

IVD 체외 진단 전용

REF 0373852

사용 전에 이 질량 미소구체 시스템(Quantitative Microsphere System, QMS) 제품 설명서를 신중히 읽어보아야 합니다. 반드시 제품 설명서에 따라야 합니다. 본 제품 설명서의 지침과 차이가 있는 경우 검사 결과의 신뢰성을 보장할 수 없습니다.

용도

QMS® Everolimus 분석법은 자동화된 임상 화학 분석기에서 인간 전혈에 포함된 에버로리무스의 정량 분석에 사용됩니다.

QMS Everolimus 분석법의 목적은 각 특정 국가에 대해 차트에 나타나 있는 해당 장기 이식 수술을 위해 에버로리무스 치료를 받고 있는 환자를 관리하는 데 있어 보조적 수단으로 사용하는 것입니다. 아래 차트는 약물에 대한 판매 승인이 해당 이식 종류에 대해 허가된 경우 "X"로 표시되어 있습니다.

국가	이식 종류			국가	이식 종류		
	신장	심장	간		신장	심장	간
아르헨티나	X	X	X	레바논	X	X	X
호주	X	X		리투아니아	X	X	X
오스트리아	X	X	X	룩셈부르크	X	X	X
바레인	X	X	X	말레이시아	X	X	
벨기에	X	X	X	말타	X	X	X
브라질	X	X	X	네덜란드	X	X	X
불가리아	X	X	X	뉴질랜드	X	X	X
캐나다	X			노르웨이	X	X	X
칠레	X	X	X	오만	X	X	X
콜롬비아	X	X		페루	X	X	
코스타리카	X	X	X	필리핀	X	X	X
키프러스	X	X	X	폴란드	X	X	X
체코	X	X	X	포르투갈	X	X	X
덴마크	X	X	X	카타르	X	X	
도미니카 공화국	X	X		루마니아	X	X	X
에콰도르	X	X		러시아	X	X	
이집트	X	X	X	사우디아라비아	X	X	X
에스토니아	X	X	X	싱가포르	X	X	X
핀란드	X	X	X	슬로바키아	X	X	X
프랑스	X	X	X	슬로베니아	X	X	X
독일	X	X	X	남아프리카공화국	X	X	X
그리스	X	X	X	대한민국	X	X	X
홍콩	X	X	X	스페인	X	X	X
헝가리	X	X	X	스웨덴	X	X	X
아이슬란드	X	X	X	스위스	X	X	X
인도	X	X		대만	X	X	X
이탈리아	X	X	X	태국	X	X	X
요르단	X	X		터키	X	X	X
쿠웨이트	X	X		베네수엘라	X	X	
라트비아	X	X	X				

검사 요약 및 설명

에버로리무스는 천연물인 라파마이신에 화학적 개질을 가하여 얻은 매크롤라이드 연역억제제입니다. 라파마이신은 특정 스트렙토마이시스 하이그로스코피쿠스 (Streptomyces Hygroscopicus) 균주에서 산출됩니다.¹

연역억제 치료 전략의 목적은 T세포의 활성화 및/또는 증식을 막는 것입니다. 에버로리무스는 증식 억제제의 역할을 합니다. 세포 수준의 에버로리무스는 일반적으로 세포 계통이나 개입된 성장 인자에 관계없이 성장 인자에 의해 촉진되는 세포 증식을 억제합니다. 에버로리무스는 세포 독성 화합물이 아니므로 억제는 가역적입니다. 에버로리무스는 G1기에서 S기를 억제함으로써 활성화된 T 세포의 클론 확대를 막아 성장 인자에 대한 T 세포의 반응을 억제합니다.³ 칼시뉴린 억제제인 시클로스포린(CsA) 및 타크로리무스는 G0기에서 G1기로의 전이를 억제하여 T 세포의 활성화를 방지합니다. 에버로리무스와 시클로스포린 등의 칼시뉴린 억제제의 서로 다른 작용 방식은 약력학적 시너지에 대한 적절한 근거를 제공합니다.^{1,3}

임상에서의 에버로리무스 사용에 있어 환자를 관리하는 데 보조적 수단으로서 혈액 에버로리무스 농도를 모니터링하는 것이 좋습니다.^{4,5} 선호되는 기질은 전혈입니다. 치료 농도에서 화합물이 지배적으로 적혈구에 분배되기 때문입니다. 혈액 내 에버로리무스의 농도 측정에는 액체 크로마토그래피와 함께 질량분석법이 사용되었습니다.^{6,8}

절차의 원리

QMS Everolimus 분석법은 입자의 균질성을 강화한 비탁 면역측정법입니다. 이 분석법은 시료의 약물과 마이크로 입자 위에 코팅된 약물이 에버로리무스 항체 시약의 항체 결합부위를 두고 경쟁하는 것에 기초합니다. 에버로리무스가 코팅된 마이크로 입자 시약은 항에버로리무스 항체 시약이 있고 시료의 경쟁 시약이 없는 상태에서 급속히 응집됩니다. 흡광도 변화율은 광도 측정으로 측정됩니다. 에버로리무스를 포함한 시료가 추가되면 응집 반응이 부분적으로 억제되어 흡광도 변화를 낮아줍니다. 농도의존적인 고전적 응집 억제 곡선은 최소 에버로리무스 농도에서의 최대 응집률과 최대 에버로리무스 농도에서의 최소 응집률로 얻습니다.

시약

QMS Everolimus는 즉시 사용 가능한 3개의 액체 시약 키트로 제공되며 다음을 포함하고 있습니다.

REF 0373852		
	시약 1	1 x 22mL
	시약 2	1 x 8mL
PRE	첨전 시약	1 x 8mL

제공되지 않은 필수 시약

REF	키트 설명
0373860	QMS Everolimus Calibrator CAL A-F: 1 x 3.0mL
0373878	QMS Everolimus Control Levels 1-3: 1 x 3.0mL 메탄올(HPLC 등급)

반응 성분

INGRED	성분	농도
시약 1	IgM 항원형(염소)	≤3.5%
	인간혈청알부민(HSA)	≤1.0%
	항에버로리무스 다클론 항체(토끼)	<1.0%
	아지드화나트륨	≤0.09%
시약 2	에버로리무스 코팅 마이크로 입자	<0.6%
	아지드화나트륨	≤0.09%
PRE	황산구리(II)	≤6.4%
	아지드화나트륨	≤0.09%

시약 취급 및 보관

- 시약 1, 시약 2, 및 **PRE** 사용 준비
- 사용 전에 여러 번 뒤집어서 기포가 생기지 않도록 하십시오.
- 시약 카트리지에 기포가 있는 경우 새 어플리케이션 스틱으로 이를 제거하십시오. 아니면 시약을 적절한 보관 온도에 두어 기포가 빠지도록 하십시오. 용량 감손을 최소화하려면 피펫으로 기포를 제거하지 마십시오.
- 시약 1 카트리지 또는 시약 2 카트리지 중 하나가 비면 두 카트리지를 모두 교체하고 해당 실험실에 설정된 정도 관리 요건에 따라 최소 2개 농도의 대조물질로 보정을 확인하십시오. 정도 관리의 결과가 허용 범위를 벗어난 경우 재보정이 필요할 수 있습니다.
- 시스템별 정보는 분석기별 분석 시스템 변수 자료를 참조하십시오.
- 사고로 쏟은 경우 실험실 SOP, 지역/국가 규정에 따라 물질을 치우고 폐기하십시오.
- 배송 시 포장에 손상이 있는 경우 기술 지원 담당자에게 문의하십시오(본 설명서의 뒷 페이지 참조).

⚠ 주의: 시약의 기포는 카트리지의 시약 농도를 적절히 검출하지 못하도록 방해할 수 있으며, 이로 인해 시약 흡입이 불충분해져 결과에 영향을 미칠 수 있습니다.

2°C ~ 8°C에서 보관하는 경우 개봉되지 않은 시약은 유효기간까지 안정적입니다. **시약을 열리거나 32°C 이상의 온도에 노출시키지 마십시오.**

☀ 빛은 시약 2의 안전성에 영향을 미칠 수 있습니다. 시약을 빛이 없는 곳에 보관하십시오.

⚠ 경고 및 주의 사항

체외 진단용입니다. 다른 키트 로트 번호의 물질이 섞이지 않도록 하십시오. 말라서 굳은 시료를 사용하지 마십시오. 항응고제의 양이 증가되면 오류가 있는 결과가 나올 수 있습니다.

주의: 본 제품에는 인간 유래 성분 및/또는 잠재적인 감염성 성분이 포함되어 있습니다. 인간 혈액에서 유래한 성분은 FDA에서 승인한 방법으로 검사되었으며 HBsAg, 항HIV 1/2, 항HCV에 대해 반응하지 않았습니다. 알려진 검사 방법 중 인간 소스에서 유래한 제품 또는 비활성 상태의 미생물이 감염을 일으키지 않는다는 것을 완벽히 보장하는 검사법은 없습니다. 따라서 모든 인간 유래 물질은 잠재적으로 감염성이 있는 것으로 간주해야 하며 적절한 생물학적 안전 절차에 따라 취급해야 합니다.

위험: QMS Everolimus 시약 1에는 $\leq 3.5\%$ 의 IgM 항혈청(염소) 혈청과 $\leq 1.0\%$ 의 토기 다른 혼합체가 포함되어 있습니다.

H317 - 피부 알레르기 반응을 유발할 수 있습니다.
H334 - 흡입한 경우 알레르기 또는 전식 증상 또는 호흡 곤란을 유발할 수 있습니다.

분무 또는 증기를 흡입하지 마십시오. 오염된 작업복을 작업장 밖으로 반출하지 마십시오. 보호용 장갑/보안경/안면 보호 마스크를 착용하십시오. 환기가 부적절한 상황에서는 호흡기 보호 장치를 착용하십시오. 피부에 묻을 경우: 다량의 비누물로 충분히 씻어냅니다. 흡입한 경우: 호흡 곤란을 보이는 경우 노출된 직원을 신선한 공기가 있는 장소로 옮기고 호흡하기 편안한 자세로 안정을 취하도록 합니다. 피부 자극 또는 발진이 생긴 경우: 의학적 상담/처치를 받으십시오. 호흡기 증상이 나타날 경우: 독성 물질 센터 또는 의사에게 도움을 요청하십시오. 재사용 전 오염된 의류를 세탁하십시오. 지역/국가/국제 규정에 따라 적합한 장소에 내용물/용기를 폐기하십시오.

경고: QMS Everolimus [PRE]에는 $\leq 6.4\%$ 의 황산구리(II)와 $\leq 0.09\%$ 의 아지드화 나트륨이 포함되어 있습니다.

H400 - 수중 생물에 매우 강한 독성이 있습니다.
H410 - 수중 생물에 매우 강한 독성이 있으며 장기간 영향이 지속됩니다.

외부 환경으로 배출시키지 마십시오. 누출 물질을 수거합니다. 지역/국가/국제 규정에 따라 적합한 장소에 내용물/용기를 폐기하십시오.

분석 성분으로 사용된 시약에는 $\leq 0.09\%$ 의 아지드화나트륨이 포함되어 있습니다. 피부 및 정맥에 닿지 않도록 주의하십시오. 추가적인 주의 사항, 취급 지침, 사고 노출 처리에 대한 내용은 SDS를 참조하십시오.

검체 채취 및 취급

다음의 검체 채취 튜브를 QMS Everolimus 분석에 사용할 수 있습니다.

	유리	플라스틱
전혈	EDTA(K ₂)	EDTA(K ₂)

다른 검체 채취 튜브는 QMS Everolimus 분석용으로 검증되지 않았습니다. 모든 채취 튜브에 대한 제조업체의 처리 지침을 따르십시오.

말라서 굳은 시료를 사용하면 오류가 있는 결과가 나올 수 있습니다. 검체는 2 ~ 8°C에서 최대 3일간 보관할 수 있습니다. 검사가 3일 이상 지연되면 검사 전에 검체를 얼려서(-20 ± 5°C) 최대 28일까지 보관할 수 있습니다. 빛은 시료의 안정성에 영향을 미칠 수 있습니다. 시료를 빛이 없는 곳에 보관하십시오. QMS Everolimus 분석을 위한 시료는 투여(최저 수준) 직전에 꺼내 적절한 투여량이 지정되었는지 확인해야 합니다. 최저 농도는 에버로리무스의 치료 농도를 가장 잘 나타냅니다.?

절차
시료, 칼리브레이터, 대조물질의 추출 절차
추출물은 추출 후 즉시 실행되어야 합니다.

1. 시료, 칼리브레이터, 대조물질의 추출을 위해 마이크로 원심분리기 튜브를 준비합니다.
2. 칼리브레이터, 대조물질 및 시료는 완전히 녹여 추출 전에 상온에 두어야 합니다. 시료, 칼리브레이터, 대조물질을 뒤집어 잘 혼합합니다.
3. 피펫으로 분석할 각 칼리브레이터, 대조물질 또는 시료를 정확히 300µL만큼 적절한 마이크로 원심분리기 튜브에 옮깁니다.
4. 각 마이크로 원심분리기 튜브에 350µL의 메탄올을 정확히 분주합니다.
5. 피펫으로 정확히 50µL의 QMS Everolimus Precipitation 시약을 각 마이크로 원심분리기 튜브에 옮깁니다.
6. 증발을 막기 위해 마이크로 원심분리기 튜브에 즉시 캡을 씌우고 최고 속도에서 최소 35초 동안 힘차게 혼합/휘둘러줍니다. 참고: 완벽한 혼합을 위해 튜브를 뒤집고 재혼합해야 할 수 있습니다. 혼합 후에 시료 색상이 빨간색에서 갈색으로 변해야 합니다.
7. 13,400 x g에서 8분 이상 마이크로 원심분리기 및 원심분리기에 튜브를 돌립니다.
8. 원심분리 후 상층액을 적절한 시료 컵에 따라냅니다. 입자와 기포가 옮겨지지 않도록 하십시오. 기기에 컵을 실습니다.
9. 분석기 보정 또는 검사 과정을 즉시 시작하여 시료가 증발하는 것을 최소화합니다.
10. 분석 후 추출물을 폐기합니다. 시료를 다시 검사하려면 새로운 추출이 필요합니다.

바코드 사용

시약 라벨에는 대부분의 분석기에서 인식되지 않을 경우 그냥 무시되는 전용 시스템 바코드가 부착되어 있습니다. 분석기에서 오류 코드가 나타나면 유색 테이프를 바코드를 가리키십시오. 지원이 필요한 경우 기술 서비스팀(Technical Services)에 연락하십시오.

분석 절차

분석은 700nm 파장에서 수행됩니다. 분석을 실행하고 보정하는 방법에 대한 자세한 설명은 기기별 작동 설명서를 참조하십시오.

검체 희석 절차

QMS Everolimus CAL A(0.0ng/mL)를 사용하여 분석의 선형성 외부에서 시료를 수동으로 희석합니다.

수동 희석 프로토콜

에버로리무스 농도가 20ng/mL보다 큰 것으로 보고된 환자 시료에 대해 시료를 추출하기 전에 검체와 QMS Everolimus CAL A(0.0 ng/mL)를 1:1로 희석하여 수동 희석을 수행할 수 있습니다. 희석은 희석 검사 결과가 1.5ng/mL의 분석 감도보다 크도록 수행되어야 합니다. 보고된 농도에는 수동 희석 계수를 곱해 최종 시료 농도를 구해야 합니다.

$$\text{최종 시료 농도} = \text{보고된 농도} \times \text{수동 희석 계수}$$

$$\text{수동 희석 계수} = \frac{(\text{시료 부피} + \text{CALA의 부피})}{\text{시료 부피}}$$

보정

QMS Everolimus 분석은 전체 보정(6개 포인트) 절차를 사용하여 보정해야 합니다. 전체 보정을 수행하려면 QMS Everolimus Calibrator A, B, C, D, E, F를 중복해서 검사합니다. 보정 시 각각 새 로트 번호를 사용해야 합니다. 해당 연구실에 설정된 정도 관리 요건에 따라 2개 농도 이상의 대조물질로 보정 곡선을 검증합니다. 정도 관리의 결과가 허용 범위를 벗어난 경우 시정 조치를 취해야 합니다.

참고: Everolimus CAL A는 이 분석에서 보정이 필요하지 않습니다.

정도 관리

해당하는 경우 실험실 표준 작업 절차 및/또는 품질 보증 플랜에서 추가적인 정도 관리 요건 및 잠재적인 시정 조치를 참조하십시오. 모든 정도 관리 요건은 지역적/국가적 규정 또는 인가 요건에 따라 실시해야 합니다. 각 실험실은 자체적인 정도 관리 범위와 보정 빈도를 설정해야 합니다.

QMS Everolimus 분석에 권장되는 정도 관리 요건:

- 의료적 의사결정 범위의 전반에 걸쳐 최소 2개 농도 이상의 대조물질로 필요한 만큼 자주 실행하여 추출 배치에 대해 정도관리를 수행해야 합니다.
- 더욱 빈번한 정도 관리 모니터링이 필요한 경우 해당 연구실에 설정된 정도 관리 절차에 따르십시오.
- 정도 관리 결과가 해당 연구실에서 정의한 허용 범위 내에 있지 않은 경우 환자의 수치를 의심해야 하며 시정 조치를 취해야 합니다.

결과

QMS Everolimus 분석 결과의 단위는 ng/mL로 보고됩니다.

모든 분석물 측정이 그러하듯, 에버로리무스 수치는 임상적 평가 및 기타 진단 절차로부터 얻을 수 있는 정보와 함께 이용해야 합니다.

결과 오류 코드

일부 결과에는 결과 오류 코드가 포함될 수 있습니다. 오류 코드에 대한 설명은 기기별 작동 설명서를 참조하십시오.

절차의 한계

QMS Everolimus 분석법은 인위적인 첨가 시료(spiked sample)가 아닌 임상 환자의 시료를 정확하게 회수할 목적으로만 설계되었습니다.

QMS Everolimus Calibrator 및 Control만 QMS Everolimus 분석에 사용할 수 있습니다. QMS Everolimus 분석의 보정에 QMS Everolimus Calibrator 세트 [REF](0373860)를 사용하지 않으면 에버로리무스에 대한 정확한 정량 분석 결과를 얻을 수 없습니다.

이 분석법은 최근에 시로리무스를 투여한 환자에게 사용할 수 없습니다(시로리무스의 모체 화합물 및 대사산물이 완전히 제거될 때까지). 분석법이 시로리무스와 그 대사산물과 교차 반응을 일으키기 때문입니다.

일반적인 모집단에서 낮은 빈도로 이호 항체 간섭이 발생할 수 있습니다. 드물게 환자 시료에 이호 항체가 포함되어 있을 수 있습니다. 이 항체는 마이크로 입자 시약의 자가응집을 일으켜 오류로 검출되지 않는 낮은 결과치가 발생할 수 있습니다.

진단 목적을 위해 검사 소견은 항상 환자의 병력, 임상 검사 및 기타 소견과 함께 평가해야 합니다.

본 제품 설명서의 검체 수집 및 취급 절차 특이적 성능 특성 절을 참조하십시오.

예측치

전혈 내 에버로리무스의 일반적인 치료 범위는 3-8ng/mL입니다. 에버로리무스의 면역억제 및 신독성 효과에 대한 개인의 민감도 차이, 임상적 상태의 복잡성, 기타 면역억제제의 동반 투여, 이식 종류, 이식후 시간 및 다수의 기타 요인으로 인해 최적의 혈액 에버로리무스 농도를 위한 다른 요구 사항이 필요할 수 있습니다. 따라서 치료 요법의 변경을 위해 개인의 에버로리무스 수치를 유일한 지표로 사용할 수 없으며 치료 요법을 변경하기 전에 각 환자를 임상적으로 철저히 평가해야 합니다. 각 사용자는 임상 경험에 기반하여 범위를 설정해야 합니다. 치료 범위는 사용된 방법에 따라 다르므로 방법마다 각각 설정되어야 합니다. 서로 다른 방법에서 얻은 수치는 방법 상의 차이와 대사산물의 교차 반응으로 인해 서로 교차하여 사용할 수 없으며 교정 계수를 적용할 수 없습니다. 따라서 개별 환자에 대해 한 분석법을 일관적으로 사용하는 것이 좋습니다. 최적의 용량 조정은 하나 이상의 최저 시료에 기초해야 합니다.

특이적 성능 특성

시판되는 자동화 임상 화학 분석기(비락 정량 분석 사용)에서 얻은 대표 성능 결과값이 아래에 나와 있습니다.

면책 사항: 모든 규제 지역에서 모든 장기 이식 모집단을 검증하지는 못했습니다. 용도 절의 표에서 국가별 사용 여부를 참조하십시오.

감도

QMS 에버로리무스 분석법의 정량 한계(LOQ)는 허용 가능한 분석간 정밀도 및 회수율이 관찰되는 가장 낮은 농도로 정의됩니다(중중 <20% CV와 ±15% 회수율로 간주됨). LOQ는 1.3ng/mL로 측정되었습니다.

분석 범위

분석 범위는 1.5 - 20ng/mL입니다.

정확도

정확도 연구는 분석 범위 전반에서 고농도 환자의 시료를 여러 농도로 희석하여 수행하였습니다. 희석물은 전혈 용혈물로 만들었습니다. 특정 희석물의 선형성은 회수율이 100 ± 10인 경우 허용 가능한 것으로 간주되었습니다.

선형성

이론적 농도 (ng/mL)	12회 반복 평균	CV(%)	회수율(%)
0.00	0.33	-	0.00
1.12	1.29	17.28	114.70
2.23	2.36	8.36	105.17
4.46	4.34	5.25	96.53
6.70	6.24	3.03	92.51
8.93	8.60	2.55	95.64
11.16	11.14	3.72	99.11
13.39	13.21	2.63	97.94
15.63	15.85	3.17	100.72
17.86	17.88	6.73	99.42
20.09	19.88	3.83	98.24
22.48	22.32	7.82	99.30

방법 비교

상관관계 연구는 150건의 신장 이식 환자 시료를 사용하여 수행되었습니다. QMS Everolimus 분석에서 얻은 결과는 LC/MS의 결과와 비교를 수행하였습니다. 해당 연구에 대한 Passing-Bablok 회귀 분석 결과가 아래에 나와 있습니다.

기울기	1.11
Y 절편	-0.005
상관계수(R)	0.96
시료 수	150

두 번째 상관관계 연구는 41건의 심장 이식 환자 시료를 사용하여 수행되었습니다. QMS Everolimus 분석 결과는 LC/MS 결과와 비교를 수행하였습니다. Passing-Bablok 회귀 분석 결과가 아래에 나와 있습니다.

기울기	1.00
Y 절편	-0.15
상관계수(R)	0.96
시료 수	41

세 번째 상관관계 연구는 111건의 간 이식 환자 시료를 사용하여 수행되었습니다. QMS Everolimus 분석 결과는 LC/MS 결과와 비교를 수행하였습니다. Passing-Bablok 회귀 분석 결과가 아래에 나와 있습니다.

기울기	0.98
Y 절편	-0.06
상관계수(R)	0.93
시료 수	111

정밀도

정밀도는 NCCLS 프로토콜 EP5-A2에 설명된 방식으로 측정되었습니다.¹⁰

에버로리무스가 포함된 3개 농도의 인간 혈액 기반 대조물질과 3개 농도의 환자 시료 풀이 연구에 사용되었습니다. 각 농도는 20일 동안 하루에 두 번씩 중복 분석을 수행하였습니다. 하루당 각 실행은 최소 2시간의 간격을 두었습니다. 평균/날짜간/실행 내/전체 SD 및 CV(%)가 계산되었습니다. 대표 결과값은 아래에 나와 있습니다.

대조물질	N	평균 (ng/mL)	실행 내		날짜간		전체	
			SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	80	3.93	0.13	3.21	0.22	5.65	0.28	7.19
2	80	8.20	0.25	3.01	0.33	4.05	0.51	6.16
3	80	14.90	0.83	5.57	0.68	4.55	1.11	7.47
환자 풀								
1	80	3.87	0.28	7.31	0.18	4.59	0.37	9.45
2	80	8.73	0.18	2.11	0.46	5.24	0.64	7.27
3	80	12.07	0.43	3.59	0.32	2.67	0.80	6.62

간섭 물질

특이성

간섭 연구는 NCCLS 프로토콜 EP7-A를 지침으로 하여 수행되었습니다.^{11,12} 교차 반응은 이용 가능한 주요 에버로리무스 대사산물에 대해 검사하였습니다. 에버로리무스와 함께 임상적으로 투여되는 기타 약물과 내생 물질을 검사하여, QMS Everolimus 분석법을 사용할 때 이 화합물들이 에버로리무스 농도의 정량화에 영향을 미치는지 여부를 측정하였습니다.

대사산물

주요 에버로리무스 대사산물에 대한 QMS Everolimus 항혈청의 교차 반응을 조사하기 위해 몇 건의 연구가 수행되었습니다. 검사 대상 화합물을 두 가지 농도로 5ng/mL의 에버로리무스 약물이 든 인간 혈액 용혈물에 추가한 다음 QMS Everolimus 분석법을 사용하여 검사하였습니다. 교차 반응도 비율은 아래와 같이 계산되었습니다.

검사된 화합물	검사된 농도(ng/mL)	회수 농도(ng/mL)	교차 반응도(%)
RAD SA	5	6.08	7
RAD SA	20	6.07	2
RAD PSA	5	6.33	12
RAD PSA	20	9.00	16
RAD PC	5	8.86	63
RAD PC	20	17.61	59
45/46 OH RAD	5	5.82	ND
45/46 OH RAD	20	6.13	2
24 OH RAD	5	6.23	9
24 OH RAD	20	6.81	5
25 OH RAD	5	6.56	15
25 OH RAD	20	10.24	22

ND = 검출 안 됨

더불어 시로리무스 및 그 주요 대사산물에 대한 QMS Everolimus 항혈청의 교차 반응도를 조사하기 위한 몇 건의 연구도 수행되었습니다. 검사 대상 화합물을 5.5ng/mL의 에버로리무스 약물이 든 인간 혈액 용혈물에 추가한 다음 QMS Everolimus 분석법을 사용하여 검사하였습니다. 교차 반응도 비율은 아래와 같이 계산되었습니다.

시로리무스 및 시로리무스 대사산물			
검사된 화합물	검사된 농도 (ng/mL)	회수 농도 (ng/mL)	교차 반응도 (%)
시로리무스	10	9.94	46
트리히드록시-시로리무스, 7,41-O-디데스메틸 시로리무스	90	9.34	4
41-O-데스메틸-히드록시 시로리무스	90	8.55	3
41-O-데스메틸-히드록시 시로리무스, 7-O-데스메틸 시로리무스	90	7.29	2
11-히드록시 시로리무스	90	16.43	12
11-히드록시 시로리무스 이성질체	90	11.00	6
히드록시 시로리무스	90	6.96	2
N-옥시드 시로리무스	90	12.10	7
히드록실 시로리무스 또는 N-옥시드 시로리무스 이성질체	90	6.71	1
41-O-데스메틸 시로리무스, 32-O-데스메틸 시로리무스	30	18.32	45

내생 물질

QMS Everolimus 분석법을 사용하여 지정된 농도에서 검사했을 때 다음 화합물은 에버로리무스 검출에서 10% 미만의 오류를 나타냈습니다. 결과는 아래와 같습니다.

간섭 물질	간섭 물질 농도	N	에버로리무스 (ng/mL)	회수율(%)
빌리루빈	60mg/dL	10	4.45	95.86
콜레스테롤	347 mg/dL	3	4.22	101.10
크레아티닌	5 mg/dL	3	5.40	99.60
감마 글로불린	12 g/dL	3	4.06	92.86
HAMA 유형 1*	정상 인체 농도	3	4.22	102.92
HAMA 유형 2*	정상 인체 농도	3	4.22	95.02
헤마토크리트	60%	10	4.18	101.89
류마티스인자	1350 IU	3	4.22	101.42
총 단백질	12 g/dL	3	4.06	105.17
트리글리세리드	1500 mg/dL	3	4.22	100.60
요산	40 mg/dL	3	4.22	99.53

*HAMA = 인간 항 생쥐 항체

약물 교차 반응도

교차 반응도는 에버로리무스와 함께 일상적으로 투여되는 약물을 사용하여 검사하였습니다. 교차 반응 물질은 5-6ng/mL의 에버로리무스가 첨가된(everolimus-spiked) 용혈물에서 분석하였습니다. 다음 화합물이 검사되었습니다.

화합물	검사된 농도 µg/mL	교차 반응도(%)
아세트아미노펜	200	ND
N-아세틸프로카인아미드	120	ND
아시클로비어	1000	0.0
알부테롤	0.18	ND
알로푸리놀	60	ND
아미카신	150	0.0
암포테리신 B	100	0.0
아스코르브산	30	ND
아테놀올	40	ND
아조티오프린	10	ND
박트림(5:1 술파메톡사졸: 트리메토프림)	525 술파메톡사졸 45 트리메토프림	0.0
카페인	100	ND
캄토프릴	50	0.0
카르바마제핀	120	0.0
세파클로르	230	ND
클로람페니콜	250	ND
시메티딘	100	ND
시프로플록사신	250	0.0
시클로스포린 A	1	ND
디곡신	0.01	-2.0
디소피라미드	30	0.0
에리트로마이신	200	0.0
에탄올	3500	ND
플루코나졸	75	0.0
플루시토신	300	0.0
엽산	0.01	ND
푸로세마이드	100	ND
간시클로비르	1000	ND
켄피브로질	75	ND
겐타마이신	20	ND
글리피지드	60	ND

표 계속

화합물	검사된 농도 µg/mL	교차 반응도(%)
글리부리드	40	ND
헤파린	16	0.0
히드랄라진	32	ND
히드로클로로티아지드	40	ND
이부프로펜	400	ND
인슐린	0.0167	1.0
인트라리피드	15000	ND
이소니아지드	70	ND
염산이소프로테레놀	0.06	ND
이트라코나졸	17	ND
카나마이신 A	100	ND
카나마이신 B	100	ND
케토코나졸	10	ND
라베탈롤	200	ND
리도카인	100	ND
리튬	22.2	ND
로바스타틴	4	0.0
염산메트포르민	5100	ND
메티실린	240	ND
메토트렉세이트	910	ND
메토클로프라미드	4	ND
미소프로스톨	0.015	ND
황물핀	6	ND
미코페놀산	250	ND
나돌올	333	ND
나프록센	1000	0.0
니아신	800	ND
니페디핀	120	0.0
오메프라졸	14	ND
판토프라졸나트륨	15	0.0
페니실린 G	100	0.0
페노바르비탈	150	ND
페니토인	100	0.0
피페라실린	8	ND
프라조신	25	ND
프레드니손	12	ND
프레드니솔론	12	ND
프리미돈	100	0.0
프로카인아미드	25	ND
프로파놀올	0.5	ND
퀴니딘	100	ND
라니티딘	200	ND
리팜핀	50	0.0
살리실산	500	ND
소트라스타우린	40	0.0
스펙티노마이신	100	ND
술파메톡사졸	400	0.0
타크로리무스	0.04	1.0
테오필린	250	ND
토브라마이신	20	ND

표 계속

화합물	검사된 농도 µg/mL	교차 반응도(%)
트리암테렌	600	0.0
트리메토프림	20	ND
염산발간시클로비르	36	0.0
발프로익산	1000	0.0
반코마이신	630	ND
베라파밀	10	ND

ND = 검출 불가. 첨가 시료(spiked sample)와 대조물질 간의 차이가 대조물질 간의 표준편차보다 작은 경우 교차 반응도를 검출할 수 없는 것으로 간주됩니다.

참고 문헌

1. Certican (Everolimus) dispersible tablets proposed labeling. Novartis NDA No. 21-561 and 26-628. December 19, 2002.
2. Kovarik JM, Kaplan B, Silva HT, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 2002;73(6):920-5.
3. Nashan B. The role of Certican (Everolimus, Rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc* 2001; 33:3215-20.
4. Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):657-63.
5. Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-50.
6. McMahon LM, Luo S, Hayes M, et al. High-throughput analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a semi-automated 96-well solid-phase extraction system. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14:1965-71.
7. Brignol N, McMahon LM, Luo S, et al. High-throughput semi-automated 96-well liquid/liquid extraction and liquid chromatography/mass spectrometric analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002;15:1-10.
8. Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry routine method for simultaneous determination of sirolimus, everolimus, tacrolimus, and cyclosporine A in whole blood. *Clin Chem* 2002;48(6):955-8.
9. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26(11):783-90.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition (EP5-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
11. Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry (EP7-A) Villanova, PA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
12. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline-Second Edition (EP7-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.

용어:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
미국 고객 및
기술 지원:
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



제품 설명서 업데이트 보기:
www.thermofisher.com/diagnostics

기타 국가:

해당 지역의 Thermo Fisher Scientific 담당자에게 연락하십시오.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

Certican®은 Novartis®의 등록 상표입니다. 다른 모든 상표는 Thermo Fisher Scientific Inc.과 그 자회사의 소유임을 알려드립니다.

0160060-J-KO
2019 07

thermo
scientific