

Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance の和訳

著者 Christina Yap¹, Jan Rekowski¹, Moreno Ursino^{2,3,4,5}, Olga Solovyeva¹, Dhruvi Patel¹, Munyaradzi Dimairo⁶, Christopher J Weir⁷, An-Wen Chan⁸, Thomas Jaki^{9,10}, Adrian Mander¹¹, Thomas R Jeffrey Evans¹², Richard Peck^{13,14}, Kathryn S Hayward^{15,16}, Melanie Calvert^{17,18,19,20,21}, Khadija Rerhou Rantell²², Shing Lee²³, Andrew Kightley²⁴, Sally Hopewell²⁵, Deborah Ashby²⁶, Elizabeth Garrett-Mayer²⁷, John Isaacs^{28,29}, Robert Golub³⁰, Olga Kholmanskikh³¹, Dawn P Richards³², Oliver Boix³³, James Matcham³⁴, Lesley Seymour³⁵, S Percy Ivy³⁶, Lynley V Marshall^{1,37}, Antoine Hommais³⁸, Rong Liu³⁹, Yoshiya Tanaka⁴⁰, Jordan Berlin⁴¹, Aude Espinasse¹, Johann de Bono^{1,37}

翻訳 馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹,
田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ヒト臨床試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, 研究デザイン (用量設定), CONSORT, SPIRIT (SPIRIT-DEFINE)

Japanese translation of “Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance”

Authors:

Christina Yap¹, Jan Rekowski¹, Moreno Ursino^{2,3,4,5}, Olga Solovyeva¹, Dhruvi Patel¹, Munyaradzi Dimairo⁶, Christopher J Weir⁷, An-Wen Chan⁸, Thomas Jaki^{9,10}, Adrian Mander¹¹, Thomas R Jeffrey Evans¹², Richard Peck^{13,14}, Kathryn S Hayward^{15,16}, Melanie Calvert^{17,18,19,20,21}, Khadija Rerhou Rantell²², Shing Lee²³, Andrew Kightley²⁴, Sally Hopewell²⁵, Deborah Ashby²⁶, Elizabeth Garrett-Mayer²⁷, John Isaacs^{28,29}, Robert Golub³⁰, Olga Kholmanskikh³¹, Dawn P Richards³², Oliver Boix³³, James Matcham³⁴, Lesley Seymour³⁵, S Percy Ivy³⁶, Lynley V Marshall^{1,37}, Antoine Hommais³⁸, Rong Liu³⁹, Yoshiya Tanaka⁴⁰, Jordan Berlin⁴¹, Aude Espinasse¹, Johann de Bono^{1,37}

Translators:

Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Mizuho Tanaka¹, Kazuo Yamamoto¹

*Correspondence author: Asami Baba

Keywords: Human clinical trial, Food for Specified Health Uses, Food with Function Claims, Research design (dose-finding), CONSORT, SPIRIT (SPIRIT-DEFINE)

* 責任著者: 馬場 亜沙美

所属 (翻訳)

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

Affiliations (Authors):

- ¹ Institute of Cancer Research, London SM2 5NG, UK
- ² ReCAP/F CRIN, INSERM, Paris, France
- ³ Unit of Clinical Epidemiology, University Hospital Centre Robert Debré, Reims, France
- ⁴ INSERM Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne University, Paris, France
- ⁵ Health data and model driven approaches for Knowledge Acquisition team, Centre Inria, Paris, France
- ⁶ Division of Population Health, Sheffield Centre for Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, UK
- ⁷ Edinburgh Clinical Trials Unit, Usher Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK
- ⁸ Department of Medicine, Women's College Research Institute, University of Toronto, Toronto, Canada
- ⁹ MRC Biostatistics Unit, Cambridge University, Cambridge, UK
- ¹⁰ Computational Statistics Group, University of Regensburg, Regensburg, Germany
- ¹¹ Centre For Trials Research, Cardiff University, Cardiff, UK
- ¹² Institute of Cancer Sciences, CR-UK Beatson Institute, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ¹³ Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool, UK
- ¹⁴ Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland
- ¹⁵ Departments of Physiotherapy, and Medicine (Royal Melbourne Hospital), University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia
- ¹⁶ Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia
- ¹⁷ Centre for Patient Reported Outcomes Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, UK
- ¹⁸ Birmingham Health Partners Centre for Regulatory Science and Innovation, University of Birmingham, Birmingham, UK
- ¹⁹ National Institute for Health and Care Research Applied Research Collaboration West Midlands, University of Birmingham, Birmingham, UK
- ²⁰ National Institute for Health and Care Research Blood and Transplant Research Unit in Precision Transplant and Cellular Therapeutics, University of Birmingham, Birmingham, UK
- ²¹ National Institute for Health and Care Research Birmingham Biomedical Research Centre, NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, Institute of Translational Medicine, University Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK
- ²² Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, London, UK
- ²³ Columbia University Mailman School of Public Health, New York, NY, USA
- ²⁴ Lichfield, UK
- ²⁵ Oxford Clinical Research Unit, NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK
- ²⁶ School of Public Health, Imperial College London, St Mary's Hospital, London, UK
- ²⁷ Center for Research and Analytics, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA, USA
- ²⁸ Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
- ²⁹ Musculoskeletal Unit, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK
- ³⁰ Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Evanston, IL, USA
- ³¹ Federal Agency for Medicines and Health Products, Brussels, Belgium
- ³² Clinical Trials Ontario, MaRS Centre, Toronto, ON, Canada
- ³³ Bayer, Berlin, Germany
- ³⁴ Strategic Consulting, Cytel (Australia), Perth, WA, Australia
- ³⁵ Investigational New Drug Programme, Canadian Cancer Trials Group, Cancer Research Institute, Queen's University, Kingston, ON, Canada
- ³⁶ Investigational Drug Branch, Cancer Therapy Evaluation Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA
- ³⁷ Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK
- ³⁸ Department of Clinical Research, National Cancer Institute, Boulogne-Billancourt, France
- ³⁹ Bristol Myers Squibb, New York, NY, USA
- ⁴⁰ First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan
- ⁴¹ Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, USA

Affiliated institution (Translators)

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

本稿について

本稿は、EQUATOR Network が提供するガイドラインの一つである「Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance」を翻訳・要約したものである。

要約ポイント [Summary points]

- 初期段階の用量設定臨床試験は、さらなる開発の基盤を提供し、その後の試験を導くため、臨床開発において不可欠である。
- SPIRIT (介入試験のための標準プロトコル項目: 推奨事項) 2013 はランダム化試験に重点を置いていたが、新たな SPIRIT 用量設定試験拡張版 (DEFINE) ガイドラインは、用量漸増または漸減の中間戦略を含む初期段階の用量設定試験にも適用可能となるよう拡張されている。
- EQUATOR (医療研究の質と透明性の向上) 方法論的枠組みを用いた国際的な合意形成ガイドライン策定プロセスを経て、臨床試験プロトコルへの組み込みが推奨された 32 項目は、初期段階の用量設定に特化したものである。
- これらの SPIRIT-DEFINE の項目を臨床試験プロトコルに組み込むことで、初期段階の用量設定試験における透明性、完全性、方法の再現性、および試験の有用性が向上する可能性がある。

要旨

Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 では、臨床試験プロトコルの作成に関する指針が示されている。しかし、元の指針もその拡張版も、初期段階の用量設定試験の特徴を十分に網羅していない。SPIRIT 用量設定試験拡張版 (DEFINE) 声明は、こうした試験のプロトコルに記載すべき必須項目に関する推奨事項を示す新たなガイドラインである。本声明は SPIRIT 2013 ガイダンスの拡張を詳細に規定し、17 の新項目を追加するとともに 15 の既存項目を修正する。本ガイドラインの目的は、早期段階用量設定試験プロトコルの透明性、完全性、方法の再現性、および解釈を促進することにある。これにより早期段階臨床試験の設計と実施が改善され、最終的には研究の非効率性と不整合が減少すると想定される。これが、臨床ケアにおける変革的な進歩を推進することにつながるであろう。

序論 [Introduction]

介入法の開発は段階的に進められる長期プロセスであり、各段階での決定は検討中の介入法の利益とリスクまたは有害性のバランスに基づいて行われる。有効性の欠如や有害な安全性プロファイルによる有害性の証拠は、第 2 相および第 3 相試験が失敗するよくある理由である^{1,2)}。第 3 相試験の失敗は、初期段階の用量設定試験 (EPDF 試験、一般に第 1 相、第 1/2 相、またはヒト初試験として知られる) を含む、初期段階で行われた誤った決定が反映されている可能性がある。介入が臨床開発の後期段階に進展・成功しない理由には、誤解を生む前臨床研究、不適

切な参加者選択、非効率的な試験デザイン、最適でないバイオマーカーやアウトカムの選択、不適切な用量設定などが含まれる。同様の理由が有望な介入の早期中止にもつながりうる。

EPDF 試験は通常、異なる用量で使用可能な新規介入法を評価するものであり、薬理的 (化学的または生物学的一例: 薬剤, ワクチン, 細胞療法, 遺伝子治療), 非薬理的 (例: 放射線療法, 医療機器, リハビリテーション, デジタル療法), あるいはその両方の組み合わせである。通常、少数の健康なボランティアまたは対象疾患を有する参加者を対象とする。安全性アウトカムのみ、あるいは活動性アウ

トカムとの併用が増加傾向にあるが、EPDF 試験は耐容可能な用量範囲を推奨し、さらなる研究につなげることを目的とする。本稿では「用量探索」「用量レベル」「用量漸増」「用量拡大」といった用語が広く理解されているため、用量について広義の意味を用いる。ここでいう「用量」は、投与量の多さだけでなく、例えば介入の頻度、強度、持続時間なども含む場合がある³⁾。したがって、この用語は投与量、投与計画、単位用量と同義と見なすことができ、単独または併用で投与される介入に適用可能である(詳細は Box 1 の用語集を参照)。

Box 1. 用語集 [Glossary]

アクティビティ [Activity]

介入が生み出す生理的反応の評価指標。

アルゴリズムに基く(ルールに基く)設計 [Algorithm based□rule based) design]

用量漸増または漸減の際の意思決定プロセスを導き出すために、事前に定義された単純なアルゴリズムまたは規則のセットを用いる試験デザイン。例としては、従来の 3+3 法、加速漸増法、薬理学的根拠に基く用量漸増デザインなどが挙げられる^{4,5)}。

副次バイオマーカー研究 [Biomarker substudy]

バイオマーカーを調査する臨床試験の一部。バイオマーカーとは「正常な生物学的プロセス、病理性プロセス、または曝露や介入(治療的介入を含む)に対する生物学的反応の指標として測定される定義された特性」を指す。バイオマーカーには分子学的、組織学的、放射線学的、または生理学的特性が含まれることがある。バイオマーカーは、個人がどのように感じ、機能し、生存するかを測定するものではない⁶⁾。

臨床的利益 [Clinical benefit]

介入の結果として、参加者の感情、機能、または生存に関する重要な面にもたらされる好ましい効果⁷⁾。

デルファイ調査 [Delphi survey]

専門家が課題に関する将来の発展可能性について構想を練るため、多様な意見を収集する一連の質問

票を段階的に用いる手法。質問票は参加者の回答に基づき、プロセス全体を通じて練られていく。

投与量 [Dose]

本稿では、投与量は広く定義され、投与量や投与計画(投与量またはスケジュール)、あるいは単回投与量と同義と見なすことができる。単回投与量とは、介入の量または強度(例:薬剂量、放射線治療、運動レベル)、あるいは参加者が単一の機会において介入に曝露される可能性のある程度を指す。投与量に関する情報には、介入が実施された回数や期間を説明する要素を含めるべきである。具体的には、セッション数、実施スケジュール、持続時間、強度、または投与量などが該当する³⁾。

用量漸増または漸減 [Dose escalation or de-escalation]

介入(例:薬剤または運動強度レベル)の強度を段階的に増加または減少させること(増量または減量)。これにより、その耐容性を改善し、薬理学的または臨床的效果を最大化する。

用量限界基準 [Dose limiting criteria]

介入に関連すると推定される効果またはマーカーで、許容できないとみなされるもの、あるいは望ましい効果レベルが達成され、用量のさらなる増加が不要であると判断されるもの⁸⁾。

用量限界毒性 [Dose limiting toxicity]

介入の副作用が、その介入の用量増加を妨げるほど深刻であること⁵⁾。

投与計画または投与量 [Dosing regimen or dosage]

「投与量」の項目を参照。

初期段階の用量設定試験 [Early phase dose-finding trial]

初期段階の試験において、調査対象となる介入を異なる用量で参加者グループに投与し、介入の安全性/忍容性(および活性などの他の指標)について中間評価を行う。

推定対象枠組み [Estimand framework]

推定対象は、特定の臨床試験目標における推定対象を定義するための構造的枠組みを提供してくれる^{9,10)}。これらは、対象とすべき治療条件、臨床的疑問の対象となる集団、その疑問に答えるために用いる関心変数またはエンドポイント、併発事象（すなわち、治療開始後に発生し、臨床的疑問に関連する測定値の解釈または存在に影響を与える事象）への対応戦略、および変数またはエンドポイントの集団レベルでの要約を特定する必要がある。

拡大コホートまたは用量増加 [Expansion cohort or dose expansion]

用量漸増臨床試験の一部であり、初期の用量漸増部分終了後に追加の参加者を登録することを目的とする。異なる、あるいは対象を絞った適格基準を設定し、安全性または有効性に関する追加情報を収集する¹¹⁾。

集団 [Group]

介入群を指す場合、あるいは対象参加者集団のうち、参加者特性や疾患特性などに基づいて特に定義されたサブグループを指す場合がある。

有害事象 [Harms]

介入または治療によって生じる有害な結果の総体。これらは利益と正反対のものであり、利益と比較されなければならない¹²⁾。有害事象には、有害事象、有害（薬物）反応、毒性、治療開始後に生じた有害事象、または参加者が耐えられない事象が含まれる^{12,13)}。また、研究者の報告を補完するものとして、患者報告アウトカムを用いた忍容性評価も含まれる^{14,15)}。

中間解析または中間レビュー [Interim analysis or review]

進行中の試験から蓄積されるデータ（中間データ）の統計的解析またはレビュー。最終解析前に試験の調整を判断するために行われ、治療群間の比較を含む場合も含まない場合もある¹⁶⁾。

モデルが補助して行う設計 [Model assisted design]

ルールベースデザインのように、用量漸増または

漸減を導く明確に予め定められたアルゴリズムと、モデルベースデザインのように基礎となる統計モデルを組み合わせた試験デザインである¹⁷⁾。例としては、修正毒性確率区間デザイン¹⁸⁾やベイズ最適区間デザイン¹⁹⁾が挙げられる。

モデルに基づくデザイン [Model based design]

介入の投与量と参加者が効果（毒性や活性など）を示す確率との関連性を仮定し、その関連性を推定するためにパラメトリックモデルを用いる試験デザイン。例としては、継続的再評価法²⁰⁾、過剰投与制御を伴う用量漸増法²¹⁾、有効性と毒性のトレードオフに基づくデザイン²²⁾などが挙げられる。

複数回漸増投与 [Multiple ascending dose]

少数の参加者（健康なボランティアまたは参加者）が、安全性の評価、忍容性の評価、薬物動態学的プロファイルおよび薬力学的プロファイルの評価を目的として、一定期間にわたり複数の用量の介入を受ける試験デザイン。用量は参加者内で一定に保つことも、増加させることも可能である。その後、厳格な安全性基準、効果基準、または薬物動態基準が満たされていることを前提に、プロトコルに従って用量レベルを段階的に増加させ、さらに多くの参加者に適用する。

動作特性 [Operating characteristics]

研究課題への回答における試験設計の統計的挙動または性能に関連する特性。これには、適切な用量を正しく選択する確率、統計的検出力、偽陽性誤差率、治療効果推定におけるバイアス、または個々の適応が行われる確率などが含まれる^{16,23)}。

薬力学 [Pharmacodynamics]

薬が体に及ぼす作用を説明するもの。薬力学とは、薬がどのように作用し、体にどのような影響を与えるかを指す。

薬物動態学 [Pharmacokinetics]

身体が薬剤に対してどんな働きをするかを示すものとして説明される薬物動態学は、薬物が体内に入り、体内を通過し、体外へ排出される過程を指す。これには化学的代謝の分析と、薬物が使用された瞬

間から体内から完全に排泄される時点までの測定またはモデル化が含まれる。

事前決定された意思決定基準 [Prespecified decision making criteria]

計画的、または事前に規定されたルールは、試験中に提案された試験適応策をいつ、どのように、そして使用するかを記述し、意思決定を導くものである。基準には、中間観察データに基づき試験適応の実施に関する決定を行う方法を導く一連の行動（決定ルール）を事前に規定することが含まれる。また、試験適応を引き起こす限界値やパラメータ（決定境界）を事前に規定することも含まれる。例えば、試験またはいずれかの治療群を早期に中止する決定に関する事前規定された限界値に関連する中止境界値などである。

単回漸増投与 [Single ascending dose]

少数の試験参加者が特定の用量レベルで治療介入を単回受け、安全性や忍容性を評価し、介入の薬力学および薬物動態を特徴づける試験デザイン。単回漸増投与試験は、多くの場合、少数の健常者を対象に実施されるが、対象疾患を持つ試験参加者を募集する試験もある。その後、厳格な安全性、効果、または薬物動態基準が満たされていることを前提に、プロトコルに従って用量を漸増し、さらなる試験参加者に投与する。

遷移点 [Transition points]

臨床試験において、次の段階またはフェーズへ進むかどうかの判断が下される時点や部分。例えば、用量漸増から用量拡大へ、第1相から第2相へ、あるいは単回漸増投与から複数回漸増投与へ移行するタイミングなど。

試験（設計）適応 [Trial (design) adaptations]

試験の有効性や完全性を損なうことなく、試験実施中に様々な側面に対して行える事前規定の変更または修正（事前に定義されたもの）²⁴⁾。これらの事前規定は、蓄積された中間データに基づいて実施される²⁵⁾。例としては、投与量の調整、事前に決定されたサンプルサイズの変更、有効性・非現実性・安全性を理由とした早期中止、有益性の欠如や安全

性の問題による参加者の割り当て治療の変更などが挙げられる¹⁶⁾。

EPDF 試験における参加者の安全性を確保するため、用量漸増または漸減の決定は中間データに基づいて行われる。文献では様々な用量漸増アプローチが報告されており、例えばアルゴリズムベース（ルールベースとも呼ばれる）、モデル支援型、モデルベース設計などがある^{26,27)}。アルゴリズムベース設計よりも効率的だが複雑であるとされるモデル補助型およびモデルベース設計の使用率は、1991-2006年に発表された第I相がん試験の1.6% (20/1235)²⁹⁾から、2014-19年には8.6% (68/788)⁴⁾に上昇した。最新のデータもこの傾向を裏付けており、2017-23年にClinicalTrials.govに掲載されたプロトコルに基づくがん試験における先進的デザインの割合は19% (58件中11件)と報告されている³⁰⁾。こうした設計の複雑さは、より多面的な実施と設計特徴に関する詳細な規定の必要性に反映されている³¹⁻³³⁾。これにより、EPDF 試験では精度と透明性を高め、試験設計と意思決定プロセスへの理解を促進するため、より詳細なプロトコルが義務付けられている。

試験プロトコルは、臨床試験の実施方法を規定し、患者の安全性とデータの完全性を確保するための重要な文書である。試験目的、設計、方法論、統計解析、試験実施についての詳細を記載する。プロトコルは試験チーム共通の中心的な参照資料として用いられ、外部審査員による評価を受ける。試験プロトコルは重要であるが、その内容と質には大きなばらつきがある³⁴⁾。この問題を解決するため、試験プロトコルの必須内容に関するエビデンスに基づく指針を示すSPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 声明^{35,36)}が策定された。EPDF 試験を支えるプロトコルには、試験デザインや用量決定方法の理解を促進するため、より高い透明性が求められる³⁷⁾。EPDF プロトコルにおける設計、実施、解析に関する不十分または不明確な情報は、解釈可能性と再現性を妨げる。また、不必要な修正と関連コスト、安全性・有効性に関する誤った結論につながる不十分または偏った報告を引き起こす可能性もある。2017年から2023年にかけてClinicalTrials.govに登録されたEPDF プロトコルの全体的な質は、著

しくばらつきが大きく低水準であり、適用可能な SPIRIT 2013 項目の多くで報告が不十分であったと報告されている³⁰⁾。例えば、倫理や普及戦略に関するセクションの扱いが不十分であることがしばしば確認された。SPIRIT 2013 は多くの種類の試験デザインに広く適用されるものの、特殊なデザインを用いる試験では追加のプロトコル上の考慮事項が必要となる可能性がある。専門的なトピックへの有用性を高めるため、いくつかの SPIRIT 項目における拡張版が提案されている³⁸⁻⁴³⁾。しかし、SPIRIT 2013 声明もその拡張版も、EPDF 試験のニーズを十分に満たしてはいない。とはいえ、全世界的には、ClinicalTrials.gov に登録され 2018 年から 2022 年の間に初めて掲載された第 1 相試験 ($n=18,716$) は第 3 相試験 ($n=10,451$) よりも多かった。第 1 相試験の数は過小評価されている可能性もある。なぜなら、研究者は ClinicalTrials.gov への登録を義務付けられていないからである⁴⁴⁾。EPDF 試験向けの合意に基づくプロトコル指針が存在しないため⁴⁵⁾、SPIRIT 2013 指針を EPDF 試験に拡張することが急務である。

方法 [Methods]

SPIRIT 用量設定拡張版 (DEFINE) は、EQUATOR (医療研究の質と透明性の向上) ネットワークのガイドライン開発方法論的枠組みに準拠し、2022 年 1 月から 2023 年 7 月にかけて構想、設計、実施された⁴⁶⁾。本研究は主任研究者 (CY) と DEFINE 運営委員会が主導し、国際共同会議の前後各 1 回、3 か月ごとに 1~2 回のオンライン会議を開催した。がん研究所の DEFINE 研究チームは週 1 回会議を行った。必要に応じて、主任研究者と運営委員会の主要メンバー間で頻繁なメール連絡や 1 対 1・少人数会議を随時実施した。SPIRIT-DEFINE は、がん研究所臨床研究委員会 (参照番号 CCR5460) によるスポンサーシップ承認を得た。英国健康研究庁は、研究倫理審査の承認が不要であることを確認した。全参加者はデルファイ調査および合意形成会議への参加についてインフォームド・コンセントを提供した。

プロトコル項目の候補の生成 [Generation of candidate protocol items]

SPIRIT 2013³⁵⁾ に基づき、初期の SPIRIT-DEFINE

チェックリストが作成された。これに加え、用量探索試験 (EPDF 試験) の試験報告に関する関連ガイドランスである CONSORT-DEFINE (CONsolidated Standards Of Reporting Trials Dose-finding Extension)^{37,47)} から、プロトコル関連の候補項目が追加された。多分野にわたる運営委員会の専門家の意見、および規制当局や業界の助言文書を含む未発表文献やグレー文献を活用し、記載された方法^{45,47)} に従ってチェックリストをさらに精緻化した。主要な国際的な利害関係者グループに諮問し、候補項目の生成と表現、および最終的なチェックリストの構成に反映させるため、それらのプロトコルまたはガイドランステンプレート (利用可能な場合) を取り入れた。これらのグループには、医薬品医療製品規制庁 (MHRA) 認定の第 1 相試験実施機関、資金提供者、製薬企業、契約研究機関 (CRO)、研究倫理委員会が含まれた^{45,47)}。

国際的なデルファイ調査のプロセス

[International Delphi process]

SPIRIT-DEFINE チェックリストの候補項目案のフィードバックを、幅広い関係者のグループからデルファイ調査を用いて募集した (図 1)。デルファイ調査の募集手順の詳細な概要は、DEFINE 開発プロセス論文⁴⁷⁾ 内の「デルファイプロセス」セクションに記載されている。デルファイプロセスは確立された方法論的ガイドランス⁴⁸⁻⁵⁰⁾ に準拠した。第 1 ラウンド (2022 年 3 月~5 月) では 24 か国から計 206 名が投票し、第 2 ラウンド (2022 年 5 月~6 月) では 151 名が投票した。第 2 ラウンド投票前に、参加者には各項目に対する第 1 ラウンドの評価分布と自身の事前評価が示された。

あらかじめ定められた規則に従い、第 1 ラウンドで回答者の少なくとも 80% によって重要でない (スコア 1-3) と投票された項目は、実行委員会の確認を経てラウンドの間で除外された。第 1 ラウンドで回答者の少なくとも 70% から極めて重要 (スコア 7-9) と投票された項目は合意が得られたものとみなされ、自動的に SPIRIT-DEFINE チェックリスト⁴⁵⁾ (ウェブ付録 1 の図 S1) に組み込まれた。

この 2 回のデルファイ調査では、36 の SPIRIT-DEFINE 候補項目が検討され、26 項目がチェックリストへの採用基準を満たし、10 項目が合同会議で

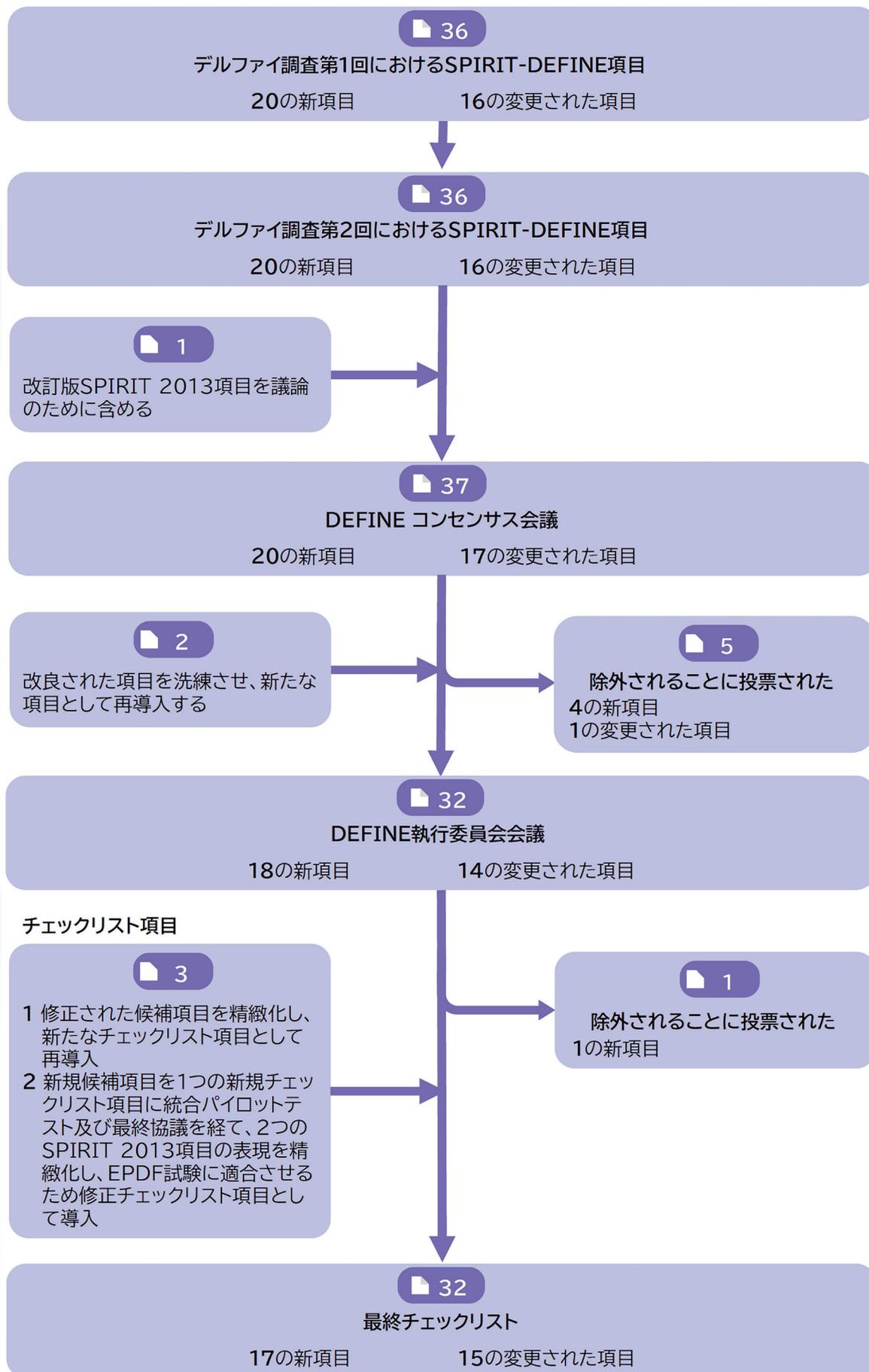


図1 標準プロトコル項目：介入試験における推奨事項，用量設定拡張 (SPIRIT-DEFINE) チェックリストにおける項目の開発プロセス

の審議対象として採用された。SPIRIT-DEFINE 候補項目のプロセス、決定基準、投票結果は、ウェブ付録1の図S1および表S1に記載されている。デルファイ方式についての追加情報（定性的・定量的分析および第1ラウンド・第2ラウンドの結果を含む）は別報に記載されている⁴⁷⁾。

国際合同会議 [International consensus meeting]

2022年10月11日~12日に開催されたオンライン合同会議には、学术界、産業界、規制当局から計32名の世界からの代表者と、患者・市民参画パートナー2名が参加した（参加者の所属機関または役割はウェブ付録1の表S2およびS3に記載）。デルファイ調査の結果は、支持証拠、参加者からの書面コメント、および合同会議で検討される各候補項目に関するプロトコル例とともに提示された。発表後、メンバーは各項目について議論した後、匿名投票を行った。候補項目に対する投票の選択肢は、チェックリストへの項目追加または除外であり、追加の閾値は70%以上、除外は50%未満と設定され、それ以外はDEFINE運営委員会によるさらなる審議に委ねられた（ウェブ付録1の図S1参照）。

10の候補項目の中から、4項目がSPIRIT-DEFINEチェックリストへの採用を支持され、5項目は却下された。1項目は次回の運営委員会でのさらなる審議に付されたが、そこで却下された（図1、ウェブ付録1の表S1）。

チェックリストの最終協議と試験運用 [Final consultation and piloting of the checklist]

合同会議後、DEFINE運営委員会と合同会議参加者は項目に関する文言と関連する説明を洗練させた。チェックリストのパイロットテスト段階（2022年12月~2023年1月）において、8名の多分野にわたる臨床試験研究者が、計画中または既存の臨床試験の実際の試験計画書にSPIRIT-DEFINEチェックリストを適用し、改善点を指摘することで評価を行った。得られたフィードバックはガイドライン最終版のさらなる具体化に用いられ、DEFINE運営委員会と合同会議参加者が最終的な文言について合意した。

結果 [Results]

図1は、デルファイ調査から合同会議、最終協議とパイロットテスト後のチェックリスト改良に至るSPIRIT-DEFINEチェックリスト項目の開発過程を示す。最終的なSPIRIT-DEFINEガイダンスでは、既存のSPIRIT 2013の項目に加え、32のEPDF特化項目（新規17項目、改訂15項目）をEPDF試験プロトコルに見通しを持って含めることを推奨している。表1は、SPIRIT 2013チェックリストの項目と、SPIRIT-DEFINE拡張版のための新規・修正項目を示している。SPIRIT-DEFINEチェックリストのダウンロード版は、ウェブ付録2で入手可能である。

EPDF試験に関連する用語や定義は、例えば介入内容や疾患領域によって異なる場合があることに留意することが有益である。本稿で使用される主要用語は用語集（Box 1）に記載されている。

読者が用量漸増・漸減計画や試験設計適応策を理解し、手順と結果の再現性を確保するため、EPDF試験に特化したSPIRIT-DEFINEチェックリスト項目には、試験設計の詳細な説明（例：適応的特徴、中間解析のタイミング、開始用量を含む計画用量範囲、用量割付方法、中間判定基準、拡張コホート、動作特性、用量移行経路）が含まれる。適応設計の完全性を維持し規制当局の評価を受けるためには、計画された適応の機会とその範囲を明記することが不可欠である¹⁶⁾。これらの要素はすべて、設計と解析の統計的手法に影響を与える。したがって、本拡張版では、これらの適応的特徴を網羅する統計的手法に関する包括的な情報の提供を推奨し、解析対象集団の明確な定義と、治療開始後に発生する併発事象への対応計画を求める⁵¹⁾。解析対象集団と併発事象は、臨床試験で調査対象となる治療効果を定義する指針を示す推定値フレームワークに関連している（詳細は、国際医薬品規制調和会議（ICH）E9（R1）の推定値に関する補遺を参照のこと^{9,10)}）。

より詳細には、EPDF試験に特有の新規および修正項目をBox 2に列挙する。

表1 SPIRIT 2013 および SPIRIT-DEFINE チェックリストに基づく EPDF 試験プロトコルにおいて検討すべき推奨
チェックリスト項目^a

章	SPIRIT 2013 チェックリスト項目		EPDF 試験のための SPIRIT-DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	SPIRIT 2013	項目 番号	SPIRIT-DEFINE
管理情報 [Administrative information]				
タイトル	1	試験デザイン, 対象集団, 介入, および該当する場合は試験の略称を示す記述的タイトル	1†	早期段階の用量設定試験デザイン (例: 用量漸増または漸減, プラセボ対照, 反復用量漸増), 対象集団, 介入, 試験がランダム化されているか否か, および該当する場合は試験の略称を示す記述的タイトル
はじめに [Introduction]				
背景と根拠	6a	各介入の有益性および有害性を検討した関連研究 (公表・未公表) の要約を含む研究課題および試験を実施する正当性の記述	6a.1†	各介入の有益性および有害性を検討した関連臨床研究 (公表・未公表) の要約を含む研究課題および試験を実施する正当性の記述
			6a.2*	関連する非臨床試験または前臨床試験からの主要な知見の要約
			6a.3*	該当する場合, 計画されているバイオマーカーサブスタディを支持するための過去に実施された前臨床試験およびトランスレーショナル研究から得られた知見の要約
目的	7	具体的な目的または仮説	7†	具体的な目的 (例: 安全性, 薬物動態, 薬力学, 推奨用量などに関する)
試験デザイン	8	試験の種類 (例: 並行群間, クロスオーバー, ファクトリアル, 単一群), 割付比率および枠組み (例: 優越性, 同等性, 非劣性, 探索的) を含む試験デザインの記述	8a.1†	用量漸増または漸減戦略, 治療群数, 該当する場合の割付比率および事前に規定された試験のアダプテーションの詳細を含む試験デザイン要素の記述
			8a.2*	主要な移行ポイントの流れを示す試験デザイン図 (例: 用量漸増から用量拡大へ, 第1相から第2相へ, 単回投与漸増から反復投与漸増へ)
			8a.3*	試験デザインの基盤となる統計的手法または理論的根拠
			8a.4*	試験のアダプテーションプロセスを導くための事前設定された中間判断基準または規則 (例: 用量漸増または漸減, 早期中止, 試験の次段階への移行), 中間データ解析の計画された時期, 頻度およびアダプテーション判断に資する情報, あるいはそれらが事前指定されていない理由の説明
			8a.5*	初回投与量およびその根拠
			8a.6*	計画されている用量水準の範囲およびその根拠
			8a.7*	該当する場合, 計画されている用量水準の提示 (例: 図, 表, またはインフォグラフィックとして)
			8a.8*	該当する場合, 用量水準の省略
			8a.9*	計画されたコホートサイズ (例: 固定, フレキシブル, アダプティブ)
			8a.10*	(センチネル投与や段階的投与などの参加者の投与順序や間隔を含む) 用量水準内における用量割付方法
			8a.11*	該当する場合, 用量拡大コホートおよびその根拠

章	SPIRIT 2013 チェックリスト項目		EPDF 試験のための SPIRIT-DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	SPIRIT 2013	項目 番号	SPIRIT-DEFINE
方法：参加者，介入，アウトカム [Methods: participants, interventions, and outcomes]				
介入	11a	どのように、いつ実施されるかを含む再現可能な各グループの介入の十分な詳細	11a†	どのように、いつ実施されるかを示す投与経路およびスケジュールを含む再現可能な各投与量（各群内）における介入の十分な詳細
	11b	特定の試験参加者に対して割り付けられた介入を中止または変更する基準（例：有害性，参加者の要求，または疾患の改善 / 悪化に応じた薬物投与量の変更）	11b†	特定の試験参加者に割り当てられた介入の投与中止，投与量変更，投与遅延の基準（例：有害性，参加者の要求，または疾患の改善 / 悪化に応じた薬物投与量の変更）
アウトカム	12	特定の測定変数（例：収縮期血圧），解析指標（例：ベースラインからの変化量，最終値，イベント発生までの時間），集計方法（例：中央値，割合），各アウトカムの時点を含む主要アウトカム，副次的アウトカム，その他のアウトカム。強く推奨される選択した有効性と有害性のアウトカムの臨床的関連性の説明	12†	各アウトカムの具体的な測定変数，解析指標，集計方法および評価時点を含む主要アウトカム，副次的アウトカム，その他のアウトカム（事前に規定されたアダプテーションを目的としたものを含む）。強く推奨される選択したアウトカムの臨床的意義に関する説明
参加者 スケジュール	13	概略図が強く推奨される参加者の登録，介入（ランインとウォッシュアウトを含む），評価および来院のタイムスケジュール	13†	概略図が強く推奨される参加者の登録，介入（ランインとウォッシュアウトを含む），評価および来院のタイムスケジュール（該当する場合，入院期間または外来フォローアップ期間を含む）
サンプルサイズ	14	サンプルサイズ計算を支持する臨床的・統計的仮定を含む研究目的を達成するために必要な推定参加者数およびその決定方法	14†	サンプルサイズや運用特性を支持する臨床的・統計的仮定を含む研究目的を達成するために必要な推定参加者数（最小値，最大値，または予想範囲）とその算定方法
方法：介入の割付け（対照試験の場合） [Methods: assignment of interventions (for controlled trials)]				
シーケンス生成	16a	割付けシーケンスの生成方法（例：コンピュータ生成の乱数）および層別化のための因子の一覧。ランダム化シーケンスの予測可能性を低減するため，計画された制限（例：ブロックング）の詳細は，参加者登録者や介入割付担当者が閲覧できない別文書で提供すること	16a.2*	該当する場合，更新のタイミングと頻度を含む割り当てを更新するために事前に定義されたルールまたはアルゴリズム
方法：データ収集，管理，解析 [Methods: data collection, management, and analysis]				
統計学的手法	20a	主要アウトカムおよび副次的アウトカムを分析するための統計的方法。プロトコルに記載されていない場合は，統計解析計画の詳細の所在を明示	20a.1†	主要アウトカムおよび副次的アウトカムならびに事前指定されたアダプテーションを行うために使用されるその他のアウトカムに対する統計的手法，統計解析計画のその他の詳細がプロトコルに記載されていない場合，その参照先
			20a.2*	提案されたアダプティブ設計の特徴について，推定（例：安全性，投与量，治療効果）および推論を行うために用いられる統計的手法
	20b	追加解析の方法（例：サブグループ解析や調整解析）	20b†	追加解析のための統計的手法（例：サブグループ解析，調整解析，薬物動態または薬力学およびバイオマーカー相関解析）
	20c	プロトコルの非遵守に関する解析集団の定義（例：ランダム化解析），欠損データを扱う統計的手法（例：多重代入法）	20c.1†	解析対象集団（例：用量探索のための評価可能集団，安全性解析集団）
20c.2*			治療開始後に発生し，臨床的関心事項に関連する評価項目の解釈または測定値の取得自体に影響を及ぼし得る中間事象（例：投与量の調整方法）への対応戦略，ならびに欠測データの取り扱い方法	

章	EPDF 試験のための SPIRIT-DEFINE チェックリスト項目		EPDF 試験のための SPIRIT-DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	SPIRIT 2013	項目 番号	SPIRIT-DEFINE
方法: データモニタリング [Methods: data monitoring]				
データモニタリング-正式委員会	21a	データモニタリング委員会 (DMC) の構成, 役割と報告体制の概要, スポンサーや競合利益から独立しているかどうかの記述, プロトコルに記載されていない場合は, 委員会の憲章に関する詳細な情報への言及。または, DMC が不要な理由の説明	21at	意思決定または安全性審査を行う委員会またはグループの構成, その役割および報告体系の概要, スポンサーおよび競合する利害関係から独立しているかどうかの表明, プロトコルに記載されていない場合は定款などの詳細情報を参照できる所在, または当該委員会が必要である理由の説明
データモニタリング-中間解析	21b	中間解析および試験中止のガイドラインの記述 (中間解析結果にアクセスする者および試験中止の最終決定を下す者を含む)	21bt	中間結果へのアクセス権限を有する者, 試験の中止 (または試験の一部, 例えば用量漸増終了) に関する中間的・最終的な決定を行う者, ならびに中間情報の機密性を保護するための措置に関する説明
害	22	誘起された有害事象および自発的に報告された有害事象, ならびに試験介入または試験実施によるその他の予期せぬ影響を収集, 評価, 報告, 管理するための計画	22t	試験介入または実施に伴う有害事象 (例: 毒性) などの依頼に基づく報告および自発的に報告された有害事象, ならびにその他の意図しない影響について, 情報に基づいた中間判断 (例: 計画された次回投与前) を可能とする報告時期を含む, これらの収集, 評価, 報告および管理に関する計画
倫理と普及 [Ethics and dissemination]				
普及方針	31a	試験責任医師および試験依頼者が, 参加者, 医療従事者, 一般市民, その他関連団体に試験結果を伝達するための計画 (例: 出版, 結果データベースへの報告, その他のデータ共有の取り決めなど)	31a.2*	該当する場合, 試験が進行中の段階で結果 (例: 安全性, 有効性) を外部に共有する計画
付録 [Appendices]				
投与量移行経路	-	-	34*	試験参加者の主要なアウトカムに基づき, 提案された用量探索デザインがどのように推奨用量を決定するかを事前に示した用量移行経路または用量決定経路 (例: フロー図や表を用いて)

略語: DEFINE = 用量設定試験拡張版 [Dose-finding Extension], DMC = データモニタリング委員会 [data monitoring committee], EPDF = 初期段階の用量設定試験 [early phase dose-finding], IRB = 施設内倫理審査委員会 [institutional review board], REC = 研究倫理委員会 [research ethics committee], SPIRIT = 介入試験の標準プロトコル項目に関する推奨事項 [Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials]。

SPIRIT-DEFINE チェックリストのダウンロード版は, ウェブ付録 2 で入手可能である。各項目に関する重要な補足説明については, SPIRIT 2013 の解説・詳細化文書³⁶⁾ と併せて本チェックリストを参照すること。プロトコルの改訂は, 追跡可能とし, 日付を明記すべきである。チェックリスト中の「dose」という用語は, 「dosage」または「dosing regimen (dose and schedule)」,あるいは「unit dose」と同義として扱い, 相互に置き換えて用いられる場合がある。SPIRIT チェックリストは, Creative Commons「Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported」ライセンスの下, SPIRIT Group が著作権を保有しており, 許可を得て転載されている。

a SPIRIT-DEFINE チェックリストの新規項目および変更項目と対応する SPIRIT チェックリストのみ抜粋。

* SPIRIT-DEFINE を参照する場合にのみ適用される新規項目。

† SPIRIT 2013 および SPIRIT-DEFINE の両方を参照する必要がある変更済み項目。

Box 2. SPIRIT-DEFINE チェックリストの新規項目および変更項目の概要 [Overview of new and modified items in the SPIRIT-DEFINE checklist]

管理情報 (変更項目 1 件)

[Administrative information (one modified item)]

- プロトコルのタイトルにおいて、初期段階の用量設定試験の設計を明記すること。

序論 (新規項目 12, 変更項目 3) [Introduction (12 new items, three modified items)]

- 背景と理論的根拠のセクションに、EPDF 試験⁵²⁾の根拠となる非臨床または前臨床研究、および計画中のバイオマーカーサブスタディを組み込む⁵³⁾。
- 目的のセクションにおいて、初期段階の用量設定試験の主要な目的を強調する。
- 試験デザインセクションを拡充し、適応的特徴^{16, 54)}、開始用量、用量レベルの範囲とその根拠、用量スキップ、計画コホートサイズ、用量割付方法、拡張コホートを含める^{37, 52, 55-57)}。

方法: 参加者, 介入, アウトカム (変更項目 5) [Methods: participants, interventions, and outcomes (five modified items)]

- 介入の詳細を充実させる³⁾。各用量レベルごとの報告を含め、用量中止・変更・遅延の事前規定基準を記述する⁵²⁾。
- アウトカムの記述を、計画された適応判断に用いる全てのアウトカムに拡張する¹⁶⁾。
- 予定の標本サイズと運用特性 (試験設計の統計的挙動や性能に関連) を支持する臨床的・統計的仮定を含める^{23, 51)} (詳細は Box1 参照)

方法: 介入の割り付け (対照試験用) (新規項目 1) [Methods: assignment of interventions (for controlled trials) (one new item)]

- 割り付け戦略を更新するための規則やアルゴリズムを詳細に記述する¹⁶⁾。

方法: データ収集, 管理, 分析 (新規項目 2, 変更項目 3) [Methods: data collection, management, and analysis (two new items, three modified items)]

- 適応的特徴, 解析対象集団, ならびに治療開始後に発生する欠測データおよび併発事象の取り扱いに関する統計的手法の詳細を拡充すること^{16, 51)}。

方法: データモニタリング (変更項目 3) [Methods: data monitoring (three modified items)]

- 中間解析の意思決定プロセス¹⁶⁾ および危害 (例: 毒性, 有害事象) の報告に関する詳細を拡充すること¹⁶⁾。

情報公開方針 (新規項目 1) [Dissemination policy (one new item)]

- 試験実施中の結果共有計画を含める。

付録 (新規項目 1) [Appendices (one new item)]

- 用量移行経路または用量決定経路を扱う新規セクションを追加する^{18, 33, 58)}。

SPIRIT = Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, DEFINE = Dose-finding Extension.

著者は、推奨項目に関する情報がプロトコルに記載されていない場合 (例: データ管理計画, 統計解析計画, その他の試験特有の文書), その情報を入手できる場所を明記すべきである。詳細を記載できない項目については、著者はその説明を行うべきである。

変更のない項目については、SPIRIT 2013 声明文書³⁵⁾ およびその解説・補足文書³⁶⁾ を参照されたい。**表 1** の新規および改訂された SPIRIT-DEFINE 項目に関する詳細な説明と、腫瘍学および非腫瘍学分野からの事例は、著者らによる今後の出版物で示される。ここでは、自明性が低い項目について全体的なコメントと簡潔な概要を述べる。

項目 8a. 3 について、プロトコルには適応試験デザインの設定および実施に使用される基礎となる統計手法の説明を含めるべきである。モデルベースデザイン⁵⁹⁾ に基づく用量適応については、著者は統計手法の詳細と説明 (モデルの仮定, モデルパラメータの選択, 該当する場合はモデルの数学的形式を含む) を提供すべきである。モデルベースおよびモデル補助による用量探索デザイン^{27, 59)} では、目標リ

スク率・毒性率または許容範囲⁶⁰⁾の選択根拠、用量変換の詳細(完全な骨格とその推定を含む)、および適用可能な場合は選択したベイズ事前分布⁵¹⁾を提供すべきである。ルールベース設計(例:3+3法、ローリング6法⁶¹⁾)については、その使用根拠を示すべきである。無効性による早期中止などの他の適応法については、基礎となる統計的手法(例:条件付き検出力、予測検出力、治療効果の事後確率)を明確に規定すべきである^{16,51)}。

項目20c.2については、著者は欠測データの取り扱い方法について記述し、併発事象(すなわち、治療開始後に発生し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈または存在に影響を与える可能性のある事象(投与遅延、減量、中断など))の取り扱い方法について詳細に記述すべきである。このような事象は治療に関連するものに限定されず、同意の撤回や治療・疾患と無関係な死亡なども含まれる場合がある。異なる種類の併発事象に対しては異なる方法が用いられることがあり⁵¹⁾、選択した方法が試験結果に及ぼす影響を評価するための感度分析を計画することができる。

研究者は、開始用量および方法の選択の根拠(例えば、現行の規制ガイドライン^{52,62)}(項目8a.5)に基づくもの)ならびに試験適応プロセスおよび中止基準(項目8a.4)を明確に規定すべきである。用量移行経路または用量決定経路は、決定表またはフロー図(項目34)の形式で、提案された設計において、参加者の主要な結果(例:コホート内の特定の数の参加者が臨床的に重大な有害事象を経験した場合に次の用量がどうなるか)に基づいて、どの用量を推奨するか(増量、減量、維持、中止)を事前に図式化することができる^{18,33,58)}。例えば、2名の参加者に臨床的に重大な有害事象が認められなかった場合、設計では次の高用量への増量を推奨する可能性があるが、両参加者に臨床的に重大な有害事象が認められた場合、同じ設計では低用量への減量を推奨する可能性がある。用量移行経路の具体的な内容と形式は試験設計の特性によって異なり、標準的な形式は存在しない。

議論 [Discussion]

EPDF試験はその重要性と後期臨床開発への影響を考慮し、第2相・第3相無作為化臨床試験を含む

後期段階の試験と同等の厳格な基準で実施されるべきである。さらに、後期段階試験よりもEPDF試験の数が多いにもかかわらず、正確で再現性があり透明性のある試験実施を確保するためにEPDFプロトコルが提供すべき必須情報に関する十分な指針はこれまで存在しなかった。

SPIRIT-DEFINEは、SPIRIT 2013声明を拡張し、あらゆる疾患領域におけるEPDF試験の特徴に適合した項目の提案または修正を目的としている。合計17の新規項目が提案され、15のSPIRIT 2013項目がEPDF環境に合わせて修正または洗練された。

SPIRIT-DEFINEは、他のSPIRIT拡張版と同様に、EQUATOR方法論的枠組みを用いた国際的な合意形成プロセスを通じて策定された。主な相違点は、SPIRIT-DEFINEがEPDF試験プロトコルの特徴的な要素に焦点を当てている点である。

SPIRIT-DEFINEの適用 [Application of SPIRIT-DEFINE]

SPIRIT 2013と同様に、SPIRIT-DEFINEガイダンスは試験デザインや実施方法を規定するものではない。本ガイダンスは、試験実施者、ジャーナル編集者、査読者、資金提供者、規制当局、研究倫理委員会にとって有用なリソースとして機能し、EPDF試験のプロトコル設計におけるベストプラクティスを促進し、プロトコル評価を容易にすることを目的としている。また、試験参加者および一般市民がEPDF試験デザインに対してより自信を持って臨めるようになることも想定している。本ガイドラインは、EPDF試験プロトコルが対応すべき最低限の要件を提案するものであり、必ずしもチェックリストに記載された順序で対応する必要はない。試験プロトコルの質を高めるため、著者は追加情報を報告することが推奨される。SPIRIT-DEFINEは、疾患領域(腫瘍学または非腫瘍学)や参加者集団(例:成人または小児集団、患者または健常ボランティア、肝機能障害または腎機能障害のある集団)を問わず、幅広いEPDF試験に適用可能な一般的な試験プロトコル原則をカバーしている。主な対象は、蓄積された試験データに基づき用量の増量・減量・現状維持・早期中止を判断する中間用量調整を行う早期段階臨床試験である。もっとも、本ガイダンスの一部は、単一用量のみを実施する早期段階試験や、用量増量・

減量段階を含む後期段階の用量設定試験など、他のタイプの試験プロトコルの報告品質向上にも適用可能であり有益である。

主な強みと限界 [Key strengths and limitations]

SPIRIT-DEFINE ガイドラインには注目すべき強みと限界がある。Box3 では、同ガイドラインを活用することで、EPDF プロトコルの透明性、完全性、方法の再現性、解釈がどのように改善されるかを説明する。

Box 3. SPIRIT-DEFINE チェックリストの長所 [Advantages of the SPIRIT-DEFINE checklist]

SPIRIT-DEFINE チェックリストは改善の余地がある：

透明性 [Transparency]

本ガイダンスの影響は、それぞれの媒体（学術誌、規制当局、倫理委員会が想定される経路）における適用状況によって異なる。規制当局への申請書類、倫理審査申請、プロトコル公表において関連するプロトコル詳細の全面的な報告を促すことで、ガイダンスの透明性は大幅に向上する。

完全性 [Completeness]

推奨される SPIRIT-DEFINE 項目のチェックリストを EPDF プロトコルで使用することで、研究者は包括的かつ確実で、詳細かつ十分に構造化されたプロトコルの作成が可能となり、試験デザイン、実施方法、解析手法に関する不可欠な情報が得られる。このチェックリストは明瞭性を高め、計画している手法の理解を助けるとともに、例えばプロトコル修正に起因する遅延を軽減する可能性がある。SPIRIT-DEFINE は主に、試験開始前の試験プロトコルの計画と作成の指針となることを目的としている。しかし、この指針は進行中の試験のプロトコルの完全性を確認し高める上でも有用である。例えば、アウトカム指標や欠測データの取り扱い方法が明確に定義されていない場合、研究者はこれらを明確化できる。SPIRIT-DEFINE ガイドラインは、試験の残りの期間におけるデータ収集と解析を改善するため、これらの定義の見直しを導き出すことができる。

プロトコルへの変更はすべて修正として記録し、試験の科学的完全性を維持するために報告すべきである。

方法の再現性 [Reproducibility of methods]

再現性は科学研究の基盤である。SPIRIT-DEFINE ガイドラインを活用することで、研究者は試験の再現性を高め、結果の信頼性と確実性を向上させることができる。例えば、漸増・漸減策やその他の適応的特徴（モデルに基づく用量漸増設計の場合はモデル仕様に関する不可欠な情報を含む）を明示的に記述することを求めることで、読者は設計の仕組みをよりよく理解し、設計の性能評価や解析手法の再現が可能となる。

解釈 [Interpretation]

チェックリストに基づきプロトコル内の関連する特徴をすべて記述することで、プロトコルの強み、限界、および潜在的なバイアスの原因をきちんと批判的に評価することが可能となり、試験結果の解釈の助けとなる。また、プロトコルで事前に規定された事項がすべて報告されていれば、その後の試験の実施状況をより適切に解釈できる。

SPIRIT = Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, DEFINE = Dose-finding Extension.

SPIRIT-DEFINE ガイダンスは、臨床試験実施者、臨床医、統計学者、規制当局、倫理委員会メンバー、学術誌編集者、資金提供者など、様々な分野の専門家によって策定された。開発プロセス全体を通じて、我々は利害関係者や一般市民と効率的に協力し、特に2名の患者パートナーが合議の場に自らの視点を持ち込み、ガイダンス文書作成に重要な貢献を果たした。この SPIRIT-DEFINE の取り組みは、同時期に進められた CONSORT-DEFINE の策定^{47, 63}からも示唆を受けた。CONSORT-DEFINE と SPIRIT-DEFINE との整合を図るため、継続的な情報交換と提案項目の妥当性評価が行われ、その結果、両声明で共通する項目が抽出された。それらの項目は、各ガイドラインの目的に応じて表現を変更して採用されている。

SPIRIT-DEFINE ガイダンスの正確性と実用性を

高めるため、我々は複数の専門分野にわたる国際的な利害関係者グループを関与・参加させた（ウェブ付録1の表S2に合同会議参加者の役割と所属機関を示す）。ただし、あらゆる調査と同様に、我々の結果には無回答バイアスがかかっている可能性がある。回答者は自選制であり、デルファイ調査には関心のある個人のみが参加したため、非参加者の人口統計学的特性は把握できなかった。合同会議参加者には、EPDF試験の設計・実施・報告に関連する多分野の専門知識と職能を反映するよう特に配慮して依頼した。とはいえ、デルファイプロセス、合同会議、DEFINE運営委員会においては、異なる見解を持つ小規模なグループ（例：欧州・北米・アジア以外の地域）が過小評価される可能性があった。しかし、利害関係者によるEPDF試験の報告慣行の厳格な検証を含む、本ガイドライン策定のための体系的かつエビデンスに基づくアプローチを採用したことで、この潜在的なバイアスは軽減されたと考えられる。

もう一つの制限は、無作為化並行群間試験と比較した際のEPDF試験の複雑さを表している。SPIRIT-DEFINE拡張版には、チェックリストの遵守が困難となる可能性のある新規または変更された項目が複数含まれている。特定の構成要素の可視性を保証するため、それらを統合せず独立した項目として意図的に分離した。例えば、SPIRIT項目8（ランダム化並行群間試験の試験デザイン）はSPIRIT-DEFINE項目8a.1に改訂され、EPDF試験デザインの異なる特徴に対応する10の新項目（8a.2-8a.11）（項目8のサブ項目と見なせる）が、単一の複合項目に統合せず、別個の項目としてチェックリストに追加された。

SPIRIT-DEFINEの普及と関連性の促進

[Enhancing the uptake and relevance of SPIRIT-DEFINE]

SPIRIT-DEFINEガイドランスの適切な普及を促進するには、その広範な発信が不可欠である。これは以前説明した通り⁴⁵⁾、EQUATORネットワークを通じてSPIRITを推奨していることが現在確認されているジャーナルを含む（ただしこれに限定されない）方法で実施される。特定の項目について追加情報や明確化を必要とする査読者、編集者、読者を支援するため、様々な状況における詳細な説明と事例を記載した解説文書を準備中である。

最後に、EPDF試験のデザインは急速に進化している分野であり、特にシームレスな段階の活用が増加しているほか、バスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験といった革新的なアプローチが採用されている。これらはすべて、より効率的な方法で複数の目的を追求し、迅速な実施可否判断を実現している。新たな試験デザインが登場するにつれ、透明性や再現性の促進、潜在的なバイアスの最小化、EPDF試験の知見の真実性を確保するために、さらなる考慮事項が必要となる可能性がある。したがって、DEFINE運営委員会は、SPIRIT-DEFINEおよびCONSORT-DEFINE63ガイドラインの両方に対する更新の必要性を継続的に監視・評価していく。

結論 [Conclusions]

SPIRIT-DEFINEガイドラインでは、EPDF試験の完全性と報告の質を向上させるために、臨床試験のプロトコルにおいて考慮・記載すべき必須項目に関する推奨事項を提示している。臨床ケアに影響を与える高品質で革新的なEPDF試験の実施を可能とするため、関係者と査読者がSPIRIT-DEFINEチェックリストを採用することを強く推奨する。

参考文献 [REFERENCES]

1. Dowden H, Munro J: Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov* 2019;**18**: 495-6. doi:10.1038/d41573-019-00074-z pmid:31267067
2. Harrison RK: Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nat Rev Drug Discov* 2016;**15**: 817-8. doi:10.1038/nrd.2016.184 pmid:27811931
3. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, *et al.*: Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*2014;**348**:g1687. doi:10.1136/bmj.g1687 pmid:24609605
4. Araujo DV, Oliva M, Li K, Fazelzad R, Liu ZA, Siu LL: Contemporary dose-escalation methods for early phase studies in the immunotherapeutics era. *Eur J Cancer* 2021; **158**: 85-98. doi:10.1016/j.ejca.2021.09.016 pmid:34656816
5. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL: Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 708-20. doi:10.1093/jnci/djp079 pmid:19436029
6. FDA-NIH Biomarker Working Group: BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) . 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
7. Hufnagel SB: Defining and Assessing Clinical Benefit: A Regulatory Perspective. 2019. <https://www.fda.gov/media/131585/download>.
8. Dalton EJ, Churilov L, Lannin NA, Corbett D, Campbell BCV, Hayward KS: Multidimensional Phase I Dose Ranging Trials for Stroke Recovery Interventions: Key Challenges and How to Address Them. *Neurorehabil Neural Repair* 2021; **35**: 663-79. doi:10.1177/15459683211019362 pmid:34085851
9. ICH. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1) . 2019.
10. Lynggaard H, Bell J, Löscher C, *et al.*: Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates. *Trials* 2022; **23**: 685. doi:10.1186/s13063-022-06515-2 pmid:35986349
11. Iasonos A, O’Quigley J: Dose expansion cohorts in Phase I trials. *Stat Biopharm Res* 2016; **8**: 161-70. doi:10.1080/19466315.2015.1135185 pmid:27516848
12. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, *et al.*: CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 781-8. doi:10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009 pmid:15545678
13. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 5th ed. 2017.
14. Basch E, Yap C: Patient-Reported Outcomes for Tolerability Assessment in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2021; **113**: 943-4. doi:10.1093/jnci/djab017 pmid:33616647
15. Retzer A, Sivell S, Scott H, *et al.*: Development of a core outcome set and identification of patient-reportable outcomes for primary brain tumour trials: protocol for the COBra study. *BMJ Open* 2022; **12**: e057712. doi:10.1136/bmjopen-2021-057712 pmid:36180121
16. Dimairo M, Pallmann P, Wason J, *et al.*: ACE Consensus Group. The Adaptive designs CONSORT Extension (ACE) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design. *BMJ* 2020; **369**: m115. doi:10.1136/bmj.m115 pmid:32554564
17. Kurzrock R, Lin CC, Wu TC, Hobbs BP, Pestana RC, Hong DS: Moving Beyond 3+3: The Future of Clinical Trial Design. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021; **41**: e133-44. doi:10.1200/EDBK_319783 pmid:34061563
18. Ji Y, Wang SJ: Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1785-91. doi:10.1200/JCO.2012.45.7903 pmid:23569307
19. Yuan Y, Hess KR, Hilsenbeck SG, Gilbert MR: Bayesian Optimal Interval Design: A Simple and Well-Performing Design for Phase I Oncology Trials. *Clin Cancer Res* 2016; **22**: 4291-301. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0592 pmid:27407096
20. O’Quigley J, Pepe M, Fisher L: Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics*1990; **46**: 33-48. doi:10.2307/2531628 pmid:2350571
21. Babb J, Rogatko A, Zacks S: Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med* 1998; **17**: 1103-20. doi:10.1002/(SICI) 1097-0258(19980530) 17:10<1103::AID-SIM793>3.0.CO;2-9 pmid:9618772
22. Thall PF, Cook JD: Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics* 2004; **60**: 684-93. doi:10.1111/j.0006-341X.2004.00218.x pmid:15339291
23. Wages NA, Horton BJ, Conaway MR, Petroni GR: Operating characteristics are needed to properly evaluate the scientific validity of phase I protocols. *Contemp Clin Trials* 2021; **108**: 106517. doi:10.1016/j.cct.2021.106517 pmid:34320376
24. Lorch U, O’Kane M, Taubel J: Three steps to writing adaptive study protocols in the early phase clinical development of new medicines. *BMC Med Res Methodol* 2014; **14**: 84. doi:10.1186/1471-2288-14-84 pmid:24980283
25. Chow SC, Chang M, Pong A: Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *J Biopharm Stat* 2005; **15**: 575-91. doi:10.1081/BIP-200062277 pmid:16022164
26. Liu S, Cai C, Ning J: Up-and-down designs for phase I clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2013; **36**: 218-27. doi:10.1016/j.cct.2013.07.002 pmid:23856381
27. Yuan Y, Lee JJ, Hilsenbeck SG: Model-Assisted Designs for Early-Phase Clinical Trials: Simplicity Meets Superiority. *JCO Precis Oncol* 2019; **3**: 3. doi:10.1200/PO.19.00032 pmid:32923856
28. Zhou H, Yuan Y, Nie L: Accuracy, Safety, and Reliability of Novel Phase I Trial Designs. *Clin Cancer Res* 2018; **24**: 4357-64.

- doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0168 pmid:29661774
29. Rogatko A, Schoeneck D, Jonas W, Tighiouart M, Khuri FR, Porter A: Translation of innovative designs into phase I trials. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4982-6. doi:10.1200/JCO.2007.12.1012 pmid:17971597
 30. Villacampa G, Patel D, Zheng H, *et al.*: Assessing the reporting quality of early phase dose-finding trial protocols: a methodological review. *EClinical Medicine* 2023; **60**:102020. doi:10.1016/j.eclim.2023.102020 pmid:37261325
 31. Harrington JA, Hernandez-Guerrero TC, Basu B: Early Phase Clinical Trial Designs - State of Play and Adapting for the Future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; **29**: 770-7. doi:10.1016/j.clon.2017.10.005 pmid:29108786
 32. Love SB, Brown S, Weir CJ, *et al.*: Embracing model-based designs for dose-finding trials. *Br J Cancer* 2017; **117**: 332-9. doi:10.1038/bjc.2017.186 pmid:28664918
 33. Yap C, Billingham LJ, Cheung YK, Craddock C, O'Quigley J: Dose Transition Pathways: The Missing Link Between Complex Dose-Finding Designs and Simple Decision-Making. *Clin Cancer Res* 2017; **23**: 7440-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0582 pmid:28733440
 34. Tan ZW, Tan AC, Li T, *et al.*: Has the reporting quality of published randomised controlled trial protocols improved since the SPIRIT statement? A methodological study. *BMJ Open* 2020; **10**: e038283. doi:10.1136/bmjopen-2020-038283. pmid:32847919
 35. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.*: SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; **158**: 200-7. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583 pmid:23295957
 36. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, *et al.*: SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013; **346**: e7586. doi:10.1136/bmj.e7586 pmid:23303884
 37. Yap C, Bedding A, de Bono J, *et al.*: The need for reporting guidelines for early phase dose-finding trials: Dose-Finding CONSORT Extension. *Nat Med* 2022; **28**: 6-7. doi:10.1038/s41591-021-01594-1 pmid:34992264
 38. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, *et al.*: Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Protocols: The SPIRIT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA* 2022; **328**: 2345-56. doi:10.1001/jama.2022.21243 pmid:36512367
 39. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, *et al.*: the SPIRIT-PRO Group. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA* 2018; **319**: 483-94. doi:10.1001/jama.2017.21903 pmid:29411037
 40. Dai L, Cheng CW, Tian R, *et al.*: Standard Protocol Items for Clinical Trials with Traditional Chinese Medicine 2018: Recommendations, Explanation and Elaboration (SPIRIT-TCM Extension 2018) . *Chin J Integr Med* 2019; **25**: 71-9. doi:10.1007/s11655-018-2999-x pmid:30484022
 41. Kendall TJ, Robinson M, Brierley DJ, *et al.*: SPIRIT-Path group. Guidelines for cellular and molecular pathology content in clinical trial protocols: the SPIRIT-Path extension. *Lancet Oncol* 2021; **22**: e435-45. doi:10.1016/S1470-2045(21) 00344-2 pmid:34592193
 42. Porcino AJ, Shamseer L, Chan AW, *et al.*: SPENT group. SPIRIT extension and elaboration for n-of-1 trials: SPENT 2019 checklist. *BMJ* 2020; **368**: m122. doi:10.1136/bmj.m122 pmid:32107202
 43. Rivera SC, Liu X, Chan AW, Denniston AK, Calvert MJ: SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI Extension. *BMJ* 2020; **370**: m3210. doi:10.1136/bmj.m3210 pmid:32907797
 44. Zarin DA, Fain KM, Dobbins HD, Tse T, Williams RJ: 10-Year Update on Study Results Submitted to ClinicalTrials.gov. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1966-74. doi:10.1056/NEJMSr1907644 pmid:31722160
 45. Espinasse A, Solovyeva O, Dimairo M, *et al.*: SPIRIT and CONSORT extensions for early phase dose-finding clinical trials: the DEFINE (DosE-FIndiNg Extensions) study protocol. *BMJ Open* 2023; **13**: e068173. doi:10.1136/bmjopen-2022-068173 pmid:36990492
 46. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG: Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010; **7**: e1000217. doi:10.1371/journal.pmed.1000217 pmid:20169112
 47. Solovyeva O, Dimairo M, Weir CJ, *et al.*: Development of consensus-driven SPIRIT and CONSORT extensions for early phase dose-finding trials: the DEFINE study. *BMC Med* 2023; **21**: 246. doi:10.1186/s12916-023-02937-0 pmid:37408015
 48. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, *et al.*: Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014; **67**: 401-9. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.12.002 pmid:24581294
 49. Hasson F, Keeney S, McKenna H: Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000; **32**: 1008-15. pmid:11095242
 50. von der Gracht HA: Consensus measurement in Delphi studies Review and implications for future quality assurance. *Technol Forecast Soc Change* 2012; **79**: 1525-36. doi:10.1016/j.techfore.2012.04.013.
 51. Homer V, Yap C, Bond S, *et al.*: Early phase clinical trials extension to guidelines for the content of statistical analysis plans. *BMJ* 2022; **376**: e068177. doi:10.1136/bmj-2021-068177 pmid:35131744
 52. European Medicines Agency: Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 1st ed. EMA, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf
 53. Yee LM, Lively TG, McShane LM: Biomarkers in early-phase trials: fundamental issues. *Bioanalysis* 2018; **10**: 933-44. doi:10.4155/bio-2018-0006 pmid:29923753
 54. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskoei B, *et al.*: Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* 2018; **16**: 29. doi:10.1186/s12916-018-1017-7 pmid:29490655

55. Expansion Cohorts FDA: Use in First-in-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. Guidance for Industry, 2022.
56. Saxena A, Rubens M, Ramamoorthy V, *et al.*: A Brief Overview of Adaptive Designs for Phase I Cancer Trials. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 1566. doi:10.3390/cancers14061566 pmid:35326715
57. Shen J, Swift B, Mamelok R, Pine S, Sinclair J, Attar M: Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. *Clin Transl Sci* 2019; **12**: 6-19. doi:10.1111/cts.12582 pmid:30048046
58. Liu SY, Yuan Y: Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. *J R Stat Soc C-Appl* 2015; **64**: 507-23doi:10.1111/rssc.12089.
59. Wheeler GM, Mander AP, Bedding A, *et al.*: How to design a dose-finding study using the continual reassessment method. *BMC Med Res Methodol* 2019; **19**: 18. doi:10.1186/s12874-018-0638-z pmid:30658575
60. Frankel PH, Groshen S, Beumer JH, Cleveland L, Kim ES, Karp JE: Ethics and Clinical Research: Improving Transparency and Informed Consent in Phase I Oncology Trials. *J Clin Oncol* 2023; **41**: 2155-8. doi:10.1200/JCO.22.01736 pmid:36724409
61. Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, Patel D, Adamson PC: Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 190-5. doi:10.1200/JCO.2007.12.7712 pmid:18182661
62. US Food and Drug Administration: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers Guidance for Industry. 2005.
63. Yap C, Solovyeva O, de Bono J, *et al.*: Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance. *BMJ* 2023; **383**: e076387. doi:10.1136/bmj-2023-076387

Web appendix 1: Supplementary materials

Web appendix 2: SPIRIT-DEFINE downloadable checklist

Web appendix 3: Acknowledgements of contributors to the development of SPIRIT-DEFINE guidance