

ご使用に際しては、本添付文書をよくお読みください。

エベロリムスキット
(分類コード番号: 83022000)

ナノピアTDM エベロリムス

重要な基本的注意

LC/MS/MS法等の従来法から本品への切り替えに際しては、従来法との測定値の差について十分な検討を行い、医療機関毎に本品での適切な目標値を設定すること。

全般的な注意

- 本品は、体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的には使用できません。
- 測定結果に基づく臨床判断は、臨床症状や他の検査結果などと合わせて担当医師が総合的に判断してください。
- 投与された薬剤による測定値の影響に関しては、当該薬剤の添付文書に記載されている使用上の注意、特に臨床検査結果に及ぼす影響の項をよくお読みください。また、本添付文書の【操作上の注意】2. 妨害物質 2) 交差反応性の項や【測定結果の判定法】2. 判定上の注意の項もよくお読みください。
- この添付文書に記載された使用方法に従って使用してください。記載された使用方法及び使用目的以外での使用については、測定値の信頼性を保証しかねます。
- 試薬が誤って目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て等を受けてください。
- 各種自動分析装置でのご使用にあたっては、必ず測定装置の取扱説明書をよくお読みください。なお、別途、各種種類のパラメーターを用意しておりますので、必要な場合には弊社までご連絡ください。
- 本品を使用する際は精度管理を実施し、精度が確保されていることを確認してください。
- EVER抗体液①及びキャリブレーターA~Fは、HBs抗原陰性、HIV抗体陰性、HCV抗体陰性を確認したヒト由来成分及びヒト血液から調製しておりますが、使用の際には感染の危険性のあるものとして、検体と同様に十分注意して取り扱ってください。

形状・構造等(キットの構成)

構成試薬名 成分

EVER抗体液①: 抗エベロリムスウサギポリクローナル抗体

EVERラテックス試液②: エベロリムス感作ラテックス

前処理液③

キャリブレーターA (CAL A)

キャリブレーターB (CAL B)

キャリブレーターC (CAL C)

キャリブレーターD (CAL D)

キャリブレーターE (CAL E)

キャリブレーターF (CAL F)

使用目的

全血中のエベロリムス濃度の測定

測定原理

- 測定原理
全血を検体として、メタノール及び前処理液により前処

理を行い、遠心後の上清を試料とします。試料に一定量の抗エベロリムス抗体を加えて反応させると、試料中のエベロリムス量に応じて抗エベロリムス抗体が消費されます。これにエベロリムス感作ラテックスを加えると未反応の抗エベロリムス抗体が反応して凝集を生じます。この凝集度合は、試料中のエベロリムス濃度に依存しますので、凝集度合を吸光度として測定することにより、試料中のエベロリムス濃度を求めることができます。

試料(エベロリムス) + 抗エベロリムス抗体

—————> 抗原抗体反応

未反応抗エベロリムス抗体 + エベロリムス感作ラテックス

—————> 抗原抗体反応による凝集

2. 特長

- 試薬は液状で調製不要です。
- 各種自動分析装置への適用が可能です。

操作上の注意**

1. 測定試料の性質、採取法

- 測定試料
 - 検体として全血(EDTA)が使用できます。
 - 検体の前処理にはメタノール(HPLCグレード)及びキットの前処理液を使用してください。
 - 前処理後の試料はメタノールの蒸発に注意し、速やかに測定してください。
- 検体及び試料の保存について
 - 検体は冷蔵で7日間まで保存できます。採血後、7日間に測定できない場合は-20℃で保存し、28日間以内に測定してください。なお、測定に際しては、検体を室内温度(15~30℃)に戻してから測定してください。
 - 検体の凍結融解の繰り返しは2回まで可能です。
 - 検体の安定性に影響を及ぼす場合がありますので、検体は遮光して保存してください。

2. 妨害物質

- 遊離型ビリルビン18.7mg/dLまで、抱合型ビリルビン19.7mg/dLまで、ホルマジン濁度1440度まで、リウマトイド因子360IU/mLまで、γグロブリン12g/dLまで、総蛋白12g/dLまで、ヘマトクリット値60%まで測定値に影響はありません。

2) 交差反応性

エベロリムスの類似物質及び各種の薬物の交差反応性を、次の表にまとめました。

(1) エベロリムス代謝物

化合物名	試験濃度 (ng/mL)	交差反応性 (%)
セコ酸エベロリムス (RAD SA)	5	7
	20	2
セコ酸前駆体エベロリムス (RAD PSA)	5	12
	20	16
40-ホスファチジルコリンエベロリムス (RAD PC)	5	63
	20	59
45-/46-ヒドロキシエベロリムス (45/46 OH RAD)	5	ND
	20	2
24-ヒドロキシエベロリムス (24 OH RAD)	5	9
	20	5
25-ヒドロキシエベロリムス (25 OH RAD)	5	15
	20	22

(2) シロリムス及びシロリムス代謝物

化合物名	試験濃度 (ng/mL)	交差反応性 (%)
シロリムス	10	46
トリヒドロキシシロリムス； 7,41-O-ジデスメチルシロリムス	90	4
41-O-デスメチルヒドロキシシロリムス	90	3
41-O-デスメチルヒドロキシシロリムス； 7-O-デスメチルシロリムス	90	2
11-ヒドロキシシロリムス	90	12
11-ヒドロキシシロリムス異性体	90	6
ヒドロキシシロリムス	90	2
N-オキシドシロリムス	90	7
ヒドロキシシロリムスもしくは N-オキシドシロリムスの異性体	90	1
41-O-デスメチルシロリムス； 32-O-デスメチルシロリムス	30	45

(3) 一般的にエベロリムスと処方される薬剤

化合物名	試験濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	交差反応性 (%)
アセトアミノフェン	200	ND
N-アセチルプロカインアミド	120	ND
アシクロビル	1000	0.0
アルブテロール	0.18	ND
アロプリノール	60	ND
アミカシン	150	ND
アンフォテリシンB	100	ND
アスコルビン酸	30	ND
アテノロール	40	ND
アザチオプリン	10	ND
カフェイン	100	ND
カプトプリル	50	0.0
カルバマゼピン	120	0.0
セファクロル	230	ND
クロラムフェニコール	250	ND
シメチジン	100	ND
シプロフロキサシン	250	0.0
シクロスポリンA	1	ND
ジゴキシン	0.01	-2
ジソピラミド	30	0.0
エリスロマイシン	200	0.0
エタノール	3500	ND
リチウム	22.2	ND
メチシリン	240	ND
メトトレキサート	910	ND
モルヒネ硫酸塩	6	ND
ニコフェノール酸	250	ND
ナドロール	333	ND
ナプロキセン	1000	0.0
ナイアシン	800	ND
ニフェジピン	120	0.0
オメプラゾール	14	ND
ベニシリンG	100	0.0
フェノバルビタール	150	ND
フェントイン	100	0.0
ピペラシリン	8	ND
ブラゾシン	25	ND
ブレドニゾン	12	ND
ブレドニゾン	12	ND
ブリミドン	100	0.0

化合物名	試験濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	交差反応性 (%)
プロカインアミド	25	ND
プロプラノロール	0.5	ND
キニジン	100	ND
ラニチジン	200	ND
リファンピン	50	0.0
サリチル酸	500	ND
スベクチノマイシン	100	ND
スルファメトキサゾール	400	0.0
タクロリムス	0.04	1
テオフィリン	250	ND
トブラマイシン	20	ND
トリアムテレン	600	0.0
トリメトプリム	20	ND
バルプロ酸	1000	0.0
バンコマイシン	630	ND
ベラパミル	10	ND

ND : Not Detectable

3. その他

- 1) 検量用物質には、キャリブレーターA～Fを検体と同様に前処理して使用してください。
- 2) 本品の精度管理には、ナノピア用エベロリムスコントロール(当社品)を検体と同様に前処理して使用してください。ナノピア用エベロリムスコントロールはLC/MS/MS法等他の測定法では表示濃度に測定されませんので、本品の精度管理以外の目的には使用しないでください。
- 3) 測定範囲に関する注意
検体の濃度が測定範囲を超える場合は、検体をキャリブレーターA (0.0ng/mL) で希釈後、前処理をして再測定してください。

用法・用量(操作方法)*

1. 試薬の調製法

試薬①：EVER抗体液①をそのまま使用します。
 試薬②：EVERラテックス試液②をそのまま使用します。
 前処理液：前処理液③をそのまま使用します。
 キャリブレーターA：キャリブレーターAを室内温度(15～30℃)で融解した後、使用します。
 キャリブレーターB：キャリブレーターBを室内温度(15～30℃)で融解した後、使用します。
 キャリブレーターC：キャリブレーターCを室内温度(15～30℃)で融解した後、使用します。
 キャリブレーターD：キャリブレーターDを室内温度(15～30℃)で融解した後、使用します。
 キャリブレーターE：キャリブレーターEを室内温度(15～30℃)で融解した後、使用します。
 キャリブレーターF：キャリブレーターFを室内温度(15～30℃)で融解した後、使用します。
 本品を使用する前にはEVERラテックス試液②の試薬ボトルを静かに転倒混和して使用してください。また、泡立ちのないことを確認の上、使用してください。

2. 必要な器具・試薬等

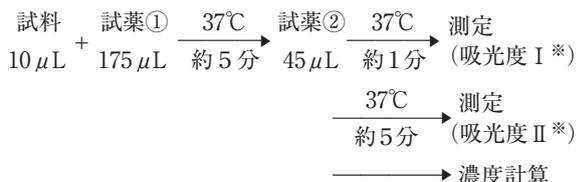
- 1) マイクロピペット(10～100 μL 、100～500 μL)
- 2) ピペットチップ
- 3) メタノール(HPLCグレード)
- 4) 蓋付き微量遠心チューブ
- 5) ボルテックスミキサー
- 6) 高速攪拌機(使用する場合)
- 7) 微量遠心機

3. 検体の前処理方法

- 1) 検体300 μ Lを蓋付き微量遠心チューブに分注します。
- 2) メタノール (HPLCグレード) を350 μ L添加し、チューブの蓋を閉めて、ボルテックスミキサーで攪拌します。
- 3) 前処理液を50 μ L添加し、チューブの蓋を閉めて、ボルテックスミキサーで35秒間又は高速攪拌機で10分間攪拌します。
- 4) 蓋を閉めたまま3)の微量遠心チューブを遠心分離 (13400 \times g、10分間) します。
- 5) 上清を350 μ L分取し、試料とします。

4. 測定 (操作) 法

本品は各種の自動分析装置に使用されますので、その操作法の一例を示します。



\ast 吸光度 I, II : 700nmの吸光度

検量用物質 : キャリブレターA~F (当社指示値)

測定結果の判定法

1. 参考基準範囲

心移植及び腎移植患者における全血中のエベロリムスのトラフ濃度は、治験結果より3~8 ng/mL (LC/MS/MS法による)、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (TSC-SEGA) 患者では5~15 ng/mL (LC/MS/MS法による) が推奨されていますが、治療有効濃度と毒性発現濃度は重なり合うこともあります。このため、患者の臨床所見や他の検査結果等と合わせて測定結果を評価してください。

また、統計学的に十分な検体数を用いて、全血中のエベロリムス濃度を測定し、各施設でのエベロリムスの治療有効濃度を求めることを推奨します。

2. 判定上の注意

- (1) 検体により、検体中の目的成分以外の物質との反応や妨害反応を生じることがあります。測定値や測定結果に疑問がある場合は、再検査や希釈再検査、あるいは他の検査方法により確認してください。
- (2) 本品は、エベロリムス代謝物、シロリムス及びシロリムス代謝物と交差反応性を有します。
- (3) 測定結果に基づく臨床判断は、患者の臨床症状や他の検査結果などと合わせて担当医師が総合的に判断してください。
- (4) 心移植及び腎移植患者におけるエベロリムスの推奨トラフ値3~8 ng/mLは、外国第Ⅲ相試験 (心移植及び腎移植)、国内第Ⅲ相試験 (腎移植) において、LC/MS/MS法の測定値を基に設定されたものです¹⁾。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (TSC-SEGA) 患者における推奨トラフ値5~15 ng/mLは、外国第Ⅱ相試験において、LC/MS/MS法の測定値を基に設定されたものです²⁾³⁾。

臨床的意義 $\ast\ast$

エベロリムスはマクロライド系の免疫抑制剤であり、1992年に免疫抑制作用の知られていたシロリムス (別名 : ラパマイシン) から誘導された薬剤です。日本では2007年1月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2011年12月に「腎移植における拒絶反応の抑制」を適応として承認され (販売名 : サーチカン錠)、心移植及び腎移植後の免疫抑制コントロール

に使用されています。エベロリムスの主な副作用は、白血球減少症、血小板減少症、高脂血症などが報告されています。本剤の添付文書には、食事の影響及び患者の状態に影響を受けるため、投与に際しては、血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節する必要があること、シクロスポリンとの併用にあたってはエベロリムスの全血濃度を定期的に測定すること、の記載があります。また、有効性と安全性の解析から、血中トラフ濃度は3~8 ng/mLが推奨されており、12 ng/mLを超える濃度での有効性及び安全性は検討されていないとの記載があります。

また、エベロリムスは結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (TSC-SEGA) の治療薬としても2012年11月及び12月に承認されており (販売名 : アフィニートール錠及び販売名 : アフィニートール分散錠)、海外第Ⅱ相試験の有効性と安全性の解析から、血中トラフ濃度は5~15 ng/mLが推奨されています。TSC-SEGA患者には比較的低年齢の小児が多く血中濃度の個人差が大きいこと、てんかんやその他の精神症状を併発している場合が多く、併用する薬剤がエベロリムス血中濃度に影響を与えることがあることから、本剤の添付文書には、投与開始又は用量変更から2週間後を目安に血中トラフ濃度測定するとともに、血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと、との記載があります。

なお、エベロリムス製剤 (サーチカン、アフィニートール) における、その他の効能又は効果、用法及び用量については、各々の薬剤の添付文書やインタビューフォームをご確認ください。

性能

1. 感度

- 1) 標準液 (0.0 ng/mL) の吸光度は900 (Abs. \times 10000) 以上
- 2) 標準液 (0.0 ng/mL) と標準液 (1.5 ng/mL) の吸光度の差は90 (Abs. \times 10000) 以上

2. 正確性 測定期待値の80~120%

3. 同時再現性 変動係数15%以下

(1.~3.までの試験方法は弊社試験方法による)

4. 測定範囲⁴⁾ (7180形日立自動分析装置による)

2.0~20.0 ng/mL

5. 相関性⁴⁾

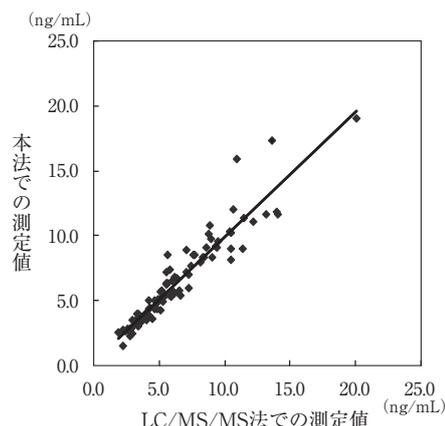
本品市販後にLC/MS/MS法との相関性を、複数施設の移植患者検体で検討した結果では傾きは0.82~1.03、TSC-SEGA患者検体で検討した結果では傾き0.87となり、本品の測定値はLC/MS/MS法の測定値と比較し若干低値となる傾向が示された。

下記に移植患者検体及びTSC-SEGA患者検体それぞれのLC/MS/MS法との相関性を示す。

1) 全血 (EDTA、心移植患者検体)

N=91 $r=0.946$ y (本法) = $0.96x$ (対照法) + 0.31

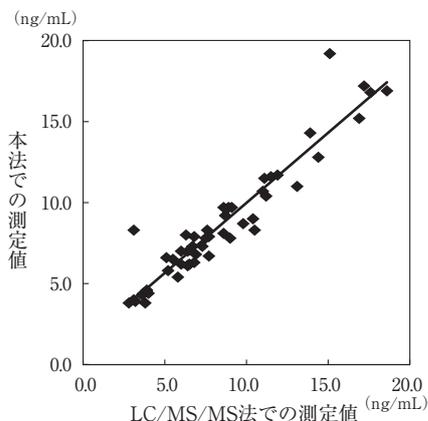
対照法 : LC/MS/MS法



2) 全血 (EDTA、TSC-SEGA患者検体)

N=50 r=0.943 y(本法)=0.87x(対照法)+1.33

対照法: LC/MS/MS法



6. 較正用基準物質

エベロリムス (社内標準物質)

なお、本品の検量用物質は、エベロリムス (社内標準物質) を秤量しヒト全血に添加して調製し、基準施設のLC/MS/MS法により値付けられた腎移植患者検体を用いて値を補正している。

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) 検体及びキャリブレーターA~F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を着用し、また、口によるピペティングを行わないでください。
- 2) EVER抗体液①、EVERラテックス試液②及び前処理液③には防腐剤としてアジ化ナトリウムが含まれておりますので、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は速やかに水で洗い流す等の応急処置を行い、必要であれば医師の手当てを受けてください。
- 3) キャリブレーターA~Fには防腐剤としてプロクリン300が含まれており、皮膚等を刺激する場合があります。もし、皮膚や衣類についたときは速やかに水で洗い流してください。皮膚に炎症を生じた場合は医師の手当てを受けてください。
- 4) 前処理に使用するメタノール (HPLCグレード) は引火性の高い液体であり、強い眼刺激等が知られています。ご使用にあたってはメタノールの安全データシート情報をご確認の上、十分注意して取り扱ってください。

2. 使用上の注意

- 1) EVER抗体液①、EVERラテックス試液②及び前処理液③は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存してください。凍結させた試薬は、品質が劣化して正しい結果が得られないことがありますので使用しないでください。
- 2) 使用期限を過ぎた試薬は、測定値の信頼性を保証しかねますので、使用しないでください。
- 3) 試薬を注ぎ足して使用することは避けてください。
- 4) 試薬は測定終了後、密栓して冷蔵保存してください。
- 5) キャリブレーターA~Fは室内温度 (15~30℃) で融解した後、転倒混和し、前処理して使用してください。
- 6) キャリブレーターA~Fは融解後は密栓し、遮光状態、冷蔵 (2~8℃) 保存で6週間安定です。
- 7) ロットの異なる試薬は、組み合わせて使用しないでください。
- 8) 測定は直射日光を避けて行ってください。

3. 廃棄上の注意

- 1) 使用済の検体やキャリブレーターA~F及び検体容器やキャリブレーター容器などを廃棄する前に0.1%濃度以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液に1時間以上浸すか、又はオートクレーブ (121℃、20分間) で処理してください。
- 2) 検体やキャリブレーターA~F又は検体やキャリブレーターA~Fを含む溶液が飛散した場合、感染を防止するため、0.1%濃度以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液等でよく拭き取ってください。
- 3) 試薬及び処理した検体やキャリブレーターA~Fの残りなどを廃棄する場合には、廃棄物に関する規定に従い、医療廃棄物又は産業廃棄物などとして処理してください。
- 4) 前処理液③には硫酸銅 (II) が含まれておりますので、試薬の廃棄にあたっては、水質汚濁防止法等の規制に留意してください。
- 5) EVER抗体液①、EVERラテックス試液②及び前処理液③には、防腐剤としてアジ化ナトリウムが含まれております。アジ化ナトリウムは鉛管、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りますので、廃棄の際は大量の水と共に洗い流してください。

4. その他の注意

容器等は他の目的に転用しないでください。

貯蔵方法・有効期間*

本キットの各構成試薬の貯蔵方法及び有効期間は次の通りです。

構成試薬	貯蔵方法	有効期間
EVER抗体液①	2~8℃	製造後 1年間
EVERラテックス試液②		
前処理液③		
キャリブレーターA (CAL A)	-25~-15℃ (遮光)	製造後 1年間
キャリブレーターB (CAL B)		
キャリブレーターC (CAL C)		
キャリブレーターD (CAL D)		
キャリブレーターE (CAL E)		
キャリブレーターF (CAL F)		

(使用期限は外装に記載してあります)

包装単位

	名称	包装
ナノピアTDM	EVER抗体液①	18mL×1
	EVERラテックス試液②	5mL×1
エベロリムス	前処理液③	5mL×1
	(別売) キャリブレーターA (CAL A)	3.0mL× 6濃度×1
	キャリブレーターB (CAL B)	
	キャリブレーターC (CAL C)	
	キャリブレーターD (CAL D)	
	キャリブレーターE (CAL E)	
	キャリブレーターF (CAL F)	

主要文献

- 1) サーティカン錠0.25mg、0.5mg、0.75mg添付文書
- 2) アフィニトール錠2.5mg、5mg添付文書
- 3) アフィニトール分散錠2mg、3mg添付文書
- 4) 積水メディカル株式会社 社内データ

お問い合わせ先

積水メディカル株式会社
 学術担当
 電話番号 0120-249-977
 FAX番号 0120-247-477

製造販売元*

積水メディカル株式会社
 東京都中央区日本橋二丁目1番3号

「ナノピア」は積水メディカル株式会社の日本における登録商標です。その他の商標は各社の日本における商標または登録商標です。