

リドカインキット

エミット® リドカインアッセイ
Emit® Lidocaine Assay

** 2019年10月改訂 (第3版)
* 2013年4月改訂 (第2版)
自己認証番号: 13A2X10031001012

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で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。
- 各キャリブレーションにはヒト由来成分が含まれており、感染の危険がありますので感染性のあるものとして取り扱ってください。

【形状・構造等(キットの構成)】

構成試薬名	成分
試薬A ^a	(Antibody/Substrate Reagent A) 抗リドカインヒツジポリクローナル抗体 ^b グルコース-6-リン酸 ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
試薬B ^a	(Enzyme Reagent B) グルコース-6-リン酸脱水素酵素標識リドカイン ^b

濃縮緩衝液 (Emit® Drug Assay Buffer Concentrate)

キャリブレーション0、1、2、3、5、12^a
(Emit® Lidocaine Calibrator 0, 1, 2, 3, 5, 12)
ヒト血清、リドカイン
(リドカイン濃度は以下の表を参照ください)

- a. 試薬A、試薬B及び各キャリブレーションは凍結乾燥品です。
b. 抗体力価及び酵素活性はロットごとに異なります。

キャリブレーション

キャリブレーション	0	1	2	3	5	12
リドカイン(μg/mL)	0	1	2	3	5	12

【使用目的】

血清又は血漿中のリドカイン濃度の測定

【測定原理】

本品はホモジニアスエンザイムイムノアッセイにより、検体中の特定の薬物濃度を求める試薬です^{1,2,3}。検体中のリドカインは、試薬に含まれるグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PDH) 標識リドカインと競合します。酵素活性は抗体に結合することにより低下しますので、検体中のリドカイン濃度は酵素活性から測定することができます。抗リドカインヒツジポリクローナル抗体と結合できなかったG6PDH標識リドカインは、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、その際に生じる吸光度変化を光学的に測定します。なお、酸化型NADは本キットに使用されている菌 (*Leuconostoc mesenteroides*) 由来の酵素にのみ作用しますので、血清中の内因性のG6PDHは本法に影響を及ぼしません。

【操作上の注意】

- * 1. 測定試料の性質・採取法
- 本品の測定に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。

- 抗凝固剤としてヘパリン、EDTA、シュウ酸が使用できます。
- 検体量は使用する機器により異なります。詳細は、各機器の測定パラメーターを参照ください。
- 採取した血清及び血漿は冷蔵 (2～8℃) で保存ください。また輸送する場合も2～8℃に維持ください。
- 保存検体は室温に戻してから使用ください。
- 最終投薬後の検体を採取する時間は薬物動態因子に影響を及ぼします。これらの因子には、剤形、投与方法、併用薬物療法、薬剤の特性による生物学的変動などが含まれます。以下を検体採取時間の参考にしてください¹。
 - 心筋梗塞が予想されるときに予防としてリドカイン投与を開始してから12時間後。また、その後のリドカイン治療中毎日。
 - 心機能あるいは肝機能低下を伴う不整脈が認められる患者の場合、少なくとも12時間毎。
 - リドカイン中毒と考えられる時は直ちに。
 - リドカインを投与しているにもかかわらず、心室性不整脈が発生した時は直ちに。
- 市販のヘパリン採血管は全血検体中の薬剤分布に影響を与えることがあります。可塑性が栓から全血検体中に浸出し、血漿結合部位から薬剤を移動させ赤血球中に戻してしまうと考えられます。このような状態で測定した検体中の血漿薬物濃度は低い値を示します。この現象は、リドカイン、キニジン、プロプラノロールといった塩基性薬剤にみられます。ガラス製の採血管のみを使用するか、市販の採血管を使用前に徹底して検査することをお奨めします⁴。

2. 妨害物質・妨害薬剤

- 本法の性能は、あらゆる測定パラメーターの影響を受けます。以下は、総合的なシステム性能に関する情報であり、本試薬についてのみの情報ではありません。
- 本法は、血清又は血漿中の総リドカイン濃度 (タンパク質結合 + 非結合) を測定する試薬です。化学構造的に交差反応を示す可能性のある化合物及び併用療法に用いられる薬剤で交差反応を示す可能性のある化合物について、本法への影響を調べました。次の表に示す化合物はリドカイン濃度3μg/mLで試験を行うとき、本法を妨害しません。試験に用いた各化合物の濃度は、薬理的又は生理学的として最大の濃度です。

化合物名	
ジゴキシ	モノエチルグリシンキシリタイド (MEGX)
エフェドリン	N-アセチルプロカインアミド (NAPA)
フロセミド	フェニトイン
グリシンキシリタイド (GX)	プロカインアミド
ハイドロクロロチアジド	プロプラノロール
イソプロテレノール	キニジン
メタンフェタミン	

- ヘモグロビン800mg/dL、トリグリセライド1000mg/dL、ビリルビン30mg/dLを検体に加えて、溶血、乳び、及び黄疸血を模擬的に作製して試験したところ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
- (1) 試薬A、試薬B、キャリブレーション0、1、2、3、5、12
- 金属シールを取り外し、各試薬バイアルを区別するためゴム栓に印を付けてください。試薬A及び試薬Bにそれぞれ3mLの精製水又は脱イオン水を加え、各キャリブレーションにはそれぞれ1mLの精製水又は脱イオン水を加えて、穏やかに攪拌し溶解します。溶解後、室温 (20～25℃) に1時間放置した後使用します。別の方法として、使用前前日に溶解し、冷蔵保存 (2～8℃) で一晩置きます。1時間の室温放置後、使用しない場合は冷蔵保存 (2～8℃) し、使

用する前に室温に戻してください。溶解後は、バイアルを垂直に立てて保存ください。凍結したり、32℃以上に放置しないでください。

(2)緩衝液

濃縮緩衝液の内容物全体を清潔な目盛り付き容器（プラスチック又はガラス製）に移します。濃縮緩衝液のバイアルを精製水又は脱イオン水で数回洗浄し、完全に内容物を移します。精製水又は脱イオン水を加えて正確に200mLとした後、数回よく転倒混和して完全に溶解します。

*(3)試薬の保存条件と安定性

試薬	溶解後の 保存温度	溶解量	溶解後の室 温放置時間 (20～25℃)	安定性 ^o	
				未開封	開封後
試薬A 試薬B	2～8℃	3mL	1時間	使用期限まで	12週間
キャリブレータ 0,1,2,3,5,12	2～8℃	1 mL	1時間	使用期限まで	12週間
緩衝液	2～8℃ (未開封)	—	—	使用期限まで	—
	20～25℃ (希釈後)	希釈して 200mLにする	不要	—	12週間

c. 添付文書に記載されている通りに試薬を取扱った場合の安定性です。

2. 必要な器具・器材・試料等

本品は、各種の自動分析装置に使用できます。
分析装置は、反応温度保持機能、検体／試薬分注機能、酵素比率精密測定機能、反応時間調整機能、試薬混合機能を有するものを使用してください。
測定パラメーター及び詳細な操作方法は別途用意されています。弊社担当者又はコールセンターにご確認ください。

*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ーを参照ください。

4. キャリブレーション

試薬が新しくなったとき、あるいはコントロールの測定結果から必要に応じて(精度管理の項を参照)キャリブレーションを実施ください。新しい濃縮緩衝液を使用する場合は、コントロールを測定してシステムを検証ください。

5. 精度管理

- コントロールを測定して検量線を検証します。測定結果が各施設で設定した許容範囲内であることを確認してください。検体測定は、検量線の検証後に行ってください。
- 精度管理の頻度については、行政当局の規制又は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。
- 機器の点検は、取扱説明書を参照ください。

6. 高濃度検体について

リドカイン濃度が12μg/mLを超える検体は、キャリブレータ0で2～3倍に希釈して、再測定し、得られた値に希釈倍数を乗じてください。

7. 日常のメンテナンス

各機器の取扱説明書を参照ください。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定

- 測定結果は機器により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。
- 血清又は血漿中のリドカイン濃度と臨床反応との関係に影響する要因としては、不整脈及び心疾患のタイプと重症度、肝機能、腎機能、循環器機能、年齢、健康状態、食事、喫煙、併用薬剤などがあります¹。
- 血清又は血漿中のリドカイン濃度は、最終薬剤投与時間、剤形、投与方法、併用薬物療法、検体の状態、検体採取時間、及び吸収・分布・生体内変化・排泄の個人差などに依存します。測定結果を判定する際は、これらの要因を考慮する必要があります¹。

2. 判定上の注意

高濃度検体を希釈する場合は、適切な希釈液(キャリブレータ0)の使用、希釈の正確さ、薬剤代謝物への特異性が測定結果の正確性に影響します。

3. 参照治療域

本法は血清又は血漿中に含まれるリドカイン濃度1～12μg/mLを正確に測定します。血清リドカイン濃度1.5～5μg/mLで、大多数の患者は十分な治療効果が得られます¹。

代謝、排泄、不整脈のタイプと重症度には個人差があるため、患者によっては上記濃度範囲外で有効な場合があります。従って、上記濃度範囲は参照とし、測定結果の判定は患者の臨床症状と照らし合わせて行ってください。

【臨床的意義】

不整脈治療においてリドカインの治療効果及び副作用は、投与量よりも血中濃度と良く相関します⁵。

患者に心筋梗塞の発生が懸念された時、リドカインの血中濃度をモニタリングすることは、不整脈の適切な予防あるいはリドカイン有効濃度を維持し中毒を避けるために有効です。しかし、リドカインは半減期が非常に短く(74～140分)、さらに患者の潜在的変動に伴うリドカインの分布、代謝、排泄の変化が予想しにくいために、採血直後にリドカイン濃度を測定しないと、モニタリングの有効性は減弱されてしまいます^{1,5}。リドカイン血中濃度をモニタリングする方法には、従来よりガスクロマトグラフィー(GLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、エミット法(ホモジニアスエンザイムイムノアッセイ)などがあります^{1,2,3}。

【性能】

1. 性能

* (1)感度

キャリブレータ0及びキャリブレータ1を測定するとき、その吸光度差は9△A以上です。
キャリブレータ1及びキャリブレータ12を測定するとき、その吸光度差は68△A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±15%以内です。

(3)同時再現性

濃度既知管理用検体を各々5回同時に測定するとき、その変動係数(CV%)は10%以下です。

△A: 反応液吸引後の34サイクル目及び40サイクル目の吸光度を読み取り、その間の吸光度差(A₄₀－A₃₄)から次の式により△Aを求め、実用的な酵素活性の指標とします。
$$\Delta A = (A_{40} - A_{34}) \div 44.86 \times 60$$

(4)測定範囲

1～12μg/mL

2. 精密性

同時再現性試験はキャリブレータ3を用いて測定しました。
日差再現性試験はコントロール(3.3μg/mL、8μg/mL)を用いて測定しました。

	測定回数		平均値 (μg/mL)	CV (%)
同時再現性	1	20	3	0.9
	2	20	3.1	2.2
日差再現性 (3.3μg/mL)	1	15	3.2	3.7
	2	9	3.3	2.6
(8μg/mL)	1	14	7.5	4.6
	2	9	7.8	4.2

3. 相関性

リドカインを投与中の患者から得られた検体を用いて、本法とGLC法を比較検討した結果を次の表に示します。

項目	施設1	施設2
傾き	0.96	0.97
切片(μg/mL)	-0.03	0.11
平均値(μg/mL)		
本法	2.7	4
対照法	2.9	4
相関係数	0.99	0.98
検体数	87	79

4. 較正用の基準物質(標準物質)

USP Lidocaine

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上(危険防止上)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。
- ・キャリブレーションの原料は米国で承認された検出法によりHIV-1、HIV-2、HBs抗原、及びHCV抗体が陰性を示したヒト血液を用いていますが、どのような検出法も完全とは言えませんので、使用時は感染の危険性がある他の生体物質と同じように取扱い上の注意を守ってください^{6,7}。
- ・試薬はアジ化ナトリウムを含んでいますので、誤って飲み込んだり皮膚や粘膜にふれないようにしてください。もし、皮膚に付着した場合は、多量の水で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等を受けてください。
- ＊ ＊ ＊ 本品の危険有害性情報、注意書きを以下に示します。

	試薬にはアジ化ナトリウムと2-メチル-3(2h)-イソチアゾリン塩酸塩が含まれています。
	H302 + H312, H319, H315, H334, H317, H412
	P280, P273, P342 + P311, P302 + P312, P501
	危険： 飲み込んだり、皮膚に接触したりすると有害です。強い眼刺激があります。皮膚刺激があります。吸入するとアレルギー、喘息または、呼吸困難を起こすおそれがあります。アレルギー性皮膚反応を起こすおそれがあります。長期的影響により水生生物に有害です。 保護手袋、保護衣、保護用眼鏡及び顔防衛マスクを着用ください。環境への放出を避けてください。呼吸に関する症状が出た場合には、医師に連絡してください。皮膚に付着した場合：気分が悪い時は医師に連絡してください。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

- ・使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
- ・試薬A、試薬B及び各キャリブレーションはセットとして調製されていますので、別の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、各種自動分析装置で使用できることを確認していますが、使用者による変更は本法の性能や測定結果に影響することがあるため保証できません。添付文書に記載されている使用方法を変更した場合は、使用者の責任において検証ください。
- ・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してください。
 - ― 保存剤としてアジ化ナトリウムを含んでいます。アジ化ナトリウムは、銅や鉛等の重金属と反応して爆発性のアジ化塩を形成することありますので、廃棄の際は、各法令に従い廃液をゆっくりと大量の水で洗い流してください。
 - ― 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。

【貯法・有効期間】

貯蔵方法：2～8℃保存

有効期間：3年間（使用期限は外箱に表示）

【包装単位】

試薬A	3mL用×1バイアル
試薬B	3mL用×1バイアル
濃縮緩衝液	13.3mL×1バイアル
キャリブレーション0	1mL用×1バイアル
キャリブレーション1	1mL用×1バイアル
キャリブレーション2	1mL用×1バイアル
キャリブレーション3	1mL用×1バイアル

キャリブレーション5 1mL用×1バイアル

キャリブレーション12 1mL用×1バイアル

【主要文献】

1. Stargel WW and Routledge PA: Lidocaine – Therapeutic use and serum concentration monitoring, in Taylor WJ and Finn AL (eds.): *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*, vol. 3, Gross, Townsend, Frank, Inc., New York, 1981, pp. 48-67.
2. Cobb ME et al.: Homogeneous enzyme immunoassay for lidocaine in serum. *Clin Chem* 23:1161, 1977.
3. Oellerich M: Enzyme immunoassay in clinical chemistry: Present status and trends. *J Clin Chem Clin Biochem* 18:197-208, 1980.
4. Stargel WW et al.: Importance of blood-collection tubes in plasma lidocaine determinations. *Clin Chem* 25:617-619, 1979.
5. Pharmacokinetics of Xylocaine® (lidocaine) HCl Intravenous: A guide to the principles of dosage and administration of Xylocaine in the treatment of life-threatening cardiac arrhythmias. Astra Pharmaceutical Products, Inc., Worcester, MA, 1978.
6. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. JY Richmond, RW McKinney (eds). Atlanta, GA, U.S. Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention; Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1993.
7. Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; Final Rule. Federal Register. Part II; Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (OSHA); 29 CFR Part 1910.1030; Friday, December 6, 1991.

＊【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

DL-117-007F
(6M064UL.12DS_US_D)