

Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration の和訳 (2)

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.

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 8.1

【SPIRIT-Surrogate extension item 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、(b) 介入効果が代替される対象アウトカムを明記する。

この項目は、項目 6a, 7, または 8 で報告する場合がある。

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 8.1 の例

例 1

「高血圧のさまざまなモデルにおいて、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) [muscle sympathetic nerve activity; MSNA] の主な刺激である間欠的低酸素症だけが、海馬の神経新生調節を引き起こす。ヒトでは、間欠的な低酸素曝露により、2 週間後と 4 週間後に日中の MSNA の増加が誘発される。この交感神経緊張の亢進は、90 年代初頭に OSA における高血圧のメカニズムとして示唆された。したがって、MSNA 測定は、心血管アウトカムの代替マーカーとして OSA 治療の効果を示す上で特に興味深いものである」³⁹⁾ (著者は、代用される対象アウトカムを具体的に示すべきである)。

例 2

「主要目的: 臨床的改善と主要アウトカムの代替パラメータとして、PaO₂/FiO₂ [動脈酸素分圧 / 分画吸入酸素] (P/F) 比を用いる⁴⁰⁾」。

例 3

「試験デザイン: 治療中およびその後の最長 14 日間の集中治療中の sequential organ failure assessment (SOFA) スコアの平均値 (少なくとも 2 つの個別値) を代替アウトカム (主要エンドポイント) として用いる。副次的アウトカム指標には 30 日死亡率と 90 日死亡率が含まれる」⁴¹⁾。(著者は、代替される対象アウトカムを具体的に示すべきである)。

解説

試験プロトコルの紹介は、現在のエビデンスと知識との間のギャップが埋められつつあるという二要約したものである^{42, 43)}。これにより、ジャーナル編集者や査読者は、計画された試験の重要性を評価することができる⁴²⁾。プロトコルの

背景のセクションは、試験報告書の導入のセクションとほぼ同じであるが、臨床試験の根拠を説明するためにより長くなる可能性がある⁴²⁾。したがって、著者は、代替エンドポイントの使用と、予測または代替される対象アウトカムについて明確にしておかなければならない。SPIRIT 2013 の項目 6a (例 1)、項目 7 (例 2)、項目 8 (例 3) のように、関連する項目で報告することもできる。それが報告される場合、著者は代替 (項目の 8.1 (a) 部) と対象アウトカム (項目の 8.1 (b) 部) の両方について、明確かつ詳細に説明することを確実に行うべきである。

セクション 3a: 方法 - 参加者, 介入, 結果

【Section 3a: Methods—participants, interventions, and outcomes】

アウトカム (拡張) 【Outcomes (extended)】

SPIRIT2013 項目 12 【SPIRIT 2013 item 12】

主要アウトカム、副次的アウトカム、その他のアウトカムには、具体的な測定変数 (例: 収縮期血圧)、解析指標 (例: ベースラインからの変化、最終値、イベント発生までの時間)、集計方法 (例: 中央値、割合)、および評価時点の情報を含める。

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が強く推奨される (SPIRIT 2013²⁾ および SPIRIT-Outcomes 拡張版⁸⁾ 参照)。

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 12.1

【SPIRIT-Surrogate extension item 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を述べる。

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 12.2

【SPIRIT-Surrogate extension item 12.2】

他にどのような代替エンドポイントが検討され、なぜ現在のものが選択されたかを述べる。

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 12.3

【SPIRIT-Surrogate extension item 12.3】

選択した代替エンドポイントの正当性の根拠: (a) 代替エンドポイントの妥当性が検証されている (または検証されていない) という証拠。(b) その妥当性が、使用する状況 (例: 介入、疾患、対象集団) に特有である (または特有でない) という証拠。

Examples of SPIRIT-Surrogate item 12.1

SPIRIT-Surrogate 項目 12.1 の例

例 1: 作用メカニズムの研究

「我々の研究は、CFR（冠血流予備能）機能などの心血管代理パラメータに焦点を当てたものであり、アウトカム試験の代わりとすることはできないが、CXCR2（ケモカイン受容体）阻害の心血管作用の潜在的メカニズムについての洞察を得ることができる⁴⁴⁾。

例 2: フェーズ 3 試験の実施に関する情報提供

「MRD（微小残存病変）陰性の短期エンドポイント（代替エンドポイント）は、フェーズ 3 試験への継続が有意義かどうかを判断するために評価される⁴⁵⁾」（この例では筆者が「代替エンドポイント」という用語を追加しており、その使用を推奨する）。

解説

代替エンドポイントに関連する限界を考慮し、著者は読者に代替エンドポイントを使用する実務的または科学的根拠を説明すべきである。代替エンドポイントを使用する主な理由は、試験の効率性である。すなわち、対象アウトカムを使用する場合よりもサンプルサイズが小さく、追跡期間が短いことである。この効率性は、対象アウトカムに基づいた情報を将来の試験に向けて得ることを目的とした初期段階の試験には理想的である。さらに、主要疾患の予防を目的とした試験では、対象アウトカムを観察または測定するために長いフォローアップ期間が必要となる場合がある。また、希少疾患の試験では、小規模な試験集団を利用できる場合が多い²⁰⁾。規制当局の承認設定において、代替エンドポイントは、重篤な疾患や生命を脅かす疾患など、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患に対する介入の迅速承認や早期承認の一環として広く用いられてきた^{9, 46)}。また、特定の介入の状況によっては、対象アウトカムが必ずしも適切とは限らない。例えば、小児臨床試験では、参加者による報告アウトカムを取得することが困難な場合があり⁴⁷⁾、新生児や非常に幼い子ども（7歳未満）では観察者による報告アウトカムが必要である。ここで述べた実務的または科学的な理由は²⁰⁾、代替エンドポイントを使用するすべてのケースを網羅するものではない。

この項目を報告することで、主要アウトカムとして代替エンドポイントを使用する予備的な正当性が読者に示され、試験の意義が明確になる。それでもなお、著者は選択した代替エンドポイントの正当性について議論すべきである（次の項目を参照）。

SPIRIT-Surrogate 項目 12.2 の例

「この研究では、介入効果の唯一の〔代替エンドポイント〕指標として BMI〔肥満度指数〕を用いている。BMIに加え、他の臨床バイオマーカー（例：ヘモグロビン A1c（HbA1c）や血圧）を用いることも検討したが、EHR〔電子健康記録〕データでは欠落していることが多く、研究または家族自身がその費用を負担しなければならない場合もある。また、自己申告による食事摂取量測定や加速度計による身体活動量の測定も検討した。しかし、予算を考えると、これらは財政的に現実的でなかった。また、評価を追加することが負担となり、試験への登録やその後の継続が阻害されるのではないかという懸念もあった¹³⁾。（この例では筆者が角括弧内の言葉を追加しており、この項目を報告する際にはその使用を推奨する）

解説

アウトカムの選択は、試験デザインの重要なステップである^{48, 49)}。SPIRIT 2013 のチェックリストでは、アウトカムの完全なたちでの定義、選択したアウトカムの根拠の説明、主要アウトカムの数を最小限に抑えることが推奨されている²⁾。過去 10 年間にわたり、コアアウトカムセットの開発により、介入有効性試験全体で測定できるコンセンサス主導のアウトカムが提供されてきた^{50, 51)}。これらは有用ではあるが、すべての疾患領域や試験デザイン（例：初期フェーズのコアアウトカムセットが不足している）に対してのコアアウトカムセットはまだ開発されておらず、時には主要アウトカムがコアアウトカムセットに含まれないこともある⁵¹⁾。例えば、初期フェーズの試験では、主要アウトカムの結果ではなく、代替エンドポイントを用いて有効性を評価する場合がある⁵²⁾。

コンセンサスに基づく体系的なアウトカムの選定（例えば、コアアウトカムセットにおける厳格な手順）を経ていないアウトカムを使用する場合、

正当な理由なく代替エンドポイントを選択するリスク（すなわち、「恣意的な選択（cherry picking）」）がある。したがって、試験チームは、代わりとなる代替エンドポイントを検討し、どのような要因から現在のエンドポイントを選択したのかを明確にすべきである。このような対応を取ることで、試験の透明性が向上し、将来の研究において代替エンドポイントの利点や限界を適切に解釈するための手がかりを得られる。この項目の報告は、使用する代替エンドポイントによって異なる。一部のケースでは、選択の理由が実務的なものである（例として示したケースなど）ため、前の項目（項目 12.1）と併せて報告することが適切である。一方で、代替エンドポイントの選択が科学的根拠（効果量や代替エンドポイントの妥当性など）に基づいている場合は、次の項目（項目 12.3）と併せて報告することが適切である。

SPIRIT-Surrogate 項目 12.3 の例

例 1

「IMPROVE-CKD 試験の主要アウトカムは、炭酸ランタン群とプラセボ群にランダムに割り付けられる。そしてそれはすなわち、96 週後の大動脈コンプライアンス（頸動脈—大腿動脈 PWV（脈波伝播速度）で測定）の変化である。高リン血症は動脈コンプライアンスの低下と関連しており、複数の研究で血清リン酸と PWV の間に正の相関関係があることが報告されている。PWV は動脈コンプライアンスの測定に用いられており、心血管系の罹患率と死亡率の有効な代用指標と考えられている。また、PWV は CKD（慢性腎臓病）の病期と相関があり、CKD が進行するにつれて増加する」⁵³⁾（観察研究からのエビデンスの使用は、代替エンドポイントの妥当性を証明するには不十分である。）

例 2

「主要有効性エンドポイントは、ベースラインから 2 か月後までの昼間自由行動下収縮期血圧の変化である。収縮期血圧は、613,815 名の参加者を対象とした 123 の血圧降下薬試験のメタ解析に基づいて、心血管に關係する病氣と死亡の予測に有効な代替エンドポイントであり、収縮期血圧の治療効果と心血管イベントとの間に強い関連があることが示された⁵⁴⁾。特にメタ回帰では、主要心血管イベント（ P

<0.0001 ）、脳卒中（ $P < 0.0001$ ）、心不全（ $P < 0.0001$ ）、全死亡（ $P = 0.014$ ）の相対的リスクの減少は、収縮期血圧の低下の大きさに比例することが示された。しかし、様々な疾患に対するリスク低減効果は薬剤の種類によって異なっており、腎除神経を用いた場合にも心血管イベントや死亡における有益性を予測するための血圧降下の有効性を確立するためには、さらに多くのエビデンスが必要である。」（この例は、発表された試験¹¹⁾から拡張版著者が記述したもので、試験レベルの妥当性の報告を示すために、試験で引用されたメタアナリシス⁵⁴⁾を用いている。）

解説

代替エンドポイントは、使用前に妥当性評価を行うべきである。妥当性評価とは、代替エンドポイントに対する介入の効果が、対象アウトカムに対する介入の効果を予測することを確認するためのプロセスである^{55,56)}。だがここでは、代替エンドポイントの検証方法⁵⁵⁻⁶⁵⁾、妥当性のエビデンスを評価するためのフレームワーク^{21,66-68)}、代替エンドポイントの検証プロセスを報告するための最近のチェックリストに関する論文を読者に紹介する⁶⁹⁾。

簡単に言うと、代替の妥当性評価は、代替エンドポイントと対象アウトカムの強い関連（いわゆる個人レベルの関連）を示し、代替に対する治療効果が対象アウトカムに対する治療効果と強い相関があること（いわゆる試験レベルの関連）を示す必要がある^{55,56)}。例 1 は、脈波伝播速度（代替エンドポイント）と心血管系の罹患率および死亡率（対象アウトカム）との相関エビデンスを引用しているため、この最適なエビデンスレベルには達していない。対照的に、例 2 では、代替エンドポイント（収縮期血圧）と対象アウトカム（心血管イベントおよび全死因死亡）との間の治療効果の関連を正当化するために、ランダム化比較試験のメタアナリシスを用いている。代替エンドポイントの妥当性の強さを十分に判断するために、著者はいくつかの主要なメタ回帰指標を提供すべきである。具体的には、代替エンドポイントの治療効果と対象アウトカムとの間の線形関係を示す勾配係数（および 95% 信頼区間）、相関の強さを示すスピアマンの相関係数（ ρ ）または決定係数（ R^2 ）（個人レベルおよび試験レベル）、および代替エンドポイントの治療効果または予測区間（下記

14.1 項参照)である。血圧と心血管イベントのリスクに関するこれらの測定基準の指標は、Lassere らの論文に掲載されている⁷⁰⁾。

試験における代替エンドポイントの検証は十分に報告されていない。2005 年と 2006 年に発表された 626 件の試験を監査したところ、主要アウトカムとして代替エンドポイントを用いた 109 件の試験報告のうち 37 件 (34%) が代替エンドポイントの妥当性について論じていた⁷¹⁾。代替エンドポイントの検証研究がいくつか発表されているが、システマティックレビューの結果、代替エンドポイントと対象アウトカムとの間の治療効果に関する妥当性は、試験レベルでは比較的低いレベルであることが示された。試験で使用された代替エンドポイントの約半数 (52%) は、代替エンドポイントに対する治療効果と低い試験レベルの相関 ($r \leq 0.7$) を示し、対象アウトカムである全生存期間に対する治療効果と高い相関 ($r \geq 0.85$) を示したのはわずか 23% であった⁷²⁾。代替検証モデルでは、代替エンドポイントに対する効果が推定された新規試験において、対象アウトカムに対する治療効果を予測できることが多い。したがって、予測精度を定量化することは重要である⁶⁹⁾。モデルの予測性能とキャリブレーションを評価するためには、モデル適合後に発表された新しい試験や、個々の患者データがモデル推定に利用できなかった試験を用いた、一過性の交差的妥当性評価と外的妥当性評価が不可欠である⁷³⁾。この観察から、代替エンドポイントを使用する際には、代替エンドポイントの妥当性の根拠を明示すること、あるいはその欠如を明らかにする必要性が浮き彫りになった。長い間、検証のための多くの代替エンドポイントの統計的アプローチが提案されてきた (Box2)^{62, 78)}。代替エンドポイントの選択の基礎となる検証手法は、可能であれば、後に対象アウトカムへの影響を予測できるようにするために考慮される予測式を含め、明確に提示されるべきである。

特定の試験状況 (例:十分に類似した集団, 介入, 疾患, 対照, 設定) で確立された試験レベルの治療効果の妥当性は、他の試験には適用できないかもしれない²⁰⁾。例えば、全生存期間の代替エンドポイントとしての無増悪生存期間の妥当性を評価した研究のシステマティックレビューでは、試験レ

ベルの妥当性は、評価された介入、がんの局所性、がんの病期によって異なることが報告されている⁷⁹⁾。健康と死亡率を予測する肥満度の低下は、疾患や肥満に関連する合併症、その人の年齢、ベースラインの肥満度によって異なる^{80, 81)}。そのため、試験プロトコルでは、関連する文脈で使用される代替エンドポイントの妥当性を支持すべきである。例えば、例 2 では、異なる疾患に対する代替エンドポイントの妥当性が言及されているが、試験対象の介入に特異的であるというエビデンスの欠如が強調されている。

Box 2: 代替エンドポイント検証のための統計的アプローチの概要

過去 40 年間に出現した、治療効果評価における代替エンドポイントの妥当性を評価するための統計的手法と一般的なアプローチを厳選し、非網羅的に紹介。

ブレンティスの基準⁶¹⁾

1989 年に発表された先駆的な研究で、Prentice は有効な仮説検定外挿のための 3 つの基準 (代替エンドポイントに治療効果がないという帰無仮説を棄却することは、対象アウトカムに治療効果がないという帰無仮説を棄却することを意味する)を提案した:

- 代替エンドポイントが真のエンドポイントに及ぼす影響は、ランダム化群によって変化しない;
- 代替エンドポイントが真のエンドポイントに影響する;
- 代替エンドポイントに対する治療の効果は、真のエンドポイントに対する治療の平均効果を変える;

ブレンティスの基準は、概念的には依然として重要だが、実際の有用性は限られている。

主な層別化⁷⁴⁾

この方法は、代替エンドポイント評価の基礎となるのは因果効果であるべきで、因果効果とは、同じ個体群における潜在的アウトカムの治療群間の比較であると主張する。代替の妥当性には 2 つの要件が必要である。1 つ目は因果的必然性 (causal necessity) であり、これは治療が対象アウトカムに影響を与えるためには、まず治療が代替エンドポイントにも影響を与えていることが必要である

とする。2つ目は統計的な一般化可能性 (statistical generalizability) であり、これは将来の研究において代替指標のみが観察される場合でも、代替エンドポイントによって対象アウトカムを良好に予測できることを要求する。

メタ分析回帰に基づくアプローチ^{55,75)}

このアプローチは、多試験 (ランダム化試験) 設定における代替指標と対象アウトカムの2段階の共同モデリングに依存している。代替指標は、個々の患者レベルでの代替と対象アウトカム間の決定係数 (個人レベル R²) と、試験レベルでの代替指標と対象アウトカムに対する治療効果の決定係数 (試験レベル R²) に基づいて確立される。あるいは、代替閾値効果 (surrogate threshold effect) は、有意な治療効果が対象アウトカムにも存在すると結論付けるために、代替指標に必要な治療効果の最小レベルを定義する実用的な尺度として提案されている⁷⁶⁾。情報理論 (information theory) に基づくこれらのメタ分析法の拡張は、因果関係パラダイム (causal association paradigm) の下で望ましいアプローチとして提案されている⁷⁷⁾。

ベイジアンアプローチ

ベイジアンアプローチは、上記のすべての方法論に容易に適用できるが、最も一般的に使用されるモデルは、Daniels と Hughes⁷⁸⁾ によって提案されたメタ分析固定 (独立) 効果モデルと、対象アウトカムと代替エンドポイントに対する試験レベルの効果をモデル化するためのベイジアンランダム効果メタ分析である⁵⁹⁾。最近では、特に規制や償還の意思決定のために、代替指標と対象アウトカムに対する治療効果の関連を考慮したベイジアン多変量メタ分析法が提案されている⁵⁹⁾。

サンプルサイズ (拡張) 【Sample size (extended)】

SPIRIT 2013 項目 14 【SPIRIT 2013 item 14】

試験目的を達成するために必要な参加者数の見積もりとその決定方法 (サンプルサイズ算出の根拠となる臨床的・統計的仮定を含む)。

SPIRIT 2013²⁾ を参照

SPIRIT-Surrogate 拡張項目 14.1 【SPIRIT-Surrogate extension item 14.1】

代替エンドポイントに対する最小限の効果が、対象アウトカムに対する有益性を予測でき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を明確にする。

SPIRIT-Surrogate 項目 14.1 の例

例 1

「主要分析に必要なサンプル数の計算を行った。パイロット試験の結果から、3か月後の群間差は週25分 (SD [標準偏差] = 50) と予想され、ES [効果量] は0.5となる。天候によって屋外歩行 [代替エンドポイント] が制限されないと仮定すれば、5.5か月後にも同様のESが期待される。ベースラインから6か月後の涼しい天候の時に収集した加速度計/GPS [全地球測位システム] データに基づく、0~12か月間の比較では、ESが~10%減少し、0.4 (群間差20分/週, SD = 50) になると予想される。20分の差は、1週間の身体活動推奨量の10%を超えており、高齢者を、より高いHRQL [健康関連QOL: 対象アウトカム] に関連する、「座りがちな状態」から「低活動状態」へと移行させるのに役立つだろう。したがって、サンプルサイズの推定は、0.4という小さい方のESを検出することに基づいて行われる。パイロット研究では、0か月から6か月までの離脱はなかった。しかし、提案された研究では、グループベースの身体活動介入の研究で観察された離脱率に基づく0か月から6か月までの離脱率は5%、0か月から12か月までの離脱率は20%となった。ES = 0.4, タイプIエラーレベル = 0.05, タイプIIエラーレベル = 0.20, 参加者数/グループ数が等しく、消耗率が20%であるとする、サンプルサイズは合計240が必要である。⁸²⁾」 (この例では筆者が角括弧内の言葉を追加しており、この項目を報告する際にはその使用を推奨する。)

例 2

「検出力計算の前提 (6分間歩行距離の40m増加を [代替閾値効果] の臨床的に重要な改善の最小値とし、標準偏差 (SD) を80mとする) は、(1) 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした過去のランダム化臨床試験のメタ回帰 (HFpEF [駆出率保持心不全] 患者に関する同様のデータが存在しないため) およ

び (2) 試験運営委員会メンバー間の臨床的合意に基づく⁸³⁾。」(この例は、プロトコルでの使用を示すために使用された、完了した試験のものである。我々は、「臨床的に重要な改善の最小値」ではなく、「代替閾値効果」という用語を使用することを推奨する。)

解説

試験のサンプルサイズの決定は、適切に正当化されるべきであり、目標とする効果量の大きさや試験サンプルの脱落を考慮した情報を含め、適切に報告されなければならない^{2, 43, 84)}。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では、代替の有効性指標に基づいて目標効果量の選択を検討すべきである。試験データを用いて導き出された、対象アウトカムに対する有益性を予測する代替エンドポイントの一般的な最小効果は、「代替閾値効果」として知られている。しかしながら、代替閾値効果は全ての代替エンドポイントで利用できるわけではないので、代替の有効性の他の指標を用いる場合もある。例えば、提示された例⁸²⁾では、著者は横断的研究から得られた歩行と身体機能の間の用量反応分析を引用している⁸⁵⁾。

場合によっては、代替エンドポイントの妥当性に関する先行研究がないため、著者はサンプルサイズの算出に代替エンドポイントの妥当性評価指標を使用できないことがある。そのため、著者は代替エンドポイントの妥当性評価指標を用いなかった場合を明確にすべきである。さらに、代替エンドポイントは主に臨床試験の効率を高めるために使用されるため(すなわち、対象アウトカムを使用する臨床試験と比較してサンプル数が少ない)、著者は代替エンドポイントと対象アウトカムの両方のサンプルサイズを決定することが推奨される。対象アウトカムに対する治療効果に基づくサンプルサイズが、代替エンドポイントを用いた場合と同程度(またはそれ以下)であれば、主要アウトカムとして代替エンドポイントを選択することは十分に正当化されていると言えるだろう。さらに、対象アウトカムのデータが収集された場合、著者は代替エンドポイントを前向きに検証するか、他の研究者が同様の研究のためにデータにアクセスできるようにすることを考慮してもよい

であろう(下記項目 31c.1 参照)。

最後に、有効性の指標を用いるか否かにかかわらず、試験の報告段階では、著者は代替エンドポイントの使用とその既知の有効性との関連において所見を解釈する必要がある、これには、対象アウトカムに対する予測される効果と、その信頼区間に反映される不確実性がどのように導き出されるかが含まれる(CONSORT-Surrogate 参照)。

セクション 3c: 方法 - データ収集, 管理, 分析

【Section 3c: Methods—data collection, management, and analysis】

統計手法 (拡張) 【Statistical methods (extended)】

SPIRIT2013 項目 20a 【SPIRIT 2013 item 20a】

主要アウトカムと副次的アウトカムを分析するための統計的手法。プロトコルにない場合は、統計解析計画の詳細がどこに記載されているかを参照すること。SPIRIT2013²⁾を参照

SPIRIT 2013 項目 20b 【SPIRIT 2013 item 20b】

追加解析の方法(サブグループ解析や調整解析など)。SPIRIT 2013²⁾を参照

SPIRIT- Surrogate 拡張項目 20b.1

【SPIRIT-Surrogate extension item 20b.1】

目標とする結果に関する現在の知見を検証するために、その後の分析/調査を実施する計画を明記する。

SPIRIT 2013 項目 20c 【SPIRIT 2013 item 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: 多重補完法)。SPIRIT 2013²⁾を参照

SPIRIT-Surrogate 項目 20b.1 の例

例 1: 進行中の試験の報告

「SLE (全身性エリテマトーデス) に対する有効性を示すことができなかった臨床試験の多さや新規治療薬の少なさを考慮すると、病気をコントロールするためには、相補的な効果を持つ生物学的療法を組み合わせる必要があるかもしれない。この試験の結果が有望であれば、臨床アウトカムの改善を検出するのに十分な検出力を有する大規模試験

が必要となる。実際、ベリムマブ投与後にリツキシマブを投与することで、ベリムマブ単独投与と比較してさらなる利益が得られるかどうかを検証する大規模試験（BLISS BELIEVE NCT03312907）がすでに進行中である。」⁸⁶⁾

例 2: 副次的アウトカムとして収集された対象アウトカムの分析

「ランダム化された参加者を比較するすべての副次的エンドポイント解析は、主要（代替）エンドポイントである PFS（無増悪生存期間）と同時に評価される。MRD（微小残存病変）が検出されない参加者の割合は、オビヌツズマブによる集約療法にランダムに割り付けられた参加者について、ランダム化後 6 か月時点、およびその後 MRD が評価される各時点で要約される（95%CI（信頼区間）付き）。オビヌツズマブによる集約療法にランダムに割り付けられた参加者について、CR [完全寛解]、Cri [骨髄の回復が不完全な完全寛解]、および全奏効（少なくとも PR [部分寛解]）を、ランダム化後 6 か月時点、およびその後奏効が評価される各時点で（95%CI とともに）要約する。OS（全生存期間：対象アウトカム）および TFS（無治療生存期間：ランダム化から次の治療または死亡までの期間）は、Cox 比例ハザードモデルを用いて評価し、最小化因子を調整する。KaplanMeier 曲線、95%CI、生存期間中央値の推定値も、試験群別の両分析について作成される。」⁴⁵⁾（この例では筆者が角括弧内の言葉を追加しており、この項目を報告する際にはその使用を推奨する）

解説

この項目は、項目 12.3 に基づいて、対象アウトカムを用いた現在の結果（観察された有益性、有益性の欠如、有害性）を検証するために、計画されている後続の解析や研究について読者に知らせるものである。このような後続の解析または研究には、対象アウトカムに対する効果を確認するための現在の臨床試験における追跡調査の延長、代替エンドポイントの検証研究、臨床試験のメタ分析、確認試験、リアルワールドエビデンス研究などが含まれる。このような後続の解析や研究は、計画や実施がされていないことが多い。1990 年から 2011 年の間に影

響が大きい 3 つの学術誌に掲載された心血管試験を調査したところ、主要アウトカムとして代替エンドポイントを使用した試験のうち、対象アウトカム試験で得られた結果を検証するための試験がその後行われたのはわずか 27% であった⁸⁷⁾。がんにおいて、米国食品医薬品局による医薬品承認のレトロスペクティブ分析によると、早期承認の 56%、従来の承認の 37% が強力な代理検証エビデンスによって裏付けられていないにもかかわらず、承認されたうちのわずか 45% のみが、目標とするアウトカムである全生存期間に関するその後の分析を行っていた⁸⁸⁾。このような効果を検証するための後続研究の欠如は、心血管疾患、がん、薬物関連の介入にとどまらず、有益性のない介入を継続的に使用することにもつながりかねない²³⁾。

プロトコルの作成は、臨床試験チームにとって、完了した臨床試験の結果を検証できる後続の解析や研究を検討するために不可欠な段階である。この延長は、他の要因の中でも特に実現可能性と資金に依存するため、著者にその後の解析や研究の実施を義務付けるものではない。さらに、そのような研究の実施計画は変化する。だが同時に著者はこの項目について透明性をもって報告し（すなわち、正当な理由とともに計画なしと明示する）、試験期間を超えて計画された追跡調査（例 1 のような）、または早期承認試験を記述したプロトコルの承認後確認試験の進捗状況など、現在の計画を記述することを推奨する。この情報により、読者、特に臨床医や介入エンドユーザーは、進行中または計画中の試験で報告された効果について、確定的な結果を期待すべきかどうか（そしていつ期待すべきか）を知ることができる。試験の著者は、試験結果を報告する際に、その計画を読者に報告することができる（CONSORT-Surrogate 参照）。

セクション 3d: 方法 - モニタリング

【Section 3d: Methods—monitoring】

害（拡張）【Harms (extended)】

SPIRIT2013 項目 22 【SPIRIT 2013 item 22】

誘発された有害事象、自発的に報告された有害事象、その他試験介入や試験実施による予期せぬ影響を収集、評価、報告、管理するための計画。SPIRIT 2013²⁾ を参照。

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 22.1

【SPIRIT-Surrogate extension item 22.1】

代替エンドポイントの使用を前提とした試験デザイン（サンプルサイズと追跡期間を含む）が、試験目的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する。

SPIRIT-Surrogate 項目 22.1 の例

「副次的アウトカムとして、両群における薬剤関連の副作用の差を評価することを目的としている。しかし、バンコマイシンに関連する副作用の頻度は低いため、乳児 200 名では両群間の差を検出するのに十分でない可能性がある」⁸⁹⁾。

解説

代替エンドポイントに対する試験の治療効果は、介入の潜在的に良好な影響を示す可能性があるが、より長期の試験の追跡調査や日常診療への介入の導入により、介入は対象アウトカムに有害であることが判明する可能性がある⁹⁰⁾。広く引用されている例としては、不整脈（心臓の異常なリズム）の抑制のケースがある。心血管系に関連する死亡率の代替エンドポイントとして不整脈の抑制を目的とした薬剤が、後に死亡率を増加させることが判明した⁹¹⁾。糖尿病では、ある薬物治療（ロシグリタゾン）が、糖尿病合併症、心血管リスク、死亡の代替エンドポイントとしてグルコース値を低下させる能力に基づいて承認されたが、後に心不全に関連した入院や心臓発作の発生率が高くなることが判明した⁹²⁾。最近では、再発難治性多発性骨髄腫患者において、無増悪生存期間（全生存期間の代替エンドポイント）の改善を示した薬剤（ベネトクラクス）が死亡率の上昇と関連していた⁹³⁾。

有害性は、代替エンドポイントや既知の疾患原因経路を介さない意図しない介入効果や、代替エンドポイントに対する介入効果と対象アウトカムとの間に正の相関があるにもかかわらず、介入が代替エンドポイントに良好な影響を及ぼさない場合など、様々な要因によって引き起こされる可能性がある^{90,91)}。代替エンドポイントが主要アウトカムとして使用される場合、主要アウトカムの定義の一部として、また副次的アウトカムとして対象アウトカムのデータを収集することを推奨する。例えば、

BELLINI 試験では、介入群の死亡率が高いことが確認され、早期中止となった（無増悪生存期間は主要アウトカムであり、全生存期間は副次的アウトカムであった）^{93,94)}。

セクション 4: 倫理と普及

【Section 4: Ethics and dissemination】

項目 24（研究倫理承認）および項目 25（プロトコルの修正）については、SPIRIT 2013²⁾ を参照。

同意または承諾（延長）

【Consent or assent (extended)】

SPIRIT 2013 項目 26a 【SPIRIT 2013 item 26a】

誰が治験参加候補者または代理人からインフォームド・コンセントを得るか、またその方法（項目 32 を参照）。SPIRIT 2013²⁾ 参照

SPIRIT-Surrogate 拡張版項目 26a.1

【SPIRIT-Surrogate extension item 26a.1】

代替エンドポイントを用いて介入効果を評価するための試験であることを、登録前に試験参加者に説明するかどうか、またどのように説明するか。

SPIRIT 2013 項目 26b（未修正）

【SPIRIT 2013 item 26b (unmodified)】

該当する場合、補助研究における参加者データおよび生物学的検体の収集と使用に関する追加の同意条項。SPIRIT 2013²⁾ 参照。

以下の SPIRIT 2013 の項目も変更されていない：守秘義務（項目 27）、利益申告（項目 28）、データへのアクセス（項目 29）、補助的ケアおよび試験後のケア（項目 30）。

SPIRIT-Surrogate 項目 26a.1 の例

「インフォームド・コンセント：すべての参加者は、IRB（施設内審査委員会）により承認されたインフォームド・コンセント・プロトコルを用いて、試験の性質、目的、起こりうるリスク、有益性 [主要アウトカムとして代替エンドポイントを使用する場合]、および代替治療の選択肢に関する十分な情報を受ける。すべての参加者には、質問し、試験への参加を検討する十分な時間と機会が与えられなければならない。本試験への参加には、インフォーム

ド・コンセントの記入が必要である。試験責任医師は、署名した同意書の原本と、この同意書の追加コピーを保管しなければならない⁹⁵⁾ (この例では、この項目は実施されていないが、角括弧内の言葉を使ってどのように報告できるかを示している。インフォームド・コンセントがどのように行われたのか、例えば研究看護師により行われたものであったのかについて、試験チームが明示することを推奨する (SPIRIT 2013²⁾ 参照))。

解説

パブリック・エンゲージメント (コミュニティ・エンゲージメントとも呼ばれる) とは、研究活動やその利点を共有したり、関連する問題 (倫理など) について議論したり、予備的な研究アイデアについて意見を得たりするために、一般の人々と交流し、耳を傾け、つながりを持つことである⁹⁶⁾。患者・公衆の参加とは、研究の場に参加することであり、(「公衆のために」、「公衆に対して」、「公衆について」ではなく) 公衆とともに、または公衆によって研究が実施されることである⁹⁶⁾。一般市民の参加は、試験の計画と実施、また試験結果の翻訳、試験参加者と一般市民への利益拡大にとって極めて重要である^{97,98)}。パブリック・エンゲージメントとインフォームド・コンセントは、尊重された方法で研究を実施し、その社会的価値を最大化するという、同じ目標を目指す相互支援的な側面がある⁹⁹⁻¹⁰¹⁾。

インフォームド・コンセントは、ヒトを対象とするすべての研究において、研究参加前の法的・倫理的要件である^{3,102)}。これは、参加者に、予想される利益や参加に伴う潜在的なリスクなど、試験の詳細について十分な情報を提供することである^{3,103)}。したがって、主要アウトカムとして代替エンドポイントを使用する場合、インフォームド・コンセントの過程で、代替エンドポイントの使用とそれに関連するリスクとメリットについて、試験参加者が継続的に関与したり、そのような関与を開始したりできることが理想的である。とはいえ、初期フェーズの試験 (その多くは代替エンドポイントに依存している可能性がある) から得られた現在のエビデンスは、参加者のリスク・ベネフィットについてのコミュニケーションが最適でないことを示唆している。172件の初期フェーズ試験のインフォームド・コンセン

ト文書を調査したところ、健康上の利益 (生存期間、腫瘍の縮小など) という結果を報告したのはわずかに45%、健康上のリスクの可能性について言及したのは63%で¹⁰³⁾、そのリスクのうち5%は研究過程や潜在的には有益な介入によるものであることが明確だった。

不十分なリスク・ベネフィットのコミュニケーションは、インフォームド・コンセントが完全なものであるかどうかを疑わせる。したがって、インフォームド・コンセント¹⁰⁴⁾と一般市民の参加には、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が重要である。注目すべきは、代替エンドポイントの使用と関連する限界について、参加者に十分な情報を提供することである (Box 3には、参加者情報シートのセクションに関する推奨事項が例とともに記載されている)。

第一に、参加者は代替エンドポイントとは何かを平易な言葉で知らされ、ブログ記事など代替エンドポイントに関する一般向けの情報源に誘導されるべきである。

第二に、研究者は、「介入をより早く承認し、その結果として患者や公衆に利益をもたらすため」など、代替エンドポイントを用いる理由を参加者に明らかにしなければならない。

第三に、代替エンドポイントが対象アウトカムをどの程度予測できるかの不確実性を伝えるべきである。

最後に、評価の対象となる介入の有害性をすべて明らかにするには、試験のサンプルサイズと追跡期間が十分でない可能性があることを参加者に知らせるべきである。

この情報により、試験参加者は十分な情報に基づいて参加するかどうかを決定することができる。さらに、ベネフィットが確実でないため、このような情報は、試験参加者や一般市民が、代替エンドポイントを用いて承認された介入が、政策、診療、償還の決定に反映されない理由を理解するために必要となる。さらに、この項目は、アウトカムの選択¹⁰⁷⁾や試験結果の一般市民との共有¹⁰⁸⁾を含め、患者や一般市民の試験への参加や関与の拡大を求める声が高まっていることを踏まえたものである。

この項目の実施方法は一律ではない。試験責任医師と試験参加者募集担当者は、代替エンドポイ

ントとその試験での使用について、参加者にどのように関与してもらうのが最善かを慎重に検討しなければならない。このような会話は、いくつかの疾患領域で代替エンドポイントが利益を予測するという歴史的な信頼や前提を踏まえると、難しいかもしれない¹⁰⁹⁾。また、中間的なアウトカムが使用された場合、そのアウトカムが有益であると認識される可能性はあるが、対象アウトカムの代替エンドポイントであるため、参加者を混乱させる可能性がある²⁹⁾。逆に、参加者が何を重要視しているかを共有することで、その関与が洞察に満ちたものになる可能性もある。

例えば、軟骨無形成症の治療法の評価を目的とした最近の臨床試験におけるコミュニティ参画では、身長伸び（代替エンドポイント）は健康状態の改善（対象アウトカム）よりも優先度が低いと感じているコミュニティメンバーがいる一方で、身長伸びは自尊心の向上や差別の軽減といった利点があるため、身長伸びも重要であると考えている参加者がいることがわかった¹¹⁰⁾。要約すると、（パブリック・エンゲージメントの一環としての）会話は、参加者にとって何が重要であるかについての洞察に満ちた視点を提供する一方で、同意のために多くの時間を費やすことになり、試験への参加意欲が低下するリスクも考えられる。とはいえ、このような会話は可能であり、必要であり、時宜を得たものであり、実態を伴ったインフォームド・コンセントと市民参加を保証するものである。

この項目を実施していない試験については、著者はそのことを明示し、正当な理由を示すべきである。さらに、この項目を実施することは一般的に新しいことであり、代替エンドポイントに特化していない試験であっても、期待される利益への過度な期待と過度な悲観のバランス、健康上の利益の根拠と程度、試験中の医薬品の承認の可能性、リスク・ベネフィットに関する情報が少なすぎる場合と多すぎる場合のバランスなど、リスク・ベネフィット・コミュニケーションの側面を理解するために、さらなる研究が必要である¹⁰³⁾。

Box 3: 代替エンドポイントの使用を知らせる参加者情報シートのセクションのデザインに関する推奨事項と例

構成への提言

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の参加者情報シートを作成する場合、試験チームは以下の構成を使用することができる：

- 試験が代替エンドポイントを使用していることを明示し、参加者に代替エンドポイントの意味を一般的な言葉で説明し、代替エンドポイントに関する説明資料を参加者に案内する。
- 治療への迅速なアクセスなど、代替エンドポイントを用いることの実際的で肯定的な側面について参加者に伝える。
- 代替エンドポイントの使用に関する懸念点、すなわち有益性の予測における不確実性、介入の有害性を特定する能力が制限されていることを明確にする。

項目を実施する参加者情報シートのセクションの例

- がん治療のための前治療後に、参加者の免疫系ががんによりよく闘うための免疫療法（セカンドライン）を追加することの有益性を調査するがん治療研究：
 - 「主な試験結果は疾患反応（臨床走査を用いて測定する）であり、「代替エンドポイント」と呼ばれるものである。この試験は、この治療があなたの生命予後やQOLを改善するかどうかを決定するためのものではない。」
 - 「代替エンドポイントを用いることで、この追加免疫療法がより早く承認され、あなたのような患者がより早くこの新しい治療を受けられるようになるかもしれない。代替エンドポイントは、治療効果の真の指標とは限らず、また、サンプル数が少なく、追跡期間が短いため、代替エンドポイントを用いた研究では、治療の潜在的な有害性を十分に特定できない可能性がある。」
- 心臓病の治療に関する試験で、主な試験結果は2か月後の収縮期血圧の測定である：
 - 「収縮期血圧の測定は、将来の早死または血液循環障害に対する試験薬の効果の代用指標として使用される。このような間接的な指標は「代替エ

ンドポイント」として知られており、あなたの健康を反映する場合もあれば、反映しない場合もある。現在のエビデンスによると、血圧の低下は、将来の心臓病合併症リスクの減少に対する薬剤の効果を強く予測する。」

- 「間接的な指標を用いることで、規制当局がより早く承認し、あなたのような患者がより早くこの新しい治療を受けられるようになるための証拠が得られるかもしれない。しかし、このような指標は、治療がどの程度有効であることを示す真の指標とは限らず、また、小規模で迅速な試験で使用されることを考慮すると、治療による潜在的な有害性を把握できない可能性もある。」

普及方針【Dissemination policy】

SPIRIT 2013 項目 31c（拡張）【SPIRIT 2013 item 31c (extended)】

プロトコル全文、参加者レベルのデータセット、統計コードについて一般公開の計画がある場合は、その計画。SPIRIT 2013²⁾を参照。

SPIRIT- 代替拡張項目 31c.1

【SPIRIT-Surrogate extension item 31c.1】

試験において代替アウトカムのデータが収集される場合、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明記すること。

SPIRIT-Surrogate 項目 31c.1 の例

「臨床試験終了後2年以内に個々の患者データを共有し、元のデータは臨床記録式（紙と電子版の両方）を用いて収集する」¹¹¹⁾。

解説

先に強調したように、代替エンドポイントを主要アウトカムとして用いる場合には、対象アウトカムデータの収集が不可欠である。どちらのデータセットも代替エンドポイントの検証に用いることができ、対象アウトカムは介入の有害性のモニタリングに用いることができる。したがって、研究チームには、副次的評価指標として対象アウトカムを収集することを検討するよう推奨する。代替エンドポイントの検証は不可欠であるが、代替エンドポイントと対象アウトカムの両方のデータ

を入手する必要があるため、資源と時間を要することがある²⁰⁾。この課題は、二次研究に用いるために、終了した研究の個々の参加者データを得ようとした場合のアクセスが限られていることによって、さらに複雑になっている¹¹²⁾。したがって、両方のデータセットが収集された場合、データ共有により、代替エンドポイントの検証を含む二次研究に活用することができる。

データが利用できるようになるという言及だけでは、この項目の実施には不十分である。試験チームは、データセットの共有に真摯に取り組むべきである。最近発表された臨床試験の調査によると、個々の患者レベルのデータへのアクセスは非常に限られており、ほとんどの試験の著者がデータを共有する意向を表明しているにもかかわらず、アクセスを提供している試験チームは25%未満であった^{113, 114)}。データ共有には、参加者の守秘義務に関する懸念、不適切なデータ利用のリスク認識、そのデータにアクセスできる同業者との競争など、いくつかの課題が存在する^{113, 115)}。したがって、(一部または全部の)データ共有が不可能な場合、著者はその理由を明示し、データ共有をしないことの正当性を示すべきである。

結論【Conclusion】

SPIRIT-Surrogate 拡張版は、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の最小限の要件を定めたものである。SPIRIT 2013 報告ガイドラインと並行して、SPIRIT-Surrogate 拡張版を使用することを推奨する。この拡張版に従うことで、研究者は試験の透明性を向上させ、研究の無駄を省き、最終的には医療と人々の健康に貢献することができる。

私たちは、資金提供者、倫理審査担当者、規制当局、ジャーナル編集者、査読者を含むすべての利害関係者に対して、SPIRIT-Surrogate 拡張版を適用可能な場合は常に使用するよう推進することを推奨する⁴⁾。とはいえ、拡張版を使用することで、誤った研究課題の選択、バイアス、不十分な研究デザインなど、研究の無駄につながる他の原因がなくなるわけではない²⁰⁾。注意すべきなのは、試験チームや研究者達が、代替エンドポイントの測定から生じるバイアスが介入の効果の不適切な予

測につながることに気づくようにした方が良く
いうことである。

最後に、この拡張版で特定されたすべての項目に

ついて適切な報告によって、試験チームやより広範
な科学的コミュニティが、可能な限り対象アウトカ
ムに基づいて同じ介入を評価することを妨げるこ
とはない。

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**: e3653. doi:10.1136/bmj.e3653
20. Manyara AM, Davies P, Stewart D, *et al.*: Definitions, acceptability, limitations, and guidance in the use and reporting of surrogate endpoints 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, Permayner-Miralda 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
39. Treptow E, Pepin JL, Bailly S, et al.: Reduction in sympathetic tone in patients with obstructive sleep apnoea: is fixed CPAP more effective than APAP? A randomised, parallel trial protocol. *BMJ Open* 2019; **9**: e024253. doi:10.1136/bmjopen-2018-024253
40. Kharna N, Roehrig S, Shible AA, et al.: Anticoagulation in critically ill patients on mechanical ventilation suffering from COVID-19 disease, The ANTI-CO trial: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020; **21**: 769. doi:10.1186/s13063-020-04689-1
41. Zimmermann JB, Pinder N, Bruckner T, et al.: Adjunctive use of physostigmine salicylate (Anticholium®) in perioperative sepsis and septic shock: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, monocentric trial (Anticholium® per Se). *Trials* 2017; **18**: 530. doi:10.1186/s13063-017-2231-x
42. Bandholm T, Thorborg K, Arder CL, Christensen R, Henriksen M: Writing up your clinical trial report for a scientific journal: the REPORT trial guide for effective and transparent research reporting without spin. *Br J Sports Med* 2022; **56**: 683-91. doi:10.1136/bjsports-2021-105058
43. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al.: CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; **340**: c869. doi:10.1136/bmj.c869
44. Joseph JP, Reyes E, Guzman J, et al.: CXCR2 Inhibition a novel approach to treating CoronAry heart DiseAse (CICADA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; **18**: 473. doi:10.1186/s13063-017-2210-2
45. Oughton JB, Collett L, Howard DR, et al.: GA101 (obinituzumab) monoclonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL (GALACTIC) trial: study protocol for a phase II/III randomised controlled trial. *Trials* 2017; **18**: 353. doi:10.1186/s13063-017-2107-0
46. Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P: The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002873. doi:10.1371/journal.pmed.1002873
47. Hey SP, Kesselheim AS, Patel P, Mehrotra P: Powers JH3rd. US Food and Drug Administration Recommendations on the Use of Surrogate Measures as End Points in New Anti-infective Drug Approvals. *JAMA Intern Med* 2020; **180**: 131-8. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5451
48. Coster WJ: Making the best match: selecting outcome measures for clinical trials and outcome studies. *Am J Occup Ther* 2013; **67**: 16270. doi:10.5014/ajot.2013.006015
49. Jutten RJ, Papp KV, Hendrix S, et al.: Why a clinical trial is as good as its outcome measure: A framework for the selection and use of cognitive outcome measures for clinical trials of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2023; **19**: 708-20. doi:10.1002/alz.12773
50. Clarke M: Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007; **8**: 39. doi:10.1186/1745-6215-8-39
51. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al.: Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* 2012; **13**: 132. doi:10.1186/1745-6215-13-132
52. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, et al.: COSCA Collaborators. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2018; **137**: e783-801. doi:10.1161/CIR.0000000000000562
53. Lioufas N, Toussaint ND, Pedagogos E, et al.: IMPROVE-CKD Writing Committee.Can we IMPROVE cardiovascular outcomes through phosphate lowering in CKD? Rationale and protocol for the Impact of Phosphate Reduction On Vascular End-points in Chronic Kidney Disease (IMPROVE-CKD) study. *BMJ Open* 2019; **9**: e024382. doi:10.1136/bmjopen-2018-024382
54. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al.: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; **387**: 957-67. doi:10.1016/S01406736(15)01225-8
55. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H: The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000; **1**: 49-67. doi:10.1093/biostatistics/1.1.49
56. Buyse M, Saad ED, Burzykowski T, Regan MM, Sweeney CS: Surrogacy Beyond Prognosis: The Importance of “Trial-Level”

- Surrogacy. *Oncologist* 2022; **27**: 266-71. doi:10.1093/oncolo/oyac006
57. Alonso A, Van der Elst W, Molenberghs G, Buyse M, Burzykowski T: On the relationship between the causal-inference and metaanalytic paradigms for the validation of surrogate endpoints. *Biometrics* 2015; **71**: 15-24. doi:10.1111/biom.12245
58. Alonso A, Van der Elst W, Molenberghs G, Buyse M, Burzykowski T: An information-theoretic approach for the evaluation of surrogate endpoints based on causal inference. *Biometrics* 2016; **72**: 669-77. doi:10.1111/biom.12483
59. Bujkiewicz S, Jackson D, Thompson JR, *et al.*: Bivariate network metaanalysis for surrogate endpoint evaluation. *Stat Med* 2019; **38**: 332241. doi:10.1002/sim.8187
60. Papanikos T, Thompson JR, Abrams KR, *et al.*: Bayesian hierarchical meta-analytic methods for modeling surrogate relationships that vary across treatment classes using aggregate data. *Stat Med* 2020; **39**: 1103-24. doi:10.1002/sim.8465
61. Prentice RL: Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; **8**: 431-40. doi:10.1002/sim.4780080407
62. Weir CJ, Taylor RS: Informed decision-making: Statistical methodology for surrogacy evaluation and its role in licensing and reimbursement assessments. *Pharm Stat* 2022; **21**: 740-56. doi:10.1002/pst.2219
63. Weir CJ, Walley RJ: Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; **25**: 183-203. doi:10.1002/sim.2319
64. Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, *et al.*: The meta-analytic framework for the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. *J Stat Plan Inference* 2008; **138**: 432-49. doi:10.1016/j.jspi.2007.06.005.
65. Bujkiewicz S, Achana F, Papanikos T, *et al.*: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints. Technical Support Documents London: National Institute for Health and Care Excellence. NICE, 2019.
66. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Validity of surrogate endpoints in oncology: Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries. 2005.
67. Lassere MN, Johnson KR, Schiff M, Rees D: Is blood pressure reduction a valid surrogate endpoint for stroke prevention? An analysis incorporating a systematic review of randomised controlled trials, a by-trial weighted errors-in-variables regression, the surrogate threshold effect (STE) and the Biomarker-Surrogacy (BioSurrogate) Evaluation Schema (BSES). *BMC Med Res Methodol* 2012; **12**: 27. doi:10.1186/1471-2288-12-27
68. Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M: Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; **43**: 235-44. doi:10.1007/BF02333016
69. Xie W, Halabi S, Tierney JF, *et al.*: A Systematic Review and Recommendation for Reporting of Surrogate Endpoint Evaluation Using Meta-analyses. *JNCI Cancer Spectr* 2019; **3**: pkz002. doi:10.1093/jncics/pkz002
70. Lassere MN, Johnson KR, Schiff M, Rees D: Is blood pressure reduction a valid surrogate endpoint for stroke prevention? An analysis incorporating a systematic review of randomised controlled trials, a by-trial weighted errors-in-variables regression, the surrogate threshold effect (STE) and the Biomarker-Surrogacy (BioSurrogate) Evaluation Schema (BSES). *BMC Med Res Methodol* 2012; **12**: 27. doi:10.1186/1471-2288-12-27
71. la Cour JL, Brok J, Götzsche PC: Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ* 2010; **341**: e3653. doi:10.1136/bmj.e3653
72. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A: The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 1389-98. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829
73. Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, *et al.*: Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J* 2016; **58**: 104-32. doi:10.1002/bimj.201400049
74. Frangakis CE, Rubin DB: Principal stratification in causal inference. *Biometrics* 2002; **58**: 21-9. doi:10.1111/j.0006341X.2002.00021.x
75. Tibaldi F, Abrahantes JC, Molenberghs G, *et al.*: Simplified hierarchical linear models for the evaluation of surrogate endpoints. *J Stat Comput Simul* 2003; **73**: 643-58. doi:10.1080/0094965031000062177
76. Burzykowski T, Buyse M: Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; **5**: 173-86. doi:10.1002/pst.207
77. Alonso A, Molenberghs G: Surrogate marker evaluation from an information theory perspective. *Biometrics* 2007; **63**: 180-6. doi:10.1111/j.1541-0420.2006.00634.x
78. Daniels MJ, Hughes MD: Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Stat Med* 1997; **16**: 1965-82. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19970915)16:17<1965::AID-SIM630>3.0.CO;2-M
79. Belin L, Tan A, De Rycke Y, Dechartres A: Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *Br J Cancer* 2020; **122**: 1707-14. doi:10.1038/s41416-020-0805-y
80. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P: Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)* 2021; **45**: 1249-58. doi:10.1038/s41366-021-00788-4
81. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA: BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; **99**: 875-90. doi:10.3945/ajcn.113.068122
82. Salbach NM, Barclay R, Webber SC, *et al.*: A theory-based, taskoriented, outdoor walking programme for older adults with difficulty walking outdoors: protocol for the Getting Older Adults Outdoors (GO-OUT) randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019; **9**: e029393. doi:10.1136/bmjopen-2019029393
83. Shah SJ, Voors AA, McMurray JJV, *et al.*: Effect of Neladenoson Bialanate on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **321**: 2101-12. doi:10.1001/jama.2019.6717
84. Cook JA, Julious SA, Sones W, *et al.*: DELTA2 guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. *BMJ* 2018; **363**: k3750. doi:10.1136/bmj.k3750
85. Dondzila CJ, Gennuso KP, Swartz AM, *et al.*: Dose-response walking activity and physical function in older adults. *J Aging Phys Act* 2015; **23**: 194-9. doi:10.1123/japa.2013-0083
86. Jones A, Muller P, Dore CJ, *et al.*: Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: a prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial. *BMJ Open*

- 2019; 9: e032569. doi:10.1136/bmjopen-2019-032569
87. Bikdeli B, Punnathinont N, Akram Y, *et al.*: Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990-2011. *J Am Heart Assoc* 2017; **6**: e005285. doi:10.1161/JAHA.116.005285
88. Kim C, Prasad V: Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration’s Approval of Oncology Drugs. *Mayo Clin Proc* 2016; **S0025-6196(16)**: 00125-7. doi:10.1016/j.mayocp.2016.02.012
89. Gwee A, Cranswick N, Donath SM, Hunt R, Curtis N: Protocol for a randomised controlled trial of continuous infusions of vancomycin to improve the attainment of target vancomycin levels in young infants: The VANC trial. *BMJ Open* 2018; **8**: e022603. doi:10.1136/bmjopen-2018-022603
90. Vanderweele TJ: Surrogate measures and consistent surrogates. *Biometrics* 2013; **69**: 561-9. doi:10.1111/biom.12071
91. Fleming TR, DeMets DL: Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; **125**: 605-13. doi:10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
92. Cohen D: Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010; **341**: c4848. doi:10.1136/bmj.c4848
93. Kumar S, Rajkumar SV: Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. *Lancet* 2019; **394**: 281-3. doi:10.1016/S01406736(19)31711-8
94. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, *et al.*: Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 1630-42. doi:10.1016/S1470-2045(20)30525-8
95. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishikawa T, *et al.*: PRIME-V Study Investigators. Efficacy and safety of ipragliflozin and metformin for visceral fat reduction in patients with type 2 diabetes receiving treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japan: a study protocol for a prospective, multicentre, blinded-endpoint phase IV randomised controlled trial (PRIME-V study). *BMJ Open* 2017; **7**: e015766. doi:10.1136/bmjopen-2016-015766
96. NIHR School of Primary Care Research. What is Patient and Public Involvement and Public Engagement? 2023. <https://www.spcr.nihr.ac.uk/PPI>.
97. Geißler J, Isham E, Hickey G, Ballard C, Corbett A, Lubbert C: Patient involvement in clinical trials. *Commun Med (Lond)* 2022; **2**: 94. doi:10.1038/s43856-022-00156-x
98. Selman LE, Clement C, Douglas M, *et al.*: Patient and public involvement in randomised clinical trials: a mixed-methods study of a clinical trials unit to identify good practice, barriers and facilitators. *Trials* 2021; **22**: 735. doi:10.1186/s13063-021-05701-y
99. Davies A, Ormel I, Bernier A, *et al.*: A rapid review of community engagement and informed consent processes for adaptive platform trials and alternative design trials for public health emergencies[version 1; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res* 2023; **8**: 194. doi:10.12688/wellcomeopenres.19318.1
100. Molyneux S, Bull S: Consent and Community Engagement in Diverse Research Contexts: Reviewing and Developing Research and Practice: Participants in the Community Engagement and Consent Workshop, Kilifi, Kenya, March 2011. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2013; **8**: 1-18. doi:10.1525/jer.2013.8.4.1
101. Zulu JM, Sandøy IF, Moland KM, Musonda P, Munsaka E, Blystad A: The challenge of community engagement and informed consent in rural Zambia: an example from a pilot study. *BMC Med Ethics* 2019; **20**: 45. doi:10.1186/s12910-019-0382-x
102. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics* 2002;(182):17-23.
103. Kahrs H, Bossert S, Schürmann C, Streh D: Details of riskbenefit communication in informed consent documents for phase I/II trials. *Clin Trials* 2021; **18**: 71-80. doi:10.1177/1740774520971770
104. Daly TP: Informing consent to antibodies in Alzheimer’s disease. *BMJ* 2023; **383**: p2350. doi:10.1136/bmj.p2350
105. Hung TQ: Surrogate endpoints: pitfalls of easier questions: Students 4 Best Evidence; 2016. <https://s4be.cochrane.org/blog/2016/04/08/surrogate-endpoints-pitfalls/>.
106. Shabsog M: Surrogate endpoints in EBM: What are the benefits and dangers?: Students 4 Best Evidence; 2014. [https://s4be.cochrane.org/blog/2014/09/04/surrogate-endpoints-in-ebmwhatare-the-benefits-and-dangers/#:~:text=In%20simple%20 words%2C%20a%20 surrogate,of%20having%20a%20heart%20 attack](https://s4be.cochrane.org/blog/2014/09/04/surrogate-endpoints-in-ebmwhatare-the-benefits-and-dangers/#:~:text=In%20simple%20 words%2C%20a%20 surrogate,of%20having%20a%20heart%20 attack.).
107. Treweek S, Miyakoda V, Burke D, Shiely F: Getting it wrong most of the time? Comparing trialists’ choice of primary outcome with what patients and health professionals want. *Trials* 2022; **23**: 537. doi:10.1186/s13063-022-06348-z
108. Sroka-Saidi K, Boggetti B, Schindler TM: Transferring regulation into practice: The challenges of the new layperson summary of clinical trial results. *Med Writ* 2015; **24**: 24-7. doi:10.1179/204748061 4Z.0000000000274
109. Newling DWW: Issues with the Use of Prostate-Specific Antigen as a Surrogate End Point in Hormone-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 2009; **8**: 13-9. doi:10.1016/j.eursup.2008. 10.002
110. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, *et al.*: Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; **396**: 684-92. doi:10.1016/S0140-6736(20)31541-5
111. Shao Z-X, He W, He S-Q, *et al.*: A 3D navigation template for guiding a unilateral lumbar pedicle screw with contralateral translaminar facet screw fixation: a study protocol for multicentre randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017; **7**: e016328. doi:10.1136/bmjopen-2017-016328
112. Taylor R, Ciani O. Response to Wang *et al.*: Quality of individual participant data (IPD) meta-analyses reporting might need improving but leveraging access to IPD is a more fundamental problem. *BMJ* 2021. Accessed 5 November 2023. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n736/rr-0>.
113. Danchev V, Min Y, Borghi J, Baiocchi M, Ioannidis JPA: Evaluation of Data Sharing After Implementation of the International Committee of Medical Journal Editors Data Sharing Statement Requirement. *JAMA Netw Open* 2021; **4**: e2033972. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.33972
114. Esmail LC, Kapp P, Assi R, *et al.*: Sharing of Individual Patient-Level Data by Trialists of Randomized Clinical Trials of Pharmacological Treatments for COVID-19. *JAMA* 2023; **329**: 1695-7. doi:10.1001/jama.2023.4590
115. Butte AJ. Trials and Tribulations-11 Reasons Why We Need to Promote Clinical Trials Data Sharing. *JAMA Netw Open* 2021; **4**: e2035043. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35043