

アテリカ用
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

ケミルミ NT-proBNP

■ 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。
- 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 NT-proBNP（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ヒトPBNP ^{※1} ヒツジモノクローナルF(ab') ₂ 2フラグメント抗体（略名：アクリジニウムエステル標識抗PBNP抗体）
固相化試薬	ストレプトアビジン結合磁性粒子
補助試薬	ビオチン標識抗ヒトPBNP ^{※1} ヒツジモノクローナル抗体（略名：ビオチン標識抗PBNP抗体）

※1 PBNP（NT-proBNP）

NT-proBNP キャリブレータ（アテリカ）^{※2}

構成試薬	成分
低濃度校正剤	NT-proBNP
高濃度校正剤	

※2 凍結乾燥品：■用法・用量（操作方法）のキャリブレータの準備を参照ください。

本品には、キャリブレータ表示値シート及びマスターカーブ/テストディフィニション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

本品の反応形式は、2種のモノクローナル抗体を用いた、2サイト直接法による化学発光免疫測定法です。検体に標識試薬、固相化試薬及び補助試薬を加えて反応させると、検体中のPBNPは、標識試薬中のアクリジニウムエステル標識抗PBNP抗体、固相化試薬中のストレプトアビジン結合磁性粒子、補助試薬中のビオチン標識抗PBNP抗体が反応し免疫複合体を形成します。B/F分離し反応液を洗浄後、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NT-proBNP濃度に換算します。

■ 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。本添付文書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（EDTA2カリウム、ヘパリンリチウム）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する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。
- 血餅形成後に遠心分離ください。血清は、採取後24時間以内にできる限り速やかに血球から分離ください⁴。
- 採血後、検体はできる限り速やかに測定ください。採血後直ちに測定しない場合、検体を2～8℃で冷蔵保存ください。
- 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、機器画面上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20 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、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。機器による自動希釈の実施に必要な検体量は、1回の測定の実行に必要な検体量とは異なります。■用法・用量（操作方法）の希釈方法を参照ください。

(3) 検体の保存

- 遠心分離後の血清検体は、室内温度で3日間、2～8℃で8日間保存できます。
- 遠心分離後の血漿（ヘパリンリチウム）検体は、室内温度で2日間、2～8℃で8日間保存できます。
- 遠心分離後の血漿（EDTA2カリウム）検体は、室内温度で4日間、2～8℃で8日間保存できます。
- 長期保存する場合、血清及び血漿検体は-20℃以下で12ヶ月間凍結保存できます。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。
- 融解後はよく混和し、測定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。
- 検体を繰り返し凍結融解しないでください。
- 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。
- 検体は到着次第すぐに栓をした状態で2～8℃に保存ください。輸送日数が3日間を超える場合は、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。
・本品は、溶血、黄疸、乳びの影響が10%以下になるよう設計されています。
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）の測定結果の差をパーセントで示したものです。測定結果はこの誤差を元に修正しないでください。

物質	物質濃度 (mg/dL)	測定物質濃度 (pg/mL)	測定物質濃度 (pmol/L)	誤差 (%)
ヘモグロビン (溶血)	1000	137 2382	16 281	<10
非抱合型ビリルビン (黄疸)	60	117 1812	14 214	<10
抱合型ビリルビン (黄疸)	60	133 2370	16 280	<10
Intralipid (乳び)	3000	133 2370	16 280	<10

・NT-proBNP 130 pg/mL及び2000 pg/mLにおいて、血清中に下表の物質が存在しても記載の濃度まで誤差は10%以下でした。

物質	濃度	物質	濃度
アブシキマブ	21 μg/mL	免疫グロブリンG (ガンマG)	5 g/dL
アセトアミノフェン	0.025 mg/dL	インドメタシン	16 μg/mL
アロプリノール	2.5 mg/dL	イソソルビド二硝酸塩	6 mg/dL
アミオダロン	20 μg/mL	リシノプリル	16 μg/mL
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	Ｌーチロキシン	60 μg/dL
アスコルビン酸	5 mg/dL	メチルドパ	2.5 mg/dL
アテノロール	1 mg/dL	ミルリノン乳酸塩	2.4 μg/mL
アトルバスタチン	32 mg/dL	ニコチン	0.1 mg/dL
ピオチン	75 ng/mL	ニフェジピン	6 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 mg/dL	ニトログリセリン	0.16 μg/mL
クロルジアゼパキンド	1 mg/dL	オキサゼパム	12 μg/mL
コレステロール	500 mg/dL	オキシテトラサイクリン	100 μg/mL
シンナリジン	3 mg/dL	フェノバルビタール	10 mg/dL
クロビドグレル重硫酸塩	30 μg/mL	フェントイン	5 mg/dL
クレアチニン	30 mg/dL	プロベネシド	200 μg/mL
シクロスボリンA	4000 ng/mL	プロプラノロール	0.15 mg/dL
ジクロフェナク	60 μg/mL	タンパク質：アルブミン	6 g/dL
ジギトキシン	60 ng/mL	総タンパク質	11.1 g/dL
ジゴキシン	5 ng/mL	キニジン	20 μg/mL
ジルチアゼム	120 μg/mL	リウマトイド因子	500 IU/mL
ジピリダモール	30 μg/mL	サリチル酸	60 mg/dL
ジソピラミド	40 μg/mL	シンバスタチン	32 μg/mL
ドーパミン	16 mg/dL	スルファメトキサゾール	320 μg/mL
エナプリルマレイン酸 エステル	16 μg/mL	テオフィリン	4 mg/dL
エリスロマイシン	6 mg/dL	トリグリセライド	1000 mg/dL
フロセミド	6 mg/dL	トリメトプリム	64 μg/mL
ヘパリン	3 U/mL	ペラパミル	96 μg/mL
ヒドララジン	20 μg/mL	ワルファリン	4 μg/mL
ヒドロクロロチアジド	20 μg/mL		

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。 *

3. 交差反応性

CLSI EP7-A2に従い、ADVIA Centaurを用いて実施しました⁵。
NT-proBNP濃度0及び116～142 pg/mLの検体に下表の交差反応物質を添加しても、記載の濃度までは有意な交差反応はありませんでした（<1%、誤差が≤10%又は≤LoD）。

交差反応物質	添加濃度
ANP ₂₈	3.1 μg/mL
preproANP ₂₆₋₅₅	3.5 μg/mL
preproANP ₅₆₋₉₂	1.0 ng/mL
preproANP ₁₀₄₋₁₂₃	1.0 ng/mL
BNP ₃₂ (Natreacor)	3.5 μg/mL
CNP ₃₂	2.2 μg/mL
DNP	1.0 ng/mL
VNP	1.0 ng/mL
Adrenomedullin	1.0 ng/mL
Aldosterone	0.6 ng/mL
Angiotensin I	0.6 ng/mL
Angiotensin II	0.6 ng/mL
Angiotensin III	1.0 ng/mL
Endothelin	20 pg/mL
Renin; human	50 ng/mL
Urodilatin	3.5 μg/mL
Arginine-Vasopressin	1.0 ng/mL

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。

■ 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、機器画面上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 共通希釈液1：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、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
- ・検体を自動希釈する場合は、アテリカIM 共通希釈液1を必ず機器に装填ください。

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、機器画面上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バ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：90日
バック較正間隔：28日
機器装填後の試薬安定性期間：28日

ロット較正間隔、バ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以下の手順に従い調製ください。

1. ピペットを使用して2.0 mLの精製水を各バイアルに分注し、キャップを締めてください。
注意：精製水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。
2. 室内温度に30分間置き、凍結乾燥品を溶解ください。
3. 均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。
4. 長期保存の場合、分割して密封ください。溶解後は、「使用上の注意」に示した安定期間に従い保存ください。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。
注意：凍結したキャリブレーションは、使用前に完全に融解ください。均一になるまでバイアルを穏やかに転倒混和ください。融解後は速やかに使用し、残ったキャリブレーションは廃棄ください。
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、残ったキャリブレーションは廃棄ください。

(3) 校正の手順

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。
校正には以下に示したロット固有の資材を使用ください。
・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。
校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、酸化剤/酸化補助剤及びアテリカIM 共通希釈液1は、機器に装填後、28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、測定実施日ごとに、既知濃度の精度管理物質を少なくとも2濃度（低濃度・高濃度）使用ください。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。
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。
校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. 希釈方法

- ・本品の測定範囲は35～35,000 pg/mL (4.13～4130 pmol/L) です。希釈オプション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。
- ・測定結果が35,000 pg/mL (4130 pmol/L) 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。
- ・自動希釈する場合は、アテリカIM 共通希釈液1（自動希釈用）を機器に装填ください。希釈を実施するのに十分な検体量があることを確認し、適切な希釈係数を用いて測定ください。自動希釈に必要な検体量及び希釈係数については、下表を参照ください。希釈セットポイントは $\leq 35,000$ pg/mL (4130 pmol/L) と設定ください。

検体	希釈係数	検体量 (μL)
血清及び血漿	5	40
血清及び血漿	10	30

- ・用手法による希釈は以下のとおり実施ください。
- ・測定結果が測定範囲を超える場合、又は検査室の手順で手動の希釈を要する場合は、検体を用手法で希釈し測定ください。
- ・用手法で希釈する場合は、アテリカIM 共通希釈液1を使用ください。
- ・用手法で希釈した検体の測定に関しては、機器画面上のオンラインヘルプを参照ください。
- ・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。機器に予め希釈係数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。

9. 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NT-proBNP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

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。機器は設定画面で定めた単位に応じて、結果をpg/mL（慣用単位）又はpmol/L（SI単位）で報告します。
換算式：1 pg/mL（慣用単位）＝0.118 pmol/L（SI単位）

2. 心不全除外対象のカットオフ値：125 pg/mL⁶

他の全ての検査薬と同様に、各施設で患者の測定結果の診断評価を基に基準範囲を設定ください⁷。上記の結果は参考としてください。

3. 判定上の注意

- ・高濃度フック現象本測定において、患者検体中のNT-proBNP値が300,000 pg/mL (35,400 pmol/L) 程度の高値において、濃度に相関しないRLU値の減少は見られませんでした。
- ・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^{8,9}。診断には、さらなる情報を要することがあります。

- * ・バイオチン濃度が75 ng/mLの検体の測定結果は、10%以下の誤差が生じます。バイオチン濃度がこの濃度を超える検体では偽低値を示す可能性があります。
- * ・バイオチンのサプリメントを摂取もしくは高濃度バイオチン治療を受けている患者の測定結果はバイオチンの影響を受けている可能性があるため、判定に注意ください。

■ 臨床的意義

左心室機能不全は、冠状動脈性心疾患、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起こる可能性があり、未治療で進行した場合では、突然の心臓死のように死に至る可能性が高まります。慢性心不全は、心臓のポンプ機能の低下に起因する臨床症候群です。症状に基づいた心不全の重症度は、New York Heart Association (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心室機能不全の診断に使用されます¹⁰。

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きました。初期の研究で、左心室機能不全に関連した臨床的な問題の診断に、ナトリウム利尿ペプチドを利用できることが明らかとなり¹¹、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きました^{12,13}。

ANP及びBNPに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、電解質と体液の恒常性に影響を及ぼします^{14,15}。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いて、proBNPは左心室から主に分泌され、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¹³。

NT-proBNPが診断と予後に使用できることが研究によって示されています¹⁶⁻²²。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、左心室機能不全に関する事象を確認するのに有用です。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を評価することに利用できます。NT-proBNPは、その機序により血管リモデリング評価の利用に適しており、個人に合わせた社会復帰手順の確立に貢献します^{19,20}。

Fisherらは、うつ血性心不全患者の1年での死亡率は、NT-proBNP値が低い患者が11%であるのに対して、値が上昇している患者では53%であったことを報告しています²¹。6,800名以上の患者を対象としたGusto IVの検討は、NT-proBNPは急性冠症候群患者の1年での死亡率を予測する最も強力な独立因子であることを示しました²²。

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を含むナトリウム性利尿ペプチドは、一貫性があり、非常に高い陰性適中率であることから、心不全（CHF）の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。

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^{23,24}。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関する予後情報を提供するといくつかの研究により報告されています²⁴⁻²⁶。

■ 性能

1.測定範囲

35～35,000 pg/mL (4.13～4130 pmol/L)

測定下限値は、定量限界（LoQ）です。測定範囲未満の結果については35 pg/mL (4.13 pmol/L)未満と報告ください。

測定値が測定範囲を超える場合は■用法・用量（操作方法）の希釈方法を参照ください。

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
高濃度較正剤（High）及び低濃度較正剤（Low）の測定値（RLU）の比（High-Low）/Lowは、1.45以上です。
- (2)正確性試験
濃度既知管理用検体を用いて測定するとき、その測定値は表示値の80～120%です。
- (3)同時再現性試験
濃度既知管理用検体を複数回同時に測定するとき、その変動係数（CV）は15%以下です。

3.相関性

相関性は、CLSI EP09-A3に従いPassing-Bablok回帰を使用して求めました²⁷。

(1)本品は、ADVIA Centaurでの測定結果との相関係数が0.95以上、傾きが1.0±0.10になるよう設計されています。Atellica IM（y）とADVIA Centaur（x）の機器相関性の結果は以下のとおりです。

検体	回帰式	濃度範囲	N※1	r※2
血清	y=1.07x+10 pg/mL (y=1.07x+1.18 pmol/L)	42～34,977 pg/mL (4.96～4127 pmol/L)	140	1.00

※1 検体数
※2 相関係数

- (2)本品は、市販のNT-ProBNP検査薬との相関係数が0.950～1.000となるように設計されています。
- ・ADVIA Centaur XPによる本品の測定値（y）と対照品1（ECLIA法）（x）の相関性の結果は以下のとおりです。

検体	回帰式	濃度範囲	N※1	r※2
血清	y=1.05x-3 pg/mL	38～31,112 pg/mL	159	0.995

- ・ADVIA Centaur XPによる本品の測定値（y）と対照品2（CLIA法）の相関性の結果は以下のとおりです。

検体	回帰式	濃度範囲	N※1	r※2
血清	y=0.96x+3 pg/mL	40～32,584 pg/mL	164	0.996

相関性は、試験デザイン、比較対象の測定法、検体母集団により異なるため、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。

4.希釈回収試験

NT-proBNP濃度22,184～34,216 pg/mLのヒト血清5検体を、共通希釈液1で5、10倍に希釈し、回収率と希釈直線性を試験しました。回収率は82～95%で、平均値は89%でした。

検体	希釈率	期待値 (pg/mL)	実測値 (pg/mL)	期待値 (pmol/L)	実測値 (pmol/L)	回収率 (%)
1	—	26,917	—	3176	—	—
	5倍	26,917	25,565	3176	3017	95
	10倍	26,917	25,350	3176	2991	94
	平均					95
2	—	34,216	—	4037	—	—
	5倍	34,216	30,080	4037	3549	88
	10倍	34,216	27,950	4037	3298	82
	平均					85
3	—	31,505	—	3718	—	—
	5倍	31,505	28,335	3718	3344	90
	10倍	31,505	27,050	3718	3192	86
	平均					88
4	—	22,184	—	2618	—	—
	5倍	22,184	20,290	2618	2394	91
	10倍	22,184	19,790	2618	2335	89
	平均					90
5	—	33,179	—	3915	—	—
	5倍	33,179	29,660	3915	3500	89
	10倍	33,179	28,900	3915	3410	87
	平均					88
平均						89

上記の試験は、ADVIA Centaurを用いて実施しました。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.検体種の同等性

ADVIA Centaurを用いて、CLSI EP09-A3に従いPassing-Bablok回帰を用いて求めました²⁷。検体（y）と血清（分離剤なし）（x）の同等性の結果は以下のとおりです。

検体（y）	回帰式	濃度範囲 pg/mL (pmol/L)	N※1	r※2
血漿 (ヘパリンリチウム)	y=1.01x+0 pg/mL (y=1.01x+0.00 pmol/L)	56～18,209 (6.60～2149)	70	1.00
血漿 (EDTA-2K)	y=1.00x+2 pg/mL (y=1.00x+0.38 pmol/L)	41～17,393 (4.84～2052)	70	1.00
血清 (BD バキュテイナ SST採血管)	y=1.00x+3 pg/mL (y=1.00x+0.56 pmol/L)	63～17,505 (7.43～2066)	70	1.00
血清 (分離剤入り)				
血清 (BD バキュテイナ RST採血管)	y=1.04x-5 pg/mL (y=1.04x-0.94 pmol/L)	65～18,828 (7.67～2222)	70	0.99

※1 検体数
※2 相関係数
検体種の同等性は、試験デザイン及び使用した検体母集団により異なるため、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²⁸。

本品は、NT-proBNP濃度が100～500 pg/mL (11.8～59 pmol/L)の検体については、室内再現精度がCV 8%以下、500 pg/mL (59 pmol/L)を超える検体についてはCV 10%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		併行精度			室内再現精度		
	(pg/mL)	(pmol/L)	SD※1 (pg/mL)	CV※2 (%)		SD (pg/mL)	CV (%)	
血清A	131	16	3	0	2.3	5	1	3.9
血清B	3202	378	39	5	1.2	101	12	3.2
血清C	31,794	3752	576	68	1.8	1185	140	3.7
血漿A	537	63	11	1	2.0	18	2	3.4
精度管理 物質1	173	20	3	0	1.7	5	1	3.1

検体	平均		併行精度			室内再現精度		
	(pg/mL)	(pmol/L)	SD ^{※1}		CV ^{※2}	SD		CV
精度管理物質2	554	65	11	1	1.9	15	2	2.4
精度管理物質3	6209	733	96	11	1.5	182	21	2.7

※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.LoB、LoD、LoQ

CLSI EP17-A2に従い実施しました²⁹。本品は、ブランク上限（LoB）が20 pg/mL (2.36 pmol/L)以下、検出限界（LoD）が20 pg/mL (2.36 pmol/L)以下、定量限界（LoQ）が35 pg/mL (4.13 pmol/L)以下になるよう設計されています。

代表的な結果は以下のとおりです。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。

LoBは、ブランク検体において測定される最高濃度に相当します。本品のLoBは13 pg/mL (1.53 pmol/L)です。

LoDは、95%の確率で検出可能なNT-proBNPの最低濃度に相当します。ブランク検体90測定及び低濃度検体160測定による総数250測定を行った結果、本品のLoDは20 pg/mL (2.36 pmol/L)、LoBは13 pg/mL (1.53 pmol/L)と算出されました。

LoQは、室内再現精度CV 20%以下におけるNT-proBNPの最低濃度に相当します。10～53 pg/mL (1.18～6.25 pmol/L)の複数の患者検体について、1日に2回2重測定で20日間、試薬3ロットを用いて測定した結果、本品のLoQは18 pg/mL (2.12 pmol/L)と算出されました。

8.標準物質のトレーサビリティ

本品は、合成NT-proBNPを用いて調製した社内標準品にトレーサビリティを有しています。キャリブレーションの値は本標準物質にトレーサビリティを有しています。

■ 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、また口によるピペッ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。

	キャリブレーションは、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オン (3:1) を含有しています。
	H317 P261, P272, P280, P302 + P352, P333 + P313, P363, P501
	警告： アレルギー性皮膚反応を起こすおそれがあります。
	蒸気の吸入を避けてください。汚染された作業衣は作業場から出さないでください。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。皮膚に付着した場合、多量の水と石鹸で洗ってください。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。汚染された衣類を再使用する場合には洗濯してください。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℃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。凍結乾燥のキャリブレーションは、2～8℃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。溶解後のキャリブレーションは、2～8℃で24時間安定です。溶解後のキャリブレーションは-20℃以下で最長30日間凍結保存できます。
- 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℃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 共通希釈液1は立てて保存ください。2～8℃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 SH 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。
- 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：18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 NT-proBNP (アテリカ) 500テスト用 基本試薬パック (標識試薬/固相化試薬/補助試薬) 5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	11200589
ケミルミ NT-proBNP (アテリカ) 100テスト用 基本試薬パック (標識試薬/固相化試薬/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1バイアル	11200588
〈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 共通希釈液1 (自動希釈用) (2PK) 2×25.0 mL	10995637
アテリカIM 共通希釈液1 1×50.0 mL	10995639

■ 主要文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP07-A2.
- M. Al-Barjas, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. ; European Journal of Heart Failure Supplements, 2004 : 3 (1), 51.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document EP28-A3c.
- 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 (9) :1737-1742.
- Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J. 2001;22 (17) :1527-1560.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, 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 (19) :1921-1929.
- de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. Science. 1985;230 (4727) :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 (5) ; 134:437-444.

- de Bold AJ, Boerenstein HB, Varess AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. J Am Soc Nephrol. 2001;12 (2) :403-409. Reprinted in: Life Sci. 1981;28:89-94.
- Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. J Clin Invest. 1987;79 (3) :738-745.
- Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. The European Society of Cardiology. Eur Heart J. 1999;20 (19) :1374-1375.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) : A new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol. 1997;47 (3) :287-296.
- Talwar S, Squire IB, Davies JE, et al. 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 (23) :1736-1744.
- Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996;78 (3) :284-287.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet. 1998;351 (9095) :9-13.
- Fisher C, Berry C, Blue L, et al. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. Heart. 2003;89 (8) :879-881.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) -IV substudy. GUSTO IV Substudy. Circulation. 2003;108 (3) :275-281.
- Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. Heart. 2000;84 (4) :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 (3) :437-445.
- Zeller M, Cottin Y, Laurent Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Cardiology. 2004;102 (1) :37-40.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner E, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation 2003;107 (22) :2786-2792.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. CLSI Document EP09-A3.
- 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.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. CLSI Document EP17-A2.

* * ■ 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

11200588M1_02 (11200584_EN Rev. 04, 2019-05)