

[体外診断用医薬品]

ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白キット

ラピチェック® H-FABP

Rapicheck® H-FABP

®登録商標

この電子化された添付文書をよく読んでから使用して下さい。

■全般的注意

- ・本試薬は体外診断用医薬品であるので電子添付記載の使用目的以外には使用しないこと。
- ・診断は他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断を行うこと。
- ・検査は、必ず電子添付記載の操作法のとおりを実施し、電子添付以外の使用方法で得られた結果は保証できないため診断に用いないこと。

■形状、構造等(キットの構成)

本試薬1箱は次の試薬から構成されている。

テストプレート	5枚(5回用)
	2枚(2回用)
成分	
金コロイド標識抗H-FABPモノクローナル抗体(マウス)液	
抗H-FABPモノクローナル抗体(マウス)	
付属品	
全血滴下用シリンジ	5本(5回用)
	2本(2回用)
判定結果記録シール	5枚(5回用)
全血滴下部シール	2枚(2回用)

■使用目的

全血中のヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白(H-FABP)の検出

■測定原理

本試薬は、免疫クロマトグラフィーを測定原理とし、プラスチック製ケース内には抗H-FABPモノクローナル抗体を固相化した反応膜、金コロイド標識抗H-FABPモノクローナル抗体液と金コロイド標識ウサギIgG F(ab)₂液を塗布・乾燥させた膜、及び血漿分離膜を収めている。試薬の全血滴下部に滴下された全血検体は、金コロイド標識抗H-FABPモノクローナル抗体及び金コロイド標識ウサギIgG F(ab)₂を溶解し、毛細管現象により試薬中を展開しながら血漿分離膜により血球成分と血漿に分離される。血漿中H-FABPは金コロイド標識抗H-FABPモノクローナル抗体と結合しながら展開し、判定ラインの位置で固相化抗H-FABPモノクローナル抗体と免疫複合体を形成し、検体中のH-FABP濃度が感度以上であれば赤紫色のラインが認められる。一方、検体中のH-FABP濃度が感度未満の場合には、この複合体形成がじゅうぶんでなく判定ラインは認められない。また、金コロイド標識ウサギIgG F(ab)₂はさらに展開し、確認ラインの位置に固相化された抗ウサギIgG F(ab)₂モノクローナル抗体と結合し、赤紫色の確認ラインを形成する。この確認ラインは、検体中のH-FABPの多少にかかわらず検査が正常に実施されれば認められる。

■特徴

1. H-FABPは心筋特異性が高く、心筋傷害後の血中への逸脱も速やかであり、急性心筋梗塞(Acute Myocardial Infarction: AMI)発症早期の診断マーカーとして有用。
2. 検体には全血を使用し、血清あるいは血漿分離が不要。
3. 操作は全血を150μL滴下するだけ。
4. 判定までの時間は15分と、短時間で容易に判定が可能。

■操作上の注意

1. 検体

- ・検体としてEDTAまたはヘパリン添加全血を用いること。
- ・抗凝固剤の入っていない血液は使用しないこと。
- ・フッ化ナトリウム含有採血管および液状抗凝固剤含有採血管は使用しないこと。

2. 検体の採取方法

- ・全血滴下用シリンジを直接人体からの採血に用いないこと。
- ・全血滴下用シリンジは、一旦ピストンを押し込んでから検体採取に用いること。
- ・全血は付属の全血滴下用シリンジを使用して正確に採取し、周りに飛び散らないように注意して全血滴下部に滴下すること。なお、滴下直前にもう一度検体量を確認すること。
- ・全血滴下用シリンジは1回のみを使用とすること。
- ・採血後は速やかに検査を行うこと。やむをえず検体を保存するときは1～25℃にて保存し、24時間以内に使用すること。その際は検査前に検体をよく転倒混和し、血球を均一に懸濁して検査すること。

3. 検査に影響を与える因子

(1) 妨害物質

下記の物質は記載の濃度まで判定に影響を与えなかった。

物質名	濃度	物質名	濃度
アスコルビン酸	1.0 g/dL	ビリルビンF	12.6 mg/dL
ヒト血清アルブミン	10 g/dL	ビリルビンC	8.1 mg/dL
ヒトイムノグロブリン	5.0 g/dL	溶血ヘモグロビン	96 mg/dL

(2) 交差反応性

下記の物質は記載の濃度まで判定に影響を与えなかった。

物質名	濃度	物質名	濃度
トロポニンT	10 μg/mL	ミオグロビン	30 μg/mL
トロポニンI	10 μg/mL	ヒト小腸FABP(組換え体)	100 μg/mL
ミオシン軽鎖I	10 μg/mL	ヒト肝臓FABP(組換え体)	100 μg/mL

4. その他

検査は10～37℃で行うこと。

■操作方法

1. 準備する器具

ストップウォッチ等(正確に15分計測できるもの)

2. 試薬の調製

テストプレートをアルミ包装から取り出し、そのまま用いる。なお、本試薬は冷所から取り出してすぐに使用することができる。

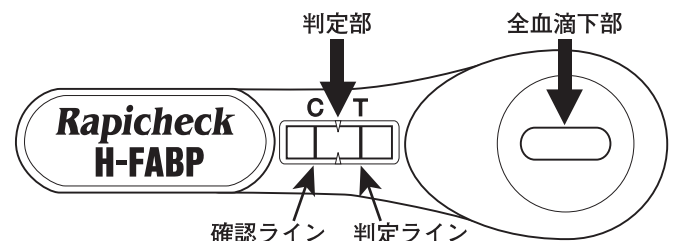
3. 操作法

- (1)採血管などを用いて採血したEDTAまたはヘパリン添加全血を検体とし、付属の全血滴下用シリンジを用いてライン位置(150μL)まで正確に採取する。
- (2)テストプレート全血滴下部に、全血滴下用シリンジで採取した全血を滴下する。
- (3)テストプレート全血滴下部に全血滴下部シールを貼付する。
- (4)10～37℃で正確に15分間静置する。
- (5)判定窓の判定ラインの有無を肉眼で判定する。
- (6)判定結果記録シールに判定結果を記録する。

■測定結果の判定法

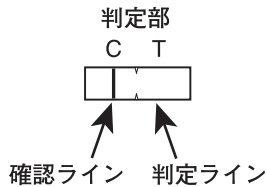
1. 陽性

赤紫色の確認ラインと判定ラインが認められる。



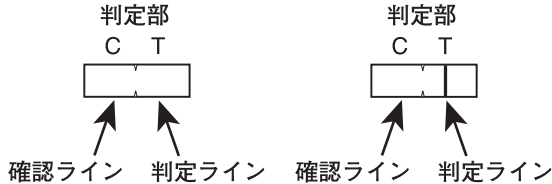
2. 陰性

赤紫色の確認ラインのみが認められ、判定ラインが認められない。



3. 判定保留・再検査

確認ラインが認められない。この場合には検査は無効である。電子添文をもう一度よく読んでから別のテストプレートで再検査すること。



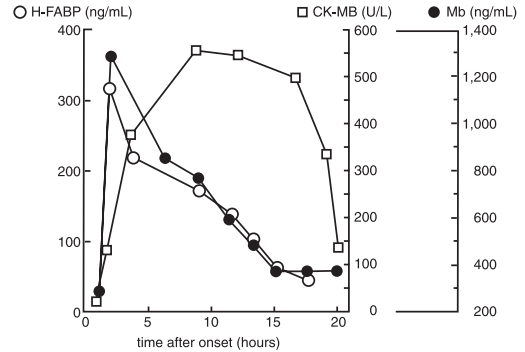
4. 判定上の注意

- ・本試薬は、AMIが疑われる症例を対象に、全血中のH-FABPを検出するものである。
- ・**正確に15分後に判定を行うこと。**15分を超過した場合、偽陽性を示す場合がある。また、15分に達する前では、偽陰性を示す場合がある。但し、15分以内であっても赤紫色の確認ラインと判定ラインが認められれば、その時点で陽性と判定することができる。
- ・判定ラインが薄くても認められれば陽性とする(確認ラインが認められかつ判定ラインが薄い場合)。
- ・判定は、明るい場所で行うこと。暗所で判定するとラインを見落とし、偽陰性となる場合があるので注意する。
- ・リウマトイド因子陽性検体で、本試薬が偽陽性を示す場合がある。
- ・抗平滑筋自己抗体陽性検体で、本試薬が偽陰性を示す場合がある。
- ・AMI以外で陽性となった症例については「**臨床的意義 2. 偽陽性について**」の項に示してある。
- ・心不全¹⁾及び大動脈解離^{2,3)}の血中H-FABP濃度は高値を示すとの報告がある。
- ・骨格筋傷害あるいは腎不全では、本試薬が偽陽性を示す場合がある。
- ・透析患者における血中H-FABP濃度は、透析前後ともに高値を示すとの報告がある⁴⁾。

■開発の経緯

心臓由来脂肪酸結合蛋白(Heart-type fatty acid-binding protein: H-FABP)は、心筋細胞の細胞質に多量に存在する分子量約15kDaの低分子可溶性蛋白である⁵⁾。AMIを含む心筋虚血により、心筋細胞が傷害されると速やかに循環血中に逸脱するため、AMIの早期診断マーカーとして有用である^{6,7)}。現在AMI診断には、トロポニンT(cTnT)、トロポニンI(cTnI)、ミオシン軽鎖I、CK-MB、ミオグロビン(Mb)等の心筋傷害マーカーが活用されている。AMI症例における経時的変化の一例を下に示す(下図)。H-FABPは、低分子細胞質可溶性蛋白であり、従来の心筋傷害マーカーに比し逸脱が速やかでMbとはほぼ同様の逸脱挙動を示す。また、H-FABPは、骨格筋にも発現しているものの心筋含量の10~20%と低値であり、骨格筋含量が心筋含量と同等以上であるMbと比較すると、心筋に対する特異性が高い⁸⁾。なお、FABPは、組織ごとにアミノ酸配列の異なる分子種が発現しており、H-FABP以外にも、肝臓型(L-FABP)、小腸型(I-FABP)などがよく知られているが、それぞれアミノ酸配列が異なるため、H-FABPだけを免疫学的に区別することができる。以上より、H-FABPの特徴は、AMI発症3時間以内の超急性期より異常値として検出できることと、同様の逸脱挙動を示すMbと比較して心筋特異性が高い点であり、心筋傷害の早期の診断に有用なマーカーである^{9,10)}。AMIは、早期診断・早期治療が救命率、予後の改善に重要であることより、大日本製薬(現:住友ファーマ)は1999年、酵素免疫測定法(ELISA)を測定原理とする血中H-FABP測定用試薬「マーケットM H-FABP」を発売した¹¹⁾。大日本製薬と湧永製薬は、さらに緊急検査に適した免疫クロマトグラフィーを測定原理とする「ラピチェックH-FABP」を

共同開発した。ラピチェックH-FABP(本試薬)は、H-FABPの特徴をじゅうぶんに活かし、患者ベッドサイドでAMIの迅速判定が可能な試薬である。全血150 μ Lを滴下後15分で判定が可能であり、検体の前処理及び分析機器を必要とせず迅速にH-FABPの検出ができるのが特徴である。「マーケットM H-FABP」による臨床性能試験によると、AMI診断に必要なH-FABPのカットオフ値は、6.2ng/mLと設定されている^{12,13)}。本試薬の判定には、H-FABPのAMI診断カットオフ値6.2ng/mLを用い、それ以上で陽性を示すように設計されており^{14,15)}、AMI発症後6時間以内の診断、特に発症後3時間以内で有用である¹⁰⁾。



■臨床的意義

(臨床性能試験成績)

1. 診断精度

胸痛の主訴があり、発症後3時間以内及び6時間以内のAMIが疑われた症例それぞれ74症例及び108症例における各心筋傷害マーカーの臨床性能は以下の通りであった。本試薬は他のマーカーに比し、優れた有病正診率・診断効率・陰性予測値を示した。特に、発症後3時間以内では優れた臨床性能を示す成績であった。

[発症後3時間以内の診断精度]

	本試薬	cTnT 検出試薬	Mb 検出試薬	CK-MB 測定試薬	マーケットM H-FABP
有病 正診率	91.5% 43/47	31.9% 15/47	42.6% 20/47	17.0% 8/47	85.1% 40/47
無病 正診率	55.6% 15/27	96.3% 26/27	81.5% 22/27	96.3% 26/27	59.3% 16/27
診断 効率	78.4% 58/74	55.4% 41/74	56.8% 42/74	45.9% 34/74	75.7% 56/74
陽性 予測値 ^{a)}	78.2% 43/55	93.8% 15/16	80.0% 20/25	88.9% 8/9	78.4% 40/51
陰性 予測値 ^{b)}	78.9% 15/19	44.8% 26/58	44.9% 22/49	40.0% 26/65	69.6% 16/23

[発症後6時間以内の診断精度]

	本試薬	cTnT 検出試薬	Mb 検出試薬	CK-MB 測定試薬	マーケットM H-FABP
有病 正診率	94.3% 66/70	48.6% 34/70	52.9% 37/70	30.0% 21/70	88.6% 62/70
無病 正診率	50.0% 19/38	89.5% 34/38	78.9% 30/38	94.7% 36/38	57.9% 22/38
診断 効率	78.7% 85/108	63.0% 68/108	62.0% 67/108	52.8% 57/108	77.8% 84/108
陽性 予測値 ^{a)}	77.6% 66/85	89.5% 34/38	82.2% 37/45	91.3% 21/23	79.5% 62/78
陰性 予測値 ^{b)}	82.6% 19/23	48.6% 34/70	47.6% 30/63	42.4% 36/85	73.3% 22/30

a) 陽性予測値: 対象検査陽性例数に占めるAMI症例数の割合

b) 陰性予測値: 対象検査陰性例数に占めるAMIを否定された症例数の割合

<検出感度またはカットオフ値>

本試薬・マーケットM H-FABP: 6.2 ng/mL 以上で陽性
cTnT 検出試薬 (A社): 0.1 ng/mL 以上で陽性
Mb 検出試薬 (B社): 80 ng/mL 以上で陽性
CK-MB 測定試薬 (C社): 25 IU/L を超えると陽性

2. 偽陽性について

AMI以外の疾患において本試薬が陽性を示した症例とその割合は、以下の通りであった。

(1)心原性疾患(AMIを除く)

不安定狭心症(Unstable Angina Pectoris: UAP)では32症例中15症例(47%)が本試薬で陽性を示した。UAPは、AMI同様に冠動脈プラーク(粥腫)の破綻によって生じるものであり、近年、

UAPとAMI及び虚血性突然死を連続した疾患群として一括して急性冠症候群(Acute Coronary Syndrome: ACS)と呼ばれるようになった。UAPにおいて本試薬の検査結果が陽性となったことは、AMIとは程度が異なるものの微小な心筋傷害がある可能性を示しており、AMI同様に緊急性を要する病態であると考えられる。一方、UAPを除く心原性疾患で本試薬の検査結果が陽性を示したのは、心不全、狭心症、大動脈狭窄症、心筋炎、拡張型心筋症、心室性頻脈症であった。これらの症例は、典型的なAMI所見が得られず、AMI以外の疾患として診断されたが、微小な心筋傷害により血中に逸脱したH-FABPを検出し、本試薬の検査結果が陽性を示した可能性が考えられる。

(2)非心原性疾患(非心疾患)

非心疾患で本試薬の検査結果が陽性となった症例は、大動脈解離、腹部大動脈破裂、腎不全の3症例であった。これらのうち、大動脈解離、腹部大動脈破裂はいずれも大動脈の疾患であり非心疾患に分類されているが、心臓近位での動脈の解離或いは破裂が起った場合、心筋の傷害を伴うこともあると考えられている。この2症例では、他の心筋由来生化学マーカーも陽性となっていたことから、本試薬の検査結果が陽性であったことは何らかの心筋傷害を検出していたためと考えられる。腎不全においては、腎機能低下により血中に逸脱したH-FABPの尿中への排泄が遅延し、血中H-FABP濃度が上昇した結果陽性を示したと考えられた。本症例は、同様に尿中へ排泄されるMbも陽性となっていた。

〔偽陽性を示した症例〕

疾患名(症例数)	本試薬 陽性症例数	cTnT 検出試薬 陽性症例数	Mb 検出試薬 陽性症例数
心原性疾患			
不安定狭心症(32)	15	7	4
心不全(3)	3	1	1
狭心症(2)	2	0	1
大動脈狭窄症(1)	1	0	1
心筋炎(1)	1	1	1
拡張型心筋症(1)	1	0	1
心室性頻脈症(1)	1	1	1
非心疾患			
大動脈解離(1)	1	1	0
腹部大動脈破裂(1)	1	0	1
腎不全(1)	1	0	1
症例数計(44)	27	11	12

(3)健常人

本試薬を用いて健常人を対象に試験したとき、63例中6例(9.5%)の偽陽性が認められた。運動負荷による検査値の影響の報告もあり¹⁶⁾、骨格筋傷害も一因として考えられるが、原因については不明であった。

■性能

1. 感度

H-FABP 溶液(6.2 ng/mL)を試験するとき陽性を示す。

2. 正確性

H-FABP 溶液(6.2 ng/mL)を試験するとき陽性を示し、H-FABP 溶液(2.0 ng/mL)を試験するとき陰性を示す。

3. 同時再現性

H-FABP 溶液(6.2 ng/mL)を3回同時に試験するとき、同一の判定が得られる。

4. 検出範囲

本試薬の検出範囲はH-FABP 6.2～2,000 ng/mLである。

5. 相関性試験成績

患者検体及び健常人検体214検体について、本試薬と「マーカーキット M H-FABP」との相関性を検討した。一致例は193検体で、全体一致率は90.2%と良好な成績を示した。また、21検体に不一致例が認められた。不一致例のうち、9検体は本試薬の検査結果と確定診断が一致している。確定診断と一致しなかった12検体のうち10検体は「マーカーキット M H-FABP」のカットオフ値付近の測定誤差及び本試薬の判定誤差の範囲内であった。残る2検体は原因不明だが、臨床では非AMIと診断された症例であった。

〔本試薬とマーカーキット M H-FABP の相関性〕

	マーカーキット M H-FABP		c) : H-FABP 6.2ng/mL 以上 d) : H-FABP 6.2ng/mL 未満
	陽性 ^{a)}	陰性 ^{a)}	
本試薬	陽性	110	15
	陰性	6	83

陽性一致率：94.8%(110/116)、陰性一致率：84.7%(83/98)、
全体一致率：90.2%(193/214)

6. 較正用基準物質(標準物質)

ヒト心臓より精製した心筋由来脂肪酸結合蛋白自家調製品

■使用上又は取扱い上の注意

1. 取扱い上(危険防止)の注意

- ・検体の全血はHIV、HBV及びHCV等の感染の危険性があるものとしてじゅうぶん注意して取扱うこと。
- ・全血滴下用シリンジの取り扱いは、シリンジ先端の針で手指を傷つけないよう注意すること。特にシリンジキャップを取り外す際には、外したキャップを反射的に元に戻そうとする力が働くことがあるのでじゅうぶんに注意すること。

2. 使用上の注意

- ・使用期限を過ぎた本試薬は使用しないこと。
- ・本試薬を凍結させた場合は使用しないこと。
- ・アルミ包装は使用時まで開封しないこと。

3. 廃棄上の注意

- ・使用後のテストプレート、付属の全血滴下用シリンジには全血が付着しているため、施設の安全規定に従って取り扱い、感染性産業廃棄物として処理すること。
- ・本試薬には毒物、劇物は含まれていない。

■貯蔵方法、有効期間

- 貯蔵方法：1～8℃に保存すること。
- 有効期間：18箇月(使用期限は外箱に記載)

■包装単位

ラピチェック H-FABP テストプレート5枚(5回用)
テストプレート2枚(2回用)

■主要文献

- 1) Setsuta K, et al: Use of cytosolic and myofibrillar markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med*, **113**: 717-722, 2002
- 2) 竹下 仁, 他: 大動脈血管病変においてH-FABPは上昇するか?, *日本臨床救急医学会雑誌*, **7**: 11-15, 2004
- 3) Hazui H, et al: Serum heart-type fatty acid-binding protein concentration positively correlates with the length of aortic dissection. *Circ J*, **69**: 958-961, 2005
- 4) Furuhashi M, et al: Serum ratio of heart-type fatty acid-binding protein to myoglobin. *Nephron Clin Pract*, **93**: c69-c74, 2003
- 5) Schaap FG, et al: Fatty acid-binding proteins in the heart. *Mol Cell Biochem*, **180**: 43-51, 1998
- 6) 田中孝生, 他: ヒト心臓脂肪酸結合蛋白(heart fatty acid-binding protein: H-FABP)の臨床的意義, *臨床検査機器・試薬*, **17**: 951-956, 1994
- 7) Glatz JFC, et al: Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, **272**: 87-92, 1998
- 8) Yoshimoto K, et al: Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessels*, **10**: 304-309, 1995
- 9) 岡本文雄, 他: 心臓脂肪酸結合蛋白(H-FABP), *日本臨床* **57** 増刊号(1): 261-264, 1999
- 10) Seino Y, et al: Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: Comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med*, **115**: 185-190, 2003
- 11) Ohkaru Y, et al: Development of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of human heart type fatty acid-binding protein in plasma and urine by using two different monoclonal antibodies specific for human heart fatty acid-binding protein. *J Immunol Methods*, **178**: 99-111, 1995
- 12) 田中孝生, 他: ヒト心臓脂肪酸結合蛋白(H-FABP)測定の臨床的意義, *医学と薬学*, **37**: 1367-1383, 1997
- 13) Okamoto F, et al: Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction-Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and CK-MB. *Clin Chem Lab Med*, **38**: 231-238, 2000
- 14) 渡辺利夫, 他: 全血中ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白(H-FABP)検出試薬「ラピチェック H-FABP」の基礎的検討, *医療と検査機器・試薬*, **28**: 161-164, 2005
- 15) Watanabe T, et al: Development of a simple whole blood panel test for detection of human heart-type fatty acid-binding protein. *Clin Biochem*, **34**: 257-263, 2001

16) Sorichter S, et al: Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein, Br J Sports Med, 32: 121-124, 1998

****■問い合わせ先**

住友ベークライト株式会社
S-バイオ事業部
兵庫県尼崎市東塚口町二丁目3番47号
TEL : 0120-96-5953 FAX : 06-7223-8691

製造販売元

湧永製薬株式会社

広島県安芸高田市甲田町下甲立1624
製造販売元連絡先 : 0826-45-4625

**販売元

住友ベークライト株式会社

東京都品川区東品川二丁目5番8号