



副次的解析の進め方 ～事例より学ぶ～

JCOG運営事務局
サイエンス部門
佐々木 啓太



Introduction

- 副次的解析は、
 - プロトコール作成が不要
 - 倫理審査委員会の審査も不要
 - 比較的短期間で結果が得られる
 - 研究事務局の要件なども設けられていない

➡若手研究者が取り組みやすい研究
- 一方で、
 - Clinical Questionや検討事項が不明確
 - 研究の実現性が乏しい

等の点により

➡解析や論文化を断念するケースが散見



この講義の目的

- 副次的解析がどのようなものか理解する
- 過去の例を参考に**質の高い**副次的解析の立案について考える
- 論文化を見据えた、**副次的解析チェックシート**の記載方法を学ぶ

副次的解析を立案される方は、是非ご確認を！



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - 副次的解析と附随研究の違い
 - 副次的解析の具体例
 - 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - チェックシート記載のポイント



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - 副次的解析と附随研究の違い
 - 副次的解析の具体例
 - 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - チェックシート記載のポイント



副次的解析とは

副次的解析 *Supplementary Analysis* (JCOGXXXX-**SX**)

- 単一のJCOG試験（本体研究）のJCOG**既存データのみ**を用いて実施する探索的解析
- 本体研究の結論を補完する目的で、本体研究の研究期間中に新たなデータ収集を行って実施する解析
 - 主たる解析後の予後因子解析や治療効果予測因子の探索、サブグループ別の有害事象の検討等が該当する
- JCOG試験では、本体研究の説明・同意文書で「データの二次利用」についての同意を取得している
- 副次的解析は、本体研究で収集したデータの二次利用の範疇で実施



附随研究とは

附随研究 *Ancillary Study* (JCOGXXXX-AX)

- 本体研究の**目的を超える解析**を行うために、またはJCOG既存データに加えて本体研究の研究期間外に新たなデータ収集を行う研究
 - **複数の本体研究**のJCOG 既存データを用いる研究
 - 本体研究では**収集していなかった**背景因子データや転帰情報を収集して予後因子解析を行う場合等が該当する
 - 複数の本体研究の**統合解析**
 - 本体研究で規定されていない検体を収集する**試料解析**研究
 - JCOG試験の準備のための**観察研究**など
- は附随研究プロトコールを作成し実施



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - 副次的解析と附随研究の違い
 - 副次的解析の具体例
 - 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - チェックシート記載のポイント



副次的解析の種類

- 予後因子の探索
- 有害事象
- 再発・増悪部位
- 診断
- 短期成績
- その他



副次的解析の具体例

- 予後因子の探索
 - CRT後の予後因子の検討・予後予測スコアの作成（食道がん）
 - 再発高リスク群の同定（肺がん外科）
 - 新たに提唱された予後予測モデルを用いた場合、JCOG0908の予後不良患者を正確に抽出できるか（リンパ腫）
- 有害事象
 - 化学療法によって生じた有害事象と、奏効割合の関連について（骨軟部）
 - 胸腔鏡下手術と術後の呼吸器合併症の関連について（食道がん）
- 再発・増悪部位
 - リンパ節の転移頻度と部位、個々の部位における郭清効果（胃がん）



副次的解析の具体例

- 診断
 - 治療前の画像診断で正確な進行期分類ができるか（婦人科腫瘍）
 - 超音波内視鏡による壁深達度診断と病理組織学的深達度の比較（消化器内視鏡）
 - 治療前の胸部CTで術後の病理組織学的所見を予測できるか（肺がん外科）
- 短期成績
 - 術前薬物療法と奏効割合の検討（乳がん）
 - 術前化学療法はその後の手術の安全性に影響を与えるか（食道がん）
- その他
 - 登録時期により手術成績に差があるか（大腸がん）
 - 施設により治療の有効性・安全性に差があるか（大腸がん）



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - 副次的解析と附随研究の違い
 - 副次的解析の具体例
 - 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - チェックシート記載のポイント



副次的解析の成果：論文投稿先

本体研究	副次的解析の概要	グループ	雑誌名	公表年	Citation数	Impact Factor (直近5年)
JCOG0201	長期予後	肺がん外科	J Thorac Cardiovasc Surg	2013	179	5.31
JCOG9501	合併症のリスク因子	胃がん	Br J Surg	2005	148	7.283
JCOG9501	過体重の影響	胃がん	Ann Surg Oncol	2007	111	5.268
JCOG9907	安全性	食道がん	ANNALS OF SURGERY	2017	88	12.041
JCOG0201	予後因子	肺がん外科	J Thorac Cardiovasc Surg	2020	56	5.31
JCOG0212	性機能障害	大腸がん	Eur J Surg Oncol	2016	55	4.584
JCOG0212	排尿障害	大腸がん	Eur J Surg Oncol	2018	51	4.584
JCOG0303	合併症のリスク因子	食道がん	MEDICINE	2016	36	2.351
JCOG0502	LN転移の部位/頻度	食道がん	ANNALS OF SURGERY	2016	36	12.041
JCOG9912	予後因子	胃がん	ONCOLOGIST	2014	25	5.52
JCOG9907	予後因子	食道がん	ONCOLOGY	2015	24	3.006
JCOG9501	LN転移のリスク因子	胃がん	JICO	2007	23	2.847
JCOG0502	安全性	食道がん	Surg Endosc	2015	23	4.595
JCOG0303	予後スコアの精度調査	食道がん	Int J Clin Oncol	2017	21	3.238
JCOG0502	合併症のリスク因子	食道がん	Surg Endosc	2018	21	4.595

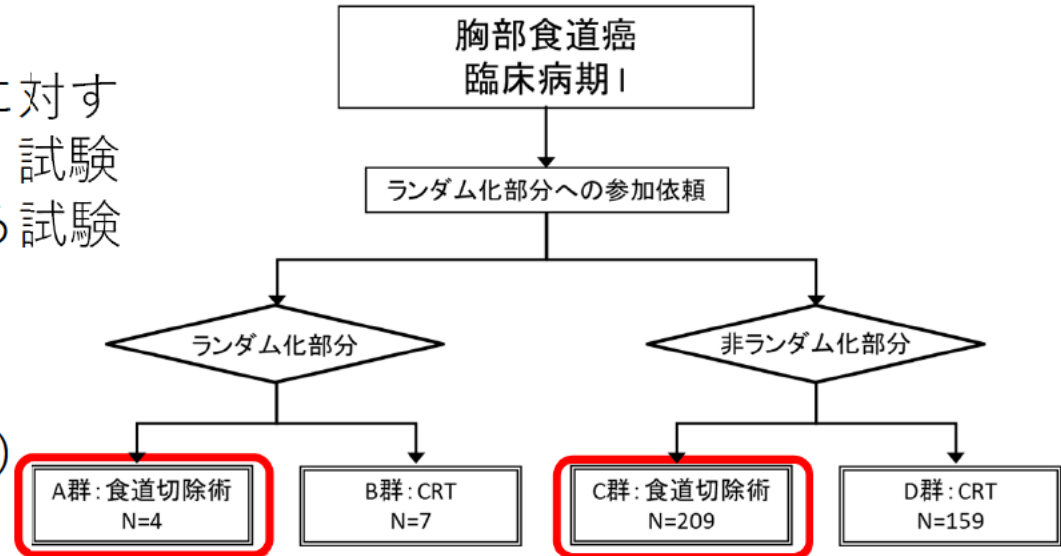
➤ 過去の副次的解析論文で、Citation数が多いTOP 15を掲載



副次的解析の活用（食道がんG）

～副次的解析が本体研究立案時に活用された例～

- JCOG0502（本体研究）
 - 食道切除術（標準治療）に対する化学放射線療法（CRT：試験治療）の非劣性を検証する試験
 - Primary endpoint：OS
 - CRTの非劣性が示された（HR 1.05, 95%CI 0.67-1.64）



- JCOG0502S4（副次的解析）
 - 本体研究の食道切除例を対象にGrade 2以上の呼吸器合併症のリスク因子を検討
 - 胸腔鏡下手術は開胸術に比べ、有意に呼吸器合併症が少なかった（15.8% vs. 30.3%, p=0.015）

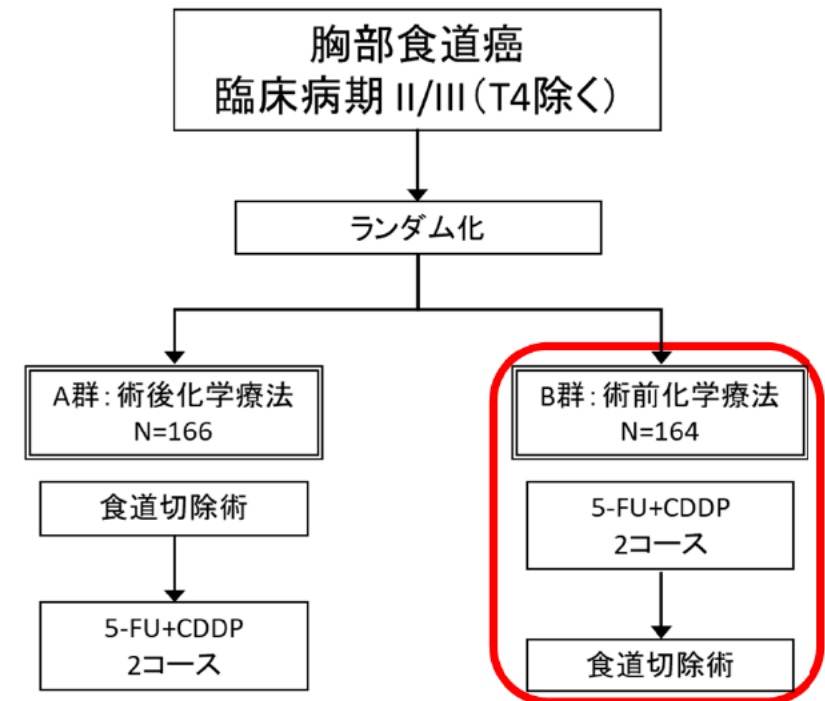
Nozaki I et al. Surg Endosc. 2018;32:651-659



副次的解析の活用（食道がんG）

～副次的解析が本体研究立案時に活用された例～

- JCOG9907（本体研究）
 - 術後化学療法（標準治療）に対する術前化学療法（試験治療）の有効性を検証する試験
 - Primary endpoint：PFS
 - 中間解析で**B群のOSの優越性**が示され有効中止（HR 0.64, 95%CI 0.45-0.91, 両側p=0.014）



- JCOG9907S3（副次的解析）
 - 術前化学療法後に手術を施行した例を対象に、**周術期合併症と予後**との関連を検討
 - **術後肺炎**を来した患者は**予後が悪く**（HR 1.82, p=0.048）、**再発までの期間も短い傾向**にあった（HR 1.50, p=0.16）

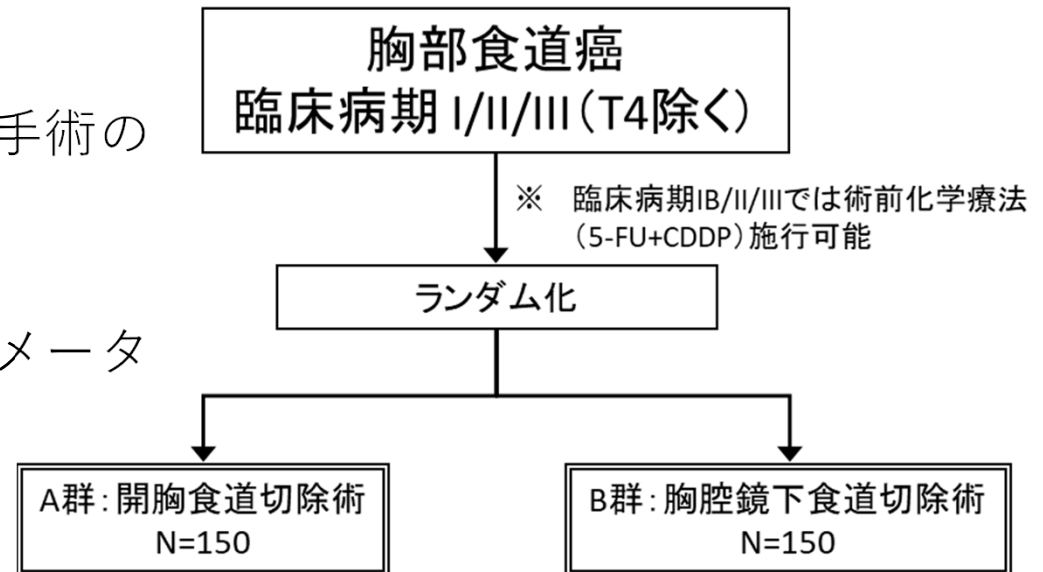
Kataoka K et al. Annals of Surg. 2017;265:1152-1157



副次的解析の活用（食道がんG）

～副次的解析が本体研究立案時に活用された例～

- JCOG1409（本体研究）
 - 開胸手術に対する胸腔鏡下手術の非劣性を検証する試験
 - Primary endpoint：OS
 - サンプルサイズ設定のパラメータ
 - 3yOS **75%**(A群) vs **76%**(B群)
 - 通常、非劣性試験では両群の期待値を同じにする



- なぜ胸腔鏡下手術の方が優るサンプルサイズ設定が出来たのか？
 - 開胸手術に比べ胸腔鏡下手術は呼吸器合併症が少ない（JCOG0502S4より）
 - 術後肺炎を来した患者はOS・RFSともに不良（JCOG9907S3より）

胸腔鏡下手術により呼吸器合併症が減り、OSを改善させる可能性あり



副次的解析の成果/活用

- 副次的解析は、
 - 本体研究より短期間で業績になりうる
 - 将来の本体研究の基礎データに活用
 - しかしその一方で、
 - Clinical Questionや検討事項が不明確
 - 解析のしなおし
 - 適切な考察ができない
 - 研究の実現性が乏しい
 - 必要なデータが収集出来ていないことが後から判明
- ➡解析や論文を断念するケースがある

立案段階での十分な検討が必要



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - － 副次的解析と附随研究の違い
 - － 副次的解析の具体例
 - － 副次的解析の成果/活用



副次的解析をどのように立案するか

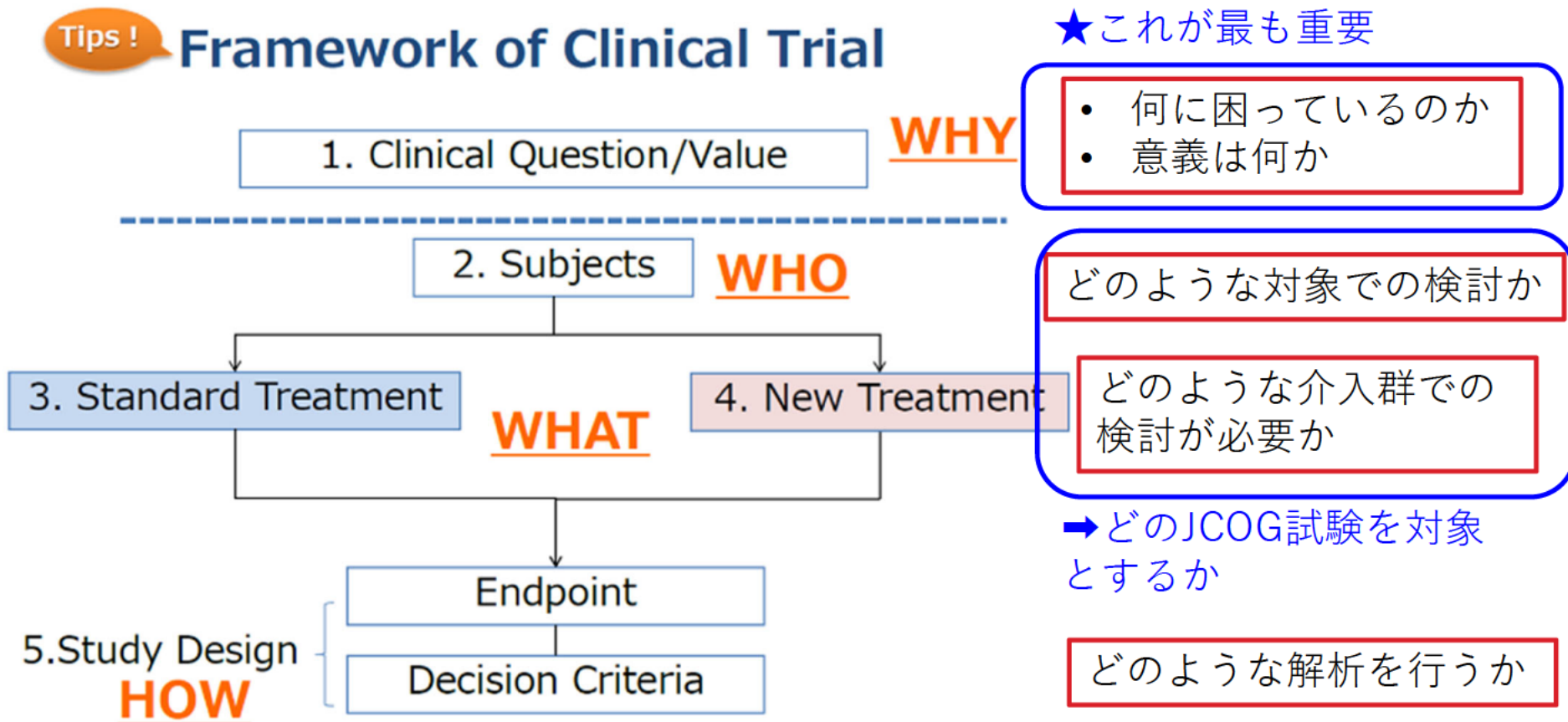
- － 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - － 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - － 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - － 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - － チェックシート記載のポイント



副次的解析をどのように立案するか

Tips !

Framework of Clinical Trial



※「コンセプト作成の手引き」より抜粋

考え方は本体研究と同じ



Point

副次的解析をどのように立案するか ～最も重要視すべきポイント～

- Clinical Questionの明示－研究を計画した動機
 - － 研究の対象について、**現状で何に困っているのか？**
- 研究の意義(Value)の明示－**目指すゴールの具体化**
 - － **将来の臨床試験の基礎データ**として活用するのか？
 - 本邦での有害事象のデータが不足しているから、同様の対象における有害事象について確認する
 - 再発形式を確認し、今の治療に何が不足しているのかを考察し、most promisingな試験治療の設定に役立てる etc...
 - － この研究の結果により、**日常診療に影響を与える**のか？
 - 新しく提唱された予後予測スコアをJCOG試験の対象にあてはめ、そのスコアを本邦でも活用できるかを検討する
 - 有害事象発生リスク因子を調べることで、その因子を持つ患者に治療を行う際のリスク管理に役立てる etc...

具体的に明示することで、その研究の**方向性**を決めることができる



本日のトピックス

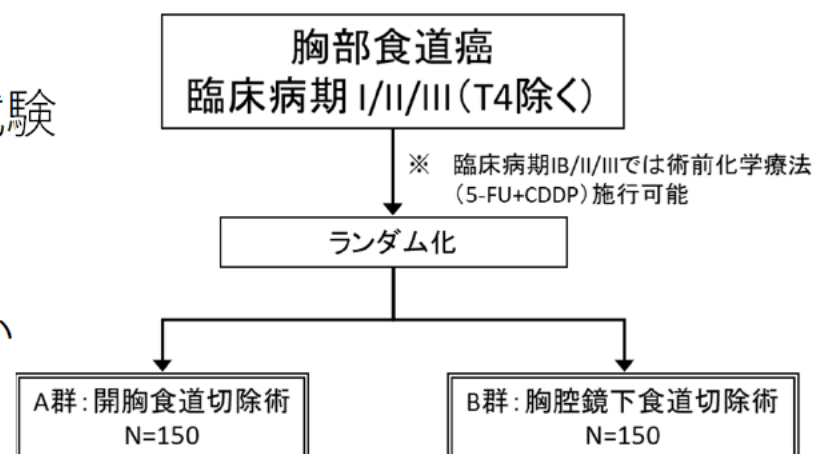
- 副次的解析とは？
 - 副次的解析と附随研究の違い
 - 副次的解析の具体例
 - 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - チェックシート記載のポイント



副次的解析をどのように立案するか ～将来の臨床試験のための検討を行う場合～

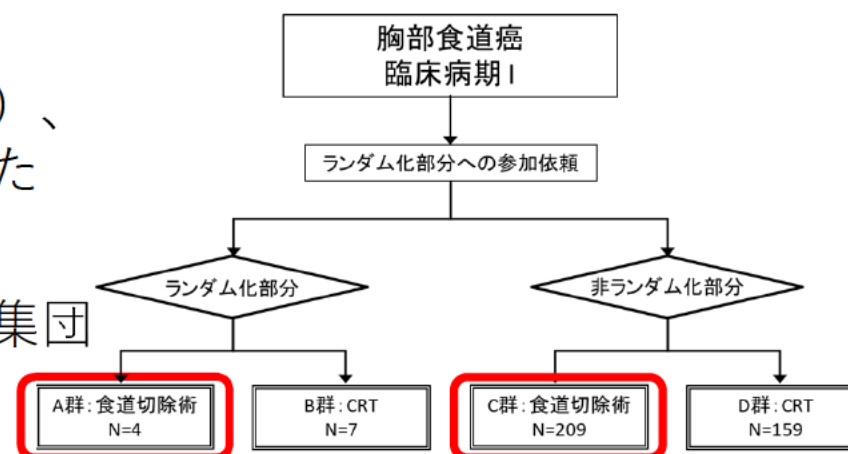
【JCOG1409（食道がんG）の例】

- 開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験を立案したい
- 立案にあたり、海外のデータではなく、本邦における手術手技のデータが欲しい



- JCOG0502（食道切除 vs. CRT）の
食道切除術群では、開胸手術（109例）、
胸腔鏡下手術（101例）が行われていた

- ✓ JCOG0502の**データを用いて**、日本人集団
のデータを検討しよう（副次的解析）





副次的解析をどのように立案するか ～将来の臨床試験のための検討を行う場合～

JCOG0502の副次的解析（開胸手術例/胸腔鏡下手術例の比較）の設定

- 次期試験立案のために検討すべき と考えられる事項
 - 有害事象（項目/頻度）
 - TRD（治療関連死）
 - 胸腔鏡下手術→開胸手術への移行
 - リンパ節の郭清範囲・個数
 - 出血量
 - 手術時間 etc...

安全性の情報

有効性の情報

患者の利益に繋がるかもしれない情報
- 背景因子として収集すべき と考えられる事項
 - 年齢・性別
 - Performance Status (PS)
 - 腫瘍の局在、大きさ（cStage） etc...

上記の検討で、両群に偏りがないかの確認



各項目について「**なんのために収集するのか**」を明確にすること



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - 副次的解析と附随研究の違い
 - 副次的解析の具体例
 - 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - チェックシート記載のポイント



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

- 「将来の臨床試験のために検討を行う場合」に比べて、
目的や意義が不明確になりやすい
- どのような臨床的意義を見込んで研究を行うのか（**意義の明確化**）
- どのような仮説を以て設定をするのか（**臨床的仮説**）
- 検討事項の意義はなにか（**各検討事項の吟味**）
がより一層重要になってくる。
- これらの検討が不十分だと、解析や論文化の際に難渋してしまうことが多い。



副次的解析をどのように立案するか ～副次的解析の目的の設定～

【仮想例】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

✕ 予後や治療選択にかかわる術前の因子を検討する

- どのような意思決定のために、何を検討したいのかわからない
(抽象的すぎて、どうアプローチすればいいかわからない)
- もっと検討内容を具体的に示す必要あり

例えば・・・

- 術式の選択に繋がる術前の因子を探索する
- (術後治療選択の根拠となる) 手術検体による術後Stage診断を、正確に予測できるような術前の因子を探索する
- 手術による腫瘍の病理学的完全切除 (R0切除) に繋がる術前の因子を術式毎に検討する



明確に&具体的に

検討内容を具体的にすることで、その解析に対してどのような設定をすればよいかが決まる



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例1】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

➤ 術式の選択に繋がる術前の因子を探索する

【説明変数】

- 年齢
 - 白血球数
 - 画像上の腫瘍径
 - 画像上のリンパ節転移の個数
 - 摘出検体の腫瘍径
 - 摘出検体の転移リンパ節の個数
- を群別に評価し比較する。

✓ 上記の検討内容におかしな点はあるか？



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例1】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

➤ 術式の選択に繋がる術前の因子を探索する

【説明変数】

- 年齢
 - △ 白血球数
 - 画像上の腫瘍径
 - 画像上のリンパ節転移の個数
 - ✕ 摘出検体の腫瘍径
 - ✕ 摘出検体の転移リンパ節の個数
- を群別に評価し比較する。
- 至適なカットオフは設定できるのか？（設定できるなら可）
- Point**
- 「術後の評価」が関連因子という結果になったとしても「術前の治療選択（術式）」には影響しないだろう。
→ どのような仮説でこの因子を設定したか不明

どのような仮説なのかを意識した設定を



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例2】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

- 手術検体による術後Stage診断を、正確に予測できるような術前の因子を探索する（術前診断と術後診断の一致に繋がる術前の因子の探索）

【説明変数】

- 年齢
 - 白血球数
 - 画像上の腫瘍径
 - 画像上のリンパ節転移の個数
- を群別に評価し比較する。

- ✓ 上記の検討内容におかしな点はあるか？



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例2】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

- 手術検体による術後Stage診断を、正確に予測できるような術前の因子を探索する（術前診断と術後診断の一致に繋がる術前の因子の探索）

【説明変数】

✕ 年齢

✕ 白血球数

○ 画像上の腫瘍径

○ 画像上のリンパ節転移の個数

を群✕別に評価し比較する。



これらが関連因子となった場合、解釈/考察は困難であると
考えられる（考察ができるなら可）



「術前診断と術後診断の一致に繋がる術前の因子の探索」に「手術手技の違い」は関係ない
→手術群別に比較する臨床的な意義がない

臨床的な意義を意識した設定を



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例3】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

- 胸腔鏡下手術例における、手術による腫瘍の病理学的完全切除（R0切除）に繋がる術前の因子を多変量解析で検討する

【説明変数】

- 年齢
- 画像上の腫瘍径
- 画像上のリンパ節転移の個数
- 登録時の組織型

【エンドポイント】 完全切除割合

- 完全切除（R0切除）：65例、非完全切除（R1+R2切除）：5例

✓ 上記の検討内容におかしな点はあるか？



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例3】

本体研究：開胸手術 vs. 胸腔鏡下手術 の第III相試験

- 胸腔鏡下手術例における、手術による腫瘍の病理学的完全切除（R0切除）に繋がる術前の因子を多変~~量~~解析で検討する

【説明変数】

- 年齢
- 画像上の腫瘍径
- 画像上のリンパ節転移の個数
- 登録時の組織型

【エンドポイント】 完全切除割合

- － 完全切除（R0切除）：65例、非完全切除（R1+R2切除）：5例



「非完全切除のイベント：5例」で**多変量解析は不可**。

- ・ 説明変数は、**イベント数の1/10程度**を目安に（イベント数：20とすると評価できる説明変数：2個程度）。それ以上はモデルが不安定になり、正しい結果が出なくなる可能性がある。

本当に多変量解析が可能か、も考慮

詳しくは、ICRweb「多変量解析1/2
（講師：野村尚吾）」をご確認ください



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例4】

本体研究：進行がんに対する薬剤A vs. 薬剤B の第III相試験

➤ 薬剤A投与例の予後因子を検討したい

【説明変数】

- 年齢
 - 性別
 - 転移臓器（あり/なし）
 - 登録時の肝機能（JCOG共用基準範囲内/外）
 - 薬剤A投与期間（6か月未満/6か月以上）
- 「投与期間：6か月以上」が予後良好の因子との結果
- 薬剤Aの投与を長期に行うと予後が良好になると結論付けた

✓ 上記の検討内容におかしな点はあるか？



副次的解析をどのように立案するか ～日常診療に活用できる研究を行う場合～

【仮想例4】

本体研究：進行がんに対する薬剤A vs. 薬剤B の第III相試験

➤ 薬剤A投与例の予後因子を検討したい

【説明変数】

- 年齢
 - 性別
 - 転移臓器（あり/なし）
 - 登録時の肝機能（JCOG共用基準範囲内/外）
 - 薬剤A投与期間（6か月未満/6か月以上）
- 「投与期間：6か月以上」が予後良好の因子との結果
- 薬剤Aの投与を長期に行うと予後が良好になると結論付けた

- 「薬剤を長期に投与できたから予後が良かった」のではなく、「予後が良かったから長期に投与できた」・・・のかもしれない（**因果関係の逆転**）
- 因果関係の解釈は統計的な処理が必要な場合があります。

因果関係の考察には検討を要する場合あり



Point

副次的解析をどのように立案するか ～まとめ～

【研究立案の際に注意するポイント】

- どのような点に困っていて、研究を立案するのか
- どのような意義があるのか



明確に&具体的に

【研究の設定において注意するポイント】

なんとなく因子を設定する・・・のではなく、

- どのような臨床仮説/意義を以て設定しているのか
 - 臨床的に因果関係を解釈できる/意味づけができる因子なのか
 - イベント数に対し、説明変数が多すぎないか
- を検討した上で、優先順位をつけて因子の設定を

- 因果関係の検討/解釈には注意が必要ながある



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - － 副次的解析と附随研究の違い
 - － 副次的解析の具体例
 - － 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - － 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - － 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - － 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - － 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - － チェックシート記載のポイント



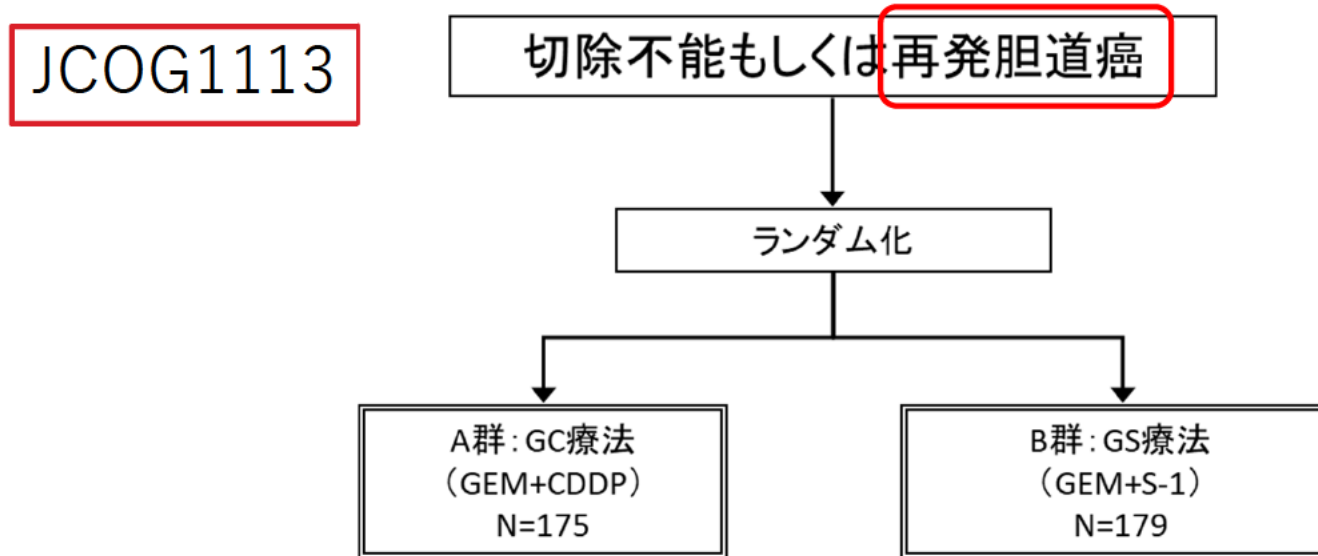
副次的解析立案の実例（肝胆膵G）

1. 何に困っているのか/欲しい情報は何か
 - 再発胆道癌において、肝葉切除が行われているか/否かで、化学療法の有効性・安全性に影響があるのか？
 - 標準治療の選択に影響を与えるか？ . . . CQ
 - 今後の再発胆道癌の新規試験においては、肝葉切除の有無によりレジメンの調整等が必要か？ . . . 欲しい情報
- ✓ 肝葉切除後の再発胆道癌における化学療法の至適用量を検討した第III相試験はない。



副次的解析の立案例（肝胆膵G）

2. どのような対象での検討か



- GC療法（A群）に対するGS療法（B群）の**非劣性**を検証
- Primary endpoint：全生存期間（OS）
- **非劣性**が証明（mOS：A群 13.4か月 vs. B群 15.1か月, HR 0.95, 95%CI 12.2-16.4）

【副次的解析の設定】

JCOG1113における**再発胆道癌例**（A群 37例、B群 39例）を対象に
肝葉切除の有無が化学療法の有効性/安全性に与える影響について検討



副次的解析の立案例（肝胆膵G）

3. どのような介入群での検討が必要か

- JCOG1113の再発胆道癌：76例
- 薬剤別：GC療法（37例）/GS療法（39例）
- 肝葉切除の有無：肝葉切除（31例）/非肝葉切除（45例）
 - 肝葉切除例のうちGC療法（17例）/GS療法（14例）
 - 肝葉非切除例のうちGC療法（20例）/GS療法（25例）

4. どのような解析を行うか

- 肝葉切除群/非肝葉切除群のOSの比較
- 肝葉切除例におけるGC療法群/GS療法群の比較
 - OS、PFS、奏効割合、有害事象発生頻度
- 肝葉非切除例におけるGC療法群/GS療法群の比較（上記同様）
- 投与量や減量の状況なども検討



Good Point

4. どのような解析を行うか

- 肝葉切除例におけるGC療法群/GS療法群の比較
 - OS、PFS、奏効割合、有害事象頻度
- 肝葉非切除例におけるGC療法群/GS療法群の比較
- 投与量や減量の状況なども検討

肝葉切除例でどちらの治療がいいか(CQ)を検討、という**目的が明確**
投与量や減量の情報（欲しい情報）についての検討も実施

【結果の考察】

- 想定通りだった場合：肝葉切除例で予後不良
 - 肝葉切除に伴う残肝機能や薬物代謝能力の低下が原因か
- 想定通りでなかった場合：肝葉切除例でも予後不良ではない
 - 肝葉切除後であっても術後相当期間が立ち、肝再生が進んだ時期であることから、化学療法の有効性、安全性にかかわる影響は少ないのではないか

結果が想定通りであった場合/そうでない場合の考察も予め行っている
→想定外の結果となった際にも考察可能（**論文化できないリスクが低い**）



本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - － 副次的解析と附随研究の違い
 - － 副次的解析の具体例
 - － 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - － 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - － 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - － 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - － 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - － チェックシート記載のポイント



副次的解析をすすめるにあたり

- 研究者側のリクエスト
 - 研究に必要な情報が過不足なく検討できているか
 - 解析担当者と、研究の内容について円滑に検討を行える方法はないか
 - 解析後に迅速に論文作成をすすめる方法はないか
 - データセンター（DC）側のリクエスト
 - 研究内容や研究者の意向をわかりやすく共有できる方法はないか
 - 研究が中止になるリスクを軽減できないか
 - 本体研究でデータが漏れなく収集できているかを確認し、指摘できないか
- ➡ 副次的解析チェックシートができた経緯



副次的解析チェックシートとは

- 研究者が行いたい副次的解析の**要点**をまとめ、DC側と**共有**するための文書
- チェックシートに必要事項を記入できれば、**その内容がそのまま論文作成に活用できること**、を想定して作られている（**論文作成の迅速化**）
- DCのサイエンス部門・統計部門がチェックシートをレビュー
 - 研究の内容の吟味
 - 副次的解析として実施が可能かの判断
 - 附随研究とすべきかの判断



* TOP	* 本体研究CRAB研究実施許可申請 と患者登録開始手続き	* 本体研究のIRB承認と募集登録開始 手続き	* バイオバンクのIRB承認と登録開始 手続き
* 附属研究のIRB承認と登録開始手 続き	* PET/CT装置で撮像されたCT画像 を透視像の対照的画像として活用 する	* 登録患者 の管理 スケジュール/成績報告	* CRF提出 と患者登録開始/病歴登録



チェックシートの入手②

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

お問い合わせ | アクセス | 求人募集 | サイトマップ | English | Googleでサイト内検索

研究代表者・医師関係者の皆さん > 手引き > 副次的解析と附随研究

JCOGの基本情報

一般の皆さん・患者さん

研究者・医師関係者の皆さん

トップページ

↓ プロトコル

↓ 登録臨床試験

↓ メーリングリスト一覧

ツール

手引き

研究費

研究代表者/研究事務局

グループ代表者/グループ事務局

委員会委員

↓ プロトコル

各種書式

ガイドライン・各種規程

↓ JCOG勉強部屋

JCOG News

表彰

関連サイト

副次的解析と附随研究

JCOGでは、本研究の主たる結果が得られた後も、その臨床試験によって得られた臨床試験データを用いた副次的解析や附随研究を積極的に進めています。

これらの研究を行う場合は、JCOGポリシー「No.27 データの二次利用・附随研究」をお読みいただき、計画されている解析が副次的解析にあたるか、附随研究にあたるかをチェックしてください。

- 副次的解析: 単一のJCOG試験（本研究）のJCOG既存データのみを用いて実施する解析
- 附随研究: 複数の本研究の統合解析、試験解析を伴う研究、JCOG試験の準備のための観察研究など

副次的解析 S1

副次的解析 S2

副次的解析 S3

副次的解析 Supplementary Analysis

単一のJCOG試験（本研究）のJCOG既存データのみを用いて実施する解析。プロトコル作成は不要ですが、副次的解析チェックシートが必要となります。

↓ プロトコル作成状況

各種書式

ガイドライン・各種規程

↓ JCOG勉強部屋

JCOG News

表彰

関連サイト

副次的解析 S2

副次的解析 S3

試験解析研究 JCOGXXXXA

副次的解析 Supplementary Analysis

単一のJCOG試験（本研究）のJCOG既存データのみを用いて実施する解析。プロトコル作成は不要ですが、副次的解析チェックシートが必要となります。

副次的解析の手順

- 副次的解析を始める前に
研究代表者・研究事務局、グループ事務局へ相談
- 副次的解析チェックシート作成
- データセンター相談

1. 副次的解析を始める前に
研究代表者・研究事務局、グループ事務局へ相談

- 副次的解析（探索的解析や追加解析）のアイデアは、まずは本研究の研究代表者/研究事務局、グループ代表者/グループ事務局にご相談ください
- 副次的解析は、グループ事務局が取りまとめ、試験単位、グループ単位で整理・把握をお願いします。

2. 副次的解析チェックシート作成

- 副次的解析を計画される研究者の方は、以下の副次的解析チェックシートに必要事項を全て記入の上、グループ事務局に提出してください。
- グループ内でチェックシートのレビューを行い、副次的解析を行うことの合意が得られれば、グループ事務局を通じて、レビュー後のチェックシートをJCOGデータセンターまでお送りください。

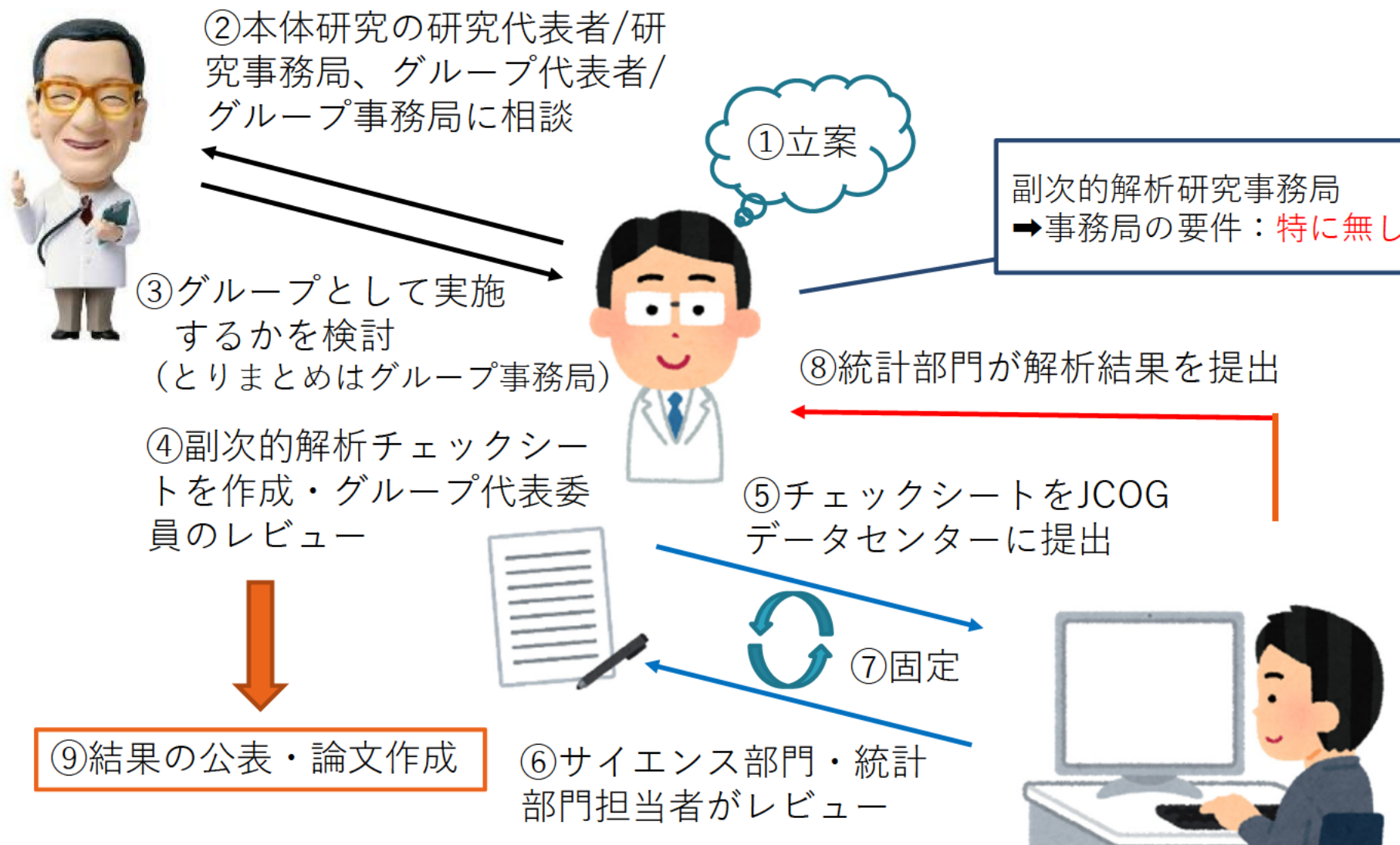
ダウンロード

副次的解析チェックシート

- 「JCOG 副次的解析」と検索してもこのページにたどり着ける
- 副次的解析の手順についても、このページで紹介
- JCOG Web Systemの個人アカウントがないと、チェックシートのダウンロードが出来ないので注意



副次的解析のすすめかた





本日のトピックス

- 副次的解析とは？
 - － 副次的解析と附随研究の違い
 - － 副次的解析の具体例
 - － 副次的解析の成果/活用
- 副次的解析をどのように立案するか
 - － 将来の臨床試験のための検討を行う場合
 - － 日常診療に活用できる研究を行う場合
 - － 副次的解析立案の実例
- 副次的解析のすすめかた
 - － 副次的解析チェックシートとは/入手方法など
 - － チェックシート記載のポイント



チェックシート：章構成

0. グループの許可およびレビューを受けているかどうかの確認
1. 研究の背景 **Introduction**
2. 対象および方法 **Method**
3. 必要なデータはアクセス可能か（CRFでデータがとられているかどうか？）
4. 結果 **Result**
 1. 結果のまとめ方
 2. 想定される結果の場合分けとそれぞれの解釈、本研究のlimitationについて **Discussion**
 3. 臨床現場への影響
5. 発表予定の学会/予定の論文投稿先



チェックシート：記載のポイント

0. グループの許可およびレビューを受けているかどうかの確認

JCOG 副次的解析チェックシート

チェックシートの提出日: クリックまたはタップして日付を入力してください。

研究グループ名	研究グループ名を選択 (←プルダウンより選択)	
試験番号(本体研究の試験番号)	JCOG _____ S-X ↓ (Xは試験ごとの副次的解析番号に連番をつけてください※1)	
副次的解析研究事務局	所属	氏名
副次的解析の種類	アイテムを選択してください。(←プルダウンより選択)	
グループ内優先順位	番目(特に指定がなければ受領順といたします)	

- グループ内で検討し優先順位を付ける
- 受領済の他の副次的解析と優先順位を変更も可(DC側にも通知を)

0. グループの許可およびレビューを受けているかどうかの確認

グループの許可

☐ (許可ありの場合チェック。班会議、コア会議、メールでの承認を含む)

グループ代表委員のレビュー

☐ (レビュー済の場合チェック。委員氏名: _____)

(副次的解析研究事務局所属施設以外、かつグループ代表者/グループ事務局、研究代表者/研究事務局以外)

(レビューを担当したグループ代表委員は副次的解析の学会発表/論文文化までメンターとしての責任を持ち、原則として共著者になること)

※1 月初に JCOGstudy@ に流している「副次的解析管理シート.xlsx」の M 列を確認し、グループにおける副次的解析の優先順位を明記。↓

不明な場合は空欄でも可

グループ代表委員の
レビューは必須



チェックシート：記載のポイント

1. 研究の背景

1. 研究の背景

赤字は例示であるため、データセンター/運営事務局に送付する際は削除すること

研究実施に至る背景・論文の introduction にあたる以下の内容を記載する。

1. 問題提起 (clinical question は何か?)

2. Clinical question について、今までの研究・報告で足りない情報は何か?

3. 1、2を踏まえ、今回の研究の意図・目的は何か?

例:

日本における局所進行胃癌の現在の標準治療は、D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術 (D2 胃切除術) であり、病理ステージ II/III の患者には術後補助化学療法が実施される。D2 胃切除術は東アジアで広く行われている手術であり、手術技術はすでに標準化されているが、依然として技術的には難しいものである。D2 胃切除後の術後合併症割合は約 20%と報告され、疑いもなく、術後合併症は患者の生活の質に悪影響を及ぼし、かつ死亡をもたらす可能性がある。術後合併症が原因の死亡率は 0.5~1%の範囲であると報告されている。

近年、術後合併症と長期生存との関連が検討され、術後合併症は生存に対する予後不良因子であることが報告された[1]。メカニズムはまだ完全には解明されていないが、1つの仮説は、残存する癌細胞の成長が、手術ストレスまたは術後合併症によって誘導される炎症性サイトカインや成長因子によって刺激されるというものである[2]。ただし、術後合併症の定義は研究により異なる。さらに、ほとんどが単施設の後ろ向き研究である[3-5]。今日まで、長期生存の結果に対する合併症の影響は、大規模なサンプルサイズを用いた前向き研究から得られたデータによって確認されていない。

JCOGxxxx、多施設共同ランダム化比較試験は、局所進行胃癌 cT3-4 患者に対する xxxx よりも xxxx の優越性を検証するために計画された。合計で、xxxx 人の患者が登録され、術後合併症はすべて Clavien-Dindo (C-D) 分類を使用して評価されている。C-D グレード I、II、III、IV、および V の合併症の発生率は、それぞれ、-、-、-、-、および-%であった。JCOGxxxxの結果は、xxxx 群の優越性が示されないというものであった。これは、切除割合が、xxxx 群のほうが xxxx 群よりも低いためではないかと考えられる。xxxx 群の脾臓腫瘍の発生割合がわずかに高いことは、xxxx 群の生存割合が低いことを説明できる可能性がある。

以上より、本副次的解析の目的は、JCOGxxxx のデータを使用して、術後合併症が長期生存結果に及ぼす影響を明らかにすることである。さらに、長期生存結果の予測における合併症の適切な定義を探索する。

- この項に記載した内容を論文の Introduction にすることを想定
- 何に困っていて、この研究で何を検討したいのか…を記載

対象の背景情報

今の問題点・CQ

本体研究の概要
(必要時) 結果の内容

副次的解析の目的



チェックシート：記載のポイント

2. 対象および方法

2. 対象および方法

モニタリングレポートあるいは主たる/最終解析レポートで各項目の登録数を確認した上で、以下の内容を記載する。

- 最新のモニタリングレポートは web entry システム[<https://secure.jcog.jp/dc/>]よりダウンロード可能である。
- 1. 試験の対象者の定義。すでにレポートなどから読み取れる場合は対象者の数。
- 2. 比較対照があれば、それぞれの群(何と何を比較するか)を記載。
- 3. 予後因子解析などが目的の場合は用いる予定の説明変数(原則として治療前背景因子)。
 - ただし、統計的に有意になったとしても臨床的に説明できない因子(例: 意思決定以降(例えば治療開始後)に得られる情報)を説明変数に含めることは推奨しない。この点を踏まえて説明変数に含める因子を選択すること。
 - 連続値を2値あるいは3値にする場合は、そのカットオフ値も記載する。
 - カテゴリーが複数あるものを2値あるいは3値にする場合は、その分類について記載する。
- 4. エンドポイントの記載。複数のエンドポイントを解析する場合は、どれを primary と考えているかも明記する。エンドポイントの定義が自明でない場合は、その定義も記載すること。例えば、有害事象発生割合は自明ではなく、分子にカウントする AE term, Grade (Grade 1 以上なのか Grade 3 以上なのか、など)を記載すること。

例:

対象者は、全登録例 xxxxx 例のうち、不適格例および未治療例の xxx 例を除いた xxx 例。

←

各指標の定義は以下の通りである。いずれも治療前データおよび術後データ(術後補助療法施行前)それぞれ算出する。

• NLR(好中球/リンパ球比)

• dLNR(好中球/(白血球-好中球)比)

• PLR(血小板/リンパ球比)

• PNI(リンパ球数×0.005+アルブミン値×10)

• NLR-A(NLR/アルブミン比)の予後予測能

←

全生存期間および無再発生存期間をアウトカムとした単変量・多変量解析に用いる説明変数は以下の通りである。

年齢(64 歳以下/65 歳以上)、性別(男性/女性)、術前 BMI(30 以上が 10%未満の患者数の場合、25 をカットオフとする)(30 未満/30 以上)、PS(0/1)、術前 Alb 値(中央値未満/中央値以上)、術前 Stage(I or II / III or IV)、術式

・モニタリングレポート
(研究期間中の試験)
・主たる/最終解析レポート
は、**必ず**確認を
→研究の**実現性**(イベント
数等)の確認

臨床的に意義のある
説明変数かも考慮

研究対象

説明変数の定義

カットオフの設定



チェックシート：記載のポイント

3. 必要なデータはアクセス可能か

目的のデータが収集できているかを確認
プロトコール、CRF、
最終解析レポート etc...

3. 必要なデータはアクセス可能か、(CRF でデータがとられているかどうか?)

データがなく別途収集が必要な場合、そのままでは副次的解析には該当しない。

- 本体研究の最終解析レポート発行後の場合、別途プロトコール作成が必要となる。データ収集およびプロトコール作成を進めることについてグループで承認を得た後、本副次的解析チェックシートを添付してデータセンター/運営事務局(JCOGdata@ML.JCOG.JP)に連絡すること。データセンター/運営事務局側と必要に応じて会議を行った上で、附随研究として支援可能かどうかを決定する。
- 本体研究が実施中の場合、本体研究プロトコールを改訂することでデータ収集が可能である。追加のデータ収集を行うことについてグループで承認を得た後、本副次的解析チェックシートを提出すること。ただし、EDC 改修のコストがかかるため、収集項目数や時期により実現可能性を考慮した上で支援可能かどうかを決定する。

本体研究はチェック
シートの固定後に改訂

CRF にデータがあるか (←プルダウンより選択)

(全てある/一部ないものがある場合: 対応する CRF 名と項目名を記載)

➤ CRF 名を記載 [項目名:] [項目名:] [項目名:]

➤ CRF 名を記載 [項目名:] [項目名:] [項目名:]

(一部ないものがある場合/ない場合には、具体的な対応策を記載)

各CRFの表題を
そのまま記載

JCOG 1806 乳がん / AMATERAS-BC
治療前1 (臨床所見) 登録日より2週間以内に入力

施設名	〇〇〇〇がんセンター
施設番号	〇〇 〇〇
医師名	〇〇 〇〇
医師ID	〇〇〇〇

※ラジオボタンは必ずチェックしてください。CRFキーまたは2桁のキーを選択しながらクリックして下さい。

1	最終解析レポート	1 〇 作成前
2	最終解析レポート	2 〇 作成後

- 紙CRF/eCRF：JCOG-HPの**プロトコールダウンロードページ**から入手
- 主たる/最終解析レポート：研究事務局から入手



チェックシート：記載のポイント

4.1. 結果のまとめ方

4.1. 結果のまとめ方

論文に掲載する table、figure のタイトルと各々で提示する内容の概略を記載する。

- Table については現時点でイメージしている、数値だけ埋めれば完成するものを別添で Excel ファイル、あるいは本ファイルに Word の表形式で添付する。
 - 背景因子の Table は、モニタリングレポートあるいはその他の主たる/最終解析レポートに掲載していないものを提示する場合、その項目が既存の収集項目から導出可能であるかどうか確認すると共に、定義を明記すること
- Figure は Kaplan-Meier 曲線であれば群情報を記載し、イメージしにくい図については、過去の文献の figure の例や、仮想的な数値で作成した figure を添付する。
 - 1 つの図にどの群とどの群の曲線がわかるようにすること

例:

Table 1: 背景因子

	XX 群 n=xxx	XX 群 n=xxx	両側 p 値
年齢			
中央値	xx	xx	
25%点-75%点	xx-xx	xx-xx	0.xxx
最小-最大	xx-xx	xx-xx	
xx 歳以下	xx	xx	
xx 歳以上	xx	xx	0.xxx
性別			
男	xx	xx	
女	xx	xx	0.xxx
BMI			
中央値	xx	xx	
25%点-75%点	xx-xx	xx-xx	0.xxx
最小-最大	xx-xx	xx-xx	
xx 以下	xx	xx	
xx を超える、かつ xx 以下	xx	xx	0.xxx
xx を超える	xx	xx	
主占居部位			
Xx	xx	xx	0.xxx
Xx	xx	xx	
cStage			
xx 期	xx	xx	0.xxx
xx 期	xx	xx	

- ・チェックシートに直接表を掲載
- ・別ファイル (Excel) の添付
どちらでも OK。

Table 2 全生存期間に関する単変量解析と多変量解析

Variable	Category	N	Xx OS (95% CI)	単変量解析		多変量解析	
				HR (95% CI)	両側 p 値	HR (95% CI)	両側 p 値
年齢	Xx	Xx	xx (xx-xx)	1		1	
	Xx	Xx	xx (xx-xx)	xx (xx-xx)	0.xxx	xx (xx-xx)	0.xxx
	Xx	Xx	xx (xx-xx)	xx (xx-xx)	0.xxx	xx (xx-xx)	0.xxx
性別	Xx	Xx	xx (xx-xx)	1			
	Xx	Xx	xx (xx-xx)	xx (xx-xx)	0.xxx	xx (xx-xx)	0.xxx
Stage	Xx	Xx	xx (xx-xx)	1		1	
	Xx	Xx	xx (xx-xx)	xx (xx-xx)	0.xxx	xx (xx-xx)	0.xxx
組織型	Xx	Xx	xx (xx-xx)	1		1	
	Xx	Xx	xx (xx-xx)	xx (xx-xx)	0.xxx	xx (xx-xx)	0.xxx
xx	Xx	Xx	xx (xx-xx)	1		1	
	Xx	xx	xx (xx-xx)	xx (xx-xx)	0.xxx	xx (xx-xx)	0.xxx

チェックシート：記載のポイント

4.2. 想定される結果の場合分けとそれぞれの解釈、本研究のlimitationについて

- 4.2. 想定される結果の場合分けとそれぞれの解釈、本研究の **limitation** について
- 論文の Discussion に記載する内容を想定し、以下の事項を適宜文献の引用と共に記載する。
- ・ 結果によって論文化までたどり着かないことを避けるため、論文化可能か否か事前に検討
 - 1. 結果が想定通りだった場合、それがどのように臨床的あるいは生物学的に説明できるか。
 - 2. 結果が想定通りでなかった場合、なぜ想定通りの結果が得られなかったのか。
 - 3. 本研究ではわからないこと、限界について。
 - 4. 本研究を踏まえて、次期試験の計画または on going の試験があれば記載する。

現時点での考察を **可能な限り** 記載
→ 論文作成時の **Discussion** に利用

例:

1. 合併症による炎症性サイトカイン、growth factor の誘導を通じて、遺残腫瘍細胞の活性化が刺激されることにより RFS、OS に影響を与えた可能性がある。これは、過去の報告と一致しており、今後はこれまで以上に合併症を減らす努力が必要となる。Minimally invasive surgery は合併症を減らすことができる可能性が報告されており、これが真であれば、Minimally invasive surgery の開発が予後改善につながる可能性もある。

←

2. 過去の報告では合併症は予後に影響を与えるとするものが多いが、いずれも後ろ向きデータであり、さまざまなバイアスがかかっている可能性がある。本試験でも、合併症あり、なしで背景因子に差はあるものの、過去の報告と比較すると均質な患者を対象としており、本試験の結果の方が信頼性は高いと考えられる。予後因子とならない場合は、より進行した患者等で合併症が増えていた可能性も考えられる。合併症は長期予後に影響を与えないものの、短期の患者 QOL に影響を与えることは明らかであり、今後も合併症の予防に留意すべきである。

←

3. 合併症が予後に影響を与えるメカニズムに関しては解明できない。炎症性サイトカイン、Growth factor などの測定は行っていないので、上記考察(遺残腫瘍細胞の活性化が再発に寄与)は仮説に過ぎない。また、合併症が予後に影響を与えるのか、あるいは予後が悪い患者に合併症が起こりやすいのかは解明できない。

←

4. 本研究を踏まえての次期試験の計画は特になし。本試験結果が positive あるいは marginally negative であった場合は本体試験の 5 年追跡完了後に、再度同様の解析を検討したい。

←

結果が想定通りだった時の考察

結果が想定通りでなかった時の考察

Limitation

次期試験の計画に繋がるか



チェックシート：記載のポイント

4.3. 臨床現場への影響

5. 発表予定の学会/予定の論文投稿先

4.3. 臨床現場への影響

論文の conclusion の記載を想定し、本解析で得られた結果が、臨床現場にどう影響すると考えているかを記載する。

←

←

日常臨床への影響を
可能な限り記載

5. 発表予定の学会/予定の論文投稿先

学会の抄録の〆切日、開催時期についても記載する。

- ・ チェックシート固定後の初回レポート提出までの最短期間は通常約3か月である。
- ・ 複数候補があれば、それぞれ記載する。

学会名および抄録〆切日の目安:

例: ASCO-GI 20xx (抄録の〆切は例年9月20日前後)、または ESMO-GI (抄録の〆切は例年x月下旬)

投稿予定 Journal 名:

←

発表予定の学会があるのであれば記載
(急ぐ場合はその理由も)

- ・ グループ内で別の副次的解析が解析中の場合、**そちらの解析が優先**。
- ・ 副次的解析の内容に**本体研究のprimary endpointに関連するもの**がある場合、副次的解析の解析は、**本体研究の主たる解析以降**になる。
(チェックシートの固定は可)
- ・ CRFの提出が悪いと、背景情報の固定等に時間を要する場合もあり。

発表の時期については、個別にDCにご相談を



Take Home Message

- 副次的解析：本体研究で収集したデータを用いる研究
- 研究の**立案**の際に注意するポイント
 - 研究を行う **目的/臨床的意義を具体的&明確**に
 - 将来の臨床研究の基礎データとして活用/日常臨床へのインパクト
- 研究の**設定**において注意するポイント
 - **臨床仮説/意義**を踏まえた設定
 - 臨床的に**因果関係の解釈ができるか**も踏まえた因子の選択
 - 解析の実現性（イベント不足など）
- 検討が不十分だと成果とならないリスクがある
 - **副次的解析チェックシート**の活用
 - グループ代表委員のレビューも**不可欠**

質の高い副次的解析をお待ちしております！