

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 189 回 2 部

〒213-0001 神奈川県川崎市高津区溝口 1-19-11 グランデール溝の口 502 号

一般社団法人 再生医療安全未来委員会

理事長 白井 由美子

安全未来特定認定再生医療等委員会議事録要旨

第 189 回 第 2 部

2022 年 11 月 18 日

安全未来特定認定再生医療等委員会は、提出された再生医療計画について、その調査・審議・判定を行ったので、その議事録要旨を作成する。

【議題】

ミューズシティクリニック

「脂肪組織由来再生(幹)細胞を用いた歯周炎に対する治療」審査

第1 審議対象及び審議出席者

1 日時場所

日 時：2022 年 11 月 15 日（火曜日）第 2 部 19：00～20：00

開催場所：東京都渋谷区渋谷 2-22-3 渋谷東口ビル

2 出席者

出席者：佐藤委員（再生医療）、平田委員（臨床医）、小笠原委員（細胞培養加工）、
藤村委員（細胞培養加工）、井上委員（法律）、山下委員（生物統計）、
中村委員（一般）

※佐藤委員は、Zoom にて参加

申請者：管理者 河野 光容

申請施設からの参加者：歯科医師 堀 直広

陪席者：(事務局) 坂口 雄治、白井 由美子

3 技術専門員 小笠原 徹 先生

4 配付資料

資料受領日時 2022 年 10 月 24 日

- 再生医療等提供計画書（様式第 1）
「審査項目：脂肪組織由来再生(幹)細胞を用いた歯周炎に対する治療」
- 再生医療等提供基準チェックリスト

(事前配布資料)

- 再生医療等提供計画書（様式第 1）

- ・ 再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの
- ・ 提供施設内承認通知書類
- ・ 提供する再生医療等の詳細を記した書類
- ・ 略歴及び実績
- ・ 説明文書・同意文書
- ・ 特定細胞加工物概要書
- ・ 特定細胞加工物標準書
- ・ 品質リスクマネジメントに関する書類
- ・ 個人情報取扱実施管理規定
- ・ 国内外の実施状況
- ・ 研究を記載した書類
- ・ 費用に関する書類
- ・ 特定細胞施設基準書
- ・ 特定細胞施設手順書
- ・ 細胞培養加工施設の構造設備チェックリスト
- ・ 特定細胞加工物製造届書

(会議資料)

- ・ 再生医療等提供基準チェックリスト
- ・ 再生医療等提供計画書（様式第1）
- ・ 技術専門員による評価書

第2 審議進行の確認

1 開催基準の充足

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成二十六年九月二十六日厚生労働省令第百十号）改正後第六十三条の規定する開催要件は次のとおり。

成立要件：

- 1 5名以上の委員が出席していること。
- 2 男性及び女性の委員がそれぞれ2名以上出席していること。
- 3 次に掲げる者がそれぞれ1名以上出席していること。
 - イ. 再生医療等について、十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者
 - ロ. 細胞培養加工に関する識見を有する者
 - ハ. 医療又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家、または生命倫理に関する識見を有する者
 - ニ. 一般の立場の者
- 4 出席者の中に、審査等業務の対象となる再生医療等提供計画を提出した医療機関（当該医療機関と密接な関係を有する者を含む。）と利害関係を有しない委員が過半数含まれていること。

5 認定再生医療等委員会の設置者と利害関係を有しない委員が2名以上含まれていること。

事務局の坂口雄治が今回の審査の前に、開催基準に関して要件を読み上げ、全てにおいて条件を満たしていることを各委員に宣言した。

今回審査を行う申請者と技術専門員を紹介した。続いて、申請者に各委員の紹介をした。

- 2 井上委員から再生医療等提供基準チェックリストを項目別に読み上げるよう事務局に依頼し、個別の質問には各施設代表者様が答える形式で進めるように説明があった。
- 3 井上委員が進行をすることとした。
- 4 技術専門員からの評価書および申請者からの回答書を委員全員で確認した。

第3 厚労省の再生医療提供基準チェックリストにもとづく審議及びそれ以外の質疑応答

- 佐藤 選択基準に“広範囲でない水平的な骨吸収を呈している者”と書かれていますが、あまり客観的でなく、よくわからないので、もう少し具体的に示した方がいいのではないのでしょうか。歯周病学会では、“歯根の 2/3 以上の抜歯”という基準がありますので、例えば、“歯根の 1/3 以上残存している者”と書いた方が、わかりやすく客観的だと思います。患者さんに説明する場合でも、そういう基準があれば、説明しやすいのではないのでしょうか
- 堀 もう少し具体的に、術野の範囲を絞って、患者さんに説明を提供したいと思います。垂直的な骨吸収に関しては、“4 mm以上”と書いており、範囲については1歯単位に対して“1壁性および2壁性”という表現を使用しました。“広範囲”の意味合いは、顎骨の範囲という意味で、1歯ないしは2歯の範囲と考えていました
- 佐藤 「再生医療等提供計画書（様式第1）」に記載されている4 mmというのは、歯周ポケットについて示してあるだけです
- 堀 “歯根の 1/3 以上残存している者”という記述を追記します
- 佐藤 検査は、X線を術前の1回のみ行うことになっていますが、どのようにして評価しますか
- 堀 術後の経過に関してもX線での確認を行います
- 佐藤 X線は、術前にしか書いていませんので、何回どういう形で撮っていくのかを追記してください
- 堀 はい、わかりました
- 佐藤 CTは撮らないのでしょうか。1壁性、2壁性の評価はCTでないとできないと思います
- 堀 CTも併せて撮ります
- 佐藤 術後もCTを撮り続けていきますか
- 堀 はい、そのことを追記します

佐藤 そのあたりのことが全然書かれていませんが、患者さんに説明する時は必要ですので、しっかりと書いてください

佐藤 1回に1歯行うのか複数歯行うのかを明記してください。例えば、隣在歯にやるとなると2歯分になると思いますが、1歯だけに限局してやるのか複数歯やるのかを明記した方がいいと思います

堀 1歯ないしは2歯と考えていますので、追記します

佐藤 上限を1歯とするということですか

堀 上限は2歯です

佐藤 「説明文書・同意文書」等に書かれていませんので、明記してください

堀 はい、わかりました

小笠原 投与方法に関してですが、先生が挙げているフラップレスの文献は、先生が申請している注射での投与とは違います。注射を用いた細胞の投与が有効であるという科学的な根拠がもう少し強くないと、なぜフラップレスになるのかということに、少し疑問を感じる方が多いと思います。あえて、注射というのはどういう科学的な根拠に基づくのでしょうか。安全性に関しては、特に疑問を感じていませんが、注射で投与することによる有効性、妥当性の根拠になる論文や先生ご自身が経験されている実験などがあるのでしょうか

堀 論文に関しては、そのように明記しているものを確認していません。歯周外科で骨補填剤を使う際に、充填物の漏洩が起こると非常に難しくなってきます。また、縫合も含めて組織の扱い方に非常に高度な技術を要しますが、それと同時に脂肪組織由来の細胞を使うことに対してハードルが高いと感じていました。歯周外科に関しては、患者さんの希望に応じて保険適用範囲内のフラップの基本手術を先に行い、閉鎖した状態で細胞の注入をすることで、充填物の漏洩を防げるのではないかと考えました

小笠原 フィブリンゲルを入れなくて、細胞が骨を失った箇所の歯面に残って骨に分化していくという根拠はありますか

堀 欠損部分に直接投与するというのと、周囲に注射をして周りの骨を再生させて効果を得られればと思っています

小笠原 今回の回答は、評価書2番にも関係しますが、脂肪由来細胞がもつ抗炎症作用に期待して歯肉に打っているということだとすると、この書き方だと問題があります。この細胞がもつ、どういう能力を期待して投与するかということをはっきりと書かなければいけないと思います。直接歯肉に投与して抗炎症作用があるのは、他の場所でもいろいろな報告があるので起こり得ると思うのですが、それは二次的な効果で、直接的な骨への分化という面でいうと、根拠が足りないような気がします。失われた骨に囲まれていたはずの歯面の所で細胞が確実に骨に分化することについては、ある程度期待できると思いますが、本当に分化するかどうかはわからないという印象はあります。ト

ータルの効果として患者さんに説明する分にはいいと思いますが、直接の効果として骨に置き換わるということを前面に押し出していくとなると、文献なり実験なりが必要になってくると感じました

佐藤 堀先生は、歯周外科でゴアテックスを使った歯周の治療の経験もあるようですので、ある程度はうまくいった経験もあると思います。オープンフラップにして歯肉の位置をキープして細胞を入れるのは、非常に難しいとは思いますが、よく見えるのでいいと思います。注射の場合、歯周病の硬い歯肉に注入できるかどうか懸念されます。なおかつ強圧をかけて注入していくので、細胞がだいぶ壊れてしまうという懸念もあり、技術的に難しいのではないかと感じます。先生自身がエムドゲインを入れていてよかったという経験をお持ちなのではないでしょうか

堀 エムドゲインをフラップで行った経験はあります。SRP からの流れで使ったこともあります。ノンフラップでやった時に、若干の骨の再生を確認した症例もあります。直視下で行うことにより、薬を到達させるということの確実性というメリットが大きいことも理解しています。患者さんの侵襲と漏出、漏洩を考えた時に、こういう方法も有効なのではないかと考えました

佐藤 ノンフラップでエムドゲインを注入するという方法で行った経験はありますか

堀 はい、あります

小笠原 先ほど、歯周外科をやった後にこの処置をするとおっしゃいましたが、歯周外科をしない場合でも、当日の歯面のクリーニングは行いますか。それとも、最終スケーリングから何日以内に行うといったプロトコルは決まっていますか

堀 基本的には術前1週間以内にはクリーニングを行ってからと考えています

小笠原 そのことが提供計画に入っていないので、記載をお願いします

堀 はい、わかりました

山下 「説明文書・同意文書」P.4の検査および観察項目にCTが増えるということですね。検査は、いつ行う予定ですか

堀 CTを追加します。基本的な歯周処置が終わって、1か月後に撮影をして、その段階での骨の状態を見たとえ、手術に向かうべきだと思っています

山下 別な処置をして、その1か月後が治療日で、さらに、その1か月後に検査するというプロトコルだと考えていいですか

堀 はい、そうです

山下 では、そのことを検査および観察項目に追記してください

堀 はい、わかりました

山下 「説明文書・同意文書」を読んで、抗炎症作用があるということはわかりますが、この治療によって骨が再生する効果があるということを読み取ることが

掘
山下
小笠原
山下
小笠原
堀
小笠原
藤村
堀
藤村
藤村
堀
中村
堀
中村

できませんでした。そのことを患者さんにきちんと説明しますか
はい、説明する予定です
「説明文書・同意文書」には、予測される効果として、歯周炎が治るとしか書かれていません
炎症が治まるのが目的なのか骨再生が目的なのかがわかりにくいということだと思います。今存在する科学的な根拠だけから言うと、骨再生は弱くて炎症は治まるというのが今のレベルなんだろうと思います。先生がやっていくことによって、骨が再生するというエビデンスが出てくるかもしれませんが、その部分をこの治療を受ける患者さんがわかるように記載した方がいいと思います。強く期待される効果は抗炎症作用で、骨再生もあり得るとというのが今の科学的レベルの限界なのではないでしょうか
患者が読んだ時にわかるように書いていただければと思います
実際、先生はどちらをねらっているのでしょうか。両方という回答をいただいています、どちらが主でどちらが従なのか、あるいは両方とも同じくらいで考えているのか、どちらですか
どちらも同じくらいに考えていました
同じくらいとするのは、文献的に厳しいと思います。何らかの形でそこをサポートするデータが必要になります。動物モデルでもいいですが、ご自身で出していないと難しい印象を受けます
安全性のところを出しているフラップレスの文献はADRCを使っているのでしょうか。文献からは読み取れませんでした
ADRCを使った歯周治療の症例が歯科の領域では見当たらなかったのも、他の科で使った記述を引用しました
SVFであればまだいいのですが、大阪大学の文献も培養している細胞ですので、細胞特性が全然違います。これで安全性を担保できるかということ、ちょっと厳しいのかなという気がしています。幹細胞としては骨再生が期待できるのかということ、脂肪組織幹細胞自体が分化するようなパワーをもっている細胞ではなく、ADRCの中に脂肪幹細胞はかなり薄いと思うので、骨再生という妥当性もどうかと思いますし、安全性のところでも疑問です
ADRCを5 mL投与するということですが、5 mLも入るものですか。結構な量だと思います
はい、範囲的には可能だと思います
「説明文書・同意文書」P.2 2 治療についてのところで特定認定再生医療等委員会の名称が間違っていますので、“安全未来特定認定再生医療等委員会”に訂正してください
はい、わかりました
ミュージシティクリニックは、武蔵浦和メディカルセンター内にあり、堀先

生は同じメディカルセンター内のファーストタワー歯科クリニックでも勤務しているということでしょうか

堀 はい、そうです

藤村 「説明文書・同意文書」P.5に術後に飲食する際の注意が書かれていますが、すぐに食べて大丈夫なのでしょうか。5 mLも細胞を打って、嘔き出したり傷口が広がったりしないのでしょうか。口腔内に投与後は、しばらく食べないようにすると言っておいた方がいいと思います

堀 はい

藤村 堀先生自身が細胞加工する可能性はありますか

堀 僕自身はありません

藤村 空気清浄装置を付けているというのはHEPAフィルターを付けているということですか。加工施設を汚すのは、患者さんや作業者がメインで持ち込んだり、物品に付いてきたりすることによります。必ずしもHEPAフィルターを通していているからといって、きれいだというわけではありません。環境モニタリング試験をしていないということで、それはそれでしかたがないのですが、できれば、環境モニタリングを何らかの形でした方がより安全な施設になると思います。セルーションは閉鎖型のシステムなので、そこまで気にすることもないかと思いますが、やはり処置室という環境の中で行われるので、気をつけてください

堀 はい、わかりました

藤村 「衛生管理基準書」に、体調の悪いスタッフには作業をさせないということが記載されていませので追記してください

堀 はい、わかりました

藤村 「衛生管理基準書」の施設の平面図を修正してもらいましたが、厚労省には施設届として既に修正前の書類を提出済みだと思います。手順書で処置室、培養室を加工施設としているということであれば、厚労省にも変更を届け出てください

堀 はい、わかりました

藤村 「文書及び記録の管理に関する手順書」P.2で「特定細胞加工物標準書」は施設ごとに備えるべき文書となっていますが、それと同時に製品ごとに備えるべき文書であることをご理解ください

堀 はい、わかりました

これら具体的な質疑の他、再生医療等提供基準チェックリストに従った審査もすべて行った。その後、申請者を退席させて合議を行った。合議では、妥当性、安全性共にエビデンスの不足を危惧する意見が多かった。

合議後、井上委員より、その結果を施設に伝えた。

委員会として、審査を継続して引き続き審査資料の提出を求めることとした。

また、委員会として、以下の補正・追記を指示した。

- 選択基準は、客観的かつ具体的な記載にする。
- 「説明文書・同意文書」、「再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの」に、術前、術後の検査について、詳細を追記する。
- 「説明文書・同意文書」等に、治療する歯の数について追記する。
- 細胞投与方法の有効性を科学的根拠とともに追加する。
- スケーリング、歯周外科が終了してから細胞投与までの期間を記載する。
- 「説明文書・同意文書」の特定認定再生医療等委員会の名称を正しいものに訂正する。
- 「衛生管理基準書」に体調の悪いスタッフには作業させないことを追記する。

さらに、以下の点について参考までに述べた。

- 「衛生管理基準書」の図面の修正については、厚労省にも変更を届け出ておいた方がよいと思う。

以上の審議の間、委員の構成に変更はなかった。

第4 判定

審査を継続するため、判定を下さなかった。

以上