

抗 CD38 抗体治療における輸血検査上の問題点と対処法に関する多施設共同研究

山田千亜希¹⁾ 竹下 明裕¹⁾ 李 政樹²⁾ 長谷川雄一³⁾ 大友 直樹⁴⁾
 万木紀美子⁵⁾ 李 悦子⁶⁾ 名倉 豊⁷⁾ 日高 陽子⁸⁾ 川畑 絹代⁹⁾
 道野 淳子¹⁰⁾ 松浦 秀哲¹¹⁾ 篠原 茂¹²⁾ 小嶋 俊介¹³⁾ 奥田 誠⁸⁾
 小幡由佳子¹⁾

抗 CD38 抗体投与例に対する正確で効率的な輸血検査を検討する上で、検査の実態と問題点を把握することは重要である。抗 CD38 抗体投与例の輸血検査、赤血球製剤 (RBC) 輸血、臨床側との情報共有に関する国内多施設共同研究を実施した。

2017 年 12 月から 2020 年 12 月までに 18 施設より 136 例が登録された。全例に daratumumab (DARA) が投与され、isatuximab (ISA) 投与例はなかった。116 例 (85%) で事前に抗 CD38 抗体投与の情報が臨床側から輸血部門へ電話、院内メール、連絡表等で伝達された。20 例 (15%) では事前に伝達されなかった。不規則抗体スクリーニングの生理食塩液法では、抗 CD38 抗体投与後の 3 例で、DTT 処理前の結果が陰性であったが処理後に陽転化した。また、酵素法では抗 CD38 抗体投与前の結果が陰性であった 6 例で、投与後に陽転化した。抗 CD38 抗体投与後の 65 例に RBC が輸血されたが、副反応は認められなかった。抗 CD38 抗体投与例では、輸血検査や RBC 供給に 60 分 (45 分～24 時間) (median, min～max) の遅延が認められた。

キーワード：多発性骨髄腫、抗 CD38 抗体、輸血検査、汎凝集反応、多施設共同研究

緒 言

悪性腫瘍や免疫異常に対する新しい治療薬として分子標的薬が開発され、実用化が急速に進んでいるが、その一部は輸血検査に影響することが指摘されている。多発性骨髄腫 (MM) の治療薬である抗 CD38 抗体 (daratumumab ; DARA, isatuximab ; ISA) は、MM 細胞上の CD38 を標的とする抗体療法薬であり、MM 細胞上に発現する CD38 に結合し、細胞死をもたらす¹⁾²⁾。抗 CD38 抗体は従来 MM に対し選択されてきたプロテ

アソーム阻害薬や免疫調節薬等の治療薬と並び臨床効果が高く、再発例に加え初発例でも多剤併用療法の 1 つとして導入されてきた³⁾。一方、CD38 は正常な赤血球膜表面にも発現しているため、抗 CD38 抗体を投与した患者の検体では、不規則抗体検査や直接抗グロブリン試験 (DAT)、交差適合試験において汎凝集反応を呈する場合がある。Ye ら⁴⁾の報告では、DARA を投与した MM 患者 45 例中 42 例で、DARA 投与後に不規則抗体スクリーニングの汎凝集反応が認められた。ISA に

- 1) 浜松医科大学医学部附属病院輸血細胞治療部
- 2) 名古屋市立大学病院輸血・細胞療法部
- 3) 筑波大学附属病院輸血部
- 4) 東京医科歯科大学医学部附属病院輸血・細胞治療センター
- 5) 京都大学医学部附属病院検査部
- 6) 徳島大学病院輸血・細胞治療部
- 7) 東京大学医学部附属病院輸血部
- 8) 東邦大学医療センター大森病院輸血部
- 9) 福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部
- 10) 富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部
- 11) 藤田医科大学病院輸血部
- 12) 獨協医科大学病院輸血部
- 13) 信州大学医学部附属病院輸血部

〔受付日：2021 年 2 月 26 日、受理日：2021 年 4 月 7 日〕

関しても同様の反応が報告されている⁵⁾。抗 CD38 抗体による汎凝集反応を低減させる方法の一つとして、ジチオトレイトール (DTT) を用いた赤血球処理が有効とされ²⁾、本邦では日本輸血・細胞治療学会より抗 CD38 抗体投与例における赤血球の DTT 処理プロトコールが提示されている⁶⁾。Chapuy ら⁷⁾は 25 施設に抗 CD38 抗体投与例の模擬検体を送付し検討したところ、24 施設で赤血球試薬の DTT 処理により抗 CD38 抗体による不規則抗体スクリーニングの汎凝集反応が消失した。一方、Vooght ら⁸⁾の調査では、DTT 処理により赤血球が溶血した例、適合血の準備に 1 日以上要した例、抗 CD38 抗体投与に関する情報の伝達不良、等の事例が報告された。本邦でも抗 CD38 抗体投与例において適切な輸血検査を施行する上で、現在の検査手順の問題点を抽出し、共有することは重要である。

国内でも抗 CD38 抗体投与例の輸血検査や RBC の供給体制に関する報告はあるが、少数例や単一施設からの報告が中心で、全国レベルの多施設共同研究の結果は報告されていない。そこで、本邦における抗 CD38 抗体投与例の正確で効率的な輸血検査手順を確立するための資料を作成するため、抗 CD38 抗体投与例における輸血検査の方法と結果、RBC 輸血の実態、臨床側との情報共有に関して多施設共同研究を実施し、本邦における抗 CD38 抗体投与例の輸血体制の実態と問題点を明らかにしようとした。

方 法

共同研究施設において、2017 年 12 月から 2020 年 12 月までに抗 CD38 抗体を投与した全ての MM 例を対象に調査を行った。浜松医科大学輸血細胞治療部内に事務局を設置し、日本輸血・細胞治療学会学術総会及び全国大学病院輸血部会議にて参加施設を募集した。各施設の研究担当者は、調査期間内に抗 CD38 抗体を投与し、本研究に関し書面にて informed consent (IC) を取得した MM 例について調査票を記載した。

調査内容は、1. 患者背景(性別、年齢、輸血歴、等)、2. 病歴 (MM の病期、難治性の有無、合併症、等)、3. 臨床検査(血液学的検査、生化学検査、M 蛋白、等)、4. 投薬歴(抗 CD38 抗体、併用薬、臨床からの伝達方法、等)、5. 抗 CD38 抗体投与前後の輸血検査(不規則抗体、DAT、赤血球型抗原、等)、6. 輸血情報(交差適合試験、製剤の抗原情報、有害事象、等)、7. 転帰とした。調査票は患者名や ID 等の個人情報を含めず、各施設で匿名化された。本研究のプロトコールは浜松医科大学(No.17-203)及び各施設の IRB で承認された。

結 果

本研究の参加登録を行った 18 施設より、対象期間中

Table 1 Characteristics of patients.

Sex	Male	61
	Female	75
Age	Mean \pm SD	67 \pm 10
	Median (range)	68 (39-88)
History of blood transfusion	Yes	97
	No	34
	Unknown	5
Staging of Multiple Myeloma Durie-Salmon staging system	I	17
	II	35
	III	74
	Unknown	10
International staging system	I	32
	II	63
	III	37
	Unknown	4
Type of M-protein	IgG	65
	IgA	39
	BJP	26
	IgG + BJP	3
	IgA + BJP	2
Treatment phase	IgG + IgE	1
	Initial	9
	Relapse, refractory	127
Type of anti-CD38	Daratumumab	136
	Isatuximab	0

に MM に対して抗 CD38 抗体を投与した 136 例が登録された。このうち 9 例は MM に対する初回の治療で DARA が投与された。127 例は化学療法や幹細胞移植等の治療を行うも著効せず難治性の MM と診断され、DARA が投与された。今回の調査では ISA を投与した例はなかった。患者の性別、年齢、輸血歴、MM の病期分類、M 蛋白の種類を Table 1 に示す。

1. 臨床側から輸血部門への情報伝達

臨床側から輸血部門に患者の抗 CD38 抗体投与に関する情報を伝達する手段として、電話連絡；87 例(64%) が最も多く、その他、院内メールによる連絡；9 例(7%)、専用の連絡表による情報共有；9 例(7%)、輸血検査オーダーに抗 CD38 抗体投与に関するコメントを記載；5 例(3%)、輸血部門スタッフとの対面で情報共有；3 例(2%)であった。20 例(15%)では、輸血検査実施前に抗 CD38 抗体の投与に関する情報が提供されなかった(Fig. 1)。事前の情報提供がなかった全てで、不規則抗体スクリーニングが陽性となり、輸血部門スタッフがカルテの確認や主治医への聞き取り調査を行い、初めて抗 CD38 抗体が投与された事が判明した。

2. 赤血球の処理方法

抗 CD38 抗体を投与した 136 例中 94 例で赤血球試薬や患者血球の DTT 処理が行われた。赤血球と DTT の量は、3~5% 赤血球浮遊液 400 μ l : DTT 50 μ l⁶⁾ ; 88 例(94%)、3~5% 赤血球浮遊液 400 μ l : DTT 20 μ l ;

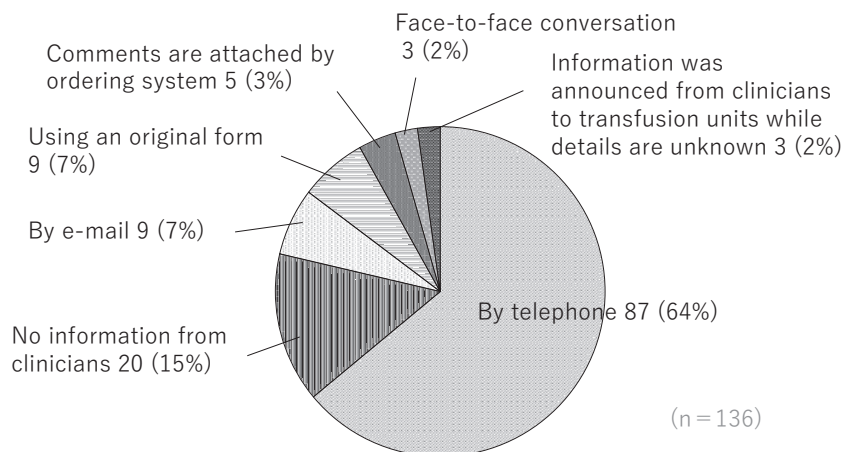


Fig. 1 Ways to communicate from clinicians to transfusion unit on anti-CD38 treatment.

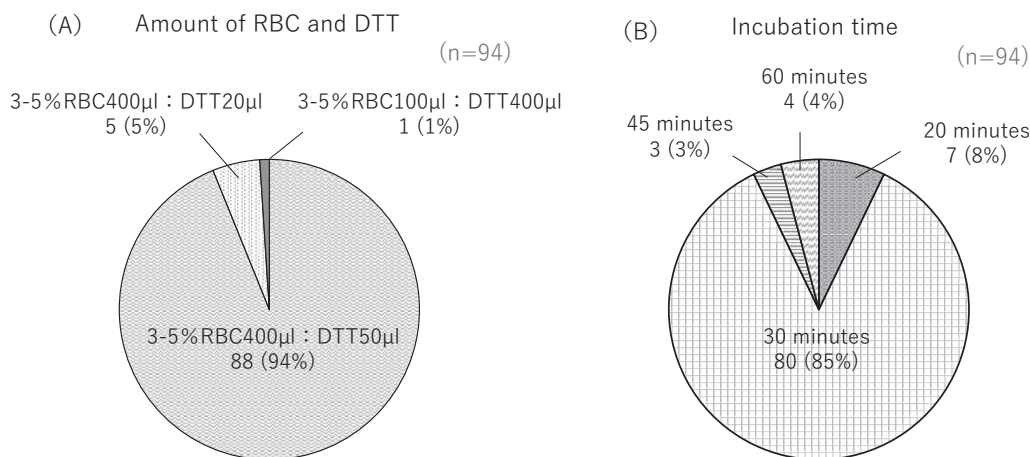


Fig. 2 Details of DTT treatment of RBCs. (a) Amount of RBC and DTT reagent. (b) Incubation time of RBC and DTT reagent.

5例(5%), 3~5%赤血球浮遊液100 μ l : DTT 400 μ l⁹⁾ ; 1例(1%)であった。赤血球とDTTの反応時間は、20分:7例(8%), 30分:80例(85%), 45分:3例(3%), 60分:4例(4%)であった(Fig. 2)。

3. 抗CD38抗体投与前後における輸血検査

抗CD38抗体投与前後に実施された不規則抗体スクリーニング及びDATの結果をFig. 3に示す。不規則抗体スクリーニングの生理食塩液法(生食法)では、抗CD38抗体投与前に11例、投与後に17例の検査が実施された。抗CD38抗体投与後に陽性となったのは4例で、うち1例に抗Eが同定された。不規則抗体が同定されなかった3例中、1例は抗CD38抗体投与前の生食法の結果は陰性、2例は検査未実施であった。

不規則抗体スクリーニングの酵素法では、抗CD38抗体投与前に99例、投与後に68例の検査が実施された。抗CD38抗体投与後に陽性となったのは11例で、うち3例に抗E、1例に抗Cが同定された。不規則抗体が同定されなかった7例中、6例は抗CD38抗体投与前

の酵素法の結果は陰性、1例は検査未実施であった。

不規則抗体スクリーニングの間接抗グロブリン試験(IAT)では、抗CD38抗体投与前に126例、投与後に90例の検査が実施された。抗CD38抗体投与後に陽性となったのは85例で、うち3例に抗E、1例に抗Cが同定された。不規則抗体が同定されなかった81例中、77例は抗CD38抗体投与前のIATの結果は陰性、4例は検査未実施であった。抗CD38抗体投与後に陰性となったのは5例で、うち1例は抗CD38抗体投与中、2例は投与終了後6カ月以内、2例は投与終了後6カ月以降に検査が実施された。

DATでは、抗CD38抗体投与前に69例、投与後に52例の検査が実施された。抗CD38抗体投与後に陽性となったのは14例で、うち3例は抗CD38抗体投与前の結果は陽性、4例は陰性、7例は検査未実施であった。

抗CD38抗体投与後、赤血球のDTT処理前後の結果を比較したところ、生食法においてDTT処理後に陽性となったのは10例で、うち1例に抗Eが同定された。

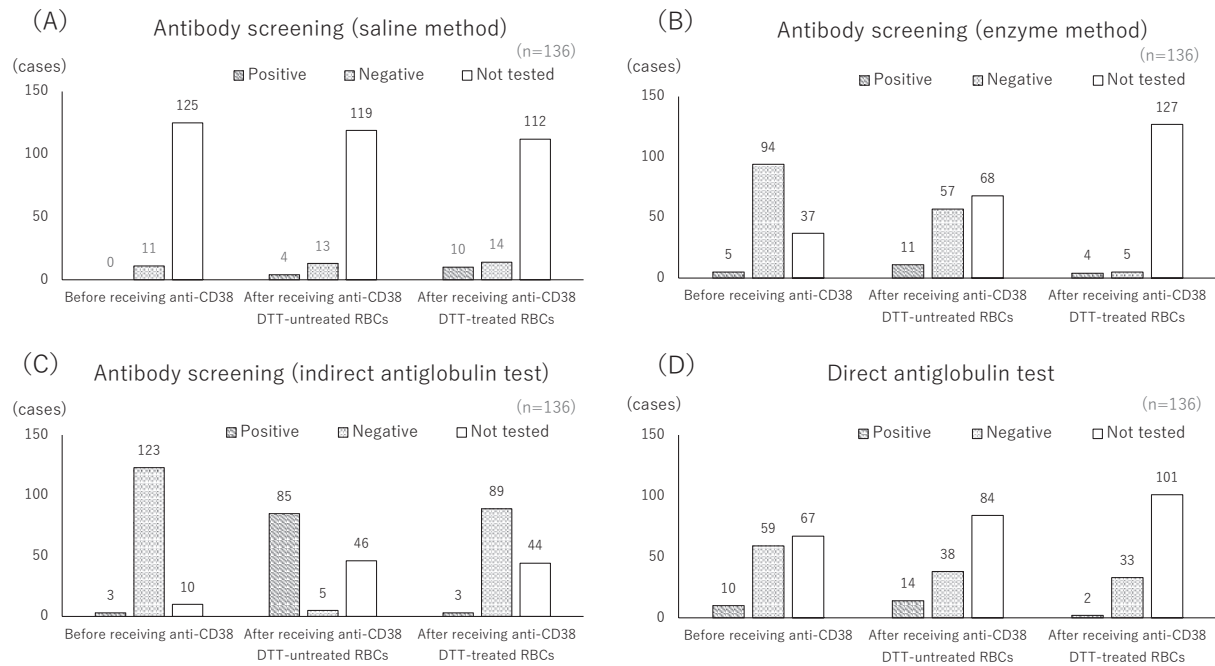


Fig. 3 Results of antibody screening and DAT before and after the receipt of anti-CD38 antibody. (a) Results of antibody screening by the saline method. (b) Results of antibody screening by the enzyme method. (c) Results of antibody screening by IAT. (d) Results of DAT.

Table 2 Results of phenotyping of patients who received anti-CD38 antibody.

	No.	Results	
		Before receiving anti-CD38	After receiving anti-CD38
K antigen	4	0	w+
	5	0	w+
	13	0	w+
	16	0	3+
	17	0	3+
	21	0	1+
	22	0	1+
Di ^a antigen	2	0	w+
	3	0	w+
	4	0	w+
	9	0	1+
	21	0	w+
Fy ^b antigen	3	0	w+
	5	0	w+
	13	0	1+
	21	0	1+

不規則抗体が同定されなかった9例中、2例はDTT処理前の生食法の結果は陽性、3例は陰性、4例は検査未実施であった。酵素法においてDTT処理後に陽性となったのは4例で、うち2例に抗E、1例に抗Cが同定された。不規則抗体が同定されなかった1例はDTT処理前の酵素法の結果は陽性であった。IATにおいてDTT処理後に陽性となったのは3例で、うち2例に抗E、1例に抗Cが同定された。DATにおいてDTT処理

後に陽性となったのは2例で、いずれもDTT処理前のDATの結果は陽性であった。

抗CD38抗体投与後、生食法、酵素法、IATいずれかの方法で不規則抗体が同定されたのは4例(3%)で、抗Eが3例、抗Cが1例であった。赤血球試薬のDTT処理を行ったにもかかわらず不規則抗体が正しく同定されなかった事例はなかった。

抗CD38抗体を投与した患者の血液型抗原検査は24例で実施された。抗CD38抗体投与前後の結果を比較すると、K抗原は7例、Di^a抗原は5例、Fy^b抗原は4例において、抗CD38抗体投与前の抗原検査の結果は陰性であったが、投与後に陽転化した (Table 2)。

4. 交差適合試験と輸血副反応

抗CD38抗体投与後、65例に赤血球製剤(RBC)が544本輸血された。いずれも輸血副反応は認められなかった。3例では患者のK抗原が陰性であり、抗Kの産生防止のためK抗原陰性のRBCが選択された。RBCのDTT処理前に交差適合試験が実施された410本中、適合は155本(38%)、不適合は255本(62%)であった。適合となった155本中、49本(32%)は抗CD38抗体投与中、71本(46%)は投与終了後6カ月以内、32本(21%)は投与終了後6カ月以降に交差適合試験が実施された。一方、不適合となった255本中、129本(51%)は抗CD38抗体投与中、126本(49%)は投与終了後6カ月以内に交差適合試験が実施された。投与終了後6カ月以降に実施された例はなかった。RBC

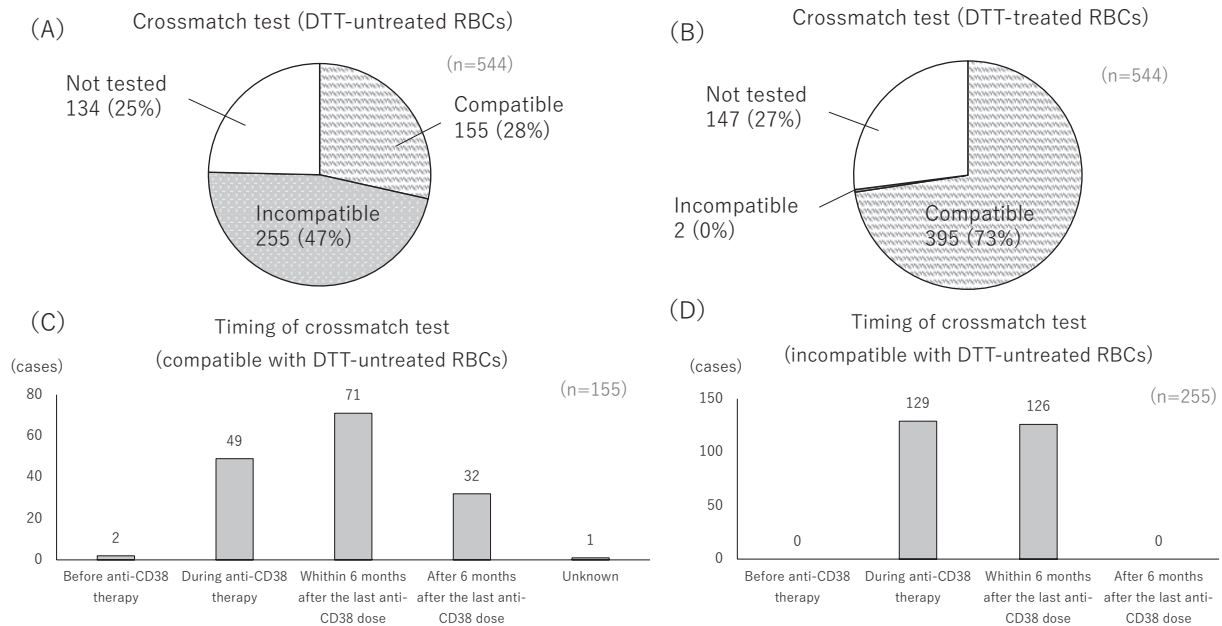


Fig. 4 Results of crossmatch test. (a) Results of crossmatch test using DTT-untreated RBCs. (b) Results of crossmatch test using DTT-treated RBCs. (c) Timing of crossmatch test in compatible cases using DTT-untreated RBCs. (d) Timing of crossmatch test in incompatible cases using DTT-untreated RBCs.

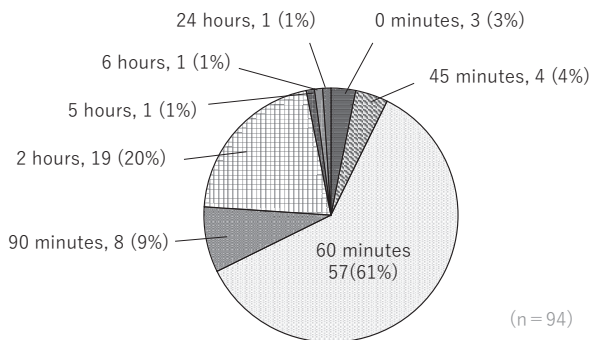


Fig. 5 Clinically relevant delay due to anti-CD38 therapy.

の DTT 処理後に交差適合試験が実施された 397 本中、適合は 395 本 (99%), 不適合は 2 本 (1%) であった (Fig. 4).

5. 臨床への影響

抗 CD38 抗体投与例の輸血検査と RBC 供給に要する遅延状況について Fig. 5 に示す。抗 CD38 抗体投与後に赤血球試薬や患者血球の DTT 処理が実施された 94 例において、抗 CD38 抗体を投与していない場合と比較した遅延時間は、45 分：4 例 (4%)、60 分：57 例 (61%)、90 分：8 例 (9%)、2 時間：19 例 (20%)、5 時間：1 例 (1%)、6 時間：1 例 (1%)、24 時間：1 例 (1%)、遅延なし：3 例 (3%) であった。24 時間遅延した例は、学会のマニュアルに準じて赤血球の DTT 処理を行うも汎凝集反応が消失せず、赤血球と DTT の反応時間を延

長して再度輸血検査が行われた。遅延がなかった 3 例の理由は、「DTT 処理の準備を行ったものの、輸血検査を行った際、抗 CD38 抗体による汎凝集反応が認められなかった」、「臨床側と連携し、RBC を輸血する際は早めの輸血オーダーをお願いしている」、「輸血検査を行う前日に赤血球の DTT 処理を実施した」であった。

6. 抗 CD38 抗体投与例の輸血検査と RBC 輸血における問題点

抗 CD38 抗体投与例の輸血検査や RBC 輸血を行う上での問題点や改善策等について、フリーコメント形式でアンケートを行った。3 施設より、赤血球の DTT 処理を行ったにもかかわらず汎凝集反応が低減しなかったと報告された。2 施設より、抗 CD38 抗体の非投与例に比べ赤血球試薬や抗血清を多く使用するため、コストが掛かる等の意見があった。その他、他院にて抗 CD38 抗体を投与し、投薬歴を記したカードが発行されていたが、転院した際に患者から医療スタッフにカードが提示されなかった例が報告された (Table 3)。

考 察

登録された症例中 85% で、輸血検査を行う前に臨床側から抗 CD38 抗体投与に関して輸血部門に連絡されたが、15% では事前に臨床側からの情報提供がなかった。抗 CD38 抗体投与例の輸血検査を行う上では、患者の疾患名や使用薬剤に関する情報を予め収集することが重要である⁶⁾。抗 CD38 抗体をはじめとする分子標的薬の投与例について、臨床側と輸血部門が確実に情報共有

Table 3 Comments of pretransfusion test and preparation of RBC units for patients who received anti-CD38 antibody from the institutes that participated in this research.

施設番号	コメント
1	DTT 処理により不規則抗体検査や RBC の供給に時間が掛かる DTT 処理の陽性対照と陰性対照に抗血清試薬を用いるため、コストが掛かる
2	DTT 処理によりスクリーニング血球を大量に使用しなければならない 赤血球の DTT 処理を実施したにも関わらず、k 抗原が消失しない例があった 赤血球の DTT 処理を実施したにも関わらず、不規則抗体スクリーニングや交差適合試験で汎凝集反応が認められた
3	ビーズカラムでの Liss-IAT と DAT において、赤血球の DTT 処理の有無に関わらず、DARA 投与前は陰性であったが投与後に汎凝集反応が認められた
4	交差適合試験において、学会のマニュアルに従い赤血球の DTT 処理を実施したが、汎凝集反応が消失しなかった 患者の IgG が高値であったため、Peg-IAT において汎凝集反応が認められた
5	不規則抗体スクリーニングの生理食塩液法において、DTT 処理前は陰性であったが処理後に汎凝集反応が認められた
6	DARA の投薬歴を記したカードが他院にて発行されていたが、転院した際に患者から医療スタッフに提示されなかった

できる体制を構築することが望ましい。抗 CD38 抗体の投薬歴が自動的に電子カルテ上に表示されるシステムに関する報告もある¹⁰⁾。本研究では、専用の連絡表を作成し活用している施設が報告された。一方、院外における抗 CD38 抗体の投薬歴について、他院で抗 CD38 抗体を投与した情報が輸血部門に伝達されず、輸血検査に苦渋した例が報告されている¹¹⁾。抗 CD38 抗体の投薬歴を施設間で共有する上で、投薬歴を記したカードを患者に配布することは有用である⁸⁾。しかし、本研究ではカードが医療スタッフに提示されなかった例が報告された。抗 CD38 抗体の投薬歴を把握し輸血検査や RBC 供給を円滑に行うため、輸血部門が積極的に介入し、カードを提示する必要性を患者に十分理解してもらう必要がある。

不規則抗体スクリーニングの生食法で 1 例、酵素法で 6 例において、抗 CD38 抗体投与前は陰性であったが、投与後に汎凝集反応が認められた。抗 CD38 抗体は主に IAT に影響すると理解されてきたが¹²⁾¹³⁾、IAT 以外の輸血検査にも影響を与えうる。また、不規則抗体スクリーニングの生食法では 3 例において、抗 CD38 抗体投与後、DTT 処理前の結果は陰性であったが処理後に汎凝集反応が認められた。これは、DTT が赤血球膜に何らかの影響を与えたためと思われる。さらに、赤血球の DTT 処理を実施したにも関わらず、交差適合試験では 2 例において、抗 CD38 抗体による汎凝集反応が低減しなかった。既報では、赤血球の DTT 処理でも K 抗原の抗原性が減弱しなかった、DTT 処理赤血球を用いたゲルカラム法やキャプチャー法にて汎凝集反応が認められた、等の事例が報告されている⁸⁾。DTT 処理方法については、これまでも DTT の濃度や赤血球と DTT の反応時間に関し検討されてきた¹⁴⁾¹⁵⁾。抗 CD38 抗体の種類や適応の拡大にともない、さらに多くの施設で抗 CD38 抗体が投与されることが予想される。本剤

の輸血検査への影響を効率よく低減させる、施設に合った検査法を構築する上で、DTT の調整方法や赤血球と DTT の反応条件等について工夫していく必要がある。

本邦における患者の不規則抗体陽性率は 1% 程度である¹⁶⁾。本研究では登録された症例中 3% で不規則抗体が同定され、最近に報告された不規則抗体の検出率より高いことが示唆された。同定された抗体は抗 E と抗 C であり、不規則抗体検査が十分に行われなかった場合、遅発性溶血性輸血反応の原因となり得る¹⁷⁾。輸血副反応を起こさない RBC を供給するため、正しい検査結果を確実に得られるよう、試薬の準備や検査技術の習得を予め行っておく事が重要である。

抗 CD38 抗体の輸血検査への影響は最長 6 カ月持続するとされる¹⁴⁾¹²⁾。しかし、不規則抗体スクリーニングの IAT では 3 例、交差適合試験では 120 例において、抗 CD38 抗体投与中もしくは投与終了後 6 カ月以内であっても、汎凝集反応が認められなかった。抗 CD38 抗体の輸血検査への影響は症例毎に異なるが、その原因は明らかではない。抗 CD38 抗体の投与量や患者の CD38 抗原量、免疫状態等が影響している可能性がある。

輸血検査や RBC 供給の遅延は 45 分～24 時間であった。抗 CD38 抗体投与例に関する専門施設からの既報では、15 分～12 時間の遅延が見られた⁷⁾¹⁸⁾。輸血検査数や MM 患者が少ない施設に抗 CD38 抗体治療が拡大した場合、遅延時間はさらに長くなることが想定される。講習会等による DTT 処理の普及や、近隣の相談先等の明示などが必要であると思われる。抗 CD38 抗体投与例に危機的出血が発生した場合、DTT 処理を含めた輸血検査を行う時間的猶予はないことが予想される。また、中小規模病院では DTT 処理に必要な試薬の準備や検査を担当する技師の確保が難しいとの指摘もある¹⁸⁾。赤血球の DTT 処理が困難な場合、輸血副反応を起こさない RBC を供給する上で、過去の不規則抗体や血液型抗原

の検査結果が重要な情報となる¹⁾。AABB マニュアルでは抗 CD38 抗体投与前に不規則抗体スクリーニングと血液型抗原検査を行う事が推奨されており¹⁹⁾、危機的出血や DTT 処理を行う事ができない状況に対応できる輸血体制を検討しておく必要がある。

抗 CD38 抗体投与例の輸血検査と RBC 輸血の実態に関する多施設共同研究を実施し、臨床側と輸血部門との情報共有、抗 CD38 抗体投与前後の輸血検査、RBC 供給等の遅延状況について纏めた。今後、抗 CD38 抗体の投与例は増加すると思われる。さらに急性骨髄性白血病の分子標的薬である抗 CD47 抗体は、IAT だけでなく ABO 血液型検査にも影響するとされる²⁰⁾²¹⁾。分子標的薬の使用例はさらに増加すると予想され、輸血検査への影響やその解決法について注視していく必要がある。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：本研究に協力いただいた下記の皆様に深謝いたします。
(敬称略)

林泰弘 (北海道大学病院)、谷田部元野 (東京都健康長寿医療センター)、長井一浩 (長崎大学病院)、川俣豊隆 (東京大学医学研究所附属病院)、古川良尚 (鹿児島大学病院)、新井祐介 (筑波大学附属病院)

文 献

- 1) Quach H, Benson S, Haysom H, et al: Considerations for pre-transfusion immunohaematology testing in patients receiving the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Intern Med J*, 48: 210—220, 2018.
- 2) Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al: Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*, 55: 1545—1554, 2015.
- 3) van de Donk NWCJ: Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Educational Book from the American Society of Hematology*, 2020: 248—258, 2020.
- 4) Ye Z, Wolf LA, Mettman D, et al: Risk of RBC alloimmunization in multiple myeloma patients treated by Daratumumab. *Vox Sang*, 115: 207—212, 2020.
- 5) Carreño-Tarragona G, Cedena T, Montejano L, et al: Papain-treated panels are a simple method for the identification of alloantibodies in multiple myeloma patients treated with anti-CD38-based therapies. *Transfus Med*, 29: 193—196, 2019.
- 6) 多発性骨髄腫治療薬 (抗 CD38) による偽陽性反応への対処法 (一部改定版).
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2017/11/f9bb8a1574a2989b30e15331afa87d02.pdf> (2021 年 2 月現在).
- 7) Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, et al: International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*, 56: 2964—2972, 2016.
- 8) de Vooght KMK, Lozano M, Bueno JL, et al: Vox Sanguinis International Forum on typing and matching strategies in patients on anti-CD 38 monoclonal therapy: summary. *Vox Sang*, 113: 492—498, 2018.
- 9) 多発性骨髄腫治療薬 (抗 CD38) による偽陽性反応への対処法.
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/11/dd7eb0fdea7a8a981a237f8dc995f6a4.pdf> (2021 年 2 月現在).
- 10) Anani WQ, Duffer K, Kaufman RM, et al: How do I work up pretransfusion samples containing anti-CD 38? *Transfusion*, 57: 1337—1342, 2017.
- 11) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 他: 大阪法によるグラツムマブ干渉の解消例: 他院での治療歴入手に苦慮した骨髄腫症例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 65: 600—605, 2019.
- 12) Chinoca Ziza KN, Paiva TA, Mota SR, et al: A blockage monoclonal antibody protocol as an alternative strategy to avoid anti-CD38 interference in immunohematological testing. *Transfusion*, 59: 1827—1835, 2019.
- 13) Cushing MM, DeSimone RA, Goel R, et al: The impact of Daratumumab on transfusion service costs. *Transfusion*, 59: 1252—1258, 2019.
- 14) Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, et al: Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method). *Transfusion*, 58: 3003—3013, 2018.
- 15) Furumaki H, Takeshita A, Ohto H, et al: A newly devised flow cytometric antibody binding assay helps evaluation of dithiothreitol treatment for the inactivation of CD38 on red blood cells. *Vox Sang*, *online ahead of print*, 2020.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.13052> (2021/2 accessed).

- 16) Takeshita A, Watanabe H, Yamada C, et al: Erythrocyte Alloimmunity and Genetic Variance: Results from the Collaborative Study of Alloimmunity to Antigen Diversity in Asian Populations (All ADP). *Transfus Apher Sci*, 59: 102944, 2020.
- 17) Yamada C, Takeshita A, Ohto H, et al: A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC) transfusions in patients with corresponding RBC antibodies. *Vox Sang* 115: 456—465, 2020.
- 18) Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, et al: International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*, 56: 2964—2972, 2016.
- 19) Mitigating the Anti-CD38 Interference with Serologic Testing.
<https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf> (2021/2 accessed).
- 20) Brierley CK, Staves J, Roberts C, et al: The effects of monoclonal anti-CD47 on RBCs, compatibility testing, and transfusion requirements in refractory acute myeloid leukemia. *Transfusion*, 59: 2248—2254, 2019.
- 21) Velliquette RW, Aeschlimann J, Kirkegaard J, et al: Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing. *Transfusion*, 59: 730—737, 2019.

A MULTI-INSTITUTIONAL COLLABORATIVE STUDY OF PRETRANSFUSION TESTS IN PATIENTS WHO RECEIVED ANTI-CD38 THERAPY

Chiaki Yamada¹⁾, Akihiro Takeshita¹⁾, Masaki Ri²⁾, Yuichi Hasegawa³⁾, Naoki Ohtomo⁴⁾, Kimiko Yurugi⁵⁾, Etsuko Lee⁶⁾, Yutaka Nagura⁷⁾, Yoko Hidaka⁸⁾, Kinuyo Kawabata⁹⁾, Junko Michino¹⁰⁾, Hideaki Matsuura¹¹⁾, Shigeru Shinohara¹²⁾, Shunsuke Kojima¹³⁾, Makoto Okuda⁸⁾ and Yukako Obata¹⁾

¹⁾Transfusion and Cell Therapy, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Department of Blood Transfusion and Cell Therapy, Nagoya City University

³⁾Department of Transfusion Medicine, University of Tsukuba

⁴⁾Center for Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokyo Medical and Dental University

⁵⁾Department of Clinical Laboratory, Kyoto University

⁶⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University

⁷⁾Department of Transfusion Medicine, The University of Tokyo

⁸⁾Division of Blood Transfusion, Toho University Omori Medical Center

⁹⁾Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University

¹⁰⁾Clinical Laboratory and Transfusion Medicine & Cell Therapy Center, University of Toyama

¹¹⁾Department of Blood Transfusion, Fujita Health University

¹²⁾Department of Blood Transfusion Service, Dokkyo Medical University

¹³⁾Division of Blood Transfusion, Shinshu University

Abstract:

Anti-CD38 antibody (Ab) is a human monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. CD38 is expressed on red blood cells (RBCs), and can interfere with pretransfusion tests. Here, we conducted a nation-wide multi-institutional collaborative study to clarify the interference of anti-CD38 Ab in pretransfusion tests, and investigated the current situation regarding the preparation of RBCs for patients who are treated with anti-CD38 Ab, as well as communication between clinicians and transfusion units on anti-CD38 therapy.

From December 2017 to December 2020, 136 cases were registered from 18 institutions. Information on patients receiving anti-CD38 therapy was provided from clinicians to the transfusion units before pretransfusion tests in 116 cases (85%). In 3 cases, pan-agglutination was observed on Ab screening by the saline method using dithiothreitol (DTT)-treated RBCs, but not observed using DTT-untreated RBCs. In 6 cases, pan-agglutination was observed in Ab screening by the enzyme method after the receipt of anti-CD38 Ab, but not observed before receipt. RBCs were transfused in 65 cases after receiving anti-CD38 Ab. Adverse reactions did not occur in any case. Median time of a clinically relevant delay due to anti-CD38 Ab was 60 minutes (range, 45 minutes-24 hours). Given the increasing use of therapeutic monoclonal Abs for the treatment of cancer and other conditions, unexpected results in pretransfusion tests may become more commonplace.

Keywords:

Multiple myeloma, anti-CD38 antibody, pretransfusion test, pan-agglutination, multi-institutional collaborative study