

SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials の和訳 (2)

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

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

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

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

Authors:

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

Translators:

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

*Correspondence author: Asami Baba

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

* 責任著者: 馬場 亜沙美

所属 (翻訳): ¹ 株式会社オルトメディコ

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

Affiliations (Authors) :

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

Affiliated institution

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

本稿について

本稿は、EQUATOR Network が提供するガイドラインの一つである「SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials」を翻訳・要約したものである。なお、付録および補足資料は原文 (<https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081660>) にアクセスして参照する。また、本稿は2部構成の中の2部である。

1. 改訂された項目

1-1. Item 24a (SPIRIT 2013: Item 17a)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 24a	Item 17a	原文: Who will be blinded after assignment to interventions (e.g., participants, care providers, outcome assessors, data analysts)
		邦訳: 介入への割り付け後に盲検化される者 (例: 参加者, ケア提供者, 結果評価者, データ解析者)

1-1-1. Item 24a の記載例

「したがって、参加者と治療提供者は介入について盲検化される。試験に関与する全ての研究者も、試験が終了するまで介入の割り付けについて盲検化される。研究終了時、統計解析を行う研究者は、参加者をコード化されたグループに分け、介入の割り付けについては知らされない¹⁾。」

「試験参加者、治療提供者、アウトカム評価者、データ解析者は治療割り付けについて盲検化される。治療パッケージとプラセボパッケージの提供者のみが、対応するパッケージのコーディングスキームを知っており、試験終了後までこの情報を開示しない²⁾。」「試験のオープンな性質を考慮して、割り付けられた介入は臨床スタッフと患者に対して盲検化されない。アウトカム評価とデータ解析も、アウトカムの客観的性格とオープンな試験介入を考慮し、患者のグループ割り付けについて盲検化されない³⁾。」

1-1-2. Item 24a の解説

盲検化 (マスキング) とは、割り付け後、試験群の割り付けを隠しておくことであり、ランダム化試験におけるバイアスのリスクを低減するために一般的に用いられる^{4,5)}。参加者に割り付けられた介入を認識することは、アウトカムの測定、特に主観的なもの (例: quality of life)¹⁻³³⁾ において確認バイアスをもたらす可能性があり、試験介入 (例: 投与量

の変更) (item 15b)、併用介入、または治療の他の側面 (item 15d) を中止または変更する決定においてパフォーマンスバイアスをもたらす³⁴⁾、試験から離脱する、または解析から参加者を除外する決定において除外バイアスまたは萎縮バイアスをもたらす可能性がある^{35,36)}。我々は一般的に好まれる盲検化という用語を使用するが、盲検化と眼科的疾患または健康アウトカムとの関連性からマスキングという用語を使用する場合もある³⁷⁾。

盲検化できるのは、試験参加者、治療提供者、データ収集者、アウトカム評価者、データ解析者³⁸⁾ および論文執筆者など多くのグループである。データモニタリング委員会メンバーの盲検化は一般的に推奨されない³⁹⁾。介入間の明らかな違いにより、試験参加者と治療提供者の盲検化が不可能な場合^{40,41)}、アウトカム評価者の盲検化は実施可能である場合が多い⁴²⁾。例外は、患者または参加者が報告した結果 (例: 疼痛) を伴う試験であり、患者がアウトカム評価者となるのである。また、どの介入が有効であるかという研究仮説について、参加者や試験スタッフを盲検化することも可能であろう。例えばうつ病に対する光療法を評価する試験において、試験参加者は、当該試験は2つの異なる形態の光療法を評価する試験であると知らされたが、真の仮説は、明るい青色光は潜在的に効果があると考えられ、薄暗い赤色光はプラセボと考えられていたというものである⁴³⁾。その重要性にもかかわらず、盲検化はしばしば臨床試験プロトコルに十分に記載されていないことがある⁴⁴⁾。しかし、2016年に実施された108件と292件のプロトコルの2つのサンプルのレビューによると、82%から94%のプロトコルが参加者と治療提供者の盲検化状態に言及し、68%から70%がアウトカム評価者の盲検化状態を報告していた^{45,46)}。プロトコルでは、誰が介入群に対して盲検化されるのか、少なくとも試験参加者、治療提供者、アウトカム評価者の盲検化状態を明示すべきである。

このような記述は、単盲検や二重盲検のような曖昧な用語を使用するよりもはるかに好ましい^{47,48)}。

1-1-3. Item 24a の要約

- ・ 誰が介入の割り付けについて盲検化されるか
- ・ 試験参加者
- ・ 治療提供者（すなわち、介入を実施する者）
- ・ アウトカム評価者（すなわち、参加者が対象アウトカムを経験したかどうかを判断する者）、参加者（患者報告アウトカムの場合）、治療提供者、または独立した観測者など
- ・ 統計解析を行うデータ解析者

1-2. Item 24b (SPIRIT 2013: Item 17a)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 24b	Item 17a	原文: If blinded, how blinding will be achieved and description of the similarity of interventions 邦訳: 盲検化が行われる場合、どのように盲検化が達成されるのか、そして介入の類似性についての説明

1-2-1. Item 24b の記載例

「プロバイオティクスの2カプセルには、 5×10^7 CFU の *Hafnia alvei* HA4597TM、5 mg の亜鉛、20 μ g のクロムが含まれている。カプセルは胃酸に強い耐胃酸性である。プロバイオティクスの効果が菌株（すなわち *Hafnia alvei*）と直接関係しているかどうかを調べるため、比較対照としてプラセボが使用されている。プラセボ品は、色、におい、味において活性製剤と区別がつかず、同じ組成であるが、生菌は含まれていない。試験品は外注薬局によって包装され、盲検化されている。両製品のパッケージの外観は同一である¹⁾。」

「負荷輸液剤は無菌のプラスチック製不透明容器で希釈し、持続輸液剤は 50 mL シリンジ（全て「研究用薬剤」と表示）に調製する。気管内導入後、高用量トラネキサム酸（TXA）群の患者には TXA 20 mg/kg を負荷投与し、その後硬膜閉鎖まで TXA を 5 mg/kg/hour の速度で持続注入する。低用量群では、TXA 20 mg/kg を負荷投与した後、生理食塩水を持続注入する。対照群では、患者には同量の生理食塩水が同じ設定で投与される⁴⁹⁾。」

1-2-2. Item 24b の解説

試験参加者またはスタッフの盲検化を達成するには、盲検化の導入と維持の両方に適切な手順が必要である。多くの場合、試験参加者と介入提供者の盲検化には、比較される介入のマッチング、すなわち外見上区別できない2つの介入を作成することが必要であり、1つは試験が検証している原因成分を含む実験的介入、もう1つはその成分を含まない比較対照である。古典的には、これは形態（例：錠剤）だけでなく外見的な特徴（例：色、味、大きさ）が一致するプラセボ比較対照を作成することによって達成される⁵⁰⁾。

2つの実薬介入（例：1つは錠剤、もう1つは注射剤）をするいくつかの試験では、比較する介入に実験的錠剤とプラセボ注射剤、プラセボ錠剤と実験的注射剤が含まれる二重盲検手順が使用される。ほとんどの臨床試験で使用される従来のプラセボは、実験的介入の外見的な特徴を一致させるが、実験的介入の識別可能な非治療効果は一致させない。そのような副作用が潜在的に重要であると考えられる場合、一部の薬剤試験では、実薬プラセボ、すなわち実験的介入の副作用を（一部）模倣する薬理学的に活性な物質を添加したプラセボが使用される^{51,52)}。

試験参加者と介入提供者の盲検化が不可能な状況でも、外部のアウトカム評価者の盲検化はほとんどの場合可能である。この場合、アウトカム評価者が患者の治療に参加しないことが必要である。

参加者、治療提供者、アウトカム評価者の盲検化を維持することが困難な場合がある。実際、不適切なマッチング、すなわち比較された介入の物理的特性における識別可能な差異は、薬剤試験における盲検化の解除の主なメカニズムであるようである⁵³⁾。特に、色や味の識別可能な差異に関連する不適切なマッチングが特に問題となるようである⁵³⁾。クロスオーバー試験やプラセボ導入期間を含む並行群間試験など、患者が実験介入と比較介入の両方に曝露されるように設計された試験では、盲検化が解除されるリスクが高くなる。

盲検化解除のリスクのもう1つの明らかな例は、各試験群割り当てを示すために（各参加者に固有のコードではなく）固定コードを使用することである（例：A= 介入群、B= 対照群）。このような状況では、1人の参加者の盲検を解除することで、多くの試験

参加者の盲検を意図せずに解除してしまう可能性がある。アウトカム評価者が盲検化されていない患者と密接に交流する場合（例：面接中）、盲検化の解除のリスクは高くなる。

試験終了時に試験の主要人物に試験群の割り付けを推測してもらい、その回答を偶然に予想されるものと比較することで、盲検化が成功したか否かを正確に確認すべきであるとする意見もある⁵⁴⁾。しかし、このような確認の結果をどのように解釈するのが最善かは不明である^{53, 55-57)}。

1994年からのプロトコルサンプルで、盲検化の導入および維持の計画に関する記述を検討した⁴⁴⁾。二重盲検で計画された55の試験プロトコルのうち、9%にあたる5件は二重盲検以上の情報を示しておらず、45%にあたる25件は二重盲検の方法が報告され、58%にあたる32件は比較された介入が類似していることが記載されていた。この研究結果は、BMJ誌（025; 389: e081660号）において2025年4月28日に「doi: 10.1136/bmj-2024-081660」として初めて公開され、2025年6月11日にゲストによって<https://www.bmj.com/>からダウンロードされた。

試験責任医師、参加者および評価者が盲検化されると主張する場合、プロトコルは、盲検化の機序（例：カプセル、錠剤、フィルム）および介入特性の類似性（例：投与方法、外観、におい、味、特有の味を隠すための特別な香料の使用）に関する情報を提供すべきである。さらに、盲検化解除の可能性を低減するための戦略については、盲検化手順の試験前評価などをプロトコルに記載する必要がある⁵⁸⁾。また、明白な盲検化解除の事例を含め、盲検化が損なわれるリスクを低減または評価することを意図した手順を記載することを推奨する^{53, 57)}。

1-2-3. Item 24b の要約

盲検化試験の場合

- ・盲検化を確立するためのメカニズム（例：同一のプラセボ、二重盲検）
- ・比較対照となる介入の特徴における類似点または相違点（例：外観、味）
- ・盲検化を維持し、意図せず盲検化が解除されるリスクを低減するための手順
- ・盲検化手順の評価を目的とした手順（例：盲検化手順の試験前評価）

1-3. Item 27d (SPIRIT 2010: Item 20b)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item27d	Item 20b	原文: Methods for any additional analyses (e.g., subgroup and sensitivity analyses)
		邦訳: 追加の分析（例：サブグループ分析や感度分析）の方法

1-3-1. Item 27d の記載例

症状改善に関する主要な解析は、以下のサブグループにおける治療効果の違いを調査するために行う。

1. 性感染症（STI）の併発の有無（はい / いいえ）
2. 細菌性膣炎（BV）が顕微鏡検査で陽性と確認された（はい / いいえ）
3. 参加者が訪れた施設の種類の（性病専門医 vs. 一般開業医 / その他のクリニック）

各サブグループについて群間治療効果が提供されるが、サブグループ効果の解釈は、回帰モデルに適切な交互作用項を当てはめることによって推定される治療サブグループ間の交互作用と95%信頼区間に基づく。本試験は、この種の交互作用ではなく、群間の全体的な差を検出するように検出力が設定されているため、これらのサブグループ解析は探索的とみなされる⁵⁹⁾。

感度分析は、欠測アウトカムが異なるランダム化群で可能な限り最悪または最良であるという仮定に基づいて実施される。欠損値によって結論が異なる可能性があることが示された場合は、欠損値に対してさらに多重代入を行う。これらの解析では、フォローアップ時の欠損の結果は、測定された変数の差に関係する範囲で（すなわち、ランダム欠損の仮定のもとで）考慮される⁶⁰⁾。

1-3-2. Item 27d の解説

サブグループ解析は、介入効果が異なるサブグループ間（例：若年参加者と高齢参加者、男性と女性）で結果が異なることの証拠を探すために計画される。感度分析は、異なる仮定や分析アプローチに対する主要分析の頑健性を調べるために計画されている。

サブグループ間の差を調べるには、変数と介入効果の間の統計的交互作用を評価する必要がある⁶¹⁾。

交互作用は、(各サブグループの点推定値や信頼区間、交互作用の *P* 値などの関連情報とともに) 結果を図に示すことで提示できる。

サブグループ解析は一般的に行われているが^{62,63)}、特に不適切に実施されたり、選択的に報告されたりした場合、バイアスや誤解の影響を非常に受けやすい。事後サブグループ解析(つまり、データを見た後に行う解析は、偽陽性の結果が出るリスクが高いため、避けるべきである⁶⁴⁾。同じ理由から、たとえ事前に規定されていたとしても、多くのサブグループ解析を実施することは問題である。ランダム化後に測定された変数に基づいてサブグループを定義することは、バイアスが生じやすいため避けるべきである⁶⁵⁾。もう一つのよくある間違いは、あるサブグループにおける統計的に有意でない *P* 値と別のサブグループにおける統計的に有意な *P* 値に基づいて、あるいは信頼区間が重なっているかどうかに基づいて、サブグループ間の差を結論づけることである。十分に文書化されたサブグループの差は、そのような差を主張するよりもはるかに少ない傾向がある⁶⁶⁾。

もう一つの考慮点は、サブグループを定義するために連続変数を分類することである。分類は、単純でわかりやすいという理由でよく行われるが、この方法には重大な欠点がある。サブグループを定義するためのカットオフポイントは、臨床的または生物学的根拠なしに恣意的に選択されることが多い。また、分類は情報の損失と統計的検出力の低下にもつながる。

2006年から2017年に発行されたプロトコル、または2012年と2016年に承認されたプロトコルでは、20%から36%がサブグループ解析を記述していたが、多くの場合、根拠(サブグループ解析を記述したプロトコルの83%から96%で未報告)、予想される効果の方向(85~100%)、特定の変数(17~27%)、交互作用の検定(67~73%)、および統計的検出力の考慮(88~97%)を含む重要な詳細を報告していなかった^{62,63)}。レビューによると、半数以上の試験で、論文で報告されたサブグループ解析とプロトコルに記載されたサブグループ解析が一致していないことが判明しており^{63,67)}、事後的解析と選択的報告に関する懸念が生じている。

サブグループを調査する根拠は、試験実施計画書

に概説されるべきであり、これには、どのベースライン変数を調査するか、そして妥当性に基づいてサブグループ効果の仮説的な方向性が含まれる⁶⁸⁾。連続的なベースライン変数を分類する場合は、その根拠とカットオフポイントを記載する。サブグループの解析に使用される全ての統計的手法は明確に記述されるべきである。

感度分析はサブグループ分析とは目的が異なる。感度分析は、データ、方法、モデルに関する様々な仮定の下で、(一次)試験結果が大幅に変化するかどうかを検討するために計画される^{69,70)}。感度分析は、欠損データの影響や欠損データの取り扱いに関する一次解析での仮定を検討するために計画されることが多い(item 27c)。感度分析から得られた知見が主要な結果と一致する場合、主要な結果が妥当であるとの信頼性を高めることができる^{69,71)}。

プロトコルには、計画されている全ての感度分析、その根拠、使用する方法を明確に記述すべきである。

1-3-3. Item 27d の要約

計画されたサブグループ解析について

- ・ベースライン変数
- ・根拠
- ・統計的方法(例: 交互作用の検定)
- ・(該当する場合) 連続ベースライン変数のカットオフ点と分類の根拠

計画された感度分析について

- ・根拠
- ・統計的方法

2. 削除された項目

2-1. Item 23 (SPIRIT 2013)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
-	Item 23	原文: - 邦訳: -

2-1-1. Item 23 の記載例

該当しない。

2-1-2. Item 23 の解説

該当しない。

2-2. Item 32 (SPIRIT 2013)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
-	Item 32	原文: -
		邦訳: -

2-2-1. Item 32 の記載例

該当しない。

2-2-2. Item 32 の解説

該当しない。

2-3. Item 33 (SPIRIT 2013)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
-	Item 33	原文: -
		邦訳: -

2-3-1. Item 33 の記載例

該当しない。

2-3-2. Item 33 の解説

該当しない。

3. 統合された項目

3-1. Item 26 (SPIRIT 2013: Item 19)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 26	Item 19	原文: Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (e.g., double data entry; range checks for data values) . Reference to where details of data management procedures can be accessed, if not in the protocol
		邦訳: データ品質を促進するための関連プロセス (例: 二重データ入力, データ値の範囲チェック) を含むデータ入力, コーディング, セキュリティ, およびストレージに関する計画。プロトコルに記載されていない場合, データ管理方法の詳細がアクセスできる場所を参照

3-1-1. Item 26 の記載例

世帯データ, コホート発生率調査における臨床測

定値, および横断調査で収集された昆虫学的データは, ODK Collect をインストールしたスマートフォンを用いて電子フォームに取り込まれる。データは London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) の安全なサーバーに保存され, 全てのデータ管理と操作は Stata Corp (Stata) を用いて行われる。検査データは, 分析装置から直接出力され, データベースにインポートされる。データの抽出は, クエリと分析のために Stata 形式に変換される。同定されたデータは, 広く使用されているいくつかのフォーマットで共有することが可能である。

データの質と管理

紙の症例報告書 (CRF) には, データ入力と処理を容易かつ正確に行うため, 番号とコード化された項目が付され, 草稿は最終決定前に研究チームによってレビューされる。データ収集のための標準作業手順書 (SOP) が作成され, 現場スタッフは厳密なデータ収集を確実にするために適切な訓練を受ける。これには, データの欠落や不自然な回答がないかを確認することによる, スタッフ自身の作業品質管理 (QC) も含まれる。さらに, データ収集後数時間以内に, データの完全性と回答の内部一貫性を確認するため, 監督者による QC チェックを行う。修正が必要な場合は, CRF がデータ入力のために提出される前に行われる。電子 CRF には, データの欠落, 不自然な回答, 内部一貫性の確認が組み込まれ, 電子 CRF を使用して収集されたデータには, 機器のシリアル番号と日時のスタンプが含まれ, 機器はパスワードで保護される。紙の CRF で収集された全ての量的データは, 2 人のデータ担当者によって独立してデータベースに二重に入力される。データベースは, データ入力の日時スタンプと, データに加えられた全ての変更を含む監査証跡を維持する。

データの安全性

データの安全性, 特に参加者の機密情報に関する安全性の確保には万全を期す。全てのデータは LSHTM クラウド上の安全なサーバーにアップロードされる。全てのデータは暗号化されて保存され, データ管理者が持つパスワードと暗号化キーによってのみアクセスできる。研究データベースには, 研

究参加者個人を特定できるような情報は一切保存しない。匿名化された研究番号を参加者固有の識別子として使用する。

データ保管

試験終了後、電子ファイルはサーバーに保管され、暗号化された USB にコピーされ、金庫に保管される。CRF は、CRF および文書を長期保管するための施錠されたキャビネットを備えた安全な文書保管所に保管される。全ての紙媒体の記録は、主要アウトカムに関するデータが公表された時点から最低 10 年間保存される。電子データは試験終了後最低 10 年間保管され、定期的にデータが読み取り可能であることが確認される⁷²⁾。

3-1-2. Item 26 の解説

臨床試験参加者から収集したデータの取り扱い計画は、データの妥当性と完全性を促進するのに役立つ。データ管理計画には、臨床試験中および臨床試験後のデータの収集、処理、保護、保管、共有の方法が詳述されている。データ管理計画の内容についてはガイダンスがある⁷³⁻⁷⁵⁾。

データ入力方法の違いは、データの正確性、コスト、効率の面で試験に影響を与える可能性がある。例えば、紙の症例報告書と比較した場合、電子データ収集はデータ入力に必要な時間を短縮し、データ入力とデータ収集を組み合わせることにより、効率的なデータ検証、クエリの解決、データベースの公開を可能にする (item 25a)^{76, 77)}。紙媒体でデータを収集する場合、データ入力はローカルまたは中央サイトで行うことができる。ローカルでのデータ入力は、欠落や不正確なデータの迅速な訂正を可能にし、中央でのデータ入力は、盲検化 (マスキング)、標準化およびデータ入力スタッフの中核グループの訓練を容易にする。

数値化されていない生データは通常、データの保存、レビュー、集計、分析を容易にするためにコード化される。観察者間の誤差やばらつきを減らすために、標準的なコード化の方法を定めることが重要である。データ入力とコード化が異なる担当者によって行われる場合、誤解を避けるために、スタッフが明確で標準化された用語や略語を使用することが特に重要である。

データ入力とコード化の精度を高めるために、標準的なプロセスがしばしば導入されている^{78, 79)}。一般的な例としては、二重データ入力⁸⁰⁾、データが適切な形式 (例: 整数) であるか、または予想される値の範囲内であることの検証、欠損値または明らかに誤りのある値を特定するために、ランダムに抽出したデータのサブセットを原文書から独立して検証することなどが挙げられる。データ入力エラーを検出するために独立した二重データ入力が行われるが、その時間とコストは、単一データ入力と比較した場合のエラー率の減少の大きさと比較検討する必要がある。

参加者とスタッフの両方が盲検化されている試験では、クリーニングされ固定されたデータファイルの作成後など、盲検化を解除するタイミングと手順を計画することが重要である。

2016 年に承認された 2 つのプロトコルのサンプルのうち、データ入力とコーディングのプロセスを報告しているのは、それぞれ 64% と 75% であった^{45, 46)}。プロトコルには、データ入力とデータ処理に関する計画を、その質を向上させるための手段とともに完全に記述するか、または完全な情報が記載されているデータ管理計画書への参照を付けて、主要な要素を概説すべきである。これらの詳細は主要アウトカムのデータにとって特に重要である。プロトコルには、参加者データへの不正アクセスや紛失を防止するためのデータセキュリティ対策、試験期間中および終了後のデータ保管計画 (期間を含む) についても記載する。この情報は、適用される基準および規制の遵守の評価に役立つ。

3-1-3. Item 26 の要約

データ管理のプロセス

- ・データ入力とコーディング (二重入力、データ値の範囲チェックなどのエラーを減らすための対策を含む)
- ・データセキュリティ
- ・データ保管 (期限を含む)

プロトコルに記載がない場合は、全情報が掲載されている場所 (例: データ管理計画書) を示す。

3-2. Item 8 (SPIRIT 2013: Item 31a, Item 31b)

SPIRIT 2025 No	SPIRIT 2013 No	内容
Item 8	Item 31a Item 31b	原文: Plans to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (e.g., reporting in trial registry, plain language summary, publication) 邦訳: 参加者, 医療専門家, 一般の人々, およびその他の関連グループ (例: 試験登録での報告, 平易な言語による要約, 出版) に試験結果を伝える計画

3-2-1. Item 8 の記載例

例 1:

「研究責任者と研究チームは、消費者、臨床関係者、資金提供者への研究結果の普及と実施を促進するための計画を策定した。Patient Advisory Committee (PAC; 患者諮問委員会) は、患者、擁護者、地域社会への研究結果の普及を促進する。PAC が果たす重要な役割の一つは、研究結果の普及を支援してくれる地元や地域の組織との関係を構築し、維持することである。地域の会議 (例: 大回診)、全国会議 (例: 米国整形外科学会) での発表、および主要な学術誌への掲載を通して、より広範な医師へ普及される。さらにチームは、普及と実施のための努力を指導するために、臨床医、資金提供者、研究者、消費者の代表からなる外部諮問委員会を招集する。このグループは、研究期間中、1 回の対面会議と 2 回の電話会議を行う。これらの外部アドバイザーは、異なる領域 (臨床医療、支払者、患者擁護団体、消費者団体) の専門家であり、研究結果をより広く普及させる⁸¹⁾。」

例 2:

「試験は ClinicalTrials.gov に登録されている。データ収集が完了した後、完了から 2 年以内に、ClinicalTrials.gov で結果を報告する予定である。報告内容には、試験参加者募集や脱退のフローチャート、参加者の人口学的およびベースラインの特徴、主要および副次的アウトカム (遵守率、CD4 値、ウイルス量)、統計学的検査結果、そして該当する場合の有害事象情報が含まれる。また、NIH の報告要件を遵守した後、結果を幅広い利害関係者に提供するための多面的な発信を行う。これには、(1) ベ

トナムでの公衆衛生関係者との会議 (あらゆるレベルの公衆衛生関係者、興味を持つ患者、HIV コミュニティを対象)、(2) HIV、社会科学、政策、医療システムの専門誌への査読付き出版物、(3) 国内および国際的な会議での発表 (例: 国際エイズ治療提供者協会 (IAPAC) の年次国際遵守会議) が含まれる。抄録や出版物の準備にあたり、国際医学雑誌編集委員会 (ICMJE) の推奨する著者資格基準に従い、専門ライターを雇う意向はない。さらに、試験結果が示唆するものがある場合には、ベトナムのパートナーと協力してより大規模な有効性調査を計画する⁸²⁾。」

3-2-2. Item 8 の解説

臨床試験における基本的な倫理原則は、試験参加者が被る潜在的なリスクと、一般に公開される知識や将来の患者に貢献するという利益とのバランスが保たれるべきであるということである。ジャーナル出版は、依然として臨床試験結果を報告する重要な手段である。オープンアクセス出版は、患者、一般市民、その他の関係者が、著作権の障壁を減らし、試験結果を読むための即時かつ無料のアクセスを提供する。

しかし、臨床試験の多くは未発表のままである^{83,84)}。患者にとって重要な情報を提供しているにもかかわらず、統計的に有意でない結果を示した臨床試験は未発表になる傾向が強く⁸⁵⁾、出版されたとしても出版までに長期間を要する場合がある⁸⁵⁻⁸⁷⁾。これらは出版バイアスと呼ばれることが多い。全体として、医学文献は既存のデータの偏った部分集合であり、有益性の過大評価、有害性の過小評価、患者治療や研究への有害な影響につながる可能性がある^{83,88,89)}。査読者や雑誌編集者は、肯定的な知見を支持するバイアスを有する可能性があるが⁹⁰⁾、出版されないのは、学術誌が掲載を拒絶するというよりも、試験責任医師や資金提供者が否定的な結果や無効な結果を提出しないことに起因しているようである^{85,91)}。

学術誌での出版以外にも、試験登録システムやプレプリントサーバーは情報の発信に重要な場となっている⁹²⁻⁹⁴⁾。メタリサーチによる研究では、各国で実施された未発表試験の 4 分の 1 以上の結果が試験登録システムで確認でき、一部のデータ (特に害に

関するデータ)は学術誌への掲載物よりも試験登録システムでより詳細に報告されている場合があることがわかった^{84, 95-98)}。ほぼ全ての学術誌が、正式な学術誌への投稿前にプロトコルや完了した研究をプレプリントすることを推奨している⁹⁹⁻¹⁰²⁾。初期のデータによれば、プレプリントサーバーにおける試験結果と最終的な出版物の間にはいくつかの違いがあることが示されている¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾。また、別の出版形式として、登録報告書というものがあり、これにはデータ収集前に登録、査読、(場合によっては)試験の事前承認が必要になる¹⁰⁶⁾。

臨床試験結果の普及はオーサーシップと密接な関係がある。臨床試験の計画、実施、解釈、報告への実質的な貢献は、最終的な臨床試験報告書にオーサーシップを付与することで認められる¹⁰⁷⁾。同様に、これらの基準を満たさない者にゲストオーサーシップを与えるべきではない。

試験は参加者の自主的な貢献なくしては成立しない。試験結果を直接参加者に伝えることは、研究者と参加者の双方が支持する倫理的責任と広く認識されている¹⁰⁸⁾。また、一般の人々向けに分かりやすい言葉でまとめた結果概要は、一般の人々の知識を高め、将来の患者に役立つ情報を提供する役割を果たす¹⁰⁹⁾。

2012年に承認された326件のプロトコルのうち、70件(21%)の試験が10年後も未公開のままだった⁸⁴⁾。研究者が主導する147件の試験のうち23件(16%)が試験登録簿に結果を報告したのに対し、

企業が主導する179件の試験では150件(84%)が結果を報告していた。また、試験結果の公表はプロトコルの報告品質の高さと関連していた⁸⁴⁾。さらに、2016年の108件と292件のプロトコルでは、それぞれ56%と71%が試験結果を公表する計画について記載されていた^{110, 111)}。

試験プロトコルには、登録簿への結果の投稿や学術誌への掲載など、試験結果の公表計画について記載する必要がある。また、結果を試験参加者や広範な対象者にどのように伝えるかを記載することも重要である。計画には、公表のための報告書の承認および提出プロセスと期限、さらにオーサーシップの基準を含める必要がある。

3-2-3. Item 8の要約

- ・試験結果を参加者、医療専門家、一般市民、その他の関連グループに公表する計画を立てる(例: 試験登録簿への結果の報告、プレプリント、簡潔な言葉でまとめた概要、オープンアクセスジャーナルでの公開)
- ・報告書の承認と提出に関するプロセスおよび期限
- ・オーサーシップのガイドライン

最後に

2部にわたりSPIRIT 2025の改訂に関する情報を取りまとめた。本稿が、臨床研究に関わる皆様の一助となることを願うとともに、引き続きの情報収集・議論の契機となれば幸いである。

参考文献 [REFERENCES]

1. Ismael S, Vaz C, Durão C, Silvestre MP, Calhau C, *et al.*: The impact of Hafnia alvei HA4597TM on weight loss and glycaemic control after bariatric surgery — study protocol for a triple-blinded, blocked randomized, 12-month, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Trials* **24**(1): 362, 2023.
2. Martini S, Marino F, Magistrelli L, Contaldi E, Cosentino M, *et al.*: The PROB-PD trial: a pilot, randomised, placebo-controlled study protocol to evaluate the feasibility and potential efficacy of probiotics in modulating peripheral immunity in subjects with Parkinson’s disease. *Pilot Feasibility Stud* **9**(1): 77, 2023.
3. Pereira RA, Virella D, Perdigoto R, Marcelino P, Saliba F, *et al.*: Continuous passive paracentesis versus large-volume paracentesis in the prevention and treatment of intra-abdominal hypertension in the critically ill cirrhotic patient with ascites (COPPTRIAH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **24**(1): 534, 2023.
4. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
5. Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, *et al.*: Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ* **344**(feb27 2): e1119–e1119, 2012.
6. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, *et al.*: Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* **157**(6): 429–438, 2012.
7. Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jüni P, *et al.*: Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess (Rockv)* **16**(35): 2012.
8. Savović J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, *et al.*: Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *Am J Epidemiol* **187**(5): 1113–1122, 2018.
9. Saltaji H, Armijo-Olivo S, Cummings GG, Amin M, da Costa BR, *et al.*: Impact of Selection Bias on Treatment Effect Size Estimates in Randomized Trials of Oral Health Interventions: A Meta-epidemiological Study. *J Dent Res* **97**(1): 5–13, 2018.
10. Pildal J, Chan A-W, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, *et al.*: Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* **330**(7499): 1049, 2005.
11. Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazín A, Soares HP, Kumar A: Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol* **65**(6): 602–609, 2012.
12. Di Stasi S, Chaudhari AMW, Renshaw S, Wei L, Ward L, *et al.*: ABVENTURE-P pilot trial of physical therapy versus standard of care following ventral hernia repair: Protocol for a randomized controlled trial. *PLoS One* **18**(7): e0289038, 2023.
13. Harvey LA, Dunlop SA, Churilov L, Hsueh Y-SA, Galea MP: Early intensive hand rehabilitation after spinal cord injury (“Hands On”): a protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **12**(1): 14, 2011.
14. McEntegart DJ: The Pursuit of Balance Using Stratified and Dynamic Randomization Techniques: An Overview. *Drug Inf J* **37**(3): 293–308, 2003.
15. Schulz KF, Grimes DA: Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *The Lancet* **359**(9305): 515–519, 2002.
16. Altman DG, Bland JM: Statistics notes: How to randomise. *BMJ* **319**(7211): 703–704, 1999.
17. Schulz KF: Empirical Evidence of Bias. *JAMA* **273**(5): 408, 1995.
18. Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, Brass LM, Horwitz RI: Stratified Randomization for Clinical Trials. *J Clin Epidemiol* **52**(1): 19–26, 1999.
19. Han B, Enas NH, McEntegart D: Randomization by minimization for unbalanced treatment allocation. *Stat Med* **28**(27): 3329–3346, 2009.
20. McPherson GC, Campbell MK, Elbourne DR: Investigating the relationship between predictability and imbalance in minimisation: a simulation study. *Trials* **14**(1): 86, 2013.
21. Altman DG: Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC, (1990)
22. Treasure T, MacRae KD: Minimisation: the platinum standard for trials? *BMJ* **317**(7155): 362–363, 1998.
23. Berger VW: Varying the block size does not conceal the allocation. *J Crit Care* **21**(2): 229, 2006.
24. Berger VW: Minimization, by its nature, precludes allocation concealment, and invites selection bias. *Contemp Clin Trials* **31**(5): 406, 2010.
25. Martel G, Lenet T, Wherrett C, Carrier F-M, Monette L, *et al.*: Phlebotomy resulting in controlled hypovolemia to prevent blood loss in major hepatic resections (PRICE-2): study protocol for a phase 3 randomized controlled trial. *Trials* **24**(1): 38, 2023.
26. Schulz KF, Grimes DA: Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *The Lancet* **359**(9306): 614–618, 2002.
27. Clark L, Schmidt U, Tharmanathan P, Adamson J, Hewitt C, *et al.*: Allocation concealment: a methodological review. *J Eval Clin Pract* **19**(4): 708–712, 2013.
28. Clark L, Mitchell N, Hewitt C, Torgerson D: Exploring engagement with authors of randomised controlled trials to develop recommendations to improve allocation concealment implementation and reporting. *F1000Res* **10** 83, 2021.
29. Herbison P, Hay-Smith J, Gillespie WJ: Different methods of allocation to groups in randomized trials are associated with different levels of bias. A meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* **64**(10): 1070–1075, 2011.
30. Kunz R, Vist GE, Oxman AD: Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (Kunz Regina ed.), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, (2007)
31. Bikic A, Dalsgaard S, Olsen KD, Sukhodolsky DG: Organizational skills training for children with ADHD: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials* **22**(1): 752, 2021.

32. Levin JB, Briggs F, Blixen C, Bauer M, Einstadter D, *et al.*: A randomized controlled trial of customized adherence enhancement (CAE-E): study protocol for a hybrid effectiveness-implementation project. *Trials* **23**(1): 634, 2022.
33. Hróbjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, Hilden J, Brorson S: Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Int J Epidemiol* **43**(4): 1272–1283, 2014.
34. Juni P: Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* **323**(7303): 42–46, 2001.
35. Tierney JF: Investigating patient exclusion bias in meta-analysis. *Int J Epidemiol* **34**(1): 79–87, 2004.
36. 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.
37. Schulz KF, Chalmers I, Altman DG: The Landscape and Lexicon of Blinding in Randomized Trials. *Ann Intern Med* **136**(3): 254–259, 2002.
38. Gøtzsche PC: Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Control Clin Trials* **17**(4): 285–290, 1996.
39. 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.
40. Boutron I, Estellat C, Guittet L, Dechartres A, Sackett DL, *et al.*: Methods of Blinding in Reports of Randomized Controlled Trials Assessing Pharmacologic Treatments: A Systematic Review. *PLoS Med* **3**(10): e425, 2006.
41. Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, *et al.*: Reporting Methods of Blinding in Randomized Trials Assessing Nonpharmacological Treatments. *PLoS Med* **4**(2): e61, 2007.
42. 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.
43. Lieveise R, Nielen MMA, Veltman DJ, Uitdehaag BMJ, van Someren EJW, *et al.*: Bright light in elderly subjects with nonseasonal major depressive disorder: a double blind randomised clinical trial using early morning bright blue light comparing dim red light treatment. *Trials* **9**(1): 48, 2008.
44. Hróbjartsson A, Pildal J, Chan A-W, Haahr MT, Altman DG, *et al.*: Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol* **62**(9): 967–973, 2009.
45. Gryaznov D, von Niederhäusern B, Speich B, Kasenda B, Ojeda-Ruiz E, *et al.*: Reporting quality of clinical trial protocols: a repeated cross-sectional study about the Adherence to SPIrit Recommendations in Switzerland, CANada and GERmany (ASPIRE-SCAGE). *BMJ Open* **12**(5): e053417, 2022.
46. Speich B, Odutayo A, Peckham N, Ooms A, Stokes JR, *et al.*: A longitudinal assessment of trial protocols approved by research ethics committees: The Adherence to SPIrit REcommendations in the UK (ASPIRE-UK) study. *Trials* **23**(1): 601, 2022.
47. Devereaux PJ: Physician Interpretations and Textbook Definitions of Blinding Terminology in Randomized Controlled Trials. *JAMA* **285**(15): 2000, 2001.
48. Haahr MT, Hróbjartsson A: Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clinical Trials* **3**(4): 360–365, 2006.
49. Yu H, Liu M, Zhang X, Ma T, Yang J, *et al.*: The effect of tranexamic acid on intraoperative blood loss in patients undergoing brain meningioma resections: Study protocol for a randomized controlled trial. *PLoS One* **18**(8): e0290725, 2023.
50. Beard DJ, Campbell MK, Blazeby JM, Carr AJ, Weijer C, *et al.*: Considerations and methods for placebo controls in surgical trials (ASPIRE guidelines). *The Lancet* **395**(10226): 828–838, 2020.
51. Jensen JS, Bielefeldt AØ, Hróbjartsson A: Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview. *J Clin Epidemiol* **87**: 35–46, 2017.
52. Laursen DR, Nejstgaard CH, Bjørkedal E, Frost AD, Hansen MR, *et al.*: Impact of active placebo controls on estimated drug effects in randomised trials: a systematic review of trials with both active placebo and standard placebo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2023**(3): 2023.
53. Bello S, Moustgaard H, Hróbjartsson A: Unreported formal assessment of unblinding occurred in 4 of 10 randomized clinical trials, unreported loss of blinding in 1 of 10 trials. *J Clin Epidemiol* **81**: 42–50, 2017.
54. Fergusson D: Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. *BMJ* **328**(7437): 432–0, 2004.
55. Sackett DL: Clinician-trialist rounds: 6. Testing for blindness at the end of your trial is a mug's game. *Clinical Trials* **8**(5): 674–676, 2011.
56. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Fergusson D: CONSORT 2010 changes and testing blindness in RCTs. *The Lancet* **375**(9721): 1144–1146, 2010.
57. Bello S, Moustgaard H, Hróbjartsson A: The risk of unblinding was infrequently and incompletely reported in 300 randomized clinical trial publications. *J Clin Epidemiol* **67**(10): 1059–1069, 2014.
58. Hróbjartsson A, Boutron I: Blinding in Randomized Clinical Trials: Imposed Impartiality. *Clin Pharmacol Ther* **90**(5): 732–736, 2011.
59. Armstrong-Buisseret L, Brittain C, David M, Dean G, Griffiths F, *et al.*: Metronidazole versus lactic acid for treating bacterial vaginosis (VITA): protocol for a randomised controlled trial to assess the clinical and cost effectiveness of topical lactic acid gel for treating second and subsequent episodes of bacterial vaginosis. *Trials* **20**(1): 648, 2019.
60. Dinu M, Lotti S, Pagliai G, Napoletano A, Asensi MT, *et al.*: Effects of a chronotype-adapted diet on weight loss, cardiometabolic health, and gut microbiota: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **25**(1): 152, 2024.
61. 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.
62. Taji Heravi A, Gryaznov D, Schandelmaier S, Kasenda B, Briel M, *et al.*: Evaluation of Planned Subgroup Analysis in Protocols of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open* **4**(10): e2131503, 2021.

63. Fan J, Song F, Bachmann MO: Justification and reporting of subgroup analyses were lacking or inadequate in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* **108**: 17–25, 2019.
64. Desai M, Pieper KS, Mahaffey K: Challenges and Solutions to Pre- and Post-Randomization Subgroup Analyses. *Curr Cardiol Rep* **16**(10): 531, 2014.
65. Hirji KF, Fagerland MW: Outcome based subgroup analysis: a neglected concern. *Trials* **10**(1): 33, 2009.
66. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Sainani KL, Steyerberg EW, *et al.*: Evaluation of Evidence of Statistical Support and Corroboration of Subgroup Claims in Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* **177**(4): 554, 2017.
67. Estimating the prevalence of discrepancies between study registrations and publications: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* **13**(10): e076264, 2023.
68. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH: Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* **340**(mar30 3): c117–c117, 2010.
69. Morris TP, Kahan BC, White IR: Choosing sensitivity analyses for randomised trials: principles. *BMC Med Res Methodol* **14**(1): 11, 2014.
70. Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S, Samaan Z, Marcucci M, *et al.*: A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC Med Res Methodol* **13**(1): 92, 2013.
71. 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.
72. Sih C, Protopopoff N, Koffi AA, Ahoua Alou LP, Dangbenon E, *et al.*: Efficacy of chlorfenapyr-pyrethroid and piperonyl butoxide-pyrethroid long-lasting insecticidal nets (LLINs) compared to pyrethroid-only LLINs for malaria control in Côte d’Ivoire: a three group, cluster randomised trial. *Trials* **25**(1): 151, 2024.
73. Lebedys E, Famatiga-Fay C, Bhatkar P, Johnson D, Viswanathan G, *et al.*: Data Management Plan. *Journal of the Society for Clinical Data Management* **1**(1): 2021.
74. NIH: Data management and sharing policy. <https://sharing.nih.gov/datamanagement-and-sharing-policy/data-management#:~:text=NIH%20encourages%20data%20management%20and,repurposing%20datasets%20for%20secondary%20research.,> cited 14 July, 2025.
75. Williams M, Bagwell J, Nahm Zozus M: Data management plans: the missing perspective. *J Biomed Inform* **71**: 130–142, 2017.
76. Rorie DA, Flynn RW V., Grieve K, Doney A, Mackenzie I, *et al.*: Electronic case report forms and electronic data capture within clinical trials and pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* **83**(9): 1880–1895, 2017.
77. Walther B, Hossin S, Townend J, Abernethy N, Parker D, *et al.*: Comparison of Electronic Data Capture (EDC) with the Standard Data Capture Method for Clinical Trial Data. *PLoS One* **6**(9): e25348, 2011.
78. Williams GW: The other side of clinical trial monitoring; assuring data quality and procedural adherence. *Clinical Trials* **3**(6): 530–537, 2006.
79. Fong DYT: Data Management And Quality Assurance. *Drug Inf J* **35**(3): 839–844, 2001.
80. Kawado M, Hinotsu S, Matsuyama Y, Yamaguchi T, Hashimoto S, *et al.*: A comparison of error detection rates between the reading aloud method and the double data entry method. *Control Clin Trials* **24**(5): 560–569, 2003.
81. Mangla M, Bedair H, Chang Y, Daggett S, Dwyer MK, *et al.*: Protocol for a randomised trial evaluating the comparative effectiveness of strategies to promote shared decision making for hip and knee osteoarthritis (DECIDE-OA study). *BMJ Open* **9**(2): e024906, 2019.
82. DeSilva M, Vu CN, Bonawitz R, Hai LT, Van Lam N, *et al.*: The Supporting Adolescent Adherence in Vietnam (SAAV) study: study protocol for a randomized controlled trial assessing an mHealth approach to improving adherence for adolescents living with HIV in Vietnam. *Trials* **20**(1): 150, 2019.
83. Chan A-W, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, *et al.*: Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *The Lancet* **383**(9913): 257–266, 2014.
84. Speich B, Gryaznov D, Busse JW, Gloy VL, Lohner S, *et al.*: Nonregistration, discontinuation, and nonpublication of randomized trials: A repeated meta-research analysis. *PLoS Med* **19**(4): e1003980, 2022.
85. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke Y, Ryder J, *et al.*: Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess (Rockv)* **14**(8): 2010.
86. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K: Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**(1): MR000006, 2009.
87. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ: Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS One* **8**(7): e66844, 2013.
88. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, *et al.*: Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* **11**(1): 37, 2010.
89. Hart B, Lundh A, Bero L: Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses. *BMJ* **344**(jan03 1): d7202–d7202, 2012.
90. Emerson GB, Warne WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, *et al.*: Testing for the Presence of Positive-Outcome Bias in Peer Review. *Arch Intern Med* **170**(21): 2010.
91. Olson CM: Publication Bias in Editorial Decision Making. *JAMA* **287**(21): 2825, 2002.
92. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S: Trial Reporting in ClinicalTrials.gov — The Final Rule. *New England Journal of Medicine* **375**(20): 1998–2004, 2016.
93. DeVito NJ, Morley J, Smith JA, Drysdale H, Goldacre B, *et al.*: Availability of results of clinical trials registered on EU Clinical Trials Register: cross sectional audit study. *BMJ Medicine* **3**(1): e000738, 2024.
94. Chan A-W, Karam G, Pymiento J, Askie LM, da Silva LR, *et al.*: Reporting summary results in clinical trial registries: updated guidance from WHO. *Lancet Glob Health* **13**(4): e759–e768, 2025.

95. Alayche M, Cobey KD, Ng JY, Arden CL, Khan KM, *et al.*: Evaluating prospective study registration and result reporting of trials conducted in Canada from 2009 to 2019. *FACETS* **8**: 1–10, 2023.
96. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, *et al.*: Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ* **i637**, 2016.
97. Nelson JT, Tse T, Pupilampu-Dove Y, Golfinopoulos E, Zarin DA: Comparison of Availability of Trial Results in ClinicalTrials.gov and PubMed by Data Source and Funder Type. *JAMA* **329**(16): 1404, 2023.
98. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, *et al.*: Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals. *PLoS Med* **10**(12): e1001566, 2013.
99. Sherpa Romeo., <https://www.sherpa.ac.uk/romeo/>, cited 14 July, 2025.
100. ASAPbio. Preprint resource centre., <https://asapbio.org/preprint-info>, cited 14 July, 2025.
101. Kirkham JJ, Penfold NC, Murphy F, Boutron I, Ioannidis JP, *et al.*: Systematic examination of preprint platforms for use in the medical and biomedical sciences setting. *BMJ Open* **10**(12): e041849, 2020.
102. Massey DS, Opere MA, Wallach JD, Ross JS, Krumholz HM: Assessment of Preprint Policies of Top-Ranked Clinical Journals. *JAMA Netw Open* **3**(7): e2011127, 2020.
103. Zeraatkar D, Pitre T, Leung G, Cusano E, Agarwal A, *et al.*: Consistency of covid-19 trial preprints with published reports and impact for decision making: retrospective review. *BMJ Medicine* **1**(1): e000309, 2022.
104. Davidson M, Evrenoglou T, Graña C, Chaimani A, Boutron I: No evidence of important difference in summary treatment effects between COVID-19 preprints and peer-reviewed publications: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* **162**: 90–97, 2023.
105. Davidson M, Evrenoglou T, Graña C, Chaimani A, Boutron I: Comparison of effect estimates between preprints and peer-reviewed journal articles of COVID-19 trials. *BMC Med Res Methodol* **24**(1): 9, 2024.
106. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, *et al.*: A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* **1**(1): 0021, 2017.
107. International Committee of Medical Journal Editors: Defining the Role of Authors and Contributors., <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>, cited 14 July, 2025.
108. Sgro GM, Maurer M, Nguyen B, Siegel JE: Return of aggregate results to study participants: Facilitators, barriers, and recommendations. *Contemp Clin Trials Commun* **33**: 101136, 2023.
109. Bruhn H, Campbell M, Entwistle V, Humphreys R, Jayacodi S, *et al.*: What, how, when and who of trial results summaries for trial participants: stakeholder-informed guidance from the RECAP project. *BMJ Open* **12**(3): e057019, 2022.
110. Gryaznov D, von Niederhäusern B, Speich B, Kasenda B, Ojeda-Ruiz E, *et al.*: Reporting quality of clinical trial protocols: a repeated cross-sectional study about the Adherence to SPIrit Recommendations in Switzerland, CAnada and GErmany (ASPIRE-SCAGE). *BMJ Open* **12**(5): e053417, 2022.
111. Speich B, Odutayo A, Peckham N, Ooms A, Stokes JR, *et al.*: A longitudinal assessment of trial protocols approved by research ethics committees: The Adherence to SPIrit REcommendations in the UK (ASPIRE-UK) study. *Trials* **23**(1): 601, 2022.