

SPIRIT 2013 성명서: 임상연구 표준 계획서 항목 제정

An-Wen Chan, MD, DPhil; Jennifer M. Tetzlaff, MSc; Douglas G. Altman, DSc; Andreas Laupacis, MD; Peter C. Gøtzsche, MD, DrMedSci; Karmela Krleža-Jerić, MD, DSc; Asbjørn Hróbjartsson, PhD; Howard Mann, MD; Kay Dickersin, PhD; Jesse A. Berlin, ScD; Caroline J. Doré, BSc; Wendy R. Parulekar, MD; William S.M. Summerskill, MBBS; Trish Groves, MBBS; Kenneth F. Schulz, PhD; Harold C. Sox, MD; Frank W. Rockhold, PhD; Drummond Rennie, MD; and David Moher, PhD

임상연구 계획서는 연구의 계획, 수행, 보고, 및 평가의 기반이 된다. 그러나 지금까지 발표된 연구 계획서나 계획서 지침들을 보면 그 내용이나 질적인 면에서 많은 차이가 존재함을 알 수 있다. 본 논문에서는 임상연구 계획서가 갖추어야 할 최소한의 내용을 제시해 주고 있는 지침인 SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013의 체계적인 개발 과정과 그 활용 범위에 대하여 기술하고 있다.

33 개의 항목으로 구성된 SPIRIT 점검표는 모든 임상연구 계획서에 적용 가능하며, 계획서의 구성적인 측면보다는 내용에 초점이 맞춰져 있다. 이 점검표는 연구에서 계획된 바를 구체적으로 기술하도록 권고하는 것이지 연구 설계나 수행에 대해 규정하고 있는 것은 아니다. 즉, SPIRIT 권고안은 핵심 내용에 대한 지침을 제공함으로써 질 높은 계획서를 작성할 수 있도록 도와주고자 하였다. SPIRIT을 적용하는 것은 연구 계획서의 투명성과 완성도를 향상시켜 연구자, 연구 참여자, 환자, 연구 후원자, 재정지원자, 연구윤리위원회나 기관생명윤리위원회 위원, 동료 심사자, 학술지, 연구 등록처, 정책 입안자, 규제기관, 및 기타 핵심 이해 관계자들에게도 도움을 줄 수 있을 것이다.

개요

임상연구 계획서는 윤리적 승인부터 결과의 보급에 이르기까지 자세한 계획을 제공함으로써 연구의 계획, 수행, 해석, 감독, 및 외부 검토 등에서 핵심적인 역할을 한다. 잘 기술된 계획서는 연구 시작 전의 과학적, 윤리적, 안전한 사안, 연구 수행 중의 일관성과 엄밀함, 그리고 연구 종료 후의 연구 수행 및 결과에 대한 충분한 평가를 적절히 판단할 수 있도록 도움을 준다. 또한 계획서의 중요성은 기존의 학술지 편집자(1-6), 동료 심사자(7-10), 연구자(11-15), 및 기타 지지자(16)들에 의해서 강조되어 왔다.

임상 연구 계획서의 중요한 역할에도 불구하고 최근 발표된 체계적 문헌고찰에서는 현존하는 계획서 지침들이 그 범위와 권고 사항에서 큰 차이를 보이고, 개발 과정이 제대로 기술되어 있지 않으며, 전반적인 이해 관계자들의 참여 및 권고사항을 뒷받침하는 실증적 근거가 함께 기술된 경우도 매우 드물었다고 보고하였다(17). 이러한 한계들은 계획서의 질을 개선시켜야 하는 필요성을 부분적으로 설명해 주기도 한다.

대다수의 무작위 연구 계획서들은 일차 평가변수에 대한 정보 뿐만 아니라(연구의 25%에서 부적합) (18,19), 치료 배정 방법(54%~79%에서 부적합) (20, 21), 눈가림 방법(9%~34%에서 부적합) (21,22), 이상 반응 보고방법(41%에서 부적합) (23), 샘플 수 계산의 구성 요소(4%~40%에서 부적합) (21,24), 데이터 분석 계획(20%~77%에서 부적합) (21, 24-26), 출판 방안(7%에서 부적합) (27), 및 연구 설계나 데이터 접근권에 있어서 후원자와 연구자들의 역할과 범위(89%~100%에서 부적합) (28, 29)에 대한 기술이 적절히 되어 있지 않았다. 계획서 내의 이러한 정보 부족은 결국 사전에 예방 가능한 계획서 수정이나 불량한 연구 수행 및 연구 발표 시 부적절한 보고로 이어질 수 있다 (15,30).

계획서 내용과 지침에 존재하는 이러한 문제점들을 개선하기 위하여 저자들은 SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 프로젝트를 2007 년에 시작하였다. 국제적으로 진행된 이 프로젝트는 계획서가 갖추어야 하는 최소한의 항목을 위한 권고안을 근거에 기반하여 제공함으로써 연구 계획서의 완성도를 개선하고자 했다. SPIRIT 2013

성명서는 33 개의 항목 점검표(Table 1) 와 도표(Figure)를 포함하고 있다. 이와 관련된 설명서(SPIRIT 2013 설명과 상세 기술)(31)에는 각 항목이 채택된 이유와 근거를 기술하였으며, 더불어 지도 및 실제 계획서의 모범예시를 포함하였다.

SPIRIT 2013 설명서 개발 과정

SPIRIT 2013 설명서는 연구자(n=30), 보건 의료 전문가(n=31), 방법론 연구자(n=34), 통계학자(n=16), 연구 코디네이터(n=14), 학술지 편집자(n=15), 연구 윤리 위원회의 대표(n=17), 의료 산업계 및 비의료 산업계 재정지원자(n=7), 및 규제 기관 (n=3)을 포함한 상호 배타적이지 않은 115 명의 핵심 이해 관계자들의 폭넓은 논의를 거쳐 개발되었다. SPIRIT 지침은 두 개의 체계적 문헌고찰, 정식 델파이 합의 도출 과정, 2 차에 걸친 대면 합의 회의 및 예비 시험을 통해 개발되었으며 자세한 내용은 아래에 기록하였다 (32).

SPIRIT 점검표는 수 차례의 반복 작업을 통해 개발되었다. 본격적인 작업 과정은 지금까지 발표된 계획서 지침을 분석한 체계적 문헌 고찰 (17)에서 채택한 59 개의 항목으로 예비 점검표를 구성하여 시작하였다. 2007 년에 저-(n=1), 중-(n=6), 고-(n=10)임금 국가를 포함한 총 17 개국의 전문 패널 96 명이 3 회에 걸쳐 이메일을 이용한 반복적 델파이 합의 도출 방법을 통해 점검표 초안을 수정 보완하였다(33). 패널들은 1(중요하지 않음)부터 10(매우 중요)까지의 척도에서 각 항목의 중요도를 평가하였으며, 새로운 항목을 제안하고, 추후 공유할 의견을 취합하였다. 최종 회의에서 평균 8 점 이상을 받은 항목들은 포함되었고, 5 점 이하를 받은 항목들은 제외되었다. 5 점과 8 점 사이를 받은 항목들은 합의 회의에서 더 논의하기 위해 남겨졌다.

델파이 설문 이후에는 SPIRIT 그룹에 소속된 16 명의 위원들(본 논문의 저자들이) 2007 년 12 월 캐나다 온타리오주 오타와에서, 14 명이 2009 년 9 월 캐나다 온타리오주 토론토에서 만나 설문 결과를 검토하고 논란이 있는 항목들을 논의하여 점검표의 초안을 작성하였다. 매 회의 후에는 보완된 점검표를 다시 SPIRIT 그룹 내에서 공람하여 추가적인 검토를 받도록 하였다.

두 번째 체계적 문헌 고찰에서는 구체적인 계획서 항목들과 연구 수행이나 비풀림 위험성 간의 연관성에 대한 실증적 근거를 확인하고자 하였으며 그 결과를 통하여 SPIRIT 점검표에 어떤 항목들을 포함시키고 어떤 항목들을 제외시킬 지 결정하였다. 이 리뷰는 또한 SPIRIT 2013 설명과 상세 기술(31)에 인용된 연구들의 근거기반이 되었다. 제시된 근거가 전혀 없거나 미흡한 일부 항목(예: 제목)들의 경우 매우 강한 실질적 또는 윤리적 필요성이 있으면 포함시키도록 하였다.

마지막으로 2010 년과 2011 년에 University of Toronto 의 석사급 임상연구방법론 수업의 일환으로 대학원생들에게 SPIRIT 점검표 초안을 사용하여 연구 계획서를 작성토록 하여 예비 시험을 시행하였다. 이후 익명 설문조사를 통해 점검표의 내용, 구성 및 유용성에 대한 대학원생들의 피드백을 받았으며 이를 최종 SPIRIT 점검표에 반영하였다.

임상 연구 계획서에 대한 정의

비록 모든 연구가 수행 전에 계획서를 작성해야 하지만 계획서에 대한 정확한 정의는 개개의 연구자, 후원자, 그리고 기타 이해 관계자들에 따라 차이가 있다. SPIRIT 설명서에 계획서는 '연구의 배경, 근거, 목적, 연구 대상자, 중재, 방법, 통계학적 분석, 윤리적 고려, 보급 계획 및 연구 관리; 연구 방법 및 수행과 관련된 핵심 요소들의 재현; 그리고 연구의 윤리적 승인 과정부터 결과의 보급까지에 이르는 과학적, 윤리적 엄격성에 대한 검토 등의 이해를 위한 자세한 내용을 제공하는 문서'라고 정의하였다.

계획서는 단순히 항목들을 나열한 목록이 아니다. 이는 시험의 각 요소에 대해 충분히 이해할 수 있도록 적절한 내용과 설명을 갖춘 짜임새 있는 문서여야 한다. 예를 들어 연구의 중재가 복잡한 경우 적합한 전문가들이 재현하는데 필요한 훈련 자료와 그림이 포함되어야 할 수 있다.

완성된 계획서는 기관생명윤리위원회 혹은 연구 윤리 위원회에 제출하여 승인을 받아야 한다 (34). 연구자나 후원자들은 계획서 제출 전에 계획서 내에 SPIRIT 점검표 항목들에 대해 언급할 것이 권장된다. 특정 항목에 대한

세부 사항이 아직 최종 완성되지 못한 경우, 계획서에 이러한 사실을 기술하고 추후 업데이트해야 할 것이다.

계획서는 시험이 수행되는 중에도 흔히 수정될 수 있는 '살아있는' 문서이다. 연구 설계 및 수행 상의 중요한 변경사항을 변경된 날짜를 포함하여 투명하게 점검 기록하는 것은 과학적인 기록에 있어 매우 중요한 부분이다. 연구자들과 후원자들은 기관생명윤리위원회에서 승인된 계획서를 따르고 가장 최신 계획서 버전에 반영된 중요 변경 사항들을 기록해야 한다. 중요한 계획서의 변경 사항은 발생 즉시 기관생명윤리위원회 및 연구 등록처에 보고해야 하며 추후 연구 보고서에도 고지되어야 한다.

SPIRIT 2013 성명서의 활용 범위

SPIRIT 2013 성명서는 부록을 포함하여 임상 연구 계획서의 내용 전반에 적용된다. 임상연구란 1 개 혹은 그 이상의 중재를 사람에게 적용하여 건강 관련 평가지표에 대한 효과를 평가하는 전향적 연구를 말한다. SPIRIT 2013 의 일차적 적용 범위는 무작위 배정 연구이지만, 이외에도 연구 설계, 중재, 혹은 주제와 관련 없이 모든 종류의 임상 연구에도 해당 고려사항들을 상당 부분 적용시킬 수 있다.

SPIRIT 2013 성명서는 계획서가 갖추고 있어야 할 최소한의 내용에 대한 가이드를 제공하며 특정 상황에서는 추가적인 계획서 항목을 필요로 할 수도 있다. 예를 들어 요인설계는 구체적이고 타당한 이유를 필요로 할 수 있고, 교차연구에서는 이월효과와 같은 특수한 통계학적 고려를 해야 할 수 있으며, 산업적 후원을 받은 연구는 추가적인 규제사항들이 요구될 수도 있다.

연구의 계획서와 그 부록은 흔히 SPIRIT 점검표의 모든 항목에 대해 상세히 기술한 유일한 저장소인 경우가 많다. 설명서에서는 현존하는 연구 계획서들을 이용하여 모든 항목의 모범 예시를 제공하고 있으며(31), 이는 하나의 계획서 문서에서 점검표의 모든 항목을 다룰 수 있음을 보여주기도 한다. 일부 연구에서는 관련된 세부 내용이 통계 분석 계획서, 증례 기록지, 수행 매뉴얼 또는 연구자 계약서 등의 관련 문서에 기술되기도 한다 (35, 36). 이러한 경우에는 계획서에 핵심 내용을 기재하고 별도의 문서에 대한 내용을 언급하여 그 존재를 알려야 한다.

SPIRIT 2013 성명서는 흔히 해당 지역의 규제, 관례 또는 표준작업지침 등에 영향을 받는 계획서의 형식보다는 그 내용에 초점이 맞춰져 있다. 그러나 SPIRIT 에 기재되어 있는 목차, 소제목, 색인, 약어 목록, 참고문헌 목록 및 피험자 등록, 중재, 평가에 대한 도식적 계획 도표 등은 계획서 검토를 더욱 쉽게 할 수 있을 것이다(Figure).

마지막으로 SPIRIT 2013 의 개발 목적은 연구가 어떻게 설계되고 수행되어야 하는지 제안하는데 있는 것이 아니라 사전에 계획된 내용을 투명하고 상세하게 보고할 수 있도록 돕고자 함에 있다. 질 낮은 연구의 계획서 또한 점검표의 모든 항목을 부적절한 설계 형태로 충분히 설명할 수 있기 때문에 점검표는 연구의 질을 평가하는데 사용해서는 안 된다. 그럼에도 불구하고 SPIRIT 2013 의 사용은 연구자들에게 계획 단계에서부터 고려해야 할 중요한 사항들을 상기시켜 줌으로써 연구의 타당성과 성공 가능성을 높여 줄 수 있다.

기존 임상연구 지침과의 연관성

SPIRIT 2013 은 체계적인 개발 과정, 국제적인 이해 관계자들과의 논의뿐 아니라 관련된 실증적 근거들을 제시하는 설명서(31)까지 포함함으로써 임상 연구 계획서의 국제적인 지침을 한 단계 발전시켰다. 특히 계획서에 경쟁적 이해관계(34)와 같은 구체적인 윤리적 고려사항까지도 언급함으로써 2008 년 헬싱키 선언에서 요구하는 윤리적 원칙을 따르고 있다.

또한 SPIRIT 2013 은 규제 기관에 제출할 목적으로 수행되는 임상 연구에 대한 지침으로서 1996 년에 작성된 국제조화회의 임상시험 실시기준 (International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice) E6 (37)가 권유하는 계획서 항목까지 포함하고 있다. SPIRIT 성명서는 계획서 항목의 구체적인 핵심 사항(예: 할당은닉, 연구등록 및 동의 과정)을 추가적으로 권고함으로써 임상시험 실시기준 지침을 한 단계 발전시켰다. SPIRIT 과는 대조적으로 임상시험 실시기준 지침은 비공식적인 합의 도출 방식을 사용하였고, 기여도에 대해 불명확하게 기재되어 있으며, 실증적 근거를 뒷받침할 만한 인용이 불충분하였다 (38).

SPIRIT 2013 성명서는 또한 World Health Organization

(39), International Committee of Medical Journal Editors (40), ClinicalTrials.gov (41), European Commission (42) 등의 기관에서 요구하는 연구 등록 기준을 지지하고 있다. 예를 들어 SPIRIT 점검표의 2b 항목은 계획서에서 World Health Organization Trial Registration Data Set (부록 표, www.annals.org 에서 제공)을 나열하도록 권고하고 있으며 이는 국제의학저널편집자위원회가 연구의 등록을 위해 요구하는 최소한의 정보이다. 이러한 데이터 세트를 계획서의 한 부분으로 구성하도록 하는 것은 연구 요약의 형태를 제공하는 것뿐 아니라 연구 등록 시 기재하는 정보의 질을 향상시키는 목적을 갖기도 한다. 등록에 특화된 데이터는 계획서 구성에서 쉽게 확인하여 등록처 필드에 복사할 수 있다. 또한 해당 부분의 계획서 수정이 있을 경우에는 연구자들에게 등록 데이터를 신속하게 업데이트하도록 유도할 수 있다.

SPIRIT 2013 성명서는 CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (43)에서 적용 가능한 항목들을 반영하였다. 두 점검표에서 공통적인 항목에서 사용된 일관된 표현과 구조는 SPIRIT 을 기반으로 한 계획서가 CONSORT 를 기반으로 한 최종 보고서로 쉽게 변환될 수 있도록 할 것이다. 또한 SPIRIT 그룹은 연구 등록처들, Clinical Data Interchange Standards Consortium Protocol Representation Group, 그리고 Pragmatic Randomized Controlled Trials in Healthcare 와 같은 계획서 기준과 관련된 기타 활동에 기여한 리더들과 함께 투명하고 질 높은 계획서 작성을 장려하기 위한 국제적인 노력을 기울이고 있다.

잠재적 효과

매우 다양한 범위의 이해 관계자들이 SPIRIT 2013 성명서와 설명서 (Table 2)의 광범위한 이용으로 이득을 볼 수 있다. 예비 시험과 비공식적인 피드백을 통해 본 계획서 지침은 연구자들이 계획서를 작성하는 단계에서 특히 도움이 되는 것으로 나타났다. 이는 신임 연구자, 동료 심사자 및 기관생명윤리위원회 위원들에게도 정보 자원으로서 활용 가능할 것이다.

연구 수행에 있어서도 잠재적인 이득이 있다. 임상연구 시 계획서 개발 시점과 윤리적인 승인 및 대상자를

모집하기까지 과도하게 지체되는 시간은 연구자들에게 문제점으로 남아있다 (44). 계획서의 완성도가 향상되면 불충분하거나 불명확한 정보로 인하여 발생하는 피할 수 있는 문의들을 줄임으로써 계획서 검토의 효율을 높일 수 있다.

핵심 정보를 상세히 기술하고 연구 시작 전 중요한 사항에 대해 충분히 고려할 기회를 줌으로써 SPIRIT 의 사용은 추후 계획서를 변경하는 횟수 및 그에 따른 부담을 줄일 수 있을 것이다. 이중 대다수는 계획서 작성 및 개발 단계에서 조심하면 예방할 수 있는 것들이다 (15). 더 나아가 기관생명윤리위원회, 투자 기관, 규제 기관 및 학술지 등에서 SPIRIT 2013 을 단일 기준으로 폭넓게 채택하면 SPIRIT 을 기반한 단일 계획서를 이용하여 다양한 이해 관계자들이 공통적으로 요구하는 적용 사항을 만족시킴으로써 연구자들과 후원자들의 업무를 간소화시킬 수 있을 것이다. 개선된 계획서는 또한 연구 수행자들이 계획서 저자들이 의도한 대로 연구를 수행할 수 있도록 도움을 주기도 한다.

또한 SPIRIT 2013 을 따르는 것은 계획서가 비판적 검토 및 연구 해석에 필요한 정보를 반드시 포함할 수 있도록 도와주기도 한다. 양질의 계획서는 학술지나 연구 등록처에서는 찾을 수 없는 연구 방법이나 수행에 관한 중요한 정보를 제공해줄 수 있다 (45-47).

계획서는 연구자들이 본래 의도했던 바의 투명한 기록으로써 최종 연구 보고와의 비교를 통하여 선택적인 결과 보고뿐 아니라 일차평가 변수의 변경 (19, 49)과 같이 누락시킨 변경 사항에 대해서도 확인할 수 있다(48). 그러나 임상 연구 계획서는 대중에게 공개되지 않는 경우가 많은데 (45), 계획서가 공개적으로 제공되어 연구의 타당도 및 실용성을 충분히 평가할 수 있게 된다면 SPIRIT 2013 성명서의 효과가 더욱 극대화될 것이다 (11, 12, 14, 50).

SPIRIT 2013 지침이 광범위하게 이용되고 있는 보고 지침인 CONSORT 와 같이 그 영향력을 최대로 발휘하기 위해서는 핵심 이해 관계자들의 적극적인 지원을 필요로 한다 (Table 2). 이를 위해서 SPIRIT 웹 사이트(www.spirit-statement.org)에 SPIRIT 2013 을 지지하기로 한 기관들의 이름을 게재하고 활용을 위한 자원들을 제공할 예정이다. SPIRIT 권고안의 광범위한 활용은 계획서의 초안 작성, 내용 및 수행을 향상시키고, 연구의 등록, 효율 및 평가를

용이하게 하며, 궁극적으로 환자 관리에 도움이 되는 연구의 투명성까지 향상시킬 것이다.

저자 소속: From Women's College Research Institute, Women's College Hospital, and Keenan Research Centre at the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, Ethics Office, Canadian Institutes of Health Research, and University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah; Center for Clinical Trials, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland; Janssen Research & Development, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Titusville, New Jersey; UK Medical Research Council Clinical Trials Unit, The Lancet, and BMJ, London, United Kingdom; NCIC Clinical Trials Group, Cancer Research Institute, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada; Quantitative Sciences, FHI 360, and GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, North Carolina; The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, The Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire; The PR Lee Institute for Health Policy Studies, University of California, San Francisco, San Francisco, California.

알림: Dr. Krljeza-Jerić 은 캐나다 건강연구기관(지식 중개 부서)에 의하여 정식 채용되었으며 Dr. Parulekar 은 NCIC 임상 시험 그룹과 연계되어 있습니다. 그 외 재정지원자가 본 프로젝트의 설계 및 수행; 데이터 수집, 관리, 분석 및 해석 그리고 본문의 준비, 검토 및 승인과 관련하여 참여한 바는 없습니다. Dr. Berlin 은 존슨앤존슨의 안센 제약회사에 의하여 고용되었고, Dr. Sox 는 *Annals of Internal Medicine* 의 명예 편집장이며 Dr. Rockhold 는 GlaxoSmithKline 에 의하여 고용되었습니다.

사사 謝辭 : 저자들은 SPIRIT 점검표의 예비 시험을 수행해준 Dr. Mona Loufty, Dr. Patricia Parkin 및 대학원생들에게 감사의 뜻을 표합니다. 또한 2009 SPIRIT 회의에 참석한 Dr. Geneviève Dubois-Flynn 에게도 감사의 뜻을 표합니다.

연구비 지원: SPIRIT 회의에 대한 재정적 지원은 캐나다 건강연구기관(grant DET-106068), National Cancer Institute of Canada (현 Canadian Cancer Society Research Institute), 및 캐나다 보건의약기술평가원에 의하여 제공되었습니다. 또한 진행 중인 보급 활동 역시 캐나다 건강연구기관에서 지원하였습니다 (grant MET-117434).

참재적 이해관계: 모든 공시 사항은 www.acponline.org/authors/icmje/ConflictOfInterestForms.do?msNumM12-1905 에서 확인할 수 있습니다.

증쇄 요청: An-Wen Chan, MD, DPhil, Women's College Research Institute, Women's College Hospital, University of Toronto, 790 Bay Street, Toronto, Ontario M5G 1N8, Canada; e-mail, anwen.chan@utoronto.ca.

저자 주소 및 기여도는 www.annals.org 에서 확인 가능함.

참고문헌

1. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 2004;292:1359-62. [PMID: 15355937]
2. Strengthening the credibility of clinical research [Editorial]. *Lancet*. 2010;375:1225. [PMID: 20382309]
3. Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. *Lancet*. 2009;373:992. [PMID: 19304003]

4. Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ [Editorial]. *BMJ*. 2004;329:1360. [PMID: 15591544]
5. Groves T. Let SPIRIT take you . . . towards much clearer trial protocols. *BMJ Group Blogs*. 25 September 2009. Accessed at <http://blogs.bmj.com/bmj/2009/09/25/trish-groves-let-spirit-take-you-towards-much-clearer-trial-protocols/> on 1 October 2012.
6. Altman DG, Furberg CD, Grimshaw JM, Rothwell PM. Lead editorial: trials-using the opportunities of electronic publishing to improve the reporting of randomised trials [Editorial]. *Trials*. 2006;7:6. [PMID: 16556322]
7. Turner EH. A taxpayer-funded clinical trials registry and results database [Editorial]. *PLoS Med*. 2004;1:e60. [PMID: 15562322]
8. Coultas D. Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:194-8. [PMID: 17494731]
9. Siegel JP. Editorial review of protocols for clinical trials [Letter]. *N Engl J Med*. 1990;323:1355. [PMID: 2215630]
10. Murray GD. Research governance must focus on research training. *BMJ*. 2001;322:1461-2.
11. Chan A-W. Access to clinical trial data [Editorial]. *BMJ*. 2011;342:d80. [PMID: 21228020]
12. Miller JD. Registering clinical trial results: the next step. *JAMA*. 2010;303:773-4. [PMID: 20179288]
13. Krleža-Jerić K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Glud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*. 2005;330:956-8. [PMID: 15845980]
14. Lassere M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet*. 2002;360:1620-2. [PMID: 12457782]
15. Getz KA, Zuckerman R, Cropp AB, Hindle AL, Krauss R, Kaitin KI. Measuring the incidence, causes, and repercussions of protocol amendments. *Drug Inf J*. 2011;45:265-75.
16. Public Citizen Health Research Group v. Food and Drug Administration, 964 F Supp. 413 (DDC 1997).
17. Tetzlaff JM, Chan A-W, Kitchen J, Sampson M, Tricco A, Moher D. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review. *Syst Rev*. 2012;1:43. [PMID: 23006870]
18. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291:2457-65. [PMID: 15161896]
19. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*. 2011;342:c7153. [PMID: 21212122]
20. Pildal J, Chan A-W, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gøtzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ*. 2005;330:1049. [PMID: 15817527]
21. Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazin A, Soares HP, Kumar A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:602-9. [PMID:22424985]
22. Hróbjartsson A, Pildal J, Chan A-W, Haahr MT, Altman DG, Gøtzsche PC. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:967-73. [PMID: 19635403]
23. Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006;24:3933-8. [PMID: 16921045]
24. Chan A-W, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ*. 2008;337:a2299. [PMID: 19056791]

25. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by The Lancet [Letter]. *Lancet*. 2008;372:201. [PMID: 18640445]
26. Hernández AV, Steyerberg EW, Taylor GS, Marmarou A, Habbema JD, Maas AI. Subgroup analysis and covariate adjustment in randomized clinical trials of traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgery*. 2005;57:1244-53. [PMID: 16331173]
27. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials [Letter]. *JAMA*. 2006;295:1645-6. [PMID: 16609085]
28. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*. 2007;4:e19. [PMID: 17227134]
29. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials [Letter]. *Lancet*. 2011;378:1995-6. [PMID: 22153200]
30. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ*. 2010;340:c723. [PMID: 20332510]
31. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
32. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med*. 2010;7:e1000217. [PMID:20169112]
33. Tetzlaff JM, Moher D, Chan A-W. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials*. 2012;13:176. [PMID:23006145]
34. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed at www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html on 1 October 2012.
35. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17 July 1997. Accessed at www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf on 1 October 2012.
36. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials: E9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 5 February 1998. Accessed at www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf on 1 October 2012.
37. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice: E6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 10 June 1996. Accessed at www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf on 1 October 2012.
38. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet*. 2005;366:172-4. [PMID: 16005342]
39. Sim I, Chan A-W, Gülmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*. 2006;367:1631-3. [PMID: 16714166]
40. Laine C, De Angelis C, Delamothe T, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, et al. Clinical trial registration: looking

- back and moving ahead [Editorial]. *Ann Intern Med.* 2007;147:275-7. [PMID: 17548404]
41. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, HR 2580, 110th Congress, 1st Sess, Title VIII, §801 (2007). Expanded Clinical Trial Registry Data Bank. Accessed at www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill_rh110-3580 on 1 October 2012.
42. European Commission. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004 (2008/C 168/02). *Official Journal of the European Union.* 2008;51:3-4.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152:726-32. [PMID: 20335313]
44. National Research Council. *A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program.* Washington, DC: National Academies Pr; 2010.
45. Chan A-W. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ.* 2012;344:d8013. [PMID: 22214892]
46. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ.* 2012;344:d8141. [PMID: 22214759]
47. Reveiz L, Chan A-W, Krleža-Jerić K, Granados CE, Pinart M, Etxeandia I, et al. Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. *PLoS One.* 2010;5:e12484. [PMID: 20824212]
48. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:MR000031. [PMID: 21249714]
49. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One.* 2008;3:e3081. [PMID: 18769481]
50. GlaxoSmithKline. Public disclosure of clinical research. *Global Public Policy Issues.* October 2011. Accessed at www.gsk.com/policies/GSK-on-disclosure-of-clinical-trial-information.pdf on 1 October 2012.
51. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev.* 2012;1:60. [PMID: 23194585]

Table 1. SPIRIT 2013 점검표: 임상 연구 계획서 및 관련 문서에서 언급해야 할 항목 권고안*

부분/항목	항목 번호	설명
관리 정보		
제목	1	연구의 설계, 집단, 중재를 밝히는 서술적인 제목 및 (해당하는 경우) 연구의 머리글자
연구 등록	2a	연구 식별 번호 및 등록처 이름. 아직 등록 전이라면 등록 예정인 등록처 이름.
	2b	World Health Organization Trial Registration Data Set 의 모든 항목들 (부록 표, www.annals.org 에서 제공)
계획서 버전	3	날짜 및 버전 식별 번호
지원	4	금전적, 물질, 기타 지원의 종류 및 지원처
역할 및 책임	5a	계획서에 기여한 자들의 이름, 소속 및 역할
	5b	연구 후원자의 이름 및 연락처 정보
	5c	연구 설계; 정보의 수집, 관리, 분석 및 해석; 보고서 작성; 출판에 관한 보고서 제출 여부 결정과 앞으로 이러한 분야에서 최종 결정권을 행사하게 될 지에 대한 여부를 포함하여 연구 후원자 및 재정지원자의 역할
	5d	(해당하는 경우) 조정 본부, 운영 위원회, 평가변수 판정위원회, 데이터 관리 팀 및 그 외 연구를 감독하는 개인 혹은 그룹의 구성, 역할과 책임에 대한 정보(자료모니터링위원회에 관해서는 21a 항목을 참조할 것)
서론		
연구 배경 및 근거	6a	연구 질문 및 연구 수행의 타당한 이유에 대한 설명. 개별 중재의 이익과 위해를 검토한 연구들(출판되었거나 아직 출판되지 않은)의 요약을 포함할 것.
	6b	대조군 선택에 대한 설명
연구 목적	7	구체적인 연구 목적 또는 가설
연구 설계	8	연구의 유형 (예: 평행, 교차, 요인, 단일 군), 할당 비율 및 체계 (예: 우월성, 동등성, 비열등성, 탐색적) 등을 포함하여 연구 설계에 대한 설명
방법 참여자, 중재 및 결과		
연구 환경	9	연구 환경에 대한 설명 (예: 지역 의원, 대학 병원) 및 데이터가 수집될 국가들의 목록. 연구 실시기관 목록을 확인할 수 있는 참고자료를 언급할 것.
적임 기준	10	연구 참여자의 선정 및 제외 기준. (해당하는 경우) 연구가 진행될 시설 및 중재를 수행할 담당자(예: 외과의, 심리치료사)의 적임 기준.
중재	11a	연구 재현에 필요한 세부 사항을 포함하여 각 군에 적용할 중재에 대한 설명. 언제 어떻게 시행되는 지에 대한 내용을 포함할 것.
	11b	특정 연구 참여자에 할당된 중재를 중지하거나 변경할 수 있는 기준 (예: 위해에 따른 약물 용량 변경, 환자 요구 또는 질환의 호전/악화)
	11c	중재 계획서를 충실히 따르게 하는 전략 및 그 정도를 모니터링할 수 있는 절차(예: 정제 약물 반환, 실험실 검사)

	11d	연구 중 허용되거나, 금지되는 기타 병행 관리 및 중재
결과	12	특정 측정 변수(예: 수축기 혈압), 분석 계량치(예: 기저치로부터의 변화, 최종값, 시간 대 사건), 집계 방법(예: 중간값, 비율) 및 각 결과에 대한 평가 시점 등을 포함한 1 차, 2 차 및 기타 결과. 선정된 효능 및 위해 결과의 임상적 관련성에 대한 설명도 강력히 권고됨.
참여자 연대표	13	참여자의 등록, 중재 (참여 전 및 휴약기간 포함), 평가 및 방문 일정의 시간표. 도식적 도표가 강력히 권고됨 (그림)
표본 크기	14	연구 목적 달성에 필요한 추정 참여자 수와 이를 계산하는 방법. 표본 크기 계산을 뒷받침하는 임상적, 통계적 추정을 포함할 것.
모집	15	목표한 표본 크기의 참여자를 적절히 모집하기 위한 전략
(대조군 연구인 경우) 중재 배정		
할당 순서 생성	16a	할당 순서를 생성하는 방법(예: 컴퓨터를 이용하여 생성된 무작위 번호)과 층화를 위한 요소들의 목록. 무작위 순서의 예측 가능성을 줄이기 위해, 계획된 제한(예: 블록화)에 대한 세부 사항은 참여자를 등록하거나 중재를 배정하는 사람들이 접할 수 없는 별도의 문서를 통해 제공되어야 함
은닉 할당 방법	16b	할당 순서를 적용할 방법(예: 중앙 전화; 연속적으로 번호 매겨진 불투명하고 봉인된 봉투)과 중재가 배정될 때까지 할당 순서를 은닉할 수 있는 방법을 단계별로 설명.
적용	16c	누가 할당 순서를 생성하고, 누가 참가자들을 등록하고, 누가 참가자들에게 중재를 배정하는지.
눈가림(차폐)	17a	중재 배정 후 누가 눈가림 될 것이며(예: 연구 참여자, 중재 시행자, 결과 평가자, 데이터 분석자) 눈가림 방법.
	17b	눈가림 이 되었을 경우, 눈가림 상태를 깰 수 있도록 허용된 상황과 연구 기간 중 참여자에게 할당된 중재를 공개하는 절차.
데이터 수집, 관리 및 분석		
데이터 수집 방법	18a	연구 결과, 기저치 및 기타 연구 데이터의 평가와 수집에 대한 계획. 데이터의 질을 향상시키기 위한 관련 절차(예: 이중 측정, 평가자 훈련) 및 (알려져 있다면) 신뢰도 및 타당도와 함께 연구 도구(예: 설문지, 실험실 검사)의 기술을 포함할 것. 계획서에서 누락되어 있다면 데이터 수집 서식을 확인할 수 있는 참고자료
	18b	참여자 유지를 독려하고 추적 관찰을 완료하기 위한 계획. 중재를 중단하거나 계획서를 위반한 참여자로부터 수집된 결과 데이터 목록을 포함할 것
데이터 관리	19	데이터 입력, 코딩, 안전 및 보관에 대한 계획. 데이터 질을 높일 수 있는 관련 절차를 포함할 것. (예: 이중 데이터 입력; 데이터 값에 대한 범위 점검) 계획서에서 누락되어 있다면 데이터 관리 절차에 대한 세부사항을 확인할 수 있는 참고자료
통계 방법	20a	1 차 및 2 차 결과를 분석할 통계 방법. 계획서에서 누락되어 있다면 통계 분석 계획에 대한 세부 사항을 확인할 수 있는 참고자료
	20b	추가적인 분석에 대한 방법 (예: 하위군 및 보정 분석)
	20c	계획서 불순응도와 관련된 분석 대상 집단의 정의(예: 무작위 배정된 대로 분석 및 결측치 처리를 위한 통계 방법(예: 다중 대체법))
모니터링		

데이터 모니터링	21a	자료모니터링위원회구성; 역할과 보고 구조에 대한 요약; 후원자 및 이해 관계자들로부터 독립적인지에 대한 설명; 계획서에서 누락되어 있다면 관련 강령에 대한 세부사항을 확인할 수 있는 참고자료. 가능한 대안으로는 자료모니터링위원회가 왜 필요하지 않은지에 대한 설명.
	21b	중간 분석과 연구 종료 지침에 대한 설명. 중간 분석 결과에 누가 접근 가능하며, 연구 종료에 대한 최종 결정권이 누구에게 있는지를 포함할 것.
위해	22	계획된 자료수집체계를 통하거나 자발적으로 보고된 이상 반응과 시험 중재나 수행의 다른 의도하지 않은 효과를 수집, 평가, 보고 및 관리할 수 있는 계획
점검	23	(해당하는 경우) 연구 수행 점검의 빈도 및 절차. 그리고 해당 절차가 연구자 및 후원자로부터 독립적인 지 여부
윤리 및 보급		
연구 윤리 승인	24	연구윤리위원회/기관생명윤리위원회 승인을 위한 계획
계획서 수정	25	중요한 계획서 변경 사항(예: 참여 기준, 결과, 분석 방법의 변경)을 관련 집단(예: 연구자, 연구윤리위원회/기관생명윤리위원회, 연구 참여자, 연구 등록처, 학술지, 규제 기관)에게 알리는 방법.
동의 혹은 승인	26a	잠재적인 연구 참여자 혹은 법적 대리인에게 사전 동의서 혹은 승인을 누가 그리고 어떻게(항목 32 참고) 받을 것인가
	26b	(해당하는 경우) 부수적인 연구에서 참가자의 데이터 및 생체 표본의 수집과 이용에 관련된 추가 동의서 제공
기밀유지	27	연구 전, 중 후에 기밀유지를 위해 잠재 및 실제 참가자의 개인적인 정보가 어떻게 수집, 공유 및 관리될 것인가
이해관계 보고	28	전반적인 연구 및 모든 연구 실시기관의 연구 책임자에 대한 재정적 혹은 기타 경쟁 이익.
데이터 접근성	29	최종 연구 데이터세트에 접근 가능한 사람들에 대한 서술. 그리고 연구자들의 그러한 접근을 제한하는 계약상 협정에 대한 공개
부수적 및 연구 후 관리	30	(해당하는 경우) 보조적 및 연구 후 관리에 대한 준비. 그리고 시험 참가로 인하여 위해를 입은 경우를 위한 보상 준비
보급 정책	31a	연구자 및 후원자가 참여자, 의료인, 대중 및 기타 관련 집단에게 연구 결과를 알리는 계획(예: 출판, 결과 데이터베이스에 보고, 또는 기타 데이터 공유 방식). 출판 제한이 있는 경우 포함할 것.
	31b	저자 자격 요건에 대한 지침 및 전문 작성자를 의도적으로 고용한 경우
	31c	(해당하는 경우) 계획서 전문, 환자 수준의 데이터세트 및 통계 코드를 대중에게 공개하는 것을 보장하는 계획
부록		
사전 동의 문건	32	참가자 및 법정 대리인에게 제공할 동의서 표본 및 기타 관련 서류
생체 표본	33	(해당하는 경우) 본 연구 또는 향후 보조 연구에서 유전학적 혹은 분자학적 분석을 목적으로 이용될 생체 표본의 수집, 실험실 평가 및 저장에 대한 계획.

*항목의 주요 설명을 위해 SPIRIT 2013 설명과 상세 기술(31)과 함께 읽는 것을 강력히 권고하는 바이다. 계획서의 수정사항은 추적되어야 하며 날짜와 함께 기입되어야 한다. 상기 점검표의 저작권은 SPIRIT 그룹에게 있으며 허가를 받은 후 사용하였다.

Table 2. SPIRIT 2013 사용 지원으로 인한 잠재적 이익 및 이해 관계자들에게 제안하는 활동

이해 관계자	제안된 활동	잠재적 이익
임상 연구 집단, 연구자, 후원자	-SPIRIT 을 표준 지침으로 사용 -계획서 작성에 대한 도구로 사용	-계획서 내용의 질, 완성도 및 일관성 향상 -핵심 계획서 항목에 대한 근거 및 고려해야 하는 문제에 대한 이해 향상 -계획서 검토의 효율 향상
연구윤리위원회/기관생명윤리위원회, 후원 기관, 규제 기관	-제출되는 계획서에서 SPIRIT 을 사용하도록 지시 또는 권장 -교육 도구로서 사용	-계획서 제출의 질, 완성도 및 일관성 향상 -검토의 효율을 향상시키고, 계획서 요건에 대한 문의 감소
교육자	-SPIRIT 점검표 및 설명서를 교육 도구로서 사용	-핵심 계획서 항목에 대한 근거 및 고려해야 하는 문제에 대한 이해 향상
환자, 연구 참여자, 정책입안자	-연구자 및 후원자들이 SPIRIT 을 사용하도록 적극적으로 지지	-투명성, 책무, 비판적 평가 및 관리 감독과 관련된 계획서 내용 개선
연구 등록처	-SPIRIT 을 기반으로 한 계획서를 장려 -결과 발표에 동반하여 계획서 전문을 등록	-등록 기록의 질 향상 -연구자들로 하여금 SPIRIT 점검표 2b 항목(등록 데이터세트) 업데이트 시 등록 기록도 함께 업데이트 하도록 유도 -계획서 전문과 결과를 보관하는 등록처에 등록되는 계획서 내용의 질, 완성도 및 일관성 향상
학술지 편집자 및 출판자	-게재되었거나 게재되지 않은 계획서의 표준 지침으로 SPIRIT 을 지지 -저자를 위한 투고 규정에 SPIRIT 을 언급 -계획서를 원고와 함께 제출하도록 요청하여 동료 심사자들로 하여금 이를 공람하도록 하고, 저자들에게 계획서를 Web 부록으로 접근 가능하게 만들도록 장려	-계획서 내용의 질, 완성도 및 일관성 향상. -계획서 내용 향상을 통해 연구 원고의 동료 심사를 개선하여 계획서 순응도 및 선택적 보고에 대한 평가에 사용될 수 있음. -투명성 및 독자들의 연구 이해 향상

Figure. Example template of recommended content for the schedule of enrollment, interventions and assessments.

	시험 기간							
	모집	배정	배정 후					종료
시점*	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	etc.	t _x
등록:								
스크리닝	X							
사전 동의	X							
[기타 절차 언급]	X							
할당		X						
중재:								
[중재 A]			◆————◆					
[중재 B]			X		X			
[기타 시험군 언급]			◆————◆					
평가:								
[기저 변수 언급]	X	X						
[결과 변수 언급]				X		X	etc.	X
[기타 데이터 변수 언급]			X	X	X	X	etc.	X

권고 내용은 다양한 도식 형태로 나타낼 수 있다. SPIRIT 2013 설명과 상세 기술(31)의 예시를 참조할 것. 상기 견본의 저작권은 SPIRIT 그룹에게 있으며 허가를 받은 후 사용하였다. SPIRIT = Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials.

*해당 열에 구체적인 시점을 언급하도록 한다.