

## SIEMENS

## Dimension® clinical chemistry system

ジゴキシンキット

## フレックスカートリッジ ジゴキシン (N) DGNA

この添付文書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。
- 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 <sup>a</sup>	形状	成分
第一試薬	1,2	液状	$\beta$ -ガラクトシダーゼ標識抗ジゴキシンウサギポリクローナル抗体 <sup>b</sup>
第二試薬	3,4	錠剤	ウアバイン結合二酸化クロム粒子
第三試薬	5,6	錠剤	クロロフェノールレッド- $\beta$ -ガラクトピラノシド
第四試薬	7	液状	緩衝液

a. 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。

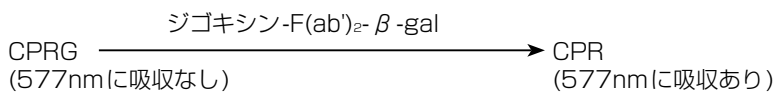
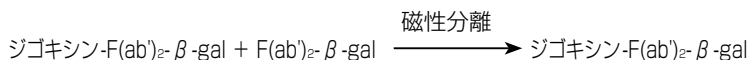
※b. 抗体価と共役活性はロットごとに異なります。

## 【使用目的】

血清又は血漿中のジゴキシンの測定

## 【測定原理】

本法は、ジゴキシンと結合していない抗体-酵素抱合体と、結合している抗体-酵素抱合体を磁性粒子を用いて分離するイムノアッセイ法を用いています。本法は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を測定するために最適化されています。試薬中には、酵素活性剤として酢酸マグネシウムならびに、pH調整剤としてN-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-1-エタンスルホン酸(HEPES)緩衝液が添加されています。本法では、検体と $\beta$ -ガラクトシダーゼ標識抗ジゴキシンウサギポリクローナル抗体(F(ab)<sub>2</sub>- $\beta$ -gal)を混和します。抗体抱合試薬の抗体はF(ab)<sub>2</sub>フラグメントを用いており、リウマトイド因子の影響を受けません。検体中のジゴキシンは、F(ab)<sub>2</sub>- $\beta$ -galと結合します。ジゴキシン類縁体であるウアバインでコーティングされた磁性粒子を添加し、結合していないF(ab)<sub>2</sub>- $\beta$ -galと結合させます。次に、反応混合液を磁性分離します。分離後にジゴキシン-F(ab)<sub>2</sub>- $\beta$ -galを含む上清を移し、基質と混合します。ジゴキシン-F(ab)<sub>2</sub>- $\beta$ -galの一部である $\beta$ -galは、クロロフェノールレッド- $\beta$ -ガラクトピラノシド(CPRG)からクロロフェノールレッド(CPR)への加水分解を触媒します。CPRの生成に伴う577nmにおける吸光度変化量は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性に比例します。血清中には $\beta$ -ガラクトシダーゼは存在しないので、この活性値は検体中のジゴキシンに比例します。この活性値は2波長(577及び700nm)でレート測定されます。



## 【操作上の注意】

- 測定試料の性質、採取法
  - 血清及びヘパリン加血漿は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください<sup>1)</sup>。
  - 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<sup>2)</sup>。
  - 適切な採取時期及び採取手順については各施設で設定ください。
  - 遠心分離を行う前に完全に凝固させてください<sup>3)</sup>。検体から浮遊物を取り除いてください。
  - 血球分離した検体は、20～25℃で8時間、2～8℃で7日間安定です。また、凍結(-20℃以下)で6ヵ月間安定した保存が可能で<sup>4)</sup>。
  - 保存検体は室温に戻してから使用ください。
  - 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。
- 妨害物質・妨害薬剤
  - 内因性のジゴキシン様免疫反応因子(DLIF)は、新生児、妊婦、腎不全及び肝不全の患者の検体中で検出されています。このような因子が市販のイムノアッセイ法を用いた試験時にジゴキシン測定値を上昇させることが複数の研究で明らかにされています<sup>5)</sup>。
  - 抗ジゴキシン抗体(Digibind®等)のFabフラグメントに結合したジゴキシンは、ジゴキシン毒性に対する治療を受けた患者の検体中に認められ、ジゴキシン測定値に影響を与える場合があります<sup>6)</sup>。
  - 乳び(Intralipid®) 3000 mg/dL以上ではエラーメッセージが表示され、妨害の度合を確認することはできませんでした。Digibind®はGlaxo SmithKline, Inc.社の登録商標です。Intralipid®はFresenius Kabi AG社の登録商標です。
  - 本法は抗体による $\beta$ -ガラクトシダーゼへの妨害が最小限になるように設計されています。細菌感染の結果、これらの抗体が検体中に見られ、臨床評価と

一致しない偽高値を示すことがあります。まれな事例ですが、免疫測定法は他の患者特有の妨害物質により偽高値又は偽低値を示すことがあります<sup>1)</sup>。

- 本法への溶血、黄疸、乳びの影響についてCLSI/NCCLS EP7-Pに従って評価しました。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。

妨害物質	濃度	ジゴキシン濃度 (ng/mL)	誤差(%) <sup>c</sup>
ヘモグロビン(溶血)	1000mg/dL	2.16	< 10
非抱合型ビリルビン	80mg/dL	2.16	< 10
乳び(Intralipid®)	1000mg/dL	2.33	< 10
	3000mg/dL	2.33	d

c. 分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。

- d. 本試験において、乳び(Intralipid®) 3000mg/dL以上ではエラーメッセージが表示され、妨害の度合を確認することはできませんでした。
- 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。

物質	濃度	物質	濃度
アセトアミノフェン	20mg/dL	フロセミド	2mg/dL
アセチルサリチル酸	50mg/dL	ゲンタマイシン	12mg/dL
アルドステロン	1 $\mu$ g/mL	イブプロフェン	40mg/dL
アミカシン	15mg/dL	リドカイン	6mg/dL
アモバルビタール	10mg/dL	リチウム	3.5mg/dL
アンピシリン	4mg/dL	ニコチン	2mg/dL
アスコルビン酸	3mg/dL	ノルトリプチリン	1000ng/mL
$\beta$ -カロテン	0.6mg/dL	ペニシリン	80mg/mL
カフェイン	10mg/dL	ペントバルビタール	10mg/dL
カルバマゼピン	12mg/dL	フェノバルビタール	15mg/dL
クロラムフェニコール	25mg/dL	フェニトイン	10mg/dL
クロルジアゼポキシド	2mg/dL	プレドニゾン	3 $\mu$ g/mL
クロルプロマジン	5mg/dL	プリミドン	10mg/dL
シメチジン	10mg/dL	プロゲステロン	3 $\mu$ g/mL
コデイン	10mg/dL	プロピキシフェン	0.4mg/dL
コルチゾール	3 $\mu$ g/mL	タンパク質	4g/dL
コルチゾン	3 $\mu$ g/mL	タンパク質	12g/dL
クリアチニン	30mg/dL	リウマトイド因子	70IU/L
デキストラン75	2500mg/mL	サリチル酸	50mg/dL
ジアゼパム	2mg/dL	セコバルビタール	5mg/dL
エリスロマイシン	20mg/dL	フッ化ナトリウム	1mg/dL
17-エストラジオール	3 $\mu$ g/mL	テストステロン	2 $\mu$ g/mL
17- $\beta$ -エストラジオール	3 $\mu$ g/mL	テオフィリン	25mg/dL
エストリオール	3 $\mu$ g/mL	尿素	500mg/dL
エストロン	3 $\mu$ g/mL	尿酸	20mg/dL
エタノール	350mg/dL	パルブロン酸	50mg/dL
エトスクシミド	30mg/dL		

## 3. 交差反応

- 下記の物質は本法と交差反応します。

物質	濃度	交差反応率(%) <sup>e</sup>
ジゴキシゲニン	5ng/mL	142.6
ジトキシン	25ng/mL	7.6
ジギトキシン	25ng/mL	11.2
アセチルジギトキシン	25ng/mL	10.7
ジヒドロジゴキシン	25ng/mL	9.4

e. 交差反応率(%) = (ジゴキシン濃度) / (交差反応物質の濃度) × 100

## 4. その他

本品はディメンション シリーズの専用試薬です。

## 【用法・用量】

- 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 シリーズによって自動的に行われます。
- 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 シリーズ
  - 薬物標準液 I (品目コード: DC22B)
  - その他の必要な器具・器材等についてはディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。
- 測定法
  - 本品をディメンション シリーズの所定位置に装填します。
  - 第一試薬(100 $\mu$ L)、第二試薬(75 $\mu$ L)、検体(30 $\mu$ L)及び精製水(115 $\mu$ L)が反応ベッセルに分注混和され、42℃\*で反応が行われます。  
\*ディメンション EXL シリーズのLOCI法とHMを搭載しないディメンション シリーズでは37℃です。
  - (2)の反応液(60 $\mu$ L)、第三試薬と第四試薬の混合液(175 $\mu$ L)、及び精製水(165 $\mu$ L)が反応キュベットに分注混和され、37℃で反応が行われます。
  - 反応液の吸光度が2波長(577及び700nm)でレート測定され、検体中のジゴキシン濃度(ng/mL)に変換されます。
  - 上記(2)～(4)と同様に操作して測定された標準液(別売)の吸光度により作成された標準曲線を用いて検体中のジゴキシン濃度(ng/mL)が求められます。
  - プライマリーチューブを使用しない場合、検体容器には分注量とデッドボリュームを考慮した充分量の検体を入れてください。容器一杯に満たす必要はありません。
- 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・オペレーターマニュアル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 : 薬物標準液 I を使用ください。  
較正物質濃度 : レベル1: 0.00、レベル2: 0.60、レベル3: 1.20、レベル4: 2.50、レベル5: 5.00 (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2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  
 指定係数 : C<sub>0</sub>: 1.0 C<sub>1</sub>: 108.0 C<sub>2</sub>: -2.0 C<sub>3</sub>: 1.77  
 C<sub>4</sub>: 0.5

#### 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あります。

濃度	最大許容標準偏差
0.60ng/mL	0.06ng/mL
2.40ng/mL	0.09ng/mL

### 【測定結果の判定法】

#### 1. 有効治療濃度

ジゴキシンの有効治療濃度は患者の個体差があります。多くの患者に対し、最高血清濃度で0.90～2.00ng/mLの範囲が効果的な濃度であるといわれていますが、この範囲外の濃度が有効な患者もいます。2.00ng/mLを超える場合は中毒症状を伴うことがあります<sup>7,8</sup>。

慢性心不全などの患者には、0.5～1.2ng/mLの低濃度がより適していることが明らかになっています<sup>12,13</sup>。ジゴキシンの毒性は、通常2.0ng/mLより高い血清濃度で伴いますが、より低濃度でも起こる可能性があり、毒性と毒性を示さない値にはかなりの重複部分があると報告されています。その結果、血清濃度のみの分析は、ジゴキシンの治療の最適化には十分ではありません。年齢、甲状腺疾患、電解質バランス、肝機能、腎機能及びその他の臨床症状等の付加的要因を考慮する必要があります<sup>14</sup>。

#### 2. 測定限界

・結果 : 5.00ng/mLを超えた場合には検体を希釈ください。

・希釈方法 : ジゴキシンを含まない血清又は薬物標準液 I レベル1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 : お薦めしません。

※※結果が0.20ng/mL未満の場合、数値ではなく“0.20ng/mL未満”と報告されます。

#### 3. 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・オペレーターマニュアルを参照ください。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】

強心配糖体であるジゴキシンは、単独又は他の薬剤との併用で、抗不整脈薬として使用されます。消化管からの吸収には変動があり、投与量の60～80%が吸収されます。ジゴキシンはほぼ完全に未変化のまま、腎から排泄されます。したがって投与量を決定する際には、患者の腎機能が重要な考慮事項となります。腎機能が正常な患者での半減期は約1.5日です。ジゴキシンの毒性における最も重大な合併症は心室性不整脈、すなわち心室性頻拍及び心室細動です<sup>9,10</sup>。ジゴキシンの測定は、ジゴキシンの過剰投与の診断と適切な治療を実施するためのジゴキシンの濃度のモニタリングに用いられます。

### 【性能】

#### 1. 性能

- (1)感度 : ジゴキシンの濃度0ng/mLと5ng/mLの標準液を測定したときの吸光度変化量の差は100mAU以上です。
- (2)正確性 : 濃度既知の管理用検体を測定するとき、その測定値は表示値の±15%です。
- (3)同時再現性 : 異なる2濃度の検体を同時に3回測定するとき、その変動係数(CV)は10%以下です。

※※(4)測定範囲 : 0.20～5.00ng/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<sup>g,h</sup>

試料	平均 (ng/mL)	標準偏差 (CV%)	
		Within-run (同時再現性)	Total (再現性)
Dade® TDM PLUS XL			
レベル1	0.56	0.02 (4.1)	0.03 (5.2)
レベル2	1.58	0.02 (1.1)	0.03 (2.0)
レベル3	3.08	0.03 (1.0)	0.05 (1.8)

Dade® はSiemens Healthcare Diagnostics社の登録商標です。g. すべての性能試験は、通常の機器精度管理チェックの実施後に行いました。(ディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。)

h. 各レベルの検体は1日2回2重測定を20日間行いました。同時再現性と全体の標準偏差(SD)は分散分析により算出しました。

#### 3. 相関性<sup>i</sup>

比較法	傾き	切片 (ng/mL)	相関係数	n
テストパック ジゴキシ DGNA	1.03	0.16	0.976	197 <sup>i</sup>
他社試薬 (FPIA法)	1.10	0.02	0.985	206 <sup>k</sup>

i. 帰帰統計のためのモデル方程式 :

[ディメンションの結果]=傾き×[比較法の結果]+切片

j. 相関性試験で検討した濃度範囲は、0.21～3.61ng/mLでした。

k. 相関性試験で検討した濃度範囲は、0.26～4.47ng/mLでした。

#### 4. 分析感度

本法で0 ng/mLと有意差の認められる最小濃度は0.20ng/mLです。感度は薬物標準液 I レベル1 (0.00ng/mL)の平均値(n= 20)+ 2SDより求めました。

#### 5. 較正用の基準物質 (標準物質)

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、直接触れたり口には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ので、皮膚に触れると刺激を与えます。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。

#### 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、第一試薬、第二試薬及び第三試薬は3日間、第四試薬は10日間安定です。
- ・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℃

有効期間 : 12ヶ月 (使用期限は外箱に表示)

### 【包装単位】

80テスト (20テスト/カートリッジ×4)

### 【主要文献】

1. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by 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.
2. 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.
3. 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.
4. Young DS. *Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests*, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 2007, p. 343.
5. Stone JA, and Soldin SJ. Update On Digoxin, *Clin Chem*, 1989, Vol 35, pp 1326-1331.
6. Reiney. Effects of Digoxin Immune Fab, *American Journal of Clin Path*, 1990, Vol 92, pp 779-786.
7. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied Pharmacokinetics*, Applied Therapeutics Inc., San Francisco, CA, 1980, p 330.
8. Huffman DH, Crow JW, Pentikainen P, Azarnoff DL. Association between clinical cardiac status, laboratory parameters and digoxin use, *Amer Heart Journal* 1976; 91:28-34.
9. Finn AL, Taylor WJ. *Individualizing Drug Therapy, Practical Applications of Drug Monitoring*. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc., 1981: 2-6.
10. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Biology*, Fourth Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, MO; 2006, p. 1256.
11. Ismail AA, Walker, PL, Cawood ML and Arth JH. Interference in immunoassay is an underestimated problem. *Ann. Clin. Biochem* 2002; 39:1737-1742.
12. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of patients with heart failure 2008. *Eur. J Heart Failure* 10: 933-989, 2008.
13. 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.
14. 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 : 03-3493-8400

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