体外診断用医薬品　　** 2023 年 6 月改訂（第 3 版）
製品番号 B13127　　* 2018 年 9 月改訂（第 2 版）
製造販売承認番号 23000EZX00037000

BECKMAN COULTER

抗ミュラー管ホルモンキット

アクセス AMH（IVD）

ご使用に際しては、本添付文書をよくお読みください。

全般的な注意

1. 本品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないでください。
2. 診断はほかの関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断してください。
3. 添付文書等に記載した内容以外の方法で使用した場合は、保証の対象とはなりません。
4. 本品は、Access イムノアッセイアナライザー、Access2 イムノアッセイシステム、Access2 イムノアッセイシステム PRO、ユニセル（UniCel）DxI 800 / 600 システム用の試薬です。ご使用にあたっては、測定装置の取扱説明書をよく読んでからご使用ください。
5. 臨床的意義及び判定上の注意の項をよく読んで本品の有用性を理解した上でご使用ください。
6. AMH は卵子の質を直接的に示すものではありません。また、妊孕力や妊娠率の予測といった臨床的意義は確立されていません。

形状・構造等（キットの構成）

1. 構成試薬

ラベル	構成試薬名	主要成分
R1	試薬パック	
R1a	抗体結合磁性粒子	マウス抗 AMH モノクローナル抗体結合磁性粒子
R1b	酵素標識液	アルカリフォスファターゼ標識マウス抗 AMH モノクローナル抗体
R1c	緩衝液	トリス緩衝液
R2	基質液	ルミジェン PPD（4-メトキシ-4-（3-フォスフェイトフェニル）スピロ[1,2-ジオキセタン-3,2'-アダマンタン]ジナトリウム塩）

2. その他の試薬

ラベル	試薬名	主要成分
R3	洗浄液	トリス緩衝液
S0	キャリブレータ	ウシ血清アルブミン
S1, S2, S3, S4, S5		遺伝子組換えヒト AMH 約 0.16、0.6、4、10、24 ng/mL（1.1、4.3、29、71、171 pmol/L）、ウシ血清アルブミン キャリブレータ濃度はロットにより異なります。

使用目的

血清又は血漿中の抗ミュラー管ホルモン（AMH）の測定
（調節卵巣刺激法（COS）の治療の方法又はその効果の程度の予測補助）

測定原理

【測定法】化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）

【測定原理】
本品は、血清又はヘパリン血漿中の AMH を1ステップサンドイッチ法により測定します。検体、アルカリフォスファターゼ標識マウス抗 AMH モノクローナル抗体、マウス抗 AMH モノクローナル抗体結合磁性粒子を反応容器中でインキュベーションします。反応により生じた AMH 免疫複合体を磁力で反応容器中に集磁し、結合していない成分を洗い流します。その後、基質液（化学発光基質）を反応容器に添加し、アルカリフォスファターゼとの反応により生じる発光量をルミノメーターで測定します。発光量は検体中の AMH 濃度と比例するため、検体中の AMH の量を検量線（多点キャリブレーションカーブ）から測定することができます。

操作上の注意

1. 測定試料、採取法

1）測定検体には血清、ヘパリン血漿を使用してください。
2）検体は以下の事項を守って取扱い、処理、保存してください [1]。
- 静脈穿刺についての感染予防措置に従い採血してください。
- 血清検体は、密栓し直立させて完全に凝固してから遠心分離を行ってください。
- 血清分離剤、凝固促進剤の入った採血管を使用する際は、混合したら、すぐに直立で静置してください。
遠心分離前の血清と血球の接触時間は、採血管製造元の推奨事項に従ってください。気温が低い場合や抗血栓療法中の患者は凝固が遅くなる場合があります。
- 常に検体は密栓してください。
- 血清及び血漿は血球や細胞との接触を避けるため、速やかに別容器に分取して密栓してください。
- 密閉した検体は、室温（15～30℃）で 24 時間以上保存しないでください。
- 24 時間以内に使用しない場合は、2～8℃で保存してください。
- 6 日間以内に分析しない場合、及び検体の輸送が 6 日間以内に完了しない場合は、－20℃以下で保存してください。

3）試料を取り扱う際は、下記の点に注意してください。
- 分析前に、フィブリンや血球等が残存していないことを確認してください。
- 遠心分離は、採血管製造元の推奨事項に従ってください。

4）採血管や遠心分離剤は製造元、製造時期、ロット等により差がありますので各施設において適切なものを選んでください。
5）検体の凍結融解は 2 回まで可能です。
6）著しい乳び、溶血検体の使用は避けてください。

2. 測定時の注意点

1）インストール、起動、作動原理、性能、操作方法、較正方法、注意事項、危険事項、メンテナンス、修理に関しては、適切なマニュアルやヘルプシステムを参照してください。
2）機器に試薬をセットする前に、試薬（未開封）を数回転倒混和してください。開封した試薬は転倒混和しないでください。
3）検体容器と装置のデッドボリュームに加え、本品 1 測定につき検体 25 µL を使用します。ユニセル DxI システムのオンボード希釈機能を使用する場合は、検体容器と装置のデッドボリュームに加え 50 µL を使用します。検体最少必要量については装置の取扱説明書及びヘルプシステムを参照してください。
4）装置のデフォルトの単位は ng/mL です。SI 単位である nmol/L に変更する場合は、装置の取扱説明書及びヘルプシステムを参照してください。マニュアルで SI 単位に換算するためには、ng/mL の値に係数 7.14 を乗じてください。

3. 干渉物質

各物質は以下の濃度まで測定値に影響ありませんでした。

物質	濃度	物質	濃度
アセトアミノフェン	20 mg/dL	ヘモグロビン	300 mg/dL
アセチルサリチル酸	65 mg/dL	ヘパリン（低分子量）	3,000 U/L
アスコルビン酸	170 µmol/L	イブプロフェン	50 mg/dL
ビリルビン（抱合）	43 mg/dL	マルチビタミン	1%(v/v)
ビリルビン（非抱合）	40 mg/dL	トリグリセライド	37 mmol/L
ビオチン	735 nmol/L	ヒト血清アルブミン	12 g/dL
ガンマグロブリン	60 mg/mL	尿酸	1.4 mmol/L

4. 交差反応性

各物質は以下の濃度まで測定値に影響ありませんでした。

物質	濃度	物質	濃度
インヒビン A	100 ng/mL	卵胞刺激ホルモン（FSH）	115 mIU/mL
アクチビン A	16.32 µg/mL	形質転換成長因子 β1（transforming growth factor-β: TGF-β1）	65 ng/mL
ヒト黄体化ホルモン（hLH）	100 mIU/mL		

用法・用量（操作方法）

1. 試薬の調製方法

試薬	調製法	開封後の貯法・有効期間
R1 試薬パック	調製は不要です。上向きに立てて、2～10℃で保管してください。測定に使用する前に少なくとも 2 時間は 2～10℃に冷やしてください。外観に異常のあるパックは使用しないでください。	開封後、2～10℃で 31 日間安定です。
R2 基質液	調製は不要です。未開封状態で、15～30℃（室温）に少なくとも 18 時間以上放置してから使用してください。	開封後、装置に搭載した状態で 14 日間安定です。

** 2. その他の試薬の調製方法

製品名（別売）	調製法	開封後の貯法・有効期間
R3 洗浄液	調製は不要です。未開封時は 15～30℃で保管してください。	開封後、15～30℃で、ラベルに記載された有効期間まで安定です。
S0, S1, S2, S3, S4, S5 キャリブレータ	凍結乾燥品です。2 mL の精製水で溶解し、30 分間静置してください。使用前には静かに混合してください。開封前は 2～10℃に保存した場合、ラベル記載の使用期限まで安定しています。外観に異常のあるパックは使用しないでください。	・ロット番号≦389304 溶解後は 2～10℃で 90 日間安定です。 ・ロット番号≧389307 溶解後は－15～－30℃で冷凍保存した場合、90 日間安定です。 凍結融解は 3 回まで可能です。

3. その他測定に必要なもの

精度管理用コントロール（別売）

製品番号 B13129 ： アクセス AMH QC1, 2, 3

反応チューブ（別売）

製品番号 81901 ： アクセス用反応チューブ

製品番号 386167 ： UniCel DxI 800 用ヴェッセル

検体希釈液（検体希釈時のみ使用）（別売）

製品番号 81908 ： アクセス検体希釈液

製品番号 A79783 ： DxI 用検体希釈液パック A

【操作方法】

試料の取り扱い、装置への項目設定、測定依頼、測定結果解釈については、装置の取扱説明書若しくはヘルプシステムを参照してください。

1）キャリブレーション

測定の際には、有効な検量線（キャリブレーションカーブ）が必要です。
S0 は 4 重測定、S1～S5 は 2 重測定です。
このキャリブレーションカーブの有効期間は 31 日間です。
詳細は、装置の取扱説明書若しくはヘルプシステムをご参照ください。

2）検体の測定

機器に付設する表示画面で検体情報及び測定項目情報を入力した後、検体を機器にセットし、本装置を操作すると次の分析操作が行われ、スタートから約 40 分後に結果が表示されます。

①緩衝液、検体 20 µL、酵素標識液、抗体結合磁性粒子を反応チューブに加えインキュベートする。
②抗体結合磁性粒子を磁界で固定し、洗浄液で洗浄する。
③基質液を加え、反応チューブ内の発光強度（λmax=540nm）を計測する。
④キャリブレータを用いて作成した検量線から、検体の発光強度に対する AMH 濃度を求める。

【精度管理】

精度管理用試料の測定は、検体の測定方法に準じて行ってください。検体はバッチ形式ではなくランダムアクセス形式に取り扱われるものであるため、24 時間毎の精度管理は重要です [2]。試料の数と使用頻度は、GLP 又は検査室認定要件及び適用される法律に基づいて判断してください。試料の調製及び保管条件は製造元の取扱説明書に従ってください。精度管理用試料の測定値の評価は本装置の取扱説明書やヘルプシステムを参照してください。

測定結果の判定法

1. 測定結果の判断に関する参考基準範囲は各施設で独自に設定してください。
2. 健常な成人女性（避妊薬を服用してない方）、成人男性から採取した血清検体を、本品及び Access2 イムノアッセイシステムで測定した結果を以下に示します（社内海外検討データ）。

性別	年齢層（年齢）	N（例）	中央値 ng/mL (pmol/L)	95% RI ng/mL (pmol/L)
女性	18～25	80	3.71 (26.49)	0.96～13.34 (6.82～95.22)
女性	26～30	82	2.27 (16.21)	0.17～7.37 (1.22～52.66)
女性	31～35	80	1.88 (13.43)	0.07～7.35 (0.53～52.48)
女性	36～40	80	1.62 (11.60)	0.03～7.15 (0.20～51.03)
女性	41～45	79	0.29 (2.05)	0.00～3.27 (0.00～23.35)
女性	≧46	82	0.01 (0.06)	0.00～1.15 (0.00～8.19)
男性	＞18	83	4.87 (34.77)	0.73～16.05 (5.20～114.60)

*3. JISART（日本生殖補助医療標準化機関）の各施設に通院する不妊症患者で本品を用いて測定した 16,526 例のうち、多嚢胞性卵巣（PCO）（939 例）及び早発卵巣不全（POI）（42 例）と診断された症例を除外した後の、女性 15,545 例の AMH 測定値の年齢別分布（中央値）をノンパラメトリック法により求めました（JISART 多施設共同研究での国内検討データ）[3]。

＜AMH 測定値の年齢別分布（中央値）＞

年齢（歳）	N（例）	中央値（ng/mL）	95% RI（ng/mL）
≦27	558	4.69	0.76～14.18
28	387	4.27	0.84～12.44
29	555	4.14	0.86～11.97
30	663	4.02	0.79～12.74
31	865	3.85	0.44～13.08
32	872	3.54	0.62～13.87
33	959	3.32	0.40～12.76
34	1,064	3.14	0.38～11.16
35	1,191	2.62	0.37～10.18
36	1,122	2.50	0.33～9.93
37	1,154	2.27	0.24～8.50
38	1,230	1.90	0.11～7.81
39	1,176	1.80	0.13～7.45
40	1,057	1.47	0.08～6.13
41	888	1.30	0.06～5.52
42	715	1.00	0.05～5.81
43	509	0.72	0.03～4.49
44	309	0.66	0.03～3.98
45	144	0.41	0.03～3.43
46≦	127	0.30	0.02～1.67
全群	15,545	2.36	0.12～10.67

4.判定上の注意

1）報告可能な測定範囲は、0.02～24.00 ng/mL（0.14～171.00 pmol/L）です。

・ 検体の濃度が検出感度以下の場合は、測定結果を<0.02 ng/mL（<0.14 pmol/L）と報告してください。ユニセル DxI システムのオンボード希釈機能を使用した場合は、測定結果は<20 ng/mL（146 pmol/L）と報告されます。

・ 検体の濃度がキャリブレータ S5 以上の場合は、測定結果を S5 の濃度以上と報告してください。又は、検体と検体希釈液を 1:15（1/16）、又は 1:9（1/10）で希釈してください。希釈情報の入力は適切やシステムマニュアルやヘルプシステムを参照してください。システムからは希釈を換算した測定結果が報告されます。
ユニセル DxI システムのオンボード希釈機能を使用した場合は、希釈は自動で行われます。検体と検体希釈液を 1:9 で希釈し約 240 ng/mL（1,714 pmol/L）まで定量的に測定できます。システムからは希釈を換算した測定結果が報告されます。

2）本品は異好性抗体の影響を受けるため、動物と接する機会の多い人や免疫学的な治療や診断を受けている人の検体の測定は注意してください。HAMA（ヒト抗マウス抗体）やその他の異好性抗体が患者検体に存在する可能性があり、誤った結果が生じる可能性があります。このような抗体の存在が疑われる場合の検査結果は慎重に評価してください [4,5]。

3）患者検体にその他の干渉が存在し、免疫学的測定法において誤った結果が生じる可能性があります。文献で報告されている例としては、リウマチ因子、内因性アルカリフォスファターゼ、フィブリン、及びアルカリフォスファターゼに結合可能なタンパク質があります [6]。このような種類の干渉を有すると疑われる患者の結果は慎重に評価してください。

4）本品の検査結果は症状、病歴、その他の検査データ、及びその他の適切な情報を含む患者の総合的な臨床所見を基に解釈してください。

5）本試薬による測定は 1,000 ng/mL まで hook 現象は認められません。

6）日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会 生殖医療リスクマネージメント小委員会の報告では、AMH 測定に際して留意すべき事項として次の 4 項目が挙げられています [7]。

・ AMH は卵子の質とは関連しない。

・ AMH の測定値は個人差が大きく、若年女性でも低い場合や高齢女性でも高い場合があり、測定値からいわゆる「卵巣年齢」の推定はできない。

・ 測定値と妊娠する可能性とは直接的な関連はなく、測定値から「妊娠できる可能性」を判定するのは不適切と考えられる。
・ 測定値が低い場合でも「閉経が早い」という断定はできない。

臨床的意義

AMH は、組織の成長や分化に関与する形質転換成長因子 β(TGF-β)ファミリーに属する糖蛋白質です。AMH の名称は、胎児の性分化において、胎生期に男性へと性分化する過程でミュラー管を退化させる機能に由来します。女性では、卵巣の顆粒膜細胞より産生・分泌され、卵胞の発育過程において重要な役割を担っています [8]。成人女性において AMH は卵巣中の AFC (Antral Follicle Count:胞状卵胞数)と高い相関を持つこと、AMH は加齢とともに下降し、閉経後には検出されなくなることが知られています [9]。
本品は血清又は血漿中の AMH 濃度を測定し、調節卵巣刺激法(COS)の治療の方法、又はその効果の程度の予測補助として使用することを目的としています。

性能

【感度試験】
キャリブレータ S1(0.13～0.19 ng/mL)を測定するとき、得られた発光強度 RLU に対する濃度の変動係数比(CVCFS1)は 3.0 以下です。
CVCFS1:発光強度 RLU の変動幅に対してキャリブレーションカーブを用いて換算する濃度の変動幅の比
キャリブレータ S0(4 回測定)及び S1 から S5(各 2 回測定)を用いてキャリブレーションカーブを作成する。2 回測定した S1 の RLU をキャリブレーションカーブに適用して S1 濃度を求める。ここで得られた S1 RLU 及び S1 濃度を次の計算式に当てはめて CVCFS1 を算出する。

$$CVCFS1 = \frac{\text{キャリブレーションカーブから求めた S1 濃度の CV\%}}{\text{キャリブレーションカーブ作成時に測定する S1 RLU の CV\%}}$$

【正確性試験】
次の範囲の既知濃度の管理検体を測定したとき、測定値は既知濃度に対してそれぞれ次の範囲以内です。

試料 1	0.35 ～ 1.3 ng/mL	:±18%
試料 2	2.6 ～ 6.5 ng/mL	:±14%
試料 3	10.5 ～19.5 ng/mL	:±14%

【同時再現性試験】
管理検体を 3 回同時に測定するとき、試料濃度が 0.16 ng/mL 以上の場合は測定値の変動係数(CV 値)は 10%以下、試料濃度が 0.16 ng/mL より小さい場合は 1 標準偏差(1 SD)が 0.032 ng/mL 以下です。
試験に使用する管理検体は正確性試験と同一の検体です。

【測定範囲】
0.02～24.00 ng/mL(0.14～171.00 pmol/L)
使用するキャリブレータの最大濃度(S5)が 24.00 ng/mL(171.00 pmol/L)以下の場合、測定範囲の上限は S5 の濃度までです。

【相関性試験】
既承認品との相関性(使用検体:血清)
相関係数:R=0.99 試料数:N=121
回帰式(X:他法、Y:本法): Y=1.03X + 0.04 他法(X):ECLIA 法
本品の血清及び血漿(ヘパリンリチウム)との相関性
相関係数:R=0.99 試料数:N=673(濃度範囲:0.00～17.39 ng/mL)
回帰式(X:血清、Y:血漿): Y=1.05X + 0.00

【較正用の基準物質】

社内標準品

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) 測定装置のご使用にあたっては、取扱説明書をよくお読みください。
2) キャリブレータ、コントロール類は HIV-1,2、HBV、HCV 等の陰性原料より製造していますが、検体も含めて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、感染の危険性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。
3) 本品には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合には、水で十分に洗い流すなどの応急処置を行い、必要であれば医師の手当てを受けてください [10]。
4) 本品は、ProClin™ 300※を含有しており、皮膚等を刺激する場合があります。もし、皮膚や衣服に付いた場合は速やかに水で洗い流してください。皮膚に炎症を生じた場合は医師の手当てを受けてください。
※The Dow Chemical Company の商標

2. 使用上の注意
1) 本品は凍結しないでください。凍結した試薬は使用できません。
2) 開封後の試薬パックは転倒混和しないでください。
3) 試薬を注ぎ足して使用しないでください。
4) 有効期間を過ぎた試薬は使用しないでください。
5) 開封後の本品を別の装置に搭載しないでください。
6) 基質液は空気酸化の影響を受けやすいので、ふたをしっかり閉め、基質液の注ぎ足しはしないでください。
7) 試薬劣化の兆候として、試薬パックのエラストマーが破損したり、精度管理用コントロールの測定値が規格範囲外の値を示したりします。

3. 廃棄上の注意
1) 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って処理してください。
2) 本品はアジ化ナトリウムを含んでいます。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の高い金属アジドを生成することがありますので、廃棄の際は大量の水と共に洗い流してください。
3) 試薬類や検体が飛散した場合には、飛散した場所を洗浄液で拭き取った後、さらに 0.1%次亜塩素酸ナトリウム溶液などの適切な消毒剤で拭き取ってください。

貯蔵方法・有効期間

試 薬	製品名	貯 法	有効期間
R1 試薬パック	アクセス AMH(IVD) 試薬パック	2～10℃	18 箇月
R2 基質液	アクセス 基質液(別売)	2～8℃	12 箇月

(有効期間:外装に記載してあります)

包装単位

試 薬	製品番号	製 品 名	包 装
R1 試薬パック	B13127	アクセス AMH(IVD) 試薬パック	50 テスト×2
R2 基質液	81906	アクセス 基質液(別売)	130 mL×4
R3 洗浄液	A16792	アクセス用洗浄液Ⅱ(別売)	1,950 mL×4
	A16793	UniCel DxI 800 用洗浄液Ⅱ(別売)	10 L
S0, S1, S2, S3, S4, S5 キャリブレータ	B13128	アクセス AMH キャリブレータ	6 レベル ×2 mL×1

主要文献

1. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
2. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC ⇌ QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
* 3. 山本貴寛, 小澤順子, 岩見菜々子, 渡邉恵理, 森若治, 神谷博文:新試薬アクセス AMH の解析結果～JISART 多施設共同研究. 日本生殖医学会雑誌 61(4):487, 2016.
4. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037-1038.
5. Bjerner J, *et al*. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613-621.
6. Lingwood D, Ballantyne JS. Alkaline phosphatase-immunoglobulin conjugate binds to lipids in vitro, independent of antibody selectivity. Journal of Immunological Methods 2006; 311: 174-177.
7. 平成 27～28 年度生殖・内分泌委員会 生殖医療リスクマネージメント小委員会報告:抗ミュラー管ホルモン(AMH)の測定に関する留意事項:日産婦誌 2017;69:1721.
8. La Marca, *et al*. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. 2010;16(2):113-130.
9. Dewailly D, *et al*. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3): 370-385.
10. DHHS (NIOSH) Publication No. 78-127, August 1976. Current Intelligence Bulletin 13 - Explosive Azide Hazard. Available http://www.cdc.gov/niosh.

問い合わせ先

ベックマン・コールター株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目 5 番 7 号 TOC 有明ウエストタワー
TEL: 0120-566-730

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

ベックマン・コールター株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目 5 番 7 号 TOC 有明ウエストタワー