

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチドキット

ケミルミ BNP

■ 全般的な注意

- ・本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的に使用しないでください。
- ・本品の測定結果は、患者の治療歴、臨床症状その他関連する他の検査結果等を考慮して総合的に判断ください。
- ・添付文書に記載されている以外の使用方法については保証しません。
- * ヒト由来成分を含む試薬は、感染性のあるものとして使用ください。
- ・使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。
- ・適切な保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを使用し測定ください。

■ 形状・構造等（キットの構成）

1. ケミルミ BNP

基本試薬パック

構成試薬	内容量	成分
標識試薬	10.5 mL	アクリジニウムエステル標識抗ヒトBNPモノクローナル抗体（略名：アクリジニウムエステル標識抗BNP抗体）
固相化試薬	21 mL	抗ヒトBNPモノクローナル抗体結合磁性粒子（略名：抗BNP抗体結合磁性粒子）

本キットにはBNPマスターカーブカードが付属します。

2. 酸化剤/酸化補助剤（別売）

構成試薬	内容量	成分
酸化剤	1500 mL / 本	0.5% 過酸化水素 0.1N 硝酸
酸化補助剤	1500 mL / 本	0.25N 水酸化ナトリウム

ADVIA Centaur CP用として、300 mLがあります。

■ 使用目的

血漿中のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチドの測定

■ 測定原理

本品の反応形式は、2サイトサンドイッチ法による化学発光免疫測定法で、一定量の2種のモノクローナル抗体を使用します。検体中のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は、BNPリング構造に特異的に反応する標識試薬中のアクリジニウムエステル標識抗BNP抗体と反応し、さらにBNPのC末端部位に特異的に反応する固相化試薬中の抗BNP抗体結合磁性粒子と結合します。反応液をB/F分離して洗浄後、酸化剤及び酸化補助剤を加えることでアクリジニウムエステルがアルカリ条件下で反応して化学発光します。その発光量を測定し、検体中のBNP濃度に換算します。

■ 操作上の注意

本品はケミルミADVIA Centaur® シリーズ（以下ADVIA Centaur シリーズ）の専用試薬です。

1. 測定試料の性質、採取法

本品の測定にはEDTA加血漿を使用ください。BNPはガラス容器内で不安定なため、検体採取にはプラスチック製採血管を用いてください。ガラス製の採血管やトランスファーピペットを使用した場合、BNPを正確に定量できないことがあります^{1,2}。

- ・血液検体をEDTA採血管に採取し、穏やかに混ぜてください。
- ・遠心分離していない全血を2～8℃又は室温で24時間保管後のBNP平均回収率は96%でした。適切な測定結果を得るため、採血後24時間以内に測定ください。
- ・遠心分離後、分離した血漿検体は測定まで2～8℃で保存ください。
- ・2～8℃で24時間保管後のEDTA加血漿中のBNP平均回収率は、91%でした。EDTA加血漿は室温で保存しないでください。適切な測定結果を得るため、血漿検体は採血後24時間以内に測定ください。血漿検体を24時間以内に測定しないときは、プラスチック製採血管中に検体を入れ、-20℃以下の霜取り機能の無い冷凍庫内で凍結保存ください。
- ・検体の凍結及び融解は繰り返し4回まで可能です。検体は、-20℃以下の凍結保存で9ヶ月間安定です。
- ・融解した検体はよく混和し、2～8℃で保存し、8時間以内に測定ください。

下記の記載内容はCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) により推奨されている血液検体の取扱い、保存方法³です。それ以外の取扱い、保存方法については各施設で検討の上、使用者の責任において設定ください。

- ・静脈穿刺に関する感染予防措置を講じて、採血ください。
- ・検体は常に栓をして立てた状態で保存ください。
- ・保存検体は室温に戻してから使用ください。

検体を機器に装填する前に下記の事項を確認ください。

- ・検体中には、フィブリンや浮遊物がないこと。浮遊物は遠心分離で除去ください（1000×g、15～20分間）。
- ・検体には気泡がないこと。

2. 妨害物質・妨害薬剤

** ADVIA Centaur XP/XPT

下記濃度の内因性物質による本品の測定結果への影響は、5%以下でした。

検体（血漿）	濃度	
脂肪血	800 mg/dL	トリグリセリド
	1000 mg/dL	コレステロール
尿毒症	200 mg/dL	尿素
	2.5 mg/dL	クレアチニン
黄疸	25 mg/dL	非抱合型ビリルビン

下記濃度の内因性物質による本品の測定結果への影響は、7%以下でした。

検体（血漿）	濃度	
黄疸	25 mg/dL	抱合型ビリルビン
タンパク血症	5.3 g/dL	ヒトIgG

- ・機器の部品を交換したとき
 - ・精度管理の結果が繰返し期待値から外れるとき
5. マスターカーブの較正
- ・新しいロットの試薬（標識試薬、固相化試薬）を使用する際には、マスターカーブによって較正ください。
 - ・ロットの変更ごとに、バーコードスキャナ又はキーボードで、試薬のマスターカーブ値を機器に入力ください。マスターカーブカードには、マスターカーブ値が記載されています。
 - ・マスターカーブ値の入力方法の詳細については取扱説明書を参照ください。
 - ・本品の測定値はコンバージョンファクター 0.85を用いて自動的に補正された値です⁶。

6. 検体量

1回の測定に必要な検体量は100 μ Lです。この検体量には、検体カップ内の測定に使用できない量（dead volume）、2重測定や再測定等を実施する際にさらに必要となる量は含まれていません。測定値が測定範囲を超える検体については「希釈方法」を参照ください。最小必要量の測定の詳細に関しては機器の取扱説明書を参照ください。

7. 希釈方法

- ・測定結果が4250 pg/mLを超える場合は、正しい結果が得られるように希釈をしてから再測定ください。
- ・機器による自動希釈又は用手法による希釈のいずれも可能です。
- ・自動希釈の場合、ケミルミACS-共通希釈液15を装填し、以下のとおりにパラメーターを設定ください。

Dilution point : $\leq$ 4250 pg/mL

Dilution factor : 2,5,10 (ADVIA Centaur CPでは2のみ)

自動希釈の設定方法に関しては、機器の取扱説明書を参照ください。

- ・自動希釈の測定結果が測定の直線性を越えた場合や、検査室で用手法による希釈を規定している場合は、用手法により検体を希釈ください。

注意：用手法希釈の場合、正確な希釈回収率を得るために希釈から測定までの時間が重要であり、希釈した検体を希釈後30分以内に測定する必要があります。用手法はSTATオプションで調製し、直ちに処理ください。

- ・用手法で検体を希釈する場合はケミルミACS-共通希釈液15を用いて希釈し、機器に装填されている希釈前の検体と交換してサンプルラックに装填ください。
- ・希釈した検体の測定結果が計算上およそ正しい値であるかを確認ください。機器に予めDilution factorを設定入力した場合は、自動的に測定結果が算出されます。

注意：自動希釈に必要な検体量は、1回の測定に必要な検体量と異なります。自動希釈に必要な検体量については、次の情報を参照ください。

希釈率	検体量 (μ L)
2倍	150
5倍	60
10倍	30

8. 精度管理

精度管理の頻度については、行政当局の規制や許可条件に従ってください。コントロール値の入力方法を含めて精度管理の詳細については、機器の取扱説明書を参照ください。

機器の性能や測定値の傾向を管理するため、最低限の要求事項として、測定実施日ごとに精度管理用コントロールで精度管理を実施ください。較正（2ポイントキャリブレーション）を実施する際にも精度管理用コントロールを測定ください。精度管理用コントロールは全て患者検体と同様に取扱ってください。

本品の精度管理用コントロールには、BNP 1,2,3 コントロール又はその性能が保証できるコントロールを使用ください。期待値については精度管理用コントロールの使用説明書を参照ください。

精度管理の結果が期待値あるいは検査室で設定した値の範囲から外れる場合は、測定結果をそのまま報告せず、次の操作を行ってください。

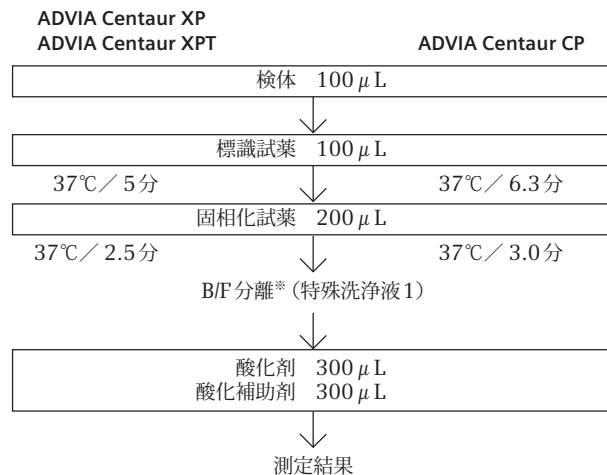
- ・試薬等の使用期限が切れていないか確認ください。
- ・必要な保守点検が行われたか確認ください。
- ・機器の取扱説明書や本添付文書の手順に従って測定されたか確認ください。
- ・新しいコントロールで再測定ください。
- ・必要な場合は、当社に連絡ください。

9. 測定方法

検体の測定方法及び測定結果の算出方法の詳細については、機器の取扱説明書を参照ください。

測定機器により、次の動作が自動的に実行されます。

**



※B/F分離とは、抗原抗体複合体 (B,bound) と未反応の標識体 (F,free) を分離することです。

患者検体中のBNP量と機器によって検出されるRLUs（相対的発光量）の間には、正の相関関係があります。

■ 測定結果の判定法

測定結果の算出方法の詳細については、機器の取扱説明書を参照ください。

1. 結果の判定法

機器は、BNPの結果を、測定の設定時に規定した単位に応じてpg/mL（慣用単位）又はpmol/L（SI単位）で報告します。

換算式は1 pg/mL = 0.289 pmol/Lです。

2. 参考基準範囲

日本において、健康者男女420例（年齢17～73才、平均年齢38.3 $\pm$ 12.5）より得られた正常参考値は、次の通りです⁷。

参考基準値（正常値）：18.4 pg/mL以下

他の検査薬と同様に、参考基準範囲は各施設において設定ください⁸。

**3. 判定上の注意

- ・高濃度フック現象

本測定において、ヒト血漿中のBNP値は100,000 pg/mL (28,900 pmol/L) まで、RLUsの異常な減少はみられません。

- ・本測定では、抗凝固剤としてEDTAを加えた血漿を使用ください。血清及びクエン酸ナトリウム、ヘパリンリチウム、フッ化ナトリウムを加えた採血管の使用は推奨しません。

- ・本品の測定結果は、患者の臨床所見及び病歴も含め、必ず他の診断法と併せて総合的に評価ください。

- ・本品の測定結果は、他社製によるBNP測定結果及びNT-proBNP測定結果と一緒に用いることは出来ません。

- ・ヒト血清中及び血漿中の異好抗体は、試薬中の抗体と反応して、反応系を妨害することがあります⁵。動物や動物の血清に日常的に接触している患者では、この妨害が発生しやすく、測定結果が異常値を示すことがあります。診断にはさらなる情報を要することがあります。

4. 操作環境温度の影響

本品の操作環境温度は、20～25℃です。

検査室の温度が20℃未満又は25℃を超える場合は、結果を報告しないでください。本品は、周囲の温度変化に影響を受けやすく、患者検体とコントロールの測定値における回収率に影響する場合があります。患者検体とコントロールの回収率は、操作環境温度が20～25℃のとき、1℃の変化により $\pm$ 2.6%（ADVIA Centaur CPでは $\pm$ 4.0%）まで変化する可能性があります。

本測定の精度管理においても、測定結果における温度の影響を考慮ください。適切な検査性能を保証するため、各検査室は周囲の温度状況に基づいて精度管理の頻度を決定ください。

■ 性能

1. 測定範囲

2～4250 pg/mL

2. 性能

用法及び用量欄の操作方法により、感度・正確性・同時再現性の各試験を行った場合、下記の規格値に適合します。

* (1) 感度試験

管理用検体S1及びS2を測定するとき、それらの発光量の比（S2/S1）は1.44以上です。

(2) 正確性試験

低濃度、中濃度、高濃度の管理用検体を測定するとき、あらかじめ定められた値（期待値）に対し、±25%の範囲に入ります。

(3) 同時再現性試験

低濃度、中濃度、高濃度の管理用検体を複数回同時に測定するとき、それぞれの濃度における各CV値は6%未満です。

3. 相関性

本品（Y）と他社EIA法（X）を用いて血漿176検体のBNP濃度を測定したとき、測定結果の関係は以下の計算式及び相関係数で示されます。

$Y = 0.98x - 1.5 \text{ (pg/mL)}$

相関係数 (r) = 0.995

4. 希釈回収試験（海外データ）

** • ADVIA Centaur XP/XPT

ヒト血漿3検体をケミルミACS-共通希釈液15で2倍、5倍、10倍に希釈し、その回収率の結果を以下の表に示します。

検体	希釈率	実測値(pg/mL)	予測値(pg/mL)	回収率(%)
1	2倍	4327	5019	86
2	2倍	5132	6036	85
3	2倍	5841	6919	84
平均				85
1	5倍	4063	5019	81
2	5倍	4848	6036	80
3	5倍	5414	6919	78
平均				80
1	10倍	3998	5019	80
2	10倍	4831	6036	80
3	10倍	5430	6919	78
平均				79

• ADVIA Centaur CP

ヒト血漿3検体をケミルミACS-共通希釈液15で2倍に希釈し、その回収率の結果を以下の表に示します。

検体	希釈率	実測値(μIU/mL)	予測値(μIU/mL)	回収率(%)
1	2倍	4629	5090	91
2	2倍	5413	5844	93
3	2倍	6162	6411	96
平均				93

5. 添加回収試験（海外データ）

** • ADVIA Centaur XP/XPT

6.5～190 pg/mL（1.9～55.0 pmol/L）の低濃度BNPを含むヒト血漿5検体に、252～1116 pg/mL（72.8～322 pmol/L）の高濃度BNPを添加しました。回収率は93～113%で、平均値は103%でした。

• ADVIA Centaur CP

52.3～218.1 pg/mL（15.1～63.0 pmol/L）の低濃度BNPを含むヒト血漿5検体に、516.4～3085.8 pg/mL（149.2～891.8 pmol/L）の高濃度BNPを添加しました。回収率は90.6～97.4%で、平均値は94.4%でした。

6. 精度（海外データ）

** • ADVIA Centaur XP/XPT

6検体について、4重測定で20回、20日間にわたり、2台の機器を用いて測定を行ったところ（各検体n=160）、下記の結果が得られました。

平均 (pg/mL) (pmol/L)		同時再現性 CV(%)	測定間再現性 CV(%)	総再現性 CV(%)
29.4	8.5	4.3	1.9	4.7
48.5	14	2.5	2.1	3.5
410	119	1.8	1.9	2.8
458	132	2.0	1.5	2.8
1452	420	2.0	0.5	2.3
1736	502	2.1	1.7	2.9

• ADVIA Centaur CP

CLSI EP5-A2⁹に従い、複数の施設において複数の機器で、複数の試薬ロットを用いて、5～20日間にわたり毎日測定を行いました。機器は初日の初回測定直前に校正しました。測定結果は、低・高濃度校正剤による校正で計算し、次の結果が得られました。

平均 (pg/mL) (pmol/L)		同時再現性 CV(%)	測定間再現性 CV(%)	総再現性 CV(%)
43	12.5	2.7	3.3	4.2
455	131.5	2.2	3.3	3.9
1771	511.7	1.9	2.9	3.5

7. 分析感度

本法による測定範囲上限は、4250pg/mL、ブランク上限は2.0pg/mLです。ブランク上限は、BNPゼロスタンダードを20重測定したときの平均RLUs+2SD（標準偏差）に相当するBNP濃度と定義されます。これはブランク上限の95%信頼区間における評価です。

8. 検出感度

ブランク上限（LoB） 2.0 pg/mL

定量限界（LoQ） 2.5 pg/mL（20% CV値）

9. 標準物質のトレーサビリティ

本品は、合成ヒトBNP（アミノ酸77-108）を用いて製造した社内標準物質にトレーサビリティを有しています。本品の校正剤及びコントロールの値はこの標準化にトレーサビリティを有しています。

■ 使用上又は取扱上の注意

1. 取扱上の注意

• 検体及びヒト由来成分を含む試薬は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取扱ってください。検査にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。

• 酸化剤は酸性溶液（pH<2）、酸化補助剤はアルカリ性溶液（pH13）です。使用に際しては、試薬が直接皮膚に付着したり、目に入らないように注意ください。

• 試薬が誤って目や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。

** • 本測定で使用する試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがあります。詳細は、■形状・構造等（キットの構成）又は■用法・用量（操作方法）の必要な器具・器材・試料等を参照ください。誤って眼や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合は、水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。

• 本品は動物由来成分を含むので潜在的感染性のあるものとして取扱ってください。

• 次の試薬に関する危険有害性情報、注意事項を示します。

	酸化剤は、硝酸を含有しています。
	H290 P390, P501
	警告：金属腐食のおそれがあります。
	物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

	酸化補助剤は、水酸化ナトリウムを含有しています。
	H290, H315, H319 P280, P305+P351+P338, P390, P501
	警告：金属腐食のおそれがあります。皮膚に刺激があります。眼に強い刺激があります。
	保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防御マスクを着用ください。眼に入った場合、水で数分間注意深く洗ってください。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してください。その後も洗浄を続けてください。物的被害を防止するためにも流出したものを吸収してください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

2. 使用上の注意

• 試薬は立てた状態で2～8℃で保存ください。

• 試薬パックは全ての熱源及び光源を避けてください。機器に装填した試薬は遮光されます。未使用の試薬は熱源及び光源を避け、2～8℃で保存ください。

- ・基本試薬パックは、機器に装填する前に手で混和ください。
- ・パックの底の微粒子が全て分散し、試薬パックの底に沈殿物が無いことを確認ください。
- ・使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
- ・同一ロットであっても、試薬の注ぎ足しはしないでください。
- ・未開封の試薬は下表に記載されている貯法において、ラベルに記載されている使用期限まで使用できます。開封後・調製後の安定性と保存条件は次の通りです。ただし、各バイアルに記載した使用期限内に使用ください。

試 薬	貯法	機器装填後の安定性
ケミルミ ACS- 共通希釈液 15	2～8℃	使用開始から7日間
特殊洗浄液 1	2～25℃	1 ヶ月間

**3. 廃棄上の注意

- ・検体中には HIV、HBV、HCV 等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具等は、次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度 1,000 ppm、1 時間以上浸漬）又はグルタールアルデヒド溶液（2％、1 時間以上浸漬）による消毒処理、あるいはオートクレーブ（121℃、20 分以上）による滅菌処理を行ってください。
- ・試薬や検体等が飛散した場合には、拭き取り及び消毒を行ってください。
- ・危険性のある試薬又は感染性廃棄物は、検査室の基準に従い廃棄ください。試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従い処理ください。
- ・本測定で使用する試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがあります。詳細は、■形状・構造等（キットの構成）又は ■用法・用量（操作方法）の必要な器具・器材・試料等を参照ください。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応し、爆発性の強い金属アジドを生成することがあるため、廃棄の際には多量の水と共に流してください。各法令に従い廃棄ください。

■ 貯蔵方法・有効期間

1. 貯蔵方法
 - （1）標識試薬、固相化試薬：2～8℃で保存
 - （2）酸化剤、酸化補助剤：4～25℃で保存
2. 有効期間
 - （1）標識試薬、固相化試薬：1 年
 - （2）酸化剤、酸化補助剤：1 年 6 ヶ月

■ 包装単位

ケミルミ BNP 500 テスト用	品目コード：02816634
基本試薬パック（標識試薬/固相化試薬）5 本	
ケミルミ BNP 100 テスト用	品目コード：02816138
基本試薬パック（標識試薬/固相化試薬）1 本	
〈別売〉	
酸化剤/酸化補助剤	
5000 テスト用、各 1500 mL/ 本	品目コード：03852677
**（ADVIA Centaur XP/XPT 用）	（112219）
1000 テスト用、各 300 mL/ 本	品目コード：00497043
（ADVIA Centaur CP 用）	
*ケミルミ BNP 校正剤（BNP CAL）	品目コード：02817266
（低濃度校正剤/高濃度校正剤）各 2 バイアル	
特殊洗浄液 1	
** 2×2500 mL（ADVIA Centaur XP/XPT/CP 用）	品目コード：03773025
** 2×1500 mL（ADVIA Centaur XP/XPT/CP 用）	品目コード：01137199
	（112351）
ケミルミ ACS- 共通希釈液 15	品目コード：11200097
2×25 mL（自動希釈用）	
*BNP 1, 2, 3 コントロール（BNP QC）	品目コード：02817045
3×2 mL コントロール 1	
3×2 mL コントロール 2	
3×2 mL コントロール 3	

■ 主要文献

1. Shimizu H., Aono K., Masuta K., *et al.* Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples. *Clinica Chim Acta* 1999;285:169-72.
2. Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001;305:181-6.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS document EP7-A2.
5. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
6. 社内資料
7. 泰江弘文ほか「健常者および心不全症例における血漿 BNP 濃度の検討」ホルモンと臨床；1993, 41(4), 397-403.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document EP5-A2.
- **10. Grimsey P, Frey N, Bendig G, *et al.* Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J.Pharmacokinet.* 2017;2(4):247-256.
- **11. Piketty ML, Prie D, Sedel F, *et al.* High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):817-825.

■ 問い合わせ先

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
 カスタマーケアセンター

**電話：03-4582-5520

■ 製造販売元

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
 東京都品川区大崎 1-11-1 ゲートシティ大崎ウエストタワー

輸入

