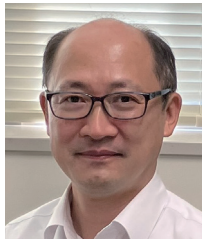


# 薬剤部薬物血中濃度測定を臨床現場で活かす —病院での運用に至るまで—

Clinical Application of Drug Blood Concentration Measurement in the Hospital Pharmacy Department: Up to the Operation in Hospitals



帝京大学薬学部  
病院薬学研究室  
准教授

河村 剛至

## 1. はじめに

医療現場において、時間はとても重要なファクターである。チーム医療において各職種が専門性を生かした正確な判断や情報を共有するだけでなく、協力して迅速に物事を進めるように病院内のシステムが構築されている。特に、検体に関する検査や測定には時間がかかることが多く、できる限り迅速に測定結果を現場にフィードバックし、患者の状態把握と治療に役立てることが要求される。薬物治療において、患者の薬物血中濃度測定値は、薬物の効果、副作用の危険性を把握して適切な薬物治療に導くための重要な情報である。薬物血中濃度測定値を早く得ることができれば、より適切な薬物治療に導くことが可能となり、遅ければ意味を成さないことにもなりうる。

また、薬物血中濃度の測定値は、薬物を投与後、いつ採血したかという情報とともに次回以降の投与量が設計されるため、当然のことながら測定値の正確性が要求される。患者の最適な薬物治療に貢献するため、薬剤部において迅速、かつ正確に薬物血中濃度を測定し、適切な投与設計につなげるのが最良であると考え、帝京大学医学部附属病院薬剤部に HPLC (LM1010) を導入した。今回、病院内での運用に至るまでの取り組みを紹介する。

## 2. 医療現場からの要望

発端は、当院において医師からポリコナゾールの血中濃度測定結果の迅速な現場へのフィードバックが可能にならないか、という要望であった。それまでは外部測定委託業者に測定を依頼して測定結果を得ていた。個々の患者におけるポリコナゾールの過量投与による肝障害は、投与開始1～2週間後に好発することが報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、外部測定委託業者に測定を依頼すると採血から測定結果を得るまで4日～1週間程度かかってしまい、血中濃度を測定する意味が薄れるため、測定依頼は少なかった。そこで、医療機器として認証を受けている HPLC システム LM1010 を薬剤部に導入し、ポリコナゾール血中濃度測定の実施を検討した。

また、HPLC システム LM1010 が測定できる薬物のリストに、副作用のモニタリングのために薬剤師が測定を提案したミコフェノール酸モフェチルが存在した。当院においてミコフェノール酸モフェチルは、臓器移植後の患者への使用の実施実績はないため、特定薬剤治療管理料の診療報酬は見込めないが、適応外使用として数多く用いられている。

そして、救命救急病棟の薬剤師は、患者の血漿から GC-MS を用いた薬物中毒測定を薬剤部で行っているが、カフェインの正確な濃度を測定できる HPLC 機器の必要性があった。GC-MS を用いた測定は、数多くの使用薬剤を一度にスクリーニングできるため、意識障害等の患者が使用した薬を知ることができ、臨床上で非常に有用である。しかしながら、測定値は半定量であるため、カフェイン中毒症例において正確な血中カフェイン濃度を測定すべき場面に GC-MS は不向きであった。

これらのことから、薬剤部では HPLC システム LM1010 (日立ハイテクサイエンス社製) を導入し、薬剤部においてポリコナゾール、ミコフェノール酸モフェチル、カフェインの血中濃度を迅速に測定し、医療現場にフィードバックして患者の治療に貢献することを目標とした。ポリコナゾール、ミコフェノール酸モフェチルに関する LM1010 を用いた測定は、測定値を高精度で算出することができ、臨床業務において活用できることが報告されている<sup>2,3)</sup>。そこで、測定環境の整備、測定部員の確保と測定部員による測定値の安定性等を調べ、院内での運用に向けて準備を行った。

### 3. 薬剤部内における測定への取り組み

#### 3-1. 薬物血中濃度測定ワーキング会議を開催

まずは、薬剤部内で薬物血中濃度測定ワーキンググループを立ち上げた。会義のメンバーはGC-MSの測定を実施している薬剤部員、感染制御部所属の薬剤師、薬剤部業務と研究担当の副部長とした。共通の認識を持って進めるため、上記の「医療現場からの要望」について話し、HPLCを導入する意義について目的を共有した。

近年、高速液体クロマトグラフィーをベースとした医療機器(LM1010)が開発され、臨床使用が許可された。日立ハイテクサイエンスのLM1010高速液体クロマトグラフは、一般医療機器(特定保守管理医療機器)として製造販売届出番号を取得しており、日常的な装置の性能確認を自動で実施し、特殊な技能がなくとも安定した測定結果を得ることができる。また、正確、かつ迅速に測定でき、臨床に活用できることが論文や学会等を通じて報告されている。

測定に関して、毎日測定依頼があるわけではないため、測定専属で薬剤師を配置することはできないが、測定依頼に対しては迅速に対応しなければならない。当院では救急救命病棟担当の薬剤師が、平日当番制で依頼に応じてGC-MSによる測定を行っている。救急救命病棟担当の薬剤師がLCによる薬物濃度測定を行うのが測定技術にも慣れているため望ましいが、緊急時にGC-MSに加え、LM1010による測定を行うことは不可能な事態も考えられる。そこで、他病棟の薬剤師も測定チームに入り、運用実施に向けて測定者4名で立ち上げることにした。

#### 3-2. 測定環境の整備 (ゾーンニングとサンプルの保存)

試験を実施するにあたり、感染制御観点から薬剤部内へのLM1010の設置とゾーンニングを行い、測定環境を整えた。患者血清あるいは血漿を用いたカラム操作等の前処理は、すべてを救命病棟で行い、前処理後のサンプルを薬剤部へ運びLM1010にアプライする。測定結果が異常値、または妥当でない場合に再度測定を行うため、冷蔵庫を購入して薬剤部内測定室に置くことにした。また、血清あるいは血漿を一時保存することについて、薬剤部内責任者会議、薬剤部員会議を通じて、測定環境と測定方法とその安全性等の理解を求めた。

#### 3-3. 測定者の技術と測定値の安定性

迅速に対応するためには複数の測定者が必要であり、その複数の測定者は、操作を誤ることなく正確に測定する技術を持ち、同じ結果が得られなければならない。そこで各測定者が測定トレーニングを経て、各薬剤について2種類の試験を実施した。結果を表1に示す。1つは、既知濃度の薬物の測定(再現性試験)、ミコフェノール酸モフェチルとカフェインについては、血清に既知濃度の薬物を添加してフィルターを通した検体を用いた測定(血清添加回収試験)を行い、それぞれ適切な濃度が測定できるかを調べた。

#### 3-4. 測定技術の確認 (再現性試験)

2.5 µg/mLポリコナゾール、5.0 µg/mLミコフェノール酸モフェチル、50 µg/mLカフェインの試料を調製し測定を行った。各薬剤について真値±20%誤差の範囲内に収まっていることを合格基準とした。また、測定者の操作性に関しても、各測定が真値±20%誤差の範囲内に収まっていることを測定操作の合格とした。

2.5 µg/mLポリコナゾール試料、5.0 µg/mLミコフェノール酸モフェチル、50 µg/mLカフェイン用いたHPLC(LM1010)による測定において、再現性試験の結果、測定値はそれぞれ2.6±0.1 µg/mL、4.4±0.2 µg/mL、51.1±5.3 µg/mLであった。調製した濃度と測定値の差の割合(平均絶対パーセント誤差)は、それぞれ5.4%、11%、4.4%であった。すべての値において真値との濃度差の割合がそれぞれ±10%以内、±15%以内、±15%以内に入っていた。

表1 再現性試験と血清添加回収試験(n=3)

測定薬物	再現性試験		血清添加回収試験	
	測定値(µg/mL)	平均絶対パーセント誤差(%)	測定値(µg/mL)	平均絶対パーセント誤差(%)
2.5 µg/mLポリコナゾール	2.6±0.1	5.4	—	—
5.0 µg/mLミコフェノール酸	4.4±0.2	11	4.5±0.6	12
50 µg/mLカフェイン	51.1±5.3	4.4	49.8±0.4	0.8

### 3-5. ミコフェノール酸モフェチルの血清添加回収試験

ミコフェノール酸モフェチルは個体間のバイオアベイラビリティの変動が大きいこと、併用される薬剤にカルシニューリン阻害薬があり、薬物相互作用が報告されているため、TDMを行う必要性がある。以前までミコフェノール酸モフェチルに関して、中央検査部を介した測定依頼の実績がないため、ヒト標準血清にミコフェノール酸モフェチルを添加した試料を調製して、血清添加回収試験を行った。

5.0 µg/mLミコフェノール酸モフェチル含有血清試料を用いたHPLC(LM1010)による測定(血清添加回収試験)の結果、測定値は4.5±0.6 µg/mLであった。調製した濃度と測定値の差の割合(平均絶対パーセント誤差)は、平均12%であった。すべての値において5.0 µg/mLとの濃度差の割合が±20%以内に入っていた(表1)。

### 3-6. カフェインの血清添加回収試験

カフェイン濃度を50 µg/mLと25 µg/mLの2点において、カフェイン含有血清試料を用いたHPLC(LM1010)による測定(血清添加回収試験)を行った。測定値は、それぞれ49.8±0.4, 24.3±1.4 µg/mLであった。調製した濃度と測定値の差の割合(平均絶対パーセント誤差)は、それぞれ平均0.8%, 4.6%であった。すべての値において50 µg/mLとの割合がそれぞれ±5%以内、±10%以内に入っていた(表1, 表2)。

## 4. 院内での運用に向けて

### 4-1. 全診療科からの測定依頼への対応

ポリコナゾールとミコフェノール酸モフェチルに関しては、全診療科からの依頼を受けて対応する必要がある。電子カルテ上に測定依頼ボタンを作成し、他の血液検体と同様に、採血管を中央検査部に集める形で実施に協力していただくよう中央検査部へお願いした。また、医事課と協議の上、ポリコナゾールに関して外部への測定依頼はなくし、薬剤部で測定することになった。

### 4-2. 依頼受付時間と結果報告期限の設定

薬剤部受付時間は、平日(月～金)9時～15時とし、原則、当日に測定結果をフィードバックすることとした。ただし、当日に薬剤部測定部員の休日や緊急対応等で測定不可能な事態も考慮し、最終期限は当日含め、3診療日17時までとした。中央検査部への報告は、中央検査部の結果入力に対応可能な平日8:30～17:00、土曜8:30～12:30とした。

### 4-3. 採血管種の選定

血漿採血、血清採血のどちらにするかという問題について、現状の運用とできるだけ変更がないよう、ポリコナゾールは、外部依頼測定と同様に血清採血とした。また、ミコフェノール酸モフェチルは外部依頼測定がEDTA血漿採血であるため、EDTA血漿採血とした。血漿で測定が可能かどうかを確かめるため、ヒト標準血漿を購入し、ミコフェノール酸モフェチルやカフェインを添加して、血漿添加回収試験を行った。ところが、ヒト標準血漿は、孔径0.45 µmのフィルター(フィルター径: φ13 mm)を通すことができなかった。そこで、同じ素材親水性PTFEの孔径0.45 µmのフィルター(フィルター径: φ33 mm:有効濾過面積:5.1 cm<sup>2</sup>)を試したところ、血漿を孔径0.45 µmのフィルターに通すことが可能となった。測定値も±15%の誤差範囲以内であり、カフェインにおいても同様に確認した(表2)。その結果、ミコフェノール酸モフェチルやカフェインの測定は、血漿採血を行い、孔径0.45 µmのフィルター(フィルター径: φ33 mm)を用いることにした。

表2 各種薬剤を添加した血漿と血清の測定値の比較(n=3)

測定薬物	血漿中の測定値		血清中の測定値	
	測定値(µg/mL)	平均絶対パーセント誤差(%)	測定値(µg/mL)	平均絶対パーセント誤差(%)
5.0 µg/mLミコフェノール酸	4.3±0.1	13	4.5±0.6	12
25 µg/mLカフェイン	23.1±0.1	7.7	24.3±1.4	4.6

#### 4-4. 病院内全体における測定値の利用

院内における検査の運用が変更となるため、臨床検査適正委員会での審議が必要であった。薬剤部は、要望書を作成し、薬物血中濃度測定の手順と運用を提案した。迅速に結果を知りたいという医療現場の期待に応えるために、ポリコナゾールとミコフェノール酸モフェチルの血中濃度を薬剤部で測定し、結果をお伝えしたいということ、それに伴いポリコナゾールの外注はなくなることを要望内容とした。要望書には、要望内容、手順、採血の種類と処理、電子カルテの依頼画面の変更、受付時間、結果報告と期限、開始希望日程等を記述した。

臨床検査適正委員会での審議において、薬剤部における薬物血中濃度測定に承認を得られたが、医療従事者が必要な時に情報が得られるよう病院全体で結果を共有できる状態にすべき、という意見をいただいた。電子カルテの検査項目結果として測定値を載せるのが最良ではあるが、そこには1つ問題点が存在した。中央検査部は国際認証であるISO 15189を取得しており、審査要求の関連で電子カルテ上の検査値結果の欄に入力している。外部の測定委託先はISOを取得しているので結果を入れることができるが、薬剤部で測定した結果を入れることはできない、ということであった。中央検査部から解決策を提案いただき、検査値結果の欄に新しく項目を作成し、薬剤部ポリコナゾール等として今までと別の項目とした。また、印刷される報告書の欄外に、「薬剤部と記載のあるものはISO 15189対象外」と入れることとした。これにより、検査値結果欄への記載が可能となり、病院全体で検査値の閲覧が可能となった。

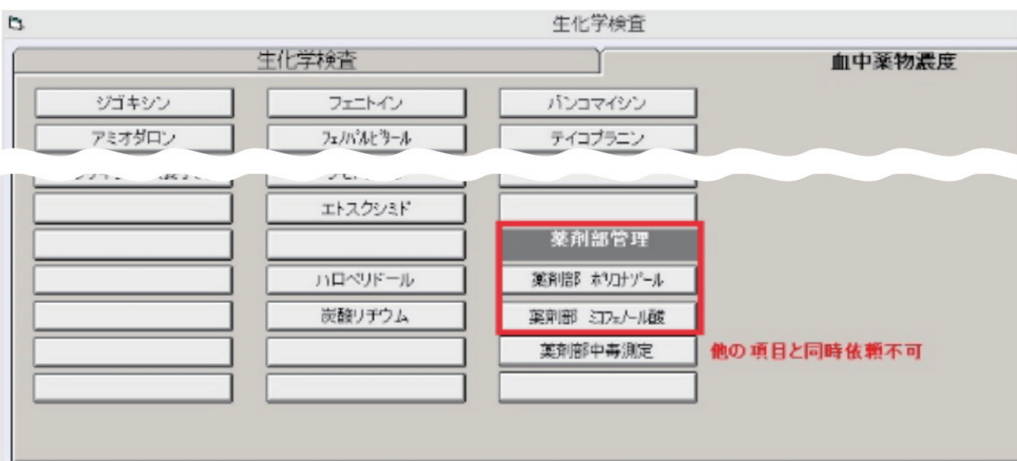
#### 4-5. 測定依頼方法

測定依頼について、電子カルテの検体検査／生化学検査 血中薬物濃度、右下の薬剤部管理／薬剤部中毒測定との間にポリコナゾールおよびミコフェノール酸モフェチルのボタンを作成した(図1)。しかしながら、医師から薬剤部での測定とわかることが必要であり、さらにミコフェノール酸モフェチルは文字数が多いため、依頼ボタンの文字数制限により、短くまとめる必要があった。測定項目に、医薬品名表記か、測定物質表記にするかなどの議論の末、間違いが起りにくいと考えられる「薬剤部 ミコフェノール酸」と表記することにした。

#### 4-6. 院内への周知

検査内容を変更として下記の通り、検査部から職員メールに発信していただいた(図1)。

—検査内容変更のお知らせ—  
 検査センターに委託しておりますポリコナゾール血中濃度測定においてTDMの必要性があり迅速対応の要望がありました。検討の結果、ポリコナゾール、ミコフェノール酸の薬剤部での測定が可能となりましたのでお知らせいたします。



提出方法：他の採血と同様にラベルが出力されますので、ラベル添付で採血後、中央検査部検体検査室へ提出  
 結果：結果も今までと同様確認できます。

図1 院内への周知

#### 4-7. 院内における測定依頼から結果報告までの流れ

測定依頼から結果報告までの流れは、以下の通りとなった。各診療科医師が、電子カルテ上で薬物血中濃度の測定を依頼する。適切な日時に採血を行い、採血管が中央検査部に届く。中央検査部は、届いた採血管を遠心し、血漿あるいは血清処理を終えたことを薬剤部血中濃度測定代表薬剤師に連絡する。その後、代表薬剤師は当日の測定担当薬剤師に連絡する。当日測定を担当する薬剤師は、中央検査部に検体と結果を記入するための用紙（検体に貼られているものと同じラベルが貼られている用紙）を受け取りに行き、その後、検体のフィルター処理、Spinカラムの前処理後、薬剤部にてLM1010を用いて測定を行う。測定値を用紙に記入し、気送管で中央検査部に送る。中央検査部では、届いた結果を電子カルテに入力する。薬剤部測定者は、その電子カルテ入力結果が正しいことを確認し、血中濃度が適正領域に入っているかどうかを踏まえて病棟薬剤師に報告する。病棟薬剤師は、病棟スタッフと情報共有し必要に応じて投与設計を行う、という運用方法で開始することができた。

## 5. おわりに

振り返ると、病院内の薬剤部における薬物血中濃度測定を薬剤部業務の運用に載せるまでにはいろいろな問題点が挙がったが、チーム医療を目指してきた帝京大学医学部附属病院では、病院全体の協力を得て実施することが可能となった。患者の幸せのために貢献したいと願う医療従事者同志の協力する体制があったため、測定運用を開始できたと感じる。現在も特に問題を生じることなく測定と結果報告ができ、測定結果を測定当日に伝えられることから、特にポリコナゾールの測定依頼件数は、以前と比べ格段に増加している。今後も新たな取り組みに対する医療の連携は、ますます重要になっていくと思われる。しっかりと医療従事者間における信頼関係を築いていきたい。

### 謝辞

今回紹介した薬剤部におけるLM1010の測定と運用は、帝京大学医学部附属病院中央検査部古川泰司部長、奥藤由紀子技師長、薬剤部安野伸浩部長、光永義治副部長を始め多くの先生方のご協力により遂行しました。また、薬剤部測定チームとして今中翔一、桑原達朗、Mensah Joshua 薬剤師に多くのご協力をいただきました。株式会社日立ハイテクサイエンスのスタッフの皆様方にはLM1010に関する情報等をいただき、ご協力をいただきました。この場を借りて心から感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) 花井雄貴, 松尾和廣, 横尾卓也, 大谷真理子, 西村功史, 木村伊都紀, 平山忍, 植草秀介, 草野歩, 小杉隆祥, 西澤健司, ポリコナゾールによる肝機能障害の臨床経過と危険因子に関する検討, 医療薬学, **41** (1), 1-10 (2015).
- 2) Oda K, Uchino S, Kurogi K, Horikawa M, Matsumoto N, Yonemaru K, Arakaki H, Katsume T, Matsuyama K, Katanoda T, Narita Y, Iwamura K, Jono H, Saito H, Clinical evaluation of an authorized medical equipment based on high performance liquid chromatography for measurement of serum voriconazole concentration, *J Pharm Health Care Sci.*, 2021 Nov 9; **7** (1) : 42.
- 3) 赤嶺由美子, 松下美由紀, 森川悟, 三浦昌朋, 腎移植患者におけるミコフェノール酸血中濃度に対する高速液体クロマトグラフLM1010の精度評価, YAKUGAKU ZASSHI, **143**, 377-383 (2023).  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/143/4/143\\_22-00182/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/143/4/143_22-00182/_article/-char/ja)