



SARSコロナウイルス核酸キット Xpert® Xpress SARS-CoV-2「セフィエド」

ご使用に際しては、本添付文書をよくお読みください。

重要な基本的注意

1. 本品での判定が陰性であっても、SARS-CoV-2感染を否定するものではありません。
2. 診断は本品による検査結果のみで行わず、厚生労働省より公表されている最新情報を参照し、臨床症状も含めて総合的に判断してください。
3. 検体採取、取扱いについては必要なバイオハザード対策を実施してください。
4. 検査に用いる検体については、厚生労働省より公表されている「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針」¹を参照してください。
- * 5. 鼻腔ぬぐい液を検体とした場合、適切な検体採取が行われないと正しい結果が得られない可能性があるため、【操作上の注意】をよく読み、同一のスワブで必ず両鼻腔から採取してください。

全般的な注意

1. 本品は体外診断用であり、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 添付文書に記載された使用目的及び使用方法以外での使用については測定結果の信頼性を保証いたしかねます。
3. 本品は「GeneXpert®システム」の専用試薬です。専用機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用してください。
4. 診断は、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。
- * 5. 本品による下気道由来検体(喀痰)の臨床検体を用いた鼻咽頭ぬぐい液との十分な比較検証は実施されていません。詳しくは、臨床的意義の項をご参照ください。

形状・構造等(キットの構成)

1. 構成試薬

名称	数量	成分
試薬カートリッジ	10 個	COV2 E フォワードプライマー COV2 E リバースプライマー COV2 E プローブ COV2 N2 フォワードプライマー COV2 N2 リバースプライマー COV2 N2 プローブ SPC フォワードプライマー SPC リバースプライマー SPC プローブ 逆転写酵素(Reverse Transcriptase) デオキシリボヌクレオチド三リン酸 Taq ポリメラーゼ

2. 付属品

名称	数量	内容等
CD	1 枚	解析ソフトウェア
滅菌ビペット	10 本	検体注入用ディスプレイザブルビペット

使用目的

生体試料中のSARS-CoV-2 RNAの検出(SARS-CoV-2感染の診断の補助)

【使用目的に関連する使用上の注意】

【臨床性能試験】、【操作上の注意】の内容を熟知し、本品の有用性を理解した上で、検体種を選択すること。

測定原理

本品はRT-PCR(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)法によ

て、生体試料中に含まれるSARS-CoV-2のRNAを検出するキットです。本品では、専用機器のGeneXpertシステムを使用することで、ウイルスからのRNA抽出、標的RNAから相補DNA(cDNA)への変換、cDNAの増幅・検出及び結果判定までを自動で行います。SARS-CoV-2の標的RNAとしてE及びN2を検出します。

操作上の注意

1. 測定試料の性質、採取法

患者検体の採取、輸送方法については、厚生労働省より公表されている「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針」¹を参照してください。

検体の採取、輸送、取り扱いが不適切な場合、偽陰性の結果が生じる可能性があります。また採取した検体中に十分なウイルス量が存在しない場合にも、偽陰性の結果が生じる可能性があります。

1) 検体の採取法

* (鼻咽頭ぬぐい液)

スワブをどちらかの鼻孔に挿入し、後鼻咽頭でスワブを回転させ、数回しっかり拭いたあと、3 mLの培地の入ったウイルス輸送容器にスワブを入れて、キャップを締めてください。



* (鼻腔ぬぐい液)

スワブを鼻孔から2 cm程度挿入し、鼻の上からスワブを軽く指で押さえます。鼻腔内で数回(5回程度)回転させながら3秒間保持してください。取り出したスワブでもう片方の鼻腔についても同様に操作して検体を採取し、3 mLの培地の入ったウイルス輸送容器にスワブを入れて、キャップを締めてください。



なお、ウイルス輸送培地の代替として生理食塩水(3 mL)が使用可能です。検体採取にはナイロン製のフロックスワブを使用し、次のスワブは使用しないでください²。

- ・アルギン酸カルシウムスワブ
- ・木製シャフトのついたスワブ

(唾液)

唾液を採取容器に移し、喀痰溶解酵素(セミアルカリプロテアーゼ:SAP)を唾液と同量(1:1)を添加して懸濁、15分間インキュベートして完全に溶解^{*}させてください。また、唾液中に夾雑物が含まれている場合は、0.5~1.0 mLを滅菌済みチューブに取り分け、遠心分離(5,000×g程度で2分間)し、沈殿させた夾雑物が入らないように注意して上清を分離してください。

(喀痰)

喀痰を採取容器に移し、喀痰溶解酵素(セミアルカリプロテアーゼ:SAP)を喀痰1に対して3倍量の比率(1:3)で添加して懸濁、15分間インキュベートして完全に溶解^{*}させた後、0.5~1.0 mLを滅菌済みチューブに取り分け、遠心分離(5,000×g程度で2分間)し、沈殿させた夾雑物が入らないように注意して上清を分離してください。検体の粘性が高いまま検査に使用するとエラー発生の原因となります。

※喀痰溶解酵素の取り扱いは各製品の使用方法に従ってください。溶解不足の場合は喀痰溶解酵素を増量するか、インキュベーション時間を延長するなど検体ごとに調整し、確実に溶解させた状態にしてください。

注:厚生労働省より公表されている「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針」において喀痰は、咳嗽などの呼吸器症状を有する、ある程度疾病が進行している患者では、最も感度が高い検体の一つと考えられるとされています¹。弊社において、本品による喀痰を用いた検証結果は以下の「国内臨床性能試験」のとおりで、承認時のデータが極めて限られている状況です。喀痰を検査に用いる場合、検出結果の適確性を担保するため、検体採取条件を各施設で設定の上、ご使用いただくことを推奨します。

2) 検体の輸送と保存

	検体調製、保管方法	保管温度、使用期限
鼻咽頭ぬぐい液、 鼻腔ぬぐい液	採取後、ウイルス輸送容器(3 mL輸送培地 [*] 入り)に移し、キャップを締めて保管 ※ 生理食塩水での代替可	15~30℃:8時間以内 2~8℃:7日間以内 凍結保管はしないでください

	検体調製、保管方法	保管温度、使用期限
唾液、喀痰	SAP で溶解処理して使用* ※ 長期保存を保証するデータなし	本品における使用期限に関するデータなし

2. 分析反応性／包含性

本品の包含性はE及びN2の2つのターゲットについて、GISAID遺伝子データベースで入手することができるSARS-CoV-2の110,206配列について、本品中のプライマーとプローブの配列をコンピュータ分析によって評価しました。

- Eターゲットについては、109,992配列について検証し、99.14％で一致を確認しました。ミスマッチのあった配列のうち926は1箇所、21は複数のミスマッチがありました。
- N2ターゲットについては、109,995配列について検証し、97.29％で一致を確認しました。ミスマッチのあった配列のうち2,919は1箇所、63は複数のミスマッチがありました。

プライマー領域及びプローブ領域の変異の位置をそれぞれ2つのバリエーションについて考慮すると、両ターゲットに認められたこれらミスマッチのいずれもが、検出性能に悪影響を及ぼすことはないと予測されます。この変異は、プローブ及びプライマーの配列への結合に悪影響を及ぼすこともアッセイの効率を減じることもないものと予測されます。

3. 交差反応性(分析特異性)

- 表1に列挙した微生物との交差反応の可能性についてのコンピュータ分析を、本品中のプライマー及びプローブをGISAIDデータベースからダウンロードした配列に個々にマッピングすることにより実施しました。解析結果から、COV2 Eプライマー及びプローブは、SARS-CoV-2だけでなく、コウモリ及びヒトのSARSコロナウイルスも検出しますが、それ以外の微生物との交差反応の可能性はないものと予測されます。COV2 N2プライマー及びプローブはSARS-CoV-2に特異的に反応し、検出することが予測されます。

表1. Xpert Xpress SARS-CoV-2 分析特異性微生物

同一遺伝子ファミリーの微生物	
Human coronavirus 229E	SARS-coronavirus
Human coronavirus OC43	MERS-coronavirus
Human coronavirus HKU1	Bat coronavirus
Human coronavirus NL63	

重要度の高い微生物	
Adenovirus (e.g. C1 Ad. 71)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Human Metapneumovirus (hMPV)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
Parainfluenza virus 1-4	Parechovirus
Influenza A	<i>Candida albicans</i>
Influenza B	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Influenza C	<i>Legionella non-pneumophila</i>
Enterovirus (e.g. EV68)	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
Respiratory syncytial virus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Rhinovirus	<i>Neisseria elongate and meningitidis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Staphylococcus salivarius</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Leptospira</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fever)
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

2) 実検体による検証

Mycobacterium tuberculosis (結核菌) 株の中で*in silico*分析に基づくN2フォワードオリゴとの相同性の一致率が80％程度の2種、非SARS Coronaviridae (コロナウイルス科) に属する4種、SARS-CoV分離株 1種を選択し、試験を実施しました。結果として、結核菌株及び非SARSコロナウイルスに対して「SARS-CoV-2陰性」となり、SARS-CoV-2ではないSARS-CoV (NR-9547) については「SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE」を示しました。SARS-CoV (NR-9547) はターゲット遺伝子EがPOSITIVEとなり、N2についてはNEGATIVEを示し、「SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE」の結果を裏付けるものとなり、本試験結果はこれらの微生物に対し100％の分析排他性を示しました。

表 2. 実検体を用いた排他性分析試験結果

分類	検体種	試験数	ターゲット遺伝子		結果
			N2	E	
Bacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (H37Rv)	5/5	NEG	NEG	SARS-CoV-2 NEGATIVE
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (BCG)	5/5	NEG	NEG	SARS-CoV-2 NEGATIVE
Non-SARS	Human coronavirus NL63 (NR44105)	4/4	NEG	NEG	SARS-CoV-2 NEGATIVE
	Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, EMC2012, 4.3 (NR-45843)	4/4	NEG	NEG	SARS-CoV-2 NEGATIVE
	Canine coronavirus, UCD1 (NR-868)	3/3	NEG	NEG	SARS-CoV-2 NEGATIVE
	Human coronavirus NL63 (NR-470)	3/3	NEG	NEG	SARS-CoV-2 NEGATIVE
SARS-CoV	SARS-CoV (NR-9547)	4/4	NEG	POS	SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE

用法・用量(操作方法)

本品は「GeneXpertシステム」の専用試薬です。

1. 試薬の調製方法

試薬カートリッジ: そのまま使用します。

2. 必要な器具・機材・試料等

- 専用機器 (GeneXpertシステム)
- それぞれの検体に適した検体採取スワブ・滅菌ピペット・ウイルス輸送容器 (3 mL 輸送培地※入り) ※上気道由来検体の輸送培地は生理食塩水での代替が可能です。
- 喀痰溶解酵素、滅菌済みチューブ、遠心分離機 (最大遠心力 5,000×g 以上) : 喀痰、唾液の前処理で使用

3. 測定 (操作) 方法

操作方法

- *1) 「操作上の注意1.1) 検体の採取法」に従い検体を用意する。上気道由来検体 (鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液) は、ウイルス輸送容器を素早く転倒して検体と中の培地を混和する。唾液、下気道由来検体 (喀痰) は、溶解処理し採取した上清をそのまま用いる。
- 試薬カートリッジのふたを開け、滅菌ピペットを用いて、検体 300 μLを試薬カートリッジの検体注入口に注入する。
 - 試薬カートリッジのふたを閉じる。
 - 試薬カートリッジを専用機器内の所定の場所に設置する。専用機器の使用方法については専用機器の添付文書等を参照する。
 - 検査を開始する。
 - 検査終了後、表示される結果に従って判定する。

測定結果の判定方法

判定方法

検査終了後、蛍光測定 のデータから、本品の解析アルゴリズムに基づいて自動的に検出結果が判定され、報告されます。このときの結果判定の解釈は次に示すとおりです。

判定結果	結果の解釈
SARS-CoV-2 POSITIVE	SARS-CoV-2 陽性。SARS-CoV-2 の標的 RNA (N2 のみ又は N2 と E が同時) が検出された。
SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE	SARS-CoV-2のRNAが存在する可能性がある。標的RNAのうちEのみが検出された。再検査を実施し、再検査においても SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POSITIVE の結果となった場合は、本検査以外の検査 (必要に応じて SARS-CoV-1 又はサルベコウイルス亜属の確認) を実施すること。
SARS-CoV-2 NEGATIVE	SARS-CoV-2 陰性。SARS-CoV-2の標的RNAが検出されなかった。SPCが検出された。
INVALID	検体処理不良又は PCR 反応妨害等によって SPC が検出されず、SARS-CoV-2 の標的 RNA 検出又は未検出について判定することができない。
ERROR	PCC の結果不良。プローブ不良等により、SARS-CoV-2 の標的 RNA の検出又は未検出について判定することができない。カートリッジ内の液体流路の圧力が限界を超えた場合、カートリッジに検体が注入されていない場合や機器側の要因が考えられる。
NO RESULT	検査中断等によって、結果を判定するために十分な検査データが得られなかったことにより、SARS-CoV-2 の標的 RNA の検出又は未検出について判定することができない。

※ INVALID, ERROR, NO RESULTといった判定不能の結果が表示された場合は、再検査の実施を検討してください。
各標的RNAに対応するプローブは、それぞれ以下の範囲内にCt値(Threshold Cycle)があるとき、標的RNAが検出されたとみなされます。
COV2 E : 10～45、COV2 N2 : 10～45

判定上の注意

- 1)本品の試薬カートリッジには、サンプルプロセスコントロール(SPC)が含まれています。SPCは非感染性Armored RNA®(Asuragen®社)及びこのRNAから合成したcDNAを検出するためのプライマー、プローブを含む凍結乾燥ビーズです。SPCはカートリッジ内で標的RNA抽出が適切に行われているか、また、PCR反応阻害等が起こらずに核酸増幅工程が適切に進行しているか確認することができます。陰性検体測定時にSPCが検出されない場合、結果はINVALIDとなります。陽性検体測定時は、SPCは検出されない場合があります。
- 2)本品を用いた検査に際して、PCR反応前に専用機器により各プローブの蛍光を測定するプローブチェックコントロール(PCC)という機構があり、PCCによって凍結乾燥ビーズの水和・溶解状態、プローブの完全性、蛍光色素の安定性及びPCR反応チューブの溶液の充填性を確認します。PCCの結果が規格に合致しなかった場合、ERRORとなります。
- 3)本品ではINVALID, ERROR, NO RESULTといった判定不能の結果が表示されることがあります。この場合、再検査を実施するなどして最終的な判定結果を入手するのが遅くなることがあります。
- 4)プライマー又はプローブ結合部位において変異又は多型が存在する場合、本品の検査結果に影響を与え、偽陰性結果となる可能性があります。

臨床的意義

本品は、SARS-CoV-2に特異的な遺伝子配列を検出することにより、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の診断の補助を目的とした簡便かつ迅速なReal-time PCR検査キットであり、世界的に広く汎用されているRNA逆転写酵素を用いた核酸増幅技術:Reverse Transcription-PCRの原理に基づいています。SARS-CoV-2遺伝子検出において、現在使用可能な検査には、操作開始後結果の報告までに1時間以上かかる製品が多く、さらに採取された検体からのRNA抽出操作においては熟練した検査技師による操作技術が求められます。本品の特徴は他の一般的なPCR検査法で必要となる煩雑なRNA抽出作業が試薬カートリッジ内で完全自動化されていることにあります。これにより他の検体の交差汚染及び検査実施者の感染リスクを低減させることができます。また、検体を試薬カートリッジに添加後、30分から45分で検出結果を得ることができます。

【臨床性能試験】

- * 本品と国立感染症研究所「病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver.2.9.1」に従った一般的なPCR検査法との比較試験を行った結果、鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、唾液、喀痰とも陽性一致率 100%、陰性一致率 100%と良好な成績を示しました。

検体種: 鼻咽頭ぬぐい液		一般的なPCR(感染研法)		
本品 (GeneXpertシステム)	陽性	50	0	50
	陰性	0	50	50
	合計	50	50	100

感度 :100%(50/50)、特異度:100%(50/50)、一致率:100%(100/100)

検体種: 鼻腔ぬぐい液		一般的なPCR(感染研法)		
本品 (GeneXpertシステム)	陽性	50	0	50
	陰性	0	51	51
	合計	50	51	101

感度 :100%(50/50)、特異度:100%(51/51)、一致率:100%(101/101)

検体種: 唾液		一般的なPCR(感染研法)		
本品 (GeneXpertシステム)	陽性	50	0	50
	陰性	0	50	50
	合計	50	50	100

感度 :100%(50/50)、特異度:100%(50/50)、一致率:100%(100/100)

検体種: 喀痰		一般的なPCR(感染研法)		
本品 (GeneXpertシステム)	陽性	10	0	10
	陰性	0	15	15
	合計	10	15	25

感度 :100%(10/10)、特異度:100%(15/15)、一致率:100%(25/25)

性能

1. 感度、正確性試験

濃度既知の陽性管理用検体を用いて試験を行うとき、「SARS-CoV-2 陽性」の結果を得る。濃度既知の陰性管理用検体を用いて試験を行うとき、「SARS-CoV-2 陰性」の結果を得る。

2. 同時再現性試験

濃度既知の陽性管理用検体及び陰性管理用検体を用いて同時に3回試験を行うとき、陽性管理用検体ではすべて「SARS-CoV-2 陽性」、陰性管理用検体ではすべて「SARS-CoV-2 陰性」の結果を得る。

校正用基準物質(外部精度管理用検体:別売り)

AccuPlex™ SARS-CoV-2 Reference Material Kit (No.0505-0126:SeraCare社製)陽性管理用検体1.5 mL×5、陰性管理用検体1.5 mL×5

陽性管理用検体の濃度: 5,000コピー/mL

3. 最小検出感度(LoD)

本品で検出される検体中のSARS-CoV-2 RNAについて確認された最小検出感度(試験した検体の95%で陽性となる最低濃度)は次のとおり。

SARS-CoV-2ウイルス(USA_WA1/2020): 0.0200 PFU/mL

使用上又は取扱い上の注意

1. 取扱い上の注意

- 1) 検査に用いる検体及び使用済みの試薬カートリッジの取扱いに際しては、感染の危険があるものとしてスタンダードプリコーション(標準予防策)を行ってください。
- 2) 検査に際しては、防護服、マスク、ゴーグル及び使い捨ての手袋等の適切な保護具を着用し、検査後はよく手を洗ってください。また各検査実施施設におけるマニュアル、ガイドライン等に従ってください。
- 3) 口によるピペッティングを行わないでください。
- 4) 試薬カートリッジ中には塩化グアニジニウムが含まれており、皮膚や眼に触れると有害であるため、保護具を着用するなど取扱いに注意してください。
- 5) 本品の試薬カートリッジ中には、米国由来の牛血清アルブミン(Bovine Serum Albumin; BSA)を成分として含んでいます。BSAの原材料となる牛は死亡前後に検査を受けており、また製造工程においてその他の動物成分の混入はなく、牛以外の反芻動物及びその他の動物性タンパクは成分として含まれていません。

2. 使用上の注意

- 1) 本品は貯蔵方法に従って保存してください。
- 2) 有効期限を過ぎたキットは使用しないでください。
- 3) 試薬カートリッジのふたは、検査開始の準備ができるまで開封しないでください。
- 4) 試薬カートリッジから液体の漏れや濡れがある場合、ふたや反応チューブに破損が見られる等の異常がある場合には、使用せずに別の試薬カートリッジを使用してください。
- 5) 試薬カートリッジに検体を添加した後、カートリッジを落下させたり、振盪させたりした場合には、その試薬カートリッジでは測定を開始せず、新しい試薬カートリッジで測定してください。
- * 6) 試薬カートリッジを冷蔵(2～8℃)保管している場合、使用前に試薬カートリッジをしばらく室内に静置(概ね30分以上)し、検査室内の温度に戻してから使用してください。
- 7) 試薬カートリッジに検体を注入した後は、そのカートリッジによる検査は、30分以内に専用機器で測定を開始してください。
- 8) 再検査を行う場合、試薬カートリッジは新しいものを使用してください。一度使用したカートリッジは再使用できません。

3. 廃棄上の注意

- 1) 使用済みの試薬カートリッジや、残った検体等については、各施設の廃棄手順、マニュアル及び施設の存在する各地域の規制に従って、感染性廃棄物として廃棄してください。
- 2) 試薬及び器具等を廃棄する場合には、医療廃棄物等に関する規定や、水質汚濁防止法等の関連規制に留意してください。
- 3) 検体に接触した器具・試薬及び容器等は、感染の危険があるものとして、オートクレーブを用いて121℃で20分間滅菌処理するか、3～3.5%のグル

タールアルデヒドのアルカリ水溶液に60分以上、あるいは0.02～0.05%の次亜塩素酸ナトリウムに5分以上浸漬して処理してください。また、検体飛散時も同様に処理してください。

- 4) 試料やコントロールがこぼれた場合には、手袋を着用して、ペーパータオルで吸い取った後、汚染されたエリアを10%の家庭用塩素系漂白剤で2分以上浸漬してください。作業エリアが乾燥していることを確認してから、70%の変性エタノールを使用して残留している漂白剤を除去し、表面が完全に乾いてから作業を再開してください。

貯蔵方法、有効期間

貯蔵方法: 2～28℃

** 有効期間: 18箇月 (使用期限は外箱に記載してあります)

包装単位

10テスト

主要文献

1. 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針」
2. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
3. Clare McCormick-Baw, et al. Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2, J. Clin. Microbiol. doi:10.1128/JCM.01109-20. <https://jcm.asm.org/content/jcm/58/8/e01109-20.full.pdf>
4. Tu YP et al., Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing N Engl J Med 2020; 383:494-496

問い合わせ先

ベックマン・コールター株式会社 お客様サポートセンター

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目5番7号 TOC 有明ウエストタワー

TEL: 0120-566-730

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者

ベックマン・コールター株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目5番7号 TOC 有明ウエストタワー

製造業者 Cepheid (米国)、Cepheid AB (スウェーデン)