

患者さんにご家族の皆様へ

こつえし なんちせいこつせつ たい

骨壊死・難治性骨折に対する

じかこつずいけつ もち こつしんせいちりよう

自家骨髄血を用いた骨新生治療

(略称: 自家骨髄血を用いた骨新生治療)

についてのご説明

筑波大学附属病院では、患者さん自身の骨髄血を用いた骨壊死・難治性骨折の治療に関する研究をしています。あなたがこの研究に参加するかどうかは、あなた自身で決めていただきます。この研究に参加するかどうかを決めていただく上で、この研究の内容をできるだけ多く知っていただきたいので、この説明文書を用意しました。

分からない言葉や表現、疑問に思う点があれば、遠慮なく質問してください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利になることや妨げになることはありません。

筑波大学附属病院整形外科

1. 概要（この治療の要点をとりまとめたものです）

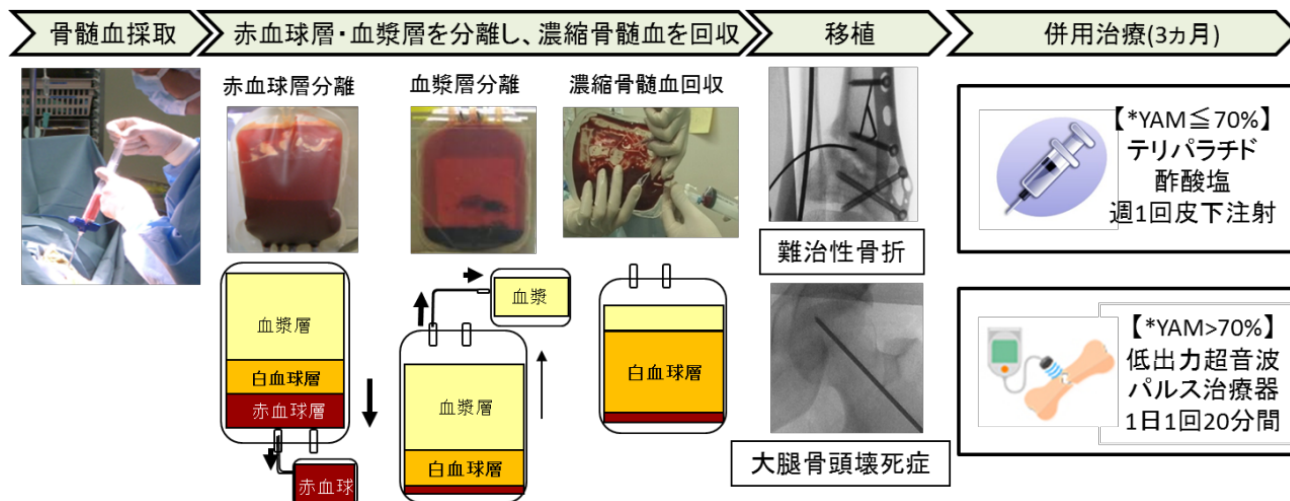
こつえし なんちせいこっせつ たい じかこつずいけつ もち こつしんせいちりょう

骨壊死・難治性骨折に対する自家骨髄血を用いた骨新生治療について

筑波大学附属病院整形外科では、大腿骨頭壊死症で骨穿孔術が予定されている方に対して濃縮自家骨髄血移植を行ってきました。その結果、大腿骨頭内に骨形成がみられ圧潰（骨がつぶれてしまうこと）の発生や圧潰の進行を予防する効果があることがわかりました。しかし、壊死範囲が大きい場合には圧潰が発生もしくは進行することがあることもわかりました。

そこで、自家骨髄血を使用した骨新生治療の新たな研究として適応を無腐性骨壊死および難治性骨折に拡大することと、さらなる臨床成績の向上のために濃縮自家骨髄血移植と骨形成の促進が期待される治療とを併用して治療を行うことを考案しました。

【治療方法】



① 濃縮自家骨髄血移植を行います。骨髄血（骨髄液）の中にある、骨を新たに作るために必要な材料を集め（骨髄血の濃縮）、傷んだ骨の中に注入（濃縮骨髄血の移植）します。

② ①の後、骨形成の促進が期待される治療を行います。骨粗鬆症と診断された方とそうではない方で分けて治療を行います。骨粗鬆症と診断された方は、テリパラチド酢酸塩（骨粗鬆症の治療薬）を使用します。骨粗鬆症と診断されなかった方は、低出力超音波パルス治療器（骨折の治療機器）を使用します。

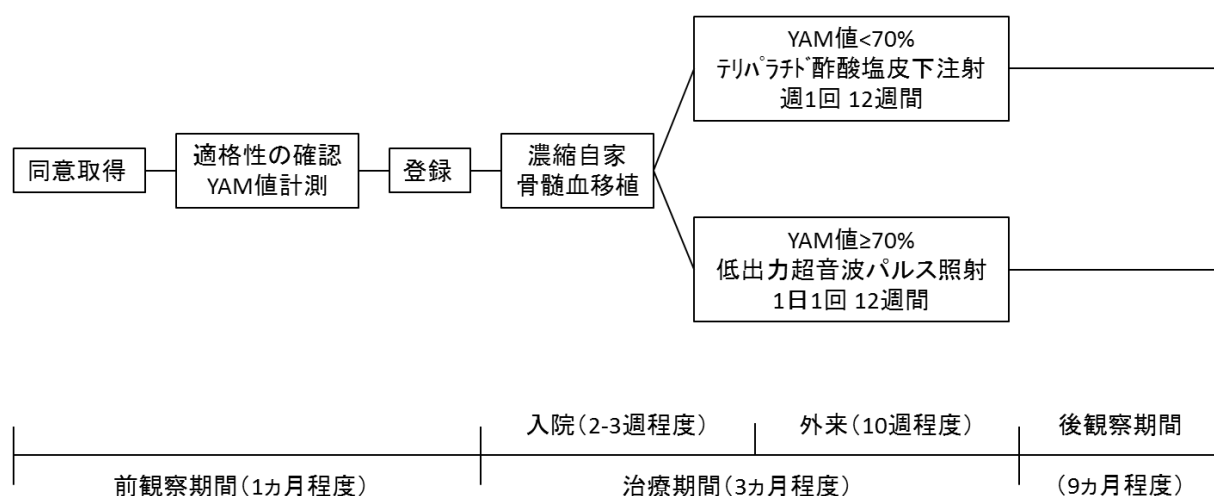
2. 目的

この研究の目的は、新しい治療法の安全性を確認することです。

具体的には、骨髄血を移植した部位や超音波パルス治療器をあてた部位での有害事象の発生状況を確認します。また骨新生促進効果についても合わせて評価します。

3. 方法

この研究は筑波大学附属病院で行います。当院で無腐性骨壊死または非感染性難治性骨折と診断され、本研究の基準を満たしましたら、この説明文書を基に、本人とご家族に研究方法をご説明し、同意をいただきます。研究は以下の3つの段階からなります。



① 前観察期間

同意を頂いた後、適格性および骨粗鬆症の診断に必要な検査を行います。ご本人の意志を含めて治療が可能かどうかを判断し、実施症例として登録を行います。

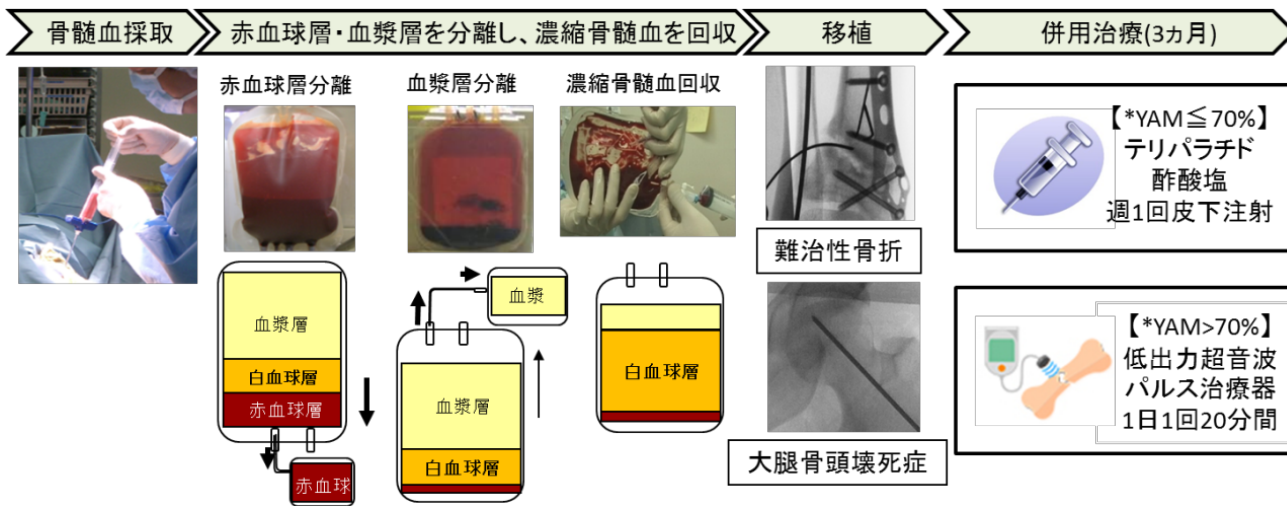
*YAM 値(Young Adult Mean、若年成人平均):骨粗鬆症の診断として、腰椎や大腿骨頭の骨密度を測定し、若年成人の骨密度を 100%とした場合に被験者の骨密度がどの程度かをパーセンテージ(%)で示したものです。70%未満は骨粗鬆症と診断されます。

② 治療期間

濃縮自家骨髄血移植法を行い、その後併用治療としてテリパラチド酢酸塩または低出力超音波パルス治療器による治療を3ヵ月間行います。入院期間は2-3週程度で、退院後は自宅・外来にて治療を継続します。

*濃縮自家骨髄血移植について

骨髄血の中には、骨を新たに作るために必要な成分が多く含まれていて、骨髄血からこうした成分を集め(骨髄血の濃縮)、骨の中に注入し(骨髄血の移植)、新しい骨の形成を促します。



全身麻酔後に両側前方の骨盤(腸骨稜)から骨髓内に針を刺入し、骨髓血を吸引採取します。300~400ml を目標に骨髓血を採取し、骨髓回収用バッグに回収します。その後、バッグを2度遠心し、無菌操作で赤血球層と血漿層を取り除いて20~40ml程度の濃縮自家骨髓血を作製します。最後に、病変部位の範囲に応じて1か所につき10~20ml程度の濃縮自家骨髓血を移植します。手術時間は、骨髓血の採取から移植まで約3時間程度です。1回の手術の中で、すべての作業を行います。

***テリパラチド酢酸塩について**

- ・テリパラチド酢酸塩は、ヒト副甲状腺ホルモン製剤です。
- ・骨形成促進効果があり骨粗鬆症の治療薬としてすでに使用されています。
- ・移植後に1回目の投与を行い、以後1週間に1度の頻度で3ヵ月間続けます。

***低出力超音波パルス治療器について**

- ・低出力超音波パルス治療器は、骨形成促進効果があり骨折の治療機器としてすでに使用されています。
- ・使用時期は、移植後から3ヵ月間です。1日1回20分間、ご自身で治療機器を操作します。

③後観察期間

治療期間が終了してから濃縮自家骨髓血移植後1年までの間に有害事象の有無および各評価項目を調査します。調査時期は、濃縮自家骨髓血移植3・6・9・12ヵ月後です。

調査項目や、評価スケジュールにつきましては、次ページの表(研究スケジュール表)にまとめました。合わせてご参考になさってください。

4. 研究への参加予定期間

前観察期間は1ヵ月程度、治療期間は3ヵ月程度、後観察期間は9ヵ月程度で、合わせて13ヵ月程度を予定しております。また、本研究全体の実施期間は、2016年1月1日または筑波大学認定再生医療等委員会の承認を受けた日から2021年9月30日まで(登録期間は2020年3月31日まで)を予定しています。

研究期間終了後も、あなたの診療情報を一定期間保存します。骨髄血試料については5年間、診療情報については10年間保管し、保管期間終了後は速やかに廃棄いたします。

5. 研究への参加予定人数

本研究に参加していただく目標登録人数は、全体で20症例として、濃縮自家骨髄血移植とテリパラチド酢酸塩との併用治療で10症例、濃縮自家骨髄血移植と低出力超音波パルス治療との併用治療で10症例を予定しています。

なお、2018年末までに目標症例数の20症例に到達しましたが、「濃縮自家骨髄血移植及びテリパラチド酢酸塩併用」となった症例は1症例と想定よりも少なかったため、新たに「濃縮自家骨髄血移植及びテリパラチド酢酸塩併用」症例に限定して5症例の追加実施を予定しています。

6. 研究への参加により想定される危険性・有害事象について

本研究では、濃縮自家骨髄血移植、テリパラチド酢酸塩、低出力超音波パルス治療器による治療を行います。本研究があなたに有益な成果をもたらすかは現時点では不明ですが、本研究の成果は将来の無腐性骨壊死や難治性骨折の治療、運動器疾患に対する骨新生治療の発展に寄与します。本研究があなたに与える可能性のある危険性とその対処方法をご説明します。

A) 濃縮自家骨髄血移植については、以下の危険性が考えられます。

- 創部の痛み
- 骨髄血を採取する骨盤前方部分(上前腸骨棘)の表皮感染
- 穿刺針による神経損傷(外側大腿皮神経損傷)や裂離骨折
- 移植部位の表皮・深部感染
- 移植した骨髄血に由来する造腫瘍性変化(腫瘍形成)

創部痛に関しては安静や鎮痛薬使用により症状の改善を図ります。感染に関しては創部の清潔管理と抗菌薬の使用にて対処を行います。神経損傷に関しては多くの場合時間経過と共に症状は改善しますが、合わせて内服薬等により症状の改善を図ります。裂離骨折に関しては、多くの場合は特に治療の必要はなく骨癒合(骨がくっつく)が得られるまで患部に負担をかけずに生活し症状の改善を図ります。

造腫瘍性変化については、これまでに濃縮自家骨髄血移植を行った中で1例も経験がなく、海外の報告でも濃縮骨髄血移植を行った1873名について移植後平均12.5(5-22)年で

移植部位での腫瘍形成が1例もなかったと報告されています。こうした報告から、有害事象が発生する可能性は高くないと考えておりますが、発生した場合にはその時点で最善とされる治療を行い対処いたします。

B) テリパラチド酢酸塩については、安全性評価試験で下記の症状が報告されています。

- 悪心・嘔吐
- 頭痛
- 倦怠感
- 腹部不快感
- めまい
- ショック・アナフィラキシー様症状

上記の事象が確認された場合、軽度のものであれば、症状の改善を図るための適切な治療を行います。重篤な場合はテリパラチド酢酸塩の使用を中止します。また、注射手技に伴う合併症として、誤って皮膚の下にある筋内や神経、血管内に注射を行うと、刺入部での疼痛や内出血、知覚障害、疼痛が出現することがあります。また、皮下でも同じ場所に繰り返し針を刺すことで、皮膚が硬く(硬結・癒痕形成)なることがあります。

C) 低出力超音波パルス器については、安全性評価試験で下記の症状が報告されています。

- 照射部位で筋肉のけいれん・こわばり・浮腫・腫脹・疼痛・しびれ・熱感といった症状が生じる場合があります。事象確認後、機器の使用を中止し症状の改善を図ります。
- 超音波を効率よく伝えるためにプローベが当たる部分に専用のゼリーを塗布しますが、このゼリーによって湿疹・発赤などが出ることがあります。事象確認後、ゼリーをふき取り、症状の改善を図ります。

7. 研究に参加されない場合の他の治療方法、研究終了後の対応について

本研究に参加されない場合、他の治療方法をご説明してあなたのご了解を頂いた上で治療を行います。他の治療方法としては、保存治療、骨穿孔術、骨切り術、自家骨移植術、人工関節全置換術といった治療があります。各治療方法については、以下をご参照ください。また、本研究が終了した後は通常診療の範囲で引き続き治療を継続いたします。

- 保存的治療

罹患部位への負荷による圧潰を防止するために安静や免荷を行います。安静・免荷により疼痛が緩和され、罹患部位がごく小さい場合にはこの治療法だけでも効果が期待できることがあります。しかし罹患部位に対する根治的治療ではないため、手術治療と組み合わせられることが多いとされています。

- 骨穿孔術

罹患部位の周囲に形成される骨硬化部位を穿孔し、周囲正常骨髄から罹患部位に骨髄細胞や成長因子を誘導して骨新生を促進させる方法です。罹患範囲が小さく圧潰がみ

られていない場合には圧潰・変形を抑制させる効果が期待されますが、罹患範囲が大きい場合には圧潰・変形へと進行することがあります。

- 骨切り術

骨を切離・回転させて罹患部位にかかる荷重負荷を軽減させる方法で、前方回転骨切り、後方回転骨切り、内反骨切りなどの方法があります。罹患範囲が大きい場合には圧潰・変形へと進行することがあります。また、骨切り・回転などが不十分な場合、圧潰・変形へと進行することがあります。

- 自家骨移植術

罹患部位を切除後、自家骨を移植する方法です。利点としては自家組織を移植できる点があります。しかしドナー(移植のために採取した骨)部位の疼痛、感染、骨折といった障害がみられたり、罹患領域が広範囲にわたる場合にはドナー不足となり圧潰・変形へと進行したりすることがあります。

- 人工関節置換術

罹患部位を切除して人工関節に置換させる方法です。股関節や膝関節の場合、標準的な外科的治療法として人工関節置換術が行われることが多く、手術手技の工夫や人工関節(器械)の改良により、近年良好な成績が報告されています。しかし、人工関節特有の合併症(人工関節の感染、弛み、脱臼)や耐用年数の点から、青壮年期での適応には慎重を要するとされています。

8. あなたの健康に被害が生じた場合について

参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせ下さい。ただちに適切な処置および治療を行います。また、それらの処置や治療は、当臨床研究のために加入している保険を用いて行います。

9. あなたの自由意思による同意について

本研究に対する協力の同意は、あなたの自由意思で決めてください。決して強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことは一切ありません。一旦、同意した後でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。ただし、同意を取り消された段階で、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、診療情報を廃棄することができない場合もあります。

10. この臨床研究に関する情報について

本研究に関して患者さんの参加継続の意思に影響を与えるような情報、例えば新たな効果や危険性についての情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。

11. 研究への参加を中止とする場合について

以下の各項目に該当する場合には、本研究への参加を中止とします。

- 1) 患者さんより研究中止の申し出があった場合
- 2) 除外基準に該当する事象が研究期間内におきた場合
- 3) 有害事象が発現し、研究の継続が困難となった場合
- 4) 研究責任医師等が有効性評価又は安全性確保の上で、研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

12. 個人情報保護について

本研究により得られたあなたの個人情報及び検査結果は、研究責任者と実施分担者が厳重に管理しますのであなたの同意なしに外部に漏れることはありません。あなたの検査結果など試験に関するデータは、個人情報を含まない記号化した番号により管理されますので、あなたの個人情報に関することがあなたの同意なしに外部に漏れることはありません。

閲覧資格を持った関係者(データ管理担当者やモニタリング担当者など)が医療記録を見る場合、また、この臨床研究データ及び結果が厚生労働省や筑波大学認定再生医療等委員会へ提出する資料の一部として、もしくは医学関係の学会や雑誌に報告されることがありますが、臨床試験参加者の個人情報が漏洩することはありません。

この臨床研究で得られたデータが、この臨床研究の目的以外に使用されることはありません。また、この臨床研究で得られた画像を学会や雑誌での発表で使用する場合は、画像解像度を落とし、モザイクを入れたりして、個人が同定できないように努めます。

13. 試料・情報の保存、使用方法、保存期間および廃棄の方法について

本研究では、あなたの診療情報や試料を一定期間保存します。骨髄血試料については5年間、診療情報については10年間保管し、保管期間終了後速やかに廃棄を行います。廃棄方法は、骨髄血試料は医療廃棄物としての破棄を、紙媒体はシュレッダーによる裁断破棄を、電子媒体は一切の保管情報の消去を行います。

また、現時点では特定できない将来の研究への利用や、他の研究機関への試料等の提供については、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について筑波大学認定再生医療等認定委員会で審査を受け承認された場合に限り、利用もしくは提供されることがあります。

14. 研究参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担

この臨床研究に参加することにより、あなたの金銭的負担が増えることはありません。また、この臨床研究を実施するためにあなたに対価をお支払することはありません。

本研究介入により起きた有害事象に対する検査、治療は研究代表者が本臨床研究のために加入している保険を用いて行います。

15. 本研究の倫理的妥当性について

この臨床研究はヘルシンキ宣言の趣旨に準じたものであり、筑波大学認定再生医療等委員会の承認を得た後、厚生労働省による届出・認可を受けており、十分な倫理的配慮がなされております。

16. 本研究の利益相反事項について

本研究は、研究責任者と研究分担者が責任を持って行っており、本研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために公正・公平な判断を曲げるようなことはありません。また、本研究を行うことについては、筑波大学認定再生医療等委員会の承認を得た後、厚生労働省による届出・認可を受け、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

本研究は、整形外科 運動器再生医療学講座の研究費により実施します。その中にはJA(全国農業協同組合連合会)および株式会社バイオメットからの奨学寄付金も含まれますが、本試験を実施するためのものではなく、広く一般的な学術研究の振興のためのものです。

低出力超音波パルス治療器に関して、無腐性骨壊死の方に対しては帝人ファーマ株式会社から当該治療機器の無償貸与を受けて実施します。帝人ファーマ株式会社は、当該治療機器に関する情報は提供しますが、試験の実施、解析、報告に係わることはありません。

本研究の研究代表者及び分担者には開示すべき利益相反はありません。ただし、研究分担医師である吉岡友和・菅谷久・谷口悠は、全国農業協同組合連合会および株式会社バイオメットより奨学寄付金を受領しています。

研究の実施が被験者の皆様の権利・利益をそこねることがないことを確認するため、研究代表者は本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな利益相反が生じていないか研究者に年に1回確認することとしています。

17. 知的財産権の帰属について

本研究により、特許権などの知的財産権が生じた場合、その権利は当院および研究遂行者に属します。

【本件に関するお問い合わせ先】

本研究について何かお知りになりたいこと、疑問点、健康状態に関する相談などがございましたら、担当医師または下記の相談窓口にご遠慮なくおたずね下さい。

本研究の責任医師： 三島 初 (筑波大学 医学医療系 整形外科 講師)
あなたの担当医師： (筑波大学附属病院 整形外科)

研究開始前の患者様

筑波大学 医学医療系 整形外科 (担当:三島)
TEL 029-853-3219 FAX 029-853-3162
e-mail: [REDACTED]

研究中、研究終了後の患者様

(平日 9:00-17:00)

筑波大学附属病院 整形外科外来(110外来)
TEL [REDACTED]

(夜間・休日)

筑波大学附属病院 事務当直
TEL [REDACTED]

* 整形外科 三島または当科オンコール医師を
お呼び出し下さい。

説明日 西暦 年 月 日
説明者 所属 整形外科

医師名(自署) _____

同意書

筑波大学附属病院長 殿

わたしは、「自家骨髄血を用いた骨新生治療」に関する治療の内容、成果ならびに合併症について十分な説明を受けました。また他の治療法についても説明を受け、本法を受けることに同意しなくても何ら不利益を受けないことも確認した上で、本法による治療を受けることに同意いたします。

ただし、この同意はあくまでも私自身の自由意思によるものであり、随時撤回できるものであることを確認致します。

西暦 年 月 日

患者氏名(自署) _____

わたしは、「自家骨髄血を用いた骨新生治療」に関する治療の内容、成果ならびに合併症について、書面および口頭により西暦 年 月 日に説明を行い、上記のとおり同意を得ました。

説明者 所属 整形外科

医師名(自署) _____

同意撤回書

筑波大学附属病院長 殿

私は「自家骨髄血を用いた骨新生治療」への参加に同意し、同意書に署名しましたが、その同意を撤回いたします。

西暦 年 月 日

氏名(自署) _____

「自家骨髄血を用いた骨新生治療」への参加の同意撤回を確認いたしました。

西暦 年 月 日

確認者
所属 _____

医師名(自署) _____