この電子化された添付文書をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品　　2023年8月作成（第1版）

製造販売届出番号：13A2X00206000087

コバス® システム-L

バルプロ酸キット

コバス® 試薬　バルプロ酸Ⅱ

【全般的な注意】

1. 本品は体外診断用であり、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 測定結果に基づく臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
3. 電子化された添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用してください。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねます。
4. 使用する機器の電子化された添付文書及び取扱説明書をよく読み、記載に従って使用してください。

【形状・構造等（キットの構成）】

コバス試薬 バルプロ酸Ⅱ

R1：抗体試薬
抗バルプロ酸マウスモノクローナル抗体（抗バルプロ酸抗体）
グルコース-6-リン酸ナトリウム（G6P）
ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）
R2：酵素標識試薬
グルコース-6-リン酸脱水素酵素標識バルプロ酸
（G6PDH 標識バルプロ酸）
（R1：ポジション B、R2：ポジション C）

【使用目的】

血清又は血漿中のバルプロ酸の測定

【測定原理】

本品は、血清又は血漿中のバルプロ酸を測定するもので、抗原抗体反応を利用したホモジニアスエンザイムイムノアッセイ（HEIA）を測定原理としています。

測定試料中のバルプロ酸は試薬中の G6PDH 標識バルプロ酸と競合します。その結果、抗バルプロ酸抗体と結合できなかった G6PDH 標識バルプロ酸の G6PDH の酵素活性によって、NAD は還元型 NAD である NADH に変換されます。この酵素活性は抗体に結合することによって低下しますので、試料中のバルプロ酸の量に比例して NADH が増加します。この NADH を吸光度変化量として測定し、同様の操作を行った標準液の吸光度変化量から標準曲線を作成し、測定試料中のバルプロ酸濃度を求めます。なお、NAD は本キットに使用されている菌由来の酵素にのみ作用しますので、血清中の内因性の G6PDH は影響を及ぼしません。

【操作上の注意】

1. **測定試料の性質、採取法**

測定試料：血清又は血漿（ヘパリン Na、ヘパリン Li、EDTA-2K、EDTA-3K）

測定試料の安定性[1]：20～25℃で 2 日間、
4～8℃で 7 日間、
-20℃で 3 ヵ月間安定

採血管の種類によっては、測定結果に影響を及ぼす場合があります[2]。採血管をそのまま機器にセットして測定する場合は、採血管の製造元の指示に従ってください。

沈殿物のある検体は、使用前に遠心操作を行ってください。

検体中に気泡が存在する場合は取り除いてください。

凍結保存した検体の凍結融解の繰り返しは避け、融解後の検体はよく混和してから測定に使用してください。

分析用の検体はバルプロ酸の投与直前、できれば空腹時に採取してください。他の抗てんかん薬の服薬中または休薬中にバルプロ酸を投与する場合は、より頻繁なモニタリングが必要になる場合があります[3]。

2. **妨害物質・妨害薬剤**

(1) 抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビン濃度 30 mg/dL、ヘモグロビン濃度 500 mg/dL、乳ビ（イントラリピッド）L インデックス 500 まで測定に与える影響は±10%以内です[4]。（バルプロ酸濃度 50 μg/mL 及び 100 μg/mL の試料における検討時）

(2) トリグリセライド濃度 1,000 mg/dL、リウマチ因子 100 IU/mL、総たん白濃度 2～12 g/dL まで測定に与える影響は±10%以内です。（バルプロ酸濃度 50 μg/mL の試料における検討時）

(3) 非常に稀なケースとして免疫グロブリン異常症、特に IgM 型（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）の場合、信頼性に欠ける結果となる場合があります[5]。

(4) 測定に影響を与える可能性のある種々の化合物についての検討結果は次のとおりです。

化合物	添加濃度（μg/mL）	交差反応率（%）
2-Propyl glutaric acid	400	1.6
Carbamazepine	1000	ND
Clonazepam	100	ND
Diazepam	100	ND
Ethosuximide	1000	ND
Phenobarbital	750	ND
Phenytoin	1000	ND
Primidone	1000	ND
2-n-Propyl-3-hydroxy-pentanoic acid (Rac-erythreo -3-hydroxy valproic acid)	100	ND
2-n-Propyl-3-hydroxy-pentanoic acid (Rac-threo -3-hydroxy valproic acid)	100	4.1
2-n-Propyl-4-hydroxy-pentanoic acid	100	4.5
2-n-Propyl-5-hydroxy-pentanoic acid	50	ND
2-Propyl-2-pentenoic acid	20	ND
2-Propyl-4-pentenoic acid	10	35.5
2-n-Propyl-3-oxo-pentanoic acid	100	ND
2-Propyl succinic acid	500	ND

ND：検出されず

$$\text{交差反応率（\%）} = \frac{\text{（各化合物添加後の試料測定濃度} - \text{添加前の測定濃度）}}{\text{各化合物の添加濃度}} \times 100$$

(5) 以下に示す 16 種の薬剤が本品の測定に与える影響はありません。

Acetaminophen	Doxycycline (Tetracycline)
Acetyl cysteine	Ibuprofen
Acetylsalicylic acid	Levodopa
Ampicillin-Na	Methyldopa + 1.5 H_2O
Ascorbic acid	Metronidazole
Ca-Dobesilate	Phenylbutazone
Cefoxitin	Rifampicin
Cyclosporine	Theophylline

(6) イムノアッセイでは、非特異反応物質が存在した場合、得られた結果に対して、非特異的反応を完全に否定できない場合があります。

3. **その他**

本試薬はコバス 8000（生化学処理用 c 702 モジュール）専用です。

【用法・用量(操作方法)】

1. **試薬の調製方法**

すべての構成試薬はそのままご使用ください。

試薬(カセット)を泡立てないように静かに転倒混和してから機器にセットします。

標準液: プレチセット TDM I マルチキャリブレーター(別売)を使用してください。

2. **試薬の安定性**

未開封時:2～8℃で使用期限まで安定

機器上: 8 週間安定

3. **別途必要な器具・器材・試薬**

・コバス 8000(生化学処理用 c 702 モジュール)

・プレチセット TDM I マルチキャリブレーター

・コバス TDM マルチコントロール

4. **操作方法**

詳細な操作方法は別途パラメーターを用意してありますので、弊社までお問い合わせください。

(コバス 8000(生化学処理用 c 702 モジュール)の例)

(1) 標準液又は試料 2.0μL を量り取ります。抗体試薬 88μL を加え、37℃でインキュベーションします。

(2) 酵素標識試薬 43μL を加え、37℃でインキュベーションします。

(3) 5 分以内に 1 分間あたりの吸光度変化量を主波長 340 nm、副波長 415 nm で測定します。

(4) 標準液の吸光度変化量から検量線を作成し、試料の吸光度変化量からバルプロ酸濃度を求めます。

5. **精度管理**

精度管理には、コバス TDM マルチコントロール(別売)をご使用ください。

【測定結果の判定法】

1. **測定結果の判定**[6)]

有効濃度域(μg/mL)	55 ～ 100
中毒域(μg/mL)	>100
中毒症状[注1)]	振戦、刺激過敏、混迷、落ち着きのなさ
採血時間[注2)]	投与直前

注 1):主として血中濃度依存性の副作用です。血中濃度と関係しない過敏症状などによる副作用については薬物の副作用情報をご参照ください。

注 2):ここに示した採血時間は原則として維持投与量の調節のために行う場合であり、臨床的に中毒症状を疑う場合は随時血中濃度を測定すべきです。維持投与中の血中濃度測定は特に抗菌薬のように薬物効果が最高血中濃度と相関することが予想される以外は、原則として投与直前の最低血中濃度を測定してください。この理由は、投与直前の最低濃度が個々の患者の薬物の代謝・排泄能力の指標(クリアランス)を最も敏感に反映し、投与量の調節に有効であるためです。一方、最高濃度は採血時間や吸収過程のわずかな誤差や患者間変動によりかなり変動するため、投与量補正のデータには不適です。したがって、最高血中濃度測定で得られる値は有効濃度下限を下回らないよう設定すべきで、必ずしも有効濃度の中央値を目標とする必要はありません。

患者によってはこの濃度域以外で有効な場合があります。したがって、薬物血中濃度の解釈は上記の濃度域を参考とし、各施設で臨床医と相談の上、設定してください。

2. **結果の判定にかかる注意**

測定範囲上限を超える高値を示した検体又は、あらかじめ高値が予測される検体については、プレチセット TDM I マルチキャリブレーター中の希釈液を用いて検体を適宜希釈して測定してください。

【性能】

1. **性能**

【用法・用量(操作方法)】の記載に従い、感度・正確性・同時再現性の各試験を行った場合、下記の規格値に適合します。

(1) **感度試験**

1) バルプロ酸濃度 0～1μg/mL の標準液を試料として操作した場合の吸光度変化量(光路長 10 mm)は 0.1660～0.4100 の範囲内です。

2) バルプロ酸濃度 150μg/mL の標準液を試料として操作した場合の吸光度変化量(光路長 10 mm)は 0.2700～0.6500 の範囲内です。

(2) **正確性試験**

既知濃度の管理用試料を測定するとき、既知濃度の±20%以内です。

(3) **同時再現性試験**

同一管理用試料を 3 回同時に測定するとき、測定値の CV 値はそれぞれ 10%以下です。

(4) **測定範囲**

2.8～150μg/mL

(5) **測定下限値**

LoB:2.8 μg/mL

LoD:2.8 μg/mL

CLSI ガイドライン EP17-A[7)]に従って、ブランク上限(LoB)、検出限界(LoD)を算出しました。

2. **較正用基準物質**

USP (米国薬局方(United States Pharmacopeia))

【使用上又は取扱い上の注意】

1. **取扱い上(危険防止)の注意**

(1) 検体及び本品の取扱いには、使い捨て手袋、実験着などの保護衣及び保護用眼鏡を着用するなど、人体に直接触れないように注意してください。また、測定終了後はよく手を洗ってください。

(2) 試薬が誤って目や口に入った場合には、直ちに水でじゅうぶんに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などを受けてください。

(3) 試薬が誤って皮膚及び粘膜に付着した場合には、直ちに大量の水で洗い流してください。

(4) 試薬をこぼした場合には水で希釈してから拭き取ってください。

(5) 検体をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。

(6) 検体及び本品を取り扱う場所では飲食又は喫煙をしないでください。

(7) 検体は HIV、HBV、HCV などのウイルスによる感染の危険性があるものとして取り扱い、検体又は検査に使用した器具類は高圧蒸気滅菌器を用いて 121℃で 20 分間以上加熱滅菌処理をするか、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)に 1 時間以上浸すなどにより消毒してください。これらの作業中は、じゅうぶんに換気を行ってください。

(8) 本品にはアレルギー反応を起こすおそれがある 2-メチルイソチアゾール-3(2H)-オンが含まれていますので、取扱いにはじゅうぶんに注意してください。

2. **使用上の注意**

(1) 試薬及び消耗品は専用のものを使用し、その容器・付属品などはほかの目的に転用しないでください。

(2) 試薬は必ず貯蔵方法に従って保存し、凍結させるなど指定の条件以外で保存したものや使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

(3) ロットの異なる試薬又は残った試薬を混ぜ合わせて使用しないでください。

(4) 試薬カセット内の試薬ボトルの組合せを変えないでください。

(5) RFID をぬらしたり、強く押さないでください。

(6) すべての試薬は保存又は反応中に強い光を当てないでください。

(7) すべての試薬は開封又は分注時に微生物の汚染を避けてください。

(8) 測定系の調製には必ず精製水を使用し、水道水は用いな

いでください。

(9) 検体は使用前に15～25℃に戻し、よく混和してください。ただし、激しく振り混ぜたり、泡立てたりしないでください。

(10) 本品を保存する際は、垂直の状態で保存してください。

(11) 本品の試薬カセットは再使用できません。

3. **廃棄上の注意**

(1) 測定により生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処理を行ってください。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規定に従ってください。

(2) 使用後の容器を廃棄する場合には、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など区別して処理してください。

(3) 廃棄する際は、水質汚濁防止法等の規制に留意して処理してください。

(4) 酵素標識試薬には保存剤として0.1%以下のアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性のある金属アジドを生成することがあるため、廃棄の際には多量の水で洗い流してください。

4. **その他の注意**

本品による測定値は既存製品と高い相関性を示しますが、系統的な誤差を生じる場合がありますので、必要に応じて相関性について検討されることをお勧めします。

【貯蔵方法・有効期間】

1. **貯蔵方法**

2～8℃で保存してください。

2. **有効期間**

18ヵ月

使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

【包装単位】

コバス システム-L コバス試薬 バルプロ酸Ⅱ　200 テスト

R1:抗体試薬　17.6 mL

R2:酵素標識試薬　8.6 mL

【主要文献】

1) Guder, W. et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma), urine and cerebrospinal fluid. DG Klinische Chemie Mitteilungen. 1995, 26, p.205～224.

2) 西原カズヨほか. 血清分離のための血液採取管中での血清中薬物濃度変化. 病院薬学. 1989, 15, p.285～291.

3) Wallace SJ. Use of ethosuximide and valproate in the treatment of epilepsy. Neurol Clin 1986;4:601-616.

4) Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem1986;32:470-475.

5) Bakker, AJ. et al. Gammopathy interference in clinical chemistryassays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med. 2007, 45(9), p.1,240～1,243.

6) 高久史麿ほか. 薬物血中濃度モニタリング(TDM)の対象となる薬物とその有効・中毒濃度範囲(付録). 治療薬マニュアル2006. 医学書院.

7) Clinical and Laboratory Standards Institute. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI/NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: CLSI;2004.

【問い合わせ先】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

カスタマーソリューションセンター

〒108-0075 東京都港区港南1-2-70

フリーダイヤル: 0120-600-152

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

〒108-0075 東京都港区港南1-2-70

フリーダイヤル: 0120-600-152

COBAS is a trademark of Roche.

コバスは Roche の商標です。