

医師主導型臨床研究

～MR エラストグラフィ（硬度画像）の新たな計算 software
multi-model direct inversion (MMDI) の臨床的有用性の検証～

臨床研究実施計画書

目 次

1.	緒言	3
2.	試験の目的	3
3.	試験薬の概要	3
4.	試験組織および試験責任医師／担当医師	4
5.	試験計画	4
5.1	試験デザイン	4
5.2	対象患者の選択	4
5.2.1	選択基準	4
5.2.2	除外基準	4
5.3	試験の中止／試験実施医療機関の参画中止	4
5.4	試験薬の投与	4
5.5	患者登録	5
5.6	試験の評価項目	5
5.6.1	主要評価項目	5
5.6.2	副次的評価項目	5
5.6.3	観察期間	5
5.6.4	観察および測定	5
6.	倫理的配慮および法規	6
6.1	独立倫理委員会(IEC)または試験審査委員会(IRB)	6
6.2	試験の倫理的実施	6
6.3	臨床試験データベースへの登録	6
6.4	患者への説明および同意取得	6
6.5	患者の費用負担・補償	6
6.6	秘密保持	6
6.7	結果公表に関する方針	7
7.	統計学的手法	7
7.1	統計解析	7
7.1.1	解析対象集団	7
7.1.2	患者背景情報の解析	7
7.1.3	主要評価項目の解析	7
7.1.4	副次的評価項目の解析	7
7.2	症例数の根拠	7
7.3	中間解析	7
8.	有害事象	7
9.	試験実施期間	8
10.	試験の費用負担	9
11.	参考文献	9
12.	患者説明文書	10

1. 緒言

慢性肝疾患(C型・B型肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎など)において線維化は重要な病勢判断の指標であり、その gold standard は長年経皮肝生検であった。しかしながら、その①サンプリングエラーに基づく再現性の低さ、②侵襲性、③判定病理医間の不一致、など明らかな欠点が指摘されていたにもかかわらず、これに変わるものが無いという理由で使用せざるを得なかった、という背景があった。近年、超音波を始めとして非侵襲的に肝の硬度を測定することで線維化の指標としようとする動きが活発化し、中でも MR による MR エラストグラフィ(MRE)はその再現性、正確性において高い評価を得つつある。福岡大学病院の保有する 3.0TMR 臨床機(Discovery750W、GE 社)に搭載された MRE は、本邦初の保険収載された肝硬度測定器として世界でも 3 番目に導入され、実臨床で充分応用されつつある [1-13]。

一方、現行の MRE の撮像自体は 16 秒の息止めですむものの、その解析には数分以上の時間がかかり、また空間分解能にも制限があること、および硬度測定に適格な部位を示す機能も未だ不十分である、など改良の余地が充分あるのも事実である [13]。次期の新 version の解析 software ではこれらの問題点が解決され、今まで以上の正確性、簡便性をもって肝の硬度が測定可能になる可能性が期待されている。この度、その新たな解析 software である multi-model direct inversion (MMDI) を用いた MRE の臨床的有用性を検証するため、GE 社との共同研究として本研究を企画した。

MMDI は GE 社が福大病院の MR 機に無償提供・インストールする予定である。

2. 試験の目的

本試験の目的は、日常診療下で肝の MR 検査の一部として MRE が施行されているが、MMDI を用いた MRE の臨床的有用性を検証することである。

3. 試験の概要

<使用機器>

3.0T Discovery750W、GE 社製(福大病院現有)。

Research mode として MMDI をインストールし、MRE を解析する。

<撮像>

肝 MRI のルーチン検査の一部として MRE を 2 回(1 回は現行 MRE 解析用、1 回は MMDI 解析用)撮像する。撮像自体は全く現行の MRE シーケンスと同等のものを繰り返す。撮像と解析ソフトが連動し一体化しているので 2 回撮像が必要である。

<検討項目>

1. 始めの 20 例に対して解析時間を現行の解析 soft vs MMDI の比較。Paired t 検定
2. 全例に対して、現行の解析 soft vs MMDI の比較。
 - 2-1 肝硬度。Altman-Bault 解析および回帰分析
 - 2-2 測定可能面積。Paired t 検定
 - 2-3 MRE の画質。3 段階評価、Mann-Whitney 検定
3. MR 検査から 3 ヶ月以内に病理診断が得られた患者に関して、現行の解析 soft vs MMDI の比較。

- 3-1 F 因子と両者の相関の比較
- 3-2 A 因子と両者の相関の比較
- 3-3 F+A 因子と両者の相関の比較

4. 試験組織および試験責任医師／担当医師

1) 試験統括責任医師

福岡大学医学部 放射線医学教室 主任教授 吉満研吾

研究責任者：放射線医学教室 教授 吉満研吾

研究分担者：放射線医学教室 助教 藤光律子

放射線医学教室 助教 品川喜紳

放射線医学教室 助教 光藤利通

放射線医学教室 助教 森田彩子

放射線医学教室 助手 納彰伸

放射線医学教室 助手 大橋望

放射線医学教室 助手 肥田浩亮

放射線医学教室 助手 中根慎一郎

放射線医学教室 助手 西山真理江

放射線医学教室 非常勤 坂本桂子

2) 試験責任医師および担当医師の該当研究に関わる利益相反について

上記全ての試験責任医師および担当医師について報告すべき利益相反は無い。

5. 試験計画

5.1 試験デザイン

本試験は前向き非介入観察研究である。解析対象患者は、一般臨床において肝のMR検査を施行する患者全てであり、その一部として施行されるMREを2回撮像する(1回は現行のMRE解析softのため、もう一回はMMDIによる解析のため)。

5.2 対象患者

5.2.1 選択基準

(1) 一般臨床として肝のMRを受ける20歳以上の患者全て。造影の有無は問わない。同一患者が期間内に再度検査を受けた場合も施行するが解析にはいずれかのデータを用いる。

5.2.2 除外基準

(1) MRI検査禁忌の患者(ペースメーカー使用など)

(2) MREの施行できない患者(息止め不良、過剰鉄沈着の患者)

5.3 試験の中止／試験実施医療機関の参画中止

試験責任医師は正当な理由に基づき、いつでも当該施設での患者登録を中止する権利を有する。試験全体を中止または当該試験施設での試験を中止した場合、全ての試験資料(試験実施施設で保管が必要な文書を除く)は試験統括責任医師に返却されることとする。

5.4 患者登録

試験責任医師／試験担当医師は、選択基準に合致し、除外基準のいずれにも抵触しなければ、本試験の対象症例として患者を選択することができる。患者登録は、非選択的にかつ連続的に行う。但し、将来的に試験実施計画書の違反・逸脱が予想される場合には除外する。

試験責任医師／試験担当医師は、審査委員会で承認の得られた説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を口頭で取得し、診療録(電子カルテ)に説明内容および同意に関する記録を行う。患者本人から同意を得られない場合には披検者とししない。

本試験の患者登録は、試験を開始した時点から、同意が得られた患者について非選択的にかつ連続的に行う。

5.6 試験の評価項目

5.6.1 主要評価項目および解析

(1) 始めの 20 症例について解析時間を、現行の解析 soft vs MMDI で比較する。

MMDI 法導入により解析時間短縮も得られることが期待される。撮像から MRE 画像計算終了までの時間を Paired t 検定で比較する。

(2) 全例に対しての比較を下記の項目に関して行う。

2-1 肝硬度。両法による肝硬度の一致率を確認する。計算法が異なる事で実測値が変わることが無いことを Bland-Altman 解析および回帰分析で確認する。

2-2 測定可能面積。MMDI 法導入のひとつの merit である測定可能部位の適正表示を確認する。より適正になれば測定可能面積は現行法と比較し減少するはずである。Paired t 検定で行う。

2-3 MRE の画質。MMDI 法導入により空間分解能は改善するはずであるので、半定量的に 3 段階評価を 2 名の放射線科医の総合判定で行う。Mann-Whitney 検定を用いる。

(3) MR 施行から 3 ヶ月以内に病理が得られた患者に関して、現行の解析 soft vs MMDI の比較を下記の項目について行う。

3-1 F 因子と両者の相関の比較。肝線維化の程度を両法により計算された硬度との相関を見る。Spearman's rank correlation を用いて評価する。

3-2 A 因子と両者の相関の比較。肝実質の necroinflammatory process も硬度に反映する可能性があるので同因子との相関も見る。Spearman's rank correlation を用いて評価する。

3-3 F+A 因子と両者の相関の比較。F 因子単独、A 因子単独、F+A 因子、いずれと肝硬度との相関が有意かを検定する。Spearman's rank correlation を用いて評価する。

5.6.2 安全性評価項目

撮像自体は現行のシーケンスと全く同等であるので、有害事象(AE)についても同等(無視できる程度)と考えられる。これまで 1 年 MRE を 200 例弱に施行し MRE 関連の有害事象はない。あるとしてもパッシブドライバースettings部の軽度違和感程度が予想される。万が一 AE が発生した場合にはその内容を担当医師は電子カルテ上に記載する。

5.6.3 観察期間

本試験の各登録患者の観察期間は入院・外来を問わず、肝の精査やフォローアップ目的で医師が患者から同意を取得した時点から、肝 MRI 検査終了日までとする。

肝 MRI 検査と因果関係のある重篤な有害事象(SAE)が発現した患者は全て、同事象が消失するまで

追跡を続ける。100名の有効被験者を想定し、研究期間は1年とする。

5.6.4 観察および測定

始めの20例に関して、MRE撮像時に撮像終了時からMRE計算終了までの時間を測定する。肝MR読影時、もしくは解析時に通常の方法で肝硬度を計測する。その際、測定スライスでの肝全体の面積も測定し、測定可能面積の肝面積に対する割合(側的可能面積比)も記録する。

6. 倫理的配慮および法規

6.1 独立倫理委員会(IEC)または試験審査委員会(IRB)

本試験においては(通常、医師が行う医療行為以上の)検査・評価は行わず、患者を体系的に複数の検査や治療に割り付けることはしない。MREは承認された適応症に対し、本試験への参加・不参加とは無関係に担当医師が行う通常診療の範囲内で処方される(非介入試験)。

6.2 試験の倫理的実施

本試験はヘルシンキ宣言(2008年ソウル修正)を遵守して実施する。また、本邦で2003年7月に制定、2008年7月に改正された「臨床研究に関する倫理指針」の他、関連する法規・規制およびガイドラインに従い、承認された適応症の範囲内で実施する。

本試験は、非介入観察研究であり、試験実施計画書で予め患者を特定の治療法に割り付けることはせず、患者に対して追加の診断やモニタリングは行わず、収集データ解析には疫学的手法を用いる。

6.3 臨床試験データベースへの登録

試験統括責任者は、当該施設でのIECまたはIRBから書面による承認を得る。

6.4 患者への説明および同意取得

試験責任医師/試験担当医師は、審査委員会で承認の得られた説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を口頭で取得し、診療録に説明内容および同意に関する記録を行う。

6.5 患者の費用負担・補償

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。また副作用等の健康被害が生じた場合、研究担当者は誠意を持って対処し、適切な医療を提供する。その費用は被験者の保険診療で行い、本研究による特別の補償は行わない。したがって、製品に関する保険については、現行の製造物責任法で補償する。

6.6 秘密保持

患者を同定できるすべての記録は秘密保持され、公に出ないようにされる。試料は連結可能匿名化する。結果の解析を始める前に資料から住所や氏名など個人を特定できる情報を削り、符号を付けて匿名化し解析する。照会があった場合に患者の記録を同定できるよう、匿名化した符号と患者の個人情報とを連結させる対応表を作成し、研究責任者が厳重に保管する。また、匿名化コードで整理され個人を特定

できる情報を含まない研究結果、資料や診療記録、個人情報も対応表とは別に管理する。個人情報を処理するコンピューターは他のコンピューターと切り離されたものを利用し、コンピューターの外部記憶装置に保管して独立した鍵のかかる場所で厳重に管理する。試料の研究室外への持ち出しは禁止する。

すべての試料は研究終了後に試験統括責任医師の指示に基づき廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のためには使用しない。試料等を廃棄する場合には、匿名のままシュレッダー処分あるいは電子的に消去する。

6.7 結果公表に関する方針

本試験の結果については試験責任医師の監督下で、ピア・レビュー雑誌への投稿・公表および医学会議での概要発表／プレゼンテーションが行われる予定である。

7. 統計学的手法

7.1 統計解析

この多施設非介入試験の目的は、新たな MRE 解析 software である MMDI の臨床的有用性を現行の software と比較することである。上述した検討項目毎に適切な統計手法 (paired-t、Mann-Whitney テスト等) を用いて解析する。

7.1.1 解析対象集団

肝臓の MRE 検査が施行された 20 歳以上の患者全員を本試験の解析集団の対象とする。

7.1.2 患者背景情報の解析

前述の解析対象集団において、患者背景情報 ([5.5 患者登録、5.6.4 観察および測定] 参照)、ならびに併用薬をまとめる。頻度や割合 (カテゴリー変数) や平均、中央値、および標準偏差 (連続変数) などの記述統計学的方法を用いる。

7.1.3 主要評価項目の解析

(1) 評価項目 (5.6) 参照

7.1.4 副次的評価項目の解析

評価項目 (5.6) 参照

7.2 中間解析

本試験中、主としてデータのまとめ、およびモニタリングのために中間解析を行う場合がある。

8. 有害事象

有害事象は電子カルテ内に記載する。

有害事象とは、本試験に参加中の患者に生じたあらゆる好ましくない、かつ意図しない徴候・症状・病気・臨床的所見または生理学的所見などの臨床事象で、MRE との因果関係の有無は問わない。

本試験への患者登録前に予定されていた入院 (登録前に患者が選択した、あるいは予定されていた手術) は有害事象とは見なさない。外来入院、または患者が原疾患の通常治療もしくはモニタリングの一

環で入院し、結果として当該疾患の治療が必要になったが、その原因が疾患悪化ではないという場合も有害事象とは見なさない。

9. 試験実施期間

➤ 登録期間： 2013年 試験実施医療機関での IEC または IRB 承認後 ～ 一年

10. 試験の費用負担

本試験に関しては全て保険診療内で行われ、特別な費用は発生しない。

11. 参考文献

1. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*. 2006;240:440–8.
2. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*. 2007;245:458–66.
3. Klatt D, Asbach P, Rump J, et al. In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography. *Invest Radiol*. 2006;41:841–8.
4. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;135:32–40.
5. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Magnetic resonance elastography of the liver: preliminary results and estimation of interrater reliability. *Jpn J Radiol*. 2010;28:623–7.
6. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, et al. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology*. 2010;257:80–6.
7. Shire NJ, Yi M, Chen J, et al. Test–retest repeatability of MR elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:947–55.
8. Hines CDG, Bley TA, Lindstrom MJ, Reeder SB. Repeatability of magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:725–31.
9. Kim BH, Lee JM, Lee YJ, et al. MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: experience from a tertiary center in Asia. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:1110–6.
10. Lee DH, Lee JM, Han JK, Choi BI. MR elastography of healthy liver parenchyma: normal value and reliability of the liver stiffness value measurement. *JMRI*, 2013 [pEpub ahead of print].
11. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol*. 2012;189:86–9.
12. Nishie A, Stolpen AH, Obuchi M, Kuehn DM, Dagit A, Andresen K. Evaluation of locally recurrent pelvic malignancy: performance of T2- and diffusion-weighted MRI with image fusion. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(3):705–13.
13. Mitsufuji T, Shinagawa Y, Fujimitsu F, et al. Measurement consistency of MR elastography at 3.0 T: comparison among three different region-of-interest placement methods. *Jpn J Radiol*. 2013, in press

患者説明文書

臨床研究 「MR エラストグラフィ（硬度画像）の新たな計算 software multi-model direct inversion (MMDI) の臨床的有用性の検証」 への参加のお願い

はじめに：

この説明文書は、本研究に参加いただけるかどうか決める際に、患者さんに本研究の内容を理解していただくために用意しました。この臨床研究の説明を担当医師から聞いたうえで、参加されるかどうかはあなたの自由な意思でお決めください。臨床研究は、病気の診断・治療をより良くするために必要な過程であることをご理解いただき、ご協力をお願いします。

この研究の目的について：

この研究では「肝臓の硬さを測定する MR エラストグラフィ（MRE）の新しいソフトウェアの有用性を確かめる事」を目的としています。福大病院では、平成 24 年 7 月以降 MRE を通常の肝 MRI 検査の一部として行っています。肝臓の硬さは線維化を表すと言われ、最近針生検をしなくても MRE で線維化の程度が判るようになってきました。この研究では、さらにそれを正確に判るようになるための新しいソフトウェアの精度を検証したいと考え、肝 MRI を受けられる 20 歳以上の全ての患者さんにご協力をお願いしています。

この研究の方法：

肝臓の MRI 検査の一部である MRE を 2 回撮像して、一つを従来の方法、もう一つを新しい方法で解析し、両者の計算速度、正確性、画質などの違いを比較します。MRE 自体は当施設で日常行われている 16 秒程度の息止め検査ですので、患者さんにはいつもより 1 回余計に同じ息止め検査を繰り返してもらいます。また、この研究への参加されても、患者さんに新たな費用が生じることはありません。全て通常の保険診療内で行います。また、検査のデータを研究にお借りする際、患者さん個人を特定するデータは一切消去し、患者さんの個人情報の保護には細心の注意を払います。

この研究への参加を拒否されても、不利益を受ける事はありませんし、同意した後でも、いつでも同意を撤回することができます。

本研究の結果は約 1 年後を目処に個人情報が特定されないようにして学会などで発表し、終了後には研究用データを廃棄します。

なお、本研究は臨床研究審査委員会承認日（2013 年 11 月 5 日）から 1 年間となっております。

予想される結果、期待される利益：

現在、行っている MRE でも十分に線維化の程度はわかりますが、さらに正確に線維化の程度がわかります。

お問い合わせ

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報保護や研究の独創性に支障がない範囲内で、研究計画や方法に関する資料を閲覧することができます。また、当科ホームページ（下記 URL）に詳細を提示してあります。不明なことがあればいつでもお尋ねください。

研究担当者 福岡大学病院 放射線科 助教 藤光 律子、教授 吉満 研吾

代表電話：092-801-1011、内線 3415

URL：<http://fukuoka-u-radiology.jp/>

- ① 病院控
- ② 患者控

同 意 文 書

福岡大学病院長殿

私は、「MR エラストグラフィ（硬度画像）の新たな計算の software multi-model direct inversion (MMDI) の臨床的有用性の検討」の臨床研究への参加について、文書による説明を受け、十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの臨床研究へ参加することに同意します。

【 患者欄 】

同意した日： 平成 年 月 日

ご氏名： _____ (ご署名)

【 説明者欄 】

説明した日： 平成 年 月 日

研究責任者または研究者名： _____ 印
(署名または記名・捺印)