



2023 년 3 월

QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit 사용 설명서



2 x 96(622120)



20 x 96(622822)

버전 1



체외 진단용

QuantiFERON[®]-TB Gold Plus Blood Collection Tubes 용



622120, 622822



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, 독일



1123669KO

목차

용도.....	5
대상 사용자.....	5
설명 및 원리.....	6
병원체 정보.....	6
요약 및 설명.....	7
분석 원리.....	9
제공물.....	10
키트 내용물.....	10
키트 구성품.....	11
플랫폼 및 소프트웨어.....	11
필요하지만 제공되지 않는 재료.....	12
추가 시약.....	12
소모품.....	12
장비.....	12
경고 및 예방 조치.....	13
안전성 정보.....	13
긴급 정보.....	14
예방 조치.....	15
시약 보관 및 취급.....	17
사용 중 안정성.....	17
재구성 및 미사용 시약.....	17
시료의 보관 및 취급.....	18

프로토콜: ELISA 수행	19
결과 (계산)	25
표준 곡선 및 검체 값 생성	25
검사의 정도 관리	27
결과 해석	29
제한 사항	31
성능 특징	32
임상 연구	32
민감도	35
예상값	42
안전 및 성능 요약	48
분석 성능 특징	49
분석 성능	49
폐기	62
참고 문헌	63
문제 해결 가이드	65
기호	69
부록 A: 기술 정보	72
불확정적 결과	72
응고된 혈장 검체	72
지질(Lipemic) 혈장 검체	72
부록 B: ELISA 검사 절차 요약	73
주문 정보	75
문서 개정 이력	76

용도

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) 분석은 ESAT-6 및 CFP-10 단백질을 시뮬레이션하는 펩티드 콕테일을 이용하여 헤파린 처리된 전혈 내 세포를 자극하는 *체외* 진단 검사입니다. 효소결합면역흡착측정법(ELISA)에 의한 인터페론- γ (IFN- γ) 검출은 *Mycobacterium tuberculosis* 감염과 관련된 펩티드 항원에 대한 *체외* 반응을 식별하는 데 사용됩니다.

QFT-Plus 는 *M. tuberculosis* 감염(질병 포함)에 대한 간접 검사이며 위험 평가, 방사선 촬영 및 기타 의학적 및 진단 평가와 함께 사용됩니다.

대상 사용자

이 키트는 전문가용입니다.

QuantiFERON-TB Gold Plus(QFT-Plus) 분석은 검사실 환경에서 훈련된 직원이 사용해야 합니다.

설명 및 원리

병원체 정보

결핵은 *M. tuberculosis* 복합 유기체(*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*)의 감염으로 인한 전염성 질환이며 일반적으로 호흡기 결핵 질환 환자에게서 비말핵을 통해 새로운 숙주로 전파됩니다. 새로 감염된 개인은 수주 또는 수개월 내에 결핵에 걸릴 수 있지만 대부분의 감염자들은 건강이 유지됩니다. 비전염성 무증상 상태인 잠복 결핵 감염(Latent tuberculosis infection, LTBI)은 일부에게서 지속되어 수개월 또는 수년 후 결핵 질환이 나타납니다. LTBI 진단의 주요 목적은 결핵 질환을 예방하기 위한 의학적 치료를 고려하기 위한 것입니다. 100 년 이상 투베르쿨린 피부반응 검사(Tuberculin Skin Test, TST)가 LTBI 진단에 사용할 수 있는 유일한 방법이었습니다(4). 투베르쿨린에 대한 피부 민감도는 감염 후 2-10 주 사이에 나타납니다. 그러나 면역 기능을 방해하는 다양한 범위의 병태를 가진 개인을 포함한 일부 감염자 그리고 그러한 병태를 가지지 않은 다른 감염자는 투베르쿨린에 반응하지 않습니다. 이와 반대로, *M. tuberculosis* 감염 가능성이 거의 없는 일부 개인이 투베르쿨린에 대한 민감도를 보이고 Bacille Calmette-Guérin(BCG) 접종 후, 또는 *M. tuberculosis* 복합체 이외의 미코박테리아 감염 또는 판별되지 않은 다른 요소 후 양성 TST 결과를 보입니다.

LTBI 는 일반적으로 폐 및 하기도에 관련되지만 다른 기관계에도 영향을 미칠 수 있는 보고 가능한 상태인 결핵 질환과 구분되어야 합니다. 결핵 질환은 병력, 신체적, 방사선, 미코박테리아 소견으로 진단합니다.

요약 및 설명

QuantiFERON-TB Gold Plus(QFT-Plus) 검사는 전혈 검체에서 IFN- γ 의 정량적 측정을 통해 세포 매개 반응을 평가하는 4 세대 QuantiFERON-TB 검사 기술입니다. QFT-Plus 는 미코박테리아 단백질을 시뮬레이션하는 펩티드 항원에 대한 세포 매개 면역(Cell-Mediated Immune, CMI) 반응을 측정하는 정성적 검사입니다. 이러한 단백질, ESAT-6, CFP-10 은 모든 BCG 가닥과 *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* 을 제외한 대부분의 비결핵 미코박테리아에는 존재하지 않습니다(1). *M. tuberculosis* 복합 유기체에 감염된 개인은 보통 혈액 내에 이 유기체와 기타 미코박테리아 항원을 인식하는 림프구를 가지고 있습니다. 이러한 인식 과정에는 사이토카인 IFN- γ 의 생성 및 분비가 관련되어 있습니다. IFN- γ 의 검출과 그 후의 정량화가 이 검사의 기준이 됩니다.

투베르쿨린 피부 검사와 IGRA 검사는 환자의 *M. tuberculosis* 복합 감염 진단에 도움이 되지만 이것만으로는 충분하지 않습니다. 양성 결과는 결핵 진단을 뒷받침할 수 있지만 기타 미코박테리아(예: *M. kansasii*)에 의한 감염에서도 양성 결과가 나올 수 있습니다. 결핵을 확진 또는 배제하기 위해서는 다른 의학적 및 진단 평가가 필요합니다.

QFT-Plus 에 사용되는 항원은 단백질 ESAT-6 및 CFP-10 을 시뮬레이션하는 펩티드 각테일입니다. 수많은 연구에서 이러한 펩티드 항원이 일반적으로 LTBI 의 질환 또는 위험이 없는 비감염자 또는 BCG 접종자가 아닌 *M. tuberculosis* 감염자의 T 세포에서 IFN- γ 반응을 자극한다는 것이 입증되었습니다(1,2,6,9). 그러나, 면역 기능을 손상시키는 의학적 치료 또는 병태는 IFN- γ 반응을 감소시킬 가능성이 있습니다. 특정한 다른 미코박테리아 감염이 있는 환자도 ESAT-6 및 CFP-10 에 반응할 수 있는데, 이러한 단백질을 인코딩하는 유전자가 *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* 에 존재하기 때문입니다(1, 3,7).

QFT-Plus 검사의 검사 모집단은 임상적으로 확인된 활성 결핵 환자와 결핵 감염 또는 잠복 결핵 감염(LTBI) 위험이 있는 환자입니다. 연령, 성별 또는 기타 제한 사항은 적용되지 않습니다.

Mycobacterium tuberculosis(MTB) 감염에서 CD4⁺ T 세포는 사이토카인 IFN- γ 의 분비를 통한 면역 제어에서 중요한 역할을 합니다. 증거는 현재 IFN- γ 를 생성하고 MTB의 성장을 억제하거나, 감염된 세포를 죽이거나, 세포 내 MTB를 직접 용해하는 대식세포를 활성화하는 기타 수용성 인자를 생성함으로써 MTB의 숙주 방어에 참여하는 CD8⁺ T 세포의 역할을 뒷받침합니다. IFN- γ 를 생성하는 MTB 특정 CD8⁺ 세포가 LTBI 시험 대상자와 활성 TB 시험 대상자에게서 검출되었습니다. 또한 ESAT-6 및 CFP-10 특정 CD8⁺ T 림프구는 LTBI 보다 활성 TB 질환 시험 대상자에게서 더 빈번하게 검출되고 있는 것으로 설명되며 최근 MTB 노출에 관련될 수 있습니다(8,10-12). 또한 IFN- γ 를 생성하는 MTB 특정 CD8⁺ T 세포는 HIV에 동시 감염된 활성 TB 시험 대상자(13, 14) 및 TB 질환이 있는 소아(15)에게서도 검출되었습니다.

QFT-Plus에는 두 가지 TB Antigen Tube인 TB Antigen Tube 1(TB1) 및 TB Antigen Tube 2(TB2)가 있습니다. 두 튜브 모두 MTB 복합체 관련 항원인 ESAT-6 및 CFP-10의 펩티드 항원을 포함합니다. TB1 튜브와 TB2 튜브 모두 CD4⁺ T 보조 림프구에서 CMI 반응을 끌어내도록 설계된 ESAT-6 및 CFP-10의 펩티드를 포함합니다. TB2 튜브는 CD8⁺ 세포독성 T 림프구의 CMI 반응 유도를 목표로 하는 추가적인 펩티드 세트를 포함합니다.

M. tuberculosis 감염 위험 인자에는 결핵 질환 또는 결핵 노출에 대한 병력, 의학적 또는 역학적 예측 인자가 포함됩니다. *M. tuberculosis* 감염(질병 포함) 진단 및 검사 대상 선택에 대한 자세한 권장 사항은 최근의 WHO 지침 <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>를 참고하십시오(16). QFT-Plus는 현재 WHO 지침(16)에 따라 TB 감염 검사를 하도록 명시된 일부 환자 그룹을 대상으로 검사했습니다. 여기에는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 양성 반응을 보인 사람, 최근 TB 환자와 접촉한 사람, TB 위험이 높은 성인에게 노출된 대규모 집단 환경 거주자가 포함됩니다(5).

분석 원리

QFT-Plus 는 전혈을 수집하는 데 사용하는 특수 채혈 튜브를 사용하는 정성적 분석으로, 해당 튜브에는 *M. tuberculosis* 단백질을 시물레이션하는 펩티드 항원이 포함되어 있습니다. 혈액 배양을 튜브 내에서 16-24 시간 동안 수행하며, 이후 혈장을 채취하여 펩티드 항원에 반응하여 생성된 IFN- γ 가 존재하는지 검사합니다.

먼저 Nil 튜브, TB1 튜브, TB2 튜브, Mitogen 튜브를 포함하는 각 QFT-Plus Blood Collection Tubes 에 전혈을 채취합니다. 또는 리튬-헤파린 또는 나트륨-헤파린을 항응고제로 포함하는 단일 채혈 튜브에 혈액을 채취한 다음 QFT-Plus Blood Collection Tubes 로 옮깁니다.

QFT-Plus Blood Collection Tubes 를 흔들어 혈액과 항원을 혼합한 후 채혈 후 16 시간 이내에 가능한 한 빨리 37°C \pm 1°C 에서 배양해야 합니다. 16-24 시간 동안 배양한 후 튜브를 원심분리하고, 혈장을 처리하여 IFN- γ 의 양(IU/ml)을 ELISA 로 측정합니다. QFT-Plus ELISA 는 재조합 사람 IFN- γ 표준을 사용하며, 이 표준은 기준 IFN- γ 제제(NIH 참조: Gxg01-902-535)에 대해 분석되었습니다. 검사 검체에 대한 결과는 키트와 함께 제공된 표준 물질의 희석액을 검사하여 작성한 표준 곡선을 기준으로 ml 당 국제 단위(IU/ml)로 보고됩니다.

특정 개인의 혈청 또는 혈장에 있는 이종친화(예: 사람 항-쥐) 항체는 면역측정법의 간섭 원인으로 알려져 있습니다. QFT-Plus ELISA 의 이종친화 항체 효과는 그린 희석제에 정상 쥐 혈청을 첨가하고 F(ab')₂ 단일클론항체 분절을 마이크로플레이트 웰에 코팅된 IFN- γ 포착 항체로 사용하여 최소화됩니다.

QFT-Plus 분석은 Nil IFN- γ IU/ml 값을 상당히 초과하는 한 TB Antigen Tube 에 대한 IFN- γ 반응에 대해 양성으로 간주됩니다. Mitogen 튜브의 혈장 검체는 검사하는 각 시료의 IFN- γ 양성 대조군 역할을 합니다. Mitogen 에 대한 낮은 반응(<0.5 IU/ml)은 혈액 검체도 TB 항원에 음성 반응 또한 보인 경우 불확정적 결과를 나타냅니다. 이 패턴은 불충분한 림프구, 잘못된 시료 취급으로 인한 림프구 활성 저하, Mitogen 튜브의 주입/혼합, 또는 환자 림프구의 IFN- γ 생성 불능으로 인해 발생할 수 있습니다. Nil 검체 내 IFN- γ 수준 상승은 이종친화 항체 존재 시 또는 내인성 IFN- γ 분비에 대해 발생할 수 있습니다. Nil 튜브는 배경에 맞춰 조절됩니다(예: 순환 IFN- γ 수치 상승 또는 이종친화항체의 존재). Nil 튜브의 IFN- γ 수치를 TB Antigen Tube 와 Mitogen 튜브에 대한 IFN- γ 수치에서 뺍니다. QFT-Plus ELISA 의 측정 범위는 10 IU/ml 이하입니다.

제공물

키트 내용물

ELISA 구성품	2-플레이트 키트	기준 실험실 팩
카탈로그 번호	622120	622822
쥐과 항-사람 IFN- γ 단일클론항체로 코팅한 마이크로플레이트 스트립(12 x 8 웰)	12 x 8 마이크로플레이트 스트립 2 세트	12 x 8 마이크로플레이트 스트립 20 세트
IFN- γ Standard(IFN- γ 표준품), 동결건조됨(재조합 사람 IFN- γ , 소 카제인, 0.01% w/v 티메로살 함유)	1 x 바이알(재구성된 경우 8 IU/ml)	10 x 바이알(재구성된 경우 8 IU/ml)
Green Diluent(그린 희석제)(소 카제인, 정상 쥐 혈청, 0.01% w/v 티메로살 함유)	1 x 30 ml	10 x 30 ml
Conjugate 100x Concentrate(포합체 100x 농축액), 동결건조됨(쥐과 항-사람 IFN- γ HRP, 0.01% 티메로살 함유)	1 x 0.3 ml (재구성된 경우)	10 x 0.3 ml (재구성된 경우)
Wash Buffer 20x Concentrate(세척 완충액 20x 농축액)(pH 7.2, 0.05% v/v ProClin [®] 300 함유)	1 x 100 ml	10 x 100 ml
Enzyme Substrate Solution(효소 기질 용액)(H ₂ O ₂ , 3,3',5,5' 테트라메틸벤지딘 함유)	1 x 30 ml	10 x 30 ml
Enzyme Stopping Solution(효소 정지 용액)(0.5 M H ₂ SO ₄ 함유)	1 x 15 ml	10 x 15 ml
QuantIFERON TB-Gold Plus ELISA Kit 사용 설명서	1	1

키트 구성품

대조물질 및 캘리브레이터

QFT-Plus ELISA 는 재조합 사람 IFN- γ 표준을 사용하며, 이 표준은 기준 IFN- γ 제제(NIH 참조: Gxg01-902-535)에 대해 분석되었습니다.

플랫폼 및 소프트웨어

QFT-Plus Analysis Software 는 선택 사항이며 원시 데이터를 분석하고 결과를 계산하는 데 사용할 수 있습니다. www.qiagen.com 에서 다운로드할 수 있습니다.

필요하지만 제공되지 않는 재료

추가 시약

- QuantiFERON-TB Gold Plus Blood Collection Tubes
- 탈이온수 또는 증류수, 2 리터

소모품

- 96 웰 플레이트용 플레이트 뚜껑
- 선택 사항: 96 웰 형식 랙의 캡이 있는 1 ml 마이크로튜브 또는 혈장 보관용 플라스틱 씰이 있는 코팅되지 않은 마이크로플레이트(랙 또는 플레이트당 환자 22 명)
- 시약 용기

장비 *

- 37°C ± 1°C 인큐베이터(CO₂ 포함 또는 제외)
- 일회용 팁으로 10 µl-1000 µl 를 제공하는 교정된 가변형 피펫
- 일회용 팁으로 50 µl 및 100 µl 를 제공할 수 있는 교정된 멀티채널 피펫
- 500-1000 rpm 속도가 가능한 마이크로플레이트 웨이커
- 마이크로플레이트 세척기(혈장 검체 취급 안전을 위해 자동 플레이트 세척기가 권장됨)
- 450 nm 필터 및 620-650 nm 기준 필터가 장착된 마이크로플레이트 리더
- 가변 속도의 볼텍싱 장치
- 채혈 튜브를 최소 3000 RCF(g)로 원심분리할 수 있는 원심분리기
- 눈금 실린더, 1 리터 또는 2 리터

* 사용하기 전에 제조업체 권고 사항에 따라 기기를 점검하고 캘리브레이션해야 합니다.

경고 및 예방 조치

기기와 관련하여 발생한 중대한 사건을 제조업체 및/또는 사용자 및/또는 환자가 거주하는 국가의 규제 당국에 보고하는 데 있어 현지 규정을 따라야 할 수 있다는 점에 유의하십시오.

체외 진단용.

안전성 정보

화학물질로 작업할 때 항상 적합한 실험용 가운, 일회용 장갑 및 보안경을 착용합니다. 자세한 정보는 관련 안전보건자료(Safety Data Sheet, SDS)를 참조하십시오. 해당 정보는 편리하고 용량이 작은 PDF 형식으로 www.qiagen.com/safety 에서 온라인으로 제공되며, 해당 페이지에서 각 QIAGEN 키트 및 키트 구성품에 대한 SDS 를 검색하여 보고 인쇄할 수 있습니다.

- 표본 및 검체는 감염될 가능성이 있습니다. 검체 및 분석 폐기물은 현지 안전 절차에 따라 폐기하십시오.
- 음성 QFT-Plus 결과에서도 *M. tuberculosis* 감염 또는 결핵 질환의 가능성을 배제할 수는 없습니다. 위음성 결과는 감염 단계(예: 세포 면역 반응의 증가 이전에 수집된 시료), 정맥천자 후 채혈 튜브의 잘못된 취급, 잘못된 분석 수행 또는 모든 합병증과 관련된 변수를 포함하여 기타 개별 면역학적 변수로 인해 발생할 수 있습니다. 기타 염증 상태에서 이중친화 항체 또는 비특이적 IFN- γ 가 생성되면 ESAT-6 또는 CFP-10 펩티드에 대한 특이적 반응을 가릴 수 있습니다.
- 양성 QFT-Plus 결과를 *M. tuberculosis* 감염을 판별하는 유일한 또는 확정적인 기준으로 사용해서는 안 됩니다. 분석을 잘못 수행하면 위양성 QFT-Plus 결과가 나올 수 있습니다.
- 양성 QFT-Plus 결과에 대해서는 활성 결핵 질환에 대한 추가적인 의학적 평가가 이어져야 합니다(예: 항산성 간균 표본 및 배양, 흉부 X 선).


- ESAT-6 및 CFP-10 은 모든 BCG 가닥과 대부분의 알려진 비결핵 미코박테리아에 존재하지 않지만, 양성 QFT-Plus 결과는 *M. kansasii*, *M. szulgai* 또는 *M. marinum* 감염으로 인한 것일 수 있습니다. 그러한 감염이 의심되면 다른 검사를 수행해야 합니다.
- 위음성 QFT-Plus 결과는 잘못된 혈액 검체 수집 또는 림프구 기능에 영향을 미치는 검체의 부적절한 취급으로 인해 발생할 수 있습니다. 올바른 혈액 표본 취급 방법은 19 페이지의 '프로토콜: ELISA 수행' 섹션을 참고하십시오. 배양이 지연되면 위음성 또는 불확정적인 결과가 발생할 수 있으며, 기타 기술적 파라미터는 유의미한 IFN- γ 반응을 검출하는 기능에 영향을 미칠 수 있습니다.

긴급 정보

CHEMTREC

미국 및 캐나다 이외 +1 703-527-3887

예방 조치

<p>주의</p> 	<p>인체 혈액은 감염 가능성이 있는 것으로 취급하십시오.</p> <p>관련 혈액 취급 지침을 준수하십시오. 혈액 또는 혈액 제제와 접촉한 검체 및 물질은 연방, 주 및 지역 규정에 따라 폐기하십시오.</p>
---	--

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution



내용물: 황산. 경고! 금속이 부식될 수 있습니다. 피부 자극을 일으킵니다. 심각한 눈 자극을 일으킵니다. 보호용 장갑/보호복/보안경/얼굴 보호대를 착용하십시오.

QuantiFERON Enzyme Substrate Solution

경고! 약간의 피부 자극을 일으킵니다. 보호용 장갑/보호복/보안경/얼굴 보호대를 착용하십시오.

QuantiFERON Green Diluent



내용물: 타트라진. 경고! 알레르기 피부 반응을 일으킬 수 있습니다. 보호용 장갑/보호복/보안경/얼굴 보호대를 착용하십시오.

QuantiFERON Wash Buffer 20x Concentrate

수생 생물에게 해로우며, 효과가 오래 지속됩니다. 환경에 방출되지 않게 하십시오.

기타 정보

안전보건자료: www.qiagen.com/safety

- 티메로살은 일부 QFT-Plus 시약에서 방부제로 사용됩니다. 섭취, 흡입 또는 피부 접촉 시 독성이 있을 수 있습니다.
- *QuantifERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) 사용 설명서*를 따르지 않으면 잘못된 결과가 나올 수 있습니다. 사용 전에 주의 깊게 지침을 숙지하십시오.
- 사용 전에 시약 병에 손상 또는 누출 징후가 보이면 키트를 사용하지 마십시오.
- **중요:** 사용하기 전에 바이알을 점검하십시오. 손상 징후가 보이거나 고무 씬이 손상된 경우 접합체 또는 IFN- γ 표준 물질 바이알을 사용하지 마십시오. 깨진 바이알은 취급하지 마십시오. 적절한 안전 예방조치를 취하여 바이알을 안전하게 폐기하십시오. 금속 크림프 캡으로 인한 부상을 최소화하려면 바이알 크림프 제거기를 사용하여 접합체 또는 IFN- γ 표준 바이알을 여는 것이 좋습니다.
- 다른 QFT-Plus kit 배치의 마이크로플레이트 스트립, IFN- γ 표준, 그린 희석제 또는 접합체 100x 농축액을 혼합하거나 사용하지 마십시오. 기타 시약(세척 완충액 20x 농축액, 효소 기질 용액, 효소 정지 용액)은 키트 간에 서로 교환 가능합니다. 단, 시약이 유효 기간 이내이고 로트 세부 사항을 기록해야 합니다.
- 사용하지 않은 시약과 생물학적 검체는 지역, 국가, 연방 규정에 따라 폐기하십시오.
- 유효 기간이 지난 QFT-Plus ELISA kit 는 사용하지 마십시오.
- 항상 올바른 검사실 절차를 준수하십시오.
- 플레이트 세척기 및 리더와 같은 실험실 장비가 사용을 위해 캘리브레이션/검증되었는지 확인하십시오.

시약 보관 및 취급

모든 구성품의 포장 상자와 라벨에 인쇄된 유효 기간 및 보관 조건에 유의해야 합니다. 유효 기간이 만료되거나 부적절하게 보관된 구성품은 사용하지 마십시오.

사용 중 안정성

- ELISA 키트는 2-8°C 에서 보관합니다.
- 항상 효소 기질 용액을 직사광선으로부터 차광 보호합니다.

재구성 및 미사용 시약

- 시약 재구성 방법에 대한 지침은 19 페이지의 '프로토콜: ELISA 수행'를 참고하십시오.
- 재구성된 키트 표준 물질은 2-8°C 에 보관할 경우 최대 3 개월간 보관할 수 있습니다.

키트 표준 물질을 재구성한 날짜를 기록합니다.

- 재구성한 접합체 100x 농축액은 다시 2-8°C 에 보관해야 하며 역시 3 개월 이내에 사용해야 합니다.

접합체를 재구성한 날짜를 기록합니다.

- 사용 강도 접합체는 준비한 후 6 시간 이내에 사용해야 합니다.
- 사용 강도 세척 완충액은 실온에서 2 주까지 보관할 수 있습니다.
- 마이크로플레이트 스트립은 일회용입니다. 사용하지 않은 스트립은 플레이트 프레임에서 제거하여 나중에 사용할 수 있도록 보관할 수 있습니다.

시료의 보관 및 취급

QFT-Plus 검사를 위한 채혈 작업 흐름에 대한 자세한 내용은 *QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes 사용 설명서(1123668)*를 참고하십시오.

프로토콜: ELISA 수행

시작 전 중요 사항

준비(분석 수행에 필요한 시간)

- QFT-Plus 분석에서 유효한 결과를 얻기 위해서는 작업자가 정해진 시간 내에 특정 작업을 수행해야 합니다. 작업자는 이 분석을 사용하기 전에 분석의 각 단계를 신중하게 계획하여 각 단계를 수행하는 데 충분한 시간을 허용하는 것이 좋습니다. 필요한 시간은 다음과 같이 추정됩니다. 배치 처리된 경우 여러 검체의 검사 시간도 표시됩니다.
 - ELISA 플레이트당 약 3 시간
 - <1 시간 작업
 - 추가 플레이트당 10-15 분 추가

IFN- γ ELISA

- ELISA 수행에 필요한 재료는 10 페이지의 '키트 내용물' 및 12 페이지의 '필요하지만 제공되지 않는 재료'를 참고하십시오.

절차

1. 접합체 100x 농축액을 제외한 모든 혈장 검체 및 시약은 사용 전에 실온($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)에 이르도록 해야 합니다. 실온이 되도록 최소 60 분간 둡니다.
2. 필요하지 않은 ELISA 플레이트 스트립을 프레임에서 꺼내고 포일 파우치로 재밀봉한 후, 필요할 때까지 냉장고에 다시 보관합니다.
3. QFT-Plus 표준 물질용 스트립 1 개 이상과 검사를 받는 시험 대상자 수를 고려하여 스트립을 충분히 준비합니다(권장 플레이트 형식은 그림 2 참고). 사용 후에는 나머지 스트립에 사용하도록 프레임과 뚜껑을 보관합니다.

- 3a. 바이알 라벨에 표시된 탈이온수 또는 증류수의 양으로 IFN- γ 표준 물질을 재구성합니다. 거품을 최소화하고 바이알의 전체 내용물이 완전히 용해되도록 부드럽게 혼합합니다. 올바른 용량으로 IFN- γ 표준 물질을 재구성하면 농도 8.0 IU/ml 의 용액이 생성됩니다.
- 3b. 재구성된 표준 물질을 사용하여 IFN- γ 농도 희석 시리즈 4 개를 준비합니다 (그림 1 참고).
- 3c. 표준 곡선은 다음 IFN- γ 농도를 사용하여 생성해야 합니다.
- S1(표준 물질 1)에 4.0 IU/ml 포함
 - S2(표준 물질 2)에 1.0 IU/ml 포함
 - S3(표준 물질 3)에 0.25 IU/ml 포함
 - S4(표준 물질 4)에 0 IU/ml 포함(그린 희석제(Green Diluent, GD) 단독).
- 3d. 표준 물질은 최소한 두 번 반복 분석해야 합니다.
- 3e. 각 ELISA 세션에 대해 키트 표준품의 새 희석액을 준비합니다.

절차

A	4 개의 튜브에 라벨 표기: S1, S2, S3, S4
B	GD 150 μ l 를 S1, S2, S3, S4 에 첨가
C	키트 표준 물질 150 μ l 를 S1 에 첨가 후 완전히 혼합
D	S1 에서 50 μ l 를 S2 로 옮긴 후 완전히 혼합
E	S2 에서 50 μ l 를 S3 로 옮긴 후 완전히 혼합
F	GD 단독으로는 영점 표준 물질(S4) 역할을 함

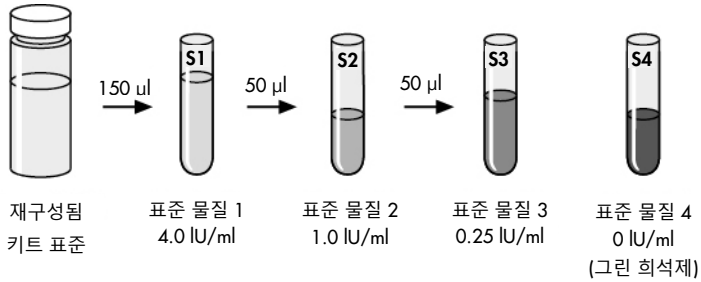


그림 1. 표준 곡선 희석 시리즈 준비.

4. 동결 건조된 접합체 100x 농축액을 0.3 ml 의 탈이온수 또는 증류수로 재구성합니다. 거품을 최소화하고 바이알의 전체 내용물이 완전히 용해되도록 부드럽게 혼합합니다.
 - 4a. 그린 희석제에 재구성된 접합체 100 배 농축액을 필요한 양만큼 희석하여 사용 강도 접합체를 준비합니다(표 1).
 - 4b. 사용 강도 접합체는 준비한 후 6 시간 이내에 사용해야 합니다.
 - 4c. 사용 직후에 사용하지 않은 접합체 100x 농축액은 2°C-8°C 에 다시 보관합니다.

표 1. 접합체 준비(작업 강도)

스트립 수	접합체 용량 (100 배 농축액)	그린 희석제 용량
2	10 µl	1.0 ml
3	15 µl	1.5 ml
4	20 µl	2.0 ml
5	25 µl	2.5 ml
6	30 µl	3.0 ml
7	35 µl	3.5 ml
8	40 µl	4.0 ml
9	45 µl	4.5 ml
10	50 µl	5.0 ml
11	55 µl	5.5 ml
12	60 µl	6.0 ml

5. 채혈 튜브에서 채취한 후 보관(냉장 또는 동결)한 혈장 검체의 경우, ELISA 웰에 첨가하기 전에 보관한 검체를 완전히 혼합합니다. 혈장 검체는 2-8°C 에서 최대 28 일 동안 원심분리된 QFT-Plus Blood Collection Tubes 에 보관할 수 있습니다. 또는 채취한 혈장 검체를 2-8°C 에서 최대 28 일 동안 보관할 수 있습니다. 채취한 혈장 검체는 -20°C 미만(-70°C 미만 권장)에서 장기간 보관할 수도 있습니다.

측정을 위해 원심분리된 채혈 튜브에서 혈장 검체를 QFT-Plus ELISA 플레이트에 직접 로드할 수 있습니다.

중요: 원심분리된 QFT-Plus Blood Collection Tubes 에서 혈장 검체를 직접 옮길 경우 혈장이 혼합되지 않도록 해야 합니다. 항상 젤 표면의 물질을 건드리지 않도록 주의합니다.

- 6. 새로 준비한 사용 강도 접합체 50 µl 를 각 ELISA 플레이트 웰에 첨가합니다.
- 7. 검사 혈장 검체 50 µl 를 적절한 웰에 첨가합니다(그림 2 에서 권장 플레이트 레이아웃 참고).

8. 마지막으로 표준 물질 1-4 까지 각각 50 μ l 를 해당 플레이트 웰에 첨가합니다(그림 2의 권장 ELISA 플레이트 레이아웃 참고). 표준 물질은 최소 두 번 반복 분석해야 합니다.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1 N	3 N	5 N	7 N	9 N	S1	S1	13 N	15 N	17 N	19 N	21 N
B	1 TB1	3 TB1	5 TB1	7 TB1	9 TB1	S2	S2	13 TB1	15 TB1	17 TB1	19 TB1	21 TB1
C	1 TB2	3 TB2	5 TB2	7 TB2	9 TB2	S3	S3	13 TB2	15 TB2	17 TB2	19 TB2	21 TB2
D	1 M	3 M	5 M	7 M	9 M	S4	S4	13 M	15 M	17 M	19 M	21 M
E	2 N	4 N	6 N	8 N	10 N	11 N	12 N	14 N	16 N	18 N	20 N	22 N
F	2 TB1	4 TB1	6 TB1	8 TB1	10 TB1	11 TB1	12 TB1	14 TB1	16 TB1	18 TB1	20 TB1	22 TB1
G	2 TB2	4 TB2	6 TB2	8 TB2	10 TB2	11 TB2	12 TB2	14 TB2	16 TB2	18 TB2	20 TB2	22 TB2
H	2 M	4 M	6 M	8 M	10 M	11 M	12 M	14 M	16 M	18 M	20 M	22 M

그림 2. 권장 ELISA 플레이트 레이아웃. S1(표준 물질 1), S2(표준 물질 2), S3(표준 물질 3), S4(표준 물질 4). 1N(검체 1. Nil 대조물질 혈장), 1 TB1 (검체 1. TB1 혈장), 1 TB2 (검체 1. TB2 혈장), 1M (검체 1. Mitogen 혈장).

9. ELISA 플레이트를 덮고, 마이크로플레이트 웨이커를 사용하여 접합체와 혈장 검체/표준 물질을 500-1000 rpm 으로 1 분간 완전히 혼합합니다. 튀지 않도록 합니다.
10. ELISA 플레이트를 덮고 실온($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)에서 120 ± 5 분간 배양합니다. 배양 중 ELISA 플레이트가 직사광선에 노출되어서는 안 됩니다. 지정된 온도 범위를 벗어나면 잘못된 결과가 나올 수 있습니다.
11. ELISA 플레이트 배양 중 사용 강도 세척 완충액을 준비합니다. 세척 완충액 20x 농축액과 탈이온수 또는 증류수를 1:19 로 희석하여 완전히 혼합합니다. 2 리터의 사용 강도 세척 완충액을 준비하기에 충분한 세척 완충액 20x 농축액이 제공되었습니다.
12. ELISA 플레이트 배양이 완료되면 400 μ l 의 사용 강도 세척 완충액으로 ELISA 플레이트 웰을 세척합니다. 세척 단계를 6 회 이상 수행합니다. 혈장 검체를 취급할 때는 안전상의 이유로 자동 플레이트 세척기를 사용하는 것이 좋습니다.
- 분석 성능을 위해 꼼꼼히 세척하는 것이 매우 중요합니다. 세척 주기마다 세척 완충액이 웰의 상단까지 충분히 채워졌는지 확인합니다. 각 주기 사이에 최소한 5 초간의 담금 시간을 둘 것을 권장합니다.
- 표준 검사실 소독제를 배출액 용기에 첨가하고 잠재적 감염성 물질의 오염 제거를 위해 확립된 절차를 따릅니다.

13. 흡수성 (저발진성) 타올 위에 ELISA 플레이트 면을 뒤집어 놓고 두드려서 남은 세척 완충액을 제거합니다. 효소 기질 용액 100 μ l 를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 덮은 후 마이크로플레이트 셰이커를 사용하여 500-1000 rpm 에서 1 분간 완전히 혼합합니다.
14. ELISA 플레이트를 덮고 실온($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)에서 30 분간 배양합니다. 배양 중 ELISA 플레이트가 직사광선에 노출되어서는 안 됩니다.
15. 30 분 배양 후 기질이 첨가된 것과 같은 순서로 각 웰에 효소 정지 용액 50 μ l 를 첨가한 후 마이크로플레이트 셰이커를 사용하여 500-1000 rpm 에서 완전히 혼합합니다.
16. 450 nm 필터 및 620-650 nm 기준 필터가 장착된 마이크로플레이트 리더를 사용하여 반응 정지 후 5 분 이내에 ELISA 플레이트 웰의 광학 밀도를 측정합니다. 광학 밀도 값을 사용하여 결과를 계산합니다.

결과 (계산)

QFT-Plus Analysis Software 는 원시 데이터를 분석하고 결과를 계산하는 데 사용할 수 있습니다. www.qiagen.com 에서 제공됩니다. 사용 중인 QFT-Plus Analysis Software 가 최신 버전인지 확인하십시오.

29 페이지의 '결과 해석'에 자세히 설명된 대로 소프트웨어는 분석에 대한 정도 관리 평가를 수행하고, 표준 곡선을 생성하며, 각 시험 대상자의 검사 결과를 제공합니다. 소프트웨어는 농도가 10 IU/ml 를 초과하는 경우 모두 '>10'으로 보고합니다. 해당 값이 ELISA 의 검증된 선형 범위를 벗어나기 때문입니다.

QFT-Plus Analysis Software 를 사용하는 대신, 다음 방법에 따라 결과를 측정할 수도 있습니다.

표준 곡선 및 검체 값 생성

QFT-Plus Analysis Software 를 사용하지 않는 경우

QFT-Plus Analysis Software 를 사용하지 않는 경우 표준 곡선 결정 및 검체 IU/ml 값 결정에 스프레드시트 프로그램(예: Microsoft® Excel®)이 필요합니다.

스프레드시트 프로그램 사용

1. 각 플레이트에서 키트 표준 물질 복제본의 평균 광학 밀도 값을 측정합니다.
2. IU/ml 단위 표준품 IFN- γ 농도의 $\log_{(e)}(x$ 축)에 대하여 평균 광학 밀도의 $\log_{(e)}(y$ 축) 그래프를 그려 $\log_{(e)}\text{-}\log_{(e)}$ 표준 곡선을 구성하되 이 계산에서 영점 표준품은 생략합니다. 회귀 분석으로 표준 곡선에 가장 적합한 선을 계산합니다.
3. 각 검체의 광학 밀도 값을 이용하여, 표준 곡선으로 각 검사 혈장 검체에 대한 IFN- γ 농도(IU/ml)를 판별합니다.

4. 마이크로플레이트 리더, 표준 스프레드시트 또는 통계 소프트웨어(Microsoft Excel 등)와 함께 사용할 수 있는 소프트웨어 패키지를 이용하여 이러한 계산을 할 수 있습니다. 회귀 분석, 표준 물질에 대한 변동 계수(%CV), 표준 곡선의 상관 계수(r)를 계산하는 데 이 패키지를 사용할 것을 권장합니다.

검체 계산

표 2에서는 표준 물질에서 얻은 광학 밀도 판독값과 $\log(e)$ 를 사용한 계산을 확인할 수 있습니다.

표 2. 표준 곡선

표준 물질	IU/ml	광학 밀도 값 a 및 b	평균 광학 밀도	%CV	Log _(e) IU/ml	Log _(e) 평균 (광학 밀도)
표준 물질 1	4	1.089, 1.136	1.113	3.0	1.386	0.107
표준 물질 2	1	0.357, 0.395	0.376	7.1	0.000	-0.978
표준 물질 3	0.25	0.114, 0.136	0.125	NA	-1.386	-2.079
표준 물질 4	0	0.034, 0.037	0.036	NA	NA	NA

곡선의 방정식은 $y = 0.7885(x) - 0.9837$ 이며, 여기서 ' m ' = 0.7885 및 ' c ' = -0.9837입니다. 해당 값은 $X = (Y - c)/m$ 방정식에서 X 를 푸는 데 사용됩니다. 표준 곡선을 기반으로 계산된 상관 계수(r) = 1.000입니다. NA: 해당 없음.

27 페이지 '검사의 정도 관리'에 명시된 기준을 사용하여 분석의 유효성이 결정됩니다.

표준 곡선(표 2)은 항원 광학 밀도 반응을 국제 단위(IU/ml)로 변환하는 데 사용됩니다.

표 3. 검체 계산

항원	광학 밀도 값	Log ₁₀ 광학 밀도 값	X	e ^x (IU/ml)	항원 - Nil(IU/ml)
Nil	0.037	-3.297	-2.934	0.05	-
TB1	1.161	0.149	1.437	4.21	4.16
TB2	1.356	0.305	1.634	5.12	5.07
Mitogen	1.783	0.578	1.981	7.25	7.20

TB1, TB2, Mitogen 에 대한 IFN- γ 값(IU/ml)은 각각의 Nil 대조물질에 대해 얻은 IU/ml 값을 빼서 배경에 맞게 수정됩니다. 수정된 해당 값은 검사 결과 해석에 사용됩니다.

검사의 정도 관리

검사 결과 정확도는 정확한 표준 곡선 생성에 달려 있습니다. 그러므로 검사 검체 결과를 해석하기 전에 표준 물질에서 나온 결과를 조사해야 합니다.

ELISA 가 유효하려면:

- 표준 물질 1 의 평균 광학 밀도 값이 ≥ 0.600 이어야 합니다.
- 표준 물질 1 및 표준 물질 2 복제본 값에 대한 %CV 는 $\leq 15\%$ 여야 합니다.
- 표준 물질 3 및 표준 물질 4 에 대한 복제물 광학 밀도 값은 평균에서 0.040 광학 밀도 단위를 벗어나지 않아야 합니다.
- 표준액의 평균 흡광도 값에서 계산한 상관 계수(r)가 ≥ 0.98 이어야 합니다.
- 위의 기준에 부합하지 않으면 실행이 유효하지 않아 다시 실행해야 합니다.
- 영점 표준액(그린 희석제)의 평균 OD 값은 ≤ 0.150 이어야 합니다. 평균 광학 밀도 값이 > 0.150 인 경우 플레이트 세척 절차를 조사해야 합니다.

QFT-Plus Analysis Software 는 이러한 정도 관리 파라미터를 계산하여 보고합니다.

각 실험실은 지역, 주, 연방 또는 기타 해당 인증 기관에 따라 적절한 유형의 대조물질과 검사 빈도를 결정해야 합니다. 외부 품질 평가 및 대체 검증 절차를 고려해야 합니다.

참고: 재조합 IFN- γ 가 첨가된 혈장은 2-8°C 및 -20°C 에서 보관할 때 농도가 최대 50% 감소하는 것으로 나타났습니다. 재조합 IFN- γ 는 대조물질 표준 설정에 사용하지 않는 것이 좋습니다.

결과 해석

QFT-Plus 결과는 다음 기준을 사용하여 해석합니다(표 4).

중요: 결핵 질환의 진단 또는 배제 및 LTBI의 가능성을 평가하기 위해서는 QFT-Plus 결과를 해석할 때 역학, 병력, 의학적, 진단 결과를 종합적으로 고려해야 합니다. 다음에서 TB 질환 및 LTBI의 진단 및 치료에 대한 일반 지침을 참고하십시오.

(<https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/default.htm>).

표 4. QFT-Plus 검사 결과 해석

Nil(IU/ml)	TB1 - Nil (IU/ml)	TB2 - Nil (IU/ml)	Mitogen - Nil (IU/ml)*	QFT-Plus 결과	보고/해석
≤8.0	Nil ≥0.35 및 ≥25%	임의 값	임의 값	양성 [†]	<i>M. tuberculosis</i> 감염 가능성 높음
	임의 값	Nil ≥0.35 및 ≥25%			
	Nil <0.35 또는 ≥0.35 및 <25%	Nil <0.35 또는 ≥0.35 및 <25%	≥0.50	음성	<i>M. tuberculosis</i> 감염 가능성 거의 없음
	Nil <0.35 또는 ≥0.35 및 <25%	Nil <0.35 또는 ≥0.35 및 <25%	<0.50	불확정적 [‡]	<i>M. tuberculosis</i> 감염 가능성을 판정할 수 없음
>8.0 [§]	임의 값				

* Mitogen 양성 대조물질(및 때때로 TB 항원)에 대한 반응이 마이크로플레이트 리더 범위 밖에서 나타날 수 있습니다. 이는 검사 결과에 영향을 미치지 않습니다. 값 >10 IU/ml는 QFT-Plus 소프트웨어에서 >10 IU/ml로 보고됩니다.

[†] *M. tuberculosis* 감염이 의심되지 않는 경우, QFT-Plus ELISA에서 원래 혈장 검체를 두 번 반복 재검사하여 초기 양성 결과를 확인할 수 있습니다. 하나 또는 두 복제본의 반복 검사 결과가 양성인 경우 해당 검사 결과를 양성으로 간주합니다.

[‡] 가능한 원인은 65 페이지의 문제 해결 가이드를 참고하십시오.

[§] 임상 연구에서 0.25% 미만의 대상자가 Nil 값에 대해 IFN- γ 수치 >8.0 IU/ml를 보였습니다.

측정된 IFN- γ 수치의 정도는 감염 단계 또는 정도, 면역 반응성 수치 또는 활성 질환으로의 진행 가능성과 상관관계가 없습니다. Mitogen 에 음성인 사람이 양성 TB 반응을 나타내는 경우는 드물지만 TB 질환 환자에게서 관찰된 바 있습니다. 이는 TB 항원에 대한 IFN- γ 반응이 Mitogen 에 대한 반응보다 크다는 것을 나타내며, Mitogen 수치가 림프구에 의한 IFN- γ 생성을 최대로 자극하지 않기 때문에 가능합니다.

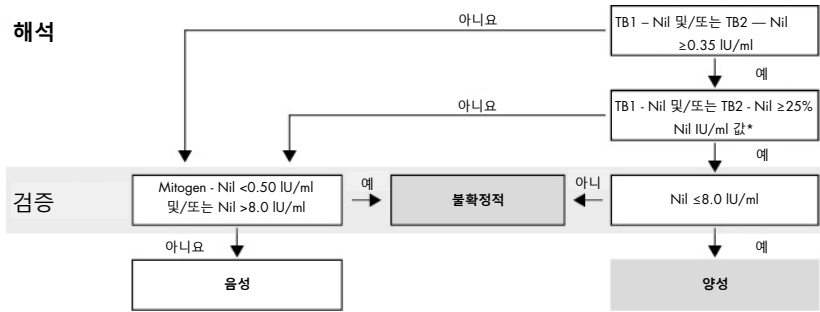


그림 3. QFT-Plus 검사 해석. * TB1-Nil 또는 TB2-Nil 값이 유효하려면 Nil IU/ml 값의 $\geq 25\%$ 를 원래 ≥ 0.35 IU/ml 결과와 동일한 튜브에서 얻어야 합니다.

제한 사항

QFT-Plus 검사 결과는 각 개인의 역학적 병력, 현재 의학적 상태 및 기타 진단 평가와 연계하여 사용해야 합니다.

TB 항원에 대해 25%를 초과하는 반응은 분석 측정 범위를 벗어날 수 있기 때문에 Nil 값이 8 IU/ml 를 초과하는 개인은 'Indeterminate'(불확정적)로 분류됩니다.

- *M. tuberculosis* 감염 진단에서 양성 QFT-Plus 결과의 예측값은 감염 가능성에 따라 다르며, 감염 가능성은 병력, 역학적, 진단 및 기타 소견에 따라 평가됩니다.
- LTBI 를 진단하려면 표시된 것처럼 질환에 대한 현재의 의학 및 진단 검사 평가를 포함한 의학적 평가에 따라 결핵 질환이 배제되어야 합니다.
- 음성 결과는 특히 면역 기능이 손상된 개인의 경우, *M. tuberculosis* 감염 가능성 및 결핵 질환으로 진행될 잠재적 위험과 관련된 개인의 의료 및 병력 데이터와 함께 고려해야 합니다.

신뢰할 수 없거나 불확정적인 결과가 나올 수 있는 이유는 다음과 같습니다:

- 사용 설명서에 설명된 절차를 따르지 않음
- 혈액 검체에 대한 잘못된 운송/취급
- 순환 IFN- γ 의 수치 상승 또는 이종친화 항체의 존재
- 혈액 표본 추출에서 배양까지 검증된 혈액 시간 초과. *QFT-Plus Blood Collection Tubes 사용 설명서* (1123668)를 참고하십시오.

성능 특징

임상 연구

LTBI 진단을 확인하거나 배제하는 데 사용할 수 있는 결정적인 표준 검사가 없으므로, QFT-Plus 에 대한 민감도와 특이성 추정치를 실제로 평가할 수는 없습니다. QFT-Plus 의 특이성은 결핵 감염 위험이 낮은(알려진 위험 인자가 없는) 사람의 위양성 비율을 평가하여 대략적으로 추정하였습니다. 민감도는 배양으로 확인된 활성 TB 질환이 있는 연구 대상자 그룹을 평가하여 근사치를 얻었습니다. 또한 결핵 감염 위험 인자가 확인된 건강한 시험 대상자 모집단(혼합 위험 모집단)에서 분석 성능을 양성 비율 및 음성 비율로 평가했습니다.

특이성

QFT-Plus 의 임상적 특이성을 평가하는 다기관 연구는 *M. tuberculosis* 감염 위험이 낮거나 감염 또는 질병에 노출될 위험 인자가 없는 것으로 간주된 연구 대상자 733 명을 포함하여 수행했습니다. 검사 시점에 표준화된 설문조사를 이용하여 TB 노출에 대한 위험 인자와 인구통계학적 정보를 판단했습니다. 이 연구는 미국 한 곳, 일본 두 곳, 호주 한 곳을 포함하여 네 곳의 독립적인 기관에서 수행되었습니다. QFT-Plus 검사는 QuantiFERON-TB Gold-In-Tube(QFT) 검사와 비교했습니다. 연구 기관 및 지역별로 층화된 임상적 특이성 성능 데이터에 대한 요약이 표 5 에 제공되어 있습니다. 성능 결과는 총유효 검사 수를 기반으로 합니다. 불확정적인 결과는 없었습니다.

표 5. 저위험 모집단의 QFT-Plus 특이성

기관	N	양성		음성		불확정적		특이성(95% CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
미국									
(#1) USA-4	212	2	4	210	208	0	0	99.06%(210/212) (96.63-99.74)	98.11%(208/212) (95.25-99.26)
일본									
(#2) JPN-3	106	1	2	105	104	0	0	99.06%(105/106) (94.85-99.83)	98.11%(104/106) (93.38-99.48)
(#3) JPN-1	216	3	5	213	211	0	0	98.61%(213/216) (96.00-99.53)	97.69%(211/216) (94.70-99.01)
일본 합계	322	4	7	318	315	0	0	98.76%(318/322) (96.85-99.52)	97.83%(315/322) (95.6-98.9)
호주									
(#4) AU-3	199	8	9	191	190	0	0	95.98%(191/199) (92.27-97.95)	95.48%(190/199) (91.63-97.60)

QFT-Plus의 특이성은 미국 98.11%, 일본 97.83%, 호주 95.48%였습니다. 전체 QFT-Plus 특이성은 97.27%(713/733)였습니다. QFT의 특이성은 미국 99.06%, 일본 98.76%, 호주 95.98%였습니다. 전체 QFT 특이성은 98.09%(719/733)였습니다.

TB Antigen Tube 유형별 결과와 튜브 조합 결과를 분석하여 저위험 모집단에서 예상되는 결과의 예를 얻을 수 있었습니다(표 6).

표 6. TB Antigen Tube 별 QFT-Plus 특이성 연구 결과

포함된 TB 항원-Nil

IU/ml 에 근거한 해석	TB1	TB2	QFT-Plus(TB1 및/또는 TB2 에서 양성)*	일치하는 양성 TB1 및 TB2(대체 분석)†
양성	10	18	20	8
음성	723	715	713	725
불확정적	0	0	0	0
특이성(95% CI)	-	-	97.3% (713/733) (95.8-98.2)	-
음성률(95% CI)	98.6%(723/733) (97.5-99.3)	97.5%(715/733) (96.2-98.4)	-	98.9% (725/733) (97.9-99.5)

* TB 항원에 근거한 해석 - QFT-Plus(TB1 또는 TB2)에 대한 해석 기준에 맞는 양쪽(TB1 및 TB2) 또는 하나의 TB 튜브에서 Nil 값이 ≥ 0.35 IU/ml 인 경우 양성으로 판정됩니다.

† 대체 분석은 정보 제공용으로만 제공됩니다.

TB 감염 위험이 낮은 시험 대상자에서 총 20/733 명의 시험 대상자가 양성 결과를 보였습니다. 이들 중 8 명의 시험 대상자만이 TB1 및 TB2 튜브 모두에서 >0.35 IU/ml 값을 반환했습니다. QFT 분석과 QFT-Plus 분석 비교는 저위험 연구 코호트에서 수행되었으며, 전체 일치율 97.5%(715/733), 음성 일치율 98.3%(707/719)로 나타났습니다.

민감도

LTBI 에 대한 확정적인 표준 검사는 없지만, TB 감염이 질환의 필수 전구체이므로 *M. tuberculosis* 의 미생물 배양이 적합한 대용물이 됩니다.

QFT-Plus 의 임상적 민감도를 평가하는 다기관 연구는 배양 및/또는 PCR 에 의해 확인된 활성 *M. tuberculosis* 질환의 징후 및 증상이 나타나고 TB 치료를 받지 않았거나 채혈 전 치료 일수가 ≤ 14 일인 연구 대상자 434 명을 포함하여 수행했습니다. 이 연구는 미국 세 곳, 일본 세 곳, 호주 한 곳을 포함하여 7 곳의 독립적인 기관에서 수행되었습니다. QFT-Plus 검사는 QuantiFERON-TB Gold-In-Tube(QFT) 검사와 비교했습니다. 연구 기관 및 국가별로 층화된 임상적 민감도 성능 데이터에 대한 요약이 표 7 에 제공되어 있습니다. 성능 결과는 총유효 검사 수를 기반으로 합니다. QFT 및 QFT-Plus 의 불확정적 결과 빈도는 각각 2.3%(10/434) 및 2.5%(11/434)였습니다.

표 7. 기관, 국가, 전체로 총화된 임상 민감도 연구 성능 요약

기관	N	양성		음성		불확정적		민감도(95% CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
미국									
(#1) USA-5	15	13	13	2	2	0	0	86.67%(13/15) (62.12-96.26)	86.67% (13/15) (62.12-96.26)
(#2) USA-1	33	29	29	4	4	0	0	87.88%(29/33) (72.67-95.18)	87.88% (29/33) (72.67-95.18)
(#3) USA-4	5	5	5	0	0	0	0	100.0% (5/5) (56.55-100.0)	100.0% (5/5) (56.55-100.0)
미국 합계	53	47	47	6	6	0	0	88.7% (47/53) (77.4-94.7)	88.7% (47/53) (77.4-94.7)
일본									
(#4) JPN-2	76	72	67	1	3	3	6	98.63%(72/73) (92.64-99.76)	95.71% (67/70) (88.14-98.53)
(#5) JPN-3	99	97	98	2	1	0	0	97.98%(97/99) (92.93-99.44)	98.99% (98/99) (94.50-99.82)

다음 페이지에서 표 계속

이전 페이지로부터 표 계속

표 7. 기관, 국가, 전체로 총화된 임상 민감도 연구 성능 요약(계속)

기관	N	양성		음성		불확정적		민감도(95% CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
(#6) JPN-1	177	159	157	12	15	6	5	92.98%(159/171) (88.14-95.94)	91.28%(157/172) (86.11-94.64)
일본 합계	352	328	322	15	19	9	11	95.63%(328/343) (92.91-97.33)	94.43%(322/341) (91.5-96.4)
호주									
(#7) AU-2	29	27	29	1	0	1	0	96.43%(27/28) (82.29-99.37)	100.0% (29/29) (88.30-100.0)

위 표의 분석에는 불확정적인 결과가 포함되지 않았습니다.

QFT-Plus 의 민감도는 미국 88.7%, 일본 94.43%, 호주 100.0%였습니다. 전체 QFT-Plus 민감도는 94.09%(398/423)였습니다. QFT 의 민감도는 미국 88.7%, 일본 95.63%, 호주 96.43%였습니다. 전체 QFT 민감도는 94.81%(402/424)였습니다.

TB Antigen Tube 유형별 결과와 튜브 조합 결과를 분석하면 확인된 TB 감염 모집단에서 예상되는 결과의 예를 얻을 수 있었습니다(표 8).

표 8. TB Antigen Tube 별 QFT-Plus 민감도 연구 결과

	TB 항원-Nil(U/ml)에 근거한 해석		QFT-Plus(TB1 및/또는 TB2 에서 양성)
	TB1	TB2	
양성	388	397	398
음성	32	26	25
불확정적	14	11	11
민감도*(95% CI)	-	-	94% (398/423) (91.4-96.0)
양성률*(95% CI)	92.4% (388/420) (89.4-94.6)	93.9% (397/423) (91.1-95.8)	-

* 불확정적인 값 제외.

QFT 및 QFT-Plus 분석 비교는 배양 확인된 활성 TB 코호트(민감도 연구 코호트)에서 평가되었으며, 전체 일치율 95.9%, 양성 일치율 97.3%(391/402)로 나타났습니다.

표 9. QFT-Plus 가능성 비율

기관*	민감도	특이성	LR+	LR-
호주	100.00%	95.48%	22.11	0.00
일본	94.43%	97.83%	43.44	0.06
미국	88.68%	98.11%	47.00	0.12

* 합계

MTB 감염 위험 인자를 보유한 시험 대상자(혼합 위험 개인)를 대상으로 한 성능

TB 감염 혼합 위험 인자(예: HIV 양성, 활성 또는 잠복성 TB 치료 이력, 활성 TB 에 대한 노출 사례, HCW 상태 등)를 보유한 개인 601 명으로 구성된 코호트를 QFT 및 QFT-Plus 검사로 평가했습니다. 위험 인자는 표준화된 설문조사를 이용하여 확인했으며 개인은 모집 당시 활성 TB 와 관련된 증상을 보이지 않았습니다. 인구 통계 및 위험 인자는 표 10 에 보고되어 있습니다. 이 모집단에서 68/601 명(11.3%)의 시험 대상자가 양성 QFT-Plus 결과를 반환했으며, 양성 일치율과 음성 일치율은 각각 98.44% 및 99.07%로 나타났습니다(표 11). QFT-Plus 양성 시험 대상자 68 명으로 구성된 이 코호트에서 총 62 명의 시험 대상자가 TB1 및 TB2 튜브 모두에서 양성되었고, 시험 대상자 2 명은 TB1 에서만, 시험 대상자 4 명은 TB2 에서만 양성되었습니다. 불확정적인 결과는 관찰되지 않았습니다(0/601).

표 10. 혼합 코호트에서 TB 감염 위험과 관련된 인구 통계 및 요인

총시험 대상자(601)		수	비율(%)
성별	남성	539	89.7%
	여성	62	10.3%
연령(년)	범위	18-70	-
	평균	46.7	-
BCG 접종	예	15	2.5%
	아니요	586	97.5%
HIV 양성 또는 HTLV 바이러스 양성 판정	예	12	2.0%
	아니요	589	98%
이전에 활성 TB 진단을 받음	예	11	1.8%
	아니요	590	98.2%
TB 에 대한 투베르쿨린 피부 검사(TST)/망투 검사 양성 판정	예	47	7.8%
	아니요	554	92.2%
활성 또는 잠복성 TB 치료를 받은 적이 있음	예	35	5.8%
	아니요	566	94.2%
교도소에서 생활하거나 일하거나 자원 봉사한 적이 있음(>1 개월)	예	373	62.1%
	아니요	228	37.9%
노숙자 보호소에서 생활하거나 일하거나 자원 봉사한 적이 있음(>1 개월)	예	525	87.4%
	아니요	76	12.6%
의료 종사자	예	8	1.3%
	아니요	593	98.7%
활성 TB 질환이 있거나 의심되는 사람과의 긴밀한 접촉	예	9	1.5%
	아니요	592	98.5%

표 11. 잠복성 TB 감염의 알려진 위험 인자를 보유한 시험 대상자에 대한 QFT-Plus 및 QFT의 성능 비교 요약

		QFT		
		양성(+)	음성(-)	합계
QFT-Plus	양성(+)	63	5*	68
	음성(-)	1*	532	533
	총	64	537	601

*불일치 검체 6 개 모두 TB Antigen Tube 의 IFN-γ 수치가 분석 컷오프에 가까웠습니다.

QFT 결과 및 QFT-Plus 결과 간 양성 일치율(Positive Percent Agreement, PPA) 및 음성 일치율(Negative Percent Agreement, NPA)은 다음과 같습니다.

- PPA: 98.44%(63/64), 95%CI(91.67, 99.72)
- NPA: 99.07%(532/537), 95% CI(97.84, 99.60)

아래 표 12에서는 BCG 백신을 접종한 연구 대상자에서 QFT-Plus의 성능을 QFT 검사와 비교하여 보여줍니다.

표 12. BCG 백신을 접종한 연구 대상자에서 QFT-Plus 및 QFT 검사의 성능 비교(민감도, 특이성, LTBI 연구 대상자 통합 데이터)

		QFT		
		양성(+)	음성(-)	합계
QFT-Plus	양성(+)	66	5	71
	음성(-)	3	268	271
	총	69	273	342*

* 불확정적인 결과로 인해 민감도 연구 대상자 두 명이 분석에서 제외되었습니다

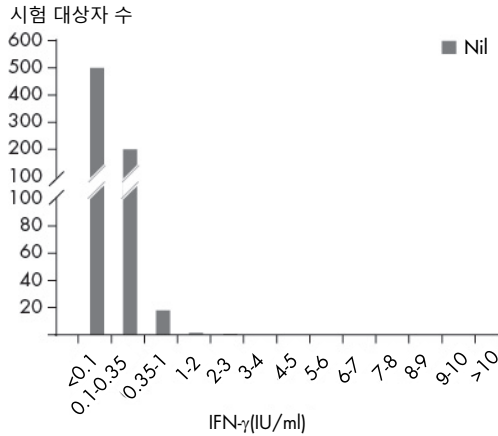
- PPA = 95.6%(66/69), 95%CI(87.98, 98.51)
- NPA = 98.2%(268/273), 95%CI(95.79, 99.22)

예상값

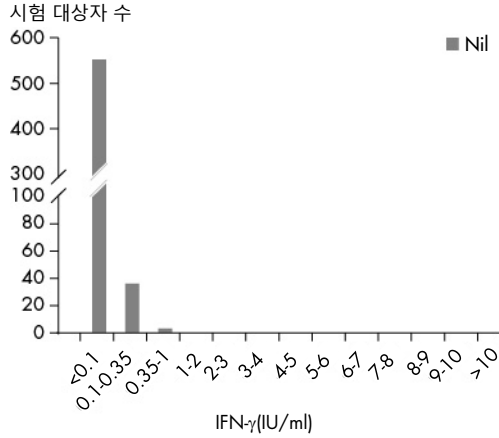
관찰된 반응 분포 - 위험 증화

임상시험에서 TB1, TB2, 대조물질 튜브에 대해 다양한 IFN- γ 반응이 관찰되었으며, *M. tuberculosis* 감염 위험별로 증화되었습니다(그림 4-그림 7). 혼합 위험군은 TB 노출의 위험 인자가 있는 대상자와 없는 대상자를 포함한 일반적인 검사 대상 모집단을 대표하는 시험 대상자로 구성되며, 이때 활성 TB 의 가능성은 거의 없습니다(즉, LTBI).

A



B



C

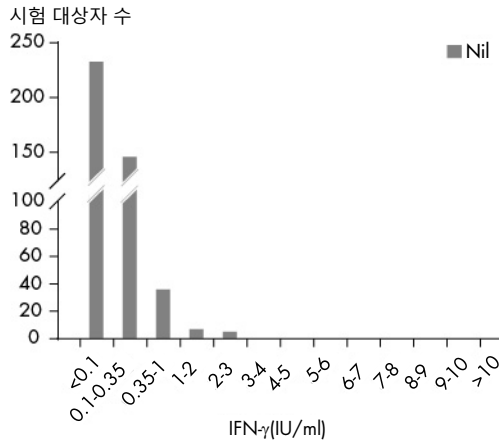
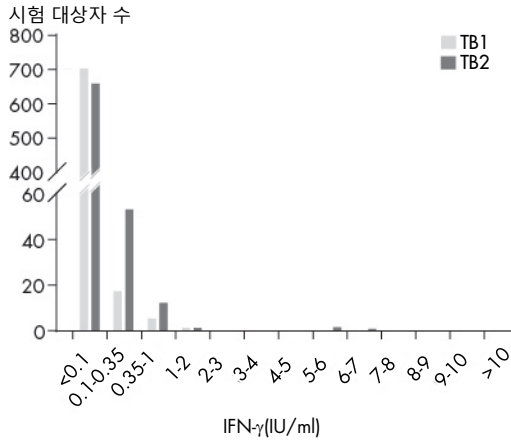
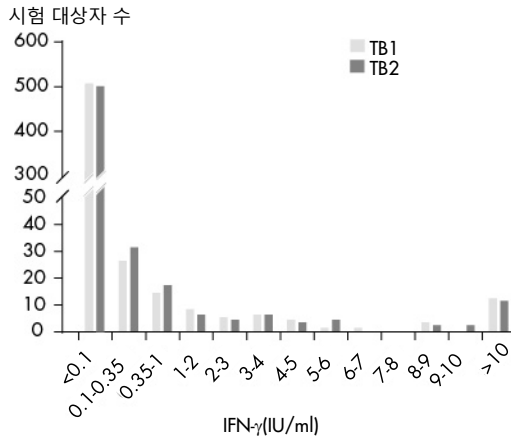


그림 4. Nil의 분포. A 저위험 모집단(n=744)에서 Nil 값의 분포. B 혼합 위험 모집단(n=601)에서 Nil 값의 분포. C 배양으로 확인된 *M. tuberculosis* 감염 모집단에서 Nil 값의 분포(n=416)

A



B



C

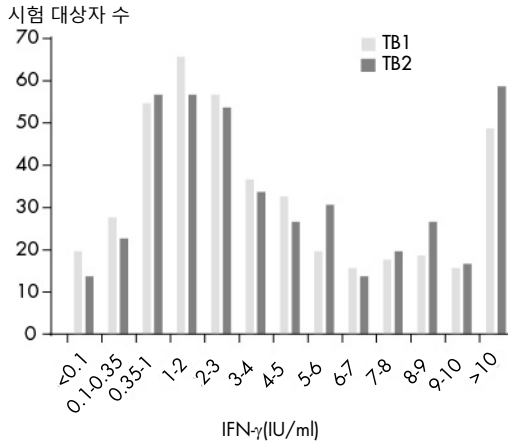
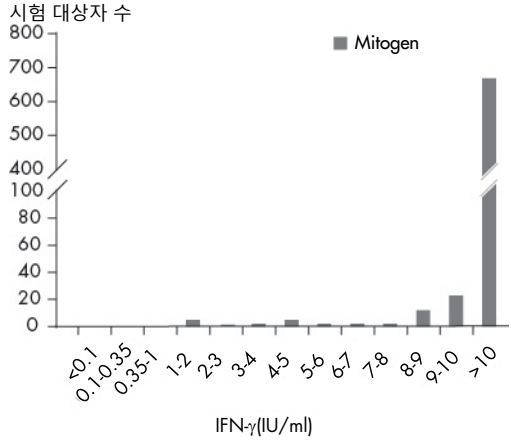
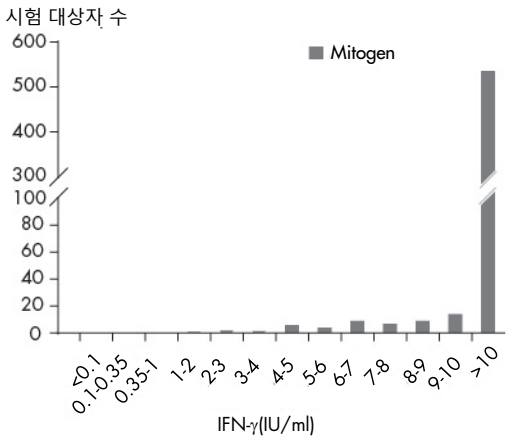


그림 5. (Nil 을 뺀) TB1 및 TB2 의 분포. A 저위험 모집단(n=744)에서 (Nil 을 뺀) TB1 및 TB2 값의 분포. B 혼합 위험 모집단(n=601)에서 (Nil 을 뺀) TB1 및 TB2 값의 분포. C 배양으로 확인된 *M. tuberculosis* 감염 모집단에서 (Nil 을 뺀) TB1 및 TB2 값의 분포(n=416)

A



B



C

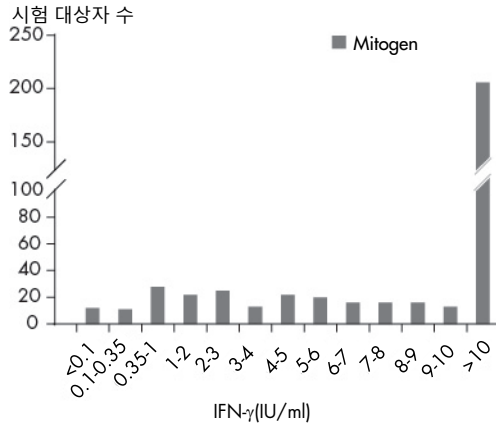


그림 6. (Nil 을 뺀) Mitogen 의 분포. A 저위험 모집단(n=744)에서 (Nil 을 뺀) Mitogen 값의 분포. B 혼합 위험 모집단(n=601)에서 (Nil 을 뺀) Mitogen 값의 분포. C 배양으로 확인된 *M. tuberculosis* 감염 모집단에서 (Nil 을 뺀) Mitogen 값의 분포(n=415)

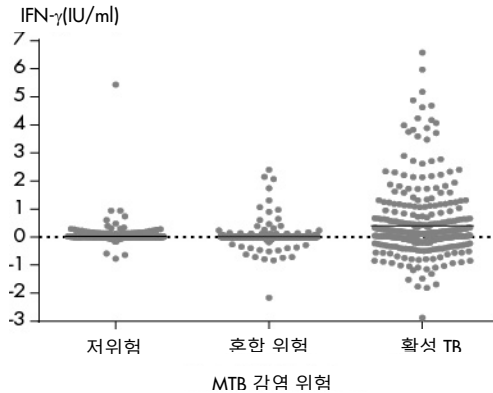


그림 7. 위험별로 증화된 (Nil 을 뺀) TB1 및 TB2 값 사이에서 관찰된 차이. 저위험, 활성 위험, 혼합 위험 코호트 간 차이를 보여주는 혼합 위험 코호트 연구 데이터가 포함됩니다. 이 데이터 분석에는 알려진 위험 인자를 보유한 혼합 위험 코호트가 포함되었습니다. 따라서 저위험 코호트는 n=733, 혼합 위험 코호트는 n=588, 활성 TB 코호트는 n=357 입니다. 각 시험 대상자에 대한 정량적 차이(IU/ml)는 TB2 값에서 TB1 값을 빼서 구했습니다.

안전 및 성능 요약

안전 및 성능 요약은 EUDAMED 웹사이트에서 확인할 수 있습니다.

분석 성능 특징

분석 성능

분석 컷오프

QFT-Plus 분석 컷오프는 BCG 백신을 접종하고 감염되지 않은 것으로 추정되었으며 확인된 TB 노출 위험 인자가 없는 시험 대상자 216 명과 *M. tuberculosis* 감염이 배양으로 확인된 시험 대상자 118 명의 데이터를 사용하여 결정되었습니다. 민감도 및 특이성 데이터를 결합하고 수신기 작업자 특성(Receiver Operator Characteristic, ROC) 곡선 분석으로 분석했습니다. ROC 분석을 사용하여 분석한 민감도 및 특이성 데이터는 최적의 ELISA 컷오프가 0.35 IU/mL 임을 보여주었습니다(그림 8 참고).

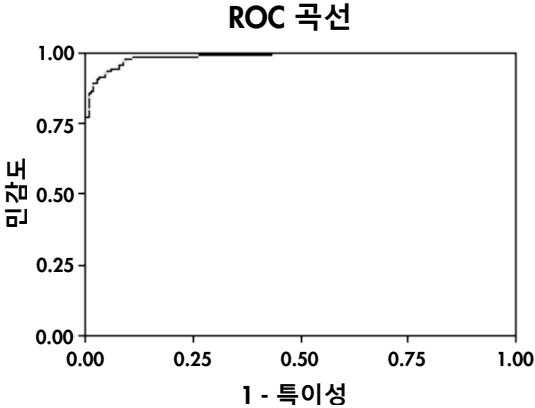


그림 8. 상위 ESAT-6 및 CFP-10 반응에 대한 ROC 곡선.

표 13. 다양한 컷오프에서 ELISA 에 대한 민감도 및 특이성 값

컷오프 IU/ml IFN- γ	민감도 %	95% CI	특이성 %	95% CI	민감도 + 특이성
0.20	91.53	84.97-95.86%	96.31	92.87-98.40%	187.84
0.23	91.53	84.97-95.86%	96.77	93.47-98.69%	188.30
0.26	90.68	83.93-95.25%	96.77	93.47-98.69%	187.45
0.28	90.68	83.93-95.25%	97.24	94.08-98.98%	187.92
0.30	89.83	82.91-94.63%	97.24	94.08-98.98%	187.07
0.31	88.98	81.90-94.00%	97.24	94.08-98.98%	186.22
0.33	88.98	81.90-94.00%	97.70	94.71-99.25%	186.68
0.35	88.98	81.90-94.00%	98.16	95.35-99.50%	187.14
0.39	88.14	80.90-93.36%	98.16	95.35-99.50%	186.3
0.42	87.29	79.90-92.71%	98.16	95.35-99.50%	185.45
0.43	86.44	78.92-92.05%	98.16	95.35-99.50%	184.6
0.45	86.44	78.92-92.05%	98.62	96.01-99.71%	185.06

다음 페이지에서 표 계속

이전 페이지로부터 표 계속

표 13. 다양한 컷오프에서 ELISA 에 대한 민감도 및 특이성 값

컷오프 IU/ml IFN- γ	민감도 %	95% CI	특이성 %	95%CI	민감도 + 특이성
0.47	85.59	77.94-91.38%	99.08	96.71-99.89%	184.67
0.48	84.75	76.97-90.70	99.08	96.71-99.89%	183.83
0.50	83.90	76.00-90.02%	99.08	96.71-99.89%	182.98

선형성

알려진 IFN- γ 농도의 혈장 풀 11 개의 복제본 5 개를 ELISA 플레이트에 무작위로 배치하여 QFT-Plus ELISA 가 선형임을 입증했습니다. 선형 회귀선은 경사 1.002 ± 0.011 및 상관 계수 0.99 입니다(그림 9).

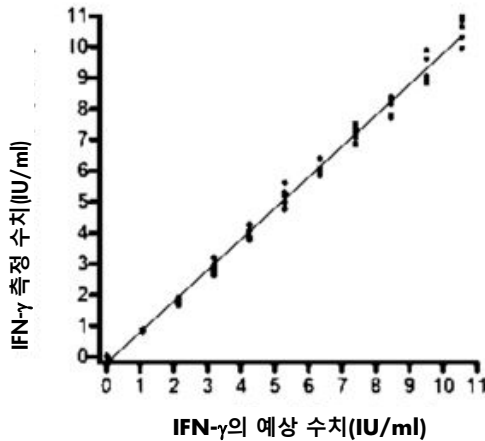


그림 9. 선형성 연구 회귀 분석 그림 - 높은 풀 평균 = $-0.24 + 0.9964 \cdot$ 예상.

재현성

작업자가 여러 명인 여러 연구 기관에서 QFT-Plus 의 성능을 평가하기 위해 다기관 연구 재현성 연구가 수행되었습니다. 이는 외부 검사 기관 세 곳과 수집 기관 한 곳에서 수행한 전향적 연구입니다. 양성 총 32 명 및 음성 총 34 명(QFT 검사로 판별)의 연구 대상자가 등록되었습니다. 연구 대상자는 미국의 의료 종사자로 구성되었습니다. 연구 대상자는 직업으로 인한 TB 노출 위험이 혼합된 그룹 또는 TB 발병률이 50/100,000 을 초과하는 지역에서 태어난 외국 태생 의료 종사자를 대표합니다.

리튬-헤파린 채혈 튜브 세 개는 채집 기관에서 각 연구 대상자로부터 얻었습니다. 그런 다음 리튬-헤파린 채혈 튜브를 세 곳의 각 검사 기관으로 옮겨 QFT-Plus Blood Collection Tubes 두 세트(QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen, Nil)에 분주한 다음 QFT-Plus 분석 절차에 따라 검사했습니다. 각 기관에서는 두 명 이상의 작업자가 연구 대상자당 두 번의 검사를 독립적으로 실행했습니다. 각 작업자에게는 다른 작업자가 얻은 결과를 알리지 않고 연구 대상자의 QFT 검사 결과를 알리지 않았습니다.

연구 대상자 66 명 각각에 대해 검사 기관 세 곳 모두에서 결과 여섯 개가 생성되어 총 396 개의 데이터 포인트가 생성되었습니다. 재현성 결과에 대한 요약은 표 14 에 제공되어 있습니다.

표 14. 재현성 연구 결과 요약 - 작업자 간 정성적 결과에 대한 기관 일치율 이내, N = 66 환자 검체개

기관 1 - 작업자 2 명	기관 2 - 작업자 2 명	기관 3 - 작업자 3 명
64/66 = 96.97%	64/66 = 96.97%	59/66 = 89.39%
튜브 세트 1 및 튜브 세트 2 의 정성적 결과 일치	튜브 세트 1 및 튜브 세트 2 의 정성적 결과 일치	튜브 세트 1 및 튜브 세트 2 의 정성적 결과 일치

모든 연구 기관의 정성적 일치율은 94.7%(375/396)입니다. 이 계산에서 일치하는 검사 결과 합계(375 개)에는 6 개 결과 모두 일치, 6 개 결과 중 5 개 일치, 6 개 결과 중 4 개 일치, 6 개 결과 중 3 개 일치하는 경우가 결합되어 포함됩니다.

로트 간 반복성

QFT 튜브와 비교할 때 QFT-Plus Blood Collection Tubes 의 로트 간 변동성을 판별하는 연구가 수행되었습니다. 총 30 명의 시험 대상자(QFT 검사로 판별된 TB 양성 15 명 및 TB 음성 15 명)가 검사를 받았습니다. QFT-Plus TB1, TB2, QFT TB Blood Collection Tubes 각각의 세 가지 로트가 이 연구에 포함되었습니다. 채혈 튜브 로트별로 공여자당 세 개의 복제본을 검사했습니다. Nil 및 Mitogen 튜브는 각각 하나의 복제본으로 검사했습니다.

각 시험 대상자의 혈액을 리튬-헤파린 채혈 튜브에 채혈한 후 1 ml의 혈액을 QFT-Plus 및 QFT-Plus Blood Collection Tubes 에 각각 옮겨 분석 절차에 따라 검사했습니다. 각 양성 및 음성 검체 그룹에서 QFT-Plus Tubes 결과의 총분산이 QFT 튜브 결과의 총분산보다 월등히 크지 않아야 합니다. 총분산은 Levene의 분산 균질성(Homogeneity of Variance, HOV) 검사로 지정된 p 값으로 결정되었습니다. p 값이 유의미하지 않거나($p > 0.05$) QFT-Plus TB Tubes 의 변동이 QFT TB 튜브의 변동보다 낮으면 QFT-Plus 및 QFT TB 튜브 간 변동이 발생합니다.

표 15. Levene의 HOV 검사를 사용한 QFT-Plus 및 QFT TB Blood Collection Tubes 의 분산 비교

검체 유형	차이	효과	의존성	P-값	유의미 여부
양성	TB2 대 QFT	Sub_Type	잔차	0.0378	예
양성	TB2 대 QFT	Sub_Type	잔차	0.0540	아니요
음성	TB2 대 QFT	Sub_Type	잔차	0.1025	아니요
음성	TB2 대 QFT	Sub_Type	잔차	0.6344	아니요

QFT-Plus 및 QFT TB Blood Collection Tubes 간 변동은 양성 시험 대상자에게서 검사했을 때 QFT-Plus TB2 튜브를 제외하고는 유의미하지 않았습니다. 표준 편차 추정치를 분석할 때 QFT-Plus TB2 튜브에서 관찰되는 변동은 표 16 과 같이 QFT TB 튜브(0.07641)보다 작습니다(0.06089). 따라서 QFT-Plus TB1 및 TB2 Blood Collection Tubes 의 변동은 QFT TB Blood Collection Tube 보다 크지 않았습니다.

표 16. 잔차에 대한 표준 편차 및 양성 시험 대상자에 대한 95% 신뢰 구간

검체 유형	하위 유형	표준 편차 추정치	95% LCL	95% UCL
양성	QFT	0.07641	0.06826	0.08680
양성	TB1	0.06275	0.05605	0.07127
양성	TB2	0.06089	0.05439	0.06917

로트 내 반복성

QFT-Plus TB Blood Collection Tubes 혈액 복제본에서 IFN- γ 농도를 비교하여 QFT-Plus Blood Collection Tubes 의 로트 내 재현성을 평가하는 연구를 수행했습니다.

TB 감염이 확인된 동일한 시험 대상자의 혈액 검체 하나에서 나온 분주 여섯 개를 두 QFT-Plus Tubes(TB1 및 TB2) 모두 각각 하나의 로트에서 반복 채혈 튜브 6 개로 실행했습니다. 검사는 시험 대상자 13 명에게 수행했습니다. %CV는 표 17에 표시된 것처럼 평균 %CV를 생성하기 위해 공여자별 및 전체 공여자에 대해 계산되었습니다.

표 17. TB 양성 시험 대상자에서 각 QFT-Plus TB Blood Collection Tube 의 평균, 표준 편차, 최솟값, 중앙값, 최댓값에 대한 %CV

QFT-Plus 튜브	검체 크기	평균(%CV)	표준 편차	최솟값	중앙값	최댓값
TB1	13	13.31	6.88	4.17	12.87	29.56
TB2	13	13.04	7.48	4.86	10.75	29.44

결과는 TB1 및 TB2 에 대한 평균 %CV 가 -13%으로 나타나 $\leq 30\%$ 허용 기준을 충족하고 로트 내 반복성을 입증했습니다.

공백 한계

공백 한계는 QFT-Plus 분석에 대해 평가되었습니다. 각각 14 개의 개별적인 정상 사람 혈장 검체(블랭크)로 이루어진 복제물 두 개를 QFT-Plus ELISA 로트 2 개를 사용하여 작업자 3 명이 3 일간의 검사에서 검사 날짜당 한 명의 작업자가 각 ELISA 키트 로트에서 총 84 개의 복제본에 대해 검사했습니다.

ELISA 키트 로트 2 개의 공백 한계값(IU/ml)은 표 18 에 표시된 대로 별도로 계산되었습니다.

표 18. QFT-Plus ELISA kit 로트 2 개의 공백 한계값(IU/ml)

QFT-Plus ELISA Kit	공백 한계 추정치(IU/ml)
키트 1	0.030
키트 2	0.040

두 QFT-Plus ELISA kit 로트에서 더 큰 공백 한계값인 0.040 IU/ml 가 최종 공백 한계값으로 보고되었습니다.

검출 한계

검출 한계는 QFT-Plus 분석으로 평가했습니다. TB 음성 사람 혈장 풀은 14 개의 개별 혈장 검체를 결합하여 생성했습니다. 작업자 3 명은 각각 완충액에 희석된 1.0 IU/mL 의 IFN- γ 기준 표준 스톡을 준비했습니다. 8 가지 농도의 희석 시리즈가 만들어졌습니다. 이 연구는 2 개의 QFT-Plus ELISA kit 로트를 사용하여 3 명의 교대 작업자가 3 일 동안 수행했습니다. 검사 날짜별로 일련의 희석 시리즈로 구성된 각 세트 내에서 각 농도의 복제본 5 개를 QFT-Plus ELISA kit 로트별로 각 IFN- γ 농도 희석으로 총 45 개의 복제본에 대해 검사했습니다.

검사한 각 QFT-Plus ELISA kit 로트의 검출 한계값은 표 19 에 표시된 대로 별도로 계산되었습니다.

표 19. QFT-Plus ELISA kit 로트 2 개의 검출 한계 추정값(IU/mL)

QFT-Plus ELISA Kit	확률	농도 추정치(IU/ml)	추정치에 대한 하위 95%의 신뢰 한계	추정치에 대한 상위 95%의 신뢰 한계
키트 1	0.95	0.063	0.060	0.067
키트 2	0.95	0.065	0.060	0.073

두 QFT-Plus ELISA kit 로트에서 계산된 더 큰 검출 한계값인 0.065 IU/mL 가 최종 검출 한계값으로 보고되었습니다.

간섭 물질

IFN- γ 의 QFT-Plus ELISA 검출 성능에 잠재적 간섭 물질이 미치는 영향을 측정하는 연구가 수행되었습니다. 이 검사에 포함된 간섭물은 트리글리세라이드(총), 헤모글로빈, 단백질(총혈청), 빌리루빈(결합), 빌리루빈(비결합), 아바카비르 황산염, 시클로스포린, 프레드니솔론입니다. 서로 다른 간섭물 농도를 사용하여 알려진 농도의 IFN- γ 가 포함된 혈장 풀 다섯 개를 준비했습니다. 기본 풀 IFN- γ 수치는 IFN- γ 가 미리 결정된 양으로 존재하도록 (약 0.21, 0.45, 1.4 IU/mL) 사전에 준비되었습니다. 그런 다음 이 풀은 간섭물 풀을 준비하는데 사용되었습니다. 검사한 간섭물 농도는 0 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL 이었습니다. 목표 간섭물 농도는 기준 간격, 병리학적 값, 치료 범위, 독성 범위를 기반으로 하거나 공급업체 또는 일반 임상 수준에서 권장하는 사항을 따랐습니다. 간섭물 검체 농도 수준별로 복제물 6 개를 검사했습니다.

검체 농도별로 두 검체 t-검사를 수행하여 표 20 및 21 에 표시된 대로 대조물질(즉, 무간섭물 수준)과 대비되는 일차 간섭물 수준의 평균 $\log_{10}(\text{IU/mL})$ 차이를 비교했습니다. 평균 반응의 차이 추정치도 해당하는 양측 95% 신뢰 한계 및 p 값과 함께 보고되었습니다.

표 20. Log₁₀ IU/ml: 각 간섭물 및 IFN- γ 농도 수준에 대한 대조물질과 일차 간섭물 수준 간 평균차에 대한 T-검사 요약 표

간섭물	간섭물 수준	검체 농도(IU/ml)	분산	평균차	95% CI 미만	95% CI 초과	P-값	통과
트리글리세라이드	높음	1.4	같음	0.019	-0.040	0.077	0.491	예
		0.45	같음	0.004	-0.022	0.030	0.732	예
		0.21	같음	0.006	-0.035	0.047	0.759	예
헤모글로빈	높음	1.4	같음	-0.005	-0.42	0.032	0.784	예
		0.45	같음	-0.000	-0.023	0.023	0.981	예
		0.21	같음	0.000	-0.034	0.035	0.980	예
단백질	높음	1.4	같음	0.004	-0.034	0.042	0.836	예
		0.45	같음	0.001	-0.38	0.040	0.962	예
		0.21	같음	-0.008	-0.076	0.060	0.809	예
빌리루빈 결합	높음	1.4	같음	-0.011	-0.057	0.034	0.589	예
		0.45	같음	-0.002	-0.058	0.053	0.923	예
		0.21	같음	-0.014	0.074	0.046	0.625	예
비결합 빌리루빈	높음	1.4	같음	-0.008	-0.041	0.026	0.614	예
		0.45	같음	-0.000	-0.042	0.041	0.982	예
		0.21	같음	-0.000	-0.048	0.048	0.989	예
아바카비르	높음	1.4	같음	0.008	-0.025	0.041	0.601	예
		0.45	같음	0.012	-0.019	0.044	0.412	예
		0.21	같음	-0.006	-0.052	0.040	0.770	예

다음 페이지에서 표 계속

이전 페이지로부터 표 계속

표 20. log₁₀ IU/mL: 각 간섭물 및 IFN- γ 농도 수준에 대한 대조물질과 일차 간섭물 수준 간 평균차에 대한 T-검사 요약 표

간섭물	간섭물 수준	검체 농도(IU/ml)	분산	평균차	95% CI 미만	95% CI 초과	P-값	통과
시클로스포린	높음	1.4	같음	0.014	-0.020	0.047	0.383	예
		0.45	같음	0.005	-0.035	0.045	0.773	예
		0.21	같음	0.024	-0.008	0.056	0.131	예
프레드니솔론	높음	1.4	같음	0.017	-0.017	0.050	0.293	예
		0.45	같음	0.000	-0.036	0.036	0.979	예
		0.21	같음	0.015	-0.035	0.065	0.524	예

표 21. Log10 IU/ml: 각 간섭물 및 IFN- γ 농도 수준에 대한 대조물질과 높은 간섭물 수준 간 평균차에 대한 T-검사 요약 표

간섭물	간섭물 수준	검체 농도(IU/ml)	분산	평균차	95% CI 미만	95% CI 초과	P-값	통과
트리글리세라이드	높음	1.4	같음	0.053	-0.004	0.110	0.063	예
		0.45	같음	0.039	-0.021	0.058	<.001	예
		0.21	같음	0.034	-0.002	0.071	0.061	예
헤모글로빈	높음	1.4	같음	-0.001	-0.042	0.040	0.967	예
		0.45	같음	0.016	-0.007	0.040	0.152	예
		0.21	같음	0.014	-0.030	0.059	0.489	예
단백질	높음	1.4	같음	-0.030	-0.071	0.011	0.136	예
		0.45	같음	0.000	-0.046	0.046	0.992	예
		0.21	같음	-0.045	-0.103	0.012	0.109	예
빌리루빈 결합	높음	1.4	같음	0.001	-0.046	0.048	0.961	예
		0.45	같음	0.012	-0.043	0.067	0.639	예
		0.21	같음	0.015	-0.044	0.074	0.586	예
비결합 빌리루빈	높음	1.4	같음	0.015	-0.011	0.042	0.231	예
		0.45	같음	0.015	-0.023	0.052	0.411	예
		0.21	같음	0.012	-0.033	0.057	0.566	예
아바카비르	높음	1.4	같음	0.013	-0.015	0.040	0.322	예
		0.45	같음	0.015	-0.014	0.044	0.283	예
		0.21	같음	0.008	-0.034	0.050	0.677	예

다음 페이지에서 표 계속

이전 페이지로부터 표 계속

표 21. log₁₀ IU/mL: 각 간섭물 및 IFN- γ 농도 수준에 대한 대조물질과 높은 간섭물 수준 간 평균차에 대한 T-검사 요약 표

간섭물	간섭물 수준	검체 농도(IU/mL)	분산	평균차	95% CI 미만	95% CI 초과	P-값	통과
시클로스포린	높음	1.4	같음	0.002	-0.019	0.024	0.816	예
		0.45	같음	0.007	-0.030	0.043	0.682	예
		0.21	같음	0.015	-0.007	0.038	0.155	예
프레드니솔론	높음	1.4	같음	0.007	-0.016	0.030	0.518	예
		0.45	같음	-0.001	-0.034	0.033	0.964	예
		0.21	같음	0.021	-0.025	0.068	0.334	예

결과는 트리글리세라이드 0.45 IU/mL 농도 수준을 제외하고 일차 간섭 수준과 대조물질(무간섭 수준) 간 및 높은 간섭물 수준에 대해 유의미한 차이를 나타내지 않았습니다. 평균차는 +/- 2 표준 편차 범위 내에 있는 것으로 판별되었습니다. 이는 해당 차이가 분석의 예상 변동성 내에 있고 트리글리세라이드가 QFT-Plus ELISA 에 간섭 효과를 미치지 않음을 나타냅니다.

폐기

관련 혈액 취급 지침을 준수하십시오. 혈액 또는 혈액 제제와 접촉한 검체 및 물질은 연방, 주 및 지역 규정에 따라 폐기하십시오.

참고 문헌

1. Andersen, P. et al. (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 356, 1099.
2. Balcells, M.E. et al. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int. J. Infect. Dis.* 12, 645.
3. Matulis, G. et al. (2007) Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen specific IFN-gamma assay. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 84.
4. Rothel, J.S., Andersen, P. (2005) Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: Is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 3, 981.
5. Stebler, A. et al. (2008) Whole-blood interferon-gamma release assay for baseline tuberculosis screening of healthcare workers at a Swiss university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29, 681.
6. Lewinsohn, D.M. et al. (2001) Classically restricted human CD8+ T lymphocytes derived from *Mycobacterium tuberculosis*-infected cells: definition of antigenic specificity. *J. Immunol.* 166, 439.
7. Lewinsohn, D.A. et al. (2007) Immunodominant tuberculosis CD8 antigens preferentially restricted by HLA-B. *PLoS Pathol.* 3, 1240.
8. Barcellini, L. et al. (2016) First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur. Respir. J.* 47, 1587.
9. Day, C.L. et al. (2011) Functional capacity of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. *J. Immunol.* 187, 2222.

10. Rozot, V. et al. (2013) Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. Eur. J. Immunol. 43, 1568.
11. Nikolava, M. et al. (2013) Antigen-specific CD4- and CD8-positive signatures in different phases of Mycobacterium tuberculosis infection. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 75, 277.
12. Chicchio, T. et al. (2014) Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. J. Infect. 69, 533.
13. Ongaya, A. et al. (2013) Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cell recall in convalescing TB subjects with HIV co-infection. Tuberculosis 93, S60.
14. Lanicioni, C. et al. (2012) CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 185, 206.
15. Mazurek, G.H., et al.; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010) Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010. MMWR Recomm. Rep. 59, 1.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

문제 해결 가이드

이 문제 해결 가이드는 발생 가능한 문제를 해결하는 데 도움을 줄 수 있습니다. 기술 지원 및 자세한 정보는 www.qiagen.com/Support 에서 기술 지원 센터를 참조하십시오(연락처 정보는 www.qiagen.com 에 방문하시기 바랍니다).

의견 및 제안

ELISA 문제 해결

비특이성의 발색 현상

- | | |
|-----------------------|--|
| a) 플레이트가 완전히 세척되지 않음 | 400 μ l/well 의 세척 완충액으로 플레이트를 최소 6 회 이상 씻어냅니다. 사용하는 세척기에 따라 6 회를 초과하는 세척 주기가 필요할 수도 있습니다. 각 주기 사이에 5 초 이상의 담금 시간이 있어야 합니다. |
| b) ELISA 웰의 교차 오염 | 검체를 피펫팅 및 혼합하는 동안 주의하여 위험을 최소화합니다. |
| c) 키트/구성품의 유효 기한이 만료됨 | 만료일 전에 키트를 사용하십시오. 재구성된 표준 물질 및 접합체 100x 농축액을 재구성일로부터 3 개월 내에 사용하도록 합니다. |
| d) 효소 기질 용액이 오염됨 | 청색으로 착색된 경우 기질을 폐기합니다. 반드시 깨끗한 시약 용기를 사용합니다. |

의견 및 제안

- e) 채취 전 QFT-Plus Blood Collection Tubes 내에서 혈장 혼합
원심분리 후 채취 전에 위아래로 피펫팅하거나 어떤 방식으로든 혈장을 혼합하지 마십시오. 항상 젤 표면의 물질을 건드리지 않도록 주의합니다.

표준에 대한 낮은 광학 밀도 판독치

- a) 표준 물질 희석 오류
이 사용 설명서에 따라 키트 표준 물질 희석액이 올바르게 준비되었는지 확인합니다.
- b) 피펫팅 오류
피펫이 제조업체의 지침에 따라 캘리브레이션 및 사용되는지 확인합니다.
- c) 배양 온도가 너무 낮음
ELISA 배양은 실온($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)에서 수행해야 합니다.
- d) 배양 시간이 너무 짧음
플레이트에서 접합체, 표준 물질, 검체를 120 ± 5 분 동안 배양해야 합니다. 효소 기질 용액은 플레이트에서 30 분간 배양해야 합니다.
- e) 잘못된 플레이트 리더 필터 사용
기준 필터를 620-650 nm 에 두고 450 nm 에서 플레이트를 판독합니다.
- f) 시약이 너무 차가움
접합체 100x 농축액을 제외한 모든 시약은 분석 시작 전에 실온에 이르도록 해야 합니다. 이렇게 하는 데 약 1 시간이 걸립니다.

의견 및 제안

- g) 키트/구성품의 유효 기한이 만료됨 키트를 유효 기한 전에 사용하는지 확인합니다. 재구성된 표준 물질 및 접합체 100x 농축액을 재구성일로부터 3 개월 내에 사용하도록 합니다.

높은 배경

- a) 플레이트가 완전히 세척되지 않음 400 µl/well 의 세척 완충액으로 플레이트를 최소 6 회 이상 씻어냅니다. 6 회 이상의 세척 주기가 필요합니다. 각 주기 사이에 5 초 이상의 담금 시간이 있어야 합니다.
- b) 배양 온도가 너무 높음 ELISA 배양은 실온(22°C ± 5°C)에서 수행해야 합니다.
- c) 키트/구성품의 유효 기한이 만료됨 키트를 유효 기한 전에 사용하십시오. 재구성된 표준 물질 및 접합체 100x 농축액을 재구성일로부터 3 개월 내에 사용하도록 합니다.
- d) 효소 기질 용액이 오염됨 청색으로 착색된 경우 기질을 폐기합니다. 반드시 깨끗한 시약 용기를 사용합니다.

비선형 표준 곡선 및 중복 변동성

- a) 플레이트가 완전히 세척되지 않음 400 µl/well 의 세척 완충액으로 플레이트를 최소 6 회 이상 씻어냅니다. 6 회 이상의 세척 주기가 필요합니다. 각 주기 사이에 5 초 이상의 담금 시간이 있어야 합니다.
- b) 표준액 희석 오류 본 사용 설명서에 따라 표준 물질 희석을 올바르게 준비합니다.

의견 및 제안

- c) 충분히 혼합되지 않음 시약을 거꾸로 하여 또는 서서히 볼텍싱하여 완전히 혼합시킨 후에 플레이트에 첨가합니다.

- d) 분석항목 설정 중에 검체 및 표준액 첨가는 연속적인 방식으로 수행해야 합니다.
일정하지 않은 피펫팅 분석항목을 시작하기 전에 모든 시약을 준비해야 합니다.
기법 또는 간섭 발생

기호

사용 설명서 또는 포장물 및 라벨에는 다음과 같은 기호가 표시됩니다.

기호

기호 정의



<N>

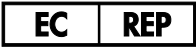
<N>회 반응에 충분한 시약 포함



사용 기한



이 제품은 체외 진단 의료 기기에 대한 유럽 규정 2017/746 의 요구 사항을 충족합니다.



유럽 공동체/유럽 연합의 공식 대리인



체외 진단용 의료 기기



카탈로그 번호



로트 번호



재료 번호(즉 구성품 라벨링)



구성품



내용물



수



국제 거래 단위 번호

Rn

R 은 사용 설명서의 개정 버전을 나타내며, n 은 개정 번호입니다

기호

기호 정의



온도 제한



제조업체



사용 설명서 참조



직사광선으로부터 보호



경고/주의 또는 주의, 함께 제공되는 문서 참조

An in vitro diagnostic test using a peptide cocktail simulating ESAT-6 and CFP-10 proteins to stimulate cells in heparinized whole blood.

ESAT-6 및 CFP-10 단백질을 시뮬레이션하는 펩티드 콕테일을 이용하여 헤파린 처리된 전혈 내 세포를 자극하는 체외 진단 검사



동물성 생물학적 물질 함유



사람의 생물학적 물질 함유

기호

기호 정의

UDI

의료 기기 고유식별코드

tartrazine

타트라진 함유

sulfuric acid

황산 함유

부록 A: 기술 정보

불확정적 결과

불확정적 결과는 흔하지 않으며 검사받는 개인의 면역 상태와 관련이 있을 수 있지만(5), 상기 사용 지침을 따르지 않을 경우 다수의 기술적 요인(예: 부적절한 채혈 튜브 취급/보관, 충분하지 않은 ELISA 플레이트 세척)과 연관될 수도 있습니다.

시약 보관, 채혈 또는 혈액 검체의 취급에 대하여 기술적인 문제가 의심되는 경우 새 혈액 시료로 전체 QFT-Plus 검사를 반복하십시오. 불충분한 세척 또는 ELISA 검사에 다른 절차상 이탈이 의심되는 경우 자극된 혈장의 ELISA 검사를 반복할 수 있습니다. 의사가 시료를 다시 채취하거나 다른 절차를 취하도록 적절하게 선택할 수 있습니다.

응고된 혈장 검체

혈장 검체의 장기 보관 시 피브린 응고가 발생하는 경우, 검체를 원심분리하여 응고 물질을 침전시켜 혈장의 피펫팅을 용이하게 합니다.

지질(Lipemic) 혈장 검체

지질 검체를 피펫팅할 때는 지방 침착물이 피펫 팁을 막을 수 있으므로 주의해야 합니다.

부록 B: ELISA 검사 절차 요약

1. 접합체 100x 농축액을 제외한 ELISA 구성품을 최소 60 분 동안 실온에 이르도록 합니다.

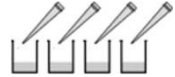


2. 증류수 또는 탈이온수로 키트 표준액을 8.0 IU/ml 로 재구성합니다. 4 가지 표준 희석액을 준비합니다.



3. 동결건조된 공액 100 배 농축액을 탈염수 또는 증류수로 재구성합니다.

4. 그린 희석제 내에 사용 강도 접합체를 준비하여 모든 웰에 50 μ l 를 첨가합니다.



5. 검사 혈장 검체 50 μ l 및 표준 물질 50 μ l 를 해당 웰에 첨가합니다. 셰이커로 혼합합니다.



6. 실온에서 120 분 동안 배양합니다.



7. 400 μ l/well 의 세척 완충액으로 웰을 최소 6 회 이상 씻어냅니다.



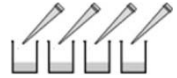
8. 웰에 100 μ l 의 효소 기질 용액을 첨가합니다. 셰이커로 혼합합니다.



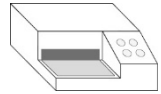
9. 실온에서 30 분 동안 배양합니다.



10. 모든 웰에 50 μ l 의 효소 정지 용액을 첨가합니다. 셰이커로 혼합합니다.



11. 기준 필터를 620–650 nm 에 두고 450 nm 에서 결과를 판독합니다.



12. 결과를 분석합니다.



주문 정보

제품	목차	카탈로그 번호
QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Kit	2-플레이트 ELISA 키트	622120
QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Reference Lab Pack	20-플레이트 ELISA 키트	622822
Related products		
QuantiFERON-TB Gold Plus Blood Collection Tubes	튜브 200 개(Nil, TB1, TB2, Mitogen 각 50 개)	622526
QuantiFERON-TB Gold Plus Blood Collection Tubes Dispenser Pack	튜브 100 개(Nil, TB1, TB2, Mitogen 각 25 개)	622423
QuantiFERON-TB Gold Plus Single Patient Pack	튜브 40 개(팩당 Nil, TB1, TB2, Mitogen 각 1 개), 팩 10 개	622222
QuantiFERON-TB Gold Plus High Altitude Blood Collection Tubes	튜브 200 개(Nil, TB1, TB2, Mitogen 각 50 개)	623526
QuantiFERON-TB Gold Plus High Altitude Blood Collection Tubes Dispenser Pack	튜브 100 개(Nil, TB1, TB2, Mitogen 각 50 개)	623423
QuantiFERON-TB Gold Plus High Altitude Single Patient Pack	튜브 40 개(팩당 Nil, TB1, TB2, Mitogen 각 1 개), 팩 10 개	623222

최신 라이선스 정보 및 제품별 면책 사항은 각 QIAGEN 키트 사용 설명서를 참고하십시오. QIAGEN 키트 사용 설명서는 www.qiagen.com 에서 확인하거나 QIAGEN 기술 서비스 또는 현지 유통업체에 요청할 수 있습니다.

문서 개정 이력

날짜	변경 사항
R2, 2021 년 6 월	단일 환자 팩에 대한 정보 포함 QFT-GIT 데이터와 QFT-Plus 데이터를 구별하도록 표 10 및 11 수정 검사 모집단 및 측정 범위에 대한 정보를 추가하기 위해 설명 및 원리 섹션 업데이트 QFT-Plus 가능성 비율 데이터를 추가하기 위해 표 9 추가
R3, 2021 년 10 월	카탈로그 번호를 원래 카탈로그 번호로 되돌림 키트 내용물의 마이크로플레이트 스트립에 일회용 문구 추가
R4, 2023 년 3 월	포르말린 고정

이 페이지는 의도적으로 비어 있는 페이지입니다

QuantIFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Kit 에 대한 제한적 라이선스 계약

본 제품을 사용하는 것은 제품의 구매자 또는 사용자가 다음의 조건에 동의함을 나타냅니다.

1. 이 제품은 오직 제품과 함께 제공된 프로토콜과 본 사용 설명서에 따라 사용해야 하며, 패널에 포함된 구성품만 함께 사용할 수 있습니다. QIAGEN 은 제품과 함께 제공된 프로토콜 및 본 사용 설명서, www.qiagen.com 에 제공된 추가 프로토콜에서 설명한 경우를 제외하고 지적 재산권에 따라 본 패널에 동봉된 구성품을 본 패널에 포함되지 않은 구성품과 통합하거나 사용하도록 라이선스를 부여하지 않습니다. 이러한 추가 프로토콜의 일부는 QIAGEN 사용자를 위해 QIAGEN 사용자가 제공한 것입니다. QIAGEN 에서 이 프로토콜을 철저히 검사하거나 최적화하지 않았습니다. QIAGEN 은 이를 보장하지 않으며 제 3 자의 권한을 침해하지 않는다는 것도 보증하지 않습니다.
2. 명시적으로 설명한 라이선스 이외에 QIAGEN 은 이 패널 및/또는 이 패널의 사용이 제 3 자의 권리를 침해하지 않음을 보증하지 않습니다.
3. 이 패널 및 구성품은 일회 사용에 대해 라이선스가 허여되며 재사용, 재정비 또는 재판매할 수 없습니다.
4. QIAGEN 은 명시적으로 설명한 경우 이외에 명시 또는 암시한 다른 라이선스는 명확히 부인합니다.
5. 패널의 구매자 및 사용자는 위에서 금지한 행위로 이어지거나 그러한 행위를 조장할 수 있는 조치를 취하거나 다른 사람이 그렇게 하도록 허용하지 않는다는 데 동의합니다. QIAGEN 은 어떤 법정에서든 이 제한적 라이선스 계약의 금지를 주장할 수 있으며, 패널 및/또는 그것의 구성품과 관련된 이 제한적 라이선스 계약 또는 그것의 지적재산권을 주장하기 위한 어떤 소송에서 변호사 비용을 포함하여 그의 모든 조사 및 법정 비용을 회수할 수 있습니다.

라이선스 조항의 업데이트에 대해서는 www.qiagen.com 을 참조하십시오.

상표: QIAGEN®, Sample to Insight®, QuantIFERON®(QIAGEN 그룹) Proclin®. 이 문서에 사용된 등록된 이름, 상표 등은 별도로 표시되지 않은 경우에도 법적 보호를 받는 것으로 간주됩니다.

03/2023 L1123669 1123669KO © 2023 QIAGEN, 모든 권한 보유.

주문 www.qiagen.com/shop | 기술 지원 support.qiagen.com | 웹사이트 www.qiagen.com