5026-0001-00
体外診断用医薬品

血液検査用メトトレキサート

ARK メトトレキサート アッセイ
ARK Methotrexate Assay

*2020年12月改訂(第2版)
2015年12月作成(第1版)

自己認証番号 13E1X80031000001

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	成分
試薬 1	(Reagent R1 Antibody/Substrate) 抗メトトレキサートウサギポリクローナル抗体 グルコース -6- リン酸 ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
試薬 2	(Reagent R2 Enzyme) グルコース -6- リン酸脱水素酵素標識メトトレキサート

【使用目的】
血清又は血漿中のメトトレキサート濃度の測定

【測定原理】
本品は、ホモジニアスエンザイムアッセイにより、検体中のメトトレキサートとグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PDH)標識メトトレキサートの競合反応に基づいて測定します。
検体中のメトトレキサートは試薬2中のG6PDH標識メトトレキサートと競合し、試薬1中の抗メトトレキサートウサギポリクローナル抗体と結合します。G6PDHの酵素活性は抗体と結合することにより低下しますので、検体中のメトトレキサート濃度は酵素活性に正比例します。抗メトトレキサートウサギポリクローナル抗体と結合できなかったG6PDH標識メトトレキサートは、酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)をNADHに変換するので、その際に生じる吸光度変化を光学的に測定します。
なお、酸化型NADは本キットに使用されている菌由来の酵素にのみ作用しますので、血清中の内因性のG6PDHは本法には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
   - 本品の測定には、血清又は血漿(ヘパリンナトリウム、ヘパリンリチウム、EDTA)を使用ください。患者検体は、一貫性を保つため同じ検体種を使用することを推奨します。全血は使用できません。
   - 検体を採取する時間は、服用量、点滴期間、患者の臨床状態に依存します。検体採取時間は、薬物療法プロトコールを参考ください。
   - 採血はTDMの採血管が使用できます。
   - 採血から測定までの間に、泡立てたり繰り返しの凍結融解は避けてください。
   - フィブリン、赤血球や浮遊物はエラー結果の原因となりますので、遠心分離で完全に取り除いてください。
   - 分離した検体は2～8℃保存で2週間まで保存できますので、それ以上保存する場合は−10℃以下で保存ください。凍結融解の繰り返しには注意ください。検体は−20℃保存の場合、3回まで凍結融解が可能です。
   - 全ての患者検体は、感染性があるものとして扱ってください。
   - 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

＊ Beckman Coulter AU680を用いて測定しました。

＊ (1)妨害物質の影響は、CLSI EP7-A2に従い実施しました。
メトトレキサートの既知濃度(約0.05と0.5μmol/L)を用い、血清中で潜在的に干渉する内因性物質の影響を臨床的に高濃度な域で評価しました。
各検体はメトトレキサートのコントロール血清と共に本品で測定しました。メトトレキサートの測定は、試験した内因性物質のレベルでは影響を受けませんでした。

		メトトレキサート ～0.05μmol/L		メトトレキサート ～0.50μmol/L		
物質名	濃　度	血清コントロール	測定値	血清コントロール	測定値	回収率 %
アルブミン	12g/dL	0.05	0.05	0.48	0.50	103.5
抱合型ビリルビン	70mg/dL	0.05	0.06	0.48	0.49	101.4
非抱合型ビリルビン	70mg/dL	0.05	0.05	0.48	0.48	101.4
コレステロール	620mg/dL	0.05	0.04	0.47	0.48	103.2
ガンマグロブリン	12g/dL	0.05	0.06	0.48	0.49	100.7
ヘモグロビン	1000mg/dL	0.06	0.06	0.48	0.49	101.4
リウマトイド因子	1080IU/mL	0.06	0.07	0.46	0.45	96.7
トリグリセライド	835mg/dL	0.05	0.04	0.48	0.48	98.6
尿酸	30mg/dL	0.05	0.06	0.48	0.49	100.7

(2)交差反応性
本品への影響を検討するため、構造類似性があるメトトレキサートの代謝物質と葉酸の類似体とその他の化合物を評価しました。
高濃度の化合物をメトトレキサート濃度0、0.05、0.50μmol/Lのプール血清に添加した試料を測定し、構造類似体を含む試料と血清コントロールを比較しました。
- 主要代謝物7-ヒドロキシメトトレキサートとの交差反応性
  高用量メトトレキサート(HDMTX)の投与後、血清又は血漿中の7-ヒドロキシメトトレキサート濃度は、メトトレキサートを通常は上回ります。7-ヒドロキシメトトレキサート濃度はHDMTX投与の12～48時間後に最大100倍までメトトレキサートを上回ると報告されました[1~6]。
  メトトレキサート測定時の7-ヒドロキシメトトレキサートによる交差反応性は、メトトレキサート0.05μmol/Lと7-ヒドロキシメトトレキサート5μmol/Lを含むヒト血清、及びメトトレキサート0.5μmol/Lと7-ヒドロキシメトトレキサート50μmol/Lを含むヒト血清を本品で測定して決定しました。
  ＊ 本品は、主要代謝物である7-ヒドロキシメトトレキサートとは交差反応しません(≦0.1%)。
- 2,4-Diamino-N[10]-methylpteroic acid (DAMPA)との交差反応性
  メトトレキサートの微量代謝物質であるDAMPAは、メトトレキサートの測定を妨害する濃度の循環は予想されません[7]。しかし続くグルカルピダーゼ救援療法では、DAMPAの血清濃度は高くなる場合があります[8,9]。本品は微量代謝物であるDAMPAと大幅に交差反応します。
  ＊ 試験は、未変化体メトトレキサートの非存在下で実施しました。DAMPAとの交差反応性は、76.3～100%でした。循環メトトレキサートをすばやくDAMPAに変換するグルカルピダーゼ(カルボキシペプチダーゼG2)を用いた治療中は本品での測定を行わないでください。
- 薬剤との交差反応性
  本品は、トリアムテレンとトリメトプリムとわずかに交差反応します。しかし、同時投与した場合、これら薬剤は更なる副作用によってメトトレキサート癌治療に禁忌となることがあります。これらの化合物の構造は、メトトレキサートのプテリジン環の一部に一致します。
  ＊ メトトレキサートを含まない場合、トリアムテレンとの交差反応性は1.15%、トリメトプリムとの交差反応性は0.01%でした。メトトレキサートが含まれる場合、トリアムテレンとの交差反応性は≦3.3%、トリメトプリムとの交差反応性は≦0.5%でした。
- 葉酸類似体及びその他の薬剤との交差反応性
  本品は、以下の葉酸類似体又は他の薬剤と記載の濃度まで交差反応は見られませんでした(≦0.01%)。

薬剤	濃度(μmol/L)
アドリアマイシン	1000
シクロホスファミド	1500

薬剤	濃度(μmol/L)
シトシン	1000
ジヒドロ葉酸	1000
DL-6-メチル-5、6、7、8-テトラヒドロプテリン	1000
葉酸	1000
フォリン酸(ロイコボリン)	1000
5-フルオロウラシル	3000
6-メルカプトプリン	1000
5-メチルテトラヒド葉酸	1000
プレドニゾロン	1000
ピリメタミン	1000
スルファメトキサゾール	1600
テトラヒド葉酸	1000
ビンブラスチン	1000
ビンクリスチン	1000

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法
   - 試薬は液状なのでそのまま使用できます。
2. 必要な器具・器材・試料等

＊ • (別売)ARK メトトレキサート キャリブレータ
(ARK Methotrexate Calibrator)

＊ • (別売)ARK メトトレキサート コントロール
(ARK Methotrexate Control)

＊ • (別売)ARK メトトレキサート 希釈緩衝液
(ARK Methotrexate Dilution Buffer)
本品は、各種の自動分析装置に使用できます。
分析装置は、反応温度保持状態、検体／試薬分注機能、酵素比率精密測定機能、反応時間調整機能、試薬混合機能を有するものを使用ください。
測定パラメーター及び詳細な測定方法は別途用意されています。弊社担当又はカスタマーケアセンターにお問い合わせください。

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ーを参照ください。
4. キャリブレータ

＊ • ARK メトトレキサート キャリブレータ(別売)A～Fを2重測定して、検量線(6ポイント)を実施ください。検量線は2濃度以上のコントロールを用いて確認ください。
較正が必要な場合：・試薬を新しいロットに変更する場合
・精度管理の結果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

5. 精度管理

＊ • ARK メトトレキサート コントロール(別売)を使用して施設の精度管理を実施ください。
   - 精度管理の頻度については、行政当局の規制や許可条件に従ってください。既知濃度の精度管理用物質を少なくとも1日1回、2濃度(低濃度・高濃度)を測定ください。コントロール値の傾向や変化を観察しこれらが認められた場合や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。

6. 希釈
本品の測定範囲は0.04～1.20μmol/Lです。1.20μmol/Lを超える検体及びコントロールは希釈して測定ください。

＊ ARK メトトレキサート 希釈緩衝液(別売)で下記の表を参考に用手法で10倍系列希釈ください。

検体量	使用検体	希釈液量	希釈倍率	希釈ファクター
50μL	原液	450μL	1:10	10
50μL	1:10 検体	450μL	1:100	100
50μL	1:100 検体	450μL	1:1000	1000
50μL	1:1000 検体	450μL	1:10000	10000

希釈ファクターは以下の式から求めます。測定結果に希釈ファクターを乗じてください。

$$希釈ファクター=\frac{検体量+希釈液量}{検体量}$$

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定
機器はメトトレキサートの結果を、μmol/Lで表示します。
μmol/Lをμg/mLするには、得られた値を換算ファクターの2.2005で除してください。
2. 判定上の注意
   - 本品の測定は血清又は血漿用に設計されています。詳しくは【操作上の注意】1.測定試料の性質・採取法の項を参照ください。
   - 測定方法によって値が変動する可能性があるため、同一患者の治療のためには一貫して同じ方法を用いてください。
   - 本品の測定結果は、患者の臨床所見及び病歴も含め、必ず他の診断法と併せて総合的に評価ください。
   - 高用量メトトレキサートの救援療法でグルカルピダーゼ(カルボキシペプチダーゼG2)を投与された患者検体は、本品で測定しないでください。これらの検体は、グルカルピダーゼによるメトトレキサートの代謝から生じる4[[2,4-ジアミノ-6-(ピリジニル)メチル]-メチルアミノ]-安息香酸(DAMPA)の血清レベルが上昇しています[10-12]。
DAMPAは本品において使用する抗メトトレキサート抗体と交差反応します。血清メトトレキサートの正確な測定ができるまでに、少なくとも5～7日間は循環している可能性があります[8]。DAMPAによる干渉でメトトレキサート濃度の偽高値を報告しないために、医師はグルカルピダーゼが投与されている場合、検査室に知らせる必要があります[8]。グルカルピダーゼは良好な耐用性を示し急速に血中メトトレキサートを減少させる一方、依然としてメトトレキサートの腎排泄遅延が成人及び高齢者で問題となっています[9]。

3. 有効治療濃度域
メトトレキサート血清レベルは、使用、投与量、投与方法、治療計画、個々の薬物動態学、代謝作用と他の臨床学的因子に左右されます[13,14]。例えば、乳がんの治療において約10～100μmol/Lに達し[1]、骨肉腫の高用量治療で1000μmol/Lを上回ることがあり[15]、骨肉腫の小児患者で点滴4時間後にメトトレキサートは最大3100μmol/Lに達しました[16]。骨肉腫の治療に用いるメトトレキサート減衰曲線は幅広い変動を有しています[15]。24時間：30～300μmoL/L、48時間：3～30μmol/L、72時間：0.3μmol/L 未満です。通常、10mgのロイコボリンは、メトトレキサート投与開始からの24時間後に静注されます。以降は24、48、72時間後のメトトレキサートレベルに従って調整、投与されます。24時間で50μmol/L、48時間で10μmol/L、72時間で0.5μmol/Lを超えるメトトレキサート濃度レベルは、潜在的な毒性の前兆となり、メトトレキサートレベルが<0.1μmol/Lになるまで通常のアルゴリズムに従ってロイコボリン投与は増加されます。一般的にメトトレキサート治療ガイドラインでは、メトトレキサートレベルが0.05μmol/L以下に低下するまで、ロイコボリンの継続を推奨しています[13,17]。複数の施設は、≦0.10μmoL/Lとしています[15,18]。
以下、処方と他の情報：Laboratory Indicators of Toxicity Following Leucovorin Rescue Schedules with High Dose Methotrexate.[13,17,19]

臨床的症状	結果	
	メトトレキサート(μmol/L)	投与後(時間)
通常のメトトレキサート排泄	～10 ～1 <0.2	24 48 72
メトトレキサート排泄遅延の後期	>0.2 >0.05	72 96
メトトレキサート排泄遅延の早期 又は 急性腎臓損傷の所見	≧50 ≧5 又は ≧100% 血清クレアチニンの増加	24 48 24

腎臓毒性は、重大なリスクであり、バンコマイシンなど他の薬剤との同時投与によって悪化する恐れがあります[9,19,20]。
消化器疾患(吐き気、嘔吐、腹痛)、皮膚－粘膜疾患(粘膜炎)、血液学的な異常(好中球減少、血小板減少)、肝機能障害と神経毒性を含む[2,21-27]他のタイプの毒性が起こることがあります。
7-ヒドロキシメトトレキサート代謝物の発現状態を考慮すると[1,2]、メトトレキサートに対するモル比率が約100倍にまでなること、モル比率[3]、未変化体に対する相対不溶性[9,19]、腎尿細管における代謝物の析出が原因の腎毒性[3]などは、メトトレキサート自体の排泄を遅らせる可能性があります。
グルカルピダーゼ療法(例外的使用により利用可能)は、細胞内薬物ではなく血中メトトレキサート濃度を急激に低下させます。グルカルピダーゼ療法後にメトトレキサートの血清レベルのリバウンド効果が観察されました[9]。免疫測定によるメトトレキサートのモニタリングに影響がなくなるまでには、DAMPAの排泄に数日かかります[8]。

【臨床的意義】

メトトレキサート[4-[[(2,4-ジアミド-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸](アメトプテリン)は、特定の腫瘍疾患、重度の乾癬や成人の関節リウマチの治療に使用される代謝拮抗物質です[13,14,28]。メトトレキサートは重度の毒性を示す可能性があるため、中毒作用を早期に検出できるように、メトトレキサート治療を受けている

患者は、厳重にモニタリングする必要があります。ロイコボリン救援療法を用いたメトトレキサート治療のガイドラインを参考ください[13]。高用量のメトトレキサート（約35mg/m²～12g/m²）とロイコボリン（シトロボラム因子）救援療法は骨肉腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、肺及び乳がんに有効として利用されています[29~33]。

【性能】

1. 測定範囲
   0.04～1.20μmol/L
2. 性能
   ⑴感度
   キャリブレータA（0μmol/L）とキャリブレータF（1.20μmol/L）を測定するとき、その差は125mA/min以上です。
   ⑵正確性
   濃度既知の管理用検体を用いて測定するとき、その値は表示値の±15%以内です。
   濃度既知の管理用検体を希釈して測定するとき、その値は表示値の±20%以内です。
   ⑶同時再現性
   濃度既知の管理用検体をそれぞれ複数回同時に測定するとき、0.1μmol/L未満の管理用検体の標準偏差（SD）は0.01以下、0.1μmol/L以上の管理用検体の変動係数（CV%）は10%未満です。

*3. 相関性
CLSI EP9-A3に従い相関性試験を実施しました。Beckman Coulter AU680 及び日立7170を用いて本品を測定し、測定結果を比較しました。
日立7170でのメトトレキサート濃度は0.04～1050μmol/L（μM）で、Beckman Coulter AU680でのメトトレキサート濃度は0.04～1070μmol/Lの112検体をPassing-Bablok[34]法を用いて回帰分析（95%信頼区間）しました。測定範囲内の112検体と希釈を必要とする測定範囲を超える検体を含めた142検体の結果は以下のとおりです。

	濃度	0.04～1.11μM	濃度	0.04～1050μM
傾き	0.99	(0.96～1.00)	1.00	(1.00～1.02)
y切片	0.00	(0.00～0.01)	0.00	(0.00～0.00)
相関係数（r^2）	0.98	(0.97～0.98)	1.00	(1.00～1.00)
検体数	112	NA	142	NA

4. 添加回収
メトトレキサートを含まないヒト血清にメトトレキサート薬剤を添加することによって実施しました。保証された高純度メトトレキサートをメトトレキサートを含まないヒト血清に容量添加し、測定範囲にわたる濃度としました。各検体は生化学自動分析装置で6重測定されました。結果の平均と目標濃度を比較し、回収率を算出しました。

$$回収率(\%) = 100 \times \frac{実測値平均}{理論値}$$

*

理論値（μmol/L）	実測値　平均（μmol/L）	回収率（%）
0.06	0.06	102.8
0.10	0.11	108.3
0.30	0.30	101.1
0.60	0.62	103.3
1.00	1.06	105.7
総回収率		104.2

*5. 直線性
CLSI EP6-Aに従い、直線性試験を実施しました。
血清検体を1.40μmol/Lに調整し、メトトレキサートを含まないヒト血清を用いて段階希釈しました。
0.03～1.20μmol/Lの範囲で直線性が示されました。

理論値（μmol/L）	実測値（μmol/L）	1回期待値	2回期待値	差異（μmol/L又は%）
0.00	0.01	−0.002	0.010	NA
0.03	0.04	0.029	0.038	0.009μmol/L
0.05	0.06	0.050	0.057	0.007μmol/L
0.12	0.13	0.124	0.125	1.1%
0.24	0.24	0.250	0.243	−2.7%
0.36	0.36	0.375	0.363	−3.2%
0.48	0.49	0.501	0.486	−3.0%
0.72	0.72	0.753	0.740	−1.8%
0.96	1.02	1.005	1.003	−0.2%
1.20	1.27	1.257	1.277	1.6%

メトトレキサート2～1200μmol/L を含む検体は、プールされたヒト血清で調製しARK メトトレキサート 希釈緩衝液（別売）で測定範囲に入るよう希釈しました。測定されたメトトレキサートの回帰は測定範囲内で直線性が示されました。

*6. 精度
CLSI EP5-A3に従って実施しました。6レベルのARK メトトレキサート コントロール（別売）とメトトレキサートを含むヒトプール血清を使用し、4重測定で2回、20日間にわたり測定を行ったところ、下記の結果が得られました。
それぞれの測定は1日あたり少なくとも2時間で区切られ、測定間再現性、同時再現性、総再現性のSDとCV（%）は計算されました。
合格基準：>0.1μmol/Lの総再現性CV（%）が10%以下、
≦0.1μmol/LのSDが0.01以下

検体	N数	平均（μmol/L）	測定間再現性		同時再現性		総再現性	
			SD	CV（%）	SD	CV（%）	SD	CV（%）
本品コントロール								
LOW	160	0.08	0.006	7.8	0.004	5.5	0.008	9.6
MID	160	0.39	0.009	2.2	0.007	1.7	0.012	3.1
HIGH	160	0.78	0.026	3.3	0.027	3.5	0.038	4.9
5	160	5.2	0.186	3.6	0.247	4.8	0.309	6.0
50	160	48.7	3.674	7.6	2.264	4.6	4.439	9.2
500	160	516.8	13.284	2.6	35.641	6.9	38.813	7.5
ヒトプール血清								
LOW	160	0.08	0.007	8.9	0.006	7.2	0.009	11.2
MID	160	0.41	0.011	2.6	0.008	2.1	0.015	3.7
HIGH	160	0.82	0.038	4.6	0.031	3.8	0.050	6.1
5	160	5.2	0.278	5.3	0.381	7.3	0.464	8.9
50	160	53.0	1.624	3.1	3.319	6.3	3.705	7.0
500	160	507.9	12.222	2.4	22.957	4.5	26.177	5.2

*7. ブランク上限／定量限界／検出限界
CLSI EP17-A2に従い、ブランク上限（LoB）、検出限界（LoD）及び定量限界（LoQ）を求めました。
本品を分析した結果は下記のとおりです。結果は機器によって異なることがあります。

	基　準		濃度　μmol/L
LoB	N=60	μB+1.645 SD、SD=0.002	0.00
LoD	N=60	LoB+1.652 SD、SD=0.012	0.02
LoQ	N=40	LoQ−2SD >LoD	0.04

各施設ごとに報告基準を決めてください。
下記は、CLSI EP17-A2が適切と提案している方法です。

測定結果≦LoB	「0.02未満」を報告
LoB<測定結果<LoQ	「検出濃度（<LoQ未満）」を報告
測定結果≧LoQ	「測定結果」を報告

* 【性能】3～7の試験については、Beckman Coulter AU680を用いて測定しました。

8. 標準物質のトレーサビリティ
   USP Methotrexate

【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等の感染の恐れがあるものとして取扱ってください。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。
2. 使用上の注意
   - 試薬1及び試薬2は組合せて供給されます。異なるロットの試薬を組合わせて使用しないでください。
   - 試薬の保管は、測定値に与える影響があることがありますので、試薬は、垂直に立て、キャップをしっかりと閉じて保管ください。
   - 使用前に試薬を自動分析機器の専用容器へ移す必要がある場合には、試薬1と試薬2の相互汚染を避けてください。
   - 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が、使用者による変更は本法の性能や測定結果に影響することがあるため保証できません。添付文書に記載されている使用方法を変更した場合は、使用者の責任において検証ください。
   - 2～8℃保存の場合は、ラベルに記載された有効期間まで安定です。
   - 試薬は凍結できせん。
   - 32℃以上の温度に長時間放置しないでください。
3. 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切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：18ヶ月

【包装単位】
試薬1　16mL×1
試薬2　8mL×1

＊【主要文献】

1. Bore, P. et al. 1987. Pharmacokinetics of Methotrexate and 7-Hydroxy-Methotrexate After Methotrexate Infusions. Cancer Drug Delivery 4:177 – 183.
2. Collier, C. P. et al. 1982. Analysis of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate by high-performance liquid chromatography and preliminary clinical studies. Ther Drug Monit 4:371 – 380.
3. Erttmann, R. et al. 1985. 7-Hydroxy-Methotrexate and Clinical Toxicity Following High-Dose Methotrexate Therapy. J Cancer Res Clin Oncol 109:86 – 88.
4. Jacobs, S. A. et al. 1976. 7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate. J Clin Invest 57:534 – 538.
5. Belz, S. et al. 1994. High-performance liquid chromatographic determination of methotrexate, 7-hydroxymethotrexate, 5-methyltetrahydrofolic acid and folinic acid in serum and cerebrospinal fluid. J Chromatogr B Biomed Appl 661:109 – 118.
6. Breithaupt, H. and Kuenzlen, E. 1982. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following infusions of high dose methotrexate. Cancer Treat Rep 66:1733 – 1741.
7. Wolfrom, C. et al. 1990. Pharmacokinetic study of methotrexate, folinic acid and their serum metabolites in children treated with high-dose methotrexate and leucovorin rescue. Eur J Clin Pharmacol 39:377 – 383.
8. Al-Turkmani, M. R. et al., 2010. Difficulty Measuring Methotrexate in a Patient with High-Dose Methotrexate–Induced Nephrotoxicity. Clin Chem 56:1792 – 1796.
9. Schwarz, S. et al. 2007. Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. The Oncologist 12:1299 – 1308.
10. Chabner, B. A. et al. 1972. Enzymatic cleavage of methotrexate provides a method for prevention of drug toxicity. Nature 239:395 – 397.
11. Widemann, B. C. et al. 1995. Carboxypeptidase-G2 rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity. Cancer 76:521 – 526.
12. Buchen, S. et al. 2005. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. British Journal of Cancer 92:480 – 487.
13. Prescribing information. 2008. Methotrexate Injection, USP. Hospira, Inc. Lake Forest, IL.
14. Bleyer, W. A. 1978. The clinical pharmacology of methotrexate: New applications of an old drug. Cancer 41:36 – 51.
15. Jaffe, N. and Gorlick, R. 2008. High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease—Time for Final Acceptance. J Clin Oncol 26:4365 – 4366.
16. Colom, H. et al. 2009. Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate After Intravenous Administration in Pediatric Patients With Osteosarcoma. Ther Drug Monit 31:76 – 85.
17. Leucovorin (Fusilev) Prescribing Information. 2008. Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA.
18. Dombrowsky, E. et al. 2011. Evaluating performance of a decision support system to improve methotrexate pharmacotherapy in children and young adults with cancer. Ther Drug Monit 33:99 – 107.
19. Widemann, B. C. and Adamson, P. C. 2006. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist 11:694 – 703.
20. Blum, R. et al. 2002. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. Annals of Oncology 13:327 – 330.
21. Martelli, N. et al. 2011. Methotrexate pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prognostic value? J Clin Pharm Ther 36:237 – 245.
22. Mazanec, D. J. and Grisanti, J. M. 1989. Drug-induced osteoporosis. Cleve Clin J of Med 56:297 – 303.
23. Chessells, J. M. et al. 1990. Neurotoxicity in lymphoblastic leukaemia: Comparison of oral and intramuscular methotrexate and two doses of radiation. Archives of Disease in Childhood 65:416 – 422.
24. Allen, J. C. et al. 1980. Leukoencephalopathy following high-dose IV methotrexate chemotherapy with leucovorin rescue. Cancer Treat Rep 64:1261 – 1273.
25. Jacobs, P. et al. 1991. Methotrexate encephalopathy. Eur J Cancer 27:1061 – 1062.
26. Flombaum, C. D. and Meyers, P. A. 1999. High-Dose Leucovorin as Sole Therapy for Methotrexate Toxicity. J Clin Oncol 17:1589 – 1594.
27. Widemann, B. C. et al. 2010. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. J Clin Oncol 28:3979 – 3986.
28. Jonsson, O. G. and Kamen, B. A. 1991. Methotrexate and childhood leukemia. Cancer Investigation 9:53 – 60.
29. Saeter, G. et al. 1991. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A scandinavian sarcoma group study. Journal of Clinical Oncology 9:1766 – 1775.
30. Abromowitch, M. et al. 1988. High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St. Jude total therapy study X. Medical and Pediatric Oncology 16:297 – 303.
31. Hann, I. M. et al. 1990. 'MACHO' chemotherapy for stage IV B cell lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukaemia of childhood. British Journal of Haematology 76:359 – 364.
32. Wheeler, C. A. et al. 1991. Cisplatin, continuous infusion 5-fluorouracil, and intermediate dose methotrexate in the treatment of unresectable non-small cell carcinoma of the lung. Cancer 67:892 – 895.
33. Powles, T. J. et al. 1991. A randomized trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitozantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. Br J Cancer 64:406 – 410.
34. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. J. Clin Chem Clin Biochem 26:783 – 790.

【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:03-4582-5520

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

DL-117-025B
（1600-0213-00 Rev. 07）