

オタワ声明 Part 1

人を対象とした健康関連介入試験のプロトコール情報と結果の 国際的登録に関する原則¹⁾

The Ottawa Statement, Part One: Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health-related interventions

Edited by Karmela Krleza-Jeric (MD, DSc), An-Wen Chan (MD, DPhil),
Kay Dickersin (MA, PhD), Ida Sim (MD, PhD), Jeremy Grimshaw (MB, PhD),
and Christian Gluud (MD, D.MSc) for the Ottawa Group

翻訳：菊田健太郎 津谷喜一郎
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

A. 目的 (Objective)

オタワ声明は、国際的に認知された試験登録の原則を確立すること(Part 1)、ならびに、提案された実施体制 (operationalization) を確立すること (Part 2²⁾) を目的とする。

B. 定義 (Definitions)

「試験 (trial) とは、人の参加者に対し、一つ以上の健康関連の介入の効果 (effect) を評価する、前向き (prospective) のコントロール群を持つ (controlled)、もしくは持たない (uncontrolled) 研究 (research study) である。試験の例として、つぎに示す一つ以上に関連した介入を調査するものがある。すなわち、予防、健康増進、スクリーニング、診断、治療、リハビリテーション、ケアの組織や財政 (financing) などである。

「介入 (intervention) とは、個人もしくは個人の集合体であるグループに適用される計画的な行動である。健康関連介入 (health-related interventions) と

は、医薬品の使用のみならず、バイオロジクス、手術、処置、放射線、医療機器、教育、カウンセリング、行動変容、代替健康モダリティ (complementary health modality)、管理、経済政策、を含む。

「試験登録 (registration) は以下を含む。すなわち、固有のIDナンバーの割当て、プロトコール情報の記録 (recording) と公衆への開示 (public release)、試験結果の登録とその公衆への開示である。

「プロトコール」(protocol) とは、参加者の組入れ (enrolment) の前に書かれる、臨床試験の目的、方法、統計学的解析、組織、管理的詳細について記述した文書である。

「国際的」(international) とは、この文書に記された原則が、世界中のすべての国々で実施される臨床試験に適用可能であることである。

「スポンサー (sponsor) とは、試験の創始 (initiation)、管理ないし (and/or) 資金調達 (financing) に責任をもつ、個人、会社、機関 (institution)、組織 (organization) のいずれかとして定義される。スポンサーが研究者を兼ねていなければ、スポンサーが実際に研究を行うことはない。

1) 原文は<http://ottawagroup.ohri.ca>に。なおこのURLは本号のp. 548-552で訳出したBMJ 2005; 330(7497): 956-8では、<http://bmj.com>とされていたが、その後correctionが出された。本訳はOttawa Groupからの承認に基づき翻訳した。

2) これらの原則の「実施」(operationalization)は現在作成中であり、オタワ声明のPart 2として別の雑誌に発表される予定である。

「主要研究者 (principal investigator) とは、試験の実施全体に対して責任を負う人のことである。

C. 試験の国際的登録の論拠

(Rationale for international trial registration)

C.1. 倫理的論拠 (Ethical rationale)

C.1.1. とりわけ 試験の国際的登録は研究への参加者に対する倫理的義務を満たすために必要なものである。試験への参加に対し、公衆 (public) の構成員 (member) からの同意が得られた際、それは彼らが健康関連知識の世界規模の集合体へ貢献しているという理解にたっている。したがって、人を対象とした研究を行う際、研究の内容 (description) を公開しなかったり、発見した知見が公衆に利用可能でなかったりすることは、非倫理的である。

C.1.2. 試験に参加する可能性のある者、ケア提供者、研究者、施設内治験審査委員会/医療機関内倫理委員会 (IRBs/IECs)、スポンサーは、過去に実施された試験に関する情報に、アクセス可能となるべきである。

C.1.3. 試験に参加する可能性のある者、ケア提供者、研究者、IRBs/IECs、スポンサーは、現在、試験参加者の組入れ (enrollment) が行われている試験に関する情報にアクセス可能となるべきである。

C.1.4. すべての実施された (initiated) 試験に関する情報が利用可能となること (availability) は、知識へのグローバルに開かれたアクセスへの貢献となり、さらに、公共財 (public good) への貢献となる。

C.2. 科学的論拠 (Scientific rationale)

試験のオリジナルのプロトコル情報 (IRB/IECで承認されたもの) とその結果に公衆がアクセスできることは以下の助けとなる。

C.2.1. 既存のリスクと、過去に行われた不必要な介入が再びなされることから生じる潜在的な危険を最小限に抑えることができる。

C.2.2. 過去になされた介入の経験に関する知識を利用可能な状態にすることで、研究を促進できる。

C.2.3. 研究や出版の不必要な重複を同定し、抑制できる。

C.2.4. 選択された研究報告 (報告バイアス) を同定し、抑制できる

C.2.5. 倫理的承認の観点から、オリジナルのプロトコルと実施された研究を比較する手段を提供する。

C.2.6. 実施されている試験の情報を研究者に知らせることにより研究者同士の協力体制が強化される。

D. 試験の国際的登録スコープと性格に関する原則 (Principles regarding the scope and nature of international trial registration)

D.1. 登録する試験のタイプ (Types of trials to be registered)

プロトコル情報 (D.4) と、研究された (examined) トピック、デザイン、アウトカム、介入のマーケット状況にかかわらず、健康あるいはヘルスケアに関連するすべての試験から得られる結果 (D.5) は、登録され、公衆に利用可能となるべきである。

D.2. 登録の要素 (Elements of registration)

各試験の登録は、以下の三つの独立したパートから構成される。国際的に固有のIDナンバーをつけること (Unique ID) (D.3)。ひきつづく修正の記録とともにIRB/IECに承認されたオリジナルのプロトコルを登録すること (D.4)。そして、試験の結果を登録すること (D.5)、である。一般的な登録の流れを図に示す。

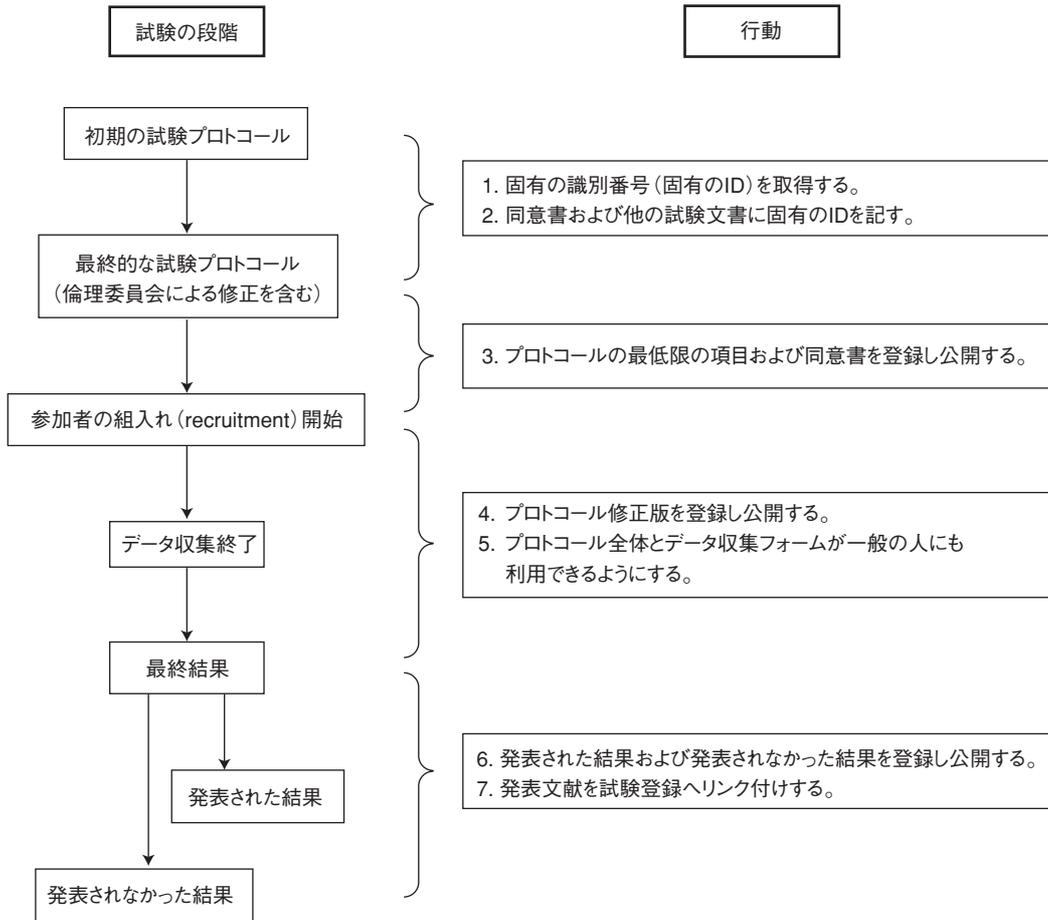


図 試験登録のプロセスの一般的な予定表 (General time-line for process of trial registration)

D.3. 固有のIDに関する原則(Principles relating to unique identification number(Unique ID))

D.3.1. 固有のIDの割当て

すべての試験は、参加者を登録する前に、単一の国際的機関(single international source)により固有のIDを付与されるべきである。その固有のIDは検証可能で、エラー検出ロジックを備えるべきである。

D.3.2. 固有IDの適用

固有IDは、後に行われる発表(presentation)や出版物(publication)ばかりでなく、参加者に渡す同意文書も含めて、試験に関するすべての文書中で表示されるべきである。

D.4. プロトコルの登録に関する原則 (Principles relating to protocol registration)

D.4.1. 登録すべきプロトコル情報の定義

登録すべきプロトコルの要素には、(1)IRB/IECに承認されたプロトコルから得られる、標準化され、構造化された、鍵となる(key)最小限のセット項目(“最小限のプロトコル項目”)、(2)IRB/IECに承認された同意文書、(3)引き続き行われたプロトコルの修正が含まれるべきである。これらの要素からのプロトコル情報は登録への提出の時点で不可逆的(irreversibly)に日時とともに記録されるべきである(D.4.2)。登録された最小限のプロトコルのセット項目は、試験の方法と統計分析を批判的に評価するのに十分であるべきである。さらに、IRB/IECに承認されたプロトコルと、そのデータ収集フォームは、パブリックドメインとして利用可能となるようにし、試験から得られた知見(findings)の解釈が可能となるべきである。

D.4.2. プロトコルを登録する時期

最小限のプロトコル項目と同意文書の登録は、試験への参加者が組み入れられる(enroll)前になされるべきである。登録されたプロトコル情報への修正は、それがなされた際に日時とともに登録されるべきである。

D.4.3. 登録されたプロトコル情報の公衆からのアクセス時期

公衆は、参加者が組み入れられる前に、固有のID、最小限のプロトコル項目、同意文書に無料でアクセスできるべきである。登録された修正事項はそれらが行われたときに公表が利用可能とされるべきである。IRB/IECに承認された完全なプロトコルとそのデータ収集フォームは、データ解析の完成よりも先に、できる限り早く、利用可能な状態となるべきである。

D.5. 試験結果の登録に関する原則(Principles relating to registration of trial results)

D.5.1. 登録すべき最小限の試験結果の定義

最小限、危害のデータばかりでなく、(IRB/IECに承認された)プロトコル中で規定されたアウトカムや解析に対しての結果は、登録されるべきである。これは、論文雑誌に掲載されるか否かにかかわらず、である。試験が早期に中止した際には、その中止の理由とともに可能な限りの結果が登録されるべきである。

それぞれのアウトカムに対する結果のまとめは、妥当な解釈(interpretation)を行うに十分であるべきで、試験への参加者個人を特定できるものであってはならない。

試験に関する出版物への完全な引用が、それが利用可能になった時点で登録されるべきである。しかし、研究についての出版物のリスト単独では、結果の登録として十分とはいえない。

D.5.2. 試験結果登録の時期

試験結果は、解析が完成、検証(verify)された時点で登録されるべきである。

D.5.3. 登録された結果の公衆からのアクセス時期

研究者は、登録された結果が無料で一般公開される前に、発見した知見を査読のある電子媒体もしくは印刷媒体で雑誌へ投稿する十分な時間を持たなければならない。登録された試験結果のタイムリーな公衆からのアクセスは、雑誌論文出版状態にかかわらず、最終的に保証されなければならない。

D.6. 登録に際しての組織と言語(Organisation and language of registries)

固有のIDを付与するソースは、登録者もしくはプロトコル情報と試験結果を含む登録者と分かれた存在でなければならない。登録の3要素(固有のID、プロトコル情報、試験結果)すべてが、相互参照(cross-reference)可能となるべきである。

効率的な検索(search)を促進するため、多国間あるいは地域での登録はリンクされるべきである。さらに、登録した情報は、少なくとも英語と、できればおもな研究実施地での主要言語で提供すべきである。

E. 試験に関わった組織の責任(Responsibilities of involved parties)

E.1. スポンサー(Sponsors)

試験のスポンサーは、固有IDの取得(D.3)、プロトコル情報と同意文書の登録(D.4)、結果の登録(D.5)に関して最終的な責任を負う。スポンサーは、IRB/IECにより承認された完全なプロトコルとデータ収集フォームが公衆に利用可能となることを保証しなければならない。多くのスポンサーが存在する場合、それぞれのスポンサーは、これらの業務の達成の保証に対して個々に責任を持つ。

E.2. 研究者(Investigators)

主研究者は、スポンサーが固有のIDを取得していること、また、彼らの連絡先の情報、プロトコル情報(D.4)、試験結果(D.5)が登録されていることを保証する責任をもつ。研究者はタイムリーに解析を行い、知見を査読のある電子媒体もしくは印刷媒体で出版することについても責任をもつ。

**E.3. 施設内試験審査委員会/医療機関内倫理委員会
(Research ethics Institutional review
boards/independent ethics committees)**

IRBs/IECsは、以下のことが保証されていることに責任をもつ。承認された試験が固有のIDを付与されていること、委員会に承認された最小限のプロトコル項目と同意文書の登録が試験への参加者の組入れに先立って行われていること、引き続きプロトコルの修正が報告され、登録されていること、である。彼らは同意文書に固有のIDが含まれていることを保証する責任も負う。さらに、彼らが承認した試験の結果を査読のある電子媒体もしくは印刷媒体で出版することをサポートする責任も負う。

試験を承認したIRBs/IECsが複数ある場合、それ

ぞれの委員会はこれらの業務達成の保証に対して個々に責任をもつ。

E.4. 雑誌編集者 (Journal editors)

雑誌編集者は出版を考慮するいずれの試験も固有のIDを持つよう要求することにより試験登録制度を促進し、結果としてのいずれの出版物も固有のIDを含むことに、責任を負う。

E.5. 警察活動および罰 (Policing and sanctions)

違反する人たちに対して意義ある罰の強制も含め、試験登録制度は法的要請となるべきである。

〔オタワグループの説明、この宣言にサインした81人の名前のリストなどは省略した。原文を参照されたし。〕

RELATED ARTICLE

**人を対象とした健康関連介入試験のプロトコル情報と結果の
国際的登録に関する原則：オタワ声明 Part 1**

**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

Karmela Krleza-Jeric, An-Wen Chan, Kay Dickersin, Ida Sim, Jeremy Grimshaw,
Christian Gluud for the Ottawa Group

翻訳：菊田健太郎 津谷喜一郎
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

試験登録においては、すべての結果が公衆に公開され、患者に対する倫理的義務が満たされていることが不可欠である。

昨今の結果の選択的報告のエビデンスにより、公衆と研究者は臨床試験の出版物に対して自信を喪失しており、新たな試験登録が切望されている¹⁻⁵⁾。試験結果が公開されていない危険性は、何年も記載されてきたが、小児のうつ症状に対する選択的セロ

トニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の影響についての二つのシステマティックレビューの出版後の今春、国際的騒動を引き起こした^{1,6)}。これに続く法的な動き⁷⁾、雑誌編集者^{8,9)}、医学会¹⁰⁾、企業¹¹⁾による文献・方針の声明が行われたことで、試験登録の重要

This article is reproduced with permission from the BMJ Publishing Group.