この電子添文をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品

** 2025 年 2 月改訂（第 5 版）
* 2022 年 11 月改訂（第 4 版）

製造販売承認番号 22800AMX00029000

ja
HE4
2P54
G06346R08
B2P54J

アーキテクト®

ヒト精巣上体タンパク4キット

HE4・アボット

【全般的な注意】

1. 本製品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないこと。
2. 診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断すること。
3. 本書に記載された使用方法に従って使用すること。本書に記載された使用方法および使用目的以外での使用については、測定結果の信頼性は保証しない。
4. 本測定で使用する試薬類には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがある。誤って目や口に入れたり皮膚に付着した場合には、水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。詳細は、**【形状・構造等（キットの構成）】**または**【用法・用量（操作方法）】**を参照すること。
5. 使用する機器の電子添文および取扱説明書をよく読んでから使用すること。
* 6. 測定法の異なるキットから得られた HE4 の測定値は、測定原理および試薬の特異性の違いにより、必ずしも同じ値を示すとは限らない。測定結果を医師に報告する際は、測定に用いた試薬キットも合わせて報告すること。測定法を変更する場合は、それまで使用していた測定法についても合わせて測定を行う必要がある。測定法を変更する前に、患者の測定値のベースラインを確認すること。本キットを癌のスクリーニングに使用しないこと。

【形状・構造等（キットの構成）】

○ 試薬キット
・マイクロパーティクル
抗 HE4 マウスモノクローナル抗体固相化磁性粒子
（他の含有物：リン酸緩衝液、塩化ナトリウム、タンパク質安定化剤（ウシ由来）、界面活性剤　保存剤：ProClin 300）
・コンジュゲート
アクリジニウム標識抗 HE4 マウスモノクローナル抗体
（他の含有物：リン酸緩衝液、塩化ナトリウム、タンパク質安定化剤（ウシ由来）、界面活性剤　保存剤：ProClin 300）
○ プレトリガー※
過酸化水素
○ トリガー※
（主な含有物：水酸化ナトリウム）

※ プレトリガー、トリガーは AFP・アボット（承認番号 22300AMX01224000）で承認された構成品を共通試薬として用います。ARCHITECT アナライザー用をご使用ください。別売りのため弊社にお問い合わせください。

【使用目的】

血清中のヒト精巣上体タンパク 4（HE4）の測定（卵巣悪性腫瘍の診断補助等）

【測定原理】

化学発光免疫測定法（CLIA 法）

【操作上の注意】

（1）測定試料の性質、採取法

検体種

本キットでは次の検体を使用すること。

検体種	採血管
血清	血清 血清分離剤入り

・他の種類の採血管は、本キットで使用できることを確認していない。
・機器は、検体の種類を区別する機能を持たないので、測定の際には、検体が本書に記載されている種類の検体であることを確認すること。

検体の条件

・次の検体は使用しないこと。
・加熱して不活化した検体
・プールした検体
・著しく溶血した検体
・明らかに微生物汚染が認められる検体
** ・ヒト血清以外の体液
・正確な測定結果を得るため、血清検体にはフィブリン、赤血球、その他の不溶物が含まれていないことを確認すること。抗凝固剤や血栓溶解剤による治療を受けている患者の血清検体は、血餅が完全に分離していないためフィブリンが含まれている可能性がある。
・検体間の汚染を避けるため、使い捨てのピペットまたはピペットチップを使用すること。

検体の調製

・採血管の使用に際しては、採血管の製造元の取扱説明書に従うこと。静置により血球成分等を分離しただけでは、検体として使用するには不十分である。
・凍結融解した検体は、低速のボルテックスミキサーを用いるか、10 回転倒することにより十分に混和する。検体を目視で確認し、層状になっている場合には、均一になるまで混和を繰り返す。
・正確な測定結果を得るため、次の検体は遠心管へ移し、測定前に≧ 10,000 RCF（相対遠心力）で 10 分間遠心分離をすること。
・フィブリン、赤血球、その他の不溶物を含む検体
・凍結融解した検体
・澄明な検体を、サンプルカップまたは試験管等に移し測定に用いる。脂質層が認められた検体の遠心分離では、脂質を含まない澄明な検体のみを分取する。
・すべての検体について泡の有無を確認すること。測定前に綿棒等で泡を取り除くこと。検体間の汚染を避けるため、検体ごとに新しい綿棒を使用すること。

検体の保存条件

** 検体種	保存温度	最長保存期間	その他
ヒト血清	室温（室温を 25℃として検証した）	≦ 24 時間	検体は、血餅、分離剤の有無に関わらず保存することができる。
	2 ～ 8℃	≦ 4 日間	検体は、血餅、分離剤の有無に関わらず保存することができる。
	−20℃以下	≦ 6 日間	血清から血餅、分離剤を除去すること。

** ・室温で保存している検体を 24 時間以内に測定しない場合、または 2 ～ 8℃で保存している検体を 4 日間以内に測定しない場合は、血清から血餅、分離剤を除去した後、−20℃以下で保存すること。
・3 回を超える凍結融解の繰り返しは避けること。

検体の輸送条件

・臨床検体および感染性物質に対応した包装、表示を行うこと。
・検体の保存条件に従うこと。

（2）妨害物質・妨害薬剤

・本キットにおいて、測定値に影響を与える可能性のある物質を含むサンプルと対照サンプルを比較した場合、個々データの回収率は 100 ± 15%、平均回収率は 100 ± 10%である。干渉物質の検討は Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）ガイドライン EP7-A2[1] に従って行った。

化学療法剤および内因性物質

次に示した各濃度の化学療法剤、内因性物質を含む血清と対照血清サンプルの測定値を比較した。結果を次に示す。

化学療法剤	濃度	回収率（%）（個々のデータ）	平均回収率（%）
カルボプラチン	500 μg/mL	99 ～ 105	102
シスプラチン	165 μg/mL	97 ～ 98	98
クロトリマゾール	0.3 μg/mL	99 ～ 103	101
シクロホスファミド	500 μg/mL	101 ～ 106	104
デキサメタゾン	10 μg/mL	97 ～ 105	101
ドキソルビシン	1.16 μg/mL	100 ～ 105	103
ロイコボリン	2.68 μg/mL	102 ～ 105	104
メルファラン	2.8 μg/mL	98 ～ 104	101
メトトレキサート	45 μg/mL	96 ～ 100	98
パクリタキセル	3.5 ng/mL	101 ～ 102	102

内因性物質	濃度	回収率（%）（個々のデータ）	平均回収率（%）
ビリルビン	20 mg/dL	91 ～ 102	98
ヘモグロビン	500 mg/dL	104 ～ 113	108
低濃度タンパク質	3 g/dL	95 ～ 110	104
高濃度タンパク質	12 g/dL	98 ～ 102	100
トリグリセライド	3000 mg/dL	96 ～ 102	98

$$回収率（\%）= \frac{干渉物質を含む血清の\ HE4\ 濃度（pmol/L）}{対照血清サンプルの\ HE4\ 濃度（pmol/L）} \times 100$$

HAMA およびリウマチ因子

次に示した濃度範囲の HAMA 陽性検体 6 例およびリウマチ因子（RF）陽性検体 6 例を用いて検討を行った。結果を次に示す。

因子	濃度範囲	回収率（%）	平均回収率（%）
HAMA	54 ～ 327 ng/mL	93 ～ 114	102
リウマチ因子	21 ～ 445 IU/mL	98 ～ 111	103

$$回収率（\%）= \frac{HE4\ 実測値（pmol/L）}{HE4\ 期待値（pmol/L）} \times 100$$

・次に示した腫瘍マーカーと本キットとの交差反応性を評価した。腫瘍マーカーを、次に示した濃度になるようにキャリブレータ A に添加して測定したところ、測定値はすべて 15 pmol/L（本キットの LoD）以下であった。

腫瘍マーカー	腫瘍マーカー濃度
CA125、CA15-3、CA19-9	3500 U/mL 以下
癌胎児性抗原（CEA）	1000 μg/L 以下
α-フェトプロテイン（AFP）	400 μg/L 以下

** 注：本キットはビオチン化抗体を使用していないため、潜在的リスクという点で、検体中のビオチン（ビタミン B7）が測定結果に影響を与える可能性はない。

（3）その他

本キットは、ARCHITECT アナライザーおよび TBA 免疫測定オプションの試薬である。詳細は、弊社にお問い合わせください。

【用法・用量（操作方法）】

（1）試薬の調製方法

各試薬はそのまま用いる。

（2）必要な器具・器材・試料等

・本キット用アッセイファイル

・ARCHITECT HE4・キャリブレータ（ARCHITECT HE4 Calibrators）
（製品番号：2P54-01）：4.0 mL × 6
（主な含有物：リン酸緩衝液、塩化ナトリウム、タンパク質安定化剤（ウシ由来）
保存剤：ProClin 300）

キャリブレータ	濃度（pmol/L）
A	0
B	30
C	100
D	250
E	750
F	1500

** 測定の不確かさを国際標準化機構（ISO：International Organization for Standardization）の測定における不確かさの表現のガイド（GUM：Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement）および Eurachem Guide for Quantifying Uncertainty in Analyical Measurement（Eurachem/CITAC Guide）に基づいて算出した[2, 3]。
表に示したキャリブレータの拡張不確かさの推定値は典型的な値であり、高次の基準物質の不確かさ（利用可能な場合）と併せて使用することにより、測定結果の全体的な不確かさを算出することができる。

キャリブレータ	拡張不確かさ（k = 2） pmol/L
A	適用外
B	30.0 ± 1.2833
C	100.0 ± 4.0768
D	250.0 ± 8.7817
E	750.0 ± 24.0138
F	1500.0 ± 68.6911

・ARCHITECT HE4・コントロール（ARCHITECT HE4 Controls）
（製品番号：2P54-10）：8.0 mL × 3
（主な含有物：リン酸緩衝液、塩化ナトリウム、タンパク質安定化剤（ウシ由来）
保存剤：ProClin 300）

コントロール	濃度	管理範囲（pmol/L）
L	50	35.0 ～ 65.0
M	175	122.5 ～ 227.5
H	700	490.0 ～ 910.0

・ARCHITECT *i* 共通検体希釈液（製品番号：7D82-50）
（主な含有物：リン酸緩衝液、塩化ナトリウム　保存剤：抗菌剤）

・濃縮希釈緩衝液
（主な含有物：リン酸緩衝液、塩化ナトリウム　保存剤：抗菌剤、アジ化ナトリウム）

・反応セル

・サンプルカップ

・試薬ボトル用中蓋

・試薬ボトル用キャップ

・分注用ピペットまたはピペットチップ（オプション）

メンテナンスに必要な器具等については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

（3）測定（操作）法

免疫発光測定装置を使用する。

1）キャリブレータ（別売品）、マイクロパーティクル、コンジュゲートを 1：2：2 の割合で使用し、以下のとおり反応させる。
・キャリブレータにマイクロパーティクルを加え、反応させる。
・未反応物を除去後、コンジュゲートを加え、反応させる。

2）未反応物を除去後、プレトリガー 100 μL を加え反応させる。

3）トリガー 300 μL を加え、反応生成物の発光（波長約 400 ～ 500 nm）の発光強度を測定する。

4）HE4 濃度と発光強度の関係式が求められ装置のメモリーに記憶される。

5）検体についても、キャリブレータと同様の操作を行い、発光強度が測定され、装置のメモリーに記憶されている検量線によって、検体中の HE4 濃度を求める。

必要に応じて、卵巣悪性腫瘍推定値（ROMA）を用いることができる。ROMA 値の算出については **6. 結果**を、判定については**【測定結果の判定法】**を参照すること。

（参考）機器側から見た操作法

1. 測定機器の操作法

・初めて測定を行う前に、本キット用アッセイファイル（432_002.iae 以降）を機器にインストールすること。

・アッセイファイルのインストール方法およびアッセイパラメータの表示、変更方法の詳細については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・自動 ROMA 算出を使用する場合は、必要なソフトウェアおよびアッセイファイルを次の順序でインストールすること。
1）システムソフトウェア バージョン 7.00 以降
2）CA125 用（アッセイ番号 591）アッセイファイルバージョン 1.0 以降
3）本キット（アッセイ番号 432）アッセイファイルバージョン 2.0 以降

・上記のアッセイファイルがインストールされると、計算項目の PREM ROMA（閉経前 ROMA）、POSTM ROMA（閉経後 ROMA）およびパネル（ROMA）が自動的にインストールされる。

・計算項目のオーダー方法の詳細については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・アッセイパラメータの印刷については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・機器の操作に関する詳細については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

2. 測定法

・コントロールの測定値が管理範囲を外れている場合、試薬が劣化しているか、操作に誤りがある可能性がある。得られた測定結果は無効とし、再測定を行うこと。必要に応じて再キャリブレーションを行うこと。トラブルシューティングについては、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・機器にマイクロパーティクルを初めてセットする場合は、輸送中に沈殿している可能性のある粒子をあらかじめ再懸濁する必要がある。その後の測定においては、さらに混和する必要はない。
・マイクロパーティクルのボトルを 30 回転倒混和する。
・マイクロパーティクルが再懸濁されていることを肉眼で確認する。マイクロパーティクルがボトルに付着している場合は、完全に再懸濁されるまでボトルを転倒混和する。
・マイクロパーティクルが再懸濁されない場合、使用せずに弊社へご連絡ください。
・マイクロパーティクルが再懸濁されたら、中蓋をボトルに取り付ける。中蓋の取り付け方法については、**【使用上又は取扱い上の注意】（2）使用上の注意**を参照すること。

・使用する機器に試薬キットをセットする。
・測定に必要な試薬がすべてセットされていることを確認する。
・すべての試薬ボトルに、中蓋が取り付けられていることを確認する。

・必要に応じて、キャリブレーションをオーダーする。
・キャリブレーションのオーダー方法については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・測定をオーダーする。
・検体およびコントロールのオーダー方法、一般的な機器の操作法については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・サンプルカップを使用した測定で必要な最少サンプル量は、機器により計算され、オーダーリストレポートに印刷される。蒸発濃縮の影響を最小限にするため、測定開始前にサンプルカップに適切な量のサンプルが入っていることを確認すること。
同一サンプルカップでの最大多重測定回数：10 回
・分注後、直ちに測定する場合：
初回測定に必要なサンプル量：75 μL
同じサンプルカップで追加測定する場合に必要なサンプル量：25 μL
・機器にセット後、3 時間以内に測定する場合：
初回測定に必要なサンプル量：150 μL
同じサンプルカップで追加測定する場合に必要なサンプル量：25 μL
・機器にセット後、3 時間を超えて測定する場合：新しいサンプル（検体、コントロール、キャリブレータ）に交換すること。
・元検体チューブまたは子検体チューブを使用する場合、サンプルゲージを用いて検体量が十分であることを確認する。

・キャリブレータおよびコントロールを**【使用上又は取扱い上の注意】（2）使用上の注意**に従って準備する。
・キャリブレータおよびコントロールは、使用前に穏やかに転倒混和すること。
・ボトルを**垂直にして**、各サンプルカップにそれぞれの必要量を滴下する。

・必要量：
各キャリブレータ：6 滴
各コントロール：5 滴
・サンプルをセットする。
・サンプルのセットについては、使用する機器の取扱説明書を参照すること。
・測定を開始する。
・測定原理については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。
・正しい測定結果を得るために、使用する機器の取扱説明書に従って日常的なメンテナンスを行うこと。施設の規定がより頻繁なメンテナンスを定めている場合、当該施設の手順に従うこと。

3. 検体の希釈

HE4 の測定値が 1500.0 pmol/L を超える検体は、" ＞ 1500.0 pmol/L" のフラグが表示される。この検体については自動希釈または手希釈を用いて希釈測定することができる。

自動希釈

検体は 10 倍に希釈測定される。希釈前の検体濃度が自動的に算出され、測定結果として報告される。

手希釈

推奨希釈倍率：10 倍

1) 検体 50 μL に対して ARCHITECT *i* 共通検体希釈液 450 μL を添加する。
2) 患者検体オーダー画面またはコントロールオーダー画面に希釈倍率を入力すること。希釈前のサンプル濃度が自動的に算出され、測定結果として報告される。希釈倍率をかける前の測定値が測定範囲内になるように希釈すること。

希釈オーダーについての詳細は、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

4. キャリブレーション

・キャリブレータ A ～ F を各々 2 重測定する。キャリブレータは分注後、直ちに測定すること。
・全濃度のコントロールを各 1 回測定し、キャリブレーションを評価すること。コントロールの測定値が、本書に記載されている管理範囲に入っていることを確認する。
・キャリブレーション範囲：0.0 ～ 1500.0 pmol/L
・一度、規格を満たしたキャリブレーションの結果が機器に保存されると、その後は測定ごとにキャリブレーションを行う必要はないが、次の場合には再キャリブレーションを行う。
・新しいロット番号の試薬キットを使用する場合
・コントロールの測定結果が管理範囲を外れている場合
・キャリブレーションについての詳細は、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

5. 品質管理方法

・本キットの各測定日(24 時間)ごとに、全濃度のコントロールを各 1 回測定すること。施設の精度管理手順が、より頻繁にコントロールを測定することを定めている場合、当該施設の手順に従うこと。
・施設の精度管理方針に従い、必要に応じてコントロールの測定を追加する。
・コントロールの測定値が本書に記載されている管理範囲に入っていることを確認すること。管理範囲を外れている場合、得られた測定結果は無効とし、再測定を行うこと。必要に応じて再キャリブレーションを行うこと。
** ・管理範囲は、必要に応じてコントロールの各ロットごと、濃度ごとに各施設で設定すべきである。数日（3 ～ 5 日）間に渡り、20 回以上の測定を行って設定するなどの方法がある。適切な管理範囲を設定するために考慮すべき変動要因としては以下が挙げられる。
・キャリブレーション間差
・試薬ロット間差
・キャリブレータロット間差
・プロセッシングモジュール間差
・測定間差

得られた管理範囲を、各施設の品質管理手順に適用すべきである。

6. 結果

計算

本キットでは、4PLC 法（4 Parameter Logistic Curve fit、Y-weighted）を用いてキャリブレーションカーブが作成される。

卵巣悪性腫瘍推定値（ROMA）

ROMA は、手術を予定している子宮付属器腫瘍患者の上皮性卵巣悪性腫瘍の推定に使用される。

HE4 は単独で用い、ROMA は HE4 と CA125 を組み合わせた場合に用いる。ROMA は特異性が高い HE4 と感度の高い CA125 の特徴を踏まえて卵巣腫瘍が悪性かどうかを推定するために用いる。

予測指標値の算出

閉経前の患者には（1）の計算式を、閉経後の患者には（2）の計算式を適用して予測指標値（PI 値：Predictive Index）を算出する。閉経前患者、閉経後患者それぞれ該当する計算式に、本キットとアーキテクトの CA125（承認番号：21700AMY00098000）の測定値を当てはめる。ROMA はアーキテクトの CA125 を用いる場合にのみ適用可能であり、これ以外の値は適用できない。

（1）閉経前

PI 値＝ −12.0 ＋ 2.38 × LN［HE4］＋ 0.0626 × LN［CA125］

（2）閉経後

PI 値＝ −8.09 ＋ 1.04 × LN［HE4］＋ 0.732 × LN［CA125］

LN は、自然対数である。LOG ＝ Log_{10} を使用しないこと。

ROMA 値の算出

・算出した PI 値を次式に挿入して、ROMA 値を算出する。

$$\text{ROMA 値（\%）} = \frac{\text{Exp (PI)}}{1 + \text{Exp (PI)}} \times 100$$

$$\text{Exp (PI)} = e^{PI}$$

・**注**：ROMA 値の算出方法は、本キットで 17.2 ～ 12,637.8 pmol/L、アーキテクトの CA125 で 3.9 ～ 14,163.0 U/mL の検体を用いて評価した。
・機器に ROMA の計算項目がインストールされており、パネル（ROMA）がオーダーされている場合は、自動的に ROMA 値を算出させることができる。
・測定結果を報告する前に次の例を使用して PI 値と ROMA 値が正しく計算されていることを確認すること。

閉経状態	測定値 本キット（pmol/L）	測定値 CA125 ※（U/mL）	PI 値算出式	PI 値	ROMA 値（%）
閉経前	37.5	74.9	−12.0 ＋（2.38 × 3.624）＋（0.0626 × 4.316）	−3.10388	4.3
	386.6	21.8	−12.0 ＋（2.38 × 5.957）＋（0.0626 × 3.082）	2.371517	91.5
閉経後	66.7	11.3	−8.09 ＋（1.04 × 4.200）＋（0.732 × 2.425）	−1.94683	12.5
	383.1	22.7	−8.09 ＋（1.04 × 5.948）＋（0.732 × 3.122）	0.381799	59.4

※ アーキテクトの CA125

フラグ

測定結果によってはフラグ欄にフラグが表示される場合がある。この欄に表示される可能性のあるフラグについては、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

【測定結果の判定法】

（1）測定値分布

各施設に適した基準範囲を設定すること。

・本キットにおける女性検体 1626 例の測定値分布(%)を次の表に示す。(海外データ)

	n	HE4 測定値（pmol/L） 0.0–70.0	70.1–140.0	140.1–500.0	500.1–1500.0	＞ 1500.0
		測定値分布（%）				
健康成人女性						
閉経前	210	95.7	2.9	1.4	0.0	0.0
閉経後	190	81.6	13.7	4.7	0.0	0.0
良性疾患						
婦人科疾患						
閉経前	306	91.2	6.9	1.3	0.3	0.3
閉経後	213	73.2	19.3	6.6	0.9	0.0
妊娠	50	98.0	2.0	0.0	0.0	0.0
非婦人科疾患	49	32.7	49.0	12.2	6.1	0.0
鬱血性心不全	44	34.1	36.4	27.3	2.3	0.0
悪性腫瘍						
卵巣						
閉経前	67	40.3	25.4	19.4	13.4	1.5
閉経後	247	24.3	17.0	30.0	17.8	10.9
子宮内膜	50	52.0	26.0	18.0	2.0	2.0
乳房	50	38.0	38.0	12.0	6.0	6.0
消化器	50	68.0	18.0	14.0	0.0	0.0
肺	50	22.0	44.0	34.0	0.0	0.0
膀胱	50	24.0	28.0	34.0	10.0	4.0

健康な閉経前女性の 96%は本キットの測定値が 70 pmol/L 以下、健康な閉経後女性の 95%は本キットの測定値が 140 pmol/L 以下であった。

・本キットにおける日本人女性検体の測定値分布（%）を以下の表に示す。

	n	HE4 測定値（pmol/L） 0.0–70.0	70.1–140.0	140.1–500.0	500.1–1500.0	＞ 1500.0
		測定値分布（%）				
健康成人女性						
閉経前	46	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
閉経後	48	95.8	4.2	0.0	0.0	0.0
良性疾患						
婦人科疾患						
閉経前	92	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
閉経後	39	79.5	20.5	0.0	0.0	0.0
悪性腫瘍						
卵巣						
閉経前	41	46.3	26.8	14.6	9.8	2.4
閉経後	48	33.3	14.6	25.0	12.5	14.6

本キットの感度は、52.8%（47/89）、特異性は 100.0%（131/131）であった。

ここに示したデータは代表的な例であり、各施設では異なる結果を示す場合がある。

（2）子宮付属器悪性腫瘍の推定

上皮性卵巣悪性腫瘍の推定における、本キットとアーキテクトの CA125 測定の併用の有用性を検討するため、手術歴のある子宮付属器腫瘍患者を対象としたレトロスペクティブ研究を行った。上皮性卵巣悪性腫瘍を推定するための数値である ROMA を導く計算式を構築した（**【用法・用量（操作方法）】（3）測定（操作）法　6. 結果　卵巣悪性腫瘍推定値（ROMA）**参照）。ROMA は、HE4 と CA125 の測定値および患者の閉経状態から算出され、手術で上皮性卵巣悪性腫瘍が見つかる確率を推定している。レトロスペクティブ研究において患者 494 名の ROMA 値を算出し、カットオフ値未満の群とカットオフ値以上の群との識別に対する ROMA の有用性を評価した。

カットオフ値の設定

卵巣悪性腫瘍が見つかる可能性を評価するために ROMA を使用した。特異性を 75%とするため、ROMA に対して次のカットオフ値を用いた。

閉経前の患者

ROMA 値≧ 7.4%＝上皮性卵巣悪性腫瘍が発見される可能性が高い
ROMA 値＜ 7.4%＝上皮性卵巣悪性腫瘍が発見される可能性が低い

閉経後の患者

ROMA 値≧ 25.3%＝上皮性卵巣悪性腫瘍が発見される可能性が高い
ROMA 値＜ 25.3%＝上皮性卵巣悪性腫瘍が発見される可能性が低い

・特異性を 75%とした場合の、子宮付属器腫瘍患者 494 名（閉経前患者 229 名、閉経後患者 265 名）の ROMA による上皮性卵巣悪性腫瘍の推定結果を、閉経状態ごとに次に示す。特異性を 75%とした場合（すなわち良性の子宮付属器腫瘍患者の 75%がカットオフ値未満の群に分類される）、ステージⅠ～Ⅳの上皮性卵巣悪性腫瘍のうち 93%がカットオフ値以上の群に分類された。陽性的中率（PPV）は 58%、陰性的中率（NPV）は 97%であった。（海外データ）

	閉経前の患者		閉経後の患者	
	ROMA 値 ＜ 7.4%	ROMA 値 ≧ 7.4%	ROMA 値 ＜ 25.3%	ROMA 値 ≧ 25.3%
上皮性卵巣悪性腫瘍と低悪性度腫瘍の合計	7/34 （21%）	27/34 （79%）	12/116 （10%）	104/116 （90%）
低悪性度腫瘍	5/16 （31%）	11/16 （69%）	3/6 （50%）	3/6 （50%）
上皮性卵巣悪性腫瘍 ステージⅠ～Ⅱ	1/7 （14%）	6/7 （86%）	7/28 （25%）	21/28 （75%）
上皮性卵巣悪性腫瘍 ステージⅠ～ⅢC[a]	1/8 （12%）	7/8 （88%）	7/39 （18%）	32/39 （82%）
上皮性卵巣悪性腫瘍 ステージⅠ～Ⅳ	1/16 （6%）	15/16 （94%）	8/108 （7%）	100/108 （93%）
上皮性卵巣悪性腫瘍 ステージⅢ～Ⅳ	0/9 （0%）	9/9 （100%）	1/80 （1%）	79/80 （99%）
上皮性卵巣悪性腫瘍 ステージなし	1/2 （50%）	1/2 （50%）	1/2 （50%）	1/2 （50%）
良性腫瘍	147/195 （75%）	48/195 （25%）	112/149 （75%）	37/149 （25%）

a　ステージⅠ～ⅢBとステージⅢC（大網 陰性、リンパ節 陽性）の上皮性卵巣悪性腫瘍

・日本人女性の卵巣腫瘍の疑いのある患者（閉経前の患者 136 名、閉経後の患者 90 名）の ROMA による卵巣悪性腫瘍の推定結果をステージごとに以下に示す。感度は 77.5%（69/89）、特異性は 85.5%（112/131）であった。

	閉経前の患者		閉経後の患者	
	ROMA 値 ＜ 7.4%	ROMA 値 ≧ 7.4%	ROMA 値 ＜ 25.3%	ROMA 値 ≧ 25.3%
卵巣悪性腫瘍と卵巣境界悪性腫瘍の合計	12/44 （27%）	32/44 （73%）	11/51 （22%）	40/51 （78%）
卵巣境界悪性腫瘍	2/3 （67%）	1/3 （33%）	1/3 （33%）	2/3 （67%）
卵巣悪性腫瘍 ステージⅠ～Ⅱ	10/27 （37%）	17/27 （63%）	10/23 （43%）	13/23 （57%）
卵巣悪性腫瘍 ステージⅠ～Ⅲ	10/41 （24%）	31/41 （76%）	10/44 （23%）	34/44 （77%）
卵巣悪性腫瘍 ステージⅠ～Ⅳ	10/41 （24%）	31/41 （76%）	10/48 （21%）	38/48 （79%）
卵巣悪性腫瘍 ステージⅢ～Ⅳ	0/14 （0%）	14/14 （100%）	0/25 （0%）	25/25 （100%）
良性腫瘍	79/92 （86%）	13/92 （14%）	33/39 （85%）	6/39 （15%）

ここに示したデータは代表的な例であり、各施設では異なる結果を示す場合がある。
（当社データによる）

＊（3）日本人卵巣癌患者における病態の経過観察

試験は、日本における卵巣癌の患者を対象として治療、再発または進行の経過観察における腫瘍マーカー HE4 の臨床的有用性を評価するために実施された。48 名の上皮性卵巣癌の患者から経時的に採血された 698 例の血清検体を用いて疾患の状態における HE4 値の変化を評価し、合計 317 組の経時的変化の評価ポイントを得た。解析対象となった患者の年齢の中央値は 57 歳（範囲：42 ～ 80 歳）、閉経後 31 症例、閉経前 17 症例であった。

全体の経過観察の評価期間において、進行と非進行、再発と非再発を区別するための基準について、複数の値および変化率を検討した結果、70 pmol/L が感度および陰性的中率の観点から至適と考えられた。この値を用いて、HE4 値の経時的変化の評価ポイントを、HE4 上昇群および HE4 非上昇群に分類した。70 pmol/L を超える場合を HE4 上昇と定義した。また、治療効果判定における病態を、画像等による総合判断より進行（含：再発）および非進行（奏功、安定）に分類した。

HE4 値の経時的変化と病態の変化

		病態		
カットオフ値：70 pmol/L		進行	非進行	計
HE4	上昇	50	104	154
	非上昇	13	150	163
計		63	254	317

感度　　：79.4%（50/63）
特異性　　：59.1%（150/254）
陽性的中率　：32.5%（50/154）
陰性的中率　：92.0%（150/163）
全体一致率　：63.1%（200/317）
（当社データによる）

（4）判定上の注意

・自己免疫疾患患者の検体では免疫反応の場合、非特異的反応が起こりうるので測定結果に基づく診断は他の検査や臨床症状等を考慮して総合的に判断すること。
・本キットの測定値は、悪性疾患の有無の確実な根拠とすることはできない。**本キットを癌のスクリーニングに使用しないこと。**
・測定結果は、症状、既往症など、その他の臨床データと合わせて総合的に判断すること。
・本キットの測定結果が臨床所見に矛盾する場合、追加の測定を行うことを推奨する。
・本キットの測定値は、他社の測定キットと必ずしも同じ値を示すとは限らない。
・ROMA 算出においてアーキテクトの CA125 の測定値は、他社の CA125 キットとの互換性はない。
・卵巣悪性腫瘍が確認された患者であっても、HE4 値が健康成人女性と同じレベルを示すことがある。卵巣悪性腫瘍のいくつかの組織型（例：粘液性、または胚細胞腫瘍）ではほとんど HE4 を産生しない[4]。逆に、非悪性腫瘍患者でも HE4 抗原が上昇する場合もある。
・悪性腫瘍治療歴のある患者、化学療法中の患者、18 歳未満の患者に対する ROMA の有用性は確認していない。本キットまたはアーキテクトの CA125 の測定を指示通りに行わなかった場合、あるいは ROMA の算出において何らかの誤りが生じた場合には、卵巣悪性腫瘍の推定評価が正しく行われず、患者の治療が適切に行われない可能性がある。特に、本キットまたはアーキテクトの CA125 の測定値が実際より低かった場合には、上皮性卵巣悪性腫瘍の推定が実際より低く見積もられ、患者が必要なレベルの治療を受けられない可能性がある。
・マウスモノクローナル抗体を用いた製剤による診断および治療を受けた患者の検体中には、HAMA（Human Anti-Mouse Antibodies：抗マウスヒト抗体）が含まれている可能性がある[5,6]。HAMA を含む検体を本キットのようにマウスモノクローナル抗体を用いたキットで測定した場合、正しい測定値が得られない可能性がある[5]。
・ヒト検体中の異好性抗体は、試薬中の免疫グロブリンに反応し、*in vitro* のイムノアッセイに影響を与えることがある。日常的に動物または動物血清由来製品にさらされる患者では、このような干渉を受ける場合があり、正しい測定値が得られない可能性がある。診断を行うにあたっては、他の情報が必要となることがある[7]。
・検体に関する注意事項については、**【操作上の注意】（1）測定試料の性質、採取法**を参照すること。

【臨床的意義】

ヒト精巣上体タンパク 4（Human epididymis protein 4：HE4）は WFDC（whey acidic four-disulfide core）ファミリーに属し、トリプシン阻害特性があると考えられている。このファミリーに属する他のタンパク質には、SLPI、Elafin、PS20（WFDC1）などがある[8]。HE4 の遺伝子は、13kD のタンパク質をコードしているが、成熟の過程で糖修飾されて約 20 ～ 25kD のタンパク質となり[4]、最終的に 2 つの WFDC ドメインを持つシングルペプチドで構成される[9]。HE4 は、初めに精巣上体遠位の上皮細胞で特定され、精巣の成熟に関連するプロテアーゼ阻害剤であると推定されていた[10,11]。それ以降、呼吸器上皮や生殖組織を含む正常細胞及び卵巣癌組織での発現が報告されている[4,9,12-15]。細胞レベルでの発現に加え、卵巣癌患者の血清中においても、分泌型 HE4 が高濃度で検出されている。Hellström らが実施した卵巣癌患者と健康成人および良性疾患患者を比較した症例対照研究においては、HE4 が卵巣癌を感度 67%、特異性 96%で検出したと報告されている[16]。その後の研究において、卵巣癌に対する様々な既知のバイオマーカーが評価されたが、HE4 は単独のマーカーとして最も高い感度を示した。また同じ研究において、HE4 と CA125 の組み合わせが、悪性腫瘍の予測において単独のマーカーよりも更に正確であることが示され、感度 76%、特異性 95%であった[17]。その他、HE4 は単独で使用あるいは CA125 と併用することで上皮性卵巣悪性腫瘍に対してより高い診断能を持ち、卵巣腫瘍と子宮内膜症の鑑別において CA125 に比べより有効なマーカーになり得るとの報告がある[18-22]。

卵巣癌は世界中で 4 番目に死亡率の高い癌である。ヨーロッパにおいては、10 万人あたりの死亡率が 3.6 から 9.3 に上昇している[23]。本邦における卵巣癌の罹患数は毎年 7,000 人以上であり、卵巣癌による死亡者数は 1996 年：4,006 人、2005 年：4,467 人、2006 年：4,435 人、2007 年：4,467 人、2010 年：4,654 人[24] と増加傾向にあり、女性生殖器悪性腫瘍のなかで最も死亡数の多い疾患である[25]。女性人口 10 万対死亡率は 7.3 と報告されている[24]。卵巣癌では子宮付属器腫瘍の発現が認められるが、不明瞭で特定されにくい。診断評価における第一のゴールは、子宮付属器腫瘍が良性か悪性かを判定することである。米国においては、生存中に卵巣腫瘍が疑われる 5 ～ 10%の女性が外科手術を受けると推定され、その中で 13 ～ 21%について、卵巣癌が判明している[26]。American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin は 2007 年に「卵巣癌女性患者の治療について、高度にトレーニングされた医師及び婦人科の癌専門外科医から診療を受けた女性は、そのような治療体制がない場合と比較して総生存率が改善されている[27]」と発表している。大多数の子宮付属器腫瘍は良性であるため、適切な治療を確実に行うために、手術の前にその患者の卵巣悪性腫瘍の可能性が高いかどうかを判断することが重要である[28]。1988 年の最初の報告以来、臨床所見、血清中の CA125 及び超音波[28] とその他の画像診断を組み合わせることが、悪性の疑いがある子宮付属器腫瘍判定において標準になっている。外部所見、CA125 と画像診断の組み合わせが最も高い陽性予測率となることが示されたいくつかの報告がある[29-31]。

子宮付属器腫瘍のある患者の評価を更に改善するために、本キットとアーキテクトの CA125 を組み合わせて患者の上皮性卵巣悪性腫瘍を推定する、卵巣悪性腫瘍推定値（Risk of Ovarian Malignancy Algorithm：ROMA）法が開発された[32]。この方法は標準臨床管理ガイドラインに従って他の手法と組み合わせて用いること。

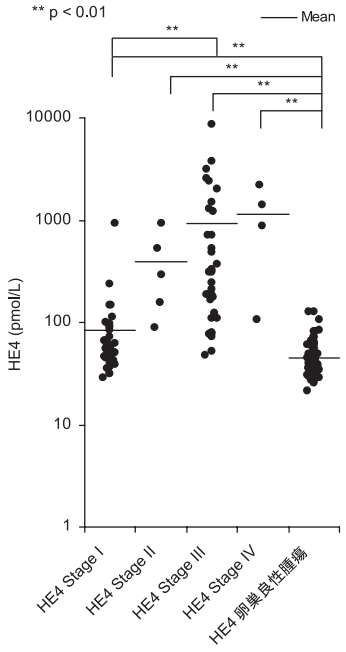
＊　現在のところ、上皮性卵巣癌進行の経過観察に対して臨床的に認められた本キットのカットオフ値は存在しない[33]。

（以下に示したデータは代表的な例であり、各施設では異なる結果を示す場合がある。）

・HE4、CA125、HE4 と CA125 の併用及び ROMA 値の感度・特異性を比較した。感度は CA125 が最も高く 80.9%、次いで ROMA が 77.5%、HE4 は 52.8%であった。卵巣良性腫瘍における特異性は HE4 が最も高く 100.0%、次いで ROMA が 85.5%、CA125 が 64.9%であった。
卵巣悪性腫瘍と卵巣良性腫瘍を比較した際の ROC 曲線下面積である Area under the curve (AUC) は検討した腫瘍マーカーとその組み合わせのうち、ROMA が最も大きい値 (AUC 0.87) を示した。次いで HE4 単独（AUC 0.85）、HE4 および CA125 の組み合わせ (AUC 0.84)、CA125（AUC 0.83）の順であった。

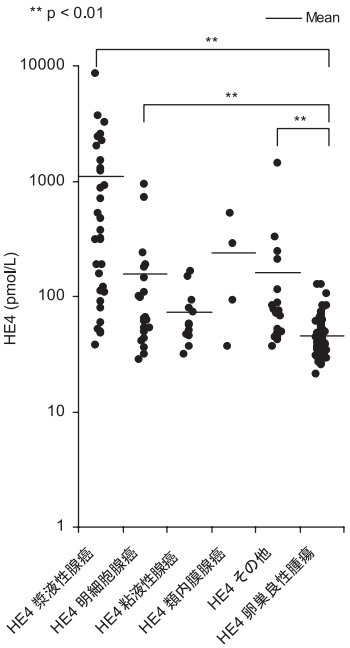
	HE4	CA125	HE4 + CA125	ROMA
カットオフ値	閉経前：70 pmol/L 閉経後：140 pmol/L	35 U/mL	両者陽性を陽性とし、その他は陰性	閉経前：7.4% 閉経後：25.3%
感度	52.8% 47/89	80.9% 72/89	50.6% 45/89	77.5% 69/89
特異性（卵巣良性腫瘍）	100.0% 131/131	64.9% 85/131	100.0% 131/131	85.5% 112/131
AUC（卵巣悪性腫瘍 vs. 卵巣良性腫瘍）	0.85	0.83	0.84	0.87
特異性（卵巣良性腫瘍＋健康成人）	100.0% 225/225	78.7% 177/225	100.0% 225/225	90.7% 204/225
AUC（卵巣悪性腫瘍 vs. 卵巣良性腫瘍＋健康成人）	0.87	0.89	0.87	0.89

・HE4 は進行期に伴い、測定値の上昇が認められた。HE4 は卵巣悪性腫瘍の各進行期における測定値が卵巣良性腫瘍と比較して有意に高値を示した（$p < 0.01$）。（参考情報）



（p 値：Dunn 検定）

・組織型別の検討において、HE4 は漿液性腺癌及び類内膜腺癌で高値を示し、続いて明細胞腺癌がやや高値を示した。また、漿液性腺癌及び明細胞腺癌において有意な値の上昇が認められた。一方、粘液性腺癌では HE4 に有意な値の上昇は認められなかった。（参考情報）



（p 値：Dunn 検定）

【性　能】

各施設では異なる結果を示す場合がある。

(1) 正確性・再現性

本キットの総再現性は CV10%以下である。

再現性は National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）ガイドライン EP5-A2[34] に従って検討した。2 ロットの試薬、キャリブレータ、コントロール、3 台の機器を用い、3 濃度のコントロールおよびパネルを 20 日間に渡り 1 日 2 回 2 重測定した。キャリブレーションは各機器ごとに 1 回行った。結果を次に示す。

サンプル	機器	試薬ロット	n	平均値（pmol/L）	測定内再現性 SD	測定内再現性 CV（%）	総再現性 SD	総再現性 CV（%）
コントロール L	1	1	80	49.7	1.3	2.5	1.7	3.5
	2	2	80	49.4	1.5	3.0	1.6	3.3
	3	1	80	51.7	2.0	3.9	2.5	4.8
コントロール M	1	1	80	168.1	3.2	1.9	6.0	3.6
	2	2	80	174.4	3.9	2.2	5.4	3.1
	3	1	80	183.7	6.6	3.6	8.6	4.7
コントロール H	1	1	80	648.2	16.8	2.6	24.7	3.8
	2	2	80	687.3	16.3	2.4	22.5	3.3
	3	1	80	722.5	22.4	3.1	31.8	4.4
パネル 1	1	1	80	39.0	1.1	2.8	1.4	3.7
	2	2	80	38.4	1.2	3.1	1.5	3.8
	3	1	80	38.2	1.4	3.7	1.8	4.7
パネル 2	1	1	80	182.8	6.4	3.5	7.7	4.2
	2	2	80	189.7	5.5	2.9	5.9	3.1
	3	1	80	191.6	6.3	3.3	8.2	4.3
パネル 3	1	1	80	1080.3	30.2	2.8	42.7	4.0
	2	2	80	1114.7	32.7	2.9	37.0	3.3
	3	1	80	1121.8	55.0	4.9	55.0	4.9

** **再現性（Reproducibility）**

各 2 ロットの試薬、キャリブレータ、コントロールを使用して、機器 2 台で検討を行った。3 例のコントロール、3 例のヒト血清パネルを 20 日間に渡り 1 日 2 回、少なくとも 2 重測定した。代表的なロットの結果を以下に示す。

サンプル	n	平均値（pmol/L）	併行精度 SD	併行精度 CV (%)	施設内再現性 a SD	施設内再現性 a CV (%)	再現性 b SD	再現性 b CV(%)
コントロール L	160	49.1	2.44	5.0	2.71	5.5	3.11	6.3
コントロール M	160	171.9	4.27	2.5	7.04	4.1	9.55	5.6
コントロール H	160	669.0	15.70	2.3	30.00	4.5	32.71	4.9
パネル 1	160	36.8	0.83	2.3	1.49	4.0	2.27	6.2
パネル 2	160	181.0	4.27	2.4	8.11	4.5	12.77	7.1
パネル 3	160	1069.3	23.01	2.2	47.46	4.4	59.05	5.5

a 併行精度（測定内再現性）、測定間再現性、日差再現性を含む。
b 併行精度（測定内再現性）、測定間再現性、日差再現性、機器間再現性を含む。

(2) 直線性

本キットは、20.0 ～ 1500.0 pmol/L の範囲で直線性を示す。

血清パネルと希釈した緩衝液を混和してサンプルを調製し、本キットで測定した。NCCLS ガイドライン EP6-A[35] に従って検討を行った結果、本キットの直線性は 20.0 ～ 1500.0 pmol/L の範囲で良好であった。

(3) 感度（LoB、LoD、LoQ）

本キットの検出限界（LoD）は 15 pmol/L 以下、定量下限（LoQ）は 20 pmol/L 以下である。LoQ は、総誤差の許容範囲を 30%以下とした場合に、正確に定量できる最小濃度とした。

NCCLS ガイドライン EP17-A[36] に従って、濃度 0 pmol/L のサンプル 1 例および低濃度サンプル 4 例を用いて検討した。サンプルを 3 ロットの試薬、4 台の機器を用いて、3 日間に渡り 1 日 1 回、少なくとも 5 重測定した。ブランク上限（LoB）は 0.2 pmol/L、LoD は 0.3 pmol/L、LoQ は 1.4 pmol/L であった。

(4) 自動希釈

HE4 濃度が 1100 pmol/L を超えるサンプルの自動希釈と手希釈の比率は、個々のサンプルで 100 ± 15%、平均で 100 ± 10%である。

ヒト血清サンプルについて、10 倍希釈した場合の自動希釈と手希釈の比較を行った。各自動希釈および手希釈サンプルを、3 台の機器を用いて本キットで各々 2 重測定したところ、機器毎の平均一致率は、機器 1 で 101%、機器 2 で 99%、機器 3 で 93%であった。結果を次に示す。

サンプル	機器	手希釈での平均測定値（pmol/L）	自動希釈での平均測定値（pmol/L）	比率（%）
1	1	1497	1521	102
	2	1421	1419	100
	3	1262	1225	97
2	1	1346	1408	105
	2	1305	1322	101
	3	1372	1202	88
3	1	1403	1469	105
	2	1382	1326	96
	3	1289	1173	91
4	1	1562	1499	96
	2	1485	1424	96
	3	1407	1277	91
5	1	1468	1516	103
	2	1460	1464	100
	3	1399	1331	95
6	1	1543	1491	97
	2	1488	1457	98
	3	1387	1314	95

$$\text{比率（\%）} = \frac{\text{自動希釈での平均測定値（pmol/L）}}{\text{手希釈での平均測定値（pmol/L）}} \times 100$$

(5) フックエフェクト

フックエフェクトとは、非常に高濃度の検体の測定値が、見かけ上測定範囲内程度の低値となる現象を指す。HE4 濃度が最大約 94,000 pmol/L のサンプルを測定したところ、フックエフェクトは検出されなかった。

(6) 測定範囲

・測定範囲は、20.0 ～ 1500.0 pmol/L である。
・測定上限は、自動希釈の場合 15000.0 pmol/L である。

(7) 較正用の基準物質

** 今のところ、国際的に認知されている標準法または標準品は存在しない。HE4 の測定単位は pmol/L である。この測定単位は Fujirebio Diagnostics, Inc. が管理している標準品に基づいている。キャリブレータ、コントロールは、この標準品に合わせて容量法を用いて調製されている。

【使用上又は取扱い上の注意】

(1) 取扱い上（危険防止）の注意

・本キットの測定では、ヒト検体を取り扱う。検体は、HIV、HBV、HCV 等の感染の恐れがあるものとして取り扱うこと。検査にあたっては、感染の危険を避けるため、専用の着衣、眼鏡、マスクおよび使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングは行わないこと。
** ・**注意：**本キットの測定では、ヒト検体を取り扱う。すべてのヒト由来物質、潜在的感染性物質に汚染された消耗品は、潜在的に感染性があると考えて、OSHA Standard on Bloodborne Pathogens に従って取り扱うこと。感染性物質を含む物質、その疑いがある物質、感染性物質に汚染された物質については、バイオセイフティレベル 2 または国、地域、施設による他の適切なバイオセイフティ基準を使用すること[37-40]。
・試薬が誤って目や口に入った場合には水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。
・トリガーはアルカリ性溶液である。使用に際しては、試薬が直接皮膚に付着したり、目に入らないよう注意すること。
・本測定で使用する試薬類には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがある。詳細は、**【形状・構造等（キットの構成）】**または**【用法・用量（操作方法）】**を参照すること。酸との接触により非常に毒性の強いガスが発生する。取り扱う際は専用の着衣、眼鏡、マスク等を着用し、蒸気、飛沫を吸入しないこと。内容物および容器は適切な方法で廃棄すること。
** ・次の試薬類に関する危険有害性情報、注意事項を示す。
・マイクロパーティクル
・コンジュゲート
・キャリブレータ
・コントロール



警告	メチルイソチアゾロンを含む
H317	アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ
H402 ※	水生生物に有害
H412	長期継続的影響により水生生物に有害

安全対策	
P261	ミスト / 蒸気 / スプレーの吸入を避けること。
P272	汚染された作業衣は作業場から出さないこと。
P280	保護手袋 / 保護衣 / 保護眼鏡を着用すること。
P273	環境への放出を避けること。
応急措置	
P302+P352	皮膚に付着した場合：多量の水で洗うこと。
P333+P313	皮膚刺激または発疹が生じた場合：医師の診察 / 手当てを受けること。
P362+P364	汚染された衣類を脱ぎ、再使用する場合には洗濯をすること。
廃棄	
P501	内容物 / 容器を適切な方法で廃棄すること。

※ EC 1272/2008（CLP）を適用する場合は該当しない。

** ・廃棄方法については**(3)廃棄上の注意**を参照すること。また、安全データシート（SDS）がある場合はそちらも併せて参照すること。
・安全データシート（SDS）については、カストマーサポートセンターにお問い合わせください。
・機器操作中の安全上の注意の詳細については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

（2）使用上の注意

・使用期限を過ぎた試薬類を使用しないこと。
・**キット内または異なるキットの試薬を混ぜて使用しないこと。**
・同一のロット番号の試薬であっても試薬を注ぎ足すことはしないこと。
・機器にマイクロパーティクルを初めてセットする場合は、輸送中に沈殿している可能性のある粒子をあらかじめ再懸濁する必要がある。マイクロパーティクルの混和法については、**【用法・用量（操作方法）】(3) 測定（操作）法**を参照すること。
・**試薬ボトル用中蓋は、試薬の蒸発濃縮と汚染を避け、試薬の劣化を防ぐため必ず使用すること。中蓋を本書の指示通りに使用しなかった場合、測定結果の信頼性は保証できない。**
　・汚染を避けるために、試薬ボトルに中蓋を取り付けるときは、清潔な手袋を着用して行うこと。
　・キャップを取った試薬ボトルに中蓋を取り付けた後は、**ボトルを反転させないこと。**試薬が漏出し、測定結果の信頼性が損なわれる。
　・時間が経つと、試薬が中蓋表面で乾燥し析出することがあるが、測定には影響しない。
・機器操作中の取扱い上の注意の詳細については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。
・試薬の保存条件を次に示す。
試薬は指示に従い保存し取り扱った場合、使用期限まで安定である。

	保存温度	最長保存期間	保存上の注意事項
未開封 / 開封後※	2 ～ 8℃	使用期限まで	2 ～ 8℃の保存場所から取り出した後、すぐに使用可能である。 立てたまま保存すること。
機器上	機器の設定温度	30 日間	30 日間を過ぎた場合は廃棄すること。 機器内における保存期間のトラッキングについては、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

※ 試薬は機器に設置したまま保存するか、あるいは機器から取り出して保存する。試薬を機器から取り出したときは、（試薬ボトル用中蓋および試薬ボトル用キャップを取り付けた状態で）立てたまま 2 ～ 8℃で保存すること。機器から取り出して保存する試薬は、立てた状態を保つため、もとのボックスおよびトレイ中で保存することを推奨する。**機器から取り出したマイクロパーティクルボトルが、2 ～ 8℃の保存場所で立てた状態で保存されなかった場合（中蓋を取り付けた状態で）、この試薬キットは廃棄すること。**試薬キットを機器から取り出す方法については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・キャリブレータ、コントロールは指示に従い保存し取り扱った場合、使用期限まで安定である。
・キャリブレータ、コントロールは、立てた状態のまま 2 ～ 8℃で保存すること。2 ～ 8℃の保存場所から取り出した後、すぐに使用可能である。凍結しないこと。
・キャリブレータ、コントロールは、2 ～ 8℃で保存すること。
・キャリブレータ、コントロールは、そのまま使用可能な液体である。使用後は蓋を固く閉め、2 ～ 8℃で保存すること。

** ・沈殿、液漏れの跡、濁り、キャリブレーションが規格を満たさない、コントロールが管理範囲を外れるなどの現象が認められる場合は、キャリブレータやコントロールが劣化している可能性がある。

（3）廃棄上の注意

・検体中には HIV、HBV、HCV 等の感染性のものが存在する恐れがあるので、廃液、使用済み器具などは次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度 1,000 ppm、1 時間以上浸漬）またはグルタルアルデヒド（2%、1 時間以上浸漬）による消毒処理、あるいはオートクレーブ（121℃、20 分以上）による滅菌処理を行うこと。
・試薬および器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理および清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従って処理すること。
・試薬類や検体が飛散した場合には、飛散した溶液を吸収剤で吸収し、飛散した場所を洗浄液で拭き取った後、さらに 0.1％次亜塩素酸ナトリウム溶液などの適切な消毒剤で拭き取ること。作業は適切な保護用具（手袋、安全眼鏡、実験衣など）を着用して行うこと。
・本測定で使用する試薬類には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれているものがある。詳細は、**【形状・構造等（キットの構成）】**または**【用法・用量（操作方法）】**を参照すること。アジ化ナトリウムは、鉛管、銅管と反応して爆発性の金属アジドを生成することがあるので、廃棄する場合には、大量の水と共に流すこと。安全な廃棄方法の詳細については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

【貯蔵方法、有効期間】

	貯蔵方法	有効期間
試薬キット	2 ～ 8℃	12 箇月
プレトリガー	プレトリガーの電子添文、トリガーの外装表示参照	
トリガー		

使用期限は、外装に表示されている。

【包装単位】

○ 試薬キット　製品番号 2P54-26：100 回用
　・マイクロパーティクル　6.6 mL × 1
　・コンジュゲート　5.9 mL × 1
○ プレトリガー※　製品番号 6E23：　975 mL × 4
○ トリガー※　製品番号 6C55：　975 mL × 4

※ ARCHITECT アナライザー用をご使用ください。別売りのため弊社にお問い合わせください。

【主要文献】

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.

** 2. ISO/BIPM Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM), 2008. www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html.

** 3. Ellison SLR, Williams A, eds. Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, 3rd edition, 2012. ISBN 978-0-948926-30-3. www.eurachem.org.

4. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162-2169.
5. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. “Sandwich”-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
6. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
7. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
8. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
9. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
10. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
11. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
12. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-853.
13. Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* 2000;60:6281-6287.
14. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999;238:375-385.
15. Gilks CB, Vanderhyden BC, Zhu, S, et al. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling. *Gynecol Oncol* 2005;96:684-694.
16. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63: 3695-3700.
17. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
18. Scholler N, Crawford M, Sato A, et al. Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers. *Clin Cancer Res* 2006;12(7): 2117-2124.
19. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The Utility of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) in Patients With a Pelvic Mass. *J Clin Lab Anal* 2009; 23:331-335.
20. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100(8):1315-1319.

21. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: it is really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(3):521-525.
22. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: Comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta* 2011;412:1447-1453.
23. Bray F, Loos AH, Tognazzo S, et al. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int J Cancer* 2005;113:977-990.
24. 人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編）2006, 2011, 2012
25. 日本婦人科腫瘍学会：卵巣がん治療ガイドライン 2010 年版
26. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-S14.
27. ACOG Practice Bulletin No. 83. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201-214.
28. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, et al. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72(4):659-664.
29. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994:54;117-123.
30. Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997:89(4);493-500.
31. DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
32. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46.
＊ 33. Food and Drug Administration Website. 510(k) *Substantial Equivalence Determination Decision Summary for K072939* (Fujirebio Diagnostics, Inc. HE4 EIA Kit). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/ K072939.pdf. Accessed October 6, 2009.
34. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition.* NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
35. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* NCCLS Document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
36. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline.* NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
37. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
38. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
39. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
40. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition.* CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

すべての商標の所有権は、各商標の所有権者に帰属します。

【問い合わせ先】
アボットジャパン合同会社
カストマーサポートセンター
〒270-2214　千葉県松戸市松飛台 278
TEL 0120－031441

【製造販売業者の名称及び住所】
アボットジャパン合同会社
〒270-2214　千葉県松戸市松飛台 278
TEL 047（385）2211（代表）

©ABBOTT JAPAN LLC 2025