

エミット® 2000 フェニトイン アッセイ

Emit® 2000 Phenytoin Assay

※2019年6月改訂(第4版)
 ※2013年4月改訂(第3版)

製造販売承認番号 20500AMY00229000

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【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) 抗フェニトイ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フェニトイン*

*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】

血清及び血漿中のフェニトイン濃度の測定

【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フェニトイ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

- 検体は血清又は血漿を使用してください。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、シュウ酸及び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機器により異なります。機器の測定操作法を参照してください。
- 血清及び血漿検体は2~8℃で保存ください。輸送する際にも、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²⁾。
- 保存検体は室温に戻してから使用ください。
- 最終投薬後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^{3,4)}。
- 静注後2~4時間の検体を採取し、定常状態の次回投与直前のトラフ濃度に相当する検体を採取ください³⁾。
- ヒト血清及び血漿検体は、感染の恐れがあるものとして扱い、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については、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)フェニトイ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フェニトイン濃度10µg/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	試験濃度 (µg/mL)
Amitriptyline	25
Amobarbital	75
Carbamazepine	500
Carbamazepine-10,11-epoxide	500
Chlordiazepoxide	60
Chlorpromazine	8
Clorazepate	500
Diazepam	60
Ethosuximide	500
Ethotoin	200
5-Ethyl-5-phenylhydantoin	200
Glutethimide	200
5-(p-Hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin	50
5-(p-Hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin glucuronide	1000
Imipramine	5
Mephenytoin	35
Mephobarbital	500
Methsuximide	150
Pentobarbital	100
Phenobarbital	500
Phensuximide	500
2-Phenyl-2-ethyl-malondiamide(PEMA)	500
Primidone	200
Promethazine	10
Secobarbital	25
Valproic Acid	1000

- 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。

【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

- 本品は各種の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合せください。

- 次のキャリブレータが別売されています。液状で、そのまま使用できます。

エミット2000 フェニトイン キャリブレータ (0*, 2.5, 5, 10, 20, 40 µg/mL)

(Emit2000 Phenytoin Calibrators)

*高濃度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で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)適切な機器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40µg/mL以上のフェニトイ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 フェニトイン 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。
- 詳細については各機器の取扱説明書を参照ください。
- 血清又は血漿中のフェニトイン濃度と臨床的な反応の関係に影響を及ぼす因子は発作のタイプ及びその重篤度、年齢、健康状態、他の薬剤の併用などです。
- 血清又は血漿中のフェニトイン濃度は薬物の最終摂取時間、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、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^{3,4}。
- 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してください。

2. 参照治療域

ほとんどの患者は10~20µg/mLの血中濃度で十分な治療域に達します^{1,3,4,5}。さらに、20µg/mL以上の最高血中濃度では中毒を引き起こします^{1,3,5}。

患者によってはこの濃度範囲以外で有効な場合があります。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】

臨床的評価とあわせて血中フェニトイン濃度をモニタリングすることは、次のような理由から発作の抑制を改善し、中毒の危険性を減少させ、抗てんかん薬の追加投与を最小限にするうえで最も効果的な手段です^{3,4}。

- 血中フェニトイン濃度は、吸収、代謝、症状、併用薬及びコンプライアンスにおける個人差のため、投与量よりも薬理効果と良く相関します。血中濃度をモニタリングすることは、患者個々の投与計画

を設計するのに役立ちます。

- フェニトインを代謝する肝臓の酵素経路において、治療濃度範囲内のフェニトイン血中濃度でも飽和することがあります。このような場合は、少量の投与量変更でさえ、望ましくない薬物蓄積や中毒を惹起します。

- フェニトインは安全かつ有効な血中濃度範囲が狭い薬物です。

血中フェニトイン濃度を測定する方法には、クロマトグラフ法、イムノアッセイがあります^{3,4,6,7}。

【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6.6ΔA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28.5ΔA以上です。

(2)正確性

既知濃度の管理用血清を測定するとき、既知濃度の±15%(85~115%)以内にありま

(3)同時再現性

高低異なる2濃度の管理用血清を各々5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10%以下です。

※(4)測定範囲

0.5~40µg/mL

2. 精密性

日立7050又はCOBAS 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(µg/mL)	CV%
施設1 日立7050	20	4.1	4.6
	20	12.3	4.8
	20	24.2	7.3
施設2 COBAS MIRA®	20	3.9	5
	20	12.2	5.4
施設3 COBAS MIRA®	20	23.6	7
	20	4.4	8.6
	20	11.7	8.7
	20	22.5	10.2

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(µg/mL)	CV%
施設1 日立7050	85	60	3.8	8.5
		60	12.4	9.5
		60	24.4	8.7
施設2 COBAS MIRA®	26	60	4.4	6.4
		60	13.3	6.8
施設3 COBAS MIRA®	15	60	25.2	8.2
		60	3.8	8.2
		60	11.6	7.7
		60	21.9	10.3

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 ^a vs FPIA	本キット ^b vs FPIA
傾き	1.00	0.95
切片(µg/mL)	-1.92	-1.84
平均値(µg/mL)		
本法	19.3	14.9
対照法	21.2	17.6
推定標準誤差(µg/mL)	1.47	1.43
相関係数	0.98	0.96
検体数	97	105

a.日立7050により測定

b.COBAS MIRA®により測定

4. 分析感度

本法は0µg/mLと95%の信頼範囲で区別できる最少濃度は0.5µg/mLです。

5. 較正用の基準物質(標準物質)

USP Phenytoin

【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、適切に処理してください。

※※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はセットとして調製されていますので、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。使用者が行った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の変更の確認は、使用者の責任において行ってください。
- 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。

1989;11:73-78.

7. Rainbow SJ, Dawson CM, Tickner TR: Direct serum injection high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin. *J Chromatogr* 1990;527:389-396.

※※【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

【貯蔵方法・有効期間】

貯蔵方法：2～8℃保存

有効期間：2年間(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. Kumps AH: Therapeutic drug monitoring: A comprehensive and critical review of analytical methods for anticonvulsive drugs. *J Neurol* 1982;228:1-16.
3. Finn AL, Olanow CW: Phenytoin: 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 2, pp 63-85.
4. Winter ME, Tozer TN: Phenytoin, in Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds): *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, ed 2. Washington, Applied Therapeutics, Inc, 1987, pp 493-539.
5. Levine M, McCollom R, Chang T, et al: Evaluation of serum phenytoin monitoring in an acute care setting. *Ther Drug Monit* 1988;10:50-57.
6. Leppik IE, Oles KS, Sheehan ML, et al: Phenytoin and phenobarbital concentrations in serum: A comparison of Ames Seralyzer with GLC, TDX, and Emit. *Ther Drug Monit*

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-117-013F
(4A024UL.11DS_E)