cobas®

この電子化された添付文書をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品　　**2024年9月改訂（第5版）
*2022年6月改訂（第4版）

製造販売承認番号：30200EZX00082000

コバス システム

PIVKA-Ⅱキット

エクルーシス試薬 PIVKA-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. 測定原理および試薬の特異性の違いにより、本品で得られる測定値が他社製品と異なる可能性がありますので、十分注意してください。
4. 患者の経過観察中に本品に変更する場合は、それまで使用していた測定法についても合わせて測定を行い、経過観察中の患者の測定値のベースラインを確認してください。
5. 結果報告時には，測定単位をあわせて報告をしてください。
6. 電子化された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。
7. 使用する機器の電子化された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 PIVKA-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
   ビオチン化抗 PIVKA-Ⅱウサギモノクローナル抗体
   (ビオチン化抗 PIVKA-Ⅱ抗体)
   試液 2(R2)/黒
   トリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(Ⅱ)標識抗 PIVKA-Ⅱウサギモノクローナル抗体
   ($Ru(bpy)_3$ 標識抗 PIVKA-Ⅱ抗体)
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。

【使用目的】

血清又は血漿中の異常プロトロンビン(PIVKA-Ⅱ)の測定(悪性腫瘍の診断の補助)

【測定原理】

本キットは、血清又は血漿中の異常プロトロンビン(PIVKA-Ⅱ)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 反応として自動希釈された検体、ビオチン化抗 PIVKA-Ⅱウサギモノクローナル抗体(ビオチン化抗 PIVKA-Ⅱ抗体)及びトリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(Ⅱ)標識抗 PIVKA-Ⅱウサギモノクローナル抗体($Ru(bpy)_3$ 標識抗 PIVKA-Ⅱ抗体)を加えインキュベーションします。

第 2 反応として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、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 PIVKA-Ⅱ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 PIVKA-Ⅱ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：血清又は血漿(ヘパリン、EDTA)
   測定試料の安定性：20～25℃で 5 日間、
   2～8℃で 14 日間、
   -20℃(±5℃)で 12 週間安定
   (凍結融解は 3 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。
   PIVKA-Ⅱの濃度≦30 ng/mL の検体：±3.0 ng/mL
   PIVKA-Ⅱの濃度＞30 ng/mL の検体：±10%

物質	濃度
黄疸（ビリルビン）	66 mg/dL
溶血（ヘモグロビン）	1,000 mg/dL
乳ビ（イントラリピッド）	2,000 mg/dL
* ビオチン(ビタミン B_7)	1,200 ng/mL
リウマチ因子	1,200 IU/mL
IgG	7.0 g/dL
IgA	1.6 g/dL
IgM	1.0 g/dL
アルブミン	7.0 g/dL

   (2) PIVKA-Ⅱ濃度 145,000 ng/mL までは、プロゾーン現象による偽低値は認められません。
   (3) 下表に示す 17 種の一般的な治療薬についての影響を 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。

薬剤	添加濃度
Acetylcysteine	553 μg/mL
Ampicillin-Na	1,000 μg/mL
Ascorbic acid	300 μg/mL
Cyclosporine	5.00 μg/mL
Cefoxitin	2,500 μg/mL
* Heparin	5,000 IU/L
Levodopa	20.0 μg/mL
Methyldopa + 1.5	20.0 μg/mL
Metronidazole	200 μg/mL
Phenylbutazone	400 μg/mL
Doxycyclin	50.0 μg/mL
Acetylsalicylic acid	1,000 μg/mL
Rifampicin	60.0 μg/mL
Acetaminophen	200 μg/mL
Ibuprofen	500 μg/mL

薬剤	添加濃度
Theophylline	100 μg/mL
Itraconazole	50.0 μg/mL

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

薬剤	添加濃度
5-FU (Fluorouracil)	900 μg/mL
Doxorubicin	165 μg/mL
Cisplatin	180 μg/mL
Mitomycin	25.0 μg/mL
Epoetin	25 mU/L
Metoclopramide	7.50 μg/mL
Neupogen	0.9 μg/mL
Dexamethasone	20.0 μg/mL
Sorafenib	800 μg/mL
SN-38	525 μg/mL
Pegylated Interferon-α	0.026 μg/mL
Vitamin K	0.09 μg/mL
Ribavirin	1,200 μg/mL
Uridine-analog-triphosphate-of-sofosbuvir	80.0 μg/mL
Entecavir	1.00 μg/mL
Tenofovir	245 μg/mL
Ledipasvir	18.0 μg/mL
Daclatasvir	60.0 μg/mL

薬剤が本品の測定に与える影響については、CLSI ガイドライン EP07、EP37 及びほかの公表文献に示された推奨に基づき測定しています。これらの勧告を超えた濃度については確認されていません。

(5) ビタミン K 製剤を含む医薬品は PIVKA-Ⅱ値を低下させる可能性があります。

(6) ビタミン K 拮抗薬(ワルファリン等)や抗生剤の投与、ビタミン K 欠乏症を引き起こす病状(胆道閉塞や胆汁うっ滞など)では PIVKA-Ⅱの値が高くなることがあります。

*(7) 腎機能障害がある場合、PIVKA-Ⅱの濃度の上昇が確認されています[2)]。値が診断および臨床的特徴と一致せず高値となった場合は、血清クレアチニンの評価を検討する必要があります。

(8) 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 pro(免疫処理用 e 801 モジュール)、コバス pure(免疫処理用 e 402 モジュール)などに適用できます。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

すべての試薬は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 PIVKA-Ⅱ

未開封時:2～8℃で使用期限まで安定

機器上: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. 別途必要な器具・器材・試薬

*・コバス pro(免疫処理用 e 801 モジュール)、コバス pure(免疫処理用 e 402 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 PIVKA-Ⅱ キャリブレータ

・エクルーシス プレチコントロール HCC

・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 検体希釈液 (S)

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 PIVKA-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。

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。

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。

このキャリブレーションには、エクルーシス PIVKA-Ⅱキャリブレータ(別売)を使用します。

ア) 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。

イ) 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、12 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、12 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(RCal)として、機器に記録されます。

エクルーシス PIVKA-Ⅱ キャリブレータ(別売)の包装、使用方法、安定性などは、キャリブレータ添付文書をご参照ください。

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。

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(サンドイッチ法)

1) 第1反応:自動前希釈された検体、試液1(ビオチン化抗PIVKA-Ⅱ抗体)及び試液2($Ru(bpy)_3$標識抗PIVKA-Ⅱ抗体)を加え反応させます。

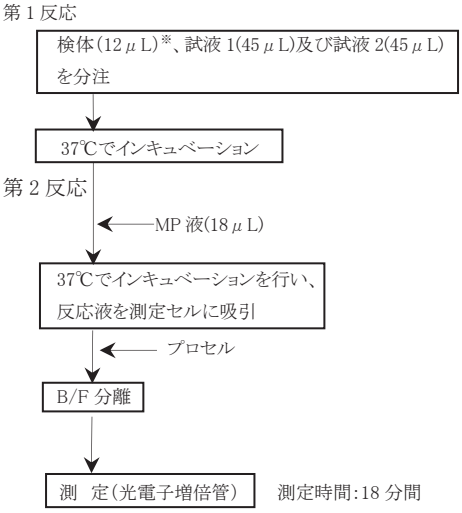
2) 第2反応:MP液(SA磁性MP)を加え反応させます。

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PIVKA-Ⅱ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の発光強度から、検体中のPIVKA-Ⅱ濃度を算出します。

**例) 操作概略(コバス pro (e801モジュール)の場合)



※エクルーシス 検体希釈液 (S)(別売)により自動前希釈(5倍)された検体

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 HCC (別売)をご使用ください。

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. 参考基準値[3)]

(1) 日本人健常者における参考基準値

197例の日本人健常者におけるPIVKA-Ⅱ濃度を測定した結果、分布範囲は6.2〜128.6 ng/mLであり、95%タイル値は19.2 ng/mLでした。

例数	平均値	中央値	95%タイル値 (95% CI)
197	14.6	13.8	19.2 (17.5 - 20.5)

(2) 白人健常者における参考基準値

811例の白人健常者におけるPIVKA-Ⅱ濃度を測定した結果、分布範囲は8.4〜131 ng/mLであり、95%タイル値は28.4 ng/mLでした。

例数	平均値	中央値	95%タイル値 (95% CI)
811	19.7	18.7	28.4 (26.9 - 29.4)

基準値は、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. HCCの鑑別性能

本品で測定されたPIVKA-Ⅱによる肝細胞癌(HCC)の鑑別性能について、国際共同臨床試験での検討を行いました。解析対象376例(HCC症例168例、対照症例208例)における本品と既承認品のHCC鑑別性能を、ROC解析によるAUC値、感度・特異度により比較しました。

その結果、HCCの鑑別において本品は既承認品と同等の性能を示しました。

	AUC	(95% CI)
本品	90.8 %	(87.5 - 94.1)
A社	89.6 %	(86.0 - 93.2)
B社	89.4 %	(85.7 - 93.1)
C社	88.3 %	(84.4 - 92.1)

既承認品では一般的なカットオフ値として40 mAU/mLが使用されていますが、それに相当する参考カットオフ値として、本品では28.4 ng/mLをご使用ください。本参考カットオフ値を用いた時の本品のHCC鑑別に対する感度・特異度は既承認品と同等でした。

全コホート	感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)
本品	86.9 % (80.8 - 91.6)	83.7 % (77.9 - 88.4)
A社	81.0 % (74.2 -86.6)	89.9 % (85.0 -93.6)
B社	82.7 % (76.2 - 88.1)	84.6 % (79.0 - 89.2)
C社	81.0 % (72.4 - 86.6)	84.6 % (79.0 - 89.2)

また、アジア人種コホートにおいて同じ検討を行った場合も、本品の感度・特異度は既承認品と同等でした。

アジア人種コホート	感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)
本品	73.2 % (62.9 - 83.5)	97.0 % (91.4 - 99.4)
A社	69.0 % (58.3 - 79.8)	99.0 % (94.5 - 100.0)
B社	70.4 % (59.8 - 81.0)	96.0 % (90.0 - 98.9)
C社	67.6 % (56.7 - 78.5)	96.0 % (90.0 - 98.9)

3. 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、エクルーシス 検体希釈液 (S)(別売)を用いて検体を適宜希釈して測定してください。

検体は自動希釈、用手法に希釈のいずれにおいても、1:10の比率で希釈することを推奨します。なお、希釈測定時には希釈検体の実濃度が1,200 ng/mLより大きくなるように希釈してください。用手法で希釈した場合は結果に希釈倍率を乗じてください。自動希釈の場合、測定値は装置が希釈倍率を自動計算して結果を算出します。

【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) PIVKA-Ⅱ濃度8.0〜15 ng/mLの標準液を測定するとき、発光強度は3,000〜10,000 Countsの範囲内にあります。

2) PIVKA-Ⅱ濃度1,950〜2,700 ng/mLの標準液を測定するとき、発光強度は500,000〜2,000,000 Countsの範囲内にあります。

(2) 正確性試験

既知濃度の管理用試料(4.5〜3,600、6,000〜8,500及び9,600〜12,000 ng/mL)を試料として測定するとき、測定値は既知濃度の±20%以内です。

(3) 同時再現性試験

同一管理用試料(4.5〜3,600及び9,600〜12,000 ng/mL)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**

3.5～12,000 ng/mL

(5) **測定下限値**

LoB:3.0 ng/mL

LoD:3.5 ng/mL

LoQ:4.5 ng/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. **較正用基準物質**

社内標準品

【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) 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。

(4) 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。

(5) 検体をこぼした場合は、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。

(6) 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。

(7) 検体は 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。

(8) 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) 本品を使用及び保存する際は、キャップの裏に試薬を付けないように、垂直の状態で使用及び保存してください。

(12) 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。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法

(1) **エクルーシス試薬 PIVKA-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 PIVKA-Ⅱ**

** 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。

【包装単位】

エクルーシス試薬 PIVKA-Ⅱ (S300)　300 テスト

MP 液(M)	1×12.4 mL
試液 1(R1)	1×19.7 mL
試液 2(R2)	1×19.7 mL

エクルーシス試薬 プロセル G2(別売)※

プロセル	2×2 L 又は 2×2 L×2

*※ e801 及び e402 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 及び e402 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(9), p.1,534～1,539.

*2) McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Status in Chronic Kidney Disease. Nutrients 2013;5(11):4390-4398.

3) 自社データ

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等】

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

コバス、エクルーシス及び ELECSYS は Roche の登録商標です。
その他の全ての製品名及び商標は、各所有者に帰属します。