

羅氏電子冷光 A 型肝炎抗體免疫 試劑 II

Elecsys Anti-HAV II

型號	說明書	測試數	SYSTEM
08086630190	08086630500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

使用前請務必詳閱原廠之使用說明書並遵照指示使用
限由醫師或醫檢師使用

系統資訊

cobas e 411分析儀：項目代碼 1570

cobas e 601 及 cobas e 602 分析儀：應用碼編號 469

效能

本產品(規格08086630190)利用電子冷光免疫分析法搭配 cobas e 411、cobas e 601、cobas e 602 免疫分析儀，體外定性檢測人類血清及血漿中總A型肝炎病毒(HAV)抗體(IgG與IgM)。

本試劑可用以輔助檢測過去或目前是否感染A型肝炎，或用於測定疫苗接種者是否產生HAV抗體的反應。

概述

A 型肝炎病毒(HAV)是一種缺乏鞘膜(envelope)的單股 RNA 病毒，它屬於微小核糖核酸病毒科的一員。至今，只有一種人類血清型和六種基因型已被描述，其中三種會感染人類(基因型 I、II 和 III)。¹ 最初，有七種基因型被敘述，但後續分析提出基因型 II 跟 VII 是基因型 II 的亞型。² 病毒外殼是由 3 種主要結構蛋白(VP1-VP3)和第四假定蛋白(VP4)組成，這些蛋白在病毒顆粒的表面上形成了一個在所有基因型之間都是非常保守的免疫顯性結構。在注射疫苗或自然感染後，體內的免疫反應會對抗此結構。^{1,3}

HAV 是傳染性黃疸最常見原因之一，它是經由糞-口途徑傳播。HAV 導致急性肝炎並且與慢性肝病無關，因為病毒不會持續存在於人體中。^{1,3}

在症狀發作時以及由於 IgM 的存在，總 A 型肝炎病毒抗體(anti-HAV IgM 及 IgG)會是陽性。⁴ 而在自然感染後，通常可以在感染過程中早期檢測到 anti-HAV IgG，並且持續終身都可檢測到。如果人體再次被 A 型肝炎病毒感染，這些 IgG 抗體提供了可抵禦此疾病的保護作用。^{4,5}

目前有針對HAV的疫苗以及針對A型肝炎和B型肝炎的複合疫苗可用。^{3,4} Anti-HAV IgG大約在接種HAV疫苗後兩週可以偵測到。如果是完全免疫的情形，保護力通常可持續許多年。為了確認保護性的抗體反應，臨床疫苗研究通常使用>20 IU/L的anti-HAV濃度進行，而有些研究則用>10 IU/L的濃度。^{5,6,7} 陽性anti-HAV結果表示具有免疫保護力。然而，接種疫苗後，anti-HAV陰性(< 20 IU/L)的人可能也有保護性抗體濃度。預防HAV感染所需的anti-HAV抗體的絕對下限尚未被確認。使用細胞培養衍生病毒的體外研究顯示，低濃度抗體(如<20 IU/L)可具有中和性。⁸

檢測 anti-HAV 抗體的分析法是用以確定現有或過去的 HAV 感染或觀察接種 HAV 疫苗後的免疫反應。¹

試驗原理

競爭原理。總分析時間：18分鐘。

- 第一次培養(1st incubation): 20 µl檢體；檢體中的anti-HAV抗體會和加入的HAV抗原結合。
- 第二次培養(2nd incubation): 加入生物素化的抗體及鈦化物(ruthenium complex^a)標記對HAV抗原具特異性的抗體，與streptavidin包覆的微粒子後，在HAV抗原上仍自由的結合區會被佔據。整個複合物藉著生物素以及streptavidin的互相反應而和固態物質相結合。
- 反應混合物被吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，沒有被吸引的物質隨後會經由ProCell/ProCell M移除。然後利用電極施加電壓引發化學光(chemiluminescent)，以photomultiplier進行偵測。
- 經由二點校正而儀器專一地所產生的校正曲線以及由試劑條碼或是電子條碼所提供的master曲線去得到測定的結果。

a) Tris (2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

試劑 - 反應溶液

試劑rackpack(M, R1, R2)標示為 AHAV 2

- M 表面包覆 streptavidin 的微粒子(透明蓋),1 瓶, 6.5 mL: 表面包覆 streptavidin 的微粒子, 0.72 mg/mL; 保存劑。
- R1 HAV Ag (灰蓋),1 瓶, 10 mL: HAV Ag (細胞培養) 28 U/mL (Roche單位); TRIS 緩衝液 20 mmol/L, pH7.2; 保存劑。
- R2 Anti-HAV Ab~biotin; anti-HAV Ab~Ru(bpy)₃²⁺ (黑蓋),1 瓶, 9 mL: 生物素化的anti-HAV單株抗體(老鼠) 0.25 µg/mL; 以鈦化物標記的anti-HAV單株抗體(老鼠) 0.65 µg/mL; TRIS緩衝液 20 mmol/L, pH 7.2; 保存劑。

AHAV 2 Cal1 陰性校正液 1(白蓋),兩瓶, 每瓶 1.0 mL: anti-HAV 抗體陰性的人類血清; 保存劑。

AHAV 2 Cal2 陽性校正液 2(黑蓋),兩瓶, 每瓶 1.0 mL: 在人類血清中含有大約 60 IU/L 的 anti-HAV 抗體(人類); 保存劑。

預防注意事項

體外診斷使用。

遵行處理所有實驗室試劑所須的一般預防措施。

所有廢棄物的丟棄應該要符合當地的法規。

如專業使用者有需要，可提供安全性資料表。

本試劑組成分依照歐盟法規 Regulation (EC) No. 1272/2008 規定分類如下：

2-methyl-2H-isothiazol-3-one hydrochloride

EUH 208 可能導致過敏反應。

產品安全標示是依循 EU GHS 準則。

所有人類材料都視為具有潛在的感染性。全部自人類血液衍生的產品都是完全從已個別地測試過的捐血者去製備，而且已證實它們不含 HBsAg 及 HCV、HIV 抗體。所應用的測試方法都是經過美國食品暨藥物管理局 (FDA) 核准或符合歐盟指令 98/79/EC 附錄 II 列表 A 之要求。

然而，沒有任何檢測方法可以完全排除感染的可能性；因此，所有的材料都要如同病人的檢體一般小心處理。如發生暴露事件，必須遵照衛生主管單位的指示處理。^{9,10}

試劑在超出保存期限之後便不可再使用。

對於所有試劑和所有型式的樣本(檢體、校正液和品管液)，都要避免形成泡沫。

試劑處理

試劑組中的試劑(M, R1, R2)以與系統相容的瓶子供應，可以直接上機。

校正液

cobas e 411 分析儀：只有在 20-25°C 下進行校正時，才需要將校正液放在分析儀上。使用後儘快關上瓶蓋並直立存放於 2-8°C。

由於可能有蒸發的效應，所以每個校正液瓶組不可進行超過 5 次的校正過程。

cobas e 601 和 **cobas e 602** 分析儀：除非在分析儀上校正時是需要用到所有的體積，否則需要將可立即上機使用的校正液等分裝到空的套蓋式瓶子裏(CalSet Vials)。將已提供的標籤貼在這些額外的瓶子上。將分裝好的校正液存放於 2-8°C，以供日後使用。

每一瓶分裝好的校正液僅能執行一次校正程序。

所有正確操作所需的資訊都可經由各個試劑上的條碼被讀取。

請注意：瓶子的標籤與額外的標籤(如果有的話)含有兩種不同的條碼。在黃色記號中間的是 cobas 8000 系統的專屬條碼。如果使用 cobas 8000 系統，請將試劑的蓋子轉 180 度到正確的位置使系統可以讀到此條碼。照慣例將瓶子放在儀器上。

保存及穩定性

請保存在 2-8°C。

切勿冷凍。

在使用之前，儀器自動混合期間，為了確保微粒子完整的效用，請將 Elecsys 試劑組直立存放。

試劑 rackpack 的穩定性	
未開封存於 2-8°C	直至所標示的保存期限
開封後存於 2-8°C	8 週
在分析儀中	8 週

校正液的穩定性	
未開封存於 2-8°C	直至所標示的保存期限
開封後存於 2-8°C	8 週
在 cobas e 411 分析儀中存於 20-25°C	直至 6 小時
在 cobas e 601 和 cobas e 602 上存於 20-25°C	只可使用一次

將校正液直立存放，藉以避免校正液黏附在蓋子上。

檢體收集及準備

只有下列的檢體形式是被測試過且結果可接受。

使用標準採血管或含有分離凝膠的採血管所收集的血清。

肝素鈣、肝素鈉、K₂-EDTA、K₃-EDTA、ACD、CPD、CP2D、CPDA 及檸檬酸鈉血漿。

可使用含分離膠的血漿管。

標準：正確分配陽性和陰性檢體。COI(閾值指數) > 1.0 的檢體：與血清參考物相比，回復率為 ±20%；COI(閾值指數) ≤ 1.0 的檢體：與血清參考物相比，回復率為 ± 0.20 COI。

在 20-25°C 穩定性可以維持 6 天，在 2-8°C 穩定性可以維持 14 天，-20°C(± 5 °C)則可維持 3 個月。檢體可冰凍 5 次。

所列的檢體形式為檢測當時市售可取得的採血管，檢測當時並非取得所有廠商可供應的採血管。來自不同製造業者的採檢系統可能含有不同的物質，而這些物質在某些情形下能影響測試結果。以原始採血管(採檢系統)處理檢體時，請遵照採血管製造業者的指示。

含有沉澱物的檢體和解凍的檢體，在分析之前一定要經過離心。不要使用以熱去活性的檢體。

不要使用以疊氮化合物(azide)做為穩定劑的檢體和品管液。

在進行測定之前，確保病人檢體、校正液以及品管液已回溫至室溫 20-25°C。

因為可能有蒸發的效應，所以在分析儀中的檢體和校正液應該在 2 小時內完成分析/測量。

對於屍體樣本或血清及血漿以外的體液，Elecsys Anti-HAV II 分析法的效能是仍未被確立的。

提供之材料

- 有關提供之試劑，請看“試劑 - 反應溶液”的部份。
- 2 x 6個瓶子標籤

所需材料 (並未提供)

- [REF 08086672190](#), PreciControl Anti HAV II, 8 x 1.3 mL
- [REF 11776576322](#), CalSet Vials, 2 x 56個套蓋式空瓶
- 一般實驗室設備
- **cobas e** 分析儀

cobas e 411 分析儀額外所需材料:

- [REF 11662988122](#), ProCell, 6 x 380 mL 系統緩衝液
- [REF 11662970122](#), CleanCell, 6 x 380 mL 測量室清潔液
- [REF 11930346122](#), Elecsys SysWash, 1 x 500 mL 沖洗液添加物
- [REF 11933159001](#), SysClean 的接合器
- [REF 11706802001](#), 分析杯, 60 x 60 反應皿
- [REF 11706799001](#), 分析尖頭滴管, 30 x 120 尖頭吸量滴管
- [REF 11800507001](#), Clean-Liner

cobas e 601 和 cobas e 602 分析儀額外所需材料:

- [REF 04880340190](#), ProCell M, 2 x 2 L 系統緩衝液
- [REF 04880293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L 測量室清潔液
- [REF 03023141001](#), PC/CC-杯, 在使用之前用來回溫 ProCell M 以及 CleanCell M 的 12 個小杯
- [REF 03005712190](#), ProbeWash M, 12 x 70 mL 儀器運轉結束以及試劑轉換之間用來沖洗的清潔液
- [REF 03004899190](#), PreClean M, 5 x 600 mL 偵測清潔液
- [REF 12102137001](#), AssayTip/ AssayCup, 48 片 x 84 個反應皿或尖頭吸量滴管、廢物袋
- [REF 03023150001](#), WasteLiner, 廢物袋
- [REF 03027651001](#), SysClean Adapter M

所有分析儀額外所需材料:

- [REF 11298500316](#), ISE Cleaning Solution / Elecsys SysClean, 5 x 100 mL 系統清潔液

分析

為了最佳的分析狀態，請遵照這份文件中關於分析儀的說明。請參考分析儀專用分析指令的操作手冊。

使用之前儀器會自動將微粒子溶液重新混合，使之均勻懸浮。

經試劑條碼自動地讀出測試專一性參數。若發生條碼不能判讀的例外情形，請依序輸入 15 位數字。

cobas e 601 及 **cobas e 602** 分析儀：須有 PreClean M 溶液。將冷藏的反應試劑回溫至 20°C 左右，放置在分析儀的試劑盤 (20°C) 上，避免產生泡沫。系統會自動調節試劑的溫度以及開/關瓶蓋。

將校正液放在分析儀的檢體區。

校正分析法所需的全部資訊會被自動地讀進分析儀裏。

校正完成後，將校正液存放於 2-8°C 或丟棄(**cobas e 601** 和 **cobas e 602** 分析儀)。

校正

追溯性：透過以 Elecsys Anti-HAV 分析法作為參考的方法比較，Elecsys Anti-HAV II 分析法可追溯美國國家生物製劑標準與管制所(NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control)的“人類抗 A 型肝炎免疫球蛋白的第二代國際標準，NIBSC code: 97/646”。

校正頻率：使用新批號試劑時一定要使用 AHAV 2 Cal1、AHAV 2 Cal2 和新開封試劑做一次校正(也就是指從儀器紀錄試劑組後，24 小時內需完成)。

校正區間可依據實驗室的規範經校正驗證而延長。

在以下情況建議重新校正：

- 當使用同一批號試劑一個月(28 天)之後
- 在分析儀上使用同一試劑組 7 天之後
- 有需要時：例如品管結果落在定義的極限之外

品管

使用 PreciControl Anti-HAV II 進行品管。

當此項檢查有持續運作，各個濃度範圍的品管液，至少應該每 24 小時單獨測定一次，每個試劑組以及每次校正後也都要測定一次。

品管區間和極限應該合乎每個實驗室個別的需求。所取得的品管值應位於訂定的範圍內。各實驗室應訂定品管值位於範圍外時的修正措施。

必要時，重複測量相關的檢體。

遵循適當的政府法規及當地的指引去執行品管。

計算

分析儀會根據 AHAV 2 Cal 1 及 AHAV 2 Cal 2 的測量結果而自動計算閾值。

檢體的結果以反應性或不具反應性以及閾值指數(COI; 檢體訊號/閾值)的形式給出。

結果之判讀

數值結果	結果訊息	判讀
COI > 1.0	不具反應性	HAV 特異性抗體陰性
COI ≤ 1.0	反應性	HAV 特異性抗體陽性

透過大量的捐血者和住院患者的檢體，使用第一代 Elecsys Anti-HAV 分析法作為參考(其閾值為 20 IU/L)，從而測定出 Elecsys Anti-HAV II 分析法的閾值。由此，Elecsys Anti-HAV II 分析法的閾值相當於 20 IU/L。

COI 值 ≤ 1.0 表示目前正在感染 A 型肝炎或過去感染過 A 型肝炎，或是注射 A 型肝炎疫苗後產生了 anti-HAV 抗體。

反應限制 - 干擾因素

針對以下內源性物質和藥物化合物在分析效能的效果進行了測試。干擾測試至所列的濃度，觀察其結果沒有受到影響。

內源性物質

化合物	測試濃度
Bilirubin	≤ 1129 μmol/L 或 ≤ 66 mg/dL
Hemoglobin	≤ 0.621 mmol/L 或 ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotin	≤ 573 nmol/L 或 ≤ 140 ng/mL
Rheumatoid factors	≤ 1400 IU/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

標準：

檢體 > 1.0 COI ± 20 % 回復率

檢體 ≤ 1.0 COI ± 0.20 COI 回復率

接受高劑量生物素治療的病人 (> 5 mg/天)，應該距離最後一次服藥至少 8 小時才能採檢。

藥物物質

對 18 個常用藥進行體外測試，並沒有發現會干擾此項分析。

在極少數的案例中，有因為對分析物特異性抗體、streptavidin 或 ruthenium 抗體的效價非常高而產生干擾。這些影響可以藉由適當的測試設計而被減至最少。

在進行診斷時，結果應配合病人的病歷、臨床檢驗及其他結果一起評估。

性能的具體數據

分析儀性能的代表性數據如以下所列。

各實驗室所取得的結果可能有所差異。

精密度

精密度的測定是利用 Elecsys 試劑、檢體和品管液測得，依據 CLSI (美國臨床及實驗室標準學會) 的實驗方法 (EP05-A3)：每天 2 次測試程序，每測試程序重複分析 2 次，共進行 21 天 (n=84)。得到下列的結果：

cobas e 411 分析儀					
檢體	平均值	重複性		中間精密度	
		SD	CV	SD	CV
	COI	COI	%	COI	%
人類血清 1	1.37	0.012	0.9	0.018	1.3
人類血清 2	1.11	0.013	1.2	0.016	1.5
人類血清 3	0.940	0.011	1.2	0.016	1.7
人類血清 4	0.661	0.012	1.9	0.021	3.2
人類血清 5	0.010	0.0001	1.4	0.0002	2.2
PC ^{b)} Anti-HAV II 1	1.30	0.013	1.0	0.016	1.3
PC Anti-HAV II 2	0.332	0.005	1.7	0.011	3.2

b) PC = PreciControl

cobas e 601和cobas e 602分析儀					
檢體	重複性			中間精密度	
	平均值	SD	CV	SD	CV
	COI	COI	%	COI	%
人類血清 1	1.42	0.016	1.1	0.028	2.0
人類血清 2	1.15	0.012	1.1	0.022	1.9
人類血清 3	0.955	0.009	0.9	0.022	2.3
人類血清 4	0.665	0.009	1.3	0.020	2.9
人類血清 5	0.006	0.0002	3.0	0.0002	3.3
PC ^{b)} Anti-HAV II 1	1.30	0.015	1.1	0.024	1.8
PC Anti-HAV II 2	0.339	0.005	1.5	0.009	2.7

分析特異性

沒有發現與HBV、HCV、HIV、CMV、EBV、HSV、罕地弓漿蟲、德國麻疹、腮腺炎/麻疹、微小病毒B19型和梅毒螺旋體產生交叉反應。

使用總數為120件人類血清或血漿對以上所列的每種致病原進行測量，而這些血清和或血漿是含有自體抗體(ANA)或是對以上提及的致病原之抗體具有陽性反應。

臨床資料

進行了用以評估分析法的相對靈敏度和相對特異性的臨床研究，在研究中是使用來自多個國際來源的檢體。

臨床靈敏度

在接種HAV疫苗的受試者、急性感染受試者和從自然HAV感染康復的受試者之檢體，發現相對靈敏度為100%。

	個數 (N)	靈敏度 %	95% CI ^{c)} (雙邊)%
接種 HAV 疫苗的受試者	238	100	98.45-100
急性A型肝炎感染受試者	234	100	98.44-100
從A型肝炎感染康復受試者	256	100	98.57-100

c) CI = 信賴區間

臨床特異性

使用Elecys Anti-HAV II分析法對以下兩類檢體進行測試：

i.) 來自常規要求anti-HAV測試的受試者的874件已被確認為anti-HAV陰性的檢體；ii.) 來自捐血者的580件已被確認為anti-HAV陰性的檢體。

	個數 (N) ^{d)}	特異性 %	95% CI (雙邊)%
捐血者	577	99.48	98.49-99.89
常規要求 anti-HAV 測試的受試者	871	99.66	99.00-99.93

d) Elecys Anti-HAV II 測試結果為陰性的受試者數目

參考文獻

- Hollinger FB, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 27, pp911-947.
- Lu L, Ching KZ, de Paula SV, et al. Characterization of the

complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). J Gen Virol 2004;85:2943-2952.

- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S164-172.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:101-111.
- Tilzey, AJ, Palmer SJ, Barrow S, et al. Clinical trial with inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for its use. BMJ 1992;304:1272-1276.
- Briem H, Safary A. Immunogenicity and Safety in Adults of Hepatitis A Virus Vaccine Administered as a Single Dose With a Booster 6 Months Later. J Med Virol 1994;44:443-445.
- Ambrosch F, Finkel B, Herzog C, et al. Rapid Antibody Response after Vaccination with a Viroosomal Hepatitis A Vaccine. Infection 2004;32:149-152.
- Lemon SM, Binn LN. Serum Neutralizing Antibody Response to Hepatitis A Virus. J Infect Dis 1983;148:1033-1039.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

欲獲得更詳盡的資訊，請參考各分析儀的相關操作手冊、個別的應用表、產品資訊、以及全部所需材料的使用說明書。(如果您的國家可獲得)。

在使用說明書中標點一律用在標示十進位的整數和小數之間。千位數不使用標點。

符號

羅氏診斷除了那些已列於ISO 15223-1標準中的，還使用下列的符號和標示(在美國：有關所使用的符號定義，請瀏覽 dialog.roche.com):

CONTENT	試劑組的內容物
SYSTEM	試劑可適用的分析儀/儀器
REAGENT	試劑
CALIBRATOR	校正品
	回溶或混合後的容量
GTIN	全球交易品項識別碼

製造業者名稱：Roche Diagnostics GmbH

製造業者地址：Sandhofer Str. 116, 68305, Mannheim, Germany.

醫療器材商名稱：台灣羅氏醫療診斷設備股份有限公司

醫療器材商地址：臺北市中山區民權東路3段2號10樓

許可證字號：衛部醫器輸字第034671號

依據原廠說明書版本：08086630500V2.0