

체외진단의료기기

1. 품목정보

허가(신고)번호	체외 수허 15-551 호	
품 목 명	일반면역검사시약	
분류번호(등급)	K02050.01 (2)	
모 델 명	PATHFAST Presepsin	
포장단위	용기등의 기재사항 참조.	
제조번호	용기등의 기재사항 참조.	
제조연월	용기등의 기재사항 참조.	
수입원	상 호	아산제약(주)
	주 소	서울특별시 동대문구 청계천로 485
	전화번호	02-3290-5700
	F a x	02-3290-5750
제조원	상 호	제조의회사 : PHC Corporation(일본)
	(국가)	제조사 : NIPRO Corporation Odate Factory(일본)

2. 구성

2.1 체외진단의료기기

번호	명칭	세부구성
1	Reagent cartridge	Sample well(#1)
		Alkaline phosphatase conjugated anti presepsin PoAb(#2)
		anti presepsin MoAb coated magnetic particle(#7)
		Chemiluminescent substrate(#13)
		Sample Dilution Buffer(#11)
		Washing Buffer(#3,4,5)
2	Calibrator 1	단일
3	Calibrator 2	단일
4	Calibrator diluent	단일

2.2 부분품

번호	명칭	세부구성
1	Control 1	단일
2	Control 2	단일
3	Control Diluent	단일

3. 작용원리

본 제품의 검사원리는 화학발광효소면역측정법(CLEIA)에 기초를 두었으며, 다음과 같은 반응으로 이루어진다. 알칼리성 인산가수분해 효소(Alkaline Phosphatase)로 표지된 항 프리셉신 다클론항체와 항 프리셉신 단일클론항체가 코팅된 자기 입자(Magnetic particle)가 검체와 함께 혼합된다. 검체에 포함된 프리셉신은 항 프리셉신 항체와 결합하여 효소로 표지된 항체와 항체가 코팅된 자기입자와 함께 면역복합체(Immunocomplex)를 이루게 된다. 결합하지 않은 항체를 제거한 후, 면역복합체에 화학발광 기질을 첨가한다. 잠시 배양시키면 효소 반응에 의해 생성된 화학발광이 검출된다. 측정된 화학발광의 강도는 검체내의 프리셉신 농도와 연관이 있으며, 농도는 표준곡선(Calibration curve)에 의해 계산된다.

4. 사용목적

사람의 혈청 또는 전혈 또는 혈장(heparin, EDTA)에서 프리셉신(sCD14-ST)을 화학발광면역측정법(CLEIA)으로 정량하여 패혈증 진단에 도움을 주는 체외진단의료기기

5. 성능

번호	성능항목	결과
1	분석 범위	20-20,000 pg/mL

2	상관성	1. 전혈과 혈장과의 상관성 y=1.04x - 10.8 ; r=0.986 ; n=104(y=EDTA whole blood, x=EDTA plasma) y=1.02x + 28.6 ; r=0.980 ; n=104(y=heparinized whole blood, x=EDTA plasma) y=1.01x + 26.9 ; r=0.983 ; n=104(y=heparinized whole blood plasma, x=EDTA plasma)																																																												
		2. 혈청과 혈장과의 상관성 y=1.01x+10.6 ; r=0.999, n=50 (y=Serum, x=EDTA plasma)																																																												
3	표준화	PATHFAST Presepsin의 보정물질은 아미노산분석에 의해 계산되었다.																																																												
4	재현성	재현성은 4개의 대조물질을 사용하여 다음과 같은 방법에 의해 결정되었다. 4농도의 혈장 검체는 2번씩 20일 동안 측정되었다. within-run precision, total SD, CV값은 NCCLS EP5-A2에 따라 계산되었다.																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sample</th> <th rowspan="2">Mean (pg/mL)</th> <th colspan="2">Within-run precision</th> <th colspan="2">Total precision</th> </tr> <tr> <th>S.D. (pg/mL)</th> <th>C.V. (%)</th> <th>S.D. (pg/mL)</th> <th>C.V. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QC-LL</td> <td>445</td> <td>19.8</td> <td>4.4</td> <td>19.4</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>QC-L</td> <td>882</td> <td>25.9</td> <td>2.9</td> <td>35.0</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>QC-M</td> <td>4,801</td> <td>154</td> <td>3.2</td> <td>183</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>QC-H</td> <td>19,292</td> <td>753</td> <td>3.9</td> <td>956</td> <td>5.0</td> </tr> </tbody> </table>	Sample	Mean (pg/mL)	Within-run precision		Total precision		S.D. (pg/mL)	C.V. (%)	S.D. (pg/mL)	C.V. (%)	QC-LL	445	19.8	4.4	19.4	4.4	QC-L	882	25.9	2.9	35.0	4.0	QC-M	4,801	154	3.2	183	3.8	QC-H	19,292	753	3.9	956	5.0																										
Sample	Mean (pg/mL)	Within-run precision			Total precision																																																									
		S.D. (pg/mL)	C.V. (%)	S.D. (pg/mL)	C.V. (%)																																																									
QC-LL	445	19.8	4.4	19.4	4.4																																																									
QC-L	882	25.9	2.9	35.0	4.0																																																									
QC-M	4,801	154	3.2	183	3.8																																																									
QC-H	19,292	753	3.9	956	5.0																																																									
5	공란한계	<20.0 pg/mL																																																												
6	정량검출 한계	<57.1 pg/mL																																																												
7	후크효과	4,000,000 pg/mL																																																												
8	교차반응	sCD14 (4.0 μg/mL) not detectable																																																												
9	간섭	다음 물질들은 표기된 농도에서 검사에 10% 미만의 간섭을 나타낸다.																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interfering substance</th> <th>No-interfering concentration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Free bilirubin</td><td>40 mg/dL</td></tr> <tr><td>Conjugated bilirubin</td><td>40 mg/dL</td></tr> <tr><td>Triglyceride</td><td>1,000 mg/dL</td></tr> <tr><td>Hemoglobin(Hemolysis)</td><td>600 mg/dL</td></tr> <tr><td>Rheumatoid Factor</td><td>500 IU/mL</td></tr> <tr><td>Acetaminophen</td><td>20 mg/dL</td></tr> <tr><td>Acetylsaltic Acid</td><td>65.2 mg/dL</td></tr> <tr><td>Allopurinol</td><td>4.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Ampicilin</td><td>5.3 mg/dL</td></tr> <tr><td>Ascorbic Acid</td><td>6.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Atenolol</td><td>1.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Caffeine</td><td>10 mg/dL</td></tr> <tr><td>Captopril</td><td>5.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Digoxin</td><td>0.61 μg/dL</td></tr> <tr><td>Dopamine</td><td>65 mg/dL</td></tr> <tr><td>Erythromycin</td><td>20 mg/dL</td></tr> <tr><td>Furosemide</td><td>6.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Methyldopa</td><td>2.5 mg/dL</td></tr> <tr><td>Niphedipine</td><td>6.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Phenytoin</td><td>10 mg/dL</td></tr> <tr><td>Theophyline</td><td>25 mg/dL</td></tr> <tr><td>Verapamil</td><td>16 mg/dL</td></tr> <tr><td>Protein(Albumin)</td><td>6 g/dL</td></tr> <tr><td>Imipenem</td><td>2.0 mg/dL</td></tr> <tr><td>Cefotaxim</td><td>200 mg/dL</td></tr> <tr><td>Vancomycin</td><td>4.0 mg/mL</td></tr> <tr><td>Noradrenaline</td><td>4.0 μg/mL</td></tr> <tr><td>Dobutamine</td><td>24 μg/mL</td></tr> <tr><td>Heparin</td><td>100 IU/mL</td></tr> <tr><td>EDTA</td><td>2.0 mg/mL</td></tr> </tbody> </table>	Interfering substance	No-interfering concentration	Free bilirubin	40 mg/dL	Conjugated bilirubin	40 mg/dL	Triglyceride	1,000 mg/dL	Hemoglobin(Hemolysis)	600 mg/dL	Rheumatoid Factor	500 IU/mL	Acetaminophen	20 mg/dL	Acetylsaltic Acid	65.2 mg/dL	Allopurinol	4.0 mg/dL	Ampicilin	5.3 mg/dL	Ascorbic Acid	6.0 mg/dL	Atenolol	1.0 mg/dL	Caffeine	10 mg/dL	Captopril	5.0 mg/dL	Digoxin	0.61 μg/dL	Dopamine	65 mg/dL	Erythromycin	20 mg/dL	Furosemide	6.0 mg/dL	Methyldopa	2.5 mg/dL	Niphedipine	6.0 mg/dL	Phenytoin	10 mg/dL	Theophyline	25 mg/dL	Verapamil	16 mg/dL	Protein(Albumin)	6 g/dL	Imipenem	2.0 mg/dL	Cefotaxim	200 mg/dL	Vancomycin	4.0 mg/mL	Noradrenaline	4.0 μg/mL	Dobutamine	24 μg/mL	Heparin	100 IU/mL
Interfering substance	No-interfering concentration																																																													
Free bilirubin	40 mg/dL																																																													
Conjugated bilirubin	40 mg/dL																																																													
Triglyceride	1,000 mg/dL																																																													
Hemoglobin(Hemolysis)	600 mg/dL																																																													
Rheumatoid Factor	500 IU/mL																																																													
Acetaminophen	20 mg/dL																																																													
Acetylsaltic Acid	65.2 mg/dL																																																													
Allopurinol	4.0 mg/dL																																																													
Ampicilin	5.3 mg/dL																																																													
Ascorbic Acid	6.0 mg/dL																																																													
Atenolol	1.0 mg/dL																																																													
Caffeine	10 mg/dL																																																													
Captopril	5.0 mg/dL																																																													
Digoxin	0.61 μg/dL																																																													
Dopamine	65 mg/dL																																																													
Erythromycin	20 mg/dL																																																													
Furosemide	6.0 mg/dL																																																													
Methyldopa	2.5 mg/dL																																																													
Niphedipine	6.0 mg/dL																																																													
Phenytoin	10 mg/dL																																																													
Theophyline	25 mg/dL																																																													
Verapamil	16 mg/dL																																																													
Protein(Albumin)	6 g/dL																																																													
Imipenem	2.0 mg/dL																																																													
Cefotaxim	200 mg/dL																																																													
Vancomycin	4.0 mg/mL																																																													
Noradrenaline	4.0 μg/mL																																																													
Dobutamine	24 μg/mL																																																													
Heparin	100 IU/mL																																																													
EDTA	2.0 mg/mL																																																													
10	임상적 성능	1. SIRS군과 패혈증군의 유의차 검정 : SIRS군과 패혈증군에 대해 프리셉신 및 PCT에 대한 2군의 값을 측정하고, 논파라메트릭법인 Mann-Whitney U 검정으로 2군 사이의 유의차 검정을 실시하고, p값이 ≥0.05인 경우를 유의차가 존재하지 않는 것으로 설정하였다.																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">▶ Mann-Whitney U검정</th> </tr> <tr> <th>항목</th> <th>프리셉신</th> <th>PCT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SIRS군 VS 패혈증군</td> <td>&lt;0.0001</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	▶ Mann-Whitney U검정			항목	프리셉신	PCT	SIRS군 VS 패혈증군	<0.0001	<0.0001																																																			
▶ Mann-Whitney U검정																																																														
항목	프리셉신	PCT																																																												
SIRS군 VS 패혈증군	<0.0001	<0.0001																																																												

체외진단의료기기

결론: 프리셉신은 패혈증 진단에 유용하다고 판단된다.

2. 최적 Cut-off 값에서의 민감도, 특이도, 효율, 양성예측도, 음성예측도

항목	Cut-off assay	Sensitivity	Specificity	Efficiency	Positive predictive value	Negative predictive value
프리셉신	500pg/mL	94.2%	68.1%	86.0%	86.6%	84.2%
PCT	0.5ng/mL	88.3%	72.3%	83.3%	87.5%	73.9%

결론 : 패혈증 진단에서 프리셉신은 PCT와 동등하게 진단효용성이 높고 유용한 것으로 판단된다.

3. ROC(Receiver Operating Characteristic) 분석

항목	프리셉신	PCT
AUC(Area Under the Curve)	0.905	0.900

결론 : 프리셉신은 패혈증 진단에서 PCT와 동등하게 유용하다고 판단된다.

4. 기인군별 프리셉신 및 PCR의 양성률

▶ Mann-Whitney U 검정

항목	프리셉신	PCT
그람양성균군 vs 그람음성균군	유의차 없음	유의차 없음

▶ 기인군별 양성률

항목	프리셉신	PCT
Cut-off assay	500pg/mL	0.5ng/mL
그람양성균군	94.7% (18/19)	100.0% (19/19)
그람음성균군	90.3% (28/31)	90.3% (28/31)
그람양성균과 그람음성균의 혼합감염군	94.7% (18/19)	94.7% (18/19)
세균과 진균의 혼합감염군	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
균종불명(세균성)	93.9% (31/33)	75.8% (25/33)
계	93.2% (96/103)	88.3% (91/103)

결론 : 프리셉신의 양성률은 93.2% (96/103)이고, PCT는 88.3% (91/103)으로 프리셉신은 세균감염으로 기인한 패혈증군에서 PCT와 동등한 양성률을 보여준다고 판단된다.

5. 프리셉신과 PCT 및 혈액배양의 양성률 비교

항목	컷오프값	혈액배양		계
		양성군	음성군	
프리셉신	500pg/mL	96.9% (31/32)	95.0% (57/60)	95.7% (88/92)
PCT	0.5ng/mL	93.8% (30/32)	88.3% (53/60)	90.2% (83/92)
혈액배양				34.8% (32/92)

결론 : 프리셉신의 패혈증에 대한 양성률은 패혈증의 Golden standard인 혈액배양보다도 높고, PCT와 동등한 양성률임을 알 수 있다.

6. 외상(비감염)군에서의 프리셉신 및 PCT 위양성률

항목	컷오프값	외상(비감염)군	
		내원시	1일차
프리셉신	500pg/mL	20.8% (5/24)	8.3% (2/24)
PCT	0.5ng/mL	25.0% (6/24)	41.7% (10/24)

- 결론 : 프리셉신은 패혈증 진단에서 PCT에 비해 외상에 의한 측정값 변동의 영향을 받기 어렵다고 판단된다.

- 후 바로 검사를 시작해야 한다.
- 3) 섬유소 가닥이나 덩어리, 다른 불용성 물질이 혈장 검체에 남아 있지 않도록 한다. 그렇지 않으면 원심분리 혹은 여과를 통해 이 물질을 제거해야 한다.
  - 4) 온도에 따른 혈장검체의 저장방법은 다음과 같다. 검사가 3일안에 이루어지지 않으면, 혈장 검체는 -20℃ 이하에서 보관해야 한다. 하지만 검사 전에 동결된 검체를 반복적으로 냉동, 해동하면 안 된다.
- | 2-8℃ (EDTA 처리 시) | -20℃ 이하(Heparin 처리 시) |
|------------------|-----------------------|
| 3 days           | 9 month               |
- 5) 혈청은 2-8℃ 보관 시, 8시간 동안 안정하며, 장기 보존하는 경우에는 -20℃이하에서 1개월간 안정하다.
  - 6) 동결된 검체나 12시간이상 보관된 검체는 검사 전 10분 동안 2500-3000xg으로 원심분리 해야 한다.

6.2 검사 전 준비과정

- 1) 해당 장비의 준비과정  
검사 전 준비는 해당 장비인 PATHFAST(서울 체외 수신 06-1294호)의 설명서를 참고한다.
- 2) 시약  
시약 카트리지가 : 그대로 사용한다.  
Calibrator 1: 그대로 사용한다.  
Calibrator 2: 칼리브레이터 희석액(Calibrator diluent) 1병(1.2mL)으로 각각 복원한다.
- 3) 부분품  
Control 1: 컨트롤 희석액(Control diluent) 1병(1mL)으로 각각 복원한다.  
Control 2: 컨트롤 희석액(Control diluent) 1병(1mL)으로 각각 복원한다.

6.3 검사과정

- 1) 체외진단의료기기를 이용한 방법
    - ① 전혈 혹은 혈장(heparin, EDTA) 혹은 혈청검체를 사용한다.
    - ② 시약 카트리지를 랙(rack)에 장착하고, 약 100µL의 검체를 카트리지 검체 웰(well)에 분주하여, 랙을 PATHFAST에 장착한다.
    - ③ PATHFAST(서울 체외 수신 06-1294호) 사용설명서에 따라 검체 분석을 실행한다.
- \* 주의 :
- 샘플 웰에 분주되고 5분이 지나면, 전혈의 경우 혈액침강에 의하여 낮은 결과 값이 나올 수 있고, 혈장의 경우 증발(evaporation)에 의해 프리셉신 농도가 증가하여 높은 결과 값이 나올 수 있다.
  - 전혈검체를 사용할 경우, 개인의 혈구 용적치(hematocrit value)를 PATHFAST에 입력하는 것은 선택적이다.
  - 결과치가 20,000pg/mL 이상인 경우에는 검체희석액을 이용하여 희석하여 재검하여야 하며, 정량적 결과가 요구될 경우에는 20,000 pg/mL이상으로 기록될 수 있다.

6.4 결과판정

- 1) 참고치(reference range)는 나이 및 성별에 따라 독립적이다. 프리셉신 농도는 230명의 건강한 사람의 EDTA 혈장검체에 의해 측정되었다.

AGE

	All	<30yrs	30-39yrs	40-49yrs	50+yrs
Mean	155	152	158	146	164
SD	54.2	54.5	38.7	48.4	66.7
Median	145	141	150	136	152
95th percentile	327	332	270	265	346
N	230	55	46	63	66

6. 사용방법

6.1 검체 준비 및 저장방법

- 1) 적합한 채혈관(heparin, EDTA)에 채혈된 전혈 혹은 혈장 혹은 혈청을 사용한다.
- 2) 전혈은 채혈 후 4시간 내에 분석해야 한다. 샘플웰에 전혈검체를 분주하기 직전에, 채혈관을 부드럽게 섞어준다. 단, vortex mixer는 사용하지 않는다. 전혈검체를 분주하고 PATHFAST에 장착한

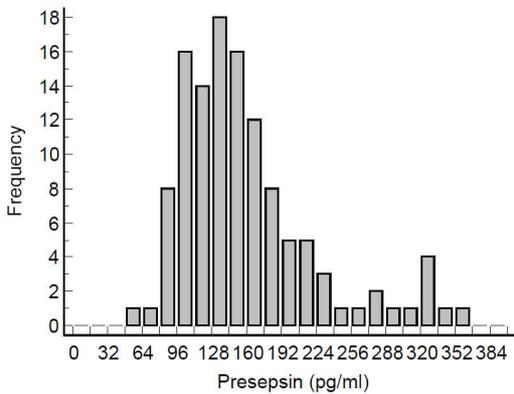
체외진단의료기기

GENDER

	All	Males	Females
Mean	155	152	159
SD	54.2	54.4	54.1
Median	145	142	148
95th percentile	327	328	318
N	230	126	104

2) 119명의 건강한 사람의 EDTA 혈장검체를 이용하여 연구한 결과는 다음과 같다. 프리셉신 농도는 160 pg/mL의 산술평균을 가지고 60-365 pg/mL사이의 범위이다; 95% CI(148-171 pg/mL). 5번째 백분위수(5th percentile)는 92 pg/mL(95% CI 79-100 pg/mL)이고 95번째 백분위수(95th percentile)는 320 pg/mL(95% CI 233-363 pg/mL)이다. ROC분석에 의해 건강한 사람과 폐혈증 환자를 구분하는 판정기준치(cut off)가 337 pg/mL임을 밝혔다.

Presepsin distribution in normal individuals (N=119)



\* 주의

예상치/참고치는 여러 요인에 의해 실험실마다 또는 나라마다 상이하다. 그렇기 때문에 각 시험실은 참고치를 새로이 설정하기를 권장한다. 프리셉신 농도는 임상적으로 의의가 있는 감염에서 높아지며 병의 중증도에 따라 높아진다. 하지만, 개개인의 다른 면역반응 발현과 다른 임상학적 상황과 같이, 감염의 정도는 개인의 프리셉신 농도의 증가정도에 따라 변한다. 그러므로 임상적 프리셉신 결과를 환자의 다른 임상증상과 함께 고려하여야 하며, 환자의 임상적 상황을 고려하여 농도를 해석해야 한다.

※ 결과 판정상의 주의

- 장비 보고 시스템은 이용자에게 특정한 오작동에 대해 경고하기 위해서 여러 코드를 포함한다. 이러한 경고 코드를 포함한 어떠한 보고라도 그 후속 조치에 따라야 한다. PATHFAST의 사용설명서를 참고한다.
- 환자 검체는 이형 항체(heterophilic Antibody)를 함유할 수 있는데, 이것은 면역분석에 영향을 미쳐 높거나 낮은 결과를 가져올 수 있다. 이 분석은 이형 항체의 방해요소를 최소화 하도록 고안되었다. 그러나 모든 환자 검체에서 간섭을 완벽하게 제거했다고 보장할 수 없다. 징후와 환자 병력과 모순되는 검사 결과는 주의 깊게 해석해야 한다.
- PATHFAST Presepsin 결과는 환자의 다른 임상증상과 함께 평가되어야 한다. 결과가 임상 징후나 병력과 모순되는 경우에는 추가적인 검사가 필요하다.

6.5 정도관리

- PATHFAST 사용설명서를 참고한다. 정도관리는 사용자 칼리브레이션(User calibration) 후에 표준곡선(calibration curve)을 점검하기 위해서 매회 수행하고, 정도관리를 위한 정도관리물질로부터 데이터를 얻기 위해 수행한다. 정도관리는 검체 결과의 유효성 보장을 위해서 필수적이다. 각 사용자 칼리브레이션 후나, 시스템의 성능을 확인하고 싶을 때, 프리셉신(sCD14-ST) 수치가 알려진 두 가지 농도의 정도관리 물질로 분석한다.
- 우수 실험실 관리 기준은 적합한 정도 관리 물질의 사용을 권장한다. 연방, 국가, 지역의 정도관리지침을 따를 것을 권장한다. 만약, 정도관리 결과가 기댓값에 미치지 못한다면, 그 검사 결과는 사용할 수 없다. 재검을 하거나 PATHFAST 공급자에게 연락을 한다.

7. 사용 시 주의사항

- 체외진단용으로 사용해야 한다.
- 시약 카트리지는 일회용으로 제작되었으므로 재사용하지 않는다.
- 알루미늄으로 밀봉한 부분을 뜯지 않는다.
- 카트리지를 다룰 때는 가장자리 부분을 잡고, 알루미늄 밀봉 부분과 검은색 웰(black well)을 손가락으로 만지지 않는다.
- 떨어뜨리거나, 손상된 시약 카트리지는 사용하지 않는다.
- 일정기간의 보관과 운반 후 시약 일부가 알루미늄 호일에 붙어 있을 수 있다. 이러한 경우에는 사용하기 전에 책상위에서 카트리지를 부드럽게 쳐서 호일에 묻은 시약을 분리시킨다.
- 직사광선으로 인해 오염되지 않도록 주의한다.
- 사용한 시약 카트리지는 사람에서 유래된 성분이 포함되어있다. 피부에 닿거나 주입되지 않도록 적절히 다룬다.
- 명시된 유효기한이 지난 시약 및 컨트롤 시약은 사용하지 않는다.
- 실온에서 보관한 시약은 사용하지 않는다.
- 해당되는 나라 또는 지역 규정에 따라 폐기한다. 일반적인 주의사항을 따르고 모든 시약은 잠재적인 감염원으로 인지하여 취급한다.
- 같은 로트의 CAL1, CAL2, Calibrator Diluent 및 PATHFAST 시약을 사용한다. 절대 다른 로트의 시약을 섞어 사용하지 않는다.
- CAL2, CTL1, CTL2는 소혈청알부민(Bovine serum albumin)을 함유하고 있다. 피부에 닿지 않도록 주의하여 다룬다.
- 같은 로트의 CTL1, CTL2, Control Diluent를 사용한다. 절대 다른 로트의 시약을 섞어 사용하지 않는다.
- Azide는 급배수 설비에 사용된 구리 및 납과 반응하여 폭발성 염(explosive salts)을 형성할 수 있다. 컨트롤 시약에 함유된 Azide의 양은 작지만, azide가 함유된 물질을 폐기할 때는 다량의 물과 함께 폐기해야 한다.
- 본 제품은 의료용 면역 발광 측정 장치(KO1030.01) PATHFAST(서울 체외 수신 06-1294호)에 장착하여 사용한다. PATHFAST이외의 장비에서는 사용하지 않는다.

8. 저장방법 및 사용기한

용기등의 기재사항 참조.