

Series

EQUATOR Network から得られる、 質の高い研究報告のための国際ルール —— ①

SPIRIT 2013 ステートメント：33 項目のチェックリストを 網羅することが、質の高い臨床試験プロトコル作成の第一歩

株式会社エディット

小貫美恵子

連載にあたって：EQUATOR Network とは

論文発表は研究の最終段階である。しかし、貴重な研究データが得られたにもかかわらず、その報告論文の質が低いために正当に評価されないことは決して少なくない。そこで現在では、研究報告（論文）に関して一定の質を担保するためのベースとして国際医学雑誌編集者委員会（ICMJE）による「生物医学雑誌への統一投稿規定」が利用されており、実際、多くの学術誌で投稿規定の基準となっている。最近ではさらに、研究のタイプに応じたさまざまな研究報告に関する国際ルールも提示されている。それらのルールの一部は論文化のみでなく研究デザインにまで及び、今や、ルールに従って研究報告を作成するためには、研究計画時にルールを知っておかななくてはならない状況となっている。

EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research) Network は、CONSORT (第2回にて解説予定) および他のガイドライン作成グループを基盤に 2006 年 3 月に設立された国際的なグループである。英国の国立健康図書館、国立衛生研究所、医学研究会議 (MRC) などのサポートを得て、わかりやすく正確な医学・医療関連の研究報告を奨励することで科学出版物の質を向上させることをめざしており、web サイト (<http://www.equator-network.org/>) では、質の高い研究報告作成のためのさまざまな情報提供を行っている。

本連載では、サイト内の“Reporting guidelines”ページに掲載されている主な国際ルールを 1 回に

1 種類ずつ、全 6 回で紹介する。これらのルールは、研究計画時・報告作成時のみならず、臨床研究論文を読み解く際にも役立つと考えられる。

第 1 回目は、2013 年 1 月に公表された、臨床試験プロトコル作成のためのルールである SPIRIT 2013 ステートメントを取り上げる。

臨床試験プロトコルの質向上を目的とした国際的な取り組み：SPIRIT イニシアティブ

臨床研究のプロトコルは研究実施において必須な文書のひとつであり、一般に、研究の理論的根拠や求められる実施方法、研究体制、倫理的配慮などが書かれている。臨床研究を進めるにあたっては、開始前には科学面・倫理面・安全面の評価が必要となり、実施中にはその内容が一貫性をもって厳密に行われているかの確認が求められる。さらに試験終了後には、実施された内容と結果の精査が行われる。これら一連の作業は、プロトコルがきちんと書かれていれば、適切かつ容易に行えるであろう。

すでに国内外において、各種臨床研究団体や大学病院などで作成され活用されているプロトコル作成に関するガイドラインは数多く存在する。しかし残念ながら、ガイドラインごとにプロトコルの定義や適応範囲、あるいは書くべきとされる項目・内容が異なっていることが少なくない。これは、どのようにそのガイドラインが作成されたかという経緯が明示されない場合が多いことや、プロトコル作成に関するシステムティックな方法論が確立してい

ないこと、あるいは挙げられた項目に関して“経験的・観察的エビデンス (empirical evidence)” がきちんと引用されてこなかったことなどが原因と考えられる。

そこで 2007 年に、SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) イニシアティブが開始された。これは臨床試験 (clinical trial; ここでは「ヒトを対象に 1 種類以上の介入を行って、健康に関連したアウトカムへの効果を評価するプロスペクティブな研究」としている) のプロトコルをより完全な形に近づけること、すなわち質の向上を目的とした国際的な取り組みであり、具体的にはプロトコルに記載すべき最小限の項目をエビデンスに基づいて推奨しようとするものである。その試みの成果として公表された最初のバージョンが、SPIRIT 2013 ステートメント (SPIRIT 2013) であった。

SPIRIT 2013 は、プロトコルの“フォーマット”よりも“内容”に焦点を当てて作成されており、プロトコルに記載すべき 33 項目のチェックリスト (表 1) を提示し、本文にはステートメント作成の経緯と概要、今後の活用に関する提案が書かれている。また、チェックリストの 1 項目である「被験者のタイムライン (登録・介入・評価のスケジュール)」について、その一例としてのダイアグラムをテンプレートとして図示した。

SPIRIT イニシアティブは、臨床試験プロトコルを「1) 試験の背景・理論的根拠・目的・対象集団・介入方法・実施方法・統計学的解析・倫理的配慮・結果公表計画・運営に関する理解、2) 試験の方法と実施に関する重要な側面の再現、3) 倫理に関する承認から結果の公表に至るまでの科学的・倫理的厳格さの評価、の 3 つを可能にするために、十分な詳細を提供する文書 (ドキュメント)」と定義した。そのうえで、単なる項目のリストではなく、臨床試験の各要素を十分に理解するために、適切な文脈と語り口で書かれていなくてはならないとしている。つまり、質の高い臨床試験プロトコルとは、少なくとも SPIRIT 2013 に挙げられた 33 項目を網羅したうえで、その内容が明確にわかりやすく書かれている文書ということになる。

チェックリストにある 33 項目は、プロトコルに記載すべき最低限の内容である

チェックリストにある 33 項目 (表 1) は、先述の SPIRIT イニシアティブが提唱した臨床試験プロトコルの定義に沿ったものであり、後述するプロセスを経て絞り込んだ「プロトコルに記載すべき最低限の項目」である。チェックリストは 5 つのセクションに分かれており、項目 1~5 は「管理上の情報」、6~8 は「イントロダクション」、9~23 が「方法」で最も項目が多く、そのなかは「被験者・介入・評価項目」、「介入の割り付け」、「データ収集、管理、分析」、「モニタリング」の 4 つに分類されている。24~31 は「倫理と結果公表」、32, 33 が「付録」である。項目によっては、さらに 2 つから 4 つに細分化されているものもある。

チェックリストの各項目の詳しい解説と記載例については、“SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials” が別途公表されているので、ぜひ本体と合わせて目を通してほしい。各項目の理論的根拠やサポートするエビデンスについて書かれており、チェックリストにある説明 (description) だけでは理解しにくい内容も、この解説を読み実際のプロトコルから作成された記載例をみることで、「その項目では何を書くことが求められているか」がしっかり把握できるようになるだろう。

エビデンスに基づいたチェックリストを作成するための試み

SPIRIT 2013 の大きな特徴のひとつは、エビデンスに基づいたチェックリストを作成しようとした点である。ステートメント作成にあたっては、臨床研究者、ヘルスケア専門家、方法論研究者、統計専門家、試験コーディネータ、雑誌編集者、研究倫理に関する団体の代表者、企業あるいは非企業の資金提供者、規制当局といった幅広い関連分野の関係者 115 名に意見を求めたという。

チェックリストは当初、59 項目が設定された。これは、現存するプロトコル作成ガイドラインについてシステマティックレビューを行い、選定された

表 1 SPIRIT 2013 チェックリスト：臨床試験プロトコールと関連文書への記載が推奨される項目* (文献 1 より転載)

Section/Item	Item Number	Description
Administrative information		
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry.
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set (Appendix Table , available at www.annals.org)
Protocol version	3	Date and version identifier
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors
	5b	Name and contact information for the trial sponsor
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design ; collection, management, analysis, and interpretation of data ; writing of the report ; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating center, steering committee, end point adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see item 21a for DMC)
Introduction		
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention
	6b	Explanation for choice of comparators
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses
Trial design	8	Description of trial design, including type of trial (e.g., parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (e.g., superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)
Methods		
Participants, interventions, and outcomes		
Study setting	9	Description of study settings (e.g., community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centers and individuals who will perform the interventions (e.g., surgeons, psychotherapists)
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (e.g., drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (e.g., drug tablet return, laboratory tests)
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (e.g., systolic blood pressure), analysis metric (e.g., change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (e.g., median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended
Participant timeline	13	Time schedule of enrollment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (Figure).

表 1 つづき

Section/Item	Item Number	Description
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrollment to reach target sample size
Assignment of interventions (for controlled trials)		
Allocation		
Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (e.g., computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (e.g., blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enroll participants or assign interventions.
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (e.g., central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enroll participants, and who will assign participants to interventions
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (e.g., trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial
Data collection, management, and analysis		
Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (e.g., duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (e.g., questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol.
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (e.g., double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol.
Statistical methods	20a	Statistical methods for analyzing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol.
	20b	Methods for any additional analyses (e.g., subgroup and adjusted analyses)
	20c	Definition of analysis population relating to protocol nonadherence (e.g., as-randomized analysis), and any statistical methods to handle missing data (e.g., multiple imputation)
Monitoring		
Data monitoring	21a	Composition of DMC; summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed.
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor
Ethics and dissemination		
Research ethics approval	24	Plans for seeking REC/IRB approval

表 1 つづき

Section/Item	Item Number	Description
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (e. g., changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (e. g., investigators, RECs/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorized surrogates, and how (see item 32)
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial data set, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, health care professionals, the public, and other relevant groups (e. g., via publication, reporting in results databases, or other data-sharing arrangements), including any publication restrictions
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level data set, and statistical code
Appendices		
Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorized surrogates
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable

DMC=data monitoring committee ; IRB=institutional review board ; REC=research ethics committee ; SPIRIT=Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials.

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group and is reproduced with permission.

Copyright ©2013 American College of Physicians

注) 翻訳については日本臨床試験研究会として検討している。

結果である。

その後、計 17 カ国 96 名の専門家パネリストが email ベースで、全 59 項目の重要度を 1 (重要でない) から 10 (非常に重要) までのスコアで評価するという過程を 3 回繰り返し、項目の絞り込みを行った (Delphi consensus survey)。この調査では、最終回のスコアの中央値が 8 点以上の項目を残し、5 点以下の項目を除外、5~8 点の間の項目を保留とした。

次のステップとして、SPIRIT グループ (メンバー

は、2013 ステートメントの著者たち) は 2007 年 12 月と 2009 年 9 月の 2 回、カナダ・トロントでコンセンサス会議を開催した。保留項目について検討を行い、オフサイトでも議論と改訂を重ねつつ、チェックリスト案 (ドラフト) を作成した。

この段階で、臨床試験の導入やバイアスのリスクへの特定のプロトコル項目の関連性について、経験的・観察的エビデンスを確認するために 2 回目のシステマティックレビューを実施した。その結果に基づき項目の取捨選択を行ったが、残った項目の

一部には、エビデンスはほとんどないものの、実用面あるいは倫理面から採用されたものもある（たとえば、タイトルなど）。

最終のステップとして、2010年と2011年にパイロットテストを行った。臨床試験方法論に関する修士課程レベルのコースの一部として、トロント大学の学生にプロトコル開発時に使用してもらい、彼らのフィードバックを取り込んで、最終的なチェックリストとして33項目が選択されたのである。2007年のイニシアティブ発足から2013年1月のステートメント発表まで、実に6年近くの歳月を経て作成されたガイドラインといえる。

SPIRIT 2013 はすべてのタイプの臨床試験に適応可能

SPIRIT 2013 の主な適応範囲はランダム化比較試験（RCT）であるが、その他のすべてのタイプの臨床試験に応用可能であるとしている。なお、プロトコルとして最低限必要と考えられる内容に関するガイダンスとなっているので、要因試験における調整（specific justification）やクロスオーバー試験における統計学的検討など、それぞれの試験に特異的な事項に関しては、個別に追加することが望ましいという。

SPIRIT 2013 の意図は、「臨床試験がどのようにデザインされ実施されるべきか」を規定することではなく、「何が計画されているのか」に関する透明性の確保と十分な説明を推進することにある。一方で、SPIRIT 2013 では、チェックリストは臨床試験の質の評価に用いられるべきでないことを強調している。というのも、不十分なデザインの臨床試験であったとしても、チェックリストの全項目についてきちんと記載すること自体は可能だからである。それでも、SPIRIT 2013 を活用することにより、研究者に対して試験の計画段階で考慮すべき重要な項目について注意を喚起することができ、その結果として、臨床試験の確実性の向上と成功につながる可能性があるとしている。

【謝辞】 本原稿のご高閲をいただきました東京大学・大橋靖雄先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement : defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 200-7.
- 2) Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration : guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013 ; 346 : e7586.