

CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials の和訳(2)

著者 Sally Hopewell¹, An-Wen Chan², Gary S Collins³, Asbjørn Hróbjartsson^{4,5}, David Moher⁶, Kenneth F Schulz⁷, Ruth Tunn¹, Rakesh Aggarwal⁸, Michael Berkwits⁹, Jesse A Berlin^{10,11}, Nita Bhandari¹², Nancy J Butcher^{13,14}, Marion K Campbell¹⁵, Runcie C W Chidebe^{16,17}, Diana Elbourne¹⁸, Andrew Farmer¹⁹, Dean A Fergusson²⁰, Robert M Golub²¹, Steven N Goodman²², Tammy C Hoffmann²³, John P A Ioannidis²⁴, Brennan C Kahan²⁵, Rachel L Knowles²⁶, Sarah E Lamb²⁷, Steff Lewis²⁸, Elizabeth Loder^{29,30}, Martin Offringa¹³, Philippe Ravaud³¹, Dawn P Richards³², Frank W Rockhold³³, David L Schrager³⁴, Nandi L Siegfried³⁵, Sophie Staniszewska³⁶, Rod S Taylor³⁷, Lehana Thabane^{38,39}, David Torgerson⁴⁰, Sunita Vohra⁴¹, Ian R White²⁵, Isabelle Boutron^{42,43}

翻訳 馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹, 波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹, 高橋 德行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹, 新林 史悠 (SHINBAYASHI Fumiharu)¹, 板橋 怜央 (ITABASHI Reo)¹, 柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

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

Japanese translation of “CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials”

Authors:

Sally Hopewell¹¹, An-Wen Chan², Gary S Collins³, Asbjørn Hróbjartsson^{4,5}, David Moher⁶, Kenneth F Schulz⁷, Ruth Tunn¹, Rakesh Aggarwal⁸, Michael Berkwits⁹, Jesse A Berlin^{10,11}, Nita Bhandari¹², Nancy J Butcher^{13,14}, Marion K Campbell¹⁵, Runcie C W Chidebe^{16,17}, Diana Elbourne¹⁸, Andrew Farmer¹⁹, Dean A Fergusson²⁰, Robert M Golub²¹, Steven N Goodman²², Tammy C Hoffmann²³, John P A Ioannidis²⁴, Brennan C Kahan²⁵, Rachel L Knowles²⁶, Sarah E Lamb²⁷, Steff Lewis²⁸, Elizabeth Loder^{29,30}, Martin Offringa¹³, Philippe Ravaud³¹, Dawn P Richards³², Frank W Rockhold³³, David L Schrager³⁴, Nandi L Siegfried³⁵, Sophie Staniszewska³⁶, Rod S Taylor³⁷, Lehana Thabane^{38,39}, David Torgerson⁴⁰, Sunita Vohra⁴¹, Ian R White²⁵, Isabelle Boutron^{42,43}

Translators:

Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹, Fumiharu Shinbayashi¹, Reo Itabashi¹, Toshihiro Kakinuma¹, 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 Oxford Clinical Trials Research Unit, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford OX3 7LD, UK
- ² Department of Medicine, Women's College Research Institute, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ³ UK EQUATOR Centre, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK
- ⁴ Centre for Evidence-Based Medicine Odense and Cochrane Denmark, Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
- ⁵ Open Patient data Explorative Network, Odense University Hospital, Odense, Denmark
- ⁶ Centre for Journalology, Clinical Epidemiology Programme, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada
- ⁷ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA
- ⁸ Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Puducherry, India
- ⁹ Office of Science Dissemination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA
- ¹⁰ Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Center for Pharmacoepidemiology and Treatment Science, Rutgers University, New Brunswick, NJ, USA
- ¹¹ JAMA Network Open, Chicago, IL, USA
- ¹² Centre for Health Research and Development, Society for Applied Studies, New Delhi, India
- ¹³ Child Health Evaluation Services, The Hospital for Sick Children Research Institute, Toronto, ON, Canada
- ¹⁴ Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- ¹⁵ Aberdeen Centre for Evaluation, University of Aberdeen, Aberdeen, UK
- ¹⁶ Project PINK BLUE - Health & Psychological Trust Centre, Utako, Abuja, Nigeria
- ¹⁷ Department of Sociology and Gerontology, Miami University, OH, USA
- ¹⁸ Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK
- ¹⁹ Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK
- ²⁰ Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada
- ²¹ Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
- ²² Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University, Palo Alto, CA, USA
- ²³ Institute for Evidence-Based Healthcare, Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, University Drive, Robina, QLD, Australia
- ²⁴ Departments of Medicine, of Epidemiology and Population Health, of Biomedical Data Science, and of Statistics, and Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, CA, USA
- ²⁵ MRC Clinical Trials Unit at University College London, London, UK
- ²⁶ University College London, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK
- ²⁷ NIHR Exeter Biomedical Research Centre, Faculty of Health and Life Sciences, University of Exeter, Exeter, UK
- ²⁸ Edinburgh Clinical Trials Unit, Usher Institute-University of Edinburgh, Edinburgh BioQuarter, Edinburgh, UK
- ²⁹ The BMJ, BMA House, London, UK
- ³⁰ Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- ³¹ Université Paris Cité, Inserm, INRAE, Centre de Recherche Epidémiologie et Statistiques, Université Paris Cité, Paris, France
- ³² Clinical Trials Ontario, MaRS Centre, Toronto, ON, Canada
- ³³ Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA
- ³⁴ Department of Emergency Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA
- ³⁵ South African Medical Research Council, Cape Town, South Africa
- ³⁶ Warwick Research in Nursing, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK
- ³⁷ MRC/CSO Social and Public Health Sciences Unit & Robertson Centre for Biostatistics, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ³⁸ Department of Health Research Methods Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada
- ³⁹ St Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada
- ⁴⁰ York Trials Unit, Department of Health Sciences, University of York, York, UK
- ⁴¹ Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada
- ⁴² Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, INRAE, Centre for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), Paris, France
- ⁴³ Centre d'Epidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, Paris, France

Affiliated institution

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

本項について

本稿は、EQUATOR Network が提供するガイドラインの一つである「CONSORT 2025 Statement: updated guideline for reporting randomised trials」の「Explanation and Elaboration」を翻訳・要約したものである。付録および補足資料は原文 (<https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081124>) にアクセスして参照する。なお、本稿は2部構成の中の2部である。

1. 新規に追加された項目

1-6. Item 21a

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 21a	-	原文: Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes, including harms
		邦訳: 有害性を含む主要アウトカムと副次的アウトカムの群間比較に用いた統計的方法

1-6-1. Item 21a の記載例

「主要アウトカムは混合効果対数二項モデルを用いて解析し、調整リスク比 (RR) および調整リスク差 (identity link 関数を使用) を算出した。治療群パラメータの統計学的有意性は、関連する χ^2 統計量 (RR を算出した対数二項モデルから得られる) を検討することにより決定した (P 値を生成)。2 値の副次的アウトカムは、主要アウトカムと同様に分析した。ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) が消失するまでの期間は、子宮外妊娠に対して外科的介入を受けた参加者を考慮し、競合リスクの枠組みで検討した。累積罹患率関数を用いて、経時的な発生確率 (hCG 消失) を推定した。次に Fine and Gray モデルを用いて、累積罹患率関数から直接、部分分布調整ハザード比 (HR) を推定した。さらに、原因特異的 (非手術的解決) ハザード関数に Cox 比例ハザードモデルを適用し、調整 HR を算出した。月経復帰は Cox 回帰モデルを用いて解析した。治療と関連した通院回数は、Poisson 回帰モデルを用いて分析され、ランダム効果として施設をモデルに含め、補正済みの罹患率を算出した⁷¹⁾。」

「主要な連続アウトカムと副次的アウトカムについては、アウトカムの測定値 (2 つの追跡時点) を従属変数とする線形混合効果モデルを用いた。モデルには、時点、治療群、時点と治療の交互作用、アウトカムのベースライン測定値、および担当療法士

の固定効果が含まれ、ベースラインとアウトカムには線形関係があると仮定した。妄想の回復という二項対立の結果は、ロジスティック混合効果モデルを用いて分析した。迫害妄想の確信は連続変数として、また二項変数 (回復) としても分析した。モデルには、参加者のランダム切片、残差の非構造化相関行列が含まれ、制限付き最尤推定を用いて適合された。各アウトカムおよび各時点について、治療効果の推定値を群間の修正平均差、その標準誤差 (SE)、信頼区間 (CI)、および P 値として報告する。さらに、Cohen の d による効果量については、アウトカムの (群間の) 修正平均差をベースライン時のアウトカムの標本 SD (標準偏差) で割った推定値を報告する⁷²⁾。」

「解析は事前に規定された統計解析計画に従って行われた。主要アウトカム (ランダム化後 18 週目の Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) スコア) は、ベースラインの ODQ で調整した線形回帰モデルを用い、センターをランダム効果として群間比較を行った。ODQ スコア、背部痛の visual analogue scores (VAS)、下肢痛の VAS、modified Roland-Morris (MRM) アウトカムスコア、Core Outcome Measures Index (COMI) スコアは、ベースラインのアウトカムスコア、治療群、時間 (連続変数として)、および時間 - 治療群の交互作用 (有意な場合) で調整した反復測定混合効果モデルで分析した。反復測定モデルにおいて、施設と参加者はランダム効果であった。2 つ目のモデルは、事前に規定した他の変数、年齢、性別、症状の持続期間、体格指数、椎間板脱の大きさ (脊柱管の直径に対する割合で、25% 未満、25~50%、50% 以上に分類) で調整した⁷³⁾。」

「ベースライン測定値、最小化変数 (年齢、性別、慢性腎臓病 (CKD) カテゴリー)、採用施設のランダム効果変数で調整した線形混合モデルを用いて、主要アウトカム (12 ヶ月時点の short physical performance battery (SPPB) の群間差) を分析した。副次的アウトカムは、全参加者を含み、利用可能な

すべての時点のデータを含む反復測定混合モデルを用いて分析した。モデルはベースライン値と最小化変数で調整した。最小化変数で調整したCox比例ハザードモデルを用いて、time-to-event解析（死亡までの時間、腎代替療法開始までの時間）を行った。すべての参加者がこれらの解析に含まれ、24ヵ月までに解析のエンドポイントに達しなかった参加者は、脱落または追跡終了の時点で打ち切られた。すべての解析において、両側 P 値 <0.05 を有意とし、多重検定の調整は行わなかった⁷⁴⁾。」

1-6-2. Item 21a の解説

データ分析には様々な手法が用いられるが、選択した手法が特定の状況に適していることを確認することが極めて重要である。各解析に使用した統計手順とソフトウェアの明記は必須であり、報告書の結果欄に追加的な明示が必要な場合もある。著者は、ICMJE (<https://www.icmje.org/>) が強調しているように、元データにアクセスできる専門的な読者が報告された結果を検証できるよう、統計手法を十分に詳しく記述すべきである。また、intention-to-treat (ITT) アプローチなど、統計解析の特定の側面について詳しく説明することも重要である。

すべての統計解析の詳細は、試験実施計画書に付随する文書である統計解析計画書にあらかじめ規定されていることが多い。試験結果の報告において、著者は統計解析計画からの逸脱、または統計解析計画が作成されていない場合は試験実施計画書からの逸脱を詳述し、その正当性を示すべきである。どの解析が事前に規定されたもので、どの解析が事後的なものかを明確にすべきである。

ほとんどの解析手法は、比較群間のアウトカムの差を表す治療効果の推定値を提供し、著者は考慮した効果指標（例：絶対リスク）も示すべきである。著者は、実際の治療効果に関する不確実性の中心範囲を定義するために、推定効果のCIを添付すべきである。CIは、観察されたデータに適合する治療効果の値の範囲として解釈される。通常、95% CIが提示され、これは100件の類似研究のうち95件において真の値を包含すると予想される範囲を意味する。

研究結果は、統計的有意性という観点からも評価することができる。 P 値は、観察されたデータ（ま

たはより極端な結果）が、介入に真の差がなかった場合に偶然に生じた可能性を表す。使用する統計的有意水準を報告する。結果の項では、 $P < 0.05$ のような不正確な閾値の報告よりも、実際の P 値（例： $P = 0.001$ ）が強く望まれる^{75, 76)}。

ベイズ法を用いる試験もある⁷⁷⁻⁸⁰⁾。この場合、事前分布の選択、計算上の決定、使用したモデリング方法について説明する必要がある。これまでのところ、ほとんどのベイズ法に基づく試験は医薬品開発の初期段階を対象としているが、このアプローチはどの段階にも適用できる。

分析に統計的検出力が不足している場合（例：有害性の結果）、著者は正式な統計分析よりも記述的アプローチを好むかもしれない。

ランダム化試験では共変量調整の必要性は疫学研究と比較して一般的に減少するが、特に1つ以上の変数が予後予測に有用であることが示唆されている場合、調整された解析を考慮することは統計的検出力と精度の向上という点で価値がある⁸¹⁾。調整された解析は、試験プロトコル（項目3）に明示されることが望ましい。例えば、解析戦略は研究デザインに沿ったものであるべきという原則に則り、層別化変数の調整を行うことが望ましい場合が多い⁸²⁾。ベースラインの共変量における不均衡を検定することは避けるべきである。なぜなら、ランダム化が適切に実施されていれば、定義上、介入群間のベースラインの差異はすべてランダムだからである⁸¹⁾。調整された解析の根拠と使用された統計的手法は、調整された共変量の選択の明確化、連続変数の扱い方（例：線形、スプラインを用いたモデル化）⁸³⁾、解析が計画的か事後的かの明示とともに、明記されるべきである。発表された研究のレビューによると、調整された解析の報告は、これらの点すべてに関して不十分である。

試験における多重性の問題は広く見られ、特に慎重な検討が必要とされる。これは、複数の主要アウトカムがある場合、アウトカムの反復評価に起因する複数の時点、アウトカムについて計画された複数の解析（中間解析やサブグループ解析（項目21d）など）、または多数の副次的アウトカムの解析が含まれる場合に特に重要となる（詳細はCONSORT outcomes extensionを参照）。多重性を緩和するため、または多重性を考慮するために使用した方法はすべ

て記載する必要がある⁸⁴⁾。多重性を考慮するために使用した方法がない場合（例：適用できない，考慮しない），特に多数の分析が実施された場合は，その旨も報告しなければならない。

1-7. Item 21b

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 21b	-	原文： Definition of who is included in each analysis (eg, all randomised participants), and in which group
		邦訳： 各解析の対象者（例：ランダム化された全参加者）と、どの群に含まれるかの定義

1-7-1. Item 21b の記載例

「主要統計解析は，参加者がランダムに割り付けられた治療法に従って行われた。有効性および安全性のアウトカム（有害事象を除く）の解析には，ベースライン後に対象アウトカムについて少なくとも1つの値を提供したランダム化参加者の利用可能なすべてのデータを含めた。参加者が他の治験薬の試験に登録した後に得られたデータは解析から除外した。ただし，その参加者が他の試験に登録する前に，ベースライン後に対象アウトカムについて少なくとも1つの値を提供していた場合は，その参加者を解析に含めた⁸⁵⁾。」

「有効性の結果はITT解析（すなわち，ランダムに割り付けられた全患者の全集合）を用いて評価した。安全性のアウトカムは，ランダムに割り付けられた介入を少なくとも1回受けた全患者の安全性解析セットを用いて評価した⁸⁶⁾。」

「有効性解析およびその他の探索的解析は，Full Analysis Set（試験治療を受けなかった患者を含め，試験にランダムに割り付けられた全患者と定義）で行った。安全性解析は，Safety Analysis Set（試験治療を少なくとも1回受けた患者と定義）において行われた。Per Protocol Set は，Full Analysis Set のうち，試験治療への曝露，腫瘍評価の入手可能性，および有効性アウトカムに影響を及ぼす可能性のある主要な試験実施計画書の逸脱がないという点で，試験実施計画書を遵守した全患者と定義した⁸⁷⁾。」

「主要解析集団は，ベースラインと36週の評価

を完了したすべての参加者と定義された。主要アウトカムである36週時点のamendified motor club assessment (AMCA) スコアの主要解析は，介入へのコンプライアンスにかかわらず，modified intention-to-treat アプローチに従ったが，ランダム化後に不適格と判断された患者，試験から離脱し，以前に収集したデータの使用を望まない患者，ベースラインと36週目の測定値を提供しなかった患者は除外した⁸⁸⁾。」

1-7-2. Item 21b の解説

ランダム化試験計画の重要な長所は，試験参加者を介入にランダムに割り当てる際のバイアスの回避である。ランダム化の利点を維持するため，ランダム化された参加者全員を解析に含め，割り付けられた群に留める。この2つの条件を満たすことで，ITT解析が定義され，望ましい解析戦略として広く推奨されている⁸⁹⁻⁹¹⁾。しかし，ITT解析を厳密に行うことは，一部の試験参加者のアウトカムが欠損していたり（項目21c），試験実施計画書における介入が守られていなかったりするため，しばしば困難である。欠損アウトカムのインピュテーションはITT解析を可能にするが，未知である可能性のある欠損データについて強い仮定がある場合を除き，バイアスの回避を保証するものではない。

アウトカムデータの欠損がある場合にITT解析を行うための様々な戦略が利用可能である⁹²⁾。欠損アウトカムの数が多い場合，解析集団は，もっともらしい欠損データメカニズムの下で，アウトカムが観察された全てのランダム化参加者（「利用可能症例 (available case)」集団として知られる）とすることができ，感度解析は，この仮定からの逸脱を探索するために実施することができる（それにより，少なくとも感度解析では全てのランダム化参加者を使用する）⁹²⁾。脱落の頻度や原因が介入群間で異なる場合，懸念が生じる可能性がある。アウトカムが欠損している参加者の値を代入してITT解析を行おうとするとLast Observation Carried Forward (LOCF) のような不適切な方法を用いることになるかもしれない⁹²⁻⁹⁵⁾。

ランダム化された全参加者（完全に観察されたアウトカムまたはインプットされたアウトカム），または観察されたアウトカムを持つランダム化された

参加者のサブセットのいずれを主要解析に含めるかにかかわらず、解析集団を記述する必要がある。著者は、厳格な「strict intention-to-treat」からの逸脱を補うために、「modified intention-to-treat」で解析を行ったとしばしば記述する。これは、試験実施計画書を適切に遵守せず、一定の最小限の介入を受けなかった参加者を除外する場合を指す。このような場合、介入の最小量の定義を明確にしなければならない（例：少なくとも1回薬剤を投与された参加者）。また、試験実施計画書ごとの集団（試験実施計画書に大きな逸脱がなく、試験を完了した参加者を含む）に基づく解析を含めることも一般的である。適切な方法を用いなければ、参加者を除外することでランダム化が損なわれ、治療効果の推定に偏りが生じる可能性がある。その他の解析集団も可能であり（例：安全性集団）、その根拠と定義を説明する必要がある。したがって、著者は各解析でどの参加者をどの介入群に含めるかを明確に定義し、「modified intention-to-treat」や「per protocol」解析などの用語を避けるべきである。

1-8. Item 21c

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 21c	-	原文: How missing data were handled in the analysis
		邦訳: 解析における欠損データの扱い方

1-8-1. Item 21c の記載例

「多重代入法の手順について簡単に説明すると、各アウトカムについて、治療群、ベースラインのアウトカム、人種・民族（ランダム化の層別因子）を説明変数とする線形回帰を用いた解析モデルを用いた。代入モデルには、解析モデルのすべての変数と、欠損に関連する因子である年齢（経験的に欠損を予測することが確認された、 $P = 0.03$ ）と服薬遵守度（ビタミン D またはプラセボの服用回数、 $P < 0.001$ ）が含まれていた⁹⁶⁾。」

「欠損データが試験の結論に与える潜在的な影響を検討するため、多重代入法（ランダムに欠損したデータ）と感度分析（ランダムに欠損していないデータ）を用いた。連鎖方程式による多重代入は、

Stata の「mi impute chained」コマンドを用いて行った。線形回帰モデルを用いて、ランダム化後 8 ヶ月の activities of daily living subscale of hip outcome score (HOS ADL: 股関節アウトカムスコアの日常生活動作下位尺度) の欠損アウトカムを代入した。代入モデルの変数には、解析モデルのすべての共変量（ベースライン HOS ADL（連続）、年齢（連続）、性別）が含まれた。さらに、転帰を予測すると考えられる他の変数（側方中心端角度、最大 α 角度、Kellgren-Lawrence グレード、ベースラインの HADS スコア）も含めた。さらに、アウトカムを予測すると考えられる他の変数（側方中心端角度、最大 α 角度、Kellgren-Lawrence グレード、ベースラインの HADS スコア）も含めた。多重代入は治療群ごとに別々に行い、予測平均マッチング法に基づいて、予測スコアが最も近い 5 つの HOS ADL 値の中からランダムに 1 つを選択した。多重代入モデルに含まれる共変量の欠損データは、連鎖方程式アプローチによる多重代入（multiple imputation by chained equation approach）を用いて同時に代入されました。感度分析は Stata の「rctmiss」コマンドを用いて行い、各群でデータが欠損している参加者の結果が、ランダムにデータが欠損している場合よりも最大 9 ポイント悪化すると仮定したシナリオを検討した⁹⁷⁾。

「2 つの主要アウトカムの解析では、欠損データを処理するために多重代入を用い、Bonferroni で補正した両側 α 水準 0.025 の第一種の過誤を考慮して、各治療法を通常のケアと比較した。SAS の Proc MI を用いて完全条件付きで 20 回のインピュテーションを行った。SAS の Proc MI を用いて完全条件付きで 20 回の多重代入を行った。多重代入は以下の変数で行った：年齢、群、研究施設、診療所、性別、人種および民族、BMI、ベースライン時の運動頻度、学歴、就労状況、喫煙状況、ベースライン時の他の医学的状态、ベースライン時の脊椎痛に使用した薬剤の数、ベースライン時の痛みの持続時間、過去の疼痛エピソード数、STarT Back スコア、ベースライン時の Oswestry Disability Index (ODI)、ベースライン時の Lorig らによる自己効力感尺度、ベースライン時の EuroQol 5 次元 5 段階質問票 (EQ-5D-5L)、および各フォローアップ時点における患者報告アウトカムのスコア (ODI、コスト、自己効力感尺度、EQ-5D-5L)。各多重代入されたデータセットは、

SAS の Proc GENMOD (ODI については同一性リンクと正規分布誤差, 脊椎関連支出については対数リンクとポアソン分布誤差) を用いて個別に解析された⁹⁸⁾。」

「20 週目のピーク Vo2 [酸素消費量] の欠損データは, 介入中の事象の種類に関係なく, 主要解析では「ランダムに欠損している (missing at random)」という仮定の下, 多重代入法を用いて代入された。感度分析は, ピーク Vo2 の多重代入において, 「ランダムに欠損していない (missing not at random)」という仮定を検討することで実施された。この代入モデルでは, 治療群, ベースラインの呼吸交換比, 持続性心房細動 (有りまたは無し), 年齢, 性別, ベースラインのピーク Vo2, ベースラインのヘモグロビン値, ベースラインの推定糸球体濾過量, ベースラインの体重, ベースラインの Kansas City cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) の全症状スコア, ベースラインの New York Heart Association (NYHA) クラス, ベースラインの 1 日平均活動単位 (覚醒時の 10 時間の装着を指す) を含む回帰多重代入を用いた。治療群, 持続性心房細動 (有り, 無し), ベースラインの NYHA クラス, 性別はカテゴリー変数として扱った。50 の多重代入データセットが作成された。各代入されたデータセットは, 主要解析の共分散分析モデルを用いて分析された。最小二乗平均 (LSM) 治療差と標準誤差をルビンの法則を用いて組み合わせ, 治療差の LSM 推定値, その 95%CI (信頼区間), 治療効果なしという帰無仮説の検定の *P* 値を算出した⁹⁹⁾。」

「多重代入は, 主要アウトカムの欠損データが発生した場合に備えて事前に計画されていたが, 人工呼吸器を使用しない日数に関する欠損データはなかったため, 代入は不要であった¹⁰⁰⁾。」

1-8-2. Item 21c の解説

データの欠損は, 医学研究の実施時にはよくあることである。試験参加者全員のデータを収集することは, データを最大限に収集する仕組みがある試験であっても困難な場合がある。欠損値は, 結果または 1 つ以上の共変量のどちらか, あるいは通常は両方で発生する。結果に欠損値が生じる理由はたくさんある。患者は試験への参加を中止したり, さらなるデータ収集への同意を撤回したり, 追跡できなく

なる場合がある。これらのいずれも, 治療の割り当て, 特定の (予後に関わる) 要因, または特定の健康アウトカムの経験に関連している可能性がある¹⁰¹⁾。ベースライン変数においても欠損値が生じる可能性があり, その結果, 試験を実施するために必要なデータが部分的にしか記録されていない場合がある。医学研究において欠損データは広く見られるものの, それらの報告や解析における取扱いは不十分である¹⁰²⁻¹¹⁰⁾。

多くの臨床試験担当者は, アウトカムデータが欠損した患者を除外している。ランダム化された参加者が除外されると, 解析は厳密には ITT 解析ではなくなる。ほとんどのランダム化試験には, いくつかの欠損がある。臨床試験実施者は, 最終的なアウトカムデータが欠損した参加者を除外するか, 欠損したアウトカムデータを代入するか, 反復測定データに線形混合モデルを当てはめるようなモデルベースのアプローチを用いるかのいずれかを効果的に選択しなければならない⁸²⁾。完全症例 (complete case) (または利用可能症例 (available case)) 解析には, 結果が判明している参加者のみが含まれる。アウトカムの欠損が少なければ問題にはならないが, 多くの試験ではランダム化された患者の 10% 以上はアウトカムが欠損している¹⁰²⁻¹⁰⁹⁾。このようなよくある状況は, サンプルサイズを小さくすることで統計的検出力を失うことになり, 追跡不能になったことが参加者の治療に対する反応に関連している場合は, バイアスが生じる可能性がある。脱落の頻度または原因が介入群間で異なる場合は, 懸念されるべきである。

アウトカムが欠損している参加者も, アウトカムを代入する (すなわち, 収集された他の情報から結果を推定する) か, モデルに基づくアプローチを使用すれば, 解析に含めることができる。欠損データの値を代入することで, ITT 解析に適合する可能性があるが, 強い仮定が必要であり, それを正当化することは困難な場合がある。単純な代入法は魅力的であるが, 欠損データによってもたらされる不確実性を考慮できず, 無効な推論 (例えば, 治療効果の推定標準誤差が小さすぎる) につながる可能性があるため, 使用は推奨されない¹¹¹⁾。反復測定データ中に欠損データがあるランダム化試験の場合, missing-at-random の仮定の下で有効な最終時点の治療効果を推定するために, 線形混合モデルの適合の

ようなモデルベースのアプローチが使用できる。モデルは、ランダム化後の（限られた）時点数で、時間とランダム化群およびそれらの交互作用の固定効果を含むことによって適合される⁸²⁾。

もう1つのアプローチは、「last observation carried forward (LOCF)」として知られるもので、この場合、欠損した最終的なアウトカム変数の値は、参加者が追跡不能になる前の最後の既知の値で置き換えられる。この方法は単純で魅力的に見えるかもしれないが、その基礎となる仮定はほとんどの場合成立しないため、この方法はバイアスをもたらし可能性があり、代入の不確実性を考慮していない。LOCFのアプローチは厳しく批判されている^{93, 94, 112)}。感度分析は、欠損データの仮定とその後解析によって試験結果がどの程度左右されるかを理解するために報告されるべきである（項目 21d）¹¹³⁾。感度解析の結果が主要解析の結果と一致している場合（例えば、主要解析では完全症例、感度解析では多重代入する）、欠損データの仮定と関連する方法が試験結果にほとんど影響を与えなかったと考えることができる¹¹⁴⁾。

どのようなデータが欠損しているかにかかわらず、そのようなデータをどのように解析し、報告するかは慎重に計画する必要がある。著者は、欠損データをどのように扱ったかについて、解析を再現できるよう十分詳細に記述する必要がある（原則；box 8）。

Box 8. 欠損データを扱うための分析的アプローチを報告するためのガイダンス (Hussain et al.¹¹⁵⁾ より引用)

方法

1. 治験の過程において、データの欠損を減らすために用いられた戦略があれば報告すること。
2. 最初のサンプルサイズの計算で欠損データ（項目 16a）を考慮したかどうか、及び/又はどのように考慮したかを報告し、これらの決定に対する正当な理由を報告すること。試験期間中にサンプルサイズが再評価された場合及び/又はその方法を報告する（項目 16b）。
3. すべてのアウトカムについて、主要解析の欠損データメカニズムに関する仮定とその選択の正

当性を報告する。多重代入法を使用した場合、以下の内容を報告する¹¹⁶⁾

- どのような変数が代入されたのか？
 - 正規分布でない変数や2値/カテゴリカル変数はどのように扱われたか？
 - 統計的相互作用が最終解析（項目 21a）に含まれている場合、それらは代入モデルにも含まれていたか？
 - 代入は個別に行ったか、ランダム化の群ごとに実施したか？
 - 代入したデータセットの数は？
 - 異なる代入データセットの結果はどのように組み合わせられたのか？
4. すべての転帰について、一次解析の欠損データ処理に用いた方法（完全症例、多重代入など）と、選択した方法の正当性を報告する。どの補助変数を収集し使用したかを含める。
 5. すべてのアウトカムについて、欠損データの機序に関する仮定（例えば、ランダムに欠損させる）と欠損データ感度分析に使用した方法、および選択した仮定と方法の正当性を報告する。
 6. 死亡またはその他の原因により切り捨てられたデータをどのように処理したかを、その方法の正当性（該当する場合）とともに報告する。

結果

1. 各群における欠損データの数と割合を報告する。
2. 各群におけるデータ欠損の理由を報告する。
3. 観測されたデータと欠損したデータの特徴を比較報告する。
4. すべてのアウトカムについて、欠損メカニズムに関する主要な仮定に基づく主要解析を報告する。
5. すべてのアウトカムについて欠損データ感度分析の結果を報告する。最低限、欠損データの感度分析の要約は主論文で報告し、完全な結果は補足資料で報告する。

結論

1. 欠損データが所見の解釈に与える影響について、内部妥当性と外部妥当性の両方を考慮して論じる。多重代入する場合、代入モデルに含まれる変数が、

欠損の仮定をもっともらしくしているかどうかを含める。

1-9. Item 21d

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 21d	-	原文: Methods for any additional analyses (eg, subgroup and sensitivity analyses), distinguishing prespecified from post hoc
		邦訳: 追加解析 (例: サブグループ解析や感度解析) の方法

1-9-1. Item 21d の記載例

「我々は、脱落または追跡不能となった参加者が喫煙に戻ったという仮定の影響を検討するために、事前に指定した感度分析を実施した。(1) 完全症例解析, (2) 喫煙の禁煙および削減データの欠損値を代入するための多重代入法, の2つの手法を用いた。多重代入法は、完全条件付き指定アプローチを使用して実施され、5つの代入データセットを作成した。結果はRubinの規則に従って統合された(補足資料2のeMethodsを参照)。他の事前に指定された感度分析では、ベースラインの参加者特性における不均衡の影響を検討した。具体的には、多重ロジスティック回帰モデルを使用して、12週および24週時点の時点有病率による禁煙のオッズ比と95% CIを推定した。標準化差の絶対値が0.1以上の特性を調整することで、分析の精度を向上させた。追加の事後解析を実施した。

- (1) 一般化線形混合モデルを使用し、サイトに対するランダム効果を導入することで、12週および24週時点の時点有病率による禁煙のオッズ比と95% CIを推定し、サイトによる潜在的なクラスタリングを検討した。
- (2) 12週時点(主要アウトカム)で自己申告の喫煙データを有する参加者のベースライン特性と、自己申告の喫煙データを有しない参加者のベースライン特性を比較した。統計解析にはSAS統計ソフトウェア(バージョン9.4, SAS Institute)を使用した¹¹⁷⁾。

「いくつかの事前に指定された感度分析が実施された。まず、主要アウトカムに対する欠損データの影響を評価するために、連鎖方程式による多重代入

法(MICE)が使用された。この代入モデルには、主要なITT解析に含まれるすべての変数、各時点での副次的アウトカム、および主要アウトカムの欠損に関連するベースライン変数が含まれていた。20個の代入データセットが生成されRubinの規則に従って統合された。その後、代入データを使用して主要解析モデルが再実行された。主要アウトカムに対する効果修飾を評価するために、事前に以下の探索的解析を指定した: ベースラインの高血圧、ベースラインのミニメンタルステート検査(MMSE)、ベースラインの年齢、アルツハイマー病の診断からの経過時間、ベースラインの脳容積、および収縮期血圧の変化。事後解析も実施され、主要アウトカムに関して、MRIスキャナーのモダリティに基づいて集約データと非集約データの違いを調査した¹¹⁸⁾。

「主要アウトカムを検討するために、4つの感度解析を実施した。分娩前の7日間で抗生物質を投与されていない女性に限定し、事前投与を受けた女性を含むことで予防効果のマスキングが起きているかどうかを評価するため; 分娩後24時間以内に試験介入以外の抗生物質を処方された女性を除外し、これにより介入投与時に既に感染していた可能性のある女性を除外するため; 主要アウトカムが分娩後6~10週の間に得られた女性に限定し、後期のデータ提出によるアウトカムの過大報告や、前期のデータ提出によるアウトカムの過小報告によるバイアスを排除するため; および施設をランダム効果として含めるため実施された。サブグループ解析の計画はされていないが、出生方法(鉗子分娩または吸引分娩)に基づいて事後サブグループの主要アウトカムの解析を行った。この事後サブグループ解析のRRの推定値には、より厳密な99% CIが示されている¹¹⁹⁾。」

「主要アウトカムに関する事前計画されたサブグループ解析が実施され、ベースラインの不安、うつ病、およびオピオイド使用との相互作用を検討するために、それぞれの中央値を基準として定義した。また、主要アウトカムに関する事前指定された感度分析は、プロセス評価インタビューに含まれた参加者を除外し、死亡の偏りを調整し、ベースラインの疼痛障害で分割して実施された。多重比較による第一種の過誤の可能性があるため、副次的エンドポイントの解析結果は探索的に解釈する必要がある。統

計解析は Stata バージョン 16.1 (StataCorp) を使用して実施した¹²⁰⁾。」

1-9-2. Item 21d の解説

感度解析は、主要結果の堅牢性を検証するための重要な補足分析となり得る。これにより、データ、手法、モデルに関する一連の異なる仮定のもとで、主要の解析結果がどの程度安定しているかを評価できる。感度解析の結果が主要アウトカムと一致する場合、試験実施者は、主要解析の仮定が結果にほとんど影響を及ぼしていないことを確認できるため、試験結果の信頼性が高まる。Morris らは感度解析を適切に実施するための体系的なアプローチを提示しており、試験実施者に対して3つの質問を提示している。提案された感度解析は、主要解析と同じ疑問に答えているか；提案された感度解析は、主要解析と異なる結果を示す可能性があるか；および結果が異なる場合、どちらの結果を信じるべきかについて不確実性はあるかを確認するためのものであった^{113, 121)}。

サブグループ解析は、広く実施され報告されている追加解析の一つである¹²²⁻¹²⁵⁾。ここでは、補完的なサブグループ（例：高齢者と若年者）間で治療効果に差があるかどうかの証拠を探す解析に焦点を当てている。この比較は「交互作用の検定 (test of interaction)」として知られている¹²⁶⁾。年齢、性別、人種、民族性などの要因に関するサブグループ間の差の主張を対象とした実証解析では、選択的報告、不適切な統計的裏付け、独立した検証の欠如が頻繁に見られることが示唆されている¹²⁷⁻¹²⁹⁾。

一般的だが誤解を招きやすい方法の一つに、各群の治療効果について個別に *P* 値を比較することが挙げられる。連続変数をカテゴリー化してサブグループを作成することは、理解しやすく、伝えやすいと考えられるため、よく行われるが、この手法には重大な制限がある。連続変数を恣意的に選択したカットオフポイントで離散的なサブグループに分割することで、臨床的・生物学的妥当性を欠き、情報が失われ、統計的検出力が低下する¹³⁰⁾。統計的有意性を達成することを目的としてカットオフポイントを選択することは避けなければならない。一方のサブグループでは有意で、もう一方では有意ではなかった場合、それを根拠にサブグループ効果（交互

作用）が存在すると結論づけるのは誤りである。サブグループの定義や選定理由は明確にすべきであり、それが試験実施計画書や統計解析計画の中で事前に指定されたものなのか、事後的に実施されたものなのかを明確にしなければならない。サブグループ解析は、誤った結論を導くリスクが高いため、実施が推奨されないことが多い。特に事後的なサブグループ解析（データを見た後に実施される解析）は、後続の研究で確認される可能性が低く、信頼性は高くないことがほとんどである。

より有力で代替的な手法として、連続変数（例：年齢）と治療効果の交互作用を評価する際にカットオフポイントの指定を回避する方法がある。それは、回帰モデルを適用し、推定された治療効果を変数のレベルによってどのように変化するかを視覚的に示すことである¹³¹⁾。

これらの解析はより複雑であり、変数と治療効果の関係（線形または非線形）を捉えるためにモデルの仮定を必要とする。そのため、治療変数との交互作用を探るために使用した統計的手法を明確に説明しなければならない。

1-10. Item 24a

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 24a	-	原文： Intervention and comparator as they were actually administered (eg, where appropriate, who delivered the intervention/comparator, whether participants adhered, whether they were delivered as intended (fidelity))
		邦訳： 実際に実施された介入と比較対象（例：適切な場合、誰が介入／比較対象を実施したか、参加者が遵守したか、意図したとおりに実施されたか（忠実度：どれほど試験実施計画書を遵守できたか））

1-10-1. Item 24a の記載例

「この研究では、患者をランダムに P2Y12 阻害薬単独療法群（3ヶ月間アスピリンと P2Y12 阻害薬を併用し、その後は P2Y12 阻害薬のみ投与）と DAPT 群（アスピリンと P2Y12 阻害薬を少なくとも 12ヶ月間併用）に 1:1 の比率で割り付けた。試験実施計画書の遵守率は、P2Y12 阻害薬単独療法群

表 8 よい報告の例：治療群が受けた介入

	ベストプラクティス アドバイス (n=174)	注射および ベストプラクティス アドバイス (n=178)	漸増運動 (n=174)	注射および 漸増運動 (n=182)
注射を受けた	—	168 (94)	—	171 (94)
理由があり、注射を受けられなかった	—	10 (6)	—	11 (6)
追加で注射を受けた	—	0	—	2 (1)
運動療法を受けた	162 (93)	162 (91)	138 (79)	139 (76)
運動療法を部分的に受けた	—	—	29 (17)	33 (18)
セッションの中央値 (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)	4 (3-6)	4 (3-5)
セッション 1 を完了した	162 (93)	162 (91)	167 (96)	172 (95)
セッション 2 を完了した	—	—	161 (93)	160 (88)
追加のセッションを受けた参加者	3 (2)	5 (3)	3 (2)	2 (1)

データは、特に断りがない限り、数 (%) または参加者数を示している。Hopewell ら (2021)¹³³⁾ より改変。IQR= 四分位範囲。

で 79.3%, DAPT 群で 95.2% であった。P2Y12 阻害薬の使用率は両群で同程度であり、P2Y12 阻害薬単独療法群では 6 ヶ月時点で 96.4%, 12 ヶ月時点で 95.0%, DAPT 群では 6 ヶ月時点で 98.1%, 12 ヶ月時点で 96.6% であった。アスピリンの中央値は、P2Y12 阻害薬単独療法群が 96 日 (四分位範囲 88~118 日), DAPT 群が 365 日 (四分位範囲 363~365 日) であった。3 ヶ月以降にアスピリンを継続していた割合は、P2Y12 阻害薬単独療法群が 6 ヶ月時点で 14.4%, 12 ヶ月時点で 8.9% であった¹³²⁾。

ほとんどの参加者は割り当てられた治療を受けた (表 8)。各介入群において、注射、漸増運動、ベストプラクティスアドバイスの介入方法、種類、内容に関して、高い試験実施計画書の遵守率が達成された。コルチコステロイド注射は、53 名の理学療法士によって 329 名 (97%) の参加者に実施され、3 名の医師によって 10 名 (3%) の参加者に実施された。漸増運動は、104 名の理学療法士が 339 名の参加者に実施した。ベストプラクティスアドバイスは、83 名の理学療法士が 324 名の参加者に実施した。試験期間中、人員配置の問題により 2 名の理学療法士が群を変更し、両方の介入をおこなった。漸増運動またはベストプラクティスアドバイスを受けた参加者と、コルチコステロイド注射と併用して介入を受けた参加者の間に参加率の違いは見られなかった (表 8)¹³³⁾。

1-10-2. Item 24a の解説

この新しい項目は、ランダム化試験における介

入および比較対象に関する不十分な報告に対応するため、CONSORT 2025 チェックリストに加えられた^{56, 134-138)}。例えば、減量手術を評価した 102 件のランダム化試験のレビューで介入を実施したと報告したのはわずか 14% であった¹³⁹⁾。インパクトファクターの高い医学雑誌に掲載された、主要な 6 つの慢性疾患に関する 192 件のランダム化試験のレビューでは、薬剤の遵守率が報告されたのは全体の 3 分の 1 に過ぎなかった¹⁴⁰⁾。インパクトファクターの高い医学誌に掲載された 100 件のランダム化試験の報告レビューでは、長期介入を評価した試験のうち適切に治療開始および完了を報告していたのは 11%, 短期介入を評価した試験では 38% であった¹⁴¹⁾。111 件のランダム化試験報告のレビューでは、遵守率を報告していたのはわずか 46% であった¹⁴²⁾。インパクトファクターの高い雑誌に掲載された 94 件のプラセボ / 偽治療対照ランダム化試験のレビューでは、実際の遵守率や忠実度を報告したのは 54% に過ぎなかった¹³⁸⁾。

試験実施計画書に記載された介入 / 比較対象と、実際に実施された介入 / 比較対象との間には、ギャップがあることが多い。このギャップは、実施者が試験実施計画書に従って介入 / 対照群を実施する程度 (忠実度) の低さ、および治療への遵守の低さ (参加者が医療提供者の指示に従う程度 [例: 薬の服用, プラセボの摂取, 行動の変更, 運動の実施など]) に関連している可能性がある^{141, 143)}。このギャップは、特に複雑な介入において、臨床現場での介入 / 比較対象の実施に予想される多様性とも関

連している可能性がある。

計画された介入 / 比較対象と実施された介入 / 比較対象との間のギャップは、試験がどのように計画されたかにも左右される。説明的試験では、理想的な状況下で治療効果を推定することが目的である。介入 / 比較対象は通常高度に標準化されており、介入への忠実性と遵守を綿密にモニタリングし、それらを高める戦略をとる。初期段階の臨床試験や説明的臨床試験において、忠実性とアドヒアランスを最大化するための集中的な努力は、現実の状況下では再現できない非現実的で膨れ上がった治療効果の推定につながる可能性がある^{144, 145)}。このモニタリングの結果を報告することは、読者が研究結果を解釈できるようにするために不可欠である。

一方で、プラグマティック試験は臨床状態における治療効果の判定を目的としている。介入と対照群は通常、非常に柔軟性が高く、忠実度や遵守度の測定は妨げられず、それらを維持または改善するための戦略は採用されない。

読者が試験結果を正確に解釈できるようにするためには、介入 / 比較対象が実際にどのように実施されたかを報告することが極めて重要である。例えば、症候性頸動脈狭窄症患者に対する内膜剥離術と内科的管理を比較した大規模な国際ランダム化試験において、転帰に影響する外科的処置を受けるまでの遅延に重要な差があった¹⁴⁶⁾。

著者は、実際に介入 / 比較対象を実施した人（人数と専門性）、介入 / 比較対象がどのように実施されたか、実際に何が実施されたか、参加者の治療へのアドヒアランス、医療提供者の介入 / 比較対象の試験実施計画書への忠実性について、適切な場合は

詳細を提供すべきである。フィデリティとアドヒアランスの報告は複雑で、介入やコンパレータの種類（単発、短期反復、長期反復など）によって異なる。試験実施計画書に対する様々な逸脱が起こりうる。参加者は介入 / 比較対照を開始したが、特定の期間後に介入 / 比較対照を永久的かつ完全に中止したり、一時的に中止したり、投与量を減らしたり、スケジュールを変更したりする可能性がある。

より詳細な情報は、TIDieR¹⁴⁷⁾ および CONSORT extension for non-pharmacological treatments⁴⁸⁾（項目13）に掲載されている。

1-11. Item 24b

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 24b	-	原文: Concomitant care received during the trial for each group
		邦訳: 各群で試験期間中に受けた併用療法

1-11-1. Item 24b の記載例

「治験責任医師は、COVID-19 に対する現在の標準治療を提供できる病院に研究への参加を呼びかけた。標準治療の最低条件には、点滴、酸素補給、定期的な臨床検査、SARS-CoV-2 検査、血行動態モニタリング、集中治療、および併用薬の投与が可能であることが含まれた。」

「90 例（60%）がランダム化前に薬物治療を併用していた。このうち 52 例（35%）が抗ウイルス治療を受けた。[表 9] 抗ウイルス薬、抗生物質、全身性グルココルチコイド療法などの併用治療は、両

表 9 良好な報告の例：意図した治療集団の患者におけるランダム化後の治療

	標準治療 + ヒドロキシクロキシン (n=75)	標準治療 (n=75)	合計 (n=150)
抗ウイルス薬	47 (63)	48 (64)	95 (63)
アルビドール	37 (49)	33 (44)	70 (47)
ピラゾール	13 (17)	15 (20)	28 (19)
ロピナビル・リトナビル	13 (17)	12 (16)	25 (17)
オセルタミビル	8 (11)	9 (12)	17 (11)
エンテカビル	1 (1)	1 (1)	2 (1)
抗生物質	32 (43)	27 (36)	59 (39)
全身性グルココルチコイド治療	6 (8)	4 (5)	10 (7)

データは数 (%) で示している。Tang ら¹⁴⁸⁾ より改変。

群で同様であった。[表 9]¹⁴⁸⁾

1-11-2. Item 24b の解説

併用療法とは、試験期間中に参加者が介入に加えて受けた追加の治療、介入、または薬剤のことを指す。関連する併用療法とは、試験結果に影響を与える可能性のある介入を指す。透明性を保ちこの情報を報告することは、読者が試験の実施背景を理解し、併用療法が試験結果に与える潜在的な影響を評価できるようにするために不可欠である。特に、介入と比較対象の間で併用療法の実施に偏りがある場合、その影響を考慮しなければならない¹⁴⁹⁾。これは、試験が完全に盲検化されていない場合に特に重要である¹⁵⁰⁾。また、この情報は意図した介入からの逸脱によるバイアスのリスクを評価する上で特に重要である。これは、コクランが開発したバイアスリスク評価ツールの主要な領域の 1 つである^{151, 152)}。

それにもかかわらず、この情報の報告は不十分である。2011 年から 2021 年にかけて 5 つの主要な医学雑誌に掲載された 164 件の心血管系臨床試験のレビューによると、併用療法の報告が不適切だった試験は 71% にのぼり、報告が不十分な試験ほど治療効果の推定値が大きい傾向にあることが示唆された^{153, 154)}。2018 年から 2020 年にかけて主要な医学雑誌に掲載された 109 件のリウマチ学関連の試験の評価では、ランダム化試験 57% がベースライン時点での併用薬を使用していた患者数を報告していたものの、累積または平均曝露データを報告していた試験はわずか 5% であった¹⁵⁵⁾。

各群で関連する様々な併用療法を受けた参加者の数と割合、また関連する場合には、各群の試験期間中に受けた各併用療法の累積または平均を報告すべきである。

2. 改訂された項目

2-1. Item 3

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 3	Item 24	原文: Where the trial protocol and statistical analysis plan can be accessed
		邦訳: 試験実施計画書および統計解析計画書にアクセスできる場所

2-1-1. Item 3 の記載例

試験実施計画書および統計解析計画書の全文は、補足資料を参照¹⁵⁶⁾。本論文および補足資料はオープンアクセスである。

2-1-2. Item 3 の解説

ランダム化試験の方法、例えば主要アウトカム(項目 14)を事前に規定するため、完全な試験実施計画書(試験内の特定の手技の手順書ではなく、例えば介入に関するものなど)は重要である。試験実施計画書の存在は、試験の結果を解釈し、その実施を促し、再現性とバイアスリスクの評価を容易にするための重要な情報を提供する。また、試験実施計画書は試験方法の事後的変更や選択的な結果報告の可能性を制限するのに役立つ(項目 10)¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾。ランダム化試験の試験実施計画書で取り組むべき重要な要素は、SPIRIT 2025 声明に記載されている¹⁶⁰⁾。

試験実施計画書には統計解析計画書全文を含めるか、または主な原則を概説する項を含めるが、統計解析計画書の全文は別のより詳細な文書として参照・報告する。統計解析計画書には通常、主要アウトカムおよび全ての副次的アウトカムのデータ解析計画など、臨床試験のいくつかの側面に関する詳細が含まれる。統計解析計画書に含めるべき事項の詳細は、別の場所で見ることができる¹⁶¹⁾。

試験実施計画書は、参加者の割り付けとデータ収集の前に、試験運営委員会の署名を得るべきである。同様に、完全な統計解析計画は、データセットが解析のためにクローズされる前に、試験運営委員会の署名を得るべきである。こうすることで、その後の変更について透明性のある文書化が可能となる。多くの臨床試験において、試験実施計画書と統計解析計画の変更は、正当な理由(例: 予期していなかった課題や新たな証拠への対応など)により、試験開始後に行われることがある。このような場合、試験実施計画書と統計解析計画の各改訂版には、変更内容、その理由、および変更時期を記載すべきである。

試験実施計画書と完全な統計解析計画(該当する場合)を、関心のある読者がアクセスできるようにするために、著者が考慮すべきオプションがいくつかある。試験実施計画書と完全な統計解析計画(およびそれらの改訂版)は、Open Science Framework のようなリポジトリに保存することができる。この

リポジトリは、すべての読者が無料で利用およびアクセス可能である。開放性と易利用性はオープンサイエンスの中核的要素である（オープンサイエンスの項を参照）。試験実施計画書と統計解析計画書は、Trials や BMJ Open などのジャーナルに掲載することもできる。オープンアクセスでの公開は、患者や一般市民を含むすべての読者がその文書にアクセスできることを保証する。試験登録（項目 2）は、臨床試験登録（<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>）の一部として、試験実施計画書の詳細が最低限入手可能であることを保証するものであるが、臨床試験登録記録には、主要な試験実施計画書の問題や統計解析について、あいまいな点が多く残ることが多い。より詳細な試験実施計画書はほとんどの臨床試験登録に掲載される。

理想的には、著者は参加者の割り付けとデータ収集の前に、治験運営委員会が署名した試験実施計画書にアクセスし、その後の変更にはその根拠と時期を示すべきである。

完成した臨床試験報告書を提出する際、試験著者は試験実施計画書を補足文書として添付するか、その URL を提供することができる。このような文書は査読を容易にし、報告バイアスの特定に役立つ。

2-2. Item 10

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 10	Item 3b	原文: Important changes to the trial after it commenced, including any outcomes or analyses that were not prespecified, with reason 邦訳: 試験開始後の重要な変更（事前に規定されていないアウトカムや解析を含む）

2-2-1. Item 10 の記載例

「当初の主要アウトカムは全死因死亡率であったが、盲検化された解析中に、データ・安全性モニタリング委員会は、全死因死亡率が予測よりも低く、当初計画されたサンプルサイズと検出力では試験を完了できないと指摘した。そこで、治験運営委員会は、全死亡（当初の主要エンドポイント）と全死亡または心血管系入院（最初に規定された副次的エンドポイント）の二重エンドポイントを採用すること

を決定した¹⁶²⁾。」

「公表された試験実施計画書の論文に記載されているように、主要アウトカム指標である患者指向性湿疹測定法（POEM）の臨床的に重要な最小差に関する新たな情報に応じて、サンプルサイズを修正するために試験実施計画書の修正が行われた。当初のサンプルサイズでは、最小臨床的重要差の POEM スコアを 3 としていたが、これは中等度または重度の湿疹を有する患者を対象に二次医療で実施された研究に基づくものであった。しかし、新たな証拠により、POEM スコアの 2.1~2.9 の変化は測定誤差を超える可能性が高い変化であることが示唆された。そのため、POEM スコアの群間差を 2.5 ポイント検出することを目標に、各試験の目標サンプルサイズを 200 から 303 に変更する試験実施計画書の修正が行われた¹⁶³⁾。」

2-2-2. Item 10 の解説

ランダム化試験の試験実施計画書は、計画、実施、報告、評価の基盤となるもので、試験の実施方法を詳細に規定している。試験中に起こりうるあらゆる状況の変化を予測することは不可能であるため、当初の試験実施計画書から逸脱することもありうる。そのため、試験開始後に方法に重要な変更が加えられる試験もある。最初の試験実施計画書からの逸脱には多くの理由がある。例えば、他の試験から入手できるようになった外部情報、内部での財政的困難、予想された募集率よりも低い募集率などによる変更が考えられる。試験によっては、独立したデータモニタリング委員会（data monitoring committee）が、非盲検化されたデータを確認した上でプロトコル変更を推奨する権限を付与される場合がある。異なる時期（例えば、盲検化解除の前または後）に行われた変更は、異なるバイアスのリスクと関連する可能性があるため、著者は試験実施計画書変更の性質と時期を報告すべきである。

著者は、試験開始後の主な変更をすべて報告し、変更の理由と発生時期を示すべきである¹⁶⁴⁾。このような変更は、ランダム化比率、適格基準、介入、アウトカム、解析方法、追跡期間などの試験方法に影響を与えるだけでなく、データの質が低い試験施設を除外するなど、試験実施に影響を与えるかもしれない¹⁶⁵⁾。

一部の試験は、正式な適応計画で設定されており、結論の妥当性を損なうことなく、進行中の試験にあらかじめ計画された変更を加えることができる¹⁶⁶⁾。従って、事前に計画された変更と、同様に発生する可能性のある計画外の変更とを区別することが不可欠である。このような適応試験デザインの変更は、通常、標本サイズと治療群数に対するものであり、従来の非適応並行群間比較試験で可能であったよりも、より迅速に、より効率的に資源を使用して決定を下すことができる。正式な適応計画による試験を報告するための具体的なガイダンスが作成されている¹⁶⁶⁾。

ほとんどの臨床試験は複数のアウトカムを記録しており、選択されたサブセットについてのみ結果が報告されるリスクがある。有益性と有害性の両方について、完全に定義された主要アウトカムと副次的アウトカムを事前に規定し、報告すること（項目14）で、そのようなリスクはなくなるはずである。しかし、状況によっては、アウトカムの評価方法の変更、主要アウトカムと副次的アウトカムの指定の変更、あるいは上記の例のように別のアウトカムへの変更が必要となる試験もある。例えば、他の試験やシステマティックレビューから、主要アウトカムの時点が適切でないことを示唆する外部エビデンスがある場合や、募集や試験全体のイベント発生率が予想より低い場合がある¹⁶²⁾。非盲検化データに基づいてエンドポイントを変更することは、はるかに問題が多いが、適応試験デザインにおいて明示的に規定される場合がある¹⁶⁶⁾。

その変更が試験計画の明確な一部であるにせよ、状況の変化に対応したものであるにせよ、読者が結果を解釈しやすくするために、完全に報告され、変更の理由が説明されることが不可欠である。しかし、このような情報は必ずしも報告されていない。102件のランダム化試験の試験実施計画書と出版物を比較したところ、62%の試験報告書に、試験実施計画書と比較して変更された、導入された、または省略された主要アウトカムが少なくとも1つあった¹⁶⁷⁾。Canadian Institutes of Health Researchの助成を受けた48試験のコホートのうち40%では、主要アウトカムも試験実施計画書や出版物によって異なっていた¹⁶⁸⁾。その後発表された150の臨床試験報告書の中で、試験実施計画書からの変更について言及した

ものではなく、説明したものもなかった。他の研究でも、経験的研究の系統的レビューで、試験登録や試験実施計画書と公表された試験報告書を比較したところ、同様の結果が報告されている¹⁶⁹⁾。

2-3. Item 26

CONSORT 2025 No	CONSORT 2010 No	内容
Item 26	Item 16	原文: Items for each primary and secondary outcome
		邦訳: 主要アウトカムと副次的アウトカムの各項目

各主要アウトカムおよび副次的アウトカムについて、群ごとに：

- 分析に組み入れた参加者数
- 結果時点においてデータが入手可能な参加者数。
- 各群の結果、推定効果量およびその精度（95% CI など）。
- 2値アウトカムについては、絶対的効果量と相対的効果量の両方を提示する。

2-3-1. Item 26 の記載例

「すべての主要解析はITT原則に基づき、治療割り付けの遵守に関係なく、ランダムに割り付けられた群の参加者を解析した¹⁷⁰⁾。」

2-3-2. Item 26 の解説

主要アウトカムと副次的アウトカムのそれぞれについて、各群に含まれる参加者数は解析の必須要素である。フロー図（項目22a）には、主要転帰の解析に含まれる参加者数を示すべきであるが、データが利用可能な参加者数は、異なる転帰や異なる時点で異なることが多い。

欠損データは、各治療群に異なるタイプの参加者が含まれることにより、潜在的なバイアスをもたらす可能性がある。また、情報の喪失により、治療群間の差が存在する場合の検出力を低下させ（項目21c）、試験結果の一般化可能性を低下させる可能性がある¹¹⁵⁾。したがって、各主要アウトカムおよび副次的アウトカムについて、また各時点でデータが入手可能な参加者数を報告することが重要である。可能であれば、データが得られなかった理由を

表 11 良好な報告の例

各試験群の要約結果(2値アウトカム)。治療群ごとの腕の症状およびリンパ浮腫の副次的アウトカム。特に断りがない限り、データは数(%)で示している。

アウトカム	標準治療	運動療法	調整オッズ比(95% CI)
急性および慢性の術後痛			
中等度から重度の痛み(6週間)	46/150 (31)	28/153 (18)	1.90 (1.02 to 3.52)
中等度から重度の痛み(6ヶ月)	30/133 (23)	25/145 (17)	1.42 (0.72 to 2.84)
中等度から重度の痛み(12ヶ月)	43/139 (31)	22/135 (16)	2.41 (1.24 to 4.70)
神経障害性疼痛(DN4陽性)			
6週間	21/150 (14)	24/153 (16)	0.73 (0.22 to 2.45)
6ヶ月	29/133 (22)	26/145 (18)	1.64 (0.63 to 4.23)
12ヶ月	32/139 (23)	22/135 (16)	1.29 (0.45 to 3.69)
リンパ浮腫(LBCQ)			
6週間	20/150 (13)	22/153 (14)	1.07 (0.52 to 2.24)
6ヶ月	32/133 (24)	29/145 (20)	0.82 (0.43 to 1.56)
12ヶ月	36/139 (26)	33/135 (24)	1.17 (0.62 to 2.23)

表 12 良好な報告の例

各試験群の要約結果(連続アウトカム)。治療群ごとの腕・肩・手の障害(DASH)スコア。

	標準治療		運動療法		グループ間の差(95% CI)*	
	No	Mean (SD)	No	Mean (SD)	Unadjusted	Adjusted
6ヶ月, ITT	125	20.8 (20.1)	134	18.0 (17.1)	2.76 (− 1.79 to 7.31)	4.60 (0.30 to 8.90)
12ヶ月, ITT (主要アウトカム)	138	23.7 (22.9)	132	16.3 (17.6)	7.34 (2.44 to 12.23)	7.81 (3.17 to 12.44)

スコアは年齢、ベースラインDASH、乳房手術、腋窩手術、放射線治療、および化学療法を考慮して調整した。上肢機能の平均差は運動療法に有利な結果を示している。Bruceら¹⁷¹⁾より改変。

CI = 信頼区間、ITT = intention-to-treat、SD = 標準偏差。

* 治療群間の絶対平均差。

報告することも重要である。例えば、参加者がフォローアップの予約に出席しなかった場合や、参加者が死亡したためにデータが切り捨てられた場合などである¹¹⁵⁾。データの欠損の程度や原因は様々である。例えば、緩和ケアの臨床試験のシステマティックレビューでは、主要アウトカムデータの23%が得られなかったと推定されている。これは、4つのトップクラスの一般医学雑誌に掲載された臨床試験の最近のレビューと比較すると、アウトカムが欠損している参加者の割合の中央値は約9%であった¹⁰³⁾。

表11と表12に示すように、試験結果は本文よりも表で示した方がわかりやすいことが多い。各アウトカムについて、結果は各群のアウトカムの要約(例えば、イベントの有無と分母、または測定値の平均値と標準偏差を解析に含めた参加者数)と、エフェクトサイズとして知られる群間のコントラストで報告されるべきである。2値アウトカムでは、効果量はリスク比(相対リスク)、オッズ比、または

リスク差であり、生存時間データでは、それはハザード比または生存時間中央値の差であり、連続データでは、それは通常平均値の差である。

すべてのアウトカムについて、著者は推定された効果量の精度(不確実性)を示すCIを提供すべきである^{75, 172)}。95% CIが一般的だが、他の水準が用いられることもある。ほとんどのジャーナルはCIを使用することを義務づけているか、強く推奨している¹⁷³⁾。CIは、従来の統計的有意性を満たさない差に関連して特に価値があり、その結果、重要な臨床的差が否定されないことを示すことが多い。すべての診療科においてではないが、CIは近年著しく増加している¹⁷⁴⁾。よくある誤りは、治療効果ではなく、各群のアウトカムに対して別々のCIを提示することである¹⁷⁴⁾。CIに加えてP値を提示することもあるが、結果をP値のみで報告すべきではない^{175, 176)}。結果は、統計的に有意であり、興味深いと思われる解析結果だけでなく、計画されたすべての主要および副次的アウトカムについて、また各時

表 13 良好な報告の例：絶対的および相対的な効果量

主要アウトカム	早期投与 (%) (n=1344)	選択的遅延投与 (%) (n=1346)	リスク比 (95% CI)	リスク差 (95% CI)
「予定分娩日」における 死亡または酸素依存	31.9 (429)	38.2 (514)	0.84 (0.75 to 0.93)	− 6.3 (− 9.9 to − 2.7)

データは % (参加者の数) で示されている。特に断りがない限り、この形式を使用している。Sola ら¹⁸³⁾ より改変。「酸素依存または死亡のリスク」は 16% 減少 (95% CI: 25%~7%)。絶対的な差は -6.3% (95% CI: − 9.9% ~ − 2.7%)。早期投与を行うことで、推定 16 人の赤ちゃんのうち 1 人の死亡または長期酸素依存を防ぐことができる¹⁸³⁾。CI= 信頼区間。

点で報告されるべきである。研究内の選択的報告は、広範かつ深刻な問題である^{167, 177)}。

主要アウトカムが 2 値アウトカムである場合、相対的効果 (リスク比 (相対リスク) またはオッズ比) と絶対的効果 (リスク差) の両方を (CI とともに) 報告すべきである (表 13)。なぜなら、相対指標または絶対指標のいずれか一方だけでは、効果とその意味合いを完全に捉えることができないためである。

相対リスクと絶対リスクのどちらを好むかは異なるが、臨床医も一般人も相対リスクのみで効果を示すと、効果を過大評価する傾向がある¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾。リスク差の大きさは、未曝露群のベースラインリスクに依存し、そのリスクは集団によって異なる傾向があるため、相対リスクよりも他の集団への一般化可能性は低い。アウトカムが一般的な疾患では、相対リスクが単一に近くても、公衆衛生上臨床的に重要な違いを示すかもしれない。一方で、アウトカムがまれな場合の大きな相対リスクは、公衆衛生上それほど重要でないかもしれない (高リスクカテゴリーの個人にとっては重要かもしれないが)。2 値データと生存時間データの両方について、結果を「有益または有害な治療に必要な数」として表現することも有用である^{181, 182)}。

3. 削除された項目

CONSORT2010 のチェックリスト項目 21 「一般化可能性 (Generalisability)」は削除され、その内容は項目 20 「限界 (Limitations)」に統合された。よって、CONSORT2025 では項目 30 として再構成されている。

4. 考察

読者が信頼性と妥当性を判断したり、システマ

ティックレビューのための情報を抽出したりするためには、すべてのランダム化試験が、試験方法と所見について完全で透明性のある報告をしていることが重要である。この説明と解説の文書の目的は、著者が CONSORT 2025 を使用するのを支援し、適切な報告の例を示すとともに、試験の適切な報告の重要性を一般的に説明することである。CONSORT2025 は、査読者や編集者が原稿を評価する際の指針にもなる。実際、CONSORT 2025 のチェックリストを用いて、著者がこれらの項目について報告しているかどうかを評価することを査読者や編集者に推奨する。このような評価は、発表された臨床試験の明確性と透明性を向上させる可能性が高い^{184, 185)}。

CONSORT は、ランダム化試験の報告に含めるべき必須項目の最小限のセットであり、CONSORT 2025 声明、この説明と詳細化文書¹⁸⁶⁾、開発プロセスを記述した方法論文書の形で公表されている¹⁸⁷⁾。

CONSORT2025 の主な長所は、体系的で透明性の高い開発方法、(大規模な国際デルファイ調査を含む) 広範な主要関係者の参加、勧告を裏付ける経験的証拠の利用、出版された試験の最近の優れた報告例を含む詳細なガイダンスの利用可能性などである。また、CONSORT 2025 と SPIRIT 2025 を一緒に開発することは、両チェックリストを整合させ、試験実施計画書の作成から最終的な出版に至るまで、臨床試験のデザイン、実施、解析の報告において一貫したガイダンスをユーザーに提供する機会でもあった。

CONSORT2025 の課題は、他の報告ガイドラインと同様に、簡潔さと包括性の適切なバランスを達成することである。CONSORT2025 のチェックリストは、ランダム化試験の報告で最低限取り組むべき項目を規定することを意図しており、チェックリスト

はできるだけ短くするよう努めた。我々は、説明と詳細化論文の核となる内容を短い形式で盛り込んだ拡張チェックリスト (appendix 1) を作成した。この CONSORT 2025 の説明と詳細化論文は、その包括的な参考文献リストを含め、より詳細な内容や背景を求める人々のニーズを満たすものである。SPIRIT-CONSORT 合同ウェブサイト (<https://www.consort-spirit.org/>) は、研究者、研究研修生、雑誌編集者、査読者を対象とした追加リソースやトレーニング資料など、CONSORT と SPIRIT に関するより

詳細な情報を提供するために開設された。また、ランダム化試験の透明性のある報告の重要性や、エビデンスに基づく医療の提供における重要性を説明する、患者や一般市民向けのリソースも含まれている。

CONSORT 声明は改訂されていく文書であり、継続的な評価、改良、そして必要であれば変更というダイナミックなプロセスが必要である。新しいエビデンスや批判的なコメントが蓄積されれば、将来の更新の必要性を評価する。

参考文献 [REFERENCES]

1. Rangan A, Brealey SD, Keding A, Corbacho B, Northgraves M, *et al.*: Management of adults with primary frozen shoulder in secondary care (UK FROST): a multicentre, pragmatic, three-arm, superiority randomised clinical trial. *The Lancet* **396**(10256): 977–989, 2020.
2. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, Christensen H, Engelter ST, *et al.*: Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* **22**(2): 117–126, 2023.
3. Colavizza G, Hrynaskiewicz I, Staden I, Whitaker K, McGillivray B: The citation advantage of linking publications to research data. *PLoS One* **15**(4): e0230416, 2020.
4. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, *et al.*: Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *JAMA* **313**(16): 1657–1665, 2015.
5. Naudet F, Sakarovich C, Janiaud P, Cristea I, Fanelli D, *et al.*: Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine. *BMJ* **360**: k400, 2018.
6. Bergeat D, Lombard N, Gasmi A, Le Floch B, Naudet F: Data Sharing and Reanalyses Among Randomized Clinical Trials Published in Surgical Journals Before and After Adoption of a Data Availability and Reproducibility Policy. *JAMA Netw Open* **5**(6): e2215209, 2022.
7. Rowhani-Farid A, Grewal M, Solar S, Eghrari AO, Zhang AD, *et al.*: Clinical trial data sharing: a cross-sectional study of outcomes associated with two U.S. National Institutes of Health models. *Sci Data* **10**(1): 529, 2023.
8. Esmail LC, Kapp P, Assi R, Wood J, Regan G, *et al.*: Sharing of Individual Patient-Level Data by Trialists of Randomized Clinical Trials of Pharmacological Treatments for COVID-19. *JAMA* **329**(19): 1695–1697, 2023.
9. Ohmann C, Moher D, Siebert M, Motschall E, Naudet F: Status, use and impact of sharing individual participant data from clinical trials: a scoping review. *BMJ Open* **11**(8): e049228, 2021.
10. Ioannidis JPA: Hundreds of thousands of zombie randomised trials circulate among us. *Anaesthesia* **76**(4): 444–447, 2021.
11. Carlisle JB: False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to Anaesthesia. *Anaesthesia* **76**(4): 472–479, 2021.
12. Pellen C, Le Louarn A, Spurrier-Bernard G, Decullier E, Chrétien J-M, *et al.*: Ten (not so) simple rules for clinical trial data-sharing. *PLoS Comput Biol* **19**(3): e1010879, 2023.
13. Smith CT, Hopkins C, Sydes M, Woolfall K, Clarke M, *et al.*: Good practice principles for sharing individual participant data from publicly funded clinical trials. *Trials* **16**(Suppl 2): O1, 2015.
14. The White House: OSTP Issues Guidance to Make Federally Funded Research Freely Available Without Delay, 2022.
15. National Institutes of Health: Data Management and Sharing Policy, 2024.
16. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, *et al.*: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **24**(11): 1181–1195, 2023.
17. Institute of Medicine: Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, (2009)
18. Lenzer J: When is a point of view a conflict of interest? *BMJ* **355**: i6194, 2016.
19. 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* **356**: i6770, 2017.
20. El-Rayess H, Khamis AM, Haddad S, Ghaddara HA, Hakoum M, *et al.*: Assessing concordance of financial conflicts of interest disclosures with payments' databases: a systematic survey of the health literature. *J Clin Epidemiol* **127**: 19–28, 2020.

21. Rasmussen K, Schroll J, Gøtzsche PC, Lundh A: Under-reporting of conflicts of interest among trialists: a cross-sectional study. *J R Soc Med* **108**(3): 101–107, 2015.
22. Paskins Z, Bromley K, Lewis M, Hughes G, Hughes E, *et al.*: Clinical effectiveness of one ultrasound guided intra-articular corticosteroid and local anaesthetic injection in addition to advice and education for hip osteoarthritis (HIT trial): single blind, parallel group, three arm, randomised controlled trial. *BMJ* **377**: e068446, 2022.
23. Costa ML, Achten J, Ooms A, Png ME, Cook JA, *et al.*: Surgical fixation with K-wires versus casting in adults with fracture of distal radius: DRAFFT2 multicentre randomised clinical trial. *BMJ* **376**: e068041, 2022.
24. Edwardson CL, Biddle SJH, Clemes SA, Davies MJ, Dunstan DW, *et al.*: Effectiveness of an intervention for reducing sitting time and improving health in office workers: three arm cluster randomised controlled trial. *BMJ* **378**: e069288, 2022.
25. INSPIRATION-S Investigators: Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ* **376**: e068407, 2022.
26. Staley K: Exploring Impact: Public Involvement in NHS, Public Health and Social Care Research. INVOLVE, (2009)
27. 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.
28. National Institute for Health and Care Research: Briefing notes for researchers - public involvement in NHS, health and social care research, 2021.
29. 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.
30. 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.
31. NHMRC: Guidelines for Guidelines: Consumer involvement, 2018.
32. Staniszewska S, Brett J, Mockford C, Barber R: The GRIPP checklist: Strengthening the quality of patient and public involvement reporting in research. *Int J Technol Assess Health Care* **27**(4): 391–399, 2011.
33. 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* **358**: j3453, 2017.
34. NHMRC: Statement on consumer and community involvement in health and medical research. (2016)
35. CIHR-IRSC: Strategy for Patient-Oriented Research patient engagement framework, 2019.
36. Richards T, Godlee F: The BMJ’s own patient journey. *BMJ* **348**(jun10 4): g3726–g3726, 2014.
37. BMJ: Patient and public partnership
38. BMJ: New requirements for patient and public involvement statements in BMJ Open, 2018.
39. 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.
40. de Jongh A, Severwright A, Taylor J: Patient and public involvement statements in British journal of occupational therapy: An important step. *British Journal of Occupational Therapy* **84**(8): 459–460, 2021.
41. Davis S, Pinfold V, Catchpole J, Lovelock C, Senthil B, *et al.*: Reporting lived experience work. *Lancet Psychiatry* **11**(1): 8–9, 2024.
42. Research Involvement and Engagement: Preparing your manuscript
43. Gray R, Brasier C, Zirnsak T-M, Ng AH: Reporting of patient and public involvement and engagement (PPIE) in clinical trials published in nursing science journals: a descriptive study. *Res Involv Engagem* **7**(1): 88, 2021.
44. Patel VA, Shelswell J, Hillyard N, Pavitt S, Barber SK: A study of the reporting of patient and public involvement and engagement (PPIE) in orthodontic research. *J Orthod* **48**(1): 42–51, 2021.
45. Benizri N, Hallot S, Burns K, Goldfarb M: Patient and Family Representation in Randomized Clinical Trials Published in 3 Medical and Surgical Journals. *JAMA Netw Open* **5**(9): e2230858, 2022.
46. Vanderhout S, Nevins P, Nicholls SG, Macarthur C, Brehaut JC, *et al.*: Patient and public involvement in pragmatic trials: online survey of corresponding authors of published trials. *CMAJ Open* **11**(5): E826–E837, 2023.
47. Molyneux A: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet* **360**(9342): 1267–1274, 2002.
48. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P: CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* **167**(1): 40–47, 2017.
49. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P: Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: *Explanation and Elaboration*. *Ann Intern Med* **148**(4): 295–309, 2008.
50. Halm EA, Lee C, Chassin MR: Is Volume Related to Outcome in Health Care? A Systematic Review and Methodologic Critique of the Literature. *Ann Intern Med* **137**(6): 511–520, 2002.
51. Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, Montori VM, Cook DJ, *et al.*: Need for expertise based randomised controlled trials. *BMJ* **330**(7482): 88, 2005.
52. McGrath PD: Relation Between Operator and Hospital Volume and Outcomes Following Percutaneous Coronary Interventions in the Era of the Coronary Stent. *JAMA* **284**(24): 3139, 2000.
53. Hodgson DC, Zhang W, Zaslavsky AM, Fuchs CS, Wright WE, *et al.*: Relation of Hospital Volume to Colostomy Rates and Survival

- for Patients With Rectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **95**(10): 708–716, 2003.
54. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Hossain M, *et al.*: Relation of Surgical Volume to Outcome in Eight Common Operations. *Ann Surg* **230**(3): 414, 1999.
55. Urbach DR: Does it matter what a hospital is “high volume” for? Specificity of hospital volume-outcome associations for surgical procedures: analysis of administrative data. *Qual Saf Health Care* **13**(5): 379–383, 2004.
56. Jacquier I, Boutron I, Moher D, Roy C, Ravaud P: The Reporting of Randomized Clinical Trials Using a Surgical Intervention Is in Need of Immediate Improvement. *Ann Surg* **244**(5): 677–683, 2006.
57. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernandez CM, Silva JT, Munoz-Sanz A, *et al.*: Tuberculosis Prophylaxis With Levofloxacin in Liver Transplant Patients Is Associated With a High Incidence of Tenosynovitis: Safety Analysis of a Multicenter Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases* **60**(11): 1642–1649, 2015.
58. Mohraz M, Vahdat K, Ghamari S-H, Abbasi-Kangevari M, Ghasemi E, *et al.*: Efficacy and safety of an inactivated virus-particle vaccine for SARS-CoV-2, BIV1-CovIran: randomised, placebo controlled, double blind, multicentre, phase 3 clinical trial. *BMJ* e070464, 2023
59. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, *et al.*: CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ* e073725, 2023.
60. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, *et al.*: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* **141**(10): 781–788, 2004.
61. Qureshi R, Mayo-Wilson E, Li T: Harms in Systematic Reviews Paper 1: An introduction to research on harms. *J Clin Epidemiol* **143**: 186–196, 2022.
62. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, *et al.*: Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* **310**(13): 1353, 2013.
63. Junqueira DR, Phillips R, Zorzela L, Golder S, Loke Y, *et al.*: Time to improve the reporting of harms in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* **136**: 216–220, 2021.
64. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V: Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open* **9**(2): e024537, 2019.
65. Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, Hong H, Canner JK, *et al.*: Harms are assessed inconsistently and reported inadequately Part 2: nonsystematic adverse events. *J Clin Epidemiol* **113**: 11–19, 2019.
66. Bagul NB, Kirkham JJ: The Reporting of Harms in Randomized Controlled Trials of Hypertension Using the CONSORT Criteria for Harm Reporting. *Clin Exp Hypertens* **34**(8): 548–554, 2012.
67. Qureshi R, Mayo-Wilson E, Rittiphairoj T, McAdams-DeMarco M, Guallar E, *et al.*: Harms in Systematic Reviews Paper 2: Methods used to assess harms are neglected in systematic reviews of gabapentin. *J Clin Epidemiol* **143**: 212–223, 2022.
68. Qureshi R, Mayo-Wilson E, Rittiphairoj T, McAdams-DeMarco M, Guallar E, *et al.*: Harms in Systematic Reviews Paper 3: Given the same data sources, systematic reviews of gabapentin have different results for harms. *J Clin Epidemiol* **143**: 224–241, 2022.
69. Talbot JCC, Routledge PA: Detection of New Adverse Drug Reactions. 4th ed., Macmillan Reference Ltd., (1998)
70. Levit LA, Perez RP, Smith DC, Schilsky RL, Hayes DF, *et al.*: Streamlining Adverse Events Reporting in Oncology: An American Society of Clinical Oncology Research Statement. *Journal of Clinical Oncology* **36**(6): 617–623, 2018.
71. Horne AW, Tong S, Moakes CA, Middleton LJ, Duncan WC, *et al.*: Combination of gefitinib and methotrexate to treat tubal ectopic pregnancy (GEM3): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **401**(10377): 655–663, 2023.
72. Freeman D, Emsley R, Diamond R, Collett N, Bold E, *et al.*: Comparison of a theoretically driven cognitive therapy (the Feeling Safe Programme) with befriending for the treatment of persistent persecutory delusions: a parallel, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* **8**(8): 696–707, 2021.
73. Wilby MJ, Best A, Wood E, Burnside G, Bedson E, *et al.*: Surgical microdiscectomy versus transforaminal epidural steroid injection in patients with sciatica secondary to herniated lumbar disc (NERVES): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial and economic evaluation. *Lancet Rheumatol* **3**(5): e347–e356, 2021.
74. BiCARB study group: Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* **18**(1): 91, 2020
75. Lang TA, Secic M: How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia: American College of Physicians. 2nd ed., Philadelphia: American College of Physicians, (1997)
76. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ: Statistical guidelines for contributors to medical journals. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds. Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines. 2nd ed. *BMJ Books* 171–90, 2000.
77. Berry DA: Interim analyses in clinical trials: Classical vs. bayesian approaches. *Stat Med* **4**(4): 521–526, 1985.
78. Bray R, Hartley A, Wenkert D, Muehleman N, Natanegara F, *et al.*: Why are There not More Bayesian Clinical Trials? Ability to Interpret Bayesian and Conventional Statistics Among Medical Researchers. *Ther Innov Regul Sci* **57**(3): 426–435, 2023.
79. Fors M, González P: Current status of Bayesian clinical trials for oncology, 2020. *Contemp Clin Trials Commun* **20**: 100658, 2020.
80. Lee JJ, Chu CT: Bayesian clinical trials in action. *Stat Med* **31**(25): 2955–2972, 2012.

81. Kahan BC, Jairath V, Doré CJ, Morris TP: The risks and rewards of covariate adjustment in randomized trials: an assessment of 12 outcomes from 8 studies. *Trials* **15**(1): 139, 2014.
82. Sullivan TR, Morris TP, Kahan BC, Cuthbert AR, Yelland LN: Categorisation of continuous covariates for stratified randomisation: How should we adjust? *Stat Med* **43**(11): 2083–2095, 2024.
83. Kahan BC, Rushton H, Morris TP, Daniel RM: A comparison of methods to adjust for continuous covariates in the analysis of randomised trials. *BMC Med Res Methodol* **16**(1): 42, 2016.
84. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan A-W, Moher D, *et al.*: Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports. *JAMA* **328**(22): 2252, 2022.
85. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, *et al.*: Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA* **327**(15): 1456, 2022.
86. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, *et al.*: Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **397**(10278): 971–984, 2021.
87. André F, Hee Park Y, Kim S-B, Takano T, Im S-A, *et al.*: Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician’s choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* **401**(10390): 1773–1785, 2023.
88. Freeman J, Hendrie W, Jarrett L, Hawton A, Barton A, *et al.*: Assessment of a home-based standing frame programme in people with progressive multiple sclerosis (SUMS): a pragmatic, multi-centre, randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet Neurol* **18**(8): 736–747, 2019.
89. Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AWS, Burgi E, *et al.*: The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* **339**(sep07 1): b3244–b3244, 2009.
90. Chalmers I, Matthews R, Glasziou P, Boutron I, Armitage P: Trial analysis by treatment allocated or by treatment received? Origins of ‘the intention-to-treat principle’ to reduce allocation bias: Part 1. *J R Soc Med* **116**(10): 343–350, 2023.
91. Chalmers I, Matthews R, Glasziou P, Boutron I, Armitage P: Trial analysis by treatment allocated or by treatment received? Origins of ‘the intention-to-treat principle’ to reduce allocation bias: Part 2. *J R Soc Med* **116**(11): 386–394, 2023.
92. White IR, Horton NJ, Carpenter J, statistics r. i. m. a. s., Pocock SJ: Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. *BMJ* **342**(feb07 1): d40–d40, 2011.
93. Lachin JM: Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clinical Trials* **13**(2): 161–168, 2016.
94. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Hutton B, Fergusson DA: Have last-observation-carried-forward analyses caused us to favour more toxic dementia therapies over less toxic alternatives? A systematic review. *Open Med* **3**(2): e31–50, 2009.
95. White IR, Carpenter J, Horton NJ: Including all individuals is not enough: Lessons for intention-to-treat analysis. *Clinical Trials* **9**(4): 396–407, 2012.
96. Gaughran F, Stringer D, Wojewodka G, Landau S, Smith S, *et al.*: Effect of Vitamin D Supplementation on Outcomes in People With Early Psychosis. *JAMA Netw Open* **4**(12): e2140858, 2021.
97. Palmer AJR, Ayyar Gupta V, Fernquest S, Rombach I, Dutton SJ, *et al.*: Arthroscopic hip surgery compared with physiotherapy and activity modification for the treatment of symptomatic femoroacetabular impingement: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* **1185**, 2019.
98. Choudhry NK, Fifer S, Fontanet CP, Archer KR, Sears E, *et al.*: Effect of a Biopsychosocial Intervention or Postural Therapy on Disability and Health Care Spending Among Patients With Acute and Subacute Spine Pain. *JAMA* **328**(23): 2334, 2022.
99. Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, Metra M, Whellan DJ, *et al.*: Effect of Omecamtiv Mecarbil on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* **328**(3): 259, 2022.
100. Schlapbach LJ, Gibbons KS, Horton SB, Johnson K, Long DA, *et al.*: Effect of Nitric Oxide via Cardiopulmonary Bypass on Ventilator-Free Days in Young Children Undergoing Congenital Heart Disease Surgery. *JAMA* **328**(1): 38, 2022.
101. Akl EA, Shawwa K, Kahale LA, Agoritsas T, Brignardello-Petersen R, *et al.*: Reporting missing participant data in randomised trials: systematic survey of the methodological literature and a proposed guide. *BMJ Open* **5**(12): e008431, 2015.
102. Wood AM, White IR, Thompson SG: Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clinical Trials* **1**(4): 368–376, 2004.
103. Bell ML, Fiero M, Horton NJ, Hsu C-H: Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol* **14**(1): 118, 2014.
104. Ibrahim F, Tom BDM, Scott DL, Prevost AT: A systematic review of randomised controlled trials in rheumatoid arthritis: the reporting and handling of missing data in composite outcomes. *Trials* **17**(1): 272, 2016.
105. Joseph R, Sim J, Ogollah R, Lewis M: A systematic review finds variable use of the intention-to-treat principle in musculoskeletal randomized controlled trials with missing data. *J Clin Epidemiol* **68**(1): 15–24, 2015.
106. Kahale LA, Diab B, Khamis AM, Chang Y, Lopes LC, *et al.*: Potentially missing data are considerably more frequent than definitely missing data: a methodological survey of 638 randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* **106**: 18–31, 2019.
107. Kearney A, Rosala-Hallas A, Rainford N, Blazeby JM, Clarke M, *et al.*: Increased transparency was required when reporting imputation of primary outcome data in clinical trials. *J Clin Epidemiol* **146**: 60–67, 2022.

108. Khan NA, Torralba KD, Aslam F: Missing data in randomised controlled trials of rheumatoid arthritis drug therapy are substantial and handled inappropriately. *RMD Open* **7**(2): e001708, 2021.
109. Tan P-T, Cro S, Van Vogt E, Szigeti M, Cornelius VR: A review of the use of controlled multiple imputation in randomised controlled trials with missing outcome data. *BMC Med Res Methodol* **21**(1): 72, 2021.
110. Zhang Y, Flórez ID, Colunga Lozano LE, Aloweni FAB, Kennedy SA, *et al.*: A systematic survey on reporting and methods for handling missing participant data for continuous outcomes in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* **88**: 57–66, 2017.
111. Schafer JL: Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res* **8**(1): 3–15, 1999.
112. Kenward MG, Molenberghs G: Last Observation Carried Forward: A Crystal Ball? *J Biopharm Stat* **19**(5): 872–888, 2009.
113. Morris TP, Kahan BC, White IR: Choosing sensitivity analyses for randomised trials: principles. *BMC Med Res Methodol* **14**(1): 11, 2014.
114. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. *Food and Drug Administration* **5**: 2021.
115. Hussain JA, White IR, Johnson MJ, Byrne A, Preston NJ, *et al.*: Development of guidelines to reduce, handle and report missing data in palliative care trials: A multi-stakeholder modified nominal group technique. *Palliat Med* **36**(1): 59–70, 2022.
116. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, *et al.*: Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* **338**(jun29 1): b2393–b2393, 2009.
117. Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, *et al.*: Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation. *JAMA* **324**(18): 1844, 2020.
118. Kehoe PG, Turner N, Howden B, Jarutytė L, Clegg SL, *et al.*: Safety and efficacy of losartan for the reduction of brain atrophy in clinically diagnosed Alzheimer’s disease (the RADAR trial): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* **20**(11): 895–906, 2021.
119. Knight M, Chiochia V, Partlett C, Rivero-Arias O, Hua X, *et al.*: Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* **393**(10189): 2395–2403, 2019.
120. Sandhu HK, Booth K, Furlan AD, Shaw J, Carnes D, *et al.*: Reducing Opioid Use for Chronic Pain With a Group-Based Intervention. *JAMA* **329**(20): 1745–1756, 2023.
121. Parpia S, Morris TP, Phillips MR, Wykoff CC, Steel DH, *et al.*: Sensitivity analysis in clinical trials: three criteria for a valid sensitivity analysis. *Eye* **36**(11): 2073–2074, 2022.
122. Williamson SF, Grayling MJ, Mander AP, Noor NM, Savage JS, *et al.*: Subgroup analyses in randomized controlled trials frequently categorized continuous subgroup information. *J Clin Epidemiol* **150**: 72–79, 2022.
123. Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, *et al.*: The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* **342**(mar28 1): d1569–d1569, 2011.
124. Paratore C, Zichi C, Audisio M, Bungaro M, Caglio A, *et al.*: Subgroup analyses in randomized phase III trials of systemic treatments in patients with advanced solid tumours: a systematic review of trials published between 2017 and 2020. *ESMO Open* **7**(6): 100593, 2022.
125. Brand KJ, Hapfelmeier A, Haller B: A systematic review of subgroup analyses in randomised clinical trials in cardiovascular disease. *Clinical Trials* **18**(3): 351–360, 2021.
126. Brankovic M, Kardys I, Steyerberg EW, Lemeshow S, Markovic M, *et al.*: Understanding of interaction (subgroup) analysis in clinical trials. *Eur J Clin Invest* **49**(8): 2019.
127. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Steyerberg EW, Ioannidis JPA: Sex based subgroup differences in randomized controlled trials: empirical evidence from Cochrane meta-analyses. *BMJ* **i5826**, 2016.
128. Liu P, Ioannidis JPA, Ross JS, Dhruva SS, Luxkarayanagam AT, *et al.*: Age-treatment subgroup analyses in Cochrane intervention reviews: a meta-epidemiological study. *BMC Med* **17**(1): 188, 2019.
129. Liu P, Ross JS, Ioannidis JP, Dhruva SS, Vasiliou V, *et al.*: Prevalence and significance of race and ethnicity subgroup analyses in Cochrane intervention reviews. *Clinical Trials* **17**(2): 231–234, 2020.
130. Altman DG, Royston P: The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* **332**(7549): 1080.1, 2006.
131. Royston P, Sauerbrei W: A new approach to modelling interactions between treatment and continuous covariates in clinical trials by using fractional polynomials. *Stat Med* **23**(16): 2509–2525, 2004.
132. Hahn J-Y, Song Y Bin, Oh J-H, Chun WJ, Park YH, *et al.*: Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* **321**(24): 2428–2437, 2019.
133. Hopewell S, Keene DJ, Marian IR, Dritsaki M, Heine P, *et al.*: Progressive exercise compared with best practice advice, with or without corticosteroid injection, for the treatment of patients with rotator cuff disorders (GRASP): a multicentre, pragmatic, 2 × 2 factorial, randomised controlled trial. *The Lancet* **398**(10298): 416–428, 2021.
134. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S: What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* **336**(7659): 1472–1474, 2008.
135. Duff JM, Leather H, Walden EO, LaPlant KD, George TJ: Adequacy of Published Oncology Randomized Controlled Trials to Provide Therapeutic Details Needed for Clinical Application. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **102**(10): 702–705, 2010.
136. Schroter S, Glasziou P, Heneghan C: Quality of descriptions of treatments: a review of published randomised controlled trials. *BMJ*

Open 2(6): e001978, 2012.

137. Hoffmann TC, Erueti C, Glasziou PP: Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ* 347(sep10 1): f3755–f3755, 2013.
138. Webster RK, Howick J, Hoffmann T, Macdonald H, Collins GS, *et al.*: Inadequate description of placebo and sham controls in a systematic review of recent trials. *Eur J Clin Invest* 49(11): 2019.
139. Liu M, Chen J, Wu Q, Zhu W, Zhou X: Adherence to the CONSORT statement and extension for nonpharmacological treatments in randomized controlled trials of bariatric surgery: A systematic survey. *Obesity Reviews* 22(8): 2021.
140. Gossec L, Dougados M, Tubach F, Ravaud P: Reporting of Adherence to Medication in Recent Randomized Controlled Trials of 6 Chronic Diseases: A Systematic Literature Review. *Am J Med Sci* 334(4): 248–254, 2007.
141. Dodd S, White IR, Williamson P: Nonadherence to treatment protocol in published randomised controlled trials: a review. *Trials* 13(1): 84, 2012.
142. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, Viscoli CM, Kernan WN: Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clinical Trials* 11(2): 195–204, 2014.
143. Persch AC, Page SJ: Protocol Development, Treatment Fidelity, Adherence to Treatment, and Quality Control. *The American Journal of Occupational Therapy* 67(2): 146–153, 2013.
144. Beets MW, von Klinggraeff L, Burkart S, Jones A, Ioannidis JPA, *et al.*: Impact of risk of generalizability biases in adult obesity interventions: A meta-epidemiological review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 23(2): 2022.
145. Beets MW, Weaver RG, Ioannidis JPA, Geraci M, Brazendale K, *et al.*: Identification and evaluation of risk of generalizability biases in pilot versus efficacy/effectiveness trials: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 17(1): 19, 2020.
146. Rothwell PM: External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *The Lancet* 365(9453): 82–93, 2005.
147. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, *et al.*: Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 348(mar07 3): g1687–g1687, 2014.
148. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, *et al.*: Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* m1849, 2020.
149. Sackett DL: Clinician-trialist rounds: 5. Cointervention bias – how to diagnose it in their trial and prevent it in yours. *Clinical Trials* 8(4): 440–442, 2011.
150. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, *et al.*: The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343(oct18 2): d5928–d5928, 2011.
151. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, *et al.*: RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 14898, 2019.
152. Higgins JP, Sterne JA, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A, *et al.*: A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10(Suppl 1): 29–32, 2016.
153. Moutzouri E, Adam L, Feller M, Syrogiannouli L, Da Costa BR, *et al.*: Low Reporting of Cointerventions in Recent Cardiovascular Clinical Trials: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc* 9(12): 2020.
154. Bühner J, Del Giovane C, Gencer B, Adam L, Lyko C, *et al.*: Inadequate Reporting of Cointerventions, Other Methodological Factors, and Treatment Estimates in Cardiovascular Trials: A Meta-Epidemiological Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 7(4): 231–240, 2023.
155. Iudici M, Riveros C, Gabay C, Puéchal X, Berthelot J-M, *et al.*: Inadequate reporting of concomitant medications in rheumatology randomized controlled trials of pharmacologic interventions. *Semin Arthritis Rheum* 49(3): 453–458, 2019.
156. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, *et al.*: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport’s syndrome. *Kidney Int* 97(6): 1275–1286, 2020.
157. 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.
158. 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.
159. Chan A-W, Hróbjartsson A: Promoting public access to clinical trial protocols: challenges and recommendations. *Trials* 19(1): 116, 2018.
160. Chan A-W, Boutron I, Hopewell S, Moher D, Schulz KF, *et al.*: SPIRIT 2025 statement: updated guideline for protocols of randomised trials. *BMJ* 389: e081477, 2025.
161. Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszcak E, *et al.*: Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. *JAMA* 318(23): 2337–2343, 2017.
162. Dargie HJ.: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet* 357(9266): 1385–1390, 2001.
163. Santer M, Muller I, Becque T, Stuart B, Hooper J, *et al.*: Eczema Care Online behavioural interventions to support self-care for

- children and young people: two independent, pragmatic, randomised controlled trials. *BMJ* e072007, 2022.
164. Orkin AM, Gill PJ, Ghera 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): 257–265, 2021.
165. Grant A, Altman D, Babiker A, Campbell M, Clemens F, *et al.*: Issues in data monitoring and interim analysis of trials. *Health Technol Assess (Rockv)* **9**(7): 2005.
166. Dimairo M, Pallmann P, Wason J, Todd S, Jaki T, *et al.*: The Adaptive designs CONSORT Extension (ACE) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design. *BMJ* m115, 2020.
167. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG: Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* **291**(20): 2457, 2004.
168. Chan A-W: Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *Can Med Assoc J* **171**(7): 735–740, 2004.
169. TARG Meta-Research Group & Collaborators: Estimating the prevalence of discrepancies between study registrations and publications: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* **13**(10): e076264, 2023.
170. Beard DJ, Davies L, Cook JA, Stokes J, Leal J, *et al.*: Rehabilitation versus surgical reconstruction for non-acute anterior cruciate ligament injury (ACL SNNAP): a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet* **400**(10352): 605–615, 2022.
171. Bruce J, Mazuquin B, Canaway A, Hossain A, Williamson E, *et al.*: Exercise versus usual care after non-reconstructive breast cancer surgery (UK PROSPER): multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* e066542, 2021.
172. Altman DG: Clinical trials and meta-analyses . 2nd ed., *BMJ Books*, (2000)
173. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* **126**(1): 36–47, 1997.
174. Altman DG: Confidence intervals in practice. 2nd ed., *BMJ Books*, (2000)
175. Gardner MJ, Altman DG: Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *BMJ* **292**(6522): 746–750, 1986.
176. Bailar JC, Mosteller F: Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. *Ann Intern Med* **108**(2): 266–273, 1988.
177. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, *et al.*: Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. *PLoS One* **3**(8): e3081, 2008.
178. Sorensen L, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS, Nexøe J, Nielsen JB: Laypersons’ understanding of relative risk reductions: Randomised cross-sectional study. *BMC Med Inform Decis Mak* **8**(1): 31, 2008.
179. Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G: Completeness of reporting trial results: effect on physicians’ willingness to prescribe. *The Lancet* **343**(8907): 1209–1211, 1994.
180. Naylor CD, Chen E, Strauss B: Measured Enthusiasm: Does the Method of Reporting Trial Results Alter Perceptions of Therapeutic Effectiveness? *Ann Intern Med* **117**(11): 916–921, 1992.
181. Cook RJ, Sackett DL: The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* **310**(6977): 452–454, 1995.
182. Altman DG, Andersen PK: Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* **319**(7223): 1492–1495, 1999.
183. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant--the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency--the role of surfactant. *Lancet* **340**(8832): 1363–9, 1992.
184. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, *et al.*: Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2013**(1): 2012.
185. Chauvin A, Ravaud P, Moher D, Schriger D, Hopewell S, *et al.*: Accuracy in detecting inadequate research reporting by early career peer reviewers using an online CONSORT-based peer-review tool (COBPeer) versus the usual peer-review process: a cross-sectional diagnostic study. *BMC Med* **17**(1): 205, 2019.
186. Hopewell S, Chan A-W, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, *et al.*: CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ* e081123, 2025.
187. Tunn R, Boutron I, Chan A-W, Collins GS, Hróbjartsson A, *et al.*: Methods used to develop the SPIRIT 2024 and CONSORT 2024 Statements. *J Clin Epidemiol* **169** 111309, 2024.