

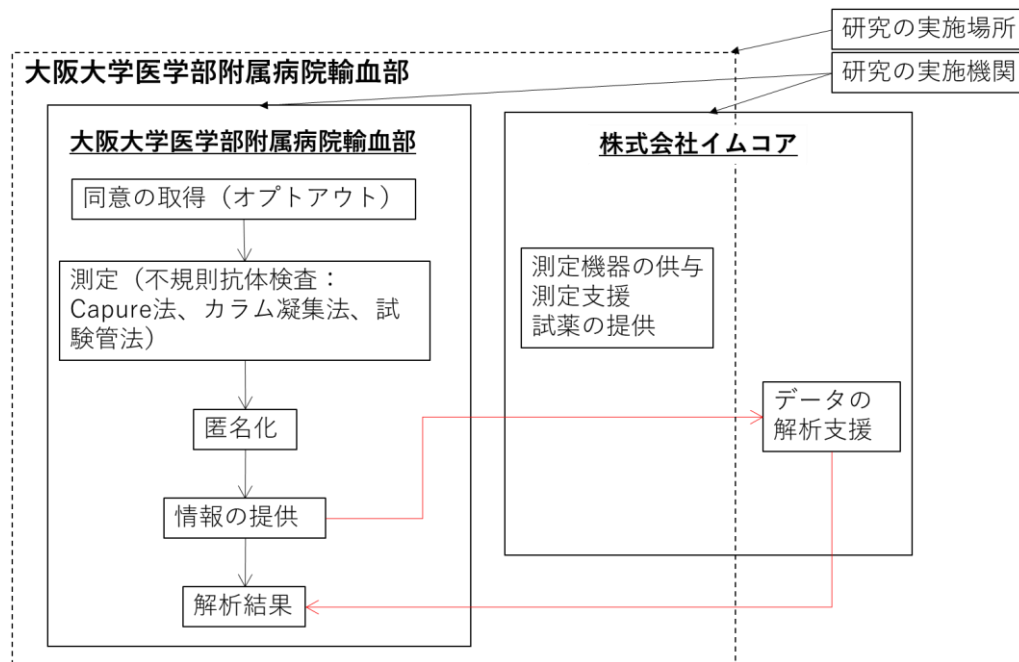
課題名：抗 CD38 抗体医薬品（ダラザレックス・ダラキューロ・サークリサ）
の輸血検査に及ぼす影響に関する Capture 法（赤血球膜固相法）と DTT 法の比
較検討

研究実施計画書

0 概要

項目	
目的	抗 CD38 抗体医薬品の輸血前検査への影響を、従来行われている DTT 法と簡便な Capture 法間で比較検討する。
対象	抗 CD38 抗体医薬品投与患者検体 同意取得はオプトアウトにて行う。
予定参加者数	最大 30 症例
研究概要	抗 CD38 抗体医薬品（ダラザレックス・ダラキューロ・サークリサ）は赤血球と反応するため、輸血の際の不規則抗体検査において偽陽性の反応を示す。現在、DTT 試薬による検査試薬の前処理を行うことにより、その影響を軽減する方法が一般的に取られている。最近、海外において前処置を必要としない Capture 法（赤血球膜固相法）の有用性が報告されており、Capture 法の抗 CD38 抗体医薬品投与の患者における有用性を DTT 法と比較検討する。
実施予定期間	研究機関の長の許可日～ 2024年 3月 31日

研究概要図



1 研究の実施体制

研究責任者

大阪大学医学部附属病院 輸血部 部長 柏木 浩和

分担研究者

大阪大学医学部血液・腫瘍内科学	講師	加藤 恒
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	細川 美香
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	清川 知子
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	中尾 まゆみ
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	森川 珠世
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	堀内 美基子
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	中山 小太郎純友
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	永峰 啓丞
大阪大学医学部附属病院 輸血部	検査技師	倉本 悠

解析責任者

大阪大学医学部附属病院 輸血部 部長 柏木 浩和

共同研究機関および研究責任者

株式会社イムコア マーケティング・学術部 マネージャー 丸本 宗正

2 研究の目的及び意義

抗 CD38 抗体医薬品は多発性骨髄腫の治療薬として広く用いられてきているが、CD38 が赤血球にも発現していることから、輸血前検査である不規則抗体検査において抗 CD38 抗体の赤血球結合による偽陽性反応をきたすことにより、適合血を選択することが困難となることが診療上大きな問題となっている。現在、その問題を克服するため還元剤であるジチオトレイトール (DTT) で赤血球を処理することにより CD38 を変性させる方法が一般に用いられており、我々はその改良型である 0.01M DTT 法 (大阪法) の開発に成功している (Hosokawa et al. Transfusion 2018;58:3003-3013)。一方、海外より前処置を必要としない簡便な赤血球膜固相法 (Capture 法) の有用性が報告されてきている (Vox Sanguinis 2018;113:492-498)。本研究では Capture 法と DTT (大阪) 法と比較することにより、Capture 法の有用性を明らかにすることを目的とする。Capture 法により DTT 法と同等の効果が証明できれば、より簡便な検査が可能となり輸血検査におけるその意義は大きい。

3 背景(研究の科学的合理性の根拠)

現在、抗 CD38 抗体医薬品が広く普及し、その投与患者の不規則抗体スクリーニング検査において、偽陽性反応が見られることから、使用する赤血球試薬を DTT 処理した後、使用する事が一般的だが、DTT 試薬の操作の煩雑さ・管理面・費用等の事もあり、必ずしも普及・実施されていない。我々は DTT 処理方法を工夫することによりその問題点を改善した大阪法を確立している。一方、英国などでは赤血球膜固相法 (Capture 法) を使用する事で、DTT 処理を必要とせず不規則抗体スクリーニング検査が可能であるとの報告がある。

本邦において、抗CD38抗体医薬品の輸血前検査に及ぼす影響が最小とされ、かつ簡便とされる赤血球膜固相法 (Capture法) の検討を行い、投与量や、半減期などを考慮した影響も視野に入れた研究を行うことは輸血検査において大きな意義がある。

4 研究の方法

・下記の方法を用いて抗CD38抗体医薬品 (ダラザレックス・ダラキューロ・サークリサ) 投与患者の血漿と赤血球が引き起こす偽陽性の反応強度を比較する。

また、偽陽性反応の有無及び投与期間中の反応性を薬剤ごとに3群間で比較する。

*赤血球膜固相法 (Capture法:イムコア社)

既知の赤血球抗原が固相化されたウェルに、低イオン強度溶液と患者血漿を加え 37°C で 15~60 分加温し、洗浄後、抗ヒト IgG を感作させた指示血球を加えて遠心する。不規則抗体陽性の場合、対応抗原陽性赤血球が固相された血球膜の表面に IgG-抗 IgG 複合体が形成され、指示血球がウェル表面に結合して均等に分散する。陰性の場合には指示血球が中心部に沈降する。

今回の研究では Capture 法を全自動輸血検査装置 (Echo Lumena) を用いて測定する。

*カラム凝集法 (Column Agglutination Technology : CAT)

CATのうちBio rad社のゲルカラム (マイクロタイピングシステムIgGカード) を用いて IAT を行う (CAT-IAT)。デキストラゲルと抗グロブリン血清が充填されているマイクロチューブに既知の赤血球と患者血漿を加え、37°C で 15 分間加温後、遠心する。不規則抗体陽性の場合、対応抗原陽性の赤血球が凝集しゲルにトラップされる。陰性の場合には凝集しなかった赤血球がゲル間隙を通過してマイクロチューブの底に集まる。

*試験管法

試験管で PEG-IAT を行う。に患者血漿と既知の赤血球浮遊液を滴下し、そこに PEG 試薬を加え、37°C で 10~15 分間加温後、生理食塩液を用いて 3 回洗浄を行い、洗浄後、クームス試薬を添加し遠心後、判定する。不規則抗体陽性の場合には対応抗原陽性の赤血球が凝集し、陰性の場合、赤血球は凝集しない。

・抗CD38抗体医薬品による偽陽性反応が認められた場合、CAT-IAT、PEG-IATにおいては、さらに大阪法を用いたDTT処理赤血球を用いて偽陽性反応が解消出来るか確認する。

4.2 対象(研究対象者の選定方針)

2017年11月以降大阪大学医学部附属病院を受診または入院し、抗CD38抗体医薬品(ダラツブマブもしくはイサツキシマブ)投与を受けた多発性骨髄腫患者のうち、他の臨床研究(「輸血関連検査異常の解析とその臨床的意義」承認番号17294-2)にて文書による同意を得ている患者検体を対象とする。ただし、抗CD38抗体医薬品投与中に赤血球輸血を受けている者は除外する。

本研究は既存試料・情報のみを用いた研究のため、対象者への文書による新たなインフォームドコンセント取得は行わず、オプトアウトの機会を設けることにより実施する。研究対象者が参加を拒否する場合は、その対象者は研究から除外する。

予定症例数及びその設定根拠

最大30症例: 現在保管されている検体数および今後の患者数の見込みから最大30症例とした。

4.3 観察・調査項目

- ① 基本情報
年齢、性別、体重 (kg)
- ② 投薬内容
抗CD38抗体医薬品 (ダラザレックス・ダラキューロ・サークリサ) の投与量、投与期間

4.4 評価項目

抗CD38抗体医薬品 (ダラザレックス・ダラキューロ・サークリサ) 投与中の患者血漿を、赤血球膜固相法 (Capture法)、CAT-IAT、PEG-IATの3法を用いて測定し、3法における反応強度の差を比較する。さらに、CAT-IAT、PEG-IATにおいては大阪法で処理したDTT処理血球を用いて測定し、未処理血漿との反応強度の差を比較する。

さらに、抗CD38抗体医薬品の投与量、投与期間で上記の反応強度に影響を及ぼすか評価する。

5 研究期間

研究機関の長の許可日 ~2024年 3月 31日

6 インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は既存試料・情報のみを用いた研究のため、研究の実施について、以下の情報を、研究対象者等に公開して、研究対象者等が参加することを拒否できるようにする。情報の公開は実施施設のホームページにて行う。また同文書を診察室前に掲示し、コピーを持ち帰れるようにする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ④ 提供する試料・情報の取得の方法
- ⑤ 提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑥ 利用する者の範囲
- ⑦ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑧ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑨ ⑧の研究対象者等の求めを受け付ける方法

7 個人情報等の取扱い(加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、電子カルテから情報を収集する際に氏名・住所等の個人情報を削除して、研究用の識別コードを付与し、研究対象者を識別するための表を作成する。研究対象者を識別するための表は自機関で個人情報管理責任者が厳重に保管する。情報の受渡しについては匿名化された情報のみを取り扱う。

安全管理措置

・共同研究の場合は、共同利用する個人情報等の項目（氏名、年齢、性別、病歴等の情報）を記載しつつ、共同研究機関における安全管理措置や個人情報の機関間移動等の際の情報の受渡しにおける留意事項を含めて記載する必要がある。

・物理的安全管理（データ管理PCは研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱いの制限と権限を〇〇に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）なども記載

すること

例) 物理的安全管理 (データ管理PCは研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄)、技術的安全管理 (データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策)、組織的安全管理 (個人情報の取扱いの制限と権限を研究責任者と研究分担者に限定する)、人的安全管理 (定期的に教育を受ける) を行う。

8 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究では既存試料を使用するため、患者の負担となる医療行為はない。

9 試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法 情報の保管及び廃棄の方法

研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管し、適切に廃棄する

試料の保管及び廃棄の方法

測定終了後に通常の医療廃棄物の廃棄の手順に従って、適切に廃棄する。

試料・情報の授受に関する記録の作成・保管

「試料・情報の提供に関する記録」を作成する方法

「他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録」を提供記録とする。試料は提供されない。

「試料・情報の提供に関する記録」を保管する方法

提供元の機関においては、当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日までの期間、提供先の機関においては、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管する。

10 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受けるとき点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受けるとき点において想定される内容

二次利用は行わない。

11 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

12 研究の資金源等

本研究は株式会社イムコアからの機器・試薬の提供を受けて実施する。資金の提供を受けるにあたり、共同研究契約を締結する。

13 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する各研究機関が設置した利益相反審査委員会等の審査及び承認を受けるものとする。

14 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する。

15 研究により得られた結果等の取扱い

本人に結果は説明しない。

16 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談 窓口(遺伝カウンセリングを含む。)

研究対象者およびその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者に相談し、措置を講じる。

17 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

該当しないため記載省略

18 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しないため記載省略

19 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当しないため記載省略

20 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当しないため記載省略

21 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しないため記載省略

22 モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

モニタリング

該当しないため記載省略

監査

該当しないため記載省略

23 研究計画書の承認(多機関共同研究の場合)

大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で一括審査を行い、承認を得る。