

201221031B

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22ーがん臨床ー一般ー032

<研究課題名>

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤の
エビデンスの確立に関する研究

平成 22 年度～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 隆浩

国立がん研究センター中央病院

平成 25 年 (2013 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-032

<研究課題名>

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤の
エビデンスの確立に関する研究

平成 22 年度～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 隆浩

国立がん研究センター中央病院

平成 25 年 (2013 年) 3 月

【 目 次 】

I. 総合研究報告

P1～4 福田 隆浩 / 国立がん研究センター中央病院

『造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための
薬剤のエビデンスの確立に関する研究』

II. 研究成果（論文発表）の刊行一覧 P 5～40

III. 研究成果の刊行物（論文別刷）

I. 総合研究報告

『造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究』

研究代表者 福田 隆浩 国立がん研究センター中央病院／造血幹細胞移植科 科長

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD) や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。GVHD 治療薬である抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F) やミコフェノール酸モフェチル(MMF)、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症治療薬であるホスカルネットナトリウム水和物 (FCN) などの薬剤は、海外では標準治療として広く用いられているが、国内では造血細胞移植分野における保険適応がなかった。本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、我が国独自のエビデンスを確立することにより適応拡大を目指す。平成 23 年 5 月に造血幹細胞移植後の CMV 感染に対する FCN の適応が承認され、平成 25 年度中に MMF の適応拡大申請を目指している。

A. 研究目的

GVHD や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。海外では、GVHD の予防・治療薬として ATG-F や MMF が、また CMV 感染症に対しては FCN が標準治療薬の一環として広く用いられており、安全性・有効性に係るランダム化比較試験のエビデンスが蓄積されている。国内では、これらの薬剤の造血細胞移植分野における保険適応はないものの、重症の GVHD や感染症に対して適応外使用される頻度が増加し、適応拡大への要望が患者団体や移植医の間からも高まっている。しかし我が国では、対象患者が年間数千人と少なく当該企業のメリットも小さいため、治験による適応拡大が行われる見込みはない。

そこで本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、日本人におけるエビデンスを確立することで適応拡大を図る。さらに、当該企業、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究結果と共に、国内外での使用状況と海外論文などの客観的データを総括し、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認

を得るための申請データ作成を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。

抗がん剤を始めとする薬剤承認においては、標準的治療薬の根拠を海外データに頼ることも多いが、GVHD などの同種免疫反応や薬物代謝のパターンは人種により大きく異なることが知られており、海外の臨床試験結果を日本人にそのまま当てはめるのは困難である。薬物動態検査も含めた本研究の詳細な解析は、これらの薬剤の我が国における至適用法・用量や安全性・有効性に関する貴重なエビデンスとなる独創的なものである。また造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究は、日本では今までほとんど行われておらず、移植後の治療関連合併症を減少させる画期的な方法と考える。

本研究で行われる臨床研究のエビデンスを基盤にして、企業、行政、日本造血細胞移植学会が一体となり、これらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を促進する新たなシステムのモデルを構築することは画期的と考える。

B. 研究方法

(1) 薬剤使用状況全国調査

日本における MMF (分担：鈴木)、FCN (分担：池亀・鈴木)、ATG-F (分担：福田・鈴木) の適応外

使用の現状および実際の用法・用量や安全性・有効性に関する情報を、造血細胞移植学会データベースを基盤とし全国アンケート調査を行った。

(2) GVHD・感染症に関する臨床試験

臨床統計家(分担:山口)の関与のもとに下記の前方視的臨床試験を作成し、症例登録を完了した。

a) FCN

「ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)脳炎の克服を目標とした抗ウイルス療法の検討」、「同種造血幹細胞移植後 HHV-6 感染症の疫学的研究」(分担:緒方)。

b) MMF

薬物動態検査(分担:松井・片山)も含めた血縁者間同種移植および非血縁者間骨髄移植における

「MMF 投与の急性 GVHD 予防効果に関する多施設共同第 II 相試験」(分担:中前)。

c) ATG-F

「非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量 ATG-F による骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する多施設共同研究」(分担:福田)。

d) ボリコナゾール(VRCZ), イトラコナゾール(ITCZ)

「造血幹細胞移植後 GVHD 発症患者における VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症予防効果(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」(分担:神田)。

(3) 造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究

厳格血糖管理(IGC)と栄養療法の意義について後方視的に解析した結果を基にした「IGC 下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験(NST01 試験)」および「造血細胞移植後の耐糖能に関する前方視的モニタリング研究(NST03 試験)」は症例登録が完了した(分担:金・福田)。「自家移植患者における synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験(NST02 試験)」、「非血縁骨髄ミニ移植患者における低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験(NST04 試験)」(分担:金・福田)は症例登録中である。

(4) その他の研究

1) 非血縁者間臍帯血ミニ移植後のタクロリムス

(TAC)+MMFによるGVHD予防法に関する検討(分担:谷口)、2) 造血細胞移植後の慢性GVHDに関する基礎的研究(分担:豊嶋)、3) 免疫調整遺伝子多型の解析(分担:高見)、4) TACを用いた非血縁骨髄移植後の効果的なGVHD予防に関する研究(分担:森)、5) 同種造血幹細胞移植における治療関連死亡の年次推移・原因およびリスク因子に関する研究(分担:黒澤・山口・福田)、6) G-CSFを併用した顆粒球輸血の安全性と有用性に関する検討、7) 肝類洞閉塞症候群(SOS)の発症割合、リスク因子、ならびに治療法に関する研究(分担:福田)。

<倫理面への配慮>

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。対象患者の同意を得る際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でもいつでもやめられること、かつ個人情報保護を厳守することも説明する。ICH-GCPの精神に準拠した研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て臨床試験登録を完了させた後に行うこととする。また「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」、日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会による「がん臨床研究の利益相反に関する指針」の規定を遵守し、「被験者が不当な不利益を被らないこと」を第一に考え、客観性や公平性を損なうという印象を社会へ与えることがないように管理を行う。

C. 研究結果

【1】FCN

血縁者間移植後にCMV感染を合併してFCN投与を受けた320例について詳細に解析し論文報告した(Asakura, Int J Hematol, 2010)。本調査結果を参考資料として、平成22年6月に当該企業が厚生労働省・PMDAへ適応拡大申請を行い、平成23年5月に造血幹細胞移植後のCMV感染に対するFCNの適応が承認された。

「同種造血幹細胞移植後HHV-6感染症の疫学的研究」は平成23年12月までに260例が登録され、適格例230例の解析を行った。移植後70日までのHHV-6再活性化率は72.2%、 1×10^4 copies/ml以上の

高レベル HHV-6 再活性化のピークに一致して HHV-6 脳炎は 7 例にみられた(3.0%)。臍帯血移植後の HHV-6 脳炎発症は、他の移植法として有意に高率であった(7.9% vs 1.2%、 $P=0.008$)。

「HHV-6による脳炎予防のための少量FCN投与試験」へ登録された 67 例の解析結果を平成 24 年度に論文化した (Ogata, Bone Marrow Transplant, 2012)。 1×10^4 copies/ml 以上の高レベル HHV-6 再活性化は Historical control 51 例よりも少なかったが(19.4% vs 33.8%、 $P=0.095$)、HHV-6 脳炎の発症は有意差を認めなかった (予防投与群 3 例: 4.5%、control 5 例: 9.9%、 $P=0.24$)。本試験の結果に基づき、FCN 予防投与量を増量し、予防期間を延長した前方視的臨床試験を作成している。

【2】MMF

血縁者間移植後に MMF 投与を受けた 314 例について詳細に解析し論文報告した (Iida, Int J Hematol, 2011)。本邦の非血縁者間移植における MMF 使用例についても同様の全国調査を行ったところ、895 例に MMF が使用されていた。16 歳以上の成人における 754 例について詳細な解析を行った。GVHD 予防として 450 例に使用され、grade II-IV 急性 GVHD 発症率は 38%であった。急性 GVHD 治療として 247 例、慢性 GVHD 治療として 99 例に使用され、改善率はそれぞれ 65%、66%であった。主な有害事象は感染症(10.9%)、下痢(6.9%)、好中球減少(3.3%)、血小板減少(3.1%)であった。

単施設で行われた臍帯血ミニ移植において、MMF 予防群では好中球生着達成率が有意に高く(90% vs 69%)、移植後 30 日以内の非再発死亡率が有意に低く(0% vs 21%)、重症 Pre-engraftment immune reaction (PER)が少ないことを論文報告した (Uchida, Transplantation, 2011)。

造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大について PMDA との対面助言結果を基にして、薬物動態検査も含めた「MMF 投与の急性 GVHD 予防効果に関する多施設共同第 II 相試験」を行った。平成 24 年 9 月末時点で予定通り症例登録を完了し、血縁者間同種移植に関する臨床試験は 20 例 (予定登録数: 19 例)、非血縁者間骨髄移植に関する臨床試験は 31 例 (予定登録数: 29 例) が登録された。MMF は比較的 safely に使用できており、プロトコール中止基準に抵触するような重篤な合併症は認め

なかった。

【3】ATG-F

「非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量 ATG-F による骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する多施設共同研究」は平成 24 年 3 月に計 27 例の症例登録が完了した。

ATG-F の、同種移植後 GVHD 予防薬としての適応拡大について PMDA との対面助言を行った結果、企業治験を行う方針となった。

【4】真菌感染予防薬

致死的な真菌感染症のリスクが極めて高い GVHD 合併患者を対象とした「VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症予防効果を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験」は平成 23 年 10 月に各群 33 例、計 66 例の症例登録が完了した。平成 24 年度にデータの固定をほぼ完了した。

【5】造血幹細胞移植患者に対する IGC・栄養管理に関する研究

「IGC 下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験(NST01)」は平成 24 年 3 月に各群 40 例、計 80 例の症例登録が完了した。「造血幹細胞移植後の耐糖能に関する前方視的モニタリング研究(NST03)」に登録された 92 例の解析の結果、同種移植前に糖尿病の既往がない患者においても、移植後にインスリン抵抗性が有意に増加することを明らかにした (Yakushijin, EBMT 2012)。「自家移植患者における synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験(NST02)」は予定登録数の 76 例中 44 例が、また「非血縁骨髄ミニ移植患者における低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験(NST04)」は予定登録数の 76 例中 33 例が平成 25 年 3 月時点で登録された。

H. 考察

CMV 感染に対する第一選択薬はガンシクロビル (GCV)であるが、GCV と同等の抗ウイルス効果を持ち造血抑制の副作用が少ない FCN は海外では GCV の代替治療薬として標準的に用いられている。近年、FCN の適応外使用例が国内で急増しており、FCN の適応拡大について厚労省・PMDA と計 5 回面談を

行った結果、平成22年6月に適応拡大の申請を行い、平成23年5月に承認された。

同種造血幹細胞移植後の重症HHV-6脳炎の報告が近年増加している。本研究班では、初めて前方視的疫学的研究を行い、7割以上の症例でHHV-6再活性化を認め、特に臍帯血移植症例でのHHV-6脳炎発症率は7.9%と高率であることを明らかにした。FCNは、HHV-6感染症に対する有効性が報告されているが、われわれが行った少量FCN投与によるHHV-6脳炎予防試験の結果、50 mg/kg x10日間の効果不十分と結論した。現在、FCNの投与量・投与期間を見直した臨床試験を計画しており、HHV-6感染症に対するFCNの適応拡大を目指している。

血縁者間移植後におけるMMF使用314例の全国調査と比較して、非血縁移植において3倍近くの症例でMMFが使用されており、本邦の造血細胞移植領域で高いニーズがあることが判明した。非血縁移植においてもMMFの有害事象は極めて軽微で、高い有効性と安全性を確認した。また海外でもMMFの使用頻度が高い臍帯血ミニ移植において、MMFを用いたGVHD予防が移植後早期の非再発死亡を減少させ生着率を高めるという有望な結果を論文報告した。PMDAとの対面助言を平成22年1月に行った結果、薬物動態検査も含めたMMF予防に関する多施設共同臨床試験（血縁者間および非血縁者間移植の2試験）を施行後に適応拡大申請を行う方針となった。両臨床試験とも平成24年9月末に予定通り症例登録を完了し、症例追跡期間に入った。平成25年度に解析を開始し、適応拡大申請を行う予定である。

ICU領域では厳格血糖管理により感染症が減少するというエビデンスがあるが、本研究により同種造血細胞移植後にインスリン抵抗性が増加すること、および同種移植後の厳格血糖管理により感染症やGVHDのリスクが減少することを明らかにした。

本研究により、同種移植後のGVHDや感染症に関する我が国独自のエビデンスを確立し、オーファン領域における薬剤の適応拡大承認を促進する新たなモデルシステムを構築することは極めて重要である。

E. 結論

GVHDや感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題

である。海外では、ATG, MMF, FCNなどの薬剤がGVHDや感染症に対する標準治療として広く用いられていたが、我が国では対象患者が年間数千人と少ないため造血幹細胞移植領域での適応拡大が行われる見込みはなかった。そこで本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、日本人におけるエビデンスを確立することで適応拡大を図る。

日本におけるMMF、FCN、ATG-Fの使用状況全国調査を行ったところ、予想以上に多くの症例で適応外使用されていた。300例以上の血縁者間移植において、MMFの高い安全性とGVHD予防・治療効果を報告したが、今年度は800例以上の非血縁者間移植においても同様の結果を確認した。

FCN投与による腎障害の頻度は少なく、GCVとほぼ同等の有効性が明らかになった。既に厚労省・PMDAとも計5回面談を行い、本調査結果と海外のエビデンスを基にFCNの移植領域での適応拡大の申請を行い、平成23年5月に承認された。

平成24年度までに「HHV-6による脳炎予防のための少量FCN投与試験」、「同種造血幹細胞移植後HHV-6感染症の疫学的研究」、「非血縁者間同種骨髄移植における低用量ATG-Fを併用したミニ移植試験」、「VRCZまたはITCZを用いた深在性真菌症発症予防試験」、「IGC下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験(NST01)」、血縁者間および非血縁者間移植における「MMF投与の急性GVHD予防効果に関する多施設共同第II相試験」の7試験は症例登録が完了した。

本研究班では、同種造血幹細胞移植後のGVHDや感染症に関する我が国独自の薬剤のエビデンスを確立することにより、臨床上、重要な薬剤の適応拡大を行い、造血幹細胞移植の有効性と安全性向上を目指す。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

Ⅱ. 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
Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, <u>Fukuda T.</u>	Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin.	Int J Hematol	96(6)	773-80	2012
Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T, Imamura M, Wake A, Miura K, Hino M, Ishikawa T, Kim JS, Maeda Y, Lee JJ, Kang HJ, Lee HS, Lee JH, Izutsu K, <u>Fukuda T.</u> Kim CW, Yoshino T, Ohshima K, Nakamura S, Nagafuji K, Suzumiya J, Harada M, Kim CS.	Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology.	Leukemia	10	1038	2012
Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, <u>Fukuda T.</u>	Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry.	Bone Marrow Transplant	48(4)	529-36	2012
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, <u>Fukuda T.</u>	Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	48(3)	390-5	2012
Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, Okinaka K, Ueno N, Asakura Y, Kim SW, Yamashita T, Mori SI, Heike Y, Maeshima AM, Tanosaki R, Tobinai K, <u>Fukuda T.</u>	Stenotrophomonas maltophilia infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage.	Bone Marrow Transplant	48(1)	74-9	2012

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
Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, Kagawa K, Furukawa T, Maeda Y, Shimoyama M, Ago H, Yamano Y, Yano S, Fujishima N, Takamatsu Y, Eto T, Hidaka M, Matsuoka H, <u>Fukuda T.</u>	Comparison of autologous hematopoietic cell transplantation and chemotherapy as postremission treatment in non-m3 acute myeloid leukemia in first complete remission.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk	12(6)	444-51	2012
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, <u>Fukuda T.</u> Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study.	Blood	120(8)	1734-41	2012
Tada K, Kim SW, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, Tajima K, Mori S, Heike Y, Tanosaki R, MaeshimaAM, Taniguchi H, Furuta K, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K, Takaue Y, <u>Fukuda T.</u>	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(8)	770-5	2012
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, <u>Fukuda T.</u>	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
Kanda J, Saji H, <u>Fukuda T.</u> Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y.	Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study.	Blood	119 (10)	2409-16	2012

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
Munakata W, Nomoto J, Takahashi N, Taniguchi H, Maeshima AM, Asamura H, Tanosaki R, Heike Y, <u>Fukuda T</u> , Tobinai K, Kobayashi Y.	Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.	Am J Surg Pathol	36(9)	1376-84	2012
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, <u>Fukuda T</u> .	Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission.	Hematologica	97(6)	915-8	2012
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, 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, <u>Fukuda T</u> .	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
<u>Fukuda T</u> .	Management of viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Rinsho Ketsueki	52(10)	1413-1422	2011
Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, Yamashita T, <u>Fukuda T</u> , 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
Chen Y, <u>Fukuda T</u> , Thakar MS, Kornblit BT, Storer BE, Santos EB, Storb R, Sandmaier BM.	Immunomodulatory effects induced by cytotoxic T lymphocyte antigen 4 immunoglobulin with donor peripheral blood mononuclear cell infusion in canine major histocompatibility complex-haplo-identical non-myeloablative hematopoietic cell transplantation.	Cytherapy	13(10)	1269-1280	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, <u>Fukuda T</u> , 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, Yamashita T, 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
Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, 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, <u>Fukuda T</u> .	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
Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, Saito Y, Kim SW, <u>Fukuda T</u> , Mori S, Shimoda T, Tanosaki R, Saito D.	Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hema- topoietic stem cell transplantation.	World J Gastroenterol.	16(23)	2907-2912	2010
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Sak- ura T, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Okoshi Y, Shibayama H, Nakamae H, Mawatari M, Hatanaka K, Sunami K, Shimoyama M, Fujishima N, Maeda Y, Miura I, Takaue Y, <u>Fukuda T</u> .	Prognostic factors and outcomes of adult patie- nts with acute myeloid leukemia after first relapse.	Hematologica	95(11)	1857-1864	2010
Yokoyama H, Mori SI, Kobayashi Y, Kurosawa S, Saito B, Fuji S, Maruyama D, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, <u>Fukuda T</u> .	Hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myelod- ysplastic syndrome and acute leukemia: a singl- e-center analysis of 47 patients.	Int J Hematol	92(2)	334-341	2010
Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, <u>Fukuda T</u> .	Decreased insulin secre- tion in patients receive- ng tacrolimus as GVHD prophylaxis afte- r allogeneic hematopoi- etic SCT.	Bone Marrow Transplant	45(2)	405-406	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
Imataki O, Kamioka T, <u>Fukuda T</u> , Tanosaki R, Takaue Y.	Cost and effectiveness of reduced-intensity an d conventional allogene ic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leu kemia and myelodyspla stic syndrome.	Support Care Cancer.	18(12)	1565-1569	2010
Hagiwara S, Mochizuki T, Kondo M, Mori A, <u>Fukuda T</u> .	Long-term follow-up of patients undergoing all ogeneic hematopoietic stem cell transplantati on in Japan.	Rinsho Ketsueki	51(3)	167-173	2010
Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Kamezaki K, Tanimoto T, Takase K, Henzan H, Kato K, Takenaka K, <u>Fukuda T</u> , Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K, Harada M, Eto T.	Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymph oma: retrospective anal ysis of the experience of the Fukuoka BMT group.	Bone Marrow Transplant	45(2)	311-316	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
Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, Uchida N, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Nakauchi H, <u>Taniguchi S.</u>	Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation.	Br J Haematol	160(2)	255-8	2012
Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, Yuji K, Kusumi E, <u>Taniguchi S.</u> Takahashi S, Okada M, Sakamaki H, Azuma H, Takanashi M, Kodo H, Kai S, Inoue-Nagamura T, Kato K, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network.	Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan.	Leukemia	26(7)	1482-6	2012
Araoka H, Fujii T, Izutsu K, Kimura M, Nishida A, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, <u>Taniguchi S.</u> Yoneyama A.	Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in hematologic malignancy.	Transpl Infect Dis	14(4)	355-63	2012
Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, <u>Taniguchi S.</u> Shultz LD, Ishikawa F.	Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation.	Blood	119 (12)	2768-77	2012
Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, <u>Taniguchi S.</u> Yoneyama A.	Cunninghamella bertholletiae pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation.	Med Mycol	50(4)	412-6	2012
Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, <u>Taniguchi S.</u> Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T.	Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study.	Blood	119(9)	2141-8	2012

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, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, <u>Taniguchi S</u> , Yoneyama A.	Cunninghamella bertholletiae pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation.	Med Mycol	50(4)	412-6	2012
Uchida N, 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, <u>Taniguchi S</u> .	Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone.	Transplantation	92(3)	366-371	2011
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, <u>Taniguchi S</u> .	Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia.	Blood	117	3240-3242	2011
Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, <u>Taniguchi S</u> .	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)	619-620	2011
Kamimura T, Miyamoto T, Nagafuji K, Numata A, Henzan H, Takase K, Ito Y, Ohno Y, Fujisaki T, Eto T, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Akashi K, <u>Taniguchi S</u> , Harada M.	Role of autotransplantation in the treatment of acute promyelocytic leukemia patients in remission: Fukuoka BMT Group observations and a literature review.	Bone Marrow Transplant	46(6)	820-826	2011
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, <u>Taniguchi S</u> .	Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis.	Blood	116	649-652	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
Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, Uchida N, Wake A, <u>Taniguchi S.</u>	T-cell post-transplant lymphoproliferative dis order in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation.	Bone Marrow Transplant	45	1372-1374	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
Minagawa K, Yamamori M, <u>Katayama Y</u> , Matsui T.	Mycophenolate mofetil: fully utilizing its benefits for GvHD prophylaxis.	Int J Hematol	96(1)	10-25	2012
Wakahashi K, Yamamori M, Minagawa K, Ishii S, Nishikawa S, Shimoyama M, Kawano H, Kawano Y, Kawamori Y, Sada A, Matsui T, <u>Katayama Y</u> .	Pharmacokinetics-based optimal dose prediction of donor source-depend ent response to mycop henolate mofetile in unrelated hematopoietic cell transplantation.	Int J Hematol	94	193-202	2011
Okamura A, Shimoyama M, Ishii S, Wakahashi K, Asada N, Kawano H, Kawamori Y, Nishikawa S, Minagawa K, <u>Katayama Y</u> , Matsui T.	Delayed neutrophil eng raftment in cord blood transplantation with intensive administration of mycophenolate mofet il for graft-versus-host disease prophylaxis.	Bone Marrow Transplant	46	148-149	2011
Kawamori Y, <u>Katayama Y</u> , Asada N, Minagawa K, Sato M, Okamura A, Shimoyama M, Nakagawa K, Okano T, Tanimoto M, Kato S, Matsui T.	Role for vitamin D receptor in the neuronal control of the hemat opoietic stem cell niche.	Blood	116	5528-5535	2010
Asada N, Ishii S, Wakahashi K, Kawano H, Kawamori Y, Nishikawa S, Minagawa K, Okamura A, Shimoyam M, <u>Katayama Y</u> , Hayashi Y, Itoh T, Tanimoto M, Matsui, T.	Progressive osteosclerosis and visceral calcification after cord blood transplantation.	Int J. Hematol	91	542-545	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
Espinoza JL, <u>Takami A</u> , Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Koderu Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program.	Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies.	Biol Blood Marrow Transplant	19(2)	240-6	2013
Ishiyama K, <u>Takami A</u> , Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H.	Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant.	Leukemia	26(6)	1416-9	2012
Ishiyama K, <u>Takami A</u> , Kanda Y, Nakao S, 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(3)	461-4	2012
Ishiyama K, Katagiri T, Ohata K, Hosokawa K, Kondo Y, Yamazaki H, <u>Takami A</u> , Nakao S.	Safety of pre- engraftment prophylactic foscarnet administration after allogeneic stem cell transplantation.	Transpl Infect Dis	14(1)	33-9	2012
Espinoza JL, <u>Takami A</u> , Yoshioka K, Nakata K, Sato T, Kasahara Y, Nakao S.	Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D- mediated functions.	Haematologica	97(9)	1295-303	2012
Espinoza JL, <u>Takami A</u> , Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Koderu Y, Nakao S.	A single nucleotide polymorphism of interleukin 17 gene in the recipient is associated with acute graft-versus-host disease after HLA- matched unrelated bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplant	46(11)	1455-1463	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
Espinoza JL, <u>Takami A</u> , Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S; for the Japan Marrow Donor Program.	A Genetic Variant in the IL-17 Promoter Is Functionally Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease after Unrelated Bone Marrow Transplantation	PLoS One	6(10)	e26229	2011
Espinoza LJ, <u>Takami A</u> , Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program.	Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies.	PLoS One	6(8)	e23827	2011
<u>Takami A</u> , 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, Nakao S; Japan Marrow Donor Program.	A single-nucleotide polymorphism of the Fcy receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies.	Bone Marrow Transplant	46(2)	238-243	2011
Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, Aoki G, Ueda M, Matano S, <u>Takami A</u> , Yamazaki H, Sawazaki A, Yamauchi H, Yoshida T, Nakao S.	Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study.	Ann Hematol	90(10)	1209-1217	2011