

氏名	堀田 尚誠
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第574号
学位授与年月日	令和3年5月12日
審査委員	主査 教授 田邊 一明 副査 教授 和田 孝一郎 副査 准教授 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) とともに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。