

# 診断用放射性医薬品の臨床評価 ガイドライン

平成 17 年 8 月 11 日

日本核医学会  
放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会

本ガイドラインは日本核医学会が作成したものであり、今後、厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合機構を交えて協議し、随時改訂して行くものである。



## 「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の公表に際して

放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会  
委員長 久保 敦司

核医学検査に使用する放射性医薬品は、生体内の機能的・生理学的変化を画像化する診断法として、悪性腫瘍、心疾患、骨疾患の診断等の様々な用途に使用されている。また、放射性核種を生体内物質等に標識することにより、他の診断法では画像化できない病態を検出する放射性医薬品の開発も可能であり、近年の医学・薬学の進歩に対応して疾病の病態生理学的な情報を提供する診断薬としての可能性を有する。

一方で、核医学画像は診断用放射性医薬品の有効成分である放射性核種の放射エネルギーと放射線のエネルギー特性に依存するため、放射性医薬品の投与量設定に際して、投与される物質の範囲では一般的な用量 - 反応関係が成立しない。また、新しいタイプの放射性医薬品の開発では診断性能を評価するための基準診断が利用できない場合がある。加えて、診断薬の開発では原則として診断性能を一次的な評価基準とするが、診断性能から臨床的意義を推測することが困難であるため臨床的意義を同時に立証することができない場合が多いことなど、いくつかの要因により新しい医薬品の開発が困難となっている。

医療用医薬品の開発においては、規制当局より薬効群別の臨床評価ガイドラインが刊行されており、医薬品開発の指針となっている。診断用放射性医薬品に関しても開発を促進する観点から、臨床的有効性の評価方法に関する一定の指針が示される必要があると考える。

放射性医薬品企業の業界団体である日本放射性医薬品協会からもこのような医薬品開発に際して解決されるべき問題があるとの提起を受け、核医学会として平成 14 年 1 月より診断用放射性医薬品の臨床的有効性を評価する方法論として有効性評価に関するガイドラインの検討を開始した。

以後、日本核医学会は日本アイソトープ協会医学・薬学部臨床評価専門委員会と合同で診断用放射性医薬品の有効性を評価する方法論について検討を重ね、平成 15 年に「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の草案を完成させた。

また、新しい診断用放射性医薬品の開発のみならず、すでに使用されている医薬品の効果追加においても、これらの特殊性を考慮した開発が進められる必要がある。平成 15 年より医師主導の臨床治験制度も整備されたため、学会として診断用放射性医薬品の有効性評価方法に関する指針を核医学会会員に示す時期にあると考える。

本ガイドラインの検討に際しては、日本放射性医薬品協会より診断薬の有効性評価の概念研究に関する公表文献および欧米の医薬品規制当局から示されている診断薬の臨床評価に関するガイダンス等の資料提供を受けガイドライン作成の参考とした。

また、本ガイドラインに含まれる内容は、医薬品の承認審査に係わるため、本邦の規制当局に草案を提示して医薬品の承認審査の視点からコメントを頂戴し、本ガイドラインに反映させ、平成 17 年 7 月に公表版を完成させた。

本ガイドラインは診断用放射性医薬品の臨床的有効性を科学的に評価する一般的指針であるため、ガイドライン各部の詳細および具体的な内容についてさらに理解を深める必要があるが、本ガイドライン関連資料および規制当局からのコメントについて日本アイソトープ協会医学・薬学部会臨床評価専門委員会が作成した下記のガイドライン関連資料があるので、それらを参照して頂きたい。これらの資料には欧米の規制当局のガイダンス、有効性評価に関する研究論文(邦訳)およびガイドラインの要点が含まれているので理解が促進されるものと考えます。

新しく開発される診断用放射性医薬品、すでに承認されている放射性医薬品の効能追加および医師主導の治験実施において科学的に有効性を評価する方法として本ガイドラインが活用されることを期待している。

「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」関連資料

(日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品の臨床評価専門委員会編)

放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員

委員長 久保 敦司(慶應義塾大学医学部教授)

(任期：平成13年6月から平成17年10月)

委員 日下部きよ子(東京女子医科大学教授)

佐治 英郎(京都大学大学院薬学研究科教授)

中村佳代子(慶應義塾大学医学部講師)

本田 憲業(埼玉医科大学総合医療センター教授)

(任期：平成13年6月から平成17年10月)

遠藤 啓吾(群馬大学医学部教授)

鈴木 豊(医療法人山中湖クリニックPETセンター長)

利波 紀久(金沢大学大学院医学系研究科教授)

(以上任期：平成13年6月から平成15年10月)

小泉 潔(東京医科大学八王子医療センター教授)

宍戸 文男(福島県立医科大学教授)

(以上任期：平成15年10月から平成17年10月)

橋川 一雄(京都大学大学院医学研究科高次脳機能総合研究センター助教授)

間賀田泰寛(浜松医科大学光量子医学研究センター教授)

山崎 純一(東邦大学医療センター大森病院教授)

(以上任期：平成16年6月から平成17年10月)

## 診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン

はじめに

米国においては、FDA(米国食品医薬品局)より Guidance for Industry: developing medical imaging agents and biologic products が 2004 年 6 月に最終化され<sup>1-3)</sup>、欧州においても EMEA(欧州医薬品庁)より Point to consider for the developing medical imaging agents が 2001 年 11 月に公表されている<sup>4)</sup>。欧米においては、これらのガイダンスが診断用放射性医薬品の開発に際して活用されているものと推察される。

また、画像診断技術の臨床的有効性の評価に関する方法論については多数の公表文献があり、1990 年代初期には、すでに有効性の評価に関する基本的な方法論は確立している<sup>5-7)</sup>。欧米のガイダンスの作成に際しても、このような公表文献に記載された方法論を基本としてガイダンスが作成されているものと思われる。

本邦においては規制当局より薬効群別臨床評価ガイドラインが公表されているが<sup>8)</sup>、診断用放射性医薬品の開発に関する具体的な指針を定めたものは公表されていない。

日本アイソトープ協会医学・薬学部会臨床評価専門委員会では、平成 14 年より診断用放射性医薬品の開発に関する臨床試験の方法論および有効性の評価の実施に関する指針を検討してきた。本委員会では、欧米のガイダンスおよび画像診断の臨床的有効性評価に関する公表文献を参考に、本邦の臨床慣行を考慮して、臨床試験の実施に関する指針を検討した。今回この検討結果として「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」を公表することとした。

診断用放射性医薬品を使用する核医学検査には、心疾患の診断、悪性腫瘍の診断、骨疾患の診断等幅広い用途があり、薬効群別臨床評価ガイドラインのように特定の適応に関する臨床評価ガイドラインを示すことができないため、診断用放射性医薬品の開発に際しての臨床試験の実施に関する一般的な指針を作成した。本ガイドラインに示すカテゴリ以外に科学的・論理的に診断用放射性医薬品を開発する方法論があれば、そのような方法を採用することを阻むものではない。

平成 15 年より医師主導型の治験制度が導入され、診断用放射性医薬品の開発についても本制度が利用可能となっている。「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」を新しい制度で活用する場合には、日米欧で合意されている医薬品の開発に関する国際調和文書(ICH ガイドライン)が公表されていることも念頭に置かれたい。また、本ガイドラインは一般的な指針であるため、具体的な製品開発に際しては、規制当局との相談窓口が整備されていることも併せて考慮されたい。

1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 1: Conducting Safety Assessments. June 2004. <http://www.fda.gov/cder/>

guidance/5742prt1.pdf

- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 2: Clinical indications. June 2004. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5742prt2.pdf>
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. June 2004. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5742prt3.pdf>
- 4) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on the evaluation of diagnostic agents. November 2001. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/111998en.pdf>
- 5) Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *Can Med Assoc J* 1986; 134: 587–594
- 6) Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11: 88–94
- 7) Begg CB, McNeil BJ. Assessment of radiologic tests: Control of bias and other design considerations. *Radiology* 1988; 167: 565–569
- 8) 日本公定書協会編。新薬臨床評価ガイドライン。株式会社薬事日報社(東京), 2004

# 目 次

1. 本ガイドラインの目的
2. ガイドラインの範囲
3. 臨床試験の進め方
  - 3.1 非臨床試験
  - 3.2 第 相
  - 3.3 第 相
  - 3.4 第 相
4. 有効性の証明
  - 4.1 得られる情報の正確さ
  - 4.2 得られる情報の臨床的意義
  - 4.3 適応外使用に関わる効能・効果
  - 4.4 外国で実施された臨床試験の取り扱い
5. 検証的臨床試験の範囲と方法
  - 5.1 診断用放射性医薬品の適応の区分
  - 5.2 複数の疾患に共通する異常の検出・評価を目的とするもの(区分1)
  - 5.3 特定の臨床状況にある患者の診断や評価を目的とするもの(区分2)
  - 5.4 比較対照となる診断技術があるとき
6. 検証的臨床試験の技術的側面
  - 6.1 バイアスの回避
  - 6.2 画像の評価
  - 6.3 読影の再現性
  - 6.4 基準診断
  - 6.5 統計解析
7. 用語解説

## 1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、診断用放射性医薬品の適切な臨床試験の実施と科学的な臨床評価の達成を目的とする。

診断用放射性医薬品の臨床評価に適用される原則は他の医薬品と変わることはない。しかし、診断用放射性医薬品は、一般的な治療用医薬品とは異なるいくつかの特徴を備えている。たとえば、通常、診断に用いる量は微量であるため有害作用が少なく、薬剤は薬理作用の発現を意図していない。また、薬剤が有効に機能するためには、専用の装置による画像の作成と専門医による画像の解釈が必要である。そのため、一般的な治療薬における標準的な臨床試験の方法が必ずしも適合しない部分がある。本ガイドラインではそのような点を考慮し、診断用放射性医薬品の臨床評価について特徴的と思われる考え方を呈示する。

本ガイドラインは診断用放射性医薬品の臨床評価に関する共通項を抽出したものであって、診断用放射性医薬品の臨床試験が本ガイドラインのみを拠り所に行われることは意図していない。したがって、本ガイドラインに示されていない事項や、文中に示される条件に当てはまらない場合には、ICH ガイドラインやわが国の法令、通知など、より一般的な原則を参照すべきである。また、本ガイドラインの内容は現在使用されている診断用放射性医薬品についての経験に基づいたものであって、その内容は新しい経験や時代の推移に応じて改訂されるべきである。

## 2. ガイドラインの範囲

本ガイドラインの適用範囲は、診断やモニタリングの目的で生体内に投与される放射性医薬品(診断用放射性医薬品)である。これには、既標識の放射性医薬品のほか、放射性医薬品の調製に用いる非放射性キットやジェネレータも含まれる。放射性医薬品は、プラナーイメージング、シングルフォトン断層撮影 (SPECT)、ポジトロン断層撮影 (PET) もしくは放射線検出プローブとともに用いられる。

## 3. 臨床試験の進め方

診断用放射性医薬品の臨床試験は、他の医薬品と同様に、その有効性と安全性を科学的に証明できるよう計画されなければならない。同時に、対象となる集団に対する放射線被曝を必要最小限に抑えるよう十分な配慮が要求される。臨床試験の目標は、既存の診断体系の中で新しい放射性医薬品の位置づけを見出し、それを検証すると共にその安全性を確認することである。個々の臨床試験では、開発を予定する診断用放射性医薬品の特徴に応じて試験デザインを調整することが適切である。

この章では非臨床試験の項目、第 相～第 相の代表的な試験について診断用放射性医薬品の開発に標準と考えられる試験方法の概略を示す。

### 3.1 非臨床試験

臨床試験の開始に先立ち、開発しようとする放射性医薬品の有効性、安全性、薬物動態を推定するために、以下のような基礎試験を目的に応じて実施する。

- ・ 毒性試験
- ・ 安全性薬理試験
- ・ 薬物動態学的試験
- ・ 効力を裏付ける試験
- ・ その他必要と認められる試験



これらの成績から、臨床上の有効性、安全性についての予測を行い、臨床試験に進むことの是非を判断する。特に、薬物動態学的試験のうち、動物における体内分布試験では、その結果から MIRD 法によりヒトにおける推定吸収線量の算出が可能であり、毒性試験、安全性薬理試験の結果とともに、ヒトへの投与の可否の判断、あるいは第 Ⅰ相臨床試験における用量設定において非常に重要なデータとなる。

## 3.2 第 Ⅰ相

### 3.2.1 試験の目的

第 Ⅰ相の試験の主要な目的は、安全性の初期評価、薬剤の正常分布の観察および薬物動態の評価である。薬物動態の評価結果から、健康人における被曝線量の計算を行う。放射性代謝物が認められる場合には、主要な代謝物について、それらの構造やその生成機序について検討する。

診断用放射性医薬品については、この相の試験から効果に関わる技術的な情報が得られることが多い。つぎのような場合には、後の臨床試験における用量の見積りやデータ収集・処理条件の設定に関する情報を得るようにすべきである。

- ・健康人において、疾患の診断の標的となる臓器、組織、構造に薬剤が集積し、患者での画像が想定できる。
- ・類似の薬剤の使用経験、ファントム実験、文献などから、画像化に必要な標的への集積量を推定できる。または、画像作成に用いる収集データ量を変えることで、投与量と得られる画像の質との関連性を評価できる。

健康人でのデータは、カットオフ値の設定やネガティブコントロールの情報としても重要となる場合がある。

### 3.2.2 対象被験者

試験の対象は、原則として健康な志願者である。高齢者での使用が想定されるのであれば、非高齢者での試験結果を検討の後、安全性に十分配慮して、この段階で高齢者を対象とすることを考慮することが望ましい。

### 3.2.3 臨床試験デザインに関する留意点

通常、第 Ⅰ相の試験は単回投与で行われる。

## 3.3 第 Ⅱ相

### 3.3.1 試験の目的

第 Ⅱ相の試験の主要な目的は、診断原理の確認 (proof of concept)、第 Ⅱ相のための用法用量の設定および安全性データベースの拡張である。用法には投与方法のほか、撮像条件(タイミング、回数、使用機器の設定条件など)が含まれる。放射性医薬品の用量には放射エネルギーとリガンド量(製剤中に含まれる非放射性化合物の量)の二つがある。リガンド量に依存する画像所見の変化が見込まれる場合には、その最適量の探索が必要となることもある。

第 Ⅱ相の試験のその他の目的は、第 Ⅱ相で行われる試験の条件設定である。探索的な解析によって、エンドポイント、対象患者群(たとえば、軽症か重症か)と診断基準、併用する診断技術などを定める。画像の分析方法(たとえば、セグメント分割、関心領域の設定)や画像の評価基準なども、この段階で

設定することが推奨される。後の検証的試験でのサンプルサイズを設定できるよう、診断性能など当該技術の有効性に関するエンドポイントの見込みを、比較対照となる診断技術がある場合はその技術も含めて、この段階で明らかにすることが望ましい。

### 3.3.2 対象被験者

第 相の試験では通常、様々な病態の患者での有効性の予備的証拠を得るため、幅広い患者集団を対象とすることができる。ただし、第 相での適応が合理的に絞り込まれるときは、比較的限定された患者集団が対象となる。診断原理の確認においては、診断すべき部位や機能の異常が他の診断技術で確認されている患者集団を対象とすることもある。たとえば、偽陽性の出現割合を推定するなど、有効性を適切に評価するために必要であれば、健康な志願者または診断すべき部位や機能の異常がないことが分かっている志願者を対象に含めることもできる。高齢者での使用が想定されるならば、この段階で高齢者を対象に含めることが望ましい。

### 3.3.3 臨床試験デザインに関する留意点

薬物動態試験および第 相の試験の結果等から、診断すべき部位や機能の画像化ができないなど、臨床的に明らかに不十分である投与放射エネルギーが合理的に推定される場合には、そのような用量を試験に含めることは必要でない。

診断用放射性医薬品によって得られる画像の画質は、標的から放出される光子数に依存している。その光子数は、標的に集積する放射能濃度によって決定され、検出機器を用いて直接測定することができる。したがって、検出機器のタイプと撮像時間を定めれば、標的となる臓器、組織、構造を画像化するのに必要な投与放射エネルギーを、第 相試験の結果、類似薬の経験、ファントム実験、文献などから、被験者にその量を投与することなしに推定することが可能な場合がある。また、撮像時間を短くするか、収集したデータの一部を用いることによって、投与放射エネルギーを減らしたときと同等の画像を評価できる場合もある。

用量設定のエンドポイントは、読影者による判定のうち、用量の変化に敏感なものを選択することが適切である。そのような指標として、たとえば、読影者による画質の判定や画像所見の信頼性の判定などが考えられる。

また、投与される物質量は、生体の恒常性に影響を与えずに生体機能を観察するために、少ない量に設定されることが多い。このため、体内動態や副作用の発生が用量依存的となる可能性は小さい。

通常、用量設定試験は複数用量の群間比較試験として行われるが、投与放射エネルギーと画像所見との関係から、以下のすべての条件を満たす場合には、最大用量での試験で得られた画像を用いて最適な用量を評価することができる。この場合には、群間比較と比べて、画像所見と投与放射エネルギーとの相関についての検出能も向上する。

- ・ 非臨床試験および第 相の試験等から、十分に安全な用量の範囲が明確であり、用量依存性の副作用が生じる可能性がきわめて小さい。
- ・ 投与される物質量が非常に少なく、臨床用量の範囲で用量依存性の体内動態の変化が見込まれない。
- ・ 想定される臨床用量での被曝線量が、標準的な核医学イメージングプロトコル<sup>注)</sup>に示される核種ごとの最大投与量における被曝線量の範囲内である。

- ・薬物動態試験の結果等から、患者における用量を絞り込むことができる。
- ・画像作成に用いる収集データ量(撮像時間)を変えることで、実際に複数の投与放射エネルギーを用いることなく投与放射エネルギーとエンドポイントとの関連性を評価できる。

注)(社)日本アイソトープ協会医学・薬学部核医学イメージング規格化専門委員会。標準的な核医学イメージングプロトコル。Radioisotopes 1994; 43: i-xxxiv。

## 3.4 第 相

### 3.4.1 試験の目的

第 相の試験の主要な目的は、有効性の検証および安全性データベースの拡張である。先行する試験の結果から導かれた安全性と有効性に関する仮説を、薬剤の使用が想定される患者集団において検証する。

### 3.4.2 対象被験者

第 相の試験の対象は、薬剤の使用が想定される患者集団の代表とする。想定される患者集団が高齢である場合には、臨床試験の対象として高齢者を含めることが望ましい。

試験の症例数を設定した根拠は、試験の計画書に記載しておく必要がある。計算によって症例数を設定した場合には、計算に用いた見積り値(たとえば、有病割合、診断性能、検出すべき差、等)とその根拠も記載する。

### 3.4.3 臨床試験デザインに関する留意点

診断用放射性医薬品の臨床試験では、プラセボ対照や独立した非投与対照は必要でない。

臨床試験は、診断体系における治験薬の位置づけが明らかになるようなデザインとすべきである。すなわち、薬剤の使用が意図される臨床的な状況や条件を定義し、それに基づいて患者の選択、検査の実施、画像の読影・解釈が行われるよう計画されなければならない。たとえば、治験薬が、複数の疾患に共通するような機能を評価するのか、限られた臨床状況において特定の疾患の診断を意図するのか、また、現在の診断体系に追加して用いられるのか、特定の診断技術の置き換えとして用いられるのかといった、治験薬の位置づけを反映させる必要がある(第 5 章を参照)。

比較試験のデザインとして、並行群間比較と個体内比較とが可能である。試験デザインの選択は、薬剤の性質とそれぞれのデザインの利点と限界を考慮し、試験ごとに行うべきである。

診断用放射性医薬品の比較試験では、実施可能で倫理的に許容できるならば、個体内比較を用いることが多い。その理由として、個体内比較は並行群間比較よりも、差の検出力が高いことが挙げられる一方、個体内比較では、ひとりの被験者が複数の検査を受けるために、個々の被験者の負担が問題となることがある。また、被験者の病態の変化によって、あるいは、持ち越し効果によって、有効性または安全性の評価が偏る可能性がある。

並行群間比較では、病態の変化や持ち越し効果の影響を回避することができる。一方、疾患の多様性のために、差の検出力は個体内比較よりも小さくなる。また、実薬対照試験(5.4 節参照)で実験群に割り付けられた被験者は、臨床試験の枠内では標準的な検査を受けないという制限もある。

#### 4. 有効性の証明

臨床試験は、既存の診断体系における新しい診断用放射性医薬品の有効性が明らかになるよう計画される必要がある。診断用放射性医薬品の有効性として、読影の容易さ、診断の正確さ、診断的な判断への寄与、治療方針設定への寄与、患者管理による臨床転帰の改善などが考えられる。しかし、これらすべてを臨床試験で証明することは現実的ではない場合が多い。このため、通常は、これらの一部を臨床試験で証明し、得られた結果を既存の医学薬学的知識と組み合わせることによって、診断用放射性医薬品の有効性が推論される。

診断用放射性医薬品が有効であるためには、画像から得られる情報が正確であると同時に、そうした情報が診療上役立つものでなければならない。このような観点から、診断用放射性医薬品の有効性は、つぎの二つの要素に整理できる。

- ・ 画像から得られる情報の正確さ
- ・ 画像から得られる情報の臨床的意義

通常、画像から得られる情報の正確さは、臨床試験によって検証される(4.1節)。これに対して、画像から得られる情報の臨床的意義は、通常既知の医学薬学的知識から推論されることが一般的である(4.2節)。臨床的意義は、たとえば、同種の診断的情報を与える他の診断技術や診療手順との比較試験を通じて推論される。また、新しい診断用放射性医薬品によって得られる情報と、その後の患者管理との結びつきを記述することによっても推論される。このような推論が困難な場合には、臨床的意義に関する根拠を示すための臨床試験を考慮しなければならない。

##### 4.1 得られる情報の正確さ

画像から得られる情報の正確さとは、その情報が真の状態をどの程度正確に反映しているか、あるいは、その後に観察される臨床転帰とどのように関連するかということである。

通常、画像から得られる情報の正確さの程度は、画像による所見を基準診断(6.4節)や臨床転帰と対比することで確認される。生体内の糖代謝のように基準診断が存在しないか、または真の状態を確認する剖検等の実施が現実的に困難である場合には、画像から得られる情報が、その情報に関する既知の事実とどの程度一致するかを間接的に示す臨床試験によって確認される。

画像から得られる情報の正確さの指標は、一般的には真の状態や臨床転帰との一致しないし一致率である。診断的指標としては、通常、感度、特異度、正診度、陽性適中率、陰性適中率などが用いられる。このような指標は、疾患や病態の検出や評価だけでなく、臨床経過や治療のモニタリング、治療結果や予後の予測といった場合にも使用できる。

画像から得られる情報の正確さを検証するための試験デザインとして、以下のようなものが想定できる。

- ・ 情報の正確さが他の検査または診療手順と同等以上である、または、同種の情報を与える診断技術との一致性が十分に高い(置き換え)
- ・ 標準的な診療手順に新しい診断用放射性医薬品を付加することで情報の正確さが向上する(上乘せ)
- ・ 他の方法では検出できなかった病態や異常が検出され、同時に、偽陽性の割合が小さい(新しいタイプの情報の付加)

#### 4.2 得られる情報の臨床的意義

画像から得られる情報の臨床的意義とは、具体的には、正確な診断を与えること、治療または追加の診断を選択するための情報を提供すること、正確な予後情報を提供することなどである。すなわち、これらの情報が患者管理にいかにかに寄与するかということになる。

新しい診断用放射性医薬品によって得られる情報が、これまで臨床使用されていない、まったく新しい情報を提供する場合には、その情報とその後患者管理との結びつきを記述することによって、臨床的意義を推論する必要がある。そのような推論が部分的に困難である場合には、臨床的意義に関する根拠を示すための臨床試験を考慮する必要がある。たとえば、ある放射性医薬品が特定の受容体に特異的に結合することは証明されているが、それが正確な診断を助けたり、治療選択を助けたり、正確な予後情報を提供することがまだ明らかでない場合には、それを臨床試験で実証する必要がある。

一方、新しい診断用放射性医薬品によって得られる情報と同種の情報、診断技術または診療手順により、すでに臨床に定着している場合は、既存の診断技術(実薬対照)と同等以上の情報の正確さが証明されることにより、新しい診断用放射性医薬品に臨床的意義があるとみなすことができる。あるいは、標準的な診療手順(無処置対照)に加えて新しい診断用放射性医薬品を用いることで、情報の正確さが高まることが証明されることにより、臨床的意義があると推論することができる。

#### 4.3 適応外使用に関わる効能・効果

適応外使用に関わる効能または効果等が医学薬学上の公知であると認められる場合には、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、有効性が認められる場合があるとして、以下のように通知されている(H 11.2.1 研第4号 医薬審第104号より抜粋)。

- 1) 外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合。
- 2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または国際機関で評価された総説等がある場合。
- 3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性および信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合。

#### 4.4 外国で実施された臨床試験の取り扱い

一定の条件に適合する外国臨床データについては、医薬品の製造(輸入)承認申請書に添付される資料として受け入れられる場合がある[H 10.8.11 医薬発第739号]。外国で行われた臨床試験データを利用して承認申請を行おうとする場合には、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」[H 10.8.11 医薬審第672号]に基づき、医薬品の効果(特定の用法・用量における有効性及び安全性)に与える民族的要因の影響に関する評価が必要であり、その結果民族的要因の影響が少なく、当該臨床試験データが本邦の規制要件を満たす場合、承認申請資料として外国臨床試験データが利用でき、臨床試験の国際的な重複を最小限に抑えることが可能な場合がある。

## 5. 検証的臨床試験の範囲と方法

### 5.1 診断用放射性医薬品の適応の区分

診断用放射性医薬品を使用することにより、正常ならびに異常な臓器、組織などでの機能や代謝が画像化される。この種の情報は、個々の患者の病態を反映するため、疾患の診断や評価、臨床経過や治療のモニタリング、治療結果や予後の予測などに利用され、診療上の意思決定に影響を与えることになる。

診断用放射性医薬品を開発する場合の適応は、得られる情報が臨床上どのような目的で使用されるのかによって、大きくふたつに区分することができる。

- ・ 複数の疾患に共通する機能的な異常の画像化を目的とするもの(区分1)
  - ・ 機能や代謝の評価(いわゆる機能イメージング。たとえば、血流イメージング、代謝イメージング、受容体イメージングなど)
- ・ 特定の臨床状況にある患者の診断や評価を目的とするもの(区分2)
  - ・ 疾患や病態の検出、評価
  - ・ 臨床経過や治療のモニタリング
  - ・ 治療結果や予後の予測
  - ・ 患者の診療の意思決定

臨床試験で検証すべき項目は、適応の区分によって異なる。区分1および区分2に関する具体的な試験方法を、5.2節および5.3節にそれぞれ示す。区分1では、診断用放射性医薬品によって得られる情報の正確さを検証する場合に、得られた情報が新しいタイプのものであれば、新しいタイプの情報の妥当性を示す非臨床試験成績が、臨床試験の結果を補完するものとなり得る。

新しい診断用放射性医薬品が既存の診断技術の代替となる場合には、既存技術を比較対照とした試験(実薬対照試験)を行うことができる。そのための具体的な試験方法を5.4節に示す。

### 5.2 複数の疾患に共通する異常の検出・評価を目的とするもの(区分1)

#### 5.2.1 臨床試験の範囲

この区分では、臨床試験の目標は通常、診断用放射性医薬品の画像から得られる情報の正確さを、薬剤の使用が想定される患者集団において示すことである。この区分においては、画像が標的とする機能的プロセスを正しく表しているかを評価することが重要である。

#### 5.2.2 臨床試験の方法

##### (a) エンドポイント

この区分では、基準診断法との一致性がエンドポイントとなる。

基準診断法が存在しない、あるいはその実施が困難なときには、問題とする機能に関する既知の事実と、画像から得られた情報がどの程度一致するかを示す臨床試験を行うことができる。ただし、こうした機能に関する既知の事実については十分な根拠を示した上で、試験開始前に定義しておく必要がある。

##### (b) 比較対照

この区分では、新しい診断用放射性医薬品と同種の情報を与える診断技術が存在しない場合、比較対照は不要である。なぜならば、新しい診断用放射性医薬品を用いない状態(無処置

対照)では、目的とする情報が得られないからである。たとえば、血流情報を与える検査なしに血流を評価することはできない。

新しい診断用放射性医薬品と同種の情報を与える診断技術(実薬対照)が存在する場合には、それを比較対照とした試験(実薬対照試験)を行うことができる(5.4節参照)。

(c) 対象被験者

診断対象となる異常を有する患者と有さない患者(異常と正常の全範囲を含む)を対象とする。本来は対象としていない疾患や病態(たとえば、炎症、新生物、感染、外傷など)が画像の解釈に影響を及ぼす可能性があると考えられる場合には、そのような患者を第 相の試験に組み入れるなどの方法で、その影響を確認することが必要である。

### 5.2.3 臨床的意義

画像から得られる情報の臨床的意義は、基準診断法または比較対照となる技術(実薬対照)の臨床的意義から導かれる。あるいは、既存の医学薬学的知識から、その情報によって患者管理や臨床転帰が改善することを示すことでも推論される。このような推論が不可能な場合には、臨床的意義を臨床試験で直接証明するか、または、別の区分での開発を考慮する必要がある。

## 5.3 特定の臨床状況にある患者の診断や評価を目的とするもの(区分2)

### 5.3.1 臨床試験の範囲

この区分では、臨床試験の目標は通常、想定用途において、診断用放射性医薬品の画像から得られる情報の正確さを示すことである。そのための方法として、画像から得られる情報を基準診断や臨床転帰と対比すること、または、画像から得られる情報によってその後の診療の意思決定が変化することを示すことなどが考えられる。

### 5.3.2 臨床試験の方法

(a) エンドポイント

一般的に、画像から得られる情報の正確さは、画像の評価結果と患者の最終診断、病態、予後などを表す基準診断(または、臨床転帰)とを対比することによって評価される。この場合には感度と特異度、または正診度などの、診断性能の指標がエンドポイントとなる。

基準診断を得ることが困難なときには、診断用放射性医薬品が診療の意思決定をどのように改善するかという特定の仮説を検証すべきである。その場合のエンドポイントは、その意思決定が適切であったかどうかを評価できるものとする。

(b) 比較対照

この区分では、日常的に実施されている標準的な診療を比較対照(無処置対照)とすることができる。また、新しい診断用放射性医薬品と同種の情報を与える診断技術(実薬対照)が存在する場合には、それを比較対照とした試験(実薬対照試験)を行うことができる(5.4節参照)。

(c) 対象被験者

臨床試験では、その検査が必要とされる特定の患者集団を対象とする。なぜなら、同じ疾患の患者集団であっても、病気である確率や疾患のスペクトラム(重症度や病期など)に幅があるからである。たとえば、限局性の初期悪性腫瘍の患者集団から得られたデータと、転移のあ

る進行性悪性腫瘍の患者集団から得られたデータとは、異なる可能性がある。同様に、ある疾患の診断を目的としている場合には、新しい検査が必要とされるのは疾患の状態が不明であり、さらなる臨床所見が欲しい患者集団である。当該疾患を有しているかどうかは明確に判っている患者集団から得られたデータは、その検査の使用が意図される集団から得られるデータとは異なっている可能性があり、その価値には限界があることを理解しておく必要がある。どのような患者集団を対象とするかは、承認後に医療現場で同様の患者を選択できるように、具体的に定義しておかなければならない。

### 5.3.3 臨床的意義

画像から得られる情報の臨床的意義は、比較対照(無処置対照または実薬対照)の臨床的意義から導かれる。あるいは、既存の医学薬学的知識から、その情報によって患者管理や臨床転帰が改善することを示してもよい。

診療の意思決定がエンドポイントである場合には、試験の結果によって臨床的意義が直接的に示されることになる。

## 5.4 比較対照となる診断技術があるとき

### 5.4.1 臨床試験の範囲

区分1および区分2の両方において、新しい診断用放射性医薬品と同種の情報を与える診断技術(または診療手順)が存在する場合には、それとの比較試験(実薬対照試験)を行うことができる。特に、既承認の診断技術と同等の適応を目指して新しい診断用放射性医薬品を開発する場合には、既承認技術との比較試験を行うことが推奨される。

### 5.4.2 臨床試験の方法

#### (a) エンドポイント

既承認の診断技術と同等の適応を目指す場合には、医学または統計学の進歩を考慮した上で、可能な限り既承認技術の承認の根拠となった試験と類似したエンドポイントを選択することが推奨される。たとえば、既承認技術が基準診断との対比による診断性能を根拠に承認されているならば、それをエンドポイントにした試験を行うことが望ましい。こうすることで有効性の推論が容易になる。

画像化の機序がきわめて類似しているときには、たとえば、集積程度、欠損の大きさなどの客観的な画像所見(6.2節参照)をエンドポイントとすることも可能である。完全な盲検化が可能などの根拠から画像評価におけるバイアスを排除できると考えられるときには、診断の確信度などの主観的な画像所見(6.2節参照)もエンドポイントになり得る。

新しい診断用放射性医薬品の目指す適応が、比較対照の診断技術の適応と同等でない場合には、新しい診断用放射性医薬品が目指す適応に適したエンドポイント(5.2節、5.3節参照)を選択すべきである。

基準診断を得ることが困難であるなどの理由で、比較対照との所見の一致率をエンドポイントとした個体内比較試験では、不一致であった所見の特性を明らかにすることで、優劣に関する結論を導くことができる。



(b) 比較対照

比較対照は既存の診断技術である。

(c) 対象被験者

薬剤の使用が想定される患者集団の代表を対象とする。既承認の診断技術と同等の適応を目指す場合には、可能な限り、既承認の技術の承認の根拠となった試験と類似した患者構成であることが望ましい。

### 5.4.3 臨床的意義

新しい診断用放射性医薬品による診断の正確さが比較対照と同等以上であれば、臨床的意義が証明される。

得られる情報の正確さが比較対照よりも優れているとき、新しい診断用放射性医薬品は比較対照よりも臨床的意義において勝ることになる。また、得られる情報の正確さが比較対照に対して劣らず、同時に他の利点が認められる場合も同様である。他の利点とは、たとえば、読影者間一致性あるいは読影者内一致性で評価される所見の信頼性の向上(「6.3 読影の再現性」参照)や患者の利便性の向上などである。目標とする適応の一部を占める患者集団または用途において、得られる情報の正確さが比較対照よりも優れているならば、それも重要な利点である。

## 6. 検証的臨床試験の技術的側面

### 6.1 バイアスの回避

検証的臨床試験においては、試験結果の偏りを回避することが重要である。これは、一般的に盲検化と無作為化によって達成されるが、診断用放射性医薬品についても同様である。

診断技術の評価に特有の偏りとして確認バイアス (verification bias/work-up bias) があり、これを回避することも重要である。

#### 6.1.1 盲検化

盲検化の目的は評価の偏りを回避することである。一般的には、被験者と評価者に対して盲検化を行う二重盲検試験が行われる。しかし、診断用放射性医薬品の臨床試験において、試験担当者は患者の真の状態について知る機会があり、それに対する盲検性を保証することは困難である。このため、診断用放射性医薬品の臨床試験では、患者について真の状況や情報を知らない第三者が画像を読影することで、評価における偏りを回避することが一般的である。

画像評価の盲検化には、「完全盲検化」と「結果に対する盲検化」がある。「完全盲検化した画像評価」においては、読影者は最終的な結果(基準診断法による評価結果、最終診断、患者の転帰)および患者に関する背景情報を得てはならない。「結果を盲検化した画像評価」においては、読影者は最終的な結果に関する情報を得てはならない。読影者に開示する情報は、全患者について標準化し、プロトコールに定義しておく。比較試験では、読影者は可能な限り、投与薬剤などの検査内容に関する情報を得てはならない。

読影者に情報を徐々に開示していく「段階的非盲検化」によって、上述の二種類の盲検化を一度に行うことができる。段階的非盲検化を用いる場合には、どの段階の画像評価が主要なエンドポイントであるかを事前に決めておかなければならない。

新しい診断用放射性医薬品による追加情報を評価するときには、「結果に対する盲検化」が重要であ

る。たとえば、診断用放射性医薬品によって腫瘍の質的評価を意図する場合、単独では位置情報が得られにくいため、他のモダリティによる解剖学的画像を参照して読影するのが通常である。このような場合に「完全盲検化した画像評価」を行えば、情報の正確さの推定値は日常診療とかけ離れたものになる可能性がある。

### 6.1.2 無作為化

診断用放射性医薬品の臨床評価においては、試験で得られた画像を集め、無作為な順番で評価者に呈示するという、画像評価における無作為化が重要である。個体内比較デザインで、適切な盲検化を行っても持ち越し効果が生じる可能性があれば、試験薬剤と比較対照の投与順序を無作為化することを考慮する必要がある。並行群間比較デザインの試験では被験者の無作為割付を考慮する必要がある。

### 6.1.3 確認バイアスの回避

たとえば、評価対象の診断技術から得られた情報をもとに基準診断法を実施するか否かを判断すると、確認バイアスのために診断性能の評価が偏る可能性がある。基準診断法の実施をプロトコールに定め、それを遵守することによって、確認バイアスを回避できる。

## 6.2 画像の評価

画像評価にあたっては、「客観的な画像所見」が基本となる。「客観的な画像所見」とは、視覚的または定量的に検出できる画像所見のことである。例として、ターゲット/バックグラウンド比、描出の程度、欠損の大きさや程度、病変の数などが挙げられる。

「客観的な画像所見」に基づいて「画像の解釈」が得られる。たとえば、心筋が画像上で梗塞、虚血または正常に見えるという解釈は、心筋における放射能分布や、その経時変化、また、運動や薬理学的負荷によってこれらの特徴が影響を受ける様子などの、客観的な画像所見から導かれる。

そのほかに、読影者のみに知覚できる「主観的な画像評価」がある。たとえば、診断用放射性医薬品を使用することで「診断の信頼性が変化する」という結論や「より多くの診断情報が得られる」という結論は、主観的な評価である。

通常、臨床的意義との結びつきと客観性の観点から、「画像解釈」が主要なエンドポイントとなる。しかし、画像化の機序が類似した診断用放射性医薬品を比較対照とした試験の場合には、「客観的な画像所見」が主要なエンドポイントになることもある。「主観的な画像評価」は一般的に、主要なエンドポイントとはならない。

画像評価の方法としては、「単独の画像評価」と「組合せた画像評価」がある。

「単独の画像評価」では、画像の評価を、その患者から得られた他の検査画像とは独立して行う。既存の技術に代わるものとして新しい診断用放射性医薬品を開発する場合、これら二種類の技術を同時に使用することは意図されないので、実際の使用での性能を偏りなく推定するためには、二種類の画像を独立して評価する必要がある。

「組合せた画像評価」では、異なる画像を同時に(またはほぼ同時に)評価する。これは、新しい診断用放射性医薬品による追加情報を評価するとき適している。診断用放射性医薬品によって画像の情報が増えるのであれば、組合せた画像からの情報は個別の画像から得られる情報よりも優れているはずである。このことを示すには、現在の標準の手技で得られる画像について単独での画像評価を行い、組合せた画像評価との差を測定すればよい。

### 6.3 読影の再現性

検証的試験では、複数の独立した読影者による画像評価を行うことが望ましい。「独立した読影者」とは、他の読影者の所見(他の盲検化された読影者や現場試験担当者の所見も含む)についてまったく知らず、お互いに影響を受けない読影者同士のことである。複数の読影者が相談しながら一緒に行う画像評価(コンセンサス画像評価)では、読影者は互いに独立ではない。

試験で得られた知見を一般化するためには、読影の再現性(読影者間変動)の評価が必要である。有効性試験のそれぞれについて、複数の盲検化された読影者(三人以上が望ましい)による画像評価を行う。読影者間の評価の信頼性確保(バラツキの回避)のためには、できるだけ客観的な判定基準を設定し、必要に応じて事前にトレーニングを実施する。また、読影者間で評価が乖離した場合の取扱いについても、事前に文書で規定しておく必要がある。

各読影者がすべての画像を見るのがよいが、たとえば大規模な試験でそれが実行不可能な場合は、一部の画像を対象に読影者間変動の評価を行う。読影者間の一致は定量的に評価する(たとえば、 $\kappa$ 統計量による)。

可能であれば、読影者内の変動も評価することが推奨される。そのために、画像のすべてもしくは一部について、個々の盲検化された読影者が反復した画像評価を行う。

### 6.4 基準診断

基準診断は、疾患や病態の真の状態をよく反映することが確認されているものである。これは、感度、特異度といった情報の正確さを推定するために必要である。たとえば、つぎのような情報が基準診断となり得る。

- ・妥当性が確認された検査(基準診断法)の結果
- ・追跡調査の結果(検査時点での真の状態の代替として)
- ・臨床所見と検査結果との組合せ

基準診断が正確でないと、画像から得られる情報の正確さの推定値にバイアスが入り込む恐れがある。この意味において、基準診断法の選択は重要である。

基準診断は、試験対象の診断用放射性医薬品を用いる診断とは独立に設定されなければならない。すなわち、試験対象の診断用放射性医薬品から得られる情報を基準診断の一部としてはならない。一方、比較試験において、基準診断構成要素の一部を比較対照とすることは可能である。たとえば、癌病巣の有無の判断においてCTと臨床経過との総合所見を基準診断とする場合、CTを比較対照とした試験は可能である。ただしこの場合、評価が比較対照に有利になる方向に偏る可能性があることに注意が必要である。

基準診断法については通常、ブラインド判定や複数の読影者による独立評価は行われない。施設間あるいは評価者間のばらつきを最小化するためには、基準診断法の内容、タイミング、判定基準等について、あらかじめプロトコールに規定しておくことが望ましい。

### 6.5 統計解析

画像診断薬の有効性を実証するためには、検査の診断性能および検査の臨床的有用性について評価する必要がある。このような評価を行うために適切な評価項目およびそれに対する統計的な手法については、プロトコールに明記しておくべきである。

有効性の評価は、基本的にその測定対象をいかに適切に測定できるか(妥当性)を評価することである。画像診断薬の診断性能は、感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度、および尤度比などの項目によって評価される。検査の信頼性は、検査結果の再現性(評価者間一致性、評価者内一致性など)によって評価される。

一般的な画像診断薬の試験は、評価尺度として二値尺度、順序尺度、または分類尺度を得るようにデザインされることが多い。そのような試験の解析においては、これら尺度に対して適切な統計手法を用いる。個体内比較試験においては、そのような試験に適した解析方法を用いる。

診断性能の推定値に対してはその信頼区間を算出することが推奨される。閾値の設定においてROC解析が用いられることがあるが、それぞれの診断薬で得られる全曲線下面積(AUC)が同等であっても、曲線のある範囲における曲線下面積が異なっていたり、ある診断薬の診断性能としてROC曲線上のある一点において他より優れているが、別の点では診断性能が劣っているというような場合には、その評価については慎重に行う必要がある。

## 7. 用語解説

診断用放射性医薬品	特定の臓器や組織、あるいは病変に集積する薬剤に、放射線を放出するラジオアイソトープ(RI)を標識したもので、体内での分布の観察に基づいて生理的機能や病的状態の検出・評価などを目的とするもの。
リガンド	放射性医薬品に含まれる非放射性化合物。RIの体内動態を制御する機能を持つ。
臨床評価	本文書では、有効性、安全性を含めた医薬品の臨床使用に関わる評価の全般を指す。
ICH	International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 欧州医薬品庁
有効性	意図した用途における臨床上的効力。画像診断の有効性は、画像から得られる情報の正確さと、得られる情報の臨床的意義のふたつの要素から構成される。
情報の正確さ	画像から得られる情報が、真の状態を反映する程度。通常、基準診断との一致性によって評価される。
情報の臨床的意義	画像から得られる情報が、診療の意思決定、臨床転帰の改善などに役立つ程度。
エンドポイント	有効性および安全性を判定するために観察・測定する現象。評価項目。画像診断技術の有効性のエンドポイントとして、感度と特異度、画質、ターゲット/バックグラウンド比などを挙げることができる。
基準診断	6.4 基準診断に記載。
比較対照	臨床試験において開発中の診断技術と比較されるもの。開発中の診断技術の有

探索的試験	効性と安全性を偏りなく評価するために必要である。診断用放射性医薬品では比較対照として実薬対照(同じ用途の別の診断技術)と無処置対照(開発中の放射性医薬品による情報がない状態)とが考えられる。
検証的試験	事実から仮説を導くことを目的とする試験。結論(導かれた仮説)の妥当性は統計学的に保証されていないため、つぎに検証的試験を行う必要がある。
並行群間比較デザイン	事前に定められた仮説を検証するための、適切に計画・実施された比較試験。承認に関わる主張の裏付けとなる確固たる証拠を提示することを目的とする。すべての試験は検証的側面と探索的側面の両方を持つ。試験計画書では、検証的な証明として用いられる側面と、探索的解析のためにデータを提供する側面とを、明確に区分しておくべきである。
個体内比較デザイン	開発中の放射性医薬品を投与する被験者群とは独立した比較対照群を設定するデザイン。実薬対照試験の場合には、被験者を2群に分けて、片方には検査Aを、もう片方には検査Bを施行する。無処置対照試験の場合には、片方には検査Aを施行し、もう片方には検査Aを施行しない。
持ち越し効果	開発中の放射性医薬品を投与する被験者群をそのまま比較対照群とするデザイン。実薬対照試験の場合には、同じ被験者に検査Aと検査Bとを施行し、検査Aだけの情報と検査Bだけの情報とを比較する。無処置対照試験の場合には、検査Aを施行し、検査Aがあるときの情報とないときの情報とを比較する。
感度	個体内比較デザインにおいて、先に行う処置(検査)が後に行う処置の評価に何らかの効果を及ぼすこと。持ち越し効果は個体内比較デザインの最大の問題点とされる。
特異度	疾患を有する群において検査が陽性となる率、sensitivity
陽性的中率	疾患を有さない群において検査が陰性となる率、specificity
陰性的中率	検査結果が陽性である場合に、被験者が疾患を有している確率
	検査結果が陰性である場合に、被験者が疾患を有していない確率

	疾患あり	疾患なし	
検査陽性	真陽性 a	偽陽性 b	陽性的中率 a/a + b
検査陰性	偽陰性 c	真陰性 d	陰性的中率 d/c + d
	感度 = a/a + c	特異度 = d/b + d	

バイアス

結果や推定が真の値から系統的にずれること、あるいは、そのようなことが起こるプロセス。結果にバイアスが入ると、事後的にこれを補正することはできない。また、結果にバイアスが入っているかどうかは結果自体からは判断できない。したがって、試験デザインを工夫してバイアスが入る可能性を減じることが必要である。盲検化と無作為化はそのための重要な操作である。画像診断の評価において特に重要なバイアスは、確認バイアス、情報バイアス、スペク

無作為化	<p>トラムバイアスである。</p> <p>被験者をランダムに試験群または対照群に割付ける操作。試験群間の比較の妥当性を保証するために行う。さらに、画像の評価において読影の順序をランダム化することも指す。</p>
盲検化	<p>試験に参加する当事者が、処置の割付けについて知らされないようにする操作。知り得たことや先入観が評価や測定を左右する危険性(情報バイアス)を最小化するために行う。</p>
確認バイアス	<p>評価対象の診断技術の情報が、基準診断の実施の有無に影響するとき起こるバイアス。結果として感度と特異度の推定値が偏る。たとえば、心筋 SPECT が陰性のとき冠動脈造影が行われにくいといった場合、冠動脈造影が施行された患者のみを対象とすると、感度が過大評価され、特異度が過小評価される。</p>
情報バイアス	<p>研究者によるデータの収集方法や被験者の知識などに起因する偏り。もし、研究者が個々の被験者の疾病状況について知っていて、画像読影に先入観が入る余地があると、評価が偏ったものとなる可能性がある。</p>
スペクトラムバイアス	<p>試験の対象集団が、本来対象としたい疾患の特徴の範囲を含んでいないために生じる偏り。</p>
κ 統計量	<p>カテゴリカルデータに対する一致性の指標。読影者間または読影者内の一致性を定量的に評価するために用いられる。</p> $\kappa = (Po - Pe) / (1 - Pe)$ <p>ただし、Po = 観察された一致率、Pe = 偶然による一致率。</p>