

B型肝炎ウイルス表面抗原キット

ケミルミ HBs抗原Ⅱ

■ 重要な基本的注意

B型肝炎ウイルス（HBV）感染の診断は、他の免疫測定法等と同じく、本品による陽性又は陰性の検査結果のみにより行わず、HBc抗体測定、HBV-DNA定量検査等、他の検査結果及び臨床経過を考慮して総合的に判断ください。

特に下記の場合は使用方法にご留意ください。

- 1) 健康診断時のスクリーニング検査
できるだけ検出感度の高いEIA法/化学発光法などを用いた検出試薬を使用し、イムノクロマト法や凝集法で検出感度の低い検出試薬の使用に当たっては、充分にご留意ください。
- 2) 緊急検査
緊急対応として実施される迅速・簡便な検出試薬において陰性と判定された場合でも、必要に応じてさらに検出感度の高い検出試薬で再検査することをお奨めします。
- 3) B型肝炎と診断された患者の経過観察検査
EIA法/化学発光法、凝集法、イムノクロマト法等いずれの方法を用いた検出試薬でも使用できますが、陰性化した場合はより検出感度の高い方法で確認することをお奨めします。

（注）HBV感染直後はウイルス量が極めて少なく、どのような高感度の検出試薬を用いてもウイルスを確認できません。この時期は「ウインドウ（空白）期間」と呼ばれており、ウインドウ時に採取された血液では、HBs抗原は必ず検出されるとは限りません。

■ 一般的な注意

- ・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。
- ・電子添文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。
- ・使用する機器の電子添文及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。
- ・本品には保存剤としてアジ化ナトリウム等が含まれていますので、誤って目や口に入ったり、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。
- ・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 HBs抗原Ⅱ

基本試薬パック

構成試薬	内容量	成分
固相化試薬	21 mL	ストレプトアビジン結合ラテックス磁性粒子（略名：ストレプトアビジン結合磁性粒子） アジ化ナトリウム（<0.1%）
標識試薬	8.0 mL	アクリジニウムエステル標識抗HBs抗原マウス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HBs抗原マウス抗体） アジ化ナトリウム（<0.1%）

補助試薬パック

構成試薬	内容量	成分
補助試薬	25 mL	ビオチン化抗HBs抗原マウスモノクローナル抗体（略名：ビオチン化抗HBs抗原マウス抗体）、アクリジニウムエステル標識抗HBs抗原マウス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HBs抗原マウス抗体） アジ化ナトリウム（<0.1%）

ケミルミ HBs抗原Ⅱ校正剤

構成試薬	内容量	成分
低濃度校正剤	2.5 mL / バイアル	アジ化ナトリウム（<0.1%）
高濃度校正剤	2.5 mL / バイアル	HBs抗原陽性ヒト血漿、 アジ化ナトリウム（<0.1%）

**ADVIA Centaur CP用として、300mLがあります。
本キットにはHBs抗原Ⅱマスターカーブカードと確認試験用マスターカーブカード、HBs抗原Ⅱ校正剤表示値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

■ 使用目的

血清又は血漿中のHBs抗原の検出（B型肝炎ウイルス（HBV）感染症の診断補助）

■ 測定原理

本品の反応形式は、1ステップサンドイッチ法による化学発光免疫測定法です。検体中のHBs抗原は、補助試薬中のビオチン化抗HBs抗原マウス抗体及びアクリジニウムエステル標識抗HBs抗原マウス抗体と反応し、さらに固相化試薬中のストレプトアビジン結合磁性粒子と標識試薬中のアクリジニウムエステル標識抗HBs抗原マウス抗体と反応して免疫複合体を形成します。これをB/F分離した後、酸化剤及び酸化補助剤を添加し、免疫複合体がアルカリ条件下で反応して発光することを利用し、血清又は血漿中のHBs抗原を検出します。

■ 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

- ・本品の測定には血清又はEDTA加血漿、ヘパリンリチウム加血漿、ヘパリンナトリウム加血漿、クエン酸ナトリウム加血漿を使用ください。
- ・明らかに微生物汚染のある検体は使用しないでください。

下記の記載内容はCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)¹により推奨されている血液検体の取扱い、保存方法及び本品使用に際しての検体取扱いに関する注意事項です。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。

- ・全ての検体は感染性のあるものとして取扱ってください。
- ・検体は、遠心分離により血清と血漿を赤血球から分離させます。遠心分離は、採血後24時間以内に行ってください。採血後24時間までに遠心分離した9検体の測定において、臨床的有意差は認められませんでした。

以下の場合において低濃度及び高濃度校正剤による校正（2ポイントキャリブレーション）を実施ください。

- ・校正後、21日経過したとき
- ・基本試薬パックのロットが変更になったとき
- ・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. マスターカーブの校正

- ・新しいロットの試薬（標識試薬、固相化試薬、補助試薬）を使用する際には、マスターカーブによって校正ください。
- ・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機器の取扱説明書を参照ください。

6. 検体量

1回の測定に必要な検体量は100 µL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。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. 校正

本測定の校正には各キット中のケミルミ HBs 抗原Ⅱ校正剤を使用ください。校正剤は同梱の基本試薬パックに対応しています。

注意：

- ・各キット中の高濃度校正剤及び低濃度校正剤は基本試薬パック中の固相化試薬及び標識試薬に対応しています。校正剤のロットと異なるロットの基本試薬パックを組み合わせ使用しないでください。

校正値の入力についての情報の詳細は機器の取扱説明書を参照ください。

(1) バーコードラベルの使用

校正剤のバーコードラベルはロット番号に対応しているので、他ロットの校正剤のバーコードラベルを使用しないでください。測定の際は、低濃度及び高濃度校正剤の検体カップを識別できるようケミルミ HBs 抗原Ⅱ校正剤のバーコードラベルを使用ください。バーコードラベルはラベル側面の文字が読みやすいように検体カップに縦に貼ってください。

(2) 校正の実施

校正剤の各ロットには機器への校正値の入力を容易にするために、校正剤表示値カードが付属しています。バーコードスキャナもしくはキーボードを使用してその値を入力ください。

注意：各校正剤は2重測定に十分な量を用いてください。

- 1) 校正剤をワークリストに設定ください。
 - 2) 低濃度及び高濃度校正剤用のバーコードラベルを2つの検体カップにそれぞれ貼付ください。
- 注意：校正剤バイアルの1滴は約50 µLです。
- 3) 低濃度校正剤、高濃度校正剤を穏やかに混和し、適切な検体カップに少なくとも6〜7滴分注ください。
 - 4) 校正剤の入った検体カップをラックに装填ください。
 - 5) ラックを検体挿入ラインに装填ください。
 - 6) 全ての測定試薬が装填されていることを確認ください。

**・ADVIA Centaur XP/XPT

**・ADVIA Centaur CP

- 8) メインメニューでReagent compartment screenを開いてください。
- 9) 校正剤の測定を設定ください。
- 10) 校正を選択してください。

注意：8時間を経過した検体カップ内の校正剤は廃棄ください。検体カップ中の校正剤の残量が少なくなったら注ぎ足さずに、必要に応じて新たに調製ください。

8. 精度管理

精度管理の頻度については、行政当局の許可条件に従ってください。本測定の精度管理には本品専用のコントロールを使用ください。各ロット番号の陽性及び陰性コントロール値の詳細については、添付の表示値カードを参照ください。

(1) バーコードラベルの使用

注意：コントロールのバーコードラベルはそのロット番号に対応しているので、他のロットのコントロールのバーコードラベルを使用しないでください。

測定を実施する際には、陽性及び陰性の検体カップを識別できるようケミルミ Centaur-HBs 抗原コントロール用のバーコードラベルを貼って使用ください。バーコードラベルはラベル側面の文字が読みやすいように検体カップに縦に貼ってください。

(2) 精度管理の実施

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、測定シフト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。校正（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ください。

注意：各コントロールは2重測定に十分な量を用いてください。

- 1) 精度管理用コントロールをワークリストに設定ください。
 - 2) 陽性コントロール及び陰性コントロール用のバーコードラベルを2つの検体カップにそれぞれ貼付ください。
- 注意：コントロールバイアルの1滴は約50 µLです。
- 3) 各コントロールを穏やかに混和し、検体カップに少なくとも6〜7滴分注ください。
 - 4) 検体カップをラックに装填ください。
 - 5) ラックを検体挿入ラインに装填ください。
 - 6) 全ての測定試薬が装填されていることを確認ください。
 - 7) 必要に応じて、スタートボタンを押して測定を開始ください。

注意：8時間を経過した検体カップ内のコントロールは廃棄ください。検体カップ内のコントロール残量が少なくなったら注ぎ足さずに、必要に応じて新たに調製ください。

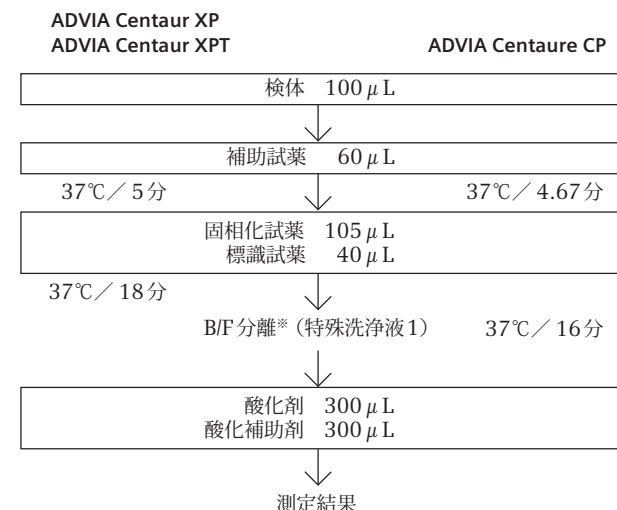
(3) 対処方法

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、次の措置を行ってください。

- ・測定結果の妥当性を疑い、再検査ください。
- ・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電子添文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。



** 患者検体中のHBs抗原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。測定結果は校正剤により設定された1.0 Indexのカットオフ値に従い陽性又は陰性として判定されます。カットオフ値の算出については、測定結果の判定法「1.結果の判定法」を参照ください。

* 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。

■ 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

HBs抗原の測定結果は、Index値及び「陽性」、「陰性」として表示されます。

検体のIndex 値	検体の測定結果
< 1.00	陰性
≥ 1.00	陽性

- 測定値が1.0 Index未満の検体はHBs抗原陰性と判定します。
 - 測定値が1.0 Index以上、50 Index以下の検体はHBs抗原陽性と判定します。さらに2重測定にて再測定ください。3回の測定結果のうち2回が陰性の場合、検体はHBs抗原陰性と判定ください。
 - 3回の測定結果のうち少なくとも2回が陽性を示した場合、検体は繰返し陽性となりますが、本品の確認試薬であるケミルミIM HBs抗原確認試薬、他のHBVマーカー、又は他の確認法でHBs抗原の存在を確認ください。
 - 測定値が50 Indexを超える検体又は「>Index Range」とフラグが表示された検体は、HBs抗原陽性と判定し、さらに2重測定を行う必要はありません。
- 注意：**なお、本品が単独で測定された場合（例えば、妊婦の周産期中に新生児のHBV感染の危険性を確認するためのスクリーニング）は、ケミルミIM HBs抗原確認試薬を用いて測定結果を確認ください。
- 各コントロールの測定結果が期待値を外れる場合は、検体の測定結果を無効として再測定を行ってください。

2. 参考基準範囲

製造元において、本品を用いて5076例のボランティア検体と210例のHBV陰性の入院患者検体をADVIA Centaurにて測定したところ、5検体が繰返し陽性を示し、これらのうち0検体が陽性と確認されました。また、本品を用いてHBs抗原陽性患者403例の検体をADVIA Centaurで判定したところ、403例（100%）が陽性でした。

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⁴。

3. 判定上の注意

- 本品と他社の血清学的HBVマーカーとの関連性は確立されていません。
- ** 臍帯血、新生児検体、熱不活化検体、又は唾液、尿、羊水、胸膜液などの血清、血漿以外の体液の測定における本品の性能は確立されていません。
- 診断の際には、本品の測定結果だけでなく患者の治療歴、臨床症状その他の知見等を併せて評価ください。
- 現在のHBs抗原検出法では、感染の可能性のある全ての検体を検出しな可能性がります。陰性の試験結果は、B型肝炎ウイルスへの暴露やB型肝炎ウイルスの感染の可能性を否定するものではありません。B型肝炎ウイルスへの事前暴露にも関わらず陰性の試験結果が得られる場合は、本測定の検出限界以下であるか本測定の抗体に反応のある抗原が欠如している可能性があります。
- 高濃度フック現象
HBs抗原を高濃度を含む患者検体は、RLUが異常に減少することがあります（高濃度フック現象）。本測定において患者検体中のHBs抗原値が3.36 mg/mL程度の高値では陽性です。
- ヒト血清中の異好抗体は、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²。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。
- ** 機器は本測定と他項目との間に生じる潜在的な干渉を軽減するため、APWプローブ洗浄液1（ADVIA Centaur XP/XPT）又はプローブ洗浄液3（ADVIA Centaur CP）で試薬プローブを洗浄します。
- * ビオチンのサプリメントを摂取する患者の測定結果は、偽陰性を示す可能性があります。75 ng/mLを超えるビオチン含む患者検体の測定結果は、偽陰性を示す可能性があります。

■ 臨床的意義

B型肝炎ウイルス（HBV）は世界中に蔓延しており、肝疾患を引き起こす主な原因となります。HBVは血液や体液との直接接触を介して感染します^{5,6}。一般的な感染経路は、輸血、針穿刺、開放創との直接接触、性的接触、出産時の母子感染です。

HBV感染の潜伏期間は1～6ヶ月（平均6～8週）です。一般的な臨床症状は、倦怠感、発熱、胃腸炎及び黄疸です。HBV感染により、特有な黄疸性肝炎、無症候性の無黄疸性肝炎、劇症肝炎、慢性又は持続性肝炎を起こす可能性があります。成人では、HBV感染患者の90～95%は急性疾患から回復します。

一方、HBV感染患者の約5～10%はキャリア（持続感染者）となります。HBVに感染した新生児においては、約90%が慢性B型肝炎を発症します。世界中で3億人以上がHBVのキャリアであると見積もられています。HBV感染、特に慢性B型肝炎は、肝細胞癌の発症に明らかに関連しています^{5,6,7}。

B型肝炎ウイルス表面抗原（HBs抗原）は、急性及び慢性B型肝炎感染の特徴的な血清学的マーカーです。HBs抗原はB型肝炎ウイルスの感染に伴って出現する最初の抗原であり、一般的に臨床症状発現の1～10週前に検出されます。HBs抗原の測定は、HBV感染が疑われる場合の診断や感染の消失又はキャリアへの移行を評価するためにも用いられます。

HBV感染から治癒する患者では、HBs抗原が感染発症後3～5ヶ月で消失します。慢性HBV感染症では、HBs抗原が終生検出されます。さらにHBs抗原の測定は、患者血清又は血漿中のHBs抗原を観察することにより、抗ウイルス剤の有効性を評価するためにも用いられます。

HBVキャリアである母親から生まれた新生児が予防的治療を受けられることから、出生前のHBs抗原スクリーニングは実施が推奨されています^{5,6,8}。

■ 性能

1. 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なった場合、下記の規格値に適合します。

(1) 感度試験

陰性コントロールの測定結果は1.0 Index未満であり、陽性コントロールの測定結果は1.0 Index以上です。

(2) 正確性試験

陰性コントロールの測定結果は陰性であり、陽性コントロールの測定結果は陽性を示します。

(3) 同時再現性試験

管理用検体を3回同時に測定するとき、その測定結果は同一です。

2. 測定範囲

0.1～1000 Index

3. 最小検出感度

0.1 Index

4. 対照法との判定一致率

本品と他法との対照法との判定一致率は以下のとおりでした。

・対照品1（CLIA法）

5689検体（血清5080、血漿609検体）を用いた本品と対照品1の相関性は、陰性一致率99.9%、陽性一致率100%で、全体一致率は99.9%と良好な一致率を認めました。

		対照品		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	403	5	408
	陰性	0	5281	5281
計		403	5286	5689

n=5689

- (1) 全体一致率 5684/5689=99.9%
- (2) 陽性一致率 403/403=100.0%
- (3) 陰性一致率 5281/5286=99.9%

・対照品2（CLIA法）

274検体（血清76、血漿198検体）を用いた本品と対照品2の相関性は、陰性一致率100%、陽性一致率100%で、全体一致率は100%と良好な一致率を認めました。

		対照品		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	73	0	73
	陰性	0	201	201
計		73	201	274

n=274

- (1) 全体一致率 274/274=100.0%
- (2) 陽性一致率 73/73=100.0%
- (3) 陰性一致率 201/201=100.0%

5. 判定一致率

・ADVIA Centur XP/XPT

本品と市販のHBs抗原検査試薬の性能を2施設で比較し、陽性一致率と陰性一致率を検討しました。
通常の臨床検体を計210例、HBV既知検体を計403例、ボランティアの供血検体を計5076例試験しました。測定結果が不一致の検体を含むHBV既知検体403例は2重測定で再試験が実施され、繰り返し陽性となった検体は確認試験を用いて確認しました。得られた結果は下表のとおりです。
結果が不一致となった2検体は対照品による3重測定で陰性と判定されましたが、PCR法では陽性と判定されました。

(1) 陽性一致率

本品の陽性一致率は100% (403/403)、95%信頼区間 (CI) は99.09~100.00%でした。

本品	対照法		合計
	陽性(≥1.00 Index)	陰性(<1.00 Index)	
陽性(≥1.00 Index)	401	2	403
陰性(<1.00 Index)	0	0	0
合計	401	2	403

(2) 陰性一致率

HBV陰性のボランティア供血検体及び臨床検体での検討結果
本品の陰性一致率は初回99.51% (5260/5286)、追加試験後99.91% (5281/5286)、95%信頼区間 (CI) は初回99.28~99.68%、追加試験後99.78~99.97%でした。

HBV陰性群	検体数	陰性	本品での測定結果			
			初回陽性	繰返し陽性	確認試験陽性	偽陽性
臨床検体	210	210	0	0	0	0
ボランティア供血検体	5076	5050	26	5	0	5
合計	5286	5260	26	5	0	5

** (3) 妊婦検体

HBV陰性既知の妊婦から得られた血清検体85例を本品を用いてADVIA Centaurで測定した結果、全て陰性でした。

** ・ADVIA Centaur とADVIA Centaur CP の比較

(1) 陽性一致率

ADVIA Centaur でHBs抗原Ⅱを測定し陽性となった100検体をADVIA Centaur CPを用いて測定した結果は以下のとおりです。
この時の陽性一致率は100% (100/100)、95%信頼区間 (CI) は96.38~100.00%でした。

検体数	ADVIA Centaur CP 陰性	ADVIA Centaur CP 陽性	陽性一致率
100	0	100	100

(2) 陰性一致率

ADVIA Centaur でHBs抗原Ⅱを測定し陰性となった1000検体をADVIA Centaur CPを用いて測定した結果は以下のとおりです。
この時の陰性一致率は100% (1000/1000)、95%信頼区間 (CI) は99.63~100.00%でした。

検体数	ADVIA Centaur CP 陰性	ADVIA Centaur CP 陽性	陰性一致率
1000	1000	0	100

6. セロコンバージョンパネル

・ADVIA Centaur XP/XPT

本品のADVIA Centaurによるセロコンバージョン感度を評価するため、市販のHBV患者セロコンバージョンパネルを用いて測定した結果は下表のとおりです。
本品と対照品の性能はほぼ一致しました。

パネル ID	採血初日から HBs抗原陽性までの日数		対照品と 本品の比較
	対照品(日数)	本品(日数)	採血数の差*(回)
HBV 6273	14	14	0
HBV 6280	13	13	0
HBV 6281	19	13	+1
HBV 6282	19	19	0
HBV 6283	29	26	+1
HBV 6291	27	27	0
HBV 9072	128	128	0
HBV 11000	21	14	+2
HBV 11001	44	44	0
HBV 11002	9	7	+1
HBV 11003	149	142	+1
HBV 11005	142	142	0
HBV 11006	49	42	+2
HBV 11007	36	34	+1
HBV 11008	72	69	+1
HBV 11009	81	79	+1
HBV 11011	105	103	+1
HBV 11012	18	18	0
HBV 11013	251	244	+2
HBV 11016	27	27	0
HBV 11017	42	40	+1
PHM 903	10	6	+1
PHM 909	9	7	+1
PHM 916	62	62	0
PHM 918	7	7	0
PHM 921	0	0	0
PHM 925	8	4	+1
PHM 927	4	4	0
PHM 929	14	14	0
PHM 934	0	0	0

* 採血数の差は、ADVIA Centaurで陽性を示した時点と比較し、対照品で陽性と判定するのに余分に要した回数を示します。

** ・ADVIA Centaur CP

本品のADVIA Centaur CPによるセロコンバージョン感度を評価するため、市販のHBV患者セロコンバージョンパネルを用いてADVIA Centaurと比較しました。本品におけるADVIA CentaurとADVIA Centaur CPの性能はほぼ一致しました。結果は下表のとおりです。

パネル ID	採血初日から HBs抗原陽性までの日数		ADVIA Centaurと ADVIA Centaur CPの比較
	ADVIA Centaur (日)	ADVIA Centaur CP (日)	採血数の差*(回)
HBV 11000	14	14	0
HBV 11002	7	7	0
HBV 11003	142	142	0
HBV 11005	142	142	0
HBV 11006	42	42	0
HBV 11008	69	69	0
HBV 11009	79	79	0
HBV 11011	103	103	0
HBV 11012	18	18	0
HBV 11013	244	244	0
PHM 903	6	6	0
PHM 909	7	7	0
PHM 921	0	0	0
PHM 927	4	4	0
PHM 929	14	11	0

* 採血数の差は、ADVIA Centaurで陽性を示した時点と比較し、ADVIA Centaur CPで陽性と判定するのに余分に要した回数を示します。

7. 精度

・ADVIA Centaur XP/XPT

CLSI 20-day precision study (EP5-A2)⁹ に従い、1日2回2重測定で20タイムポイント、28日間にわたり同一試薬ロットにて測定しました（各検体n=80）。測定機器は初日の初回測定時に校正し、さらに推奨の校正間隔で再校正しました。測定結果は2ポイントキャリブレーションにて算出しました。結果は下表のとおりです。

検体	平均 (Index)	同時再現性		測定間再現性		測定日再現性		総再現性	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
陽性コントロール	4.12	0.11	2.6	0.08	2.0	0.06	1.6	0.15	3.6
血清1	0.72	0.05	7.3	0.06	7.7	0.03	4.3	0.08	11.5
血清2	1.21	0.06	4.6	0.05	3.9	0.03	2.7	0.08	6.6
血清3	3.30	0.08	2.5	0.07	2.2	0.07	2.1	0.13	4.0
血清4	11.05	0.28	2.6	0.35	3.2	0.16	1.4	0.48	4.4

**

・ADVIA Centaur CP

CLSI EP5-A2⁹ に従い、1日2回2重測定で20日間にわたり（各検体n=80）ADVIA Centaur CP2台で測定しました。結果は下表のとおりです。

検体	平均 (Index)	同時再現性		測定間再現性		測定日差再現性		総再現性	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
陽性コントロール	3.77	0.10	2.8	0.11	2.9	0.20	5.3	0.25	6.6
血清1	0.67	0.05	6.7	0.04	6.7	0.06	9.3	0.09	13.3
血清2	1.12	0.06	5.5	0.09	8.4	0.08	7.2	0.14	12.3
血清3	3.02	0.09	2.9	0.08	2.8	0.16	5.4	0.20	6.7
血清4	10.10	0.23	2.3	0.25	2.5	0.47	4.7	0.58	5.7

8. 変異HBs抗原の検出

HBVはDNAウイルスですが、校正活性を欠いているポリメラーゼを含んでおり、転写エラー頻度はレトロウイルスとその他のRNAウイルスに相当します。

ポリメラーゼの転写精度が低く複製速度が速いため、リーディング・フレームの重複HBVゲノム中に変異が発生します¹⁰。

変異株の診断法の懸念は、HBs抗原の主要な親和性ループ（アミノ酸100-107）内に"a"決定基（アミノ酸124-147）のコード配列が発生することです¹¹。

HBs抗原の免疫測定はすべてこの領域で結合する抗体を持っています。また、この領域のアミノ酸変化が特定の抗体結合部位で生じる場合、偽陰性結果に至る場合があります¹²。慢性HBV感染症患者は、感染の長さが変異体の主要源であり、能動免疫、受動免疫及び薬物療法を含む選択圧が増加し、大多数の問題あるHBs抗原突然変異体はこの集団で見つかります。

組み換えDNA技術を使用して、一連のHBs抗原突然変異体は産生され、シーケンスはすべての変化を確認するためDNA塩基配列分析によって評価され、組み換えの突然変異体はバキュロウイルス発現系を使用して、昆虫細胞の中で発現されます。細胞溶解物はADVIA Centaurを用いて本品によって測定されました。陽性患者検体（S143L）から得られた1つの従来の突然変異体HBs抗原血漿検体も研究に含まれています。

下記に示した24の組み換えの突然変異体HBs抗原検体は、ADVIA Centaurを用いて本品によって試験され陽性と判定されました。これらの突然変異体HBs抗原検体は最も一般的なHBs抗原突然変異体を示していると文献で報告されました^{13,14,15}。

変異株タイプ	アミノ酸置換位置
Single	Y161H, C124R, C137W, D144A, F134H, F134N, G130D, G145R, K122I, K122T, M133L, Q129H, T123N, T126S, T131N, T143L, T143M
Double	K122N+G145R, T123N+G145R
Triple	M133I+F134H+D144V, T126S+Q129H+M133L
Insertion	122RA123, 122RG123, 123RGT124

**9. 標準物質のトレーサビリティ

本品は、市販のHBs抗原測定試薬との判定一致率により標準化されています。（「判定一致率」の項を参照ください。）本品のカットオフ値はWHO^{3rd}国際標準品（12/226）にて検証されています。本品の校正剤及びコントロールの値はこの標準品にトレーサビリティを有しています。

・ADVIA Centaur XP/XPT

1.0 Indexカットオフ値における感度範囲は、0.017～0.024 IU/mLで、感度の平均は0.021 IU/mLでした。

・ADVIA Centaur CP

1.0 Indexカットオフ値における感度範囲は0.019～0.023 IU/mLで、感度の平均は0.021 IU/mLでした。

■ 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、また口によるビベ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。

・標識試薬、固相化試薬、補助試薬、ケミルミHBs抗原Ⅱ校正剤及び特殊洗浄液1には保存剤としてアジ化ナトリウム等が含まれていますので、誤って目や口に入ったり、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。

・バイオハザードに関する警告

（1）本品のいくつかの構成試薬にはヒト由来成分が含まれます。ヒト血液由来製品に感染症がないことを完全に保証する方法はありませんので、ヒト由来成分を用いて製造された全ての製品は、感染性の可能性があるものとして取扱ってください。本品は設定されている「Good Laboratory Practice (GLP)」と一般的な感染予防措置の規定に従い取扱ってください^{16,17,18}。

（2）陰性コントロール及び低濃度校正剤は、FDAで承認された方法で測定し、HBs抗原、HCV抗体、HIV1/2抗体が陰性であることを確認しています。陽性コントロール及び高濃度校正剤はHBs抗原陽性のヒト血漿を含んでいます。試薬はBPL-UV法で不活性化されていますが、ヒト由来成分を用いて製造された製品は全て感染の可能性があるものとして取扱ってください。

- * 本品には動物由来物質が含まれているため、病原体や感染源の可能性のあるものとして取り扱いください。
- * 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。

	APWプローブ洗浄液1は、水酸化ナトリウムを含有しています。
	H319, H315, H290 P280, P264, P305+P351+P338
	警告： 眼に強い刺激があります。皮膚に刺激があります。金属腐食のおそれがあります。 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。取り扱い後は手をよく洗ってください。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。

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。
- 異なるロットの試薬を組合わせて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とおりです。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 HBs 抗原Ⅱ 校正剤	2～8℃	8時間
ケミルミ Centaur-HBs 抗原コントロール	2～8℃	8時間
APW ブロープ洗浄液1	2～8℃	使用開始から14日間
特殊洗浄液1	2～25℃	1ヶ月
ブロープ洗浄液3 (CPのみ)	2～8℃	(使用開始から)60日間

**

*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) 固相化試薬、標識試薬、補助試薬、低濃度校正剤、高濃度校正剤：2～8℃保存
- (2) 酸化剤、酸化補助剤：4～25℃保存

2. 有効期間

- (1) 固相化試薬、標識試薬、補助試薬、低濃度校正剤、高濃度校正剤：12ヶ月
- (2) 酸化剤、酸化補助剤：1年6ヶ月

*■ 包装単位

ケミルミ HBs 抗原Ⅱ 200 テスト用 (ADVIA Centaur XP/XPT) 品目コード：10492138
基本試薬パック（固相化試薬/標識試薬） 1本
補助試薬パック（補助試薬） 1本
校正剤（低濃度校正剤/高濃度校正剤） 各2バイアル

**ケミルミ HBs 抗原Ⅱ 200 テスト用 (ADVIA Centaur CP) 品目コード：10994742
基本試薬パック（固相化試薬/標識試薬） 1本
補助試薬パック（補助試薬） 1本
校正剤（低濃度校正剤/高濃度校正剤） 各2バイアル

<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) (112219)

** 1000 テスト用、各 300mL/本 品目コード:00497043
(ADVIA Centaur CP用)

ケミルミ Centaur-HBs 抗原コントロール 品目コード：03394660
陰性コントロール 2×10.0 mL
陽性コントロール 2×10.0 mL

**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)

**APW ブロープ洗浄液1 (ADVIA Centaur XP/XPT/CP用) 品目コード：03395373
2×25 mL

**ブロープ洗浄液3 (ADVIA Centaur CP用) 品目コード：03333963
1×50.0 mL

ケミルミ IM HBs 抗原確認試薬 100 テスト用 品目コード：03393818

■ 主要文献

1. 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.
2. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
3. 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.
4. 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.
5. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997, 43:8(B):1500-1506.
6. Mahoney, FJ. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews* 1999,12 (2):351-366.
7. Juszczuk, J. Clinical course and consequences of Hepatitis B infection. *Vaccine* 2000, 18:S23-S25.
8. Vivek R. Treatment of hepatitis B. *Clin Cornerstone* 2001, 3(6):24-36.
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. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, et al. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000;31:1037-1044.
11. Chen Y-CJ, Delbrook K, Dealwis C, et al. Discontinuous epitopes of hepatitis B surface antigen derived from a filamentous phage peptide library. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1997-2001.
12. Locarnini SA. Hepatitis B virus surface antigen and polymerase gene variants: potential virological and clinical significance. *Hepatology* 1998;27:294-297.
13. Coleman PF, Chen Y-CJ, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Vir* 1999;59:19-24.
14. Coleman PF. Detecting hepatitis B surface antigen mutants. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):198-203.
15. Coleman P, Damiani R, Finger L, et al. Epitope analysis of a novel hepatitis B surface antigen mutant. *Antivir Ther* 2000;5(S1):B6-B7.
16. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR* 1988;37:377-82, 387-8.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
18. Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.
- *19. 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.
- *20. 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