

この電子添文をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品

製造販売承認番号 30400EZK00105000

β-アミロイドキット

HISCL™ β-アミロイド 1-40 試薬

【重要な基本的注意】

認知症の診断に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、検査の原理及び結果の解釈を十分に理解した上で、関連学会等の適正使用指針に従って使用すること。

【一般的な注意】

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. 各試薬の電子添文、測定に使用する装置の電子添文及び取扱説明書をよく読んでから使用してください。
- \* 5. 本品は HISCL 装置内温度 24.0 °C ~ 32.0 °C において測定結果が算出され、上記温度範囲を外れる場合は、測定結果が算出されません。

【形状・構造等 (キットの構成)】

本キットは、次の試薬により構成されています。

1. HISCL β-アミロイド 1-40 試薬
  - (1) HISCL β-アミロイド 1-40 R1 試薬 (以下、R1 試薬)
  - (2) HISCL β-アミロイド 1-40 R2 試薬 (以下、R2 試薬)  
抗β-アミロイド モノクローナル抗体 (マウス) 固定化磁性粒子
  - (3) HISCL β-アミロイド 1-40 R3 試薬 (以下、R3 試薬)  
ALP 標識抗β-アミロイド 1-40 モノクローナル抗体 (マウス)
2. HISCL 発光基質セット
  - (1) HISCL R4 試薬 (以下、R4 試薬)
  - (2) HISCL R5 試薬 (以下、R5 試薬)  
CDP-Star™
3. HISCL 洗浄液 (以下、洗浄液)
4. HISCL β-アミロイド 1-40 キャリブレーション (以下、キャリブレーション)
  - (1) HISCL β-アミロイド 1-40 C0
  - (2) HISCL β-アミロイド 1-40 C1
  - (3) HISCL β-アミロイド 1-40 C2
  - (4) HISCL β-アミロイド 1-40 C3
  - (5) HISCL β-アミロイド 1-40 C4
  - (6) HISCL β-アミロイド 1-40 C5

ALP : アルカリホスファターゼ

CDP-Star™ : Disodium 2-chloro-5-(4-methoxy Spiro[1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro)-tricyclo[3.3.1.1.3<sup>7</sup>]decan}-4-yl)-1-phenyl phosphate

【使用目的】

血漿中のβ-アミロイド 1-40 の測定 (脳内アミロイドβの蓄積状態把握の補助)

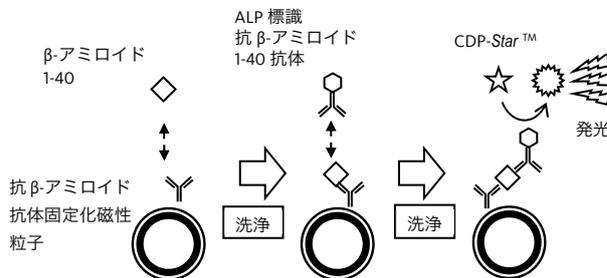
【測定原理】

本法は、2ステップサンドイッチ法を用いた化学発光酵素免疫測定法です。

1. R1 試薬と試料を混合します。
2. 試料中のβ-アミロイド 1-40 と R2 試薬中の抗β-アミロイド モノクローナル抗体 (マウス) 固定化磁性粒子が反応します。

3. 未反応液を除去後、R3 試薬を添加すると、ALP 標識抗β-アミロイド 1-40 モノクローナル抗体 (マウス) が磁性粒子上のβ-アミロイド 1-40 と特異的に反応します。
4. 未反応液を除去後、R4 試薬及び R5 試薬を添加すると、発光基質 CDP-Star™ が磁性粒子上の ALP により分解され、生じた発光の強度を測定します。

試料中のβ-アミロイド 1-40 濃度を反映して発光強度が増加しますので、あらかじめ既知濃度の HISCL β-アミロイド 1-40 キャリブレーション (HISCL β-アミロイド 1-40 C0~C5) を測定して検量線を作成しておくことにより、試料中のβ-アミロイド 1-40 濃度を求める事ができます。



【操作上の注意】

測定試料の性質、採取法

1. ヒトの EDTA 血漿以外について本キットの性能は保証していません。
2. 検体の採取は使用する採血管の添付文書をよく確認し、指定された方法 (採血量、遠心分離条件など) により採取してください。
3. 測定値に影響を及ぼす恐れがあるため、採血後、1 時間以内に血漿分離をおこなってください。1 時間以内に実施できない場合は、2~8 °C に保管し、6 時間以内に血漿分離を行ってください。<sup>(a)(b)</sup> また、血漿分離後は速やかに測定を開始する、もしくは検体保存容器に分注してください。
- \*\* 4. 可能な限り新鮮な検体を用いてください。検体の保存が必要な場合、2~8 °C で 6 時間、又は -20 °C 以下で 2 週間まで保存された検体は、測定に使用できます。<sup>(c)</sup> -20 °C 以下で保存する場合は、血漿分離後速やかに凍結してください。
5. 検体を繰り返し凍結融解することは避けてください。
- \*\* 6. 保存された検体は、測定前によく混合等し、速やかに測定してください。なお、凍結保存した検体は、完全に融解していることを確認後、速やかに測定してください。
7. 検体を保存する際は、サンプルカップは使用せず、必ずポリプロピレン製の密閉できる容器を用いてください。<sup>(d)</sup>
8. フィブリン、赤血球、その他の不溶物が含まれていると正確な測定結果が得られない恐れがあります。
9. 濁りのある検体、溶血が見られる検体は、正しく測定が行えない恐れがあります。
10. 血漿検体は以下を使って採血されたものを使用してください。

検体種	採血管
血漿	EDTA・2K

11. 同一患者で経時的に測定する際には同じ種類の採血管を使用してください。
12. 検体に気泡が発生している場合、検体吸引が正常に行われない場合があるため、必ず気泡を取り除いてから測定してください。

## 妨害物質・妨害薬剤

- \*\*1. 下表に示す物質が本品の測定に与える影響を確認したところ、下表の各濃度までは測定に与える値の変動は平均10%以下でした。

物質	濃度
ビリルビンF	19.5 mg/dL
ビリルビンC	19.7 mg/dL
ヘモグロビン	75 mg/dL
乳ビ	1,610 FTU
RF	545 IU/mL
ピオチン (ビタミンB <sub>7</sub> )	3,500 ng/mL

2. 下表に示す薬剤が本品の測定に与える影響を確認したところ、下表の各濃度までは測定に与える値の変動は10%以下でした。

薬剤	濃度
アセトアミノフェン	513 µg/mL
アセチルサリチル酸	199 µg/mL
アンピシリン	6,144 µg/mL
アスコルビン酸	1.47 mg/mL
カフェイン	199 µg/mL
クロラムフェニコール	834 µg/mL
ジゴキシン	273 ng/mL
ヒドロクロロチアジド	7,812 ng/mL
メトプロロール酒石酸塩	8,045 ng/mL
テオフィリン	1,478 µg/mL
ワルファリン	79,632 ng/mL
ドネベジル塩酸塩	2,935 ng/mL
ガランタミン臭化水素酸塩	4,998 ng/mL
アリピプラゾール	2,064 ng/mL
クエチアピン fumarate	39,161 ng/mL
Rivastigmine L-Tartrate	975 ng/mL
リスベリドン	701 ng/mL
オランザピン	856 ng/mL
メマンチン塩酸塩	2,926 ng/mL

3. 下表に示す添加物質の交差反応性を確認したところ、下表の各濃度までは測定に与える値の変動は10%以下でした。

添加物質	濃度
β-アミロイド 1-38	988 pg/mL
β-アミロイド 1-42	1,010 pg/mL
APP669-711	1,006 pg/mL
APP	303 ng/mL

## その他

- 本品は「全自動免疫測定装置HISCL-5000」（シスメックス株式会社）、「全自動免疫測定装置HISCL-800」（シスメックス株式会社）の専用試薬であり、他の装置には使用できません。
- 必ず本電子添文で指定された試薬（R1～R5試薬・キャリブレーション・洗浄液等）を使用してください。
- R1～R3試薬容器は、後述の測定（操作）法に従って正しく組み立ててから使用してください。組立が不完全な場合、装置のエラーや試薬の蒸発が起り、正しく測定が行えない恐れがあります。
- 液体中に広く含まれるアルカリホスファターゼの試薬及び検体への混入を防ぐため、手指の接触や唾液の飛散等に注意して取り扱ってください。
- R5試薬はアルカリ性であり、空気中の二酸化炭素によるpH変動を避けるため、セット後は交換時まで取り外さないでください。
- 試料をサンプルカップ等に分注する場合は、蒸発の影響を考慮して速やかに測定してください。なお、最低分注量については、各装置の取扱説明書をご確認ください。

- \* 7. HISCL装置内温度24.0℃～32.0℃に保つために、必要に応じて室温等を調節してください。一例では、室温20℃～22℃の場合にHISCL装置内温度が24.0℃～32.0℃に保たれたことが確認されていますが、湿度や周辺環境により異なりますので、実験室毎に条件を設定してください。

## 【用法・用量（操作方法）】

### \* 試薬の調製方法

- キャリブレータ
  - キャリブレータを冷蔵保存から取り出した後は室温で30分間静置してください。
  - C0～C5の各バイアルに精製水1 mLを加え、蓋をして気泡が生じないように注意深く2～3回転倒混和してください。
  - さらに室温で30分間静置後、ボルテックスで1～2秒程度かくはんし、内容物を溶解してください。
  - 溶解後はしっかりと蓋をして2～8℃で冷蔵保管してください。溶解後は2～8℃で24時間安定です。
- その他の構成試薬
 

その他の構成試薬は調製済みですので、そのまま使用してください。

### 必要な器具・器材・試料等

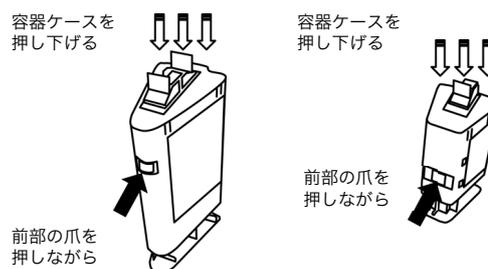
- ・マイクロピペット、サンプリングチップ及びサンプルカップ
- ・HISCL-5000又はHISCL-800
- ・HISCL反応キュベット又は同等品
- ・HISCLチップ

### 測定（操作）法

- 準備
  - 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）。



- 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）。



- 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。

※ 測定開始前にHISCL装置内温度が24.0℃～32.0℃であることを確認してください。HISCL装置内温度が上記温度の範囲外である場合は、測定が開始されません。HISCL装置内温度はHISCL装置上で確認することが可能です。

### 2. 標準操作法<sup>※1</sup>

- 反応キュベットにR1試薬100 µLと試料30 µLを分注し、42℃で3分間反応させます。
- R2試薬30 µLを分注し、42℃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。
- 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。
- R3試薬100 µLを分注し、42℃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 β-アミロイド 1-40 C0～C5のそれぞれをサンプルカップに分注します。最低分注量については、各装置の取扱説明書をご確認ください。溶解方法およびその他の取扱方法に関しては、使用するキャリブレータの使用説明書をご確認ください。
  - (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) 各キャリブレータ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。<sup>\*1</sup>
- ※ 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β-アミロイド 1-40濃度を求めます。<sup>\*1</sup>

#### 5. 精度管理

- (1) HISCL β-アミロイド コントロール Low及びHighをサンプルカップに分注します。最低分注量については、各装置の取扱説明書をご確認ください。溶解方法およびその他の取扱方法に関しては、使用するコントロールの使用説明書をご確認ください。
  - (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、β-アミロイド 1-40濃度を求めます。<sup>\*1</sup>
  - (4) (3)の測定値が許容範囲内にあることを確認します。
- ※ 精度管理は少なくとも24時間に1回の実施を推奨しています。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。

※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

1. 測定結果の判定は、本品で測定されたβ-アミロイド 1-40濃度と、別売の「HISCL β-アミロイド 1-42 試薬（承認番号：30400EZ00104000）」で測定されたβ-アミロイド 1-42濃度から算出されたβ-アミロイド 1-42/1-40比（以下、β-アミロイド 42/40比と記載）で行います。  
アミロイドPET検査陰性群100例及びアミロイドPET検査陽性群100例の血漿中β-アミロイド 1-40濃度を、本品を用いて所定の操作で測定した際β-アミロイド 42/40比のカットオフを0.102と設定することで感度88 %、特異度72 %の結果が得られました。

#### 判定上の注意

1. 測定結果の判定は、β-アミロイド 42/40比により行います。再測定時を含め、β-アミロイド 1-40測定時はβ-アミロイド 1-42の測定を同時に行ってください。β-アミロイド 1-40の測定とβ-アミロイド 1-42の測定時間が1時間以上異なる場合は、正確なβ-アミロイド 42/40比が得られない恐れがあります。
2. 免疫反応においては、一般的に非特異反応を起こす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検査結果や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。

#### \* 操作環境温度の影響

本品はHISCL装置内温度24.0 °C～32.0 °Cにおいて測定結果が算出されます。上記温度範囲を外れる場合は、本品測定結果及びβ-アミロイド 42/40比が算出されません。

### 【臨床的意義】

β-アミロイド 1-40は40残基のアミノ酸からなるβ-アミロイドペプチドです。42残基のアミノ酸からなるβ-アミロイド 1-42とともにアルツハイマー病の脳組織学的特徴とされるアミロイドβフラグ（脳内アミロイドβ蓄積）と関連しています<sup>(6)</sup>。血漿中のβ-アミロイド 1-42とβ-アミロイド 1-40の比はアミロイドPET検査による脳内アミロイドβ蓄積量と強い相関を示し、脳内アミロイドβの蓄積を把握できるバイオマーカーとして有用です<sup>(9)(10)</sup>。

### 臨床性能試験成績

エレンベセスタット（βサイトAPP切断酵素阻害剤）の第3相臨床試験で得られた早期アルツハイマー病被験者由来の血漿検体（MCI due to AD 160例、Mild AD dementia 40例、うちアミロイドPET検査陽性 100例、陰性 100例の計200例）を用いて、本品とアミロイドPET検査との相関性を評価しました。カットオフ設定試験で定めた血漿中のβ-アミロイド 42/40比（ROC解析に基づくYouden indexを用いて決定した参考カットオフ値:0.102）を用いた場合の、本品とアミロイドPET検査の判定一致率の評価を行った結果、感度（陽性一致率）88.0 %（88例/100例） 特異度（陰性一致率）72.0 %（72例/100例）、全体一致率80.0 %（160例/200例）でした。

本品とアミロイドPET検査との相関性評価	比較対照法 (アミロイドPET検査による 脳内β蓄積の陽性/陰性判定)		計	
	陽性	陰性		
本品試験法 (血漿検体を測定)	陽性	88	28	116
	陰性	12	72	84
計		100	100	200

### 【性能】

#### 性能

##### 1. 感度

- (1) HISCL β-アミロイド 1-40 C0を試料として測定した場合の発光強度は、4,500カウント以下です。
- (2) HISCL β-アミロイド 1-40 C0及びHISCL β-アミロイド 1-40 C1を試料として測定するとき、HISCL β-アミロイド 1-40 C1/ HISCL β-アミロイド 1-40 C0の発光強度の比は1.5以上です。

##### 2. 正確性

β-アミロイド 1-40 低値管理用試料、β-アミロイド 1-40 中値管理用試料及びβ-アミロイド 1-40 高値管理用試料<sup>\*2</sup>を試料として測定するとき、測定値はそれぞれ既知濃度の100±14 %の範囲内です。

##### 3. 同時再現性

β-アミロイド 1-40 管理用試料3種類<sup>\*2</sup>をそれぞれ10回同時に測定するとき、測定値のCVは10 %以下です。

##### \* 4. 測定範囲

25.00～1,160.00 pg/mL

##### ※2：管理用物質：

β-アミロイド 1-40 低値管理用試料	129.00～171.00 pg/mL
β-アミロイド 1-40 中値管理用試料	387.00～513.00 pg/mL
β-アミロイド 1-40 高値管理用試料	1290.00～1710.00 pg/mL

### 較正用基準物質に関する情報

社内較正用基準物質

### 【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。院内感染対策マニュアル等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、マスク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. R2試薬及びR4試薬には、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

- 各試薬は、気泡が生じないように、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いことがあります。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。
- Lot No.が異なるR1～R3試薬を組み合わせ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。
- R1～R3試薬を装置から取り出した場合は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。
- 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。
- 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り、キャリブレーションが正常に行えなくなります。
- 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
- 新しいLot No.のR4/R5試薬を使用する場合は、検量線を補正するか、もしくは検量線を作成し直してください。

#### 廃棄上の注意

- 試薬及び容器等を廃棄する場合は、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。
- 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。
- 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。
- 測定により生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処理を行ってください。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規定に従ってください。
- 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。
- 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

- 定期的な精度管理を実施してください。
- 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】

- 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
- 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 β-アミロイド 1-40 試薬 100テスト	HISCL β-アミロイド 1-40 R1試薬 <sup>※3</sup>	10 mL × 1
	HISCL β-アミロイド 1-40 R2試薬	3 mL × 1
	HISCL β-アミロイド 1-40 R3試薬 <sup>※3</sup>	10 mL × 1
HISCL β-アミロイド 1-40 キャリブレーション <sup>※4</sup>	HISCL β-アミロイド 1-40 C0～C5	6濃度 1 mL分 × 1
HISCL 発光基質セット <sup>※4</sup>	HISCL R4試薬	40 mL × 1
	HISCL R5試薬	70 mL × 1
HISCL 洗浄液 <sup>※4 ※5</sup>	HISCL 洗浄液	10 L × 1

#### 関連製品

製品名	構成試薬名	包装
HISCL β-アミロイド コントロール <sup>※4</sup>	HISCL β-アミロイド コントロール Low	1 mL分 × 3
	HISCL β-アミロイド コントロール High	1 mL分 × 3

※3： R1試薬とR3試薬は一体型の容器で提供されます。

※4： これらの製品は別売品となります。

※5： 本製品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】

- Inge M.W. Verberk et al.: Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Alzheimer's Association, 10.1002/alz.12510 (2021)
- M. Rózga et al.: Preanalytical sample handling recommendations for Alzheimer's disease plasma biomarkers: Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, **11**, 291(2019)
- 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針 第1版
- T. Iwatsubo et al.: Visualization of Aβ42(43) and Aβ40 in senile plaques with end-specific Aβ monoclonals: Evidence that an initially deposited species is Aβ42(43): Neuron, **13**, 45(1994)
- A. Nakamura et al.: High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease: Nature, **554**, 249(2018)
- S. E. Schindler et al.: High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis: Neurology, **93**, e1647(2019)
- K. Yamashita et al.: Fully automated and highly specific plasma β-amyloid immunoassays predict β-amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy: Alzheimer's Research & Therapy, **14**, 86(2022)

#### 【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

**REF**

カタログ番号



使用期限

**IVD**

体外診断用の専用製品

**LOT**

ロット番号



添付の文書参照



テスト数



保存温度



上

**RCNS | x mL**

溶解時の容量

---

製造販売元

**シスメックス株式会社**

神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 〒651-0073

Tel 078-265-0500