. Sato M, Kako S, Oshima K, Sato K, Terasako K, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(2):97-101.

(研究分担者：半下石明)

1. Ichikawa M, Hangaishi A, Nannya Y, Kurokawa M. Postremission gemtuzumab ozogamicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia with favorable characteristics and comorbid conditions. *Int J Hematol.* 2010 Nov;92(4):673-4.
2. Hangaishi A, Takahashi T, Masuda A, Okada S, Kandabashi K, Kurokawa M. Rituximab therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura in

elder patients. *Int J Hematol.* 2010 Mar;91(2):336-7.

3. Asano H, Yamamoto G, Hosoi M, Takahashi T, Hangaishi A, Kurokawa M. Complete molecular remission in refractory acute myeloid leukemia with MLL/AF9 treated with gemtuzumab ozogamicin. *Leuk Res.* 2010 Jul;34(7):e152-3.
4. Takahashi T, Hangaishi A, Yamamoto G, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M. HIV-negative, HHV-8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma: report of two cases. *Am J Hematol.* 2010 Jan;85(1):85-7.
5. Shinohara A, Ichikawa M, Ueda K, Takahashi T, Hangaishi A, Kurokawa M. A novel MLL-AF1p/Eps15 fusion variant in therapy-related acute lymphoblastic leukemia, lacking the EH-domains. *Leuk Res.* 2010 Feb;34(2):e62-3.

2. 学会発表

(研究代表者：大島久美)

1. Oshima K, Kanda Y, Nanya Y, Tanaka M, Nakaseko C, Yano Y, Fujisawa S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mildly Reduced Renal Function BMT Tandem meeting Hawaii 2011年2月

F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし