

この添付文書をよく読んでから使用してください。
また、必要時に読めるように保管しておいてください。

体外診断用医薬品 * 2022年 7月改訂(第2版)
2019年12月作成(第1版)

製造販売届出番号: 13E1X80206000185

コバス® システム

ジゴキシンキット コバス® 試薬 DIG

【全般的な注意】

- 本品は体外診断用であり、それ以外の目的には使用しないでください。
- 測定結果に基づく臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
- 添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用してください。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねます。
- 本品はヒト血液由来成分を含みます。HBs 抗原、抗 HIV (HIV-1 及び HIV-2) 抗体及び抗 HCV 抗体の陰性が確認されていますが、感染性がないことを完全に保証する試験方法はないため、感染性があるものとして、検体と同様に取り扱いってください。
- 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読み、記載に従って使用してください。

【形状・構造等(キットの構成)】

コバス試薬 DIG

R1: 抗体液

抗ジゴキシンマウスモノクローナル抗体(抗ジゴキシン抗体)

R2: マイクロパーティクル試薬

ジゴキシン結合マイクロパーティクル(ジゴキシン MP)

(R1: ポジション B, R2: ポジション C)

【使用目的】

血清又は血漿中のジゴキシンの測定

【測定原理】

本品は、血清又は血漿中のジゴキシンを測定するもので、抗原抗体反応を利用した Kinetic Interaction of Microparticles in Solution (KIMS) を測定原理としています。

測定試料中にジゴキシンが存在する場合、ジゴキシンと抗体液中の抗ジゴキシン抗体が反応し反応液中のフリーの抗体量が減少します。一方、ジゴキシンが存在しない場合には、反応液中の抗体量は変化しません。これらの反応液にマイクロパーティクル (MP) 試薬を加えて反応させるとフリーの抗体量に比例してジゴキシンMPが抗ジゴキシン抗体を介して凝集します。この凝集を吸光度変化量として測定し、同様の操作をした標準液の吸光度変化量から標準曲線を作成し測定試料中のジゴキシン濃度を求めます。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質・採取法

測定試料: 血清又は血漿 (ヘパリン Li, EDTA-2K)

測定試料の安定性¹⁾: 2~8℃で24時間、

-20℃で1~2週間安定

試料は薬剤の投与後少なくとも6~8時間以後に採取してください。²⁾

*採血管の種類によっては、測定結果に影響を及ぼす場合があります^{3), 4)}。採血管をそのまま機器にセットして測定する場合は、採血管の製造元の指示に従ってください。

沈殿物のある検体は、使用前に遠心操作を行ってください。

検体中に気泡が存在する場合は取り除いてください。

凍結保存した検体の凍結融解の繰り返しは避け、融解後の検体はよく混和してから測定に使用してください。

*点滴静注の場合、注射側とは反対の腕から採血を行ってください。

2. 妨害物質・妨害薬剤

- 抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビン濃度 60 mg/dL、ヘモグロビン濃度 1,000 mg/dL、乳ビ(イントラリピッド)L インデックス 850 までは測定に与える影響は±10%以内です(ジゴキシン濃度が2.5 ng/mLの試料による検討時)⁵⁾。
- リウマチ因子 100 IU/mL、総たん白濃度 14 g/dL まで測定に与える影響は±10%以内です。(ジゴキシン濃度が2.5 ng/mLの試料による検討時)
- 稀に非特異的凝集を引き起こす未同定の成分が試料に含まれている場合、測定結果に負の影響を与えます。臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
- ウザラとベントキシフィリンは、1日の推奨使用量で測定結果に正の影響を与えます。
- ヒドロコルチゾン1日の推奨使用量での影響はありませんが、生命を脅かすような状況で投与される高濃度では、測定結果に正の影響を与えます。
- 新生児、妊婦、及び腎不全又は肝不全の急性期ケアの患者に認められるジゴキシン様免疫反応性因子などの内因性物質は、測定結果に若干の正の影響を与えます^{6), 7), 8)}。
- *ジゴキシン特異的抗体フラグメント製剤の製造元は、この治療を受けている患者の血清中のジゴキシンを定量するのに適した免疫測定法はないとしています⁹⁾。
- マウスモノクローナル抗体を用いる免疫反応では、非特異反応物質(例えば抗マウス抗体(HAMA)など)が存在した場合、得られた結果に対して、非特異反応を完全に否定できない場合があります。
- *非常に稀なケースとして免疫グロブリン異常症、特にIgM型(ワルデンシュトレームマクログロブリン血症)の場合、信頼性に欠ける結果となる場合があります¹⁰⁾。
- *イムノアッセイでは、非特異反応物質が存在した場合、得られた結果に対して、非特異的反応を完全に否定できない場合があります。

3. 交差反応性

- 測定に影響を与える可能性のある種々の化合物についての検討結果は次のとおりです。

化合物	添加濃度(ng/mL)	交差反応率(%)
β-Acetyldigoxin	2.0	82.5
Digitoxin	48.8	4.5
Digitoxigenin	39	1.2
Digoxigenin	25	8.6
Digoxigenin bis-digitoxose	2	130
Digoxigenin mono-digitoxose	2	107.5
Dihydrodigoxin	20	6.5
β-Methylidigoxin	1	115
Dehydroisoandrosterone	10,000	ND
Digitoxose	10,000	ND
Estradiol	10,000	ND
Estriol	10,000	ND
Hydrocortisone	10,000	ND
11-Hydroxyprogesterone	10,000	ND
17-Hydroxyprogesterone	10,000	ND
Prednisolone	10,000	ND
Prednisone	10,000	ND
Progesterone	10,000	ND
Spironolactone	75,000	ND

ND: 検出されず

交差反応率(%) =

$$\frac{(\text{各化合物添加後の試料測定濃度} - \text{添加前の測定濃度})}{\text{各化合物の添加濃度}} \times 100$$

- 以下に示す16種の薬剤が本品の測定に与える影響はありません。

Acetaminophen	Doxycycline (Tetracycline)
Acetyl cysteine	Ibuprofen
Acetylsalicylic acid	Levodopa
Ampicillin-Na	Methyldopa + 1.5 H ₂ O
Ascorbic acid	Metronidazole
Ca-Dobesilate	Phenylbutazone
Cefoxitin	Rifampicin
Cyclosporine	Theophylline

4. その他

本試薬はコバス 6000 などに適用できます。

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法

全ての構成試薬はそのままご使用ください。
試薬(カセット)を泡立てないように静かに転倒混和してから機器にセットします。
標準液:プレチセット TDM I マルチキャリブレーター(別売)を使用してください。

2. 試薬の安定性

未開封時:2~8°Cで使用期限まで安定

*機器上: 26 週間安定

3. 別途必要な器具・器材・試薬

- ・コバス 6000 など
- ・プレチセット TDM I マルチキャリブレーター
- ・コバス TDM マルチコントロール

使用方法は、各製品の添付文書及び取扱説明書をご参照ください。

4. 操作方法

詳細な操作方は別途パラメーターを用意してありますので、弊社までお問い合わせください。

(コバス 6000 の例)

- (1) 標準液又は試料 5.5 μ L を量り取ります。抗体液 84 μ L を加え、37°Cでインキュベーションします。
- (2) マイクロパーティクル試薬 22 μ L 及び精製水 20 μ L を加え、37°Cでインキュベーションします。
- (3) 5 分以内に吸光度変化量を波長 660 nm で測定します。
- (4) 標準液の吸光度変化量から検量線を作成し、試料の吸光度変化量からジゴキシシン濃度を求めます。

5. 精度管理

精度管理には、コバス TDM マルチコントロール(別売)をご使用ください。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定¹⁾

* 有効濃度域 (ng/mL)	0.5 ~ 1.5 (有効濃度域と中毒域にはかなりの重複がある。収縮不全による心不全では 0.9ng/mL 以下が望ましい。)
中毒域(ng/mL)	≥ 2
中毒症状 ^{注1)}	嘔気・嘔吐、不整脈(あらゆる種類が生じ得る)、目のかすみ、視覚異常(黄視など)
採血時間 ^{注2)}	投与直前又は投与 6~8 時間以後(それ以前は組織への薬物分布が平衡状態に達していないので価値がない)

*注 1): 主として血中濃度依存性の副作用です。血中濃度と関係しない過敏症状などによる副作用については薬物の副作用情報をご参照ください。

*注 2): ここに示した採血時間は原則として維持投与量の調節のために行う場合を想定しており、臨床的に中毒症状を疑う場合は随時薬物濃度を測定すべき場合もあります。次回投与前の最低血中濃度値(トラフ値)はクリアランスを最も敏感に反映するため、累積した薬物曝露量(AUC)が治療効果に関する薬物の投与量調節の指標となります。一方、薬物効果が最高血中濃度に相関する抗菌薬などではピーク値の測定も意義がある場合がありますが、最高血中濃度は静注の場合は点滴速度、経口の場合は吸収速度の変動に影響される場合があるので解釈の際には考慮が必要です。

*患者によってはこの濃度域以外で有効な場合があります。したがって、薬物血中濃度の解釈は上記の濃度域を参考とし、各施設で臨床医と相談の上、設定してください。

2. 結果の判定にかかる注意

測定範囲上限を超える高値を示した検体又は、あらかじめ高値が予測される検体については、プレチセット TDM I マルチキャリブレーター(別売)中の希釈液を用いて検体を適宜希釈して測定してください。

【性能】

1. 性能

【用法・用量(操作方法)】の記載に従い、感度・正確性・同時再現性の各試験を行った場合、下記の規格値に適合します。

(1) 感度及び正確性試験

- ① 既知濃度の低濃度の管理用試料を測定するとき、既知濃度の $\pm 33\%$ 以内です。
- ② 既知濃度の中濃度の管理用試料を測定するとき、既知濃度の $\pm 24\%$ 以内です。

(2) 同時再現性試験

同一管理用試料を 3 回同時に測定するとき、測定値の CV 値はそれぞれ 12%以下です。

(3) 測定範囲

0.3~5.0 ng/mL

(4) 測定下限値

LoB : 0.2 ng/mL

LoD : 0.3 ng/mL

LoQ : 0.4 ng/mL

**CLSI ガイドライン EP17-A¹²⁾に従って、ブランク上限(LoB)及び検出限界(LoD)を算出しました。

2. 校正用の基準物質

USP (米国薬局方(United States Pharmacopeia))

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上(危険防止)の注意

- (1) 検体及び本品の取扱いには、使い捨て手袋、実験着などの保護衣及び保護用眼鏡を着用するなど、人体に直接触れないように注意してください。また、測定終了後はよく手を洗ってください。
- (2) 試薬が誤って目や口に入った場合には、直ちに水でじゅうぶん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などを受けてください。
- (3) 試薬が誤って皮膚及び粘膜に付着した場合には、直ちに大量の水で洗い流してください。
- (4) 試薬をこぼした場合には水で希釈してから拭き取ってください。
- (5) 検体又はヒト血液由来成分を含む構成試薬をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。
- (6) 検体及び本品を取り扱う場所では飲食又は喫煙をしないでください。
- (7) 検体又はヒト血液由来成分を含む構成試薬(R1、R2)は HIV、HBV、HCV などのウイルスによる感染の危険性があるものとして取り扱い、検体又は検査に使用した器具類は高圧蒸気滅菌器を用いて 121°Cで 20 分以上加熱滅菌処理をするか、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm、0.1%)に 1 時間以上浸すなどにより消毒してください。これらの作業中は、じゅうぶんに換気を行ってください。

2. 使用上の注意

- (1) 試薬及び消耗品は専用のものを使用し、その容器・付属品などはほかの目的に転用しないでください。
- (2) 試薬は必ず貯蔵方法に従って保存し、凍結させるなど指定の条件以外で保存したものや使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- (3) ロットの異なる試薬又は残った試薬を混ぜ合わせて使用しないでください。
- (4) 試薬カセット内の試薬ボトルの組合せを変えないでください。
- (5) バーコードをぬらしたり、ペンで記入するなどして汚したりしないでください。
- (6) すべての試薬は保存又は反応中に強い光を当てないでください。
- (7) すべての試薬は開封又は分注時に微生物の汚染を避けてください。
- (8) 測定系の調製には必ず精製水を使用し、水道水は用いないでください。
- (9) 検体は使用前に 15~25°Cに戻し、よく混和してください。ただし、激しく振り混ぜたり、泡立てたりしないでください。
- (10) 本品を保存する際は、垂直の状態でご保存してください。
- (11) 本品の試薬カセットは再使用できません。

3. 廃棄上の注意

- (1) 測定により生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処理を行ってください。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規定に従ってください。
- (2) 使用後の容器を廃棄する場合には、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など区別して処理してください。
- (3) 廃棄する際は、水質汚濁防止法等の規制に留意して処理してください。
- (4) 検体及び試薬をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 1,000 ppm, 0.1%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。
- * (5) 抗体液及びマイクロパーティクル試薬には保存剤として0.1%以下のアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の金属アジドを生成することがあるため、廃棄の際には多量の水で洗い流してください。

4. その他の注意

本品による測定値は既存製品と高い相関性を示しますが、系統的な誤差を生じる場合がありますので、必要に応じて相関性について検討されることをお勧めします。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法

2~8℃で保存してください。

2. 有効期間

*24 ヶ月

使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

【包装単位】

コバス システム コバス試薬 DIG 250 テスト

R1: 抗体液 21.0 mL

R2: マイクロパーティクル試薬 5.5 mL

【主要文献】

- 1) Valdes R. Jr. Standards of laboratory practice, cardiac drug monitoring. Clin Chem. 1998;44(5):1096-1109.
- 2) Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and its related factors. Crit Rev Clin Lab Sci 1997;34(3):225-274.
- *3) 西原カズヨほか. 血清分離のための血液採取管中での血清中薬物濃度変化. 病院薬学. 1989;15(4):285-291
- *4) Quattrocchi, F. et al. Effect of serum separator blood collection tubes on drug concentrations. Ther. Drug. Monit. 1983;5(3):359-362
- 5) Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 6) Keys PW, Stafford RW. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York, NY: Gross Townsend Frank Inc 1981;vol 3:1-21.
- 7) Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: Impact on digoxin measurements and potential physiological implications. Clin Chem 1985;31:1525-1532.
- 8) Scholer A, Boecker J, Engelmayer U et al. Comparability of a new turbidimetric digoxin test with other immunochemical tests and with HPLC - a multicenter evaluation. Clin Chem 1997;43:92-99.
- *9) Digibind Product Information. Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park, NC 1990.
- 10) Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.

*11) 高久史磨ほか. 薬物血中濃度モニタリング(TDM)の対象となる薬物とその有効・中毒濃度範囲(付録). 治療薬マニュアル2022(医学書院).

*12) Clinical and Laboratory Standards Institute. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI/NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: CLSI;2004.

【問い合わせ先】

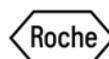
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
カスタマーソリューションセンター
〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70
フリーダイヤル: 0120-600-152

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70
フリーダイヤル: 0120-600-152

COBAS is a trademark of Roche.

コバスは Roche の商標です。



ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

