

テオフィリンキット

エミット® 2000 テオフィリン アッセイ

Emit® 2000 Theophylline Assay

※2019年 6月改訂(第2版)
2018年10月作成(第1版)

自己認証番号 13E1X80031000053

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	成分
試薬 1	(Antibody/Substrate Reagent 1) 抗テオフィリンマウスモノクローナル抗体* ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) グルコース-6-リン酸ナトリウム
試薬 2	(Enzyme Reagent 2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素標識テオフィリン*

*抗体力価と酵素複合体の活性はロットごとに異なります。

【使用目的】

血清及び血漿中のテオフィリン濃度の測定

【測定原理】

エミット2000試薬はホモジニアスエンザイムイムノアッセイにより検体中の薬物濃度を求めるものです¹⁾。この測定原理は抗体結合部位における検体中の薬物とグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PDH) 標識薬物の競合反応に基づいています。酵素活性は抗体に結合することによって失われますので、検体中の薬物濃度は酵素活性から測定することができます。この活性を持つ酵素は酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) を NADH に還元するので、その結果生じる吸光度変化を測定することにより検体中のテオフィリン濃度を求めることができます。補酵素は本法において使用されている細菌 (*Leuconostoc mesenteroides* 由来) 酵素のみに作用するので、内因性の血中 G6PDH に影響されません。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質・採取法

- 検体は血清もしくは血漿を使用ください。全血は使用できません。
- 抗凝固剤としてはヘパリン、クエン酸塩、シュウ酸塩及び EDTA が使用できます。抗凝固剤としてクエン酸を含む試験管に検体を採取したとき、検体が希釈される場合があります。これらの検体の測定結果を解釈するときは、希釈量と修正の必要性を考慮ください。
- 測定に必要な検体量は自動分析装置により異なりますので各自動分析装置の測定操作法を参照ください。
- 血清及び血漿検体は 2~8℃ で保存ください。輸送の際にも検体は 2~8℃ に維持ください。検体は 2~8℃ で冷蔵保存した場合には 1 ヶ月、凍結した場合には 3 ヶ月まで保存できます。
- 保存検体は室温に戻してから使用ください。
- 最終投薬時の検体採取時間は薬物動態論的な因子により影響をうけます。これらの因子は剤形、投与方法、併用薬、薬物作用に影響する生理的変動などを含みます²⁻⁷⁾。カフェイン含有の飲み物の摂取は制限する必要はありません。
- ヒト血清及び血漿検体は、感染の恐れがあるものとして取扱い、また廃棄ください。

2. 妨害物質・妨害薬剤

下記のデータは Roche Diagnostics (RD) 又は日立 7050 及び COBAS MIRA[®] 分析装置を用いて収集しました。各種の分析装置についての性能特性は、弊社担当者又はコールセンターに確認ください。

以下は総合的な情報であり、本試薬のみの情報ではありません。データは、使用する機器によって異なります。

- 本品は、血清又は血漿中のトータル(蛋白結合したものと遊離のもの) テオフィリン濃度を測定します。交差反応の可能性を示唆する化学構造や治療上併用される化合物の検討を行いました。
- 次の表に示す化合物は、本品を用いてテオフィリン濃度 10 µg/mL で試験を行うとき、測定を妨害しません。試験に用いた各化合物の濃度は、生理学的又は薬学的薬物濃度としての最大値又はそれ以上の濃度です。

化合物名	濃度 (µg/mL)
Caffeine	35
8-Chlorotheophylline	25
1,3-Dimethyluric Acid	100
Dyphylline	100
Ephedrine	5
Hypoxanthine	100
1-Methyluric Acid	100
3-Methyluric Acid	200
1-Methylxanthine	30
3-Methylxanthine	100
7-Methylxanthine	100
Paraxanthine	50
Phenobarbital	100
Theobromine	100
1,3,7-Trimethyluric Acid	100
Urea	1000
Uric Acid	200
Xanthine	100

- ヘモグロビン 800mg/dL、トリグリセライド 750mg/dL、あるいはビリルビン 30mg/dL を検体に加えて、溶血、乳び、及び黄疸を模擬的に作製して試験したところ臨床的に有意な妨害は認められませんでした。
- 3-isobutyl-1-methylxanthine は本法を妨害します。この化合物は自然に生成される xanthine 又は既知の代謝物ではありませんが、検査室によってはクロマトグラフ法における一次標準物質として使用するところもあります⁸⁾。

【用法・用量(操作法)】

1. 試薬の調製法

- 試薬は調整済みですので、冷蔵庫から取り出してそのまますぐに使用できます。
- 使用しない時は、バイアルをしっかりと閉めて保存ください。また、使用後は必ず試薬のスクリュウキャップを元の容器に戻してください。
- 試薬は 2~8℃ で垂直に立てて保存し、使用しない時はスクリュウキャップをしっかりと閉めて保存ください。
- 指示通りに保存した場合、試薬はラベルに印刷された使用期限まで安定です。
- 凍結したり、32℃ 以上のところに放置しないでください。
- 不適当な試薬の保存は、試薬の性能に影響します。

2. 必要な器具・器材・試料等

- 本品は各種自動分析装置に使用できます。本品は、反応温度を一定に保ち、検体や試薬の採取と酵素活性の測定を精密に行い、反応時間の設定が正確で試薬を完全に混和できる自動分析装置を使用ください。測定パラメータ及び詳細な操作方法は別途用意されています。弊社担当者又はカスタマーケアセンターにお問い合わせください。
- 次のキャリブレータが別売りされています。液状でそのまま使用できます。
エミット2000 テオフィリン キャリブレータ (0*, 2.5, 5, 10, 20, 40 µg/mL)
(Emit2000 Theophylline Calibrators)

*高濃検体の希釈用に余分量が入っています

3. 測定法
使用する自動分析装置の取扱説明書及び各パラメータを参照ください。
4. キャリブレーション
試薬のロットが新しくなった時あるいはコントロールの結果を参照し必要があればキャリブレーションを行ってください(【用法・用量】の5.精度管理の項を参照)。もし、新しく使用する試薬が前回使用した試薬と同じロットの場合は、コントロールを測定して試薬の性能の確認を行ってください。
正しい試薬の取扱い、機器の操作及び保守で測定した場合、キャリブレーションは少なくとも2週間安定です。
5. 精度管理
 - (1)市販のマルチレベルのコントロールを測定しキャリブレーションの確認を行ってください。コントロールの測定結果が各施設における精度管理基準の許容範囲内にあることを確認ください。検体の測定は、キャリブレーションの確認後に行ってください。
 - (2)精度管理の頻度については、行政当局の規制又は許可条件に従ってください。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。
 - (3)適切な自動分析装置の使用方法は機器の取扱説明書を参考にしてください。
6. 高濃度検体について
測定範囲以上、すなわち40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のテオフィリン濃度である患者検体を測定するためには2~3倍に精製水又はエミット2000テオフォリン キャリブレータ0(別売)で希釈ください。検体の希釈後、続けて測定を繰り返し、結果に希釈した倍数を乗じます。機器によっては自動的に高濃度の検体を希釈するものもあります。各種自動分析装置取扱説明書を参考にしてください。
7. 日常のメンテナンス
各種の自動分析装置の取扱説明書にあるメンテナンス方法を参照ください。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定
 - 結果は機器によって自動的に計算されます。結果を再計算する必要はありません。
 - 詳細については各自動分析装置の取扱説明書を参照ください。
 - 測定結果は常に、患者の病歴、臨床症状及び他の所見を考慮して解釈ください。
2. 判定上の注意
 - 血清又は血漿中のテオフィリン濃度と臨床的な反応の関係に影響を及ぼす因子は気管支の収縮のタイプ及びその重篤度、年齢、喫煙、食事、健康状態、他の薬剤の併用などです^{4,5}。
 - 血清又は血漿中のテオフィリン濃度は薬物の最終投与時間、剤形、投与方法、併用薬、検体の状態、検体採取時間及び吸収、分布、生体内変化、排泄の個体変動などに影響を受けます。これらのパラメータは結果を解釈する際に考慮に入れておく必要があります^{4,7}。
3. 参照治療域
ほとんどの患者は10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度で効果的に慢性喘息又は他の気管支系疾患を鎮静します^{4,7}。5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血清濃度では新生児無呼吸発作を副作用なしで防ぐことが報告されています^{4,6}。なお、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の最高血中濃度では中毒を引き起こします^{4,7}。患者によっては有効な治療を行う為にこの濃度範囲外での血中濃度を必要とする場合があります。従って血中の薬物濃度の解釈は、上記濃度範囲を指針とし、患者の臨床症状とあわせて、注意深く行う必要があります(【測定結果の判定法】の1.測定結果の判定の項を参照)。

【臨床的意義】

抗気管支喘息薬テオフィリンの生理作用は、投与量よりもその血中濃度とより密接な相関性があります。テオフィリンの重篤な副作用は血中濃度に関係しており、軽度な副作用に続いて発現するとは限らないので、血中テオフィリン濃度のモニタリングは重篤な副作用を避けるために有効です^{3,7}。

急性症状の治療にテオフィリンを用いる際にその血中濃度をモニタリングすることは、テオフィリン消失速度の個体内変動を加味した投与設計の適正化に役立ちます³。喘息及びその他の気管支痙攣性疾患の慢性的治療時にも、治療域内のテオフィリン血中濃度を維持するためには患者個々

の投与スケジュールを必要とします^{4,5}。テオフィリンの投与量は、成長期の小児では6ヶ月、成人では12ヶ月の間、モニタリングをしなくとも一般的には維持できます。併用薬の変更、薬物排泄の変動、副作用の発現、発作のコントロールを良好に行えない時あるいは薬物クリアランスが変動した徴候があらわれた時にテオフィリンの血中濃度を測定する必要があります^{3,5}。

従来から用いられているテオフィリン測定法には高速液体クロマトグラフィー、ガスあるいは、液体クロマトグラフィー及びイムノアッセイがあります^{2,3,7}。

【性能】

1. 性能
 - (1)感度
 - 1)ゼロ濃度標準液及び最低濃度標準液(キャリブレータ0及び2.5)の吸光度の変化量の差は13 ΔA 以上です。
 - 2)最低濃度標準液及び最高濃度標準液(キャリブレータ2.5及び40)の吸光度の変化量の差は49 ΔA 以上です。
 - (2)正確性
既知濃度の管理血清を測定するとき、その測定値は既知濃度の $\pm 20\%$ 以内です。
 - (3)同時再現性
既知濃度の管理用血清を各々複数回同時に測定するとき、濃度の変動係数(CV)は、いずれの場合も15%以下です。

※(4)測定範囲

0.75~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$

2. 精密性

日立7050又はCOMAS MIRA[®]を使用して、再現性のデータを求めました。

3濃度の市販のコントロールで測定を行い、Within-run(同時再現性)のデータを求めました。

施設/分析装置	測定回数	平均値($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CV%
施設1 日立7050	20	5.2	1.2
	20	16	2.4
	20	31	3.3
施設2 COBAS MIRA [®]	20	5.2	4.6
	20	16.1	7
	20	30.5	7.2
施設3 COBAS MIRA [®]	20	5.4	4.8
	20	17	6.8
	20	33	7.9

3濃度の市販のコントロールで測定を行い、数日間にわたって実施しTotal(再現性)のデータを求めました。

施設/分析装置	実施期間(日間)	測定回数	平均値($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CV%
施設1 日立7050	60	60	5.2	2.9
		60	16.4	4.2
		60	32.5	6.6
施設2 COBAS MIRA [®]	42	60	5.4	5.2
		60	16.1	6.9
		60	32.3	8.4
施設3 COBAS MIRA [®]	11	60	5.3	4.2
		60	16.5	6.3
		60	33.5	7.8

3. 相関性

患者検体について、本品と下記キットを用いて、日立7050又はCOBAS MIRA[®]により測定しました。

対照法: 蛍光偏光免疫測定法(FPIA)

	本キット ^b vs FPIA	本キット ^c vs FPIA
傾き	1.04	1.10
切片($\mu\text{g}/\text{mL}$)	-0.06	-0.52
平均値($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
本法	16.4	14.1
対照法	15.8	13.3
推定標準誤差($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.09	0.97
相関係数	0.99	0.99
検体数	104	128

b.日立 7050により測定
c.COBAS MIRA[®]により測定

4. 分析感度

本法は0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と95%の信頼範囲で区別できる最小濃度は0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ です。

5. 較正用の基準物質(標準物質)
USP Theophylline

of theophylline: Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(6):377-384.

7. Glynn-Barnhart A, Hill M, Szefer SJ :Sustained release theophylline preparations: Practical recommendations for prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs* 1988;35:711-726.
8. Bailey DG, Davis HL, Johnson GE: Improved theophylline serum analysis by an appropriate internal standard for gas chromatography. *J Chromatogr* 1976;121:263-268.

【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、また口によるピペティングを行わないでください。
- 試薬はアジ化ナトリウム(0.1%)を含んでいますので、誤って飲み込んだり皮膚や粘膜にふれないようにしてください。もし、皮膚に付着した場合は、大量の水で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等を受けてください。
- 試薬1及び試薬2には安定化剤として、硫酸ストレプトマイシンが含まれていますので、適切に処理ください。

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。
- 試薬1と試薬2はセットとして調整されていますので、別のロットの試薬と交換して用いることはできません。
- 本品は、各種自動分析装置で使用できることを確認していますが、使用者による変更は本品の性能や測定結果に影響することがあるので保証できません。添付文書に記載されている使用方法を変更した場合は、使用者の責任において検証ください。
- 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。
- 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、廃棄の際はゆっくりと大量の水で洗い流してください。
- 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℃保存

有効期間：18ヶ月(使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

試薬1 28mL×1バイアル

試薬2 14mL×1バイアル

【主要文献】

1. Pincus MR, Abraham NZ Jr: Toxicology and therapeutic drug monitoring, in Henry JB (ed):*Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed 18. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 349-384.
2. Rainbow SJ, Dawson CM, Tickner TR: Non- extraction HPLC method for the simultaneous measurement of theophylline and caffeine in human serum. *Ann Clin Biochem* 1989;26:527-532.
3. Hendeles L, Weinberger M, Johnson G: Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacokinet* 1987;3:294-312.
4. Hendeles L, Weinberger M: Theophylline: Therapeutic use and serum concentration monitoring, in Taylor WJ, Finn AL (eds): *Individualizing Drug Therapy :Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc, 1981, vol 1,pp.31-66.
5. Hendeles L, Massanari M, Weinberger M: Theophylline, in Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al (eds): *Allergy: Principles and Practice*, ed 3. St. Louis, The CV Mosby Co, 1988, vol 1, pp 673-714.
6. Bierman CW, Williams PV: Therapeutic monitoring

【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

DL-117-012G
(4P024UL.13DS_E)