

エミット® 2000 バルプロ酸 アッセイ
Emit®2000 Valproic Acid Assay

※2019年6月改訂(第3版)
※2013年4月改訂(第2版)

自己認証番号：13A2X10031001009

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【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。
- 添付文書に記載されている以外での使用方法については保証しません。
- 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。

【形状・構造等(キットの構成)】

構成試薬名	成分
試薬 1	(Antibody/Substrate Reagent 1) 抗バルプロ酸マウスモノクローナル抗体* ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) グルコース - 6- リン酸 (G6P)
試薬 2	(Enzyme Reagent 2) グルコース - 6- リン酸脱水素酵素 (G6PDH) * 標識バルプロ酸

* 抗体力価と酵素複合体の活性はロットごとに異なります。

【使用目的】

血清又は血漿中のバルプロ酸の測定

【測定原理】

本品はホモジニアスエンザイムイムノアッセイにより、血清又は血漿中のバルプロ酸濃度(フリー及び蛋白結合したもの)を測定するための試薬です。

本品の測定原理は、抗バルプロ酸マウスモノクローナル抗体の結合部位における競合反応に基づいています。検体中のバルプロ酸は試薬中に含まれるG6PDH標識バルプロ酸と競合します。その結果、抗バルプロ酸マウスモノクローナル抗体と結合できなかったG6PDH標識バルプロ酸は、酸化型NADをNADHに変換するので、その際に生じた吸光度変化を光学的に測定することができます。酵素活性は抗体に結合することにより低下しますので、検体中のバルプロ酸濃度は酵素活性から測定することができます。なお、酸化型NADは本キットに使用されている細菌(*Leuconostoc mesenteroides*由来)酵素にのみ作用するので、血清中の内因性のG6PDHは本法に影響を及ぼしません。

【操作上の注意】

※1. 測定試料の性質・採取法

- 検体は血清又は血漿を使用ください。全血は使用できません。抗凝固剤としてEDTA、ヘパリン、クエン酸、稼酸塩及びフッ化物が使用できます。
- 測定に必要な検体量は使用する自動分析装置によって異なりますので、各取扱説明書に従ってください。
- 組織中のバルプロ酸濃度のピークを最も良く反映している血清濃度を得るためには、経口投与後1〜3時間に検体を採取ください。通常、次回投与直前のトラフ時の検体を採取ください¹⁾。
- 薬物動態に係わる因子は最終投薬後に検体を採取する正確な時間に影響を与えます。これらの因子には剤形、投与方法、併用薬、薬理作用に影響する生理的変動などが含まれます¹⁾。
- 血清及び血漿検体は2〜8℃で保存ください。また輸送の際にも、2〜8℃に維持ください。検体は−20℃の凍結保存で1年間使用できます²⁾。
- 保存検体は室温に戻してから使用ください。
- すべての検体は感染の恐れのあるものとして取り扱い、施設の感染性検体取り扱い基準に従ってください^{3,4)}。

2. 妨害物質・妨害薬剤

下記のデータは東芝30Rを用いて収集しました。

以下は総合的な情報であり、本試薬のみの情報ではありません。データは、使用する機器によって異なります。

- 本品は、血清又は血漿中のトータル(蛋白結合したものと遊離のもの)バルプロ酸濃度を測定します。化学的構造や治療上の使用法から交差反応が示唆される化合物の検討を行いました。
- 次の表に示す物質は本品を用いてバルプロ酸濃度50μg/mLで試験を行うとき測定を妨害しません。試験に用いた各物質の濃度は、生理学的又は薬学的薬物濃度として最大値又はそれ以上の濃度です。

薬物	濃度 (μg/mL)
カルバマゼピン	1000
クロナゼパム	100
ジアゼパム	100
エトスクシミド	1000
2-n- プロピル -3- ヒドロキシ - ペンタン酸	100
2-n- プロピル -4- ヒドロキシ - ペンタン酸	100
2-n- プロピル -5- ヒドロキシ - ペンタン酸	50
2-n- プロピル -3- オキシ - ペンタン酸	100
フェノバルビタール	750
フェニトイン	1000
プリミドン	1000
2- プロピルグルタル酸	400
2- プロピル -2- ペンタン酸	20
2- プロピル -4- ペンタン酸	10
2- プロピルコハク酸	500

- バルプロ酸を50μg/mL加えた検体に、ヘモグロビン800mg/dLとビリルビン30mg/dLを各々加えて溶血及び黄疸血を模擬的に作成して試験したところ影響は見られませんでした。
- また、トリグリセライド濃度690〜1040mg/dLを示す患者検体に、バルプロ酸60μg/mLを加えて試験したところ影響は見られませんでした。

【用法・用量(操作法)】

1. 試薬の調製法

- 試薬は調整済みですので、冷蔵庫から取り出してそのまますぐに使用できます。
- 使用しない時は、バイアルをしっかりと閉めて保存ください。また、使用後は必ず試薬のスクリュウキャップを元の容器に戻してください。
- 試薬は2〜8℃で垂直に立てて保存し、使用しない時はスクリュウキャップをしっかりと閉めて保存ください。
- 指示通りに保存した場合、試薬はラベルに印刷された使用期限まで安定です。
- 機器の安定性に関する情報は、機器の取扱説明書を参照ください。
- 凍結したり、32℃以上のところに放置しないでください。
- 不適当な試薬の保存は、試薬の性能に影響します。

2. 必要な器具・器材・試料等

- 本品は各種の自動分析装置を使用できます。本品は、反応温度を一定に保ち、検体や試薬の採取と酵素活性の測定を精密に行い、反応時間の設定が正確で試薬を完全に混和できる自動分析装置を使用ください。測定パラメータ及び詳細な操作方法は別途用意されています。弊社担当者又はカスタマーケアセンターにお問合せください。
- 次のキャリブレーションが別売されています。液状で、そのまま使用できます。
エミット2000 バルプロ酸 キャリブレーション (0*、10、25、50、100、150μg/mL)
(Emit2000 Valproic Acid Calibrators)
* 高濃度検体の希釈用に余分量が入っています。

3. 測定法

使用する自動分析装置の取扱説明書及び各パラメータを参照ください。

- ※4. キャリブレーション
- 試薬のロットが新しくなった時あるいはコントロールの測定結果を参照し必要があればキャリブレーションを行ってください(【用法・用量】の5.精度管理の項を参照)。もし、新しく使用する試薬が前回使用した試薬と同じロットの場合は、コントロールを測定してキャリブレーションの確認を行ってください。
- 検証の結果、キャリブレーションは少なくとも14日間安定でした。コントロールの許容範囲については、【用法・用量(操作法)】5.精度管理を参照ください。キャリブレーションの安定性は、試薬の取扱い、機器のメンテナンス、操作手順の遵守、コントロールの許容範囲の設定、キャリブレーションの確認などの要因により、各施設で異なります。
- ※5. 精度管理
- (1)市販のマルチレベルのコントロールを測定し、キャリブレーションの確認を行ってください。コントロールの測定結果が各施設における精度管理基準の許容範囲内であることを確認ください。検体の測定は、キャリブレーションの確認後に行ってください。
- (2)精度管理の頻度については、行政当局の規制又は許可条件に従ってください。
- 既知濃度の精度管理物質を少なくとも1日1回、2濃度測定ください。測定結果が許容範囲外の場合は、各施設の手順に従い対処ください。
- (3)適切な機器の使用方法については機器の取扱説明書を参照ください。
6. 高濃度検体について
- 測定範囲以上、すなわち150μg/mL以上のバルプロ酸濃度の患者検体を測定する場合には、蒸留水、脱イオン水又はエミット2000 バルプロ酸 キャリブレータQ(別売)を用いて検体を2又は3倍に希釈後測定し、測定結果に希釈係数を乗じてください。
7. 日常のメンテナンス
- 各種の自動分析装置の取扱説明書にあるメンテナンス方法を参照ください。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定
- 結果は各種自動分析装置によって自動的に計算されます。検体を用手法で希釈しないのであれば、さらに必要な操作はありません。詳細については各機器の取扱説明書を参考にしてください。
 - 血清及び血漿中のバルプロ酸濃度は、最終薬剤投与時間、検体採取時間、薬剤クリアランスに影響する病状、年齢、併用薬剤療法及び、薬剤吸収・分布・代謝・排泄の個人差等によって異なります。このような影響を及ぼす要素を考慮して測定結果を評価ください¹⁾。
 - 蛋白結合部位の飽和状態、又は蛋白結合を変化させる疾患状態等によって、生物学的に活性があるフリーな薬剤が増加すると、血清又は血漿中のバルプロ酸濃度と臨床反応との関係に影響します。トータルの薬剤濃度が治療濃度範囲内であったとしても、中毒症状を呈する患者もいます¹⁾。
 - 測定結果は常に、患者の病歴、臨床症状及び他の所見を考慮して解釈ください。
2. 判定上の注意
- 高濃度のバルプロ酸検体を希釈した時の測定結果の正確性は、希釈に使用した溶液(エミット2000 バルプロ酸 キャリブレータQ、蒸留水又は脱イオン水)、希釈の精度、薬剤代謝物に対する測定法の特異性等の影響を受けます。
 - 試薬には抗ヒトマウス抗体(HAMA)遮断薬が含まれていますが、患者検体中のHAMAは本法を妨害することがあります。
3. 参照治療域
- 多くの患者において、全般的及び部分発作を効果的にコントロールできるバルプロ酸の血清濃度は50～100μg/mLです。発作のコントロールは100μg/mL以上でより改善されますが、その反面100～150μg/mLになると中毒が生じることがあります⁵⁾。
- 効果的な治療のためには、治療濃度範囲外でコントロールする場合があります。従って、血中薬物濃度の解釈は、上述の濃度範囲を指針として、患者の臨床症状に照らし合わせて注意深く行う必要があります。

【臨床的意義】

血中のバルプロ酸濃度のモニタリングは、欠神発作、その他全般的な発作及び部分発作等を安全かつ有効にコントロールするために有用であり、また、服薬指導、発作コントロールや薬剤毒性等を説明する際にも有用です¹⁾。

バルプロ酸は薬物動態学的に見て患者内及び患者間変動を無視できず、血中の治療濃度を維持管理することが難しい薬剤です。バルプロ酸の薬物動態は年齢、妊娠、腎不全、肝機能障害、他の薬剤との併用、アルブミン等の様々な因子により変化します¹⁾。

バルプロ酸は肝臓で主に代謝され、その動態は薬物相互作用に影響されます。特に肝の酵素を誘導もしくは阻害する影響を与える薬剤を患者の治療に加えたり除いたりすると、バルプロ酸のクリアランスや濃度が変化し投与量の調整が必要になります¹⁾。

血中バルプロ酸濃度が高くなるに従って、中枢神経障害、振戦(ふるえ)、血小板減少症、肝機能上昇等が生じることがありますが、投与量を変えることでこのような反応を最小限に押さえることができます。また、バルプロ酸濃度が非常に高くなると、致命的な肝毒性、知覚昏迷、昏睡又は脳浮腫などの危険性が增大することもあります¹⁾。

本法以外でバルプロ酸濃度を測定する方法には、放射性物質を用いない免疫学的測定法やガスクロマトグラフィー等があります²⁾。

【性能】

1. 性能
- (1)感度
- バルプロ酸濃度150μg/mLと0μg/mLの標準液を測定するとき、吸光度変化量の差は90mAU以上です。
- (2)正確性
- 濃度既知の管理用検体を用いて測定するとき、その測定値は表示値の80～120%です。
- (3)同時再現性
- 異なる2濃度の検体を各5回同時に測定するとき、その変動係数(CV%)は10%以下です。
- (4)測定範囲
- 1～150μg/mL(下限は、分析感度に基づいています。)
2. 精密性
- 東芝30Rを使用して、3濃度のコントロールの2重測定を1日に2回行い、それを20日間実施し再現性のデータを求めました。再現性の評価ガイドラインとして推奨されているNCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)EP5-Aガイドライン(1999年2月)に準じて求めた結果を次の表に示します。
- | | コントロール | 測定回数 | 平均値(μg/mL) | SD(μg/mL) | CV% |
|-------------------|--------|------|------------|-----------|-----|
| Within-run(同時再現性) | 1 | 80 | 19.7 | 0.92 | 4.7 |
| | 2 | 80 | 75.5 | 1.62 | 2.1 |
| | 3 | 80 | 117.6 | 3.47 | 3 |
| Total(日差再現性) | 1 | 80 | 19.7 | 1.08 | 5.5 |
| | 2 | 80 | 75.5 | 2.25 | 3 |
| | 3 | 80 | 117.6 | 4.30 | 3.7 |
3. 相関性
- 東芝30Rを使用して、バルプロ酸濃度18.3μg/mL～146.9μg/mLを示す血清検体を用いて実施したエミットバルプロ酸 アッセイと本品との相関性についての比較検討結果を以下の表に示します。
- | | 本品 vs エミットバルプロ酸 アッセイ |
|----------------|----------------------|
| 傾 斜 | 1.00 |
| 切 片(μg/mL) | 2.5 |
| 平均値(μg/mL) 本 法 | 80.8 |
| 対照法 | 78 |
| 推定標準誤差(μg/mL) | 2.26 |
| 相関係数 | 0.996 |
| 検体数 | 99 |
4. 分析感度
- 本法は0μg/mLと95%の信頼範囲で区別できる最小濃度は1μg/mL未満です。
5. 較正用の基準物質(標準物質)
- USP Valproic Acid

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上(危険防止)の注意
- 試料(検体)はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。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。
 - 試薬はアジ化ナトリウム(<0.1%)を含んでいますので、誤って飲み込んだり皮膚や粘膜にふれないようにしてください。もし、皮膚に付着した場合は、大量の水で洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。

※※・ 	試薬には5-クロロ-2-メチル-3(2h)-イソチアゾロンと2-メチル-3(2h)-イソチアゾロンが含まれています。
	H317 P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501
	警告： アレルギー性皮膚反応を起こすおそれがあります。
	保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを着用ください。汚染された作業衣は作業場から出さないでください。皮膚に付着した場合、石けんと多量の水で洗ってください。皮膚刺激又は発疹が生じた場合、医師の診断/手当を受けてください。内容及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

- 試薬及びキャリブレーションが皮膚に触れると刺激を与えますので、皮膚に触れないようにして、適切な手袋などを着用ください。

※2. 使用上の注意

- 本品は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存ください。
- 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
- 試薬1と試薬2はセットとして調製されていますので、別のロットの試薬と交換して用いることはできません。
- 本品は、各種自動分析装置で使用できることを確認しています。使用者が行った変更は本品の性能や測定結果に影響することがあるので保証できません。添付文書に記載されている使用方法の変更の確認は、使用者の責任において行ってください。
- 試薬の注ぎ足しはしないでください。
- 廃棄上の注意：
 - 試料(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、使用済み器具などは適当な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
 - 保存剤としてアジ化ナトリウム(<0.1%)を含んでいます。アジ化ナトリウムは銅や鉛等の重金属と反応して爆発性のアジ化塩を形成することがありますので、廃棄の際は各法令に従いゆっくりと大量の水で洗い流してください。
 - 残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。
 - 試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

【貯蔵方法・有効期間】

貯蔵方法：2～8℃保存

有効期間：15ヶ月(使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

試薬1 28mL×1バイアル

試薬2 14mL×1バイアル

【主要文献】

- Garnett WR. Antiepileptics. In: Schumacher GE, ed. *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1995:345-362.
- Tietz, NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Co; 1995:884-885.
- Occupational exposure to bloodborne pathogens (29 CFR 1910.1030). *Federal Register*. December 06, 1991;56:64004; amended April 13, 1992;57:12717; July 01, 1992;57:29206; February 13, 1996;61 :5507.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Jacobs DS, DeMott WR, Grady HJ, Horvat RT, Huestis DW, Kasten BL Jr. *Laboratory Test Handbook*. 4th ed. Hudson, Ohio: Lexi- Comp Inc; 1996:577- 578.

※【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

TEL:03-3493-8400

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

DL-117-021F
(4G024UL.7DS_US_D)