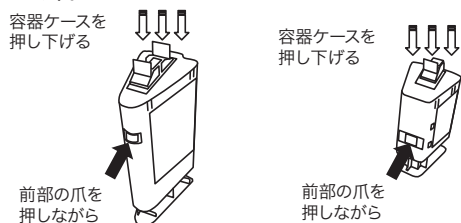


測定(操作)法

1. 準備

- (1) R2試薬容器を取り出し、気泡が生じないようにゆるやかに手振りかくはんし、磁性粒子が分散されたことを目視で確認してください(転倒混和は避けてください)。
- (2) 初回のみ、試薬容器前部の爪を押しながら容器ケースを完全に押し下げてください(アルミシールが破れて開栓されます)。



- (3) 使用する装置の取扱説明書に従い、試薬容器を装置にセットしてください。

2. 標準操作法^{※1}

- (1) 反応キュベットにR1試薬100 µLと試料30 µLを分注し、42 °Cで3分間反応させます。
- (2) R2試薬30 µLを分注し、42 °Cで2分間反応させた後、磁気分離(反応キュベットに磁石を近づけ、液体部分を吸引除去)します。
- (3) 洗浄液200~900 µLの分注と磁気分離を組み合わせ洗浄します。この操作を計4回行います。
- (4) R3試薬100 µLを分注し、42 °Cで3分間反応させた後、磁気分離します。
- (5) 洗浄液200~900 µLの分注と磁気分離を組み合わせ洗浄します。この操作を計4回行います。
- (6) R4試薬50 µLを分注して混合かくはんした後、R5試薬100 µLを分注して混合かくはんし、42 °Cで5.5分間反応させ、発光強度を測定します。

3. 検量線の作成

- (1) HISCL IFN-λ3 C0~C3のそれぞれを、泡立たないように静かにかくはんし、使用する装置の取扱説明書に従ってセットします。
- (2) 2.標準操作法に準じて測定を行い、発光強度を測定します。
- (3) 各キャリアプレートの発光強度を縦軸に、濃度を横軸にとり、検量線を作成します。^{※1}検量線作成後は、精度管理を行ってください。

4. 検体の測定

- (1) 使用する装置の取扱説明書に従って検体をセットします。
- (2) 2.標準操作法に準じて測定を行い、発光強度を測定します。
- (3) 発光強度を検量線に当てはめ、検体中のIFN-λ3濃度を求めます。^{※1}

※1: 装置ではこれらの操作を自動で行います。

【測定結果の判定法】

判定法

SARS-CoV-2陽性患者の重症化予測診断のカットオフ値:13.6 pg/mL⁽²⁾

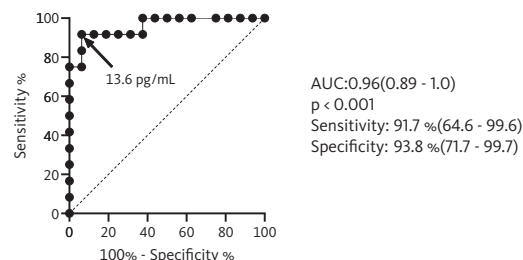
判定上の注意

1. SARS-CoV-2陽性患者において、重症(呼吸不全を伴う中等症Ⅱ以上)化する前に、IFN-λ3の一過性の上昇が認められることが報告されています。⁽²⁾このため、IFN-λ3測定値がカットオフ値を超える一過性の上昇後、カットオフ値以下まで低下した時期に採血を行った場合は、重症化を予測できない可能性があります。SARS-CoV-2陽性患者の重症化リスクの判定補助には、他の関連検査及び臨床症状等も含めて総合的に判断してください。
2. 免疫反応においては、一般的に非特異反応により陽性または陰性の判定となる場合があることが知られていますので、測定結果に基づく診断は他の関連検査及び臨床症状等により総合的に判断してください。非特異反応の原因としては、各種の自己抗体、不溶物(特にフィブリン)及び自然抗体などが考えられます。
3. 希釈測定はできません。測定結果が測定範囲上限を超えた場合は、測定上限以上として扱ってください。
4. IFN-λ3はC型慢性肝炎患者の血清で高値を示すことが報告されています。⁽²⁾⁽³⁾そのため、測定結果に基づく診断は他の関連検査及び臨床症状等により総合的に判断してください。

【臨床的意義】

IFN-λ3はⅢ型インターフェロンの一つであり、抗ウイルス活性と免疫応答の調整を行っている分子です。生体内では、IFN-λ3は受容体に結合した後、JAK活性化およびSTAT1/STAT2のチロシンリン酸化を誘導します。リン酸化されたSTAT1およびSTAT2は、他の因子と結合して、転写因子複合体を形成し、核内へ移行することで様々なサイトカイン類を含む免疫応答に関連する分子の発現、調整を行っていると言われています。⁽⁴⁾⁽⁵⁾

杉山ら⁽²⁾は、SARS-CoV-2に感染した患者血清中のIFN-λ3を経時的に測定し、酸素吸入・人工呼吸器の装着が必要になる症例において、血清中のIFN-λ3の濃度が上昇する現象を見出し、本分子の測定がSARS-CoV-2陽性患者の重症化予測に寄与する可能性を報告しています。酸素吸入・人工呼吸器の装着が必要となった重症例12例、軽症例16例の治療経過中のIFN-λ3の最大値との関係を検討し、ROC解析によるIFN-λ3のカットオフ値は13.6 pg/mLでした。



〈臨床性能試験成績〉

本臨床性能試験はSARS-CoV-2感染により入院となった患者において、本品の患者重症化判定の補助に対する臨床的有用性を検証することを目的として実施されました。対象患者の重症度は、COVID-19診療の手引き中の重症度判定により酸素投与が必要となる中等症Ⅱ以上を重症例としました。

1. 本品による重症化判定の補助

入院後、経時的に採血を実施された32例の症例について入院後いずれかの時点で血清中のIFN-λ3がカットオフ値(13.6 pg/mL)以上となった症例を本品の陽性として重症化との全体一致率を判定しました。(表1)

表1 本品による陽性判定と重症化との関係

		重症度	
		中等症Ⅱ以上	中等症Ⅰ以下
IFN-λ3	陽性	15	2
	陰性	4	11

重症度: 厚生労働省より公表されている「COVID-19診療の手引き」(第4版)中の重症度判定

本品と重症化との全体一致率は81.3%でした。また、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ、78.9%、84.6%、88.2%、73.3%でした。

また、表1の検討結果の内、初回採血時以前に既に中等症Ⅱの症状を示した10症例を除外した22症例について、重症化を判定したところ、表2のとおりでした。

表2 本品による陽性判定と重症化との関係(10症例除外)

		重症度	
		中等症Ⅱ以上	中等症Ⅰ以下
IFN-λ3	陽性	8	2
	陰性	1	11

本品と重症化との全体一致率は86.4%でした。また、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ、88.9%、84.6%、80.0%、91.7%でした。

2. 重症化リスクの判定補助

表3は表2の検討結果から、中等症Ⅱ以上と分類された9症例において、IFN-λ3陽性判定日と、酸素吸入開始日を比較したものです。

表3 中等症Ⅱ以上の症例におけるIFN-λ3陽性判定日と酸素吸入開始日の関係

登録ID	IFN-λ3 陽性判定日 (A)	酸素吸入 開始日 (B)	B - A (日)	観察期間中の ピーク値 (pg/mL)
A	2020/4/20	2020/4/21	1	123.8
B	2020/5/2	2020/5/3	1	130.0
C	2020/5/10	2020/5/11	1	29.3
D	2020/5/11	2020/5/12	1	128.4
E	2020/3/28	2020/3/31	3	63.4
F	2020/4/20	2020/4/21	1	28.5
G	2020/4/22	2020/4/23	1	37.9
H	2020/4/2	2020/4/3	1	22.0
I	なし	2020/4/9	-	11.4

中等症Ⅱ以上と分類された患者9症例中8症例で、酸素吸入開始日の1～3日前に、IFN-λ3測定値が陽性であることが確認されました。この結果から本品で測定しているIFN-λ3は SARS-CoV-2 陽性患者の重症化リスクの判定補助に利用可能なマーカーであることが示されました。

【性能】

性能

1. 感度

- (1) HISCL IFN-λ3 C0を試料として測定した場合の発光強度は、5,000カウント※2以下であること。
- (2) HISCL IFN-λ3 C0及びHISCL IFN-λ3 C2を試料として測定するとき、C2とC0の発光強度の比が5.0以上であること。

2. 正確性

IFN-λ3低値管理用試料、IFN-λ3中値管理用試料、IFN-λ3高値管理用試料※3を測定するとき、測定値は既知濃度の100±20 %の範囲内であること。

3. 同時再現性

IFN-λ3低値管理用試料、IFN-λ3中値管理用試料、IFN-λ3高値管理用試料※3をそれぞれ10回測定するとき、測定値のCV値は10 %以下であること。

4. 測定範囲

3.0-200.0 pg/mL

※2: カウント: HISCL専用装置の発光強度の単位

※3: 管理用物質:

ここで用いるIFN-λ3管理用試料(低値、中値、高値)は、IFN-λ3陰性である溶液に、IFN-λ3を各設定濃度内となるよう添加して調製したものです。

IFN-λ3低値管理用試料 8.0 - 12.0 pg/mL

IFN-λ3中値管理用試料 72.0 - 88.0 pg/mL

IFN-λ3高値管理用試料 135.0 - 165.0 pg/mL

校正用基準物質に関する情報

社内校正用基準物質

【使用上又は取扱い上の注意】

取扱い上(危険防止)の注意

- 1. 検体はHBV、HCV、HIV等による感染の恐れがあるものとして、取扱いには厳重な注意をしてください。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は、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。院内感染対策がある場合はその指示に従ってください。
- 2. 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。
- 3. 感染を避けるために口によるピベッティングを行わないでください。
- 4. R1～R4試薬及びIFN-λ3 C0～C3には、アジ化ナトリウムが含有されていますが、法的には毒物として取り扱われません。また、R5試薬はアルカリ性(pH9.6)です。これらの試薬が誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は、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

- 1. 各試薬は、気泡が生じないように、丁寧に扱ってください。気泡が生じると、測定が正常に行われなことがあります。この場合には、気泡が消えるのを待ってからご使用ください。
- 2. Lot No.が異なるR1～R3試薬を組み合わせで使用しないでください。また、Lot No.が同じであっても試薬をつぎ足して使用しないでください。使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。開封後の有効期間は30日です。

- 3. R1～R3試薬を装置から取り出した場合は、速やかに開閉キャップを閉じて2～8℃で保存してください。装置に戻す場合はR2試薬容器を「用法・用量(操作方法)」に従ってかくはんしてからセットしてください。

- 4. 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りますので使用しないでください。

- 5. 各キャリブレーションは必要量を分注した後、速やかにふたをして2～8℃で保存してください。放置したままですと蒸発等の影響で濃度変化が起こり、キャリブレーションが正常に行えなくなります。

- 6. 検量線の有効期間は作成から30日です。ただし期間内でも、以下の場合には作成し直してください。

- ・新しいLot No.のR1～R3試薬を使用する場合
- ・精度管理で異常が生じた場合
- ・装置の取扱説明書に記載されている特定のメンテナンス・修理を実施した場合

廃棄上の注意

- 1. アジ化ナトリウムは、鉛、銅などと反応して爆発性の化合物を生成する危険性がありますので、廃棄の際には、大量の水と共に流してください。
- 2. 廃棄にあたっては水質汚濁防止法等の規制及び各都道府県の条例等に留意して処理してください。
- 3. 使用後の容器は、焼却処理するか、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。
- 4. 検体に接触した器具を滅菌する場合は、次のいずれかの方法で処理してください。
 - ・0.05 %ホルマリン溶液に37℃、72時間以上浸す
 - ・2 %グルタルアルデヒド溶液に1時間以上浸す
 - ・次亜塩素酸ナトリウムを0.1 %以上含む溶液に1時間以上浸す
 - ・121℃で少なくとも1時間以上オートクレーブにかける
- 5. 検体、廃液等が飛散した場合は、2 %グルタルアルデヒド溶液、又は次亜塩素酸ナトリウムを0.1 %以上含む溶液等によるふき取りと消毒を行ってください。

その他の注意

- 1. 精度管理を実施し、コントロールの測定値が許容範囲内にあることを確認してから、検体測定を行ってください。
- 2. 試薬の容器等は他の目的に転用しないでください。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法

HISCL 洗浄液: 2～30℃で保存

上記以外の構成試薬: 2～8℃で保存

2. 有効期間

12カ月(使用期限は、外箱に表示しています。)

【包装単位】

製品名	構成試薬名	包装
HISCL IFN-λ3 試薬 50テスト	HISCL IFN-λ3 R1試薬※4	5 mL×1
	HISCL IFN-λ3 R2試薬	1.5 mL×1
	HISCL IFN-λ3 R3試薬※4	5 mL×1
HISCL IFN-λ3 キャリブレーション※5	HISCL IFN-λ3 C0～C3	4濃度 1 mL×1
HISCL 発光基質セット※5	HISCL R4試薬	40 mL×1
	HISCL R5試薬	70 mL×1
HISCL 洗浄液※5	HISCL 洗浄液	10 L×1

関連製品

製品名	構成試薬名	包装
HISCL IFN-λ3 コントロール※5	HISCL IFN-λ3 Control Level1	2濃度
	HISCL IFN-λ3 Control Level2	3 mL×2

※4: R1試薬とR3試薬は一体型の容器で提供されます。

※5: これらの製品は別売品となります。

製品には別容量の包装があります。弊社までお問い合わせください。

【主要文献】

- (1) 社内データ
- (2) Sugiyama M et al. : Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. : Gene in press.
- (3) Aoki Y et al.: Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.: J Gastroenterol, **50**, 894(2015)

(4) Li M et al.: Interferon-λs: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses.: J Leukoc Biol, **86**, 23 (2009)

(5) Wack A et al.: Guarding the frontiers: the biology of type III interferons.: Nat Immunol, **16**, 802 (2015)

【問合せ先】

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



カタログ番号



使用期限



体外診断用の専用製品



ロット番号



製造販売元



テスト数



添付の文書参照



保存温度

** 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