Atellica® IM
Analyzer

この添付文書をよく読んでから使用ください

体外診断用医薬品

製造販売承認番号21400AMY00159000

＊2021 年 4 月改訂（第 2 版）
2018 年 1 月作成（第 1 版）

アテリカ用
葉酸キット

ケミルミ 葉酸

■ 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。
・ヒト由来成分を含む試薬は、感染性のあるものとして使用ください。
・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。
・適切な保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを使用し測定ください。

■ 形状・構造等（キットの構成）

1.ケミルミ 葉酸（アテリカ）

基本試薬パック

構成試薬	成分
標識葉酸	アクリジニウムエステル標識葉酸、アジ化ナトリウム（0.1%）
固相化アビジン	アビジン結合磁性粒子、ヒト血清アルブミン
結合たん白	ビオチン化葉酸結合たん白

葉酸 キャリブレータ（アテリカ）※

構成試薬	成分
低濃度較正剤	N-5-メチル-テトラヒドロ葉酸、アジ化ナトリウム（溶解前、＜1.0%（溶解後、＜0.1%））、ヒト血清アルブミン
高濃度較正剤	

※凍結乾燥品：■用法・用量（操作方法）のキャリブレータの準備を参照ください。

本品には、キャリブレータ表示値シート及びマスターカーブ/テストディフィニションシートが付属します。

2.アテリカIM 酸化剤/酸化補助剤（別売）

構成試薬	成分
酸化剤	0.5% 過酸化水素 0.1N 硝酸
酸化補助剤	0.25N 水酸化ナトリウム

■ 使用目的

血清中の葉酸の測定

■ 測定原理

本品の反応形式は競合法による化学発光免疫測定法で、患者検体中の葉酸は、規定量のビオチン化葉酸結合たん白に対して標識葉酸中のアクリジニウムエステル標識葉酸と競合します。ビオチン化葉酸結合たん白は、固相化アビジン中のアビジン結合磁性粒子と結合します。本測定では、葉酸が検体中の内因性結合たん白から遊離するよう、あらかじめ検体が前処理されます。

■ 操作上の注意

本品はAtellica IM免疫自動分析装置（Atellica IM）の専用試薬です。
Atellica IMで使用される試薬とADVIA Centaur免疫自動分析装置（ADVIA Centaur）で使用される試薬の成分は同じです。本添付文書に示した試験の一部は、ADVIA Centaurを用いて実施しました。

1.測定試料の性質、採取法

(1)検体の性質、採取法
注意：葉酸は光感受性です。検体の取扱い時及び保存時の露光は最小限に抑えてください[1]。
・本品の測定には血清検体を使用ください。
・検体を採取する際は、感染予防措置を講じてください。すべての検体は感染性があるものとして取り扱いください[2]。
・静脈穿刺により血液検体を採取する際の推奨手順に従ってください[3]。
・検体の採取及び処理については、検体採取器具の取扱説明書に従ってください[4]。
・血液検体は遠心分離する前に完全に凝固させてください[5]。
・採血管は常に栓をしてください[5]。
・明らかに汚染されている検体は使用しないでください。
・検体を機器に装填する前に、検体中にフィブリン又は浮遊物や、気泡がないことを確認ください。
・CLSI及び検体採取器具製造元の推奨に従い、遠心分離により浮遊物を除去ください[5]。
・適切な検体容器の詳細については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

(2)検体量
1回の測定に必要な検体量は100μLです。この検体量には、検体容器のデッドボリューム、2重測定や再測定等を実施する際に追加で必要になる量は含まれていません。最小必要量を決定する際の情報については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
機器による自動希釈の実施に必要な検体量は、1回の測定に必要な検体量とは異なります。■用法・用量（操作方法）の希釈方法を参照ください。

(3)検体の保存
・8時間を超えて室内温度に保存した検体は使用しないでください。
・8時間以内に測定が終了しない場合は、検体にしっかり栓をして2～8℃で冷蔵保存ください。
・48時間以内に測定が終了しない場合は、−20℃以下で検体を凍結保存ください。
・検体の凍結は1回限りとし、融解後はよく混和ください。検体は30日間凍結保存できます。自動霜取り機能のついた冷凍庫には保存しないでください。検体を30日以上保存する場合は、−80℃以下で凍結保存ください。
・保存検体は室内温度に戻してから使用ください。

上記の取り扱い及び保存情報は、製造元のデータ又は参考資料に基づいています。利用可能な参考文献や独自の試験結果を用いて別の安定性基準を設定する場合は、各検査室の責任において行ってください。

(4)検体の輸送
検体を輸送する際は、臨床検体及び病原体の輸送に関して適用される各国の規制に従い、検体を梱包・表示ください。

＊2.妨害物質・妨害薬剤

本品は、黄疸、乳びの影響が10%以下になるよう設計されています。CLSI EP7-A2に従い、下表に示した濃度でAtellica IMを用いて実施しました[6]。
誤差はコントロール検体（妨害物質なし）とテスト検体（妨害物質あり）の測定結果の差をパーセントで示したものです。測定結果はこの誤差を元に修正しないでください。

物質	物質濃度	測定物質濃度 ng/mL（nmol/L）	誤差（%）
抱合型ビリルビン（黄疸）	20 mg/dL（341 μmol/L）	3.8（ 8.61）	0.7
	20 mg/dL（341 μmol/L）	9.5（21.52）	9.1
非抱合型ビリルビン（黄疸）	20 mg/dL（341 μmol/L）	3.6（ 8.15）	−5.3
	20 mg/dL（341 μmol/L）	9.8（22.20）	−1.5
Intralipid（乳び）	2000 mg/dL（22.7 mmol/L）	5.0（11.33）	2.0
	2000 mg/dL（22.7 mmol/L）	8.8（19.93）	3.0

異なる濃度の葉酸を含む血清検体に、ビオチンを添加しました。これらの検体について、適切なコントロールと比較し観察された誤差は以下のとおりです。

Fol濃度 ng/mL（nmol/L）	血清中ビオチン濃度（ng/mL）								
	0	1	5	19	38	75	150	300	600
	誤差（%）								
9.23（20.91）	−	1.4	−1.1	6.9	4.7	20.2	>MI※	>MI	>MI
17.37（39.34）	−	1.3	1.3	3.6	8.3	35.3	>MI	>MI	>MI

※測定範囲

- 血清中に50 ng/mLのビオチンを含む検体においては、10%以下の誤差が生じます。ビオチン濃度がこの濃度を超える検体では偽高値を示す可能性があります。
- ビオチンの推奨摂取量は成人1日当たり30 µgです。髪、皮膚、爪の健康維持のために推奨されている市販の栄養補助食品にはビオチンが5〜100 mg含まれる場合があり、1日に複数の錠剤を摂取することを勧められています。健康成人を対象とした薬物動態試験において、ビオチンを5 mg、10 mg、20 mg摂取している被験者の血清中ビオチン濃度は、それぞれ73 ng/mL、141 ng/mL、355 ng/mLに達することが示されています[18]。1日に最大300 mgのビオチンを摂取する被験者では、血漿ビオチン値が1160 ng/mLと高くなる可能性があります[19]。

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

■ 用法・用量（操作方法）

1.ジチオスレイトール/変性剤混液の準備

注意：正確で一貫性のある結果を得るにはジチオスレイトール/変性剤混液を慎重に準備する必要があります。各測定で注入するジチオスレイトールの絶対量は結果に影響を与える可能性があります。準備したジチオスレイトール/変性剤混液は使用直前に準備し、108時間以内に使用ください。

(1) ジチオスレイトールバイアルに変性剤バイアル内の全量を直接注ぐかピペッティングで加えてください。

(2) ジチオスレイトールバイアルの栓をしっかりと締め、数回転倒混和ください。

(3) ジチオスレイトールバイアル内の全量を、同梱されている使い捨て補助試薬パックに直接注ぐかピペッティングください。

(4) 使い捨て補助試薬パックにパックシールを装着ください。シールがパック開口部中央にあることを確認し、シールの接着部をしっかりと接着ください。

2.試薬パックの準備

アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤を除く試薬パックはすべて液状のため、そのまま使用ください。

基本試薬パックを機器に装填する前に手で混和し、底部を確認して、すべての粒子が懸濁していることを確認ください。使用する試薬パックの準備については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

3.必要な器具・器材・試料等

- Atellica IM 免疫自動分析装置
- アテリカIM 洗浄液（キュベット）：アジ化ナトリウム（<0.1%）
- アテリカIM クリーナー（機器）
- アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤：液体化ジチオスレイトール、水酸化ナトリウム（〜1.1N）
- アテリカIM APWプローブ洗浄液1：水酸化ナトリウム（0.4N）
- アテリカIM 葉酸 希釈液：ヒト血漿、アジ化ナトリウム（<0.1%）

4.機器の準備

- 機器の保冷庫に十分な数の試薬パックが装填されていることを確認ください。機器は、試薬パックを自動的に攪拌するため、常に均一な懸濁液状に保たれています。試薬パックの装填については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
- 検体を自動希釈する場合は、アテリカIM 葉酸 希釈液を必ず機器に装填ください。

5.マスターカーブ/テストディフィニションシートのスキャン

新しいロットの試薬において較正を開始する前に、2D バーコードをスキャンして、マスターカーブ/テストディフィニションを読み込んでください。スキャンの方法については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

6.較正

- 本品の較正には、各キット付属のキャリブレータを使用ください。
- 較正後のキャリブレータはバイアルに戻さないでください。蒸発により、測定性能に影響が出るおそれがあります。
- 検体カップ中のキャリブレータの残量が少なくなった場合に注ぎ足しはしないでください。必要に応じて、新しいキャリブレータを使用ください。

(1) 較正間隔

以下の場合において、較正を実施ください。

- 基本試薬パックのロットが変更となったとき
- 較正済みの試薬ロットのロット較正間隔が終了したとき
- 較正済みの試薬パックのパック較正間隔が終了したとき
- 精度管理の結果、較正が必要となったとき
- メンテナンス又は整備の後の精度管理の結果、較正が必要となったとき

機器装填後の試薬安定性期間の終了時には、装填されている試薬パックを新しい試薬パックに交換ください。ロット較正間隔を過ぎない限り、再較正は不要です。

ロット較正間隔：14日
パック較正間隔： 7日
機器装填後の試薬安定性期間：14日

ロット較正間隔、パック較正間隔に関する情報については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

各検査室の精度管理プログラム及び手順によっては、より頻繁に較正が必要な場合もあります。

(2) キャリブレータの準備

キャリブレータは以下の手順に従い調製ください。

1. ピペットを使用して3.0 mLの精製水を各バイアルに分注し、キャップを締めてください。
   注意：精製水の要件に関する情報は、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
2. 室内温度に15〜20分間置き、凍結乾燥品を溶解ください。
3. 均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。
4. 長期保存の場合、分割して密封ください。溶解後は、「使用上の注意」に示した安定期間に従い保存ください。自動霜取り機能のついた冷凍庫には保存しないでください。

注意：凍結したキャリブレータは、使用前に完全に融解ください。均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。融解後は速やかに使用し、残ったキャリブレータは廃棄ください。

注意：「使用上の注意」に示した安定期間内のキャリブレータを使用し、残った物質は廃棄ください。

(3) 較正の手順

キャリブレータの必要量は条件により異なります。検体量の要件に関する情報は、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

較正には以下に示したロット固有の資材を使用ください。

- マスターカーブ/テストディフィニションについては、本品に付属のマスターカーブ/テストディフィニションシートをスキャンください。
- キャリブレータの設定については、本品に付属のキャリブレータ表示値シートをスキャンください。
- キャリブレータに使用するバーコードラベルを作成ください。

較正手順に関する説明については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

7.機器装填後の安定性

- 試薬パック及びアテリカIM APWプローブ洗浄液1は、機器に装填後、14日間安定です。
- 酸化剤/酸化補助剤及びアテリカIM 葉酸 希釈液は、機器に装填後、28日間安定です。
- アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤は、機器に装填後、108時間安定です。

機器装填後の安定性期間が過ぎた試薬は廃棄ください。

8.精度管理

本品の精度管理については、測定実施日ごとに、既知濃度の精度管理物質を少なくとも2濃度（低濃度・高濃度）使用ください。精度管理物質は、精度管理物質の取扱説明書に従い使用ください。

測定値が、機器の期待値の範囲内又は適切に実施された検査室内の精度管理法によって設定した範囲内であるとき、性能は基準に達しています。得られた結果が許容範囲から外れた場合は、検査室の精度管理手順に従い対応ください。精度管理の情報の入力に関しては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

各検査室の精度管理手順により、より頻繁に精度管理の実施が必要となる場合もあります。

較正後に精度管理を実施ください。

精度管理結果が許容範囲から外れた場合は、結果を報告せず、検査室の手順に従い、是正措置を実施ください。推奨手順については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

9.希釈方法

- 本品の測定範囲は0.35〜24.00 ng/mL（0.79〜54.36 nmol/L）です。測定範囲を48.00 ng/mL（108.72 nmol/L）まで拡張する場合の希釈オプションについては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

・本品の測定結果が24.00 ng/mL(54.36 nmol/L)を超える場合は、正しい結果が得られるように希釈をしてから再測定ください。
・自動希釈する場合は、アテリカIM 葉酸 希釈液を機器に装填ください。希釈を実施するのに十分な検体量があることを確認し、適切な希釈係数を用いて測定ください。自動希釈に必要な検体量及び希釈係数については、下表を参照ください。希釈セットポイントは≦24.00 ng/mL(≦54.36 nmol/L)と設定ください。

検体	希釈係数	検体量（μL）
血清	2	100

10.測定法

機器により次の動作が自動的に実施されます。

検体（100μL）
↓
アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤混液（35μL）
↓
37℃で5分間インキュベート
↓
結合たん白（65μL）、固相化アビジン（130μL）
↓
37℃で5分間インキュベート
↓
標識葉酸（65μL）
↓
37℃で3分間インキュベート
↓
B/F分離※（アテリカIM 洗浄液）
↓
酸化剤（300μL）、酸化補助剤（300μL）
↓
測定結果

※ B/F分離とは、抗原抗体複合体（B,bound）と未反応の標識体（F,free）を分離することです。

患者検体中の葉酸量と機器によって検出されるRLUs（相対的発光量）の間には、負の相関関係があります。

■ 測定結果の判定法

1.結果の判定法

機器画面上のオンラインヘルプに記載の計算スキームを使用し、結果を算出します。
機器は設定画面で定めた単位に応じて、結果をng/mL（慣用単位）又はnmol/L（SI単位）で報告します。
換算式：1 ng/mL（慣用単位）=2.265 nmol/L（SI単位）

2.参考基準範囲

・血清葉酸濃度は葉酸摂取量の影響を受けるので、国内にて予め食事調査を行い、栄養所要量を摂取している者を対象に参考値を設定しました。参考基準範囲は3.6～12.9 ng/mLでした[7]。

下記参考基準範囲はADVIA Centaurを用いて設定しました。ADVIA CentaurとAtellica IMの相関性については、■性能の相関性を参照ください。

・国内において健常者血清検体299例を測定しました。確立紙法による95%の信頼区間より算出された参考基準範囲は2.4～10.0 ng/mLでした[8]。
・製造元において、血清検体370例を測定し、参考基準範囲を設定しました。測定結果が不確定範囲（3.38～5.38 ng/mL（7.64～12.19 nmol/L））の場合、臨床結果及びその他の検査結果を葉酸の測定結果に補足ください。

	検体数	中央値（ng/mL）	参考基準範囲（ng/mL）	中央値（nmol/L）	参考基準範囲（nmol/L）
異常※2	65	1.54	0.35～3.37	3.49	0.79～ 7.63
不確定※3			3.38～5.38		7.64～12.19
正常	305	12.51	＞5.38※1	28.34	＞12.19

※1 健常者の97.5%信頼区間
※2 骨髄・末梢血塗抹標本、及び以下を含む他の判定基準による診断：
・巨赤芽球性貧血
・葉酸摂取不足
・吸収不良
・アルコール依存症
・熱帯性スプルー
・平均赤血球容積異常（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）、ヘマトクリット値（HCT）を含む血液パラメーターの異常
※3 異常値と正常値の間の範囲
上記の値は参考値として取り扱いください。測定値は米国の健常男性及び健常女性より得られました。人口統計学的要因、食事及び測定法の理由から、他の検査薬と同様に、参考基準範囲は各検査室において設定ください[9]。

＊3.判定上の注意

・赤血球中の葉酸濃度は高いので、溶血すると葉酸値は有意に上昇します。
・メトトレキサートとロイコボリンは葉酸結合蛋白と交差反応するため葉酸測定を妨害します。

■ 臨床的意義

葉酸は、プテロイルグルタミン酸（PGA）の化合物で、ホルミル基、ホルムイミノ基、メチレン基、メチル基など1つの炭素原子を含む断片を分子から受け取り、それをアミノ酸や核酸合成の中間体へ渡す役割を担うなど、アミノ酸及び核酸の代謝に用いられている補酵素です。
ビタミンB_{12}と葉酸は、正常な赤血球の成熟に関わるDNA合成に必須です[10]。
葉酸は生体内で産生することができず、主に果物、緑色野菜や葉野菜、酵母、内臓肉などの食餌摂取源から摂取します[11]。葉酸は、小腸から吸収されて肝臓に蓄積されます。
葉酸摂取不足、胃腸疾患、妊娠、フェニトインなどの薬剤による吸収不良は、葉酸欠乏の原因となります[12]。葉酸欠乏は慢性アルコール中毒とも関連しています[13]。葉酸及びビタミンB_{12}が欠乏すると、DNA合成が障害され、大赤血球性貧血を引き起こします。これらの貧血は、骨髄内の赤芽球の分裂異常によって未成熟な巨赤芽球が多く出現するのが特徴であり、成熟赤血の減少により貧血を引き起こします[10]。
この様に葉酸とビタミンB_{12}欠乏はどちらも大赤血球性貧血を引き起こすことがあり、適切な治療には葉酸やビタミンB_{12}の欠乏の有無を知ることが重要です。血清葉酸測定は、体内の葉酸蓄積量の良い指標とされています[11]。

■ 性能

1.測定範囲

0.35～24 ng/mL(0.79～54.36 nmol/L)
測定下限値は、分析感度です。測定範囲未満の結果については0.35 ng/mL（0.79 nmol/L）未満と報告ください。
測定値が測定範囲を超える場合は■用法・用量（操作方法）の希釈方法を参照ください。

2.性能

■用法・用量（操作方法）の測定法により、感度・正確性・同時再現性の各試験を行った場合、下記の規格値に適合します。
(1)感度試験
①標識葉酸の総カウント（T）に対する低濃度の較正剤（N-5-メチルテトラヒドロ葉酸濃度1.8～3.6 ng/mL）を試料として操作した場合のカウント（B.low）の百分率（B.low/T）（%）は0.30～3.50%です。
②低濃度の較正剤を試料として操作した場合のカウント（B.low）に対する高濃度の較正剤（N-5-メチルテトラヒドロ葉酸濃度14～22 ng/mL）を試料として操作した場合のカウント（B. high）の百分率（B.high/B.low）（%）は10～35%です。
※カウントとは、標識したアクリジニウムエステルが酸化する際の化学発光により生じた光子を光電子増倍管で測定するときの単位です。
(2)正確性試験
2種の管理血清の葉酸量を測定するとき、あらかじめ定められた値に対し、以下の範囲に入ります。
葉酸濃度12.0 ng/mL以上　±20%
葉酸濃度4.0 ng/mL以上12.0 ng/mL未満　±20%
(3)同時再現性試験
同一の管理血清の葉酸量を3回同時に測定する時、濃度のCV値は、20%以下です。

3.相関性

本品は、ADVIA Centaurでの測定結果との相関係数が0.95以上、傾きが1.0±0.1になるよう設計されています。相関性は、CLSI EP09-A3に従い重み付きDeming回帰を使用して求めました[14]。Atellica IM（y）とADVIA Centaur（x）の機器相関性の結果は以下のとおりです。

検体	回帰式	濃度範囲	N※1	r※2
血清	y=0.94x−0.01 ng/mL (y=0.94x−0.02 nmol/L)	0.64～22.78 ng/mL (1.45～51.60 nmol/L)	105	0.99

※1 検体数
※2 相関係数

相関性は、試験デザイン、比較対象の測定法、検体母集団により異なるため、各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

4.希釈回収試験

葉酸濃度12.42～22.36 ng/mL(28.13～50.65 nmol/L)のヒト血清5検体を、アテリカIM 葉酸 希釈液で2倍に希釈し、回収率と希釈直線性を試験しました。回収率は90.0～99.4%、平均値は95.3%でした。

検体	希釈率	実測値 (ng/mL)	期待値 (ng/mL)	実測値 (nmol/L)	期待値 (nmol/L)	回収率 (%)
1	—	22.36	—	50.65	—	—
	2倍	10.06	11.18	22.79	25.32	90.0
2	—	16.82	—	38.10	—	—
	2倍	8.21	8.41	18.60	19.05	97.6
3	—	12.42	—	28.13	—	—
	2倍	6.03	6.21	13.66	14.07	97.1
4	—	15.50	—	35.11	—	—
	2倍	7.17	7.75	16.24	17.55	92.5
5	—	20.90	—	47.34	—	—
	2倍	10.39	10.45	23.53	23.67	99.4
平均						95.3

上記の試験は、Atellica IMを用いて実施しました。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

5.添加回収試験

1.05～1.35 ng/mL(2.38～3.06 nmol/L)の葉酸を含む5検体に、様々な濃度の葉酸を添加しました。回収率は87～116%で、平均値は104%でした。

検体	添加量 (ng/mL)	実測値 (ng/mL)	添加量 (nmol/L)	実測値 (nmol/L)	回収率 (%)
1	0.00	1.05	0.00	2.38	—
	3.57	4.65	8.09	10.53	108
	7.14	8.50	16.17	19.25	112
	10.70	12.20	24.24	27.63	115
	16.70	16.40	37.83	37.15	109
	19.00	18.30	43.04	41.45	108
	平均				110
2	0.00	1.11	0.00	2.51	—
	3.57	4.65	8.09	10.53	105
	7.14	8.40	16.17	19.03	111
	10.70	12.30	24.24	27.86	116
	16.70	15.50	37.83	35.11	101
	19.00	19.60	43.04	44.39	116
	平均				109
3	0.00	1.30	0.00	2.94	—
	3.57	4.45	8.09	10.08	95
	7.14	7.80	16.17	17.67	101
	10.70	11.40	24.24	25.82	106
	16.70	13.60	37.83	30.80	87
	19.00	17.10	43.04	38.73	99
	平均				97
4	0.00	1.35	0.00	3.06	—
	2.98	3.97	6.75	8.99	94
	5.95	6.74	13.48	15.27	99
	8.90	9.40	20.16	21.29	99
	11.90	11.60	26.95	26.27	99
	14.90	14.50	33.75	32.84	103
	平均				99
5	0.00	1.35	0.00	3.06	—
	2.98	4.11	6.75	9.31	101
	5.95	7.21	13.48	16.33	106
	8.90	10.10	20.16	22.88	108
	11.90	11.90	26.95	26.95	100
	14.90	14.90	33.75	33.75	105
	平均				104
平均					104

上記の試験は、Atellica IMを用いて実施しました。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

6.精度

CLSI EP05-A3に従い、各検体を1日に2回2重測定で20日間（N＝80)、Atellica IMを用いて測定しました[15]。

本品は、葉酸濃度が1.80 ng/mL(4.08 nmol/L)未満の検体については室内再現精度がSD 0.21 ng/mL(0.48 nmol/L)以下、1.90～24.00 ng/mL(4.30～54.36 nmol/L)の検体についてはCV 11%以下が得られるように設計されています。結果は以下のとおりです。

検体種	平均		併行精度			室内再現精度		
			SD※1		CV※2	SD		CV
	(ng/mL)	(nmol/L)	(ng/mL)	(nmol/L)	(%)	(ng/mL)	(nmol/L)	(%)
血清A	1.42	3.22	0.05	0.11	N/A※3	0.08	0.18	N/A
血清B	4.13	9.35	0.10	0.23	2.4	0.24	0.54	5.9
血清C	6.19	14.02	0.18	0.41	2.9	0.36	0.82	5.9
血清D	9.23	20.91	0.24	0.54	2.6	0.6	1.36	6.5
血清E	21.91	49.63	0.72	1.63	3.3	1.57	3.56	7.1
精度管理物質（血清）1	2.82	6.39	0.09	0.20	3.3	0.17	0.39	6.1
精度管理物質（血清）2	5.43	12.30	0.14	0.32	2.5	0.35	0.79	6.4

※1 標準偏差
※2 変動係数
※3 該当なし

7.分析感度、LoB、LoD

CLSI EP17-A2に従いAtellica IMを用いて実施しました[16]。本品は、分析感度が0.35 ng/mL(0.79 nmol/L)以下、ブランク上限（LoB）が0.40 ng/mL(0.91 nmol/L)以下、検出限界（LoD）が0.70 ng/mL(1.59 nmol/L)以下になるよう設計されています。

代表的な結果は以下のとおりです。各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

分析感度は、葉酸ゼロスタンダードを20測定したときの平均RLUs－2SD（標準偏差）に相当する葉酸濃度です。これは95%の信頼性で検出できる最小濃度と推定されます。本品の分析感度は0.01 ng/mL(0.02 nmol/L)未満です。

LoBは、ブランク検体において測定されうる最高濃度に相当します。本品のLoBは0.19 ng/mL(0.43 nmol/L)です。

LoDは、95%の確率で検出可能な葉酸の最低濃度に相当します。ブランク検体480測定及び低濃度検体60測定による総数540測定を行った結果、本品のLoDは0.38 ng/mL(0.86 nmol/L)、LoB は0.19 ng/mL(0.43 nmol/L)と算出されました。

8.標準物質のトレーサビリティ

本品は高純度のN-5-メチルテトラヒドロ葉酸から調製した社内標準品にトレーサビリティを有しています。本品のキャリブレータの表示値は本標準物質にトレーサビリティを有しています。

■ 使用上又は取扱い上の注意

1.取扱い上の注意

・検体及びヒト由来成分を含む試薬は、HIV、HBV、HCV等の感染のおそれがあるものとして取り扱いください。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、また口によるピペッティングを行わないでください。
・試薬が誤って眼や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。
・本測定で使用する試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがあります。■形状・構造等（キットの構成）又は■用法・用量（操作方法）の必要な器具・器材・試料等を参照ください。誤って眼や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合は、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て等を受けてください。
・バイオハザードに関する注意
ヒト由来成分が含まれています。献血者の血液又は血液成分については、FDAで承認された方法で測定し、HIV1/2抗体、HBs抗原、HCV抗体が陰性であることを確認しています（再試験陽性ではない)。いかなる検査方法もこれらの感染因子や他の感染因子が存在しないことを完全には保証できないため、本品は、Good Laboratory Practice（GLP）及び感染予防措置に従い取り扱いください[2,5,17]。
・本品には動物由来物質が含まれているため、病原体及び感染源の可能性があるものとして取り扱いください。
・次の試薬に関する危険有害性情報、注意事項を示します。

＊



酸化剤は、硝酸を含有しています。
H290 P234, P390, P501
警告： 金属腐食のおそれがあります。
他の容器に移し替えないでください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

＊



酸化補助剤は、水酸化ナトリウムを含有しています。
H290, H315, H319 P234, P264, P280, P337＋P313, P390, P501
警告： 金属腐食のおそれがあります。皮膚に刺激があります。眼に強い刺激があります。
他の容器に移し替えないでください。取扱い後は手をよく洗ってください。保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを着用ください。眼の刺激が続く場合：医師の診察/手当てを受けてください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。



アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤は、水酸化ナトリウムを含有しています。
H290, H314 P280, P310, P305＋P351＋P338, P301＋P330＋P331, P303＋P361＋P353, P390, P501
危険： 金属腐食のおそれがあります。 重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷を引き起こします。
保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを着用ください。ただちに医師に連絡してください。眼に入った場合、水で数分間注意深く洗ってください。コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外してください。その後も洗浄を続けてください。飲み込んだ場合、口をすすいでください。無理に吐かせないでください。皮膚（または髪）に付着した場合、汚染された衣類を直ちにすべて脱いでください。皮膚を流水/シャワーで洗ってください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。



アテリカIM APWプローブ洗浄液1は、水酸化ナトリウムを含有しています。
H290, H319, H315 P280, P264, P305＋P351＋P338, P310, P390, P501
警告： 金属腐食のおそれがあります。眼に強い刺激があります。皮膚に刺激があります。
保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを着用ください。取り扱い後は手をよく洗ってください。眼に入った場合、水で数分間注意深く洗ってください。コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外してください。その後も洗浄を続けてください。ただちに医師に連絡してください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

キャリブレータは、アジ化ナトリウムを含有しています。
H412 P273, P501
長期継続的影響により水生生物に有害です。
環境への放出を避けてください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

2.使用上の注意

- 基本試薬パックは、機器に装填する前に手で混和ください。
- パックの底の微粒子がすべて分散し、試薬パックの底に沈殿物がないことを確認ください。
- 試薬パックは立てて保存ください。熱源及び光源を避けてください。未開封の試薬パックは、2～8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- キャリブレータは立てて保存ください。凍結乾燥のキャリブレータは、2～8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。溶解後のキャリブレータは、2～8℃で7日間、室内温度で8時間安定です。溶解後のキャリブレータは−20℃以下で最長28日間凍結保存できます。
- 酸化剤/酸化補助剤は立てて保存ください。未開封の酸化剤/酸化補助剤は、4～25℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤は立てて保存ください。未開封で2～8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- アテリカIM 葉酸 希釈液は立てて保存ください。未開封で2～8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- アテリカIM APWプローブ洗浄液1は立てて保存ください。未開封で2～8℃で保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤はロット番号に対応しています。他ロットのアテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤と組み合わせて使用しないでください。
- キャリブレータQC保冷庫における測定物質の保存及び安定性に関する情報については、補足文書「Atellica SH サンプルハンドラー キャリブレータ及び精度管理物質の保存・安定性」を参照ください。
- キット中のキャリブレータは試薬パックに対応しています。キャリブレータは他ロットの試薬パックと組み合わせて使用しないでください。
- ラベルに記載の使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
- 同一ロットであっても、試薬の注ぎ足しはしないでください。

3.廃棄上の注意

- 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、使用済み器具等は、次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000 ppm、1時間以上浸漬）又はグルタールアルデヒド溶液（2%、1時間以上浸漬）による消毒処理、あるいはオートクレーブ（121℃、20分以上）による滅菌処理を行ってください。
- 試薬や検体等が飛散した場合には、拭き取り及び消毒を行ってください。
- 危険性のある試薬又は感染性廃棄物は、検査室の基準に従い廃棄ください。試薬及び器具等を廃棄する場合には、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規定に従い処理ください。
- 本測定で使用する試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがあります。詳細は、■形状・構造等（キットの構成）又は■用法・用量（操作方法）の必要な器具・器材・試料等を参照ください。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応し、爆発性の強い金属アジドを生成することがあるため廃棄の際には、多量の水と共に流してください。各法令に従い廃棄ください。

■ 貯蔵方法・有効期間

1.貯蔵方法

(1) 標識葉酸、固相化アビジン、結合たん白、低濃度較正剤、高濃度較正剤：2～8℃

(2) 酸化剤、酸化補助剤：4～25℃

2.有効期間（使用期限は外箱に表示）

(1) 標識葉酸、固相化アビジン、結合たん白：9ヶ月

(2) 低濃度較正剤、高濃度較正剤：1年3ヶ月

(3) 酸化剤、酸化補助剤：1年6ヶ月

■ 包装単位

品名	シーメンスコード
ケミルミ 葉酸（アテリカ） 700テスト用 基本試薬パック（標識葉酸／固相化アビジン／結合たん白）5本 キャリブレータ（低濃度較正剤／高濃度較正剤）各2バイアル	10995573
ケミルミ 葉酸（アテリカ） 140テスト用 基本試薬パック（標識葉酸／固相化アビジン／結合たん白）1本 キャリブレータ（低濃度較正剤／高濃度較正剤）各2バイアル	10995572

〈別売〉

アテリカIM 酸化剤/酸化補助剤 11098500
酸化剤 1×1.5 L
酸化補助剤 1×1.5 L

アテリカIM 洗浄液（キュベット） 11098501
1×3.0 L

アテリカIM クリーナー（機器） 11098502
2×1.5 L

アテリカIM 葉酸 ジチオスレイトール/変性剤 10995576
ジチオスレイトール 3×8.0 mL
変性剤 3×4.0 mL
充填用補助試薬パック 3本

アテリカIM APWプローブ洗浄液1（2PK） 10995458
2×25.0 mL

アテリカIM 葉酸 希釈液（2PK） 10995574
2×10.0 mL

■ 主要文献

1. Mastropaolo W, Wilson M. Effect of light on serum B12 and folate stability. *Clin Chem*. 1993;39（5）:913.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline−Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document M29‐A4.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard−Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. CLSI Document GP41‐A6.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard −Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP39‐A6.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline−Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP44‐A4.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline−Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP7‐A2.
7. 安田和人、他. ビオチン・アビジンを用いる化学発光競合的結合法による血清葉酸の自動測定、機器・試薬25（5）, 2002
8. 社内資料
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline−Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document EP28‐A3c.
10. Miale JB. *Laboratory Medicine: Hematology*. 6th ed. St. Louis: CV Mosby; 1982:416‐440.
11. Brewster MA. Vitamins. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*. St. Louis: CV Mosby; 1989:543‐568.
12. Steinkamp RC. Vitamin B12 and folic acid: clinical and pathophysiological considerations. In: Brewster MA, Naito HK, eds. *Nutritional Elements and Clinical Biochemistry*. New York: Plenum Publishing Corp.; 1980:169‐240.
13. McNeely MD. Folic acid. In: Pesce AJ, Kaplan LA, eds. *Methods in Clinical Chemistry*. St. Louis: CV Mosby; 1987:539‐542.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline−Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. CLSI Document EP09‐A3.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline−Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document EP05‐A3.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline−Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. CLSI Document EP17‐A2.
17. Centers for Disease Control. Perspectives in disease prevention and health promotion update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*. 1988;37（24）:377‐382, 387‐388.
＊18. Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J.Pharmacokinet.* 2017;2（4）:247‐256.
＊19. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55（6）:817‐825.

■ 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
＊電話：03-4582-5520

■ 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

輸入