



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

画像を用いた臨床試験における Imaging Risk Index



目次

はじめに	3
Imaging study characterization	4
Imaging Risk Index	5
おわりに	6
参考文献	8

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

CT、MRI、PETに代表される医用画像は、日常診療での診断や治療方針の決定に利用されるだけでなく、医薬品や医療機器の臨床試験において、有効性や安全性のエンドポイント（Imaging Endpoint）としても利用される。本稿では、Imaging Endpointを用いる臨床試験を「Imaging study」と呼ぶ。Imaging studyにおいては、疾患の画像化・読影に最適なImaging modalityで画像検査を実施し、得られた医用画像は定性または定量評価され、Imaging Endpointを導出する。2018年、アメリカ食品医薬品局（FDA）は、Imaging Endpointを用いる臨床試験のImaging Process基準に関するガイダンス「Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry」を公表した¹⁾。このガイダンスでは、Imaging studyのデザインに応じたImaging processが、Imaging Endpoint達成のための重要な要因に対するリスクとなりうることを示している。

従来の臨床試験では、後方視的な「出口管理」の品質管理手法が主流であったが、ICH-E6（R2）では、臨床試験の全プロセスにわたり、品質管理及び品質保証を包括する概念である「品質マネジメントシステム（以下「QMS」）」を実行すること、及びQMSに「リスクに基づくアプローチ（RBA）」の導入することが要求されるようになった²⁾。ICH-E8（R1）臨床試験の一般指針では、クオリティ・バイ・デザイン（以下「QbD」）の概念が導入され、質に関する重要な要因（critical to quality factors、以下「CTQ要因」）に焦点を当てること、及びリスクに応じたアプローチでそれら要因に対するリスク管理を行うことが示されている³⁾。Imaging studyにおいてもQMSやQbDの実装が求められ、画像の撮影、表示、読影、保存、移管に至るImaging Processにおいて、Imaging Endpointを達成するためのCTQ要因に焦点を当て、リスクに応じたアプローチをとることが求められる。具体的には、計画段階においてImaging studyの目的を明確にし、目的に適合する質を定義することが重要である。そのうえで、目的を達成するために極めて重要となる要因とそれに対するリスクを検討し、そのリスクの発生可能性、検出可能性、及び被験者保護や試験結果の信頼性への影響などに応じたリスク管理が重要となる（図1）⁴⁾。特にImaging studyでは、日常臨床と異なる撮像および読影を採用する場合も多く、試験実施前に日常臨床との乖離の度合い及び影響を把握し、Imaging studyを立案することの重要性は高い。Imaging studyのQMSを実装する前段階で、個々のImaging studyの難易度やリスクを客観的に示す指標を用いることで、CTQ要因や試験のリスクに対する関係者間の対話を促進することが可能となる。本稿では、Imaging studyにおけるImaging Processのうち、画像の取得（Image Acquisition）と画像読影（Image Interpretation）の2つに焦点をあて、Imaging studyのQMS実装前にImaging Risk Indexを算出することを提案する。本稿が、Imaging studyを計画する製薬メーカーや医療機器メーカー、アカデミアの方々の一助になれば幸いである。

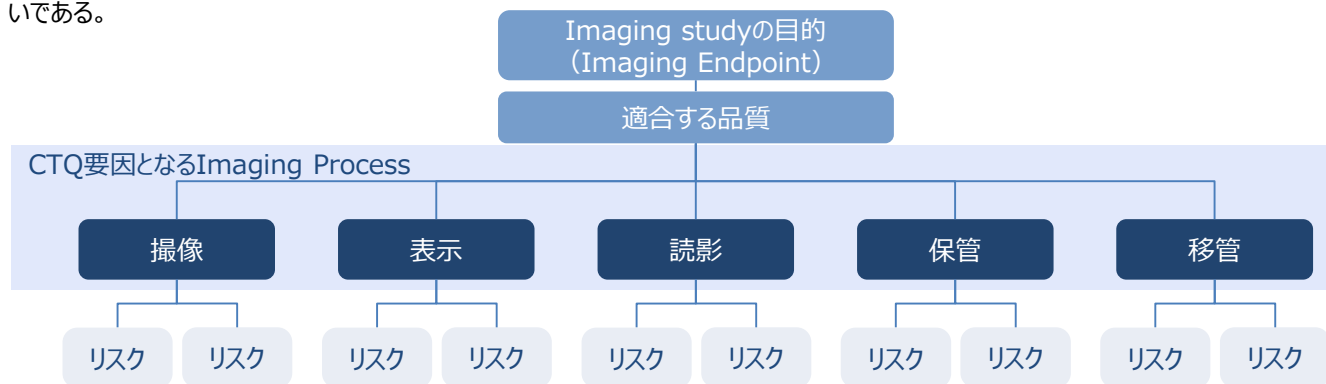


図1 Imaging studyの目的、質、CTQ要因、リスクの関連性
(文献4から一部改変)

Imaging studyの特徴

Imaging studyのリスクを検討するうえで、Imaging studyの特徴を理解することは重要である。対象疾患（領域）、Imaging modality、Imaging endpoint/criteria、中央画像判定の重要性、画像および臨床データの盲検性、撮影の頻度、撮像から読影までのタイムラインなどを詳細に把握し、整理することが必要である。以下では、Imaging modalityとImaging endpoint/criteriaを抽出して、Imaging studyの特徴を列挙する。

Imaging Modality

Imaging studyで使用されるImaging modalityは多様であり（図1）、Imaging modalityによってリスクが変わるため、各Imaging modalityの特性を理解することが重要である。各Imaging modalityでは、装置や周辺機器、パラメータ、造影剤/放射性医薬品の有無、検査実施者の技術・経験等などに応じて、画質や画像内在する定量値の変動の範囲が異なる。画質や定量値に違いが生じると、Region of Interest (ROI) を定める範囲に影響を及ぼし、読影医の解釈にも影響を与える可能性がある。

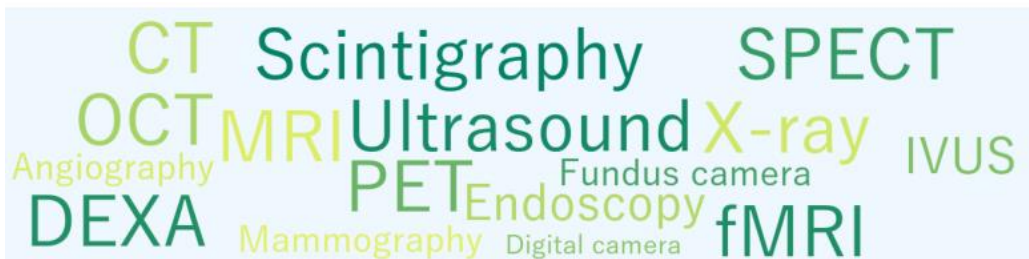


図2 Imaging Modalityのワードクラウド

Imaging endpoint/criteria

Imaging studyでは、Imaging endpointごとに異なるリスクが存在する。中央画像判定の有無、定性/定量評価、画像解析手法、読影医間および読影医内での変動などがリスクに影響を及ぼす。以下に特定の疾患領域におけるImaging endpoint/criteriaの一部を示す。他にも、消化器疾患、皮膚疾患、眼科疾患など、多くの疾患領域でImagingが活用されている。

Oncology	精神/中枢神経	循環器	骨/整形
RECIST	ΔSUV	LVEF	Cartilage volume
iRECIST	Centiloid scale	Left ventricle volume	Joint Space Width
mRECIST	Brain volume	Blood flow	MOCART
Choi criteria	Lesion volume/Area	Lumen area	WORMS
RANO	Blood volume	Intimal thickness	Fracture
Lugano	Penumbra volum	Infarct size	Bone mineral
PERCIST	Receptor occupancy	plaque size	mTSS
PCWG3	Infarct size		Erosion Score



Imaging Risk Index

Image AcquisitionとImage InterpretationをImaging Risk Indexの構成要素として選択し、架空のImaging study（表3）を例に挙げ、マイクロン社内でImaging Risk Indexを算出した。架空のImaging studyの類似試験の経験および専門知識のある複数名が、架空のImaging studyの内容を理解するため議論した。その後、それぞれが独立してImage AcquisitionとImage Interpretationの詳細な項目ごとにスコアを算出し、各項目の中央値を合計して、Image AcquisitionとImage Interpretationの各総合スコアを算出した。各総合スコアを0から100の範囲で標準化し、散布図（図3）にて視覚化した。

Disease	Disease Area	Imaging modality	Endpoint/Criteria	Central review
Lung cancer	Oncology	CT	RECIST	Yes
Lymphoma	Oncology	CT, FDG-PET	Lugano	Yes
Cerebral infarction	Neurology	MRI	Infarct volume, penumbra volume	Yes
Knee osteoarthritis	Orthopedic	X-ray, MRI	Kellgren-Lawrence, 3D MOCART	Yes

表3 架空のImaging studyの特徴

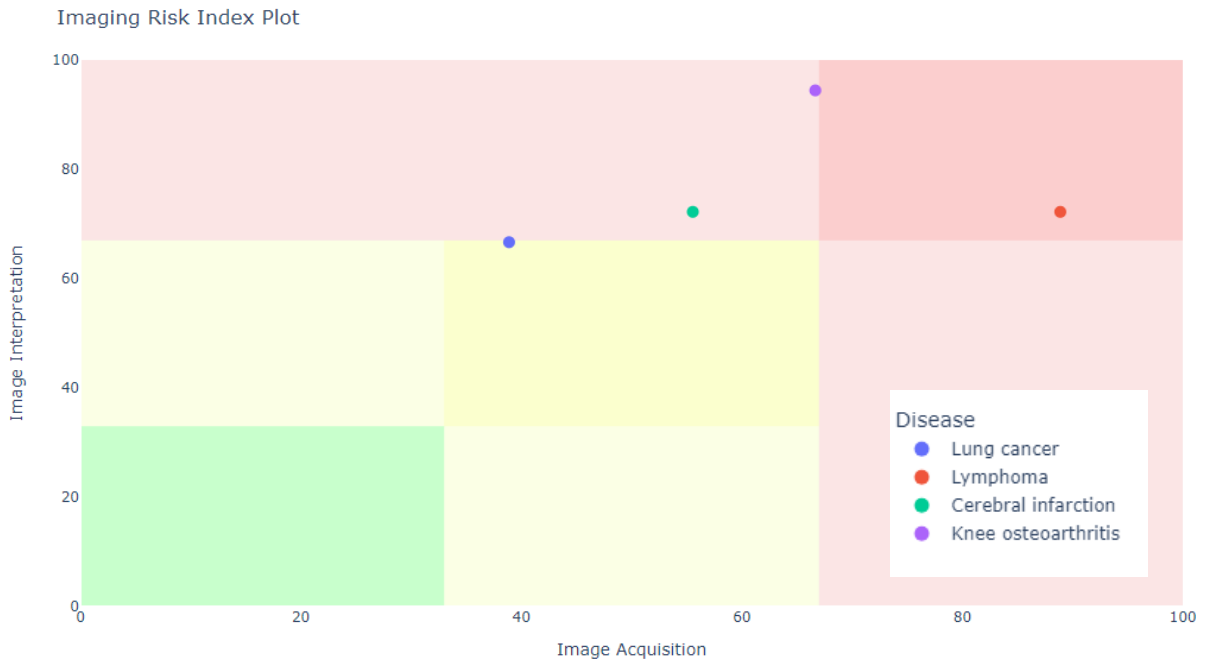


図3 Imaging Risk Indexの分布

図3の通り、Imaging studyごとにImaging Risk Indexに特徴が見られた。Lung cancerのImage Acquisitionが低いのは、RECIST1.1に必要なCT画像は日常臨床でも同様の撮像条件で撮像されており、施設間変動性が低いためである。一方、LymphomaはPET画像を取得する必要があるため、PETは施設間変動性が大きいいため、スコアが高い。Knee osteoarthritisのImage Interpretationにおいて、読影方法が主観性が高く、読影医間および読影医内の変動性が大きいため、スコアが高い。



おわりに

Imaging studyは、医薬品や医療機器の有効性及び安全性を客観的に評価できる手段として、がん領域や精神・中枢神経系、循環器疾患、整形領域などの多岐にわたる疾患領域で実施されている。Imaging Processに依りて、Imaging Endpointに対するリスクを有しており、特にImage AcquisitionやImage Interpretationにおいて、通常診療との実施手順に乖離があることがあり、リスクに基づいたプロセス管理がより一層重要である。国際共同試験では、試験実施計画書や関連手順が海外の組織で作成されることがあり、個々の参加国の医療習慣や通常診療の手順を十分に考慮することが困難な場合も考えられる。その結果、海外の撮像条件が指定されており、それが医療機関で通常実施している条件や手順と異なる場合がある⁵⁾。国際共同試験を日本で実施する際には、日本の実施可能性について早期に現地の医療関係者や現地ベンダーと議論する必要がある。Imaging Risk Indexは、Imaging studyに関わる各関係者がCTQ要因や試験のリスクについて共通の対話ツールとして活用することができる。Imaging Risk Indexを活用して関係者間で議論を行うことで、Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) や故障モード影響解析 (FMEA) などの品質管理手法をより具体化し、QMSの実装が円滑に進むことが期待できる。

マイクロンはイメージング技術を用いた臨床試験を支援しているイメージングCROです。Imaging studyのモニタリング、画像中央判定、ライティング、データマネジメント、統計解析などのトータルサポートおよびコンサルテーションなどが可能です。特に、マイクロン社の臨床開発モニター (Imaging CRA) は、Imaging studyに専門性を持ち、Imaging studyの質の確保およびCTQ要因にどのように影響しうるかを把握し、リスクに応じた対応を備えています。Imaging studyの計画の段階でリスクを特定することにより、重要なリスクにリソースを注力することができ、目的に関連しない、本質的ではないプロセスおよびデータは優先度を下げて対応することができます。

詳細については次ページの連絡先までお問合せください。

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 第3診療棟5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 Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry.
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Clinical-Trial-Imaging-Endpoint-Process-Standards-Guidancefor-Industry.pdf>
2. ICH. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE .
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
3. ICH. GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES E8(R1) .
https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf
4. 日本製薬工業協会. クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づく効果的・効率的な臨床試験の質の確保～計画から実施まで一貫した品質マネジメントを目指して.
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/CL_202307_TF2.html
5. 日本製薬工業協会. 効率的なFeasibility調査方法の検討に関する報告書.
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/feasibility.html>