

SIEMENS

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメントキット

ストラタス[®] CS NT-proBNPStratus[®] CS pBNP TestPak

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【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。
- ・本品は中央検査室及びポイント・オブ・ケア（POC）検査の場で、熟練した医療従事者が使用ください。
- ・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。
- ・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。

【形状・構造等（キットの構成）】

構成試薬名	ウエル ^a	形状	成分 ^b
酵素標識抗体試薬	1	液体	アルカリフォスファターゼ標識抗ヒト NT-proBNP ヒツジモノクローナル抗体
デンドリマー結合抗体試薬	2	液状	デンドリマー結合抗ヒト NT-proBNP ヒツジモノクローナル抗体
基質洗浄試薬	4	液体	4-メチルウンベリフェリリン酸

- a. ウエル1に近接してガラスファイバーペーパーがあります。
b. デンドリマー結合抗体試薬と酵素標識抗体試薬は試験一回分の量です。
デンドリマー結合抗体試薬と酵素標識抗体の活性はロットごとに異なります。

【使用目的】

血漿中のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の測定

【測定原理】

本法は、固相ラディアルパーティションイムノアッセイ（以下 RPIA）に基づいたサンドイッチ法で、原理は次のとおりです。
モノクローナル抗体に結合したデンドリマーが、テストパック中にある四角いガラスファイバーペーパーの中心部に分注されます。この抗体は、NT-proBNP 分子上の片方の抗原部位を認識します。次に、検体がこのペーパー上に分注され、固相化されたこの抗体と反応します。短時間のインキュベーション後、NT-proBNP のもう一方の抗原部位を認識する酵素標識モノクローナル抗体が、ペーパー上の反応部に分注されます。次のインキュベーションで、酵素標識抗体は、固相抗体と結合している NT-proBNP と反応し、抗体-抗原-標識抗体複合体を形成します。結合しなかった酵素標識抗体は、反応部の中心に基質洗浄液を分注することにより、免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズの測光外に洗い流されます。洗浄液中には基質が含まれていますので、洗浄と同時に酵素が活性化され始めます。結合部位における酵素活性量は、検体中の NT-proBNP 濃度に正比例し、表面の蛍光量から反応速度をモニターする光学システムによって反応の度合い、すなわち酵素活性量が測定されます。すべてのデータは、免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズのマイクロプロセッサによって解析処理されます。

【操作上の注意】

- 測定試料の性質、採取法^{1,2}
 - ・本法にはヘパリンリチウム又はヘパリンナトリウムで採取した全血のみを使用ください。免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズに搭載する全血検体は本機器用に指定されている採血管に採取ください³。必要最小量は使用する指定の採血管により異なります。指定の採血管、必要最小採血量及び適切なカニューレシステムの詳細については ストラタス CS オペレーターズ・ガイドを参照ください。免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズ用に指定されていない採血管は使用しないでください。
 - ・採血後すぐに採血管を 8 ～ 10 回静かに転倒し、抗凝固剤を十分に混和ください。振らないでください。検体採取に用いる器具の使用及び操作については、製造元の指示に従ってください。
 - ・ヘパリン加血漿の場合は、最低 3.0mL 必要で、B-D Vacutainer[®] のいずれかのタイプを使用ください。全血検体は免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズで自動的に遠心分離処理されます。
 - ・全血検体は採取後 2 時間以内に測定ください。過剰な溶血が起こらないよう検体の扱いには注意ください。遠心分離により得られた血漿が測定に使用されます。サンプルカップに入れたヘパリン加血漿も本法での測定に使用できます。
 - ・測定前に検体の凍結及び融解を繰り返すことは避けてください。測定する前に、凍結検体及び 24 時間以上保存した検体は混合した後遠心分離にかけてください。検体を輸送する必要があるときはドライアイスを使用ください。検体の分離に関する詳細は ストラタス CS オペレーターズ・ガイドを参照ください。
 - ・検体は 20 ～ 25℃ 又は 2 ～ 8℃ で 3 日間、凍結（－20℃ 以下）で 12 ヶ月間安定です⁴。検体は凍結後戻しての凍結及び融解は避けてください。検体、標準液、及びコントロールは、検査前に 22 ～ 28℃ に戻してください。
 - ・B-D Vacutainer[®] は Beckton-Dickinson 社 Vacutainer Systems の登録商標です。
 - ・保存検体は室温に戻してから使用ください。
- 妨害物質・妨害薬剤
 - 以下の物質は記載濃度までは、約 125 pg/mL の NT-proBNP に加えても本法を妨害しません（10% 未満）。

物質	濃度	物質	濃度
アセトアミノフェン	20 mg/dL	リドカイン	1.2 mg/dL
アロプリノール	2.5 mg/dL	乳び（Intralipid [®] ）	3000 mg/dL
アミオダロン	20 µg/mL	リシノプリル	16 µg/mL
アミカシン	8 mg/dL	塩化リチウム	2.2 mg/dL
ベシル酸アムロジピン	4 µg/mL	ロバスタチン	16 µg/mL
アンピシリン	5.3 mg/dL	レチロキシシン	60 µg/dL
アスコルビン酸	6 mg/dL	メチルドパ	2.5 mg/dL
アテノロール	1.0 mg/dL	乳酸ミリノン	2.4 µg/mL
ビリルビン（抱合型）	60 mg/dL	ニコチン	0.1 mg/dL
ビリルビン（非抱合型）	60 mg/dL	ニフェジピン	6.0 mg/dL
カフェイン	6 mg/dL	ニトロフラントイン	40 µg/mL
カプトプリル	5.0 mg/dL	ニトログリセリン	0.16 µg/mL
カルバマゼピン	3 mg/dL	オキサゼパム	12 µg/mL
クロラムフェニコール	5 mg/dL	オキシテトラサイクリン	100 µg/mL
クロルジアゼポキシド	1 mg/dL	ベニシリン G	25 U/mL
クロールプロマジン	0.2 mg/dL	ベントバルビタール	8 mg/dL
コレステロール	503 mg/dL	フェノバルビタール	10 mg/dL
シメチジン	2 mg/dL	フエニトイン	5 mg/dL
クレアチニン	30 mg/dL	プリミドン	4 mg/dL
シクロスボリン A	4000 ng/mL	プロベネシド	200 µg/mL
デキストラン 40	1500 mg/dL	プロボキシフェン	0.16 mg/dL
ジアゼパム	0.51 mg/dL	プロプラノロール	0.15 mg/dL
ジクロフェナク	60 µg/mL	ヒトアルブミン	6 g/dL
ジギトキシン	60 ng/mL	ヒト免疫グロブリン G	5 g/dL
ジコキシシン	6.1 ng/mL	総タンパク（高）	12 g/dL
ジルチアゼム	120 µg/mL	総タンパク（低）	3 ～ 4 g/dL
ジビリダモール	30 µg/mL	キニジン	20 µg/mL
エリスロマイシン	6 mg/dL	リウマトイド因子	500 IU/mL
エタノール	400 mg/dL	サリチル酸	60 mg/dL
エトスクシמיד	25 mg/dL	シンバスタチン	32 µg/mL
フロセミド	6 mg/dL	スルファメトキサゾール	320 µg/mL
ゲンタマイシン	1 mg/dL	テオフィリン	4 mg/dL
ヘモグロビン（モノマー）	1000 mg/dL	トリメトプリム	64 µg/mL
ヘパリンナトリウム	3 IU/mL	尿素	500 mg/dL
ヒドララジン	20 µg/mL	尿酸	20 mg/dL
ヒドロコルチアジド	20 µg/mL	バラルプロ酸	50 mg/dL
イブプロフェン	50 mg/dL	パラバミル	16 mg/dL
インドメタシン	16 µg/mL	ワルファリン	4 µg/mL
硝酸イソソルビド	6.0 mg/dL		

Intralipid[®] は Fresenius Kabi AG 社の登録商標です。

3. その他

本品は免疫蛍光分析装置 ストラタス CS の専用試薬です。

【用法・用量】

- 試薬の調製法
 - 試薬はすべて液状のため調製する必要はありません。そのまま使用ください。
- 必要な器具・器材・試料等
 - ・免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズ
 - ・NT-proBNP キャリパック（品目コード：CPBNPM-C）
 - ・NT-proBNP デルパック（品目コード：CPBNP-D）その他の必要な器具・器材等については免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズ取扱説明書を参照ください。
- 測定法
 - 全血検体（ヘパリンリチウム又はヘパリンナトリウム採血）、カニューレ、ローター、テストパックを専用の免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズにセットします。カニューレでの詰まりを防ぐため、全血入りの採血管をカニューレにセットする前に、赤血球塊が均一化するよう静かに 4 ～ 5 回採血管を転倒混和します。
 - 機器により、全血 2mL がローターに分注され、血漿が遠心分離されます。血漿を用いる場合は、前もって分離したヘパリン加血漿を専用サンプルカップに入れ、テストパックとともに専用の免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズにセットします。この後の、サンプリング、試薬分注、混和、処理、結果印字などは免疫蛍光分析装置 ストラタス CS シリーズによって自動的に行われます。詳細については、ストラタス CS オペレーターズ・ガイドを参照ください。
 - デンドリマー結合抗体試薬（60µL）及び検体（50µL）が、ガラスファイバーペーパーの中心部に分注され、37℃ で 15 秒間インキュベーションされます。
 - 次に酵素標識抗体試薬（50µL）がガラスファイバーペーパー上に分注され、37℃ で 354 秒間インキュベーションされます。
 - 未反応の酵素標識抗体試薬が分注された基質洗浄試薬（78µL）によって洗浄除去されます。基質洗浄試薬には基質が含まれていますので、洗浄と同時に酵素が活性化され始めます。
 - 表面の蛍光量が励起波長 365nm、測定波長 450nm で測定され、データが解析処理され、結果がプリントアウトされます。
- 校正
 - 一般的な校正手順は免疫蛍光分析装置 ストラタス CS オペレーターズ・ガイドに記載されています。
 - 校正物質 NT-proBNP キャリパック
 - 測定回数 1 濃度 3 重測定

校正頻度 テストパックのロット変更時及び同一ロットにおいても
30日ごとに校正を行ってください。

キャリブレーション係数は、製造時に測定範囲（15 ～ 20000pg/mL）を網羅する
6濃度のマスターキャリブレーションカーブから決定されます。この情報はテ
ストパックのラベル上にバーコード印刷されており、キャリブレーションの前
に読み取られ、機械に保存されます。NT-proBNPキャリブパック1つにつきテスト
パック3つを用い、新しいキャリブレーション係数を決めるため自動的にキャ
リブレーションを実行します。キャリブレーション更新後、それぞれの測定が
終了すると、値が新しく保存されたキャリブレーション係数から計算され、結
果が印字されます。

5. 精度管理

少なくとも1日に1回、システムチェックを実行ください。詳細は、ストラタ
ス CSオペレーターズ・ガイドを参照ください。
キャリブレーション実施後に、テストパックのロットが新しくなった時や、シ
ステムを検証したい時は、2濃度の精度管理用物質を測定ください。測定結果
が、自施設で設定された許容範囲内に入っていることを確認ください。結果が
許容範囲外の場合は、ストラタス CSオペレーターズ・ガイドの手順に従って
対処ください。自施設で設定した精度管理プログラムに従った方法で精度管理
用物質の測定を行うことを推奨します。
4重測定の再現性の結果が以下のようにであれば、何らかの異常の可能性があり
ます。

濃度	標準偏差
150 pg/mL	> 19 pg/mL
450 pg/mL	> 43 pg/mL

6. 検体の希釈

自動希釈：
20000～100000pg/mLの検体は、NT-proBNPデルパックを本品と一緒に使用して測
定します。免疫蛍光分析装置 ストラタス CSシリーズは自動的に検体を希釈し、
得られた値は希釈ファクター 5.0で補正された値となります。希釈検体と希釈
しない検体の測定を同時に行いたい時は、NT-proBNPデルパックを先にセット
し、続いて2つのテストパックをセットします（それぞれ希釈、非希釈用です）。
エラーの原因となりますので、自動希釈処理中はどのようなタイプのバックも
4つセットすることはできません。

マニュアル希釈：

注意：POC仕様で、マニュアル希釈を行うことは推奨しません。
POCでは、結果が20,000 pg/mLを超える場合は“> 20,000 pg/mL”と報告ください。
NT-proBNP濃度が20000 pg/mLを超える検体は、0.85%濃度の生理食塩水で希釈し
測定することができます。以下に10倍希釈の例を示します。10倍までの希釈
は、理論値から最大25%の偏差が起こる可能性があります。

10倍希釈は次のように行います。

- 1) 生理食塩水（0 pg/mL NT-proBNP）900μLをピペットで試験管に採ります。
- 2) 患者血漿検体100μLをピペットで試験管に入れ、静かに混和します。
- 3) 試験管の混合液200μLをサンプルカップに移し、本品を用いて再測定します。
NT-proBNPデルパックは使用しないでください。
- 4) 希釈ファクター 10を入力します。希釈ファクターを入力しないと結果は補
正されません。
- 5) 免疫蛍光分析装置 ストラタス CSシリーズは結果を10倍に補正して報告し
ます。

【測定結果の判定法】

1. 基準範囲

基準範囲を以下に示します。各施設ごとに免疫蛍光分析装置 ストラタス CSシ
リーズによる基準範囲を設定ください。推奨される年齢群別の閾値は次のと
りです。

- 75歳未満の患者：125 pg/mL
- 75歳以上の患者：450 pg/mL

□ 基準範囲検討グループ

うつ血性心不全（CHF）を除く308名（女性163例及び男性145例）のNT-proBNP濃度
を測定しました。このグループには、見かけ上の健常者と糖尿病、高血圧、及
び肺疾患の患者が含まれています。基準範囲検討グループにおけるNT-proBNP
濃度の統計結果を以下に示します。

全体	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値	45.7	57.3	101.4	441.9
SD	50.2	59.2	57.0	904.0
中央値	24.7	29.2	81.1	167.2
95パーセンタイル	130.5	202.3	218.9	1707.0
% < 125 pg/mL	95%	87%	75%	—
% < 450 pg/mL	—	—	—	79%
N	163	15	8	122
男 性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値	39.6	70.7	116.4	518.0
SD	51.1	55.6	—	994.7
中央値	15.0	32.0	116.4	162.1
95パーセンタイル	163.5	157.4	116.4	1884.8
% < 125 pg/mL	95%	83%	100%	—
% < 450 pg/mL	—	—	—	73%
N	76	6	1	62
女 性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値	51.0	48.3	99.2	363.3
SD	49.0	63.1	61.3	800.3
中央値	36.6	16.7	81.1	167.2
95パーセンタイル	130.5	202.3	218.9	1149.7
% < 125 pg/mL	94%	89%	71%	—
% < 450 pg/mL	—	—	—	85%
N	87	9	7	60

□ 疾患検討グループ

血液検体はCHF患者234名（女性：70名、男性：164名）から得ました。統計結果
及びニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類を以下に示します。施設ごとに患
者群ごとの基準範囲を設定し、かつその施設におけるCHFの評価方法について
確認ください。

CHFグループ：

全体	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値	3872.0	3980.6	4894.9	5685.2
SD	6679.6	9543.7	8982.4	10090.8
中央値	1416.7	938.2	1977.3	3040.1
95パーセンタイル	19908.5	22270.3	13870.7	14196.0
% > 125 pg/mL	86%	83%	95%	—
% > 450 pg/mL	—	—	—	93%
N	56	53	58	67
男性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値	4050.3	4356.6	5076.5	6446.7
SD	6966.5	10754.3	10187.1	10806.6
中央値	1660.9	1068.5	1732.7	3600.2
95パーセンタイル	27839.2	22270.3	13827.9	14196.0
% > 125 pg/mL	87%	89%	93%	—
% > 450 pg/mL	—	—	—	92%
N	39	35	42	48
女性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値	3463.1	3249.5	4418.1	3761.5
SD	6152.5	6814.6	4754.6	7935.4
中央値	714.1	530.6	2172.2	1098.9
95パーセンタイル	19908.5	29255.0	13870.7	34234.1
% > 125 pg/mL	82%	72%	100%	—
% > 450 pg/mL	—	—	—	95%
N	17	18	16	19

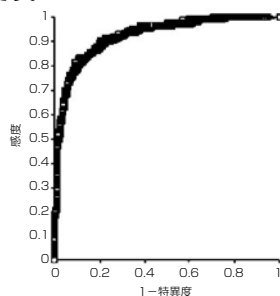
□ CHFグループ、NYHA機能分類

全体	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均値	4669.3	1674.8	2827.1	6057.0	10925.6
SD	8944.9	2355.7	3788.3	11432.4	13583.9
中央値	1752.5	713.6	1201.7	2947.9	4823.8
95パーセンタイル	84.9	54.9	34.9	171.8	91.8
95パーセンタイル	16208.0	6407.7	9756.5	13827.9	33868.8
% > カットオフ値	89%	80%	87%	99%	90%
最小値	17.2	17.2	17.9	129.6	70.8
最大値	74518.8	10400.1	22270.3	74518.8	64278.1
N	234	54	74	75	31
男性	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均値	5079.8	1869.8	3245.2	6792.7	13995.2
SD	9804.7	2508.4	3931.6	12699.9	16702.4
中央値	2165.8	1068.5	2097.7	3444.7	6240.2
95パーセンタイル	72.0	62.9	34.9	172.6	70.8
95パーセンタイル	15602.8	6407.7	9756.5	13827.9	64278.1
% > カットオフ値	90%	84%	89%	98%	88%
最小値	17.2	17.2	29.1	159.9	70.8
最大値	74518.8	10400.1	22270.3	74518.8	64278.1
N	164	43	52	53	16
女性	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均値	3707.4	912.2	1838.9	4284.6	7651.4
SD	6461.3	1477.1	3300.4	7518.6	8617.0
中央値	1044.7	375.7	683.7	2172.2	3915.5
95パーセンタイル	84.9	38.0	84.9	137.3	91.8
95パーセンタイル	16208.0	5200.0	9515.2	12753.3	29255.0
% > カットオフ値	87%	64%	82%	100%	93%
最小値	17.9	38.0	17.9	129.6	91.8
最大値	34234.1	5200.0	13665.4	34234.1	29255.0
N	70	11	22	22	15

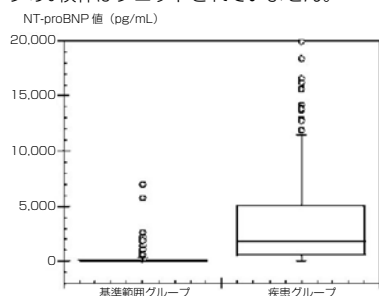
これらの結果は、臨床症状、CHFの所見、NT-proBNP濃度の中央値の間に関連が
あることを示しており、本法が無症候性患者を含むすべてのCHF重症度の診断
目的に使用できることを示しています。

2. 結果の解釈

ROC曲線は、CHFと診断された234名の患者とCHFではない308名に対する様々
なカットオフ値における臨床感度及び特異度を示しています。以下に本法の
ROC曲線を示します。本法に関するROC曲線下面積（AUC）は0.921で、95%信頼
区間は0.898 ～ 0.943です。



臨床検討グループの箱ひげ図を以下に示します。推奨する臨床閾値は、75歳未
満の患者については125 pg/mL、75歳以上の場合は450 pg/mLです。測定範囲を越
えた疾患グループの9検体はプロットされていません。



年齢及び性差における感度及び特異度

以下の表に、75歳未満の患者において125 pg/mL、75歳以上の患者において450 pg/mLのカットオフ値を用いた場合の本法の臨床的感度及び特異度を示します。

男 性	< 75歳		≥ 75歳	
	感 度	90% (104/116)	92% (44/48)	
特異度	95%信頼区間	84 ~ 95	84 ~ 99	
	95%信頼区間	92% (76/83)	73% (45/62)	
	95%信頼区間	86 ~ 98	61 ~ 84	
女 性	< 75歳		≥ 75歳	
	感 度	84% (43/51)	95% (18/19)	
特異度	95%信頼区間	74 ~ 94	85 ~ 100	
	95%信頼区間	92% (95/103)	85% (51/60)	
	95%信頼区間	87 ~ 97	76 ~ 94	

臨床データの年齢に適合したROC分析をKondratovich (2002)により示された加重方法により実施しました⁹。AUCは0.924で、95%信頼区間は0.902～0.946です。

3. 判定上の注意

- 患者検体中に異好抗体が存在すると免疫反応に正又は負の誤差を与えることがあります。そのため、本法は検体中の異好抗体の影響を最小限にする工夫がされています^{6,7}。しかし、すべての患者検体からこの影響を除去できるわけではありませんので、結果が臨床症状や治療歴と異なる場合には、注意して判断ください。
- ワンステップサンドイッチ免疫測定法では、一つの抗原に抗体と標識抗体が同時に結合するため、抗原過剰状態ではフック現象を起こしやすくなります⁸。このような検体は結果を報告する前に希釈し再測定ください(以下の希釈の項を参照ください)。本法は300000pg/mLまではフック現象を認めません。20000pg/mLを超える検体の定量値が欲しい時は希釈し再測定するか、>20000pg/mLと報告ください。
- ナトリウム利尿ペプチドの濃度は、急性心筋梗塞患者、腎透析対象患者、及び腎透析実施患者において上昇することがあります。
- デキストラン40を血漿中濃度30.0 g/Lまで点滴投与した場合、NT-proBNP濃度125 pg/mLにおいて20%低下することがあります。

4. エラーメッセージ

機器の報告システムには、機能異常を警告するためのエラーコードが組み込まれています。このようなエラーコードが記載された報告はエラーの内容が解決されるまで破棄しないでください。詳細は ストラタス CSオペレーターズ・ガイドを参照ください。

【臨床的意義】

うっ血性心不全 (CHF) の疑いのある患者ではNT-proBNPの測定は診断と疾患重症度を評価する補助として用いられ、さらに急性冠症候群や心不全を有する患者のリスク層別にも用いられます。本法は臨床検査室やPOCの熟練した専門的医療従事者によって行われるものです。

左心室機能不全は冠動脈性心疾患、動脈性高血圧、心臓弁膜症、及び原発性心筋疾患の一部として生じることがあり、未治療で進行した場合には、突然の心臓死のように死に至る可能性が高くなります。

慢性心機能不全は、心臓ポンプ機能の悪化による臨床的症候群です。症状に基づいた心機能不全の重症度は、NYHAによりI～IV段階に分類されます。臨床検査法や撮像法が左室機能不全の診断に使用されます⁹。

心血管系機能の管理におけるナトリウム利尿ペプチドの意義は確立されています。初期の研究で、ナトリウム利尿ペプチドが左心室機能不全に関連した臨床的問題の診断に利用できることが明らかとなり¹⁰、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、及びC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) が文献に報告されています^{11,12}。

ANP及びBNPはナトリウム利尿作用があり、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に対する拮抗因子として、電解質と体液の均衡に影響します^{13,14}。左心室機能不全では、生物学的に不活性な前駆体であるproBNP濃度の上昇につれて、血清及び血漿中のBNP濃度が上昇します。proBNPは108個のアミノ酸で構成されており、proBNPは主に左心室から分泌され、この過程で生理活性のあるBNP (77～108) とN末端側のNT-proBNP (1～76) に分裂します¹²。

NT-proBNPが診断と予後に利用できることが研究により示されています¹⁵⁻²¹。NT-proBNPの血漿濃度は左心室機能不全の予後を示唆しており、心性あるいは非心性の症状を見きわめるのにも有用です。NT-proBNPの測定は、左心室機能不全の患者を確認するのに有用です。また、NT-proBNP濃度の変化は、左心室機能不全患者における治療効果の評価に利用できます。NT-proBNPの利用は、その作用から血管リモデリングの評価に適し、そのため個人に合わせた社会復帰手順の確立に有用です^{18,19}。

Fisherらは、NT-proBNP値の上昇しているCHF患者の1年死亡率が、低値の患者が11%であるのに比べ、53%であったと報告しています²⁰。6800名を超える患者を含むGusto IVの検討において、NT-proBNPが急性冠症候群患者の1年死亡率を予測する最も有力な独立予知因子であることが分かりました²¹。

European Society of Cardiology Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failureは、そのガイドラインの中で、NT-proBNPを含むナトリウム利尿ペプチドは、一貫して非常に高い陰性の中率なので、除外診断として臨床的に最も有用であろうと推奨しています⁹。

NT-proBNP濃度は不安定狭心症とそれに続く心筋梗塞患者において上昇します^{22,23}。NT-proBNPの測定は、これらの状態の診断をするものではありませんが、不安定狭心症又は心筋梗塞患者の短期及び長期のリスク層別化に対する予知情報が得られることが多くの研究により示されています^{23,24,25}。

【性能】

1. 性能

- (1)感度 NT-proBNP濃度0pg/mLと21827pg/mLの標準液を測定するときの蛍光量の差は、500MVM*以上です。
(*ミリボルト/分)
- (2)正確性 濃度既知管理用検体を測定するとき、その測定値は表示値の80～120%です。

- (3)同時再現性 濃度既知管理用検体を各々4回同時に測定するとき、その変動係数 (CV%)は10%以下です。

- (4)測定範囲 15～20000 pg/mL
これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作にない前処理はしていません。

2. 再現性^C

検体	平均値 (pg/mL)	同時再現性		Total再現性	
		SD (pg/mL)	CV (%)	SD (pg/mL)	CV (%)
ヒト血漿 ^a					
プール1	96.6	3.6	3.7	4.2	4.4
プール2	363.7	11.0	3.0	12.4	3.4
プール3	6027.7	253.6	4.2	258.6	4.3
BioRad Liquicheck™ Cardiac Markers Control LT ^d					
レベル1	222.5	6.1	2.7	7.2	3.2
レベル2	715.3	26.4	3.7	27.5	3.8
レベル3	7487.4	330.3	4.4	344.2	4.6

POC データーサイト1 ¹		同時再現性		Total 再現性	
プール血漿	平均値	SD	CV	SD	CV
場所 / レベル	(pg/mL)	(pg/mL)	(%)	(pg/mL)	(%)
Lab - レベル1	120.9	4.97	4.1	4.97	4.1
ED - レベル1	126.7	6.98	5.5	7.26	5.7
CCU - レベル1	116.6	6.50	5.6	6.71	5.8
Lab - レベル2	366.9	11.12	3.0	17.03	4.6
ED - レベル2	374.6	10.58	2.8	11.35	3.0
CCU - レベル2	359.0	12.82	3.6	15.43	4.3
Lab - レベル3	5669.7	124.30	2.2	124.30	2.2
ED - レベル3	5745.5	67.05	1.2	67.05	1.2
CCU - レベル3	5623.8	136.93	2.4	152.91	2.7

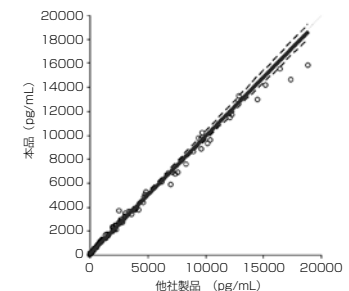
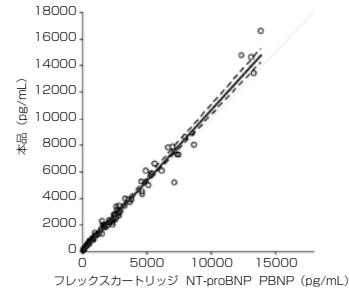
POCデータサイト2 ¹		同時再現性		Total再現性	
プール血漿	平均値 ^e	SD	CV	SD	CV
場所／レベル	(pg/mL)	(pg/mL)	(%)	(pg/mL)	(%)
Lab－レベル1	125.0	6.05	4.8	6.60	5.3
ED－レベル1	118.1	6.52	5.5	6.73	5.7
CCU－レベル1	148.5	7.48	5.0	8.42	5.7
Lab－レベル2	377.5	8.84	2.3	9.00	2.4
ED－レベル2	371.8	7.24	1.9	9.35	2.5
CCU－レベル2	404.7	4.84	1.2	5.66	1.4
Lab－レベル3	5891.9	154.42	2.6	185.56	3.1
ED－レベル3	5971.4	92.83	1.6	112.63	1.9
CCU－レベル3	5893.1	151.09	2.6	156.57	2.7

- c. 各種性能特性試験はすべて通常の推奨品質検査を行ったあと実施しました。(Stratus CS取扱説明書参照)
- d. 再現性試験はNCCLS Approved Guideline for Use Evaluation of Precision Performance of Clinical chemistry Devices EP5-A2 2004に準拠して行いました。各レベルの検体は1日2回20日間分析しました。同時再現性(日内再現性)と総標準偏差(日差再現性)は分散分析法により算出しました。
- e. CCUが異なったロットのテストバックを用いて測定を実施したため、プール血漿(合成NT-proBNP添加)の合計回収率はLabとEDと比較すると多少異なっています。
- f. POCデータはNCCLS User Demonstration of Performance for Precision and Accuracy, EP-15A 2001に準拠して求めました。(各レベルの検体を1日1回5日間4重測定を行いました。)

3. 相関性

比較法	傾き	切片 (pg/mL)	相関係数	n
フレックスカートリッジ	1.1	56.8	1.0	100
NT-proBNP PBNP ^{g,h}				
他社製品 (化学発光免疫測定法) ^{g,i}	1.0	41.7	1.0	106

相関図：



	傾 き	切片 (pg/mL)	相関係数	n
POCデータ-サイト1 ¹⁾				
Lab v ED ^k	1.00	25.9	0.998	66
Lab v CCU ^l	0.98	9.2	0.998	63
POCデータ-サイト2 ²⁾				
Lab v ED ^m	1.01	－19.8	0.999	60
Lab v CCU ⁿ	1.03	－17.3	0.999	60

g. Passing-Bablok法回帰のモデル方程式

- [Stratus CSの結果]＝傾き×[比較方法での試験結果]＋切片
h. 相関性試験での本品のNT-proBNP値の範囲は、22～18681pg/mLでした。
i. 相関性試験での本品のNT-proBNP値の範囲は、16～15834 pg/mLでした。
j. データ解析には最小二乗法による線形回帰を用いた。
k. 相関性試験での本品のNT-proBNP値の範囲は、16.1～19861.3 pg/mLでした。
l. 相関性試験での本品のNT-proBNP値の範囲は、16.9～19297.8 pg/mLでした。
m.相関性試験での本品のNT-proBNP値の範囲は、32.5～17671.7 pg/mLでした。
n. 相関性試験での本品のNT-proBNP値の範囲は、20.3～16821.1 pg/mLでした。

4. 交差反応

以下の物質は記載の濃度までは、0又は約125 pg/mLのNT-proBNPを含む検体に加えても、交差反応を示しません(1%未満)。

物 質	濃 度	物 質	濃 度
ANP ₂₈	3.1 µg/mL	Aldosterone	0.6 ng/mL
NT-proANP _{1～30} (preproANP _{26～55})	3.5 µg/mL	Angiotensin I	0.6 ng/mL
NT-proANP _{31～67} (preproANP _{56～92})	1.0 ng/mL	Angiotensin II	0.6 ng/mL
NT-proANP _{79～98} (preproANP _{104～123})	1.0 ng/mL	Angiotensin III	1.0 ng/mL
BNP ₃₂ (Natreacor [®])	3.5 µg/mL	Endothelin	20 pg/mL
CNP ₂₂	2.2 µg/mL	Renin	50 ng/mL
DNP	1.0 ng/mL	Urodilatin	3.5 µg/mL
VNP	1.0 ng/mL	Arg-Vasopressin	1.0 ng/mL
Adrenomedullin	1.0 ng/mL		

5. 実効感度

本品の実効感度は50.0 pg/mL以下です。実効感度は再現性CV20%で測定できるNT-proBNPの最小濃度です。

6. 分析感度

本法のゼロ濃度と有意差の認められる最小濃度は15.0 pg/mL以下です。分析感度は0 pg/mLレベルの2SD (n＝20) より求めました。

7. 希釈直線性

高濃度NT-proBNPを含む患者血漿検体を測定範囲にわたって希釈しました。さらに、血漿検体を段階希釈し、測定範囲の下限における希釈精度を確認しました。検体はすべて低濃度の患者プール血漿を用いて希釈しました。結果を以下に示します。

	検体A	検体B	検体C
初回濃度 (pg/mL)	19068	1217	9510
回帰統計			
傾 き	0.990	0.989	0.999
切 片	140.5	22.9	157.2
相関係数	0.999	0.998	0.998
N	5	5	5
回収率 (%)			
平 均	97.6	103.0	103.3
範 囲	95.5 ～ 100.0	100.0 ～ 108.5	100.0 ～ 110.4

8. 校正用の基準物質 (標準物質)

社内標準品

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上 (危険防止) の注意

- 試料 (検体) は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査実施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、また口によるピベッティングを行わないでください。
- 使用済みテストパックには体液成分が含まれているため、直接皮膚に触れたり口に含んだりしないように十分に注意ください²⁶⁾。
- 本品にはウシ血清アルブミンが含まれていますので注意して取り扱ってください。
- 本品には2,2' -イミノジエタノールが含まれています。試薬が目に入ると刺激を与えますので、適切な保護眼鏡等を着用ください。
- 保存剤としてアジ化ナトリウム (<0.1%) を含んでいますので、誤って飲み込んだり皮膚や粘膜に触れないようにしてください。もし、皮膚に付着した場合は、多量の水で洗い流すなどの応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。

2. 使用上の注意

- 本品は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存ください。
- 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。

※・廃棄上の注意： - 試料 (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、使用済み器具などは適当な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。

- 保存剤としてアジ化ナトリウム (<0.1%) を含んでいます。アジ化ナトリウムは銅や鉛等の重金属と反応して爆発性のアジ化塩を形成することがありますので、廃棄の際は、廃液をゆっくりと大量の水で流してください。

- 残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。

- 試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

【貯蔵方法・有効期間】

貯蔵方法 2～8℃

有効期間 12ヶ月 (使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

20テスト

【主要文献】

- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard – Fifth Edition. NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd edition, W.B Saunders Co. Philadelphia, PA 1999 pp. 42-72 (specimen collection).
- Elecsys[®] proBNP Assay Package Insert Sheet, Roche Diagnostics GmbH, December 2003.
- Kondratovich, M (2002). Matched Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and propensity scores. Proceedings of the 2002 Joint Statistical Meeting, Biopharmaceutical Section, New York, NY.
- Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. Clin Chem 1999; 45:7,942-956.
- Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992;38:1737-1742. Kondratovich, M (2002). Matched Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and propensity scores. Proceedings of the 2002 Joint Statistical Meeting, Biopharmaceutical Section, New York, NY.
- Ryall RG, Story CJ, and Turner DR. Reappraisal of the causes of the “hook effect” in two-site immunoradiometric assays. Anal Biochem 982;127:308-315.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1527-1560.
- Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. Circulation 1998;97:1921-1929.
- de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: A hormone produced by the heart. Science 1985; 230:767-770.
- Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. J Lab Clin Med 1999;134:437-444 .
- de Bold AJ, Boerenstein HB, Varesse AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
- Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJF, Atlas SA. Relationship of increased plasma natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. J Clin Invest 1987;79:738-745.
- Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. The European Society of Cardiology. Eur Heart J 1999;20:1374-1375.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker for cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997; 47:287-296.
- Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left ventricular systolic dysfunction in a high risk population. Eur Heart J 1999;20:1736-1744.
- Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy A-MJ, Lang CC, Shyr Y, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. A J Cardiol 1996;78:284-287.
- McDonagh A, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE1Het al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet 1998;351:9-13.
- Fisher C et al. NT-proBNP predicts prognosis in patients with chronic heart failure. Heart 2003; 89:879-881.
- James SK et al. NT-proBNP and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. GUSTO IV Substudy. Circulation 2003; 108:275-281.
- Talwar S, Squire I, Downie P, Davies J, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. Heart 2000;84:421-424.
- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002;40:437-445.
- Zeller M, Cottin Y, Laurent Y, Danchin N, L’ Huillier I, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Cardiology 2004;102:37-40.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner E, Lainchbury J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation 2003;107:2786-2792.
- Protection of laboratory workers from instrument biohazards and Infectious disease transmitted by blood. Approved Guideline; NCCLS Document M29-A2, 2001

※【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

TEL：03-3493-8400

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 1-1 1-1

ゲートシティ大崎ウエストタワー

DL-112-005B
(2008-10-30 E PN769800.005)