＊＊ 2019年 6月改訂 (第4版)
＊ 2018年 1月改訂 (第3版)

この添付文書をよく読んでから使用してください

体外診断用医薬品

製造販売承認番号 22600AMX00518000

遊離カルニチンキット

F-Carnitine試薬 カイノス

【全般的な注意】

1) 本製品は体外診断用医薬品です。これ以外の目的に使用しないでください。
2) 診断は他の関連する検査結果や臨床症状などに基づいて総合的に判断してください。
3) 添付文書に記載以外の使用方法については保証を致しません。
4) 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してください。詳細は機器メーカーにお問い合わせください。

【形状・構造等（キットの構成）】

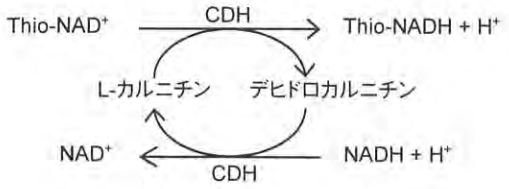
1) 反応試液（Ⅰ）
β-チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (Thio-NAD^+)
2) 溶解液
3) 反応試薬（Ⅱ）
カルニチンデヒドロゲナーゼ (CDH)
β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型 (NADH)
4) 標準液：L-カルニチン 50 μmol/L

【使用目的】

血清又は血漿中の遊離カルニチンの測定
(カルニチン欠乏症の診断補助等)

【測定原理】

1. 原理
本法は酵素サイクリング法に基づく測定法です。
L-カルニチンはCDH及びThio-NAD^+により特異的に酸化され、デヒドロカルニチン及びβ-チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型 (Thio-NADH) を生成します。このデヒドロカルニチンはCDH及びNADHの存在下で、L-カルニチン及びβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (NAD^+) を生成します。
検体中の遊離カルニチン濃度はThio-NADHの生成速度に比例しますので、Thio-NADHの吸光度変化量を測定することにより、遊離カルニチン濃度を求めます。



2. 特徴 [1)]
1) 酵素サイクリング法を用いており、高感度で操作性に優れています。
2) 基質特異性の高い酵素を用いているので、類似物質の影響を受けません。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取方法
1) 本製品による測定には、検体として血清又は血漿を使用してください。
2) 新鮮な検体を使用してください。
3) 検体を常温で保存した場合、検体中のアシルカルニチンが加水分解を受け、遊離カルニチン値が上昇します。検体を長期保存する場合は、-20°C以下 (-70°C以下が望ましい) で凍結保存してください。凍結保存した検体を使用する場合には室内温度 (15～25°C) に戻してから使用してください。
4) 検体を繰り返し凍結融解することは避けてください。凍結融解により測定値に誤差を与えることがあります。
5) 抗凝固剤 (EDTA2Na、ヘパリンNa、クエン酸3Na)、解糖阻止剤 (NaF) は通常使用濃度では測定値に影響を与えません。
6) 除タンパクを行った検体では正しい測定値が得られませんので、注意してください。除タンパクにトリクロロ酢酸を用いると遊離カルニチンは正誤差、総カルニチンは負誤差を与え、過塩素酸を用いると遊離カルニチンは負誤差、総カルニチンは正誤差を与えることがあります。

2. 妨害物質・妨害薬剤
1) ビリルビン (50 mg/dLまで)、溶血ヘモグロビン (300 mg/dLまで)、乳び (3000濁度まで)、イントラリピッド (5%まで)、アスコルビン酸 (100 mg/dLまで) は測定値に影響を与えません。使用する自動分析装置により影響の度合いが異なることがあります。
2) 濁りのある検体や溶血が見られる検体は、正しく測定が行えないおそれがあります。
3) L-カルニチン製剤の投与又はL-カルニチンを含むサプリメント等を服用している場合、血中カルニチン濃度が上昇し、測定範囲を超える可能性がありますので、注意してください。

3. その他
1) 使用前に測定装置を十分洗浄した後、必ずキャリブレーション (ブランク及びスタンダード) を行ってください。
2) 定期的な精度管理を実施してください。精度管理用のコントロールとして以下の製品をご使用ください。
RK2200 ： カルニチンコントロール血清 (別売品)

＊＊ 2019 年 6 月改訂　(第 4 版)
＊ 2018 年 1 月改訂　(第 3 版)

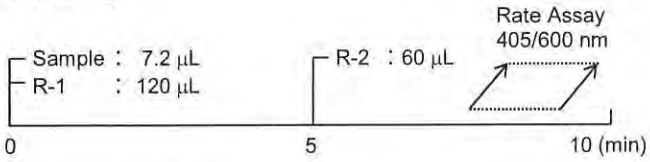
＊＊＊【用法・用量（操作法）】

1. 試薬の調製方法
   1) 反応試液（Ⅰ）：
   そのまま使用してください。

   2) 反応試液（Ⅱ）：
   反応試薬（Ⅱ）1バイアルに溶解液1ボトルを全量加え、転倒混和して完全に溶解してください。

   3) 標準液 ：
   そのまま使用してください。

2. 標準的操作法



各種のディスクリート方式臨床化学自動分析装置に使用できます。
装置ごとにパラメータを準備していますので、別途ご請求ください。

3. 濃度算出法

$$\text{遊離カルニチン濃度 (μmol/L)} = \frac{\text{検体の 1 分間あたりの吸光度変化}}{\text{標準液の 1 分間あたりの吸光度変化}} \times \text{標準液の表示値}$$

アシルカルニチン濃度 = 総カルニチン濃度※1 − 遊離カルニチン濃度

※1 あらかじめ別売のT-Carnitine試薬 カイノス（製造販売承認番号：22600AMX00519000）を用いて総カルニチン濃度を求めてください。

＊【測定結果の判定法】

1. 参考基準値
   1) 基準範囲 [2]
   血清中のカルニチン濃度（男性162例、女性144例）
   - 総カルニチン　45～91 μmol/L
   - 遊離カルニチン　36～74 μmol/L
   - アシルカルニチン　6～23 μmol/L

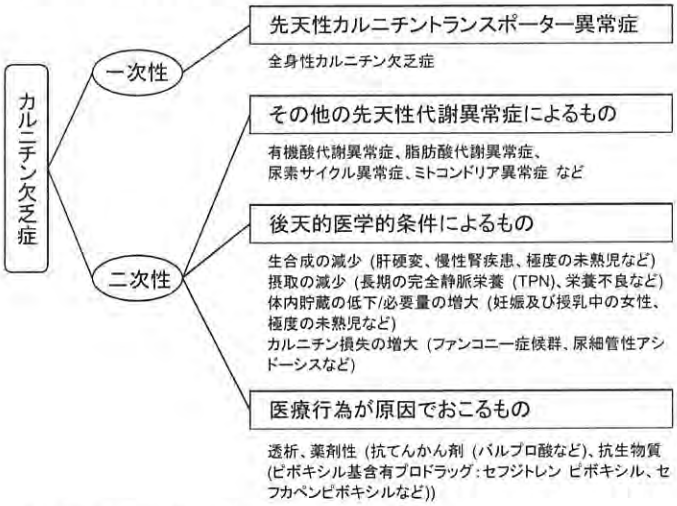
   2) 臨床判断値 [3]
   - カルニチン欠乏症
   遊離カルニチン ＜20 μmol/L
   - カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態
   20 μmol/L≦遊離カルニチン＜36 μmol/L
   アシルカルニチン／遊離カルニチン比（AC／FC比）＞0.4

2. 判定上の注意
   1) 血中カルニチン濃度において、以下のように性差、年齢差の報告がされていますので、判定に際し注意してください [4]。
   - 2歳以下で遊離カルニチンが低い
   - 6歳以下でアシルカルニチンが高い
   - 男性は女性に比べやや高い
   2) 36時間の絶食 [5]や運動負荷などにより、遊離カルニチンは減少し、アシルカルニチンは増加、総カルニチンはわずかに増加することがあります。
   3) 基準範囲は様々な要因により変動することがありますので、あらかじめ各施設に適した基準範囲を設定してください。
   4) 検体の濃度が測定範囲を超える場合は、検体を生理食塩液で希釈して再測定してください。
   5) 検体により、検体中の目的成分以外の物質との反応や妨害反応を生じることがあります。測定値や測定結果に疑問がある場合は、再検査や希釈再検査、または他の検査方法により確認してください。

【臨床的意義】

カルニチンは細胞のエネルギー代謝に必須の物質で、通常、カルニチンは75%が食事から供給され、25%が腎臓、肝臓、脳において必須アミノ酸であるリシンとメチオニンから合成されています。カルニチンは、生体内では脂肪酸と結合していない遊離カルニチンと脂肪酸とエステル結合しているアシルカルニチンが存在します。この反応はカルニチンアシルトランスフェラーゼによって触媒され、アシル基が可逆的にcoenzyme A (CoA) とカルニチンの間を転移します。カルニチンの生体内での役割は、脂肪酸のミトコンドリア内への輸送です。脂肪酸はミトコンドリア内でのβ酸化とTCA回路及び酸化的リン酸化により効率よくエネルギーを産生する基質ですが、長鎖脂肪酸はミトコンドリア内では活性化されず、また活性型の長鎖アシルCoAは、ミトコンドリア内膜を通過できません。カルニチンは、カルニチンアシルトランスフェラーゼ及びアシルカルニチントランスロカーゼにより、長鎖アシルCoAをミトコンドリア内に輸送し、β酸化が行われるように作用します。

カルニチンが欠乏すると骨格筋では筋力低下、筋萎縮、心筋では心筋症、肝臓ではATP産生の低下やβ酸化の低下による尿素サイクル停止による高アンモニア血症、糖新生低下による低ケトン性低血糖による意識低下や昏睡などReye症候群様の症状が出現します。カルニチン欠乏症には、先天性カルニチントランスポーター異常による全身性カルニチン欠乏症の一次性カルニチン欠乏症と、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、ミトコンドリア異常症などのその他の先天性代謝異常症や、後天的医学的条件によるもの、透析やバルプロ酸ナトリウム製剤(VPA)、ピボキシル基含有の抗生物質によるものなどの二次性カルニチン欠乏症が知られています [6), 7)]。



Pons R, et al.: J Child Neurol, 10, Suppl.2:2S8-2S24 (1995)
桑島正道：日本臨床, 60, Suppl.4:706-709 (2002)　改変

2012年4月から先天性代謝異常症検査として保険適用されているタンデムマス法と本製品（酵素サイクリング法）の相関を検討したところ、総カルニチン：相関係数 r = 0.984、回帰式 y = 0.93x + 2.89、遊離カルニチン：相関係数 r = 0.990、回帰式 y = 0.91x + 3.14と良好な相関を示しました。また、臨床性能試験における健常人と透析患者、VPA投与患者の血清中カルニチン値の分布は図1~4のとおりです [8)]。

本製品を用いて遊離カルニチン濃度を、T-Carnitine試薬 カイノスを用いて総カルニチン濃度を測定することにより、アシルカルニチン濃度を得ることができ、血中の総カルニチン、遊離カルニチンの濃度に加えAC／FC比により二次性カルニチン欠乏状態の把握が可能です。

** 2019年6月改訂 (第4版)
* 2018年1月改訂 (第3版)

図1 総カルニチン

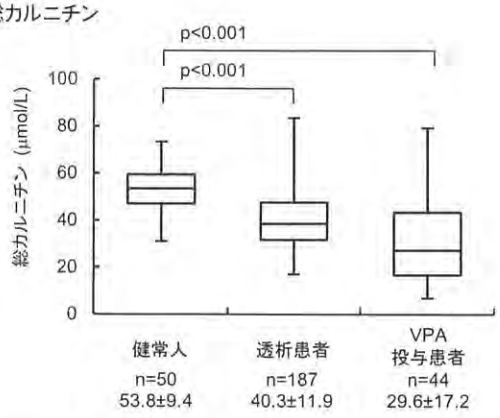


図2 遊離カルニチン

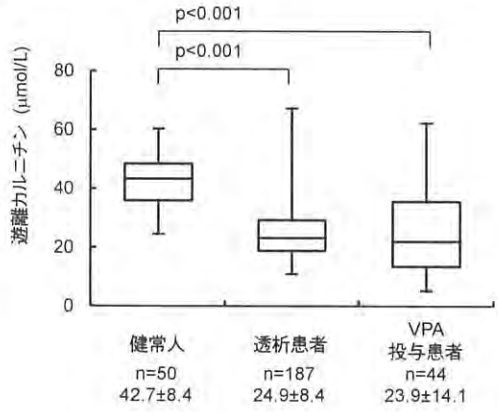


図3 アシルカルニチン

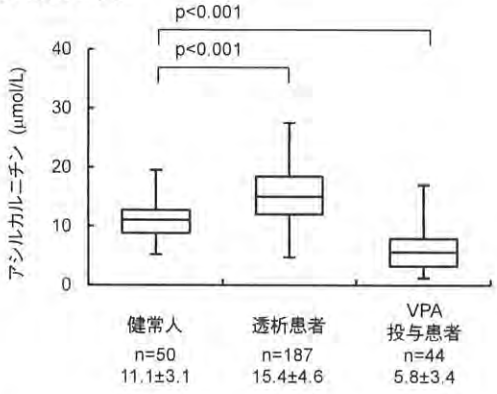
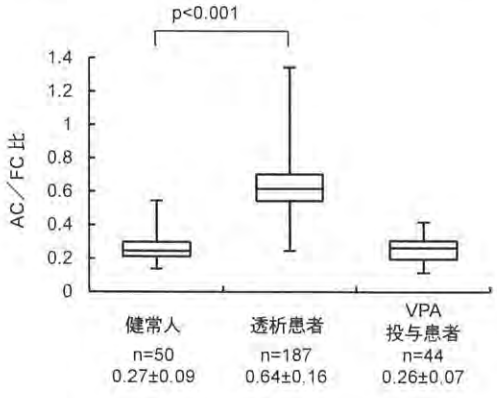


図4 AC／FC比 (アシルカルニチン／遊離カルニチン濃度比)



p Dunnett t 検定
数値 平均値±標準偏差

**【性能】

1. 性能
   1) 感度
      ア) 精製水を試料として操作するとき、1分間あたりの吸光度変化は0.020以下。
      イ) 50 μmol/Lの標準液を試料として操作するとき、1分間あたりの吸光度変化は0.010～0.050。
   2) 正確性
      濃度の異なる3種の管理用検体※2を測定するとき、既知濃度の90～110%。
   3) 同時再現性
      濃度の異なる3種の管理用検体※2について、同一検体を5回同時に測定するとき、測定値のC.V.値は5.0%以下。
   4) 測定範囲 (標準的操作法)
      1.0～200 μmol/L

※2 管理用検体

カルニチン	低値管理用検体	10～ 40 μmol/L
カルニチン	中値管理用検体	40～ 90 μmol/L
カルニチン	高値管理用検体	150～200 μmol/L

2. 相関性試験成績
   1) 血清検体 (タンデムマス法との相関性)
      回帰式 y = 0.91x + 3.14 (x：LC-MS/MS, y：本製品)
      相関係数 r = 0.990
      例数 n = 281
   2) 血漿検体 (同一検体の血清と血漿との相関性)
      回帰式 y = 1.02x + 2.04 (x：血清, y：EDTA血漿)
      相関係数 r = 0.993
      例数 n = 50

3. 較正用の基準物質
   Levocarnitine (USP)

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上 (危険防止) の注意
   1) 血清等の検体はHIV、HBV、HCV等の感染の危険性があるものとして取扱いには十分注意してください。また、検体に接触した器具等は検体と同様、感染の危険性のあるものとして取扱ってください。
   2) 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てください。
   3) 感染を避けるため、口によるピペッティングを行わないでください。
   4) 本製品にはアジ化ナトリウムが含有されています。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。

2. 使用上の注意
   1) 本製品は凍結を避け、貯蔵方法に従って保存してください。誤って凍結させた試薬は、品質が変化して正しい結果が得られないことがあるので使用しないでください。
   2) 開封後の反応試液 (Ⅰ)、標準液及び調製後の反応試液 (Ⅱ) は、蓋をしめて2～10°Cで保管してください。
      開封後及び調製後の試薬の有効期間は1ヵ月間です。
   3) 反応試液は2種類ありますので、取り違えないようにしてください。
   4) ラベルに記載されている使用期限内に使用してください。
   5) ロットが異なる反応試液 (Ⅰ) 及び反応試液 (Ⅱ) を組み合わせて使用しないでください。また、ロットが同じであっても試薬を継ぎ足して使用しないでください。
   6) 反応試液 (Ⅱ) の調製にロットの異なる溶解液、反応試薬 (Ⅱ) を使用しないでください。

** 2019年6月改訂 (第4版)
* 2018年1月改訂 (第3版)

3. 廃棄上の注意
   1) 本製品を廃棄する場合は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の関連法規に従って処理してください。
   2) 検査に使用した器具や試薬等は感染の危険があるものとして適切に処理してください。次亜塩素酸ナトリウム (0.1%以上、1時間以上浸漬)、グルタルアルデヒド溶液 (2%、1時間以上浸漬) による消毒処理又はオートクレーブ (121°C、20分以上) による滅菌処理を行ってください。
   3) 本製品が漏出又は飛散した場合は、少量のときは吸水紙等で拭き取り、大量のときは水で洗い流してください。
   4) 本製品にはアジ化ナトリウムが含有されています。アジ化ナトリウムは鉛、銅等と反応して爆発性の高いアジ化金属を形成することがあるので、廃液等は大量の水で流すよう注意してください。
   5) 本製品の容器等は他の目的に転用しないでください。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法　2～10°C
2. 有効期間　24ヵ月 (使用期限は容器ラベル及び外箱に表示)

【包装単位】

製品名		管理コード	包装
F-Carnitine試薬 カイノス	反応試液 (Ⅰ)	STF4610	20 mL× 1
	溶解液		10 mL× 1
	反応試薬 (Ⅱ)		10 mL用× 1
	標準液		5 mL× 1

**【主要文献】

1) Takahashi M, et al. ： Clin Chem, 40, 5：817-821 (1994)
2) 津島慶三, 他 ： 臨床透析, 16, 2：167-173 (2000)
3) カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018 (日本小児科学会, 2018年)
4) 村上貴孝, 他 ： 小児科診療, 58, 6：1083-1086 (1995)
5) Rebouche CJ, et al. ： Annu Rev Nutr, 6：41-66 (1986)
6) Pons R, et al. ： J Child Neurol, 10, Suppl.2：2S8-2S24 (1995)
7) 桑島正道 ： 日本臨床, 60, Suppl.4：706-709 (2002)
8) 伊丹儀友, 他 ： 臨床検査, 58, 5：651-658 (2014)

【問い合わせ先】

株式会社カイノス 学術部
〒113-0033 東京都文京区本郷2-38-18
☎ 03 (3816) 4480　　FAX 03 (3816) 6544

製造販売元
株式会社カイノス
〒113-0033 東京都文京区本郷2-38-18 ☎ 03 (3816) 4485