

認証番号 227ADEZI00124000

この添付文書をよく読んでから使用してください。

抗カルジオリピン抗体キット

ヒーモスアイエル アキュスター aCL IgG

● 一般的な注意

- 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) aCL IgG 試薬カートリッジ、キャリアブレード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¹⁾。
- 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. aCL IgG 試薬カートリッジ
 - 1) ウシカルジオリピン・ヒト β 2GPI コーティング磁性粒子懸濁液
Magnetic particle suspension
ウシカルジオリピン・ヒト β 2GPI コーティング磁性粒子
 - 2) 測定用緩衝液
Assay buffer
 - 3) トレーサー
Tracer
イソルミノール標識抗ヒト IgG マウスモノクローナル抗体
 - 4) 検体希釈液
Sample diluent
2. aCL IgG キャリブレード1
aCL IgG calibrator 1
3. aCL IgG キャリブレード2
aCL IgG calibrator 2
4. トリガー1（別売品）
Trigger1
ホルフェリン鉄錯体（ $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5Fe$ ）
5. トリガー2（別売品）
Trigger2
劇過酸化尿素

● 使用目的

血漿又は血清中の抗カルジオリピン抗体の測定

● 測定方法（測定原理）

本品は、化学発光を利用した 2 ステップ免疫測定法です。磁性粒子にウシカルジオリピンとヒト精製 β 2 Glycoprotein-I (以下 β 2GPI) がコーティングされており、検体と反応させることにより検体中の抗カルジオリピン抗体（以下 aCL 抗体）がこれらに結合します。インキュベーション後、磁性粒子を分離・洗浄し、イソルミノールで標識された抗体（イソルミノール標識抗ヒト IgG マウスモノクローナル抗体）を加えることで磁性粒子上にある aCL IgG 抗体を捉えます。再度インキュベーションと洗浄を行い、発光を促すトリガー1（ホルフェリン鉄錯体）およびトリガー2（過酸化尿素）を添加することにより、標識物であるイソルミノールが発光します。発生した光の相対的強度（単位：RLUs）を ACL アキュスターの光学システムにより検出します。RLUs は検体中の aCL IgG 抗体濃度に比例することより、検体中の aCL IgG 抗体の濃度を算出します。

● 操作法上の注意

1. 検体
検体として血漿と血清を使用することができます。
1) 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。

- 2) 遠心操作が不十分な検体は使用しないでください。

血漿：
クエン酸三ナトリウム 1 容に対して新鮮静脈血 9 容の割合で抗凝固した血液を遠心することによって得られた血漿を使用してください。検体の取り扱いについては CLSI (旧 NCCLS) ドキュメント H21-A6²⁾を参照してください。
凍結検体は 37°C で素早く解凍し、測定は 2 時間以内に実施してください。
血清：
採血後、血餅を遠心分離して得られた血清を検体として使用してください。
検体の保存に関しては、CLSI ドキュメント H18-A3³⁾を参照して下さい。
測定前に検体中に浮遊物が認められた場合は、再遠心を行ってください。

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 500IU/mL まで影響を受けませんでした。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。臨床症状のある患者検体において本品が陰性を示した場合は、他の aCL 抗体検査を行ってください。

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 2 濃度のコントロールを用いることを推奨します⁴⁾。
精度管理用コントロールは低値、高値（ヒーモスアイエル アキュスター aCL IgG ローおよびハイコントロール）の 2 つの濃度があります。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、Good Laboratory Practice に従い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」⁵⁾を参照下さい。

4. 血清と血漿との比較

血清及び血漿の 21 検体を本品により分析を行いました。濃度は血漿検体を参照値（X 軸）とし Passing and Bablok の直線回帰式により比較しています。直線の傾き及び切片はそれぞれ 1.04、-0.22 であり相関係数は 1.00 であり、良好な相関を示しました。

5. その他

本品はインスツルメンテーション ラボラトリー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（操作法）

1. 試薬の調製方法

- 1) aCL IgG 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

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

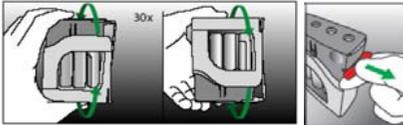
選任製造販売業者
アイ・エル・ジャパン株式会社
東京都港区三田 1-3-30

T3800-3954 R3

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。

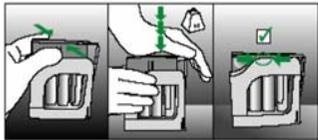
⑤ 磁性粒子が再懸濁されたなら、カートリッジを固定できる面におき、輸送タグ(赤色)をゆっくり引き出してください。

⑥ この面に置いたままピアッシング キャップ(灰色部分)の面にある2つのタブを押し、さらにカートリッジ上面をロックポジションの中でカチッと音がするまで押します。一度ロックされるとタブは見えませんが、開封されたカートリッジを転倒混和しないでください。ロックした試薬カートリッジを転倒混和しないで下さい。カートリッジが分析機にセットされた後は、オンボード上で定期的な混和が行われます。



30 回転倒混和

輸送タグを外す



上部を下へ押し込みます。

- 2) aCL IgG キャリブレーター1 及び aCL IgG キャリブレーター2
- ① そのまま使用します。
 - ② 使用前に均一になるよう緩やかに転倒混和して下さい。このとき、泡が生じないように注意してください。
- 注意：包装等に異常が認められた場合は使用しないでください。

2. 試薬の安定性
- 未開封状態では aCL IgG 試薬カートリッジ、キャリブレーター1 及び 2 は、2~8℃で保存した場合、ラベルに記載されている有効期限まで使用できます。
- aCL IgG 試薬カートリッジ：
 - 開封後、ACL アクスターステム上で6 週間
 - aCL IgG キャリブレーター1 及び 2
 - 開封後、ACL アクスターステム上で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から取り外し、プラスチックチューブは再度キャップで密封した状態で、2~8℃で保存して下さい。
- キャリブレーターは試薬のロット毎に設定されていますので、他ロットの試薬では使用しないで下さい。

3. 必要な器具・機材・試薬等
- ACL アクスターステム専用共通試薬(トリガー1 及びトリガー2) (製品番号：0009802201)
 - 管理用コントロール
 - ヒモスアイエル アクスターステム aCL IgG コントロール (製品番号：0009802104)

4. 測定操作方法
- 免疫発光測定装置 ACL アクスターステムには、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。
- 1) ACL アクスターステムに検体、aCL IgG 試薬カートリッジ、トリガー1、トリガー2 (必要に応じて aCL IgG 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。
 - 2) 血漿検体 10μL を検体希釈液 190μL または、血清検体 8.5μL を検体希釈液 193.8μL で希釈します。
 - 3) 希釈検体 (30μL)、測定用緩衝液(75μL)、ウシカルジオリピン・ヒトβ2GPI 固相磁性粒子懸濁液 (20μL) を反応キュベットに加え混和・加温 (約 10 分) する。
 - 4) 洗浄し、不要な検体成分等を除去します。

- 5) 反応キュベットに試薬カートリッジ内のトレーサー (150μL) を加え混和後、加温 (約 10 分) します。
 - 6) 再度洗浄することで非結合のトレーサーを除去します。
 - 7) 反応キュベットにトリガー1 (200μL) およびトリガー2 (200μL) を加えます。
 - 8) 標識されたイソルミノールが発光し、その相対的発光量より検体の aCL IgG 濃度を算出します。
- 上記の操作 2) ~8) を免疫発光測定装置 ACL アクスターステムが自動的にを行い、約 30 分で結果を報告します。結果は U/mL(IgG Arbitrary Units：自社単位)で報告されます。

単位について
U/mL(IgG Arbitrary Units：自社単位)は血液銀行からの 252 クエン酸血漿の正常範囲の上限(ULNR)を用いカットオフ値を 20U/mL と設定しました。1U/mL はカメラ抗体 HCAL の 16.3ng/mL に相当します。

本品はデータリダクション法に適合した4パラメータ ロジスティック曲線(4PLC)を用いたマスターカーブ情報がカートリッジのバーコードに登録されており、分析機にセットすることでロット情報として機器に登録されます。その後、2 濃度のキャリブレーターを測定することでスタンダードは補正され、得られたキャリブレーションより検体の濃度を算出します。

- **測定結果の判定方法**
結果は(対象年齢含む)は各種の要因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。

参考基準範囲

血液バンクの成人健常者のクエン酸血漿を試料とし、本品を用いて検討が行われ、シドニーでの国際抗リン脂質抗体カンファレンス⁹⁾での診断分類基準に基づき、陽性 aCL IgG 抗体の 99 パーセントイルで設定されました。

機種	N	正常値上限
ACL アクスターステム	252	20.0U/mL

- 注意：ACL アクスターステムは自動的に血漿と血清の違いを考慮して希釈が行われます。報告される血清の結果については補正の必要はありません。
- 最終的な診断は、本検査のみではなく、患者の病歴、他の臨床所見から総合的に診断して下さい。
 - 本品が陰性であっても臨床症状が見られる場合、他のリン脂質抗体測定を実施して下さい。
 - 本品はフロゾーンの影響を受けません。分析プロトコルにはフロゾーン現象を排除するサンプル加温後の洗浄ステップがあります。
 - 2024 U/mL 以上の検体は再検査されます。

- **臨床的意義**
抗カルジオリピン (aCL) 抗体は、リン脂質やリン脂質と蛋白質の複合体に対する自己抗体である抗リン脂質抗体の一つです。抗リン脂質抗体が高値の患者は、静脈血栓症や妊娠合併症のリスクが増すことから、1987 年 Harris⁷⁾によりこれらの患者群を抗リン脂質症候群と呼ぶことが提唱されました。Sapporo Criteria Sydney 改定版⁸⁾では、抗リン脂質抗体として aCL IgG, M 抗体、抗β2GPI-IgG, M 抗体、ループスアンチコアグulant が含まれます。
- aCL 及び anti-β2GPI 測定は固相ヒトβ2GPI を含んでいます。β2GPI はアポリipoprotein H と呼ばれており、血漿中に存在し、5 つのドメインを持つ 44kDa のグリコプロテインです。第 5 ドメインは陽性荷電アミノ酸のクラスターを含み、陰性に荷電したリン脂質への結合を担っています。aCL 及び anti-β2GPI がβ2GPI を認識するメカニズムは明確にはなっていませんが、次の 2 つの説が考えられています。
- 1) dimerization theory: 1 つの抗体が 2 つのβ2GPI 分子へ結合し、親和性が高まる⁹⁾。
- 2) cryptic epitope theory: β2GPI が陰性荷電した細胞表面あるいはカルジオリピンのような陰性分子に結合した場合にエピトープに結合した aCL 及び anti-β2GPI の抗リン脂質のみが発現される^{10,11)}。このエピトープはドメイン I に存在します¹²⁾。

- **性能**
- 1. 感度
陰性コントロールおよび陽性コントロールを 3 回測定するとき、各コントロールの測定値は陰性コントロールでターゲット値 (6.1-21.1U/mL) の ±36%、陽性コントロールでターゲット値

(58.5-202.5 U/mL) の ±33% 以内です。

2. 正確性
管理用コントロールを測定するとき、その測定値は陰性コントロールのターゲット値の ±36%、陽性コントロールのターゲット値の ±33%、キャリブレーターはターゲット値の ±33% の範囲以内です。
3. 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コントロールについて、同一検体を 3 回同時に測定したとき、CV 値は各々 15% 以下です。
4. 測定範囲
ACL アクスターステム 2.4-2024 U/mL
機器の再検査機能が有効な場合、自動的に 20 希釈で測定されます。この場合、測定範囲は 40480U/mL まで拡大します。

5. 相関性
本法と他社試薬との相関は、以下のとおりです (y：本法)

		他社試薬 (A)	
		陽性	陰性
本品	陽性	41	0
	陰性	3	18

検体数 n=62、全体一致率=95%
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
由来：ヒト精製β2GPI 含有ウシ血清
使用される表示値は社内特定のロットの試薬、ハウススタンダードを用い ACL アクスターステムにより多重測定し決定されます。シドニーで開催された APS 診断のための国際委員会の勧告である「aCL IgG 抗体の単位はリファレンスであるカメラ抗体 HCAL と相関する」¹³⁾に従っています。

- **使用上又は取り扱い上の注意**
- 1. 取り扱い上の注意
 - 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 試薬カートリッジおよびキャリブレーターは 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。
 - 4) 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。
- 2. 使用上の注意
 - 1) 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。
 - 2) 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)。
 - 3) 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。

3. 廃棄上の注意
 - 1) 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。
 - 2) 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**
貯蔵方法 2~8℃
有効期間 15 箇月

- **包装単位**

製品番号	品目名	包装
0009802004	ヒモスアイエル アクスターステム aCL IgG	aCL IgG 試薬カートリッジ (50 デスト)
		aCL IgG キャリブレーター1 (1mL×1バイアル)
		aCL IgG キャリブレーター2 (1mL×1バイアル)

- **主要文献**
 - 1. 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
 - 2. 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.
 - 3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Third Edition, CLSI/NCCLS Document H18-A3; Vol. 24 No. 38.
 - 4. Zucker S, Cathey MH, West B. Preparation of Quality Control Specimens for Coagulation. Am J Clin Pathol. 1970; 53: 924-927.
 - 5. Westgard JO, and Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Process, AACCPress, 1986
 - 6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Kriis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), J Thromb Haemost. 2006;4: 295-306.
 - 7. Harris EN. Syndrome in the black swan, Br J Rheumatol. 1987; 26: 324-326.
 - 8. Swadozba J, Iwaniec T, Szczeklik A, Musial J. Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases. J Thromb Haemost. 2007;5: 1883-1889.
 - 9. Lutters BC, Meijers JC, Derksen RH, Arnaud J, de Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I mimic the in vitro effects of beta 2-glycoprotein -anti-beta 2-glycoprotein antibody complexes, J Biol Chem. 2001;276:3060-3067.
 - 10. Kuwana M, Matsuura E, Kobayashi K, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y, Kawakami Y. Binding of β2 glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T-cells. Blood. 2005;105:1552-1557.
 - 11. Wang SX, Sun YT, Sui SF. Membrane-induced conformational change in human apolipoprotein H, Biochem J. 2000; 348:103-106.
 - 12. de Laat B, Derksen RHHW, van Lummel M, Pennings MTT, de Groot PG. Pathogenic anti-β2glycoprotein-I antibodies recognize domain I of β2-Glycoprotein-I only after a conformational change. Blood. 2006;107: 1916-1924.
 - 13. Ichigawa K, Tsutsumi A, Atsumi T, Matsuura E, Kobayashi S, Hughes G.R, Khamashta M.A, Koike T.A chimeric antibody with the human γ1 constant region as a putative standard for assays to detect IgG β2 Glycoprotein-I-dependent anti-cardiolipin and anti-β2 Glycoprotein-I antibodies, Arthritis and Rheumatism. 1999;42:2461-2470.
- 問い合わせ先
アイ・エル・ジャパン株式会社
〒108-0073 東京都港区三田3-13-30
TEL：0120 (274) 011

キャリブレーター表示値

Lot,xxxxxxx	Exp,xxxx,xxxx	
C1a	aCL IgG キャリブレーター1	xxx U/mL
C2a	aCL IgG キャリブレーター2	xxx U/mL