

## SIEMENS

## Dimension® clinical chemistry system

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 PBNPモノ

この添付文書をよく読んでから使用してください。

## ※【 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。
- 本品にはアジ化ナトリウム等が含まれているので、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着したりした場合は、大量の水で洗い流し、必要に応じ医師の診断を受けてください。

## 【 形状・構造等(キットの構成) 】

構成試薬名	ウェル <sup>o</sup>	形状	成分
第一試薬 <sup>o</sup>	1,2	錠剤	フラビンアデニンジヌクレオチドリン酸 D-プロリン
第二試薬 <sup>o</sup>	3,4	錠剤	アポd-アミノ酸酸化酵素 ホースラディッシュペルオキシダーゼ 3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウム 4-アミノアンチピリン
第三試薬 <sup>o</sup>	6	錠剤	抗NT-proBNPヒツジモノクローナル抗体結合二酸化クロム粒子
第四試薬	7	液状	緩衝液
第五試薬	8	液状	アルカリフォスファターゼ標識抗NT-proBNPヒツジモノクローナル抗体

- 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。
- 試薬には、賦形剤、緩衝剤及び安定化剤が含まれています。

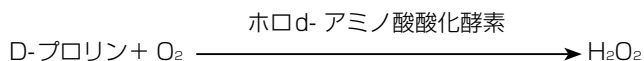
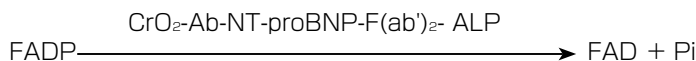
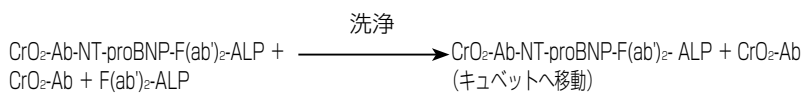
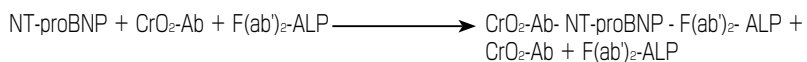
## 【 使用目的 】

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、サンドイッチ法に基づくワンステップ酵素免疫測定法を原理としています。検体に含まれるNT-proBNPは、proBNPのN末端部にあるエピトープを認識するモノクローナル抗体結合二酸化クロム粒子(CrO<sub>2</sub>-Ab)と反応します。さらに、NT-proBNPの別のエピトープを認識するアルカリフォスファターゼ標識モノクローナル抗体(F(ab')<sub>2</sub>-ALP)と反応し、クロム粒子/NT-proBNP/標識抗体の複合体を形成します。未反応の標識抗体は磁性分離により除去され、洗浄されます。分離・洗浄後、クロム粒子/NT-proBNP/標識抗体の複合体は別のキュベットに移され、複合体に結合しているアルカリフォスファターゼ(ALP)がカスケード増幅\*を誘発します。ALPが合成のフラビンアデニンジヌクレオチドリン酸(FADP)を脱リン酸化し、FADが生成されます。アポd-アミノ酸酸化酵素はFADが結合することで活性のホロd-アミノ酸酸化酵素に変換し、ホロd-アミノ酸酸化酵素はD-プロリンの各分子から過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)が生成されます。過酸化水素の働きにより、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウム(DCHBS)と4-アミノアンチピリン(4-AAP)が、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)の存在下で、510nmで吸収される色素を生成します。この色素による吸光度変化量は、検体中のNT-proBNP濃度に比例します。

\* Technology licensed from London Biotchnology, Ltd., London, U.K.



## 【 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)を使用ください。
  - 血清及び血漿は、推奨方法で採血ください<sup>1)</sup>。検体採取に用いる器具の使用及び操作は、使用説明書に従ってください<sup>2)</sup>。
  - 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<sup>3)</sup>。検体から浮遊物を取り除いてください。

- 検体は、20～25℃又は冷蔵(2～8℃)で3日間、凍結(－20℃以下)で12ヶ月間安定です<sup>4)</sup>。検体の凍結・融解を繰り返すことは避けてください。
- 標準液、精度管理用物質及び検体は、測定前に22～28℃に戻してください。凍結融解後の検体や沈殿物が見られる検体は測定前に遠心分離ください。
- EDTA、クエン酸又はシュウ酸により採取した血液及び不十分な抗凝固剤による凍結血漿検体は、クロム粒子を凝集させる可能性がありますので使用しないでください。
- 保存検体は室温に戻してから使用ください。

## 2. 妨害物質・妨害薬剤

本法への妨害物質の影響についてはCLSI/NCCLS EP7-A2に従って評価しました<sup>5)</sup>。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	125	< 10
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	125	< 10
抱合型ビリルビン	60mg/dL	125	< 10
乳び (Intralipid®)	3000mg/dL	125	< 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。

血漿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-proBNP 125pg/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
アセトアミノフェン	20mg/dL	リシノプリル	16µg/mL
アロプリノール	2.5mg/dL	リチウム	2.2mg/dL
アミオダロン	20µg/mL	ロバスタチン	16µg/mL
アミカシン	8.0mg/dL	L-チロキシン	60µg/dL
ベシル酸アムロジピン	4.0µg/mL	メチルドパ	2.5mg/dL
アンピシリン	5.3mg/dL	乳酸ミルリノン	2.4µg/mL
アスコルビン酸	6.0mg/dL	ニコチン	0.10mg/dL
アテノロール	1.0mg/dL	ニフェジピン	6.0mg/dL
カフェイン	6.0mg/dL	ニトロフラントイン	40µg/mL
カプトプリル	5.0mg/dL	ニトログリセリン	0.16µg/mL
カルバマゼピン	3.0mg/dL	オキサゼパム	12µg/mL
クララムフェニコール	5.0mg/dL	オキシテトラサイクリン	100µg/mL
クロルジアゼポキシド	1.0mg/dL	ペニシリンG	25U/mL
クロルプロマジン	0.20mg/dL	ペントバルビタール	8.0mg/dL
コレステロール	503mg/dL	フェノバルビタール	10mg/dL
シメチジン	2.0mg/dL	フェニトイン	5.0mg/dL
クレアチニン	30mg/dL	フリミドン	4.0mg/dL
シクロスポリンA	400ng/mL	フロベネシド	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	0.51mg/dL	プロプラノロール	0.15mg/dL
ジクロフェナク	60µg/mL	タンパク質(ヒトアルブミン)	6g/dL
ジギトキシン	60ng/mL	タンパク質(ヒト免疫グロブリンG)	5g/dL
ジゴキシン	6.1ng/mL	総タンパク(高)	12g/dL
ジルチアゼム	120µg/mL	総タンパク(低)	3～4g/dL
ジピリダモール	30µg/mL	キニジン	20µg/mL
エリスロマイシン	6.0mg/dL	リウマトイド因子	500IU/mL
エタノール	400mg/dL	サリチル酸	60mg/dL
エトスクシミド	25.0mg/dL	シンバスタチン	32µg/mL
フロセミド	6.0mg/dL	スルファメトキサゾール	320µg/mL
ゲンタマイシン	1.0mg/dL	テオフィリン	4.0mg/dL
ヘパリンナトリウム	3.0U/mL	トリメトプリム	64µg/mL
ヒドララジン	20µg/mL	尿素	500mg/dL
ヒドロクロロチアジド	20µg/mL	尿酸	20mg/dL
イブプロフェン	50mg/dL	バルプロ酸	50mg/dL
インドメタシン	16µg/mL	ベラパミル	16mg/dL
硝酸イソソルビド	6.0mg/dL	ワルファリン	4µg/mL
リドカイン	1.2mg/dL		

交差反応性

次の物質は、NT-proBNP濃度0及び約125pg/mLの検体に添加しても、以下に示す濃度まで有為な交差反応はありません(1%未満)。

代謝物	代謝物の測定レベル
ANP <sub>28</sub>	3.1µg/mL
NT-proANP <sub>1-30</sub> (preproANP <sub>26-55</sub> )	3.5µg/mL
NT-proANP <sub>31-67</sub> (preproANP <sub>56-92</sub> )	1.0ng/mL
NT-proANP <sub>79-98</sub> (preproANP <sub>104-123</sub> )	1.0ng/mL
BNP <sub>32</sub> (Natrecor®)	3.5µg/mL
CNP <sub>22</sub>	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

3. その他  
本品はディメンション シリーズの専用試薬です。

## 【用法・用量】

1. 試薬の調製法  
試薬の溶解、希釈及び混合は、ディメンション シリーズによって自動的に行われます。

- ※2. 必要な器具・器材・試料等
- ディスクリット方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズ
  - PBNPモノ標準液(品目コード: RC423A)
  - 反応ベッセル(品目コード: RXV1A)
  - ウォッシュバッファ(品目コード: RD701)
  - 試薬プローブ洗浄液(品目コード: RD702)
  - サンプルプローブ洗浄液(品目コード: RD703)
- 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メンション シリーズにセットすると、第一試薬が第四試薬によって溶解され、第二試薬及び第三試薬がそれぞれ精製水で溶解されます。
- (2)第三試薬(25μL)、検体(50μL)、第五試薬(40μL)及び精製水(135μL)の順に反応ベッセルに分注混和され、42℃で6.4分間反応が行われます。
- (3)その後、検体と反応しなかった試薬及び検体が磁性分離と洗浄により除去されます。
- (4)残った反応生成物(40μL)が次の測定用キュベットに移され、そこに第一試薬(30μL)、第二試薬(30μL)及び精製水(350μL)が分注混和され、37℃で5.4分間反応が行われます。
- (5)反応液の吸光度変化量が2波長(510及び700nm)で測定されます。
- (6)上記(1)～(5)と同様に操作して測定された標準液(別売品)の吸光度変化量と濃度からプロットされた標準曲線より、検体中のNT-proBNP濃度(pg/mL)が求められます。

- ※4. 較正(キャリブレーション)  
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。
- 本法にはロット特異的な較正用スケーラーが必要です。本キットのラベルを参照ください。較正前にロット特異的なスケーラーを較正画面に入力ください。入力をしないと、誤った結果の原因となります。

- 較正物質 : PBNPモノ標準液を使用ください。
- 較正物質濃度 : レベル1:0、レベル2:300、レベル3:1500、レベル4:12000、レベル5:30000(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濃度を使用します。レベル1は4重測定、レベル2、3及び5は3重測定、レベル4は2重測定ください。
- 較正頻度 : カートリッジのロット変更時あるいは同一ロットにおいても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
- 指定係数 : C<sub>0</sub>: -2826.0、C<sub>1</sub>:16014.0、C<sub>2</sub>: -2.2、C<sub>3</sub>:18293.0、C<sub>4</sub>:0.5
- 較正用スケーラー : 本キットのラベルを参照ください。較正前にロット特異的なスケーラーを較正画面A、B、C、Dに入力ください。

5. 精度管理  
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あります。

濃度	最大許容標準偏差
300pg/mL	31pg/mL
1500pg/mL	128pg/mL

## 【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。基準範囲は、施設間差がありますので、各施設でディメンション シリーズによる基準範囲を設定ください。  
基準範囲から推奨される閾値は以下の通りです。  
75歳未満の患者 : 125pg/mL  
75歳以上の患者 : 450pg/mL

- 基準範囲検討グループ  
うっ血性心不全を除く308名(女性:163名、男性:145名)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人達が含まれます。基準範囲の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歳未満	55～64歳	65～74歳	75歳以上
平均(pg/mL)	32.1	39.1	83.1	353.6
SD(pg/mL)	38.2	46.2	54.6	775.8
中央値(pg/mL)	17.9	18.8	59.5	125.6
95パーセンタイル	81.9	163.1	202.6	1372.8
%<125pg/mL	97%	93%	88%	-
%<450pg/mL	-	-	-	83%
N	163	15	8	122

男性	55歳未満	55～64歳	65～74歳	75歳以上
平均(pg/mL)	29.7	37.9	76.0	414.3
SD(pg/mL)	42.5	41.6	-	889.0

中央値(pg/mL)	13.4	13.4	76.0	111.8
95パーセンタイル	134.4	114.3	76.0	1475.7
%<125pg/mL	95%	100%	100%	-
%<450pg/mL	-	-	-	77%
N	76	6	1	62

女性	55歳未満	55～64歳	65～74歳	75歳以上
平均(pg/mL)	34.2	39.9	84.1	291.0
SD(pg/mL)	34.0	51.6	58.9	639.7
中央値(pg/mL)	23.7	18.8	59.5	131.3
95パーセンタイル	75.8	163.1	202.6	1080.7
%<125pg/mL	99%	89%	86%	-
%<450pg/mL	-	-	-	88%
N	87	9	7	60

- 疾患検討グループ  
血液検体はうっ血性心不全(CHF)患者227名(女性:69名、男性:158名)から得られました。統計結果及びNew York Heart Association(NYHA)機能分類を以下に示します。各施設で、患者群毎の基準範囲を設定し、かつその施設におけるCHFの評価方法も知っておく必要があります。  
CHFグループ:

全体	55歳未満	55～64歳	65～74歳	75歳以上
平均(pg/mL)	2400.1	3120.7	4167.4	4579.3
SD(pg/mL)	3855.9	8809.1	8550.7	8721.2
中央値(pg/mL)	660.5	533.3	1506.7	2513.4
95パーセンタイル	10961.2	16817.2	10889.3	11398.6
%>125pg/mL	79%	73%	90%	-
%>450pg/mL	-	-	-	91%
N	48	49	61	69

男性	55歳未満	55～64歳	65～74歳	75歳以上
平均(pg/mL)	2748.2	3475.1	4427.8	5773.0
SD(pg/mL)	4179.3	10332.0	9669.3	10238.5
中央値(pg/mL)	1148.2	821.7	1273.4	3086.6
95パーセンタイル	12127.1	16817.2	10889.3	14118.8
%>125pg/mL	77%	64%	89%	-
%>450pg/mL	-	-	-	92%
N	34	32	45	47

女性	55歳未満	55～64歳	65～74歳	75歳以上
平均(pg/mL)	1554.7	2453.7	3435.2	2028.9
SD(pg/mL)	2886.2	5024.5	4175.0	2581.3
中央値(pg/mL)	257.8	492.9	1828.4	1077.1
95パーセンタイル	10961.2	20855.8	13287.1	8891.2
%>125pg/mL	86%	53%	94%	-
%>450pg/mL	-	-	-	91%
N	14	17	16	22

### CHFグループ、NYHA機能分類

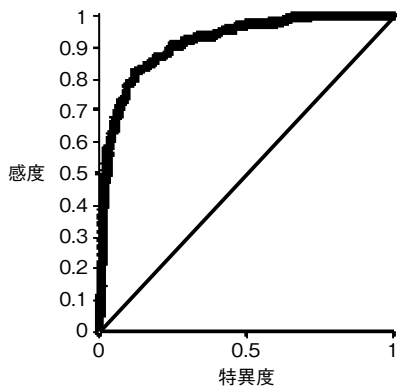
全体	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均(pg/mL)	3693.0	1492.9	2124.5	5423.2	7134.5
SD(pg/mL)	7911.8	2260.2	2946.1	10692.5	11900.1
中央値(pg/mL)	1422.0	659.2	1077.1	2636.5	2754.5
5パーセンタイル	59.3	47.9	29.4	117.4	76.4
95パーセンタイル	11398.6	5748.8	8344.4	13287.1	20855.8
%>カットオフ値	85%	76%	83%	90%	90%
最小値	17.6	21.7	17.6	60.3	50.6
最大値	70025.3	10613.6	16817.2	70025.3	63515.3
N	227	53	72	71	31

男性	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均(pg/mL)	4273.6	1706.9	2582.3	6273.3	9300.3
SD(pg/mL)	9109.3	2242.9	3238.0	12099.8	15619.8
中央値(pg/mL)	1710.7	938.6	1273.4	3269.9	2717.1
5パーセンタイル	60.3	57.8	33.1	122.1	76.4
95パーセンタイル	13600.1	5748.8	8344.4	15686.3	63515.3
%>カットオフ値	86%	81%	83%	93%	88%
最小値	21.7	21.7	27.3	60.3	76.4
最大値	70025.3	10613.6	16817.2	70025.3	63515.3
N	158	41	48	53	16

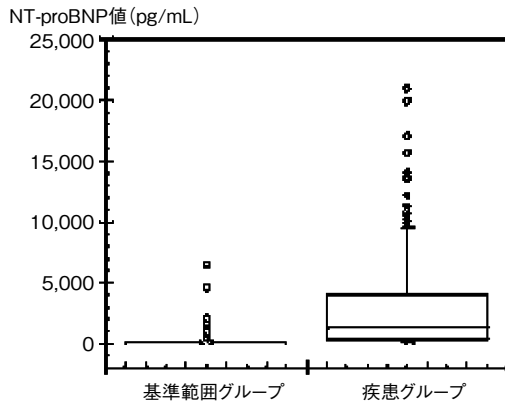
女性	全CHF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
平均(pg/mL)	2363.5	761.6	1208.8	2920.1	4824.3
SD(pg/mL)	3725.4	1301.7	2013.8	3749.6	5565.2
中央値(pg/mL)	933.5	232.6	550.2	1933.5	2754.5
5パーセンタイル	50.6	47.9	24.4	103.2	50.6
95パーセンタイル	10375.0	4723.5	2524.6	13287.1	20855.8
%>カットオフ値	81%	58%	83%	83%	93%
最小値	17.6	47.9	17.6	103.2	50.6
最大値	20855.8	4723.5	10029.4	13287.1	20855.8
N	69	12	24	18	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、本品が無症候性の患者を含むすべてのCHF重症度の診断補助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、うっ血性心不全(CHF)と診断された227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。ROC曲線下面積は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。慢性心不全を否定する推奨臨床閾値は、75歳未満の患者については125pg/mL、75歳以上の場合450pg/mLです。測定範囲を超えた疾患グループの3検体はプロットされていません。



#### 年齢及び性別における感度及び特異度

以下の表に、75歳未満の患者では125pg/mL、75歳以上の患者では450pg/mLのカットオフ値を使用した本法の臨床的感度及び特異度を示します。

	75歳未満	75歳以上
男性		
感度	84% (93/111)	92% (43/47)
95%信頼区間	77~91	84~99
特異度	95% (79/83)	77% (48/62)
95%信頼区間	91~100	67~88
女性		
感度	77% (36/47)	91% (20/22)
95%信頼区間	64~89	79~100
特異度	97% (100/103)	88% (53/60)
95%信頼区間	94~100	80~96

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法により実施しました<sup>6</sup>。ROC曲線下面積は0.925で、95%信頼区間は0.903~0.946です。

#### 3. 判定上の注意

- 1ステップのサンドイッチ免疫測定法は、1つの抗原に抗体と酵素標識抗体が同時に結合するため、抗原過剰では抗原抗体反応が妨害され、高濃度ではフック現象が起こりやすくなります<sup>7</sup>。そのような検体は、報告する前に希釈し再測定ください(下記希釈方法を参照ください)。本法では少なくとも300,000pg/mLまでフック現象は見られません。
- ナトリウム利尿ペプチド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。
- 患者検体には、免疫測定法において偽陽性又は偽陰性結果をもたらす可能性のある異好抗体が含まれることがあります。本法は異好抗体の影響が最小限となるように設計されています。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、測定結果が臨床症状や患者の治療歴と矛盾する場合には注意して診断ください<sup>6,8</sup>。

#### 4. 測定限界

- 結果 : 30,000pg/mL を超えた場合には検体を希釈ください。
- ※ 希釈方法 : PBNPモノ標準液のレベル1又は検体希釈液 (SD Plus) を使用して、測定範囲に結果が収まるように検体を希釈ください。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。
- 自動希釈法 : 自動希釈は、本法ではお奨めしません。
- 結果が10pg/mL未満の場合、“10pg/mL未満”と報告されます。

#### 5. 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、フラグとコメントで表示されます。表示されたフラ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。

慢性の心機能不全は、心臓のポンプ機能の悪化による臨床的な症候群です。症状に基づいた心機能不全の重症度は、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。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<sup>9</sup>。

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<sup>10</sup>、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<sup>11,12</sup>。

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、電解質と体液の平衡に影響します<sup>13,14</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>15-21</sup>。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ことに有用です。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検討することに利用できます。NT-proBNPは、その作用により血管リモデリング評価に利用されることに適して、そのため個人に合わせた社会復帰手順の確立に貢献します<sup>18,19</sup>。

Fisherらは、NT-proBNP値が上昇しているうっ血性心不全患者の1年での死亡率は、値が低い患者が11%であるのに比べ、53%であったことを報告しています<sup>20</sup>。6,800名以上の患者を含むGusto IVの検討において、NT-proBNPが急性冠症候群患者の1年での死亡率を予測する最も強力な独立因子であることがわかりました<sup>21</sup>。

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、堅実で非常に高い陰性適中率なので、CHFの除外診断として臨床的に最も有用であるかもしれないと述べています。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<sup>22,23</sup>。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を提供することを多くの研究が示しています<sup>23,24,25</sup>。

### 【性能】

#### 1. 性能

- (1) 感度 : NT-proBNP濃度30000pg/mLと0pg/mLの標準液を測定するときの吸光度変化量の差は、5000mA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90~110%です。
- (3) 同時再現性 : 濃度既知管理用検体を各々5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 : 10~30000pg/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<sup>26,c</sup>

試料	平均値 (pg/mL)	標準偏差 (CV%)	
		同時再現性	Total (再現性)
ヒト血清			
プール1	136	6.0 (4.4)	7.7 (5.6)
ヒト血漿			
プール1	123	5.3 (4.3)	6.8 (5.6)
プール2	462	18.1 (3.9)	23.3 (5.1)
プール3	1071	40.6 (3.8)	52.9 (4.9)
プール4	5359	203.2 (3.8)	287.9 (5.4)

c. 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2検体を用いて1日2回20日間測定を行いました。

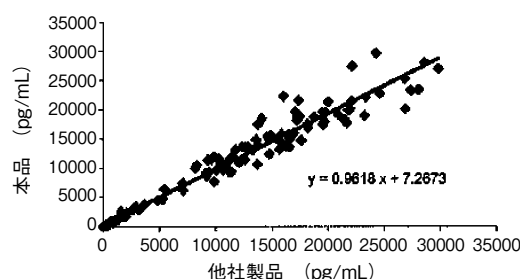
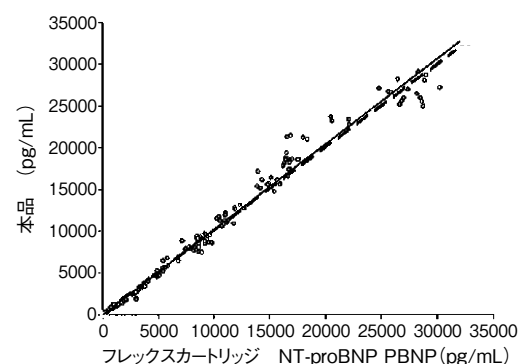
#### 3. 相関性<sup>d,e</sup>

比較法	傾き	切片 (pg/mL)	相関係数 <sup>e</sup>	N
フレックスカートリッジ NT-proBNP PBNP	1.02	-5	0.99	122
他社製品 (化学発光免疫測定法)	0.96	7.27	0.983	175

d. 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 × [比較対照法の結果] + 切片

e. 相関性試験に使用された検体濃度は、フレックスカートリッジ NT-proBNP PBNPでは22~28982pg/mL、他社製品では0~29846pg/mLでした。

相関図:

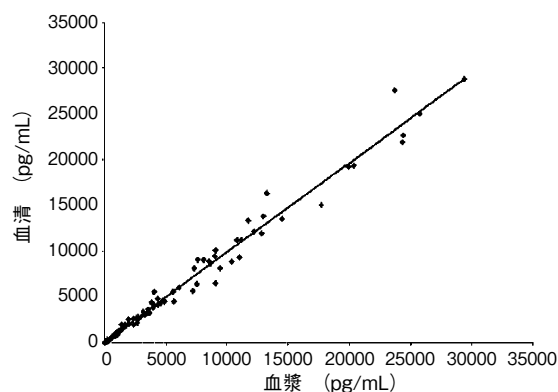


## 血清及び血漿の相関性

同時に採血した血清(x)と血漿(ヘパリンナトリウム、ヘパリンリチウム)(y)の相関性試験は次の通りです。

$$y = 1.0x + 2.8, r = 0.99, n = 121$$

相関図：



### 4. 分析感度

本法のOp<sub>g</sub>/mLと有意差の認められる最小濃度は1Op<sub>g</sub>/mL以下です。感度は、PBNPモノ標準液のレベル1(Op<sub>g</sub>/mL)の平均値(n=20)+2SDより求めました。

### 5. 実効感度

本法の実効感度は30Op<sub>g</sub>/mL以下で、CV20%の同時再現性における最小濃度です。

### 6. 希釈直線性

低濃度NT-proBNP血清検体で希釈した高濃度NT-proBNP血清検体を用いて実測値と予測値を比較することで希釈直線性を評価しました。さらに、2つの血清検体を段階希釈し、測定範囲の下限値の希釈精度を確認しました。以下に結果を示します。

高濃度血清検体 (pg/mL)	31883	1177
低濃度血清検体 (pg/mL)	12	21
N	7	5
回帰統計		
傾き	1.002	1.014
切片	-68	-14
相関係数	0.999	0.999
回収率 (%)		
平均	99.7	98
範囲	97 ~ 102	92 ~ 102

### 7. 較正用の基準物質(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、直接触れたり口には含んだりしないように十分に注意ください。
- 試薬には2-クロロアセトアミドが含まれています。皮膚に触れると刺激を与えますので皮膚に触れないように、適切な手袋などを着用ください。
- 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。
- 試薬には、2-クロロアセトアミドと5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロイソチアゾール-3-オンが含まれています。試薬に触れると刺激を与えます。皮膚への接触を避け、適切な防御用手袋などを着用ください。

### ※ 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。
- 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、第一試薬及び第二試薬は3日間、第三試薬、第四試薬及び第五試薬は6日間安定です。
- 試薬の注ぎ足しは行わないでください。
- 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。
  - 試薬には防腐剤としてアジ化ナトリウム(<0.1%)が含まれています。アジ化ナトリウムは銅又は排水用の鉛管と反応して爆発性の化合物を生成する可能性がありますので試薬の廃棄は条例に従い適切に行ってください。
  - 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。
  - 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】

PBNP(RF423A) 120テスト (30テスト/カートリッジ×4)

LPBN(RF523A) 72テスト (18テスト/カートリッジ×4)

## 【主要文献】

- 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.
- 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.
- Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')<sub>2</sub> conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38:1737-1742.
- 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, Bordernave 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.
- Kondratovich, M (2002). Matched Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and propensity scores. Proceedings of the 2002 Joint Statistical Meeting, Biopharmaceutical Section, New York, NY.
- 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.

## ※【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1-11-1  
ゲートシティ大崎ウエストタワー