

アテリカ用
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、十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。

■ 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。
- 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。
- 適切な保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防護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 (アテリカ)

基本試薬パック

構成試薬	成分
標識試薬	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%)
固相化試薬	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%)

補助試薬パック

構成試薬	成分
補助試薬	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%)

HBs抗原Ⅱ キャリブプレート (アテリカ)

構成試薬	成分
低濃度較正剤	アジ化ナトリウム (<0.1%)
高濃度較正剤	精製ヒトHBs抗原、アジ化ナトリウム (<0.1%)

本品には、HBs抗原Ⅱ マスターカーブ/テストディフィニションシート、確認試薬用マスターカーブ/テストディフィニションシート及びキャリブプレート表示値シートが付属します。

2. アテリカIM 酸化剤/酸化補助剤 (別売)

構成試薬	成分
酸化剤	0.5% 過酸化水素 0.1N 硝酸
酸化補助剤	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Atellica IM免疫自動分析装置 (Atellica IM) の専用試薬です。Atellica IMで使用される試薬とADVIA Centaur免疫自動分析装置 (ADVIA Centaur) で使用される試薬の成分は同じです。本電子添文に示した試験の一部は、ADVIA Centaurを用いて実施しました。

1. 測定試料の性質、採取法

(1) 検体の性質、採取法

- 本品の測定には血清又は血漿 (EDTA、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム) 検体を使用ください。
- 検体を採取する際は、感染予防措置を講じてください。すべての検体は感染性があるものとして取り扱いください¹。
- 静脈穿刺により血液検体を採取する際の推奨手順に従ってください²。
- 検体の採取及び処理については、検体採取器具の取扱説明書に従ってください³。
- 血液検体は遠心分離の前に完全に凝固させてください⁴。
- 採血管は常に栓をしてください⁴。
- 検体を遠心分離し、血清及び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。
- 採血後、検体はできるだけ速やかに測定ください。
- 明らかに汚染されている検体は使用しないでください。
- 検体を機器に装填する前に、検体中にフィブリン又は浮遊物や、気泡がないことを確認ください。
- CLSI及び検体採取器具製造元の推奨に従い、遠心分離により浮遊物を除去ください⁴。
- 適切な検体容器の詳細については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

(2) 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、検体容器のデッドボリューム、2重測定や再測定等を実施する際に追加で必要になる量は含まれていません。最小必要量を決定する際の情報については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

(3) 検体の保存

- 遠心分離後の検体は、2~8℃で7日間まで冷蔵保存できます。
- 採血管中の検体には血餅上の血清、赤血球層上の血漿、分離剤入り採血管中で処理、保存された検体があります。採血管中の10検体を最大7日後に測定したところ、臨床的有意差は認められませんでした。
- 検体は常に栓をして立てた状態で2~8℃で14日間冷蔵保存できます。
- 検体を長期保存する場合は、赤血球を除去して-20℃以下で凍結保存ください。自動霜取り機能のついた冷凍庫には保存しないでください。10検体において凍結融解を6回繰り返しても臨床的有意差は認められませんでした。
- 融解後はよく混和し、使用前に遠心分離ください。上清を清潔な容器に移してください。
- 保存検体は室内温度に戻してから使用ください。

上記の取り扱い及び保存情報は、製造元のデータ又は参考資料に基づいています。利用可能な参考文献や独自の試験結果を用いて別の安定性基準を設定する場合は、各検査室の責任において行ってください。

(4) 検体の輸送

- 検体を輸送する際は、臨床検体及び病原体の輸送に関して適用される各国の規制に従い、検体を梱包・表示ください。
- 検体は室内温度で1日、冷蔵で7日間まで判定結果に差は認められませんでした。検体は到着次第すぐに栓をして立てた状態で2~8℃に保存ください。輸送温度が25℃を超える場合は、検体を凍結して輸送ください。

2. 妨害物質・妨害薬剤

CLSI EP7-A2に従い、ADVIA Centaurを用いて実施しました⁵。なお、ピオチンについてはAtellica IMを用いて実施しました。

- 血清検体において、下記の内因性妨害物質による本品の測定結果への影響は、記載の濃度までは、10%以下又は有意な影響はみられませんでした。

物質	濃度
ヘモグロビン (溶血)	500 mg/dL
トリグリセライド (乳び)	1000 mg/dL
抱合型ビリルビン (黄疸)	40 mg/dL
非抱合型ビリルビン (黄疸)	40 mg/dL
コレステロール (高コレステロール血症)	400 mg/dL
総蛋白 (高蛋白血症)	12 g/dL
総蛋白 (低蛋白血症) ^{**}	4 g/dL
免疫グロブリン G (高IgG血症)	6 g/L
ピオチン投与	10 ng/mL

※ 4 g/dLまでの低蛋白濃度において、本品への影響は10%以下です。

	ピオチン濃度 (ng/mL)								
	0	9	19	38	75	150	300	600	1200
微陽性検体									
Index 値	3.0	2.7	2.4	1.6	0.8	0.3	0.0	0.0	0.1
判定	陽性	陽性	陽性	陽性	陰性 [*]				
誤差 (%)	-	-9	-20	-47	-72	-90	-100	-100	-98
陽性検体									
Index 値	695	647	623	525	352	193	60	33	21
判定	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
誤差 (%)	-	-7	-10	-25	-49	-72	-91	-95	-97

※偽陰性

- 10 ng/mLのピオチンを含む検体においては、Index値において10%未満の負の誤差が生じます。ピオチン濃度がこの濃度を超える検体ではより大きな負の誤差をもたらす、偽低値を示す可能性があります。
- ピオチンの推奨摂取量は成人1日当たり30 μg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ピオチンが5~100 mg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、ピオチンを5 mg、10 mg、20 mg摂取している被験者の血清中ピオチン濃度は、それぞれ73 ng/mL、141 ng/mL、355 ng/mLに達することが示されています²²。しかしながら、20 mg以上のピオチンを摂取する被験者もあり、1日に最大300 mgのピオチンを摂取する被験者では、血漿ピオチン値が1160 ng/mLと高くなる可能性があります²³。

ピオチンのクリアランスは、健康ではないことが明らかな被験者では異なる可能性があり、例えば、腎機能障害のある被験者では血清中のピオチン濃度が高い可能性があります。

3. 交差反応性

本測定における、様々な疾病患者由来の検体との交差反応を、ADVIA Centaurを用いて評価しました。測定結果は以下のとおりです。

臨床分類	検体数	本品の測定結果	
		陰性	陽性
風疹	10	10	0
水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)	10	10	0
全身性エリテマトーデス (SLE)	10	10	0
抗核抗体 (ANA)	10	10	0
エプスタイン・バーウイルス (EBV)	10	10	0
単純ヘルペスウイルス I/II型	10	10	0
総HBc	10	6	4 ^{**}
HCV	10	10	0
HIV-1	10	10	0
HAV	10	10	0
サイトメガロウイルス (CMV) IgM	10	10	0
サイトメガロウイルス (CMV) IgG	10	10	0
インフルエンザワクチン接種者	10	10	0
トキソプラズマ	10	10	0
HAMA	10	10	0
リウマトイド因子	34	34	0
梅毒	10	10	0
ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV I/II)	10	10	0
非ウイルス性肝炎	10	10	0
妊娠初期 (第1期) ~中期 (第2期)	60	60	0
妊娠後期 (第3期)	25	25	0
経産婦	25	25	0
小児	50	50	0
臍帯血	70	70	0
検体数の合計	444	440	4

※ 総HBc検体での陽性はケミルミIM HBs抗原確認試薬で陽性が確認されました。

■ 用法・用量 (操作方法)

1. 試薬パックの準備

試薬パックはすべて液状のため、そのまま使用ください。基本試薬パックを機器に装填する前に手で混和し、底部を確認して、すべての粒子が懸濁していることを確認ください。使用する試薬パックの準備については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

2. 必要な器具・器材・試料等

- Atellica IM 免疫自動分析装置
- アテリカIM 洗浄液 (キューベット): アジ化ナトリウム (<0.1%)
- アテリカIM クリーナー (機器)
- アテリカIM ブローブ洗浄液3
- アテリカIM HBs抗原コントロール: 再石灰化HBs抗原陰性ヒト血漿、再石灰化HBs抗原陽性ヒト血漿
- ケミルミIM HBs抗原確認試薬: 抗HBs抗体陽性ヒト血漿、HBs抗原陰性ヒト血漿、抗HBs抗体陰性ヒト血漿、アジ化ナトリウム (<0.1%)

3. 機器の準備

機器の保冷庫に十分な数の試薬パックが装填されていることを確認ください。機器は、試薬パックを自動的に攪拌するため、常に均一な懸濁液状に保たれています。試薬パックの装填については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

4. マスターカーブ/テストディフィニションシートのスキャン

新しいロットの試薬において較正を開始する前に、2D バーコードをスキャンして、マスターカーブ/テストディフィニションを読み込んでください。スキャンの方法については、機器画面のオンラインヘルプを参照ください。

5. 較正

本品の較正には、各キット付属のキャリブレータを使用ください。

(1) 較正間隔

以下の場合において、較正を実施ください。

- 基本試薬パックのロットが変更となったとき
- 較正済みの試薬ロットのロット較正間隔が終了したとき
- 較正済みの試薬パックのパック較正間隔が終了したとき
- 精度管理の結果、較正が必要となったとき
- メンテナンス又は整備の後の精度管理の結果、較正が必要となったとき

機器装填後の試薬安定性期間の終了時には、装填されている試薬パックを新しい試薬パックに交換ください。ロット較正間隔を過ぎない限り、再較正は不要です。

ロット較正間隔：48日
 パック較正間隔：21日
 機器装填後の試薬安定性期間：60日

ロット較正間隔、パック較正間隔に関する情報については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
 各検査室の精度管理プログラム及び手順によっては、より頻繁に較正が必要な場合もあります。

(2) キャリブレーションの準備

キャリブレーションは液状のため、そのまま使用ください。
 均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。
 注意：「使用上の注意」に示した安定期間内のキャリブレーションを使用してください。残ったキャリブレーションは廃棄ください。

(3) 較正の手順

キャリブレーションの必要量は条件により異なります。検体量の要件に関する情報は、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
 較正には以下に示したロット固有の資材を使用してください。
 ・マスターカーブ/テストディフィニションについては、本品に付属のマスターカーブ/テストディフィニションシートをスキャンください。
 ・キャリブレーションの設定については、本品に付属のキャリブレーション表示値シートをスキャンください。
 ・キャリブレーションに使用するバーコードラベルを作成ください。
 較正手順に関する説明については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

6. 機器装填後の安定性

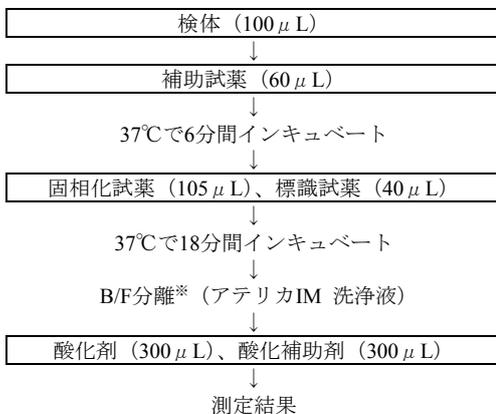
・試薬パックは、機器に装填後、60日間安定です。
 ・酸化剤/酸化補助剤は、機器に装填後、28日間安定です。
 ・アテリカIM プローブ洗浄液3は、機器に装填後、100日間安定です。
 機器装填後の安定性期間が過ぎた試薬は廃棄ください。

7. 精度管理

本品の精度管理については、アテリカIM HBs抗原コントロール又は同等の製品を用いて、測定実施日ごとに実施ください。精度管理物質は、精度管理物質の取扱説明書に従い使用ください。
 表示値については、コントロール表示値シートを参照ください。
 測定値が、機器の期待値の範囲内又は適切に実施された検査室内の精度管理法によって設定した範囲内であるとき、性能は基準に達しています。得られた結果が許容範囲から外れた場合は、検査室の精度管理手順に従い対応ください。精度管理の情報の入力に関しては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
 各検査室の精度管理手順により、より頻繁に精度管理の実施が必要となる場合もあります。
 較正後に精度管理を実施ください。
 精度管理結果が許容範囲から外れた場合は、結果を報告せず、検査室の手順に従い、是正措置を実施ください。推奨手順については、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。

8. 測定法

機器により次の動作が自動的に実施されます。



※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。測定結果は較正剤より得られたIndex値に従い陽性又は陰性として判定されます。

■ 測定結果の判定法

1. 結果の判定法

機器画面上のオンラインヘルプに記載の計算スキームを使用し、結果を算出します。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
<1.0	陰性
≥1.00	陽性

- ・陰性：測定値が1.0 Index未満の検体はHBs抗原陰性と判定します。
- ・陽性：測定値が50.0 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、追加の測定を行う必要はありません。
 測定値が1.0~50.0 Indexの検体はHBs抗原陽性と考えられますが、さらに2重測定にて再測定ください。
 初回の結果を含めた計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。
 初回の結果を含めた計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ので、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。
 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。
 注意：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。
- ・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。

2. 参考基準範囲

参考基準範囲はADVIA Centaurを用いて設定しました。ADVIA CentaurとAtellica IMの相関性については、■性能の判定一致率を参照ください。
 製造元において、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、これらのうち陽性が確認されたのは0検体でした。
 また、HBs抗原陽性患者403例の検体を判定したところ、403例(100%)が陽性でした。
 他の検査薬と同様に、参考基準範囲は各検査室において設定ください⁶。
 上記の値は参考値として取り扱ってください。

3. 判定上の注意

- * 本品は、ヒト血清又はヒト血漿 (EDTA、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム) 中のHBs抗原の測定にのみ使用ください。
- ・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程度までは陽性と判定します。
- ・現在のHBs抗原検出法では、感染の可能性のあるすべての検体を検出しません。陰性の試験結果は、B型肝炎ウイルスへの暴露や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。
- ・本品と他社の血清学的HBVマーカーを組み合わせるとの性能は確立されていません。独自の性能を設定する場合は、各検査室の責任において行ってください。
- ・臍帯血、新生児検体、死体検体、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。
- ・検体中の異好抗体は、試薬中の構成成分と反応し偽高値又は偽低値を示す可能性があります。本品は、異好抗体による影響が最小限になるよう設計されています^{7,8}。
- ** ・ピオチンのサプリメントを摂取する患者の測定結果は、偽低値を示す可能性があります。75 ng/mLを超えるピオチンを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。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^{9,10}。

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^{9~11}。

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調べるための感染患者の経過観察に日常的に用いられます。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^{9, 10, 12}。

■ 性能

1.測定範囲

0.1~1000.0 Index

得られた結果が測定範囲外の場合はフラグが表示されます。

2.性能

■用法・用量（操作方法）の測定法により、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。

3.最小検出感度

0.1 Index

4.判定一致率

○ADVIA Centaurを用いて検討しました。結果は以下のとおりです。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。臨床検体（210例）、HBV既知検体（403例）及びボランティア検体（5076例）について試験しました。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。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。

	対照品		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検体及び臨床検体について測定しました。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%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	本品での測定結果				
		陰性	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
ボランティア検体	5076	5050	26	5	0	5
合計	5286	5260	26	5	0	5

(3)出生前検体

HBV陰性既知の出生前検体85例をADVIA Centaurで測定した結果、すべて陰性でした。

○Atellica IMを用いて検討しました。結果は以下のとおりです。

(1)陽性一致率

ADVIA Centaurにおいて陽性の100検体についてAtellica IMを用いて測定しました。Atellica IMの陽性一致率は100%（100/100）、95%CIは96.3~100%でした。

検体数	陰性	陽性	陽性一致率 (%)
100	0	100	100% (100/100)

(2)陰性一致率

ADVIA Centaurにおいて陰性の104検体についてAtellica IMを用いて測定しました。Atellica IMの陰性一致率は、100%（104/104）、95%CIは96.4~100%でした。

検体数	陰性	陽性	陰性一致率 (%)
104	104	0	100% (104/104)

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

5.セロコンバージョンパネル

・セロコンバージョン感度を評価するため、ADVIA Centaurにおいて市販のHBV患者セロコンバージョンパネルを測定しました。本品と対照品の性能はほぼ一致しました。結果は以下のとおりです。

パネル ID	採血初日から HBs抗原陽性までの日数		対照品と本品の比較 採血数の差* (回)
	対照品 (日数)	本品 (日数)	
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及びAtellica IMにおいて、市販のHBV患者セロコンバージョンパネルを測定しました。ADVIA CentaurとAtellica IMの性能はほぼ一致しました。結果は以下のとおりです。

パネル ID	採血初日から HBs抗原陽性までの日数		ADVIA Centaurと Atellica IMの比較 採血数の差* (回)
	ADVIA Centaur (日数)	Atellica IM (日数)	
HBV11004	48	48	0
HBV11015	70	70	0
HBV9098	138	138	0
HBV11002	9	9	0
HBV9093	12	12	0
HBV9099	26	26	0

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

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

6. 精度

CLSI EP05-A3に従い、各検体を1日に2回2重測定で20日間 (N=80)、Atellica IMを用いて測定しました¹³。
本品は、0.5 Index以下の検体において室内再現精度がSD 0.08以下に、0.5 Indexを超える検体において室内再現精度がCV 15.0%以下になるように設計されています。結果は以下のとおりです。

検体	平均 (Index)	併行精度		室内再現精度	
		SD ^{※1} (Index)	CV ^{※2} (%)	SD (Index)	CV (%)
血清A	0.9	0.06	7.2	0.06	7.5
血清B	1.4	0.06	4.2	0.07	5.3
血清C	2.7	0.09	3.3	0.10	3.7
血清D	25.5	0.37	1.5	0.61	2.4
血清E	50.2	0.96	1.9	1.41	2.8
血清F	239.0	4.09	1.7	5.61	2.3
血清G	811.6	11.79	1.5	17.85	2.2
精度管理物質1	2.9	0.08	2.9	0.16	5.7
精度管理物質2	6.2	0.14	2.2	0.24	3.9

※1 標準偏差

※2 変動係数

各検査室で得られる測定結果は、示したデータと異なる場合があります。

7. 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密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¹⁴。
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¹⁵。

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¹⁶。慢性HBV感染症患者は、感染の長さの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抗原突然変異体を作成し、遺伝子配列のすべての変異をDNA塩基配列分析により確認しました。組み換え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せました。細胞溶解物をADVIA Centaurにおいて本品を用いて測定しました。陽性患者検体 (S143L) から得られた1つの在来の突然変異体HBs抗原検体も本検討に含まれています。

下記に示した24の組み換え突然変異体HBs抗原検体は、ADVIA Centaurにおいて本品を用い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抗原検体は文献で報告されている最も一般的なHBs抗原突然変異体です¹⁷⁻¹⁹。

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	I22RA123, I22RG123, I23RGT124

8. 標準物質のトレーサビリティ

社内標準品

本品は、市販のHBs抗原検査試薬との判定一致率に対して標準化されています。(■性能の判定一致率を参照ください。)なお、本品のカットオフ値はWHO国際標準品 (00/588) にて検証されています。本品のキャリブレーションの表示値は本標準物質にトレーサビリティを有しています。

本品のカットオフ値は、WHO 国際標準品 (00/588) を用いてADVIA Centaurにおいて検証されています。カットオフ値1.0 Indexにおける感度は、0.040 IU/mLでした。分析感度は、陰性コントロールの平均値+2SD (標準偏差) において0.018 IU/mLでした。

■ 使用上又は取扱い上の注意

1. 取扱い上の注意

・検体及びヒト由来成分を含む試薬は、HIV、HBV、HCV等の感染のおそれがあるものとして取り扱いください。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、また口によるピペティングを行わないでください。

- ・試薬が誤って眼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指導を受けてください。
- ・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場合があります。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処置を行い、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注意
ヒト由来成分が含まれています。献血者の血液又は血液成分については、FDAで承認された方法で測定し、HIV1/2抗体、HBs抗原、HCV抗体が陰性であることを確認しています (再試験陽性ではない)。いかなる検査方法もこれらの感染因子や他の感染因子が存在しないことを完全には保証できないため、本品は、Good Laboratory Practice (GLP) 及び感染予防措置に従い取り扱いください^{1,4,20}。
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抗体に陰性であることを確認しています。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²¹、ヒト由来成分を用いて製造された製品はすべて感染の可能性があるものとして取り扱いください。
- ・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 P234, P390, P501 警告： 金属腐食のおそれがあります。 他の容器に移し替えないでください。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。

	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 P234, P264, P280, P337+P313, 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。 他の容器に移し替えないでください。取扱い後は手をよく洗ってください。保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防護マスクを着用してください。眼の刺激が続く場合：医師の診察/手当てを受けてください。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

- ・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すべて分散し、試薬パックの底に沈殿物がないことを確認ください。
- ・試薬パックは立てて保存ください。熱源及び光源を避けてください。未開封の試薬パックは、2~8°Cで保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- ・キャリブレーションは立てて保存ください。熱源及び光源を避けてください。2~8°Cで保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。機器装填後は、室内温度で8時間安定です。
- ・酸化剤/酸化補助剤は立てて保存ください。未開封の酸化剤/酸化補助剤は、4~25°Cで保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- ・アテリカIM プローブ洗浄液3は立てて保存ください。熱源及び光源を避けてください。未開封で2~8°Cで保存した場合には製品に記載されている使用期限まで安定です。
- ・キャリブレーションQC保冷庫における測定物質の保存及び安定性に関する情報については、補足文書「Atellica サンプルハンドラー キャリブレーション及び精度管理物質の保存・安定性」を参照ください。
- ・本品に付属の補助試薬パックは基本試薬パック (固相化試薬及び標識試薬) に対応しています。補助試薬パックは他ロットの基本試薬パックと組み合わせて使用しないでください。
- ・キット中のキャリブレーションは試薬パックに対応しています。キャリブレーションは他ロットの試薬パックと組み合わせて使用しないでください。
- ・ラベルに記載された使用期限を過ぎた製品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。

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

2.有効期間（使用期限は外箱に表示）

- (1) 標識試薬、固相化試薬、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

品名	シーメンスコード
ケミルミ HBs抗原Ⅱ（アテリカ） 200テスト用 基本試薬パック（標識試薬/固相化試薬）1本 補助試薬パック（補助試薬）1本 キャリブレーション（低濃度校正剤/高濃度校正剤）各2バイアル	10995604
（別売） アテリカIM 酸化剤/酸化補助剤 酸化剤 1×1.5 L 酸化補助剤 1×1.5 L	11098500
アテリカIM 洗浄液（キュベット） 1×3.0 L	11098501
アテリカIM クリーナー（機器） 2×1.5 L	11098502
アテリカIM プローブ洗浄液3 1×50.0 mL	10995666
アテリカIM HBs抗原コントロール 陰性コントロール 2×10.0 mL 陽性コントロール 2×10.0 mL	10995605
ケミルミIM HBs抗原確認試薬 98テスト用 補助試薬パック（確認試薬A/確認試薬B）各1本	10995603

■ 主要文献

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document M29-A4.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. CLSI Document GP41-A6.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP39-A6.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP44-A4.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP7-A2.

6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. CLSI Document C28-A2.
7. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem*. 1999;45 (7) :942-956.
8. 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 (9) :1737-1742.
9. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem*. 1997;43 (8, pt 2) :1500-1506.
10. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12 (2) :351-366.
11. Juszczyk J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine*. 2000;18 (suppl 1) :S23-S25.
12. Vivek R. Treatment of hepatitis B. *Clin Cornerstone*. 2001;3 (6) :24-36.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document EP05-A3.
14. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Cordreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology*. 2000;31 (5) :1037-1044.
15. Chen YC, 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 (5) :1997-2001.
16. Locarnini SA. Hepatitis B virus surface antigen and polymerase gene variants: potential virological and clinical significance. *Hepatology*. 1998;27 (1) :294-297.
17. Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol*. 1999;59 (1) :19-24.
18. Coleman PF. Detecting hepatitis B surface antigen mutants. *Emerg Infect Dis*. 2006;12 (2) :198-203.
19. Coleman P, Damiani R, Finger L, et al. Epitope analysis of a novel hepatitis B surface antigen mutant. *Antivir Ther* [abstract]. 2000;5 (suppl 1) :B6-B7.
20. Centers for Disease Control. Perspectives in disease prevention and health promotion update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*. 1988;37 (24) :377-382, 387-388.
21. Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, et al. Beta-propiolactone for the inactivation of non-A/non-B type 1 hepatitis virus capable of inducing cytoplasmic tubular ultrastructures in chimpanzees. *Vox Sang*. 1984;46 (2) :86-91.
- * * 22. 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.
- * * 23. 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

10995604M1_02 (10995358_EN Rev. 04, 2021-06)