

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時間の点滴静注とし、投与量は欧州および国内での小児臨床試験と同じ体重 (kg) 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、135 分、150 分、180 分、360 分に血液を採取し、直ちに遠心して血漿を分離後、-80°C に凍結保存した。血漿中のブスルファン濃度は一括して高速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。

ブスルファン投与を行った症例と臨床的に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)

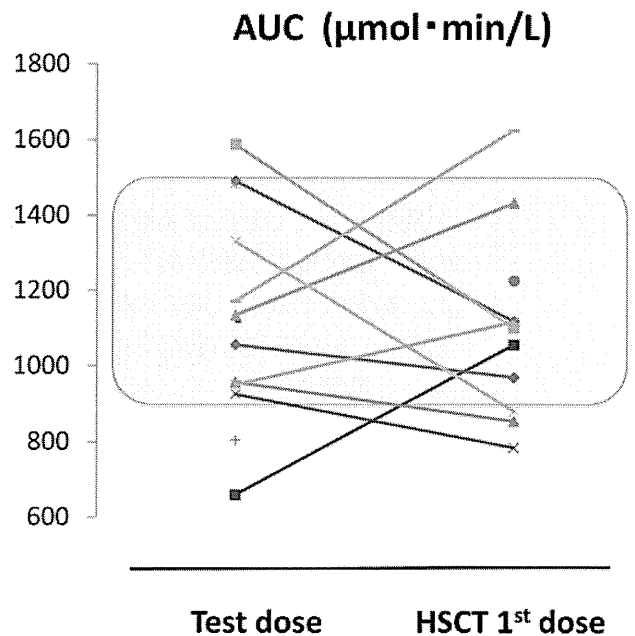
検討対象薬剤であるブスルファンについては日常の移植治療の標準薬であることから、薬剤使用の説明は通常の治療説明の場で実施し、その薬物動態をモニターすることについて、別に実施された市販後臨床試験と同じ内容の説明をして文書による同意を得た。遺伝子多型の検索については当施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

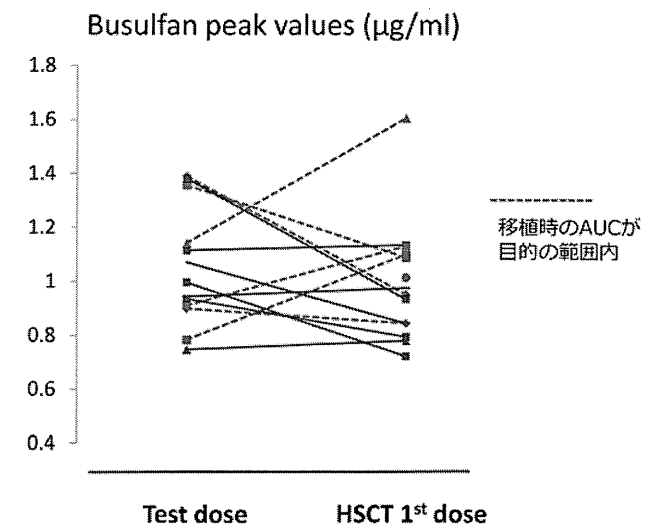
試験投与と移植時の最初の投与時の AUC と頂値を図 1、2 に示した。試験投与は併用薬のない状態で移植前に実施しているので、移植前処置と全く同じ条件ではないが、投与方法および投与量が全く同じであるにも関わらず、増加あるいは減少に傾向は認めなかった。同様に頂値についても傾向は認めなかった。これらの症例では、1 例のみ生着不全を生じたがその症例では本投与時の AUC が解析できなかった。その 1 例

以外は全例生着した。また、移植合併症としての VOD の発症も認めなかった。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。点線は本投与時 AUC が推奨域にあった症例



GST 遺伝子多型についてはブスルファン投与の症例では、文献上、低代謝者 (poor metabolizer) と推測される (毒性が強く発現する) 多型は認められなかった。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 2 症例についても GST の遺伝子多型を検討したが、同じく野生型であり低代謝の多型とは異なるものであった。

D. 健康危機情報

該当事項なし

E. 研究発表

【論文発表】

1. Nishikawa T, Miyahara E, Horiuchi M, Izumo K, Okamoto Y, Kawai Y, **Kawano Y**, 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. 2012 120(1):62-7.
2. Kodama Y, Okamoto Y, Hashiguchi T, Shinkoda Y, Nishikawa T, Tanabe T, **Kawano Y**. Vascular endothelial growth factor corrected for platelet count and hematocrit is associated with the clinical course of aplastic anemia in children. Int J Hematol. 2012 95(5):494-9.
3. Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, Fukano R, Nakashima K, Ito N, Sawa D, **Kawano Y**, Okamura J. The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: long-term outcomes. Pediatr Transplant. 2012 16(7):722-8.

【学会発表】

1. Okamoto Y, Suminoe A, Inada H, Shinkoda Y, Inagaki J, Nakayama H, Yanai F, Moritake H, Hotta N, Itonaga N, Koga Y, Matsuzaki A, Ueda K, Ozono S, Kawakami K, Fukano R, Nomura Y, Kamimura S, Okamura J, **Kawano Y**. Combined analysis of treatments for pediatric ALL in KYCCSG protocols, ALL-96 and ALL-02. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (JSH2012)京都 2012.10.19-21
2. 西川拓朗, 稲垣二郎, 永利義久, 澤 大介, 伊藤暢宏, 中島健太郎, 深野玲司, **河野嘉文**, 岡村 純. 同種移植後に再発した小児血液腫瘍患児の長期成績 —Second allo-SCT の役割—. The second trial for children with hematological malignancy who relapse after the first allogeneic stem cell transplantation : Long-term outcome.

第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪

2012.2.24-25

3. 児玉祐一, 岡本康裕, 田邊貴幸, 八牧愉二, 倉内宏一郎, 新小田雄一, 西川拓朗, 宮元一隆, 速見浩士, 谷口賢二郎, **河野嘉文**. 同種骨髄移植後, 好酸球増多症治療中に溶血性尿毒症症候群を来した1例.

第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪

2012.2.24-25

4. 西川拓朗, 岡本康裕, 古賀友紀, 住江愛子, 松崎彰信, 大園秀一, 上田耕一郎, 稲田浩子, 稲垣二郎, 永利義久, 新小田雄一, 川上 清, 野村優子, 柳井文男, 下之段秀美, 盛武 浩, 中山秀樹, 日高靖文, 堀田紀子, 岡村 純, **河野嘉文**.

ALLに対する寛解導入療法中の敗血症発症のリスク因子解析: KYCCSG ALL96, ALL02 研究. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 横浜 2012.11.30-12.02

5. 田邊貴幸, 岡本康裕, 下之段秀美, 盛武 浩, 日高靖文, 堀田紀子, 野村優子, 柳井文男, 中山秀樹, 新小田雄一, 川上 清, 大園秀一, 上田耕一郎, 稲田浩子, 古賀友紀, 住江愛子, 永利義久, 松崎彰信, 稲垣二郎, 岡村 純, **河野嘉文**.

急性リンパ性白血病(ALL)の治療経過中のステロイド緑内障についての検討.

第54回日本小児血液・がん学会学術集会 横浜 2012.11.30-12.02

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

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。そこで本研究は、GST 遺伝子多型で poor metabolizer と予想される GSTA1*A/*B+M1*0+T1*0、もしくは GSTA1*B+M1*0+T1*0 症例における ivBU の薬物動態解析と、ivBU 薬物動態逸脱症例における GST 遺伝子多型解析を行うことで 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 μ 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 μ M.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

共同研究者である鹿児島大学小児科 西川拓朗先生が中心になって進めている「ブスルファン (BU) 試験投与およびグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST)遺伝子多型を用いた造血幹細胞移植前処置の安全性確立」の研究において、iv BU 試験投与時に行われる BU 血中濃度測定ならびに薬物血中動態算定において目標 AUC である 900-1500 μ M.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°C)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

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°C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た 20 症例に対して GST 遺伝子多型の解析を行ったが、GSTA1*A/*B+M1*0+T1*0 もしくは、GSTA1*B+M1*0+T1*0 の症例は認められなかった。現在さらなる症例の蓄積を行っている。

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 μ M.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 μ M.min、9 回目投与時 2347 μ 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。

現在目標 AUC を逸脱した症例を蓄積中である。

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、poor metabolizer と考えられる GSTA1*A/*B+M1*0+T1*0 もしくは、GSTA1*B+M1*0+T1*0 の症例は極めて稀であると考えられた。こうした poor metabolizer の症例における ivBU の薬物動態を検討するには、多数の ivBU を前処置にもちいた造血幹細胞移植症例の蓄積が必要であると考ええる。

また明らかに目標 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】

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 抗ヒト胸腺グロブリン製剤を用いた至適な移植前処置法の開発 』

森 慎一郎 聖路加国際病院 血液腫瘍科 部長

研究要旨 抗ヒト胸腺細胞グロブリン（サイモグロブリン®）は、わが国で認可されている同種造血幹細胞移植前処置薬の一つである。本剤の適正な使用により同種造血幹細胞移植の安全性の向上と、移植適応の拡大に有用であると考えられるが、その至適投与量は未確立である。国内外での本剤使用例における薬力学・薬理動態（PK/PD）データと移植後のアウトカムについて比較検討し、至適投与量候補の絞り込みを行った。その結果、薬剤添付文書の記載にある 2.5mg/kg x 4 日間は明らかに過剰であり、特に HLA 一致非血縁者間骨髄移植においても、1.25mg/kg x 1-2 日間は至適投与量である可能性が高く、その際においても、EB ウイルスなどの再活性化のモニタリングが必須であることが判明した。既に本研究班では同剤の用量設定試験計画書を作成し、実施に向けて準備中であったが、より安全に臨床試験を実施するためには、試験用量の下方修正が必要であり、同剤の市販後調査結果が固定した段階で、その結果を詳細に検討し、試験計画を見直す必要があるとの結論に至った。

A. 研究目的

抗ヒト胸腺細胞グロブリン（サイモグロブリン®）はヒトの共済細胞を抗原とし、ウサギを免役して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン G を成分とする免疫抑制剤である。本剤は、T 細胞抑制を主とする免疫抑制作用を有することから、同種造血幹細胞移植時の移植片拒絶の予防、ならびに移植後移植片対宿主病（Graft-versus-Host Disease; GvHD）の予防、ならびに治療に有効性が認められ、わが国でも承認され臨床に供されている。本剤の使用により移植片の安定した生着や、重症 GvHD の抑制効果が得られるため、同種造血幹細胞移植の安全性の飛躍的な向上が期待出来る他、HLA 一部不一致ドナーからの移植も可能となり、移植適応の拡大に寄与すると考えられる。その一方で、過度の免疫抑制による重症感染症の増加や原疾患の再発の増加も危惧されるため、原疾患、造血幹細胞提供者との HLA 一致度、移植片の種類（骨髄、臍帯血、末梢血幹細胞）をも考慮した上で適切な投与設定を行う必要がある。本研究では、本剤の指摘投与量を、過去のデータの収集と前向きの用量設定試験によって確立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、まず最初に薬剤添付文書の記載を踏まえ、重症 GvHD 発症リスク、原疾患の再発リスクの比較的低い患者群を対象に、GvHD の発症頻度、重症度を更に低下させることにより患者の QOL を改善することを目指し、薬剤添付文書の用法、用量の 1/2 - 1/4 である、ATG 2.5mg/kg x1 日間または 2 日間の投与による、二用量を用いた用量設定試験を計画し、同時に血中濃度測定による PK/PD 試験を実施する試験計画書を作成し、実施体制を準備した。これと並行して国内の研究者によるプロトコール会議、ならびに同剤の使用経験豊富な医師と協議し、より安全な試験を実施することを目指した。

<倫理面への配慮>

前向き臨床試験の実施に際しては、各施設 IRB に認可された試験計画書を使用し、被検者からのインフォームドコンセントを得た上で、「臨床研究の倫理指針」を遵守して実施する方針とした。また、本剤の国内における使用経験が少ないことを鑑み、国内外の最新の発表データのみならず、使用経験の豊富な医師との私信なども十分に考慮した上で、試験計

画を固定する方針とした。

C. 研究結果

本剤の国内治験データを収集し、検討した結果、移植前処置薬としての本剤の有効性評価の対象となったのは 2.5mg x 4 日間 (10mg/kg) が投与された 73 例であった。移植片の種類や HLA 一致度は様々な対象集団であったが、移植片の生着率は 81.4% と不良であったことが判明した。重症 (Grade3 以上) の GvHD の発症率は 9.9% と期待通り低率であったが、敗血症 29.7%、肺炎 20.9% (子のうち 7 例はサイトメガロウイルス肺炎)、単純ヘルペス、または帯状疱疹ウイルス感染症 13.2% など、重度の感染症が高頻度に合併していた。また、EB ウイルスによる移植後リンパ増殖性疾患についても治験期間中に 2 例の合併がみられていた。これらの感染症の頻度は通常の移植症例からは想定し難い、かけ離れた高頻度であると考えられた。また、専門家によるプロトコル会議においては、ATG の使用により生着率がむしろ低下した理由として、ATG の過量投与によって移植片に含まれるドナー由来 T 細胞が枯渇することにより、患者の体内に残存する患者由来細胞を排除出来ない結果である可能性が指摘された。また、私信に基づく国内の最新の使用状況を調査したところ、HLA2 座以上不一致血縁者間移植 (いわゆるハプロ移植) を多数手がける兵庫医大の小川らは、ハプロ移植においても ATG 2.5-5mg/kg が適量であると報告しており、福島県立医大の菊田らは小児のハプロ移植においても 2mg/kg の投与量を用いることにより、治療成績が向上してきているとの報告が得られた。従って、HLA 一致ドナーからの移植例においては、投与計画された 5mg/kg でも過量である可能性が高くなった。また、金沢大学の中尾らからは ATG 使用例の EBV 関連リンパ増殖症候群は重大な合併症であるが、ウイルス量のモニタリングに基づく早期介入により対処可能であることから、試験の実施に際してはウイルス量のモニタリングは必須であるとの意見が出された。現時点で EBV のウイルス量モニタリング検査は

保険適応となっていないため、本試験の実施に際しては検査体制を確立する必要があると考えられた。

D. 考察

ATG の用量設定試験は当初 2.5mg/kg、5mg/kg の二用量による用量設定試験が計画されたが、HLA 一致ドナーからの移植を対象とする限り試験計画は妥当でない可能性が示唆された。ヒトを対象とした試験を計画するにあたっては、安全性の確保は最優先課題であるため、そのためには国内市販後調査の結果を入手し検討すること、ならびに EB ウイルスのモニタリング体制を確立する必要があると考えられた。

E. 結論

国内製薬企業が現在実施している市販後調査の結果を十分に検討し、EBV ウイルスモニタリングの体制を整えた上で、前向きの用量設定試験を行うことが妥当である。

F. 研究発表

1, 論文発表

- 1) Tada K, Kim SW, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, Tajima K, Mori S, Heike Y, Tanosaki R, Maeshima AM, Taniguchi H, Furuta K, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K, Takaue Y and Fukuda T.
Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma.
Am J Hematol, 87: 770-775.2012
- 2) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Aihara K, Mori S, Kayama T and Shibui S.
Reactivation of cytomegalovirus following treatment of malignant glioma with temozolomide. Int Canc Conf J, 1: 53-57.2012

- 3) Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori SI, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T and Kanda Y.

Peripheral blood as a preferable source of stem cells for salvage transplantation in patients with graft failure after cord blood transplantation: A retrospective analysis of the registry data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant: 2012

- 4) Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori S, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda, Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T and Kanda Y.

Peripheral blood as a preferable source of stem cells for salvage transplantation in patients with graft failure after cord blood transplantation: a retrospective analysis of the registry data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 18: 1407-1414.2012

- 5) Araoka H, Baba M, Tateda K, Ishii Y, Oguri T, Okuzumi K, Oishi T, Mori S, Mitsuda T, Moriya K, Nakamori Y, Ohmagari N, Yamaguchi K and Yoneyama A.

In vitro combination effects of aztreonam and aminoglycoside against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in Japan. Jpn J Infect Dis, 65: 84-87.2012

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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、4 倍量のグラセプターに切り替えた。主要評価項目はグラセプターの薬物動態とし、10 例の患者を解析した。経口製剤に切替えた後、TAC の血中濃度は低下し、10 例中 6 例に TAC の増量を必要とした。TAC の AUC はトラフ値に相関し、7.5ng/ml 以上のトラフ値で 240ng·h/ml 以上の AUC が得られた。4 人の患者に grade1-2 の急性 GVHD を認めたが、Grade3 以上の GVHD は出現しなかった。副作用は軽度で臨床的に管理可能であった。

A. 研究目的

Tacrolimus (TAC) は同種造血幹細胞移植後の graft versus host disease (GVHD) の予防に用いられる。TAC は通常同種造血幹細胞移植を行う前日から点滴製剤で開始し、患者の状態が安定し経口投与が可能になった時点で、経口製剤に切替える。TAC の経口製剤は 1 日 2 回服用するものが主流であるが、患者のノンコンプライアンス (服用不遵守) が問題となる。臓器移植患者では、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を実施した結果、10% を超える患者にノンコンプライアンスが認められ、しかも夕方に服用忘れが多い傾向にあった。患者調査の結果から、服用回数の増加はノンコンプライアンスの原因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 (朝に服用) 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 TAC 1 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、造血幹細胞移植の GVHD 抑制に対して、グラセプターの使用が認められた。従来の 1 日 2 回製剤である 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。

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を目安にした。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 ACMA 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した。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変更した後 TAC の血中濃度が低下し、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、何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。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、切替えた直後は血中濃度の推移を注意深く観察し必要に応じて薬剤を増量する必要がある。血中のトラフ値を 7.5 ng/ml 以上に設定すれば、十分な AUC が得られ、従来の TAC2 回服用製剤と同等の免疫抑制効果が期待できる。

F. 研究発表

【学会発表】

1. Shingo Yano, Takuya Yamashita et al.
Pharmacokinetics for once-daily modified release formulation tacrolimus hydrate in unrelated hematopoietic stem cell transplantation.
54th American Society of Hematology, Annual Meetings, Atlanta US, Dec 2012
2. Shingo Yano, Takuya Yamashita et al.
Conversion from tacrolimus intravenous infusion to once-daily modified release formulation and pharmacokinetics evaluation in unrelated hematopoietic stem cell

transplantation.

17th Winter Annual Meeting of Korean Society
of Blood and Marrow Transplantation,
Soul Korea, Feb 2013

- G. 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で使用されるメルファランの血中濃度測定系を確立し、その適切な検体保存を検討した。メルファランは生体内で非酵素的に容易に加水分解を受けることが知られているが、血液検体においても採取後に分解が速やかに進行することが予想される。メルファラン血漿試料を -80°C 、 -20°C 、 4°C 、 20°C （室温）の各条件下で120日にわたり保存し、経日的に薬物濃度を測定し残存率を算出した。その結果、メルファランは室温や冷蔵保存では速やかに分解が進行するため、採血後ただちに冷凍保存を行い、7日以内に測定を完了する必要があることが明らかとなった。

A. 研究目的

造血幹細胞移植時の前処置で汎用されるアルキル化剤であるメルファランは、非酵素的に加水分解により血液中から速やかに消失し (Tricot G, *et al.*: *Clin Cancer Res* 2: 947-952, 1996.)、その体外への排泄は、腎機能の影響を受けないとする報告 (Tricot G, *et al.*: *Clin Cancer Res* 2: 947-952, 1996.) がある一方で、腎機能低下症例において粘膜障害などの治療関連毒性が高まるとの報告 (Carlson K: *Bone Marrow Transplant* 35: 985-990, 2005.) や腎機能に応じて血中薬物動態が変動する (Nath CE, *et al.*: *Br J Clin Pharmacol* 69: 484-497, 2010.) との報告もあり、一定した見解は得られていない。

多発性骨髄腫に対する自家移植例のうち、腎機能低下患者では腎毒性を回避する目的でメルファランの減量投与が推奨されている (Dimopoulos MA, *et al.*: *J Clin Oncol* 28: 4976-4984, 2010.) が、同種造血幹細胞移植例における用量設定に関する明確なエビデンスは乏しい。さらに、近年、高齢者を対象にした移植がしばしば施行されているが、腎臓をはじめとする潜在的な臓器障害を有する高齢者では、その体内動態

(pharmacokinetics, PK) が大きく変動する可能性が考えられ、この点に関する知見も十分には得られていない。そこで今回、メルファランのPKを解析し、そのPKと臨床的アウトカム (治療関連毒性、再発率、全生存率) との相関を評価する試験を計画した。

ところで、メルファランは先述のとおり、投与後に体内で容易に加水分解をうけることから、PK研究の際の血液検体の処理および保存時にも速やかに分解

をうけ、採血後の血液検体の取り扱いの仕方によっては正確なPK解析ができない可能性がある。したがって、迅速な濃度測定系の確立および血中濃度測定以前に血液試料中のメルファランの安定性を把握することは必須である。

そこで本研究では、メルファランのPK研究の実施に先立ち、その血中濃度測定法の確立、ならびに、血液試料中のメルファランの安定性を把握し最適な試料の保存方法の確立を試みた。

B. 研究方法

1) 標準液、血漿試料の調製: メルファラン濃度が10、50、100、250、500 $\mu\text{g/mL}$ になるようにメタノール標準液を調製した。次いで、メルファラン標準液と血漿を1:9の割合で混合し、最終濃度がそれぞれ1、5、10、25、50 $\mu\text{g/mL}$ となるようにメルファラン血漿試料を作成した。

2) メルファラン血中濃度測定法: Springoloらにより開発されたメルファラン血中濃度測定法 (Springolo V, *et al.*: *J Chromatogr* 490: 224-229, 1989.) に準じて実施し、各試料100 μL に後述する内標準 (IS) 液50 μL を添加後、メタノール溶液360 μL を加え30秒間混和することで除タンパクを行い、10,000 $\times g$ で10分間遠心分離後、その上清20 μL を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 装置に注入した。HPLC装置注入前の操作はすべて氷冷下で行い、ISにはN-フェニルジエタノールアミンのメタノール溶液 (100 $\mu\text{g/mL}$) を用いた。

<HPLC 条件>

- ・カラム：CAPCELL PAK C18 (4.6 mm I.D.×250 mm, SHISEIDO)
- ・移動相：0.02 mol/L リン酸一ナトリウム (pH=3.75) : アセトニトリル= 77:23
- ・流速 : 1.0 mL/min
- ・検出波長 : 254 nm

3) 検量線作成：各々の血漿試料において検出された薬物のピーク面積とISのピーク面積との比を求め、検量線を作成した。

4) 残存率の検討：1) の通りに作成した血漿試料をそれぞれ-80℃、-20℃、4℃、および20℃（室温）の条件下で保存し、保存開始24時間後、3日後、7日後、14日後、30日後、60日後、および120日後に残存メルファラン濃度の測定を行った。各試料は測定直前に室温に戻した。残存率は測定当日に調製した各濃度の標準血漿との比より求めた。

<倫理面への配慮>

測定法の確立までに患者検体および患者情報、実験動物の取り扱いはなく、倫理面に問題はない。

C. 研究結果

メルファランの保持時間は14.0分、ISの保持時間は7.1分であり、1試料あたりの分析は約15分で完了した。各ピークの分離状態は良好であった。

1~50 µg/mL の血漿標準液において良好な直線性を示す検量線が作成できた ($R^2=0.998$)。

また、各保存条件下でのメルファラン残存率の推移を表1に示す。残存率はそれぞれの測定当日に調製した標準血漿試料で得られた値を100%として算出した。

表1. 各保存条件下でのメルファラン血漿試料の残存率の推移

保存日数	保存温度ごとの残存率(%)			
	-80℃	-20℃	4℃	20℃
1	102.8	100.4	96.5	12.4
3	98.6	98.9	77.7	12.4
7	95.9	98.0	51.5	0.4
14	95.0	90.9	41.2	—
30	82.3	80.0	14.1	—
60	77.0	78.2	15.2	—
120	82.0	81.6	0.5	—

残存率が95%以上保たれているのは、-80℃保存では14日間、-20℃保存では7日間、4℃保存では1日間であった。20℃保存では1日後の残存率は12.4%にまで低下した。

今回検討した測定法は、1検体あたり15分程度の測定時間で良好な分離状態のピークが得られたことから、分解が速いため迅速に濃度測定を完了する必要があるメルファランに対し適したものであることが確かめられた。

表1の結果より、メルファランの残存率を95%以上に保つには、-80℃保存では14日以内、-20℃保存では7日以内、4℃保存では1日以内に血中濃度測定を行うべきであると考えられる。また、7日以内であれば-80℃保存と-20℃保存での残存率に大差はない。一般医療施設では-80℃の冷凍保存の設備を有していない場合が多く、また、外部機関に血中濃度測定を依頼する場合にはその輸送時に-80℃を保つことは極めて困難である。従って、メルファラン濃度測定のための採血が行われた際には、速やかに-20℃で凍結保存をし、7日以内に濃度測定を完了する必要があると考えられる。室温(20℃)ではメルファランの分解が速く、1日後には残存率が12.4%にまで低下していることから、HPLC装置注入前の試料の処理作業は全て氷冷下で行う必要があるといえる。また、採血後すみやかに分取処理ができるように、あらかじめEDTAが添加された採血管を用いてのサンプリング(血漿分取)が望ましいといえる。

E. 研究発表

該当事項なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

研究要旨

1. 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。

2. HLA 不適合移植は重症の GVHD のリスクなどから未だ研究的な治療の域を出ないが、近年の少子・高齢化の為 HLA 適合血縁ドナーがいないことが多く、HLA 不適合移植の開発は急務である。本研究では移植後にシクロフォスファミドを用いる HLA 不適合移植法の安全性、有効性を検討する。

1. 同種造血幹細胞移植施行後の鉄過剰患者に対する鉄キレート治療（デフェラシロクス）の有効性と安全性検討試験

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。よって生態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、貧血を有する血液疾患患者にとって不可欠な支持療法である長期にわたる頻回赤血球輸血によるものなどが該当する。

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、心機能障害、糖尿病等が発現し、これら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研究は本邦海外ともに非常に少ない。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。試験期間は登録期間 6 か月、追跡期間 6 か月、総研究機関計 1 年とし、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、総赤血球輸血量が 20 単位以上と見込まれ、かつ血清フェリチン値が 1000ng/ml 以上の症例を対

象とする。活動性の 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、その測定結果に従って、3 か月の時点で 15mg/kg に投与量を増量する。試験期間中に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治療成功の割合とする。内服開始から 6 か月間の完遂を治療成功と定義し、また血清フェリチン値が 500ng/ml 未満に到達した場合も治療成功例に含める。

<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。

登録に先立って、担当医は患者本人へ施設の倫理審査委員会または機関審査委員会（Institutional Review Board: IRB）で承認が得られた説明文書（添付の説明文書）を説明の前、または説明するときに患者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) プロトコル治療の内容
- 5) プロトコル治療により期待される効果
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 7) 費用負担と補償
- 8) 代替治療法
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 10) 同意拒否と同意撤回
- 11) 人権保護
- 12) データの二次利用
- 13) 質問の自由
- 14) 倫理審査委員会または IRB の承認

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデー

タベースに登録されることはない。

本臨床試験では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、本臨床試験のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

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. 健康危機情報

該当事項なし

E. 研究発表

該当事項なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

2. HLA半合致移植後にシクロフォスファミドを用いたGVHD予防法の安全性・有効性を検討する前向き臨床試験

A. 研究目的

同種移植は難治性の造血器悪性疾患に対する有効な治療法であるが、HLA の適合度が高いドナーを用いた移植が実臨床でも一般的に行われる一方で、HLA 半合致ドナーなど HLA 適合度の低いドナーによる同種移植は依然として研究段階の域を出ない移植法である。近年の少子・高齢化の為 HLA 適合血縁ドナーが少ないことが多く、HLA 不適合移植の開発は急務である。

本研究では、同種移植の他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するにもかかわらず、根治療法としての通常同種移植が HLA 完全適合もしくは 1 座不適合までの血縁および非血縁の適当なドナーがいない為に施行できない患者を対象とする。代替ドナーとして HLA 半合致血縁ドナーを用い、同種移植後にシクロフォスファミドを使用する GVHD 予防法

を用いる。本研究においてはこのような HLA 半合致ドナーからの移植法の安全性、有効性を検討する。

B. 研究方法

本試験では、移植後シクロフォスファミドを用いることにより HLA 半合致血縁ドナーからの同種幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する非盲検試験である。本試験での主要評価項目は移植後 60 日での無 Grade III-IV acute GVHD 生着生存割合とする。HLA 半合致ドナーを用いた移植術において最も改善が望まれる点は重症 GVHD の予防である。また、生着を得られないことは移植が成功したとは言いがたい。その為、今回の臨床試験において主要評価項目は移植後 60 日での無 Grade III-IV acute GVHD 生着生存とした。その為本試験における DLT とは、移植後 60 日以内の Grade III-IV acute GVHD、生着不全、死亡（原病増悪による死亡は除く）である。早期（day 60 未満）再発死亡例は除外し、1 例追加して登録することとする。

C. 研究結果

若年者を対象とした試験に関しては研究実施計画書の作成を行い、国立がん研究センターの倫理審査委員会にて承認された。高齢者を対象とした抗がん剤を減量した試験については現在審査中である。

D. 健康危機情報

該当事項なし

E. 研究発表

該当事項なし

F. 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
Hanajiri R, Ohashi K, Hirashima Y, Kakihana K, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Sakamaki H, Akiyama H.	Second allogeneic transplantation for relapsed acute leukemia after initial allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Pathol Oncol Res	18(4)	1003-8	2012
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, <u>Yamashita T</u> , Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T.	Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission.	Haematologica	97(6)	915-8	2012
Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y, Murata Y, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Sakamaki H, Akiyama H.	Clinical Impact of Pre-transplant Pulmonary Impairment on Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	Pathol Oncol Res	18(1)	11-6	2012
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
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

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
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 Transplantation	17(6)	841-851	2011
Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, <u>Yamashita T</u> , Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshida 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
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Sakura T, Kanamori H, Usuki K, <u>Yamashita T</u> , Okoshi Y, Shibayama H, Nakamae H, Mawatari M, Hatanaka K, Sunami K, Shimoyama M, Fujishima N, Maeda Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse.	Haematologica	95(11)	1857-64	2010
Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Akiyama H, Sakamaki H.	A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease.	Int J Hematol	91(3)	464-70	2010
Kanda Y, <u>Yamashita T</u> , Mori T, Ito T, Tajika K, <u>Mori S</u> , 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

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
Kimura M, Araoka H, <u>Uchida N</u> , Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, et al.	Cunninghamella bertholletiae pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation.	Med Mycol	50(4)	412-6	2012
<u>Uchida N</u> , Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, et al.	Mycophenolate and tacrolimus for graft- versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone.	Transplant ation	92(3)	366-71	2011
Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, <u>Uchida N</u> , Izutsu K, Wake A, et al.	Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome.	Am J Respir Crit Care Med. 2011	184(2)	279-80	2011
Yamamoto H, Kato D, <u>Uchida N</u> , 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, <u>Uchida N</u> , 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 ation	46	619-620	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, <u>Uchida N</u> , 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