

シリーズ EQUATOR Network が提供するガイドラインの紹介

Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance の和訳

著者 Christina Yap¹, Olga Solovyeva¹, Johann de Bono^{1,2}, Jan Rekowski¹, Dhrusti Patel¹, Thomas Jaki^{3,4}, Adrian Mander⁵, Thomas R Jeffrey Evans⁶, Richard Peck^{7,8}, Kathryn S Hayward^{9,10}, Sally Hopewell¹¹, Moreno Ursino^{12,13,14,15}, Khadija Rerhou Rantell¹⁶, Melanie Calvert^{17,18,19,20,21}, Shing Lee²², Andrew Kightley²³, Deborah Ashby²⁴, An-Wen Chan²⁵, Elizabeth Garrett-Mayer²⁶, John D Isaacs^{27,28}, Robert Golub²⁹, Olga Kholmanskikh^{30,31}, Dawn Richards³², Oliver Boix³³, James Matcham³⁴, Lesley Seymour³⁵, S Percy Ivy³⁶, Lynley V Marshall^{1,2}, Antoine Hommais³⁷, Rong Liu³⁸, Yoshiya Tanaka³⁹, Jordan Berlin⁴⁰, Aude Espinasse¹, Munyaradzi Dimairo⁴¹, Christopher J Weir⁴²

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: EQUATOR Network, ヒト臨床試験, 早期相用量設定 (EPDF) 試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, CONSORT 用量設定拡張版 (DEFINE), SPIRIT

Japanese translation of “Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance”

Authors:

Christina Yap¹, Olga Solovyeva¹, Johann de Bono^{1,2}, Jan Rekowski¹, Dhrusti Patel¹, Thomas Jaki^{3,4}, Adrian Mander⁵, Thomas R Jeffrey Evans⁶, Richard Peck^{7,8}, Kathryn S Hayward^{9,10}, Sally Hopewell¹¹, Moreno Ursino^{12,13,14,15}, Khadija Rerhou Rantell¹⁶, Melanie Calvert^{17,18,19,20,21}, Shing Lee²², Andrew Kightley²³, Deborah Ashby²⁴, An-Wen Chan²⁵, Elizabeth Garrett-Mayer²⁶, John D Isaacs^{27,28}, Robert Golub²⁹, Olga Kholmanskikh^{30,31}, Dawn Richards³², Oliver Boix³³, James Matcham³⁴, Lesley Seymour³⁵, S Percy Ivy³⁶, Lynley V Marshall^{1,2}, Antoine Hommais³⁷, Rong Liu³⁸, Yoshiya Tanaka³⁹, Jordan Berlin⁴⁰, Aude Espinasse¹, Munyaradzi Dimairo⁴¹, Christopher J Weir⁴²

Translators:

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

*Correspondence author: Asami Baba

Keywords: EQUATOR Network, Human clinical trials, Early phase dose-finding (EPDF) trials, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Functional Claims (FFC), CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE), SPIRIT

Affiliations (Authors):

¹ Institute of Cancer Research, London SM2 5NG, UK

² Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

³ MRC Biostatistics Unit, Cambridge University, Cambridge, UK

⁴ Computational Statistics Group, University of Regensburg, Regensburg, Germany

⁵ Centre For Trials Research, Cardiff University, Heath Park, Cardiff, UK

* 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

- ⁶ Institute of Cancer Sciences, CR-UK Beatson Institute, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ⁷ Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool, UK
- ⁸ Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland
- ⁹ Departments of Physiotherapy, and Medicine (Royal Melbourne Hospital), University of Melbourne, VIC, Australia
- ¹⁰ Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia
- ¹¹ Oxford Clinical Research Unit, NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK
- ¹² ReCAP/F CRIN, INSERM, Paris, France
- ¹³ Unit of Clinical Epidemiology, CHU Robert Debré, APHP, URC, INSERM CIC-EC 1426, Reims, France
- ¹⁴ INSERM Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne University, Paris Cité University, Paris, France
- ¹⁵ Health data and model driven approaches for Knowledge Acquisition team, Centre Inria, Paris, France
- ¹⁶ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, London, UK
- 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 (NIHR) Applied Research Collaboration West Midlands, University of Birmingham, Birmingham, UK
- ²⁰ NIHR Research Blood and Transplant Research Unit in Precision Transplant and Cellular Therapeutics, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK
- ²¹ NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, Institute of Translational Medicine, University Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK
- ²² Columbia University Mailman School of Public Health, New York, NY, USA
- ²³ Lichfield, UK
- ²⁴ School of Public Health, Imperial College London, London, UK
- ²⁵ Department of Medicine, Women's College Research Institute, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ²⁶ Center for Research and Analytics, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA, USA
- ²⁷ Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
- ²⁸ Musculoskeletal Unit, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK
- ²⁹ Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 633 Clark Street, Evanston, IL, USA
- ³⁰ Federal Agency for Medicines and Health Products, Brussels, Belgium
- ³¹ European Medicines Agency, Amsterdam, Netherlands
- 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 Department of Clinical Research, National Cancer Institute, Boulogne-Billancourt, France
- ³⁸ Bristol Myers Squibb, New York, NY, USA
- ³⁹ First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan
- ⁴⁰ Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, USA
- ⁴¹ Division of Population Health, Sheffield Centre for Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, UK
- ⁴² Edinburgh Clinical Trials Unit, Usher Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

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 reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials : CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance」を翻訳・要約したものである。なお、付録および補足資料は原文 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10583500/>) にアクセスして参照する。

要旨 [Abstract]

臨床試験報告の統一基準 (CONSORT) 2010 声明は、完了したランダム化比較試験を報告するための標準的なガイドラインである。臨床試験報告の統一基準用量設定拡張版 (CONSORT-DEFINE) は、中間の用量増量または減量戦略を伴う早期相用量設定試験へとそのガイダンスを拡張したものである (21 の新規項目と 19 の修正項目を追加)。これらの試験は一般に、安全性、耐容性、有効性、ならびに今後の臨床開発に向けた推奨用量および投与スケジュールの設定に焦点を当てている。しかし、これらの試験は報告が不十分であることが多く、その情報価値を損ない、エビデンスに基づいた意思決定を困難にしている。CONSORT-DEFINE ガイドラインは、透明性、完全性、再現性を高め、結果の解釈を容易にするために、国際的な合意に基づく早期相用量設定試験の報告ガイドラインを開発することを目的としている。CONSORT-DEFINE ガイドラインは、結果のさらなる明快さ、再現性、情報価値、および有用性を高めるために、早期相用量設定試験において報告すべき必須項目に関する推奨事項を提供する。

要約ポイント [Summary points]

- 早期相用量設定臨床試験の重要性：早期相用量設定 (EPDF) 臨床試験は、今後の臨床開発の土台を築き、後続の試験を導く役割を果たすため、臨床開発において不可欠である。
- CONSORT-DEFINE ガイドラインの策定：ランダム化比較試験に焦点を当てていた「CONSORT 2010 声明」を拡張し、中間データに基づく用量の増量・減量戦略を伴う早期相用量設定試験への適用可能性を広げるため、新たな「CONSORT 用量設定拡張版 (DEFINE)」ガイドラインが策定された。
- 国際的な合意に基づく推奨項目：EQUATOR (健康研究の質と透明性を高める) の方法論的枠組みを用いた、国際的な合意形成に基づくガイドライン策定プロセスを経て、早期相用量設定試験に特有の 40 の項目が、臨床試験報告書に含めるべき推奨項目として採択された。
- 期待される効果：臨床試験報告書にこれらの CONSORT-DEFINE 項目を盛り込むことで、早期相用量設定試験における透明性、完全性、方法論の再現性、そして試験結果の有用性が向上することが期待される。

早期相用量設定 (EPDF) 試験、すなわち一般に第 I 相または第 I/II 相試験として知られる用量の増量・減量試験は、臨床開発において不可欠な要素である。EPDF 試験では通常、異なる用量での投与が可能な新規介入を評価する。これらは薬理学的介入 (化学的または生物学的：例として医薬品、ワクチン、細胞治療、遺伝子治療など)、非薬理学的介入 (例として放射線療法、リハビリテーション、医療機器、デジタル療法など)、あるいは両者の組み合わせのいずれであってもよい。これらの試験では、介入の用量変更に関する中間的な意思決定 (interim decisions) が必要とされ、用量選定や将来の臨床開

発の指針となる安全性データをはじめ、薬物動態、薬力学、バイオマーカー、あるいは臨床活性などの情報が得られる¹⁻⁴⁾。本稿では、「用量設定 (dose finding)」「用量増量 (dose escalation)」「用量減量 (dose de-escalation)」「用量拡大 (dose expansion)」および「用量レベル (dose level)」という用語が広く使用されているため、「用量 (dose)」という言葉を広義に定義して適用している。ここで言う用量とは、単に投与量だけでなく、介入の頻度、強度、または持続期間 (投与期間) を指す場合もある⁵⁾。したがって、この用語は用量、用法・用量 (投与計画)、または単位用量と同義とみなされ、互換的に使用される可能性が

あり、単独投与だけでなく、併用投与される介入にも適用され得る（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]

介入が引き起こす生理学的反応の指標。

アルゴリズムに基づく（ルールに基づく）設計

[Algorithm based (rule based) design]

事前に定義された一連の単純なアルゴリズムまたはルールを用いて、用量の増量または減量に関する意思決定プロセスを案内する試験デザイン。例として、従来の 3+3 デザイン、加速増量（加速度滴定）デザイン、および薬理学的根拠に基づく用量増量デザインなどが挙げられる^{6,7)}。

副次バイオマーカー研究 [Biomarker substudy]

臨床試験の一部であり、バイオマーカーを調査するもの。バイオマーカーとは、「正常な生物学的プロセス、病原性的プロセス、あるいは治療的介入を含む曝露や介入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」である。バイオマーカーには、分子、組織、放射線医学、または生理学的特性が含まれ得る。ただし、バイオマーカーは個人の主観的な体調、身体機能、または生存期間を測定するものではない⁸⁾。

臨床的利益 [Clinical benefit]

介入の結果として、参加者の主観的な体調、身体機能、または生存期間の重要な側面に生じる好ましい影響⁹⁾。

デルファイ調査 [Delphi survey]

ある課題に関する将来的な進展の可能性について、専門家がアイデアを発展させられるよう、多様な意見を集約するために連続して用いられる一連のアンケート調査。これらのアンケートは、参加者から得られた回答内容に応じて、プロセスの進行に伴い作成・洗練されていく。

投与量 [Dose]

本稿において「用量（Dose）」は広義に定義され、

用法・用量（投与計画・用量あるいは投与スケジュール）または単位用量と同義とみなすことができる。単位用量とは、単回投与（1 回の機会）において参加者が曝露され得る介入の量または強度（例：医薬品の量、放射線療法、運動レベル）、あるいはその範囲を指す。用法・用量に関する情報には、セッション数、そのスケジュール、ならびにその持続期間、強度、または用量など、当該介入が何回、かつどのくらいの期間にわたって提供されたかを示す記述項目が含まれるべきである⁵⁾。

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

耐容性を向上させるため、あるいは薬理学的もしくは臨床的効果を最大化するために、介入の強度（例：医薬品の量や運動強度レベル）を段階的に増加または減少（あるいは漸増または漸減）させること。

用量制限基準 [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あり、許容できないとみなされるもの、あるいは目的とするレベルの効果が達成され、それ以上の用量増量は不要であることを示すもの¹⁰⁾。

用量制限毒性 [Dose limiting toxicity]

その介入の用量増量を妨げるほどに重篤な、介入による副作用⁷⁾。

投与計画または投与量 [Dosing regimen or dosage]

「投与量」の項目を参照。

早期相用量設定試験 [Early phase dose-finding trial]

被験薬（調査対象の介入）の異なる用量を参加者のグループに投与し、当該介入の安全性・耐容性（および臨床活性などのその他のマーカー）の中間評価を行う早期相試験。

推定対象枠組み [Estimand framework]

推定対象は、特定の臨床試験の目的に対する推定ターゲットを定義するための構造的枠組みを提供する^{11,12)}。これらは、関心のある治療条件、臨床的疑問が標的とする対象集団、その疑問に答えるために用いられる関心のある変数（評価項目）、インターカレントイベント（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そのものに影響を及ぼす事象) の処理戦略, および変数や評価項目の集団レベルでの要約指標を指定することを要求する。

拡大コホートまたは用量増加

[Expansion cohort or dose expansion]

異なる, あるいは標的を絞った選択・除外基準を用いて, 初期の用量増量パートの後に, 安全性や臨床活性に関する追加の情報を収集することを目的として, さらに参加者を組み入れる臨床試験の段階¹³⁾。

集団 [Group]

介入群やアーム, あるいは参加者や疾患の特性などに基いて明確に定義された, 対象集団の特定のサブグループを指す。

有害性 [Harms]

介入または治療によって生じ得る, 有害な結果の全体。これらは利益 (ベネフィット) の正反対に位置するものであり, 利益と比較評価されなければならない¹⁴⁾。有害性には, 有害事象, 有害反応, 毒性, 治験薬投与後に発現した有害事象, または参加者にとって耐え難い事象が含まれ得る^{14,15)}。また, 研究者による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耐容性評価を含めることもできる^{16,17)}。

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つつあるデータ (中間データ) について, 試験の適応的変更 (最終解析の前に) の判断材料とするために実施される統計解析またはレビュー。これには治療群間の比較が含まれる場合と含まれない場合がある¹⁸⁾。

モデルが補助して行う設計 [Model assisted design]

ルールに基づく設計と同様に, 用量の増量または減量を案内するために明確に事前決定されたアルゴリズムと, モデルに基づく設計と同様の基礎となる統計モデルを組み合わせた試験デザイン¹⁹⁾。例として, 修正毒性確率区間デザイン²⁰⁾ や, ベイズ最適区間デザイン²¹⁾ などが挙げられる。

モデルに基づくデザイン [Model based design]

参加者に投与される介入の用量と, その参加者が効果 (毒性や臨床活性など) を経験する確率との間に一定の関連性があると仮定し, パラメトリックモデルを用いてその関連性を推定する試験デザイン。例として, 継続的再評価法²²⁾, 過剰投与管理を伴う増量デザイン²³⁾, および有効性・毒性のトレードオフに基づく設計²⁴⁾ などが挙げられる。

複数回漸増投与 [Multiple ascending dose]

少数の参加者 (健康成人ボランティアまたは患者) が, 安全性や耐容性, ならびに薬物動態および薬力学プロファイルを評価するために, 時間の経過とともに介入の用量を複数回投与する試験デザイン。同一の参加者内において, 用量は維持されるか, あるいは増量される。その後, 厳格な安全性, 有効性, または薬物動態の基準が満たされていることを前提として, プロトコルに従い, 以降の参加者に対して用量レベルが順次増量される。

動作特性 [Operating characteristics]

研究の疑問に答える上での, 試験デザインの統計的挙動または性能に関連する特性。これらには, 正しい用量を正しく選択する確率, 統計的検出力, 偽陽性誤り率 (第一種の過誤の確率), 治療効果の推定におけるバイアス, あるいは各適応の変更が実施される確率などが含まれ得る^{18,25)}。

薬力学 [Pharmacodynamics]

薬が身体に及ぼす作用として説明される。薬がどのように作用し, 身体にどのような影響を与えるかを指す。

薬物動態学 [Pharmacokinetics]

身体が薬に及ぼす作用として説明される。薬が体内に入り, 巡り, そして体外へと出ていく一連の動き (吸収, 分布, 代謝, 排泄) を指す。これには, 化学的代謝の分析や, その物質が体内に取り込まれた瞬間から完全に消失するまでの測定またはモデリングが含まれる。

事前決定された意思決定基準

[Prespecified decision making criteria]

試験期間中に提案された試験の適応的変更を「いつ」「どのように」「適用するか、あるいはしないか」を案内するために、計画または事前決定されたルール。この基準には、観察された中間データに基づいて、試験の適応的変更をどのように実施するかという意思決定を導く一連のアクションを事前に指定すること（意思決定ルール）が含まれる。また、試験の適応的変更を課す契機となる限界値やパラメータ（意思決定境界）を事前に指定することも含まれ、例えば、試験全体や特定の治療群を早期に中止する決定に関する事前指定の限界値に関連する中止境界などがこれに該当する。

単回漸増投与 [Single ascending dose]

少数の参加者が、安全性や耐受性を評価し、かつ当該介入の薬力学および薬物動態学プロファイルを特徴付けるために、設定された用量レベルで治療的介入を単回受ける試験デザイン。単回漸増投与試験は、特定の疾患を持つ患者を組み入れる試験もあるものの、多くは少数の健康成人ボランティアを対象に実施される。その後、厳格な安全性、有効性、または薬物動態の基準が満たされていることを前提として、プロトコルに従い、以降の参加者に対して用量が順次増量（漸増）される。

遷移点 [Transition points]

臨床試験において、次の段階（ステージや相）へと進む意思決定を行う時点またはパート。例えば、用量増量から用量拡大（拡大コホート）への移行、第1相から第2相への移行、あるいは単回漸増投与から複数回漸増投与への移行などがこれに該当する。

試験（設計）の適応的変更

[Trial (design) adaptations]

試験の妥当性および完全性を損なうことなく、進行中の試験のさまざまな側面に対して行うことができる、事前規定された変更または修正²⁶⁾。これらの事前規定された修正は、蓄積される中間データに基づいて行われる²⁷⁾。例として、用量の調整、あらかじめ決定されたサンプルサイズの変更、有効性・

無効性あるいは安全性に基づく試験の早期中止、および利益の欠如や安全性の懸念に起因する参加者の割り当て治療の切り替えなどが挙げられる¹⁸⁾。

EPDF 試験の結果を報告する際、その設計、実施、および解析に関する情報が不完全または不明瞭である場合、その信頼性の評価や、安全性および有効性に関する結論の導出が妨げられ^{28,29)}、研究に対する社会的な信頼を損なうおそれがある。EPDF 試験の知見を正確に評価することは、不適切な用量選択を防ぐために極めて重要である。用量選択の不備は、その後の第2相および第3相試験における試験中止、承認申請の遅延、追加の製造販売後コミットメント（市販後調査の約束）、あるいは過度の毒性や有効性の欠如を理由とした承認後の用量変更を頻繁に引き起こす原因となっている^{4,30)}。

モデル補助型やモデルベース型デザインなど、より効率的でありながら複雑な用量の増量・減量デザインの選択肢^{6,31)}は、1991~2006年に発表された試験の1.6%（20/1235）³²⁾から、2014~19年に発表された試験の8.6%（68/788）⁶⁾へと上昇している。2022年5~8月に発表された試験の小規模なサンプルに基づく最近の知見では、こうしたデザインの採用が大幅に増加しており、その割合は25.7%（9/35）に達していることが示された³³⁾。これらのデザインでは、より多くの試験デザイン上の特徴を規定することが求められる^{3,34,35)}。読者が潜在的なバイアスやEPDF 試験の知見の信頼性について十分な情報に基づいた判断を下せるようにするためには、デザインの全容、用量決定がどのようになされたかのプロセス、そして手順や知見が確実に再現可能であることを読者が理解するのに役立つ、より高い明確性（透明性）を提供することが不可欠である^{29,36)}。

CONSORT 2010^{37,38)} およびその拡張版のいずれも、EPDF 試験の特徴を完全には網羅していない²⁹⁾。EPDF 試験に特化した CONSORT 拡張版が必要とされた主な背景には、こうした試験^{1,18,39)}が、用量の決定やその他の試験の適応的変更を行うために中間データのレビューや解析を頻繁に実施すること、ランダム化されていない可能性があること（例えば、腫瘍学試験の99.2%、非腫瘍学試験の25.1%が非ランダム化試験である⁴⁰⁾）、そして後期相のランダム化比較試験（CONSORT 2010³⁷⁾や、適応的デザイ

ンに関する CONSORT 拡張版¹⁸⁾ などの関連する拡張版が対象としているもの)とは異なる要件や統計的検討事項を伴うこと、という事実がある。

さらに、世界的に見ても、2018 年から 2022 年の間に ClinicalTrials.gov に初めて登録された試験に基づく、第 1 相試験の数 ($n=18,716$) は第 3 相試験の数 ($n=10,451$) よりも多い。第 1 相試験は、同サイトへの登録や結果報告が義務付けられていないケースもあるため、この第 1 相試験の数値は過小評価されている可能性が極めて高い⁴¹⁾。

EPDF 試験の学会発表やジャーナルの抄録は、新しい介入に関する重要な臨床開発の進捗を伝えるものである。多くの EPDF 試験が未公表のままとなっている現状を鑑みると⁴²⁾、重要な意思決定がこれらの抄録に基づいて行われることも少なくないため、抄録の情報価値を高めるよう、適切に結果が報告されていることが極めて重要となる⁴³⁾。

2011 年から 2020 年に発表された 476 件の EPDF 試験の論文を対象とした方法論的レビュー⁴⁰⁾において、適用可能な CONSORT 2010 の項目を含め、多くの側面で報告が不十分かつ不貫であるという明確な証拠が明らかになった。例えば、初回投与量(開始用量)の根拠、および計画されたサンプルサイズや最大サンプルサイズの明記がなされていた EPDF 試験は、それぞれ 25% 未満、40% 未満にとどまっていた。さらに、EPDF 試験における報告の質は、全体として経時的な改善が見られていない⁴⁰⁾。

EPDF 試験の実施頻度の高さ、後期相の臨床開発への直接的な影響、そしてその報告の質を向上させることへの緊急性の高さは、個別化された(専用の)報告ガイドラインの重要性をより一層浮き彫りにしている。CONSORT 用量設定拡張版(DEFINE)研究は、すべての疾患領域における介入を対象とし、EPDF 試験に特化した CONSORT 2010 声明の拡張版を策定・普及させることで、EPDF 試験結果の透明性、完全性、再現性、および解釈性を高めることを目的とした^{2,29)}。

方法 [Methods]

CONSORT-DEFINE 拡張版は、ガイドライン策定のための EQUATOR 方法論的枠組み⁴⁴⁾に従って開発され、そのプロジェクト開発の背景や詳細な手順は DEFINE プロトコル²⁾に記述されている。本プ

ロジェクトは、英国がん研究所 (Institute of Cancer Research) の臨床研究委員会 (CCR5460) よりスポンサーシップの承認を得ている。また、英国保健研究庁 (UK Health Research Authority) により、研究倫理審査の承認は不要であることが確認された。デルファイ調査および合意形成会議の参加者からは、事前にインフォームド・コンセントを取得した。なお、EPDF 試験のプロトコル作成ガイドラインである「SPIRIT-DEFINE」⁴⁵⁾は、この CONSORT-DEFINE と並行して策定された。

候補となる報告項目の作成

[Generation of candidate reporting items]

公表済みの EPDF 試験を対象とした方法論的レビューにより、報告における特徴や不備が特定され、これが CONSORT-DEFINE の初期候補項目の作成に反映された^{29,40)}。これらの項目は、主として既存の報告ガイドラインや推奨事項 (CONSORT 2010^{37,38)}、SPIRIT 2013⁴⁶⁾、適応的デザインに関する CONSORT 拡張版¹⁸⁾、第 1 相がん用量設定試験向けのチェックリスト案⁴⁷⁾など)に基づいているほか、専門家へのコンサルテーションも活用された。さらに、査読済み文献、未公表文献やグレーリテラチャー(規制当局や業界の助言文書など)、引用トラッキング、および専門家の意見の分析を通じて、追加の候補項目が作成された⁴⁸⁾。

国際的なデルファイ・プロセス

[International Delphi process]

デルファイ調査(図 1)を通じて、CONSORT-DEFINE チェックリストの候補項目案が提示され、大規模なステークホルダー(利害関係者)グループからの意見やフィードバックが収集された。このデルファイ・プロセスは、既存の方法論的ガイダンス⁴⁹⁻⁵¹⁾に準拠して実施された。

デルファイ調査の第 1 ラウンド(2022 年 3 月~5 月)では 24 か国から 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 ラウンドの参加者には、各項目の評価の分布(全体傾向)とともに、第 1 ラウンドを完了している場合は自身が前回行った評価が示された⁴⁸⁾。

事前に決定された意思決定基準²⁾に従い、回答者の少なくとも 70% が「極めて重要(critically

important)」と評価した項目は、自動的に DEFINE チェックリストに組み込まれた（ウェブ付録 1 の図 S1）。デルファイ・プロセスの期間中、2 回のデルファイ調査ラウンドを通じて検討された 44 の候補項目のうち 34 項目がチェックリストへの組み込み基準を満たし、10 項目が合意形成会議での検討対象として残された（ウェブ付録 1 の表 S1）。デルファイ・プロセスの方法や結果、および質的・量的解析を含むさらなる詳細については、DEFINE 開発プロセスに関する論文⁴⁸⁾に報告されている。

国際合意形成会議 [International consensus meeting]

オンラインによる合意形成会議は 2022 年 10 月 11~22 日に開催され、アカデミア（学術界）、企業、規制当局の各セクターから 32 名の国際的な代表者と、2 名の患者・市民参画（PPIE）パートナーが参加した（ウェブ付録 1 の表 S2 および S3）。検討対象となった 10 の候補項目のそれぞれについて、一連のスライドが提示された。そこには、デルファイ調査の投票結果（ステークホルダーグループ間で差がある場合はその内容も含む）、その項目の重要性を裏付ける根拠、デルファイ調査の回答者からのコメント、および科学的刊行物においてその項目が報告されている実際の例が含まれていた。各候補項目についての議論の後、代表者らはその項目を維持（採用）するかどうかについて匿名で投票を行った。10 の候補項目のうち、2 項目が CONSORT-DEFINE チェックリストへの組み込みとして推奨され（投票数の 70% 以上という閾値を達成）、5 項目が却下され（投票数が 50% 未満）、残る 3 項目（投票数が 50~70%）については合意形成会議の後に DEFINE 執行委員会によるさらなる審議に委ねられた。その 3 項目のうち、最終的に 2 項目がチェックリストへの組み込みとして推奨された（ウェブ付録 1 の図 S1）。

チェックリストの最終協議およびパイロットテスト [Final consultation and piloting of the checklist]

合意形成会議の後、参加者および DEFINE 執行委員会は、チェックリストの項目名とそれに対応する解説文の精査と調整を行った。チェックリストの草案の妥当性を評価し、改善すべき点を特定するため、2022 年 12 月から 2023 年 2 月にかけて、国際

的なステークホルダーが公表済みの論文や原稿の草案を用いて計 6 回のパイロットテストを実施した。パイロットテストから収集されたフィードバックはガイドラインの最終版策定に反映され、最終的な文言について DEFINE 執行委員会および合意形成会議の参加者の間で合意がなされた。

結果 [Results]

図 1 は、デルファイ調査から合意形成会議、そして最終協議とパイロットテストを経たチェックリストの洗練に至るまでの、CONSORT-DEFINE チェックリスト項目の開発の道のりを示している。最終的な CONSORT-DEFINE ガイダンスでは、既存の CONSORT 2010 の項目と併せて、EPDF 試験に特有の 40 の項目（新規 21 項目、修正 19 項目）を EPDF 試験の報告書に含めることを推奨している。

表 1 は、EPDF 試験の本論文を対象とした最終的な CONSORT-DEFINE チェックリストである。これには、CONSORT 2010 のチェックリスト項目と、推奨される新規または修正版の CONSORT-DEFINE 項目が含まれている。本論文用の CONSORT-DEFINE チェックリストのダウンロード版は、ウェブ付録 2 から入手可能である。表 2 は、EPDF 試験の抄録を対象とした CONSORT-DEFINE チェックリストである。

EPDF 試験における用語や定義は、学問分野や地域によって異なる場合があるため、本論文を通じて使用する主要な用語を用語集（Box 1）に提示する。なお、本論文において「CONSORT」という表記は「CONSORT 2010」を指すものとする。

CONSORT-DEFINE チェックリストには、読者が用量適応戦略やその他の試験デザインの変更を理解する一助となるよう、試験デザインの詳細な詳述を提供する EPDF 試験特有のデザイン項目（例：投与戦略および適応的特徴、用量割付方法、拡張コホートなど）が複数含まれている。

計画されたデザイン変更の仕様とその範囲を明確にすることは、適応的デザインの整合性を維持し、規制上の評価を行うだけでなく、手順や知見の再現性を確保する上でも極めて重要である¹⁸⁾。これらの要因は、デザインおよび解析に関する統計学的方法に影響を及ぼす。そのため、CONSORT-DEFINE では、これらの適応的特徴を網羅した統計学的方法

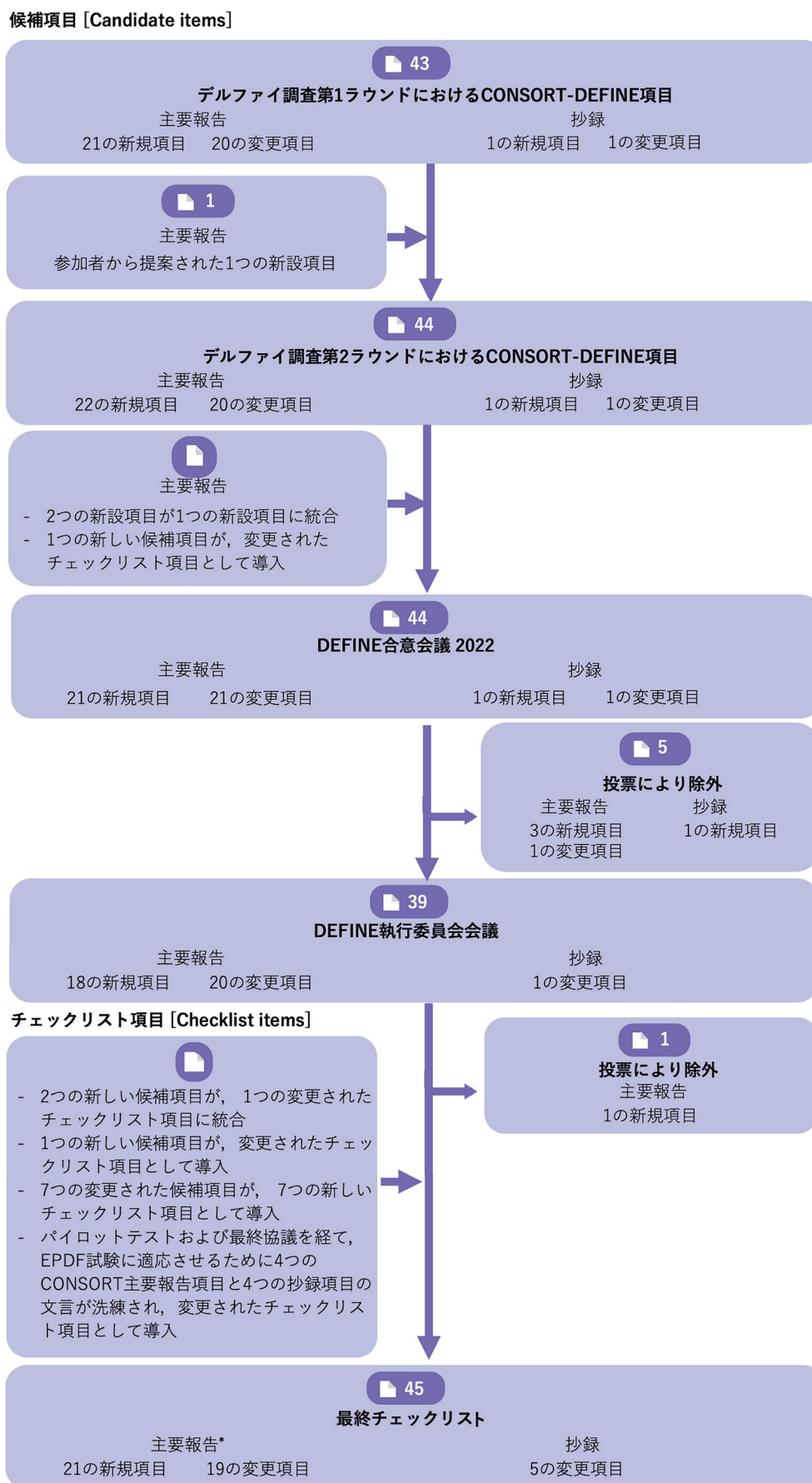


図1 CONSORT-DEFINE チェックリスト項目の開発プロセス

CONSORT=CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS; DEFINE=Dose-finding Extension; EPDF=early phase dose-finding

*: 3つのCONSORT主要報告項目と1つの抄録項目の文言は変更されていないが、EPDF試験向けの解説テキストが追加されている。

表 1-1 CONSORT 2010 および CONSORT-DEFINE チェックリストに基づく、早期相用量設定臨床試験報告書において考慮すべき推奨チェックリスト項目⁵

カテゴリーおよび セクション	標準的な CONSORT チェックリスト項目		EPDF 試験用の CONSORT- DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	CONSORT	項目 番号	CONSORT DEFINE
タイトルと要旨 [Title and abstract]				
タイトル	1a	タイトルにおけるランダム化試験としての識別	1a [†]	タイトルまたは要旨における、早期相用量設定（例：ヒト初回投与 [FIH]、用量増量または減量、第 1 相、第 1/2 相、エクспанション、用量漸増 / 滴定）試験、および該当する場合はランダム化試験としての識別
要旨	1b	試験デザイン、方法、結果、および結論の構造化された要約（具体的なガイダンスについては、抄録に関する CONSORT 声明を参照）	1b	試験デザイン、方法、結果、および結論の構造化された要約（具体的なガイダンスについては、抄録に関する CONSORT-DEFINE を参照）
はじめに [Introduction]				
背景と目的	2a	科学的背景と根拠の記述	2a.1 [†]	研究疑問（リサーチクエスト）の記述、および試験を実施することの正当性（各介入における利益と害を検討した、公表・未公表の関連する臨床試験サマリーを含む）
			2a.2 [*]	関連する非臨床研究または前臨床研究からの主な知見のサマリー
			2a.3 [*]	計画されているバイオマーカー副次試験を支持する、過去に得られた前臨床およびトランスレーショナル研究（橋渡し研究）からの知見のサマリー（該当する場合）
	2b	具体的な目的または仮説	2b [†]	具体的な目的（例：安全性、有効性 / 活性、薬物動態 [PK]、薬力学 [PD]、推奨用量に関するもの）
方法 [Methods]				
試験デザイン	3a	割付比を含む試験デザイン（並行群間、要因デザインなど）の記述	3a.1 [†]	用量増量または減量戦略、治療群の数、該当する場合は割付比、および事前に規定された試験の適応的変更（アダプティブ・デザイン）の詳細などの、試験デザイン要素の記述
			3a.2 [*]	主要な移行ポイントのフローを示す試験デザインのシェーマ（図式）（例：用量増量から用量エクспанションへの移行、第 1 相から第 2 相への移行、単回投与と漸増 [SAD] から反復投与と漸増 [MAD] への移行）
			3a.3 [*]	試験デザインの根拠となる統計学的方法またはその理由（ロジック）
			3a.4 [*]	初回投与量（開始用量）とその根拠
			3a.5 [*]	計画されている用量段階の範囲とその根拠
			3a.6 [*]	該当する場合における、計画されている用量段階の提示（例：図、表、またはインフォグラフィックなど）
			3a.7 [*]	該当する場合における、用量段階のスキップ（飛び越し）
			3a.8 [*]	計画されているコホートサイズ（例：固定、柔軟、適応的）
			3a.9 [*]	同一用量段階内における用量割付方法（参加者への投与順序や投与間隔を含む。例：センチネル投与またはスタガード投与 [時差投与]）

表 1-2 CONSORT 2010 および CONSORT-DEFINE チェックリストに基づく、早期相用量設定臨床試験報告書において考慮すべき推奨チェックリスト項目⁵

カテゴリーおよび セクション	標準的な CONSORT チェックリスト項目		EPDF 試験用の CONSORT- DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	CONSORT	項目 番号	CONSORT DEFINE
			3a.10 ⁺	該当する場合における、用量拡大コホートとその根拠
			3a.11 ⁺	該当する場合における、試験の次のパート（例：第 1 相から第 2 相、単回投与と漸増から反復投与と漸増）へ移行するための基準
	3b	試験開始後の方法における重要な変更（適格基準など）とその理由	3b ⁺	事前に規定された適応的デザイン（アダプティブ・デザイン）の特徴の範囲外における、試験開始後のデザインまたは方法の重要な変更（例：計画されていなかった追加用量の挿入）とその理由
介入	5	再現が可能な程度に十分な詳細を記載した各群の介入内容（実際にどのように、またいつ投与・実施されたかを含む）	5a ⁺	再現が可能な程度に十分な詳細を記載した、各用量段階（各群内）の介入内容（投与経路、および実際にどのように、またいつ投与されたかを示すスケジュールを含む）
			5b ⁺	該当する試験参加者における、割り当てられた介入の投与中止、用量変更（減量・増量）、および投与延期の基準（例：有害事象、参加者の希望、あるいは疾患の改善や悪化に応じた用量の変更）
アウトカム	6a	評価の方法や時期を含む、事前に規定され完全に定義された主要アウトカムおよび副次アウトカムの記述	6a ⁺	各評価項目における具体的な測定変数、分析指標、集計方法、および評価の時期を含む主要アウトカムおよび副次アウトカム。選択したアウトカムの臨床的意義に関する説明を強く推奨する。事前に規定された適応的変更（アダプティブ機能）の判断基準として用いられたその他のアウトカムがあれば、その根拠とともに記述
	6b	試験開始後における試験評価項目のあらゆる変更とその理由	6b ⁺	試験開始後における試験アウトカムのあらゆる計画外の変更とその理由
サンプルサイズ	7a	サンプルサイズ（症例数）の決定根拠	7a ⁺	試験目的を達成するために必要とされる参加者の推定数（最小値、最大値、または期待される範囲）、およびサンプルサイズや運用特性を支持する臨床的および統計学的仮定を含むその決定根拠
	7b	該当する場合における、中間解析の説明および中止基準	7b ⁺	試験の適応的変更プロセス（例：用量の増量または減量の決定）の指針となった、事前に規定された中間意思決定基準または規則。および、事前に規定された（ならびに実際の）中間データレビューの時期と頻度、および試験の適応的変更の判断材料となった情報
ランダム化（該当する場合）[Randomisation (if applicable)]				
シーケンス生成	8b	ランダム化の種類、および制限（ブロック化やブロックサイズなど）の詳細	8b ⁺	ランダム化の種類、および制限（ブロック化やブロックサイズなど）の詳細。割付比の調整につながる事前に規定された適応的割付規則またはアルゴリズム（更新の時期や頻度を含む）、および試験の適応的変更の決定に伴う割付規則のあらゆる変更

表 1-3 CONSORT 2010 および CONSORT-DEFINE チェックリストに基づく、早期相用量設定臨床試験報告書において考慮すべき推奨チェックリスト項目⁵

カテゴリーおよび セクション	標準的な CONSORT チェックリスト項目		EPDF 試験用の CONSORT- DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	CONSORT	項目 番号	CONSORT DEFINE
統計学的手法	12a	主要アウトカムおよび副次アウトカムについて、群間を比較するために用いられた統計学的方法	12a.1 [†]	主要アウトカム、副次アウトカム、および事前に規定された適応的変更を行う判断基準として用いられたその他のアウトカムに対する統計学的方法
			12a.2 [‡]	実施された適応的デザイン（アダプティブ・デザイン）の特徴について、推定（例：安全性、用量、治療効果）および推論を行うために用いられた統計学的方法
	12b	サブグループ解析や調整解析などの、追加の解析に用いられた方法	12b [†]	追加の解析（例：サブグループ解析や調整解析、薬物動態 [PK] もしくは薬力学 [PD]、バイオマーカーの相関解析）に対する統計学的方法
	-	-	12c [*]	解析対象集団（例：用量設定のための評価可能集団、安全性解析対象集団）
	-	-	12d [‡]	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そのものに影響を及ぼし得る、治療開始後に発生した中間事象（インターカレント・イベント）（例：投与量の調整がどのように扱われたか）への対応戦略、および欠測データを処理するためのあらゆる方法
結果 [Results]				
参加者のフロー（図 [フローチャート] の提示を強く推奨）	13a	各群における、ランダム化（割付）された参加者数、予定された治療を受けた参加者数、および主要アウトカムの解析対象となった参加者数	13a [†]	各群における、各中間解析（例：投与量の決定など）時点で各用量段階に割り当てられた参加者数、予定された治療を受けた参加者数、主要アウトカムの解析対象となった参加者数、および（該当する場合）事前に規定された適応的変更の判断材料として用いられたその他のアウトカムの解析対象となった参加者数
	13b	各群における、ランダム化後の脱落（フォローアップ不能など）および除外の数、ならびにその理由	13b [†]	各群における、各用量段階への割付後（投与後）の脱落および除外の数、ならびにその理由
組入れ	-	-	14c [*]	事前に規定された意思決定基準および観察された累積データ（集積データ）を考慮して下された、試験の適応的変更の決定（その決定がどのような根拠に基づいて、いつ行われたかを含む）
ベースラインデータ	15	各群のベースラインにおける背景（人口統計学的特性）および臨床的特性を示す表	15 [†]	該当する場合における、各群内での各用量段階に応じたベースラインの背景（人口統計学的特性）および臨床的特性
解析対象者数	16	各群における、各解析に含まれた参加者数（分母）、およびその解析が当初のランダム化（割付）時の群構成に基づいているか否か	16 [†]	各群における、各用量段階にわたる各解析に含まれた参加者数（分母）、およびその解析が当初割り当てられた介入に基づいているか否か
アウトカムおよび推定値	17a	各主要および副次アウトカムにおける各群の結果、ならびに推定された効果量（エフェクトサイズ）とその精度（95% 信頼区間など）	17a [†]	各主要および副次アウトカムにおける、各群内での用量段階ごとの結果、ならびに該当する場合における推定された効果量とその精度
	-	-	17c [*]	用量の増量、減量、または維持といった、中間意思決定の判断材料として用いられた中間結果の報告

表 1-4 CONSORT 2010 および CONSORT-DEFINE チェックリストに基づく、早期相用量設定臨床試験報告書において考慮すべき推奨チェックリスト項目[§]

カテゴリーおよび セクション	標準的な CONSORT チェックリスト項目		EPDF 試験用の CONSORT- DEFINE チェックリスト項目	
	項目 番号	CONSORT	項目 番号	CONSORT DEFINE
有害事象	19	各群における、すべての重要な有害事象または予期せぬ影響（詳細なガイドラインについては、CONSORT の有害事象に関する拡張版を参照 ¹⁴⁾ ）	19 [†]	各群における、用量段階ごとに報告されたすべての重要な有害事象（例：有害事象・副反応、毒性など）（詳細なガイドラインについては、CONSORT の有害事象に関する拡張版を参照 ⁵²⁾ ）
その他の情報 [Other information]				
データ モニタリング	-	-	26a [*]	あらゆる意思決定委員会または安全性評価委員会・グループの構成、その役割および報告体制の要約、スポンサーや利益相反（競合する利益）から独立しているかどうかの明記、ならびに詳細（憲章 [チャーター] やプロトコルなど）の参照先
	-	-	26b [*]	中間結果にアクセスできた者、および試験（または試験の一部、例：用量増量の終了など）を中止する中間および最終決定を下した者の記述、ならびに中間情報の機密性を保護（遵守）するために講じられた措置
成果の普及	-	-	27 [*]	該当する場合における、試験（または試験の一部）がまだ継続中である段階において、結果（安全性や有効性・活性など）が外部に報告されたか（例：学会発表、論文発表、または試験公式ウェブサイトなどを通じて）、およびその時期の明記

CONSORT = CONSolidated Standards Of Reporting Trials; DEFINE = Dose-finding Extension; EPDF = early phase dose-finding. 本チェックリストは、各項目に関する重要な解説が記載された「CONSORT 解説・詳述 (Explanation and Elaboration) ドキュメント³⁷⁾」と併せて使用する必要がある。また、非薬物療法や特有のアウトカムに関する CONSORT 拡張版⁵³⁾ も関連する場合がある。なお、本チェックリストにおける「用量 (dose)」という用語は、用法・用量 (dosage)、投与レジメン (用量またはスケジュール)、あるいは単位用量と同義であり、互換的に使用できるものとみなす。

^{*}: CONSORT-DEFINE のみに適用される新設項目。

[†]: CONSORT と CONSORT-DEFINE の両方を参照する必要がある変更項目。

[§]: 本稿では、EPDF 試験用の CONSORT-DEFINE チェックリスト項目として新規追加、あるいは変更された項目のみ抜粋した。

に関する包括的な情報を提供することを推奨している。さらに、解析対象集団の明確な定義や、治療開始後に発生した中間事象への対応計画を記載することも要求している。

解析対象集団と中間事象はいずれもエスティマンドの枠組みに関連している。この枠組みは、臨床試験において検証対象となる治療効果をどのように定義すべきかに関する指針を提供するものである¹²⁾（詳細については、医薬品規制調和国際会議 (ICH) E9 (R1) のエスティマンドに関する補遺を参照¹¹⁾）。各用量段階における主要なエンドポイントの結果は、介入の用量と参加者への影響との関連性を理解

し、後続の試験における用量選択の判断材料とするための、EPDF 試験における重要な知見である。そのため、CONSORT-DEFINE チェックリストには、主要な結果を用量段階ごとに報告するという追加の要求事項も含まれている。この要件の導入は、結果の再現性、解釈のしやすさ、有用性、およびエビデンスの統合（メタアナリシスなど）を向上させることに寄与する。

EPDF 試験に特有の新設および変更されたチェックリスト項目の詳細な概要については、Box 2 を参照。

表 2 抄録用 CONSORT 拡張版および CONSORT-DEFINE 抄録拡張版チェックリスト項目⁵

セクションまたは項目	抄録用 CONSORT 拡張版	EPDF 試験の抄録用 CONSORT-DEFINE
タイトル [†]	タイトル内における、ランダム化比較試験であることの明記	タイトルまたは抄録内における、早期相用量設定試験（例：用量増量または減量、第Ⅰ相、第Ⅰ/Ⅱ相、用量漸増試験など）であることの明記。および、該当する場合における、ランダム化の有無や試験の略称
試験デザイン [†]	試験デザイン（例：並行群間、クラスター、非劣性試験など）の記述	用量増量または減量戦略、治療群の数、該当する場合は割付比、および事前に規定された試験の適応的変更の詳細などの、試験デザイン要素の記述
方法 [Methods]		
介入 [†]	各群に予定された介入	各群内における、各用量段階に応じた介入
目的 [†]	具体的な目的または仮説	具体的な目的（例：安全性、薬物動態 [PK]、薬力学 [PD]、推奨用量に関連するもの）
アウトカム	本報告における明確に定義された主要アウトカム	本報告における明確に定義された主要アウトカム
結果 [Results]		
割付者数	各群にランダム化された参加者数	各群に割り当てられた参加者数
アウトカム [†]	主要アウトカムにおける各群の結果、ならびに推定された効果量（エフェクトサイズ）とその精度	主要アウトカムにおける、各群内での用量段階ごとの結果、ならびに該当する場合における推定された効果量とその精度

CONSORT = CONSolidated Standards Of Reporting Trials; DEFINE = Dose-finding Extension; EPDF = early phase dose-finding.

[†]: 変更項目
⁵: 本稿では、抄録用 CONSORT 拡張版のうち、EPDF 試験の抄録用 CONSORT-DEFINE としても含まれている項目のみ抜粋した。

Box 2. CONSORT-DEFINE チェックリストにおける新設および変更項目の概要 [Overview of new and modified items in the CONSORT-DEFINE checklist]

タイトル（1つの変更項目）

- タイトルまたは抄録内における、EPDF 試験の特徴の明記。

背景（2つの新設項目および2つの変更項目）

- EPDF 試験の立案根拠となった非臨床研究または前臨床研究に関する記載³⁶⁾、および計画されているあらゆるバイオマーカー副次試験に関する記載⁶⁰⁾。

方法（14の新設項目および10の変更項目）

- 投与戦略および適応的特徴^{18,61)}、計画された用量段階の範囲（根拠を伴う初回投与量を含む）、用量割付方法（参加者への投与を連続的に行うか、または時差的 [スタガード] に行うか）、および

該当する場合はその根拠を伴う拡張コホートに関する記載を含めるための、試験デザインセクションの詳述^{29,36,39,57,62)}。

- 事前に規定された投与中止、減量・増量（変更）、または投与延期の基準を含む³⁶⁾、介入（投与内容）の詳細の強化⁵⁾。
- 計画されたサンプルサイズおよび運用特性を裏付ける、臨床的および統計学的仮定の提示^{25,55)}。
- 用量決定プロセスおよびその他の試験の適応的変更を反映するための、事前に規定された中間意思決定の判断基準または規則、および試験中止のガイドラインの明記^{18,61)}。ならびに、該当する場合は試験のあるパートから別のパート（例：用量増量相から第Ⅱ相試験など）へと移行するための進展基準の明記^{36,57)}。
- 適応的特徴、解析対象集団、および治療開始後に発生した中間事象を網羅するための、統計学的方法に関する詳細の拡充^{18,55)}。

結果（2つの新設項目および6つの変更項目）

- 用量段階ごとの報告を含めるための、結果セクションの更新⁴⁷⁾。

データモニタリング（2つの新設項目）

- 意思決定委員会または安全性評価委員会に関する記載、および中間データレビューの記述を網羅するための、データモニタリングセクションの新設¹⁸⁾。

普及・公表（1つの新設項目）

- 進行中の試験に関する外部への報告を網羅するための、普及・公表セクションの新設。

CONSORT = CONsolidated Standards Of Reporting Trials; DEFINE = Dose-finding Extension; EPDF = early phase dose-finding.

ランダム化された参加者割付と非ランダム化された参加者割付の双方に対応できるよう、軽微な表現の変更が行われた。また、すべてのEPDF試験には適用されない可能性のあるCONSORT 2010の項目に対しては、「該当する場合（where applicable）」という文言が追加された。さらに、CONSORT-DEFINEチェックリストの3つの項目については、SPIRIT 2013チェックリストの関連項目と整合性を持たせるために、その表現が詳細に吟味（詳述）された。

推奨される項目に関する情報へのアクセスが最も重要である。推奨される情報のすべてを主要論文内に提示できない場合、著者はその詳細がどこに記載されているか（例：アクセス可能なプロトコル〔試験実施計画書〕、統計解析計画書、または別途用意した補足ファイルなど）を示すことができる。また、著者は詳細を提示できない項目について、その理由を説明すべきである。

変更がなかった項目については、CONSORT 2010の解説・詳述ドキュメントを参照されたい³⁷⁾。本報告向けの、40の新設または変更されたCONSORT-DEFINEチェックリスト項目に関する詳細な解説と根拠は、腫瘍学領域および非腫瘍学領域からの事例とともに、著者らによる今後の別論文にて提示する予定である。本稿では、一般的なコメントと、一見

ただけでは理解しにくいと思われる項目についての簡潔な概要を提示する。

CONSORT-DEFINEチェックリストでは、増量または減量戦略を含む、その適応的特徴を網羅した試験デザインおよび統計学的方法の詳細な詳述を推奨している。CONSORTの項目13a、13b、15、16、および17aは、各介入群（または治療アーム）、あるいは明確に定義された関心のあるサブグループ（例：健康成人ボランティアと患者、または若年参加者と高齢参加者）を対象として、主要な結果を用量段階（用量レベル）ごと、あるいは各中間解析の時点で報告するという要求事項を追加するために変更された。特定の状況下（例：参加者が容易に特定され得る場合など）において、このレベルでの報告が適切でない可能性がある場合には、著者はその理由を説明することが推奨される。

EPDF試験において、適応的デザインの設定および実施に用いられた、適用可能な統計学的方法の詳細な記述を提供することを推奨する（項目3a.3）。モデルに基づくデザインの場合³⁴⁾、モデルの仮定、パラメータ、およびモデルの数理的形状を説明することが重要である。モデルに基づくデザインとモデルに補助された用量探索デザインの双方において^{34, 54)}、研究者は目標とするリスクもしくは毒性発現率、またはその許容範囲を選択した根拠³³⁾、用量変換の詳細（フルスケルトン〔用量ごとの予測毒性発現率の初期値〕およびその導出プロセスを含む）、ならびに該当する場合はベイズ事前分布を提示すべきである⁵⁵⁾。規則に基づくデザイン（ルールベース・デザイン、例えば3+3デザイン、Rolling 6デザイン⁵⁶⁾、単回または反復投与量漸増試験⁵⁷⁾など）の場合、それらを使用する根拠の概要を記載すべきである。無効中止といったその他の適応的変更については、用いられた統計学的方法（条件付き検出力、予測検出力、治療効果の事後確率など）を明確に記述すべきである^{18, 55)}。

著者は、治療開始後に発生し、臨床的な疑問に関連する測定値の存在やその解釈に影響を及ぼす可能性のある、投与延期、減量、または投与中断などの中間事象および欠測データへの対応方法を説明すべきである（項目12d）^{11, 55)}。これらの中間事象には、同意の撤回や、試験介入とは無関係な死亡なども含まれ得る。さまざまな種類の欠測データや中間事象

に対処するために多様な戦略を用いることが可能であり、選択した戦略が試験結果に及ぼす影響を評価するために感度分析を実施することができる⁵⁵⁾。

EPDF 試験向けに提案された抄録の構成である「CONSORT-DEFINE for abstracts」は、雑誌および学会の抄録に関する 2008 年の CONSORT 拡張版と同様の形式に従っている⁴³⁾。その変更内容は、EPDF 試験の目的に合わせて調整されたものである(表 2)。我々は、可能な限り抄録に含めるべき推奨項目を概説した。詳細の度合いは、雑誌や学会が採用しているスタイルや語数制限、および EPDF 試験デザインの複雑さによって異なり得る。本拡張版は、雑誌および学会の抄録用 CONSORT⁴³⁾、ならびにその他の関連する拡張版と併せて使用されるべきである。

EPDF 試験の抄録ガイドラインには、5 つの変更箇所がある。それらは、タイトル (電子検索を容易にするために EPDF 試験の主要な特徴を強調する)、試験デザイン (EPDF 試験デザインの記述を提供する)、方法 (使用した用量や、安全性および推奨用量といった EPDF 試験の目的を明記する)、そして結果 (可能な限り、各群における各用量段階の主要アウトカムの提示を含める) に影響を及ぼすものである。その他の軽微な洗練としては、ランダム化または非ランダム化の双方の EPDF 試験を考慮して「randomised (ランダム化された)」という用語が「allocated (割り付けられた)」に置き換えられたことや、EPDF 試験では珍しくない特徴である、1 つまたは複数の主要アウトカム (共同主要アウトカム) の設定を許容したことなどが挙げられる。

議論 [Discussion]

CONSORT-DEFINE は、主要報告 (本論文) および雑誌や学会の抄録における、EPDF 試験の報告に関する、国際的なエビデンスおよび合意に基づくガイドラインを提供するものである。本ガイドラインは、40 の項目を導入することにより、本試験報告向けの CONSORT チェックリストを拡張している。これらには、EPDF 試験に特化して調整された、21 の新設項目および既存の CONSORT 項目に対する 19 の変更が含まれる。CONSORT-DEFINE は、最新の CONSORT ガイドラインと併せて使用されるよう設計されている。さらに、CONSORT-DEFINE には、EPDF 試験の抄録報告を向上させるために、既

存の抄録用 CONSORT 推奨事項⁴³⁾ に対する 5 つの変更が含まれている。

CONSORT-DEFINE は、他の CONSORT 拡張版と同様に、EQUATOR の方法論的枠組みに準拠し、国際的な合意形成プロセスを経て策定された。その独自の焦点は、EPDF 試験に特有の特徴に対応することにある。

我々はまた、SPIRIT 2013 の用量探索 (dose-finding) 拡張版である「SPIRIT-DEFINE」⁴⁶⁾ も策定しており、これについては別途報告されている⁴⁵⁾。CONSORT-DEFINE と SPIRIT-DEFINE は、相互に深く結びついた連続体を形成しており、試験実施計画書 (プロトコル) の作成および最終報告の執筆を円滑にするとともに、最終報告がプロトコルにどの程度準拠 (遵守) しているかを評価できるように設計されている⁵⁸⁾。

CONSORT-DEFINE の適用

[Application of CONSORT-DEFINE]

CONSORT-DEFINE ガイドラインは、試験実施者、雑誌編集者、査読者、資金配分機関 (助成団体)、規制当局、および研究倫理委員会にとって、EPDF 試験の報告におけるベストプラクティスを促進するための有益なリソースとなることを目指している。また、本ガイドラインによって、試験参加者と一般公衆の双方が、EPDF 試験のデザインおよび結果に対してより高い信頼を寄せられるようになることも想定している。

CONSORT-DEFINE は、透明性、再現性、および有用性を最大限に高め、試験結果の選択的報告を抑制するために、EPDF 試験において報告すべき「最低限不可欠な項目」を提示している。しかしながら、特に複雑な試験デザインなどにおいては、追加の項目を報告することが重要とみなされる状況もある。CONSORT と同様に、CONSORT-DEFINE ガイドラインは、要求される情報の構成や記載場所を規定するものではない。著者は「チェックリストの項目について、十分な詳細さと明瞭さをもって論文内のいずれかの場所に記載すること」³⁸⁾、または詳細がどこに記載されているか (例: アクセス可能なプロトコル [試験実施計画書]、統計解析計画書、または補足書類など) を示すことが推奨される。

CONSORT-DEFINE ガイドラインを適用する際、著者は推奨される項目が自身の試験に適用できない

理由を示すことができる。例えば、関連する非臨床研究または前臨床研究からの主要な知見の提示（項目 2a.2）は、成人での使用実績に関する十分なエビデンスが存在する薬剤の小児を対象とした試験においては、特にその疾患が成人と小児で同一または極めて類似している場合、不要とみなされることがある⁵⁹⁾（項目 2a.1 にて網羅）。

注意すべき点として、CONSORT-DEFINE はあくまで「報告ガイドライン」であり、特定の試験デザインを推奨することを目的としたものではない。その焦点は、用いられた試験デザインにかかわらず、実施された EPDF 試験のデザイン、実施、解析、および解釈（計画されていた内容と実際に実施された内容の双方を含む）を透明かつ完全に報告するための「最低限不可欠な内容」を提示することにある。これにより、読者が試験結果の妥当性や信頼性を批判的かつ包括的に評価できるようになることを目指している。

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

本チェックリスト拡張版の策定には、注目すべき強みと限界がある。我々は、このガイドラインを策定し、国際的な認知度と使いやすさを向上させるために、デルファイ調査において 24 か国から 200 名以上の多職種にわたるステークホルダーを参加させることに成功した。しかしながら、調査結果は無回答バイアスの影響と無縁ではない。デルファイ調査への参加登録をしたのは関心のある層のみであるため、参加者は自己選択的（自主的）であり、参加を選択しなかった人々の経験や特徴を把握することはできなかった。

さらに、策定プロセスの全体を通じて、我々は患者および一般公衆のパートナー（PPIE）との連携を成功させた。最終的なチェックリストの形成に重要な役割を果たした DEFINE 合意会議への 2 名の患者代表の参加に加えて、我々の PPIE 活動は、EPDF 試験報告の専門外向け要約を作成するためのツールキットの共同制作にも結びついた⁴⁸⁾。報告ガイドラインの策定において、このような連携が行われることはこれまで稀であり、患者の声を確実に反映させるために、今後も強力に推奨されるべきである。登録された参加者の約 16% は、少なくとも 3 回の督促を行ったにもかかわらず、第 1 ラウンドの調査

を完了しなかった。この未完了の原因としては、調査の長さ（SPIRIT-DEFINE と CONSORT-DEFINE の双方の候補項目を合わせて計 80 問）が挙げられ、回答を完了するまでに約 30 分を要したと考えられた。この影響を軽減するため、我々は、SPIRIT-DEFINE と CONSORT-DEFINE の双方の候補項目に関連する新しい項目や変更された項目を調査画面上で同時に表示し、参加者の疲労を減らすことで所要時間の短縮を試みた。また、保存機能を設けることにより、調査を複数のセッションに分けて回答することも可能にした。

合意会議の参加者は、試験のデザイン、実施、および報告に関連する多様な専門知識や職責を反映させるため、患者・市民参画（PPIE）の代表者を含む、営利組織および非営利組織から意図的に選出された。しかしながら、合意会議のパネルにおいて代表性が低かった一部のグループ（例：欧州、北米、アジア以外の地域の関係者）は、異なる見解を持っていた可能性がある。それにもかかわらず、EPDF 試験における報告実態の包括的なレビューや、デルファイ調査への幅広い参加を含む、本ガイドラインの策定に用いられた体系的（システマティック）かつエビデンスに基づくアプローチは、これらの限界による潜在的な影響を軽減した可能性がある^{2,44)}。

CONSORT-DEFINE は、EPDF 試験に適用される多様な試験デザインを網羅できるよう、汎用性を持たせて作られている。一般に、EPDF 試験のデザインは、2 群並行群間比較試験のデザインよりも多面的である。CONSORT-DEFINE ガイドラインの大きな強みは、オリジナルの CONSORT をベースにしつつも、特有の拡張版を通じて、EPDF 試験の独自の目的や特徴を反映するように洗練されている点である。これらの特徴には、多様な対象集団（健康成人ボランティアまたは患者）、介入（薬物療法、非薬物療法、またはその両方の組み合わせ）、そして健康成人ボランティアにおける薬物動態（PK）モデリングから、毒性と有効性といった共同アウトカムに関する複雑なベイズモデリングにまで及ぶ試験デザインなどが含まれ得る。その結果、研究者は本拡張版における一部の施設または変更された項目への準拠を難しく感じる可能性がある。そのため、我々は報告時にそれらの項目が見落とされないよう、複数の要素を 1 つの複合的な項目にまとめるのではな

く、あえて個別の項目として独立した状態に維持した。例えば、CONSORT-DEFINE の項目 2a.1, 2a.2, および 2a.3 は、CONSORT 項目 2a の「1つの変更項目」として統合するのではなく、それぞれ独立した項目として維持されている。同様に、試験デザインについても、CONSORT 項目 3a の「1つの複合的な変更項目」とするのではなく、CONSORT-DEFINE の項目 3a.1~3a.11 という 11 の個別項目として独立させている。

CONSORT-DEFINE の普及と妥当性の向上

[Enhancing the uptake and relevance of CONSORT-DEFINE]

CONSORT-DEFINE ガイドラインの適切な活用を促進するためには、その幅広い普及が不可欠であり、EQUATOR ネットワークを通じて現在 CONSORT を支持している雑誌への周知を含め、以前に概説した方法^{2, 29)}で進められる予定である。さらに我々は、特定の項目について追加の情報や明確化を必要とする査読者、編集者、および読者を支援するため、詳細な解説やさまざまな状況下で発表された論文からの事例を提示する「解説・詳述ドキュメント」の作成を進めている。

EPDF 試験デザインを取り巻く環境は急速に進化しており、シームレス試験（相移行型デザイン）の利用が増加しているほか、より迅速な意思決定を伴う複数の目的を達成するための、革新的かつ効率的なアプローチが導入されている。新たな試験デザインが登場するにつれて、さらなる考慮事項が必要となる可能性もある。DEFINE 執行委員会は、今後も文献を精査し、それに応じて CONSORT-DEFINE ガイドラインを更新する必要性を評価していく。本ガイドラインの今後の更新（改訂）に反映させるため、利用者には、ガイドラインの内容、使いやすさ、明瞭さ、およびさらなる洗練の方法について、フィードバックを提供することが推奨される。

結論 [Conclusions]

この強固で合意に基づいた CONSORT-DEFINE ガイドラインは、研究者が EPDF 試験の報告に含めるべき不可欠な項目を、効果的に網羅できるようにするものである。これにより、試験結果の透明性、再現性、情報価値、および有用性がより一層高まり、結果として、患者や一般公衆における EPDF 試験への信頼性を向上させることにつながる。

参考文献 [REFERENCES]

1. Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials. ABPI; 2018. [Google Scholar]
2. 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. 10.1136/bmjopen-2022-068173 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. 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. 10.1016/j.clon.2017.10.005 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Sacks LV, Shamsuddin HH, Yasinskaya YI, Bouri K, Lanthier ML, Sherman RE: Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. *JAMA* 2014;**311**:378-84. 10.1001/jama.2013.282542 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5. 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. 10.1136/bmj.g1687 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. 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. 10.1016/j.ejca.2021.09.016 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL: Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;**101**:708-20. 10.1093/jnci/djp079 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
9. Hufnagel SB: Defining and Assessing Clinical Benefit: A Regulatory Perspective. 2019. <https://www.fda.gov/media/131585/download>.
10. 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. 10.1177/15459683211019362 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. International Council for Harmonisation. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1). 2019.
12. Lynggaard H, Bell J, Lösch C, *et al.*: Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates. *Trials* 2022;**23**:685. 10.1186/s13063-022-06515-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Iasonos A, O’Quigley J: Dose expansion cohorts in Phase I trials. *Stat Biopharm Res* 2016;**8**:161-70. 10.1080/19466315.2015.1135185 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. 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. 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 5th ed. EMA, 2017. [Google Scholar]
16. Basch E, Yap C: Patient-Reported Outcomes for Tolerability Assessment in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2021;**113**:943-4. 10.1093/jnci/djab017 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. 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. 10.1136/bmjopen-2021-057712 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. 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. 10.1136/bmj.m115 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. 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. 10.1200/EDBK_319783 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20. 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. 10.1200/JCO.2012.45.7903 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. 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. 10.1158/1078-0432.CCR-16-0592 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. O’Quigley J, Pepe M, Fisher L: Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990;**46**:33-48. 10.2307/2531628 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
23. Babb J, Rogatko A, Zacks S: Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med* 1998;**17**:1103-20. 10.1002/(SICI)1097-0258(19980530)17:10<1103::AID-SIM793>3.0.CO;2-9 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
24. Thall PF, Cook JD: Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics* 2004;**60**:684-93. 10.1111/j.0006-341X.2004.00218.x [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
25. 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. 10.1016/j.cct.2021.106517 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Scholar]

26. 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. 10.1186/1471-2288-14-84 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Chow SC, Chang M, Pong A: Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *J Biopharm Stat* 2005;**15**:575-91. 10.1081/BIP-200062277 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
28. Mariani L, Marubini E: Content and quality of currently published phase II cancer trials. *J Clin Oncol* 2000;**18**:429-36. 10.1200/JCO.2000.18.2.429 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
29. 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. 10.1038/s41591-021-01594-1 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
30. Wong CH, Siah KW, Lo AW: Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019;**20**:273-86. 10.1093/biostatistics/kxx069 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Zhou H, Yuan Y, Nie L: Accuracy, Safety, and Reliability of Novel Phase I Trial Designs. *Clin Cancer Res* 2018;**24**:4357-64. 10.1158/1078-0432.CCR-18-0168 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
32. 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. 10.1200/JCO.2007.12.1012 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
33. 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. 10.1200/JCO.22.01736 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. 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. 10.1186/s12874-018-0638-z [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. 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. 10.1158/1078-0432.CCR-17-0582 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
36. European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf [DOI] [PMC free article] [PubMed]
37. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, *et al.*: Consolidated Standards of Reporting Trials Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;**63**:e1-37. 10.1016/j.jclinepi.2010.03.004 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
38. Schulz KF, Altman DG, Moher D: CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010;**8**:18. 10.1186/1741-7015-8-18 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Saxena A, Rubens M, Ramamoorthy V, *et al.*: A Brief Overview of Adaptive Designs for Phase I Cancer Trials. *Cancers (Basel)* 2022;**14**:1566. 10.3390/cancers14061566 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Yap C, Solovyeva O, Yin Z, *et al.*: Assessing the reporting quality of early phase dose-finding trials. *Ann Oncol* 2022;**33**:S24. 10.1016/j.annonc.2022.01.018. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. 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. 10.1056/NEJMSr1907644 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Shephselovich D, Goldvaser H, Wang L, Abdul Razak AR: Comparison of published and unpublished phase I clinical cancer trials: an analysis of the ClinicalTrials.gov database. *Invest New Drugs* 2018;**36**:933-8. 10.1007/s10637-017-0549-6 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
43. Hopewell S, Clarke M, Moher D, *et al.*: CONSORT Group . CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2008;**5**:e20. 10.1371/journal.pmed.0050020 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG: Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000217. 10.1371/journal.pmed.1000217 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Yap C, Rekowski J, Ursino M, *et al.*: Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance. *BMJ* 2023;**383**:e076836. 10.1136/bmj-2023-076386 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
46. 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. 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
47. Zohar S, Lian Q, Levy V, Cheung K, Ivanova A, Chevret S: Quality assessment of phase I dose-finding cancer trials: proposal of a checklist. *Clin Trials* 2008;**5**:478-85. 10.1177/1740774508096653 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. 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. 10.1186/s12916-023-02937-0 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. 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. 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
50. Hasson F, Keeney S, McKenna H: Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;**32**:1008-15. [PubMed] [Google

Scholar]

51. von der Gracht HA: Consensus measurement in Delphi studies Review and implications for future quality assurance. *Technol Forecast Soc Change* 2012;**79**:1525-36. 10.1016/j.techfore.2012.04.013. [DOI] [Google Scholar]
52. 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. 10.1136/bmj-2022-073725. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
53. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT NPT Group: CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* 2017;**167**:40-7. 10.7326/M17-0046 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
54. Yuan Y, Lee JJ, Hilsenbeck SG: Model-Assisted Designs for Early-Phase Clinical Trials: Simplicity Meets Superiority. *JCO Precis Oncol* 2019;**3**:3. 10.1200/PO.19.00032 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
55. 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. 10.1136/bmj-2021-068177 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
56. 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. 10.1200/JCO.2007.12.7712 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
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. 10.1111/cts.12582 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
58. 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. 10.1001/jama.2022.21022 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
59. Mussai FJ, Yap C, Mitchell C, Kearns P: Challenges of clinical trial design for targeted agents against pediatric leukemias. *Front Oncol* 2015;**4**:374. 10.3389/fonc.2014.00374 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
60. Yee LM, Lively TG, McShane LM: Biomarkers in early-phase trials: fundamental issues. *Bioanalysis* 2018;**10**:933-44. 10.4155/bio-2018-0006 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, *et al.*: Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* 2018;**16**:29. 10.1186/s12916-018-1017-7 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
62. US Food and Drug Administration. Expansion Cohorts: Use in First-in-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2022.

ウェブ付録 1：補足資料 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10583500/bin/yapc076387.ww1.pdf>)

ウェブ付録 2：ダウンロード可能な CONSORT-DEFINE チェックリスト

ウェブ付録 3：CONSORT に照らして変更がなかった項目に関する説明

(<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10583500/bin/yapc076387.ww3.pdf>)

ウェブ付録 4：CONSORT-DEFINE ガイドラインの作成に貢献された方々への謝辞

(<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10583500/bin/yapc076387.ww4.pdf>)