

アテリカ用  
エリスロポエチンキット

# ケミルミ EPO

## ■ 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 EPO (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抗エリスロポエチンマウスモノクローナル抗体(略名:アクリジニウムエステル標識抗EPO抗体)(アジ化ナトリウム<0.1%)
固相化試薬	抗エリスロポエチンマウスモノクローナル抗体化ストレプトアビジン結合磁性粒子(略名:抗EPO抗体化磁性粒子)

EPO キャリブレーション (アテリカ)

構成試薬	成分
低濃度校正剤	リコピナントEPO、
高濃度校正剤	アジ化ナトリウム (<0.1%)

### 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

血清又は血漿中のエリスロポエチン (EPO) の測定

## ■ 測定原理

本品は、化学発光免疫測定技術を用いた1ステップサンドイッチ法です。検体に標識試薬及び固相化試薬を加えて反応させると、検体中のエリスロポエチンが試薬に含まれるアクリジニウムエステル標識抗EPO抗体、及び抗EPO抗体化磁性粒子と反応して、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EPO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 (EDTA2カリウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム) 検体を使用してください。
- EPOは日内変動を有するため<sup>1,2,3,4</sup>、1日のうち、決まった時間に検体採取をすることが重要です。午前中 (朝7:30~昼12:00) に採血することをお勧めします。

- 検体を採取する際は、感染防止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<sup>5</sup>。
- 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<sup>6</sup>。
- 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<sup>7</sup>。
- 血清検体は遠心分離する前に完全に凝固させてください<sup>8</sup>。
- 採血後、検体は2時間以内に行える限り速やかに遠心分離ください<sup>8</sup>。
- 採血管は常に栓をしてください<sup>8</sup>。
- 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<sup>8</sup>。
- 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100 µL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。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。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。■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8時間、2~8℃で7日間まで保存できます。検体を長期保存する場合は、-20℃以下で3ヶ月間保存できます。検体の凍結及び融解は、3回を超える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規制に従い、検体を梱包・表示ください。
- 検体は到着次第すぐに栓をして2~8℃に保存ください。
- 輸送日数が2日間を超える場合は、凍結して輸送ください。

## 2.妨害物質・妨害薬剤

- 本品は、EPO濃度4~6 mIU/mL及び25~35 mIU/mL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。下表に示した濃度で物質を添加し、CLSI EP7-A2に従い測定しました<sup>9</sup>。変化率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。各測定値をこの変化率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 (mIU/mL)	変化率 (%)
ヘモグロビン (溶血)	500 mg/dL (0.31 mmol/L)	~5	-7.9
		~30	-7.4
抱合型ビリルビン (黄疸)	40 mg/dL (475 µmol/L)	~5	-1.1
		~30	-2.3
非抱合型ビリルビン (黄疸)	60 mg/dL (1026 µmol/L)	~5	3.5
		~30	8.5
Intralipid (乳び)	3000 mg/dL (34.0 mmol/L)	~5	9.9
		~30	0.3

・CLSI EP7-A2に従い、ADVIA Centaurを用いて実施しました<sup>9</sup>。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でしたが、EPO濃度約5（4～6）mIU/mL及び約30（25～35）mIU/mL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変化率は10%以下でした。

物質	物質濃度	測定物質濃度 (mIU/mL)	変化率 (%)
アセトアミノフェン	14 mg/dL (927 μmol/L)	～5 ～30	10.0 1.7
アセチルサリチル酸	50 mg/dL (2.8 mmol/L)	～5 ～30	5.9 0.7
ヒトアルブミン	6 g/dL (60 g/L)	～5 ～30	-10.0 -9.0
ビオチン	100 mg/dL (4.1 mmol/L)	～5 ～30	-8.8 8.2
コレステロール	500 mg/dL (12.95 mmol/L)	～5 ～30	5.2 10.0
EPO可溶性受容体	15 ng/mL	～5 ～30	6.0 9.8
ヘパリン	8000 U/dL	～5 ～30	3.1 -4.2
ヒトγグロブリン	4.9 g/dL	～5 ～30	-5.0 -9.1
イブプロフェン	40 mg/dL (1942 μmol/L)	～5 ～30	8.7 0.7
総合ビタミン剤	0.2%	～5 ～30	2.9 1.3
リウマトイド因子	200 IU/mL	～5 ～30	3.1 -0.3
総蛋白	12 g/dL (120 g/L)	～5 ～30	1.5 0.4
トリグリセライド	1000 mg/dL (11.3 mmol/L)	～5 ～30	-5.6 -1.3

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<sup>9</sup>。血清検体に下記濃度で物質を添加し交差反応性を評価したところ、本品の測定結果への影響はみられませんでした。EPO濃度がおよそ4～6 mIU/mLの検体を用いて測定しました。交差反応は下式で算出しました。

$$\text{交差反応 (\%)} = \frac{(\text{添加検体のEPO濃度} - \text{無添加検体のEPO濃度}) \times 100}{\text{交差反応物質濃度}}$$

物質	添加濃度	交差反応性 (%)
α-2-マクログロブリン	400 mg/dL	-0.01
トランスフェリン (鉄飽和)	200 mg/dL	0.00
トランスフェリン (鉄不飽和)	200 mg/dL	0.00
rhスロネボボエチン	10,000 ng/mL	-0.10
α-1-酸性糖蛋白質	80 mg/dL	0.01
α-1-アンチトリプシン	200 mg/dL	0.00
α-及びβ-グロブリン	5 g/dL	0.00
γ-グロブリン	6 g/dL	0.00

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 EPOコントロール：アジ化ナトリウム（<0.1%）
- ・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。
- ・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、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

### 5. 較正

本品の較正には、各キット付属のキャリブレーションを使用してください。

#### (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バ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	: 28日
バック較正間隔	: 14日
機器装填後の試薬安定性期間	: 28日

ロット較正間隔、バック較正間隔に関する情報については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。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) キャリブレーションの準備

キャリブレーションは液状のため、そのまま使用ください。

キャリブレーションは室内温度に戻して使用ください。

均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。

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を使用ください。残ったキャリブレーションは廃棄ください。

#### (3) 較正の手順

キャリブレーションバイアルの1滴は約50 μLです。

キャリブレーション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料を使用ください。

- ・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。
- ・キャリブレーションの設定については、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。
- 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、アテリカIM EPOコントロール又は同等の製品を用いて、測定実施日ごとに実施ください。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。

表示値については、コントロール表示値シートを参照ください。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。

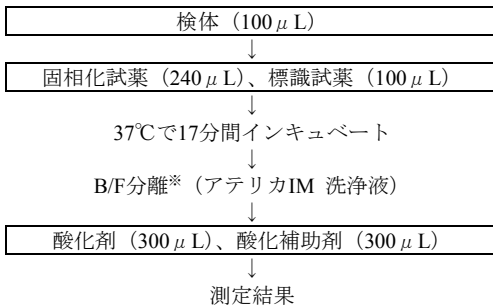
## 8. 希釈方法

- 本品の測定範囲は0.98～750.00 mIU/mLです。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。
- 測定結果が750.00 mIU/mLを超える場合は、正しい結果が得られるように希釈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 $\leq 750$  mIU/mLと設定ください。

検体	希釈倍率	検体量 ( $\mu$ L)
血清及び血漿	10	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EPO量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。

## ■ 測定結果の判定法

### 1. 結果の判定法

機器画面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mIU/mLで報告します。

- 注意：各コントロールの測定結果が期待値を外れる場合は、検体の測定結果を無効として再測定ください。
- 診断の際には、本品の測定結果だけでなく患者の治療歴、臨床症状その他の知見等を併せて評価ください。

### 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。ヘマトクリットが健全な165検体 (男性89検体、女性76検体) について測定しました。年齢幅は、21～66歳でした。EP28-A3cに従い定義した本品の95%信頼区間は5.45～28.35 mIU/mLで、中央値は10.77 mIU/mLでした<sup>10</sup>。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<sup>10</sup>。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

EPOを極めて高濃度に含む患者検体においては、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EPO値が192,334 mIU/mL程度の高値では、EPOは750.00 mIU/mL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。

・本品は、ヒト血清又はヒト血漿 (EDTA2カリウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム) 中のEPO測定にのみ使用ください。

\* 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、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。

・アセトアミノフェン (18 mg/dL) はEPO濃度4～6 mIU/mLの検体において、EPOの測定結果を最大12.79%減少させます。EPO測定結果はこのバイアスを基に修正しないでください。治療濃度以上のアセトアミノフェンを含む検体は注意して判定ください。

・本品の測定結果と他の製造業者の測定法で得られた値と一緒に用いないでください。

・ワルデンストレーママクログロブリン血症及びリンパ形質細胞性リンパ腫の患者は、過粘稠によりEPOの産生が減少し、インターロイキン (IL-6) 高値の貧血を呈することがあります<sup>11</sup>。

・EPO濃度25～35 mIU/mLにおいて、IgG (6.7g/dL) はEPOの測定結果を最大11.3%減少させます。EPO測定結果はこのバイアスを基に修正しないでください。IgG高値検体の結果の解釈には注意ください。

・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<sup>12,13</sup>。診断には、さらなる情報を要することがあります。

・EPO値を参照して赤血球増加症の鑑別診断をする際には注意が必要です。EPO低値は、PVなどの一次性赤血球増加症が考えられます。EPO高値は、二次性赤血球増加症が考えられます。しかしながら、一次性及び二次性赤血球増加症は、参考基準範囲でオーバーラップするEPO値を取りえます<sup>14</sup>。予想よりもEPOが低値の場合、免疫不全症候群、関節リウマチ<sup>15</sup>及び癌<sup>16</sup>に関連する貧血が考えられます。潰瘍性大腸炎患者<sup>17</sup>及び鎌状赤血球症患者<sup>18</sup>においては、貧血の程度がEPO値に相関しない場合があります。

・同種骨髄移植をした患者の貧血は、EPO分泌障害によりEPO値の回復が遅くなることがあります<sup>19</sup>。

## ■ 臨床的意義

エリスロポエチン (EPO) は、4つのリンケージサイト上のペプチドに結合する4本の入り組んだ構造の糖鎖を持つ165個のアミノ酸からなる糖蛋白ホルモンです<sup>14,20,21</sup>。EPOの分子量は、30,000～38,000ダルトンです<sup>14,20,22</sup>。EPOの糖鎖は、分子量のおよそ40%を占めます。血漿中のEPOの半減期はおよそ7～8時間です<sup>23</sup>。高地に住む患者及び睡眠時無呼吸症又は肺疾患の患者で血漿中のEPO値の日内変動が報告されています<sup>1,2,3,4</sup>。

EPOは、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に作用し、増殖と分化を促進する赤血球生成の主要な調節因子です。哺乳類において、胎児では肝臓でほぼすべてのホルモンを産生します。成人においては、肝臓での産生量は10%以下に低下し、90%以上が腎臓で分泌されます<sup>24,25</sup>。循環血中EPOは、主に骨髄中のターゲット細胞に取り込まれ消失します<sup>16,26</sup>。また、尿からの排泄及び肝臓での代謝もEPOの排泄の役割をしています。

EPOは組織の酸素需要量に応じて赤血球を産生します。低酸素応答転写因子 (HIFs) により調節される腎臓からのホルモン分泌において、複雑なフィードバック機構に影響を及ぼします<sup>16,27</sup>。低酸素症による低酸素分圧でHIFsは増加し、これによりEPOの産生は促進されます。周辺の酸素濃度が上昇した状況下では、HIF- $\alpha$ は速やかに分解してEPO濃度は減少します<sup>16,23</sup>。

肺疾患や長期間の喫煙のように体内酸素量に影響を与える状況は、低酸素濃度状態を補うために、EPOの産生は高まります。高地に居住する人もEPO濃度が高くなります<sup>4</sup>。

貧血はEPO濃度により、一次性貧血及び二次性貧血の2種に分類されます。一次性貧血は、正常に赤血球産生を回復させるための血中EPOの増加により特徴づけられます。EPOが上昇する貧血の例としては、鉄欠乏性貧血、腎臓への血流量の減少 (血液喪失による)、酸素へのヘモグロビンの親和性の増加を呈するヘモグロビン異常症があります<sup>14</sup>。EPO産生速度は、酸素濃度の減少に応じて指数関数的に増加が見られます。非腎性貧血においては、通常よりもEPO値が100倍になるという報告もあります<sup>14</sup>。貧血は、炎症、関節リウマチ、腫瘍、及び慢性腎症に対する二次性貧血としても現れます。これらの二次性貧血は、少なくともEPOの産生能低下が部分的に関与していると考えられます<sup>15,24</sup>。末期腎不全で十分なEPOを産生できない状態は、中等度から重度の貧血の原因となります。EPO産生の低下は、腎臓でEPO産生ができないことに起因します<sup>15,24</sup>。ホルモン濃度は参考範囲をわずかに上回りますが、透析、赤血球半減期の減少、鉄及び葉酸欠乏、赤血球系前駆細胞への鉄輸送障害や、そのような患者が直面するであろう、さまざまな状況による血液消失を補うのには不十分です。無腎の患者はEPO低値を顕著に示します。しかしながら、慢性腎不全患者の中には、ヘマトクリット値は正常又は重度の貧血が少なく、EPO値上昇を示す場合もあります。これらの患者は、嚢胞腎又はウイルス性肝炎である場合もあります。後者のEPO値上昇は、肝臓における産生能の増加によると考えられます。

リコンビナントヒトエリスロポエチン (rhEPO) は、慢性腎不全及びその他の疾病による貧血の治療に使用されています<sup>15,24,25</sup>。rhEPOは、血漿中のEPOと類似の構造です<sup>28,29,30</sup>。より新しい治療のオプションとして、赤血球産生刺激蛋白質 (NESP) が開発されました。NESPはグリコシル化部位を2個多く持ち、NESPの循環血中半減期を長くすることで治療効果を強化しています<sup>31</sup>。より大きな分子量とより負に荷電しているNESPは、生化学的にrhEPOと区別されています。EPO免疫測定法は、EPO、rhEPO、NESPを検出しますが、交差反応は異なります<sup>32</sup>。

赤血球の過剰産生は、多血症と呼ばれます。多血症は、EPO値について一次性又は二次性の2種に分類されます。真性赤血球増加症 (PV) でEPO値が低下しており、赤血球増加症はEPOによる刺激とは別に増加する一次性です<sup>15</sup>。その他の状態は、EPO産生を補う酸素濃度のフィードバック機構調節が上手くいかないことにより特徴づけられ、EPO値の上昇が生じます<sup>14,25</sup>。これらは、腎細胞癌を含み、この患者においては、赤血球増加症及び嚢胞、腎動脈狭窄と微小血管の異常のような良性腎病変を呈することもあります<sup>14,23</sup>。さらに、腎移植患者においては、赤血球増加症を呈することもあります。しかし、この病態は通常一過性です<sup>27</sup>。

二次性多血症は、EPO値が上昇したことにより、赤血球量の増加により特徴づけられます。この病態はEPOに依存し、ヘモグロビン欠乏、喫煙、肺線維症、心疾患及び腫瘍などのさまざまな要因の結果によります<sup>14,23</sup>。血清EPO低値はPVを強く示唆しますが、確定診断ではありません。PV患者において血清EPO値は、参考基準範囲内となります<sup>33</sup>。血清EPO低値及び高値は、PV及び二次性赤血球増加症の診断の補助となります<sup>34</sup>。さらに、血清EPOの単回測定の結果から一次性及び二次性赤血球増加症の鑑別をするには限界があります<sup>16</sup>。本品は、貧血及び赤血球増加症の診断の補助に使用されます。

## ■ 性能

### 1.測定範囲

0.98～750.00 mIU/mL

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0.98 mIU/mL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）を用いて測定するとき、その測定値は表示値の65～135%です。

#### (2)正確性試験

3濃度の濃度既知管理用検体（QC2～QC4）を用いて測定するとき、その測定値は表示値の75～125%です。

#### (3)同時再現性試験

4濃度の濃度既知管理用検体（QC1～QC4）を複数回同時に測定するとき、その変動係数（CV）は20%以下です。

### 3.相関性

#### (1)試薬の相関性

本品は、対照品との相関係数が0.95以上となるように設計されています。EPO濃度4.17～535.82 mIU/mLの計122ヒト血清検体を3ロット試薬で試験しました。ADVIA Centaur EPO assay (y) 及び対照品 (x) の相関性をPassing-Bablok回帰法及びPearson係数で示します。

ADVIA Centaur EPO (y) = 0.99 (x) + 0.36 mIU/mL (切片), r = 1.00  
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-A3<sup>35</sup>に従い実施しました。各検査室で得られた測定結果が示されたデータと異なる場合があります。

#### (2)機器の相関性

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±0.1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回帰法を使用して求めました<sup>35</sup>。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 <sup>※1</sup>	r <sup>※2</sup>
血清	y=0.94x+0.58 mIU/mL	3.92～682.96 mIU/mL	119	1.00

※1 検体数

※2 相関係数。小数点第三位を四捨五入した値。

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EPO 676.62～1099.84 mIU/mLの5検体を、アテリカIM 共通希釈液13で10倍に希釈し、回収率を試験しました。結果は以下のとおりです。

検体	希釈率	実測値 (mIU/mL)	期待値 (mIU/mL)	回収率 (%)
1	10倍	744.04	718.46	104
2	10倍	665.57	676.62	98
3	10倍	827.08	1099.84	75
4	10倍	661.94	775.31	85
5	10倍	655.77	750.53	87

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.検体種の同源性

検体種間の同源性は、CLSI EP09-A3に従いPassing-Bablok回帰を用いて求めました<sup>35</sup>。

本品は、採血管 (y) と血清 (x) について、相関係数が0.95より大きく、傾きが0.90～1.10、切片が±1.0 mIU/mLになるよう設計されています。

検体種/採血管の種類	回帰式	濃度範囲 (mIU/mL)	n <sup>※1</sup>	r <sup>※2</sup>
血漿 (EDTA2カリウム)	y=0.97x-0.30 mIU/mL	4.39～707.81	65	1.00
血漿 (ヘパリンリチウム)	y=1.00x-0.27 mIU/mL	4.39～707.81	65	0.99
血漿 (ヘパリンナトリウム)	y=0.98x-0.33 mIU/mL	4.39～707.81	65	0.99
血漿分離剤入り採血管	y=0.99x-0.33 mIU/mL	4.39～707.81	65	1.00
血清分離剤入り採血管	y=1.02x-0.20 mIU/mL	4.39～707.81	65	0.99

※1 検体数

※2 相関係数。小数点第三位を四捨五入した値。

検体種の同源性は、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。上記の試験は、ADVIA Centaurを用いて評価しました。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

本品は、併行精度と室内再現精度が下記を満たすように設計されています。

濃度 (mIU/mL)	併行精度 (% CV)	室内再現精度 (% CV)
≥1.50～2.50	≤7.0% <sup>※</sup>	≤10%
>2.50～7.00	≤5.0%	≤7.0%
>7.00	≤4.0%	≤6.0%

※又は標準偏差≤0.14

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<sup>36</sup>。結果は以下のとおりです。

検体	平均 (mIU/mL)	併行精度		室内再現精度	
		SD <sup>※1</sup> (mIU/mL)	CV <sup>※2</sup> (%)	SD (mIU/mL)	CV (%)
血清A	2.30	0.10	4.6	0.13	5.7
血清B	4.16	0.14	3.4	0.29	6.9
血清C	9.04	0.16	1.8	0.35	3.9
血清D	29.74	0.40	1.4	0.91	3.1
血清E	103.25	1.34	1.3	2.90	2.8
血清F	239.26	3.07	1.3	7.29	3.1
血清G	463.59	5.79	1.2	15.20	3.3
血清H	612.92	8.50	1.4	16.77	2.7

※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.LoB、LoD、LoQ

CLSI EP17-A2に従い実施しました<sup>37</sup>。本品は、検出限界 (LoD) が定量限界 (LoQ) 以下、LoQが1.00 mIU/mL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EPOの最低濃度に相当します。150測定及び本品のLoB 0.69 mIU/mLからLoDは0.98 mIU/mLとなりました。

LoQは、総許容誤差30%以下で正確に定量できる検体中のEPOの最低量に相当します。10患者検体を5日間、試薬3ロットを用いて測定して算出した結果、本品のLoQは0.98 mIU/mL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 Erythropoietin (Human, urinary derived); NIBSC code: 67/343にトレーサビリティを有しています。校正剤の表示値もこの標準品にトレーサビリティを有します。また、本品は、3rd World Health Organization (WHO) International Standard for Erythropoietin, recombinant, for bioassay; NIBSC code: 11/170にも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場合があります。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。
- ・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 P390, P501
	警告： 金属腐食のおそれがあります。
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 P280, P305+P351+P338, 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。
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。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無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。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。開封後は2~8℃で保存した場合には90日間、室内温度で24時間安定です。
- ・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。
- ・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場合があります。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：12ヶ月
- (2) 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 EPO（アメリカ）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	10733006
〈別売〉 アメリカ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
アメリカIM 洗浄液（キュベット） 1×3.0 L	11098501
アメリカIM クリーナー（機器） 2×1.5 L	11098502
アメリカIM EPOコントロール（EPO QC） コントロールレベル1 1×7.0 mL コントロールレベル2 1×7.0 mL コントロールレベル3 1×7.0 mL	10733008
アメリカIM 共通希釈液13（2PK） 2×10.0 mL	10995643

## ■ 主要文献

1. Cristancho E, Riveros A, Sanchez A, et al. Diurnal changes of arterial oxygen saturation and erythropoietin concentration in male and female highlanders. *Physiol Rep*. Sep;4 (17).
2. Wide L, Bengtsson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol*. 1989 May;72 (1) :85-90.
3. Cahan C, Decker MJ, Arnold JL, et al. Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Jun;72 (6) :2112-2117.
4. Miller M, et al. Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects and subjects with lung disease. *British J of Haematology*. 1981, 49, 189-200.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Naderi N, Yang DT. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Apr;137 (4) :580-585.
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem*. 1999;45 (7) :942-956.

13. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F (ab')<sub>2</sub> conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem*. 1992;38 (9) : 1737-1742.
14. Eckardt KU, Bauer C. Erythropoietin in health and disease. *Europ J Clin Invest*. 1989 Apr;19 (2) :117-127.
15. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev*. 1992 Apr;72 (2) :449-489.
16. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011 Mar 15;589 (Pt 6) :1251-8.
17. siolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol*. 2007 Sep;13 (36) :4798-4806.
18. Pulte ED, McKenzie SE, Caro J, Ballas SK. Erythropoietin levels in patients with sickle cell disease do not correlate with known inducers of erythropoietin. *Hemoglobin*. 2014;38 (6) :385-389.
19. Gaya A, Urbano-Ispizua A, Fernández-Avilés F, Salamero O, et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Aug;14 (8) :880-887.
20. Recny MA, Scoble HA, Kim Y. Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. Identification of des-arginine 166 erythropoietin. *J Biol Chem*. 1987 Dec 15;262 (35) :17156-17163.
21. Dordal MS, Wang FF, Goldwasser E. The role of carbohydrate in erythropoietin action. *Endocrinology*. 1985 Jun;116 (6) :2293-2299.
22. Miyake T, Kung CK-H, Goldwasser. Purification of human erythropoietin. *J Bio Chem*. 252, (15), 5558-5564. 1977.
23. Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Mar 1;3 (3) :a011619.
24. Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis*. 1988; 11:203-209.
25. Koch KM, Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Scigalla P, eds. *Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin*. In: Berlyne GM, Giovannetti S, series editors. Contributions to Nephrology. New York: Karger, 1988; 66:1-15 and 54-61.
26. Gross AW, Lodish HF. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J Biol Chem*. 2006 Jan 27;281 (4) :2024-2032.
27. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*. 1989 Jul 20;321 (3) :158-163.
28. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Jul;299 (1) :F1-13.
29. Egrie JC, Strickland TW, Lane J, et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology*. 1986 Sep;172 (3-5) :213-224.
30. Lin FK, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Nov;82 (22) :7580-7584.
31. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer*. 2001 Apr;84 Suppl 1:3-10.
32. Owen WE, Roberts W. Performance characteristics of a new Immulite 2000 system erythropoietin assay. *Clin Chim Acta*. 2011 Feb 20;412 (5-6) :480-482.
33. Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi I, et al. Serum erythropoietin values in erythrocytosis and in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2002 Apr;117 (1) :47-53.
34. Mossuz P, Girodon F, Hermouet S, et. al. Serum erythropoietin measured by chemiluminescent immunometric assay: an accurate diagnostic test for absolute erythrocytosis. *Clin Chem*. 2005 Jun;51 (6) :1018-1021.
35. 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.
36. 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.
37. 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