体外診断用医薬品

承認番号　22900AMI00001000
00020301400

**2023年 5月改訂（第3版）
*2020年 2月作成（第2版）

この添付文書をよく読んでから使用してください。

プロトロンビン時間キット、フィブリノーゲンキット

ヒーモスアイエル　レディプラスチン

＜プロトロンビン時間及びフィブリノーゲン濃度測定試薬＞

●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. 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. R：レディプラスチン試薬　ReadiPlasTin
   リコンビナントヒト組織トロンボプラスチン
2. D：調製液　ReadiPlasTin Diluent
   塩化カルシウム

●使用目的

血漿中のプロトロンビン時間（PT）（主に外因系凝固機能異常による各種疾患の診断補助等、経口抗凝固剤療法のモニタリング）及びフィブリノーゲン濃度の測定

●測定方法（測定原理）

所定量の検体（クエン酸加血漿）に試薬を添加することで試薬中のリコンビナントヒト組織トロンボプラスチン及び塩化カルシウムにより、外因性凝固系因子（II、V、VII、X因子）を活性化し、フィブリンクロットを形成させ、凝固時間を測定することにより、プロトロンビン時間を求めます[1,2]。
又、産生したフィブリンクロット量を光学的に測定することにより、フィブリノーゲン濃度を求めます[3]。

- 凝固外因系異常のほかに経口抗凝固薬療法(OAT)のモニタリングに対しても使用できます。
- 本品は、インスツルメンテイション ラボラトリー社（IL社）の血液凝固自動分析装置により、プロトロンビン時間（PT）とフィブリノーゲン濃度を同時に自動測定することができます。
- フィブリノーゲンは、フィブリンクロット量を吸光度もしくは散乱光度を用いて測定する方法（PTベースメソッド）により定量されます。

●操作上の注意

1. 検体

1）採取方法

- 凝固検査に用いる血液は抗凝固剤3.2％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。血漿化するときは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CLSIドキュメントH21-A[4]を参照してください。
- 析出物がある検体は使用しないでください。
- クエン酸3ナトリウム以外の抗凝固剤を使用しないでください。
- 血液と抗凝固剤の割合が不適切な検体は使用しないでください。
- 溶血している検体は使用しないでください。
- 1,500×gに達しない遠心器は使用しないでください。

2）検体の保存方法

- 新鮮静脈血を使用してください。
- 検体採取後、未開封真空採血管で18~24°C保存をした場合は、24時間以内に使用してください。
- 分離された血漿は、-20°Cで2週間、-70°Cで6ヶ月間保存することが出来ます。
- 凍結された血漿は、37°Cで解凍し、直ちに試験を行ってください。直ちに試験ができない場合は、4°Cで最大2時間保存できます。
- 2~4°Cで保存した場合、第VII因子の活性化によりPT結果が短縮します[4]。

3）その他

- 検体及び標準品等を分注するときは、泡立てないように注意してください。

**・* 2. 妨害物質

- IL社の血液凝固分析装置を使用した場合、下記の濃度まで影響はありませんでした。

	妨害物質	PT測定	フィブリノーゲン測定
ACL TOPファミリー、ACL TOPファミリー50シリーズ	未分画ヘパリン	1.0 IU/mL	1.5 IU/mL
	低分子ヘパリン	1.4 IU/mL	1.7 IU/mL
	ヘモグロビン	500 mg/dL	500 mg/dL
	トリグリセライド	1000 mg/dL	600 mg/dL
	ビリルビン	50 mg/dL	50 mg/dL
	ダプトマイシン	100 μg/mL	200 μg/mL

PT結果は、使用する薬剤の影響を受けることがありますので、結果に疑問がある場合、影響を与える薬剤等の使用をご確認ください。
フィブリノーゲン測定結果（PTベースメソッド）は検体中のフィブリン及びフィブリノーゲンの分解産物の影響を受けることがあります。

3. 精度管理

精度管理を正しく行うためにノーマル及びアブノーマル コントロール血漿をご使用ください[5]。IL社から精度管理用コントロール血漿としてPT測定用にヒーモスアイエル ノーマルコントロール(00020003110)、ヒーモスアイエル ロー アブノーマル コントロール(00020003210)及びハイアブノーマル コントロール(00020003310)が、フィブリノーゲン測定用にヒーモスアイエル ノーマルコントロール(00020003110)、ヒーモスアイエル ロー アブノーマル コントロール(00020003210)及び低フィブリノゲン コントロール血漿(00020004200)をご用意させて頂いております。精度管理は、少なくとも8時間ごとのコントロールの測定をお勧めします。平均値、標準偏差及び運用法は各施設で設定してください。コントロール測定値が設定値から外れる場合にはWestgardらの文献[6]を参照してください。

●用法・用量（操作方法）

＊ 1. 試薬の調製方法

1）調製液全量をレディプラスチン試薬バイアルに加えます。使用前にバイアルを転倒混和します。
調製後の安定性

2~8°C保存	10日間	（バイアルにキャップをした状態）
15°C保存	10日間	（ACL TOPファミリー、ACL TOPファミリー50シリーズ）

試薬の至適安定性を保つために測定終了後は測定機器から外して2~8°Cで冷蔵保存するようにしてください。
凍結しないでください。
注意：
機上の安定性は相対湿度と室温により短くなることがあります。安定性を保つため、施設の温度、湿度の管理を行ってください。

2）ヒーモスアイエル キャリブレーション血漿（凍結乾燥・別売品）：製品の使用説明書をご覧ください。

2. 必要な器具・器材・試薬等

- ヒーモスアイエル キャリブレーション血漿（00020003700）

3. 測定操作法

IL社血液凝固自動分析装置の各装置にはあらかじめ測定条件がセットされています。操作法については、血液凝固自動分析装置のオペレーターズマニュアル及びアプリケーション/リファレンスマニュアルを参照してください。
IL社製の自動血液凝固分析装置で測定することをお勧めします。
IL社製以外の自動血液分析装置での測定結果については保証いたしません。

検量線作成

必要に応じて、測定前にヒーモスアイエル　キャリブレーション血漿を用い検量線を作成します。作成法は機器にあらかじめ測定条件がセットされていますのでそれにしたがって行います。

検体測定

①機器にレディプラスチン試薬及び患者検体を所定の箇所にセットします。
②検体50μLが反応キュベットに分注・加温（37°C±0.5°C、55–360秒）されます。
③レディプラスチン試薬100μLを反応キュベットに分注し、波長671nmで凝固するまでの時間（最大320秒）を透過光の変化により測定します。この変化より、プロトロンビン時間は凝固点を求め、フィブリノーゲン測定は濁度変化を求めます。
④結果はプロトロンビン時間が秒、フィブリノーゲンがmg/dLで報告されます。
⑤プロトロンビン時間については、事前に検量線の作成、または正常プロトロンビン時間、ISI値を登録することで、結果を％あるいはINRで求めることができます。

- 活性％の算出
  検体の凝固時間より、既知濃度管理血漿を希釈して得られた検量線を用いて活性％を求めます。
- INR（International Normalized Ratio：国際標準比）の算出検体の凝固時間より、次式を用いてINRを算出します。
  INR=（患者PT／正常域PT平均値）^{ISI}
  ISI：International Sensitivity Index（国際感度指数）
  国際標準品（トロンボプラスチン）により較正し、感度を比較して得られる指数

上記、②~⑤は、インスツルメンテイション　ラボラトリー社製の血液凝固分析装置ACL TOP 500 CTSシーティーエス、ACL TOP 550 CTS シーティーエス及びそれらと同等の性能を有する機器を用いて自動的に行われます。

＊●測定結果の判定法

1. 参考基準範囲

テスト	装置	N	範囲	(単位)
PT	ACL TOPファミリー、ACL TOPファミリー50シリーズ	199	10.2-12.9	(秒)
フィブリノーゲン	ACL TOPファミリー、ACL TOPファミリー50シリーズ	199	282-553	(mg/dL)

範囲はCLSIドキュメントC28-A3で認められている方法で計算されています[7]。この結果はある特定のロット番号の試薬を使用して得られたものです。凝固検査においては測定結果に影響を及ぼす多くの要因が考えられる為、各施設において検査室基準範囲を設定してください。

2. 判定上の注意

1) 検体によっては、まれに検体中の目的成分以外との反応や妨害反応を生じることがあります。測定値や測定結果に疑問がある場合は、反応曲線を確認し、再検査や希釈再検査等により確認してください。
2) 測定値に影響を与えるため、クエン酸3ナトリウム以外は抗凝固剤として使用しないでください。
3) PT測定結果は、試薬のトロンボプラスチンの種類や測定機種、測定方法（用手法、半自動法、全自動法）によって異なります。ICSH（国際血液学標準化委員会）とICTH(国際血栓止血学委員会)は、INRを計算する係数としてISI（国際感度指数）を提唱し、経口抗凝固療法ガイドラインを提示しています[8]。本品は、WHOの推奨品に準ずる国際標準品に対してISIが確認されたハウス・スタンダードを使用して製造ロットごとに検定されています。ISI値表のISI値はIL社血液凝固自動分析装置を使用して測定されたものです。INR値は血液凝固自動分析装置にISI値を入力することにより自動的に得られます[9]。

   INR=（患者PT／正常域PT平均値）^{ISI}

   この試薬のISI値は、本添付文書の文末をご覧ください。
4) 経口抗凝固療法の治療域や治療期間は、その地域ごとのローカルガイドラインを参照してください。
5) 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。

●性能

1. 感度

プロトロンビン時間

正常域管理用血漿（9.0~14.5秒）及び異常域管理用血漿（15.0~30.0秒）を3回測定するとき、各測定値は管理濃度範囲内です。

フィブリノーゲン濃度

正常域管理用血漿（200~400mg/dL）及び異常域管理用血漿（80~180mg/dL）を3回測定するとき、各測定値は管理濃度範囲内です。

2. 正確性

プロトロンビン時間

濃度の異なる3種類（正常域管理用血漿：9.0~14.5秒、異常域管理用血漿：15.0~30.0秒、高異常域管理用血漿：30.0~45.5秒）の管理用血漿を測定するとき、測定値はそれぞれ既知時間の±15%範囲内です。

フィブリノーゲン濃度

濃度の異なる3種類（正常域管理用血漿：200~400mg/dL、異常域管理用血漿：80~180mg/dL、高異常域管理用血漿：90~180 mg/dL）の管理用血漿を測定するとき、測定値はそれぞれ既知濃度の±20%範囲内です。

3. 同時再現性

プロトロンビン時間

濃度の異なる2種類（正常域管理用血漿：9.0~14.5秒、異常域管理用血漿：15.0~30.0秒）の管理用血漿について、3回同時に測定したとき、CV値は各々10%以下です。

フィブリノーゲン濃度

濃度の異なる2種類（正常域管理用血漿：200~400mg/dL、異常域管理用血漿：80~180mg/dL）の管理用血漿について、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 TOPの例示)

プロトロンビン時間　8~320秒

フィブリノーゲン濃度　60~700mg/dL

5. 相関性

本法と他承認品の相関は、以下のとおりでした。（y：本法）

プロトロンビン時間

n=127、r=1.0、y=1.0x - 3.3

n=127、r=1.0、y=1.0x + 0.5

フィブリノーゲン濃度

n=123、r=1.0、y=1.2x - 8.3

n=126、r=1.0、y=1.1x - 3.6

n=126、r=0.9、y=1.0x - 1.0

これらの結果は特定のロット番号の試薬を使用して得られたものです。

＊6. 較正用の基準物質

フィブリノーゲン濃度：WHO International Standard

プロトロンビン時間：WHO国際標準品に対してISIが確認されたハウス・スタンダード

＊＊ ●使用上又は取り扱い上の注意

1. 取り扱い上の注意

1) 検体は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れのあるものとして取り扱ってください。
2) 本品は、ヒト成分を含んでおります。感染の恐れのあるものとして取り扱ってください。
3) 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等を着用してください。
4) 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てください。
5) 本品にはアジ化ナトリウムが含まれていますので、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てください。

＊2. 使用上の注意

1) 試薬保管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) 異なるロットとの組み合わせで使用しないでください。
3) 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）。
4) 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）、グルタールアルデヒド溶液（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°C、20分以上）を行ってください。
2) 試薬あるいは検体が飛散した場合には、次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000ppm）などを使用し、十分に拭き取ってください。
3) 試薬及び検査に使用した器具類、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。
4) 本品にはアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは、爆発性の強い金属アジドを生成することがありますので、金属性配管には流さないでください。

●保管方法及び有効期間

1. 保管方法　2~8°C
2. 有効期間　24ヶ月

●包装単位

製品番号	品目名		包装単位
00020301400	ヒーモスアイエル レディプラスチン	レディプラスチン試薬	1mL×5
		調製液	19mL×5

●主要文献

1) Rizza CR, et al.: One-stage prothrombin time techniques. In: Bang NU, Beller FK, Deutsch E, Mammen EF, eds. Thrombosis and bleeding disorders. New York: Academic Press, 1971.
2) Quick AJ. Hemorrhagic Diseases and Thrombosis. 2nd Ed., Philadelphia: Lea and Febiger; 1966.
3) Rossi E, et al.: Method for the determination of functional (clottable) fibrinogen by the new family of ACL coagulometers. Thromb. Res. 1988; 52: 453-468.
4) CLSI H21-A5: Clinical and Laboratory Standards. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline - Fifth Edition, 6.
5) CLSI H47-A2, One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline, Second Edition, Vol. 28 No.20.
6) Westgard JO, et al: Cost-Effective Quality Control; Managing the Quality and Productivity of Analytical Process, AACC Press 1986.
7) CLSI C28-A3: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline, Third Edition.
8) WHO Expert Committee on Biological Standardization, WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-second report (1992). (WHO technical report series; 822)
9) CLSI H54-A, Procedures for Validation of INR and Local Calibration of PT/INR Systems; Approved Guideline (2005).

●問い合わせ先

アイ・エル・ジャパン株式会社

〒1400-0002 東京都品川区東品川2-5-8

TEL : 0120 (274) 011

外国特例承認取得者

インスツルメンテイション　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

＊ ISI値

Lot: N0462354　使用期限：2028　年：04　月

ACL TOPファミリー、ACL TOPファミリー50シリーズ	1.03