



ディスクリート方式臨床化学自動分析装置

ディメンション EXL 200 Refresh

移植医療における免疫抑制薬のTDM

ISD測定業務集約のご提案



www.siemens-healthineers.com/jp

SIEMENS
Healthineers 

移植医療における免疫抑制薬のTDM

移植医療

臓器移植とは臓器提供者（ドナー）から臓器を外科的に取り除き、臓器を必要とする患者（レシピエント）に埋め込む医療行為です。

移植は通常レシピエントの臓器が機能を失ったり、疾患や外傷によって損傷した場合に必要とされます。

臓器移植は長い間成功裏に行われてきましたが、すべての移植術において臓器が拒絶されるという重大なリスクと隣り合わせにあります。

臓器（移植片）は移植患者の体においては異物と認識されます。その結果免疫応答が惹起され、体から臓器を排除しようと働きます。いわゆる拒絶反応です。

免疫抑制薬（ISD）は拒絶反応を防ぐために臓器移植患者に処方されます。ISDは移植された臓器を維持しようとして免疫応答を抑制します。これは臓器拒絶反応を防ぐのと同時に臓器の機能を改善することにもつながります。

移植患者は一般的に生涯にわたってISDを服用しなければなりません。

しかしすべてのISDがモニタリングを必要とするわけでもありません。ISDのモニタリングは免疫抑制療法に固有の潜在的な毒性といった副作用を最小限に抑えながら、期待される効果、つまり免疫応答の抑制を最大化することに役立つ手法です。

移植医療の統計

世界的な統計に目を向けてみると、加盟する109の国において、2014年には119,873件の固形臓器移植が実施されました（対前年+1.8%）。

最も一般的に移植される臓器は腎臓で67.8%を占めます。肝移植が20.9%と続き、心臓5.2%、肺3.8%、膵臓2.11%、腸0.14%と、腎臓と肝臓以外は小さい割合を占めている状況です。¹

臓器提供や移植への意識が高まっているにもかかわらず、需要と供給のギャップは拡大し続けています。ドナー登録や移植の割合が停滞する一方で、待機患者リストの人数は増え続けています。平均すると、10分に一人待機患者リストに追加されている状況です。待機している間に、平均して毎日21人もの待機患者が亡くなっているのが現状です。2006年以降、利用可能な臓器の数は停滞しています。

免疫抑制薬のTDM

各免疫抑制薬には独自の作用機序がありますが、ISDの期待される有用性は常に同じ目標を達成することを目的としています。

つまり移植された臓器がレシピエントの免疫系によって拒絶されないように適切な免疫抑制を提供することです。

臨床医は臓器拒絶反応を防ぐために免疫抑制療法に依存しています。

ただしこれらの薬が患者に及ぼす毒性といった副作用を最小限に抑えながら、適切なレベルの免疫抑制に到達するように注意深く取り組む必要があります。

免疫抑制療法に関連する一般的な副作用は、腎毒性、神経毒性、耐糖能異常、下痢、悪性腫瘍など多種多様です。移植管理をサポートするのに役立つ様々な免疫抑制薬が利用可能な状況で、それらの作用機序に従って分類されています。

シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、エベロリムスは、現在最も頻繁に処方されているISDです。²



シクロスポリン シクロスポリン 高域用 エベロリムス ミコフェノール酸 タクロリムス

シクロスポリン (CSA)、エベロリムス (EVRO)、ミコフェノール酸 (MPA)、およびタクロリムス (TAC) は心臓、腎臓、および肝臓の移植を行った患者に用いられる主要な免疫抑制剤です。

これらの血中濃度の測定は心臓、腎臓、および肝移植患者のTDMに役立ちます。

自由に組み合わせて1台の装置で効率的な血中濃度測定が可能です。

カルシニューリン阻害薬

シクロスポリンは心臓、肝臓、腎臓での使用が承認されています。治療範囲は、移植された臓器、免疫抑制療法、導入および維持療法に従って層別化されています。

目標トラフ値 (C0) は、通常150~300 ng/mLであり、維持療法の場合は100~150 ng/mLです。腎移植患者では、薬剤投与の2時間後 (C2) に採血・測定する方がC0よりも安全である可能性が示唆されています。C2の目標は、最初の月は1,700 ng/mL、1年後は800 ng/mLです。^{3,5}

タクロリムスは肝臓、腎臓、心臓の移植に使用されます。2009年に臓器移植におけるタクロリムス療法の最適化に関する欧州コンセンサス会議から報告が発表され、タクロリムス療法を監視するための測定部門での実践手順に関する情報が提供されました。⁶低用量のタクロリムス治療は、カルシニューリン阻害剤 (CNI) の毒性を最小限に抑えるための標準的な治療法になりつつあります。タクロリムスの血中濃度は一般的に4~10 ng/mLの範囲に維持され、良好な転機を示します。⁷

代謝拮抗薬

ミコフェノール酸は腎臓、肝臓、心臓の移植でシクロスポリンまたはタクロリムスと組み合わせて使用されます。

2つのMPA薬 (ミコフェノール酸モフェチル [MMF] またはミコフェノール酸ナトリウム [MPS]) が市場に存在しており、どちらも体内でMPAを生成します。MPAのTDMに関するコンセンサス会議の報告では、投与量と血中濃度の関係には大きなばらつきがあるため、MPA血中濃度を測定し、それに応じて投与量を調整する必要があることが確立されました。曲線下面積 (AUC) は、MPAが腸肝循環によるセカンドピークの出現によりC0がAUCと十分に相関しないため、AUCがモニタリングの基準となっています。^{8,9}

AUCを算出するためにベイズ推定量を使用して、朝の投薬から20、60、180分の限定的なサンプリング戦略 (LSS; Limited Sampling Strategy) が提案されています。¹⁰

mTOR 阻害薬

エベロリムスはシクロスポリンおよびステロイドとともに、腎臓、肝臓、および心臓移植患者に使用されており、現在タクロリムスと併用されています。

移植の設定では、他の免疫抑制薬 (カルシニューリン阻害剤及び糖質コルチコイド) と組み合わせて使用する場合、エベロリムスは一般に3~8 ng/mLのC0を目標とする必要があります。

カルシニューリン阻害剤を含まないレジメンでは、エベロリムスの目標C0範囲は6~10 ng/mLである必要があります。¹¹

最近の移植患者の大多数は低用量の多剤併用療法を受けており、一般的にすべての薬剤についてモニタリングが必要とされています。

**Siemens Healthineers はお客様の ISD 検査のニーズを満たすため
包括的で拡張性のある検査メニューを提供しています。**

ディスクリート方式臨床化学自動分析装置
ディメンション EXL 200 Refresh

血中薬物濃度測定を全自動化 24時間迅速に ISD をモニタリング



煩雑なマニュアル前処理などのさまざまな問題点を解決し、
全血検体の自動前処理による安定で、いつでも短時間で結果を報告します。



分析前工程を合理化



カートリッジを装填し
キャリブレーションするだけの簡単測定
操作時間を短縮し効率をアップ

- 全血検体の前処理自動化により、周辺機器を簡素化、作業効率を向上し、ヒューマンエラーのリスクも抑制します。
- 検体受付と測定の24時間体制をサポートします。
- サンプルのバーコード管理と組み合わせることで迅速に結果を報告、生産性が向上されます。
- 臨床的に要求される感度を満たす定量限界を実現しています。^{13,14}
- LC-MS/MS などの分離分析法と良好な相関性を示すため、バックアップとして活用することも可能です。^{15,16}

ディメンション EXL 200 Refresh による ISD 測定項目の統合

Patient Care

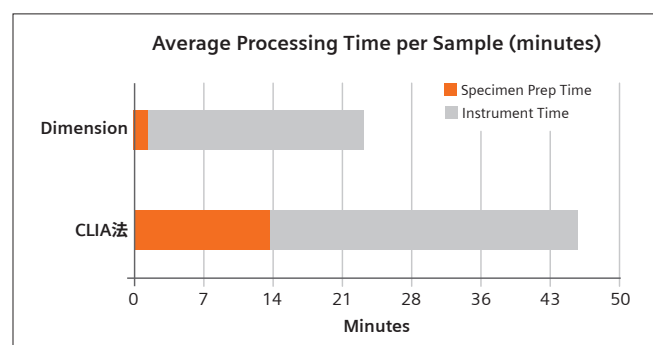
- ・ 検体分割に伴う報告遅延の現象
- ・ 24時間365日稼働
- ・ 20分以内に結果報告
- ・ 全血検体の前処理の誤差を最小化
- ・ 30日間の校正有効期限
- ・ LC-MS/MS との互換性
- ・ ISD 測定の院内化

Ease of Use

- ・ 随時検体追加投入、消耗品交換可能
- ・ 全血検体の前処理自動化
- ・ 1項目1カートリッジで測定
- ・ 使い捨てキュベットで洗浄不要
- ・ メンテナンスの集約
- ・ ISD 以外の項目と並行測定可能

ワークフローの調査において、ディメンションでの ISD テストにより、マニュアル操作の削減、所要時間 (TAT; Turn Around Time) の改善が実現されました。

調査例では、検体前処理を主導で実施する CLIA 法と比較して、3倍の速度で結果報告を実施できたと報告されています。¹²



免疫抑制薬（ISD）測定項目一覧

製品情報

測定項目	品目コード	SMN	内容
シクロスポリン（CSA）			
フレックスカートリッジシクロスポリン CSA	DF89A	10285193	80 テスト (20 テスト / フレックスカートリッジ x 4本)
CSA 標準液	DC89	10445001	レベル 1 : 2.5 mL x 2本 レベル 2-5 : 2 mL x 各1本
シクロスポリン 高域用（CSAE）			
フレックスカートリッジシクロスポリン高域用 CSAE	DF108	10444934	80 テスト (20 テスト / フレックスカートリッジ x 4本)
CSAE 標準液	DC108A	10445004	レベル 0-5 : 2 mL x 各1本
エベロリムス（EVRO）			
フレックスカートリッジエベロリムス EVRO	DF307	11318969	80 テスト (20 テスト / フレックスカートリッジ x 4本)
EVRO 標準液	DC307	11318970	レベル 1 : 2 mL x 2本 レベル 2-5 : 1 mL x 各2本
ミコフェノール酸（MPAT）			
フレックスカートリッジミコフェノール酸 MPAT	DF115	10464329	80 テスト (20 テスト / フレックスカートリッジ x 4本)
MPA 標準液	DC115	10445527	レベル 1 : 5 mL x 1本 レベル 2-5 : 2 mL x 各1本
タクロリムス（TAC）			
フレックスカートリッジタクロリムス TAC	DF207	10700795	80 テスト (20 テスト / フレックスカートリッジ x 4本)
TAC 標準液	DC207	10700796	レベル 1 : 2 mL x 2本 レベル 2-5 : 1 mL x 各2本

項目仕様

測定項目	測定原理	検体種別	検体量	高値検体の希釈率	最終検出方法	測定範囲	感度	校正間隔	搭載後安定性	単回測定所要時間
CSA	ACMIA 法	EDTA 全血	5 μ L*	最大4倍希釈	比色	25-500 ng/mL	LoD : 25 ng/mL 実効感度 : 30 ng/mL	30日	未開封 (at 2-8°C) : 30日 ウェル開封後 : 3日	15分
CSAE	ACMIA 法	EDTA 全血	3 μ L*	最大2倍希釈	比色	350-2000 ng/mL	分析感度 : Not supplied 実効感度 : <350 ng/mL	30日	未開封 (at 2-8°C) : 30日 ウェル開封後 : 3日	10分
EVRO	ACMIA 法	EDTA 全血	12 μ L*	最大2倍希釈	比色	1.0-25 ng/mL	LoB : 0.1 ng/mL LoD : 0.6 ng/mL LoQ : 1.0 ng/mL	30日	未開封 (at 2-8°C) : 30日 ウェル開封後 : 2日	19分
MPAT	PETINIA 法	血清または血漿 (EDTA)	5 μ L	最大2倍希釈	比色	0.2-30.0 μ g/mL (0.62-93.6 μ mol/L)	実効感度 : 0.2 μ g/mL LoD : 0.12 μ g/mL LoB : 0.08 μ g/mL	30日	未開封 (at 2-8°C) : 7日 ウェル開封後 : 3日	7分
TAC	ACMIA 法	EDTA 全血	15 μ L*	最大2倍希釈	比色	1.0-30.0 ng/mL	LoB : 0.5 ng/mL LoD : 0.7 ng/mL LoQ : 1.0 ng/mL	30日	未開封 (at 2-8°C) : 30日 ウェル開封後 : 2日	15分

Affinity chrome- mediated immunoassay (ACMIA)

Particle- enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA)

* カップへの分注量として200 μ L 必要

LoB : Limit of Blank、ブランク上限

LoD : Limit of Detection、検出限界

LoQ : Limit of Quantitation、定量限界

精度一覧

測定項目	試料	平均値	併行精度		室内再現精度	
			SD	% CV	SD	% CV
シクロスポリン CSA	全血プール 1	83 ng/mL	4.9 ng/mL	5.9	6.0 ng/mL	7.3
	全血プール 2	132 ng/mL	5.5 ng/mL	4.2	8.1 ng/mL	6.2
	全血プール 3	219 ng/mL	7.7 ng/mL	3.5	9.5 ng/mL	4.3
シクロスポリン 高域用 CSAE	精度管理用物質 1	488.7 ng/mL	13.99 ng/mL	2.86	28.77 ng/mL	5.89
	精度管理用物質 2	866.1 ng/mL	18.61 ng/mL	2.15	47.71 ng/mL	5.51
	精度管理用物質 3	1301.9 ng/mL	34.41 ng/mL	2.64	68.89 ng/mL	5.29
エベロリムス EVRO	プール全血 1	3.1 ng/mL	0.05 ng/mL	1.7	0.15 ng/mL	4.8
	プール全血 2	7.4 ng/mL	0.13 ng/mL	1.7	0.35 ng/mL	4.8
	プール全血 3	14.2 ng/mL	0.29 ng/mL	2.0	0.97 ng/mL	6.9
ミコフェノール酸 MPAT	プール血漿 1	1.0 µg/mL	0.05 µg/mL	4.9	0.06 µg/mL	6.2
	プール血漿 2	7.9 µg/mL	0.18 µg/mL	2.2	0.30 µg/mL	3.9
	プール血漿 3	25.5 µg/mL	0.82 µg/mL	3.2	0.87 µg/mL	3.4
タクロリムス TAC	プール全血 1	1.8 ng/mL	0.12 ng/mL	6.6	0.24 ng/mL	13.1
	プール全血 2	5.4 ng/mL	0.16 ng/mL	2.9	0.34 ng/mL	6.3
	プール全血 3	13.1 ng/mL	0.29 ng/mL	2.2	0.61 ng/mL	4.6
	プール全血 4	20.7 ng/mL	0.48 ng/mL	2.3	1.02 ng/mL	4.9

TAC / MPAT : CLSI/NCCLS EP5-A2準拠

相関検討例

対照法	傾き (95%信頼区間)	切片 (95%信頼区間)	相関係数	n 数
シクロスポリン (CSA)				
HPLC (全臓器)	1.19	-13.7 ng/mL	0.935	661
HPLC (心移植)	1.28	-16.0 ng/mL	0.893	111
HPLC (肝移植)	1.18	-13.3 ng/mL	0.961	201
HPLC (腎移植)	1.13	-8.9 ng/mL	0.92	273
シクロスポリン 高域用 (CSAE)				
HPLC (全臓器)	1.09	17.1 ng/mL	0.986	140
HPLC (心移植)	0.93	93.7 ng/mL	0.983	35
HPLC (肝移植)	1	59.9 ng/mL	0.98	40
HPLC (腎移植)	1.1	15.2 ng/mL	0.99	60
エベロリムス (EVRO)				
LC-MS/MS	1.06	-0.10 ng/mL	0.965	295
QMS	1.09	0.44 ng/mL	0.954	125
ミコフェノール酸 (MPAT)				
HPLC/LC-MS (全臓器)	1.09	0.28 µg/mL	0.995	315
タクロリムス (TAC)				
LC-MS/MS (全臓器)	1.04 (1.01 to 1.07)	-0.30 ng/mL (-0.46 to -0.07)	0.97	315
LC-MS/MS (腎移植)	1.06 (1.02 to 1.10)	-0.56 ng/mL (-0.82 to -0.32)	0.96	158
LC-MS/MS (肝移植)	1.04 (1.00 to 1.08)	-0.13 ng/mL (-0.42 to 0.00)	0.97	157
CLIA 法 (全臓器)	0.99 (0.96 to 1.00)	-0.42 ng/mL (-0.52 to -0.28)	0.98	306

References :

1. GODT 2014. Available from : <http://www.transplant-observatory.org/download/report-2014-3/>
2. Van Sandwijk, et al. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. The Journal of Medicine. 2013 Jul/Aug;71 (6).
3. Sandimmune Cyclosporine Novartis package insert T2015-46. March 2015.
4. Oellerich, et al. Consensus Conference on Cyclosporine. Thera Drug Monit.1995;17:642-54.
5. Paydas S. Renal Failure. 2005;27:409-13.
6. Wallemacq P. Ther Drug Monit.2009 Apr;31 (2):139-52.
7. Ekberg H. Ther Drug Monit. 2009;31:1-14.
8. Kuypers, et al. Clin J Am Soc Nephrol.2010;5:341-58.
9. Tett SE. Transplantation Reviews.2011;25: 47-57.
10. Saint-Marcoux F. Ther Drug Monit.2011 Jun;33 (3).
11. Shipkova, et al. Ther Drug Monit.2016 Apr;38 (2).
12. The Dark Daily Report. 2011.
13. Therapeutic Drug Monitoring.2009 Apr;31 (2):139-52.
14. Brugnolo, Plebani. Performance evaluation of a new automated tacrolimus assay on Dimension system.
15. Bargnoux AS. Evaluation of the new Siemens Tacrolimus assay on the Dimension EXL Integrated Chemistry System analyzer: comparison with ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Ther Drug Monit. 2016 Dec;38 (6):808-812.
16. Vergara Chozas JM. Evaluation of a fully automated method for the determination of sirolimus. Transplantation Proceedings.2010;42:3044-6

仕様は予告なく変更する場合がありますのでご了承ください。

本装置のユーザートレーニングマニュアルである取扱説明書をご精読頂き、安全事項を十分ご理解の上、ご使用を開始頂きますようお願いいたします。
尚、当社が別途装置毎に定めるトレーニング等をお客様に実施させて頂く場合があります。

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

〒141-8673

東京都品川区大崎1-11-1 ゲートシティ大崎 ウェストタワー
カスタマーケアセンター TEL 03-3493-7500

資材番号 : FDI0122 | All rights reserved
© 2021 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

ディメンション EXL 200 Refresh : 届出番号 13B1X10041000044
フレックスカートリッジ シクロスポリン CSA : 届出番号 13A2X10031001047
フレックスカートリッジ シクロスポリン高域用 CSAE : 届出番号 13A2X10031001052
フレックスカートリッジ エベロリムス EVRO : 製造販売認証番号 303AAEZ00066000
フレックスカートリッジ ミコフェノール酸 MPAT : 製造販売承認番号 22900EZ00046000
フレックスカートリッジ タクロリムス TAC : 製造販売認証番号 227AAAMX00019000