

# 薬物相互作用 (43—皮膚T細胞リンパ腫治療薬と 薬物相互作用)

田中雄太, 神崎浩孝, 森下陽介, 北村佳久, 千堂年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

## Drug interaction (43. Drug interaction in cutaneous T-cell lymphoma)

Yuta Tanaka, Hiroataka Kanzaki, Yosuke Morishita, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo\*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

### 皮膚T細胞リンパ腫

皮膚T細胞リンパ腫 (cutaneous T cell lymphoma: CTCL) は、皮膚に発生する悪性リンパ腫の一種で、非ホジキンリンパ腫の中でも成熟T/NK細胞腫瘍に分類される疾患である (WHO分類第4版)。CTCLは早期では皮膚のみでリンパ腫細胞が増殖するが、症状が進行するにつれリンパ節、血液及び内臓器官にも浸潤していくことが知られている。CTCLは、菌状息肉症、セザリー症候群、成人T細胞白血病リンパ腫、原発性皮膚CD30陽性リンパ増殖症 (未分化大細胞型リンパ腫等) などの疾患に細分化される。

菌状息肉症は原発性CTCLの約50%を占めており<sup>1)</sup>、病状の進行が緩徐で病変は皮膚に限局することが知られている。主な症状は皮膚の不快感、皮膚の紅斑や浸潤性の局面であるが、それらが長い年月を経て腫瘤に進行することがあり、また末期にはリンパ節や内臓器官に進行する場合もある。CTCLではこれら臨床

症状に応じて紅斑期 (patch)、局面期 (plaque)、腫瘍期 (tumor) に大別される。

セザリー症候群は、発症頻度は菌状息肉症より低いものの (CTCLの約2%)、悪性度は高いことが知られており、「紅皮症 (体表面積の80%以上)」、「全身性リンパ節腫脹」及び「皮膚、リンパ節、末梢血における異形リンパ球 (セザリー細胞) の出現」という三徴候を満たすものと定義されている。

菌状息肉症とセザリー症候群は、ともに主に成人 (年齢中央値: 60~70歳) で診断され、女性より男性の罹患率が高い (約1.3倍) ことが報告されている<sup>1)</sup>。厚生労働省大臣官房統計情報部が集計した患者調査 (平成23年患者調査、閲覧第97表、総患者数、疾病基本分類) によれば、菌状息肉症の患者数は国内で約1,000人と推定されている。

菌状息肉症とセザリー症候群は、皮膚病変 (T)、リンパ節病変 (N)、臓器病変 (M) に加えて、末梢血中の異形リンパ球の割合により定義される血液病変 (B) を加えたTNMB分類に基づき臨床病期が決定される (ISCL/EORTC2007, 2011)。臨床病期早期 (I~IIA) では長期間 (10年以上) の生命予後が期待されるのに対して、腫瘤が認められるIIB以降

では生命予後は悪く<sup>2)</sup>、ADLの改善が主な治療目標となる。以下、CTCLの中でも最も代表的な病型である菌状息肉症/セザリー症候群の標準的な治療法を解説する。

### 標準治療

病変が皮膚に限局しているCTCL患者に対しては、ステロイド外用、ソラレン光化学療法 (psoralen (methoxsalen) and UV-A: PUVA)、UVB照射、ニムスチン (ACNU) ローションなどの局所療法 (皮膚指向療法) が治療選択肢になる (表1)。

一方、結節や血液、内臓に顕著な病変が認められる進行期の患者又は皮膚への局所療法が不応となった患者に対しては、一般的に全身皮膚電子線照射療法 (total skin electron beam therapy: TSEBT)、インターフェロン $\gamma$ 、エトレチナートやベキサロテン等のレチノイド、ポリノスタットなどのヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) 阻害薬、単剤 (エトポシド、ゲムシタビン) 又は多剤併用 (CHOP療法) 化学療法等の全身療法により治療される (表1)。また、上記の治療に不応の患者に対して同種幹細胞移植が行われることもある。

本稿では、CTCL治療に用いられる薬剤について、薬物相互作用や服

平成30年9月3日受理

\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7640

FAX: 086-235-7794

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

用上の注意点を中心に解説する。

## 局所療法

### 1. メトキサレン

PUVA 療法では、UVA 照射前にメトキサレンの外用剤または内服薬を使用することで、治療効果を高める。しかしながら、PUVA 療法によって皮膚癌を引き起こしたケースが報告されており皮膚癌の既往／合併している患者に対しては使用が禁忌となっている。さらに、光毒性増強や肝疾患を悪化させることが報告されていることから、光線過敏症や肝疾患のある患者に対しての使用も禁忌となっている<sup>4)</sup>。

メトキサレンは、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果 CYP2A6 阻害能を有することが報告されており、CYP2A6 により代謝されることが知られている薬剤（レトロゾール、塩酸フアドロゾール水和物、ピロカルピン塩酸塩等）と併用することで、これら薬剤の作用を増強させる恐れがあるので、注意が必要である。また、光感受性を高めることにより光線過敏症が発現する恐れがあるため、光線過敏症を引き起

こす薬剤や食品（表2）との併用には注意が必要である<sup>4)</sup>。

### 2. ニムスチン (ACNU)

ACNU は、ニトロソウレア系のアルキル化薬で、様々な癌腫に対して使用されている殺細胞性抗悪性腫瘍薬である。海外においては、カルムスチンが CTCL に対する外用化学療法薬として使用されているが<sup>5)</sup>、本邦ではカルムスチンが使用できないため、ACNU が代用されている<sup>6)</sup>。

ACNU による外用療法における有効性や安全性の情報は残念ながらこれまでのところ十分とは言えないが、細胞傷害性のある薬剤であり発癌性が懸念されており、塗布範囲を病変部の小範囲に限定する、短期間の使用に限定するなどの注意を払う必要がある。今後、ACNU 外用療法の有効性や安全性のエビデンスが集積されることが望まれる。

## 全身療法

### 1. レチノイド

レチノイドは、核内ホルモン受容体に属するレチノイド X 受容体に結合、活性化するビタミン A およびその誘導体の総称である。ビタミン A

には、皮膚のターンオーバーを促進する働きやレチノイド X 受容体の活性化を介して、細胞周期を停止させ、アポトーシスを誘導する働きがある。このような性質を利用することで、角化異常症や CTCL の治療に対して頻用されている。実際に、レチノイド誘導体としてエトレチナートとベキサロテンが CTCL の皮膚症状に対して使用されている<sup>6)</sup>。一方で、これら薬剤には、副作用や服薬上の注意点があるため、表3にまとめた。まず重大な副作用として催奇形性が認められ、さらにモルモットを用いた動物実験において精子形成能に異常を起こすことが確認されているため、使用にあたっては男女ともに避妊が必須となる。実際に海外では、エトレチナート投与中又は投与中止後2年以内に妊娠した患者で、胎児、新生児の頭蓋顔面欠損、脊椎欠損、四肢欠損、骨格異常等があらわれたとの報告もある<sup>7)</sup>。具体的には、患者又はそれに変わる適切な者に対して、現在妊娠していないことの確認、投与中および投与後一定期間の避妊等の注意事項を説明し、理解していただく上で、同意を書面

表1 CTCL に用いられる治療法

分類		薬剤名等
薬物療法	局所療法	・ステロイド外用 ・ACNU 外用  ニムスチン
	全身療法	・レチノイド ・HDAC 阻害薬 ・化学療法  エトレチナート、ベキサロテン ポリノスタット ゲムシタピン、エトポシド、CHOP 療法等
光線療法	局所療法	・PUVA 療法 ・UVB 療法  メトキサレン併用 UVA（長波長紫外線）照射療法 ナローバンド UVB 療法、エキシマライト
	全身療法	・TSEBT  全身皮膚電子線照射療法

表2 光線過敏症を引き起こすことが知られている薬剤及び食品

薬剤	ピリドンカルボン酸系薬剤、テトラサイクリン系薬剤、サルファ剤、タール製剤、チアジド系薬剤、ポルフィリン系薬剤、フェノチアジン系薬剤等
食品	フロクマリンを含有する食物：セロリ、ライム、ニンジン、パセリ、イチジク、アメリカボウフウ、カラシ等

(文献4から引用)

表3 レチノイド使用上の注意点について

	エトレチナート	ベキサロテン
禁忌	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、重度の肝障害のある患者、ビタミンA製剤を投与中又はビタミンA過剰症の患者等	
併用禁忌	ビタミンA製剤（チョコラA等）	
避妊（女性）	投与中及び投与中止後少なくとも2年間は避妊	投与開始前の少なくとも1ヵ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも1ヵ月後までは必ず避妊
避妊（男性）	投与中及び投与中止後少なくとも6ヵ月間は避妊	投与期間中及び投与終了後少なくとも3ヵ月以上は避妊
その他	投与中及び投与中後少なくとも2年間は献血を行わないこと	—
食事	角化症患者10例において、本剤1 mg/kgを牛乳480mLで服用したとき、本剤の血清中濃度は水で服用した場合の約2.6倍に増加した。また、健康成人男子8例において、本剤100mgを高脂肪食（脂肪111 g）と服用したとき、本剤の血漿中濃度は絶食服用の約4.5倍に増加した。	健康成人（12例）に本剤75mgを絶食下に単回投与、健康成人（24例）に本剤400mg/m <sup>2</sup> を食事中又は食直後に単回投与、及びCTCL患者（9例）に本剤150又は300mg/m <sup>2</sup> を食後に単回投与した際のPKデータを比較した結果、実投与量により補正した本剤のC <sub>max</sub> 及びAUC <sub>inf</sub> は、絶食下投与と比較して、食事中又は食直後投与でそれぞれ6.1及び7.5倍、並びに食後投与でそれぞれ7.0及び9.0倍高値を示した。

（文献7，8から引用，改変）

で得てから使用することが求められている<sup>7)</sup>。

またレチノイド誘導体は脂溶性薬剤であるため、食事の影響が顕著に認められる。特に高脂肪食摂取後に服薬した場合に血中濃度が大幅に上昇することが医薬品添付文書に記載されていることから、注意が必要である。さらに、ビタミンA誘導作用の増強（ビタミンA過剰症）が認められることから、健康食品やサプリメントの中でも、ビタミンAを含むものとの併用が禁忌となっている。

もう一つのエトレチナートに特徴的な副作用として口腔粘膜障害が挙げられる。口腔粘膜障害は、治療継続やQOLに影響を及ぼすため、これらに対しては口腔内の保湿管理等の適切な対応が必要である。また、ベキサロテンでは脂質異常症や下垂体性甲状腺機能低下症が認められることがある。患者の状態を十分に観察し、さらに投与開始前、投与期間中は定期的に血液検査を実施することで、これらの副作用を早期発見・治療することが重要となってくる。

薬物相互作用に関しては、エトレチナートはフェニトインと併用すると、フェニトインの蛋白結合能を低下させ、フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの作用が増強するおそれがあるので注意が必要である。一方、ベキサロテンに関しては、CYP3Aを誘導することおよびCYP2C8, 2C9を阻害することが報告されており、CYP3A4により代謝される薬物（アトルバスタチン、シンバスタチン、ミダゾラム等）との併用には注意が必要である<sup>8)</sup>。さらに、ゲムフィブロジル（国内未承認）との併用により、ベキサロテンの血中トラフ濃度が4倍に上昇することが確認されており、その要因としてはゲムフィブロジルによるCYP2C8阻害によりベキサロテンの代謝が阻害されたものと考えられる。よってCYP2C8阻害作用のない代替薬剤への変更を考慮することが求められる。また糖尿病薬（インスリン、SU系薬剤、チアゾリジン系薬剤）との併用により血糖降下作用が増強する可能性があるため、低血糖が発現し

ていないか注意を払う必要がある。さらに、光毒性が認められており、光線療法（PUVA療法・UVB療法）との併用により光線過敏症が発現した例が認められており、併用注意とされている<sup>8)</sup>。

## 2. HDAC 阻害薬

HDACは、ヒトでは18種類が同定されており、酵母におけるHDACとの相同性からクラスI～Vに分類される。HDAC活性阻害により、細胞周期の停止及びアポトーシスが誘導されることにより、抗腫瘍効果を発揮すると考えられているが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多い。現在、CTCLに対して承認されているHDAC阻害薬は、ボリノスタットのみである。

経口HDAC阻害薬であるボリノスタットは、HDAC1, 2, 3（クラスI）及びHDAC6（クラスII b）の活性を阻害することが知られている。重度の肝機能障害のある患者では、血中濃度が上昇する恐れがあり、禁忌となっている<sup>9)</sup>。

薬物相互作用に関しては、作用機

序は不明であるがクマリン系抗凝固薬（ワルファリン）との併用により、PT 及び INR が延長することがあり、定期的なモニタリングが必要である。また同じく作用機序は不明であるが、抗てんかん薬であるバルプロ酸との併用により、消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがあり、注意が必要である。

### 3. 免疫抑制薬

インターフェロンは、免疫調整作用や細胞増殖抑制作用を介した抗腫瘍効果に基づき、様々ながん治療に使用されてきた。CTCL に対しても、インターフェロン $\gamma$ が承認されている。インターフェロン $\gamma$ には、重大な間質性肺炎や重篤なうつ状態を引き起こす可能性があり、注意が必要である。さらに発熱やインフルエンザ様症状も頻発し、治療継続が困難になる場合もあり、NSAIDs の併用等による適切な管理が求められる。薬物相互作用としては、機序は不明であるが、骨髄抑制作用を増強する恐れがあるため、合成抗菌剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤）との併用には注意が必要である<sup>10)</sup>。

### 4. CCR4抗体

CTCL では病期が進行するにつれ、ケモカイン受容体の一つである CCR4陽性の T細胞が増加することが報告されており<sup>11)</sup>、また CCR4 発現 T細胞リンパ腫は予後が悪いと考えられている。モガムリズマブは、CCR4を標的とした抗体医薬品であり、再発または難治性の CCR4 陽性 CTCL に対して承認を得た。本薬剤では、infusion reaction や中毒性表皮壊死融解症（toxic epidermal necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候

群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されており、初回投与時には特に注意が必要である。また、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎が報告されており、ウイルスキャリア/既往感染者では治療期間中のみならず治療終了後も肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーの定期的なモニタリングが必要である。注意すべき薬物相互作用としては、ワクチン接種に対する応答が不明であることより、不活化ワクチン、生/弱毒ワクチンの接種は慎重に行われるべきである<sup>12)</sup>。

### おわりに

本稿では CTCL 治療に用いられる薬剤について、薬物相互作用を中心に副作用や服用時の注意点について概説した。CTCL の治療薬の中には特徴的な禁忌や相互作用を有する薬剤が存在するため注意が必要である。現在、国内外で複数の新規薬剤の治験が実施されており、治療選択肢が増えることが予想される。本稿で述べた CTCL 治療薬の留意点とともに、今後の CTCL 治療薬についても適正な管理のもとで CTCL の治療が行われることが望まれる。

### 文 献

- 1) Hamada T, Iwatsuki K : Cutaneous lymphoma in Japan : a nationwide study of 1733 patients. J Dermatol (2014) 41, 3-10.
- 2) Agar NS, Wedgworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, et al. : Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome : validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation

for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol (2010) 28, 4730-4739.

- 3) Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M : ESMO Guidelines Working Group : Primary cutaneous lymphomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2013) 24, vi149-154.
- 4) オクソラレン錠10mg医薬品インタビューフォーム（第12版），大正製薬株式会社，東京（2013）。
- 5) Zackheim HS, Epstein EH Jr, Cramn WR : Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma : a 15-year experience in 143 patients. J Am Acad Dermatol (1990) 22, 802-810.
- 6) Iwatsuki K, Hamada T : Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group : Current therapy of choice for cutaneous lymphomas : Complementary to the Japanese Dermatological Association/Japanese Skin Cancer Society guidelines. J Dermatol (2014) 41, 43-49.
- 7) チガソнкаプセル10医薬品インタビューフォーム（第5版），中外製薬株式会社，東京（2017）。
- 8) タルグレチンカプセル75mg医薬品インタビューフォーム（第1版），株式会社ミノファージェン製薬，東京（2016）。
- 9) ゴリンザカプセル100mg医薬品インタビューフォーム（第5版）MSD 株式会社，東京（2015）。
- 10) イムノマックス- $\gamma$ 注50医薬品インタビューフォーム（第11版）塩野義製薬株式会社，東京（2016）。
- 11) Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS : Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. J Invest Dermatol (2002) 119, 1405-1410.
- 12) ポテリジオ点滴静注20mg医薬品インタビューフォーム（第7版），協和発酵キリン株式会社，東京（2018）。