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　　** 2020年 12月改訂(第10版)
* 2020年 12月改訂(第9版)
製造販売承認番号:22200AMX00285000

コバス® システム

シトルリン化抗原に対する抗体キット

エクルーシス®試薬 Anti-CCP

【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、感染性があるものとして、検体と同様に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 Anti-CCP**
   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)/灰色
   ビオチン化合成環状シトルリン化ペプチド
   (ビオチン化 CCP)
   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 IgG マウスモノクローナル抗体
   ($Ru(bpy)_3$ 標識抗ヒト IgG 抗体)
   キャリブレータ1(Cal1)/白※1
   キャリブレータ2(Cal2)/黒※1
   ＜付属品＞
   キャリブレータ容器
   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

注意) 1. 2. は組み合わせて使用してください。

※1 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】

血清中のシトルリン化抗原に対する抗体の測定(関節リウマチの診断補助)

*【測定原理】

本キットは、血清中のシトルリン化抗原に対する抗体(抗 CCP 抗体)を測定するもので、電気化学発光免疫測定法(ECLIA)を測定原理としています[1)]。第1反応として検体、試液1(ビオチン化 CCP)及び試液2($Ru(bpy)_3$ 標識抗ヒト IgG 抗体)を加えインキュベーションします。第2反応として MP 液(SA 磁性 MP)を加えインキュベーションし、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 $Ru(bpy)_3$ 標識抗ヒト IgG 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(Cal1、Cal2)の発光強度から検量線を作成し、検体の発光強度と比較することにより検体中の抗 CCP 抗体濃度を測定します。

*【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3日間、
   2～8℃で8日間、
   -20℃(±5℃)で 12 ヵ月間安定
   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。
   沈殿物のある検体や凍結した検体は、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、キャリブレータ、コントロールは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。
   Anti-CCP 濃度＜6.62 U※1/mL の検体:最大偏差 1.32 U※1/mL 以内
   Anti-CCP 濃度≧6.62 U※1/mL の検体:±15 U/mL 以内

物質	濃度
黄疸(ビリルビン)	25 mg/dL
溶血(ヘモグロビン)	0.5 g/dL
乳び(イントラリピッド)	1,500 mg/dL
ビオチン(ビタミン B_7)※2	30 ng/mL

   ※1 国内単位です。日本国内の臨床使用における混乱を避けるために、U※3/mL(※3 Roche Diagnostics GmbH で設定した単位)に 0.265 を乗じることで国内単位に換算しています[2)]。
   ※2 ビオチン(ビタミン B_7)を1日5 mg 以上ビオチン(ビタミン B_7)を投与している患者からの採血は、投与後、少なくとも8時間以上経過してから実施してください。
   (2) リウマチ因子は 150 IU/mL まで測定に与える影響はありません。
   (3) 18 種の薬剤についての影響を 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。
   (4) 抗 CCP 抗体濃度 1,855 U※1/mL までは、プロゾーン現象による偽低値は認められていません。
   (5) 慢性関節リウマチ(RA)と免疫グロブリン異常症を併発しているケースは稀ですが、このような症例においては測定に影響を与える可能性があります。
   (6) 高γグロブリン血症患者検体の場合、偽陰性になる可能性がありますので、測定には使用できません。
   (7) 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

本試薬は以下の機器に適用できます。

卓上型機器	コバス e 411 など
据置型機器	コバス 6000(免疫処理用 e601 モジュール) コバス 8000(免疫処理用 e602 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。

*【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 Anti-CCP

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 キャリブレータ(Cal1及び Cal2)

Cal1、Cal2の各ビンに精製水を 1.0 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、添付の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。このとき、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、使用する機器及び各濃度域にあったラベルを貼ってください。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保存(-20℃(±5℃))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) 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。

2. 試薬の安定性

(1) エクルーシス試薬 Anti-CCP

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

開封後:機器上で1週間安定。使用後、冷蔵庫に戻す場合は8時間以内に冷蔵庫に戻してください。この繰り返し冷蔵は最大で5回までとし、かつ4週間以内としてください。

② キャリブレータ(Cal1及び Cal2)

未開封時:2～8℃で使用期限まで安定

調製後:-20℃で4週間安定(凍結融解は1回のみ)

機器上(20～25℃):合計2時間以内(1回のみ使用可能)

(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:

① エクルーシス試薬 プロセルの場合

キャップを開けた状態で3日間、

キャップを閉めた状態で4週間安定

② エクルーシス試薬 プロセル M の場合

5日間安定

3. 別途必要な器具・器材・試薬

・コバス 6000(免疫処理用 e601 モジュール)、コバス 8000(免疫処理用 e602 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 Anti-CCP

・エクルーシス クリーンセル

・エクルーシス シスウォッシュ

・エクルーシス 2010 分注チップ

・エクルーシス 2010 アッセイカップ

・エクルーシス 2010 クリーンライナー

・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 M

・エクルーシス プローブウォッシュ M

・エクルーシス アッセイカップ/チップ M

・エクルーシス クリーンライナー M

・エクルーシス PC/CC カップ M

・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 Anti-CCP

(a) 機器への試薬パックの設置

機器の試薬ディスクの空いているポジションに試薬パックをセットします。

使用する前日に機器にセットすることをお勧めします。

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ディスク内に保存するか、冷蔵庫に戻してください。

(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。

(c) 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の2D バーコードラベル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、キャリブレータ(Cal1及び Cal2)を使用します。

ア) キャリブレータを冷凍庫から出し、20～25℃に戻します。

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。

イ) 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。

ウ) 新しいロットの試薬を使用する場合、機器に設置してから 24 時間以内の新しい試薬パックを用いて、必ずキャリブレーションを行ってください。このキャリブレーションデータが、同一ロットの試薬パックに使用されるキャリブレーション(L-Cal)として、機器に記録されます。

エ) 推奨するキャリブレーションの測定・更新頻度は、以下のとおりです。しかしながら、精度管理などで必要が生じた場合は、必ずキャリブレーションを行ってください。

1つの試薬パックを1週間で使いきる場合:

上記 L-Cal は、1ヵ月間有効です。この間キャリブレーションは不要です。ただし同一ロット内でも、1ヵ月に1度 L-Cal を更新してください。

1つの試薬パックを1週間を超えて使用する場合:

1週間に1度その試薬パックでキャリブレーションしてください。その際のキャリブレーションデータは、その試薬パックにのみ有効なキャリブレーション(R-Cal)として、機器に記録されます。

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。

② **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。

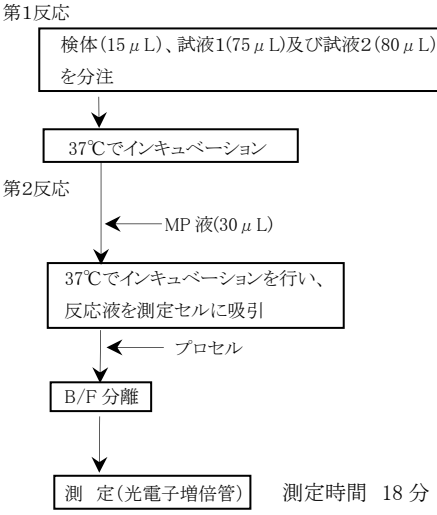
(a) **エクルーシス試薬 プロセル/プロセル M 共通**
測定する1時間以上前に、機器に設置します(泡立てないでください)。

(b) **エクルーシス試薬 プロセルをご使用の場合**
以下の点にご留意ください。
測定前にキャップを開けます。
測定後、あるいは3時間以上使用しない場合は、キャップを閉めます。

(2) **測定(サンドイッチ法)**

① 第1反応:検体、試液1(ビオチン化 CCP)及び試液2($Ru(bpy)_3$標識抗ヒト IgG 抗体)を加え、反応させます。
② 第2反応:MP 液(SA 磁性 MP)を加え反応させます。
③ 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。
④ 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 $Ru(bpy)_3$標識抗ヒト IgG 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。
⑤ 同様の操作をしたキャリブレータ1、2(Cal1、Cal2)の発光強度から検量線を作成し、検体の発光強度と比較することにより検体中の抗 CCP 抗体濃度を測定します。

例) 操作概略(コバス e 411 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 Anti-CCP (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回実施してください。
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**
カットオフ値:4.5 U※2/mL(※2 国内単位)
日本国内の臨床使用における混乱を避けるために、U※3/mL(※3 Roche Diagnostics GmbH で設定した単位)に 0.265 を乗じることで U※2/mL(※2 国内単位)に換算しています。U※3/mL(※3 Roche Diagnostics GmbH で設定した単位)でのカットオフ値は 17 U※3/mL です[2]。
抗 CCP 抗体濃度が ≧4.5 U※2/mL(※2 国内単位)のとき、陽性と判定します[3]。

2. **検体の希釈**
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想される検体については、抗 CCP 抗体陰性血清を用いて用手法にて検体を希釈して測定してください。 1:2(2 倍希釈)から 1:5(5 倍希釈)の比率で希釈して測定することを推奨します。用手法で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。 注意:自己抗体は単一ではないため、希釈直線から外れる場合があります。

**【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 抗 CCP 抗体濃度 10～50 U※3/mL のキャリブレータ1を操作するとき、発光強度は 2,000～20,000 Counts の範囲内にあります。
② 抗 CCP 抗体濃度 100～300 U※3/mL のキャリブレータ2を操作するとき、発光強度は 50,000～400,000 Counts の範囲内にあります。
※3 Roche Diagnostics GmbH で設定した単位

(2) **正確性試験**
既知濃度の管理用血清を試料として操作するとき、測定結果は既知濃度の±20%以内です。

(3) **同時再現性試験**
同一検体を3回同時に測定するとき、測定値の CV 値は15%以下です。

(4) **測定範囲**
1.85～132 U※2/mL(※2 国内単位)
日本国内の臨床使用における混乱を避けるために、U※3/mL(※3 Roche Diagnostics GmbH で設定した単位)に 0.265 を乗じることで U※2/mL(※2 国内単位)に換算しています。U※3/mL (※3 Roche Diagnostics GmbH で設定した単位)での測定範囲は 7～500 U※3/mL です[2]。

(5) **測定下限値**
LoB : 1.855 U※2/mL(※2 国内単位)
LoD : 2.12 U※2/mL
LoQ : 2.12 U※2/mL
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) 本品と既承認品(A 社 ELISA 法)との相関性を検討したところ、124 例の血清検体において 100.0%の一致率と良好な相関性が得られました[2]。

		既承認品		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	62 例	0 例	62 例
	陰性	0 例	62 例	62 例
計		62 例	62 例	124 例

(2) 本品と既承認品(B 社 ELISA 法)との相関性を検討したところ、1,606 例の血清検体において 97.3%の一致率と良好な相関性が得られました[2]。

		既承認品		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	428 例	18 例	446 例
	陰性	26 例	1,134 例	1,160 例
計		454 例	1,152 例	1,606 例

*【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(MP 液、試液1及び試液2)をこぼした場合は、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。
(9) 本品にはアレルギー反応を起こすおそれがある 2-メチルイソチアゾール-3(2H)-オン・塩酸塩が含まれていますので、取扱いにはじゅうぶんに注意してください。

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) バーコードをぬらしたり、ペンで記入するなどして汚したりしないでください。
(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) 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。
(12) 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。
(13) 添付のキャリブレータ容器及びボトルラベルは、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。
(14) 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。
(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) 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
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。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法
(1) エクルーシス試薬 Anti-CCP
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。

2. 有効期間
(1) エクルーシス試薬 Anti-CCP
15 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。

【包装単位】

エクルーシス試薬 Anti-CCP 100 テスト

MP 液(M)	1×6.5 mL
試液1 (R1)	1×9 mL
試液2 (R2)	1×10 mL
キャリブレータ1(Cal1)	2×1.0 mL 用
キャリブレータ2(Cal2)	2×1.0 mL 用

＜付属品＞
キャリブレータ容器 Cal1及び Cal2用 各2本
ボトルラベル Cal1及び Cal2用

エクルーシス試薬 プロセル(別売)※4

プロセル	6×380 mL

エクルーシス試薬 プロセル M(別売)※4

プロセル	1×2L 又は 2×2L

※4 使用する機器に合わせてエクルーシス試薬 プロセル 又はエクルーシス試薬 プロセル M をご使用ください。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) Blackburn, G.F. et al. Electrochemiluminescence Detection for Development of Immunoassays and DNA Probe Assays for Clinical Diagnostics. Clin.Chem. 1991, 37(9), p.1,534～1,539.
2) 自社データ
3) 林 伸英 他 ,医学と薬学・第 63 巻第 5 号・2010 年 5 月 63「電気化学発光免疫測定法(ECLIA 法)による新しい抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)全自動測定試薬の検討」
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

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

05922992001-H