

体外診断用医薬品

製造販売認証番号 304ABEZHX00006000

* この電子添文をよく読んでから使用してください。

ループス抗凝固因子キット

LA試薬 DRVVT

【全般的な注意】

1. 本キット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)】

本キットは次の試薬により構成されています。

1. LA 1試薬
低濃度リン脂質、ラッセル蛇毒
2. LA 2試薬
高濃度リン脂質、ラッセル蛇毒

【使用目的】

ヒト血漿中のループス抗凝固因子の検出

【測定原理】

ループス抗凝固因子(lupus anticoagulant: LA)は、個々の凝固因子活性を阻害することなく、リン脂質依存性の凝固反応を阻害する免疫グロブリンと定義される自己抗体です。

本品は、希釈ラッセル蛇毒時間(DRVVT)法を原理としたLA検出試薬です。ラッセル蛇毒は凝固カスケードの内因系、外因系をバイパスして共通系の凝固第X因子を直接活性化するため、外因系と内因系凝固因子の影響を受けず、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)よりもLAを特異的に検出可能です。検体中にLAが存在する場合、ラッセル蛇毒と低濃度リン脂質を含有するLA 1試薬の凝固時間はLAの影響を受けて延長しますが、ラッセル蛇毒と高濃度リン脂質を含有するLA 2試薬の凝固時間はLAが高濃度リン脂質で中和されるため、凝固時間の延長は認められません。本品はLA 1試薬とLA 2試薬の凝固時間の比からLAの存在を検出することができます^[1]。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取法

血液採取の際には21～23Gの採血針を使用し、1容のクエン酸ナトリウム溶液(0.105～0.109 mol/L)と9容の静脈血を泡立てないように慎重に混合します。そして直ちに、1500×gで15分以上、18～25℃で遠心分離します。採血後の検体は常温に長時間保存せず、速やかに血漿分離を行ってください。採取した血漿は2～8℃で4時間保存できます。検体を凍結する場合は、再度遠心を行うなどして血小板数を $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下にしてください。また凍結融解を繰り返さないでください^[2-4]。ヘマトクリットや凝固因子活性の異常は測定結果に影響を与える可能性があります。

2. 妨害物質・妨害薬剤

- (1) 第Xa因子阻害剤などの抗凝固薬を含む多くの薬剤は、測定結果に影響を与える可能性がありますので、通常と異なる結果、又は予期しない異常な結果が得られた場合は、更なる検査を実施することで、異常な測定結果の原因を明らかにしてください^[5]。
- (2) 検体中の共存物質に対して、ビリルビンは6 mg/dL、乳びはトリアシलगリセロール濃度として200 mg/dL、溶血ヘモグロビンは40 mg/dL及び未分画ヘパリンは1.0 IU/mLの濃度まで影響を受けません。

3. その他

- (1) 定期的な精度管理を実施してください。
- (2) 全自動血液凝固測定装置を使用する場合は、シスメックスが推奨する装置を使用し、消耗品は指定のものを必ずご使用ください。
- (3) 精度管理血漿は、シスメックスの推奨する血漿をご使用ください。
- (4) 検体間のコンタミネーションを防ぐために、検体の分注や混合においては同一チップの使用を避けてください。

【用法・用量(操作方法)】

測定装置の使用に際しては、必ず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. 試薬の調製方法

LA 1試薬は常温に戻した後、精製水2.0 mLを加えて緩やかに転倒混和して完全に溶解してください。

LA 2試薬は常温に戻した後、精製水1.0 mLを加えて緩やかに転倒混和して完全に溶解してください。

溶解後の試薬は一度のみ凍結融解して使用することが可能です。

キットとしての溶解後の安定性(密栓): 2～8℃ 48時間
-20℃ 1か月間

2. 必要な器具・器材・試料等

全自動血液凝固測定装置 CN-6000又は同等の性能を有する専用機器／専用キュベット

3. 測定(操作)法

装置で以下の操作を自動で行います。

- (1) 検体を反応キュベットに100 μL 分注し、37℃で250秒間加温します。
- (2) (1)にあらかじめ37℃で加温したLA 1試薬を100 μL 分注し混和した後、測定波長660 nmの透過光より凝固時間(秒)を測定します。
- (3) LA 2試薬を用いて(1)、(2)と同様に操作し、凝固時間(秒)を測定します。
- (4) LA 1試薬の凝固時間とLA 2試薬の凝固時間比(LA R)を下記の式により計算します。

$$\text{LA R} = \frac{\text{LA 1試薬による凝固時間(秒)}}{\text{LA 2試薬による凝固時間(秒)}}$$

※ 上記の方法は一例であり使用する装置によって異なることがあります。

【測定結果の判定法】

1. 判定法^[6]

- LA R 1.3未満 陰性
LA R 1.3以上 陽性

2. 判定上の注意

- (1) 健康人の測定結果は実施される測定方法により施設間で異なりますので、それぞれの施設は使用する測定方法に従い基準範囲を設定してください。
- (2) LA Rが1.2～1.3であった場合、その他の検査結果や臨床症状を含めて、注意深く判定してください。

【性能】

1. 性能

用法・用量欄の操作方法により感度・正確性・同時再現性の各試験を行った場合、各々の規格に適合します。

(1) 感度

- 1) LA 1試薬でLA陰性管理試料を測定した場合の凝固時間が25～45秒を示します。
- 2) LA 2試薬でLA陰性管理試料を測定した場合の凝固時間が25～45秒を示します。
- 3) LA陽性管理試料を測定した場合のLA Rが1.4以上を示します。

(2) 正確性

- 1) LA陰性管理試料を測定した場合の判定結果は陰性を示します。
- 2) LA陽性管理試料を測定した場合の判定結果は陽性を示します。

(3) 同時再現性

- 1) LA陰性管理試料を5回測定した場合の凝固時間(秒)の変動係数(C.V.)がLA 1試薬とLA 2試薬ともに10 %以下を示します。
- 2) LA陽性管理試料を5回測定した場合の凝固時間(秒)の変動係数(C.V.)がLA 1試薬とLA 2試薬ともに10 %以下を示します。

(4) 検出感度(例示)

LA R 0.5～9.6

※上記はシスメックス社製全自動血液凝固測定装置を使用した場合の性能です。

※管理用物質

LA陰性管理試料:健康人より採取した血漿をプールした試料であり、LA Rが0.8以上1.3未満の血漿
LA陽性管理試料:LA陽性患者及び健康人より採取した血漿をプールした試料であり、LA Rが1.4以上2.7以下の血漿

2. 相関性

相関性試験

既承認体外診断用医薬品(DRVVT法)と83例について相関性を検討した結果は下記の通りでした。

全体一致率: 100.0%(83/83)
陽性一致率: 100.0%(43/43)
陰性一致率: 100.0%(40/40)

既承認体外診断用医薬品(APTT法)と83例について相関性を検討した結果は下記の通りでした。

全体一致率: 95.2%(79/83)
陽性一致率: 90.7%(39/43)
陰性一致率: 100.0%(40/40)

3. 校正用基準物質に関する情報

設定していません。

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上(危険防止)の注意

- (1) 検体はHBV、HCV、HIV等を含むものがありますので、感染性を考慮して取扱いには厳重な注意をしてください。
- (2) 本キット中にはアジ化ナトリウムが含まれています。誤って目や口に入ったり皮膚に付着したりした場合には、速やかに水で十分洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。
- (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を着用してください。
- (4) 感染を避けるために口によるピペッティングを行わないでください。
- (5) 瓶はワレモノです。取扱い中にヒビが入ったり、割れたりする恐れがありますので、特に開栓時にはご注意ください。

2. 使用上の注意

- (1) 本キット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) 本キットの操作は用法・用量欄に従って行ってください。
- (3) 試薬や精度管理血漿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。
- (4) ロット番号の異なる試薬や古い試薬に、新しく開封した試薬をつぎ足して使用しないでください。
- (5) 試薬に気泡が生じると測定が正常に行われなことがあります。
- (6) 開封後は、菌やゴミの混入がないように密栓し、丁寧に扱ってください。
- (7) 試薬を使用する前には、泡立たない程度に撹拌してください。
- (8) 本キットを使用する際は、適切なロットの試薬を組み合わせで使用してください。

3. 廃棄上の注意

- (1) 検体に接触した器具、試薬及び試薬容器等は、感染の危険性があるものとし、オートクレーブ等で滅菌処理するか又は1%次亜塩素酸等の消毒液に浸して処理してください。
- (2) 使用後の試薬容器は、熱処理するか、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) 本キット中に含まれるアジ化ナトリウムは鉛・銅等の金属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、本キットの廃棄の際には大量の水と共に流してください。
- (4) 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。
- (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、次亜塩素酸ナトリウムを0.1%以上含む溶液等によりふき取りと消毒を行ってください。

4. その他の注意

- (1) 試薬の容器等は再利用や他の目的に転用しないでください。
- (2) 内部精度管理を実施してください。
内部精度管理は、活性の異なる2濃度以上の精度管理血漿(正常域、異常域)の測定を測定開始時、試薬瓶の変更時、及びブ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。
各施設では、精度管理血漿の製造元から提供される参考値、及び参考範囲に基づいて精度管理目標値及び管理限界域を決定してください。精度管理血漿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、精度管理血漿に問題ないかを確認してください。また、その原因を特定し是正するまで患者検体の測定値は報告しないでください。
- (3) 健康人の平均凝固時間で各試薬での凝固時間を割ることで、凝固時間の補正をすることができます。

補正値 =
$$\frac{\left(\frac{\text{LA 1試薬による患者血漿の凝固時間(秒)}}{\text{LA 1試薬による健康人の平均凝固時間(秒)}} \right)}{\left(\frac{\text{LA 2試薬による患者血漿の凝固時間(秒)}}{\text{LA 2試薬による健康人の平均凝固時間(秒)}} \right)}$$

【貯蔵方法・有効期間】

- 1. 貯蔵方法
2〜8℃
- 2. 有効期間
18カ月(使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

品目コード	製品名	構成試薬名	規格
AL019474	LA試薬 DRVVT	LA 1試薬 LA 1 REAGENT	2 mL分×2
		LA 2試薬 LA 2 REAGENT	1 mL分×4

関連製品

品番	製品名	規格
98405718	血液凝固試験用コントロール血漿N	1 mL分×6
AG410331	LAコントロール Low	1 mL分×6
CV361434	LAコントロール High	1 mL分×6

【主要文献】

- 1. 熊野穰, 他. ループスアンチコアグラントの検出方法 ―現状の課題と今後の展望―. 日本検査血液学会雑誌 16:232―246, 2015.
- 2. 家子正裕, 他. 凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス. 日本検査血液学会雑誌 17:149―157, 2016.
- 3. Pengo V, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost 7: 1737-1740, 2009.
- 4. Keeling D, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 157: 47-58, 2012.
- 5. Kumano O, et al. Apixaban does not generate false-positive DRVVT interpretations for lupus anticoagulants, even at peak levels. Res Pract Thromb Haemost 2(S1): 200-201, 2018.
- 6. 日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ. 第2回学術集会 日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ記録集 2: 18-24, 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

【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(代)



使用期限



保存温度



ロット番号



添付の文書参照



製造販売元



CEマーク



体外診断用の専用製品



溶解時の容量