

癌抗原15-3キット

フレックスカートリッジ CA15-3 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で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CA15-3マウスモノクローナル抗体
第二試薬	5-8	液状	抗CA15-3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ロ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. 抗体価はロット毎に異なります。

【 使用目的 】

血清又は血漿中のCA15-3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CA15-3マウスモノクローナル抗体（DF3）フラグメントが含まれます。1番目の粒子試薬（抗CA15-3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。115D8。以下、ケミビーズ）は、別の抗CA15-3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/CA15-3/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CA15-3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。
 - 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	CA15-3濃度 (U/mL)	誤差 (%) *
ヘモグロビン (溶血)	1000mg/dL	33 141	< 10 < 10
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	28 132	< 10 < 10
抱合型ビリルビン	20mg/dL	28 132	< 10 < 10
乳び (Intralipid®)	3000mg/dL	30 123	< 10 < 10

Intralipid®はFresenius Kabi AG社の登録商標です。
※分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。

血清及び血漿（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。CA15-3濃度 30±6U/mL及び130±25U/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	20.0mg/dL	イブプロフェン	50mg/dL
アミカシン	8mg/dL	免疫グロブリンG	5g/dL
塩酸アミトリプチリン	0.99µg/mL	塩酸イリノテカン	0.168µg/mL
アンピシリン	5.3mg/dL	リドカイン	1.2mg/dL
アスコルビン酸	6mg/dL	リチウム	2.2mg/dL
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	メトトレキサートナトリウム	114.1µg/mL
抱合型ビリルビン	20mg/dL	ニコチン	0.1mg/dL
**	1500ng/mL	バクリタキセル	10.95µg/mL
カフェイン	6mg/dL	パミドロネートナトリウム	4.14µg/mL
カルバマゼピン	3mg/dL	ペニシリンG	25U/mL
クロラムフェニコール	5mg/dL	ペントバルビタール	8mg/dL
クロルジアゼポキシド	1mg/dL	フェノバルビタール	10mg/dL
クロルプロマジン	0.2mg/dL	フェントイン	5mg/dL
コレステロール	500mg/dL	ブリミドン	4mg/dL
シメチジン	2mg/dL	プロクロルペラジンマレイン酸塩	1µg/mL
シスプラチン	305µg/mL	プロボキシフェン	0.16mg/dL
コルチゾール	30µg/mL	アルブミン	6g/dL
クレアチニン	30mg/dL	総タンパク	12g/dL
シクロホスファミド	375µg/mL	サリチル酸	60mg/dL
デキストラン40	6000mg/dL	タモキシフェン	1.48µg/mL
ジアゼパム	0.51mg/dL	テオフィリン	4mg/dL
ジゴキシン	6.1ng/mL	クエン酸トレミフェン	65.4µg/mL
**	10.9µg/mL	トリグリセライド	3000mg/dL
塩酸ドクソルビシン	100µg/mL	尿素	500mg/dL
エリスロマイシン	6mg/dL	尿酸	20mg/dL
エタノール	400mg/dL	バルプロ酸	50mg/dL
エトスクシミド	25mg/dL	塩酸バンコマイシン	10mg/dL
フルベストラント	47.4ng/mL	ビノレルビン	3.48µg/mL
フロセミド	6mg/dL	ビタミンD2	0.104µg/mL
ゲンタマイシン	1.0mg/dL	5-フルオロウラシル	390µg/mL
ヘモグロビン	1000mg/dL	10-ヒドロキシノルトリプチリン	0.45µg/mL
ヘパリン	3U/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
 - 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。
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)第二試薬（20µL）、検体（1µL）、第一試薬（40µL）、及び第三試薬（75µL）が反応ベッセルに分注混和され、37.0℃で16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CA15-3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：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）：20.0、レベル3（標準液C）：60.0、レベル4（標準液D）：150.0、レベル5（標準液E）：315.0（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：30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）
CA15-3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27.9%より大きい乖離がある場合、CA15-3レベルが大幅に変動することが認められています。
CA15-3レベルの大幅な上昇は、MがBに比べて27.9%よりも上昇する場合に認められます。
 $M \geq B + (B \times 0.279)$
CA15-3レベルの大幅な減少は、MがBに比べて27.9%よりも減少する場合に認められます。
 $M \leq B - (B \times 0.279)$

2. 基準範囲：1.0 ～ 35.0U/mL
健常者（n＝ 350；男性150名、女性200名）、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、CA15-3の測定を行いました。CA15-3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200検体のうち99.0%は、CA15-3値が35U/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：CA15-3レベル（U/mL）ごとの患者数（%）

検体	n	0-35 (%)	35.1-60 (%)	60.1-120 (%)	120.1-300 (%)	> 300 (%)
健常女性	200	198 (99.0)	2 (1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
女性50歳未満	151	150 (99.3)	1 (0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
女性50歳以上	49	48 (98.0)	1 (2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
健常男性	150	148 (98.7)	2 (1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
良性疾患						
胸	30	27 (90.0)	2 (6.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
多嚢胞性卵巣／卵巣嚢胞	30	29 (96.7)	1 (3.3)	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)
胃腸管	20	20(100.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路感染症	30	28 (93.3)	2 (6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脾臓	27	22 (81.5)	5(18.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結腸	10	7 (70.0)	3 (5.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
うつ血性心不全	20	16 (80.0)	3(15.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)

表2：悪性疾患患者：CA15-3レベル（U/mL）ごとの患者数（%）

検体	n	0-35 (%)	35.1-60 (%)	60.1-120 (%)	120.1-300 (%)	> 300 (%)
胸：ステージⅠ	4	3(75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(25.0)
胸：ステージⅡ	30	22(73.3)	7(23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
胸：ステージⅢ	12	11(91.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸：ステージⅣ	40	14(35.0)	8(20.0)	3 (7.5)	8(20.0)	7(17.5)
胸：病期不明	20	16(80.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2(10.0)	1 (5.0)
卵巣	54	27(50.0)	14(25.9)	8(14.8)	3 (5.6)	2 (3.7)
子宮頸部／子宮	41	33(80.5)	7(17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
肝臓(胆嚢・胆管)	23	21(91.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
結腸直腸	41	38(92.7)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓	30	23(76.7)	6(20.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺	30	22(73.3)	6(20.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
リンパ腫	30	25(83.3)	5(16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺／精巣	28	26(92.9)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管(口腔、咽頭、食道、胃)	13	12(92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓	2	1(50.0)	1(50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CA15-3のモニタリング

乳がん患者の治療効果のモニタリング中に認められるCA15-3値の変化は、他の乳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（21.8 ～ 75.9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CA15-3値の変動を評価しました^{9,9}。RCVは、報告されているCA15-3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7.9%です。これは、CA15-3 濃度35.5U/mLにおける本法の機器及び試薬ロット間差の検討で得られました。被検者の生理変動値（6.2%）は文献から得られた情報を用いました¹⁰。本法のRCVは27.9%でした。

対照法のRCV21%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。

CA15-3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＝ 258）。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CA15-3値

CA15-3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 (%)
27.9%を超える上昇	4 (1.5)	27 (10.5)	3 (1.2)	64(26.8)	98 (38)
有意な変動なし	10 (3.9)	42 (16.3)	37(14.3)	17 (6.6)	106 (41)
27.9%を超える減少	8 (3.1)	28 (10.9)	3 (1.2)	15 (5.8)	54 (21)
全体	22(8.5)	97(37.7)	43(16.7)	96(37.2)	258(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

CA15-3値の変動	病態分類		
	進行性 例数	非進行性 例数	全体
27.9%を超える上昇	64	34	98
27.9%以下の上昇	32	128	160
全体	96	162	258

	評価	95%信頼区間
全体一致率 (%)	74.4	68.6 ～ 79.6
陽性一致率 (%)	66.7	56.3 ～ 76.0
陰性一致率 (%)	79.0	71.9 ～ 85.0

表5：対照法における病態別RCV

CA15-3値の変動	病態分類		
	進行性 例数	非進行性 例数	全体
21%を超える上昇	67	47	114
21%以下の上昇	29	115	144
全体	96	162	258

	評価	95%信頼区間
全体一致率 (%)	70.5	64.6 ～ 76.0
陽性一致率 (%)	69.8	59.6 ～ 78.8
陰性一致率 (%)	71.0	63.4 ～ 77.8

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		
	21%を超える上昇	21%以下の上昇	全体
27.9%を超える上昇	94	4	110
27.9%以下の上昇	20	140	148
全体	114	144	258

	評価	95%信頼区間
全体一致率 (%)	90.7	86.5 ～ 94.0
陽性一致率 (%)	82.5	74.2 ～ 88.9
陰性一致率 (%)	97.2	93.0 ～ 99.2

RCVは、ベースライン値と比較したCA15-3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27.9%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CA15-3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CA15-3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DF3抗体と115D8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。
- CA15-3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、乳がん患者のCA15-3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CA15-3値の上昇が認められることがあります。CA15-3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。CA15-3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20,000U/mLまではフック現象を認めません。

4. 測定限界

- 結 果 ：300.0U/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1.0U/mL未満の場合、“1.0U/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 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】

CA15-3の連続測定は、ステージⅡ・Ⅲの乳がん患者の管理補助と転移性乳がん患者の治療の経過観察に用いられます。

本法は、ヒトムチン1遺伝子（MUC1）の異種性高分子糖タンパク物質を測定します。正常胸部組織には糖タンパクが腺房の先端と導管に局在するため、細胞接着と免疫の影響を受け、乳がんでは、細胞接着の低下に伴いこの糖タンパクが細胞から放出されて、転移性乳がん患者の80%で血清中濃度が上昇します^{14,15,16}。CA15-3濃度の血清濃度上昇は、膵臓がん、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肝がんや、良性の胸部疾患、卵巣疾患、子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患、慢性肝炎、肝硬変、結核、全身エリマトーデスでも認められます^{15,16}。これらのデータは本法を用いて得られたものではありません。

本法が開発される以前の研究で、CA15-3測定は乳がん患者と臨床及び画像診断いずれも病気の徴候が認められなかった患者の再発の早期検出に有用であることが認められています。測定期間は患者により2～9ヶ月の間でばらつきがあり、適切な治療開始を適切な時期に実施することができます¹⁷⁻²¹。

CA15-3の連続測定は、進行中の治療の経過観察にも有用です。CA15-3濃度が2連続で上昇する場合は、進行性の疾患と相関があることが認められており、また、連続して減少する場合は、腫瘍反応と相関があることが認められています¹⁷⁻²¹。

ステージⅡ又はⅢの乳がん治療を以前受けていた患者のCA15-3レベルをモニタリングするためには、複数回のCA15-3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、又は乳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CA15-3の正常値上限は、35U/mLです。以前にステージⅡ又はⅢの乳がんと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 CA15-3濃度約315U/mLと0U/mLの標準液の発光強度の差をOU/mLの標準液の発光強度で割るときの値は、20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 1.0～300.0U/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、1.0～300.0U/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CA15-3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14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＝1.005、切片＝－0.02U/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
Liquicheck™ Tumor Marker Control					
レベル1	22.3	0.48(2.1)	0.54(2.4)	0.00(0.0)	0.72(3.2)
レベル2	61.9	1.03(1.7)	1.16(1.9)	1.00(1.6)	1.85(3.0)
レベル3	152.2	2.13(1.4)	2.90(1.9)	0.76(0.5)	3.68(2.4)
ブール血清A	12.6	0.28(2.2)	0.30(2.4)	0.00(0.0)	0.41(3.3)
ブール血清B	33.5	0.62(1.8)	0.82(2.4)	0.15(0.5)	1.04(3.1)
ブール血漿C (ヘパリンリチウム)	177.6	3.41(1.9)	2.17(1.2)	3.48(2.0)	5.33(3.0)
ブール血漿D (EDTA)	15.6	0.33(2.1)	0.21(1.3)	0.17(1.1)	0.43(2.7)
ブール血清E	274.6	7.1(2.6)	4.1(1.5)	5.2(1.9)	9.7(3.5)

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	標準偏差 (CV%)			
			機器間差	ロット間差 (標準液)	日差	総再現性
Liquicheck™ Tumor Marker Control						
レベル1	24.9	0.5 (2.1)	0.15 (0.6)	0.10 (0.4)	0.61 (2.5)	0.81 (3.4)
レベル2	66.0	1.18 (1.8)	0.20 (0.3)	0.51 (0.8)	1.68 (2.5)	2.13 (3.2)
レベル3	160.0	3.01 (1.9)	0.00 (0.0)	1.42 (0.9)	4.22 (2.6)	5.37 (3.4)
ブール血清	13.7	0.38 (2.8)	0.23 (1.6)	0.02 (0.2)	0.39 (2.8)	0.59 (4.3)
ブール血清	35.7	0.70 (1.9)	0.14 (0.4)	0.19 (0.5)	1.02 (2.9)	1.26 (3.5)
ブール血漿 (ヘパリンリチウム)	184.9	3.44 (1.9)	0.00 (0.0)	1.54 (0.8)	4.97 (2.7)	6.24 (3.4)
ブール血漿 (EDTA)	17.5	0.51 (2.9)	0.04 (0.2)	0.05 (0.3)	0.47 (2.7)	0.70 (4.0)
ブール血清	276.5	5.55 (2.0)	1.49 (0.5)	1.98 (0.7)	6.55 (2.4)	8.93 (3.2)

機器間差及びロット間差（本品）^{d,f}

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	23.6	1.81 (7.6)
レベル2	65.0	4.37 (6.7)
レベル3	158.1	8.29 (5.2)
ブール血清A	13.6	1.46(10.8)
ブール血清B	35.5	2.80 (7.9)
ブール血漿C(ヘパリンリチウム)	185.5	11.18 (6.0)
ブール血漿D (EDTA)	16.96	1.88(11.1)
ブール血清E	279.05	6.29 (2.3)

Liquicheck™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 ^e
他社製品 (ECLIA)	0.9	3.0	1.0	74
ケミルミ ACS-CA15-3Ⅲ	0.9	2.4	1.0	301

- 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最小二乗法です。
- h.相関性試験で検討した濃度範囲は、6.7～249.8U/mL（他社製品）及び4.7～264.4U/mL（ケミルミ ACS-CA15-3Ⅲ）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。

	傾き	切片 (U/mL)	相関係数	n
ヘパリンリチウム加血漿 vs 血清	0.98	0.4	1.000	68 ⁱ
EDTA加血漿 vs 血清	0.97	0.5	0.999	82 ^j

- i. 相関性試験で検討した濃度範囲は、3.0～345.8U/mLでした。
- j. 相関性試験で検討した濃度範囲は、3.0～340.2U/mLでした。

4. 回収率

添加回収試験

4.3、4.7U/mLのCA15-3を含むヒト血清に、10.3～235.5U/mLのCA15-3を添加しました。これらの検体のCA15-3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96.3～105.1%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 (4.3U/mL)

添加CA15-3濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	4.3	4.3	n/a
10.3	14.4	14.7	102.1
15.4	19.4	19.4	99.8
20.6	24.5	25.2	102.9
30.8	34.6	35.1	101.5
41.1	44.7	46.9	105.0
61.7	64.9	65.0	100.2
82.2	85.1	89.4	105.1
123.3	125.5	125.0	99.6
164.4	165.8	170.3	102.7

血清 (4.7U/mL)

添加CA15-3濃度 (U/mL)	期待値 (U/mL)	回収濃度 (U/mL)	回収率 (%)
0.0	4.7	4.7	n/a
33.6	37.7	36.5	96.6
67.3	70.8	68.4	96.5
100.8	103.8	99.9	96.3
134.6	136.9	134.8	98.4
168.2	170.0	166.2	97.8
201.9	203.1	202.1	99.5
235.5	236.1	236.6	100.2

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、92～102%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	245.4	245.4	N/A
S1-2	1:1.5	163.6	164.8	101
S1-3	1:2	122.7	125.0	102
S1-4	1:3	81.8	81.6	100
S1-5	1:4	61.4	62.3	102
S1-6	1:6	40.9	41.1	100
S1-7	1:8	30.7	30.9	101
S1-8	1:12	20.5	20.5	100
S1-9	1:16	15.3	15.2	99
S1-10	1:24	10.2	10.2	99
S2-1	0	269.2	269.2	N/A
S2-2	1:1.14	235.5	233.4	99
S2-3	1:1.33	201.9	197.9	98
S2-4	1:1.6	168.2	160.5	95
S2-5	1:2	134.6	126.8	94
S2-6	1:2.67	100.9	95.8	95
S2-7	1:4	67.3	62.1	92
S2-8	1:8	33.6	31.1	92

5. 検出限界 (LoD) 及びブランク上限 (LoB)^k
本法のLoDは1.0 U/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0.3 U/mLです。
k. LoDは信頼性よく検出可能なCA15-3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、また口によるピベ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。

	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 (LOCITM): 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 hemiluminescence. 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 15-3. Manufacturer's Literature, 1-12, Rev F, 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. 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. Baldus SE, Engelmann K, Hanisch, FG. MUC1 and the MUCs: A Family of Human Mucins with Impact in Cancer Biology. Critical Reviews in Clinical Laboratory Science 4: 189-231 (2004).
15. Tietz. Clinical Guide to Laboratory Tests, Fourth Edition, pp 206-209 (2006).
16. Cheung KL, Graves CRL, Robertson JFR. Tumour Marker Measurements in the Diagnosis and Monitoring of Breast Cancer. Cancer Treatment Reviews 26: 91-102 (2000).
17. Duffy MJ, Esteva FJ, Harbeck N et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. http://www.nacb.org/Impg/tumor_Impg_draft.stm
18. Molina R, Barak V, van Dalen A et al. Tumor Markers in Breast Cancer – European Group on Tumor Markers Recommendations. Tumor Biol 26: 281-293 (2005).
19. Shering SG, Sherry F, Mc Dermott EW et al. Preoperative CA 15.3 Concentrations Predict Outcome of Patients with Breast Carcinoma. Cancer 83: 2521-2527 (1998).
20. Robertson JFR, Jaeger W, Syzmendera JJ et al. The Objective Measurement of Remission and Progression in Metastatic Breast Cancer by Use of Serum Tumor Markers. Eur J Cancer 35: 47-53 (1999).
21. Duffy MJ. Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are They of Clinical Value? Clin Chem 52: 345-351 (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.

*【 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