

SIEMENS

Dimension® clinical chemistry system

カルバマゼピンキット

フレックスカートリッジ カルバマゼピン (N) CRBM

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【一般的な注意】

- 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で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。

【形状・構造等(キットの構成)】

構成試薬名	ウェル ^a	形状	成分
第一試薬	1,2	液状	カルバマゼピン吸着ラテックス粒子
第二試薬	3,4	液状	緩衝液
第三試薬	5,6	液状	抗カルバマゼピンマウスモノクローナル抗体

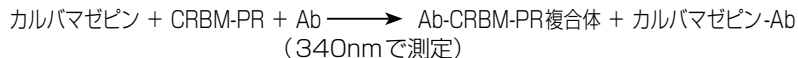
a. 試薬封入部をウェルと呼び、カートリッジの幅の広い方より1から順番に番号付けしています。

【使用目的】

血清又は血漿中のカルバマゼピンの測定

【測定原理】

本法は、表面にカルバマゼピンを結合させたラテックス粒子からなる粒子試薬 (CRBM-PR) とカルバマゼピン特異モノクローナル抗体 (Ab) を用いるホモジニアスなラテックス免疫凝集阻害 (PETINIA) 法を使用しています。検体中のカルバマゼピンは粒子と競合して抗体に結合し、粒子と抗体の凝集率を低下させます。したがって、凝集率は検体中のカルバマゼピン濃度に反比例します。凝集率は340及び700nmを用いた比濁度変化量として測定されます。検体中のカルバマゼピン濃度は関数式により求められます。



【操作上の注意】

- ※ 1. 測定試料の性質、採取法
- 血清及び血漿は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください¹。
 - 検体採取に用いる器具の使用法と手順は、使用説明書に従ってください²。
 - 遠心分離を行う前に完全に凝固させてください。
 - 検体は、室温で8時間、2～8℃で2日間安定です。長期保存の場合は、凍結（-20℃以下）で保存ができます³。
 - 保存検体は室温に戻してから使用ください。
 - 採血管に通常使用されている濃度の抗凝固剤（ヘパリン、クエン酸、EDTA）は本法に影響を及ぼしません。
2. 妨害物質・妨害薬剤
- 本法への以下の物質の影響についてはCLSI/NCCLS EP7-Pに従って評価しました。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%で示しています。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。

妨害物質	濃度	CRBM濃度 (µg/dL)	誤差 (%) ^b
ヘモグロビン (溶血)	1000mg/dL	14.12	< 10
非抱合型ビリルビン	80mg/dL	14.62	< 10
乳び (Intralipid®)	1000mg/dL	15.30	< 10

Intralipid®はFresenius Kabi AG社の登録商標です。

b. 分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。

- 3000mg/dL以上の乳び (Intralipid®) では測定結果が出なかったため、妨害の度合は確認できませんでした。血清又は血漿中に以下の物質が存在しても、記載の濃度までは本法を妨害しません。カルバマゼピン6.0及び8.0µg/mLにおける、これらの物質による系統誤差は10%未満です。

物質	濃度
アセトアミノフェン	20mg/dL
アセチルサリチル酸	50mg/dL
アミカシン	15mg/dL
アモバルビタール	10mg/dL
アンピシリン	5mg/dL
アスコルビン酸	3mg/dL
カフェイン	10mg/dL
セフォタキシム	100mg/dL
クロラムフェニコール	25mg/dL
クロルジアゼポキシド	2mg/dL
クロルプロマジン	5mg/dL
シメチジン	10mg/dL
コデイン	10mg/dL
クレアチニン	30mg/dL
デキストラン75	2500mg/mL
ジアゼパム	2mg/dL

ジゴキシン	3ng/mL
エリスロマイシン	20mg/dL
エタノール	350mg/dL
エトスクシミド	30mg/dL
フロセミド	2mg/dL
フシジン酸	50mg/dL
ゲンタマイシン	24mg/dL
ヘパリン (豚)	8000IU/L
イブプロフェン	40mg/dL
リドカイン	6mg/dL
リチウム	3.5mg/dL
メチシリン	50mg/mL
ネチルマイシン	50mg/mL
ニコチン	2mg/dL
ノルトリプチリン	0.3mg/dL
ペニシリンV	80mg/dL
ベントバルビタール	20mg/dL
フェノバルビタール	15mg/dL
フェニトイン	10mg/dL
プリミドン	10mg/dL
アルブミン	12g/dL
免疫グロブリンG	12g/dL
プロボキシフェン	0.4mg/dL
リファンピン	50µg/mL
サリチル酸	50mg/dL
セコバルビタール	10mg/dL
テオフィリン	25mg/dL
トリメトプリム	25µg/mL
尿素	500mg/dL
尿酸	20mg/dL
バルプロ酸	50mg/dL

- オクスカルバゼピン (Trileptal®) の治療に使用される濃度は、本法に影響を及ぼしません⁴。
 - ※ カルバマゼピンの代謝物の一つであるカルバマゼピン-10,11-エポキシドは、本法では90%以上測定されます。カルバマゼピンは肝臓における酸化によりカルバマゼピン-10,11-エポキシドに代謝されます。この代謝物の作用開始までの時間、血清のピークレベル、抗痙攣作用及び毒性についてはカルバマゼピンと同様です⁵⁻¹⁰。カルバマゼピンで治療している間のこの代謝物の血漿濃度は、カルバマゼピンの10～50%程度です^{5,9,10}。小児ではカルバマゼピン-10,11-エポキシドが、カルバマゼピンと同じ濃度まで蓄積することが分かりました^{6,10,11}。セチリジン又はヒドロキシジンで治療中の患者にはカルバマゼピンの結果が不正に増加する可能性があります。
3. 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
- 試薬はすべて液状のため調製する必要はありません。そのまま使用ください。
- ※ 2. 必要な器具・器材・試料等
- ディスクリット方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズ
 - 薬物標準液II (品目コード: DC49D)
- その他の必要な器具・器材等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。
3. 測定法
- 本品をディメンション シリーズの所定位置に装填します。
 - 患者ID及び検査項目を入力します。検体^c (血清、血漿及び標準液) を指定された位置に装填し、操作ボタンを押します。下記の手順で自動的に分析が行われます。
 - 第二試薬 (130µL)、第一試薬 (80µL)、第三試薬 (80µL)、検体 (3µL) 及び精製水 (175µL) が反応キュベットに分注混和され、37℃でインキュベーションされます。
 - 反応液の吸光度が2波長 (340及び700nm) でレート測定され、検体中のカルバマゼピン濃度 (µg/mL) に変換されます。
 - 測定結果がプリントアウトされます。
- c. プライマリーチューブを使用しない場合、検体容器には分注量とデッドボリウムを考慮した充分量の検体を入れてください。容器一杯に満たす必要はありません。
- ※ 4. 較正 (キャリブレーション)
- 本法の較正を行う場合、以下を考慮の上実施ください。
- 較正物質 : 薬物標準液IIを使用ください。
- 較正物質濃度 : 0.0、2.5、5.0、10.0、21.0µg/mL
- 注意) 当社の標準物質の使用時は、該当製品の添付文書に記載されている数値を使用ください。
- 測定回数 : 5 濃度2重測定
- 較正頻度 : 試薬カートリッジのロット変更時或いは同一ロットにおいても30日ごとに必ず較正を行ってください。
- 較正が必要な場合 : ・ 試薬カートリッジのロットを変更する場合
・ 点検又は修理後の精度管理の結果により必要と思われる場合
・ 各施設における精度管理方法に基づき必要とされる場合
・ 行政により求められた場合
- 指定係数 : C₀: 465.0
C₁: -440.0
C₂: -1.500
C₃: 5.800
C₄: 0.500

5. 精度管理

既知濃度の精度管理物質を少なくとも1日1回、2濃度測定ください。測定結果が許容範囲外の場合は、各施設の手順に従い対処ください。5重測定の再現性の結果が以下のようであれば、何らかの異常の可能性あります。

濃度	SD
5.0 μ g/mL	> 0.20 μ g/mL
10.0 μ g/mL	> 0.48 μ g/mL

【測定結果の判定法】

1. 有効治療濃度

カルバマゼピンの有効治療濃度は単独投与及び他の薬剤を併用している患者において個体差があります。多くの患者に対し、4.0～12.0 μ g/mLの範囲が効果的な血清及び血漿濃度であるといわれていますが、この範囲外の濃度が有効な患者もいます⁵。カルバマゼピン単独投与の患者における治療に有効な血清及び血漿濃度は8.0～12.0 μ g/mL、他の抗てんかん薬を併用投与している患者における有効治療濃度は4.0～8.0 μ g/mLが推奨されていますが、この範囲外の濃度が有効な患者もいます。

15.0 μ g/mLを超える場合は中毒症状を伴うことがあります⁶。医師は患者ごとに最も適切な有効治療濃度を決めてください。

2. 測定限界

- 結果：20.0 μ g/mLを超えた場合には検体を希釈ください。
- 希釈方法：得られた結果が測定範囲内になるように薬物標準液Ⅱレベル1 (0 μ g/mL)又は薬物フリーの血清を用いて適切に希釈を行ってください。検体属性入力時に希釈係数を入力ください。次いで再測定ください。結果は希釈係数で補正されます。
- 自動希釈法：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。

3. エラーメッセージ

エラーメッセージが表示された場合は、メッセージの内容が解決されるまでプリントアウトされた報告書を破棄しないでください。メッセージの解決方法の詳細はディメンション オペレーターマニュアルを参照ください。

【臨床的意義】

カルバマゼピンはある種のてんかんのコントロールに有用な薬剤です。カルバマゼピンは他の抗けいれん剤とは化学的に異なり、他剤にはできない発作のコントロールができる場合があります。腸からの吸収及び肝臓での代謝には大きな変動がみられます。血漿中の薬物濃度の測定は、維持量の確立、服薬遵守の判定、起こり得る中毒性副作用の評価の際に有用です。

カルバマゼピンは肝臓で代謝されて、同様に抗けいれん作用のあるカルバマゼピン-10,11-エポキシドが形成されます。長期治療中の患者では、カルバマゼピンのエポキシカルバマゼピンに対する割合は約7対1であり、このことは血漿薬物の大半は未変化体であることを示しています。カルバマゼピンと代謝物はいずれも極性があり、尿、胆汁のいずれにも大量には排泄されません。さらに代謝されてジヒドロジヒドロキシカルバマゼピンが生じ、薬物の一部はこの形態で排泄されます。排泄された代謝物の残り(約65%)は確認されていません。生物学的半減期については、個人差があり、1個人内でさえ、大きな変動があります。カルバマゼピンの血漿濃度が低ければ中毒は除外されますが、一方、高い濃度は原因の特定に役立つ可能性があります^{12,13}。

【性能】

1. 性能

- (1)感度 カルバマゼピン濃度0 μ g/mLと21 μ g/mLの標準液を測定したときの吸光度変化量の差は200 mAU 以上です。
- (2)正確性 濃度既知の管理用検体を測定するとき、その測定値は表示値の \pm 15%です。
- (3)同時再現性 異なる2濃度の検体を同時に3回測定するとき、その変動係数(CV)は10%以下です。
- (4)測定範囲 0.5～20.0 μ g/mL
これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作にない前処理はしていません。

※2. 精密性^{d,e}

試料	標準偏差 (CV%)		
	平均 (μ g/mL)	Within-run (同時再現性)	Total (再現性)
プール血清	3.08	0.20 (6.6)	0.24 (7.7)
プール血清	5.62	0.09 (1.6)	0.20 (3.6)
プール血清	13.91	0.24 (1.7)	0.62 (4.5)
Dadeコントロール低	2.16	0.07 (3.1)	0.10 (4.5)
Dadeコントロール中	5.02	0.10 (2.0)	0.15 (3.0)
Dadeコントロール高	16.16	0.67 (4.1)	0.89 (5.5)

3. 相関性^{d,f}

比較法	傾き	切片 (μ g/mL)	相関係数	n ^e
テストパック カルバマゼピン CRBAM	0.99	0.06	0.979	82

d. すべての性能試験は、通常の機器精度管理チェックの実施後に行いました。(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。)

e. 各レベルの検体は1日2回20日間2重測定をしました。同時再現性と全体の標準偏差(SD)は分散分析により算出しました。

f. 回帰統計のためのモデル方程式

[ディメンションの結果]=傾き×[比較法の結果]+切片

g. 母集団の範囲：0～18.6 μ g/mL

4. 特異性

詳細は妨害物質・妨害薬剤の項を参照ください。

5. 分析感度

本法は0 μ g/mLと有意差の認められる最小濃度は0.5 μ g/mLです。感度は、薬物標準液Ⅱレベル1 (0 μ g/mL)の平均値(n=20) + 2SDより求めました。

6. 校正用の基準物質(標準物質)

USP 1093001

【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キュベットは体液成分が含まれているため、直接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¹。
- 試薬には5-クロロ-2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンと2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンが3:1の割合で含まれていますので、皮膚に触れると刺激を与えます。皮膚に触れないようにして、適切な手袋などを着用ください。

※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。
- 未開封の各試薬カートリッジの使用期限は容器に記載されています。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3日間安定です。
- 試薬の注ぎ足しは行わないでください。
- 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。
 - 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 $^{\circ}$ C

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】

- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1 56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1 56238 555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Parant F, Bossu H, Gagnieu M, Lardet G, and Moulisma M. Cross Reactivity Assessment of Carbamazepine-10,11-epoxide, Oxcarbazepine, and 10-Hydroxy-Carbamazepine in Two Automated Carbamazepine Immunoassays: PETINIA and EMIT 2000. *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol. 25, 2003; pp.41-45.
- Gilman A, Goodman L, Rall TW., Murad F. Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, MacMillan Publishing Co., New York, NY, 1985; pp 458-459.
- Burtis CA, Ashwood ER. eds Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1994; p 2212.
- Baselt RA. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. Fifth Edition, 2000; p 114.
- Kaplan LA, Pesce AJ. *Clinical Chemistry: Theory analysis. and correlation*. Third Edition. Mosby. Inc. St Louis. MO 1996; pp 844.
- Shen S, Elin RJ, Soldin SJ. Characterization of Cross Reactivity by Carbamazepine-10,11-epoxide with Carbamazepine Assays. *Clinical Biochemistry*. Vol. 34. No.2. 2001; pp 157-158.
- Bertilsson L, Tomson T. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacological Effects of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-epoxide. An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 11, No.3. 1986; pp 177-198.
- Hundt HKL, Aucamp AK, Muller FO, Potgieter MA. Carbamazepine and Its Major Metabolites in Plasma: A Summary of Eight Years of Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* Vol. 5. No.4. 1983; pp 427-435.
- Finn AL, Taylor WJ. *Individualizing Drug Therapy, Practical Applications of Drug Monitoring*. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc., 1981:2-6.2.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Biology, Fourth Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, MO; pp. 1249 (clinical significance), pp. 2305 (reference values).

※【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 : 03-3493-8400

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