

患者さんへ

研究：「アキレス腱断裂縫合術だんれつほうごうじゅつにおける PRP 療法の有効性と安全性の検討」 に関する臨床研究についてのご説明

□はじめに

「アキレス腱断裂縫合術だんれつほうごうじゅつにおける PRP 療法の有効性と安全性の検討」に関する臨床研究への参加をご依頼したく、下記の項目に従い研究について説明いたします。この説明文書を十分に読んでいただき、あなたの自由意思により研究に参加するかどうかをご検討ください。この場で参加の可否を決める必要はなく、後日、ご家族の方とご相談して決めていただくこともできます。いつでも質問に応じますし、いったん決められた後でも取り消すこともできます。また、本研究に不参加でも治療において不利益はありません。ただし、研究参加条件に該当しない場合、ご参加をお断りさせていただく場合がございますので、ご了承ください。

□研究の目的

本研究の目的は、アキレス腱断裂縫合術だんれつ ほうごうじゅつにおける自己多血小板血漿たけっしょうばん けっしょう（Platelet-Rich Plasma、以下 PRP）療法の有効性と安全性を明らかにすることです。

□研究の意義

本研究によりアキレス腱断裂縫合術だんれつほうごうじゅつにおける PRP 療法の有効性と安全性を確立できれば、スポーツを楽しむ沢山の患者さんに大きく役立ちます。

□研究の背景

アキレス腱断裂だんれつは、国民にひろく知られた、最も発生頻度の高いスポーツ外傷の1つです。この怪我は増加傾向にあり、30-59歳の男性が特に受傷しやすいことがわかっています。治療法にはギプス療法とアキレス腱縫合術ほうごうじゅつがありますが、後者がより確実に断裂部を修復できますだんれつ。しかし、いずれもスポーツ復帰率は60-80%にとどまり、復帰には平均6か月かかります。このような背景のため、より確実に、より早くスポーツ復帰ができる補助療法の開発が多方面より要望されています。

自己多血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma、以下 PRP) 療法は、患者さんの静脈血*1 から精製する PRP を患部へ数 mL 注入する治療法です。PRP 療法は、簡便かつ安全、安価な補助療法として、本邦を除く多くの国でスポーツ傷害に対する新規治療法として普及しつつあります。PRP は抗炎症性サイトカイン*2 および成長因子*3 を含むだけでなく、間葉系幹細胞凝集能*4 があるため、損傷組織に対する抗炎症作用および組織修復作用があると報告されています。学術的には、多数の基礎研究論文により PRP は断裂腱の治癒を促進することが明らかにされています。一方で、PRP 療法の有用性を検討した過去の臨床論文においてはアキレス腱断裂縫合術における PRP 療法の効果についていまだ見解が統一されていません。

過去の臨床研究で結果が異なった理由は、使用された PRP の質と量が担保されていなかったことが考えられます。質については、過去の論文における PRP は内容物(血小板、サイトカイン、成長因子)の濃度の再現性が乏しい可能性があります。PRP は、同一個体でさえ、さまざまな条件(採血の時間帯、採血前後の運動や食事など、精製法)により PRP 内容物の濃度が異なります。私達も、これまでの研究過程で、PRP の血小板濃度が血中血小板濃度と大差なかった症例も経験し、PRP の血小板濃度の非再現性は PRP 研究の根幹にかかわる問題であることを実感してきました。また量については、断裂部に投与した PRP が腱修復に必要な一定量を下回っていた可能性があります。臨床において、アキレス腱部の手術創が癒合するには 2 週を要しますが、過去の臨床研究では手術創の皮膚を縫合する前もしくは術後 2 週時点で PRP を投与しているため、投与 PRP が創外へ流出している可能性があります。

本研究では、内容物の濃度に再現性がある PRP を使用します。この PRP は、本邦オリジナルの PRP で、現在、難治性皮膚潰瘍に対する先進医療 B*5 で使用されています。また、日本薬局方に準拠した無菌試験*6 によって安全性も確認されています(第十七改正日本薬局方「4.06 無菌試験法」準拠)。これまでの研究では、組織修復に必要とされる上皮成長因子の濃度は、4 度以下であれば精製後 3 か月時点で一定値であると報告されています。本研究においては、これらの背景に加えて、PRP の質を担保するために、PRP の血小板濃度を測定します。PRP の量については、投与の時期と方法を工夫します。本研究では、過去の研究と異なり、手術創が完全に治癒する時期(術後 3 週)に超音波画像装置(エコー)を用いながら腱縫合部へ PRP を投与します。近年の超音波画像装置(エコー)の画像解析能の進歩に伴い、PRP は腱縫合部に確実に投与することができます。

- *1 静脈血：四肢の体表にみえる血管に流れている血液です。
- *2 抗炎症性サイトカイン：炎症を小さくするタンパク質です。
- *3 成長因子：組織の修復を促進するタンパク質です。
- *4 間葉系幹細胞凝集能：幹細胞とは、身体にある様々な細胞になることができる細胞です。PRPはこの細胞をPRPの周囲にあつめる能力があります。
- *5 先進医療B：厚生労働省が認可している「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」で未承認、適応外の医薬品や医療機器を用いた医療技術のことをいいます。
- *6 日本薬局方に準拠した無菌試験：法律で決められている方法で菌がないことを確認する試験です。

□研究の対象と方法

(1) 対象症例

本臨床研究は、アキレス腱断裂を受傷した方で、以下に示す適格基準を満たし、除外基準に該当されない方を対象とします。症例数は14例を予定しています。

① 適格基準

以下の条件をすべて満たすこと。

- 1) 医療面接、身体所見、MRIに基づいて、アキレス腱断裂と診断された方
- 2) 初回受傷の方
- 3) 片側のみ受傷している方
- 4) 手術治療を希望する方
- 5) 年齢が30~59歳の男性の方
- 6) 本臨床研究への参加について、患者さん本人による書面での同意が得られる方

② 除外基準

以下のいずれかの項目に該当する場合。

- 1) 禁煙に同意できない方
- 2) 糖尿病、悪性腫瘍の患者、炎症性関節疾患(関節リウマチ性疾患など)のある方
- 3) その他、医師が本研究に不適格とみなした方

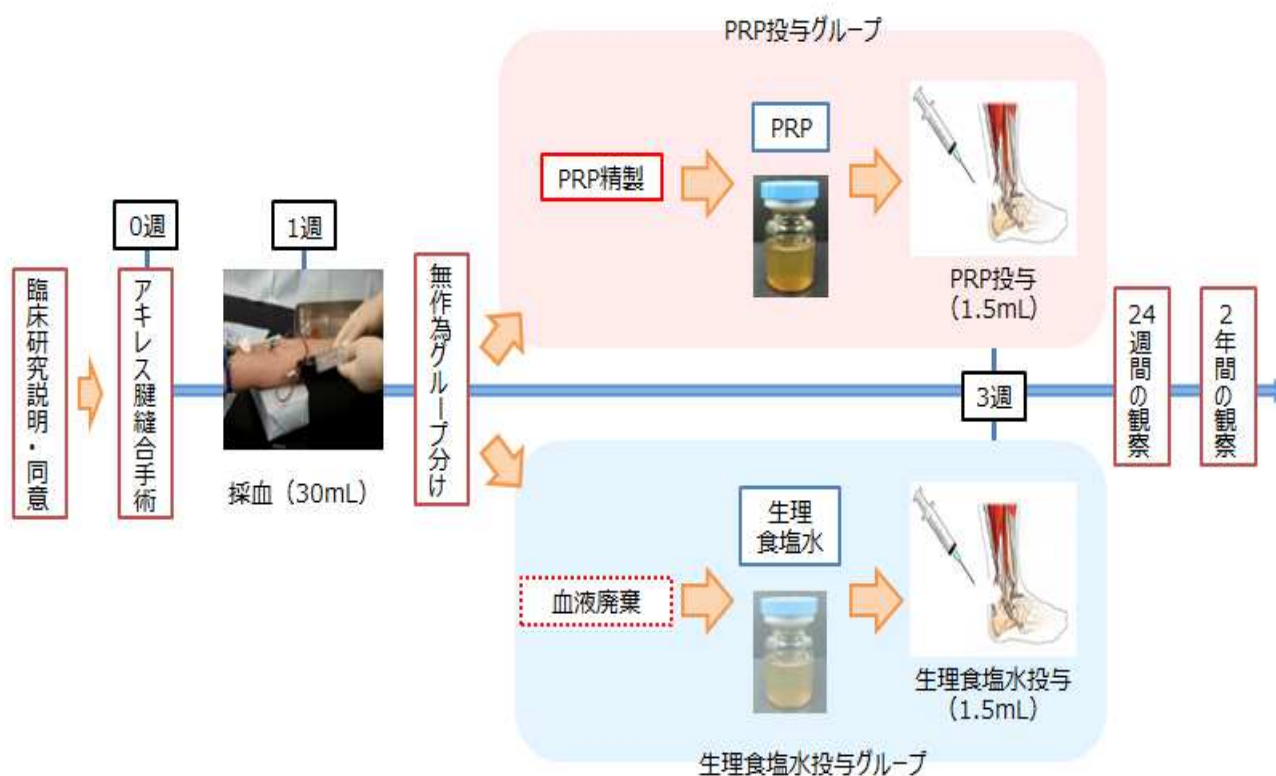
(2) 研究デザインについて

本研究では、二重盲検無作為化比較試験^{*7}をおこない、PRP投与グループ(7名)と

生理食塩水投与グループ(7名)の治療成績を比較します(下図)。この試験では、治療を受ける側も行なう側もPRP投与の有無を研究終了まで知ることができません。また、無作為化とは、PRP投与の有無をランダムに決める方法です。

グループ分けは、アキレス腱縫合術後に分けられます。各グループに入る確率は2分の1です。グループに振り分けられた後は、グループを変更することはできません。PRP投与グループ、生理食塩水投与グループの全ての人から採血をおこないますが、生理食塩水投与グループの方は採血した血液を廃棄いたします。

- *7 二重盲検無作為化比較試験：ある疾患に対する介入(治療法や薬など)の効果を最も客観的に評価する方法です。治療を受ける側も行なう側も介入(治療法や薬など)の有無を研究終了まで知ることができません。また、無作為化とは、介入の有無をランダムに決める方法です。



(3) PRP もしくは生理食塩水の投与方法について

アキレス腱縫合術後^{ほうごうじゆつ}

1 週

静脈血を 30mL 採血いたします。PRP 投与グループ、生理食塩水投与グループの全ての人から採血をおこないますが、生理食塩水投与グループは採血した血液を廃棄いたします。

3 週

アキレス腱断裂縫合部に PRP または生理食塩水の注射を受けます。

3 週 - 24 週

あらかじめ設定された項目(筋力テスト、MRI など)の評価を受けます。

24 週 - 2 年

追跡調査として、アキレス腱断裂縫合手術後から 2 年間まで診察を受けます。24 週目以降から術後 2 年までは研究期間に含まれません。

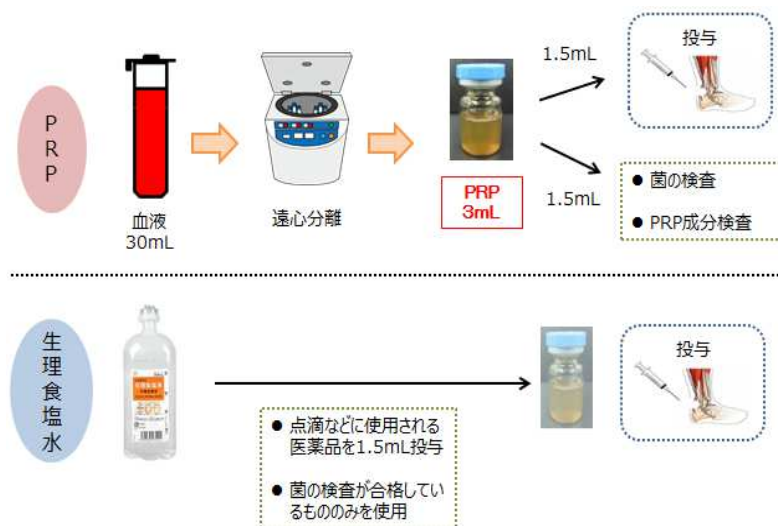
(4) 治療スケジュールについて

		-	臨床研究期間	臨床研究期間								経過観察期間		
				0 週	1 週	3 週	6 週	10 週	12 週	16 週	24 週	1 年	2 年	中止時
Allowance					±2 日	+3 日	±4 日	±7 日	±3 日	±7 日		±8 週		
術前検査	術前検査	○												
	説明・同意取得		○											
	登録		○											
	アキレス腱縫合手術			○										
	PRP用 採血				○									
	割り付け				○									
	PRP投与					○								
観察項目	患者さん背景確認	○												
	身長・体重測定	○												○
	併用薬	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	併用療法	○												○
	一般的身体所見 (体温・SpO ₂)	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	感染症検査	○												
	血液学的検査	○												○
	血液生化学的検査	○												○
	つま先立ちテスト						○	○	○	○	○	○	○	○
	ジョギング開始時期							○	○	○	○	○	○	○
	臨床スコア JSSF※1	○						○	○	○	○	○	○	○
	臨床スコア ATRS※2	○						○	○	○	○	○	○	○
	下腿三等筋筋力 (サイバックスマシーン)	○	片足									○	○	○
	MRI撮影 (受傷側のみ)									○		○	○	○

(5) PRP・生理食塩水の投与量について

30mL 採血した血液を、遠心分離をおこない、10 倍に濃縮した PRP を 3mL 精製します。その内、1.5mL は安全性と PRP の質の評価(菌の有無、PRP 内の血小板数)に、残り 1.5mL を投与用とします。PRP は精製から使用時まで冷凍保存します。

生理食塩水は点滴や手術創の洗浄などに使用されている一般的な医薬品です。PRP と同量を使用します。



□予測される効果

PRP は自分の血液から簡便に精製ができ、また、他人の血液を用いないので、肝炎などの感染やアレルギー反応などの副作用のリスクがありません。PRP 療法によるアキレス腱断裂縫合手術部位の注射で痛みの改善や修復が早く進む方法が開発されれば、現行の治療よりもスポーツに復帰する時期が早くなり、患者さんの負担が軽減されます。

投与は、疾患部であるアキレス腱に局所注射するのみで、従来の局所麻酔薬やステロイドの注射と何ら変わりません。

□起こるかもしれない不利益・副作用

採血に関連するもの

採血は日常の検診、診療などで行われる採血方法と同じで、多くの場合、針の刺入による痛み以外は生じません。今回の採血量では全身の貧血症状などが起こることはありません。しかし、まれに針に対する恐怖心により疲労感や、更にごくまれに皮下の神経損傷によるしびれが出ることがあります。全身状態に注意を払い、副作用が出た場合はすぐに診療医が対応します。

PRP 投与に関連するもの

PRP 療法については、過去の臨床研究において、感染などの重篤な有害事象は報告されていません。その他の有害事象として、注射部位の痛みや腫れなどが生じる可能性があります。これらは投与後数日以内に自然になくることが予測されます。

生理食塩水投与に関連するもの

生理食塩水は、体液とほぼ同じ成分の塩化ナトリウムの水溶液（食塩水）です。これは、脱水症状などが起こったときに使用されている医薬品です。有害事象として、注射部位の痛みや腫れなどが生じる可能性があります。これらは投与後 7 日以内に自然になくることが予測されます。

□健康被害が生じた場合

重い副作用等の健康被害が起こらないよう注意深く研究をおこないますが、もし何らかの副作用が起こった時には、診療医が最善の治療をおこないます。研究への参加が原因で健康に被害が生じた場合、その治療に要する費用については帝京大学医学部附属病院が負担いたします。また、金銭的な補償を行うために、保険に加入しております。

なお、以下のような場合においては通常保険診療で治療し、保険診療で定められた自己負担が生じます。

- 健康被害と臨床研究との因果関係が明らかに否定できる
- 臨床研究中でなくても発生したと考えられる事故が生じた
- 症状が悪化して治療方針を変える必要がある
- 患者さんの故意または重大な過失によって健康被害が生じた

□研究に参加しない場合の他の治療

この研究にご参加いただけない場合の治療は、通常診療を受けていただきます。

□研究中止の条件

研究参加の同意をいただいた後でも、以下の条件により研究に参加していただけなかったり、研究を中止することがありますのでご了承ください。

- ① 登録後に研究への参加条件を満たさなくなった
- ② 転居などの理由により、当院への通院ができなくなった等の事情で研究が完了できなくなった
- ③ 患者さんから研究継続の中止の申し出があった
- ④ 臨床研究が継続不可能と医師が判断した
- ⑤ 重篤^{じゅうとく}な有害事象^{ゆうがいじしょう}の発生により、倫理委員会より中止勧告があった
- ⑥ 症例登録の遅延や研究を計画通りに行えないことが頻発することにより、倫理委員会より研究の完遂が困難と判断された

□研究に関する重要な情報

この研究に参加されている間に、参加を継続されるかどうかの意思に影響を与えるような情報、例えば、治療法に関して新たに重要な情報が得られた場合や、治療の内容に何か変化が生じた場合は、すぐにお知らせいたします。その場合、研究参加を続けられるかどうかに関して、意思を確認いたします。

□研究への自由意思参加・同意取り消しの自由

研究への参加はご自身でお決め下さい。また、同意後も、いつでもやめることができます。参加されない場合でも、あるいは同意を撤回される場合でも、何ら不利益はありません。今まで通りの治療を受けることができますのでご安心ください。この説明文書を読まれて、研究に参加してもよいと思われましたら、この説明文書についている同意書にご署名をお願いいたします。

同意を撤回される場合には、以下の連絡先に、同意撤回の旨をご連絡いただき、この説明文書についている同意撤回書のチェック欄の記載にご署名をお願いいたします。

<p>帝京大学医学部附属病院 研究責任医師 整形外科 講師 安井 洋一 TEL : 03-3964-1211 (内線 7189)</p>

□研究の責任者・組織

主任研究者

帝京大学医学部 整形外科学講座	主任教授	河野 博隆
-----------------	------	-------

研究責任医師

帝京大学医学部 整形外科学講座	講師	安井 洋一
-----------------	----	-------

研究担当医師

帝京大学医学部 救急医学講座	助手	三木 慎也
帝京大学医学部 整形外科学講座	大学院生	久保 摩耶
帝京大学医学部 整形外科学講座	大学院生	佐々木 源
帝京大学スポーツ医科学センター	兼任講師	笹原 潤
帝京大学スポーツ医科学センター	兼任准教授	宮本 巨

割付担当

帝京大学臨床研究センター(TARC)	教授	飯室 聡
--------------------	----	------

効果安全評価委員

帝京大学医学部 内科学講座(リウマチ・ ^{こうげん} 膠原病)	教授	河野 肇
------------------------------------------	----	------

再生医療研究オブザーバー

帝京大学医学部 内科学講座	教授	冲永 寛子
---------------	----	-------

研究支援

富士ソフト株式会社	取締役常務執行役員	原井 基博
富士ソフト株式会社 再生医療研究部	室長	矢島 彩子
	担当	平林 玲子
	CRC 補助	陣内 理沙

特定細胞加工物製造事業者

富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社	施設管理者	西牧 淳一
-------------------------	-------	-------

□研究の場所・期間

帝京大学医学部附属病院

帝京大学倫理委員会承認後～2023年3月31日

□研究試料と情報の取り扱い

研究試料は特定細胞加工物製造事業者である富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社に保存することをご了承ください。保存期間は研究終了後より1年です。保存場所は、ロック付きドアで保護されます。同意の撤回があった場合は同意撤回書の記載に従い、また、試料の取り違いや混入が起きるかそれらが強く疑われる場合、その他廃棄の必要性を認めた場合には、匿名化番号などを削除したうえで廃棄いたします。また、研究中止時にも、同意撤回書の記載に従い、研究試料は破棄いたします。

研究中の情報は、研究責任者の管理のもと、帝京大学医学部整形外科学講座にて保管いたします。また、研究終了後は帝京大学臨床研究センターにて保管することをご了承ください。保存期間は研究終了後より10年です。

個人情報である身元を明らかにする記録及び医療情報に関する機密の保全に留意いたします。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される患者識別コードを用いておこないます。名前や生年月日など第三者が個人情報を識別出来る情報は使用いたしません。研究の目的以外に研究で得られたデータを使用する場合がありますが、研究の結果を公表する際は、個人を特定できる情報を含まず、個人を識別できないようにします。また、同意を得ないで、説明文書で特定された利用目的の範囲を超えて、個人情報を取り扱いません。あなたの機密が保全されることを前提として、研究が適正に行われていることを確保するために行うモニタリング及び監査に従事するイーピーエス株式会社、ならびに倫理委員会に従事する者が、必要な範囲内においてあなたに関する試料・情報を閲覧することをご了承ください。

□研究結果の扱い

研究成果の発表は、観察期間が全例終了した段階で、学会発表及び学術誌への論文投稿をおこないます。手術前検査の検査結果につきましても、臨床研究結果として使用させていただきますので、ご了承ください。主要目的に関する結果に対しては、それ以前に発表する可能性があります。公表に際し個人情報は匿名化し、個人を特定できる情報を含みません。

□研究資金源

研究で発生するすべての資金は、帝京大学が負担いたします。研究への参加が原因で健康に被害が生じた場合、その治療に要する費用については帝京大学医学部附属病院が負担いたします。

□利益相反

研究をするために必要な資金をスポンサー(製薬会社等)から提供してもらうことにより、その結果の判断に利害が発生し、結果の判断にひずみが起こりかねない状態を利益相反状態といいます。この研究では学内研究費のみを使用するため、このような利益相反の状態にはなりません。

□研究参加者の負担や支払いの有無

本研究において、研究にかかる費用は帝京大学負担といたします。採血から PRP 投与後の観察期間終了までにかかる研究費用は帝京大学が負担します。

また、研究に参加していただけることになった場合、診察や検査のために、来院する回数が通常の診療より増え、それに伴い交通費などの負担が増えることがあります。この負担を減らすために、研究のための来院 1 回につき 7,000 円をお支払いいたします。本研究で帝京大学が負担する費用の内訳を下表に記載いたします。

研究費 (帝京大学負担)	治療費
	検査費
	材料費
	負担軽減費(1 回 7,000 円)

□質問への対応の仕方・連絡先

この研究について、わからないことや、心配なこと、疑問に思ったことがありましたら、遠慮なく下記の研究責任医師にご相談下さい。また、研究計画書および研究方法に関する資料は入手閲覧することが可能です。

帝京大学医学部附属病院

研究責任医師 整形外科 講師 安井 洋一

TEL : 03-3964-1211 (内線 7189)

説明日： 年 月 日

説明者：整形外科 安井 洋一