この添付文書をよく読んでから使用すること。

体外診断用医薬品

承認番号 21900AMZ00059000

**2017年４月改訂（第10版）
*2014年12月改訂（第９版）

低カルボキシル化オステオカルシンキット

ピコルミ®ucOC

【全般的な注意】

1．本製品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないこと。
2．本製品は骨粗鬆症におけるビタミンK_2剤の選択時及びビタミンK_2剤の効果判定の補助的指標として用いる。
したがって、診断に際しては、臨床所見や、他の検査結果などを合わせて総合的に判断すること。
3．本製品によって骨粗鬆症症例の骨折を予測することはできない。
4．添付文書以外の使用方法については保証しない。
5．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すること。
6．全操作を熟知した後に測定を行うこと。
7．本製品には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれている。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着し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て等を受けること。

【形状・構造等（キットの構成）】

試薬名	内容・性状	容量	数量
抗ucOC抗体結合ビーズ	抗GluOC4-5マウスモノクローナル抗体結合ビーズを含む凍結乾燥品	3 mL／バイアル（溶解後）	1本
ルテニウム標識抗OC抗体	ルテニウム標識抗OCG3マウスモノクローナル抗体を含む凍結乾燥品	20mL／バイアル（溶解後）	1本
ルテニウム標識抗OC抗体溶解液	正常マウス血清を含むトリス緩衝液	20mL／バイアル	1本
キャリブレーター液0ng／mL	正常マウス血清を含むトリス緩衝液	1 mL／バイアル	1本
キャリブレーター10ng／mL	ucOC抗原を含む凍結乾燥品	1 mL／バイアル（溶解後）	1本

別売品

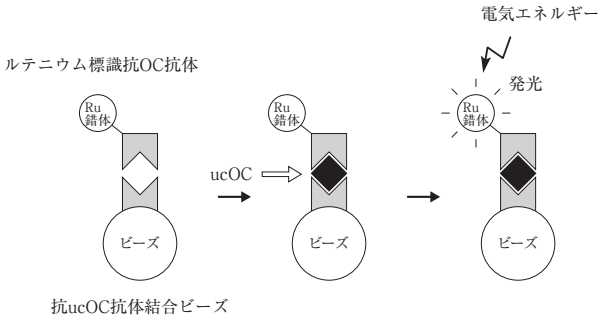
試薬名	内容・性状	容量	数量
標準抗原50ng／mL	ucOC抗原を含む凍結乾燥品	1 mL／バイアル（溶解後）	4本
標準抗原希釈液	正常マウス血清を含むトリス緩衝液	25mL／バイアル	1本
BF洗浄液	塩化ナトリウムを含む緩衝液	2L／ボトル	1本
発光電解液	リン酸二水素カリウムを含む緩衝液	2L／ボトル	1本

【使用目的】

血清中の低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）の測定
（骨粗鬆症におけるビタミンK_2剤の選択時及びビタミンK_2剤の効果判定の補助的指標）

【測定原理】

抗ucOC抗体結合ビーズを固相とし、電気化学的変化で発光するルテニウム（Ru）錯体を標識したルテニウム標識抗OC抗体を用いた１ステップサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法（ECLIA：Electro-chemiluminescence immunoassay）を原理としている。
検体中の低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）を、抗ucOC抗体結合ビーズとRu標識抗OC抗体に結合させた後、電極上にて電気エネルギーを加えることで、結合したRu標識抗OC抗体量に応じてRu錯体が発光する。この発光量は、検体中のucOC量を反映しているので、その発光量を標準抗原液又はキャリブレーター液の発光量と対比することにより検体中のucOC濃度を測定する。



測定原理図

【操作上の注意】

1．測定試料の性質、採取法
(1) 検体には血清を用いること。
(2) 腐敗、変性などの保存状態の悪い検体は使用しないこと。
(3) 検体は、よく混和後測定に供すること。特に凍結融解後の検体は成分が均一になっていないことがあるので注意すること。
(4) フィブリンクロット等不溶解物の存在、検体間の汚染等の要因により測定値が影響を受ける場合があるので注意すること。フィブリンクロット等の不溶解物が含まれている場合は、遠心又は濾過により除去してから測定すること。
(5) 溶血成分（ヘモグロビン以外）により測定値が影響を受ける場合があるので、溶血した検体は使用しないこと。
2．妨害物質の影響
(1) ヘモグロビンの影響
500mg／dLの濃度まで、影響は認められなかった。
(2) ビリルビンの影響
遊離型ビリルビン及び抱合型ビリルビンはいずれも20mg／dLの濃度まで、影響は認められなかった。
(3) 乳びの影響
1730度（ホルマジン濁度数）まで、影響は認められなかった。
3．キャリブレーターは検体測定の都度測定すること。
4．本製品は、ECLIA自動測定装置「ピコルミ8220」、「ピコルミⅡ」、「ピコルミⅢ」の専用試薬である。
5．本製品の調製に用いる精製水については、細菌による汚染に注意し、できるだけ速やかに使用すること。
6．ピペット類の秤量精度は測定精度に反映するので、器具の選定とその操作には十分注意すること。また、検体及び異なる試薬相互の汚染による誤差を防止するため、これらの注入にあたっては同一ピペット及び同一チップの使用は避けること。
7．本製品は用時調製を原則とする。
8．抗ucOC抗体結合ビーズ液は倒置保存しないこと。
9．ルテニウム標識抗OC抗体液は、遮光保存すること。

【用法・用量（操作方法）】

1．試薬の調製
(1) 抗ucOC抗体結合ビーズ液
抗ucOC抗体結合ビーズ１バイアルに精製水３mLを加えて溶解し、使用する。

（裏面につづく）

⑵ ルテニウム標識抗OC抗体液
ルテニウム標識抗OC抗体１バイアルにルテニウム標識抗OC抗体溶解液20mL（１バイアル）を加えて溶解し、使用する。
⑶ キャリブレーター液10ng／mL
キャリブレーター10ng／mL１バイアルに精製水１mLを加えて溶解し、使用する。
⑷ 標準抗原液（25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39ng／mL）
標準抗原50ng／mL１バイアルに精製水１mLを加えて溶解し、標準抗原液50ng／mLとし、使用する。
次に、標準抗原液50ng／mLに標準抗原希釈液を加えて、各濃度の標準抗原液を調製し、使用する。
⑸ そのまま用いる試薬
キャリブレーター液０ng／mL、BF洗浄液及び発光電解液はそのまま用いる。

2.器具及び装置

⑴ ピペット
50、500、1000μL用ピペット
⑵ 試験管
⑶ 反応管
ピコルミ反応管
⑷ 測定装置
ECLIA自動測定装置「ピコルミ8220」、「ピコルミⅡ」、「ピコルミⅢ」

3.操作方法

〈ピコルミ8220、ピコルミⅢの場合〉
⑴ キャリブレーター液０ng／mL、標準抗原液あるいはキャリブレーター液10ng／mLを50μLずつ各２本の反応管に注入する。
⑵ 検体を50μLずつ各１本の反応管に注入する。
⑶ 抗ucOC抗体結合ビーズ液を25μLとルテニウム標識抗OC抗体液を150μL注入する。
⑷ 温度30±２℃で約９分間の反応を行う。反応中は一定の間隔で数秒間の反応液の振とう撹拌を行う。
⑸ 反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
⑹ 反応管にBF洗浄液を350μL注入し、振とうする。
⑺ 反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
⑻ ５～７の操作をもう一度繰り返す。
⑼ 反応管に発光電解液を300μL注入し、ビーズをフローセル電極に導き、発光量を測定する。
⑽ ucOC濃度が自動定量される。

〈ピコルミⅡの場合〉
本キットを「ピコルミⅡ」を用いて測定する場合は、装置の取扱説明書に従い検査を実施する。

【測定結果の判定法】

カットオフ値は4.5ng／mLである。

【臨床的意義】

骨芽細胞で合成される骨基質蛋白であるオステオカルシン（OC）は、ビタミンK不足状態では、グルタミン酸残基（Glu）がγ-カルボキシグルタミン酸残基に変換（Gla化）されないため、骨基質に取り込まれず低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）として血中に放出されるといわれている。
本キットを用いた多施設での臨床試験成績より、１）血清中ucOC値は、骨におけるビタミンK不足状態を判断する上で優れた指標であった。２）骨粗鬆症患者のucOC値は、非骨粗鬆症患者に比較し有意に高値であった。３）ucOC値が高い骨粗鬆症患者に、ビタミンK_2剤を投薬することにより、ucOC値の有意な低下が確認できた。
以上のことから本キットは、骨粗鬆症患者のビタミンK_2剤選択時とビタミンK_2剤の効果判定における補助的指標として有用であることが確認された。
(①②)

【性　能】(①②③)

1.性能

⑴ 感度試験
標準抗原液0.39ng／mLを試料として試験を行うとき、得られる発光量は、キャリブレーター液０ng／mLの平均発光量に標準偏差の２倍を加えた値より大きい。
⑵ 正確性試験
３濃度の管理用血清を試料として試験を行うとき、得られる測定値は既知濃度の80～120%である。
⑶ 同時再現性試験
標準抗原液6.25ng／mL及びキャリブレーター液10ng／mLを試料とし、同時に５回測定を行うとき、発光量の変動係数（CV値）は、いずれも10%以下である。
⑷ 測定範囲
本キットの測定範囲は0.39～50ng／mLである。

2.希釈試験

臨床検体を試料とし、希釈試験を行った結果、いずれの検体においても、原点を通る直線性を示した。

3.添加回収試験

検体に既知濃度のucOC抗原を添加して回収試験を行った結果、回収率は93～106%と良好であった。

4.臨床性能試験成績

⑴ 血清中ucOC値の基準範囲の設定
健常人167例（女性87例、男性80例）を対象に血清中ucOC値基準範囲の設定を行った。女性の40代と50代で血清中ucOC値に違いが認められたことと、骨代謝マーカーガイドライン（骨粗鬆症学会2004年度版）を参考にし、女性については44歳以下と45歳以上の２群に分け検討した。
各群の分布は非正規分布を示したため、Box-Cox変換により正規化し、中央値＋1SDを基準範囲上限値として設定した。
44歳以下の女性の血清中ucOC値の基準範囲上限値は3.94ng／mL、45歳以上の女性は6.12ng／mL、男性は4.24ng／mLであった。
⑵ 血清中ucOC値のカットオフ値の設定
原発性骨粗鬆症の診断基準を満たす骨粗鬆症患者（53症例）を対象に骨折リスクを考慮したビタミンK不足濃度（2.36ng／mL）を用いて、2.36ng／mL以下を不足群、それを超える群を充足群に分類し、血清中ucOC値3.5ng／mL～5.5ng／mLの間において、カットオフ値を求めるためにROC分析を行った。
血清中ucOC値が4.5ng／mLのとき、感度78.6%、特異度64.1%、正診率67.9%、陽性的中度[注1)] 44.0%、陰性的中度[注2)] 89.3%と最適であった。
また、各種骨代謝マーカーとの比較において、血清中ucOCのROC曲線が、左上の原点に最も近く分布し、曲線下の面積はucOC：0.707、DPD：0.585、BAP：0.568、NTX：0.479の順であった。
以上の結果、血清中ucOC値のカットオフ値を4.5ng／mLと設定とすることで、ビタミンK_2剤選択時の補助的指標として有用性が認められた。
注１）陽性的中度：カットオフ値以上の中で、ビタミンK不足（≦2.36ng／mL）の割合
注２）陰性的中度：カットオフ値未満の中で、ビタミンK充足（＞2.36ng／mL）の割合
⑶ ビタミンK_2剤投薬における血清中ucOC値
骨粗鬆症患者（28症例）を、ビタミンK_2剤投薬前後の２群に分類し、血清中ucOCと各種骨代謝マーカーの比較をビタミンK_2剤投薬前を被判別群に、投薬後を対照群に設定しROC分析を行った（図１）。その結果、血清中ucOCのROC曲線は、左上の原点に最も近く分布し、曲線下の面積は、ucOC：0.871、BAP：0.510、DPD：0.528であった。
また、骨粗鬆症患者（ビタミンK_2剤単独投薬17症例、未治療９症例）の経過観察に基づくビタミンK_2剤投薬前後の血清中ucOC値の平均変化率（81.9%）は、ビタミンK_2剤投薬中および未治療中における平均変化率（16.8%、31.0%）と比較し、有意（p<0.0001）に高率であった。
以上の結果、血清中ucOC値は、ビタミンK_2剤の効果を反映していた。

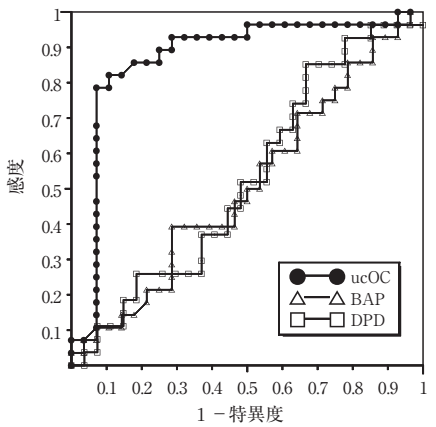


図１　他の骨代謝マーカーとのROC曲線による比較

(4) 骨粗鬆症と血清中ucOC値の関係
高齢女性（183例）を骨粗鬆症患者群と非骨粗鬆症患者群に分け血清中ucOC値を検討した。骨粗鬆症患者群の血清中ucOC値は、非骨粗鬆症患者群に比較して有意（p＝0.015）に高値であった。また、骨粗鬆症患者のカットオフ値（4.5ng／mL）以上の割合は47%（25／53）で、非骨粗鬆症患者26%（34／130）より多かった。
一方、カットオフ値（4.5ng／mL）以上の中に占める骨粗鬆症患者の割合は42%（25／59）であった。
また、骨粗鬆症の診断基準の一つである骨密度を指標としてYAM70％以上の群とYAM70％未満の群に分類し、さらに各群を血清中ucOC値のカットオフ値（4.5ng／mL）で２群に分類して新規骨折発生率を検討した。
表１に示したとおり、YAM70%以上の群においては、新規骨折発生率が約２倍であったが、YAM70%未満の骨粗鬆症群では、血清中ucOC値と新規骨折発生率に差が認められなかった。

表１　骨密度により分類した時の新規骨折と血清中ucOC値の関係

YAM	血清中ucOC値	症例数	新規骨折発生症例数	新規骨折発生率
70%以上の群（132症例）	カットオフ値未満の群	97	9	9.3％
	カットオフ値以上の群	35	6	17.1％
	計	132	15	11.4％
70％未満の群（51症例）	カットオフ値未満の群	27	9	33.3％
	カットオフ値以上の群	24	8	33.3％
	計	51	17	33.3％

(5) 新規骨折発生までの期間と血清中ucOC値との関係
高齢女性（183例）を血清中ucOC値3.0～6.0ng／mLの間で0.5ng／mLずつに刻み、新規骨折発生までの期間と血清中ucOC値の関係を検討した。図２に示したように、血清中ucOC値5.5ng／mLで分類し検討した結果、血清中ucOC値が5.5ng／mL以上の症例では早期に骨折を生じる傾向が示唆された。

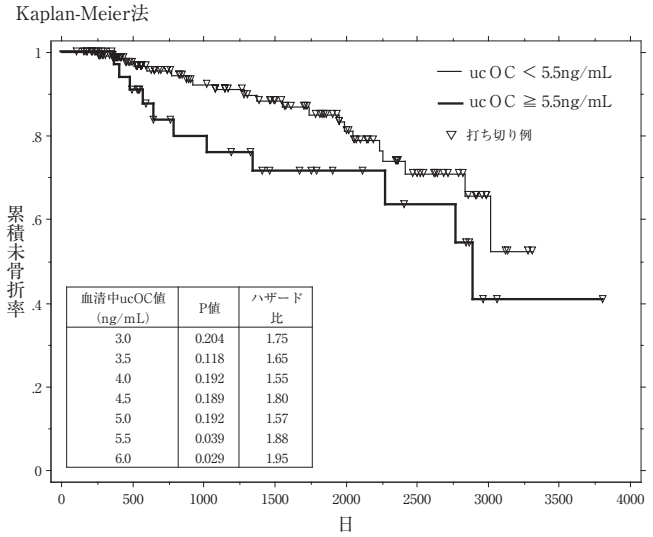


図２　新規骨折発生までの期間と血清中ucOC値の関係

*【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) 試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱うこと。
(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、マイクロピペット等の安全ピペットを使用すること。口によるピペッティングは行わないこと。
(3) 試薬が誤って目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て等を受けること。

2.使用上の注意
(1) 本品は凍結を避け、貯法に従い保存すること。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、使用しないこと。
(2) 使用期限を過ぎた試薬は使用しないこと。
*(3) 抗ucOC抗体結合ビーズ、ルテニウム標識抗OC抗体、ルテニウム標識抗OC抗体溶解液、キャリブレーター液0ng／mL及びキャリブレーター10ng／mLは、正確な反応が得られるように組み合わせてあるので、製造番号の異なる試薬を組み合わせて使用しないこと。また、同一の製造番号の試薬であっても、試薬を注ぎ足すことは行わないこと。
(4) 測定前にセルクリーナー液での洗浄を行うこと。

3.廃棄上の注意
(1) 試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合があるので、廃液、使用済み器具などは次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000ppm、１時間以上浸漬）又はグルタールアルデヒド（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うこと。
(2) 試薬は保存剤として以下の通りアジ化ナトリウムを含有している。アジ化ナトリウムは、鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがあるので、廃棄の際は多量の水とともに流すこと。
抗ucOC抗体結合ビーズ（溶解後）、ルテニウム標識抗OC抗体（溶解後）、ルテニウム標識抗OC抗体溶解液、キャリブレーター液0ng／mL、キャリブレーター10ng／mL（溶解後）、標準抗原50ng／mL（溶解後）、標準抗原希釈液及びBF洗浄液：0.1w／v%
発光電解液：0.05w／v%
(3) 装置使用による廃液は、各測定装置の廃棄物処理方法に基づいて処理すること。
(4) 試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び掃除に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従って処理すること。

**,*【保管方法、有効期間】

1.キット
２～10℃　12ヵ月

2.各構成試薬
(1) 抗ucOC抗体結合ビーズ	２～10℃、24ヵ月
(2) ルテニウム標識抗OC抗体	２～10℃、24ヵ月
(3) ルテニウム標識抗OC抗体溶解液	２～10℃、24ヵ月
(4) キャリブレーター液0ng／mL	２～10℃、24ヵ月
(5) キャリブレーター10ng／mL	２～10℃、24ヵ月
(6) 標準抗原50ng／mL	２～10℃、12ヵ月
(7) 標準抗原希釈液	２～10℃、12ヵ月
(8) BF洗浄液	室温、12ヵ月
(9) 発光電解液	室温、12ヵ月

外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
BF洗浄液及び発光電解液は、高温、直射日光を避け、室温で保存すること。

【包装単位】

ピコルミucOC …… １箱［100回測定用］

別売品包装
・ピコルミucOC用標準抗原セット …… １箱
・ピコルミBF洗浄液 …… １本
・ピコルミ発光電解液…… １本

【主要文献】

①白木正孝ら：医学と薬学　57,　537(2007)
②佐川昭ら：リウマチ科　37,　501(2007)
③西村順ら：医学と薬学　57,　523(2007)

**【問い合わせ先】

積水メディカル株式会社　学術担当
電話番号 0120-249-977
FAX番号 0120-247-477

**【製造販売業者の名称及び住所】

製造販売元
積水メディカル株式会社
東京都中央区日本橋二丁目1番3号

000192-010