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

** 2022 年 11 月改訂（第 4 版）
* 2019 年 12 月改訂（第 3 版）

製造販売承認番号 22800AMX00029000

ja
HE4
08P50
G06389R02A
B8P50J

Alinity®

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】

・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。
・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。
・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。
・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。
・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。
**・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（MICROPARTICLES）
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（CONJUGATE）
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※（PRE-TRIGGER SOLUTION）
過酸化水素
○トリガー※（TRIGGER SOLUTION）
（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。Alinity i システム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種を使用することができる。
他の種類の検体種や採血管は、本キットで使用できることを確認していない。

検体種	採血管
血清	血清
	血清分離剤入り

・死亡後に採取した検体、またはヒト血清以外の体液における本キットの性能は確立されていない。
・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

・以下は使用しないこと。
　・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
・正確な測定結果を得るため、血清検体にフィブリン、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。
・検体間の汚染を防ぐため、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。
・検体に泡がないことを確認すること。泡がある場合は測定前に綿棒で泡を取り除くこと。検体間の汚染を防ぐために、検体ごとに新しい綿棒を使用すること。

正確な測定結果を得るため、次の検体は測定前に再度遠心分離すること。
・フィブリン、赤血球、その他の不溶物を含む検体

注：フィブリン、赤血球、その他の不溶物が認められる場合は、再度遠心分離する前に、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混和すること。

凍結検体は以下に従って準備する。
・凍結検体は、混和する前に完全に融解すること。
・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する。
・検体が十分に混和されていない場合、正しい結果が得られない可能性がある。
・検体を再度遠心分離する。

検体の再遠心分離
・検体を遠心チューブに移し、少なくとも 100 000 g-minutes で遠心分離する。
・この基準を満たす遠心分離時間と相対遠心力（RCF）の組み合わせの例を以下に示す。
　遠心分離時間は RCF を元に以下の計算式で算出することができる。

$$\text{最小遠心分離時間（分）} = \frac{100\,000 \text{ g-minutes}}{\text{RCF}}$$

再遠心分離時間（分）	RCF (× g)	g-Minutes
10	10 000	100 000
20	5000	100 000
40	2500	100 000

$RCF = 1.12 \times r_{max} (rpm/1000)^2$

Abbott

RCF - 遠心分離中に得られる相対遠心力。

rpm - 1 分間あたりのローター回転数（一般的に遠心機でデジタル表示されている数字は rpm である）。

遠心分離時間 - 遠心分離時間はローターの回転が目的の RCF または rpm に達してから減速を開始するまでの時間とすること。

r_{max} - ミリメートルで示したローターの半径。**注**：専用アダプター（製造業者指定品）以外を使用する場合は、半径（r_{max}）を自分で測定し（単位ミリメートル）、RCF を算出する必要がある。

g-minutes - RCF（× g）と遠心分離時間（分）を乗じた数値の単位。

・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。

検体の保存条件

検体種	温度	最長保存期間	その他
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。

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、-10℃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。

（2）妨害物質・妨害薬剤

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。

干渉物質

干渉物質の検討は CLSI ガイドライン EP7-A2 に従って行った。[1]

内因性物質および薬剤

以下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。結果を以下に示す。

化学療法剤	濃度	回収率（%）	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（%）	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

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

その他の内因性物質

以下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。結果を以下に示す。

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

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

分析特異性

以下に示した腫瘍マーカーの交差反応性を評価した。腫瘍マーカーを、以下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 以下（本キットの LoD（検出限界）の設計値）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

（3）その他

本キットは Alinity i システムの試薬である。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

・Alinity HE4・キャリブレータ（Alinity i HE4 Calibrators、製品番号 8P50-CAL-01、REF 08P5001）

（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）

キャリブレータの濃度を以下に示す。

	容量	濃度 CONC (pmol/L)
CAL A	3.0 mL × 1	0
CAL B	3.0 mL × 1	30
CAL C	3.0 mL × 1	100
CAL D	3.0 mL × 1	250
CAL E	3.0 mL × 1	750
CAL F	3.0 mL × 1	1500

・Alinity HE4・コントロール（Alinity i HE4 Controls、製品番号 8P50-CNT-01、REF 08P5010）

（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）

コントロールの濃度および管理範囲を以下に示す。

	容量	濃度 CONC (pmol/L)	管理範囲 RANGE (pmol/L)
CONTROL L	8.0 mL × 1	50	35.0 - 65.0
CONTROL M	8.0 mL × 1	175	122.5 - 227.5
CONTROL H	8.0 mL × 1	700	490.0 - 910.0

注：本書に記載されているコントロールの管理範囲はロット特異的ではなく、製品全体としての管理範囲を示したものである。各施設において、本書に記載されている管理範囲の内側で、平均値および各施設における管理範囲を設定することを推奨する。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 ・コントロールロット ・試薬ロット

・キャリブレータロット ・機器

各施設で定めたコントロールを使用することもできる。

・Alinity i 共通検体希釈液（製品番号 9P15-40-01）

・濃縮希釈緩衝液（Alinity i システム用、アジ化ナトリウムを含む）

機器の操作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。

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。

Abbott

（3）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を機器にインストールすること。

自動 ROMA の算出を使用する場合は、以下の計算項目のアッセイファイルをインストールする。

・PREM ROMA（アッセイ番号 3023）

・POSTM ROMA（アッセイ番号 3024）

上記の計算項目のアッセイファイルがインストールされると、以下のアッセイファイルが自動的にインストールされ、パネル（ROMA）が使用可能になる。

・Alinity の CA125 用アッセイファイル（アッセイ番号 593）

・本キット用アッセイファイル（アッセイ番号 594）

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。

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。

（4）測定（操作）法

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**（5）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。

測定法

測定手順の詳細は使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・元検体チューブまたは子検体チューブを使用する場合、検体量が十分であることを確認する必要がある。使用する機器の取扱説明書を参照すること。

・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
  ・分注後、直ちに測定する場合：
    ・初回測定の必要サンプル量：75 µL
    ・同じサンプルカップで追加測定する場合の必要サンプル量：25 µL
  ・試薬サンプルマネージャにセット後、3 時間以内に測定する場合：
    ・初回測定の必要サンプル量：150 µL
    ・同じサンプルカップで追加測定する場合の必要サンプル量：25 µL
  ・試薬サンプルマネージャにセット後、3 時間を超えて測定する場合：
    ・新しく分注したサンプルに交換する。

・本書のキャリブレータおよびコントロールの取り扱い方法についても参照すること。

・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。

・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。

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

サンプルは 10 倍に希釈測定され、測定結果に希釈倍率をかけた濃度が自動的に算出される。

手希釈

推奨希釈倍率：10 倍

サンプル 50 µL に対して Alinity i 共通検体希釈液 450 µL を添加する。

オーダー作成画面の患者検体タブまたは QC タブで、希釈倍率を入力すること。希釈倍率を使用して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。

希釈倍率を入力しなかった場合は、結果を報告する前に適切な希釈倍率をかけること。希釈したサンプルの測定値が測定範囲の下限 20.0 pmol/L 未満である場合、その結果は報告しないこと。適切な希釈倍率で希釈し、再測定する必要がある。

希釈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。

キャリブレーション

キャリブレーションの方法については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

各コントロールを測定し、キャリブレーションを評価すること。

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値が、本書に従い各施設で統計的手法に基づいて設定した精度管理用の管理範囲を外れている場合
  ・コントロールの管理範囲を統計的手法に基づいて設定していない場合は、少なくとも 30 日間に一度再キャリブレーションを行うこと。

測定値に影響を及ぼす可能性のある部分のメンテナンスや修理を実施した場合も、再キャリブレーションを必要とする可能性がある。

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。

施設の精度管理方針に従い、必要な場合はコントロールの測定を追加する。

統計的手法に基づいてコントロールの管理範囲を設定する場合、必要に応じてコントロールの各ロットごとに、ターゲット値および管理範囲を臨床的に意義のあるコントロールの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得られた測定値を用いて、期待される平均値（ターゲット値）とばらつき（範囲）を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

・試薬ロット

・キャリブレータロット

・プロセッシングモジュール（該当する場合）

・測定間差

一般的な品質管理の推奨手順については、CLSI ガイドライン C24-A3 やその他の一般に公開されているガイドラインを参照すること。[2]

・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。

・コントロールの測定結果が施設で定めた管理範囲から外れている場合は、正しい測定結果が得られていない可能性があるため、各施設の精度管理方針に従って対応すること。再キャリブレーションが必要な場合がある。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。

・新しいロットの試薬やキャリブレータの使用を開始した後は、コントロールの測定結果と管理範囲を確認すること。

精度管理ガイドライン

精度管理のガイドラインとして、James O Westgard, Ph.D. の “Basic QC Practices” を使用することができる。[3]

性能の検証

本書に記載されている性能の検証を各施設で行う場合のプロトコルについては、機器取扱説明書のアッセイ性能の検証を参照すること。

(5) 結果

計算

本キットは、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を作成し、結果を算出する。

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。

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。

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 Alinity の CA125（承認番号：21700AMY00098000）の測定値を当てはめる。ROMA は Alinity 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 = -12.0 + 2.38 × LN［HE4］+ 0.0626 × LN［CA125］

2) 閉経後

PI = -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、HE4 濃度 17.2 ～ 12 637.8 pmol/L、CA125 濃度 3.9 ～ 14 163.0 U/mL の検体を用いて評価した。

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。

	測定値				
閉経状態	HE4 (pmol/L)	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

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】

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。

地域や母集団の特性に基づき、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（%）を以下の表に示す。（当社海外データによる）

		HE4 測定値（pmol/L）				
	n	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						
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						
婦人性疾患						
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
妊婦	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%は測定値が 140 pmol/L 以下であった。

・日本人女性検体の測定値分布（%）を以下の表に示す。（当社国内データによる）

		HE4 測定値（pmol/L）				
	n	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						
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						
婦人化疾患						
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

感度は、52.8%（47/89）、特異性は 100.0%（131/131）であった。

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いて、HE4 と CA125 の測定を併用することによる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）】(5) 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

Abbott

・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、閉経状態ごとに以下に示す。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。（当社海外データによる）

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

[a] ステージⅠ～ⅢB とステージⅢC（腹膜の網 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。（当社国内データによる）

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

＊＊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。（当社国内データによる）

HE4 値の経時的変化と病態の変化

カットオフ値：70 pmol/L		病態		計
		進行	非進行	
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）

判定上の注意

・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 Alinity 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 Alinity 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 Alinity 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 を含む検体をマウスモノクローナル抗体を用いている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]
・ヒト血清中の異好性抗体は、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]
・検体の取扱いについては、**【操作上の注意】（1）測定試料の性質、採取法**を参照すること。
・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。

【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、[18-21] 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。[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7000人以上であり、卵巣癌による死亡者数は、1996年：4006人、2005年：4467人、2006年：4435人、2007年：4467人、2010年：4654人と増加傾向にあり、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。[24, 25] 女性人口10万対死亡率は7.3と報告されている。[25] 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」と発表している。[27] 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、HE4とCA125の測定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。

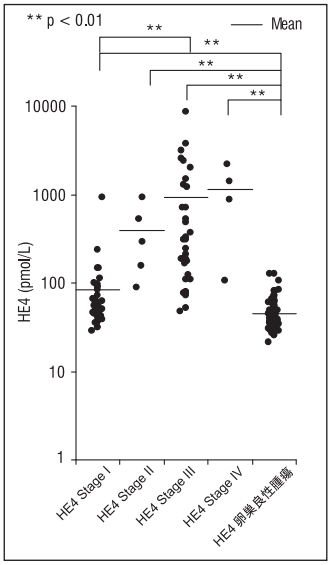
**現在のところ、上皮性卵巣癌進行の経過観察に対して臨床的に認められた本キットのカットオフ値は存在しない。[33]

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。

・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。

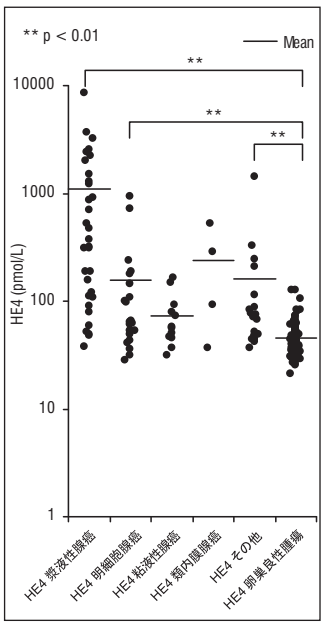
	HE4	CA125	HE4 + CA125	ROMA
カットオフ値	閉経前：70 pmol/L 閉経後：140 pmol/L	35 U/mL	両者陽性を陽性とし、その他は陰性	閉経前：7.4% 閉経後：25.3%
感度	52.8% 47/89	80.9% 72/89	50.6% 45/89	77.5% 69/89
特異性（卵巣良性腫瘍）	100.0% 131/131	64.9% 85/131	100.0% 131/131	85.5% 112/131
AUC（卵巣悪性腫瘍 vs. 卵巣良性腫瘍）	0.85	0.83	0.84	0.87
特異性（卵巣良性腫瘍＋健康成人）	100.0% 225/225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

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。

測定範囲

測定範囲は、直線性、再現性およびバイアスが共に本キットの性能許容範囲内にある測定値範囲（pmol/L）とする。

本キットの測定範囲は20.0～1500.0 pmol/Lである。

正確性・再現性

施設内精度

検討はCLSIガイドラインEP05-A2に従って行った。[34] 各1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1台で検討を行った。 3例のコントロールおよび5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。

Abbott

サンプル	n	平均値（pmol/L）	測定内再現性（併行精度） SD	測定内再現性（併行精度） %CV	施設内再現性（総再現性）[a] SD	施設内再現性（総再現性）[a] %CV
コントロール L	120	49.5	1.34	2.7	1.48	3.0
コントロール M	120	170.4	5.24	3.1	5.79	3.4
コントロール H	120	691.3	20.53	3.0	22.89	3.3
パネル 1	119	1.8	0.09	4.9	0.13	7.2
パネル 2	120	36.1	1.01	2.8	1.34	3.7
パネル 3	120	169.9	4.26	2.5	5.13	3.0
パネル 4	119	1074.3	31.06	2.9	34.62	3.2
パネル 5	120	1336.9	40.98	3.1	52.97	4.0

[a] 測定内再現性、測定間再現性、日差再現性を含む。

測定下限

検討は CLSI ガイドライン EP17-A2 に従って行った。[35] 3 ロットの試薬および 2 台の機器を使用し、3 日間以上に渡り検討を行った。LoB（ブランク上限）、LoD（検出限界）、LoQ（定量下限）の最大値を以下に示す。

	pmol/L
LoB[a]	0.3
LoD[b]	0.5
LoQ[c]	2.0

[a] LoB は濃度ゼロのサンプルを 60 回以上測定したときの、95 パーセンタイルに相当する濃度である。

[b] LoD は低濃度サンプルを 60 回以上測定したときに、95％の信頼度で測定できる最小濃度である。

[c] LoQ は低濃度サンプルを 60 回以上測定して算出し、総許容誤差 30% 以下に相当する最小濃度とした。

直線性

検討は CLSI ガイドライン EP06-A に従って行った。[36]

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

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、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。

相関性試験成績

・検討は CLSI ガイドライン EP09-A3 に従って行った。回帰方法は Passing-Bablok 法を用いた。[37]

		単位	n	相関係数	切片	傾き	濃度範囲
Alinity i システム vs ARCHITECT アナライザー	血清	pmol/L	134	1.00	-2.61	0.97	29.5-1466.0

・ROMA 値についても CLSI ガイドライン EP09-A3 に従って相関性の検討を行った。回帰方法は Passing-Bablok 法を用いた。[37] 予測指標値は ROMA 値の算出に使用される。

		単位	n	相関係数	切片	傾き	濃度範囲
Alinity i システム vs ARCHITECT アナライザー	閉経前	%	191	1.00	0.04	0.93	1.0-99.2
	閉経後	%	234	1.00	0.23	0.98	2.0-97.6

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

・ **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、またはその疑いがある物質については、バイオセイフティレベル 2、または他の適切なバイオセイフティ基準を使用すること。[38-41]

・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。

・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：MICROPARTICLES CONJUGATE



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
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。
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。

次の試薬類に関する危険有害性情報、注意事項を示す：CAL A - CAL F



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
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。
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。

次の試薬類に関する危険有害性情報、注意事項を示す：CONTROL L CONTROL M CONTROL H



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
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。

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。

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

一般的な注意事項

- 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。

試薬の取扱い

- 試薬は保冷剤と共に 2 ～ 8℃で輸送すること。
- 試薬は施設で受領した後、未開封のまま穏やかに転倒混和しておくこと。最初に箱側面の広い方を上に向け、5 回転倒混和する。次に箱の上下を逆にして、さらに 5 回転倒混和する。試薬がカートリッジのボトル内部全体に行き渡るよう注意すること。マイクロパーティクルは、輸送中に試薬ボトルの中蓋に沈殿することがあるため、このように混和しておく必要がある。
  - 混和の記録として、試薬キットの箱表面にある四角いチェック欄にチェックを入れる。
- 混和した試薬カートリッジは泡が生じている可能性があるため、立てた状態で 1 時間置き、泡が消えるのを待つ。
- 試薬カートリッジを落としてしまった場合は、泡が生じている可能性があるため、立てた状態で 1 時間置き、泡が消えるのを待つ。
- 本キットの試薬は泡の影響を受ける場合がある。カートリッジ内の試薬に泡が存在すると、液面検知が正しく行われずに試薬の吸引量が不足し、正しい測定結果が得られない可能性がある。

試薬取り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

	保存温度	最長保存期間	保存上の注意事項
未開封	2 ～ 8℃	使用期限まで	立てた状態で保存すること。 立てた状態で保存されていなかった試薬カートリッジは、使用前に穏やかに 10 回転倒混和し、立てた状態で 1 時間放置すること。
機器上	機器の設定温度	30 日間	
開封後	2 ～ 8℃	使用期限まで	立てた状態で保存すること。 立てた状態で保存されていなかった試薬カートリッジは廃棄すること。 試薬の交差汚染による性能の劣化を防ぐため、試薬のキャップや交換用キャップは再使用しないこと。

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、新しい交換用キャップで蓋を閉め、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、もとの箱やトレイ中で保存することを推奨する。

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。

試薬の劣化

キャリブレーションでエラーが発生した場合や、コントロールの測定値が管理範囲を外れている場合は、試薬が劣化している可能性が考えられる。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。

キャリブレータの準備

- そのまま使用可能な液体である。
- 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。
- 使用前に穏やかに転倒混和すること。

キャリブレータの保存

- 氷中で輸送すること。
- 凍結しないこと。
- 使用期限を超えて使用しないこと。

	保存温度	最長保存期間	保存上の注意事項
未開封	2 ～ 8℃	使用期限まで	
開封後	2 ～ 8℃	使用期限まで	新しい交換用キャップで、蓋を固く閉めて保存すること。 使用後は 2 ～ 8℃の保存場所に戻すこと。

キャリブレータは、機器にセットしてから取り外すまでが、冷蔵されていない時間としてトラッキングされている。積算時間があらかじめ定められた最長時間を超えると、機器はこのキャリブレータを使用できないと見なす。最長時間はアッセイパラメータレポートに記載されている。安定性期限の詳細については、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。

キャリブレータの使用手順

- キャリブレータのロット番号は、キャリブレータの箱に印刷されているバーコードを用いて設定することができる。
- キャリブレータデータの設定については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。
- キャリブレータのオーダー方法および機器へのセット方法については、使用する機器の取扱説明書を参照すること。

コントロールの準備

- そのまま使用可能な液体である。
- 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。
- 使用前に穏やかに転倒混和すること。

コントロールの保存

- 氷中で輸送すること。
- 凍結しないこと。
- 使用期限を超えて使用しないこと。

	保存温度	最長保存期間	保存上の注意事項
未開封	2 ～ 8℃	使用期限まで	
開封後	2 ～ 8℃	使用期限まで	蓋を固く閉めて保存すること。 使用後は 2 ～ 8℃の保存場所に戻すこと。

コントロールの使用手順

- コントロールの必要量を分注するには、ボトルを垂直にして、コントロール L を 5 滴、コントロール M を 5 滴、コントロール H を 5 滴、それぞれ該当する位置のサンプルカップに滴下する。
- コントロールのオーダー方法および機器へのセット方法については、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、コントロールの劣化

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 1000 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	プレトリガーの添付文書、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 8P50-02-01	100 回用× 2
・マイクロパーティクル		6.6 mL × 2
・コンジュゲート		6.1 mL × 2
		(REF 08P5023)
・プレトリガー※		975 mL × 4
・トリガー※		975 mL × 4

＊※ Alinity i システム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. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
3. Westgard JO. *Basic QC Practices.* 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
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. 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.
21. 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.
22. 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.
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. Guideline for the treatment of Ovarian Cancer: Japan Society of Gynecologic Oncology, 2010.
25. Demographic statistics (Statistics and information department, minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare) 2006, 2011, 2012.
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* 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 August 24, 2016.

34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Abbott

38. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
39. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
40. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
41. 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.

数字の表記について：

・3 桁ごとの区切りに空白を入れている（例：10 000 検体）。

・小数点にはピリオドを使用している（例：3.12%）。

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　2022