

Rx Only

僅供體外診斷使用

REF 10015556

使用前請務必仔細閱讀此定量微球體系統 (QMS) 的仿單。請務必遵循仿單指示。若有任何與此仿單中指示的偏差，則無法保證檢驗結果之信度。

預定用途

QMS Tacrolimus 免疫檢驗預定用於在自動化臨床化學分析儀上，定量測定人類全血中的 tacrolimus 含量。所獲得的結果可作為管理接受 tacrolimus 治療的腎臟、肝臟和心臟移植患者之輔助。此體外診斷器材僅限於臨床實驗室使用。

試驗摘要及說明

Tacrolimus (FK506, PROGRAF[®]) 是源自真菌 *Streptomyces tsukubaensis* (鏈黴菌的一種) 的一種巨環內酯抗生素，處方給腎臟和肝臟移植患者時具有有效的免疫抑制功能。¹ Tacrolimus 是 calcineurin (一種自然界中活化 T 細胞增生的磷酸酶) 的抑制物。^{2,4} 在細胞層級事件中，tacrolimus 會與稱作 FKBP (FK506 結合蛋白) 的一種結合蛋白家族結合，然後形成一個包括 tacrolimus、FKBP、calcineurins A 和 B，以及 calmodulin 的五聚體。^{2,5} 五聚體的形成會造成 calcineurin 磷酸酶活性的抑制，此活性為活化轉錄因子以運輸到細胞核中所必須。因此，T-淋巴球的基因表現會受損 (尤其是細胞激素如 IL-2)，造成患者中的免疫抑制效果。^{2,5}

全血和血漿之間 tacrolimus 的分布視多種因素決定，例如血容比、藥物濃度和血漿蛋白質濃度。全血比血漿濃度的比例平均為 35 (範圍 12 到 67)。⁶⁻⁷ Tacrolimus 會廣泛地被 cytochrome P-450 系統 (主要是 CYP3A) 代謝；⁸⁻¹¹ 此藥物會透過去甲基化和羥化作用，代謝為至少 8 種代謝物 (M-I – M-VIII)。¹² Tacrolimus 在體內的半衰期估計平均為 48 小時。⁸⁻¹¹ 另也曾有患者內和患者間的全血中 tacrolimus 濃度變異性很大的報告；¹³ 建議謹慎並頻繁地監控 tacrolimus。¹⁴

程序原理

QMS Tacrolimus 免疫檢驗為一種均質顆粒加強型免疫比濁分析法。此檢驗是基於「樣本中的藥物」與「包覆在微粒上的藥物」彼此競爭 tacrolimus 抗體試劑的抗體結合位。「包覆 tacrolimus 的微粒試劑」在有「抗 tacrolimus 的抗體試劑」存在下，以及樣本中沒有任何競爭藥物的存在下，會迅速凝集。其吸光度變化速率以光度計於 700nm 測量。在加入含有 tacrolimus 的樣本時，凝集反應會被部分抑制，減緩吸光度變化速率。濃度依賴的典型凝集抑制曲線，可在最低 tacrolimus 濃度獲得最高凝集速率，最高 tacrolimus 濃度獲得最低凝集速率。

試劑

試劑組

QMS Tacrolimus，**REF** 10015556，以液態、立即可用、三試劑的試劑組之方式提供，其中包含：

REAGENT 1 1 x 18 mL

REAGENT 2 1 x 12 mL

EXT 萃取試劑 1 x 50 mL (必須使用作用溶液，請見 p. 2，萃取溶液製備)

反應成分

INGRED	成分	濃度
REAGENT 1	抗-Tacrolimus 的單株抗體 (兔子) 疊氮化鈉	<1.0% 0.09%
REAGENT 2	包覆 tacrolimus 的微粒 疊氮化鈉	<0.3% 0.09%
EXT	疊氮化鈉	0.09%

試劑處理及保存

- **REAGENT 1**、**REAGENT 2**，和 **EXT** (萃取試劑) 立即可用
- 使用前，請上下倒轉數次，避免產生泡泡。
- 若試劑匣中有氣泡，請將之去除。或者，將試劑擱置在適當的保存溫度下，使泡泡消失。為儘量減少容量的消耗，請勿使用移液管去除泡泡。
- 當 **REAGENT 1** 或 **REAGENT 2** 的試劑匣用完時，請替換兩匣，且各種濃度的控制液都至少用一個樣本，依您實驗室所建立的品質管制要求做驗證校正。若管制結果落於可接受範圍之外，可能需要重新校正。
- 請參閱分析儀專用的檢驗系統參數單以獲得系統特定資訊。
- 若意外濺出，請依照您實驗室的 SOP 及地方和國家的法規清理並棄置用具。
- 若包裝於到貨時破損，請聯絡您的技術支援代表 (請參閱此仿單背面)。

⚠ 注意：試劑泡泡可能干擾匣中試劑液面的正確偵測，造成不足量的試劑吸入，可能會影響結果。

⚠ 注意：在 2 至 8°C 保存下，未開封的試劑可維持穩定直至有效日期。

請勿將試劑冷凍或讓它們暴露在超過 32°C 的溫度下。

警告和預防措施

- 僅供體外診斷使用。施行所有實驗室試劑所必須的一般預防措施。
- 請勿混和使用不同批號試劑組中的材料。
- 請勿使用超過有效日期的試劑組。

危險：QMS Tacrolimus 免疫檢驗含有 ≤3.0% 人類血清白蛋白 (HSA) 和 ≤1.0% 藥物特定的抗體 (兔子)。

QMS Tacrolimus 萃取試劑含有 ≤9.0% 硫酸鋅 (ZnSO₄)。

H317 - 可能引起皮膚過敏性反應。

H334 - 如果吸入，可能導致發生過敏或哮喘症狀或呼吸困難。

H318 - 引起嚴重眼睛損傷。

H411 - 對水生生物有毒性，造成長期影響。

避免吸入霧氣或蒸汽。不得將被污染的工作服帶出工作場所。請戴上防護手套/眼罩/面罩。在通風不足的情況下，請佩戴呼吸防護裝置。如果沾到皮膚上：請用大量肥皂和水清洗。如果吸入：如果受害人呼吸困難，請將受害人轉移到空氣新鮮處休息，保持適宜呼吸的體位。如果發生皮膚刺激或皮疹：請求醫/就診。若遭受呼吸症狀：呼叫解毒中心或醫生/醫師。將被污染的衣服洗淨後方可重新穿戴。將內容物/容器棄置於符合當地/地區/國家/國際法規的位置。

避免釋放到環境中。請戴上防護手套/眼罩/面罩。如果進入眼睛：用水小心沖洗幾分鐘。如果佩戴隱形眼鏡，請取下 (如果容易做到)。繼續沖洗。立即呼叫解毒中心或醫生。收集棄出物。將內容物/容器棄置於符合當地/地區/國家/國際法規的位置。

⚠ 注意：人類來源的材料已透過 FDA 核准方法進行 HIV 1 和 2、B 型肝炎和 C 型肝炎之測試，且結果為陰性。然而，由於沒有任何測試方法可以絕對確定排除感染的可能風險，因此材料的處理必須如同對待病患樣本一樣謹慎。發生暴露情形，應遵循負責的衛生主管機關之指令。

用於檢驗中的試劑含有 ≤0.09% 疊氮化鈉。避免接觸皮膚和黏膜。請參閱 SDS 以獲得其他預防措施、處置指示，以及意外暴露處理方式。

檢體收集和處理

- 僅可使用在 EDTA 管中收集的全血檢體。請遵循所有收集管的製造商處理指示。從檢體收集到執行檢驗時，必須謹慎保存檢體之完整性。檢體必須同時標有血液收集時間和最後一次給藥時間。
- 檢體必須蓋好，且當保存在 2-8°C 時應於 7 天內檢驗，或保存在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 時應於 6 個月內檢驗。^{6,10-11} 請避免重複冷凍解凍。請勿使樣本產生泡沫。

程序

提供的材料

- QMS Tacrolimus 試劑組，[REF](#) 10015556

必要但未提供的材料

- QMS Tacrolimus 校正液，[REF](#) 10015573，CAL A：1 x 4 mL；CAL B-F：1 x 2 mL (每管)

- 品質管制產品

建議的材料：

- MORE 診斷 Rap/Tac/CsA 控制液，
 - 低：280-Q：4 x 4 mL (每管)
 - 中：280-1：4 x 4 mL (每管)
 - 高：280-2：4 x 4 mL (每管)
- 若要獲得其他市售品質管制產品，請致電 Thermo Fisher Scientific 技術支援
- 甲醇，HPLC 等級 (純度 $\geq 99.8\%$)
- 圓底微量離心管
- 自動化臨床化學分析儀

樣本製備

註：請遵循供應商特定的仿單指示及處理建議 (若有提供) 處理控制液。

萃取前，請令校正液和病患檢體回溫至室溫。使用前在室溫下，校正液應混和最少 15-20 分鐘，病患檢體應徹底混和。透過上下倒轉將校正液和病患檢體混和均勻 (建議使用搖盪器)。避免產生泡泡。

萃取溶液製備

- 精確地加入 10 mL 室溫的萃取試劑到乾淨、乾燥的密閉瓶中。
- 精確地加入 40 mL 的 HPLC 等級甲醇 (純度 $\geq 99.8\%$) 到瓶中並溫和混勻。將此標記為「Tacrolimus 作用萃取溶液」。在標籤上記錄目前日期和過期日期 (製備日起算 2 週)。保存在室溫。

樣本、校正液和控制液的萃取程序

若要獲得理想結果，請嚴格地遵循下方步驟。萃取物必須在萃取後立即使用。

- 準備並標記圓底微量離心管以供樣本、校正液和控制液的萃取使用。為每個樣本準備一個微量離心管。
- 使用移液管精準測量 200 μL 的樣本、校正和品管材料到標記的微量離心管中。使用移液管吸取樣本，小心地在樣本小瓶邊緣措去移液管吸頭上任何多餘的樣本，然後將樣本調配到微量離心管的內壁上。
註：檢查移液管吸頭以確保吸頭中沒有氣泡。吸頭中的空氣是造成不精確的可能緣由。
- 使用移液管精準測量 200 μL 的萃取溶液到微量離心管中。當製備多個樣本時，建議使用重複式移液管吸取和調配萃取溶液。調配萃取溶液前請移除移液管吸頭中的任何氣泡。
- 立刻蓋上微量離心管並以最高速震盪 15-30 秒。查看每一管是否均質混和。若發現有未混勻的樣本，請將無法混和的部分去除並重新震盪。
- 讓微量離心管中的混和物暨放在室溫下 5-7 分鐘。
- 將微量離心管置於離心機中，以等同 15,000 - 16,000 xg 的轉速 (rpm) 離心 5 分鐘。
- 將上清液倒到樣本杯中 (避免產生泡泡)，並立即進行測量以儘量減少樣本蒸散。請勿以可能會擾動沉澱物的方式輕敲樣本杯釋出最後一滴。
- 分析後，請將萃取物丟棄。重新檢測樣本必須使用新鮮萃取物。

註：其他關於 QMS Tacrolimus 免疫檢驗樣本萃取步驟的提示和建議也可自 Thermo Fisher Scientific 技術支援獲得。

檢驗程序

若要獲得如何執行和校正檢驗的詳細說明，請參閱儀器專用操作手冊。

檢體稀釋程序

使用 QMS Tacrolimus CAL A (0.0 ng/mL) · 手動稀釋超出此檢驗線性範圍的樣本。

手動稀釋操作準則

手動稀釋可在病患樣本的 tacrolimus 報告濃度超過 30 ng/mL 時執行；在萃取樣本前，使用 QMS Tacrolimus CAL A (0.0 ng/mL) · 以 1:1 稀釋檢體。必須執行稀釋使之在稀釋後的試驗結果讀值超過此檢驗的靈敏度 1 ng/mL。報告濃度必須乘以手動稀釋係數，以取得最終樣本濃度。

最終樣本濃度 = 報告濃度 x 手動稀釋係數

手動稀釋係數 = (樣本體積 + CAL A 體積) ÷ 樣本體積

校正

QMS Tacrolimus 免疫檢驗必須使用完全校正 (6 個點) 程序進行校正。要執行完全校正，請測試 QMS Tacrolimus 校正液 A、B、C、D、E 和 F；QMS Tacrolimus 免疫檢驗僅能使用 QMS Tacrolimus 校正液。若沒有在 QMS Tacrolimus 免疫檢驗中使用 QMS Tacrolimus 校正液組 [REF](#) 10015573 進行校正，則無法獲得正確的 tacrolimus 定量判定。

每個新批號都必須進行校正。請依您實驗室所建立的品質管制要求，以各種濃度的控制液皆至少用一個樣本來驗證校正曲線。若管制結果落於可接受範圍之外，應進行修正動作。

校正頻率

建議重新校正

- 更換校正液或試劑 (試劑組) 的批號後。
- 執行每月儀器保養之後
- 品管程序後若有需要

品質管制

所有品管要求應依地方、國家和/或聯邦法規或認證要求執行。

若適用，請參閱您實驗室的標準作業程序和/或品質保證計畫，以了解其他品質管制要求和可能的矯正措施。

QMS Tacrolimus 免疫檢驗的建議控制要求如下：

- 每次萃取和檢驗病患樣本時，各種濃度的控制液都應至少用一個樣本進行測試。
- 若有必要進行更頻繁的品管監控，請遵循您實驗室所建立的品質管制程序。
- 所有品管要求應依地方、國家和/或聯邦規範要求執行。
- 若品管結果並未落於您實驗室所定義之可接受範圍，則病患的值可能無法相信且不應報告。應進行修正動作。

結果

QMS Tacrolimus 免疫檢驗的結果單位報告為 ng/mL。

報告結果：實驗室應報告結果是透過 QMS Tacrolimus 方法取得。

結果錯誤代碼：

部分結果可能包含結果錯誤代碼。請參閱儀器專用操作手冊以獲得錯誤代碼的說明。

程序限制

- 以來自不同製造商的檢驗所判定的特定檢體中之 tacrolimus 濃度，可能會由於檢驗方法和試劑專一性的不同而有所不同。建議持續使用同一種檢驗進行監控。
- 免疫檢驗非專一性且會與代謝物交叉反應。因為此免疫檢驗可能會高估 tacrolimus 的濃度 (請見「方法比較」部分)。當排除 tacrolimus 的能力受損時，代謝物可能會較程度的累積而導致更嚴重的高估。在這種情形下，應考慮使用專一性檢驗 (例如層析法)。
- 群眾中有出現干擾性嗜異性抗體的低發生率。這些抗體可導致錯誤結果 (包括由於微粒試劑凝集所造成的錯誤低濃度結果)。
- 試驗發現應一律和患者病史、臨床檢驗及其他發現一同評估。當結果與臨床證據不相符時，應進行額外試驗以確認結果。
- 關於合併給藥藥物的影響以及可能增加或減少 tacrolimus 濃度的藥物，請參閱 PROGRAF 仿單¹⁴

期望值

全血中的 tacrolimus 理想治療範圍尚未以此檢驗建立。Tacrolimus 的治療範圍會依臨床因素和所使用的方法而有所不同。

考量到患者臨床狀態的異質性，臨床醫師應根據其自身經驗以及患者的臨床需求，建立所需的治療管理範圍。不應僅依據 tacrolimus 的值進行治療方法的變更。對於 tacrolimus 的免疫抑制和腎毒性之敏感性的差異、合併給藥其他免疫抑制劑、移植類型、移植後時間、以及一些其他因素都會造成 tacrolimus 的理想血中濃度之不同必要條件。

理想範圍會依所使用的檢測方式而有所不同，故應為各個市售檢測建立範圍。因方法及交叉反應的不同，由不同檢驗方法所獲得的值不可交替使用，也不得套用修正因子。建議對於個別患者始終使用同一種檢驗。

特定表現特徵

代表表現結果由市售之自動化臨床化學分析儀，利用比濁定量分析以取得，如下所示。除非另外註明，否則所有檢驗皆依照在此提供的，使用 Beckman AU680 分析儀的檢驗程序執行。個別實驗室所得之結果可能與這些資料不同。若要獲得其他分析儀特定的表現資料，請參閱分析儀專用的應用操作準則，或致電 Thermo Fisher Scientific 技術支援以獲得協助。

可報告範圍

QMS Tacrolimus 免疫檢驗的可報告範圍為 1 ng/mL (根據功能靈敏度之最小報告值) 至 30 ng/mL tacrolimus。

功能靈敏度 (最低定量濃度)

功能靈敏度代表可測量到、具有組間精確性 20% CV 的最低 tacrolimus 濃度。此研究使用外加了 0.5 到 5.0 ng/mL tacrolimus 的全血檢體進行，每次檢測進行一次測量，每天兩次共 30 天，總共 60 個資料點。在 95% 的信賴界限上界，LoQ 計算為 0.9 ng/mL，可支援此檢驗的下限 1.0 ng/mL。在 0.9 ng/mL 所觀察到的回復率百分比為 102.0%。

稀釋線性

線性調查是透過以 QMS Tacrolimus 校正液 A 稀釋高濃度 tacrolimus 樣本至濃度均勻分布在檢驗範圍內來執行。回復率百分比依「所測量的 tacrolimus 濃度」除以「預期濃度」來決定。預期濃度是使用測試的最高濃度乘以稀釋係數來決定。

高濃度樣本 %	預期濃度 (ng/mL)	測量濃度 (ng/mL)	回復率 (%)
100.0%	29.9	29.9	100.0%
90.0%	26.9	26.0	96.8%
80.0%	23.9	22.8	95.4%
70.0%	20.9	19.2	91.8%
60.0%	17.9	17.2	96.1%
50.0%	14.9	14.7	98.6%
40.0%	12.0	11.1	92.7%
30.0%	9.0	8.6	95.7%
20.0%	6.0	6.0	100.0%
10.0%	3.0	3.1	102.9%
5.0%	1.5	1.5	100.4%
3.3%	1.0	1.0	101.4%
2.8%	0.8	0.8	99.6%
0.0%	0.0	0.0	不適用

預期濃度 = 高濃度樣本 % x 高測量濃度
回復率 (%) = (測量濃度 ÷ 預期濃度) x 100

回復率

於陰性全血檢體中外加檢驗濃度範圍內之已知量的 tacrolimus。以 LC-MS/MS 驗證並以 QMS Tacrolimus 免疫檢驗測試這些樣本的 tacrolimus 濃度。結果如下所示。

樣本 ID	n	預期濃度 (ng/mL)	測量濃度 (ng/mL)	回復率 (%)
樣本 1	21	2.7	2.7	101.8
樣本 2	21	9.8	10.8	109.4
樣本 3	21	18.0	17.7	98.2
樣本 4	21	19.8	21.3	107.5
樣本 5	21	27.0	27.1	100.4

回復率 (%) = (測量濃度 ÷ 預期濃度) x 100

精確性

精確性是使用全血集中的病患和外加樣本評估。此研究以 CLSI 操作準則 EP5-A2 中所述方式進行。¹⁵ 每樣本每次以二重複檢驗，一天兩次，共 20 天。計算平均、組內和總體的標準差和變異係數 (% CV)。代表結果如下所示。

樣本	n	平均 (ng/mL)	組間		總體	
			標準差 (SD)	變異係數 (% CV)	標準差 (SD)	變異係數 (% CV)
外加的樣本 A	80	3.0	0.2	4.9%	0.2	7.1%
外加的樣本 B	80	10.0	0.2	1.9%	0.4	3.6%
外加的樣本 C	80	20.9	0.4	1.9%	1.1	5.0%
病患樣本 A	80	3.2	0.1	4.1%	0.2	6.2%
病患樣本 B	80	10.4	0.2	2.2%	0.4	3.6%
病患樣本 C	80	24.2	0.5	2.1%	1.1	4.6%

方法比較

執行相關研究以比較 QMS Tacrolimus 免疫檢驗和兩種 LC-MS/MS 方法 (系統 1 和系統 2)，以及 Abbott ARCHITECT® Tacrolimus 檢驗。此檢驗使用人類全血 EDTA 檢體，取自服用 tacrolimus 的腎臟、肝臟和心臟移植患者。所有測試檢體為波谷樣本，其採樣主要來自移植後時間一般 > 9 個月的成人患者。測試的患者接受 tacrolimus 的藥物療法為單獨給藥或合併給藥其他免疫抑制藥物，主要是 Mycophenolate Mofetil (MMF)、Mycophenolic Acid (MPA)，或 Corticosteroids。不同方法間的戴明 (Deming) 回歸分析結果¹⁶ 如下表所示。

比較法	n	斜率 (95% CI)*	截距 (95% CI)	相關係數 (R)
LC-MS/MS 系統 1	383	1.111 (1.084 至 1.137)	0.53 (0.31 至 0.76)	0.972
LC-MS/MS 系統 2	232	1.130 (1.092 至 1.167)	0.71 (0.42 至 1.01)	0.967
Abbott ARCHITECT Tacrolimus 檢驗	208	1.126 (1.071 至 1.181)	-0.03 (-0.63 至 0.56)	0.937

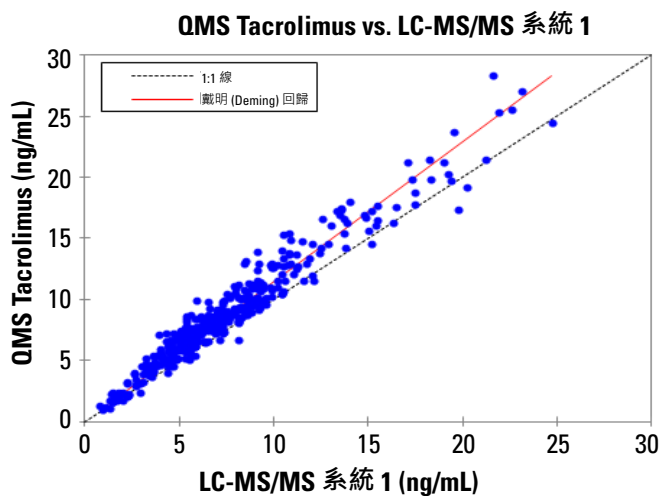
*信賴區間 (CI)

QMS Tacrolimus 檢體範圍：1.0 至 30.8 ng/mL

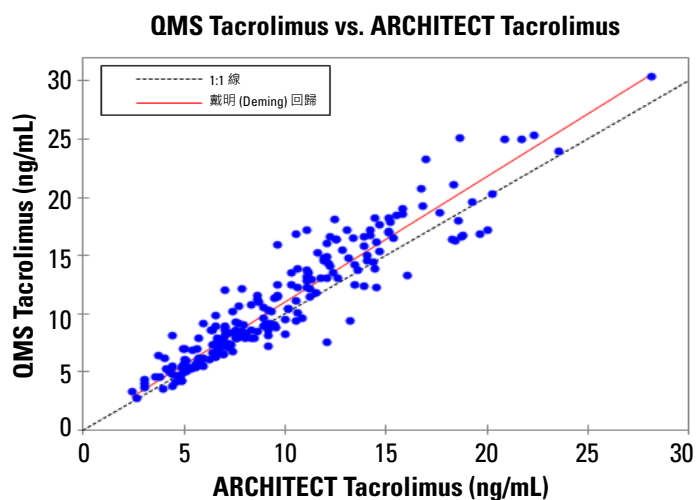
LC-MS/MS 檢體範圍：0.8 至 29.5 ng/mL

ARCHITECT Tacrolimus 檢體範圍：2.4 至 28.1 ng/mL

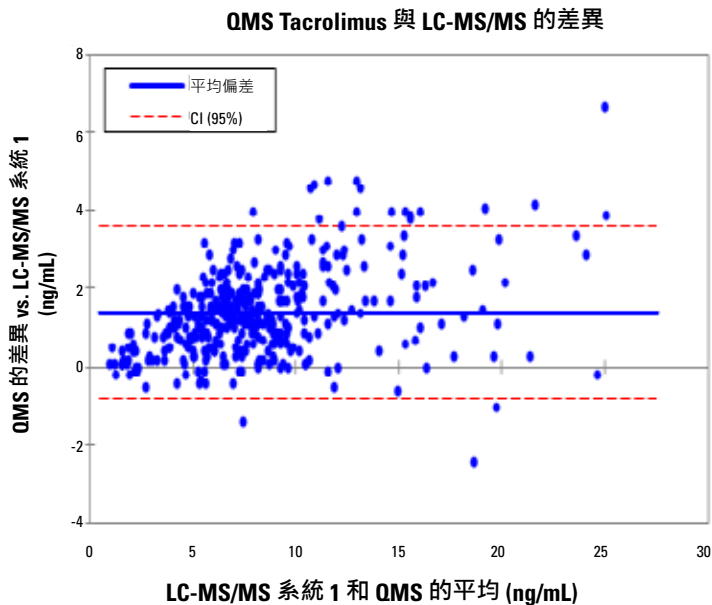
結合腎臟、肝臟和心臟移植樣本的 QMS Tacrolimus 與 LC-MS/MS 系統 1 比較結果的散佈圖。



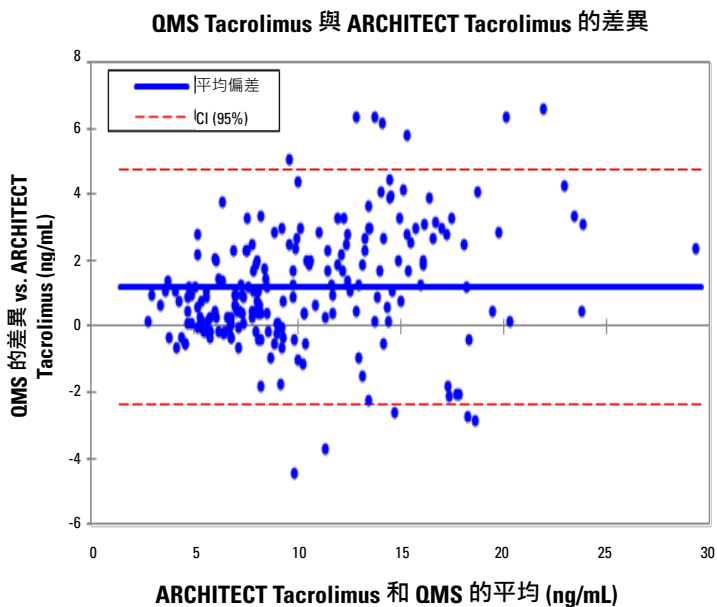
結合腎臟和肝臟移植樣本的 QMS Tacrolimus 與 Abbott ARCHITECT Tacrolimus 比較結果的散佈圖。



結合腎臟、肝臟和心臟移植樣本的 QMS Tacrolimus 與 LC-MS/MS 系統 1 比較結果的布蘭德-奧特曼偏差圖 (Bland and Altman bias plot)¹⁷。平均偏差的計算為 QMS Tacrolimus 免疫檢驗和 LC-MS/MS 系統 1 結果之間的平均差異。



結合腎臟和肝臟移植樣本的 QMS Tacrolimus 與 Abbott ARCHITECT Tacrolimus 檢驗比較結果的布蘭德-奧特曼偏差圖¹⁷。平均偏差的計算為 QMS Tacrolimus 免疫檢驗與 ARCHITECT Tacrolimus 結果之間的平均差異。



專一性

專一性研究使用 CLSI 操作準則 EP7-A2 做為指南實施。¹⁸ 測試有效的 tacrolimus 主要代謝物之交叉反應。另外也測試其他慣常與 tacrolimus 一同給藥之藥物，以確定這些化合物是否會影響使用 QMS Tacrolimus 免疫檢驗所進行的 tacrolimus 定量。

使用下列公式計算代謝物的交叉反應：

$$\text{交叉反應 (\%)} = \frac{\text{測量濃度} - \text{預期濃度}}{\text{交叉反應物濃度}} \times 100$$

與 tacrolimus 代謝物的交叉反應

下表中呈現 QMS Tacrolimus 免疫檢驗與主要的 tacrolimus 代謝物之交叉反應。將測試的化合物加到含有兩種 tacrolimus 藥物濃度的人類全血樣本中，以三重複進行測試。計算交叉反應百分比。

Tacrolimus 代謝物	代謝物濃度 (ng/mL)	預期濃度 (ng/mL)	測量濃度 (ng/mL)	回復率 (%)	交叉反應 (%)
M-I (13-O-demethyl)	20	5.8	7.6	131.0	9.2
	20	13.3	14.8	111.3	7.7
M-II (31-O-demethyl)	20	5.7	5.9	103.5	0.7
	20	13.2	13.1	99.2	-0.5
M-III (15-O-demethyl)	20	5.3	6.0	113.2	3.8
	20	12.4	13.0	104.8	2.7
M-IV (12-hydroxyl)	3.5	14.6	18.7	128.1	117.1
	3.3	21.2	27.0	127.4	174.8
	20	5.0	6.1	122.0	5.7
	20	12.0	14.1	117.5	10.5
M-VII (13,15-O-didemethyl)	20	5.4	7.3	135.2	9.3
	20	13.4	14.7	109.7	6.7
M-VII (13,15-O-didemethyl) + M-VI (13,31-O-didemethyl)	20	5.4	5.8	107.4	2.2
	20	13.4	13.8	103.0	2.0

回復率 (%) = (測量濃度 ÷ 預期濃度) x 100

Tacrolimus 的代謝物 M-IV 所觀察到的交叉反應為 ≤ 174.8%。Tacrolimus 代謝物 M-V 和 M-VIII 尚未進行評估以判定可能的交叉反應。

Tacrolimus 病患樣本含有 (相較於母藥物) 低濃度的 tacrolimus 代謝物，約有 6% 的 M-I、15% 的 M-II、6% 的 M-III 和幾乎無法檢出的 M-IV。^{9,12,19}

干擾物質

干擾研究使用 CLSI 操作準則 EP7-A2 做為指南實施。¹⁸ 以 tacrolimus 的合併給藥藥物和常見藥物測試 QMS Tacrolimus 免疫檢驗，以了解是否有任何可能的干擾。將測試的化合物加到含有大約 5 和 12 ng/mL tacrolimus 藥物的人類全血樣本中，並使用 QMS Tacrolimus 免疫檢驗進行測試。Tacrolimus 濃度的回復率高於 10% 錯誤者視為對於檢驗有干擾性。化合物以下表所列濃度進行測試者並未顯現對於檢驗之干擾。Tacrolimus 的平均回復率百分比範圍為 91% 至 109%。

化合物	濃度 (ng/mL)	化合物	濃度 (ng/mL)
Acetaminophen	200,000	Kanamycin B Sulfate	100,000
Acycloguanisine / Acyclovir	1,000,000	Ketoconazole	100,000
Allopurinol	50,000	Labetalol	17,100
Amikacin Sulfate	150,000	Lidocaine	100,000
Amphotericin B	100,000	Lithium	35,000
Ampicillin	100,000	Lovastatin	20,000
Apresoline / Hydralazine	100,000	Methylprednisolone	100,000
Atenolol	40,000	Metoclopramide	100,000
Azathioprine	100,000	Minoxidil	60,000
Azithromycin	5,000	Morphine Sulfate	100,000
Bromocriptine / 2-Bromo-α-ergocryptine	8,000	Mycophenolic acid	100,000
Carbamazepine	120,000	N-Acetylprocainamide	120,000

表格 (續)

化合物	濃度 (ng/mL)	化合物	濃度 (ng/mL)
Cefazolin	150,000	Nadolol	1,200
Ceftriaxone	500,000	Naproxen	100,000
Cephalosporin C	100,000	Nicardipine	500
Chlopromazine	50,000	Nicotine	20,000
Chloramphenicol	250,000	Nifedipine	100,000
Chlorodiazepoxide	20,000	Penicillin G	100,000
Chloroquine	1,500	Pentobarbital	100,000
Cimetidine	100,000	Phenobarbital	150,000
Ciprofloxacin	7,400	Phenytoin	100,000
Clarithromycin	5,000	Prazosin	100,000
Clonidine	100	Prednisolone	100,000
Colchicine	90	Prednisone	100,000
Cortisone	1,200	Primidone	100,000
Cyclosporine / Cyclosporin A	10,000	Probuco	600,000
Diazepam	20,000	Procainamide	100,000
Digitoxin	100,000	Propoxyphene	4,000
Digoxin	10,000	Propranolol	40,000
Diltiazem	60,000	Quinidine	100,000
Disopyramide	100,000	Ranitidine	200,000
Erythromycin	200,000	Rifampin / Rifampicin	100,000
Ethosuximide	300,000	Salicylic Acid	500,000
Everolimus	100	Sirolimus (Rapamycin)	300
Famotidine	10,000	Spectinomycin	100,000
Fluconazole	100,000	Streptomycin	100,000
Flucytosine / 5-Fluorocytosine	40,000	Sulfamethoxazole	150,000
Furosemide	100,000	Theophylline	250,000
Ganciclovir	1,000,000	Ticlopidine	150,000
Gemfibrozil	100,000	Tobramycin	100,000
Gentamicin	120,000	Triamterene	100,000
Hydrochlorothiazide	40,000	Trimethoprim	40,000
Hydrocortisol	100,000	Valproic Acid	500,000
Ibuprofen	400,000	Vancomycin	100,000
Itraconazole	100,000	Verapamil	100,000
Kanamycin A Sulfate	100,000		

下列具潛在干擾性的內生性物質，在所指示的濃度進行 QMS Tacrolimus 免疫檢驗的測試時，呈現 92% 至 108% 的回復率。

可能的干擾物質	濃度
白蛋白 (Albumin)	12 g/dL
膽紅素 (Bilirubin)	60 mg/dL
膽固醇 (Cholesterol)	500 mg/dL
肌酸酐 (Creatinine)	5 mg/dL
三酸甘油酯 (Triglyceride)	1500 mg/dL
尿酸 (UA)	20 mg/dL
IgG 球蛋白 (IgG Gamma Globulin)	12 g/dL
類風濕因子 (RF)	500 IU/mL
HAMA*	400 ng/mL
血容比	12% - 64%

*HAMA = 人類抗小鼠抗體

參考書目

1. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces II. Immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. *J Antibiotics* 1987; 40:1256-1265.
2. Bierer BE, Jin YJ, Fruman DA, et al. FK506 and rapamycin: molecular probes of T-lymphocyte activation. *Transplant Proc* 1991; 23:2850-2855.
3. Schreiber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991; 251:283-287.
4. Thomson AW, Bonham CA, and Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17:584-591.
5. Griffith JP, Kim JL, Kim EE, et al. X-ray structure of calcineurin inhibited by the immunophilin-immunosuppressant FKBP12-FK506 complex. *Cell* 1995; 82:507-522.
6. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document; therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995; 17:606-614.
7. Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; PROGRAF®: 1323-1327.
8. Lhoest GJ, Maton N, Latinne D, et al. 15-desmethyl FK-506 and 15,31-desmethyl FK-506 from human liver microsomes: isolation, identification (by fast atom bombardment mass spectrometry and NMR), and evaluation of *in vitro* immunosuppressive activity. *Clin chem.* 1994; 40:740-744.
9. Gonschior AK, Christians U, Winkler M, et al. Tacrolimus (FK506) metabolite patterns in blood from liver and kidney transplant patients. *Clin Chem.* 1996; 42:1426-1432.
10. Alak AM. Measurement of tacrolimus (FK506) and its metabolites: a review of assay development and application in therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit.* 1997; 19:338-351.
11. Jusko WJ. Analysis of tacrolimus (FK506) in relation to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 1995; 17:596-601.
12. Christians U, Pokaiyavanichkul T, Chan L. Tacrolimus, Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005:529-562.
13. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, and Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72:660-669.
14. PROGRAF® [產品插頁]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2012.
15. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, Wayne, PA, 2004.
16. Deming WE. Statistical adjustment of data. New York: Wiley, 1943. (Dover Publications edition, 1985; Dover Publications, New York)
17. Bland JM, Altman DG. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement". *Lancet* 327 (8476) 1986:307-310.
18. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2005.
19. Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC, Dressler D, Carrier S, Bekersky I, Benet L, and Christians U. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across ethnic groups. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:24-31.

詞彙表：

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



製造商：
Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
美國免付費電話：800-626-0690



歐盟的授權代表：
B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany

客戶服務

美國免付費電話：1-800-232-3342
其他國家/地區：請聯繫您當地的 Microgenics 代表。

Bio-Rad Lyphocheck® 為 Bio-Rad® 的註冊商標。
MORE 診斷控制液為 MORE Diagnostics, Inc. 的財產。
ARCHITECT 為 Abbott Laboratories® 的註冊商標。
所有其他商標為 Thermo Fisher Scientific Inc. 和其子公司的財產。
© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. 保留所有權利。



若要取得仿單更新，請前往：
www.thermofisher.com/diagnostics

10015557-12-TW
2021 01

thermo
scientific