



シクロスポリンキット

フレックスカートリッジ シクロスポリン CSA

ディメンション ビスタ用

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	ウェル ^a	形状	成分
第一試薬	1,2	液状	<i>β</i> -ガラクトシダーゼ標識抗シクロスポリンマウスモノクローナル抗体 ^a
第二試薬 ^a	5,6	錠剤	シクロスポリン結合二酸化クロム粒子
第三試薬 ^a	7,8	錠剤	クロロフェノールレッド- <i>β</i> -ガラクトピラノシド
第四試薬	11,12	液状	緩衝液
第五試薬	9,10	液状	エドト酸ナトリウム

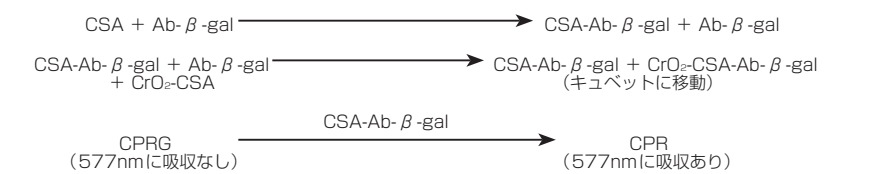
- a.試薬封入部をウェルと呼び、カートリッジの幅の広い方より1から順番に番号付けしています。
b.試薬にはプロテアーゼを含まないBSAウシガンマグロブリン、30% BSA賦形剤、緩衝剤及び安定化剤が含まれています。
c.抗体価と共役活性はロットごとに異なります。

【 使用目的 】

全血中のシクロスポリン（CSA）の測定

【 測定原理 】

本品は、CSAと未反応又はCSAと反応した酵素標識抗体を磁性粒子により分離する方法を用い酵素免疫測定法に基づき、全血中のCSAを測定する試薬です。本品には、エドト酸ナトリム（前処理試薬）、*β*-ガラクトシダーゼ標識抗シクロスポリンマウスモノクローナル抗体（Ab-*β*-gal）、シクロスポリン結合二酸化クロム粒子（CrO₂-CSA）、クロロフェノールレッド-*β*-ガラクトピラノシド（CPRG）及び緩衝液が含まれています。CSAを測定するために、全血検体の入ったサンプルカップと本品を装置に適切に装填ください。全血検体は前処理試薬により溶血され、次いで溶血検体にAb-*β*-galが混和されます。溶血検体中のCSAは、Ab-*β*-galと反応し、CSAと反応しなかったAb-*β*-galは、次いで添加されるCrO₂-CSAと結合して、磁性分離により除去されます。CPRGは、CSA結合*β*ガラクトシダーゼと反応し、加水分解により577nmで吸収される色素クロロフェノールレッド（CPR）を生成します。CPR生成による577nmの吸光度変化量は検体中のCSA量に比例し、2波長（577及び700nm）でレート測定されます。



【 操作上の注意 】

- ※ 1. 測定試料の性質、採取法
- 静脈穿刺による推奨方法で採血したEDTA全血のみを使用してください^{1,2}。
 - 適切に結果を判定するため、シクロスポリン最終投与からの採血時間をすべての検体について記録ください。
 - 凍結した標準液と精度管理物質は、使用前に融解し室温（18～25℃）に戻してください。
 - 全血検体は冷蔵（2～8℃）で7日間安定です。
 - 全血検体は凍結しないでください。
- ※※ 本品の測定にはマイクロインサート V（SSCカップ V）（品目コード：KS860）又は採血管を使用せず、蓋付サンプルカップ 1.5ML（品目コード：DSC4）をご使用ください。
- 浮遊物や塊を含む検体は使用しないでください。
 - 検体採取に用いる器具の使用及び操作については、使用説明書に従ってください³。
 - 保存検体は室温に戻してから使用ください。
2. 妨害物質・妨害薬剤
- 本法への妨害物質の影響についてはCLSI/NCCLS EP7-A2に従って評価しました⁴。誤差はコントロール検体（妨害物質なし）とテスト検体（妨害物質あり）の測定結果の差を％で示しています。誤差が10％を超える場合は妨害物質の影響があると考えられます。

妨害物質	濃度	CSA濃度 (ng/mL)	誤差 (%) *
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	200	< 10
抱合型ビリルビン	60mg/dL	200	< 10
乳び	1000mg/dL	200	< 10

*分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。

全血中に以下の物質が存在しても、記載の濃度までは本法を妨害しません。CSA濃度200ng/mLにおける、これらの物質による系統誤差は10%未満です。

物質	濃度	物質	濃度
アセトアミノフェン	20mg/dL	ゲンタマイシン	12mg/dL
アミカシン	8mg/dL	ヘパリン	3U/mL
アンピシリン	5.3mg/dL	イブプロフェン	50mg/dL
アシコルビン酸	5mg/dL	免疫グロブリンG	5g/dL
抱合型ビリルビン	60mg/dL	リドカイン	1.2mg/dL
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	リチウム	2.3mg/dL
カフェイン	6mg/dL	ニコチン	0.1mg/dL
カルバマゼピン	3mg/dL	ベニシリンG	25U/mL
クロラムフェニコール	5mg/dL	ペントバルビタール	8mg/dL
クロルシアゼポキシド	1mg/dL	フェノバルビタール	10mg/dL
クロルプロマジン	0.2mg/dL	フェントイン	5mg/dL
シメステロール	450mg/dL	プロミドン	4mg/dL
メチジン	2mg/dL	ブロピキシフェン	0.2mg/dL
クレアチニン	30mg/dL	アルブミン	6g/dL
デキストラン40	6000mg/dL	総タンパク	12g/dL
ジアゼパム	0.5mg/dL	サリチル酸	60mg/dL
ジゴキシン	5ng/mL	テオフィリン	4mg/dL
エリスロマイシン	6mg/dL	トリグリセライド	1000mg/dL
エタノール	400mg/dL	尿素	500mg/dL
エトスクシミド	25mg/dL	尿酸	20mg/dL
フロセミド	6mg/dL	バルプロ酸	50mg/dL

全血中に以下の物質が存在しても、記載の濃度までは本法を妨害しません。CSA濃度200ng/mLにおける、これらの物質による系統誤差は10%未満です。*

物質	濃度	物質	濃度
アンホテリシンB	100μg/mL	ジソピラミド	100μg/mL
アブレンリン	100μg/mL	FK506（タクロリムス）	0.1μg/mL
アザチオプリン	100μg/mL	カナマイシンA	100μg/mL
セファロスポリン	100μg/mL	オキシトシン	100μg/mL
デキストラン 75	2500mg/dL	ブラゾシン	100μg/mL
ジギトキシン	100μg/mL	ブレドニゾロン	100μg/mL
ジピリダモール	100μg/mL	ブレドニゾン	100μg/mL

プロカインアミド	100μg/mL	ミコフェノール酸	100μg/mL
プロパノール	100μg/mL	N-アセチルプロカインアミド	100μg/mL
キニジン	100μg/mL	硫酸ネオマイシン	100μg/mL
ラバマイシン	0.1μg/mL	スペクチノマイシン	100μg/mL
リウマトイド因子	500IU/mL	ストレプトマイシン	100μg/mL
リファンピン	100μg/mL	トブラマイシン	100μg/mL
硫酸カナマイシンB	100μg/mL	トカインド	100μg/mL
ケタコナゾール	100μg/mL	トリアムテレン	100μg/mL
リンコマイシン	100μg/mL	パンコマイシン	100μg/mL
メソトレキセート	100μg/mL	ペラバミル	100μg/mL
メチルプレドニゾロン	100μg/mL		

*上記妨害物質の影響は、ディメンション シリーズで得られた結果に基づいています。

交差反応性*
CSA濃度 200 ng/mLにおける、6種の主要代謝物の交差反応性を評価しました。交差反応率（%）は次式より算出しました。

交差反応率（%）= $\frac{\text{測定したCSA値} - \text{コントロールCSA}}{\text{添加代謝物}} \times 100$

CSA代謝物	代謝物濃度 (ng/mL)	交差反応率 (%)
AM1（M17）	1000	1.8
AM1c（M18）	1000	1.1
AM1c9（M26）	1000	1.7
AM4N（M21）	1000	6.0
AM9（M1）	1000	2.1
AM19（M8）	1000	1.8

*交差反応の検討は、ディメンション シリーズで得られた結果に基づいています。

3. その他
本品はディメンション ビスタ シリーズの専用試薬です。

【 用法・用量 】

1. 試薬の調製法
試薬の溶解、希釈及び混合は、ディメンション ビスタ シリーズによって自動的に行われます。
2. 必要な器具・器材・試料等
- ディスクリット方式臨床化学自動分析装置 ディメンション ビスタ シリーズ
 - 薬物3標準液 V（品目コード：KC430A）
 - 蓋付きサンプルカップ 1.5ML（品目コード：DSC4）
- その他の必要な器具・器材等についてはディメンション ビスタ オペレーターガイドを参照ください。
3. 測定法
- ※※ (1)全血中のシクロスポリンの分布を均一にするために、測定前に検体をゆっくりと完全に混和します。ボルテックスミキサーは使用せず、泡の形成を避けてください。蓋付きサンプルカップ 1.5ML（品目コード：DSC4）に全血200μL（190～210μL）を移します。検体はSTATモードで処理し、5分間に1ラック以上使用しないでください。赤血球が沈降するのを避けるため、一度に6検体以上処理しないでください。本法の測定では、採血管を直接機器に搭載することはできません。
- (2)本品をディメンション ビスタ シリーズの所定位置に装填します。
- (3)第五試薬（30μL）、第一試薬（30μL）、第二試薬（28μL）及び検体（4.48μL）が反応ベッセルに分注混和され、反応が行われた後、磁性分離されます。
- (4)(3)の反応液（9.4μL）、第三試薬と第四試薬の混合液（56.3μL）が反応キュベットに分注混和され、37.0℃で13.2分間反応が行われます。
- (5)反応液の吸光度が2波長（577及び700nm）でレート測定されます。
- (6)上記(3)～(5)と同様に操作して測定された標準液（別売）の吸光度より作成された標準曲線を用いて、検体中のシクロスポリン濃度（ng/mL）が求められます。
4. 較正（キャリブレーション）
一般的な較正手順はディメンション ビスタ オペレーターガイドに記載されています。本法の較正を行う場合、以下を考慮の上実施ください。
- 較正物質：薬物3標準液 Vを使用ください。
- 較正物質濃度：レベル1（標準液A）:0、レベル5（標準液C）：500（ng/mL）
中間レベル：100、200、350（ng/mL）（機器により自動的に調整されます。）
注意）当社標準液を使用の際は、該当製品の添付文書に記載されている数値を使用してください。
- 測定回数：5濃度3重測定
較正頻度：30日ごとに必ず較正を行ってください。較正の検証結果が許容範囲内である場合には、較正実施期間を延ばすことができます。
- 較正が必要な場合：
- 試薬カートリッジのロットを変更する場合
 - 点検又は修理後の精度管理の結果により必要と思われる場合
 - 各施設における精度管理方法に基づき必要とされる場合
 - 行政により求められた場合

5. 精度管理
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。
5重測定時の最大許容標準偏差は以下のとおりです。標準偏差が以下に示す値を超える場合は、何らかの異常の可能性があります。

濃度	最大許容標準偏差
200ng/mL	28ng/mL
350ng/mL	36ng/mL

【 測定結果の判定法 】

1. 基準範囲
有効治療範囲
注意：全血中のシクロスポリンの一般的な治療濃度域は設定されていません。測定原理や試薬の特異性が異なるので、他方法で測定された値とは互換性はありません。
治療計画変更の際、個々のシクロスポリン値を唯一の指標として使用することはできません。個々の患者を治療調整前に臨床的に十分評価し、使用者は臨床経験に基づいて各々の治療範囲を設定する必要があります。代謝物との交差反応パターンが多様なために、患者ごとに単一の方法で続けて測定することが推奨されます。相関性試験からみられた換算係数から個々の患者の値を予測することはできません。
合併症、患者のシクロスポリンの免疫抑制効果及び腎毒性に対する感受性の相違、他の免疫抑制剤の併用投与、移植の種類、移植後の時間及び他の多くの要因によって、シクロスポリンの至適血中濃度が異なります⁵。
各施設でディメンション ビスタ シリーズによる治療範囲を設定ください。
2. 判定上の注意
- 患者検体中に異好抗体が存在すると、免疫反応に正又は負の誤差を与えることがあります。そのため、本法は検体中の異好抗体の影響を最小限にする工夫がされています⁶。
 - 本法は*β*-ガラクトシダーゼに対する抗体の影響を最小限にする工夫もされています。こうした抗体は細菌感染の結果、検体中にみられることがあり、見かけ上、測定値が上昇し臨床症状に伴う値の上昇と矛盾することがあります。ごくまれに患者特有の影響が免疫測定に正又は不正の誤差を与えることがあります⁷。
 - 予想外又は非典型的な結果が出た場合は、CSAの投与量を調整する前に、他の測定法で確認ください。
 - 肝機能障害患者及びミクロソーム酵素活性を誘導又は阻害する他剤を投与されている患者など、代謝や排泄の変動が予想される検体の測定には注意が必要です。日常の測定に本法を用いる場合は、HPLC法による確認試験を行ってください。
3. 測定限界
- 結 果：500 ng/mLを超えた場合には検体を希釈ください。
 - 希 釈 方 法：測定範囲内に結果が収まるように、患者検体1容量を薬物3標準液 Vのレベル1（0.0 ng/mL）3容量で希釈ください。次いで再測定ください。測定結果は希釈係数で補正されます。
 - 自動希釈法：お薦めしません。
 - 結果が25ng/mL未満の場合、結果出力用紙上は“25ng/mL未満”と報告されます。
4. エラーメッセージ
機器のプロセスエラーやステータス情報、及び測定結果エラーが、フラッグとコメントで表示されます。表示されたフラッグ及びコメントの詳細はディメンション ビスタ オペレーターガイドを参照ください。メッセージの内容が解決されるまで結果出力用紙を破棄せず、各施設の手順に従い処理し、測定結果は報告しないでください。

【 臨床的意義 】

シクロスポリンの測定は、心臓、肝臓、腎臓の移植管理の補助に用いられます。シクロスポリンは真菌由来の環状ウンデカペプチドで強い免疫抑制剤です。シクロスポリン濃度が適当でない場合、移植臓器が拒絶される可能性があります。シクロスポリンが中毒濃度に達すると、腎毒性及び肝毒性を含む多くの重度副作用が出現します。全血中の未変化体であるシクロスポリン濃度を測定し、この結果を他の検査室データ及び臨床検討と併せて解釈することが、固形臓器移植患者にとって最適な免疫抑制治療の確立に最も効果的です^{8,9,10}。シクロスポリンは肝臓でおもに代謝されます。循環シクロスポリン濃度は肝臓ミクロソーム酵素、特にチトクロームP-450システムに影響を与える薬剤に左右されます。シメチジンやクトコナゾール及びメチルプレドニゾロンなど、これらの酵素を阻害する基質によって肝代謝は減少するので、シクロスポリン濃

度は上昇します。リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール及びカルバマゼピンなど、チトクロームP-450を誘導する基質によって肝代謝が増加するので、シクロスポリン濃度は低下します¹¹⁾。

【性能】

1. 性能

(1)感度

シクロスポリン濃度500ng/mLと0ng/mLの標準液を測定するときの吸光度変化量の差は161mAU以上です。
- (2)正確性

濃度既知の管理用検体を測定するとき、その測定値は表示値の±20%です。
- (3)同時再現性

異なる2濃度の検体を同時に各々3回測定するとき、その変動係数(CV)は10%以下です。
- (4)測定範囲

25～500 ng/mL
これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作ないし前処理はしていません。
2. 精密性^{12,d)}

試料	平均値 (ng/mL)	標準偏差 (CV%)	
		再現性	施設内
MORE Diagnostics TAC/CSA Control Whole Blood Control			
レベル1	63	5.1(8.1)	5.2(8.3)
レベル2	149	6.6(4.4)	7.0(4.7)
レベル3	381	8.6(2.2)	9.9(2.6)
全血プール*			
レベル1	99	5.3(5.4)	6.1(6.2)
レベル2	247	5.4(2.2)	7.7(3.1)
レベル3	363	9.1(2.5)	9.8(2.7)

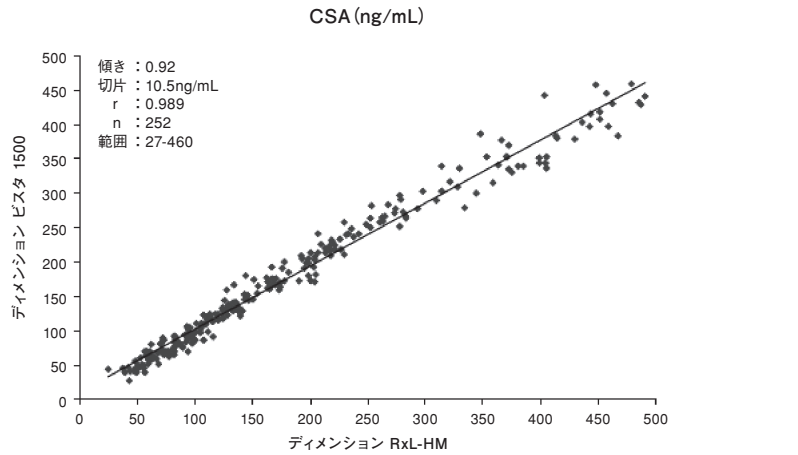
More Diagnostics TAC/CSA ControlはMore Diagnostics Inc.社の商品です。
d.精密性の検討は、CLSI/NCCLS EP5-A2に従って実施しました。各測定試料は2検体を用いて1日2回20日間測定を行いました。
*全血プール(レベル1、2、3)は、EDTAを用いて採血した全血にシクロスポリンを添加して調製しました。

3. 相関性^{13,e)}
- ディメンション RxC-HMとディメンション ビスタ 1500の機器相関性を以下に示します。

傾き	切片 (ng/mL)	相関係数	n
0.92	10.5	0.989	252 ^{f)}

e.相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。直線回帰に使用した方法は最小二乗法です。

f.相関性試験で検討した濃度範囲は、27～460 ng/mLでした。



4. 直線性
- 本法を用いて ディメンション ビスタ シリーズで測定した場合、分析濃度197ng/mLにおいて95%信頼区間の推定直線から8ng/mLの偏差がみられます。
5. 回収率
- 既知量のCSAをヒト全血に100、200、300及び400ng/mLの濃度で加えた後、CSA濃度を測定し、回収率(%)を計算した結果、100～104%で、平均回収率は102%でした。

回収率 =

測定値

−

ベースライン

添加量

× 100

6. 分析感度
- 本法のゼロ濃度と有意差の認められる最小濃度は25ng/mLです。感度は薬物3標準液VのレベルA(0ng/mL)の平均値(n=20)+2SDより求めました。
7. 校正用の基準物質(標準物質)
- USP Cyclosporine A

【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。検査実施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、また口によるビベッティングを行わないでください。

・サンプルカップ及び使用済みキュベットは体液成分が含まれているため、直接皮膚に触れたり口に含んだりしないように十分に注意ください。

・試薬には5-クロロ-2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンと2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンが3：1の割合で含まれています。試薬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。

・装置に試薬カートリッジを装填しシールが未開封の状態では30日間安定です。一度開封された状態では3日間安定です。

・試薬の注ぎ足しは行わないでください。

・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。

－ 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℃
有効期間 12ヶ月(使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

60テスト(30テスト/カートリッジ×2)

【主要文献】

1. Tietz NM, Textbook of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA 1994, pp. 54-55 (techniquesand procedures to minimize laboratory infections) and pp. 58059 (specimen collection and storage recommendations).
2. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fifth Edition*. NCCLS document H3-A5 [ISBN1-56238-515-1]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard —Fifth Edition*. NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2005.
5. Cyclosporine Task Force. Critical issues in cyclosporine monitoring: Report of the task force on cyclosporine monitoring. Clin Chem 1987; 33:1269-88
6. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB using F(ab')2 conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992; 38:1737-1742.
7. Ismail AA, Walker PL, Cawood ML and Barth JH: Interference in immunoassay is an underestimated problem. Ann. Clin. Biochem 2002;

- 39; 366-373.
8. McMillan MA: Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. Pharmac Ther 989; 42:135-156
9. Kahan BD: Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321:1725-1738.
10. Borel JF, Cyclosporine A - present experimental status. Transplant Proc 1981; 13:344-8.
11. Physicians Desk Reference, ed 57 Montvale, NJ Thompson PDR, 2003, pp 2299-2302, 2310-2312.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
14. Passing, H. W. Bablok (1983): A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. J. Clin. Chem. biochem, 21:709-720.

※【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