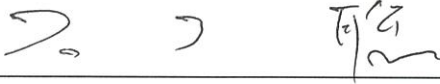

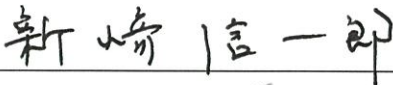





論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	寺本 昌弘
論文担当者	主査  
	副査  
	副査  
学位論文名	<p>Individualized rabbit anti-thymocyte globulin dosing in adult haploidentical hematopoietic cell transplantation with high-risk hematologic malignancy: Exposure-response analysis and population pharmacokinetics simulations</p> <p>(成人ハイリスク造血器悪性腫瘍に対するハプロ移植においてのウサギ由来抗ヒト胸腺免疫グロブリンの投与量個別化：曝露-反応解析及び母集団薬物動態シミュレーション)</p>
<p>Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG)は acute graft-versus-host disease (aGVHD) を予防する為に用いられる免疫抑制剤の1つであるが, human leukocyte antigen (HLA) 半合致移植における至適投与法の検討は未だ十分ではない。そこで, exposure-response (E-R)解析と population pharmacokinetics (popPK)モデルを利用したシミュレーションによって, HLA 半合致移植における rATG の投与量の個別最適化をおこなった。2014年6月から2019年12月の間に, HLA 半合致移植を施行された成人造血器悪性腫瘍患者を後方視的に解析した。患者血清を利用し, enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA)によって総 rATG 濃度を測定した。E-R 解析ではまず相関検定と(receiver operating characteristic (ROC)曲線によって, Grade II-IV aGVHD を予測するための曝露指標の決定と, その閾値決定を行った。次に局所多項式回帰モデルによる曝露指標とアウトカムに関連性の評価を行った。そして, アウトカムに関する単変量解析と多変量解析を行い, 曝露指標の閾値がアウトカムを予測できるかを検討した。最後に, 申請者が過去に作成した popPK モデルと曝露指標を利用し, Monte Carlo simulation によって rATG の至適投与量を決定した。その結果, HLA 半合致移植では $C_{day_0} \geq 20.0 \mu\text{g/mL}$ を維持することで, aGVHD のリスクが低減し, 臨床成績が改善する可能性が示された。このように, 本研究は HLA 半合致移植に関連する aGVHD 予防において, 重要な知見を提供するものであり, 学位論文に値すると判断した。</p>	