



# プレアボイド報告収集重点課題「薬剤誘発性高血圧」症例の分析について

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

委員長 横山威一郎（千葉大学医学部附属病院薬剤部）

厚生労働省第15回重篤副作用総合対策検討会（2023年9月20日）において、新規に「重症高血圧」重篤副作用疾患別対応マニュアル<sup>1)</sup>が承認された。同会議においてマニュアルの普及・啓発事業として「重症高血圧」が選定された。薬剤誘発性高血圧は日常診療でしばしば遭遇する注意すべき副作用で、当時の最新版であった高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）にも取り上げられている。薬剤誘発性高血圧は、原因となる薬剤が血圧上昇作用を有し、降圧薬の効果を減弱させることで起こるとされている。従って、これまで血圧管理が良好であった患者の血圧管理が困難になった場合や治療抵抗性の高血圧の場合には、薬剤誘発性高血圧の可能性を考慮し、服薬歴や使用薬剤の聴取が重要となる。また、近年、がん治療の進歩によって抗がん薬として使用される分子標的薬などによる高血圧への対応も重要である。そこで、医薬情報委員会では「薬剤誘発性高血圧」に関するプレアボイド報告を重点的に収集し評価・分析を行うこととした。

## ◆収集対象

収集期間は、2024年4月1日～2025年3月31日の1年間とした。収集対象は、①薬剤誘発性高血圧事例、②家庭血圧測定の指導による介入事例、③重篤副作用疾患別対応マニュアル「重症高血圧」を活用した介入事例とした。

## ◆事例の紹介

**事例1：カボザンチニブによる高血圧に対して、自宅での血圧測定を患者に依頼し、降圧薬を処方提案した事例（様式1：副作用重篤化回避）**

80代、男性。腎細胞がんに対してカボザンチニブ・ニボルマブの併用療法の2コース目に外来化学療法室で面談した。血圧を測定したところ、収縮期血圧190 mmHg台の高値を認めたため、患者に自宅での血圧測定を依頼した。3コース目施行日に診察前薬剤師面談を実施した。面談時に収縮期高血圧Grade 2、自宅ではGrade 3を認めていたことを確認した。高齢であることを考慮しアムロジピン2.5 mgの追加を医師へ提案し、処方追加になった。Grade 3の有害事象を認めたためカボザンチニブの1段階減量を提案し、提案通り減量になった。2週間後の面談では収縮期高血圧Grade 2への改善を認めた。

**事例2：アフリベルセプトによる高血圧に対し、早期に対応して重篤化を防いだ事例（様式1：副作用重篤化回避）**

50代、女性。盲腸がんに対してFOLFIRI+アフリベルセプト療法を開始した。開始前の家庭血圧は130/80 mmHgであり、降圧薬は服用していなかった。3コース目の診察前薬剤師面談を実施した際、家庭血圧が130-150 / 90-100 mmHgで推移していることを確認した。

アフリベルセプトの添付文書において、「高血圧Grade 2の場合はアフリベルセプト投与を継続し、降圧薬による治療を行うこと」との記載があるため、高血圧治療ガイドライン2019を参考にまず降圧薬単剤より開始が望ましいと考え、尿蛋白出現のリスクを考慮してオルメサルタンの追加を医師へ提案した。その後、高血圧によるがん化学療法中止はなく、原疾患の治療継続に寄与した。

**事例3：ベバシズマブによる高血圧を未然に回避してがん薬物療法を継続できた事例（様式2：副作用未然回避）**

70代、女性。大腸がんに対して一次治療としてパニツムマブ+FOLFOX療法を8コース実施後にprogressive disease (PD)の判定となった。レジメンをベバシズマブ+FOLFIRIに変更することになったが、収縮期血圧が150 mmHg台で推移していたため、以前服用していたアムロジピン5 mgの服用再開を提案し、提案通り服用再開になった。ベバシズマブ+FOLFIRI療法2コース実施後も収縮期血圧は130 mmHg台でコントロールできており、その後も血圧上昇なくベバシズマブによる治療を継続できた。

## ◆収集内容の分析

### 1. 報告件数

2024年度の1年間で、収集対象となる報告は101件であった。様式別では、様式1（副作用の重篤化回避）65件、様式2（副作用の未然回避）32件、様式3（薬物治療効果の向上）4件であった。収集対象別では、「薬剤誘発性高血圧に対する介入」92件、「家庭血圧測定の指導による介入」35件、「重篤副作用疾患別対応マニュアルを活用した介入」1件（重複あり）であり、今回の重点収集事例の約3割で薬剤師が家庭血圧測定の指導を

表1 介入対象薬剤の薬効分類の内訳

薬効分類	件数
分子標的薬	78
交感神経刺激作用を有する薬剤	6
グルココルチコイド	3
カンゾウ（甘草），グリチルリチン	2
NSAIDs	2
シクロスポリン，タクロリムス	1
その他	4

NSAIDs：non-steroidal antiinflammatory drugs

表3 様式別の介入対象薬剤の内訳

様式	薬効分類	件数
様式1	分子標的薬	57
	交感神経刺激作用を有する薬剤	3
	シクロスポリン，タクロリムス	1
	カンゾウ（甘草），グリチルリチン	1
	NSAIDs	1
	グルココルチコイド	1
	その他	1
様式2	分子標的薬	20
	交感神経刺激作用を有する薬剤	3
	NSAIDs	1
	その他	3
様式3	グルココルチコイド	2
	分子標的薬	1
	カンゾウ（甘草），グリチルリチン	1

表2 介入対象薬剤の内訳

薬効分類	介入薬剤	件数
分子標的薬	ベバシズマブ	37
分子標的薬	ラムシルマブ	13
分子標的薬	レンパチニブ	13
分子標的薬	カボザンチニブ	7
分子標的薬	アキシチニブ	4
分子標的薬	アフリベルセプト	2
NSAIDs	ロキソプロフェン	2
分子標的薬	レゴラフェニブ	1
分子標的薬	カルフィルゾミブ	1
交感神経刺激作用を有する薬剤	クレンプテロール	1
交感神経刺激作用を有する薬剤	デュロキセチン	1
交感神経刺激作用を有する薬剤	メチルエルゴメトリン	1
交感神経刺激作用を有する薬剤	ミドドリン	1
交感神経刺激作用を有する薬剤	ノルアドリナリン	1
交感神経刺激作用を有する薬剤	ドロキシドパ	1
グルココルチコイド	ヒドロコルチゾン	1
グルココルチコイド	グルココルチコイド	1
グルココルチコイド	メチルプレドニゾロン	1
カンゾウ（甘草），グリチルリチン	抑肝散	1
カンゾウ（甘草），グリチルリチン	偽アルドステロン症被疑薬	1
シクロスポリン，タクロリムス	シクロスポリン	1
その他	生理食塩液	1
その他	ビジクリア配合錠	1
その他	リバスチグミン	1
その他	ニフェジピンカプセル	1

行っていた。介入場面は、入院55件、外来46件（うち、診察前薬剤師面談での介入が18件）であった。

## 2. 介入対象薬の内訳

介入対象薬剤および薬効分類の内訳を表1、表2に示す。薬効分類は、「高血圧管理・治療ガイドライン2025（JSH2025）第15章の4. 薬剤誘発性高血圧（発行：日本高血圧学会）」を参照した。介入対象の約8割が分子標的薬に起因した高血圧であった。また、様式別の介入薬剤の内訳を表3に示す。報告様式にかかわらず、同様の薬効分類の薬剤が介入対象となっていた。

## 3. 患者リスク因子と高血圧重症度との関係

様式1の「被疑薬：分子標的薬」事例（57事例）を解析した。介入時の高血圧重症度（有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：以下、CTCAE）v6.0）は、Grade2は30例、Grade3は19例、Grade4は7例であった。介入時点で約半数がGrade3以上を呈していた。

重篤副作用疾患別対応マニュアル「重症高血圧」<sup>1)</sup>で

挙げられた患者リスク因子ごとに、介入時の高血圧重症度を報告内容の血圧値よりCTCAE v6.0に基づいてGradeで評価した（表4）。

リスク因子別に高血圧重症度Grade3以上（介入時）の発現率を算出した。

年齢別では、70歳未満22.2%、70代59.1%、80代83.3%であり、70歳未満と比べて70代以上で有意にGrade3以上の発現率が高かった（chi-square test, p=0.0039）。

高血圧既往の有無では、既往あり55.6%、既往なし43.8%であり、高血圧既往の有無による発現率の差は認めなかった（Fisher's exact test, p=0.3848）。

腎障害の有無では、腎障害あり80.0%、腎障害なし42.3%であり、症例数が少なく有意な差は認めなかったが、腎障害がある場合に発現率が高い傾向にあった（Fisher's exact test, p=0.1264）。

肝障害の有無では、肝障害あり25.0%、肝障害なし47.2%であり、肝障害の有無による発現率の差は認め

表4 患者リスク因子と高血圧重症度との関係

介入時の重症度	年齢				高血圧既往		腎障害		肝障害	
	70歳未満	70代	80代	不明	あり	なし	あり	なし	あり	なし
基準範囲内	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
Grade 2	20	9	1	0	4	26	1	29	3	27
Grade 3	4	11	2	2	3	16	2	17	1	18
Grade 4	2	2	3	0	2	5	2	5	0	7

表5 家庭血圧把握時期と高血圧重症度との関係

介入時の重症度	投与前の家庭血圧の把握		投与後の家庭血圧の把握	
	あり	なし	あり	なし
基準範囲内	0	1	1	0
Grade 2	8	22	16	14
Grade 3	2	17	11	8
Grade 4	0	7	4	3

なかった (Fisher's exact test,  $p=0.3755$ )。

#### 4. 家庭血圧把握時期と高血圧重症度との関係

家庭血圧把握時期ごとに、介入時の高血圧重症度を報告内容の血圧値よりCTCAE v6.0に基づいてGradeで評価した (表5)。

投与前から家庭血圧を把握して介入した事例は10例 (17.5%) であり、Grade 4 事例は認めず、Grade 3 以上の発現率は20.0%であった。一方、投与前に家庭血圧を把握していない47例ではGrade 3 以上の発現率が51.1%であり、発現率は前者より高い傾向が認められた (Fisher's exact test,  $p=0.0725$ )。また、投与後に家庭血圧を把握して介入した事例は32例 (56.1%) であり、Grade 3 以上の発現率は46.9%であった。一方、投与後に家庭血圧を把握していない25例ではGrade 3 以上の発現率が44.0%であり、発現率に有意差は認めなかった (Fisher's exact test,  $p=0.5210$ )。

#### ◆考察

本解析を行うに当たって、重篤副作用疾患別対応マニュアル「重症高血圧」<sup>1)</sup>が作成された経緯を確認するため、第15回重篤副作用総合対策検討会 (2023年9月20日開催, [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000168130\\_00007.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000168130_00007.html)) の議事録を確認した。日本循環器学会からの参考人 (医師) が作成の経緯を説明しており、以下に一部を抜粋する。

- ・薬剤開始後に急激に血圧が上昇し、心不全などの循環器疾患で受診するケースがある
- ・血圧が180/120 mmHg以上に上昇することは、心血

管・腎イベントにつながる重大サインである

- ・分子標的薬・抗がん薬では急激な血圧上昇や高血圧クリーゼが問題化しており、脳梗塞で死亡する例もある
- ・経口抗がん薬は特に注意が必要である
- ・高齢者や腎機能低下例は特にリスクが高い
- ・疾患と薬剤の組み合わせにより血圧上昇を予測できる場合がある
- ・副作用による血圧上昇を見逃さないために、家庭血圧による自己測定を強く推奨する
- ・血圧の絶対値だけでなく、上昇速度も重要である
- ・血圧が上がってからでは遅く、事前にハイリスク群を特定し、薬剤投与開始時点から家庭血圧を継続記録して早期発見・早期介入することが重要である
- ・本マニュアルを活用して、家庭血圧の自己測定を推奨して欲しい

また、重篤副作用疾患別対応マニュアル「重症高血圧」<sup>1)</sup>では、前述の内容に加えて下記のポイントが記載されている。

- ・重症高血圧のリスク因子として、高齢、肝機能や腎機能の低下、投与前からの高血圧、ポリファーマシーが挙げられる
- ・血圧上昇リスクの高い薬剤を内服する患者に対しては、家庭血圧の測定を指導することが必須である
- ・自己測定が困難な患者に対しては施設での血圧測定や家族による血圧測定などで血圧上昇の早期発見を試みる

このように重篤副作用疾患別対応マニュアルには、自覚症状などから重大な副作用を早期に発見できるような患者および家族の方向けの情報や、医療関係者向けの診断方法および対処方法などがわかりやすく記載されているため、是非とも参照いただきたい。

上記の趣旨を踏まえ、本検討では重症高血圧リスク因子並びに血圧上昇リスクの高い薬剤の開始前後の家庭血圧の把握状況に焦点を当てて分析した。分析は、介入薬剤の約8割を占めた分子標的薬を対象にして、報告内容の情報が豊富な様式1 (副作用の重篤化回避) を対象にした。重症高血圧リスク因子では、年齢別解析において

70代以上で介入時の高血圧重症度は高くなった。一方、高血圧既往、腎障害有無、肝障害有無では、それぞれサンプル数が小さい影響か高血圧重症度に有意差は認めなかった。一方、家庭血圧把握時期では、薬剤師が投与前から家庭血圧を把握している事例では介入時の高血圧重症度Grade 4は認めず、Grade 3の発現率も低くなる傾向がみられた。以上より、特に分子標的薬では投与直後より急激な血圧上昇を引き起こすことがあるため<sup>2)</sup>、薬剤誘発性高血圧の重症化予防には「投与前からの家庭血圧の把握」が重要であると考えられた。

家庭血圧は、診察室血圧値よりも優れた予後の予知因子であることが数多く報告されている<sup>3~5)</sup>。家庭血圧の臨床的価値は、標準化された方法<sup>6)</sup>での測定により高まる。具体的には、「上腕血圧計を選ぶこと」、「朝（起床後1時間以内・朝食前・服薬前）と晩（就寝直前）に測定すること」、「トイレを済ませ、1~2分椅子に座ってから測定すること」、「1機会原則2回測定すること」、「週に5日以上測定した結果を医師に示すこと」が挙げられる。医療従事者は適切な家庭血圧測定法を指導することが強く求められており、日本高血圧学会のホームページに掲載されている家庭血圧測定に関するポスター（[https://www.jpsh.jp/pub\\_katei.html](https://www.jpsh.jp/pub_katei.html), 2026年3月3日参照）も参照していただきたい。

薬剤性高血圧をテーマにした過去のプレアボイド広場「がん薬物療法における『薬剤性高血圧』に関連したプレアボイド報告」<sup>7)</sup>も参考になるため、是非とも参照していただきたい。

#### ◆まとめ

- ① 薬剤誘発性高血圧の重症化を防ぐための2つの柱は、「事前対応」と「早期対応」である。
- ② 「事前対応」とは、ハイリスク患者を同定し、1コース目開始前から、開始前の家庭血圧推移を把握し、開始前に必要な対応（降圧薬導入の必要性協議、モニタリング計画、家庭血圧測定指導）を行うこと。
- ③ 「早期対応」とは、投与開始後の急激な上昇を想定して、家庭血圧推移を含めたきめ細かいモニタリングを行い、血圧上昇傾向を早期に把握して必要な対応（降圧薬導入の必要性協議、モニタリング計画、家庭血圧測定指導）を行うこと。

#### ◆薬剤誘発性高血圧の重症化を防ぐためのチェックリスト

本解析より得られた薬剤誘発性高血圧の重症化を防ぐためのプロセスをチェックリスト化したため、参考にし

#### Step 1：ハイリスク患者の同定

- 血圧上昇作用を有する薬剤<sup>a)</sup>の確認
- 危険因子（高齢者：70代以上で特に注意、腎障害など）のスクリーニング

#### Step 2：1コース目開始前のアクション【事前対応】

- 開始前の家庭血圧推移の把握（ベースライン確認）
- 家庭血圧測定の指導（測定習慣の定着確認）
- 必要に応じた降圧薬導入の必要性協議（医師への提案）

#### Step 3：投与開始後のアクション【早期対応】

- 急激な血圧上昇を想定したきめ細かいモニタリング計画の立案
- 上昇傾向（Grade 2到達など）の早期発見と迅速な介入（降圧薬追加の協議）
- 高血圧緊急症の症状確認・対応

a)：血圧上昇作用を有する薬剤：NSAIDs、甘草・グリチルリチン、グルココルチコイド、免疫抑制薬、エリスロポエチン製剤・HIF-PH阻害薬、エストロゲン、MAO阻害薬、抗うつ薬、抗VEGF薬、マルチキナーゼ阻害薬（詳細は重篤副作用疾患別対応マニュアル「重症高血圧」<sup>1)</sup>の「高血圧緊急症の原因薬剤の検索」を参照）

#### ☒ 分子標的薬による薬剤誘発性高血圧の重症化を防ぐためのチェックリスト

ていただきたい。なお、本解析は分子標的薬に特化した解析になっており、分子標的薬以外の薬剤も含めた一般化に向けてはさらなる検討が必要である。

#### 引用文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアルー重症高血圧, 令和5年12月。  
<https://www.pmda.go.jp/files/000265668.pdf>
- 2) T Mohammed, M Singh, JG Tiu, AS Kim : Etiology and management of hypertension in patients with cancer, *Cardiooncology*, 2021 Apr 6, 7. doi : 10.1186/s40959-021-00101-2.
- 3) T Ohkubo, K Asayama, M Kikuya, H Metoki, H Hoshi, J Hashimoto, K Totsune, H Satoh, Y Imai : How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study, *J Hypertens*, **22**, 1099-1104 (2004).
- 4) M Nishinaga, J Takata, K Okumiya, K Matsubayashi, T Ozawa, Y Doi : High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older, *Hypertens Res*, **28**, 657-663 (2005).
- 5) K Shimada, K Kario, T Kushiro, S Teramukai, N Zenimura, Y Ishikawa, Y Okuda, I Saito : Prognostic significance of on-treatment home and clinic blood pressure for predicting cardiovascular events in hypertensive patients in the HONEST study, *J Hypertens*, **34**, 1520-1527 (2016).
- 6) 日本高血圧学会：“高血圧管理・治療ガイドライン2025”, ライフサイエンス出版, 東京, 2025.
- 7) 中村匡志：がん薬物療法における「薬剤性高血圧」に関連したプレアボイド報告, 日本病院薬剤師会雑誌, **61**, 1298-1299 (2025).