

アテリカ用
カルシトニンキット

ケミルミ カルシトニン

■ 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。
- 電子添文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。
- 使用する機器の電子添文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 カルシトニン(アテリカ)

基本試薬パック

構成試薬	成分
標識試薬	アクリジニウムエステル標識リコンビナント抗カルシトニン抗体(略名:アクリジニウムエステル標識抗カルシトニン抗体)、アジ化ナトリウム(<0.1%)
固相化試薬	ビオチン化抗カルシトニンマウスモノクローナル抗体結合磁性粒子(略名:ビオチン化抗カルシトニン抗体結合磁性粒子)、アジ化ナトリウム(<0.1%)

カルシトニン キャリブレータ(アテリカ)

構成試薬	成分
低濃度校正剤	合成カルシトニン
高濃度校正剤	

※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

血清又は血漿中のカルシトニンの測定

■ 測定原理

本品の反応形式は、2ステップ直接法による化学発光免疫測定法です。検体に標識試薬及び固相化試薬を加えて反応させると、検体中のカルシトニンは、標識試薬中のアクリジニウムエステル標識抗カルシトニン抗体、固相化試薬中のビオチン化抗カルシトニン抗体結合磁性粒子が反応し、免疫複合体を形成します。B/F分離し反応液を洗浄後、酸化剤及び酸化補助剤を加えることでアクリジニウムエステルがアルカリ条件下で反応して化学発光します。その発光量を測定し、検体中のカルシトニン濃度に換算します。

■ 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。本電子添文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

- 本品の測定には血清又は血漿(EDTA-2K、EDTA-3K及びヘパリンリチウム)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¹⁾。
- 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²⁾。
- 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³⁾。
- ヘパリンリチウム血漿ゲルバリア採血管を使用しないでください。
- 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⁴⁾。
- 採血後、検体は2時間以内にできる限り速やかに遠心分離ください。
- 採血管は常に栓をしてください⁴⁾。
- 採血後、検体はできる限り速やかに測定ください。
- カルシトニンは非常に不安定であるため、正しい検体採取のタイミングと保存に注意してください。
- 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⁴⁾。
- 適切な検体容器の詳細については、機器画面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、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。自動希釈が必要な際は、アテリカIM 共通希釈液13を機器に装填ください。機器による自動希釈の実施に必要な検体量は、1回の測定の実行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

- 遠心分離後の検体は、室内温度で4時間、2~8°Cで1日まで冷蔵保存できます。検体を長期保存する場合は、-20°C以下で3週間、-70°C以下で11週間凍結保存できます。検体の凍結及び融解は1回までとし繰り返しを避けてください。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。
- 融解後はよく混和し、使用前に遠心分離ください。上清を清潔な容器に移してください。
- 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。
- 検体は到着後-20°C以下にて凍結保存ください。
- 凍結して輸送ください。

2.妨害物質・妨害薬剤

CLSI EP7-A2に従い、ADVIA Centaurを用いて実施しました⁵。

- 本品は、カルシトニン濃度8.00~12.00 pg/mL (2.34~3.51 pmol/L) 及び350.00~450.00 pg/mL (102.41~131.67 pmol/L) において溶血、黄疸、乳びの影響が10%以下になるよう設計されています。妨害物質はCLSI EP7-A2に従い下表のとおり測定されました⁵。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 (pg/mL)	測定物質濃度 (pmol/L)	誤差 (%)
ヘモグロビン (溶血)	500 mg/dL (0.31 mmol/L)	8.00~12.00	2.34~3.51	-1
抱合型ビリルビン (黄疸)	40 mg/dL (475 μmol/L)	8.00~12.00	2.34~3.51	-2
非抱合型ビリルビン (黄疸)	60 mg/dL (1026 μmol/L)	8.00~12.00	2.34~3.51	6
Intralipid (乳び)	3000 mg/dL (34.0 mmol/L)	8.00~12.00	2.34~3.51	0

- 血清検体において、下表濃度の物質による本品への有意な影響はみられません。物質濃度約5.33~12.94 pg/mL (1.56~3.79 pmol/L) 及び196.79~520.50 pg/mL (57.58~161.84 pmol/L) において、血清中に下表の物質が存在しても記載の濃度まで誤差は10%以下でした。

物質	物質濃度	測定物質濃度 (pg/mL)	測定物質濃度 (pmol/L)	誤差 (%)
ヒトアルブミン	6 g/dL (60 g/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	-1
アミオダロン	6.08 μg/mL (8.92 μmol/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	-1
ビオチン	40 ng/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-10
Carbimazol	30 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-4
コレステロール	500 mg/dL (12.95 mmol/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	-5
Cobozantinib	0.6 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-1
Fluocortolon	270 ng/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	1
ヒトγグロブリン	6 g/dL (60 g/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	-3
ヒドロコルチゾン	984 ng/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	6
ヨウ化物	0.2 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-4
酢酸オクトレオチド (サンドスタチン)	5.2 ng/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-1
過塩素酸塩	200 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	9
ブレドニゾン	3 μg/mL (8.31 μmol/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	-3
プロプラノロール	2 μg/mL (7.71 μmol/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	3
プロピルチオウラシル	7.2 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-2
リウマトイド因子	200 IU/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	10
チアマゾール	80 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	4
総蛋白	12 g/dL (120 g/L)	5.33~12.94	1.56~3.79	-10
バンデタニブ	1 μg/mL	5.33~12.94	1.56~3.79	-4

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。

3.交差反応性

CLSI EP7-A2 に従い、ADVIA Centaurを用いて実施しました⁵。

- 下表物質による交差反応性を測定し、下記濃度の物質による本品への有意な影響はみられませんでした。交差反応性は、CLSI EP7-A2に従い、カルシトニン濃度が7.57~11.65 pg/mL (2.21~3.41 pmol/L) 又は2.01 pg/mL (0.59 pmol/L) 未満の検体を測定して確認しました⁵。交差反応性は下式で算出しました。

交差反応性 (%)

$$= \frac{(\text{添加検体のカルシトニン濃度} - \text{無添加検体のカルシトニン濃度}) \times 100}{\text{交差反応物質濃度}}$$

測定結果は下表のとおりです。

物質	添加濃度	測定物質濃度 (pg/mL)	測定物質濃度 (pmol/L)	交差反応性 (%)
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	200 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND* ND
カルシトニン遺伝子関連ペプチド	2000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
鶏カルシトニン	1000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
C-ペプチド	80,000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
エルカトニン	200,000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
ガストリン	4000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
インスリン	67,000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
カタカルシン	80,000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
ペンタガストリン	7.5 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	-0.03 -0.01
豚カルシトニン	1000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
プロカルシトニン	100 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
プロラクチン	2000 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
PTH (1-84)	300 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
鯉カルシトニン	200 ng/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND
TSH	2000 μIU/mL	7.57~11.65 < 2.01	2.21~3.41 < 0.59	ND ND

※検出限界以下

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. 試薬パックの準備

- 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してください。使用する試薬パックの準備については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

2. 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 (キューベット) : 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 ブロープ洗浄液3
- アテリカIM 共通希釈液13 : アジ化ナトリウム (<0.1%)

3. 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してください。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、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。
- アテリカIM ブロープ洗浄液3を必ず装填ください。
- 検体を自動希釈する場合は、アテリカIM 共通希釈液13を必ず機器に装填ください。

4. 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校正を開始する前に、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。

5. 校正

本品の校正には、各キット付属のキャリブレーションプレートを使用してください。

(1) 校正間隔

以下の場合において、校正を実施ください。

- 基本試薬パックのロットが変更となったとき
- 校正済みの試薬ロットのロット校正間隔が終了したとき
- 校正済みの試薬パックのバック校正間隔が終了したとき
- 精度管理の結果、校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、校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。ロット校正間隔を過ぎない限り、再校正は不要です。

ロット校正間隔:	28日
バック校正間隔:	14日
機器装填後の試薬安定性期間:	28日

ロット校正間隔、バック校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、より頻繁に校正が必要な場合もあります。

(2) キャリブレーションプレートの準備

キャリブレーションプレートは以下の手順に従い調製ください。

- 精密ピペットを使用して2.0 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。
- バイアルを5回転倒混和し、室内温度に30分間置き、凍結乾燥品を溶解ください。
- 均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。ボルテックスミキサーにかけないでください。
- 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ションプレートは、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ションプレートは廃棄ください。
注意：「使用上の注意」に示した安定期間内のキャリブレーションプレートを使用してください。残ったキャリブレーションプレートは廃棄ください。

(3) 校正の手順

キャリブレーションプレート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。校正には以下に示したロット固有の資材を使用してください。

- 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。
- キャリブレーションプレートの設定については、本品に付属のキャリブレーション表示値シートをスキャンください。
- キャリブレーションプレートに使用するバーコードラベルを作成ください。校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。

6. 機器装填後の安定性

- 試薬パック、酸化剤/酸化補助剤及びアテリカIM 共通希釈液13は、機器に装填後、28日間安定です。
- アテリカIM プローブ洗浄液3は、機器に装填後、100日間安定です。機器装填後の安定性期間が過ぎた試薬は廃棄ください。

7. 精度管理

本品の精度管理については、測定実施日ごとに、少なくとも1度は既知濃度の精度管理物質を使用ください。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。校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。

8. 希釈方法

- 本品の測定範囲は1.89~2000.00 pg/mL (0.55~585.20 pmol/L) です。希釈オプション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。
- 測定結果が2000.00 pg/mL (585.20 pmol/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 共通希釈液13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、適切な希釈倍率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倍率については、下表を参照ください。希釈セットポイントは ≤ 2000.00 pg/mL (585.20 pmol/L) と設定ください。

検体	希釈倍率	検体量 (μL)
血清及び血漿	100	20

9. 測定法

機器により次の動作が自動的に実施されます。



※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。

- 患者検体中のカルシトニン濃度と機器によって検出されるRLUs (相対的発光量) の間には、正の相関関係があります。
注意：機器は本測定と他検査項目との間に生じる潜在的な干渉を軽減するため、アテリカIM プローブ洗浄液3で試薬プローブを洗浄します。

■ 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pg/mL (慣用単位) 又はpmol/L (SI単位) で報告します。
換算式: 1 pg/mL (慣用単位) = 0.2926 pmol/L (SI単位)

2. 参考基準範囲

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。本品を用いて264例の健康者 (男性126検体、女性138検体) について検討しました。年齢幅は、22~65歳でした。EP28-A3cに従い、参考基準範囲は97.5パーセントイルを上限值としました⁶。

- 男性: ≤ 12.69 pg/mL (≤ 3.71 pmol/L)
- 女性: ≤ 5.89 pg/mL (≤ 1.72 pmol/L)

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⁶。上記の値は参考値として取り扱ってください。

3. 判定上の注意

- 高濃度フック現象
カルシトニンを高濃度を含む患者検体は、RLUが異常に減少することがあります (高濃度フック現象)。本測定において、患者検体中のカルシトニン値が2,400,000 pg/mL (702,240 pmol/L) 程度の高値では、カルシトニンは2000.00 pg/mL (585.20 pmol/L) を超えた値として算出されます。結果は、Atellica IMを用いて得られました。
- 臍帯血、新生児検体、熱不活化検体、又は唾液、尿、羊水、胸膜液などの血清及び血漿以外の体液の測定における本品の性能は確立されていません。

- ・免疫不全患者や免疫抑制患者において本品の性能は確立されていません。
- ・ビオチン濃度が40 ng/mLの検体の測定結果は、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低値を示す可能性があります。
- ・ビオチンのサプリメントを摂取もしくは高濃度ビオチン治療を受けている患者の測定結果は、ビオチンの影響を受けている可能性があるため判定に注意ください。
- ・試薬により特異性が異なるため、他測定法によるカルシトニン測定結果を互換して用いることはできません。
- ・検体中の異好抗体は、試薬中の構成成分と反応し偽高値又は偽低値を示す可能性があります。本品は、異好抗体による影響が最小限になるよう設計されています^{7,8}。診断には、さらなる情報を要することがあります。

■ 臨床的意義

甲状腺カルシトニンとして知られるヒトカルシトニンは、甲状腺の傍濾胞C甲状腺細胞（C細胞）から分泌される単鎖ポリペプチドホルモンです^{9,10,11}。ヒトカルシトニンは、32アミノ酸で、分子量は3418ダルトンです^{9,11}。カルシトニンは、血中のカルシウム及びリンの血清濃度の調節をし、主に腎臓で代謝されます。このホルモンは、血中カルシウム濃度上昇時に骨の石灰化、及びカルシウム動員が起こる妊娠と授乳期間に骨からのカルシウムの放出を抑制します^{9,11,12,13}。カルシトニンは、カルシウムとリンの代謝にも関連し、カルシウム濃度の上昇と低下により変化します。カルシトニンホルモンは、甲状腺ホルモン（PTH）とは反対にカルシウム濃度を減少させます。

病的な状況下で、ホルモンは分子異質性を示します^{9,14}。通常、健康な成人でカルシトニン濃度は一定で、女性より男性が高値を示します^{11,14}。甲状腺摘出により、血中カルシトニンが検出されない場合においても、有害な事象は起こりません¹⁵。特に甲状腺髄様癌（MTC）（甲状腺C細胞の癌）など、さまざまな病態でカルシトニンの上昇が見られます^{12,16,17}。カルシトニンは、白血病や骨髄増殖性疾患の際にしばしば上昇します¹⁵。これは、肺癌又は乳癌で異所的にも産生されます¹⁸⁻²³。副甲状腺機能亢進症、高ガストリン血症、腎不全、及び慢性炎症性疾患に関連して高値が見られます^{14,24,25}。

カルシトニンの測定は、主に甲状腺癌の1.4～10%を占めるMTCの診断と予後の補助に使用されます^{14,26,27}。高カルシトニン血症は、MTCに起因するもので、これにより病気が引き起こされることはありません。カルシトニンの測定は、他の臨床所見と組み合わせ、カルシトニンを産生する癌の治療効果のモニタリングへの使用が可能です^{28,29}。

カルシトニンの測定は、癌の他にも副甲状腺機能亢進症を含む、甲状腺及び副甲状腺の疾患の診断及び治療の補助に使用されます。

■ 性能

1.測定範囲

1.89～2000.00 pg/mL (0.55～585.20 pmol/L)

測定下限値は、定量限界（LoQ）です。測定範囲未満の結果については1.89 pg/mL (0.55 pmol/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なった場合、下記の規格値に適合します。

(1)感度試験

濃度既知管理用検体QC1及びQC2を用いて測定するとき、その測定値は表示値の70～130%です。

(2)正確性試験

濃度既知管理用検体QC3～QC5を用いて測定するとき、その測定値は表示値の80～120%です。

(3)同時再現性試験

濃度既知管理用検体を2回又は3回以上同時に測定するとき、その変動係数（CV）は下表の規格を満たします。（%CV）

管理用検体	測定回数	
	N=2	N≥3
QC1	≤42.1%	≤32.1%
QC2	≤19.8%	≤14.6%
QC3	≤13.2%	≤10.1%
QC4	≤10.2%	≤7.8%
QC5	≤9.1%	≤7.0%

3.相関性

(1)試薬の相関性

本品は、他製品との相関係数が≥0.95となるように設計されています。カルシトニン濃度0.56～1367.00 pg/mL (0.16～399.98 pmol/L) の計132ヒト血清検体を本品3ロット及び対照品（ECLIA法）を用いて測定しました。Passing-Bablok回帰法及びPearson係数を使用してADVIA Centaur XPで求めた結果は以下のとおりです。

$$\text{ADVIA Centaur CALCT (y)} = 0.96 \text{ (x)} + 1.42 \text{ pg/mL, } r = 0.96$$

$$\text{ADVIA Centaur CALCT (y)} = 0.96 \text{ (x)} + 0.42 \text{ pmol/L, } r = 0.96$$

相関係数は試験デザイン、対照法、検体母集団によって異なります。相関性試験は、CLSI EP09-A3³⁰に従い実施しました。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。

(2)機器間の相関性

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±0.10になるよう設計されています。相関性は、CLSI EP09-A3に従いPassing-Bablok回帰を使用して求めました³⁰。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 = 0.95x + 0.74 pg/mL	2.45～1939.53 pg/mL	104	0.99
	y = 0.95x + 0.22 pmol/L	0.72～567.51 pmol/L		

※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

高濃度カルシトニン (1634.81～2282.05 pg/mL (478.35～667.73 pmol/L)) の6検体を、アテリカIM 共通希釈液13で100倍に希釈し、回収率を試験しました。回収率は、84～117%でした。

$$\text{回収率 (\%)} = \frac{\text{試験結果}}{\text{予測濃度}} \times 100$$

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.採血管の同等性

CLSI EP09-A3に従いPassing-Bablok回帰を用いて求めました³⁰。

本品は、測定結果との相関係数が0.95以上、傾きが0.90～1.10、切片が±2.00 pg/mL (±0.59 pmol/L) になるよう設計されています。採血管 (y) と血清 (x) の同等性の結果は以下のとおりです。

採血管の種類	回帰式	濃度範囲	N ^{※1}	r ^{※2}
EDTA-2K (血漿)	y = 0.95x + 0.37 pg/mL	2.50～2000.00 pg/mL	60	0.99
	y = 0.95x + 0.11 pmol/L	0.73～585.20 pmol/L		
EDTA-3K (血漿)	y = 0.97x + 0.31 pg/mL	2.50～2000.00 pg/mL	61	0.99
	y = 0.97x + 0.09 pmol/L	0.73～585.20 pmol/L		
ヘパリンリチウム (血漿)	y = 0.98x + 0.68 pg/mL	2.50～2000.00 pg/mL	61	0.99
	y = 0.98x + 0.20 pmol/L	0.73～585.20 pmol/L		
ゲルバリア採血管 (血清)	y = 0.99x + 0.36 pg/mL	2.50～2000.00 pg/mL	60	0.99
	y = 0.99x + 0.11 pmol/L	0.73～585.20 pmol/L		

※1 検体数

※2 相関係数 (Pearson)

採血管の同等性は、試験デザイン及び使用した検体母集団により異なります。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。上記の試験は、ADVIA Centaurを用いて評価しました。

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³¹。本品は、併行精度がCV5.5%以下又はSD 0.16 pg/mL (0.05 pmol/L) のどちらか大きい方を満たすように設計されています。本品は、室内再現精度がCV9.0%以下又はSD 0.18 pg/mL (0.05 pmol/L) のどちらか大きい方を満たすように設計されています。結果は以下のとおりです。

検体	平均		併行精度			室内再現精度		
	(pg/mL)	(pmol/L)	SD ^{※1} (pg/mL)	SD (pmol/L)	CV ^{※2} (%)	SD (pg/mL)	SD (pmol/L)	CV (%)
血清A	5.47	1.60	0.21	0.06	3.8	0.31	0.09	5.7
血清B	10.11	2.96	0.35	0.10	3.5	0.55	0.16	5.4
血清C	33.85	9.90	0.67	0.20	2.0	1.48	0.43	4.4
血清D	346.65	101.43	7.53	2.20	2.2	11.00	3.22	3.2
血清E	1435.74	420.10	30.52	8.93	2.1	51.35	15.03	3.6

※1 標準偏差

※2 変動係数

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。

7.LoD、LoB、LoQ

CLSI EP17-A2に従い実施しました³²。本品は、検出限界 (LoD) が定量限界 (LoQ) 以下、定量限界 (LoQ) が2.00 pg/mL (0.59 pmol/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。

LoBは、ブランク検体において測定される最高濃度に相当します。LoDは、95%の確率で検出可能なカルシトニンの最低濃度に相当します。総数148測定を行った結果、本品のLoDは1.89 pg/mL (0.55 pmol/L)、LoBは1.60 pg/mL (0.47 pmol/L) と算出されました。

LoQは、総許容誤差20%以下で正確に定量できる検体中のカルシトニンの最低量に相当します。10患者検体を3日間、試薬3ロットを用いて測定し、本品のLoQを算出した結果は1.89 pg/mL (0.55 pmol/L) でした。

8.標準物質のトレーサビリティ


本品は、World Health Organization (WHO) 2nd International Reference Preparation for Calcitonin (Human) ; NIBSC code: 89/620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ション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ってください。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。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。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処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。
- 本品には動物由来物質が含まれているため、病原体や感染源の可能性のあるものとして取り扱ってください。

* 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。目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マスクを着用ください。目の刺激が続く場合：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。

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。
- キャリブレーションは立てて保存ください。凍結乾燥のキャリブレーションは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ションは2~8℃で保存した場合には3日間、室内温度で4時間安定です。溶解後のキャリブレーションは-20℃以下で最長6カ月凍結保存できます。解凍は1回限り可能です。
- 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。
- アメリカIM 共通希釈液13は立てて保存ください。未開封のアメリカIM 共通希釈液13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。
- アメリカIM ブロープ洗浄液3は立てて保存ください。熱源及び光源を避けてください。未開封のアメリカIM ブロープ洗浄液3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。
- キャリブレーション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ション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ションは試薬パックに対応しています。キャリブレーション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。
- ラベルに記載された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) 標識試薬、固相化試薬、低濃度校正剤、高濃度校正剤：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) 標識試薬、固相化試薬、低濃度校正剤、高濃度校正剤：9ヶ月
- 2) 酸化剤、酸化補助剤：1年6ヶ月

■ 包装単位

品名	シームスコード
ケミルミ カルシトニン (アテリカ) 100テスト用 基本試薬パック (標識試薬/固相化試薬) 1本 キャリブレーション (低濃度校正剤/高濃度校正剤) 各1バイアル	10733004
(別売)	
アテリカIM 酸化剤/酸化補助剤 酸化剤 1×1.5 L 酸化補助剤 1×1.5 L	11098500
アテリカIM 洗浄液 (キュベット) 1×3.0 L	11098501
アテリカIM クリーナー (機器) 2×1.5 L	11098502
アテリカIM プローブ洗浄液3 1×50.0 mL	10995666
アテリカIM 共通希釈液13 (2PK) 2×10.0 mL	10995643

■ 主要文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem*. 1999;45 (7) :942-956.
- Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F (ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem*. 1992;38 (9) :1737-1742.
- Austin L, Heath H. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*. 1981; 304 (5) :269-278.
- Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ, et al. Expression and function of the calcitonin gene products. *Vitam Horm*. 1991;46:87-164.
- Faour O, Gilloteaux J. Calcitonin: Survey of new anatomy data to pathology and therapeutic aspects. *Translational Research in Anatomy*. 2017;6:4-15.
- Inzerillo AM, Ziadi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17 (7) :931-940.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
- Guesgen C, Willms A, Zwad A, et al. Investigation of factors potentially influencing calcitonin levels in the screening and follow-up for medullary thyroid carcinoma: a cautionary note. *BMC Clinical Pathology*. 2013; Nov 4; 13 (1) :27:1-8.
- Society for Endocrinology. You and your hormones; calcitonin. 2011. <http://www.yourhormones.info/hormones/calcitonin.aspx>. Reviewed Jan 2015. Accessed June 20, 2017.
- Hahn JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*. 2001; 11 (1) :73-80.

- Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Apr;78 (4) :826-829.
- Hillyard C, Oscier DG, Foa R, et al. Immunoreactive calcitonin in leukaemia. *Br Med J*. 1979 Dec 1;2 (6202) :1392-1393.
- Hillyard C, Stevenson J. Calcitonin as a tumour marker. *Ligand Rev*. 1980 (Spring) ;2 (1) :31-33.
- Milhaud G. Ectopic secretion of calcitonin. In: *Calcitonin 1980; Chemistry, Physiology, Pharmacology, and Clinical Aspects*. Pecile A, ed. Amsterdam: *Excerpta Medica*. 1981: 154-169.
- Mulder H, Hackeng WHL. Ectopic secretion of calcitonin. *Acta Med Scand*. 1978; 204: 253-256.
- Schwartz KE, Wolfsen AR, Forster B, et al. Calcitonin in nonthyroidal cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 Sep;49 (3) :438-444.
- Wallach S, Royston I, Taetle R, et al. Plasma calcitonin as a marker of disease activity in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; Sep;53 (3) :602-606.
- Mulder H, Silberbusch J, Hackeng WH, et al. Hypercalcitoninaemia in patients with chronic inflammatory disease. *Neth J Med*. 1980;23 (3) :129-131.
- Toffaletti J. Calcitonin. *Clin Chem News*. 1984 (July) ;10 (7) :20-21.
- Williams ED, Brown CL, Doniach I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol*. 1966; Mar;19 (2) :103-113.
- Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun;31 (3) :335-347.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61 (3) :229-310.
- Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:466-475.
- 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.
- 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.
- 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.

■ 問い合わせ先

シームスヘルスケア・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

シームスヘルスケア・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