

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Individualized rabbit anti-thymocyte globulin dosing in adult haploidentical hematopoietic cell transplantation with high-risk hematologic malignancy: Exposure-response analysis and population pharmacokinetics simulations

(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ける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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

血液病学 (指導教授 吉原 哲)

氏 名 寺本 昌弘

【目的】 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。本研究の目的は、exposure-response 解析と population pharmacokinetics (popPK) モデルによる投与量シミュレーションによって、human leukocyte antigen (HLA) 半合致移植における、rATG の投与量の個別最適化を行うことである。

【方法】 2014 年 6 月から 2019 年 12 月の間に、当科で rATG を移植前処置に含む HLA 半合致移植を施行された成人造血器悪性腫瘍患者 103 例を後方視的に解析した。患者血清を用いて、enzyme-linked immuno-sorbent assay により総 rATG 濃度を測定した。濃度パラメータに対し receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い、Grade II-IV aGVHD を予測するための曝露指標決定を行った。また局所多項式回帰モデルによって曝露指標とアウトカムの関連性の評価を行い、曝露指標がアウトカムを予測できるかを評価した。最後に popPK モデルと曝露指標を利用し、Monte Carlo simulation によって rATG の最適投与量を決定した。

【結果】 88% が非寛解期移植であり、rATG は 89% の患者が実体重に基づいて、合計 2.5 mg/kg が投与されていた。移植日 (day 0) の rATG の血中濃度 (C_{day_0}) を用いて、Grade II-IV に対する ROC 解析を行ったところ、Grade II-IV aGVHD の発症を予測するための C_{day_0} の閾値は 20.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。局所多項式回帰モデルでは、day 100 時点までの Grade II-IV aGVHD の発症リスクは、 C_{day_0} 20.0 $\mu\text{g/mL}$ を境に有意に 2 分された ($P < 0.05$)。多変量解析において、 $C_{\text{day}_0} \geq 20.0 \mu\text{g/mL}$ は day 100 Grade II-IV aGVHD に対して有意に良好な影響を与えた (hazard ratio : 0.32, 95% confidence interval: 0.16, 0.57, $P < 0.001$)。rATG の投与量シミュレーションだが、ideal body weight に基づき、rATG 1.5 mg/kg/day を day -2, -1 にそれぞれ投与することによって、シミュレーションの 80% で $C_{\text{day}_0} \geq 20.0 \mu\text{g/mL}$ が達成された。

【結論】 $C_{\text{day}_0} \geq 20.0 \mu\text{g/mL}$ の達成によって、重症 aGVHD のリスクが減少し、高リスク造血器悪性腫瘍を対象とした HLA 半合致移植の治療成績が改善する可能性がある。