

## DMARDsと高血圧

先日、ある薬局さんの症例検討の際に、**アクテムラ皮下注®**と**プログラフカプセル®**を利用している 86 歳の患者さんの血圧がかなり高くなっているという話ができました。もともと高血圧だった可能性もあるのですが、**カンデサルタン錠**を 1 日 4 mg 服用しており、血圧が 160 mmHg を超し始めたのを期に**アムロジピン錠** 1 日 2.5 mg が追加されました。さらに 1 ヶ月後病院での血圧が 187 mmHg と測定されたため**カンデサルタン錠** 2 mg が追加され 1 日合計 6 mg と**アムロジピン錠** 2.5 mg の併用で様子を見ることになったそうです。

併用薬としては骨粗鬆症で**テリボン注®**と**エディロールカプセル®**、その他痛み止めで**セレコックス®**、慢性疼痛で**トラマールOD錠**、外来処置で**ヒアルロン酸ナトリウム**の関節腔内注射や腰痛用に**ネオピタカイン注®**を定期的に注射してもらっているようです。

この患者さんの高血圧増悪が薬剤性と考えるならば、どれが被偽薬になるのか？ということで今回は、DMARDs に注目して副作用の高血圧発症頻度がどれくらいあるのかを調べてみました。何故、血圧が上がるのかは分かりませんが、結果だけを表にして示しておきましょう。

頻度は各先発医薬品のインタビューフォームに記載された承認時或使用成績調査時での数値を基にしました。

### 1) 従来型抗リウマチ薬 (ccDMARDs)

#### ①免疫調整薬

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
リマチル	ブシラミン	記載無し
アザルフィジン	サラゾスルファピリジン	記載無し
ケアラム※	イグラチモド	高血圧(0.5%)、血圧上昇(0.9%)

※ケアラムは**COX2阻害**作用もあるため、例えば腎での血管拡張系  $PGI_2$  合成が抑制され、相対的に **ATII** の作用が勝って血管収縮からの高血圧になった可能性あるかもしれません。

#### ②免疫抑制薬

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
リウマトレックス	メソトレキサート	記載無し
アラバ	レフルノミド	高血圧(5.96%)
プログラフ※	タクロリムス	高血圧(1.22%)、血圧上昇(0.35%)

※**プログラフ**は用量が増加する臓器移植時に利用した場合の高血圧頻度は**6.6%**と上昇します。したがって**プログラフ**は**用量依存的に高血圧**になる傾向があるのかもしれない。

#### ③ヤヌスキナーゼ阻害薬 (新規の作用機序ですが、作業上ここの分類にしました)

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
ゼルヤンツ	トファシチニブ	高血圧(0.9~1.7%)

## 2) 生物学的抗リウマチ薬 (bDMARDs) →すべて注射薬

### ① TNF $\alpha$ とLT $\alpha$ の受容体薬 TNF $\alpha$ : がん壊死因子 $\alpha$ 、LT $\alpha$ : リンホトキシン $\alpha$

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
エンブレル	エタネルセプト	高血圧(2. 1%)

### ②抗TNF $\alpha$ 抗体薬

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
レミケード※	インフリキシマブ	関節リウマチ: 記載無し。全疾患(0. 4%)
ヒュミラ※	アダリムマブ	関節リウマチ(6. 5%)。全疾患(3. 4%)
シンボニー※	ゴリムマブ	関節リウマチ(1. 7%)。全疾患(1. 3%)
シムジア	セルトリズマブ	高血圧(1. 6%)

※複数の疾患に適応があるため関節リウマチと全疾患に分けた。いずれも高血圧発生頻度。

### ③抗IL-6受容体抗体製剤 IL-6: インターロイキン-6

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
アクテムラ	トシリズマブ	※高血圧(6. 4~6. 9%)、#(0. 5%)
ケブザラ	サリルマブ	高血圧(1. 8%)

※治験終了時母数(皮下注420例~静注625例)、#市販後調査時母数(8747例)

▶アクテムラの市販後調査での高血圧発症率は治験終了時の8%近くまで減少している結果をどう捉えればよいか?は難しい問題ですが、副作用の観点からみてよりリスクの高い数値に目を向けて考えた方がよいかもしれません。

### ④T細胞選択的共刺激調節薬

先発医薬品名	一般名	高血圧または血圧上昇の頻度
オレンシア	アバタセプト	高血圧(5. 8%)

## 3) 関節リウマチの薬は血圧を上げやすいか否か

5%以上の頻度をもつ薬は内服薬ではアラバ、注射薬ではヒュミラ、アクテムラ、オレンシアとなり15成分中4成分程度ですが、どの程度の血圧上昇を認めるかの詳細は調べようがありませんでした。

また、各薬剤の添付文書の慎重投与の項目にも**高血圧患者への注意書きはなく**、添付文書上では高血圧発症は重要視されていないことが分かります。一言でいえば、関節リウマチの薬全般では高血圧になるリスクは少なく、一部の薬で高めになる患者さんが**できるかもしれない**・・・という所でしょうか。

## 4) 本症例の場合

アクテムラ皮下注は臨床治験時に**5%以上**の頻度で高血圧の副作用が見られ、また**プログラフ**は用量依存的に高血圧発症リスクが高まりそうなので、もともと高血圧傾向だった本患者さんには血圧を上昇させる**被疑薬になりうる**のかもしれません。

アクテムラの前に利用していたbDMARDsは**オレンシア®**で、これもまた高血圧頻度が5%を超えており、この患者さんにとっては不都合だったかもしれません。変更理由は効果がなかったからなのですが、週1回から2週に1回になり手間が減って良かったという感想もあったようです。

ちなみに併用している骨粗鬆症用の**テリボン注射®**は週1回投与ですが、その血管平滑筋拡張作用により**投与直後から数時間**にかけて**血圧が低下**するケースがあるため、めまい、立ちくらみ、動悸などに対する注意喚起があります。(終わり)