

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12月作成(第1版)
製造販売認証番号:306AAEZ00058000

ループス抗凝固因子キット

コバス t システム Lupus

【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. 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。
4. 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)】

コバス t システム Lupus S

Lupus S 試薬

ラッセル蛇毒

リン脂質(低濃度)

(ポジション A、ポジション B 及びポジション C)

コバス t システム Lupus C

Lupus C 試薬

ラッセル蛇毒

リン脂質(高濃度)

(ポジション A、ポジション B 及びポジション C)

【使用目的】

血漿中のループス抗凝固因子の検出

【測定原理】

本品は、希釈ラッセル蛇毒時間(dRVVT)法を原理とした、ループス抗凝固因子(LA)の検出試薬です。

ラッセル蛇毒は、直接第 X 因子を第 Xa 因子に活性化し、リン脂質と第 V 因子の存在下でプロトロンビンをトロンビンに変換します。トロンビンはフィブリノーゲンを不溶性フィブリンに変換しますので、血漿への試薬添加から血餅形成までの時間が測定されます。

Lupus S はラッセル蛇毒と低濃度のリン脂質を含みます。検体中に LA が存在すれば、凝固時間が延長します。Lupus C は、ラッセル蛇毒と検体中の LA を中和する高濃度のリン脂質を含みます。したがって、検体中に LA が存在すれば、凝固時間は正常化します。本品は Lupus S と Lupus C の凝固時間の比から LA の存在を検出することができます。

凝固時間延長が続く場合には、第 II、V および X 因子の欠乏、または第 Xa 阻害因子またはトロンビン阻害因子の存在を調べるための混合試験が推奨されます^{1),2),3),4)}。

本品は第 X 因子を直接活性化するため、内因系凝固因子・阻害因子および第 VII 因子の異常の影響を受けにくいです。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質・採取法

測定試料:3.2%クエン酸血漿

測定試料の調製法:

プラスチック製の試験管あるいはシリコン処理したガラス試験管を使用してください。血液(9 容量)とクエン酸ナトリウム溶液 0.11mol/L(1 容量)の比率を厳密に守ってください^{5),6)}。

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。採血管をそのまま機器にセットして測定する場合は、採血管の製造元の指示に従ってください⁷⁾。

血漿には血小板はできるだけ含まないようにしてください。特に凍結検体の場合、注意してください。損傷または活性化された血小

板からの凝固促進性リン脂質が LA アッセイの凝固時間に影響を与えます^{1),2)}。

15 分間 2,500 g 又は血小板が 10,000 / μ L 未満になるような条件で遠心してください。

二重遠心分離を推奨します。検体を凍結する場合は、二重遠心分離は必須です^{1),2)}。

測定試料の安定性:

15~25℃で 4 時間、

-80℃(±5℃)で 12 週間安定

凍結した検体は使用前にウォーターバスにて 37℃で 5 分以内に溶解してください。溶解した検体は泡立らないように混和してください。混和後はできるだけ速やかに測定することを推奨します。検体は再凍結しないでください。

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±10%以内でした。脂質、ヘモグロビン、ビリルビンの影響は、Glick に従い確認しました⁸⁾。

化合物	濃度
抱合型ビリルビン	5 mg/dL
非抱合型ビリルビン	5 mg/dL
ヘモグロビン	200 mg/dL
イントラリピッド	120 mg/dL

- (2) プール血漿にヘパリン各種をそれぞれ添加した場合、未分画ヘパリン 0.8 IU/mL、低分子ヘパリン 1.0 IU/mL まで、測定に与える影響はありません。
- (3) 一般的な薬剤の治療濃度域では測定に与える影響はありません^{9),10)}。
- (4) ダビガトラン、アルガトロバン及びビバリンジンの直接トロンビン阻害薬、アピキサバン、エドキサバン及びリバロキサバンなどの第 Xa 因子阻害剤は、測定結果に影響を及ぼす可能性があります。
- (5) ストレプトキナーゼの線維素溶解作用(フィブリン凝固とフィブリノーゲン破壊)は凝固時間を延長させるため、補正比(NR)を変化させます。
- (6) オリタバンシンは、本品の測定結果に影響を及ぼす可能性があります。
- (7) 経口抗凝固療法を受けている患者では、FXa およびトロンビンの活性が低下しているため、本品の測定結果に影響を及ぼす可能性があります²⁾。LA 抗体が持続して存在していることの確認は、臨床的に重要ではない一過性の抗体の存在を除外するために、最初の所見から 12 週間後の測定を推奨します¹¹⁾。
- (8) クエン酸および血小板の濃度が不特定な市販の標準血漿を、混合試験の品質管理に用いることは推奨されません。
- (9) LA を除外する前に、少なくとも 2 種類の異なるスクリーニング試験を実施してください^{1),2)}。

3. 特別な洗浄サイクル

特定のテストの組み合わせと一緒に実行する場合は、特別な洗浄ステップの使用が必須です。詳細な指示については、装置取扱説明書およびユーザーアシスタンスで見つかったキャリーオーバー回避リストの最新版を参照。必要に応じて、本試験で結果を報告する前に、特別な洗浄/キャリーオーバー回避サイクルを実施しなければなりません。

4. その他

本試薬はコバス t システム(機器)に適用できます。

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法

試薬はそのまま装置にセットしてください。適宜、装置により精製水で自動溶解されます。

2. 試薬の安定性

未使用時:2〜8℃で使用期限まで安定
機器上 :8時間安定(溶解後)
試薬は直立状態で保管してください。
凍結はしないでください。

3. 別途必要な器具・器材・試薬

- ・コバスト 711(機器)
- ・コバスト システム LA コントロール

4. 操作方法

LA 試薬を以下のとおり、コバスト 711(機器)に設置してください。

(1) 試薬の設置準備

フロントパネルを開きます。試薬カセットドロワーのインジケータを確認し、点灯していないことを確認します。

(2) 試薬の設置

試薬カセットドロワーに試薬を設置し、ドロワーを閉めます。その後、フロントパネルを閉めます。

(3) 検体の設置及び測定開始

検体をコバスト 711(機器)所定の方法でセットし、オーダーをかけると LA の測定が開始されます。測定はコバスト 711(機器)内のパラメーターにしたがって行われます。

- 1) 検体 50 μ L を 37℃ で加温します。
- 2) あらかじめ 37℃ まで加温した Lupus S 試薬 50 μ L を添加し、凝固するまでの時間(秒)を測定し、平均基準範囲(MRI)に対するスクリーン比を求めます。
- 3) Lupus C 試薬を用いて 1)、2)と同様に操作し、凝固するまでの時間(秒)を測定し、平均基準範囲(MRI)に対するコンファーム比を求めます。
- 4) スクリーン比とコンファーム比より補正比を計算します。

(4) 結果の表示

測定が終了次第、リアルタイムにディスプレイに結果が表示されます。

注意) 操作方法の詳細については、コバスト 711(機器)の取扱説明書を参照してください。

<基準範囲(RI)>

Lupus S および Lupus C 試薬のロットごとに基準範囲を設定する必要があります。健康なドナーの正常血漿を少なくとも 40 検体使用し、平均値と 2 SD の範囲を算出します。補正には平均基準範囲(MRI)を用います。

試薬のロットや分析装置が変更された場合は、新しい基準範囲を作成する必要があります。アッセイ内変動を考慮するため、基準範囲のデータは数日間にわたって収集する必要があります。使用する検体集団間のばらつきを考慮するため、Lupus S もしくは／および Lupus C のロット変更時には、新しい基準範囲を設定することを推奨します。

<計算>

Lupus S と Lupus C の両方の凝固時間[秒]は、MRI に対しての比として報告されます:

スクリーン比=患者血漿の Lupus S 凝固時間／Lupus S の MRI

コンファーム比=患者血漿の Lupus C 凝固時間／Lupus C の MRI

補正比=スクリーン比／コンファーム比で最終結果が表されます。

補正比が 1.2 を超えると陽性とみなされ、LA の存在を示唆します。

スクリーン比、コンファーム比および補正比は計算された値であり、Lupus S および Lupus C アプリケーションの e パーコードのインストール後、システム上に自動的に設定されません。

<結果の解釈>

LA の検査は Lupus S 試薬で開始します。

スクリーン比が 1.2 未満の場合、LA の存在は検出されません。

スクリーン比が 1.2 を超える場合、LA の存在が疑われます。この場合、Lupus C 試薬を用いた更なる検査と、オプションとして混合検査が必要となります。コンファーム比が 1.2 未満で補正比が 1.2 を超える場合、LA の存在が疑われます。

<混合試験>

スクリーン比および／または補正比が境界域にある場合、あるいはコンファーム比が 1.2 を超える場合、または補正比が 1.2 未満である場合、または Lupus S と Lupus C の両方で凝固時間が延長している場合は、混合試験の実施を推奨します。

混合試験により、因子欠乏症と阻害因子の存在の鑑別が補助されますが、抗凝固抗体の希釈により鑑別が困難になる可能性があります。

混合試験は、患者血漿と正常血漿を 1:1 で混合して実施します。

5. 精度管理

精度管理には、コバスト システム Lupus コントロール(別売)をご使用ください。

精度管理は精度管理試料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】

参考基準範囲

Lupus S: 20.5〜33.6 秒

Lupus C: 24.0〜31.6 秒

これらの値は、合計 200 のヒト血漿サンプルから得られた結果の 2.5 パーセンタイルと 97.5 パーセンタイルに相当します。補正比のカットオフ値は 1.2 です。合計 200 検体を用いて CLSI H60A に従ってカットオフ値を決定しました。カットオフ値は平均値+2SD を用いて算出しました。

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。

【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) LA 陰性試料を試料として測定するとき、NR^{*}≤1.20 でした。
- 2) LA 陽性試料(NR=1.40〜3.50)を試料として測定するとき、NR>1.40 でした。

(2) 正確性試験

- 1) LA 陰性試料を試料として測定するとき、陰性(NR≤1.20)でした。
- 2) LA 陽性試料(NR=1.40〜3.50)を試料として測定するとき、陽性(NR>1.20)でした。

(3) 同時再現性試験

- 1) LA 陰性試料を試料として 3 回同時に測定するとき、全て陰性(NR≤1.20)でした。
- 2) LA 陽性試料(NR=1.40〜3.50)を試料として 3 回同時に測定するとき、全て陽性(NR>1.20)でした。

※ NR;補正比(Normalized Ratio)

2. 相関性試験成績

- (1) 本品と既存製品 1 との相関性を検討したところ、68 例の血漿検体において 95.6%の一致率と良好な相関性が得られました¹²⁾。

		既存製品 1		計
		陽性	陰性	
本 品	陽性	29	1	30
	陰性	2	36	38
計		31	37	68

- (2) 本品と既存製品 2 との相関性を検討したところ、120 例の血漿検体において 100%の一致率と良好な相関性が得られました¹²⁾。

		既存製品 2		計
		陽性	陰性	
本 品	陽性	60	0	60
	陰性	0	60	60
計		60	60	120

【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压蒸気滅菌器を用いて 121℃で 20 分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。

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) 試薬カセット内の試薬ボトルの組合せを変えないでください。
- (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) 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。
- (7) 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。
- (8) 測定系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。
- (9) 検体は使用前に 18～25℃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、泡立ったりしないでください。
- (10) 本品を保存する際は、垂直の状態での保存してください。
- (11) 本品の試薬カセットは再使用できません。

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) 測定により生じた廃棄物及び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) 本品の残液、使用後の廃液は、各都道府県によって定められた規定に従ってください。
- (6) Lupus S 試薬には保存剤として 0.1%以下のアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の金属アジドを生成することがあるため、廃棄の際には多量の水で洗い流してください。

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
2～8℃で保存してください。
2. 有効期間
25 ヶ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

【包装単位】

コバス t システム Lupus S	60 テスト
Lupus S 試薬	3×12.5 mL 用
コバス t システム Lupus C	60 テスト
Lupus C 試薬	3×12.5 mL 用

【主要文献】

- 1) CLSI document H60-A. Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant; Approved guideline (April 2014).
- 2) Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Official communication of the scientific and standardization committee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemostasis 2009;7:1737-1740.
- 3) Genzen JR, Miller JL. Presence of direct thrombin inhibitors can affect the results and interpretation of lupus anticoagulant testing. Am J Clin Pathol. 2005;124(4):586-593.
- 4) Moore GW, Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus Anticoagulants, Semin Thromb Hemost 2014;40:163-171
- 5) CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 6) CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 7) 西原カズヨほか. 血清分離のための血液採取管中での血清中薬物濃度変化. 病院薬学. 1989;15(4):285-291
- 8) Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 9) Breuer J. Report on the Symposium “Drug effects in Clinical Chemistry Methods”. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34: 385-386.
- 10) Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 11) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb

Haemostasis 2006;4: 295-306.

12) 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

フリーダイヤル:0120-600-152

コバスは 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。

