

[Original Article]

東京大学医学部附属病院における 研究者主導臨床試験プロトコルの質評価

The Quality Evaluation of Investigator-initiated Clinical Trial Protocols in The University of Tokyo Hospital



後藤 昌也^{*1, #} 荒川 義弘^{*2} 上田 哲也^{*2}
里中 弘志^{*2} 松山 裕^{*1} 大橋 靖雄^{*1, §}

ABSTRACT

According to the checklist for items in clinical trial protocols newly proposed by Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials 2013 (SPIRIT 2013), we checked the 113 protocols for investigator-initiated clinical trials applied to the institutional review board of the University of Tokyo Hospital from April 2009 to March 2012, aiming to identify the scope for improvement. Among the 55 items in SPIRIT 2013, the 44 items applicable to all protocols were used for checking. Although the protocols largely adhered to the essential items required in the protocols, the average score was 29.4 items in 44 items. The least described items (less than 10% of the protocols) were newly introduced items : WHO trial registration data set, individuals who can access to the final data set and plans for granting public access. The less described items (in 10%~40% of the protocols) were 7 items including individuals who contribute protocol development, roles of study sponsor and funder, recruitment method, interim analysis and audit. Taking into account that some of the 44 items are not necessarily applied to all protocols, our study showed that most protocols largely meet the standard of SPIRIT 2013. However, there is room for further improvement especially in some newly introduced items. We also found that the protocols had been amended for the extension of trial period in 28%, mainly due to the delay in recruitment, indicating the importance of the adequate recruitment plan in the protocol development.

(Jpn Pharmacol Ther 2014 ; 42 suppl 2 : s135-47)

KEY WORDS protocol, investigator, clinical trial, SPIRIT, evaluation

^{*1}東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野 ^{*2}東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター [#]現 東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻 [§]現 中央大学理工学部人間総合理工学科生物統計学分野
Masaya Goto^{*1, #} Yoshihiro Arakawa^{*2} Tetsuya Ueda^{*2} Hiroshi Satonaka^{*2} Yutaka Matsuyama^{*1} Yasuo Ohashi^{*1, §}

^{*1}Department of Biostatistics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo ^{*2}The University of Tokyo Hospital, Clinical Research Support Center

(the present affiliation : [#]Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences, Joint Graduate School of Tokyo Women's Medical University and Waseda University, [§]Department of Integrated Science and Engineering for Sustainable Society, Faculty of Science and Engineering, Chuo University)

はじめに

良い臨床の実践には、良いエビデンスが必要であり、そのエビデンスを生み出す臨床試験においても計画、実施、記録、報告が確かにされているという科学的、倫理的な質の担保が必要である¹⁾。そこで海外では EU 臨床試験指令¹⁾により、また、日本では「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令²⁾」(ただし、後者は治験に限る)により規制を行うなどしてきた。また、日本では臨床研究・治験活性化 5 年計画 2012³⁾等で臨床試験を推進し、臨床試験の科学的および倫理的な質に関する支援の推進を打ち出している。たとえば、臨床研究中核病院や、早期・探索的臨床試験拠点といった支援施設の立ち上げ、研究者への研修、e-learning や認定医制度の導入といった支援策を推進している。東京大学医学部附属病院(東大病院)では 2001 年度に臨床試験部を設立し、ICH-GCP を準用した自主臨床試験の実施計画書作成の手引き⁴⁾(手引き)を策定し、コンサルテーションや研究倫理セミナーなどの支援⁵⁾を行ってきた。このように科学的および倫理的に質の高い臨床試験を支援する流れがある。

臨床試験は大きく分けて、製造販売承認を目的に行われる治験と、非営利に医師等の研究者が主導者となる研究者主導臨床試験に分かれる。われわれはなかでも研究者主導臨床試験に着目した。研究者主導臨床試験は基礎研究における発見や臨床上の知見を治療につなげる重要な役割を占めている。しかし、資金や人材の問題から十分な実施体制が組めず研究の質が担保できないことが多いことや、研究者の教育が課題である^{6,7)}。さらに、薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令²⁾」は治験に対してのみ適用され、研究者主導臨床試験は適用対象になっていない。研究者主導臨床試験に対しては、行政通知⁸⁾である「臨床研究に関する倫理指針」が適用されるが、倫理指針には信頼性確保に関する規定がなく、現状は研究者任せになっている。

試験の質に関する先行研究として、論文検索システムで抽出した発表済みの論文を用いて、論文報告の質を評価した先行研究がある^{9,10)}。しかし、調査に発表済みの論文が用いられていることについて 3 つの問題点が考えられた。第 1 に、試験デザインの

支援を想定した場合、発表済みの論文の調査だけでは十分ではない。試験の実施上の問題点を明らかにし、試験の質を担保するには、プロトコルの内容の調査が重要である。第 2 に、発表済みの論文を用いた場合、試験終了後の発表がなされていない試験が除外されてしまう恐れがある。日本の臨床試験登録システムからの報告によると、試験終了後の発表が 33.4% しかなされておらず¹¹⁾、論文報告された試験を調べるだけでは実態を把握できないことが示唆されている。さらに未発表の試験ほど質に問題がある可能性も考えられる。第 3 に、発表済みの論文を用いた場合は、報告の質を評価するにとどまる。試験の質は、論文報告のみならず、倫理、データ管理等のさまざまな要素で構成される。

そこで、われわれは試験の質を担保するための指標のひとつとして、プロトコルへの記載項目を調査することとした。プロトコルは臨床試験のリクルートメントから結果まであらゆる段階の実施を規定する重要な文書である。プロトコルが臨床試験において重要な役割を占めていることは数多くの論文^{12,13)}で述べられている。さらに、プロトコルは試験デザインの段階で作成されるため計画されたすべての試験の調査が可能である。海外の調査ではプロトコルはいまだ不十分な記載内容であるものが多いことが知られている^{14,15)}。

注意すべき点として、プロトコル記載の質評価は、必ずしも試験の質を反映せず、プロトコルの記載内容の質の評価にとどまるという問題を抱える。しかし、一般には、プロトコルの記載内容から、試験開始前の適切な倫理的評価、および試験終了後の結果の批判的吟味を適切にすることができる¹⁶⁾といわれている。

次に、プロトコルの質評価の方法に関する背景について述べる。前述のように一部の項目が不十分であると報告した論文はあるが^{14,15)}、記載すべき事項すべてにおいて評価した報告はない。2013 年、カナダを中心としたグループより SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013¹⁷⁾というプロトコル作成のための checklist が発表された。そこで、研究者主導臨床試験のプロトコルに対して、SPIRIT 2013 checklist の項目を用いてプロトコル記載の質評価を試みた。

東大病院では臨床研究支援センターが実施中の侵襲的介入試験を把握しており、調査を可能とする下地が備わっていたため、東大病院を調査対象として選定した。

以上のように、臨床試験の質の向上を求める世界的な流れのなかで、施設において試験の質に関する調査は行われていない。そこで、われわれは研究者主導臨床試験のプロトコルに対して、SPIRIT 2013 checklist の項目を用いて質評価を試みることにした。さらに、改善可能な点についても考察を行った。

目 的

研究者主導臨床試験プロトコルの記載の質に関する探索的調査を行う。SPIRIT 2013 checklist を用いて調査を行い、改善点を見出す。副次的に支援策を提案する。

対象と方法

1 語句の定義

本研究で用いた「研究者主導臨床試験プロトコル」を明確に定義するために、「EU 臨床試験指令¹⁾」および厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針⁸⁾」と「薬事法¹⁸⁾」に基づいて、以下のように語句を整理する。

- ・研究者 (investigator) : 医師等の科学的知識をもった責任者。
- ・臨床試験 (clinical trial) : 人に対して行う臨床的、薬理学的効果を発見、開発する調査であり、医薬品等の安全性、有効性に関して副作用や効果、動態の理解等を目的として実施される介入研究 (ただし、今回は少数の観察研究を含む)。
- ・治験 : 製造販売承認申請に必要な臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする臨床試験。
- ・研究者主導臨床試験 (investigator-initiated clinical trials) : 研究者が主導する臨床試験。本研究では、主導者が企業である試験や、製造販売承認を目的とする治験は本研究から除外した。
- ・実施主体 (sponsor) と資金提供者 (funder) : 実施主体は臨床試験の実施に責任をもつ者であり、研究代表者、医療機関または資金提供者などと同

一であることがある。

- ・プロトコル (protocol) : 臨床試験の背景、目的、デザイン、方法、統計学的手法、倫理的事項、研究組織等が記載されている文書。

したがって、本研究では「研究者主導臨床試験プロトコル」とは「医師等の研究者が主導者となる試験 (ただし治験を除く) の実施方法を記載した文書」を指すこととする。

2 調査対象プロトコル

東大病院臨床試験審査委員会に申請された研究者主導臨床試験 (試験) を対象とした。同委員会では東大病院で実施される侵襲的介入試験の審査を行っている。今回、申請前相談を担当する臨床研究支援センターコンサルテーション部門の協力を得て、各試験の研究連絡担当者もしくは研究責任者に電話もしくは電子メールで連絡を取り同意書を送付し、本研究への協力の同意を得た。

東大病院において、2009 年 4 月～2012 年 3 月に申請された試験から、2009 年度 38 試験、2010 年度 54 試験、2011 年度 72 試験の計 164 試験がコンサルテーション部門の記録から抽出された。164 試験のうち、臨床研究支援センター内に保管されているプロトコルで、臨床試験審査委員会提出後で最も古いバージョンを調査対象とした。

プロトコルのタイトルから、臨床使用 (倫理的検討を要する未承認薬等の臨床使用で研究が目的ではないもの、31 件)、申請後中止しプロトコルが別の保管場所に移されて内容が確認できないもの (3 件) が選択基準外となった。連絡対象となった試験は 130 試験となった。130 試験のうち、13 試験で連絡がとれないもしくは調査への同意がとれなかった。プロトコルの内容から、臨床使用の 1 試験、企業主導試験の 3 試験を除外して、113 試験にプロトコル内容で調査対象試験の分類を行った (図 1)。

まず、先行研究で示されている方法を用いて¹⁹⁾ プロトコルからランダム化比較試験 (RCT) かどうかの判断を行い、RCT は 45 試験、非ランダム化比較試験 (non-RCT) は 68 試験であった。non-RCT はさらに介入の有無で分類した。介入なしはいわゆる観察研究であり 5 件であった。介入研究は、「通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施

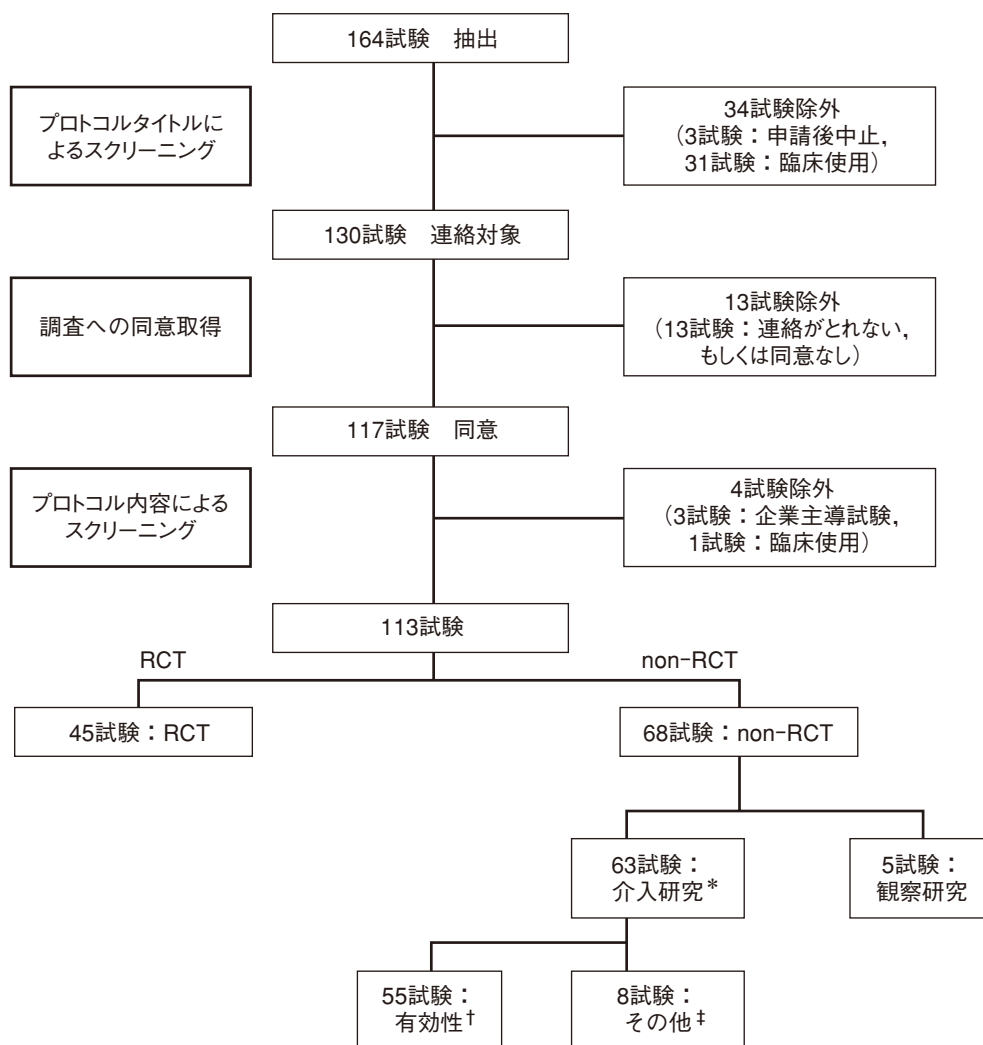


図 1 調査対象の選定

*観察研究と介入研究が重複した場合は，介入研究に含む。

†プライマリーエンドポイントが有効性かつ MTD，RD 決定が目的の場合は，有効性に含む。

‡その他は，安全性が目的の試験もしくは MTD，RD 決定が目的の試験を指す。

するもの」，もしくは「通常の診療と同等の医療行為であっても，被験者の集団を原則として 2 群以上のグループに分け割付けを行っている」の基準を満たすもの²⁰⁾で，63 件が該当し，RCT をあらかじめ除いているため，1 件を除きすべて単群の試験であった。それ以外を観察研究と定義している。介入後の試験に付随して観察研究を行った試験は介入なしとした。介入ありの試験は介入の目的で分類した。63 試験をプライマリーエンドポイントが有効性とその他の 2 つに分類した。有効性を含む複数のプライマリーエンドポイントがある場合，有効性と分類した。その他には安全性もしくは MTD (maximum toler-

ated dose：最大耐性量)，RD (recommended dose：推奨用量) を決定する試験が含まれる。55 試験が有効性であり，8 試験がその他であった。なお，1 つの試験内で目的が重複した場合は，RCT，有効性，その他，観察研究の順で優先して分類した。

3 プロトコル調査方法

評価の一貫性を保つため，1 人の研究者がプロトコルを読み，集計を行う方式をとった。調査項目は，対象疾患，試験実施施設数，対象疾患の分野，介入方法，試験開始日，試験終了日，ランダム化，症例数，IRB (institutional review board) 承認後のプロト

コル変更, 統計家, 臨床試験登録, SPIRIT 2013 該当項目である。

評価は SPIRIT 2013 の checklist の項目の記載の有無で判定した。SPIRIT 2013 は 33 の大項目からなり, 小項目を含め計 51 項目が項目として記載されている。各項目に該当する記載箇所を抽出し, 項目ごとにあらかじめ定めた判定要件により記載の有無を単純に判定する方法を用いた (表 1)。記載の有無の判定要件に関しては, SPIRIT 2013 の explanation and elaboration²¹⁾を参考にした。

調査項目は, CONSORT²²⁾を参考にした先行研究^{10,23~25)}や, プロトコルの一部の項目に関する先行研究^{15,23)}があったが, 本目的に一致する SPIRIT 2013¹⁷⁾を選択した。

対象試験の基本データの比較対照として, RCT の質評価に関する先行研究¹⁰⁾, および臨床試験登録サービス Clinicaltrials.gov に登録された試験を対象とした先行研究²⁶⁾を採用した。分野の特徴は, ISRCTN (The International Standard Randomised Controlled Trial Number) Register²⁷⁾を参考にし, ICD10 (International Classification of Diseases Tenth Revision)²⁸⁾に準拠して分野の分類を行った。対象疾患名を ICD10 に入力し, 分類を行った。

4 倫理的配慮

倫理的配慮として, 個人や個々のプロトコルに関するプライバシーは保護され, ID を用いてプロトコルを特定できないかたちで分析した。本研究は東京大学大学院医学系研究科 医学部倫理委員会に審査承認を得て実施した。受付番号 (3847- (1)) である。

結 果

1 対象試験の基本データ

対象試験の基本データとして, 表 2 に, 介入方法, 試験実施施設数, 群数, 症例数について集計した結果を示す。対象試験の基本データの比較として, RCT の質評価に関する先行研究¹⁰⁾, 臨床試験登録サービス Clinicaltrials.gov に登録された試験を対象とした先行研究²⁶⁾を表 2 に示す。介入方法としては, 薬剤が 91 試験 (81%) と多い。また, 単施設

の試験は 47 試験 (42%) であった。群数に関しては RCT では 2 群以上が 100%を占めるが, non-RCT で有効性をみる試験では 1 件 (2%), 観察研究では 1 件 (20%) を認めるのみであった。症例数の中央値は RCT で 166 名, non-RCT で有効性をみる試験で 50 名, その他の試験で 14 名, 観察研究で 65 名であった。なお, 1 つの観察研究で, 症例数が設定されておらず除外した。

2 対象疾患分野

ISRCTN Register²⁷⁾と比較すると, 全体としてがんの分野が 56%と ISRCTN Register の 13%と比較して非常に多いことがわかる。また 5%以上差がついた領域として精神疾患, 筋・骨格系疾患, 内分泌疾患, 感染症, 手術, 呼吸器疾患の項目があげられる (表 3)。

3 SPIRIT 2013 項目ごとの結果

項目ごとの記載の有無を表 4 に示す。90~100%のプロトコルで記載を認めた項目は 19 項目であり, これらは臨床試験の実施に必要な基本的項目であった。また, 40~90%と比較的記載を認めた項目は 16 項目。10~40%と比較的記載が少ない項目は 7 項目 (プロトコル策定への貢献者の役割と責任, 資金提供者の役割, 研究組織と委員会, 研究実施の環境, リクルートメント方法, 中間解析, 監査)。0~10%と記載をほとんど認めなかった項目は 3 項目 (WHO 臨床試験登録データセット, データにアクセスできる権限を有する者, データの公開)であった。

その他の調査項目として割付の方法を調査した。RCT 45 試験において, 最小化法と記載があったのは 24 試験 (53%), 最小化法を使つたと考えられる試験は 5 試験 (11%), 層別無作為法は 3 試験 (7%) であった。置換ブロック法は 1 試験 (2%) であった。

4 項目記載数による評価

各試験で項目記載を総計し評価を行った。表 4 に示す 6b, 16a, 16b, 16c, 17a, 17b, 21b の 7 項目は, 割付等の項目が RCT 以外の試験では必要ではないため除外した。その結果, 全項目数は 44 項目

表 1 プロトコルをチェックする際のチェックシート
(SPIRIT2013 を参考に評価項目を作成)

トピック	番号	チェック項目 記載ありとする要件
タイトル	1	タイトルに対象疾患、介入方法と目的の記載。ただし、RCT の場合は RCT と記載が必要であり、観察研究は介入方法はなくてもよいとした。目的としては、目的もしくは安全性、有効性、効果、作用、比較、至適、投与量、相、付随研究、観察、探索、検証、調査、設定の言葉が入っていること
臨床試験登録	2a	臨床試験登録の記載〔臨床試験登録：UMIN, JapicCTI, 臨床試験登録システム, Clinical trials, Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Clinical Trials Registry-India (CTRI), ISRCTN. org, The German Clinical Trials Register (GermanCTR), The Netherlands National Trial Register (NTR), Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)〕
WHO 臨床試験登録データセット	2b	臨床試験登録のデータセット〔WHO Trial Registration Data Set (Version 1.2.1)〕の記載
プロトコルのバージョン	3	版（もしくは ver）および日付の記載
資金	4	資金の記載
プロトコル策定への貢献者の役割と責任	5a	プロトコル策定への貢献者の記載
資金提供者の連絡先	5b	資金提供者の名前の記載があれば（資金提供が研究室の場合、研究室の名前および連絡先）記載あり。ただし、資金提供者が公的資金（科研費等）や自己資金の場合は連絡先を必要としない
資金提供者の役割	5c	資金提供者の役割（資金のみ提供、薬剤を提供等）の記載
研究組織と委員会	5d	研究組織の記載欄に、運営委員会、監視委員会。データマネジメントセンターのいずれかの役割の記載
背景	6a	背景の記載
対照の合理性	6b	プラセボまたは非治療群を対照とする場合は、その必要性の記載（対照がない場合はすべて記載あり）
目的	7	主目的について記載
デザイン	8	デザインという項目にデザイン、群、オープン、盲検、相、施設、割付比、優越・同等・非劣性、探索的、の記載がある
研究実施の環境	9	参加者の情報（どのような対象に対して施行するか）の記載
選択基準	10	患者の選択基準および除外基準の記載
介入方法	11a	介入方法が記載されていれば記載あり
介入方法の変更、中止	11b	薬剤変更、中止もしくは副作用が出た場合の対応の記載（最低でも中止基準の記載）
服薬率	11c	服薬率の記載。ただし、注射や 1 回しか施行しない場合も記載ありとする
関連する治療	11d	レスキューもしくは併用禁止（併用可能を含む）の記載。ただし、1 回しか投与しない、手術しか施行しない場合は記載あり
アウトカム	12	主要（プライマリー）アウトカムの記載、多重プライマリーも記載あり
患者のスケジュール	13	患者のスケジュール表
サンプルサイズの設計	14	サンプルサイズ設計の記載
リクルートメント方法	15	患者数の見積りの記載
割付の方法	16a	割付をする場合に限る。中央登録、ランダム化の方法の記載
割付の隠蔽	16b	割付をする場合に限る。割付の登録時に電話もしくはランダム化表、封筒、FAX の記載
割付の実施者	16c	動的割付の場合：コンピューターもしくはその割付方法。それ以外：ランダム化をだれが施行したかの詳細の記載
ブラインディング	17a	ブラインディングされている場合にのみ適用：ブラインディング、盲検の記載
ブラインディング解除方法	17b	ブラインディングされている場合にのみ適用：ブラインディングを解除する場合の記載
データ収集方法	18a	測定項目の記載
参加者の保持	18b	中止後のフォローもしくは対象のフォローアップ期間の記載
データマネジメント	19	データマネジメントの記載（CRF、ダブルエントリーチェック、データ入力、欠損データ、データに関するレポート、バックアップ、サーバー名、のいずれかの語句）
統計学的手法	20a	プライマリーアウトカムに関する統計学的手法の記載
追加解析	20b	プライマリーアウトカム以外に関する統計学的手法の記載
解析対象集団の定義	20c	プライマリーアウトカムに対する解析対象集団の定義（FAS, PPS, SAS）の記載

表 1 つづき

トピック	番号	チェック項目 記載ありとする要件
モニタリング、データセンター	21a	DMC データセンター、もしくは独立データモニタリングの役割の記載
中間解析	21b	中間解析の記載（中間解析をしない場合も、中間解析をしないと記載していなければ記載なし）
副作用	22	介入方法による副作用の記載
監査	23	監査の（独立データモニタリング委員会が監査する場合を含む）記載
倫理と普及	24	倫理委員会（もしくは IRB）の記載
プロトコル変更	25	プロトコル（もしくは実施計画書）と変更の 2 単語が 1 文中に記載
同意取得者	26a	同意取得者の記載
追加同意	26b	同意追加（当該研究課題の範囲外で使用する可能性）を検討する記載
個人情報の管理	27	個人情報の管理の記載
利益相反	28	利益相反の記載
データにアクセスできる権限を有する者	29	データにアクセスできる権限を有する者について記載
補償	30	補償の記載
試験結果の共有	31a	論文や学会発表を含む、研究結果の開示の記載
著者資格	31b	研究の発表者名の記載、もしくは発表者を決める方法の記載
データの公開	31c	データ提出もしくは公開の記載
同意文章	32	同意文章の形式もしくは、それに準じた方法の記載
生物学的検体	33	生物学的検体（血液検体）の保存の記載

表 2 対象試験の基本データ

	全試験 (N=113)		RCT (N=45)		有効性をみる試験 (N=55)		その他 (N=8)		観察研究 (N=5)		他の論文 ⁹⁾ RCT (N=616)		他の論文 ²⁶⁾ 全試験 (N=40970)	
	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%
介入方法（重複含）														
1. 薬剤*	91	81%	39	87%	45	82%	7	88%	0	0%	356	58%	29683	72%
2. 手術もしくは術式	10	9%	5	11%	4	7%	1	13%	0	0%	128	21%	4104	10%
3. カウンセリングもしくは生活介入	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	113	18%	3307	8%
4. 機器 [†]	9	8%	1	2%	7	13%	1	10%	0	0%	19	3%	4727	12%
5. 非介入、その他	5	4%	0	0%	0	0%	0	0%	5	100%	0	0%	5110	12%
試験実施施設数 [‡]														
1. 単施設	47	42%	9	20%	27	49%	8	100%	3	60%	248	40%	24788	61%
2. 複数施設	66	58%	36	80%	28	51%	0	0%	2	40%	172	28%	12732	31%
3. 不明	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	196	32%	3450	8%
群数														
1. 単群	66	58%	0	0%	54	98%	8	100%	4	80%	0	0%		
2. 2 群	43	38%	41	91%	1	2%	0	0%	1	20%	468	76%	nodata	
3. 3 群以上	4	4%	4	9%	0	0%	0	0%	0	0%	148	24%		
サンプルサイズ中央値 (四分位範囲)	58 (30~150)		166 (85~320)		50 (20~70)		14 (7~18)		65 (26~170)		62 (no data)		85 (40~200)	
サンプルサイズ>100	42	37%	33	73%	8	15%	0	0%	1	20%	no data		10752	26%

*生物学的製剤、ダイエット、サプリメント、遺伝子治療を含む

[†]放射線とその装置含む[‡]多施設のデザインと記載ある場合は複数施設とする

表 3 対象疾患分野の分類

分野	全体 (N=113)		RCT (N=45)		有効性 (N=55)		その他 (N=8)		観察研究 (N=5)		ISRCTN Register ²⁷⁾ (N=10731)	
	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%
がん	64	56%	18	41%	37	69%	8	100%	1	17%	1388	13%
消化器疾患	9	8%	5	11%	4	7%	0	0%	0	0%	389	4%
循環器疾患	8	7%	6	14%	1	2%	0	0%	1	17%	1088	10%
泌尿器疾患	6	5%	4	9%	2	4%	0	0%	0	0%	390	4%
精神疾患	4	3%	3	7%	1	2%	0	0%	0	0%	1172	11%
筋・骨格系疾患	4	3%	2	5%	0	0%	0	0%	2	33%	839	8%
内分泌疾患	4	3%	2	5%	2	4%	0	0%	0	0%	844	8%
眼疾患	3	3%	2	5%	1	2%	0	0%	0	0%	210	2%
感染症	2	2%	1	2%	1	2%	0	0%	0	0%	706	7%
神経疾患	2	2%	0	0%	1	2%	0	0%	1	17%	405	4%
傷害, 職業, 毒	1	1%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	319	3%
該当なし	1	1%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%	391	4%
皮膚疾患	1	1%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%	137	1%
手術	1	1%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%	672	6%
産科疾患	1	1%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	484	5%
先天奇形	1	1%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%	no data	
医療関係障害 (移植)	1	1%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%	no data	
耳鼻科疾患	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	72	1%
血液疾患	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	110	1%
新生児疾患	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	108	1%
歯科口腔疾患	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	163	2%
呼吸器疾患	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	502	5%
徴候と症状	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	342	3%

となり, 調査したプロトコルでの項目記載数は平均 29.6 項目であり, 最低は 23 項目, 最高は 36 項目だった (図 2)。

対象疾患が, がんかそれ以外で項目記載数の比較を行った。がんは平均 29.6 項目 (95%信頼区間, CI: 28.9~30.3), がん以外は平均 29.5 項目 (95% CI: 28.6~30.5) であり, 等分散を仮定し T 検定施行し $T=0.184$, $P=0.43$ と有意差を認めなかった。

統計家の記載の有無で項目記載数の比較を行った。統計家の記載ありでは平均 31.6 項目 (95%CI: 30.7~32.6) で, 統計家の記載なしの平均 28.7 項目 (95%CI: 28.1~29.3) よりも若干記載項目が多かった ($T=5.32$, $P<0.0001$)。

5 試験期間の延長

試験期間の延長を 32 試験 (28%) で認めた。理由として 18 試験 (56%) に症例集積の遅れが原因

と明記されていた。その他の理由として, 多施設試験での東大以外の施設での IRB の承認の遅れが 2 試験, その他が 5 試験, 理由記載なしが 7 試験であった。試験期間の延長をした 31 試験中リクルートメント方法 (#15), [表 1 で項目番号 1 を示す場合, (#1) のように記す] の記載があった試験は 6 試験であった。

考 察

1 各項目

プロトコルへの記載が 10%未満と少なかった 3 項目 (WHO 臨床試験登録データセット (#2b), データにアクセスできる権限を有する者 (#29), データの公開 (#31c)) は比較的新しく導入された記載項目であり, 他ガイドラインでの採用も少なかった²⁹⁾。SPIRIT では, 新しい項目についても, プロトコルに

表 4 記載ありの頻度

種類	全試験 (N=113)		RCT (N=45)		有効性 (N=55)		その他 (N=8)		観察研究 (N=5)	
	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%	頻度	%
1: タイトル	76	67%	31	69%	35	64%	6	75%	4	80%
2a: 臨床試験登録	74	65%	30	67%	36	65%	7	88%	1	20%
2b: WHO 臨床試験登録データセット	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
3: プロトコルのバージョン	112	99%	44	98%	55	100%	8	100%	5	100%
4: 資金	87	77%	37	82%	40	73%	7	88%	3	60%
5a: プロトコル策定への貢献者の役割と責任	29	26%	14	31%	14	25%	0	0%	1	20%
5b: 資金提供者の連絡先	69	61%	23	51%	39	71%	5	63%	2	40%
5c: 資金提供者の役割	41	36%	34	76%	4	7%	2	25%	1	20%
5d: 研究組織と委員会	15	13%	11	24%	3	5%	0	0%	1	20%
6a: 背景	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
6b: 対照の合理性*	—		45	100%	—		—		—	
7: 目的	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
8: デザイン	108	96%	44	98%	53	96%	8	100%	3	60%
9: 研究実施の環境	12	11%	3	7%	5	9%	0	0%	4	80%
10: 選択基準	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
11a: 介入方法	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
11b: 介入方法の変更, 中止	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
11c: 服薬率	90	80%	38	84%	39	71%	8	100%	5	100%
11d: 関連する治療	105	93%	42	93%	50	91%	8	100%	5	100%
12: アウトカム	94	83%	34	76%	50	91%	7	88%	3	60%
13: 患者のスケジュール	108	96%	45	100%	51	93%	8	100%	4	80%
14: サンプルサイズの設定	106	94%	45	100%	51	93%	8	100%	2	40%
15: リクルートメント方法	24	21%	4	9%	19	35%	0	0%	1	20%
16a: 割付の方法*	—		43	96%	—		—		—	
16b: 割付の隠蔽*	—		43	96%	—		—		—	
16c: 割付の実施者*	—		43	96%	—		—		—	
17: プラセボ使用試験	—		—		—		—		—	
17a: ブラインディング方法*	—		6	100%	—		—		—	
17b: ブラインディング解除方法*	—		5	83%	—		—		—	
18a データ収集方法	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
18b: 参加者の保持	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
19: データマネジメント	84	74%	34	76%	42	76%	5	63%	3	60%
20a: 統計学的手法	97	86%	40	89%	47	85%	6	75%	4	80%
20b: 追加解析	65	58%	33	73%	25	45%	5	63%	2	40%
20c: 解析対象集団の定義	64	57%	28	62%	30	55%	4	50%	2	40%
21a: モニタリング, データセンター	57	50%	32	71%	20	36%	2	25%	3	60%
21b: 中間解析*	38	34%	20	44%	13	24%	4	50%	1	20%
22: 副作用	86	76%	32	71%	42	76%	8	100%	4	80%
23: 監査	12	11%	8	18%	4	7%	0	0%	0	0%
24: 倫理と普及	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
25: プロトコル変更	110	97%	44	98%	54	98%	8	100%	4	80%
26a: 同意取得者	67	59%	35	78%	25	45%	4	50%	3	60%
26b: 追加同意	82	73%	28	62%	44	80%	7	88%	3	60%
27: 個人情報の管理	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
28: 利益相反	103	91%	42	93%	50	91%	8	100%	3	60%
29: データにアクセスできる権限を有する者	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
30: 補償	110	97%	45	100%	52	95%	8	100%	5	100%
31a: 試験結果の共有	109	96%	44	98%	53	96%	8	100%	4	80%
31b: 著者資格	55	49%	25	56%	23	42%	3	38%	4	80%
31c: データの公開	3	3%	2	4%	1	2%	0	0%	0	0%
32: 同意文章	113	100%	45	100%	55	100%	8	100%	5	100%
33: 生物学的検体	54	48%	36	80%	16	29%	0	0%	2	40%

*合計した際に除外した項目

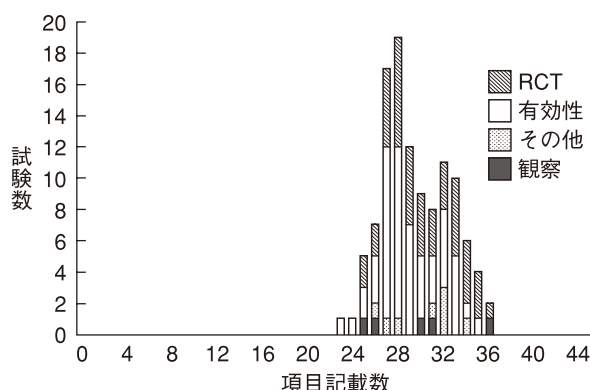


図 2 項目記載数の分布

共通項目の 44 項目のなかには試験デザインにより必ずしも記載の必要のない項目も含まれることに注意が必要である。

記載することが推奨されている。ただ、一方で、その必要性について少なくとも日本においては十分な議論はなされていない。今後日本において SPIRIT の要求をどこまで満たすべきか議論をする必要がある。

記載が 10～40% と比較的記載が少ない 7 項目 (プロトコル策定への貢献者の役割と責任 (#5a), 資金提供者の役割 (#5c), 研究組織と委員会 (#5d), 研究実施の環境 (#9), リクルートメント方法 (#15), 中間解析 (21b), 監査 (#23)) について考察する。プロトコル策定への貢献者の役割と責任 (#5a) は他のプロトコルに関する研究^{29,30)}でも取り上げられていない項目であり、比較的新しく導入されたと考えられる項目であった。資金提供者の役割 (#5c) と研究組織と委員会 (#5d) に関しては、該当しないか試験が小規模等の理由で研究組織の記載がない可能性がある。記載を促すだけで改善できる。研究実施の環境 (#9) については背景情報に含めるように手引きを改訂する。

中間解析 (21b) に関しては、施行する予定のない試験において、施行しないという記載がない場合も記載がないとしたため記載が少なくなった可能性がある。しかし、記載がない試験の中には、比較的規模が大きく長期の試験で中間解析について考慮することが有用であると考えられる試験が存在したため、適切な助言をすることで試験の質を上げる可能性が示唆された。

監査 (#23) は、試験の位置付けにより実施が考慮される。単施設の試験では監査が記載されている試験はなかった。多施設の試験に限定すると、66 試験中 12 試験 (19%) で記載があった。

リクルート方法 (#15) に関しては後述する。

2 項目記載数による評価

探索的に試験あたりの項目記載数の解析を行った。図 2 のように対象プロトコルは多くの項目で SPIRIT 2013 に準じた記載をしている。前述したように記載の少ない項目には、新しい項目や、試験デザインにより必ずしも記載の必要のない項目も含まれるため、項目数だけでプロトコルの質を評価することは適当ではない。項目記載数は平均 29.4 項目、最低は 23 項目、最高は 36 項目であり、少なくとも半分以上の記載項目は記載がされており、比較対象がないため評価は難しいが、プロトコル記載の質はばらつきが少なく比較的一定水準を保っていると考えられる。対象疾患ががんその他の疾患で大きな項目記載数の差はなかった。また、統計家の記載ありの試験で項目数が少し多かった。実施体制が整っている試験では統計家がいることから単純な比較はできないが、統計家を有した試験ほどプロトコル記載の質が高い可能性を示唆している。

3 リクルートメント方法

先行研究で Clinicaltrials.gov に登録された試験を扱った研究では、症例数が小さい (100 名未満) 試験が 62% を占め、また単施設による試験が 66% であるという²⁶⁾データがあったのに対し、本研究では症例数が 100 名未満は、60 試験 (53%), 単施設の試験は 47 試験 (42%) であった。多施設共同試験の割合が Clinicaltrials.gov に登録された試験と比較してやや多い傾向がみられた。これは東大病院固有の傾向であるか、日本の症例集積の困難さを示唆しているかは明らかでない。

また、試験期間の延長を 32 試験 (28%) で認めた。理由として 18 試験 (56%) に症例集積の遅れが原因と明記されていた。試験においてリクルートメント方法の検討は重要であり、プロトコル段階で十分に検討することにより、患者が集まらずに試験が中止したり、必要数に満たない研究が増えたりす

ることを防ぐことができる。

しかし、今回全試験の内、リクルートメント方法(#15)の記載は24試験(21%)でしか記載を認めなかった。一方、試験期間の延長をした31試験のなかにはリクルートメント方法の記載があった試験も6試験認め、リクルートメント方法の記載をしても試験期間を延長したケースもみられ単に検討を行うだけでは防げない可能性も示唆される。リクルートメント方法には、試験デザイン、疾患の重症度、適格・除外基準、併用治療の選択肢、試験実施体制といった様々な要素が関係すると考えられる。今後研究を進め、リクルートメント方法に関係する因子を疾患ごとに探索する必要がある。

4 その他

本研究の結果は、今後の試験の実施可能性や信頼性に係る問題を改善する下地となり、今後の研究の質向上への貢献が期待される。

改善方法のひとつとして、フォーマットとして東大病院独自に作成し公開している実施計画書作成の手引きの改訂がある。東大病院では手引きの改訂を継続的に実施しており、2015年にも改訂がなされている。また、手引きに書かれているにもかかわらず記載がなかった項目があったことから、プロトコル作成者に対する教育・指導も重要であることが示唆された。さらには、Berro⁶⁾らによっても示されているように臨床研究支援センターのような支援組織の充実が不可欠である。

5 限界

いくつかの限界を明記する必要がある。第1に、今回解析対象となったプロトコルは期間中のすべてのプロトコルではない。本研究への協力の同意取得率は90%であった。協力の得られなかった試験については評価できていない。第2に、今回の調査対象の病院は、東大病院1施設であったため一般化可能性には限界がある。多施設を対象として調査することが望ましい。しかし、各施設、各研究者の同意を得ることは容易ではない。UMINなどの臨床試験登録システム上で、各研究者がプロトコルを公開するといった仕組みを作ることが望ましいと考えられる。第3に、データの収集を研究者が1人で行った

ことによる信頼性の問題がある。先行研究では、記載の有無を評価するだけでなく、評価者3人以上で内容まで評価しているものがある。また、ある先行研究では3段階評価を、3名の評価者が参加し、2名が最初に評価後、矛盾点は3人目が評価するという方法²³⁾を用いている。一方、本研究では記載の有無という単純で客観的な指標で評価しているため、ある程度の信頼性は確保されていると考えられる。第4に、記載の質評価の妥当性が上げられる。本研究ではSPIRIT2013 checklistの項目を使用した。本来プロトコル作成に使われるものであり、プロトコル記載の評価に使うことを意図したものではない。今回、表1のように各項目に判定要件を設定したが、その妥当性を検証する必要があると考えられる。第5に、プロトコル記載項目や対象とする試験など、プロトコル記載に関する先行論文間で内容が必ずしも一致しないことから、プロトコル記載項目の有無が試験の質を必ずしも反映しない可能性がある。事前に決めたアウトカムと発表時のアウトカムが異なるといった問題³¹⁾が報告されている。そのため、プロトコルの質と試験実施状況の関係をみる追跡調査が必要であると考えられる。また、本研究では、他の論文をまとめた先行研究を用いて調査項目を比較しているが、プロトコルと発表後の論文では状況が異なり各項目の比較妥当性は低い。例えば症例数の設計はプロトコルでは記載したが、論文では省略したということも起こりうる。しかし、今回参考までに他の論文と比較を行っている。

結 論

対象プロトコルは半分以上の項目でSPIRIT 2013に準じた記載をしている。ただし、SPIRIT 2013で記載の必要性が唱えられ始めた新しい項目(WHO臨床試験登録データセット、データにアクセスできる権限を有する者、データの公開)は記載が十分でなく今後周知していく必要性が示された。比較的記載が十分ではなかった7項目(プロトコル策定への貢献者の役割と責任、資金提供者の役割、研究組織と委員会、研究実施の環境、リクルートメント方法、中間解析、監査)について、記載内容の確認を重点的に行う項目であると示唆された。特にリ

クルートメント方法については、試験期間の延長が多くの試験にみられたため記載を推奨する必要性が示唆された。支援策として、これらの記載が少ない項目を重点的にチェックすること、フォーマットを改訂すること、プロトコル作成者への教育をより充実させる必要があることが考えられた。

抄 録

背景 日本では臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 で臨床試験を推進し、臨床試験の科学的および倫理的な質に関する支援を唱えている。企業主導臨床試験と比較して研究者主導臨床試験は研究者への支援が特に必要であるとされている。しかし、研究者主導臨床試験の実態に関して調査は十分に行われていない。そこで、研究者主導臨床試験プロトコルの記載の質に関して、2013 年に提案された SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013 checklist の調査項目に対して、その記載の有無を評価し、改善点を検討する。

方法 東京大学医学部附属病院臨床試験審査委員会にて過去 3 年間に承認された (2009 年 4 月～2011 年 3 月) 医師主導の臨床試験 (治験を除く) のなかから、対象候補の 130 試験を抽出し 113 試験で本研究への協力の同意を取得し、プロトコルへの SPIRIT 2013 checklist の項目の明確な記載の有無等評価した。

結果 113 試験のうち、ランダム化比較試験 (RCT) は 45 件、63 件が RCT 以外の介入試験 (うち 62 件が単群の試験)、5 件が観察研究であった。ほとんどのプロトコルで必須項目を満たしていたが、SPIRIT 2013 の項目に照らし合わせると 1 試験あたりの項目記載数は共通項目と考えうる 44 項目中平均 29.4 項目 (66.9%) であり、最低は 23 項目、最高は 36 項目であった。特に記載が少ない項目 (10%未満) として 3 項目 (WHO 臨床試験登録データセット、データにアクセスできる権限を有する者、データの公開) が確認された。これらは最近導入された項目である。10～40%の試験でのみ記載のあった項目は 7 項目 (プロトコル策定への貢献者の役割と責任、資金提供者の役割、研究組織と委員会、研

究実施の環境、リクルートメント方法、中間解析、監査) であった。また、試験期間の延長を 32 試験 (28%) で認め、うち症例集積の遅れが原因となった試験は 18 試験であった。

結論 対象プロトコルの半分は単施設の比較的小数例の試験であり、44 項目のなかにはそれらにとって必ずしも必要ではない記載項目も含まれることを考慮すると、ほとんどの試験ではプロトコルに必要な基本的事項を満たしているとみなされた。しかし一方、新しく導入された項目や信頼性に係る項目等では改善の余地が認められた。これらの項目については、今後手引きを改訂し周知していく必要性がある。また、多くの試験で試験期間の延長がなされており、リクルートメント方法について事前に十分な検討を行う必要性が示唆された。

〔研究資金と利益相反〕 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野の研究費を用いた。本研究は東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターに協力を得て研究者と連絡をとった。本研究における利益相反は存在しない。

〔謝辞〕 本研究を進めるにあたり、東京大学医学部附属病院の研究者主導臨床試験責任者の方々には同意をいただき、加えて助言をいただきました。東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター教授・山崎力先生には研究を行うためにご尽力いただきました。生物統計学分野助教・篠崎智大先生、特任助教・上村夕香理先生には助言をいただきました。国立環境研究所環境健康研究センター環境疫学/小児健康影響調査解析管理室・竹内文乃先生には助言をいただきました。東京大学大学院公共健康医学専攻生物統計学分野・大学院生の方々には助言をいただきました。

文 献

- 1) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal 2001; L 121 (May 1): 42-4.
- 2) 厚生労働省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号.
- 3) 文部科学省・厚生労働省. 臨床研究・治験活性化 5 か年

- 計画 2012 : 平成 24 年 3 月 30 日 http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf (2012 年 11 月 4 日アクセス)
- 4) 金井文彦, 荒川義弘, 小俣政男. 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (東京大学医学部附属病院版) について. 臨床薬理 2003 ; 34 : 101-2. Ver. 3.3 <http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/jishurinshoushinseiho-uhou.html> (2012 年 11 月 4 日アクセス)
- 5) 金井文彦, 青木敦, 恩田麻加ほか. 東大病院における自主臨床試験の現状. 臨床薬理 2004 ; 35 (1) : 64.
- 6) Berro M, Burnett BK, Fromell GJ, et al. Support for investigator-initiated clinical research involving investigational drugs or devices : the Clinical and Translational Science Award experience. Acad Med 2011 ; 86 (2) : 217-23.
- 7) 針谷正祥. 医師主導臨床研究を成功させるために. アレルギー 2011 ; 60 (11) : 1527-31.
- 8) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成 20 年 7 月 31 日全部改正 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> (2012 年 11 月 4 日アクセス).
- 9) Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, et al. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006 : comparative study of articles indexed in PubMed. BMJ 2010 ; 340 (mar23 1) : c723. doi : 10.1136/bmj.c723
- 10) Uetani K, Nakayama T, Ikai H, et al. Quality of reports on randomized controlled trials conducted in Japan : evaluation of adherence to the CONSORT statement. Intern Med 2009 ; 48 (5) : 307-13.
- 11) 木内貴弘, 石川ひろの. 臨床試験登録の現状と課題. 臨床薬理 2011 ; 42 (4) : 259-60.
- 12) Rennie D. Trial registration : a great idea switches from ignored to irresistible. JAMA 2004 ; 292 : 1359-62.
- 13) Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. Lancet 2009 ; 373 : 992.
- 14) Pildal J, Chan AW, Hróbjartsson A, et al. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports : cohort study. BMJ 2005 ; 330 : 1049.
- 15) Hróbjartsson A, Pildal J, Chan AW, et al. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. J Clin Epidemiol 2009 ; 62 : 967-73.
- 16) SPIRIT initiative (Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials) : Reporting guidelines under development. <http://www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting-reporting-guidelines-under-development/#1> (2012 年 11 月 23 日アクセス)
- 17) Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement : defining standard protocol items for clinical trials. Ann Inter Med 2013 ; 158 : 200-7.
- 18) 厚生労働省. 薬事法 (昭和三十五年八月十日法律第四百十五号) 「第十四条第三項」
- 19) 津谷喜一郎, 金子善博, 宇山久美子ほか. ハンドサーチにおける RCT 採択の要点 ver. 1.0 2001.12.10, <http://jhesis.umin.ac.jp/hspoint.pdf> (2012 年 10 月 28 日アクセス)
- 20) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成 20 年 7 月 31 日全部改正 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> (2012 年 11 月 4 日アクセス).
- 21) Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration : guidance for protocols of clinical trials. BMJ 2013 ; 346 : e7586.
- 22) Schulz KF, Altman DG, Moher D ; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Int J Surg 2011 ; 9 (8), 672-7.
- 23) Tiruvoipati R, Balasubramanian SP, Atturu G, et al. Improving the quality of reporting randomized controlled trials in cardiothoracic surgery : the way forward. J Thorac Cardiovasc Surg 2006 ; 132 (2) : 233-40.
- 24) 則内友博, 大橋靖雄. 特定保健用食品の有効性検証研究の論文報告—CONSORT 声明を用いた質評価. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2006 ; 34 (10) : 1039-51.
- 25) Kiehna EN, Starke RM, Pouratian N, Dumont AS. Standards for reporting randomized controlled trials in neurosurgery. J Neurosurg 2011 ; 114 : 280-5.
- 26) Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of clinical trials registered in Clinical Trials. gov, 2007-2010. JAMA 2012 ; 307 (17) : 1838-47.
- 27) Statistics from ISRCTN Register. <http://www.controlled-trials.com/news/statistics> (2012 年 11 月 28 日アクセス)
- 28) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (2012 年 11 月 28 日アクセス).
- 29) Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, et al. Guidelines for randomized clinical trial protocol content : a systematic review. Syst Rev 2012 ; 1 : 43.
- 30) Tetzlaff JM, Moher D, Chan AW. Developing a guideline for clinical trial protocol content : Delphi consensus survey. Trials 2012 ; 13 : 176.
- 31) Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PloS One 2008 ; 3 (8) : e3081.