この添付文書をよく読んでから使用してください。
また、必要時に読めるように保管しておいてください。

体外診断用医薬品　　2019 年 10 月作成（第 1 版）

製造販売認証番号：220AAAMX00044000

コバス® システム

甲状腺刺激ホルモンレセプター抗体キット

エクルーシス®試薬 TRAb

【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. 測定結果に基づく臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
3. 添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用してください。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねます。
4. 構成試薬(Cal1及び Cal2)はヒト血液由来成分を含みます。HBs 抗原、抗 HIV（HIV-1及び HIV-2）抗体及び抗 HCV 抗体の陰性が確認されていますが、感染性がないことを完全に保証する試験方法はないため、検体と同様に感染性があるものとして取り扱ってください。
5. 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読み、記載に従って使用してください。

【形状・構造等（キットの構成）】

1. エクルーシス試薬 TRAb
   構成試薬/キャップの色
   MP 液(M)/無色
   ストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル
   （SA 磁性 MP）
   試液1(R1)/黒
   試液2（R2）/黒
   トリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(Ⅱ)標識抗ヒト TSH レセプターヒトモノクローナル抗体
   （Ru (bpy)$_3$標識抗 TSHR 抗体）
   前処理緩衝液（PT1）/黒※1
   前処理試薬（PTR）/白※1
   ビオチン化抗ブタ TSH レセプターマウスモノクローナル抗体
   （ビオチン化抗 TSHR 抗体）
   ブタ TSH レセプター
   （pTSHR）
   前処理試薬溶解液（PTB）/白※1
   TRAb キャリブレータ1（Cal1）/白※2
   TRAb キャリブレータ2（Cal2）/黒※2
   ＜付属品＞
   空ボトル(PT2、白キャップ)、ボトルラベル
2. エクルーシス試薬 プロセル（別売）
   構成試薬/キャップの色
   プロセル/白
   トリプロピルアミン
3. エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2（別売）
   TRAb キャリブレータ1（Cal1）/白※2
   TRAb キャリブレータ2（Cal2）/黒※2
   ＜付属品＞
   ボトルラベル

注意）1．2.及び3．は組み合わせて使用してください。

※1 前処理試薬関連には、ほかに空ボトル（PT2、白キャップ）があります。これは前処理試薬（PTR）を前処理試薬溶解液（PTB）で溶解して調製した試薬を入れるためのボトルです。

※2 ヒト血液由来成分を含みます。詳細は【全般的な注意】の項及び【使用上又は取扱い上の注意】の項「1．取扱い上（危険防止）の注意」を参照してください。

【使用目的】

血清中の TSH レセプター抗体の測定

【測定原理】

本キットは、血清中の TSH レセプター抗体（TRAb）を測定するもので、電気化学発光免疫測定法(ECLIA 法)を測定原理としています[1)]。第1反応として検体、前処理緩衝液及び調製済の前処理試薬（ビオチン化抗ブタ TSH レセプターマウスモノクローナル抗体(ビオチン化抗 TSHR 抗体)と結合したブタ TSH レセプター(pTSHR)）を加え検体中の TRAb と pTSHR-ビオチン化抗 TSHR 抗体複合物を反応させます。第2反応として試液1を加え、さらにインキュベーションします。第3反応としてトリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(Ⅱ)標識抗ヒト TSH レセプターヒトモノクローナル抗体（Ru(bpy)$_3$標識抗 TSHR 抗体）及びストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル（SA 磁性 MP）を加え、pTSHR-ビオチン化抗 TSHR 抗体複合体と Ru(bpy)$_3$標識抗 TSHR 抗体を反応させ、さらにビオチン-アビジン反応により SA 磁性 MP に結合させます。インキュベーション後、反応混合液を測定セルに吸引し、磁力により SA 磁性 MP を電極に引き付けます。次にトリプロピルアミンを吸引し、未反応物を除去します(B/F 分離)。SA 磁性 MP に pTSHR-ビオチン化抗 TSHR 抗体複合体を介し結合している Ru(bpy)$_3$標識抗 TSHR 抗体の Ru(bpy)$_3$は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返すので、所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定します。同様の操作をしたキャリブレータの発光強度から、検体中の TRAb 濃度を算出します。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質・採取法
   測定試料：血清
   測定試料の安定性：20～25℃で7時間、
   2～8℃で6日間、
   -20℃（±5℃）で12 ヵ月間安定
   （凍結融解は1回のみ）
   採血管の種類によっては、測定結果に影響を及ぼす場合がありますので使用する採血管の製造元の指示に従ってください。
   沈殿物のある検体は、使用前に遠心操作を行ってください。また、加熱した検体は使用しないでください。
   アジ化ナトリウムを含有する検体やコントロールは、測定に使用しないでください。
   蒸発による測定への影響を回避するため、機器に設置した検体及びキャリブレータは2時間以内に測定してください。
2. 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影響は以下の範囲内でした。
   TRAb 濃度 1.1-5 IU/L の検体：±0.75 IU/L 以内
   TRAb 濃度 5-40 IU/L の検体：15%以内

物質	濃度
溶血（ヘモグロビン）	400 mg/dL
黄疸（ビリルビン）	25 mg/dL
乳び（イントラリピッド）	1,500 mg/dL
リウマチ因子	600 IU/mL
ビオチン(ビタミン B_7)	600 ng/mL

   (2) 16 種の一般的な治療薬が本品の測定に与える影響を In-vitro 試験で確認したところ、影響は認められませんでした[2)]。
   (3) ヘパリンナトリウムを使用している患者からの検体は使用しないでください。ヘパリンナトリウムは 50 IU/L まで影響はありません。

(4) 下表に示す 13 種の薬剤について、本品の測定に与える影響を In-vitro 試験で確認したところ、以下の濃度まで影響は認められませんでした。

薬剤	添加濃度
Amiodarone	200 mg/L
Carbimazole	30 mg/L
Fluocortolone	20 mg/L
Hydrocortisone	200 mg/L
Iodide	0.040 mg/L
Levothyroxine	0.250 mg/L
Liothyronine	0.015 mg/L
Thiamazole	16 mg/L
Octreotide	0.300 mg/L
Perchlorate	400 mg/L
Prednisolone	20 mg/L
Propranolol	240 mg/L
Propylthiouracil	60 mg/L

(5) 薬剤の影響については、CLSI ガイドライン EP07、EP37 等に基づいて確認しました。

(6) イムノアッセイでは、非特異反応物質が存在した場合、得られた結果に対して、非特異的反応を完全に否定できない場合があります。

3. その他

本試薬はコバス 8000(免疫処理用 e801 モジュール)に適用できます。そのほかの適用可能な機器については弊社までお問い合わせください。。

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法

(1) エクルーシス試薬 TRAb

① 試薬パック(MP 液、試液1及び試液2)

そのままご使用ください。

② 前処理試薬パック(前処理緩衝液、前処理試薬及び前処理試薬溶解液)

(a) 前処理緩衝液(PT1)

そのままご使用ください。

(b) 前処理試薬(PTR、調製後 PT2)

前処理試薬溶解液(PTB)4.0 mL を正確に加え、蓋をし、ローテーター(市販品をご使用ください)を使用して 60 分間緩やかに混和して溶解します。その後、2本の調製した試薬を PT2ボトル(空ボトル、キャップ白、計8 mL)に移し替えます。この際、気泡が生じないように注意して注いでください。

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

そのままご使用ください。

(3) エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2(別売)

Cal1、Cal2の各ビンに精製水を 2.0 mL ずつ正確に加え、蓋をして 15 分間静置します。 その後、泡立てないように注意深く転倒混和し、内容物を完全に溶解し、キャリブレータ容器又はエクルーシス キャルバイアル(別売)に適当量を小分け分注します。この時、キャリブレータ容器を間違えないように注意してください。

Cal1→白キャップのキャリブレータ容器
Cal2→黒キャップのキャリブレータ容器

必要に応じ、添付のボトルラベルを貼ってください。この際、各濃度域にあったラベルを使用してください。調製後、直ちに使用しないキャリブレータは速やかに凍結(-20℃)保存してください。キャップの裏側に試薬が付着しないように垂直の状態で保存、使用してください。

2. 試薬の安定性

(1) エクルーシス試薬 TRAb

① 試薬パック(MP 液、試液1及び試液2)

未開封時: 2～8℃で使用期限まで安定
機器上: 16 週間安定

② 前処理試薬パック(前処理緩衝液、前処理試薬及び前処理試薬溶解液)

未開封時:2～8℃で使用期限まで安定
調製後(前処理試薬):2～8℃で 16 週間(PT2ボトル内)
調製後の機器上の安定性:16 週間安定

(2) エクルーシス試薬 プロセル(別売)

未開封時: 15～25℃で使用期限まで安定
機器上:21 日間安定

(3) エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2(別売)

未開封時:2～8℃で使用期限まで安定
調製後:-20℃(±5℃)で3ヵ月間安定(凍結融解は1回のみ)
機器上:20～25℃で 2 時間安定、1回のみ使用可能

3. 別途必要な器具・器材・試薬

・コバス 8000(免疫処理用 e801 モジュール)など(そのほかの適用可能な機器については弊社までお問い合わせください)
・エクルーシス プレチコントロール サイロ Ab
・エクルーシス クリーンセル M
・エクルーシス プレクリーン G2
・エクルーシス アッセイカップ/チップ G2
・エクルーシス PC/CC カップ G2
・エクルーシス DU 用 LFC カップ G2
・エクルーシス PW 用 LFC カップ G2
・エクルーシス キャルバイアル

使用方法は、各製品の添付文書及び取扱説明書をご参照ください。また、機種により使用する製品が異なりますので、ご不明な点などがございましたら弊社までお問い合わせください。

4. 操作方法

(1) 測定準備

① エクルーシス試薬 TRAb

(a) 機器への試薬パック及び前処理試薬パックの設置

機器の試薬マネージャーに試薬パックをセットします。
試薬は泡立てないでください。
キャップの開閉は、機器が自動的に行います。
使用後は、そのまま機器の試薬マネージャー内に保存してください。

(b) 機器への測定試料の設置

所定の位置に検体をセットします。
機器への設置方法の詳細は、機器の取扱説明書を参照してください。

② エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2

キャリブレーション

本試薬に使用するマスターキャリブレーションデータは試薬パック、並びにキャリブレータのバーコード及び電子配信されるキャリブレーション情報に記録されています。マスターキャリブレーションデータを各機器の状態に適合させるために、キャリブレーションを行います。
キャリブレーションには、TRAb キャリブレータ(Cal1及び Cal2)を使用します。

ア) 調製済のキャリブレータを冷凍庫から出し、20～25℃に戻します。

イ) キャップをした状態で、泡立てないように穏やかに混和し、キャップを開け、Cal1、Cal2が連続して測定されるように機器にセットします。その際、キャップの裏への試薬の付着に注意してください。付着している場合は取り除いてください。
サンプリング終了後のキャリブレータは、**廃棄してください。**小分け分注したキャリブレータ1本につき1回のみ測定可能です。

注意)キャリブレーションは各試薬パック/前処理試薬パックごとに行ってください。また、毎日行ってください。

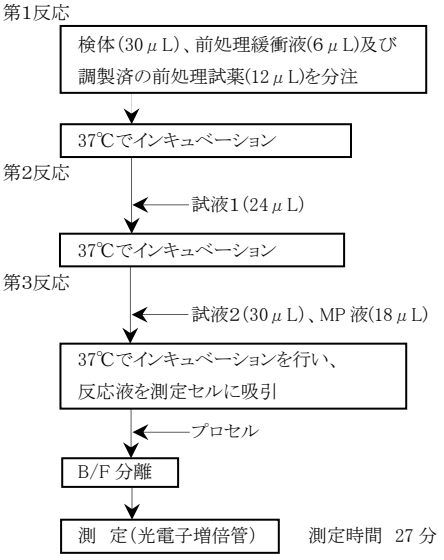
キャリブレーション実施後は、必ずコントロール試料を測定し、精度管理を行ってから検体測定を行ってください。
また、精度管理などで必要が生じた場合は、その都度キャリブレーションを行ってください。

③ エクルーシス試薬 プロセル(別売)
機器への設置方法の詳細は、機器の取扱説明書を参照してください。
泡立てないでください。

(2) 測定

① 第1反応:検体、前処理緩衝液及び調製済の前処理試薬(ビオチン化抗 TSHR 抗体と結合した pTSHR)を加え反応させます。
② 第2反応:試液1を加え、さらに反応させます。
③ 第3反応:試液2($Ru(bpy)_3$ 標識抗 TSHR 抗体)及び MP 液(SA 磁性 MP)を加え反応させます。
④ 反応混合液を測定セルに吸引し、磁力により SA 磁性 MP を電極に引き付けます。
⑤ プロセル(トリプロピルアミン)を吸引し、未反応物を除去します(B/F 分離)。
SA 磁性 MP に結合している $Ru(bpy)_3$ 標識抗 TSHR 抗体の $Ru(bpy)_3$ は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返すので、所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定します。
⑥ 同様の操作をしたキャリブレータの発光強度から、検体中の TRAb 濃度を算出します。

例) 操作概略(コバス 8000(e801 モジュール)の場合)



5. 精度管理

精度管理には、エクルーシス プレチコントロール サイロ Ab(別売)をご使用ください。
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。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定及び参考基準範囲

参考基準範囲(カットオフ値):2.0 IU/L 未満[3)]
基準範囲は、測定試料、測定条件、基準個体などにより異なる場合がありますので、各施設で臨床医と相談の上、設定してください。

2. 検体の希釈

(1) 測定範囲上限を超える高値を示した検体、又はあらかじめ高値が予測される検体については、用手にて TRAb 陰性が確認されたプール血清を用いて1:5から1:10 で希釈測定することを推奨します。なお、希釈測定時は希釈検体の実濃度が4 IU/L より大きくなるように希釈してください。試料を希釈した場合は結果に希釈倍率をかけてください。
(2) 一般に抗体測定においては抗体の多様性により、検体によっては希釈直線性を示さない場合があります。

【性能】

1. 性能

【用法・用量(操作方法)】の記載に従い、感度・正確性・同時再現性の各試験を行った場合、下記の規格値に適合します。

(1) 感度試験

① TRAb 濃度 0.2～3.0 IU/L の標準液を試料として操作した場合の発光強度は 35,000～120,000 Counts の範囲内です。
② TRAb 濃度 20～38 IU/L の標準液を試料として操作した場合の発光強度は 3,000～25,000 Counts の範囲内です。

(2) 正確性試験

既知濃度の管理用試料を測定するとき、既知濃度の±15%の範囲内にあります。

(3) 同時再現性試験

同一試料を3回同時に測定するとき、測定値の CV 値は10%以下です。

(4) 測定範囲

0.8～40 IU/L

(5) 測定下限値

LoB : 0.5 IU/L
LoD : 0.8 IU/L
LoQ : 1.1 IU/L

CLSI ガイドライン EP17-A2[4)]に従って、ブランク上限(LoB)、検出限界(LoD)、定量限界(LoQ)を算出しました。

2. 相関性試験成績

(1) 本品と他社既存製品(RRA 法)との相関性を検討したところ、106 例の検体において良好な相関性が得られました[2)]。
相関係数 r=0.9
回帰式 y=1.0x + 0.1
y:本品 x:他社既存製品

(2) 本品と他社既存製品(ELISA 法)との相関性を検討したところ、103 例の検体において良好な相関性が得られました[2)]。
相関係数 r=1.0
回帰式 y=1.1x + 0.6
y:本品 x:他社既存製品

3. 較正用の基準物質

NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) 1st IS 90/672 Standard

【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) 検体及び本品の取扱いには、使い捨て手袋、実験着などの保護衣及び保護用眼鏡を着用するなど、人体に直接触れないように注意してください。また、測定終了後はよく手を洗ってください。
(2) 試薬が誤って目や口に入った場合には、直ちに水でじゅうぶんに洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当てなどを受けてください。
(3) ピペットは口で吸わないでください。
(4) 試薬が誤って皮膚及び粘膜に付着した場合には、直ちに大量の水で洗い流してください。
(5) 試薬パック、前処理試薬パック及びプロセル(別売)をこぼした場合には水で希釈してから拭き取ってください。
(6) 検体又はヒト血液由来成分を含む構成試薬(Cal1及び Cal2)をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。
(7) 検体及び本品を取り扱う場所では飲食又は喫煙をしないでください。
(8) 検体及びヒト血液由来成分を含む構成試薬(Cal1及び Cal2)は HIV、HBV、HCV などのウイルスによる感染の危険性があるものとして取り扱い、検体又は検査に使用した器具類は高圧蒸気滅菌器を用いて 121℃で 20 分間以上加熱滅菌処理をするか、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)に1時間以上浸すなどにより消毒してください。これらの作業中は、じゅうぶんに換気を行ってください。

09115056001-A

2. 使用上の注意

(1) 試薬及び消耗品は専用のものを使用し、その容器・付属品などはほかの目的に転用しないでください。
(2) 試薬は必ず貯蔵方法に従って保存し、凍結させるなど指定の条件以外で保存したものや使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
(3) ロットの異なる試薬又は残った試薬を混ぜ合わせて使用しないでください。
(4) 試薬パック及び前処理試薬パックは使用する前に、恒温槽(Water bath など)に浸けたりしないでください。
(5) RFID をぬらしたり、強く押さないでください。
(6) 測定の前はすべての試薬と測定試料中の気泡の有無を確認してください。気泡がある場合は除いてください。
(7) すべての試薬は保存又は反応中に強い光を当てないでください。
(8) すべての試薬は開封又は分注時に微生物の汚染を避けてください。
(9) 測定系及び洗浄液の調製には必ず精製水を使用し、水道水は用いないでください。
(10) 検体は使用前に 20～25℃に戻し、よく混和してください。ただし、激しく振り混ぜたり、泡立てたりしないでください。
(11) 試薬の調製に使用する器具は、汚染されていない清浄なものを使用してください。
(12) 本品を保存する際は、キャップの裏に試薬を付けないように、垂直の状態で保存してください。
(13) 本品を使用する際は、キャップの裏に試薬を付けないように、垂直の状態で使用してください。
(14) 添付のボトルラベルは、ロット指定になっています。別ロットには使用しないでください。
(15) 構成試薬のうちプロセルは、個別に包装されていますので、組み合わせて使用してください。

3. 廃棄上の注意

(1) 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。
(2) 使用後の容器を廃棄する場合には、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など区別して処理してください。
(3) 廃棄する際は、水質汚濁防止法等の規制に留意して処理してください。
(4) 検体及び試薬をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。
(5) プロセル(別売)を原液のまま廃棄する場合は強アルカリ溶液(エクルーシス クリーンセル)と混合しないでください。

4. その他の注意

(1) 本品による測定値は既存製品と高い相関性を示しますが、系統的な誤差を生じる場合がありますので、必要に応じて相関性について検討されることをお勧めします。
(2) 測定下限値に関しては、今後は、CLSI ガイドラインに基づき算出した LoD を推奨します。
但し、システムによっては機器上 LDL を測定下限とした出力となるものもありますので注意をお願いします。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法

(1) **エクルーシス試薬 TRAb**
2～8℃で保存してください(凍結は避けてください)。
製品を倒さないでください。

(2) **エクルーシス試薬 プロセル(別売)**
15～25℃で保存してください(凍結は避けてください)。
製品を倒さないでください。

(3) **エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2(別売)**
2～8℃で保存してください。

2. 有効期間

(1) **エクルーシス試薬 TRAb**
24 ヵ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

(2) **エクルーシス試薬 プロセル(別売)**
24 ヵ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

(3) **エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2(別売)**
24 ヵ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

【包装単位】

エクルーシス試薬 TRAb v2 (S300)　300 テスト

MP 液(M)	1×12.4 mL
試液1(R1)	1×12 mL
試液2(R2)	1×13.9 mL
前処理緩衝液(PT1)	1×6.3 mL
前処理試薬(PTR)	2×4 mL 用
前処理試薬溶解液(PTB)	2×5 mL
＜付属品＞	
空ボトル(PT2、白キャップ)	1 本

エクルーシス試薬 TRAb v2 (S300×2)　2×300 テスト

MP 液(M)	1×12.4 mL×2
試液1(R1)	1×12 mL×2
試液2(R2)	1×13.9 mL×2
前処理緩衝液(PT1)	1×6.3 mL×2
前処理試薬(PTR)	2×4 mL 用×2
前処理試薬溶解液(PTB)	2×5 mL×2
＜付属品＞	
空ボトル(PT2、白キャップ)	1 本×2

エクルーシス試薬 プロセル G2(別売)※3

プロセル	2×2 L 又は 2×2 L×2

エクルーシス試薬 TRAb キャリブレータ v2(別売)

TRAb キャリブレータ1(Cal1)	2×2.0 mL 用
TRAb キャリブレータ2(Cal2)	2×2.0 mL 用
＜付属品＞	
ボトルラベル Cal1及び Cal2用	

※3 エクルーシス試薬プロセル G2 は e601 および e602 モジュールにはご使用になれません。また、e601 及び e602 モジュールのプロセルは e801 モジュールにはご使用になれません。ご不明な点などがございましたら弊社までお問い合わせください。

【主要文献】

1) Gary F. Blackburn. et al. Electrochemiluminescence Detection for Development of Immunoassays and DNA Probe Assays for Clinical Diagnostics. Clin.Chem. 1991, 37(9), p.1534～1539.
2) 自社データ
3) 吉村弘ほか. 抗 TSH レセプターヒトモノクローナル抗体(M22)を用いた電気化学発光免疫測定法(ECLIA)による抗 TSH レセプター抗体(TRAb)全自動測定試薬の基礎的, 臨床的性能評価. 医学と薬学. 2008, 59(6), p.1,111～1,120.
4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.

【問い合わせ先】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
カスタマーソリューションセンター
〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70
フリーダイヤル: 0120-600-152

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70
フリーダイヤル: 0120-600-152

本製品あるいはその一部は、以下の日本国出願特許につき株式会社コスミック・コーポレーションからライセンスを受けて製造しております。
〔公表番号〕特表 2002-517757(P2002-517757A)
〔出願番号〕特許出願 2003-523491
〔出願番号〕特許出願 2004-570698

COBAS is a trademark of Roche.
コバス及びエクルーシスは Roche の商標です。

09115056001-A