

— CONSORT 2010 声明：ランダム化パイロット試験 およびフィージビリティ試験への拡張版（5） —

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹ 高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹
中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)¹ LIU XUN¹
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹ 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹
山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: CONSORT 2010 声明, ヒト試験, 臨床試験報告, ランダム化, パイロット試験, フィージビリティ試験

Introduction to Guidelines Provided by the EQUATOR Network.

— CONSORT 2010 Statement: Extension to Randomised Pilot and Feasibility Trials (5)—

Keywords: CONSORT 2010 statement, clinical trial, clinical trial report, randomization, pilot trials, feasibility trials

Authors: Naoko Suzuki^{1*}, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹, Shunichi Nakamura¹, Xun Liu¹,
Toshihiro Kakinuma¹, Asami Baba¹, Kazuo Yamamoto¹

***Correspondence author:** Naoko Suzuki

Affiliated institution:

¹ ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

はじめに

前回 (New Food Industry 2023 Vol.65 No.11) に引き続き, EQUATOR Network が提供する「CONSORT 2010 声明: ランダム化パイロット試験およびフィージビリティ試験への拡張版」を紹介する。今回は, チェックリスト項目 20 ~ 26 について, 注意点や実際の記載方法について解説する。

考察

—パイロット試験の限界, 可能性のあるバイアスの原因, 実現可能性に関して残された不確実性 (項目 20)

ここでは, パイロット試験の限界, バイアスの可能性, 残された不確実性について記述する。以下に例文を示す。

* 責任著者: 鈴木 直子

¹ 株式会社オルトメディコ

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

例1 (パイロット試験の限界)

「一部の症例では、血小板量とIVH（脳室内出血）の関係に関する先行研究に基づき、最大72時間後のMPV（平均血小板量）をもとに血小板量を算出した。急性血小板減少症では、MPVの変化がより激しくなる可能性が否定できない。また、血小板数は、手作業でカウントして確認を行っていないため、一部の乳児が偽性血小板減少症であった可能性は否定できない¹⁾。」

例2 (バイアスの可能性)

「第4に、この研究の対象となった2つの大学の病棟医が、コンタミネーション源となった可能性がある。介入群の大学病院では、時折、追加の病棟医が夜間対応を行っていた。これらの追加スタッフは、この研究について正式な研修を受けていなかったため、あたかも対照群に属しているかのように行動していた。逆に対照群の大学病院で夜間対応を行っていた追加の病棟医は、介入群の大学病院で病棟医として勤務している間に、我々の研究について事前に研修を受けていたかもしれない。したがって、彼らは、あたかも介入群に属しているかのように仕事した²⁾。」

例3 (残された不確実性)

「実施可能性を継続的にモニタリングするため、異なる組入れ基準を用いた場合の評価や、推奨されるデータ収集方法の変更など、特に募集開始後1年以内に、決定的な試験に入れ子式の内部パイロット試験を組み込むことも検討すべきである。また、データ収集方法に関する参加者の意見を評価するため、定性的要素を取り入れることも有益であろう³⁾。」

研究結果の重要性をより理解するため、研究限界を明らかにし、議論することは役立つ。パイロット試験では、将来の決定的なRCT（future definitive RCT）において克服できる限界と、そうでない限界を区別することも有用であろう。例1では、著者は測定方法の限界について説明しているが、将来の決定的なRCTでこれを克服できると考えているかどうかは述べていない。

将来の決定的なRCTにおいて、試験責任医師は、治療効果の推定値に影響を及ぼす可能性のあるバイ

アスの原因を可能な限り避けたいと考えるであろう。パイロット試験では、試験責任医師が主に関心を持っているのは治療効果ではないので、このようなバイアスはそれほど気にする必要はないが、それでも将来の決定的なRCTにおいて治療効果に影響を与える可能性のある潜在的バイアスを特定することは、試験責任医師がこれらを回避する可能性を高めるために有用であろう。例2では、将来の決定的なRCTにおける潜在的バイアスの原因が特定されている。

もし、パイロット試験終了時に、実施可能性に不確実な部分が相当残っており、そのために試験責任医師が将来の決定的なRCTの実施を進めない場合、または内部パイロット試験で調査することが必要な場合は、明確にするために、例3のように報告すべきである。

最後に、推奨はしないが、もし、検出力不足の試験が実施・報告された場合、結果の誤解を避けるために、試験責任医師は常にこの限界を指摘すべきである（項目2b参照）。

—パイロット試験の方法と結果における将来の決定的な試験やその他の試験への一般化可能性（適用性）（項目21）

ここでは、パイロット試験の方法と結果、将来の決定的な試験やその他の試験への一般化可能性について記述する。以下に例文を示す。

例1 (研究結果の一般化可能性)

「結果の一般化可能性を高めるために、標準治療の選択と期間のばらつきに対応し、高い追跡率を実現した⁴⁾。」

例2 (他のパイロット試験への一般化可能性)

「我々のデータは、1つのみのパイロット試験の出来事を反映している。しかし、我々は、この方法がテンプレートとして、他の環境における異なるデザインのパイロット試験を分析するために役立つことを期待している⁵⁾。」

例3 (一般化可能性への懸念)

「安全性の問題は診療と臨床研究において最優先されなければならないが、一般的な厳しすぎる除外

基準は、臨床試験の安全性を高める一方で、臨床試験結果の一般化可能性を制限し、重要な臨床的疑問に対する回答を遅らせる可能性がある。PROTECTパイロット試験の除外基準の再評価は（中略）より大規模なPROTECT研究の適用性を高め（中略）PROTECTパイロット試験は、重度腎不全患者（クレアチニンクリアランス； <30 mL/min）におけるダルテパリン 5000 IU SC ODの安全性を確認するための別のパイロット試験（DIRECT）の必要性を示唆した⁵⁾。」

一般化可能性（適用性）とは、ある研究の側面が他の状況にどの程度適用できるかということである。一般化可能性は絶対的なものではなく、判断すべき問題である。決定的な試験では、読者は通常、研究設定以外の状況、例えば日常的な臨床診療に対する研究結果の一般化可能性に関心がある。しかし、パイロット試験では、試験の規模がこれを許さないため、そのようなことに当てはまらない。それにもかかわらず、パイロット試験の段階で一般化可能性を検討することは重要であろう。その理由として、将来の決定的なRCTの一般化可能性にとって重要である可能性があること（例1）、研究結果や方法が将来の決定的なRCT以外の研究設定に適用される可能性があること（例2）、あるいはパイロット試験と同じ方法で実施された将来の決定的なRCTの結果の一般化可能性に懸念があり、将来の決定的なRCTの試験デザイン変更やさらなるパイロット試験につながる可能性があることが挙げられる（例3）。

—パイロット試験の目的と結果の解釈、潜在的な有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス（項目22）

ここでは、パイロット試験の目的と結果の解釈、潜在的な有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンスについて記述する。以下に例文を示す。

例1（目的と研究結果との整合性）

「このパイロット研究の目的の一つは、血小板量に基づく血小板輸血ガイドラインの使用可能性を調査することであった。5人の乳児において、血小板減少症が診断された前の72時間以内のMPV（平均

血小板量）が得られなかった。即座に入手可能なMPVがないことは、一部施設におけるこの輸血戦略の臨床的有用性と一般化可能性を制限する可能性がある（中略）我々の研究では、クリスティアナ病院施設の約半分の家族が研究に同意しなかった。この情報は、血小板輸血に関する将来の研究を計画する上で重要である。多くの家族は、乳児が血小板減少症で輸血に直面している時に、試験に参加するかどうかを決めることができなかった。血小板輸血研究の別の研究デザインとしては、血小板数に関係なく、入院時に多くの乳児を組み入れ、実際に血小板減少症になった場合のみ輸血ガイドラインを適用することが考えられる。この方法であれば、輸血の実施と輸血関連研究への参加のお話を同時に持ちかけられることによる家族のストレスを抑えることができるかもしれない¹⁾。」

例2（他の関連するエビデンスを考慮する）

「私たちの知る限り、参加者は運動想起（motor imagery）を行うことができた。この結果は、MS患者の運動想起能力が低いことを示した先行研究とは対照的であるように思われる。しかし、これら研究の著者は、この集団における運動想起の障害は、特に認知機能障害やうつ病と関連しているとしている。したがって、認知機能障害やうつ病のある人は本研究から除外された。いくつかの研究では、参加者の運動想起能力を評価するために、Kinaesthetic and Visual Imagery Questionnaireのような患者評価式の質問票を用いている。我々の研究では、このような患者評価式の質問票を用いることも可能であったが、我々の参加者は、毎週電話で筋感覚的イメージ（kinaesthetic motor imagery）に問題がないかを尋ねられ、それに応じてサポートされた。また、MS患者を対象とした運動想起能力の研究は、すべて実験的なものであり、長期的なトレーニング効果は認められていない。対照的に、我々の4週間にわたる研究では、24回の訓練を行い、心的表象（mental representation）を高めた可能性がある⁶⁾。」

例3（判断基準に関する研究結果との整合性）

「さらに、本試験の結果は、ARI（acute respiratory infections, 急性呼吸器感染症）に対する抗生物質の最適使用に関するSDM（shared decision-making, 共

同意思決定) に関して、家庭医とその患者の2人組で行う大規模なクラスターランダム化試験を実施する可能性と容認性を支持するものである。この結論は、たとえ我々の基準に対してあらかじめ設定されたすべての基準が常に完全に満たされていなかったとしても得られるものである。実際、事前に設定した基準に達しないことは、必ずしも試験の実現性がないことを示すものではなく、むしろプロトコルに変更を加えるべきであることが立証されている(中略) 対象となるFMG (Family medicine group, 家庭医療グループ) のうち、研究への参加に同意したのは24%で、予想された50%を下回った。私たちは、特定されたすべてのFMGから50%の肯定的な反応率を目標にしたとき、おそらく自信を持ちすぎているのかもしれない⁷⁾。」

結果の解釈は、結果の重要性の理解を深めるのに役立つ。例1では、著者は、彼らの解釈と研究目的のひとつを一致させることに加え、アプローチされた家族のストレスを軽減するために試験を再設計するという問題を引き出すことで、参加者を増やし、最終的に参加した子供にとってもプラスになることを期待している。この発見は、類似の研究を計画している他の研究者にとっても参考になるだろう。決定的な試験に関しては、読者はパイロット試験の報告書に示されたエビデンスが、他の情報源から得られたエビデンスとどのように関連しているかを知りたいと思うであろう(例2)。これらの情報源とは、著者が実施した他のフィージビリティ研究や、別の著者による同一または類似の環境、または類似の患者を対象とした試験かもしれない。もし先験的な決定基準(項目6c)が使用されている場合は、これらの基準を参照して解釈を行うべきである(例3)。

—パイロット試験から将来の決定的な試験に移行する際の意味合い。修正案を含む。(項目22a)

ここでは、パイロット試験から将来の決定的な試験に移行する際の意味合いについて記述する。以下に例文を示す。

例1 (募集を改善するための修正案)

「時間内に募集する (recruit to time) という目標は達成されたが、これは予定された適格患者数の募

集には結びつかなかった。スクリーニングされた集団の適格性は予想よりもはるかに低く、組み入れ基準が厳しすぎた可能性を示している。BMI $\leq 22 \text{ kg/m}^2$ という除外基準は、BMIが正常範囲の下限にあることが血液透析患者の死亡率を上昇させるという発表されたエビデンスに基づくものであった(中略) しかし、より高いBMIによる予防効果には、BMIそのものよりも、体組成がはるかに大きな役割を果たしていると考えられる(中略) スクリーニングツールとしてBMIを使用することは、迅速かつ簡単な手段であったが、 $\leq 22 \text{ kg/m}^2$ という基準は、決定的な試験の前に再評価されるべきである。もしBMIを $\leq 24 \text{ kg/m}^2$ に引き上げれば、募集できそうな患者数が10%増加するであろう³⁾。」

例2 (協力を改善するための修正案)

「6つの家庭が介入を開始する前に積極的な参加を辞退した。チーム全体の協力を確保し、早期離脱を避けるために、専門家諮問委員会チームに短いプレゼンテーションを行うことで、募集率・維持率 (retention) を高める可能性がある。医療ディレクターと介護ディレクターの両方から最初の同意を得ることも有益であろう。さらに、物流面での課題を克服するために、特に極北地域にある家庭では、ウェブサイト上でモジュールを閲覧したり、リモートで参加したりする機会を提供することで、参加率が向上する可能性がある⁸⁾。」

例3 (将来の決定的なRCTへの進展への示唆)

「教育、標準化された紙ベースの医師指示書、グループ監査とフィードバックからなる多要素介入を受けよう割り当てられた病院では、この戦略を割り当てられなかった病院に比べて、入院後24時間以内に血栓予防のために適切に管理された入院患者の割合が高くなかった(63%対67%)。この結果は、すべてのカルテにあらかじめ印刷された指示を確実に記載することに関連する問題と相まって、この介入は大幅な見直しとテストなしに大規模に実施すべきではないという結論に達した。すなわち、実現不可能であった²⁾。」

これは新しい項目である。パイロット試験から将来の決定的なRCTに移行するためには、パイロ

ト試験で得られた結果が将来の決定的な RCT にどのように引き継がれるかを理解することが重要である。明確にするためには、将来の決定的な RCT をパイロット試験から変更せずに計画するのか、パイロット試験から変更して計画するのか（例 1, 2）、または実現可能性に大きな問題があるため計画しないのか（例 3）を、簡単に説明すれば十分である。パイロット試験から具体的な変更を加えて将来の決定的な RCT を計画する場合は、その旨を明記する。

—パイロット試験の登録番号と試験登録機関名（項目 23）

ここでは、パイロット試験の登録番号と試験登録機関名について記述する。以下に例文を示す。

例

「試験登録番号：臨床試験，プロトコル登録システム：NCT016950709）」

パイロット試験においても、決定的な試験と同様に、ユニークな識別子で登録されることが重要である。登録は、透明性と説明責任を保証し、イギリスでは現在、イギリス倫理委員会から承認される前に、すべての臨床試験に義務付けられている^{10,11)}。この登録により、進行中のすべての研究が公開され、その後の出版状況が確認できるようになる（したがって、より大きな利益のための結果へのアクセスが可能となる）。世界保健機関（World Health Organization）は、「すべての介入試験の登録は、科学的、倫理的、道徳的責任である」と述べている（www.who.int/ictrp/en/）。国際医学雑誌編集者委員会（International Committee of Medical Journal Editors）は、論文出版の基準としてすべての試験の登録を要求しており、推奨される登録機関をリストアップしている（www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/）。

—可能であれば、パイロット試験のプロトコルの入手方法（項目 24）

パイロット試験のプロトコルの入手方法について記述する。以下に例文を示す。

例 1（発表されたプロトコルの参照）

「The Healthy Hospital Trial は、Leeds Teaching Hospitals Trust の 2 つの循環器病棟で実施された、単一施設、ランダム化対照、2 群、並行群間比較、非盲検のフィージビリティ試験である。その主な目的は、個別の生活習慣紹介評価の実現可能性を探ること、募集率を推定すること、決定的な試験のサンプルサイズを検討するためのデータ収集と参加者追跡の実現可能性を探ることであった（中略）試験プロトコルは別のところで発表されている¹²⁾。」

例 2（補足情報としてのプロトコル）

「この試験のプロトコルと補足用の TREND チェックリストは補足情報である、チェックリスト S1 とプロトコル S1 をご参照ください¹³⁾。」

例 3（プロトコルは著者から入手可能）

「対照群の参加者（他の 2 群ではない）は、教育、医療、住居、雇用、地域資源に関連する 16 ページの情報冊子を受け取った（リクエストに応じて著者からプロトコルを入手可能）¹⁴⁾。」

パイロット試験の主な内容をすべて事前に規定しているため、試験プロトコルの完全版を入手することは重要である。SPIRIT（standard protocol items: recommendations for interventional trials）声明では、エビデンスに基づいた項目が定義されている（www.spirit-statement.org/）。プロトコルを入手することで、その後のアウトプットの完全性をチェックすることができ、「より良い」結果を示唆する選択的報告の可能性を減らすことができる。事前に公表すること（例 1）、パイロット試験報告書の付録として添付すること（例 2）、著者にリクエストして入手すること（例 3）など、これらの例は、プロトコルを利用可能にするさまざまな方法を示している。事前公表など、プロトコルがすでに公開されている状態である選択肢が望ましい。これを実現させる他の方法としては、研究ウェブサイトで公表することがある。試験登録機関（項目 23 を参照）の情報にも、一部プロトコルの中核となる項目が含まれている。

—資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）、
資金提供者の役割（項目 25）

ここでは、資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）、資金提供者について記述する。以下に例文を示す。

例

「資金提供：『本試験は Academic Health Science Centres Alternative Funding Plan Innovation Fund of Ontario および Octapharma Canada からの助成金により実施された。本試験の資金提供者は、本試験のデザイン、データの収集、解析、解釈、報告書の執筆、論文投稿の決定に関与していない』¹⁵⁾。』

パイロット試験のすべての資金源（すなわち、主な研究助成金と、機器の提供などその他の支援）を報告することで、読者は資金提供者が試験の計画、実施、解析、報告に対する潜在的な影響を判断することができる。もし、パイロット試験に対して特定の資金支援が提供されなかった場合は、その旨も記載する。CONSORT の主要声明で報告されているように、システマティックレビューによると、製薬企業から資金提供された研究は、独立した資金提供機関から資金提供された研究の報告に比べて、自社に有利な結果が報告される可能性が高いことが示されており、資金提供者が試験の実施や報告のいかなる側面にも関与していなかった場合、これを明確に記述する必要がある^{16,17)}。

—倫理的な承認または研究審査委員会による承認
(参照番号により確認)（項目 26）

ここでは、倫理承認や研究審査委員会の承認とその確認について記述する。以下に例文を示す。

例

「カロリンスカ研究所の地域倫理審査委員会がこの研究を承認した（no. 2007/1401-31/3）¹⁸⁾。」

パイロット試験を含むすべての研究が倫理的な枠組み内でのみ実施され、開始前に倫理的およびその他の承認がすべて得られた上でのみ実施されるべきであることを強調する必要があるため、CONSORT チェックリストに追加された新しい項目である。パイロット試験に特に関連しているのは、将来の決定的な RCT のデザインと実施に影響を与える可能性があるため、倫理審査委員会によって課される制限にも注意する必要があることである。

おわりに

本稿では、「CONSORT 2010 声明：ランダム化パイロット試験およびフィージビリティ試験への拡張版」のチェックリスト項目 20～26 について紹介しており、これまでにシリーズとして第 1 回から第 5 回にかけて、パイロット試験における注意点や記載方法を紹介・説明してきた。パイロット試験の報告において、CONSORT 声明とその拡張版を遵守することは、将来、試験を計画する際に役立ち、査読者や編集者が原稿を評価する際の指針にもなる。以上より、パイロット試験を報告する場合は、CONSORT 声明とその拡張版を遵守することを推奨する。

翻訳対象論文

Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, *et al.*: CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot Feasibility Stud* **2**(1): 64, 2016.

参考文献

1. Zisk JL, Mackley A, Clearly G, Chang E, Christensen RD, *et al.*: Transfusing neonates based on platelet count vs. platelet mass: A randomized feasibility-pilot study. *Platelets* **25**(7): 513–516, 2014.
2. Pai M, Lloyd NS, Cheng J, Thabane L, Spencer FA, *et al.*: Strategies to enhance venous thromboprophylaxis in hospitalized medical patients (SENTRY): a pilot cluster randomized trial. *Implementation Science* **8**(1): 1, 2013.
3. Jackson L, Cohen J, Sully B, Julious S: NOURISH, Nutritional Outcomes from a Randomised Investigation of Intradialytic oral nutritional Supplements in patients receiving Haemodialysis: a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud* **1**(1): 11, 2015.
4. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, Cook DJ, Crowther MA, *et al.*: A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* **119**(6): 1356–1362, 2012.
5. Cook DJ, Rocker G, Meade M, Guyatt G, Geerts W, *et al.*: Prophylaxis of Thromboembolism in Critical Care (PROTECT) Trial: a pilot study. *J Crit Care* **20**(4): 364–372, 2005.
6. Seebacher B, Kuisma R, Glynn A, Berger T: Rhythmic cued motor imagery and walking in people with multiple sclerosis: a randomised controlled feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* **1**(1): 25, 2015.
7. LeBlanc A, Légaré F, Labrecque M, Godin G, Thivierge R, *et al.*: Feasibility of a randomised trial of a continuing medical education program in shared decision-making on the use of antibiotics for acute respiratory infections in primary care: the DECISION+ pilot trial. *Implementation Science* **6**(1): 5, 2011.
8. Kennedy CC, Thabane L, Ioannidis G, Adachi JD, Papaioannou A: Implementing a Knowledge Translation Intervention in Long-Term Care: Feasibility Results From the Vitamin D and Osteoporosis Study (ViDOS). *J Am Med Dir Assoc* **15**(12): 943–945, 2014.
9. Alers NO, Jenkin G, Miller SL, Wallace EM: Antenatal melatonin as an antioxidant in human pregnancies complicated by fetal growth restriction—a phase I pilot clinical trial: study protocol. *BMJ Open* **3**(12): e004141, 2013.
10. Dyer C: UK clinical trials must be registered to win ethics committee approval. *BMJ* **347**(sep16 1): f5614–f5614, 2013.
11. Kmietowicz Z: NHS research authority links approval of trials to registration and publication of results. *BMJ* **346**(may15 1): f3119–f3119, 2013.
12. Hill K, Walwyn R, Camidge D, Murray J, Meads D, *et al.*: A Randomized Feasibility Trial of a New Lifestyle Referral Assessment Versus Usual Assessment in an Acute Cardiology Setting. *Journal of Cardiovascular Nursing* **31**(6): 507–516, 2016.
13. Hecksteden A, Grütters T, Meyer T: Associations between Acute and Chronic Effects of Exercise on Indicators of Metabolic Health: A Pilot Training Trial. *PLoS One* **8**(11): e81181, 2013.
14. Yu X, Stewart SM, Chui JPL, Ho JLY, Li ACH, *et al.*: A Pilot Randomized Controlled Trial to Decrease Adaptation Difficulties in Chinese New Immigrants to Hong Kong. *Behav Ther* **45**(1): 137–152, 2014.
15. Accelerated care versus standard care among patients with hip fracture: the HIP ATTACK pilot trial. *Can Med Assoc J* **186**(1): E52–E60, 2014.
16. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, *et al.*: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**(mar23 1): c869–c869, 2010.
17. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, *et al.*: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* **63**(8): e1–e37, 2010.
18. Porsrud A, Sherif A, Tollbäck A: The effects of a physical exercise programme after radical cystectomy for urinary bladder cancer. A pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil* **28**(5): 451–459, 2014.