

エミット®2000 MPA アッセイ
Emit®2000 Mycophenolic Acid Assay

※ 2017 年 4 月改訂 (第 2 版)
2016 年 7 月作成 (第 1 版)
製造販売承認番号：22800EZ00038000

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。
- 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	成分
試薬 1	(Antibody /Substrate Reagent 1) 抗MPA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) グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PDH) 標識MPA*

*抗体価と酵素活性はロットにより異なります。

【使用目的】

血漿中のミコフェノール酸 (MPA) 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、血漿中のミコフェノール酸 (MPA) を測定する試薬です。本測定は、抗体結合部位における競合法に基づいています。検体中のMPAは試薬2中のG6PDH標識MPAと競合します。未反応のG6PDH標識MPAが、試薬1中の酸化型NADをNADHに変換することにより生じる吸光度変化は光学的に測定されます。酵素活性はG6PDH標識MPAが抗体に結合することにより低下するため、検体中のMPA濃度は酵素活性から測定することができます。なお、補酵素NADは、本品に使用されている菌 (*Leuconostoc mesenteroides*) 由来の酵素にのみ作用しますので、血清中の内因性G6PDHは本法に影響を及ぼしません。

【操作上の注意】

- 測定試料の性質、採取法
 - 必要な検体量は、血漿で100μL以上です。
 - 最適な採血時間はまだ確立されていません。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 代謝物の複雑な薬物動態と同様に、移植部位、人種、移植からの経過時間、併用薬が血漿中MPA濃度に影響すると考えられます。
 - AUC₀₋₁₂は拒絶反応に対する最も信頼の高い予測値になることが報告されています^{1,2}。
 - 信頼性は劣りますが、投与前濃度(トラフ値)も予測値になることが報告されています²。簡略版としてAUC₀₋₂をAUC₀₋₁₂の代替にするという報告もあります^{1,2}。
 - 採血はシリコンを塗布していない抗凝固剤入り採血管(EDTA又はヘパリン)を使用してください。
 - セルセプト®静注中や併用薬服用後10分間は採血しないでください。MMFが検体中にまだ存在します(セルセプト®(静注用)の添付文書を参照)。
 - 可能であれば、新鮮な検体を使用してください。検体は、2～8℃で7日間、－20℃で11ヶ月安定です³。
 - 凍結融解は3回までとしてください。
 - 保存検体は室温に戻してから使用ください。
 - 全ての検体は感染性のあるものとして取扱い、全ての手順で感染性物質の標準的な予防措置に従ってください^{4,5}。

- 交差反応性
妨害物質・妨害薬剤
 - MMF及びMPAの代謝物(MPAアシルグルクロニド、及びMPAG)との交差反応性をMPA濃度2μg/mL及び5μg/mLで検討しました。交差反応性は次式により算出しました。

交差反応性% = $\frac{\text{検体の平均値} - \text{コントロールの平均値}}{\text{検体中の対象物質濃度}} \times 100$

MPA (2μg/mL)		
物質	物質濃度 (μg/mL)	交差反応性 (%)
MPAアシルグルクロニド	1	72.0
	5	80.2
	10	65.7
MPAG	50	0.5
	100	0.5
	1000	0.5
MMF	1	85.0
	5	88.8
	10	86.0

MPA (5μg/mL)		
物質	物質濃度 (μg/mL)	交差反応性 (%)
MPAアシルグルクロニド	1	93.0
	5	92.0
	10	82.1
MPAG	50	0.4
	100	0.6
	1000	0.6
MMF	1	82.0
	5	101.2
	10	測定上限超え

- 本法への妨害物質の影響については、MPAを含むブール血漿に妨害物質を添加した検体を測定して評価しました。各MPA濃度の検体について試験したところ、下記の妨害物質の濃度による誤差は10%未満でした。

物質	試験濃度	誤差 MPA濃度 (2μg/mL)	誤差 MPA濃度 (5μg/mL)
アルブミン	6.0 g/dL	-7.80%	-3.07%
抱合型ビリルビン	80 mg/dL	1.00%	1.25%
非抱合型ビリルビン	80 mg/dL	1.03%	1.50%
コレステロール	500 mg/dL	0.00%	-0.42%
クレアチニン	30 mg/dL	0.50%	-3.56%
ヘモグロビン	1000 mg/dL	-2.90%	0.20%
IgG	5.0 g/dL	2.26%	4.50%
リウマトイド因子	1450 IU/mL	3.21%	0.18%
総タンパク	12.0 g/dL	-6.88%	-2.49%
トリグリセリド	450 mg/dL	7.77%	9.33%
尿素	500 mg/dL	0.97%	1.02%
尿酸	25 mg/dL	-2.44%	4.28%

- 化学構造式の構造的な特徴や治療のために併用される薬物のうち、交差反応性の可能性が考えられる物質について検討を行いました。本法への妨害物質の影響についてはCLSI/NCCLS EP 7-A2®に従って評価しました。各MPA濃度(2μg/mL、5μg/mL)の検体について試験したところ、下記の妨害物質の濃度による誤差は10%未満でした。

薬物	試験濃度
アセトアミノフェン	20 mg/dL
アシクロビル	1000 μg/mL
アルブテロール	1.0 mg/mL
アミカシン	8.0 mg/dL
アンフォテリシンB	100 μg/mL
アンピシリン	5.3 mg/dL
アスコルビン酸	6.0 mg/dL
アザチオプリン	1.0 mg/mL
カフェイン	6.0 mg/dL
カルバマゼピン	3.0 mg/dL
セファクロル	1.0 mg/mL

薬物	試験濃度
セファゾリン	1.2 mg/mL
クロラムフェニコール	5.0 mg/dL
クロルジアゼポキシド	1.0 mg/dL
クロルプロマジン	0.2 mg/dL
シメチジン	2.0 mg/dL
シプロフロキサシン	40 µg/mL
クロフィブレート	0.25 mg/mL
クロニジン	0.5 mg/mL
シクロホスファミド	1.0 mg/mL
シクロスポリン	0.005 mg/mL
デキストラン 40	6000 mg/dL
ジアゼパム	0.5 mg/dL
ジゴキシン	6.1 ng/mL
ジフェンヒドラミン	1.0 mg/mL
ジソピラミド	1.0 mg/mL
エフェドリン	1.0 mg/mL
エリスロマイシン	6.0 mg/dL
エタノール	400 mg/dL
エトスクシミド	25 mg/dL
エベロリムス	9.0 µg/mL
フルコナゾール	100 µg/mL
フルシトシン	300 µg/mL
5-フルオロウラシル	1.0 mg/mL
フロセミド	6.0 mg/dL
ガンシクロビル	1100 µg/mL
ゲンタマイシン	1.0 mg/dL
グリセオフルビン	0.5 mg/mL
ヘパリン	3.0 U/mL
ヒドララジン	1.0 mg/mL
ヒドロクロロチアジド	0.25 mg/mL
イブプロフェン	50 mg/dL
インドメタシン	0.2 mg/mL
イソニアジド	1.0 mg/mL
イソプロテレノール	0.25 mg/mL
イトラコナゾール	50 µg/mL
カナマイシン	1.0 mg/mL
ケトコナゾール	100 µg/mL
リドカイン	1.2 mg/dL
リチウム	2.2 mg/dL
メチシリン	0.5 mg/mL
メトトレキサート	1.0 mg/mL
メチルプレドニゾロン	1.0 mg/mL
メトクロプラミド	1.0 mg/mL
メトプロロール	1.0 mg/mL
ミコナゾール	1.0 mg/mL
ナダロール	1.0 mg/mL
ナプロキセン	1.0 mg/mL
ネオマイシン	1.0 mg/mL
ナイアシン	1.0 mg/mL
ニコチン	0.1 mg/dL
ニフェジピン	0.25 mg/mL
OKT3	6.0 µg/mL
ペニシリンG	25 U/mL
ベントバルビタール	8.0 mg/dL
フェノバルビタール	10 mg/dL
フェニレフリン	0.82 mg/mL
フェニトイン	5.0 mg/dL
ピペラシリン	1.0 mg/mL
プレドニゾロン	0.25 mg/mL
プレドニゾン	0.25 mg/mL
プリミドン	4.0 mg/dL
プロブコール	0.2 mg/mL
プロカインアミド	1.0 mg/mL
プロメタジン	1.0 mg/mL
プロプラノロール	0.22 mg/mL
プロボキシフェン	0.16 mg/dL
ラニチジン	1.0 mg/mL
リファンピシン	100 µg/mL
サルチル酸	60 mg/dL
シロリムス	50 µg/mL
ストレプトマイシン	1.0 mg/mL
スルファキノキサリン	1.0 mg/mL
タクロリムス	0.0005 mg/mL
テオフィリン	4.0 mg/dL
トブラマイシン	100 µg/mL
トリアムテレン	1.0 mg/mL
バルプロ酸	50 mg/dL
バンコマイシン	614 µg/mL

3. その他

本品は Viva-E システム シリーズに使用できます。

【用法・用量】

1. 試薬の調製法

- 試薬はそのまますぐに使用できます。
- 全ての試薬は機器に装填することで測定前に均一化されます。
- 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ーキャップを元の容器に戻してください。
- 試薬は立てた状態でしっかりと蓋を閉め、2～8℃で保管ください。
- 凍結や32℃を超える温度にさらさないでください。
- 開封していない試薬は2～8℃で保存すればラベルに記載されている使用期限まで安定です。試薬の安定性は保管法に依存するのでご注意ください。
- コンタミをした試薬は使用しないでください。
- 不適切な試薬の保管は、測定結果に影響をおよぼします。

2. 必要な器具・器材・試料等

- 本品は Viva-E システム シリーズに使用できます。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い合わせください。
- (品目コード：6R929UL) エミット2000 MPA キャリブレーション (0、0.5、2、5、10、15 µg/mL)
- (品目コード：6R969UL) エミット2000 MPA コントロール (1、7.5、12 µg/mL)

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

- (1) システムが取扱説明書の指示に従って正しく作動することを確認ください。
- (2) 各コントロールが許容範囲以内であれば、そのキャリブレーションを使用します。
- (3) 新しい試薬ロットを使用する時や、コントロール結果が期待される結果である場合(精度管理を参照)は、キャリブレーションを再実施ください。

5. 精度管理

- (1) 一時的なコントロールの許容範囲の設定

- 1) キャリブレーションの実施後、各コントロールを3重測定し、合計3回測定を繰り返してください(n=9)。
- 2) 平均値±20%を各コントロールの一時的な許容範囲と定義ください。
- 3) 一時的な許容範囲で測定している間は、操作エラー、システム異常又はコントロール結果が統計的に期待値の範囲外となる場合を除いて、コントロールの結果は全て破棄しないでください。

注：コントロールの平均値は、カッコで示されるキャリブレーション内に収まることが想定されます。

注：一時的なコントロールの許容範囲は、長期的な許容範囲を設定するために必要とされる30日間適用ください。しかし、一時的な許容範囲に対してコントロールの測定値が一定の偏りを示すようであれば、上記1)から3)までを繰り返して一時的なコントロールの許容範囲を再設定ください。もし一時的なコントロールの許容範囲を使用することが難しければ、製造販売元にお問い合わせください。

- (2) 長期的なコントロールの許容範囲

- 1) 一時的なコントロールの許容範囲を使用している30日間に、長期的なコントロールの許容範囲を設定ください。各コントロールレベルで最低20の測定値を集めてください。
- 2) 1)で集めた結果と一時的な許容範囲を設定した際に得られた9つの結果を含めて、各レベルのコントロール濃度の平均値と標準偏差を再計算します。
- 3) 平均値±2.25 SD又は平均値の±12%のうち、大きい方の値で許容範囲を設定ください。長期的なコントロールの許容範囲の設定法についての詳細は、製造販売元にお尋ねください。
- 4) 全ての測定結果は、設定した許容範囲に収まる必要があります。また、システムドリフトは許容されません。
- 5) 新ロットのコントロールを使用する場合には必ず新規にコントロールの許容範囲を設定ください。

- (3) 日常の精度管理

- 1) 測定ごとに各コントロールを測定ください。
- 2) 次の説明を参照して各測定内容を確認ください。
 - コントロールがそれらの許容範囲内であれば、その測定は受け入れられます。
 - 一つでもコントロールがその許容範囲内になければ、すべての試薬を調べ、操作エラー又はシステムエラーを確認ください。

再測定後、コントロールが許容範囲内であればその測定は受け入れられます。

- 再測定後もコントロールが許容範囲内になれば、再度キャリブレーションを実施します。再キャリブレーション後、コントロールが許容範囲内であればその測定は受け入れられます。
- 再キャリブレーション後、一つでもコントロールがその許容範囲内になれば、すべての試薬を調べ、操作エラー又はシステムエラーを確認し、次いでコントロールを再測定します。再測定後、コントロールが許容範囲内であればその測定は受け入れられます。
- 再測定後、コントロールが依然としてその許容範囲内になれば、製造販売元にお問い合わせください。

注：個々の検査室における測定法によって、更に頻繁な測定結果の検証が求められる場合は、それを適用ください。

6. 高濃度検体について

患者検体がキャリブレーション範囲を超える場合は、下記の説明に従いエミット2000 MPA キャリブレータ0µg/mLで患者検体をマニュアル希釈ください。

- 1) 検体容器に、患者検体とエミット2000 MPA キャリブレータ0µg/mLを一容量ずつ加え、よく混和します。
- 2) 操作方法に従い、希釈検体を測定します。
- 3) 測定結果を2倍にし、MPA濃度を算出します。

【測定結果の判定法】

1. 判定上の注意

- 最適濃度は使用する測定法により異なります。従って、測定法ごとに最適濃度を設定ください。測定法により代謝物との交差反応性が異なるため、異なる測定法で得られた結果を交換して使用することや結果に変換係数を適用することはできません。各施設は測定結果の適正な解釈のために、どの測定法が使用されたかを含めて報告ください。各施設は使用する測定法やその他関連する患者群による最適濃度を確立ください。
- 【性能】2. 相関性の結果は、MPAを単独で測定するLC/MS/MS法と本法の誤差の程度を推測する参考情報としてください。本法は、MPA代謝物もMPAとして測定することから、MPAのみを測定するLC/MS/MS法と比して高値傾向を呈します¹³。また、検体中に存在するMPA代謝物により、患者毎の結果に違いが生じる可能性があります。
- 投与後の経過時間や、腎機能が低下して代謝物の蓄積が考えられる病態などでは、測定結果の解釈に注意してください。
- MPAによる治療については、常に最新のガイドライン、及び最新の報告を参考にしてください。

2. 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。サンプルをマニュアル希釈しないのであれば、さらに必要となる操作はありません。
- 測定に際して、システムの取扱説明書及び本品の使用に特異的なアプリケーションを確認ください。

3. 参照治療域

血漿中のMPAの治療濃度は確立されていません。臨床状態の複雑さ、MPAの免疫抑制効果に対する患者ごとの感受性の違い、他の免疫抑制剤の併用、移植部位、人種、採血ポイント、移植からの経過時間によりMPAの最適治療濃度には異なる要求事項が発生します。MPAの単回測定結果を単独指標として治療計画を変更しないでください。各患者は、治療計画を変更する前に臨床状態をよく評価し、検査室は臨床経験をもとに治療濃度範囲を確立ください。

【臨床的意義】

MMFは、Roche Pharmaceuticals社が製造するセルセプト®であり、同種異系の腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植を受けた患者の難治性拒絶反応の治療薬として承認されています。この薬剤は、体重に関わらず一日2～3g投与され、シクロスポリンや副腎皮質ホルモンと併用されます⁷⁻⁹。MMFは、MPAの2-モルホリノエステルであり、活性免疫抑制剤であるMPAのバイオアベイラビリティを改善するために、プロドラッグとして開発されました。MMFは体内で加水分解されMPAになります。MPAは、*de novo*系のプリン生合成経路内で、*de novo*経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素 (IMPDH) を非競合的、可逆的かつ特異的に阻害します。MPAは、グアニンスクレオチドを選択的に枯渇させ、T及びBリンパ球の増殖を阻害します。IMPDHの阻害は、主要な免疫応答を抑制します。MPAはさらに代謝され、主要代謝物であるフェノールグルクロニド複合体であるミコフェノール酸グルクロニド (MPAG) になります¹⁰⁻¹²。MPAGは薬理的に不活性ですが、腸肝循環によりMPAに再変換されます。この腸肝循環は、MPAの血中濃度曲線下面積 (AUC) の10～60%

になるものと推測されています^{1,12}。最近の研究で、これ以外の代謝物も報告されています^{13,14}。これらの代謝物のうち、少なくともMPAアシルグルクロニドには薬理活性があることが報告されています¹⁵。MPAのほとんどは血漿中のアルブミンと結合しているため、血漿が検体として選択されます^{1,12}。MPAのアルブミン結合率は97%より多く存在し、 B_{max} が1.09 mM、 K_D が13µMであると一般的に報告されています¹⁶。シクロスポリン、プレドニゾン、タクロリムスを含む幾つかの併用の可能性のある薬剤については、ヒト血漿アルブミンとMPAの結合に影響が無いことが示されています¹⁶。トルブタミド、サリチル酸、フロセミド及びMPAG (代謝物) などの化合物は、遊離型MPAを増加させることが示されています^{16,17}。血漿アルブミン濃度に影響を与えるような移植した臓器の機能回復の遅れなどの臨床状態が、MPAの濃度変化に影響することが報告されています^{12,16-19}。モニタリングに際して遊離型と結合型MPA濃度を比較したときの重要性についての研究が現在進められています¹⁸⁻²³。MMFは速やかにMPAになることから、本品は血漿中の総MPA (遊離型とタンパク質結合型) を測定するために開発されています。

最適な検体採取のタイミングはまだ確立されていません。腎移植患者群における薬剤の初期段階の臨床試験では、AUCで示される薬剤暴露の程度と臓器拒絶反応の間に相関性があることが報告されました²⁴。より薬剤濃度管理をした他の包括的な試験によりこれらの結果が確認されています^{25,26}。AUC₀₋₁₂が拒絶反応の可能性の予測について最も高い中率を示しています^{1,2,26}。簡略化したAUC₀₋₂が、AUC₀₋₁₂の予測に役立つことが示されています^{1,2,26}。投与前濃度 (トラフ値) による濃度予測は、AUCによる濃度予測よりも低い濃度予測になります^{2,26}。MMFの薬物動態の複雑さと同様に、移植部位、年齢、人種、移植からの経過時間、臨床状態、併用薬が血漿中のMPA濃度に影響することが考えられます^{1,20,27-31}。

幾つかの研究により、エミット法とHPLC参照法との相関性が検討され、免疫測定法の結果はHPLCの測定値よりも高い傾向にあることが、ほとんどの研究結果で報告されています^{13,32-37}。この違いは、MPAGに対する交差反応によるものではなく、移植部位、移植の経過時間、主要な免疫抑制剤に依存することが示されています。新しく同定されたMPAアシルグルクロニドは、本品に交差反応性を持ち、本品とHPLCの誤差は代謝物の濃度に依存することが報告されています¹³⁻¹⁵。代謝物のAUC₀₋₁₂に対するMPAのAUC₀₋₁₂の比率の幅 (%で表示) は、腎移植で6.5～28% (中央値12.1%)、心移植で2.5～38% (中央値: 14.5%)、肝移植で5.2～26% (中央値: 5.7%) です³⁸。

MPAアシルグルクロニドは、*in vitro*においてリコンビナントヒトIMPDHを阻害し、阻害能はMPAに類似しています¹⁵。MMFの作用機序においてこの薬理活性を有する代謝物の果たし得る役割は、現在研究されています^{13,15,18}。

臓器移植者のMPAのモニタリングにおける、臨床的意義を評価するために多くの研究がなされています^{20,22,25,26,39-41}。MPAのモニタリングに関する1998 Consensus Panel Reportでは腎移植者についての検体採取の指針と推奨される初期目標値として、AUC₀₋₁₂を20µg・h/mL以上とする推奨事項とガイドラインを確立しました¹。シクロスポリンを併用する腎移植者についての他の幾つかの研究では、血漿中MPAモニタリングのためのLimited Sampling Strategy (複数採血からAUCを推定する研究) が小児患者の管理に恐らく有用であり⁴²、長期MMF治療で有効血中濃度を維持するために、MMFの投与量の調整が必要であるだろうと報告しています⁴³。さまざまなMMF治療投与計画を受ける複数患者の研究は、MMF単剤投与患者⁴⁴又は他の免疫抑制剤を第一選択薬とする患者の薬剤管理が治療の補助となる可能性があることを報告しています。例えば、タクロリムスを併用する場合、シクロスポリンを併用するよりも、MPAはより高い濃度になります^{41,45-48}。本品は、MMFが処方される臓器移植患者の薬剤管理の補助に使用されます。

【性能】

1. 性能

本品の性能特性は、測定における全てのパラメータにより影響を受けます。下記の性能は本測定の全体的な性能を示すものであり、試薬とキャリブレータに限定するものではありません。

(1) 感度

MPA濃度0µg/mL及び15µg/mLの標準液を測定する時、吸光度変化量の差は>180です。

(2) 正確性

濃度の異なる3つの濃度既知管理用検体を測定する時、その測定値は表示値の80～120%内です。

(3) 同時再現性

濃度の異なる3つの濃度既知管理用検体を各々10回同時に測定するとき、その変動係数 (CV) は12%以下です。

(4)測定範囲

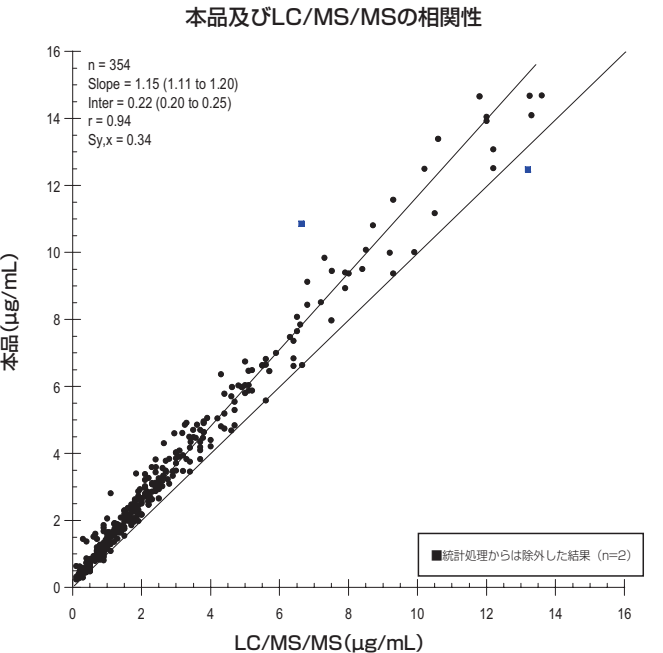
本品の測定範囲は、0.20～15μg/mLです。測定上限を超えた検体(>15μg/mL)は希釈して再測定し、希釈係数を乗じて結果を解釈下さい(【用法・用量】の6.を参照ください)。0.20μg/mL未満の結果は、0.20μg/mL未満と報告ください。

2. 相関性⁴⁹

海外の2施設で集めた検体を評価しました。移植後の平均経過年は2.4年でした。本法での検討濃度は0.24～14.69μg/mLでした。本品とLC/MS/MSの相関性試験結果を以下に示します。

傾き(95%信頼区間)	1.15(1.11～1.20)
切片(95%信頼区間)	0.22(0.20～0.25)
相関係数r(95%信頼区間)	0.94(0.90～0.98)
検体数	354*

*患者数(13～81歳)には腎移植(n=108)、肝移植(n=99)、心移植(n=99)が含まれます。最小二乗法によるCV%重回帰分析により解析を行いました。



3. 精密性

精密性の検体は製造所及び外部施設(2施設)で、市販のコントロールを用いてEDTA加ブルー血漿及び患者ブルー検体を使用して実施しました。検体は1日2回2重測定し、20日間で計80測定しました。結果はCLSIガイドラインEP5-A2⁵⁰に従い計算しました。結果は下表のとおりです。

外部施設1

	平均 μg/mL	再現性		施設間再現性	
		SD	% CV	SD	% CV
QC1	1.08	0.02	2.2	0.04	3.9
QC2	7.32	0.21	2.8	0.42	5.7
QC3	12.04	0.58	4.8	1.02	8.5
ブルー血漿(低濃度)	1.60	0.03	2.1	0.06	3.7
患者血漿	5.09	0.14	2.7	0.24	4.6
ブルー血漿(高濃度)	12.11	0.66	5.5	1.18	9.8

外部施設2

	平均 μg/mL	再現性		施設間再現性	
		SD	% CV	SD	% CV
QC1	1.00	0.04	3.5	0.07	7.2
QC2	7.10	0.25	3.5	0.44	6.2
QC3	11.43	0.55	4.8	0.96	8.4
ブルー血漿(低濃度)	1.50	0.03	2.0	0.07	4.7
患者血漿	4.94	0.12	2.4	0.20	4.1
ブルー血漿(高濃度)	12.22	0.53	4.3	1.25	10.2

製造所(社内試験)

	平均 μg/mL	再現性		施設間再現性	
		SD	% CV	SD	% CV
QC1	1.03	0.02	2.0	0.03	2.9
QC2	7.43	0.30	4.1	0.36	4.9
QC3	11.77	0.64	5.4	0.96	8.2
ブルー血漿(低濃度)	1.58	0.04	2.8	0.06	3.6
患者血漿	5.25	0.02	4.3	0.29	5.4
ブルー血漿(高濃度)	12.69	0.72	5.7	0.96	7.6

4. 回収率

EDTA加血漿にMPA既知濃度検体を添加して調製した検体を測定し、回収率を評価しました。1ロット試薬による回収率は下表のとおりです。

表示値 (μg/mL)	測定値(平均値) (μg/mL)	回収率%
0.2	0.18	90
0.4	0.39	98
0.6	0.61	102
1.0	1.06	106
2.0	2.16	108
5.0	5.28	106
7.5	8.08	108
10.0	10.76	108
12.0	13.20	110
15.0	15.19	101

5. 実効感度

本法の実効感度はCV20%における最低濃度で示されます。本品の実効感度は0.20μg/mLです。

6. 検出限界(LoD)及びブランク上限(LoB)

本法のLoD 0.20μg/mLは、CLSIガイドラインEP17-A⁵¹に従い、ブランク5検体及び低濃度検体6検体を264測定した結果に基づき、偽陽性(α)5%未満及び偽陰性(β)5%未満より求めました。本法のLoBは0.09μg/mLです。

7. 較正用の基準物質(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及び保護衣を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。
- 試薬を使用する場所で、飲食、喫煙、化粧をしないでください。
- 検体及び試薬を使用する間は、単回使用の手袋と適切な検査室用防護服を着用ください。
- MPAは、毒性物質でありヒト突然変異原性物質である可能性が考えられます。暴露による危険性を最小限にするように、箱のデザイン、試薬の取扱い及び物質の処方量は考慮されています。
- 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たりし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。

2. 使用上の注意

- 試薬1と試薬2はセットで使用するようには供給されています。別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Viva-E システム シリーズに使用できます。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。
- 本品は、血漿中のMPAを測定する試薬のため全血検体は使用できません。
- 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。

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。
- 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。

【保管方法・有効期間】

保管方法 2～8℃

※有効期間 17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】

1. Shaw LM, Nicholls A, Hale M, et al. Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: A consensus panel report. *Clin Biochem*. 1998;31/5:317-322.
2. Nicholls AJ. Opportunities for therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil dose in renal transplantation suggested by the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for mycophenolic acid and suppression of rejection. *Clin Biochem*. 1998;31/5:329-333.
3. Tsina I, Chu F, Hama K, et al. Manual and automated (robotic) high-performance liquid chromatography methods for the determination of mycophenolic acid and its glucuronide conjugate in human plasma. *J of Chromatogr B*. 1996;675:119-129.
4. JY Richmond, RW McKinney, eds. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. 3rd ed. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 1993. US Dept of Health and Human Services publication 93-8395.
5. Bloodborne Pathogens (29 CFR; Ch XVII:Part 1910-1030) *Federal Register*. July 1, 1991.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
7. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995;345/8961:1321-1325.
8. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*. 1995;60/3:225-232.
9. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66/4:507-515.
10. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CD, et al. Mechanisms of action of mycophenolic acid. In: Allison AC, Lafferty K, Fliri H, eds. *Immunosuppressive and Antiinflammatory Drugs*. New York, NY: The New York Academy of Sciences; 1993;696:63-87.
11. Wu JC. Mycophenolate mofetil: Molecular mechanisms of action. *Perspect Drug Discovery Design*. 1994;2:185-204.
12. Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolic mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34/6:429-455.
13. Schütz E, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: comparison of HPLC and immunoassay reveals new MPA metabolites. *Transplant Proc*. 1998;30:1185-1187.
14. Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Niedmann PD, Schütz E, Brenner-Weiss G, Voihsel M, Braun F, Oellerich M. Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Br J Pharmacol*. 1999;126/5:1075-1082.
15. Schütz E, Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M. Identification of a pharmacologically active metabolite of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem*. 1999;45/3:419-422.
16. Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: Characterization and relation to pharmacodynamics. *Clin Chem*. 1995;41/7:1011-1017.
17. Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: measurement and relationship to pharmacologic effects. *Ther Drug Monit*. 1995;17/6:685-689.
18. Meier-Kriesche H-U, Shaw LM, Korecka M, Kaplan B. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal insufficiency. *Ther Drug Monit*. 2000;22/1:27-30.
19. Weber LT, Shipkova M, Lamersdorf T, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and determinants of MPA free fraction in pediatric and adult renal transplant recipients. *J of Am Soc Nephrol*. 1998;9/8:1511-1520.
20. Weber LT, Lamersdorf T, Shipkova M, Niedmann PD, Wiesel M, Zimmerhackl LB, Staskewitz A, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B, members of the German study group on mycophenolate mofetil therapy in pediatric renal transplant recipients. Area under the plasma concentration-time curve for total, but not free, mycophenolic acid increases in the stable phase after renal transplantation: a longitudinal study in pediatric patients. *Ther Drug Monit*. 1999;21:498-506.
21. Oellerich M, Shipkova M, Schütz E, Wieland E, Weber L, Tönshoff B, Armstrong VW, members of the German study group on mycophenolate mofetil therapy in pediatric renal transplant recipients. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2000;22/1:20-26.
22. Weber LT, Schütz E, Lamersdorf T, Shipkova M, Niedmann PD, Oellerich M, Zimmerhackl LB, Staskewitz A, Mehls O, Armstrong VW, Tönshoff B, German study group on mycophenolate mofetil (MMF) therapy. Therapeutic drug monitoring of total and free mycophenolic acid (MPA) and limited sampling strategy for determination of MPA-AUC in paediatric renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14/Suppl4:34-35.
23. Shaw LM, Kaplan B, DeNofrio D, Korecka M, Brayman KL. Pharmacokinetics and concentration-control investigations of mycophenolic acid in adults after transplantation. *Ther Drug Monit*. 2000;22/1:14-19.
24. RS-61443 Investigation Committee. Pilot study of mycophenolate mofetil (RS-61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients. *Transplant Proc*. 1995;27:1421-1424.
25. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999;68/2:261-266.
26. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RES, Hené R, Hoitsma A, Squifflet J-P, Weimar W, Vanrenterghem Y, Van de Woude FJ, Verpooten GA. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:672-683.
27. Shaw LM, Korecka M, Aradhye S, et al. Analysis of mycophenolic acid pharmacokinetics in African American and Caucasian renal transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66/8:S5.
28. Zanker B, Sohr B, Eder M, Frohmann E, Land W. Comparison of MPA trough levels in patients with severe diabetes mellitus and from non-diabetics after transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:1167.
29. Morgera S, Budde K, Lampe D, Ahnert V, Fritsche L, Kuchinke S, Neumayer H-H. Mycophenolate mofetil pharmacokinetics in renal transplant recipients on peritoneal dialysis. *Transpl Int*. 1998;11:53-57.
30. Wollenberg K, Krumme B, Pisarski P, Schollmeyer P, Kirste G. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in the early period after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 1998;30:4090-4091.
31. Jacqz-Aigrain E, Shaghghi K, Baudouin V, Popon M, Zhang D, Maisin A, Loirat C. Pharmacokinetics and tolerance of mycophenolate mofetil in renal transplant children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14/2:95-99.
32. Schütz E, Andreeva M, Niedmann PD, et al. Mycophenolic acid determination after solid organ transplantation: RP-HPLC and Emit® compared. *Ther Drug Monit*. 1997;19/5:566.
33. Dias VC, Martens C, Zimmermann L, et al. Evaluation of the Emit® Mycophenolic Acid Assay on the COBAS MIRA®.

- Ther Drug Monit.* 1997;19/5:563.
34. Vogl M, Weigel G, Seebacher G, et al. Evaluation of the Emit® mycophenolic acid assay from Siemens. *Ther Drug Monit.* 1999;21/6:638-643.
35. Beal JL, Jones CE, Taylor PJ, Tett SE. Evaluation of an immunoassay (Emit®) for mycophenolic acid in plasma from renal transplant recipients compared with a high-performance liquid chromatography assay. *Ther Drug Monit.* 1999;20:685-690.
36. Yeung JS, Wang W, Chan L. Determination of mycophenolic acid level: comparison of high-performance liquid chromatography with homogenous enzyme-immunoassay. *Transplant Proc.* 1999;31:1214-1215.
37. Brunet M, Oppenheimer F, Martorell J, Vilardell J, Carreño MC, Carrillo M, Corbella J. Mycophenolic acid monitoring: evaluation of the Emit® MPA immunoassay in kidney and lung transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:2275-2276.
38. Shipkova M, Schütz E, Armstrong VW, Niedmann PD, Wieland E, Oellerich M. Overestimation of mycophenolic acid by Emit® correlates with MPA metabolite. *Transplant Proc.* 1999;31:1135-1137.
39. Johnson AG, Rigby RJ, Taylor PJ, Jones CE, Allen J, Franzen K, Falk MC, Nicol D. The kinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:492-500.
40. Krumme B, Wollenberg K, Kirste G, Schollmeyer P. Drug monitoring of mycophenolic acid in the early period after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30:1773-1774.
41. Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, et al. The efficacy of the combination of tacrolimus and mycophenolate mofetil for prevention of acute myocardial rejection is dependent on routine monitoring of mycophenolic acid trough acid levels. *Transplant Proc.* 1999;31:84-87.
42. Schütz E, Armstrong VW, Shipkova M, et al. Limited sampling strategy for the determination of mycophenolic acid area under the curve in pediatric kidney recipients. *Transplant Proc.* 1998;30:1182-1184.
43. Sanquer S, Breil M, Baron C, et al. Induction of inosine monophosphate dehydrogenase activity after long-term treatment with mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:640-648.
44. Zanker B, Schneeberger H, Rothenpieler U, et al. Mycophenolate mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression. *Transplantation.* 1998;66/1:44-49.
45. Smak Gregoor PJH, de Sévaux RGL, Hené RJ, Hesse CJ, Hilbrands LB, Vos P, van Gelder T, Hoitsma AJ, Weimar W. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1999;68/10:1603-1606.
46. Zucker K, Tsaroucha A, Olson L, Esquenazi V, Tzakis A, Miller J. Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Ther Drug Monit.* 1999;21:35-43.
47. Hübner G, Eismann R, Sziegoleit W. Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolic acid monitoring in renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 1999;21:536-539.
48. Filler G, Zimmering M, Mai I. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2000;14/2:100-104.
49. 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]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
50. *Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly*

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.

51. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline.* CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

【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：03-3493-8400

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-117-026B
(6R902UL.9DS_B)