

— CONSORT 2010 声明：ランダム化パイロット試験 およびフィージビリティ試験への拡張版（4） —

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹ 高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹
中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)¹ LIU XUN¹
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹ 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹
山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: CONSORT 2010 声明, ヒト試験, 臨床試験報告, ランダム化, パイロット試験, フィージビリティ試験

Introduction to Guidelines Provided by the EQUATOR Network.

— CONSORT 2010 Statement: Extension to Randomised Pilot and Feasibility Trials (4)—

Keywords: CONSORT 2010 statement, clinical trial, clinical trial report, randomization, pilot trials, feasibility trials

Authors: Naoko Suzuki^{1*}, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹, Shunichi Nakamura¹, Xun Liu¹,
Toshihiro Kakinuma¹, Asami Baba¹, Kazuo Yamamoto¹

***Correspondence author:** Naoko Suzuki

Affiliated institution:

¹ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

はじめに

前回 (New Food Industry 2023 Vol.65 No.9) に引き続き, EQUATOR Network が提供する「CONSORT 2010 声明: ランダム化パイロット試験およびフィージビリティ試験への拡張版」を紹介する。今回は, チェックリスト項目 13 ~ 19 について, 注意点や実際の記載方法について解説する。

結果

—各群について, アプローチおよび/または適格性評価された人数, ランダム割付けされた人数, 意図された治療を受けた人数, 各目的について評価された人数の記述 (13a)

他の試験と同様に, パイロット試験における参加者の流れを伝えるためのフローチャートを作成することが推奨される。例として, 図 1, 図 2 にフローチャートを示した^{1,2)}。

* 責任著者: 鈴木 直子

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

フローチャートは CONSORT 声明の重要な要素であり、広く採用されている³⁾。内科系の主要5誌に掲載された RCT に関するレビューによると、CONSORT で推奨されているように、試験参加者の

流れが示されているフローチャートを含む論文では、報告がかなり綿密であることがわかった³⁾。完全な CONSORT フローチャートは、読者が試験の信頼性を評価するために必要な情報を見つける時間

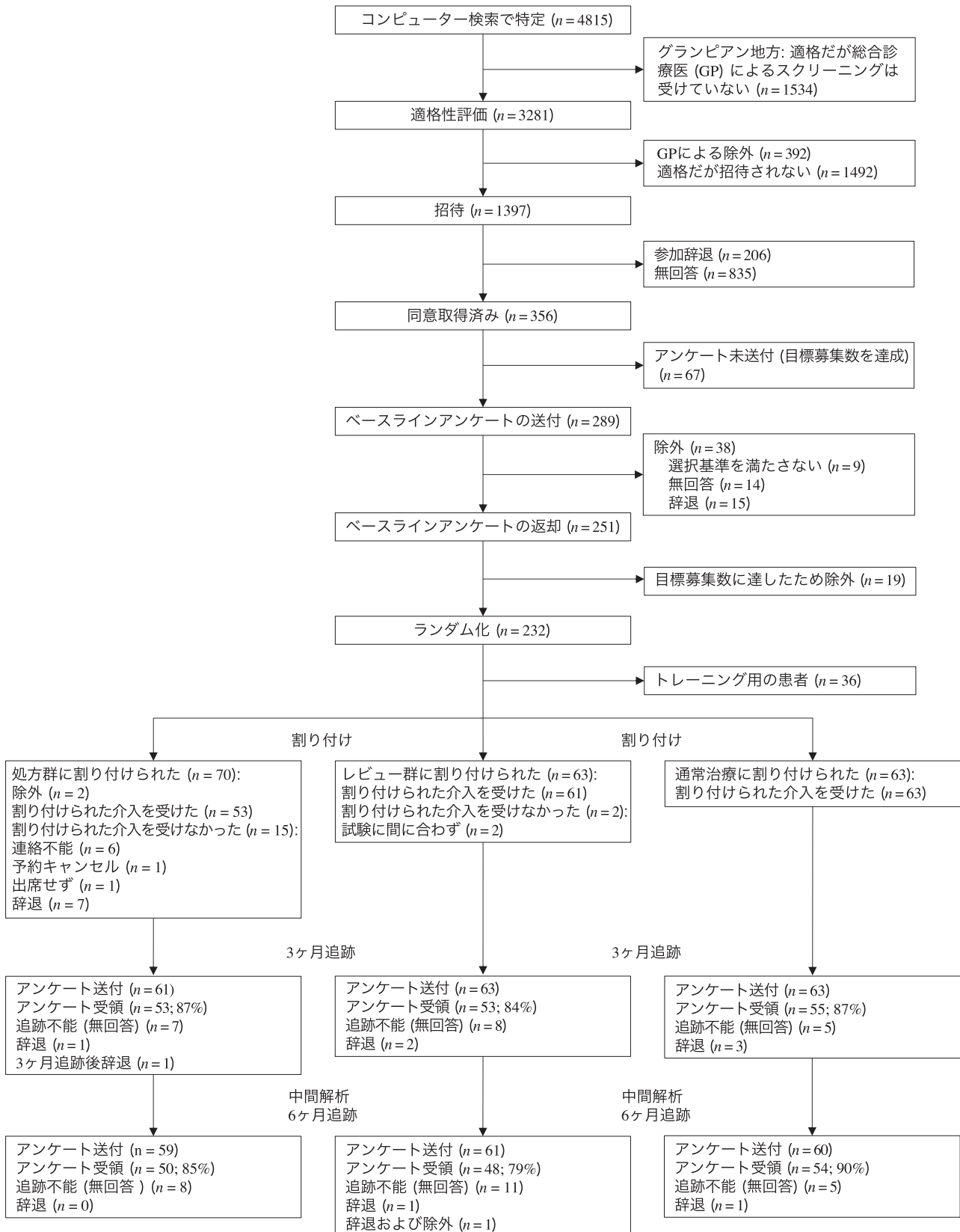


図1 プライマリ・ケアにおける薬剤師主導の慢性疼痛管理に関するランダム化パイロット試験のフローチャート¹⁾

を短縮することもできる。また、フローチャートを記載することによって、本来報告されない情報が報告されるようになる可能性もある。

CONSORT フローチャートを完成させるために必要な情報としては、試験への組入れの可能性が評価された参加者数、各介入群にランダムに割り付けられた参加者数、割り付けられた治療を受けた参加者数、割り付けられた治療を完遂した参加者数、主要アウトカムについて解析された参加者数、各段階で除外された人数およびその理由などがある。

パイロット試験では、適格性を確認して試験への組入れの可能性を評価する前に、アプローチ（またはスクリーニング）された参加者の人数を把握することも重要であろう。これにより、読者は外的妥当性 (external validity) を評価することができ、試験参加者が適格者全員と比較してどの程度代表的であろうかを確認することができる⁴⁾。また、パイロット試験では、将来の決定的な RCT や他の将来の試験で見込める組入れ状況を検討するために、試験への組入れの可能性を評価する前に、アプロー

チした参加者数、または参加者を募集する難易度を把握することが重要である。これらの要素がパイロット試験の主な着目点となった場合、図 1 のように、フローチャートにより多くの情報が求められる可能性がある。

パイロット試験では、主要アウトカムについて解析した参加者数（将来の決定的な RCT の場合はこれに該当する）ではなく、パイロット試験の各目的について評価された参加者数を報告したほうが適切である。パイロット試験の目的の数が限られている場合、フローチャートにすべての目的を記載し、各目的の結果を報告する必要がある。複数の目的がある場合、将来の決定的な RCT を進めるかどうかを決めるために最も重要な目的について事前に合意しておく必要があり、フローチャートでは、これらの目的のみを報告すべきである。図 2 は、パイロット試験用の CONSORT フローチャートの雛型であり、様々な目的に対する結果の提示が含まれている。しかし、実際のフローチャートの形式と内容は、試験の特徴によって異なる場合がある。著者は、フロー

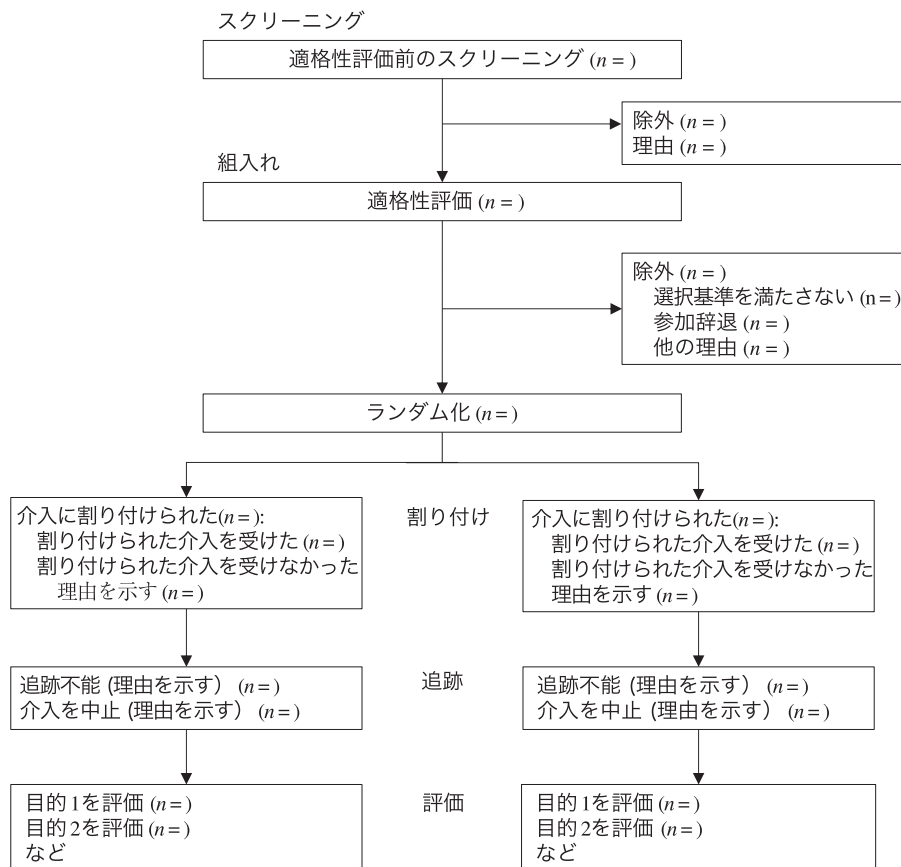


図 2 2群の並行ランダム化パイロット試験の各フェーズにおける推奨フローチャート—スクリーニング，組入れ，介入の割り付け，追跡調査，パイロット試験の各目的に対する評価²⁾

チャートが可能な限り主要な目的に合致するよう努める必要がある。

—各群について、追跡不能例とランダム化後の除外例を理由とともに記述（項目 13b）

標準的な CONSORT と同様に、追跡不能や除外があった場合に、その理由を記述することが望ましい。例は以下に示す。

「症状クリニックに割り付けられた 16 名の患者は全員初診を受け、そのうちの 11 名は 3 回または 4 回の受診を完了した。残りの患者のうち、2 名は初診時に明らかに改善しており、早期の通院終了に同意した。その他、2 名は 2 回目の受診後にそれ以上の通院が困難となり、1 名は初診後にそれ以後の連絡を断った。通常ケアに割り付けられた患者のうち数名は、割り付けられた時点で（割付けの結果に対して）失意を表明したが、追跡調査の回答率は 2 群間で同等であった⁵⁾。」

RCT において、特に追跡不能や除外がなければ、試験の各段階における参加者の流れは比較的簡単に記述できる。しかし、より複雑な試験では、一部の参加者において、割り付けられた治療を受けなかったこと、追跡不能となったこと、除外されたことが見受けられる。読者にとって、これらの状況の有無と発生する理由を確認することが難しいかもしれない⁶⁾。本試験では、このような情報は一般化可能性を説明する上で極めて重要である。その理由として、割り付けの後に除外された参加者が試験参加者全員の代表として認められない可能性がある⁷⁾。一方、パイロット試験では、このような情報は将来の決定的な RCT における潜在的な一般化可能性を判断するためだけでなく、参加者が介入に対する受容性も評価できる。また、これらの情報は、将来の決定的な RCT や他の設定が類似している試験を計画する際に役に立つかもしれない。

—参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付（項目 14a）

標準的な CONSORT と同様に、募集期間や、追跡期間などを記述することが望ましい。例は以下に示す。

「患者の組入れは 2003 年 8 月に開始され、2005 年 10 月に完了された⁸⁾。」

すべての試験において、透明性を確保するには日付を報告することが重要である。パイロット試験を実施するもう一つの理由として、将来の決定的な RCT に影響を与えるかもしれない疾患の定義や治療法の選択肢、補償計画などの要素が、パイロット試験が実施された日から将来の決定的な RCT が始まる日までの期間中に変更される可能性が挙げられる。また、試験以外の別の治療法が使用可能になることによって、参加者の試験参加意欲がなくなる可能性もある。したがって、パイロット試験の募集は、将来の決定的な RCT に比べて難易度の増減が見込まれる。さらに、試験が実施された期間を把握することは、将来の決定的な RCT や他の RCT の計画にとって、重要かもしれない。

—パイロット試験が終了または中止した理由（項目 14b）

パイロット試験の終了や中止は、将来の決定的な RCT の実施可能性に影響を与える可能性があるため、その理由を説明することが重要である。以下に 2 つの例を示す。

例 1（試験中止時、計画した募集人数には至らなかったが、十分なデータは得られた場合）

「腸管毒素性大腸菌（EPEC）は、旅行者の下痢の主な原因である。（中略）我々は、第 II 相の二重盲検ランダム化プラセボ対照試験をデザインし、プラセボ投与者における EPEC による自然感染の疫学調査を行った。試験では、300 名の組入れを計画しており、プラセボ対エンテロトキシン（LT）パッチ投与者の比率を 2:1 としている・・・本研究は、組入れが 201 名に達した時点で、計画された実施期間を超えたため中止された。プラセボ群では、当初の 200 名より少ないが、100 名を超える規模でプラセボ投与者における EPEC 感染の発症率を評価するには十分であると考えられた・・・プラセボ投与者 111 名の中では、24 名（22%）が下痢を発症し、そのうちの 11 名（10%）が EPEC による下痢を起こした⁹⁾。」

例 2（募集終了で中止となり、十分なデータが得られなかった場合）

「応募率が予想より低かったため、研究対象地域を拡大し、広告を見て『自己紹介（self-referral）』で

来られた患者も受付けるようにした。しかし、血圧治療に関して、イギリスの診療報酬における業績払い制度（UK Quality and Outcomes Framework）のガイドライン変更により、高血圧管理の状況が改善され、適格な患者がほとんど確認されず、募集期間終了とともに研究も終了した。期間中に13名が参加同意したものの、12名がスクリーニングで脱落し、結果として募集できた参加者は1名となった¹⁰⁾。」

例1では、予定の試験期間が終了し、治験責任医師は今後の研究を検討するために下痢の発生率を推定することについて、十分な参加者数を確保できたと考えていた。臨床現場の環境変化により、確かな治療を受けていない患者が減少することは珍しくない。このような事態によって、パイロット研究に限らず、大規模研究の募集に支障が出ることもよく見受けられる。ここで、将来の決定的なRCTで見込める組入れ患者の数を予測するにあたって、パイロット試験を実施する利点が示されている。

例2では、試験中止の理由は単に募集できなかったことであり、その理由自体が明言されている。試験において他の中止理由としては、介入が実施不可能であること、他の研究結果により研究の意味がなくなること、資金調達が困難なことが考えられる。また、早期中止の決定者を把握することも役に立てる。決定的なRCTでは、データモニタリング委員会が試験中止の勧告を行うことが多い。すべてのパイロット試験でデータモニタリング委員会を設置す

る必要はないかもしれないが、中止の決定がどのように行われるべきかについて、治験責任医師はある程度考えなければならない。

—各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表（項目15）

介入の効果を評価するRCTでは、試験の表面的妥当性（face validity）に影響し得る各介入の群間差を示すために、ベースライン時の参加者特徴を表す表は重要である。以下に記載する情報の例を示す。

パイロット試験での症例数は、将来の決定的なRCTよりも少ない可能性があり、ベースラインの不均衡が起こる確率が高い。パイロット試験において、本試験と同様に、不均衡はバイアスを示唆するものではない。パイロット試験では、介入効果の評価が一番の関心事ではないため、いずれにしても本試験と同様にバイアスが問題とはならない。とはいえ、一般化可能の検討を含め、結果を解釈するにあたって、ベースラインデータが重要である。また、表はこれらの情報を示す最も良い方法である。

—各目的について、各解析における参加者数(分母)。関連する場合、これらの数をランダム化群別で示すべきこと（項目16）

介入の効果を評価するRCTでは、通常、アウトカムは参加者について測定されるため、解析時の分母は参加者の数そのものである。しかし、パイロット試験では様々な可能な目的が考えられるため、こ

表1 各群のベースライン情報の例¹¹⁾

パラメーター	A群 音楽による 運動想起療法 (n = 10)	B群 メトロノームによる 運動想起療法 (n = 10)	C群 コントロール群 (n = 10)
性別（女性対男性）	10:0	7:3	5:5
年齢（歳） ^a	47.3 (38.4, 56.2)	41.8 (34.8, 48.8)	46.1 (39.8, 52.5)
EDSS ^b	3.0 (1.5, 4.5)	2.5 (1.5, 4.5)	2.5 (1.5, 4.0)
MFIS 総スコア ^b	35 (3, 67)	32 (17, 50)	33.5 (0, 48)
疲労のある参加者 (MFIS 合計スコア ≥ 38)	4/10	2/10	4/10
T25FW (s) ^a	6.1 (4.5, 7.6)	5.4 (4.5, 6.2)	5.2 (4.3, 6.1)
6MWT (m) ^a	453.1 (365.0, 541.1)	428.2 (352.8, 503.6)	484.7 (399.5, 569.8)

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, T25FW: Timed 25-Foot Walk, s: 秒,

6MWT: 6-Minute Walk Test, m: メートル

^a 平均値 (95% 信頼区間)

^b 中央値 (範囲)

これらの目的に沿って実施可能性を評価するにあたって、測定される対象は、組織、医療従事者、患者、場合によってはエピソードや出来事となる可能性がある。以下がその例である。

例 1 (コンタクトした施設数)

「研究助手は、4週間かけて、対象となる21の家庭医療グループ (Family medicine group, FMG) の医長に41回電話をかけ、紹介を行った。1名とは連絡が取れなかった。連絡を取れた20のFMGに案内チラシをFAXで送った¹²⁾。」

例 2 (施設内で参加した専門家数)

「参加した5つのFMGで働く52名の適格な家庭医のうち、39名(75%)が研究への参加に同意した¹²⁾。」

簡略化のため、本項目の中の「参加者」という単語が変更されていないが、特定の目的や関連する測定や評価に照らして、その都度の意味を解釈しなければならない。2つの例は、同じ試験から抜粋したものであり、その試験の1つの目的は、募集の実行可能性を評価することであった。そして、その目的で評価される参加者は、FMG(例1)と家庭医(例2)である。分母である21(FMG)と52(家庭医)は、アプローチした数であり、募集に費やした労力が示されている。また、この例では、ランダム化群別で人数を示すことが無関連で重要ではない。

—各目的について、推定値における不確かさの表現(95%信頼区間など)を含む結果。関連する場合、これらの結果をランダム化群別で示すべきこと(項目17)

報告されたパイロット試験の結果は、目的を反映することが重要である。以下に例を示す。

例 1 (実現可能性のアウトカム)

「ABSORB『単発のde-novo冠動脈病変を有する患者に対する生体吸収可能エベロリムス溶出冠動脈ステントシステム』研究は、単発のde-novo冠動脈病変を有する患者におけるBVS『生体吸収可能のエベロリムス溶出ステント』ステント手術の実現可能性と安全性を評価することを目的としている。(中略)

手術成功率は100%(30/30例)で、器具成功率(device success)は94%(29/31例でステントの植込みを試みた)¹³⁾。」

例 2 (将来の決定的な試験でのアウトカム案)

「個別評価群では、生活習慣の変化の開始率も高かったが、明確な結果ではなかった。3ヵ月後では、個別評価群の75%、通常評価群の68%が生活習慣の変化を起こした(未調整オッズ比, 1.38 [95%CI, 0.55~3.52])。6ヵ月後では、その割合は85%と75%であり、これは時間の経過とともに両群における変化の開始が同時に増え、その間に群間の差はわずかに広がった結果を示唆している(未調整オッズ比, 1.86 [95%CI, 0.64~5.77])。(中略)信頼区間(CI)の幅の広さもこの結論に関する不確実性を示している¹⁴⁾。」

結果には、例えば募集率、維持率、回答率、または例1のような他の比率が含まれる可能性がある。パイロット試験のサンプルサイズは小さいため、これらの比率の推定は不精確であり、この不精確さは、推定値の信頼区間を計算することによって認識されるべきである。通常、著者はこのような信頼区間を示さないが、分子と分母が記載された場合、信頼区間を計算することができる。例1では、100%(30/30)のウィルソンのスコア法による95%信頼区間は88.65%から100%、94%(29/31)は79.78%から98.21%である¹³⁾。一方、例2のように、著者が試験各群間の差を報告した場合(試験の目的と一致しない場合は必要ない)、信頼区間は読者に試験の精度を示すことができ、しかも通常、これによって相当な不確実性が示されている。パイロット試験と将来の決定的なRCTのサンプルがそれぞれ若干異なる母集団から抽出された場合、パイロット試験で算出された信頼区間は、将来の決定的なRCTにおける関連尺度の上限と下限を直接示すものではないが、精度の欠如を効果的に把握することができる。

—将来の決定的な試験への情報提供のために実施したその他の解析の結果(項目18)

当初予定されていなかった解析結果が、将来の決定的なRCTに重要な示唆を与える可能性がある。このような所見は、将来の決定的なRCTにどのよ

うな影響を与えるかについて、報告、議論されるべきである。報告例を以下に示す。

「感度分析

6週目と12週目の両方では、入院期間を通じてカテーテルを挿入されていた患者の除外（また、カテーテル抜去後に一度も失禁しなかった患者の除外）を行っても、結果に影響を及ぼさなかった。ただし、いずれの時点でも、脳卒中前に失禁のある患者を除外すると、オッズ比は減少した¹⁵⁾。」

この例では、症例数は少ないが、著者らは予定外の感度分析から、脳卒中前に失禁のある患者は脳卒中前に非失禁である患者と比べると、少なくとも同じ、またはそれ以上の確率で介入から効果を得ると推測し、これらの患者を本試験に含めるべきと結論づけた。

—各群のすべての重要な害または意図しない効果（項目19）（詳細は「ランダム化試験における害のよりよい報告：CONSORT声明の拡張」を参照¹⁶⁾）

各群それぞれの参加者における重要な害または潜在的な害や意図しない効果をすべて報告することが重要である。それにより、将来の決定的なRCTの研究デザインを変更することが可能となり、これらの予期せぬ影響を回避することや潜在的な害の発生を把握するために効果的なモニタリングプロセスを導入することもできるようになる。以下に例を示す。

例1（潜在的な害）

「介入群と通常治療群では、年齢、性別、配偶者の有無について、同様であったが、介入群では、失業中の方（69%対59%）、毒物以外の方法を使ったことのある方（23%対9%）、過去に自傷歴のある方（67%対53%）、過去に精神科治療歴のある方（64%対53%）がより多かった。

Online Table DS1は、2つの群における自傷行為の繰り返しと医療資源の使用状況を示している。介入群と通常治療群の12カ月後の反復率は、34.4%対12.5%であった（オッズ比（OR）3.67、95%CI 1.0-13.1）（中略）ベースラインの臨床因子（施設、傷害方法（服毒対その他）、過去の自傷歴、過去の精神科治療歴）に合わせて調整しても、自傷行為の繰り返しのオッズ比とその発生率の比率は高いまま

であった¹⁷⁾。」

例2（意図しない効果や潜在的な害）

「この研究で予想外に確認されたのは、有益な結果として、介入群に平均4kgの体重減少であったが、研究開始時の体重に群間差があり、それが結果に影響を与える可能性があることは事前に認識していた。（中略）したがって、体重に良い影響を与えることを目的とする研究には、食事に関する配慮の役割が明確である。我々は、栄養士が同行する地元の食料品店をめぐるツアーで栄養学に関する教育セッションを提供し、提供されたランチで健康的な食品を選択することをルーチン化した。それにもかかわらず、食事行動と体重は今回の研究の焦点ではなかった¹⁸⁾。」

例1では、介入群における予期せぬ自傷行為の繰り返しリスクの増加が、真実なものなのか、ベースラインの共変量不均衡による結果なのか、あるいは特定の試験設定に特有のものなのか、その理由が明確ではなかった。そのため、将来の決定的なRCTにおいて、試験デザインを層別ランダム化の使用に変更することが提案された。例2では、高齢参加者の体重減少という意図しない効果により、将来の決定的なRCTにおける潜在的な害を避けるため、介入に食事の要素を含めるという決定がなされた。この情報は、類似の研究を計画している他の研究者にとっても有用であろう。

—関連する場合、その他の重要な意図せざる結果（項目19a）

これは意図せざる結果を報告することの重要性を反映した新しい項目である。参加者個人には直接影響しないが、パイロット試験でこれらを対処しなければ、将来の決定的なRCTの妥当性に影響を与える可能性がある。以下に例を示す。

例（意図せざる結果）

「1998年4月中旬からの12カ月間に、13のアクティブ手法の施設のうち12施設から、13の通常手法の施設のうち11施設から、計231名の参加者を募集した。アクティブ手法の施設では165名が募集された一方（平均施設募集率は登録患者1,000名あ

たり1.71名、予想の141%)、通常手法の施設では66名しか募集できなかった(1,000名あたり0.57名、予想の54%)。アクティブ手法の施設では一施設あたり平均12.7名(範囲0-39名)が募集されたに対して、通常手法の施設では平均5.1名(範囲0-18名)しか募集できなかった。二種類の施設では、特定された患者から参加者を募集する割合が同程度であったが(アクティブ施設が13%、通常施設が16%)、アクティブ手法の施設で特定された患者は1,257名で、通常施設の416名をはるかに上回った。この募集率の極端な違いから、2つのグループの参加者におけるベースライン特徴を調査することになった。アクティブ手法の施設で募集された参加者は、フルタイムで働き、学校を卒業してから継続教育を受ける傾向があった。また、彼らは比較的軽い腰痛を抱えており、身体的な制限も少なく、抑うつ状態も少なかった¹⁹⁾。」

ここにある意図せざる結果とは、治験責任医師が意図していないが、そのような影響を及ぼすことがパイロット試験で起こったことを意味している。この例で示されたパイロット試験のデザインは、ランダム化が施設レベルで実施され、参加者の募集がそのランダム化後に行われた。このデザインにより、参加者の群間バランスに意図せざる結果がもたらされたため、本試験では、研究者は施設レベルでのランダム化を断念した。

おわりに

本稿では、「CONSORT 2010 声明：ランダム化パイロット試験およびフィージビリティ試験への拡張版」のチェックリスト項目13～19について紹介した。次回は、チェックリスト項目20～26について、注意点や実際の表記例などを紹介していく予定である。

翻訳対象論文

Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, *et al.*: CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot Feasibility Stud* **2**(1): 64, 2016.

参考文献

1. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, *et al.*: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**(mar23 1): c869–c869, 2010.
2. Bruhn H, Bond CM, Elliott AM, Hannaford PC, Lee AJ, *et al.*: Pharmacist-led management of chronic pain in primary care: results from a randomised controlled exploratory trial. *BMJ Open* **3**(4): e002361, 2013.
3. Hopewell S, Hirst A, Collins GS, Mallett S, Yu L-M, *et al.*: Reporting of participant flow diagrams in published reports of randomized trials. *Trials* **12**(1): 253, 2011.
4. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA: Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals. *JAMA* **297**(11): 1233, 2007.
5. Burton C, Weller D, Marsden W, Worth A, Sharpe M: A primary care Symptoms Clinic for patients with medically unexplained symptoms: pilot randomised trial. *BMJ Open* **2**(1): e000513, 2012.
6. Egger M: Value of Flow Diagrams in Reports of Randomized Controlled Trials. *JAMA* **285**(15): 1996, 2001.
7. Vist GE, Hagen KB, Devereaux PJ, Bryant D, Kristoffersen DT, *et al.*: Systematic review to determine whether participation in a trial influences outcome. *BMJ* **330**(7501): 1175, 2005.
8. Boysen G, Krarup L-H, Zeng X, Oskedra A, Korv J, *et al.*: ExStroke Pilot Trial of the effect of repeated instructions to improve physical activity after ischaemic stroke: a multinational randomised controlled clinical trial. *BMJ* **339**(jul20 3): b2810–b2810, 2009.
9. Frech SA, DuPont HL, Bourgeois AL, McKenzie R, Belkind-Gerson J, *et al.*: Use of a patch containing heat-labile toxin from *Escherichia coli* against travellers' diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial. *The Lancet* **371**(9629): 2019–2025, 2008.
10. Olsen K, Howel D, Barber R, Ford GA, Gallagher P, *et al.*: Lessons from a pilot and feasibility randomised trial in depression (Blood pressure Rapid Intensive Lowering And Normal Treatment for Mood and cognition in persistent depression (BRILiANT mood study)). *Pilot Feasibility Stud* **1**(1): 44, 2015.
11. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, *et al.*: CONSORT for Reporting Randomized Controlled Trials in Journal and Conference Abstracts: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* **5**(1): e20, 2008.
12. LeBlanc A, Légaré F, Labrecque M, Godin G, Thivierge R, *et al.*: Feasibility of a randomised trial of a continuing medical education program in shared decision-making on the use of antibiotics for acute respiratory infections in primary care: the DECISION+ pilot trial. *Implementation Science* **6**(1): 5, 2011.
13. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, *et al.*: A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet* **371**(9616): 899–907, 2008.
14. Hill K, Walwyn R, Camidge D, Murray J, Meads D, *et al.*: A Randomized Feasibility Trial of a New Lifestyle Referral Assessment Versus Usual Assessment in an Acute Cardiology Setting. *Journal of Cardiovascular Nursing* **31**(6): 507–516, 2016.
15. Thomas LH, Watkins CL, Sutton CJ, Forshaw D, Leathley MJ, *et al.*: Identifying continence options after stroke (ICONS): a cluster randomised controlled feasibility trial. *Trials* **15**(1): 509, 2014.
16. Ioannidis JPA: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* **141**(10): 781, 2004.
17. Kapur N, Gunnell D, Hawton K, Nadeem S, Khalil S, *et al.*: Messages from Manchester: pilot randomised controlled trial following self-harm. *British Journal of Psychiatry* **203**(1): 73–74, 2013.
18. Ashe MC, Winters M, Hoppmann CA, Dawes MG, Gardiner PA, *et al.*: “Not just another walking program”: Everyday Activity Supports You (EASY) model—a randomized pilot study for a parallel randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud* **1**(1): 4, 2015.
19. Farrin A, Russell I, Torgerson D, Underwood M: Differential recruitment in a cluster randomized trial in primary care: the experience of the UK Back pain, Exercise, Active management and Manipulation (UK BEAM) feasibility study. *Clinical Trials* **2**(2): 119–124, 2005.