



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

「Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry」の紹介と マイクロンの取組み



目次

はじめに	3
セッション1：イメージングエンドポイントの有用性と課題	4
セッション2：本ガイダンスに対してのマイクロンの取組み	7
おわりに	10

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。
株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。
株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。
執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。



株式会社マイクロン

はじめに

2018年4月、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下「FDA」）は、イメージングエンドポイントを用いる臨床試験に関して、イメージングプロセスの基準に関するガイダンス「Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry」（以下「本ガイダンス」）を公表しました。

本ガイダンスの公表にあたり、マイクロンは、本ガイダンスの紹介とマイクロンの取組みに関するホワイトペーパー「「Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry」の紹介とマイクロンの取組み」を発行しました。イメージングエンドポイントを用いた臨床試験を計画する製薬企業や医療機器メーカーにとって、本稿がイメージングプロセス設定の一助になればと願っております。



株式会社マイクロン

セッション1： イメージングエンドポイントの有用性と課題

CT、MRI、PETに代表される医用画像は、日常診療での診断目的として利用されるだけでなく、臨床試験においては医薬品の治療効果を示す客観的指標としても利用されます。臨床試験では、疾患に最適なモダリティで検査を実施し、得られた医用画像を定性または定量評価することで、臨床試験に必要なエンドポイントのデータを得ることができます（Figure 1）。画像検査に基づいたエンドポイント（イメージングエンドポイント）は、サロゲートエンドポイントとして利用されており（医薬品開発においてFDAが推奨しているサロゲートエンドポイント一覧 参照: Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure）、臨床試験にイメージングエンドポイントを利用することで、製薬企業や医療機器メーカーは開発期間の短縮や開発費用の削減などのメリットを得ることができます。

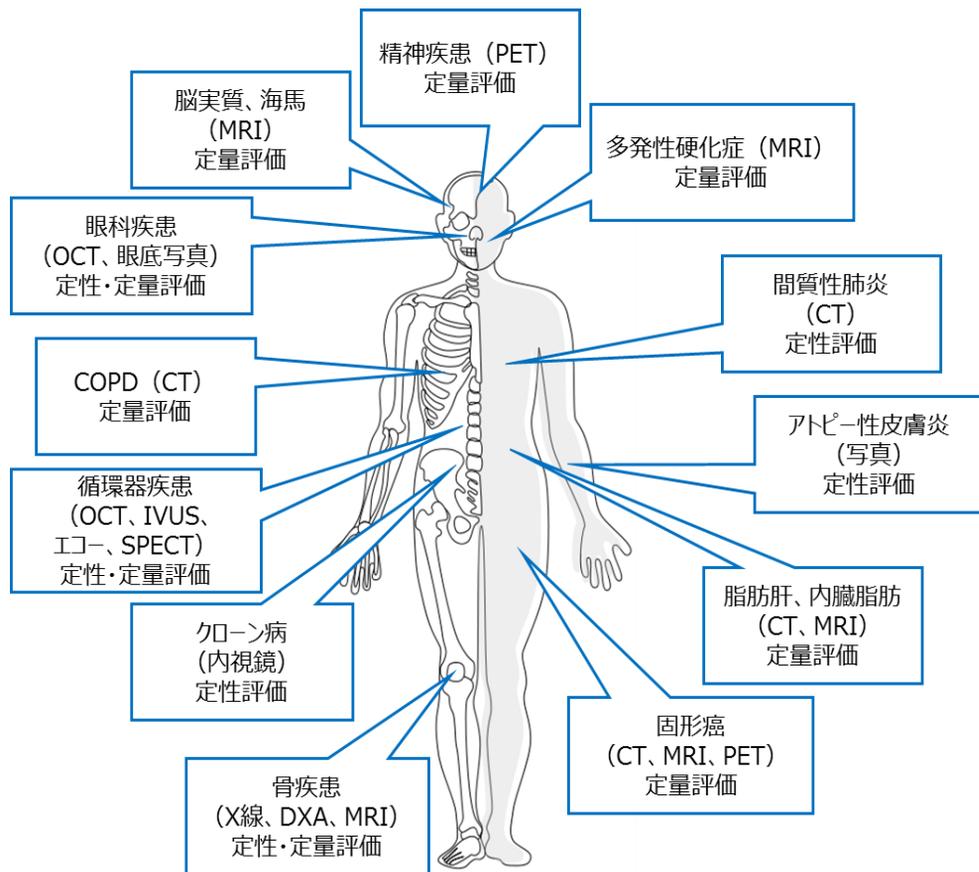


Figure 1. 臨床試験で用いられるモダリティと疾患例



セッション1： イメージングエンドポイントの有用性と課題

医用画像を診断目的で利用する日常診療では、イメージングプロセス（画像の撮影（撮像）から表示、読影、保存、移管に至る各過程）に施設間や読影者間などで多少の相違があったとしても、その相違が各種ガイドラインやマニュアルなどの一般的な手順の範囲内であれば、画像診断という医療行為を問題なく果すことができます。しかし、臨床試験に日常診療のイメージングプロセスを適用した場合、その臨床試験のデザインによっては、イメージングプロセスの相違（Figure 2）がイメージングエンドポイントに及ぼす影響は大きく、画像のばらつきやバイアスの原因となり、イメージングエンドポイントの品質を担保できなくなるリスクが発生します。

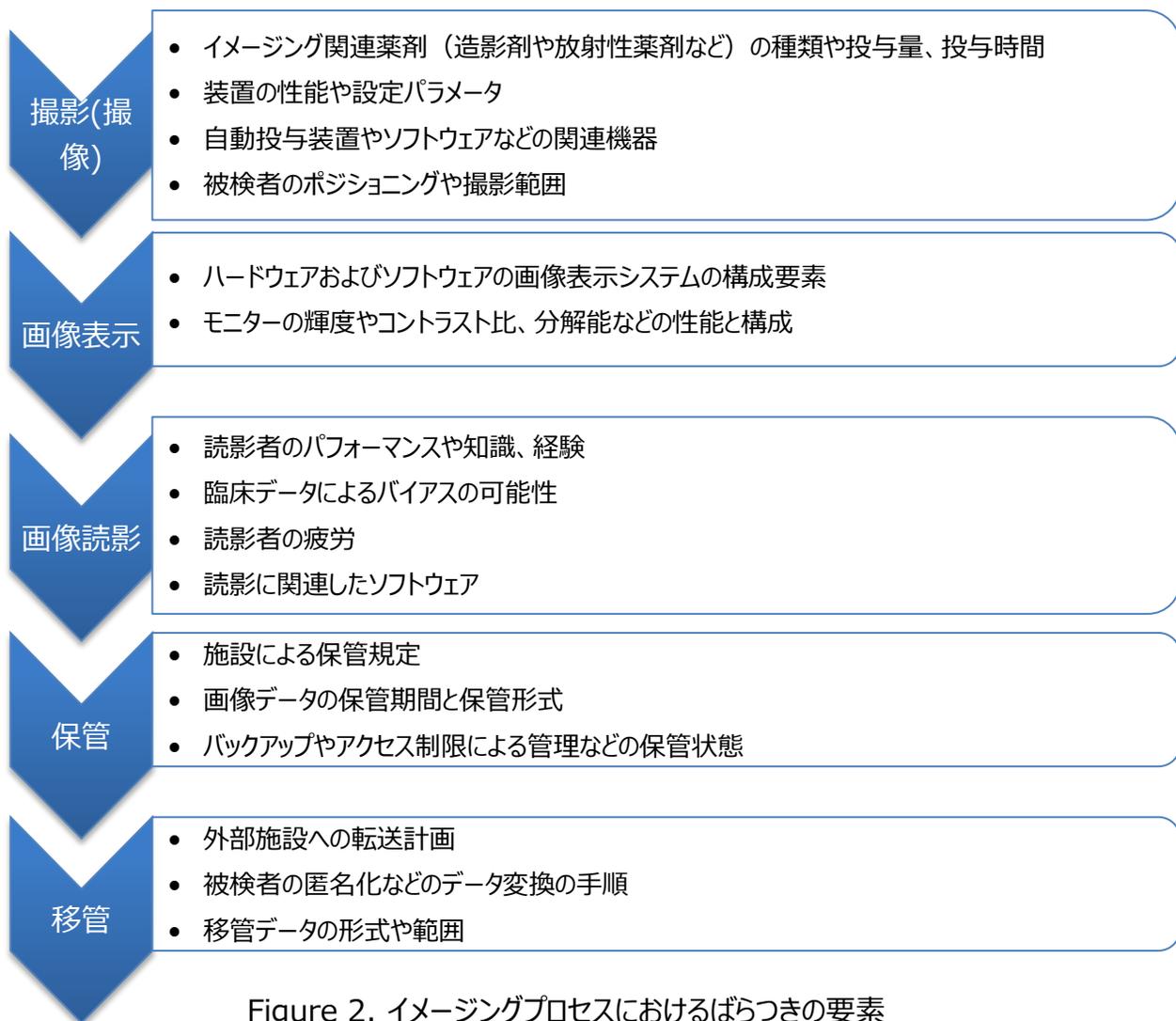


Figure 2. イメージングプロセスにおけるばらつきの要素



株式会社マイクロン

セッション1： イメージングエンドポイントの有用性と課題

こうしたリスクを回避するため、FDAは、イメージングエンドポイントを利用する臨床試験に対して、臨床試験固有のイメージングプロセスを作成することを推奨するガイダンス（本ガイダンス）を公表しています。臨床試験においては、日常診療のイメージングプロセスに加えて、リスクを伴う箇所に新たなイメージングプロセスを補完する形で臨床試験固有の各イメージングプロセスを設け、プロセスの標準化することが重要となります。

本ガイダンスでは、臨床試験でイメージングエンドポイントを利用する治験依頼者は、Figure 3の事項を検討する必要があると記載されています。Figure 3に示した検討事項のなかで、バイアスとばらつきをコントロールするには、各イメージングプロセスを標準化するための内容を規定し、Imaging charter（以下「チャーター」）を設けることが重要となります。本ホワイトペーパーの付録として、チャーター作成の一助となる本ガイダンスの概説を掲載しております。ご興味のある方は、以下ウェブサイト（<https://micron-kobe.com/download>）からダウンロードしていただくことが可能です。

<p>イメージングモダリティの 選択</p>	<ul style="list-style-type: none"> イメージングエンドポイントに適切なイメージングモダリティ 装置のアップグレードや故障の可能性 モダリティ固有のイメージング関連薬剤の利用とプロセスの制限
<p>中央画像判定の 重要性</p>	<ul style="list-style-type: none"> 中央画像判定を実施する妥当性 中央画像判定における盲検化の範囲 読影者トレーニングなどの読影者のパフォーマンス管理 中央判定機関による画像品質管理
<p>臨床データの 盲検化</p>	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬の被検者割付けの盲検化 被検者の臨床情報や撮像日、過去の画像所見などの盲検化の範囲
<p>画像撮影（撮像）の 頻度</p>	<ul style="list-style-type: none"> 疾患や試験デザインの特徴
<p>画像撮影（撮像）から 判定までの時間</p>	<ul style="list-style-type: none"> 即時的な読影が必要な試験デザイン 再撮像が必要な状況の定義
<p>標準化の手順</p>	<ul style="list-style-type: none"> 日常診療の基準の妥当性と臨床試験特有の標準化の範囲 チャーターの作成

Figure 3. イメージングエンドポイントを用いた臨床試験で検討すべき事項



株式会社マイクロン

セッション2： 本ガイダンスに対してのマイクロンの取組み

マイクロンでは、本ガイダンスの内容を準用した画像診断支援を実施しています。サービスフローを以下に紹介します（Figure 4）。

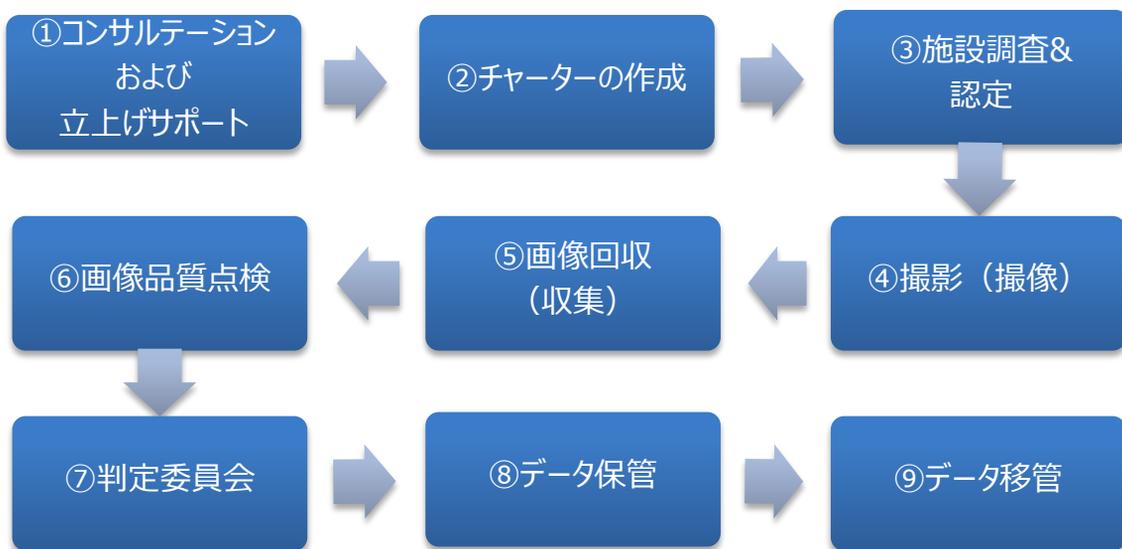


Figure 4. マイクロンのサービスフロー

①コンサルテーションおよび立上げサポート

臨床試験のデザインに対し、適切なイメージングモダリティ、撮影（撮像）間隔、読影間隔などを相談可能です。また、特殊な撮影（撮像）方法や解析手法について、マイクロンの国内外のネットワークを活用し、最適なソリューションを提案します。近年、イメージング技術の発展に伴い、コンサルティングの需要が高まっています。

②チャーターの作成

本ガイダンスに準じたチャーターを作成します。臨床試験のイメージングエンドポイントやデザインに応じて、チャーターに付随する撮影（撮像）手順書、解析手順書、読影手順書、移管手順書などの標準化の要件に適切な文書を作成します。臨床試験のイメージングエンドポイントの評価に重要な詳細要件を文書化し明確にします。



セッション2： 本ガイダンスに対してのマイクロンの取組み

③施設調査および認定

チャーターに則り、臨床試験の要件を満たす施設に対し、施設認定します。施設認定の手段として、アンケート形式による撮影（撮像）条件調査やファントム試験など、撮影（撮像）の標準化が担保できるよう柔軟に対応します。

ファントム試験が重要であるケースとして、画像の品質に特に施設間差があるPET試験が挙げられます。マイクロンは、PET試験のファントム試験のサポートを110施設実施した経験があり、そのうち12施設がアジアの施設です。PETの国際共同治験の場合、各国固有のイメージングプロセスの慣習があり、標準化は試験データの品質を担保するうえで重要です。

④撮影（撮像）

十分に標準化されていない撮影（撮像）方法およびイメージングモダリティでは、マイクロンの専門スタッフにより施設へ向けたトレーニングを実施します。

また、施設担当者だけでなく、画像クエリ解決のための重要な役割を担う担当モニターに対してもトレーニングを実施します。必要に応じて画像の提出方法、使用システムの操作方法等に関するトレーニングも実施します。

⑤画像回収（収集）

画像データが保存されたCD-R/DVD-Rの送付や、遠隔地でも対応できるようネットワークを介した画像データの電送など、臨床試験の規模やデザインに応じた画像データの授受方法が実現可能です。また、セキュリティが保護された環境下で、迅速な画像回収（収集）や迅速読影に対応した多様なツールの提案が可能です。

⑥画像品質点検

画像の品質を担保するために、画像の品質点検を実施します。施設ごとに標準化した撮影（撮像）方法が遵守されているかなどの品質管理を実施します。専用のシステムを用いて画像クエリの傾向をいち早く分析し、適切に施設にフィードバックします。施設や担当モニターと協力し、臨床試験の初期の段階で、電話等を用いて画像クエリを適切に解決し、試験期間中に不備が発生しないフローを構築*します。

画像品質点検の実施は、画像品質の担保だけでなく、画像データの評価および解析に影響を与えるMissing dataの低減にも寄与します。

*このような施設への積極的な施設マネジメントを「Proactive Site Management」と称し、サービスを展開しております。



セッション2： 本ガイダンスに対してのマイクロンの取組み

⑦判定委員会

画像データを客観的に評価するため、第三者の読影医から成る判定委員会を設けます。マイクロンは疾患やモダリティに応じた読影医の調査および選定を実施します。これまでの蓄積されたネットワークや関係を通じて、判定委員会に最適な読影医（該当領域のKey Opinion Leaderなど）を選定します。マイクロンが選定した読影医は、2018年8月時点で100名を超えております。

選定や調査に加え、評価の標準化のため読影医のトレーニングについても、集合式や遠隔形式など様々な方法で対応します。

また、臨床試験で設定されたイメージングエンドポイントやデザインに応じて、独立式や合議形式、遠隔地による読影などの判定委員会スタイルを提案し、最適化なスタイルを実現します。

本ガイダンスで記載されているような撮像日などの臨床情報を盲検化する試験やランダムイズ試験などの様々な読影用画像の表示プロセスについても対応可能です。

⑧データ保管

チャーターに則り、保管の対象物について、期間を遵守して保管します。

施設から電送された画像データ、判定委員会にて読影医の評価結果が含まれた画像データ、判定委員会の評価結果を保存します。東京と大阪の物理的な遠隔地で保存しているため、災害時や緊急時のバックアップやリストアが可能です。

⑨データ移管

チャーターに記載された移管の要否、移管時期、移管方法、成果物の形式（紙媒体、電子データ（Excel、CSVなど））等の内容に準じて、データを移管します。

おわりに

イメージングエンドポイントを用いた臨床試験では、最適な臨床試験の実施のために、臨床試験を計画する段階から様々なことを検討する必要があります。イメージング技術は近年ますます多様化しており、臨床試験を実施する製薬企業や医療機器メーカーが、イメージングに関連した課題に直面することが増えてきました。

マイクロンは、国内はもとよりアジア圏のイメージングCROのリーディングカンパニーとして、イメージングエンドポイントを用いた臨床試験を多くサポートしています。イメージング臨床試験の支援機関として、治験依頼者のパートナーとなり、イメージングエンドポイントを用いた最適な臨床試験を提案しています。また、ご要望に沿った、研修サービスも提供しています。

イメージングエンドポイントを用いた臨床試験の実施に関するコンサルテーション、ご相談、または研修に関するお問い合わせは、下記連絡先までお問い合わせください。

(文責：小野、丸田、羽田、佐藤)

会社概要

- 本社 : 〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目5番3号 日本橋西川ビル4階
TEL.03-6262-2830 FAX.03-6262-2831
- 大阪支社 : 〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 セントラル新大阪ビル6階
TEL.06-6399-0007 FAX.06-6399-0008
- 名古屋事業所 : 〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 南病棟2階
TEL.0562-46-2105 FAX.0562-46-2106
- ホームページ : <https://micron-kobe.com>
- お問合せEmail : imagingbiomarker@micron-kobe.com