



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

中央判定の方法論と
Imaging CROの役割：
中央判定の種類

目次

はじめに	3
中央判定の種類	4
迅速読影	5
Audit typeの中央判定	6
画像の提示順序	7
中央判定の読影パラダイム	8
おわりに	11
参考文献	12

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**。中央判定の一般的な目的は臨床試験の結果の偏りを低減し、精度を向上することであるが、臨床試験における中央判定の役割および目的を明確化することで、中央判定をより効果的かつ効率的に実施することが可能となる。中央判定の役割および目的が明確になると、中央判定の詳細（図1）をデザインすることが可能となる。

本稿では、中央判定をデザインするうえで、役割に応じた中央判定の種類およびその特徴を紹介する。本稿が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の一助となれば幸いである。

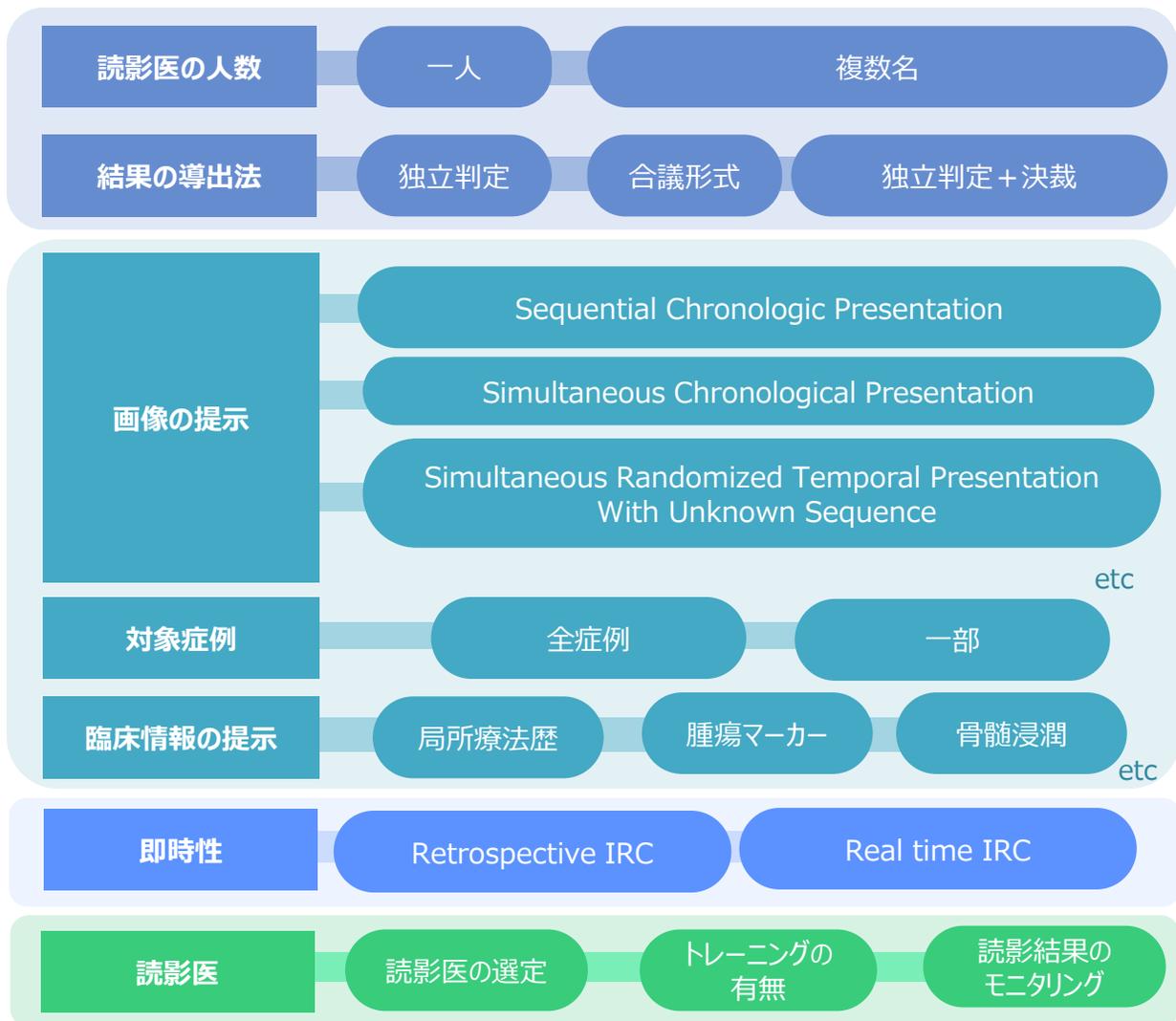


図1 中央判定の検討事項

* 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。

中央判定の種類

臨床試験における中央判定に期待する役割によって、中央判定にはいくつかの種類が存在する。中央判定を種類ごとに大別すると、有効性評価、適格性判断、PDの確定、Audit typeの中央判定の4つに区分することができる。

有効性評価



割付情報等を盲検化した環境で、被験薬の治療効果を評価することを目的として中央判定を実施する^{1,2)}。抗悪性腫瘍薬の臨床試験において、客観的腫瘍縮小率（Objective response rate : ORR）や無増悪生存期間（Progression-Free Survival : PFS）の評価に多く採用されており、また、循環器領域や中枢神経領域のエンドポイントとして利用される³⁾。診断性放射性医薬品の臨床評価も同様に、施設から独立した医師による第三者評価が実施される^{4,5)}。

適格性判断



盲検化された中央読影医が適格性判断の正否を確認することで、被験者の登録ミスを防ぎ、試験中に収集したデータの信頼性を高めることが可能となる⁶⁾。適格性判断で中央判定が利用されるケースとしては、抗悪性腫瘍薬の効果判定規準であるRECIST 1.1における測定可能病変の確認や、選択基準に緻密な定量評価を要する試験（例；アルツハイマー病の海馬の体積測定）などがある⁷⁾。また、試験責任医師が、患者に対して、過度な試験参加の促進を和らげる効果もある⁷⁾。

病勢進行の確定



施設の試験責任医師が病勢進行の判定をしたが、その病勢進行の判定がバイアスがなく妥当であるか確認するために、中央判定にて病勢進行であるか再度判定する。中央判定において病勢進行となる前に施設評価で病勢進行となった場合、以降の画像検査は実施されないため、中央判定の評価は打ち切り（censored）となってしまう。censoredとなることを防ぐため、中央判定で病勢進行と判定されるまで、施設が画像検査および評価を継続することで、バイアスのない評価が可能となる⁸⁾。中央判定の判定結果を迅速に施設にフィードバックする迅速読影のシステムを構築することが重要となる。

Audit typeの中央判定



施設判定の潜在的なバイアスを検出することを目的として、無作為抽出された集団で中央判定を実施する手法がAudit typeの中央判定である。Audit typeの中央判定は、全症例を中央判定で評価しない点の特徴の一つである^{9, 10)}。

迅速読影

施設の画像評価は、一般的に画像撮影後に短いタイムスパンで実施されるが、中央判定は役割に応じて大きく2種類あり、バッチ読影と迅速読影である。バッチ読影は一定数の画像データが集積したあとに後方視的に読影するものであり、試験依頼者の意向にもよるが、有効性評価においては、一般的にバッチ読影が採用される。迅速読影が要求とされるケースとしては、適格性判定と病勢進行の確定、治験継続可否の安全性評価である。適格性判定の場合、画像データを迅速に中央判定に転送および評価され、患者の登録およびランダム化に先んじて施設に判定結果をフィードバックする必要がある。適格性判断の読影デザインとしては、1名のシングル読影や2+1読影モデルの他に、読影医の迅速な評価を可能にするため、複数の読影医をプールしておき、読影可能な読影医に画像データを割り当てる手法がある⁷⁾。

PDの確定において迅速読影が要求される背景には、Informative Censoringに関する課題が存在する。

Informative censoring

中央判定の主たる目的として、臨床試験の結果の偏りを低減し、精度を向上することであるが、PFSを主要評価項目とした場合、Informative censoringに起因するバイアスが発生する可能性がある。中央判定にてPDと判定するより前に施設がPDと判定した場合、その患者はプロトコル治療から除外され、治療法が変わる可能性があり、追加の画像診断は期待できない。その結果、中央判定のPDの決定が不可能になる可能性がある。この場合、情報のある打ち切り（Informative censoring）となり、特定の治療を受けた患者の生存時間を実際よりも有利に見せることになる。比較対照試験において、対照群でPDが起りやすいとするならば、Informative censoringは治療薬群と対照薬群の差を検出しにくく考えられる⁸⁾。

Informative censoringにより引き起こされるバイアスの効果を軽減するためには、中央判定でPDと判定されるまで患者を追跡することがひとつの解決策である。そのためには、画像撮像後、遅滞なく中央判定機関に画像データを送付し、中央判定の読影結果を施設にフィードバックする必要がある。このシステムを構築するためには施設の努力やセキュアなネットワーク技術、中央判定医が迅速読影するための環境整備が要求され、経験および技術のある中央判定機関の支援が望まれる。

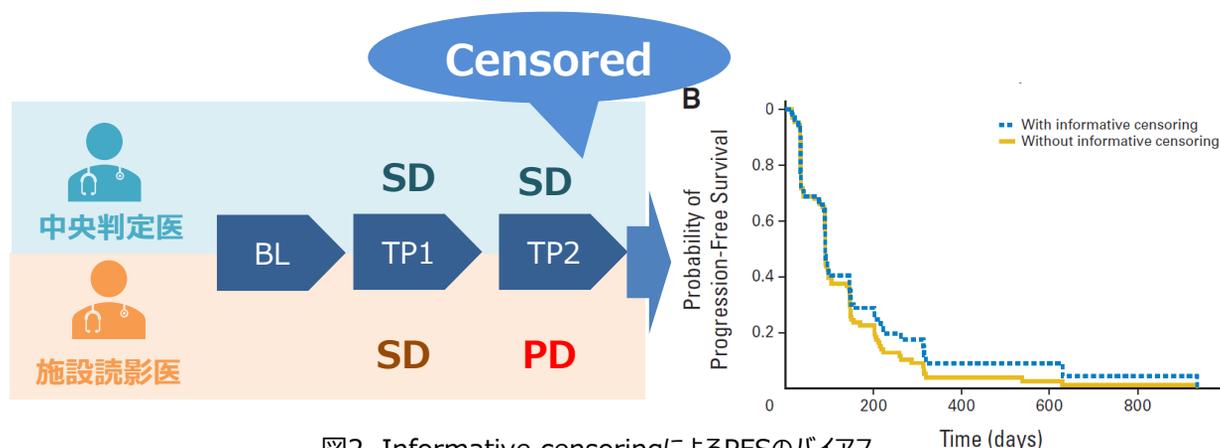


図2 Informative censoringによるPFSのバイアス
(論文12を参照)

Audit typeの中央判定

抗悪性腫瘍薬におけるPFSの測定および解釈には主観性が含まれるため、施設判定にバイアスが生じる可能性があると言われている⁴⁾。FDAをはじめとする規制当局は、PFSを主要評価項目とする臨床試験において、バイアスが低減された状況で結果を導出できる中央判定を要求している⁴⁾。中央判定と施設判定間で評価結果の不一致が生じることがあり、患者レベルで30%程度の不一致が生じる可能性があることが報告されている^{11、12)}。しかしながら、患者レベルでは不一致率が高いのに関わらず、試験結果全体では施設判定と中央判定で結論が異なることはなかったとの報告^{8、13)}もあり、全症例で中央判定を実施することの必要性はないかもしれないとの主張¹⁴⁾もある。

これらの知見に基づき、施設判定の潜在的なバイアスを検出することを目的として、無作為抽出された集団で中央判定を実施する手法^{9、10)}が検討された。本稿ではAudit typeの中央判定と呼ぶ。Audit typeの中央判定は、全症例を中央判定で評価しないため、試験依頼者の負担軽減の観点でメリットのある手法である。試験依頼者がAudit typeの中央判定を検討している場合、規制当局に相談するべきである⁴⁾。

ファイザー社のイブランス[®]（一般名：パルボシクリブ）の承認申請のための第Ⅲ相試験（PALOMA-3試験）は、Audit typeの中央判定が実施された試験である^{15、16)}。中央判定では無作為抽出した集団におい主要評価項目（施設判定によるPFS）の解析結果が妥当であることおよび潜在的なバイアスを評価することを目的として評価された。中央判定は最終的な解析の代替手段とすることを目的としたものではなく、PFS評価の補助的な位置付けとされた。具体的には患者登録が完了した時点で層別単純無作為抽出法を用い、登録時の盲検データに基づいて各層の患者の約40%を無作為に抽出され、中央判定で評価された。米国国立がん研究所（NCI）法およびPharmaceutical Research and Manufacturers of America（PhRMA 法）を用いて解析され、施設に評価結果にバイアスが含まれていないことを確認した。

（解析手法および結果の詳細は申請資料および論文等を参考）。

NCI法

施設判定のPFS治療効果の推定値に大きなバイアスがないことを保証することが目的。

PhRMA法

施設判定と中央判定の不一致について、施設判定が中央判定よりも早く増悪を宣言する頻度（early discrepancy rate : EDR）および施設判定が中央判定よりも遅くPDを宣言する頻度（late discrepancy rate : LDR）を用いて評価。

		中央判定	
		PD	No PD
施設判定	PD	a (a1+a2+a3)	b
	No PD	c	d

$$EDR = \frac{b + a3}{a + b}$$

$$LDR = \frac{c + a2}{b + c + a2 + a3}$$

a1: 中央判定PDと施設判定PDが同じタイミングの数
 a2: 中央判定PDより施設判定PDが遅い数
 a3: 中央判定PDより施設判定PDが早い数

画像の提示順序

中央判定の読影医が読影する画像の順序および評価結果を固定するタイミングは様々である¹⁾。以下①～⑤に代表的な画像の提示順序を示す。抗悪性腫瘍薬の臨床試験においては、中止時の情報が盲検化されるなどの利点があるため、①が現在の標準的な手法である²⁾。

①検査数が**開示されず**、**タイムポイント順**に表示される。各タイムポイント読影後、読影結果は**ロック**される。



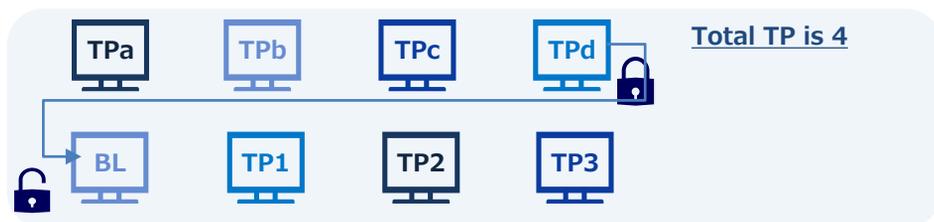
②検査数は**開示され**、すべての検査は**同時に**表示される。



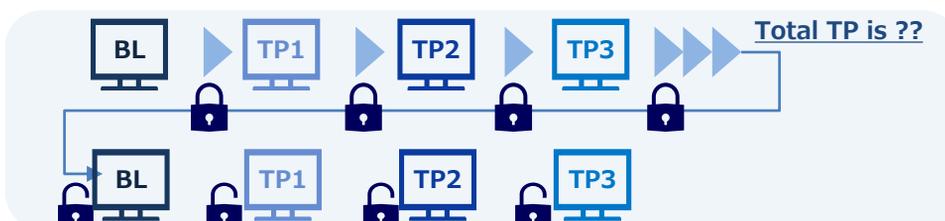
③検査数は**開示され**、タイムポイントが**盲検化**かつ**ランダムな順序**で表示される。



④タイムポイントが**盲検化**され、**ランダムな順序**で表示される。その後、**ロックを解除**し、タイムポイントを開示し、確認する。



⑤検査数が**開示されず**、**タイムポイント順**に表示される。各タイムポイント読影後、読影結果は**ロック**される。その後、**ロックを解除**し、タイムポイントを開示し、確認する。



中央判定の読影パラダイム

臨床試験の目的や規模、読影の困難さなどに依存して、中央判定の結果の導出方法はいくつか種類が存在するが、代表的な手法を以降に挙げる^{2,8)}。

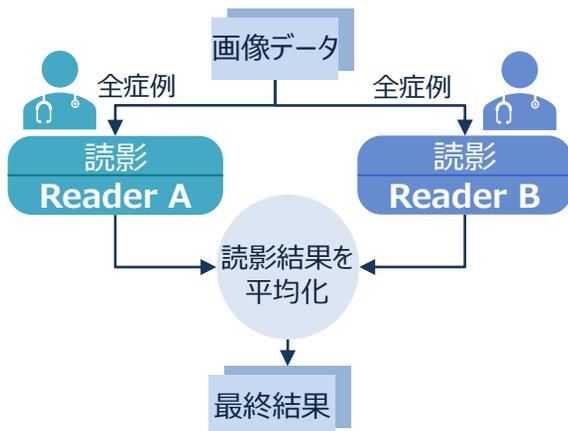
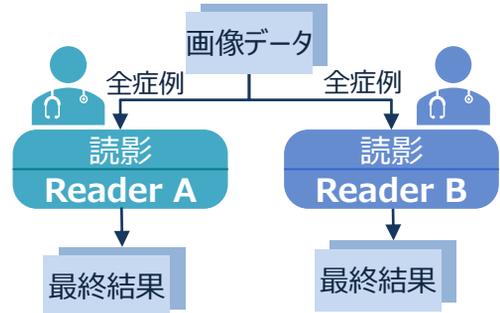


合議読影

2名以上の読影医が議論し、各症例の各時点において、1つのコンセンサスとなる判定結果を導き出す。Adjudicationや曖昧さがなく、希少疾患や複雑な腫瘍疾患、小規模な研究に有用である一方、3名以上の読影者に議論してもらうのは論理的に難しいというデメリットがある。読影医のなかに発言力のある読影医がいた場合、その読影医の意見に結果が偏りやすく、実質的に1名のシングル読影と変わらないという結果になる可能性もある。加えて、症例数が多い場合は特に、読影医のタイムスケジューリングが困難などの理由により、大規模な試験では好まれない傾向がある。

Paired Read with No Adjudication

読影医Aと読影医Bは、全ての画像データを独立して読影する。両読影医ともに他方の読影結果を知らないままとなり、2セットの読影結果が導出される。施設判定と中央判定の両方の結果を報告する場合によく用いられる。効率的で費用対効果が良い面があるが、不一致率が高い場合には結果に混乱が生じる可能性がある。



Paired Read with No Adjudication

(結果の平均化)

読影医Aと読影医Bは、全ての画像データを独立して読影する。2つの読影結果に乖離が生じた場合、読影結果を平均化し、1つの読影結果に集約する。効率的で費用対効果が良いことが利点である。一方、乖離が起きた原因（例：誤入力、誤判定、判別困難による真の乖離だった、など）を判別することができず、また、監査証跡は最終データと対応する1つの画像を示さないことが欠点である。

中央判定の読影パラダイム

Paired Read with Forced/Open Adjudication

(2+1読影モデル)

読影医Aと読影医Bは全症例を独立して読影する。2名の読影医の読影結果に乖離が生じた場合、

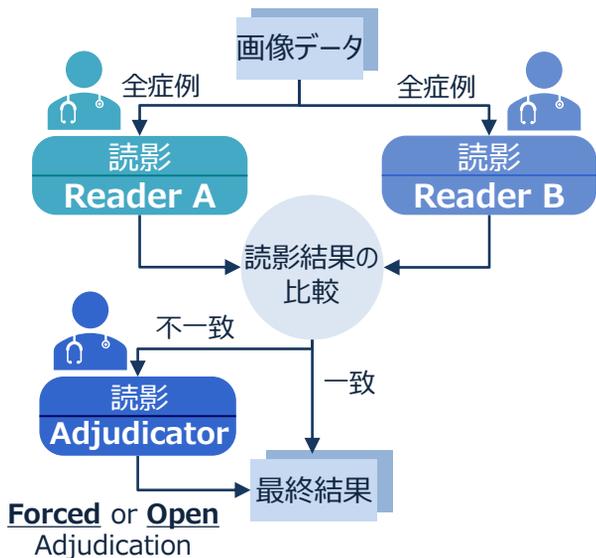
① Forced Adjudication

Adjudicatorは読影医Aまたは読影医Bのどちらか最良の結果を選択することで裁定する。全画像データは2名以上の読影医により導出された結果であることが保証される。

② Open Adjudication

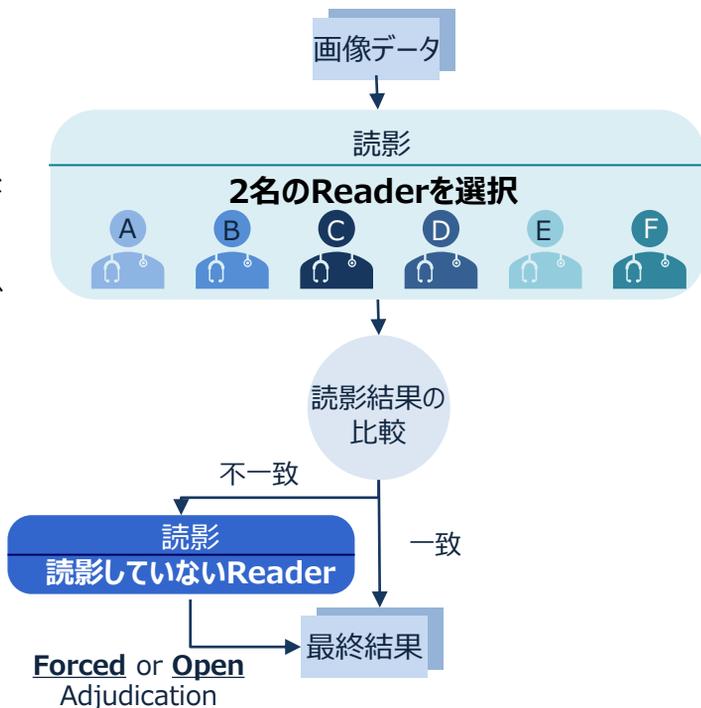
Adjudicatorは読影医Aまたは読影医Bのどちらかの結果を選択、または、Adjudicatorが独自に読影結果を導出することで裁定する。

本手法は2+1読影モデル⁸⁾とも呼ばれ、抗悪性腫瘍薬の第Ⅲ試験において、最も一般的な読影パラダイムである。

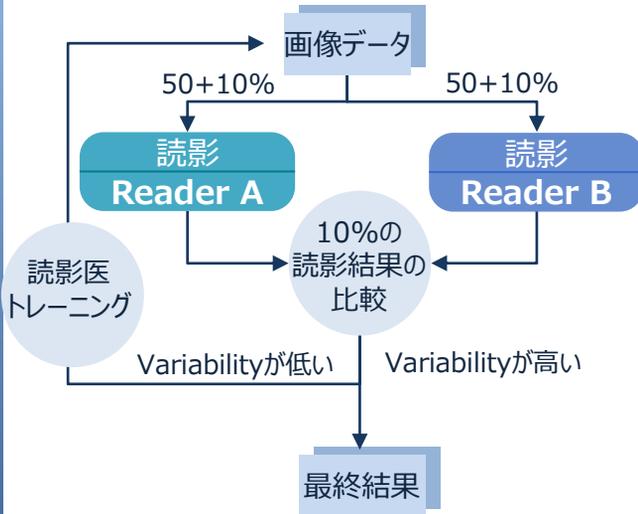


Pseudo-Paired Read and Adjudication

複数の読影医がプールされ、各タイミングで対応可能な2名の読影医が画像を読影する。なお、読影医の組み合わせに一貫性はない。読影結果に乖離が生じた場合、読影していない読影医がAdjudicatorの役割を担い、読影結果を裁定する。大規模な試験など、2+1読影モデルのような読影パラダイムが現実的ではない場合に有用である。否定的側面としては、読影医間のばらつきが施設の読影医のばらつきに近くなり、中央判定の利点が少なくなることである。



中央判定の読影パラダイム

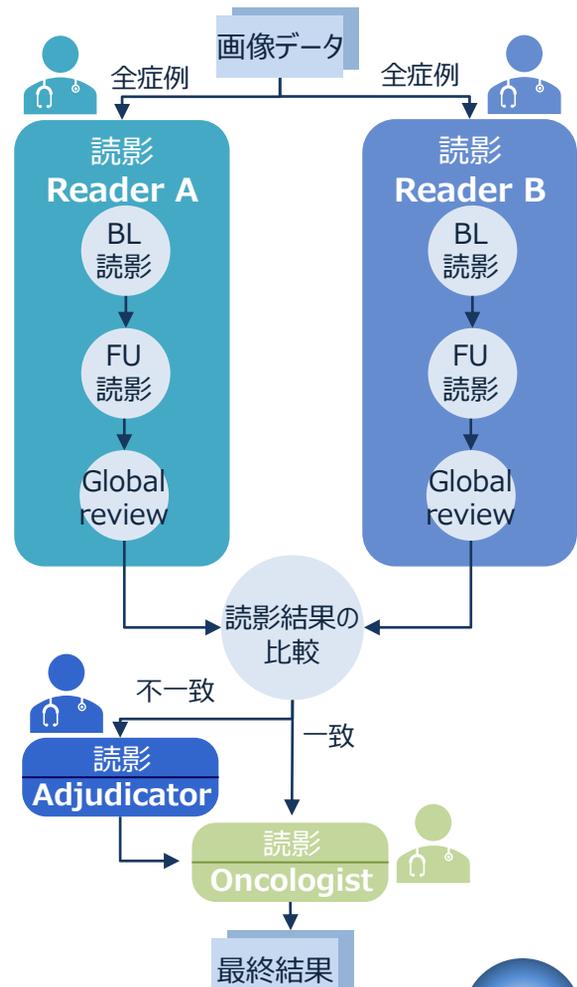


10%の再読影

読影医Aおよび読影医Bは、等分した画像データを読影したあと、10%の一部重複した画像データを再読影する。なお、読影医には、再読影していることや一部の症例が重複していることは説明しない。本読影パラダイムにより、読影医間、および読影医内のVariabilityの評価が可能となり、Variabilityが低い場合、読影医に対して再トレーニングを実施するなどの対策が講じられる。

Global reading

Global readingは、すべての画像および読影結果をレビューでき、読影結果の変更が可能な読影デザインである。まず、2+1読影モデルに従い、読影医Aおよび読影医Bがベースラインおよびフォローアップ読影を行い、Global reviewとして時系列情報を念頭において再読影するものである。このとき標的病変、非標的病変の再選択をすることはできないが、各タイムポイントの時点効果を変更することは可能である。Global reviewにより、造影のタイミングやパーシャルボリューム等により、誤って新病変とした評価の再検討や、非標的病変の明らかな増悪を再検討することが可能となる。Global reviewの後には2+1読影モデルに従い、評価結果が導出される。



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。臨床試験が中央判定に期待する役割に応じた、適切な中央判定のデザインを選択する必要があります。

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ち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	〒108-0073 東京都港区三田三丁目13番16号 三田43MTビル9階 TEL.03-6631-3693
大阪支社	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
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

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

参考文献

1. FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71195/download>
2. Benjamin M Ellingson, et al. Radiographic read paradigms and the roles of the central imaging laboratory in neuro-oncology clinical trials. *Neuro-Oncology*. 2021;23(2):189–198.
3. 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
4. FDA. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. <https://www.fda.gov/media/71237/download>
5. 診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン（平成24年6月12日付け 薬食審査発0611第1号）
6. L. Sargsyan-Storim, O. Bohnsack, M. Lesch; Berlin/DE. Higher Data Reliability of Blinded Independent Central Review Compared with Local Evaluation. *European Society of Radiology*. ECR 2015/C-0225.
7. Miller, Colin, Krasnow, Joel, Schwartz, Lawrence H. Medical Imaging in Clinical Trials. *Springer*.
8. Lori E. Dodd, Edward L. Korn, Boris Freidlin, C. Carl Jaffe, Lawrence V. Rubinstein, Janet Dancy, Margaret M. Mooney. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? *J Clin Oncol*. 2008; 26(22):3791–3796.
9. Jenny J Zhang, Lijun Zhang, Huanyu Chen, Anthony J Murgo, Lori E Dodd, Richard Pazdur, Rajeshwari Sridhara. Assessment of audit methodologies for bias evaluation of tumor progression in oncology clinical trials. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2637-45.
10. Ohad Amit, Will Bushnell, et al. Blinded Independent Central Review of the Progression-Free Survival Endpoint. *The Oncologist*. 2010;15:492–495.
11. Ford R, Schwartz L, Dancy J, Dodd LEE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al. Lessons learned from independent central review. *Eur J Cancer*. 2009;45:268–274
12. Hubert Beaumont, Tracey L Evans, Catherine Klifa, Ali Guermazi, Sae Rom Hong, Mustapha Chadjaa, Zsuzsanna Monostori. Discrepancies of assessments in a RECIST 1.1 phase II clinical trial - association between adjudication rate and variability in images and tumors selection. *Cancer Imaging*. 2018;18(1):50.
13. Amit O, Mannino F, Stone AM, Bushnell W, Denne J, Helterbrand J, et al. Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2011;47:1772–8.
14. Jianrong Zhang, et al. Systematic bias between blinded independent central review and local assessment: literature review and analyses of 76 phase III randomised controlled trials in 45 688 patients with advanced solid tumour. *BMJ Open*. 2018; 8(9):e017240.



参考文献

15. Amanda J, et al. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):4968-4972.
16. イブランスカプセル 25 mg イブランスカプセル 125 mgに関する資料 (ファイザー株式会社) .https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/671450000_22900AMX00963_B100_1.pdf
17. 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>