

SPIRIT 2013 声明： 臨床試験のための標準的なプロトコール項目の規定

SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials

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.

訳 折笠 秀樹 (富山大学大学院医学薬学研究部)
津谷 喜一郎 (東京有明医療大学保健医療学部)
上岡 洋晴 (東京農業大学大学院環境共生学専攻)

臨床試験のプロトコールは、研究の立案・実施・報告・評価の基礎となる。しかし、試験プロトコールおよび既存のプロトコールガイドラインは、内容と質において非常に異なる。本稿では、臨床試験プロトコールの最小限の内容に関するガイドラインである、SPIRIT (標準的なプロトコール項目：介入試験のための推奨, Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013 のシステムティックな開発プロセスと、その範囲について述べる。

33 項目の SPIRIT チェックリストは、すべての臨床試験プロトコールに適合し、形式よりもむしろ内容に焦点を当てている。チェックリストは、何を計画したかを詳細に記載することを推奨しており、試験のデザインや実施のしかたを提供しているわけではない。重要な内容に関する指針を示すことにより、SPIRIT 推奨は質の高いプロトコールの立案を容易にすることを目的としている。SPIRIT の遵守

は、研究者・試験参加者・患者・主宰者・資金提供者・研究倫理委員会/施設内審査委員会・査読者・雑誌・試験登録機関・政策立案者・規制当局、そして他の重要な利害関係者のために、試験プロトコールの透明性と完全性を高めることにもなるだろう。

臨床試験のプロトコールは、倫理的な承認から結果の普及に至るまでのプランを詳しく述べることにより、研究の立案・実施・解釈・監督 (oversight)・外部レビューにおいて重要な役割を果たす。よく書かれたプロトコールは、試験開始前に科学的・倫理的・安全上の問題の適切な評価、試験実施の一貫性と厳密性、試験終了後に実施と結果の十分な評価を容易にする。プロトコールの重要性は、雑誌編集者¹⁻⁶⁾、査読者⁷⁻¹⁰⁾、研究者¹¹⁻¹⁵⁾、公的擁護者 (public advocates)¹⁶⁾ により強調されてきた。

プロトコールの中心的な役割にもかかわらず、シ

ステマティックレビューによると、プロトコール内容に関する既存のガイドラインは、その対象範囲および推奨において大きく異なることを実証した。また、ガイドラインがどのように作成されたかをまったく記載しておらず、多くの利害関係者の存在やガイドラインを推奨する経験的 (empirical) エビデンスはほとんど引用していなかったことも明らかにした¹⁷⁾。これらの限界は、なぜプロトコールの質を向上させる機会が存在するのかを部分的に表しているかもしれない。ランダム化比較試験に関する多くのプロトコールが、主要アウトカム (試験の25%で不適切)^{18,19)}、治療の割振り方法 (54%から79%で不適切)^{20,21)}、ブラインド化の使用 (9%から34%で不適切)^{21,22)}、副作用報告の方法 (41%で不適切)²³⁾、サンプルサイズ計算の要素 (4%から40%で不適切)^{21,24)}、データ解析計画 (20%から77%で不適切)^{21,24-26)}、出版方針 (7%で不適切)²⁷⁾、そして研究デザインやデータアクセスにおける主宰者および研究者の役割 (89%から100%で不適切)^{28,29)}を適切に記載していない。これらプロトコールの欠陥の根底にある問題は、不要なプロトコール修正、低い質の試験実施、試験論文における不適切な報告につながる可能性がある^{15,30)}。

プロトコール内容および指針におけるこれらのギャップに対応するために、われわれは2007年にSPIRIT (標準的なプロトコール項目: 介入試験のための推奨, Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) イニシアチブを立ち上げた。この国際的なプロジェクトは、プロトコール中で扱われるべき項目の最小限のセットについてエビデンスに基づいた推奨を示すことにより、試験プロトコールの完全性を向上させることを目的とする。SPIRIT 2013 声明は33項目のチェックリスト (表1) と概略図 (図) を含む。関連する解説文献 (SPIRIT 2013 解説と詳細論文)³¹⁾は、実際のプロトコールに基づく指針およびモデル例とともに、各チェックリスト項目の論拠 (rationale)、そしてそれを裏づけるエビデンスを詳述している。

SPIRIT 2013 声明の作成

SPIRIT 2013 声明は、試験実施者 (30人)・医療ケ

アの専門家 (31人)・方法論者 (34人)・統計家 (16人)・試験コーディネーター (14人)・雑誌編集者 (15人)・研究倫理委員会からの代表者 (17人)・工業界および非工業界の資金提供者 (7人)・規制当局 (3人)を含む、役割が互いに重複する115人の主要な利害関係者の幅広い協議のもとで開発された。後述するように、SPIRIT ガイドラインは、2回のステマティックレビュー、正規のデルファイ合意プロセス、2回の対面での合意会議、予備的なテストを経て開発された³²⁾。

SPIRIT チェックリストは何度かの繰り返しの検討を経て開発された。プロセスは、既存のプロトコールガイドラインのステマティックレビュー¹⁷⁾から得られた予備的な59項目のチェックリストから始まった。2007年に、低所得国 (1か国)、中所得国 (6か国)、高所得国 (10か国) 計17か国からの専門的なパネリスト96人が、3回にわたるEメールでのデルファイ合意調査ラウンドを通じ、この最初のチェックリストを改良した³³⁾。パネリストは各項目を1 (重要でない) から10 (非常に重要) のスケールで評価し、新規項目を提示し、次のラウンドで回覧すべきコメントを提示した。最終ラウンドでスコア中央値が8以上の項目を組み入れ、5以下の項目を除外した。5と8の間のスコアを示す項目は、合意会議でさらなる議論を行うために保留した。

デルファイ調査後、調査結果をレビューし、意見が分かれる項目を議論し、チェックリスト草案を改良するために、SPIRIT グループ16人 (本稿の著者として名前があげられている) が2007年にカナダ・オンタリオ州・オタワで会合した。また、2009年には14名がカナダ・オンタリオ州・トロントで会合した。それぞれの会議後、修正されたチェックリストはさらなるフィードバックのためにSPIRIT グループに再回覧された。

2回目のステマティックレビューでは、試験実施やバイアスリスクに対する特定のプロトコール項目の関連事項に関する経験的なエビデンスを明確化した。このレビュー結果は、SPIRIT チェックリスト項目の組み入れや除外の決定において情報提供した。このレビューはまた、SPIRIT 2013 解説と詳細論文³¹⁾に引用した研究のエビデンスベースも提供

表 1 SPIRIT 2013 チェックリスト：臨床試験プロトコールと関連文書に記載されるべき推奨項目*

章/項目 (Section/Item)	項目番号 (Item No)	記述 (Description)
管理的情報 (Administrative information)		
タイトル (Title)	1	研究デザイン・対象集団・介入が特定できる記述的タイトル。もしあてはまる場合は試験の略称。
試験登録 (Trial registration)	2a	試験登録番号 (trial identifier) と登録機関名 (registry)。未登録の場合は予定登録機関名。
	2b	WHO 試験登録データセットの全項目。
プロトコールのバージョン (Protocol version)	3	年月日とバージョンの識別情報。
資金提供 (Funding)	4	財政・物資・その他の支援提供元とその種類。
役割と責任 (Roles and responsibilities)	5a	プロトコール作成・貢献者の名前, 所属, 役割。
	5b	試験の主事者 (sponsor) の名前と連絡先情報。
	5c	もしあれば, 以下それぞれについての主宰者と資金提供者 (funder) ^{訳注1} の役割。すなわち, 1) 研究デザイン, 2) データの収集・管理・解析・解釈, 3) 報告の執筆, 4) 彼らが以上のいずれかの活動について最終的な権限を有しているかどうかを含めて, 公表に向けて報告原稿を投稿することの決定。 ^{訳注2}
	5d	もしあてはまる場合は, 以下の組織の構成・役割・責任。そうした組織には統括センター (coordinating center), 運営委員会 (steering committee), エンドポイント判定委員会 (endpoint adjudication committee), データマネジメントチーム, 試験を監督 (oversee) するその他の個人やグループを含む (DMC に関する項目 21a を参照)。
はじめに (Introduction)		
背景と論拠 (Background and rationale)	6a	臨床試験の着手のためのリサーチエッセションと正当性 (justification)。それぞれの介入の益 (benefit) と害 (harm) を吟味した関連研究 (公表, 未公表とも) の要約を含めて。
	6b	比較群 (comparators) の選択に関する説明。
目的 (Objectives)	7	明確な目的または仮説。
試験デザイン (Trial design)	8	試験デザインの記述。試験の種類 (たとえば, パラレル・クロスオーバー・ファクトリアル・単群), 割付け比, 試験のフレームワーク (たとえば, 優越性・同等性・非劣性・探索的) を含む。
方法：参加者・介入・アウトカム (Methods: Participants, interventions, and outcomes)		
研究のセッティング (Study setting)	9	研究のセッティング (たとえば, 地域の診療所, 大学病院), データ収集予定国のリストの記述。研究施設のリストの入手先。
適格基準 (Eligibility criteria)	10	参加者の組入れと除外基準。該当する場合は, 介入を実施する研究施設 (study centers) と個人 (たとえば, 外科医, 心理療法士) に対する適格基準。
介入 (Interventions)	11a	どのように, いつ実施されるかを含め, 再現を可能にする十分に詳細な各群に対する介入。
	11b	試験が開始された参加者に対しての中止または割振られた介入の変更基準 (たとえば, 害に対する薬剤投与量の変更・参加者からの要請・疾患の改善/悪化)。
	11c	介入プロトコールの遵守 (adherence) を向上させる方策と, 遵守をモニタリングするためのすべての手段 (たとえば, 薬剤の返却, 臨床検査)。
	11d	試験中に許容されるまたは禁止される, 関連する併用治療と介入。
アウトカム (Outcomes)	12	主要, 副次的, その他のアウトカム。特定の測定変数 (たとえば収縮期血圧), 解析される統計量 (analysis metric, たとえば, ベースラインからの変化, 最終値, イベントまでの期間), 集約方法 (たとえば, 中央値, 比率), 各アウトカムの測定時点を含む。選択した有効性アウトカムと害のアウトカムの臨床的妥当性の説明が強く推奨される。
参加者のスケジュール (Participant timeline)	13	組入れ (enrollment), 介入 (すべての導入期間とウォッシュアウト期間を含む), 評価, 参加者の受診のタイムスケジュール。概略図が強く推奨される (図参照)。
サンプルサイズ (Sample size)	14	研究目的を達成するために必要な推計参加者数とその決定方法。サンプルサイズのすべての算定のもととなる, 臨床的・統計学的仮定を含む。
募集 (Recruitment)	15	目標サンプルサイズに到達するために十分な参加者組入れ達成のための方策。
方法：介入の割付け (比較試験における) (Methods: Assignment of interventions (for controlled trials))		
割振り (Allocation):		
順序の作成 (Sequence generation)	16a	割振り順序の作成方法(たとえばコンピューターで発生させた乱数)と層別化のためのすべての因子のリスト。ランダムな順序の予測可能性を減じるために, 計画されたすべての制限 (たとえばブロック化) の詳細は, 参加者を組入れたり介入を割振りする者に見られないように, 別の文書に記載されるべきである。
割振りの隠蔽手法 (Allocation concealment mechanism)	16b	割振り順序を実施する手法。介入が割付け (assign) されるまでの期間, 順序を隠蔽 (conceal) するためのすべてのステップを記載する (たとえば, 中央電話方式, 順に番号づけられ不透明で密封された封筒)。
実施 (Implementation)	16c	誰が割振り順序を作成するか, 誰が参加者を組入れるか, 誰が参加者を介入に割付けるか。
ブラインディング (マスキング) (Blinding (masking))	17a	介入に割付け後, 誰がブラインド化されるか (たとえば, 試験参加者, ケアプロバイダー, アウトカム評価者, データ解析者)。そしてどのようにか。
	17b	ブラインド化される場合, 試験中にブラインド解除 (unblinding) が許容される状況, および参加者へ割振られた介入を明かす手続き。
方法：データ収集・管理・解析 (Methods: Data collection, management, and analysis)		
データ収集方法 (Data collection methods)	18a	アウトカム, ベースライン, その他の試験データを評価と収集するための以下を含むプラン。すなわち, データの質を向上させるための関連するすべてのプロセス (たとえば, 2回の測定, 評価者のトレーニング), またもし既知であるならば信頼性と妥当性を含めて, 研究手段 (たとえば, 質問票, 臨床検査) の記載を含む。データ収集フォームがプロトコールに含まれない場合は, その参照先を記載。
	18b	参加者の脱落防止 (retention) を促進し, フォローアップを完了するためのプラン。介入プロトコールを中止またはそこから逸脱した参加者から収集すべき, すべてのアウトカムデータのリストを含む。

表 1 SPIRIT 2013 チェックリスト：臨床試験プロトコールと関連文書に記載されるべき推奨項目* (つづき)

章/項目 (Section/Item)	項目番号 (Item No)	記述 (Description)
方法：データ収集・管理・解析 (Methods: Data collection, management, and analysis) (続き)		
データ管理 (Data management)	19	データの入力・コード化・機密・保存のプラン。データの質を高めるための関連するすべてのプロセス (たとえば、二重のデータ入力、データ値の範囲の確認) を含む。データ管理方法の詳細がプロトコールに含まれない場合は、その参照先を記載。
統計学的手法 (Statistical methods)	20a	主要および副次的アウトカムの解析のための統計学的手法。統計学的手法に関するその他の詳細がプロトコールに含まれない場合は、その参照先を記載。
	20b	追加的な解析 (たとえば、サブグループ解析、調整解析) の方法。
	20c	プロトコール不遵守に関連する解析集団の定義 (たとえば、ランダム割付けに基づく解析)、および欠測データを扱うためのすべての統計学的手法 (たとえば、多重補完法)。
方法：モニタリング (Methods: Monitoring)		
データモニタリング (Data monitoring)	21a	1) データモニタリング委員会 (DMC) の構成, 2) その役割および報告体制の概要, 3) 主宰者や競合する利害関係者から独立しているか否かの明示, 4) プロトコールに含まれない場合はその手順 (charter) についてのさらなる詳細な参照先の記載。あるいは、DMC が必要とされない理由の説明。
	21b	すべての中間解析と中止ガイドラインに関する記載。誰が中間解析結果にアクセスし、試験終了を最終決定するかを含む。
害 (Harm)	22	要請 (solicited) されたり、自発的に (spontaneously) 報告された有害事象、また試験介入や試験実施によるその他の予期しない影響 (effects) を、収集・評価・報告・管理するプラン。
監査 (Auditing)	23	行う場合には、試験実施を監査するための頻度と方法、またそのプロセスが研究者 (investigators) と主宰者から独立しているか否か。
倫理と普及 (Ethics and dissemination)		
研究倫理承認 (Research ethics approval)	24	研究倫理委員会 (research ethics committee: REC) または施設内審査委員会 (institutional review board: IRB) の承認を得るプラン。
プロトコールの修正 (Protocol amendments)	25	関係するすべてに対して (たとえば、研究者、REC/IRB、試験参加者、試験登録機関、雑誌、規制当局)、重要なプロトコール修正 (たとえば、適格基準、アウトカム、解析の変更) を連絡するためのプラン。
同意または賛意 (Consent or assent)	26a	可能性のある試験参加者または公認代諾者 (authorized surrogates) から、誰がどのようにインフォームドコンセントや賛意を得るか (項目 32 を参照)。
	26b	もしあてはまる場合は、付随する研究において参加者のデータや生物学的試料を収集・使用する場合の追加的同意書の提供。
機密保持 (Confidentiality)	27	潜在的および組入れられた参加者の個人情報、試験前・試験中・試験後において機密性を保持するために、どのように収集・共有・管理するか。
利害の申告 (Declaration of interests)	28	試験全体および各研究施設における主任研究者 (principal investigators) に対し、財政上・その他の利益相反。
データへのアクセス (Access to data)	29	誰が最終の試験データセットにアクセスするかの明示、また研究者に対してそのようなアクセスを制限する契約上の合意の開示。
付随的・試験後のケア (Ancillary and post-trial care)	30	もしあれば、付随的・試験後のケアの提供、さらに試験参加により害を被った者への補償 (compensation) の提供。
普及の方針 (Dissemination policy)	31a	研究者と主宰者が試験の結果を、参加者・医療プロフェッショナル・公衆 (public) ・その他の関係者へ知らせるプラン (たとえば、論文発表、結果のデータベースによる報告・その他のデータ共有手段を通じて)。公表に関するすべての制限を含む。
	31b	著者資格 (authorship) の適格性に関するガイドライン、また職業的ライターの利用計画の有無のすべて。
	31c	もしあれば、完全な (full) プロトコール、参加者レベルのデータセット、統計学的コードに対する公衆のアクセスを許可するプラン。
付記 (Appendices)		
インフォームドコンセントに関する資料 (Informed consent materials)	32	参加者と公認代諾者に提示される、同意取得フォームの見本とその他の関連文書。
生物学的試料 (Biological specimens)	33	本試験における遺伝子または分子解析、またもしあてはまる場合は付随する研究における将来の使用のために、生物学的試料を収集・検査室での評価・保存するプラン。

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

*本チェックリストは、各項目についての重要な解説を記載した SPIRIT 2013 解説と詳細³¹⁾とともに用いることを強く推奨する。プロトコールの修正は追跡 (tracked) できるようにし、年月日を付すこと。SPIRIT チェックリストの著作権は、The Creative Commons "Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported" により、SPIRIT Group が所持しており、再配布には許可が必要である。

訳注 1 主宰者 (sponsor) と資金提供者 (funder) の違いについては、日本医学会・医学雑誌編集者ガイドラインが参考となる。(http://jams.med.or.jp/guideline/jamje_201503.pdf)

訳注 2 項目を列挙する場合、わかりやすくするためナンバリングを行った。以下同様。

	研究期間							
	組入れ	割振り	割振り後					終了
時 点*	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	etc.	t _x
組入れ:								
適格性評価	x							
インフォームドコンセント	x							
[他の手段のリスト]	x							
割振り		x						
介入:								
[介入 A]			◆	—	◆			
[介入 B]			x		x			
[他の研究群のリスト]			◆	—	◆			
評価:								
[ベースライン変数のリスト]	x	x						
[アウトカム変数のリスト]				x		x	etc.	x
[他のデータ変数のリスト]			x	x	x	x	etc.	x

推奨される内容は、さまざまな図表形式を用いて表され得る。例として、SPIRIT 2013 解説と詳細³¹⁾を参照。

本テンプレートの著作権は SPIRIT Group が所持しており、再配布には許可が必要である。

*特定の時点をこの行に示す。

図 組入れ・介入・評価スケジュールの推奨される内容を含むテンプレート例

した。項目のなかには、経験的なエビデンスはほとんどまたはまったく認められないが（たとえばタイトル）、非常に実践的または倫理的な論拠に基づきチェックリストに組み込まれたものもある。

最後に、われわれは、臨床試験方法論に関する修士課程科目の一部として、トロント大学の大学院生とともに 2010 年と 2011 年、試験プロトコル開発のための文書を用いてチェックリスト草案を予備的にテストした。チェックリストの内容・形式・有用性に関する彼らのフィードバックは無記名で収集され、最終の SPIRIT チェックリストに組み込んだ。

臨床試験プロトコルの定義

すべての研究にプロトコルは必要であるが、その正確な定義は個々の研究者、主宰者、その他利害関係者の間で異なっている。SPIRIT イニシアチブにとって、プロトコルは試験の背景・論拠・目

的・研究対象・介入・方法・統計学的解析・倫理事項・普及計画・管理についての理解を可能とし、試験の方法と実施の重要な側面を再現することを可能とし、倫理承認から結果の普及に至るまで試験の科学的・倫理的厳密性を評価することを可能とするよう、十分に詳細に書かれた文書であると定義づけられる。

プロトコルは項目のリストにとどまるものではない。それは試験の要素を十分に理解するための適切な文脈と説明を提供する、まとまりのある文書でなければならない。たとえば、複雑な介入についての記述は、適切な専門知識を有する人物による再現を可能とする学習材料や図を含む必要があるだろう。

施設内審査委員会（IRB）や研究倫理委員会に承認されるには、完全なプロトコルが提出されなければならない³⁴⁾。試験実施者（trial investigators）や主宰者（sponsors）は、提出前にプロトコル中の SPIRIT チェックリストを確認することが推奨され

る。ある項目に関する詳細が最終決定していない場合は、プロトコール中にそれを明記し、進展があれば項目を更新すべきである。

プロトコールは、試験中にしばしば修正される“生きた” (“living”) 文書である。試験デザインや実施における重要な変更を日付とともに透明に監査・追跡できることは、科学的な記録の必要不可欠な部分である。試験実施者と主宰者は IRB によって承認されたプロトコールを遵守し、直近のプロトコール・バージョンには加えられた修正を記録することが求められる。重要なプロトコールの修正が生じたら、すぐに IRB と試験登録機関に報告し、その後試験報告書に記載されるべきである。

SPIRIT 2013 声明の対象範囲

SPIRIT 2013 声明は、付属書類を含む臨床試験プロトコールの内容に適用する。臨床試験は、健康関連アウトカムにおける効果を評価するために、1つ以上の介入を人の参加者に割付ける前向き研究である。SPIRIT 2013 の主要な対象範囲はランダム化比較試験に関係するが、同様の検討事項は研究デザイン・介入・テーマにかかわらず、すべての種類の臨床試験に実質的には適用する。

SPIRIT 2013 声明は、最小限のプロトコール内容に関する指針を提供する。状況によっては追加のプロトコール項目が必要とされるだろう。たとえば、ファクトリアルデザインでは特別の採用理由が必要であろうし、クロスオーバー試験では持ち越し効果のような特有の統計学的考慮を有するし、企業主宰の試験では追加の規制要件を有するだろう。

プロトコールとその付属文書はしばしば、すべての SPIRIT チェックリスト項目に関する詳細な情報についての、唯一の保存場所である。既存の試験プロトコールを用いて、われわれは各項目のモデル例を見いだすことができ³¹⁾、それらの例は、1つのプロトコール文書中ですべてのチェックリスト項目を扱うことの実現可能性を示している。試験によっては、関連する詳細事項は、統計学的解析計画、症例記録用紙、運営マニュアル (operating manuals)、研究者の契約書のような関連文書に書かれる場合もあるだろう^{35,36)}。そのような例では、プロトコールは

鍵となる (key) 原則を概説し、別の文書があればそれを引用すべきである。

SPIRIT 2013 声明は、形式ではなくむしろプロトコールの内容におもに関連する。それはしばしば地域・国の規制 (local regulations)・伝統・標準作業手順書 (SOP) に従う。とはいえ、目次・章見出し・用語解説・略語リスト・参考文献リスト、そして組入れ・介入・評価のスケジュール概略図といった形式上の慣例に従うことにより、プロトコールのレビューが容易となるだろう (図)。

最後に、SPIRIT 2013 の意図は、何が計画されたかに関する透明性と完全な記載を推進することであり、試験をどのようにデザインして実施するかを指示することではない。不完全にデザインされた試験のプロトコールでも、その不適切なデザインの特徴を完全に記載することによってチェックリスト全項目を満たすことがあるため、チェックリストは試験の質を判定するために用いられるべきではない。とはいえ、SPIRIT 2013 の使用は、計画段階の間に検討すべき重要事項を研究者に思い出させることで、試験の妥当性と成功率を高めるだろう。

既存の臨床試験指針との関係

システマティックな開発プロセス・国際的な利害関係者との協議、関連する経験的エビデンスを引用する説明論文³¹⁾とともに、SPIRIT 2013 は臨床試験プロトコールに適用されうる他の国際的な指針に基づいている。ヘルシンキ宣言 2008 に規定される倫理的原則、とくに、利益相反のようなプロトコールが扱うべき特定の倫理的検討事項に関する要件に準拠している³⁴⁾。加えて、SPIRIT 2013 は、ICH-GCP E6 (International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice E6 guidance) —1996年に書かれ、臨床試験データが規制当局に提出されるよう意図されている³⁷⁾—により推奨されるプロトコール項目を包含する。SPIRIT 声明は、特定の重要なプロトコール項目 (たとえば割振りの隠蔽・試験登録・同意取得プロセス) におけるさらなる推奨を示すことで、GCP ガイダンスをもとに作成されている。SPIRIT とは対照的に、GCP ガイダンスは非公式的な合意方法を採用し、貢献者については不透明であ

表 2 SPIRIT 2013 遵守を利害関係者へサポートするために提案される行動と利益の可能性

利害関係者 (Stakeholder)	提案される行動 (Proposed Actions)	利益の可能性 (Potential Benefits)
臨床試験グループ, 研究者, 主宰者	<ul style="list-style-type: none"> 標準的な指針として SPIRIT を採用する。 プロトコルを書くツールとして使用する。 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコル内容の質, 完全性, 一貫性が向上する。 重要なプロトコル項目に対して検討すべき論拠, 論点に関する理解が促進される。 プロトコルレビューの効率性が高まる。
研究倫理委員会/施設内審査委員会, 資金提供機関, 規制当局	<ul style="list-style-type: none"> 提出されたプロトコルについて, SPIRIT 遵守を指定, 推奨する。 トレーニングツールとして使用する。 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコル提出の質, 完全性, 一貫性が向上する。 レビューの効率が高まり, プロトコル要件に関する問い合わせも減少する。
教育者	<ul style="list-style-type: none"> SPIRIT チェックリストと解説論文を, トレーニングツールとして使用する。 	<ul style="list-style-type: none"> 重要なプロトコル項目に対して検討すべき論拠, 論点に関する理解が促進される。
患者, 試験参加者, 政策立案者	<ul style="list-style-type: none"> 試験実施者や主宰者に SPIRIT を使用するよう主張する。 	<ul style="list-style-type: none"> 透明性, 説明責任, 批判的評価, 監督に関する, プロトコル内容の質が向上する。
試験登録機関	<ul style="list-style-type: none"> SPIRIT に基づいたプロトコル登録を推奨する。 結果の開示を伴う, 完全なプロトコルを登録する。 	<ul style="list-style-type: none"> 登録レコードの質が向上する。 SPIRIT チェックリスト項目 2b (登録データセット) が更新される際に, 試験実施者に登録レコードの更新を指示する。 十分なプロトコルと結果を保管する試験登録機関にとって, プロトコル内容の質, 完全性, 一貫性が向上する。
雑誌編集者, 出版社	<ul style="list-style-type: none"> 公開, 未公開のプロトコルに関する標準的な指針として, SPIRIT を是認する。 著者への投稿規定に SPIRIT を引用する。 論文に加えプロトコルを提出させ, それらを査読者に回覧し, ウェブサイト上にそれらを附録として入手できるようにすることを著者に依頼する。 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコル内容の質, 完全性, 一貫性が向上する。 プロトコルの遵守と選択的報告の評価に用いられることでプロトコル内容が向上し, 試験論文の査読が促進される。 読者による試験の解釈と透明性が向上する。

SPIRIT=Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials.

り, 裏づける経験的エビデンスを引用していない³⁸⁾。

SPIRIT 2013 声明はまた, WHO (World Health Organization)³⁹⁾や ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)⁴⁰⁾の試験登録要件, Clinical Trials.gov⁴¹⁾や欧州委員会⁴²⁾などに関連する法律もサポートしている。たとえば, SPIRIT チェックリストの項目 2b は, ICMJE が試験登録に対して規定する最小限の情報である WHO 試験登録データセット (付表) を, プロトコルがリストとして示すよう推奨している。プロトコル自身の章にそれらのデータセットを置くことは, 試験概要のフォームとして役立つだけでなく, 登録事項における情報の質を向上させる助けにもなるだろう。登録に必要なデータは, プロトコルの章中で容易に特定し, 登録フィールドに複製することができる。さらに, その章に適用されるプロトコルの修正があれば, 研究者に登録データを更新させることもできる。

SPIRIT 2013 声明は, CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials) から適用可能な項目を正確に反映している⁴³⁾。両チェックリストに

共通する項目に用いられている一貫した表現および構成は, SPIRIT に基づくプロトコルから CONSORT に基づく最終報告への移行を容易にするだろう。SPIRIT グループはまた, 透明で質の高いプロトコル内容を推進するための国際的な取り組みと協調させるために, 試験登録機関, Clinical Data Interchange Standards Consortium Protocol Representation Group, Pragmatic Randomized Controlled Trials in Health Care のような, プロトコルの標準化に関わる他のイニシアチブのリーダーとも関わった。

潜在的な効果

SPIRIT 2013 声明とその解説論文が広く使用されることで, 広範囲の利害関係者にとって利点がある (表 2)。予備的なテストと非公式のフィードバックは, 試験実施者がプロトコルを立案する際にとくに価値があることを示している。それはまた, 新たな研究者・査読者・IRB メンバーにも情報源として役立つ。

試験の実施に対して潜在的な利点もある。プロトコル作成時から倫理承認および参加者募集開始までの間の過度の遅延は、臨床試験にとって大きな懸案事項として残っている⁴⁴⁾。プロトコルの完全性を向上させることは、不完全または不明確な情報に関する研究者への回避可能な問い合わせを減らすことにより、プロトコルレビューの効率性を向上させうる。重要な情報を完全に文書化することと、試験開始前に重要な検討事項についての認識を高めることで、その後のプロトコル修正—その多くは注意深いプロトコル立案と作成で回避できる¹⁵⁾—の回数と負担を軽減する助けにもなるであろう。IRB・資金提供機関・規制当局・雑誌が、SPIRIT 2013を1つのスタンダードとして広く採用することは、試験実施者や主宰者が、単一のSPIRITに基づくプロトコルによって複数の利害関係者に共通する適用要件を満たすことにつながり、試験実施者や主宰者の作業を単純化しうる。よりよいプロトコルであれば、プロトコルの著者が意図したとおりに、研究実施者が研究を実施することの助けにもなるだろう。

さらに、SPIRIT 2013の遵守は、批判的な評価や試験の解釈に必要な情報をプロトコルが確実に含むようにする助けともなる。質の高いプロトコルは、雑誌や試験登録機関からは入手できない試験の方法や実施に関する重要な情報を提供しうる⁴⁵⁻⁴⁷⁾。研究者の最初の目的の透明な記録として、最終的な試験の報告とプロトコルを比較することによって、結果の選択的な報告や主要アウトカムに対する変更のような^{19,49)}開示されていない修正を見つけ出す助けとなりうる⁴⁸⁾。しかし、臨床試験プロトコルは一般的に公衆にはアクセスできない⁴⁵⁾。試験の妥当性や適用可能性の十分な評価を促進するためにプロトコルが公衆に利用可能となれば、SPIRIT 2013声明はより大きな効果を発揮するだろう^{11,12,14,50)}。

SPIRIT 2013ガイドラインは、CONSORTのような広く採用された報告ガイドラインでみられたように⁵¹⁾、最大限の影響力を発揮するために主要な利害関係者に支持される必要がある(表2)。われわれはSPIRIT 2013を支持する組織の名前をSPIRITのウェブサイト(www.spirit-statement.org)に掲載し、

履行を促進するためのリソースを提供するだろう。SPIRIT推奨が幅広く採用されれば、プロトコルの立案・内容・実施を向上させ、試験の登録・効率・試験の評価を容易にし、患者ケアの利益に関する透明性を究極的に高めることにつながる。

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.

免責事項 (Disclaimers) :

Dr. Krleža-Jerićは以前、Canadian Institutes of Health Research (Knowledge Translation Branch)に勤めていた。Dr. ParulekarはNCIC Clinical Trials Groupに加入している。資金提供者は他には、プロジェクトの計画・実施、データの収集・管理・解析・解釈、論文の執筆・査読・承認に一切口を挟まなかった。Dr. BerlinはJanssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnsonに勤めている。Dr. SoxはAnnals of Internal Medicineの名誉編集者である。Dr. RockholdはGlaxoSmithKlineに勤めている。

謝辞 :

著者らは、SPIRITチェックリストを大学院生と共に予備的テストをした、Drs. Mona LouftyとPatricia Parkinに感謝する。また、2009年のSPIRIT会合への、Dr. Geneviève Dubois-Flynnの参加に感謝する。

資金援助 :

SPIRITの会合は、Canadian Institutes of Health Research (grant DET-106068), National Cancer Institute of Canada (現在はCanadian Cancer Society Research Institute), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Healthによる資金援助を受けた。Canadian Institutes of Health Researchはまた、普及活動へ継続的に援助をしてきた (grant MET-117434)。

潜在的な利益相反 :

開示はwww.acponline.org/authors/icmje/ConflictOfInterestForms.do?msNum=M12-1905で閲覧できる。

増刷の請求先 :

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.

著者の現住所と著者の貢献は www.annals.org で入手できる。

引用文献：

1. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 2004; 292: 1359-62.
2. Strengthening the credibility of clinical research [Editorial]. *Lancet*. 2010; 375: 1225.
3. Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. *Lancet*. 2009; 373: 992.
4. Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ [Editorial]. *BMJ*. 2004; 329: 1360.
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.
7. Turner EH. A taxpayer-funded clinical trials registry and results database [Editorial]. *PLoS Med*. 2004; 1: e60.
8. Coultas D. Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4: 194-8.
9. Siegel JP. Editorial review of protocols for clinical trials [Letter]. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1355.
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.
12. Miller JD. Registering clinical trial results: the next step. *JAMA*. 2010; 303: 773-4.
13. Krleža-Jerić K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud 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.
14. Lassere M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet*. 2002; 360: 1620-2.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
29. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials [Letter]. *Lancet*. 2011; 378: 1995-6.
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.
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.
33. Tetzlaff JM, Moher D, Chan A-W. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials*. 2012; 13: 176.
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.
 39. Sim I, Chan A-W, Gülmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*. 2006; 367: 1631-3.
 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.
 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_h110-3580 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.
 44. National Research Council. A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. Washington, DC: National Academies Press; 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.

* * *

本稿は、Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; 158: 200-7 の日本語訳である。

翻訳と掲載にあたり、翻訳・逆翻訳プロセスとその査読を経て、最終的に SPIRIT Group より掲載許可が得られた。

付表 (Appendix) WHO 臨床試験登録データセット (WHO Trial Registration Data Set)

WHO 臨床試験登録データセット (Version 1.2.1 と Version 1.3) の訳は、本号に収録 (津谷喜一郎, 上岡洋晴, 折笠秀樹 (訳), WHO 臨床試験登録データセット (Version 1.2.1, Version 1.3). *薬理と治療* 2017; 45: 1905-10)。

また、Version 1.0 から Version 1.3 までの解説が本号に収録 (津谷喜一郎, WHO 臨床試験登録データセット解説. *薬理と治療* 2017; 45: 1911-6)。

WHO 臨床試験登録データセット (Version 1.2.1, Version 1.3)

WHO Trial Registration Data Set (Version 1.2.1, Version 1.3)

訳 津谷 喜一郎 (東京有明医療大学保健医療学部)
 上岡 洋晴 (東京農業大学大学院環境共生学専攻)
 折笠 秀樹 (富山大学大学院医学薬学研究部)

WHO 臨床試験登録データセット Version 1.2.1 (2011)

当該試験がフルに登録されたと考えられるために、登録システムで見ることができなければならない臨床試験の最低限のものである。WHO 試験登録データセット (WHO Trial Registration Data Set) は 20 項目からなる。ときに TRDS と略される。

項目	記述
1 主要登録機関と試験識別番号 (Primary Registry and Trial Identifying Number)	試験に対して主要登録機関により付与された主要登録名と固有の(unique)ID 番号。
2 主要登録機関における登録日 (Date of Registration in Primary Registry)	試験が主要登録機関に公式に登録された日付。
3 副次的な識別番号 (Secondary Identifying Numbers)	もしあれば、主要登録機関により割振られた試験識別番号以外の識別子。以下を含む。 <ul style="list-style-type: none"> ユニバーサル試験番号 (Universal Trial Number: UTN) 主宰者により付与された識別子 (登録主宰者名と主宰者が発行した試験番号 (たとえば、プロトコール番号) を記載する) 他の登録機関により発行された別の試験登録番号 (WHO 登録ネットワーク内の主要登録機関とパートナー登録機関の双方、また他の登録機関) 資金提供者 (funding bodies) ・ 共同研究グループ ・ 規制当局 ・ 倫理委員会 / 施設内審査委員会などにより発行された識別子 すべての副次識別子は 2 つの要素をもつ。すなわち付与機関に関する識別子 (たとえば、NCT, ISRCTN, ACTRN) と番号である。付与される副次識別子の数に制限はない。
4 金銭的・物質的提供源 (Source(s) of Monetary or Material Support)	試験に対して重要な資金的・物質的提供源 (たとえば、資金提供機関 (funding agency), 財団, 企業, 機関 (institution))
5 主要主宰者 (Primary Sponsor)	ある試験の企画, 管理, 資金のすべて, もしくはいずれかに責任をもつ, 個人, 組織, グループ, または他の法的主体。主要主宰者は, 試験が適切に確実に登録される責任がある。主要主宰者はおもな資金提供者 (main funder) である場合もそうでない場合もある。
6 副次主宰者 (Secondary Sponsor(s))	もしあれば, 主要主宰者とともにスポンサーシップの責任を負うことに同意した追加的個人・組織・その他の法的主体。 副次主宰者は, 以下の事項のいずれかに同意しただろう。 <ul style="list-style-type: none"> 主要主宰者と一緒にスポンサーシップのすべての責任を負うこと 主要主宰者とグループを作り, グループのメンバーのなかでスポンサーシップの責任を割振ること 一部またはすべての試験実施施設との関係において, 主要主宰者の法的代理人として機能すること

WHO 臨床試験登録データセット Version 1.2.1 (2011) (つづき)

項目	記述
7 公衆からの問い合わせに対する担当者 (Contact for Public Queries)	現在の募集状況に関する情報を含め、一般的 (general) な問い合わせに回答する担当者の E メールアドレス・電話番号・郵送先。
8 科学的な問い合わせに対する担当者 (Contact for Scientific Queries)	主任研究者と称するもの (named Principal Investigator) には、科学的なリーダーシップに関する責任が明確に割振られる必要がある。主任研究者は、試験についての科学的な問い合わせに対応する責任を、試験の科学的問い合わせ担当者 (scientific contact) として委託することができる。この科学的問い合わせ担当者は主任研究者に追加して、リストにのせられるであろう。したがって科学的な問い合わせに対する連絡先には、以下を含む必要がある。 1) 主任研究者の氏名・肩書・E メールアドレス・電話番号・郵送先・所属 2) (あてはまる場合) 試験についての科学的な問い合わせに対する担当者の E メールアドレス・電話番号・郵送先・所属。科学的な問い合わせ先に関する詳細は一般的なものでよい (すなわち、個人の氏名である必要はない)。たとえば、科学的な問い合わせに適切に答えることができる研究チームメンバーの一般的な E メールアドレス。
9 公衆向けのタイトル (Public Title)	容易に理解できる言葉で素人の公衆に示されるタイトル。
10 科学的なタイトル (Scientific Title)	資金提供者のレビューや倫理的レビューに提出されたプロトコールに示される、試験の科学的なタイトル。もし存在する場合、試験の略名を含む。
11 参加者募集国 (Countries of Recruitment)	登録時に、参加者が募集される、または募集される予定の、または募集されている国。
12 研究対象となる健康状態や問題 (Health Condition(s) or Problem(s) Studied)	研究対象となるおもな健康状態や問題 (たとえば、うつ、乳がん、投薬過誤)。もし研究が介入の対象となる標的集団 (target population) に属する健康なボランティアにおいて実施される場合 (たとえば、予防やスクリーニングの介入など)、予防される特定の健康状態や問題を記入する。
13 介入 (Intervention(s))	試験登録の各群に関する、短い介入名と介入の記述。 介入名: 薬剤に対しては一般名を用い、他の種類の介入に対しては短い記述的な名称を示す。 ・一般名がまだついていない臨床試験用医薬品 (investigational new drug: IND) については、化学名、企業コード、もしくはシリアル番号を一時的に用いてもよい。一般名が確定しだい、それに基づき関連する登録情報を改訂する。 ・薬物によらない種類の介入については、他の同様の介入と区別できるよう十分に詳しい介入名をつける。 介入の記述: 試験群間 (たとえば、異なる薬剤用量の比較) や、同様の介入間 (たとえば、複数の植込み型除細動器の比較) での区別が可能となるよう詳細に記述する必要がある。たとえば、薬剤を含む介入では剤形、用量、回数、期間を含む。 介入が1つ以上の薬剤によるものである場合は、可能ならば各薬剤について国際一般名 (International Non-Proprietary Name: INPN, 商標名 brand/trade name ではない) を用いる。登録されていない薬剤については、一般名、化学名、企業のシリアル番号でもよい。 介入がいくつかの別の治療からなる場合は、それらをすべて1行中にカンマで区切って記載する (たとえば、“低脂肪食、運動”)。 比較試験では、比較群 (control arm) の特性を明確にすべきである。比較介入 (control intervention) とは、それに対立させて (against) その試験介入 (study intervention) を評価するものである (たとえば、プラセボ、無治療、実対照薬)。もし活性コントロール (active control) を用いた場合はその介入の名前を入れ、またはあてはまる場合は、“プラセボ” や “無治療” を入れる。双方の介入について、あてはまる場合は他の介入の詳細 (用量、期間、投与方法など) を記述する。
14 重要な組入れ基準と除外基準 (Key Inclusion and Exclusion Criteria)	参加者の選択に関する組入れ基準と除外基準は年齢と性別を含む。他の選択基準は臨床的診断や合併症の状況に関連することがある。除外基準はしばしば患者の安全を確保するために用いられる。 試験が標的集団に属さない健康なボランティアにおいて行われる場合 (たとえば、予備的な安全性試験) では、“健康ボランティア” と入力する。

WHO 臨床試験登録データセット Version 1.2.1 (2011) (つづき)

項目	記述
15 研究タイプ (Study Type)	<p>試験タイプは以下からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 研究のタイプ (介入的または観察的) 2) 試験デザインには以下が含まれる <ul style="list-style-type: none"> ・割振り (allocation) 方法 (ランダム化, 非ランダム化) ・マスク化 (用いられたマスク化と, その場合誰がマスク化されたか) ・割付け (単群 (single arm), パラレル, クロスオーバー, 要因 (factorial)) ・目的 3) フェーズ (あてはまる場合) <p>ランダム化試験については, 割振りの隠蔽の方法 (concealment mechanism) と順序作成 (sequence generation) について記載する。</p>
16 最初の組入れ日 (Date of First Enrollment)	最初の参加者組入れの予定日または実際の組入れ日。
17 目標サンプルサイズ (Target Sample Size)	試験が組入れを予定している全体の参加者数。
18 募集状況 (Recruitment Status)	<p>試験の募集状況。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・保留中 (Pending) : 参加者はどの施設でもまだ募集されていないか組入れられていない。 ・募集中 (Recruiting) : 参加者が現在募集されているか組入れられている。 ・中断中 (Suspended) : 募集および組入れが一時的に中断されている。 ・完了 (Complete) : 参加者はもう募集または組入れされていない。 ・その他
19 主要アウトカム (Primary Outcome(s))	<p>アウトカムは, 事象 (events), 変数 (variables), または経験 (experiences) である。それらは介入により影響されたと考えられるために測定される。</p> <p>主要アウトカムは, サンプルサイズの計算に用いられたアウトカム, または介入効果の決定に用いられた主要なアウトカムである。</p> <p>各主要アウトカムについて, 次を記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アウトカムの名称 (略語を用いない) 2) 用いられた測定尺度 (metric) または測定方法 (できるかぎり詳細に) 3) 主要な関心のある時点 (time point) <p>例:</p> <p>アウトカム名: うつ</p> <p>測定の尺度/方法: ベックうつ病スコア</p> <p>時点: 治療終了後 18 週</p>
20 重要な副次アウトカム (Key Secondary Outcomes)	<p>副次アウトカムは, 副次的な関心であるアウトカム, または副次的な関心のある時点で測定されたアウトカムである。副次アウトカムは, 主要アウトカムと同じイベント, 変数, 経験を含むが, 主要な関心の時点以外の時点で評価されたものも含まれる。</p> <p>主要アウトカムと同様, 各副次アウトカムについても次を記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アウトカムの名称 (略語を用いない) 2) 用いられた測定尺度または測定方法 (できるかぎり詳細に) 3) 関心のある時点

本表は, http://www.who.int/ictrp/network/trds_v1.2.1/en/ (2017年12月1日閲覧) に掲載されている, WHO Trial Registration Data Set の Version 1.2.1 の日本語訳である。翻訳と掲載にあたり, WHO より許可を得た。

WHO 臨床試験登録データセット Version 1.3 (2017)

当該試験がフルに登録されたと考えられるために、登録システムで見ることができない臨床試験の最低限のものである。WHO 試験登録データセット (WHO Trial Registration Data Set) は 24 項目からなる。ときに TRDS と略される。

項目	記述
1 主要登録機関と試験識別番号 (Primary Registry and Trial Identifying Number)	試験に対して主要登録機関により付与された主要登録名と固有の (unique) ID 番号。
2 主要登録機関における登録日 (Date of Registration in Primary Registry)	試験が主要登録機関に公式に登録された日付。
3 副次的な識別番号 (Secondary Identifying Numbers)	もしあれば、主要登録機関により割振られた試験識別番号以外の識別子。以下を含む。 <ul style="list-style-type: none"> ・ユニバーサル試験番号 (Universal Trial Number: UTN) ・主宰者により付与された識別子 (登録主宰者名と主宰者が発行した試験番号 (たとえば、プロトコール番号) を記載する) ・他の登録機関により発行された別の試験登録番号 (WHO 登録ネットワーク内の主要登録機関とパートナー登録機関の双方、また他の登録機関) ・資金提供者 (funding bodies) ・共同研究グループ・規制当局・倫理委員会/施設内審査委員会などにより発行された識別子 <p>すべての副次識別子は 2 つの要素をもつ。すなわち付与機関に関する識別子 (たとえば、NCT, ISRCTN, ACTRN) と番号である。</p> <p>付与される副次識別子の数に制限はない。</p>
4 金銭的・物質的提供源 (Source(s) of Monetary or Material Support)	試験に対して重要な金銭的・物質的提供源 (たとえば、資金提供機関 (funding agency), 財団, 企業, 機関)
5 主要主宰者 (Primary Sponsor)	ある試験の企画, 管理, 資金のすべて, もしくはいずれかに責任をもつ, 個人, 組織, グループ, または他の法的主体。主要主宰者は, 試験が適切に確実に登録される責任がある。主要主宰者はおもな資金提供者 (main funder) である場合もそうでない場合もある。
6 副次主宰者 (Secondary Sponsor(s))	もしあれば, 主要主宰者とともにスポンサーシップの責任を負うことに同意した追加的個人・組織・その他の法的主体。 副次主宰者は, 以下の事項のいずれかに同意しただろう。 <ul style="list-style-type: none"> ・主要主宰者と一緒にスポンサーシップのすべての責任を負うこと ・主要主宰者とグループを作り, グループのメンバーのなかでスポンサーシップの責任を割振ること ・一部またはすべての試験実施施設との関係において, 主要主宰者の法的代理人として機能すること
7 公衆からの問い合わせに対する担当者 (Contact for Public Queries)	現在の募集状況に関する情報を含め, 一般的 (general) な問い合わせに回答する担当者の E メールアドレス・電話番号・郵送先。
8 科学的な問い合わせに対する担当者 (Contact for Scientific Queries)	主任研究者と称するもの (named Principal Investigator) には, 科学的なリーダーシップに関する責任が明確に割振られる必要がある。主任研究者は, 試験についての科学的な問い合わせに対応する責任を, 試験の科学的問い合わせ担当者 (scientific contact) として委託することができる。この科学的問い合わせ担当者は主任研究者に追加して, リストにのせられるであろう。 したがって科学的な問い合わせに対する連絡先には, 以下を含む必要がある。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 主任研究者の氏名・肩書・E メールアドレス・電話番号・郵送先・所属 2) (あてはまる場合) 試験についての科学的な問い合わせに対する担当者の E メールアドレス・電話番号・郵送先・所属。科学的な問い合わせ先に関する詳細は一般的なものでよい (すなわち, 個人の氏名である必要はない)。たとえば, 科学的な問い合わせに適切に答えることができる研究チームメンバーの一般的な E メールアドレス。
9 公衆向けのタイトル (Public Title)	容易に理解できる言葉で素人の公衆に示されるタイトル。
10 科学的なタイトル (Scientific Title)	資金提供者のレビューや倫理的レビューに提出されたプロトコールに示される, 試験の科学的なタイトル。もし存在する場合, 試験の略名を含む。

WHO 臨床試験登録データセット Version 1.3 (2017) (つづき)

項目	記述
11 参加者募集国 (Countries of Recruitment)	登録時に、参加者が募集される、または募集される予定の、または募集されている国。
12 研究対象となる健康状態や問題 (Health Condition(s) or Problem(s) Studied)	研究対象となるおもな健康状態や問題 (たとえば、うつ、乳がん、投薬過誤)。もし研究が介入の対象となる標的集団(target population)に属する健康なボランティアにおいて実施される場合 (たとえば、予防やスクリーニングの介入など)、予防される特定の健康状態や問題を記入する。
13 介入 (Intervention(s))	<p>試験登録の各群に関する、短い介入名と介入の記述。</p> <p><u>介入名</u>: 薬剤に対しては一般名を用い、他の種類の介入に対しては短い記述的な名称を示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一般名がまだついていない臨床試験用医薬品 (investigational new drug: IND) については、化学名、企業コード、もしくはシリアル番号を一時的に用いてもよい。一般名が確定しだい、それに基づき関連する登録情報を改訂する。 薬物によらない種類の介入については、他の同様の介入と区別できるよう十分に詳しい介入名をつける。 <p><u>介入の記述</u>: 試験群間 (たとえば、異なる薬剤用量の比較) や、同様の介入間 (たとえば、複数の植込み型除細動器の比較) での区別が可能となるよう詳細に記述する必要がある。たとえば、薬剤を含む介入では剤形、用量、回数、期間を含む。</p> <p>介入が1つ以上の薬剤によるものである場合は、可能ならば各薬剤について国際一般名 (International Non-Proprietary Name: INPN, 商標名 brand/trade name ではない) を用いる。登録されていない薬剤については、一般名、化学名、企業のシリアル番号でもよい。</p> <p>介入がいくつかの別の治療からなる場合は、それらをすべて1行中にカンマで区切って記載する (たとえば、“低脂肪食、運動”)。</p> <p>比較試験では、比較群(control arm)の特性を明確にすべきである。比較介入(control intervention)とは、それに対立させて(against)その試験介入(study intervention)を評価するものである (たとえば、プラセボ、無治療、実対照薬)。もし活性コントロール(active control)を用いた場合はその介入の名前を入れ、またはあてはまる場合は、“プラセボ”や“無治療”を入れる。双方の介入について、あてはまる場合は他の介入の詳細 (用量、期間、投与方法など) を記述する。</p>
14 重要な組入れ基準と除外基準 (Key Inclusion and Exclusion Criteria)	<p>参加者の選択に関する組入れ基準と除外基準は年齢と性別を含む。他の選択基準は臨床的診断や合併症の状況に関連することがある。除外基準はしばしば患者の安全を確保するために用いられる。</p> <p>試験が標的集団に属さない健康なボランティアにおいて行われる場合 (たとえば、予備的な安全性試験) では、“健康ボランティア”と入力する。</p>
15 研究タイプ (Study Type)	<p>試験タイプは以下からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 研究のタイプ (介入的または観察的) 2) 試験デザインには以下が含まれる <ul style="list-style-type: none"> ・割振り (allocation) 方法 (ランダム化、非ランダム化) ・マスク化 (用いられたマスク化と、その場合誰がマスク化されたか) ・割付け (単群 (single arm), パラレル, クロスオーバー, 要因 (factorial)) ・目的 3) フェーズ (あてはまる場合) <p>ランダム化試験については、割振りの隠蔽の方法 (concealment mechanism) と順序作成 (sequence generation) について記載する。</p>
16 最初の組入れ日 (Date of First Enrollment)	最初の参加者組入れの予定日または実際の組入れ日。
17 サンプルサイズ (Sample Size)	<p>サンプルサイズは以下からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が組入れを予定している全体の参加者数。 2) 試験に組入れられた参加者数。
18 募集状況 (Recruitment Status)	<p>試験の募集状況。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・保留中 (Pending): 参加者はどの施設でもまだ募集されていないか組入れられていない。 ・募集中 (Recruiting): 参加者が現在募集されているか組入れられている。 ・中断中 (Suspended): 募集および組入れが一時的に中断されている。 ・完了 (Complete): 参加者はもう募集または組入れされていない。 ・その他

WHO 臨床試験登録データセット Version 1.3 (2017) (つづき)

項目	記述
19 主要アウトカム (Primary Outcome (s))	<p>アウトカムは、事象(events)、変数(variables)、または経験(experiences)である。それらは介入により影響されたと考えられるために測定される。</p> <p>主要アウトカムは、サンプルサイズの計算に用いられたアウトカム、または介入効果の決定に用いられた主要なアウトカムである。</p> <p>各主要アウトカムについて、次を記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アウトカムの名称 (略語を用いない) 2) 用いられた測定尺度(metric)または測定方法 (できるかぎり詳細に) 3) 主要な関心のある時点(time point) <p>例： アウトカム名：うつ 測定の尺度/方法：ベックうつ病スコア 時点：治療終了後 18 週</p>
20 重要な副次アウトカム (Key Secondary Outcomes)	<p>副次アウトカムは、副次的な関心であるアウトカム、または副次的な関心のある時点で測定されたアウトカムである。副次アウトカムは、主要アウトカムと同じイベント、変数、経験を含むが、主要な関心の時点以外の時点で評価されたものも含まれる。</p> <p>主要アウトカムと同様、各副次アウトカムについても次を記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アウトカムの名称 (略語を用いない) 2) 用いられた測定尺度または測定方法 (できるかぎり詳細に) 3) 関心のある時点
21 倫理審査 (Ethics Review)	<p>主要登録データベースに登録された試験の倫理審査プロセス情報。次からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 現状 (可能な値(possible value)：未承認, 承認, 入手不能(not available)) 2) 承認日 3) 倫理委員会の名称と連絡先の詳細 (複数の場合はすべてについて)
22 終了日 (Completion date)	<p>試験の終了日：臨床研究に関する最後のデータが収集された日付 (通常「最後の被験者の最後の訪問」(last subject, last visit)として記載される)。</p>
23 結果の要約 (Summary Results)	<p>次からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 結果の要約の投稿日 2) 結果に関する最初の雑誌での発表日 3) 結果と出版物に関する URL ハイパーリンク (複数可) 4) ベースラインとなる特性：すべての参加者、各群または比較グループについて、臨床研究開始時に収集されたデータ。年齢、性別、研究に特異的な評価基準のような人口動態を含む。 5) 参加者のフロー：研究の各段階を通して、進捗や研究参加者の数をフローチャートや表形式で記録した情報。 6) 有害事象：臨床研究中または研究終了後一定期間内に起こった、参加者の健康上の好ましくない変化 (検査値の異常を含む)、すべての重篤(serious)な有害事象、死亡。この変化は、研究対象である介入による場合も、そうでない場合もある。 7) アウトカムの評価：群 (つまり、群やグループへの参加者の最初の割付け) または比較グループ (つまり、分析対象のグループ) ごとの、各主要、副次アウトカム評価項目と、それらそれぞれの精度の指標 (たとえば 95%信頼区間) に関するデータテーブル。もしあれば、アウトカム評価項目データにおいて実施された、科学的に適切な統計学的分析の結果を含む。 8) バージョンと日付を入れたプロトコルファイル (複数もありうる) への URL リンク 9) 簡潔な要約(Brief summary)
24 IPD 共有に関するステートメント (IPD sharing statement)	<p>匿名化された (deidentified) 個々の臨床試験参加者レベルのデータ (individual clinical trial participant-level data: IPD) の共有意図に関するステートメント。IPD を共有する予定があるか否か、どの IPD を共有するか、いつ、どのような方法で、誰のどの種類の分析を共有するかを示す。次からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) IPD を共有する計画 (あり, なし, 未定) 2) 計画の説明

本表は、<http://www.who.int/ictcp/network/trds/en/> (2017 年 12 月 1 日閲覧) に掲載されている、WHO Trial Registration Data Set の Version 1.3 の日本語訳である。翻訳と掲載にあたり、WHO より許可を得た。