

例を排除する方法を確立する目的で本研究を実施した。同時に、薬物代謝経路が類似するシクロフォスファミドの毒性が強く発現した患者を解析し、ブスルファンの毒性発現患者との相同を検討することとした。

## 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（投稿中）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回目と一部は第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。

臨床的にブスルファンとシクロフォスファミドの毒性が強く発現した症例で、GST 遺伝子多型を解析して既報の代謝異常症例との関係を検討した。

### <倫理面への配慮>

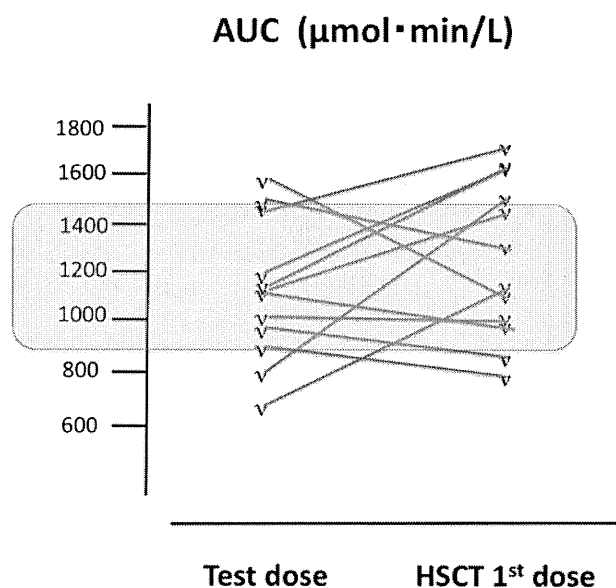
検討対象薬剤であるブスルファンについては日常の移植治療の標準薬であることから、薬剤使用の説明は通常の治療説明の場で実施し、その薬物動態をモニターすることについて、別に実施された市販後臨床試験と同じ内容の説明をして文書による同意を得た。遺伝多型の検索については当施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

テストドーズと移植時の最初の投与時のAUCと頂値を図1、2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、増加あるいは減少に傾向は認めなかった。同様に頂値についても傾向は認めなかった。これらの症例では、全例が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。併用薬との関

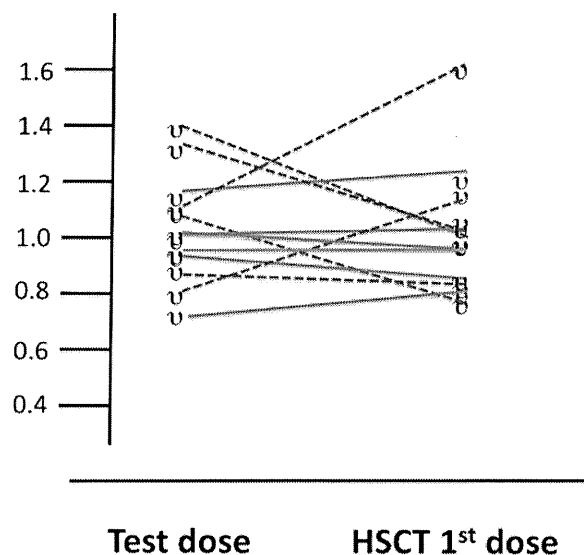
係も現段階では明確ではなかった。

（図1）ブスルファンAUCの変動。網掛は既報のデータに基づく推奨領域を示す。



（図2）血中濃度の頂値の変動。点線はAUCが推奨領域にあった症例

### Busulfan peak values (μg/ml)



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。同様に、移植後にシクロフォスファミドによると考えられる心筋毒性のため死亡した症例についても遺伝子多型を検討したが、既報の代謝異常症例とは異なるものであった。

## 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。ブスルファンとシクロフォスファミ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。

既報の多型とブスルファンの代謝との関連に諸説あるために、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。そのためには地道に症例の傾向を見定めて解析を続けることが重要である。

## E. 結論

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シクロフォスファミドとの併用で骨髄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、いわゆる骨髄非破壊的移植や他の薬剤との併用を想定していない。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, Kakihana Y, Goto M, **Kawano Y**. Acute respiratory distress syndrome as an initial presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis after induction therapy for acute myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 28(3):244-8.
2. Takuro Nishikawa Kimiko izumo, Emiko miyahara, Masahisa horiuchi, Yasuhiro okamoto, **Yoshifumi Kawano**, Toru Takeuchi. Benzene Induces Cytotoxicity without Metabolic Activation. *J Occup Health* 2011; 53: 84-92

### 【学会発表】

1. Kodama Y, Miyazono A, Okamoto Y, Yamaki Y, Kurauchi K, Nishikawa T, Tanabe T, Shinkoda Y, **Kawano Y**. Lymphoid commitment in human bone marrow CD34-positive cells reflects aging of hematopoietic stem cells. The 2nd Meeting of Asian Cellular Therapy Organization, Miyazaki, 2011.10.17-20
2. Nishikawa T, Izumo K, Miyahara E, Horiuchi M, Okamoto Y, Kawai Y, Kawano Y, Takeuchi T. Myeloperoxidase-derived halogenative stress, a possible cause of benzene leukemogenesis. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (JSH2011), Nagoya, 2011.10.14-16,

## 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) 講師

### 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2009年ASH meeting#1179において、韓国人におけるGST遺伝子多型とivBUの体内動態の解析が発表されており、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。

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)。一方で内田らによる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との報告もあり一定の見解が得られていない。(平成23年度1月16日の厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業班会議)。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 を造血幹細胞移植の前処置に用いて、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。これまで行われてきた ivBU の薬物動態解析の結果から大多数の症例は目標 AUC である  $900-1500 \mu\text{M}\cdot\text{min}$  の範囲内に収まると考えられる。そこで

#### 1. GST 遺伝子多型 poor metabolizer における ivBU の薬物動態解析

GST 遺伝子多型検索を行い poor metabolizer と考えられる GSTA1\*A/\*B+M1\*0+T1\*0(4.5%)もしくは、GSTA1\*B+M1\*0+T1\*0 (0.5%)の症例を抽出し、これらの症例において ivBU の薬物動態解析をおこない、目標 AUC の逸脱がないかを解析する。目標症例は 10 症例とする。

#### 2. ivBU 薬物動態逸脱症例における GST 遺伝子多型解析

これまで行われた ivBU 薬物動態解析で、目標 AUC である  $900-1500 \mu\text{M}\cdot\text{min}$  を逸脱した症例に関して GST 遺伝子多型検索を行う。目標症例は 10 症例とする。

#### ②データと検体の管理

末梢血 7ml 採取後、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)。

#### ③BU 血中濃度測定ならびに薬物血中動態算定

##### 1. BU 血中濃度測定

採血は静脈より直接行い、中心静脈ラインからの採血は行わない。

採血 point は 1 回目 iv BU 点滴静注終了直後 0、0.5、1.5、3、6 時間後と 5 回目点滴静注終了直後 0、0.5、1.5、3、6 時間後とする。

採血量は各回 2ml とし、採血後は速やかに血清を遠心分離し-80℃にて保存する。

##### 2. 薬物血中動態算定

ブスルファン体内動態の解析には一次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルを適用する。それぞれの血漿中濃度を 1-コンパートメントモデル式にあてはめることにより吸収速度定数 (ka)、消失速度定数 (ke)、バイオアベイラビリティで補正した分布容積 (Vd/F)、吸収待ち時間(T-lag) を算出する。モデル式にあてはめはコンピュータの非線形最小二乗法プログラムを用いて行う。詳細は J Pharmacobiodyn 1981;4:879 を参照。

#### <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

##### 1. GST 遺伝子多型 poor metabolizer における ivBU の薬物動態解析

GSTA1、GSTM1、GSTT1 の遺伝子多型検索の方法を確立した。日本人健常者におけるそれぞれの遺伝多型の頻度解析は、GSTA1\*A/\*A: 81%、\*A/\*B: 17%、\*B/\*B: 2%、GSTM1\*0 54.5%、GSTT1\*0 48.3%であった。

現在 ivBU を造血幹細胞移植の前処置に用いる症例に対して GST 遺伝子多型の検索を開始したところである。

##### 2. ivBU 薬物動態逸脱症例における GST 遺伝子多型解析

ivBU の薬物動態解析にて目標 AUC である  $900-1500 \mu\text{M}\cdot\text{min}$  を逸脱した 1 症例の GST 遺伝子多型解析を行った。本症例は ivBU1 回目投与時  $2353 \mu\text{M}\cdot\text{min}$

M.min、9回目投与時 2347  $\mu$ M.min と目標 AUC を大きく逸脱した。GST 遺伝子多型解析の結果は GSTA1\*A/\*A +M1\*0+ T1\*0 であった。

#### D. 考察

ivBU 薬物動態逸脱症例における GST 遺伝子多型解析において、明らかに目標 AUC を逸脱した症例の GST 遺伝子多型は GSTA1\*A/\*A +M1\*0+ T1\*0 であった。2009年のASH meeting#1179によれば、この GST 遺伝子多型による BU のクリアランス低下は軽度にとどまり、poor metabolizer と判定することは難しいと考えられた。さらなる症例の蓄積によって結論すべきではあるが、この結果によって BU の代謝には GST 以外の要因も大きく関与しているのではないかと考えられた。

#### 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】

なし

##### 【学会発表】

田近賢二、山口博樹、五味聖二. 高齢者リンパ系悪性腫瘍に対するフルダラビン、ブスルファン前処置による自家末梢血幹細胞移植の試み. 第34回日本造血細胞移植学会総会. 2012年2月, 大阪.

#### 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)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り発症し、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っ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トルスは夕方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相当と判断した患者。

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(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>

本プロトコールは、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

10例の患者が登録され解析した。年齢の中央値は43(23-65)歳、男性7例、女性3例、急性骨髄性白血病6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6例、非寛解4例で、ドナーはHLA適合非血縁3例、HLA不適合非血縁5例、臍帯血2例、移植前処置は骨髄破壊的前処置8例、骨髄非破壊的前処置2例を施行した。TACの注射製剤からグラセプターへした後、10例中6例に薬剤の増量が必要となった。薬物動態の解析では、グラセプター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1.5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352(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grade1の急性GVHDを3例に、grade2の急性GVHDを1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以外の薬剤による影響の可能性が高いと考えられた。1例がグラセプターへ切替えた直後に、grade2 (skin stage3)の急性GVHDを発症した。

#### D. 考察

TACの注射製剤からグラセプターへの切替えた時、全身放射線照射やメルファランを含む前処置を行った場合、血中濃度が低下し7例中5例(71%)にグラセプターの増量を必要とした。前処置による粘膜障害もグラセプターの吸収に影響を与えている可能性が示唆された。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7例に行われたが、grade 3

以上の急性 GVHD は認められず、グラセプター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への切替える時、血中濃度が低下する可能性があるため、4 倍量以上の投与が必要である。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. 矢野真吾 他

「同種造血幹細胞移植におけるタクロリムス 1 日 1 回投与製剤を用いた GVHD 予防とその薬物動態」  
第 73 回日本血液学会学術集会 名古屋市 名古屋国際会議場

#### 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

ブスルファンに加え、イトラコナゾール、フルコナゾール、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンおよびビンクリスチンの血中薬物濃度の測定系を確立した。本年度は、確立された測定系を利用して、ブスルファンと抗真菌薬の薬物動態学的相互作用の検討に着手した。ブスルファンおよびイトラコナゾールをともに経口した場合、前者のクリアランスが低下したとの報告がある。今回、ブスルファンの静注製剤とイトラコナゾール経口製剤併用時の両者の血中濃度を測定し、その相互作用の影響度を評価した。少数例であるため未だ結論に至っていないものの、イトラコナゾール併用例において顕著なブスルファン血中濃度の上昇は確認されなかった。

A. 研究目的

造血幹細胞移植 (HSCT) における主要な合併症の一つに真菌感染症があり (Wingard JR: *Biol Blood Marrow Transplant* 5: 55-68, 1999.)、一旦、真菌感染症を発症すると予後不良に陥るため、その予防が重要視されている。HSCT 患者では生着するまでの期間、フルコナゾール (FLCZ) を真菌感染予防に用いることが推奨されているが (Imataki O *et al.*: *Bone Marrow Transplant* 33: 1173-1179, 2004.)、FLCZ 耐性真菌の出現や FLCZ に対して感受性の乏しい *Aspergillus* などの真菌による感染症が増加傾向にあることから、近年ではこれらに対する感受性に優れるイトラコナゾール (ITCZ) やボリコナゾール (VRCZ) も用いられつつある (Ruhnke M *et al.*: *Antimicrob Agents Chemother* 41: 575-577, 1997. Marr KA *et al.*: *Blood* 100: 4358-4366, 2002. Menichetti F *et al.*: *Clin Infect Dis* 28: 250-255, 1999.)。

ところで、HSCT 前処置に用いられるブスルファン (BU) のクリアランス (CL) は、ITCZ の併用により低下するとの報告があり (Buqqa I *et al.*: *Anticancer Research* 16: 2083-2088, 1996.)、BU の添付文書でも両者は併用注意とされている。しかし、この現象は BU の経口製剤で認められたものであり、近年開発された静注製剤の場合も経口製剤と同様に BU の体内動態が影響されるのか、さらには ITCZ 以外の他のアゾール系抗真菌薬併用の場合の様相はいかなるものかについては未だ明確ではない。

本研究では、真菌感染症予防を目的として ITCZ、

FLCZ、VRCZ あるいはミカファンギン (MCFG) のいずれかが投与された HSCT 患者を対象として、静注用 BU の体内動態に及ぼすこれら各種抗真菌薬の影響を比較検討した。

また、本研究に先立ち、ブスルファンに加え、イトラコナゾールおよびフルコナゾールの血中濃度測定系の確立に取り組んだ。

B. 研究方法

ブスルファン、イトラコナゾール、フルコナゾールの血中濃度を測定するにあたり、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いたこれら薬物の血中濃度測定系を確立した。

静注用 BU を用いた HSCT 前処置が施行され、真菌感染症予防として ITCZ が投与された 1 症例 (男性、58 歳)、FLCZ が投与された 7 症例 (男性 5 例、女性 2 例、31~64 歳)、VRCZ が投与された 1 症例 (男性、55 歳)、MCFG が投与された 1 症例 (男性、60 歳) を対象とした。BU は 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、3 時間かけて点滴静注された。BU 血中濃度測定のための採血は、1 回目の点滴終了後、点滴開始 3.5 時間後、5 時間後、7 時間後、10 時間後、24 時間後 ( $C_{min}$ )、4 回目の点滴開始直前および点滴終了直後の、原則 8 ポイントで行われた。また、ITCZ あるいは FLCZ の併用例では、ITCZ とその活性代謝物の水酸化イトラコナゾール (OH-ITCZ) および FLCZ の各トラフ血中濃度も測定した。

ブスルファン血中濃度測定は、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 HPLC により行った。

イトラコナゾール血中濃度測定は、分析カラムとして Hypresil ODS (4.6 mm I.D.×150 mm) を、移動相としてアセトニトリル：0.02%ジエチルアミン溶液＝6：4 混液を用い、カラム温度は 45°C に、流速は 0.7 mL/min に、検出波長は 254 nm の条件下で HPLC により行った。

フルコナゾール血中濃度測定は、分析カラムとして CAPCELL PAK C18 (4.6 mm I.D.×250 mm) を、移動相としてアセトニトリル：0.5%トリエチルアミン含有リン酸二水素ナトリウム水溶液＝3：1 混液を用い、流速は 1.2 mL/min に、検出波長は 210 nm の条件下で HPLC により行った。

初回投与開始から次回投与直前までの BU 血中濃度推移に基づき、最小二乗法により求めた消失速度定数 (ke) を用いて一次反応速度式にあてはめ消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) を、台形公式を用いて薬物血中濃度－時間曲線下面積 (AUC<sub>0-24</sub>) を、それぞれ算出した。C<sub>min</sub> を ke で除した値を AUC<sub>0-24</sub> に加えて AUC<sub>0-∞</sub> を算出し、各抗真菌薬の併用による変動の様相を比較した。また、FLCZ が併用された 7 例では、そのトラフ血中濃度と BU の AUC<sub>0-∞</sub> の関係も検討した。

### <倫理面への配慮>

本研究の実施にあたり、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、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

併用された抗真菌薬別の BU の AUC<sub>0-∞</sub> を図 1 に示す。MCFG 併用時の BU の AUC<sub>0-∞</sub> が 6103 μmol・min/L であったのに対し、アゾール系抗真菌薬併用時のそれらは 5～43% 低値を示した。図表には示さないが、ITCZ および OH-ITCZ のトラフ血中濃度は、それぞれ 212 ng/mL および 535 ng/mL であり、FLCZ は 5.5～12.8

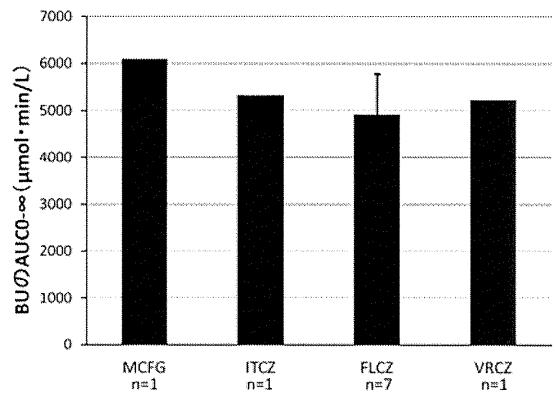


図1. 併用抗真菌薬別のBUのAUC<sub>0-∞</sub>

BUのAUC<sub>0-∞</sub>は、MCFG併用例で6103 μmol・min/L、ITCZ併用例で5324 μmol・min/L、FLCZ併用例で4927±852 μmol・min/L (平均±標準偏差) およびVRCZ併用例で5226 μmol・min/Lであった。

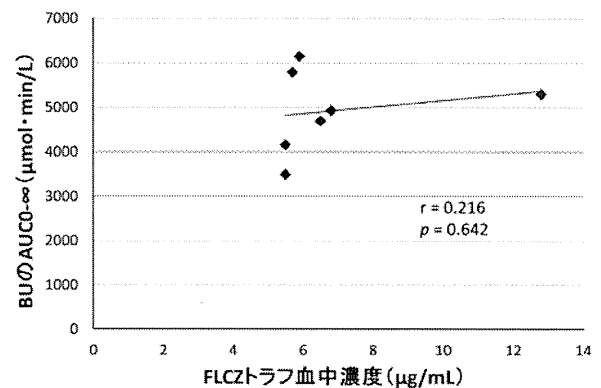


図2. FLCZトラフ血中濃度とBUのAUC<sub>0-∞</sub>の関係

μg/mL (平均±標準偏差：7.0±2.4 μg/mL) の範囲にあった。

FLCZ のトラフ血中濃度と BU の AUC<sub>0-∞</sub> との関係を、図 2 に示す。両者の間に相関性は認められなかった (r = 0.216, p = 0.642)。

### D. 考察

併用薬との薬物相互作用の様相を解析・評価する場合、本来ならば併用薬のない条件、すなわち今の場合 BU 単独投与症例を対照とすべきであるが、HSCT 施行例を対象とした今回の検討では、抗真菌薬の予防投与を中断することは倫理上無理がある。そこで、MCFG 併用例を“みかけ上の対照”として設定し、アゾール系抗真菌薬併用時の BU の動態変動の様相を解析した。これは、MCFG の代謝には主に肝の CYP2A6、CYP2C、CYP3A4、サルファターゼおよびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼが介在する (金子 勇人ほか: 日本化学療法学会雑誌 50: 88-93, 2002. 金子 勇人ほか: 日本化学療法学会雑誌 50: 94-103, 2002.)

一方、BUのそれには主に肝のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ A1 (GSTA1) が介在する (Bredschneider M *et al.* : *Clin Pharmacol Ther* 71: 479-487, 2002.) ことから、両薬剤間に相互作用は理論上生じ得ないとの考え方に基づくものである。

FLCZ 併用例を除いては未だ 1 症例ずつの結果に過ぎないが、ITCZ をはじめとするアゾール系抗真菌薬併用時の BU 静注後の  $AUC_{0-\infty}$  値がいずれも MCFG 併用時のそれに比較して上昇することはなく、むしろ 5 ~ 43 % の低下を認めた今回の結果は、少なくとも経口投与後の BU の CL が ITCZ の併用により低下するとの既報の結果が静注後の BU の動態には当てはまらないことを示すものと考えられた。このことは、以下のデータからも裏づけられる。すなわち、例えばシクロスポリン (CsA) とアゾール系抗真菌薬が併用された場合、ITCZ および OH-ITCZ の血中濃度の上昇に伴って CsA の代謝が阻害される結果、CsA 血中濃度と体重当たりの投与量比 (C/D 比) が上昇する (高嶋 美季ほか: *医療薬学* 35: 233-239, 2009.) が、BU を対象とした今回の検討では FLCZ 血中濃度の上昇に伴う BU の  $AUC_{0-\infty}$  の上昇は認められなかった点である (図 2)。

ITCZ 併用時に、経口投与後の BU の CL が低下するとの既報の結果が BU 経口投与時に固有に見られる現象であるのか否かについて、また、ITCZ 以外の他のアゾール系抗真菌薬併用の場合の BU の体内動態の様相について、今後症例数を増やしてより詳細に解析していく予定である。

#### E. 結論

静注 BU 投与症例に各種抗真菌薬が併用された場合、BU の薬物動態への影響は小さい可能性が示唆された。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

該当事項なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 高齢者 AML の移植後再発割合の低下を目指した治療法の研究 』

研究分担者 黒澤 彩子 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍・造血幹細胞移植科 医員

**研究要旨**

経口鉄キレート剤デフェラシロクスは国内にて 2008 年 4 月に「輸血による慢性鉄過剰症」を適応とした承認を取得しているが、造血幹細胞移植施行後の鉄過剰状態にある患者に対するデフェラシロクスの有効性と安全性に関するデータは国内外でも非常に乏しい。この研究では造血幹細胞移植施行後の鉄過剰状態にある患者に対する経口鉄キレート剤デフェラシロクスの有効性と安全性を評価する。

**A. 研究目的**

生体に鉄が過剰沈着する病態を、鉄過剰症 (Iron Overload : IOL) とよぶ。通常、生体内の鉄量は厳密に制御されており、食物からの鉄の吸収量は 1 日あたり 1~2mg であり、これは鉄が体外に排泄される量とほぼ同等である。体内において鉄は酸素の運搬や各種酵素活性などに利用されているが、大部分の鉄は外部から摂取されるのではなく、老廃した赤血球がマクロファージなどで処理され再利用されている。よって生体には鉄を体外に積極的に排出する機構が存在しない。このため、病的に鉄吸収が進行することや、輸血を受けることにより、多量の鉄が体外に排出されることなく蓄積することとなる。鉄過剰症は、遺伝性と二次性に大別されるが、本邦では二次性鉄過剰症が多く、肝炎などの疾患による肝疾患に伴うものや、貧血を有する血液疾患患者に対する長期にわたる頻回の赤血球輸血によるものが該当する。

鉄過剰症は緩徐に進行するため数年間は無症候性に経過するが、長期間にわたる継続的な輸血療法の結果、最終的に重篤な肝機能障害 (肝硬変)、心機能障害 (心不全を伴う心筋症)、糖尿病 (インスリン分泌不全) 等が発現する。これらの臓器障害は不可逆性のため、症状が発現する前に鉄キレート剤による除鉄治療を開始しなければ、予後は極めて不良となることが報告されている。

同種造血幹細胞移植患者についても多くの患者が原疾患や移植後の血球減少に対して複数回の赤血球輸血を受けており、鉄過剰状態にあることが知られている。移植患者に対する経口鉄キレート剤治療の安全性と有効性を報告したものは非常に少ない。移

植前の鉄過剰症に対して鉄キレート療法を行うことにより感染症の減少、血球の回復、再発率の低下を含む予後の改善を報告する研究が少数あるものの、いずれも少数例の報告である。また、移植後の鉄キレート療法については国内外でもまとまった報告が行われていない。

本研究では同種移植後の鉄過剰症を有する患者に対する経口鉄キレート剤治療の有効性と安全性を評価することを目的とする。高齢者急性白血病患者の再発率の低下を含む、予後改善に寄与する研究と考える。

**B. 研究方法**

国立がん研究センター中央病院単施設研究とする。試験期間は 6 か月とし、同施設にて初回の同種幹細胞移植を受けてから 3 か月以上経過した 20 歳以上の患者のうち、血清フェリチン値が 1000ng/ml の症例を対象とする。活動性の慢性 GVHD を有する患者、再発患者、デフェラシロクスの成分に対し過敏症の既往歴のある患者、腎障害を有する患者を除外する。

デフェラシロクス 10mg/kg/day 内服より開始する。4 週ごとに血清フェリチン値を測定し、フェリチン値が減少しない場合には 5mg/kg 単位で最大 20mg/kg まで増量する。試験期間中に 2 回連続して血清フェリチン値が 500mg/ml 未満に到達した場合はその時点でデフェラシロクスの投与を終了とする。

主要評価項目として 6 か月の投与継続可能もしくは血清フェリチン値 500mg/ml 未満となる率とする。

**<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

前出のデータが乏しいため、評価項目と目標症例数設定のために同施設におけるプレリミナリーなデータの収集、過去の報告のデータのレビューを慎重に行い、研究実施計画書の作成を行った。今年度中に国立がん研究センターの倫理審査委員会に申請予定である。

### D. 考察

同種移植患者に対する経口鉄キレート療法の安全性と有効性の検討は近年注目を集めており、2011年12月に開催された米国血液学会においても各国より複数の報告が行われた。移植後の重篤な肝障害の原因として肝臓への鉄貯留が原因と考えられる症例もあることや、また鉄キレートにより感染症や移植片対宿主病 (GVHD) などの移植後合併症の低下や、再発率の低下、生存率の改善を報告する研究結果もあり、本邦において多数の同種移植を施行する当施設単施設での造血幹細胞移植施行後の経口鉄キレート剤の安全性と有効性を検証することは有用であると考えらえる。

### E. 結論

当院単施設において、造血幹細胞移植施行後の経口鉄キレート剤投与の安全性と有効性を検証する。本研究により移植成績の改善に寄与する知見が得られ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

該当事項なし

### 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 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, <u>Yamashita T</u> , Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Biol Blood Marrow Transplant	17(3)	401-411	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, <u>Yamashita T</u> , Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T.	A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.	Blood	117(7)	2113-2120	2011
Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, <u>Yamashita T</u> , Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S.	Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients.	Biol Blood Marrow Transplant	17(6)	841-851	2011
Najima Y, Kakihana K, Ohashi K, Yamamoto N, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Sakamaki H, Akiyama H.	Incidence, risk factors, and clinical outcomes of cataracts following hematopoietic stem cell transplantation.	Am J Hematol	86(6)	508-510	2011
Tsubokura M, <u>Yamashita T</u> , Kageyama S, Endo I, Tsuda H, Akiyama H.	Ocular palsy associated with aggressive NK-cell leukemia.	Int J Hematol	93(6)	687-688	2011
Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, <u>Yamashita T</u> , Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshiba F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M.	Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.	Int J Hematol	94(5)	463-471	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
Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y, Murata Y, Kobayashi T, <b>Yamashita T</b> , Sakamaki H, Akiyama H.	Clinical Impact of Pre-transplant Pulmonary Impairment on Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	Pathol Oncol Res	18(1)	11-16	2012
<b>Uchida N</b> , Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.	Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone.	Transplantation	92	366-371	2011
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	117	3240-3242	2011
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 Transplantation	46	619-620	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, <b>Uchida N</b> , Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T.	A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.	Blood	117	2113-2120	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, <b>Uchida N</b> , Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	17	401-411	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
Ohata K, Iwaki N, Kotani T, Kondo Y, Yamazaki H, <u>Nakao S.</u>	An Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma in a patient treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for hepatitis-associated aplastic anemia.	Acta Haematol	127	96-99	2011
Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, <u>Nakao S.</u> , Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y, Sakamaki H.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis.	Leukemia	26	461-464	2012
Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, <u>Nakao S.</u>	Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies.	PLoS One	6	e23827	2011
Nishikawa T, Okamoto Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kodama Y, Kakihana Y, Goto M, <u>Kawano Y.</u>	Acute respiratory distress syndrome as an initial presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis after induction therapy for acute myeloid leukemia.	Pediatr Hematol Oncol.	28(3)	244-248	2011
Nishikawa T, Izumo K, Miyahara E, Horiuchi M, Okamoto Y, <u>Kawano Y.</u> , Takeuchi T.	Benzene Induces Cytotoxicity without Metabolic Activation.	J Occup Health	53	84-92	2011
Nishikawa T, Miyahara E, Horiuchi M, Izumo K, Okamoto Y, Kawai Y, <u>Kawano Y.</u> , Takeuchi T.	Benzene Metabolite 1,2,4-Benzenetriol Induces Halogenated DNA and Tyrosines Representing Halogenative Stress in the HL-60 Human Myeloid Cell Line.	Environ Health Perspect	120	62-67	2012
Dobashi N, Usui N, <u>Yano S.</u> , et al.	Administration Schedule of Daunorubicin for Elderly Patients with Acute Myelogenous Leukemia: A Single-institute Experience.	Japanese Journal of Clinical Oncology	41	820-824	2011

#### IV. 学会発表一覧

< 学会発表一覧 >

演者 (研究者にアンダーライン)	演 題 名	学会・シポジウム名等	発表年
<u>山下卓也</u> .	標準的前処置は何か (ivBu+CYとCY+TBIの比較)	第33回 日本造血細胞移植学会 (松山 2011.3.9-10)	2011
Hanajiri R, <u>Yamashita T</u> , Kakihana K, Kobayashi K, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H.	Assessment of nutritional condition by rapid turnover proteins during HSCT.	The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (名古屋 2011.10.14-16)	2011
Yakushijin K, Asakura Y, Maeda T, Kurosawa S, Hiramoto N, Kim SW, <u>Yamashita T</u> , Mori S, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Tobinai K, Fukuda T.	Day 11 MTX might reduce the risk of engraftment syndrome after unrelated BMT with RIC.	The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (名古屋 2011.10.14-16)	2011
赤松園子、平本展大、 黒澤彩子、田島絹子、金成元、 <u>山下卓也</u> 、森慎一郎、 平家勇司、福田隆浩。	当院での急性リンパ性白血病に 対する同種造血幹細胞移植： 移植前処置強度による比較。	第73回 日本血液学会学術集会 (名古屋 2011.10.14-16)	2011
<u>Yamashita T</u> .	Secondary malignancies after hematopoietic cell transplantation. Scientific session II.	The 16th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation, (韓国 2012.2.17-18)	2012
<u>Uchida N</u> , Yamamoto H, Taya Y, et al.	Oral Mycophenolate and Intravenous Tacrolimus as GVHD Prophylaxis in Umbili cal Cord Blood Transplantati on for Elderly Patients with Hematological Diseases.	16th Congress of APBMT (Sydney, Australia 2011.10.30-11.2)	2011
<u>Uchida N</u> , Hidaka M, Sakura T, et al.	Prospective Multicenter Phase II Study of Myeloablat ive Conditioning Consisted of Intravenous Busulfan and Fludarabine +/- Total Body Irradiation for Older Patients (55 Years and Older): Interim Analysis of the JSCT FB09 Study.	16th Congress of APBMT (Sydney, Australia 2011.10.30-11.2)	2011

演者 (研究者にアンダーライン)	演 題 名	学会・シンポジウム名等	発表年
Ota H, Masuoka K, <u>Uchida N</u> , Kaihori I, Taya Y, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Matsuno N, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Possible Two Different Mechanisms of Engraftment Failure in Cord Blood Transplantation: Graft Rejection and Poor Graft Function.	American Society of Hematology 53 <sup>rd</sup> annual meeting (San Diego, CA 2011.12.10-13)	2011
Ikebe T, Tsuchihashi R, Asano-Mori Y, Ota H, Taya Y, Nishida A, Tainosho S, Ishiwata K, Tsuji M, Araoka H, <u>Uchida N</u> , Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Prospective Weekly Multiple Viral Monitoring in Blood Using Multiplex PCR Assay Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	American Society of Hematology 53 <sup>rd</sup> annual meeting (San Diego, CA 2011.12.10-13)	2011
Asano-Mori Y, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, <u>Uchida N</u> , Izutsu K, Yoneyama A, Makino S, Kishino S, Taniguchi S.	Clinical and Pharmacokinetic Evaluation of Prophylactic Micafungin 150mg Daily Against Invasive Fungal Infections in Cord Blood Transplant Recipients.	American Society of Hematology 53 <sup>rd</sup> annual meeting (San Diego, CA 2011.12.10-13)	2011
津下 真裕美、渡部 大介、 小井土 啓一、牧野 好倫、 横手 信昭、福田 隆浩、 <u>山本 弘史</u> 。	造血幹細胞移植患者におけるポリコナゾールとの関連性が疑われる幻覚の発症頻度及びリスク要因に関する後ろ向き調査。	第21回 日本医療薬学会 (神戸 2011.10.1-2)	2011
渡部 大介、津下 真裕美、 小井土 啓一、横手 信昭、 清水 研、黒澤 彩子、 金 成元、山下 卓也、 平家 勇司、森 慎一郎、 福田 隆浩、 <u>山本 弘史</u> 。	ポリコナゾールを投与された造血幹細胞移植患者の幻覚の発現頻度及びリスク要因に関する後ろ向き調査	第 34 回 日本造血細胞移植学会 (大阪 2012.2.24-25)	2012
Kodama Y, Miyazono A, Okamoto Y, Yamaki Y, Kurauchi K, Nishikawa T, Tanabe T, Shinkoda Y, <u>Kawano Y</u> .	Lymphoid commitment in human bone marrow CD34-positive cells reflects aging of hematopoietic stem cells.	The 2nd Meeting of Asian Cellular Therapy Organization (宮崎 2011.10.17-20)	2011
Nishikawa T, Izumo K, Miyahara E, Horiuchi M, Okamoto Y, Kawai Y, <u>Kawano Y</u> , Takeuchi T.	Myeloperoxidase-derived halogenative stress, a possible cause of benzene leukemogenesis.	The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (名古屋 2011.10.14-16)	2011
田近賢二、 <u>山口博樹</u> 、 五味聖二。	高齢者リンパ系悪性腫瘍に対するフルダラビン、ブスルファン前処置による自家末梢血幹細胞移植の試み	第 34 回 日本造血細胞移植学会 (大阪 2012.2.24-25)	2012