

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
総合研究報告書

てんかんの地域診療連携体制推進のためのてんかん診療拠点病院運用ガイドラインに関する研究

てんかん拠点病院における抗てんかん薬 TDM 業務の実態調査

研究分担者：長谷川大輔 日本獣医生命科学大学 獣医放射線学研究室 教授
研究協力者：浦 裕之 湘南医療大学 臨床医学研究所 研究員

研究要旨

抗てんかん薬の血中薬物濃度解析（TDM）業務はてんかん患者の服薬アドヒアランス評価において極めて重要な業務であるが、てんかん拠点病院における業務実態は不明である。本研究では、抗てんかん薬の TDM 業務の実態を明らかにすることを目的として、てんかん拠点病院薬剤部を対象とした予備調査と、てんかん拠点病院 TDM 担当者を対象としたアンケート調査を実施した。全体で 19 施設に送付し、計 13 施設より回答を得た（回収率 68.4%）。てんかん拠点病院では、従前薬だけではなく新規抗てんかん薬についても多くの施設で血中濃度測定が実施されていた。一方、新規抗てんかん薬の血中濃度測定については、ほとんどの施設で外部委託されているのが現状であり、血中濃度測定の内製化が今後の課題となる。薬剤部門で定常業務として抗てんかん薬の TDM を実施しているてんかん拠点病院は 23.1%にとどまった。てんかん拠点病院の薬剤部門における抗てんかん薬 TDM 業務の標準化を図る上で、TDM を契機とするプレアポイド事例や服薬アドヒアランスが向上した事例の収集など、薬剤師による抗てんかん薬 TDM 業務の有効性に関するエビデンスを構築していくことが必須である。

A. 研究目的

抗てんかん薬の血中薬物濃度解析（TDM）業務はてんかん患者の服薬アドヒアランスを客観的に評価できるという点において極めて重要な業務の一つに位置付けられる。しかし、てんかん拠点病院における TDM 業務の実態は明らかとなっていない。そこで本研究では、抗てんかん薬の TDM 業務の実態についててんかん拠点病院を対象としたアンケート調査を実施し、てんかん拠点病院を効果的に運用するために必要な薬剤業務に関する検討を行った。

B. 研究方法

<平成 31 年度>

- ①アンケート調査期間：令和元年 10 月 1 日から同年 10 月 31 日（1 ヶ月間）とした。
- ②対象施設：てんかん診療全国拠点機関 1 施設およびてんかん診療拠点機関 15 施設（令和元年 10 月 1 日時点で都道府県に指定されている機関）を調査対象とした。
- ③調査方法：各施設長にアンケート調査協力依頼状

を送付し、同意が得られた場合に薬剤部長宛にアンケート調査用紙を配布するよう依頼した。

- ④調査項目：AED の TDM 実施状況、TDM 測定部門および解析部門。

<令和 2 年度>

- ①アンケート調査機関：令和 2 年 9 月 16 日（配布）から同年 10 月 31 日（回収締切）とした。
- ②調査対象施設：てんかん診療全国拠点機関 1 施設およびてんかん診療拠点機関 18 施設（令和 2 年 9 月 1 日時点で都道府県に指定されている機関）を調査対象とした。
- ③調査方法：各施設長にアンケート調査協力依頼状をメール送付し、同意が得られた場合に TDM 担当者にアンケート調査を依頼した。
- ④調査項目：血中濃度測定実績のある抗てんかん薬（アセタゾラミド（AZA）、カルバマゼピン（CBZ）、クロバザム（CLB）、クロナゼパム（CZP）、ジアゼパム（DZP）、エトトイン（EHN）、エトサクシミド（ESM）、ガバペンチン（GBP）、臭化カリウム（KBr）、ラコサ

ミド (LCM)、レベチラセタム (LEV)、ラモトリギン (LTG)、ニトラゼパム (NZP)、オキシカルバゼピン (OXC)、フェノバルビタール (PB)、ペランパネル (PER)、フェニトイン (PHT)、ピラセタム (PIR)、プリミドン (PRM)、バルプロ酸ナトリウム (VPA)、ルフィナミド (RFN)、スチリペントール (STP)、スルチアム (ST)、トリメタジオン (TMO)、トピラマート (TPM)、ビガバトリン (VGB)、ゾニサミド (ZNS))、測定している部門、測定方法、単位、所要時間、服薬アドヒアランスの聴取者、聴取方法、抗てんかん薬血中濃度解析実績、遺伝子多型検査の有無について調査した。なお、いずれの項目も令和2年9月1日時点での情報として回答を得た。

(倫理面への配慮)

本研究におけるアンケート調査は、湘南医療大学の倫理委員会における審査、承認を得て行った (承認番号：医大研倫第 19-021 号、医大研倫第 20-006 号)。

C. 研究結果

<平成 31 年度>

令和2年1月31日までに回収できたアンケート結果について集計した。全体で16施設に送付し、12施設より回答を得た (回収率 75.0%)。回答を得た12施設中、TDMを実施していると回答したのは12施設 (100%) であった。血中濃度の測定を行っている部門では検査部門が外来・入院ともにもっとも多くそれぞれ 83.3%、91.7%であった。一方、血中濃度の解析を行っている部門では、薬剤部門が外来・入院ともにもっとも多くそれぞれ 50.0%、75.0%であった。

<令和2年度>

令和2年9月16日にてんかん診療全国拠点機関およびてんかん診療拠点機関の各施設長にメール送付し、令和2年10月31日までに回収できたアンケート結果について集計を行った。全体で19施設に送付し、計13施設より回答を得た (回収率 68.4%)。

血中濃度測定実績のある抗てんかん薬の内訳は、LEV、LTG、PRM、PB、PHT、VPA、ZNS、CLB、CZP、CBZ、ESMの11品目については回答のあったすべての施設 (13施設) において測定実績があった。また、PER、GBPは92.3% (12施設)、LCM、TPMは84.6% (11施設)、NZP、DZPは69.2% (9施設)、STPは61.5%

(8施設)、RFN、AZAは53.8% (7施設)、TMOは38.5% (5施設)、STは15.4% (2施設) で血中濃度測定実績があった。

抗てんかん薬の血中濃度測定部門および血中濃度測定所要時間の内訳についてそれぞれ図1、図2に示す。PB、PHT、VPA、CBZなどの従前薬の血中濃度測定についてはほとんどの施設において内製化されており、検査部門あるいは薬剤部門で測定されていた。一方、LEV、LTG、PER、GBP、LCM、TPMといった新規抗てんかん薬およびベンゾジアゼピン系抗てんかん薬はほとんどの施設で外部委託による測定が行われていた (図1)。また、抗てんかん薬血中濃度測定の内製化が行われている抗てんかん薬の血中濃度は当日中に測定結果が得られるのに対し、外部委託している抗てんかん薬の血中濃度は概ね1週間以内、測定頻度の低いものでは2週間以内に測定結果が得られるとの回答を得た (図2)

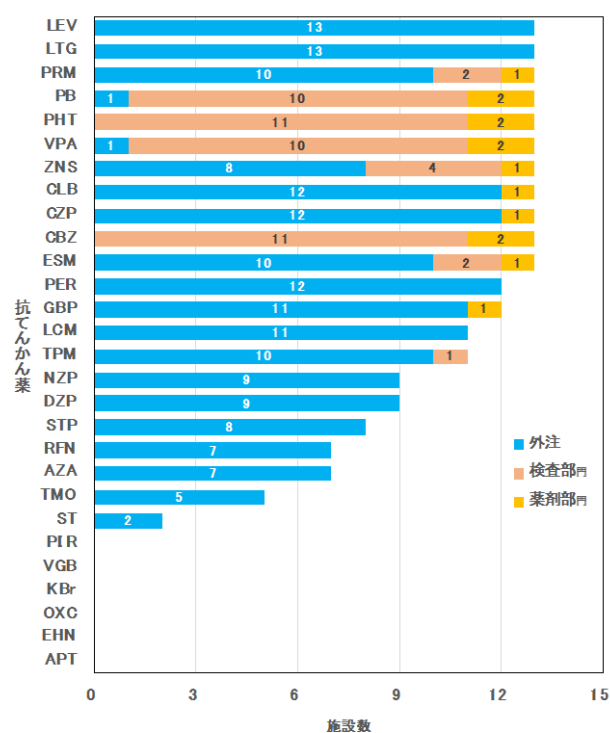


図1 抗てんかん薬血中濃度測定部門の内訳

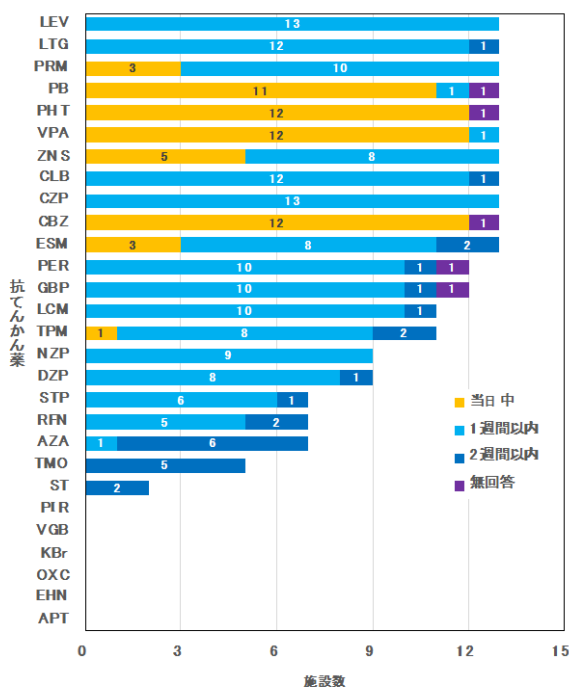


図2 抗てんかん薬血中濃度測定所要時間の内訳

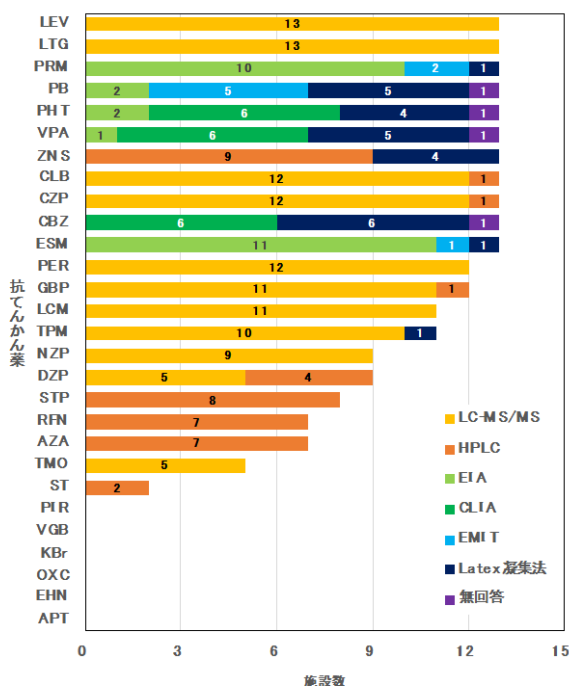


図3 抗てんかん薬血中濃度測定方法の内訳

血中濃度測定方法の内訳について図3に示す。LEV、LTG、PER、LCM、NZP、TMOは回答のあった全施設で液体クロマトグラフ質量分析計を用いた測定法(LC-MS/MS)が選択されていた。また、CLB、CZP、GBP、TPMについてもほとんどの施設でLC-MS/MS法が選択されていた。また、STP、RFN、AZA、STは回答のあった全施設で高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いた測定法が選択されていた。

一方、PRM、PB、VPA、ZNS、CBZ、ESM、DZPは施設により測定方法が異なり、酵素免疫測定法(EIA)、化学発光免疫測定法(CLIA)、多元酵素免疫測定法(EMIT)など複数の測定法が用いられていることが明らかとなった。

抗てんかん薬血中濃度の報告単位については、ベンゾジアゼピン系薬剤であるDZP(ng/mL が7施設、 $\mu\text{g/mL}$ が2施設)、NZP(ng/mL が8施設、 $\mu\text{g/mL}$ が1施設)、CZP(ng/mL が7施設、 $\mu\text{g/mL}$ が2施設)、CLB(ng/mL が11施設、 $\mu\text{g/mL}$ が2施設)に施設間差異が認められた。一方でPERの報告単位は ng/mL 、その他抗てんかん薬の報告単位は $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ統一されていた。

抗てんかん薬の服薬時間および直近の服薬アドヒアランスの聴取は、医師が7施設(53.8%)で最も多く、看護師および薬剤師がそれぞれ5施設(38.5%)、事務が1施設(7.7%)という回答を得た(複数回答)。

服薬時間および直近の服薬アドヒアランスの確認方法として、外来時・採血時に患者あるいは家族から口頭で確認する、血中濃度測定値で服薬アドヒアランス不良が疑われる場合には薬剤師がカルテに服薬状況の確認を医師に依頼し確認する、血中濃度測定担当者が患者または家族に電話で確認するなどの回答が得られた。

薬剤部門が定常業務として抗てんかん薬のTDMを実施している施設は3施設(23.1%)あり、TDM解析ソフト「PEDA」を用いてCBZ、VPA、PHT、PBのTDM業務を行っている施設が2施設(15.4%)あった。また、ソフトウェアを用いずに薬物動態に関する文献値を参考にクリアランス測定を実施している施設が1施設(7.7%)あり、ESM、CBZ、GBP、CZP、CLB、DZP、STP、NZP、VPA、PHT、PB、PRM、PER、LCM、LTG、RFN、LEVについてTDMを行っていた。なお、日常的に抗てんかん薬のTDMを行っていない施設においても、抗てんかん薬血中濃度が異常高値を示した場合の休薬期間推定等で医師から依頼を受けて血中濃度解析をすることがあるという報告があった。なお、今回のアンケート調査で抗てんかん薬の遺伝子多型に関する検査の報告は得られなかった。

D. 考察

本調査結果から、てんかん拠点病院では血中濃度測定の実施が推奨されているPHTやCBZのような従前薬だけではなく、新規抗てんかん薬についても多

くの施設で血中濃度測定が実施されていることが明らかとなった（図 1）。多くの新規抗てんかん薬は治療域が広く、ルーチンでの血中濃度測定は必須とされていないが、服薬アドヒアランスの客観的評価には非常に有用である。そのため、てんかん拠点病院では積極的に抗てんかん薬の服薬アドヒアランス評価を診療に取り入れている可能性が示唆された。また、てんかん拠点病院ではほとんどの施設で PB、PHT、VPA、CBZ などの従前薬の血中濃度測定が内製化されており、当日中に服薬アドヒアランスや副作用の評価が可能となっている。一方で、てんかん拠点病院においても新規抗てんかん薬の血中濃度測定についてはほとんどの施設で外部委託されていた。そのため、採血から血中濃度測定結果が判明するまでにタイムラグが生じ、服薬アドヒアランスや副作用の評価とそれに伴う治療方針の決定に遅れが生じる要因となり得ることが示唆された。てんかん拠点病院における薬物療法をより充実したものとするために、新規抗てんかん薬の血中濃度測定を内製化し、服薬アドヒアランスや副作用の評価をスムーズに実施できる診療体制を構築して行くことが今後の課題となる。

てんかん拠点病院では、PRM、PB、VPA、ZNS、CBZ、ESM、DZP の血中濃度測定方法について施設間差異が認められた。そのため、血中濃度測定値に施設間差異が生じる可能性があることを念頭に置き、必要に応じて再検査することが望ましいと思われる。

抗てんかん薬血中濃度の報告単位については、ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬に施設間差異が認められ、報告単位である $\mu\text{g/mL}$ と ng/mL を誤って解釈することで 1000 倍もの誤差につながるおそれがあることが判明した。そのため、他施設の血中濃度測定結果を取り扱う際には、特にベンゾジアゼピン系抗てんかん薬の報告単位に注意を要するものと考えられる。

抗てんかん薬の服薬時間および直近の服薬アドヒアランスの聴取に医師、看護師、薬剤師、事務職員が関与していることが明らかとなった。ただし、実際に聴取する職種には施設間差異があり、現状では医師以外の医療従事者（薬剤師、看護師など）が関与している割合は低いことが示された。

薬剤部門が定常業務として抗てんかん薬の TDM を実施しているてんかん拠点病院は 23.1%にとどまることが本調査により明らかとなった。なお、平成 31 年度の予備調査結果では令和 2 年度の調査よりも調査施設が少なかったことに加え、設問の TDM

業務に関する定義が曖昧であったために定常業務ではない単発の業務で実施している施設が含まれているために過大評価された結果が得られたものと推察される。現在では従前薬に比して治療域が広くルーチンでの血中濃度測定を必須としない新規抗てんかん薬の使用例も増えているが、服薬アドヒアランスの客観的な確認手段としては抗てんかん薬の TDM が依然として有用である。また、医師が抗てんかん薬血中濃度を評価するだけでなく、薬剤師が抗てんかん薬の TDM に基づいててんかん薬物療法に参画することで抗てんかん薬以外の併用薬との薬物相互作用や服薬アドヒアランスの確認などの薬学的観点からてんかん薬物療法の適正化に貢献できるものと思われる。今後、てんかん拠点病院の薬剤部門における抗てんかん薬 TDM 業務の標準化を図る上で、TDM を契機とするプレアボイド事例（薬剤師が薬物療法に直接関与し、薬学的患者ケアを実践して患者の不利益を回避あるいは軽減した事例）や服薬アドヒアランスが向上した事例の収集など、薬剤師による抗てんかん薬 TDM 業務の有用性に関するエビデンスを構築していくことが必要不可欠である。

E. 結論

本調査結果より、てんかん拠点病院における薬物療法をより充実したものとするために、新規抗てんかん薬の血中濃度測定の内製化による迅速な服薬アドヒアランスおよび副作用の評価が必要であると思われた。また、薬剤部門で定常業務として抗てんかん薬の TDM 業務が実施されているてんかん拠点病院は少数であった。そのため、てんかん拠点病院の薬剤部門による TDM 業務の標準化に向けて、薬剤師による抗てんかん薬 TDM 業務の有用性を示すエビデンス構築が必須であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし