



Dimension<sup>®</sup> clinical chemistry system

タクロリムスキット

フレックスカートリッジ タクロリムス TAC

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、臨床症状等其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。
- 本品にはアジ化ナトリウム等が含まれているので、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合は、大量の水で洗い流し、必要に応じ医師の診断を受けてください。

【 形状・構造等(キットの構成) 】

| 構成試薬名 | ウェル <sup>a</sup> | 形状              | 成分                                                        |
|-------|------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|
| 第一試薬  | 1                | 液状              | β-ガラクトシダーゼ標識抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体 (Ab- β -gal) <sup>b</sup> |
| 第二試薬  | 2                | 液状              | 前処理液 2                                                    |
| 第三試薬  | 3,4              | 錠剤 <sup>c</sup> | タクロリムス結合二酸化クロム粒子 (TACR-CrO <sub>2</sub> )                 |
| 第四試薬  | 5,6              | 錠剤 <sup>c</sup> | クロロフェノールレッド-β- d -ガラクトピラノシド (CPRG)                        |
| 第五試薬  | 7                | 液状              | 緩衝液                                                       |
| ⓐ第六試薬 | 8                | 液状              | 前処理液 1 (シロリムス 0.0003%)                                    |

- 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. 抗体価と共役活性はロットごとに異なります。
- c. 錠剤は、賦形剤、緩衝液、安定化剤を含みます。

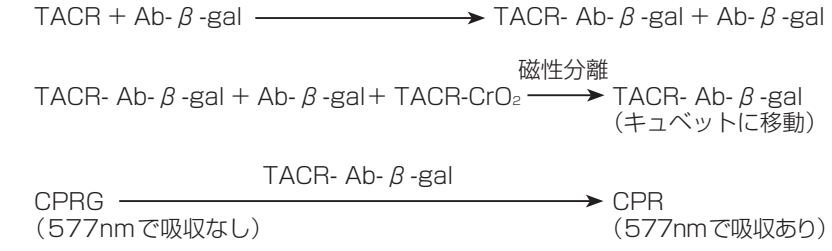
【 使用目的 】

全血中のタクロリムスの測定

【 測定原理 】

本品は、未反応の遊離型タクロリムスと酵素標識抗体と反応したタクロリムスを磁性粒子により分離する方法を用い、酵素免疫測定法により全血中のタクロリムスを測定します。

まず、本品の構成試薬である前処理液 1 により全血検体を溶血させます。この試薬には、結合タンパクから検体中のタクロリムス (TACR) を分離させる働きをする分離剤が含まれます。その後、溶血検体中のタクロリムスを、β-ガラクトシダーゼ標識抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体 (Ab- β -gal) と混合させます。検体中にタクロリムスが存在すると、タクロリムスはAb- β -gal と反応します。未反応の遊離型Ab- β -gal を分離するために、タクロリムスを塗布した磁性粒子 (タクロリムス結合二酸化クロム粒子 (TACR-CrO<sub>2</sub>)) を反応液に加えます。反応液は磁場で分離します。分離後、タクロリムスと結合したAb- β -gal (TACR-Ab- β -gal) を含む上清をキュベットに分取し、基質 (クロロフェノールレッド-β- d -ガラクトピラノシド (CPRG)) と反応させます。TACR-Ab- β -gal は、CPRG と反応し、加水分解により577nmに最大吸収波長を示す色素クロロフェノールレッド (CPR) を生成します。この時の吸光度の変化量は、検体中のタクロリムス濃度に正の相関を示します。吸光度の変化は2波長 (577 及び 700nm) でレート測定され、この発色強度を光学的に検出し、標準曲線を用いてタクロリムス濃度が求められます。



なお、タクロリムス濃度が20ng/mLを超える場合は、前処理液 1 ではなく前処理液 2 により処理され、自動的に再測定されます。前処理液 2 は分離剤を含まないため、結果は測定対象物であるタクロリムス以外の物質により生じたシグナルを反映します。再測定結果で有意なシグナルが検出された場合は、初回の試験結果の正確性に影響を与える非特異的なシグナルによる妨害が潜在的に存在していたことが示唆されます。この場合、測定結果は除外され結果が報告されない旨のメッセージが表示されます。

【 操作上の注意 】

1. 測定試料の性質、採取法
  - 全血 (EDTA) を使用ください。
  - 薬物動態因子 (投与量、投与方法、併用薬剤療法、薬物の体内動態に影響を及ぼす生物学的変動) は、最終投与後の正確な採血時間に影響します。タクロリムス測定にはトラフ検体が推奨されています<sup>1</sup>。測定結果の適切な解釈を確実にするために、常にタクロリムスの最終投与時間からの相対的な採血時間を記録ください。通常の採取方法にて取扱われた全血 (EDTA) のみを使用ください<sup>2,3,4</sup>。
  - 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<sup>5</sup>。
- ※**EDTA採血管メーカーの推奨採血規定量を採血ください。採血量が少ない場合、EDTA濃度上昇の影響により測定値が低くなる可能性があります。**
  - 全血検体は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください<sup>6,7</sup>。
  - 全血検体は、室温もしくは冷蔵 (2 ～ 8℃) で7日間、凍結 (-20℃) で6 ヶ月間安定です<sup>1,3,8</sup>。
  - 保存検体は室温に戻してから使用ください。

- 全血中にタクロリムスが平衡化して均一に分布するように、新たに採取した検体、冷蔵検体、凍結・融解した検体は測定前に完全に混和ください。冷蔵した新鮮血及び凍結融解検体は、測定前に完全に混和し、全血中の不均一なタクロリムスを均一にしてください。
- 検体の凍結・融解を繰り返すことは避けてください。
- 粒子や凝固の見られる検体は測定に使用しないでください。
- 全ての検体は感染性のあるものとして取扱ってください。全ての工程で感染性物質に関する手順に従ってください<sup>9,10</sup>。
- 検体保存に関する情報は参考として提供しています。各施設の検証に基づき保存条件を設定している場合は、その手順に従ってください。
- 標準液、精度管理物質及び検体は、測定前に 18 ～ 25℃ にしてください。
- 検体は、使用直前に穏やかにかつ完全に混和します。泡立ちを避けるため、ボルテックスミキサーは使用しないでください。
- **検体分取までに30分間以上検体を機器に放置しないでください。**
- **採血管から検体を直接吸引させないでください。**

2. 妨害物質・妨害薬剤  
本法への妨害物質への影響についてCLSI/NCCLS EP7-A2<sup>11</sup>に従って評価しました。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。
- 蛍光網膜血管造影を受けた患者は、検査後最大 36 ～ 48 時間まで体内に蛍光試薬が残存することがあります。糖尿病等を含む腎不全患者の場合、蛍光試薬がより長い間体内に留まることがあります。このような検体を測定すると、偽高値を示すことがあるので測定しないでください<sup>12</sup>。
- 1500mg/dL のトリグリセリドは、5ng/mL のタクロリムスの測定結果を 18.7%減少させ、20ng/mL の測定結果を 12.1%減少させます。
- 1500mg/dL のイントラリピッドは、5ng/mL のタクロリムスの測定結果を 13.6%減少させ、20ng/mL の測定結果を 18.6%減少させます。
- 全血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。タクロリムス濃度 5ng/mL 及び 20ng/mL における、これらの物質による系統誤差は 10%未満です<sup>11</sup>。

| 物質         | 濃度          | 物質                 | 濃度        |
|------------|-------------|--------------------|-----------|
| アセトアミノフェン  | 20mg/dL     | カナマイシン A           | 100µg/mL  |
| アシクロビル     | 1000µg/mL   | 硫酸カナマイシン B         | 100µg/mL  |
| アミカシン      | 15mg/dL     | ケトコナゾール            | 10µg/mL   |
| アンフォテリシン B | 100µg/mL    | リドカイン              | 6mg/dL    |
| アンピシリン     | 5.3mg/dL    | 乳び (イントラリピッド)      | 1000mg/dL |
| アスコルビン酸    | 6mg/dL      | リチウム               | 3.5mg/dL  |
| アザチオプリン    | 100µg/mL    | メチルプレドニゾロン         | 100µg/mL  |
| アジスロマイシン   | 5µg/mL      | MPAG (ミコフェノール酸代謝物) | 400µg/mL  |
| 抱合型ビリルビン   | 60mg/dL     | ミコフェノール酸           | 200µg/mL  |
| 非抱合型ビリルビン  | 60mg/dL     | N-アセチルプロカインアミド     | 100µg/mL  |
| カフェイン      | 10mg/dL     | ニコチン               | 2mg/dL    |
| カルバマゼピン    | 10mg/dL     | ニフェジピン             | 60ng/mL   |
| セファゾリン     | 150µg/mL    | ペニシリン G            | 25U/mL    |
| セフトリアキソン   | 500µg/mL    | ペントバルビタール          | 10mg/dL   |
| セファロスポリン   | 100µg/mL    | フェノバルビタール          | 15mg/dL   |
| クロラムフェニコール | 25mg/dL     | フェニトイン             | 10mg/dL   |
| クロルジアゼポキシド | 1mg/dL      | プラゾシン              | 25µg/mL   |
| クロルプロマジン   | 5mg/dL      | プレドニゾロン            | 100µg/mL  |
| コレステロール    | 500mg/dL    | プレドニゾン             | 100µg/mL  |
| シメチジン      | 10mg/dL     | プリミドン              | 10mg/dL   |
| クラリスロマイシン  | 5µg/mL      | プロカインアミド           | 100µg/mL  |
| クレアチニン     | 30mg/dL     | プロポキシフェン           | 0.4mg/dL  |
| シクロスポリン    | 1000ng/mL   | アルブミン              | 12g/dL    |
| デキストラン     | 2500mg/dL   | アルブミン              | 6g/dL     |
| ジアゼパム      | 2mg/dL      | 総タンパク (高)          | 12g/dL    |
| ジギトキシン     | 100µg/mL    | 総タンパク (低)          | 4g/dL     |
| ジゴキシン      | 25ng/mL     | キニジン               | 100µg/mL  |
| ジソピラミド     | 5µg/mL      | ラニチジン              | 1µg/mL    |
| EDTA       | 3mg/mL      | ラバマイシン             | 5.0µg/mL  |
| エリスロマイシン   | 20mg/dL     | リウマトイド因子           | 500IU/mL  |
| エタノール      | 400mg/dL    | リファンピン             | 100µg/mL  |
| エトスクシミド    | 30mg/dL     | サリチル酸              | 60mg/dL   |
| エベロリムス     | 90ng/mL     | スペクチノマイシン          | 100µg/mL  |
| ファモチジン     | 10µg/mL     | ストレプトマイシン          | 100µg/mL  |
| フルコナゾール    | 15µg/mL     | スルファメトキサゾール        | 150µg/m L |
| フロセミド      | 5mg/dL      | テオフィリン             | 25mg/dL   |
| ガンシクロビル    | 1000µg/mL   | トブラマイシン            | 100µg/mL  |
| ゲンタマイシン    | 12mg/dL     | トリグリセリド            | 1000mg/mL |
| ヘマトクリット    | 23.3%～49.8% | トリメトプリム            | 5µg/mL    |
| ヘパリン       | 8000U/L     | 尿素                 | 500mg/dL  |
| イブプロフェン    | 50mg/dL     | 尿酸                 | 20mg/dL   |
| 免疫グロブリン G  | 12g/dL      | バルプロ酸              | 50mg/dL   |
| 免疫グロブリン G  | 6g/dL       | バンコマイシン            | 10mg/dL   |
| イトラコナゾール   | 10µg/mL     | ベラパミル              | 10µg/mL   |

3. 交差反応性  
全血中の遊離形タクロリムスが存在する時、下記の物質についての交差反応性を評価しました。交差反応性 (%) は次式により求めました。

交差反応性 (%) = 
$$\frac{[\text{タクロリムス測定値}] - [\text{コントロール}]}{[\text{代謝物}]} \times 100$$

| 代謝物                                    | 濃度<br>(ng/mL) | 交差反応性<br>(%) |
|----------------------------------------|---------------|--------------|
| M-I (13-O-desmethyl-tacrolimus)        | 40            | 1            |
| M-II (31-O-desmethyl-tacrolimus)       | 40            | 18           |
| M-III (15-O-desmethyl-tacrolimus)      | 40            | 15           |
| M-IV (12-O-hydroxyl-tacrolimus)        | 20            | 99           |
| M-V (15,31-O-didesmethyl-tacrolimus)   | 40            | 1            |
| M-VI (13,31-O-didesmethyl-tacrolimus)  | 40            | 1            |
| M-VII (13,15-O-didesmethyl-tacrolimus) | 40            | 43           |
| M-VIII (tacrolimus)                    | 40            | 0            |

3. その他  
本品はディメンション 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 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 シリーズ(HMモジュール付き)
  - TAC 標準液 (品目コード：DC207)
  - 反応ベッセル (品目コード：RXV1A)
  - サンプルプローブ洗浄液 (品目コード：RD703)
  - 試薬プローブ洗浄液 (品目コード：RD702)
- その他の必要な器具・器材等についてはディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。
3. 測定法
- ※※(1)検体 (全血、標準液又は精度管理物質) 200μL をサンプルカップ又はSSCに移し、機器に装填します。
- ※※(2)容器：サンプルカップ [専用] 液面チェックなし、又はSSCを適切に選択ください。
- (3)検体の場合：
- 検体種別：CSF/BLOODを選択ください。
- (4)精度管理物質の場合：
- 測定モード：QCを選択ください。
  - 検体種別：SerumQC1、SerumQC2、又はSerumQC3を適切に選択ください。
- (5)第三試薬は精製水 (1900μL) により、第四試薬は第五試薬 (1400μL) 及び精製水 (400μL) によりそれぞれ溶解します。
- (6)第二試薬 (70μL) 又は第六試薬 (70μL)、検体 (15μL)、第一試薬 (50μL)、及び第三試薬 (50μL) が反応ベッセルに分注混和され、42℃\*で14.7分間インキュベーションが行われます。  
\* LOCI法搭載のディメンション EXL シリーズでは37℃です。
- (7)インキュベーションの後、反応しなかった試薬及び検体は磁性分離により除去されます。
- (8)(6)の手順により分離・除去後の第四試薬 (150μL)、反応液 (54μL) が反応キュベットに分注混和され、37℃でインキュベーションが行われます。反応液の吸光度が2波長 (577及び700nm) でレート測定され、検体中のタクロリムス濃度 (ng/mL) に変換されます。
- (9)測定結果がプリントアウトされます。
4. 較正 (キャリブレーション)

本品は、較正前に較正設定画面でロット固有のスケーラーを入力する必要があります。スケーラーは本品に同梱されています。スケーラーを入力することにより、LC/MSへの正確さが確保されます。スケーラーによる補正は、全ての精度管理物質と検体の結果に適用されます。ロット特異的なスケーラー値を誤って入力すると、不正確な結果の原因となります。

一般的な較正手順はディメンション・オペレーターマニュアル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：TAC 標準液を使用ください。  
ディメンション シリーズのオペレーターマニュアルの較正の設定と較正物質の測定に関する事項に従ってください。
- 注意：本品の較正を選択すると、同梱の較正スケーラーの入力が必要であり、不正確な入力は、不正確な結果の原因となる旨のメッセージが黄色の背景で表示されます。較正物質のロット番号が入力/検証された後、同梱のスケーラー番号を4カ所 (スケーラー A～D) に入力ください。その後、較正手順を続けてください。較正が受理されると、スケーラー値は較正設定画面からF2:スケラー変更を選択することで変更されます。このオプションを選択すると、スケーラーの変更は患者検体と精度管理検体の結果の正確性に影響を及ぼす旨の警告が表示されます。
- 較正物質濃度 (例示)：0.0、3.0、6.0、12.0、32.0 (ng/mL)  
注意) 当社の標準液使用時は、該当製品の添付文書に記載されている数値を使用ください。
- 測定回数：レベル1～4は2重測定、レベル5は4重測定  
較正頻度：カートリッジのロット変更時あるいは同一ロットにおいても30日ごとに必ず較正を行ってください。
- 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
- 指定係数：C<sub>0</sub>: 101.6 C<sub>1</sub>: 482.0 C<sub>2</sub>: - 2.75 C<sub>3</sub>: 30.0 C<sub>4</sub>: 0.5

5. 精度管理  
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

| 濃度        | 最大許容標準偏差   |
|-----------|------------|
| 5.0ng/mL  | > 0.7ng/mL |
| 12.0ng/mL | > 1.1ng/mL |

【測定結果の判定法】

1. 判定上の注意
- 全血中のタクロリムスに対する一般的な治療濃度域は設定されていません。臨床状態の複雑さ、タクロリムスの免疫抑制に対する感受性と腎毒性による個人差、他の免疫抑制剤の併用投与、移植の部位、移植手術からの経過時間、及びその他の多くの因子が、タクロリムスの最適濃度を得るための要求事項の違いの原因となります。タクロリムス濃度は、治療法を変える単独の指標になりません。治療の変更を実施する前に、各患者について徹底的に臨床的な検討をする必要があります。施設ごとに臨床経験に基づいた治療濃度域を設定ください。治療濃度域は測定方法によって異なりますので、使用する測定方法ごとに設定ください。異なる測定法による結果は、測定原理及び代謝物に対する交差反応性に違いがあるため直接比較することや、変換ファクターを適用することはできません。各患者に1種類の測定法を一貫して使用することをお奨めします。
  - Consensus Document<sup>1,2</sup>は、移植の部位、移植後のステージ及び実施されている治療法に基づき、トラフ全血検体で5～20ng/mLを目標濃度範囲として記載しています。モノクローナルIL-2抗体拮抗剤を含む免疫抑制剤を併用する腎移植患者では目標濃度範囲3～7ng/mLがより適切であると思われます<sup>2</sup>。これより低い又は高い濃度は副作用の発生に相关します。血中濃度は併用療法によっても影響を受けます。ウイルス性蛋白分解酵素阻害剤によりHIV治療を行っている患者は、タクロリムスの代謝が著しく変化するため、タクロリムス濃度が100ng/mL以上に上昇し、新たな用量設定が必要となることがあります<sup>13</sup>。
  - 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。細菌感染の結果、検体中に抗β-ガラクトシダーゼ抗体が現われることがあり、そのような検体は、偽陽性を示し、臨床所見と一致しない可能性があります。本法は抗β-ガラクトシダーゼ抗体の影響を最小限にする工夫がされています。
  - 稀に患者に特有な妨害物質により、免疫反応が正又は負の誤差を起こすことがあります<sup>14</sup>。これらの妨害による多くは、影響のある患者検体の血漿中に存在し、自動再測定の実施により検出されます。すべての患者検体からこの影響を完全に取り除くことはできませんので、測定結果が臨床症状や患者の治療歴と矛盾する場合には注意して診断ください<sup>14,15,16</sup>。
  - タクロリムス投与量を調整する前に、他の方法により予期しない結果又は非定型な結果の原因を確認することをお勧めします。
  - 肝機能障害をもつ患者、及びミクロソーム酵素活性を誘導又は阻害する可能性がある他の薬剤を服用している患者に本品を常時使用する場合には、生体内での代謝や排泄について起こりうる変化を評価するために、HPLC法によるデータを参照することをお勧めします。
  - フレックスカートリッジ タクロリムス TACR (品目コード：DF107) と本品を同じ機器で測定すると、TACRの前処理剤のキャリーオーバーにより本品で偽高値を示す間接的な原因となります。この潜在的な事象は、機器のソフトウエアにより可能な限り低減しています。
  - 本品とフレックスカートリッジ タクロリムス TACRを同じ機器で同時に測定せざるを得ない場合は、本品を測定することに試薬プローブと検体プローブを純水循環→F4:装置準備→F7:ポンプ循環→F1:純水循環)により洗浄 (10サイクル) ください。
  - 検査室は速やかに各患者検体に対し本品で継続して検査できるように可能な限り迅速に切り替えを実施し、フレックスカートリッジ タクロリムス TACRの使用を中止し、在庫にしているいずれのフレックスカートリッジ タクロリムス TACRも処分ください。
  - アステラス製薬株式会社により報告されている、Physicians' Desk Reference<sup>17</sup>からの情報を以下に示します。タクロリムスの血中濃度を上昇又は低下させる併用薬物のリストですが、新しい併用薬剤が追加される可能性があります。

タクロリムス濃度を上昇させる薬剤<sup>17</sup>

|          |          |             |          |              |
|----------|----------|-------------|----------|--------------|
| カルシウム拮抗剤 | 抗真菌薬     | マクロライド系抗生物質 | 胃腸の蠕動促進薬 | その他の薬剤       |
| ジルチアゼム   | クロトリマゾール | クラリスロマイシン   | シサブリド    | プロモクリプチン     |
| ニカルジピン   | フルコナゾール  | エリスロマイシン    | メトクロプラミド | シメチジン        |
| ニフェジピン   | イトラコニゾール | トロレアンドマイシン  |          | シクロスボリン      |
| ベラパミル    | ケトコナゾール  |             |          | ダナゾール        |
|          |          |             |          | エチニルエストラジオール |
|          |          |             |          | メチルプレドニゾロン   |
|          |          |             |          | オメプラゾール      |
|          |          |             |          | 蛋白分解酵素阻害剤    |
|          |          |             |          | ネファゾドン       |

タクロリムス濃度を低下させる薬剤<sup>17</sup>

| 抗てんかん薬    | 抗生物質   | 薬用植物          |
|-----------|--------|---------------|
| カルバマゼピン   | リファブチン | セント・ジョーンズ・ワート |
| フェノバルビタール | リファンピン |               |
| フェントイン    |        |               |

- タクロリムスはそのほとんどが肝臓で代謝されるので、肝臓のミクロソーム酵素、特にチトクロームP450系に影響する薬剤によって血中のタクロリムス濃度が影響を受けることがあります。これらの酵素を阻害することが知られている物質は、肝代謝を低下させ、タクロリムス濃度を増加します。
  - チトクロームP450活性を誘導する物質は、肝代謝を促進し、タクロリムス濃度を低下させますので、これらの薬剤を併用するときは、タクロリムス濃度と適切な投与量をモニタリングすることが重要です。
2. 測定限界
- 結果：30.0ng/mLを超えると数値による結果と測定範囲上限を超え

- ている旨が報告されます。30.0ng/mLを超えた検体は、希釈して再測定ください。
- ・希 釈 方 法：TAC 標準液のレベル1 (0.0ng/mL) と等量の検体をピペットを用いて混和ください。検体属性入力時に希釈係数2を入力ください。次いで再測定ください。結果は希釈係数で補正されます。本法では更に希釈することは推奨しません。
  - ・自動希釈法：使用できません。
  - ・結果が1.0ng/mL未満の場合、その旨が報告されます。
  - ・数値による結果が報告されずに、反応が不良である旨のメッセージが報告された場合は、**非特異反応による妨害があり自動的に再測定された可能性があります**。しかしながら、他の原因によるエラーでも同じく反応が不良であった旨が表示されます。問題が解決しない場合は、弊社に問い合わせください。
3. 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・オペレーターマニュアルを参照ください。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 】

タクロリムスは放線菌に由来するマクロライド系の免疫抑制剤で、シクロスポリン同様にカルシニューリン阻害剤です。タクロリムスの使用は着実に増加しており、優れたカルシニューリン阻害剤ですが、ほとんどの移植センターはタクロリムスとシクロスポリンの両方の特長を利用しています<sup>18</sup>。 *In vitro* におけるタクロリムスのリンパ球活性抑制作用は、シクロスポリンより50～100倍強力です<sup>19</sup>。多数のデータにより、第一選択薬又は急性拒絶反応の免疫抑制剤としてタクロリムスの効果が確認されています<sup>20</sup>。タクロリムスは安全及び有効な治療域が狭い薬剤です。不適切なタクロリムスの投与量又は濃度は、移植臓器における拒絶の原因になる可能性があります。また、タクロリムスの中毒濃度は、シクロスポリンと同様に、腎毒性、神経毒性、移植後の糖尿病、易感染、悪性腫瘍、高血圧及び胃腸障害など多くの副作用に関連します<sup>21</sup>。移植臓器の適切な免疫抑制療法を確実にする最も効果的な手段は、全血中のタクロリムス濃度をモニタリングし、その濃度をその他の検査結果や臨床所見と合わせて解釈することです。タクロリムス療法に対する臨床的反応は、薬物投与量と相関しないことがあります。タクロリムス濃度に影響する因子としては、患者年齢、移植臓器の状態、移植前の健康状態及びタクロリムス以外の併用薬剤があります<sup>1,22</sup>。タクロリムスはチトクロームP450系で代謝されます。チトクロームP450酵素を誘導するいくつかの薬剤は、タクロリムス濃度をより低下させることが知られています。多くの薬剤は血中のタクロリムス濃度を増加させることが知られていますので、使用している薬剤を変えた場合、タクロリムス濃度の変動が観察されることがあります<sup>17</sup>。より最近の研究によると、ミコフェノール酸モチフェル(MMF)とモノクローナルIL-2 抗体拮抗剤による導入療法で、タクロリムスが減弱するという報告がされています<sup>2</sup>。タクロリムスの測定は、腎又は肝移植手術を受けた患者のタクロリムス治療のモニタリングの補助に使用されます。

【 性能 】

1. 性能
- (1)感度 タクロリムス濃度0ng/mLと30ng/mLの標準液を測定するときの吸光度変化量の差は44 mAU以上です。
  - (2)正確性 濃度既知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 濃度既知管理用検体を各々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 1.0～30.0 ng/mL<sup>2</sup>  
これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作にない前処理はしていません。
- 2.精密性及び3.相関性のデータはディメンション シリーズの標準的な性能を示しています。

※ 2. 精密性<sup>23,d</sup>

| 試料                 | 平均値 (ng/mL) | 標準偏差 (CV%) |             |
|--------------------|-------------|------------|-------------|
|                    |             | 再現性        | 施設内         |
| プール全血              |             |            |             |
| プール1               | 1.8         | 0.12 (6.6) | 0.24 (13.1) |
| プール2               | 5.4         | 0.16 (2.9) | 0.34 (6.3)  |
| プール3               | 13.1        | 0.29 (2.2) | 0.61 (4.6)  |
| プール4               | 20.7        | 0.48 (2.3) | 1.02 (4.9)  |
| 管理用物質 <sup>e</sup> |             |            |             |
| レベル1               | 4.4         | 0.17 (3.8) | 0.30 (6.9)  |
| レベル2               | 11.4        | 0.26 (2.3) | 0.51 (4.5)  |
| レベル3               | 27.4        | 0.86 (3.1) | 1.40 (5.1)  |

- 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2検体については1日2回20日間測定を行いました。
- e. 管理用物質 (Rap/Tac/CsA) は、More Diagnostics社製です。

※ 3. 相関性<sup>24,f</sup>

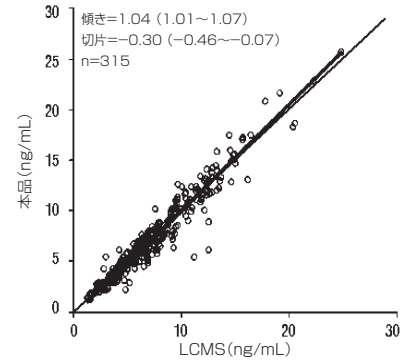
| 比較法                               | 傾き<br>(95%信頼区間)     | 切片<br>(95%信頼区間)        | 相関係数 <sup>g</sup> | n                |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|------------------|
| LC-MS/MS<br>全ての組織                 | 1.04<br>(1.01～1.07) | -0.30<br>(-0.46～-0.07) | 0.97              | 315 <sup>h</sup> |
| 腎臓                                | 1.06<br>(1.02～1.10) | -0.56<br>(-0.82～-0.32) | 0.96              | 158              |
| 肝臓                                | 1.04<br>(1.00～1.08) | -0.13<br>(-0.42～0.00)  | 0.97              | 157              |
| 他社製品(CLIA法)<br>全ての組織              | 0.99<br>(0.96～1.00) | -0.42<br>(-0.52～-0.28) | 0.98              | 308 <sup>i</sup> |
| フレックスカートリッジ<br>タクロリムス TACR(DF107) | 1.00<br>(0.97～1.05) | -0.50<br>(-0.81～-0.39) | 0.96              | 213 <sup>j</sup> |

腎移植及び肝移植の両者について、本品と比較法(3施設)のBland-Altman<sup>25</sup> 残差プロットを作成しました。平均誤差は、本品と比較法の差の平均値として算出しています。95%信頼限界も下表に示します。

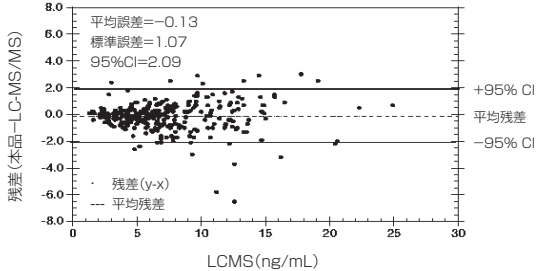
| 比較法                               | 平均誤差  | 95%信頼限界 |      | n                |
|-----------------------------------|-------|---------|------|------------------|
|                                   |       | 下限      | 上限   |                  |
| LC-MS/MS<br>全ての組織                 | -0.13 | -2.22   | 1.96 | 315 <sup>h</sup> |
| 腎臓                                | -0.18 | -2.60   | 2.24 | 158              |
| 肝臓                                | -0.08 | -1.79   | 1.63 | 157              |
| 他社製品(CLIA)                        | -0.50 | -2.18   | 1.18 | 308 <sup>i</sup> |
| フレックスカートリッジ<br>タクロリムス TACR(DF107) | -0.67 | -2.90   | 1.56 | 213 <sup>j</sup> |

- f. CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。回帰直線はPassing-Bablok法により求めました。
- g. 相関係数は最小二乗回帰により求められています。
- h. 相関性の母集団の範囲は、1.3～24.9ng/mLです。患者数(成人21～81歳)は、158名(腎移植)及び157名(肝移植)です。
- i. タクロリムスの濃度範囲は2.1～24.2ng/mLでした。
- j. タクロリムスの濃度範囲は2.0～21.7ng/mLでした。

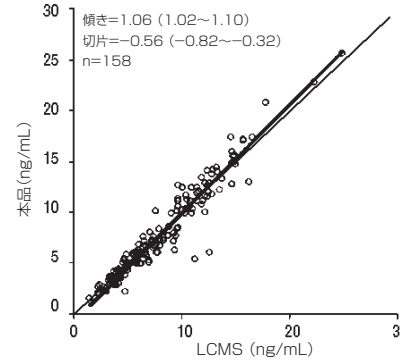
本品及びLC-MS/MSの相関性(PB回帰法、3施設、腎移植及び肝移植)



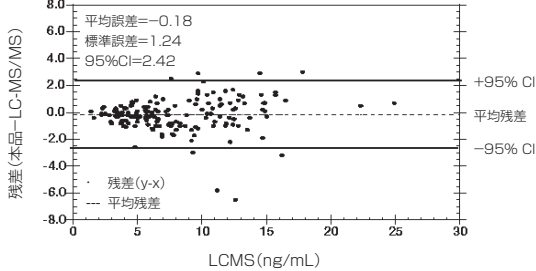
本品及びLC-MS/MSの残差プロット(3施設、腎移植及び肝移植)



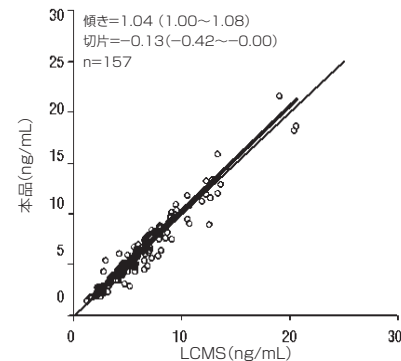
本品及びLC-MS/MSの相関性(PB回帰法、3施設、腎移植)



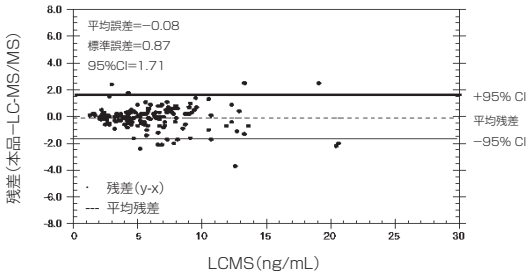
本品及びLC-MS/MSの残差プロット(3施設、腎移植)



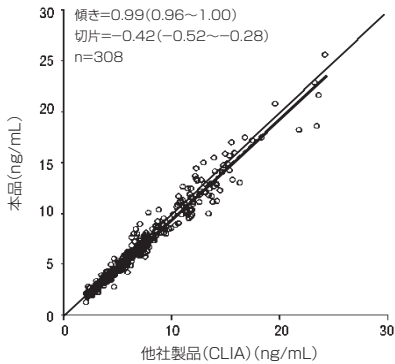
本品及びLC-MS/MSの相関性(PB回帰法、3施設、肝移植)



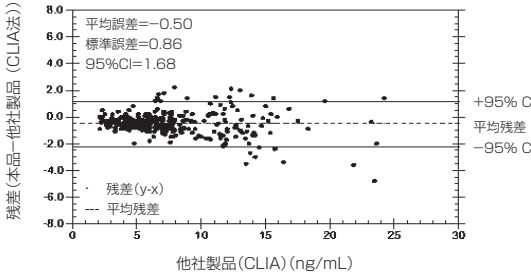
本品及びLC-MS/MSの残差プロット（3施設、肝移植）



本品及び他社製品（CLIA）の相関性（3施設、腎移植及び肝移植）



本品及び他社製品（CLIA）の残差プロット（3施設、腎移植及び肝移植）



- 直線性<sup>26</sup>  
本品は、1.0～30.0ng/mLの範囲において±10%の許容範囲内で直線性を示しました。
- ※ 5. 回収率  
USPタクロリムス既知濃度試料は5つに分離した移植患者の全血に添加し、4.2～18.3ng/mLの幅になるように10試料に調整しました。これらのタクロリムス測定値を測定（n=5）した後、算出した回収率は94～103%で平均値は99%でした。  
$$\text{回収率 (\%)} = \frac{[\text{タクロリムス測定値} - \text{コントロール}] \times 100 \times [\text{検体量} + \text{添加量}]}{\text{添加物濃度} \times \text{添加量}}$$
6. 検出限界（LoD）及びブランク上限（LoB）  
本法のLoDは0.7ng/mLです。LoDはCLSI EP17-A2<sup>27</sup>に従い実施し、ブランク5検体及び低濃度5検体を用いて120測定した結果に基づき、偽陽性（ $\alpha$ ）5%未満及び偽陰性（ $\beta$ ）5%未満より求めました。本法のLoBは0.5ng/mLです。LoDはタクロリムスを信頼性よく検出できる最低濃度です。LoBはブランク検体において測定される最高濃度です。
- ※ 7. 定量限界（LoQ）  
本法のLoQは1.0ng/mLです。LoQはCLSI EP17-A2<sup>27</sup>に従い実施しました。LoQは20% CVの測定間精度によって測定された最低値のタクロリムス濃度を示しています。95%上方信頼限界においては、LoQは0.9ng/mLと定義されています。それは1.0ng/mLの測定範囲下限を満たしています。LoQは、定義した総誤差内で定量的に検出するタクロリムスの最低濃度です。
8. 校正用の基準物質（標準物質）  
社内標準品

## 【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いください。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、また口によるピペ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。
- ※※ 本品の危険有害性情報、注意書きを以下に示します。

|  |                                                                                                                                                                                                           |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | H317, H411<br>P280, P273, P302+P352, P333+P313, P501<br>警告：皮膚アレルギーを引き起こす可能性があります。長期的影響により水生生物に毒性をもたらします。                                                                                                  |
|  | 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。環境への排出は避けてください。皮膚に付着した場合は、直ちに石鹸と大量の水で洗い流してください。皮膚刺激又は発疹が生じた場合、医師の診断、手当てを受けてください。内容及び容器は、国及び地域の規制に従い廃棄ください。<br>含有：5-クロロ-2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン、2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン、トリクロロ酢酸ナトリウム |

- 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。
  - 試薬の注ぎ足しはしないでください。
  - 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第一試薬、第二試薬、第五試薬及び第六試薬は6日間、第三試薬及び第四試薬は2日間安定です。
  - 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。

- 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。
- － 試薬に含まれるアジ化ナトリウム（＜0.1%）は鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがあるため廃棄の際は各法令に従い多量の水と共に流してください。
- － 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】

80テスト（20テスト／カートリッジ×4）

## 【主要文献】

- Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). Ther. Drug Monit. 1995;17:606-614.
- Wallemacq P, Armstrong V, Brunet M, et al.; Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. Ther Drug Monit 2009; 31:1-14
- Warner A, Annesley T. Guidelines for therapeutic drug monitoring services. Natl Acad Clin Biochem 1999;43-49.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns D. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th edition, Elsevier Inc. Philadelphia, PA. 2012: 145-162 (specimen collection).
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard — Sixth Edition*. CLSI document GP-41-A6 [ISBN 1-56238-650-6]. Wayne, PA. USA, 2007.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline — Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4 [ISBN 1-56238-724-3]. CLSI, Wayne, PA USA, 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard — Sixth Edition*. CLSI document GP39-A6 [ISBN 1-56238-740-5]. CLSI, Wayne, PA USA, 2010.
- Annesley T, Hunter B, Fidler D, and Giachero D. Stability of Tacrolimus (FK506) and Cyclosporin G In Whole Blood. Ther. Drug Monitoring. 1995;17:361-365.
- Richmond JY, McKinney RW, eds. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Atlanta, Ga. Centers for Disease Control and Prevention; 1993. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Bethesda, MD. National Institutes of Health.
- Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens: Final Rule. Federal Register. Part II; December 6, 1991; 29 CFR Part 1910.1030.
- 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]. CLSI, Wayne, PA. USA, 2005.
- Inloes R, Clark D and Drobnies A: Interference of fluorescein, used in retinal angiography with certain clinical laboratory tests. *Clin Chem* 1987; 33:2126-2127.
- Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. Transplantation.1999;68(2):307-309.
- Ismail AA, Walker PL, Cawood ML and Barth JH: Interference in immunoassay is an underestimated problem. Ann. Clin. Biochem 2002;39; 366-373.
- 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')<sub>2</sub> conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992; 38:1737-1742.
- Physicians' Desk Reference, 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2003: 1371-1376.
- Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N. Engl. J. Med. 2004; 351:2715-2729.
- Morris, RE. Mechanisms of Action of New Immunosuppressive Drugs. Ther. Drug Monitoring. 1995; 17:564-569.
- Laskow DA, Neylan JF III, Shapiro RS, Pirsch JD, Vergne-Marini PJ, Tomlanovich SJ. The role of tacrolimus in adult kidney transplantation: a review. Clin. Transplant. 1998;12:489-503.
- Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem. 1998;31(5):309-316.
- Trull AK. Therapeutic monitoring of tacrolimus. Ann Clin Biochem.1998; 35:167-180.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline — Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline — Third Edition*. CLSI document EP9-A3 [ISBN 1-56238-887-8]. Wayne, PA: CLSI, 2013.
- Bland JM, Altman D.D., Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986;1:307-10.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI document EP6-A [ISBN 1-56238-498-8]. CLSI, Wayne, PA. USA, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline — Second Edition*. CLSI document EP17-A2 [ISBN 1-56238-795-2]. CLSI, Wayne PA. USA, 2012.

## 【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