

この添付文書をよく読んでから使用してください。
フィブリン分解産物キット

ヒモスアイエル アキュスター D-ダイマー

● 全般的な注意

- 1) 本品は体外診断用医薬品です。それ以外の目的には使用できません。
- 2) 診断・治療効果の判定は、本法を含めて関連する他の検査や臨床症状に基づき医師が総合的に判断してください。
- 3) 添付文書以外の使用方法については保証をいたしません。
- 4) D-ダイマーキャリブレーター 1 及び 2 は、FDA により認可された検査方法により HIV、HBsAg、HCV の抗体が陰性であることが確認されています。しかし、HIV、HBV、HCV 及び他の感染症の病原体の存在を完全に否定できるものではありませんので、感染の可能性がある物質として扱ってください。
- 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してください。

形状・構造等（キットの構成）

1. 抗 D-ダイマーモノクローナル抗体固相化磁性粒子懸濁液
Magnetic particles
抗 D-ダイマーマウスモノクローナル抗体（MA-8D3）
2. 測定用緩衝液
Assay buffer
3. イソルミノール標識抗 XDP マウスモノクローナル抗体
Tracer
イソルミノール標識抗 XDP マウスモノクローナル抗体（FDP-14）
4. 検体希釈液
Sample diluent
5. D-ダイマーキャリブレーター 1
D-Dimer Calibrator 1
6. D-ダイマーキャリブレーター 2
D-Dimer Calibrator 2
7. トリガー 1 （同機種専用試薬共通試薬、別途購入品）
Trigger1
ポルフェリン鉄錯体（ $C_{36}H_{36}ClN_4O_8Fe$ ）
8. トリガー 2 （同機種専用試薬共通試薬、別途購入品）
Trigger2
（劇）過酸化尿素

- 1.~4.は D-ダイマー試薬カートリッジに幅の広いほうから充填されている。
7 及び 8 は同機種専用共通試薬であり、別途購入品です。

● 使用目的

血漿中フィブリン分解産物（D-ダイマー）の測定

● 測定方法（測定原理）

D-ダイマーは、安定化フィブリンがプラスミンによって分解された際に生じる分解産物で、この D-ダイマーを測定することは、血栓症の診断あるいは血栓溶解状況を把握する上で有用な検査項目です¹⁻⁴⁾。
D-ダイマー値の上昇は、臨床疾患（たとえば深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、播種性血管内血液凝固症候群（DIC））の診断に有用です⁵⁻⁶⁾。
海外においては、臨床的所見と組み合わせることで中低リスク群の静脈血栓塞栓症（VTE）の除外診断の指標として使用されています⁷⁻¹⁴⁾。
本品は、第 1 ステップとして抗 D-ダイマーモノクローナル抗体固相化磁性粒子懸濁液（抗 D-ダイマーマウスモノクローナル抗体（MA-8D3））と検体中のフィブリン分解産物（D-ダイマー）を混和・加温することで抗原抗体反応により結合させます。
洗浄後に第 2 ステップとしてイソルミノールで標識された標識抗 XDP マウスモノクローナル抗体を加え加温することで、磁性粒子に結合している検体 D-ダイマーと抗原抗体反応で結合させ、その後、再度洗浄することで結合していない標識抗体を廃棄します。
2 種のトリガーを加えることで標識抗体のイソルミノールが発光し、この相対発光量（RLUs）は、検体中の D-ダイマーと比例して増減します。
従って、相対発光量を測定することにより検体中の D-ダイマー濃度を求めることができます。

● 操作上の注意

- 1) 検体
- 2) 検査に用いる血液は抗凝固剤クエン酸 3 ナトリウム 1 容に対して新鮮静脈血 9 容の割合で採血します。1500×g で 15 分間遠心します。検体の採取、取り扱いについては NCCLS ドキュメント H21-A5¹⁵⁾を参照してください。

- 3) フィブリンが析出している検体は使用しないでください。
- 4) 遠心操作が不十分な検体は使用しないでください。
- 5) 凍結検体は 37℃で素早く解凍し、測定は 2 時間以内に実施してください。

2. 妨害物質

ACL アキュスターにおいて、本品はヘモグロビン 500mg/dL、ビリルビン 18mg/dL、トリグリセリド 1250mg/dL、ヘパリン（低分子、未分画）2IU/mL、リウマチ因子 448IU/mL まで影響を受けませんでした。
本品にはヒト抗マウス抗体（HAMA）¹⁶⁾による干渉を避ける添加剤が含まれております。これにより 1μg/mL まで精製された HAMA の影響は受けませんでした。
しかし、測定結果が臨床所見と異なる場合、その他の情報を考慮し総合的な診断をする必要があります。

3. 精度管理

良質な精度管理プログラムを行うにおいては 3 濃度のコントロールを用いることを推奨します¹⁷⁾。
D-ダイマー精度管理用血漿はこのプログラム用に低値、高値、異常高値で構成されています。それぞれの検査室において各自の平均値及び標準偏差値を設定し、各検査項目のモニターのための品質管理計画を設定する必要があります。
検査室においては、項目を使用している場合、8 時間間隔でコントロールを実施することが推奨されます。詳細については機器の操作説明書をご参照下さい。
コントロールの状況についての検証と判断については「Westgard」¹⁸⁾を参照下さい。

4. その他

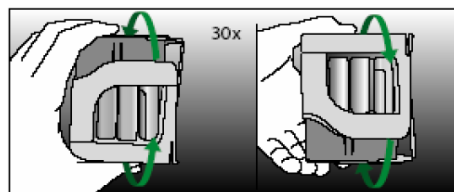
本品はインスツルメンテーション ラボラトリー社製免疫発光測定装置 ACL アキュスターの専用試薬です

● 用法・用量（操作方法）

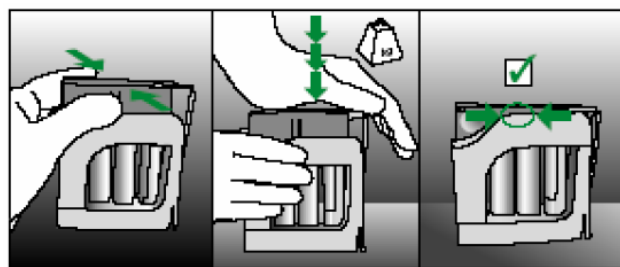
1. 試薬の調製方法

1) D-ダイマー試薬カートリッジ

- ① 試薬中の磁性粒子は保管期間等で沈殿していますので使用前に混和が必要になります。
- ② カートリッジを初めて使用するときに泡が生じないように緩やかにカートリッジを 30 回転倒混和します。
- ③ 試薬中の磁性粒子が再懸濁していることを確認します。
- ④ 磁性粒子が再懸濁していない場合、完全に懸濁するまでカートリッジを転倒混和して下さい。磁性粒子が再懸濁しない場合は、そのカートリッジは使用しないで下さい。
- ⑤ 磁性粒子が再懸濁されたなら、カートリッジの上下を正しく、平らなしっかりとした箇所の置き、左右にある（灰色の箇所）2 つの突起を押した状態で上部から「カチッ」と音のするまで下に押し込みます。ロックされた場合、左右の突起は見えなくなります。また、一度ロックした試薬カートリッジは逆さまにしないで下さい。



30 回転倒混和



上部を下へ押し込みます。

- 2) D-ダイマーキャリブレーター 1 及び D-ダイマーキャリブレーター 2
① 精製水 1mL を各バイアルに加え、内容物を溶解してください¹⁹⁾。

- ② キャップを取り外し緩やかに混和します。
- ③ 内容物が完全に溶解していることを確認して下さい。
- ④ 15～25℃で 30 分間キャリブレーターを静置し、使用前に緩やかに転倒混和して下さい。
- ⑤ 優しく混和しないで下さい。
- ACL アクススターで使用する際には、バーコードが貼ってある同梱の各キャリブレーターのプラスチックチューブに移して使用します。その際に泡が生じないように注意して下さい。

2. 試薬の安定性：

- 未開封状態では試薬、キャリブレーターは、2～8℃で保存してラベルに記載されている有効期限内で使用できます。
- D-ダイマー試薬カートリッジ：
開封後、ACL アクススターシステム上で 2 ヶ月間
 - D-ダイマーキャリブレーター1 及び D-ダイマーキャリブレーター2
溶解後、ACL アクススターシステム上で 3.5 時間
- キャリブレーターは使用後、安定性を維持するために機器より取り外し、プラスチックチューブのフタをし、2～8℃で保存して下さい。

3. 必要な器具・機材・試薬等

- トリガー
ACL アクススター専用試薬共通試薬（製品番号：0009802201）
トリガー1
トリガー2
- 管理用血漿
D-ダイマー精度管理用血漿（製品番号：0009802100）
- 付属品
D-ダイマーキャリブレーター1 用プラスチックチューブ
D-ダイマーキャリブレーター2 用プラスチックチューブ

4. 測定操作方法

- 免疫発光測定装置 ACL アクススターには、あらかじめ測定条件がセットされています。
- 測定法の詳細については、機器の操作説明書をご覧ください。
- ACL アクススターに検体、D-ダイマー試薬カートリッジ、トリガー1、トリガー2（必要に応じて D-ダイマーキャリブレーター1 及び 2）を所定の箇所にセットし、測定を開始します。
 - 検体（15 μ L）、抗 D-ダイマー抗体固相化磁性粒子懸濁液（20 μ L）等を反応キュベットに加え混和・加温（10 分）することで検体中の D-ダイマーが磁性粒子に抗原抗体反応により検体中の D-ダイマーとの結合体を生成します。
 - 洗浄し、不要な検体成分等を除去します。
 - 反応キュベットにイソルミノール標識抗体（150 μ L）を加え混和・加温（5 分）することで磁性粒子と結合している D-ダイマーと標識抗体が結合します。
 - 再度洗浄することで非結合の標識抗体を除去します。
 - 反応キュベットにトリガー1（200 μ L）、トリガー2（200 μ L）を加えることで標識されているイソルミノールが発光し、その相対的発光量より検体中の D-ダイマー濃度を算出します。
 - 上記の操作を免疫発光測定装置 ACL アクススターで自動的にに行い、約 30 分で結果を報告します。結果は ng/mL（フィブリノゲン相当量：FEU）で報告されます。

● 測定結果の判定方法

- D-ダイマーは、各種の要因（測定条件、測定対象等）によって変動するため、各施設において正常範囲を設定する必要があります²⁰⁻²²⁾。

参考基準範囲

- 血液バンクの正常成人 180 名のクエン酸血漿を用い参考正常値の検討を行い求めた D-ダイマーの参考正常値を 97.5 パーセントイル値で求めました。

機種	N	正常上限
ACL アクススター	180	630ng/mL (FEU)

- 救急室において PE,DVT を疑われた患者（静脈血栓症の頻度 28.2%）を含む凍結クエン酸血漿 344 検体を用いて静脈血栓症（VTE）の診断について検討された結果は下記の通りでした（カットオフ値 500ng/mL(FEU)使用）。

機器	N	感度 (95%CI)	特異性 (95%CI)	陰性的中率 (95%CI)
ACL アクススター	344	100% (96.3-100%)	55.5% (49.0-61.8%)	100.0% (97.3-100%)

- 診断・治療効果の判定は、本法を含めて関連する他の検査や臨床症状に基づき医師が総合的に判断して下さい。

● 性能

- 感度
陰性コントロールと陽性コントロールを 3 回測定するとき、陽性コントロールの平均値－2SD は陰性コントロールの平均値＋2SD 以上です。
- 正確性
管理用血漿を測定するとき、測定値は統計的に求められた既知の濃度範囲

内です。

- 再現性
異なる濃度の 2 種類の既知の濃度範囲を有する管理用血漿について、同一検体を 3 回同時に測定したとき、CV 値は各々 10% 以下です。
- 測定範囲
54.3-74,000 ng/mL(FEU)（ACL アクススター使用）
- 相関性
本法と他社 2 試薬との相関は、以下のとおりでした（y：本法）
A 社試薬：n=72 r=0.95 y=1.02x-106.77
B 社試薬：n=72 r=0.94 y=1.05x-61.07
これらの結果は特定のロット番号の試薬を用い得られたものです。

6. 較正用標準液

- 使用される表示値は社内の特定のロットの試薬を用いハウススタンダードを ACL アクススターシステムにて多重測定し決定されます。
- 現在、D-ダイマーには国際的に統一したスタンダードが存在しないために、ハウススタンダードの値付けには「W. Nieuwenhuizen20-22 and P. Meijer」²³⁻²⁶⁾が提案するハーモニゼーション基準を用いました。

● 使用上又は取り扱い上の注意

- 取り扱い上の注意
 - 本製品の原材料にヒト由来の成分を使用していますが、HBs 抗原、HIV 抗体及び HCV 抗体が陰性であることを FDA で認められている方法で確認しています。しかし、現在の検査法ではすべての感染性を完全に否定できませんので、患者検体と同様に扱ってください²⁷⁾。
 - 検体は感染の恐れのあるものとして取り扱い、作業時には使い捨て手袋等の感染を予防する措置を実施して下さい。
 - 全ての試薬は、0.1%以下のアジ化ナトリウムを含んでいます。アジ化物は金属配管において、爆発する可能性がありますので適切な処理を行なってください。
 - 誤って目や口に入れたり、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。
- 使用上の注意
 - 試薬は貯蔵方法に従って保存し、使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
 - 使い残りの試薬の混合は避けてください（汚染や試薬の劣化をきたすことがあります）。
 - ゴミなどが試薬及びセルに混入しないように留意してください。
- 廃棄上の注意
 - 検体及び検査に使用した器具類、及び廃液は、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）、グルタルアルデヒド溶液（2%、1 時間以上浸漬）等での消毒又はオートクレーブ処理（121℃、20 分以上）を行ってください。
 - 試薬及び検査に使用する器具類、及び廃液を廃棄する場合は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等に従って、廃棄してください。

● 貯蔵方法および有効期限

- D-ダイマー試薬カートリッジ及び D-ダイマーキャリブレーター1 及び 2
- | | |
|-----------------|--------|
| 貯蔵方法 | 2～8℃ |
| 有効期間 | 18 ヶ月 |
| トリガー1 及び 2（別売品） | |
| 貯蔵方法 | 15～25℃ |
| 有効期間 | 15 ヶ月 |

● 包装単位

製品番号	品目名	包装
0009802000	ヒーモス アイエル アクススター D-ダイマー	D-ダイマー試薬カートリッジ（100 テスト）
		D-ダイマーキャリブレーター1 （1mL 用×1 バイアル）
		D-ダイマーキャリブレーター1 用 プラスチックチューブ(1)
		D-ダイマーキャリブレーター2 （1mL 用×1 バイアル）
		D-ダイマーキャリブレーター2 用 プラスチックチューブ(1)

● 主要文献

- Gaffney PJ, Creighton LJ, Perry MJ, Callus M, Thorpe R, Spitz M. Monoclonal antibodies to crosslinked fibrin degradation products (XL-FDP) I, Characterization and preliminary evaluation in plasma, British Journal of Haematology. 1988; 68: 83-90.
- Palareti G. Fibrinogen/fibrin Degradation Products: Pathophysiology and Clinical Application, Fibrinolysis. 1993; 7: 60-61.
- Gaffney PJ. The Occurrence and Clinical Relevance of Fibrin Fragments in Blood, Annals New York Academy of Sciences. 1983; 408: 407-423.
- Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma Measurement of DDimer as Diagnostic Aid in Suspected Venous Thromboembolism: An Overview, Thrombosis and Haemostasis. 1994; 71 (1): 1-6.
- Gaffney PJ, Creighton LJ, Callus M, Thorpe R. Monoclonal antibodies to crosslinked fibrin degradation products (XL-FDP) II, Evaluation in a

variety of clinical conditions. British Journal of Haematology. 1988; 68: 91-96.

- 6) Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal Plasma D-Dimer Levels in Normal and Complicated Pregnancies, Obstetrics & Gynecology. 1993; 81 (2): 235-238.
- 7) Anderson DR, Wells PS. Improvements in the Diagnostic Approach for Patients with Suspected Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism, Thrombosis and Haemostasis. 1999; 82 (2): 878-886.
- 8) Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O' Rourke K, Keeney M, Kearon C, Ginsberg J, Wells PS. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of Venous Thromboembolism, British J. Haematology. 2001; 115 (1): 140-146.
- 9) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis, N. Engl. J. Med. 2003; 349:1227-35.
- 10) Oswald CT, Menon V, Stouffer GA. The use of D-Dimer in emergency room patients with suspected deep vein thrombosis: a test whose time has come, Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003; 1: 635-636.
- 11) Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, Dryer J, Ward J, Wells PS. Combined use of clinical assessment and D-Dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED study), J Thromb Haemost, 2003; 1: 645-651.
- 12) Curtin N, Highe G, Harris M, Braunstein A, Demattia F, Coss L. Extensive evaluation of the instrumentation laboratory IL test D-Dimer immunoturbidimetric assay on the ACL 9000 determines the D-Dimer cutoff value for reliable exclusion of venous thromboembolism. Lab Hematol. 2004;10 (2): 88-94.
- 13) Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Coccheri S. Performance of a new, fast D-Dimer test (IL Test D-Dimer) for the management of outpatients with suspected deep vein thrombosis in emergency situations.. Fibrinolysis & Proteolysis 1999. 13(3): 139-141.
- 14) deMoerloose P, Vanrusselt M, Reber G, Arnout J. Performance of the HemosIL Ddimer HS assay for the exclusion of venous thromboembolism, J Thromb Haemost, 2005; 3: 2361-2363.
- 15) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation and Molecular Hemostasis Assays; Approve Guideline, Fifth Edition, CLSI/NCCLS Document H21-A5; Vol. 28 No. 5.
- 16) Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in immunological Assays. Clinical Chemistry 1999; 45:7:942-956.
- 17) Zucker S, Cathey MH, West B. Preparation of Quality Control Specimens for Coagulation, Am. J. Clin. Pathol. 1970; 53: 924-927.
- 18) Westgard JO, Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Process, AACC Press 1986.
- 19) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Preparation and Testing of Reagent Water in the Clinical Laboratory; Approved Guideline, Fourth Edition, CLSI/NCCLS Document C3-A4; Vol. 26 No. 22.
- 20) Villa P, Ferrando F, Serra J, Faus H, Mira Y, Vaya A, Aznar J. Quantification of Ddimer using a new fully automated assay: its application for the diagnosis of deep vein thrombosis, Haematologica. 2000 May; 85(5): 520-4.
- 21) Righini M, de Moerloose P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. Should the DDimer Cut-off Value Be Increased in Elderly Patients Suspected of Pulmonary Embolism? Thrombosis and Haemostasis. 2001; 85: 744.
- 22) Hart DJ, Hutchman G, Cuthbert RJG. Evaluation of an automated latex D-Dimmer immunoassay in the clinical assessment of suspected venous thromboembolism.Clin. Lab. Haem. 2002. 24:171-174.. Haem. 2002. 24:171-174.
- 23) Tumanova I, Serra J. New quantitative assay for D-Dimer. Method comparison study: standardization difficulties, Communication presented at the XIII International Congress on Fibrinolysis and Thrombolysis, Barcelona, June 24-28,1996.
- 24) Nieuwenhuizen W. A Reference Material for Harmonisation of D-Dimer Assays, Thrombosis and Haemostasis. 1997; 77 (5): 1031-1033.
- 25) Jennings I, Woods TAL, Kitchen DP, Kitchen S, Walker ID. Laboratory D-Dimmer measurement: Improved agreement between methods through calibration. Thrombosis and Haemostasis. 2007;98; 1127-1135
- 26) Meijer P, Haverkate K, Kluft C, de Moerloose P, Verbruggen B, Spannagl M. A Model for the Harmonisation of Test Results of Different Quantitative D-Dimmer Methods, J Thromb Haemost, 2006; 95: 567-72.
- 27) Richmond JY, McKinney RW eds. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, 4th Edition, 1999.

●問い合わせ先

アイ・エル・ジャパン株式会社
 ＊東京都品川区東品川2-5-8
 TEL : 0120 (274) 011

キャリブレーター表示値

Lot.	Exp.
C1 D-ダイマーキャリブレーター1	ng/mL
C2 D-ダイマーキャリブレーター2	ng/mL

外国特例認証取得者

インスツルメンテーション ラボラトリー社
 米国

選任製造販売業者

アイ・エル・ジャパン株式会社
 ＊東京都品川区東品川 2-5-8

88003887R5AJPv2