

臨床研究コンサルティング 業務内容

I. 臨床プロテオミクス研究のデザイン・解析手法についてのコンサルティング

試験のデザイン、症例（数、群）、試料の前処理法、解析手法、データ解析及び統計検定の選択、妥当性研究の具体的手法、等のコンサルテーションを提供いたします。

II. 臨床プロテオミクス研究に関する論文化の指導サービス

医学部、研究機関における学位（Ph.D.）の取得に資する臨床材料を用いた疾患及び薬剤に関するプロテオミクス解析の論文作成につき指導をいたします。

本研究コンサルティングでは、経験豊富かつこの分野のリーダーによるノウハウや解析戦略の指導サービスを提供する。バイオマーカー開発研究は、患者個人への的確な治療選択による治療成績の向上など、臨床的意義をもった要請を出発点とする。臨床的意義を良く反映し、目的とするバイオマーカーが差として見出され易い探索的実験解析をデザインする必要がある。

臨床プロテオーム解析研究は、下記のような要件を考慮して実施する必要がある。

1. 研究計画・倫理的配慮の要件
2. 研究デザイン及び計画書作成
3. 具体的な研究パイプラインの設計

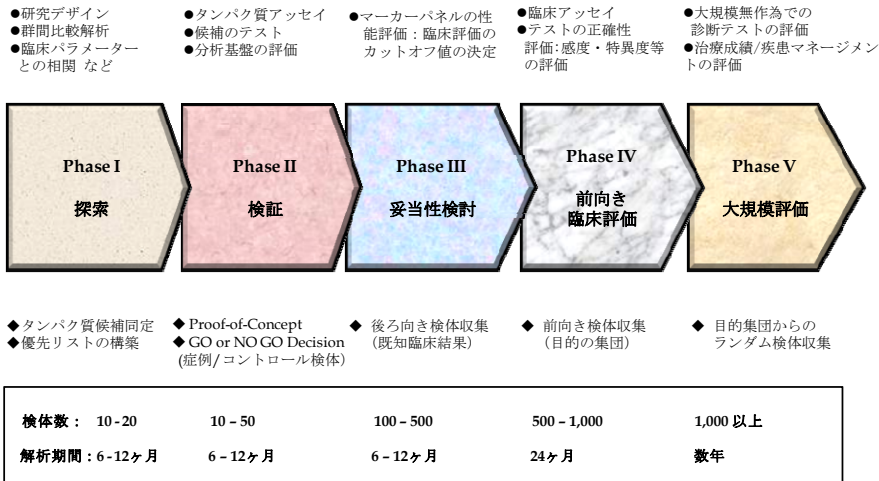


図 1. タンパク質・バイオマーカーの開発パイプライン

第 1 相～第 5 相（Phase I・V）に区別できる（図 1）。第 1 相では、求めるバイオマーカーの性質にもとづいた研究デザインの構築、このデザインに即した探索解析が行われる。探索解析には診断マーカーや予後マーカー研究では予め臨床的に評価された患者群（例え

ば、良性腫瘍症例と癌症例、予後が良い症例対予後不良症例など) を用いた

- ・ 群間比較を行う場合や、

治療薬奏功に関する予測マーカーなど患者治療成績と結び付いた PFS (Progression free survival: 病気が進行することなく生存する期間) や OS (Overall survival: すべてを含めた生存期間) など治療評価に関する

- ・ 臨床パラメーターとの相関を解析

してバイオマーカー候補タンパク質群を同定する。試料数は数十程度で比較的少数であるが、臨床的な情報がよく定義されている検体を選択する。解析期間は6ヶ月～1年程度である。

第1相は、タンパク質・ペプチド群を候補とする仮説形成の段階である。臨床試料からの解析手法には幾つかあり、手法に依存して比較する観測量・データは異なる。

第2相では、タンパク質アッセイを構築し、症例対コントロールで候補タンパク質を検証する (Proof-of-concept: POC)。組織や血漿 (血液) 50～100 試料を用いてアッセイの分析基盤の評価を行う。

第3相は、既に臨床結果の判明している試料 100～500 試料を用いて、“後ろ向き”にバイオマーカー・パネルの性能評価を行い、各カットオフ値の設定を行う。解析期間は 6 ヶ月～1年程度である。

第4相では、アッセイとそのテスト結果の正確性を評価する。500～1,000 症例からなる目的の患者集団に対して“前向き”に診断テストの感度・特異度などを評価する。最後に、第5相は目的集団から 1,000 症例以上の大規模無作為テストを行い、治療成績改善への効果を評価する。これには数年を要する。実際にバイオマーカーとなるには、後述する品質管理など製品化に関する当局の規制ガイドライン (Regulatory guideline) に耐える必要がある。

3. 探索段階での候補タンパク質群パネル (仮説形成)

バイオマーカー候補パネルを作成する場合、適当と考えられる判定基準を設定して行う必要がある。イオン強度からなる LC-MS のデータなどの比較解析では t 検定が一般的に用いられるが、候補パネルを構築する時に、あまり厳しい判定基準を設けると、真に意義のあるバイオマーカー候補を落としてしまう危険が常にある。どの統計学的検定法を採用するかは、臨床比較試験における重要である。

4. 必要とされる症例数

研究デザインと直結するが、サンプルサイズは検出しようとする「差」の大きさに依存する。特定の差を検出するには、「条件が一致した患者」を揃えることが必要で、小さい差であれば多くの揃った多くの患者が必要となる。また、特定悪性癌患者群と良性腫瘍患者群、治療群と対照群など、非常に大きな差 (強い疾患進行度や強い治療効果) にのみ注力する場合、臨床解析研究に必要な症例数はより少ない。

臨床研究に必要とされる患者数は、転帰にも左右される。転帰として事象の数や割合とする場合、その統計学的な検出力は「事象の比率」に依存する。事象の数が多ければ、リスクのある患者に対する検出力は高くなる。転帰として、生存時間（再発、転移、等々による死亡までの期間）に関する臨床試験では、参加した患者数よりも死亡数（「発生した事象の数」）が検出力を左右する。

しかしながら、サンプルサイズは状況により異なる。小さいサンプルサイズでも適切な比較ができる場合や、大きなサンプルサイズでも不十分ではない場合もある。

II. 臨床プロテオミクス研究に関する論文化の指導サービス

臨床医学に携わる先生方は、Ph.D.を取得するために研究論文を作成する時間に大きな制約がある。この課題を大きく軽減させるために、臨床プロテオミクス分野での効率化した、先生方の負担を最小化して、論文化を指導するサービスを提供致します。

