

癌抗原19-9キット

フレックスカートリッジ CA19-9 L

ディメンション ビスタ用

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【 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。

【 形状・構造等 (キットの構成) 】

構成試薬名	ウェル ^{a,b}	形状	成分
第一試薬 ^c	1-4	液状	ビオチン化抗CA19-9マウスモノクローナル抗体
第二試薬	5-8	液状	抗CA19-9マウスモノクローナル抗体吸着オレフィン、 ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子
第三試薬	9-12	液状	ストレプトアビジン吸着フタルシアニン含有ポリスチレン粒子

- a. 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。
- b. 試薬には、緩衝液、安定化剤及び保存剤が含まれています。
- c. 抗体量はロットにより異なります。

【 使用目的 】

血清又は血漿中のCA19-9の測定（悪性腫瘍の診断補助）

【 測定原理 】

本品は、ホモジニアスサンドイッチ化学発光免疫測定法を用いています。

本品には、2つの合成粒子試薬とビオチン化抗CA19-9マウスモノクローナル抗体フラグメントが含まれます。1番目の粒子試薬（抗CA19-9マウスモノクローナル抗体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子。以下、ケミビーズ）は、別の抗CA19-9マウスモノクローナル抗体でコーティングされ、化学発光色素を含有します。2番目の粒子試薬（ストレプトアビジン吸着フタルシアニン含有ポリスチレン粒子。以下、センシビーズ）は、ストレプトアビジンでコーティングされ、感光色素を含有します。検体は、ビオチン化抗体及びケミビーズと共にインキュベーションされ、粒子/CA19-9/ビオチン化抗体複合体を形成します。センシビーズが添加されビオチンと結合し、2つの粒子による免疫複合体を形成します。複合体に680nmの光を照射すると、センシビーズから一重項酸素が発生してケミビーズへと拡散し化学発光が起こります。シグナルは612nmで測定され、検体中のCA19-9濃度に比例します^{1,2}。

本法はLOCI (Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay) 法に基づいています。

【 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、EDTA）を使用ください。
 - アジ化物で安定化した検体及びコントロールは使用しないでください。
 - 血清及び血漿検体は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください³。
 - 検体採取に用いる器具の使用及び操作については、使用説明書に従ってください⁴。
 - 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⁵。
 - 分離した検体は、室温で8時間⁶、2～8℃で7日間安定です。また、凍結（－20℃以下）で12ヶ月間長期保存が可能です。検体の保存条件は参考としてください。各施設でバリデーションに基づき検体保存手順を設定している場合は、それに従ってください。
 - 保存検体は室温に戻してから使用ください。
 - 検体から浮遊物を取り除いてください。乳び検体や凍結融解後の濁った検体は、遠心分離（15000×g/10分間）を行ってから使用ください。
- 妨害物質・妨害薬剤
 - 本法への妨害物質の影響についてCLSI/NCCLS EP7-A2に従って評価しました⁷。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	CA19-9濃度 (U/mL)	誤差 (%) *
ヘモグロビン (溶血)	600mg/dL	45	< 10
		110	< 10
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	45	< 10
		110	< 10
抱合型ビリルビン	20mg/dL	45	< 10
		110	< 10
乳び (Intralipid®)	3000mg/dL	45	< 10
		110	< 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。

CA19-9濃度	ビオチン濃度 (ng/mL)			
	100	250	500	1200
誤差 (%)				
40U/mL	-0.1	-2.9	-9.7	-31.6
110U/mL	0.6	-2.5	-8.9	-31.7

- * •ビオチン濃度が500ng/mLの検体は、測定結果において10%以下の値の変化をもたらします。ビオチン濃度が500ng/mLより高い患者検体は偽低値を示す可能性があります。
- * •ビオチンの推奨摂取量は成人1日当たり30μgです。髪、皮膚、爪の健康維持のために推奨されている市販の栄養補助食品にはビオチンが5～100mg含まれる場合があり、1日に複数の錠剤を摂取することを勧められています。健康成人を対象とした薬物動態試験において、ビオチンを5mg、10mg、20mg摂取している被験者の血清中ビオチン濃度は、それぞれ73ng/mL、141ng/mL、355ng/mLに達することが示されています²⁵。1日に最大300mgのビオチンを摂取する被験者では、血漿ビオチン値が1160ng/mLと高くなる可能性があります²⁶。
- ** •血清及び血漿（ヘパリンリチウム、EDTA）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。CA19-9濃度40U/mL及び110U/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	リドカイン	1.2mg/dL
アミカシン	8mg/dL	リチウム	2.2mg/dL
アミトリプチリン	0.99μg/mL	メルファラン	12μg/mL
アンピシリン	5.3mg/dL	メトトレキサートナトリウム	910μg/mL
アスコルビン酸	6mg/dL	マイトマイシンC	7.40μg/mL
カフェイン	6mg/dL	ニコチン	0.1mg/dL
カルバマゼピン	3mg/dL	ノバントロン	455μg/mL
クロラムフェニコール	5mg/dL	オキサリプラチン	8.18μg/mL
クロルジアゼポキシド	1mg/dL	バクリタキセル	10.95μg/mL
クロルプロマジン	0.2mg/dL	パミドロネートナトリウム	4.14μg/mL
シメチジン	2mg/dL	ペニシリンG	25U/mL
シスプラチン	305μg/mL	ペントバルビタール	8mg/dL
クロトリマゾール	0.01μg/mL	フェノバルビタール	10mg/dL
* コルチゾール	30μg/mL	フェニトイン	5mg/dL
シクロホスファミド	375μg/mL	プリミドン	4mg/dL
シタラピン	54.4μg/mL	プロクロルペラジン	1.0μg/mL
デキサメタゾン	10μg/mL	プロボキシフェン	0.16mg/dL
デクストラン40	6000mg/dL	プロプラノロール	2μg/mL
ジアセパム	0.51mg/dL	サリチル酸	60mg/dL
塩酸ドクソルビシン	100μg/mL	硫酸ストレプトマイシン	150μg/mL
エリスロマイシン	6mg/dL	クエン酸タモキシフェン	1.48μg/mL
エタノール	400mg/dL	テオフィリン	4mg/dL
エトボシド	10μg/mL	チオデパ	5.48μg/mL
エトスクシミド	25mg/dL	バルプロ酸	50mg/dL
フロセミド	6mg/dL	塩酸バンコマイシン	10mg/dL
ゲンタマイシン	1mg/dL	ピンクリスチン	3.48μg/mL
ヘパリン	3U/mL	ビノレルビン	3.48μg/mL
イブプロフェン	50mg/dL	ビタミンD	0.104μg/mL
塩酸イリノテカン	0.17μg/mL	ストレプトゾシン	1091μg/mL
ロイコボリン	1.17μg/mL	5-フルオウラシル	390μg/mL
レバミゾール	0.39μg/mL	10-ヒドロキシノルトリプチリン	0.45μg/mL

- その他
本品はディメンション ビスタ シリーズの専用試薬です。

【 用法・用量 】

- 試薬の調製法
試薬はすべて液状のため調製する必要はありません。そのまま使用ください。
- 必要な器具・器材・試料等
 - ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション ビスタ シリーズ
 - LOCI7標準液 V (品目コード：KC605)
その他の必要な器具・器材等についてはディメンション ビスタ オペレーターガイドを参照ください。

- 測定法
 - (1)本品と検体を専用のディメンション ビスタ シリーズの所定位置に装填します。
 - (2)第一試薬（30μL）、第二試薬（30μL）、検体（4μL）及び第三試薬（50μL）が反応ベッセルに分注混和され、37.0℃で10分間反応が行われます。
 - (3)反応液に波長680nmの光を照射することで化学発光を誘発し、この発光を波長612nmで測定します。
 - (4)上記(2)～(3)と同様に操作して測定された標準液（別売）の発光強度より作成された標準曲線を用いて検体中のCA19-9濃度（U/mL）を求めます。

- 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 ビスタ オペレーターガイドに記載されています。本法の較正を行う場合、以下を考慮の上実施ください。
較正物質：LOCI7標準液 Vを使用ください。
較正物質濃度：レベル1（標準液A）：0.0、レベル2（標準液B）：30.0、レベル3（標準液C）：131.0、レベル4（標準液D）：525.0、レベル5（標準液E）：1050.0 (U/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3重測定
較正頻度：21日ごとに必ず較正を行ってください。較正の検証結果が許容範囲内である場合には、較正実施期間を延ばすことができます。

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

5. 精度管理

精度管理の頻度については、行政当局の規制や許可条件に従ってください。
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。

【測定結果の判定法】

1. 参考変動値 (Reference Change Value：RCV)

CA19-9値を判定する際に、患者ごとにベースライン値 (B) と続く測定値 (M) を比較ください。B と M の測定値間に 84.7% より大きい乖離がある場合、CA19-9 レベルが大幅に変動することが認められています。
CA19-9 レベルの大幅な上昇は、M が B に比べて 84.7% よりも上昇する場合に認められます。
 $M \geq B + (B \times 0.847)$
CA19-9 レベルの大幅な減少は、M が B に比べて 84.7% よりも減少する場合に認められます。
 $M \leq B - (B \times 0.847)$

2. 基準範囲：2.0 ～ 37.0U/mL

健常者、非悪性疾患患者及び悪性疾患患者から得られた検体を用いて、CA19-9 の測定を行いました。CA19-9 値の分布は表 1、2 のとおりです。健常者 300 名 (男性：150 名、女性：150 名) のうちの 98.7% は、CA19-9 値が 37U/mL 以下でした。
本基準範囲は参考値です。各施設においてディメンション ビスタ シリーズによる基準範囲を設定ください。

表 1：非悪性疾患患者及び健常者：CA19-9 レベル (U/mL) ごとの患者数 (%)

検体	n	0-37 (%)	37.1-60 (%)	60.1-120 (%)	120.1-500 (%)	500.1-1000 (%)	> 1000 (%)
健常者 (男女)	300	296 (98.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
非悪性疾患							
胸	30	30 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多嚢胞性卵巣	15	15 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頸部／子宮	33	33 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管	20	18 (90.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	15	14 (93.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
尿路感染症	30	29 (96.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓	27	20 (74.1)	0 (0.0)	4 (14.8)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸	10	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ血心不全	20	19 (95.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2：悪性疾患患者：CA19-9 レベル (U/mL) ごとの患者数 (%)

検体	n	0-37 (%)	37.1-60 (%)	60.1-120 (%)	120.1-500 (%)	500.1-1000 (%)	> 1000 (%)
胸	31	31 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣	54	40 (74.1)	2 (3.7)	5 (9.3)	4 (7.4)	0 (0.0)	3 (5.6)
子宮頸部／子宮	41	38 (92.7)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓 (胆嚢・胆管)	23	11 (47.8)	1 (4.3)	3 (13.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (17.4)
結腸直腸	41	38 (92.7)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓	105	32 (30.5)	7 (6.7)	5 (4.8)	19 (18.1)	8 (7.6)	34 (32.4)
肺	30	22 (73.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)
リンパ腫	30	24 (80.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
前立腺／精巣	28	27 (96.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管 (口腔、咽頭、食道、胃)	13	9 (69.2)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
腎臓	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CA19-9 のモニタリング
脾臓がん患者の治療効果のモニタリング中に認められる CA19-9 値の変化は、他の脾臓がんモニタリング法と合わせて評価ください。

72 名の男性及び女性患者の連続検体を試験しました。38 の患者検体セットは供給業者よりストック検体を入手し、34 の患者検体セットは供給業者が収集した検体を用いました。検体は、年齢 (41.2 ～ 86.3 歳)、人種、病期 (ステージ I ～ IV) に分けて選択し、72 名からそれぞれ少なくとも 3 連続検体を得ました。

本法では、参考変動値 (Reference Change Value：RCV) を用いて CA19-9 値の変動を評価しました⁹。RCV は、報告されている CA19-9 の生理変動と本法の総非精密性を考慮して算出しました。RCV を求めるにあたり用いた分析変動値は 13.8% です。これは、CA19-9 濃度 13.9U/mL における本法の施設間差 (CV%) の検討で得られました。被検者の生理変動値 (27.2%) は文献から得られた情報を用いました⁹。本法の RCV は 84.7% でした。
対照法の RCV 15% も有意差のある変動値と考えられます。この数値は、対照法の製造元が発行した資料より得られた情報です。
CA19-9 濃度変化と病態変化が訪問ベースで分析され、臨床情報 (医用画像、身体検査、他の臨床検査) に基づき、患者の病態が、進行性、治療効果有り (反応性)、安定性、疾病の証拠なし (NED) に分類されました。連続検体ごとに病態の変化を確認するため、72 の患者検体セットを測定しました (n = 189)。各病態における測定値の分布は表 3 のとおりです。

表 3：病態別 CA19-9 値

CA19-9 値の変動	病態分類				
	反応性 n (%)	安定性 n (%)	NED n (%)	進行性 n (%)	全体 n (%)
84.7% を超える上昇	3 (1.6)	10 (5.3)	0 (0.0)	14 (7.4)	27 (14.3)
有意な変動なし	44 (23.3)	50 (26.5)	8 (4.2)	59 (31.2)	161 (81.5)
84.7% を超える減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (3.2)
全体	47 (24.9)	60 (31.8)	9 (4.7)	73 (38.6)	189 (100.0)

本法と対照法を用いた臨床性能試験結果は表 4、5 のとおりです。この評価では、病態を“進行性”と反応性、安定性、NED をまとめた“非進行性”の 2 つに分類しました。

表 4：本法における病態別 RCV

CA19-9 値の変動	病態分類		
	進行性 例数	非進行性 例数	全体
84.7% を超える上昇	14	13	27
84.7% 以下の上昇	59	103	162
全体	73	116	189

	評価	95% 信頼区間
全体一致率 (%)	61.9	54.6 ～ 68.9
陽性一致率 (%)	19.2	10.9 ～ 30.1
陰性一致率 (%)	88.8	81.6 ～ 93.9

表 5：対照法における病態別 RCV

CA19-9 値の変動	病態分類		
	進行性 例数	非進行性 例数	全体
15% を超える上昇	29	35	64
15% 以下の上昇	44	81	125
全体	73	116	189

	評価	95% 信頼区間
全体一致率 (%)	58.2	50.8 ～ 65.3
陽性一致率 (%)	39.7	28.5 ～ 51.9
陰性一致率 (%)	69.8	60.6 ～ 78.0

すべての試験検体について、本法と対照法間の一致率を各試験法の RCV に基づき評価しました。試験結果は表 6 のとおりです。

表 6：本法と対照法の一致例数

本法	対照法		
	15% を超える上昇	15% 以下の上昇	全体
84.7% を超える上昇	27	0	27
84.7% 以下の上昇	37	125	162
全体	64	125	189

	評価	95% 信頼区間
全体一致率 (%)	80.4	74.0 ～ 85.8
陽性一致率 (%)	42.2	29.9 ～ 55.2
陰性一致率 (%)	100.0	97.1 ～ 100.0

RCV は、ベースライン値と比較した CA19-9 値の % 変動を示し、測定範囲内の最大非精密性、被験者の生理変動、95% 信頼区間 (p < 0.05 の Z 値) を考慮した値です。RCV は、システム内の有意差のない変動に基づき臨床診断することを避けるために用いられます。本法における RCV はベースライン値から 84.7% の変動です。ベースライン値を測定するタイミングは、臨床医の裁量により決めてください。
ベースライン値は、患者が手術、放射線治療、化学療法といった特定の治療を始める前に、例えば、手術の直前又は直後や、がんの大きさが特定のサイズに達したときなどに測定し、がんの状態に基づいた値である必要があります。臨床医は一定の間隔で継続的に測定を行うことをお勧めします。しかし、患者が治療を受けているときに、RCV により CA19-9 測定にばらつきが認められる場合、臨床所見及び臨床症状と併せて評価したときに、がんの進行又は後退が示唆されます。治療法を変更する場合は、新たにベースライン値を求めてください。

3. 判定上の注意

- 検体中の CA19-9 濃度は測定法や試薬特異性の違いにより値が異なります。測定値はその測定法も含めて報告し、異なる測定法にて得られた値と一緒に用いないでください。患者のモニタリング中に測定法を変更した場合は、再度、連続測定を実施ください。測定法を変更する場合は、予め患者のベースライン値を確認する必要があります。本法は、Fujirebio Diagnostics Inc. 社との合意に基づき 1116-NS-19-9 抗体を用いています。1116-NS-19-9 抗体以外の抗体を用いた測定法では、異なる値を示すことがあります。
- CA19-9 濃度のみで悪性疾患の有無を判断しないでください。治療前に、胃腸がん患者の CA19-9 濃度が健常者の基準値内であることがしばしばあります。また、ルイス式血液型抗原が遺伝的に陰性の患者では、悪性腫瘍が存在しても CA19-9 抗原が産生されません。患者をルイス式血液型抗原の表現型のみで、陰性と判別するのは、不十分な場合があります。遺伝子型が陽性であっても、遺伝子量の違いから、患者が産生する CA19-9 濃度にはばらつきがあります。さらに、非悪性疾患患者においても CA19-9 値の上昇が認められることがあります。CA19-9 の測定は、患者の臨床評価より得られた情報を含め、他の診断と合わせて実施ください。
- 本法をスクリーニング目的で使用しないでください。また、CA19-9 値単独で再発予測をしないでください。CA19-9 値が正常値内であっても必ずしも疾患の存在を排除することはできません。
- 患者検体中に異好抗体が存在すると免疫反応に正又は負の誤差を与えることがあります。本法は検体中の異好抗体の影響を最小限にする工夫がされていますが、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、結果が臨床症状や患者の病歴と異なる場合には、注意して診断ください^{10,11}。
- ワンステップサンドイッチ免疫測定法では、一つの抗原に抗体と標識抗体が同時に結合するため、抗原過剰状態ではフック現象を起こしやすくなります¹²。本法は 1,000,000U/mL まではフック現象を認めません。

4. 測定限界

- 結果：1000.0U/mL を超えた場合には検体を希釈ください。
- 希釈方法：精製水を用いて、測定範囲内に結果が収まるよう 5 倍に希釈ください。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：自動希釈用の検体量は、血清及び血漿ともに10μL（希釈係数＝20）又は20μL（希釈係数＝100）です。詳細はディメンションピスタ オペレーターガイドを参照ください。
- 結果が2.0U/mL未満の場合、“2.0U/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、フラッグとコメントで表示されます。表示されたフラッグ及びコメントの詳細はディメンションピスタ オペレーターガイドを参照ください。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】

糖質抗原19-9（CA19-9）の連続測定は、膵外分泌部のがんと診断された患者の管理補助に有用で、病気の過程で血清CA19-9濃度が、健常者で認められる濃度の中央値を越える膵臓がん患者の経過観察に用いられます。CA19-9値は、医学的な判定を下す前に他の臨床データと合わせて判断する必要があります。1979年当初、CA19-9は、ヒト結腸がん細胞系SW1116を接種したマウスより得られるハイブリドーマにて生成されるモノクローナル抗体により認識される糖鎖抗原と定義されました¹³。後に、この抗体が認識するエピトープは、ルイス式血液型抗原に関連するシアル酸付加乳酸-N-フコペントースⅡと同定されました。ルイスA抗原、B抗原の表現型が陰性の人（全体の5～10%）には、検出不可能なレベルのCA19-9濃度しか存在しません¹⁴。CA19-9は、正常人の膵臓、胆管細胞、胃、結腸、子宮内膜、唾液管上皮で合成され、肝硬変、胆汁うっ滞、膵炎の状態が良性な場合においても、血清CA19-9濃度の上昇が見られます。血清CA19-9濃度は、膵臓がんの管理を行う上でとても重要な情報です^{14,15}。

膵臓がんは、米国における新規がん全体の要因の2%に過ぎませんが、癌死の第4番目の原因となっています。50歳未満で発症するのはまれで、加齢に伴いリスクが高くなっていきます。症状が非特異的であり、診断時に局部分化される膵臓がんは8%だけのため、膵臓がん全体の5年生存率は4%です¹⁶。本法が開発される前の研究においては、血清CA19-9濃度は、膵臓がんのスクリーニング試験に有用とされる感度（50～75%）、特異性（83%）が十分ではありませんでした¹⁷。血清CA19-9濃度は、従来のコンピュータ断層撮影、経腹部超音波診断、二重らせんCTスキャンと組み合わせることで、膵臓がんの診断及び病期決定と、手術により切除可能かどうかの患者ごとの判断に有用です^{17,18,19}。また、血清CA19-9濃度の連続測定は、術後の予後指標及び再発サーベイランスに有用であることが、本法以前の測定法を用いた試験で認められました^{20,21}。外分泌膵臓がんと診断された患者のCA19-9レベルをモニタリングするためには、複数回のCA19-9値の測定が必要です。正常値とは、病気を示す証拠がない患者、又は外分泌膵臓がんと診断されたことがない患者の測定値を指します。本法におけるCA19-9の正常値上限は、37U/mLです。外分泌膵臓がんと診断された患者において、測定値が37U/mLより大きい場合は病気の存在を示し、また37U/mLより小さい場合は病気を示唆する証拠がないことを示します。これらの結果は、他の検査結果と合わせて総合的に判断する必要があります。

【性能】

1. 性能
- (1)感度
- CA19-9濃度約1050U/mLと0U/mLの標準液の発光強度の差を0U/mLの標準液の発光強度で割るときの値は、30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85～115%内です。
- (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
- 2.0～1000.0U/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。

本法において、血清希釈検体を用いて、2～1000U/mLよりも広い範囲で直線性試験を実施しました。試験は、低濃度及び高濃度のCA19-9を含む血清検体を混合し、段階希釈することにより、最終的に9レベルの希釈検体を用いて行いました。期待値に対する本法の加重直線回帰分析の結果は、傾き＝1.032、切片＝－0.10U/mLでした。

2. 精密性²²

** 施設内^d

試料	平均値 (U/mL)	再現性	標準偏差（CV%）		
			測定間差	日差	施設内
Liquichek™ Tumor Marker Control					
レベル1	54.5	1.34(2.5)	1.21(2.2)	1.19(2.2)	2.15(3.9)
レベル2	159.8	3.50(2.2)	2.52(1.6)	1.21(0.8)	4.48(2.8)
レベル3	400.6	6.97(1.7)	6.55(1.6)	5.81(1.5)	11.19(2.8)
ブール血清A	13.1	0.76(5.8)	0.58(4.4)	0.66(5.1)	1.16(8.9)
ブール血清B	40.7	1.10(2.7)	0.13(0.3)	1.31(3.2)	1.72(4.2)
ブール血漿C (ヘパリンリチウム)	377.7	4.32(1.1)	3.75(1.0)	7.12(1.9)	9.13(2.4)
ブール血漿D (EDTA)	24.9	0.57(2.3)	0.38(1.5)	0.73(2.9)	1.00(4.0)
ブール血清E	997.6	11.35(1.1)	24.03(2.4)	0.00(0.0)	26.58(2.7)

機器間差及びロット間差（標準液）^e

試料	平均値 (U/mL)	再現性	機器間差	標準偏差（CV%） ロット間差 (標準液)	日差	総再現性
Liquichek™ Tumor Marker Control						
レベル1	54.9	1.52(2.8)	0.18(0.3)	1.02(1.9)	1.60 (2.9)	2.44 (4.4)
レベル2	159.1	2.28(1.4)	0.78(0.5)	2.91(1.8)	3.62 (2.3)	5.23 (3.3)
レベル3	403.8	4.62(1.1)	4.53(1.1)	5.15(1.3)	10.74 (2.7)	13.55 (3.4)
ブール血清	13.9	0.64(4.6)	0.71(5.1)	0.30(2.1)	1.64(11.8)	1.92(13.8)
ブール血清	27.1	0.76(2.8)	0.40(1.5)	0.48(1.8)	1.49 (5.5)	1.78 (6.6)
ブール血漿 (ヘパリンリチウム)	270.9	2.58(1.0)	0.48(0.2)	4.33(1.6)	6.33 (2.3)	8.11 (3.0)
ブール血清	698.8	9.87(1.4)	1.31(0.2)	4.39(0.6)	13.47 (1.9)	17.31 (2.5)
ブール血漿 (EDTA)	26.2	0.69(2.6)	0.54(2.1)	0.47(1.8)	1.42 (5.4)	1.74 (6.6)

機器間差及びロット間差（本品）^{d,f}

試料	平均値 (U/mL)	標準偏差（CV%） 施設間差＋ロット間差（本品）
Liquichek™ Tumor Marker Control		
レベル1	55.8	1.87(3.4)
レベル2	164.6	6.81(4.1)
レベル3	409.0	11.74(2.9)
ブール血清A	12.3	1.22(9.9)
ブール血清B	40.9	0.37(0.9)
ブール血漿（ヘパリンリチウム）	379.3	2.13(0.6)

Liquichek™はBio-Rad Laboratories社の商標です。

- d.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検体について1日2回20日間測定を行いました。
- e.データは、1日1回2重測定を3つの分析装置により、各分析装置でそれぞれ3つの標準液ロットを用いて、20日間にわたり収集されました。各試験結果は収集され後、REML法²³により変動分析が行われました。
- f.試験に用いられた本品ロットAは施設Aで試験が行われ、本品ロットBはB施設で行われました。ロット間差、施設間差を統合した結果は、上記の表のとおりです。

3. 相関性^{24,g}

比較法	傾き	切片（U/mL）	相関係数	n ^h
シーメンス・イムライズ CA19-9Ⅲ	1.0	－7.7	0.9	134
ケミルミACS-CA19-9Ⅱ	1.1	－5.7	0.9	293

- g.相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。直線回帰に使用した方法はPassing-Bablok法です。
- h.相関性試験で検討した濃度範囲は、2.1～923U/mL（シーメンス・イムライズ CA19-9Ⅲ）及び2.0～836.3U/mL（ケミルミACS-CA19-9Ⅱ）でした。

血清と血漿間の相関性

以下のとおり、血清（x）と血漿（y）検体間に臨床的有意差は認められませんでした。

検体種	傾き	切片（U/mL）	相関係数	n
ヘパリンリチウム加血漿 vs 血漿	0.99	1.1	0.998	53 ⁱ
EDTA加血漿 vs 血清	0.96	3.0	0.998	57 ⁱ

- i. 相関性試験で検討した濃度範囲は、2.3～984.9U/mLでした。
- j. 相関性試験で検討した濃度範囲は、2.3～968.3U/mLでした。

4. 回収率

添加回収試験
2.8～49.3U/mLのCA19-9を含むヒト血清又は血漿検体に、37.0、72.9、165.6、621.8、970.9U/mLのCA19-9を添加しました。これらの検体のCA19-9濃度を測定し、次式にて添加回収率を求めたときの回収率は91.8～115.5%でした。

$$\text{回収率 (\%)} = \frac{[\text{測定値}] - [\text{ベースライン}]}{\text{添加濃度}} \times 100$$

血清（49.3U/mL）

添加CA19-9濃度（U/mL）	期待値（U/mL）	回収濃度（U/mL）	回収率（%）
0.0	44.4	40.9	92.0
37.0	81.4	87.8	107.8
72.9	117.3	127.1	108.3
165.6	210.0	212.8	101.4
621.8	666.2	690.3	103.6
970.9	1015.3	1014.9	100.0

血清（6.7U/mL）

添加CA19-9濃度（U/mL）	期待値（U/mL）	回収濃度（U/mL）	回収率（%）
0.0	6.0	5.5	92.2
37.0	43.0	47.1	109.4
72.9	78.9	90.2	114.3
165.6	171.6	172.9	100.8
621.8	627.8	650.3	103.6
970.9	977.0	989.1	101.2

EDTA加血漿 (2.8U/mL)

添加CA19-9濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	2.5	2.6	102.5
37.0	39.6	39.7	100.4
72.9	75.5	79.9	105.8
165.6	168.1	155.9	92.7
621.8	624.3	581.6	93.2
970.9	973.5	893.9	91.8

ヘパリンリチウム加血漿 (3.3U/mL)

添加CA19-9濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	3.0	3.3	110.4
37.0	40.0	45.6	113.8
72.9	75.9	87.7	115.5
165.6	168.6	167.3	99.3
621.8	624.8	639.3	102.3
970.9	973.9	995.4	102.2

希釈回収試験

血清検体を精製水で希釈して回収試験を行ったときの回収率は、97.1 ～ 103.1%でした。回収率は、得られた測定値を期待値で割った値に100を乗じて求めました。

検体	希釈率	期待値 (U/mL)	測定値 (U/mL)	回収率 (%)
S1-1	0	1759.6	1715.3	97.5
S1-2	9:1	1583.6	1537.7	97.1
S1-3	4:1	1407.7	1392.7	98.9
S1-4	3:2	1055.8	1026.2	97.2
S1-5	1:1	879.8	886.4	100.8
S1-6	2:3	703.8	722.1	102.6
S1-7	1:4	351.9	362.7	103.1
S1-8	1:9	176.0	174.4	99.1
S1-9	1:19	88.0	88.0	100.0
S2-1	0	188.3	188.3	100.0
S2-2	9:1	169.5	169.2	99.8
S2-3	4:1	150.6	152.6	101.3
S2-4	3:2	113.0	113.9	100.8
S2-5	1:1	94.2	95.8	101.7
S2-6	2:3	75.3	77.1	102.3
S2-7	1:4	37.7	38.4	102.1

5. 検出限界 (LoD) 及びブランク上限 (LoB) ^k
本法のLoDは、血清、血漿 (ヘパリンリチウム、EDTA) 共に2.0U/mLです。LODはCLSI EP17-Aに従い実施し、ブランク5検体及び低濃度5検体を用いて120測定した結果に基づき、偽陽性 (α) 5%未満及び偽陰性 (β) 5%未満より求めました。本法のLoBは1.0U/mLです。
k. LoDは信頼性よく検出可能なCA19-9の最小濃度です。LoBはブランク検体で認められる最高濃度です。
6. 校正用の基準物質 (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、また口によるピペッ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、直接皮膚に触れたり口に含んだりしないように十分に注意ください。
- **
 - 本品の危険有害性情報、注意書きを以下に示します。

	H317
	P280, P272, P302+P352, P333+P313, P501
	警告：皮膚アレルギー反応を引き起こす可能性があります。
	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。汚染された作業衣は作業場から出さないでください。皮膚に付着した場合は、直ちに石鹸と大量の水で洗い流してください。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。内容物及び容器は、国及び地域の規制に従い廃棄ください。
	含有：5-クロロ-2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン及び2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン

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7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切な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
 - 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 】

160テスト (80テスト／カートリッジ×2)

【 主要文献 】

1. Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et al. Luminescent oxygen channeling assay (LOCI™): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method. *Clin Chem* 42:9 1996, 1518-1526.

2. Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et al. Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA*, Vol 91, pp 5426-5430, June 1994 Biochemistry.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Manufacturer's Literature on ADVIA Centaur® CA 19-9. Manufacturer's Literature, 1-14, Rev L, 2008-09.

7. 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.

8. Fraser, Callum G. PhD, Biological Variation: From Principles to Practice, Washington, DC: AACC Press, 2001 [pp. 71-78].

9. Erden et al., "Biological variation and reference change values of CA 19-9, CEA, AFP in serum of healthy individuals", The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2008, Vol. 68, No. 3, 212-218.

10. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. *Clin Chem* 1999; 45:7;942-956.

11. 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; 38:1737-1742.

12. 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.

13. Koprowski H, Steplewski Z, Michell K et al. Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies. *Somatic Cell Genetics* 5: 957-972 (1979).

14. Chan DW, Booth RA, Diamandis EP. Tumor Markers in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition 773 (2006).

15. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum Tumor Markers. *Am Fam Physician* 68: 1075-1082 (2003).

16. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 54: 8-29 (2004).

17. Lillemoe, KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic Cancer: State-of-the-Art Care. *CA Cancer J Clin* 50: 241-268 (2000).

18. Berger AC, Meszoely IM, Ross EA et al. Undetectable Preoperative Levels of Serum CA 19-9 Correlate with Improved Survival for Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 11: 644-649 (2004).

19. Kilic M, Gocmen E, Tez M et al. Value of Preoperative Serum CA 19-9 Levels in Predicting Resectability for Pancreatic Cancer. *Can J Surg* 49:241-244 (2006).

20. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger, HG. Prognostic Value of CA 19-9 Serum Course in Pancreatic Cancer. *Hapto-Gastroenterology* 45: 253-259 (1998).

21. Freelove R, Walling AD. Pancreatic Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 73: 485-92 (2006).

22. 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.

23. Searle, S. R., Casella, G., and McCulloch, C.E. (1992), Variance Components, New York: John Wiley and Sons, Inc.

24. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
- *25. Grimsey P, Frey N, Bendig G, *et al.* Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet.* 2017;2(4):247–256.

*26. Piketty ML, Prie D, Sedel F, *et al.* High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):817–825.

【 問い合わせ先 】

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
カスタマーケアセンター
*TEL：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