

体外診断用医薬品

製造販売認証番号 219ABAMX00057000

この電子添文をよく読んでから使用してください。

活性化部分トロンボプラスチン時間キット

アクチン F S L

ACTIN FSL

【全般的な注意】

1. 本品は体外診断用医薬品です。これ以外の目的には使用しないでください。
2. 診断の際には、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断してください。
3. 電子添文以外の使用方法については保証をいたしかねます。
4. 測定に使用する機器の電子添文および取扱説明書をよく読んでから使用してください。

【開発の経緯及び特徴】

「アクチン F S L」は、血液凝固機序の内因系凝固因子のスクリーニング検査や、ヘパリンの投与量のモニターあるいは凝固因子インヒビターの測定に使用される活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定する試薬です。^{1)~6)} また、「アクチン F S L」は接触因子活性化剤としてエラグ酸、血小板代用物質としてウサギ脳由来セファリン及び大豆由来脂質を用いた試薬で、安定性にすぐれ、手法や自動測定装置で使用できるように調製されています。

【形状・構造等（キットの構成）】

A P T T 試薬

エラグ酸
大豆由来脂質
ウサギ脳由来セファリン

【使用目的】

血漿の活性化部分トロンボプラスチン時間の測定

【測定原理】

0.11mol/L クエン酸ナトリウム溶液添加血漿に本品のエラグ酸、大豆由来脂質及びウサギ脳由来セファリンを加えることにより血漿中の内因系凝固因子が活性化されます。続いてカルシウムイオン溶液を加えることで凝固カスケードが開始し、凝固時間が測定されます。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取法
 - (1) 検体は37℃で5分以上放置しないでください。検体を氷中で保存しないでください。
 - (2) 検体に気泡が存在すると測定が正常に行われなかったり、検体のかくはんや分注時には、気泡が生じないようにしてください。
 - (3) 検体間のコンタミネーションを防ぐために、検体の分注や希釈においては同じピペットあるいはチップの使用を避けてください。
 - (4) 患者から採取した新鮮血液9容に対し、0.11mol/Lクエン酸ナトリウム溶液を1容の割合で混合します。市販の抗凝固剤入り真空採血管も使用できますが、採血方法には十分留意してください。特殊な試験においては、シリンジ採血の方が好ましい場合があります。血液試料は採血後すぐに、室温で1500×gで15分間以上遠心分離します。保存は室温で、閉栓した容器にて行ってください。遠心分離後ただちに試験を行う場合は、検体分画（血漿）を分取する必要はありませんが、そうでない場合には、血漿を分取して使用してください。血漿を取り出す際は、プラスチック製のピペットを使用し、プラスチック製の容器に移してください。氷上で保存しないでください。ヘパリン治療を施していない血漿は、血液採取から4時間以内に検査してください。未分画ヘパリンを含む血漿は、血液採取後1時間以内に遠心分離し、室温で保存して4時間以内に検査してください。乏血小板血漿は霜のつかない冷凍庫にて-20℃以下で2週間まで保存できます。凍結血漿は37℃に融解して穏やかにかくはんし、ただちに検査してください。血漿は37℃で5分以上放置しないでください。測定試料の準備と保存に関する詳細な情報は、CLSI文書H21-A5を参照してください。⁷⁾

2. 妨害物質・妨害薬剤

- (1) APTT試験は接触因子活性化からフィブリン形成までの凝固反応全体を含むため、個別の試験と比較して様々な変動の影響をより多く受けます。したがって、APTT試験の管理と使用に際しては内在的な制約があります。
- (2) 血漿試料状態の管理は極めて重要です。冷蔵せずに保存した試料は、冷蔵した試料より早く分解されることが報告されています。血漿のpHが生理的条件下での値と乖離する可能性があるため、極端に少量の血漿を使用することは避けてください。このようなpHの変化は、血液凝固系の血漿成分の分解を促すことがあります。
- (3) 一般的に使用される多くの薬剤はAPTT測定に影響を与える可能性があります。男性の結合型エストロゲンや女性の経口避妊薬投与によるAPTTの短縮が報告されています。^{9),10)} ジフェニルヒダントイン、ヘパリン、ワーファリン、ナロキソン、X線造影剤投与によってAPTTの延長が見られます。^{11),12)} 治療に使用する量のヒルジンや他の直接トロンビンインヒビターによって凝固時間が延長する場合があります。¹³⁾ また、抗凝固剤の選択（例えばクエン酸塩の代わりにシュウ酸塩を使用）や、試料の状態（溶血、乳び、非経口的食療法等）によっては、それらが測定値に影響を与える可能性があります。^{6),14),15)} 後者の要因は特に光学的測定装置において顕著です。検体中の共存物質に対しては、少なくともビリルビンは20mg/dL、乳びは1900ホルマジン濁度、および溶血ヘモグロビンは460mg/dLまでの濃度において影響を受けません。
- (4) 血液凝固因子の欠乏は凝固時間を延長させますが、他の凝固因子の活性レベルの上昇により補われ、正常な凝固時間を示す場合があります。同様に、凝固時間を短縮させる傾向のある活性仲介物質により、通常であればAPTTの延長を促すような状態が隠される場合があります。複数の因子の微量な欠乏は、APTTの延長に加算的な影響をもたらす可能性があります。通常と異なる結果、または予期しない異常な結果が得られた場合は、更なる凝固検査を実施することで原因を調査してください。
- (5) 抗凝固剤としてのヘパリンの作用は、血漿補因子とともに凝固機序のさまざまな局面を阻害し、フィブリン形成を遅延させます。
- (6) アンチトロンビンの活性が低いときは、患者のヘパリン治療に対する反応が減少することがあります。アンチトロンビンは、ゆつくりとセリンプロアーゼであるトロンビン、IXa、Xa、XIa、XIIa因子と複合体を形成し、不活性化させます。ヘパリンは、この不活性化を大きく加速させます。
- (7) 本検査は血小板異常や、単一のVII因子及びXIII因子欠乏、血管障害を定性的または定量的に検知するものではありません。
- (8) 本試薬を使用したとき、ループス・アンチコアグラントを含む患者検体のAPTT値は延長します。
- (9) グリコペプチド系抗菌薬（oritavancinやtelavancin）がAPTT測定に影響を与えることがあります。各薬剤の電子添文をご参照ください。

3. その他

- (1) APTTをヘパリン治療のモニタリングに使用する際は、検査に影響を及ぼす可能性のある要因に注意してください。一般的に考慮される事項は以下のとおりです。
 - ・未分画ヘパリンの生体内での半減期は約1.5時間と短いため、血液試料採取の時間は重要です。⁹⁾ヘパリンを投与するとただちに抗凝固作用を示しますが、その作用は時間とともに急速に低下します。このことは断続的な単回静脈内注射において顕著です。
 - ・抗凝固剤の使用により測定結果が変わる可能性があります。
 - ・α顆粒中のヘパリン中和剤である血小板因子第4因子は、血小板の凝集および崩壊により放出されます。これを回避するために、検体採取の際の外傷は最小限におさえてください。低温では血小板凝集が起こりやすく、血小板因子第4因子の放出を促しますので、検体は室温で遠心分離することをお勧めします。

- ・APTTによる未分画ヘパリン治療のモニタリングは時間に依存します。検査の遅延はAPTT値を延長させますので、すべての検体は可能な限りすぐに検査してください。
- ・ヘパリンを含む血漿において、接触因子活性化時間の増加はAPTTの延長を促す可能性があります。本試薬と血漿の混合物の最適な加温時間は厳密に守ってください。⁸⁾
- ・異なる検査方法(手法、光学法など)は、異なるヘパリン感受性を生じます。検査方法の混用は避けてください。
- ・各施設が定めた正常範囲を基準にして、それぞれの患者のAPTT値を評価してください。治療開始前に、各患者のAPTTのベースラインデータを設定してください。
- ・異なる原料や製品から由来する未分画ヘパリンの効果の初期予測は変わることが報告されています。生体内での反応は、投与するヘパリンの種類や患者の代謝作用、共投与する他の薬剤によって変わる可能性があります。^{5), 6)}
- ・APTT値は測定手技、測定方法、測定装置、測定試薬ロットおよび使用するヘパリンによって施設間で異なります。したがって、それぞれの施設は実施する測定方法にしたがって治療域を設定してください。また、前述の測定条件を変更した場合には治療域を検証してください。このとき、ヘパリン治療を施されている患者検体のAPTT値とヘパリン濃度を同時に決める必要があります。回帰分析を用いたデータから薬剤反応曲線を算出し、ヘパリン濃度0.3～0.7U/mL(第Xa因子阻害検査にて測定時)に対応するAPTTの範囲を求めてください。^{4)～6)}
- (2)自動測定装置を使用する場合は、シスメックス株式会社が推奨する装置をご使用ください。
- (3)精度管理用試料は、シスメックス株式会社が推奨する試料をご使用ください。

【用法・用量（操作方法）】

本キットをご使用になる前に、必ず使用上又は取扱以上の注意をお読みください。使用に際しては、必ず測定装置の取扱説明書を読んでください。また、測定装置は使用前に十分調整してください。

1. 試薬の調整および保存

本製品を使用前に穏やかに転倒混和（5～8回）してください。

開栓後の安定性（密栓保存）

2～15℃ 7日間

※血漿の混入は避けてください。

2. 測定（操作）法（手法）※

(1) 検体 100 μL と予め 37℃ で 1 分間加温した試液 100 μL を小試験管に取り、37℃ で 3 分間加温します。

(2) (1) の混合液に予め 37℃ に加温した塩化カルシウム溶液 100 μL を混合してから検体が凝固するまでの時間を測定します。APTT 測定の結果は凝固時間（秒）で報告されます。

※自動測定装置で測定する場合は、使用装置の取扱説明書に従ってください。塩化カルシウム濃度は 0.025mol/L です。

※5分以上加温すると V 因子および VIII 因子の失活を招くおそれがあるため推奨できません。

それぞれの施設は使用する測定方法に従い加温時間を決定する必要があります。

3. 結果の評価

APTT 検査の結果は凝固時間（秒）で報告し、その結果はそれぞれの施設での APTT 検査の正常範囲と関連しています。患者検体の測定値は正常範囲と合わせて臨床医に報告することをお勧めします。精度管理物質の測定値は、正常範囲の代わりに使用しないでください。

APTT 値を、正常範囲の上限のみと合わせて報告することは、誤った解釈を導く可能性があります。APTT 値の短縮もまた、患者の凝固系における何らかの異常な状態を示している場合があります。シーメンス社の試験において、アクチン FSL は体外でのヘパリンレベルと相関のある薬剤応答を示しました。

【測定結果の判定法】

基準範囲は、測定する検体の母集団や測定手技、測定方法、測定装置、および測定試薬ロットにより施設間で異なりますので、それぞれの施設は実施する測定方法にしたがって正常範囲を設定してください。また、前述の測定条件を変更した場合には基準範囲を検証してください。健康人（n = 111）の血漿を試料としたとき、次のような基準範囲を得ました。

	中央値(秒)	90%基準範囲(秒)	
		5パーセンタイル	95パーセンタイル
シスメックス CA-1500	27.3	25.0	31.3
BCS	28.6	25.3	33.8

小児集団のような他の母集団における基準範囲も設定してください。

※CLSI 文書 C28-A2 (H-47-A) において、パラメトリック手法(平均±2SD)の適用が記述されていますが、この手法における仮定（ガウス正規分布）を確認する必要があります。^{16), 17)}

APTT測定値はループス様阻害物質の存在下において、さまざまな感受性を示すことが報告されています。¹⁸⁾ 本試薬を使用時、組織トロンボプラスチン阻害(TTI)検査陽性の患者血漿65検体のうち、75%が正常範囲を超過しました。¹⁹⁾

【性能】

1. 性能

(1) 感度

・正常管理血漿を測定した場合、活性化部分トロンボプラスチン時間は 24.0～33.0 秒を示します。

・正常管理血漿と中度異常管理血漿を測定した場合、活性化部分トロンボプラスチン時間の比は 1.4～1.9 を示します。

(2) 正確性

・正常管理血漿を測定した場合、活性化部分トロンボプラスチン時間は 24.0～33.0 秒を示します。

・中度異常管理血漿を測定した場合、活性化部分トロンボプラスチン時間は 44.0～56.0 秒を示します。

(3) 同時再現性

正常管理血漿・中度異常管理血漿を 5 回同時に測定した場合、同時再現性は CV（％）で 10％以下です。

(4) 測定範囲

本キットにおける測定範囲は 20 秒～180 秒です。

2. 相関性試験成績

同一測定方法の既認証体外診断用医薬品と血漿検体 100 例について相関性を検討した結果は下記の通りでした。

回帰式 y = 1.04x - 4.21,

相関係数 r = 0.97

3. 校正用の基準物質（標準物質）

設定していません。

【使用上又は取扱以上の注意】

1. 取扱上（危険防止）の注意

(1) 本試薬は体外診断用のみに使用し、人体には絶対に使用しないでください。

(2) 試料（検体）は HIV、HBV、HCV 等を含むものがありますので、感染性を考慮して取扱いはに厳重な注意をしてください。

2. 使用上の注意

(1) 試薬はラベルに表示されている使用期限内のものを使用してください。

(2) 試薬は 2～8℃ に保存し、凍結しないでください。誤って凍結させた試薬は、品質が変化して正しい結果が得られないことがあるので使用しないでください。

(3) 試薬をつぎ足して使用しないでください。

(4) 試薬は、気泡を生じないように、ていねいに扱ってください。気泡が生じると測定が正常に行われなことがあります。

(5) 本キットの操作は用法・用量欄に従って行ってください。

(6) 誤って凍結させた試薬は、品質が変化して正しい結果が得られないことがあるので使用しないでください。

(7) 開封後は、菌やゴミの混入がないように注意してください。

(8) 検量線は、測定装置や試薬ロットの変更時、あるいは測定条件に何らかの変更があった時に再度作成してください。

3. 廃棄上の注意

(1) 試料（検体）中には HIV、HBV、HCV 等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具など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）による消毒処理あるいはオートクレーブ（121℃、20 分以上）による滅菌処理を行ってください。

(2) 使用後の容器は、熱却処理するか、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等区別して処理してください。

(3) 試薬の容器、付属品等は他の目的に転用しないでください。

4. その他の注意

内部精度管理

正常域：血液凝固試験用コントロール血漿 N、デイドサイトロール レベル 1

異常域：血液凝固試験用コントロール血漿 P、デイドサイトロール レベル 2、デイド サイトロール レベル 3

内部精度管理は、2 濃度の精度管理物質（正常域・異常域）の測定を測定開始時、試薬バイアルの変更時、およびルーチン測定の少なくとも 8 時間ごとに実施してください。精度管理物質は検体と同様に取って測定を行ってください。各施設で精度管理限界域を決定してください。この範囲は通常、精度管理物質の測定値の平均値±2SD～2.5SD の範囲に基づいて決定します。精度管理物質の測定値が決定した精度管理域を外れた場合は装置、試薬、精度管理物質に問題がないかを確認してください。また、患者検体の測定値を報告する前に、その原因を特定し是正するまでの措置を文書化することをお勧めします。試薬や精度管理物質のロット変更時には新しい精度管理域を設定してください。

【貯蔵方法、有効期間】

貯蔵方法：2～8℃（禁凍結）
有効期間：24カ月（使用期限は外箱に表示）
（参考）開栓後の場合
貯蔵方法：2～15℃（密栓）
有効期間：7日

【包装単位】

製品コード	製品	包装
GAC-200A	アクチン F S L	2mL×10本
GAC-210A	アクチン F S L	10mL×10本

【主要文献】

1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc 2007; 82: 864-73.
2. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006; 457-61.
3. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. Thromb Haemost 2006; 96: 547-52
4. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. Arch Intern Med 2001; 161: 385-91.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.
6. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. Arch Pathol Lab Med. 1998; 122: 782-98
7. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI document H21-A5 (ISBN 1-56238-657-3). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2008.
8. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. Am J Clin Pathol 1976; 66: 479-82.
9. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, et al. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. J Med 1971; 2: 65-81.
10. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, Ratnam SS. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. Clin Appl Thromb Hemost 1999; 51: 60-70.
11. Solomon GE, Hilgartner MW, Kutt H. Coagulation defects caused by diphenylhydantoin. Neurology 1972; 22: 1165-71.
12. Young DS, ed. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 5th ed. Washington: AACC Press, 2000.
13. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. Thromb Haemost 2008; 99: 819-29.
14. Soloway HB, Cox SP, Donahoo JV. Sensitivity of the activated partial thromboplastin time to heparin: effect of anticoagulant used for sample collection. Am J Clin Pathol 1973; 59: 760-2.
15. Lippi G, Franchini M, Montagnana M et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? Blood Coag Fibrinol 2006; 17: 513-9.
16. CLSI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. CLSI document H47-A [ISBN 1-56238-301-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 1996.
17. CLSI. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document C28-A2 [ISBN 1-56238-406-6]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2000.
18. Mannucci PM, Canciani MT, Mari D, Meucci P. The varied sensitivity of partial thromboplastin and prothrombin time reagents in the demonstration of the lupus-like anticoagulant. Scand J Haematol. 1979; 22: 423-32.
19. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood 1976; 48: 499-509.

【問い合わせ先】

シスメックス株式会社 カスタマーサポートセンター
神戸市西区室谷1丁目3番地の2 〒651-2241
TEL 0120-413-034

**【製造販売元】

シスメックス株式会社
神戸市西区高塚台4丁目4番地の4 〒651-2271
TEL 078-991-1911



再使用禁止



使用期限



ロット番号



カタログ番号



注意、使用に際しては説明書参照



製造販売元



欧州代理人



テスト数



体外診断用の専用製品



保存温度



添付の文書参照



非滅菌処理



CEマーク



内容



溶解量



レベル