

タクロリムスキット

アテリカCH タクロリムス（TACR）

■ 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。
- 適切な保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを使用し測定ください。

■ 形状・構造等（キットの構成）

構成成分	構成試薬	ウェル	成分
P1	第一試薬	1	抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体、酸化型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）
	第三試薬	2	トリス緩衝液
P2	第二試薬	1	グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PDH） *標識タクロリムス *G6PDHはリコンビナントG6PDH
	—	2	—

■ 使用目的

全血中のタクロリムスの測定

■ 測定原理

本品は、酵素免疫測定法により、全血中のタクロリムスの濃度を測定します。

検体中のタクロリムスは、第二試薬に含まれるグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PDH）標識タクロリムスと競合します。第一試薬中の抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体と結合できなかったG6PDH標識タクロリムスの作用により、酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NADH）になります。このNADHの340nmにおける吸光度変化量を測定することにより検体中のタクロリムス濃度を求めます。

なお、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するため、血清中の内因性G6PDHは本品に影響を与えません。

■ 操作上の注意

本品はAtellica CH生化学自動分析装置（Atellica CH）の専用試薬です。

1. 測定試料の性質、採取法

(1) 検体の性質、採取法

- 本品の測定には全血（EDTAカリウム）検体を使用ください。
- 検体を採取する際は、感染予防措置を講じてください。すべての検体は感染性があるものとして取り扱いください¹。
- 静脈穿刺により血液検体を採取する際の推奨手順に従ってください²。
- 検体の採取及び処理については、検体採取器具の取扱説明書に従ってください³。
- 採血管は常に栓をしてください⁴。
- 薬物動態は、剤形、投与方法、併用薬剤、生理的要因などで変動するため、トラフ検体が推奨されます⁵。
- 明らかに汚染されている検体は使用しないでください。
- 検体を機器に装填する前に、検体中にフィブリン又は浮遊物や、気泡がないことを確認ください。
- 適切な検体容器の詳細については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

(2) 検体量

1回の測定に必要な希釈検体量は25 μ Lです。この検体量には、検体容器のデッドボリューム、2重測定や再測定等を実施する際に追加で必要になる量は含まれていません。最小必要量を決定する際の情報については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

(3) 検体の保存

- 検体は室内温度で18～25℃で8時間⁶、2～8℃で7日間⁷保存できます。-20℃以下で6ヶ月間⁸凍結保存できます。
- 保存検体は室内温度に戻してから使用ください。

上記の取り扱い及び保存情報は、製造元のデータ又は参考資料に基づいています。利用可能な参考文献や独自の試験結果を用いて別の安定性基準を設定する場合は、各検査室の責任において行ってください。

(4) 検体の輸送

検体を輸送する際は、臨床検体及び病原体の輸送に関して適用される各国の規制に従い、検体を梱包・表示ください。

2. 妨害物質・妨害薬剤

本品は、黄疸、乳びの影響が10%以下になるよう設計されています。CLSI EP7-A2に従い、下表に示した濃度で評価しました⁸。

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）の測定結果の差をパーセントで示したものです。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。測定結果はこの誤差を元に修正しないでください。

物質	物質濃度 (mg/dL)	TACR濃度 (ng/mL)	誤差 (%)
抱合型ビリルビン（黄疸）	45	9.1	8.8
	45	15.2	2.6
非抱合型ビリルビン（黄疸）	60	8.7	2.3
	60	13.6	4.4
Intralipid（乳び）	1125	8.9	7.9
	1125	16.6	-0.6

- タクロリムス濃度15 ng/mLにおける、下記物質による本品への影響は記載濃度までは10%以下でした。以下のデータはAtellica CHと同等の測定機器を用いて得られました。

物質	物質濃度
アセトアミノフェン	200 μ g/mL
N-アセチルプロカインアミド	120 μ g/mL
アシクロビル	1000 μ g/mL
アルブテロール	0.18 μ g/mL
アロプリノール	60 μ g/mL
アルプラゾラム	0.37 μ g/mL
アミカシン	150 μ g/mL
アミトリプチリン	20 μ g/mL
アムホテリシン B	100 μ g/mL
アスコルビン酸	30 μ g/mL
アテノロール	40 μ g/mL
アザチオプリン	10 μ g/mL
カフェイン	100 μ g/mL
カプトプリル	50 μ g/mL
カルバマゼピン	120 μ g/mL
セファクロル	230 μ g/mL
クロラムフェニコール	250 μ g/mL
シメチジン	100 μ g/mL
シブプロロキサシン	43 μ g/mL
シクロホスファミド	250 μ g/mL
シクロスポリン A（CsA）	1 μ g/mL
シクロスポリン A AM1 代謝物	0.5 μ g/mL
シクロスポリン A AM19 代謝物	0.5 μ g/mL
シクロスポリン A AM4N 代謝物	0.5 μ g/mL

物質	物質濃度
シクロスポリン A AM9 代謝物	0.5 μg/mL
ジゴキシシン	10 μg/mL
ジピリダモール	25 μg/mL
ジソピラミド	30 μg/mL
ドキサゾシン	32 μg/mL
エリスロマイシン	200 μg/mL
エタノール	3500 μg/mL
フルコナゾール	81 μg/mL
フロセミド	100 μg/mL
ガンシクロビル	400 μg/mL
ゲンタマイシン	120 μg/mL
グリピジド	60 μg/mL
グリブリド	40 μg/mL
ヘパリン	8000 U/L
ヒドララジン	32 μg/mL
ヒドロクロロチアジド	40 μg/mL
イブプロフェン	400 μg/mL
インドメタシン	10 μg/mL
インスリン	400 μU/mL
イソニアジド	70 μg/mL
塩酸イソプロテレノール	0.06 μg/mL
カナマイシン	100 μg/mL
ケトコナゾール	70 μg/mL
ラベタロール	200 μg/mL
リドカイン	100 μg/mL
ロバスタチン	4 μg/mL
塩酸メトホルミン	5100 μg/mL
メチルプレドニゾロン	12 μg/mL
メトクロプラミド	4 μg/mL
ミソプロストル	0.015 μg/mL
硫酸モルヒネ	6 μg/mL
ムロモナブ CD3	1 μg/mL
ミコフェノール酸	400 μg/mL
ミコフェノール酸グルクロニド	1000 μg/mL
ナドロール	480 μg/mL
ナプロキセン	1000 μg/mL
ナイアシン	12,000 μg/mL
ニフェジピン	120 μg/mL
ニトログリセリン	5 μg/mL
オメプラゾール	14 μg/mL
ペニシリン G	100 μg/mL
フェノバルビタール	150 μg/mL
フェニトイン	100 μg/mL
ピペラシリン	8 μg/mL
ブラゾシン	25 μg/mL
プレドニゾロン	12 μg/mL
プレドニゾン	12 μg/mL
ブリミドン	100 μg/mL
塩酸プロカインアミド	25 μg/mL
プロメタジン	10 μg/mL
プロプラノロール	0.5 μg/mL
硫酸キニジン	100 μg/mL
ラニチジン	200 μg/mL
ラパマイシン	0.375 μg/mL
リファンピン	50 μg/mL
サリチル酸	500 μg/mL
スペクチノマイシン	100 μg/mL
スルファメトキサゾール	400 μg/mL
テオフィリン	250 μg/mL
トリアムテレン	600 μg/mL
トリメトプリム	20 μg/mL
バルプロ酸	1000 μg/mL
バンコマイシン	630 μg/mL
ベラパミル	10 μg/mL

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

3.内因性物質

- ・全血（EDTAカリウム）中に以下の物質が存在しても、下表に示した濃度までは本品に影響はありません。タクロリムス濃度15 ng/mLにおける、下記の物質による誤差は10%以下です。以下のデータはAtellica CHと同等の測定機器を用いて得られました。

物質	物質濃度
アルブミン	12 g/dL
コレステロール	500 mg/dL
尿酸	26 mg/dL
IgG ガンマグロブリン	12 g/dL
リウマトイド因子	500 IU/mL

- ・タクロリムスの回収率からヘマトクリット値の影響を確認しました。検体に赤血球を加え、ヘマトクリット値が15～60%の検体を5種作成し、各々に15 ng/mLのタクロリムスを添加しました。測定の結果、ヘマトクリット値が15～60%のコントロール検体ではヘマトクリット値の影響は10%以内でした。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。
- ・アステラス製薬株式会社により報告されているPhysician's Desk Referenceの情報で以下に示します⁹。タクロリムスの血中濃度を増加又は減少させる可能性のある薬剤を記載していますが、最新の薬剤がリストに記載されていない場合もあります。
- ・タクロリムス濃度を増加させる薬剤：
 - タクロリムスは主に肝臓で代謝されるため、肝臓の酵素、特にチトクロームP450活性を阻害するような薬剤により肝臓の代謝作用が抑制されタクロリムス濃度が増加します。
- ・タクロリムス濃度を減少させる薬剤：
 - チトクロームP450活性を誘導する薬剤により肝臓の代謝作用が促進されタクロリムス濃度が減少します。

これらの薬剤を使用する際は、タクロリムスの濃度とプログラフ®（タクロリムス）の適切な投与量をモニターすることが必須になります。

タクロリムスレベルを増加させる可能性のある薬剤		タクロリムスレベルを減少させる可能性のある薬剤
プロモクリブチン	フルコナゾール	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン リファンピン
シメチジン	イトラコナゾール	
シサプリド	ケトコナゾール	
クラリスロマイシン	メチルプレドニゾロン	
クロトリマゾール	メトクロプラミド	
シクロスポリン	ニカルジピン	
ダナゾール	ニフェジピン	
ジルチアゼム	プロテアーゼ阻害剤	
エリスロマイシン	トロレアンドマイシン	
ベラパミル		

4.交差反応性

タクロリムス濃度が0 ng/mLにおいて、下記の物質を表記の濃度で添加し、その結果と無添加のコントロール検体の測定結果と比較して交差反応性を求めました。

$$\text{交差反応性 (\%)} = \frac{\text{タクロリムス代謝物添加検体の測定濃度 (0 ng/mL)}}{\text{添加したタクロリムス代謝物濃度 (100ng/mL)}}$$

以下のデータはAtellica CHと同等の測定機器を用いて得られました。

物質	物質濃度 (ng/mL)	交差反応性 (%)
M-1 (13-O-デメチルタクロリムス)	100	≦10.4
M-2 (31-O-デメチルタクロリムス)	100	≦ 1.6
M-3 (15-O-デメチルタクロリムス)	100	≦ 2.2
M-4 (12-ヒドロキシタクロリムス)	100	≦21.1
M-5 (15, 31-O-ジデメチルタクロリムス)	100	≦ 2.5
M-6 (13, 31-O-ジデメチルタクロリムス)	100	≦ 0.6
M-7 (13, 15-O-ジデメチルタクロリムス)	100	≦ 0.9
M-8	100	≦ 2.2

■ 用法・用量（操作方法）

1.試薬パックの準備

試薬パックはすべて液状のため、そのまま使用ください。

2.必要な器具・器材・試料等

- ・Atellica CH 生化学自動分析装置
- ・エミット2000 タクロリムス キャリブレータ（0、2.5、5.0、10、20、30ng/mL）
（Emit2000 Tacrolimus Calibrators）
- ・エミット2000 シロリムス/タクロリムス前処理液
（Emit2000 Siro/Tacro Sample Pretreatment Reagent）
- ・アテリカCH 希釈液
- ・市販の精度管理物質
- ・メタノール（HPLC グレード）

- ・ポジティブディスプレイメント式ピペット
 - ・ピペット（200 μ L）又はエッペンドルフリピーター（エタノール分取用に2.5mL又は5mLのコンビチップ又は同等品）
 - ・ピペット（50 μ L）又はエッペンドルフリピーター（検体処理液分取用に1.25mLのコンビチップ又は同等品）
 - ・ピペット（100 μ L又200 μ L）（検体分取用にRainin Microman M250又は同等品）
 - ・エッペンドルフリピーター使用の場合は、エッペンドルフコンビチップ（1.25、2.5、又は5mL）
 - ・マイクロ遠心チューブ（容量：1.5～2.0mL）
 - ・マイクロ遠心機
 - ・マイクロ遠心チューブラック
 - ・ボルテックスミキサー
 - ・実験室用ティッシュペーパー
 - ・振とう器（オプション）
- その他の必要な器具・器材等については機器の取扱説明書を参照ください。

3. 機器の準備

機器の保冷庫に十分な数の試薬パックが装填されていることを確認ください。試薬パックの装填については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

4. 校正

本品の校正には、エミット2000 タクロリムス キャリブレーションを使用してください。使用方法についてはエミット2000 タクロリムス キャリブレーションの取扱説明書を参照ください。

・校正間隔

以下の場合において、校正を実施ください。

- ・基本試薬パックのロットが変更となったとき
- ・校正済みの試薬ロットのロット校正間隔が終了したとき
- ・校正済みの試薬パックのパック校正間隔が終了したとき
- ・精度管理の結果、校正が必要となったとき
- ・メンテナンス又は整備の後の精度管理の結果、校正が必要となったとき

機器装填後の試薬安定性期間の終了時には、装填されている試薬パックを新しい試薬パックに交換ください。ロット校正間隔を過ぎない限り、再校正は不要です。

ロット校正間隔	：64日
パック校正間隔	：10日
機器装填後の試薬安定性期間	：31日

ロット校正間隔、パック校正間隔に関する情報については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
各検査室の精度管理プログラム及び手順によっては、より頻繁に校正が必要な場合もあります。

5. 前処理と操作手順

操作手順は、操作ステップと操作上の注意事項の2つのパートに分かれて記載されています。操作上の注意事項は操作に不可欠な部分ですので、操作を実施する前に必ずすべてお読みください。

注意：機械や検体を取扱う器具は、製造元の説明書に従って使用し、以下の操作ステップと操作上の注意事項に示されている操作手順に従って測定ください。

検体とメタノールの分注器具の再現性と正確性が測定結果に影響を与えます。必ず定期的にキャリブレーションを実施してください。器具を適切に使用することも重要です。
メタノールの揮発に対する測定の感度があるため、一度に30検体以上を前処理しないでください。

操作準備

- (1) キャリブレーション・精度管理物質・検体は、使用前に室温（18～25℃）に戻してください。
- (2) エミット2000シロリムス/タクロリムス前処理液とメタノールは、室温（18～25℃）で使用し、2～30℃で保存ください。
- (3) 精度管理物質は製造元の説明書に従って、調製、保存、使用ください。
- (4) 前処理のため、各キャリブレーション、精度管理物質及び検体用にマイクロ遠心チューブを1つずつ用意してラベルを貼ります。

操作ステップ	操作上の注意事項
1. 使用前に全てのキャリブレーション、精度管理物質及び検体を穏やかに均一になるまで混和します。	・ボルテックスミキサーは使用しないでください。溶液は、手又は振とう器で混和ください。 ・キャリブレーションは全血の溶血液ですので、全血検体とは外観が若干異なります。

操作ステップ	操作上の注意事項
2. マイクロピペットでキャリブレーション、精度管理物質又は検体各200 μ Lを、ラベルを貼ったマイクロ遠心チューブに分注します。	・検体、キャリブレーション、精度管理物質の分注にはマイクロピペット（Rainin Microman M250 又は同等品）を使用し、検体ごとにマイクロピペットの外側とプランジャーの先端を湿らせた実験室用ティッシュペーパー等で完全に拭き取ってください。
3. メタノール200 μ Lをマイクロピペットで各マイクロ遠心チューブに添加します。	・メタノールの粘度は水に比べて低いため、メタノールの分注にはマイクロピペット又はエッペンドルフリピーター（コンビチップ2.5 mL又は5 mL）を必ず使用ください。
4. 検体前処理液（硫酸銅）50 μ Lをマイクロピペットで各マイクロ遠心チューブに添加し、すぐに蓋をします。	・分注にはマイクロピペット又はエッペンドルフリピーター（コンビチップ1.25 mL）を推奨します。メタノールの前に検体前処理液（硫酸銅）を加えると、すぐにゲル化する精度管理物質もあります。
5. 各マイクロ遠心チューブを少なくとも10秒間、溶液が均一になるまでボルテックスミキサーで撹拌します。	・メタノール及び検体前処理液（硫酸銅）を添加後すぐにボルテックスミキサーで撹拌することで、形成される凝固塊を壊すのに必要な時間を最小限にすることができます。検体、メタノール及び硫酸銅の混合溶液は撹拌後完全に均一であることを確認ください。
6. 検体をボルテックスミキサーで撹拌後、18～25℃で少なくとも1分間静置します。	・撹拌後、遠心機にかけるまで最大1時間放置することが可能です。
7. 各マイクロ遠心チューブを少なくとも2分間遠心します。	・上清が濁っていたら再度遠心ください。（$\geq 25,000$ g・分） 例：2,500g×10分
8. サンプルカップに上清を分取し、試料とします。	・全てのサンプルカップに検体があることを確認ください。

6. 機器装填後の安定性

- ・試薬パックは、機器に装填後、31日間安定です。
- ・機器装填後の安定性期間が過ぎた試薬は廃棄ください。

7. 精度管理

本品の精度管理については、既知濃度の精度管理物質を少なくとも2濃度（低濃度・高濃度）使用ください。精度管理物質は、精度管理物質の取扱説明書に従い使用ください。

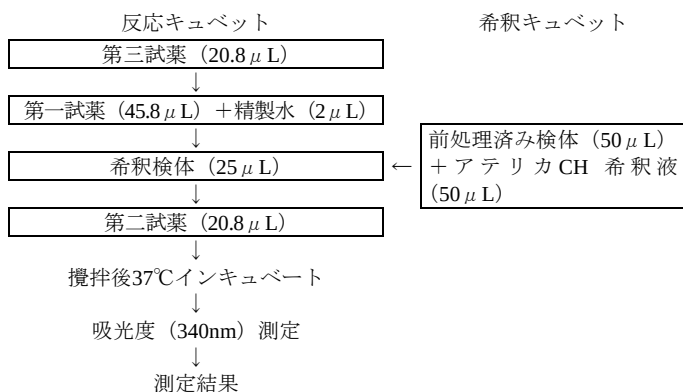
測定値が、機器の期待値の範囲内又は適切に実施された検査室内の精度管理法によって設定した範囲内であるとき、性能は基準に達しています。得られた結果が許容範囲から外れた場合は、検査室の精度管理手順に従い対応ください。精度管理の情報の入力に関しては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

各検査室の精度管理手順により、より頻繁に精度管理の実施が必要となる場合もあります。

精度管理結果が許容範囲から外れた場合は、結果を報告せず、検査室の手順に従い、是正措置を実施ください。推奨手順については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

8.測定法

機器により次の動作が自動的に実施されます。



注意：精製水の要件に関する情報は、機器画面上的のオンラインヘルプを参照ください。

測定時間：6分

■ 測定結果の判定法

1.結果の判定法

機器画面上的のオンラインヘルプに記載の計算スキームを使用し、結果を算出します。機器は、結果をng/mL（慣用単位）で報告します。

2.参考基準範囲

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。タクロリムスの免疫抑制に対する感受性と腎毒性作用、採血時間、その他の免疫抑制剤との併用投与、移植の部位、移植手術後の経過時間及びその他の多くの要因によって大きな個人差があるため、臨床状態に応じて血中濃度を測定して投与量を調節することが必要です。タクロリムス濃度が、治療内容を変更する際の単独の指標にはなりません。臨床試験に基づいた治療濃度域を設定し、治療内容を変更する場合は、事前に患者の臨床状態を慎重に検討してください。

治療濃度域は、使用する体外診断用医薬品によって異なりますので、使用する試薬毎に設定する必要があります。測定法によって、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、代用することはできません。また、異なる測定法から得られた補正係数を本品に適用することもできません。患者ごとに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。

12時間のトランプ全血濃度がターゲットとして報告されています⁶。移植の部位、移植後のステージ及び治療法などにより5~20 ng/mLを目標濃度範囲として記載されています¹⁰。目標濃度範囲より高値又は低値が副作用の発生率と関係している可能性があります。

血中濃度は併用薬剤の影響を受ける可能性があります。HIV治療で使用するウイルス蛋白酵素阻害剤により、タクロリムスの代謝が著しく変化し、タクロリムス濃度が100 ng/mL以上に上昇し、通常とは異なる投与法が必要となることがあります¹¹。

3.判定上の注意

- 本品は、全血（EDTAカリウム）中のタクロリムス測定にのみ使用ください。
- 分析装置の細菌汚染はタクロリムスの酵素試薬のキャリアオーバーの原因になります。このことによりタクロリムス測定直後、他のEmit試薬を測定すると、結果が上昇することがあります。キャリアオーバーの影響の度合は、測定試薬によって異なります。詳細は、製造販売元にお問い合わせください。
- 静脈穿刺は偽高値を示す可能性があるため、スルファサラジン又はスルファピリジン投与前に行ってください。
- 注意：マウスモノクローナル抗体を用いた治療等を受けることで、ヒト抗マウス抗体（HAMA）を産生することがあります。HAMAを有する検体は、マウスモノクローナル抗体を使用する分析キットにおいて、偽高値又は偽低値を示すことがありますので、本品で測定しないでください。

■ 臨床的意義

1984年に藤沢薬品株式会社（現アステラス製薬）により発見されたタクロリムスは、菌由来のマクロライド系の免疫抑制剤で^{12,13}、Tリンパ球上における選択的カルシニューリン阻害剤です^{6,10,14}。

多数のデータによりタクロリムスが第一選択あるいは補助的な免疫抑制剤として有用であることが確認されています¹³。タクロリムスの安全かつ有効な治療域は狭く^{5,10}、投与量や血中濃度が不十分な場合、移植後の拒絶反応を起こす原因となる可能性があります¹⁰。またタクロリムス中毒域は腎毒性、神経毒性、移植後糖尿病、易感染性、悪性腫瘍、高血圧、胃腸障害など多くの副作用に関係しています^{6,13,15}。

臓器移植の適切な免疫抑制療法を確実にする最も効果的な方法は、全血中のタクロリムス濃度をモニタリングし、その濃度とその他の検査データや臨床所見と照らし合わせて判断していくことです^{6,14}。

タクロリムス療法に対する臨床的反応は、投与量と相関しない場合もあります^{12,14,15}。タクロリムスの吸収と排泄は患者毎に大きく異なります⁶。タクロリムス濃度に影響する因子には患者年齢、移植臓器の状態、移植前の健康状態、その他の併用薬剤との作用などがあります^{5,6,14,15}。

タクロリムスは、肝薬物代謝酵素チトクロームP450によって代謝されます。チトクロームP450を誘導する薬剤は、タクロリムス濃度を低下させますが、多くの薬剤はタクロリムスの血中濃度を増加させることが知られています^{5,15}。投与する薬剤が変更された場合、タクロリムスの血中濃度に大きな変動が見られる可能性があります。■測定結果の判定法の「参照基準範囲」を参照ください。

報告によると、タクロリムスの測定用の検体としてEDTAで処理された全血が推奨されています⁶。タクロリムスの代謝物と免疫抑制や毒性との関係はまだ不明です^{5,6,10}。現在使用されている免疫測定法は、特異的ではなく代謝物との交差反応があるため、タクロリムス濃度が偽高値を呈する可能性があります。そのような場合は、特異的な方法（例：HPLC/MS）での測定を考慮ください^{10,14}。

タクロリムス濃度のモニターに使用されているその他の方法には、酵素免疫測定法（ELISA）、微粒子酵素免疫測定法（MEIA）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び高速液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）が含まれます¹⁰。

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.測定範囲

2.0~30.0 ng/mL

得られた結果が測定範囲外の場合はフラグが表示されます。

2.測定範囲の拡張

本測定には自動再検の設定はありません。

Emit 2000タクロリムスキャリブレータ0 ng/mL（陰性全血キャリブレータ）を用い、手法で3倍希釈することにより測定範囲を80.00 ng/mLまで拡張できます。

30ng/mL以上のタクロリムス濃度の検体を測定する場合は、次の指示に従って手法にて検体を希釈ください。

高濃度全血検体を、陰性全血キャリブレータを使用して次の方法で希釈します。

- (1) 高濃度全血検体と陰性全血キャリブレータを使用直前に穏やかに混和します。
- (2) 高濃度全血検体と陰性全血キャリブレータを1：2の割合で混和します。
- (3) 混合液が均一になるまで転倒混和します。
- (4) 前処理と操作手順ステップ1から8に従って、希釈した全血検体の前処理し測定します。
- (5) 測定結果に希釈係数を掛けてタクロリムス測定濃度を算出します。

3.性能

■用法・用量（操作方法）の測定法により、感度・正確性・同時再現性の各試験を行なった場合、下記の規格値に適合します。

(1)感度試験

キャリブレータ（別売）のレベル6とレベル1を測定したときの吸光度の差は、30 mAU以上です。

(2)正確性試験

濃度既知管理検体を用いて測定するとき、その測定値は表示値の±20%以内です。

(3)同時再現性試験

濃度既知管理検体を5回以上同時に測定するとき、その変動係数（CV）は10%以下です。

4.相関性

本品は、Viva-ProE® システムでのエミット® 2000 タクロリムス アッセイと比較して、次に示す移植グループからの検体について相関係数が0.900以上、傾きが1.00±0.10になるよう設計されています。CLSI EP09-A3に従いDeming直線回帰を使用して求めました¹⁶。

本品とエミット® 2000 タクロリムス アッセイ及び他社の対照品1（CLIA法）の相関性の結果は以下のとおりです。

肝臓と腎臓

対照品 (x)	回帰式	濃度範囲 (ng/mL)	N※1	r※2
エミット® 2000 タクロリムス アッセイ	y=1.00x+0.1 ng/mL	2.2～27.8	125	1.0
対照品1	y=1.1x-0.7 ng/mL	2.5～28.7	60	1.0

※1 検体数
※2 相関係数
腎臓

対照品 (x)	回帰式	濃度範囲 (ng/mL)	N※1	r※2
エミット® 2000 タクロリムス アッセイ	y=0.96x+0.2 ng/mL	3.8～25.1	64	0.988

※1 検体数
※2 相関係数
肝臓

対照品 (x)	回帰式	濃度範囲 (ng/mL)	N※1	r※2
エミット® 2000 タクロリムス アッセイ	y=1.02x-0.3 ng/mL	2.2～27.8	61	0.995

※1 検体数
※2 相関係数

相関性は、試験デザイン、比較対象の測定法、検体母集団により異なるため、各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

5. 添加回収試験

陰性のプール全血に既知量のタクロリムスを添加し、本品を使用して測定しました。結果は以下のとおりです。

期待値 (ng/mL)	平均値 (ng/mL)	回収率 (%)
5.0	4.7	94
10.0	10.1	101
15.0	15.8	105
20.0	21.1	106
25.0	27.5	110

6. 精度

CLSI EP05-A3に従い、各検体を1日に2回2重測定で20日間、Atellica CHを用いて測定しました¹⁷⁾。結果は以下のとおりです。

検体	検体数	平均				併行精度			室内再現精度		
		(ng/mL)	SD※1 (ng/mL)	CV※2 (%)	設計CV (%)	SD (ng/mL)	CV (%)	設計CV (%)	SD (ng/mL)	CV (%)	設計CV (%)
全血-溶血血液1	80	4.7	0.40	8.4	≤12	0.65	13.7	≤17			
全血-溶血血液2	80	10.5	0.41	3.9	≤8	0.71	6.7	≤11			
全血-溶血血液3	80	15.1	0.45	3.0	≤6.7	0.93	6.2	≤8.4			
全血-溶血血液4	80	22.8	0.73	3.2	≤7.1	1.31	5.7	≤7.1			

※1 標準偏差
※2 変動係数

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

7. LoB、LoD

検出感度の試験をCLSI EP17-A2に従い実施しました¹⁸⁾。本品は、検出限界 (LoD) がブランク上限 (LoB) 以上で2.0 ng/mL以下になるよう設計されています。

LoDは、95%の確率で検出可能なタクロリムスと代謝物の最低濃度に相当します。ブランク検体120測定及び低濃度検体120測定による総数240測定を行った結果、本品のLoDは1.1 ng/mL、LoBは0.6 ng/mLと算出されました。

8. 実効感度

本品の実効感度は、検体を測定し、これらの検体の測定間再現性を評価することで決定しました。患者プール5検体 (≤3.5 ng/mL) を1日2回で20日間、試薬3ロットを用いて測定を行った結果、CV20%における定量限界 (LoQ) は2.8 ng/mLと算出されました。

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

9. 標準物質のトレーサビリティ

本品は、精製タクロリムスにトレーサビリティを有しています¹⁹⁾。
キャリブレーションの値は上記の標準物質にトレーサビリティを有しています¹⁹⁾。

■ 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等の感染のおそれがあるものとして取り扱いください。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。
- 試薬が誤って眼や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。
- 本品には動物由来物質が含まれているため、病原体や感染源の可能性のあるものとして取り扱いください。
- 次の試薬に関する危険有害性情報、注意事項を示します。

	第一及び第二試薬は、2-メチル-2H-イソシアゾール-3-オンを含有しています。
	H317 P280, P272, P302+P352, P333+P313, P363, 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/手当てを受けてください。汚染された衣類を再使用する場合には洗濯してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

- メタノールは必要な試薬ですが本品には含まれていません。メタノールは検体からタクロリムスを抽出するために使用される可燃性の試薬です。摂取したり、皮膚に触れないようにしてください。

2. 使用上の注意

- 未開封の試薬パックは、2～8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- ラベルに記載された使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
- 同一ロットであっても、試薬の注ぎ足しはしないでください。

3. 廃棄上の注意

- 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、使用済み器具等は、次亜塩素酸ナトリウム (有効塩素濃度1,000 ppm、1時間以上浸漬) 又はグルタルアルデヒド溶液 (2%、1時間以上浸漬) による消毒処理、あるいはオートクレーブ (121℃、20分以上) による滅菌処理を行ってください。
- 試薬や検体等が飛散した場合には、拭き取り及び消毒を行ってください。
- 危険性のある試薬又は感染性廃棄物は、検査室の基準に従い廃棄ください。試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従い処理ください。

■ 貯蔵方法・有効期間

貯蔵方法：2～8℃

有効期間：9ヶ月 (使用期限は外箱に表示)

■ 包装単位

品名	シーメンスコード
アテリカCH タクロリムス (TACR) 400テスト用	11097542
P1 (第一試薬／第三試薬)	2本
P2 (第二試薬)	2本

〈別売〉

エミット2000 タクロリムス キャリブレーション (0、2.5、5.0、10、20、30 ng/mL)	10445399
6×2.5 mL	

エミット2000 シロリムス/タクロリムス前処理液	10488260
4×29 mL	

アテリカCH 希釈液	11099300
2×1.5 L	

その他の包装単位につきましては、弊社までお問い合わせください。

■ 主要文献

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document M29-A4.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. CLSI Document GP41-A6.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP39-A6.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP44-A4.
5. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29 (6) :404-430.
6. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: Therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit*. 1995;17 (6) :606-614.
7. Annesley TM, Hunter BC, Fidler DR, Giacherio DA. Stability of tacrolimus (FK 506) and cyclosporin G in whole blood. *Ther Drug Monit*. 1995;17 (4) :361-365.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP7-A2.
9. *Physicians' Desk Reference*. 57th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co, Inc; 2003:1371-1376.
10. Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. *Clin Biochem*. 1998;31 (5) :309-316.
11. 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.
12. Wallemacq PE, Reding R. A novel immunosuppressant in organ transplantation: Clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem*. 1993;39 (11) :2219-2228.
13. 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 (6) :489-503.
14. Trull AK. Therapeutic monitoring of tacrolimus. *Ann Clin Biochem*. 1998;35:167-180.
15. Kelly PA, Burckart GJ, Venkataramanan R. Tacrolimus: A new immunosuppressive agent. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52 (14) :1521-1535.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. CLSI Document EP09-A3.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document EP05-A3.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. CLSI Document EP17-A2.
19. Data on file at Siemens Healthcare Diagnostics.

■ 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 : 03-4582-5520

■ 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

輸入
