

3. 測定限界
- 結 果

：2000pg/mLを超えた場合には測定範囲上限を超えている旨が報告されます。
- 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3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20μL（希釈係数＝3）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。
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】

ビタミンB₁₂はコバラミンとも呼ばれ、魚介類や肉類、乳製品等多様な食物に認められる分子量1355Daの必須ビタミンです。内因子（IF）、トランスコバラミンⅡ（TCⅡ）、ハプトコリン（HC）は血液及び体内組織へのビタミンB₁₂の吸収、輸送、送達に必要な結合タンパクです。ビタミンB₁₂はまず肝臓に貯蔵され、必要に応じて放出されます。生体は小腸からビタミンB₁₂を再吸収し、肝臓に戻すことにより非常に効率的に利用するので、ほとんど排泄されず栄養が不足することもまれにしかありません¹⁰。ビタミンB₁₂はDNA合成、正常な赤血球の成熟、ミエリン鞘の形成、維持に必要とされ、メチルマロン酸からコハク酸への変換やメチオニン合成の際に補酵素として働きます¹⁰。ビタミンB₁₂欠乏症は、赤血球が正常より大きくなり細胞質に対する核の大きさの割合が増加する巨赤芽球性貧血の原因の一つです。葉酸欠乏症もまた巨赤芽球性貧血の原因となり得ることから、血清中ビタミンB₁₂の測定は鑑別診断に重要です¹⁰。ビタミンB₁₂欠乏症により、赤血球の成熟が異常となり骨髓からの放出が早くなる大球性貧血も生じることがあります。悪性貧血は、大球性貧血です。この疾患では、IFの欠如により正常なビタミンB₁₂の吸収ができなくなります。ビタミンB₁₂欠乏症による巨赤芽球性貧血と悪性貧血のどちらも、治療にはビタミンB₁₂投与が考えられます¹⁰。また、ビタミンB₁₂欠乏症は運動失調、筋力低下、認知症、精神病、気分障害等の神経及び精神症状につながる可能性もあります¹¹。多数の患者において、大球性貧血の発現なしに神経学的変化が認められています。ビタミンB₁₂欠乏症のリスク集団には、厳格な菜食主義者や高齢者、また妊娠、甲状腺機能亢進症、溶血性貧血、出血、悪性腫瘍、肝及び腎疾患によりビタミンB₁₂要求量が増加している集団等があります¹¹。この疾患には潜在性があり、また不可逆性の神経障害のリスクがあることから、ビタミンB₁₂欠乏症の早期診断は重要です。最近の研究から、診断の特異性を向上させるためにはビタミンB₁₂の測定値に加え、葉酸、メチルマロン酸、ホモシステインの測定も必要であることが示唆されています^{12,13,14}。ビタミンB₁₂の増加は血液疾患（慢性骨髓性白血病、前骨髓球性白血病、真性赤血球増加症）や肝疾患（急性肝炎、肝硬変、肝細胞癌）に見られます^{11,15}。

【性能】

1. 性能
- (1)感度

ビタミンB₁₂濃度45pg/mLと2100pg/mLの標準液の発光強度の差を2100pg/mLの標準液の発光強度で割るとき、その値は14.9以上です。
- (2)正確性

濃度既知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85～115%の範囲内です。
- (3)同時再現性

濃度既知管理用検体を各々3回以上同時に測定するとき、その変動係数（CV）は10%以下です。
- (4)測定範囲

60～2000pg/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^{16,*}

試料	平均値 (pg/mL)	標準偏差（CV%）	
		再現性	施設内
Bio-Rad Liquichek™			
Immunoassay Plus Control			
レベル1	275	11.0(4.0)	19.2(7.0)
レベル2	518	8.2(1.6)	20.3(3.9)
レベル3	682	16.3(2.4)	20.1(3.0)
プール血清1	238	8.4(3.5)	18.0(7.6)
プール血漿（ヘパリンリチウム）	365	8.9(2.4)	12.3(3.4)
プール血清2	1007	14.4(1.4)	21.0(2.1)
プール血清3	1716	20.6(1.2)	32.7(1.9)

上記データは典型的なディメンション ビスタ シリーズの性能を表し、ディメンション ビスタ1500を用いて測定されました。
※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^{17,*1}

比較法	傾き	切片 (pg/mL)	相関係数	n ^{*2}
ケミルミACS-ビタミンB ₁₂ （CLIA法）	1.016	25.63	0.979	80
他社製品（ECLIA法）	0.985	－7.64	0.993	162

※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Passing-Bablok法¹⁸です。

※2 相関性試験で検討した濃度範囲は、83～1815pg/mL（CLIA法）、69～1829pg/mL（ECLIA法）でした。

血清と血漿間の相関性*

血清(x)と血漿(y)の相関性試験は次のとおりです。

検体種	傾き	切片 (pg/mL)	相関係数	n
ヘパリンリチウム加血漿 vs 血清	0.998	－4.9	0.999	71
ヘパリンナトリウム加血漿 vs 血清	0.991	－2.7	0.999	71
EDTA vs 血清	0.991	－11.2	0.998	71

※相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。回帰直線に使用した方法は最小二乗法です。

上記データは典型的なディメンション ビスタ シリーズの性能を表し、ディメンション ビスタ1500を用いて測定されました。

4. 回収率
- 健康者血清に既知量200、500、1000pg/mLのビタミンB₁₂を添加し、ビタミンB₁₂濃度の回収率を算出すると、回収率は92.0～108.8%で、平均回収率は100.7%でした。

回収率（%）＝
$$\frac{\text{〔測定値〕}-\text{〔ベースライン〕}}{\text{〔添加濃度〕}}\times 100$$

5. 検出限界（LoD）及びブランク上限（LoB）¹
- 本法のLoDは28pg/mLです。LoDはCLSIガイドラインEP17-A¹⁹に従い実施し、ブランク5検体及び低濃度5検体を用いて120測定した結果に基づき、偽陽性（α）5%未満及び偽陰性（β）5%未満より求めました。本法のLoBは18pg/mLです。
- i. LoDは信頼性よく検出可能な最小濃度です。LoBはブランク検体で測定される最高濃度です。
- 実効感度60pg/mLは、施設内標準偏差≤20%CVの不正確さが測定下限値と一致する定量下限（LoQ）です。60pg/mLにおける平均誤差は0.7pg/mLでした。
- *6. 較正用の基準物質（標準物質）
- USP
- 本品2ロットと分析装置2台を用いて、WHO標準品（03/178）に対する本

品の正確性を検証したところ、標準品の表示値480pg/mLに対する、本品の誤差は0.2%でした。

【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、また口によるピベ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やベッセル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まないように十分に注意ください。
- * 2. 本品には、水酸化ナトリウム、5-クロロ-2-メチル-3(2h)-イソチアゾロン及び、2-メチル-3(2h)-イソチアゾロンが含まれています。金属を腐食する可能性があります。熱傷や眼障害を引き起こします。アレルギー性皮膚反応を引き起こすおそれがあります。保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防護マスクを着用ください。汚染された作業衣は作業場から出さないでください。飲み込んだ場合、すぐに医師の診断を受けてください。無理に吐かせないでください。皮膚や髪に付着した場合、直ちに汚染された衣類は脱ぎ、皮膚や髪を水で洗い流し、すぐに医師の診断を受けてください。目に入った場合、すぐに医師の診断を受けてください。内容物と容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。
- 反応ベッセルは単回使用です。
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。
- 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、直接触れたり口に含まないように十分に注意ください。
- 試薬の注ぎ足しはしないでください。
- 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、使用済み器具等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 (LOC[®]): 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 chemiluminescenece.* Proc.Natl.Acad. Sci. USA.1994;91:5426-5430.
3. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition. Alan H. B. Wu editor, 2006; 410-413, 1124-1127.
4. 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.
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. *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.
7. Kricka LJ. *Human anti-animal antibody interference in immunological assay.* Clin Chem. 1999; 45:7:942-956.
8. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for cretine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992; 38:1737-1742.
9. Klee GG. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. Clin. Chem. 2000; 46:8(B), 1277-1283.
10. Shenkin A, Baines M, Fell G S et al. Vitamins and Trace Elements. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition, 2006; 1100-1105.
11. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition 2006; 1124-1127.
12. Snow CF. *Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency.* Arch Intern Med. 1999; 159:1289-1298.
13. Ward PCJ. *Modern Approaches to the Investigation of Vitamin B12 Deficiency.* Clin Lab Med. 2002; 22:435-445.
14. Klee GG. *Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate.* Clin Chem. 2000;46: 1277-1283.
15. Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. *Significance of Elevated Cobalamin (Vitamin B12) Levels in Blood.* Clin Biochem. 2003; 36:585-590.
16. 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.
17. 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.
18. Passing H, Bablok W, et al. *A General Regression Procedure for Method Transformation.* J Clin Chem Clin Biochem 1998; 26; 783-790.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limts of Quantitation; Approved Guidline.* CLSI/NCCLS document EP17-A[ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA 2004.
- **20. 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.
- **21. 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-111-315D
(2020-08 H PN 10868026)