

Dimension® clinical chemistry system

エベロリムスキット

フレックスカートリッジ エベロリムス EVRO

この電子添文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。
- 電子添文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。
- 使用する機器の電子添文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* | 形状 | 成分                                               |
|-------|------|----|--------------------------------------------------|
| 第一試薬  | 1    | 液状 | β -ガラクトシダーゼ標識抗シロリムスマウスモノクローナル抗体、アジ化ナトリウム (0.05%) |
| 第二試薬  | 2    | 液状 | 前処理液 2、アジ化ナトリウム (0.084%)                         |
| 第三試薬  | 3,4  | 錠剤 | エベロリムス結合二酸化クロム粒子                                 |
| 第四試薬  | 5,6  | 錠剤 | クロロフェノールレッド-β-d-ガラクトピラノシド                        |
| 第五試薬  | 7    | 液状 | 緩衝液                                              |
| 第六試薬  | 8    | 液状 | FK506-24-コハク酸塩 (前処理液 1)、アジ化ナトリウム (0.084%)        |

※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。

【 使用目的 】

全血中のエベロリムスの測定

【 測定原理 】

本品は、未反応の遊離型エベロリムスと酵素標識抗体と反応したエベ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エベ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エベロリムス (EVRO) を分離させる働きをする分離剤が含まれます。その後、溶血検体中のエベロリムスを、β -ガラクトシダーゼ標識抗シ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。検体中にエベロリムスが存在すると、エベロリムスは 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、エベロリムスを塗布した磁性粒子 (エベロリムス結合二酸化クロム粒子 (EVRO-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、エベロリムスと結合した Ab- β -gal (EVRO-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。EVRO-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、検体中のエベ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、標準曲線を用いてエベロリムス濃度が求められます。

なお、エベロリムス濃度が 10ng/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エベ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 】

- 測定試料の性質、採取法
- 下記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。
- 全血 (EDTA 二カリウム又は EDTA 三カリウム) 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<sup>1</sup>。
- 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<sup>2</sup>。
- 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<sup>3</sup>。
- 採血管は常に栓をしてください<sup>4</sup>。
- 検体は、室内温度 (～ 30℃) で 24 時間、2 ～ 8℃ で 7 日間冷蔵保存できます<sup>5</sup>。また、－ 20℃ 以下で 14 日間、－ 70℃ 以下で 6 ヶ月間凍結保存できます<sup>5</sup>。
- 検体の凍結融解は繰り返し 3 回まで可能です。
- 自動霜取り機能のついた冷凍庫には保存しないでください。
- 凍結検体の融解後は、使用前によく混和ください。
- 保存検体は室内温度に戻してから使用ください。
- 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規制に従い、検体を梱包・表示ください。
- 妨害物質・妨害薬剤
- 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。本品は、妨害物質による影響が 10% 以下になるよう設計されています。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。測定結果はこの誤差を元に修正しないでください。妨害物質の検討は、CLSI EPO7-A2 に従って評価しました<sup>6</sup>。結果は以下のとおりです。

| 物質               | 物質濃度 (mg/dL) | エベロリムス濃度 (ng/mL) | 誤差 (%) |
|------------------|--------------|------------------|--------|
| 抱合型ビリルビン         | 60           | 3                | － 7.1  |
|                  | 60           | 8                | － 5.2  |
| 非抱合型ビリルビン        | 60           | 3                | 7.4    |
|                  | 60           | 8                | 0.0    |
| 乳び (Intralipid®) | 1000         | 3                | － 3.4  |
|                  | 1000         | 8                | － 7.5  |

| 物質       | 物質濃度      | エベロリムス濃度 (ng/mL) | 誤差 (%) |
|----------|-----------|------------------|--------|
| グリブリド    | 100µg/mL  | 2.5              | － 14   |
|          | 100µg/mL  | 6.8              | － 13   |
| トリグリセライド | 1500mg/dL | 2.5              | － 14   |
|          | 1500mg/dL | 6.1              | － 21   |

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。

- 全血 (EDTA) 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。エベロリムス濃度 3ng/mL 及び 8ng/mL における、これらの物質の誤差は 10% 以下です。

| 物質          | 濃度        | 物質             | 濃度                       |
|-------------|-----------|----------------|--------------------------|
| アセトアミノフェン   | 20mg/dL   | ケトコナゾール        | 100µg/mL                 |
| アシクロビル      | 1000µg/mL | ラベタロール         | 200µg/mL                 |
| アルブミン       | 12g/dL    | リドカイン          | 100µg/mL                 |
| アルブテロール     | 50µg/mL   | リチウム           | 35µg/mL                  |
| アロプリノール     | 60µg/mL   | ロバスタチン         | 50µg/mL                  |
| アルブラゾラム     | 0.37µg/mL | メトホルミン塩酸塩      | 5100µg/mL                |
| アミカシン       | 15mg/dL   | メチシリン          | 200µg/mL                 |
| アンフォテリシン B  | 100µg/mL  | メトトレキサート       | 500µg/mL                 |
| アンピシリン      | 5mg/dL    | メチルプレドニゾロン     | 100µg/mL                 |
| アスコルビン酸     | 3mg/dL    | メトクロプラミド       | 50µg/mL                  |
| アテノロール      | 40µg/mL   | ミソプロストール       | 50µg/mL                  |
| アザチオプリン     | 100µg/mL  | モルヒネ硫酸塩        | 50µg/mL                  |
| ビオチン        | 3510ng/mL | ミコフェノール酸       | 400µg/mL                 |
| カフェイン       | 10mg/dL   | N-アセチルプロカインアミド | 120µg/mL                 |
| カプトプリル      | 50µg/mL   | ナドロール          | 480µg/mL                 |
| カルバマゼピン     | 12mg/dL   | ナプロキセン         | 1000µg/mL                |
| セファクロル      | 250µg/mL  | ナイアシン          | 12,000µg/mL (97.6mmol/L) |
| クロラムフェニコール  | 25mg/dL   | ニコチン           | 20µg/mL                  |
| クロルジアゼポキシド  | 2mg/dL    | ニフェジピン         | 120µg/mL                 |
| クロルプロマジン    | 5mg/dL    | ニトロフラントイン      | 6µg/mL                   |
| コレステロール     | 500mg/dL  | ニトログリセリン       | 5µg/mL                   |
| シメチジン       | 10mg/dL   | OKT3           | 6µg/mL                   |
| シプロフロキサシン   | 250µg/mL  | オメプラゾール        | 50µg/mL                  |
| クレアチニン      | 30mg/dL   | パントブラゾールナトリウム  | 15µg/mL                  |
| シクロスボリン A   | 2µg/mL    | ベニシリン G        | 100µg/mL                 |
| デキストラン 75   | 6000mg/dL | ベントバルビタール      | 100µg/mL                 |
| ジアゼパム       | 20µg/mL   | フェノバルビタール      | 150µg/mL                 |
| ジゴキシン       | 10µg/mL   | フェニトイン         | 100µg/mL                 |
| ジニピラミド      | 100µg/mL  | ピペラシリン         | 50µg/mL                  |
| ドキサゾシン      | 50µg/mL   | ブラゾシン          | 50µg/mL                  |
| EDTA        | 3.0mg/mL  | ブレドニゾロン        | 100µg/mL                 |
| エリスロマイシン    | 20mg/dL   | ブレドニゾン         | 100µg/mL                 |
| エタノール       | 350mg/dL  | プリミドン          | 100µg/mL                 |
| エトスクシミド     | 25mg/dL   | プロカインアミド塩酸塩    | 50µg/mL                  |
| フルコナゾール     | 100µg/mL  | プロボキシフェン       | 4µg/mL                   |
| フルシトシン      | 300µg/mL  | タンパク (アルブミン)   | 6g/dL                    |
| フルオレセイン     | 50µg/mL   | 総タンパク          | 12g/dL                   |
| 葉酸          | 0.01µg/mL | キニジン硫酸塩        | 100µg/mL                 |
| フロセミド       | 10mg/dL   | ラニチジン          | 200µg/mL                 |
| ガンマグロブリン    | 12g/dL    | リウマトイド因子       | 1350IU/mL                |
| ガンシクロビル     | 110mg/dL  | リファンピン         | 100µg/mL                 |
| ゲムフィロジル     | 100µg/mL  | サリチル酸          | 50mg/dL                  |
| ゲンタマイシン     | 12mg/dL   | ソラストアウリン       | 40µg/mL                  |
| グリピジド       | 100µg/mL  | スベクチノマイシン      | 100µg/mL                 |
| グリブリド       | 75µg/mL   | スルファメトキサゾール    | 525µg/mL                 |
| HAMA Type 1 | 3mg/mL    | タクロリムス         | 0.12µg/mL                |
| HAMA Type 2 | 3mg/mL    | テオフィリン         | 250µg/mL                 |
| ヘマトクリット     | 15 ～ 60%  | トブラマイシン        | 100µg/mL                 |
| ヘパリン        | 8000U/L   | トリアムテレン        | 1000µg/mL                |
| ヒドラジン       | 100µg/mL  | トリグリセライド       | 750mg/dL                 |
| ヒドロクロロチアジド  | 100µg/mL  | トリメトプリム        | 50µg/mL                  |
| イブプロフェン     | 400µg/mL  | 尿素             | 500mg/dL                 |
| インスリン       | 400µIU/mL | 尿酸             | 40mg/dL                  |
| 免疫グロブリン A   | 1.6g/dL   | バルガンシクロビル      | 36µg/mL                  |
| 免疫グロブリン G   | 7.0g/dL   | 塩酸             | 36µg/mL                  |
| 免疫グロブリン M   | 1.0g/dL   | バルプロ酸          | 100mg/dL                 |
| イソニアジド      | 100µg/mL  | バンコマイシン        | 1000µg/mL                |
| イソプレレノール塩酸塩 | 50µg/mL   | ベラパミル          | 50µg/mL                  |
| イトラコナゾール    | 50µg/mL   |                |                          |
| カナマイシン      | 100µg/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。

- 交差反応性
- エベロリムス代謝物を添加した全血検体について、CLSI EPO7-A2 に従い下表の濃度にて交差反応性を評価しました<sup>6</sup>。交差反応性 (%) は次式により求めました。

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

• 交差反応性 (エベロリムス代謝物)

| 物質                               | 物質濃度<br>(mg/dL) | エベロリムス濃度<br>(ng/mL) | 交差反応性<br>(%) |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|--------------|
| セコ酸エベロリムス<br>(RAD SA)            | 5.0             | 0.0                 | 52           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 44           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | —*           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | —*           |
| セコ酸前駆体エベロリムス<br>(RAD PSA)        | 5.0             | 0.0                 | 54           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 39           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 49           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | —*           |
| 40- ホスファチジルコリンエベロリムス<br>(RAD PC) | 5.0             | 0.0                 | 64           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 86           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 96           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | 98           |
| 45-/46- ヒドロキシエベロリムス              | 5.0             | 0.0                 | 14           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 14           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 17           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | 12           |
| 24- ヒドロキシエベロリムス                  | 5.0             | 0.0                 | 26           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 24           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 21           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | 17           |
| 25- ヒドロキシエベロリムス                  | 5.0             | 0.0                 | 74           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 69           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | —*           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | —*           |
| 16-O- デスメチルエベロリムス                | 5.0             | 0.0                 | 22           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 12           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 17           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | 16           |
| 11- ヒドロキシエベロリムス                  | 5.0             | 0.0                 | 27           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 24           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 26           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | 24           |
| OH- ピペリジンエベロリムス                  | 5.0             | 0.0                 | 30           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 23           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 27           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | —*           |
| 27-O- デスメチルエベロリムス                | 5.0             | 0.0                 | 40           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 46           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | 41           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | —*           |
| 12- ヒドロキシエベロリム                   | 5.0             | 0.0                 | 54           |
|                                  | 5.0             | 5.2                 | 62           |
|                                  | 20.0            | 0.0                 | —*           |
|                                  | 20.0            | 5.2                 | —*           |

※測定結果は除外されました。詳細については、【測定原理】を参照ください。

• 交差反応性 (シロリムス)

| 物質    | 物質濃度<br>(mg/dL) | エベロリムス濃度<br>(ng/mL) | 交差反応性<br>(%) |
|-------|-----------------|---------------------|--------------|
| シロリムス | 5.0             | 0.0                 | 57           |
|       | 5.0             | 5.2                 | 91           |
|       | 20.0            | 0.0                 | 69           |
|       | 20.0            | 5.2                 | 90           |

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。

4. 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

- ディスクリー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)
- EVRO 標準液 (品目コード：DC307)：ヒト血液
- 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)
- 市販の精度管理物質

3. 測定法

- 1 回の測定に必要な検体量は 12μL 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。
- 検体 200μL をサンプルカップ又は SSC に移し、機器に装填します。
- 明らかに汚染されている検体は使用しないでください。
- 検体分取までに 30 分以上検体を機器に放置しないでください。
- 適切な検体容器の詳細については、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。
- 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。
- 機器により次の動作が自動的に実施されます。

(1) 第六試薬 (70μL)、検体 (12μL)、及び精製水 (48μL) が反応ベッセルに分注混和され、42℃\*で2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。

(2) 第一試薬 (50μL) 及び精製水 (40μL) が反応ベッセルに分注混和され、11 分間インキュベーションが行われます。

(3) 第三試薬 (50μL) 及び精製水 (40μL) が反応ベッセルに分注混和され、2 分間インキュベーションが行われます。

(4) 第四試薬 (150μL) 及び精製水 (155μL) が反応キュベットに分注混和されます。

(5) 磁性分離により反応しなかった試薬及び検体が除去されます。分離・除去後の反応液 (54μL) 及び精製水 (36μL) が反応キュベットに分注混和されます。

(6) 37℃でインキュベーションが行われます。

(7) 反応液の吸光度が2波長 (577 及び 700nm) でレート測定され、検体中のエベロリムス濃度 (ng/mL) に変換されます。

(8) 測定結果がプリントアウトされます。

測定時間：19 分

注意：エベロリムス濃度が 10ng/mL を超える場合は、自動的に再測定が行われるため、追加で 19 分必要とします。詳細については、【測定原理】を参照ください。

4. 較正 (キャリブレーション)

本品の較正には、EVRO 標準液を使用ください。

注意：標準液はそれぞれのレベルについて、200μL を別々のサンプルカップに入れてください。較正では、レベル 2 ～ 4 を 2 重測定、レベル 1 及び 5 を 3 重測定し、計 12 テストを使用します。

較正は 30 日ごとに行ってください。

また、以下の場合において、較正を実施ください。

- 較正間隔が終了した場合
- 試薬カートリッジのロットを変更する場合
- 精度管理の結果により必要と思われる場合
- 点検又は修理の後

装填されている試薬カートリッジを新しい試薬カートリッジへ交換した際は、ロット較正間隔を過ぎない限り、再較正は不要です。較正間隔に関する情報については、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。各検査室の精度管理プログラム及び手順によっては、より頻繁に較正が必要な場合もあります。

5. 精度管理

本品の精度管理については、測定実施日ごとに、既知濃度の精度管理物質を少なくとも 2 濃度使用ください。各検査室の状況に応じて精度管理を追加することができます。

以下の場合には新たに精度管理を実施ください。

- 較正実施の後
  - 新しいロットの試薬カートリッジを使用する場合
  - トラブルシューティングテストの結果が病態や症状に合わない場合
- 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。
- 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、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。
- 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、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。

【測定結果の判定法】

1. 判定上の注意

- 本品は、全血中のエベロリムス測定にのみ使用ください。
- 他の化学反応と同様に、薬物又は内因性物質が測定結果に未知の影響を与える可能性がありますので注意ください。患者の総合的な臨床状態を考慮して結果を評価ください。
- 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>7</sup>。
- 100μg/mL のグリブリドは、2.5ng/mL のエベロリムスの測定結果を 14% 減少させ、6.8ng/mL の測定結果を 13% 減少させます。
- 1500mg/dL のトリグリセライドは、2.5ng/mL のエベロリムスの測定結果を 14% 減少させ、6.1ng/mL の測定結果を 21% 減少させます。
- シロリムスとの交差反応により偽高値を示す可能性があるため、シロリムスを投与中又はシロリムスからエベロリムスへの移行期にある患者では、本品は使用しないでください。移行期間はシロリムスの半減期から近似できる場合があります<sup>8</sup>。
- 本品を用いた全血中のエベロリムスの至適濃度範囲は一律に確立されておりません。至適濃度範囲は測定方法によって異なるため、それぞれの測定方法ごとに設定ください。異なる測定方法による結果は、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。各検査室において、関連学会の定めるガイドラインなどを参照のうえ、結果の解釈をするための方法を設定ください。施設ごとに使用する測定方法及び検体母集団に関連する因子に基づいた至適濃度範囲を設定ください。患者の臨床状態、エベロリムスの免疫抑制に対する感受性及び腎毒性による個人差、他の免疫抑制剤の併用投与、移植手術からの経過時間、及びその他の多くの因子によって、至適濃度範囲は変動します。したがって、エベロリムス濃度は、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。

2. 測定限界

(1) 結果

本品の測定範囲は、1.0 ～ 25.0ng/mL です。測定範囲外の値の場合フラグが付記され報告されます。

測定下限値は、定量限界 (LoQ) です。測定範囲未満の結果については 1.0ng/mL 未満と報告ください。

測定上限値を超えた検体は測定範囲上限を超えている旨が報告されますので、希釈して再測定ください。

(2) 希釈方法

用手法による希釈により、全血の測定範囲は 50ng/mL まで拡張されます。

本測定においては、機器による自動希釈はできません。  
測定結果が測定範囲を超える場合、又は検査室の手順で手動の希釈を要する場合は、検体を用手法で希釈し測定ください。  
用手法による希釈は以下のとおり実施ください。

- マイクロピペットなどの分注器を使用ください。
- 希釈係数は2を超えないよう設定ください。
- 用手法で検体を希釈する場合は、EVR0標準液のレベル1（Ong/mL）を使用ください。
- 用手法で希釈した検体の測定に関しては、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。
- 希釈した検体の測定結果が計算上およそ正しい値であることを確認ください。機器に予め希釈倍率を設定入力した場合は、自動的に測定結果が算出されます。

【臨床的意義】

エベロリムスはStreptomyces hygroscopicusから単離された大環状ラクトンです。  
エベロリムスは、増殖因子に誘導されたリンパ球の増殖及び間葉を起源とする他の造血/非造血細胞の増殖に対して強力な阻害作用を示します。エベロリムスはFK506結合タンパク12と複合体を形成します<sup>9,10</sup>。エベロリムス・FKBP12複合体は細胞周期のG1期からS期への誘導に関与する主要な調節蛋白であるmTOR (mammalian target of rapamycin)に結合してその機能を阻害することにより、細胞増殖を抑制します。  
エベロリムスは、シロリムス分子の40位を安定な2-ヒドロキシエチル鎖へ置換することによりmTOR阻害剤シロリムスの薬物動態を改善しました。この変更によって半減期が短縮され、エベロリムスの曝露を迅速に減少又は消失させ、負荷投与を避けることができます<sup>11</sup>。  
現在の臨床診療では、LC-MS/MSなどの分離分析法や免疫測定法によってエベロリムスの全血中トラフ濃度が測定されています。エベロリムスの全血中トラフ濃度測定値は使用した測定方法に依存するため、異なる測定方法を用いて得られた患者検体濃度と互換性がない場合があります。

【性能】

1. 性能
- (1)感 度
- 標準液のレベル1とレベル5を測定するときの吸光度変化量の差は60mAU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15%以下です。
- (4)測定範囲
- 1.0～25.0ng/mL
2. 精密性
- 本品は以下の精密性を満たすよう設計されています。
- 併行精度
- : CV ≤ 8%（1.5～25.0ng/mL）
- 室内再現精度
- : CV ≤ 10%（1.5～25.0ng/mL）
- CLSI EP05-A3に従い、各検体を1日2回2重測定で20日間測定しました。結果は以下のとおりです<sup>12</sup>。

| 検体   | N <sup>*1</sup> | 平均<br>(ng/mL) | 併行精度                        |                         | 室内再現精度        |           |
|------|-----------------|---------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|-----------|
|      |                 |               | SD <sup>*2</sup><br>(ng/mL) | CV <sup>*3</sup><br>(%) | SD<br>(ng/mL) | CV<br>(%) |
| QC1  | 80              | 2.0           | 0.06                        | 3.0                     | 0.09          | 4.8       |
| QC2  | 80              | 5.4           | 0.09                        | 1.7                     | 0.23          | 4.2       |
| QC3  | 80              | 11.6          | 0.25                        | 2.2                     | 0.65          | 5.6       |
| プール1 | 80              | 3.1           | 0.05                        | 1.7                     | 0.15          | 4.8       |
| プール2 | 80              | 7.4           | 0.13                        | 1.7                     | 0.35          | 4.8       |
| プール3 | 80              | 14.2          | 0.29                        | 2.0                     | 0.97          | 6.9       |

※1 測定回数

※2 標準偏差

※3 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。  
5回反復測定によって得られた併行精度について、得られた標準偏差の最大値は以下のとおりです。

| エベロリムス濃度（ng/mL） | 最大 SD（ng/mL） |
|-----------------|--------------|
| 6.0             | 0.48         |
| 12.0            | 0.96         |

機器に異常がある場合には、SD最大許容値を超えた値となります。

3. 相関性

(1)LC-MS/MSとの比較

本品（y）とLC-MS/MS（x）の相関性の結果は以下のとおりです。

| 回帰式                   | 濃度範囲（ng/mL） | N <sup>*1</sup> | r <sup>*2</sup> |
|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| y = 1.06x - 0.10ng/mL | 2.0～26.7    | 295             | 0.965           |

※1 検体数

※2 相関係数

(2)ECLIA法との比較

本品（y）と対照法（x）の相関性の結果は以下のとおりです。

| 回帰式                   | 濃度範囲（ng/mL） | N <sup>*1</sup> | r <sup>*2</sup> |
|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| y = 1.05x - 0.46ng/mL | 1.6～27.5    | 100             | 0.966           |

※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、検体標本により異なるため、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。

4. 検体種の同等性

CLSI EP09-A3に従いDeming直線回帰を使用して求めました<sup>13</sup>。EDTA二カリウム（y）とEDTA三カリウム（x）の同等性の結果は以下のとおりです。

| 回帰式                   | 濃度範囲（ng/mL） | N <sup>*1</sup> | r <sup>*2</sup> |
|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| y = 0.99x - 0.00ng/mL | 1.2～24.6    | 66              | 0.98            |

※1 検体数

※2 相関係数

検体種の同等性は、試験デザイン、検体標本により異なるため、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. LoB、LoD、LoQ

ブランク上限（LoB）は、ブランク検体において測定されうるエベロリムスの最高濃度です。本品は、LoBが検出限界（LoD）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エベロリムスの最低濃度に相当します。本品は、LoDが1.0ng/mL以下になるよう設計されています。

LoQは、総許容誤差20%以下で測定できるエベロリムスの最低濃度に相当します。本品は、LoQが1.0ng/mL以下になるよう設計されています。

LoB、LoD、LoQは、CLSI EP17-A2に従い求めました<sup>14</sup>。

結果は以下のとおりです。

| 検体 | LoB、LoD、LoQ | 結果（ng/mL） |
|----|-------------|-----------|
| 全血 | LoB         | 0.1       |
|    | LoD         | 0.6       |
|    | LoQ         | 1.0       |

本品のLoDは、ブランク検体72測定及び低濃度検体72測定による総数144測定、及びLoB 0.1ng/mLから算出されました。

本品のLoQは、0.40ng/mL～0.90ng/mLの複数の検体に対して、3日間 にわたり3ロットの試薬を用いて、1日3回3重測定を実施することで求めました。

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。

6. 直線性

本品は、測定範囲の1.0～25.0ng/mLにおいて直線性を示すよう設計されています。

直線性は、CLSI EP06-Aに従いDimension EXLを用いて確認しました<sup>15</sup>。高濃度のエベロリムスを含む検体を、エベロリムスを含まない検体と種々の比で混合して9検体を調製し直線性を検討したところ、0.2～27.6ng/mLで直線性を示しました。

7. 希釈回収率

エベロリムス濃度が25ng/mLを超えるEDTA全血検体を希釈し、正確な結果を得るために再測定しました。希釈オプションについては、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。

| 検体  | 希釈率 | 期待値<br>(ng/mL) | 実測値<br>(ng/mL) | 回収率<br>(%) |
|-----|-----|----------------|----------------|------------|
| 検体1 | 1:2 | 25.5           | 23.8           | 93         |
| 検体2 | 1:2 | 33.9           | 30.6           | 90         |
| 検体3 | 1:2 | 33.6           | 30.2           | 90         |
| 検体4 | 1:2 | 34.7           | 32.4           | 93         |
| 検体5 | 1:2 | 25.1           | 22.8           | 91         |
| 検体6 | 1:2 | 27.4           | 26.4           | 96         |

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。

8. 較正用の基準物質（標準物質）

本品は、LC-MS/MSにトレーサブルです<sup>5</sup>。

【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、また口によるピ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ベッセル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があるものとして取り扱いください。
- 本測定で使用する試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがあります。詳細は、■形状・構造等（キットの構成）又は■用法・用量（操作方法）の必要な器具・器材・試料等を参照ください。誤って眼や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合は、水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。
- 本品には硫酸ネオマイシンが含まれます。アレルギー反応を引き起こすおそれがあります。
- 本品の危険有害性情報、注意書きを以下に示します。

|                                                                                       |                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|  | H411                                                     |
|                                                                                       | P273, P391, P501                                         |
|                                                                                       | 長期継続的影響により水生生物に毒性があります。                                  |
|                                                                                       | 環境への放出を避けてください。漏出物を回収ください。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。 |
| 含有：トリクロロ酢酸ナトリウム                                                                       |                                                          |

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第一試薬、第二試薬、第五試薬及び第六試薬は4日間、第三試薬及び第四試薬は2日間安定です。
- 試薬の注ぎ足しはしないでください。
- 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。
  - 保存剤としてアジ化ナトリウム（＜0.1%）を含んでいます。アジ化ナトリウムは銅や鉛等の重金属と反応して爆発性のアジ化塩を形成することがありますので、廃棄の際は各法令に従いゆっくりと大量の水で洗い流してください。

- － 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 】

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. Data on file at Siemens Healthcare Diagnostics.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP07-A2.
7. 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.
8. Rapamune [Wyeth package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc.; 2017.
9. Formica RN, Lorber KM, Friedman AL, Bia MJ, Lakkis F, Smith JD, Lorber MI (March 2004). "The evolving experience using everolimus in clinical transplantation". Transplantation Proceedings. 2004 March; 36 (2 Suppl): 495S–499S.
- 10.Morris, RE. Mechanisms of Action of New Immunosuppressive Drugs. Ther. Drug Monitoring. 1995; 17:564-569.
- 11.Klawitter J, Nashan B, and Christians U. Everolimus and Sirolimus in Transplantation-Related but Different. Expert Opin Drug Saf. 2015 Jul; 14(7): 1055–1070.
- 12.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.
- 13.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.
- 14.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.
- 15.Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003. CLSI Document EP06-A.

## 【 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