この電子化された添付文書をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品　　2023年12月作成(第1版)
製造販売認証番号:305AAEZX00069000

コバス システム

抗ミュラー管ホルモンキット

エクルーシス 試薬
AMH Plus

【全般的な注意】

1. 本品は体外診断用であり、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 測定結果に基づく臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
3. 電子化された添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用してください。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねます。
4. 使用する機器の電子化された添付文書及び取扱説明書をよく読み、記載に従って使用してください。
5. 【臨床的意義】の項をよく読み、本品の有用性を理解した上で使用してください。AMH は卵子の質を直接的に示すものではなく、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. **エクルーシス試薬 AMH Plus**

構成試薬/キャップの色

MP 液(M)/無色
ストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル
(SA 磁性 MP)

試液 1(R1)/黒
ビオチン化抗 AMH マウスモノクローナル抗体
(ビオチン化抗 AMH 抗体)

試液 2(R2)/黒
トリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(Ⅱ)標識抗
AMH マウスモノクローナル抗体
(Ru (bpy)$_3$ 標識抗 AMH 抗体)

2. **エクルーシス試薬 プロセル(別売)**

構成試薬/キャップの色

プロセル/白
トリプロピルアミン

注意) 1. 2.は組み合わせて使用してください。

【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

【測定原理】

本キットは、血清又は血漿中の抗ミュラー管ホルモン(AMH)を測定するもので、電気化学発光免疫測定法(ECLIA 法)を測定原理としています[1)]。第 1 反応として検体、ビオチン化抗 AMH マウスモノクローナル抗体(ビオチン化抗 AMH 抗体)及びトリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(Ⅱ)標識抗 AMH マウスモノクローナル抗体(Ru(bpy)$_3$ 標識抗 AMH 抗体)を加えインキュベーションします。第 2 反応としてストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル(SA 磁性 MP)を加えインキュベーションします。反応混合液を測定セルに吸引し、磁力により SA 磁性 MP を電極に引き付けます。次にトリプロピルアミンを吸引し、未反応物を除去します(B/F 分離)。

SA 磁性 MP に結合している Ru(bpy)$_3$ 標識抗 AMH 抗体の Ru(bpy)$_3$ は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返すので、所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定します。同様の操作をしたキャリブレータの発光強度から、検体中の AMH 濃度を算出します。

【操作上の注意】

1. **測定試料の性質、採取法**

測定試料:血清又は血漿(ヘパリン Li)
測定試料の安定性:20～25℃で 3 日間、
2～8℃で 5 日間、
-20℃(±5℃)で 6 ヵ月間安定
(凍結融解は 1 回のみ)

採血管の種類によっては、測定結果に影響を及ぼす場合がありますので使用する採血管の製造元の指示に従ってください。
沈殿物のある検体は、使用前に遠心操作を行ってください。また、加熱した検体は使用しないでください。
アジ化ナトリウムを含有する検体やコントロールは、測定に使用しないでください。
蒸発による測定への影響を回避するため、機器に設置した検体及びキャリブレータは 2 時間以内に測定してください。

2. **妨害物質・妨害薬剤**

(1) 下表に示す物質が本品の測定に与える影響を確認したところ、下表の各濃度までは測定に与える影響は±10%以内でした。

物質	濃度
黄疸 (ビリルビン)	66 mg/dL
溶血 (ヘモグロビン)	1,000 mg/dL
乳び (イントラリピッド)	1,000 mg/dL
ビオチン(ビタミン B_7)	1,200 ng/mL
IgG	2.5 g/dL
IgA	1.8 g/dL
IgM	0.5 g/dL

(2) リウマチ因子は 1,000 IU/mL まで測定に与える影響はありません。

(3) AMH 濃度 1,400 ng/mL (9,996 pmol/L)までは、プロゾーン現象による偽低値は認められません。

(4) 下表に示す 20 種の一般的な薬剤について、本品の測定に与える影響を In-vitro 試験で確認したところ、以下の濃度まで影響は認められませんでした。

薬剤	添加濃度(mg/L)
Acetylcysteine	1,660
Ampicillin-Na	1,000
Ascorbic acid	300
Cyclosporine	5
Cefoxitin	2,500
Heparin	5,000 U
Levodopa	20
Methyldopa	20
Metronidazole	200
Phenylbutazone	400
Doxycycline	50
Acetylsalicylic acid	1,000
Rifampicin	60
Acetaminophen	200
Ibuprofen	500
Theophylline	100
Triptorelin acetate	0.1
Metformin	2,000
Folic Acid	0.4
Levothyroxine	0.2

(5) イムノアッセイでは、非特異反応物質が存在した場合、得られた結果に対して、非特異的反応を完全に否定できない場合があります。

(6) 本品に使用される抗体はヒトAMHに特異的です。4種の交差反応物質について検討したところ、それぞれの濃度に対して影響は認められませんでした。

交差反応物質	濃度	交差反応性(%)
インヒビンA	100 ng/mL	n.d.※1
アクチビンA	100 ng/mL	n.d.※1
黄体形成ホルモン(LH)	500 mIU/mL	n.d.※1
卵胞刺激ホルモン(FSH)	500 mIU/mL	n.d.※1

※1 n.d.:検出せず

3. その他

本試薬はコバスpro(免疫処理用e801 モジュール)、コバスpure(免疫処理用e402 モジュール)などに適用できます。そのほかの適用可能な機器については弊社までお問い合わせください。

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法

(1) エクルーシス試薬 AMH Plus

そのままご使用ください。

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

そのままご使用ください。

2. 試薬の安定性

(1) エクルーシス試薬 AMH Plus

未開封時:2〜8℃で使用期限まで安定

機器上:16週間安定

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

未開封時:15〜25℃で使用期限まで安定

機器上:21日間安定

3. 別途必要な器具・器材・試薬

・本試薬はコバスpro(免疫処理用e801 モジュール)、コバスpure(免疫処理用e402 モジュール)など(そのほかの適用可能な機器については弊社までお問い合わせください)
・エクルーシス AMH Plus キャリブレータ
・エクルーシス プレチコントロール AMH Plus
・エクルーシス 検体希釈液 (S)
・エクルーシス クリーンセル M
・エクルーシス プレクリーン G2
・エクルーシス アッセイカップ/チップ G2
・エクルーシス PC/CC カップ G2
・エクルーシス DU用 LFC カップ G2
・エクルーシス PW用 LFC カップ G2

機種により使用する製品が異なりますので、ご不明な点などがございましたら弊社までお問い合わせください。

4. 操作方法

(1) 測定準備

1) エクルーシス試薬 AMH Plus

a. 機器への試薬パックの設置

機器の試薬マネージャーに試薬パックをセットします。

試薬は泡立てないでください。

キャップの開閉は、機器が自動的に行います。

使用後は、そのまま機器の試薬マネージャー内に保存してください。

b. 機器への測定試料の設置

所定の位置に検体をセットします。

機器への設置方法の詳細は、機器の取扱説明書を参照してください。

c. キャリブレーション

本試薬に使用するマスターキャリブレーションデータは試薬パック、並びにキャリブレータのバーコード及び電子配信されるキャリブレーション情報に記録されています。マスターキャリブレーションデータを各機器の状態に適合させるために、キャリブレーションを行います。

このキャリブレーションには、エクルーシス AMH Plus キャリブレータ(別売)を使用します。

ア) 新しいロットの試薬を使用する場合、機器に設置してから24時間以内の新しい試薬パックを用いて、必ずキャリブレーションを行ってください。このキャリブレーションデータが、同一ロットの試薬パックに使用されるキャリブレーション(L-Cal)として、機器に記録されます。

イ) 推奨するキャリブレーションの測定・更新頻度は、以下のとおりです。しかしながら、精度管理などで必要が生じた場合は、必ずキャリブレーションを行ってください。

1つの試薬パックを28日間で使いきる場合:

上記L-Calは、12週間有効です。この間キャリブレーションは不要です。ただし同一ロット内でも、12週間に1度L-Calを更新してください。

1つの試薬パックを28日間を超えて使用する場合:

28日間に1度その試薬パックでキャリブレーションしてください。その際のキャリブレーションデータは、その試薬パックにのみ有効なキャリブレーション(R-Cal)として、機器に記録されます。

エクルーシス AMH Plus キャリブレータ(別売)の包装、使用方法、安定性などは、キャリブレータの添付文書をご参照ください。

キャリブレーション実施後は、必ずコントロール試料を測定し、精度管理を行ってから検体測定を行ってください。

2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

機器への設置方法の詳細は、機器の取扱説明書を参照してください。

泡立てないでください。

(2) 測定(サンドイッチ法)

1) 第1反応:検体、試液1(ビオチン化抗AMH抗体)及び試液2($Ru(bpy)_3$標識抗AMH抗体)を加え反応させます。

2) 第2反応:MP液(SA磁性MP)を加え反応させます。

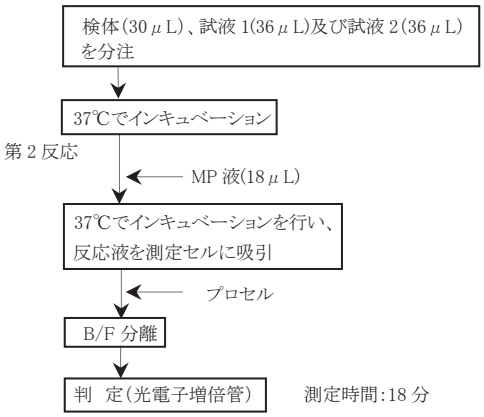
3) 反応混合液を測定セルに吸引し、磁力によりSA磁性MPを電極に引き付けます。

4) プロセル(トリプロピルアミン)を吸引し、未反応物を除去します(B/F 分離)。

SA磁性MPに結合している$Ru(bpy)_3$標識抗AMH抗体の$Ru(bpy)_3$は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返すので、所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定します。

5) 同様の操作をしたキャリブレータの発光強度から、検体中のAMH濃度を算出します。

例)操作概略(コバスpro(e801 モジュール)の場合)
第 1 反応



5. **精度管理**

精度管理には、 エクルーシス プレチコントロール AMH Plus(別売)をご使用ください。

精度管理は少なくとも 24 時間に 1 回の実施を推奨しています。コントロールの測定値が許容範囲内にあることを確認してから検体測定を行ってください。

【測定結果の判定法】

1. **測定結果の判定及び参考基準範囲**

参考基準範囲

健常者 417 例(避妊薬を服用していない女性)の国内検討データは以下のとおりです[2)]。

	n	AMH 濃度 (ng/mL)	
		中央値	2.5～97.5 パーセンタイル
女性			
20～24 歳	46	5.96	2.00～12.5
25～29 歳	57	5.27	1.95～10.7
30～32 歳	54	4.00	0.64～14.2
33～35 歳	49	2.91	0.89～8.31
36～38 歳	53	1.96	0.40～6.92
39～41 歳	61	1.72	0.11～7.26
42～44 歳	55	1.13	0.07～4.13
45～49 歳	42	0.32	＜0.01～1.52

	n	AMH 濃度 (pmol/L)	
		中央値	2.5～97.5 パーセンタイル
女性			
20～24 歳	46	42.6	14.3～89.3
25～29 歳	57	37.6	13.9～76.7
30～32 歳	54	28.6	4.60～101
33～35 歳	49	20.8	6.33～59.3
36～38 歳	53	14.0	2.82～49.4
39～41 歳	61	12.3	0.76～51.8
42～44 歳	55	8.07	0.53～29.5
45～49 歳	42	2.30	＜0.07～10.9

健常者 1,035 例(男性 148 例、避妊薬を服用していない女性 887 例)と、 PCOS[※2] の女性 149 例の海外検討データは以下のとおりです[2)]。

	n	AMH 濃度 (ng/mL)	
		中央値	2.5～97.5 パーセンタイル
男性	148	4.79	0.77～14.5
女性			
20～24 歳	150	4.00	1.22～11.7
25～29 歳	150	3.31	0.890～9.85
30～34 歳	138	2.81	0.576～8.13
35～39 歳	138	2.00	0.147～7.49
40～44 歳	142	0.882	0.027～5.47
45～50 歳	169	0.194	0.010～2.71
PCOS[※2] の女性	149	6.81	1.86～18.9

	n	AMH 濃度 (pmol/L)	
		中央値	2.5～97.5 パーセンタイル
男性	148	34.2	5.5～103
女性			
20～24 歳	150	28.6	8.71～83.6
25～29 歳	150	23.6	6.35～70.3
30～34 歳	138	20.0	4.11～58.0
35～39 歳	138	14.2	1.05～53.5
40～44 歳	142	6.29	0.193～39.1
45～50 歳	169	1.39	0.071～19.3
PCOS[※2] の女性	149	48.6	13.3～135

※2　PCOS:多嚢胞性卵巣症候群

基準範囲は、 測定試料、 測定条件、 基準個体などにより異なる場合がありますので、 各施設で臨床医と相談の上、 設定してください。

2. **検体の希釈**

測定範囲上限を超える高値を示した検体又は、あらかじめ高値が予測される検体については、 エクルーシス 検体希釈液(S)(別売)を用いて自動希釈または用手にて検体を適宜希釈して測定してください。用手にて希釈する場合は、検体を 1:2 の比率で希釈して測定してください。 なお、 希釈測定時には希釈検体の実濃度が＞10 ng/mL (＞71.4 pmol/L)となるようにしてください。

3. **換算式**

pmol/L×0.14 = ng/mL

ng/mL×7.14 = pmol/L

【臨床的意義】

AMH は、 形質転換成長因子 β(Transforming Growth Factor-β:TGF-β)ファミリーに属する二量体の糖タンパク質で、男性では胎生期より精巣の Sertori 細胞から分泌され、ミュラー管を退縮させることで性分化に重要な役割を担っています[3)]。

一方、女性では 6 mm 程度までの比較的早期の胞状卵胞に存在する顆粒細胞によって活発に産生されますが、 8 mm を越す時期からその産生は低下します[4)]。なお、AMH は胎生期より産生され、思春期に最高濃度に達したあと加齢に伴い徐々に減少し、閉経後には検出されなくなります[5),6)]。血中の AMH 値は前胞状卵胞と小胞状卵胞の数を反映すると言われており、卵巣予備能の評価として有用であると考えられています[7)]。

【性能】

1. **性能**

【用法・用量(操作方法)】の記載に従い、 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) AMH 濃度 0～0.1 ng/mL (0～0.7 pmol/L)の標準液を測定するとき、 発光強度は 0～6,000 Counts の範囲内にあります。

2) AMH 濃度 6.0～12.0 ng/mL (42.8～85.7 pmol/L)の標準液を測定するとき、 発光強度は 100,000～500,000 Counts の範囲内にあります。

(2) 正確性試験

既知濃度の管理用試料(0.01～5.00、 ＞5.00～15.0 及び ＞15.0～23.0 ng/mL (0.07～35.7、 ＞35.7～107.1 及び ＞107.1～164.2 pmol/L))を測定するとき、測定結果は既知濃度の±20%です。

(3) 同時再現性試験

同一管理用試料(＞5.00～15.0 及び＞15.0～23.0 ng/mL (＞35.7～107.1 及び＞107.1～164.2 pmol/L))を 3 回同時に測定するとき、 測定値の CV 値は 10%以下です。

(4) 測定範囲

0.01～23 ng/mL (0.07～164 pmol/L)

コバス e 411、 コバス 6000(免疫処理用 e601 モジュール)コバス 8000(免疫処理用 e602 モジュール)では、 0.01～22.96 ng/mL となり、コバス pro(免疫処理用 e801 モジュール)などでは、 0.00980～23 ng/mL となります。

(5) 測定下限値

LoB : 0.007 ng/mL (0.049 pmol/L)
LoD : 0.01 ng/mL (0.07 pmol/L)
LoQ : 0.030 ng/mL (0.214 pmol/L)
CLSI ガイドライン EP17-A2[8]に従って、ブランク上限(LoB)、検出限界(LoD)、定量限界(LoQ)を算出しました。

2. 相関性試験成績

(1) 既存品との相関性の検討

1) 血清検体 78 例を使用し、他社既存品との相関性を検討した結果、以下に示す成績が得られました。
回帰式 y=0.9x-0.0
相関係数 0.994
(x:既存品、y:本品)

2) 血清検体 75 例を使用し、他社既存品との相関性を検討した結果、以下に示す成績が得られました。
回帰式 y=0.9x-0.1
相関係数 0.989
(x:既存品、y:本品)

(2) 血清検体と血漿検体の比較

血漿検体 75 例を使用し、血清検体との相関性を検討した結果、以下に示す成績が得られ、非常に良好な相関性が確認されました。
回帰式 y=1.0x-0.0
相関係数 0.999
(x:血清、y:血漿)

3. 較正用基準物質

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) 検体及び本品の取扱いには、使い捨て手袋、実験着などの保護衣及び保護用眼鏡を着用するなど、人体に直接触れないように注意してください。また、測定終了後はよく手を洗ってください。

(2) 試薬が誤って目や口に入った場合には、直ちに水でじゅうぶんに洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当てなどを受けてください。

(3) 試薬が誤って皮膚及び粘膜に付着した場合には、直ちに大量の水で洗い流してください。

(4) 試薬をこぼした場合には水で希釈してから拭き取ってください。

(5) 検体をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。

(6) 検体及び本品を取り扱う場所では飲食又は喫煙をしないでください。

(7) 検体は HIV、HBV、HCV などのウイルスによる感染の危険性があるものとして取り扱い、検体又は検査に使用した器具類は高圧蒸気滅菌器を用いて 121℃で 20 分間以上加熱滅菌処理をするか、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)に 1 時間以上浸すなどにより消毒してください。これらの作業中は、じゅうぶんに換気を行ってください。

(8) 本品にはアレルギー反応を起こすおそれがある 2-メチルイソチアゾール-3(2H)-オン・塩酸塩が含まれていますので、取扱いにはじゅうぶんに注意してください。

2. 使用上の注意

(1) 試薬及び消耗品は専用のものを使用し、その容器・付属品などはほかの目的に転用しないでください。

(2) 試薬は必ず貯蔵方法に従って保存し、凍結させるなど指定の条件以外で保存したものや使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

(3) ロットの異なる試薬又は残った試薬を混ぜ合わせて使用しないでください。

(4) 試薬パックは使用する前に、恒温槽(Water bath など)に浸けたりしないでください。

(5) RFID をぬらしたり、強く押さないでください。

(6) 測定の前はすべての試薬と測定試料中の気泡の有無を確認してください。気泡がある場合は除いてください。

(7) すべての試薬は保存又は反応中に強い光を当てないでください。

(8) すべての試薬は開封又は分注時に微生物の汚染を避けてください。

(9) 測定系及び洗浄液の調製には必ず精製水を使用し、水道水は用いないでください。

(10) 検体、キャリブレータ、コントロールは使用前に 20～25℃に戻し、よく混和してください。ただし、激しく振り混ぜたり、泡立てたりしないでください。

(11) 本品を保存及び使用する際は、キャップの裏に試薬を付けないように、垂直の状態で保存してください。

(12) 構成試薬のうちプロセルは、個別に包装されていますので、組み合わせて使用してください。

3. 廃棄上の注意

(1) 測定により生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処理を行ってください。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規定に従ってください。

(2) 使用後の容器を廃棄する場合には、廃棄物に関する規定に従って医療廃棄物又は産業廃棄物など区別して処理してください。

(3) 廃棄する際は、水質汚濁防止法等の規制に留意して処理してください。

(4) プロセル(別売)を原液のまま廃棄する場合は、強アルカリ溶液(エクルーシス クリーンセル)と混合しないでください。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法

(1) エクルーシス試薬 AMH Plus
2～8℃で保存してください(凍結は避けてください)。
製品を倒さないでください。

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)
15～25℃で保存してください(凍結は避けてください)。
製品を倒さないでください。

2. 有効期間

(1) エクルーシス試薬 AMH Plus
18 ヵ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)
24 ヵ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

【包装単位】

エクルーシス試薬 AMH Plus (S100) 100 テスト

MP 液 (M)	1×5.8 mL
試液 1 (R1)	1×7.2 mL
試液 2 (R2)	1×7.2 mL

エクルーシス試薬 AMH Plus (S100×2) 2×100 テスト

MP 液 (M)	1×5.8 mL×2
試液 1 (R1)	1×7.2 mL×2
試液 2 (R2)	1×7.2 mL×2

エクルーシス試薬 プロセル G2(別売)※3

プロセル	2×2L 又は 2×2L×2

※3 e801 及び e402 モジュールのプロセルは、その他のモジュール(e601 及び e602 モジュール)にはご使用になれません。また、e601 及び e602 モジュールのプロセルは e801 及び e402 モジュールにはご使用になれません。ご不明な点などがございましたら弊

社までお問い合わせください。

【主要文献】

1) Blackburn, G.F. et al. Electrochemiluminescence Detection for Development of Immunoassays and DNA Probe Assays for Clinical Diagnostics. Clin.Chem. 1991, 37(9), p.1,534 ～ 1,539.
2) 自社データ
3) Durlinger, A.L. et al. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. Reproduction. 2002, 124(5), p.601 ～609.
4) Broekmans, F.J. et al. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2008, 19(9), p.340～347.
5) Kelsey, T.W. et al. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. Molecular Human Reproduction. 2012, 18(2), p.79～87.
6) Nelson, S.M. et al. Reference range for the antimullerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. Fertility and Sterility. 2014, 101(2), p.523～529.
7) La Marca, A. et al. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know?. Human Reproduction. 2009, 24(9), p.2,264～2,275.
8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.

【問い合わせ先】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
カスタマーソリューションセンター
〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70
フリーダイヤル：0120-600-152

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70
フリーダイヤル：0120-600-152

コバス、エクルーシス及び ELECSYS は Roche の登録商標です。
その他の全ての製品名及び商標は、各所有者に帰属します。