

Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration の和訳 (1)

著者 Anthony Muchai Manyara^{1,2}, Philippa Davies³, Derek Stewart⁴, Christopher J Weir⁵, Amber E Young³, Jane Blazeby^{3,6,7}, Nancy J Butcher^{8,9}, Sylwia Bujkiewicz¹⁰, An-Wen Chan^{11,12}, Dalia Dawoud^{13,14}, Martin Offringa^{8,15}, Mario Ouwers¹⁶, Asbjørn Hróbjartsson^{17,18}, Alain Amstutz^{19,20,21}, Luca Bertolaccini²², Vito Domenico Bruno²³, Declan Devane^{24,25}, Christina D C M Faria²⁶, Peter B Gilbert²⁷, Ray Harris⁴, Marissa Lassere²⁸, Lucio Marinelli^{29,30}, Sarah Markham^{4,31}, John H Powers III³², Yousef Rezaei^{33,34,35}, Laura Richert³⁶, Falk Schwendicke³⁷, Larisa G Tereshchenko³⁸, Achilles Thoma³⁹, Alparslan Turan⁴⁰, Andrew Worrall⁴, Robin Christensen⁴¹, Gary S Collins⁴², Joseph S Ross^{43,44}, Rod S Taylor⁴⁵, Oriana Ciani⁴⁶

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, ヒト試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, 研究デザイン, アウトカム, SPIRIT

Japanese translation of “Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration”

Authors:

Anthony Muchai Manyara^{1,2}, Philippa Davies³, Derek Stewart⁴, Christopher J Weir⁵, Amber E Young³, Jane Blazeby^{3,6,7}, Nancy J Butcher^{8,9}, Sylwia Bujkiewicz¹⁰, An-Wen Chan^{11,12}, Dalia Dawoud^{13,14}, Martin Offringa^{8,15}, Mario Ouwers¹⁶, Asbjørn Hróbjartsson^{17,18}, Alain Amstutz^{19,20,21}, Luca Bertolaccini²², Vito Domenico Bruno²³, Declan Devane^{24,25}, Christina D C M Faria²⁶, Peter B Gilbert²⁷, Ray Harris⁴, Marissa Lassere²⁸, Lucio Marinelli^{29,30}, Sarah Markham^{4,31}, John H Powers III³², Yousef Rezaei^{33,34,35}, Laura Richert³⁶, Falk Schwendicke³⁷, Larisa G Tereshchenko³⁸, Achilles Thoma³⁹, Alparslan Turan⁴⁰, Andrew Worrall⁴, Robin Christensen⁴¹, Gary S Collins⁴², Joseph S Ross^{43,44}, Rod S Taylor⁴⁵, Oriana Ciani⁴⁶

Translators:

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

*Correspondence author: Asami Baba

Keywords: Human clinical trial, Human trials, Food for specified health uses, Food with function claims, Research Design, Outcome, SPIRIT

* 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 MRC/CSO Social and Public Health Sciences Unit, School of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ² Global Health and Ageing Research Unit, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK
- ³ Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK
- ⁴ Patient author, UK
- ⁵ Edinburgh Clinical Trials Unit, Usher Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK
- ⁶ Bristol NIHR Biomedical Research Centre, Bristol, UK
- ⁷ University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, UK
- ⁸ Child Health Evaluative Sciences, Hospital for Sick Children Research Institute, Toronto, ON, Canada
- ⁹ Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ¹⁰ Biostatistics Research Group, Department of Population Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK
- ¹¹ Women’s College Research Institute, Toronto, ON, Canada
- ¹² Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ¹³ Science, Evidence, and Analytics Directorate, Science Policy and Research Programme, National Institute for Health and Care Excellence, London, UK
- ¹⁴ Faculty of Pharmacy, Cairo University, Cairo, Egypt
- ¹⁵ Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ¹⁶ AstraZeneca, Mölndal, Sweden
- ¹⁷ Centre for Evidence-Based Medicine Odense and Cochrane Denmark, Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
- ¹⁸ Open Patient data Explorative Network, Odense University hospital, Odense, Denmark
- ¹⁹ CLEAR Methods Centre, Division of Clinical Epidemiology, Department of Clinical Research, University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland
- ²⁰ Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway
- ²¹ Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK
- ²² Department of Thoracic Surgery, IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy
- ²³ IRCCS Galeazzi-Sant’Ambrogio Hospital, Department of Minimally Invasive Cardiac Surgery, Milan, Italy
- ²⁴ University of Galway, Galway, Ireland
- ²⁵ Health Research Board-Trials Methodology Research Network, University of Galway, Galway, Ireland
- ²⁶ Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
- ²⁷ Fred Hutchinson Cancer Centre, Seattle, WA, USA
- ²⁸ St George Hospital and School of Population Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia
- ²⁹ Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova, Genoa, Italy
- ³⁰ IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy
- ³¹ Department of Biostatistics and Health Informatics, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK
- ³² George Washington University School of Medicine, Washington, DC, USA
- ³³ Heart Valve Disease Research Centre, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Centre, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- ³⁴ Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
- ³⁵ Behyan Clinic, Pardis New Town, Tehran, Iran
- ³⁶ University of Bordeaux, Centre d’Investigation Clinique-Epidémiologie Clinique 1401, Research in Clinical Epidemiology and in Public Health and European Clinical Trials Platform & Development/French Clinical Research Infrastructure Network, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale/Institut Bergonié/Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Bordeaux, France
- ³⁷ Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- ³⁸ Department of Quantitative Health Sciences, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA
- ³⁹ McMaster University, Hamilton, ON, Canada
- ⁴⁰ Department of Outcomes Research, Anaesthesiology Institute, Cleveland Clinic, OH, USA
- ⁴¹ Section for Biostatistics and Evidence-Based Research, the Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen and Research Unit of Rheumatology, Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Odense, Denmark
- ⁴² UK EQUATOR Centre, Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology, and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK
- ⁴³ Department of Health Policy and Management, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA
- ⁴⁴ Section of General Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA
- ⁴⁵ Robertson Centre for Biostatistics, School of Health and Well Being, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ⁴⁶ Centre for Research on Health and Social Care Management, Bocconi University, Milan 20136, Italy

Affiliated institution

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

本項について

本稿は、EQUATOR Network が提供するガイドラインの一つである「Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate) : extension checklist with explanation and elaboration」の本文を翻訳したものである。なお、付録および補足資料※は原文 (<https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078525>) にアクセスして参照する。

要約 [Abstract]

ランダム化比較試験は、効率性（追跡期間の短縮、サンプルサイズの縮小、研究コストの削減など）を向上させるため、倫理的または実用的な理由から、対象アウトカム（試験参加者、臨床医、その他の利害関係者にとって直接的な関心と関連性のあるアウトカム、例えば全死因死亡率）の代わりに代替エンドポイントを使用することが多い。しかし、その使用には、対象アウトカムに対する介入効果の不確実性や潜在的な介入の有害性に関する限られた情報という点で基本的な限界がある。代替エンドポイントを用いた試験プロトコルの報告改善を求める声が高まっている。本報告では、標準プロトコル項目（Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials; SPIRIT）を拡張した SPIRIT-Surrogate を紹介する。SPIRIT-Surrogate は、主要アウトカムとして代替エンドポイントを使用する試験プロトコル向けに、コンセンサスに基づいて作成された報告ガイドラインである。SPIRIT-Surrogate 拡張版には、SPIRIT 2013 のチェックリストを修正した9項目が含まれており、各項目について例と解説が記載されている。すべての関係者（試験責任医師、試験依頼者、研究倫理審査担当者、資金提供者、ジャーナル編集者、査読者を含む）が、代替エンドポイントを使用する試験プロトコルを報告する際に、この拡張版を使用することを推奨する。この拡張版の使用により、試験設計や透明性が向上し、試験結果の解釈が改善され、最終的には研究の無駄が削減されることが期待される。

適切にデザイン、実施、報告されたランダム化比較試験（以下、試験）は、介入の有効性や効果、潜在的な有害性を評価する上で中心的な役割を担っている¹⁾。試験の計画と実施は、倫理的配慮、試験の根拠、方法、試験後の規定などの詳細な情報を含め、プロトコルに明確に記述されなければならない^{2,3)}。プロトコルは、試験チームによる試験実施の指針および文書として使用されるほか、資金提供者、倫理承認委員会、ジャーナル編集者（および査読者）、規制当局、医療技術評価機関など、様々な利害関係者が計画された試験を評価するために用いられる重要な文書である²⁾。プロトコルから最終的な試験結果に至るまでの報告が不十分であることは、研究の無駄を増大させる大きな要因となる^{4,5)}。その結果、報告ガイドラインは、試験要素の適切な報告を保証し、様々な利害関係者のニーズを満たし²⁾、研究の無駄の削減に貢献するための重要な介入となる⁵⁾。プロトコルの報告ガイドラインとして広く用いられているのは、33項目のチェックリストである SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013 である²⁾。SPIRIT 2013 のチェックリストは、試験プロトコルの報告品質を向上させたが⁶⁾、すべての種類の試験に対して不十分である可能性があるため、拡張版として修正項目や追加項目が開発されている（例えば、SPIRIT-PRO（患者報告アウトカム）⁷⁾ や SPIRIT-Outcomes⁸⁾）。しかし、これまでに開発された拡張版のいずれも、代替エンドポイントを使用する試験に対する具体的かつ十分な指針を提供していない。

代替エンドポイントは、追跡期間の短縮、サンプルサイズの縮小、研究コストの削減などの効率化を図るため、全死亡率（all-cause mortality）などの試験において、対象アウトカムの代用として一般的に用いられている^{9,10)}。**表1**に試験における代替エンドポイントの例を示す。

疾患や健康分野、代替エンドポイントの定義にもよるが、17% から 78% の試験が主要アウトカムとして代替エンドポイントを用いている¹⁶⁻¹⁹⁾。しかし、対象アウトカムに関するデータが存在しない場合、代替エンドポイントの使用は試験の妥当性において議論の余地があり、臨床や政策決定において重要な制約となる可能性がある。つまり、代替エンドポイントを用いた試験は、主に試験の規模が小さいことや追跡期間が短いことが要因となり²⁰⁾、対象とするアウトカムに対する介入の有効性や効果、さらには有害事象について十分な情報を提供できない場合がある。その結果、代替エンドポイントを使用する際には、明確な声明と根拠を示し、その潜在的な限界について考察することが求められており、試験報告の改善が求められている^{19, 21-23)}。SPIRIT/CONSORT-Surrogate プ

表 1 | 臨床試験における代替エンドポイントの例 *

番号 (No)	項目 (Item)	例 1 ¹¹⁾ (Example 1 ¹¹⁾)	例 2 ¹²⁾ (Example 2 ¹²⁾)	例 3 ¹³⁾ (Example 3 ¹³⁾)
1	領域—代替エンドポイント	血圧	腫瘍反応	Body mass index (BMI)
2	測定変数または特定の測定値	昼間自由行動下収縮期血圧	RECIST (バージョン 1.1) に従い、独立した中央評価機関による造影 CT または MRI を用いた評価	電子カルテから得られた体重と身長から算出
3	特定の指標	ベースラインからの変化	時点における値	ベースラインからの変化
4	集計方法	連続アウトカム、平均値	二値アウトカム、頻度 (%)	年齢および性別の BMI 中央値からの割合
5	時点	ランダム化から 2 か月後	中央値 15.3 か月	親の同意または組入れから 2 年後
6	著者によって示された対象アウトカム	脳卒中、冠動脈性心疾患、心不全、全死因死亡率	全生存率	糖尿病、肝疾患、喘息、心疾患、がん、健康関連 QOL の低下、行動問題、心理社会的機能障害

*: 表の最初の 5 行は、定義されたアウトカムの中核的要素を Butcher ら⁸⁾, Chan ら²⁾, Mayo-Wilson ら¹⁴⁾, Zarin ら¹⁵⁾ から引用した。

表 2 SPIRIT-Surrogate 拡張版で使用する用語集

用語 (Term)	定義 (Definitions)
複合アウトカム	2 つ以上の複合アウトカム (例: 死亡または非致死性の脳卒中となった参加者の割合) から構成されるアウトカム。構成要素によって指定されたイベントのいずれかを経験した参加者は、複合アウトカムを経験したとみなされる ²⁵⁾ 。
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials: 完了したランダム化比較試験の報告チェックリスト。
CONSORT-Surrogate	代替エンドポイントを主要アウトカムとして使用する試験を報告するために修正された CONSORT チェックリスト。
主要アウトカム	主要エンドポイントとも呼ばれる介入の効果、利益、または害を評価する際に試験チームが最も重要で実現可能であると考える事前定義された結果であり、サンプルサイズの計算や試験の結論に情報を提供する ^{26, 27)} 。
副次的アウトカム	追加の介入効果を測定するために、通常、試験プロトコルで事前に指定されたアウトカム ²⁸⁾ 。
SPIRIT	Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials: 試験プロトコルを報告するためのチェックリスト。
SPIRIT-Surrogate	代替エンドポイントを主要アウトカムとして使用する試験プロトコルを報告するために修正された SPIRIT チェックリスト
代替エンドポイント *†	試験で患者の感情、機能、または生存を直接測定する代わりに使用されるエンドポイント。代替エンドポイントは、主な関心のある臨床的利益自体を測定するのではなく、疫学的、治療的、生理病理学的、またはその他の科学的証拠に基づいて、その臨床的利益または害を予測することが期待される ⁹⁾ 。
対象アウトカム	試験参加者、患者、臨床医、試験者、またはその他の利害関係者に関連し、直接関心があるアウトカム。

*: SPIRIT/CONSORT-Surrogate 拡張版プロジェクトでは、e-Delphi と e-survey を含む調査により、試験参加者、臨床医、規制当局、資金提供者といった様々な利害関係者の間で代替エンドポイントの定義が検討された。この調査の結果と定義に関する考察は、別紙で詳細に報告されている²⁹⁾。

†: 「surrogate」と共に用いられる他の専門用語は、「outcome」「marker」「measure」「observation」「parameter」である。また、「early」「replacement」「proxy」「substitute」とも表される。

プロジェクトでは、代替エンドポイントを用いた試験報告が困難である現状を踏まえ、主要アウトカムとして代替エンドポイントを用いた試験報告のための SPIRIT および CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) の拡張版を開発することを目的とした (動画 1 ※)。CONSORT-Surrogate 拡張版は、Manyara *et al.*²⁴⁾ にて紹介されているため、本論文では SPIRIT-Surrogate 拡張版について紹介する。表 2 に、この拡張版を適用する際に著者が使用すべき代替エンドポイントの定義などの用語集を示す。

要約ポイント

- 特に医薬品や生物製剤の承認審査や医療技術評価において、目標とするアウトカムの代替となる代替エンドポイントに依存したランダム化比較試験はますます一般的になってきている。
- 試験における代替エンドポイントの使用は、介入の有効性や対象アウトカムに対する有効性の主張という点で誤解を招く可能性があり、また有害性に関する限られた情報しか提供しない可能性もある
- 本論文では、SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) -Surrogate 拡張版について説明する。このガイドラインは、主要アウトカムとして代替エンドポイントを用いた試験プロトコルの報告を改善し、その結果、より良い患者ケア、医療の意思決定、および政策に情報を提供することを目的としたものである。
- 試験著者、ジャーナル編集者、査読者は、SPIRIT-Surrogate 拡張版を用いて、関連するプロトコルの報告を改善し、完全性、透明性、方法の再現性、所見の有用性を高めるべきである。

SPIRIT-Surrogate の範囲と使用法【Scope and use of SPIRIT-Surrogate】

Box1 に SPIRIT-Surrogate 拡張版の適用範囲と使用法の概要を示す。この拡張版は、代替エンドポイントの定義方法にかかわらず、主要アウトカムとして代替エンドポイントを使用するすべての試験の種類とフェーズのプロトコルを報告することを目的としている。さらに、代替エンドポイントが複合アウトカムの一部である場合にも使用される。主要エンドポイントは介入を評価し、試験の結論を導き出す上で重要な役割を担っているため、本拡張版の焦点は主にこの点にある。本拡張版では、報告のために推奨される最小限の項目を提示しているが、著者は計画された試験の透明性を高める追加情報を含めることが推奨される。本拡張版は、推奨項目に沿うようにデザインや計画を修正することを試験チームに義務付けるものではない。その代わり、著者は計画内容を明確に記述する一方で、可能な限りすべての項目の実施を強く検討すべきである。Box 1 に本拡張版の適用範囲と適用に関する詳細を示し、付録の A1 ※に本拡張項目の参考となる試験プロトコルにおける代替エンドポイントのデザインと報告における主要な方法論的考察を示す。

Box 1

SPIRIT-Surrogate 拡張版の適用範囲と使用方法のまとめ【Summary of scope and use of the SPIRIT-Surrogate extension】

利用資格【Eligibility for use】

疾患や研究分野を問わず、主要アウトカムとして

代替エンドポイント（定義は問わない）を使用するあらゆる種類とフェーズの試験プロトコル。代替エンドポイントが主要複合アウトカムまたは複合尺度の一部である場合も含む。

最低条件【Minimum requirement】

この拡張版は、報告すべき最小限の項目であるが、著者は、調査結果の透明性と解釈を向上させるために、より多くの情報を提供することができる。

代替検証法は対象外【Surrogate validation methods are out of scope】

使用または引用すべき代替検証方法や測定基準の評価は、本拡張版の範囲外である。しかし、研究者は、関連する項目の代替検証方法に関する論文を読むことが推奨される。

対象アウトカムのデータ【Target outcome data】

試験チームは、対象アウトカムのための検出力がない場合でも、（副次的アウトカムとして）対象アウトカムデータの収集を検討することが重要である。このようなデータは、代替エンドポイントの検証や潜在的な介入の有害性の把握に不可欠である。

報告項目の順序の柔軟性【Flexibility in order of reporting items】

各項目は、拡張版で提案された項目と異なるセクションで組み合わせたり、報告したりすることができる。特定の項目のセクションは推奨事項であり、要求事項ではない。

拡張項目の外挿【Extrapolation of extension items】

ランダム化比較試験用に開発されたものであるが、いくつかの項目は、非ランダム化試験、観察研究、代替エンドポイントを用いたその他の研究に関連する可能性がある。

SPIRIT=Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials.

SPIRIT-Surrogate 拡張版の開発【Development of the SPIRIT-Surrogate extension】

SPIRIT-Surrogate 拡張版の開発は、CONSORT-Surrogate 拡張版と同時に行われ、EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency Of Health Research) Network の健康報告ガイドライン開発ガイダンスを参考に、4つの段階を踏んで行われた³⁰⁾。この開発はEQUATOR Networkのウェブサイトに登録され³¹⁾、プロトコルが公表された³²⁾。第1段階では、現在の文献から代替エンドポイントを用いた試験の報告項目を統合し、代替評価指標の専門家を特定することを目的とした文献レビュー (scoping review) と、e-Delphi 調査に招待するための主要アウトカムとして代替エンドポイントを用いた最近の試験の試験責任医師を特定すること (targeted review) を行った。文献レビューのプロトコルは他で発表されている³³⁾。scoping review は2022年3月から5月にかけて実施され、スクリーニングの結果90件の文献が含まれた。定義、限界、受容性、ガイダンスに関するデータが抽出され、17の試験報告項目の作成に使用された。作成された17の項目を含む scoping review の結果は、別の場所で発表されている²⁰⁾。プロジェクトチームによる議論の結果、9つの項目がe-Delphi 調査での評価対象として取り上げられた。

調査の第2段階では、潜在的な報告項目の重要性を評価するために、2ラウンドのe-Delphi 調査が行われた。調査は9段階のリッカート尺度 (1~3: 重要ではない, 4~6: 重要だが必須ではない, 7~9: 重要) を使用した。これは、COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) イニシアチブ (<https://www.cometinitiative.org/delphimanager/>) によって管理されている。DelphiManager ソフトウェア (バージョン 5.0) を用いて実施された。第1ラウンドは

8月24日から2022年10月10日まで、第2ラウンドは10月31日から2022年12月11日まで行われた。参加者は、文献レビューの関連論文の著者やプロジェクトチームの専門家へのコンタクト、学会や会議での募集、ソーシャルメディア、専門組織およびネットワークを通じての募集など、様々な方法を通じて特定された。(補足資料 (謝辞) ※)。

合計212名の有資格者が調査に参加するために登録され、195名(92%)が第1ラウンドで、176名(83%)が第2ラウンドで評価を提供した。参加者は30か国から集められ、試験責任医師、方法論者、管理者、臨床医、医療従事者、統計学者、代替コンテンツの専門家、ジャーナル編集者、患者や一般市民のパートナー、規制当局、医療技術評価の専門家、倫理委員会、資金提供委員など、多様な利害関係者を代表しており、26以上の疾患・研究分野から学際的な代表者が含まれていた (付録表 A2, A3, A4, A5 に参加者の特徴を示す※)。

コンセンサスの閾値は、過去の拡張版に基づいて事前に定義され、次のように分類された: 選抜のためのコンセンサス (70% 以上のスコアが7~9, 15% 未満のスコアが1~3)、除外のためのコンセンサス (70% 以上のスコアが1~3, 15% 未満のスコアが7~9)、選抜または除外のためのコンセンサスなし (どちらの閾値も満たさない)³²⁾。第1ラウンドでは9項目、第2ラウンドでは10項目がSPIRIT-Surrogate 拡張版のために評価された (第1ラウンドで参加者から1項目の追加が提案された)。第1ラウンドでは6項目、第2ラウンドではさらに1項目がコンセンサスの閾値に達した。しかし、3つの項目については、両ラウンドともコンセンサスに達しなかった。付録表 A6 ※に詳細を示す。

研究フェーズ3では、2023年3月13日~14日に、英国グラスゴー大学にてZoomを利用したハイブリッド・コンセンサス・ミーティングが開催された。会議の代表者は、プロジェクトチームメンバー (13名) とe-Delphi 調査に参加したステークホルダー (20名) から選ばれたグループから構成された。会議では、e-Delphi 調査でコンセンサスに至らなかった3項目について、プラットフォーム (www.mentimeter.com) を用いた投票が行われた。コンセンサスとは、参加者の70% 以上が、項目を含めるか除外するかのいずれかに投票することである。その結果、3つ

表 3-1 SPIRIT 2013 の項目と SPIRIT-Surrogate 拡張項目の比較

セクション / 項目 (Section/item)	項目番号 (Item No)	SPIRIT 2013 項目 (SPIRIT 2013 items)	SPIRIT-Surrogate 項目 (SPIRIT-Surrogate items)
行政情報 [Administrative information]			
タイトル	1	試験デザイン, 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	-
試験登録	2a	臨床試験の識別子と登録名。未登録の場合は, 登録予定の登録機関名	-
	2b	世界保健機関 (WHO) 試験登録データセットからの全項目	-
プロトコルバージョン	3	日付とバージョン識別	-
資金	4	財政的, 物質的, その他の支援源とその種類	-
役割と責任	5a	プロトコル作成者の氏名, 所属, 役割 -	-
	5b	試験依頼者の氏名と連絡先	-
	5c	研究計画, データの収集・管理・分析・解釈, 報告書の作成, および報告書の出版に向けた提出の決定における, 研究スポンサーおよび資金提供者がいる場合はその役割 (これらの活動に対する最終的な権限を有するかどうかも含む)	-
	5d	調整センター, 運営委員会, エンドポイント判定委員会, データ管理チーム, その他臨床試験を監督する個人またはグループ (該当する場合) の構成, 役割, 責任 (データモニタリング委員会については項目 21a を参照)	-
はじめに [Introduction]			
背景と目的 [Background and objectives]	6a	各介入の有益性と有害性を検討した関連研究 (公表および未公表) の要約を含む, 研究課題と試験を実施する正当性の記述	8.1 (a) 主要アウトカムが代替エンドポイントであること, および (b) 介入効果が代替される対象アウトカムの明記
	6b	比較対象の選択に関する説明	
目的	7	具体的な目的または仮説	
試験デザイン	8	試験の種類 (例: 並行群, クロスオーバー, 要因, 単一群), 割付比率, 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	
方法: 参加者, 介入, アウトカム [Methods: participants, interventions, and outcome]			
研究設定	9	試験設定 (地域診療所, 大学病院など) およびデータ収集国のリストの記述。試験実施施設のリストが入手できる場所への言及	-
参加資格	10	参加者の選択基準および除外基準。該当する場合は, 研究施設および介入を実施する個人の適格基準 (例えば, 外科医, 心理療法士, 臨床心理士など)	-
介入	11a	いつ, どのように実施するかを含め, 再現可能な各グループの介入の十分な詳細	-
	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)	-
	11c	介入プロトコルの遵守を向上させるための戦略, および遵守をモニタリングするための手順 (例: 錠剤の返却, 臨床検査)	-
	11d	関連する併用治療および試験中に許可または禁止される介入	-

表 3-2 SPIRIT 2013 の項目と SPIRIT-Surrogate 拡張項目の比較

セクション / 項目 (Section/item)	項目番号 (Item No)	SPIRIT 2013 項目 (SPIRIT 2013 items)	SPIRIT-Surrogate 項目 (SPIRIT-Surrogate items)
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), 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。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を強く推奨	12.1 代替エンドポイントを主要アウトカムとして使用する実務的または科学的な理由の記述
			12.2 他にどのような代替エンドポイントが検討されたか, また現在のエンドポイントが選択された理由の記述
			12.3 選択された代替エンドポイントの正当性: (a) 代替エンドポイントの妥当性の根拠 (または根拠の欠如), および (b) 使用される状況 (介入, 疾患, 集団など) に固有の妥当性の根拠 (または根拠の欠如)
参加者のタイムライン	13	参加者の登録, 介入 (ランダム化とウォッシュアウトを含む), 評価, 来院のタイムスケジュール。概略図を強く推奨 (図参照)	-
サンプルサイズ	14	研究目的を達成するために必要な推定参加者数とその決定方法 (サンプルサイズの計算を裏付ける臨床的および統計的仮定を含む)	14.1 代替エンドポイントへの最小限の効果が対象アウトカムへの利益を予測することを示すためにサンプルサイズを推定するかどうかの明記
募集	15	目標サンプル数を達成するために十分な参加者登録を行うための手法	-
方法: 介入の割付け (対照試験の場合) [Methods: assignment of interventions (for controlled trials)]			
割り付け: [Allocation:]			
シーケンス生成	16a	割付けシーケンスの生成方法 (例: コンピュータで生成した乱数), および層別化のための因子のリスト。ランダム化シーケンスの予測可能性を減少させるため, 計画された制限 (例: ブロッキング) の詳細は, 参加者の登録または介入を割り当てる者が利用できない別の文書で提供されるべき	-
割付け秘匿方法	16b	割付けシーケンスを実施する仕組み (例: 中央電話; 連番を付けた不透明な封をした封筒), 介入が割り当てられるまでシーケンスを秘匿する手順の記述	-
実施	16c	誰が割り付けシーケンスを作成し, 誰が参加者を登録し, 誰が参加者を介入に割り付けるのか	-
盲検化 (マスキング)	17a	介入への割付け後, 誰が盲検化されるのか (例: 試験参加者, 医療提供者, アウトカム評価者, データ解析者), またその方法	-
	17b	盲検化されている場合, 盲検化を解除することが許される状況, および試験中に参加者に割り当てられた介入を明らかにする手順	-
方法: データの収集, 管理, 分析 [Methods: data collection, management, and analysis]			
データ収集方法	18a	アウトカム, ベースライン, その他の試験データの評価と収集の計画 (データの質を向上させるための関連プロセス (例: 重複測定, 評価者のトレーニング), 試験器具 (例: 質問票, 臨床検査) の説明, 信頼性と妥当性がわかっている場合はその説明も含む)。プロトコルに記載されていない場合は, データ収集用紙の所在を言及	-

表 3-3 SPIRIT 2013 の項目と SPIRIT-Surrogate 拡張項目の比較

セクション / 項目 (Section/item)	項目番号 (Item No)	SPIRIT 2013 項目 (SPIRIT 2013 items)	SPIRIT-Surrogate 項目 (SPIRIT-Surrogate items)
	18b	介入を中止した、または介入プロトコルから逸脱した参加者のために収集される結果データのリストを含む、参加者の定着と完全なフォローアップを促進する計画	-
データ管理	19	データ入力、コード化、セキュリティ、保管に関する計画 (データの質を高めるための関連プロセスを含む) (例: 二重データ入力、データ値の範囲チェック)。データ管理手順の詳細がプロトコルに記載されていない場合、どこに記載されているかを言及	-
統計的手法	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。プロトコルにない場合、統計解析計画の詳細がどこに記載されているかを言及	-
	20b	追加解析の方法 (サブグループ解析や調整解析など)	20b.1 対象アウトカムに関する現在の調査結果を検証するために、その後の分析 / 研究を実施する計画を記述
	20c	プロトコルの非遵守に関連する解析対象集団の定義 (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)	-
方法: モニタリング [Methods: monitoring]			
データモニタリング	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、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	-
	21b	中間解析と試験中止のガイドラインの記述 (誰がこれらの中間解析結果にアクセスし、試験中止の最終決定を下すかを含む)	-
有害性	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	22.1 代替エンドポイントの使用を考慮した試験設計 (サンプルサイズと追跡期間を含む) が、試験対象の介入の潜在的有害性を適切に捉えているかどうかについてコメント
監査	23	試験実施状況を監査する頻度と手順 (該当する場合)、そのプロセスが試験責任医師や試験依頼者から独立しているかどうか	-
倫理と普及 [Ethics and dissemination]			
研究倫理承認	24	研究倫理委員会 / 施設審査委員会 (REC / IRB) の承認を求める計画	-
プロトコルの修正	25	プロトコルの重要な変更 (例: 適格基準、アウトカム、解析の変更) を関係者 (例: 試験責任医師、REC / IRB、試験参加者、試験登録、ジャーナル、規制当局) に伝達する計画	-
同意または承諾	26a	誰が試験参加候補者または承認された代理人からインフォームド・コンセントまたは同意を得るのか、またその方法 (項目 32 を参照)	26a.1 試験参加者が参加するかどうか、またその場合どのように参加し、試験が代替エンドポイントを用いて介入の効果を評価するために設計されていることを登録前に知らせるかを記述
	26b	該当する場合、補助的研究における参加者データおよび生物学的検体の収集および使用に関する追加の同意規定	-
守秘義務	27	試験前、試験中、試験後の秘密を守るために、参加候補者および登録された参加者の個人情報がどのように収集、共有、維持されるか	-

表 3-4 SPIRIT 2013 の項目と SPIRIT-Surrogate 拡張項目の比較

セクション / 項目 (Section/item)	項目番号 (Item No)	SPIRIT 2013 項目 (SPIRIT 2013 items)	SPIRIT-Surrogate 項目 (SPIRIT-Surrogate items)
利益申告	28	試験全体および各試験実施施設の試験責任医師の金銭的利益およびその他の競合利益	-
データへのアクセス	29	誰が最終的な試験データセットにアクセスできるかの記述、および試験責任医師のアクセスを制限する契約上の合意の開示	-
補助的ケアと試験後のケア	30	該当する場合、補助的なケアや試験後のケア、試験参加によって損害を被った人への補償に関する規定	-
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）	-
	31b	執筆資格のガイドラインおよび専門家による使用目的	-
	31c	該当する場合、プロトコル全体、参加者レベルのデータセット、および統計コードへの一般公開を許可する計画	31c.1 試験で代替データと対象アウトカムデータを収集する場合、将来の二次研究のためのデータのオープンアクセスの取り決めに記述
付録 [Appendices]			
インフォームド・コンセント	32	参加者および承認された代理人に提供される同意書およびその他の関連文書のモデル	-
資料			
生物学的検体	33	該当する場合、今回の臨床試験および将来の補助的研究における遺伝学的または分子学的分析のための生物学的検体の採取、検査室での評価及び保管の計画	-

付録 2 に SPIRIT 2013 と SPIRIT-Surrogate を組み合わせたチェックリストを示した。これらは個別にダウンロードして記入することが可能。

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

の項目はすべて含めることでコンセンサスを得た（付録表 A7 ※）。コンセンサスに達した項目については、最終的なチェックリスト項目の文言の統合と洗練について会議代表者がさらに議論し、e-Delphi 調査から寄せられた自由記述コメントを検討した。

フェーズ 4 はプロジェクト開始以来継続されており、拡張機能の普及と実施を含む知識の翻訳が含まれる。普及活動には、プロジェクトを推進するための短い記事の出版³⁴⁻³⁸⁾、プロトコルの公表³²⁻³³⁾、様々な会議やカンファレンスでのプレゼンテーションが含まれる。最後に、完成したチェックリストを、少なくとも 1 つの試験を実施した経験のある 8 人の試験責任医師に、公表されたプロトコルを提供し、拡張項目が報告されているかどうかを記してもらうことにより、パイロットテストを行った。すべての項目が明確であり、パイロットテスト後

の変更はなかった。

SPIRIT-Surrogate 拡張版の構成

【Structure of SPIRIT-Surrogate extension】

拡張版は、チェックリスト、説明、修正項目を明確にするための詳細化セクションおよび公表されているプロトコルでの使用例で構成されている。項目が変更されていない場合、読者は SPIRIT 2013 のチェックリストを使用すべきである²⁾。SPIRIT-Surrogate の 9 つの拡張項目それぞれについて、公表されている 11 のプロトコルから少なくとも 1 つの報告例を示す。これらのプロトコルは、BMJ オープンと Trials ジャーナルで 2017 年 1 月から 2022 年 6 月の間に発表された試験プロトコルの targeted review から特定された。実施例はそのまま引用し、実施例内の参考文献は上付き文字で「ref」と表記

している。一部の例では、模範例としての利用を向上させるため、引用文の末尾に角括弧内の用語や推奨事項を追加している。略語も、必要場合は引用例の中に明記した。プロトコルの例を使用することは、我々がその試験を支持することでも、評価された介入を支持することでもない。

さらに、この拡張機能を使用すべきすべての疾患および研究分野の例を特定し、網羅的に提供することは不可能である。したがって、試験チームは、各自の研究領域でどのようにこの項目を実施できるかの指針としてこの例を用いるべきである。とはいえ、ほぼすべての拡張項目で実施例が確認されていることから、関連するプロトコルで拡張項目を実施することが可能であることが示されている。

対象を絞ったプロトコルのレビューや同僚からの模範例の募集を含む広範な取り組みにもかかわらず、1つの項目（試験が代替エンドポイントを使用することを参加者に知らせること）を実施した具体例を見つけることができなかった。そこで、この項目（項目 26a.1）がどのように報告されうるかを示すために、公表されたプロトコルを修正した。この項目の性質を考慮し、本拡張版の共著者である患者

および一般のパートナー（DS, SM, RH, AW）は、参加者情報シートでこの項目を実施するための潜在的な構造を概念化し、例とともに草案作成に協力した。

SPIRIT-Surrogate 拡張版

【SPIRIT-Surrogate extension】

表 3 は、SPIRIT 2013 チェックリストと SPIRIT-Surrogate チェックリストの拡張項目を比較したものである。付録 2 ※は、SPIRIT 2013 と SPIRIT-Surrogate のチェックリストを統合したもので、この表は記入可能な文書としてダウンロードできる。

セクション 1: 管理情報（未修正）

【Section 1: Administrative information (unmodified)】

このセクションの全項目（項目 1, 2a, 2b, 3, 4, 5a, 5b, 5c, 5d）は変更なし— SPIRIT 2013²⁾ を参照。

セクション 2: 緒言（拡大）

【Section 2: Introduction (extended)】

項目 6a, 6b（背景と根拠）、7（目的）については SPIRIT 2013²⁾ を参照。

以下、次号へつづく

参考文献 [REFERENCES]

1. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, *et al.*: CONSORT Harms Group. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ* 2023; **381**: e073725. doi:10.1136/bmj-2022-073725
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. doi:10.1136/bmj.e7586
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; **310**: 2191-4. doi:10.1001/jama.2013.281053
4. Chalmers I, Glasziou P: Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9
5. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, *et al.*: Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014; **383**: 267-76. doi:10.1016/S0140-6736(13)62228-X
6. 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
7. Calvert M, King M, Mercieca-Bebber R, *et al.*: SPIRIT-PRO Extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials. *BMJ Open* 2021; **11**: e045105. doi:10.1136/bmjopen-2020-045105
8. 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
9. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (biomarkers, endpoints, and other tools) resource. 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/pdf/Bookshelf_NBK326791.pdf.
10. EUnetHTA. EUnetHTA 21 – Individual Practical Guideline Document D4.4 – OUTCOMES (ENDPOINTS), 2023.
11. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, *et al.*: RADIANCE-HTN investigators. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; **397**: 2476-86. doi:10.1016/S0140-6736(21)00788-1
12. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, *et al.*: Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021; **384**: 2371-81. doi:10.1056/NEJMoa2103695

13. Wright ME, Delacroix E, Sonnevile KR, *et al.*: Reducing paediatric overweight and obesity through motivational interviewing: study protocol for a randomised controlled trial in the AAP PROS research network. *BMJ Open* 2020; **10**: e035720. doi:10.1136/bmjopen-2019-035720
14. Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, Hong H, Canner JK, Dickersin K: MUDS investigators. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. *J Clin Epidemiol* 2017; **86**: 39-50. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.05.007
15. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC: The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med* 2011; **364**: 852-60. doi:10.1056/NEJMs1012065
16. Patel RB, Vaduganathan M, Samman-Tahhan A, *et al.*: Trends in Utilization of Surrogate Endpoints in Contemporary Cardiovascular Clinical Trials. *Am J Cardiol* 2016; **117**: 1845-50. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.021
17. Ciani O, Buyse M, Garside R, *et al.*: Meta-analyses of randomized controlled trials show suboptimal validity of surrogate outcomes for overall survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2015; **68**: 833-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.02.016
18. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, *et al.*: Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008; **299**: 2543-9. doi:10.1001/jama.299.21.2543
19. la Cour JL, Brok J, Gøtzsche PC: Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ* 2010; **341**: c3653. doi:10.1136/bmj.c3653
20. Manyara AM, Davies P, Stewart D, *et al.*: Definitions, acceptability, limitations, and guidance in the use and reporting of surrogate end points in trials: a scoping review. *J Clin Epidemiol* 2023; **160**: 83-99. doi:10.1016/j.jclinepi.2023.06.013
21. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS: Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health* 2017; **20**: 487-95. doi:10.1016/j.jval.2016.10.011
22. Ciani O, Buyse M, Garside R, *et al.*: Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013; **346**: f457. doi:10.1136/bmj.f457
23. Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S: Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment. *BMJ* 2021; **374**: n2191. doi:10.1136/bmj.n2191
24. Manyara AM, Davies P, Stewart D, *et al.*: Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORTSurrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ* 2024; **386**: e078524. doi:10.1136/bmj-2023-078524.
25. Ferreira-González I, Permyanor-Miranda G, Busse JW, *et al.*: Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007; **60**: 651-7, discussion 658-62. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.10.020
26. Butcher NJ, Mew EJ, Monsour A, Chan AW, Moher D, Offringa M: Outcome reporting recommendations for clinical trial protocols and reports: a scoping review. *Trials* 2020; **21**: 620. doi:10.1186/s13063-020-04440-w
27. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, *et al.*: Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA* 2022; **328**: 2252-64. doi:10.1001/jama.2022.21022
28. 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**: 814-22. doi:10.1001/jama.2013.879
29. Ciani O, Manyara AM, Davies P, *et al.*: A framework for the definition and interpretation of the use of surrogate endpoints in interventional trials. *eClinical Medicine* 2023; **65**: 102283. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102283
30. 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
31. EQUATOR. CONSORT-SURROGATE – CONSORT extension for trials using surrogate primary endpoints 2022. <https://www.equator-network.org/library/reporting-guidelines-underdevelopment/reporting-guidelines-under-development-for-clinicaltrials/#SURROGATE>.
32. Manyara AM, Davies P, Stewart D, *et al.*: Protocol for the development of SPIRIT and CONSORT extensions for randomised controlled trials with surrogate primary endpoints: SPIRIT-SURROGATE and CONSORT-SURROGATE. *BMJ Open* 2022; **12**: e064304. doi:10.1136/bmjopen-2022-064304
33. Manyara AM, Davies P, Stewart D, *et al.*: Scoping and targeted reviews to support development of SPIRIT and CONSORT extensions for randomised controlled trials with surrogate primary endpoints: protocol. *BMJ Open* 2022; **12**: e062798. doi:10.1136/bmjopen-2022-062798
34. Ciani O, Manyara A, Taylor RS: Need for better reporting of trials with surrogate endpoints: SPIRIT/CONSORT-SURROGATE extensions. *J Epidemiol Community Health* 2022; **76**: 769-70. doi:10.1136/jech2022-219294
35. Ciani O, Manyara AM, Chan A-W, Taylor RS, SPIRIT-SURROGATE/CONSORT-SURROGATE project group. Surrogate endpoints in trials: a call for better reporting. *Trials* 2022; **23**: 991. doi:10.1186/s13063022-06904-7
36. Ciani O, Manyara AM, Taylor RS: Surrogate endpoints in trials-a call for better reporting. *BMJ* 2022; **378**: o1912. doi:10.1136/bmj.o1912
37. Ciani O, Manyara AM, Taylor RS: Surrogate end points in cardiothoracic trials: a call for better reporting and improved interpretation of trial findings. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; **62**: ezac449. doi:10.1093/ejcts/ezac449
38. Manyara AM, Ciani O, Taylor RS: A call for better reporting of trials using surrogate primary endpoints. *Alzheimers Dement (N Y)* 2022; **8**: e12340. doi:10.1002/trc2.12340