

SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials の和訳 (1)

著者 Asbjørn Hróbjartsson, professor^{1,2}, Isabelle Boutron, professor^{3,4}, Sally Hopewell, professor⁵, David Moher, professor⁶, Kenneth F Schulz, professor⁷, Gary S Collins, professor⁸, Ruth Tunn, research fellow⁵, Rakesh Aggarwal, professor⁹, Michael Berkwits, former deputy editor¹⁰, Jesse A Berlin, professor^{11,12}, Nita Bhandari, senior scientist¹³, Nancy J Butcher, professor^{14,15}, Marion K Campbell, professor¹⁶, Runcie C W Chidebe, researcher^{17,18}, Diana R Elbourne, professor¹⁹, Andrew J Farmer, professor²⁰, Dean A Fergusson, professor²¹, Robert M Golub, professor²², Steven N Goodman, professor²³, Tammy C Hoffmann, professor²⁴, John P A Ioannidis, professor²⁵, Brennan C Kahan, principal research fellow²⁶, Rachel L Knowles, principal research fellow²⁷, Sarah E Lamb, professor²⁸, Steff Lewis, professor²⁹, Elizabeth Loder, professor^{30,31}, Martin Offringa, professor¹⁴, Philippe Ravaud, professor³², Dawn P Richards, director of patient and public engagement³³, Frank W Rockhold, professor³⁴, David L Schriger, professor³⁵, Nandi L Siegfried, professor³⁶, Sophie Staniszewska, professor³⁷, Rod S Taylor, professor³⁸, Lehana Thabane, professor^{39,40}, David J Torgerson, professor⁴¹, Sunita Vohra, professor⁴², Ian R White, professor²⁵, An-Wen Chan, professor⁴³

翻訳 馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹,
田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ヒト臨床試験, ヒト試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, 研究デザイン, CONSORT, ガイドライン, アウトカム, SPIRIT

Japanese translation of “SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials”

Authors:

Asbjørn Hróbjartsson, professor^{1,2}, Isabelle Boutron, professor^{3,4}, Sally Hopewell, professor⁵, David Moher, professor⁶, Kenneth F Schulz, professor⁷, Gary S Collins, professor⁸, Ruth Tunn, research fellow⁵, Rakesh Aggarwal, professor⁹, Michael Berkwits, former deputy editor¹⁰, Jesse A Berlin, professor^{11,12}, Nita Bhandari, senior scientist¹³, Nancy J Butcher, professor^{14,15}, Marion K Campbell, professor¹⁶, Runcie C W Chidebe, researcher^{17,18}, Diana R Elbourne, professor¹⁹, Andrew J Farmer, professor²⁰, Dean A Fergusson, professor²¹, Robert M Golub, professor²², Steven N Goodman, professor²³, Tammy C Hoffmann, professor²⁴, John P A Ioannidis, professor²⁵, Brennan C Kahan, principal research fellow²⁶, Rachel L Knowles, principal research fellow²⁷, Sarah E Lamb, professor²⁸, Steff Lewis, professor²⁹, Elizabeth Loder, professor^{30,31}, Martin Offringa, professor¹⁴, Philippe Ravaud, professor³², Dawn P Richards, director of patient and public engagement³³, Frank W Rockhold, professor³⁴, David L Schriger, professor³⁵, Nandi L Siegfried, professor³⁶, Sophie Staniszewska, professor³⁷, Rod S Taylor, professor³⁸, Lehana Thabane, professor^{39,40}, David J Torgerson, professor⁴¹, Sunita Vohra, professor⁴², Ian R White, professor²⁵, An-Wen Chan, professor⁴³

Translators:

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

*Correspondence author: Asami Baba

Keywords: Human clinical trial, Food for Specified Health Uses, Food with Function Claims, Research design, CONSORT, Outcome, SPIRIT

* 責任著者: 馬場 亜沙美

所属 (翻訳): ¹ 株式会社オルトメディコ

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

Affiliations (Authors):

- ¹ Centre for Evidence-Based Medicine Odense and Cochrane Denmark, Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
- ² Open Patient data Explorative Network, Odense University Hospital, Odense, Denmark
- ³ Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, INRAE, Centre for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), Paris, France
- ⁴ Centre d'Epidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, Paris, France
- ⁵ Oxford Clinical Trials Research Unit, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK
- ⁶ Centre for Journalology, Clinical Epidemiology Programme, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada
- ⁷ Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA
- ⁸ UK EQUATOR Centre, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK
- ⁹ Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Puducherry, India
- ¹⁰ JAMA and the JAMA Network, Chicago, IL, USA
- ¹¹ Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Centre for Pharmacoepidemiology and Treatment Science, Rutgers University, New Brunswick, NJ, USA
- ¹² JAMA Network Open, Chicago, IL, USA
- ¹³ Centre for Health Research and Development, Society for Applied Studies, New Delhi, India
- ¹⁴ Child Health Evaluation Services, The Hospital for Sick Children Research Institute, Toronto, ON, Canada
- ¹⁵ Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ¹⁶ Aberdeen Centre for Evaluation, University of Aberdeen, Aberdeen, UK
- ¹⁷ Project PINK BLUE-Health and Psychological Trust Centre, Utako, Abuja, Nigeria
- ¹⁸ Department of Sociology and Gerontology and Scripps Gerontology Centre, Miami University, OH, USA
- ¹⁹ Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK
- ²⁰ Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK
- ²¹ Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada
- ²² Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
- ²³ Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University, Palo Alto, CA, USA
- ²⁴ Institute for Evidence-Based Healthcare, Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, QLD, Australia
- ²⁵ Departments of Medicine, of Epidemiology and Population Health, of Biomedical Data Science, and of Statistics, and Meta-Research Innovation Centre at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, CA, USA
- ²⁶ MRC Clinical Trials Unit at University College London, London, UK
- ²⁷ University College London, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK
- ²⁸ Faculty of Health and Life Sciences, University of Exeter, Exeter, UK
- ²⁹ Edinburgh Clinical Trials Unit, Usher Institute-University of Edinburgh, Edinburgh BioQuarter, Edinburgh, UK
- ³⁰ The BMJ, BMA House, London, UK
- ³¹ Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- ³² Université Paris Cité, Inserm, INRAE, Centre de Recherche Epidémiologie et Statistiques, Université Paris Cité, Paris, France
- ³³ Clinical Trials Ontario, MaRS Centre, Toronto, ON, Canada
- ³⁴ Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Centre, Durham, NC, USA
- ³⁵ Department of Emergency Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA
- ³⁶ Mental Health, Alcohol, Substance Use, and Tobacco Research Unit, South African Medical Research Council, Cape Town, South Africa
- ³⁷ Warwick Applied Health, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK
- ³⁸ MRC/CSO Social and Public Health Sciences Unit and Robertson Centre for Biostatistics, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ³⁹ Department of Health Research Methods Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada
- ⁴⁰ St Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada
- ⁴¹ York Trials Unit, Department of Health Sciences, University of York, York, UK
- ⁴² Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada
- ⁴³ Department of Medicine, Women's College Research Institute, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

Affiliated institution

- 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「SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials」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://doi.org/10.1136/bmj-2024-081660>) にアクセスして参照する。また、本稿は2部構成の中の1部である。

1. 新規に追加された項目

1-1. Item 11

1-1-1. Item 11 の記載例

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 11	-	原文: Details of, or plans for, patient or public involvement in the design, conduct, and reporting of the trial
		邦訳: 臨床試験のデザイン, 実施, 報告における患者または公衆の関与の詳細または計画

この研究では、消費者代表 ($n=2$) が研究デザインのあらゆる側面に関与し、この研究プロジェクトのプロセスと評価に意見を提供した。消費者・地域社会健康研究ネットワークは、Edith Cowan 大学の消費者・地域社会参画コーディネーター (BH 氏) を通じて本研究に最も適した消費者を見つけるサポートをすることで、私たちの参画戦略を支援した。対象者は65歳以上の女性で、研究開始前の過去12か月間に、医学研究財団への4回の訪問と骨密度部門への1回の訪問を含む5回の会合に出席している。女性たちは、研究のデザイン、介入をサポートする情報資料 (結果通知書, 配布資料, ビデオ) に貢献し、患者の視点から介入の負担に関するフィードバック (臨床評価やオンラインアンケートを含む) を行った。この研究に参加した地域の2人の女性は、自分たちの臨床結果についてフィードバックを提供し、どのような情報を提供すべきか、どのように提示すべきか (スキャン結果のグラフィック表示, 提供された全ての文書と質問票の文言についてのフィードバック) を提案することによって、研究の普及計画に貢献した。消費者には、調査に1時間参加するとともにAU\$30のギフトカードが提供された¹⁾。

1-1-2. Item 11 の解説

患者および一般市民の健康研究への参加とは、研究の設計, 実施, 解釈, または普及のために、患者

および一般市民のメンバーと協力または提携することである²⁻⁴⁾。重要なことは、患者や一般市民が試験に関与することは、患者と一般市民を臨床試験の参加者として含めることとは異なるということである。

例えば、このような活動は、英国では一般的に患者・公的参画と呼ばれるのに対し、ヨーロッパ本土や北米では患者参画、アフリカでは地域社会・公的参画、オーストラリアでは消費者参画と呼ばれるなど、使用される用語は国際的に異なる³⁻⁵⁾。

資金提供機関は、研究者に対して助成金申請に患者や一般市民の貢献者を含めることをますます奨励または要求している^{2,6,7)}。患者および一般市民の参加のセクションを必要とするBMJ family journalsに掲載された論文では、これらの約40%において、そのような活動を行ったと報告している⁸⁾。これらの試験のほとんどには、試験設計の段階で患者と一般市民が参加していた⁸⁾。

患者や一般市民の貢献者、パートナーからの意見⁹⁾は、研究者が研究課題や質問を特定し、優先順位をつけ、関連する成果指標を特定し、参加者の募集と維持を促進し、試験デザインやツールを改善し、潜在的な参加者に対する試験プロトコルの倫理的受容性を向上させるのに役立つ⁹⁻¹¹⁾。他の種類の健康研究における一般市民の参加は、研究者が十分なサービスを受けていない人々を巻き込み、多様な参加者グループを募集するのに役立つことが示されている⁹⁾。

試験プロトコルにおける患者および一般市民の透明性のある報告は、潜在的参加者や試験スタッフ、研究倫理委員会や施設審査委員会、資金提供者を含む利害関係者が、治験の重要性と倫理的基盤を評価できるようにするために不可欠である。

プロトコル作成者は、患者および一般市民の参加がプロトコルの策定に影響を与えたか、また与えた場合はどのような影響を与えたか (例: 患者代表の人数, 経歴, 役割) を報告し、試験の実施中や報告中に同様の参加を行う計画があれば、それ

を記述することを推奨する。Guidance for Reporting Involvement of Patients and Public (GRIPP2) チェックリストは、より詳細なガイダンスを提供している¹²⁾。

1-1-3. Item 11 の要約

- ・各試験段階における関与方法の計画 (例: 試験のデザイン, 実施, 報告など)
- ・関与する対象者 (例: 患者, 介護者, 一般市民など)
- ・関与がない場合の明記

1-2. Item 29

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 29	-	原文: Frequency and procedures for monitoring trial conduct. If there is no monitoring, give explanation
		邦訳: 試験の実施状況のモニタリング頻度および手順について記載し、モニタリングが実施されない場合は、その理由を明記

1-2-1. Item 29 の記載例

リスクベースのモニタリング戦略の一環として、全ての試験実施施設は、最初の 10~15 名の患者の登録後に、対面またはリモートで訪問される。主要なデータは、全ての患者について 100% 検証される。

その後、試験実施施設は、試験プロトコル、データ品質、および Good Clinical Practice (GCP) に関して、顕著な所見があるかないかで評価される。モニタリングは LMU ミュンヘンの試験責任医師が所属する試験センターが行う。モニター (試験依頼者に所属) は、electronic case report form (eCRF) の完全性と正確性を確認し、必要な修正を行うよう施設の担当者に指示する。モニターは訪問調査の際、eCRF に記載されたデータが原データと一致していることを確認する。顕著な問題がない場合は、それ以上の訪問調査は行わない。顕著な問題があると評価された施設は、4 か月以内に再度訪問される。

問題が解決しない場合は、年 3 回の訪問が繰り返され、各施設の患者の少なくとも 50% について主要データが検証される。所見がなくなれば、訪問調査は必要なくなる¹³⁾。

中央モニタリング

詳細なモニタリング計画が作成される。要約する

と、Clinical Trials Unit (CTU) は、試験参加者の権利、安全、健康を確保し、データの正確性を保証するために、試験を綿密に監視する。全ての調整センターと試験実施医療機関は、試験の手順について研修を受け、広範な指導を行う。CTU による中央監視方法が用いられる。全施設からの同意書のサンプルが CTU で監視され、適切に記入されていることが確認される。さらに、データ管理とデータの統計的チェック (中央統計モニタリング) は、試験参加者が組み入れ基準を満たし、試験介入がプロトコルに沿って実施されていることを確認するために行われる。主要アウトカムと副次的アウトカムのイベント発生率をモニタリングする。イベント発生率が予想より高い、または低い施設は、さらなるモニタリングのために選択される。量的変数 (収縮期血圧 (SBP), 心拍数 (HR), 呼吸数, 出血量) はデータの正確性を確認するために観察される。例えば、各施設のデータの変動係数を調べ、懸念される理由がある施設は、さらなるモニタリングのために選択される。

実施施設でのモニタリング

中央統計モニタリングおよびその他の中央モニタリング手順でリスクが高いとされた施設では、現地モニタリングが実施される。元データの検証は、少なくとも試験データの 10% について行われる。さらに、必要に応じて、施設によるセルフモニタリングが実施される。この場合、試験責任医師 / 試験分担医師は、標準化されたチェックリストに照らし合わせて自らをモニタリングする。London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) CTU は、モニタリング、監査、倫理委員会審査および規制当局の検査のために、試験責任医師およびその所属機関に対して、元データおよび全ての試験関連文書へのアクセスを提供することを求める。医療記録、同意書原本、症例報告書原本を含む全ての試験関連文書および資料原本は安全に保管されなければならない。試験責任医師は、試験関連文書がどこに保管され、どのようにアクセスされるかを試験開始前に計画しなければならない。

全ての文書は、試験期間中および試験終了後 5 年間、モニタリング / 監査 / 検査の要求があった場合に提供できるようにしておかなければならない¹⁴⁾。

1-2-2. Item 29 の解説

試験モニタリングは、試験開始前に策定されたモニタリング計画に基づき、試験の進行状況、データの整合性、手順の遵守状況を定期的に確認するプロセスである。これには試験実施施設でのオンサイトモニタリングや、中央でのデータ監視が含まれる^{15,16)}。試験モニタリングは、日常的なデータ品質管理とは異なり、試験の進行状況やデータの整合性を評価し、問題を早期に発見して対処することを目的としている (item 25a と 26)。このようなモニタリングの目的は、参加者の健康を支援し、データの質を向上させ、試験が計画通りに実施されていることを確認し、問題を予防するための是正措置を促すことである¹⁷⁾。審査されるプロセスは、参加者の登録、同意、適格性、試験群への割り付け、有害性の報告 (item 17) を含む参加者を保護するための試験介入および手順の遵守、データ収集の完全性、正確性、適時性に関するものである。

試験モニタリングは、2016年に承認されたプロトコルまたは2019~2020年に公表されたプロトコルの13%~76%で扱われている¹⁸⁻²¹⁾。

一部のモニタリング手法には、他の手法よりも効果や効率性に関して強いエビデンスが存在する。

例えば、中央統計モニタリングはデータの質の複数の指標を改善することが示されている^{22,23)}。また、新たな分散型モニタリングも、より広く利用できるようになってきている²²⁾。

多施設共同試験では、モニタリングは、全施設に一元的に適用されるだけでなく、各施設に個別に適用される様々なアプローチを用いて実施することができる²⁴⁾。臨床試験のデータおよびプロセスは、遠隔操作または現地訪問によりレビューすることができる。試験では、蓄積されたデータとプロセスを100%レビューするよりも、試験の完全性、データの妥当性、参加者の健康にとって重要な臨床試験データとプロセスに焦点を当てるリスクベースのモニタリング方法を採用することが広く推奨されている^{21,25)}。

リスクベースのモニタリングは、例えば、登録率が最も高い施設、試験中止者が多い施設、または有害事象の数が異常な (少ないまたは多い) 施設に焦点を当てることもできる。

モニタリングの方法 (中央、遠隔、現場など)、

手順の範囲、予想される頻度については、関係するスタッフの説明を含め、プロトコルに概説すべきである。手順の詳細が別の場所 (例: モニタリング計画) に記載されている場合は、プロトコルにその詳細が参照できる場所を記載すべきである。モニタリングが計画されていない場合は、その説明がなされるべきである。

1-2-3. Item 29 の要約

- ・モニタリングの実施方針 (例: 中央型、遠隔型、施設訪問型、リスクベース型)
- ・モニタリングの対象範囲 (例: 各実施施設におけるデータの種別およびデータ量)
- ・モニタリングの予定頻度
- ・モニタリング実施者
- ・詳細情報の参照先 (例: モニタリング計画書)
- ・モニタリングの実施が計画されていない場合には、その旨を明記し、その理由も併せて記載する必要がある。

2. 改訂された項目

2-1. Item 4 (SPIRIT 2013: Item 2a)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 4	Item 2a	原文: Name of trial registry, identifying number (with URL), and date of registration. If not yet registered, name of intended registry
		邦訳: 試験登録機関名, 識別番号 (URL 付き), 登録日。未登録の場合は, 登録予定の登録機関名

2-1-1. Item 4 の記載例

Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) ACTRN12622000949785 登録日: 2022/07/05 (www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12622000949785)²⁶⁾

2-1-2. Item 4 の解説

臨床試験の登録には、倫理的および科学的な観点から強い正当性がある²⁷⁻³²⁾。臨床試験の存在と事前に定められたアウトカムを公開されている登録簿に記録することは、透明性を高め、不要な研究努力の重複を減らし、進行中の試験を参加候補者が識別できるようにし、研究結果の選択的報告を抑制するの

に役立つ^{33,34)}。臨床試験登録番号は、プロトコルから始まる臨床試験に関連する全ての文書にリンクすることができる³⁵⁾。International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) および管轄区域の法律³⁶⁻³⁸⁾で義務付けられているように、臨床試験の登録は最初の試験参加者の募集前に行うべきである。

プロトコルには登録機関の名称と登録番号を明記する。臨床試験がまだ登録されていない場合は、参加者登録の前に、登録予定の機関を指定し、登録の詳細を更新する必要がある。複数の登録機関への登録が必要な場合(例:規制を満たすため)、各識別子をプロトコルおよび各登録機関に記載すべきである。SPIRIT Electronic Protocol Tool and Resource (SEPTRE) のようなオンラインプロトコル作成ツールは、臨床試験登録(例: ClinicalTrials.gov) への関連情報の自動転送を可能にする³⁹⁾。

過去のレビューでは、ランダム化試験のプロトコルで指定されたものと比較して、登録で定義された主要アウトカムに頻りに矛盾が生じることが報告されているため、プロトコルで指定されたアウトカム(item 16) の完全な記述を登録することに特に注意を払うべきである³⁴⁾。

2-2. Item 5 (SPIRIT 2013: Item 20a)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 5	Item 20a	原文: Where the trial protocol and statistical analysis plan can be accessed 邦訳: 試験プロトコルと統計解析計画にアクセスできる場所

2-2-1. Item 5 の記載例

「完全なプロトコル、データセット、および統計コードは、Open Science Framework (OSF) リポジトリで利用可能である (DOI: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/6BA3W>)⁴⁰⁾。」

「これらの各ステージの詳細な正当性と説明は、統計解析計画書に記載されている (オンライン補足ファイル2を参照)⁴¹⁾。」

2-2-2. Item 5 の解説

プロトコルには、統計的解析の主な特徴 (item 27) およびサンプルサイズの算出 (item 19) を含む

試験デザインおよび方法が記載されている。統計解析計画書は、利益と害について計画された解析とその実行に関する完全な技術的詳細が記載されている関連文書である^{42,43)}。統計解析計画の内容については、包括的なガイダンスが入手可能である⁴²⁾。通常、統計解析計画はプロトコルと合わせて読むべき別文書であるが、単純な解析を行う一部の試験では、プロトコルの一部として含めることができる⁴⁴⁾。

プロトコルと統計解析計画の変更は、臨床試験開始後にも起こりうるが、多くの場合、正当な理由、例えば、新たな証拠や予期せぬ課題に対応するためにより行われる⁴⁵⁾。これらの修正は、新しい文書の各バージョンに透明性をもって記録されるべきである (item 31)。

試験結果の透明性、再現性、解釈を高める上で、プロトコルと統計解析計画が中心的な役割を果たすことを考えると、これらの重要な文書が一般に公開されることには、強い倫理的・科学的根拠がある⁴⁶⁻⁵⁰⁾。質の高いプロトコルと統計解析計画には、学術誌の出版物や臨床試験登録では報告されないことが多い試験デザインと実施に関する関連情報が含まれている^{51,52)}。これらの文書にアクセスすることで、選択的アウトカム報告の特定だけでなく、臨床試験の評価、解釈、再現に役立つ可能性がある^{53,54)}。

プロトコルは、統計解析計画 (別個の場合) とともに、一般に公開されるかどうか、どのように公開されるかを示すべきである。プロトコルや統計解析計画書へのアクセスを提供する手段としては、Trials や BMJ Open などの学術誌に単独で掲載する方法^{55,56)} や、試験結果発表のオンライン付録として文書を掲載する方法がある。

ほとんどの臨床試験登録では、臨床試験の登録記録とともに、完全なプロトコルと統計解析計画を含めることができる。その他の選択肢としては、オンラインリポジトリやプレプリントサーバーがある。多くの学術雑誌は、掲載された研究論文全てについて、プロトコル、統計コード、データセットの共有に関する声明を日常的に発表している⁵⁷⁾。

2-2-3. Item 5 の要約

- ・プロトコルの公開先 (例: 学術誌での公開, Open Science Framework のようなリポジトリ, 臨床試験登録サイトなど)

・統計解析計画書の閲覧可能場所

2.3. Item 7b (SPIRIT 2013: Item 28)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 7b	Item 28	原文: Financial and other conflicts of interest for principal investigators and steering committee members 邦訳: 研究責任者および運営委員会の金銭的およびその他の利益相反

2-3-1. Item 7b の記載例

競合する利害関係: 申告なし⁵⁸⁾

競合利益: EW は Recordati から諮問委員会に招聘されている。WS は Mag&More GmbH と neurocare から講演謝礼を受け取っており、Recordati の諮問委員会のメンバーであった。AH は Lundbeck, …および Recordati から講演謝礼を受け取っている。彼は Boehringer Ingelheim, …および Recordati の諮問委員会のメンバーであった。ML は AstraZeneca, …および Takeda Pharma Vertrieb GmbH からコンサルタント料および講演料を受領している。また、MiNDNET e-Health-Solutions GmbH の創設者でもある。PF は Janssen, Lundbeck, 大塚製薬, Servier の諮問委員会に所属し、講演料を受け取っており、RBL は ANM, AstraZeneca, …および Sound Therapeutics からコンサルタント料および講演料の謝礼を受けている。他の全ての共著者は利益相反がないことを報告している⁵⁹⁾。」

2-3-2. Item 7b の解説

利益相反（競合利益とも呼ばれる）とは、「主要な利益に関する専門的な判断や行動が、二次的な利益によって不当に影響される危険性を生み出す一連の状況」と定義される⁶⁰⁾。臨床試験における利益相反とは、試験責任医師の個人的利益や企業・組織との結びつきが、臨床試験の計画、実施、分析、報告に不当に影響するリスクを意味する。この概念は影響のリスクを意味し、実際の不正行為を示すものではない。

利害関係の開示は、管理計画の策定と実施を可能にし、利益相反、バイアスのリスク、および全体的な方法論の質（例：比較対照となる介入の種類との関連性）の完全な把握を容易にする。

金銭的な関係には、給与支援や助成金、株式やオプションの所有、謝礼（例：助言、執筆、講演）、有償のコンサルタントや諮問委員会・講演団への参加、特許や出願中の特許の保有などが含まれる。

非金銭的利益相反には、学術的な関与、個人的または職業上の関係、政治的、宗教的、その他特別な利害関係や擁護的立場との関係が含まれる。

主要な臨床雑誌に掲載された 190 のランダム化試験を対象とした横断研究では、著者の利益相反が明記されている試験の方が、そうでない試験よりも肯定的な結果が得られた。金銭的なつながりの存在は、肯定的な研究結果と関連していた（オッズ比: 3.23, 95% 信頼区間: 1.7~6.1）。この関連は、研究資金源で調整した後も存在した（オッズ比: 3.57, 95% 信頼区間: 1.7~7.7）⁶¹⁾。

利益相反は、医薬品や機器産業と関連することが最も多いが、政府機関、慈善団体（非営利組織）、専門家や市民組織からの支援や提携でも存在する可能性がある⁶²⁾。しかし、これらの関連性はあまり調査されていない。2016 年に実施された 108 件と 292 件の 2 つのプロトコルサンプルのレビューによると、それぞれ 65% と 62% が利益相反の申告を報告していた^{18, 19)}。

プロトコルでは、試験責任医師と主要な委員会のメンバー、例えば、プロトコルの筆頭著者、最終著者、責任著者、試験統計学者または疫学者、試験運営委員会およびデータモニタリング委員会の責任者とメンバーなどの利益相反を明らかにすべきである。プロトコルには、利益相反が試験の計画、実施、解析、報告に影響を及ぼすリスクを低減するために計画された手順も記載すべきである。

2-3-3. Item 7b の要約

・試験責任医師および試験に関与する主要委員会のメンバー（例：運営委員会やデータモニタリング委員会）の利益相反には以下のサポートを含む：
○ 財務関連: 給与支援や助成金、株式やオプションの所有権、謝金（例：助言、著作、講演に対するもの）、有償のコンサルタント業務や諮問委員会の参加、特許または特許申請中の保有、○ 非財務関連: 学術的な関与、個人的または職業的な関係、特定の利害関係や擁護的立場を持つ政治的またはその他の団体との関係。

- ・利益相反が試験の設計, 実施, 解析, または報告に影響を及ぼすリスクを低減するために計画されている手続き。
- ・利益相反が存在しない場合の明記。

最後に

本稿は2部構成の中の1部であるため, 続きは後半で紹介する。

※本稿の続きは, 次号(10月号)に掲載予定である。

参考文献 [REFERENCES]

1. Radavelli-Bagatini S, Bondonno CP, Sim M, Blekkenhorst LC, Anokye R, *et al.*: Modification of diet, exercise and lifestyle (MODEL) study: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* **10**(11): e036366, 2020.
2. NIHR: Briefing notes for researchers - public involvement in NHS, health and social care research., 2021.
3. Forsythe LP, Carman KL, Szydlowski V, Fayish L, Davidson L, *et al.*: Patient Engagement In Research: Early Findings From The Patient-Centered Outcomes Research Institute. *Health Aff* **38**(3): 359–367, 2019.
4. Vanderhout S, Nicholls S, Monfaredi Z, Hampel C, Ashdown L, *et al.*: Facilitating and supporting the engagement of patients, families and caregivers in research: the “Ottawa model” for patient engagement in research. *Res Involv Engagem* **8**(1): 25, 2022.
5. NHMRC: Guidelines for Guidelines: Consumer involvement, 2018.
6. Consumers Health Forum of Australia: Statement on Consumer and Community involvement in Health and Medical Research, 2016
7. Canadian Institutes of Health Research: Strategy for Patient-Oriented Research: Patient Engagement Framework
8. Husson M, Dechartres A, Ramdjee B, Diverres M, Zejli T, *et al.*: Patient and public involvement is suboptimal in randomized controlled trials addressing a chronic condition. *J Clin Epidemiol* **160**: 71–82, 2023.
9. Staley K: Exploring Impact: Public involvement in NHS, public health and social care research, 2009.
10. Price A, Albarqouni L, Kirkpatrick J, Clarke M, Liew SM, *et al.*: Patient and public involvement in the design of clinical trials: An overview of systematic reviews. *J Eval Clin Pract* **24**(1): 240–253, 2018.
11. Integrating Clinical Research into Epidemic Response. National Academies Press, Washington, D.C., 2017.
12. Staniszewska S, Brett J, Simera I, Seers K, Mockford C, *et al.*: GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research. *BMJ* j3453, 2017.
13. Renz BW, Adrion C, Klinger C, Ilmer M, D’Haese JG, *et al.*: Pylorus resection versus pylorus preservation in pancreatoduodenectomy (PyloResPres): study protocol and statistical analysis plan for a German multicentre, single-blind, surgical, registry-based randomised controlled trial. *BMJ Open* **11**(11): e056191, 2021.
14. Ker K, Roberts I, Chaudhri R, Fawole B, Beaumont D, *et al.*: Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* **19**(1): 712, 2018.
15. TransCelerate Biopharma Inc: Risk-based monitoring
16. UKCRC Registered CTU Network: Monitoring of clinical trials: a handbook v1.0. 2021.
17. Love SB, Yorke-Edwards V, Ward E, Haydock R, Keen K, *et al.*: What is the purpose of clinical trial monitoring? *Trials* **23**(1): 836, 2022.
18. Gryaznov D, von Niederhäusern B, Speich B, Kasenda B, Ojeda-Ruiz E, *et al.*: Reporting quality of clinical trial protocols: a repeated cross-sectional study about the Adherence to SPIrit Recommendations in Switzerland, CANada and GERmany (ASPIRE-SCAGE). *BMJ Open* **12**(5): e053417, 2022.
19. Speich B, Odutayo A, Peckham N, Ooms A, Stokes JR, *et al.*: A longitudinal assessment of trial protocols approved by research ethics committees: The Adherence to SPIrit REcommendations in the UK (ASPIRE-UK) study. *Trials* **23**(1): 601, 2022.
20. Tan ZW, Tan AC, Li T, Harris I, Naylor JM, *et al.*: Has the reporting quality of published randomised controlled trial protocols improved since the SPIRIT statement? A methodological study. *BMJ Open* **10**(8): e038283, 2020.
21. Hsieh S-F, Yorke-Edwards V, Murray ML, Diaz-Montana C, Love SB, *et al.*: Lack of transparent reporting of trial monitoring approaches in randomised controlled trials: A systematic review of contemporary protocol papers. *Clinical Trials* **20**(2): 121–132, 2023.
22. Daly B, Brawley OW, Gospodarowicz MK, Olopade OI, Fashoyin-Aje L, *et al.*: Remote Monitoring and Data Collection for Decentralized Clinical Trials. *JAMA Netw Open* **7**(4): e246228, 2024.
23. de Viron S, Trotta L, Steijn W, Young S, Buyse M: Does Central Statistical Monitoring Improve Data Quality? An Analysis of 1,111 Sites in 159 Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci* **58**(3): 483–494, 2024.
24. Klatte K, Pauli-Magnus C, Love SB, Sydes MR, Benkert P, *et al.*: Monitoring strategies for clinical intervention studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2022**(1): 2021.
25. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). Step 4 version dated 9 November 2016.
26. Raeside R, Spielman K, Maguire S, Mirshahi S, Steinbeck K, *et al.*: A healthy lifestyle text message intervention for adolescents: protocol for the Health4Me randomized controlled trial. *BMC Public Health* **22**(1): 1805, 2022.
27. UNESCO: UNESCO Recommendation on Open Science. 2021.
28. Sim I, Chan A-W, Gülmezoglu AM, Evans T, Pang T: Clinical trial registration: transparency is the watchword. *The Lancet* **367**(9523): 1631–1633, 2006.
29. Dickersin K: Registering Clinical Trials. *JAMA* **290**(4): 516, 2003.
30. Krleža-Jerić K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, *et al.*: Principles for international registration of protocol information and

- results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* **330**(7497): 956–958, 2005.
31. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, *et al.*: *Clinical Trial Registration*. *JAMA* **292**(11): 1363, 2004.
 32. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Rajakannan T: Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established. *New England Journal of Medicine* **376**(4): 383–391, 2017.
 33. Chan A-W, Pello A, Kitchen J, Axentiev A, Virtanen JI, *et al.*: Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications. *JAMA* **318**(17): 1709, 2017.
 34. Estimating the prevalence of discrepancies between study registrations and publications: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* **13**(10): e076264, 2023.
 35. Sender D, Clark J, Hoffmann TC: Analysis of articles directly related to randomized trials finds poor protocol availability and inconsistent linking of articles. *J Clin Epidemiol* **124**: 69–74, 2020.
 36. European Commission: Clinical trials - Regulation EU No 536/2014., https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014_en, cited 14 July, 2025.
 37. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, *et al.*: Clinical trial registration. *BMJ* **334**(7605): 1177–1178, 2007.
 38. United States Congress: Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Title VIII, Section 801. Expanded clinical trial registry data bank., <https://www.govtrack.us/congress/bills/110/hr3580/text>, cited 14 July, 2025
 39. SPIRIT Electronic Protocol Tool and Resource (SEPTRE)., <https://www.spiritprotocol.com/>, cited 14 July, 2025
 40. Barticevic NA, Poblete F, Zuzulich SM, Rodriguez V, Bradshaw L: Brief motivational therapy versus enhanced usual care for alcohol use disorders in primary care in Chile: study protocol for an exploratory randomized trial. *Trials* **21**(1): 692, 2020.
 41. Walsh TS, Aitken LM, McKenzie CA, Boyd J, Macdonald A, *et al.*: Alpha 2 agonists for sedation to produce better outcomes from critical illness (A2B Trial): protocol for a multicentre phase 3 pragmatic clinical and cost-effectiveness randomised trial in the UK. *BMJ Open* **13**(12): e078645, 2023.
 42. Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, *et al.*: Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. *JAMA* **318**(23): 2337, 2017.
 43. International Conference on Harmonisation (ICH): International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9. European Medicines Agency, London, England, (1998)
 44. Hemming K, Kearney A, Gamble C, Li T, Jüni P, *et al.*: Prospective reporting of statistical analysis plans for randomised controlled trials. *Trials* **21**(1): 898, 2020.
 45. Orkin AM, Gill PJ, Ghersi D, Campbell L, Sugarman J, *et al.*: Guidelines for Reporting Trial Protocols and Completed Trials Modified Due to the COVID-19 Pandemic and Other Extenuating Circumstances. *JAMA* **326**(3): 257, 2021.
 46. Chan A-W: Bias, Spin, and Misreporting: Time for Full Access to Trial Protocols and Results. *PLoS Med* **5**(11): e230, 2008.
 47. Schönenberger CM, Griessbach A, Taji Heravi A, Gryaznov D, Gloy VL, *et al.*: A meta-research study of randomized controlled trials found infrequent and delayed availability of protocols. *J Clin Epidemiol* **149**: 45–52, 2022.
 48. Campbell D, McDonald C, Cro S, Jairath V, Kahan BC: Access to unpublished protocols and statistical analysis plans of randomised trials. *Trials* **23**(1): 674, 2022.
 49. Spence O, Hong K, Onwuchekwa Uba R, Doshi P: Availability of study protocols for randomized trials published in high-impact medical journals: A cross-sectional analysis. *Clinical Trials* **17**(1): 99–105, 2020.
 50. Chan A-W, Hróbjartsson A: Promoting public access to clinical trial protocols: challenges and recommendations. *Trials* **19**(1): 116, 2018.
 51. Chan A-W: Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ* **344**(jan03 2): d8013–d8013, 2012.
 52. 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* **344**(jan03 1): d8141–d8141, 2012.
 53. Goldacre B, Drysdale H, Dale A, Milosevic I, Slade E, *et al.*: COMPare: a prospective cohort study correcting and monitoring 58 misreported trials in real time. *Trials* **20**(1): 118, 2019.
 54. Goldacre B, Drysdale H, Marston C, Mahtani KR, Dale A, *et al.*: COMPare: Qualitative analysis of researchers’ responses to critical correspondence on a cohort of 58 misreported trials. *Trials* **20**(1): 124, 2019.
 55. Summerskill W, Collingridge D, Frankish H: Protocols, probity, and publication. *The Lancet* **373**(9668): 992, 2009.
 56. Li T, Boutron I, Salman RA-S, Cobo E, Flemyng E, *et al.*: Review and publication of protocol submissions to Trials – what have we learned in 10 years? *Trials* **18**(1): 34, 2017.
 57. Mangla M, Bedair H, Chang Y, Daggett S, Dwyer MK, *et al.*: Protocol for a randomised trial evaluating the comparative effectiveness of strategies to promote shared decision making for hip and knee osteoarthritis (DECIDE-OA study). *BMJ Open* **9**(2): e024906, 2019.
 58. Sakzewski L, Reedman SE, Elliott C, Ziviani J, Novak I, *et al.*: Participate CP 2: optimising participation in physically active leisure for children with cerebral palsy – protocol for a phase III randomised controlled trial. *BMJ Open* **13**(10): e075570, 2023.
 59. Wagner E, Strube W, Görlietz T, Aksar A, Bauer I, *et al.*: Effects of Early Clozapine Treatment on Remission Rates in Acute Schizophrenia (The EARLY Trial): Protocol of a Randomized-Controlled Multicentric Trial. *Pharmacopsychiatry* **56**(05): 169–181, 2023.
 60. Institute of Medicine: Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, Washington, D.C., 2009.
 61. Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, *et al.*: Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ* **i6770**, 2017.
 62. Østengaard L, Lundh A, Tjørnhøj-Thomsen T, Abdi S, Gelle MHA, *et al.*: Influence and management of conflicts of interest in randomised clinical trials: qualitative interview study. *BMJ* **m3764**, 2020.