

ダラツムマブ治療中の患者検体測定後に不規則抗体スクリーニングの偽陽性反応が多発した事例

大塚 真哉¹⁾ 池本 純子¹⁾ 吉原 享子¹⁾²⁾ 辻本 真央¹⁾ 山口 楓歌¹⁾
 原田 由紀¹⁾ 杉山 寛貴¹⁾ 小野本仁美¹⁾ 村田 理恵¹⁾ 奥田 典子¹⁾
 山原 研一¹⁾³⁾ 日笠 聡¹⁾²⁾ 吉原 哲¹⁾²⁾

抗 CD38 モノクローナル抗体薬(ダラツムマブ, イサツキシマブ)投与患者検体を用いた不規則抗体スクリーニングでは, 赤血球試薬表面上にも CD38 抗原が発現していることから汎反応性に偽陽性を呈する。

全自動輸血検査装置 IH-1000 (BIO-RAD 社)を用いてダラツムマブ投与患者検体の不規則抗体スクリーニングと直接抗グロブリン試験を実施した後, 測定当日の他検体の検査では偽陽性反応は出現しなかったが, 翌日の不規則抗体スクリーニングにおいて複数の偽陽性反応が出現した。再現性を検証したところ, 同様の反応が得られた。

原因としては, サンプルプローブを介したキャリアオーバーにより装置内の赤血球試薬に患者検体中のダラツムマブが混入したと考えられるが, 発生する条件等についてはさらなる検討が必要である。ダラツムマブ皮下注製剤では静注製剤と異なり投与量が固定量であることから, 低体重患者における血中濃度上昇から本現象が起りやすくなった可能性も考えられる。他の全自動検査装置でも同様の事象が発生する可能性は否定できず, 抗 CD38 抗体薬治療中の患者検体を全自動輸血検査装置で検査する場合には注意が必要である。

キーワード：多発性骨髄腫, 抗 CD38 モノクローナル抗体薬, 全自動輸血検査装置, 偽陽性, キャリーオーバー

はじめに

抗 CD38 モノクローナル抗体薬(ダラツムマブ, イサツキシマブ)は, 多発性骨髄腫治療におけるキードラッグである。特にダラツムマブについては, 移植非適応の初発多発性骨髄腫症例における推奨治療として日本血液学会のガイドラインにおいて挙げられている2つのレジメンのいずれにも含まれており¹⁾, 投与される機会は非常に多い。

CD38 は形質細胞に特異的ではなく赤血球にも弱く発現している²⁾。そのため, 抗 CD38 抗体薬投与後症例の検査では, 不規則抗体スクリーニング(SC)や交差適合試験の間接抗グロブリン試験(IAT)において汎反応性の偽陽性を呈することが知られている。これに対し, DTT (DL-ジチオトレイトール)を用いて化学的に赤血球表面上の CD38 を破壊することで, 血漿(血清)中の抗 CD38 抗体薬との反応を回避することができる³⁾。当院では抗 CD38 抗体薬投与患者の情報を診療科と共有し, 投与前に不規則抗体の有無を確認し⁴⁾, 投与後の交差適合試験時には全例, 検査に用いる供血者赤血球の

DTT 処理を行なっている。

今回, ダラツムマブ治療中の症例における交差適合試験実施時, 確認目的で SC を全自動輸血検査装置(IH-1000)で実施したところ, その翌日に偽陽性反応が多発するという事例が発生した。本現象は今後も同様に発生する可能性があり, 輸血部門への影響が大きいと考えられるため報告する。

ダラツムマブ治療症例の検査翌日に発生した偽陽性反応

ダラツムマブ治療中であった症例は 80 歳男性, 体重は 37kg。IgA-λ 型骨髄腫に対し DRd(ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメタゾン)療法を開始した。ダラツムマブは皮下注製剤を用いられており, レジメンに則って day 1, 8, 15 に投与が行われた。day19 に直接抗グロブリン試験(DAT)と SC の依頼があり IH-1000 で検査を実施した。同一プローブで次バッチに SC を行ったが特に問題なく, その後, 業務終了時のコントロール測定までの ABO 血液型 24 件, SC24 件, DAT

1) 兵庫医科大学病院輸血・細胞治療センター

2) 兵庫医科大学病院血液内科

3) 兵庫医科大学先端医学研究所分子細胞治療部門

〔受付日：2021 年 8 月 6 日, 受理日：2021 年 9 月 22 日〕

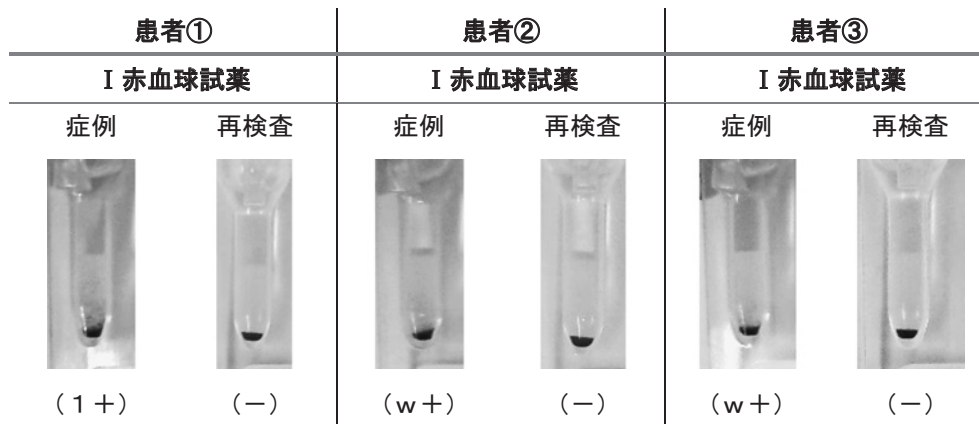


図1 グラツムマブが混入した赤血球試薬の使用により偽陽性を呈した患者3名のSC
3検体とも、I赤血球試薬において偽陽性反応を認めた。
ID-DiaCell I-II-III (lot: 45188201)
マイクロタイピングシステム AHG4/ENZ2 カード (lot: 50576412)

表1

A グラツムマブ治療中の患者検体測定前後の赤血球試薬における DAT

	I	II	III	Di ^a
測定前 (対照)	0	0	0	0
測定直後	0	0	0	0
24H	1+	0	0	0
症例	1+	w+	±	0

ID-DiaCell I-II-III (lot: 45188201)

ID-DiaCell Di^a (lot: 05984221)

マイクロタイピングシステム AHG カード (lot: 50536413)

B 抗体混入が疑われる I 赤血球試薬の上清を用いた不規則抗体スクリーニング

IAT				ENZ	
I	II	III	Di ^a	V	VI
0	0	0	0	0	0

ENZ: 酵素法 (パバイン処理赤血球試薬を用いた酵素2段法)

ID-DiaCell I-II-III (lot: 45188201)

ID-DiaCell Di^a (lot: 05984221)

ID-DiaScreen V VIp (lot: 45210701)

マイクロタイピングシステム AHG4/ENZ2 カード (lot: 50576412)

2件において異常反応は認めなかった。

翌朝、業務開始前のコントロール測定及び患者検体3件の検査において、SCのIATで、I赤血球試薬に弱陽性反応を認めた(図1)ため、同LOTの新しい赤血球試薬で再検査したところ全て陰性となった。IH-1000に搭載していた赤血球試薬を用いて用手法でSC再検査すると、初回測定と同じくI赤血球試薬にて陽性反応を認めた。追加で赤血球試薬のDATを行った結果、I・II・III赤血球試薬で凝集を認めたことにより、グラツムマブ感作による偽陽性を疑った。

再現性の検討

同一症例のday24の検体を用い、IH-1000に同一LOTの新しい赤血球試薬を搭載し、SCとDATを実施後、次バッチで不規則抗体陰性の検体を用いてSCを行なった。測定後の赤血球試薬は取り出した後、適宜攪拌しながら室温で静置し、赤血球試薬にグラツムマブが吸着しているかDATを行った。測定前と測定直後は全ての赤血球試薬でDAT陰性であったが、24時間後ではI赤血球試薬で凝集を認めた(表1A)。凝集を認めたI赤血球試薬の上清でSCを実施したが全て陰性であり、混入したグラツムマブは赤血球と結合していると考えられた(表1B)。

考 察

IH-1000による抗CD38抗体薬治療中の患者検体測定後、SCの偽陽性反応が多発した事例を経験した。原因として、サンプルプローブを介したキャリーオーバーにより装置内の赤血球試薬にダラツムマブが感作したためと考えられる。

ダラツムマブは従来静注製剤のみであったが、2021年5月より皮下注製剤が登場した。静注製剤の投与量は患者体重当たりで定められていた(8mg/kg)が、皮下注製剤は固定用量(1,800mg)である⁵⁾。そのため、低体重患者では静注製剤よりもダラツムマブの血中濃度が高くなる可能性がある。実際、ダラツムマブ単剤治療において皮下注製剤と静注製剤を比較した臨床試験データによると、体重55kg以下の日本人コホートにおいて、3コース目投与前濃度の中央値は皮下注製剤で887(360~1,543) µg/ml、静注製剤で540(328~883) µg/mlであった⁶⁾。本症例においてもダラツムマブの血中濃度が高くなることで、患者検体中のダラツムマブを洗浄しきれなかった可能性がある。その他の要因として測定プロトコルによるプローブ動作なども考えられ、今後検討予定である。

抗CD38抗体薬投与後の患者検体を全自動輸血検査装置で検査する場合には、偽陽性が発生する可能性があり、注意が必要である。

著者のCOI開示：吉原哲：講演料(ヤンセンファーマ株式会社)

文 献

- 1) 日本血液学会編：造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版。金原出版、東京、2020。
- 2) Albeniz I, Demir O, Türker-Sener L, et al: Erythrocyte CD38 as a prognostic marker in cancer. *Hematology*, 12: 409–414, 2007.
- 3) Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al: Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*, 55: 1545–1554, 2015.
- 4) 杉山寛貴, 原田由紀, 大塚真哉, 他：多発性骨髄腫治療薬ダラツムマブ(ダラザレックス；DARA)導入に対する輸血部門としての対応 3症例を経験して。日本輸血細胞治療学会誌, 64: 362, 2018.
- 5) Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al: Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 7: e370–e380, 2020.
- 6) Iida S, Ishikawa T, Min CK, et al: Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Ann Hematol*, 100: 1065–1077, 2021.

FALSE-POSITIVE RESULTS IN AN IRREGULAR ANTIBODY SCREENING TEST AFTER MEASURING SAMPLES FROM A PATIENT RECEIVING ANTI-CD38 MONOCLONAL ANTIBODY USING AN AUTOMATED PRE-TRANSFUSION TESTING SYSTEM

*Shinya Otsuka*¹⁾, *Junko Ikemoto*¹⁾, *Kyoko Yoshihara*¹⁾²⁾, *Mao Tsujimoto*¹⁾, *Fuka Yamaguchi*¹⁾,
*Yuki Harada*¹⁾, *Hiroki Sugiyama*¹⁾, *Hitomi Onomoto*¹⁾, *Rie Murata*¹⁾, *Noriko Okuda*¹⁾,
*Kenichi Yamahara*¹⁾³⁾, *Satoshi Higasa*¹⁾²⁾ and *Satoshi Yoshihara*¹⁾²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine and Cellular Therapy, Hyogo College of Medicine Hospital

²⁾Department of Hematology, Hyogo College of Medicine Hospital

³⁾Laboratory of Molecular and Cellular Medicine, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine

Abstract:

Irregular erythrocyte antibody screening tests in patients treated with CD38 monoclonal antibodies lead to false-positive results because of the surface expression of CD38 on red-blood-cell reagents. We obtained false-positive results for blood samples from multiple patients using the automated pre-transfusion testing system IH-1000 (BIO-RAD) after testing a blood sample taken from a patient treated with daratumumab. This may have been caused by residual daratumumab-bound erythrocytes from the treated patient in the device. Such an occurrence may be more or less likely depending on conditions such as drug concentration and measurement sequence. Further verification is needed. Thus, caution is warranted when testing blood samples from patients on anti-CD38 antibody therapy using an automated pre-transfusion testing system.

Keywords:

multiple myeloma, anti CD38 monoclonal antibody, automated pre-transfusion testing system, false positive, carryover