

アテリカ用
シクロスポリンキット

ケミルミ シクロスポリン

■ 全般的な注意

- 本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的に使用しないでください。
- 本品の測定結果は、患者の治療歴、臨床症状その他関連する他の検査結果等を考慮して総合的に判断ください。
- 電子添文に記載されている以外の使用方法については保証しません。
- ヒト由来成分を含む試薬は、感染性のあるものとして使用ください。
- 使用する機器の電子添文及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。
- 適切な保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防衛マスクを使用し測定ください。

■ 形状・構造等(キットの構成)

1.ケミルミ シクロスポリン (アテリカ)

基本試薬パック

構成試薬	成分
標識試薬	アクリジニウムエステル標識シクロスポリン
固相化試薬	ストレプトアビジン結合磁性粒子
補助試薬	ビオチン化抗シクロスポリンマウスモノクローナル抗体 (略名: ビオチン化抗シクロスポリン抗体)

本品には、マスターカーブ/テストディフィニションシートが付属します。

2.アテリカIM 酸化剤/酸化補助剤 (別売)

構成試薬	成分
酸化剤	0.5% 過酸化水素 0.1N 硝酸
酸化補助剤	0.25N 水酸化ナトリウム

■ 使用目的

全血中のシクロスポリンの測定

■ 測定原理

本品の反応形式は、競合法に基づいた化学発光免疫測定法で、検体中のシクロスポリンを測定します。

検体中のシクロスポリンは、標識試薬中のアクリジニウムエステル標識シクロスポリンと競合して、補助試薬中の一定量のビオチン化抗シクロスポリン抗体と反応します。この反応液に固相化試薬を添加すると、固相化試薬中のストレプトアビジン結合磁性粒子とビオチン化抗シクロスポリン抗体が反応して複合体を形成します。この反応液をB/F分離して洗浄した後、酸化剤及び酸化補助剤を添加すると、標識試薬中のアクリジニウムエステルが化学発光します。この発光量を測定することにより、検体中のシクロスポリン量を測定します。本法は、用手法により検体を前処理し細胞を溶解してシクロスポリンを可溶化させています。

** ■ 操作上の注意

本品はAtellica IM免疫自動分析装置 (Atellica IM) 及びAtellica CI生化学免疫自動分析装置 (Atellica CI) の専用試薬です。

Atellica IM及びAtellica CIで使用される試薬とADVIA Centaur免疫自動分析装置 (ADVIA Centaur) で使用される試薬の成分は同じです。本電子添文に示した試験の一部は、ADVIA Centaurを用いて実施しました。

1.測定試料の性質、採取法

(1)検体の性質、採取法

- 本品の測定には全血検体を使用ください。全血検体中のシクロスポリン測定には抗凝固剤としてEDTAを推奨しています。ヘパリン加検体は、保存中に凝集塊を形成することがあるので推奨しません。
- 検体を採取する際は、感染予防措置を講じてください。すべての検体は感染性があるものとして取り扱いください²。

- 静脈穿刺により血液検体を採取する際の推奨手順に従ってください³。
- 検体の採取及び処理については、検体採取器具の取扱説明書に従ってください⁴。
- 採血管は常に栓をしてください⁵。
- 採血後、検体はできる限り速やかに測定ください。
- 検体を機器に装填する前に、検体中にフィブリン又は浮遊物や、気泡がないことを確認ください。
- 適切な検体容器の詳細については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

(2)検体量 (前処理済み検体)

1回の測定に必要な検体量は30µLです。この検体量には、検体容器のデッドボリューム、2重測定や再測定等を実施する際に追加で必要になる量は含まれていません。最小必要量を決定する際の情報については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

(3)検体の保存

○全血

- 6時間を超えて室内温度に保存した検体は使用しないでください。
- 6時間以内に測定が終了しない場合は、検体にしっかり栓をして2~8°Cで冷蔵保存ください。検体は、2~8°Cで7日間冷蔵保存できます。
- 検体を長期保存する場合は、-20°C以下で1ヶ月間凍結保存できます。自動霜取り機能のついた冷凍庫には保存しないでください。
- 凍結は1回限りとし、融解後はよく混和ください。
- 保存検体は室内温度に戻してから使用ください。

○前処理済み検体

- 前処理済み検体は、室内温度で4時間、2~8°Cで24時間保存できます。
- 前処理済み検体は凍結しないでください。

上記の取り扱い及び保存情報は、製造元のデータ又は参考資料に基づいています。利用可能な参考文献や独自の試験結果を用いて別の安定性基準を設定する場合は、各検査室の責任において行ってください。

(4)検体の輸送

検体を輸送する際は、臨床検体及び病原体の輸送に関して適用される各国の規制に従い、検体を梱包・表示ください。

**2.妨害物質・妨害薬剤

CLSI EP7-A2に従い実施しました⁶。

- 全血検体において、下記の内因性妨害物質による本品の測定結果への影響は、記載の濃度までは10%以下でした。ADVIA Centaurを用いて実施しました。

物質	濃度
抱合型ビリルビン (黄疸)	60 mg/dL
非抱合型ビリルビン (黄疸)	40 mg/dL
トリグリセライド (乳び)	900 mg/dL
コレステロール (高コレステロール血症)	300 mg/dL
尿酸 (尿毒症)	20 mg/dL
アルブミン (低蛋白血症)	8 g/dL*
γグロブリン (高蛋白血症)	12 g/dL
ヘマトクリット値	12.3~58.6%

※ 8 g/dL程度の低蛋白濃度において、本品への影響は10%以下でした。

- ビオチン濃度が38 ng/mLの検体の測定結果は、10%以下の誤差が生じます。ビオチン濃度がこの濃度を超える検体では偽高値を示す可能性があります。Atellica IMを用いて実施しました。

測定物質濃度 (ng/mL)	ビオチン濃度 (ng/mL)					
	9	19	38	75	150	600
	誤差 (%)					
595	-3	2	6	33	491	> MI**
736	7	-4	5	31	125	> MI

※測定範囲

ビオチンの推奨摂取量は成人 1日当たり30 μgです。髪、皮膚、爪の健康維持のために推奨されている市販の栄養補助食品にはビオチンが 5～100 mg含まれる場合があります。1日に複数の錠剤を摂取することを勧められています。健康成人を対象とした薬物動態試験において、ビオチンを5 mg、10 mg、20 mg摂取している被験者の血清中ビオチン濃度は、それぞれ73 ng/mL、141 ng/mL、355 ng/mLに達することが示されています²¹。1日に最大300 mgのビオチンを摂取する被験者では、血漿ビオチン値が1160 ng/mLと高くなる可能性があります²²。

・シクロスポリン200 ng/mLを含む全血検体に、以下に示す濃度となるように物質を添加し、テスト検体（妨害物質あり）とコントロール検体（妨害物質なし）の測定結果を比較しました。以下の濃度の物質における測定誤差は10%未満でした。ADVIA Centaurを用いて実施しました。

物質	添加濃度 (μg/mL)	物質	添加濃度 (μg/mL)
タクロリムス (FK506)	100	リドカイン	100
ミコフェノール酸	100	リンコマイシン	100
ミコフェノール酸 グルクロニド	1000	メトトレキサート	100
ラパマイシン (シロリムス)	5	メチルプレドニゾン	100
N-アセチルプロカインアミド	100	硫酸ネオマイシン	100
アセトアミノフェン	200	オキシトシン	100
アミカシン	100	ペニシリンG (ナトリウム塩)	100
硫酸アミカシン	100	ペニシリンV	100
アンピシリン	100	フェノバルビタール	150
アプレゾリン	100	フェニトイン	100
アザチオプリン	100	プラゾシン	100
カルバマゼピン	120	プレドニゾン	100
セファクロル (セファロスポリン)	230	プレドニゾン	100
クロラムフェニコール	250	プリミドン	100
シメチジン	100	プロカインアミド	100
ジギトキシン	100	プロプラノロール	100
ジゴキシン	100	硫酸キニジン	100
ジビリダモール	100	リファンピシン	100
ジソピラミド	100	サリチル酸	500
EDTA	2924	スペクチノマイシン	100
エリスロマイシン	200	テオフィリン	250
エトスクシミド	100	トブラマイシン	100
フロセミド	100	トリアムテレン	100
ゲンタマイシン	120	バルプロ酸	500
カナマイシン	100	バンコマイシン	630
硫酸カナマイシンB	100	ベラパミル	100
ケトコナゾール	100		

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

3. 交差反応性

シクロスポリン200 ng/mLを含む全血検体に1000 ng/mLの代謝物 (AM1、AM1c、AM4N、AM9、AM19) を添加しました。交差反応性は、以下のとおりです。

交差反応物質	濃度 (ng/mL)	交差反応性 (%)
AM1	1000	<5
AM1c	1000	<5
AM4N	1000	<5
AM19	1000	<5
AM9	1000	15.0

ADVIA Centaurを用いて評価しました。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

■ 用法・用量（操作方法）

1. 検体の前処理

注意：キャリブレーションは前処理しないでください。

- (1) アテリカIM シクロスポリン 前処理剤をサンプルカップ又は試験管に400 μL正確に分注ください。
- (2) 検体の入った容器に栓をして穏やかによく混和して均一にしてください。
- (3) 血液をピペットで100 μL正確にとり、アテリカIM シクロスポリン前処理剤の入ったサンプルカップ又は試験管に分注します。検体ごとに新しいピペットチップを使用し、サンプルカップに分注する前に、不織布ティッシュでチップの外側を注意深く拭いてください。不溶性物質は検体を凍結させた時に析出することがあるので採取しないでください。

- (4) サンプルカップ又は試験管に栓をして、ボルテックスミキサーでそれぞれ10秒間混和ください。各検体が均一な溶液になっていることを確認してください。さらに混和が必要な場合があります。
- (5) サンプルカップ又は試験管を機器に装填ください。

2. 試薬パックの準備

試薬パックはすべて液状のため、そのまま使用ください。

基本試薬パックを機器に装填する前に手で混和し、底部を確認して、すべての粒子が懸濁していることを確認してください。使用する試薬パックの準備については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

3. 必要な器具・器材・試料等

- ・Atellica IM 免疫自動分析装置又はAtellica CI生化学免疫自動分析装置
- ・アテリカIM 洗浄液 (キューベット) : アジ化ナトリウム (<0.1%)
- ・アテリカIM クリーナー (機器)
- ・アテリカIM シクロスポリンキャリブレーション : ヒト血清
- ・アテリカIM シクロスポリン 前処理剤
- ・アテリカIM 共通希釈液12 : ヒト血清

4. 機器の準備

機器の保冷庫に十分な数の試薬パックが装填されていることを確認してください。機器は、試薬パックを自動的に攪拌するため、常に均一な懸濁液状に保たれています。試薬パックの装填については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

5. マスターカーブ/テストディフィニションシートのスキャン

新しいロットの試薬において較正を開始する前に、2D バーコードをスキャンして、マスターカーブ/テストディフィニションを読み込んでください。スキャンの方法については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

6. 較正

本品の較正には、アテリカIM シクロスポリンキャリブレーションを使用してください。使用方法についてはアテリカIM シクロスポリンキャリブレーションの取扱説明書を参照ください。

・較正間隔

以下の場合において、較正を実施ください。

- ・基本試薬パックのロットが変更となったとき
- ・較正済みの試薬ロットのロット較正間隔が終了したとき
- ・較正済みの試薬パックのバック較正間隔が終了したとき
- ・精度管理の結果、較正が必要となったとき
- ・メンテナンス又は整備の後の精度管理の結果、較正が必要となったとき

機器装填後の試薬安定性期間の終了時には、装填されている試薬パックを新しい試薬パックに交換ください。ロット較正間隔を過ぎない限り、再較正は不要です。

・Atellica IM

ロット較正間隔 : 32日
バック較正間隔 : 28日
機器装填後の試薬安定性期間 : 42日

・Atellica CI

ロット較正間隔 : 32日
バック較正間隔 : 7日
機器装填後の試薬安定性期間 : 90日

ロット較正間隔、バック較正間隔に関する情報については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

検査室の精度管理プログラム及び手順によっては、より頻繁に較正が必要な場合もあります。

7. 機器装填後の安定性

- ・試薬パックは、機器に装填後、Atellica IMでは42日間、Atellica CIでは90日間安定です。

・酸化剤/酸化補助剤は、機器に装填後、28日間安定です。

機器装填後の安定性期間が過ぎた試薬は廃棄ください。

**8. 精度管理

本品の精度管理については、測定実施日ごとに少なくとも1回、既知濃度の精度管理物質を少なくとも2濃度（低濃度・高濃度）用いて実施ください。各検査室の状況に応じて精度管理物質を追加することができます。精度管理物質は、精度管理物質の取扱説明書に従い使用ください。以下の場合には新たに精度管理を実施ください。

- ・較正実施の後
 - ・新しいロットの試薬を使用する場合
 - ・トラブルシューティングテストの結果が病態や症状に合わない場合
- 各検査室の精度管理手順により、より頻繁に精度管理の実施が必要となる場合もあります。

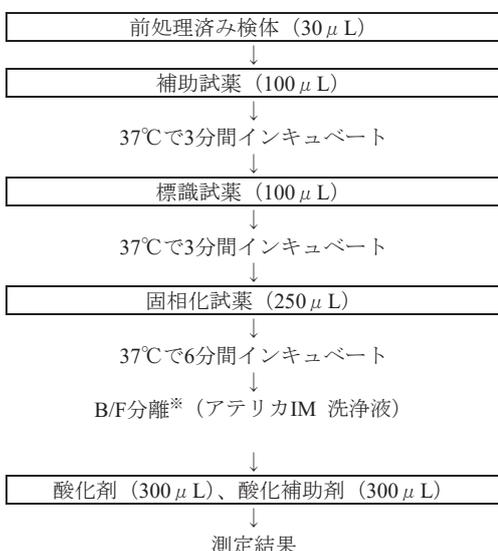
測定値が、機器の期待値の範囲内又は適切に実施された検査室内の精度管理法によって設定した範囲内であるとき、性能は基準に達しています。得られた結果が許容範囲から外れた場合は、検査室の精度管理手順に従い対応ください。精度管理の情報に関しては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
 較正後に精度管理を実施ください。
 精度管理結果が許容範囲から外れた場合は、結果を報告せず、検査室の手順に従い、是正措置を実施ください。推奨手順については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

9. 希釈方法

本品の測定範囲は 30.00~1500.00 ng/mL (24.95~1247.25 nmol/L) です。用手法による希釈は以下のとおり実施ください。
 ・シクロスポリン濃度が1500.00 ng/mL (1247.25 nmol/L) を超える場合又は検査室で手動希釈をする場合は、前処理済み検体を用手法で5倍希釈ください。
 ・用手法で希釈する場合は、アテリカIM 共通希釈液12を使用ください。
 ・用手法で希釈した検体の測定に関しては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
 ・希釈した検体の測定結果が計算上およそ正しい値であるかを確認ください。機器に予め希釈倍率を設定入力した場合は、自動的に測定結果が算出されます。

10. 測定法

機器により次の動作が自動的に実施されます。



※ B/F分離とは、抗原抗体複合体 (B, bound) と未反応の標識体 (F, free) を分離することです。

患者検体中のシクロスポリン量と機器によって検出されるRLUs (相対的発光量) の間には、負の相関関係があります。

■ 測定結果の判定法

1. 結果の判定法

機器画面上のオンラインヘルプに記載の計算スキームを使用し、結果を算出します。機器は設定画面で定めた単位に応じて、結果をng/mL (慣用単位) 又はnmol/L (SI単位) で報告します。
 換算式: 1 ng/mL (慣用単位) = 0.8315 nmol/L (SI単位)

2. 有効治療濃度範囲

全血中のシクロスポリンの有効治療濃度範囲は明確にありません。臨床状態の複雑さ、免疫抑制剤への感受性及びシクロスポリンに対する腎毒性の個人差、他の免疫抑制剤の併用、移植のタイプ、移植後の経過時間、その他様々な要因により、シクロスポリンの有効血中濃度は異なります。そのため、各患者の治療計画を調整する前に過去の臨床経験と評価に基づいて治療濃度範囲を設定ください。また、治療濃度は各社製品で異なります。異なる製品間で変換係数 (コンバージョンファクター) を使用し、個々の患者の測定値を予想しないでください。測定結果は代謝物の交差反応によりさまざまなパターンを示すので、患者ごとに一貫した測定法を継続して使用することをお勧めします⁷。本法は、他の診断と臨床評価を併用して使用ください。シクロスポリン濃度の結果からシクロスポリン治療濃度範囲を変更しないでください。他の検査薬と同様に、シクロスポリン濃度は各施設において有効な治療を施すため臨床症状と併せて評価ください。

3. 判定上の注意

・小児検体の測定における本品の性能は確立されていません。

- ・測定結果は、患者の臨床所見などを含む他の診断方法と共に用いてください。
- ・肝機能障害、ビリルビン濃度の上昇、予想より高い濃度で薬剤治療が行われたり治療後時間が経過したりすると、シクロスポリン代謝物が蓄積し、偽高値を示すことがあります。このような患者における測定結果は、特異性の高いHPLC-MS法が役立ちます⁷。
- ・脂質血症において、トリグリセライドとコレステロールが高値の場合、低値を示すことがあります。
- ・検体中の異好抗体は、試薬中の構成成分と反応し偽高値又は偽低値を示す可能性があります。本品は、異好抗体による影響が最小限になるよう設計されています^{8,9}。診断には、さらなる情報を要することがあります。
- ・バイオチンのサプリメントを摂取している患者の検体は使用しないでください。
- ・バイオチンクリアランスは患者毎に異なります。例えば腎機能障害のある患者では、全血中のバイオチン濃度はより高くなる可能性があります。

■ 臨床的意義

シクロスポリンは、真菌に由来する脂溶性の環状オリゴペプチドからなる免疫抑制剤です。作用機序についてははっきりと解明されている訳ではありませんが、リンホカインの産生と放出、及びT細胞を介した応答を抑制すると考えられています。この20年の間、シクロスポリンは、心臓、腎臓、肝臓、膵臓又は肺移植を受けた患者の生存と、その移植臓器の生着率に劇的な改善をもたらしました¹⁰⁻¹⁵。シクロスポリン濃度をモニタリングし、他の臨床試験や検査と併用することは、適切な免疫抑制と臓器移植者の副作用を軽減するために推奨されています¹⁶。シクロスポリンは速やかに赤血球内に分布するので、検体には全血が推奨されています。

■ 性能

1. 測定範囲

30.00~1500.00 ng/mL (24.95~1247.25 nmol/L)
 測定下限値は、実効感度です。測定範囲未満の結果については30.00 ng/mL (24.95 nmol/L) 未満と報告ください。
 測定値が測定範囲を超える場合は■用法・用量 (操作方法) の希釈方法を参照ください。

2. 性能

■用法・用量 (操作方法) の測定法により、感度・正確性・同時再現性の各試験を行なった場合、下記の規格値に適合します。

- (1) 感度試験
 高濃度較正剤 (High) 及び低濃度較正剤 (Low) を測定したとき、その発光量の比である (Low-High)/Highの値が2.25~10.6です。
- (2) 正確性試験
 低濃度、中濃度、高濃度のシクロスポリン管理検体を測定するとき、測定値は期待値の±30%の範囲に入ります。
- (3) 同時再現性試験
 低濃度、中濃度、高濃度の管理検体を複数回同時に測定するとき、それぞれの濃度における各CV値は15%以下です。

3. 相関性

○Atellica IM
 相関性は、CLSI EP09-A3に従いDeming直線回帰を使用して求めました¹⁷。Atellica IM (y) とADVIA Centaur (x) の機器相関性の結果は以下のとおりです。

検体	回帰式	濃度範囲	N ^{※1}	r ^{※2}
全血	y=0.97x-4.23 ng/mL (y=0.97x-3.52 nmol/L)	34.77~1461.94 ng/mL (28.91~1215.60 nmol/L)	127	0.99

※1 検体数
 ※2 相関係数

○Atellica CI
 相関性は、CLSI EP09c-cd3に従い、Deming回帰を使用して求めました¹⁸。Atellica CI (y) とAtellica IM (x) 又はADVIA Centaur (x) の機器相関性の結果は以下のとおりです。

検体	対照機器 (x)	回帰式	濃度範囲	n ^{※1}	r ^{※2}
全血	Atellica IM	y=0.96x-1.92 ng/mL (y=0.96x-1.60 nmol/L)	33.97~1353.86 ng/mL (28.25~1125.73 nmol/L)	107	0.999
全血	ADVIA Centaur	y=0.96x-13.03 ng/mL (y=0.96x-10.83 nmol/L)	30.15~1364.68 ng/mL (25.07~1134.73 nmol/L)	107	0.998

※1 検体数
 ※2 相関係数

・3施設において、シクロスポリン治療中の臓器移植患者の全血検体を、ADVIA Centaurとタンデム質量分析で測定して相関性試験を実施しました。また他社試薬（FPIA法）は3施設で、他社試薬（EIA法）については1施設で試験しました。Deming回帰による相関性は以下のとおりです。

比較法 (x)	移植部位	回帰式	N ^{※1}	r ^{※2}
タンデム質量分析	腎臓	y=1.11x-8 ng/mL (y=1.11x-6.65 nmol/L)	108	0.96
	肝臓	y=1.04x-5 ng/mL (y=1.04x-4.16 nmol/L)	75	0.97
	心臓	y=0.89x+20 ng/mL (y=0.89x+16.63 nmol/L)	67	0.97
	合計	y=1.03x-1 ng/mL (y=1.03x-0.83 nmol/L)	250	0.96

比較法 (x)	施設	回帰式	N ^{※1}	r ^{※2}
タンデム質量分析	施設1	y=0.88x+14 ng/mL (y=0.88x+11.64 nmol/L)	97	0.96
	施設2	y=1.05x-15 ng/mL (y=1.05x-12.47 nmol/L)	105	0.98
	施設3	y=1.14x+35 ng/mL (y=1.14x+29.10 nmol/L)	48	0.96
	合計	y=1.03x-1 ng/mL (y=1.03x-0.83 nmol/L)	250	0.96

比較法 (x)	施設	回帰式	N ^{※1}	r ^{※2}
他社試薬（FPIA法）	施設1	y=0.76x+10 ng/mL (y=0.76x+8.32 nmol/L)	97	0.97
	施設2	y=0.67x-2 ng/mL (y=0.67x-1.66 nmol/L)	97	0.99
	施設3	y=0.73x+9 ng/mL (y=0.73x+7.48 nmol/L)	48	0.97
	合計	y=0.72x+4 ng/mL (y=0.72x+3.33 nmol/L)	242	0.97

比較法 (x)	施設	回帰式	N ^{※1}	r ^{※2}
他社試薬（EIA法）	施設1	y=0.68x+18 ng/mL (y=0.68x+14.97 nmol/L)	219	0.96

比較法 (x)	ピーク/トラフ	回帰式	N ^{※1}	r ^{※2}
タンデム質量分析	トラフ	y=1.02x+8 ng/mL (y=1.02x+6.65 nmol/L)	182	0.91
	ピーク	y=1.15x-104 ng/mL (y=1.15x-86.48 nmol/L)	68	0.90
	合計	y=1.03x-1 ng/mL (y=1.03x-0.83 nmol/L)	250	0.96

相関性は、試験デザイン、比較対象の測定法、検体母集団により異なるため、各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

4. 希釈回収試験

シクロスポリン濃度1164.24~1321.28 ng/mL (968.07~1098.64 nmol/L)のヒト全血3検体を、アテリカIM 共通希釈液12で2、4、8倍に希釈し、回収率と希釈直線性を試験しました。回収率は100.0~114.7%、平均値は105.4%でした。

検体	希釈率	期待値 ng/mL	実測値 ng/mL	期待値 (nmol/L)	実測値 (nmol/L)	回収率 (%)
1	—	1321.28	1321.28	1098.64	1098.64	100.0
	2倍	660.64	708.36	549.32	589.00	107.2
	4倍	330.32	341.40	274.66	283.87	103.4
	8倍	165.16	172.13	137.33	143.13	104.2
	平均					103.7
2	—	1164.24	1164.24	968.07	968.07	100.0
	2倍	582.12	609.58	484.03	506.87	104.7
	4倍	291.06	319.92	242.02	266.01	109.9
	8倍	145.53	152.48	121.01	126.79	104.8
	平均					104.9

検体	希釈率	期待値 ng/mL	実測値 ng/mL	期待値 (nmol/L)	実測値 (nmol/L)	回収率 (%)
3	—	1201.69	1201.69	999.21	999.21	100.0
	2倍	600.85	628.96	499.61	522.98	104.7
	4倍	300.42	344.54	249.80	286.49	114.7
	8倍	150.21	167.63	124.90	139.38	111.6
	平均					107.7
平均						105.4

上記の試験は、Atellica IMを用いて実施しました。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

5. 添加回収試験

シクロスポリンを含まない全血2検体とシクロスポリン治療を受けた患者2検体に、様々な濃度のシクロスポリンを添加しました。回収率は91.1~108.2%で、平均値は96.5%でした。

検体	添加量 ng/mL	期待値 ng/mL	実測値 ng/mL	添加量 (nmol/L)	期待値 (nmol/L)	実測値 (nmol/L)	回収率 (%)
1	100	100	97	83	83	81	97.0
	400	400	400	333	333	332	99.9
	800	800	787	665	665	654	98.3
	1500	1500	1624	1247	1247	1350	108.2
	平均						100.9
2	100	100	96	83	83	80	95.8
	400	400	389	333	333	324	97.3
	800	800	739	665	665	614	92.3
	1500	1500	1367	1247	1247	1136	91.1
	平均						94.1
3	—	175.1	175	—	145.6	145.5	—
	400	575.1	526	333	478	437	91.4
	800	975.1	938	665	811	780	96.2
	平均						93.8
	4	—	318.4	318	—	264.7	264.4
400		718.4	667	333	597	554	92.8
800		1118.4	1098	665	930	913	98.2
平均							95.5
平均							96.5

上記の試験は、ADVIA Centaurを用いて実施しました。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

* * 6. LoB、LoD、LoQ、実効感度

CLSI EP17-A2に準拠して実施しました¹⁹。本品は、ブランク上限 (LoB) が25.00 ng/mL (20.79 nmol/L) 以下、検出限界 (LoD) が25.00 ng/mL (20.79 nmol/L) 以下、実効感度が30.00 ng/mL (24.95 nmol/L) 未満になるよう設計されています。実効感度は室内再現精度CV20%以下のシクロスポリン濃度として定義されます。

代表的な結果は以下のとおりです。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

LoBは、ブランク検体において測定されるシクロスポリンの最高濃度に相当します。Atellica IMにおける本品のLoBは8.60 ng/mL (7.15 nmol/L)、Atellica CIでは15.00 ng/mL (12.47 nmol/L) です。

LoDは、95%の確率で検出可能なシクロスポリンの最低濃度に相当します。ブランク検体160測定及び低濃度検体192測定による総数352測定を行った結果、Atellica IMのLoDは13.50 ng/mL (11.23 nmol/L)、Atellica CIのLoDは25.00 ng/mL (20.79 nmol/L) と算出されました。

実効感度は、室内再現精度CV20%以下におけるシクロスポリンの最低濃度に相当します。7.12~33.36 ng/mL (5.92~27.74 nmol/L) の複数の患者検体について、1日に2回2重測定で20日間、試薬2ロットを用いて測定した結果、Atellica IMの実効感度は29.40 ng/mL (24.45 nmol/L) と算出されました。

定量限界 (LoQ) は、室内再現精度CVが20%以下の検体におけるシクロスポリンの最低濃度に相当します。Atellica CIのLoQは30.00 ng/mL (24.95 nmol/L) と算出されました。

7. 標準物質のトレーサビリティ

本品は、米国薬局方 (USP) グレードの高純度品から調製した社内標準品にトレーサビリティを有しています。キャリブレーションの表示値は本標準物質にトレーサビリティを有しています。

■ 使用上又は取扱い上の注意

1. 取扱い上の注意

・検体及びヒト由来成分を含む試薬は、HIV、HBV、HCV等の感染のおそれがあるものとして取り扱いください。検査にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。

- ・試薬が誤って眼や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。
- ・バイオハザードに関する注意
ヒト由来成分が含まれています。献血者の血液又は血液成分については、FDAで承認された方法で測定し、HIV1/2抗体、HBs抗原、HCV抗体が陰性であることを確認しています（再試験陽性ではない）。いかなる検査方法もこれらの感染因子や他の感染因子が存在しないことを完全には保証できないため、本品は、Good Laboratory Practice (GLP) 及び感染予防措置に従い取り扱いください^{2,5,20}。
- ・本品には動物由来物質が含まれているため、病原体や感染源の可能性のあるものとして取り扱いください。
- ・次の試薬に関する危険有害性情報、注意事項を示します。

	酸化剤は、硝酸を含有しています。
	H290 P234, P390, P501
	警告： 金属腐食のおそれがあります。
	他の容器に移し替えないでください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

	酸化補助剤は、水酸化ナトリウムを含有しています。
	H290, H315, H319 P234, P264, P280, P337+P313, P390, P501
	警告： 金属腐食のおそれがあります。皮膚に刺激があります。眼に強い刺激があります。
	他の容器に移し替えないでください。取扱い後は手をよく洗ってください。保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防護マスクを着用ください。眼の刺激が続く場合：医師の診察/手当を受けてください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

基本試薬パック及びアテリカIM シクロスポリン 前処理剤は、2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンを含有しています。
H412 P273, P501
長期継続的影響により水生生物に有害です。
環境への放出を避けてください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

2. 使用上の注意

- ・基本試薬パックは、機器に装填する前に手で混和ください。
- ・パックの底の微粒子がすべて分散し、試薬パックの底に沈殿物が無いことを確認ください。
- ・試薬パックは立てて保存ください。熱源及び光源を避けてください。未開封の試薬パックは、2~8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- ・酸化剤/酸化補助剤は立てて保存ください。未開封の酸化剤/酸化補助剤は、4~25℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- ・アテリカIM シクロスポリン 前処理剤は立てて保存ください。未開封のアテリカIM シクロスポリン 前処理剤は、2~8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。開封後のアテリカIM シクロスポリン 前処理剤は、2~8℃で21週間安定です。
- ・アテリカIM 共通希釈液12は立てて保存ください。未開封のアテリカIM 共通希釈液12は、2~8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。開封後のアテリカIM 共通希釈液12は、2~8℃で21週間安定です。
- ・ラベルに記載の使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
- ・同一ロットであっても、試薬の注ぎ足しはしないでください。

3. 廃棄上の注意

- ・検体中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具等は、次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000 ppm、1時間以上浸漬）又はグルタルアルデヒド溶液（2%、1時間以上浸漬）による消毒処理、あるいはオートクレーブ（121℃、20分以上）による滅菌処理を行ってください。
- ・試薬や検体等が飛散した場合には、拭き取り及び消毒を行ってください。

- ・危険性のある試薬又は感染性廃棄物は、検査室の基準に従い廃棄ください。試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従い処理ください。

■ 貯蔵方法・有効期間

1. 貯蔵方法

- (1) 標識試薬、固相化試薬、補助試薬：2~8℃
- (2) 酸化剤、酸化補助剤：4~25℃

2. 有効期間（使用期限は外箱に表示）

- (1) 標識試薬、固相化試薬、補助試薬：24ヶ月
- (2) 酸化剤、酸化補助剤：18ヶ月

■ 包装単位

品名	シーメンスコード
ケミルミ シクロスポリン（アテリカ） 50テスト用 基本試薬パック（標識試薬/固相化試薬/補助試薬）1本	10995548
〈別売〉	
* * アテリカIM 酸化剤 2×1.5 L	11417929
* * アテリカIM 酸化補助剤 2×1.5 L	11417930
アテリカIM 洗浄液（キュベット） 1×3.0 L	11098501
アテリカIM クリーナー（機器） 2×1.5 L	11098502
* アテリカIM シクロスポリンキャリアプレート（2PK）（CsA CAL） 低濃度校正剤 2×2.0 mL 高濃度校正剤 2×2.0 mL	10995549
アテリカIM シクロスポリン 前処理剤（2PK） 2×26.0 mL	10995552
アテリカIM 共通希釈液12 1×20.0 mL	10995550

■ 主要文献

- Potter JM, Self H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to in vitro anticoagulant usage. *Ther Drug Monit.* 1986;8 (1) :122-123.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document M29-A4.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. CLSI Document GP41-A6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP39-A6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP44-A4.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP7-A2.
- Food and Drug Administration. *Class II Special Controls Guidance Document: Cyclosporine and Tacrolimus Assays; Guidance for Industry and FDA.* Silver Springs, MD: Food and Drug Administration, US Dept of Health and Human Services; 2002.
- Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999;45 (7) :942-956.
- Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem.* 1992;38 (9) :1737-1742.

10. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, et al. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) 1 in organ transplantation. *Drugs*. 2001;61 (13) :1957-2016.
11. Kahan BD, Shaw LM, Holt D, et al. Consensus document: Hawk's Cay meeting on therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Clin Chem*. 1990;36 (8, pt 1) :1510-1516.
12. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther*. 2002;24 (3) :330-350.
13. Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta*. 2001;313 (1-2) :241-253.
14. Soldin SJ, Steele BW, Witte DL, et al. Lack of specificity of cyclosporine immunoassays. Results of a College of American Pathologists Study. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127 (1) : 19-22.
15. Hamwi A, Salomon A, Steinbrugger R, et al. Cyclosporine metabolism in patients after kidney, bone marrow, heart-lung, and liver transplantation in the early and late posttransplant periods. *Am J Clin Pathol*. 2000;114 (4) :536-543.
16. Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem*. 1998;31 (5) :309-316.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. CLSI Document EP09-A3.
- * * 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. CLSI Document EP09c-ed3.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. CLSI Document EP17-A2.
20. Centers for Disease Control. Perspectives in disease prevention and health promotion update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*. 1988;37 (24) :377-382, 387-388.
- * 21. Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet*. 2017;2 (4) :247-256.
- * 22. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55 (6) :817-825.

■ 問い合わせ先

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
カスタマーケアセンター

* 電話 : 03-4582-5520

■ 製造販売元

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
東京都品川区大崎1-11-1 ゲートシティ大崎ウエストタワー

輸入
