

Dimension® EXL™ integrated chemistry system
 LOCI® Module

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

フレックスカートリッジ NT-proBNPモノ V

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。
- 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	ウェル*	形状	成分
第一試薬	1-2	液状	ビオチン化抗NT-proBNPヒツジモノクローナル抗体
第二試薬	3-4	液状	抗NT-proBNPヒツジモノクローナル抗体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子
第三試薬	5-6	液状	ストレプトアビジン吸着フタロシアニン含有ポリスチレン粒子
第四試薬	7-8	液状	緩衝液

※試薬封入部をウェルと呼び、カートリッジの幅の広い方より 1 から順番に番号付けしています。

【 使用目的 】

血清又は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 】

本品は、ワンステップサンドイッチ化学発光免疫測定法を用いています。

本品には、2つの合成粒子試薬とヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体のN末端部 (以下NT-proBNP) のエピトープを認識するビオチン化抗NT-proBNPヒツジモノクローナル抗体フラグメントが含まれます。1 番目の粒子試薬 (ストレプトアビジン吸着フタロシアニン含有ポリスチレン粒子。以下、センシビーズ) は、ストレプトアビジンでコーティングされ、感光色素を含有します。2番目の粒子試薬 (抗NT-proBNPヒツジモノクローナル抗体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子。以下、ケミビーズ) は、別の抗NT-proBNPモノクローナル抗体でコーティングされ、化学発光色素を含有します。検体は、ケミビーズとビオチン化抗体と共にインキュベーションされ、粒子/NT-proBNP/ビオチン化抗体複合体を形成します。センシビーズが添加されビオチンと結合し、2つの粒子による免疫複合体を形成します。複合体に680nmの光を照射すると、センシビーズから一重項酸素が発生し、ケミビーズへと拡散し化学発光が起こります。シグナルは612nmで測定され、検体中のNT-proBNP濃度に比例します^{1,2,3}。

以上の測定はLOCI (Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay) という技術に基づいています。

【 操作上の注意 】

- 測定試料の性質、採取法
 - 血清又は血漿 (ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム、EDTA) を使用ください。
 - アジ化物で安定化した検体及びコントロールは使用しないでください。
 - 血清及び血漿検体は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください^{4,5,6}。各施設で適切な採血時間及び採血方法を設定ください。
 - 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⁶。
 - 遠心分離を行う前に完全に凝固させてください。血清又は血漿は、採血後少なくとも2時間以内にできるだけ速やかに血球分離ください⁷。検体から浮遊物を取り除いてください。
 - 血栓融解又は抗凝固治療により凝固時間が長くなる場合、血漿検体を使用することにより速やかに検体処理ができ、浮遊物による影響を低減することができます^{4,7}。
 - 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⁸。検体は繰り返し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。検体中の沈殿物は検査前に遠心分離ください。

- 妨害物質・妨害薬剤
 - **
 本法への妨害物質の影響についてCLSI/NCCLS EP7-A2に従って評価しました⁹。誤差はコントロール検体 (妨害物質なし) とテスト検体 (妨害物質あり) の測定結果の差を%で示しています。誤差が10%を超える場合は妨害物質の影響があると考えられます。

妨害物質	濃度	NT-proBNP濃度 (pg/mL)	誤差 (%) *
ヘモグロビン (溶血)	1000mg/dL	120	< 10
		1400	< 10
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	120	< 10
		1400	< 10
抱合型ビリルビン	60mg/dL	120	< 10
		1400	< 10
乳び (Intralipid®)	3000mg/dL	120	< 10
		1400	< 10

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

※分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。

**	NT-proBNP濃度	ビオチン濃度 (ng/mL)			
		100	250	500	1200
		誤差 (%)			
	120pg/mL	-1.6	-4	-16.3	-74.8
	1400pg/mL	-2.5	-6.4	-17.1	-71.9

- **
 • ビオチン濃度が250ng/mLの検体は、測定結果において10%以下の値の変化をもたらします。ビオチン濃度が250ng/mLより高い患者検体は偽低値を示す可能性があります。

- **
 • ビオチンの推奨摂取量は成人1日当たり30μgです。髪、皮膚、爪の健康維持のために推奨されている市販の栄養補助食品にはビオチンが5～100mg含まれる場合があり、1日に複数の錠剤を摂取することを勧められています。健康成人を対象とした薬物動態試験において、ビオチンを5mg、10mg、20mg摂取している被験者の血清中ビオチン濃度は、それぞれ73ng/mL、141ng/mL、及び355ng/mLに達することが示されています³⁴。1日に最大300mgのビオチンを摂取する被験者では、血漿ビオチン値が1160ng/mLと高くなる可能性があります³⁵。

血清中に以下の物質が存在しても、記載の濃度までは本法を妨害しません。NT-proBNP120pg/mL及び1400pg/mLにおける、これらの物質による系統誤差は10%未満です。

物質	濃度	物質	濃度
アブシキシマブ	21μg/mL	イブプロフェン	50mg/dL
アセトアミノフェン	20mg/dL	免疫グロブリンG	5g/dL
アロプリノール	2.5mg/dL	インドメタシン	16μg/mL
アミカシン	8mg/dL	硝酸イソソルビド	6.0mg/dL
アミオダロン	25μg/mL	リドカイン	1.2mg/dL
ベシル酸アムロジピン	4μg/mL	リシノプリル	16μg/mL
アンピシリン	5.3mg/dL	リチウム	2.2mg/dL
アスコルビン酸	6mg/dL	ロバスタチン	16μg/mL
アテノロール	1.0mg/dL	L-サイロキシン	60μg/dL
アトルバスタチン	32mg/dL	メチルドパ	2.5mg/dL
ビオチン	100ng/mL	乳酸ミルリノン	2.4μg/mL
カフェイン	6mg/dL	ニコチン	0.1mg/dL
カプトプリル	5.0mg/dL	ニフェジピン	6.0mg/dL
カルバマゼピン	3mg/dL	ニトロフランチン	40μg/mL
クロラムフェニコール	5mg/dL	ニトログリセリン	0.16μg/mL
クロルジアゼボキシド	1mg/dL	オキサゼパム	12μg/mL
クロルプロマジン	0.2mg/dL	オキシテトラサイクリン	100μg/mL
コレステロール	500mg/dL	ペニシリンG	25U/mL
シメチジン	2mg/dL	ペントバルビタール	8mg/dL
シンナリジン	3.0mg/dL	フェノバルビタール	10mg/dL
重硫酸クロピドグレル	30μg/mL	フェニトイン	5mg/dL
クレアチニン	30mg/dL	プリモドン	4mg/dL
シクロスポリンA	400ng/mL	プロベネシド	200μg/mL
デキストラン40	3000mg/dL	プロボキシフェン	0.16mg/dL
ジアゼパム	0.5mg/dL	プロプラノロール	0.15mg/dL
ジクロフェナク	60μg/mL	アルブミン	6g/dL
ジギトキシン	60ng/mL	総タンパク	12.0g/dL
ジゴキシン	6.1ng/mL	キニジン	20μg/mL
ジルチアゼム	120μg/mL	リウマトイド因子	500IU/mL
ジピリダモール	30μg/mL	サリチル酸	60mg/dL
ドパミン	65mg/dL	シンバスタチン	32μg/mL
マレイン酸エナラプリル	16μg/mL	スルファメトキサゾール	320μg/mL
エリスロマイシン	6mg/dL	テオフィリン	4mg/dL
エタノール	400mg/dL	トリメトプリム	64μg/mL
エトサクシミド	25mg/dL	尿素	500mg/dL
フロセミド	6mg/dL	尿酸	20mg/dL
ゲンタマイシン	1mg/dL	バルプロ酸	50mg/dL
ヘパリン	3U/mL	ベラパミル	16mg/dL
ヒドララジン	20μg/mL	ワルファリン	4μg/mL
ヒドロクロロチアジド	20μg/mL		

交差反応性

以下の物質は記載の濃度までは、0又は約125pg/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
ANP ²⁸	3.1μg/mL
NT-proANP ¹⁻³⁰ (preproANP ²⁶⁻⁵⁵)	3.5μg/mL
NT-proANP ³¹⁻⁶⁷ (preproANP ⁵⁶⁻⁹²)	1.0ng/mL
NT-proANP ⁷⁹⁻⁹⁸ (preproANP ¹⁰⁴⁻¹²³)	1.0ng/mL
BNP ³² (Natrecor®)	3.5μg/mL
CNP ³²	2.2μg/mL
DNP	1.0ng/mL
VNP	1.0ng/mL
Adrenomedullin	1.0ng/mL
Aldosterone	0.6ng/mL
Angiotensin I	0.6ng/mL
Angiotensin II	0.6ng/mL
Angiotensin III	1.0ng/mL
Endothelin	20pg/mL
Renin	50ng/mL
Urodilatin	3.5μg/mL
Arg-Vasopressin	1.0ng/mL

- その他

本品はディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズの専用試薬です。

【用法・用量】

1. 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。
2. 必要な器具・器材・試料等
・ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズ
その他の必要な器具・器材等についてはディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。
3. 測定法
(1)本品と検体を専用のディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズの所定位置に装填します。
(2)第二試薬 (20μL)、第一試薬 (20μL)、検体 (8μL)、第三試薬 (15μL)、第四試薬 (100μL) がHM反応ベッセルに分注混和され、37.0℃で14分間反応が行われます。
(3)反応液に波長680nmの光を照射することで化学発光を誘発し、この発光を波長612nmで測定します。
(4)上記(2)～(3)と同様に操作して測定された標準液 (別売) の発光強度より作成された標準曲線を用いて検体中のNT-proBNP濃度 (pg/mL) を求めます。
4. 較正
一般的な較正手順はディメンション・オペレーターマニュアルに記載されています。本法の較正を行う場合、以下を考慮の上実施ください。
標準物質：LOCI NTP標準液 (品目コード：RC623) を使用ください。
推奨較正物質濃度：レベル1: 0、レベル2: 250、レベル3: 1500、レベル4: 12000、レベル5: 36750 (pg/mL)
注意) 当社標準液を使用の際は、該当製品の添付文書に記載されている数値を使用ください。

測定回数：5濃度3重測定
較正頻度：30日ごとに必ず較正を行ってください。
較正が必要な場合：・試薬カートリッジのロットを変更する場合
・点検又は修理後の精度管理の結果により必要と思われる場合
・各施設における精度管理方法に基づき必要とされる場合
・行政により求められた場合
5. 精度管理
精度管理の頻度については、行政当局の規制や認可条件に従ってください。
既知濃度の精度管理物質を少なくとも1日1回、2濃度測定ください。測定結果が許容範囲外の場合は、各施設の手順に従い対処ください。
5重測定時の最大許容標準偏差は以下のとおりです。標準偏差が以下に示す値を超える場合は、何らかの異常の可能性があります。

濃度	最大許容標準偏差
152pg/mL	13.6pg/mL
446pg/mL	44.7pg/mL

【測定結果の判定法】

1. 基準範囲
NT-proBNP測定における各検討グループのデータを以下に示します。各施設でディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズによる基準範囲を設定ください。推奨される年齢別の臨床上の閾値は以下のとおりです。
75歳未満の患者：125pg/mL
75歳以上の患者：450pg/mL

●CHF患者を含まない検討グループ*

うっ血性心不全 (CHF) を除く318名 (女性163例及び男性155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。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 (pg/mL)	45.9	54.6	175.5	451.3
SD (pg/mL)	53.6	62.3	197.6	987.1
中央値 (pg/mL)	27.2	28.8	106.2	173.5
95パーセンタイル	131.2	206.6	880.8	1615.7
%< 125pg/mL	94%	80%	61%	-
%< 450pg/mL	-	-	-	79%
N	163	15	18	122

男性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値 (pg/mL)	39.0	56.7	219.4	520.8
SD (pg/mL)	57.8	58.2	242.4	1080.9
中央値 (pg/mL)	16.6	25.4	123.6	173.5
95パーセンタイル	168.8	154.7	880.8	1969.7
%< 125pg/mL	93%	83%	55%	-
%< 450pg/mL	-	-	-	73%
N	76	6	11	62

女性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値 (pg/mL)	51.9	53.2	106.6	379.5
SD (pg/mL)	49.2	68.3	60.8	883.1
中央値 (pg/mL)	39.4	28.8	87.7	167.3
95パーセンタイル	124.0	206.6	215.2	1453.2
%< 125pg/mL	95%	78%	71%	-
%< 450pg/mL	-	-	-	85%
N	87	9	7	60

●疾患検討グループ*

血液検体はCHFと診断された患者269名 (女性：78名、男性：191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。各施設で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の評価方法を確認ください。

CHFグループ：

全体	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値 (pg/mL)	6131.8	4455.5	6168.1	8142.7
SD (pg/mL)	13470.3	9296.0	10950.5	12699.1
中央値 (pg/mL)	1550.9	1639.5	2541.3	3780.5
95パーセンタイル	28099.6	19481.5	17768.6	26923.1
%> 125pg/mL	89%	92%	95%	-
%> 450pg/mL	-	-	-	94%
N	72	72	59	66

男性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値 (pg/mL)	7771.4	4954	6537.2	8827.3
SD (pg/mL)	15797.2	10536.7	12383.9	12856.6
中央値 (pg/mL)	2526.1	1699.8	2541.3	5529.2
95パーセンタイル	31237.1	19481.5	17768.6	18634.8
%> 125pg/mL	94%	94%	93%	-
%> 450pg/mL	-	-	-	96%
N	48	51	43	49

女性	< 55歳	55 ～ 64歳	65 ～ 74歳	≥ 75歳
平均値 (pg/mL)	2852.6	3244.9	5176.1	6169.7
SD (pg/mL)	5774.0	5200.7	5727.8	12397.4
中央値 (pg/mL)	452.3	1516.9	2270.8	1125.3
95パーセンタイル	15569.3	7903.1	16889.9	45824.4
%> 125pg/mL	79%	86%	100%	-
%> 450pg/mL	-	-	-	88%
N	24	21	16	17

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 (pg/mL)	6184.5	3941.9	3648.8	6643.1	11089.2
SD (pg/mL)	11737.8	8461.3	4897.0	13567.0	14428.2
中央値 (pg/mL)	2282.2	1161.0	1091.7	2541.3	4537.7
5パーセンタイル	101.1	100.4	46.6	143.1	74.6
95パーセンタイル	22331.9	14184.1	14238.5	17497.1	28099.6
%>カットオフ値	92%	93%	90%	94%	88%
最小値	5.1	52.8	24.5	5.1	39.6
最大値	91446.4	52327.0	18634.8	91446.4	78045.2
N	269	45	60	124	40

男性	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均値 (pg/mL)	7012.1	4567.5	4402.2	7298.4	14351.2
SD (pg/mL)	12991.9	9204.3	5167.4	14789.5	17258.9
中央値 (pg/mL)	3162.6	1639.5	2230.9	3442.2	6015.9
5パーセンタイル	126.1	136.3	46.5	126.1	101.1
95パーセンタイル	24004.7	19481.5	14238.5	17497.1	31237.1
%>カットオフ値	94%	97%	93%	95%	91%
最小値	5.1	72.5	44.7	5.1	74.6
最大値	91446.4	52327.0	18634.8	91446.4	78045.2
N	191	37	40	91	23

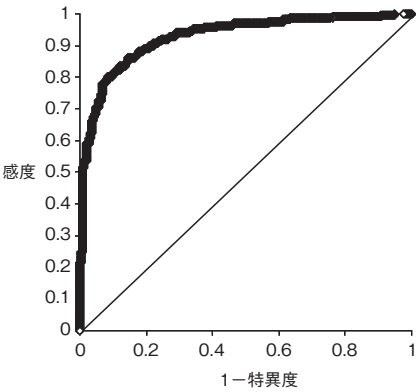
女性	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均値 (pg/mL)	4157.8	1048.3	2142.1	4836.0	6676.0
SD (pg/mL)	7561.7	1636.1	4008.9	9366.5	7864.9
中央値 (pg/mL)	950.2	225.4	705.3	1286.7	3780.5
5パーセンタイル	84.3	52.8	24.5	143.1	39.6
95パーセンタイル	22331.9	4960.2	11020.8	26923.1	22997.0
%>カットオフ値	87%	75%	85%	94%	82%
最小値	24.5	52.8	24.5	126.8	39.6
最大値	45824.4	4960.2	15893.8	45824.4	22997.0
N	78	8	20	33	17

これらの結果は、CHFの臨床徴候や症状の重症度とNT-proBNP濃度の中央値との間には相関があることを示しており、NT-proBNP測定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。

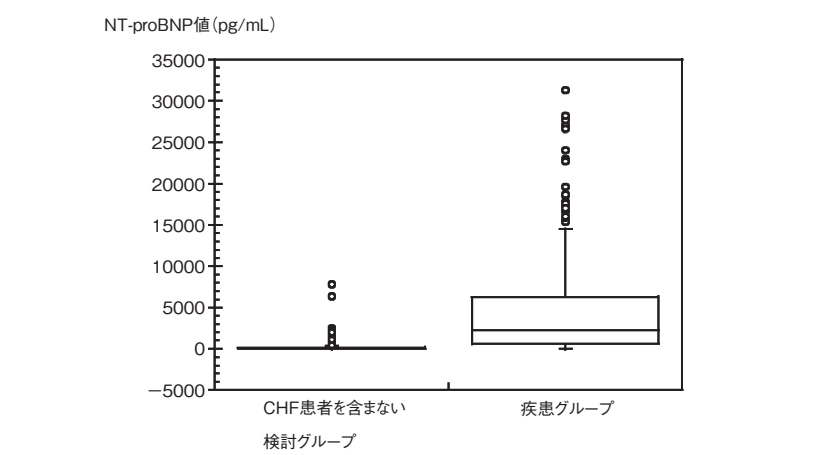
●結果の判定法

ROC曲線、箱ひげ図*

ROC曲線は、CHFと診断された269名の患者とCHFではない被験者318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ROC曲線を示します。ROC曲線下面積 (AUC) は 0.928で、95%信頼区間は0.907 ～ 0.949です。



臨床検討グループの箱ひげ図を以下に示します。推奨する臨床上の閾値は、75歳未満の患者では125 pg/mL、75歳以上の患者では450 pg/mLです。測定範囲を越えた6つの疾患グループの検体はプロットされていません。



年齢差及び性別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125pg/mL、75歳以上の患者において450pg/mLのカットオフ値を用いた場合の臨床的感度及び特異度を示します。

男性	75歳未満	75歳以上
感度	94% (133/142)	96% (47/49)
95%信頼区間	90～98	90～100
特異度	87% (81/93)	73% (45/62)
95%信頼区間	80～94	61～84

女性	75歳未満	75歳以上
感度	89% (54/61)	88% (15/17)
95%信頼区間	81～97	73～100
特異度	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¹⁰。AUCは0.929で、95%信頼区間は0.909～0.950です。

※上記検討は、ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション ビスタ シリーズで得られた結果に基づいています。

2. 判定上の注意

- 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、及び腎透析実施中の患者において上昇することがあります。
- 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。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が、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、注意して診断ください^{11,12}。
- 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¹³。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。本法は400,000pg/mLまではフック現象を認めません。
- ※※ピオチンを服用している腎機能障害患者の検体では、偽陰性の結果となる可能性があります。したがって、ピオチンを服用していないことが確認できない限り、腎機能障害 (eGFR<60)のある患者には本品を使用しないでください。20mg/日を超えるピオチンを服用している患者では、偽陰性の結果となる可能性があります。20mg/日を超えるピオチンを服用している患者には本品を使用しないでください。

3. 測定限界

- 結果：35,000pg/mLを超えた場合には検体を希釈ください。
- 希釈方法：SD-plus用検体希釈溶液 (品目コード：SDPLUS)を用いて、測定範囲内に結果が収まるように希釈ください。推奨希釈倍率は2倍です。検体属性入力時に希釈係数を入力ください。次いで再測定ください。結果は希釈係数で補正されます。5倍希釈で理論値から20%の最大偏差が認められます。
- 結果が5 pg/mL未満の場合、“5pg/mL未満”と報告されます。

4. エラーメッセージ

機器のプロセスエラーやステータス情報、及び測定結果エラーが、フラッグとコメントで表示されます。表示されたフラッグ及びコメントの詳細はディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。メッセージの内容が解決されるまで結果出力用紙を破棄せず、各施設の手順に従い処理し、測定結果は報告しないでください。

【臨床的意義】

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。臨床検査や撮像法が左室機能不全の診断に使用されます¹⁴。

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¹⁵、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) が文献で報告されています^{16,17}。

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^{18,19}。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¹⁷。NT-proBNPが診断と予後予測に利用できることが研究により示されています²⁰⁻²⁶。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、左心室機能不全の事象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、その性質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^{23,24}。

Fisherらは、CHF患者の1年死亡率が、NT-proBNP値が低値の患者では11%であったのに対し、NT-proBNP値が上昇している患者では53%であったと報告しています²⁵。6800名を超える患者を含むGustoⅣの検討において、NT-proBNPが急性冠症候群患者の1年死亡率における独立した最も有力な予測因子であることが分かりました²⁶。

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的中率なので、除外検査として臨床的に最も有用であろうと推奨しています。

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^{27,28}。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測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^{28,29,30}。

【性能】

- 性能
 - (1)感度NT-proBNP濃度約36750pg/mLと0pg/mLの標準液の発光強度の差を0pg/mLの標準液の発光強度で割るときの値は、380以上です。
 - (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±20%です。
 - (3)同時再現性濃度既知管理用検体を各々複数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5～35000pg/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. 精密性^{31,*}

試料	平均値 (pg/mL)	標準偏差 (CV%)	
		再現性	施設内
プール血清1	148	2.7 (1.9)	3.8 (2.5)
プール血清2	434	6.9 (1.6)	10.2 (2.4)
プール血清3	946	17.4 (1.8)	20.9 (2.2)
プール血清4	4315	96.6 (2.2)	144.2 (3.3)
社内QC検体	30643	1732.5 (5.7)	2761.3 (9.01)

※精密性の検討は、CLSI/NCCLS EP5-A2に従って実施しました。各測定試料は1日2回20日間2重測定を行いました。

3. 相関性^{32,*1,*2}

ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズとディメンション ビスタ シリーズの機器相関性を以下に示します。

傾き	切片 (pg/mL)	相関係数	n
0.950	-1.303	0.998	109*3

※1 相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。直線回帰に使用した方法はPassing-Bablok法です。

※2 Passing-Bablok法による回帰統計のためのモデル方程式：

[ディメンションの結果]=傾き×[比較法の結果]+切片

※3 相関性試験で検討した濃度範囲は、36～33493 pg/mLでした。

血清及び血漿の相関性*

本法で血清検体 (x) と血漿検体 (y) を比較した結果を以下に示します。

	傾き	切片 (pg/mL)	相関係数	n
※※ヘパリンリチウム加血漿 vs 血清	0.99	-25.9	0.9932	50
ヘパリンナトリウム加血漿 vs 血清	0.98	-43.3	0.9919	53
EDTA加血漿 vs 血清	0.96	-0.4	0.9988	57

※ Passing-Bablok法による回帰統計のためのモデル方程式：

[血漿の結果]=傾き×[血清の結果]+切片

- 分析感度
本法の分析感度は5pg/mL以下です。感度はLOCI NTP標準液のレベル1 (0pg/mL)の平均値 (n=20)+2SDより求めました。
- 検出限界 (LOD)
本法のLODは2.3pg/mLです。LODはCLSIガイドラインEP17-Aに従い実施し、ブランク5検体及び低レベル5検体を用いて30測定した結果に基づき、偽陽性 (α) 5%未満及び偽陰性 (β) 5%未満より求めました。LODは正確に検出できる最低濃度です。
- 実効感度
実効感度はNT-proBNP血清検体の総非精密性を測定することにより評価しました。総非精密性は、1日2重測定20日間のANOVA試験より求めました。本法の実効感度はCV20%において30 pg/mL以下です。
- 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
初回濃度 (pg/mL)	47120	1232
回帰統計		
傾き	1.004	0.996
切片	12.8	10.9
相関係数	0.999	0.999
N	5	5
回収率 (%)		
平均	100.2	101.9
範囲	99～101	100～106

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、また口によるピペティングを行わないでください。
 - サンプルカップ及び使用済みキュベット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。
- * 本品の危険有害性情報、注意書きを以下に示します。

	H317
	P280, P272, P302+P352, P333+P313, P501
	警告：皮膚アレルギー反応を引き起こす可能性があります。
	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。 汚染された作業衣は作業場から出さないでください。皮膚に付着した場合は、直ちに石鹸と大量の水で洗い流してください。皮膚刺激又は発疹が生じた場合、医師の診断、手当てを受けてください。内容物及び容器は、国及び地域の規制に従い廃棄ください。
	含有：5-クロロ-2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン及び2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン

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。
 - 装置に試薬カートリッジを装填しシールが未開封の状態では30日間安定です。一度開封された状態では3日間安定です。
 - 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切な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
 - 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。

【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】

NTP (RF623) 120テスト（30テスト／カートリッジ×4）
LNTP (RF723) 72テスト（18テスト／カートリッジ×4）

【主要文献】

- Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et al. Luminescent oxygen channeling assay (LOCI™): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method. Clin Chem 42: 9 1996, 1518–1526.
- Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et al. Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, Vol 91, pp. 5426–5430, June 1994 Biochemistry.
- Ullman EF. Homogeneous Immunoassays, The Immunoassay Handbook, 2nd ed., David Wild editor, 2001 192–194.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Biology, Fourth Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, MO 2006; pp. 41–58 (specimen collection).
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard – Fifth Edition. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard – Fifth Edition. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- 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]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Elecsys® proBNP Assay Package Insert Sheet, Roche Diagnostics GmbH, December 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
- Kondratovich, M (2002). Matched Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and propensity scores. Proceedings of the 2002 Joint Statistical Meeting, Biopharmaceutical Section, New York, NY.
- 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.
- Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. Clin Chem 1999; 45: 7; 942–956.
- Ryall RG, Story CJ, and Turner DR. Reappraisal of the causes of the “hook effect” in two-site immunoradiometric assays. Anal Biochem 1982; 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, Varess 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 TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et 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.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA, 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- 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.
- 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
**TEL：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