

患者さんにご家族の皆様へ

変形性膝関節症に対する 多血小板血漿関節内注射治療 (二重盲検無作為化比較試験)

(略称：変形性膝関節症に対する多血小板血漿治療)

についてのご説明

筑波大学附属病院では、患者さんご自身の末梢血を用いた変形性膝関節症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）

筑波大学附属病院整形外科では、膝関節痛を有する変形性膝関節症の方に対して多血小板血漿関節内注射治療の安全性試験を10名の患者さんに実施しました。その結果、本治療は安全性が高く、膝関節痛軽減効果が期待できることが示されました。

変形性膝関節症に対する従来の治療法として、日本ではヒアルロン酸関節内注射が行われています（保険診療として）。ヒアルロン酸の効能として変形性膝関節症に伴う症状の緩和作用が挙げられますが、変形性関節症に対する最新の国際治療ガイドライン（国際関節症学会、アメリカ整形外科学会など）では、ヒアルロン酸の治療効果が不明確または非推奨となっており、その有効性が揺らいでいる状況です。

多血小板血漿関節内注射治療の有効性は近年、国際的な研究で膝関節痛の軽減、膝関節機能の改善効果などが示唆されていますが、診療実態、治療背景の異なる日本での検証はなされておらず、当院で実施した安全性試験では、対象とした患者さんの数も少ないため、真の有効性が十分に明らかになったわけではありません。そこで、膝関節機能の改善効果を指標に多血小板血漿関節内注射治療とプラセボ（薬理作用のない生理食塩水）を関節内注射する2グループに分け、多血小板血漿の有効性を比較検証する臨床研究を計画しました。グループの分け方についてはコンピュータで無作為に割り付け、患者さんにも治療者側（外来主治医）にもどちらの治療が実施されたかを盲検化（わからない状態）して進めます。新しい治療法の真の有効性を検証するための方法であるためご理解のほどよろしくお願いいたします。

【変形性膝関節症とは】

一般には加齢に伴う身体の変化で、慢性的な経過で進行します。原因がはっきりとしないもの（一次性）と怪我（骨折や半月板・靭帯損傷）など何らかの原因に引き続いて生じてくるもの（二次性）に分けることができます。

患者さんの多くは膝の痛みや腫れ、動きの悪さ、日常生活の制限を主訴として病院を受診します。治療の目標は疼痛のコントロールと膝関節機能の改善です。

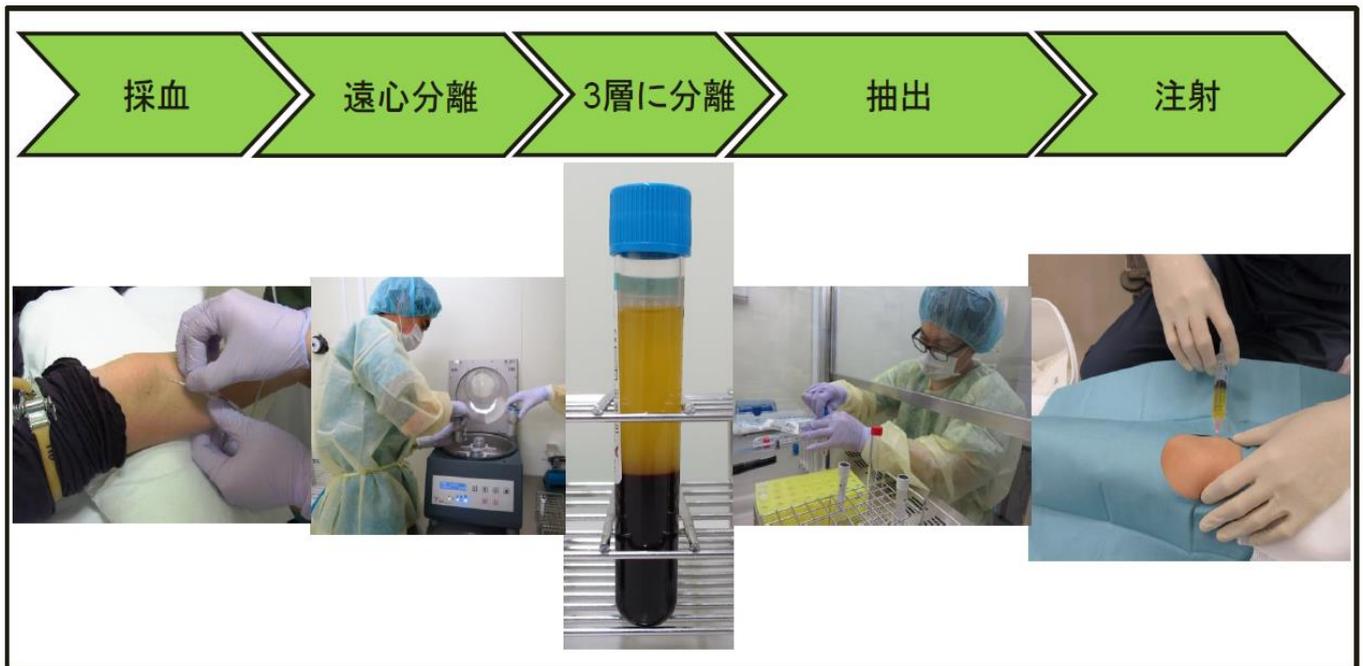
【多血小板血漿とは】

人間の血液は赤血球（全身へ酸素を運ぶ役割）、白血球（免疫その他、様々な役割を持つ細胞が存在）、血小板（出血したときの止血を担う）、血漿（血液の中の液体成分で、糊のような役割をもつタンパク質や成長因子という栄養成分を含む）といった成分で構成されています。血液を遠心分離した後に、これらのうちの血小板を多く含む血漿部分を抽出してきたものが、多血小板血漿です。血小板は止血機能以外に、そのなかに豊富な成長因子（栄養因子、細胞の機能を発揮させたり、細胞同士のネットワークをつなげたりする役割）を含むこ

とが分かっています。

これまで、日本では歯科・口腔外科や形成外科の領域で、骨形成（骨を作る）や創傷治癒（傷を治す）治療に応用されてきた歴史があり、欧米では、整形外科領域でもスポーツ選手の筋肉・腱などの外傷・障害治療に応用されています。近年、変形性膝関節症患者さんに対する多血小板血漿関節内注射の疼痛軽減効果が示唆されています。

【治療方法】



① 多血小板血漿の調製と関節内注射

患者さんご自身の腕から静脈血を約 36 mL 採血します。遠心分離を 1 回行い、赤血球・白血球・血漿の 3 層に分けられた層のうち、白血球直上の血漿層を合計 8.0 mL 抽出し、6.0 mL を関節内に注射します。採血は関節内注射を行う治療日にその都度行います（3回注射を行うのでその都度、計3回採血をします）。

採血は多血小板血漿群、プラセボ群のすべての方に同様に実施します。

② 治療期間

1 回目の注射から 24 週間を経過観察期間とします。外来受診からこの 24 週間を含む計 25 から 26 週間が本治療を行う「研究期間」となります。研究期間終了後は、引き続き変形性膝関節症に対する診療を継続いたします。プラセボ群に割り付けられた患者さんは研究期間終了後、ご希望に応じて多血小板血漿の関節内注射治療（6.0mL、3 回）を実施致します。

2. 目的

この研究の目的は、多血小板血漿関節内注射治療の有効性を確認することです。従来からの一般的治療法であるヒアルロン酸関節内注射の有効性が最新の国際ガイドライン上で不明確または非推奨となっている現況をふまえ、プラセボ（薬理効果のない生理食塩水）注射と比較します。具体的には治療前と比較し、治療開始後 6 カ月時点での膝関節機能の改善率を比較検証します。

3. 方法

(1) 本試験ではご参加いただける方にいくつか条件があり、その条件をすべて満たす方が対象となります。詳しくは担当者にお問い合わせください。

参加できる方

下記の全てを満たす方

- 1) 変形性膝関節症の診断基準を満たす
- 2) 同意取得時に満 20 歳以上 80 歳未満の男女
- 3) 3 か月以上続く膝関節痛（VAS が 35mm 以上）がある
- 4) 画像診断（単純 X 線）上、Kellgren-Lawrence 分類が 1-3
- 5) 関節水腫（診察、超音波・MRI 所見）または MRI で骨髄病変や滑膜炎を有する
- 6) 片膝のみの治療を要する
- 7) 全研究期間（治療開始後 24 週間）にわたって観察可能

参加できない方

検査や問診の結果、担当医師が本研究の対象として適当でないと判断した場合、あなたの意思に関わらず本研究に参加できません。

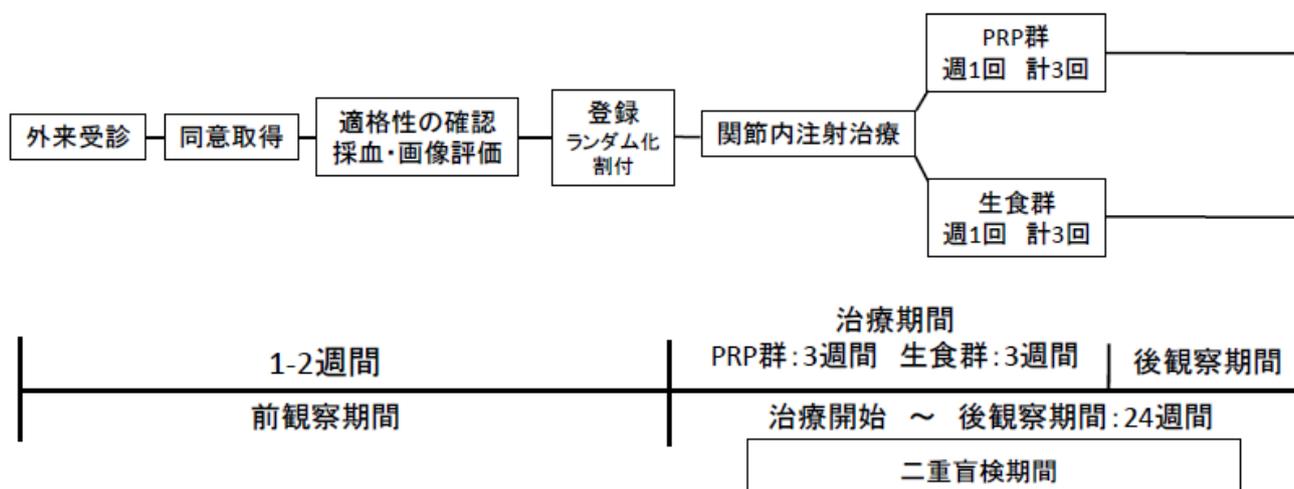
- 1) Body mass index (BMI) が 18.5 kg/m² 未満
- 2) BMI が 25 kg/m² 以上
- 3) 多関節痛を有する
- 4) 半月板損傷に伴う機械的症状（ひっかかり、ロッキング、クリック）がある
- 5) 下肢全長（両脚立位正面）X 線評価で股-膝-足関節角が 10° < 内反または外反がある
- 6) 6 か月以内に膝関節手術歴がある
- 7) 1 か月以内にヒアルロン酸関節内注射歴がある
- 8) 感染（化膿性膝関節炎・大腿骨/脛骨骨髄炎）の既往がある
- 9) 対象となる膝関節に皮膚疾患を有する
- 10) 易感染性宿主（糖尿病・免疫不全・慢性腎不全・肝硬変（Child-Pugh score の grade A-C）・免疫抑制剤使用など）

- 11) 自己免疫疾患（関節リウマチ・全身性エリテマトーデスなど各種膠原病）
- 12) 貧血（ヘモグロビン値 9.0 g/dl 未満）
- 13) 血液疾患（血友病など凝固・線溶系異常）
- 14) 抗凝固剤（アスピリン・ワーファリンなど）を使用している
- 15) 3か月以内にステロイド治療（内服または膝関節内注射）を受けた
- 16) 2週間以内に非ステロイド性抗炎症薬（Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）を内服した
- 17) 同意日前5年以内に悪性腫瘍の既往がある
- 18) 血小板数が 15 万/ μ L 未満である患者
- 19) その他、研究責任医師又は研究分担医師が対象として適切でないと判断した患者

(2) 治療方法について

本研究にご参加頂いた場合、2つのグループに割り付けられいずれかの治療を受けていただきます。1つは多血小板血漿で治療を行うグループ、もう1つはプラセボ（生理食塩水）で治療を行うグループです。あなたがどちらの治療になるかは、あなたご自身や担当医師が選ぶことはできません。「無作為化割り付け（むさくいかわりつけ）」という方法により、2分の1の確率でいずれかの治療のグループに決定されます。無作為化割り付けという方法は有効性や安全性などを公平に比べるために有効な方法として臨床研究で広く用いられています。

研究は以下の3つの段階からなります。



*PRP: platelet-rich plasma（多血小板血漿）、生食（生理食塩水：プラセボ）

①前観察期間

同意を頂いた後、適格性および変形性膝関節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割り付け、治療介入が可能かを判断し、実施症例として登録を行います。登録時に介入治療の割り付けが行われます。具体的には多血小板血漿群またはプラセボ群のどちらかに割り付けられます。

②治療期間

整形外科外来で治療を行います。多血小板血漿群、プラセボ群とも計3回、週に1回の頻度で関節内への注射を行います。したがって治療期間は多血小板血漿群、プラセボ群とも3週間となります。

*採血と多血小板血漿の調製について

患者さんご自身の腕から静脈血を約36 mL採血します。遠心分離を1回行い、赤血球・白血球・血漿の3層に分けられた層のうち、白血球直上の血漿層を合計8.0 mL抽出します。6.0 mLを関節内に注射し、残りの2.0 mLはその中に含まれる成長因子濃度を後に測定するために冷凍保存し、さらに一般細菌検査に提出します。関節内に水がたまっている方の場合は、水を抜いた後に、多血小板血漿の注射を行います。**採血は関節内注射を行う治療日にその都度行います（3回注射を行うのでその都度、計3回採血をします）。**採血予定時間の**6時間前以降（例：14時採血予定の場合、午前8時以降）は食事をしないようお願い致します。飲水（水やお茶など）は制限ありません。**注射後は、30分間ほど外来で経過観察させていただきます。注射後24時間は、お風呂には入らず、シャワー程度にしてください。

*生理食塩水について

人間の身体に存在する血液（液体成分）と浸透性が等しい0.9%濃度（蒸留水1000mLに対して塩化ナトリウム9gが含まれる）の生理食塩水です。臨床現場では水分欠乏時の補液として静脈へ点滴投与されることがあります。変形性膝関節症に対する薬理学的効果はありませんが、関節内注射治療の有効性を検証する臨床研究で一般的に使用されます。薬理学的効果がないにも関わらず、ある一定の疼痛軽減効果（プラセボ効果：心理的・暗示的治療効果）があることが明らかとなっています。

*併用禁止薬について

本研究期間中は多血小板血漿と生理食塩水それぞれの効果を適切に判定するために非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の内服と多血小板血漿、生理食塩水以外の関節内注射薬の併用を禁止します。ただし、痛みに対する救済処置として研究期間中にアセトアミ

ノフェンの頓用内服は許可致しますので、内服した日時と量を患者さんご自身で記載して頂きます。

③後観察期間

治療開始後 24 週までの間に各評価項目を調査します。調査時期は、1 回目の注射後 4、12、24 週後です。

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

本研究全体の実施期間は、特定認定再生医療等委員会の承認を受け、第2種再生医療として告示された日から3年間を予定しています。

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。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患者さんは、多血小板血漿群で15名、プラセボ群で15名の計30名を予定しています。

6. 研究への参加によってあなたが受ける利益

多血小板血漿群に割り付けられた場合：当院での安全性試験の結果では10名という限られた患者さんの数ではありますが、膝関節痛の軽減効果を認めており症状の改善という利益が見込めます。また、本研究結果から多血小板血漿治療の有効性が明らかとなった場合、新しい治療方法の確立に貢献できることができます。

プラセボ群に割り付けられた場合：生理食塩水は変形性膝関節症に対する薬理学的作用はありませんが、関節内注射という行為によるプラセボ（心理的・暗示的治療効果）としてのある一定の疼痛軽減効果が期待されます。また、観察期間終了後には、ご希望に応じて多血小板血漿治療を実施します。

7. 予想される不利益と起きた場合の対応について

A) 多血小板血漿治療では以下の危険性が考えられます。

- 採血部の痛み
- 採血部の皮下出血
- 採血部の神経損傷
- 注射部位の局所症状（痛み、こわばり、違和感、腫れ、かゆみ、しびれ、熱感）
- 感染（注射部位表層または膝関節内）

注射部位の局所症状に関しては、当院での安全性試験の結果から約60%に発生していますが、いずれも24から48時間以内に自然軽快しており、針を刺すことによる一時的な局所症状と考えられます。

その他の有害事象が発生する可能性は低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。

現在、日本国内で実施されている多血小板血漿治療は自費診療であり、その費用は

高額です。しかし、本研究は医師主導臨床研究として行われますので自費診療で患者さんが負担していた多血小板血漿注射（生理食塩水注射に割り付けられた場合も）に伴う費用は当科の研究費から負担します。それ以外の「治療前後の検査や診察などの基本診療費用」に関しては保険適応となります。

B) 生理食塩水（プラセボ群に割り付けられた場合も採血は行います）の場合

- 採血部の痛み
- 採血部の皮下出血
- 採血部の神経損傷
- 血液の喪失（各回 36mL、合計 108mL）
- 注射部位の局所症状（痛み、こわばり、違和感、腫れ、かゆみ、しびれ、熱感）
- 感染（注射部位表層または膝関節内）

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。重篤な場合は生理食塩水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、針刺入部やその周囲の疼痛、皮下出血、知覚障害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。

上記以外でも気になる症状が出た場合は医師に相談してください。

8. 研究に参加されない場合の他の治療方法、参加された場合の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（薬物療法、運動療法、装具療法）、骨切り術、人工膝関節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。

- 多血小板血漿治療
本研究に参加された方でプラセボ群（生理食塩水）に割り付けられた方は、研究終了後の膝の状態に応じて、ご自身の自由な意思のもとに多血小板血漿治療のご希望があれば多血小板血漿治療を行います。
- 保存的治療
 - ・薬物療法：痛み止め（炎症を抑える）の薬を内服、湿布や塗り薬（外用剤）を用います。
 - ・運動療法：大腿四頭筋を鍛え、膝関節の柔軟性を高めるようなストレッチを理学療法士の指導のもと行います。
 - ・装具療法：靴の中に入れるインソールや膝関節を保護する装具があります。

- 骨切り術

脛骨の内側を骨切りして、O脚を真っ直ぐな膝に矯正する手術です。下肢全体（股関節から足まで）のアライメント（重心がかかる軸）を整えることで疼痛の軽減効果が見込めます。しかしながら、変形が高度な場合は適応となりません。

- 人工膝関節置換術

罹患部位を切除して人工関節に置換させる方法です。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、すり減り、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。

9. あなたの健康に被害が生じた場合について

研究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。万一予測しなかった重篤な副作用が発生した場合、その健康被害に対して本研究で加入している臨床研究保険から補償を受けられることがあります。ただし、明らかに本試験に関連のない原因により損害が発生した場合は、その限りではありません。場合によってはあなたの健康保険を使って治療し、一部の費用を負担して頂きます。

10. 研究への自由意思による参加とその撤回について

今回参加をお願いする臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うもので、新しい治療方法を確立するために行います。この臨床研究は、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。ただし、本研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思に任せられます。たとえ参加されなくても、今後の治療においてあなたが不利益を被ることはありません。また、同意した後でも、いつでも取り消すことができます。参加しない場合や同意を取り消した場合でも、患者さんに最も適した治療を受けられ、治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ったりすることはありません。

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。

11. この臨床研究に関する情報について

あなたが本研究に参加されている間に、研究の内容に変更が生じたりあなた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。その際、研究参加を継続するかについてあらためてあなたの意思をお伺いします。

12. 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明らかとなった、または起きた場合
- 3) 重篤な有害事象が発生し、研究の継続が困難となった場合
- 4) 担当医師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

中止時には、安全性などの確認のため、検査や質問票で調査を行います。

また、試験を中止した場合でも、それまでに集められた記録などは重要な資料になりますので、試験の資料として利用することをご了承ください。

13. 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、研究責任者と研究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特定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、臨床研究参加者の個人情報が漏洩することはありません。

あなたの個人情報の保護には十分配慮いたしますのでご安心ください。

14. 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、あなたの診療情報を一定期間保存します。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、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特定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。

15. 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、あなたに対価をお支払することはありません。多血小板血漿群、プラセボ群のどちらに割りつけられても「関節内注射にかかる費用」は当科の

研究費で負担し、患者さんのご負担はありません。「関節内注射にかかる費用」以外の、通常の治療と共通する部分（診察・検査など）の費用は一般の保険診療（国民皆保険）と同様に患者さんご自身での一部負担となります。プラセボ群に割り付けられた患者さんは、観察期間終了後、多血小板血漿関節内注射をご希望される場合、同様に「関節内注射にかかる費用」は当科の研究費で負担し患者さんのご負担はありませんが、それ以外の通常の治療と共通する部分（診察・検査など）は従来通り保険診療での費用負担となります。

本研究介入により起きた有害事象に対する検査、治療は研究責任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。

16. 本研究の倫理的妥当性について

本臨床研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、「ヘルシンキ宣言」の（最新改訂版）の精神に基づいて実施されます。特定認定再生医療等委員会の承認（第2種再生医療）を得た後、厚生労働省への届出・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。

17. 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、特定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かと判断を受けたく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）および株式会社ジンマーバイオメットからの奨学寄附金も含まれますが、本研究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。

本研究の研究責任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と菅谷久は、全国農業協同組合連合会および株式会社ジンマーバイオメットより奨学寄附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、研究責任者は本研究の計画・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。

18. 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。

19. あなたに守っていただきたいこと

この試験に参加される場合は、次のことを守ってください。

- ① 担当医師の指示に従って来院し、必ず指定された治療、検査を受けてください。
都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。
- ② 他の病院を受診する場合は、必ず、担当医師へお知らせください。
- ③ いつもと体調が違うと感じた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。
- ④ このほかにも、担当医師からの注意事項や指示に従ってください。

【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： 山崎 正志 (筑波大学 医学医療系 整形外科 教授)
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：吉岡友和)
TEL 029-853-3219 FAX 029-853-3162
e-mail: _____

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 _____
(夜間・休日)

筑波大学附属病院 事務当直

TEL _____

* 整形外科 吉岡または当科オンコール医師をお呼び出し下さい。

説明日 平成 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、「変形性膝関節症に対する多血小板血漿治療」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。

平成 年 月 日

患者氏名（自署）

わたしは、「変形性膝関節症に対する多血小板血漿治療」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平成 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）

* 原本はカルテ保管、複写は患者さんに保管していただきます。

同 意 撤 回 書

筑波大学附属病院長 殿

私は「変形性膝関節症に対する多血小板血漿治療」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。

平成 年 月 日

氏名（自署）_____

「変形性膝関節症に対する多血小板血漿治療」への参加の同意撤回を確認いたしました。

平成 年 月 日

確認者

所属 整形外科

医師名（自署）_____

*原本はカルテ保管、複写は患者さんに保管していただきます。