

# 臨床試験プロトコールに患者報告アウトカムを 組み込むためのガイドライン

## —SPIRIT-PRO拡張版—

### Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols — The SPIRIT-PRO Extension —

Melanie Calvert, PhD; Derek Kyte, PhD; Rebecca Mercieca-Bebber, PhD; Anita Slade, PhD; An-Wen Chan, MD, DPhil; Madeleine T. King, PhD; and the SPIRIT-PRO Group

訳 宮路天平 (東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座 /  
国立がん研究センター中央病院 支持療法開発部門)

川口 崇 (東京薬科大学 医療実務薬学教室)

木村智美 (東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野)

Rebecca Mercieca-Bebber (NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney)

山口拓洋 (東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野)

**重要性** 臨床試験から得られる患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) データは、Shared Decision Making (「共有意思決定」「意思決定の共有」と訳される。本稿では「共有意思決定」と訳す。)、医薬品等の適応申請、臨床ガイドラインや健康政策に役立つ貴重なエビデンスを提供することができる。しかしながら、臨床試験プロトコールに記載される PRO に関する内容はしばしば最適ではない。標準的なプロトコール項目: 介入試験のための推奨 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials: SPIRIT) 声明は 2013 年に発表され、取り組むべき項目の組み合わせについてエビ

デンスに基づく推奨を提供することで、臨床試験プロトコールの完全性向上を目的としているが、PRO に特化したガイダンスは提供されていない。

**目的** コンセンサスに基づき、PRO に特化した国際的なプロトコールガイダンスを作成すること (SPIRIT-PRO 拡張版)。

**方法** セッティングと開発参加者 SPIRIT-PRO 拡張版は、ガイドライン作成のための Enhancing Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) ネットワークの方法論に従って開発された。これには、(1) 潜在的な PRO に特化したプロトコール項目リスト作成のための、既存の PRO に特化したプ

著者所属: Centre for Patient Reported Outcome Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, England (Calvert, Kyte, Slade); Sydney Medical School, Faculty of Medicine and School of Psychology, Faculty of Science, University of Sydney, Sydney, Australia (Mercieca-Bebber, King); Women's College Research Institute, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Chan).

著者 / グループ情報: The SPIRIT-PRO Group 著者とメンバーは、本著の最後にリストを記載。

責任著者: Melanie Calvert, PhD, Centre for Patient Reported Outcome Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, England (m.calvert@bham.ac.uk).

ロトコールガイダンスに対するシステマティックレビュー (2014 年発行), (2) 国際 QOL 研究学会 (International Society for Quality of Life Research: ISOQOL) プロトコールチェックリスト・タスクフォースによるリストの改善と重複項目の削除, (3) 臨床試験の研究者, PRO 方法論の研究者, 医療経済学者, 計量心理学者, 患者団体, 資金提供者, 製薬業界代表者, 雑誌編集者, 政策立案者, 倫理学者やエビデンスの統合に関与する研究者を対象とした国際的な利害関係者調査 (2016 年 10 月に 38 の国際パートナー機関により配布), (4) 国際的な Delphi エクササイズ (137 人招待, 2016 年 10 月~2017 年 2 月), (5) コンセンサス会議 (30 人招待, 2017 年 5 月) が含まれる。投票に先立ち, コンセンサス会議参加者には Delphi エクササイズの結果が通知され, 3 つの定義済みプロトコールサンプルにおける PRO に関する内容を構造的にレビューしたデータが与えられた。

**結果** システマティックレビューでは, 54 の情報源から 162 の PRO に特化したプロトコール推奨事項が同定された。ISOQOL タスクフォース ( $n = 21$ ) は, これを 56 項目に減少させたが, これらの項目は国際的な利害関係者調査の参加者 138 人と Delphi パネリスト 99 人により検討されたものである。SPIRIT-PRO 拡張版の最終的な文言は, コンセンサス会議 ( $n = 29$ ) で合意され, 協議期間中に外部の専門家グループによってレビューされた。SPIRIT 2013 チェックリストの 11 項目の拡張と 5 項目の補足説明は, PRO が主要アウトカムまたは重要な副次アウトカムである臨床試験プロトコールに含めるべきことを推奨する。拡張項目は, 試験の理論的根拠, 目的, 適格規準, 介入評価に用いる概念, 評価時点, PRO 調査票選択と測定特性, データ収集計画, 他言語への翻訳, 代理者による回答, 欠測データを最小にするための方策, 臨床ケアに情報を提供するために試験中に PRO データをモニタリングするかどうかなど, PRO に特化した問題に焦点を当てた。

**結論と関連性** SPIRIT-PRO ガイドラインは, PRO が主要アウトカムまたは重要な副次アウトカムである臨床試験プロトコールに含めるべき項目について推奨している。PRO を含む臨床試験デザインの改

善は, 患者中心の医療に役立つ質が高いデータの保証に資すると考えられる。

JAMA. 2018; 319(5): 483-494. doi: 10.1001/jama.2017.21903

臨床試験プロトコールは, 研究デザインと実施方法を説明する重要な文書である。プロトコールには, 資金提供者, 査読者および倫理委員会が, 当該試験の科学的, 方法論的および倫理的厳密性を評価し, 研究チームが質の高い研究を実施できるように十分な詳細情報を記載しなければならない<sup>1,2)</sup>。試験プロトコールは, 試験計画, 実施, 報告および評価の基礎として機能するが, それらの内容や品質は大きく異なる<sup>1,2)</sup>。この問題に対処するため, 2013 年に SPIRIT (標準的なプロトコール項目: 介入試験のための推奨) が発表された<sup>1,2)</sup>。SPIRIT によって, 臨床試験プロトコールに含めることが推奨される, エビデンスに基づいた項目のリストが提供されている。しかしながら, 健康関連 QOL あるいは患者が報告した症状など, 患者報告アウトカム (PRO) に関連するプロトコールの内容についての具体的なガイダンスは示されていない。

PRO の重要性は, 主要な国際医療政策機構, 規制当局や患者に認識されている<sup>3-5)</sup>。臨床試験で得られる患者報告アウトカムの結果は, 科学的に厳密な方法で得られた場合には, 臨床における意思決定<sup>6)</sup>, 医薬品の適応申請<sup>4,5)</sup>, 製品の償還に反映され, 医療政策に影響を及ぼす可能性がある<sup>6)</sup>。しかしながら, 多くのプロトコールの PRO に関する内容の質は, SPIRIT の遵守の程度にかかわらず最適でないことが多い<sup>7-9)</sup>。PRO は本質的に主観的で, 特定期間内に患者が報告することを必要とするため, 研究者にとって科学のおよび実務的に広範な課題がある<sup>10-12)</sup>。プロトコールで包括的に計画し説明することにより, 試験実施およびその後の解析・報告を通じて多くの PRO に特化した問題を軽減できる。プロトコール作成者, とくに PRO 方法論に精通していないプロトコール作成者は, プロトコール内容の改善を円滑にする PRO に特化した観点の説明から恩恵を受ける場合がある。

この国際プロジェクトの目的は, SPIRIT 2013 声

明のエビデンスに基づく拡張版を開発し、臨床試験プロトコルに含めることを推奨する追加の PRO 項目を同定し (拡張), PRO に適用されるように既存の SPIRIT 2013 声明を補足すること (補足説明) であった<sup>13)</sup>。この特別報告では、追加の SPIRIT-PRO の拡張/補足説明に合意を得るために用いられた方法を記述し、簡潔な説明の論理的根拠を提供するとともに、補足の試験文書に組み込まれる可能性のある PRO に特化した項目を挙げる。

### SPIRIT-PRO の開発方法

SPIRIT-PRO 拡張版を、Enhancing Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) ネットワークの方法論 (Supplement 1 の eFigure 1) に従い開発した<sup>14)</sup>。これには、既存の PRO に特化したプロトコルガイダンスのシステマティックレビュー<sup>15)</sup>、国際専門家グループによる利害関係者調査、Delphi エクササイズとコンセンサス会議、その後の最終的な SPIRIT-PRO 拡張版に関する協議が含まれた<sup>14)</sup>。システマティックレビューでは、MEDLINE, EMBASE, CINHAL と Cochrane Library データベース (開始から 2013 年 2 月まで) を検索し、キーワードとして「患者報告アウトカム (patient reported outcomes)」または「健康関連 QOL (health-related quality of life)」を「ガイダンス」「ガイドライン」または「チェックリスト」と組み合わせ用いた。さらなるガイダンス文書を、Google, Google Scholar, UK Clinical Research Collaboration に登録された臨床試験組織メンバーへのリクエスト、国際的専門家、さらに論文の引用・参考文献を介して同定した。PRO 関連の試験プロトコル内容に関するガイダンス、チェックリストあるいはその両方が含まれている論文を適格とみなした<sup>15)</sup>。

Supplement 1 の eFigure 1 に、SPIRIT-PRO 開発に関連する方法と参加者、各段階で検討された候補項目数、および SPIRIT-PRO に組み入れる最終の項目セットに至るまでの流れを要約した。Supplement 1 の eTable には参加者の背景をまとめた。患者パートナーは、研究と助成金申請を共同計画し、また研究全体を通じて情報を提供した。

### 研究の倫理的レビュー

倫理的承認はバーミンガム大学倫理審査委員会 (ERN\_16-0819) から得られた。参加者情報は、調査完了に先立つコンセンサス会議の前に、電子的に参加予定者に提供された。調査参加者からはインフォームドコンセントを電子的に取得し、コンセンサス会議参加者は書面により同意した。

### 既存の PRO に特化したプロトコルガイダンスのシステマティックレビューおよび Delphi と利害関係者調査

既存の PRO プロトコルガイダンスのシステマティックレビューによって、PRO 評価の時期を特定する必要性、PRO データ収集と解析計画の提供、選択した PRO 調査票の詳細/理由など、PRO に特化したプロトコルにおける 162 の推奨事項が、54 の情報源から特定された<sup>15)</sup>。PRO 研究および臨床試験の国際的専門家からなる国際 QOL 研究学会 (ISOQOL) プロトコルチェックリストタスクフォース (Supplement 1 の eTable と eAppendix) は、重複項目を削除または統合することにより、このリストを 56 の候補項目に減らした。この 56 項目はその後の同一の利害関係者調査と Delphi 調査に組み込まれた。調査参加者は、重要でない (1-3) から、重要であるが必要不可欠ではない (4-6)、必要不可欠である (7-9) の 9 段階の尺度を用いて、最終的な SPIRIT-PRO 拡張版に 56 の候補項目のそれぞれを組み込むことの重要性を評価するよう求められた。回答者は、PRO が試験の主要なのか副次アウトカムなのか、どちらで組み込まれているかどうかに従って、個別に評価した。

### 国際的な利害関係者の調査

2016 年に、臨床試験研究者、PRO 方法論学者、医療経済学者、計量心理学者、患者団体、資金提供者、製薬業界代表者、雑誌編集者、政策立案者、倫理学者、およびエビデンスの総合に関与する研究者を対象に、国際的な利害関係者の匿名化オンライン調査が行われた。回答者は、38 の国際パートナー機関 (Supplement 1 の eAppendix に記載) を介して募集され、自ら応募してきた適格なボランティアであった。これらの機関から、138 名の参加者が調査

結果を匿名で提供し、それは Delphi 委員エクササイズ の第 2 ラウンドで報告された。

### 国際 Delphi エクササイズ

国際的な利害関係者への調査と並行して、ISOQOL プロトコールチェックリストタスクフォース、国際パートナー機関、著名な専門家や SPIRIT-PRO 開発責任者に推薦された専門家 (Supplement 1 の eAppendix) の中から、114 名の主要な専門家が国際的な集学的専門家 Delphi 委員会に招待された。Delphi パネリストは、二重に回答することを避けるために、利害関係者調査に参加しないよう助言された。99 名の Delphi パネリストは 2 回のオンライン調査を完了し、その結果をその後の国際コンセンサス会議で報告した。利害関係者および第 1 回 Delphi 調査から収集されたデータは匿名化され、第 2 回 Delphi 調査の投票前検討のために、項目レベルの結果が Delphi 委員会に提出された。Delphi および利害関係者調査のさらなる詳細と結果は、本調査のウェブサイトですべて入手可能である<sup>16)</sup>。

### コンセンサス会議

SPIRIT-PRO オペレーションチーム (M.C., D.K., R.M.B., A.S., M.K.) は、利害関係者への調査と Delphi プロセスからの結果を用い、SPIRIT 2013 項目に対応する 56 の SPIRIT-PRO 項目候補をマッピングし、利害関係者 / Delphi パネリストのコメントに対処するために必要に応じて文言を修正した。SPIRIT-PRO 項目の各候補について、オペレーションチームはコンセンサス会議の代表者に、Delphi 調査から得た情報と PRO プロトコールコンテンツの 3 つの個別レビュー ( $n = 207$  プロトコール) を組み込んだディシジョンツリー (Supplement 1 の eFigure 2) に基づき、SPIRIT の補足説明と拡張 (定義については BOX を参照) に関する推奨事項を提示した。この場合の 3 つの個別レビューとは、英国国立衛生研究所 (National Institute for Health Research: NIHR) 医療技術評価プログラムのプロトコール<sup>7)</sup>、NIHR のがん臨床試験プロトコール<sup>8)</sup>、国際的な卵巣癌臨床試験プロトコールである<sup>9)</sup>。2017 年 5 月のバーミンガム大学が主催した 2 日間のコンセンサス会議には、Delphi 委員会から有意抽

出法により選ばれた 29 名が参加した (Supplement 1 の eTable)。この会議の目的は、SPIRIT-PRO 拡張版コンテンツについて合意を得ることであった。会議参加者は、ガイダンスの焦点を検討するよう求められ、PRO が主要または重要な副次アウトカム (BOX 用語集を参照) の試験に適用されるべきであることに同意した。代表者は TurningPoint/ResponseWare ソフトウェア、バージョン 5.1 (Turning Technologies LLC) を用い、(1) 推奨された候補項目を組み込む、(2) 候補項目を除外する、(3) さらなる議論を開始する、に匿名投票した。会議参加者に提出された主要な研究エビデンス (第 2 回 Delphi 調査結果とシステムティックレビューデータ) は、Supplement 2 で入手可能である。コンセンサス会議の参加者は、試験プロトコールに追加する、あるいは試験プロトコールの代わりに、各候補項目を組み込むべき箇所についての推奨に関して、Delphi 結果のレビューも求められた (例、試験スタッフへのガイダンス / トレーニング、試験参加者への情報 / ガイダンス、あるいは統計解析計画)。

### 最終協議

コンセンサス会議後、出席者は文言についてコメントし、最後から 2 番目の SPIRIT-PRO 拡張版コンテンツについて合意した。3 週間の協議期間中に Delphi 委員会と国際的パートナーからは、最終ガイダンスに対する広範なフィードバックが求められた。最終的な編集はオペレーションチームが行い、SPIRIT-PRO グループにより合意を得た。

## 結 果

### SPIRIT-PRO チェックリストの項目と説明

最終の SPIRIT-PRO 拡張版では、既存の SPIRIT 2013 の項目とあわせて、PRO が主要または重要な副次アウトカムであるすべての臨床試験プロトコールにおいて、16 項目 (11 項目の拡張と 5 項目の補足説明) を常に取り扱うように推奨している。SPIRIT 2013 の項目に関する詳細な情報は、Chanらによって公表されている<sup>1,2)</sup>。SPIRIT 2013 チェックリストの項目と、SPIRIT-PRO の拡張・補足説明を表に示す。11 項目の拡張と 5 項目の補足説明

表 SPIRIT 2013 と SPIRIT-PRO 拡張チェックリスト: 臨床試験プロトコルに含めるべき推奨事項<sup>a</sup>

SPIRIT 章	SPIRIT 項目番号	記述	SPIRIT-PRO 項目番号	SPIRIT-PRO拡張版もしくは補足説明 項目の記述	記載したページ番号 <sup>b</sup>
管理情報 (Administrative information)					
タイトル (Title)	1	研究デザイン・対象集団・介入が特定できる記述的タイトル。もしあてはまる場合は試験の略称。			
試験登録 (Trial registration)	2a	試験登録番号 (trial identifier) と登録機関名 (registry)。未登録の場合は予定登録機関名。			
	2b	WHO 試験登録データセットの全項目。			
プロトコルのバージョン (Protocol version)	3	年月日とバージョンの識別情報。			
資金提供 (Funding)	4	財政・物資・その他の支援提供元とその種類。			
役割と責任 (Roles and responsibilities)	5a	プロトコル作成・貢献者の名前, 所属, 役割。	SPIRIT-5a-PRO	試験プロトコルのPROコンテンツに関する個別の責任者を明記する。	
	5b	試験の主宰者 (sponsor) の名前と連絡先情報。			
	5c	もしあれば, 以下それぞれについての主宰者と資金提供者 (funder) の役割。すなわち, 1) 研究デザイン, 2) データの収集・管理・解析・解釈, 3) 報告の執筆, 4) 彼らが以上のいずれかの活動について最終的な権限を有しているかどうかを含めて, 公表へ向けて報告原稿を投稿することの決定。			
	5d	もしあてはまる場合は, 以下の組織の構成・役割・責任。そうした組織には統括センター (coordinating center), 運営委員会 (steering committee), エンドポイント判定委員会 (endpoint adjudication committee), データマネジメントチーム, 試験を監督 (oversee) するその他の個人やグループを含む (data monitoring committee: DMC に関する項目 21a を参照)。			
はじめに (Introduction)					
背景と論拠 (Background and rationale)	6a	臨床試験の着手のためのリサーチエスチョンと正当性 (justification)。それぞれの介入の益 (benefit) と害 (harm) を吟味した関連研究 (公表, 未公表とも) の要約を含めて。	SPIRIT-6a-PRO拡張版	PROに特化した研究課題とPRO評価の理論的根拠を記述し, 関連研究におけるPROの見解を要約する。	
	6b	比較群 (comparators) の選択に関する説明。			
目的 (Objectives)	7	明確な目的または仮説。	SPIRIT-7-PRO拡張版	特定のPROの目的または仮説を記述する (関連するPRO概念/ドメインを含む)。	
試験デザイン (Trial design)	8	試験デザインの記述。試験の種類 (たとえば, パラレル・クロスオーバー・ファクショナル・単群), 割付け比, 試験のフレームワーク (たとえば, 優越性・同等性・非劣性・探索的) を含む。			
方法: 参加者・介入・アウトカム (Methods: Participants, interventions, and outcomes)					
研究のセッティング (Study setting)	9	研究のセッティング (たとえば, 地域の診療所, 大学病院), データ収集予定国のリストの記述。研究施設のリストの入手先。			
適格規準 (Eligibility criteria)	10	参加者の組入れと除外基準。該当する場合は, 介入を実施する研究施設 (study centers) と個人 (たとえば, 外科医, 心理療法士) に対する適格規準。	SPIRIT-10-PRO拡張版	PROに特化した適格規準 (例, 言語/読解要件またはランダム化前 <sup>22)</sup> のPROへの回答) を明記すること。試験の対象全体からPROを収集しない場合には, 理論的根拠を提示し, その部分 (サブ) 対象を得る方法を説明する。	
介入 (Interventions)	11a	どのように, いつ実施されるかを含め, 再現を可能にする十分に詳細な各群に対する介入。			
	11b	試験が開始された参加者に対しての中止または割振られた介入の変更基準 (たとえば, 害に対する薬剤投与量の変更・参加者からの要請・疾患の改善/悪化)。			
	11c	介入プロトコルの遵守 (adherence) を向上させる方策と, 遵守をモニタリングするためのすべての手段 (たとえば, 薬剤の返却, 臨床検査)。			
	11d	試験中に許容されるまたは禁止される, 関連する併用治療と介入。			

表 SPIRIT 2013 と SPIRIT-PRO 拡張チェックリスト: 臨床試験プロトコールに含めるべき推奨事項<sup>a</sup> (続き)

SPIRIT 章	SPIRIT 項目番号	記述	SPIRIT-PRO 項目番号	SPIRIT-PRO拡張版もしくは補足説明 項目の記述	記載したページ番号 <sup>b</sup>
方法: 参加者・介入・アウトカム (Methods: Participants, interventions, and outcomes) (続き)					
アウトカム (Outcomes)	12	主要, 副次的, その他のアウトカム。特定の測定変数(たとえば収縮期血圧), 解析される統計量 (analysis metric, たとえば, ベースラインからの変化, 最終値, イベントまでの期間), 集約方法(たとえば, 中央値, 比率), 各アウトカムの測定時点を含む。選択した有効性アウトカムと害のアウトカムの臨床的妥当性の説明が強く推奨される。	SPIRIT-12-PRO拡張版	介入の評価に用いられるPROの概念/ドメイン(例, 総合的な健康関連QOL, 特定のドメイン, 特定の症状), およびそれぞれにつき, 分析指標(例, ベースラインからの変化, 最終値, イベントまでの時間)と主要な時点または関心がある期間を明記する。	
参加者のスケジュール (Participant timeline)	13	組入れ (enrollment), 介入 (すべての導入期間とウォッシュアウト期間を含む), 評価, 参加者の受診のタイムスケジュール。概略図が強く推奨される(図 <sup>1,2</sup> 参照)。	SPIRIT-13-PRO拡張版	PRO評価のスケジュールを含め, 用いる時点の理論的根拠を示し, 最初の評価がランダム化前でない場合には, 正当性を説明する。評価期間, PROの収集が臨床評価前かどうか, 複数の質問票を使用する場合は実施する順序を標準化するかどうか明記する。	
サンプルサイズ (Sample size)	14	研究目的を達成するために必要な推計参加者数とその決定方法。サンプルサイズのすべての算定のもととなる, 臨床的・統計学的仮定を含む。	SPIRIT-14-PROに関する補足説明	PROが主要エンドポイントである場合には, 必要なサンプルサイズ(加えて, その設定根拠)および目標参加者数(被験者の脱落を考慮)を記載する。PROのエンドポイントに基づいてサンプルサイズが設定されていない場合は, 主要なPROの解析における検出力について検討する。	
募集 (Recruitment)	15	目標サンプルサイズに到達するために十分な参加者組入れ達成のための方策。			
方法: 介入の割付け (比較試験における) (Methods: Assignment of interventions (for controlled trials))					
割振り (Allocation)					
順序の作成 (Sequence generation)	16a	割振り順序の作成方法(たとえばコンピューターで発生させた乱数)と層別化のためのすべての因子のリスト。ランダムな順序の予測可能性を減じるために, 計画されたすべての制限(たとえばブロック化)の詳細は, 参加者を組み入れたり介入を割振りする者に見られないように, 別の文書に記載されるべきである。			
割振りの隠蔽手法 (Allocation concealment mechanism)	16b	割振り順序を実施する手法。介入が割付け (assign) されるまでの期間, 順序を隠蔽 (conceal) するためのすべてのステップを記載する(たとえば, 中央電話方式, 順に番号づけされ不透明で密封された封筒)。			
実施 (Implementation)	16c	誰が割振り順序を作成するか, 誰が参加者を組入れるか, 誰が参加者を介入に割付けられるか。			
ブラインディング (マスキング) (Blinding (masking))	17a	介入に割付け後, 誰がブラインド化されるか(たとえば, 試験参加者, ケアプロバイダー, アウトカム評価者, データ解析者)。そしてどのようにか。			
	17b	ブラインド化される場合, 試験中にブラインド解除 (unblinding) が許容される状況, および参加者へ割振られた介入を明かす手続き。			
方法: データ収集・管理・解析 (Methods: Data collection, management, and analysis)					
データ収集方法 (Data collection methods)	18a	アウトカム, ベースライン, その他の試験データを評価と収集するための以下を含むプラン。すなわち, データの質を向上させるための関連するすべてのプロセス(たとえば, 2回の測定, 評価者のトレーニング), またもし既知であるならば信頼性と妥当性を含めて, 研究手段(たとえば, 質問票, 臨床検査)の記載を含む。データ収集フォームがプロトコールに含まれない場合は, その参照先を記載。	SPIRIT-18a (i)-PRO拡張版	使用するPRO調査票の正当性の根拠を示し, ドメイン, 項目数, 想起期間, 測定法のスケール化とスコアリング方法を記述する(例, 良好または不良なアウトカムを示すスコアの範囲と方向)。理想的には関心のある集団について, PRO調査票の測定特性, 解釈に関するガイドライン, 患者に受け入れられるかどうかと負担に関するエビデンスは, 可能であれば提示または引用されるべきである。ユーザーマニュアルに従って測定法が使用されるかどうかを記載し, 計画されている場合は逸脱について明記し正当性を説明する。	
			SPIRIT-18a (ii)-PRO拡張版	使用できる調査方法(例, 紙媒体, 電話, 電子媒体, その他)およびセッティング(例, 医療機関, 自宅, その他)を踏まえたデータの収集計画を組み込む。	

表 SPIRIT 2013 と SPIRIT-PRO 拡張チェックリスト: 臨床試験プロトコルに含めるべき推奨事項<sup>a</sup> (続き)

SPIRIT 章	SPIRIT 項目番号	記述	SPIRIT-PRO 項目番号	SPIRIT-PRO拡張版もしくは補足説明 項目の記述	記載したページ番号 <sup>b</sup>
方法: データ収集・管理・解析 (Methods: Data collection, management, and analysis) (続き)					
			SPIRIT-18a (iii)-PRO拡張版	1つ以上の言語版を使用するかどうかを明記し、推奨されている最新の方法を使用して開発された翻訳版かどうかを記載する。	
			SPIRIT-18a (iv)-PRO拡張版	試験の状況により、試験参加者以外が代理で回答する必要がある場合 (代理者報告アウトカム) には、代理で回答することを明示し、理由を説明する。代理者による評価の妥当性のエビデンスがある場合には、それを提示または引用する。	
	18b	参加者の脱落防止 (retention) を促進し、フォローアップを完了するためのプラン。介入プロトコルを中止またはそこから逸脱した参加者から収集すべき、すべてのアウトカムデータのリストを含む。	SPIRIT-18b (i)-PRO拡張版	データの欠測は避けられないため、それを最小化するためのPROデータ収集および管理の方法を明記すること。	
			SPIRIT-18b (ii)-PROに補足説明	割付けられた介入プロトコルを中止または逸脱した参加者に対するPRO評価のプロセスを記述する。	
データ管理 (Data management)	19	データの入力・コード化・機密・保存のプラン。データの質を高めるための関連するすべてのプロセス (たとえば、二重のデータ入力、データ値の範囲の確認) を含む。データ管理方法の詳細がプロトコルに含まれない場合は、その参照先を記載。			
統計学的手法 (Statistical methods)	20a	主要および副次的アウトカムの解析のための統計学的手法。統計学的手法に関するその他の詳細がプロトコルに含まれない場合は、その参照先を記載。	SPIRIT-20a-PROに関する補足説明	多重性/第1種の ( $\alpha$ ) 過誤に対処するためのあらゆる計画を含む、PROの解析方法について記述する。	
	20b	追加的な解析 (たとえば、サブグループ解析、調整解析) の方法。			
	20c	プロトコル不遵守に関連する解析集団の定義 (たとえば、ランダム割付けに基づく解析)、および欠測データを扱うためのすべての統計学的手法 (たとえば、多重補完法)。	SPIRIT-20c-PROに関する補足説明	欠測データの記述方法を説明し、項目または評価全体の欠測への対処方法 (例、補完および感度分析へのアプローチ) の概要を記述する。	
方法: モニタリング (Methods: Monitoring)					
データモニタリング (Data monitoring)	21a	1) データモニタリング委員会 (DMC) の構成、2) その役割および報告体制の概要、3) 主宰者や競合する利害関係者から独立しているか否かの明示、4) プロトコルに含まれない場合はその手順 (charter) についてのさらなる詳細な参照先の記載。あるいは、DMCが必要とされない理由の説明。			
	21b	すべての中間解析と中止ガイドラインに関する記載。誰が中間解析結果にアクセスし、試験終了を最終決定するかを含む。			
害 (Harm)	22	要請 (solicited) されたり、自発的に (spontaneously) 報告された有害事象、また試験介入や試験実施によるその他の予期しない影響 (effects) を、収集・評価・報告・管理するプラン。	SPIRIT-22-PRO拡張版	個々の試験参加者の臨床ケアに情報を提供するために、試験中にPROデータをモニタリングするかどうか、またモニタリングする場合には、これが標準化された方法でどのように管理されるかを記載する。このプロセスが参加者にどのように説明されるかを記述する (例、参加者情報シートおよび同意書)。	
監査 (Auditing)	23	行う場合には、試験実施を監査するための頻度と方法、またそのプロセスが研究者 (investigators) と主宰者から独立しているか否か。			
倫理と普及 (Ethics and dissemination)					
研究倫理承認 (Research ethics approval)	24	研究倫理委員会 (research ethics committee: REC) または施設内審査委員会 (institutional review board: IRB) の承認を得るプラン。			
プロトコルの修正 (Protocol amendments)	25	関係するすべてに対して (たとえば、研究者、REC/IRB、試験参加者、試験登録機関、雑誌、規制当局)、重要なプロトコル修正 (たとえば、適格標準、アウトカム、解析の変更) を連絡するためのプラン。			
同意または賛意 (Consent or assent)	26a	可能性のある試験参加者または公認代諾者 (authorized surrogates) から、誰がどのようにインフォームドコンセントや賛意を得るか (項目 32 を参照)。			

表 SPIRIT 2013 と SPIRIT-PRO 拡張チェックリスト: 臨床試験プロトコルに含めるべき推奨事項<sup>a</sup> (続き)

SPIRIT 章	SPIRIT 項目番号	記述	SPIRIT-PRO 項目番号	SPIRIT-PRO拡張版もしくは補足説明 項目の記述	記載したページ番号 <sup>b</sup>
倫理と普及 (Ethics and dissemination) (続き)					
	26b	もしあてはまる場合は、付随する研究において参加者のデータや生物学的試料を収集・使用する場合の追加的同意書の提供。			
機密保持 (Confidentiality)	27	潜在のおよび組入れられた参加者の個人情報、試験前・試験中・試験後において機密性を保持するために、どのように収集・共有・管理するか。			
利害の申告 (Declaration of interests)	28	試験全体および各研究施設における主任研究者 (principal investigators) に対し、財政上・その他の利益相反。			
データへのアクセス (Access to data)	29	誰が最終の試験データセットにアクセスするかの明示、また研究者に対してそのようなアクセスを制限する契約上の合意の開示。			
付随的・試験後のケア (Ancillary and post-trial care)	30	もしあれば、付随的・試験後のケアの提供、さらに試験参加により害を被った者への補償 (compensation) の提供。			
普及の方針 (Dissemination policy)	31a	研究者と主宰者が試験の結果を、参加者・医療プロフェッショナル・公衆 (public) ・その他の関係者へ知らせるプラン (たとえば、論文発表、結果のデータベースによる報告・その他のデータ共有手段を通じて)。公表に関するすべての制限を含む。			
	31b	著者資格 (authorship) の適格性に関するガイドライン、また職業的ライターの利用計画の有無のすべて。			
	31c	もしあれば、完全な (full) プロトコル、参加者レベルのデータセット、統計学的コードに対する公衆のアクセスを許可するプラン。			
付記 (Appendices)					
インフォームドコンセントに関する資料 (Informed consent materials)	32	参加者と公認代諾者に提示される、同意取得フォームの見本とその他の関連文書。			
生物学的試料 (Biological specimens)	33	本試験における遺伝子または分子解析、またもしあてはまる場合は付随する研究における将来の使用のために、生物学的試料を収集・検査室での評価・保存するプラン。			

略語: SPIRIT, Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials; PRO, patient-reported outcome

<sup>a</sup> 本チェックリストは、各項目についての重要な解説を記載した SPIRIT 2013 解説と詳細とともに用いることを強く推奨する<sup>1,2,20</sup>。プロトコルの修正は追跡 (tracked) できるようにし、年月日を付すこと。SPIRIT チェックリストの著作権は、The Creative Commons “Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported”により、SPIRIT Group が所持しており、再配布には許可が必要である。

<sup>b</sup> プロトコル作成中、プロトコル作成者によって記載される該当ページ番号を示す。

には、当初の 56 候補項目のうち 34 項目の内容が採用され、そのうち 27 項目はコンセンサス会議中に統合され、7 項目は変更されなかった。新たな項目として、SPIRIT-18a(iii)-PRO 拡張が、議論を通して作成された。重要な用語の定義は、用語集 (BOX) に記載する。本稿では、各 PRO の拡張または補足説明について簡潔に説明し、入手可能な場合には経験的証拠を裏付ける参考文献も示す (項目 6a から 22)。項目 5a は実証的証拠には裏付けられなかったが、PRO プロトコルガイドラインのシステムティックレビューから引き出された専門家の意見に裏付けられ<sup>15)</sup>、さらに当初の SPIRIT 声明の開発と一致することで<sup>1,2)</sup>、強い実用的な理論的根拠によ

り裏付けられた。

### 管理情報

SPIRIT-5a-PRO に関する補足説明: 試験プロトコルの PRO コンテンツに関する個別の責任者を明記する。

**解説:** 試験プロトコルの PRO 固有部分の記載者の情報 (例、名前、所属、連絡先) を提示することで、透明性と説明責任が促進され、PRO に特化した質問を解決するための適切な連絡先が明らかになる。患者がこのプロセスに積極的に関与している場合には、患者・市民参画 (patient and public involvement) の報告のための最近のガイダンスに従って、

これを記録すべきである<sup>21)</sup>。

**SPIRIT-6a-PRO 拡張版:** PRO に特化した研究課題と PRO 評価の理論的根拠を記述し、関連研究における PRO の知見を要約する。

**解説:** 試験に PRO を組み込むには、慎重な検討と計画が必要である。明確に定義された質問は、尺度の選択と仮説、解析の特定に役立つ。多くの試験が PRO に特化した研究課題を特定せず、理論的根拠や関連研究における PRO への言及なく PRO を含んでいることが、過去の研究より示唆されている<sup>7-9)</sup>。結果として、スタッフと患者はなぜ PRO が評価されているかを理解できず、データの欠測を招く可能性がある<sup>7-12)</sup>。PRO が副次的アウトカムである場合には、簡潔な理論的根拠で十分であるかもしれない。

**SPIRIT-7-PRO 拡張版:** 特定の PRO の目的または仮説を記述する (関連する PRO 概念 / ドメインを含む)。

**解説:** PRO 尺度は多次元 (例, 健康関連 QOL) または一次元 (例, 疼痛などの特異的症状) であり、試験中の複数の時点で評価が予定されることがある。目的と仮説を事前に明記することによって、重要な PRO のドメインと時点の特定が促され、複数の統計学的検定と統計学的有意な結果に基づく PRO の結果の選択的報告のリスクが軽減される (以下の PRO 補足説明 20a も参照)<sup>4)</sup>。

#### 方法: 参加者・介入・アウトカム

**SPIRIT-10-PRO 拡張版:** PRO に特化した適格規準 (例, 言語 / 読解要件またはランダム化前 22 の PRO への回答) を明記すること。試験の対象全体から PRO を収集しない場合には、理論的根拠を提示し、その部分 (サブ) 対象を得る方法を説明する。

**解説:** PRO に特化した適格規準は試験のデザイン段階で検討し、プロトコルに明記されるべきである。大規模な試験では、参加者の代表的な部分集団から PRO を収集することで十分な検出力を得ることができるが、一部の試験では母集団全体において PRO を収集することができない場合があり (例, 全ての言語でバリデートされた質問票が利用できな

いため)<sup>8)</sup>、そのような場合には、サンプリングの根拠を記述する。

**SPIRIT-12-PRO 拡張版:** 介入の評価に用いられる PRO の概念 / ドメイン (例, 総合的な健康関連 QOL, 特定のドメイン, 特定の症状), およびそれぞれにつき、分析指標 (例, ベースラインからの変化, 最終値, イベントまでの時間) と主要な時点または関心がある期間を明記する。

**解説:** PRO の概念 / ドメインおよび評価時点は、試験の目的および仮説と厳密に一致していなければならない。複数の統計学的検定を実施することに伴うリスクのため、解析のためのドメインと主要な時点を事前に明記する必要がある<sup>4, 23)</sup>。

**SPIRIT-13-PRO 拡張版:** PRO 評価のスケジュールを含め、用いる時点の理論的根拠を示し、最初の評価がランダム化前でない場合には、正当性を説明する。評価期間, PRO の収集が臨床評価前かどうか, 複数の質問票を使用する場合は実施する順序を標準化するかどうか明記する。

**解説:** わかりやすいスケジュールを提供することによって、スタッフをアシストし、欠測データの軽減に役立つ場合がある<sup>22)</sup>。ランダム化前に PRO データを収集することで、ベースライン評価に偏りが生じないことが保証され、適格規準として指定されている場合にはデータの完全性を保証する。このことは、ベースラインの PRO データが解析の共変量としてしばしば使用され、ベースラインからの変化量の計算に不可欠であることから重要である。臨床評価に先立って PRO への回答を完了させ (患者の反応に影響を及ぼす可能性があるため), 質問票の実施順序を標準化することで、測定誤差の低減に役立つと推奨されている<sup>24)</sup>。予定されている PRO の評価期間は、PRO データの収集が対象となる臨床イベントの影響を確実に捉えるために指定されるべきである。

**SPIRIT-14-PRO に関する補足説明:** PRO が主要エンドポイントである場合には、必要なサンプルサイズ (加えて、その設定根拠) および目標参加者数 (被験者の脱落を考慮) を記載する。PRO のエンド

ポイントに基づいてサンプルサイズが設定されていない場合は、主要な PRO の解析における検出力について検討する。

**解説:** PRO が主要なアウトカムまたはエンドポイントである研究では、目標サンプルサイズは一般に、そのエンドポイントに関して事前に計算された値に基づく<sup>23)</sup>。理想的には、臨床的有意性に関する基準 (例、臨床的に意味のある最小限の重要な差 (minimal important difference: MID), 応答者の定義) が事前に設定できる場合には、明記されるべきである<sup>25, 26)</sup>。PRO が副次エンドポイントである場合、研究者はサンプルサイズが PRO の主要な仮説の検証に十分な検出力を確保しているかどうかを明記すべきである<sup>23)</sup>。

#### 方法: データ収集・管理・解析

**SPIRIT-18a(i)-PRO 拡張版:** 使用する PRO 調査票の正当性の根拠を示し、ドメイン、項目数、想起期間、測定法のスケール化とスコアリング方法を記述する (例、良好または不良なアウトカムを示すスコアの範囲と方向)。理想的には関心のある集団について、PRO 調査票の測定特性、解釈に関するガイドライン、患者に受け入れられるかどうかと負担に関するエビデンスは、可能であれば提示または引用されるべきである。ユーザーマニュアルに従って測定法が使用されるかどうかを記載し、計画されている場合は逸脱について明記し正当性を説明する。

**解説:** 臨床試験で使用される PRO の選択には慎重な検討が必要である。理想的には、その尺度は対象集団でバリデートされるべきである<sup>27)</sup>。使用される質問票の数、質問が受け入れられるかどうか、起こり得る患者の負担 (例、完了までの時間、記憶への負担、心理的負担) を考慮すべきである。なぜその尺度を用いたかの根拠は、試験関係者が特定の尺度が用いられた理由を理解するために役立つ<sup>10)</sup>。質問票は、データの質を高め、標準化されたスコアリングを確実にするために、既存のユーザーマニュアルに従って使用されるべきであり、いかなる逸脱も記述されるべきである。

**SPIRIT-18a(ii)-PRO 拡張版:** 使用できる調査方法 (例、紙媒体、電話、電子媒体、その他) およびセッ

ティング (例、医療機関、自宅、その他) を踏まえたデータの収集計画を組み込む。

**解説:** 研究関係者と試験参加者の両方が、試験において PRO データがどのように、いつ、どこで収集されるかを理解することは重要である。臨床試験では電子媒体による PRO の評価の実施が増加しており、異なる調査方法で同等の情報が得られているかどうかのエビデンスを検討すべきである<sup>28)</sup>。電子媒体による PRO 測定が紙ベース版と比較してわずかな差異しかない場合、ユーザビリティテスト (usability testing) と認知デブリーフィング (cognitive debriefing) は同等性の十分なエビデンスを提供する可能性がある<sup>28, 29)</sup>。PRO データ収集のセッティングは記述され、かつ試験介入グループおよび施設間で標準化すべきである。

**SPIRIT-18a(iii)-PRO 拡張版:** 1 つ以上の言語版を使用するかどうかを明記し、推奨されている最新の方法を使用して開発された翻訳版かどうかを記載する。

**解説:** 国際共同試験、または異なる言語を使用する参加者を対象とする国内試験では、適切な方法論を用いて翻訳され、必要に応じて文化的に適応された尺度が必要である<sup>11, 30)</sup>。このことは、幅広く参加者を組み入れることによって試験結果の一般化可能性を増すことができるため、使用すべき尺度の選択に影響を及ぼす可能性がある。翻訳版を使用する計画は、利用可能な場合には参考文献を引用してプロトコールに明記すべきである。

**SPIRIT-18a(iv)-PRO 拡張版:** 試験の状況により、試験参加者以外が代理で回答する必要がある場合 (代理者報告アウトカム) には、代理で回答することを明示し、理由を説明する。代理者による評価の妥当性のエビデンスがある場合には、それを提示または引用する。

**解説:** 幼児や認知障害のある参加者を対象とした試験など、状況によっては、試験参加者以外の者が参加者に代わって回答することが必要な場合がある。プロトコールにおいて代理報告の詳細とその妥当性を示すことによって、外部の査読者が潜在的なバイアスを評価可能となり、CONSORT-PRO に

従った試験の報告が容易になる<sup>17)</sup>。代理報告により、どの程度のバイアスがどの方向に生じるかのエビデンスは、PRO 尺度を代理報告することの妥当性、妥当な解釈が通知できるかどうか、結果の比較に関する重要な見知である。欧州医薬品庁は、「このような代理評価者の利用が、そうでなければ失われるかもしれない情報を得る唯一の有効な手段でない限り、一般的に代理報告は避けるべきである。」と述べている<sup>5)</sup>。また、米国食品医薬品局は、代理者報告アウトカムを適応申請の通知に反映させることを推奨しておらず、代わりに観察者による報告を推奨している<sup>4)</sup>。

**SPIRIT-18b(i)-PRO 拡張版:** データの欠測は避けられないため、それを最小化するための PRO データ収集および管理の方法を明記すること。

**解説:** データの欠測は PRO にとって特別な問題である。なぜなら、試験においてアウトカムがもっとも悪い参加者は、計画された PRO 評価を完了しない参加者であることが多く、データが観察期間を超えてあるいは医療記録から過去にさかのぼって得ることができないからである。これは潜在的に重大なバイアスの原因であり、試験の検出力を低下させる可能性がある<sup>31)</sup>。PRO データの欠測がすべて回避できるわけではないことに注意することが重要であり、患者は質問票を完了しないという選択ができる。PRO データで回避可能な欠測は、一般的には、実施上のエラー、PRO データが重要性の説明がないこと、および過度に負担の大きい質問票である。プロトコルでこれらへの対処法に言及することで、回避可能な欠測データの最小化に役立つはずである。最近のシステムティックレビューでは、PRO データの欠測を最小限に抑え、これに対処するための一連のデザイン、実施と報告方法が示されている<sup>22)</sup>。プロトコルに含まれる内容の例としては、PRO のエンドポイントと仮説が明確に定義され、科学的に説得力があることが担保されていること、PRO 評価の理論的根拠が述べられていること、PRO 評価時点が明記されていること、許容可能な PRO 評価期間が定義されていること、PRO 評価時点と受診が調整されていること（臨床的に有益であれば）、患者の負担が最小化されていること、PRO

データが完全に測定されていることの重要性が示されていることなどがある<sup>22)</sup>。

**SPIRIT-18b(ii)-PRO に関する補足説明:** 割付けられた介入プロトコルを中止または逸脱した参加者に対する PRO 評価のプロセスを記述する。

**解説:** 試験を早期に中止した参加者または介入を中止した参加者に対する PRO 収集計画を明確化することは、バイアスを最小限に抑えるために役立つ<sup>32)</sup>、スタッフが必要な PRO データすべてを標準的)かつタイムリーな方法で収集することを保証し、試験の倫理的評価に役立つ場合がある。

**SPIRIT-20a-PRO に関する補足説明:** 多重性 / 第 1 種の ( $\alpha$ ) 過誤に対処するためのあらゆる計画を含む、PRO の解析方法について記述する。

**解説:** 健康関連 QOL 尺度などの多くの質問票は多次元であり、いくつかの要約スコア（例、複数のドメインスコアと総合スコア）が得られることがある。さらに、PRO は通常、複数の時点で評価される。すべてのドメインと時点の統計解析は多重検定を意味し、偽陽性の結果（第 1 種の過誤）の確率を高める<sup>23)</sup>。これは、重要な PRO のドメインまたは関心のある総合スコア、および主要な時点を事前に指定することで回避できる。階層的あるいは逐次解析のような多重性に対処するための計画、それにより複数のエンドポイントが事前に規定された順序で検定されるが、全体の第一種の過誤が名義水準に収まる、または従来の方非階層的方法（例、ボンフェローニ補正）は、事前に規定されるべきである<sup>4)</sup>。プロトコルには、これらの問題に十分に対処すべきか、あるいは詳細がどこに記載されているかについての概要を示すべきである（例、統計解析計画）。

**SPIRIT-20c-PRO に関する補足説明:** 欠測データの記述方法を説明し、項目または評価全体の欠測への対処方法（例、補完および感度分析へのアプローチ）の概要を記述する。

**解説:** PRO データの欠測には 2 つのレベルがある。(1) 尺度の全項目ではなく一部の項目が欠測、(2) PRO/QOL 評価全体が行われていない、である。(1) については、いくつかの尺度のスコアリングマニユ

アルなどには、欠測の項目があった場合の対処方法（たとえば、総合スコアの計算方法）が示されている。(2)については、解析においては、データが欠測した理由についての仮定（データの欠測メカニズムの仮定）が必要となる。Complete case analysis, いくつかの補完法, モデルに基づく方法や感度分析など, さまざまな統計学的アプローチがある<sup>32)</sup>。不適切な方法を選択すると, バイアスが生じ, 誤った結果を招く可能性がある<sup>22, 32)</sup>。プロトコールにはこれらの問題は認識・要約されていなければならず, 詳細は統計解析計画書に記載される必要がある。

### 方法：モニタリング

**SPIRIT-22-PRO 拡張版:** 個々の試験参加者の臨床ケアに情報を提供するために, 試験中に PRO データをモニタリングするかどうか, またモニタリングする場合には, これが標準化された方法でどのように管理されるかを記載する。このプロセスが参加者にどのように説明されるかを記述する（例, 参加者情報シートおよび同意書）。

**解説:** PRO によるアラート（即時の対応を必要とするかもしれない明らかな心理的苦痛または身体的症状）のモニタリングと管理は試験によって多様であることが示唆されている<sup>10, 11, 33)</sup>。試験参加者の利益を保護し, 潜在的なバイアスを最小限に抑えるために, モニタリング計画を明確にすることが重要である<sup>34)</sup>。モニタリングが計画されていない場合（例, アラートが予期されていない低リスクの研究）には, その旨をプロトコール, 参加者情報シートや同意書に簡潔に記載する。患者に対する代替のサポート機能についても概説する必要がある。

### 試験の補足文書

Supplement 3 では, 統計解析計画書, 参加者情報シート, スタッフ向けのトレーニング・ガイダンス文書など, 試験文書として他に含めることが推奨される追加項目の概要を示す。

## 考 察

SPIRIT-PRO 拡張版は, 臨床試験プロトコールに組み込むべき PRO に特化した情報に関する国際

的コンセンサスに基づくガイダンスを提示している。本ガイダンスは 16 項目から構成される。すなわち, 既存の SPIRIT 2013 の項目に対する PRO の観点からの補足説明を加えた 5 項目と, 既存の SPIRIT 2013 ガイダンスと併用するための 11 項目の新たな拡張版である<sup>1, 2)</sup>。これらは最低限の必要事項であり, Supplement 3 に概説されているように, プロトコール, 補足情報, あるいはそれら両方に追加項目を含めることに価値がある点に注意することが重要である。本ガイダンスは, PRO が主要または重要な副次アウトカムである試験向けに開発されているが, プロトコールを作成する研究グループは, PRO が探索的エンドポイントである場合も含め, PRO が収集されるすべての試験, または臨床研究に本ガイダンスの使用を検討することを推奨している。このガイダンスは, どのように情報を盛り込むべきかについて規定することを目的としていない。これは, 研究のセッティングや各国の規制要件によって異なるからである。SPIRIT-PRO 項目の裏付けとなる実証的エビデンス, 実装例の詳細については, PROlearn<sup>35)</sup> および SPIRIT Initiative<sup>20)</sup> のウェブサイトでも今後公開される予定であり, SPIRIT 2013 の実施ツール SEPTRE<sup>20)</sup> (SPIRIT 電子的プロトコールツールとリソース) のさらなる開発や国際的パートナー (Supplement 1 の eAppendix) を介した普及を通じて促進されるだろう。PRO に特化したプロトコールコンテンツを組み込むことにより, 資金提供者, 査読者, 研究倫理委員会, および患者パートナーによる PRO 要素の評価が容易になる。SPIRIT-PRO 拡張版は, PRO を用いる試験の構成要素の慎重な計画を推奨・促進することによって, PRO の試験デザインを改善することを目的としている。結果として, これはスタッフと患者が PRO 評価の理論的根拠を理解し, PRO データの完全性と品質を改善させ, 高品質の解析と報告を容易にし, 最終的にはグローバルな PRO によるエビデンスの質の改善の一助になると予想される。

政策および診療において PRO データの恩恵を最大限に受けるためには, アウトカムと尺度の選択<sup>36, 37)</sup>, PRO データの解析<sup>4, 5, 38)</sup>, CONSORT-PRO<sup>17)</sup> に沿った透明性のある報告について慎重に検討することが推奨される。これらすべての側面に患者・市民が参

画することで、PRO を選択し適用することが透明性を有し、適切で、受け入れ可能であることが保証される<sup>39,40)</sup>。この理念に沿って、患者パートナーは SPIRIT-PRO 拡張版の開発のあらゆる項目に関与してきた<sup>39,40)</sup>。最終的には、質が高い PRO の試験結果が得られ、患者の声が共有意思決定、適応申請、臨床ガイドライン、および医療政策に反映され、患者中心のケアの実現を支援するはずである。

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、国際的な利害関係者への調査には、匿名のランダムでない対象が含まれていたため、非回答者の水準や特徴を明らかにすることができず、調査結果が非回答者バイアスの影響を受ける可能性があった。第二に、利害関係者調査への回答者は自己推薦であり、Delphi とコンセンサス会議参加者は PRO に関する彼らの役割と専門知識に基づき、意図的にサンプリングされた。したがって、より広範な分野の研究者よりも参加者は PRO に関して多くの知識を有する可能性が高い。第三に、このプロセスを支えるシステマティックレビューは 2013 年に行われたが、ガイドライン開発プロセスを通して、Expert Delphi およびコンセンサス会議の参加者には、他の関連出版物を参照することが推奨される。

## 結 論

SPIRIT-PRO ガイドラインは、PRO が主要アウトカムまたは重要な副次アウトカムである臨床試験プロトコルに含めるべき項目について推奨している。PRO を含む臨床試験デザインの改善は、患者中心の医療に役立つ質が高いデータの保証に資すると考えられる。

## キーポイント

**課題** 患者報告アウトカム (PRO) が主要または重要な副次アウトカムである場合、臨床試験プロトコルに組み込む必要がある情報は何か。

**知見** Enhancing Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) の方法論を用いた国際的コンセンサス形成プロセスを通して、PRO に特化した 16 項目の臨床試験プロトコルへの組み入れが推奨された。

**意義** これらの項目の臨床試験プロトコルへの組み入れは、PRO データの質の向上に役立つ可能性がある。

### BOX 用語集

**SPIRIT:** 標準的なプロトコル項目: 介入試験のための推奨<sup>12)</sup>

**SPIRIT-PRO 拡張項目:** 利用可能なエビデンスと専門家の意見により、SPIRIT では十分にカバーされていないと判断された PRO 評価項目に対処するための PRO プロトコル内容を説明する追加のチェックリスト項目

**SPIRIT に関する補足説明項目:** 特定の状況に適用される既存の SPIRIT 項目の補足説明; この例では PRO を評価する臨床試験に適用される

**患者報告アウトカム (PRO):** 患者自身から直接報告され、観察者により解釈されないアウトカム; PRO には患者による健康状態、QOL や症状の評価が含まれる<sup>17)</sup>

**代理者報告アウトカム:** 第三者があたかも患者であるかのように報告する、患者以外の報告に基づく測定<sup>4)</sup>

**健康関連 QOL:** 病気またはその治療による身体的、心理的、社会的または別の健康状態のドメインの影響の受け方に関する自己報告を通常含む多次元の概念<sup>17)</sup>

**主要アウトカム/エンドポイント:** 試験の主要な目的に直

接関連する臨床的にもっとも重要なエビデンスを提供する、試験におけるもっとも重要なアウトカム

**副次アウトカム/エンドポイント:** 介入の付加的な効果を評価するために、プロトコルにおいて事前に規定されたアウトカム; いくつかの PRO は重要な、または主要な副次アウトカムとして特定される場合もある

**重要なまたは主要な副次的 PRO/ エンドポイント:** PRO 尺度 (とくに健康関連 QOL 尺度) の中には多次元のものがああり、いくつかのドメイン固有のアウトカム尺度がある (例、疼痛、疲労、身体機能、心理的苦痛)。特定の試験において、特定の PRO または PRO ドメインが他のドメインよりも関連性が高い可能性があり、対象患者集団における試験介入の予想効果を反映する。これらの関連する PRO および/またはドメインが、重要なまたは主要な副次的 PRO (あらかじめ特定され、試験プロトコルと統計解析計画書にそのように明記されている) として追加される可能性があり、仮説検定の対象となる。規制において、これらのアウトカムが適応申請の裏付けとなることがある。これらのアウトカムは仮説と関連しているため (CONSORT

PRO 拡張版 2b)<sup>17)</sup>, それらは *P* 値の調整 (または「 $\alpha$  消費関数」) の対象となる場合がある。患者報告アウトカムは、有効性 / 有用性のエビデンスを提供するだけでなく、安全性と忍容性のエビデンスを収集し提供することも意図されている (例, PRO-CTCAE)<sup>18)</sup>。

**概念 (Concept):** 特定の測定目標 (すなわち, PRO 測定法により測定されるもの)。臨床試験では, PRO 測定法を使用し, 1 つ以上の概念に対する医学的介入効果を測定できる。PRO 概念は, 患者が健康状態あるいはその治療に関連していかに機能し, 感じているかという側面を表す<sup>4)</sup>。

**ドメイン:** 複数のドメインで構成される大きな概念を測定する調査票のスコアによって表される副概念。たとえば, 心理的機能は, 情緒機能と認識機能を説明する項目に細分

されたドメインを含むより大きな概念である<sup>4)</sup>。

**調査票 (関連文書を含む):** データ収集の手段 (例, 質問票) に加え, その使用をサポートするすべての情報と文書。一般的には, 実施または回答のための明確に定義された方法および手順, データ収集のための標準フォーマット, ならびにスコアリング・解析・対象患者集団における結果の解釈について十分に文書化された方法を含む<sup>4)</sup>。

**項目:** 特定の概念を扱うために患者に評価される個々の質問, 文章あるいはタスク (およびその標準化された回答選択肢)<sup>4)</sup>。

**時間枠 (許容範囲):** 結果が臨床的に関連すると見なされるプロトコル固有の PRO 評価時点の前後であらかじめ定義された時間枠<sup>19)</sup>。

## 論文情報

**責任著者:** Melanie Calvert, PhD, Centre for Patient Reported Outcome Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, England (m.calvert@bham.ac.uk).

**掲載受理日 (Accepted for Publication):** 2018 年 12 月 26 日

**著者 / SPIRIT-PRO Group メンバー:** Amanda Hunn, MA; Andrew Bottomley, PhD; Antoine Regnault, PhD; An-Wen Chan, MD; Carolyn Ells, PhD; Daniel O'Connor, PhD; Dennis Revicki, PhD; Donald Patrick, PhD; Doug Altman, DSc; Ethan Basch, MD; Galina Velikova, PhD; Gary Price; Heather Draper, PhD; Jane Blazeby, MD; Jane Scott, PhD; Joanna Coast, PhD; Josephine Norquist, PhD; Julia Brown, MSc; Kirstie Haywood, PhD; Laura Lee Johnson, PhD; Lisa Campbell, MD; Lori Frank, PhD; Maria von Hildebrand; Michael Brundage, MD; Michael Palmer, MSc; Paul Kluetz, MD; Richard Stephens, MA; Robert M. Golub, MD; Sandra Mitchell, PhD; Trish Groves, MRCPsych.

**著者 / SPIRIT-PRO Group メンバー所属:** Health Research Authority, London, England (Hunn); European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels, Belgium (Bottomley); Modus Outcomes, Lyon, France (Regnault); University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Chan); Panel on Research Ethics, Toronto, Ontario, Canada (Ells); Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, London, England (O'Connor, Campbell); Evidera, Bethesda, Maryland (Revicki); University of Washington, Seattle (Patrick); University of Oxford, Oxford, England (Altman); University of North Carolina, Chapel Hill (Basch); University of Leeds, Leeds, England (Velikova, Brown); Patient Partner, Centre for Patient Reported Outcome Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, England

(Price, von Hildebrand); University of Warwick, Coventry, England (Draper, Haywood); University of Bristol, Bristol, England (Blazeby, Coast); Janssen Global Services, Johnson and Johnson, High Wycombe, England (Scott); Merck Sharp & Dohme Corporation, Whitehouse Station, New Jersey (Norquist); US Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland (Johnson, Kluetz); Patient-Centered Outcomes Research Institute, Washington, DC (Frank); Queen's University, Kingston, Ontario, Canada (Brundage, Palmer); National Cancer Research Institute Consumer Forum, London, England (Stephens); The JAMA Network, Chicago, Illinois (Golub); National Cancer Institute, Rockville, Maryland (Mitchell); British Medical Journal, London, England (Groves).

**著者の貢献:** Calvert 博士と King 博士は, すべての研究データへのアクセスを有し, データの完全性とデータ解析の正確性の責任を負った。Calvert 博士と King 博士は, the SPIRIT-PRO Group の共同代表者である。

**研究のコンセプトとデザイン:** すべての著者。

**データの収集, 解析, 解釈:** All authors.

**原稿の準備:** Calvert, Kyte, Mercieca-Bebber, Slade, Chan, King。

**重要な知的内容について批評的な推敲:** すべての著者。

**統計解析:** Slade。

**資金調達:** Calvert, Kyte, King, Altman, Blazeby, Brown, Brundage, Coast, Draper, von Hildebrand, Ives, Mercieca-Bebber, Price, Roberts, Slade。

**研究監督者:** Calvert, Kyte, Mercieca-Bebber, Slade, King。

**利益相反の開示:** すべての著者は, 潜在的な利益相反の開示のための ICMJE のフォームに記入し提出した。Calvert 博士, Kyte 博士, King 博士, Altman 博士, Blazeby 博士, Brown 博士, Brundage 博士, Coast 博士, Draper 博士, von Hildebrand 博士, Mercieca-Bebber 博士, Price 博士, Roberts 博士,

Slade 博士は, Macmillan Cancer Support からの助成金の受領を報告した。Calvert 博士は, Astellas からの個人報酬と NIHR からの助成金の受領を報告した。Velikova 博士は, ISOQOL と the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group の前代表を務め, Roche, Eisai, Novartis から乳がんの臨床業務に関連するコンサルタント料, また NIHR, Yorkshire Cancer Research, Breast Cancer Now, および EORTC Quality of Life Group から助成金の受領を報告した。Scott 博士は, Janssen-Cilag UK での雇用の一環として, SPIRIT-PRO Delphi パネルおよびコンセンサス会議へ参加したことを報告した。彼女は, Johnson & Johnson の株式も保有している。Golub 博士は, Northwestern University Feinberg School of Medicine からの授業料の受領を報告した。Kyte 博士は, NIHR からの助成金の受領を報告した。その他の開示報告はなかった。

**資金提供:** 本研究は, Macmillan Cancer Support (grant 5592105) および University of Birmingham からの資金提供を受け, University of Birmingham の後援を受けた。Calvert 博士, Kyte 博士, Slade 博士は, NIHR Birmingham Biomedical Research Centre と NIHR Surgical Reconstruction and Microbiology Research Centre から資金提供を受けた。King 博士は, Cancer Australia を通じてオーストラリア政府の支援を受けた。Blazeby 博士は, MRC ConDuCT-II Hub for Trials Methodology Research から一部支援を受けた。

**資金提供者 / スポンサーの役割:** 研究の資金提供者 / スポンサーは, 研究の計画と実施, データの収集, 管理, 解析, 解釈, 原稿の作成, レビュー, 承認, 論文投稿の決定のいずれにおいても役割を果たさなかった。

**免責事項:** この出版物で表明されている見解は著者のものであり, 必ずしも National Health Service, NIHR または Department of Health の見解ではない。著者, Delphi 参加者, および利害関係者の参加者の意見は個々の意見であり, より広範な利害関係者グループまたはホスト機関の意見を表していない場合がある。本研究は, 著者の見解を反映しており, US Food and Drug Administration の見解またはポリシーを表すものと解釈されるべきではない。JAMA 副編集長である Golub 博士は, 本論文のレビューや掲載決定には関与しなかった。

**Additional Contributions:** SPIRIT-PRO Group は, SPIRIT-PRO Executive, ISOQOL Best Practices for PROs in Randomized Clinical Trials Protocol Checklist Taskforce, 利害関係者調査の配布に責任を負った国際的な利害関係者, および利害関係者調査に回答した利害関係者, Delphi パネリスト, SPIRIT-PRO 国際コンセンサス会議の参加者, University of Birmingham の Anita Walker による貢献に感謝する (eAppendix の Supplement 1 を参照)。

## 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(3):200-207.
- 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.
- 3) Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):89.
- 4) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2009.
- 5) European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Appendix 2 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man: The Use of Patient-Reported Outcome (PRO) Measures in Oncology Studies EMA/CHMP/292464/2014. London, England: European Medicines Agency; 2016.
- 6) Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290(12):1624-1632.
- 7) Kyte D, Duffy H, Fletcher B, et al. Systematic evaluation of the patient-reported outcome (PRO) content of clinical trial protocols. *PLoS One*. 2014;9(10):e110229.
- 8) Kyte D, Retzer A, Keeley T, et al. Systematic evaluation of patient-reported outcome (PRO) protocol content and reporting in cancer clinical trials: the EPIC study. *Qual Life Res*. 2017;26:55.
- 9) Mercieca-Bebber R, Friedlander M, Kok P-S, et al. The patient-reported outcome content of international ovarian cancer randomised controlled trial protocols. *Qual Life Res*. 2016;25(10):2457-2465.
- 10) Kyte D, Ives J, Draper H, Keeley T, Calvert M. Inconsistencies in quality of life data collection in clinical trials: a potential source of bias? interviews with research nurses and trialists. *PLoS One*. 2013;8(10):e76625.
- 11) Mercieca-Bebber R, Calvert M, Kyte D, Stockler M, King MT. The administration of patient-reported outcome questionnaires in cancer trials: interviews with trial coordinators regarding their roles, experiences, challenges and training. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;9(suppl C):23-32.
- 12) Kyte D, Ives J, Draper H, Calvert M. Current practices in patient-reported outcome (PRO) data collection in clinical trials: a cross-sectional survey of UK trial staff and management. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012281.
- 13) Calvert M, Kyte D, von Hildebrand M, King M, Moher D. Putting patients at the heart of health-care research. *Lancet*. 2015;385(9973):1073-1074.
- 14) Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000217.
- 15) Calvert M, Kyte D, Duffy H, et al. Patient-reported outcome (PRO) assessment in clinical trials: a systematic review of guidance for trial protocol writers. *PLoS One*. 2014;9(10):e110216.
- 16) Centre for Patient Reported Outcome Research. International

- consensus guidance on the inclusion of patient-reported outcomes (PROs) in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO Extension. 2017. <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/centres/cpror/research/spirit-pro.aspx>. Accessed August 21, 2017.
- 17) Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD; CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO Extension. *JAMA*. 2013;309(8):814-822.
  - 18) Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:67-73.
  - 19) Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R; MRC Cancer Trials Office. Quality of life assessment in clinical trials—guidelines and a checklist for protocol writers: the UK Medical Research Council experience. *Eur J Cancer*. 1997;33(1):20-28.
  - 20) SPIRIT Initiative. <http://www.spirit-statement.org>. Accessed June 23, 2017.
  - 21) Staniszewska S, Brett J, Simera I, et al. GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research. *BMJ*. 2017;358:j3453.
  - 22) Mercieca-Bebber R, Palmer MJ, Brundage M, Calvert M, Stockler MR, King MT. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010938.
  - 23) Sloan JA, Dueck AC, Erickson PA, Guess H, Revicki DA, Santanello NC; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Analysis and interpretation of results based on patient-reported outcomes. *Value Health*. 2007;10(2) (suppl 2):S106-S115.
  - 24) Leidy NK, Revicki DA, Genesté B. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health*. 1999;2(2):113-127.
  - 25) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(2):102-109.
  - 26) King MT. A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(2):171-184.
  - 27) Rothrock NE, Kaiser KA, Cella D. Developing a valid patient-reported outcome measure. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(5):737-742.
  - 28) Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, et al; ISPOR ePRO Task Force. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):419-429.
  - 29) Rutherford C, Costa D, Mercieca-Bebber R, Rice H, Gabb L, King M. Mode of administration does not cause bias in patient-reported outcome results: a meta-analysis. *Qual Life Res*. 2016;25(3):559-574.
  - 30) Wild D, Grove A, Martin M, et al; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104.
  - 31) Bernhard J, Cella DF, Coates AS, et al. Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Stat Med*. 1998;17(5-7):517-532.
  - 32) Fairclough DL. *Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials*. 2nd ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2010.
  - 33) Kyte D, Ives J, Draper H, Calvert M. Management of patient-reported outcome (PRO) alerts in clinical trials: a cross sectional survey. *PLoS One*. 2016;11(1):e0144658.
  - 34) Kyte D, Draper H, Calvert M. Patient-reported outcome alerts: ethical and logistical considerations in clinical trials. *JAMA*. 2013;310(12):1229-1230.
  - 35) University of Birmingham. PROlearn. <https://www.birmingham.ac.uk/prolearn>. Accessed June 23, 2017.
  - 36) Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132.
  - 37) Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “core outcome set”—a practical guideline. *Trials*. 2016;17(1):449.
  - 38) Bottomley A, Pe M, Sloan J, et al; Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data Consortium. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e510-e514.
  - 39) Haywood K, Lyddiatt A, Brace-McDonnell SJ, Staniszewska S, Salek S. Establishing the values for patient engagement (PE) in health-related quality of life (HRQoL) research: an international, multiple-stakeholder perspective. *Qual Life Res*. 2017;26(6):1393-1404.
  - 40) Frank L, Basch E, Selby JV; Patient-Centered Outcomes Research Institute. The PCORI perspective on patient-centered outcomes research. *JAMA*. 2014;312(15):1513-1514.

Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA*. 2018;319(5):483-494. doi:10.1001/jama.2017.21903 の日本語訳である。翻訳と掲載にあたり、American Medical Association Journal Permissions より許可を得た。