

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-29789

(P2006-29789A)

(43) 公開日 平成18年2月2日(2006.2.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/531 (2006.01)	GO 1 N 33/531 Z	4 H O 4 5
CO 7 K 16/44 (2006.01)	CO 7 K 16/44	
GO 1 N 30/00 (2006.01)	GO 1 N 30/00 A	
BO 1 J 20/281 (2006.01)	GO 1 N 30/48 R	
GO 1 N 30/88 (2006.01)	GO 1 N 33/53 E	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-204271 (P2004-204271)	(71) 出願人	000003300 東ソー株式会社
(22) 出願日	平成16年7月12日 (2004.7.12)	(72) 発明者	山田 雅士 神奈川県横浜市鶴見区岸谷1-26-3-402
		(72) 発明者	三澤 孝一 神奈川県海老名市杉久保2158-1ロイヤルハイツ405
		(72) 発明者	本間 信幸 神奈川県横浜市旭区中沢3-32-11
		(72) 発明者	松葉 隆雄 神奈川県相模原市東林間1-6-18
		Fターム(参考)	4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA50 EA60 FA72 GA26

(54) 【発明の名称】 抗体、それを含有する吸着剤、および免疫測定試薬

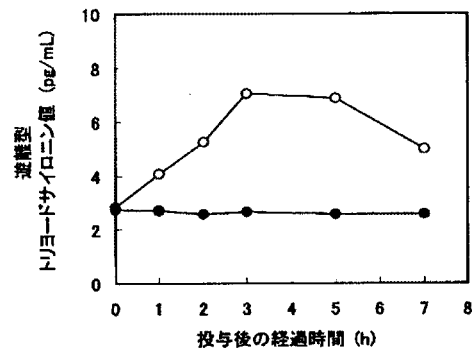
(57) 【要約】

【課題】 患者検体を免疫測定試薬を用いて測定する際に、異常値を示す症例が確認されており、その対策として、薬剤の影響を回避しうるよりすぐれた方法が望まれていた。

【解決手段】 薬物の代謝物に特異的に反応する抗体を含有する薬物代謝物吸着剤を作製し、この吸着剤を検体と接触させることにより、検体中の薬物代謝物を吸着させることができる。この吸着剤は免疫測定試薬に含有させることができ、そのような免疫測定試薬を用いることにより、異常値を示す恐れのない免疫測定を行うことができる。

本発明は、特に検体中にジクロフェナク類の代謝物が共存し、かつ総トリヨードサイロニン及び/又は遊離型トリヨードサイロニンの免疫測定を行う際に有用である。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物の代謝物に特異的に反応することを特徴とする、抗体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗体を含有することを特徴とする、薬物代謝物の吸着剤。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の吸着剤を検体と接触させることを特徴とする、検体中の薬物代謝物の吸着方法。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の吸着剤を含有することを特徴とする、免疫測定試薬。

10

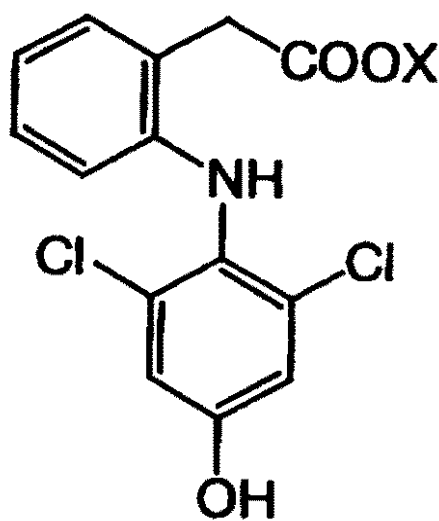
【請求項 5】

請求項 4 に記載の免疫測定試薬を用いることを特徴とする、免疫測定方法。

【請求項 6】

薬物の代謝物が式 [I]

【化 1】



[I]

20

で表されるジクロフェナク類の主要代謝物であることを特徴とする、請求項 1 に記載の抗体。

30

【請求項 7】

請求項 6 に記載の抗体を含有することを特徴とする、ジクロフェナク類の主要代謝物の吸着剤。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の吸着剤を検体と接触させることを特徴とする、検体中のジクロフェナク類の主要代謝物の吸着方法。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の吸着剤を含有することを特徴とする、総トリヨードサイロニン及び / 又は遊離型トリヨードサイロニンの免疫測定試薬。

40

【請求項 10】

請求項 9 に記載の免疫測定試薬を用いることを特徴とする、総トリヨードサイロニン及び / 又は遊離型トリヨードサイロニンの免疫測定方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物の代謝物に特異的に反応する抗体、この抗体を含有する薬物代謝物の吸着剤、及びその用途等に関するものである。

【背景技術】

50

【0002】

患者検体を免疫測定試薬を用いて測定する際に、異常値を示した症例が確認されている。この異常値は、自己抗体、異好性抗体によるものが原因として多かった。

【0003】

近年、自己抗体、異好性抗体を保有しない患者検体において、薬剤を服用している際に異常値を示した症例が確認されており、特にジクロフェナク製剤を服用している患者検体において、総トリヨードサイロニンおよび/または遊離型トリヨードサイロニンの測定値が異常高値を示した症例が報告されている。この異常高値の原因は、抗トリヨードサイロニン抗体が検体中の薬剤と交差反応しているためと考えられ、そのため薬物と交差反応しない抗トリヨードサイロニン抗体を用いることにより、薬剤の影響を回避している（例えば、非特許文献1参照）。しかし、そのような交差反応性のない抗体の探索、測定系の再構築等が問題となっていた。

10

【0004】

【非特許文献1】医学と薬学 第44巻 第2号 第274 - 278頁 2000年8月

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

異常値の対策に関しては前述のように様々な検討がなされている。しかしながら、薬物と交差反応性のない抗体の探索、測定系の再構築等が問題となり、他の方法により薬剤の影響を回避することが望まれていた。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題に関し鋭意検討した結果、薬物の代謝物に特異的に反応する抗体を生産し、これを検体と接触させることにより、検体中に存在する薬物または薬物代謝物の影響を回避する方法を見出し、本発明を完成したものである。

【0007】

すなわち本発明は、薬物の代謝物に特異的に反応することを特徴とする抗体である。また本発明は、そのような抗体を含有することを特徴とする、薬物代謝物の吸着剤である。さらに本発明は、そのような吸着剤を検体と接触させることを特徴とする、検体中の薬物代謝物の吸着方法である。また本発明は、そのような吸着剤を含有することを特徴とする、免疫測定試薬である。さらに本発明は、そのような免疫測定試薬を用いることを特徴とする、免疫測定方法である。以下、本発明を詳細に説明する。

30

【0008】

本発明において「薬物」とは特に限定されるものではないが、例えばメフェナム酸類、塩酸ジラゼブ類、リン酸ジソピラミド類、センノシド・カルシウム類、アテノール類、イコサペント酸エチル類、チアマゾール類、ジクロフェナク類等があげられる。

【0009】

このような薬物は生体内で代謝され、代謝物へと変化するが、本発明ではこの薬物代謝物に特異的に反応する抗体を用いる。ここでいう抗体とは特に限定はなく、例えば抗血清、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体等があげられる。抗血清は、例えば薬物の代謝物をウシ血清アルブミン等のたん白質に標識し、常法に従い、これを動物に免疫して、その血清成分から得ることができる。ポリクローナル抗体は、例えば上述方法により得られた抗血清を精製する事により得ることができる。モノクローナル抗体は、例えば薬物の代謝物をウシ血清アルブミン等のたん白質に標識し、常法に従い、これを動物に免疫して、抗体生産能を持つ脾臓B細胞を選別し、動物のミエローマ細胞と融合してハイブリドーマ細胞を樹立し、さらにこれを動物の腹腔内に注入して得られる腹水から精製して得ることができる。または、細胞培養法等により得ることができる。

40

【0010】

このような薬物代謝物と特異的に反応する抗体は、薬物代謝物の吸着剤として用いることができる。即ちそのような吸着剤を検体と接触させることにより、検体中の薬物代謝物

50

は、それに特異的に反応する抗体と反応し、結果として検体中に残存する遊離の（即ち、抗体と反応していない）薬物代謝物を低減させることができる。このため、このように処理された検体を免疫測定に用いることにより、検体中に共存していた薬物代謝物の悪影響を低減させた免疫測定を行うことができる。

【0011】

なお検体を吸着剤と接触させる処理は、免疫測定の前に行ってもよく、また免疫測定と同時にしてもよいが、試薬等の簡略化のために同時に行うほうが好ましい。従って、吸着剤は免疫測定試薬中に含有されることが好ましく、そのような吸着剤を含有する免疫測定試薬を用いて免疫測定を行うことが好ましい。

【0012】

免疫測定試薬としては、抗原抗体反応を利用したものであれば特に限定はなく、例えばサンドイッチ法、競合法、凝集法などにより測定するための試薬である。

【0013】

検体としては特に限定はないが、例えば生体由来の試料として尿、血液、血清、血漿、その他体液、組織などがあげられる。

【0014】

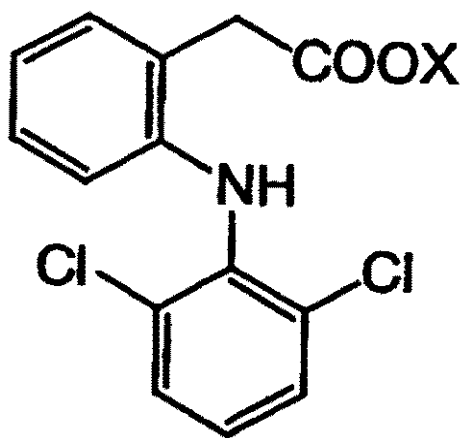
以上のような吸着剤及び免疫測定試薬は、特にジクロフェナク製剤を服用している患者検体の総トリヨードサイロニン及びノ又は遊離型トリヨードサイロニンの免疫測定において特に有用であるため、以下に詳しく説明する。

【0015】

健常人血清に、式 [I I]

【0016】

【化1】



【 I I 】

で表されるジクロフェナク類（式中、Xは水素又はアルカリ金属を示す）を添加して、免疫測定試薬により遊離型トリヨードサイロニン測定を行ったところ、異常高値は示さなかった（本発明において、「アルカリ金属」はリチウム、ナトリウム、カリウム等である）。

【0017】

しかし、健常人血清に式 [I]

【0018】

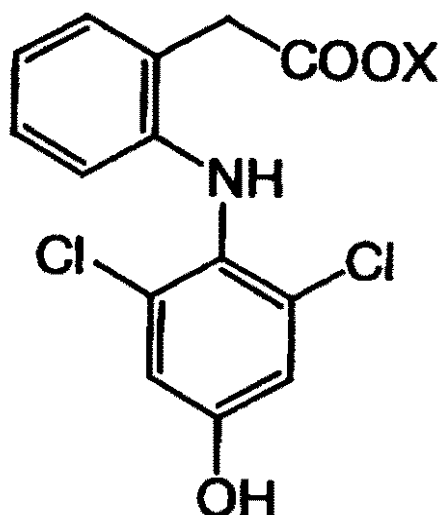
10

20

30

40

【化2】



【I】

10

で表されるジクロフェナク製剤の主要代謝物（式中、Xは前記と同様を示す）を添加して、免疫測定試薬により遊離型トリヨードサイロニン測定を行ったところ、異常高値を示す結果となった。

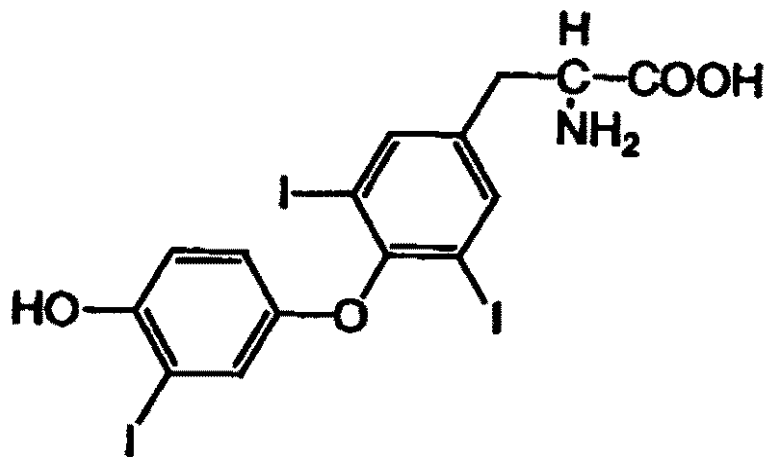
【0019】

20

以上の結果より、遊離型トリヨードサイロニン測定において異常高値を示す原因は、ジクロフェナク類そのものではなく、ジクロフェナク類の主要代謝物が関与していると考えられる。また構造的にも式【III】

【0020】

【化3】



トリヨードサイロニン

【III】

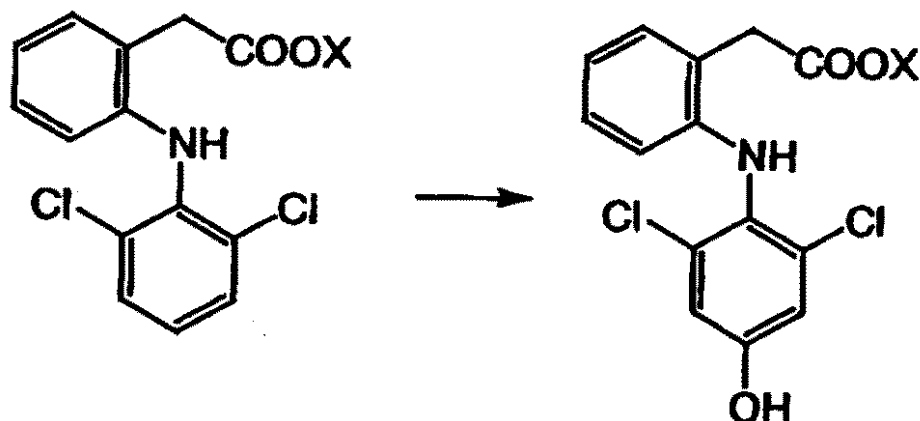
30

40

で表されるトリヨードサイロニンは、式【II】で表されるジクロフェナク類よりも、式【I】で表される主要代謝物に類似していることから、

【0021】

【化 4】



ジクロフェナク製剤

主要代謝物

【 I I 】

【 I 】

10

免疫反応試薬に使用している抗トリヨードサイロニン抗体が、式【 I 】で表されるジクロフェナク類の主要代謝物へ交差反応することによるものと考えられる。

20

【 0 0 2 2 】

この結果を確認するために、上述の方法により得られた抗体の中で、式【 I 】で表されるジクロフェナク類の主要代謝物に特異的に反応する抗体を含有させた遊離型トリヨードサイロニン測定用免疫反応試薬を作製し、そのような抗体を含有させなかった免疫反応試薬を用いた場合に異常高値を示す検体を測定したところ、異常高値が回避されていることを確認した。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 3 】

本発明による薬物代謝物に特異的に反応する抗体は、薬物代謝物の吸着剤とすることができ、その吸着剤を検体と接触させることにより、検体中の薬物代謝物を吸着させることができる。この吸着剤は免疫測定試薬に含有させることができ、そのような免疫測定試薬を用いることにより、異常値を示す恐れのない免疫測定を行うことができる。

30

【 0 0 2 4 】

本発明は、特に薬物の代謝物が式【 I 】で表されるジクロフェナク類の主要代謝物であり、かつ総トリヨードサイロニン及び / 又は遊離型トリヨードサイロニンの免疫測定を行う際に有用である。

【 実施例 】

【 0 0 2 5 】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。しかし本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

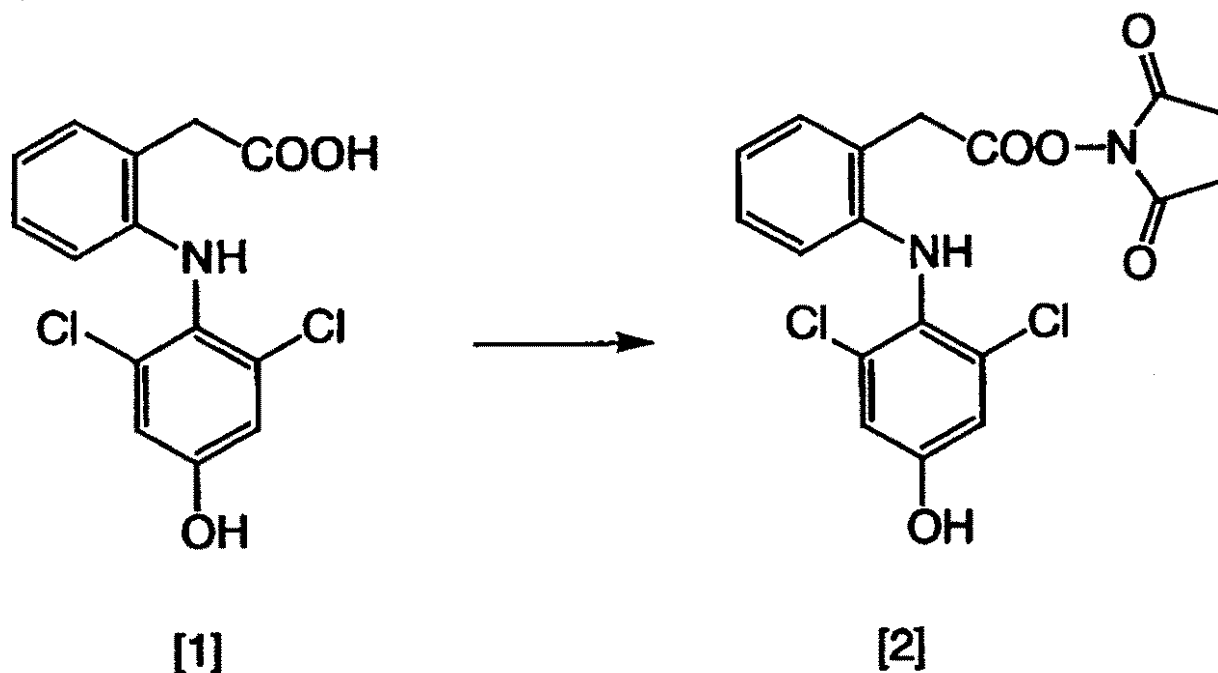
【 0 0 2 6 】

(実施例 1)

【 0 0 2 7 】

40

【化5】



10

窒素雰囲気下、0 で [2 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル] 酢酸 (化合物 [1]) (190 mg, 0.609 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に N - ヒドロキシスクシンイミド (105 mg, 0.912 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (175 mg, 0.913 mmol) を投入した。4 で終夜攪拌した後、反応混合物を飽和食塩水溶液に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で溶離し、2 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル] 酢酸スクシンイミジルエステル (化合物 [2]) (64.5 mg, 0.158 mmol, 25.9%) を白色粉末として得た。

20

【0028】

30

(実施例2)

ウシ血清アルブミン (BSA) 263 mg を 50 mM ほう酸緩衝液 (pH 9.0) に溶解し、これを透析チューブに1回に5 Lの緩衝液を用い、4時間以上、3回透析を行った。透析終了後、0.45 μm フィルターを装着したシリンジに BSA 溶液をとり、ろ過を行った。この時の体積は 24.4 mL、濃度は 9.25 mg/mL であった。この溶液に 2.1 mL の 50 mM ほう酸緩衝液 (pH 9.0) を加え、濃度を 5.0 mg/mL とした。

この溶液を反応容器に移し 4 ± 1 に制御された恒温槽 15 分に浸漬した。これに 2 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル] 酢酸スクシンイミジルエステルの N,N - ジメチルホルムアミド溶液 (濃度 : 314 mg/mL) を 0.45 mL 投入した。磁気攪拌子を用いて滴下終了後 30 ± 1 分静かに攪拌した後攪拌を止め、17 ± 1 時間恒温槽に放置した。反応終了後、反応溶液を透析チューブに移し、0.1 M リン酸 / NaCl 緩衝液 (pH 7.0) に対して 2 ~ 8 で透析を行った。1回に 10 L のリン酸緩衝液を用い、5時間以上、4回透析を行った。透析終了後、0.22 μm フィルターを装着したシリンジに上で作製したウシ血清アルブミン標識 [2 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル] 酢酸をとり、ろ過を行った。この結果、32.5 mL のウシ血清アルブミン標識 [2 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル] 酢酸が得られ、その濃度は 6579 mA (ただし、1 A は吸光度 279 nm で 1.0) であった。

40

【0029】

50

(実施例3)

実施例2にて得られたウシ血清アルブミン標識[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸1mgをダルベコ-リン酸緩衝食塩水2mLに溶解し、この溶液にFCA2mL添加して0にて混合した。得られたエマルジョンを家兔の腹腔内に注射した。約2週間後、ウシ血清アルブミン標識[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸0.5mgをダルベコ-リン酸緩衝食塩水1mLに溶解し、この溶液にFICA1mL添加して0にて混合し、得られたエマルジョンを家兔の腹腔内に注射し、約2週間間隔でこの操作を3回繰り返した。その後家兔の血液を採取し、血清成分を分離して目的とする抗血清を得た。

【0030】

10

(実施例4)

実施例2にて得られたウシ血清アルブミン標識[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸0.1mgをダルベコ-リン酸緩衝食塩水0.2mLに溶解し、この溶液にFCA0.2mL添加して0にて混合した。得られたエマルジョンをマウスの腹腔内に注射した。約2週間後、ウシ血清アルブミン標識[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸0.1mgをダルベコ-リン酸緩衝食塩水0.2mLに溶解し、この溶液にFICA0.2mL添加して0にて混合し、得られたエマルジョンをマウスの腹腔内に注射し、約2週間間隔でこの操作を3回繰り返した。このマウスから脾臓B細胞を取り出し、ミエローマ細胞株とをPEG法による細胞融合を行いハイブリドーマを得た。

20

【0031】

(実施例5)

プリスタン0.5mLをマウスの腹腔内に注射した。約4週間後、実施例4にて得られたハイブリドーマを含む溶液0.5mLをマウスの腹腔内に注射した。約2週間後、腹水を採取した。この腹水採取は約5日間隔で5回採取した。この腹水をプロテインGカラムにて精製することにより、目的とするモノクローナル抗体を得た。

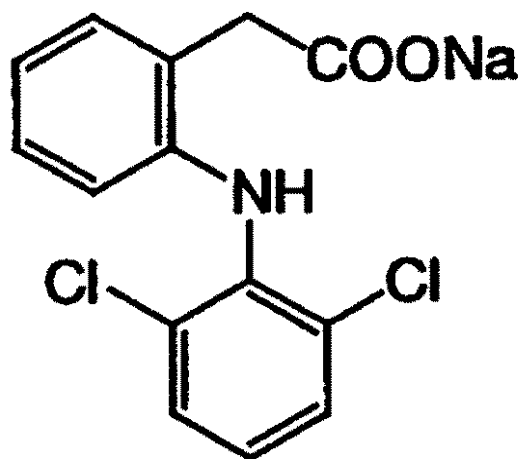
【0032】

(実施例6)

【0033】

【化6】

30



40

ジクロフェナク類として[2-(2,6-ジクロロ-フェニルアミノ)フェニル]酢酸ナトリウム塩をエタノールに溶解し、この溶液を健常人血清に25μg/mLとなる様に添加した。このサンプルを全自動酵素免疫測定装置AIA-21(東ソー株式会社製)と酵素免疫測定試薬Eテスト「TOSOH」II(FT3)(識別番号:ST)(東ソー株式会社製)(式[I]で表されるジクロフェナク類の主要代謝物に特異的に反応する抗体は含有していない)を用いて、遊離型トリヨードサイロニンの測定を行った。添加前の健

50

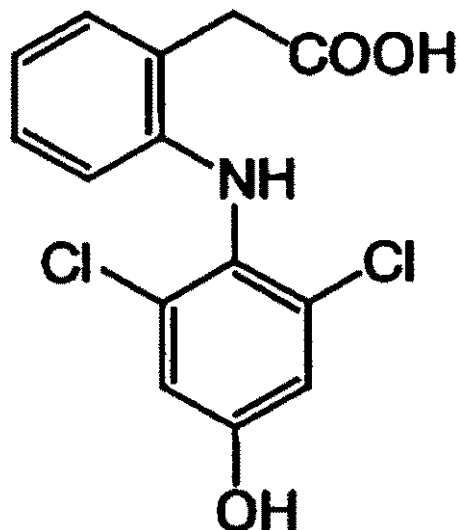
常人血清の測定値は2.87 pg/mLであり、添加後のサンプル測定値は3.42 pg/mLであり、1.19倍の上昇で若干高値となったものの、正常値の範囲内であったため、この[2-(2,6-ジクロロ-フェニルアミノ)フェニル]酢酸ナトリウム塩は測定値に影響を与えるものではないと判断された。

【0034】

(実施例7)

【0035】

【化7】



10

20

ジクロフェナク類の主要代謝物である[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸を0.1N水酸化ナトリウム溶液に溶解し、この溶液を健常人血清に10 μg/mLとなる様に添加した。このサンプルを、実施例6と同様の装置及び酵素免疫測定試薬を用いて遊離型トリヨードサイロニンの測定を行った。[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸を添加する前の健常人血清の測定値は2.84 pg/mLであり、添加後のサンプル測定値は6.85 pg/mLであり、2.41倍の上昇となり、異常高値を確認した。特に添加量は実施例6の半分以下であるにもかかわらず、測定値は倍増し異常高値を示したため、この[2-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)フェニル]酢酸は測定値に大きな影響を与えることが理解される。

30

【0036】

(実施例8)

健常者にボルタレン錠(ジクロフェナク製剤)25mgを2錠(計50mg)経口投与し、投与前、投与後1時間、2時間、4時間の血清サンプルを採取した。このサンプルを、実施例6と同様の装置及び酵素免疫測定試薬を用いて遊離型トリヨードサイロニンの測定を行った。投与前の健常人血清の測定値は2.54 pg/mLであり、投与後1時間、2時間、4時間の血清のサンプル測定値はそれぞれ5.74 pg/mL、9.90 pg/mL、6.74 pg/mLであり、それぞれ2.26倍、3.90倍、2.55倍の上昇となり、ボルタレンの投与による異常高値を確認した。

40

【0037】

(実施例9)

実施例3にて得られた抗血清10倍希釈品5 μLを添加した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬(抗血清を添加した以外は、実施例6で用いた酵素免疫測定試薬と同様の組成)を作製した。健常者にボルタレン錠(ジクロフェナク製剤)25mgを2錠(計50mg)経口投与し、投与後2時間の血清サンプルを採取した。このサンプルを、実施例6と同様の装置及び酵素免疫測定試薬、ならびに前述のように抗血清を添加して作製した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬を用いて、遊離型トリヨードサイロニンの測定

50

を行った。実施例 6 と同様の酵素免疫測定試薬を用いたときの測定値は 5 . 4 1 p g / m L であり、抗血清を添加して作製した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬を用いたときの測定値は 2 . 4 9 p g / m L と 1 / 2 以下に下降し、抗血清を添加することによりジクロフェナク製剤の影響回避を確認した。

【 0 0 3 8 】

(実施例 1 0)

実施例 5 にて得られたモノクローナル抗体 2 0 μ g を添加した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬 (モノクローナル抗体を添加した以外は、実施例 6 で用いた酵素免疫測定試薬と同様の組成) を作製した。健常者にボルタレン錠 (ジクロフェナク製剤) 2 5 m g を 2 錠 (計 5 0 m g) 経口投与し、投与後 2 時間の血清サンプルを採取した。このサンプルを実施例 6 と同様の装置及び酵素免疫測定試薬、ならびに前述のようにモノクローナル抗体を添加して作製した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬を用いて、遊離型トリヨードサイロニンの測定を行った。実施例 6 と同様の酵素免疫測定試薬を用いたときの測定値は 7 . 7 9 p g / m L であり、モノクローナル抗体を添加して作製した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬を用いたときの測定値は 2 . 1 4 p g / m L と 1 / 3 以下に下降し、モノクローナル抗体の添加により、ジクロフェナク製剤の影響回避を確認した。

10

【 0 0 3 9 】

(実施例 1 1)

健常者にボルタレン錠 (ジクロフェナク製剤) 2 5 m g を 2 錠 (計 5 0 m g) 経口投与し、投与後の遊離型トリヨードサイロニン測定値の経時変化を、実施例 1 0 と同様の方法にて検討した。結果を図 1 に示す。実施例 6 と同様の酵素免疫測定試薬を用いたときの測定値は、投与後 3 ~ 5 時間をピークとする遊離型トリヨードサイロニン値の顕著な上昇が認められた (図中、白丸) が、モノクローナル抗体を添加して作製した遊離型トリヨードサイロニン免疫測定試薬では測定値の上昇は認められなかった (図中、黒丸) 。

20

【 0 0 4 0 】

(実施例 1 2)

ジクロフェナク製剤を投与されていない一般の検体について、実施例 1 0 と同様の装置及び 2 種の免疫測定試薬を用いて、遊離型トリヨードサイロニン測定を行った。その結果、2 種の免疫測定試薬間には良好な相関性があることを確認した。結果を図 2 に示す。

30

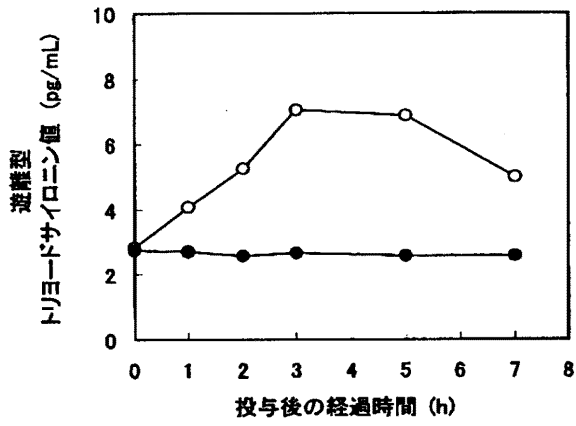
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 1 】

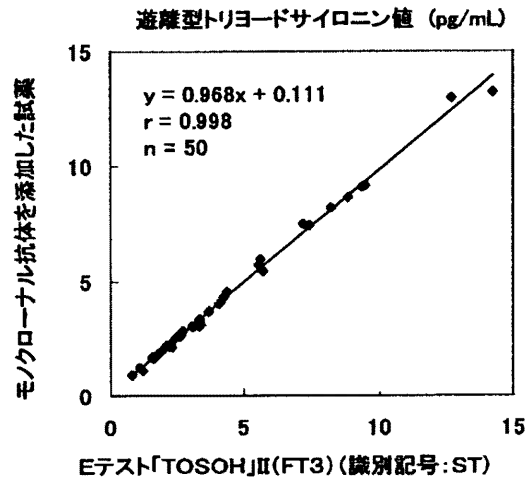
【 図 1 】 実施例 1 1 で得られた、投与後の経過時間と遊離型トリヨードサイロニン値との関係を示す図である。

【 図 2 】 実施例 1 2 で得られた、2 種の免疫測定試薬間の相関を示す図である。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード(参考)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

专利名称(译)	抗体，含有其的吸附剂和免疫测定试剂		
公开(公告)号	JP2006029789A	公开(公告)日	2006-02-02
申请号	JP2004204271	申请日	2004-07-12
[标]申请(专利权)人(译)	东曹株式会社		
申请(专利权)人(译)	Tosoh公司		
[标]发明人	山田雅士 三澤孝一 本間信幸 松葉隆雄		
发明人	山田 雅士 三澤 孝一 本間 信幸 松葉 隆雄		
IPC分类号	G01N33/531 C07K16/44 G01N30/00 B01J20/281 G01N30/88 G01N33/53		
FI分类号	G01N33/531.Z C07K16/44 G01N30/00.A G01N30/48.R G01N33/53.E B01J20/281.R G01N30/88.C G01N30/88.201.R		
F-TERM分类号	4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/EA60 4H045/FA72 4H045/GA26		
其他公开文献	JP4442340B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：为了确认当使用免疫测定试剂测量患者样品时表现出异常值的情况，并且作为对此的对策，需要一种能够避免药物影响的更好的方法。解决方案：制备了包含与药物代谢物特异性反应的抗体的药物代谢物吸附剂，并且可以通过使吸附剂与样品接触来吸附样品中的药物代谢物。该吸附剂可以包含在免疫测定试剂中，并且通过使用这种免疫测定试剂，可以进行不太可能显示异常值的免疫测定。工业上的可利用性当样品中双氯芬酸的代谢物共存并进行总三碘甲状腺素和/或游离三碘甲状腺素的免疫测定时，本发明特别有用。[选型图]图1

