

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ①・乙 | 氏名 | 堀田 尚誠 |
| 学位論文名 | Pharmacokinetics of Edoxaban in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients with Venous Thromboembolism | |
| 学位論文審査委員 | 主査 | 田邊 一明 |
| | 副査 | 和田 孝一郎 |
| | 副査 | 今町 憲貴 |



論文審査の結果の要旨

癌患者の静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）は癌関連血栓症として注目されている。近年、直接経口抗凝固薬（Direct oral anticoagulant: DOAC）はVTEの治療薬として低分子ヘパリンに劣らない効果が証明され、一般的に使用されるようになった。一方、上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR）遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療薬としてEGFR-tyrosine kinase inhibitor（TKI）が標準的治療薬として位置づけられている。ゲフィチニブとエルロチニブといったEGFR-TKIは、従来のVTE治療薬であったワルファリンとの薬物相互作用が知られており、併用に注意を要した。そこで申請者らは研究立案時にDOACとしてVTEに唯一適応のあったエドキサバンのEGFR-TKI併用下での薬物動態試験を実施した。EGFR-TKI単剤療法適応およびエドキサバンでのVTE治療適応患者が12名登録された。そのうち8名でPK解析が可能であった。PKパラメーター分析では、各パラメーター（半減期・クリアランスなど）ともEGFR-TKI併用前後で有意な差は認められなかった。EGFR-TKI併用時のエドキサバン服用後24時間の血中濃度は0.0259-0.0439 $\mu\text{g/mL}$ （有効血中濃度0.016-0.0485 $\mu\text{g/mL}$ ）と、併用後も至適濃度を維持していた。エドキサバンを内服した12名全例で重篤な出血性イベントを認めず、VTEの改善を認めた。本研究から、エドキサバンとEGFR-TKIを併用しても薬物動態に大きな影響を与えず、出血リスクを増やすことなくVTE治療が行える可能性を示した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

肺癌治療の著しい進歩の中で、申請者は静脈血栓症に対する直接経口抗凝固薬(DOAC)とEGFR-TKIの薬物相互作用を検討し、DOACの薬物動態に大きな影響を及ぼさないことを示した。周辺の知識も豊富で学位授与に値すると判断した。（主査：田邊一明）

申請者はVTEの治療薬として使用が増加しているDOACとEGFR-TKIの併用時における相互作用について、肺癌患者で薬物動態に大きな影響がないこと、出血リスクも低いことなどを明らかにした。本研究はEGFR-TKI使用時におけるVTEの薬物治療において重要であり、臨床的にも非常に有用な知見であることから、学位授与に値すると判断した。（副査：和田孝一郎）

申請者は肺癌患者に高頻度で発生する静脈血栓症に対して、EGFR-TKIとDOACの薬物相互作用を調べ、EGFR-TKIはDOACとの薬物動態に相互作用がないことを明らかにした。申請者は肺癌研究のみならず、肺癌治療の臨床経験も豊富であり学位授与に値すると判断した。

（副査：今町憲貴）