

質疑応答

(質問)薬物血中濃度測定
(Therapeutic Drug Monitoring; TDM)
についてご教示下さい

(大阪府：Y. I.)

(回答)加藤 隆 児*

TDMの意味について教えてください？

TDM(Therapeutic Drug Monitoring)は治療的薬物モニタリングと言われている。薬物の血中濃度を知ることにより、薬物が患者個々に最適な血中濃度となるための解析を行い、投与量や投与間隔を設定して、薬物治療における患者の利益を最大にすることが挙げられる(individualization：個別化)。また、不必要な薬物の投与、プアーコンプライアンスやノンコンプライアンスを防止するためにも利用される。なお、コンプライアンスという言葉は、近年患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その説明に同意して治療を受けることを意味するアドヒアランスという言葉が使用されている。

このような背景から、近年、治療的薬物マネジメント(Thera-peutic Drug Management)に変貌しつつある。

どのような薬物が測定されるのですか？

- ・有効血液中濃度範囲が狭く、死に繋がるような重篤な副作用があるもの。
- ・血液中濃度と作用の相関関係が明らかであるもの。
- ・体内動態が非線形を示すもの(投与量で効果の予測がつかないもの)。
- ・遺伝多型が関わるなど体内動態の個人差が大きいもの。

・特定薬剤治療管理料^{*}(保険適応がある)が設定されているもの(表1にその代表的な薬物を示す)

・薬物中毒時

^{*}特定薬剤治療管理料：特定の薬剤の血中濃度を測定し、その結果に基づき当該薬剤の投与量を精密に管理した場合(治療計画の要点をカルテに記載することが必要)、月1回に限り算定可能であり、保険診療の中で薬物血液中濃度測定業務が唯一評価されている点数である。近年、voriconazole(ブイフェンド[®])に本管理料の算定が、月1回入院時のみ認められた(平成20年3月5日保険医療課長通知)。

採血時の注意点を教えてください

A. 採血量とサンプルの処理

たいていの場合、薬物血中濃度測定は血漿または血清にて行われる。特例として、シクロスポリンやタクロリムスは全血で行われる。測定法が酵素免疫法の場合、全血1mL程度で測定可能である。

B. 採血時間

薬物が定常状態に到達するには、服用開始からその薬物の半減期の4~5倍の時間を要する(図1)。採血の時間については、服用直前値(トラフ値)で行うが、バンコマイシンやアルベカシンなど半減期が短い薬物はピーク値とトラフ値の2点で評価するものや、分布容積が大きく血液中濃度と効果が相関しない薬物(シクロスポリン、カルボプラチンなど)では血漿中濃度下面積(AUC)で評価するものもある。薬物の物性(脂溶性か水溶性かなど)により、その挙動(1-compartment or 2-compartmentな

*大阪薬科大学臨床薬剤学研究室

表1 主な TDM 対象薬剤の特定薬剤治療管理料

対象薬剤	成分名(一般名)	対象疾患	初回月*1	2~3カ月	4カ月以降
ジギタリス製剤	ジゴキシン	心疾患	470点+280点	470点	235点
テオフィリン製剤	テオフィリン	気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, 慢性気管支炎, 肺気腫, 未熟児無呼吸発作	470点+280点	470点	235点
不整脈剤	プロカインアミド, N-アセチルプロカインアミド, アブリンジン, ジソピラミド, リドカイン, プルジカインニド塩酸塩, プロパフェノン, メキシレチン, フレカイドロン, ピキニジン, シベンゾリン, コハク酸塩, アミオダロン, ビルメノール	不整脈[継続的に投与]	470点+280点	470点	235点
抗てんかん剤	フェノバルビタール, ニトラゼパム, プリミドン, ジアゼパム, フェニトイン, 遊離フェニトイン, カルバマゼピン, ゴニナミド, エトスクシמיד, アセタゾールアミド, パルプロ酸ナトリウム, 遊離パルプロ酸ナトリウム, トリメタジオン, クロナゼパム, クロバザム, スルチアム, ガバペンチン, ラモトリギン, レベチラセタム, トピラマート	てんかん*2 てんかん重複状態 (全身体性けいれん発作重複状態)	470点+280点	740点 (重複状態の消失日, 1回に限る)	470点
アミノ配糖体抗生物質, グリコペプトド系抗生物質, トリゾゾール系抗真菌剤等	バルプロ酸ナトリウム, 遊離バルプロ酸ナトリウム, カルバマゼピン バルプロ酸ナトリウム, 遊離バルプロ酸ナトリウム ゲンタマイシン, アミカシン, ストレプトマイシン, トアラマイシン, アルベカシン バンコマイシン, テイコブラニン ボリコナゾール シクロスポリン, タケロリムス水和物	躁うつ病又は躁病 片頭痛 (入院患者に数日間以上投与) 重症又は難治性真菌感染症(入院患者に数日間以上投与) 臓器移植後(拒否反応の抑制)	470点+280点	470点	470点
免疫抑制剤	シクロスポリン	ベーチェット病(活動性・難治性眼症状を有するもの), 重症の再生不良性貧血, 赤芽球病, 尋常性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 関節症性乾癬, 全身型重症筋無力症, アトピー性皮膚炎(既存の治療で十分な効果が得られない患者に限る), ネフローゼ症候群 全身型重症筋無力症, 関節リウマチ, ループス腎炎, 潰瘍性大腸炎	470点+280点	470点	470点
サリチル酸系製剤	タケロリムス水和物	若年性関節リウマチ, リウマチ熱, 慢性関節リウマチ[継続的に投与]	470点+280点	470点	235点
メトトレキサート	アセトアミノフェン	解熱鎮痛	470点+280点	470点	235点
ハロペリドール製剤 プロムペリドール製剤	メトトレキサート ハロペリドール プロムペリドール	悪性腫瘍	470点+280点	470点	235点
リチウム製剤	炭酸リチウム	統合失調症	470点+280点	470点	235点

*1 免疫抑制剤を投与している患者以外に対して, 特定薬剤治療管理に係る薬剤の投与を行った場合は, 1回目の特定薬剤治療管理料を算定すべき月に限り, 所定点数に280点を加算する。なお, 初回月加算は, 投与中の薬剤の安定した血中至適濃度を得るため頻回の測定が行われる初回月に限り, 280点を加算できるものであり, 薬剤を変更した場合においては算定できない。
*2 てんかんの患者であって, 2種類以上の抗てんかん剤を投与している者について, 同一暦月に血中の複数の抗てんかん剤の濃度を測定し, その測定結果に基づいて個々の投与量を精密に管理した場合には, 当該月においては, 2回に限り所定点数を算定できる。
*3 臓器移植後の患者に対して, 免疫抑制剤の投与を行った場合は, 臓器移植を行った日の属する月を含め3月に限り, 所定点数に2,740点を加算し, 初回月加算は算定しない。
(フェルコピオシタスホスホニウムより一部変更)

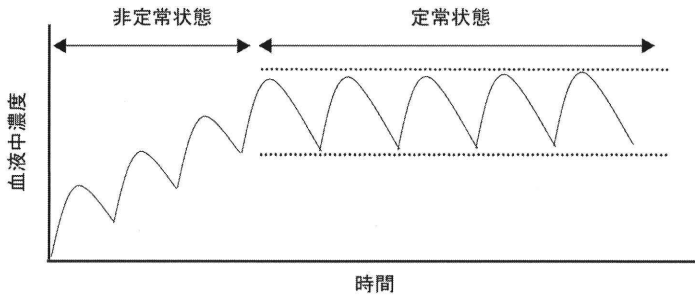


図1 定常状態と採血の時期

- ・非定常状態から定常状態への移行時間は半減期の4倍。
- ・採血は、定常状態の期間で行うことが理想。

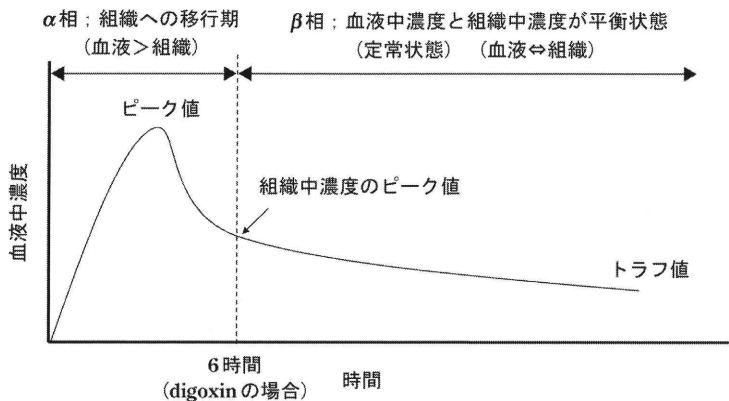


図2 2-compartment modelを示す薬物の血液中濃度推移

- ・採血は組織中濃度を反映している状態(β相)で行う。
- ・Digoxinは投与6時間後以降に採血を行う(digoxinは2-compartment modelを示す薬物の代表である)。
- ・ピーク値とトラフ値、AUCを取ることもある。

ど)が変化するため、物性を十分に把握する必要がある。One-compartmentで解析できるようなものであれば、どの時間帯でも解析することが可能であるが、2-compartmentを示す薬物では、血液中濃度と組織中濃度が平衡状態になっていない分布相(α-phase)の採血は無効である(図2)。

具体的には図2に示したようにdigoxinは投与後6~8時間以降に測定しなければならない。

C. 採血方法

薬剤もしくはその添加剤が点滴ボトルやバックあるいはルート(点滴チューブ)などと反応し吸着する場合があります(インスリン、イリノテカン、ニトログリセリン、シクロスポリンなど)ので注意を要する。ニトログリセリンに添付のチューブは、ポリ塩化ビニルではなくポリプロピレンである。

以下に、筆者らが経験した実例を挙げる。

<症例：血液腫瘍内科 16歳、女性>

Rp. Cyclosporin A 250mg/day 点滴静注

骨髄移植後、無菌室にて治療中の患者。中心静脈栄養の点滴ルート(3m)を介してcyclosporin(CyA)を250mg/dayで点滴静注を行っていた。その点滴ルートからの採血により、血液中濃度測定を行った。CyAの血液中濃度は2,000ng/mL(目標値は200ng/mL)であった。しかし、患者にはCyAの中毒症状は認められず、逆に移植片対宿主病(GVHD)を発症した。このとき末梢から採血を行うと20ng/mLであった。後に点滴ルート(ポリ塩化ビニル[PVC]製の点滴チューブ)にCyAが吸着していたことが確認された。本症例で用いられたCyAの製剤(サンディミュン®)はヒマシ油で溶解されており、ヒマシ油がチューブに吸着し、そこにCyAが溶解したことが原因であった。点滴ルートからの採血時に高濃度となった理由は、ヒマシ油よりも作用点となる白血球(血液)側への溶解度が

高かったためである。その後、添付文書¹⁾に以下の記載がなされた。

1. 輸液容器・輸液セットの使用時

ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。〔シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する。〕

2. 血中濃度測定用採血

血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

どのような、実益が見込めますか？

- ・投与計画を立てることができる。
- ・拒絶反応が疑われる移植患者やMRSA患者など緊急度の高い患者における現時点での血液中濃度がわかる。
- ・腎機能障害者・高齢者をはじめ、特にモニタリングが必要な患者に対して具体的な投与計画を設計ができる。
- ・透析を行った際の除去率を算出できる。
- ・薬物中毒時の血液中濃度を知ることにより、中毒の原因薬物の同定とその対処ができる。

文 献

- 1) サンディミュン[®]点滴静注用 250mg 添付文書. ノバルティスファーマ株式会社. 2011年3月改定.