

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4299130号  
(P4299130)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年4月24日(2009.4.24)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>GO 1 N 33/96</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 33/96	
<b>GO 1 N 33/53</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 33/53	X

請求項の数 5 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2003-523955 (P2003-523955)	(73) 特許権者	591099809
(86) (22) 出願日	平成14年7月17日(2002.7.17)		バイオーラッド ラボラトリーズ, インコーポレイティド
(65) 公表番号	特表2005-501247 (P2005-501247A)		アメリカ合衆国, カリフォルニア 94547, ハーキュルズ, アルフレッド ノーベル ドライブ 1000
(43) 公表日	平成17年1月13日(2005.1.13)	(74) 代理人	100099759
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/022768		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02003/019135	(74) 代理人	100077517
(87) 国際公開日	平成15年3月6日(2003.3.6)		弁理士 石田 敬
審査請求日	平成17年7月15日(2005.7.15)	(74) 代理人	100087413
(31) 優先権主張番号	09/938, 409		弁理士 古賀 哲次
(32) 優先日	平成13年8月23日(2001.8.23)	(74) 代理人	100127085
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 越阪部 倫子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高感受性C-反応性タンパク質の試験のための基準対照

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト体液のC-反応性タンパク質分析のための、正常レベル未満のC-反応性タンパク質を含む基準対照の調製方法であって、ここで、該基準対照中のC-反応性タンパク質濃度は0.1mg/L未満であり、以下のステップ：

(a) ヒト体液材料の総タンパク質濃度を少なくとも3g/dLに調整するステップ；

(b) 総タンパク質濃度が少なくとも3g/dLであるステップ(a)からのヒト体液材料のpHが6.5~7.5の範囲内でない場合に、該材料のpHを前記範囲内に調整し、実質的に中性の材料を得るステップ；及び

(c) 前記実質的に中性の材料を、そこからC-反応性タンパク質を前記材料中の他のタンパク質と比較して選択的に抽出して濾液を得ることにより、C-反応性タンパク質除去材料を生成するために、シリカ含有濾材を通すステップ、ここで、前記シリカ含有濾材は、セルロース上に支持された、沈降シリカ、ヒュームドシリカ及びパーライトから成る群から選ばれる、を含む、前記方法。

【請求項2】

前記C-反応性タンパク質除去材料に抗菌剤を添加することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記ヒト体液が、血液、血清及び血漿からなる群から選ばれるメンバーである、請求項1に記載の方法。

10

20

## 【請求項4】

前記ヒト体液が、血清及び血漿からなる群から選ばれるメンバーである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

前記シリカ含有濾材が、セルロース上に支持された、ヒュームドシリカ及びパーライトからなる群から選ばれるメンバーである、請求項1に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ヒト体液中のタンパク質の分析測定のための基準対照 (reference control) の分野に属する。より特別には、本発明はC - 反応性タンパク質の測定のための基準対照に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

心臓血管系の疾患は、世界的に第一位の死因である。現在、心臓血管系の有害な出来事のリスクの指標であって、唯一広く受け入れられているのは、コレステロールレベルであるが、それでもすべての心臓血管系の出来事の半分は正常の血漿脂質レベルを有する人に起こる。

## 【0003】

C - 反応性タンパク質 (以後、"CRP" と称する) は、肝臓で合成され、分子量125,000の円盤型の5量体を形成するように非共有結合で連結した、5の同一の非グリコシル化ポリペプチドサブユニットからなる。CRPは、活性化された白血球によって肝臓中へ放出されたサイトカインにตอบสนองして肝細胞によって合成される。CRPは、炎症の非特異的なマーカーであって、組織の傷害又は感染の結果として、これらの状態の急性レベルの発生から4~6時間以内に急速にそのレベルが上昇する。CRPは手術後に25~35mg/Lに増加し、急性の細菌感染の間に30~35mg/Lのピークに達する。重症の外傷の状況では、血漿中のCRP濃度は500~1000mg/Lまで増加する。

20

## 【0004】

CRPはまた、冠動脈性疾患のリスク指標である。血清アミロイドA、可溶性細胞内接着分子1型、インターロイキン-6、ホモシステイン、総コレステロール、LDL、アポリポ蛋白B-100、HDL、及び総コレステロールのHDLに対する比率のような心臓疾患の多様な予後マーカーの中でも、CRPは心臓血管系の事象の最も強力な予知因子である。健康に見える成人についてCRPをテストすると、上から4分の1以内の値 (上位25%) を示す被験者は下から4分の1以内の値を示す被験者の4倍以上のリスクを有することが示され (95%の信頼レベルで)、それは上で列挙した各マーカーよりも顕著に高い比率であった。

30

## 【0005】

しかしながら、心臓血管系の出来事の予知因子としてのCRPの使用は、他のタイプの炎症又は組織傷害、或いは感染の検出因子としての使用とは異なる。それは、冠動脈性疾患のリスクの指標としてのその増加は、他の状態に関連した増加よりも顕著に低いためである。したがって、冠動脈性疾患の予知のための高感受性CRP ("hsCRP") 検出法が使用される。それによりhsCRPの試験が実施されることのできる自動分析器には、Dade Behring BN II Plasma Protein System (Dade Behring, Incorporated, Deerfield, Illinois, USA)、Abbott Laboratories IMx Immunoassay Analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA)、IMMULITE (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, California, USA) 及びIMMAGE (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, California, USA) などがある。Dade Behring BN IIアッセイは、ポリスチレン粒子上のモノクローナル抗体を利用した一定時間における比濁分析測定である。Abbott IMxアッセイは、1の抗CRPモノクローナル抗体及び1の抗CRPポリクローナル抗体による2元ケミルミネッセント酵素免疫測定法である。Beckman Coulter IMMAGEアッセイは、ラテックス粒子上のポリクローナル抗CRP抗体を用いた比濁速度分析測定である。これらのアッセイの検出限界は、0.01mg/L~1

40

50

.0mg/Lの範囲にあり、これらの機器は、より感度の低いCRPアッセイについて臨床検査室で従来行われてきたものよりも低いこれらの範囲内のCRP濃度の正確性について較正されなくてはならない。

#### 【0006】

hsCRPアッセイの高い感受性及び典型的に遭遇される分析的分散によって、アッセイ及びアッセイ機器の精度と正確性のモニタリングにおいて、質のコントロールが重要である。基準対照は、2つの方法によって得られる。まず最初に、血漿及び血清の提供者が、好適に低レベルのCRPを含むユニットを同定するためにスクリーニングされ、こうして同定されたユニットがプールされる。第2に、CRPが、抗CRP抗体を使用したアフィニティークロマトグラフィーによって血漿又は血清から除去される。精製されたCRPはその後、所望の特別なレベルを達成するために、得られたCRP除去ベースマトリックスに添加される。これらの方法の両方とも時間がかかり、高価である。例えば、スクリーニングはさらなる試験を必要とし、所望の低レベルを有するユニットを精製できず、又は必要な容量を得ることができない。アフィニティークロマトグラフィーによるCRPの選択的除去は、その後濃縮が行われる、透析及びクロマトグラフィーのような分離技術を必要とする。

10

#### 【0007】

##### 発明の要約

シリカタイプの濾材を使用した単純な濾過によって、低濃度のCRP参考対照がより高レベルの出発材料から調製され得ることがここに発見された。正常の健康な個人から得られた生物学的体液が、出発材料として使用され得る。この方法は、抗体がタンパクを捕捉する必要性をなくし、その代わりに従来脂質の除去に使用されてきた濾材を使用する。驚くべきことに、シリカタイプの濾材によるCRPの除去はCRPに対して選択的であり、出発マトリックス中の他のタンパクには僅かに効果を及ぼすか又は全く及ぼさず、そしてしたがって、総タンパク含量には僅か又は無視できる変化しか起こさない。特に、イムノグロブリン含量は、濾過によって顕著に影響を受けず、それはアルブミンについても同じである。

20

#### 【0008】

このやり方で得られる低レベル調製物は、中間レベルのCRPを含む基準対照を得るために、濾過されなかった出発材料の更なる量などを含む高レベル調製物と混合されることができる。一連の異なる割合の混合物を調製することによって、予想されるサンプル結果を包含する範囲にわたるアッセイ及び機器の正確な対照として役立つ、複数の対照が得られることができる。本発明における特別な関心事である対照は、医学判断ポイントより低いCRP濃度を含むものであり、最も特別には、1.0mg/L以下の濃度のCRPを含むものである。

30

#### 【0009】

これらのそして他の特徴、実施態様、及び本発明の利点の詳細は、以下の記載から明らかとなるであろう。

#### 【0010】

##### 発明の詳細な説明

本発明の実施において使用される濾材は、シリカタイプ、又はシリカを含む濾材、すなわち、加工された形態、天然の形態及び精製された形態を含む、何らかの形態のシリカを含む濾材である。使用されることのできるシリカの1の形態は、天然の石英岩であるパーライトである。パーライトは、すべてNorth Hollywood, California, USAに企業オフィスのある、American Perlite Company, Redco II及びRedco Internationalのような供給源から、商業的に入手することができる。他のシリカタイプの濾材は、Degussa Corporation, Parsippany, New Jersey, USAの製品である、AEROSILとして入手可能なヒュームドシリカである。さらなる例は、沈降シリカである。さらなる他の形態のシリカタイプの濾材は、当業者に容易に明らかとなるであろう。

40

#### 【0011】

本発明の好ましい実施態様において、シリカタイプの濾材は、高い表面積と構造上の統合性を提供する濾過支持体上に維持される。セルロース及びセルロース誘導体は、好適な支持体の例であり；他は濾過およびクロマトグラフィー技術の分野の当業者に容易に明ら

50

かであろう。支持されたシリカタイプのフィルターの1の例は、ZETA PLUS (登録商標)、Cuno Incorporated, Meriden, Connecticut, USAから入手可能なセルロースで支持されたエアロシル(aerosil)フィルターである。上記フィルターは、フィルターが一般的にとることのできる多様な物理的形態のいずれをとることもできる。例として、プレフィルターカートリッジ、ディスク、膜、パッド及びカプセルがある。濾過はまた、その後に単純な濾過によって固体-液体分離が行われる、スラリーフィルターで実施されることもできる。

#### 【0012】

所望により、CRPを除去するためのシリカに基づく濾過の前に、特別な総タンパク濃度となるように、出発材料(すなわち、ベースマトリックス)が濃縮又は希釈されることが10  
できる。例えば、CRP除去のための濾過が特別な濃度又は濃度範囲において最も良好に実施される場合には、これは望ましいものである。濃縮及び希釈の両方が本分野において知られた方法によって達成されることができ、例えば、濃縮は水及び塩の除去を可能とする、1000の分子量カットオフ値の限外濾過膜を用いる限外濾過によって達成されることができ、希釈は生理食塩水溶液の添加によって達成されることができ、典型的な総タンパクの標的濃度は、約3g/dL~約10g/dLの範囲内であることができる。

#### 【0013】

マトリックスがすでに中性pH付近にない場合には、濾過の前に、中性付近の値にpH調整されることもできる。好ましい最終pH範囲は、約6.5~約7.5の範囲であり、最も好ましくは、約7.0~約7.5である。調整は、その他の意味ではマトリックス成分に対して不活性20  
ないずれかの好適な酸又は塩基を添加することによって達成されることができ。

#### 【0014】

濾過によって除去されるCRPの量は、本発明にとって決定的なものではないが、CRP濃度を、最低レベルの対照として働くのに好適なレベルまで減少させ、そして所望の範囲にわたる段階的な濃度の一組の対照を得るために、異なる割合でより高いレベルと混合される、いずれかの量であることができる。本発明の好ましい実施において、濾過後のCRP濃度は、0.1mg/L未満、より好ましくは0.05mg/L未満、そして最も好ましくは、0.01mg/L~0.05mg/Lの範囲内である。未混合のCRP除去対照の濃度が最低となる濃度範囲を達成するために、濾液と未濾過部分とを混合することがその後行われる。範囲自体は、分析的分散を検出するのに十分低くであろう。一般的に、上記範囲は正常な健康患者におけるCRPの範囲30  
未満、すなわち、3mg/L未満となる。好ましくは、例えば、0.05mg/L未満~3mg/L、より好ましくは約0.1mg/L~約1.0mg/Lの範囲の3以上の濃度レベルがこの方法で調製されるだろう。いったんこの範囲の低レベルの対照が調製されると、商業的に入手可能なものを含む、より高濃度のさらなる対照を追加されることができ。一般的に、これらのより高レベルの対照は、血清からCRPを抽出するよりも、天然又は組み替えCRPを正常のヒト血清に添加することによって調製される。高レベルの対照は、例えばLIQUICHEK (登録商標) Immunology Control及びLYPHOCHEK (登録商標) Immunology Plus Controlの名前でBio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, California USAから入手可能である。

#### 【0015】

シリカタイプのフィルターを通して根源材料を濾過した後、そして混合が行われる場合には混合の後、材料を安定化させるために抗菌剤が添加されることができ。他の例には、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、ネオマイシンサルフェイト、及びクロラムフェニコールがある。さらなる例については、当業者には容易に明らかとなるであろう。適量の抗菌剤は、抗菌効果、すなわち、マトリックス中のタンパク質及び他の種を微生物の攻撃から守る、を達成するいずれかの量となるだろう。ほとんどの場合、好適な量は、約0.01mg/dL~約0.5mg/dLの範囲となるだろう。いったん調製されると、対照は滅菌濾過され、無菌バイアルに封入され、そして使用の準備ができるまで凍結される。40

#### 【0016】

CRPを含むいずれのヒト体液も出発材料として使用可能である。例として脳脊髄液、尿、唾液、全血、血清及び血漿がある。血清と血漿が望ましい。50

## 【 0 0 1 7 】

説明のために、以下の実施例が提供されるが、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。

## 【実施例】

## 【 0 0 1 8 】

本実施例は、1.0mg/L以下の濃度のhsCRPについての臨床試験のために作られた低濃度対照を調製するための、CRP除去ヒト血清の調製及び除去血清と正常ヒト血清との混合を説明するものである。

## 【 0 0 1 9 】

## 正常ヒト血清の調製

正常ヒト血漿のユニットをプールし、ベースの血清マトリックスを形成するために慣用の方法に従ってフィブリン除去した。マトリックスを濃縮又は通常の生理食塩水溶液で希釈して、マトリックスの総タンパク質濃度を6.0g/dLに調整した。その後、マトリックスのpHを7.3に調整した。そして、マトリックス中の内因性のCRP濃度をDade Behring, IncorporatedのBN 100アッセイ及びKamiya Biomedical Company (Seattle, Washington, USA) から入手したhsCRPアッセイによって決定した。アッセイによって、内因性のCRPが1.1mg/Lであることが明らかとなった。

## 【 0 0 2 0 】

## CRP除去ヒト血清の調製

正常ヒト血漿のさらなるユニットをプールし、上記のように、フィブリン除去し、総タンパク質濃度を6.0g/dLに調整し、pHを7.3に調整した。その後、得られたマトリックスを、セルロース上の沈降シリカ又はパーライトから成るフィルターパッド、又はカプセルを通し、加圧濾過容器を使用して濾過した。そして、濾液中のCRP濃度を上記のように決定し、その結果、濃度はBN100アッセイ（限界は0.175mg/L）及びKamiya hsCRPアッセイ（限界は0.05mg/L）のどちらの定量限界よりも低く、血清ベースマトリックスからの効率の良い、好結果のCRP除去を示した。脂質及び脂質成分もまた、濾過により除かれた。これは、生成物の清澄性及び貯蔵安定性を亢進した。以下の表1は、濾過の前後における典型的な血清サンプルからのCRP及び脂質成分のレベルを、2のアッセイのそれぞれによって決定されたCRPレベルとともに列挙したものである。

## 【 0 0 2 1 】

## 【表1】

表1

## 濾過の前後における血清中のCRP及び脂質のレベル

	BN100によるCRP (mg/L)	KamiyaによるCRP (mg/L)	コレステロール (mg/dL)	トリグリセリド (mg/dL)	HDL (mg/dL)
濾過前	1.1	1.02	117	75.7	30.5
濾過後	<0.175	<0.05	<3	<4	<3

## 【 0 0 2 2 】

アルブミン、イムノグロブリン、及び総タンパク質を含む、血清タンパク質濃度も、慣用方法によって、濾過の前後において決定した。変化が顕著であることを示す、表2に結果を表す。

## 【 0 0 2 3 】

## 【表 2】

表 2

## 濾過の前後における血清タンパク質レベル

分析物	単位	濾過前	濾過後
総タンパク質	g/dL	6.7	6.4
アルブミン	g/dL	3.8	3.8
イムノグロブリンG	mg/dL	957	826

10

## 【 0 0 2 4 】

## 正常血清及びCRP除去血清の混合

CRP除去血清及び正常血清を、段階的な濃度レベルの低CRP基準対照を得るために、ある範囲の割合で混合した。例えば、0.3、0.6及び0.9mg/Lの標的CRP濃度の各対照 1 Lを調製するために、725、450及び100mLの量のCRP除去血清を、275、550及び900mLの量の正常血清とそれぞれ混合した。各対照についてCRPレベルを決定し、そして必要に応じて、さらなるCRP除去血清又は正常血清を添加することによって、各対照中のCRP濃度を標的濃度に合わせる。その後、アジ化ナトリウム (0.084mg/dL) を各対照に添加し、対照を室温で 30 分間混合し、0.2- $\mu$ mのフィルターを通して滅菌濾過し、滅菌ガラスバイアル中に無菌状態で置いた。その後、上記滅菌ガラスバイアルを滅菌した栓及びアルミニウム圧着シールで封止した。そして、バイアルを-10~-20 で貯蔵した。

20

## 【 0 0 2 5 】

## 対照の性能

対照の変動性を、上述のDade Behringアッセイ及びKamiyaアッセイによって評価した。3のレベルのそれぞれについての平均、標準偏差 (SD) 及び変動係数 (CV) を以下の表 3 に列挙する。

30

## 【 0 0 2 6 】

## 【表 3】

表 3

## 生成物の変動性

試験方法	レベル 1			レベル 2			レベル 3		
	平均 (mg/L)	SD	%CV	平均 (mg/L)	SD	%CV	平均 (mg/L)	SD	%CV
Dade Behring	0.30	0	0	0.59	0.03	5.1	0.91	0.03	3.3
Kamiya	0.19	0.01	5.3	0.50	0.01	2.0	0.87	0.04	4.6

40

50

## 【 0 0 2 7 】

表 3 中の CV 値は、hsCRP アッセイによって試験した場合の典型的な患者サンプルから得られたものに匹敵する。したがって、本発明の対照は、質をコントロールする材料の最も重要な基準を満たしており、それは、実際の患者サンプルと同様にすべての予想される試験及び分析的分散に対して敏感であるべきものである。典型的な hsCRP 試験キットによれば、患者サンプルの CV は 6 % 未満と予想される。

## 【 0 0 2 8 】

閉じたバイアル条件下での対照の安定性を、安定性促進モデルによって評価した。このモデルによれば、対照のバイアルを 25 で異なる時間、貯蔵し、分析物の変質又は分解が -10 から -20 の推奨される貯蔵温度におけるよりもより急速に進むことを観察した。1、2 及び 3 日のインキュベーション時間の最後に、バイアルの内容物を CRP 濃度についてアッセイした。結果を図 1 に示し、ここで菱形はレベル 1 の対照、四角はレベル 2 の対照、三角はレベル 3 の対照を表す。結果は、CRP 濃度の変化が検出不能又は微々たるものであることを示す。これらの結果は、開封されないまま -10 ~ -20 で貯蔵された場合に 2 年を超える期間ののちに得られるものと同様であった。

10

## 【 0 0 2 9 】

閉じたバイアルを -10 ~ -20 で延長された期間の間貯蔵することによってリアルタイムの閉鎖バイアル試験を行った。試験の開始時及び 3 ヶ月後に分析を行った。結果を図 2 に示し、ここで、シンボルは図 1 において用いられたものと同じである。ここでもまた、結果は、CRP 濃度の変化が検出不能又は微々たるものであることを表す。

20

## 【 0 0 3 0 】

開封されたバイアル条件下における対照の安定性を、対照が実際に臨床家によって使用される条件を擬制することによって評価した。バイアルを、2 ~ 8 の冷蔵庫中で貯蔵し、冷蔵庫から 1 日 1 回取り出して、15 分間室温と平衡化した後、バイアルを開け、その内容物を実験室の環境に露出、バイアルを閉じて冷蔵庫に戻すことを 7 日間連続して行うことによって、これを実施した。第 3 日、第 5 日及び第 7 日の結果を図 3 に示し、これは、CRP 濃度の変化が検出不能又は微々たるものであることを表す。

## 【 0 0 3 1 】

上記のものは、主に説明の目的のために提供される。当業者は、さらなる変更及び修飾が本発明の精神及び範囲を離れることなく行われ得ることを容易に理解するであろう。

30

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 3 2 】

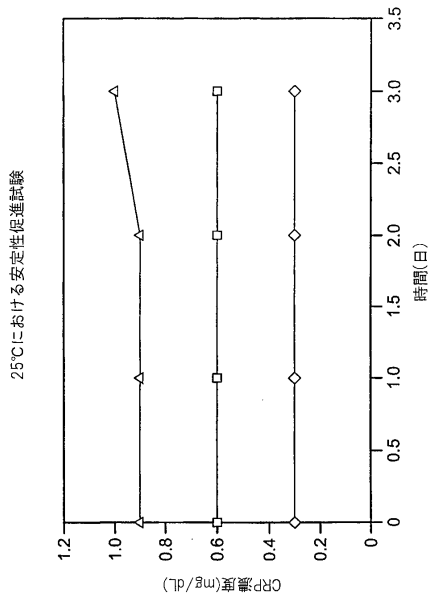
【 図 1 】 図 1 は、閉鎖バイアル状態下で行われた、本発明による対照の安定性促進試験の結果のプロットである。

【 図 2 】 図 2 は、閉鎖バイアル状態下で行われた、本発明による対照のリアルタイムの安定性試験の結果のプロットである。

【 図 3 】 図 3 は、開口バイアル状態下で行われた、本発明による対照の安定性試験の結果のプロットである。

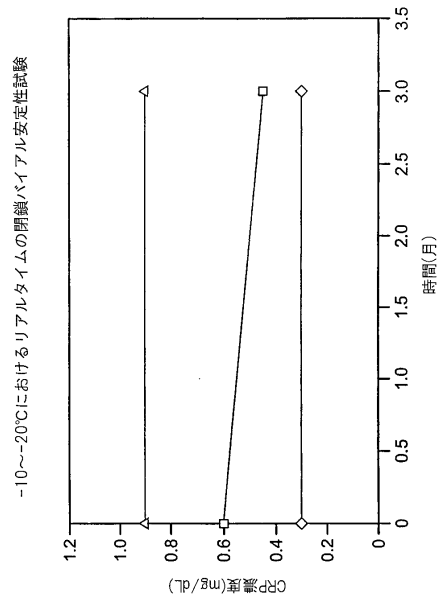
【 図 1 】

Fig. 1



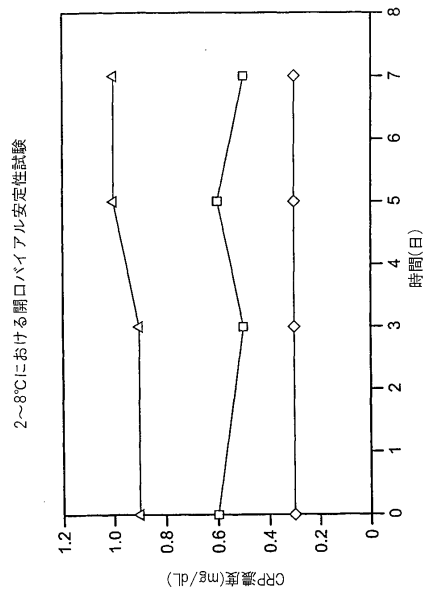
【 図 2 】

Fig. 2



【 図 3 】

Fig. 3



---

フロントページの続き

- (74)代理人 100082898  
弁理士 西山 雅也
- (72)発明者 エブラヒム, アリレザ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 6 5 6 , アリソ ビージョ, サンスウェプト メサ 3 1
- (72)発明者 パリク, ジェイシア  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 1 7 6 5 , ダイヤモンド バー, クレイホーン ドライブ  
2 3 4 1 3
- (72)発明者 バンダースライス, ウォーレン エリック  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 8 3 1 , フラートン, ノース レイモンド アベニュー 9  
2 6

審査官 吉田 佳代子

- (56)参考文献 特開昭62-203061(JP, A)  
国際公開第90/012632(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G01N 33/96  
G01N 33/53

专利名称(译)	用于测试高度敏感的C-反应蛋白的参考对照		
公开(公告)号	<a href="#">JP4299130B2</a>	公开(公告)日	2009-07-22
申请号	JP2003523955	申请日	2002-07-17
[标]申请(专利权)人(译)	比奥-雷德实验室股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	生物 - Rad实验室 , Incorporated的雷开球德		
当前申请(专利权)人(译)	生物 - Rad实验室 , Incorporated的雷开球德		
[标]发明人	エブラヒムアリレザ パルクジェイシアー バンダースライスウォーレンエリック		
发明人	エブラヒム,アリレザ パルク,ジェイシアー バンダースライス,ウォーレン エリック		
IPC分类号	G01N33/96 G01N33/53 G01N33/48 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2333/4737		
FI分类号	G01N33/96 G01N33/53.X		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 西山雅也		
优先权	09/938409 2001-08-23 US		
其他公开文献	JP2005501247A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

通过使用通常用于去除脂质的二氧化硅型过滤介质的简单过滤，从较高水平的起始材料制备C-反应蛋白测定的低浓度参考对照。该过程消除了抗体捕获和重悬蛋白质的需要。令人惊讶的是，通过二氧化硅型过滤介质去除CRP仅对起始基质中的其他蛋白质造成轻微或可忽略的变化，它对CRP具有选择性，因此对总蛋白质含量略有影响或者只引起微不足道的变化。

試験方法	例 1			例 2			例 3		
	平均 (mg/L)	SD	%CV	平均 (mg/L)	SD	%CV	平均 (mg/L)	SD	%CV
Dade Behring	0.30	0	0	0.59	0.03	5.1	0.91	0.03	3.3
Kamiya	0.19	0.01	5.3	0.50	0.01	2.0	0.87	0.04	4.6