

目次

1.背景及び試験実施の意義・必要性

2.試験の目的

3.試験の評価項目

- ◇ 3-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)
- ◇ 3-2 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

4.試験計画・試験デザイン

- ◇ 4-1 対象患者(適格基準)
 - 4-1-1 選択基準
 - 4-1-2 除外基準
- ◇ 4-2 試験のアウトライン
- ◇ 4-3 試験薬の概要
- ◇ 4-4 試験方法
 - 4-4-1 投与群
 - 4-4-2 増量・減量の目安等
 - 4-4-3 試験期間
 - 4-4-4 用法・用量
 - 4-4-5 併用薬及び併用療法

5.重篤な有害事象への対応

- ◇ 5-1 重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合
- ◇ 5-2 救済処置(必要に応じて規定する)

6.試験スケジュール(観察・検査・調査項目・実施期間)

7.インフォームド・コンセントの手順

8.試験の中止基準

- 9.被験者の登録方法・割付方法
- 10.試験実施期間
- 11.目標症例数
- 12.有効性及び安全性の評価方法
- 13.解析方法
- 14.審査委員会への報告義務
- 15.症例報告書(CRF)の取り扱い
- 16.記録の保存
- 17.健康被害に対する補償・賠償
- 18.予測される医療費(被験者の負担)
- 19.患者(被験者)に対する金銭の支払, 医療費の補助(ある場合)
- 20.研究資金
- 21.試験実施者及び連絡方法
- 22.参考資料, 文献リスト

1. 背景および試験実施の意義・必要性

人口の高齢化に伴い、高齢男性の QOL 向上が問われており、近年は学際的な視点から各種取り組みがすすめられている。その一環としてアンチエイジング医療が脚光を浴びる中、高齢男性の性ホルモン低下に起因する合併症に対する医療の必要性が認識されつつある。従来から、ホルモン補充療法に対する取り組みには大きな性差が存在し、更年期女性に対するエストロゲン補充療法が広く普及してきた一方で、男性に対するアンドロゲン補充療法：androgen replacement therapy (ART) は未だ発展途と言わざるをえない。

男性ホルモンの部分的欠乏による諸症状からなる症候群と定義されている、加齢男性性腺機能低下症：Late-onset hypogonadism (LOH)、あるいは Partial androgen deficiency of the aging male (PADAM) は、これまで本邦においては単なる“加齢に伴う一般現象”と理解され、医療行政からも顧みられることなく、ほとんど医療の対象にならなかった。また、一部の医療機関ではアンドロゲン補充療法の有用性に関するエビデンスが欠落したまま、男性更年期障害という主観的、経験的な診断に基づいてアンドロゲン補充療法が施行されていた経緯がある。

一方、欧米における男性ホルモン低下に伴う症候群は、1980 年代より老年病学や生殖内分泌学の一領域として注目されており、中高年男性に対するホルモン補充に対する様々な提唱と多くの検討がなされてきた。当初は、加齢によるアンドロゲン低下に伴う病態を、男性更年期障害という表現ではなく、Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) や PADAM と表現していたが、2005 年頃からは同病態に対して LOH 症候群という診断名が推奨されるに至った^{1)~3)}。国外では低アンドロゲンを呈する中高年男性に対する ART の有効性を検討した報告が散見されるが、対象症例数が少なく、その大部分は推奨グレードの低い論文である⁴⁾。このように LOH 症候群に対する ART の有効性は、国内外を問わず未だに確立されておらず、その有効性を検証するためには、大規模な RCT の実施が必要不可欠である。

本研究では、まず高齢男性の性ホルモン低下に起因する諸症候を呈する病態を LOH 症候群と定義し、「LOH 症候群診療の手引き」に基づいて、診断、治療、ART における副作用の回避と監視、治療後の評価に関するエビデンスの創出を指向することを究極の目標としている。今回は、LOH 症候群に対するアンドロゲン補充療法の有効性に関する臨床試験を予定し、そのエビデンスレベルを高めるべく、国内のいくつかの大学病院を中心とした多施設共同の大規模な RCT を計画した。

2. 試験の目的

LOH 症候群に対するアンドロゲン補充療法 (ART) の有効性および安全性を、コントロール群 (テストステロン非投与) とのランダム化した比較試験により検討する。

3. 試験の評価項目

1) 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

ART 前後における LOH 症候群に伴う主観的な諸症状の改善度について健康関連 QOL 質問紙(別紙)と AMS スコア(別紙)を用いて評価する。

2) 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

以下の項目について, ART 施行前後で比較検討する。

- ① 有害反応(副作用)の発現率
- ② PSA の動向
- ③ 糖代謝, 脂質代謝に対する影響
- ④ メタボリックシンドロームに対する効果
- ⑤ 骨塩量 BMD の変化, 骨折出現の有無
- ⑥ 脂肪・筋肉量, 筋力の変化
- ⑦ 性機能, 排尿症状の変化

4. 試験計画・試験デザイン

1) 対象患者(適格基準)

テストステロンの低下が認められ, 以下の患者選択基準および除外基準を満たす患者を対象とする。

① 選択基準

1. 血清フリーテストステロン値が 11.8 pg/ml 未満
2. PSA が 2.0 ng/ml 未満
3. 年齢: 40 歳以上, 90 歳未満の男性(同意取得時)
4. 本試験の開始前に本人からの文書による同意が得られた症例
5. performance status (PS) が 0 から 2 の症例
6. 外来通院が可能で, 定期的な採血, 検査が可能な症例。
7. 主要臓器機能が保たれている症例
 - $12,000 > \text{白血球数}(\text{個}/\text{mm}^3) \geq 2,000$
 - $18 > \text{ヘモグロビン}(\text{g}/\text{dL}) \geq 9.5$
 - $\text{血小板数}(\text{個}/\text{mm}^3) \geq 1.0 \times 10^4$
 - GOT, GPT, 総ビリルビン \leq 施設基準値上限の 2 倍
 - 血清クレアチニン \leq 施設基準値上限の 1.25 倍
8. 入院を要するような高度な合併症のない症例

② 除外基準

1. 抗うつ薬(メジャー・トランキナイザー)内服中の症例
2. テストステロン製剤に対し、過敏症の既往のある症例
3. 5 α -還元酵素 II 型阻害薬(フィナステリド)内服中の症例
4. 睡眠時無呼吸症候群を呈する症例
5. 前立腺癌と既に診断されている症例
6. 1年以内に心筋梗塞の既往歴がある症例
7. 重度高血圧症(収縮期血圧>180mmHg)を有する症例
8. 本実験計画書に規定された問診, 処置, 検査等の施行が困難と判断された症例
9. その他, 本試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した症例

2) 試験のアウトライン

- ① 40歳以上, 90歳未満の男性を対象に, 血清フリーテストステロンとPSAを無料で測定し, 適格症例をリクルートする。(説明書は別紙)
- ② 封筒法を用いた無作為化によって, 組み入れ対象を2群に割付し, プラセボによるrun-in期間は設けずに, 即時型ART投与群と遅延型ART投与群間で, 治療効果を比較検討する.
 1. 即時型ART投与群は, 直ちに1年間のテストステロンを投与する. 但し, 1年間のテストステロン投与後, 患者の希望に応じてテストステロン投与を継続してもよい.
 2. 遅延型ART投与群は, テストステロンを非投与のまま, 1年間の経過観察をする. 但し, 1年間の経過観察後, 患者の希望に応じてテストステロンの投与を施行してもよい.
- ③ 軽度の糖尿病, 高血圧症, あるいは高脂血症等に対して内科加療中で, テストステロンの低下を呈する症例においても, 各疾患に対する標準的治療にARTを加えた併用効果を検証する.
- ④ ART開始後の血液検査は16週後, 28週後, 52週後とし, 検査値に基づいて治療の延期あるいは中止を考慮.
- ⑤ ARTの有効性が認められた症例に関しては, 治療終了後における効果の持続性も検証するため, 4週間の追跡期間を加える.
- ⑥ 得られた各種データに対しては, 後述する方法で統計学的解析を加え, 治療効果を評価する.
- ⑦ プロトコールに従いテストステロン1年間の投与が継続された症例をプロトコール治療の完了とする.

1. 患者の都合により、来院せずなどの理由で試験の継続が困難になった場合などを脱落とする。
2. 以下のいずれかに該当した場合は試験を終了とする。
 - プロトコール治療脱落となった場合
 - 重篤な有害事象が出現した場合
 - PSAの上昇が認められた場合（詳細は後述）
 - 試験期間内に死亡した場合

※ ただし死亡例以外は研究期間終了時に転帰について確認する

3) 試験薬の概要

【エンアルモンデポー250】

- ① 剤形:油溶注射液
- ② 規格・含量:1管1ml中, エナント酸テストステロン・250mg含有
- ③ 一般名:エナント酸テストステロン (洋名:testosterone enanthate)
- ④ 化学名:3-oxo-4-androsten-17 β -yl heptanoate
- ⑤ 製造・発売会社:あすか製薬株式会社
- ⑥ 薬物動態

エナント酸テストステロンは筋肉内投与後、徐々に放出されテストステロンとエナント酸に分かれる。健康成人男子にエナント酸テストステロン投与後の血中テストステロン値は投与1～3日後に最高に達し、約3～5日の半減期で消失。尿中糞便中排泄比は約9:1。(外国データ)

⑦ 薬効薬理

男性ホルモンは雄性動物の性器系を发育させるとともに、第二次性徴の発現に関与し、次の作用を示す。

1. 去勢雄性動物の前立腺、精囊等の副性器の萎縮を防止し、あるいは回復させる(ラット)。
2. 精巢の精細管に作用して精子形成を促進する(ラット)。
3. 脳下垂体性ゴナドトロピンの分泌を抑制する(ラット)。
4. 去勢ニワトリの鶏冠を肥大发育させる。
5. 赤血球の生成を促進する(ラット)。

⑧ 主な薬剤有害反応(副作用)

1. 過敏症:過敏症状
2. 肝臓:肝機能検査値の異常
3. 内分泌:陰茎肥大, 持続勃起症, 大量投与による精巣機能抑制(精巣萎)

- 縮, 精子減少, 精液減少等)
4. 精神神経系: 多幸症状
 5. 皮膚: 脱毛, 皮膚色調の変化(紅斑等)
 6. 投与部位: 疼痛, 硬結

総計 1007 例における副作用の発現頻度の臨床検討

副作用	例数	頻度(%)	副作用	例数	頻度(%)
嘔声	81	8.04	体重増加	3	0.29
多毛	76	7.55	搔痒感	3	0.29
ざ瘡	35	3.47	頭部秕糠疹	3	0.29
性欲亢進	28	2.78	注射部疼痛	3	0.29
浮腫	27	2.68	不眠	2	0.19
のぼせ	17	1.69	早発心収縮	2	0.19
月経異常	15	1.49	嘔吐	1	0.19
体重減少	15	1.49	頭痛	1	0.19
不正出血	12	1.19	男性化	1	0.19
口渇	7	0.69	骨格過度成長	1	0.19
落毛	6	0.59	舌痛	1	0.19
帯下	5	0.49	下痢	1	0.19
高 Ca 血症	5	0.49	陰核肥大	数例	—
不安	4	0.39			

⑨ 試験薬の管理手順

1. 貯法: 冷所, 暗所, 遮光, 室温保存
2. 交付・保管・管理・回収

4) 試験方法

① 投与群

1. 即時型 ART 群 200 症例
2. 遅延型 ART 群 200 症例

② 増量・減量の目安等

以下のいずれかに該当する場合はテストステロン投与を延期する

1. 臨床症状において重度または重篤な有害事象が生じた場合.
2. 臨床検査において重度または重篤な有害事象が生じた場合.
3. 患者が投与の延期を申し出た場合.

※重度, 重篤とは各々CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版の Grade 3, 4 に相当する.

以下の全てを満たす場合はテストステロン投与を再開することができる.

1. 臨床症状において重度または重篤な有害事象が Grade 2 以下になった場合.
2. 臨床検査において重度または重篤な有害事象が Grade 2 以下になった場合.
3. 患者が投与の再開に同意した場合.

③ 試験期間

1 回目の投与は, 同意が得られた日より 1~4 週以内に行う. 各投与間隔は有害事象の状況に応じて最大 3 週間まで延期できる.

④ 用法・用量

テストステロン投与群は, エナルモンデポー250 の筋肉内注射を 4 週に 1 回施行する.

⑤ 併用薬および併用療法

併用禁止薬および禁止療法

大うつ病に対する抗鬱薬(メジャーランキナイザー)との併用

男性型脱毛症に対する 5 α -還元酵素 II 型阻害薬との併用

併用可能薬・可能療法

試験薬の投与後に, 肝機能検査値の異常が認められ, その対策としての肝保護剤の投与は可.

5. 重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象および予測できない新たな事象が発現した場合

試験責任医師または分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床研究審査委員会に速やかに報告する.

6. 試験スケジュール(観察・検査・調査項目・実施期間)

1) 登録前評価項目

① 患者背景

1. 体重
2. performance status (PS)
3. 合併症の有無
4. 薬剤, その他にアレルギー歴の有無

② 現疾患の状態

1. 大うつ病, 気分障害にて抗うつ剤内服中の症例を除外
2. 前立腺癌症例を除外

③ 臨床検査

1. 血算:白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
2. 生化学血液: TP, Alb, AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ALP, LDH, T-Bil, D-Bil, TG, TC, HDL-C, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, Ca, P
3. ホルモン・腫瘍マーカー: free-T, PSA

特殊採血: 高分子アディポネクチン, 高感度 CRP (オプション)

2) 試験開始直前の検査と評価

① 理学的検査

1. 身長・体重, BMI
2. ウエスト周囲(臍周囲)
3. 血圧
4. 握力(左右)

② 体脂肪率

高精度体脂肪計による脂肪量, 筋肉量の評価

③ 画像生理検査

心電図

④ 骨塩定量(DEXA 法): 腰椎における評価

⑤ 採血

1. 血算:白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
2. 生化学: TP, Alb, AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ALP, LDH, T-Bil, D-Bil, TG, TC, HDL-C, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, Ca, P
3. 耐糖能: FBS, HbA1c
4. オプション: 高分子アディポネクチン, 高感度 CRP 等

- ⑥ 検尿:蛋白,糖,潜血
- ⑦ 質問紙による自覚症状の評価
 - 1. AMSスコア:LOH症候群に起因した自覚症状の評価
 - 2. SF-36:包括的健康関連 QOL 尺度
 - 3. IPSS:国際前立腺症状スコア
 - 4. IIEF-5:国際勃起機能スコア
- 3) 試験中の検査と評価
 - ① 臨床症状:
 - 1. 疲労感, 抑鬱, 短気などに伴う気分変動
 - 2. 体毛と皮膚の変化
 - 3. 睡眠障害
 - ② 臨床検査
 - 1. 採血
 - 血算:白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
 - 生化学:TP, Alb, AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ALP, LDH, T-Bil, D-Bil, TG, TC, HDL-C, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, Ca, P
 - 耐糖能:FBS, HbA1c
 - オプション:高分子アディポネクチン, 高感度 CRP 等
 - 2. 尿検査:蛋白,糖,潜血
 - ③ 有害事象
- 4) 試験終了後または中止時の検査と評価
 - ① 臨床症状
 - ② 臨床検査
 - 1. 採血
 - 血算:白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
 - 生化学:TP, Alb, AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ALP, LDH, T-Bil, D-Bil, TG, TC, HDL-C, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, Ca, P
 - 耐糖能:FBS, HbA1c
 - オプション:高分子アディポネクチン, 高感度 CRP, IRI 等
 - 2. 尿検査:蛋白,糖,潜血
 - ③ 質問紙による自覚症状の評価
 - 1. AMSスコア:LOH症候群に起因した自覚症状の評価
 - 2. SF-36:包括的健康関連 QOL 尺度

3. IPSS: 国際前立腺症状スコア

4. IIEF-5: 国際勃起機能スコア

④ 有害事象

検査スケジュール

項目	同意前	試験 開始前	試験開始後		
			16週	28週	52週
患者背景	○				
採血・検尿	○	○	○	○	○
理学的検査		○	○	○	○
画像生理検査		○			○
質問紙記入		○			○
有害事象			○	○	○

5) 有害事象について

「有害事象」とは試験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。そのうち、本試験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を「有害反応（副作用）」とする。

有害事象／有害反応（副作用）の評価には、CTCAE v3.0 日本語訳COG/JSC O版を用いる。CTCAEのカテゴリーにない有害事象の grading に際しては、それぞれ以下の一般的規準にもっとも近いものに grading する。（Grade 0 は正常、Grade 5 は有害事象による死亡）。

① Grade 1：軽度の有害事象

軽度、治療を要さない、症状がない画像所見異常／検査値異常

② Grade 2：中等度の有害事象

最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。

- ③ Grade 3 : 高度の有害事象
入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する.
- ④ Grade 4 : 生命を脅かす, または活動不能/動作不能となる有害事象急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など.
集中治療や緊急処置 (緊急 IVR/治療的内視鏡/手術など) を要する.

試験薬との因果関係は、以下の3区分で判定する.

- 0: 関連なし
- 1: 関連あるかもしれない
- 2: 関連あり

上記判定のうち, 因果関係を否定できない場合(上記判定の1, 2)を試験薬による有害反応(副作用)とする. 因果関係を「0:関連なし」と判定した場合は, その根拠を症例報告書に記載する.

7. インフォームド・コンセントの手順

登録に先立って, 担当医師は患者本人に IRB 承認が得られた患者説明同意文書を本人に渡し, 以下の内容を口頭で詳しく説明する.

- 1) 臨床研究は治療以外に研究を伴うこと.
- 2) 臨床研究の目的
- 3) 臨床研究の方法
- 4) 被検者の臨床研究への参加期間
- 5) 臨床研究に参加予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便
- 7) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
- 8) 臨床研究への参加は被験者の自由意思によるもので, 臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること. また, これによって被験者が不利な扱いを受けないこと
- 9) 臨床研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- 10) 臨床研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 11) 被験者の秘密が保全されることを条件に当院臨床研究審査委員会が原医療記録を

閲覧できること

- 12) 臨床研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 13) 臨床研究に参加した場合の費用と健康被害を受けた場合の治療及び補償
- 14) 他の薬剤に関する事項
- 15) 臨床研究責任医師の氏名・職名・連絡先
- 16) 被験者が守るべき事項
- 17) 当該臨床研究に関する照会連絡先

試験について患者説明同意文書を用いて説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、本試験の同意書または施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本はカルテに保管する。

8. 試験の中止基準

以下のいずれかに該当した場合は投与を中止とする。

- 1) PSA が4.0 ng/ml 以上あるいは6ヶ月間のPSA 上昇速度が0.5 ng/ml 以上の場合。
- 2) 投与を延期した場合、直近の投与から2ヶ月を越えても投与の再開規準が満たされない場合。
- 3) 重篤な有害事象が発生し、プロトコール治療が継続できないと判断された場合。
- 4) 対象が不適格であることが、投与後に判明した場合。
- 5) 有害事象と関連する理由により患者から中止の申し出があった場合。
- 6) 有害事象と関連しない理由により患者から中止の申し出があった場合。
- 7) プロトコール治療中に死亡した場合。
- 8) その他、担当医師が投与中止の必要を認めた場合。

9. 被験者の登録方法・割付方法

登録の手順

臨床的に本試験の対象と判断される患者について、下記の手順で患者の登録を行う。

割付・解析センター：金沢大学院大学医学系研究科集学的治療学

症例登録用 FAX 番号 076-222-6726

電話番号 076-265-2393

症例登録可能日(原則として)月曜日～金曜日(祝祭日・年末年始を除く)

症例登録可能時間

1) 仮登録

担当医師は患者に説明を行い文書にて同意を得た後に、症例適格規準を満たしていることを確認し、「症例仮登録票」(別添付資料 A)に必要事項を記入の上、割付・解析センターへFAXにて症例の仮登録を行う。

2) 本登録

割付・解析センターは症例が適格規準を満たしていることを再度確認の上、即時型 ART 群あるいは遅延型 ART 群に割付し、「症例可否連絡票」に登録番号と割り付けた群を記入し、担当医師に Fax にて伝える。(処理の都合上、30 分程度時間を要する)「開始登録票」(別添付資料 B)に必要事項を記入の上、割付・解析センターへFAXにて本登録を行う。

- ただし、すでに紹介等で診断が確定しており、本試験の患者選択基準を満たしていると判断された患者については、文書で本試験に対する同意が得られれば仮登録と本登録を同時におこなってよい。

3) ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって ART 群は割付・解析センターで最小化法を用いて、即時型と遅延型とにランダムに割り付けられる。ランダム割付に際しては、糖あるいは脂質代謝異常の有無を調整因子とする。

10. 試験実施期間

- 1) 登録期間:1年間(平成 19 年 10 月～平成 20 年 9 月)
- 2) 追跡期間:登録より最短1年半年間
- 3) 総研究期間:3年間

なお、新しい臨床成績の公表、盲検下のレビューの結果により、症例数と閾値の設定根拠の見直しと変更を行う可能性がある。また、症例登録状況を勘案して、症例登録期間・最終解析およびこれらの公表の時期を変更する可能性がある。これらの検討は試験調整委員会が行い、研究代表者とアドバイザーが協議して決定する。

11. 目標症例数

予定登録数 1000 例 (即時型 ART 群 500 例, 遅延型 ART 群 500 例)
 当院 400 例 (即時型 ART 群 200 例, 遅延型 ART 群 200 例)

本試験の主たる解析目的は、LOH 症候群における様々な自・他覚症状が ART によって改善されるか否かを大規模な RCT で検証することであり、目標症例数を 1000 例に設定した。

12. 有効性および安全性の評価方法

1) 健康関連 QOL に対する ART の有効性(主要評価項目)

- ① 投与終了または中止後 4～12 週間に有効性を判定する。
- ② ART の有効性については、治療前後で SF-36 と AMS の質問紙を用いて、QOL の改善、LOH 症候群の自覚症状の改善を評価。
- ③ 担当医師が健康関連 QOL の改善度について、効果判定をした後、解析センターがそれらを総合的に判断して最終効果を判定する

2) 各セカンダリーエンドポイントの評価

- ① 糖代謝、脂質代謝に対する影響
ART 施行前と施行後の経時的な血液検査(FBS, HbA1c, TG, TC, HDL-C, LDL-C)にて評価する。
- ② メタボリックシンドロームに対する効果
上記の糖代謝、脂質代謝に加えて、血圧測定、ウエスト周囲測定にて、改善度を評価する。
- ③ 骨塩量の変化、骨折の有無
ART 前と終了後で骨塩定量(DEXA 法)を施行し、腰椎の BMD を測定し、その変化を評価する。
- ④ 脂肪・筋肉量、筋力の変化
高精度体脂肪計を用いて、治療前と治療開始後3ヶ月毎に内臓脂肪量と筋肉量を測定し、脂肪量の増加と筋肉量の減少が認められるか評価す。また、筋力の変化に関しては、定期的な握力測定にて代用する。
- ⑤ 性機能、排尿症状の変化
治療前後で IIEF-5, IPSS のアンケートを施行し、勃起能と排尿症状の改善が認められるか評価する。

3) 安全性の評価(副次的評価項目)

- ① 自覚症状・他覚所見・臨床検査値の有害事象に関する以下の項目について、担当医師が判定する。
- ② 投与直後に認められた有害事象名、発現日、最悪日と grade, 重篤性, 転帰, 転帰日, 因果関係, 起因薬剤, テストステロンの処置, その他の処置, テストス

テロン以外に考えられる要因。

- ③ なお、有害事象の grade は CTCAE v.3.0 の日本語訳 JCOG 版に従い判定する。
- 4) PSA の動向(副次的評価項目)
 - ① PSA の増加率については、Morales らは 22 の ART 臨床試験(45-89 歳の 583 例)の中で、16 試験では PSA は上昇しなかったが、6 試験で PSA の増加を認めたと報告している:
 - ② この報告を踏まえて、PSA の増加率が 0.7-0.9 ng/ml/年なら、3-6 ヶ月毎の PSA 再検が推奨される。
 - ③ 本試験における PSA モニタの基準は、1.0 ng/ml/年あるいは 0.5 ng/ml/6 ヶ月以上の上昇が認められた場合に ART を中止する。

13. 解析方法

- 1) 解析対象集団は、本登録された全症例とする。背景因子の分析については、尺度の応じた集計と群間の差の検討を検定の p 値を通じて行う。
- 2) 検定手法としては、順序カテゴリーに対しては Wilcoxon 順位和検定、2値データおよび多値名義データに対しては χ^2 検定(あるいは χ^2 に基づく直接確率検定)で群間比較を行う。
- 3) 仮説検定においては有意水準 5% の片側検定を行うこととし、検定統計量および正確な p 値を記載する。
- 4) 推定値については可能な限り信頼区間を提示し、その信頼区間は 95% とする。
- 5) 群間比較については、上記集団を対象として Intention to Treat の原則に従い割り付け群間で行う。
- 6) 参考として、試験実施計画書に適合した治療を行われた治療群間の比較も行う。
- 7) 適合の判定は上記のように可能な限り盲検下で試験調整委員会が行う。

14. 審査委員会への報告義務

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合
- 2) プロトコールの変更を行う場合
- 3) 終了若しくは中止する場合
- 4) 実施計画書からの逸脱があった場合

15. 症例報告書(CRT)の取り扱い

治療遵守状況を含む症例の取り扱いは、データ解析前に以下の規準に従い試験調整委員会が可能な限り割り付け群をマスクして行う。

- 1) 不適格症例
- 2) プロトコル通りの治療が可能であった症例
- 3) プロトコル通りの治療ができなかった症例
 - ① 有害事象による中止症例
 - ② 有害事象と関連しない理由による中止症例（転居など）
 - ③ 同意の撤回
 - ④ プロトコル不遵守症例

16. 記録の保存

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限および提出方法は以下のとおりである。

- ① 症例登録票：FAX で割付・解析センターに送付する。
- ② 症例報告書
 1. 12 回投与完了または投与中止となった時点で Web 上の症例報告書に必要な事項を入力する。
 2. 有効性判定終了後は 4 週以内に、Web 上の症例報告書に必要な事項を入力する。死亡・脱落等で有効性判定ができなかった症例については、死亡・脱落などの確認後 4 週以内に、Web 上の症例報告書に必要な事項を入力する。
 3. 死亡例以外は、研究期間終了後 4 週以内に、転帰の確認まで行い、Web 上の症例報告書に必要な事項を入力する。

【登録票送付先】 割付・解析センター

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学(泌尿器科学教室)

FAX:076-265-2393 TEL:076-222-6726

17. 健康被害に対する補償・賠償

本試験の治療によって健康被害が生じた場合の特別な補償制度はないため、当該施設で最善の治療を行う。治療費は保険を使用した場合の一般診療で行う。賠償責任に至った場合には、病院並びに医師個人が加入している医師賠償責任保険の範囲内にて対応する。

18. 予測される医療費(被験者の負担)

本試験の治療法は、現在の医療保険では LOH 症候群に対しての適応が認められていないため、本試験にかかる薬剤費用は当方の研究費で負担するが、その他の検査に関わる諸費用は医療保険制度に従って請求と支払いがなされる。

19. 試験実施者および連絡方法

1) 本研究組織を、LOH 症候群に対する ART 研究班と呼ぶ。

2) 研究代表者

➤ 並木幹夫

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学

〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

(主な業務内容)

本試験の統括責任者として、本試験の運営を行う。また、試験実施計画書の内容の細目および試験中に生じた試験実施計画書の解釈上の疑義の調整を行う。

3) 試験実施医療機関・試験責任(分担)医師

① 金沢大学医学部附属病院

〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

● 大学院医学系研究科恒常性制御学

篁 俊成:准教授

安藤 仁:助教

● 大学院大学研究科臓器機能制御学

武田仁勇:准教授

米田 隆:助教

八木邦公:助教

● 大学院大学研究科集学的治療学

並木幹夫:教授

高 榮哲:准教授

小中弘之:講師

② 金沢医科大学附属病院

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1 TEL 076-286-3511

● 老齢内科

中橋 毅:教授

- ③ 金沢社会保険病院
〒920-8610 石川県金沢市沖町ハ 15 番地 TEL 076-252-2200
- 内科
 - 中条大輔: 医長
 - 泌尿器科
 - 高島三洋: 部長
- ④ 金沢赤十字病院
〒921-8162 石川県金沢市三馬 2-251 TEL 076-242-8131
- 内科
 - 西村泰行: 部長
 - 安藤 仁: 非常勤
- ⑤ 芳珠記念病院
〒923-1226 石川県能美市緑が丘 11-71 TEL 0761-51-5551
- 外科
 - 仲井培雄: 理事長
 - 上田 博: 院長
 - 内科
 - 米田 隆: 非常勤
 - 泌尿器科
 - 水野 剛: 医長
- ⑥ 千葉大学医学部附属病院
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 TEL 043-222-7171
- 泌尿器科
 - 市川智彦: 教授
 - 今本 敬: 講師
 - 糖尿病・代謝内分泌内科
 - 瀧野一郎: 准教授
- ⑦ 大阪大学医学部附属病院
〒565-0781 大阪府吹田市山田丘 2-2 TEL 06-6879-5111
- 老年・腎臓内科
 - 楽木宏美: 教授
 - 泌尿器科
 - 辻村 晃: 講師

松岡庸洋:助教

⑧ 京都府立医科大学附属病院

〒602-8566 京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465

TEL 075-251-5111

● 泌尿器科

三木恒治:教授

邵 仁哲:助教

● 内分泌・糖尿病・代謝内科

中村直登:教授

福井道明:講師

⑨ 国際医療福祉大学病院

〒329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3 TEL 0287-37-2221

● 内科

樋渡正夫:教授

● 泌尿器科

岩本晃明:教授

⑩ 大船中央病院

〒247 神奈川県鎌倉市大船 6-2-24 TEL 0467-45-2111

● 内科

水野 治:副院長

● 検診科

辛島 仁:部長

● 泌尿器科

松下知彦:部長

4) 統計解析

➤ 折笠秀樹

富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学

〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地 TEL 076-434-2281

(主な業務内容)

本試験の統計的側面に責任を持ち、データの取り扱い確定後に統計解析業務を行う。

5) 研究事務局

➤ 小中弘之