

この添付文書をよく読んでから使用して下さい。

＊ ＊ 令和 4 年 5 月改訂（第 7 版）
＊ 令和 3 年 11 月改訂（第 6 版）

体外診断用医薬品

製造販売承認番号：22800EZK00077000

PD-L1 キット
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」

重要な基本的注意 ＊、＊ ＊

本品で PD-L1 発現率を測定し、以下の医薬品の投与可否を判断することが望ましい。

- ・化学療法既治療の非扁平上皮非小細胞肺癌患者及び頭頸部癌患者におけるニボルマブ（遺伝子組換え）
- ・化学療法未治療の非小細胞肺癌患者及び胃癌患者*におけるニボルマブ（遺伝子組換え）と化学療法の併用療法
- ・化学療法未治療の食道癌患者におけるニボルマブ（遺伝子組換え）を含む併用療法**
- ・悪性黒色腫患者におけるニボルマブ（遺伝子組換え）とイビリムマブ（遺伝子組換え**）の併用療法

ただし、本品を用いて PD-L1 発現率を測定することができない場合には、ニボルマブ（遺伝子組換え）及びイビリムマブ（遺伝子組換え**）の添付文書等を参照の上、投与の可否を適切に判断すること。

全般的な注意

- （１） 本品は、体外診断用医薬品であり、使用目的以外では使用しないこと。
- （２） 検出結果に基づく臨床診断は、臨床症状や他の検査結果、最新の所見等と併せて、担当医師が総合的に判断すること。
- （３） 本添付文書に記載された使用方法以外の使用については、染色結果の信頼性を保証できないので、必ず記載内容に従って使用すること。
- （４） PD-L1 発現率は、非小細胞肺癌患者、頭頸部癌患者、悪性黒色腫患者及び食道癌患者**は腫瘍細胞の PD-L1 発現率（総腫瘍細胞数に対し、いずれかの染色強度で部分的または完全な細胞膜が染色される陽性腫瘍細胞の割合）により、胃癌患者は Combined Positive Score [CPS：PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、リンパ球およびマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値] により判定する。本添付文書の測定結果の判定法をよく読んで適切に判定すること。*
- （５） 使用する医療機器（自動染色装置）の添付文書や取扱説明書を良く読んでから使用すること。
- （６） 免疫組織化学染色は、染色前の組織検体の取扱いが、染色結果に大きく影響する。組織検体スライドの作製から染色結果の判定に至るまで、熟練した者が行うこと。
- （７） 染色結果の判定に際しては、適切な判定を行える十分な経験を持った判定者が実施すること。

形状・構造等（キットの構成）

構成試薬名	成分	容量
ブロッキング試薬	過酸化水素	34.5mL×1
一次抗体	抗 PD-L1 ウサギモノクローナル抗体（産生細胞の名称 28-8）	19.5mL×1
一次抗体陰性コントロール	IgG ウサギモノクローナル抗体	15mL×1
リンカー試薬	抗ウサギイムノグロブリン・マウスモノクローナル抗体	34.5mL×1
ポリマー試薬	パーオキシダーゼ標識抗マウスイムノグロブリン・ヤギポリクローナル抗体	34.5mL×1
	パーオキシダーゼ標識抗ウサギイムノグロブリン・ヤギポリクローナル抗体	
基質緩衝液	過酸化水素	7.2mL×15
	イミダゾール緩衝液	
発色基質	3、3'-ジアミノベンジンテトラヒドロクロライド	5mL×1
DAB エンハンサー試薬	硫酸銅	34.5mL×1
濃縮抗原賦活液	クエン酸緩衝液	30mL×6
コントロールスライド	ホルマリン固定パラフィン包埋された次の細胞株 2 種類を貼付したスライド NCI-H226（PD-L1 タンパク発現量レベル：平均染色強度スコア ≧ 2+ 陽性腫瘍細胞の割合 ≧ 80%）。非特異染色の染色強度は 1+未満である。 MCF-7（PD-L1 タンパク発現量レベル：陰性 ^① ） ^① 染色は観察されない。非特異染色の染色強度は 1+未満である。なお、数個程度の染色された細胞が観察される場合があるが、膜染色された細胞が 10 個以下の場合もしくは細胞境界内に染色強度 1+以上の細胞質染色が認めても陰性と判断する。	5 枚×3

Dr.AF Gazdar and Dr.JD Minna at NIH are acknowledged for their contribution in developing NCI-H226 (ATCC Number:CRL-5826TM) (文献 3)

全ての構成試薬はキットとして使用するよう設計されているため異なるロットの試薬や他社品の試薬と混ぜて使用はできない（抗原賦活液（ダコ社 Code No. K8005）を除く。）また、本品により最大で 15 回の染色操作（50 テスト分）に必要な容量が含まれている。本品はダコ Autostainer Link 48（自動染色装置）で使用する。

使用目的 *、*、*

がん組織、細胞中の PD-L1 発現率の測定

- ーニボルマブ（遺伝子組換え）の非小細胞肺癌患者、頭頸部癌患者、胃癌患者*又は食道癌患者**への適切な投与を行うための補助に用いる。
- ーニボルマブ（遺伝子組換え）及びイビリムマブ（遺伝子組換え）の併用療法の悪性黒色腫患者への適切な投与を行うための補助に用いる。

測定原理

- 検出方法の概要
本品の組織・細胞中の PD-L1 タンパクの検出方法は、ホルマリン固定パラフィン包埋した病理組織標本を用いた免疫組織化学的手法を採用している。
- 検出原理
検体中の PD-L1 タンパクに対し、特異的な一次抗体（抗 PD-L1 ウサギモノクローナル抗体、産生細胞 28-8）を反応させる。その際、一次抗体陰性コントロールを用いた対照試験を並行して行う。その後、リンカー試薬（抗ウサギイムノグロブリン・マウスモノクローナル抗体）を反応させ、次にポリマー試薬（デキストランポリマーに二次抗体とパーオキシダーゼが結合）を反応させることにより、＜PD-L1 タンパク抗原ー一次抗体ーポリマー試薬＞の複合体が形成される。これに基質溶液（発色基質と基質緩衝液により調製）を反応させると、ポリマー試薬中のパーオキシダーゼの酵素反応によって、基質溶液中の 3、3'-ジアミノベンジジンテトラヒドロクロライド（DAB）が酸化されて酸化 DAB を生じ、可視産物が生じ、抗原部位が暗褐色に染色される。対比染色及びカバーガラスで封入後、染色により可視化された抗原部位を光学顕微鏡にて観察する。
- 特徴
 - ①発色系の酵素として、最も一般的なパーオキシダーゼを使用している。
 - ②酵素抗体反応を利用した簡便な免疫組織化学染色法である。

操作上の注意 *、**

- (1) 免疫組織化学染色は、染色前の組織検体の取扱ひ、染色前処理、試薬調製、染色操作、判定に至るまで、熟練した者が行うこと。
- (2) 組織は出来るだけ新鮮なものを使用すること。組織切除後遅くとも 30 分以内に固定を開始すること。
- (3) 本品は、脱炭処理した組織検体では検証されていないため推奨していない。
- (4) ホルマリン固定以外の固定方法は推奨していない。
- (5) ホルマリン固定パラフィン包埋された組織検体は、必ず抗原賦活処理すること。
脱パラフィン処理、親水処理、抗原賦活処理は PT Link (ダコ社 PT100、PT200 等) を使用した推奨方法により行うこと。
- (6) 組織検体の抗原性の低下により偽陰性が生じる可能性があるため、一度薄切されたホルマリン固定パラフィン包埋組織検体は、暗所で 2～8℃/室温 (25℃まで) にて保存する。組織検体スライドの保管及び取扱ひは 25℃を超えないこと。
《非扁平上皮非小細胞肺癌》
2～8℃/室温 (25℃まで) で保存した場合 4 ヶ月以内に染色する。
《扁平上皮非小細胞肺癌》
2～8℃で保存した場合 4 ヶ月以内に染色する。室温 (25℃まで) で保管した場合 2 ヶ月以内に染色する。
《頭頸部癌》
2～8℃/室温 (25℃まで) で保存した場合 4 ヶ月以内に染色する。
《悪性黒色腫》
2～8℃/室温 (25℃まで) で保存した場合 4 ヶ月以内に染色する。
《胃癌》
2～8℃/室温 (25℃まで) で保存した場合 4 ヶ月以内に染色する*。
《食道癌》
2～8℃/室温 (25℃まで) で保存した場合 4 ヶ月以内に染色する**。
- (7) 本品の適用機器は、自動染色装置「ダコ Autostainer Link 48」である。本添付文書に記載された使用方法以外の使用については、染色結果の信頼性が保証されない。
- (8) 組織検体が乾かないよう、染色操作中は常に湿潤状態を保つこと。非特異反応の原因となるおそれがある。
- (9) 本品中のコントロールスライド、陽性及び陰性対照のコントロールスライドを組織検体スライドと並行して染色を進行させ、染色操作が適切に行われていることを確認すること。

用法・用量 (操作方法)

1. 必要な器具及び試薬

《本品に含まれない必要な試薬等》

- (1) PT Link (検体前処理モジュール、Code No.PT100、PT200 等)
- (2) PT Link リンスステーション (Code No.PT109) *
- (3) ダコ Autostainer Link 48 (自動染色装置、Code No.AS480)
- (4) Envision FLEX 濃縮洗浄液 (Code No.K8007)
- (5) ヘマトキシリン溶液 (Code No.K8008)
- (6) 試薬調製用*精製水
蒸留水や脱イオン水であっても試薬調製に適さない場合があるため、CLSI で指定されている臨床検査試薬用に対応した精製水、もしくは同等の品質のものを使用すること。(文献 4) *
- (7) タイマー
- (8) コーティング*スライドガラス
- (9) カバークラス
- (10) 封入剤 (非水溶性の永久標本用封入剤)
- (11) 光学顕微鏡
- (12) pH メーター (メーカー推奨のキャリブレーションを実施すること*)
- (13) 陽性対照のコントロールスライド:
本品で承認されたいずれかの適応癌腫**の生検/手術検体で、組織検体スライドと同様の方法で作製すること。壊死組織等において非特異染色が観察されることがあるため、形態が保たれた検体を使用すること。一次抗体による染色において、弱から中程度の陽性染色を呈する検体を使用することにより、染色感度の僅かな変化を検出することができる*。2 枚の陽性対照のコントロールスライド (一次抗体、一次抗体陰性コントロール) を、組織検体スライドと並行して染色すること。
- (14) 陰性対照のコントロールスライド:
本品で承認されたいずれかの適応癌腫**の生検/手術検体で、組織検体スライドと同様の方法で作製すること。2 枚の陰性対照のコントロールスライド (一次抗体、一次抗体陰性コントロール) を、組織検体スライドと並行して染色すること。

2. 検体の取扱ひ

《組織検体スライドの作製》

組織検体スライドは、ホルマリン固定パラフィン包埋された組織検体を使用する。10% 中性緩衝ホルマリンで 24～48 時間の固定方法が推奨される。3～4mm の検体ブロック片を固定から包埋まで行う。パラフィンの温度は、60℃を超えないように注意する。切片は 4～5µm に薄切してガラススライドに載せ、58±2℃、1 時間乾燥させて貼り付ける。

《脱パラフィン処理、親水処理、抗原賦活処理》

染色操作の直前に脱パラフィン処理、親水処理、抗原賦活処理は PT Link (ダコ社 PT100、PT200 等) を使用して行う。

- 使用する PT Link の操作マニュアルをよく読んでから行うこと。
- (1) 組織切片が浸漬する十分な量 (1.5L) の抗原賦活液を PT Link タンクに注ぎ入れる。
 - (2) PT Link の予熱を 65℃に設定する。
 - (3) ホルマリン固定パラフィン包埋組織検体スライドを、予熱が完了した PT Link 中の抗原賦活液中に浸漬し、97℃で 20 分間加熱処理を行う。
 - (4) 処理終了後、65℃に下がるまで検体スライドを PT Link 中に放置する。

- (5) PT Link タンクからスライドラックに設置したまま検体を取り出し、すぐに適切な容器又は予備のタンクに入れた常温の洗浄液中に 5 分間浸漬する。
- (6) 抗原賦活処理後は速やかに染色操作に進むこと。

3. 試薬の調製法、安定性

試薬は使用前に室内温度 (20～25℃) にもどすこと。

試薬は最適結果が得られるように至適濃度に調製されているので、使用の際は以下

- (1) ～ (3) 以外の希釈をしないこと。

(1) 抗原賦活液の調製

濃縮抗原賦活液を試薬調製用*精製水で 50 倍希釈し、抗原賦活液とする。濃縮抗原賦活液 1 ボトル (30mL) に対しては、試薬調製用精製水で 50 倍希釈し、全量 1.5L とする (24 スライドが処理可能な PT Link タンク 1 台分の量)*。抗原賦活液は必ず pH6.1±0.2 に調製すること。調製後、5 日以内に使用する (再使用は 3 回まで)。濃縮抗原賦活液は赤色に着色している。必要に応じて、補充用の濃縮抗原賦活液 (Code No. K8005) を使用できる*。

(2) 洗浄液の調製

濃縮洗浄液 (別売、ダコ社 K8007) を試薬調製用*精製水で 20 倍希釈し、洗浄液とする。

調製後の洗浄液は 2～8℃で保存し、1 ヶ月以内に使用する。

保存中、洗浄液が混濁した場合は使用せず廃棄する。

(3) 基質溶液の調製

基質緩衝液 1mL に対して、発色基質 1 滴を加えて混合する。

ただし、基質緩衝液 1 ボトルに対しては、発色基質 9 滴を加えて混合する。(基質緩衝液ボトルのラベルに印字されている容量は 7.2mL であるが、これは使用可能な容量であり、実際には dead volume 分が含まれている。)

調製後、暗所、2～8℃で保存し、5 日以内に使用する。

(4) その他の試薬

その他の試薬はそのまま用いる。

4. 染色操作

《染色方法》

本品は、自動染色装置「ダコ Autostainer Link 48」を使用して行う。詳しくは取扱説明書を参照すること。

本品は使用する前に室内温度 (20～25℃) に戻すこと。

また、必ず本品中のコントロールスライド、陽性及び陰性対照のスライドを組織検体スライドと並行して染色操作を進行させること。

■自動染色装置「ダコ Autostainer Link 48」による操作方法

- (1) 組織検体スライド、本品の構成試薬 (ブロッキング試薬、一次抗体、一次抗体陰性コントロール、リンカー試薬、ポリマー試薬、基質溶液、DAB エンハンサー試薬)、及びその他必要な試薬 (洗浄液等) を機器の所定位置に設置する。
- (2) 全ての染色工程と反応時間は Dako-Link ソフトウェアに予め設定されている。本品のプログラムがインストールされていない場合は、問い合わせ先に連絡すること。本品のプログラムは 300µL/2 滴下ゾーンで以下のとおり設定されている。組織検体が大きい場合 (スライドの 2/3 にまたがる場合) には試薬の反応量を 150µL 3 滴を選択する。
 - ① ブロッキング試薬 (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 5 分
 - ② 洗浄 (洗浄液)
 - ③ 一次抗体(対照 : 一次抗体陰性コントロール) (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 30 分
 - ④ 洗浄 (洗浄液)
 - ⑤ リンカー試薬 (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 30 分
 - ⑥ 洗浄 (洗浄液)
 - ⑦ ポリマー試薬 (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 30 分
 - ⑧ 洗浄 (洗浄液) : 5 分
 - ⑨ 基質溶液 (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 5 分 2 回
 - ⑩ 洗浄 (洗浄液)
 - ⑪ DAB エンハンサー試薬 (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 5 分
 - ⑫ 洗浄 (洗浄液)
 - ⑬ ヘマトキシリン溶液 (300µL/2 滴下ゾーン～450µL/3 滴下ゾーン) : 7 分
 - ⑭ 洗浄 (精製水)
 - ⑮ 洗浄 (洗浄液) : 5 分
 - ⑯ 洗浄 (精製水)
- (3) 機器の操作方法に従って操作する。

《脱水・透徹・封入》

- (1) 染色の完了した組織検体スライドに脱水、透徹処理を行う。
- (2) 非水溶性の永久標本用封入剤で封入し、カバークラスをかける。

測定結果の判定法及び判定に係る注意事項 * *

①検出結果の判定法

①-1 腫瘍細胞の PD-L1 発現率による判定法 (非小細胞肺癌、頭頸部癌、悪性黒色腫、食道癌**) *

- (1) HE 染色により、組織検体中の腫瘍細胞を確認する。
- (2) 少なくとも 100 個の腫瘍細胞の有無を観察し、100 個未満の場合は評価対象としない。
- (3) 一次抗体陰性コントロールでは細胞膜は染色されず、非特異染色は 1+ 以下であることを確認する。
- (4) 組織検体スライド全体の*全腫瘍細胞を評価する。細胞質染色と明確に区別できる部分的又は完全な細胞膜が染色されている腫瘍細胞を、PD-L1 発現評価の対象

とする*。細胞質染色は対象外とする。正常細胞、腫瘍関連免疫細胞である浸潤リンパ球やマクロファージはPD-L1発現評価の対象とせず除外する*。

- (5) PD-L1発現率（腫瘍細胞のPD-L1発現率：総腫瘍細胞数に対し、1+～3+のいずれかの染色強度で染色される陽性腫瘍細胞の割合（%））を測定する*。

$$\text{腫瘍細胞のPD-L1発現率} = \frac{\text{いずれかの染色強度で細胞膜が染色されるPD-L1陽性腫瘍細胞数}}{\text{総腫瘍細胞数}} \times 100$$

①-2 CPS による判定法（胃癌）*

- (1) HE染色により、組織検体中の腫瘍細胞を確認する。
- (2) 少なくとも100個の腫瘍細胞の有無を観察し、100個未満の場合は評価対象としない。
- (3) 一次抗体陰性コントロールでは細胞膜は染色されず、非特異染色は1+以下であることを確認する。
- (4) 組織検体スライド全体の全腫瘍細胞を評価する。
- (5) 細胞質染色と明確に区別できる部分的又は完全な細胞膜が染色されている腫瘍細胞、および腫瘍もしくは隣接する間質内に存在するリンパ球やマクロファージ（単核炎症細胞、MICs）で細胞膜染色及び細胞質染色されているものを、PD-L1発現評価の対象とする。
- (6) PD-L1発現率（CPS: PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値）を測定する。最高値はCPS 100とする。

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）}}{\text{総腫瘍細胞数}} \times 100$$

染色強度基準

染色強度	基準
0	染色されない
1+	弱く染色される
2+	中程度に染色される
3+	強く染色される

また、各染色を実施した際、下記に示す順序で染色結果の妥当性を決定すること。免疫組織化学的手法において、陰性とは組織、細胞中に目的物質が存在しないとは限らず、目的物質が検出されないことを示す。

■HE染色した組織検体スライドの染色性

HE染色した組織検体スライドの染色性を最初に評価して、組織検体の組織構造及び保存状態を確認すること。

HE染色した組織検体スライドは、一次抗体及び一次抗体陰性コントロールで染色された組織検体の評価において、再度確認されることがある。

本品を用いた染色には、HE染色と同ブロックから作製された連続切片に対して実施すること。組織検体は形態が保たれた保存状態のよいものであり、癌種を確認すること。

■本品中のコントロールスライドの染色性

本品中のコントロールスライドを必ず同時に染色して、操作方法が適切に行われたかを判断すること。

NCI-H226細胞：PD-L1タンパクが検出される細胞膜染色（完全な環状染色像である必要はない）が、平均染色強度スコア $\geq 2+$ 、及び陽性腫瘍細胞の割合 $\geq 80\%$ で観察される。非特異染色の染色強度は1+未満である。NCI-H226細胞において、所定の染色が認められない場合、試薬の性能や操作方法が適切でなかった可能性がある。

MCF-7細胞：染色は観察されない。非特異染色の染色強度は1+未満である。なお、数個程度の染色された細胞が観察される場合があるが、膜染色された細胞が10個以下の場合もしくは細胞境界内に染色強度1+以上の細胞質染色が認めても陰性と判断する。

■陽性対照のコントロールスライドの染色性

一次抗体による染色では、腫瘍細胞の細胞膜に染色（完全な環状染色像である必要はない）が認められ、非特異染色は1+以下であること。一次抗体陰性コントロールによる染色では、膜染色は認められず、非特異染色は1+以下であること。良好な染色結果が得られていない場合は、同時に染色した組織検体は診断に適さない。

■陰性対照のコントロールスライドの染色性

一次抗体による染色では、腫瘍細胞の細胞膜に染色は認められず、非特異染色は1+以下であること。一次抗体陰性コントロールによる染色では、膜染色は認められず、非特異染色は1+以下であること。染色が認められる場合、同時に染色した組織検体は診断に適さない。陰性対照のコントロールスライドの免疫細胞は一次抗体による染色が認められないことが望ましいが、免疫細胞のPD-L1発現は高頻度であるため、免疫細胞の染色が数個の場合は許容する*。

■一次抗体陰性コントロールで染色した組織検体スライドの染色性

細胞膜に染色は認められず、非特異染色は1+以下であること。一次抗体が特異的にPD-L1タンパクを検出していることが確認される。

■一次抗体で染色した組織検体スライドの染色性

組織検体全体を評価すること。同時に一次抗体陰性コントロールにより染色した組織検体スライドの非特異的染色により、染色強度を考慮すること。染色結果判定マニュアルを参照すること。

②判定上の注意*

- (1) 腫瘍細胞のPD-L1発現率による判定法（非小細胞肺癌、頭頸部癌、悪性黒色腫、食道癌**）では、4倍の倍率で組織検体全体を評価し、続いて10～20倍の倍率で陽性細胞を計測すること。（必要に応じて、40倍の倍率で確認を行う。）
- (2) CPSによる判定法（胃癌）では、10～20倍の倍率が適している。20倍の倍率でPD-L1発現を決定すること。*
- (3) CPSによる判定法（胃癌）では、浸潤癌を判定対象とし、異形成と判定した異型細胞や上皮内癌は対象としない。染色もしくは非染色の全ての生存侵襲性腫瘍細胞数（分母）に対する、PD-L1発現の評価対象（分子）及び評価対象外は以下のとおり。*

	PD-L1発現の評価対象	PD-L1発現の評価対象外
腫瘍細胞	いずれかの染色強度で部分的又は完全な細胞膜染色を呈する全ての生存侵襲性及び転移性胃癌	・染色されない腫瘍細胞 ・細胞質染色のみ呈する腫瘍細胞 ・腺腫、異形成 ・上皮内癌
免疫細胞	いずれかの染色強度で細胞膜染色及び細胞質染色 ^① を呈する腫瘍もしくは隣接する間質 ^② 内に存在する単核炎症細胞（MICs）：リンパ球（リンパ球凝集体を含む）やマクロファージ ^③ 20倍の視野内にある腫瘍への反応に直接関連するMICsのみ対象とする。	・染色されないMICs ・腫瘍に関連しないMICs（リンパ球凝集体を含む） ・良性構造に関連するMICs ・好中球、好酸球及び形質細胞
その他	なし	・正常細胞 ・間質細胞（繊維芽細胞） ・壊死細胞もしくは細胞片

1) MICsでは、細胞質に対する核の比率が高いため、細胞膜染色と細胞質染色は区別できないことが多い。そのため、リンパ球の細胞膜染色及び細胞質染色は評価対象に含めること。

2) 隣接するMICsは腫瘍と同様に20倍の視野内にあると定義される。しかし、腫瘍への反応に関連していないMICsは除外すること。

3) マクロファージと組織球は同じ細胞と見なされる。

- (4) 頭頸部癌においては、浸潤癌を判定対象とし、異形成と判定した異型細胞や上皮内癌は対象としない。HE染色した組織検体スライドにより、浸潤癌、上皮内癌、隣接する正常上皮を適切に評価することができる*。

- (5) 悪性黒色腫においてメラニンが判定対象としないこと。多量のメラニンの含有により細胞膜染色の判定が困難な組織検体は、評価対象とはしない。なお、一次抗体陰性コントロールにより染色された連続切片を比較することにより、メラニンを特定し判定対象から除外することができる*。

- (6) スライド上の胃癌患者組織検体が1つ以上の生検組織である場合は、組織検体スライド全体の全組織を1つのPD-L1発現率（CPS）で評価し、それぞれの生検組織を個別に報告しないこと。*

- (7) 食道癌においては、浸潤癌を判定対象とし、異形成と判定した異型細胞や上皮内癌は対象としない。HE染色した組織検体スライドにより、浸潤癌、上皮内癌、隣接する正常上皮を適切に評価することができる*。

- (8) 本品中のコントロールスライドは、染色操作が適切に実施されたかの確認のために使用し、組織検体の染色結果の比較対照としないこと。

- (9) 過剰、或いは不完全な対比染色（核染色）は、染色結果の適切な判定を損なうおそれがあるので注意すること。

- (10) B型肝炎ウイルスに感染したヒトの組織やHBs抗原を含む組織は、パーオキシダーゼで非特異的染色を示すので注意して判定すること。（文献1*）

- (11) 一般的にタンパク質や基質反応生成物の非免疫的結合により、偽陽性結果が観察される場合がある。偽陽性結果は赤血球による偽パーオキシダーゼ反応やサイトクロームCによる内因性パーオキシダーゼ反応によっても起こることがある。（文献2*）

臨床的意義 *、**

PD-1は、活性化されたT細胞に発現する免疫抑制受容体であり、T細胞の細胞死誘導時に発現が増強される遺伝子として単離・同定された。PD-1が腫瘍細胞に発現したりリガンドのPD-L1及びPD-L2と結合することにより、T細胞の免疫機能が抑制(免疫寛容)され、腫瘍細胞が増殖することが報告されている。

このような状況下、PD-1とそのリガンドのPD-L1及びPD-L2の相互作用を阻害し、抗腫瘍免疫反応を活性化させる薬剤の開発が進められている。

ニボルマブは、ヒトPD-1に対するヒト型モノクローナル抗体である。PD-1とPD-1リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。

《非扁平上皮非小細胞肺癌（二次治療*）》

本品の臨床性能は海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）で評価された。CA209057試験は無作為化非盲検多施設共同第Ⅲ相試験として、ニボルマブ単独療法とドセタキセルが比較された。対象は、先行するプラチナ製剤ベースの2剤化学療法レジメンの実施中あるいは実施後に進行した非扁平上皮非小細胞肺癌患者である。22カ国112施設の総数582名の被験者が1:1に無作為化された。CA209057試験の主要評価項目は全生存期間(OS)であり、副次評価項目は、奏効率、無増悪生存期間、PD-L1発現と有効性との相関解析等である。

CA209057試験に組み入れられた被験者の患者背景等は概ねニボルマブ群とドセタキセル群で均等と示された。PD-L1発現1%、5%、10%の基準における被験者数は次表のとおりである。

PD-L1発現1%、5%、10%の基準における被験者数	ニボルマブ群 (N = 292)	ドセタキセル群(N = 290)	計 (N = 582)
総数	292	290	582
PD-L1発現率が測定可能な被験者数(%)	231 (79.1)	224 (77.2)	455 (78.2)
PD-L1 ≥ 1%	123/231 (53.2)	123/224 (54.9)	246/455 (54.1)
PD-L1 < 1%	108/231 (46.8)	101/224 (45.1)	209/455 (45.9)
PD-L1 ≥ 5%	95/231 (41.1)	86/224 (38.4)	181/455 (39.8)
PD-L1 < 5%	136/231 (58.9)	138/224 (61.6)	274/455 (60.2)
PD-L1 ≥ 10%	86/231 (37.2)	79/224 (35.3)	165/455 (36.3)
PD-L1 < 10%	145/231 (62.8)	145/224 (64.7)	290/455 (63.7)
PD-L1発現率が測定不能な被験者数(%)	61 (20.9)	66 (22.8)	127 (21.8)

PD-L1発現1%、5%、10%の基準において、それぞれの基準値以上のPD-L1発現が認められたニボルマブ群の被験者は、ドセタキセル群に対してOSの延長が示された。それぞれの基準値未満の被験者は、ニボルマブ群とドセタキセル群のOSは同程度であることが示された。具体的には、それぞれの基準値以上のPD-L1発現が認められたニボルマブ群の被験者のOS中央値は、それぞれ17.1ヶ月、18.2ヶ月及び19.4ヶ月であり、ドセタキセル群の9.0ヶ月、8.1ヶ月及び8.0ヶ月に対して、有意差が示された。一方で、それぞれの基準値未満のニボルマブ群の被験者のOS中央値は、9.7~10.4ヶ月であり、ドセタキセル群の10.1~10.3ヶ月であった。図1にPD-L1の発現状況に基づくOSのForest Plot、図2、3にOSのKaplan-Meier曲線を示す。

本品がPD-L1検出キットとして、ニボルマブ（遺伝子組換え）の非扁平上皮非小細胞肺癌における全生存期間延長の程度に関連する可能性のあるPD-L1タンパクを検出することに対して、臨床的に有用であることが示された。

図1: PD-L1の発現に基づくOSのForest Plot- CA209057試験*

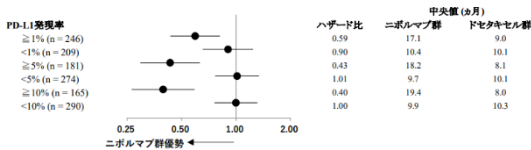


図2: OSのKaplan-Meier曲線 (PD-L1 ≥ 1%) - CA209057試験*

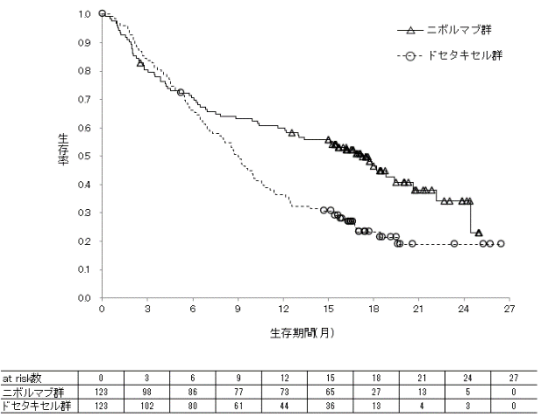
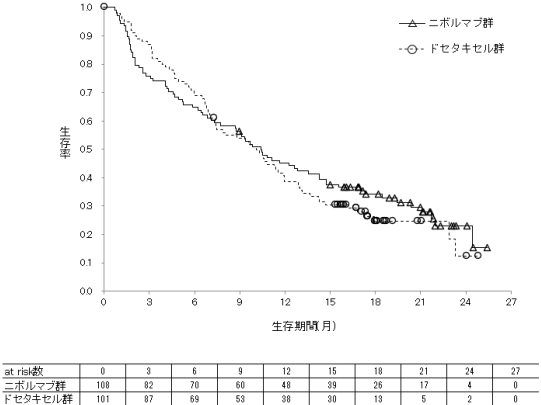


図3: OSのKaplan-Meier曲線 (PD-L1 < 1%) - CA209057試験*



《頭頸部癌》

本品の臨床性能は国際共同第Ⅲ相試験（CA209141 試験）で評価された。CA209141 試験は、プラチナ製剤抵抗性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者において、ニボルマブと治験医師選択治療を比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験である。本試験では、15 カ国 55 施設の総数 361 名の被験者をセツキシマブの治療歴により層別化し、ニボルマブの投与を受ける群と治験医師選択治療を受ける群に 2 : 1 の比率で無作為に割り付けた。被験者の腫瘍検体が、無作為化・投与前に採取された。CA209141 試験の主要評価項目は全生存期間(OS)であり、副次評価項目は無増悪生存期間及び奏効率、探索的评价項目は PD-L1 発現と有効性との相関解析等である。

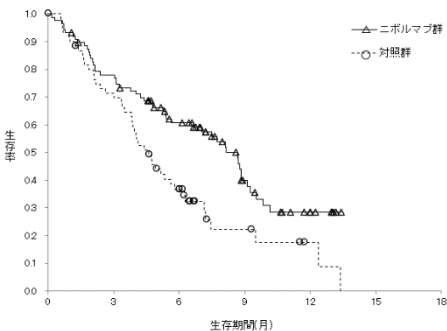
総数 361 名の被験者がニボルマブ群に 240 名、治験医師選択治療群（対照群）に 121 名に無作為に割り付けられた。腫瘍検体は、被験者の原発部位又は転移部位から採取され、361 名中 327 名の被験者から腫瘍検体を得た。CA209141 試験における PD-L1 発現 1%の基準における被験者数は次表のとおりである。

PD-L1発現1%の基準における被験者数	ニボルマブ群 (N = 240)	対照群 (N = 121)	計 (N = 361)
総数	240	121	361
PD-L1発現率が測定可能な被験者数(%)	161 (67.1)	99 (81.8)	260 (72.0)
PD-L1 ≥ 1%	88/161 (54.7)	61/99 (61.6)	149/260 (57.3)
PD-L1 < 1%	73/161 (45.3)	38/99 (38.4)	111/260 (42.7)
PD-L1発現率が測定不能な被験者数(%)	79 (32.9)	22 (18.2)	101 (28.0)

PD-L1 発現率が 1%以上であった被験者におけるニボルマブ群及び対照群の OS 中央値は、それぞれ 8.7 ヶ月、4.6 ヶ月であり、ハザード比は 0.55 (95%CI: 0.36, 0.83) であった。一方、PD-L1 発現率が 1%未満であった被験者におけるニボルマブ群及び対照群の OS 中央値は、それぞれ 5.7 ヶ月、5.8 ヶ月であり、ハザード比は 0.89 (95%CI: 0.54, 1.45) であった。図 4、5 に Kaplan-Meier 曲線を示す。

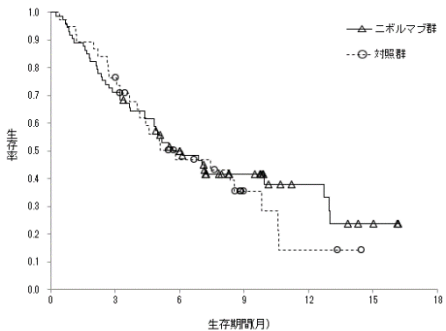
本品が、ニボルマブ（遺伝子組換え）の頭頸部扁平上皮癌患者における全生存期間延長の程度に関連する可能性のある PD-L1 発現率を測定することに対して、臨床的に有用であることが示された。

図 4: OS の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 ≥ 1%) – CA209141 試験*



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
ニボルマブ群	88	67	44	18	6	3	0
対照群	61	42	20	9	2	0	0

図 5: OS の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 < 1%) – CA209141 試験*



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
ニボルマブ群	73	55	33	17	8	3	0
対照群	38	28	14	6	2	0	0

《悪性黒色腫》

本品の臨床性能は海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）で評価された。CA209067 試験は、未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者において、ニボルマブとイビリムマブの併用投与又はニボルマブの単独投与とイビリムマブの単独投与との比較を目的とした無作為化二重盲検第Ⅲ相試験である。21 カ国 137 施設から合計 1296 名が CA209067 試験に登録され、945 名を PD-L1 の発現状況（本品の verification version により 5%基準値）、BRAF 遺伝子の変異状況、AJCC M-stage により層別化し、1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。CA209067 試験の主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間（PFS）であり、副次評価項目は奏効率（ORR）、PD-L1 発現と有効性との相関解析等である。

腫瘍検体は、被験者の原発部位又は転移部位（86%）から採取され、945 名中 915 名で本品による PD-L1 発現率の測定がレトロスペクティブに実施され、843 名の PD-L1 の発現状況が確認された。CA209067 試験における PD-L1 発現率 1%基準値において、本品により PD-L1 の発現状況が確認された被験者数は次表のとおりである。各投与群間で均等であった。

	検体数(%)		
	ニボルマブ単 独群	ニボルマブ／ イビリムマブ 併用群	イビリムマブ 単独群
PD-L1 発現率の測定が可能な 検体数	288	278	277
PD-L1 の発現状況:			
≥ 1%	171 (59.4%)	155 (55.8%)	164 (59.2%)
< 1%	117 (40.6%)	123 (44.2%)	113 (40.8%)

PD-L1 発現率 1%以上であった患者におけるイビリムマブ単独群に対するニボルマブ単独群の OS ハザード比は 0.52 (95%CI: 0.38, 0.71)、1%未満であった患者においては 0.80 (95%CI: 0.57, 1.12)であった。1%以上であった患者におけるイビリムマブ単独群に対するニボルマブ／イビリムマブ併用群の OS ハザード比は 0.53 (95%CI: 0.38, 0.74)、1%未満であった患者においては 0.60 (95%CI: 0.42, 0.84)であった。

また、PD-L1 発現率 1%以上であった患者におけるニボルマブ単独群に対するニボルマブ／イビリムマブ併用群の OS ハザード比は 1.03 (95%CI: 0.72, 1.48)、1%未満であった患者においては 0.74 (95%CI: 0.52, 1.06)であった。

図 6、7 に 1%基準値における OS の Kaplan-Meier 曲線を示す。

本品により測定した PD-L1 発現率が悪性黒色腫患者におけるニボルマブの単独投与とニボルマブとイビリムマブの併用投与の治療効果の程度に関連する可能性があり、本品の臨床的有用性が示された。

図 6: OS の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1<1%) – CA209067 試験*

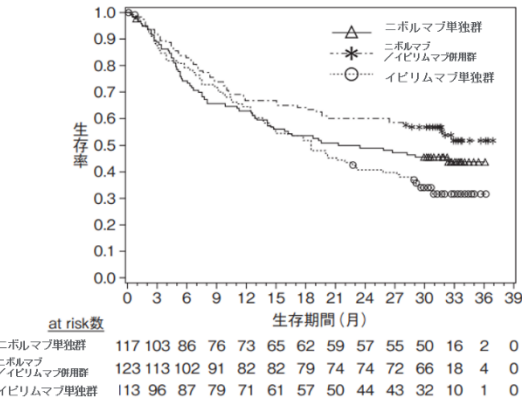
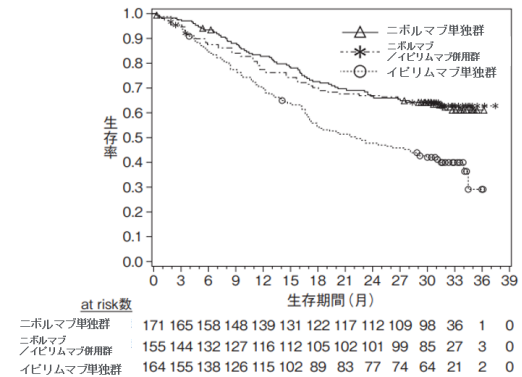


図 7: OS の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1≥1%) – CA209067 試験*



《非小細胞肺癌（一次治療）》

化学療法未治療のステージ IV 又は再発の非小細胞肺癌患者に対するニボルマブと化学療法の併用療法における本品の臨床性能は、海外第Ⅲ相試験（CA209227 試験）Part 1b で評価された。

CA209227 試験 Part 1b は、ニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法を比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験である。Part 1b では PD-L1<1%の患者が組み入れられ、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）で層別化し、無作為に割り付けられた。

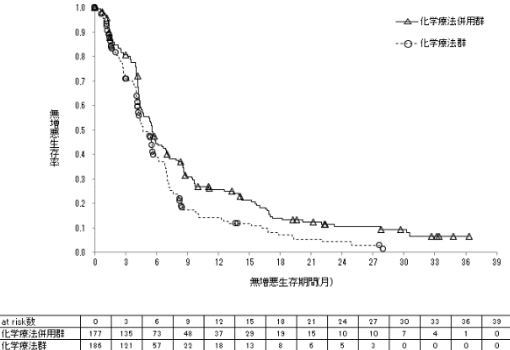
CA209227 試験 Part 1b の評価項目の一つは、PD-L1<1%の被験者を対象としたニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法の無増悪生存期間（PFS）の比較であった。

Part 1b には 363 名の被験者がニボルマブと化学療法の併用療法（化学療法併用）群（177 名）、化学療法群（186 名）に割り付けられた。Part 1b 治療群間の患者背景に特筆すべき差異は認められなかった。

Part 1b (PD-L1<1%) において、化学療法併用群は化学療法群に対して、PFS のハザード比 (HR) は 0.73 (97.72%CI:0.56, 0.95、p=0.0070) であり、化学療法併用群で化学療法群と比較して統計的に有意な PFS の延長が認められた。【PFS 中央値：化学療法併用群 5.55 カ月 (95%CI:4.63, 6.90)、化学療法群 4.70 カ月 (95%CI:4.21, 5.59)】

図 8 に Part 1b (PD-L1<1%) の PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。

図 8: PFS の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1<1%) – CA209227 試験 Part 1b*



《胃癌》*

化学療法未治療の切除不能進行又は再発の胃癌患者（食道胃接合部癌を含む）に対するニボルマブと化学療法の併用療法における本品の臨床性能は、海外第Ⅲ相試験（CA209649 試験）で評価された。

CA209649 試験は、ニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法を比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験である。CA209649 試験の主要評価項目は、PD-L1 CPS $\geq$ 5 の被験者を対象としたニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法の無増悪生存期間（BICR 判定 PFS）及び全生存期間（OS）の比較であった。

1581 名の被験者がニボルマブと化学療法の併用療法（化学療法併用）群（789 名）、化学療法群（792 名）に割り付けられた。治療群間の患者背景に特筆すべき差異は認められなかった。

PD-L1 CPS $\geq$ 5 の被験者において、化学療法併用群は化学療法群に対して、PFS のハザード比（HR）は 0.68（98.4%CI:0.56, 0.81、 $p<0.0001$ ）であり、化学療法併用群で化学療法群と比較して統計的に有意な PFS の延長が認められた。【PFS 中央値：化学療法併用群 7.69 カ月（95%CI:7.03, 9.17）、化学療法群 6.05 カ月（95%CI:5.55, 6.90）】

OS のハザード比（HR）は 0.71（98.4%CI:0.59, 0.86、 $p<0.0001$ ）であり、化学療法併用群で化学療法群と比較して統計的に有意な OS の延長が認められた。【OS 中央値：化学療法併用群 14.39 カ月（95%CI:13.11, 16.23）、化学療法群 11.10 カ月（95%CI:10.64, 12.25）】

図 9、10 に PD-L1 CPS $\geq$ 5 の被験者における PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線を示す。

図 9: PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 $\geq$ CPS 5）- CA209649 試験

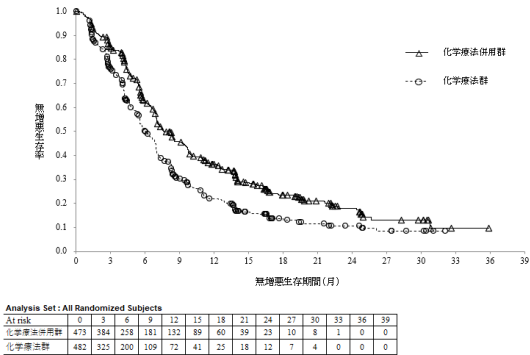
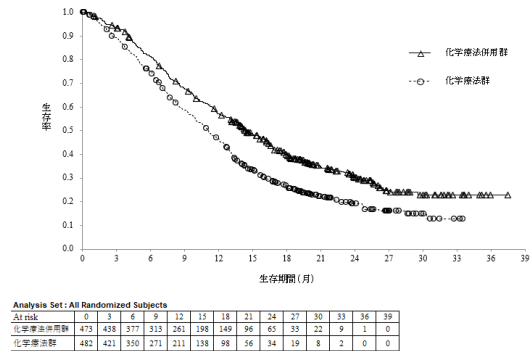


図 10: OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 $\geq$ CPS 5）- CA209649 試験



《食道癌》**

化学療法未治療の根治切除不能進行・再発の食道癌患者に対するニボルマブとイビリマブの併用療法、ニボルマブと化学療法の併用療法における本品の臨床性能は、国際共同第Ⅲ相試験（CA209648 試験）で評価された。

CA209648 試験は、ニボルマブとイビリマブの併用療法と化学療法、及びニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法を比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験である。CA209648 試験の主要評価項目は、PD-L1 $\geq$ 1%の被験者を対象としたニボルマブとイビリマブの併用療法と化学療法、及びニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法の全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（BICR 判定 PFS）の比較であった。

970 名の被験者がニボルマブとイビリマブの併用療法群（325 名）、ニボルマブと化学療法の併用療法群（321 名）、化学療法群（324 名）に割り付けられた。治療群間の患者背景に特筆すべき差異は認められなかった。

表 1 にニボルマブとイビリマブの併用療法、ニボルマブと化学療法の併用療法と化学療法の有効性の結果を示す。

PD-L1 $\geq$ 1%の被験者において、ニボルマブとイビリマブの併用療法群は化学療法群に対して、OS のハザード比（HR）は 0.64（98.6%CI:0.46, 0.90、 $p=0.0010$ ）であり、ニボルマブとイビリマブの併用療法群で化学療法群と比較して統計的に有意な OS の延長が認められた。【OS 中央値：ニボルマブとイビリマブの併用療法群 13.70 カ月（95%CI:11.24, 17.02）、化学療法群 9.07 カ月（95%CI:7.69, 9.95）】

PD-L1 $\geq$ 1%の被験者において、ニボルマブと化学療法の併用療法群は化学療法群に対して、OS のハザード比（HR）は 0.54（99.5%CI:0.37, 0.80、 $p<0.0001$ ）であり、ニボルマブと化学療法の併用療法群で化学療法群と比較して統計的に有意な OS の延長が認められた。【OS 中央値：ニボルマブと化学療法の併用療法群 15.44 カ月（95%CI:11.93, 19.52）、化学療法群 9.07 カ月（95%CI:7.69, 9.95）】

PFS（BICR）のハザード比（HR）は 0.65（98.5%CI:0.46, 0.92、 $p=0.0023$ ）であり、化学療法併用群で化学療法群と比較して統計的に有意な PFS（BICR）の延長が認められた。【PFS 中央値：ニボルマブと化学療法の併用療法群 6.93 カ月（95%CI:5.68, 8.34）、化学療法群 4.44 カ月（95%CI:2.89, 5.82）】

表 1 有効性の結果（PD-L1 $\geq$ 1%）- CA209648 試験

	ニボルマブとイビリマブの併用療法群 N=158	ニボルマブと化学療法の併用療法群 N=158	化学療法群 N=157
OS			
イベント数, n (%)	106 (67.1)	98 (62.0)	121 (77.1)
HR (ニボルマブとイビリマブ 98.6% CI, ニボルマブと化学療法 99.5%CI)	0.64 (0.46, 0.90)	0.54 (0.37, 0.80)	
P 値 ^{a)}	0.0010	<0.0001	
中央値 (月) (95% CI) ^{b)}	13.70 (11.24, 17.02)	15.44 (11.93, 19.52)	9.07 (7.69, 9.95)
PFS (BICR)			
イベント数, n (%)	123 (77.8)	117 (74.1)	100 (63.7)
HR (98.5% CI) ^{a)}	1.02 (0.73, 1.43)	0.65 (0.46, 0.92)	
P 値 ^{b)}	0.8958	0.0023	
中央値 (月) (95% CI) ^{c)}	4.04 (2.40, 4.93)	6.93 (5.68, 8.34)	4.44 (2.89, 5.82)

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル。ニボルマブとイビリマブの併用療法群の化学療法群、及びニボルマブと化学療法の併用療法群の化学療法群に対するハザード比

b) ECOG PS (0 vs 1)、転移臓器数 (≤ 1 vs ≥ 2)、PD-L1 発現状況 ($\geq 1\%$ vs $<1\%$ 又は判定不能)を層別因子とした log-rank 検定

c) Kaplan-Meier 法により検定

性能

「用法・用量（操作方法）」欄の操作方法により、感度、正確性及び再現性の各試験を行い、「測定結果の判定法及び判定に係る注意事項」の判定基準に従って、PD-L1 タンパク発現を判定した場合、下記の規格に適合する。いずれの場合にも、非特異染色は染色強度スコア 1+未満であることを確認すること。

■感度試験

一次抗体を用いて陽性検体を染色した場合、所定の平均染色強度スコア（ ≥ 2.0 ）及び所定の陽性腫瘍細胞％（ $\geq 80\%$ ）で、PD-L1 タンパクが検出される細胞膜染色（完全な環状染色像である必要はない）が観察される。陰性検体では、染色されない。

■正確性試験

一次抗体を用いて陽性検体を染色した場合、所定の平均染色強度スコア（ ≥ 2.0 ）で、PD-L1 タンパクが検出される細胞膜染色（完全な環状染色像である必要はない）が観察される。陰性検体では、染色されない。また、一次抗体の代わりに一次抗体陰性コントロールを使用し、同様に陽性検体を染色した場合、染色されない。

■同時再現性試験

一次抗体を用いて陽性検体を 3 回同時に染色した場合、いずれにおいても、所定の平均染色強度スコア（ ≥ 2.0 ）で、PD-L1 タンパクが検出される細胞膜染色（完全な環状染色像である必要はない）が観察される。陰性検体を 3 回同時に染色した場合、いずれにおいても染色されない。

管理用検体：陽性検体（NCI-H226 細胞）、陰性検体（MCF-7 細胞）

なお、MCF-7 細胞は、数個程度の染色された細胞が観察される場合があるが、膜染色された細胞が 10 個以下の場合もしくは細胞境界内に染色強度 1+以上の細胞質染色が認めても陰性と判断する。

使用上又は取扱以上の注意

①取扱以上の注意

- （１）組織検体には、HBV、HIV など、感染のおそれのあるものもあるので、取扱いには十分注意すること。
- （２）検査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すること。
- （３）試薬を口で吸い上げないこと。
- （４）試薬が皮膚や粘膜に直接接触することを避けること。万一触れた場合は、多量の水で洗い流すこと。
- （５）製品中の容器・付属品等ほかの目的に転用しないこと。
- （６）発色基質である 3、3'-ジアミノベンジジンテトラヒドロクロライド（DAB）は、変異原性が認められているので、取扱いに際しては保護具を使用し、目や皮膚への接触を避けること。万一、皮膚に触れたり、目に入った場合は、流水で 15 分以上洗い流し、直ちに医師の診察を受けること。
- （７）キットの試薬中、ブロッキング試薬、一次抗体、一次抗体陰性コントロール、リンカー試薬は 0.1%未満のアジ化ナトリウムを含んでいる。アジ化ナトリウムは鉛や銅と反応して起爆性の高い金属化合物を生成するため、容器の落下・衝撃による破損がないように丁寧に扱うこと。

②使用上の注意

- （１）発色基質はロット或いはボトルによって、溶液の色の濃さ及び色調に違いが見られるが、発色の性能に影響はない。
- （２）キットは凍結を避け、貯法に従い保存すること。凍結させた試薬は、品質が変化して正しい結果が得られないことがあるので使用しないこと。
- （３）試薬はなるべく早く使用し、使用期限を過ぎた試薬、コントロールスライドは使用しないこと。
- （４）試薬は直接日光に当たらないこと。特に発色基質や基質溶液は、強い光にさらさないこと。
- （５）試薬は微生物に汚染されないよう注意すること。
- （６）異なるロットの試薬や他社品の試薬を混ぜて使用しないこと。（抗原賦活液はギョ社 K8005 を使用可能）
- （７）同一ロットの試薬であっても試薬を注ぎ足さないこと。
- （８）使用後は、キャップを強く締めておくこと。

③廃棄上の注意

- （１）組織検体に接触した器具・試薬及び試薬容器等は感染の危険性があるものとし、オートクレーブで 121℃20 分間滅菌処理するか、又は 1vol%次亜塩素酸などの消毒液に浸して一晩処理すること。また、これらを廃棄する場合には、廃棄物処理及び清掃に関する法律等の規定に従って処理すること。
- （２）キットの試薬中、ブロッキング試薬、一次抗体、一次抗体陰性コントロール、リンカー試薬は 0.1%未満のアジ化ナトリウムを含んでいる。アジ化ナトリウムは鉛や銅と反応して起爆性の高い金属化合物を生成するため、廃棄の際は多量の水で希釈して廃棄すること。
- （３）抗原賦活液や基質緩衝液は、環境に影響する内分泌攪乱化学物質を含んでいる。未使用の溶液や廃液の処理は、該当する廃棄物処理に関する法律等の規定に従って処理すること。また、全ての構成試薬は化学的／生物学的廃棄物として処理する必要があるため、該当する廃棄物処理に関する法律等の規定に従って処理すること。SDS 等の情報については、問い合わせ先まで連絡すること。*

貯蔵方法、有効期間

貯蔵方法：暗所、2～8℃で保存

有効期間：12 ヶ月（使用期限は外箱に記載）

包装単位

	Code No.	包装単位
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」	SK005	50 テスト

主要文献*

- （１）Masao Omata, Nonimmunologic Binding of Horseradish Peroxidase to Hepatitis B Surface Antigen, Am J Clin Pathol 1980; 73:626
- （２）Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCCLS). Quality assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays; Approved guideline. CLSI document I/LA28-A2; Vol. 31 No. 4 (ISBN 1-56238-745-6) CLSI, 940 West Valle Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA; 2011.
- （３）Jules M.Elias, Special Report:Quality Control in Immunohistochemistry, Report of a Workshop Sponsored by the Biological Stain Comission, Am J Clin Pathol 1989; 92: 836-343
- （４）R.Phelps, et al., Journal of Cellular Biochemistry Supplement (1996) 24:32-91
- （５）CLSI Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory: Approved guideline, fourth edition. CLSI document, GP40-A4-AMD, Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012*

問い合わせ先

アジレント・テクノロジー株式会社 カスタマーサポート
〒108-0023
東京都港区芝浦四丁目 16 番 36 号住友芝浦ビル
TEL：03-5232-9968

製造販売業者の名称及び住所

アジレント・テクノロジー株式会社
〒108-0023
東京都港区芝浦四丁目 16 番 36 号住友芝浦ビル
TEL：03-5232-9970 FAX：03-5232-9969