K6444
体外診断用医薬品

**2020年10月改訂（第3版）
*2013年 4 月改訂（第2版）
製造販売承認番号：22100AMX02284000

葉酸キット

フレックスカートリッジ　葉酸

ディメンション ビスタ用

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【 全般的な注意 】
- 本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的に使用しないでください。
- 本品の測定結果は、患者の治療歴、臨床症状その他関連する他の検査結果等を考慮して総合的に判断ください。
- 添付文書に記載されている以外の使用方法については保証しません。
- 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。

【 形状・構造等（キットの構成）】

構成試薬名	ウェル※1	形状	成分
第一試薬	3-4	液状	水酸化ナトリウム
第二試薬※2	5-6	錠剤	ジチオエリスリトール
第三試薬	7-8	液状	葉酸結合タンパク ビオチン化抗葉酸マウスモノクローナル抗体
第四試薬	9-10	液状	葉酸誘導体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子
第五試薬	11-12	液状	ストレプトアビジン吸着フタロシアニン含有ポリスチレン粒子

※1 試薬封入部をウェルと呼び、カートリッジの幅の広い方より1から順番に番号付けしています。
※2 試薬には賦形剤、安定化剤及び緩衝剤が含まれています。

【 使用目的 】
血清又は血漿中の葉酸の測定

【 測定原理 】
本品は、ホモジニアスな競合化学発光免疫測定法により血清又は血漿中の葉酸を測定する試薬です。
本品には2つの合成粒子試薬と標識葉酸結合タンパクが含まれます。1番目の粒子試薬（葉酸誘導体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子。以下、ケミビーズ）は葉酸誘導体でコーティングされ、化学発光色素を含有します。2番目の粒子試薬（ストレプトアビジン吸着フタロシアニン含有ポリスチレン粒子。以下、センシビーズ）はストレプトアビジンでコーティングされ、感光色素を含有します。免疫学的反応を開始させる前に、内因性葉酸結合タンパクから血清又は血漿中の葉酸を遊離させ、また5-メチルテトラヒドロ葉酸を還元型に保つために、患者検体は水酸化ナトリウム（NaOH）及びジチオエリスリトール（DTE）で前処理されます。検体前処理後、ケミビーズと葉酸結合タンパクとビオチン化抗葉酸マウスモノクローナル抗体（以下、標識葉酸結合タンパク試薬）を続けて反応ベッセルに加えます。検体中の葉酸がケミビーズと一定量の標識葉酸結合タンパクに対して競合します。次に加えたセンシビーズが標識葉酸結合タンパクのビオチン部位に結合し、2つのビーズによる免疫複合体を形成します。複合体に680nmの光を照射するとセンシビーズから一重項酸素が発生し、ケミビーズへと拡散し、化学発光が起こります。シグナルは612nmで測定され、検体中の葉酸濃度と反比例します[1,2]。
以上の測定はLOCI（Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay）という技術に基づいています。

【 操作上の注意 】
＊1. 測定試料の性質、採取法
- 血清又は血漿（ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウム）を使用ください。
- アジ化物によって、安定化した検体及びコントロールは使用しないでください。
- 血清及び血漿は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください[3]。
- 検体は2 ～ 8℃で8時間安定です。8時間以内に測定できない場合、－20℃以下で凍結保存ください。検体は遮光保存ください。溶血検体の使用は避けてください[4]。融解後は完全に混和ください。保存検体は室温に戻して使用し、繰り返しての凍結及び融解を避けてください[5]。
- 検体採取に用いる器具の使用及び操作については、使用説明書に従ってください[6]。
- 遠心分離を行う前に完全に凝固させてください。血清又は血漿は、採血後2時間以内にできるだけ速やかに血球分離ください。検体から浮遊物を取り除いてください[5]。
- 検体保存に関する情報は参考として提供しています。各施設の検証に基づき保存条件を設定している場合は、その手順に従ってください。
- 保存検体は室温に戻してから使用ください。

2. 妨害物質・妨害薬剤
本法への妨害物質・妨害薬剤の影響については、CLSI/NCCLS EP7-A2に従って評価しました[7]。誤差はコントロール検体（妨害物質なし）とテスト検体（妨害物質あり）の測定結果の差を%で示しています。誤差が10%を超える場合は妨害物質の影響があると考えられます。
- 6g/dLのアルブミンは、2.9ng/mLの葉酸を13%低下させます。
- 0.2mg/dLのクロルプロマジンは、2.9ng/mLの葉酸を16%上昇させます。
- 2.0mg/dLのシメチジンは、2.9ng/mLの葉酸を47%上昇させます。
- 12g/dLの総タンパクは、2.9ng/mLの葉酸を49%低下させます。

**

葉酸濃度	ビオチン濃度(ng/mL)			
	100	250	500	1200
	誤差 (%)			
2.9ng/mL	0	8.8	48.2	測定不可 （＞20ng/mL）

** • ビオチン濃度が250ng/mLの検体は、測定結果において10%以下の値の変化をもたらします。ビオチン濃度が250ng/mLより高い患者検体は偽高値を示す可能性があります。

** • ビオチンの推奨摂取量は成人1日当たり30μgです。髪、皮膚、爪の健康維持のために推奨されている市販の栄養補助食品にはビオチンが5～100mg含まれる場合があり、1日に複数の錠剤を摂取することを勧められています。健康成人を対象とした薬物動態試験において、ビオチンを5mg、10mg、20mg摂取している被験者の血清中ビオチン濃度は、それぞれ73ng/mL、141ng/mL、及び355ng/mLに達することが示されています[21]。1日に最大300mgのビオチンを摂取する被験者では、血漿ビオチン値が1160ng/mLと高くなる可能性があります[22]。

妨害物質	濃度	葉酸濃度（ng/mL）	誤差（%）※
ヘモグロビン（溶血）	ヘモグロビン（モノマー）	「判定上の注意」を参照	－
非抱合型ビリルビン	20mg/dL	2.9	＜ 10
抱合型ビリルビン	20mg/dL	2.9	＜ 10
乳び（Intralipid®）	3000mg/dL	2.9	＜ 10

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

- 血清中に以下の物質が存在しても、記載の濃度までは本法を妨害しません。葉酸2.9ng/mLにおける、これらの物質による系統誤差は10%未満です。

**

物質	濃度	物質	濃度
アセトアミノフェン	20mg/dL	アミカシン	8mg/dL
アンピシリン	5.3mg/dL	イブプロフェン	50mg/dL
アスコルビン酸	6mg/dL	免疫グロブリンG（IgG）	5g/dL
カフェイン	6mg/dL	リドカイン	1.2mg/dL
カルバマゼピン	3mg/dL	リチウム	2.2mg/dL
クロラムフェニコール	5mg/dL	ニコチン	0.1mg/dL
クロルジアゼポキシド	1mg/dL	ペニシリンG	25U/mL
コレステロール	500mg/dL	ペントバルビタール	8mg/dL
クレアチニン	30mg/dL	フェノバルビタール	10mg/dL
デキストラン40	6g/dL	フェニトイン	5mg/dL
ジアゼパム	0.51mg/dL	プリミドン	4mg/dL
ジゴキシン	6.1ng/mL	プロポキシフェン	0.16mg/dL
エリスロマイシン	6mg/dL	サリチル酸	60mg/dL
エタノール	400mg/dL	テオフィリン	4mg/dL
エトスクシミド	25mg/dL	トリグリセライド	3000mg/dL
フロセミド	6mg/dL	尿素	500mg/dL
ゲンタマイシン	1mg/dL	尿酸	20mg/dL
ヘパリン	3U/mL	バルプロ酸	50mg/dL

3. その他
本品はディメンション ビスタ シリーズの専用試薬です。

【 用法・用量 】
1. 試薬の調製法
試薬の溶解、希釈及び混合はディメンション ビスタ シリーズによって自動的に行われます。

＊2. 必要な器具・器材・試料等
- ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション ビスタ シリーズ
- LOCI4標準液V（品目コード：KC640）

その他の必要な器具・器材等についてはディメンション ビスタ　オペレーターガイドを参照ください。

3. 測定法
⑴本品をディメンション ビスタ シリーズ の所定の位置に装填すると、第二試薬が精製水で溶解されます。
＊ ⑵第一試薬（10μL）、第二試薬（10μL）、検体（10μL）、第三試薬（30μL）、第四試薬（20μL）及び第五試薬（30μL）が反応ベッセルに分注混和され、37℃で21分間反応が行われます。
⑶反応液に波長680nmの光を照射することで化学発光が誘発し、この発光を波長612nmで測定します。
⑷上記⑴～⑶と同様に操作して測定された標準液（別売）の発光強度より作成された標準曲線を用いて検体中の葉酸濃度（ng/mL）を求めます。

4. 較正（キャリブレーション）
一般的な較正手順はディメンション ビスタ オペレーターガイドに記載されています。本法の較正を行う場合、以下を考慮の上実施ください。
較正物質　：LOCI4標準液 Vを使用ください。
較正物質濃度　：レベル1（標準液A）：0.0、レベル2（標準液B）：2.5、レベル3（標準液C）：5.0、レベル4（標準液D）：10.0、レベル5（標準液E）：21.0（ng/mL）
注意）当社標準液を使用の際は、該当製品の添付文書に記載されている数値を使用ください。
測定回数　：5濃度3重測定
較正頻度　：30日ごとに必ず較正を行ってください。較正の検証結果が許容範囲内である場合には、較正実施期間を延ばすことができます。
較正が必要な場合　：
- 試薬カートリッジのロットを変更する場合
- 点検又は修理後の精度管理の結果により必要と思われる場合
- 各施設における精度管理方法に基づき必要とされる場合
- 行政により求められた場合

＊5. 精度管理
精度管理の頻度については、行政当局の規制や許可条件に従ってください。
既知濃度の精度管理物質を少なくとも1日1回、2濃度測定ください。測定結果が許容範囲外の場合は、各施設の手順に従い対処ください。
5重測定時の最大許容標準偏差は以下のとおりです。標準偏差が以下に示す値を超える場合は、何らかの異常の可能性があります。

濃度	最大許容標準偏差
2.5ng/mL	0.46ng/mL
10.0ng/mL	1.44ng/mL

【 測定結果の判定法 】
1. 基準範囲[8]：3.1 ～ 17.5ng/mL
1990年代の中ごろから、米国では穀類の栄養価を葉酸を用いて高めるようになりました。基準範囲はそれ以前に米国で得られた結果です。
近年米国で実施された研究においては、食事用葉酸塩で栄養を補っている母集団の基準範囲は8.7 ～ 55.4ng/mLでした。この基準範囲は、120名の健常成人検体（24 ～ 67歳の男性60名及び女性60名）を用いて、CLSI/NCCLS C28-A2に従い、ノンパラメトリック法（95パーセンタイル）により算出しました[19]。
葉酸レベルは食事及び補助食品に大きく影響されるため、基準範囲は母集団により著しく異なる場合があります。米国では、FDAの要請で1990年代中ごろより栄養を強化した穀類が導入され、これによりビタミン補給をしていない被験者の血漿中葉酸レベルがおよそ2倍となり、低葉酸レベル（e.g.3ng/mL）による有病率が下がりました[20]。
各施設でディメンション ビスタ シリーズによる基準範囲を設定ください。

2. 判定上の注意
- 患者検体中に異好抗体が存在すると、免疫反応に正又は負の誤差を与えることがあります。そのため、本法は検体中の異好抗体の影響を最小限にする工夫がされています。しかし、すべての患者検体からこの影響を除去できるわけではありませんので、測定結果が臨床症状や患者の治療歴と矛盾する場合には注意して診断ください[9,10]。
- 溶血検体を用いて血清又は血漿中の葉酸測定はできません。

• メトトレキサート及びロイコボリン（フォリン酸）は、葉酸測定を妨害します。これらの化学療法剤は葉酸測定において、葉酸結合タンパクと交差反応します。したがって、これらの薬剤を投与中の患者には本法による測定を行わないでください。

3. 測定限界
   • 結　　果　：20ng/mLを超えた場合には検体を希釈ください。
   • 希釈方法　：精製水を用いて、測定範囲内に結果が収まるように希釈ください。検体属性入力時に希釈係数を入力ください。次いで再測定ください。結果は希釈係数で補正されます。
   • 自動希釈法：自動希釈用の検体量は血清及び血漿で2μL（希釈係数＝5）です。詳細はディメンション ビスタ オペレーターガイドを参照ください。
   • 結果が0.5ng/mL未満の場合、“0.5ng/mL未満”と報告されます。
4. エラーメッセージ
   機器のプロセスエラーやステータス情報、及び測定結果エラーが、フラッグとコメントで表示されます。表示されたフラッグ及びコメントの詳細はディメンション ビスタ オペレーターガイドを参照ください。メッセージの内容が解決されるまで結果出力用紙を破棄せず、各施設の手順に従い処理し、測定結果は報告しないでください。

【 臨床的意義 】

葉酸という用語はしばしば、濃緑色の葉野菜や果物、乳製品や穀類に見られる水溶性のビタミンB群（B_9）に同じ意味で使われます。体内の葉酸補酵素の主な機能はさまざまな反応における一炭素単位の転移で、これはDNA、RNA及びアミノ酸合成に重要です。核酸の代謝において葉酸は前駆体からDNA合成に、またDNAやRNAの多くの生体メチル化反応のメチル基供与体であるS-アデノシルメチオニン（SAM）に必要なメチオニンの合成に関わります。葉酸は、アミノ酸代謝にも関与します。ホモシステインからメチオニンが合成されるには、葉酸及びビタミンB_{12}依存性酵素の両方が必要です。葉酸欠乏症から、メチオニン合成低下やホモシステインの蓄積が生じる場合があります[11,12]。最近の研究から、軽度から中等度のホモシステイン増加が冠動脈疾患や脳卒中などのアテローム動脈硬化性血管障害に関連することが示唆されています[13,14,15]。
大球性貧血は、葉酸欠乏症の主な臨床症状です。特徴としては、骨髄中の赤血球前駆体の成熟異常、巨赤芽球の存在、赤血球生存率の低下などがあります。葉酸欠乏症もビタミンB_{12}欠乏症も、大球性貧血の原因となり得ます。葉酸を補給していると、関連する貧血が葉酸にのみ反応するため、ビタミンB_{12}欠乏症に気づかない可能性があります。誤診があると欠乏症の治療が遅れ、不可逆性の神経学的異常が進行することが考えられます。適切な治療法は、欠乏症の鑑別診断によって決まります[11,12]。
葉酸欠乏症の主な原因として、腸内細菌の欠如、腸内吸収不良（外科的切除、セリアック病）、需要の増加（妊娠、肝疾患、悪性腫瘍）、不十分な食料摂取（アルコール依存症）、抗葉酸剤（メトトレキサート）、抗痙攣薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸）が挙げられます。血清中葉酸測定は葉酸状態の初期指標となりますが、赤血球中の葉酸のほうが組織貯蔵をより厳密に反映するため、最も信頼できる葉酸状態の指標と考えられます[11,16]。

【 性能 】

1. 性能

⑴感度	葉酸濃度約0ng/mLと約21ng/mLの標準液を測定するときの発光強度の差は200kcounts*以上です。 （*量子数を表す単位）
⑵正確性	濃度既知の管理用検体を用いて測定するとき、その測定値は表示値の±20%の範囲です。
⑶同時再現性	濃度既知管理用検体を各々複数回同時に測定するとき、その変動係数（CV）は10%以下です。
⑷測定範囲	0.5 ～ 20ng/mL これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作にない前処理はしていません。

2. 精密性[17,※]

試料	平均値（ng/mL）	標準偏差（CV%） 再現性	施設内
Bio-Rad Liquicheck®			
レベル1	1.9	0.11（5.8）	0.16（8.4）
レベル2	4.5	0.18（3.9）	0.22（5.0）
レベル3	6.0	0.26（4.4）	0.35（5.8）
プール血清1	2.9	0.18（6.0）	0.21（7.2）
プール血清2	17.0	0.74（4.4）	0.87（5.1）

Liquicheck®はBio-Rad Laboratories社の登録商標です。
※精密性の検討は、CLSI/NCCLS EP5-A2に従って実施しました。各測定試料は2検体を用いて1日2回20日間測定を行いました。

3. 相関性[18,※1]

比較法	傾き	切片（ng/mL）	相関係数	n
ケミルミACS-葉酸Ⅱ（CLIA法）	0.989	0.02	0.955	110※2
他社製品（ECLIA法）	1.333	−4.9	0.955	120※2

※1相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。直線回帰に使用した方法は、最小二乗法です。
※2相関性試験で検討した濃度範囲は1.0 ～ 19.8ng/mL（CLIA法）及び1.9 ～ 19.7ng/mL（ECLIA法）でした。
血清、血漿の相関性

検体種	傾き	切片（ng/mL）	相関係数	n
血清と血漿（ヘパリンナトリウム）	0.964	0.1	0.969	51※
血清と血漿（ヘパリンリチウム）	0.971	−0.3	0.975	51※

※血清と血漿の相関性試験で検討した濃度範囲は血清検体で2.3～17.8ng/mLでした。

4. 回収率
高濃度及び低濃度の葉酸を含む血清又は血漿検体を単独で、あるいは1：1の割合で混合し測定しました。次に、各混合物の測定値を理論値と比較しました。

			1：1混合物		
検体の種類	低濃度検体（ng/mL）	高濃度検体（ng/mL）	理論値（ng/mL）	測定値（ng/mL）	葉酸回収率（%）
血清	1.2	17.0	9.1	8.4	92.3
血清	4.4	18.7	11.6	13.0	112.1
血清	3.4	17.8	10.6	11.1	104.7
血清	2.4	17.2	9.8	10.5	107.1
血漿	4.1	10.8	7.5	8.0	106.7
血漿	4.4	11.5	8.0	7.9	98.8
				平均回収率	103.6

5. 分析感度
本法の0ng/mLと有意差の認められる最小濃度は0.5ng/mLです。感度は、LOCI4標準液 Vのレベル1（0ng/mL）の平均値（n＝20）＋2SDより求めました。

6. 較正用の基準物質（標準物質）
米国薬局方（USP）

【 使用上又は取扱い上の注意 】

1. 取扱い上（危険防止）の注意
   • 試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査実施にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。
   • サンプルカップ及び使用済みキュベットは体液成分が含まれているため、直接皮膚に触れたり口に含んだりしないように十分に注意ください。
   • 試薬には5-クロロ-2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンと2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンが3：1の割合で含まれています。試薬に触れると刺激を与えますので、皮膚に触れないようにして、適切な手袋などを着用ください。試薬が誤って目や口に入った場合は、大量の水で十分に洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当てを受けてください。

*2. 使用上の注意
   • 本品は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存ください。
   • 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
   • 装置に試薬カートリッジを装填しシールが未開封の状態では30日間安定です。一度開封された状態では3日間安定です。
   • 試薬の注ぎ足しは行わないでください。
   • 廃棄上の注意：
     − 試料（検体）中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具などは適切な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
     − 残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。
     − 試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

【 貯蔵方法・有効期間 】

貯蔵方法　2～8℃
有効期間　12ヶ月（使用期限は外箱に表示）

【 包装単位 】

120テスト（30テスト／カートリッジ×4）

【 主要文献 】

1. Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et. al. *Luminescent oxygen channeling assay (LOCI™): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method.* Clin Chem 1996; 42:9: 1518-1526.
2. Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et. al. *Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence.* Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1994; 91: 5426-5430.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimensby Venipuncture; Approved Standard-Fifth Edition.* CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
4. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition. Alan H. B. Wu editor, 2006; 410-413, 1124-1127.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition.* CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard-Fifth Edition.* CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition.* CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
8. Kratz A., Lewandrowski K. B. MGH *Case Records- Normal Reference Laboratory Values.* N Engl J Med. 1998; 339:15:1063-1072.
9. Kricka LJ. *Human anti-animal antibody interference in immunological assays.* Clin Chem. 1999;45: 7:942 -956.
10. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')$_2$ conjugate and polymouse IgG. Clin Chem 1992; 38: 1737-1742.
11. Shenkin A, Baines M, Fell GS et al. Vitamins and Trace Elements in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis. Fourth Edition, 2006; 1109 -1114.
12. Snow CF. *Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency*. Arch Intern Med 1999; 159:1289-1298.
13. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. *A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes.* JAMA 1995; 274:1049-1057.
14. Bokhari SW, Bokhari ZW, Zell JA et al. *Plasma Homocysteine Levels and the Left Ventricular Systolic Function in Coronary Artery Disease Patients.* Coron Artery Dis 2005; 16:153-161.
15. Lee BJ, Lin PT, Liaw YP et al. *Homocysteine and Risk of Coronary Artery Disease: Folate is the Important Determinant of Plasma Homocysteine Concentration.* Nutrition 2003; 19: 577-583.
16. Tietz. Clinical Guide to Laboratory Tests, Fourth Edition, Alan H. B. Wu editor, 2006: 410-413.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition.* CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition.* CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — Second Edition.* CLSI/NCCLS document C28-A2[ISBN 1-56238-406-6]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
20. Pfeiffer C, Johnson C, Jain R, et.al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States 1988-2004, American Journal of Clinical Nutrition, 2007; 86; 718-727

**21. Grimsey P, Frey N, Bendig G, *et al.* Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet.* 2017;2(4):247–256.

**22. Piketty ML, Prie D, Sedel F, *et al.* High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):817-825.

*【 問い合わせ先 】
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
カスタマーケアセンター
**TEL：03-4582-5520

製造販売元
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
*東京都品川区大崎1-11-1
ゲートシティ大崎ウエストタワー

DL-111-216C
(2020-08 L PN 10867731)