

# エミット® 2000 ジゴキシシット アッセイ

## Emit® 2000 Digoxin Assay

\*\*2022年2月改訂(第6版)  
\*2019年6月改訂(第5版)

届出番号：13A2X10031001007

この電子添文をよく読んでから使用ください。

### 【一般的な注意】

- 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。
- 電子添文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。
- 使用する機器の電子添文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	成分
試薬 1	(Antibody/Substrate Reagent 1) 抗ジゴキシシットウサギポリクローナル抗体 ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) グルコース-6-リン酸 (G6P)
試薬 2	(Enzyme Reagent 2) リコンビナントグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (rG6P-DH) 標識ジゴキシシット

### 【使用目的】

血清又は血漿中のジゴキシシット濃度の測定

### 【測定原理】

エミット2000ジゴキシシット アッセイ中の酵素はリコンビナントDNA技法により製造されています。本品はホモジニアスエンザイムイムノアッセイにより血清又は血漿中のジゴキシシット及び活性代謝物の濃度を求めるための試薬です<sup>1)</sup>。この測定原理は、抗体結合部位における検体中の薬物とリコンビナントグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (rG6P-DH) 標識薬物の競合反応に基づいています。酵素活性は、抗体に結合することにより低下しますので、検体中の薬物濃度は酵素活性から測定することができます。この活性を持つ酵素は酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) を NADH に変換するので、その結果生じる吸光度変化を測定することにより検体中のジゴキシシット濃度を求めることができます。補酵素は本法において使用されている細菌 (*Leuconostoc mesenteroides* 由来) 酵素のみに作用するので、内因性の血中G6PDHに影響されません。

### 【操作上の注意】

- 測定試料の性質・採取法
  - 検体は血清又は血漿を使用してください。全血は使用できません。
  - 1ng/mLのジゴキシシットを含む血漿検体でヘパリン、シュウ酸塩及びEDTAの影響を試験したところ血清検体と比較してジゴキシシットの回収率において相違が認められませんでした。すなわち、血漿検体におけるジゴキシシットの濃度は、1ng/mL濃度レベルにおいて試薬の精度限界内で血清検体の濃度と一致と言えます。
  - 測定に必要な検体量は自動分析装置により異なりますので、各取扱説明書に従ってください。
  - 新鮮な検体を使用してください。採取してから8時間以内に測定を行う場合には、20~25℃の室温で保存してください。輸送する際には、検体の保存温度は2~8℃に維持してください。検体は2~8℃で冷蔵保存した場合には7日間、凍結(-20℃)した場合には6ヶ月まで保存できます。ただし、凍結、解凍を繰り返さないでください。
  - 保存検体は室温に戻してから使用してください。
  - 異常であると思われる粒子あるいはフィブリン様の物質を含んでいる検体又は凍結された検体は事前に前処理が必要です。下記の要領に従ってください。
    - 検体が凍結されている場合には、20~25℃の室温で溶解ください。

- 少なくとも30秒以上ボルテックスミキサーを使用して検体を撹拌ください。
  - 毎分2000回以上で15分間遠心分離ください。
  - 遠心分離した検体の中央の部分から測定用の検体を採取ください。上部の脂肪分又は下底部の固形粒子の採取は避けてください。
- 薬物動態に係る因子は最終投薬後の適切な検体採取時間に影響を与えます。これらの因子は剤形、投与方法、併用薬、薬理作用に影響する生理的変動などを含みます<sup>2,3,4)</sup>。
  - 血清又は血漿検体は感染の恐れのあるものとしてその取り扱い又は廃棄に注意ください。
  - 信頼性のある結果の解釈のために、薬物分布完了後又は次回の経口投与の直前に検体を採取ください(投与後少なくとも6時間)。薬物の分布が完了する前に採取された検体は心筋中の薬物濃度を正確に反映しません。このような検体を用いて心筋の反応を評価することはできません。なぜなら経口投与後少なくとも6時間まであるいは静注後4時間後までは血中濃度は組織中の濃度を反映しないからです。薬物の維持投与量を設計するためにはジゴキシシット濃度が定常状態にある時に検体を採取ください。一般的に消失半減期の3~5倍の時間で定常状態に到達しますが腎機能障害の患者においては定常状態に到達するまでの時間が延長される場合があります<sup>2,4)</sup>。

### 2. 妨害物質・妨害薬剤

下記のデータは日立7050、日立7150分析装置を用いて収集しました。特定の分析装置については性能特性が顕著に異なるため、各分析装置の取扱説明書を参照ください。

以下は総合的な情報であり、本試薬やキャリブレーションのみの情報ではありません。データは、使用する機器によって異なります。

- 本品は、血清又は血漿中のトータル(蛋白結合したものと遊離のもの)ジゴキシシット濃度を測定します。交差反応の可能性を示唆する化学構造や治療上併用される化合物の検討を行いました。
- 次の表に示す化合物は本品を用いてジゴキシシット濃度1ng/mLで試験を行うとき、測定を妨害しません。試験に用いた各化合物の濃度は、生理学的又は薬理学的に効果のある最大値又はそれ以上の濃度です。

化合物名	濃度 (µg/mL)
治療薬物	
フロセミド	50
ヒドロクロロチアジド	100
リドカイン	100
フェニトイン	100
プロカインアミド	100
プロプラノロール	100
キニジン	100
セコバルビタール	100
スピロノラクトン	10
内因性物質及び合成ホルモン	
コレステロール	10
コルチゾール	10
コルチゾン	10
エストリオール	10
プレドニゾン	10
プレドニゾン	10
プロゲステロン	10
テストステロン	5

下記に示す薬物は、血清中に存在する場合に著しく定量値を変化させるものです。交差反応性は1ng/mLのジゴキシシットを50%上昇させる濃度として定義します。測定した濃度は薬理学的濃度あるいはそれ以上の濃度です。

化合物	濃度 (ng/mL)
治療薬物及び代謝物	
デスラノシド	0.8
ジギトキシゲニン	9.66
ジギトキシシット	29
ジゴキシゲニン	0.42
ジヒドロジゴキシシット	12
β-メチルジギトキシシット	0.007

- ヘモグロビン400mg/dL、ビリルビン20mg/dL、又はヒトガンマグロブリン80mg/mLを検体に加えて溶血、黄疸又は高ガンマグロブリン値の検体を模擬的に作成して試験したところ1ng/mLのジゴキシンを含む検体において±10%以上外れた臨床的に有意な妨害は認められませんでした。

**【用法・用量(操作法)】**

1. 試薬の調製法

- 試薬は調製済みで、各種の自動分析装置に使用できます。使用しない時は、バイアルをしっかりと閉めて保存ください。また、使用後は必ず試薬のスクリュウキャップを元の容器に戻してください。
- 試薬は2~8℃で垂直に立てて保存し、使用しない時はスクリュウキャップをしっかりと閉めて保存ください。
- 指示通りに保存した場合、試薬はラベルに印刷された使用期限まで安定です。
- 凍結したり、32℃以上のところに放置しないでください。
- 不適当な試薬の保存は、試薬の性能に影響します。

2. 必要な器具・器材・試料等

本品は各種自動分析装置に使用できます。本品は、反応温度を一定に保ち、検体や試薬の採取と酵素活性の測定を精密に行い、反応時間の設定が正確で試薬を完全に混和できる自動分析装置を使用してください。測定パラメータ及び詳細な操作方法は別途用意されています。弊社担当者又はカスタマーケアセンターにお問い合わせください。

- 次のキャリブレーションが別売りされています。液状でそのまま使用できます。  
エミット2000 ジゴキシン キャリブレーション (0, 0.5, 1, 2, 3, 5ng/mL)  
(Emit2000 Gigoxin Calibrators)

3. 測定法

使用する自動分析装置の取扱説明書及び各パラメータを参照ください。

4. キャリブレーション

試薬のロットが新しくなった時あるいはコントロールの測定結果を参照して必要があれば、再度キャリブレーションを行ってください(【用法・用量】の5.精度管理の項を参照)。もし、新しく使用する試薬が前回使用した試薬と同じロットの場合は、コントロールを測定してキャリブレーションの確認を行ってください。

検証の結果、キャリブレーションは少なくとも14日間安定でした。コントロールの許容範囲については、【用法・用量(操作法)】5.精度管理(2)長期的なコントロールの許容範囲を参照ください。キャリブレーションの安定性は、試薬の取扱い、機器のメンテナンス、操作手順の遵守、コントロール許容範囲の設定、キャリブレーションの検証などの要因により、各施設で異なります。

5. 精度管理

(1)一時的なコントロールの許容範囲の設定

最初にコントロールの許容範囲を設定する場合、マルチレベル(2濃度以上)のコントロールでそれぞれ10回測定を行い、各コントロール濃度の平均値を算出ください。下記表1にコントロール濃度の平均値と対応する精度限界値を示しました\*。各濃度の平均値の変動係数(%CV)が精度限界値内にあることを確認してください。精度限界値内にない場合には、再度キャリブレーションを実施し、各濃度において10回ずつ再測定ください。2度目にこの限界値からはずれるような場合には、製造販売元にお問い合わせください。

表1 同時再現性の精度限界値

コントロール濃度の平均値 (ng/mL)	精度限界値* (%CV)
0.50-0.80	<12
0.81-1.20	<10
>1.20	<8

\*精度限界値は自動分析装置によって大きく異なりますので、それらの違いについては各自動分析装置の取扱説明書を参照ください。

一時的なコントロールの許容範囲を設定するためには表2に示したようにコントロール濃度の平均値を使用してください。

表2 コントロールの許容範囲

コントロール濃度の平均値 (ng/mL)	コントロールの許容範囲
0.50-0.80	± 25%
0.81-1.20	± 20%
>1.20	± 15%

最初に測定した許容範囲は少なくとも30日間使用ください。長期的な

許容範囲を設定する場合には各濃度について少なくとも20回測定する必要があります。

(2)長期的なコントロールの許容範囲

30日後(最低でも20回以上の測定後)に±3SD以内にあるすべてのデータを含めてコントロール濃度の平均値を再計算ください。表2を参照して、長期的なコントロールの許容範囲を決定ください。新ロットのコントロールを使用する場合には必ず新規にコントロールの許容範囲を設定ください。

(3)精度管理

1)市販のマルチレベルのコントロールを測定しキャリブレーションの確認を行ってください。コントロールの測定結果が各施設における精度管理基準の許容範囲内であることを確認ください。一度キャリブレーションを確認してから検体を測定ください。

2)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。

3)適切な機器の使用方法は機器の取扱説明書を参照ください。

6. 高濃度検体について

測定範囲以上、すなわち5ng/mL以上のジゴキシン濃度の患者検体を測定する場合には、検体をエミット2000 ジゴキシン キャリブレーション(別売)で希釈ください。検体の希釈後、続けて測定を繰り返し、測定結果に希釈した係数を乗じます。

分析機器によっては自動的に高濃度の検体を希釈するものもあります。各種自動分析装置の取扱説明書を参考にしてください。

7. 日常のメンテナンス

各種の自動分析装置の取扱説明書にあるメンテナンス方法を参照ください。

**【測定結果の判定法】**

1. 測定結果の判定

- 結果は機器によって自動的に計算されます。結果を再計算する必要はありません。
- 詳細については各機器の取扱説明書を参照ください。
- 測定した血中のジゴキシンの濃度と臨床上の症状の関わりに影響を及ぼす因子として腎機能、年齢、電解質の平衡、組織内の酸素量、甲状腺の状態、自律神経系の状態、心臓疾患の種類と重症度及び併用薬が含まれます<sup>2,4</sup>。
- 血中のジゴキシン濃度は薬物の投与時間、薬物の剤型、投与方法、併用薬、検体の状態、検体採取時間及び吸収、分配、代謝、排泄により変動します。これらのパラメータは結果を解釈する際に考慮に入れておく必要があります<sup>2,4</sup>。
- 測定結果は常に、患者の病歴、臨床症状及び他の所見を考慮して解釈ください。

2. 判定上の注意

- 過度の脂肪血及び溶血検体は再現性が悪く、定量値に信頼性のない結果を生じる要因となりますので使用を避けるべきです。
- 新生児、妊婦及び腎機能及び肝機能に障害がある患者の血清及び血漿中に内因性のジゴキシン様免疫物質(DLIF)が検出されることがあります。市販のイムノアッセイで測定した場合、これらの物質によりジゴキシンの測定結果が偽高値を引き起こすことがいくつかの研究により確認されています<sup>5</sup>。
- ごく希な例として患者自身が酵素活性を抑制して測定に影響を与える抗体を持っている場合があります。この酵素活性の抑制により測定結果を低下させる可能性があります。
- ジゴキシン中毒の治療を受けている患者の血清及び血漿中に検出される抗ジゴキシン抗体のFabフラグメントはイムノアッセイにおいて測定前にジゴキシンと分離できないためジゴキシン濃度測定を潜在的に妨害します<sup>6</sup>。
- 慢性心不全のような特定の疾患患者には0.5~1.2ng/mLといった低い範囲がより適切な濃度域です<sup>9,10</sup>。ジゴキシン毒性は一般に血清濃度>2.0ng/mLで起こりますが、さらに低い濃度で起こる場合もあります。また、毒性域と非毒性域は部分的に重なっていると報告されています。従って、血清中ジゴキシン値のみでジゴキシン治療の最適化を図るのは不十分であり、年齢、甲状腺の状態、電解質平衡、肝機能及び腎機能、他の臨床症状といった別の要因も考慮する必要

があります<sup>11</sup>。

### 3. 参照治療域

ジゴキシンの血清中の治療域は0.9~2ng/mLです<sup>3,7</sup>。一般的に、2ng/mL以上の濃度で毒性が出現します。しかし、ジゴキシンの治療域の上限に近づくにつれて(>1.5ng/mL)、血清濃度は患者によっては治療域と毒性域がかなり重複する場合があります<sup>3,7</sup>。

有効な治療を行う為に、ある患者についてはこの範囲外の血清濃度が要求される場合があります。従って期待される有効範囲は単に参考値として提供され、個々の患者における測定結果はその他の臨床的な徴候を考慮して解釈しなければなりません。

#### 【臨床的意義】

注意深い臨床的評価とともに血清ジゴキシンの濃度をモニタリングすることは、次のような理由から、安全で有効な治療法を確立する為に最も有用な方法です<sup>2,4</sup>。

- 血清ジゴキシンの濃度と中毒症状との関係は多くの研究により明らかになっています。
- ジゴキシンの中毒症状(心臓障害、胃腸障害及び中枢神経系機能障害)と、疾患による各症状は類似しています。
- 他の薬物、特にキニジンの併用により血中ジゴキシンの濃度が著しく変化します。
- ジゴキシンの血清中での安全域及び有効域の範囲が狭い薬物です。治療濃度と中毒濃度は重複することがあるので、ジゴキシンの濃度を測定することは有効濃度の維持と診断に役立ち、過剰投与を防ぐことができます。ジゴキシンの血清中濃度の測定法には従来からラジオイムノアッセイ、蛍光偏光イムノアッセイ及び酵素免疫法があります<sup>2,3,8</sup>。エミット2000 ジゴキシンのアッセイは、ホモジニアスエンザイムイムノアッセイを利用していますのでラジオイムノアッセイにおける種々の技術的な問題を解消することができます。

#### 【性能】

##### 1. 性能

##### \*\* (1) 感度

- 1) ゼロ濃度標準液及び最低濃度標準液(キャリブレーション0及び1)を測定するとき、吸光度の変化量の差は11ΔA以上です。
- 2) 最低濃度標準液及び最高濃度標準液(キャリブレーション1及び5)を測定するとき、吸光度の変化量の差は36ΔA以上です。

##### (2) 正確性

既知濃度の管理用血清を測定するとき、既知濃度の±15%(85~115%)以内にあります。

##### (3) 同時再現性

高異なる2濃度の管理用血清を各々5回同時に測定するとき、濃度の変動係数(CV)は、いずれの場合も10%以下です。

##### \* (4) 測定範囲

0.3~5.0ng/mL

##### 2. 精密性

日立7050を使用して、3濃度の市販のコントロールで測定を行い、再現性のデータを求めました。コントロールの濃度は保存されていた検量線と、測定時に得た検量線とを両方使用して求めました。結果を次の表に示します。

日立7050(10日間)

	コントロール	測定回数	平均値 (ng/mL)	SD (ng/mL)	%CV
Within-run (同時再現性)	低	80	0.6	0.07	10.1
	中	80	1.3	0.07	5.3
	高	80	2.7	0.08	2.7
Total (再現性)	低	80	0.6	0.07	10.1
	中	80	1.3	0.07	5.5
	高	80	2.7	0.08	3.0

精密性の評価ガイドラインとして推奨されているNCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) EP5-T2ガイドラインに準じて求めます。

##### 3. 相関性

患者検体について、本品と下記キットを用いて、日立7050及び日立7150により測定し、結果を蛍光偏光免疫測定法(FPIA)と比較しました。

本測定に使用された検体のジゴキシンの濃度は0.3~4.4ng/mLです。

	本キット* <sup>1</sup> vs FPIA	本キット* <sup>2</sup> vs FPIA
傾き	0.96	1.05
切片(ng/mL)	0.02	-0.01
平均値(ng/mL)		
本法	1.2	1.3
対照法	1.2	1.2
推定標準誤差(ng/mL)	0.11	0.10
相関係数	0.97	0.98
検体数	204	204

\*1日立7050により測定  
\*2日立7150により測定

##### 4. 分析感度

本法において95%の信頼範囲で0ng/mLと区別できる最小濃度は0.3ng/mLです。

##### 5. 較正用の基準物質(標準物質)

USP Digoxin

#### 【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、また口によるピペティングを行わないでください。

##### \* \*

	試薬には5-クロロ-2-メチル-3(2h)-イソチアゾロンと2-メチル-3(2h)-イソチアゾロンが含まれています。
	H317 P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501
	警告: アレルギー性皮膚反応を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衛マスクを着用してください。汚染された作業衣は作業場から出さないでください。皮膚に付着した場合、石けんと多量の水で洗ってください。皮膚刺激又は発疹が生じた場合、医師の診断/手当を受けてください。内容物及び容器は、地方自治体及び国の規制に従い廃棄ください。

##### 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。
- 試薬1と試薬2はセットとして調整されていますので、別ロットの試薬と交換して用いることはできません。
- 本品は、COBAS MIRA<sup>®</sup>、COBAS MIRA<sup>®</sup> S、COBAS MIRA<sup>®</sup> Plusには使用しないでください。正確な結果が得られない可能性があります。特に内因性妨害物質が病的なレベルの検体では、結果が不正確になることがあります。
- 本品は、各種自動分析装置で使用できることを確認しています。使用者が行った変更は本品の性能や測定結果に影響することがあるので保証できません。電子添文に記載されている使用方法の変更の確認は、使用者の責任において行ってください。
- 同一ロットであっても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、使用済み器具などは適当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℃保存

有効期間: 18ヶ月(使用期限は外箱に表示)

#### 【包装単位】

試薬1 28mL×1バイアル

試薬2 14mL×1バイアル

#### 【主要文献】

1. Pincus MR, Abraham NZ Jr: Toxicology and therapeutic drug monitoring, in Henry JB (ed): *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed 18. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 349-384.
2. Keys PW, Stafford RW: Digoxin: Therapeutic use and serum concentration monitoring, in Taylor WJ, Finn AL (eds): *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc, 1981, vol 3, pp 1-21.
3. Lewis RP: Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am J Cardiol* 1992;69:97G-107G.
4. Winter ME: Digoxin, in Koda-Kimble MA, Young LY (eds): *Basic Clinical Pharmacokinetics*, ed 2. Spokane, Washington, Applied Therapeutics, Inc, 1988, pp 147-171.
5. Stone JA, Soldin SJ: An update on digoxin. *Clin Chem* 1989;35(7):1326-1331.
6. Rainey PM: Effects of digoxin immune Fab (ovine) on digoxin immunoassays. *Am J Clin Pathol* 1990;92:779-786.
7. Jogestrand T, Edner M, Haverling M: Clinical value of serum digoxin assays in outpatients: Improvement by the standardization of blood sampling. *Am Heart J* 1989;117(5):1076-1083.
8. Chard T: An Introduction to Radioimmunoassay and Related Techniques, ed 4. *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Burdon RH, van Knippenberg PH (eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1990, vol 6 (pt 2), pp 73-93.
9. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of patients with heart failure 2008. *Eur. J HeartFailure* 10 : 933-989, 2008.
10. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation, *Circulation*, 2009; 119 : e391-e479.
11. Dec, William G., Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure, *Med Clin N Am* 87 : 317 - 337, 2003.

#### 【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-117-017I  
(2022-01, 10869986\_US\_G)