

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 11 月作成(第 1 版)

製造販売承認番号:30200EZK00071000

コバス® システム

A型肝炎ウイルス抗体キット

エクルーシス®試薬 Anti-HAV II

【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. 本品は検体中の IgM 抗体及び IgG 抗体の両方を検出します。
6. 本品のみの結果から既往感染か急性感染、あるいはワクチン接種歴かを判別することはできません。
7. 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-HAV II

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

HAV 抗原

試液 2(R2)/黒

ビオチン化抗 HAV マウスモノクローナル抗体

(ビオチン化抗 HAV 抗体)

トリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(II)標識抗 HAV マウスモノクローナル抗体

(Ru(bpy)₃ 標識抗 HAV 抗体)

Cal1 (抗 HAV 抗体陰性ヒト血清)/白^{※1}

Cal2 (抗 HAV 抗体陽性ヒト血清)/黒^{※1}

<付属品>

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。

cobas®

【使用目的】

血清又は血漿中の抗 HAV 抗体の検出(A型肝炎ウイルス感染の診断補助)

【測定原理】

本キットは、血清又は血漿中の抗 HAV 抗体を検出するもので、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 反応として検体及び HAV 抗原を加えインキュベーションし、検体中の抗 HAV 抗体と反応させます。第 2 反応としてトリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(II)標識抗 HAV マウスモノクローナル抗体(Ru(bpy)₃ 標識抗 HAV 抗体)、ビオチン化抗 HAV マウスモノクローナル抗体(ビオチン化抗 HAV 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)を加えインキュベーションします。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 に結合している Ru(bpy)₃ 標識抗 HAV 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ション(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、抗体の陽性、陰性を判定します。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質・採取法

測定試料:血清又は血漿(EDTA-2K、EDTA-3K、ヘパリン Li、ヘパリン Na、クエン酸 Na)

測定試料の安定性:20~25℃で 6 日間、

2~8℃で 14 日間、

-20℃(±5℃)で 3 ヶ月間安定

(凍結融解は 5 回まで)

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、キャリブレーション、コントロールは 2 時間以内に測定してください。

血清又は血漿以外の体液や、死亡後に採取された血液検体での測定は確立されていません。

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。

カットオフインデックス>1.0 の検体:±20%以内

カットオフインデックス≤1.0 の検体:±0.20COI 以内

物質	濃度
ビリルビン	66 mg/dL
ヘモグロビン	1,000 mg/dL
乳ビ(イントラリビッド)	2,000 mg/dL
ビオチン(ビタミン B ₇) ^{※2}	140 ng/mL
リウマチ因子	1,400 IU/mL
IgG	7.0 g/dL
IgA	1.6 g/dL
IgM	1.0 g/dL

※2 ビオチン(ビタミン B₇)を 1 日 5 mg 以上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) 18種の一般的な治療薬が本品の測定に与える影響について 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。
- (3) 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 Anti-HAV II

- 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 キャリブレーション(Cal1 及び Cal2)

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、エクルーシス キャリバイアル(別売)に適量を小分け分注します。この時、キャリブレーション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ション容器

Cal2→黒キャップのキャリブレーション容器

必要に応じ、添付のボトルラベルを容器に貼ってください。この際、各濃度にあったラベルを使用してください。調整後、直ちに使用しないキャリブレーションは速やかに冷蔵(2~8℃)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) 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-HAV II

- 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 キャリブレーション(Cal1 及び Cal2)
未開封時:2~8℃で使用期限まで安定
開封後:2~8℃で 16 週間安定
機器上: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:21 日間安定

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 Anti-HAV II
- 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 キャリバイアル

使用方法は、各製品の添付文書又は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-HAV II

(a) 機器への試薬パックの設置

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ディスク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。

(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、並びにキャリブレーション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。このキャリブレーションには、キャリブレーション(Cal1 及び Cal2)を使用します。

ア) キャリブレーションを冷蔵庫から出し、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ションは、**廃棄してください**。小分け分注したキャリブレーション 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 28 日間で使いきる場合:

上記 L-Cal は、8 週間有効です。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、8 週間に 1 度 L-Cal を更新してください。

1 つの試薬パックを 28 日間を超えて使用する場合:

28 日間に 1 度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。

(2) 測定(競合法)

- ① 第 1 反応:検体及び試液 1(HAV 抗原)を加え、検体中の抗 HAV 抗体と反応させます。
- ② 第 2 反応:試液 2(Ru(bpy)₃ 標識抗 HAV 抗体、ビオチン化抗 HAV 抗体)及び、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、未反応の Ru(bpy)₃ 標識抗 HAV 抗体を除去します(B/F 分離)。
SA 磁性 MP に結合している Ru(bpy)₃ 標識抗 HAV 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します。
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ション(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抗 HAV 抗体の存在を判定します。

例) 操作概略(コバス 8000 (e801 モジュール) の場合)

第1反応

検体 (12 μL) 及び試液 1 (48 μL) を分注

37℃でインキュベーション

第2反応

← 試液 2 (42 μL)、MP 液 (18 μL)

37℃でインキュベーションを行い、
反応液を測定セルに吸引

← プロセル

B/F 分離

判定 (光電子増倍管) 測定時間: 18 分

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-HAV II (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。

精度管理の方法や手順の詳細については、機器の取扱説明書をご参照ください。

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. キャリブレーション (Cal1 及び Cal2) から得られた発光強度を用いて、以下の式からカットオフ値 (CO) を算出します。

カットオフ値 (CO) = Cal1 の発光強度 × 0.73 + Cal2 の発光強度 × 0.03

次に、検体の発光強度とカットオフ値 (CO) から、以下の式により各検体のカットオフインデックス (COI) を算出します。

$$\text{カットオフインデックス (COI)} = \frac{\text{検体の発光強度}}{\text{カットオフ値}}$$

2. 測定結果の判定法

陰性: COI > 1.0

陽性: COI ≤ 1.0

3. 結果の判定にかかる注意

- 本品のカットオフ値は、弊社既存品エクルーシス試薬 Anti-HAV (承認番号: 21300AMY00492000) の 20 IU/L を基準に、献血検体と患者検体を用いたコホート研究によって設定されました。このため判定は 20 IU/L に対応しています。
- 測定結果が陰性であっても、ウィンドウ・ピリオド (感染後抗体が検出できる量までになる期間) 及び免疫機能低下により抗体産生能が低下している場合があるので、注意してください。
- 自己免疫疾患患者の血清を検体に用いた場合、非特異反応が起こりうるので、測定結果に基づく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。

【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

陰性管理用試料及び陽性管理用試料を測定するとき、それぞれ陰性及び陽性を示します。

(2) 正確性試験

陰性管理用試料及び陽性管理用試料を測定するとき、それぞれ陰性及び陽性を示します。

(3) 同時再現性試験

同一管理用試料 3 回同時に測定するとき、陰性管理用試料はすべて陰性、陽性管理用試料はすべて陽性を示します。

(4) 最小検出感度

25 IU/L

2. 相関性試験成績

本品と既存対照品 2 法との相関性を検討したところ、200 例の血清検体において、それぞれ 99.5% (対照品 1)、99.0% (対照品 2) の一致率と良好な相関性が得られました²⁾。

		対照品1		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	101	1	102
	陰性	0	98	98
計		101	99	200

全体一致率: 99.5% (199/200)

陽性一致率: 100.0% (101/101)

陰性一致率: 99.0% (98/99)

		対照品2		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	100	2	102
	陰性	0	98	98
計		100	100	200

全体一致率: 99.0% (198/200)

陽性一致率: 100.0% (100/100)

陰性一致率: 98.0% (98/100)

3. 校正用の基準物質

NIBSC 97/646

4. 臨床的感度

A 型肝炎ワクチン接種者 236 例、急性 A 型肝炎患者 234 例及び過去に A 型肝炎から回復した被験者 256 例を対象として、本品の臨床的感度を検討した結果、すべての集団において 100% の臨床的感度を示しました。

	A 型肝炎 ワクチン接種者	急性 A 型 肝炎患者	過去に A 型肝炎から 回復した被験者
陽性	236	234	256
陰性	0	0	0
感度 (%)	100 (236/236)	100 (234/234)	100 (256/256)
95%信頼区間	98.45-100	98.44-100	98.57-100

5. 臨床的特異性

あらかじめ抗 HAV 抗体陰性が確認された献血検体 580 例及びルーチン検体 874 例を対象として、本品の臨床的特異性を検討した結果、献血検体では 99.48%、ルーチン検体では 99.66% の臨床的特異性を示しました。

	献血検体	ルーチン検体
陽性	3	3
陰性	577	871
特異性 (%)	99.48 (577/580)	99.66 (871/874)
95%信頼区間	98.50-99.89	99.00-99.93

6. 交差反応性

検出結果に影響を及ぼす可能性のある、近縁又は類似関係にある物質を含む検体 (120 例) を検出し、対照品 (エクルーシス試薬 Anti-HAV) の判定と比較した結果、本品は交差反応性を示していませんでした。

検体の種類	検体数	本品		対象品	
		陰性	陽性	陰性	陽性
近縁又は類似関係にある物質を含む検体	120	120	0	120	0

近縁又は類似関係にある物質を含む検体とは、次の種類の検体を含みます。

- (1) トキソプラズマ、梅毒トレポネーマ、HCV、HIV、急性 HBV 感染検体
- (2) 抗 EBV 抗体 (IgM/IgG)、抗 CMV 抗体 (IgM/IgG)、抗 HSV 抗体 (IgM/IgG)、抗ムンプス／ルブラウイルス抗体、抗風疹ウイルス抗体、抗パルボウイルス B19 抗体、抗核抗体陽性検体

【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压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) 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) 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ション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) 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、拭き取るときには、ゴム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

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-HAV II**
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-HAV II**
18 ヶ月
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 ヶ月
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-HAV II (S300)		300 テスト
MP 液 (M)	1×12.4 mL	
試液 1 (R1)	1×21 mL	
試液 2 (R2)	1×19 mL	
Cal1	1×1.0 mL	
Cal2	1×1.0 mL	
< 付属品 >		ボトルラベル Cal1 及び Cal2 用

エクレーシス試薬 プロセル G2(別売)^{※3}

プロセル 2×2 L 又は 2×2 L×2

※3 e801 モジュールのプロセルは、その他のモジュール(e601 及び 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) Blackburn, G.F. et al. Electrochemiluminescence Detection for Development of Immunoassays and DNA Probe Assays for Clinical Diagnostics. Clin.Chem. 1991, 37, p.1,534～1,539.
- 2) 自社データ

【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.
コバス及びエクレーシスは Roche の商標です。



ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社