

癌抗原125キット

フレックスカートリッジ CA125 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	ウエル ^{a,b}	形状	成分
第一試薬	1-4	液状	ビオチン化抗CA125マウスモノクローナル抗体
第二試薬	5-8	液状	抗CA125マウスモノクローナル抗体吸着オレフィン、 ユウロビ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ロシアニン含有ポリスチレン粒子

- a. 試薬封入部をウエルと呼び、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。

【 使用目的 】

血清又は血漿中のCA125の測定（悪性腫瘍及び子宮内膜症他の診断補助）

【 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CA125マウスモノクローナル抗体（M11）フラグメントが含まれます。1番目の粒子試薬（抗CA125マウスモノクローナル抗体吸着オレフィン、ユウロビウム錯体含有ポリスチレン粒子。OC125。以下、ケミビーズ）は、別の抗CA125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。M11とOC125を組み合わせる用いる本品は、第二世代CA125測定試薬です。2番目の粒子試薬（ストレプトアビジン吸着フタロ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/CA125/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CA125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 】

1. 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9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。

2. 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	CA125濃度 (U/mL)	誤差 (%) *
ヘモグロビン(溶血)	1000mg/dL	44	< 10
		873	< 10
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	44	< 10
		888	< 10
抱合型ビリルビン	20mg/dL	45	< 10
		888	< 10
乳び	3000mg/dL	43	< 10
		521	< 10

※分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。

**	CA125濃度	ビオチン濃度 (ng/mL)			
		100	250	500	1200
		誤差 (%)			
	110U/mL	2.2	1.3	-2.2	-29.6
	970U/mL	0.4	-0.9	-3.4	-28

- **
- 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²⁸。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²⁹。

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。CA125濃度 45 ± 5U/mL及び970 ± 50U/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	免疫グロブリンG	5g/dL
	アミカシン	8mg/dL	ロイコボリン	1.17μg/mL
	塩酸アミトリプチリン	0.99μg/mL	リドカイン	1.2mg/dL
	アンピシリン	5.3mg/dL	リチウム	2.3mg/dL
	アスコルビン酸	6mg/dL	酢酸メゲストロール	3.75μg/mL
	カフェイン	6mg/dL	メルファラン	12μg/mL
	カルバマゼピン	3mg/dL	メトトレキサートナトリウム	910μg/mL
	カルボプラチン	693.8μg/mL	マイトマイシンC	7.4μg/mL
	クロラムフェニコール	5mg/dL	ニコチン	0.1mg/dL
	クロルジアゼポキシド	1mg/dL	パクリタキセル	10.95μg/mL
	クロルプロマジン	0.2mg/dL	ペニシリンG	25U/mL
	コレステロール	503mg/dL	ペントバルビタール	8mg/dL
	シメチジン	2mg/dL	フェノバルビタール	10mg/dL
	シスプラチン	305μg/mL	フェニトイン	5mg/dL
	コルチゾール	0.01μg/mL	プリミドン	4mg/dL
	クレアチニン	30mg/dL	プロクロルペラジンマレイン酸塩	1μg/mL
	シクロホスファミド	375μg/mL	塩酸プロプラノロール	2μg/mL
	シクロスポリンA	2000ng/mL	プロボキシフェン	0.2mg/dL
	デキサメタゾン	10μg/mL	アルブミン	6g/dL
	デキストラン40	6000mg/dL	総タンパク	12g/dL
	ジアセパム	0.5mg/dL	サリチル酸	60mg/dL
	ジエチルスチルベストロール	25μg/mL	硫酸ストレプトマイシン	150μg/mL
	ジゴキシン	6.1ng/mL	タモキシフェン	1.48μg/mL
	塩酸ドクソルピシン	100μg/mL	テオフィリン	4mg/dL
	エリスロマイシン	6mg/dL	トリグリセライド	3000mg/dL
	エタノール	400mg/dL	尿素	500mg/dL
	エトスクシミド	25mg/dL	尿酸	20mg/dL
	エトボシド	10μg/mL	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	1.0mg/dL	ピンクリスチン	3.48μg/mL
	ヘパリン	3U/mL	ビタミンD2	0.104μg/mL
	ヘキサレン	62.4μg/mL	ストレプトゾシン	1090.9μg/mL
	イブプロフェン	50mg/dL	5-フルオロウラシル	390μg/mL

3. 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 】

1. 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。

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 ビスタ シリーズ
 - LOCI6標準液 V（品目コード：KC604）
- 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。

3. 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（10μL）、第二試薬（10μL）、検体（5μL）及び第三試薬（100μL）が反応ベッセルに分注混和され、37.0℃で21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CA125濃度（U/mL）を求めます。

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 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：LOCI6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）：25.0、レベル3（標準液C）：100.0、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）

CA125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70.1%より大きい乖離がある場合、CA125レベルが大幅に変動することが認められています。CA125レベルの大幅な上昇は、MがBに比べて70.1%よりも上昇する場合に認められます。

$M \geq B + (B \times 0.701)$

CA125レベルの大幅な減少は、MがBに比べて70.1%よりも減少する場合に認められます。

$M \leq B - (B \times 0.701)$

2. 基準範囲：1.5 ～ 35.0U/mL
- 健常者 (n= 198；女性)、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、CA125の測定を行いました。CA125値の分布は表1、2のとおりです。健常成人女性(18 ～ 64歳)から得られた198検体のうち96.5%は、CA125値が35 U/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：CA125レベル(U/mL)ごとの患者数(%)

検体	n	0-35 (%)	35.1-60 (%)	60.1-100 (%)	100.1-500 (%)	500.1-1000 (%)	> 1000 (%)
健常女性	198	191 (96.5)	5 (2.5)	2 (1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
女性50歳未満	147	140 (95.2)	5 (3.4)	2 (1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
女性50歳以上	51	51(100.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸	30	27 (90.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1(3.3)	0(0.0)	1(3.3)
多嚢胞性卵巣	15	14 (93.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮頸部／子宮	31	21 (87.1)	4(12.9)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸管	20	17 (85.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
卵巣嚢胞	15	13 (86.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
尿路感染症	30	22 (73.3)	5(16.7)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脾臓	27	23 (85.2)	2 (7.4)	0 (0.0)	2(7.4)	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)
うつ血性心不全	20	17 (85.0)	1 (5.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表2：悪性疾患患者：CA125レベル(U/mL)ごとの患者数(%)

検体	n	0-35 (%)	35.1-60 (%)	60.1-100 (%)	100.1-500 (%)	500.1-1000 (%)	> 1000 (%)
胸	31	23 (74.2)	4(12.9)	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)
卵巣	129	45 (34.9)	9 (7.0)	16(12.4)	27(20.9)	14(10.9)	18(14.0)
子宮頸部／子宮	41	32 (78.0)	5(12.2)	1 (2.4)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓(胆嚢、胆管)	23	19 (82.6)	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
上部消化管(口腔、咽頭、食道、胃)	13	7 (53.8)	4(30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸直腸	41	27 (65.9)	7(17.1)	0 (0.0)	7(17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓	30	12 (40.0)	4(13.3)	3(10.0)	10(33.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
肺	30	22 (73.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	4(13.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
腎	2	2(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫	30	23 (76.7)	4(13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

CA125のモニタリング

上皮卵巣がん患者の治療効果のモニタリング中に認められるCA125値の変化は、他の卵巣がんモニタリング法と合わせて評価ください。

75名の女性患者の連続検体を供給業者より入手しました。検体は、年齢(20.5 ～ 85.7歳)、人種、病期(ステージⅠ～Ⅳ)に分けて選択し、75名それぞれから少なくとも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CA125値の変動を評価しました^{8,9}。RCVは、報告されているCA125の生理変動¹⁰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5.2%です。これは、CA125濃度11.2U/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(24.7%)は文献から得られた情報を用いました¹⁰。本法のRCVは70.1%でした。

対照法では、RCV30%及び35U/mLより大きい上昇は病態の進行を示し、RCV30%より大きい減少は治療効果が得られていると考えられます。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。

CA125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、医師により患者の病態が、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、75の患者検体セットを測定しました(n= 255)。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CA125値

CA125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 (%)
70.1%を超える上昇	3 (1.2)	17 (6.8)	4 (1.6)	42(16.5)	66 (25.9)
有意な変動なし	22 (8.6)	45(17.7)	54(21.2)	29(11.4)	150 (58.8)
70.1%を超える減少	11 (4.3)	13 (5.1)	12 (4.7)	3 (1.2)	39 (15.3)
全体	36(14.1)	75(29.4)	70(27.5)	74(29.0)	255(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

CA125値の変動	病態分類		
	進行性 例数	非進行性 例数	全体
70.1%を超える上昇	42	24	66
70.1%以下の上昇	32	157	189
全体	74	181	255

	評価	95%信頼区間
全体一致率(%)	78.0	72.5 ～ 83.0
陽性一致率(%)	56.8	44.7 ～ 68.2
陰性一致率(%)	86.7	80.9 ～ 91.3

表5：対照法における病態別RCV

CA125値の変動	病態分類		
	進行性 例数	非進行性 例数	全体
30%・35U/mLを超える上昇	47	24	71
30%以下の上昇	27	157	184
全体	74	181	255

	評価	95%信頼区間
全体一致率(%)	80.0	74.6 ～ 84.7
陽性一致率(%)	63.5	51.5 ～ 74.4
陰性一致率(%)	86.7	80.9 ～ 91.3

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		
	30%・35U/mLを超える上昇	30%以下の上昇	全体
70.1%を超える上昇	59	7	66
70.1%以下の上昇	12	177	189
全体	71	184	255

	評価	95%信頼区間
全体一致率(%)	92.5	88.6 ～ 95.5
陽性一致率(%)	83.1	72.3 ～ 91.0
陰性一致率(%)	96.2	92.3 ～ 98.5

RCVは、ベースライン値と比較したCA125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70.1%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CA125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CA125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OC125抗体とM11抗体を用いています。これらの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。
 - CA125の測定は病気の進行や治療に対する反応性のモニタリング補助や上皮卵巣がん患者の再発又は残存病変の確認に用いられます。一連の患者CA125測定は他の卵巣がんの臨床的モニタリング法と合わせて用います。本法は、婦人科系がんの管理について訓練・経験のある医師による臨床評価の兆候や症状と照らし合わせて用いることをお勧めします。本法を卵巣がんのスクリーニング及び診断に用いないでください。また他のシステムで使用しないでください。
 - CA125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、卵巣がん患者のCA125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、非悪性疾患患者においてCA125値の上昇が認められることがあります。CA125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。CA125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^{11,12}。
 - 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¹³。本法は110,000U/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20μL(希釈係数＝10)です。詳細はディメンション ビスタ オペレーターガイドを参照ください。
 - 結果が1.5U/mL未満の場合、“1.5U/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 ビスタ 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】

CA125は高分子量(200 ～ 1000kDa)の細胞膜糖タンパクで、子宮内膜組織、

漿液、粘液に存在します¹⁴。CA125は、卵巣がん細胞で免疫されたマウスより得られたモノクローナル抗体であるON125抗体により、1981年に初めて同定されました¹⁵。CA125は上皮卵巣がんにより高い割合で発現され、卵巣がん患者の血清中に認められます^{16,17}。CA125の生理学的機能はまだ分かっていませんが、卵巣がん細胞の表面から血清又は腹膜液に出てくる又は分泌される粘液(ムチン16)であるとされています¹⁸。

健常人の1～2%にCA125のわずかな上昇が認められます。さらに、妊娠初期や腹膜炎、胸膜炎、卵巣嚢胞、子宮内膜炎といった特定の良性患者において、月経の際にCA125の上昇が認められることもまれにあります。膵臓がん、肺がん、子宮内膜がん、結腸直腸がん、胃腸がんの患者においても、CA125が上昇します^{14,19}。

卵巣がんは、初期症状がないため、婦人科系のがんの中でもっとも高い死亡率となっています。本法が開発される前の研究では、進行性の非粘液性上皮卵巣がん患者の80%においてCA125の血清中濃度の大幅な上昇が認められますが、病期Ⅰの患者では、50%でしかCA125の上昇が認められません²⁰。CA125測定は経膈的超音波検査と共に、遺伝性症候群のある女性の卵巣がんの早期発見や閉経した女性の良性疾患と悪性骨盤内腫瘍を区別するための補助として用いられます^{16,17}。CA125は重要かつ独立した予後マーカーとしても推奨されます。化学療法中のCA125の急な減少は順調な予後を示唆し、一方、血清中濃度の上昇は病気の進行と相関します^{19,21,22}。

カットオフ値未満の濃度の場合でも病気の存在を排除できませんが、治療後にCA125濃度が上昇又は2倍になった場合は、再発が示唆されます²³。単独の測定では感度及び特異性が不十分なため、血清中CA125は、無症候性患者のスクリーニングにはお薦めしません^{16,17}。

上皮卵巣がんと以前に診断された患者のCA125レベルをモニタリングするためには、複数回のCA125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、又は上皮卵巣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CA125の正常値上限は、35U/mLです。上皮卵巣がんと以前に診断された患者において、測定値が35U/mLより大きい場合は病気の存在を示し、また35U/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
- CA125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、100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
- 1.5～1000.0U/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、1.5～1000U/mLの濃度範囲に渡る直線性試験を実施しました。試験は、低濃度及び高濃度のCA125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11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＝0.987、切片＝0.07U/mLでした。

2. 精密性²⁴
- 施設内^c

試料	平均値 (U/mL)	再現性	標準偏差 (CV%)		
			測定間差	日差	施設内
Liquicheck™ Tumor Marker Control					
レベル1	25.0	0.68 (2.7)	0.16 (0.6)	0.24 (1.0)	0.74 (3.0)
レベル2	61.4	1.07 (1.8)	0.75 (1.2)	0.17 (0.3)	1.32 (2.2)
レベル3	164.4	3.17 (1.9)	1.33 (0.8)	1.51 (0.9)	3.75 (2.3)
ブール血清A	11.2	0.30 (2.6)	0.09 (0.8)	0.17 (1.6)	0.36 (3.2)
ブール血清B	37.5	0.79 (2.1)	0.52 (1.4)	0.39 (1.0)	1.02 (2.7)
ブール血漿C (ヘパリンリチウム)	146.9	2.62 (1.8)	1.89 (1.3)	1.24 (0.8)	3.46 (2.4)
ブール血漿D (EDTA)	15.0	0.37 (2.5)	0.43 (2.8)	0.00 (0.0)	0.57 (3.8)
ブール血清E	978.5	17.0 (1.7)	11.8 (1.2)	12.2 (1.2)	24.0 (2.5)

機器間差及びロット間差 (標準液)^d

試料	平均値 (U/mL)	再現性	機器間差	標準偏差 (CV%)		日差	総再現性
				ロット間差 (標準液)			
Liquicheck™ Tumor Marker Control							
レベル1	25.1	0.52(2.1)	0.21(0.8)	0.51(2.0)	0.63(2.5)	0.98(3.9)	
レベル2	60.7	0.97(1.6)	0.68(1.1)	1.64(2.7)	1.50(2.5)	2.51(4.1)	
レベル3	160.4	2.35(1.5)	1.47(0.9)	5.45(3.4)	3.67(2.3)	7.13(4.4)	
ブール血清	11.2	0.29(2.6)	0.19(1.7)	0.20(1.8)	0.43(3.8)	0.59(5.2)	
ブール血清	38.6	0.66(1.7)	0.56(1.5)	0.91(2.4)	0.88(2.3)	1.54(4.0)	
ブール血漿	150.4	1.87(1.2)	1.99(1.3)	5.04(3.3)	3.22(2.1)	6.57(4.4)	
(ヘパリンリチウム)							
ブール血漿	15.6	0.40(2.6)	0.24(1.5)	0.27(1.7)	0.48(3.1)	0.2(4.6)	
(EDTA)							
ブール血清	814.7	9.71(1.2)	13.48(1.7)	18.37(2.3)	13.41(1.6)	28.16(3.5)	

機器間差及びロット間差 (本品)^{c,e}

試料	平均値	標準偏差 (CV%)
	(U/mL)	施設間差+ロット間差 (本品)
Liquicheck™ Tumor Marker Control		
レベル1	25.5	0.76 (3.0)
レベル2	63.5	3.01 (4.7)
レベル3	171.1	9.50 (5.6)
プール血清A	10.8	0.13 (1.6)
プール血清B	37.4	0.60 (1.2)
プール血漿C (ヘパリンリチウム)	148.2	1.91 (1.3)

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

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検体について1日2回20日間測定を行いました。

d.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²⁵により変動分析が行われました。

e.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^{26,f}

比較法	傾き	切片 (U/mL)	相関係数	n ^g
シーメンス・イムライズ CA125 Ⅲ	1.0	3.6	1.0	191
ケミルミACS-CA125 Ⅱ	1.1	2.2	1.0	139

f. 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。

g.相関性試験で検討した濃度範囲は、3.7～816.4U/mL(シーメンス・イムライズ CA125 Ⅲ)及び5.1～770.2U/mL(ケミルミACS-CA125 Ⅱ)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	0.96	−0.93	0.999	90 ^h
EDTA加血漿 vs 血清	1.00	−0.29	0.999	68 ⁱ

h.相関性試験で検討した濃度範囲は、2.4～1264.9U/mLでした。

i. 相関性試験で検討した濃度範囲は、2.0～1248.8U/mLでした。

4. 回収率

添加回収試験

3.7～44.4U/mLのCA125を含むヒト血清及び血漿に、42.8、85.7、175.8、704.5、1019.9U/mLのCA125を添加しました。これらの検体のCA125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83.8～108.7%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 (44.4U/mL)

添加CA125濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	40.0	39.5	98.9
42.8	82.8	77.8	93.9
85.7	125.7	113.7	90.5
175.8	215.8	193.3	89.6
704.5	744.4	651.1	87.5
1019.9	1059.8	973.7	91.9

EDTA加血漿 (16.7U/mL)

添加CA125濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	15.0	15.1	100.7
42.8	57.8	54.9	94.9
85.7	100.7	98.2	97.5
175.8	190.8	185.2	97.0
704.5	719.5	700.8	97.4
1019.9	1034.9	998.6	96.5

血清 (5.4U/mL)

添加CA125濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	4.8	4.6	94.5
42.8	47.6	46.3	97.2
85.7	90.5	94.5	104.4
175.8	180.6	173.2	95.9
704.5	709.3	682.4	96.2
1019.9	1024.7	1050.4	102.5

血清 (3.7U/mL)

添加CA125濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	3.3	3.6	108.7
42.8	46.2	42.2	91.3
85.7	89.1	86.7	97.4
175.8	179.2	171.8	95.9
704.5	707.8	651.7	92.1
1019.9	1023.2	986.3	96.4

ヘパリンリチウム加血漿 (8.5U/mL)

添加CA125濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	7.7	7.7	100.7
42.8	50.5	43.4	86.0
85.7	93.4	85.2	91.2
175.8	183.5	153.7	83.8
704.5	712.1	654.3	91.9
1019.9	1027.6	1015.3	98.8

ヘパリンリチウム加血漿 (9.5U/mL)

添加CA125濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	8.5	8.5	99.4
42.8	51.3	46.6	90.8
85.7	94.2	84.4	89.6
175.8	184.4	172.6	93.6
704.5	713.0	644.9	90.5
1019.9	1028.4	973.4	94.7

希釈回収試験
CA125濃度1321.1～1846.7U/mLの4血清検体及び2血漿検体を精製水で、2、4、8、16倍希釈して回収試験を行ったときの回収率は、89.2～108.7%でした。

検体	希釈率	期待値 (U/mL)	測定値 (U/mL)	回収率 (%)
S1-1	0	1864.7	1864.7	
S1-2	1:2	923.4	874.9	94.8
S1-3	1:4	461.7	471.4	102.1
S1-4	1:8	230.8	237.6	102.9
S1-5	1:16	115.4	124.5	107.8
S2-1	0	1251.4	1251.4	
S2-2	1:2	625.7	566.3	90.5
S2-3	1:4	312.9	296.6	94.8
S2-4	1:8	156.4	159.8	102.2
S2-5	1:16	78.2	78.8	100.7
S3-1	0	1561.9	1561.9	
S3-2	1:2	781.0	703.1	90.0
S3-3	1:4	390.5	383.3	98.2
S3-4	1:8	195.2	194.9	99.8
S3-5	1:16	97.6	104.8	107.4
S4-1	0	1321.1	1321.1	
S4-2	1:2	660.0	615.5	93.2
S4-3	1:4	330.3	337.1	102.1
S4-4	1:8	165.1	173.7	105.2
S4-5	1:16	82.6	89.7	108.7
P1-1	0	1425.9	1425.9	
P1-2	1:2	713.0	636.3	89.2
P1-3	1:4	365.5	330.5	92.7
P1-4	1:8	178.2	173.0	97.1
P1-5	1:16	89.1	82.7	92.8
P2-1	0	1481.0	1481.0	
P2-2	1:2	740.5	687.7	92.9
P2-3	1:4	370.3	362.9	98.0
P2-4	1:8	182.1	186.8	102.6
P2-5	1:16	92.6	91.4	98.7

S:血清、P:血漿

5. 検出限界 (LoD) 及びブランク上限 (LoB)¹⁾
本法のLoDは1.5U/mLです。LODはCLSI EP17-A²⁷⁾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0.3U/mLです。
j. LoDは信頼性よく検出可能なCA125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. 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、また口によるビベ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。

	本品は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) -イソチアゾロンを含みます。
	H317 P280, P272, P302+P352, P333+P313, P501
	警告： アレルギー性皮膚反応を引き起こすおそれがあります。
	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、多量の石鹸及び水で洗ってください。皮膚刺激又は発疹が生じた場合、医師の診断、手当てを受けてください。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。

- *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

- (LOCIT[™]): 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 125 II[™]. Manufacturer's Literature, 1-14, Rev G, 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: AACCPress, 2001 [pp. 71-78].
9. Tuxen et al., Assessment of Biological Variation and Analytical Imprecision of CA 125, CEA, and TPA in Relation to Monitoring of Ovarian Cancer, Gynecologic Oncology, 1999, 74, 12-22.
10. “Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation”, Westgard QC, accessed 04 Dec 09, <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
11. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. Clin Chem 1999; 45:7;942-956.
12. 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.
13. 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.
14. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, Fourth Edition. 2006; 210-211.
15. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H et al. Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma. J Clin Invest. 1981; 68: 1331-1337.
16. Sturgeon CM, Diamandis EP, Editors. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers (2009) Chapter 6, pp 51-69 at www.aacc.org
17. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J et al. CA125 in ovarian cancer: Eurpoean Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. Int J Gynecol Cancer. 2005; 15:679-91 at www.egtm.eu
18. Yin BW, Lloyd KO. Molecular Cloning of the CA125 Ovarian Cancer Antigen: Identification as a New Mucin, MUC16. J Biol Chem. 2001; 20:27371-27375.
19. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition. 2006; 771-772.
20. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The Role of CA 125 in Clinical Practice. J Clin Path. 2005; 58: 308-312.
21. Buys SS, Partridge E, Greene MH et al. Ovarian Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Findings from the Initial Screen of a Randomized Trial. Ame J Obst Gyn. 2005, 193: 1630-1639.
22. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML, Monk BJ, Brady M, Alberts DS. Pretreatment CA-125 and Risks of Relapse in Advanced Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2006; 24:1454-1458.
23. duBois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Interfroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GIG OCCC 2004). Ann Oncol. 2005; 16 Suppl 8:viii7-viii12.
24. 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.
25. Searle, S.R., Casella, G., and McCulloch, C.E. (1992), Variance Components, New York: John Wiley and Sons, Inc.
26. 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.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- **28. 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.
- **29. 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