

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 **2025年 1月改訂(第9版)
 *2020年 4月改訂(第8版)
製造販売認証番号:225AAAMX00094000

コバス システム

タクロリムスキット

エクルーシス試薬 タクロリムス

【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)】

1. エクルーシス試薬 タクロリムス

構成試薬/キャップの色

MP 液(M)/無色

ストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル
(SA 磁性 MP)

試液 1(R1)/灰色

ビオチン化抗タクロリムスヒツジモノクローナル抗体
(ビオチン化抗タクロリムス抗体)

試液 2(R2)/黒

トリス(2,2'-ビビリジル)ルテニウム(II)標識タクロリムス誘導体
(Ru(bpy)₃ 標識タクロリムス)

2. エクルーシス試薬 プロセル(別売)

構成試薬/キャップの色

プロセル/白

トリプロピルアミン

注意) 1. 2.は組み合わせで使用してください。

【使用目的】

全血中のタクロリムスの測定

【測定原理】

本キットは、全血中のタクロリムスを測定するもので、電気化学発光免疫測定法(ECLIA 法)を測定原理としています¹⁾。第1反応として前処理を行った検体、ビオチン化抗タクロリムスヒツジモノクローナル抗体(ビオチン化抗タクロリムス抗体)及びトリス(2,2'-ビビリジル)ルテニウム(II)標識タクロリムス誘導体(Ru(bpy)₃ 標識タクロリムス)を分注し、インキュベーションします。第2反応としてストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル(SA 磁性 MP)を加え、インキュベーションし、反応混合液を測定セルに吸引し、磁力により SA 磁性 MP を電極に引き付けます。次にトリプロピルアミンを吸引し、未反応物を除去します(B/F 分離)。SA 磁性 MP に結合している Ru(bpy)₃ 標識タクロリムスの Ru(bpy)₃ は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返します。所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定します。同様の操作をしたキャリブレーションの発光強度から、検体中のタクロリムス濃度を算出します。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取法

測定試料:全血(EDTA)

測定試料の安定性:15~25℃で5日間、
2~8℃で7日間、
-20℃(±5℃)以下で6ヵ月間安定
(凍結融解は1回のみ)

前処理後の試料の安定性:(キャップを閉めた状態で)室温で4時間安定

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ので使用する採血管の製造元の指示に従ってください。

検体は使用前にじゅうぶんに混和してください。また、加熱した検体は使用しないでください。

アジ化ナトリウムを含有する検体やコントロールは、測定に使用しないでください。

蒸発による測定への影響を回避するため、機器に設置した前処理後の検体は30分以内に測定してください。

2. 妨害物質・妨害薬剤

**① 下表に示す物質が本品の測定に与える影響を確認したところ、全血検体において、下表の各濃度まで測定に与える影響は、タクロリムス濃度:0.5~2 ng/mL の検体においては±0.3ng/mL 以内、タクロリムス濃度 2~40 ng/mL の検体においては±20%以内です。

物質	濃度
黄疸(ビリルビン)	≤ 60.0 mg/dL
乳ビ(イントラリビッド)	≤ 1,500 mg/dL
アルブミン	≤ 12.0 g/dL
コレステロール	≤ 500 mg/dL
HASA ^{*1}	≤ 10.0 μg/mL
ヘマトクリット	15~60%
IgG	≤ 12.0 g/dL
リウマチ因子	≤ 500 IU/mL
ビオチン(ビタミン B7) ^{*2}	< 30.0 ng/mL
尿酸	≤ 20.0 mg/dL

※1 HASA:Human anti-sheep antibody (ヒト抗ヒツジ抗体)

※2 ビオチン(ビタミン B7)を1日5mg以上投与している患者からの採血は、投与後、少なくとも8時間以上経過してから実施してください。

*(2) 16種の一般的な治療薬が本品の測定に与える影響をin-vitro 試験で確認したところ、影響は認められませんでした。

*※(3) 下表に示す25種の薬剤について、本品の測定に与える影響をin-vitro 試験で確認したところ、以下の濃度まで影響は認められませんでした。

薬剤	添加濃度
Acyclovir	3.2 μg/mL
Amphotericin B	5.8 μg/mL
Ciprofloxacin	7.4 μg/mL
Cyclosporine	5,000 ng/mL
K ₂ -EDTA	6 mg/mL
K ₃ -EDTA	6 mg/mL
Erythromycin	20 mg/dL
Everolimus	60 ng/mL
Fluconazole	30 μg/mL
Flucytosine	40 μg/mL
Gancyclovir	1,000 μg/mL
Gentamicin	12 mg/dL
Kanamycin	100 μg/mL
Ketoconazole	50 μg/mL
Lidocaine	6 mg/dL

MPA(mycophenolic acid) Glucuronide	1,800 μ g/mL
Mycophenolic acid	500 μ g/mL
Nitrofurantoin	6 μ g/mL
Phenobarbital	15 mg/dL
Sirolimus	60 ng/mL
Spectinomycin	100 μ g/mL
Sulfomethoxazole	200 μ g/mL
Tobramycin	2 mg/dL
Trimethoprim	40 μ g/mL
Vancomycin	6 mg/dL

なお、イトラコナゾール(国際一般的名称:INN)濃度 50 μ g/mL においては測定に影響が認められますので、イトラコナゾールをご使用している患者検体はご使用にならないでください。

- (4) 代謝産物による特異性について、CLSI EP7-A2 に従い検討したところ、以下のようになりました。

代謝物	添加量(ng/mL)	交差反応性(%)
M I	50	n.d. ※3
M II	50	70
M III	50	n.d. ※3
M IV	50	n.d. ※3

※3 n.d. 検出されず

- (5) 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

本試薬は以下の機器に適用できます。

卓上型機器	コバス e 411
据置型機器	コバス 6000(免疫処理用 e601 モジュール) コバス 8000(免疫処理用 e602 モジュール)

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法

すべての試薬はそのままご使用ください。

2. 試薬の安定性

(1) エクルーシス試薬 タクロリムス

未開封時:2~8℃で使用期限まで安定

開封後:2~8℃で 12 週間安定

(使用を開始してから安定性)

機器上:8 週間安定

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

未開封時:15~25℃で使用期限まで安定

機器上:

1) エクルーシス試薬 プロセルの場合

キャップを開けた状態で 3 日間、

キャップを閉めた状態で 4 週間安定

2) エクルーシス試薬 プロセル M の場合

5 日間安定

**3. 別途必要な器具・器材・試薬

- コバス 6000(免疫処理用 e601 モジュール)、コバス 8000(免疫処理用 e602 モジュール)
- エクルーシス タクロリムス キャリブレータ
- エクルーシス ISD 検体前処理液
- エクルーシス プレチコントロール ISD
- エクルーシス クリーンセル
- エクルーシス シスウォッシュ
- エクルーシス 2010 分注チップ
- エクルーシス 2010 アッセイカップ
- エクルーシス 2010 クリーンライナー
- エクルーシス クリーンセル M
- エクルーシス プレクリーン M

- エクルーシス ブローブウォッシュ M
- エクルーシス アッセイカップ/チップ M
- エクルーシス クリーンライナー M
- エクルーシス PC/CC カップ M
- エクルーシス 検体希釈液
- ボルテックスミキサー

機種により使用する製品が異なりますので、ご不明な点などがございましたら弊社までお問い合わせください。

4. 操作方法

(1) 検体の前処理

- 別売の較正用試料、精度管理用試料及び検体を使用前に 20~25℃に戻し、じゅうぶんに混和します。ただし、このときボルテックスミキサーは使用しないでください。
- 各試料及び検体用のキャップ付き遠心用チューブを用意します。
- キャップ付き遠心用チューブに各試料又は検体を 300 μ L 量り取ります。
- キャップ付き遠心用チューブに別売のエクルーシス ISD 検体前処理液を 300 μ L 加え、直ちにキャップを閉じて速やかに次のステップに進んでください。
エクルーシス ISD 検体前処理液は揮発性が高いため、使用後はすぐにキャップを閉めてください。
- 各遠心用チューブをボルテックスミキサーで 10 秒以上じゅうぶんに混和し、均一であることを確認してください。
- 各遠心用チューブを 10,000 g 以上で少なくとも 4 分以上、遠心を行います。
検体遠心用チューブで遠心後に上清が濁っていないか確認してください。また、上清が濁っていたり、赤色に染まっていたりするときは破棄して 3)以下の操作をやり直してください。
- 上清をデカンテーションで測定用サンプルカップにとり、測定用試料とします。

(2) 測定準備

1) エクルーシス試薬 タクロリムス

a. 機器への試薬パックの設置

機器の試薬ディスクの空いているポジションに試薬パックをセットします。

使用する前日に機器にセットすることをお勧めします。

試薬は泡立ってないでください。

キャップの開閉は、機器が自動的に行います。

使用後は、そのまま機器の試薬ディスク内に保存してください。

b. 機器への測定試料の設置

所定の位置に検体をセットします。

機器への設置方法の詳細は、機器の取扱説明書を参照してください。

c. キャリブレーション

本試薬に使用するマスターキャリブレーションデータは試薬パック、並びにキャリブレータの 2D バーコード、バーコードカード、バーコードシート及び電子配信されるキャリブレーション情報に記録されています。マスターキャリブレーションデータを各機器の状態に適合させるために、キャリブレーションを行います。

このキャリブレーションには、エクルーシス タクロリムス キャリブレータ(別売)を使用します。

ア) 新しいロットの試薬を使用する場合、機器に設置してから 24 時間以内の新しい試薬パックを用いて、必ずキャリブレーションを行ってください。このキャリブレーションデータが、同一ロットの試薬パックに使用されるキャリブ

レーション(L-Cal)として、機器に記録されます。

- イ) 推奨するキャリブレーションの測定・更新頻度は、以下のとおりです。しかしながら、精度管理などで必要が生じた場合は、必ずキャリブレーションを行ってください。

1 つの試薬パックを 1 週間で使いきる場合：
上記 L-Cal は、4 週間有効です。この間キャリブレーションは不要です。ただし同一ロット内でも、4 週間に 1 度 L-Cal を更新してください。

1 つの試薬パックを 1 週間を超えて使用する場合：

1 週間に 1 度その試薬パックでキャリブレーションしてください。その際のキャリブレーションデータは、その試薬パックにのみ有効なキャリブレーション(R-Cal)として、機器に記録されます。

エクルーシス タクロリムス キャリブレータ(別売)の包装、使用方法、安定性などは、キャリブレータ添付文書をご参照ください。

キャリブレーション実施後は、必ずコントロール試料を測定し、精度管理を行ってから検体測定を行ってください。

2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

機器への設置方法の詳細は、機器の取扱説明書を参照してください。

- エクルーシス試薬 プロセル/プロセル M 共通**
測定する 1 時間以上前に、機器に設置します(泡立てないでください)。
- エクルーシス試薬 プロセルをご使用の場合**
以下の点にご留意ください。
測定前にキャップを開けます。
測定後、あるいは 3 時間以上使用しない場合はキャップを閉めます。

(3) 測定(競合法)

- 所定の方法で検体の前処理を行います。
- 第 1 反応:前処理した検体、試液 1(ビオチン化抗タクロリムス抗体)及び試液 2($\text{Ru}(\text{bpy})_3$ 標識タクロリムス)を加え、 37°C で9分間反応させます。
- 第 2 反応:MP 液(SA 磁性 MP)を加え、 37°C で9分間反応させます。
- 反応混合液を測定セルに吸引し、磁力により SA 磁性 MP を電極に引き付けます。
- プロセル(トリプロピルアミン)を吸引し、未反応物を除去します(B/F 分離)。SA 磁性 MP に結合している $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ 標識タクロリムスの $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返します。所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定します。
- 同様の操作をしたキャリブレータの発光強度から、検体中のタクロリムス濃度を算出します。

例) 操作概略(コバス e 411 の場合)

第1反応

検体(35 μL)、試液1(80 μL)及び試液2(55 μL)を分注

37 $^\circ\text{C}$ でインキュベーション

第2反応

← MP 液(30 μL)

37 $^\circ\text{C}$ でインキュベーションを行い、
反応液を測定セルに吸引

← プロセル

B/F 分離

測定(光電子増倍管)

測定時間 18 分

5. 精度管理

精度管理には、エクルーシス プレチコントロール ISD(別売)をご使用ください。精度管理は少なくとも 24 時間に 1 回の実施を推奨しています。

コントロールの測定値が許容範囲内にあることを確認してから検体測定を行ってください。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定

全血中のタクロリムスに対する確定した治療濃度域は設定されていません。臨床状態の複雑さ、タクロリムスの腎毒性和感受性に対する個人差、ほかの免疫抑制剤の併用、臓器移植の種類、移植後経過時間及びほかの多くの要因によりタクロリムスの有効血中濃度が異なるためです。

患者別の適切な血中濃度は、測定試料、測定条件、基準個体などにより異なりますので、各施設で臨床医と相談の上、設定してください。

2. 検体の希釈

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、エクルーシス 検体希釈液(別売)を用いて前処理前の検体を適宜希釈して測定してください。用手法にて 1:3(3 倍希釈)の比率で希釈して測定することを推奨します。なお、希釈測定時は希釈検体の実濃度が 5 ng/mL より大きくなるように希釈してください。希釈した場合は結果に希釈倍率を乗じてください。

【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う場合、下記の規格値に適合します。

(1) 感度試験

- タクロリムス濃度 0~2.0 ng/mL の標準液を試料として操作した場合の発光強度は 600,000 ~ 100,000 Counts の範囲内です。
- タクロリムス濃度 20~38 ng/mL の標準液を試料として操作した場合の発光強度は 60,000~10,000 Counts 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 $\pm 20\%$ の範囲内にあります。

(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 10%以下です。

(4) 測定範囲

0.5~40 ng/mL

** (5) 測定下限値

LoB : 0.3 ng/mL

LoD : 0.5 ng/mL

LoQ : 1 ng/mL

CLSI ガイドライン EP17-A2²⁾に従って、ブランク上限 (LoB)、検出限界 (LoD)、定量限界 (LoQ) を算出しました。

2. 相関性試験成績

- (1) 本品と LC-MS/MS 法との相関性を検討したところ、1,029 例の全血検体において良好な相関性が得られました²⁾。
相関係数 $r=0.97$
回帰式 $y=1.07x - 0.269$
y: 本品 x: LC-MS/MS
- **(2) 本品と他社既存製品 (CLIA 法) との相関性を検討したところ、176 例の全血検体において良好な相関性が得られました²⁾。
相関係数 $r=0.984$
回帰式 $y=0.985x - 0.661$
y: 本品 x: 他社既存製品
- **(3) 本品と他社既存製品 (ELISA 法) との相関性を検討したところ、178 例の全血検体において良好な相関性が得られました²⁾。
相関係数 $r=0.978$
回帰式 $y=0.951x + 0.170$
y: 本品 x: 他社既存製品

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上 (危険防止) の注意

- (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压蒸気滅菌器を用いて 121℃ で 20 分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。

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) 試薬パックは使用する前に、恒温槽 (Water bath など) に浸けたりしないでください。
- (5) バーコードをぬらしたり、ペンで記入するなどして汚したりしないでください。
- (6) 測定の前はすべての試薬と測定試料中の気泡の有無を確認してください。気泡がある場合は除いてください。
- (7) 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。
- (8) 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。

- (9) 測定系及び洗浄液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。

- (10) 検体は使用前に 20～25℃ 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、泡立ったりしないでください。
- (11) 本品を保存する際は、キャップの裏に試薬を付けないように、垂直の状態 で保存してください。
- (12) 本品を使用する際は、キャップの裏に試薬を付けないように、垂直の状態 で使用してください。
- (13) 構成試薬のうちプロセルは、個別に包装されていますので、組み合わせで使用してください。

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) 検体及び試薬をこぼした場合は、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。
- (5) プロセル (別売) を原液のまま廃棄する場合は強アルカリ溶液 (エクルーシス クリーンセル) と混合しないでください。

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

- (1) **エクルーシス試薬 タクロリムス**
2～8℃ で保存してください (凍結は避けてください)。
製品を倒さないでください。
- (2) **エクルーシス試薬 プロセル (別売)**
15～25℃ で保存してください (凍結は避けてください)。
製品を倒さないでください。

2. 有効期間

- **(1) **エクルーシス試薬 タクロリムス**
24 カ月
使用期限 (Exp.) は外箱に記載してあります。
- (2) **エクルーシス試薬 プロセル (別売)**
24 カ月
使用期限 (Exp.) は外箱に記載してあります。

【包装単位】

エクルーシス試薬 タクロリムス		100 テスト
M P 液 (M)	1×6.5 mL	
試液 1 (R1)	1×10 mL	
試液 2 (R2)	1×8 mL	
エクルーシス試薬 タクロリムス		5×100 テスト
M P 液 (M)	1×6.5 mL×5	
試液 1 (R1)	1×10 mL×5	
試液 2 (R2)	1×8 mL×5	
エクルーシス試薬 プロセル (別売) [※]		
プロセル	6×380 mL	
エクルーシス試薬 プロセル M (別売) [※]		
プロセル	1×2L 又は 2×2L	

※ 使用する機器に合わせてエクルーシス試薬 プロセル又はエクルーシス試薬 プロセル M をご使用ください。ご不明な点などがございましたら弊社までお問い合わせください。

【主要文献】

1) Blackburn, G.F. et al. Electrochemiluminescence Detection for Development of Immunoassays and DNA Probe Assays for Clinical Diagnostics. Clin.Chem. 1991, 37(9), p.1,534 ～1,539.

**2) Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
3) 自社データ

【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

コバス、エクルーシス及び ELECSYS は Roche の登録商標です。
その他の全ての製品名及び商標は、各所有者に帰属します。

