

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

☒ 未承認医療機器等
(欧米承認品)
 ☐ 適応外医療機器等
(欧米承認品)
 ☐ 欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会（団体）の概要（必須）		
学会（団体）名	日本造血・免疫細胞療法学会	
代表者	氏 名	豊嶋崇徳
	所 属	●●●●●●
学会（団体）連絡先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
1-2. 要望に係る担当者（必須）		
担 当 者	氏 名	池田和彦
	所 属	●●●●●●
担当者連絡先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
1-3. 関連する学会（団体）名		
学会（団体）名	日本血液学会	
代 表 者	氏 名	●●●●●●
	所 属	●●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
学会（団体）名	日本輸血・細胞治療学会	
代 表 者	氏 名	●●●●●●
	所 属	●●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ☒ ① 海外での承認状況等について確認している
- ☒ ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ☒ ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ☒ ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ☒ ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	1位/1 要望	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	オランダ
	製品名	KMRtype/KMRtrack Assay ① KMRtype® Genotyping Kit ② KMRtrack® Monitoring Kit
	企業名	GenDx (Genome Diagnostics B.V.)
	備考	①と②は KMRtype/KMRtrack Assay における一連の構成物で、①は移植前タイピング検査用、②は移植後モニタリング検査用である。①と②は検査のタイミングや必要な回数が異なることから、単品をそれぞれ購入することも可能になっている。導入時には両者をそろえる必要がある。
要望する 適応疾患	同種造血幹細胞移植を実施した患者においてドナー細胞の生着確認、および移植片拒絶と移植後再発（疑い例を含む）、を適応疾患とする。	
	海外においても同様の適応疾患である	
使用目的	キメリズム解析は、同種造血幹細胞移植レシピエントの造血細胞におけるドナー由来およびレシピエント由来の細胞の比率（ドナーキメリズム・レシピエントキメリズム）を明らかにする検査である。生着の確認においては、造血がドナー由来に置換されたことを証明するために行う。また、経過において生着不全（移植片拒絶、移植片機能低下）、	

機器の概要	原疾患再発の鑑別診断を目的とする。 移植前 KMRtype® Genotyping Kit ドナー/レシピエントDNAのタイピングでマーカー決定 (39種類のマーカーからindelが異なるものをみつける) 移植後 KMRtrack® Monitoring Kit 移植後のキメラズム解析 (indelが異なるマーカーを用いた定量) レシエント DNA → indel (A, B, C) → マーカー-BとCが識別可能 → 移植 → indelの定量リアルタイムPCR → ドナー型 レシエント型 → それぞれの定量値から比率を算出 【構成品】(資料 1-3) KMRtype/KMRtrack Assay (以下の 3 製品から構成される) ① KMRtype® Genotyping Kit ② KMRtrack® Monitoring Kit ①～②の 2 製品は KMRtype/KMRtrack Assay における一連の構成物で、①は移植前タイピング検査用、②は移植後モニタリング検査用である。①と②は、検査のタイミングや必要な回数が異なることから、単品をそれぞれ購入することも可能になっている。導入時には①と②をそろえる必要がある。 ウェブサイト 日本語：https://www.rikengenesys.jp/product_db/category01/item_4 英語：https://www.gendx.com/product_category/qpcr-chimerism-monitoring/ 【動作原理】(資料 2-3) DNA の塩基配列が、塩基の挿入/欠失 (indel) により個体間で異なることを利用したマーカーによりドナー細胞とレシピエント細胞を識別し、定量的リアルタイム PCR によりそれぞれの比率 (キメラズム) を測定する。 1. タイピング (移植前に採取された検体を使用、検査日は移植後の場合あり) まず KMRtype® Genotyping Kit によって、ドナー細胞と移植前のレシピエント細胞から抽出した DNA を用い、両者を区別することができるマーカーを選定する。本法によるドナーとレシピエントの識別率は 100% である。 2. モニタリング (実際のキメラズム解析) 移植後はタイピングにより決定したマーカーを用いて移植後造血細胞 (骨髓血、末梢血) 中におけるキメラズムを、定量的 PCR を用いてモニタリングする。<u>微量</u>
-------	---

	の DNA であっても正確に検査が可能である (10ng の DNA において 0.3% のレシピエントキメリズムを正確に検出できる)。								
国内における類似医療機器	☐ 有 ☒ 無 【類似医療機器の概要】 (類似医療機器がある場合は、該当する製品ごとにすべて記載してください。) <table border="1"> <tr> <td>製品名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td></td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td></td> </tr> </table>	製品名		承認番号		企業名		要望品目との違い	
製品名									
承認番号									
企業名									
要望品目との違い									

2-3. 海外での承認状況

☐ 米国

承認年月日	
PMA / 510K / HDE Number	
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

☒ 欧州

CE マーク年月日	2020 年 10 月 1 日
承認されている適応の内容	同種造血幹細胞移植後、全患者を対象とする、キメリズム解析 (資料 1)

☐ 欧米未承認

- ☐ ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
☐ ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
☐ ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

2-4. 国内の承認内容

(適応外医療機器等のみ記載してください。)

承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	(要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。)

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

本試薬の対象疾患は造血幹細胞移植レシピエントであり、造血幹細胞移植患者の概要とキメリズム解析について記載する。

【同種造血幹細胞移植の対象となる疾患】

同種造血幹細胞移植療法は患者造血をドナー造血に置換することで造血器腫瘍や造血障害などの難病を治癒させる治療法である。難治性の血液悪性疾患（白血病、悪性リンパ腫など）、造血機能の低下をきたす疾患（再生不良性貧血や造血機能障害をきたす遺伝性疾患）を主な対象とする。

【同種造血幹細胞移植の件数とその内訳】

国内において近年は年間 3,500～4,000 件実施されている（論文 1、P2）。国内の同種造血幹細胞移植において臍帯血移植件数の占める割合が大きいこと（年間約 1300 件）、骨髓移植と末梢血幹細胞移植では HLA 半合致移植が急増し（約 650 件）、HLA 適合移植の年間件数（約 500 件）を上回ったことが際立っている（論文 1、P3、P15）。

【生着不全、原疾患再発について】

同種造血幹細胞の治療成績は向上してきたが、わが国における移植後 1 年生存率は 50 歳未満で約 80%、50 歳以上では 60%程度に止まっている（論文 1、P16）。2002 年～2015 年の世界的な調査によれば、死因として、急性白血病など原疾患の再発が最多であり、急性/慢性移植片対宿主病（GVHD）、感染症がそれに続く（論文 2）。時期別に見ると、移植後 100 日以内の死因は感染症、原疾患再発、急性 GVHD の順に多い。すなわち、移植後早期には生着が不良のため白血球増加が不十分なことによる感染症、および原疾患の再発が最大の問題となる。生着が不良な状態の中で、移植後 4 週間以上（さい帯血移植の場合は 6 週間以上）経過しても好中球数が 500/μL 未満の状態は、生着不全と定義される。生着不全の原因として、ドナー細胞が免疫学的に拒絶される「移植片拒絶」と、ドナー細胞比率は増加しているのに好中球数が 500/μL 以下の状態が継続してしまう「移植片機能低下」がある。また、生着不全には移植後一度も造血が回復しない一次性生着不全のほか、いったん造血が回復した後に造血能が低下してしまう、二次性生着不全もある。移植後 100 日以降の死因は原疾患再発、慢性 GVHD、感染症の順となり、さらに移植後長期間（1 年～5 年後）の調査においては、死因の半数以上が原疾患の再発であった。

造血幹細胞移植後の死亡原因として頻度の高い、原疾患の再発や、移植片拒絶による一次性および二次性生着不全は、残存するレシピエント細胞の増加または残存が原因であるため、診断にはレシピエントキ

メリズムの検出が必須である（論文 3）。レシピエントキメリズムを早期に検出できれば、次の対処としてドナーリンパ球輸注や再移植の準備、分子標的がある場合は分子標的薬の投与などを行うことができる。一方、移植片機能低下の診断には、レシピエントキメリズムよりもドナーキメリズムが優位であることが根拠となる。移植片機能低下の場合、免疫抑制剤の用量調節で改善する場合があります、無効の場合は再移植の方針となる（論文 3、4）。レシピエントキメリズムとドナーキメリズムが混在する混合キメラは二次性生着不全の危険因子となるため、造血回復例であっても生着確認のキメリズム解析は必須である。近年、わが国で多く施行されているさい帯血移植およびHLA 半合致移植は特に生着不全の危険性が高い。このため、生着不全診断のためのキメリズム解析の必要性は益々高まっている。

表. キメリズム解析（モニタリング）が必要な状況

状況	移植後の期間	定義	キメリズム	対処
生着	2 週～6 週	好中球数 $\geq 500/\mu\text{L}$	ドナー>レシピエント その後経過良好ならば、 レシピエントキメリズム は検出されなくなる	経過観察
一次性 生着不全	4 週（さい帯血 移植では 6 週）	好中球数 $< 500/\mu\text{L}$ が 持続（移植後回復せず）	原因による （移植片拒絶 または 移植片機能低下）	
二次性 生着不全	生着後 随時	好中球数 $< 500/\mu\text{L}$ への 低下	原因による （移植片拒絶 または 移植片機能低下）	
移植片拒絶	4 週（さい帯血 移植では 6 週） 以降、随時	移植した造血幹細胞の 生着が認められない （主に免疫学的な拒絶 反応による）	レシピエントキメリズム 優位	再移植
移植片機能 低下	4 週（さい帯血 移植では 6 週） 以降、随時	好中球数 $> 500/\mu\text{L}$ を満 たす回復が認められな いが、認められる少数 の細胞はドナー由来で ある	ドナーキメリズム優位	免疫抑制剤の 用量調節、状況 により再移植
混合キメラ	生着後	ドナーとレシピエント の造血が混在している	ドナー>レシピエント ドナー $\approx$ レシピエント ドナー<レシピエント それぞれの場合がある	免疫抑制剤減 量、ドナーリン パ球輸注、再発 高リスクでは 再移植
自己造血回復	2 週以降	血球数が回復している が、ドナー造血が認め られない（免疫学的に は移植片拒絶と同じだ が、血球数は回復）	レシピエントキメリズム のみ	再移植 （良性疾患で は状況による）
原疾患再発	随時	原疾患の腫瘍細胞が認 められる	レシピエントキメリズム の増加（1%以下の低比率	ドナーリンパ 球輸注、化学療

			でも、レシピエントキメリズムの経時的な増加が再発を示唆する例がある)	法などの一般的な治療、再移植
【出典】 論文 1. 日本における造血細胞移植 2022 年度全国調査報告書 別冊. http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2022/NationwideSurvey_Annual_Report%202022_Separate_vol.pdf 論文 2. Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. Bone Marrow Transplant. 2020; 55: 126-136. 論文 3. 池田和彦. 同種造血幹細胞移植後キメリズム解析の意義と解析法(総説) 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌 2023;12(1):1-11. 論文 4. Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, et al. Mixed chimerism and secondary graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2020; 26: 445-450.				
3-2. 治療対象患者数				
約 3800 人/年 【推定方法】 国内における同種造血細胞移植実施件数は近年 3,500～4,000 件 /年で推移している(論文 1、P2)。同種造血幹細胞移植を受けた患者の全てが対象となる。 キメリズムタイピング ・全ての移植例で必要となる。 キメリズムモニタリング ・同種造血幹細胞移植を受けた患者のほぼ全てが対象となる。 ・経時的に行う必要がある。 ・例外は、移植実施後、生着があり得ない超早期(移植後 1 週間以内)に死亡してしまう場合だが、極めて稀である。				
3-3. 既存の治療方法				
I. 異性間 FISH ・異性間移植において、性染色体をプローブで標識することで細胞がドナー由来か、レシピエント由来かを識別する。 ・XY 染色体の FISH 検査(異性間 BMT)として、外注検査会社に委託して保険診療で可能である。 ・しかし、下記の理由により、<u>海外では FISH はほぼ用いられていない</u>。世界的(欧州 20 施設、北米 52 施設、その他 36 施設)アンケート調査で異性間 FISH を使用していると回答したのは 4 施設のみだった(論文 3)。				

- ・移植の半数を占める同性間移植で使用できない。
- ・細胞数不足による検査不能例が問題となる。
- ・レシピエントキメリズム検出感度は低い (1～5%)。

II. STR-PCR (保険適応外)

- ・世界的に最も広く行われている。日本では承認された試薬は存在せず、試薬の検討を行った報告もない。
 - ・キャピラリー電気泳動が必要である。ポリアクリドアミドゲルでの電気泳動で代用している施設もある。
 - ・移植病院の負担において、研究目的として STR-PCR 法を用いてキメリズム解析を行っている場合が多い。
- その場合、外注会社などに委託して行っている場合と、院内でプライマーや電気泳動を設定して行っている場合がある。

III. 自家で行う定量的 PCR (保険適応外)

- ・世界的に広く行われている。
- ・感度は FISH 法および STR-PCR 法よりも優れている。
- ・リアルタイム PCR の機器があれば施行可能であるため、日本でも自家製プライマーを用いて一部の施設で行われている。
- ・今回申請している KMR キットは、原理としては定量的 PCR を利用したものである。

3-4. 既存の治療方法の問題点

以下に既存の方法の問題点を述べる (論文 3)。

I. 異性間 FISH

わが国で異性間移植後のキメリズム解析に利用されている XY 染色体の FISH 検査(異性間 BMT)は、X 染色体および Y 染色体特異的な蛍光プローブを用いて FISH を行い、各細胞の由来を判定する方法である。以下の問題があるため、海外では FISH はほぼ用いられていない。

- ・利用できるドナーとレシピエントの組み合わせが男女間のみであることから、同性間移植では使用できず、識別率が低い。
- ・キメリズムの検出限界は約 1%～5%と感度が低い。
- ・他の方法と比べ、検査のために多数の細胞が必要であり、生着判断時や生着不全の診断時のような細胞数が得られにくい状況においては利用しづらい。
- ・異性間 FISH は保険診療として行われているが、適用は造血器腫瘍に対する染色体検査の一つとしてのものであり、非腫瘍性疾患などに対して行う場合や、G 分染法など他の染色体項目との同時検査の適用は明確ではない。

II. STR-PCR 法 (保険適応外)

STR-PCR は、STR を含む領域をマーカーとして半定量 PCR を行い、産物の長さによってドナーとレシピエントを識別する方法である。

- ・試薬等の保険適用が無く、臨床試験も行われていない
- ・キメリズムの検出限界は 1%～10%と感度は高くない

III. 自家製プライマーを利用した定量的 PCR 法 (保険適応外)

- ・標準化されていない

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

☐ 治験の実施

- ・治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	(要望品目と同一である場合はその旨を記載してください。要望品目と異なる場合は差分を説明してください。)
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	(ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等の治験デザインを記載してください。)
治験プロトコルの概要	(対象症例、症例数、評価項目等を含む治験プロトコルの概要を記載してください。)
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・引用する公表論文を添付してください。
- ・各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	PubMed
検索日	2023 年 7 月 30 日
検索式	"Quantitative PCR" chimerism Filters: in the last 10 years
検索結果	41 文献がヒットした。そのうち、造血幹細胞移植に対する定量的 PCR についての論文が 21 編、それ以外が 20 編（基礎研究の論文、定量的 PCR 以外の方法のみが記載された論文など）であった。KMR 法を用いている論文が 6 編であった。そのうち KMR 法の検査としての精度・感度等を検討した論文は 3 編、他の方法との精度の比較において対照として KMR 法を用いているのが 2 編、臨床試験において KMR 法の結果を利用しているものが 2 編であった。

☒ 海外における臨床試験等

(論文 5) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Gambacorta V, et al. Quantitative PCR-based chimerism in bone marrow or peripheral blood to predict acute myeloid leukemia relapse in high-risk patients: results from the KIM-PB prospective study. <i>Haematologica</i> . 2020;106(5):1480-1483. doi: 10.3324/haematol.2019.238543.
試験・研究デザイン	KIM-PB study : KMR キットの急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 再発予測における有用性を検討した前向き臨床試験。単施設による単腕試験。
対象	2014 年 9 月から 2016 年 3 月において、骨髄破壊的な移植前処置を用いた同種造血幹細胞移植を受けた患者を対象とした。29 症例が登録され、20 例が解析可能であった。解析不能例は生着前の死亡などが理由であった。再発に関係なくレシピエントキメリズムが検出されうるかどうかを観察するためのコントロール群として骨髄浸潤のない悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植患者 7 例が検討された。
目的	主要評価項目 : KMR キットによるキメリズム解析が AML の再発予測に有効かを明らかにする
結果	再発予測において有意な末梢血レシピエントキメリズムの下限 0.12% として、低い比率 (完全ドナー型とみなされる範囲内のレシピエントキメリズム < 5% も含む) のレシピエントキメリズムであっても、増加傾向を示すと AML 再発率が上昇していた。骨髄における解析も同様の傾向を示した。KMR キットの AML 再発予測に対する有用性が示された。 なお、KIM-PB study に先立ち英国のキメリズム中央診断 (UK NEQAS、STR-PCR 法によるキメリズム解析) の既存検体 (N = 498) を KMR キットにより解析したところ、UK NEQAS と KMR 法の結果は $R^2 = 0.9861$ と極めて高い相関を示した。
(論文 6)	
書誌事項	Aguirre-Ruiz P, Ariceta B, Viguria MC, Zudaire MT, Blasco-Iturri Z, Arnedo P, Aguilera-Diaz A, Jauregui A, Mañú A, Prosper F, Mateos MC, Fernández-Mercado M, Larráyoiz MJ, Redondo M, Calasanz MJ, Vázquez I, Bandrés E. Assessment of Minimal Residual Disease by Next Generation Sequencing in Peripheral Blood as a Complementary Tool for Personalized Transplant Monitoring in Myeloid Neoplasms. <i>J Clin Med</i> . 2020 Nov 25;9(12):3818. doi: 10.3390/jcm9123818.
試験・研究デザイン	造血幹細胞移植後の骨髄系腫瘍患者における既存 DNA 検体を用いた後方視的研究デザイン。移植後に再発した例と再発せず経過している例を検討した。
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。) 造血幹細胞移植後の骨髄系腫瘍患者 20 例 (急性骨髄性白血病 12 例、慢性骨髄単球性白血病を含む骨髄異形成症候群 8 例)。経過を通じて 20 例中 12 例が再発した。1 患者あたり平均 15 時点 (範囲 : 7-29 時点) の検体で検討を行った。
目的	NGS による MRD 検出と KMR 法による高感度のキメリズム解析により、造血幹

	細胞移植後における再発の徴候を早期に検出できるかを明らかにする。
結果	● KMR キットによる高感度のキメリズム解析と NGS を用いた MRD (NGS-MRD) 測定の前により 12 例の再発例中 8 例で NGS-MRD、レシピエントキメリズムが検出された。 ● その 8 例中、6 例の患者においては臨床的な再発の前に NGS-MRD およびレシピエントキメリズムが検出された。 ● KMR 法によるキメリズム解析は骨髄系腫瘍再発の早期診断と迅速な治療介入に役立つと考えられる。
(論文 7)	
書誌事項	Tyler J, Kumer L, Fisher C, Casey H, Shike H. Personalized Chimerism Test that Uses Selection of Short Tandem Repeat or Quantitative PCR Depending on Patient's Chimerism Status. <i>J Mol Diagn.</i> 2019;21(3):483-490. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.01.007.
試験・研究デザイン	造血幹細胞移植後 STR 法によりキメリズム解析を行い、後方視的にレシピエントキメリズム<5%を達成した患者を抽出し、KMR キットを用いた定量的 PCR によるキメリズム解析による検討を行った (STR 法は感度が低く、信頼できる検出感度が 5%程度とされているため)。
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。) 2017 年 5 月から 2018 年 4 月において造血幹細胞移植後キメリズム解析を STR 法により行われた 230 例
目的	高感度かつ正確なキメリズム解析法を行うこと
結果	● 230 例のうち、レシピエントキメリズム<5%に至った 197 例のうち、十分な量の DNA 残余検体が得られた 175 例について、ドナー型・レシピエント型を識別する KMR キットのマーカーをタイピングしたところ 167 例において、2 つ以上の識別マーカーが KMR キット内に得られた。 ● その中で 124 例において KMR キットによるキメリズム解析がなされ、105 例 (85.6%) ではレシピエントキメリズムが検出された。 ● KMR キットは STR-PCR 法よりも高感度にレシピエントキメリズムを検出できる。
(論文 8)	
書誌事項	Pedini P, Cherouat N, Basire A, Simon S, Budon L, Pourtein M, Grondin S, Moskovtchenko P, Chiaroni J, Michel G, Frassati C, Picard C. Evaluation of Next-Generation Sequencing and Crystal Digital PCR for Chimerism Monitoring of Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2021;27(1):89.e1-89.e10. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.023.
試験・研究デザイン	各種のキメリズム解析法を比較した [NGS 法、digital PCR 法 (ddPCR 法および cdPCR 法)、STR 法、および KMR 法を用いた定量 PCR]。なお、ddPCR 法および cdPCR 法にも KMR キットのマーカーが流用されている。

対象	造血幹細胞移植を受けた13症例からの43検体
目的	Crystal digital PCR法 (cdPCR法) およびNGS法の有用性を、KMRキットを用いた定量PCR法、STR法、ddPCR法の結果と比較することで検証する
結果	- cdPCR法及びNGS法の結果はKMR法、STR法、ddPCR法の結果と合致していた (Table 1)。 - NGS法とKMR法の結果は強く相関していた ($y = 1.0565x + 0.0018$, $R^2 = 0.999$)。
☒ 日本における臨床試験等 (論文9) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。	
書誌事項	Minakawa K, Ono S, Watanabe M, Sato Y, Suzuki S, Odawara S, Kawabata K, Ueda K, Nollet KE, Sano H, Ikezoe T, Kikuta A, Ikeda K. Evaluation of a quantitative PCR-based method for chimerism analysis of Japanese donor/recipient pairs. <i>Scientific Reports</i> . 2022;12:21328. doi: 10.1038/s41598-022-25878-9
試験・研究デザイン	KMRキットについて、日本人ドナーとレシピエントのペアに対する識別率を、ドナーとレシピエントを分けることができる、すなわちキメリズムモニタリング可能なマーカーがキット内に認められる率として検討した。また、造血幹細胞移植後のサンプルおよび疑似サンプル (DNA 混合サンプル) を検討し、レシピエントキメリズム解析の検出限界 (感度) とモニタリングの正確性について検討した。
対象	タイピングについては福島医大病院において造血幹細胞移植を施行され、検体が残存していた全例の65組のドナーとレシピエントのペア (130人) を対象とした。モニタリングについて、造血幹細胞移植後サンプルは27検体、それぞれ2人に由来するDNAを混合した疑似サンプル (10 ng) はレシピエントキメリズム0.1%から100%までを作成し、それぞれ測定した。
目的	日本人において、KMRキットによるドナー/レシピエントの識別率、キメリズムモニタリングの感度と正確性を明らかにする。
結果	- KMRキットに含まれるマーカーにより全65ペアのドナーとレシピエントを識別できた (識別率100%)。 - レシピエントの既存検体を用いたキメリズム解析では、従来法 (in-house STR-PCR法または in-house 定量PCR法、保険適用外) による結果と良好に相関した ($y = 0.986x - 2.4995$, $R^2 = 0.9580$)。また、STR法で検出されなかった低比率のレシピエントキメリズムがKMRキットで検出された例も認められた。 - 上記KIM-PB studyと同様に、KMRキットで検出された微量のレシピエントキメリズムが増加傾向を示した後に白血病が再発した例もあった。 - 模擬サンプルを用いた検討では、0.3%以上のレシピエントキメリズムを全6検体において検出できた。また、1%から100%のレシピエントキメリズムを想定して混合されたサンプルでは、混合比率と高い相関を示し

	た ($y = 0.9775x - 2.6045$, $R^2 = 0.9814$)。
4-3. 先進医療における実施状況	
☐ 先進医療B	
先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)
4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況	
・ ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。 ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。 ・ 米国ガイドラインにおいて、キメリズム解析の必要性は記載されているが、個別の検査方法は記載されていない。 ・ 欧州 EBMT のテキストブックにおいては定量 PCR の記載があるが、個別のキット名に関する言及はない。	
☒ 米国	
(論文 10)	
ガイドライン名	Guideline Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy.
発行元	American Society for Transplantation and Cellular Therapy <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2021;27(8):642-649. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.007.
要望内容に関連する記載箇所とその	・ 移植片拒絶は移植片の免疫学的拒絶であり、生着不全はそれも含むより広い概念である (Table 3)

概要	- 生着不全（一次性、二次性）および poor graft function の診断においてはキメリズム解析が必須である（Table 3） - 完全キメラ、混合キメラ、移植片欠失はそれぞれドナーキメリズム >95%、5～95%、<5%と定義する - キメリズム解析は移植後 30 日、90 日、180 日、1 年後においてルーチンに行うべきである（Table 4）。 - 悪性疾患においてはドナーキメリズムが重要であり、減少傾向を示す場合は臨床的な介入を検討すべきである（Table 4） - 非悪性疾患や骨髄不全症候群においては治療上保つべきドナーキメリズムのレベルが疾患により異なるものの、減少傾向を示す場合は臨床的な介入を検討すべきである（Table 4）
----	---

☒ 欧州

(論文 11)

ガイドライン名	Documentation of Engraftment and Chimerism After HSCT.
発行元	European Society for Blood and Marrow Transplantation Bader, P. (2019). In E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, & N. Kröger (Eds.), The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (7th ed., pp. 143–147). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5
要望内容に関連する記載箇所とその概要	- キメリズム解析の方法について、Real-time PCR（定量 PCR）によるキメリズム解析は感度が高いことが記載されている - キメリズム解析は移植片拒絶や移植後再発の指標となる - キメリズム解析は移植片拒絶の回避、生着の維持、再発徴候を認める場合の早期の対処に役立つ

☒ 日本

(論文 12)

ガイドライン名	造血細胞移植ガイドライン 臍帯血移植. IV. 合併症と対処 1. 生着不全.
発行元	造血細胞移植ガイドライン 臍帯血移植、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 2022: 13-16.
要望内容に関連する記載箇所とその概要	好中球回復の兆候が移植後 3-4 週を超えて得られない場合は、積極的に骨髄検査、ドナーキメリズムなどの評価のうえ、再移植が推奨される。キメリズム測定は STR-PCR 法が推奨される。

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

☒ ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

☐ イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】(3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。)

現在、わが国では性染色体 FISH 法のみが使用できる状態にある。しかし、FISH 法においては、ドナーとレシピエントの性別が一致している場合、および生着不全で細胞数が少ない場合、検査ができない。これに対し、KMR 法は日本人集団においてもほぼ全てのドナー・レシピエントを識別でき、10ng と少量の DNA 量から正確な検討が可能である。また、KMR 法は他の方法よりも高感度にレシピエントキメラズムを検出できることから、急性白血病等の移植後再発の診断にも優れている。以上から、KMR 法の要望は妥当であると考えている。

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

5-2. 適応疾病の重篤性

☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）

☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】(3. に記載した内容を基に詳細に記載してください。「ウ」に該当する場合は、適応疾病の重篤性は比較的低いものの、多くの患者に有用であるなど、臨床上的位置付けについても併せて記載してください。)

キメラズム解析は造血幹細胞移植後に生着不全を疑う血球減少の鑑別診断（生着不全、移植片拒絶、移植片機能低下、感染症や GVHD による血球減少など）、造血器腫瘍の移植後再発の診断に必須である。移植後の血球減少および造血器腫瘍の移植後再発は、予後不良であり、早期に診断・治療を行うことが必須である。

6. 導入に際しての状況（※）

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

☒ 必要 ☐ 不要

【必要／不要と思われる理由】

同種造血幹細胞移植後にのみ行われる検査であり、本治療法を行っている施設で行うべきである。

【要件を設定する際に考慮すべき点】 ・移植施設認定基準（カテゴリー1、2、または3）を満たす。
6-2. 使用する医師への要件
☐ 必要 ☒ 不要 【必要／不要と思われる理由】 造血幹細胞移植の施設要件を満たす必要があるが、医師への要件は不要である。KMR 法による検査自体については方法が標準化され、欧州では承認されているキットを用いる。このキットを扱うための特別な要件は不要である。 【要件を設定する際に考慮すべき点】 KMR 法による検査は方法が標準化されているが、一般的な組織適合検査、輸血検査に習熟した臨床検査技師（日本輸血・細胞治療学会の認定輸血検査技師、または日本組織適合性学会の認定 HLA 検査技術者など）が勤務する施設において行う必要がある（下記 6-6 を参照のこと）。
6-3. 研修・トレーニング
☐ 必要 ☒ 不要 【必要／不要と思われる理由】 【要件を設定する際に考慮すべき点】
6-4. 診療ガイドラインの策定
☒ 必要 ☐ 不要 【必要／不要と思われる理由】 日本のガイドラインにおいて、さい帯血移植の生着不全に記載があるが、他の移植ソースについてのガイドラインには記載が無い。また、移植後再発におけるキメリズム解析の役割についてもガイドラインへの記載が必要である。 【要件を設定する際に考慮すべき点】 以上は、KMR キットを用いたキメリズム解析にとどまらず、全てのキメリズム解析において必要な記載になる。
6-5. 学会による使用症例の収集

☒ 必要 ☐ 不要 【必要／不要と思われる理由】 造血幹細胞移植後の一元管理システムにおいてキメリズム解析結果と解析方法を収集することを検討すべきである。 【対象とする使用症例】 ☒ 全例 ☐ 一部の症例 (一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)
6-6. その他学会が取り組むべき事項 (上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。) キメリズム解析に類似した位置づけの検査として、臓器移植後の抗 HLA 抗体検査がある。臓器移植後の HLA 抗体検査は慢性拒絶反応の診断に重要な検査で、施設要件を満たすことで移植後に算定できる。その施設要件は、ア 区分番号「B 0 0 1」の「25」移植後患者指導管理料（臓器移植後の場合に限る。）に関する施設基準の届出を行っていること、イ 関係学会による指針を遵守し検査を実施していること、である。ア に関しては、造血幹細胞移植の施設認定基準が対応する制度といえる。イ について、自施設で検査を行う場合、日本組織適合性学会 QCWS 参考プロトコルに基づいて検査を実施していること、外注によって実施する施設は、地方厚生局長に届出を行っている保険医療機関又は関係学会による指針を遵守し検査を実施していることが公表されている衛生検査所に委託することが必要である。 造血幹細胞移植後キメリズム解析においても同様の取り組みが考慮される。

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等	
企 業 の 有 無	☒ 有 ☐ 無
企 業 名	理研ジェネシス社
企業に関する 情報	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●
7-2. 国内での開発状況	
【学会等から企業に対する開発要請の有無】	

(以下、事務局記入欄)

8-1. 要望の妥当性について	
医療上の有用性	
☐ ア	☐ イ ☐ ウ（該当しない）
疾患の重篤性	
☐ ア ☐ イ ☐ ウ	☐ エ（該当しない）
【医療上の有用性に関するコメント】	
・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。	
【その他要望の妥当性に関するコメント】	
（記載例） ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。	
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて	
8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）	
・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。	
8-4. 結論	
可／保留／不可	
【保留又は不可の理由】	