

CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration updated guideline for the reporting of harms in randomized trials の和訳

著者 NaDaniela R. Junqueira¹, Liliane Zorzela¹, Susan Golder², Yoon Loke³, Joel J. Gagnier⁴, Steven A. Julious⁵, Tianjing Li^{6,7}, Evan Mayo-Wilson⁸, Ba Pham⁹, Rachel Phillips¹⁰, Pasqualina Santaguida¹¹, Roberta W. Scherer¹², Peter C. Gøtzsche¹³, David Moher^{14,15}, John P.A. Ioannidis¹⁶, Sunita Vohra¹

翻訳 馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹, 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹,
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹, 高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹, LIU XUN¹,
新林 史悠 (SHINBAYASHI Fumiharu)¹, 板橋 怜央 (ITABASHI Reo)¹, 松田 洋志郎 (MATSUDA Yojiro)¹,
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ランダム化臨床試験, 有害性, 副作用, 有害事象, 報告ガイドライン, 透明性, 再現性, チェックリスト

所属 (著者)

¹ Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

² Department of Health Sciences, University of York, York, UK

³ Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

⁴ Department of Epidemiology and Biostatistics, Department of Surgery, Western University, London, Ontario, Canada

⁵ Design, Trials and Statistics, School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, Sheffield, UK

⁶ Department of Ophthalmology, School of Medicine, Colorado School of Public Health, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA

⁷ Department of Epidemiology, Colorado School of Public Health, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA

⁸ Department of Epidemiology, UNC Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, NC, USA

⁹ Knowledge Translation Programme, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁰ Faculty of Medicine, School of Public Health, Imperial College London, London, UK

¹¹ Department of Health Research Methods, Evidence and Impact (HEI), McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

¹² Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

¹³ Institute for Scientific Freedom, Hørsholm, Denmark

¹⁴ Centre for Journalology, Clinical Epidemiology Programme, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

¹⁵ School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

¹⁶ Departments of Medicine, of Epidemiology and Population Health, of Biomedical Data Science, and of Statistics, Stanford University, Stanford, CA, USA

* 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

Japanese translation of “CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomized trials”

Authors

Daniela R. Junqueira¹, Liliane Zorzela¹, Susan Golder², Yoon Loke³, Joel J. Gagnier⁴, Steven A. Julious⁵, Tianjing Li^{6,7}, Evan Mayo-Wilson⁸, Ba Pham⁹, Rachel Phillips¹⁰, Pasqualina Santaguida¹¹, Roberta W. Scherer¹², Peter C. Gøtzsche¹³, David Moher^{14,15}, John P.A. Ioannidis¹⁶, Sunita Vohra¹

Translator

Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹, Xun Liu¹, Fumiharu Shinbayashi¹, Reo Itabashi¹, Yojiro Matsuda¹, Toshihiro Kakinuma¹, Kazuo Yamamoto¹

*Correspondence author: Asami Baba

Keywords: Randomized clinical trials, Harms, Adverse Effects, Adverse Events, Adverse Drug Reaction, Reporting guideline, Transparency, Reproducibility, Checklist

Affiliation (Author)

¹ Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

² Department of Health Sciences, University of York, York, UK

³ Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

⁴ Department of Epidemiology and Biostatistics, Department of Surgery, Western University, London, Ontario, Canada

⁵ Design, Trials and Statistics, School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, Sheffield, UK

⁶ Department of Ophthalmology, School of Medicine, Colorado School of Public Health, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA

⁷ Department of Epidemiology, Colorado School of Public Health, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA

⁸ Department of Epidemiology, UNC Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, NC, USA

⁹ Knowledge Translation Programme, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁰ Faculty of Medicine, School of Public Health, Imperial College London, London, UK

¹¹ Department of Health Research Methods, Evidence and Impact (HEI), McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

¹² Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

¹³ Institute for Scientific Freedom, Hørsholm, Denmark

¹⁴ Centre for Journalology, Clinical Epidemiology Programme, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

¹⁵ School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

¹⁶ Departments of Medicine, of Epidemiology and Population Health, of Biomedical Data Science, and of Statistics, Stanford University, Stanford, CA, USA

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 Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomized trials」の本文を翻訳したものである。また、表2は CONSORT Harms 2022 items と CONSORT2010 主要チェックリストの比較した項のみ抽出した。

要約 [Abstract]

ランダム化比較試験は、介入の効果に関するヘルスケア研究の基準であり続け、有益性と有害性の両方を報告する必要性が不可欠である。主要な CONSORT 声明 (the Consolidated Standards of Reporting Trials statement) には、害 (すなわち、各群におけるすべての重要な害または意図しない効果) の報告に関する項目が1つ含まれている。2004年、CONSORT グループは CONSORT Harms extension を作成したが、一貫して適用されておらず、更新が必要である。ここでは、CONSORT Harms 2004 チェックリストに代わる CONSORT Harms 2022 について説明し、CONSORT Harms 2022 の項目を主要な CONSORT チェックリストにどのように組み込むことができるかを示す。主要な CONSORT の13項目が害の報告を改善するために修正され、新たに3項目が追加された。この論文では、CONSORT Harms 2022 とそれがどのように主要な CONSORT チェックリストに統合されたかを説明し、ランダム化比較試験における害の完全な報告に関連する各項目について詳しく説明する。CONSORT グループの今後の作業により最新のチェックリストが作成されるまでは、ランダム化比較試験の著者、ジャーナルの査読者、編集者は、本論文で示された統合版チェックリストを使用すべきである。本論文は、CC BY-NC-ND ライセンス (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) に基づくオープンアクセス論文である。(©2023 Elsevier Inc.)

ランダム化比較試験は、介入の有益性を調査するための研究デザインの中で、基準となるものである。これらの試験は医薬品承認の基礎であり、外科的処置、医療機器、心理学的・行動学的介入、社会的介入、補完療法を評価する際にも重要である。理想的には、ランダム化比較試験は介入の潜在的有益性だけでなく潜在的有害性も評価すべきである。しかしながら、これらの試験は有害性を評価する能力に限界があることが多く、その理由は、介入や追跡の期間が短いこと、研究集団が限定されていること (例えば、併存疾患を有する参加者や併用療法を受けている参加者を除外すること)、まれな事象を評価する統計的検出力が不足していることなどが挙げられる¹⁻⁴⁾。とはいえ、ランダム化比較試験で害のデータを前向きに収集することは、知識の統合や患者および医療提供者の意思決定に関する検討にとって重要である。ランダム化デザインは明確な利点があり、コントロールされた環境で害を研究するまたとない機会である。このような利点があるにもかかわらず、試験はしばしば害、さらには重篤な害を報告しない^{5,6)}。例えば、精神科治療薬の試

験で発生した死亡や自殺の半数以上は、公表された試験報告で報告されていない⁷⁾。

害に関するアウトカムの報告が不十分なのは、論文の限られたスペースの中で多様な有害事象を完全に報告するという大きな課題に加え、試験計画とデザインが不十分であった結果かもしれない。しかし、害は患者の QOL⁸⁾ や治療アドヒアランス^{9,10)} に深刻な影響を与え、患者や医療システムの経済的負担を増加させる可能性がある¹¹⁾。患者や医療提供者が十分に検討した上で意思決定できるようにするため、ランダム化比較試験報告には有益性と有害性に関するエビデンスを記載すべきである。

ランダム化比較試験における害のより良い報告を促すため、主要な CONSORT 声明には、害の報告に関する主観的となりうる項目が1つ含まれている (すなわち、各群におけるすべての重要な害または意図しない効果 (詳細は害に関する CONSORT を参照))¹²⁾。しかし、この項目は害に関連する問題の重要性を十分に評価しておらず¹³⁾、2004年に CONSORT グループは、ランダム化比較試験における害の完全な報告のための具体的なガイダンスを示

す CONSORT 拡張版 (CONSORT Harms 声明) を作成した¹³⁾。主要な CONSORT 声明は 2001 年と 2010 年に改訂されたが、CONSORT Harms は 2004 年以降更新されていない。また、CONSORT はヘルスケア研究における様々な分野のジャーナルによって推奨されているが、CONSORT Harms は主要な科学ジャーナルの投稿規定に明確に記載されていない⁵⁾。

ランダム化比較試験における害の不十分報告が続いていることを受け、CONSORT Harms イニシアチブが結成され、CONSORT Harms を更新し、試験で報告すべき最小限の害の項目に関する最新かつ改善されたガイダンスを提供することになった。さらに、臨床試験における害の報告を強化するために、これらの項目を単独の拡張版として示す代わりに、主要な CONSORT 声明に統合すべきである。ここでは、これらの項目を CONSORT 声明にどのように組み込むことができるかを示す CONSORT Harms 2022 チェックリストを紹介する。害の報告に関するより完全なガイダンスが組み込まれた CONSORT 声明が更新されるまでは、CONSORT Harms 2022 が CONSORT Harms 2004 に取って代わるべきである。

要約ポイント【Summary points】

- ランダム化比較試験における前向きに収集された害に関するデータは、知識の統合や患者および医療提供者の意思決定に関する検討にとって重要である。
- ランダム化比較試験は、健康介入の有益性と有害性を測定し、報告すべきである。
- この論文では、ランダム化比較試験の論文における害のより良い報告をサポートするためのガイドラインである CONSORT Harms 2022 を説明し、試験で評価された害の完全な報告に関連する報告ガイダンスの各項目についても詳しく述べている。
- CONSORT Harms 2022 報告チェックリストは、主要な CONSORT チェックリストにどのように統合できるかを示す方法で説明されている。CONSORT グループの今後の作業により最新のチェックリストが作成されるまでは、試験の著者、ジャーナルの査読者、編集者は、本論文で示された統合版チェックリストを使用すべきである。

1. CONSORT Harms 2022 の作成

【Development of CONSORT Harms 2022】

EQUATOR (Enhancing the quality and transparency of health research) Network が推奨する方針に従い、報告ガイドラインを作成した¹⁴⁾。研究プロトコルは、2018 年 3 月 2 日にアルバータ大学健康研究倫理委員会 (University of Alberta Health Research Ethics Board) によって承認された (Pro00078962)。承認プロセスには、害の報告に関する文献のメタ疫学的要約および、2 回のオンライン調査と 1 回の対面コンセンサス会議を含む修正型デルファイ調査^{15,16)} が含まれた。消費者と患者代表は、オンライン調査、対面会議、および原稿作成に参加し、彼らの意見は最終文書に反映された。

まず、ランダム化比較試験における害の報告に関する研究を特定するために、包括的なメタ疫学的要約を実施した¹⁷⁾。試験における害の報告に関する 13 のレビューを評価した。これらのレビューでは、CONSORT Harms 2004 の項目の報告状況について 522 件の臨床試験を評価し、その報告率は 9% から 69% と幅があった¹⁷⁾。CONSORT Harms 2004 の公開前後に発表された臨床試験を比較したところ、害の報告はわずかしか改善されなかった¹⁷⁾。この要約のデータから、複数の構成要素を含むチェックリスト項目が報告上の課題となることが示され、臨床試験における害の報告に関連する追加項目が特定された¹⁷⁾。複数の構成要素を含む CONSORT Harms 2004 の項目の例としては、項目 6 ((1) データ収集の方法、(2) 時期、(3) 関連性評価の方法、(4) 確認の強度、(5) 害のモニタリングと中止のルールなど、害に関連する情報がどのように収集されたかを明らかにすること) および項目 8 ((1) 群ごとの絶対リスクの提示、(2) 有害事象の種類ごとの提示、(3) グレードごとの提示、(4) 重篤度ごとの提示、(5) 再発事象に対する適切な指標、(6) 連続変数、(7) スケール変数など、有害事象の解析計画を説明すること) がある。これらの結果は、CONSORT Harms チェックリストの新項目作成や修正に活用され、26 項目のリストが作成された。

次に、2 回のオンライン調査と 1 回の対面コンセンサス会議を含む修正型デルファイ調査を実施した。オンライン調査は、アルバータ大学の女性・児童健康研究所 (the Women and Children's

Health Research Institute) が提供・運営する電子データ収集ツール REDCap¹⁸⁾ により開発・管理された質問票を用いて行われた。参加者は、各項目の重要性を5段階のリッカート尺度(1=強く同意しない~5=強く同意する)で評価するよう求められた。CONSORT チェックリストの項目を追加または削除する合意条件は事前に決められ、回答者の68%が項目の追加または削除に同意または強く同意した場合とみなされた。自由記述のコメントは、項目改訂の指針として収集された。オンラインのデルファイ調査に招待された参加者は、専門分野や利害関係者としてイニシアチブとの関連性によって選定された(例えば、方法論学者、統計学者、疫学者、臨床医、ジャーナル編集者、消費者または患者代表、業界および医療規制当局のメンバー)。招待者リストには、CONSORT、CONSORT Harms 2004、その他の CONSORT 拡張版、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Harms (PRISMA Harms) の作成に携わった研究者も含まれている。

1.1. デルファイ調査の結果【Delphi rounds findings】

第1回と第2回のデルファイ調査では、それぞれ211名と92名の回答者から意見を回収した。第1回デルファイ調査では、CONSORT Harms を主要な CONSORT 声明に統合すべきか、それとも単独の拡張版のままとすべきかについて、追加質問として参加者に意見を求めたところ、回答者の67%が統合を推奨した。新項目の追加や既存項目の修正に関する推薦案を含め、すべての項目について多くの意見や提案が寄せられた。

第1回デルファイ調査では、1項目(タイトルに害の評価を明記すること)の追加について合意に至らなかった。第2回デルファイ調査では、1項目(有害事象の因果関係を判定するために関連性評価の方法を説明すること)の追加について回答者が同意しなかった。主要な CONSORT チェックリストの既存項目に加え、多数の害の項目が組み込まれた場合、CONSORT が長すぎるのではないかと複数の回答者から懸念する声が上がった。CONSORT 声明に複数の害の項目を追加すると声明文が長くなりすぎるかど

うかを判断するため、第1回調査で調査されたすべての害の項目を主要な CONSORT チェックリストに統合した草案を作成し、回答者が文章案をその場で確認できるようにした。少数の例外を除き、害について CONSORT 項目には軽微な修正のみが必要であった。この草案は、統合されたチェックリストの視覚化を容易にするため、第2回デルファイ調査で回答者に提供された。

次の確認は最終確認として、2019年9月にカナダのエドモントンで開催されたコンセンサス会議で実施された。オンライン調査に参加した、または運営委員会の一員であった18名の研究者が2日間の会議に出席した。コンセンサス会議に出席した参加者の構成は、オンラインのデルファイ調査を完了したグループと同程度であった(参加者には、方法論学者、統計学者、疫学者、臨床医、ジャーナル編集者、業界および医療規制当局のメンバー、消費者または患者代表が含まれた)。このグループは、オンラインのデルファイ調査で収集された項目リストとコメントについて議論し、ノミナル・グループ技法(nominal group technique)¹⁹⁾に従って合意に達した。会議では、2人の記録係が記録し、その内容が照合・洗練され、最終のチェックリストと説明文書を作成した。

1.2. 用語解説【Terminology】

CONSORT Harms 2004 のガイダンスに従い、害を介入や治療におけるすべての有害な結果と定義する。害は有益性の正反対であり、それと比較されなければならない¹³⁾。害の確認方法(すなわち、害が系統的に評価されたか、非系統的に評価されたか)に関する情報を含めて報告することを推奨する。有害事象や薬物有害反応(adverse drug reaction)は、害を表現するために使用される別の用語であり、規制対応用研究でしばしば使用される。主要な CONSORT ガイドラインで定義されているように、ランダム化比較試験におけるアウトカムは、事前規定のものと非事前規定のものと区別され、その事前規定のものとは、プロトコルで明示的に定義されたアウトカムを指している¹²⁾。したがって、害の報告については、関連する2つの側面を考慮することを推奨する。第一に、害のアウトカムの症例定義は事前に決められていたか。もしそうなら、害のアウト

トカムはどのようにモニタリングされたか（系統的評価か非系統的評価か）。

害は、標準化された臨床検査、質問票、医療器具を用いて全参加者の変数を測定することにより、系統的に評価されるかもしれない²⁰⁾。系統的に評価された害については、評価されたアウトカムの症例定義（例えば、不眠症）、使用された特定のツールまたは機器（例えば、不眠重症度指数）、指標（例えば、ベースラインからの変化、最終値、事象発生までの時間）、集計方法（例えば、中央値、割合）、データ収集の時点を試験報告書に記載する必要がある²¹⁾。害の増加（害については、ホルモンのレベルや骨量指数のような連続変数として評価される）またはカテゴリーに関連するカットオフ値が分析された場合、これらも定義されるべきである。非系統的な害の評価は、参加者による自発的な自己報告など、有害事象の受動的または非体系的な報告に依存しており²²⁾、特に予期せぬ事象の兆候が発生する際に、害の系統的評価を有意義に補完することができる。

害を表す他の用語は推奨されない。例えば、「安

全性」は、害の重要性を低下させるまたは害がないことを暗示するために、誤解を招く用語として使用される可能性がある。多くの試験では、評価された介入は有効かつ安全であったとさりげなく記載している。「安全」という用語は、介入によって害が生じないという印象を与えるかもしれないし、試験関係者またはスポンサーである製薬会社が評価された介入の潜在的な有益性が潜在的な害を上回る（少なくとも試験条件下で）と判断したことを意味するかもしれない。しかし、これは、リアルワールドでの一般的な臨床使用は言うまでもなく、試験条件下で介入に害のリスクを伴わないことを意味するものではない。従って、誤解を招く可能性のある「安全」または「安全性」という用語は避けるべきである。同様に、「副作用」という用語は、有害なものと明言せずに一種の作用を表し、介入の作用機序に関連することを意味している^{23,24)}。重要なことは、すべてのデルファイ調査に参加した患者代表が「副作用」という用語は害を軽視するものであり、使用すべきではないと感じていることが確認された。最後に、「リスク」という用語は、特に望まし

表1 ランダム化比較試験の論文に現在使用されており、避けるべき害に関する曖昧な用語

条件 (Terms)	懸念される事項 (Potential concerns)
予期される事象 (anticipated events) と 予期されない事象 (unanticipated events)	これらの用語は、多くの場合、介入の作用機序や過去の報告によって有害事象を予期できるかどうかに関連付けられている。しかし、正確な意味は不明確な場合があり、この用語からは、事象が収集されたかどうか、いつ、どのように収集されたかについての情報は得られない。
事前に規定した事象 (solicited events) と 自発的に収集した事象 (unsolicited events)	これらの用語は、例えば、自由形式（自発的）で、患者に呈した有害事象について質問することによって収集された事象を説明するものとして理解できる：「前回の訪問以降、何か異常を経験しましたか」、あるいは、次のように特定の事象に関する詳細なアンケートの回答によって収集されたもの：「前回の訪問以降、[特定の害]を感じましたか」。害について質問する方法が異なれば、結果も異なるかもしれない。また、誰がいつ害について質問したかについての詳細も重要かもしれない。
関連性のある事象 (attributed events)	関連性評価は、介入と特定の事象との因果関係を判断するプロセスである。因果関係を判断するのは困難である可能性があり ²⁵⁾ 、関連性評価の方法が一貫して適用されない場合、その価値は限定的となる可能性がある ^{26,27)} 。また、デザイン上または試験中に盲検化が解除された理由で、アウトカム評価者が介入に対して盲検化されていない場合、そのプロセスにバイアスが生じる可能性がある ^{27,28)} 。 ^a
Unintended events 意図しない事象	すべての害は定義上「意図的でない」ものであるため、ランダム化比較試験報告で頻繁に使用されているにもかかわらず、この用語は具体的な意味を欠いている。

a 関連性評価が実施され、著者がそれに従って害を報告することを選択した場合（関連性のある害と関連性のない害）、誰がどのようにそのような評価を行ったかという情報とともに、関連性評価の方法を記述すべきである。項目 6c を参照。

くない事象の不確実性を表すために口語的に使用されている。統計用語として、リスクは割合であり、事象の性質と混同されるべきではない。すなわち、介入は有益性と害の「リスク」（または確率）と関連している。

表1では、ランダム化比較試験における害の報告に関する用語の問題がまとめられている。例えば、「予期される」または「意図しない」と記述された事象は、具体的な意味を欠いている。曖昧な用語の使用は問題であり、避けるべきである。

1.3. CONSORT Harms update の使用方法【How to use the CONSORT Harms update】

表2では、主要な CONSORT 声明と並べて CONSORT Harms チェックリストを示している。そして、CONSORT Harms の項目の例と説明を示し、

ランダム化比較試験における害の報告に関する具体的な考慮事項について、入手可能な場合は優れた報告例を含めて議論する。複数の過去の例は、現在の推奨事項より前のものであり、本更新で推奨されている用語に完全には準拠しているわけではない。

CONSORT Harms 2022 は、CONSORT Harms 2004 拡張版の項目を更新し、主要な CONSORT 声明の項目に組み込むことを目的とした。全体として、主要な CONSORT の 25 項目のうち 13 項目は、潜在的な有益性と害が同時に報告されるように、「有益性と害」という文言を追加することで最小限の修正が行われた。残りの 12 項目、タイトルと抄録、はじめに、方法（アウトカム、盲検化、統計学的手法）、結果（参加者の流れ、募集、解析された人数、アウトカムと推定、補助的解析）、考察（限界）、その他

表2 CONSORT Harms 2022 の項目と主要な CONSORT 2010 声明のチェックリスト^a その1

章 (Section/Topic)	項目番号 (Item No.)	CONSORT 2010 声明	CONSORT Harms 2022
タイトルと抄録 [Title and abstract]			
	1b (修正あり)	試験デザイン、方法、結果、結論の構造化抄録（詳細は抄録に関する CONSORT を参照）	試験デザイン、方法、有益性と害の結果、結論の構造化抄録（詳細は抄録に関する CONSORT を参照）
はじめに [Introduction]			
背景と目的 [Background and objectives]	2b (修正あり)	特定の目的または仮説	有益性と害のアウトカムに関する特定の目的または仮説
方法 [Methods]			
アウトカム [Outcomes]	6a (修正あり)	いつ、どのように評価したかを含め、事前に決められたかつ完全に定義された主要・副次的アウトカム評価項目	いつ、どのように評価したかを含め、有益性と害の両方について、事前に決められたかつ完全に定義された主要・副次的アウトカム評価項目
	6c (新規)	-	該当する場合は、選択基準を含め、事前に決められていない有益性と害のアウトカムが特定されたかどうか、またどのように特定されたかを記述する
盲検化 [Blinding]	11a (修正あり)	盲検化された場合、介入に割り付け後、誰がどのように盲検化されたか（例えば、参加者、介入実施者、アウトカムの評価者）	盲検化された場合、介入に割り付け後、誰がどのように盲検化されたか（例えば、参加者、介入実施者、有益性と害のアウトカムの評価者）
統計学的手法 [Statistical methods]	12a (修正あり)	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法	有益性と害の両方の主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法

表 2 CONSORT Harms 2022 の項目と主要な CONSORT 2010 声明のチェックリスト^a その 2

章 (Section/Topic)	項目番号 (Item No.)	CONSORT 2010 声明	CONSORT Harms 2022
結果 [Results]			
参加者の流れ (図を強く推奨する) [Participant flow (a diagram is strongly recommended)]	13a (修正あり)	各群について、ランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	各群について、ランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、有益性と害のアウトカムの解析に用いられた人数
募集 [Recruitment]	14a (修正あり)	募集期間と追跡期間を定義する日付	有益性と害のアウトカムについて募集期間と追跡期間を定義する日付
解析された人数 [Numbers analyzed]	16 (修正あり)	各群について、各解析における参加者数 (分母)、解析が元の割付け群によるものであるか	各群について、有益性と害のアウトカムの各解析における参加者数 (分母)、解析が元の割付け群によるものであるか、除外が行われたか
アウトカムと推定 [Outcomes and estimation]	17a (修正あり)	主要・副次的アウトカムのそれぞれについて、各群の結果、介入の推定効果量とその精度 (95% 信頼区間など)	有益性と害の主要・副次的アウトカムのそれぞれについて、各群の結果、介入の推定効果量とその精度 (95% 信頼区間など)
	17a2 (新規)	-	試験報告で省略されたアウトカム (有益性と害) については、報告しない根拠を示し、省略されたアウトカムのデータを入手できる場所を示す
	17b (修正あり)	二値アウトカムについては、絶対効果量と相対効果量の両方を記載することが推奨される	有益性と害のアウトカムについては、絶対効果量と相対効果量の両方を記載することが推奨される
	17c (新規)	-	有害事象が観察されなかった場合、ゼロ事象を報告する
補助的解析 [Ancillary analyses]	18 (修正あり)	サブグループ解析や調整解析を含む、実施した他の解析の結果。事前に決められた解析と探索的解析を区別する	サブグループ解析や調整解析を含む、有益性と害のアウトカムについて、実施した他の解析の結果。事前に決められた解析と探索的解析を区別する
結論 [Discussion]			
制限事項 [Limitations]	20 (修正あり)	試験の限界、潜在的なバイアスの原因、精度低下、関連する場合は解析の多重性	試験の限界、害のデータ収集や報告の方法に関連する潜在的なバイアスの原因、精度低下、関連する場合は解析の多重性
その他の情報 [Other information]			
プロトコル [Protocol]	24 (修正あり)	可能であれば、完全なプロトコルの入手方法	害に関する追加データを含め、完全なプロトコルとその他の関連資料の入手方法

略語: CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials の略。

該当する場合、アダプティブ・デザイン、クラスターランダム化試験、非劣性試験と同等性試験、非薬理的治療、パイロット試験とフィジビリティ試験、ランダム化クロスオーバー試験、非薬理的治療介入を含む CONSORT の拡張版を確認することも推奨する。

a: 「CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomized trials」で主要な CONSORT 2010 声明のチェックリストと比較された項目のみを抽出した。

の情報（プロトコル）については、かなりの修正が加えられた。CONSORT Harms 2022 では、3つの新しい項目が作成され、報告チェックリストに組み込まれた（CONSORT Harms 2004 と 2022 を並べて比較したものは、補足資料の付録 1 に示されている）。害に特化した「解説と詳細」のセクションも作成された。CONSORT Harms では、評価・検出されたすべての害について、害のデータを完全に報告し、適切な場合にはジャーナル出版物のスペースの制約を克服し、害に関する補足情報をオンラインリポジトリで一般公開するべきであることを著者に促している。

2. CONSORT Harms 2022: チェックリスト項目、解説と詳細【CONSORT Harms 2022: checklist items, explanation, and elaboration】

2.1. タイトルと抄録【Title and abstract】

2.1.1. 項目 1b【Item 1b】

CONSORT—試験デザイン、方法、結果、結論の構造化抄録（詳細は抄録に関する CONSORT を参照）。

CONSORT Harms 2022: 項目 1b—試験デザイン、方法、有益性と害の結果、結論の構造化抄録（詳細は抄録に関する CONSORT を参照）。

CONSORT Harms の解説—抄録は多くの場合、読者が試験報告書からオープンアクセスできるすべてである。科学文献へのアクセスには壁があるため（例えば、有料、言語）、読者によっては全文ではなく抄録でしか情報を入手できない場合がある²⁹⁾。抄録におけるアウトカム結果の報告の正確さと完全性が欠けていると、読者に誤解を与える結果となる可能性がある³⁰⁾。例えば、有益性のみを報告することや、曖昧な一般的記述（例えば、「安全」または「忍容性が高い」）の使用から生じたバイアスが一般的である。これは、出版された論文の抄録と学会で発表された抄録の両方に当てはまる^{31,32)}。

ジャーナルのガイダンスや抄録の文字数制限に対応することが困難な場合があることを認識した上で、著者は重要な有益性と害に関する一貫した完全な情報を提供するよう努めるべきである。最後に、害が評価または検出されなかった場合は、その旨を記載すべきである。

CONSORT Harms 2022 の項目 1b の例

「スクロース鉄静注群では 958 名中 16 名（2%）、標準療法群では 976 名中 13 名（1%）に重篤な母体有害事象が認められた。スクロース鉄静注群では 961 名中 39 名（4%）、標準療法群では 982 名中 45 名（5%）に重篤な胎児および新生児の有害事象が報告された。ランダム化後 6 週目では、軽度の副作用はスクロース鉄静注群 737 名中 117 名（16%）から報告されたのに対し、標準療法群 721 名中 155 名（21%）から報告された」³³⁾ [この例では、害のアウトカムを説明するために「副作用」が使用されているが、望ましい用語は「害」または「有害事象」である]。

2.2. はじめに【Introduction】

2.2.1. 項目 2b【Item 2b】

CONSORT—特定の目的または仮説。

CONSORT Harms 2022: 項目 2b—有益性と害のアウトカムに関する特定の目的または仮説。

CONSORT Harms の解説—ランダム化比較試験は、サンプルサイズの推定を含め、潜在的な有益性に重点を置いて計画されることが多い。しかし、試験を計画する際に害のアウトカムについてどのような配慮がなされたかを「はじめに」に記述する必要もある。

CONSORT Harms 2022 の項目 2b の例

「LIFE 研究は、高齢者における身体活動の有益性を評価した最大の試験である。重篤な転倒傷害は、事前に決められた LIFE 研究の副次的アウトカムの 1 つである。歩行、バランス、下肢筋力を改善することで、身体活動は転倒して重傷になる可能性を減らすかもしれないが、転倒して重傷になる機会を増やす可能性もある。ここでは、健康教育プログラムに比べて、長期の身体活動プログラムが、機能制限のある座りがちな高齢者における重篤な転倒傷害のリスクを減少させるという仮説に関連した結果を報告する」³⁴⁾。

「本研究の目的は、開腹胃切除術を受けた患者を対象に、ロピバカイン・フェンタニルによる PCEA の可変速度フィードバック注入モードと従来の固定速度注入モードにおける術後鎮痛効果と吐き気の発生率を比較することである」³⁵⁾。PCEA= 患者管理硬膜外鎮痛法。

付録1 CONSORT Harms 2004 の項目と CONSORT Harms 2022 の項目の比較

章 (Section)	節 (Sub-section)	項目 (Item)	CONSORT Harms 2004	CONSORT Harms 2022
タイトルと抄録		1	害と有益性のデータを収集した研究の場合は、タイトルまたは抄録にその旨を明記すべきである	試験デザイン, 方法, 有益性と害の結果, 結論の構造化抄録 (詳細は抄録に関する CONSORT を参照)
はじめに (背景)		2	試験が害と有益性を検討する場合は、はじめにその旨を明記すべきである。	有益性と害のアウトカムに関する特定の目的または仮説
方法	参加者, 介入, 目的, アウトカム	3	検討された有害事象をそれぞれの定義とともに列挙する (該当する場合は, グレーディング, 予想される事象と予想しない事象, 標準化された検証済みの定義への参照, 新しい定義の説明に注意を払うこと)	いつ, どのように評価したかを含め, 有益性と害の両方について, 事前に決められたかつ完全に定義された主要・副次的アウトカム評価項目
		4	害に関連する情報がどのように収集されたかを明らかにする (データ収集の方法, 時期, 関連性評価の方法, 確認の強度, 害のモニタリングと中止のルール (該当する場合))。	該当する場合は, 選択基準を含め, 事前に決められていない有益性と害のアウトカムが特定されたかどうか, またどのように特定されたかを記述する
方法	サンプルサイズ, ランダム化, 順番の作成, 割振りの隠蔽, 実施, 盲検化 (マスキング), 統計学的手法	5	害の情報を提示・解析する計画を記述する (コード化, 再発事象の取り扱い, 時期の問題の明記, 連続的尺度の取り扱い, 統計解析を含む)。	盲検化された場合, 介入に割り付け後, 誰がどのように盲検化されたか (例えば, 参加者, 介入実施者, 有益性と害のアウトカムの評価者) 有益性と害の両方の主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法
結果	参加者の流れ	6	各群について, 害による参加者の脱落, 割り当てられた治療に関する脱落者の経験を記述する。	各群について, ランダム割付けされた人数, 意図された治療を受けた人数, 有益性と害のアウトカムの解析に用いられた人数 有益性と害のアウトカムについて募集期間と追跡期間を定義する日付
	募集, ベースラインデータ, 解析された人数, アウトカムと推定, 補助的解析, 有害事象	7	害に関する解析の分母を提供する。	各群について, 有益性と害のアウトカムの各解析における参加者数 (分母), 解析が元の割付け群によるものであるか, 除外が行われたか

章 (Section)	節 (Sub-section)	項目 (Item)	CONSORT Harms 2004	CONSORT Harms 2022
		8	群, 有害事象の種類, グレード, 重篤度ごとの絶対リスクを提示し, 該当する場合は, 再発事象, 連続変数, スケール変数について適切な指標を提示する。	有益性と害の主要・副次的アウトカムのそれぞれについて, 各群の結果, 介入の推定効果量とその精度 (95% 信頼区間など) 試験報告で省略されたアウトカム (有益性と害) については, 報告しない根拠を示し, 省略されたアウトカムのデータを入手できる場所を示す 有益性と害のアウトカムについては, 絶対効果量と相対効果量の両方を記載することが推奨される 有害事象が観察されなかった場合, ゼロ事象を報告する
		9	害に関するサブグループ解析と探索的解析を記述する	サブグループ解析や調整解析を含む, 有益性と害のアウトカムについて, 実施した他の解析の結果。事前に決められた解析と探索的解析を区別する
結論	解釈, 一般化, 全体的証拠	10	試験の限界, 一般化可能性, 害に関するその他の情報源に重点を置き, 有益性と害についてバランスよく議論を行う	試験の限界, 害のデータ収集や報告の方法に関連する潜在的なバイアスの原因, 精度低下, 関連する場合は解析の多重性
その他の情報	試験プロトコル			害に関する追加データを含め, 完全なプロトコルとその他の関連資料の入手方法

2.3. 方法【Methods】

2.3.1. 項目 6a【Item 6a】

CONSORT—いつ, どのように評価したかを含め, 事前に決められたかつ完全に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。

CONSORT Harms 2022: 項目 6a—いつ, どのように評価したかを含め, 有益性と害の両方について, 事前に決められたかつ完全に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。

2.3.2. 項目 6b【Item 6b】

CONSORT—試験開始後のアウトカムの変更とその理由。

Consort Harms 2022 に変更はない。

2.3.3. 項目 6c (新項目)【Item 6c (new item)】

CONSORT Harms 2022: 項目 6c—該当する場合は, 選択基準を含め, 事前に決められていない有益性と害のアウトカムが特定されたかどうか, またどのように特定されたかを記述する。

CONSORT Harms の解説 (項目 6a と 6c) —これまでの勧告では, ランダム化比較試験の報告は臨床的に最も重要な害に焦点を当てるべきであると示唆されている²⁸⁾。しかし, 臨床的重要性に基づいて分析・報告する害を選択することは, 著者の判断に依存し, 事後的に決定される選択基準の適用を可能にするため, 問題になりうる。最も臨床的に重要な害についてはコンセンサスが得られていない可能性があり³⁶⁾, 報告の根拠となった害に関する独立評

害の文書を提供する必要がある。例えば、独立データモニタリング委員会やアウトカム判定委員会による綱領。

事前に決められ、系統的に評価された害については、著者はそれらの領域(症例定義),測定方法,指標,集計方法,時間枠に従ってアウトカムを特定・定義すべきである^{21,25)}。非系統的に評価された害(事前規定または非事前規定のもの)については、非系統的に評価された害を収集するために使用された具体的な方法(例えば、間接的な質問が使用された場合は逐語的に記載する,または空白の症例報告書のコピーを含めるなど)と,参加者が害について質問された時点,または質問されなかった場合に参加者が害を報告する可能性があった時点について,報告書で詳しく説明すべきである。他の人が同じアウトカムを使用できるように十分な情報を提供しなければならない³⁷⁾。また,補足資料を使用し,必要な詳細情報を説明することができる。

アウトカム測定とは,害の評価に標準化された尺度が使用されたかどうか,新しい尺度が開発されたかどうか,またはどのように開発されたか,検証されていない尺度の使用を指している。Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN)のようなイニシアチブは,アウトカム測定尺度の選択方法に関する具体的なガイダンスを提供しており,アウトカム報告に関する追加ガイダンスは,CONSORT outcomes^{34,38)}に記載されている。検証された尺度やコンセンサスのあるガイドライン^{39,40)}は,測定の質を高め,類似研究との比較に役立つ⁴¹⁾かもしれない。指標とは,結果を特徴づけるために使用される尺度のことで,例えば,ある事象を呈した患者の割合などである。害の報告では,指標が少なくとも1つの有害事象を呈する患者の割合を指すのか,特定の有害事象を呈する患者の割合を指すのかを明確にすることが重要である。この報告は,再発する可能性のある事象(例えば,頭痛)を検討する場合に特に重要である。害のアウトカムを集計する場合は,その方法を十分かつ完全に説明しなければならない。これらの方法には,タイミング,コーディングまたは体組織別のサブグループ,頻度,重篤度,重症度,慢性度などが適宜含まれる。害が介入に起因するかそうでないかが定義される場合,誰が

そのような評価を行ったか(試験責任医師,データ安全性モニタリング委員会,患者,スポンサー,またはそれらの組み合わせ)に関する情報とともに,その関連性評価の方法を説明しなければならない。このような詳細の報告がないと,害のアウトカムの比較可能性が著しく妨げられることが示されている⁴²⁾。

最後に,害を評価する具体的な時間枠を特定すべきである。術後患者におけるヘパリン誘発性血小板減少症のリスクを評価したシステマティックレビュー⁴³⁾に示されているように,有害事象を評価するタイムポイントは極めて重要である。ヘパリン誘発性血小板減少症は,ヘパリンによって誘発される抗体介在性血小板活性化に関連する血栓形成促進性障害であり,ヘパリン治療開始後5~14日以内に起こる。研究レビューに含めることが検討された1つの試験では,ヘパリン誘発性血小板減少症は術後1~5日目に評価された⁴⁴⁾。この試験は,事象が発生するタイムポイントが不適切であったため,システマティックレビューに含められなかった。

試験報告書に有害事象を含める基準は,「ランダム化比較試験参加者の少なくとも5%に害が発生した」や「グレード3以上の事象」など,恣意的な閾値に基づく事後的に決定されることが多い。ここでは,閾値を適用しないことを強く推奨する⁴⁾。代わりに,著者は害に関するデータの要約を主要な報告書で示し,すべての害を補足資料で詳細に報告すべきである。報告書で明記される害を選択するために,基準やルールに基づく方法が使用される場合は,それらを事前に決め,明示的に記載すべきである。

著者が報告する害のサブセットを選択すると,非常に誤解を招きやすく,一般人が介入の害を特定して統合する能力に劇的な影響を与える可能性がある。健康な人を対象とする介入(例えば,スクリーニング)の場合,低リスク集団における害と有益性のバランスが害に傾きやすいため,どんなに軽微な害でも把握して報告することが重要である。主要なアウトカム(例えば,がん患者の生存)を改善する介入については,軽微な害は潜在的な有益性と比較して患者にとってそれほど重要ではないかもしれない。しかし,臨床的に軽度とみなされる害は,患者

の QOL⁸⁾ や治療アドヒアランス^{9,10)} に深刻な影響を与え、患者や医療システムの経済的負担を増大させる可能性がある¹¹⁾。最後に、最も頻度の高い事象や統計的に有意または興味深い分析だけでなく、事前に決められたすべてのアウトカムについて結果を報告すべきである。

CONSORT Harms 2022 の項目 6a の例

「副次的アウトカムとして、術中合併症、ドレナージ時間、入院期間、術後疼痛、術後 QOL、90 日以内の再入院を分析した。ドレナージ時間は、手術から胸腔チューブの抜去までの間隔と定義され、日数で測定された。入院期間は、術後の日数で測定された。術後疼痛は、術後 1 日目、2 日目、3 日目および 30 日後の外来受診時に疼痛 VAS で評価された。また、30 日後の外来受診時にオピオイド使用の必要性も評価された。術後 90 日以内の入院はすべて再入院とみなした⁴⁵⁾。[この例では、害のアウトカムを説明するために「合併症」が使用されているが、望ましい用語は「害」または「有害事象」である。]

2.3.4. 項目 11a 【Item 11a】

CONSORT—盲検化された場合、介入に割り付け後、誰がどのように盲検化されたか（例えば、参加者、介入実施者、アウトカムの評価者）。

CONSORT Harms 2022: 項目 11a—盲検化された場合、介入に割り付け後、誰がどのように盲検化されたか（例えば、参加者、介入実施者、有益性と害のアウトカムの評価者）。

CONSORT Harms の解説—盲検化（マスキング）とは、参加者が介入に割り当てられた後、試験の実施に関わる人々から介入の割り付けに関する情報を隠すプロセスである。介入の割り付けを知っている関係者や参加者は、介入の実施や介入効果の確信において影響を受ける可能性がある。したがって、盲検化は、意図した介入からの逸脱やアウトカム確認によるバイアスから防止することができる^{46,47)}。盲検化が可能な人には、参加者や介入実施者、検査技師、データ収集者、有益性と害の評価者、統計学者などの関係者が含まれる。単盲検、二重盲検、三重盲検などの用語が広く使われているにもかかわらず、これらの用語には標準的で広く受け入れられている意味がないため、著者はそれらを避けるべきで

ある⁴⁸⁾。また、眼科の試験では、「盲検化」よりも「マスキング」が望ましい用語である。

一部の試験では、参加者や介入実施者に割り付けを知らせないようにすることが不可能である。このような場合でも、（参加者自身による評価以外の）有益性と害の評価者は、盲検化を維持できる可能性がある。著者は、害の評価に盲検化が行われたかどうかを報告すべきである。場合によっては、独立の安全性モニタリング委員会のような外部委員会が関与し、その委員会のメンバーは、害の関連性評価と研究中の介入との関係の可能性について決定を行う。

2.3.5 項目 12a 【Item 12a】

CONSORT—主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。

CONSORT Harms 2022: 項目 12a—有益性と害の両方の主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。

CONSORT Harms の解説—ランダム化比較試験で調査された各アウトカムについて、主要と副次的な有益性と害の両方を含め、統計学的手法を説明すべきである。また、その手法が事前に決められているかどうかを報告書に記載することが重要である。統計解析計画がある場合は、日付を記入し、改訂内容を記録する必要がある。統計解析計画からの逸脱がある場合は、それを記録すべきである。補足資料を用いてこの情報を提供することができる。

非系統的に評価された害については、統計解析を行う前に、事象をコード化し、より広範なカテゴリーにグループ化することが試験で一般的に行われている。報告書には、コード化辞書（例えば、MedDRA）の詳細を含め、個々の事象がどのようにグループ化されたかを記述すべきである。害をグループ化することは、生物学的に関連する害や症候のシグナルを識別するのに役立つが、それほど重要でない害と組み合わせることによって、試験責任医師が重要な害を隠すことも可能になる（例えば、片頭痛は頭痛より重篤であり、出血は打撲より重篤である可能性がある）。著者は、グループ化のレベル（例えば、高レベルの用語）と、そのようなグループ化がプロトコルや統計解析計画で事前に決められたものなのか、事後的に定義されたものなのかを明確に

すべきである⁴⁹⁾。コード化による害の隠蔽は問題となる可能性がある^{50,51)}。

該当する場合、著者は試験解析における事象の発生時間や期間、追跡期間、再発事象の管理方法についてどのように考慮したかを計画・説明すべきである。このような情報を報告することで、害をより正確かつ包括的に知ることができ、参加者のQOLに関する貴重な見識を得ることができる。特に、長期間にわたって繰り返し発生する害は、たとえその害が重篤なものでもなくとも、患者のQOLに有害な影響を与える可能性がある。

CONSORT Harms 2022の項目12aの例

「安全性解析：主要な安全性変数は、初の試験治療下での有害事象発現（TEAE）までの期間、重篤な有害事象（AE）、試験治療中止に至ったAEであった。主要変数は、治療群、喘息の重症度、地域を固定因子として、層別ランダム化したCox回帰モデルを用いて解析した」⁵²⁾ [この例では、害のアウトカムを説明するために「安全性」が使用されているが、「安全性」の変数という用語の使用を推奨しない。このガイダンスは、介入が起ころう有害な結果であり、有益性の正反対である「害」を完全に報告するものである。]

2.4. 結果【Results】

2.4.1. 項目13a【Item 13a】

CONSORT—各群について、ランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数。

CONSORT Harms 2022: 項目13a—各群について、ランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、有益性と害のアウトカムの解析に用いられた人数。

CONSORT Harmsの解説—有益性と害について、試験参加者の流れと測定されたアウトカムの解析集団は、同一ではないかもしれない。打ち切り（censoring）や脱落（attrition）により、解析可能な集団が異なる可能性があり、それを明確に記述する必要がある。害については、割り当てられた介入の用量減少に関する追加情報も、参加者が害を呈したことに関連しているかどうかなど、理由に重点を置いて報告することが重要かもしれない。脱落は多く

の場合、害と（認識された）有益性の欠如の組み合わせによるものであり、これらの様々な理由の相対的寄与を区別することは困難であることを認識すべきである。また、長期追跡を行う試験では、害に関する情報の正確性を向上させるために、早期と後期時点における害に関連する脱落問題を区別して記述すべきである。害による中止までの時間に関する情報も、状況によっては有用であろう。

CONSORT Harms 2022の項目13aの例

本ランダム化比較試験では、軟骨無形成症を治療に対する介入（ボソリチド）の効果をプラセボと比較し、害について解析された集団には、介入（ボソリチド）またはプラセボの投与を少なくとも1回受けたすべての患者が含まれた（いわゆる安全性解析）⁵³⁾。潜在的有益性について解析された集団には、ランダム化されたすべての参加者が含まれ、intention-to-treatの原則に従っていわゆるfull analysis set（FAS）を構成した。

フロー図（図1）は、ランダムに割り付けられ、解析対象集団ごとに定義された意図した治療を受けた参加者数の詳細を示している。

2.4.2. 項目14a【Item 14a】

CONSORT—募集期間と追跡期間を定義する日付。

CONSORT Harms 2022: 項目14a—有益性と害のアウトカムについて募集期間と追跡期間を定義する日付。

CONSORT Harmsの解説—主要アウトカムのランダム化実施日および試験終了日の情報だけでは、害の評価には不十分である。例えば、有害性の評価は、非系統的評価により試験期間中に計画的に実施されるかもしれないし、試験期間の一部のみに実施されるかもしれないし、系統的または非系統的評価により特定の時点で実施されるかもしれないし、主要な有効性アウトカムの追跡終了後も継続するかもしれない。試験結果を包括的かつ正確に解釈するためには、有益性と害の募集期間と追跡期間を報告することが極めて重要である。

CONSORT Harms 2022の項目14aの例

「試験には5回の訪問があった：1日目の訪問1（スクリーニング、ランダム化、初回投与）、2日目の

訪問2 (主要エンドポイントの評価), 4日目の訪問
 3 (有効性と安全性パラメータの評価), 6日目の訪問
 4 (治療終了時の訪問), 8日目から10日目の訪問
 5 (電話インタビューによる追跡調査)。患者は各訪問時に未使用の試験薬と日誌をすべて返却するよう求められた⁵⁴⁾ [この例では, 害のアウトカムを説明するために「安全性」が使用されているが, 「安全性」の使用を推奨しない。望ましい用語は「害」または「有害事象」である。]

2.4.3. CONSORT Harms 2022 特記事項: 導入期間 (run-in period) 【CONSORT Harms 2022 special consideration: run-in periods】

メタ疫学研究⁵⁵⁾では, 導入期間を有するランダム化試験を特定し, これらの導入期間の特徴, 除外に関する報告の完全性 (除外人数と理由, 除外者のベースライン特徴) を評価した。2014年にPubMedに収録されたランダム化比較試験論文470件のうち, 25件 (5%) に何らかの導入期間が含まれていた。25件のうち23件 (88%) の試験において, 導入期間の報告が不完全であり, その原因はほとんどベ-

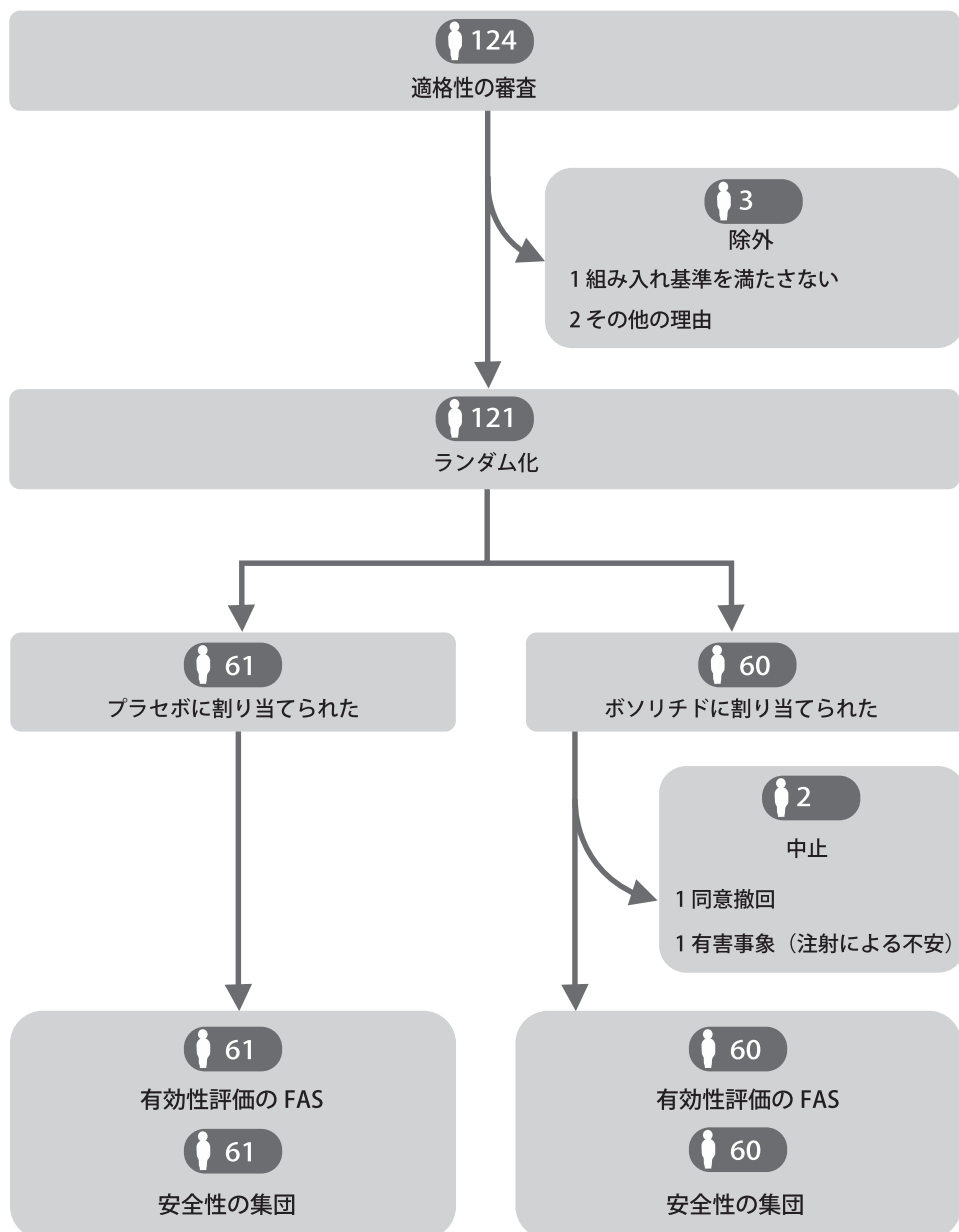


図1 CONSORT Harms 2022の項目13aの例に関するフロー図

[この例では, 害のアウトカムを説明するために「安全性」が使用されているが, 「安全性解析」や「安全性の集団」の使用を推奨しない。このガイダンスは, 害が試験の主要アウトカムであるか副次的にアウトカムであるかに関わらず, 有益性と害のアウトカムについて解析されたランダム化集団と人数を完全に報告するものである。]

スライン特徴の欠落であった。著者は、試験論文には除外人数、除外理由、除外患者のベースライン特徴を記載すべきであると推奨した。

一部のランダム化比較試験では、ランダム化前の患者を除外するために導入期間が用いられている。よく行われている手法は、患者に試験薬を投与し、害を呈した患者を除外することである⁵⁶⁾。未知の介入を開始することの効果（プラセボ投与を開始することとの比較）を推定する試験は、忍容性の高い介入を継続することの効果と推定する試験と比較して、異なる結果が得られる可能性がある。したがって、導入期間が用いられる場合、害の真の発生率を過小評価しないように、導入期間中または導入期間後の害による除外を適切に報告することが不可欠である⁵⁷⁾。害は、導入期間を含むすべての試験期間について報告されるべきである。

2.4.4. 項目 16 【Item 16】

CONSORT—各群について、各解析における参加者数（分母）、解析が元の割付け群によるものであるか。

CONSORT Harms 2022: 項目 16 —各群について、有益性と害のアウトカムの各解析における参加者数（分母）、解析が元の割付け群によるものであるか、除外が行われたか。

CONSORT Harms の解説 —どの参加者がどの解析に含まれたかという情報は不可欠である。ランダム化比較試験の報告書では、intention to treat, modified intention to treat, per protocol analysis など、様々な用語を用いて解析集団を記述するのが一般的である。ほとんどの試験において、これらの用語にはそれぞれ異なる参加者セットと対応する分母が含まれているが、試験報告書からは、異なるアウトカムの解析にどの試験集団が含まれているかが明確でないことがよくある。最も一般的な用語である intention-to-treat 解析は、原則として、ランダム化後のコンプライアンス違反、プロトコル逸脱、脱落、その他の除外理由に関係なく、ランダム化された群のすべての参加者を解析する必要がある⁵⁸⁾。とはいえ、すべての参加者のアウトカムデータを測定できるとは限らない⁵⁹⁾。「安全性集団」は、ランダム化比較試験の報告でよく使用される追加用語であ

り、薬剤または介入を少なくとも 1 回投与された患者を含む解析手法を定義している。しかし、様々な用語の使用における異質性と欠測データは、解析対象のリスク集団を特定しようとする読者を混乱させるかもしれない。

CONSORT Harms 2022 の項目 16 の例

「結果、患者の内訳 (patient disposition)、ベースラインの人口統計学データ、試験薬の曝露。統合安全性データベースには、少なくとも 1 回の試験薬投与 (プラセボ, $n = 1,262$; ラスミジタン, $n = 3,177$) を受けた合計 4,439 名の患者が含まれていた。試験用量の投与を受けた患者のうち、プラセボまたはラスミジタン投与群に割り当てられた 97% が試験を完了した (すなわち、必要な追跡調査をすべて実施した)」⁶⁰⁾ [この例では、「安全性」データベースという用語の使用を推奨しない。このガイダンスは、介入が起こりうる有害な結果であり、有益性の正反対である「害」を完全に報告するものである。]

2.4.5. 項目 17a 【Item 17a】

CONSORT—主要・副次的アウトカムのそれぞれについて、各群の結果、介入の推定効果量とその精度 (95% 信頼区間など)。

CONSORT Harms 2022: 項目 17a—有益性と害の主要・副次的アウトカムのそれぞれについて、各群の結果、介入の推定効果量とその精度 (95% 信頼区間など)。

2.4.6. 項目 17a2 (新項目) 【Item 17a2 (new item)】

CONSORT Harms 2022: 項目 17a2 —試験報告で省略されたアウトカム (有益性と害) については、報告しない根拠を示し、省略されたアウトカムのデータを入手できる場所を示す。

2.4.7. 項目 【Item 17b】

CONSORT —二値アウトカムについては、絶対効果量と相対効果量の両方を記載することが推奨される。

CONSORT Harms 2022: 項目 17b —有益性と害のアウトカムについては、絶対効果量と相対効果量の両方を記載することが推奨される。

2.4.8. 項目 17c (新項目) 【Item 17c (new item)】

CONSORT Harms 2022: 項目 17c —有害事象が観察されなかった場合、ゼロ事象を報告する。

CONSORT Harms の解説 (項目 17a, 17a2, 17c) 一害は多くの場合、二値または計数データに二分される (項目 6a, 6c, 12a の解説を参照)。その場合、主要な CONSORT ガイダンスに従い、相対効果 (リスク比 [相対リスク] またはオッズ比) と絶対効果 (リスク差) の指標を信頼区間¹²⁾ とともに記載することが適切であろう。しかし、非系統的に評価された害については、これらのアウトカムは能動的に決定されたものではないため、相対リスク差または絶対リスク差の指標は慎重に使用すべきである。また、介入群間で直接比較できない場合でも害を報告すべきであり、その結果、相対効果または絶対効果の測定値計算が不可能になる。したがって、害については、アウトカムが二値データとして解析されたかどうかのみに基づくのではなく、項目 17a と 17b の報告が適切かどうかを検討することを推奨する。

二値データまたは連続データを使って害の結果を記載する際には、系統的に評価された害と非系統的に評価された害に分けて報告することが重要である。また、著者は常に重篤な有害事象を報告すべきである。関連性評価が適用された場合、事象が介入に関連していないと判断されたとしても、すべての害が報告されることは有益であり、透明性を高める (項目 6a と 6c の解説を参照)。さらに、著者には有害事象の伝達に利用可能な視覚化方法 (表ではなく図でデータを示す) を検討することを推奨し^{61, 62)}、これは害のプロファイルを要約するのに有用な代替手段として考えられる。

再発事象の場合、発生率 (例えば、ある事象を呈した人の割合) を報告すると誤解を招く可能性がある。したがって、著者が報告するのは、少なくとも 1 つの事象を呈した参加者数 (発生率) なのか、リスクのある単位時間あたりの事象数 (発生率) なのか、また再発事象が含まれているのかどうかを明確にすべきである。

害を特定・定義するための時間枠の妥当性に関して (項目 6 を参照)、著者は曝露時間、追跡調査または曝露の差異、解析でこれらの差異をどのように考慮したかを報告すべきである。介入群間で異なる追跡調査を行う研究 (例えば、参加者の脱落のため)

では、試験に残っている参加者の害に関する情報を収集する機会しかない。このシナリオでは、介入を継続した参加者が害をほとんど呈しなかったサブグループである場合、個人の曝露時間を用いると誤解を招く可能性がある。

信頼区間は、系統的に評価された害の報告や、時には非系統的に評価された害の報告に有用である (非系統的に評価された害の結果の P 値は、仮説検定の価値が低いいため、あまり重要ではない)。信頼区間は、結果が一方向または両方向で重要な臨床的差異を否定しないことを示す可能性がある。信頼区間に加えて P 値が示される場合もあるが、結果は P 値のみで報告されるべきではない。

最後に、事前に決められたかつ系統的に評価された害については、透明性を高め、試験間の統合を容易にするために、著者はゼロ事象であったとしても結果を報告すべきである。

CONSORT Harms 2022 の項目 17a と 17b の例

Hernandez らによって実施されたランダム化比較試験において、アルビグリンを投与された患者に呈した害は、プラセボを投与された患者で評価された害と比較された⁶³⁾。この試験論文では、アルビグリンまたはプラセボを少なくとも 1 回投与された患者のうち、系統的に評価された害を呈した患者の人数と割合、害の相対リスクとその 95% 信頼区間が報告されている。

表 3 は、Hernandez らによって報告された絶対リスクと相対リスク、まれな事象を扱う場合に望ましい統計的指標であると考えられるリスク差の推定値を示している。これは、まれな事象の相対リスク推定値が効果量を表す際に誤解を招く可能性があるためである。表 3 は、重症低血糖の相対リスク 0.56 がリスク差 0.005 とどのように関連しているかを示している。相対リスクの使用は、1 群または 2 群でゼロ事象を扱う場合にも問題がある。

2.4.9. 項目 18 【Item 18】

CONSORT—サブグループ解析や調整解析を含む、実施した他の解析の結果。事前に決められた解析と探索的解析を区別する。

CONSORT Harms 2022: 項目 18—サブグループ解析や調整解析を含む、有益性と害のアウトカムにつ

表3 事前に決められた系統的な害

害 (Harms)	アルビグルチド (n=4,717)	プラセボ (n=4,715)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
重症低血糖	31 (0.7)	55 (1.2)	0.56 (0.36 to 0.87)	-0.005 (-0.009 to -0.001)
膵炎	10 (0.2)	7 (0.1)	1.43 (0.54 to 3.75)	0.001 (-0.001 to 0.002)
注射部位反応	86 (1.8)	29 (0.6)	2.96 (1.95 to 4.51)	0.012 (0.007 to 0.016)
甲状腺がん	0 (0)	0 (0)	-	0 (-0.001 to 0.001)
血液腫瘍	9 (0.2)	5 (0.1)	1.80 (0.60 to 5.36)	0.001 (-0.001 to 0.002)
膵臓がん	6 (0.1)	5 (0.1)	1.20 (0.37 to 3.93)	0 (-0.001 to 0.001)
過敏症候群または症状	45 (1)	48 (1)	0.94 (0.63 to 1.40)	-0.001 (-0.005 to 0.003)
肝胆道系疾患	51 (1.1)	41 (0.9)	1.24 (0.83 to 1.87)	0.002 (-0.002 to 0.006)
ALT が ULN の 3 倍以上	17 (0.4)	30 (0.6)	0.57 (0.31 to 1.03)	-0.003 (-0.006 to 0.000)
ALT が ULN の 5 倍以上	6 (0.1)	17 (0.4)	0.35 (0.14 to 0.89)	-0.002 (-0.005 to 0.000)
ビリルビンが ULN の 2 倍以上	12 (0.3)	7 (0.1)	1.71 (0.68 to 4.35)	0.001 (-0.001 to 0.003)
重篤な胃腸障害	92 (2)	87 (1.8)	1.06 (0.79 to 1.41)	0.001 (-0.005 to 0.006)
虫垂炎	3 (0.1)	8 (0.2)	0.37 (0.10 to 1.41)	-0.001 (-0.003 to 0.000)
心房細動または粗動	108 (2.3)	131 (2.8)	0.82 (0.64 to 1.06)	-0.005 (-0.011 to 0.001)
肺炎	121 (2.6)	138 (2.9)	0.95 (0.75 to 1.20)	-0.004 (-0.010 to 0.003)
腎機能障害	279 (5.9)	319 (6.8)	0.87 (0.75 to 1.02)	-0.009 (-0.019 to 0.001)
糖尿病網膜症	78 (1.7)	89 (1.9)	0.88 (0.65 to 1.18)	-0.002 (-0.008 to 0.003)

略語: CI, 信頼区間, RD, リスク差, RR, 相対リスク, UNL, 正常上限値。データは少なくとも1回の投与を受けた患者数 (%)。

表4 全集団における主要・副次的心血管系アウトカムと安全性アウトカム⁶⁴⁾

変数 (Variable)	ダパグリフロジン (n=3,131)		プラセボ (n=3,132)	
	値	事象 /100 人年	値	事象 /100 人年
安全性アウトカム—人数 / 総人数 (%)				
確実または可能性のある糖尿病性ケトアシドーシス	2/3,126 (0.1)	-	0	-
フルニエ壊死	0	-	0	-

Solomon ら. 軽度低下したまたは保持された駆出率を伴う心不全におけるダパグリフロジン。New Engl J Med 2022; 387:1089e98 [この例では、「安全性」の使用を推奨しない。望ましい用語は「害」または「有害事象」である]。

いて、実施した他の解析の結果。事前に決められた解析と探索的解析を区別する。

CONSORT Harms の解説 —サブグループ解析が行われた場合、著者はどのサブグループを検討したか、これらのサブグループを選択した根拠、サブグループ間の差の方向と大きさが事前に決められていたかどうかを報告すべきである。サブグループ解析の選択的報告はバイアスの重要な原因である。サブグループ解析は、介入効果が関心のある因子のレベル間で異なるかどうかを調べるが、特に害のアウトカムについて、サブグループ差を検出できる検出力を有する試験はほとんどない。

複数の解析が行われた場合、著者はどの解析（例えば、未調整、調整済み）が主要な解析であるか、統計解析計画書やプロトコルで事前に決められていたかどうかを示すべきである。例えば、調整された変数がプロトコルで事前に決められ、アウトカムと強いまたは中程度の関連があることが先験的に知ら

れているかどうか記載されるべきである。

2.5. 考察【Discussion】

2.5.1. 項目 20【Item 20】

CONSORT—試験の限界、潜在的なバイアスの原因、精度低下、関連する場合は解析の多重性。

CONSORT Harms2022: 項目 20 —試験の限界、害のデータ収集や報告の方法に関連する潜在的なバイアスの原因、精度低下、関連する場合は解析の多重性。

CONSORT Harms の解説 —試験の限界について議論する場合、著者はデータが有益性と害の両方について同様に有効で信頼できるかどうかを示すべきである。害のデータが系統的に評価されていない場合、偽陽性と偽陰性の両方の結果が出る可能性を含め（害のモニタリングが欠如または不十分であっても、害がないという証拠にはならない）、著者は害の評価における限界に特に注意を払うべきである⁶⁵⁾。

すべてのアウトカムにおけるバイアスと精度低下のリスクに加え、試験には害の評価、報告、解析に関する特定の限界があることがよくある。潜在的な有益性を検出するのに十分な検出力を有する試験でも、事前に決められた害を含め、害における重要な差異を検出するのに十分な検出力を有していない可能性がある。短期間の試験では、長期にわたる治療後に発生する害を検出できない可能性があり、1つ以上の有害事象を呈した参加者の割合のみを報告する試験では、意思決定に重要な事象発生率に関する情報が隠される可能性がある⁵⁾。最後に、内部妥当性に対する脅威は、害と有益性に異なる影響を与える可能性がある。例えば、害により介入を中止した参加者のデータが欠落していることがよくある。

害は過剰報告よりも過小報告される可能性が高いが、潜在的な害に関する情報提供がこれらの事象の報告を増加させるというノセボ効果によって、害の発生の推定値も影響される可能性がある⁶⁾。この観点から、インフォームド・コンセントは、マイナスの内容で説明されたり、プラセボ誘発性の害の報告を促進するような方法で説明されたりすると、特定の害の発見に寄与する可能性がある⁶⁷⁻⁷⁰⁾。また、関連性を確信していない試験責任医師によって害は見落とされたり、無視されたりすることもある。試験責任医師が考える介入に起因する害だけでなく、すべての害が報告されるべきである。

CONSORT Harms 2022 の項目 20 の例

「最後に、プロゲステロンで治療された女性の出生児における先天性異常リスクの増加は認められなかったが、この試験はそのようなまれなアウトカムについて十分な検出力がなかった」⁷¹⁾。

2.5.2. 項目 24 【Item 24】

CONSORT—可能であれば、完全なプロトコルの入手方法。

CONSORT Harms 2022: 項目 24—害に関する追加データを含め、完全なプロトコルとその他の関連資料の入手方法。

CONSORT Harms の解説—害に関するデータの大部分は公表されていない⁷²⁻⁷⁵⁾。害の不十分な報告は、製薬企業や非製薬企業のスポンサーによる試験で蔓延しており、厄介で広く行われている行

為である^{76,77)}。ジャーナル論文で害に関するすべてのデータを報告することは現実的ではないかもしれないが、系統的や非系統的に評価されたアウトカムのために、これらのデータを他の場所で自由に利用できるようにすべきである（理想的には匿名化された個々の参加者データを含む）。

試験の著者はデータがどこで入手できるかを報告すべきである。FAIR データ原則（検索可能性 (findability)、アクセス可能性 (accessibility)、相互運用性 (interoperability)、再利用 (reuse)) は害のデータに関連しており、オープンサイエンスの実践と進化する法律がより受け入れられるようになるにつれ、考慮されるべきである⁷⁸⁾。

CONSORT Harms 2022 の項目 24 の例

「データの共有：統計解析計画は <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.5375026.v1> で入手可能。試験の生データは安全なオンラインリポジトリで著者により提供される（リンクは補足付録 1 を参照）。データには、ここで報告された結果に関する匿名化された個々の患者の変数、本研究で使用されたデータ辞書と解析スクリプトを含む read-me ファイルが含まれる」⁷⁹⁾。

3. 考察【Discussion】

試験責任医師は害を過小報告し続けている^{4,17,75,76,80-84)}。害に関する CONSORT の拡張版は、試験が提供すべき害に関する最低限の情報に関するガイダンスを促進するために、試験における害の不十分な報告を指摘し、2004 年に発表された¹³⁾。ガイドラインは、そのガイダンスに従った場合にのみ有用である。CONSORT 声明は 500 誌以上の医学ジャーナルによって推奨されているが、CONSORT の拡張版はそのうちのごく一部でしか推奨されていない。発表された臨床試験における CONSORT Harms 項目の遵守状況を評価したところ、2004 年以降、半数の項目が 50% を超える遵守率に達していないことがわかった¹⁷⁾。

介入は有益な効果と有害な効果を引き起こす可能性があるため、害の項目を主要な CONSORT 声明に組み込むことを CONSORT グループに提案した。CONSORT グループは、本研究のデルファイ調査参加者にコメントする機会を提供するよう依頼した。

ほとんどのデルファイ調査参加者は、CONSORT Harmsの拡張版を主要なCONSORTチェックリストに組み込むことを支持し、CONSORT幹部もこれに同意した。主要なCONSORT声明は改訂される可能性が高く、その段階でCONSORTとCONSORT Harmsの統合を考慮し、項目19の削除が推奨され

るかもしれない。CONSORTグループの今後の作業により最新のチェックリストが作成されるまでは、試験の著者、ジャーナルの査読者、編集者は、本論文で示された統合版チェックリストを使用すべきである(表2)。

参考文献 [REFERENCES]

1. Hodkinson A, Kirkham JJ, Tudur-Smith C, Gamble C: Reporting of harms data in RCTs: a systematic review of empirical assessments against the CONSORT harms extension. *BMJ Open* 2013; **3**: e003436.
2. Gewandter JS, Smith SM, McKeown A, Edwards K, Narula A, Pawlowski JR, *et al.*: Reporting of adverse events and statistical details of efficacy estimates in randomized clinical trials of pain in temporomandibular disorders: analgesic, anesthetic, and addiction clinical trial translations, innovations, opportunities, and networks systematic review. *J Am Dent Assoc* 2015; **146**: 246e54.
3. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G: Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med* 2016; **13**: e1002127.
4. Mayo-Wilson E, Fusco N, Hong H, Li T, Canner JK, Dickersin K: Opportunities for selective reporting of harms in randomized clinical trials: selection criteria for non-systematic adverse events. *Trials* 2019; **20**: 553.
5. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V: Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open* 2019; **9**: e024537.
6. Ioannidis JP: Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 1737e9.
7. Hughes S, Cohen D, Jaggi R: Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; **4**: e005535.
8. Costello R, Patel R, Humphreys J, McBeth J, Dixon WG: Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open* 2017; **7**: e014603.
9. Leporini C, De Sarro G, Russo E: Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf* 2014; **13**: 41e55.
10. Campbell RT, Willox GP, Jhund PS, Hawkins NM, Huang F, Petrie MC, *et al.*: Reporting of lost to follow-up and treatment discontinuation in pharmacotherapy and device trials in chronic heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2016; **9**: e002842.
11. Birnbaum HG, White AG, Reynolds JL, Greenberg PE, Zhang M, Vallow S, *et al.*: Estimated costs of prescription opioid analgesic abuse in the United States in 2001: a societal perspective. *Clin J Pain* 2006; **22**: 667e76.
12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, *et al.*: CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; **340**: c869.
13. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, *et al.*: Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 781e8.
14. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG: Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010; **7**: e1000217.
15. Murphy MKBN, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, *et al.*: Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998; **2**: 1e88.
16. Trevelyan EG, Turner WA, Robinson N: Developing an acupuncture protocol for treating phantom limb pain: a Delphi consensus study. *Acupunct Med* 2015; **33**: 42e50.
17. Junqueira DR, Phillips R, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Moher D, *et al.*: Time to improve the reporting of harms in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2021; **136**: 216e20.
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG: Research electronic data capture (REDCap) da metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; **42**: 377e81.
19. Harvey N, Holmes CA: Nominal group technique: an effective method for obtaining group consensus. *Int J Nurs Pract* 2012; **18**: 188e94.
20. Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, Hong H, Canner JK, Dickersin K: MUDS investigators. Harms are assessed inconsistently and reported inadequately part 1: systematic adverse events. *J Clin Epidemiol* 2019; **113**: 20e7.
21. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC: The ClinicalTrials.gov results databasedupdate and key issues. *N Engl J Med* 2011; **364**: 852e60.
22. FDAAA 801 and the Final Rule. Department of Health and Human Services. 42 CFR Part 11. Clinical trials registration and results information submission: final rule 2016.
23. Chou R, Aronson N, Atkins D, Ismaila AS, Santaguida P, Smith DH, *et al.*: AHRQ series paper 4: assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**: 502e12.
24. Aronson JKFR, Ferner RE: Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005; **28**: 851e70.
25. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, *et al.*: SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013; **346**: e7586.
26. George GC, Barata PC, Campbell A, Chen A, Cortes JE, Hyman DM, *et al.*: Improving attribution of adverse events in oncology clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2019; **76**: 33e40.
27. Enrico D, Waisberg F, Burton J, Mando P, Chacon M: Analysis of adverse events attribution and reporting in cancer clinical trials: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; **160**: 103296.
28. Lineberry N, Berlin JA, Mansi B, Glasser S, Berkwits M, Klem C, *et al.*: Recommendations to improve adverse event reporting in clinical trial publications: a joint pharmaceutical industry/journal editor perspective. *BMJ* 2016; **355**: i5078.

29. The PLoS Medicine Editors: The impact of open access upon public health. *PLoS Med* 2006; **3**: e252.
30. Ward LG, Kendrach MG, Price SO: Accuracy of abstracts for original research articles in pharmacy journals. *Ann Pharmacother* 2004; **38**: 1173e7.
31. Fleming PS, Buckley N, Seehra J, Polychronopoulou A, Pandis N: Reporting quality of abstracts of randomized controlled trials published in leading orthodontic journals from 2006 to 2011. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012; **142**: 451e8.
32. Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC: Unbalanced reporting of benefits and harms in abstracts on rofecoxib. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; **66**: 341e7.
33. Neogi SB, Devasenapathy N, Singh R, Bhushan H, Shah D, Divakar H, *et al.*: Safety and effectiveness of intravenous iron sucrose versus standard oral iron therapy in pregnant women with moderate to severe anaemia in India: a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Glob Health* 2019; **7**: e1706e16.
34. Gill TM, Pahor M, Guralnik JM, McDermott MM, King AC, Buford TW, *et al.*: Effect of structured physical activity on prevention of serious fall injuries in adults aged 70-89: randomized clinical trial (LIFE Study). *BMJ* 2016; **352**: i245.
35. Jang YK, Kim NY, Lee JS, Shin HJ, Kim HG, Lee SW, *et al.*: Comparison of postoperative pain and adverse effects between variable rate feedback infusion and conventional fixed-rate basal infusion modes of patient-controlled epidural analgesia following open gastrectomy: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**: 8777.
36. Mayo-Wilson E, Golozar A, Cowley T, Fusco N, Gresham G, Haythornthwaite J, *et al.*: Methods to identify and prioritize patient-centered outcomes for use in comparative effectiveness research. *Pilot Feasibility Stud* 2018; **4**: 95.
37. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S: What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008; **336**: 1472e4.
38. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, Boers M, Tugwell P, Clarke M, *et al.*: How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “Core Outcome Set” a practical guideline. *Trials* 2016; **17**: 449.
39. McDowell INC. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. 3rd ed. Oxford University Press; 2006.
40. Streiner DNC. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. 3rd ed. Oxford University Press; 2003.
41. Clarke M: Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007; **8**: 39.
42. Bailey C, Peddie D, Wickham ME, Badke K, Small SS, Doyle Waters MM, *et al.*: Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2016; **82**: 17e29.
43. Junqueira DR, Zorzella LM, Perini E: Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2017**: CD007557.
44. Konkle BA, Bauer TL, Arepally G, Cines DB, Poncz M, McNulty S, *et al.*: Heparin-induced thrombocytopenia: bovine versus porcine heparin in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 1920e4.
45. Terra RM, Araujo PHXN, Lauricella LL, Campos JRM, Trindade JRM, Pêgo-Fernandes PM: A Brazilian randomized study: robotic-assisted vs. video-assisted lung lobectomy outcomes (BRAVO trial). *J Bras Pneumol* 2022; **48**: e20210464.
46. Probst P, Grummich K, Heger P, Zschke S, Knebel P, Ulrich A, *et al.*: Blinding in randomized controlled trials in general and abdominal surgery: protocol for a systematic review and empirical study. *Syst Rev* 2016; **5**: 48.
47. Saltaji H, Armijo-Olivo S, Cummings GG, Amin M, da Costa BR, Flores-Mir C: Influence of blinding on treatment effect size estimate in randomized controlled trials of oral health interventions. *BMC Med Res Methodol* 2018; **18**: 42.
48. Lang TA, Stroup DF: Who knew? The misleading specificity of “double-blind” and what to do about it. *Trials* 2020; **21**: 697.
49. Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, Dore C, *et al.*: Guidelines for the content of statistical analysis plans in clinical trials. *JAMA* 2017; **318**: 2337e43.
50. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, *et al.*: Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; **351**: h4320.
51. Schroll JB, Maund E, Gøtzsche PC: Challenges in coding adverse events in clinical trials: a systematic review. *PLoS One* 2012; **7**: e41174.
52. Maspero J, Agache IO, Kamei T, Yoshida M, Boone B, Felser JM, *et al.*: Long-term safety and exploratory efficacy of fevipiprant in patients with inadequately controlled asthma: the SPIRIT randomised clinical trial. *Respir Res* 2021; **22**: 311.
53. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover Fong J, *et al.*: Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; **396**: 684e92.
54. Predel HG, Ebel-Bitoun C, Lange R, Weiser T: A randomized, placebo and active-controlled, multi-country, multi-center parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of a fixed-dose combination of 400 mg ibuprofen and 100 mg caffeine compared with ibuprofen 400 mg and placebo in patients with acute lower back or neck pain. *J Pain Res* 2019; **12**: 2771e83.
55. Laursen DRT, Paludan-Müller AS, Hrobjartsson A: Randomized clinical trials with run-in periods: frequency, characteristics and reporting. *Clin Epidemiol* 2019; **11**: 169e84.
56. Collister D, Rodrigues JC, Mbuagbaw L, Devereaux PJ, Guyatt G, Herrington W, *et al.*: Prerandomization run-in periods in randomized controlled trials of chronic diseases: a methodological study. *J Clin Epidemiol* 2020; **128**: 148e56.
57. Huo X, Armitage J: Use of run-in periods in randomized trials. *JAMA* 2020; **324**: 188e9.
58. Gupta SK: Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res* 2011; **2**: 109e12.
59. Gravel J, Opatrný L, Shapiro S: The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: are authors saying what they do and doing what they say? *Clin Trials* 2007; **4**: 350e6.
60. Krege JH, Rizzoli PB, Liffick E, Doty EG, Dowsett SA, Wang J, *et al.*: Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia* 2019; **39**: 957e66.
61. Cornelius V, Cro S, Phillips R: Advantages of visualisations to evaluate and communicate adverse event information in randomised controlled trials. *Trials* 2020; **21**: 1028.
62. Phillips R, Cro S, Wheeler G, Bond S, Morris TP, Creanor S, *et al.*: Visualising harms in randomised controlled trial publications: consensus and recommendations. *BMJ* 2022; **377**: e068983.
63. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Granger CB, Jones NP, *et al.*: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; **392**: 1519e29.

64. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, *et al.*: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; **387**: 1089e98.
65. Loke YK, Mattishent K: If nothing happens, is everything all right? Distinguishing genuine reassurance from a false sense of security. *CMAJ* 2015; **187**: 15e6.
66. Petrie KJ, Rief W: Psychobiological mechanisms of placebo and nocebo effects: pathways to improve treatments and reduce side effects. *Annu Rev Psychol* 2019; **70**: 599e625.
67. Faasse K, Huynh A, Pearson S, Geers AL, Helfer SG, Colagiuri B: The influence of side effect information framing on nocebo effects. *Ann Behav Med* 2019; **53**: 621e9.
68. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, *et al.*: Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med* 2007; **4**: 1708e12.
69. Colagiuri B, McGuinness K, Boakes RA, Butow PN: Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *J Psychopharmacol* 2012; **26**: 1540e7.
70. Leibowitz KA, Howe LC, Crum AJ: Changing mindsets about side effects. *BMJ Open* 2021; **11**: e040134.
71. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, *et al.*: A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1815e24.
72. Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J: Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Info Libr J* 2006; **23**: 3e12.
73. Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P: Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 1756e61.
74. Schroll JB, Penninga EI, Gøtzsche PC: Assessment of adverse events in protocols, clinical study reports, and published papers of trials of orlistat: a document analysis. *PLoS Med* 2016; **13**: e1002101.
75. Hodgkinson A, Gamble C, Smith CT: Reporting of harms outcomes: a comparison of journal publications with unpublished clinical study reports of orlistat trials. *Trials* 2016; **17**: 207.
76. Moskowitz A, Andersen LW, Holmberg MJ, Grossestreuer AV, Berg KM, Granfeldt A: Identification, collection, and reporting of harms among non-industry-sponsored randomized clinical trials of pharmacologic interventions in the critically ill population: a systematic review. *Crit Care* 2020; **24**: 398.
77. Rodgers MA, Brown JV, Heirs MK, Higgins JP, Mannion RJ, Simmonds MC, *et al.*: Reporting of industry funded study outcome data: comparison of confidential and published data on the safety and effectiveness of rhBMP-2 for spinal fusion. *BMJ* 2013; **346**: f3981.
78. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, *et al.*: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 2016; **3**: 160018.
79. Nave AH, Rackoll T, Grittner U, Bl€asing H, Gorsler A, Nabavi DG, *et al.*: Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke (PHYS-STROKE) : multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial. *BMJ* 2019; **366**: 15101.
80. Favier R, Crepin S: The reporting of harms in publications on randomized controlled trials funded by the “Programme Hospitalier de Recherche Clinique,” a French academic funding scheme. *Clin Trials* 2018; **15**: 257e67.
81. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Sch€uler YB, K€olsch H, Kaiser T: Reporting bias in medical researchda narrative review. *Trials* 2010; **11**: 37.
82. Vedula SS, Li T, Dickersin K: Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. *PLoS Med* 2013; **10**: e1001378.
83. Hum SW, Golder S, Shaikh N: Inadequate harms reporting in randomized control trials of antibiotics for pediatric acute otitis media: a systematic review. *Drug Saf* 2018; **41**: 933e8.
84. de Vries YA, Roest AM, Beijers L, Turner EH, de Jonge P: Bias in the reporting of harms in clinical trials of second-generation antidepressants for depression and anxiety: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; **26**: 1752e9.