

## 体外診断用医薬品

製造販売承認番号 30500EZ00054000

この電子添文をよく読んでから使用してください。

## 血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体キット

# HISCL™ HIT IgG試薬

### 【全般的な注意】

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 本品はヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の診断補助に使用するものであり<sup>(1)(2)</sup>、診断・治療効果の判定の際には、他の関連する検査結果（血小板機能検査）や臨床症状（4Ts<sup>(2)(3)</sup>）等の臨床所見に基づいて医師が総合的に判断してください。
- この試薬の原料である血小板第4因子（PF4）は、HIV-1抗体及びHIV-2抗体、HBs抗原、HCV抗体の検査を行い、陰性の結果を得ていますが、感染の可能性を完全に否定できるものではありません。また、それ以外のウイルスに関する試験はしていません。感染の危険性があるものとして、検体と同様に十分に注意をして取扱いをしてください。
- 本品は、医療従事者や適切な訓練を受けた人が使用してください。

### 【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。

- HISCL HIT IgG試薬
    - HISCL HIT IgG R1試薬（以下、R1試薬）
    - HISCL HIT IgG R2試薬（以下、R2試薬）
  - ヒト血小板第4因子（PF4）-ヘパリン複合体結合磁性粒子
    - HISCL HIT IgG R3試薬（以下、R3試薬）
    - ALP融合抗ヒトIgGモノクローナル抗体（マウス）
    - ALP結合抗ヒトIgGモノクローナル抗体（マウス）
  - HISCL検体希釈液4（以下、希釈液）
  - HISCL発光基質セット
    - HISCL R4試薬（以下、R4試薬）
    - HISCL R5試薬（以下、R5試薬）
  - CDP-Star™
  - HISCL洗浄液（以下、洗浄液）
  - HISCL HIT IgGキャリブレーション（以下、キャリブレーション）
    - HISCL HIT IgG C0
    - HISCL HIT IgG C1
    - HISCL HIT IgG C2
    - HISCL HIT IgG C3
    - HISCL HIT IgG C4
- ALP：アルカリホスファターゼ  
 CDP-Star™：Disodium 2-chloro-5-(4-methoxyspiro[1,2-dioxetane-3,2'- (5'-chloro)-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan}-4-yl)-1-phenyl phosphate

### \* 【使用目的】

血漿又は血清中の血小板第4因子（PF4）-ヘパリン複合体に対するIgG抗体（HIT IgG抗体）の測定

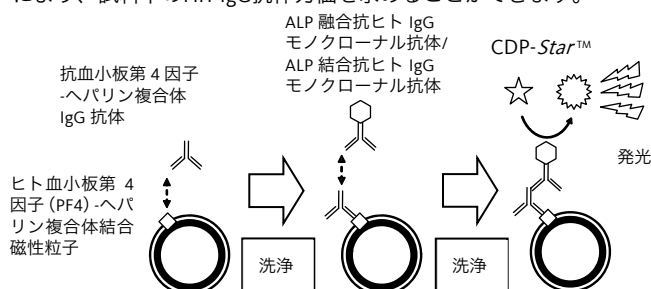
### 【測定原理】

本法は、希釈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。

- 希釈液を用いて試料を希釈します。
- R1試薬と1.で希釈した試料を混合し、次いでR2試薬中のヒト血小板第4因子（PF4）-ヘパリン複合体結合磁性粒子と反応させます。
- 未反応液を除去後、R3試薬を添加すると、ALP融合抗ヒトIgGモノクローナル抗体（マウス）およびALP結合抗ヒトIgGモノクローナル抗体（マウス）が抗血小板第4因子-ヘパリン複合体IgG抗体（HIT IgG抗体）と特異的に反応します。

- 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HIT IgG抗体力価に応じて発光強度が増加しますので、あらかじめ既知濃度のHIT IgG抗体を含むキャリブレーション（HISCL HIT IgG C0～C4）を測定して検量線を作成しておくことにより、試料中のHIT IgG抗体力価を求めることができます。



### 【操作上の注意】

#### 測定試料の性質、採取法

- 血漿検体を使用する場合は、抗凝固剤3.2%クエン酸ナトリウム1容量に対して新鮮静脈血9容量の割合で採血し、1,500 ×gで15分間遠心してください。血漿検体の採取、取扱いについてはCLSI H21-ED6<sup>(4)</sup>および採血管の添付文書を参照してください。
- 血清検体を使用する場合は、CLSI PRE04-ED1<sup>(5)</sup>および採血管の添付文書をよく確認し、指定された方法（採血量、遠心分離など）により採取してください。また、フィブリン塊等の固形物が見られる検体は、追加で遠心分離し、固形物を除去してから測定してください。
- 可能な限り新鮮な検体を使用してください。検体を保存する場合は、以下の条件で保存してください。  
 血漿検体：18～25℃で8時間以内、-20℃以下で凍結保存  
 血清検体：18～25℃で8時間以内、2～8℃で48時間以内、-20℃以下で凍結保存  
 凍結融解は3回以内としてください。なお、凍結検体を使用する場合は、検体を37℃で融解し、目視による融解確認の後に、10回転倒するか低速のボルテックスミキサーを用いて十分に混和した上で測定してください。
- 検体を保存する際は、サンプルカップは使用せず、必ず密閉できる容器を用いてください。
- 赤血球などの有形成分、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可能性があります。正しい結果が得られるように、これらの成分を遠心などにより除去して使用してください。
- 検体間での汚染が生じぬよう検体の取扱いには注意してください。
- 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。
- 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

- 下表に示す物質は下表に記載の濃度以下では測定値に与える変動は±15%未満でした。

| 物質               | 濃度         |
|------------------|------------|
| ヘモグロビン           | 600 mg/dL  |
| ビリルビンF           | 20.1 mg/dL |
| ビリルビンC           | 20.2 mg/dL |
| 乳ビ               | 1770 FTU   |
| トリグリセリド          | 1500 mg/dL |
| RF               | 1250 IU/mL |
| ヒトマウス特異抗体 (HAMA) | 1504 ng/mL |

- 下表に示す薬剤は下表に記載の濃度以下では測定値に与える変動は±15%未満でした。

| 物質      | 濃度        |
|---------|-----------|
| 未分画ヘパリン | 1.2 IU/mL |
| 低分子ヘパリン | 1.2 IU/mL |
| アルガトロバン | 1.5 µg/mL |

## その他

- 本品は「全自動血液凝固測定装置CN-6500」「全自動血液凝固測定装置CN-3500」（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・キャリブレータ・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こり、正しく測定が行えない恐れがあります。
- 体液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、試薬容器口部への手指の接触や唾液の飛散等に注意して取り扱いってください。
- 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に分注する場合は、蒸発の影響を考慮して350 µL以上分注してください。なお、最低分注量については、装置の取扱説明書をご確認ください。
- \* 測定する際は、検体種（クエン酸加血漿と血清）を区別して測定してください。装置は、血漿と血清の希釈の違いを自動的に計算します。報告される血清検体の結果を係数で再計算する必要はありません。

## 【用法・用量（操作方法）】

### 試薬の調製方法

本キットの各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

- ・CN-6500又はCN-3500
- ・消耗品（反応キュベット等）

## 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）。

容器ケースを  
押し下げる

容器ケースを  
押し下げる



前部の爪を  
押しながら



前部の爪を  
押しながら

- (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<sup>\*1</sup>

- (1) 反応キュベットに試料5 µLを分注し、40倍希釈になるように希釈液を分注、かくはんします。
- (2) 新しい反応キュベットにR1試薬60 µLと(1)で希釈した試料10 µLを分注し、42 °Cで3分間反応させます。
- (3) R2試薬を30 µL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。
- (4) 洗浄液200～900 µLの分注と磁気分離を組合せ洗浄します。この操作を計4回行います。
- (5) R3試薬100 µLを分注し、42 °Cで3.5分間反応させた後、磁気分離します。
- (6) 洗浄液200～900 µLの分注と磁気分離を組合せ洗浄します。この操作を計4回行います。
- (7) 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 HIT IgG C0～C4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) (1)～(3)は血漿検体用の検量線作成方法です。血清検体用は、血漿検体用の検量線作成後に装置上でバリデートすることで作成できます。

### 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HIT IgG力価を求めます。<sup>\*1</sup>

※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】

健康人の参考基準範囲：

健康人132例を試料として検討した結果、健康人の参考基準範囲上限は0.10 U/mL未満でした。

### 臨床判断値：

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が疑われる臨床検体134例（HIPA陽性群40検体、HIPA陰性群94検体）を試料として検討した際、カットオフ値を0.60 U/mLと設定することで感度100%、特異度76.6%の結果が得られました。  
HIPA：ヘパリン誘導血小板凝集試験

## 判定上の注意

- 本キットを使用して得られた陽性反応は血小板第4因子（PF4）-ヘパリン複合体に対するIgG抗体（HIT IgG抗体）の存在を示しますが、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の診断の確定にはなりません。
- 免疫反応を用いた測定を行う場合、非特異反応が起こり得ますので診断は他の検査や臨床症状等を考慮して総合的に判断してください。
- 本キットの測定結果が臨床所見と矛盾する場合、ヘパリン中和測定<sup>®</sup>を含む追加測定を行い、測定結果を確認することを推奨します。

- ウシ血清アルブミン（bovine serum albumin; BSA）を含む薬剤を投与された患者では、血中に抗BSA抗体が産生されることがあるため、試薬中のBSAに結合し、正しい測定値が得られない可能性があります。<sup>の</sup>
- 検体によっては、非直線性の挙動を示す可能性があります。測定範囲上限を超えた場合、追加の希釈測定はしないでください。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。

## 【性能】

### 性能

#### 1. 感度

- (1) HISCL HIT IgG C0を試料として測定するとき、発光強度が7,000カウント<sup>\*2</sup>以下であること。
- (2) HISCL HIT IgG C0及びHISCL HIT IgG C1を試料として測定するとき、発光強度の比が11以上であること。  
発光強度の比 = HISCL HIT IgG C1 ÷ HISCL HIT IgG C0

#### 2. 正確性

低値管理用試料<sup>\*3</sup>、中値管理用試料<sup>\*3</sup>及び高値管理用試料<sup>\*3</sup>を5回測定するとき、測定値はそれぞれ既知濃度の100±30 %の範囲内であること。

#### 3. 同時再現性

低値管理用試料、中値管理用試料及び高値管理用試料をそれぞれ5回同時に測定するとき、測定値の変動係数（CV）は15 %以下であること。

#### \* 4. 測定範囲

血漿検体：0.10～128.00 U/mL

血清検体：0.10～108.03 U/mL

※2:カウント：HISCL専用装置の発光強度の単位

※3:管理用試料：

低値管理用試料 0.35～0.65 U/mL

中値管理用試料 2.48～3.52 U/mL

高値管理用試料 66.00～94.00 U/mL

### 相関性

- \* 1. 血漿検体（既存製品との比較：化学発光免疫測定法（CLIA））  
ヘパリン投与患者検体、HIT疑い検体 合計138例について、既存の化学発光免疫測定法（CLIA）との相関性を検討した結果、以下に示す成績が得られました。  
相関係数  $r=0.87$   
回帰式  $y=1.02x - 0.10$   
 $y$ :本品、 $x$ :既存製品

また、ヘパリン投与患者検体、HIT疑い検体 合計398例について既存のCLIAとの一致率を検討した結果、以下に示す成績が得られました。

|    |    | CLIA |     |
|----|----|------|-----|
|    |    | 陽性   | 陰性  |
| 本法 | 陽性 | 74   | 6   |
|    | 陰性 | 7    | 311 |

全体一致率96.7 %（385例/398例）

陽性一致率91.4 %（74例/81例）

陰性一致率98.1 %（311例/317例）

既存法との乖離は、使用する抗体および抗原の差により生じたと考えられます。

- \* 2. 血漿検体（既存製品との比較：ラテックス比濁法）  
ヘパリン投与患者検体、HIT疑い検体 合計130例について、既存のラテックス比濁法との相関性を検討した結果、以下に示す成績が得られました。  
相関係数  $r=0.69$   
回帰式  $y=1.82x - 1.45$   
 $y$ :本品、 $x$ :既存製品

また、ヘパリン投与患者検体、HIT疑い検体 合計398例について既存のラテックス比濁法との一致率を検討した結果、以下に示す成績が得られました。

|    |    | ラテックス比濁法 |     |
|----|----|----------|-----|
|    |    | 陽性       | 陰性  |
| 本法 | 陽性 | 70       | 10  |
|    | 陰性 | 137      | 181 |

全体一致率63.1 %（251例/398例）

陽性一致率33.8 %（70例/207例）

陰性一致率94.8 %（181例/191例）

既存法との乖離は、測定原理、使用する抗体、抗原の差および測定するイムノグロブリンのクラスの違いにより生じたと考えられます。

#### \* 3. 血漿・血清検体（血漿と血清との比較）

クエン酸加血漿と血清のペア検体 合計49例について相関性を検討し、そのうち測定範囲内である30例について解析した結果、以下に示す成績が得られました。

相関係数  $r=1.00$

回帰式  $y=1.05x - 0.01$

$y$ :血清、 $x$ :クエン酸加血漿

また、クエン酸加血漿と血清のペア検体 合計49例について、一致率を検討した結果、以下に示す成績が得られました。

|    |    | クエン酸加血漿 |    |
|----|----|---------|----|
|    |    | 陽性      | 陰性 |
| 血清 | 陽性 | 25      | 0  |
|    | 陰性 | 0       | 24 |

全体一致率100 %（49例/49例）

陽性一致率100 %（25例/25例）

陰性一致率100 %（24例/24例）

### 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。院内感染マニュアル等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、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. R1～R4試薬、検体希釈液4には、アジ化ナトリウムが含まれていますが、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、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くなることがあります。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90日です。
3. 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。R1～R3試薬を装置から取り出して保存する場合は、蒸発やコンタミネーション等を防ぐため、開閉口を閉めた状態で倒れないように保存してください。その場合、試薬容器が立てた状態を保つためにも、もとのボックス及びトレイ中で保存することを推奨します。なお、装置から取り出した試薬容器が立てた状態で保存されなかった場合、この試薬キットは廃棄してください。試薬容器を装置から取り出す方法については使用する装置の取扱説明書を参照してください。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。

- 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。
- 検量線の有効期間は作成から90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。
- 汚染された消耗品（サンプルカップ、反応キュベット等）を使用した場合、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。

#### 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（使用期限は外箱に記載しています。）  
HISCL 発光基質セット、HISCL 洗浄液：12カ月  
上記以外の構成試薬：18カ月

#### 【包装単位】

| 製品名                          | 構成試薬名                | 包装              |
|------------------------------|----------------------|-----------------|
| HISCL HIT IgG試薬<br>50テスト     | HISCL HIT IgG R1試薬※4 | 3 mL × 1        |
|                              | HISCL HIT IgG R2試薬   | 1.5 mL × 1      |
|                              | HISCL HIT IgG R3試薬※4 | 5 mL × 1        |
| HISCL HIT IgG<br>キャリブレーション※5 | HISCL HIT IgG C0～C4  | 5濃度<br>1 mL × 1 |
| HISCL 検体希釈液4※5               | HISCL 検体希釈液4         | 20 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            | 2 L × 2         |

#### 関連製品

| 製品名                       | 構成試薬名                        | 包装       |
|---------------------------|------------------------------|----------|
| HISCL HIT IgG<br>コントロール※5 | HISCL HIT IgG<br>コントロール レベル1 | 2 mL × 3 |
|                           | HISCL HIT IgG<br>コントロール レベル2 | 2 mL × 3 |

※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。

#### 【主要文献】

- Cuker A et al.: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia.: Blood Adv., **2**, 3360 (2018)
- 矢富裕、他：ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン、血栓止血誌. **32**:737 (2021)
- Lo GK et al.: Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings.: J Thromb Haemost., **4**, 759 (2006)
- \* (4) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays, 6th Edition.: CLSI guideline, H21-**ED6**. USA (2024)
- \* (5) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Handling, Transport, Processing, and Storage of Blood Specimens for Routine Laboratory Examinations, 1st Edition.: CLSI guideline, PRE04-**ED1**. USA (2023)
- Zheng G et al.: The Clinical Utility of the Heparin Neutralization Assay in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia.: Clin Appl Thromb Hemost., **24**, 749 (2018)
- 村田竜也、他：大動脈解離に対する大動脈人工血管置換術後のHCV抗体陽転化現象の検討—外科用接着剤による抗ウシ血清アルブミン抗体産生に伴う偽陽性反応に関して—、医学検査. **68**:281 (2019)

#### 【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    |  | 直射日光遮へい |
|  | 保存温度       |  | 上       |

\*\* 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