



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

---

# 中央判定の方法論と Imaging CROの役割：概論

---

---

## 目次

はじめに	3
抗悪性腫瘍薬の臨床試験における中央判定の利用	4
規制当局の中央判定に関する見解	5
中央判定の目的	6
抗悪性腫瘍薬の臨床試験における中央判定の読影スキーム	7
中央判定のバリエーション	8
おわりに	9
参考文献	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。

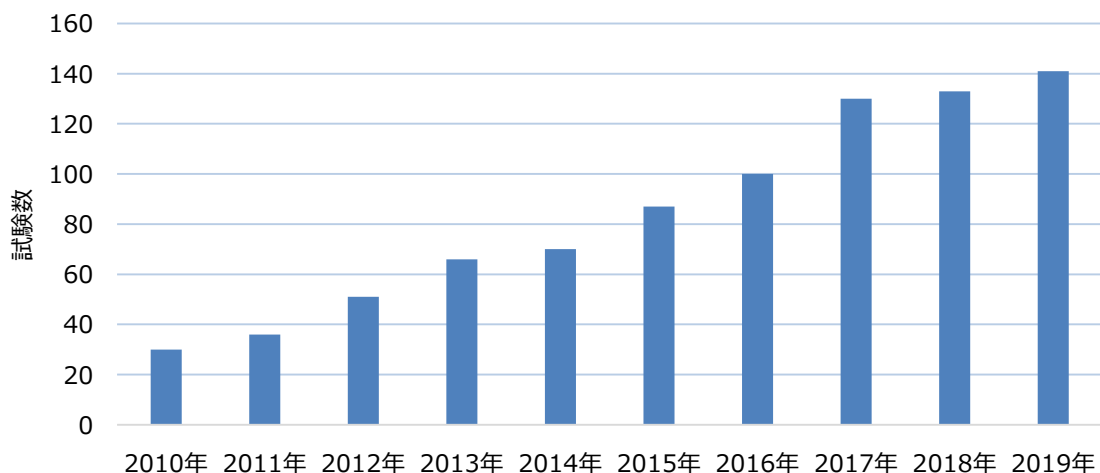
## はじめに

中央判定\*とは、医薬品の臨床試験において、有効性および安全性を中央機関にて一括で評価する手法の1つであり、CTやMRIに代表される医用画像を中央機関にて読影する方法が例として挙げられる\*\*。臨床試験の依頼者ならびに実施医療機関から独立した中央判定の読影者が評価することにより、臨床試験の結果の偏りを低減し、精度を向上することが主な目的である。臨床試験のデザインや対象疾患、試験のフェーズ、評価項目等に依存して、中央判定のスタイルも変わる。近年のイメージング技術の多様化や新たな効果判定規準の確立などに伴い、臨床試験ごとの最良な中央判定スタイルが望まれる一方、中央判定の実施コストや迅速性の問題もあることから、バランスを考慮した中央判定デザインを構築することが望まれる。

中央判定を企画した臨床試験数<sup>1)</sup>は、年々増加傾向にある（図1）。また、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration ; FDA）および欧州医薬品庁(European Medicines Agency ; EMA)に承認された新薬において中央判定を利用した疾患分類ごとの割合は、腫瘍領域が最も多いという報告があり<sup>2)</sup>、抗悪性腫瘍薬の有効性を評価することを目的として、製薬メーカーまたは研究者が中央判定を利用しているケースが多いことが見受けられる。また、腫瘍領域以外にも、中枢神経疾患、循環器疾患、整形外科領域などで、画像を用いた中央判定が多く利用されている<sup>2)</sup>。

中央判定を企画および立案する製薬企業および医療機関の研究者は、必要に応じてImaging CROと協力し、最適な中央判定をデザインする必要がある。本稿では、中央判定を取り巻く環境を概説する。なお、本稿では腫瘍領域を多く取り上げているが、他の領域における中央判定にも参考になれば幸いである。

図1 中央判定を企画した臨床試験数の推移



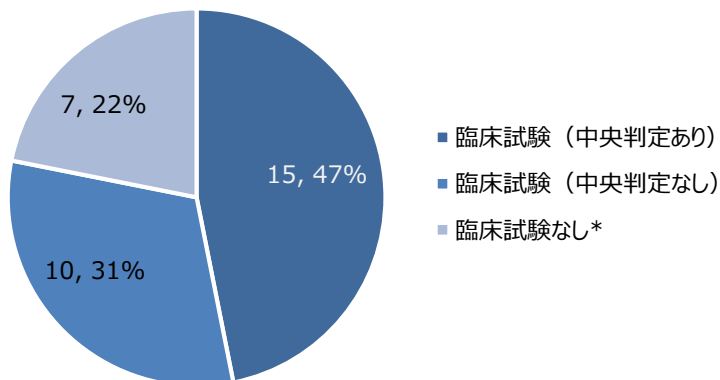
\* 中央読影、中央画像判定、画像評価委員会、Central read、Blinded Independent Central Review (BICR)等の呼称があるが、本稿においては「中央判定」で統一して記載する。

\*\* 本稿では医用画像を用いて有効性および安全性を評価する中央判定を「中央判定」として定義する。

## 抗悪性腫瘍薬の臨床試験における中央判定の利用

2018年10月から2019年9月において、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ; PMDA）に承認された抗悪性腫瘍薬は32品目あり、そのうち臨床試験を実施したものは25品目である<sup>3)</sup>。また、有効性の評価のために中央判定を実施したものは15品目である（図2）。臨床試験のフェーズやデザインによるが、承認の目的で実施された臨床試験の多くに中央判定が利用されたことがうかがえる。

図2 2018年10月-2019年9月にPMDA承認された抗悪性腫瘍薬



\* 公知申請、迅速審査等の理由のため

代表的な抗悪性腫瘍薬における中央判定の利用状況を例に挙げる。免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブは、2019年（1月-12月）の国内医療用医薬品市場で売上高一位の医薬品である<sup>4)</sup>。ペムブロリズマブがPMDAに初承認されたのは2016年であるが、現在、適応拡大や併用療法等の目的で臨床試験が多く実施されている。ペムブロリズマブの臨床試験における中央判定の利用状況および評価項目の内訳を図3、4に示す<sup>1)</sup>。第Ⅱ相試験では客観的奏効率（Objective Response Rate ; ORR）のような腫瘍の縮小効果、また、第Ⅲ相試験では無増悪生存期間（Progression-Free Survival ; PFS）や無イベント生存期間（Event-Free Survival ; EFS）などの生存期間が臨床試験の評価項目として用いられることが多いが、多様な臨床試験のシチュエーションで中央判定が利用されていることが推察される。

図3 ペムブロリズマブの臨床試験における中央判定の利用状況

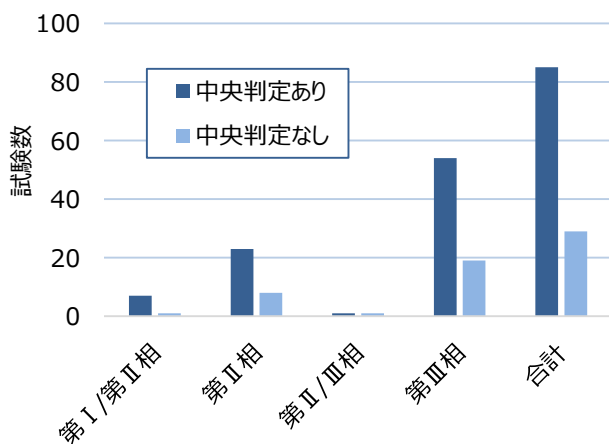
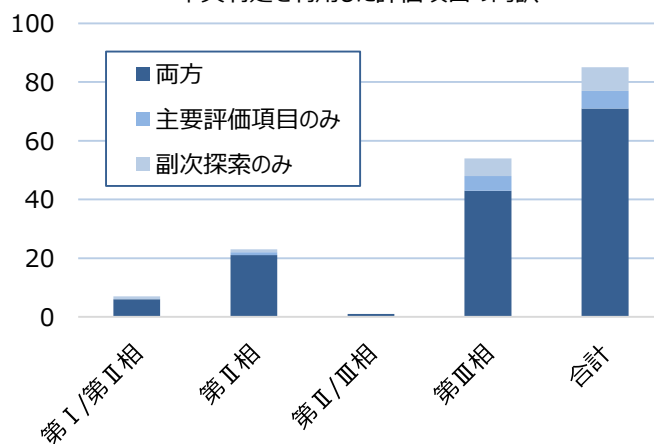


図4 ペムブロリズマブの臨床試験における中央判定を利用した評価項目の内訳



## 規制当局の中央判定に関する見解

FDAは、産業界向けのガイダンスとして、臨床試験に応じた中央判定の利用を推奨しており、対象疾患や評価項目に依存するが、中央判定は医薬品承認のための必要なプロセスとして捉えられている（表1）。また、抗悪性腫瘍薬やイメージング薬剤の開発のための臨床試験に関するFDAのガイダンスにおいても、中央判定の必要性について言及している。また、固形がんの治療効果判定のガイドラインであるRECIST1.1においても、中央判定の重要性を触れている。

ガイダンス/ガイドライン	中央判定に関する記載の一部抜粋 (和訳)
Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards <sup>5)</sup>	<p>中央判定の役割は、臨床試験におけるイメージングの役割やvariability、バイアスに対する脆弱性、試験デザインの特徴、イメージングモダリティ特有の検討事項によって決定される。</p> <p>バイアスの低減が困難な試験デザイン（例：非盲検試験）、画像の品質に影響を受けやすいイメージングモダリティ、専門性の高い効果判定規準を用いる場合などは中央判定の有効性が増大する。</p>
Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics <sup>6)</sup>	<p>試験の主要評価項目がORRやPFSのような、腫瘍の測定に基づいたエンドポイントである場合、一般的に、施設評価にバイアスが含まれていないことを確認するため、治療の割付情報を盲検化された中央判定で確認される。</p> <p>施設評価における潜在的バイアスを確認するため、無作為抽出された一部の症例を中央読影で評価するAuditアプローチもある。</p>
Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies <sup>7)</sup>	<p>有効性を目的とした第Ⅲ相臨床試験において、多人数の評価者がブラインドされた画像を評価することを推奨する（中央判定が望ましい）。このような評価は、盲検化の読影の完全性を解決する要因を容易にコントロールすることができ、読影医の独立性を担保することができる。</p>
New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) <sup>8)</sup>	<p>薬剤開発や薬剤承認の重要な意思決定が、こうした増悪の評価に基づく試験結果によりなされるならば、「明らかな増悪（unequivocal progression）」を確認するための、画像検査または画像（読影）報告書原本に対する盲検化された中央判定が必要になるだろう。</p>

表1 各種ガイダンスおよびガイドラインにおける中央判定の記載

## 中央判定の目的

臨床試験のアウトカムは、偏りが最小で精度が最大であること望ましい<sup>9)</sup> (図5)。しかしながら、例えば、非盲検試験や多施設試験における主治医評価では、偏りと精度の担保が困難な状況も多い。中央判定を利用することにより、偏りが小さく、精度が高い臨床試験のアウトカムを達成することができる<sup>9)</sup>。

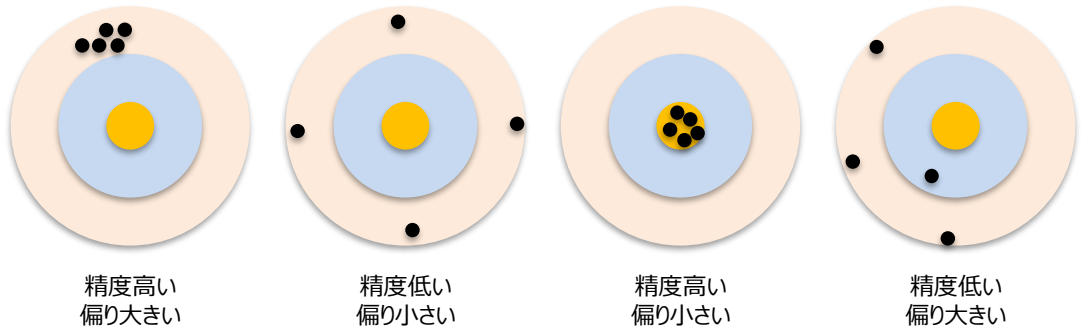


図5 精度と偏り

偏りを最小化および精度を最大化する中央判定の手法を以下に列挙する (表2)。

	項目	例
偏りの最小化	割付情報の盲検化	ランダム化比較試験において、被験薬群と対照群の割付情報を盲検化 <sup>9)</sup>
	情報バイアスの排除	有害事象等の臨床情報を盲検化
	読影医のトレーニング	形式化したトレーニングの提供により、読影者間の乖離を低減可能 <sup>10)</sup>
精度の最大化	読影医のメトリクス管理	統計的管理手法により、読影医のパフォーマンスを管理し、トレーニングおよび選定に利用可能 <sup>11)</sup>
	読影医の選定	評価に適した専門医の選定により、精度を向上することが可能 <sup>12)</sup>

表2 中央判定における偏りの最小化および精度を最大化

偏りを最小にして精度を最大化することにより、真の値により近い結果を得られるだけでなく、少ないサンプルサイズでも統計的有意差をもって被験薬の有効性を証明することができる。中央判定の実施コストは被験者登録に要するコストより大幅に小さいため、中央判定を利用することで臨床試験の費用削減につながるという報告もある<sup>13)</sup>。

中央判定を利用した臨床試験において、中央判定と施設判定との結果の乖離が話題にあげられることが多い<sup>14)</sup>。評価結果が乖離する要因として、効果判定規準の解釈の相違、病変の見逃し等がある。施設判定のみ実施する臨床試験の場合、各読影医のマネジメントが困難であるが、中央判定だとマネジメントの負荷は低減される。また、施設判定と中央判定の両方を実施することで、施設判定の潜在的な偏りを解釈しやすいことも利点の一つである<sup>6)</sup>。施設判定の偏りをAuditする方法論として、無作為に抽出した一部の症例を中央判定にて読影する方法が存在する<sup>15)</sup>。本アプローチの特徴は全症例を読影しないことであり、中央判定の実施コストの削減につながるだろう。

## 抗悪性腫瘍薬の臨床試験における 中央判定の読影スキーム

中央判定を企画及び立案するとき、評価結果を確定する読影スキームは、重要な検討要素の1つである。抗悪性腫瘍薬の臨床試験で、最も一般的な中央判定の読影スキームは、「2+1スキーム」(Two Readers and Adjudicator Paradigm) と呼ばれている読影デザインである<sup>16,17)</sup>。2+1スキームとは、施設評価および臨床情報から独立した2名の読影医 (Primary reader) が、それぞれ全症例を読影し、評価結果に乖離が生じた場合、第三の読影者 (Adjudicator) が評価結果を決裁するスキームである (図6)。Adjudicatorの決裁方法には以下2つの方法があり、試験の特徴によって Adjudicationの方法を選択する。

**Forced adjudication** : AdjudicatorはPrimary readerの読影結果のどちらかを選択する

**Open adjudication** : AdjudicatorはPrimary readerの読影結果以外の自身の読影結果を採択してもいい  
複数名の読影者が同じ症例を独立して読影する2+1スキームは、臨床試験の結果の信頼性を担保するアプローチである。Primary readerの読影結果が乖離する割合を決裁率 (Adjudication rate) と呼び、読影結果の信頼性の指標の一つである。読影結果の乖離の要因として、RECIST1.1の試験では新病変の検出のタイミングや非標的病変の増悪のタイミング、標的病変の測定誤差等が考えられ<sup>17)</sup>、十分なトレーニングや適切な読影医の選定、読影医のメトリクス管理などにより Adjudication rateは低減可能である。

本稿で紹介した「2+1スキーム」以外に「Five-session read design」に代表される多様な読影スキームがあり、次回以降のMicron's ViewPointで詳細に記載する。

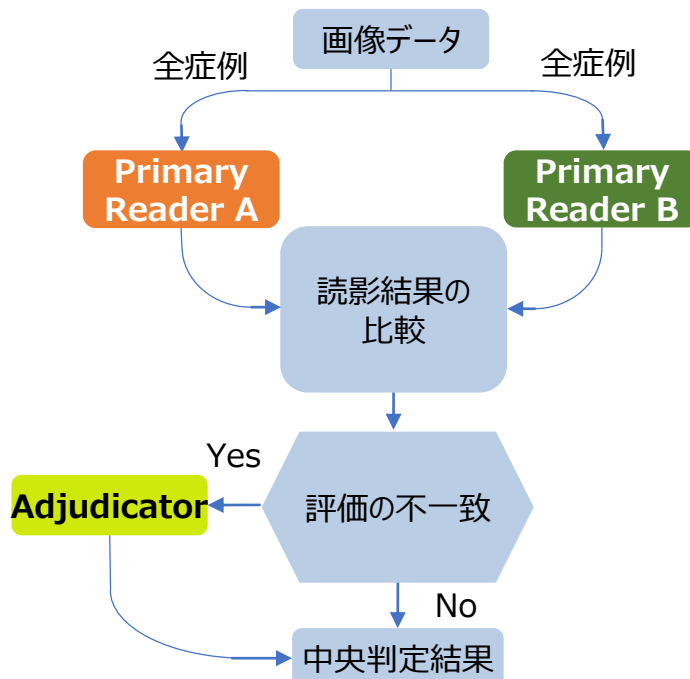


図6 抗がん剤試験における中央判定の読影スキーム例



## 中央判定のバリエーション

中央判定を実施するときに検討すべきことを以下図7に示す。検討項目として、読影医の人数、結果の導出法、画像や症例の提示法、中央判定の即時性、読影医等が挙げられる。本検討項目は試験のPhaseや対象疾患、効果判定規準に依存するが、実現可能性、薬事戦略等を考慮したうえで柔軟に中央判定デザインを構築することが重要である。

次回以降のMicron's ViewPointで、以下に列挙した中央判定の検討項目の詳細を記載する。

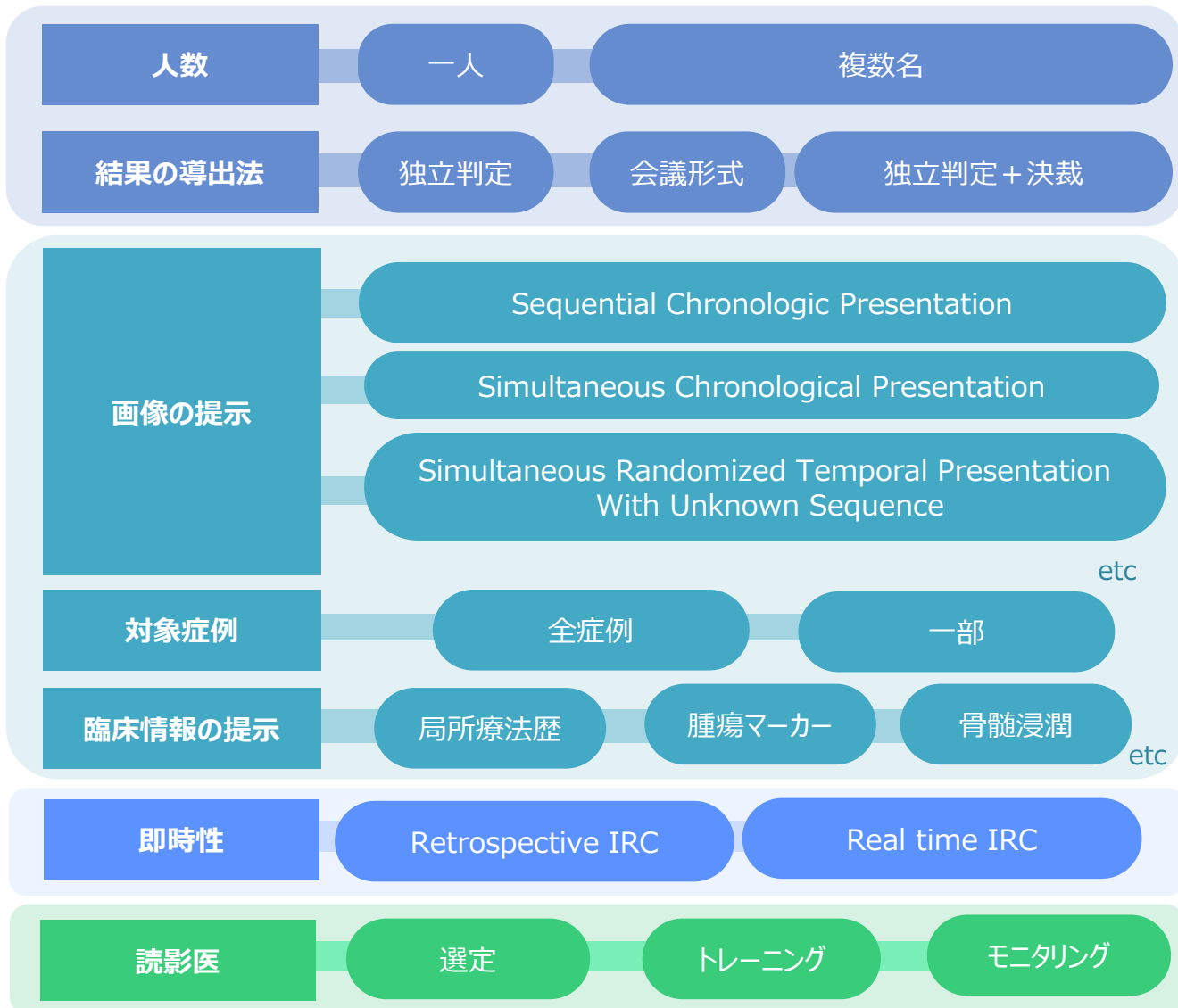


図7 中央判定の方法の検討事項



## おわりに

新たなイメージング技術、治療法の開発、効果判定規準の確立に伴い、中央判定のプロセスはさらに複雑になりつつあります。信頼性および再現性のある中央判定結果を得るため、また臨床試験コストを抑え、試験の長期化を避けるためにも、臨床試験立上げ時において中央判定のデザインを詳細に検討することは重要です。中央判定デザインを構築するためには、画像撮影から画像転送、読影、保管など各イメージング手順を熟知し、臨床試験ごとに各手順を標準化する必要があります。イメージング試験立上げの経験が乏しい、または中央判定のためのリソースがない試験依頼者は、専門性のあるイメージングCROに中央判定デザインの相談および運営を依頼することを推奨します。

マイクロンは、臨床試験の中央判定支援機関として、中央判定の企画・立案する製薬企業や医療機器メーカー、施設の研究者をサポートし、中央判定の課題に対して最適なソリューションを提案します。

中央判定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。

## 会社概要

### 所在地

東京本社	〒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

### 事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

### ホームページ

<https://micron-kobe.com>

### LinkedIn

<https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

### お問合せEmail

[imagingbiomarker@micron-kobe.com](mailto:imagingbiomarker@micron-kobe.com)

## 参考文献

1. <https://clinicaltrials.gov/>
2. Stephanie Krumholz-Bahner et al. An Overview and Analysis Regarding the Use of Adjudication Methods in EU and US Drug Approvals. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015 Nov;49(6):831-839
3. <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/shouninhinmoku.html>
4. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/japan/topline-market-data/2019/toplinedata\\_cy\\_2019.pdf?la=ja-jp&hash=AA14FDF02BE5531552FB3A32365F8A54&\\_=1585729458642](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/japan/topline-market-data/2019/toplinedata_cy_2019.pdf?la=ja-jp&hash=AA14FDF02BE5531552FB3A32365F8A54&_=1585729458642)
5. FDA. Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Clinical-Trial-Imaging-Endpoint-Process-Standards-Guidance-for-Industry.pdf>
6. FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71195/download>
7. FDA. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. <https://www.fda.gov/media/71237/download>
8. E A Eisenhauer et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*. 2009 Jan;45(2):228-47
9. Richard C. Walovitch. Blinded independent central reviews: The FDA weighs in. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 2013; 30(3): 33-37
10. Amer M Johri et al. Can a Teaching Intervention Reduce Interobserver Variability in LVEF Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* . 2011, Aug;4(8):821-9
11. Kristin L Cohen et al. Monitoring Reader Metrics in Blinded Independent Central Review of Oncology Studies. *Journal of Clinical Trials*. 2015, 5:4
12. O. Bohnsack et al. Blinded, independent, central image review in oncology trials: how the study endpoint impacts the adjudication rate. ECR 2014/ C-0200
13. Walovitch R et al. A Simulation Study to Evaluate Accuracy and Precision of Blinded Independent Central Reviews of Progression-free Survival in Cancer Clinical Trials. *Journal of Clinical Trials*. 2013; 3:3
14. Ford R et al. Lessons learned from independent central review. *European Journal of Cancer*. 2009;45:268-74
15. Jenny J Zhang et al. Assessment of Audit Methodologies for Bias Evaluation of Tumor Progression in Oncology Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*. 2013 May 15;19(10):2637-45
16. Ford R et al. Adjudication Rates between Readers in Blinded Independent Central Review of Oncology Studie. *Journal of Clinical Trials*. 2016; 6:5
17. Hubert Beaumont et al. Discrepancies of assessments in a RECIST1.1 phase II clinical trial – association between adjudication rate and variability in images and tumors selection. *Cancer Imaging*. 2018; 18:50