

C反応性蛋白キット

ビトロス® マイクロチップ wrCRP

届出番号: 13E1X00002000085

【全般的な注意】

- ・本製品は、体外診断用医薬品であり、指定された目的以外には使用しないで下さい。
- ・診断は他の関連する検査結果や臨床症状に基づいて総合的に行って下さい。
- ・本電子添文において示された以外の使用方法については保証を致しません。
- ・使用する機器及び試薬の電子添文又は取扱説明書をよく読んでから使用して下さい。
- ・本製品には、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下さい。また、アジ化ナトリウムは金属アジ化物を形成するので、廃棄に際しては十分な水で洗い流して下さい。
- ・本製品には、ウシ血清成分が含まれます。他の血液や血液製品と同じように十分注意して取り扱って下さい。
- ・全てのヒト由来の物質には感染の危険性があります。現在のところ感染性を完全に否定できる検査法はありませんので、検体、コントロール、キャリブレーターは感染の危険性があるものとして取り扱って下さい。

【形状・構造等（キットの構成）】

ビトロス マイクロチップ wrCRP

1) 試薬1

2) 試薬2

抗ヒトCRPポリクローナル抗体結合ラテックス粒子

【使用目的】

血清又は血漿中のC反応性蛋白（CRP）の測定

【測定項目について】

CRPは、肝細胞によって産生され、サイトカインの放出によって誘発される急性期反応物質です。それは全身性炎症の活性化を反映しています。

血中のCRP濃度は、感染や組織損傷の最初の兆候から6～8時間以内に上昇し始め、正常な基準値から50mg/dL（500mg/L）まで上昇し、24～48時間後にピークに達します。CRP測定は、感染症及び非感染症における炎症反応の存在、重症度、経過を評価・監視するために使用されます。CRP値の上昇は非特異的であり、完全な病歴なしに解釈するべきではありません¹⁾。

高感度アッセイによるCRP測定は、小児科領域における感染症の早期発見や冠動脈疾患のリスク評価のために実施されることがあります。

米国疾病対策予防センター（CDC）及び米国心臓協会（AHA）によれば、心臓リスク評価は高感度CRP値に基づいて行うことができ、低リスクはCRP<0.1mg/dL（1mg/L）、中リスクは0.1～0.3mg/dL（1～3mg/L）、高リスクは>0.3mg/dL（3mg/L）と定義されます^{2)・3)}。CRPの測定は、従来の急性冠症候群の臨床検査評価と併用することで、冠動脈疾患の患者や急性冠症候群患者の再発イベントの予後の独立したマーカーとして役立つ可能性があります⁴⁾。CRP測定はまた、予後と強く関連することが示されており、CRPの上昇は、急性冠症候群及び冠動脈疾患の患者における冠動脈イベントの再発を一貫して予測します^{2)・5)・6)}。

【測定原理】

ビトロスマイクロチップ wrCRPは、標準法（Standard Method: sCRP）と高感度法（Ultrasensitive Method: uCRP）の2種類のプロトコルにてCRPを測定することができます。

検体、キャリブレーター及びコントロールは、緩衝液を含む試薬1と混合されます。ラテックス粒子に結合した抗CRP抗体（試薬2）を添加すると、免疫化学反応が生じ、CRPの抗原・抗体複合体が生成されます。濁度を575nmで2点、分光測定します。試薬のロット毎に検量線が作成され、保存されている検量線と検体測定で算出された吸光度の変化量から、検体中のCRP濃度を求めます。

ステップ1: 検体の希釈

検体中のCRP $\xrightarrow{R1: \text{緩衝液}}$ 溶液中のCRP

ステップ2: 抗原-抗体複合体の形成

溶液中のCRP $\xrightarrow{R2: \text{抗CRPポリクローナル抗体感作ラテックス}}$ CRP-CRP抗体粒子複合体

【操作上の注意】

1) 測定試料の性質、採取法

- ・血清（血清、血清分離剤入り）又は血漿（ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンリチウム/血漿分離剤入り）を用いて下さい。

- 標準法（sCRP）: 2 μ L- 高感度法（uCRP）: 4 μ L

- ・EDTA、クエン酸は抗凝固剤として使用できません。

- ・各施設の手順に従い、検体を採取して下さい。

- ・検体の使用や処理については、使用する検体採取器具の取扱説明書の指示に従って下さい。

- ・一般に、検体採取器具が測定に影響を与える場合があることが知られています⁷⁾。ご使用の検体採取器具が測定に適したものであることを確認して下さい。

- ・赤血球・その他の有形成分、沈殿物、浮遊物が含まれている検体では、測定値に影響を与える場合がありますので、正しい結果が得られるように、遠心又は除去した後に使用して下さい。

- ・検体の保管には、汚染や蒸発を防止するため、密閉可能な容器を使用して下さい。

- ・使用前には、検体を室温に戻し、緩やかに転倒混和してから測定して下さい。

- ・検体は、20～25℃で1日間、4～8℃で7日間、-20℃以下で6ヶ月間保存できます^{8)・9)}。

2) 妨害物質・妨害薬物

- ・標準法（sCRP）と高感度法（uCRP）を使用して、CRP濃度が～0.3、～1.0、～4.0mg/dL（～3、～10、～40mg/L）の検体を用い、CLSIプロトコルEP07¹⁰⁾及びEP37¹⁷⁾に従って、共存物質の影響を確認しました。

それぞれの物質を表示した濃度で検討した時、以下の誤差を生じました。

<標準法（sCRP）>

- CRP濃度が約0.3mg/dL（3mg/L）の検体は0.075mg/dL（0.75mg/L）を超える誤差、CRP濃度が約1.0mg/dL（10mg/L）の検体は0.15mg/dL（1.5mg/L）を超える誤差、CRP濃度が約4.0mg/dL（40mg/L）の検体は0.6mg/dL（6.0mg/L）を超える誤差が観察された物質を示しています。

共存物質	CRP濃度	共存物質の濃度	誤差
イントラリビッド	4.0mg/dL (40mg/L)	2000mg/dL	-2.248mg/dL (-22.48mg/L)

誤差は、観察された最も大きい差から推算された数値です。

<高感度法（uCRP）>

- CRP濃度が約0.3mg/dL（3mg/L）の検体は0.045mg/dL（0.45mg/L）を超える誤差、CRP濃度が約1.0mg/dL（10mg/L）の検体は0.15mg/dL（1.5mg/L）を超える誤差、CRP濃度が約4.0mg/dL（40mg/L）の検体は0.6mg/dL（6.0mg/L）を超える誤差が観察された物質を示しています。

共存物質	CRP濃度	共存物質の濃度	誤差
イントラリビッド	4.0mg/dL (40mg/L)	2000mg/dL	-2.913mg/dL (-29.13mg/L)
リウマチ因子	0.3mg/dL (3mg/L)	675IU/mL	0.047mg/dL (0.47mg/L)

誤差は、観察された最も大きい差から推算された数値です。

- ・これらの結果は代表的なものであり、テスト内容により、結果が異なることが予想されます。表に示した以外の濃度における共存物質の影響を予測することはできません。他の共存物質が存在する可能性もあります。

- ・標準法（sCRP）と高感度法（uCRP）を使用した本製品において、検体中のCRPが100mg/dL（1000mg/L）までは抗原過剰効果は見られません。
- ・ある種の薬剤は、in vivoにおいてCRPの測定値に影響を与えることが報告されています。詳しくは主要文献を参照して下さい^{10）、11）}。

3) その他

- ・検体、キャリブレーター、コントロールは、使用前によく混和し、18～28℃に戻してから使用して下さい。
- ・破損している又は封入が不完全など、目視により損傷が認められる試薬は使用しないで下さい。損傷の兆候がないか包装を確認し、外箱を開ける際に鋭利な器具を用いる場合は、内部の個包装にダメージを与えないよう気をつけて下さい。
- ・試薬が泡立つおそれがあるため、かき混ぜないで下さい。
- ・血清又は血漿中のヘテロフィリック抗体は、全ての抗原・抗体反応に干渉する恐れがあります¹²⁾。この抗体は、動物又は動物由来製品を取り扱うヒトの血液中に存在する可能性があります。

【用法・用量（操作方法）】

1) 試薬の調製方法

- ・本製品はそのまま使用します。
- ・キャップを緩めたり、取り外した状態で機器に装填しないで下さい。
- ・本製品は以下保管条件で、安定性欄に示す期間内において使用可能です。

試薬	保管条件	安定性
未開封	2～8℃	使用期限まで
開封済	装置上 電源 on	≤ 30 日
開封済	装置上 電源 off	≤ 30 分

装置上の電源が30分以上offになっていた場合は、コントロールを用いて試薬性能を確認して下さい。

2) 必要な器具・器材・試料等

- ・ビトロス キャリブレーターキット34
- ・FSキャリブレーター1（0濃度）
- ・FS希釈液パック2
- ・コントロール

3) 測定（操作）法

臨床化学自動分析装置を使用します。

標準法（sCRP）：

- (1) 検体2μLに試薬1を100μL加え、37℃で約5分間インキュベーションします。
- (2) 試薬2を100μL加え、37℃で約1分20秒間インキュベーションし、波長575nmにおける吸光度を測定します。
- (3) さらに約2分30秒間インキュベーションし、波長575nmにおける吸光度を測定したのち、(2)で測定した吸光度との差を求めます。
- (4) CRP既知濃度の標準液を用いて上記（1）～（3）と同様に操作し、作成された標準曲線から検体中のCRP濃度を読み取ります。

高感度法（uCRP）：

- (1) 検体4μLに試薬1を100μL加え、37℃で約5分間インキュベーションします。
- (2) 試薬2を100μL加え、37℃で約1分20秒間インキュベーションし、波長575nmにおける吸光度を測定します。
- (3) さらに約2分30秒間インキュベーションし、波長575nmにおける吸光度を測定したのち、(2)で測定した吸光度との差を求めます。
- (4) CRP既知濃度の標準液を用いて上記（1）～（3）と同様に操作し、作成された標準曲線から検体中のCRP濃度を読み取ります。

4) 検体希釈

測定範囲を超えた検体は、生理食塩液で5倍希釈し、再度測定して下さい。得られた結果を5倍し、検体本来の値として下さい。

5) キャリブレーション

標準法（sCRP）と高感度法（uCRP）では、ビトロスキャリブレーターキット34の異なるキャリブレーターレベルを使用してキャリブレーションされます。どちらの方法でも、最初のレベルとしてFSキャリブレーター1（0濃度）が必要です。

- (1) 以下のタイミングで、キャリブレーションを実施して下さい。
 - 試薬ロット番号の変更時
 - 機器の修理又はメンテナンスの際に、測定値に影響する部品が交換された場合
 - 各施設の規定によって必要となる場合
 - 精度管理の結果が、常に許容範囲を超えている場合
 - 特別なメンテナンスを実施した後
- (2) 詳しくは、装置の取扱説明書を参照して下さい。

- (3) キャリブレーターの取扱いについては、キャリブレーターの取扱説明書を参照して下さい。

6) 精度管理

(1) 精度管理用コントロールの選択

- * CRPを含む適切な濃度のコントロールの使用を推奨します。コントロールを測定する前に本品との適合性を確認して下さい。
- ・保存剤、安定化剤、その他非生理的添加物が高濃度含まれる場合など、ヒト検体からかけ離れたコントロールを用いると、他の製品と異なる測定結果が示されることがあります。
- ・適切な規格範囲を設定して下さい。

(2) 推奨操作手順

- ・臨床的に適切な濃度のコントロールを選択して下さい。
- ・コントロールは、患者検体の測定前や測定中に患者検体と同様に測定して下さい。
- ・以下の場合には、コントロールを測定し、性能確認を行って下さい。
 - キャリブレーション後
 - 施設の規定に従うか、又は少なくとも1日1回
 - 特別なメンテナンスを実施した場合
- ・コントロールの測定結果が許容範囲外だった場合は、検体の測定結果を報告する前に原因を調査して下さい。
- ・推奨される精度管理の手順については、認知された規格やガイドラインを参照して下さい。
- ・詳しくは、装置の取扱説明書を参照して下さい。

* (3) その他

コントロールの取扱説明書を参照して下さい。

【測定結果の判定法】

1) 測定結果の判定

測定結果の単位は、mg/L又はmg/dLで表示されます。

$$\text{mg/L} = \text{mg/dL} \times 10$$

2) 参考基準範囲

各施設において、それぞれの患者集団に対する参考基準範囲の設定をご検討下さい。

成人の基準範囲¹³⁾：<0.5mg/dL（<5.0mg/L）

CLSI EP28に従って、標準法（sCRP）と高感度法（uCRP）を用いて検証しました。

<心臓リスク評価カテゴリー>

米国疾病対策予防センター（CDC）及び米国心臓協会（AHA）では、成人における心血管系疾患のリスク評価として、高感度CRPの結果を用いて以下のカットオフを示しています²⁾。

心血管系疾患リスクの分類	mg/dL	mg/L
低	< 0.1	< 1.0
中	0.1～0.3	1.0～3.0
高	> 0.3	> 3.0

CRP値の上昇は非特異的であり、完全な病歴なしに解釈すべきではありません。CRP値の上昇を引き起こす可能性のある組織損傷、感染症、炎症を引き起こす最近の医学的事象を考慮する必要があります。

CRP値が上昇した患者については、フォローアップ検査を実施する必要があります。繰り返し検査を行っても原因不明のCRPレベルが持続的に1.0mg/dL（10mg/L）を超える患者は、心血管系以外の炎症の原因について評価する必要があります²⁾。

小児の基準範囲：<0.5mg/dL（<5.0mg/L）

CLSI EP28に従って、標準法（sCRP）と高感度法（uCRP）を用いて外部研究機関¹⁴⁾で検証しました。

3) 判定上の注意事項

- ・診断は他の関連する検査結果や臨床症状に基づいて総合的に行って下さい。
- ・AHA/CDC専門家委員会の勧告
 - 米国心臓協会（AHA）及び米国疾病対策予防センター（CDC）は、心血管疾患リスク評価における高感度CRPの使用に関して、以下の勧告を行っています²⁾。
 - CRPについて成人集団全体をスクリーニングすることは推奨されません。
 - CRPは従来の心血管危険因子の代用にはなりません。
 - 急性冠症候群の管理ガイドラインの適用は、CRP値に依存すべきではありません。
 - 二次予防策の適用は、グローバルなリスク評価に基づいて行うべきであり、CRP値に依存すべきではありません。
 - 個人差があるため、CRPの連続測定を治療効果のモニタリングに使用しないで下さい。
 - リスク評価に用いる場合、1.0mg/dL（10mg/L）を超える原因不明のCRP値が持続する患者は、他の非心血管疾患がないか評価する必要があります。

- 代謝の安定した患者のリスク評価には、2週間間隔で適度に繰り返されたCRP結果の平均値を使用する必要があります。
- リスク評価のための検査は、感染症、全身性炎症、外傷の徴候がある間は実施しないで下さい。

【性能】

1) 性能

(1) 感度

標準法 (sCRP) :

管理用検体 (CRP濃度0mg/L) を測定するとき、測定値は0.4mg/L以下となります。

高感度法 (uCRP) :

管理用検体 (CRP濃度0mg/L) を測定するとき、測定値は0.3mg/L以下となります。

(2) 正確性

標準法 (sCRP) 及び高感度法 (uCRP) :

既知濃度の管理用検体を測定するとき、既知濃度の±20%以内にありま。

(3) 同時再現性

標準法 (sCRP) 及び高感度法 (uCRP) :

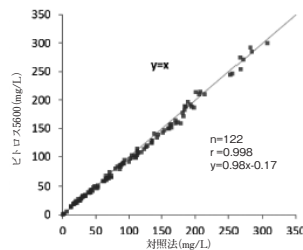
同一検体を5回以上同時に測定するとき、測定値のCV値は10%以下となります。

(4) 測定範囲

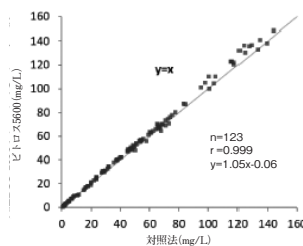
標準法 (sCRP)	0.04 ~ 31.00 mg/dL (0.40 ~ 310.00 mg/L)
高感度法 (uCRP)	0.03 ~ 15.50 mg/dL (0.30 ~ 155.00 mg/L)

2) 相関性試験成績

本製品 (y) と対照法 (x) との相関は下記の通りです。
標準法 (sCRP)



高感度法 (uCRP)



単位換算式 : $\text{mg/L} = \text{mg/dL} \times 10$

3) 校正用標準物質

ERM-DA474/IFCC (traceable to ERM DA470^[5])

【使用上又は取扱い上の注意】

1) 取扱い上 (危険防止) の注意

- ・全てのヒト由来の物質には感染の危険性があります。現在のところ感染性を完全に否定できる検査法はありませんので、検体、コントロール、キャリアプレートは感染の危険性があるものとして取り扱って下さい。
- ・本製品には、ウシ血清成分が含まれます。他の血液や血液製品と同じように十分注意して取り扱って下さい。
- ・本製品には、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下さい。
- ・身体汚染防止のため、作業室内では、ゴム手袋、専用の実験衣、安全メガネを着用して下さい。
- ・作業室内では、飲食・喫煙はしないで下さい。又ピペットを口で吸わないで下さい。

2) 使用上の注意

- ・作業室内全体の十分な換気をお勧めします。

3) 廃棄上の注意

- ・本製品には、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金属アジ化物を形成するので、廃棄に際しては十分な水で洗い流して下さい。

- ・不要な検体、ヒト由来の試薬、測定済み試薬、廃液及び汚染されたチップ等は、感染の危険性があるものとして適切な滅菌処理を行った後、廃棄して下さい。[例：殺菌剤処理 (次亜塩素酸ナトリウム液 (有効塩素濃度1000ppm以上) 又は2% グルタルアルデヒド液、1時間以上浸漬) 又はオートクレーブ滅菌処理 (121℃、20分以上)]
- ・検体、試薬、廃液及び器具等を廃棄する場合は、水質汚濁防止法等の規定に従って処理して下さい。

【貯蔵方法・有効期間】

1) 貯蔵方法

直射日光を避け、2~8℃で保存して下さい。

2) 有効期間

18ヵ月

使用期限は、製品に表示しております。使用期限を過ぎた製品は使用しないで下さい。

【包装単位】

製品コード	製品名	包装
081262	ビトロス マイクロチップ wrCRP	100テスト×3本

【主要文献】

1. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Sixth edition. Edited by N Rafai, AR Horvath, CT Wittwer. Elsevier, 2018.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003; 107 (3) :499-511.
3. Bard RL, Rubenfire M, Eagle K, Clarke NS, Brook RD. Utility of C-reactive protein measurement in risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. Am J Cardiol. Jun 1; 95 (11) :1378-1379; 2005.
4. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis: A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein (a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. JAMA. 2001; 285 (19) :2481-2485.
5. Heesch C, Hamm CV, Bruehmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. J Am Coll Cardiol. 2000 May; 35 (6) :1535-42.
6. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation. 1998; 98:839-844.
7. Bowen, RAR and Remaley, AT. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays. Biochem Med. 24:31-44; 2014.
8. Guder WG, et al. Quality of Diagnostic Samples. Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Darmstadt, Germany; 2010; pages 42-43.
9. 2. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2 World Health Organization. Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations 2002; page 28.
10. Young, D.S. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. Ed. 5. Washington D.C.: AACC Press; 2000
11. Friedman, R.B.; Young, D.S. Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests. Ed. 4. Washington, D.C.: AACC Press; 2001.
12. Levinson SS. The Nature of Heterophilic Antibodies and Their Role in Immunoassay Interference. J Clin Immunoassay. 15:108-115; 1992.
13. Dati F, Johnson AM, Whicher JT. The existing interim consensus reference ranges and the future approach. Clin Chem Lab Med. 2001; 39 (11) :1134-6.
14. H. Schlebusch, N. Liappis, E. Kalina, C. Klein: High Sensitive CRP and Creatinine: Reference Intervals from Infancy to Childhood. Laboratoriums Medizin. 2002; 26 (5) p.341-346.
15. European Commission, The Certification of a Matrix Reference Material for Immunochemical Measurement of 15 Serum Proteins, ERM-DA470, Report EUR 15243 EN and 16882 EN, European Communities; 2004.
16. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI Guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

17. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

***【問い合わせ先】**

オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社
お客様サポートセンター Tel.0120-03-6527
〒104-0053 東京都中央区晴海二丁目1番40号
晴海プライムスクエア

***【製造販売元】**

オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社
お客様サポートセンター Tel.0120-03-6527
〒104-0053 東京都中央区晴海二丁目1番40号
晴海プライムスクエア