

FilmArray®呼吸器パネル 2.1 (RP2.1)

IVD

Rx Only



取扱説明書	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0105
クイックガイド	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0111
安全性データシート (SDS)	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0119
パウチモジュールソフトウェア	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITIFA20RP2110

カスタマーサポートおよび テクニカルサポート情報 <small>*カスタマーサポートおよびテクニカルサポートへの 連絡方法の詳細については、付録 B を参照して ください。</small>	米国のお客様	電話での連絡先: 1-800-735-6544 (フリーダイヤル) 電子メールでの連絡先: support@BioFireDX.com ウェブサイト: www.biofiredx.com
	米国以外	bioMérieux 社の担当者等にお問い合わせく ださい。

使用目的

用途

FilmArray 呼吸器パネル 2.1 (以下、呼吸器パネル 2.1 という) は、COVID-19 を含む気道感染症が疑われる患者から採取した鼻咽頭ぬぐい液 (NPS) に含まれる複数の呼吸器ウイルス・細菌の核酸を同時にかつ定性的に検出し同定するために、FilmArray® システムまたは FilmArray® Torch システムと共に使用することを意図した、PCR に基づくマルチプレックス核酸検査法です。

呼吸器パネル 2.1 を使用して、以下の微生物の種類および亜型を同定します。

ウイルス	細菌
Adenovirus Coronavirus 229E Coronavirus HKU1 Coronavirus NL63 Coronavirus OC43 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Human Metapneumovirus Human Rhinovirus/Enterovirus Influenza A, including subtypes H1, H3 and H1-2009 Influenza B Parainfluenza Virus 1 Parainfluenza Virus 2 Parainfluenza Virus 3 Parainfluenza Virus 4 Respiratory Syncytial Virus	<i>Bordetella parapertussis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

この検査で同定される呼吸器系のウイルスおよび細菌から得られる核酸は通常、感染の急性期に NPS 検体から検出されます。呼吸器感染症の徴候および / または症状が見られる人について特定のウイルスや細菌の核酸が検出同定される場合、

同定された微生物の存在を示唆し、他の臨床情報および疫学的情報を参考にすることで呼吸器感染症の診断に役立ちます。この検査の結果は診断、治療または患者管理に関する判断において唯一の根拠として使用されるべきではありません。

呼吸器疾患において陰性結果が得られた場合、この検査では検出されない病原体による感染か、NPS 検体では検出されない可能性がある下気道感染が考えられます。陽性となった場合でも、他の微生物との重複感染の可能性を否定できません。また呼吸器パネル 2.1 により検出された病原体が疾患の原因であるという保証也没有ありません。気道感染症の可能性のある患者さんを評価するときには、他の臨床検査（細菌およびウイルスの培養、免疫蛍光法、X 線検査など）の実施が必要なことがあります。

対象ユーザーおよび利用環境

呼吸器パネル 2.1 は、トレーニングを受けた医療専門家や臨床検査技師が検査室において、またはトレーニングを受けた検査技師の監督の下で使用することを目的としています。

検査の概要および説明

呼吸器病原体は急性の局所的および全身性の疾患を引き起こし、最も重度な症例は小児、高齢者、免疫不全患者で生じます。呼吸器症状には、咳、鼻水、鼻詰まり、発熱、喘鳴、息切れ、頭痛、筋肉痛が含まれます。多くのウイルスおよび細菌によって生じる疾患は類似していることから、臨床症状のみに基づく診断は困難です。原因となっている病原体を同定すると、医師が適切な治療を選択することが可能で、公衆衛生当局は疾患の封じ込めを行う際に有用なデータを得ることが出来ます。呼吸器パネル 2.1 は、1つの鼻咽頭ぬぐい液（nasopharyngeal swab (NPS: 鼻咽頭スワブ)）検体から気道感染症に関連する、22の異なるウイルスおよび細菌を同定するように設計された、リアルタイムネステッドマルチプレックスポリメラーゼ連鎖反応検査です。

検出される微生物の概要

Adenovirus (AdV) は非エンベロープ DNA ウイルスの多様なグループであり、7つの種 (A~G) があります¹。Adenovirus B、C、および E は急性呼吸器疾患を引き起こしますが、すべての種がヒト疾患に関連します²。他の Adenovirus (A、D、F、G) は、膀胱炎、胃腸炎、結膜炎など、さまざまな病気を引き起こす可能性があります³、呼吸器検体でみられることもあります。Adenovirus は隔離された集団内における感染率が高いことから、軍事訓練所、長期療養施設および小児 3 次医療病院などの施設環境で集団発生が頻繁に生じます⁴⁻⁶。Adenovirus は長期間にわたって排出され、感染性を保った状態で物体の表面上に存在し続けます⁶。

Coronavirus (CoV) : Human Coronavirus は 1960 年代に呼吸器病原体として認識されており、ヒト疾患に関連した 7 種の血清学的変異が現在までに特徴付けられています。そのうち 4 種類 (**Coronavirus 229E**、**OC43**、**HKU1**、**NL63**) はヒトにおいて定期的に流行しており、一般的な風邪の約 15% を占めています^{7,8}。そして 2002 年以降、3 種類の株 (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus、Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus、および **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**) が動物からヒトの集団に広がっており⁸、新興の人畜共通病原体として公衆衛生上の脅威となっています。SARS-CoV は、出現から 12 カ月も経たない 2003 年に WHO によって封じ込めが宣言され、2004 年以降、新たな感染者は報告されていません。2012 年に初めて報告された MERS-CoV は⁹、現在も時折、動物から人への伝播に続いて人から人への伝播により集団発生を引き起こしています¹⁰。SARS-CoV-2 は、2019 年末に出現してから短期間でパンデミックのレベルに達した COVID-19 を引き起こす新型コロナウイルスです^{11,12}。Coronavirus はクループや喘息の増悪に関連しています^{13,14}。Coronavirus 229E、OC43、HKU1、および NL63 の感染は冬季に多く発生しており、流行には周期性があると考えられています¹⁵。これらの Coronavirus によって引き起こされる疾病は、一般的に自然治癒します¹⁶。Coronavirus は、上気道感染症に関係することが多いウイルス群です。一方、すべての Human Coronavirus は下気道感染症にも関与し、MERS-CoV、SARS-CoV、および SARS-CoV-2 は Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS: 急性呼吸窮迫症候群) を引き起こす可能性があります、また特に基礎疾患のある患者では入院、合併症の発症、および死亡の割合が大幅に増加します¹⁷。

注: MERS-CoV と SARS-CoV は、呼吸器パネル 2.1 では検出されません。

Human Metapneumovirus (hMPV) は *Paramyxoviridae* 科に属します¹⁸。hMPV は小児の呼吸器病原体として 2001 年に発見報告されました¹⁹。追加の研究で、hMPV 感染はすべての年齢層で発生していることが確認されました²⁰。A、B という 2 つの遺伝子型が同時に流行することがありますが、疾患の重篤度に違いはないと考えられています¹⁸。hMPV は、乳幼児の細気管支炎の第 2 の原因です¹⁸。また、感染により広範な上下気道症状: 咳、鼻汁、喘鳴、呼吸困難、および発熱が生じる場合があります²¹。hMPV は、推定で小児気道感染症の 5~7% の起炎ウイルスであり、全年齢層の感染症の中で 3% は、hMPV が起炎ウイルスです²¹。hMPV の季節的ピークは冬季と早春であり、その多くは Respiratory Syncytial Virus (RSV) の季節的ピークと重なります²²。

Influenza A および B は *Orthomyxoviridae* 科の RNA ウィルスです。毎年のインフルエンザの流行中に、人口の 5~20%が上気道感染症にかかり、急な発熱が生じます²³。Influenza Virus の優位型は抗原ドリフトおよび抗原シフトによりしばしば変化します²⁴。Influenza A は赤血球凝集素 (H) およびノイラミニダーゼ (N) 遺伝子で亜型に分けられます。Influenza A 亜型 **H1N1** および **H3N2** は、ヒトへの感染が最も多く見られる株です。重篤度が高い疾患および高い死亡率は、H3N2 亜型が関与していると考えられています²⁴。2009~10 年のインフルエンザ流行期に、Influenza A (H1N1) pdm09 (H1-2009、「ブタインフルエンザ」としても知られています) が優位に流行し、報告されたインフルエンザ感染症の約 99%を占めた結果、2009 年以前の H1N1 株と入れ替わりしました (表 1)²⁵。現在、インフルエンザの治療には 4 種の抗ウイルス薬 (アマンタジン、リマンタジン、ザナミビル、オセルタミビル) を使用できますが、新しいウイルス株の蔓延により型特異的な有効性と薬物耐性が生じる可能性があります²⁶。ウィルス性または細菌性肺炎の合併により、インフルエンザ感染症による死亡率が上昇します²⁷。

表 1. 米国におけるインフルエンザ亜型感染症の割合 (米国疾病管理センターの報告による)

インフルエンザ流行期 ¹	Influenza A	Influenza A 亜型%			Influenza B
		H1	H1-2009	H3	
2020~2021 ^{2,3}	53.8%	0.0	47.1	52.9	46.2%
2019~2020	58.7%	0.0	92.8	7.2	41.3%
2018~2019	94.3%	0.0	55.5	44.5	5.7%
2017~2018	71.0%	0.0	15.5	84.5	29.0%
2016~2017 ⁴	77.1%	0.0	3.1	96.9	22.9%
2015~2016 ⁴	70.3%	0.0	78.4	21.6	29.7%
2014~2015	83.1%	0.0	0.5	99.5	16.9%
2013~2014	85.2%	0.0	87.3	12.7	14.8%
2012~2013	70.4%	0.0	5.2	94.8	29.6%

¹ 2020 年 12 月 16 日時点の CDC FluView データ。

² 2020 年 12 月 5 日までの累積結果。

³ 本提出書類で示す呼吸器パネル 2.1 前向き臨床データを収集した流行期。

⁴ 本提出書類で示す BioFire FilmArray 呼吸器パネル 2 (RP2) 前向き臨床データを収集した流行期。

Parainfluenza Virus (PIV) は *Paramyxoviridae* 科の RNA ウィルスです。1950 年代に、Parainfluenza Virus は Influenza Virus とは異なる呼吸器病原体であることが明らかになりました²⁸。Parainfluenza Virus は 4 種の型 (**Parainfluenza Virus 1、2、3 および 4**) に分けられます。Parainfluenza Virus 1 は 2 年ごとに秋季に流行し、グループ症例の 50%はこのウィルスによるものです²⁸。Parainfluenza Virus 2 は 1~2 年ごとに流行し、Parainfluenza Virus 1 の流行と交互に生じることがあります²⁸。6 カ月未満の乳児は Parainfluenza Virus 3 感染症にかかりやすく、新生児集中治療室で集団発生が生じます。PIV3 はすべての株の中で最も高い死亡率および罹患率に関与していると考えられています²⁹。流行は春季と夏季に頻繁に発生します²⁸。Parainfluenza Virus 4 感染症は、全ての年齢層で発生しますが、検出がまれなため感染の周期性は確認されていません^{30,31}。

Respiratory Syncytial Virus (RSV) は *Paramyxoviridae* 科に属する RNA ウィルスであり、Human Metapneumovirus および Parainfluenza Virus と近縁です³²。RSV には 2 種の主要亜型 (A と B) があり、罹患率は毎年異なります³³。RSV は、乳児の重度呼吸器疾患の原因として最多で、入院の主な原因は急性細気管支炎です³²。RSV は、成人においても重要な病原体として認識されるようになりましたが、成人の感染は一般に重篤度が低く、上気道に限定されます³⁴。RSV の流行のピークは通常、1 月および 2 月です³⁵。

Rhinovirus および **Enterovirus** は、*Picornaviridae* 科の RNA ウィルスと近縁です。³⁶Human Rhinovirus には、カプシドタンパク質の血清学的特性に基づく 100 を超える血清型があります。³⁶Rhinovirus は「一般的な風邪」の原因として知られていますが、喘息発作の誘発および重度の合併症にも関与することがあります。³⁶Enterovirus は、少なくとも計 89 の異

なる型を含む 4 種に分けられます。個々の型が、乳児および成人の非特異的呼吸器疾患など、異なる臨床症状に関与していると考えられています。³⁷Rhinovirus と Enterovirus は両方とも通年で流行します。^{38,39}

グラム陰性菌の *Bordetella pertussis* は、ワクチンで予防可能な感染性の高い百日咳の主な原因菌であり、公衆衛生機関への報告義務があります⁴⁰⁻⁴²。百日咳は、小児で一般的ですが青年および成人でも発生します。十分なワクチン接種が行われた集団内で、免疫減衰のために集団発生が生じたことが報告されています（免疫はワクチン接種後 5~10 年で低下することが報告されています）^{42,43}。早期（カタル性）百日咳は非特異的であり、百日咳の古典的徴候（発作性咳嗽、吸気性の「喘鳴」、咳嗽後嘔吐のほか、乳児の無呼吸またはチアノーゼ）は、症状発症から約 2 週間経過するまで生じません。*Bordetella parapertussis* は、百日咳に似た、より軽度の疾患を引き起こすことが知られています⁴²。*Bordetella* 感染症のピークシーズンは、特定されていません。

Chlamydia pneumoniae (旧称 *Chlamydophila pneumoniae*) は急性呼吸器感染症を引き起こす偏性細胞内寄生菌であり、非定型 (walking pneumonia (歩ける肺炎)) 市中肺炎および気管支炎の一般的な原因菌です⁴⁴⁻⁴⁶。*C. pneumoniae* には約 3 週間の潜伏期間があり、無症候性保菌者から感染する場合があります⁴⁶。集団発生は学校、兵舎および養護ホームで発生します⁴⁷。*C. pneumoniae* 感染のピーク期は特定されていません。

Mycoplasma pneumoniae は、市中非定型肺炎の原因菌であり、しばしば集団発生を引き起こします^{48,49}。*M. pneumoniae* 感染症の潜伏期間は約 1~4 週間です⁵⁰。*M. pneumoniae* による呼吸器疾患の発生率が最も高い季節は特定されていませんが、3~7 年周期で流行します⁴⁹。

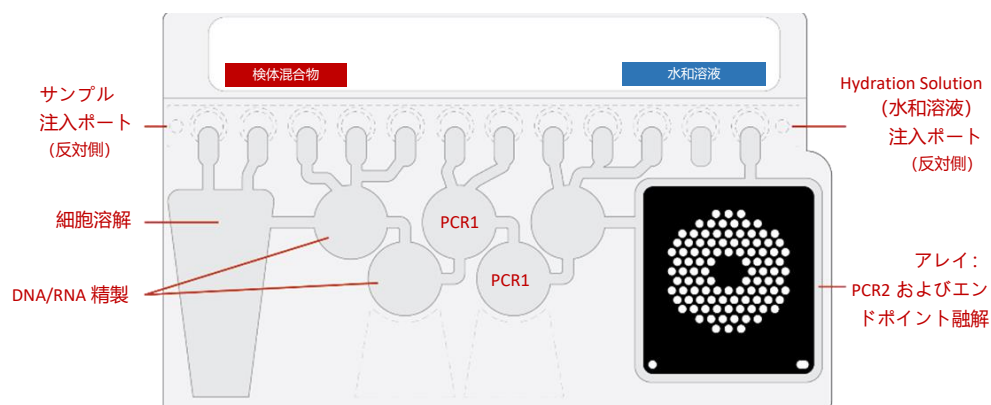
測定の手順

FilmArray® RP2.1 パウチは、同一の NPS 検体内に含まれる複数の呼吸器病原体から核酸を分離、増幅および検出するためのサンプルの準備、逆転写、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、および検出に必要なすべての試薬を備えた閉鎖系ディスプレイ製品です。サンプルの採取後、ユーザーは Hydration Solution (水和溶液)、および Sample Buffer (サンプルバッファー) と混合したサンプルをパウチに注入し、パウチを FilmArray® システム装置モジュールに挿入して、測定を開始します。測定の全工程にかかる時間は 45 分程度です。各プロセスの詳細は、専用機器 FilmArray Torch システム等の「オペレーターマニュアル」を参照してください。

測定中に FilmArray® システムは以下の手順を実行します：

- Sample Buffer (サンプルバッファー) による化学的溶解に加えて、撈拌 (ビーズ破碎) によりサンプルを溶解します。

- サンプル中のすべての核酸を、磁気ビーズテクノロジーを用いて抽出および精製します。
- ネステッドマルチプレックス PCR を次のように実行します：
 - 最初に逆転写を行い、続いてマルチプレックス第 1 ステージの PCR 反応 (PCR1) を実行。
 - 次に多項目について同時に第 2 ステージ PCR 反応 (PCR2) をアレイ上で実行して、PCR1 産物内の配列を増幅。
- エンドポイントの融解曲線データを使用して標的に特異的な増幅産物を検出し、各検出対象の結果を生成します。



付属品

各キットには、30 検体（30 検査キット、製品番号 423742）を試験するための試薬が含まれています。

- 個包装の FilmArray RP2.1 パウチ
- 単回使用（1.0 mL）Sample Buffer（サンプルバッファ）
- 単回用プレフィルド（1.5 mL）Hydration Injection Vials（水和溶液バイアル）（青）
- 単回用 Sample Injection Vials（サンプルインジェクションバイアル）（赤）
- 個包装の Transfer Pipettes（トランスファーピペット）
- FilmArray® RP2.1 パウチモジュールソフトウェア
このソフトウェアは呼吸器パネル 2.1 で測定を行うのに必要です。まだ FilmArray システムまたは FilmArray Torch システムにインストールしていない場合は <https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITIFA20RP2110> でダウンロードできます。

その他必要な器材

- BioFire® FilmArray® システムには次の構成が含まれます。
 - 付属のシステム固有コアソフトウェアを含む FilmArray® システムまたは FilmArray® Torch システム
 - BioFire® FilmArray® Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）
- 10%漂白溶液（10 倍希釈した漂白溶液）または同等の消毒剤

警告および注意事項

一般的な注意事項

1. 呼吸器パネル 2.1 で得られた結果を、患者の徴候および症状、他の診断検査の結果、関連する疫学的情報等と合わせて、訓練を受けた医療従事者が慎重に解釈します。
2. FilmArray RP2.1 パウチは、FilmArray システムおよび FilmArray Torch システムのみで使用してください。
3. パウチに記載された使用期限を必ず確認してください。使用期限を過ぎたパウチは使用しないでください。
4. FilmArray RP2.1 パウチは、個別包装された容器に真空状態で保存されています。パウチの真空状態の完全性を保つことで適切に作動できるよう、パウチを開封して検体を注入する前に、装置 / モジュールが利用・作動可能であることを確認してください。

安全上の注意

1. 使い捨ての清潔なパウダーフリー手袋や検査用白衣を含む(ただし、これらに限定されない)個人用保護具(PPE)を着用してください。皮膚、眼および粘膜を保護してください。試薬又は検体を扱う際は、頻繁に手袋を交換してください。
2. すべてのサンプル及び廃棄物は、感染性が有る物として扱ってください。下記の安全ガイドラインなどを遵守してください:
 - CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*⁵²
 - CLSI 文書 M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*⁵³
 - Interim Laboratory Safety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 に関連する検体の取り扱い方法に関する検査室での暫定安全ガイドライン)
www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab-biosafety-guidelines.html または SARS-CoV-2 に特化したより新しいガイドラインを参照してください。
3. 施設の生体試料取扱いの安全手順に従ってください。
4. 公衆衛生当局が推奨する最新の臨床的および疫学的スクリーニング基準に基づいて SARS-CoV-2 感染が疑われる場合は、適切な感染予防対策を講じて検体を採取する必要があります。SARS-CoV-2 や類似の微生物病原体が陽性の場合、適切なレベルの検査室バイオセーフティ (BSL 3 や BSL 3+ など) を備えた施設でない限り、ウイルス培養は行わないでください。
5. 公衆衛生当局が推奨する最新の臨床的および疫学的スクリーニング基準に基づいて新型 Influenza A Virus への感染が疑われた場合、新型病原性ウイルスに関する適切な感染予防対策を講じて検体を採取し、検査のために検体を国または地方自治体の保健所に送付してください。このような場合には、BSL 3+ の施設を使用できない限り、ウイルス培養は行わないでください。
6. 試薬やサンプル、使用済みのバッファースパイラルなど、このアッセイで使用した試料等は、国および地方自治体の規制に従い廃棄してください。
7. Sample Buffer (サンプルバッファ) には、塩酸グアニジニウムと Triton X100 が含まれています。次のような危険有害性情報があります。

次のような危険有害性情報があります。

- 健康有害性
 - 急性毒性、経口 (区分 4)
 - H302: 飲み込むと有害
 - 皮膚腐食性及び皮膚刺激性 (区分 2)
 - H315: 皮膚刺激を引き起こします。
 - 眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性 (区分 1)
 - H318: 重篤な眼の損傷
- 環境に対する有害性
 - 水生環境有害性、短期 (急性) (区分 1)
 - H400: 水生生物に非常に強い毒性

- 水生環境有害性、長期（慢性）（区分 1）
 - H410: 長期継続的影響によって水生生物に非常に強い毒性
- 注意書き
 - 安全対策
 - P273: 環境への放出を避けること。
 - P280: 保護手袋 / 保護衣 / 保護眼鏡 / 保護面を着用すること。
 - 応急措置
 - P391: 漏出物を回収すること。
 - P332 + P313: 皮膚刺激が生じた場合: 医師の診察 / 手当てを受けること。
 - P305 + P351 + P338: 眼に入った場合: 水で数分間注意深く洗うこと。コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外すこと。その後も洗浄を続けること。
 - P301 + P312: 飲み込んだ場合: 気分が悪いときは、医師 / 中毒センターに連絡すること。
 - P337 + P313: 眼の刺激が続く場合: 医師の診察 / 手当てを受けること。

詳しくは、呼吸器パネル 2.1 の安全性データシート (SDS) : <https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0119> を参照してください。

8. Sample Buffer (サンプルバッファー) は、漂白剤または他の消毒剤と混ぜ合わせた場合、有害物質およびガスが発生します。

警告: 決して漂白剤を Sample Buffer (サンプルバッファー) やサンプル廃棄物に加えないでください。

9. 推奨消毒剤である漂白剤は腐食性であり、眼や皮膚に重度の炎症や損傷を生じるおそれがあります。ガスまたは蒸気が気道に炎症を起こすおそれがあります。漂白剤は飲み込んだり吸入したりすると有害です。
 - 眼に接触した場合: 眼を開いたままにして、15~20 分間水ですすいでください。すすぎ始めて 5 分経ったらコンタクトレンズを外し、さらに眼をすすぎ続けてください。診察を受けてください。
 - 皮膚に接触した場合: 直ちに皮膚を大量の水で 15 分以上洗ってください。炎症が生じた場合は、診察を受けてください。
 - 飲み込んだ場合: 無理に嘔吐を誘発させようとしないでください。コップ 1 杯の水を飲んでください。炎症が生じた場合は、診察を受けてください。
 - 詳細については、適切な安全性データシート (SDS) をご覧ください。

検査室での注意事項

1. 微生物汚染の防止

呼吸器パネル 2.1 は、非常に高感度な検査であり、使用に際しては以下のガイドラインや本取扱説明書に記載された検査プロセスに従い、サンプルおよび作業エリアの汚染を防ぐことが重要です:

- 検査室の担当者は、無症状のまま一般的な呼吸器病原体を保有または排出している可能性があり、処理中に検体を誤って汚染してしまう可能性があります。本書に記載するサンプル処理の手順を遵守して汚染を回避してください。サンプルは、清潔なバイオセーフティキャビネット内で扱うか、各施設のガイドラインに従って扱

ってください。バイオセーフティキャビネットを使用しない場合、サンプルを調製する際は、無風エアースボックス (AirClean PCR ワークステーションなど)、スプラッシュシールド (Bel-Art Scienceware Splash Shields など)、またはフェイスシールドを用いる必要があります。

- 検査室の担当者は、呼吸器症状（鼻水、咳）が見られる場合には標準的な手術用マスク（または同等品）を着用し、検体を取り扱う際にマスクに触れないようにしてください。
- 最初にエリアを十分に清掃した場合を除き、日常的に呼吸器病原体培養に使用するエリア、または免疫蛍光検査に使用するエリアでは、検体やパウチを取り扱わないことをお勧めします。
- 検体を処理する前に、新たに調製した 10% 漂白溶液（10 倍希釈した漂白溶液）または同等の消毒剤などの適切な洗浄剤を使用して、作業場および BioFire[®] Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）の両方を十分に清掃してください。残留物の蓄積および検体へのダメージや消毒剤による妨害を避けるため、消毒した表面を水で拭いてください。
- 検体およびパウチは一度にひとつずつ取り扱い、検査してください。パウチや検体が替わるたびに必ず手袋を取り替え、作業エリアを清掃してください。
- バルク包装から Sample Buffer（サンプルバッファー）アンプルや Sample/Hydration Injection Vials（サンプルインジェクションバイアル / 水和溶液バイアル）を取り出す際は清潔な手袋を着用してください。使用しないものはバルク包装に戻し再度密封してください。
- 可能であれば、呼吸器パネル 2.1 で検出される病原体（インフルエンザ、poliovirus、SARS-CoV-2、および *Bordetella pertussis* など）用のワクチン物質に曝露されるエリアでは、検体の採取や取り扱いは行わないでください。検体の採取および取り扱い中は汚染を避けることに特に注意を払ってください。*B. pertussis* 無細胞ワクチンの一部（Pentacel[®]、Daptacel[®]、および Adacel[®]）には、PCR で検出可能な DNA が含まれています。検体や検査器材がワクチンで汚染されると、結果が *B. pertussis* 偽陽性となることがあります (<http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>)。

2. 増幅産物汚染の防止

PCR に基づくアッセイの一般的な懸念事項は、PCR 増幅産物（アンプリコン）を扱う作業場の汚染による偽陽性結果です。FilmArray RP2.1 パウチは閉鎖系システムであるため、検査完了後にもパウチが無傷であれば、増幅産物汚染のリスクは低くなります。増幅産物（アンプリコン）汚染を防ぐため、上記に加えて以下のガイドラインを遵守してください：

- 試験完了直後に、使用済みパウチをバイオハザード容器に入れて廃棄してください。
- 試験完了後、必要以上にパウチに触らないでください。
- 使用済みのパウチを取り扱った後は、保護手袋を取り替えてください。
- 穴をあける可能性のある物や鋭利な刃物にパウチが触れないようにしてください。

警告：パウチ外面に液体を認めたら、ただちに液体およびパウチをバイオハザード容器に入れ、廃棄してください。装置および作業エリアは、専用機器 FilmArray Torch システム等の「オペレーターマニュアル」の指示に従い、除染してください。

作業エリアを除染するまで、次の測定は実施しないでください。

3. 輸送培地または生理食塩液には呼吸器パネル 2.1 で検出可能な濃度で、かつ増殖不能な微生物や核酸が含まれていることがあります。

増殖不能な微生物や核酸が、輸送培地または生理食塩液に存在する場合、試験結果が偽陽性になることがあります。

公衆衛生の報告に関する注意事項

報告義務のある疾患の通知に関する連邦・州・地方自治体の規則は頻繁に更新され、多数の微生物が監視および発生調査の対象になっています^{51,52}。さらに、米国疾病対策予防センター（CDC）では、培養非依存性診断検査（CIDT）で報告義務のある疾患の病原体が検出された場合、流行の検知や疫学的調査に役立てるため、研究機関に分離株や臨床物質を採取して適切な公衆衛生検査機関に速やかに提出することを奨励しています。研究所は国や地方自治体の規則に従う責任があり、分離株や臨床サンプル提出のガイドラインについて州や地方自治体の公衆衛生研究機関に問い合わせる必要があります。

米国では、百日咳は全国的に報告義務がある感染症です。*Bordetella pertussis* が検出された場合には、国の定めに従い国または地方自治体の保健所に適切に通知してください。

米国の研究機関は、SARS-CoV-2 の陽性結果をすべて、適切な公衆衛生当局に報告する必要があります。

試薬の保存、取扱いおよび安定性

1. 試薬パウチおよびバッファーを含む検査キットは室温 (15~25°C) で保存してください。**冷蔵しないでください。**
2. 冷暖房機の換気口の近く、または直射日光下での保存は避けてください。
3. キット構成成品はまとめて保管および使用してください。キット構成成品を別のキットの構成成品と一緒に使用しないでください。すべてのパウチを使い終わった際、キット内の余分な構成成品は廃棄してください。
4. サンプルの測定準備が整うまで、パッケージからパウチを取り出さないでください。パウチをパッケージから取り出した後は、できるだけ早く (約 30 分以内に) パウチをロードしてください。
5. パウチをロードした後は、できるだけ早く (約 60 分以内に) 試験を開始してください。ロードしたパウチは、試験前に 40°C (104 °F) を超える温度に曝さないでください。

検体の要件

下表では、検体の採取、準備、取扱いに関する要件について説明します。正確な測定結果が得られるよう、以下の点に留意してください。

検体タイプ	鼻咽頭ぬぐい液 (NPS) は標準法に従って採取し、直ちに 3 mL までの輸送培地または生理食塩液に入れてください。
サンプル容量	0.3 mL (300 µL)
輸送と保管	<p>検体は、できるだけ早く、呼吸器パネル 2.1 で試験してください。</p> <p>保管が必要な場合、検体は下記の通り保存できます：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 室温で最長 4 時間まで (15~25°C) • 冷蔵で最長 3 日間まで (2~8°C) • 凍結状態で (≤ -15°C または ≤ -70°C) (最長 30 日間まで)^a

^a 本検体タイプについて 30 日間までの凍結保存について評価済みです。しかし、-70°C 以下でより長い期間の凍結保存が許容される場合もあります。サンプル保管の妥当性に関する施設の規則およびプロトコルに従ってください。



注：検体は試験前に遠心しないでください。




注：漂白剤は検体内の微生物 / 核酸を損傷し、偽陰性の結果をもたらす可能性があります。採取、消毒、および試験手順中の検体と漂白剤との接触は避けてください。

手順

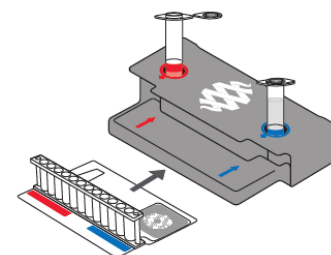
パウチおよびサンプルを扱う際は、清潔な手袋などの個人保護具（PPE）を使用してください。FilmArray RP2.1 パウチは一度にひとつずつのみを準備し、サンプルやパウチが替わるたびに手袋を取り替えてください。パウチにサンプルを追加したら、速やかに装置にセットし、測定を開始します。測定が完了したら、パウチはバイオハザード容器に廃棄してください。

ステップ 1: パウチの準備

1. 直前に準備した 10%漂白剤（または適切な消毒剤）を使用して、作業エリアと BioFire Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）を丁寧に洗浄し、最後に水拭きします。
2. 切り目のある外包装を破り、保護容器を開き、真空シールされたパッケージからパウチを取り出します。

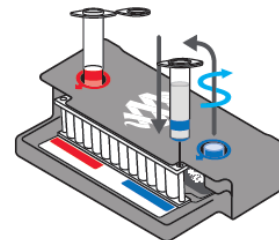
 **注:** パウチの真空シールが無傷でなくても、パウチを使用できる場合があります。「パウチの水和」セクションの手順に従い、パウチを水和させてください。水和が成功した場合は、試験を実施できます。水和しない場合はパウチを廃棄し、新しいパウチを使用してサンプルを試験してください。

3. パウチに記載された使用期限を確認します。期限切れのパウチは使用しないでください。
4. パウチを Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）に差し込み、パウチの赤および青のラベルと Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）の赤および青の矢印の位置を合わせます。
5. 赤いキャップの **Sample Injection Vial**（サンプルインジェクションバイアル）を Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）の **赤いウェル** に配置します。
6. Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）の **青いウェル** の中に、青キャップの **Hydration Injection Vial**（水和溶液バイアル）を配置します。



ステップ 2: パウチの水和

1. **Hydration Injection Vial**（水和溶液バイアル）を回して青いキャップから外します。
2. 青いキャップを BioFire Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）に残したまま、**Hydration Injection Vial**（水和溶液バイアル）を取り出します。
3. **Hydration Injection Vial**（水和溶液バイアル）のカニューレ先端を、Pouch Loading Station（パウチローディングステーション）の青い矢印のすぐ下にある **パウチ水和ポート** に挿入します。
4. 「ポン」という弱い音が鳴って抵抗感が弱まるまで、確実かつ速い動きで力強く押し下げてシールに穴をあけます。減圧により正確な容量の Hydration Solution（水和溶液）がパウチに吸引されるのを待ちます。



- Hydration Solution（水和溶液）が自動的にパウチに吸引されない場合はステップ 2 を繰り返し、**パウチ水和ポート** のシールが破られたことを確認します。Hydration Solution（水和溶液）がパウチに吸引されない場合は、そのパウチを廃棄して新しいパウチを取り出し、ステップ 1: 「パウチの準備」からやり直してください。

5. パウチが水和されたことを確認します。

- バーコードラベルを下に反転させ、液体が（パウチの硬いプラスチック部分の底にある）試薬ウェルに入ったことを確認してください。小さい気泡がみられることがあります。
- パウチが水和しない（乾燥試薬が白いペレット状を呈している）場合はステップ 2 を繰り返し、**パウチ水和ポート**のシールが破られたことを確認します。Hydration Solution（水和溶液）がパウチに吸引されない場合はそのパウチを廃棄して新しいパウチを取り出し、ステップ 1: 「パウチの準備」からやり直してください。

ステップ 3: 検体混合物の準備

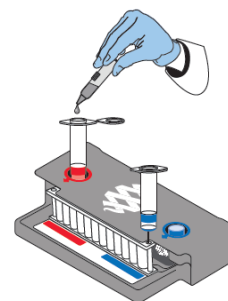
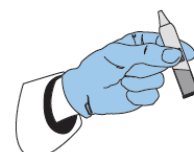
1. Sample Buffer（サンプルバッファー）を **Sample Injection Vial（サンプルインジェクションバイアル）** に注入します。

- Sample Buffer（サンプルバッファー）のアンブルを、先端を上向きにして持ちます。



注: 汚染が生じる可能性があるため、取り扱い中にアンブル先端に触れないようにしてください。

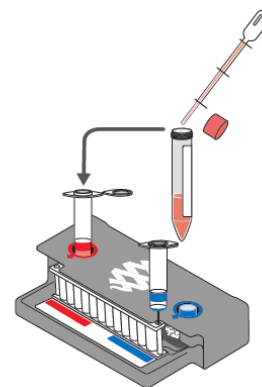
- アンブル側面のざらざらしたプラスチックタブを指で強く押してシールを破ります。
- 赤いキャップの **Sample Injection Vial（サンプルインジェクションバイアル）** の上でアンブルを逆さまにし、最初にゆっくりと強く押し出した後にもう一度押し出して、Sample Buffer（サンプルバッファー）を注入します。



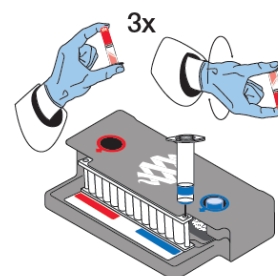
注: アンブルから何度も押し出さないでください。何度も押し出すと泡が生じるので避けてください。

警告: Sample Buffer（サンプルバッファー）は飲み込むと有害であり、重篤な眼損傷や皮膚刺激を引き起こすおそれがあります。

- NPS 検体をボルテックスミキサーまたは上下反転でよく混ぜます。
- 検査キット付属の Transfer Pipette（トランスファーピペット）を使用して、Transfer Pipette（トランスファーピペット）の 3 本目のラインまで（約 0.3 mL）検体を吸引します。
- サンプルを **Sample Injection Vial（サンプルインジェクションバイアル）** の Sample Buffer（サンプルバッファー）に加えます。
- Sample Injection Vial（サンプルインジェクションバイアル）** の蓋を固く閉め、Transfer Pipette（トランスファーピペット）をバイオハザード廃棄物コンテナに廃棄します。



注: サンプルを **Sample Injection Vial（サンプルインジェクションバイアル）** に加えた後に **Transfer Pipette（トランスファーピペット）** でかき混ぜないでください。



6. Pouch Loading Station (パウチローディングステーション) から **Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** を取り出し、3 回以上転倒混和します。
7. **Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** を Pouch Loading Station (パウチローディングステーション) の赤いウェルに戻します。

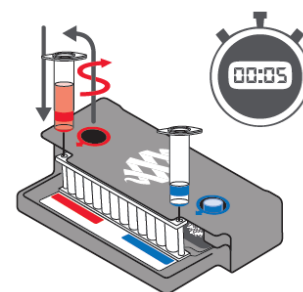
ステップ 4: 検体混合物のロード

1. **Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** をゆっくりと回して赤いキャップから外し、バイアルをキャップ内に静置して 5 秒待ちます。



注: 5 秒間待つことで、サンプルから垂れて汚染されるリスクが低くなります。

2. **Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** を持ち上げ、赤いキャップは Pouch Loading Station (パウチローディングステーション) のウェルに残したまま、**Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** カニューレ先端を Pouch Loading Station (パウチローディングステーション) の赤い矢印のすぐ下にある **パウチサンプルポート** に差し込みます。
3. 確実かつ速い動きで力強く押し下げてシールに穴を空けると (「ポン」という弱い音が鳴ります)、サンプルが減圧によってパウチに吸引されます。
4. サンプルがロードされたことを確認します。
 - バーコードラベルを下に反転させ、液体がサンプルポートの隣にある試薬ウェルに入ったことを確認してください。
 - パウチが **Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** からサンプルを吸引しなかった場合、そのパウチは廃棄してください。新しいパウチを取り出し、ステップ 1: 「パウチの準備」からやり直してください。
5. **Sample Injection Vial (サンプルインジェクションバイアル)** および **Hydration Injection Vial (水和溶液バイアル)** を適切なバイオハザード鋭利物容器に廃棄します。
6. パウチラベルの所定の欄に Sample ID (サンプル ID) を記録 (またはバーコード化された Sample ID (サンプル ID) を貼付) し、FilmArray Pouch Loading Station (パウチローディングステーション) からパウチを取り出します。




ステップ 5: パウチの測定

BioFire[®] FilmArray[®]ソフトウェアでは、オペレータが円滑に作業できるよう、画面上に手順ごとの指示が表示されます。ここでは、FilmArray システムおよび FilmArray Torch システムについて簡単に説明します。詳細な手順は、専用機器 FilmArray Torch システム等の「オペレーターマニュアル」を参照してください。

FilmArray システム

1. システム (装置とコンピュータ) がオンになっており、ソフトウェアが起動していることを確認します。
2. 画面上の説明とオペレーターマニュアルに記載の手順に従い、パウチをモジュールに入れ、パウチ、サンプル、およびオペレータに関する情報を入力します。

3. パウチ ID (Lot Number (ロット番号) と Serial Number (シリアル番号))、Pouch Type (パウチタイプ)、Protocol (プロトコル) の情報は、バーコードをスキャンすると自動的に読み込まれます。バーコードをスキャンできない場合は、パウチのラベルに印刷されたパウチの Lot Number (ロット番号) および Serial Number (シリアル番号)、Pouch Type (パウチタイプ)、Protocol (プロトコル) を該当するフィールドに手動で入力します。データの入力ミスを防止するため、パウチ情報はバーコードからスキャンすることを強く推奨します。

 **注:** Pouch Type (パウチタイプ) を手動で選択する場合は、Pouch Type (パウチタイプ) が FilmArray RP2.1 パウチ上のラベルと一致していることを確認してください。

4. Sample ID (サンプル ID) を入力します。Sample ID (サンプル ID) は手動で入力することも可能ですが、バーコード化された Sample ID (サンプル ID) を使用している場合はバーコードスキャナーでスキャンすることも可能です。
5. 必要に応じて Protocol (プロトコル) ドロップダウンリストから、検体タイプに適切なプロトコルを選択または確認します。呼吸器パネル 2.1 では、一つのプロトコルがドロップダウンリストに入っています。
6. Name (名称) フィールドおよび Password (パスワード) フィールドに、一名のユーザー名およびパスワードを入力します。

 **注:** ユーザー名がソフトウェアによって認識されるまで、ユーザー名は赤字のまま表示されます。


7. 画面上の測定情報を確認します。内容に間違いがなければ、Start Run (測定の開始) を選択します。
測定を開始すると、画面に実行中の手順のリストと残り時間が表示されます。

 **注:** 操作開始直後の 1 分間は、ビーズ破碎装置・ビーズビータから高音のノイズが発生します。

8. 測定が完了したら画面上の説明に従ってパウチを取り出し、直ちにバイオハザード廃棄物コンテナに廃棄します。
9. 測定ファイルは BioFire ソフトウェアデータベース内に自動的に保存され、検査報告を表示、印刷、PDF ファイルとして保存できます。

FilmArray Torch システム

1. システムの電源がオンになっていることを確認します。
2. タッチスクリーンで利用できるモジュールを選択するか、バーコードスキャナーを使用してパウチのバーコードをスキャンします。
3. パウチ ID (Lot Number (ロット番号) と Serial Number (シリアル番号))、Pouch Type (パウチタイプ)、Protocol (プロトコル) の情報は、バーコードをスキャンすると自動的に読み込まれます。バーコードをスキャンできない場合は、パウチのラベルに印刷されたパウチの Lot Number (ロット番号) および Serial Number (シリアル番号)、Pouch Type (パウチタイプ)、Protocol (プロトコル) を該当するフィールドに手動で入力します。データの入力ミスを防止するため、パウチ情報はバーコードからスキャンすることを強く推奨します。

 **注:** Pouch Type (パウチタイプ) を手動で選択する場合は、Pouch Type (パウチタイプ) が FilmArray RP2.1 パウチ上のラベルと一致していることを確認してください。

4. Sample ID (サンプル ID) を入力します。Sample ID (サンプル ID) は手動で入力することも可能ですが、バーコード化された Sample ID (サンプル ID) を使用している場合はバーコードスキャナーでスキャンすることも可能です。

5. パウチを利用できるモジュールに挿入します。

- パウチ貼付ラベルが折り重なっておらず、パウチ上で平らになっていることを確認します。パウチを挿入すると、モジュールがチャンバー内にパウチを自動的に引き込みます。

6. 必要に応じて Protocol (プロトコル) ドロップダウンリストから、検体タイプに適切なプロトコルを選択または確認します。呼吸器パネル 2.1 では、一つのプロトコルがドロップダウンリストに入っています。

7. オペレータのユーザー名とパスワードを入力し、Next (次へ) を選択します。



注: ユーザー名がソフトウェアによって認識されるまで、ユーザー名は赤字のまま表示されます。

8. 画面上の測定情報を確認します。内容に間違いがなければ、Start Run (測定の開始) を選択します。

測定が始まると、モジュールが実行しているステップのリスト、および測定時間の残りの分数が画面に表示されます。



注: 操作開始直後の 1 分間は、ビーズ破碎装置から高音のノイズが発生します。

9. 測定が終了したら一部が排出されたパウチを取り出し、直ちにバイオハザード廃棄物コンテナに廃棄します。

10. 測定ファイルは BioFire ソフトウェアデータベース内に自動的に保存され、検査報告を表示、印刷、PDF ファイルとして保存できます。

精度管理

プロセスコントロール

各パウチには2つのプロセスコントロールが含まれます:

1. RNA Process control (RNA プロセスコントロール)

RNA Process Control (RNA プロセスコントロール) アッセイとして、酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) の RNA 転写を利用しています。この酵母は凍結乾燥された状態でパウチ内に含まれており、サンプルをロードすることで水和されます。コントロール物質は溶解、核酸精製、逆転写、PCR1、希釈、PCR2、および DNA 融解曲線など、試験プロセスのステージすべてに関与します。コントロールの結果が陽性の場合、FilmArray RP2.1 パウチ内で行われたすべての手順が成功したことを意味します。

2. PCR2 Control (PCR2 コントロール)

PCR2 Control (PCR2 コントロール) アッセイは、乾燥した状態で、プライマーとともにアレイウェルに充填された標的 DNA を検出します。結果が陽性の場合、PCR2 が成功したことを示しています。


2種類のコントロールアッセイは、いずれも陽性でなければなりません。コントロールが失敗した場合は、新しいパウチを用いてサンプルを再試験する必要があります。

試験システムパフォーマンスのモニタリング

RNA Process Control (RNA プロセスコントロール) または PCR2 Control (PCR2 コントロール) の融解温度 (T_m) が許容範囲 (前者は 80.3~84.3°C、後者は 73.8~77.8°C) から外れた場合、その測定はソフトウェアにより失敗と判断されます。国や地方自治体、認定機関の品質管理条件により定められている場合、検査品質管理実施基準に従い、コントロールアッセイの T_m 値の傾向を特定し、記録を維持することで、専用医療機器のシステムをモニタリングできます^{56,57}。コントロールアッセイの T_m 値を求める手順については、専用機器 FilmArray Torch システム等の「オペレーターマニュアル」を参照してください。PCR2 Control (PCR2 コントロール) は、いくつかの FilmArray のパウチタイプで使用されるため、複数のパウチタイプが同じ FilmArray システム上で使用される場合、システムをモニタリングするために使用できます。

外部コントロール

該当する場合、外部コントロールは、施設のプロトコルおよび適切な認定機関の要求事項に従い、規定どおりに用いなければなりません。輸送培地または生理食塩液を外部陰性コントロールとして使用できます。外部陽性コントロールには、すでに同定されている陽性サンプル、または同定された既知の微生物をスパイクした陰性サンプルを使用できます。他の製造業者から市販の外部コントロール物質を入手することも可能です。該当する場合、これらの材料は、製造業者の指示および該当する認定機関の要求事項に従って使用しなければなりません。

 **注: 汚染により、陰性または陽性外部コントロールにおいて、予期しない陽性結果が生じる可能性があります。予期しない陽性結果が確認された場合は、作業スペースを丁寧に洗浄、除染し、予期しない結果が続くようであればカスタマーサポートにお問い合わせください。**

結果の解釈

アッセイの解釈

PCR2 が完了すると、装置は PCR 産物に対して高解像度 DNA 融解解析を実施し、各ウェルで生成された蛍光シグナルを測定します（詳細は専用機器 FilmArray Torch システム等の「オペレーターマニュアル」を参照してください）。その後、BioFire FilmArray ソフトウェアはいくつかの解析を行い、最終アッセイ結果を出します。解析手順は以下のとおりです。

融解曲線の解析。 BioFire FilmArray ソフトウェアは PCR2 アレイの各ウェルに対して DNA 融解曲線を評価し、PCR 産物がそのウェルに存在しているかどうかを判定します。融解曲線プロファイルが PCR 産物の存在を示している場合、解析ソフトウェアは曲線の融解温度（Tm）を算出し、そのアッセイで期待される Tm 範囲と比較します。Tm がアッセイに固有の Tm 範囲内にあるとソフトウェアが確定した場合、その融解曲線は陽性と判定されます。融解曲線が適切な Tm 範囲内ないとソフトウェアが確定した場合、その融解曲線は陰性と判定されます。

反復解析。 融解曲線の特定が完了すると、ソフトウェアは各アッセイに対して 3 回実施された測定結果を評価し、結果を確定します。最終的にアッセイが陽性と判定されるには、3 つの融解曲線のうち少なくとも 2 つが陽性であり、かつ 3 つの陽性融解曲線のうち少なくとも 2 つの Tm 値が類似している（1°C 以内である）必要があります。これらの基準を満たさない場合、陰性と判定されます。

微生物の解釈

呼吸器パネル 2.1 で検出される微生物の多くは、対応するアッセイが 1 つでありそのアッセイが陽性であればその微生物が Detected（検出）されたと報告されます。たとえば、Human Metapneumovirus の場合、hMPV アッセイが陽性であれば（アレイの 3 つの hMPV アッセイウェルのうち 2 つ以上で、同等の陽性融解ピークが示され、Tm 値がアッセイ固有の Tm 範囲内にある場合に）Human Metapneumovirus Detected（検出）という検査報告結果になります。Adenovirus、Influenza A、および SARS-CoV-2 の試験結果は、複数のアッセイ結果の解釈によって決まります。この複数アッセイ結果の解釈と対処について以下に示します。

Adenovirus

FilmArray RP2.1 パウチには、Adenovirus の検出用に 5 種類のアッセイ（Adeno2、Adeno3、Adeno6、Adeno7.1、および Adeno8）が含まれています。BioFire FilmArray ソフトウェアはこれらのアッセイのそれぞれを個別に解釈し（上記の通り）、結果を組み合わせる Adenovirus の最終検査結果とします。1 つ以上のアッセイが陽性となれば、Adenovirus Detected（検出）という検査報告結果となります。アッセイのすべてが陰性であれば、Adenovirus Not Detected（非検出・検出なし）という検査報告結果となります。

Influenza A

呼吸器パネル 2.1 のアッセイは、Influenza A を検出し、一般的な赤血球凝集素亜型を区別するように設計されています。そのために、呼吸器パネル RP2.1 は 2 つの Influenza A アッセイ（FluA-pan-1、FluA-pan-2）と、赤血球凝集素遺伝子を調べる 3 つの亜型分類アッセイ（FluA-H1-2、FluA-H1-2009、FluA-H3）を使用します。個々のアッセイは個別に解釈され（上記の通り）、Influenza A に関する検査結果は表 2 に示した 5 通りのアッセイを組み合わせたものに基づきます。Influenza A（または亜型）の Equivocal（判定保留）の結果は、検体中のウイルスの力価が低く、必要な 1 つ以上のアッセイで検出されない場合に発生します（表 2）。Influenza A Equivocal（判定保留）の結果は非定型な Influenza A 亜型（トリの H7N9 型や H5N1 型）や、新型 Influenza A 株の存在を示す可能性もあります。Equivocal（判定保留）の結果が出た検体や、複数の Influenza A 亜型が検出された検体は、一度再検査する必要があります。

表 2. Influenza A について考えられるアッセイ結果と対応する解釈

結果	アッセイ	FluA-pan アッセイ (n=2)	FluA-H1-2	FluA-H1-2009	FluA-H3	対処
Influenza A Not Detected (非検出)		Negative	Negative	Negative	Negative	なし
Influenza A H1		≥ 1 アッセイが Positive	Positive	Negative	Negative	
Influenza A H3		≥ 1 アッセイが Positive	Negative	Negative	Positive	
Influenza A H1-2009		≥ 1 アッセイが Positive	Positive または Negative	Positive	Negative	
Influenza A H1 Influenza A H3		≥ 1 アッセイが Positive	Positive	Negative	Positive	重複感染の可能性はあるが稀であり ^a 、結果を確認するために一度再検査する ^b
Influenza A H1-2009 Influenza A H3		≥ 1 アッセイが Positive	Positive または Negative	Positive	Positive	
Influenza A (亜型は検出されず)		2 アッセイが Positive	Negative	Negative	Negative	再検査 (下記を参照)
Influenza A Equivocal (判定保留)		1 アッセイが Positive	Negative	Negative	Negative	再検査 1 回 (手順については、後述の Result Summary (結果概要) セクションを参照してください)。
Influenza A H1 Equivocal (判定保留)		Negative	Positive	Negative	Negative	
Influenza A H3 Equivocal (判定保留)		Negative	Negative	Negative	Positive	
Influenza A H1-2009 Equivocal (判定保留)		Negative	Positive または Negative	Positive	Negative	

^a 呼吸器パネル 2.1 は多価ワクチンに含まれている複数の Influenza Virus を同時に検出できます (「注意事項」を参照)。

^b 反復して複数の亜型の陽性結果が得られた場合は、他の FDA 認可インフルエンザ亜型分析検査でさらに確認する必要があります。

Influenza A (亜型は検出されず)

FluA-pan アッセイの両方が陽性で、赤血球凝集素亜型分類アッセイのいずれも陽性ではない場合は、Influenza A (亜型は検出されず) と解釈されます。このような結果は、検体中のウイルスの力価が低く、かつ、亜型分類アッセイで検出されない場合に生じます。この結果は、新型 Influenza A 株の存在も示唆します。どちらの場合にも、問題のサンプルを再検査する必要があります。再検査で異なる結果が得られた場合には、3 回目の検査を行い、再検査の正確さを確認します。再検査で同じ結果が得られた場合は、適切な外部コントロール物質 (Influenza A H1、Influenza A H3、Influenza A H1-2009 が陽性であるとわかっているサンプル) を使用して FilmArray RP2.1 パウチの機能を検証する必要があり、PCR 産物の汚染を調べるために陰性コントロールの測定も行う必要があります。呼吸器パネル 2.1 が外部コントロールおよび陰性コントロールを正確に特定した場合、確認検査のために管轄の公衆衛生当局に連絡します。

SARS-CoV-2


FilmArray RP2.1 パウチには、SARS-CoV-2 を検出するための 2 種類のアッセイが含まれています。各アッセイの標的を以下の表 3 に示します。BioFire FilmArray ソフトウェアは、個々のアッセイを独立して解釈し、どちらか一方または両方のアッセイ結果が陽性の場合、検査報告には Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) を Detected (検出) と表示します。両方のアッセイ結果が陰性の場合、検査報告の結果は Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Not Detected (非検出) となります。


表 3. 呼吸器パネル 2.1 での SARS-CoV-2 アッセイの遺伝子標的

アッセイ名	遺伝子標的
SARSCoV2-1	スパイクタンパク質 (S) 遺伝子
SARSCoV2-2	膜タンパク質 (M) 遺伝子

呼吸器パネル 2.1 検査報告

呼吸器パネル 2.1 検査報告は、測定が完了すると自動的に表示され、印刷または PDF ファイルとして保存できます。各レポートには Run Summary (測定概要)、Result Summary (結果概要)、および Run Details (測定詳細) セクションが含まれています。


BioFire®
Respiratory Panel 2.1



www.BioFireDx.com

Run Summary

Sample ID:	RP2.1example	Run Date:	04 April 2020
Detected:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Controls:	5:21 PM
Equivocal:	● Influenza A		Passed

Result Summary

Viruses	
Not Detected	Adenovirus
Not Detected	Coronavirus 229E
Not Detected	Coronavirus HKU1
Not Detected	Coronavirus NL63
Not Detected	Coronavirus OC43
✓ Detected	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
Not Detected	Human Metapneumovirus
Not Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus
● Equivocal	Influenza A
Not Detected	Influenza B
Not Detected	Parainfluenza Virus 1
Not Detected	Parainfluenza Virus 2
Not Detected	Parainfluenza Virus 3
Not Detected	Parainfluenza Virus 4
Not Detected	Respiratory Syncytial Virus
Bacteria	
Not Detected	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)
Not Detected	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)
Not Detected	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Not Detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Run Details

Pouch:	RP2.1 v1.0	Protocol:	NPS2 v3.2
Run Status:	Completed	Operator:	JDoe
Serial No.:	01234567	Instrument:	TM8CCF3
Lot No.:	012345		

Run Summary (測定概要)

検査報告の **Run Summary (測定概要)** セクションには、Sample ID (サンプル ID)、測定の日時、コントロール結果、および検査結果の全体の概要を表示します。Detected (検出) と判定された微生物は、概要の対応するフィールドにリストアップされますが、すべての微生物分析が陰性となった場合、Detected (検出) フィールドには「None (該当なし)」と表示されます。Controls (コントロール) には、Passed (合格)、Failed (失敗)、Invalid (無効) のいずれかの結果が表示されます。表 4 では、考えられる各コントロールフィールド結果に関する詳細情報を提供します。

表 4. 呼吸器パネル 2.1 検査報告の Controls (コントロール) フィールドの解釈

コントロール結果	説明	対処
Passed (合格)	測定が正常に完了 かつ 両方のパウチコントロールが成功	なし 検査報告に示された結果を報告してください

コントロール 結果	説明	対処
Failed (失敗)	測定が正常に完了 しかし パウチコントロール (RNA Process Control (RNA プロセスコントロール) および / または PCR2 Control (PCR2 コントロー ル)) が 1 つ以上失敗	新しいパウチで再検査してください。 もしエラーが解消されない場合は、テクニカル サポートに連絡してください。
Invalid (無効)	測定が完了しなかったため、 コントロールは無効 (通常はソフトウェア / ハードウェアエラーが原因)	測定中に表示されたエラーコードと、試験レポートの Run Details (測定詳細) セクションにある Run Status (測定状況) を確認してください。専用機器 FilmArray Torch システム等の「オペレーターマニュアル」を参照 するか、テクニカルサポートに連絡してください。 エラーが解消された後、検査を繰り返すか、他の 装置を使用して検査を繰り返してください。

Result Summary (結果概要)

検査報告の **Result Summary (結果概要)** セクションには、パネルで検査した各標的の結果がリストされます。各微生物に対する結果は Detected (検出)、Not Detected (非検出)、Invalid (無効) のいずれかとなります (Influenza A とその亜型の結果は、Equivocal (判定保留) となる場合もあります)。表 5 に、各解釈の説明と、最終結果を得るために必要なフォローアップを示します。

表 5. 結果と必要な対処

結果	説明	対処
Detected (検出) ^a	測定が正常に完了 かつ 両方のパウチコントロールが Passed (合格) かつ 微生物のアッセイが POSITIVE (陽性) (上記の「アッセイの解釈」セクションに示した陽性結果の要件を満たした)	結果を報告してくだ さい。
Not Detected (非検出)	測定が正常に完了 かつ 両方のパウチコントロールが Passed (合格) かつ 微生物のアッセイが NEGATIVE (陰性) (上記の「アッセイの解釈」セクションに示した陽性結果の要件を満たさなかった)	結果を報告してくだ さい。
Equivocal (判定保留)	測定が正常に完了 かつ 両方のパウチコントロールが Passed (合格) かつ Influenza A の場合、陽性と陰性のアッセイ結果を組み合わせたものが確定的ではなかった (表 2 を参照)	元のサンプルを一度再検 査し、再検査の結果 ^b を 報告します。

結果	説明	対処
Invalid (無効)	パウチコントロールが Failed (失敗) または 測定が正常に完了しなかった (Run Status (測定状況) に次のように表示されます: Aborted (中止)、Incomplete (未完了)、Instrument Error (装置エラー)、または Software Error (ソフトウェアエラー))	指示については、表 4 の FilmArray 検査報告の Control (コントロール) フィールドの解釈を 参照してください。

^a 1 つの検体から 4 種以上の微生物が検出された場合は、複数菌の感染を確認するため再検査の実施を推奨します。

^b Equivocal (判定保留) の結果は、検体中のウイルスの力価が低い (LoD 未満) 場合に生じる可能性があります。Equivocal (判定保留) の結果はまた、新型 Influenza A 株の存在や、Non-human Influenza A Virus、頻度の低い H1、H1-2009 または H3 ではない Human Influenza A Virus との反応を示す可能性もあります。このような株は一般的に、Influenza A Equivocal (判定保留) または Influenza A (亜型は検出されず) となります。

Run Details (測定詳細)

Run Details (測定詳細)：本セクションは、パウチ情報 (Type (タイプ)、Lot Number (ロット番号) および Serial Number (シリアル番号))、Run Status (測定状況) (Completed (完了)、Incomplete (未完了)、Aborted (中止)、Instrument Error (装置エラー)、または Software Error (ソフトウェアエラー))、試験の実施に使用したプロトコル、試験を実施したオペレータの情報、および試験の実施に使用した装置など、測定の追加情報を表示します。

Change Summary (変更概要)

測定の完了後に Sample ID (サンプル ID) を編集できます。この情報を変更すると、**Change Summary (変更概要)** と呼ばれるセクションが検査報告に追加されます。この Change Summary (変更概要) セクションは、変更されたフィールド、元の入力、修正した入力、変更を行ったオペレータ、および変更がなされた日付をリスト化します。Sample ID (サンプル ID) は、レポート内で変更できる唯一のフィールドです。

Change Summary				
Field	Changed To	Changed From	Operator	Date
¹ Sample ID	New Example Id	Old Example Id	Anonymous	06 Apr 2020

注意事項

1. 医師の指示のもとにのみ使用可能です。
2. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、FilmArray システムおよび FilmArray Torch システムでのみ確認されています。
3. 呼吸器パネル 2.1 は定性試験であり、検体中の微生物の定量値は得られません。
4. 本試験で得られた結果は、臨床的履歴、疫学的データ、および臨床医が患者の評価に利用可能な他のデータと一致していなければなりません。
5. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、ヒト検体物質での使用についてのみ評価されています。
6. 呼吸器パネル 2.1 は、輸送培地また生理食塩液中の鼻咽頭ぬぐい液検体 (NPS) 以外の検体の検査についてはバリデーションされていません。
7. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、呼吸器感染症の徴候や症状がない患者から採取した検体については確立されていません。
8. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、免疫不全患者からの NPS 検体については特に評価されていません。
9. 本検査の性能は、COVID-19 のワクチンを接種した集団では評価されていません。
10. 試験性能に対する抗菌薬治療の影響は評価されていません。
11. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、インフルエンザや風邪ウイルスの治療薬による干渉が考えられる場合について確認されていません。干渉物質の影響は、「干渉」セクションに挙げた干渉物質に対してのみ評価しました。評価されていない物質による干渉は、誤った結果につながる可能性があります。
12. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、検出対象微生物感染の治療経過モニタリングについては確認されていません。
13. 呼吸器パネル 2.1 の性能は、血液や血液製剤のスクリーニングについては確認されていません。
14. 偽陽性や偽陰性には、さまざまな発生源や原因が考えられます。他の臨床情報、疫学情報、または検査室の情報と合わせて使用することが重要です。
15. ウイルスおよび細菌の核酸の検出は、検体の採取、取り扱い、輸送、保存および準備を正しく行ったかにより異なる結果となります。こうしたステップのいずれにおいても、適切な手順を遵守しない場合、誤った結果につながります。不適切な検体の採取、輸送または取り扱いをした場合、偽陽性または偽陰性となるリスクがあります。
16. 呼吸器パネル 2.1 の結果が陰性であっても、ウイルスまたは細菌感染の可能性は排除されません。また、標的領域における配列バリエーション (または変異) の存在、阻害物質の存在、テクニカルエラー、検体の取り違い、検出対象外の微生物に感染している場合、鼻咽頭ぬぐい液検体では検出されない下気道感染の場合にも、陰性の検査結果が生じることがあります。抗ウイルス / 抗菌薬療法を併用している場合、または検体中の微生物の量が最小検出感度を下回る場合にも検査結果に影響が生じることがあります。陰性結果を、診断、治療または他の患者管理決定のための唯一の根拠として使用してはいけません。
17. 1 つの検体から 4 種以上の微生物が検出された場合は、複数の微生物の感染を確認するため再検査の実施を推奨いたします。
18. ウイルスおよび細菌の核酸は、微生物の生死状態に関係なく *in vivo* に存続することがあります。標的とする微生物の検出は、その微生物が感染性であるか、臨床的症候の原因病原体であることを意味するものではありません。
19. 陽性的中率および陰性的中率は、有病率に強く依存します。偽陰性の検査結果は、疾患の蔓延率が高く活性がピークにあるときに生じやすくなります。偽陽性の検査結果は、蔓延率が中程度か低い期間に生じやすくなります。

20. Influenza A に関する性能特性は、Influenza A H1-2009、A H1、および A H3 が流行している Influenza A Virus の中で優位であったときに確認されました。他の Influenza A 株が流行しているか新型 Influenza A Virus が生じると、Influenza A の検出性能にばらつきが生じます。
21. 前向き臨床試験では一部の微生物については陽性検体数が少なかったため、*Bordetella parapertussis*、*Bordetella pertussis*、*Chlamydia pneumoniae*、Coronavirus 229E、Influenza A H1、Influenza A H3、Influenza B、Parainfluenza Virus 1、および Parainfluenza Virus 4 に関する性能特性は、主として後向きな臨床検体で確立しました。Influenza A H1 に関する性能特性は、主として人為的な臨床検体を用いて確立しました。
22. 呼吸器パネル 2.1 の Influenza A 亜型分類アッセイは、Influenza A 赤血球凝集素 (H) 遺伝子のみを標的としています。呼吸器パネル 2.1 は Influenza A ノイラミニダーゼ (N) 亜型を検出または区別しません。
23. 呼吸器パネル 2.1 では、既存のウイルス株と新たに生じた変異型との区別をつけることはできません。たとえば、呼吸器パネル 2.1 は Influenza A H3N2v (2011 年 8 月に最初に認められた) を検出できますが、この変異体を季節性 Influenza A H3N2 と区別することはできません。変異体ウイルス感染が疑われる場合、臨床医は国や地方自治体の保健部門に連絡して検体の輸送を取り計らい、国の公衆衛生検査機関にタイムリーな診断を求める必要があります。
24. NPS 検体採取前の経鼻ワクチン (FluMist など) 投与は、呼吸器パネル 2.1 がワクチンに含まれているウイルスを検出する可能性があります。これらのウイルスの感染ではない可能性があります。
25. Human Rhinovirus と Enterovirus は遺伝子的に類似していることから、呼吸器パネル 2.1 ではこれらのウイルスを区別することはできません。呼吸器パネル 2.1 による Rhinovirus/Enterovirus の Detected (検出) 結果は、ウイルス間の鑑別が必要な場合、他の方法 (細胞培養または配列解析など) によって確認してください。
26. 呼吸器パネル 2.1 は、シングルコピーの百日咳毒素プロモーター標的 (*ptxP*、細胞当たり 1 コピー存在) を *B. pertussis* から検出します。その他の *B. pertussis* 用 PCR 試験はマルチコピーの IS481 挿入配列 (*B. pertussis* と *B. holmesii* の両方に存在) を標的としているため、*B. pertussis* の検出可能レベルが低く (すなわち高感度) になります。
 - *B. pertussis* 感染が強く疑われる場合は呼吸器パネル 2.1 を使用しないでください。代わりに、*B. pertussis* のみに起因する気道感染症が疑われる患者用に FDA 承認済みの *B. pertussis* 遺伝子検査を使用する必要があります。
 - 感度が低いため、呼吸器パネル 2.1 の *B. pertussis* アッセイは IS481 アッセイと比較して、低レベルの *B. pertussis* ワクチン物質を検出する感受性も低くなります。ただし、高レベルの場合は呼吸器パネル 2.1 の試験でも偽陽性結果につながる可能性があるため、ワクチン物質で検体を汚染しないよう常に注意してください (汚染防止ガイドラインを参照)。
 - IS481 配列は、*B. holmesii* にも存在し、比較的程度は低いですが *B. bronchiseptica* にも存在しますが、呼吸器パネル 2.1 のアッセイ (*ptxP*) は *B. pertussis* に対して特異的に設計されています。ただし呼吸器パネル 2.1 の *Bordetella pertussis* (*ptxP*) アッセイは、*B. bronchiseptica* および *B. parapertussis* に百日咳毒素偽遺伝子配列が存在する場合、この配列も増幅する可能性があります。交差反応性は高濃度 ($\geq 1.2E + 09$ CFU/mL など) の場合のみ認められました。
27. 微生物、核酸、ワクチン物質、増幅産物による汚染、またはアッセイにおける非特異的反応により偽陽性が生じるリスクがあります。検査を実施するにあたっては、警告および注意事項セクションの検査室での注意事項をよくお読みください。

28. 輸送培地または生理食塩液には呼吸器パネル 2.1 で検出可能な濃度で、増殖不能な微生物や核酸が含まれていることがあります。
29. 病原体固有ではない増幅や、気道内に認められる微生物との交差反応性により、偽陽性となるリスクがあります。呼吸器パネル 2.1 で観察または予測される交差反応性については、*解析特異性 (交差反応性)* のセクションで説明しています。評価されていない微生物との交差反応性や、新たに生じるバリエーション配列により、誤った結果が生じる可能性があります。
30. 呼吸器パネル 2.1 の SARS-CoV-2 の両アッセイのプライマーは、Bat Coronavirus_RaTG13 (アクセッション: MN996532) と実質的な配列相同性を有しており、近縁のウイルス配列との交差反応性が予測されます。さらに SARSCoV2-2 アッセイは、Pangolin Coronavirus (アクセッション: MT084071) および他の 2 つの Bat SARS-like Coronavirus 配列 (アクセッション: MG772933 および MG772934) と交差反応する可能性があります。これらのウイルスが、ヒトの臨床鼻咽頭ぬぐい液検体から発見される可能性は低いですが、もし存在した場合、生成された交差反応性の増幅産物は、Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) として検出されます (*解析特異性 (交差反応性)* のセクションを参照)。
31. 一部の (ヒトからまれに分離される) *B. bronchiseptica* 株が有する IS1001 挿入配列は、大半の *B. parapertussis* 株が有する挿入配列と同じです。これらの配列は IS1001 アッセイで増幅され、呼吸器パネル 2.1 で *Bordetella parapertussis* (IS1001) として報告されます。
32. 呼吸器パネル 2.1 Human Rhinovirus/Enterovirus アッセイでは *B. pertussis*、*B. bronchiseptica* および *B. parapertussis* 株で認められる、標的でない配列を増幅する場合があります。*B. pertussis* との交差反応性は、 $\geq 4.5E+07$ CFU/mL の濃度で認められました。

呼吸器パネル 2.1 および BIOFIRE FILMARRAY 呼吸器パネル 2

呼吸器パネル 2.1 (参照番号: 423742) は、SARS-CoV-2 の標的を検出するのに必要な試薬を、既存の BioFire FilmArray 呼吸器パネル 2 (RP2) (参照番号: RFIT-ASY-0129、RFIT-ASY-0130) に追加することで開発されました。2つのパネル間で共有されているすべての分析物のアッセイ、および試験の反応条件は呼吸器パネル 2 から変更されていません。新しい SARS-CoV-2 アッセイの性能を実証し、呼吸器パネル 2 のアッセイの性能特性がパネル変更の影響を受けないことを実証するための試験が実施されました。呼吸器パネル 2 の当初の試験は、呼吸器パネル 2.1 の性能にも関連しています。

期待値

オリジナルの呼吸器パネル 2 の前向き臨床評価で、918 の前向き新鮮 (カテゴリ I) 検体と 694 の前向きアーカイブ / 凍結 (カテゴリ II) 検体を含む、1612 の適格な検体 (NPS) を採取し、約 6 カ月間 (2016 年 1 月 ~ 3 月および 9 月 ~ 11 月) にわたって米国の 3 カ所の試験施設で試験しました。カテゴリ I および II 検体それぞれについて要約した (呼吸器パネル 2 により判定された) 期待値を検体の採取施設ごとに層別化したものを、表 6 と表 7 に示します。

表 6. 呼吸器パネル 2 前向き臨床評価 (カテゴリ I 新鮮前向き検体) (2016 年 9 月 ~ 2016 年 11 月) における採取施設ごとの (呼吸器パネル 2 での検査結果による) 期待値の概要

呼吸器パネル 2 の結果	全体 (N=918)		施設 1 (N=331) Salt Lake City, UT		施設 2 (N=284) Chicago, IL		施設 3 (N=303) Columbus, OH	
	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)
ウイルス								
Adenovirus	66	7.2%	25	7.6%	7	2.5%	34	11.2%
Coronavirus 229E	9	1.0%	4	1.2%	5	1.8%	0	0%
Coronavirus HKU1	1	0.1%	0	0%	1	0.4%	0	0%
Coronavirus NL63	1	0.1%	0	0%	0	0%	1	0.3%
Coronavirus OC43	12	1.3%	4	1.2%	1	0.4%	7	2.3%
Human Metapneumovirus	5	0.5%	2	0.6%	2	0.7%	1	0.3%
Human Rhinovirus/Enterovirus	378	41.2%	146	44.1%	69	24.3%	163	53.8%
Influenza A	3	0.3%	2	0.6%	0	0%	1	0.3%
Influenza A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A H1-2009	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A H3	3	0.3%	2	0.6%	0	0%	1	0.3%
Influenza B	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Parainfluenza Virus 1	5	0.5%	3	0.9%	2	0.7%	0	0%
Parainfluenza Virus 2	54	5.9%	8	2.4%	13	4.6%	33	10.9%
Parainfluenza Virus 3	49	5.3%	20	6.0%	13	4.6%	16	5.3%
Parainfluenza Virus 4	8	0.9%	3	0.9%	1	0.4%	4	1.3%
Respiratory Syncytial Virus	50	5.4%	9	2.7%	5	1.8%	36	11.9%
細菌								
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	4	0.4%	0	0%	0	0%	4	1.3%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	3	0.3%	1	0.3%	0	0%	2	0.7%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3	0.3%	1	0.3%	0	0%	2	0.7%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	21	2.3%	2	0.6%	7	2.5%	12	4.0%

表 7. 呼吸器パネル 2 前向き臨床評価 (カテゴリ II アーカイブ前向き検体) (2016 年 1 月 ~ 2016 年 3 月) における採取施設ごとの (呼吸器パネル 2 での検査結果による) 期待値の概要

呼吸器パネル 2 の結果	全体 (N=694)		施設 1 (N=250) Salt Lake City, UT		施設 2 (N=243) Chicago, IL		施設 3 (N=201) Columbus, OH	
	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)
ウイルス								
Adenovirus	52	7.5%	18	7.2%	20	8.2%	14	7.0%
Coronavirus 229E	7	1.0%	2	0.8%	3	1.2%	2	1.0%
Coronavirus HKU1	54	7.8%	28	11.2%	16	6.6%	10	5.0%
Coronavirus NL63	49	7.1%	24	9.6%	17	7.0%	8	4.0%
Coronavirus OC43	26	3.7%	8	3.2%	10	4.1%	8	4.0%
Human Metapneumovirus	76	11.0%	26	10.4%	25	10.3%	25	12.4%
Human Rhinovirus/Enterovirus	124	17.9%	43	17.2%	44	18.1%	37	18.4%
Influenza A	75	10.8%	9	3.6%	27	11.1%	38	18.9%
Influenza A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A H1-2009	74	10.7%	9	3.6%	27	11.1%	38	18.9%
Influenza A H3	1	0.1%	0	0%	0	0%	1	0.5%
Influenza B	16	2.3%	3	1.2%	7	2.9%	6	3.0%
Parainfluenza Virus 1	5	0.7%	2	0.8%	2	0.8%	1	0.5%
Parainfluenza Virus 2	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Parainfluenza Virus 3	4	0.6%	2	0.8%	0	0%	2	1.0%
Parainfluenza Virus 4	8	1.2%	4	1.6%	2	0.8%	2	1.0%
Respiratory Syncytial Virus	149	21.5%	59	23.6%	51	21.0%	39	19.4%
細菌								
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	2	0.3%	1	0.4%	1	0.4%	0	0%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3	0.4%	0	0%	2	0.8%	1	0.5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7	1.0%	3	1.2%	4	1.6%	0	0%

呼吸器パネル 2.1 の前向き臨床評価では、約 4 カ月間 (2020 年 7 月 ~ 10 月) にわたり 524 名の適格検体 (NPS) を採取し、米国内の 3 カ所の試験施設で試験しました。本試験で観測された 3 種類の分析物の (呼吸器パネル 2.1 での検査結果による) 期待値を検体の採取施設ごとに層別した概要を表 8 に示します。

表 8. 呼吸器パネル 2.1 前向き臨床評価 (2020 年 7 月 ~ 10 月) における採取施設ごとの (呼吸器パネル 2.1 での検査結果による) 期待値の概要

呼吸器パネル 2.1 の結果	全体 (N=524)		施設 1 (N=309) Tampa Bay, FL		施設 2 (N=110) Lake Success, NY		施設 3 (N=105) Chicago, IL	
	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)
Adenovirus	3	0.6%	3	1.0%	0	0%	0	0%
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	66	12.6%	46	14.9%	12	10.9%	8	7.6%
Human Rhinovirus/Enterovirus	33	6.3%	12	3.9%	11	10.0%	10	9.5%

呼吸器パネル 2 前向き臨床評価 (カテゴリ I および II で前向きのすべての検体) (2016 年 1 月 ~ 年 3 月および 9 月 ~ 11 月) における年齢層ごとの (呼吸器パネル 2 での検査結果による) 期待値の概要を表 9 に示します。呼吸器パネル 2.1 前向き臨床評価 (2020 年 7 月 ~ 10 月) における観測された 3 種類の分析物の年齢層ごとの (呼吸器パネル 2.1 での検査結果による) 期待値の概要を表 10 に示します。

表 9. 呼吸器パネル 2 前向き臨床評価 (カテゴリ I および II 前向き検体) (2016 年 1 月～3 月および 9 月～11 月) における年齢層ごとの (呼吸器パネル 2 での検査結果による) 期待値の概要

呼吸器パネル 2 の結果	全体 (N=1612)		5 歳以下 (N=885)		6～21 歳 (N=331)		22～49 歳 (N=128)		50 歳以上 (N=268)	
	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)
ウイルス										
Adenovirus	118	7.3%	96	10.8%	18	5.4%	2	1.6%	2	0.7%
Coronavirus 229E	16	1.0%	3	0.3%	7	2.1%	1	0.8%	5	1.9%
Coronavirus HKU1	55	3.4%	37	4.2%	9	2.7%	2	1.6%	7	2.6%
Coronavirus NL63	50	3.1%	41	4.6%	6	1.8%	2	1.6%	1	0.4%
Coronavirus OC43	38	2.4%	28	3.2%	7	2.1%	0	0%	3	1.1%
Human Metapneumovirus	81	5.0%	60	6.8%	12	3.6%	3	2.3%	6	2.2%
Human Rhinovirus/Enterovirus	502	31.1%	379	42.8%	88	26.6%	16	12.5%	19	7.1%
Influenza A	78	4.8%	29	3.3%	20	6.0%	13	10.2%	16	6.0%
Influenza A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A H1-2009	74	4.6%	26	2.9%	19	5.7%	13	10.2%	16	6.0%
Influenza A H3	4	0.2%	3	0.3%	1	0.3%	0	0%	0	0%
Influenza B	16	1.0%	7	0.8%	7	2.1%	1	0.8%	1	0.4%
Parainfluenza Virus 1	10	0.6%	9	1.0%	0	0%	1	0.8%	0	0%
Parainfluenza Virus 2	54	3.3%	39	4.4%	10	3.0%	1	0.8%	4	1.5%
Parainfluenza Virus 3	53	3.3%	44	5.0%	6	1.8%	2	1.6%	1	0.4%
Parainfluenza Virus 4	16	1.0%	13	1.5%	1	0.3%	0	0%	2	0.7%
Respiratory Syncytial Virus	199	12.3%	168	19.0%	10	3.0%	8	6.3%	13	4.9%
細菌										
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	6	0.4%	4	0.5%	2	0.6%	0	0%	0	0%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	3	0.2%	0	0%	3	0.9%	0	0%	0	0%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6	0.4%	1	0.1%	4	1.2%	1	0.8%	0	0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	28	1.7%	10	1.1%	14	4.2%	3	2.3%	1	0.4%

表 10. 呼吸器パネル 2.1 前向き臨床評価 (2020 年 7 月～10 月) における年齢層ごとの (呼吸器パネル 2.1 での検査結果による) 期待値の概要

呼吸器パネル 2.1 の結果	全体 (N=524)		0～18 歳 (N=55)		19～40 歳 (N=170)		41～60 歳 (N=146)		61 歳以上 (N=153)	
	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)	数	期待値 (%)
Adenovirus	3	0.6%	1	1.8%	2	1.2%	0	0%	0	0%
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	66	12.6%	5	9.1%	24	14.1%	22	15.1%	15	9.8%
Human Rhinovirus/Enterovirus	33	6.3%	19	34.5%	5	2.9%	7	4.8%	2	1.3%

また、呼吸器パネル 2 前向き臨床評価 (カテゴリ I および II で前向きのすべての検体) (2016 年 1 月～3 月と 9 月～11 月) において (呼吸器パネル 2 での検査結果による) 最も多く見られた多重検出結果を年齢層ごとに層別化した要約を表 11 に示します。全体として、呼吸器パネル 2 は、合計 1020 検体で少なくとも 1 種の微生物を検出しました (陽性率 63.3%; 1020/1612)。呼吸器パネル 2 により、陽性検体の 24.0% で 2 種以上の微生物が検出されました (245/1020; 試験したすべての検体の 15.2%; 245/1612)。呼吸器パネル 2.1 前向き臨床評価 (2020 年 7 月～10 月) における、年齢層で層別した (呼吸器パネル 2.1 での検査結果による) 1 件の複数微生物検出を表 12 に示します。全体として、呼吸器パネル 2.1 は、合計 101 検体で少なくとも 1 種の微生物を検出しました (陽性率 19.3%; 101/524)。呼吸器パネル 2.1 により、陽性検体の 1.0% で 2 種の微生物が検出されました (1/101; 試験したすべての検体の 0.2%; 1/524)。

表 11. 呼吸器パネル 2 前向き臨床評価 (2016 年 1 月～3 月および 9 月～11 月) における年齢層ごとの期待値
(呼吸器パネル 2 による検査結果で多重検出が≥ 5 件出現) の概要

多重検出の組み合わせ	全体 (N=1612)	5 歳以下 (N=885)	6～21 歳 (N=331)	22～49 歳 (N=128)	50 歳以上 (N=268)
Adenovirus + HRV/EV	30 (1.9%)	27 (3.1%)	3 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
HRV/EV + RSV	22 (1.4%)	22 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-HKU1 + RSV	13 (0.8%)	12 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
CoV-NL63 + RSV	13 (0.8%)	12 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
HRV/EV + PIV2	11 (0.7%)	9 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.4%)
HRV/EV + PIV3	11 (0.7%)	10 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenovirus + RSV	10 (0.6%)	8 (0.9%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenovirus + HRV/EV + RSV	9 (0.6%)	9 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-NL63 + HRV/EV	8 (0.5%)	7 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-HKU1 + HRV/EV	5 (0.3%)	3 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-OC43 + HRV/EV	5 (0.3%)	5 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
hMPV + HRV/EV	5 (0.3%)	5 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

表 12. 呼吸器パネル 2.1 前向き臨床評価 (2020 年 7 月～10 月) における年齢層ごとの期待値
(呼吸器パネル 2.1 での検査結果による多重検出) の概要

多重検出の組み合わせ	全体 (N=524)	0～18 歳 (N=55)	19～40 歳 (N=170)	41～60 歳 (N=146)	61 歳以上 (N=153)
Adenovirus + SARS-CoV-2	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)

性能特性

臨床検出性能

呼吸器パネル 2 の前向き臨床評価 (2015 年～2017 年)

オリジナルの呼吸器パネル 2 の臨床検出性能は、米国内の地理的に離れた 3 カ所の試験施設で 2015 年から 2016 年と 2016 年から 2017 年の呼吸器病流行期実施された多施設試験において確認されました。前向き臨床試験用に合計 1635 の残余 NPS 検体をウイルス輸送培地 (VTM) に採取しました。2016 年 1 月から 3 月の間に、試験適格基準を満たすすべての来所者から検体を前向きに採取し (N=695 検体)、前向きアーカイブ / 凍結 (カテゴリ II) 検体として後で試験するため直ちに凍結しました。2016 年 9 月から 11 月の間には、試験適格基準を満たすすべての来所者から検体を前向きに採取し、新鮮状態で試験し (N=940 検体)、前向き新鮮 (カテゴリ I) 検体としました。カテゴリ II の検体は 2016 年 9 月初めに試験施設に配布されました。試験施設ではこの時にカテゴリ I 検体の試験も開始しました。各施設でカテゴリ II 検体を解凍し、臨床試験の残りの期間を許可された期間として、試験手順に従って試験しました。合計 23 の前向き検体 (カテゴリ I および II 検体) は、試験プロトコル不順守のため最終的な性能データ解析から除外しました。検体を除外した最も一般的な理由は、試験日に有効な外部コントロールを実施しなかったこと、検体が 3 日間の冷蔵保管期間以降に試験されたこと、また検体の登録後に選択基準を満たしていないと分かったことです。表 13 の、1612 の前向き検体で構成される最終データセットは、前向き試験に含まれる 1612 の検体の人口統計学的情報の概要を示します。

表 13. 前向き呼吸器パネル 2 臨床評価参加者の統計学的情報

		全体	施設 1	施設 2	施設 3
性別	男性	867 (54%)	331 (57%)	271 (51%)	265 (53%)
	女性	745 (46%)	250 (43%)	256 (49%)	239 (47%)
年齢	5 歳以下	885 (55%)	379 (65%)	170 (32%)	336 (67%)
	6～21 歳	331 (21%)	132 (23%)	89 (17%)	110 (22%)
	22～49 歳	128 (8%)	27 (5%)	79 (15%)	22 (4%)
	50 歳以上	268 (17%)	43 (7%)	189 (36%)	36 (7%)
ステータス	外来患者	329 (20%)	77 (13%)	66 (13%)	186 (37%)
	入院患者	640 (40%)	229 (39%)	197 (37%)	214 (42%)
	救急外来患者	643 (40%)	275 (47%)	264 (50%)	104 (21%)
合計		1612	581	527	504

呼吸器パネル 2 の性能は、呼吸器パネル 2 による試験結果を、FDA 認可済みのマルチプレックス呼吸器病原体パネル (メインの対照法) で得られた結果および *B. paraptussis* については分析的にバリデートされた 2 通りの PCR アッセイと双方向シーケンシングで得られた結果 (この分析物は FDA 認可済みのマルチプレックス呼吸器病原体パネルでは検出されません) とを比較し評価されました。*B. paraptussis* 対照法は、呼吸器パネル 2 で増幅に使用するものと異なる配列を増幅するように設計しました。予め定義した品質許容基準に適合する双方向シーケンシングデータが得られた検体を「陽性」としました。この基準では、NCBI GenBank データベース (www.ncbi.nlm.nih.gov) に保存されている微生物特異的配列と、得られた双方向シーケンシングデータが許容できる E 値で一致する場合に適合としました。両方の対照アッセイ試験で陰性となった検体は「陰性」としました。

各分析物の陽性一致率 (PPA) は $100\% \times (TP / (TP + FN))$ の計算式で算出しています。特定の分析物に対して呼吸器パネル 2 と対照法の両方で陽性結果が得られた場合は真陽性 (TP)、呼吸器パネル 2 の結果が陰性で対照法の結果が陽性だった場合は偽陰性 (FN) となります。陰性一致率 (NPA) は、 $100\% \times (TN / (TN + FP))$ の計算式で算出しています。呼吸器

パネル 2 と対照法の両方で陰性結果が得られた場合は真陰性 (TN)、呼吸器パネル 2 の結果が陽性で対照法の結果が陰性だった場合は偽陽性 (FP) となります。正確な 2 項分布の両側 95%信頼区間を算出しました。呼吸器パネル 2 による結果を対照法の結果と比較して偽陽性や偽陰性の結果 (矛盾した結果) が得られたサンプルを、さらに調査しました。乖離結果に対する調査は主に、呼吸器パネル 2 や対照法によるプライマーとは別のプライマーを使用し、独立した分子生物学的手法を用いて実施されました。前向き臨床試験の結果を表 14 に要約します。

表 14. 呼吸器パネル 2 の前向き臨床検出性能 (概要)

分析物		陽性一致率			陰性一致率		
		TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
ウイルス							
Adenovirus ^a	新鮮検体	36/38	94.7	82.7 ~ 98.5	850/880	96.6	95.2 ~ 97.6
	凍結検体	34/36	94.4	81.9 ~ 98.5	640/658	97.3	95.7 ~ 98.3
	全体	70/74	94.6	86.9 ~ 97.9	1490/1538	96.9	95.9 ~ 97.6
CoV-229E ^b	新鮮検体	5/5	100	56.6 ~ 100	909/913	99.6	98.9 ~ 99.8
	凍結検体	6/7	85.7	48.7 ~ 97.4	686/687	99.9	99.2 ~ 100
	全体	11/12	91.7	64.6 ~ 98.5	1595/1600	99.7	99.3 ~ 99.9
CoV-HKU1 ^c	新鮮検体	1/1	100	-	917/917	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	42/42	100	91.6 ~ 100	640/652	98.2	96.8 ~ 98.9
	全体	43/43	100	91.8 ~ 100	1557/1569	99.2	98.7 ~ 99.6
CoV-NL63 ^d	新鮮検体	0/0	-	-	917/918	99.9	99.4 ~ 100
	凍結検体	40/40	100	91.2 ~ 100	645/654	98.6	97.4 ~ 99.3
	全体	40/40	100	91.2 ~ 100	1562/1572	99.4	98.8 ~ 99.7
CoV-OC43 ^e	新鮮検体	11/13	84.6	57.8 ~ 95.7	904/905	99.9	99.4 ~ 100
	凍結検体	22/28	78.6	60.5 ~ 89.8	662/666	99.4	98.5 ~ 99.8
	全体	33/41	80.5	66.0 ~ 89.8	1566/1571	99.7	99.3 ~ 99.9
hMPV ^f	新鮮検体	5/5	100	56.6 ~ 100	913/913	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	68/70	97.1	90.2 ~ 99.2	616/624	98.7	97.5 ~ 99.3
	全体	73/75	97.3	90.8 ~ 99.3	1529/1537	99.5	99.0 ~ 99.7
HRV/EV ^g	新鮮検体	320/328	97.6	95.3 ~ 98.8	532/590	90.2	87.5 ~ 92.3
	凍結検体	105/108	97.2	92.1 ~ 99.1	567/586	96.8	95.0 ~ 97.9
	全体	425/436	97.5	95.5 ~ 98.6	1099/1176	93.5	91.9 ~ 94.7
FluA ^h	新鮮検体	3/3	100	43.9 ~ 100	915/915	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	75/75	100	95.1 ~ 100	616/616	100	99.4 ~ 100
	全体	78/78	100	95.3 ~ 100	1531/1531	100	99.7 ~ 100

分析物		陽性一致率			陰性一致率		
		TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
FluA H1	新鮮検体	0/0	-	-	918/918	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	0/0	-	-	691/691	100	99.4 ~ 100
	全体	0/0	-	-	1609/1609	100	99.8 ~ 100
FluA H1-2009	新鮮検体	0/0	-	-	918/918	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	74/74	100	95.1 ~ 100	617/617	100	99.4 ~ 100
	全体	74/74	100	95.1 ~ 100	1535/1535	100	99.8 ~ 100
FluA H3	新鮮検体	3/3	100	43.9 ~ 100	915/915	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	1/1	100	-	690/690	100	99.4 ~ 100
	全体	4/4	100	51.0 ~ 100	1605/1605	100	99.8 ~ 100
FluB [†]	新鮮検体	0/0	-	-	918/918	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	14/14	100	78.5 ~ 100	678/680	99.7	98.9 ~ 99.9
	全体	14/14	100	78.5 ~ 100	1596/1598	99.9	99.5 ~ 100
PIV1 [†]	新鮮検体	5/5	100	56.6 ~ 100	913/913	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	4/4	100	51.0 ~ 100	689/690	99.9	99.2 ~ 100
	全体	9/9	100	70.1 ~ 100	1602/1603	99.9	99.6 ~ 100
PIV2 ^k	新鮮検体	46/47	97.9	88.9 ~ 99.6	863/871	99.1	98.2 ~ 99.5
	凍結検体	0/0	-	-	694/694	100	99.4 ~ 100
	全体	46/47	97.9	88.9 ~ 99.6	1557/1565	99.5	99.0 ~ 99.7
PIV3 [†]	新鮮検体	40/42	95.2	84.2 ~ 98.7	867/876	99.0	98.1 ~ 99.5
	凍結検体	3/3	100	43.9 ~ 100	690/691	99.9	99.2 ~ 100
	全体	43/45	95.6	85.2 ~ 98.8	1557/1567	99.4	98.8 ~ 99.7
PIV4 ^m	新鮮検体	6/6	100	61.0 ~ 100	910/912	99.8	99.2 ~ 99.9
	凍結検体	3/3	100	43.9 ~ 100	686/691	99.3	98.3 ~ 99.7
	全体	9/9	100	70.1 ~ 100	1596/1603	99.6	99.1 ~ 99.8
RSV ⁿ	新鮮検体	44/45	97.8	88.4 ~ 99.6	867/873	99.3	98.5 ~ 99.7
	凍結検体	131/131	100	97.2 ~ 100	545/563	96.8	95.0 ~ 98.0
	全体	175/176	99.4	96.9 ~ 99.9	1412/1436	98.3	97.5 ~ 98.9
細菌							
<i>B. paraptussis</i> (IS1001) ^o	新鮮検体	4/5	80.0	37.6 ~ 96.4	913/913	100	99.6 ~ 100
	凍結検体	2/2	100	34.2 ~ 100	692/692	100	99.4 ~ 100
	全体	6/7	85.7	48.7 ~ 97.4	1605/1605	100	99.8 ~ 100
<i>B. pertussis</i> (ptxP) ^p	新鮮検体	2/2	100	34.2 ~ 100	915/916	99.9	99.4 ~ 100
	凍結検体	0/1	0.0	-	693/693	100	99.4 ~ 100
	全体	2/3	66.7	20.8 ~ 93.9	1608/1609	99.9	99.6 ~ 100
<i>C. pneumoniae</i> ^q	新鮮検体	2/2	100	34.2 ~ 100	915/916	99.9	99.4 ~ 100
	凍結検体	3/3	100	43.9 ~ 100	691/691	100	99.4 ~ 100
	全体	5/5	100	56.6 ~ 100	1606/1607	99.9	99.6 ~ 100

分析物		陽性一致率			陰性一致率		
		TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
<i>M. pneumoniae</i> ^e	新鮮検体	17/17	100	81.6 ~ 100	897/901	99.6	98.9 ~ 99.8
	凍結検体	6/7	85.7	48.7 ~ 97.4	686/687	99.9	99.2 ~ 100
	全体	23/24	95.8	79.8 ~ 99.3	1583/1588	99.7	99.3 ~ 99.9

^a 独立した分子生物学的手法により 3/4 の FN 検体から Adenovirus が検出されました。独立した分子生物学的手法により 38/48 の FP 検体から Adenovirus が検出されました。別の 2 つの FP 検体は、Adenovirus 急性感染症の病歴を持つ被験者から採取されました。

^b 独立した分子生物学的手法により 1 つの FN 検体は、CoV-229E が陰性でした。5 つすべての FP 検体は、独立した分子生物学的手法により CoV-229E が陰性でした。

^c CoV-HKU1 は対照法の再試験により 3/12 の FP 検体で検出されました。

^d CoV-NL63 は、乖離結果の調査中に 3/10 の FP 検体で検出されました；2 つは独立した分子生物学的手法を用いて検出され、1 つは対照法の再試験で検出されました。

^e 8 つの FN 検体のうち 6 つは CoV-HKU1 が TP でした。この偽陰性は対照法の CoV-HKU1 との既知の交差反応性に起因することが確認されました；6 つの検体はすべて、独立した 2 通りの PCR アッセイでは CoV-OC43 陰性でした；残り 2 つの FN 検体は独立した分子生物学的手法の結果は CoV-OC43 陰性でした。2/5 の FP 検体から対照法の再試験で CoV-OC43 が検出されました。

^f 両方の FN 検体が、独立した分子生物学的手法を用いた試験により hMPV 陰性でした。hMPV は乖離調査の結果、6/8 の FP 検体で検出されました；1 つは独立した分子生物学的手法により検出され、5 つは対照法の再試験により検出されました。

^g HRV/EV は乖離調査の結果、5/11 の FN 検体で検出されました；1 つは独立した分子生物学的手法により検出され、4 つは呼吸器パネル 2 の再試験により検出されました。HRV/EV は乖離調査の結果、33/77 の FP 検体で検出されました；4 つは独立した分子生物学的手法により検出され、29 は対照法の再試験により検出されました。

^h 3 つの検体は Influenza A 解析から除外されました；1 つは対照法の結果が Influenza A (亜型は検出されず) であり、もう 1 つは呼吸器パネル 2 で Influenza A (Equivocal (判定保留)) でした。

ⁱ FluB は乖離調査の結果、両方の FP 検体で検出されました；1 つは独立した分子生物学的手法により検出され、1 つは対照法の再試験により検出されました。

^j 1 つの FP 検体は、独立した分子生物学的手法により PIV1 が陰性でした。

^k 1 つの FN 検体は、独立した分子生物学的手法により PIV2 が陰性でした。PIV2 は乖離調査の結果、5/8 の FP 検体で検出されました；1 つは独立した分子生物学的手法により検出され、4 つは対照法の再試験により検出されました。

^l PIV3 は乖離調査の結果、両方の FN 検体で検出されました；1 つは独立した分子生物学的手法により検出され、1 つは呼吸器パネル 2 の再試験により検出されました。PIV3 は乖離調査の結果、4/10 の FP 検体で検出されました；2 つは独立した分子生物学的手法により検出され、2 つは対照法の再試験により検出されました。

^m PIV4 は独立した分子生物学的手法により 1/7 の FP 検体で検出されました。

ⁿ 1 つの FN 検体は、独立した分子生物学的手法により試験して RSV が陰性でした。RSV は乖離調査の結果、8/24 の FP 検体で検出されました；3 つは独立した分子生物学的手法により検出され、5 つは対照法の再試験により検出されました。

^o *B. paraptussis* は呼吸器パネル 2 の再試験により 1 つの FN 検体で検出されました。

^p *B. pertussis* は独立した分子生物学的手法により FN と FP 両方の検体で検出されました。

^q *C. pneumoniae* は独立した分子生物学的手法により 1 つの FP 検体で検出されました。

^r *M. pneumoniae* は呼吸器パネル 2 の再試験により 1 つの FN 検体で検出されました。*M. pneumoniae* は乖離調査の結果、5 つすべての FP 検体で検出されました；3 つは独立した分子生物学的手法により検出され、2 つは対照法の再試験により検出されました。

呼吸器パネル 2 は合計 245 検体で識別可能な多重微生物検出を報告しました (すべての検体の 15.2%、245/1612; 陽性検体の 24.0%、245/1020; 表 15)。その大半は 2 種類の微生物を含むもの (190/245、77.6%) で、3 種類含むものは 20.0% (49/245)、4 種類 1.6% (4/245)、5 種類 0.4% (1/245)、6 種類 0.4% (1/245) でした。複数の微生物が検出された 245 検体のうち、124 検体 (50.6%; 124/245) が対照法の結果と一致していました。121 検体 (49.4%; 121/245) には、対照法で検出されていない 1 つ以上の微生物 (すなわち偽陽性結果) が含まれていました。

多重検出で最も多かった 3 種類の微生物は、検査全体において一般的な 3 種類の微生物 (HRV/EV、RSV、および Adenovirus) でした。最も一般的な多重検出 (≥ 5 例) を表 16 に示します。

表 15. 呼吸器パネル 2 の検査結果による分析物の多重検出率

分析物	多重検出率 (N=245)	
ウイルス		
Adenovirus	85	34.7%
CoV-229E	6	2.4%
CoV-HKU1	41	16.7%
CoV-NL63	31	12.7%
CoV-OC43	19	7.8%
hMPV	33	13.5%
HRV/EV	150	61.2%
FluA H1	0	0%
FluA H1-2009	9	3.7%
FluA H3	2	0.8%
FluB	6	2.4%
PIV1	5	2.0%
PIV2	15	6.1%
PIV3	21	8.6%
PIV4	12	4.9%
RSV	105	42.9%
細菌		
<i>B. paraptussis</i> (IS1001)	6	2.4%
<i>B. pertussis</i> (ptxP)	0	0%
<i>C. pneumoniae</i>	1	0.4%
<i>M. pneumoniae</i>	7	2.9%

最も多かったのは Adenovirus と HRV/EV の多重検出 (全検体の 1.9%、30/1612)、次に多かったのは HRV/EV と RSV の多重検出 (全検体の 1.4%、22/1612) でした; 前述のとおり、これらはこの試験で最も多く検出された微生物です。

表 16. 呼吸器パネル 2 の検査結果による多重検出の組み合わせ (≥ 5 例)

明らかに異なる多重検出の組み合わせ			多重検出の合計	偽陽性検出の検体数	偽陽性分析物 ^a
検査対象 1	検査対象 2	検査対象 3			
Adenovirus	HRV/EV		30	15	Adenovirus (15), HRV/EV (1)
HRV/EV	RSV		22	7	HRV/EV (3), RSV (4)
CoV-HKU1	RSV		13	7	CoV-HKU1 (4), RSV (3)
CoV-NL63	RSV		13	3	CoV-NL63 (2), RSV (1)
HRV/EV	PIV2		11	7	HRV/EV (6), PIV2 (2)
HRV/EV	PIV3		11	6	HRV/EV (3), PIV3 (4)
Adenovirus	RSV		10	5	Adenovirus (4), RSV (1)
Adenovirus	HRV/EV	RSV	9	5	Adenovirus (2), HRV/EV (3), RSV (1)
CoV-NL63	HRV/EV		8	2	CoV-NL63 (2)
CoV-HKU1	HRV/EV		5	2	CoV-HKU1 (1), HRV/EV (1)
CoV-OC43	HRV/EV		5	3	HRV/EV (3)
hMPV	HRV/EV		5	1	HRV/EV

^a 乖離した 67 分析物 (合計 293 分析物中) のうち、32 (47.8%) は乖離調査により検体中にその存在が認められ、22/67 (32.8%) は独立した分子生物学的手法により認められ、13/67 (19.4%) は対照法の再試験により認められました。

前向き試験における初回での検体試験の総成功率は 99.3% (1611/1623) (95% CI: 98.7%~99.6%) でした; 12 試験が失敗でした (1 つは試験未完了、1 つは装置エラー、10 件はコントロール失敗)。2 つの試験 (2/1623; 0.1%) が初回測定で完了しなかった結果、初回での検体試験の装置成功率は 99.9% (1621/1623) (95% CI: 99.6%~100%) でした。両方の検体を再試験でき、単回の再試験で有効な結果が得られました。10 試験 (10/1621; 0.6%) のパウチコントロールで有効な結果が作成されなかった結果、初回の検体試験で完了した測定のパウチコントロール成功率は 99.4% (1611/1621) (95% CI: 98.9%~99.7%) でした。無効であった 10 検体のうち 9 つは単回の再試験で有効なコントロール結果を作成でき、1 つは検体量が不足して再試験できませんでした。

呼吸器パネル 2.1 の前向き臨床評価 (2020 年)

呼吸器パネル 2.1 の臨床検出性能は、米国内の地理的に離れた 3 カ所の試験施設で 2020 年 7 月から 10 月にかけて実施された多施設試験において確認されました。臨床試験のために合計 534 個の NPS 検体入手しましたが、このうち 10 個は最終データ解析から除外されました。検体除外の理由は次のとおりです: 検体の登録後に選択基準を満たしていないことがわかった (検体量不足、N=1。不適切な温度で保管された検体、N=6)、呼吸器パネル 2.1 による測定が失敗して再検査のための量が不足した (N=1)、および対照法の結果が無効であるために検体の複合対照解釈ができなかった (ルール番号 3、表 18、N=2)。最終データセットは 524 の検体で構成されています。表 17 は、試験に登録された 524 検体の人口統計学的情報の概要を示しています。

表 17. 前向き呼吸器パネル 2.1 臨床評価対象参加者の統計学的情報

		全体	施設 1	施設 2	施設 3
性別	男性	270 (52%)	170 (55%)	53 (48%)	47 (45%)
	女性	251 (48%)	139 (45%)	54 (49%)	58 (55%)
	不明	3 (< 1%)	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)
年齢	0~18 歳	55 (10%)	24 (8%)	18 (16%)	13 (12%)
	19~40 歳	170 (32%)	102 (33%)	45 (41%)	23 (22%)
	41~60 歳	146 (28%)	93 (30%)	33 (30%)	20 (19%)
	61 歳以上	153 (29%)	90 (29%)	14 (13%)	49 (47%)
合計		524	309	110	105

呼吸器パネル 2.1 の性能は、本品の Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の試験結果を、米国 FDA の Emergency Use Authorization (EUA: 緊急使用認可) を取得した 3 つの試験の複合結果を対照として評価しました。複合 EUA 対照の結果を確定するための解釈規則を表 18 に示します。

表 18. 呼吸器パネル 2.1 臨床評価複合対照解釈規則^a

規則番号	EUA の結果	複合結果
1	Pos/Pos/Any	Positive
2	Neg/Neg/Any	Negative
3	Pos/Neg/Inv	検体除外
4	Inv/Inv/Any	検体除外

^a 「Any (いずれか)」は陽性、陰性、または無効の可能性がありま
す。「Inv (invalid (無効))」の結果には、equivocal (判定保留)、
indeterminate (不定)、unresolved (未解決)、inconclusive (非決定
的) などの非確定的な結果が含まれます。

呼吸器パネル 2.1 による Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 測定性能の結果を表 19 に要約します。Positive Percent Agreement (PPA: 陽性一致率) は、 $100\% \times (TP / (TP + FN))$ として計算しました。特定の分析物に対して呼吸器パネル 2.1 と対照法の両方で陽性結果が得られた場合は真陽性 (TP)、呼吸器パネル 2.1 の結果が陰性で対照法の結果が陽性だった場合は偽陰性 (FN) となります。陰性一致率 (NPA) は、 $100\% \times (TN / (TN + FP))$ の計算式で算出しています。呼吸器パネル 2.1 と対照法の両方で陰性結果が得られた場合は真陰性 (TN)、呼吸器パネル 2.1 の結果が陽性で、一方対照法の結果が陰性だった場合は偽陽性 (FP) となります。両側 95% 正確信頼区間 (95% CI) が算出されました。PPA は 98.4% (61/62)、NPA は 98.9% (457/462) でした。FN の 1 検体は、3 つの対照の EUA 試験すべてから、SARS-CoV-2 が検出されました。5 個の FP 検体のうち、4 個の検体では、3 つの対照 EUA 試験のうちの 1 つで SARS-CoV-2 が検出され、複合結果が陰性でした (規則番号 2、表 18)。残りの FP1 検体は、独立した追加の分子生物学的手法により SARS-CoV-2 が検出されました。

表 19. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) に関する呼吸器パネル 2.1 の性能

分析物	陽性一致率			陰性一致率		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	61/62 ^a	98.4	91.4 ~ 99.7%	457/462 ^b	98.9	97.5 ~ 99.5%

^a FN の 1 検体は、3 つの EUA 試験すべてから、SARS-CoV-2 が検出されました。

^b 5 個の FP 検体中 4 個は、3 つの対照 EUA 試験のうち 1 つで SARS-CoV-2 が検出されました。残りの FP 検体 (1/5) からは、独立した追加の分子生物学的手法により SARS-CoV-2 が検出されました。

2 つの微生物の複数同時検出が 1 回観察されました (全検体の 0.2%、1/524; 陽性検体の 1.0%、1/101、表 20)。

表 20. 呼吸器パネル 2.1 により判定された複数微生物同時検出の組み合わせ、前向き試験

同時検出の組み合わせ (性能 ^a)		同時検出の検体総数
検査対象 1	検査対象 2	
Adenovirus	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (TP)	1
同時検出の合計		1

^a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) に関してのみ判定された性能

初回検体検査の成功率は、全体で 99.6% (525/527) でした。2 件 (2/257、0.4%) が初回測定を完了しなかった結果、初回検体検査の装置成功率は 99.6% (525/527) となりました。1 個の検体を再試験でき、1 回の再試験で有効な結果が得られました。初回検査で測定を完了した 525 件の検査のうち、全件で有効なパウチコントロールが得られました。これは、初回検体検査で完了した測定のパウチコントロールの成功率が 100% (525/525) であったことを示しています。

オリジナル呼吸器パネル 2 による事前選択したアーカイブ検体の検査 (2015 ~ 2017 年)

呼吸器パネル 2 における一部の分析物は罹患率が低く、前向き試験中にシステム性能を適切に立証できるほど十分な数が検出されませんでした。前向き臨床試験の結果を補足するため、予め選択した後向きなアーカイブ検体の評価を BioFire で実施しました。これらの検体は VTM 中でアーカイブされた NPS 検体であり、下記の分析物: Coronavirus 229E、Influenza A/H1、Influenza A/H3、Influenza B、Parainfluenza Virus 1、Parainfluenza Virus 4、*Bordetella parapertussis*、*B. pertussis*、および *Chlamydia pneumoniae* のいずれかについてすでに試験され陽性であったために選択されました。Parainfluenza Virus 2、Parainfluenza Virus 3、および *Mycoplasma pneumoniae* も 2015 ~ 2016 年の呼吸器感染期に収集した BioFire データに基づき罹患率が低いと予測されたため、これらの分析物のアーカイブ試験も実施して、試験データに含めました (ただし、最終的には前向き臨床試験中に多数が認められました)。

合計 217 の予め選択した後向きなアーカイブ臨床検体を、この後向き試験用に最初に受け取りました。呼吸器パネル 2 による試験の前に、検体の組成 / 完全性が、分子生物学的確認手法 (*B. parapertussis* については PCR の後に双方向シーケンシング、または FDA 承認済みマルチプレックス呼吸器病原体パネル) で先に確認されました。

検体は、実施する確認試験法に基づき 2 通りの試験グループに分けられました: FDA 承認済みマルチプレックス呼吸器病原体パネルを対照法とする全検体は、グループ 1 で試験され、*B. parapertussis* を含む検体はグループ 2 で試験されました。陰性の NPS 検体も各試験群に含めました。

FDA 承認済みマルチプレックス呼吸器病原体パネル対照法は、予め選択した後向きな臨床アーカイブ検体 217 のうち 197 検体にのみ実施されました (グループ 1)。197 検体のうち 1 検体は呼吸器パネル 2 による測定が無効で再試験するには量が不足したため、パフォーマンス解析から除外されました。また、197 検体のうちの他の 2 検体も、有効な FDA 承認済みマルチプレックス呼吸器病原体パネル対照法による確認結果が得られず、再試験するための検体量が不足したため、性能解析から除外されました: 1 検体は対照測定が未完了で、もう 1 検体は対照測定がコントロール失敗でした。対照法および呼吸器パネル 2 による有効な結果は、これら 197 のアーカイブ検体のうち 194 で得られました (グループ 1)。

B. parapertussis PCR と双方向シーケンシング対照アッセイは、予め選択した後向きな臨床アーカイブ検体 217 のうち 20 検体にのみ実施されました (グループ 2)。FDA 承認済みマルチプレックス呼吸器病原体パネル対照法は、グループ 2 の検体には実施されていません。対照法および呼吸器パネル 2 による有効な結果は、これら 20 のアーカイブ検体のうち 20 で得られました。

これら 214 の有効アーカイブ検体について入手できた参加者の統計学的情報の概要を表 21 に示します。

表 21. 有効なすべてのアーカイブ検体について入手できた参加者の統計学的概要

合計検体数		214
性別	女性 (%)	75 (35%)
	男性 (%)	81 (38%)
	不明	58 (27%)
年齢範囲	5 歳以下	78 (36%)
	6 ~ 21 歳	46 (21%)
	22 ~ 49 歳	13 (6%)
	50 歳以上	19 (9%)
	不明	58 (27%)

グループ 1 およびグループ 2 の (提供元試験室での検査結果による) 陽性アーカイブ検体のうち、それぞれの対照法で確認されなかったものはすべて、各分析物それぞれのパフォーマンス計算からさらに除外されました。

呼吸器パネル 2 による後向き検体試験臨床データを対照法と比較して分析物ごとに表 22 で示します。

表 22. 呼吸器パネル 2 のアーカイブ検体における検出性能データ (概要)

分析物	陽性一致率			陰性一致率		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
ウイルス						
Adenovirus	0/0	0	該当せず	189/194	97.4	94.1 ~ 98.9
CoV- 229E ^a	15/15	100	79.6 ~ 100	175/175	100	97.9 ~ 100
CoV-HKU1	0/0	0	該当せず	194/194	100	98.1 ~ 100
CoV-NL63	2/2	100	34.2 ~ 100	192/192	100	98.0 ~ 100
CoV-OC43	0/0	0	該当せず	194/194	100	98.1 ~ 100
hMPV	1/1	100	20.7 ~ 100	192/193	99.5	97.1 ~ 99.9
HRV/EV	18/19	94.7	75.4 ~ 99.1	168/175	96.0	92.0 ~ 98.0
Influenza A	22/22	100	85.1 ~ 100	172/172	100	97.8 ~ 100
Influenza A H1	3/3	100	43.9 ~ 100	191/191	100	98.0 ~ 100
Influenza A 2009-H1	1/1	100	20.7 ~ 100	193/193	100	98.0 ~ 100
Influenza A H3	18/18	100	82.4 ~ 100	176/176	100	97.9 ~ 100
Influenza B ^b	16/16	100	80.6 ~ 100	177/177	100	97.9 ~ 100
Parainfluenza Virus 1	16/16	100	80.6 ~ 100	178/178	100	97.9 ~ 100
Parainfluenza Virus 2 ^c	16/16	100	80.6 ~ 100	177/177	100	97.9 ~ 100
Parainfluenza Virus 3	17/17	100	81.6 ~ 100	175/177	98.9	96.0 ~ 99.7
Parainfluenza Virus 4	17/17	100	81.6 ~ 100	174/177	98.3	95.1 ~ 99.4
Respiratory Syncytial Virus	2/2	100	34.2 ~ 100	191/192	99.5	97.1 ~ 99.9
細菌						
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001) ^d	16/16	100	80.6 ~ 100	4/4	100	51.0 ~ 100
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) ^e	25/26	96.2	81.1 ~ 99.3	160/162	98.8	95.6 ~ 99.7
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ^f	17/17	100	81.6 ~ 100	176/176	100	97.9 ~ 100
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^g	16/16	100	80.6 ~ 100	171/173	98.8	95.9 ~ 99.7

^a 提供元試験室による 19 の CoV-229E 陽性アーカイブ検体のうち 4 つは対照法で確認されなかったため、CoV-229E のパフォーマンス計算から除外されました。

^b 提供元試験室による 17 の Influenza B 陽性アーカイブ検体のうち 1 つは対照法で確認されなかったため、Influenza B のパフォーマンス計算から除外されました。

^c 提供元試験室による 17 の Parainfluenza Virus 2 陽性アーカイブ検体のうち 1 つは対照法で確認されなかったため、Parainfluenza Virus 2 のパフォーマンス計算から除外されました。

^d *B. parapertussis* に関する PCR とシーケンシングアッセイの対照法は、20 アーカイブ検体にのみ実施されました (グループ 2)。その他の分析物の対照法は、これらの 20 検体には実施されていません。

^e 提供元試験室による 31 の *B. pertussis* 陽性アーカイブ検体のうち 6 つは対照法で確認されなかったため、*B. pertussis* のパフォーマンス計算から除外されました。

^f 提供元試験室による 17 の *C. pneumoniae* 陽性アーカイブ検体のうち 1 つは対照法で確認されなかったため、*C. pneumoniae* のパフォーマンス計算から除外されました。

^g 提供元試験室による 21 の *M. pneumoniae* 陽性アーカイブ検体のうち 5 つは対照法で確認されなかったため、*M. pneumoniae* のパフォーマンス計算から除外されました。

呼吸器パネル 2.1 による事前選択した SARS-CoV-2 アーカイブ検体の検査 (2020 年)

新しい呼吸器パネル 2.1 SARS-CoV-2 アッセイの臨床検体検査時の性能を評価するため、事前選択した SARS-CoV-2 アーカイブ検体の評価を行いました。これは、EUA 指定を受けた異なる測定法で、以前に SARS-CoV-2 陽性と判定された 50 個の後向き (アーカイブ) NPS 検体を対象としました。検体は、米国内の地理的に離れた 3 カ所の検査機関 (表 23) から入手し、2020 年 3 月と 4 月に採取されたものです。

表 23. アーカイブ検体の提供元および同定方法

施設	場所	検査された陽性サンプル
施設 1	Salt Lake City, Utah	15
施設 2	Seattle, Washington	15
施設 3	Omaha, Nebraska	20

陽性の検体は、2019 年 12 月以前に採取された NPS 検体 50 個（つまり SARS-CoV-2 が陰性であると予想）とともに無作為化して検査しました。陽性一致率（PPA）は、得られた検査結果を過去の検査室検査に基づく期待される検査結果と比較することにより、また陰性一致率（NPA）は、SARS-CoV-2 陰性検体について得られた検査結果を期待される Not Detected（非検出）の結果と比較することにより判定しました。試験過程で、装置エラーのために 2 個の検体（陽性 1 個、陰性 1 個）が除外されました。評価可能な残りの 98 個の検体の結果を（表 24）に示します。SARS-CoV-2 のアーカイブ検体では、PPA は 98%（48/49）、NPA は 100%でした。

表 24. 呼吸器パネル 2.1 の SARS-CoV-2 アーカイブ NPS 検体における検出性能データ（概要）

既知の分析物の組成との一致						
対照法	PPA: TP/(TP+FN)	%	95% CI	NPA: TN/(TN+FP)	%	95% CI
EUA 1	14/15 ¹	93.3	[70.2 ~ 98.8%]	該当せず	該当せず	該当せず
EUA 2	15/15	100	[79.6 ~ 100%]	該当せず	該当せず	該当せず
EUA 3	19/19	100	[83.2 ~ 100%]	該当せず	該当せず	該当せず
陰性検体	該当せず	該当せず	該当せず	49/49	100	[92.7 ~ 100%]
全体的な一致率	48/49 ¹	98	[89.3 ~ 99.6%]	49/49	100	[92.7 ~ 100%]

¹ 1 つの FN 検体が再検査で陽性となりました。

注目すべきことに、SARS-CoV-2 Detected（検出）の結果の 48 検体のうち 10.4%（5/48）の検体に、呼吸器パネル 2.1 で他の分析物も同定されました（表 25）。

表 25. SARS-CoV-2 Detected（検出）となった 48 検体における呼吸器パネル 2.1 で同定されたその他の分析物

追加の分析物	観察数 (%)
Adenovirus	1 (2.1%)
HRV/EV	4 (8.3%)

オリジナル呼吸器パネル 2 による人為的調製検体の検査（2015～2017 年）

Influenza A H1 は稀なため、前向きと後向きのアーカイブ試験はともに、システムパフォーマンスを示すには不十分でした。前向きおよび後向きデータを補足するため、前向き評価に参加している 3 カ所の臨床試験施設の 1 つで、人為的に調製された検体の評価を実施しました。人為的な臨床検体は、FDA 承認済みのマルチプレックス呼吸器病原体パネル（前向きおよび後向き臨床評価に用いた対照法と同じ試験）で既に試験して陰性結果であった各残存 NPS 検体を用いて提供元検査室で調製しました。スパイクは Influenza A H1 の定量された複数の分離株を用いて実施しました。スパイクスキーマでは、人為的に調製された最低 25 の陽性検体は分析物濃度が 2 x 最小検出感度（LoD）で、残り 25 の人為的に調製された陽性検体は、前向きおよびアーカイブ検体研究から得られた Influenza A（A H1、A H-2009、および H3）の呼吸器パネル 2 Cp 知見に基づき臨床上意義のある濃度範囲内で追加されました。試験実施者には、各検体の分析物ステータスがわから

ないよう、人為的陽性検体を調製し、スパイクされていない 50 の Influenza A H1 陰性検体と共に無作為化しました。人為的に添加した検体を試験した呼吸器パネル 2 による結果を表 26 に示します。

表 26. 人為的に添加した検体を用いた呼吸器パネル 2 の検出性能検査の結果

分析物	陽性一致率				陰性一致率		
	× LoD	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Influenza A H1	2	22/23 ^a	95.7%	79.0 ~ 99.2	50/50	100	92.9 ~ 100
	10	10/10	100%	72.3 ~ 100			
	50	5/5	100%	56.6 ~ 100			
	200	5/5	100%	56.6 ~ 100			
	1000	5/5	100%	56.6 ~ 100			
	合計	47/48 ^a	97.9%	89.1 ~ 99.6			

^a FN 検体は Influenza A/Weiss/43 をスパイクした検体でした；この株はその他すべての濃度では検出されました。2つの検体（これにも株 A/Weiss/43 をスパイク）は、結果が Influenza A Equivocal（判定保留）または Influenza A H1 Equivocal（判定保留）であり、Influenza A H1 のパフォーマンス計算から除外されました。

呼吸器パネル 2.1 による人為的 SARS-CoV-2 検体の検査（2020 年）

アーカイブ臨床検体検査として、さまざまなレベルの LoD（2x LoD で 25 個、3x LoD で 15 個、および 5x LoD で 10 個）で不活化 SARS-CoV-2 分離株 USA-WA1/2020 をスパイクした 50 個の人為的臨床検体と 10 個の非スパイク検体を無作為化して試験し、補完しました。各検体は、2019 年 12 月以前に採取された NPS 検体であり、このため SARS-CoV-2 は陰性と期待されました。PPA を、臨床検体に人為的に添加したサンプルで確認された検査結果と、期待される Detected（検出）の結果を比較して判定しました。PPA と NPA の結果を表 27 に示します。SARS-CoV-2 の人為的添加検査では、PPA および NPA とともに 100% でした。

表 27. 呼吸器パネル 2.1 による人為的添加 SARS-CoV-2 検査

	既知の分析物の組成との一致			
	PPA: TP/(TP+FN)	%	NPA: TN/(TN+FP)	%
全体的な一致率	50/50	100%	10/10	100%
95% CI	[92.9 ~ 100%]		[72.2 ~ 100%]	

呼吸器パネル 2 との臨床比較（2020 年）

呼吸器パネル 2 と改変呼吸器パネル 2.1 の臨床相関性試験を実施し、SARS-CoV-2 以外のすべてのアッセイの性能が同等であることを確認しました。この試験は、220 個の後向き（アーカイブ）臨床検体を使用して行いました。アーカイブ検体は、分析物の有無のみに基づいて選択されました。分析物の濃度レベルがわかっても、検体の選択には使用しませんでした。検体は試験ごとに並列に並べて分割しました。このアーカイブ検体の比較により、呼吸器パネル 2 と呼吸器パネル 2.1 の性能は、共通の分析物に対して、全体で PPA 97.6%、NPA 99.8% と同等であることが示されました（表 28）。

表 28. アーカイブ検体を使用した改変呼吸器パネル 2.1 とオリジナル呼吸器パネル 2 の性能比較

分析物	RP2.1+ RP2+	RP2.1- RP2+	PPA	RP2.1- RP2-	RP2.1+ RP2-	NPA
ウイルス						
Adenovirus	14	1	93.3%	203	2	99%
Coronavirus 229E	10	1	90.9%	209	0	100%
Coronavirus HKU1	10	0	100%	208	2	99%
Coronavirus NL63	10	0	100%	210	0	100%
Coronavirus OC43	10	0	100%	210	0	100%

分析物	RP2.1+ RP2+	RP2.1- RP2+	PPA	RP2.1- RP2-	RP2.1+ RP2-	NPA
Human Metapneumovirus	12	0	100%	208	0	100%
Human Rhinovirus/Enterovirus	19	3	86.4%	195	3	98.5%
Influenza A	30	0	100%	180	0	100%
Influenza A H1	5	0	100%	215	0	100%
Influenza A H1-2009	12	0	100%	208	0	100%
Influenza A H3	13	0	100%	207	0	100%
Influenza B	10	0	100%	210	0	100%
Parainfluenza Virus 1	9	0	100%	211	0	100%
Parainfluenza Virus 2	11	0	100%	209	0	100%
Parainfluenza Virus 3	10	1	90.9%	208	1	99.5%
Parainfluenza Virus 4	11	0	100%	209	0	100%
Respiratory Syncytial Virus	10	0	100%	210	0	100%
細菌						
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	10	0	100%	210	0	100%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	10	0	100%	210	0	100%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	10	0	100%	210	0	100%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10	0	100%	210	0	100%
全体	246	6	97.6%	4350	8	99.8%

臨床相関性試験で検査した 220 検体はすべて 2019 年 12 月以前に採取され、SARS-CoV-2 の特異性について評価しました。このデータを、他の試験で得られた特異性の値とともに、表 29 に要約します。個々の臨床検体における 3 つの試験の NPA (特異度) は全体で 279/279 (100%; 表 29) でした。

表 29. SARS-CoV-2 に対する呼吸器パネル 2.1 の NPA (特異性) の全体値

	NPA: TN/(TN+FP)	%	95% CI
アーカイブ検体	49/49	100%	[92.7 ~ 100%]
人為的検体	10/10	100%	[72.2 ~ 100%]
比較検体	220/220	100%	[98.3 ~ 100%]
全体	279/279	100%	[98.6 ~ 100%]

検出限界

呼吸器パネル 2.1 による分析物の最小検出感度 (LoD) は、既知濃度の微生物を含む人為的に添加したサンプルを希釈して試験して推定されました。呼吸器パネル 2.1 の LoD は、FilmArray システムおよび FilmArray Torch システムで 20 測定を行い、確定されました LoD は、試験した 20 測定のうち少なくとも 19 回 (19/20 = 95%)、微生物が検出された場合に確定されました。呼吸器パネル 2.1 の各分析物に対して確認された LoD を表 30 に示します。LoD は FilmArray システムおよび FilmArray Torch システムにおいて同等でした。生理食塩液で調製した人為的サンプルの追加試験では、ウイルス輸送培地で調製したサンプルと比較して、LoD 付近で同等の検出結果が得られました。

表 30. FilmArray 呼吸器パネル 2.1 (RP2.1) 分析物の検出限界 (LoD)

分析物	分離株	LoD 濃度
ウイルス		
Adenovirus ^a	種 C、血清型 2 WHO 国際基準 NIBSC 16/324	3.0E+03 IU/mL ^b 3.0E+03 copies/mL ^b
Coronavirus 229E	ATCC VR-740	6.5E+01 copies/mL 4.0E-01 TCID ₅₀ /mL
Coronavirus HKU1	臨床検体	2.0E+03 RNA copies/mL

分析物	分離株		LoD 濃度
Coronavirus NL63	BEI NR-470		5.4E+01 copies/mL 2.5E-01 TCID ₅₀ /mL
Coronavirus OC43	ATCC VR-759		5.6E+02 copies/mL 3.0E+01 TCID ₅₀ /mL
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	USA-WA1/2020	熱不活化ウイルス ^c ATCC VR-1986HK	5.0E+02 copies/mL ^c 6.9E-02 TCID ₅₀ /mL
		感染性ウイルス ^c	1.6E+02 copies/mL ^c 1.1E-02 TCID ₅₀ /mL
Human Metapneumovirus	16、A1 型 IA10-2003 Zeptomatrix 0810161CF		1.0E+01 TCID ₅₀ /mL ^d
Human Rhinovirus/ Enterovirus	Human Rhinovirus 1A 型 Zeptomatrix 0810012CFN		3.8E+01 copies/mL
	Enterovirus D68 ATCC VR-1823		2.6E+01 copies/mL 3.0E+02 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H1	Influenza A H1N1 A/ニューカレドニア/20/99 Zeptomatrix 0810036CF		1.4E+02 copies/mL 1.0E+03 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H1-2009	Influenza A H1N1pdm09 A/ブタ/NY/03/2009 Zeptomatrix 0810249CF		3.3E+02 copies/mL 5.0E-01 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3	Influenza H3N2 A/ポートチャーマーズ/1/73 ATCC VR-810		2.1E+01 copies/mL 1.0E-01 TCID ₅₀ /mL
Influenza B	B/FL/04/06 Zeptomatrix 0810255CF		3.4E+01 copies/mL 5.0E+00 TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza Virus 1	1 型 Zeptomatrix 0810014CF		1.0E+03 copies/mL 5.0E+00 TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza Virus 2	2 型 Zeptomatrix 0810015CF		3.0E+01 copies/mL 5.0E-01 TCID ₅₀ /mL

分析物	分離株	LoD 濃度
Parainfluenza Virus 3	3 型 Zeptomatrix 0810016CF	3.8E+01 copies/mL 2.5E+00 TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza Virus 4	4a 型 Zeptomatrix 0810060CF	1.6E+03 copies/mL 5.0E+01 TCID ₅₀ /mL
Respiratory Syncytial Virus	A 型 Zeptomatrix 0810040ACF	9.0E+00 copies/mL 2.0E-02 TCID ₅₀ /mL
細菌		
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	A747 Zeptomatrix 0801461	6.0E+01 IS1001 copies/mL 4.1E+01 CFU/mL ^e
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	A639 Zeptomatrix 0801459	1.0E+03 CFU/mL
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	TW183 ATCC VR-2282	1.3E+02 copies/mL ^f
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129 Zeptomatrix 0801579	4.6E+02 copies/mL

^a Adenovirus の LoD 検査では、Adenovirus B7 については 8.7E+02 copies/mL で、Adenovirus F41 については 1.1E+03 copies/mL で 20 回中 ≥ 19 回の反復測定を実施した際の検出が含まれます。


^b IU = 国際単位。BioFire Diagnostics は、WHO 国際基準を定量リアルタイム PCR により定量化し、3.0E+03 IU/mL = 3.0E+03 copies/mL であることを示しました。


^c SARS-CoV-2 の LoD 検査は、プールした NPS 検体マトリックス（およびウイルス輸送培地）内の不活化ウイルス及び感染性ウイルスを使用しました。不活化したウイルスのウイルス RNA 濃度は、（ATCC の分析証明書に示されているように）デジタルドロップレット PCR により測定されました。感染性ウイルス（World Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses (WRCEVA, U.S. Centers for Disease Control (CDC: 米国疾病予防管理センター) から抽出）から入手）をバイオセーフティレベル 3 の試験室で培養、定量および検査し、World Health Organization (WHO: 世界保健機関) のウェブサイト (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>) に記載されている E 遺伝子プライマーとプローブを使用する定量的リアルタイム PCR によりウイルス RNA の濃度を測定しました。

^d 対応する copies/mL 濃度はありません。呼吸器パネル 2.1 のための Human Metapneumovirus の LoD 試験は、TCID₅₀/mL の単位でしか定量化されていない培養液を使用して行われました。以前のバージョンのパネル（呼吸器パネル 2）のときと同じアッセイで確認された Human Metapneumovirus の LoD は、同じ分離株の異なる培養で決定されたものであり、これも 1.0E+01 TCID₅₀/mL、対応する分子濃度は 1.2E+03 copies/mL となっています。

^e IS1001 配列は細胞ごとに複数コピーが存在する可能性があり、そのため CFU/mL と copies/mL の間の関係は株ごとおよび培養ごとに異なる場合があります。LoD は定量リアルタイム PCR により測定した IS1001 の copy 数に基づき判定されました。

^f *Chlamydia pneumoniae* の copies/mL LoD 濃度は、呼吸器パネル 2 の copies/mL LoD 濃度より 2 倍高いです。

 **注：上記表 30 の LoD 濃度 (copies/mL) は、分離培養液から核酸を抽出し、定量リアルタイム PCR (qPCR) を行った結果です。qPCR 濃度の正確性は、抽出効率、検量線の正確性、アッセイ条件、阻害物質や配列のばらつきによって影響を受ける可能性があります。qPCR による定量は、基準物質や他の定量法と比較していません。**

 **注：TCID₅₀ (50%組織培養感染用量) の単位で示される培養ウイルスの LoD 濃度は、ウイルス粒子や核酸を直接カウントするものではなく、感染性や細胞傷害性に基づく間接的なウイルス濃度の指標です。したがって TCID₅₀/mL は、操作や手法（細胞の種類、培養培地や条件、ウイルスの細胞傷害性などを含む）によって異なります。TCID₅₀/mL で測定される LoD 値に基づき、異なる培養における検出や、さまざまな分子生物学的アッセイの相対感度を判定することは、適切ではありません。**

FDA SARS-CoV-2 基準パネル検査

SARS-CoV-2 の感度と MERS-CoV の交差反応性の評価は、基準物質 (T1)、盲検サンプル、および FDA が提供する標準プロトコルを使用して行われました。この試験では、範囲設定試験と LoD の確認試験が行われました。盲検サンプル試験を使用し、特異性を判断し、LoD を確認しました。結果を表 31 に要約します。

表 31. FDA SARS-CoV-2 基準パネルを使用した LoD 確認結果の概要

FDA が提供する基準物質	検体タイプ	LoD 濃度	交差反応性
SARS-CoV-2	輸送培地の NPS	6.0E+03 NDU/mL ^a	該当せず
MERS-CoV		該当せず	非検出

^a NDU/mL = RNA NAAT 検出可能な単位/mL

分析反応性 (包括性)

呼吸器パネル 2.1 アッセイの分析反応性 (包括性) は、180 種類の異なるウイルスおよび細菌の分離株または検体の *in silico* 分析および検査によって評価しました。検査した分離株は分析対象物の時間的および地理的な多様性を表しており、これには関連する種、株、血清型、または遺伝子型を含みます。呼吸器パネル 2.1 または呼吸器パネル 2 のいずれかを使用して、各分離株を LoD 付近の濃度で 3 回検査しました。すべての分離株は、LoD の 10 倍以内の濃度で検出されました (表 32 ~ 表 43)。

すべてのアッセイにおいて、反応性の予測には配列データの *in silico* 解析を使用し、検査しなかった一般的でない株や血清型や、特徴付けられた分離株が試験に利用できなかった (SARS-CoV-2 など、表 44) とときは、*in silico* 予測が考えられます。

注: 呼吸器パネル 2.1 Influenza A アッセイで Non-human Influenza A Virus、H1、H1-2009 または H3 以外の稀な Human Influenza A Virus と反応する可能性があります。その場合、Influenza A Equivocal (判定保留) または Influenza A (亜型は検出されず) の結果が得られます。

注: 呼吸器パネル 2.1 アッセイは、SARS-CoV-2、Influenza A (各種亜型)、Influenza B、poliovirus (Human Rhinovirus/Enterovirus)、Bordetella pertussis のワクチンなど、病原体ゲノムの特定セグメント又は全ゲノムを含むワクチン、または弱毒化/不活化病原体を含むワクチンと反応する可能性があります。サンプルへのワクチンの混入を最小限にするよう注意し、特に鼻スプレーで投与されたワクチンについては、結果の解釈においてワクチン投与の臨床的履歴を考慮する必要があります。

表 32. Adenovirus アッセイ反応性 (検査および検出された分離株)

種	血清型 ^a	分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^b	結果
A	12	ATCC VR-863	[Huie/マサチューセッツ州]	3x	Adenovirus Detected (検出)
	18	ATCC VR-19	[ワシントン DC/1954]	3x	
	31	Zeptomatrix 0810073CF	-	3x	
B	3	Zeptomatrix 0810062CF	-	3x	
	7A	Zeptomatrix 0810021CF	-	< 1x	
	7d/d2	アイオワ大学研究財団	[アイオワ/2001]	3x	
	7h	アイオワ大学研究財団	[アイオワ / 1999]	3x	
	11	ATCC VR-12	[Slobitski]	3x	
	14	ATCC VR-15	[De Wit / オランダ / 1955]	3x	
	16	ATCC VR-17	[CH.79/サウジアラビア/1955]	3x	
	21	ATCC VR-1833	[128/サウジアラビア/1956]	3x	

種	血清型 ^a	分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^b	結果
	34	ATCC VR-716	[コンプトン/1972]	3x	
	35	ATCC VR-718	[ホールデン]	3x	
	50	ATCC VR-1602	[Wan/アムステルダム/1988]	3x	
C	1	Zeptomatrix 0810050CF	-	3x	
	2	ATCC VR-846	[アデノイド 6]	3x	
		NIBSC 16/324	-	1x	
	5	Zeptomatrix 0810020CF	-	3x	
D	6	ATCC VR-6	[扁桃 99/ワシントン DC]	3x	
	8	Zeptomatrix 0810069CF	-	3x	
	20	Zeptomatrix 0810115CF	-	3x	
E	37	Zeptomatrix 0810119CF	-	3x	
	4a	アイオワ大学研究財団	[サウスカロライナ/2004]	3x	
F	4	Zeptomatrix 0810070CF	-	3x	
	40	Zeptomatrix 0810084CF	-	3x	
		NCPV 0101141v	-	3x	
	41	ATCC VR-930	[Tak/73-3544/オランダ/1973]	< 1x	
		Zeptomatrix 0810085CF	-	3x	

^a 利用できる配列の *in silico* 解析により、呼吸器パネル 2.1 Adenovirus アッセイは Adenovirus B55、C57、D 種各血清型、および G52 と反応することが予測されます。

^b すべての Adenovirus 分離株は、呼吸器パネル 2.1 を使用して、WHO 国際基準で定められた LoD (3.0E+03 IU または copies/mL) の 3 倍以下で試験しました。

表 33. Coronavirus アッセイ反応性 (検査および検出された分離株 / 検体)

Coronavirus の種類	分離株 ID / 提供元	[場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
229E	ATCC VR-740	-	1x	Coronavirus 229E
	Zeptomatrix 0810229CF	-	3x	
HKU1	臨床検体	[ユタ州/2015]	1x	Coronavirus HKU1
	臨床検体	[ユタ州/2015]	3x	
	臨床検体	[ユタ州/2015]	3x	
	臨床検体	[サウスカロライナ州/2010]	3x	
	臨床検体	[デトロイト/2010]	3x	
NL63	BEI NR-470	[アムステルダム/2003]	1x	Coronavirus NL63
	Zeptomatrix 0810228CF	-	3x	
OC43	ATCC VR-759 ^b	-	1x	Coronavirus OC43
	Zeptomatrix 0810024CF	-	3x	
SARS-CoV-2 ^c	ATCC VR-1986 HK (熱不活化)	[USA-WA1/2020]	1x	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
	World Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses			

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

^b 廃止された番号; ATCC VR-1558 を参照してください。

^c *in silico* 解析に基づく追加の SARS-CoV-2 反応性の予測については、表 44 を参照してください。

表 34. Human Metapneumovirus の反応性 (検査および検出された分離株)

遺伝子型	血清型	分離株 ID / 提供元	[場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
A1	16	Zeptomatrix 0810161CF	[アイオワ 10/2003]	1x	Human Metapneumovirus
	9	Zeptomatrix 0810160CF	[アイオワ 3/2002]	3x	
A2	20	Zeptomatrix 0810163CF	[アイオワ 14/2003]	3x	

遺伝子型	血清型	分離株 ID / 提供元	[場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
	27	Zeptomatrix 0810164CF	[アイオワ 27/2004]	3x	
B1	3	Zeptomatrix 0810156CF	[ペルー-2/2002]	3x	
	5	Zeptomatrix 0810158CF	[ペルー-3/2003]	3x	
	13	アイオワ大学研究財団	[アイオワ 7/2003]	3x	
	4	Zeptomatrix 0810157CF	[ペルー-1/2002]	3x	
B2	8	Zeptomatrix 0810159CF	[ペルー-6/2003]	3x	
	18	Zeptomatrix 0810162CF	[アイオワ 18/2003]	3x	
	22	アイオワ大学研究財団	[アイオワ 16/2003]	3x	

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

表 35. Human Rhinovirus/Enterovirus の反応性 (検査および検出された分離株) ^a

種	血清型	分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^b	結果
Human Rhinovirus					
A	1	Zeptomatrix 0810012CFN	[1A]	1x	Human Rhinovirus/ Enterovirus
	2	ATCC VR-482	[HGP]	3x	
	7	ATCC VR-1601	[68-CV11]	3x	
	16	ATCC VR-283	[11757/ワシントン DC/1960]	3x	
	34	ATCC VR-507 ^c	[137-3]	3x	
	57	ATCC VR-1600	[Ch47]	3x	
	77	ATCC VR-1187	[130-63]	3x	
	85	ATCC VR-1195	[50-525-CV54]	3x	
B	3	ATCC VR-483	[FEB]	3x	
	14	ATCC VR-284	[1059/サウスカロライナ/ 1959]	3x	
	17	ATCC VR-1663	[33342/ノースカロライナ/ 1959]	3x	
	27	ATCC VR-1137	[5870]	3x	
	42	ATCC VR-338	[56822]	3x	
	83	ATCC VR-1193	[ペイラー7]	3x	
Enterovirus					
A	Coxsackievirus 10	ATCC VR-168	[NY/1950]	3x	Human Rhinovirus/ Enterovirus
	Enterovirus 71	ATCC VR-1432	[H]	3x	
B	Coxsackievirus A9	Zeptomatrix 0810017CF	-	3x	
	Coxsackievirus B3	Zeptomatrix 0810074CF	-	3x	
	Coxsackievirus B4	Zeptomatrix 0810075CF	-	3x	
	Echovirus 6	Zeptomatrix 0810076CF	-	3x	
	Echovirus 9	Zeptomatrix 0810077CF	-	3x	
	Echovirus 11	Zeptomatrix 0810023CF	-	3x	
C	Coxsackievirus A21	ATCC VR-850	[Kuykendall/カリフォルニア/ 1952]	3x	
	Coxsackievirus A24	ATCC VR-583	[DN-19/テキサス/1963]	3x	
D	68	ATCC VR-1823	[US/MO/2014-18947]	1x	

^a 配列解析の結果、HRV/EV アッセイはポリオワクチンに含まれる核酸と反応することが予測されています。

^b 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

^c 廃止された番号; ATCC VR-1365 を参照してください。

表 36. Influenza A および Influenza A H1/H1-2009/H3 の反応性 (検査および検出された分離株)

型	分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
H1N1	ヒト	Zeptomatrix 0810036CF	[ニューカレドニア/20/1999]	1x
		ATCC VR-219	[NWS/1933]	3x
		ATCC VR-95	[PR/8/1934]	10x ^b
		ATCC VR-96	[Weiss/1943]	3x
		ATCC VR-97	[FM/1/1947]	3x
		ATCC VR-98	[Mal/302/1954]	3x
		ATCC VR-546	[デンバー/1/1957]	3x
		Zeptomatrix 0810036CFN	[ソロモン諸島/03/2006]	3x
		Zeptomatrix 0810244CF	[ブリスベン/59/2007]	3x
	ブタ	ATCC VR-333	[A/ブタ/アイオワ/15/1930]	3x
		ATCC VR-99	[A/ブタ/1976/1931]	3x
		ATCC VR-897	[A/ニュージャージー/8/76 (Hsw1N1)]	10x ^b
H1N2	遺伝子 組換え体	BEI NR-9677 ^c	[Kilbourne F63, A/NWS/1934 (HA) x A/ ロックフェラー研究所/5/1957 (NA)]	3x
H1N1 pdm09	ヒト	Zeptomatrix 0810249CFN	[ブタ NY/03/2009]	1x
		Zeptomatrix 0810248CFN	[ブタ NY/01/2009]	3x
		Zeptomatrix 0810109CFN	[ブタ NY/02/2009]	3x
		Zeptomatrix 0810109CFJ	[カナダ/6294/2009]	3x
		Zeptomatrix 0810165CF	[カリフォルニア/07/2009]	3x
		Zeptomatrix 0810166CF	[メキシコ/4108/2009]	3x
		BEI NR-19823	[オランダ/2629/2009]	3x
		BEI NR-44345	[香港/H090-761-V1(0)/2009]	10x ^d
		BEI NR-42938	[ジョージア/F32551/2012]	3x
H3N2	ヒト	ATCC VR-810	[ポートチャーメーズ/1/1973]	1x
		ATCC VR-776	[Alice (弱毒化生ワクチン)]	3x
		Zeptomatrix 0810238CF	[テキサス/50/2012]	3x
		ATCC VR-547	[愛知/2/1968]	3x
		ATCC VR-544	[香港/8/1968]	3x
		ATCC VR-822	[ビクトリア/3/1975]	3x
		Zeptomatrix 0810252CF	[ウィスコンシン/67/2005]	3x
		Zeptomatrix 0810138CF	[ブリスベン/10/2007]	3x
	遺伝子 組換え体	ATCC VR-777	[MCR2(A/英国/42/72xA/PR8/34)]	3x
H3N2v ^e	ヒト	臨床検体	[オハイオ/2012]	3x

型	分離株 ID / 提供元		[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
H2N2	ヒト	BEI NR-2775 ^f	[日本/305/1957]	10x ^d	Influenza A (亜型は 検出されず)
	遺伝子 組換え体	BEI NR-9679 ^g	[韓国/426/1968x プエルトリコ/8/1934]	10x ^d	
H2N3	トリ	MRI グローバル ^h	[マガモ/アルバータ/79/2003]	3x	Influenza A Equivocal (判定保留)
H5N1		MRI グローバル ^h	[A/ニワトリ/雲南省/1251/2003]	3x	Influenza A (亜型は 検出されず)
H5N2		MRI グローバル ^h	[A/オナガガモ/ワシントン/40964/2014]	3x	
H5N3		BEI NR-9682 ⁱ	[A/アヒル/シンガポール/645/1997]	3x	
H5N8		MRI グローバル ^h	[シロハヤブサ/ワシントン/41088-6/ 2014]	3x	
H7N7		MRI グローバル ^h	[A/オランダ/219/2003]	3x	
H7N9		MRI グローバル ^h	[A/安徽省/01/2013]	3x	
H10N7		BEI NR-2765 ^j	[ニワトリ/ドイツ/N/49]	3x	Influenza A Equivocal (判定保留)

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

^b 3x LoD で Influenza A (亜型は検出されず) と報告されました。

^c ゲノム RNA 提供元: BEI リソース NAID、NIH: Kilbourne F63: A/NWS/1934 (HA) x A/ロックフェラー研究所/5/1957 (NA) (H1N2)、Reassortant NWS-F、NR-9677。

^d 3x LoD で Influenza A Equivocal (判定保留) または Influenza A (亜型は検出されず) と報告されました。

^e 最近のブタ変異体 H3N2 ウイルスのヒト分離株。

^f ゲノム RNA 提供元: BEI リソース、NIAID、NIH: Influenza A Virus からのゲノム RNA、A/日本/305/1957 (H2N2)、NR-2775。

^g ゲノム RNA 提供元: BEI リソース、NIAID、NIH: Kilbourne F38 からのゲノム RNA: A/韓国/426/1968 (HA, NA) x A/プエルトリコ/8/1934 (H2N2)、NR-9679。

^h MRI グローバル (ミズーリ州カンザスシティ) が提供および試験した分離株。

ⁱ ゲノム RNA 提供元: BEI リソース、NIAID、NIH: Kilbourne F181 からのゲノム RNA: A/アヒル/シンガポール/645/1997 (H5N3)、野生型、NR-9682。

^j ゲノム RNA 提供元: BEI リソース、NIAID、NIH: Influenza A Virus からのゲノム RNA、A/ニワトリ/ドイツ/N/49 (H10N7)、NR-2765。

表 37. Influenza B の反応性 (検査および検出された分離株)

系統	分離株 ID / 提供元		[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
該当せず	ATCC VR-101		[Lee/1940]	3x	Influenza B
	ATCC VR-102		[Allen/1945]	3x	
	ATCC VR-103		[GL/1739/1954]	3x	
	ATCC VR-296		[1/メリーランド/1959]	3x	
	ATCC VR-295		[2/台湾/1962]	3x	
	ATCC VR-786		[Brigit/ロシア/1969]	3x	
ビクトリア	ATCC VR-823		[5/香港/1972]	3x	
	Zeptomatrix 0810258CF		[2506/マレーシア/2004]	3x	
	CDC 2005743348		[1/オハイオ/2005]	3x	
山形	Zeptomatrix 0810256CF		[07/フロリダ/2004]	3x	
	Zeptomatrix 0810255CF		[04/フロリダ/2006]	1x	
	Zeptomatrix 0810241CF		[1/ウィスコンシン/2010]	3x	
	Zeptomatrix 0810239CF		[2/マサチューセッツ/2012]	3x	

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

表 38. Parainfluenza Virus の反応性 (検査および検出された分離株)

型	亜型	分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
1		Zeptomatrix 0810014CF	-	1x	Parainfluenza Virus 1
		ATCC VR-94	[C-35/ワシントン DC/1957]	3x	

型	亜型	分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
		BEI NR-3226 ^b	[C39]	3x	
		BEI NR-48680	[FRA/29221106/2009]	3x	
2		Zeptomatrix 0810015CF	-	1x	Parainfluenza Virus 2
		ATCC VR-92	[Greer/オハイオ/1955]	3x	
3		Zeptomatrix 0810016CF	-	1x	Parainfluenza Virus 3
		ATCC VR-93	[C-243/ワシントン DC/1957]	3x	
		BEI NR-3233	[NIH 47885, Wash/47885/57]	3x	
4	A	Zeptomatrix 0810060CF	-	1x	Parainfluenza Virus 4
		ATCC VR-1378	[M-25/1958]	3x	
	B	Zeptomatrix 0810060BCF	-	3x	
		ATCC VR-1377	[CH-19503/ワシントン DC/1962]	3x	

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

^b 廃止された番号。

表 39. Respiratory Syncytial Virus の反応性 (検査および検出された分離株)

型	提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
A	Zeptomatrix 0810040ACF	[2006]	1x	Respiratory Syncytial Virus
	ATCC VR-26	[Long/メリーランド/1956]	3x	
	ATCC VR-1540	[A2/メルボルン/1961]	3x	
B	Zeptomatrix 0810040CF	[Ch-93 (18)-18]	3x	
	ATCC VR-1400	[WV/14617/1985]	3x	
	ATCC VR-955	[9320/マサチューセッツ/1977]	3x	
	ATCC VR-1580	[18537/ワシントン DC/1962]	10x	

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

表 40. *Bordetella parapertussis* (IS1001) の反応性 (検査および検出された分離株)

種	提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
<i>Bordetella parapertussis</i>	Zeptomatrix 0801461	[A747]	1x	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)
	Zeptomatrix 0801462	[E595]	3x	
	ATCC 15237	[NCTC 10853]	3x	
	ATCC 15311	[NCTC 5952]	3x	
	ATCC BAA-587	[12822/ドイツ/1993]	3x	
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ^b (IS1001 を含む)	NRRL B-59909	[MBORD849/Pig/オランダ]	3x	

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

^b アッセイは *B. bronchiseptica* にある IS1001 配列との間で目的とする反応性を示していますが、その結果は不正確に *B. parapertussis* と報告されます。このアッセイは *B. holmesii* にある IS1001 と同様の配列とは反応しません。

表 41. *Bordetella pertussis* (ptxP) の反応性 (検査および検出された分離株)^a

分離株 ID / 提供元	[株]	検出 xLoD ^b	結果
Zeptomatrix 0801459	[A639]	1x	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)
Zeptomatrix 0801460	[E431]	3x	
ATCC 8467	[F]	3x	
ATCC 9340	[5,17921]	3x	
ATCC 9797	[18323/NCTC 10739]	3x	
ATCC 10380	[10-536]	3x	
ATCC 51445	[CNCTC Hp 12/63,623]	3x	
ATCC BAA-589	[Tohama]	3x	
ATCC BAA-1335	[MN2531]	3x	

^a ptxP アッセイは百日咳ワクチンと反応する可能性があります。

^b 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

表 42. *Chlamydia pneumoniae* の反応性 (検査および検出された分離株)

分離株 ID / 提供元	[株 / 場所 / 年]	検出 xLoD ^a	結果
ATCC VR-2282	[TW-183/台湾/1965]	1x	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
ATCC VR-1310	[CWL-029]	3x	
ATCC VR-1360	[CM-1/ジョージア]	3x	
ATCC 53592	[AR-39/シアトル/1983]	3x	

^a すべての *C. pneumoniae* の分離株を、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

表 43. *Mycoplasma pneumoniae* の反応性 (検査および検出された分離株)

型	分離株 ID / 提供元	[株]	検出 xLoD ^a	結果
1	Zeptomatrix 0801579	[M129]	1x	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	ATCC 29342	[M129-B7]	3x	
	ATCC 29085	[PI 1428]	3x	
2	ATCC 15531	[イートン因子の FH 株 [NCTC 10119]	3x	
	ATCC 15492	[Mac]	3x	
	ATCC 15293	[M52]	3x	
不明	ATCC 15377	[Bru]	3x	
	ATCC 39505	[突然変異体 22]	3x	
	ATCC 49894	[UTMB-10P]	3x	

^a 1x LoD のサンプルを、呼吸器パネル 2.1 により検査し、検出しました。

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) アッセイに関する *in silico* 反応性の予測

呼吸器パネル 2.1 SARS-CoV-2 アッセイ (SARSCoV2-1 および SARSCoV2-2) の分析反応性の評価は、2021 年 2 月 21 日時点の NCBI および GISAID のデータベースから得られたすべての利用可能な配列の *in silico* 配列解析に基づいて行われました。全世界から集められた合計 467,066 個の配列が、アッセイのプライマーにアライメントされました。

この解析の結果、467,066 個の配列の 99.998% が、呼吸器パネル 2.1 SARS-CoV-2 アッセイの 1 つまたは両方で制限なく検出されると判断されました。配列の約 1.2% (5,405/467,066) は、プライマーの 3' ハーフ内にミスマッチ塩基があり、1 つのアッセイには影響しますが、2 つ目のアッセイでは検出されません。検出の限界 (両方のアッセイが機能しない) は、評価した配列の 0.002% (9/467,066) でのみ予測されます (表 44)。

評価した配列には、公衆衛生の観点から重要な疫学的、免疫学的、または病原性の特性を持つ可能性のある、次の系統および懸念される変異体 (VOC) または調査中の変異体 (VUI) が含まれます。

- A.23 系統 (ウガンダ)
 - VUI-202102/01 (スパイクに E484K を含む A.23.1)
- B.1.1.、B.1.1.7、B.1.258 系統 (英国、スパイクでΔ69~70 および N501Y)
 - VOC-202012/01 (B.1.1.7)
 - VOC-202102/02 (スパイクに E484K を含む B.1.1.7)
- B.1.1.28 系統 (ブラジル)
 - VOC-202101/02 - P1 変異体 (ブラジル / 日本)
 - VUI-202101/01 - P2 変異体 (ブラジル)
- B.1.1.318 (英国)
 - VUI-202102/04
- B.1.351 系統 (南アフリカ)
 - VOC-202012/02 (スパイクに 501Y.V2)
- B.1.429 系統 (米国)
 - CAL.20C 変異体
- B.1.525 系統 (英国)
 - VUI-202102/03 または UK1188
- B.1.526 (米国)

2021 年 2 月時点で同定されている公衆衛生上の関心事である系統および変異体はすべて、検出されると予測されます。新しい配列および変異体については、呼吸器パネル 2.1 アッセイによる検出への影響を引き続きモニタリングしていきます。

表 44. 呼吸器パネル 2.1 アッセイによる SARS-CoV-2 検出の *in silico* 予測

「+/+」は両方のアッセイで検出され、障害がないことを示します。「+/-」は一方のアッセイでは障害がなく検出、もう一方のアッセイでは検出能力の低下可能性を示します。「-/-」は両方のアッセイで検出能力の低下可能性を示します。

予測されるアッセイ結果 配列数		SARSCoV2-1		制限なしで検出されると 予測される配列の数 (%) (片方または両方のアッセイで陽性)
		+	-	
SARSCoV2-2	+	461,652	4581 ^a	467,057/467,066 (99.998%) ^b
	-	824	9 ^b	

^a スパイク遺伝子に変異があり、SARS-CoV2-1 アッセイでの検出に障害が出ると予測される B.1.525 系統 (VUI-202102/03) の配列が含まれますが、SARS-CoV2-2 (Membrane 遺伝子) アッセイによる検出は影響を受けないと予測されます。

^b SARSCoV2-1 と SARSCoV2-2 の両方のアッセイにおいて、プライマーの 3' ハーフにミスマッチがある配列が 9 個 (0.002%、5 個の固有の配列) 登録されています。検出能力の低下が予想される、これらの配列では、公衆衛生上の懸念となる特定の系統や変異体との関連性は認められていません。

解析特異性（交差反応性）

呼吸器パネル 2.1 アッセイによる非特異的増幅と検出の可能性については、利用可能な配列の *in silico* 解析、また高濃度の微生物の検査の両方により評価しました。パネルに含まれる微生物を試験してパネル内交差反応の可能性を評価し、パネルに含まれない微生物を試験してパネルの特異性を評価しました。パネルに含まれない微生物には呼吸器常在菌叢と NPS 検体に存在する可能性がある病原体や、呼吸器パネル 2.1 により検出された微生物の近縁種または遺伝的に関連する種が含まれていました。各微生物は 3 回試験し、細菌と真菌は通常 $\geq 1.0 \times 10^7$ units/mL、ウイルスは $\geq 1.0 \times 10^5$ units/mL で試験しました。

in silico 解析と試験の結果、コウモリやセンザンコウから分離された SARS 様ウイルスのいくつかの配列と SARS-CoV-2 アッセイの交差反応、また、*Bordetella* 種やブタ由来の Influenza A 亜型とのパネル内交差反応のリスクが確認されました。交差反応性の可能性の概要を表 45 に、試験したパネルに含まれる、またはパネルに含まれない分離株および濃度はそれぞれ表 46 および表 47 に示します。

表 45. 予測および観察された呼吸器パネル 2.1 の交差反応性

交差反応を示す微生物 / 配列	呼吸器パネル 2.1 の結果	説明
Bat Coronavirus_RaTG13 (アクセッション番号: MN996532) Pangolin Coronavirus (アクセッション番号: MT084071) Bat SARS-like Coronavirus (アクセッション番号: MG772933 および MG772934)	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	SARS-CoV-2 アッセイは、コウモリやセンザンコウから分離された近縁の Sarbecovirus の配列の一部を増幅します。SARSCoV2-2 アッセイは、4 つの配列すべてと交差反応すると予測されますが、SARSCoV2-1 アッセイは、Bat Coronavirus_RaTG13 とのみ交差反応する可能性が高いです。
Non-pertussis <i>Bordetella</i> 種 (例: <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> ^a)	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)^b	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) アッセイは、主に高濃度 ($\geq 1.2 \times 10^9$ CFU/mL) で存在する場合に、 <i>B. bronchiseptica</i> および <i>B. parapertussis</i> にある百日咳毒素偽遺伝子配列を増幅する場合があります。
<i>Bordetella bronchiseptica</i>^a (IS1001 配列あり)	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	一部の <i>B. bronchiseptica</i> (株が有する IS1001 挿入配列は、 <i>B. parapertussis</i> が有する挿入配列と同じです。これらの配列は IS1001 アッセイで効率的に増幅され、呼吸器パネル 2.1 で <i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001) として報告されます。
<i>Bordetella pertussis</i> <i>Bordetella parapertussis</i>^c <i>Bordetella bronchiseptica</i>^c	Human Rhinovirus/Enterovirus^d	Human Rhinovirus/Enterovirus アッセイは、 <i>B. pertussis</i> , <i>B. bronchiseptica</i> , <i>B. parapertussis</i> が高濃度で存在する場合に、それらの株内に認められる標的でない配列を増幅する可能性があります。 <i>B. pertussis</i> との交差反応性は、 4.5×10^7 CFU/mL 以上の濃度で認められました。
Influenza A H1N1 (ブタ由来)	Influenza A H1-2009^e	Influenza A H1-2009 アッセイは、ブタ由来のウイルスからの H1 赤血球凝集素遺伝子配列と反応する場合があります。呼吸器パネル 2.1 は、サンプル中の株と濃度に応じて Influenza A H1 または Influenza A H1-2009 を報告します。

- ^a *B. bronchiseptica* 感染症はヒトでは稀であり、飼育された動物ではより一般的です（犬伝染性気管気管支炎「ケンネルコフ」）。
- ^b *Bordetella pertussis* (ptxP) アッセイと *B. parapertussis* の間の交差反応性は、*Bordetella parapertussis* (IS1001) Detected (検出) と *Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (検出) の同時検出として報告されますが、大半の *B. bronchiseptica* 株 (IS1001 を有していない) との交差反応性は *Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (検出) としてのみ報告されます。
- ^c *B. parapertussis* と *B. bronchiseptica* との交差反応性は *in silico* 解析に基づき予測されますが、濃度 > 2.0E+09 CFU/mL で分離株を試験したとき、交差反応性は認められていません。
- ^d Human Rhinovirus/Enterovirus アッセイと *B. pertussis* または *B. parapertussis* の間の交差反応性は同時検出として報告されます (*Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (検出) と Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (検出) または *Bordetella parapertussis* (IS1001) Detected (検出) と Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (検出))。一方、大半の *B. bronchiseptica* 株 (IS1001 を有していない) との交差反応性は Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (検出) としてのみ報告されます。
- ^e (2009 年以前の) プタ由来 Influenza A H1N1 株の H1 赤血球凝集素 (HA) 遺伝子は、H1 アッセイで増幅されます (Influenza A H1 Detected (検出))。ただし、プタ由来の一部の菌株 / 配列は、高濃度 (≥ 8.9E+06 CEID₅₀/mL) での H1-2009 アッセイ (Influenza A H1-2009 Detected (検出)) でも増幅される可能性があります。

表 46. 呼吸器パネル 2.1 の解析特異性の評価のために検査したパネルに含まれる微生物

微生物		分離株 ID	試験検査濃度	交差反応性が検出された対象
細菌				
<i>Bordetella parapertussis</i>		Zeptomatrix 0801462	6.43E+09 CFU/mL	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxp) ^a
<i>Bordetella pertussis</i>		ATCC 9797	5.50E+09 CFU/mL	Human Rhinovirus/Enterovirus ^b
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		ATCC 53592	1.93E+07 IFU/mL	なし
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		Zeptomatrix 0801579	2.65E+07 CCU/mL	なし
ウイルス				
Adenovirus	7A (B 種)	Zeptomatrix 0810021CF	1.02E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
	1 (C 種)	Zeptomatrix 0810050CF	2.26E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
	4 (E 種)	ATCC VR-1572	1.58E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Coronavirus 229E		Zeptomatrix 0810229CF	1.13E+05 TCID ₅₀ /mL	なし
Coronavirus HKU1		臨床検体	8.94E+06 RNA copies/mL	なし
Coronavirus NL63		Zeptomatrix 0810228CF	2.34E+05 TCID ₅₀ /mL	なし
Coronavirus OC43		Zeptomatrix 0810024CF	6.37E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)		USA-WA1/2020	2.4E+09 copies/mL	なし
Human Metapneumovirus		Zeptomatrix 0810159CF	1.05E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Human Rhinovirus (1A 型)		Zeptomatrix 0810012CFN	8.40E+05 TCID ₅₀ /mL	なし
Enterovirus (D68)		ATCC VR-1823	1.58E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
Influenza A H1N1 (A1/FM/1/47)		ATCC VR-97	1.58E+08 CEID ₅₀ /mL	なし
Influenza A Hsw N1 (A/ニュージャージー/8/76)		ATCC VR-897	8.89E+06 CEID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009 ^c
Influenza A (H1N1) pdm09 (ミシガン/45/15)		Zeptomatrix 0810538CF	9.40E+04 TCID ₅₀ /mL	なし
Influenza A H3N2 (A/Alice)		ATCC VR-776	3.33E+08 CEID ₅₀ /mL	なし
Influenza B (マサチューセッツ/2/12)		Zeptomatrix 0810239CF	9.55E+05 TCID ₅₀ /mL	なし

微生物	分離株 ID	試験検査濃度	交差反応性が検出された対象
Parainfluenza Virus 1	Zeptomatrix 0810014CF	6.80E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
Parainfluenza Virus 2	Zeptomatrix 0810357CF	4.57E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Parainfluenza Virus 3	ATCC VR-93	6.80E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
Parainfluenza Virus 4	ATCC VR-1377	4.17E+04 TCID ₅₀ /mL	なし
Respiratory Syncytial Virus	Zeptomatrix 0810040ACF	7.00E+05 TCID ₅₀ /mL	なし

^a *In silico* 解析と試験の結果、*Bordetella pertussis* (ptxP) アッセイは、高濃度 (> 1.2E+09 CFU/mL) で、*B. parapertussis* 株の一部から得られる百日咳毒素偽遺伝子配列を増幅する場合があります。確認されています。

^b *In silico* 解析と試験の結果、Human Rhinovirus/Enterovirus アッセイは、高濃度 (≥ 4.5E+07 CFU/mL) で、*Bordetella* 種 (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, および *B. bronchiseptica*) から得られる非標的配列を増幅する場合があります。確認されています。

^c この株を 8.89E+06 CEID₅₀/mL の濃度で試験したところ、3 測定のうち 1 測定で Influenza A H1 Detected (検出)、3 測定のうち 2 測定で Influenza A H1-2009 Detected (検出) の結果を得ました。

表 47. 呼吸器パネル 2.1 の解析特異性評価のために検査したパネルに含まれない微生物

微生物	分離株 ID	試験検査濃度	交差反応性が検出 / 予測された対象
細菌			
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	ATCC 23055	5.15E+09 CFU/mL	なし
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	ATCC 9345	5.70E+09 CFU/mL	なし
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>In silico</i> で評価		なし
<i>Bordetella avium</i>	ATCC 35086	1.88E+09 cells/mL	なし
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC 10580	2.09E+09 cells/mL	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxp)
<i>Bordetella hinzii</i>	ATCC 51783	4.30E+06 CFU/mL	なし
<i>Bordetella holmesii</i>	ATCC 700052	3.15E+07 CFU/mL	なし
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 17762	5.04E+09 CFU/mL	なし
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Zeptomatrix 0801775	1.67E+08 IFU/mL	なし
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>in silico</i> で評価		なし
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Zeptomatrix 0801882	7.47E+08 CFU/mL	なし
<i>Corynebacterium striatum</i>	ATCC BAA-1293	5.20E+09 CFU/mL	なし
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>in silico</i> で評価		なし
<i>Escherichia coli</i>	AR Bank #0538	5.53E+09 CFU/mL	なし
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	ATCC 27852	1.33E+08 cells/mL	なし
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 33391	5.85E+09 CFU/mL	なし
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	AR Bank #0074	6.83E+09 CFU/mL	なし
<i>Klebsiella oxytoca</i>	JMI 7818	5.60E+09 CFU/mL	なし
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	1.75E+08 CFU/mL	なし
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Zeptomatrix 0801540	1.60E+08 CFU/mL	なし
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Zeptomatrix 0801507	1.20E+09 CFU/mL	なし
<i>Legionella (Fluoribacter) bozemanii</i>	ATCC 33217	3.24E+09 cells/mL	なし
<i>Legionella (Fluoribacter) dumoffii</i>	ATCC 33279	2.65E+09 cells/mL	なし

微生物	分離株 ID	試験検査濃度	交差反応性が検出 / 予測された対象
<i>Legionella feeleii</i>	ATCC 35849	1.49E+09 cells/mL	なし
<i>Legionella longbeachae</i>	Zeptomatrix 0801577	1.93E+08 CFU/mL	なし
<i>Legionella (Tatlockia) micdadei</i>	Zeptomatrix 0801576	1.80E+09 CFU/mL	なし
<i>Legionella pneumophila</i>	Zeptomatrix 0801530	1.75E+09 CFU/mL	なし
<i>Leptospira interrogans</i>	ATCC BAA-1198D-5 (ゲノム DNA)	7.89E+08 GE/mL	なし
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 8176	5.73E+09 CFU/mL	なし
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Zeptomatrix 0801660 (非病原性株)	9.07E+06 CFU/mL	なし
<i>Mycoplasma genitalium</i>	ATCC 33530D (ゲノム DNA)	8.40E+07 GE/mL	なし
<i>Mycoplasma hominis</i>	Zeptomatrix 0804011	2.11E+09 CCU/mL	なし
<i>Mycoplasma orale</i>	ATCC 19524	1.00E+07 CCU/mL	なし
<i>Neisseria elongata</i>	Zeptomatrix 0801510	1.99E+08 CFU/mL	なし
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ATCC 19424	2.31E+09 CFU/mL	なし
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13090	1.99E+09 CFU/mL	なし
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 12453	5.60E+09 CFU/mL	なし
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	4.33E+09 CFU/mL	なし
<i>Serratia marcescens</i>	JMI 697	4.75E+09 CFU/mL	なし
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	ATCC 10832	1.88E+08 CFU/mL	なし
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 29887	4.95E+09 CFU/mL	なし
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 700475	4.93E+09 CFU/mL	なし
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 13813	5.45E+09 CFU/mL	なし
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	5.70E+09 CFU/mL	なし
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC BAA-341	5.20E+09 CFU/mL	なし
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5.46E+07 CFU/mL	なし
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	4.92E+09 CFU/mL	なし
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	ATCC 27618	1.00E+08 CCU/mL	なし
真菌			
<i>Aspergillus flavus</i>	Zeptomatrix 0801598	1.15E+08 CFU/mL	なし
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Zeptomatrix 0801716	5.47E+07 CFU/mL	なし
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	ATCC 26199D-2 (ゲノム DNA)	7.05E+07 GE/mL	なし
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1.19E+06 CFU/mL	なし
<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC MYA-4564	6.00E+07 CFU/mL	なし
<i>Histoplasma capsulatum</i>	In silico で評価		なし
<i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i>	ATCC PRA-159	6.67E+07 nuclei/mL	なし

微生物	分離株 ID	試験検査濃度	交差反応性が検出 / 予測された対象
ウイルス (SARS-CoV-2 関連 Coronavirus)			
Bat SARS-like Coronavirus (遺伝子組換え体)	BEI NR-44009	3.15E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Bat SARS-like Coronavirus HKU5 (遺伝子組換え体)	BEI NR-48814	1.95E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)	BEI NR-44260 EMC/2012	2.7E+09 copies/mL	なし
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS)	BEI NR-18925 ウルバニ株	5.3E+09 copies/mL	なし
ウイルス			
Bocavirus	臨床検体	1.40E+08 copies/mL	なし
Cytomegalovirus (CMV)	Zeptomatrix 0810003CF	7.67E+06 TCID ₅₀ /mL	なし
Epstein-Barr Virus (EBV)	Zeptomatrix 0810008CF	3.65E+07 copies/mL	なし
Herpes Simplex Virus 1 (HSV1)	ATCC VR-1778	3.30E+08 copies/mL	なし
Herpes Simplex Virus 2 (HSV2)	Zeptomatrix 0810217CF	1.30E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
Human Herpes Virus 6 (HHV6)	Zeptomatrix 0810072CF	4.11E+08 copies/mL	なし
Human Parechovirus (HPeV)	Zeptomatrix 0810147CF	2.26E+07 TCID ₅₀ /mL	なし
Influenza C	<i>in silico</i> で評価		なし
Measles Virus	Zeptomatrix 0810025CF	1.63E+05 TCID ₅₀ /mL	なし
Mumps	Zeptomatrix 0810079CF	4.83E+05 units/mL	なし

再現性

人為的に添加したサンプルの再現性試験は、3カ所の試験施設で FilmArray システムおよび FilmArray Torch システムを組み合わせて実施しました。呼吸器パネル 2.1 で検査した 1 つまたは複数の被験物質を添加しないサンプルから、すべての分析物の陰性データを収集しました。陽性データは、呼吸器パネル 2.1 または呼吸器パネル 2 で検査した低濃度陽性 (1x LoD) および中濃度陽性 (3x LoD) の濃度でスパイクした代表的な微生物のサブセット (RNA ウィルス、DNA ウィルス、および細菌) を含むサンプルから収集しました。検査は施設、試験実施者 (施設当たり最低 2 人)、システム、装置 / モジュール (施設 / システム当たり最低 3 台)、およびキットのロット (3 つ) により生じる潜在的変動範囲が反映されました。凍結保存したサンプルを 5 日かけて、サンプル当たり 120 データポイント (システム当たり 60) 繰り返して試験しました。

各分析物の (施設別とシステム別の) 結果 (期待された Detected (検出) または Not Detected (非検出) 結果との一致率 (%)) の概要は、表 48 に記載されています。

表 48. FilmArray システムと FilmArray Torch システムにおける結果の再現性

斜体のデータは、BioFire RP2 の再現性評価で収集されました。呼吸器パネル 2.1 と呼吸器パネル 2 では、サンプルごとに同じ数 (120 個) 繰り返し検査しましたが、検査は施設やシステムごとに異なる配分で行われました。

分析物	試験検査濃度	期待された結果	期待された結果との一致								全施設 / システム [95%信頼区間]
			FilmArray システム				FilmArray Torch システム				
			施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	
Adenovirus (NIBSC 16/324) WHO 国際基準	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]

分析物	試験検査濃度	期待された結果	期待された結果との一致								
			FilmArray システム				FilmArray Torch システム				全施設 / システム [95%信頼区間]
			施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	
	中濃度 Positive 3x LoD 9.0E+03 IU/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 3.0E+03 IU/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
Coronavirus 229E	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
Coronavirus HKU1	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
Coronavirus NL63 (BEI NR-470)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 7.5E-01 TCID ₅₀ /mL 1.6E+02 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 2.5E-01 TCID ₅₀ /mL 5.4E+01 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
Coronavirus OC43 (ATCC VR-759)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 9.0E+01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	29/30 (96.7%)	30/30 (100%)	59/60 (98.3%)	29/30 (96.7%)	-	29/30 (96.7%)	58/60 (96.7%)	117/120 97.5% [92.9 ~ 99.5%]
	低濃度 Positive 1x LoD 3.0E+01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	27/30 (90.0%)	57/60 (95.0%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	117/120 97.5% [92.9 ~ 99.5%]

分析物	試験検査濃度	期待された結果	期待された結果との一致								
			FilmArray システム				FilmArray Torch システム				全施設 / システム [95%信頼区間]
			施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (ATCC VR-1986HK)	Negative (検査対象なし)	Not Detected (非検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 1.5E+03 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 5.0E+02 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	58/60 (96.7%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	118/120 98.3% [94.1 ~ 99.8%]
Human Metapneumovirus (Zeptomatrix 0810161CF)	Negative (検査対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 3.0E+01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 1.0E+01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	28/30 (93.3%)	30/30 (100%)	58/60 (96.7%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	118/120 98.3% [94.1 ~ 99.8%]
Human Rhinovirus/Enterovirus Human Rhinovirus (Zeptomatrix 0810012CFN)	Negative (検査対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 3.0E-01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	28/30 (93.3%)	30/30 (100%)	58/60 (96.7%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	118/120 98.3% [94.1 ~ 99.8%]
	低濃度 Positive 1x LoD 1.0E-01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
Influenza A H1	Negative (検査対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
Influenza A H1-2009 (Zeptomatrix 0810109CFN)	Negative (検査対象なし)	Not Detected (非検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 1.5E+00 TCID ₅₀ /mL 1.0E+03 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 5.0E-01 TCID ₅₀ /mL 3.3E+02 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
Influenza A H3 (ATCC VR-810)	Negative (検査対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]

分析物	試験検査濃度	期待された結果	期待された結果との一致								
			FilmArray システム				FilmArray Torch システム				全施設 / システム [95%信頼区間]
			施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	
	中濃度 Positive 3x LoD 3.0E-01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	29/30 (96.7%)	30/30 (100%)	59/60 (98.3%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	119/120 99.2% [95.4 ~ 99.9%]
	低濃度 Positive 1x LoD 1.0E-01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
Influenza B (Zeptomatrix 0810037CF)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 1.5E+01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 5.0E+00 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
Parainfluenza Virus 1	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
Parainfluenza Virus 2 (Zeptomatrix 0810015CF)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 1.5E+00 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	29/30 (96.7%)	30/30 (100%)	59/60 (98.3%)	30/30 (100%)	-	29/30 (96.7%)	59/60 (98.3%)	118/120 98.3% [94.1 ~ 99.8%]
	低濃度 Positive 1x LoD 5.0E-01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	27/30 (90.0%)	57/60 (95.0%)	30/30 (100%)	-	29/30 (96.7%)	59/60 (98.3%)	116/120 96.7% [91.7 ~ 99.1%]
Parainfluenza Virus 3	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
Parainfluenza Virus 4 (Zeptomatrix 0810060CF)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 1.5E+02 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 5.0E+01 TCID ₅₀ /mL	Detected (検出)	-	29/30 (96.7%)	30/30 (100%)	59/60 (98.3%)	30/30 (100%)	-	29/30 (96.7%)	59/60 (98.3%)	118/120 98.3% [94.1 ~ 99.8%]
Respiratory Syncytial ウイルス (Zeptomatrix 0810040ACF)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]

分析物	試験検査濃度	期待された結果	期待された結果との一致								
			FilmArray システム				FilmArray Torch システム				全施設 / システム [95%信頼区間]
			施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	施設 A	施設 B	施設 C	システム 合計	
	3x LoD 6.0E-02 TCID ₅₀ /mL 1.1E+02 copies/mL										
	低濃度 Positive 1x LoD 2.0E-02 TCID ₅₀ /mL 3.6E+01 copies/mL	Detected (検出)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	18/20 (90%)	57/60 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	59/60 (98.3%)	116/120 96.7% [91.7 ~ 99.1%]
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001) (Zeptomatrix 0801461)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 1.8E+02 IS1001 copies/mL	Detected (検出)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	59/60 (98.3%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	58/60 (96.7%)	117/120 97.5% [92.9 ~ 99.5%]
	低濃度 Positive 1x LoD 6.0E+01 IS1001 copies/mL	Detected (検出)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	59/60 (98.3%)	119/120 99.2% [95.4 ~ 99.9%]
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) (Zeptomatrix 0801459)	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
	中濃度 Positive 3x LoD 3.0E+03 CFU/mL	Detected (検出)	-	30/30□ (100%)	30/30□ (100%)	60/60 (100%)	30/30□ (100%)	-	30/30□ (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97.0 ~ 100.0%]
	低濃度 Positive 1x LoD 1.0E+03 CFU/mL	Detected (検出)	-	30/30□ (100%)	30/30□ (100%)	60/60 (100%)	28/30 (93.3%)	-	30/30□ (100%)	58/60 (96.7%)	118/120 98.3% [94.1 ~ 99.8%]
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Negative (検査 対象なし)	Not Detected (非検出)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99.0 ~ 100.0%]

干渉

NPS 検体に存在する可能性がある物質や、検体採取および試験中に導入される可能性がある物質について、呼吸器パネル 2.1 による検出性能に対する影響を評価しました。物質を含むサンプルの結果を、物質を含まない対照サンプルの結果と比較しました。物質には、検体中に通常レベルまたは高いレベルで見られる場合がある内因性物質（血液、粘液 / ムチン、ヒトゲノム DNA）、さまざまな片利共生または病原微生物、薬剤、鼻道用の洗浄剤または局所適用剤、検体の採取用の様々なスワブと輸送培地、作業エリアの洗浄、除染または消毒に使用する物質を含みます。

各物質は、(2 ~ 3x) LoD に近い濃度の代表的な微生物を含む人為的サンプルに添加しました。サンプルに添加した物質の濃度（表 49）は、NPS 検体で予測された最高レベル以上でした。

いずれの物質も、呼吸器パネル 2.1 の機能に干渉を示しませんでした。ただし、試験の前にサンプルを漂白剤に曝露するとサンプル中の微生物や核酸を損傷し、試験結果が不正確になる（分析物が検出されない）可能性があることが認められました。漂白剤の影響は、漂白剤の濃度や、サンプルと相互作用する時間の長さに依存していました。

表 49. 呼吸器パネル 2 および呼吸器パネル 2.1 における NPS 検体の干渉可能性物質の評価
太字フォントで記載された物質は、呼吸器パネル 2.1 を使用して、SARS-CoV-2 やその他の分析物を含むサンプルを LoD 付近で検査しました。
その他の物質はすべて、BioFire RP2 の干渉試験で検査しました。

試験した物質	試験検査濃度	結果
内因性物質		
ヒト全血	10% v/v	阻害なし
ヒト粘液（痰）	1 スワブ/mL サンプル	阻害なし
ヒトゲノム DNA	20 ng/μL	阻害なし
ヒト末梢血単核細胞（PBMC）	1.0E+03 cell/μL	阻害なし
競合微生物		
Coronavirus 229E	1.7E+04 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
Coronavirus OC43	9.6E+05 TCID₅₀/mL	阻害なし
Adenovirus A12	8.9E+05 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
Parainfluenza Virus 3	6.6E+05 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
<i>Bordetella pertussis</i>	5.8E+08 CFU/mL	阻害なし
Enterovirus D68	1.6E+07 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
Echovirus 6	1.0E+07 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
Respiratory Syncytial Virus	4.2E+04 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.5E+07 CFU/mL	阻害なし
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.7E+07 CFU/mL	阻害なし
<i>Streptococcus salivarius</i>	2.5E+09 CFU/mL	阻害なし
<i>Haemophilus influenzae</i>	6.2E+07 CFU/mL	阻害なし
<i>Candida albicans</i>	1.0E+06 CFU/mL	阻害なし
Herpes Simplex Virus 1	1.6E+06 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
Cytomegalovirus	1.2E+06 TCID ₅₀ /mL	阻害なし
外因性物質^a		
トブラマイシン（全身投与抗生物質）	0.6 mg/mL	阻害なし
ムピロシン （抗菌軟膏剤の活性成分）	2% w/v	阻害なし
保存剤含有生理食塩液点鼻薬 （0.65% NaCl、フェニルカルビノール、塩化ベンザルコニウム）	1% v/v	阻害なし

試験した物質	試験検査濃度	結果
うっ血除去点鼻薬 (塩酸オキシメタゾリン 0.05%、塩化ベンザルコニウム、リン酸)	1% v/v	阻害なし
鎮痛軟膏剤 (Vicks®VapoRub®)	1% w/v	阻害なし
ワセリン (Vaseline®)	1% w/v	阻害なし
嗅ぎたばこ	1% w/v	阻害なし
消毒 / 洗浄物質		
漂白剤	1% v/v、2% v/v [最大 1024 ppm 塩素]	干渉 ^b
消毒ワイプ (塩化アンモニウム)	1/2 in ²	阻害なし
エタノール	7% v/v	阻害なし
DNAZap (Ambion™ AM9891G と AM9892G)	1% v/v	阻害なし
RNaseZap (Ambion™ AM9782)	1% v/v	阻害なし
検体の採取器材		
レーヨンスワブ (Copan 168C)	該当せず	阻害なし
ナイロンフロック加工スワブ (Copan 553C)	該当せず	阻害なし
ポリエステルスワブ (Copan 175KS01)	該当せず	阻害なし
アルギン酸カルシウムスワブ (Puritan 25-801 A 50)	該当せず	阻害なし
M4® 輸送培地 (Remel)	100%	阻害なし
M4-RT® 輸送培地 (Remel)	100%	阻害なし
M5® 輸送培地 (Remel)	100%	阻害なし
M6™ 輸送培地 (Remel)	100%	阻害なし
ユニバーサルバイラルトランスポートバイアル (BD)	100%	阻害なし
PrimeStore® Molecular Transport Medium (MTM)	70% v/v	阻害なし
Sigma-Virocult™ ウイルス採取・輸送システム (スワブと輸送培地)	100%	阻害なし
Copan ESwab™ サンプル採取および輸送システム (スワブとアミーズ液体培地)	100%	阻害なし

^a 経鼻インフルエンザワクチン (FluMist など) は評価されていませんが、Influenza A (亜型) および Influenza B アッセイと反応することが予測されています。



















^b サンプルと 2%漂白剤を 10 分間、または一晩培養した分析物について、Not Detected (非検出) の結果が報告されています。この干渉はパウチ機能の阻害や干渉ではなく、主としてサンプル中の微生物 / 核酸の損傷の結果生じた結論付けられました。



注: 呼吸器パネル 2.1 と PrimeStore®MTM 内の NPS との適合性は、使用目的に関しては評価されていません。PrimeStore®MTM および BioFire FilmArray Sample Buffer (サンプルバッファ) にはグアニジン塩が含まれており、漂白剤と反応して有毒ガスを発生させます。NPS の検体を採取または検査するときに、消毒目的で漂白剤を使用する場合は注意が必要です。

付録 A

記号用語集

ISO 15223-1 医療機器 - 医療機器のラベル、ラベリング、提供される情報に使用される記号					
5.1.1 	製造元	5.1.2 	EC における代理店	5.1.4 	使用期限 (YYYY-MM-DD)
5.1.5 	パッチコード (ロット番号)	5.1.6 	製品番号	5.1.7 	シリアル番号
5.2.8 	包装が破損している 場合は使用しない こと	5.3.2 	直射日光を避ける こと	5.3.7 	保管温度
5.4.2 	再使用禁止	5.4.3 	マニュアルを参照	5.5.1 	体外診断用医療 機器・医薬品
5.5.5 	<n>回の試験に十分な量を含む				
表示への記号の使用 - 81 FR 38911、整理番号 (FDA-2013-N-0125)					
Rx Only	処方の使用に限ります				
化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) (ST/SG/AC.10/30)					
	眼に対する重篤な 損傷性、区分 1		急性毒性、経口、 区分 4 および皮膚 腐食性、刺激性、 区分 2		水生環境有害性 (急性)、区分 1 およ び水生環境有害性 (長期)、区分 1
製造元記号 (BioFire Diagnostics, LLC)					
	「注」の記号では、呼吸器パネル 2.1 による試験をより効率的に実施する方法を説明します。				
	呼吸器パネル製品群のうち、SARS-CoV-2 を含むパネルです。				

付録 B

連絡先および法的情報

米国のお客様へのカスタマーおよびテクニカルサポート	
Web での連絡先 http://www.BioFireDX.com E-mail によるお問合せ先 support@BioFireDX.com 郵便によるお問合せ先 515 Colorow Drive Salt Lake City, UT 84108 USA	電話によるお問合せ先 1-800-735-6544 - フリーダイヤル (801) 736-6354 - Utah Fax によるお問合せ先 (801) 588-0507
米国外のお客様へのカスタマーおよびテクニカルサポート	
テクニカルサービスについては、bioMérieux 社の担当者等にお問合せください。	



BioFire Diagnostics, LLC
 515 Colorow Drive
 Salt Lake City, UT 84108
 USA

© Copyright 2007-2021、BioFire Diagnostics, LLC.無断複製禁止。

本文書に含まれる内容は予告なく変更されることがあります。BioFire Diagnostics, LLC.による書面の許可なしには本文書のいかなる部分、形式、いかなる目的であっても電子的手段もしくは機械的手段による複製または送信を禁じます。

BioFire FilmArray ソフトウェア、Detector および Metacall ソフトウェア modules © 2002-2021 年 BioFire Diagnostics, LLC.

BioFire Diagnostics、BioFire、BioFire ロゴ、FilmArray、および LCGreen は、BioFire Diagnostics, LLC または BioFire Defense, LLC の商標であり、米国における登録商標です。

本説明書内の他のすべての製品およびブランドの名称は、すべて各所有者の商標または登録商標です。

本製品を購入すると、BioFire またはユタ大学研究財団が所有し、BioFire Diagnostics のウェブサイト (<http://www.biofiredx.com/legal-notices/>) に記載されている 1 つ以上の米国特許の特定請求に基づく限定的な譲渡不可のライセンスが付与されます。

保証情報

製品保証情報は、以下よりオンラインで参照できます。

<http://www.biofiredx.com/support/documents/>

米国外のお客様に対する保証の情報については、bioMérieux 社の担当者等にお問い合わせください。

付録 C

参考文献

1. Jones, M. S. *et al.* New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J. Virol.* **81**, 5978–5984 (2007).
2. Lenaerts, L., De Clercq, E. & Naesens, L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev. Med. Virol.* **18**, 357–374 (2008).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (DVD) Web site. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm>.
4. Calder, J. A. M. *et al.* Adenovirus type 7 genomic-type variant, New York City, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 149–152 (2004).
5. Metzgar, D. *et al.* Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J. Infect. Dis.* **196**, 1465–1473 (2007).
6. Russell, K. L. *et al.* Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. *J. Infect. Dis.* **194**, 877–885 (2006).
7. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. in *Advances in Virus Research* vol. Advances in Virus Research 163–188 (Elsevier, 2018).
8. Yang, Y. *et al.* The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J. Autoimmun.* **109**, 102434 (2020).
9. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. & Fouchier, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1814–1820 (2012).
10. Chan, J. F. *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 465–522 (2015).
11. Wu, Y. *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet* **395**, 949–950 (2020).
12. Cucinotta, D. & Vanelli, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* **91**, 157–160 (2020).
13. van der Hoek, L. *et al.* Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med.* **2**, e240 (2005).
14. Kahn, J. S. & McIntosh, K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **24**, S223–227, discussion S226 (2005).
15. Kuypers, J. *et al.* Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* **119**, e70–76 (2007).
16. Yuen, K.-S., Ye, Z.-W., Fung, S.-Y., Chan, C.-P. & Jin, D.-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* **10**, 40 (2020).
17. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G. & Petersen, E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin. Microbiol. Infect.* S1198743X20301713 (2020) doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026.
18. Kahn, J. S. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 546–557 (2006).
19. van den Hoogen, B. G. *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* **7**, 719–24 (2001).
20. Falsey, A. R., Erdman, D., Anderson, L. J. & Walsh, E. E. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J. Infect. Dis.* **187**, 785–790 (2003).
21. VAN DEN HOOGEN, B. G., OSTERHAUS, D. M. E. & FOUCHIER, R. A. M. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **23**, S25–S32 (2004).
22. Esper, F. *et al.* A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J. Infect. Dis.* **189**, 1388–1396 (2004).
23. World Health Organization. WHO Fact Sheet No. 221, April, 2009. Influenza (Seasonal).
24. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. Influenza. in *VPD Surveillance Manual* (2002).
25. Update: influenza activity - United States, August 30, 2009–March 27, 2010, and composition of the 2010–11 influenza vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 423–430 (2010).
26. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. Influenza. in *VPD Surveillance Manual* (2002).
27. Morens, D. M., Taubenberger, J. K. & Fauci, A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* **198**, 962–70 (2008).
28. Henrickson, K. J. Parainfluenza viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 242–264 (2003).
29. Senchi, K., Matsunaga, S., Hasegawa, H., Kimura, H. & Ryo, A. Development of oligomannose-coated liposome-based nasal vaccine against human parainfluenza virus type 3. *Front Microbiol* **4**, 346 (2013).

30. Lau, S. K. P. *et al.* Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 4515–4521 (2005).
31. Fry, A. M. *et al.* Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990–2004. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1016–1022 (2006).
32. Mohapatra, S. S. & Boyapalle, S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin. Microbiol. Rev.* **21**, 495–504 (2008).
33. Anderson, L. J., Hendry, R. M., Pierik, L. T., Tsou, C. & McIntosh, K. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.* **163**, 687–692 (1991).
34. Falsey, A. R. & Walsh, E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**, 371–384 (2000).
35. Hall, C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1917–1928 (2001).
36. Anzueto, A. & Niederman, M. S. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest* **123**, 1664–1672 (2003).
37. Jacques, J. *et al.* Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 206–213 (2008).
38. Jacobs, S. E., Lamson, D. M., George, K. S. & Walsh, T. J. Human rhinoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 135–162 (2013).
39. Sawyer, M. H. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* **13**, 65–69 (2001).
40. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Pertussis (Whooping Cough) Web Site.
41. World Health Organization. WHO Immunization, Vaccines, and Biologics; Pertussis Web Site.
42. Mattoo, S. & Cherry, J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 326–382 (2005).
43. Srugo, I. *et al.* Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* **6**, 526–529 (2000).
44. Hahn, D. L., Azenabor, A. A., Beatty, W. L. & Byrne, G. I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **7**, e66-76 (2002).
45. Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia. *Annu. Rev. Med.* **43**, 317–323 (1992).
46. Kuo, C. C., Jackson, L. A., Campbell, L. A. & Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin. Microbiol. Rev.* **8**, 451–461 (1995).
47. Peeling, R. W. & Brunham, R. C. Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. *Emerg. Infect. Dis.* **2**, 307–319 (1996).
48. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*—Colorado, 2000. *Can. Commun. Dis. Rep. Relevé Mal. Transm. Au Can.* **27**, 104–107 (2001).
49. Klement, E. *et al.* Identification of risk factors for infection in an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract disease. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **43**, 1239–1245 (2006).
50. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Disease Listing: *Mycoplasma pneumoniae* Web Site.
51. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
52. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).

改訂履歴

バージョン	改訂日	改訂内容
01	2021 年 3 月	初回発行

インデックス

使用目的	1
用途	1
対象ユーザーおよび利用環境	2
検査の概要および説明	3
検出される微生物の概要	3
測定の手順	5
付属品	7
その他必要な器材	7
警告および注意事項	7
一般的な注意事項	7
安全上の注意	8
検査室での注意事項	9
公衆衛生の報告に関する注意事項	11
試薬の保存、取扱いおよび安定性	12
検体の要件	12
手順	13
ステップ 1: パウチの準備	13
ステップ 2: パウチの水和	13
ステップ 3: 検体混合物の準備	14
ステップ 4: 検体混合物のロード	15
ステップ 5: パウチの測定	15
精度管理	18
プロセスコントロール	18
試験システムパフォーマンスのモニタリング	18

外部コントロール.....	18
結果の解釈	19
アッセイの解釈	19
微生物の解釈.....	19
呼吸器パネル 2.1 検査報告.....	21
注意事項.....	24
呼吸器パネル 2.1 および BioFire FilmArray 呼吸器パネル 2.....	27
期待値.....	27
性能特性	31
臨床検出性能.....	31
検出限界	42
分析反応性（包括性）	45
解析特異性（交差反応性）	53
再現性.....	57
干渉	62
付録 A.....	64
記号用語集	64
付録 B.....	65
連絡先および法的情報	65
保証情報.....	65
付録 C.....	66
参考文献	66
改訂履歴.....	68
インデックス.....	69